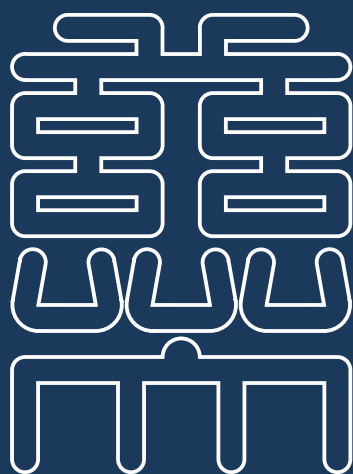


# 東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

---



2022

# 東京慈恵会医科大学

## 教育・研究年報

第 42 号

2022 年 4 月～2023 年 3 月  
(令和 4 年 4 月～令和 5 年 3 月)

2 0 2 2

# 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 2022 年度版（令和 4 年度版）』を刊行いたします。

2022 年度は、新型コロナウイルス感染症の流行が収束に向かい、教育・研究活動がポストコロナの新たな時代に向かって動き始めた 1 年でした。

教育面では、コロナを乗り越える大きな原動力となった e-ラーニングや e-ポートフォリオなどの情報通信技術（ICT）の導入が一層進み、学生の自律的な学修を促進しながら、演習、実習等の対面授業の効果を上げるのに役立ちました。文部科学省 2020 年度「感染症医療人材養成事業」に続いて、2022 年度「ウイズコロナ時代の新たな医療に対応できる医療人材養成事業」の選定を受け、遠隔受聴やシミュレーション教育に必要な資材の購入、仮想現実（VR）を活用した教材開発などを進めました。

中断していた他大学との交流も元に戻りつつあります。海外協定校との選択実習学生の受入・派遣が再開されました。また、東京理科大学や上智大学との対面形式の合同シンポジウムや、学祖の故郷、宮崎市穆佐小学校児童の招待も 3 年ぶりに実現しました。さらに、高大接続の一環として、芝中・高等学校や豊島岡女子学園中・高等学校との連携が始まりました。

昨年度の看護学教育評価に続いて、医学科では医学教育分野別評価を受審しました。同時に 2023 年度の大学基準協会による機関別認証評価受審に向けて、全学をあげて内部質保証体制の構築を進めており、各教育プログラムおよび研究に関して、建学の精神に基づいた目的や中長期事業計画の策定を行いました。医学科では、2023 年度から公的化される臨床実習前の共用試験への準備も進めています。

研究面では、AMED などの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。研究推進会議を中心に、中長期事業計画と連動した全学的な研究戦略の推進体制が動き始めました。

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
2022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	榎 山 俊 彦	52
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	62
細菌学講座	教授	金 城 雄 樹	65
熱帯医学講座	教授	嘉 糠 洋 陸	69
環境保健医学講座	教授	須 賀 万 智	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	89
内科学講座（腎臓・高血圧内科）	教授	横 尾 隆	97
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）	教授	黒 坂 大 太 郎	106
内科学講座（循環器内科）	教授	吉 村 道 博	110
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授	西 村 理 明	117
内科学講座（腫瘍・血液内科）	教授	矢 野 真 吾	121
内科学講座（呼吸器内科）	教授	桑 野 和 善	127
内科学講座（総合診療内科）	教授	平 本 淳	133
精神医学講座	教授	繁 田 雅 弘	137
小児科学講座	教授	大 石 公 彦	147
皮膚科学講座	教授	朝 比 奈 昭 彦	155
放射線医学講座	教授	尾 尻 博 也	161
外科学講座（消化管外科）	教授	衛 藤 謙	166

外科学講座 (肝胆膵外科)	教授	池 上 徹	……172
外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)	教授	大 塚 崇	……178
外科学講座 (小児外科, 血管外科)	教授	大 木 隆 生	……183
整形外科学講座	教授	斎 藤 充	……187
脳神経外科学講座	教授	村 山 雄 一	……194
形成外科学講座	教授	宮 脇 剛 司	……202
心臓外科学講座	教授	國 原 孝	……206
泌尿器科学講座	教授	木 村 高 広	……212
産婦人科学講座	教授	岡 本 愛 光	……218
眼科学講座	教授	中 野 匡	……223
耳鼻咽喉科学講座	教授	小 島 博 己	……230
麻酔科学講座	教授	上 園 晶 一	……238
リハビリテーション医学講座	教授	安 保 雅 博	……245
救急医学講座	教授	武 田 聡	……251
臨床検査医学講座	教授	越 智 小 枝	……255
内視鏡医学講座	教授	炭 山 和 毅	……262
臨床薬理学講座	教授	志 賀 剛	……268
感染制御科	教授	吉 田 正 樹	……273
歯科	教授	林 勝 彦	……277
輸血・細胞治療部	教授	田 崎 哲 典	……280
研究室			
体力医学研究室	教授	竹 森 重	……283
宇宙航空医学研究室	教授	南 沢 享	……285
スポーツ医学研究室	教授	斎 藤 充	……288
寄付講座			
環境アレルギー学講座	教授	齋 藤 三 郎	……290
産学連携講座			
疼痛制御研究講座	教授	上 園 保 仁	……292
腎臓再生医学講座	教授	小 林 英 司	……297
エクソソーム創薬研究講座	講師	藤 田 雄	……302
悪性腫瘍リキッドバイオプシー応用探索講座	教授	穎 川 晋	……305
国領校			
自然科学教室			
生物学的研究室	教授	高 田 耕 司	……306
物理学研究室	教授	植 田 毅	……309
化学研究室	教授	小 宮 成 義	……312
人間科学教室			
社会科学研究室	教授	小 澤 隆 一	……315
人文科学研究室	教授	三 崎 和 志	……316
日本語教育研究室	教授	野 呂 幾久子	……317
数学研究室	教授	横 井 勝 弥	……318
外国語教室			
英語研究室	教授	アラン・M・ハウク	……319
初修外国語研究室	教授	鈴 木 克 巳	……321
看護学科			
基礎看護学	教授	田 中 幸 子	……322

成人看護学	教授	佐藤正美	324
老年看護学	教授	梶井文子	328
精神看護学	教授	小谷野康子	331
小児看護学	教授	高橋衣	334
母性看護学	教授	松永佳子	338
地域看護学	教授	嶋澤順子	340
在宅看護学	教授	北素子	342
健康科学疾病治療学	教授	内田満	344
学術情報センター	センター長	南沢享	346
生涯学習センター	センター長	安保雅博	350
教育センター	センター長	中村真理子	351
臨床研究支援センター	センター長	敷島敬悟	355
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	358
遺伝子治療研究部	教授	小林博司	358
悪性腫瘍治療研究部	教授	村橋陸了	363
分子遺伝学研究部	教授	玉利真由美	366
医用エンジニアリング研究部	教授	横山昌幸	369
人工知能医学研究部	准教授	中田典生	372
神経科学研究部	教授	加藤総夫	374
分子疫学研究部	教授	浦島充佳	378
臨床疫学研究部	教授	松島雅人	380
再生医学研究部	教授	岡野ジェイムス洋尚	385
先端医療情報技術研究部	准教授	高尾洋之	389
基盤研究施設	教授	馬目佳信	391
実験動物研究施設	教授	嘉糠洋陸	394
アイソトープ実験研究施設	准教授	箕輪はるか	397
細胞加工施設 (JIKEI-CPF)	教授	村橋陸了	400
高次元医用画像工学研究所	准教授	服部麻木	401
臨床医学研究所	教授	岡野ジェイムス洋尚	403
先端医学推進拠点群			
痛み脳科学センター	教授	加藤総夫	408
衛生動物学研究センター	教授	嘉糠洋陸	410
疲労医科学研究センター	教授	近藤一博	412
安定同位体医学応用研究センター	准教授	永森收志	414
バイオフィルム研究センター	教授	金城雄樹	418
地域連携看護学実践研究センター	センター長	高橋衣	422
東京慈恵会医科大学雑誌	編集委員長	安保雅博	426
Jikeikai Medical Journal	編集委員長	吉村道博	427
倫理委員会	委員長	堀誠治	428
		岩楯公晴	428
臨床研究審査委員会	委員長	堀誠治	429
再生医療等委員会	委員長	岡野ジェイムス洋尚	430
あとがき	編集委員長	南沢享	431

# 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鑪屋町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。

2001年度からは、臨床実習前の医学知識・理解、技能、態度を検査する全国共用試験であるCBTとOSCE（現在のPre-CC OSCE）に参加した。

2009年度からは、本学独自の地域枠を設けて入学定員を100名から105名に増員した。2011年度から2021年度まで、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名分を受け入れた。

2015年度から、診療参加型臨床実習を含めた臨床実習の拡充を行い、2019年度から卒業前臨床実技試験としてのPost-Clinical Clerkship OSCE（Post-CC OSCE）を実施した。

2020年の新型コロナウイルス感染症拡大を契機に遠隔授業を本格導入し、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. 卒業者

全ての課程を修了し、本年度「卒業証書・学位記」を授与された者は、110名、うち男子71名、女子39名であった。1881年、本学創立以来の卒業生総数は14,134名となる。

### 4. 教職員ならびに学生数

2023年2月1日現在、医学科の教員数は1,428名、その内訳は次の通りである。

名誉教授	30名
教授	186名
客員教授	179名
准教授	101名
講師	178名
助教	754名

一般職員数は4,164名である。

2023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154名、医学科学生656名である。

### 5. 教授・准教授任命

2022年度における講座担当教授の任命は、次の通りである。

木村 高弘	泌尿器科学講座	2022年4月1日付
越智 小枝	臨床検査医学講座	2022年4月1日付

他、教授10名、客員教授11名、特任教授4名、臨床専任教授1名、産学連携教授1名、准教授21名、



特任准教授5名が任命された。

#### 6. 賞状授与

慈大賞は6年間の成績最優秀者に授与される賞で、前年度までに79名に授与され、本年度は「河村明良」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「下田まや」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「岸田翔太」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

2022年3月～2023年2月までの大学院修了者は35名で、大学院設置以来現在までの修了者は1,231名である。

#### 8. 学位受領者

2022年3月～2023年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め67名で、現在までに医学博士、または博士(医学)の学位を授与された総数は4,642名である。

#### 9. 解剖体数

2022年10月28日、第118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44体、司法解剖と行政解剖を合わせた法理解剖926体、学生教育の教材としての系統解剖39体、計1,009体である。現在までの本学取扱い解剖体数は44,483体である。

#### 10. 附属病院

1922年2月1日、東京病院が本学の附属病院となった。その後、1946年7月に青戸病院が葛飾区青戸に附属病院として開院し、翌1947年4月には東京慈恵会医院が本学附属病院として東京慈恵会から無償貸与され、東京病院とあわせて附属病院本院のもととなった。1950年11月都下粕江に開設された第三病院が1952年1月に本学附属病院とされ、1987年4月には千葉県柏市に柏病院が附属病院として開設された。2012年1月に青戸病院が葛飾医療センターとしてリニューアルオープンし、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、28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年と2009年にカリキュラムの改正を行い、看護専門領域として在宅看護学と健康科学を新設した。2012年度には、保健師助産師看護師養成所指定規則の一部改正を受けて、保健師の教育課程を選択履修制に変更した。また、看護学科の特徴でもある縦断的カリキュラム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年度には、今日の日本の社会的要請に応える課題解決能力と地域医療連携能力の強化を目指す内容を追加し、4回目となるカリキュラム改定を行った。2018年度には、看護学科および大学院看護学専攻と地域住民、地方自治体、地域の保健・医療・福祉機関が連携し、地域住民の健康と生きる力を看護の力で支える活動を組織的に展開することを目的として、地域連携看護学実践研究センター（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た。

## 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、2022年度「卒業証書・学位記」を授与された者は、女子59名、男子1名で、1992年の看護学科開設以来の卒業生総数は1,134名となった。

## 4. 教員ならびに学生数

2023年3月1日現在の教員数は36名で、その内訳は次の通りである。

教授 12名  
准教授 5名  
講師 10名  
助教 9名

2023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

2022年度における教授の委嘱は、次の通りである。

松永 佳子 母性看護学領域

2022年7月1日付

## 6. 賞状授与

慈大賞は成績最優秀学生に授与される賞で、本年度は「加藤 朱」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、「網野さくら」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、「長谷川彩奈」に授与された。日本私立看護系大学協会会長表彰は、人間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、「中川 茜」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年度からの新教学委員会が竹森重医学科長教学委員長のもと、国領校選出委員3名、西新橋校選出14名の計17名態勢でスタートし、毎月2回定例で委員会を開催した。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. 2022年度医学科進級、卒業者

1年：110名 進級：109名 留級：1名  
2年：116名 進級：108名 留級：8名(内、休学による者2名)  
3年：108名 進級：105名 留級：2名(休学による) 退学：1名  
4年：107名 進級：106名 留級：1名(休学による)  
5年：104名 進級：103名 留級：1名(停学による)  
6年：111名 卒業：110名 留級：1名(停学による)  
合計：656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・実習は新型コロナウイルス感染症のため同期遠隔または登校対面で実施した。講堂、実習室の定員制限により、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

が、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：在宅ケア実習、病院業務実習、高齢者医療体験実習の全てを現場で再開した。

2022年度より3年生のコース臨床基礎医学が前期に集約され、後期からコース臨床医学Ⅰを前倒しで開始した。これに伴いコース臨床医学Ⅰ総合試験が新たに実施された。また5年生の医学総括試験は廃止した。

### 4. 共用試験

医学科4年生(107名)を対象にCBTとPre-CC OSCE、医学科6年生(111名)を対象にPost-CC-OSCEを実施した。

CBTは2022年8月15日(月)、16日(火)の2日間に分けて大学1号館4階講堂で実施し、全員合格した。Pre-CC OSCEは医療面接以外の模擬患者はシミュレーターを使用して2022年8月20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、全員合格(うち15名が再試験受験)し、Student Doctorとして認定された。

医学科6年生(111名)を対象に初めて機構課題を含めたPost-CC OSCEを2022年9月16日(金)、17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6名が再試験受験)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2022年7月14日(木)、下半期は2022年12月20日(火)にオンライン(Zoom)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、講義とその資料や全科臨床実習の在り方、試験日程、国領キャンパス運動施設や臨床実習施設の設備・整備について意見交換した。

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

2022年4月以降の開催と参加者数は以下の通りである。

- 1) 共用試験 OSCE 評価者トレーニング  
日時：2022年7月30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：49名，実行委員：13名
- 2) Post-CC OSCE 評価者トレーニング  
日時：2022年9月3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：52名，実行委員：17名
- 3) 臨床実習指導医養成  
日時：2022年11月5日(土)  
場所：オンライン (Zoom)  
参加者：36名，実行委員：9名
- 4) 初年次教育に関するワークショップ  
日時：2022年11月26日(土)  
場所：国領校本館2階220講義室  
参加者：19名，実行委員：7名
- 5) 試験問題作成ワークショップ  
日時：2022年12月17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：2023年3月25日(土)  
場所：オンライン (Zoom)  
参加者：21名，実行委員1名

## 7. 医師国家試験

試験日(第117回)：2023年2月4日(土)，5日(日)，  
合格発表：2023年3月16日(木)  
受験者数：112名，合格者：108名，合格率：96.4%  
(全国平均91.6%，全国12位，私立11位)  
新卒受験者：110名，合格者：107名，合格率：97.3%  
(全国平均94.9%)  
既卒受験者：2名，合格者：1名

## 8. 退任記念講義・式典・パーティー

2023年1月31日(火)15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，18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：

・桑野和善教授(内科学講座(呼吸器内科))  
「呼吸器疾患とリモデリング」  
(榎山俊彦教授(薬理学講座)の講義は体調不良で見合わせ。)

退任記念教授挨拶では桑野和善教授(内科学講座(呼吸器内科))，高田耕司教授(自然科学教室・生物学研究室)，馬目佳信教授(基盤研究施設)，敷島敬悟教授(眼科学講座)，三浦靖彦教授(内科学講座(総合診療内科))，坂東 興教授(心臓外科学講座)，関 晋吾教授(内科学講座(循環器内科))，島田 貴教授(内科学講座(腫瘍・血液内科))，中田浩二教授(臨床検査医学講座)の挨拶が行われ，大学，同窓会，保護者会，学生会から記念品・花束が贈呈された。

## 9. 医学科オープンキャンパス

新型コロナウイルス感染症拡大防止のため，2022年8月8日(月)，9日(火)にウェビナーの形で，歓迎メッセージ，本学の理念，本学の医学教育，本学の医学研究，本学入試が求めるもの，卒業生のキャリアパス(座談会1)本学を卒業して，本学での学生生活(座談会2)，入試相談会を開催した。2日間で計876名が参加した。入試相談会はZoomを利用して2グループで2日間実施し，事前申し込みで受付けた質問に回答した。

## 10. 学祖墓参

2022年11月12日(土)に新型コロナウイルス感染症拡大防止のため，規模を縮小して青山霊園で墓参を行い，如水会館で高木兼寛先生の遺影を囲み食事会を開催した。

## 11. 4大学間学生教育交流会

本学，昭和大学，東邦大学，東京医科大学で年2回開催している交流会は，2022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) 2022年7月11日(月)第47回，当番校：東邦大学

テーマは(1)対面授業等の実施(再開)状況，(2)学修成果の達成度の測定，(3)各大学のクラブ活動の現状，(4)侵襲を伴う学生同士の実習で被験者になることの合理的配慮，(5)臨床実習の実施状況，についてだった。

2) 2022年12月12日(月)第48回，当番校：昭和大学

テーマは(1)地域枠学生の地域医療学修サポー

ト方法、(2) 臨床実習と東日本医科学生総合体育大会、(3) 臨床実習期間中のマッチング病院見学の公休日数、(4) 臨床実習での評価、(5) 臨床実習でのCC-EPOCの利用、についてだった。

#### **12. 休学制度の改訂と学納金減免制度の導入**

学則改定により、休学期間を原則として連続する3ヶ月以上1年以下とし、学長が必要と認めた場合には学納金を減免できるようにした。

#### **13. 医学教育分野別評価の受審**

新型コロナウイルス感染症の影響で2年延期していた2巡目の医学教育分野別評価を受審した。自己点検評価報告書の作成、書面調査を経て2022年11月29日(火)～12月2日(金)に実地調査を受けた。開会式に始まり、領域1～9の領域別検討会を、施設・講義・臨床実習・学生の医学研究の見学および研修医・学生との面談をはさんで行い、閉会式で講評を受けた。その後評価報告(案)を2023年2月2日(木)に受け、最終評価を待っている。



## 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21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、2022年度も国領校の教育はいくつかの変更を余儀なくされた。

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

2022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繁に連絡を取り、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110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、2022年10月27日（木）、31日（月）にインフルエンザの予防接種を実施した。

4) 本年度の副学生部長と1年生学生会委員との懇談会は2022年5月28日（土）Zoomにて開催した。

5) 例年行っていた国領校教員と学生との会食は、新型コロナウイルス感染症対策により形を変えて、教学委員および学生部委員と1年生との会食（昼食会、教員1名に対し、学生3名）として、後期に1回実施した。

### 2. 入学式およびオリエンテーション

1) 2022年度入学式は2022年4月7日（木）に挙行した。105名の新入生を迎え、1年生110名が在籍した。これらのうち109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2022年4月8日（金）に、スタートアップ研修は2022年4月12日（火）に、それぞれ2グループ制で行った。

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、2022年4月13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、高田耕司（オブザーバー）

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、加園克巳

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：井口真紀子講師、紺野茂樹講師（非常勤：総合教育）、都築一講師、泉 京鹿講師、綿貫哲郎講師、施 葉飛講師（非常勤：外国語Ⅰ）、齋藤 絵麻助手、小塩未侑助手、小針佑介助手、金子知義助手、谷口陸助手（非常勤：生命基礎科学実習）（2022年4月1日付）

退任：J・P・プレントフィアルカ講師（非常勤：外国語Ⅰ）、池山和子講師（非常勤：外国語Ⅱ）、

松本 岳助手, 齋藤絵麻助手, 小塩未侑助手, 中村和彦助手, 安井将満助手, 金子知義助手, 鈴木芹奈助手, 柴崎 剛助手, 大森鈴音助手, 谷口睦助手 (非常勤: 生命基礎科学実習) (2023年3月31日付)

## 5. Faculty Development

2022年度FD「初年次教育のためのワークショップ」は、2022年11月26日(土)に開催された。テーマは「初年次のアウトカムと成績評価」で、各ユニットの評価方法と評定の際の問題点を共有し、評価方法をブラッシュアップした。また、レポート評価に焦点を当て、2年担当の先生方にも参加していただき、レポート評価のポイント、問題点について討論した。

## 6. その他

1) 行事として、医学科保護者会春季総会は2022年6月18日(土)に、看護学科大講堂で対面開催した。新型コロナウイルス感染症対策のため開催方式を学年別の二部制とし、15時から1～3年生保護者対象、16時30分から4～6年生保護者対象とした。

2) 2022年度国領キャンパス安否確認訓練を2022年11月12日(土)に実施した。今回は災害発生時にe-ラーニングシステムを使用して安否確認できることを確認した。

3) 自然科学教室・生物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。(2022年4月27日(水)開催医学科定例教授会議)

4) 自然科学教室・生物学研究室 高田耕司教授の最終講義「選択的タンパク質分解の発見と発展: 学問の面白さと厳しさ」を2023年1月21日(土)看護学科大講堂で開催した。



## 2022年度カリキュラムの概要

1. コース名：医学総論Ⅰ～Ⅵ
2. コース責任者：中村真理子

3. コースの教育活動の概要：医学総論は1年次から6年次までの継続性を持ったプログラムである。コース医学総論Ⅰでは「新入生オリエンテーション」、「医学総論Ⅰ演習」、「医療総論演習」、「Early clinical exposureⅠ」、「Early clinical exposureⅡ」、「病院見学実習」、「救急蘇生実習」、「福祉体験実習」、コース医学総論Ⅱでは「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。「CPC」が3年次から6年次に選択必修として、自由選択ユニットとして、1年次から6年次で「プライマリケア・選択学外臨床実習」および「医学研究」、3年次から6年次で「産業医実習」を開講している。正規のカリキュラムではカバーしきれない臨床体験を得る場である「プライマリケア・選択学外臨床実習」、研究を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。2022年度は可能な限り、演習や実習を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。また、2022年度は、文科省GP事業「ウィズコロナ時代の新たな医療に対応できる医療人材養成事業」に採択されたことを受けて、Dxの進化に対応した能力を医学教育の中で育むことを目的に、オンライン診療教育、データサイエンス教育、臨床実習でのDx活用教育などに関する新たなプログラムを学年縦断的に展開した。その際にも、オンライン診療の実際をあけぼの会の協力で行い、オンライン診療の倫理やセキュリティの問題について考察の機会を得た。

「医学総論Ⅰ演習」では、病気や一人ひとりの患者の多様性やEBMについて学ぶ機会を提供し、さ

らに実践的な演習として血圧測定と手洗い実習を実施した。「医療総論演習」では、医療倫理、コミュニケーション、チーム医療などをテーマとして、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、薬物乱用防止のためのシミュレーションに加え、オンラインコミュニケーション演習を新たに組み入れた。「医学総論Ⅲ演習」では、臓器移植、災害医療、死生学、キャリアガイダンス、健康の社会的決定要因、オンライン診療演習などをテーマとし、医療の様々な問題について学修する中で、医師の社会的役割について自分なりに課題を見つけて努力することを目標とした。「医学総論Ⅳ演習」では、医療者コミュニケーション、プロフェッショナルリズム、医療安全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、difficult news telling、アドバンスケアプランニング等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」：2022年度は対面での演習や実習の機会をできるだけ増やし、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が、一昨年と昨年は前臨床実習が実施できず、学生は現場での学びが十分ではなかったことによる影響があると言わざるを得ない。今後の学修の中で経験を補うことを考えていかなければならない。一方で、コロナ禍という特殊な環境だからこそ、医学生の社会的責任やプロフェッショナルリズム、さらにはDXを活用した医学教育について企画・実施する機会を得ることができた。

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が、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。

「学年オリエンテーション」では、1年間の学修の振り返りと「卒業時コンピテンス・コンピテンシー」を踏まえてその年の到達目標を設定し、自己主導型学習を促している。「学年研修」では、学生が主体となってプログラムの作成から実施までが行われ、学生同士の啓発がなされていた。

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、国領校教員の協力も得て、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。今後は教養ゼミとの連携も含めて人文・社会的な要素をさらに盛り込み、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。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、Python を用いた単一細胞トランスクリプトーム解析、メカノバイオロジー入門、宇宙医学入門、医療 AI 入門、生命科学研究への招待、海産生物の臨海実習

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：本来教育評価は教育内容に即して行われるべきところ、本コースおよびユニットは性格の異なる学問を

基礎として構成されていること、またユニット人文科学および社会科学は多くの非常勤講師によって担わざるをえないことから、一律の点検・評価は困難である。とはいえ、学生による授業アンケートでの評価はおおむね良好である。今後とも、学生の関心、理解度に応じて目標に適合した教育効果を上げるべく、教育方法や教育システムの改善を図ることとしたい。

1. コース名：外国語 I

2. コース責任者：藤井哲郎

3. コースの教育活動の概要：コース外国語 I の一般的な活動意義は、将来の医療及び研究活動に必須とされる言語運用能力の向上と、自律的な学習習慣の養成、自分と異なる文化背景及び価値観を持つ人々を理解しようと努める教養ある態度の滋養である。コース外国語 I は、「一般英語 I」と「初修外国語」の2ユニットで構成され、それぞれ4単位の必修科目である。「一般英語 I」は英語熟達度別のクラス編成をし、日本人講師と英語を母語とする講師の双方によって演習を行ってきた。英語を通して、他者と効果的に意思疎通を図る技能、そして自律した学習方略を身につけることを眼目としている。「初修外国語」はドイツ語、フランス語、中国語のいずれかを選択させた上で週に2クラス、演習を行う。それぞれの言語の基礎構造、語彙、発音の習得はもとより、国際的文化的視野を築かせ、知性を陶冶し、学問世界への道筋を切り開くことも目標にしている。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：「一般英語 I」は、英語コミュニケーション能力の総合的な向上を目指しているが、初年次の英語教育としては、教室外でも自ら英語を学ぶ習慣に伴い、特に早い時期から英語の音声を多量に聞いて耳から学べるレベルの聴解力を身に付けることが必須である。そのため、TOEFLの語彙とキーセンテンスを読み上げた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 Part 2 形式で医療関連のリスニングクイズにも全てのクラスで取り組んだ。そして、英語への学習意欲向上のために、健康関連の英語を扱った教科書に、「最強の医学英語学習メソッド」について論じた啓蒙書を加え、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全員が行った。また、e-ラーニング上では、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考査では、ほぼ全員が4月に比べてより多くの英文をタイプ打ちで書けるようになり、より良い学習方略を身に付けてきたことが示された。また、スピーキングのテストでも、多くの学生の発音と流暢さが向上したのみならず、スピーチの構成や話の内容、にも注意してアウトプットができていた。これらの点を考慮すると、まずリスニング能力の向上を土台にした、読解力、発話力、作文力の向上演習には高い教育効果があったと評価できる。「初修外国語」では、それぞれの言語により学習の重点は多少異なる。ドイツ語・フランス語の文法事項に関しては、おおむね共通の達成目標を設定しやすく、実際に1年間の進捗と達成度はほぼ同じであるといえる。また最終的に比較的長い文章を、辞書を使いながら独力で読み解くことができるようになるという意味では、中国語についても、その道筋は異なるとは言え同様の目標に到達したと言える。ただし、中国語に関しては文法項目が印欧語族に比べて少ないがゆえに、より発展的に音声を識別することにも力を注いだ。今年度は感染対策を十分に取ながら対面授業を復活させた。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。近年初年時の文法項目を少なくする傾向にあるが、コロナ禍にあっても本ユニットではかつて2年間開設されていた時と同じように、すべての文法項目を網羅するよう努めた。基本的文法の習得は、独力での読解の道筋をつけるためには欠かせないと考えるからである。いずれの言語を選択しても、日本語とも英語とも異なる言語の学習は、その言語の背景となる各国の文化や社会にもおのずと関心を抱くようになり、学生の複眼的思考力と倫理的価値観の滋養に寄与している。総じて両ユニットは、教える者と教わる者との相互理解に基づいてきめ細かい指導を行っているが、それは多数を占める非常勤教員の熱意と、教員間の信頼によって成り立っている。教員同士で互いを尊重しながらコミュニケーションを図る模範を学生に示すことはコース運営上の基盤となっている。

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

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

コース外国語Ⅲは、2単位のコースである。英語教員によるユニット「医学実用英語Ⅰ」と、大学・病院の医師・臨床医によるユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」の2単位で構成されている。学生はそれぞれの科目を半年間受講する。ユニット「医学実用英語Ⅰ」においては、2022年、このコースは医師と患者の面接に全重点を置くように変更された。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、後期に行われる1単位の必修科目である。この授業は、学生が自分のペースで学習し、何度でも教材の復習ができる非同期型のオンライン学習で行われる。この授業の目的は、より高度な医学用語を学ぶことである。英語研究室の英語教員が執筆した基礎臨床医学のテキストを読み、そこに出てくる医学用語を学習する。臨床医師の教員



がテキストの正確さを検証した。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。以前は国際交流センターの担当であったが、2022年から英語研究室の管理下に移され、後期に6回のクラスが持たれた。5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、学相高木先生が日本海軍の脚気問題を解決した話など、何らかの形で医学に関連する一般的なトピックを取り上げた。このコースは2021年に学生からのフィードバックに基づいて大幅に改善されたため、2022年には大きな変更はなかった。

コース外国語Ⅲ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2022年秋学期終了時の学生によるコース評価では、2021年のコースと比較して満足度の向上が見られた。ユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」は、すでに学生が満足しているため、変更しなかった。

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人の講師が行う医師と患者の医療ロールプレイを視聴することもできた。2022年

には、医師と患者の面接指導の経験を持つ3人目の講師が加わり、従来の教材に代わる新しいビデオ教材の作成に協力した。

コース外国語Ⅴは2022年より初めて英語研究室の担当科目となったため、このコースは国際交流センターで開講されていた以前とは全く異なるものになった。授業をオンラインから対面式に変更したこと、模擬患者ではなく英語教師を使って授業を行ったこと、医療面接と診察に重点を置いたこと、クラス全員への講義と少人数のグループ演習を組み合わせた授業を行ったことなどが主な変更点である。

1. コース名：生命基礎科学

2. コース責任者：高田耕司

3. コースの教育活動の概要：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。コースは次の5ユニットで構成され、後述の合格基準をすべて満たすことで全12単位が一括認定される。ユニット「自然科学入門演習」（1単位）、ユニット「生命の物理学」（2単位）、ユニット「生体分子の化学」（2単位）、ユニット「細胞の生物学」（2単位）、ユニット「生命基礎科学実習」（5単位）。初年次の必修科目の「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である。受講生は物理学、化学、生物学の中から入試時の非選択科目の演習を履修し、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合否判定される。

通年の講義科目の3ユニット（「生命の物理学」、「生体分子の化学」、「細胞の生物学」）は、コースの目的に沿った各分野の知識を体系的に学ぶ。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、3ユニットともに講義のコマ数が従来の年間25コマから5コマ減り、年間20コマに改編された。

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や姿勢を体験的に学ぶ。8割以上の出席要件を満たした受講生は、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、化学系は対象者がおらず、未開講となった。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、対面での実施も部分的に可能となった。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限り、例年と同等と評価できる。ただし、不当に欠席を続けた自己管理能力が未熟な学生に対しては、教育的指導の時期や方法に課題が認められた。

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 のオンデマンド授業として開講した。担当者は授業動画や 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。学生は自宅などの学外で教材を利用して受講し、課題や質疑を通じて授業内容の理解を深めた。カリキュラム委員会による基礎医学系教員を対象とした「自然科学教育に関するアンケート調査」と教学委員会等での議論を経て、学生に課せられた過度の負担を軽減するため、2022年度から本授業ユニットのコマ数が2割(合計年間15コマ)削減された。本コースでの時間数の見直しは20年ぶりであり、各ユニットの責任者は授業項目を精選し、目的に合うカリキュラムの更新に努めた。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。その結果、最終的な成績は3ユニットとも昨年度を上回り、年間得点の平均値がユニット「生命の物理学」は4.3%、ユニット「生体分子の化学」は2.9%、ユニット「細胞の生物学」は0.9%、それぞれ向上し、ユニット「生命の物理学」では有意な成績の改善 ( $p < 0.05$ ) を認めた。今回実施した本講義ユニットの時間数削減の是非については、長期的かつ慎重に検証する必要があるが、上述の試験結果と一部の学生の意見から判断する限り、概ね良好な影響をもたらしたと推定され、今後も継続が望ましいと思われる。

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、第三病院感染制御部による実習室の収容人数の基準が緩和されたことにより、昨年度実施した4分割等の分散型実習を取りやめて、本来の各学生実験室を使った実習に戻した。そのため、代替的な教材として、化学系実習の教員が開発した「実習内容の動画を視聴するバーチャル実習」は、廃止に至った。実習の現場では、過去2年間の低密度条件と比較して手狭な印象を受けたが、教員・スタッフの適正な配置に加え、学生の意欲と協力により、概ねコロナ前の実習環境を復活できたと考えている。後期に実施する物理系の実習は、2021年度に学生実験室および3つの演習室を用いて実施していたが、学生が分散していることから以前より実習に集中して取り組んでいたため、2022年度も同じ体制で実施した。ただし、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。この目的のために、1年生から2年生では、コンピュータ・ソフトウェアの使い方と医学統計学の基礎知識、3年生から4年生では、疫学の基礎知識と EBM の進め方について、eラーニングのシステムを用いての演習を行った。

1年生は2ユニットからなり、ユニット「情報リテラシー・医学統計学」は12回、ユニット「コンピューター演習アドバンス」は12回(新カリキュラム)。

2年生は、ユニット「医学統計」として10回(旧カリキュラム)。

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

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

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：本コースはEBMに必要な基本的な知識・スキルを1年次から4年次まで段階的に修得し、最終的に臨床実習の場でEBMを実践できる能力を涵養する内容となっている。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：基礎医科学 I は、「分子から生命へ」（講義・演習・実習）、「細胞から個体へ」（講義・実習）、「自然と生命の理」（講義・演習・実習）の各ユニットで構成される2年次前期のコースである。このコースで、学生は1年次までに学んだこととの連続性を意識しながら医学の基礎をなす解剖・生理・生化学の総論的内容を学び取り、2年次後期のコース基礎医科学 II で学ぶ解剖・生理・生化学の各論と、臨床基礎医学入門の学びへの準備を整える。

ここに「準備」ということの意味は、単に知識を獲得することを意味しないが、大学受験まで知識の獲得が学びであると捉えていた学生は、知識を獲得することだけを目標にしがちである。知識を自らの血肉として定着させ、コース基礎医科学 II 以降はオムニバス形式の授業で与えられる情報を能動的に消化して吸収できる医学生になることが、コース基礎医科学 I で求められているということがまだなかなか学生に浸透していない。さらに昨今の状況においては、演習・実習の学びの場への参加を通して、将来医療者になる人に相応しい態度を身に付けることが大きな課題となる学生も少なくない。

知識を身に着ければそれでよいと学生が誤解するのは、授業をする教員の姿勢にも一因がありそうである。すなわち、対面での講義を通して知識を伝授していたコロナ禍以前の状況と、コロナ禍で思いがけず整備された遠隔授業システムの恩恵を活かしたコロナ禍後の逆転授業方式の違いが、授業を担当する教員に十分に理解されておらず、このことが、学生の誤解を容認してしまっている可能性がある。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：知識はオンデマンド配信される講義を利用して、対応する演習や実習に間に合わせて身に着けておくことが、個々の学生の責任であるということを、学生と担当教員により明確に打ち出す必要がある。

この逆転授業方式が、今日の状況において、学生

に個性を活かした幅広い学び方の選択肢と時間的なゆとりとを提供するために大きく貢献するものであることを正しく理解するように促すことが鍵であると考え。さもなければ、反転授業方式はただひたすらに緩いカリキュラムと勘違いされて、多くの時間を無駄にしまうことにもなりかねない。

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、今年度から新カリキュラムが実施された。新カリキュラムでは、ユニットヒトの発生を廃止、さらに各ユニットの講義コマ数を約7割に削減した上で、発展的内容の講義を集めた新ユニット「基礎医科学アドバンス」と演習科目ユニット「症候病態演習 I」、さらに「形態系実習（神経）」を新設した。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」（榎山俊彦）、「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」（岡部正隆）、「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」（榎山俊彦）、「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」（榎山俊彦）、「機能系実習（薬理）」（榎山俊彦）、「機能系実習（生理）」（南沢 享）。評価は、コース基礎医学Ⅱ総合試験、コース基礎医学Ⅱ口頭試験、演習・実習評価として行われる。医学科カリキュラムでは、このコース基礎医学Ⅱの評価から総合試験制度を利用している。2022年度からは出題数を従来の2/3程度までの削減に取り組み、コース基礎医学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。コース基礎医学Ⅱ口頭試験では、事前に与えられた課題についての口頭発表を中心に口頭試験を行い、合否判定を行う。演習評価はグループ毎に合否判定を行う。実習評価は「形態系実習」、「機能系実習」のそれぞれの得点が配点の40%以上で、かつ、「形態系実習」、「機能系実習」の合計の点数が実習演習評価の合計の60%以上であることを必要とする。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：昨年度に引き続き、新型コロナウイルス感染症の感染対策を講じながらの授業実施となった。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。新しいユニット「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。ユニット「形態系実習（解剖）」は、学年を2つのグループに分けて同日の午前と午後の2回実施した。ユニット「形態系実習（組織）」は、顕微鏡実習室と大学1号館5階実習室を中継で結び、学年を2つのグループにわけて2つの実習室で一斉に実施した。ユニット「形態系実習（神経）」は、昨年度までの「形態系実習（解剖）」と「形態系実習（組織）」の各神経系の部分を1つにまとめて新ユニットとしたため、上記の各形態系実習に準じた方法で実施した。ユニット「機能系実習」では学年を6つのグループに分けて実施した。ユニット「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。ユニット「機能系実習（生理）」は大学1号館6階実習室での登校授業とZoomを用いた同期型遠隔授業を組合せて実施した。総合試験は例年通り6日に分けて登校で実施した。前半の2日はCBTによるMCQ問題を出題、後半の4日で記述式の論述問題を出題した。感染防止策として発熱・体調不良の学生には本試験の受験を辞退し追試験を受験するように対策を行った。前半のCBTでは学修内容の全体に関し

て基本的事項を問い、CBT終了後に試験の解答と解説を配布した。後半の記述式論述試験に向けた直前学習にもCBTの復習が生かせるように工夫した。口頭試験は、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Zoomを用いて口頭試験を実施した。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。今年度から始まった新カリキュラムの主な変更点は、重複した講義内容を確認し、上級学年での学修内容に鑑みて発展的内容の講義はユニット「基礎医学アドバンス」に移行させることにより、コース全体の講義コマ数を削減したこと、さらに講義で身につけた知識を用いて問題解決能力を涵養するために演習科目を新設したことである。各ユニットの講義、ユニット「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。新カリキュラムの学修効果を測るにはしばらく時間がかかるが、初年度に明らかとなった問題点は速やかに解決し、次年度のカリキュラム実施に活かしていく。

#### 1. コース名：臨床基礎医学

#### 2. コース責任者：嘉藤洋陸

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

前期は16のユニットから構成される。講義系が13、実習系が2、演習系が1である。講義系ユニットには「病因病態学総論」、「炎症学」、「腫瘍学」、「代謝障害学」、「ヒトの時間生物学」、「栄養科学」、「創傷学」、「行動科学」、「中毒学」、「放射線基礎医学」、「病態と薬物」、「和漢薬概論」、「免疫と生体防御」、実習・演習系ユニットには「病理学総論実習」、「免疫学実習」、「症候学演習」がある。

例年に倣い、病変または疾病の原因、発生機序、組織・臓器の形態的变化および機能的障害、疾病の個体に与える影響、免疫の基礎、栄養学など、疾患理解の基礎となることが講義された。また、ヒトに対する理解を深めるため、受精、出生、成長、老化の時間的観点からヒトへのアプローチを試みるユニット「ヒトの時間生物学」、人間を心理的、精神的側面から捉えるユニット「行動科学」、職業や社

会生活ともかかわりの深いユニット「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。ユニット「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。ユニット「免疫学実習」では、免疫にかかわる仕組みを理解するために、免疫系細胞、抗体、またその応用手法である免疫学的検査などについての実習が行われた。ユニット「症候学演習」は、多くの教員の協力を得て、テュートリアル形式で長年実施されており、学生への浸透度も高い。

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

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

講義系ユニットでは、病原体のもつ性質・特徴を理解し、病原体を通じた生命現象の理解に力を入れている。また、これらの病原体によって生じる感染症の病態、治療法、感染制御に関しても学ぶ。これらを理解することで、感染症に関する臨床医学への橋渡しとなるのみならず、原因不明の難病など、微生物が関係すると考えられる疾患の研究に対処するための基礎力を身につけることが本コースのひとつの目標となっている。実習系ユニットでは、講義で学習した内容を、実習を通して実際に確認できるように配慮した。また、将来、臨床現場で使用される微生物関係の検査法を学ぶことで、検査の意義や限界を自ら考えることにも力を入れた。演習系ユニットの「感染・免疫テュートリアル」は、講義と連動して、学生が主体的に感染・免疫に関連した事項を学習できるように、症例、エピソードメイキングな論文、微生物に関する最近の話題など、学生が考えるための資料を提示した。これらを通して、感染・免疫に関する考えを自らまとめ、微生物に関して深く

考える機会を与えることを目的とした。

本年度も、新型コロナウイルス感染症の流行により、引き続き感染対策に対応した授業実施となった。講義系ユニットの授業は全てeラーニングでのオンデマンド実施で、学生は解説付きの動画もしくはスライド資料を用いて学修した。それぞれの講義ではeラーニング上で課題が提示され、学生は理解度を確認するために課題に取り組んだ。演習系ユニットの授業は、Web会議システムを活用し、オンラインでの対面授業とeラーニングでの自主学習を併用して実施された。実習系ユニットの授業は、実習場所を増やし、感染対策を施した上で、実施された。

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

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

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



1. コース名：社会医学Ⅰ

2. コース責任者：岩楯公晴

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、オリエンテーション（1コマ）、概論（1コマ）、疫学・保健統計（4コマ）、医の倫理と患者の人権・診療情報と各種証明書・医療の質と安全の確保（1コマ）、医療法規・医療体制・終末期医療（2コマ）、社会保障制度・社会福祉（1コマ）、成人保健と健

康増進・生活習慣病予防（3コマ）、地域保健活動（1コマ）、医療保障制度（1コマ）、高齢者保健（1コマ）、環境衛生（4コマ）、学校保健・国際保健（1コマ）である。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：講義はeラーニングで実施したが、課題の提出状況は数名に留ま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：本コースはユニット「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、コース医学総論のユニット「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。そこで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) 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コース医学総論のユニット「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。

2022年度研究室配属は2022年9月20日(火)から11月4日(金)まで約7週間、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、コース医学総論のユニット「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らしたら、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け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、カリキュラムの改変に伴い、研究室配属は1月開始から、9月開始に変更された。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。

2022年度においては、4年生は従来のコース臨床医学 I と同様であったが、3年生はその後半からコース臨床医学 I (新)が始まったことが大きな変革である。内容はほぼ従来のコース臨床医学 I と同

様であるが、講義コマ数を削減して実施された。また、3年生の最後に総合試験が実施された。なお、総合試験の実施に伴い、コース臨床医学Ⅰ（新）においては、コースの評価は次の様になされた。

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) 2023年度4年次に臨床実習前OSCEに合格していること。3) 2022年度3年次に実施するコース臨床医学Ⅰ総合試験の得点が配点の60%以上、および2023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年次に実施するコース臨床医学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) 2023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) 2023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、COVID-19の影響はあったもののオンデマンド型のオンライン講義が為され、滞りなく実施された。この形式もCOVID-19流行以降、3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、コース臨床医学Ⅰ（新）がこれまでの4年生から3年の後期からの開始に変わったことで、当初はかなり不安や動揺があったものと思われる。そのために、講義の開始前の秋頃に3年生および講義担当者に対してそれぞれ説明会を実施した。講義担当者に関してはオンラインで説明し、学生に対しては集会形式で説明会を開催して質疑応答を行った。3年生からは総合試験に関する不安があり、質問が多かったが、それぞれに時間をかけて丁寧に説明した。説明会後も引き続き学生からの様々な声をメールなどで聞きつつ、説明を繰り返していった。その甲斐あって学生の不安は徐々に解消していったものと思われる。幸い、総合試験の結果は全員が合格となり、第1回目となった総合試験は無事終了した。

今後、3年生に対するコース臨床医学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ろう。

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

臨床実習については、2022年8月26日（金）に白衣授与式が行われ、学生代表による宣誓の後、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があった。学生は4～5人毎の約30グループに分かれ、新型コロナウイルス感染状況により、期間や実習形態を科ごとに調整しながら本院・分院各診療科で1～2週間の臨床実習を行った。

臨床実習約2～3週毎に1～2週間実施される集合教育では、新型コロナウイルス感染対策のため、前年度に引き続き、ユニット「症候から病態へ」や「ケースカンファレンス」の演習を含め全ての講義や演習がe-ラーニングやWeb会議システムを使用したオンラインでの実施となった。

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

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：臨床実習の評価は、学生自身が記入し、インターネット上で閲覧できるe-ポートフォリオと各科の評価表に基づいて随時行った。各科の評価がF判定の場合は不合格となるが、D判定を受けた学生には、その時点で形成的評価として個別にフィードバック



を行い、その後の実習態度を改めることを促した。集合教育の評価に関しては、全ての講義や演習がeラーニングやWeb会議システムを使用したオンラインでの実施となったため、講義毎に課題を設け、期限内にeラーニングへ提出することで出欠とし、課題の提出状況によって評価を行った。

本コースの修了認定は、総合試験前期試験(2023年1月5日(木))、後期試験(2023年7月13日(木))の成績ならびに実習評価によって行った。実習でC評価またはD評価のついた学生は総合試験後期終了後、形成的評価としてのOSCEを行い、コース臨床医学Ⅲへの技能と心構えを確認した。

1. コース名：臨床医学Ⅲ

2. コース責任者：横尾 隆

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

2022年7月1日(金)、8月26日(金)に、実習オリエンテーションを行い、実習の目標、ローテーション内容、実習の心構えなどにつき、理解を深めた。新型コロナウイルスの感染状況を踏まえ、学生へ臨床現場の状況説明と感染を正しく理解して対応すること、および毎日の健康チェックがいかに大切であるかを繰り返し説明した上で、2022年8月29日(月)よりカリキュラム通り実習を開始した。実習評価はeポートフォリオと各科の評価表に基づ

いて逐次行い、コース臨床医学Ⅱで評価不良だった学生ならびに本コースで不十分と評価された学生には、形成的評価を行った。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：2022年12月19日(月)にクリニカルクラークシップ中間報告会を対面形式にて行い、臨床実習の進捗状況を確認した。新型コロナウイルス感染症の影響はあるものの、現場での指導により大きな問題はなく概ね通常通りの臨床実習が行うことができた。また感染状況により、一部の実習施設や実習診療科の現場の判断で一時的に実習停止となった事例があったものの、迅速に学内4機関への再配置を行うこと、eラーニングやZoom等を用いた遠隔形式の実習への移行することにより、滞りなく実習継続ができた。各診療科での緊急対応が定着してきたことを窺わしている。2019年度より試験的に開始した教育施設担当者との懇親会は、本年もZoomを用いて2022年11月25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。本年度、Post-CC OSCEにおいて、機構課題3題を含んだ評価をする予定となっている。

## 看護学科

教学委員長 田中幸子

### 1. 各種委員会の構成

教学委員会：委員長 田中幸子、小谷野康子（1学年担当）、嶋澤順子（2年生担当）、梶井文子（3年生担当）、高橋 衣（4年生担当）

学生委員会：委員長 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：委員長 高橋 衣

臨地実習委員会：委員長 梶井文子

図書委員会：委員長 内田 満

国際交流委員会：委員長 内田 満

学修評価システム委員会：委員長 望月留加

看護学科内部質保証推進委員会：委員長 嶋澤順子

FD・SD 委員会：委員長 中島淑恵

研究委員会：委員長 大橋十也

教育研究活動費、学生教育・実習費等運用委員会：委員長 羽入千悦子

広報委員会：委員長 佐藤正美

看護学科 IR 委員会：委員長 中島淑恵

キャリア支援委員会：委員長 清水由美子

看護学科防火・防災委員会：委員長 永野みどり

BSC ワーキング：濱田真由美

地域連携看護学実践研究センター運営委員会：委員長 高橋 衣

### 2. 入学者及びオリエンテーション

新入生 60 名（女子 60 名）が入学した。2022 年 4 月 6 日（木）、2 号館講堂において入学式が開催された。今年度も昨年同様、参列者を入学生と一部の大学関係者のみに制限し感染防止対策を講じながら実施された。オリエンテーションは、密にならないよう大講堂や 220 講義室、臨床講堂などを使用し、感染対策を徹底して実施された。例年実施されているシンポジウムは今年もオンデマンドで実施した。1 年生の救急蘇生実習は、2022 年 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ヶ所に分散して実施した。

### 3. 2022 年度の看護学科在学生（2022 年 4 月 1 日）

1 年生：61 名、2 年生：62 名、3 年生：57 名、4 年生：60 名

### 4. 2022 年度カリキュラムの概要

すでに完成年度を迎えた「2017 年度新カリキュラム」は順調に実施できている。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、今年から新たに「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た。情報科学では、電気通信大学の大学院生を演習指導に採用し、学生の授業評価も良好であった。「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、看護と ICT について学生は学びを深めることができた。

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 38 名、保健師教育課程を 19 名が履修した。4 年次前期の臨地実習は感染予防を徹底しつつ昼を挟んで 1 日の実習を行った。4 年次後期は、「看護の統合と実践」から「看護総合演習Ⅳ」1 単位、「総合実習」2 単位、「メンバーシップ・リーダーシップ論Ⅱ」1 単位、看護専門科目の選択科目 2 単位以上を履修した。2 年次のシンガポール国立大学での看護研修は、2023 年 3 月 6 日（月）～10 日（金）に 2 名が参加した。3 年次の米国ポートランドでの看護は、COVID-19 の影響で中止した。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、2022 年 11 月 28 日（月）～12 月 16 日（金）に 1 名が参加し、KCL の学生は 2023 年 3 月 6 日（月）～31 日（金）に来日し学生と

の交流が実施された。

#### 5. 看護への思いを新たにする式

今年度はCOVID-19の感染状況を踏まえて生活過程援助実習よりも約1ヶ月早い2022年7月30日(土)に実施した。濃厚接触者は、オンラインで参加し、北学科長から「看護への思いを新たにする式」の意義についてお話があり、2年生61名が「誓いの言葉」を述べた。

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

2022年7月22日(金)、オンラインで学生生活に関するFD・SD懇談会を開催した。各学年から要望について報告があり、口頭で回答できるものについては説明し、後日書面にて回答書を学生に提示した。

#### 7. 拡大カリキュラム情報交換会

2022年12月23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」を実施した。内容は、第一部：2022年度カリキュラム改定について、学生カリキュラム委員会からの報告、カリキュラムについての意見交換、第二部：

VRコンテンツ導入の経緯と実際、VRコンテンツを利用した演習について教員・学生間で意見交換を実施した。

#### 8. COVID-19に伴う感染予防対策の徹底と学生へのフォロー

今年度はより高い学修効果を得るためにできるだけ対面授業を増やし、臨地実習を実施する方針で授業と臨地実習を実施してきた。同時に、教学委員会、学生委員会、臨地実習委員会が連携して、毎日の健康チェックの徹底、臨地実習時における行動制限を説明し、必要時に文書の配布、eラーニング掲示等を行い、学生の理解を得つつ感染予防対策を実施しながら授業・演習・実習を行った。

#### 9. 保健師・看護師国家試験

看護師は、全国模擬試験を計4回実施した。加えて必修模擬試験を2022年9月に実施した。保健師模擬試験は、計3回実施した。

第112回看護師国会試験では、61名(既卒1名含む)が合格し(合格率100%)、第198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. 2022年度入学者選抜および入学生

#### 1) 入学試験

##### 第1次募集

出願期間：2021年8月16日(月)～9月11日(土)

試験日：2021年9月25日(土)に外国語(英語)、小論文、面接が行われた。

応募者20名・受験者20名・合格者18名・入学者18名

##### 第2次募集

出願期間：2021年12月13日(月)～2022年1月8日(土)

試験日：2022年1月22日(土)に外国語(英語)、小論文、面接が行われた。

応募者25名・受験者25名・合格者24名・入学者24名

#### 2) 入学生および派遣科

2022年度の入学者は42名(内、社会人21名、

連携大学院生14名)となった。また、在籍者数(1～4年)は154名となった。2022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、2022年度は計20名の大学院生が新規受講登録をした。

### 2. 2022年度の主な行事・カリキュラム

1) 2022年度大学院の入学式は2022年4月2日(土)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2022年12月10日(土)まで実施された。新型コロナウイルス感染症流行の影響により、講義形式の科目では多くの授業科目で遠隔授業とし、演習・実習等は可能な限り感染対策を講じて対面で実施した。

2) 選択カリキュラムは、2023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) 2022年7月15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) 2022年7月15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45名、教員27名が参加した。

5) 大学院生研究発表会が2022年11月19日(土)と2022年12月17日(土)の計2回、オンライン(Zoom)で開催された。第1回に6名、第2回に12名の計18名の大学院生による研究発表があり、活発な質疑応答が行われた。

6) 国立がん研究センター連携大学院生による研究発表会を2023年1月16日(月)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. 2022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 48 名、ティーチング・アシスタント 22 名を採用承認した。

2) 業務目的の診療行為実施に伴い、附属病院リサーチ・レジデントとして 38 名と雇用契約を結んだ。

3) 研究科教員の新規任用（新任講座担当教授を除く）

川田 裕教授：授業細目「遺伝医学・遺伝カウンセリング学」（2022 年 7 月 1 日付）

原 弘道教授：授業細目「呼吸器内科学」（2023 年 1 月 1 日付）

鐘ヶ江裕美教授：授業細目「分子腫瘍学」「分子診断・治療学」（2023 年 3 月 1 日付）

横山 昌幸教授：授業細目「高次元医用生体工学」（2023 年 3 月 1 日付）

4) 大学雇用のポスト・ドクトラル・フェローについて、2022 年 4 月 1 日付で新規申請 2 名、継続申請 1 名を採用した。2022 年 6 月末日で新規採用 1 名、2022 年 7 月末日で継続採用 1 名が退職となり、2022 年 8 月 1 日付で新規で 1 名を採用した。

5) 2022 年度における学位取得者は、大学院修了による 30 名、論文提出による 39 名の計 69 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 69 回）試験は 2022 年 5 月 14 日（土）に行い、出願者 42 名、受験者 40 名、合格者 36 名であった。第 2 回（通算 70 回）試験は 2022 年 10 月 15 日（土）に行い、出願者 60 名、受験者 58 名、合格者 49 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 回で 1 名、第 2 回で 2 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、10 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、3 名（大学院生 2 名、助教 1 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 24 名に交付した。（表 4）

10) 第 8 回東京慈恵会医科大学伊達会賞受賞者を 2021 年度学位取得者から 3 名選出した。（表 5）

11) 2022 年度の公開学位論文審査は、新型コロナウイルス感染症流行のため、引き続きオンライン（Zoom）にて実施した。

12) 2022 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。また、2 名の連携大学院教授を 2022 年 4 月 1 日付で新規任用した。2022 年 9 月 27 日（火）にオンライン（Zoom）にて、第 5 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、指導教員の任用について、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への任用も行われた。

13) 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、2022 年度は 4 名の連携大学院生が入学した。また、2022 年 4 月 1 日付で 3 名の連携大学院教授を新規任用した。2022 年 10 月 11 日（火）にオンライン（Zoom）にて、第 1 回の教育・研究に関する協議会を開催し、今後の活動内容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への任用も行われた。

14) 大学教育の充実を図るために 3 委員会（入試委員会、カリキュラム委員会、FD・SD 委員会）を新設し、規程を基に運用を開始した。入試委員会においては、入学試験の充実を目的とし外国語試験の外部試験結果の活用について検討を始めた。カリキュラム委員会においては、共通カリキュラムの充実を図るために現状の問題点の洗い出しと改善に向けての意見交換を実施した。FD・SD 委員会において、教員・研究、社会貢献の充実を図るために FD・SD 研修会を今年度 3 回（公演形式、e-ラーニング）実施した。参加者においては、医学系専攻教員にとどまらず、看護学専攻教員ならび両専攻、学部の学生など参加対象者の幅を広げた。

15) 研究公正および研究倫理の重要性が増大する中、大学院委員会を中心に学位論文審査の適正化、厳格化の方策を議論している。



カリキュラムの変遷と現状

表1 新入生名簿

	氏名	派遣科	再派遣科	
1	三田村康衣	脳病態制御学		社会人
2	中島 大輝	耳鼻咽喉科学	分子遺伝学研究部	
3	原 慧一郎	整形外科学	細菌学講座	
4	田中 美帆	消化器内科学		
5	大橋 慎史	糖尿病・内分泌内科学		
6	久保田星歩	人体・実験病理学		
7	オウ バイ	循環生理学		
8	藤多 慧	小児科学		
9	鈴木 智也	脳神経外科学	国立がん研究センター先端医療開発センター免疫トランスレーショナルリサーチ分野	
10	吉田 啓晃	リハビリテーション医学		社会人
11	海野 良介	分子腫瘍学		社会人
12	森 祐介	産婦人科学		
13	平野 悠太	呼吸器内科学	国立がん研究センター病態情報学ユニット	
14	福田 将大	皮膚科学		
15	羽田野貴裕	代謝・栄養内科学		
16	石割 圭一	循環器外科学		
17	坂下 裕紀	消化管外科学	悪性腫瘍治療研究部／東京理科大学薬学部薬学科生物薬剤学研究室／東京大学定量生命科学研究所	
18	伊藤 守	消化器内視鏡診断治療学		
19	光吉 悦子	糖尿病・内分泌内科学	東京都医学総合研究所体内時計プロジェクト	
20	坂本 大悟	リハビリテーション医学		社会人
21	村田 支優	包括がん医学		社会人
22	小田 哲明	分子診断・治療学	立命館大学テクノロジー・マネジメント研究科	社会人
23	瑞慶覧聡太	地域医療プライマリケア医学		社会人
24	小西 健斗	消化管外科学	生化学講座	
25	原 英展	包括がん医学		社会人
26	西野 将司	分子腫瘍学		社会人
27	秋山裕太郎	地域医療プライマリケア医学		社会人
28	深井しのぶ	産婦人科学	疼痛制御研究講座	社会人
29	丹治 芳明	肝胆脾外科学	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯歯学専攻分子腫瘍医学分野	
30	塩塚 美歌	包括がん医学		社会人
31	森本 啓太	腎臓内科学		
32	小林亜理沙	腎臓内科学	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻	
33	佐原 寛隆	包括がん医学		社会人
34	安藤 弥生	包括がん医学		社会人
35	高崎 哲郎	包括がん医学		社会人
36	松浦 桂	脳病態制御学		社会人
37	水口 康彦	包括がん医学		社会人
38	和田 歩	脳病態制御学		社会人
39	久野 秀明	腎臓内科学	日本医科大学大学院解析人体病理学	
40	石津 賢一	包括がん医学		社会人
41	梅本 育恵	脳病態制御学		社会人
42	遠田 佑介	臨床検査医学		社会人

カリキュラムの変遷と現状

表2 共通カリキュラム特別講義

科目	実施方法	講師
特別講義Ⅰ	Zoomによる遠隔授業	鬼頭 伸輔 連携大学院教授
特別講義Ⅱ	Zoomによる遠隔授業	倉田 二郎 教授
特別講義Ⅲ	Zoomによる遠隔授業	鈴木 正彦 教授

表3 学外共同研究費補助金採択

	所属	研究代表者	研究課題	補助額
1	臨床検査医学講座	中田 浩二 教授	慢性便秘の実態調査および薬物治療の有効性評価に関する研究	40万円
2	心臓外科学講座	國原 孝 教授	カルシウム・センシタイザー研究会	40万円
3	形成外科学講座	二ノ宮邦稔 教授	有限要素解析を用いた顔面骨骨折の治療戦略	40万円
4	細胞生理学講座	南沢 享 教授	筋肉の構造と機能の成立機序の解明	40万円
5	内科学講座（総合診療内科）	三浦 靖彦 教授	在宅医療・ケアを受ける患者・家族からの暴力・ハラスメント防止策の策定	20万円
6	内科学講座（消化器・肝臓内科）	猿田 雅之 教授	潰瘍性大腸炎の病態におけるmicroRNAを介したJAK-STAT経路制御異常の解明	20万円
7	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	20万円
8	臨床検査医学講座	松浦 知和 教授	次世代マルチプレックス臨床検査法開発研究	20万円
9	基盤研究施設	馬目 佳信 教授	国際密輸および違法飼育押収スローロリス属の識別法に関する会議～希少野生動物保護の国際協力～	20万円
10	人文科学研究室	三崎 和志 教授	生命倫理学の新たな論点と教育上の課題に関する研究	20万円

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	山内 浩文	腫瘍・血液学	国立がん研究センター研究所がんRNA研究ユニット	PP2A複合体を標的としたスプライシング変異がんの治療法開発
2	2	今川 記恵	耳鼻咽喉科学	環境保健医学講座	人工内耳埋め込み術における費用対効果の検討
3	2	金久保祐介	地域医療プライマリケア医学		日本語版 The Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Development of Clinical Skills Scale (LGBT-DOCSS-JP) の作成およびその信頼性・妥当性の検証
4	2	安武 れい	循環器内科学		心臓におけるHIF発現調節機構と作用に関する研究
5	2	細谷 聡史	産婦人科	国立成育医療研究センター研究所再生医療センター	患者月経血由来間葉系幹細胞を用いた子宮性不妊に対する新規再生医療製品等の開発を目的とした研究
6	2	五十嵐陽介	肝胆膵外科学	東京医科歯科大学分子腫瘍医学	肝細胞癌におけるエピジェネティック制御因子SETDB1に関する分子生物学的機序解明と治療展開
7	2	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
8	2	石本 詩子	消化器内科学	分子腫瘍学	膵管内に発生する前浸潤性病変であるITPNに対する新たな分子マーカーの検索
9	2	竹下宏太郎	包括がん医学		非切除悪性肝門部胆管閉塞におけるYABUSAME® (uncoverd self expandable metallic stent) の有用性に関する他施設共同前向き観察研究

カリキュラムの変遷と現状

10	2	月原 秀	消化管外科学	東京医科歯科大学大学院分子腫瘍医学	胃癌におけるエピゲノム変化がもたらす分子生物学的影響
11	2	長嶋 大輔	分子腫瘍学		胆道癌の臨床病理学的解析－特に進展様式について－
12	3	稲毛 由佳	小児科学	内科学（腎臓・高血圧内科）	低ネフロンナンバーモデルマウスの確立とネフロン新生延長因子の検索
13	3	富田 詩織	地域医療プライマリケア医学		患者介護者の経験と介護者が持つ介護に対する肯定的認識および否定的認識との関連
14	3	藤本 祥太	呼吸器内科学		Metabolic reprogramming による肺線維芽細胞由来エクソソームの効果についての検討
15	3	佐藤奈保子	細胞・統合神経科学		オピオイド受容体が全身性炎症による脳内痛みネットワークの可塑的变化に及ぼす影響
16	3	村上 穰	地域医療プライマリケア医学		腎臓内科医とかかりつけ医による慢性腎臓病ステージ G5 患者の医療連携と緊急入院および緊急透析導入の関係：他施設コホート研究
17	3	齋藤 真希	小児科学	東京大学大学院農学生命科学研究科応用動物科学専攻	アミノ酸によるインスリン様成長因子（IGF）-1mRNA 発現調節機構の解明
18	3	田中 顕道	地域医療プライマリケア医学		病院家庭医が同じ部署で働く総合内科医に及ぼす影響は何か？
19	3	新村 涼香	法医学		死後 CT の臓器 CT 値による死因診断法の検討
20	3	関口 賢介	糖尿病・内分泌内科学		糖尿病腎症のエネルギー代謝を司る ROCK2 シグナルの機構解明と治療標的化戦略
21	3	木原 匠	整形外科	高次元医用画像工学研究所	強剛母趾・外反母趾の病態に関する画像解析研究
22	3	矢崎 秀	包括がん医学		予後層別化を目指したトリプルネガティブ乳がんにおける免疫微小環境の検討
23	3	菅沼 由佳	糖尿病・内分泌内科学		日本人糖尿病患者における治療状況と患者背景に関する実態調査：SS-MIX2 を使用した患者データベース調査
24	3	大庭 梨菜	腎臓内科学	杏林大学肉眼解剖学教室	遺伝子改変マウスを用いた糖尿病性腎症におけるメカノバイオロジーの解明

表5 第8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
栗原 渉	甲1194号	2022年2月10日	Otic organoids containing spiral ganglion neuron-like cells derived from human induced pluripotent stem cells as a model of drug-induced neuropathy. (ヒト iPS 細胞由来内耳オルガノイドを用いた薬剤性神経障害モデルの解析)	Stem Cells Translational Medicine
守田 真	甲1202号	2022年3月9日	Vitamin D supplementation regulates post-operative serum levels of PD-L1 in patients with digestive tract cancer and improves survivals in the highest quintile of PD-L1 : a post hoc analysis of the amaterasu randomized controlled trial. (消化管癌患者におけるビタミンD補充による術後血清PD-L1レベルと生存率の検討：AMATERASU ランダム化臨床試験の事後解析)	Nutrients
吉田 昌弘	甲1204号	2022年3月9日	Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. (COPD 病態における喫煙誘導性フェロトーシスの関与)	Nature Communications

# 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、2022年度に新たに小児看護学領域が認可され、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条におよび学校教育法施行令第23条に基づき、看護学および看護実践の発展に貢献できる優れた教育者、管理者、研究者の養成を主眼として、看護学分野における高度な研究能力と、人間中心の最善の看護を提供できる人材を教育する能力を養い、その基礎となる豊かな学識を深めることである。分野は、実践開発看護学分野を置き、基盤創出看護学領域・先進治療看護学領域・予防推進看護学領域・地域包括看護学領域がある。

## 2. 2022年度入学生

博士前期課程の2022年度入学生は8名である。領域別入学生は、クリティカルケア看護学2名、がん看護学3名、小児看護学2名、地域看護学1名である。

博士後期課程は2022年度の入学生はいなかった。

在籍者数は、博士前期課程20名、博士後期課程7名で、合計27名となった。

## 3. 2023年度入学選抜および入学生

入学説明会を2022年7月12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2022年7月21日（木）から8月22日（月）であった。出願資格認定審査は2022年9月11日（日）に実施し、志願者は1名であり合格した。博士前期試験の入学試験は、2022年9月18日（日）に専門科目と外国語（英語）および面接を実施した。その結果、10名の応募があり、7名が合格した。後期課程の入学試験は、2022年9月11日（日）に専門科目と外国語（英語）および面接を実施した。その結果、2名の応募があり、2名が合格した。

## 4. 研究計画発表会および大学院研究助成

博士前期課程研究計画発表会を2023年1月14日（土）に開催し、博士前期課程の学生合計8名の研究発表があり活発な質疑が行われた。発表した学生は、「大学院（看護学専攻）研究助成」の2023年度公募に応募し、審議の結果8名全員に交付を決定した。（表1）

また、博士後期課程研究計画発表会・経過報告会を2023年1月13日（金）に開催し、2年次1名が研究計画の発表を、2年次1名、3年次5名が研究の進捗状況について報告を行った。また、うち1名が「大学院（看護学専攻）研究助成」の2023年度公募に応募し、審議の結果交付を決定した。（表2）

## 5. 2022年度修了生

修士論文発表会を2023年2月18日（土）に開催し、博士前期課程学生8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2023年3月4日（土）に提出され、7名が修士（看護学）を取得した。（表3）なお、1名については、専門実習を履修するため、次年度も在籍する。

## 6. 看護学専攻 Faculty Development 講演会

2022年7月23日（土）に看護学科との共催で、「アクションリサーチの基礎と実践」をテーマに、草柳浩子先生（上智大学総合人間科学部看護学科教授）

カリキュラムの変遷と現状

を招聘し、Web形式（Zoom）にて講演会を実施した。看護学科教員と大学院学生を含む36名が受講した。

また、2022年10月6日（木）に、Ian Norman教授

（King's College London）を招聘し、「看護学研究についての考察～国際雑誌に掲載・引用されるだけでなく感動を与えるために～」をテーマに講演会を開催し、48名が受講した。

表1 研究助成採択者一覧（博士前期課程）

氏名	専攻分野	研究テーマ
林田 茉弓	先進治療看護学	救命救急センターで自殺企図患者をケアするクリティカルケア看護師のMoral distressの特徴
弓田志津子	先進治療看護学	ICU入室中の浮腫がある患者における皮膚障害発生のリスク要因
大谷 優介	先進治療看護学	がん薬物療法を受けている高齢大腸がん患者の身体活動と関連要因
野原香菜子	先進治療看護学	外来がん薬物療法を受ける後期高齢がん患者の症状マネジメントにおいて家族が抱える困難と対処
山下 愛美	先進治療看護学	化学放射線療法を受ける頭頸部がん患者のレジリエンスを明らかにする
川口美貴子	母子健康看護学	家庭内での転倒転落による頭部外傷で外来受診を体験した0歳～1歳児の母親における認識と課題
中村 沙織	母子健康看護学	小児慢性疾患をもつ成人移行期の患者への就労支援の実態に関する質的記述的研究
田中 旬子	地域連携保健学	COVID-19により在宅勤務となった労働者の労働生活の現状と健康状態の関連

表2 研究助成採択者一覧（博士後期課程）

氏名	専攻領域	研究テーマ
坂木 孝輔	先進治療看護学	非公開

表3 2022年度修了生

氏名	専攻分野	研究テーマ
藤倉由美恵	先進治療看護学	集中治療領域における認定看護師のShared Decision Makingに対する看護実践とその促進要因・阻害要因に関する認識の実態
鈴木 琴子	先進治療看護学	骨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
永井 香織	基盤創出看護学	特定機能病院における2～4年目のキャリア初期の看護師の首尾一貫感覚（Sense of Coherence）と職務満足・就業継続意思の関連
類家由梨奈	基盤創出看護学	過疎市町村に勤務する保健師の就業継続につながっている経験
小平 智美	母子健康看護学	アドバンス助産師が行う無痛分娩における助産ケア
赤間 美穂	地域連携保健学	慢性腎臓病を有する軽度から中等度認知症高齢者の透析療法選択にかかわる意思決定支援の中での透析看護認定看護師の実践
新野莉沙子	地域連携保健学	慢性腎臓病の高齢男性患者における血液透析導入期の自己管理の困難、対処とその原動力



## 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, 画像解剖学
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

前障は大脳皮質の深部に位置する領域で、近年、精神疾患やその症状との関連が報告されている。脳の多くの部位と結合する特徴を持ち、サリエンス (salience) の検出や注意の制御、意識などを含む様々な高次脳機能に関わるとされ、その機能が注目されているが、その発生過程は未解明であった。このため、新たに導入した、フラッシュ・タグ法を最適化した手法を用いて、前障の神経細胞を蛍光色素で可視化した上で、発生過程の解析を行った。

まず、マウスの脳において前障の神経細胞が誕生する時期を調べたところ、妊娠 11.5 日目に誕生する細胞が多いことが明らかになった。そこで、妊娠 11.5 日目に蛍光色素 (CFSE) をマウス胎児の脳室内に注入したあと、経時的な観察を行った。すると、前障の神経細胞は、妊娠 14.5 日目では最終目的地である前障の位置を一度通過した後、脳の表層に配置していた。その後、妊娠 15.5 日目および妊娠 16.5 日目になると、本来の最終目的地である将来の前障の位置に分布していた。

この様子を脳のスライス培養を行った上で、時間経過を追ってタイムラプス撮影を行ったところ、移動方向を反転させ、来た経路を逆向きに移動して最

終目的地にたどり着くという特徴的な移動をすることを見出し、論文発表を行った (Oshima K, et al. 2023)。

大脳皮質のサブプレートニューロン (SPN) は、大脳皮質発生の最初期に産生されて回路形成を先導したのち、生後に消失するとされる細胞群である。我々は以前に、これまでの通説に反し、SPN は一過性に皮質板に配置された後、しばらくして最終目的地である皮質板下のサブプレートに配置されることを記載した (Yoshinaga S, et al. 2021)。SPN 自身が配置を調整している可能性という観点から、SPN 配置機構の解明を分子生物学的に進めている。

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の解析を進めている (Kubo K, et al. 2017)。特に、このモデルマウスの大脳皮質に生じる特徴的形態変化に注目して、その形成機構の解明を分子生物学的に進めている。

## II. 統合失調症患者死後脳の解析

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。空間情報を保持したまま網羅的遺伝子解析 (空間的遺伝子発現解析) (吉永と久保, 2023) を行う、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、検討を進めた。いくつかの細胞群で興味深い変化を見いだしている。また、その組織学的検証を進めるとともに、単一細胞トランスクリプトミクス/ATAC-seq とのトランスオミクス解析にも着手した。

## III. 遺体を用いた研究

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中である。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・評価中である。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ている。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を、フォトンカウンティングCTと従来のCTで撮影し、両者の骨梁描出能の差異を評価中である。

#### IV. ポリプテルスの側線感丘形成に関与する神経堤細胞の移動阻害

ポリプテルス *Polypterus senegalus* の側線感丘形成に関与する神経堤細胞は、ヒトやマウスの色素細胞の移動経路と同様に、背側経路を通ることを示した(昨年報告)。今回はその背側経路を実験発生学的に阻害する目的で、初期神経胚の神経堤外側に細切した絶縁フィルムを挿入する顕微手術を行った。フィルム挿入6時間後に胚を採集し、*PsSlug* 遺伝子による移動する神経堤細胞の発現を調べてみたところ、背側経路の神経堤細胞を遮断することが確認できた。今後の課題はこのフィルム挿入胚をさらに後期の感丘や側線鱗形成期まで生かすことである。なお、実験後に染色をしなくても済むように *PsMitf* 調節領域に *EGFP* をつないだコンストラクトを複製してあるため、受精卵にこれを顕微注入しその後フィルム挿入を施すことで、神経堤細胞移動の阻害効果を調べる予定である。

#### V. マウス副甲状腺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器官で、マウスの副甲状腺を効率よく集めることは非常に困難である。そこで副甲状腺がEGFPで可視化されるGcm2-EGFPマウスを使用することで甲状腺に埋もれている副甲状腺を素早く見つけ、摘出することが可能となる。このマウスから摘出した副甲状腺の細胞を酵素処理によりバラバラにし、10x chromiumでライブラリーを作製し、シングルセルトランスクリプトームを行った。その結果、副甲状腺細胞を含む複数のクラスターを得ることができた。副甲状腺細胞以外の細胞として、胸腺、甲状腺、リンパ球系といった細胞がクラスターとして存在していた。胸腺は通常副甲状腺と同じ部位には存在しないが、組織学的な解析から副甲状腺に胸腺様の細胞が癒合するものが存在していることを以前に確かめており、それは第3咽頭嚢を発生起源とする両者がうまく分離しないために起こると考えられる。副甲状腺細胞のクラスターは主細胞と酸好性細胞に分けられ、詳細な細胞の系譜が明らかとなった。

#### VI. Gcm2キメラタンパク質を使った機能解析

これまで行ってきたマウス、ゼブラフィッシュのGcm2の転写活性化能の違いをさらに詳細に解析するために、ルシフェラーゼアッセイを行った。その結果、HEK293細胞ではマウスのTAD: TransActivating Domainを持つゼブラフィッシュGcm2の活性が非常に高くなることが示された。この転写活性化能の上昇はマウスにおいて活性を低くするような領域が存在することを示していた。この違いはGcm2タンパク質の安定性に関連する可能性を示唆するデータも得られており、更にTAD以外のドメインの持つ重要性についても解析する必要性が考えられた。

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

潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis: UC)は、大腸のびまん性非特異性炎症で、腸管粘膜バリア機能の破綻が病態の一因に挙げられている。粘膜上皮細胞は、間質細胞や細胞外マトリックスとの相互作用によって恒常性を維持していることから、細胞外マトリックスの解析が、腸管粘膜バリア機構の解明に必須であると考えた。そこで我々は、細胞外マトリックスのTNCに注目し、腸炎誘発時における粘膜上皮障害との関連性を解析し、腸管粘膜バリア機構への関与を検証した。今回、UCのモデルマウスとして頻用されるDextran sulfate sodium誘発腸炎マウスを用いて、腸炎誘発時におけるTNCの発現を免疫組織化学染色、およびin situ hybridizationで観察した。また、TNCや炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ 、IL-6 mRNAを測定した。その結果、正常大腸粘膜において、TNCはタンパクおよびmRNAともに粘膜上皮直下の粘膜固有層の微小血管周囲に発現しており、炎症の進行に伴い、粘膜固有層の浅層から深層へ拡大していった。また、TNCの発現増加に先行してIL-6とTNF- $\alpha$ のmRNA発現レベルが上昇していた。これらよりTNCは炎症性サイトカインによって誘導され、炎症に抑制的に機能していることが考えられた。そして、ヒトUCの検体において同様にTNCの発現分布を観察したところ、炎症部位に一致してTNCの発現が亢進していた。加えてヒトCrohn病での検体でも、炎症および線維化が進行した部位にTNCの発現が亢進していた。これらのデータをもとに、上皮細胞、間質組織、および細胞外マトリックスの関係性を明確にすることで、大腸粘膜の恒常性維持機構を解明する。



## VIII. 原始的条鰭類ポリプテルスにおける転写因子 GCM1 の解析

哺乳類の胎盤絨毛の発生に必須である GCM1 がポリプテルスの外鰓に発現することをこれまで報告した。本年度はポリプテルスの RNA トランスクリプトームを行い、外鰓で発現している遺伝子について解析した。その結果、RNA のサンプルあたりのリード数は平均 4200 万リードであり、遺伝子発現解析に十分であった。さらに、外鰓で発現している約 2 万の遺伝子を同定することができた。その中で高発現している遺伝子のうち、Gcm1 の他に Gata3・Tbx1 などの候補の Gcm1 関連遺伝子もいくつか含まれることを明らかにし、外鰓の Gcm1 陽性細胞の機能を知る手がかりを得た。

## IX. 骨化コラーゲン線維・非骨化コラーゲン線維を分別する新規二重染色法の考案

アザン染色・マッソントリクローム染色・シリウスレッド染色などの膠原線維染色で結合組織の構築を明らかにするうえでの欠点は、骨化コラーゲン線維・非骨化コラーゲン線維のいずれも同色に染色され、骨質から骨膜・腱・靭帯・周囲結合組織への連続移行性評価が難しい点にある。我々はゼブラフィッシュを用いて、骨化コラーゲン線維・非骨化コラーゲン線維の両者を同一サンプル上で異なる色に二重染色する技術を考案した。骨の単染色観察では骨表面の小窩として従来観察されていた箇所には、骨質から骨膜へ向かうシャープな線維様の非骨化コラーゲン線維があることが二重染色で示された。教育・研究・病理などの幅広いニーズに対応すべく、染色法の微調整を今後検討する。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 講座運営について

2022 年 4 月 1 日付で北澤彩子助教が慶應義塾大学医学部解剖学教室から着任した。神経解剖学グループの研究に従事するとともに、解剖学講座の教育活動に参画した。

#### 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」、医学総論 I 演習」、コース基礎医科学 I のユニット「細胞から個体へ」の講義および実習、コース基礎医科学 II のユニット「オリエンテーション」、「循環器系」、「呼吸器系」、「消化器系」、「泌尿器系」、「生殖系」、「神経系」、「内分泌系」、「感覚器系」の講義、「形態系実習」(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 のユニット「医学英語専門文献抄読 I」、コース臨床医学 II のユニット「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 9 名を受け入れて実習を行った。今年度よりコース医学総論のユニット「医学研究」を履修した学生は、医学科 2 年生 1 名、3 年生 6 名、4 年生 1 名、5 年生 2 名、6 年生 1 名であった。さらに看護学科においては、看護専門基礎科目「解剖生理学 I」の講義と見学解剖実習を担当した。また慈恵看護専門学校の人体の構造の講義と見学解剖実習の講義、慈恵第三看護専門学校の人体の構造の講義と見学解剖実習、慈恵柏看護専門学校の人体の構造の講義と見学解剖実習を担当した。看護学科、第三看護専門学校及び柏看護専門学校の教育は、オンライン講義 11 回とオンサイト見学解剖実習 2 回を行うハイブリッド授業を導入している。また学外の医療系教育機関 2 大学 6 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)の見学解剖実習を担当した。この他、耳鼻咽喉科学講座、脳神経外科学講座、麻酔科学講座、リハビリテーション医学講座、整形外科科学講座による Cadaver Surgical Training を支援した。

#### 3. 研究について

解剖学講座の教員は、各自独自の研究テーマを持ち研究を実施している。定期的開催される研究報告会にて研究の進捗状況を報告し、研究内容の客観的評価を受け、これを参考にして研究を進めていく。今年度は英文原著論文 3 報を発表した。第 128 回日本解剖学会総会全国学術集会において、医学科 3 年生・水口祐子がコース医学総論のユニット「医学研究」で実施した研究で学生セッション優秀発表賞を受賞した。今後も、原著論文および国内外の学会で研究成果を発表し、学内外から本講座における研究に参加する研究者・大学院生を募り、研究を活性化していきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Oshima K, Yoshinaga S, Kitazawa A, Hirota Y, Nakajima K, Kubo KI. A unique "reversed" migration of neurons in the developing claustrum. J Neurosci 2023; 43(5): 693-708.
- 2) Yamamoto-Fukuda T, Akiyama N, Tatsumi N,

Okabe M, Kojima H. Keratinocyte growth factor stimulates growth of p75<sup>+</sup> neural crest lineage cells during middle ear cholesteatoma formation in mice. *Am J Pathol* 2022; 192(11): 1573-91.

- 3) Cupello C, Hirasawa T, Tatsumi N, Yabumoto Y, Gueriau P, Isogai S, Matsumoto R, Saruwatari T, King A, Hoshino M, Uesugi K, Okabe M, Brito PM. Lung evolution in vertebrates and the water-to-land transition. *eLife* 2022; 11: e77156.

## II. 総説

- 1) Miyake T, Okabe M. Roles of mono- and bi-articular muscles in human limbs: two-joint link model and applications. *Integr Org Biol* 2022; 4(1): obac042.
- 2) 吉永怜史, 久保健一郎. 精神科医に知ってもらいたい医学生物学の先端技術 空間トランスクリプトームと精神疾患研究. *臨精医* 2023; 52(2): 193-7.
- 3) 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】肩関節の解剖. *臨画像* 2023; 39(1): 2-12

## V. 研究費

- 1) 久保健一郎. 死後脳組織を用いた解析による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
- 2) 久保健一郎. 発生・発達早期の環境要因が障害・疾患発症に結びつくメカニズムに関する研究開発. AMED・革新的先端研究開発支援事業 (PRIME). 2019~2022 年度.
- 3) 久保健一郎. 先進的解析技術を用いた精神疾患の分子細胞病態の探索. 先進医薬研究振興財団・2022 年度 (第 55 回) 精神薬療分野一般研究助成金. 2022~2023 年度.
- 4) 久保健一郎. 生命科学と情報学の融合研究による精神疾患の病態解明. 上原記念生命科学財団・2021 年度研究助成金. 2021~2023 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) 重谷安代. 硬骨魚の側線鱗形成における神経堤細胞の関与. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2022 年度.
- 7) 辰巳徳史. 副甲状腺の機能維持に関わる新たな細胞 (PMCs) の同定と腺構成細胞の再検討. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.
- 8) 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. 2019~2022 年度.

- 9) 庄野孝範. 哺乳類の胎盤絨毛の起源を原始的条鰭類魚類ポリプテルスの胚に探す. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.
- 10) 矢野十織. 魚類の鰭に見いだされた微小形態「鰭節間関節」の構造と機能. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2024 年度.
- 11) 吉永怜史. 死後脳空間的遺伝子発現解析に基づく動物モデル作成による精神疾患病態解明. 先進医薬研究振興財団・令和 3 年度 (第 54 回) 精神薬療分野若手研究者助成金. 2021~2022 年度.
- 12) 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.
- 13) 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). 2020~2022 年度.

## VII. 賞

- 1) 水口祐子. 学部学生セッション優秀発表賞. 第 128 回日本解剖学会総会全国学術集会. 石灰化・非石灰化組織を同時に三次元画像解析可能な組織学的染色法の探索. 2023 年 3 月.

## VIII. その他

- 1) 吉永怜史, 石井一裕, 岡本麻友美, 宮田卓樹, 久保健一郎, 仲嶋一範. (ポスター) 哺乳類大脳皮質発生で, サブプレートニューロンが皮質板下に配置されるメカニズム. *NEURO 2022* (第 45 回日本神経科学大会・第 64 回日本神経化学学会大会・第 32 回日本神経回路学会大会). 宜野湾, 6~7 月.
- 2) 北澤彩子, 吉永怜史, シンミンギョン, 林 周宏, 佐野ひとみ, 大石康二, 久保健一郎, 仲嶋一範. (ポスター) マウス海馬 CA1 と大脳新皮質錐体細胞は発生期において異なる移動様式を示す. *NEURO 2022* (第 45 回日本神経科学大会・第 64 回日本神経化学学会大会・第 32 回日本神経回路学会大会). 宜野湾, 6~7 月.
- 3) Oshima K, Yoshinaga S, Kitazawa A, Hirota Y, Nakajima K, Kubo K. (Poster) Elucidation of migration profiles of claustral neurons during brain development. *Neuroscience 2022*. San Diego, Nov.
- 4) 高村 穂, 辰巳徳史, 庄野孝範, 岡部正隆. (ポスター) マウスとゼブラフィッシュ 2 種間における GCM2 の比較機能解析. 第 45 回日本分子生物学会年会. 千葉, 11~12 月.
- 5) 辰巳徳史, 岡部正隆. (ポスター) 副甲状腺の内分泌機能の維持に必要な細胞の新陳代謝を担う細胞群 PMCs の探索. 第 45 回日本分子生物学会年会. 千葉,

11～12月.

- 6) 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. (公募シンポジウム 20: 脳のかたちや機能を作る神経幹細胞) 胎児期の虚血が脳のかたちや機能に与える影響の解析. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会. 仙台, 3月.
- 7) 久保健一郎. (招待講演) 死後脳の空間的遺伝子発現解析による統合失調症の病態解明へのアプローチ. 学術変革領域B「クラスタ／ハブダイナミズムの決定剛軟因子」国際シンポジウム. 京都, 3月.
- 8) 辰巳徳史, 岡部正隆. (口頭) 副甲状腺のシングルセルトランスクリプトーム解析による PMCs 細胞の探索. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会. 仙台, 3月.
- 9) 水口祐子, 矢野十織, 服部研人, 齊藤 成, 大野伸彦, 橋本尚詞, 岡部正隆. (ポスター) 石灰化・非石灰化組織を同時に三次元画像解析可能な組織学的染色法の探索. 第128回日本解剖学会総会全国学術集会. 仙台, 3月.
- 10) 服部研人, 矢野十織, 松本直通, 岡部正隆. (ポスター) ゼブラフィッシュ *msila* 遺伝子変異個体における運動器の組織学的解析. 第128回日本解剖学会総会全国学術集会. 仙台, 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. 収縮時における単一筋線維の動態解析

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体表面に起こる振動であり、マイクロフォンや加速度計などの振動センサーで記録される。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。

運動単位が発生する圧波が筋音の構成要素であり、随意的に単収縮させた筋から体表面で記録される筋音として解析されている。その圧波は細胞膜上の終板から速く伝播する機械的縦波と、活動電位を追って遅く伝播する収縮波の2つの要素からなるとする説が提唱されている。筋節を伸縮させる二つの波は、筋節の等容積性により筋線維の太さ変化を随伴し、筋線維の太さ変化が圧波のもととなるとする説である。すなわち、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。収縮部と未収縮部の境界が収縮波の伝播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。

この説を検証するためには、摘出した筋線維において速い機械的縦波と遅い収縮波の伝播、及びそれに随伴する筋線維の太さ変化を高時間・空間分解能で直接観測する必要がある。そこで本研究では、筋線維上を伝導する機械的縦波と、活動電位を追って伝播する収縮波がもたらす筋節と筋線維周囲径の変動を、ハイスピードカメラを用いて直接観測することを目指している。

標本は筋細胞が太く形態変化が捉えやすいことと、結合組織が疎で細胞膜を傷つけることなく筋線維を取り出しやすいことから、ウシガエルの縫工筋の単一筋線維を用いている。流動パラフィン内にて単離した単一筋線維細胞の表面にカーボン粒子を付着させたのち、両端を絹のモノフィラメントで結び、片側を固定針へ、もう片側を張力トランスデューサーへ固定して、10℃のリンゲル液中で固定針側に

加えた短い電気パルス（持続 0.5ms）で十分な強さの電気刺激を与えて単収縮させる。その際、倍率 45 倍の実体顕微鏡に接続したハイスピードカメラで筋線維膜の端に付着しているカーボン粒子の動態を追跡し、単一筋線維上の異なる2点での筋線維幅の変化を記録している。また、筋線維幅の計測と同様の箇所に対して下方から He-Ne レーザーを照射し、スクリーン上に映し出された光回折を上方からハイスピードカメラで観測することで筋節長の変化も記録している。なお、計測の際のハイスピードカメラの撮像周波数は 20,000fps とし、データ解析は MATLAB および Image J を使用している。

単一筋線維の横幅の変化は、刺激電極側では刺激から約 30ms 後に最大で 0.160mm から 0.161mm へと 1  $\mu$ m 広がったのに対して、遠位側では約 50ms 後に 0.189mm から 0.185mm へと 4  $\mu$ m 狭くなる動態を示した。また、筋節長変化についても、刺激電極側では刺激から約 30ms 後に最大 0.01  $\mu$ m 分だけ筋節長が短縮したのちに元の長さへと戻り、遠位側では刺激後約 50ms 後に最大 0.01  $\mu$ m の延長が起こったのちにゆるやかに元の長さへ回復した。このことは、収縮に伴う筋節長の長さ変化とともに単一筋線維の横幅が変化し、収縮開始部位からの距離が変わることで形態変化のタイミングが異なるとする、単一運動単位の収縮に伴う生体筋表面での圧波計測に基づく説を支持する。ただし、筋節内の等容積が保たれた結果かどうかの判断には、筋線維横断面の形状と筋線維のねじれ変化の可能性を検討する必要がある。そのため現在は、筋線維の端に位置するカーボン粒子だけでなく、横幅中央付近のカーボン粒子の動態も計測して、収縮により生じる筋線維の横断面形状変化をねじれ変化の成分を分離して解析することを試みている。

## II. 血流を保った in vivo 骨格筋の X 線回折像

超高齢社会において、加齢に伴う骨格筋の萎縮はフレイルやサルコペニアの原因として極めて重要な問題である。これまでに構造面からのアプローチとして主に顕微鏡観察を主体とした研究が多くおこなわれてきているがその過程の解明には至っていない。顕微鏡観察では組織固定と切片化を必要とすることに加え、分子レベルの構造を見るために必要な電子顕微鏡観察では狭い局所の変化を見出すことに優れていても、広い範囲での変化を検出するには多くの労力が求められる。これに対して、骨格筋筋節の周期的な構造を利用する X 線回折法では、組織固定を必要とせず、生きたまま機能する筋組織の広い範



囲の筋節から、分子配列レベルでの変化を検出することができる。X線回折のこの特徴を活かせば、筋萎縮が筋節のどの部分のどのような変化から始まるかを、偶発的な局所の変化に惑わされることなく検出することができる。さらにこれまでは摘出した骨格筋を用いたX線回折法が一般的であったが、我々は近年、マウスの血流を保ったin vivo骨格筋X線回折像の取得にも成功した。この手法を利用して、経神経刺激をした筋収縮中のin vivo骨格筋X線回折像を撮影することで、萎縮過程解明のための基礎実験となる収縮中の分子レベルの構造変化と収縮張力の同時測定を試みた。

実験は高エネルギー加速器研究機構内のシンクロトロン放射光施設で行った。マウスの長趾伸筋の遠位腱を電動アクチュエータ上に載せた張力トランスデューサーに接続し、坐骨神経を電気刺激装置で刺激できるようにした。実験に先立ち0.5msecの電気刺激により単収縮をさせ、電動アクチュエータを操作することで至適長を決定した。弛緩時のX線回折像を取得した後に、経神経刺激のシグナルとX線回折用のシャッターおよびX線カメラを同期させることにより、100Hzで0.5秒間刺激した強縮中のX線回折像を取得した。収縮中のX線回折像では収縮反応を反映し、ミオシン頭部がアクチン側に移動することを示唆する赤道方向の反射である1,1反射と1,0反射の強度比(1,1強度/1,0強度)が上昇することが確認された。さらに子午線方向の反射である第1層線においてもミオシンの周期はアクチンの周期に合うように強度が変化した。これらは摘出筋で知られていた収縮中のX線回折像の特徴と合致した。同時に測定した収縮張力は10回の繰り返し刺激により低下の兆候は見られなかったため収縮興奮連関に関わる過程も保持されていると考えられ、本実験手法により構造と機能の同時評価を行えたと評価した。

### Ⅲ. X線回折法による外眼筋線維の構造解析

外眼筋は四肢体幹筋に発現するあらゆるミオシン重鎖アイソフォームを有するとともに外眼筋特有のミオシンアイソフォームをもち、骨格筋の中で最高の短縮速度を実現している。しかしこの機能を裏打ちする構造的特徴や筋線維レベルでの収縮特性はまだあまり解明されていない。そこで除膜筋線維を用いたX線回折法による微細構造解析により外眼筋の構造的特徴を探るとともに、単一筋線維レベルでの収縮張力発揮特性を併せて調べることにより、「眼球の高速回転と保持」という低負荷での高速収縮お

よび力保持に特化した骨格筋作動原理を探ることを目指して研究を行った。外眼筋の筋フィラメント格子間隔およびミオシン頭部の横断面方向での構造は速筋と遅筋と同様であったが、ミオシン第一層線を詳細に解析したところ、外眼筋では予想に反して速筋型が持つ超格子型のフィラメント配列ではなく、遅筋型が持つ単純格子型のフィラメント配列を示す位置にサンプリングを示していた。このことは、外眼筋はフィラメント格子としては遅筋と同様にエネルギーエコノミカルな型を持つことで持続的な収縮と高速収縮の両者を賄っていることを示唆した。一方単一筋線維を用いた収縮張力測定では、外眼筋はカルシウム活性化による最大張力に比べて、アクトミオシンクロスブリッジによる協同的収縮張力が速筋や遅筋よりも大きいことが示された。クロスブリッジによる協同的収縮張力発揮は、昆虫の羽ばたき時に働く飛翔筋の高速振動メカニズムの基盤となるとされていることから、外眼筋のこの特徴は、眼球の高速振動(固視微動)を発現するために発達したものである可能性が示唆された。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 教育

1) 医学科2年コース基礎医科学Iのユニット「自然と生命の理」を主に担当した。「自然と生命の理」講義では、回ごと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フィードバックを行った。演習では、対面方式により、予め配布した課題を各学生が予習してきた上で、グループディスカッションを行う方式で実施した。実習では対面方式と遠隔方式を併用し、教員が提示した生命現象に関わるテーマのもとで1名または2名のグループごとに学生自身が実験プロトコルを組み立てて実施した。昨年度はコロナ禍における実習室利用制限のために、実習時間を短縮せざるを得ない班も生じたが、今年度は利用制限が緩和されたことと事前に他ユニットとの調整を十分に行えたことにより、実習室を有効に利用するように改善することができた。また、実習テーマのうち1年次に履修する生命基礎科学実習における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 小宮成義教授と分子生理学講座 山口真紀准教授)が関連する実習に相互に参加して学生や教員とディスカッションすることで、垂直統合を強化することができた。さらに、医学統計学と関連する内容に関しては国領校・人間科学教室・数学研究室 長谷川泰子講師に

助言を得たが、来年度は遠隔参加をお願いする予定である。

2) コース基礎医学Ⅱではユニット「感覚器系」を担当した。ユニット内での内容連携を強化するとともに、神経系ユニットとの内容の擦り合わせをより積極的に行った。また年度末の総合試験でも、他のユニットとの関連を意識した問題となるように工夫した。

## 2. 研究

### 1) ハイスピードカメラを用いた筋節動態解析

昨年度は除膜骨格筋線維の粘弾性に焦点をあてた実験を行っていたが、本年度はより生体に近い標本として膜構造が保たれた筋線維を用いることとし、電気刺激により惹起される収縮波の伝搬過程を見ることができるようになった。本年度に得られた実験結果を踏まえて次年度にはより信頼性の高い実験データを蓄積し、筋収縮時の「等容積仮説」がどの範囲まで保たれるかを検討したい。この際、溶液温度や筋節長を変化させることにより、温度や静止張力がサルコメア動態をどのように修飾するかを調べる予定である。更に将来的には実験系をウサギなどの温血動物の単一筋線維にも適用し、筋線維タイプによる違いや加齢がもたらす影響についても解析を進めたい。

### 2) 血流を保った in vivo 骨格筋 X 線回折

血流を保ったマウスの長趾伸筋の一端を張力トランスデューサーに接続し、シンクロトロン放射光を照射することで、ナノメートルレベルの微細構造と収縮機能を同時測定することに成功した。得られた回折像は、高次の反射も確認できる良好なものであり、また同時測定した収縮張力の結果からも、大きな筋損傷を与えることなくデータを取得できることが確認できた。今回実験を行ったのは速筋が多い長趾伸筋であるが、今後は遅筋であるヒラメ筋での評価も可能なように手法を改良する予定である。

### 3) 外眼筋線維の構造・機能解析

外眼筋の単一筋線維を用いた張力測定により、外眼筋が四肢体幹の速筋や遅筋とは異なる収縮特性を有することが明らかとなった。今後はこの特徴がトロポニン・トロポミオシンからなる収縮制御系の違いに起因するか否かを追求していくとともに、昆虫飛翔筋でみられる「ストレッチアクティベーション」が外眼筋線維でも実際に起こるかについても検証したい。

## 研究業績

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

### VIII. その他

- 1) 石田行知, 渡辺 賢, 中原直哉, 竹森 重. (ポスター) モルモット首腸紐における純水による張力反応：Ca イオンの抑制作用. 第 64 回日本平滑筋学会総会. Web 開催, 7 月.
- 2) 森本 茂, 山口眞紀, 中野 真, 竹森 重. (ポスター) ヒト単一運動単位筋振動信号振幅の放電間隔に比例した減少は筋細胞内“水”の移動駆動力の変容による. 第 77 回日本体力医学会大会. 完全オンライン開催, 9 月.
- 3) 山口 舞, 山口眞紀, 山澤徳志子, 中原直哉, 竹森 重. (ポスター) 低 ATP 濃度条件での外眼筋線維の張力発揮特性. 第 77 回日本体力医学会大会. 完全オンライン開催, 9 月.
- 4) 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) In vivo で収縮する骨格筋の二次元 X 線回折解析. 第 139 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 5) Ishida Y, Watanabe M, Nakahara N, Takemori S. (Poster) Tension responses to pure water in the guinea pig taenia caecum. 日本生理学会第 100 回記念大会. 3 月, 京都. (ハイブリッド開催)
- 6) Nakahara N, Yamauchi H, Yamaguchi M, Hayashi T, Hirano K, Takemori S. (Poster) Structural stability of sarcomere structure of in vivo muscle with maintained blood supply. 日本生理学会第 100 回記念大会. 3 月, 京都. (ハイブリッド開催)
- 7) Yamaguchi M, Yamaguchi M, Nakahara N, Takemori S. (Poster) Functional characteristics of myosin heavy chain isoforms in the sarcomere of extraocular muscle. 日本生理学会第 100 回記念大会. 3 月, 京都. (ハイブリッド開催)



## 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
准教授:	赤池 徹	発達循環器学
講師:	井上 天宏	循環生理, 病態学

## 教育・研究概要

## I. 教育概要

2022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, コース総合教育（ユニット「教養ゼミ」（メカノバイオロジー入門））

看護学科：解剖生理学Ⅲ, 情報科学

看護専門学校（慈恵看護専門学校）：解剖生理学講義

## II. 研究概要

## 1. 大血管の発生と機能獲得・維持の機序解明

## 1) 肺静脈系の特殊性と病態生理の解明

肺静脈は高濃度酸素血に曝されること、左心房と接合する肺静脈部位は心房細動を引き起こす異所性刺激発生部位になることなど、体静脈とは異なる特殊な低圧系血管であるが、その血管特性の理解は進んでいない。2022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。2022年度は酸素化が動脈管代謝動態に及ぼす影響を検討した。

## 3) 3D細胞塊における血管平滑筋細胞の動態解明

血管の生理学的機能を左右する血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の研究では、これまではシャーレ上で培養した平面構築（2D）の細胞が用いられてきた。しかし細胞は生体内では通常3次元構造物としてそ

の機能を果たしており、細胞間の相互作用は細胞特性に大きな影響を与える。そこで我々はラット胎仔の動脈管および下行大動脈から血管平滑筋細胞を採取し、細胞塊（スフェロイド）を作製して3Dでの機能評価を行なった。3D細胞塊は2D培養と生体組織との中間状態の特性を有していることが分かり、現在プロスタグランジンEに対する反応性を各形態で検討している。

## 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解明し、論文を投稿した。

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。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。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。

2. 筋細胞内Ca<sup>2+</sup>制御機構およびサルコメア収縮機構の解明

1) 悪性高熱症（MH）に関連した骨格筋リアノジン受容体（RyR1）変異体の熱応答アッセイにより、熱がRyR1からのCa<sup>2+</sup>放出を誘導する新規の現象を発見し、これを熱誘発性Ca<sup>2+</sup>放出（Heat-Induced Ca<sup>2+</sup>Release: HICR）と命名した。

2) MHモデルマウスの骨格筋細胞の細胞内Ca<sup>2+</sup>動態の異常とサルコメア長の短縮をナノスケールで明らかにした。また、吸入麻酔薬の投与によってMHモデルマウスの骨格筋の温度が上昇することを単一細胞レベルで可視化することに成功した。

3) 量子ビーム架橋凹凸ゲル上にラット幼若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が上昇することを見出した。

## 「点検・評価・改善」

## 1. 教育

2022年度も新型コロナウイルス感染症のために、学生の登校機会を必要最小限にすべく、2020年の教育方針が踏襲された。医学科・コース基礎医科学Ⅱ（ユニット「循環器」, 「泌尿器」, 「呼吸器」）において、講義は全てオンデマンド型で、2021年度の内容をほぼ踏襲して行った。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。学生の評価としては医学科と異なり、対面講義を望む声が多かったようである。今後はオンデマンドと対面講義の良い部分を取り入れてゆく検討が必要に思われた。

コース基礎医科学Ⅱのユニット「機能系実習（生理）」では、心電図実習や呼吸器実習において、演習問題をオンラインで解く形式を2022年も踏襲したが、オンサイトとほぼ同様の効果が得られた。後期の試験とレポート提出のメ切り日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実習期間の変更があり、2022年度は9～10月の6週間に変更になった。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、それぞれが個別の研究テーマをもって、実験を行った。学生の取り組み方は実に多様なため、個々に適した指導を行ってゆく必要がある。

## 2. 研究

上述した研究テーマは、各教員が自ら発案し、小規模な研究グループを形成して、独自性を保ちつつ、研究を推進している。本講座主催の「心血管研究の最前線セミナー」を継続しているが、新型コロナウイルス感染症のため、これまで開催をしにくい環境にあったが、2022年度は5回実施し、以前の活気を取り戻しつつある。今後も継続的にセミナーを実施することが望まれる。

2022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、教員・大学院生の奮起によって、2022年は原著英文論文10編を発表できた。しかし、実態として講座が主体となって行った研究は少なく、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) Trieu T, Mach P, Bunn K, Huang V, Huang J, Chow C, Nakano H, Fajardo VM, Touma M, Ren S, Wang Y, Nakano A. A novel murine model of atrial fibrillation by diphtheria toxin-induced injury. *Front Physiol* 2022; 13: 977735.
- 2) Dunham CS, Mackenzie ME, Nakano H, Kim AR, Nakano A, Stieg AZ, Gimzewski JK. Cardio PyMEA: a user-friendly, open-source Python application for cardiomyocyte microelectrode array analysis. *PLoS One* 2022; 17(5): e0266647.
- 3) Dunham CS, Mackenzie ME, Nakano H, Kim AR, Juda MB, Nakano A, Stieg AZ, Gimzewski JK. Pacemaker translocations and power laws in 2D stem cell-derived cardiomyocyte cultures. *PLoS One* 2022; 17(3): e0263976.
- 4) Parikh KS, Josyula A, Inoue T, Fukunishi T, Zhang H, Omiadze R, Shi R, Yazdi Y, Hanes J, Ensign L M, Hibino N. Nanofiber-coated, tacrolimus-eluting sutures inhibit post-operative neointimal hyperplasia in rats. *J Control Release* 2022; 353: 96-104.
- 5) Elliott MB, Matsushita H, Shen J, Yi J, Inoue T, Brady T, Santhanam L, Mao H, Hibino N, Gerecht S. Off-the-shelf, heparinized small diameter vascular graft limits acute thrombogenicity in a porcine model. *Acta Biomater* 2022; 151: 134-47.
- 6) Matsushita H, Hayashi H, Nurminsky K, Dunn T, He Y, Pitaktong I, Koda Y, Xu S, Nguyen V, Inoue T, Rodgers D, Nelson K, Johnson J, Hibino N. Novel reinforcement of corrugated nanofiber tissue-engineered vascular graft to prevent aneurysm formation for arteriovenous shunts in an ovine model. *JVS Vasc Sci* 2022; 3: 1 82-91.
- 7) Tsuboi Y, Oyama K, Kobirumaki-Shimozawa F, Murayama T, Kurebayashi N, Tachibana T, Manome Y, Kikuchi E, Noguchi S, Inoue T, Inoue U Y, Nishino I, Mori S, Ishida R, Kagechika H, Suzuki M, Fukuda N, Yamazawa T. Mice with R2509C-RYR1 mutation exhibit dysfunctional Ca<sup>2+</sup> dynamics in primary skeletal myocytes. *J Gen Physiol* 2022; 154(11): e202213136.
- 8) Oyama K, Zeeb V, Yamazawa T, Kurebayashi N, Kobirumaki-Shimozawa F, Murayama T, Oyamada H, Noguchi S, Inoue T, Inoue UY, Nishino I, Harada Y,

Fukuda N, Ishiwata S, Suzuki M. Heat-hypersensitive mutants of ryanodine receptor type 1 revealed by microscopic heating. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119(32): e2201286119.

9) Wang M, Ohara H, Egawa M, Fukunaga S, Matsuo H, Ge ZR, Nabika T. A 3-Mbp fragment on rat chromosome 1 affects susceptibility both to stroke and kidney injury under salt loading in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat: a genetic approach using multiple congenic strains. *Exp Anim* 2022; 71(3): 368-75.

10) Nakanishi T, Oyama K, Tanaka H, Kobirumaki-Shimozawa F, Ishii S, Terui T, Ishiwata S, Fukuda N. Effects of omecamtiv mecarbil on the contractile properties of skinned porcine left atrial and ventricular muscles. *Front Physiol* 2022; 13: 947206.

## V. 研究費

- 1) 南沢 享. 動脈管閉鎖の分子機構解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023 年度.
- 2) 南沢 享. 心血管ミトコンドリアのストレス受容・応答機構の解明. 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費. 2021~2022 年度.
- 3) 中野 敦. 心血管形成と代謝環境. 科学研究費助成事業・国際共同加速基金 (帰国発展研究). 2021~2023 年度.
- 4) 福田紀男. 心臓ナノ生理学の医療応用に向けた基盤研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2020~2023 年度.
- 5) 福田紀男. 熱パルス照射を用いた心筋収縮増強デバイスの基盤技術の開発. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2021~2023 年度.
- 6) 赤池 徹. 酸素による内皮細胞を介した解剖学的動脈管閉鎖機構の探索. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 7) 小比類巻生. In vivo ナノ解析による心筋収縮のリズム調節機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 8) 井上天宏. 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.
- 9) 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.
- 10) 劉 孟佳. Evaluating sex differences in immune metabolism in sarcopenia and obesity. AMED・医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業. 2022 年度.
- 11) 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) 瀬谷大貴. DGD (Development, Growth & Differentiation) Young Investigator Paper Award 2022. 日本発生物学会. A role of hey2 transcription factor for right ventricle development through regulation of tbx2-mycn pathway during cardiac morphogenesis. 2022 年 6 月.
- 2) 王 玫. 令和 4 年度 JEES (日本国際教育支援協会) 留学生奨学金 (修学). 2022 年 8 月.
- 3) 向後雅史. 成医会学生ポスター発表賞. 第 139 回成医会総会. レスベラトロールの母体投与はラット胎仔動脈管収縮を誘発する. 2022 年 10 月.

## VIII. その他

- 1) Biressi S, Ma Q, Fukuda N, Bass JJ, Wright PT. Editorial: Methods and applications in striated muscle physiology. *Front Physiol* 2022; 13: 979237.
- 2) 栗原 敏. (特別講演 2) 筋における細胞内  $Ca^{2+}$  濃度測定 of 生理学的意義. 第 99 回日本生理学会大会. 仙台, 2022 年 3 月. (ハイブリッド形式)
- 3) 瀬谷大貴, 赤池 徹, 岩瀬晃康, 栗原裕基, 南沢 享. (口頭) 出生前後におけるラット肺静脈の転写プロファイルの変化. 第 99 回日本生理学会大会. 仙台, 2022 年 3 月. (ハイブリッド形式)
- 4) 向後雅史, 瀬谷大貴, 井上天宏, 赤池 徹, 南沢 享. (口頭) レスベラトロールの母体投与によって, 胎児ラットの動脈管収縮が誘発された. 第 99 回日本生理学会大会. 仙台, 2022 年 3 月. (ハイブリッド形式)
- 5) 大川 翔, 井上天宏, 草刈洋一郎, 南沢 享. (口頭) ビタミン B<sub>1</sub> 添加心筋保護液の心停止中の心保護効果. 第 99 回日本生理学会大会. 仙台, 2022 年 3 月. (ハイブリッド形式)
- 6) 南沢 享. (特別講演) 肺静脈の発生と血管特性の成立機序の解明. 第 33 回東京循環器小児科治療 Agora. 東京, 10 月.
- 7) Liu N, Kawahira N, Nakashima Y, Nakano H, Iwase A, Uchijima Y, Wu S, Minamisawa S, Kurihara H, Nakano A. (Poster) Novel regulatory mechanism of hemogenic endocardium during cardiovascular development. Weinstein Cardiovascular Development and Regeneration Conference 2022. Marseilles, May.
- 8) Liu N, Kawahira N, Nakashima Y, Nakano H, Iwase A, Uchijima Y, Wu S, Minamisawa S, Kurihara H, Nakano A. Novel regulatory mechanism of hemogenic endocardium during cardiovascular development. ISEH2022 (International Society for Experimental Hematology 51st Annual Scientific Meeting). Edin-

burgh, Sept.

- 9) Liu N, Kawahira N, Nakashima Y, Nakano H, Iwase A, Uchijima Y, Wu S, Minamisawa S, Kurihara H, Nakano A. (Symposium) Novel molecular mechanisms of endocardial hematopoiesis and their significance in cardiac physiology. XXXVII Reunión Anual Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas. La Serena, Nov.
- 10) 劉 孟佳, 川平直史, 中島康弘, 中野治子, 南沢 享, 中野 敦. (ISHR シンポジウム 2 : ISHR U45 Rising Star Session) Endocardial hematopoiesis facilitates the heart morphogenesis. CVMW2022 心血管代謝週間. 東京, 12月. (ハイブリッド開催)

## 生化学講座

講座担当教授：吉田 清嗣	分子腫瘍学
講師：奥五沢里美	分子腫瘍学
講師：山田 幸司	分子腫瘍学
講師：吉田 彩舟	発生学

## 教育・研究概要

## I. 肝臓への Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2) の遺伝子導入は肝発癌を抑制する

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、乳癌細胞において DYRK2 発現を低下させると、細胞周期進行、発癌の亢進、浸潤・転移の促進などを認めた。また、これまでの報告から、DYRK2 発現低下は、大腸癌、肝癌、リンパ腫、膀胱癌、卵巣漿液性腺癌など多数の癌で患者の予後不良と相関していることが見出されている。

さらに、診断と治療への応用の可能性を追求することを目的とし、DYRK2 の抗腫瘍能の解析を進めてきた。皮下異種移植腫瘍モデルにおいて、DYRK2 発現アデノウイルスベクターを用いて、肝癌細胞に DYRK2 を過剰発現させると、抗腫瘍能を発揮することを初めて見出した。さらに、DYRK2 発現は、肝癌患者の予後不良と逆相関しており、DYRK2 が肝癌の予後予測因子となりうることも明らかにした。DYRK2 は、今後、肝癌に対する新たな遺伝子治療法開発に向けた有用なターゲットとなりうることを明らかにした。以上のことより、DYRK2 は、これまで多くの癌の進展・転移を抑制することが明らかとなっており、新たな治療ターゲットとしての可能性が期待される分子である。しかしながら、実際の生体内において DYRK2 を欠損させることにより腫瘍の進展抑制に機能するかは不明である。

そこで、肝臓特異的に DYRK2 を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを用いて、肝臓における DYRK2 の機能解析を試みた。まず Dyrk2 flox マウスと肝臓特異的に Cre を発現する Albumin-Cre マウスを交配することにより、肝臓特異的に Dyrk2 を欠損するコンディショナルノックアウトマウス (Dyrk2 LKO) を作出した。この Dyrk2 LKO マウスを経時的に観察し発癌の有無を調べたところ、肝癌の自然発症は認められなかった。

そのため、Sleeping Beauty (SB) トランスポゾンシステムと hydrodynamic tail vein injection (HTVi)

を組み合わせた癌遺伝子の肝細胞導入による肝発癌系を用いて、Dyrk2 LKO マウスにおける腫瘍形成能の評価を行った。その結果、野生型および Dyrk2 LKO マウスで肝癌形成が認められたが、その形成能に差が認められなかった。その理由として、野生型肝発癌モデルにおいて発癌過程で Dyrk2 発現が顕著に低下するためであることがわかった。

そこで、肝発癌過程において Dyrk2 を過剰発現させることによる肝癌形成能への影響を検討した。その結果、野生型および Dyrk2 LKO マウスに HTVi 肝発癌系を用いて Dyrk2 を過剰発現させると、肝癌形成能は顕著に抑制された。さらに、肝癌部において癌遺伝子 Myc, Hras 発現が顕著に減少していた。また、肝癌細胞株に Dyrk2 を過剰発現させると、Myc, Hras 発現が顕著に減少しており、プロテアソーム阻害剤投与によりその発現が回復した。このことから、肝発癌モデルにおいて Dyrk2 は Myc, Hras 発現を抑制することで肝癌形成を抑制することがわかった。

また、肝癌患者検体において DYRK2 と MYC 発現と予後との関係を調べると、肝癌における DYRK2 と MYC の発現は逆相関関係を示し、DYRK2 低発現 MYC 高発現肝癌患者は、DYRK2 高発現 MYC 低発現肝癌患者に比べ、有意に予後不良であることがわかった。

以上のことから、肝臓への DYRK2 の遺伝子導入は肝発癌を抑制することが明らかとなり、DYRK2 が肝癌治療の新規研究シーズとなりうることが示唆された。

## II. 肝がん細胞における DYRK2 メチル化解析

メチオニン欠乏の食餌を与えたマウスの肝臓では、DYRK2 の mRNA 量が通常の食餌を与えたマウスよりも低下していた。この原因の一つとして、メチオニンの欠乏により DYRK2 のメチル化が起きた可能性があると考え、マウス肝臓およびヒト肝がん細胞株による解析を行った。マウスの肝臓からゲノム DNA を抽出しメチル化 DNA 濃縮キットを用いて解析を行ったところ、メチオニンの欠乏によるマウスの肝臓での DNA メチル化は起きていなかった。また、ヒト細胞株に DNA メチル化阻害薬である Azacytidine を加え、メチル化 DYRK2 検出用プライマーを用いて PCR による解析を試みた。しかしながら、内在性コントロールである GAPDH が Azacytidine の濃度依存的に減少し、細胞死を引き起こしたため、解析を断念した。



### III. 食道がん・胃がん細胞株での DYRK2 の機能解析

これまでに食道腺がんでは DYRK2 の mRNA が過剰に発現していること、胃腫瘍組織の DYRK2 のタンパク発現量は正常組織よりも低くなっているといった報告がなされている。しかしながら、DYRK2 がそれぞれのがん細胞において、どのような機序で細胞の増殖あるいは発がん作用しているのかは明らかになっていない。そこで、それぞれのがん細胞株を用いて DYRK2 をノックダウンおよび過剰発現させ、細胞増殖能への影響を調べた。その結果、ノックダウンでは増殖能への影響はなかったものの、過剰発現では細胞種によって増殖能への影響が異なっていた。この原因を探るため、DYRK2 過剰発現による、p21, p53, p38, NF- $\kappa$ B といった細胞増殖や細胞周期の制御に関わるタンパク質の発現量の変化を調べた。しかしながら、これらのタンパク質の発現量は変化しない、あるいは、変化しても増殖能の結果と合致せず、今回の解析では一貫した結果を得ることができなかった。

### IV. マウス肝がんで起きる現象が、肝がん細胞株で再現できるかの検討

当講座では、Lipopolysaccharide を腹腔内投与したマウスの肝臓、遺伝子導入を伴う肝がんモデルマウスの作製法で発がんさせたマウス肝がん細胞において、DYRK2 の mRNA およびタンパク質の発現量がコントロールマウスと比べて減少することを報告した。そこで、これらの現象が細胞株レベルでも再現できるかを検討した。Lipopolysaccharide を培地に滴下し、細胞株での mRNA の発現量の変化を調べた。その結果、コントロールと Lipopolysaccharide 滴下細胞株とで mRNA の発現量の変化はなかった。また、肝がんモデルマウス作製に必要な遺伝子を導入した細胞株についても mRNA の発現量を調べたが、コントロールと比べ変化はなかった。これらの結果から、マウスの実験で観察された現象を細胞株レベルで再現することは、現段階では困難であるという結論に至った。

### V. 組織発生の制御における DYRK2 の分子機序解析

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。最近、我々は *Dyrk2* の欠損が、細胞に一本だけ存在

する細胞小器官「一次繊毛」を介し、組織発生に寄与することを報告した (Yoshida S, et al. ELife 2020; 9: e57381)。そこで、組織発生における DYRK2 の分子機序の全貌を解明すべく、本研究では、組織発生制御に関する DYRK2 の相互作用分子、ならびに、リン酸化基質の探索を行った。

我々が作出したノックアウトマウスから樹立したマウス胎仔線維芽細胞 (MEF) ならびに CRISPR-Cas9 で作出した DYRK2 欠損細胞を用いた網羅的遺伝子発現解析 (RNA-seq)・リン酸化基質探索 (リン酸化プロテオミクス)、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)) を実施し、マルチオミックス的に解析した。

その結果、複数の相互作用分子ならびにリン酸化基質の候補タンパク質を同定した。特に、一次繊毛の制御に関与する可能性の分子群、ならびに、組織発生に重要なシグナル系に関与する分子群の同定に成功した。現在、候補分子に関し、CRISPR-Cas9 システムによるノックアウト細胞の樹立、変異タンパク質を用いたリン酸化サイト・相互作用領域の同定を試みている。

### VI. 肺がんにおける DYRK2 の機能解析

これまでに我々は、大腸がんや乳がん組織において、DYRK2 の発現が低下していること、またヒトがん細胞株を用いた *in vitro* 解析から DYRK2 のがん抑制的な機能を報告している。一方で、肺がんにおける DYRK2 の機能は報告がない。本研究では、肺がんにおける DYRK2 の抗腫瘍効果に関して検証を行った。アデノウイルスを用いた DYRK2 の過剰発現系による解析の結果、ヒト肺がん細胞株における DYRK2 の過剰発現は、細胞増殖を抑制することを確認した。現在、その分子メカニズムの解明、他のがん遺伝子/抑制遺伝子との関連性を検証している。また、肺がん細胞株の Xenograft モデルを作製し、腫瘍にアデノウイルスを直接注射することで DYRK2 による抗腫瘍効果の検証を目指している。さらに、ヒト肺がん患者の臨床検体における DYRK2 の免疫組織学解析を行い、DYRK2 タンパク質の発現量と肺がんとの関連を検証している。

### VII. 型破り分泌の機能解析

タンパク質が細胞外に分泌されるためにはリン脂質二重層からなる内膜を通過する必要がある。一般的に細胞外に分泌されるタンパク質は、合成時に持つ分泌シグナルに依存して内膜を通過し分泌される。しかし細胞外液中には分泌シグナルを持たないタン

パク質も存在し、近年、様々なタンパク質が型破り分泌されることが報告されはじめています。特に免疫系の研究では、型破り分泌が炎症応答機構の一つとして示されています。一方で型破り分泌とがん細胞との直接的な関係を示す報告は現在までに皆無である。

これまでに我々は、型破り分泌が生きた肝がん細胞で観測されることを見出し、その機能解析を先駆的に進めてきた (Yamada K, et al. *Cancer Res* 2021; 81(2): 414-25)。このうち肝がんの診断や治療に活用できる候補としてPKC $\delta$ の同定に成功した。実際に細胞株を用いた解析から、PKC $\delta$ の細胞外分泌が肝がん中で特異的に高検出されることを見出した。ヒト血清を用いた解析では、血中PKC $\delta$ が現在臨床検査で使われている腫瘍マーカー (AFPやPIVKA-II)より慢性肝炎・肝硬変と肝がんを鑑別する診断精度が高く優れていることが判明した。また機能解析の成果、細胞外のPKC $\delta$ がヘパラン硫酸プロテオグリカンと結合して、肝がんの細胞増殖能を亢進させる作用を持つことを突き止めた。さらに細胞外のPKC $\delta$ を標的とするモノクローナル抗体を用いた抗腫瘍効果が確認できた。これらの成果を総括すると、PKC $\delta$ の型破り分泌は肝がんにて特化しており、増殖機構にも直接寄与することから、PKC $\delta$ の型破り分泌が肝腫瘍形成を規定する病態機構を担っているのではないかと考えられる。今後その機序を問う。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 研究

発癌機構の解明と癌治療への応用を主たるテーマとして研究活動を展開しており、その成果をコンスタントに発信できるようになってきた。2022年度生化学講座の研究活動において特記すべき事項としては、第一に様々な組織特異的DYRK2欠損マウスを作出し、発癌との関連を調べている。但し多大な労力と研究費を要することから、何をどこまで明らかにするかについて、コンパクトに絞った研究課題に改善する必要がある。第二に肝臓へのDYRK2の効率的な遺伝子導入に成功し、肝発癌を有意に抑制することを見出した。第三に肝がんにおける型破り分泌の機能解析と発がんとの関わりについて、その分子機構を原著論文として発表した。但し、知財獲得、開発、論文発表を並行して進めていることから、機動性の改善が求められている。

### 2. 教育

主に医学科2年生、3年生、及び看護学科2年生

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

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yamada K, Kizawa R, Yoshida A, Koizumi R, Motohashi S, Shimoyama Y, Hannya Y, Yoshida S, Oikawa T, Shimoda M, Yoshida K. Extracellular PKC $\delta$  signals to epidermal growth factor receptor for tumor proliferation in liver cancer cells. *Cancer Sci* 2022; 113(7): 2378-85.
- 2) Yamada K, Motohashi S, Oikawa T, Tago N, Koizumi R, Ono M, Tachibana T, Yoshida A, Yoshida S, Shimoda M, Oka M, Yoneda Y, Yoshida K. Extended-synaptotagmin 1 engages in unconventional protein secretion mediated via SEC22B<sup>+</sup> vesicle pathway in liver cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119(36): e2202730119.
- 3) Kawamura A, Yoshida S, Aoki K, Shimoyama Y, Yamada K, Yoshida K. DYRK2 maintains genome stability via neddylation of cullins in response to DNA damage. *J Cell Sci* 2022; 135(11): jcs259514.
- 4) Oikawa T, Yamada K, Tsubota A, Saeki C, Tago N, Nakagawa C, Ueda K, Kamioka H, Taniiai T, Haruki K, Nakano M, Torisu Y, Ikegami T, Yoshida K, Saruta M. Protein kinase C delta is a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *Gastro Hep Adv* 2023; 2(1): 83-95.

### II. 総説

- 1) Yamada K, Yoshida K. Leakage? or Secretion? unconventional protein secretion in cancer. *Oncotarget* 2023; 14: 146-7.

### V. 研究費

- 1) 吉田清嗣. 癌幹細胞可塑性制御に基づく発癌機構の解明と新規癌治療法開発への応用展開. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2020~2022年度.
- 2) 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.

- 3) 山田幸司. 早期肝がんに対する PKC $\delta$  を用いた新規高感度診断法の開発. AMED・革新的がん医療実用化研究事業. 2021～2023 年度.
- 4) 山田幸司. 抗 PKC $\delta$  抗体を用いた新規肝がん治療法の開発. AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム 慶應拠点シーズ A. 2022～2023 年度.
- 5) 山田幸司. 腫瘍形成における型破り分泌の役割解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020～2022 年度.
- 6) 吉田彩舟. 一次繊毛を介して組織発生を制御する新規リン酸化酵素 DYRK2 の標的解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021～2023 年度.
- 7) 吉田彩舟. 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研究助成金. 2022 年度.

## VI. 特許

- 1) 学校法人慈恵大学. 山田幸司, 本橋沙耶, 吉田清嗣. PKC $\delta$  と E-Syt1 との相互作用阻害剤を含む新規肝癌治療薬.

## VIII. その他

- 1) 吉田彩乃, 山田幸司, 及川恒一, 小泉 麗, 吉田清嗣. Extracellular PKC $\delta$  associates with EGF receptor for liver cancer proliferation. 第 81 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月.
- 2) 小泉 麗, 山田幸司, 吉田清嗣. (ポスター) がんで見られる型破り分泌と機構解明. 第 95 回日本生化学会大会. 名古屋, 11 月.
- 3) 奥五沢里美. (成果発表ワークショップ) 病理形態解析が明らかにする DYRK2 欠損マウスの多様な組織形成異常. 2022 年度先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会. 大津, 2 月.

## 分子生物学講座

講座担当教授：松藤 千弥 生化学, 分子生物学  
 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。
- ・コース医学総論Ⅰのユニット「医学総論Ⅰ演習」(医学科1年)
  - ・コース生命基礎科学のユニット「生命基礎科学実習」(生物系)(医学科1年)
  - ・コース基礎医科学Ⅰのユニット「分子から生命へ」(医学科2年)
  - ・コース基礎医科学Ⅰのユニット「分子から生命へ演習」(医学科2年)
  - ・コース基礎医科学Ⅰのユニット「分子から生命へ実習」(医学科2年)
  - ・コース基礎医科学Ⅰのユニット「自然と生命の理」(医学科2年)
  - ・コース基礎医科学Ⅱのユニット「泌尿器系」(医学科2年)
  - ・コース基礎医科学Ⅱのユニット「症候病態演習Ⅰ」(医学科2年)
  - ・コース臨床基礎医学のユニット「症候病態演習Ⅱ」(医学科3年)
  - ・コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」(医学科3年)

- ・コース研究室配属(医学科3年)
- ・看護専門基礎・人間と健康「生化学」(看護学科2年)
- ・大学院医学系専攻共通カリキュラム「医の倫理」(大学院)

#### II. 研究概要

当講座では生理活性物質ポリアミンに焦点を当て、生命現象におけるポリアミンおよびその調節機構の生理的意義の解明と医学的応用を目的として研究を進めている。ポリアミンは全ての細胞中に多量に存在し、細胞増殖に必須の生理活性物質であり、個体発生や発がん深く関わっているばかりでなく、オートファジーを介した長寿(老化抑制)や血管の炎症抑制による動脈硬化予防にも関与している。動物細胞の主要なポリアミンはプトレッシン, スペルミジン, スペルミンで、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)の働きによりオルニチンを材料にプトレッシンが合成され、次いでスペルミジン, スペルミンの順で合成される。ODCはアンチザイム(AZ)と結合することにより分解に導かれる。AZの発現は+1翻訳フレームシフトで制御されており、その効率は細胞内のポリアミン濃度により規定されている。細胞内ポリアミン量は、この負のフィードバックシステムにより調節されている。AZは哺乳類ではAZ1, 2, 3の3種類が存在し、さらにAZは2種類のアンチザイムインヒビター(Azin1, 2)により機能阻害される。本年度はポリアミンが関与する精子形成, 翻訳調節機構, ポリアミンと呼吸機能および脂質代謝との関連性について研究を行った(図1)。

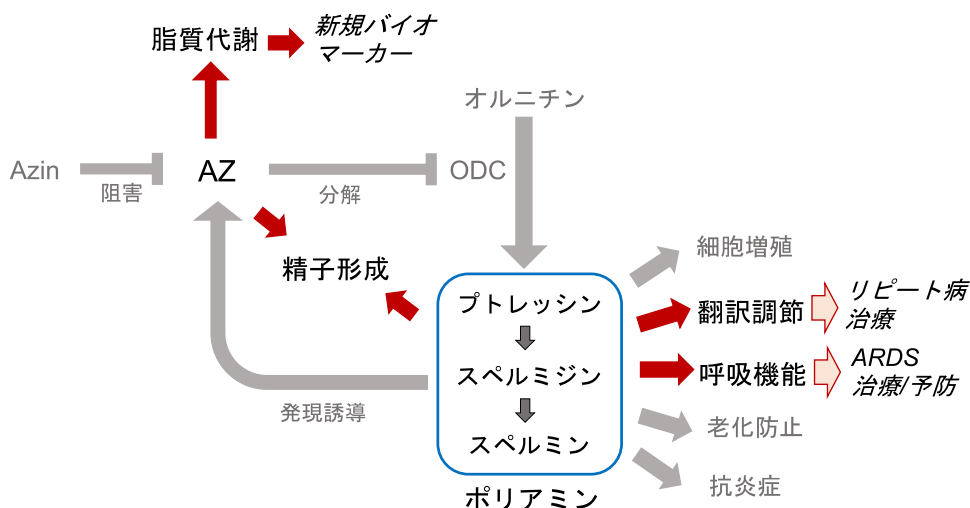


図1 ポリアミン代謝と研究テーマの関連性。赤で示した箇所について研究を進めた。



1. 精子形成における AZ3 の発現とポリアミンアンチザイムファミリー (AZ1, AZ2 および AZ3) は、すべて ODC に結合しその活性を阻害するが、精巣特異的に発現している AZ3 のみ ODC の分解は促進しない。これまでの報告から、AZ3 のノックアウトマウスは精子形成に異常が起こることがわかっている。具体的には、精子の頭部と尾部のつなぎ目が不安定となり分離してしまう。しかし精子形成過程においてポリアミン濃度がどのように変化しているのか、ポリアミン依存の翻訳フレームシフトによって AZ3 が発現しどのように機能しているのかはよくわかっていない。そこでまず精子形成過程においてポリアミン濃度がどのように変化しているか調べた。精原細胞分化および減数分裂開始に必須であるレチノイン酸 (RA) のインヒビターを用いて精巣内の精子形成ステージを VII~VIII に停止させた後、再び RA をマウスに投与し同調させた精巣を経時的にサンプリングした。各ステージに同調された精巣の各種ポリアミン濃度を HPLC で測定した。その結果プトレッシン濃度が、ステージ I~XII のうち I~II において最高値を示し、VIII~IX において最低値 (最高値の約 1/3) を示すという周期的な濃度パターンを示した。このことから精子形成過程においてポリアミン (特にプトレッシン) の濃度はそのステージによって周期的に変化することが明らかとなった。AZ3 の mRNA の発現はステージ VII~XII であるという報告から推測すると、この後のステージ I~II においてポリアミンが最高値となり AZ3 タンパク質が翻訳フレームシフトにより合成されると考えられた。今後は精巣の ODC や AZ3 の発現パターンを、それらの抗体を用いて解析する予定である。

## 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 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、この RAN 翻訳をポリアミンが誘導することを明らかにしている。今年度は詳細な誘導機構を解明するために、無細胞タンパク質合成系を使い、筋強直性ジストロフィー 2 型の原因となる CCTG リピート由来の RAN 翻訳に対して、各種ポリアミンによる誘導効果を詳細に解析した。その結果、スペルミンが RAN 翻訳を強く誘導することが分かった。これま

での研究より CCUG リピート RNA は複雑な高次構造をとることが報告されている。in vitro で転写してきたリピート RNA を加熱急冷して変性させることで RAN 翻訳は阻害された。また、リピート RNA の熱融解温度 (Tm 値) を測定したところ、ポリアミン濃度依存的に Tm 値が上昇した。これらのことより、ポリアミンがリピート RNA に作用して構造的な安定性を増加させることで RAN 翻訳を誘導する、という作用機序が示唆されてきた。

## 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

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明らかにしてきた。本年度は肺サーファクタント阻害物質アルブミンによる阻害要因を加えたウシ肺サーファクタント in vitro 希釈系において、ポリアミンの影響を検証した。アルブミン添加によって低下した肺サーファクタント活性をポリアミンが改善させること、条件によっては元の肺サーファクタント活性以上に活性を改善させることを確認した。ヒト ARDS の原疾患の多くは、アルブミン等血漿成分の肺胞滲出による肺サーファクタント障害の結果、肺が虚脱し ARDS に至ることが知られている。ポリアミンには、ARDS に対する新規治療薬/予防薬としてのポテンシャルが期待される。

## 4. 脂質メディエーター解析による疾病バイオマーカー/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。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

当講座は2年生前期のコース基礎医科学Ⅰのユニット「分子から生命へ」（講義、演習、実習）を主に担当している。このユニットでは生命科学の基盤となる代謝、遺伝子発現や情報伝達などのメカニズムを分子レベルで理解し、臨床医学に活用できるようなることを目標としている。この「分子から生命へ」の講義は非同期型の遠隔授業で行い、講義動画のオンデマンド配信や説明を付記した講義資料の配布を行った。各講義では必ず課題を課し、自己学修とそのフィードバックも合わせて講義を完結するようにした。学生からの質問には対面およびeメール等で対応し、遠隔授業でも双方向のコミュニケーションを行えるように配慮した。講義の筆記試験では、論理的な思考の形成を促すことを目的に、単純な暗記問題ではなく論述を主体とした問題を作成して行った。演習は以下の4つのテーマに分けて行った。テーマ「タンパク質の一生」では、学生に個別に与えたテーマについてまず自己学修させ、それらを持ち寄って6～7人でグループ学習を行い、他者が調べた内容を共有してタンパク質の多様性を理解させた。このグループ学習は学生のみでZoomを用いて行った。その後、レポートのピアレビューをグループ単位で行ってもらい、その内容を各人にフィードバックし、レポートのブラッシュアップを行わせた。このグループ学習には教員も参加してZoomで行われ、議論の不足点はその場で補った。最終的にはレポート内容とピアレビュー内容を合わせ、この演習の評価とした。テーマ「安全のオリエンテーション」では、実験に潜む危険をイメージできる能力、危険を回避できる能力、不測の事態に対応できる能力を身につけるために、化学物質安全データシート（SDS）や災害事例を利用した情報収集、実験に求められる安全検出思想、およびリスクコミュニケーションについて学修させた。この演習では学修内容について小テストを行って評価とした。テーマ「ゲノム医科学とバイオインフォマティクス」では、コンピュータを使用して遺伝情報に関連するビッグデータの活用方法を学修させた。この演習では学修内容について小テストを行って評価とした。テーマ「分子探査法」では実習で行う実験手法の原

理や応用技術について自己学修し、それらをレポートにまとめて提出させて、それを評価した。レポート内容の修正については実習中に個別に指導した。これらの演習課題は実習と関連する内容として設定されおり、学生には演習から実習への連続性を意識づけ、実習内容を効果的に理解してもらえるように努めた。実習については、昨年度、一昨年度はイレギュラーな形で実施されたが、今年度はコロナ禍以前の形態に戻して行われた。ただし、実施する実習室を増やして密を回避するように配慮した。今年度の実習では、遺伝子配列の変異と表現型の関連性を理解することを目的に、肥満マウスを材料に用い、様々な生化学／分子生物学実験を通して遺伝子発現の制御機構を理解してもらった。実習の結果と考察はレポートとして提出させ、実習態度と合わせて評価した。

2年生前期のコース基礎医科学Ⅰのユニット「自然と生命の理」（講義）では、酸塩基平衡の基礎を担当し、主に生体における緩衝機構について非同期型遠隔授業を行った。また2年後期の基礎医科学Ⅱのユニット「泌尿器」では、酸塩基異常における腎臓の役割について、非同期型遠隔授業を行った。カリキュラム改訂で37の症候を中心に段階的に反復学修することを目的に、2年後期から4年前期にユニット「症候病態演習Ⅰ～Ⅳ」が新設された。2年後期のユニット「症候病態演習Ⅰ」は臓器を跨ぐ症候をグループ学修することを目的としており、泌尿器系と呼吸器系を跨ぐ「酸塩基平衡」について担当した。呼吸器および泌尿器の機能と関連させ作成した講義資料：血液ガスの読み方（基礎編）を元に、複数の酸塩基平衡異常の具体例について自己学習およびスモールグループ学修させた。グループ学修後、グループのメンバーにあてた課題に対する発表内容をグループ点として評価した。基礎医学で症候を考えることを目的とした3年前期のユニット「症候病態演習Ⅱ」では、火災症例を通して血液ガスの落とし穴について学修させ、さらに社会医学との関連についても学修できる内容も盛り込んだ。評価はチューターが行った。この一連の酸塩基平衡・血液ガス分析の授業・演習は、他の関連するユニットとも調整を行いながら、臓器および学年を跨いだ反復学修となっていることが特色である。ユニット「症候病態演習Ⅱ」では、チューターとして学生の教育・評価にもあたっている。

大学院医学系専攻共通カリキュラム「医の倫理」では、化学物質の情報収集、関連する法令の理解、リスクアセスメントなど、非同期型遠隔授業（配布

資料, オンデマンド動画配信)を行った。選択式小テスト他, 課題事例に対してリスクを洗い出しリスクを低減させる策を講じる内容の筆記テストを行った。

その他, コース研究室配属, コース「医学英語文献抄読Ⅰ」, コース医学総論Ⅰのユニット「医学総論Ⅰ演習」, コース生命基礎科学のユニット「生命基礎科学実習」(生物系), 看護学科の看護専門基礎・人間と健康「生化学」を担当した。

## 2. 研究

今年度は科研費も新たに複数課題で獲得できており, 活発に研究活動を行えた。新型コロナウイルス感染症による学外集会の開催や参加の制限はほぼ解除され, オンサイトでの学術集会に積極的に参加し, 研究成果の発表も行った。学術誌での論文発表に向けて執筆中の論文も複数あり, 2023年度中には発表できる予定である。

## 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.
- 2) 大城戸真喜子. 新規肺胞内在物質ポリアミンの界面活性増強作用を利用した新規 ARDS 治療法の開発. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2022 年度.
- 3) 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.

### VII. その他

- 1) Tajima A, Shearer GC, Yoshida H, Matsufuji S, Ross CA. (Poster) Docosahexaenoic acid suppresses the generation of reactive oxygen species in endothelial cells: a role for retinoid X receptor RXR. 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition in Tokyo, Japan. Tokyo, Dec.
- 2) 小黒明広, 植村武史, 今高寛晃. (ポスター) ポリアミンによるリピート関連非 ATG 翻訳の促進効果. 第 139 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 3) 村井法之, 奥五沢里美, 青木勝彦, 松藤千弥. (口頭) 神経芽腫におけるアンチザイム 2 の発現と腫瘍細胞増殖との関連. 日本ポリアミン学会第 13 回年会. 岡山, 1 月.
- 4) 小黒明広, 町田幸大, 河合剛太, 今高寛晃, 松藤千弥. (口頭) リピート関連非 AUG 翻訳に対するポリアミンの効果. 日本ポリアミン学会第 13 回年会. 岡山, 1 月.

## 薬理学講座

講座担当教授：靱山 俊彦	中枢シナプスの生理学および薬理学
准 教 授：石川 太郎	中枢神経系の生理学および薬理学
准 教 授：川村 将仁	神経薬理学
講 師：西 晴久	内分泌薬理学, アレルギー学
講 師：中村 行宏	中枢神経系の生理学および薬理学
講 師：志牟田美佐	中枢神経系の生理学および薬理学
講 師：鈴木江津子	中枢神経系の生理学および薬理学

## 教育・研究概要

## I. 大脳基底核・前脳基底核シナプス伝達に関する研究 (靱山俊彦・鈴木江津子)

前脳基底核は中枢アセチルコリン性ニューロンの起始核であり、記憶、学習、注意等の生理的機能と密接に関係するとともに、その病的状態としてアルツハイマー病との関連が示唆されている。また、線条体は運動制御の中枢として、パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。前脳基底核抑制性シナプス伝達機構および修飾機構に関する電気生理学的解析によって、興奮性シナプス伝達に対する修飾作用に関して、二種類のセロトニン受容体サブタイプが関与すること、そして、各サブタイプ活性化により、異なる機構を介して興奮性シナプス伝達が修飾されることを明らかにした。次いで、大脳基底核の直接路および間接路に特異的な機能、特に、傷害から再生における各回路の機能を明らかにする目的で、各回路を構成するニューロンに光感受性色素を発現させたマウスを用いた解析を開始した。パーキンソン病モデルマウスの線条体にヒト由来iPS細胞を移植し、パーキンソン病モデルマウスの一指標である異常回転行動の改善について検討を続けている。これらのプロジェクトによる基礎的データが、上記脳領域関連の変性疾患に対する新たな治療法開発につながることを期待したい。

## II. 大脳小脳連関の機能的意義の探索 (石川太郎・志牟田美佐)

大脳と小脳の間の連関には皮質橋小脳路と皮質下オリブ核小脳路という2つの重複する伝達経路が

存在している。これらの経路の機能的意義を明らかにし、小脳が運動のみならず認知や情動にどのような役割を持っているかを明らかにすることを目指している。本年度は自由行動中のマウスから多点電極記録を行える系を導入し、自然な睡眠と覚醒の状態における大脳小脳連関活動の記録を行なった。さらに動画解析と組み合わせ、動物の行動と脳活動の関連性を精査している。

## III. ケトン食療法における抗けいれん作用の機序解明 (川村将仁)

抗てんかん療法の一つであるケトン食療法は、薬剤耐性の難治性てんかん患者にも効果があることが報告されてからその有用性が注目されつつある。しかしながら、ケトン食療法の抗けいれん作用の機序は未解明である。高ケトン食施行ラットより急性海馬スライス標本を作成し、bicuculline-induced burstingに対する両者の作用を比較・検討したところケトン食施行スライス標本ではburstingが有意に抑制された。このケトン食施行による抑制作用はアデノシンA1受容体の活性化を介していると考えられた。抗てんかん療法であるケトン食療法は脳内代謝変化を経て、アデノシン受容体を活性化することにより神経活動を修飾することが示された。

## IV. マスト細胞が産生するメラトニンの意義に関する研究 (西 晴久)

アレルギー関連細胞であるマスト細胞は、睡眠ホルモンとして知られるメラトニンを分泌する。しかしながら、その生理的意義は不明である。本研究ではマスト細胞のメラトニン分析について解析し、その生理的意義について考察した。本研究結果から、マスト細胞のメラトニン産生・分泌は、アレルギー作用によって損傷した組織の修復に寄与する、いわばアレルギーに対する代償機能であることが示唆された (図1)。

## V. 生後発達によるシナプス刈込時のシナプス前末端内機構 (中村行宏)

神経系では生後発達によってシナプスの刈込が起きるが、刈込によって消失するシナプスと残存するシナプスのシナプス前終末側の機構は不明であった。感覚入力の中継する視床後内側腹側核において超解像度顕微鏡で観察したさまざまなシナプス前終末分子の局所分布をもとに数値シミュレーションを行ったところ、電位依存性Caチャンネル-Munc13の分子間距離の短縮による放出確率の増加が、シナプスの

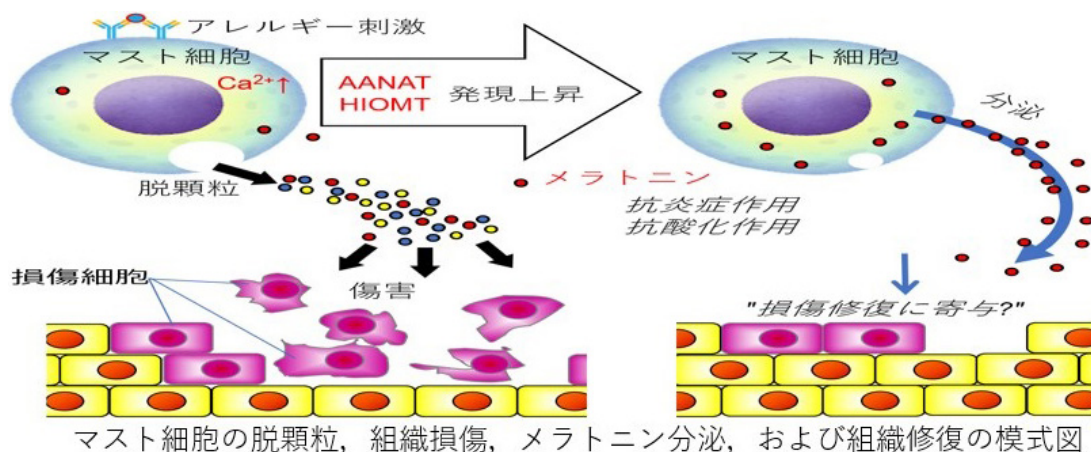


図1

残存の鍵であることが示された。

### 〔点検・評価・改善〕

#### 1. 教育

教職員は全員、講義・薬理学実習および症候学演習に参加している。榎山は教育資源委員長、コース基礎医科学Ⅱ総合試験委員、コース基礎医科学Ⅱのユニット「生体と薬物」、「神経系」、「機能系実習」およびコース臨床基礎医学のユニット「病態と薬物」のユニット責任者をつとめた。石川、川村はコース基礎医科学Ⅱ総合試験委員、口頭試験委員、西は医学卒業総括試験委員、コース臨床基礎医学（前期）口頭試験委員長、コース基礎医科学Ⅱ総合試験委員をそれぞれつとめた。

薬理学実習については、長年の積み重ねにより in vivo, in vitro 共に充実した実習となっている。研究手法の進歩により、古典的薬理学解析手法に習熟した研究者、教員が全国的に減少しているが、本学では、実習を通じて古典的手法を継承し続けている。さらに、新たな実習テーマの開拓にも取り組みたいと考え、古典的薬理学実験に加えて、げっ歯類脳のスライス標本を用いたカルシウムイメージング実習も行っている。

#### 2. 研究

本講座では、中枢シナプス伝達に関する研究をはじめとする上記Ⅰ～Ⅴの各研究が、各々独立した小グループによって行われている。

研究に関係した委員会関係では、石川は遺伝子組換え実験安全対策委員、川村は大学棟防火災害対策委員長、合同防火災害対策委員、アウトリーチ活動推進委員をつとめた。西はアイソトープ研究運営委員、実験廃棄物処理委員、中村は動物実験委員、学

術情報センター図書館委員、志牟田はアウトリーチ活動推進委員をそれぞれつとめた。

### 研究業績

#### Ⅰ. 原著論文

- 1) Nishijo T, Suzuki E, Momiyama T. Serotonin 5-HT 1A and 5-HT 1B receptor-mediated inhibition of glutamatergic transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurons. *J Physiol* 2022; 600(13): 3149-67.

#### Ⅳ. 著書

- 1) Kawamura M Jr. Ketogenic diet and adenosine in epilepsy: models and mechanisms. In: Masino SA, ed. *Ketogenic Diet and Metabolic Therapies Expanded Roles in Health and Disease*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2022. p.283-98.

#### Ⅴ. 研究費

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 石川太郎. 大脳から小脳への二重伝達経路の機能的意義. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018～2021 年度.
- 4) 川村将仁. ケトン食療法におけるケトン体の脳内移行調節機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020～2022 年度.
- 5) 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). 2021～2024 年度.
- 6) 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.

- 7) 鈴木江津子. 加齢による認知機能の低下に關与する線条体神経の機序解明. 東京慈恵会医科大学女性研究者キャリア支援研究費. 2020~2022 年度.

年間の変遷. 日本生理学会第 100 回記念大会. 京都, 3月. (ハイブリッド開催)

## VIII. その他

- 1) 鈴木江津子, 榎山俊彦. (ポスター) 生後発達および加齢における線条体コリン作動性介在ニューロンの活動電位特性の変化 (Changes in action potential properties of striatal cholinergic interneurons during development and aging). NEURO 2022 (第 45 回日本神経科学大会・第 64 回日本神経化学会大会・第 32 回日本神経回路学会大会). 宜野湾, 6~7 月.
- 2) 石川太郎. (ポスター) 単一ニューロン記録からわかる小脳神経回路の正常と異常. 第 139 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 3) 石川太郎, 志牟田美佐. 小脳回路における感覚信号の統合. 第 6 回東京理科大学・東京慈恵会医科大学合同シンポジウム. 東京, 10 月.
- 4) 志牟田美佐. (第 5 回科学技術系専門職の男女共同参画実態調査報告: 講演 3) 『戦略』から『実装』への転換—女性研究者登用をイノベーション創出の切り札とするには—. 第 20 回男女共同参画学協会連絡会シンポジウム. 東京, 10 月.
- 5) 西 晴久. ニオンサバフランソワ. (ポスター) マスト細胞のメラトニン産生の意義 (Significance of melatonin production in mast cells). 第 96 回日本薬理学会年会. 横浜, 11~12 月.
- 6) 鈴木江津子, 榎山俊彦. (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変化 (Changes in spontaneous firing frequency of striatal cholinergic interneurons in aged mice). 第 96 回日本薬理学会年会. 横浜, 11~12 月.
- 7) Suzuki E, Mine Y, Momiyama T. (Symposium 3S08m: New Insights into Central Dopaminergic System) Repairs of neurons and synapses in central dopaminergic system. 日本生理学会第 100 回記念大会. 京都, 3 月. (ハイブリッド開催)
- 8) Oshima-Takago T, Sakamoto H, Nakamura Y, Namiki S, Hirose K, Tachibana M, Takago H. (Poster) Spatiotemporal dynamics of glutamate release from individual ribbon and non-ribbon regions in the goldfish retinal bipolar cell terminal. 日本生理学会第 100 回記念大会. 京都, 3 月. (ハイブリッド開催)
- 9) 志牟田美佐. (男女共同参画企画ランチョンセミナー: この 20 年の研究者環境の変遷から考える未来社会へのイノベーション—今我々に必要な意識改革—) 研究者社会における男女共同参画の実態と意識の 20



## 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

### 教育・研究概要

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

#### I. 消化管に関する研究

1. 大腸癌は粘膜下層 (SM) に浸潤する早期癌で、内視鏡治療のみで根治可能であるが、一部で、LN 転移を含む他臓器への転移を認める。現ガイドラインに準拠した治療を行っても、依然として多くの不必要な追加腸切除がなされている可能性がある。今回、PG/NPG 分類、浸潤距離に着目し、新たな危険因子を検討し、LN 転移の予測率向上を検討した。

2. 慈恵医大における大腸神経内分泌腫瘍 (内視鏡例 139 例、手術例 21 例、合計 160 例) 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、論文にまとめる予定である。

#### II. 肝胆膵に関する研究

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ている。材料は、第三病院の肝生検症例約 150 例を用い、免疫組織化学染色にて CD10, CK7,  $\beta$ catenin を染色した。この染色から、毛細胆管の状態や細胆管増生などは、様々な病態や基礎疾患により影響を受け、その形態を変えることがわかる。

#### III. 呼吸器に関する研究

2021 年度までに、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、既知の遺伝子を含む、合計 6 個の遺伝子 (MLH1, FHIT, VHL, RARB, ROBO1 及び、ATP2B2) を候補遺伝子として突き止めた。2022 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質発現を検索する準備が終了している。既に小細胞癌を対象として、数症例で条件設定を行って見たが、対照症例との間に有意な差が得られなかった。同時に候補遺伝子の塩基配列の解析を行う準備も終了している。

#### IV. 腎臓に関する研究

##### 1. IgA 腎症に関する検討

本邦では、IgA 腎症の組織学的分類としてオックスフォード分類と日本分類の 2 つの分類が用いられているが、その予後予測や治療反応性の予測における有用性については十分に比較検討されていない。前向き多施設共同研究にて、両分類の有用性に関する比較を行っている。

##### 2. 巣状分節性糸球体硬化症に関する検討

成人における巣状糸球体硬化症の病理組織分類 (コロンビア分類) における各種病変と臨床像との相関を検討している。

3. IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究 (Japan IgA nephropathy cohort study: J-IGACS) の一環として、「COX 回帰分析による独立変数の集約化とその効用」のテーマで研究を進め、論文を作成中である。

## V. 泌尿生殖器に関する研究

1. En bloc resectionにて治療されたT1膀胱癌症例における、pT1 亜分類の予後予測における有用性の検討

106例を用いて検討を行い、粘膜筋板を指標とした亜分類及び、乳頭状病変の基部を指標とした亜分類が、無増悪生存期間の予測に有用であった。

## VI. 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。

## VII. 神経病理に関する研究

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

$\alpha$ シヌクレイノパチーは不溶性 $\alpha$ シヌクレイン( $\alpha$ -Synuclein:  $\alpha$ S)が認められることを特徴とする疾患単位であり、神経細胞主体のLewy小体病(incidental Lewy body disease, パーキンソン病, Lewy小体型認知症, 純粋自律神経不全症), グリア細胞主体の多系統萎縮症が含まれる。特にLewy小体病発症時には心臓交感神経系への不溶性 $\alpha$ S蓄積が必発すると言われている。本研究では剖検例を対象とし、心臓代表切片の収集を行った。具体的には、2021年1月1日より附属病院における過去10年の51歳以上の剖検例263例を対象とし、心臓代表切片を選出、Proteinase K処理後抗 $\alpha$ S抗体染色を施行し、20.2%の陽性率を認めた。統計解析から、年齢と独立して高度炎症がリスク因子として見出されたとともに、75歳未満男性群及び心臓交感神経系主体の分布を示す群は炎症に対する反応性を異にすることが示された。

## VIII. 乳腺に関する研究

1. 乳腺低異型度腺扁平上皮癌の進展に関する遺伝子解析を行った結果、高異型度化生癌と比較し、低異型度腺扁平上皮癌ではTP53変異がみられず、また高異型度転化してもde novoで高異型度の化生癌と比較して構造変異が少なかった。現在、論文投稿中である。

2. 乳房線維上皮性腫瘍の組織診断に関する研究症例集積中である。

## IX. 悪性リンパ腫に関する研究

節性濾胞辺縁帯リンパ腫において好酸球浸潤の目立つ11症例の臨床病理学的特徴を検討し、現在論文を作成中である。

## X. がん間質に関する基礎的研究

1. 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手し、様々な疾患における発現を検討した。

## 「点検・評価・改善」

昨年に引き続きコロナ渦の中、本年度はコロナ禍に対応した教育システムの改善、研究環境のセットアップ、診療の充実化を図った。病理学講座における卒前教育では、昨年と同様に、講義はオンデマンド形式で行われ、コース臨床基礎医学のユニット「病理学総論実習」(3年生)、コース臨床医学Iのユニット「病理学各論実習」(4年生)の実習に関しては、会場を2つに分割し、アクリル板、ゴーグル、ゴム手袋などの感染防御策を徹底させたうえで実施した。本教育環境の整備に関しては、教学委員会や解剖学講座の諸先生方のお力添えなくしては成しえず、ここに感謝申し上げる次第である。また、本年度、クラウドバーチャルスライドシステムを導入させて頂き、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、昨年に比べ増加傾向を示してきた。依然として

コロナ禍による影響がみられるものの、重症者は減少傾向にあり、診療面においても回復の兆しがみえつつある。各臨床科とのカンファレンスに関しては、対面式に代わりwebでの開催が定着化し、引き続き活発に症例検討が行われている点は意義深い。また、新人医師5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、2022年10月には新たに3名の病理専門医が誕生し、診療面でも厚みを増してきている。全国的に病理医が少ない中、新人および中堅スタッフ数が増加したことにより、本院のみならず徐々に分院でも屋根瓦方式での指導体制が構築されつつあることは、将来的にも非常に明るい出来事であると感じている。

研究面では、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。一方で、基礎的研究の原著論文の発表は必ずしも多いとは言えず、今後の課題と考えている。昨年度に引き続き病理学講座内を改修し、研究室のセットアップを進めている。今後基礎的研究成果の発表までには相応の時間がかかるものと思われるが、臨床と基礎の融合した病理学講座の構築を目指したい。現在の医師スタッフ年齢構成は、40歳以下の医師が約7割を占めており、残り3割のベテラン医師の大半は55歳以上という構成となっており、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) [Kiyokawa T](#), Hoang L, Pesci A, Alvarado-Cabrero I, Oliva E, Paek KJ, Soslow RA, Stolnicu S. Claudin-18 as a promising surrogate marker for endocervical gastric-type carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2022; 46(5) : 628-36.
- 2) [Joh K](#), Nakazato T, Hashiguchi A, Shimizu A, Katafuchi R, Okonogi H, [Koike K](#), [Hirano K](#), [Tsuboi N](#), [Kawamura T](#), [Yokoo T](#), Narita I, Suzuki Y. Structural modeling for Oxford histological classifications of immunoglobulin A nephropathy. *PLoS One* 2022; 17(9) : e0268731.
- 3) [園部祥子](#), [鶴飼なつこ](#), [下田将之](#). 【大腸腫瘍診療の最前線】大腸腫瘍病理診断の最前線 コンパニオン診断. *胃と腸* 2022; 57(10) : 1312-8.
- 4) [五味澤一隆](#), [岩男 泰](#), [池端昭慶](#), [下田将之](#). 【炎症性腸疾患に伴う腸管関連の合併症を学ぶ】潰瘍性大腸炎に伴う dysplasia/発癌とはどのようなものか? 病理学的な特徴. *消化器・肝臓内科* 2022; 12(2) : 143-9.
- 5) [Sato S](#), [Kimura T](#), [Onuma H](#), [Egawa S](#), [Shimoda M](#), [Takahashi H](#). The highest percentage of Gleason Pattern 4 is a predictor in intermediate-risk prostate cancer. *BJUI Compass* 2022; 4(2) : 234-40.
- 6) [Yanaihara N](#), [Yoshino Y](#), [Noguchi D](#), [Tabata J](#), [Takenaka M](#), [Iida Y](#), [Saito M](#), [Yanagida S](#), [Iwamoto M](#), [Kiyokawa T](#), [Chiba N](#), [Okamoto A](#). Paclitaxel sensitizes homologous recombination-proficient ovarian cancer cells to PARP inhibitor via the CDK1/BRCA1 pathway. *Gynecol Oncol* 2023; 168 : 83-91.
- 7) [Matsuoka A](#), [Tate S](#), [Nishikimi K](#), [Iwamoto M](#), [Otsuka S](#), [Shozu M](#). Validity of the 2014 FIGO stage IIIA1 subclassification for ovarian, Fallopian tube, and peritoneal cancers. *In vivo* 2022; 36(5) : 2453-60.
- 8) [Takahashi K](#), [Kobayashi Y](#), [Sato M](#), [Nagae S](#), [Kondo I](#), [Funaki S](#), [Sato T](#), [Konishi A](#), [Ito Y](#), [Kamide T](#), [Hoshina T](#), [Kanuka H](#), [Kobayashi M](#), [Sakurai Y](#), [Iwamoto M](#), [Takahashi H](#), [Samura O](#), [Okamoto A](#). Clinical outcomes in pregnant women with coronavirus disease 2019 a peribatak medical center in Japan: a retrospective study of the first 1 year of the pandemic. *J Obstet Gynecol* 2022; 42(7) : 2684-92.
- 9) [Stolnicu S](#), [Hoang L](#), [Zhou Q](#), [Iasonos A](#), [Terinte C](#), [Oesci A](#), [Aviel-Ronen S](#), [Kiyokawa T](#), [Alvarado-Cabrero I](#), [Oliva E](#), [Park KJ](#), [Soslow RA](#). Cervical adenocarcinoma: Detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and outcome in 59 cases. *Int j Gynecol Pathol* 2023; 42(3) : 259-69. Epub 2022 Aug 31.
- 10) [Stolnicu S](#), [Hoang L](#), [Almadani N](#), [De Brot L](#), [Baiocchi G](#), [Bovolim G](#), [Brito MJ](#), [Karpithiou G](#), [Ieni A](#), [Guerra E](#), [Kiyokawa T](#), [Dunde P](#), [Parra-Herram C](#), [Lérias S](#), [Felix A](#), [Roma A](#), [Pesci A](#), [Oliva E](#), [Park KJ](#), [Soslow RA](#), [Abu-Rustum NR](#). Clinical correlation of lymphovascular invasion and Silva pattern of invasion in early-stage endocervical adenocarcinoma: proposed binary Silva classification system. *Pathology* 2022; 54(5) : 548-54.
- 11) [Shinohara S](#), [Bychkov A](#), [Munkhdelger J](#), [Kuroda K](#), [Yoon HS](#), [Fujimura S](#), [Tabata K](#), [Furusato B](#), [Niino D](#), [Morimoto S](#), [Yao T](#), [Itoh T](#), [Aoyama H](#), [Tsuyama N](#), [Mikami Y](#), [Nagano T](#), [Ikeda T](#), [Fukushima N](#), [Harada O](#), [Kiyokawa T](#), [Yoshimi N](#), [Aishima S](#), [Maeda I](#), [Mori](#)

- I, Yamanegi K, Tsuneyama K, Katoh R, Izumi M, Oda Y, Fukuoka J. Substantial improvement of histopathological diagnosis by whole-side image-based remote consultation. *Virchows Archi* 2022; 481(2) : 295-305.
- 12) Ueda K, Aizawa Y, Kinoshita C, Nagano T, Ishida J, Saeki C, Oikawa T, Harada T, Hokari A, Saruta M. Centrilobular zonal necrosis is a unique subtype of autoimmune hepatitis: a cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(29) : e29484.
- 13) Takeda T, Yanagi N, Fukasawa N, Mori E, Maeda M, Sakaguchi R, Tei M, Omura K, Otori N. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma with nasal polyps affects dipilumab efficacy. *Rhinology* 2022; 60(2) : 148-51.
- 14) Baba A, Kurokawa R, Fukuda T, Fujioka H, Kurokawa M, Fukasawa N, Sonobe S, Omura K, Matsushima S, Ota Y, Yamauchi H, Shimizu K, Kurata N, Srinivasan A, Ojiri H. Radiological features of human papillomavirus-related multiphenotypic sinonasal carcinoma: systematic review and case series. *Neuroradiology* 2022; 64(10) : 2049-58.
- 15) Mori R, Akasaki Y, Fukasawa N, Kawamura D, Karagiozov K, Murayama Y. Fully-endoscopic resection of deep-seated pilocytic astrocytoma under 5-aminolevulinic acid fluorescence guidance: a technical note. *Turk Neurosurg.* 2022; 32(5) : 872-6.
- 16) Takei J, Fukasawa N, Tanaka T, Yamamoto Y, Tamura R, Sasaki H, Akasaki Y, Kamata Y, Murahashi M, Shimoda M, Murayama Y. Impact of neoadjuvant bevacizumab on neuroradiographic response and histological findings related to tumor stemness and the hypoxic tumor microenvironment in glioblastoma: paired comparison between newly diagnosed and recurrent glioblastomas. *Front Oncol* 2022; 12: 898614.
- 17) Yokote S, Ueda H, Shimizu A, Okabe M, Haruhara K, Sasaki T, Aoki R, Joh K, Saeki H, Tomita S, Tsuboi N, Suzuki H, Suzuki Y, Yokoo T. First diagnosis of IgA nephropathy following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in Japan. *Kidney Int Rep* 2022; 8(1) : 179-82.
- 18) Watanabe H, Fujishima F, Inokura K, Makino R, Daikoku K, Sasaki R, Ichinohasama R, Sato H, Joh K, Sasano H. Rapidly progressive glomerulonephritis in a patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a rare autopsy case showing IgA vasculitis and cylinder-like deposits. *Med Mol Morphol* 2022; 55(3) : 267-73.
- 19) Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, Er L, Reich HN, Barratt J, Cattran DC: International IgA Nephropathy Network; (Russo ML, Troyanov S, Cook HT, Roberts I, Tesar V, Maixnerova D, Lundberg S, Gesualdo L, Emma F, Fuiano L, Beltrame G, Rollino C, Amore A, Camilla R, Peruzzi L, Praga M, Feriozzi S, Polci R, Segoloni G, Colla L, Pani A, Piras D, Angioi A, Cancarini G, Raveira S, Durluk M, Moggia E, Ballarin J, Di Giulio S, Pugliese F, Serriello I, Caliskan Y, Sever M, Kilicaslan I, Locatelli F, Del Vecchio L, Wetzels JFM, Peters H, Berg U, Carvalho F, da Costa Ferreira AC, Maggio M, Wiecek A, Ots-Rosenberg M, Magistroni R, Topaloglu R, Bilginer Y, D'Amico M, Stangou M, Giacchino F, Goumenos D, Papachristou E, Galesic K, Geddes C, Siamopoulos K, Balafa O, Galliani M, Stratata P, Quaglia M, Bergia R, Cravero R, Salvadori M, Cirami L, Fellstrom B, Smerud HK, Ferrario F, Stelato T, Egidio J, Martin C, Floege J, Eitner F, Lupo A, Bernich P, Menè P, Morosetti M, van Kooten C, Rabelink T, Reinders MEJ, Boria Grinyo JM, Cusinato S, Benozzi L, Savoldi S, Licata C, Mizerska-Wasiak M, Martina G, Messuerotti A, Dal Canton A, Esposito C, Migotto C, Triolo G, Mariano F, Pozzi C, Boero R, Bellur S, Mazzucco G, Giannakakis C, Honsova E, Sundelin B, Di Palma AM, Ferrario F, Gutiérrez E, Asunis AM, Barratt J, Tardanico R, Perkowska-Ptasinska A, Terroba JA, Fortunato M, Pantzaki A, Ozluk Y, Steenbergen E, Soderberg M, Riispere Z, Furci L, Orhan D, Kipgen D, Casartelli D, Ljubanovic DG, Gakiopoulou H, Bertoni E, Cannata Ortiz P, Karkoszka H, Groene HJ, Stoppacciaro A, Bajema I, Bruijn J, Fulladosa Oliveras X, Malyk J, Ioachim E, Bavbek N, Cook T, Troyanov S, Alpers C, Amore A, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn J, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emmal F, Ferrario F, Fervenza F, Florquin S, Fogo A, Geddes C, Groene H, Haas M, Hill P, Hogg R, Hsu S, Hunley T, Hladunewich M, Jennette C, Joh K, Julian B, Kawamura T, Lai F, Leung C, Li L, Li P, Liu Z, Massat A, Mackinnon B, Mezzano S, Schena F, Tomino Y, Walker P, Wang H, Weening J, Yoshikawa N, Zeng CH, Shi S, Nogi C, Suzuki H, Koike K, Hirano K, Kawamura T, Yokoo T, Hanai M, Fukami K, Takahashi K, Yuzawa Y, Niwa M, Yasuda Y, Maruyama S, Ichikawa D, Suzuki T, Shirai S, Fukuda A, Fujimoto S, Trimarchi H). Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one or two years post-biopsy. *Kidney Int* 2022; 102(1) : 160-72.



- 20) Hirabayashi Y, Katayama K, Mori M, Matsuo H, Fujimoto M, Joh K, Murata T, Ito M, Dohi K. Mutation analysis of thin basement membrane nephropathy. *Genes (Basel)* 2022; 13(10) : 1779.
- 21) Fujita M, Aizawa T, Tsugawa K, Mattinzoli D, Nozu K, Joh K, Tanaka H. Underrecognized Frasier syndrome revisited: paradoxical immunocomplex deposition. *Pediatr Int* 2022; 64(1) : e15350.
- 22) Mori M, Katayama K, Joh K, Ishikawa E, Dohi K. Type VI collagen-related nephropathy. *Clin Kidney J* 2022; 16(1) : 195-6.
- 23) Yamada K, Kizawa R, Yoshida A, Koizumi R, Motohashi S, Shimoyama Y, Hannya Y, Yoshida S, Oikawa T, Shimoda M, Yoshida K. Extracellular PKC $\delta$  signals to epidermal growth factor receptor for tumor proliferation in liver cancer cells. *Cancer Sci* 2022; 113(7) : 2378-85.
- 24) Fukumura M, Ishibashi K, Nakaguro M, Nagao T, Saida K, Urano M, Tanigawa M, Hirai H, Yagyuu T, Kikuchi K, Yada N, Sugita Y, Miyabe M, Hasegawa S, Goto M, Yamamoto H, Ohuchi T, Kusafuka K, Ogawa I, Suzuki H, Notohara K, Shimoda M, Tada Y, Kirita T, Takata T, Morinaga S, Maeda H, Warnakulasuriya S, Miyabe S, Nagao T. Salivary gland polymorphous adenocarcinoma: clinicopathological features and gene alterations in 36 Japanese patients. *J Oral Pathol Med* 2022; 51(8) : 710-20.
- 25) Yamanoi K, Fujii C, Yuzuriha H, Kumazawa M, Shimoda M, Emoto K, Asamura H, Nakayama J. MUC6 expression is a preferable prognostic marker for invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Histochem Cell Biol* 2022; 157(6) : 671-84.
- 26) Ajima K, Tsuda N, Takaki T, Furusako S, Matsumoto S, Shinohara K, Yamashita Y, Amano S, Oyama C, Shimoda M. A porcine islet-encapsulation device that enables long-term discordant xenotransplantation in immunocompetent diabetic mice. *Cell Rep Methods* 2022; 3(1) : 100370.
- 27) 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. Epub 2023 Mar 10.
- 28) Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Sekiguchi K, Ukichi R, Takahashi H, Aizawa D, Ikegami M, Tachibana T, Kawanami D, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. ROCK2-induced metabolic rewiring in diabetic podocytopathy. *Commun Biol* 2022; 5(1) : 341.
- 29) Dobashi A, Aizawa D, Hara Y, Furuhashi H, Matsui H, Futakuchi T, Ono S, Toyoizumi H, Bazerbachi F, Yamauchi T, Suka M, Sumiyama K. The advantage of immunohistochemical staining for evaluating lymphovascular invasion is limited for patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosa. *J Clin Med* 2022; 11(23) : 6969.
- 30) Yamamoto S, Shimomura T, Kasai K, Yamazaki T, Enei Y, Koike Y, Ito T, Harada T, Furuta N, Kimura T. Pagetoid spread of urothelial carcinoma controlled without resection. *IJU Case Rep* 2022; 6(1) : 65-9.
- 31) Urabe F, Miki K, Kimura T, Sasaki H, Tashiro K, Iwatani K, Matsukawa A, Aikawa K, Tsuumi 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.
- 32) Takaishi S, Kobayashi T, Miyake M, Teshigawara A. Rupture of the internal carotid artery pseudoaneurysm resulting from fungal sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2023; 50(5) : 811-5. Epub 2023 Jan 6.
- 33) Miyazaki R, Ueda H, Hayashi A, Okabe M, Katsuma A, Shimizu A, Joh K, Tsuboi N, Ikedo M, Miyazaki Y, Yokoo T. Neural epidermal growth factor-like 1-positive membranous nephropathy with rheumatoid arthritis. *Kidney Int Rep* 2023; 8(4) : 921-4.
- 34) Fukuda H, Kowazaki Y, Saito I, Hirooka S, Kurokawa T, Kanzaki N, Manolakis AC. A clip in the right place: successful endoscopic submucosal dissection of a cecal tumor exhibiting the muscle-retracting sign. *Endoscopy* 2022; 54(9) : E520-1.

## II. 総説

- 1) Kiyokawa T. Peritoneal pathology review: mullerian, mucinous and mesothelial lesions. *Surg Pathol Clin* 2022; 15(2) : 259-76.
- 2) 清川貴子. 卵巣腫瘍の病理診断: 基本と落とし穴. *診断病理* 2023; 40(1) : 1-9.
- 3) 清川貴子. 鑑別の森(第10回)子宮内膜の異型ポリープ状腺筋腫(APAM)と子宮内膜異型増殖症(AEH) Answer(2). *病理と臨* 2022; 40(7) : 706-9.
- 4) 清川貴子. 速報解説!ここが変わった「卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約病理編 第2版」改訂ポイント. *病理と臨* 2023; 41(3) : 296-8.



- 5) 坂口涼子, 下田将之, 【図説「胃と腸」画像診断用語集 2022】病理 偽浸潤. 胃と腸 2022; 57(5): 728.
  - 6) 城 謙輔, 坂口涼子, 【IgA 腎症-最新の知見】予後と関連する組織学的因子 組織学的重症度分類(JHGC 分類)とOxford分類の比較. 腎と透析 2022; 92(6): 1099-16.
  - 7) 本間志功, 坂口涼子, 城 謙輔, 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-[I]】糸球体疾患足細胞陥入糸球体症. 日臨 2022; 別冊腎臓症候群 I: 98-102.
  - 8) 福田隆浩, 深澤 寧, 臨床医のための神経病理再入門 神経梅毒. Clin Neurosci 2022; 40(12): 1508-11.
  - 9) 福田隆浩, 深澤 寧, 臨床医のための神経病理再入門 急性細菌性髄膜炎・脳膿瘍. Clin Neurosci 2022; 40(10): 1190-2.
  - 10) 深澤 寧, 下田将之, 【図説「胃と腸」画像診断用語集 2022】病理 KRAS, BRAF, GNAS. 胃と腸 2022; 57(5): 714.
  - 11) 下田将之, 【大腸 T1 癌の診断と治療-内視鏡医・外科医・病理医のクロストーク-】診断 大腸 T1 癌の病理診断 ガイドライン・規約の現状と注意事項. 消内視鏡 2023; 35(1): 50-7.
  - 12) 下田将之, 鑑別の森(第18回)潰瘍性大腸炎での反応異型と異形成. Answer(2). 病理と臨 2023; 41(3): 310-5
  - 13) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸, 速報解説! ここが変わった「前立腺癌取扱い規約 第5版」改訂ポイント. 病理と臨 2022; 40(9): 910-2.
  - 14) 堀内英華, 玉井尚人, 会澤大介, 【大腸 T1 癌の診断と治療-内視鏡医・外科医・病理医のクロストーク-】診断 大腸 T1 癌の内視鏡診断 IEE/拡大(通常拡大). 消内視鏡 2023; 35(1): 29-35.
  - 15) Park KJ, Selinger CI, Alvarade-Cabrero I, Duggan MA, Kiyokawa T, Mills AM, Ordi J, Otis CN, Plante M, Stolnicu S, Talia KL, Wiredu EK, Lax SF, McCluggage WG. Dataset for the reporting of carcinoma of the cervix: Recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). Int J Gynecol Pathol 2022; 41(Suppl.1): S64-89.
  - 16) 土橋 昭, 会澤大介, 加藤正之, 【胃疾患アトラス改訂版】陥凹を呈する病変 上皮性・腫瘍性陥凹病変進行胃癌(2型, 3型). 消内視鏡 2022; 34(増刊): 230-1.
- (amyotrophic lateral sclerosis-TAR DNA-binding protein) の一部検例. 病理と臨 2022; 40(6): 613-20.
- 2) 中村麻子, 池上雅博, 下田将之, 腸間膜静脈硬化症による虚血性腸炎に腸管囊胞様気腫症が合併した1例. 診断病理 2022; 39(4): 349-54.
  - 3) 久保田星歩, 堀口慎一郎, 名和純一, 内藤 裕, 関本隆太郎, 櫻井奈津子, 新井秀雄, 元井 亨, 脊山泰治, 比島恒和. 腺癌と神経内分泌癌および扁平上皮癌への3系統分化を伴う空腸原発 Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm の1例. 診断病理 2022; 39(2): 154-8.
  - 4) 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. Epub 2022 Nov 9.
  - 5) Mizushima R, Haruhara K, Fukasawa N, Satake M, Fukui A, Koike K, Tsuboi N, Takahashi H, Yokoo T. Two entities in pulmonary nodules of a diabetic patient receiving corticosteroid therapy for bullous pemphigoid: an autopsy case report. BMC Infect Dis 2022; 22(1): 597.
  - 6) Chujo D, Kurokawa T, Kawabe A, Takahashi N, Inagaki F, Shinohara K, Hagiwara S, Edamoto Y, Ohmagari N, Hinoshita F, Tajima T, Kajio H, Ohtsu H, Takemura N, Matsumoto S, Shimoda M. Allogeneic islet transplantation with monitoring of islet-specific cellular autoimmunity in a Japanese patient with type 1 diabetes: a case report. J Diabetes Investig 2022; 13(4): 741-5.
  - 7) Sano M, Noguchi M, Kinoshita A, Nakamura M, Koike K, Saruta M. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary with metastasis to the testis: a case report. Case Rep Oncol 2022; 15(1): 388-93.
  - 8) 鈴木彩子, 山口貴子, 唐川 大, 遠藤幸紀, 廣岡信二, 合地美奈. 肺多形癌の皮膚転移の1例. 臨皮 2022; 76(4): 321-6.

#### IV. 著書

- 1) 本間志功, 坂口涼子. 第2部: 各論 COLUMN: 膜性増殖性糸球体腎炎の分類 Up To Date. 大橋健一, 小池厚樹, 富田茂樹, 原 重雄編. 腎: 非腫瘍性疾患病理アトラス. 東京: 文光堂, 2022. p.251-2.
- 2) 佐竹真理, 佐藤 峻, 土橋 昭, 炭山和毅, 下田将之. 各論4: 消化管共通 I. 感染症 5. 梅毒. 九

#### III. 症例報告

- 1) 坂口涼子, 深澤 寧, 佐竹真理, 牧島 玲, 小峯多雅, 高津宏樹, 福田隆浩, 井口保之, 下田将之, 運動ニューロン徴候と軽度認知障害を呈した ALS-TDP

嶋亮治, 八尾隆史, 牛久哲男編. 非腫瘍性疾患病理アトラス 消化管. 東京: 文光堂, 2023. p.278-80.

- 3) 下田将之, 佐竹真理, 澤田亮一, 猿田雅之, 牛久哲男. 各論4: 消化管共通 II. 治療関連胃腸疾患 1. 抗がん薬. 九嶋亮治, 八尾隆史, 牛久哲男編. 非腫瘍性疾患病理アトラス 消化管. 東京: 文光堂, 2023. p.296-301.
- 4) 前田未来. 総論 III. 副甲状腺 正常構造と発生. 亀山香織, 中村保宏編. 非腫瘍性疾患病理アトラス 内分泌臓器. 東京: 文光堂, 2022. p.23-6
- 5) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸. 第1部: 私はこう切る一切り出しのキモ 18. 前立腺. 亀山香織編. 病理診断に直結する切り出しのキモ. 東京: 文光堂, 2022. p.108-13.

## V. 研究費

- 1) 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.
- 2) 下田将之. 消化管恒常性維持・破綻に関わるヒアルロン酸分解系の役割解析. 東京慈恵会医科大学大学間共同プロジェクト研究費. 2022 年度.
- 3) 下田将之. 新規ヒアルロン酸分解系と細胞老化に着目した急性大動脈解離発症機構の解明とその発症予防薬の探索. 加藤記念難病研究助成基金. 2022 年度.
- 4) 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薬の探索. テルモ生命科学振興財団研究開発助成金. 2022 年度.
- 5) 下田将之. ヒアルロン酸代謝異常からみた健康と消化に関する研究. 健康科学財団研究助成金. 2022 年度.
- 6) 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.
- 7) 西村優基. 皮膚付属器腫瘍における SOX9 の発現の検討と, その分子メカニズムの解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.

## VI. 賞

- 1) 佐藤 峻. 令和4年度学術奨励賞. 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3月.

## VII. その他

- 1) 木村寛子, 中村麻子, 原田 徹. (ポスター) 回腸の肉眼像が炎症性腸疾患との鑑別を要した未分化多形肉腫の1例. 第111回日本病理学会総会. 神戸, 4月. (ハイブリッド開催) [日病理会誌 2022; 111(1): 314]
- 2) 福田由美子, 田中仁啓, 衛藤 謙, 鶴飼なつこ, 園部祥子, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 下田将之. (ポスター)

S-100 染色評価による神経周囲浸潤は I/II 期大腸がんの予後不良因子であり, 癌免疫微小環境変化と関連する. 第111回日本病理学会総会. 神戸, 4月. (ハイブリッド開催) [日病理会誌 2022; 111(1): 313]

- 3) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸. (臓器系統別ワークショップ 11: 最近の泌尿器・生殖器腫瘍の話題~改訂された癌取扱規約と WHO 分類を中心に~) 前立腺癌取扱規約第5版における改訂の要点と最新のトピックス. 第111回日本病理学会総会. 神戸, 4月. (ハイブリッド開催) [日病理会誌 2022; 111(1): 176]
- 4) 岩本雅美. (ワークショップ 15: 臨床現場における AGC のマネージメントの実際) 子宮頸部腺系病変 (AGC) の細胞診と臨床的取扱い. 第63回日本臨床細胞学会総会 (春期大会). 東京, 6月. [日臨細胞会誌 2022; 61(Suppl.1): 174]
- 5) 岩本雅美. (ワークショップ 8: HPV 関連・非依存性子宮頸部腺癌の細胞診精度) 子宮頸部腺癌の新しい枠組み-Overview-. 第61回日本臨床細胞学会秋期大会. 仙台, 11月. [日臨細胞会誌 2022; 61(Suppl.2): 454]
- 6) Kiyokawa T. (Oral) Update on pathology of uterine cervical carcinomas. The 61st IAP (International Academy of Pathology) - Thailand Annual Meeting 2022. Virtual (Online), Nov.
- 7) 清川貴子. (シンポジウム 11: WHO 組織分類第5版改訂後に何が変わったか, 何を变えるのか: 現場への指針と規約改訂の方向性) 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌. 第63回日本臨床細胞学会総会 (春期大会). 東京, 6月. [日臨細胞会誌 2022; 61(Suppl.1): 131]
- 8) 深澤 寧. (口頭) 心臓交感神経系における Lewy neurites 出現頻度に関する考察. 第63回神経病理学会学術総会学術研究会. 京都, 6月.
- 9) 下田将之. (教育講演7) 炎症性腸疾患の病理診断と最近の話題. 第63回日本臨床細胞学会総会 (春期大会). 東京, 6月. [日臨細胞会誌 2022; 61(Suppl.1): 100]
- 10) 下田将之. (Symposia 17: New Horizons for Cancer Research Driven by Histopathological Approaches) Modulation of tissue microenvironmental factors in tumor progression. 第81回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月. [日癌会総会記 2022; 81回: S17-3]

## 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年生を対象にコース臨床基礎医学のユニット「ウイルスと感染」の講義を12コマとユニット「ウイルス学実習」を5コマ担当した。2022年度より、カリキュラムが改変され、これらは後期から前期に移動し、講義数は16コマより減少した。学生にとっては、カリキュラムの改変で前期での学修内容は増加した。そのため、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い、難易度の高い、応用的な内容に関しては大幅に削除した。実習においても、ユニット「ウイルス学実習」は医学科3年生の最初に行うため、実験操作の基礎を含めた、基礎的な内容を重視した。また、ユニット「感染・免疫テュートリアル」は廃止され、ユニット「症候病態演習Ⅱ」に統合された。ユニット「感染・免疫テュートリアル」では、ウイルス学に関わる最新のトピックを扱っていたが、ユニット「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応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、コース研究室配属のユニット「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、2022年度も2021年度と同様に新型コロナウイルス感染症の影響により、講義は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。2022年度も2021年度と同様に新型コロナウイルス感染症の影響により、講義は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。2022年度も2021年度と同様に新型コロナウイルス感染症の影響により、講義はe-ラーニングによる非同期型授業によって行った。

#### 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索することで、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症機序解明

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われわれ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 (AD) や老化と関連する DNA メチル化の解析

われわれは、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 を診断する血液バ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 回成医学会優秀ポスター発表賞を受賞した。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

AD や加齢に関する研究を精神医学講座と、脳動脈瘤の発生機序に関する研究を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。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Kobayashi N](#), [Shinagawa S](#), [Nagata T](#), [Shigeta M](#),



Kondo K. Suppressors of cytokine signaling are decreased in major depressive disorder patients. *J Pers Med* 2022; 12(7) : 1040.

- 2) Osaka R, Kobayashi N, Shimada K, Ishii A, Oka N, Kondo K. VP26, a herpes simplex virus type 1 capsid protein, increases DNA methylation in COASY promoter region. *Brain Behav Immun Health* 2022; 26: 100545.

## II. 総説

- 1) 小林伸行, 近藤一博. 【ウイルス感染症に強くなる！—予防・診断・治療のポイント】総論 ウイルスの基礎知識 形態, 感染様式などについて. *耳鼻・頭頸外科* 2022; 94(8) : 606-10.

## III. 症例報告

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

## V. 研究費

- 1) 近藤一博. 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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. 特願 2022-161607.
- 2) 小林伸行, 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/JP2022/045985.

## VII. 賞

- 1) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 石井 梓, 近藤一博. 成医学会優秀ポスター発表賞. 第 139 回成医学会総会. ORF152 は先天性 CMV 感染症において神経病原性を誘導する. 2022 年 10 月.

## VIII. その他

- 1) 岡直美. (招待講演) ウイルスと疲労科学. 第 1 回ドライバ評価手法検討部門委員会. WEB 開催. 6 月.
- 2) 岡直美, 小林伸行, 石井 梓, 近藤一博. (特別企画: Long COVID-19, 新しい生活様式と疲労) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 後遺症モデルマウスの作製および病態の解析. 第 18 回日本疲労学会総会・学術集会. 西宮, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 3) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 石井 梓, 近藤一博. (口頭) ORF152 は先天性 CMV 感染症において神経病原性を誘導する. 第 35 回ヘルペスウイルス研究会. WEB 開催. 7 月.
- 4) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 石井 梓, 近藤一博. (ポスター) ORF152 は先天性 CMV 感染症において神経病原性を誘導する. 第 139 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 5) 小林伸行, 小坂瑠衣, 嶋田和也, 石井 梓, 岡直美, 近藤一博. (口頭) 単純ヘルペスウイルス 1 型カプシドタンパク VP26 による COASY プロモーター領域の DNA メチル化亢進. 第 69 回日本ウイルス学会学術総会. 長崎, 11 月.
- 6) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 石井 梓, 近藤一博. (口頭) CMV 潜伏感染関連タンパク質 ORF152 は先天性 CMV 感染症において神経病原性を誘導する. 第 69 回日本ウイルス学会学術総会. 長崎, 11 月.
- 7) 岡直美, 嶋田和也, 石井 梓, 小林伸行, 近藤一博. (ポスター) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 後遺症モデルマウスにおける脳内炎症発生メカニズムの解明. BPCNP4 学会合同年会. 東京, 11 月. (ハイブリッド開催)
- 8) 岡直美, 小林伸行, 嶋田和也, 石井 梓, 近藤一博. (口頭) 嗅球に潜伏感染したヒトヘルペスウイルス 6 による脳内炎症の誘導. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. 長崎, 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：田嶋亜紀子	細菌学, 分子生物学
講 師：奥田 賢一	細菌学, 応用微生物学

## 教育・研究概要

## I. 新規肺炎球菌ワクチンによって誘導される長期抗体産生機構の解明

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。

当講座では現行の肺炎球菌ワクチンより幅広い肺炎球菌血清型をカバーし、非常に長期にわたる抗原特異的抗体産生を誘導する新規肺炎球菌ワクチンを樹立した。当該ワクチンの特徴は、ほぼ全ての肺炎球菌が発現する肺炎球菌蛋白を抗原とし、強力な免疫賦活作用のある糖脂質をアジュバントとして用いる点にある。とりわけ後者の糖脂質は生体内に少数

存在するナチュラルキラーT (NKT) 細胞を特異的に活性化させ、強力な免疫賦活作用を誘導する。また、我々は当該ワクチン投与により、NKT 細胞は濾胞性ヘルパーNKT (NKT<sub>FH</sub>) 細胞へと機能分化することで長期における特異的抗体産生の作用基盤を担っていることを明らかにした。しかし、どのような機序を介して NKT<sub>FH</sub> 細胞へと分化するのかわからなかった。イメージング解析を元に行った研究により、ワクチン投与後に NKT 細胞近傍に局在する細胞を見出し、共局在細胞を特異的抗体により除去したところ、ワクチン投与によって誘導される NKT<sub>FH</sub> 細胞が著しく減少することがわかった。つまり、当該細胞がなんらかの因子を介して NKT 細胞の機能分化をサポートしていることが明らかとなった。現在、ワクチン投与後のマウスより対象の細胞をセルソーターにて単離し RNA シーケンス解析を実施しており、機能分化をサポートする因子の同定が期待できる。

## II. ワクチンで誘導される特異的抗体の「Quality」の解析

我々の樹立した新規肺炎球菌ワクチンは、致死性の肺炎球菌感染症に対して強力な防御効果を有する。当該ワクチン効果はワクチンに含まれる糖脂質によって活性化した NKT 細胞が B 細胞をヘルプし、ワクチン抗原特異的抗体産生を促すことが基盤となる。しかし、NKT 細胞は抗原認識の観点から特異性に極めて乏しく、通常の CD4 T 細胞と反応が大幅に異なることが推察される。つまり、従来のアジュバント含有ワクチンと比較して強力な感染防御能を示す一方で、当該ワクチンで誘導される特異的抗体がどのような特徴をもつかについては不明であった。本研究では当該ワクチンで誘導されるワクチン抗原特異的抗体の「質: Quality」に着目することで、新規肺炎球菌ワクチンの有用性を明らかにすることを目的とした。本研究は本学の大学間共同プロジェクトの採択研究であり、共同研究先である星薬科大学と共に実施した。我々はワクチン投与により活性化した抗原特異的 B 細胞を対象にシングルセルレパトア解析を共同で実施し、新規肺炎球菌ワクチンではレパトア多様性に富む特異的抗体を誘導することを明らかにすることができた。現在、なぜ従来のアジュバント含有ワクチンと比較して多様性の獲得に有利であるかについて詳細な解析を進めている。

### Ⅲ. AAQiT (Automated Annotation Quality Improvement Tool) : バクテリアゲノムに対するアノテーションの質向上を図る簡便なオンラインツールの開発

次世代シーケンサー (NGS) の安価化などにより、バイオインフォマティクスを専門としない研究者でも、容易にゲノムデータの入手が可能になった。しかし、NGS で得たデータからゲノム配列を再構築し、遺伝子情報を付加 (アノテーション) し、公共のデータベースへの登録には専門的な知識を要する。その中で国立遺伝学研究所が提供するウェブツールの DFAST は、細菌のアノテーションやゲノム配列の登録を容易にした。しかし、DFAST のみでは、十分な質のアノテーションができない場合がある。そこで、NCBI が提供する NCBI-BLAST や、黄色ブドウ球菌に特化したゲノム配列データベース AureoWiki の併用により、DFAST によるアノテーションの質を向上させるオンラインツール AAQiT を開発した。これは DFAST と同様に、誰でもウェブからアクセスでき、FASTA 形式のデータのアップロードだけで利用できる。実際に、黄色ブドウ球菌 Newman 株から染色体 DNA を抽出し、MiSeq で得た DNA 配列の再構築後、AAQiT を用いたところ DFAST のみの場合より、アノテート率が向上した。AAQiT は誰でも簡便に高品質のゲノム情報の登録できるだけでなく、データベースの質の向上にも貢献できると考えている。

### Ⅳ. 脂肪酸による細菌間競合作用の調節

脂肪酸は、生体内において血流や組織・細胞などに存在し、エネルギー源として働くだけでなく様々な生理活性を持ち、細胞の代謝やシグナル伝達、遺伝子発現などに関与している。また、脂肪酸は抗菌作用を有し、皮膚や粘膜などの生体表面において病原細菌の定着抑制に寄与していることが知られているが、細菌に対するその他の作用はよく分かっていない。宿主細胞と同様に、細菌においても、脂肪酸が細胞機能を調節していることが考えられるため、常在細菌を用いて、その可能性を検討した。その結果、殺菌作用を示さない低濃度の脂肪酸存在下では、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た。脂肪酸構造が常在細菌の抑制作用に与える影響を解析したところ、飽和脂肪酸では抑制作用が見られず、ヒトに比較的多く存在する一価または多価不飽和脂肪酸の存在下では抑制作用を示した。このことから、宿主の脂肪酸は、構造依存的に常在細菌/病原細菌の菌間相互

作用に影響を与えること、不飽和脂肪酸は 2 菌種間に競合関係を誘導することが明らかとなった。脂肪酸は、直接的な抗菌作用によって病原細菌を排除するバリア因子であるとされてきたが、それに加えて常在細菌の細胞機能を調節することで病原細菌を排除するという新しい機序が存在する可能性が示唆された。

### Ⅴ. 細菌の非増殖型への移行の解析

細菌は、様々なストレス暴露 (栄養飢餓、低温、抗菌剤等) により、生きているが培養できない非増殖状態になることが知られている。このような、いわば休眠状態に陥った病原細菌は、通常の培養検査法では検出されない可能性があるとともに、何らかの刺激で増殖可能な状態に戻る例も報告されている。そのため、休眠状態の菌は、感染源として問題となり得る。そこで休眠メカニズムやそれらの菌が病原性を有するののかについて解析を行った。腸管出血性大腸菌を含むいくつかの病原細菌を用いて、ストレス暴露によって非増殖状態に移行する機構や培養不能となるメカニズムを明らかにした。本メカニズムを基に開発した培養法を使用することで、通常の培養法では検出できなかった非増殖状態の腸管出血性大腸菌を、臨床検体から分離培養することができた。さらに、動物モデルにおいてこれらの休眠細菌が病原性を発揮し、感染を引き起こすことが判明した。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 教育について

教育に関しては、医学科 3 年次学生のコース臨床基礎医学のユニット「細菌・真菌と感染」、「免疫と生体防御」の講義を担当した。ユニット「細菌学実習」では、108 名を 18 班に分け、9 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、薬剤感受性試験などの指導を行った。ユニット「免疫学実習」でも当講座の教員が参加し、学生の指導を行った。また、演習に関しては、ユニット「症候病態演習」にて、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 年次学生のコース研究室配属では 6 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 7 名受け入れ研究指導を行った。指導した学生が第 36 回日本バイオフィルム学会学術集会にて口頭発表を行い、若手優秀発表賞：金賞を受賞した。

また、看護学科（国領校）2年次学生に微生物学、慈恵看護専門学校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2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、肺炎球菌感染症に関する研究等に関して、共同研究者と共に、合計6報の英文原著論文を発表した。また、種々の関連学会にて、教育講演、シンポジウムや一般演題で研究成果を発表した。さらに、競争的研究資金の申請を積極的に行い、科学研究費助成事業、厚生労働科学研究費、各種財団助成金および学内の競争的研究費の獲得に繋がっている。引き続き、学内外の研究室との共同研究を推進し、最新の研究成果を発表していくとともに、当該分野の若手研究者の育成に努めたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Chiba A, Seki M, Suzuki Y, Kinjo Y, Mizunoe Y, Sugimoto S. *Staphylococcus aureus* utilizes environmental RNA as a building material in specific polysaccharide-dependent biofilms. NPJ Biofilms Microbiomes 2022; 8(1) : 17.
- 2) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K, Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. Vaccine 2022; 40(24) : 3338-44.
- 3) Okuda K, Yamada-Ueno S, Yoshii Y, Nagano T, Okabe T, Kojima H, Mizunoe Y, Kinjo Y. Small-molecule-induced activation of cellular respiration inhibits biofilm formation and triggers metabolic remodeling in *Staphylococcus aureus*. mBio 2022; 13(4) : e0084522.
- 4) Kunoh T, Yamamoto T, Prasad M, Ono E, Li X, Sugimoto S, Iida E, Obana N, Takeda M, Nomura N, Utada AS. Porous pellicle formation of a filamentous bacterium, *Leptothrix*. Appl Environ Microbiol 2022; 88(23) : e0134122.
- 5) Sugimoto S, Kinjo Y. Instantaneous Clearing of Biofilm (iCBiofilm) : an optical approach to revisit bacterial and fungal biofilm imaging. Commun Biol 2023; 6(1) : 38.
- 6) Kunoh T, Yamamoto T, Ono E, Sugimoto S, Takabe K, Takeda M, Utada A S, 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. Epub 2023 Mar 23.

## II. 総説

- 1) 杉本真也. バイオフィルムにおける菌体外マトリクス成分のムーンライト機能. 細胞 2022; 54(10) : 595-8.

## V. 研究費

- 1) 金城雄樹. 新規肺炎球菌ワクチンのNKT細胞を介する抗体産生誘導及び感染防御の持続機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2019～2022年度.
- 2) 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.
- 3) 金城雄樹. 腸管を起点とする播種性感染症の発症機構の解明. 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費. 2021年度～2022年度.
- 4) 杉本真也. アミロイド性バイオフィルムのマトリクス形成制御. 科学研究費助成事業・国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(A)). 2019年度～2022年度.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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. 文部科学大臣認定「発生医学の共同研究拠点」熊本大学発生医学研究所・旅費支援. 2022年度.
- 9) 奥田賢一. 細胞壁ターンオーバーを介した黄色ブドウ球菌の薬剤耐性と抵抗性の包括的制御. 科学研究費

助成事業・基盤研究 (C). 2019~2022 年度.

- 10) 奥田賢一. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する薬剤耐性改変剤の探索と作用機序研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 11) 千葉明生. グルコース誘導体による黄色ブドウ球菌感染症の治療法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 12) 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.
- 13) 林崎浩史. ワクチンで誘導される特異的抗体の「Quality」の解析. 東京慈恵会科大学大学間共同プロジェクト研究費. 2021~2022 年度.

## VII. 賞

- 1) 馬場有夢. 若手優秀発表賞：金賞. 第 36 回日本バイオフィルム学会学術集会. 黄色ブドウ球菌における細胞壁のアセチル化がバイオフィルムに与える影響. 2022 年 9 月.

## VIII. その他

- 1) 馬場有夢, 千葉明生, 小貫友暉, 山田ほのり, 金城雄樹. (口頭) 黄色ブドウ球菌のペプチドグリカン層の修飾によるバイオフィルム形成への影響. 第 96 回日本感染症学会総会・学術集会. Web によるオンライン開催. 4 月.
- 2) 金城雄樹. (教育公演 4) ワクチンと免疫応答. 第 37 回日本環境感染症学会総会・学術集会. 横浜, 6 月.
- 3) 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) 肺炎球菌蛋白・糖脂質ワクチンによる濾胞性ヘルパー NKT 細胞の誘導機構の解析. 第 33 回日本生体防御学会学術総会. 鹿児島, 9 月.
- 4) 馬場有夢, 千葉明生, 小貫友暉, 山田ほのり, 金城雄樹. (口頭) 黄色ブドウ球菌における細胞壁のアセチル化がバイオフィルムに与える影響. 第 36 回日本バイオフィルム学会学術集会. 横浜, 9 月.
- 5) 上井康寛, 林崎浩史, 戸田尚子, 千葉明生, 杉本真也, 桑野和善, 金城雄樹. (ポスター) 新規肺炎球菌ワクチンによるエフェクター Natural killer T 細胞の分化機構の解明. 第 139 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 6) 千葉明生, 金城雄樹. (口頭) 黄色ブドウ球菌は細胞外多糖を利用しバイオフィルム内部に RNA を取り込む. 第 71 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 69 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 札幌, 10 月. (ハイブリッド)
- 7) Kamii Y, Hayashizaki K, Kanno T, Takahashi Y, Ohteki T, Endo Y, Kinjo Y. (Oral) Interleukin-27 supports metabolic adaptation of natural killer T cells and effector responses. 第 51 回日本免疫学会学術集会.

熊本, 12 月. (Hybrid 開催)

- 8) Tajima A, Kinjo Y. (Poster) Competition between *Staphylococcus aureus* and commensal bacteria modulated by free fatty acids. 第 96 回日本細菌学会総会. 姫路, 3 月.
- 9) Onuki Y, Chiba A, Baba A, Yamada H, Tanizawa Y, Kinjo Y. (Poster) AAQiT: a user-friendly, web-based tool to improve the quality of bacterial genome annotation. 第 96 回日本細菌学会総会. 姫路, 3 月.
- 10) 金城雄樹, 中山大輝, 古泉ゆか, 黒田英介, 常 彬, 林崎浩史, 竹河志郎, 明田幸宏, 大石和徳. (ワークショップ 1: 進化する肺炎球菌: 診断, 病原性, 次世代ワクチン) 2 価 PspA 融合タンパク質ワクチンによる肺炎球菌感染防御効果の解析. 第 96 回日本細菌学会総会. 姫路, 3 月.



## 熱帯医学講座

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

## 教育・研究概要

## I. 芽殖孤虫の生死判別と薬剤感受性

芽殖孤虫は、親虫が未同定の条虫の幼虫形で、感染経路は未だ不明であるがヒト体内で無制限に増殖、播種して芽殖孤虫症を引き起こす。有効な治療薬がなく、発見が遅れると致死経過をとる。世界的に極めて稀な寄生虫症であるものの、本邦での症例率は高い。共同研究を行なっている宮崎大学の研究グループが全ゲノムを解読し、幼虫形が無制限に増殖、播種するエキノコックスのミトコンドリアの呼吸鎖酵素との相同性が高いことが明らかとなった。そこでエキノコックス症に対する治療薬を開発している研究グループとの共同研究で孤虫の呼吸鎖酵素の活性を調べたところ、好気および嫌気ともに活性を認め、がんの治療薬として研究が進められている複合体 I 阻害剤が極低濃度で阻害することを認めた。さらに、孤虫と共培養後に生死判別としてエバンスブルーによる色素排除試験を試行したところ、虫体表面の損傷部と考えられる部位や死んだと考えられる虫体の深部までが青染した。これらの孤虫をマウス腹腔内に移植したところ、深部が濃染した個体は回収されず、表面の損傷部は染まらなくなっていた。超微形態学的に、培養 1 日のミトコンドリアはクリステを認めたが周囲が不整形に変化しており、3 日ではクリステを保持したミトコンドリアを認めることはできなかった。また、虫体の外被部分とその内側にも変性を認めた。これら一連の薬剤効果は好気条件でより強く認められた。以上のことから、複合体 I 阻害剤が芽殖孤虫に対して一定の殺滅効果を持つことが示された。

## II. 病原体媒介蚊からのウイルス由来 DNA (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、ヒト・蚊における病原体の循環の様態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。しかし、蚊媒介ウイルス感染症については、毎年多数の感染者が出ているにもかかわらずゼノモニタリングの報告例は少ない。その最大の理由として、感染症流行地での蚊の調査における RNA の取り扱いが困難であることが挙げられる。これまでに当講座において、ジカウイルスに感染した細胞および蚊の体内において、vDNA が産生されていることを明らかにし、学術雑誌に論文を発表した (Aonuma H, et al. Front Trop Dis 2022 : 3 : 759375)。ウイルス感染蚊体内で vDNA が産生される事実を利用し、vDNA 検出による蚊のウイルス感染を検出する方法を確立することは、様々なウイルス感染症のゼノモニタリングへの応用が見込まれる。ウイルスの検出方法には LAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification) 法を採用し、これまでにジカウイルス、デングウイルス 2 型を対象とした vDNA-LAMP 法を確立した。この方法を用い、人工感染蚊および野生蚊からのウイルス検出に成功した。2022 年度はさらに、黄熱ウイルス vDNA の検出方法の確立を目指し、研究を進めた。培養細胞に黄熱ウイルス 17D 株 (ワクチン株) を感染させ、細胞内で vDNA が産生されることを明らかにした。今後、同方法を用いて、黄熱流行地における野生蚊からの黄熱ウイルス vDNA の検出を試み、検出方法の評価と最適化をおこなう計画である。

## III. マダニにおける標的認識システム

マダニや蚊のような吸血性節足動物は、宿主となる動物から吸血するために「温度・二酸化炭素・匂い」などの外部環境を認識している。マダニは僅かな二酸化炭素濃度の変化に常に警戒しながら、第 1 脚にあるハラー氏器官を掲げて草むらで数ヶ月に渡り待機する。我々のこれまでの研究で、ハラー氏器官にセルロース塗布処理することで、二酸化炭素濃度変化に伴う運動量の変動が消失した。したがって、ハラー氏器官は二酸化炭素認識責任器官の可能性が示唆されたが、ハラー氏器官を支える分子基盤はほとんど明らかになっていない。そこで本研究では、活動期 (二酸化炭素濃度変化に伴い運動量が増加) と非活動期 (二酸化炭素濃度変化に応答しない) のフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) 第 1 脚で発現変動する遺伝子群の網羅的解析を次世代シーケンス解析により実施した。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) のホモログの同定に成功し、それぞれ HIGR (*H. longicornis* GR) と HIIR (*H. longicornis* IR) とした。さらに RT-PCR を用いた発現解析により、HIGR は 14 個の遺伝子が、HIIR は 22 個の遺伝子が第 2 脚～4 脚では発現が認められず、第 1 脚でのみ発現が認められた。これまでマダニでは、GR や IR ファミリーは報告されているが、それらの分子機能については報告されていない。そこで現在、ハラール氏器官特異的に発現が認められた分子に着目し、機能解析を実施している。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

細胞内共生細菌ボルバキアが共生した節足動物は、プラス鎖 RNA ウイルスに対し抵抗性を示すようになる。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、ヤブカ細胞においてデングウイルスの増殖を促進する P body 関連 RNA 結合タンパク質がデングウイルスのプラス鎖 RNA に結合すること、ボルバキア共生細胞ではその結合が阻害されていることを明らかにしてきている。また、昆虫ウイルス Flock house virus の Trans-replication システムを構築し、ボルバキアがウイルスの複製を阻害することを明らかにした。本年度は、このシステムを用い、ボルバキアのウイルス RNA に与える影響を調べた。まず、ウイルス RNA の性状を詳細に解析するため、細胞内からウイルス RNA を高純度で単離する方法を検討したところ、ウイルス RNA にストレプトアビジン結合性アプタマー配列を導入し精製すると 1～2 万倍に濃縮できることがわかった。また、単離したウイルス RNA のエピトランスクリプトミクス解析から、ボルバキア共生細胞由来ウイルス RNA には 3 つの特徴的な修飾塩基が 15～77 倍多く含まれていた。他に、これまで報告のない多数の修飾塩基がウイルス RNA から検出された。今後、ウイルス RNA に結合するタンパク質の網羅的同定を行い、RNA 修飾を伴う未知の抗ウイルス機構の全容解明を試みる予定である。

#### 「点検・評価・改善」

##### 1. 研究について

講座が対象とする研究領域は、主に衛生動物学・寄生虫学・免疫学の各分野に属する。研究対象となる病原体はウイルス、細菌、原虫、蠕虫と多岐に渡り、終宿主・中間宿主等を取り揃えていること、感染実験に特化した各種実験室を有していることなどの特色を生かして、各種病原体の生活環全体を俯瞰的に構築できることが最大の強みとなっている。加えて、創傷治療等に使用されるウジ虫治療 (マゴットセラピー)、豚鞭虫を用いた寄生虫卵内服療法など、臨床に応用可能な研究課題も扱っている。本年度も、AMED・科学研究費助成事業・各種財団助成金等を新たに獲得し、講座の研究遂行体制が維持・強化された。新規研究課題の立ち上げや既存課題の進展に際し、研究材料の導入や技術の習得、共同研究の受入等を躊躇しない姿勢は本年度も堅持され、各研究テーマが十分に深化したと評価する。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。新型コロナウイルス感染症流行の影響で中断されていた、西アフリカでの研究活動も再開された。本学サテライトラボが設置されているブルキナファソ (ジョセブ・キゼルボ大学)、およびガーナ (野口記念医学研究所) に滞在し、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。これらの共同研究で推進されている、媒介蚊側から流行状況を推測する新規方法 (ヤブカを対象にしたウイルスのゼノモニタリング) は、蚊媒介性感染症の新しいコントロール法として注目されている。熱帯医学は寄生虫学・医動物学・感染症学などを内包し、その研究対象も多岐に渡る。当講座は、伝統的に講座構成員が個別の課題に取り組む姿勢を堅持している。改善が望まれる点は、以下に集約される。感染症が研究対象に含まれるゆえ、重要な課題は時々刻々と変化し、また研究そのものの技術革新も進んでいることから、より普遍的で新しい概念を常に模索する姿勢が肝要である。具体的には、新しい解析技術・方法の積極的な導入とアップデートが求められる。また、新型コロナウイルス感染症のように、突如出現する新興・再興感染症について、社会の公衆衛生的需要に応え、流動的に対応できる研究実践力を身に付けることが望ましい。これまでに取り扱っていない新規の病原体を研究対象にすることなどが考えられる。

## 2. 教育について

全教員がコース臨床基礎医学のユニット「寄生虫と感染」の講義と実習、「症候病態演習Ⅱ」およびコース研究室配属を、一部教員がコース臨床基礎医学のユニット「免疫と生体防御」等を担当した。寄生虫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。新型コロナウイルス感染症対策により、昨年度から講義系授業が全てeラーニングとなっている。本講座では、昨年度に引き続き、eラーニング上のスライド毎に解説を併記するスタイルで統一し、学修速度・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。感染対策により、実習の場所を2箇所に分け、ローテーション型実習を実施した。改善点は、コース臨床基礎医学のユニット「寄生虫と感染」の内容の抜本的な見直しである。授業で扱う寄生虫疾患の数が増加しており、知識の詰め込みとなっている懸念がある。総論を重点化し、その理解を基に代表的な各論を学修するスタイルへの転換が求められる。加えて、基礎系講座として、コース医学総論のユニット「医学研究」を通じた医学科学生への研究指導の機会を増やすように努力する。本年度は新規で2名の医学科学生が本講座でのユニット「医学研究」に登録した。見学生生に対し、指導方針・研究テーマの例・指導体制などを詳細に提示する等により、講座での研究実施のイメージが湧くような工夫を引き続き継続する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Shinzawa N, Kashima K, [Aonuma H](#), Takahashi K, Shimojima M, Fukumoto S, [Saiki E](#), Yamamoto DS, Yoshida S, Matsuoka H, Kawaoka Y, [Kanuka H](#). Generation of transgenic mosquitoes harboring a replication-restricted virus. *Front Trop Dis* 2022; 3: 850111.
- 2) Ochi A, Bannai H, [Aonuma H](#), [Kanuka H](#), Uchida-Fujii E, Kinoshita Y, Ohta M, Kambayashi Y, Tsujimura K, Ueno T, Nemoto M. Surveillance of Getah virus in mosquitoes and racehorses from 2016 to 2019

at a training center in Ibaraki Prefecture, Japan, a site of several previous Getah virus outbreaks. *Arch Virol* 2023; 168(2): 35.

- 3) [Yoshida T](#), [Aonuma H](#), [Otsuka S](#), [Ichimura H](#), [Saiki E](#), [Hashimoto K](#), [Ote M](#), [Matsumoto S](#), [Iwadate K](#), [Miyawaki T](#), [Kanuka H](#). A human tissue-based assay identifies a novel carrion blowfly strain for maggot debridement therapy. *Sci Rep* 2022; 12(1): 12191.
- 4) [Matsumoto S](#), [Takasu S](#), [Shimmura S](#), [Iwadate K](#), [Sakai A](#), [Kanto Y](#), [Sakurai T](#), [Ote M](#), [Saiki E](#), [Kanuka H](#), [Iwadate K](#). Effectiveness of rapid antigen testing in forensic cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, including delta variant. *Am J Forensic Med Pathol* 2022; 43(4): 305-10.

### 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) [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.
- 4) [石渡賢治](#). 芽殖孤虫の増殖・分裂および転移機序の解明と新規治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.
- 5) [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.
- 6) [山地佳代子](#). マダニ標的認識システムの解明. ホワイトロック財団第4回研究開発助成. 2022 年度.
- 7) [大手 学](#). 細胞内共生細菌とウイルスの相互作用インターフェースに形成される特殊な RNA 高次構造の解析. 旭硝子財団研究助成. 2022~2023 年度.

### VIII. その他

- 1) [嘉糠洋陸](#). (招請講演1) 蚊媒介性感染症の制御の最前線. 第37回日本環境感染症学会総会・学術集会. 横浜, 6月. (ハイブリッド方式)
- 2) [嘉糠洋陸](#). (メインシンポジウム2: 我々がこれから直面する、備えるべき感染症) 運び屋を標的にした蚊媒介性感染症の制御. 第64回歯科基礎医学学会学術大会. 徳島, 9月.
- 3) [山地佳代子](#), [嘉糠洋陸](#). (ポスター) マダニの二酸化炭素に対する反応とハラー氏器官の関与. 第63回日本熱帯医学会大会・第26回日本渡航医学学会学術集会. 別府, 10月. (ハイブリッド開催)

- 4) 青沼宏佳, Badolo A, 嘉糠洋陸. (口頭) 蚊媒介ウイルス感染症制御に向けた vDNA 検出法の確立. 第 63 回日本熱帯医学会大会・第 26 回日本渡航医学学会学術集会. 別府, 10 月. (ハイブリッド開催)
- 5) 大手 学, 嘉糠洋陸. (口頭) 共生細菌ボルバキアによるウイルス複製の阻害機構. 第 74 回日本衛生動物学会大会. 京都, 4 月. (ハイブリッド開催)
- 6) 大手 学, 嘉糠洋陸. (口頭) ボルバキアによるウイルス RNA の制御. 第 67 回日本応用動物昆虫学会大会. 枚方, 3 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 尊將 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（アクリル酸ポリマー）を取り扱う労働者に発生した呼吸器疾患に関する研究

アクリル酸ポリマー製造工場の間質性肺炎や肺気腫などの肺疾患が発生した。本研究では、アクリル酸ポリマーの複数回気管内投与による免疫機能を介した影響、特に気管支・血管周囲に形成される誘導性気管支関連リンパ組織（iBALT: inducible bronchus-associated lymphoid tissue）形成を動物モデルにより検討した。研究の結果、アクリル酸ポリマーの複数回気管内投与で、肺組織の線維化面積の拡大と iBALT 形成（B 細胞と Th2 細胞の集合体）が観察され、IgE 陽性細胞数の増加を認めた。このことから、アクリル酸ポリマーの繰り返し曝露によって、線維増生とアレルギー性炎症を生じることが明らかになった。

2. 亜鉛欠乏が腸管免疫に与える影響

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 とその産生に与え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。

3. 亜鉛欠乏が糖・脂質代謝に与える影響

亜鉛は膵臓から分泌される血糖低下ホルモン－インスリンの構成分子となることから、亜鉛欠乏モデルラットの膵臓およびインスリン分泌への影響を検討した。6 週間の亜鉛欠乏モデルの血清中のインスリン濃度は低値を示し、膵臓ではβ細胞の減少と好中球・マクロファージの浸潤を認めた。肝臓では脂肪酸合成と糖新生に関わる遺伝子発現の低下、脂肪組織では脂肪酸合成に関わる遺伝子発現の増加が認められた。

#### II. 疫学研究

1. パブリックヘルスコミュニケーションにおけるユーモア表現の可能性の検討

パブリックヘルスコミュニケーションは公衆衛生活動の中心的役割を担うが、無関心・低関与層への働きかけが課題である。2019 年の厚生労働省の人生会議ポスターはユーモア表現で一般市民の関心を引こうとした新しい試みであった。本研究では、パブリックヘルスコミュニケーションにおけるユーモア表現の可能性を検討するため、人生会議の普及啓発を目的としたポスター 3 種類を一般市民に評価してもらったアンケート調査を実施した。制作者の意図のとおりユーモア知覚を得られたプロトコル遵守者に限定して比較すると、ユーモアを含めたほうが関心喚起や説得力を高められることが確認された。

2. 労働者からの治療と仕事の両立支援の申出を促進する要因に関する研究

中小企業の経営者向けに、両立支援の促進を見据えた職場の協働的風土醸成の重要性を伝える広報資材を開発した。産業保健、経営学の専門家・実務家を対象としたグループインタビューによる訴求点の洗い出しを行ったうえで、中小企業の経営者 1,050 人を対象としたオンライン質問票調査を実施した。中小企業の経営者を対象とした協働的風土醸成の経営上のメリットの理解を促す広報資材を普及させることで、労働者からの両立支援の申出のハードルを下げることに寄与し得る可能性が示唆された。

3. COVID-19 流行下における労働災害多発業種の職場の協働的風土と業務中のヒヤリハット・事故に関する研究

労働災害多発業種における職場の協働的風土と業務中のヒヤリハット・事故の経験との関連について分析した。労働者 1,411 人を対象としたオンライン調査の結果、他の職務要因の状況にかかわらず、協働的風土が弱い職場の労働者では業務中の事故の報告が多かった。コロナ禍における疲労や安全管理上の問題への一層の意識向上と併せて、協働的風土を改善または強化することで業務中の事故の未然防止に寄与できる可能性が示唆された。

4. メンタルヘルスプロモーション行動実施の予測因子に関する検討

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。2,485 名を対象とした分析の結果、効力予期（行動を成功裏に遂行できる見込み感）および結果予期（行動をおこなったことにより得られることが見込まれる成果の予測）によ



る行動の予測効果が確認された。さらに、効力予期および結果予期とも年代による得点の差異が確認され、若年層において、結果予期・効力予期ともに低値であることが明らかになった。そのため、若年層を対象とした行動の実施を妨げる要因の特定および除去に関する研究・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・EBMⅢのユニット「Evidence-based clinical practiceⅠ」、コース臨床医学Ⅱのユニット「食品衛生・食中毒」、「産業保健・職業病」、「ケースカンファレンス」「予防医学」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、アクリル酸ポリマーを取り扱う労働者の肺障害に関する研究、亜鉛欠乏モデルラットを用いた研究などが行われた。疫学研究では、パブリックヘルスクommunicেশion、仕事と治療の両立支援、職場における組織風土とヒヤリハット・事故、心の健康増進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

- 1) [Suka M, Shimazaki T, Yamasuchi T, Yanagisawa H.](#) Increased health risk in office workers in the COVID-19 era: comparison of one-year incidence of health problems before and during the COVID-19 pandemic. *J Occup Environ Med* 2022; 64(4): 271-7.
- 2) [Suka M, Shimazaki T, Yamasuchi T, Yanagisawa H.](#) Development of a rating scale for measuring resistance to persuasive health messages. *Environ Health Prev Med* 2022; 27: 20.
- 3) [須賀万智.](#) パブリックヘルスクommunicেশionにおけるユーモア表現の可能性. *日ヘルスクommunicেশion*

ション会誌 2022; 13(2): 1-8.

- 4) [Takakura K, Suka M, Kajihara M, Koido S.](#) Clinical features, therapeutic outcomes and recovery period of long COVID. *J Med Virol* 2023; 95(1): e28316.
- 5) [Dobashi A, Aizawa D, Hara Y, Furuhashi H, Matsui H, Futakuchi T, Ono S, Toyoizumi H, Bazerbachi F, Yamauchi T, Suka M, Sumiyama K.](#) The advantage of immunohistochemical staining for evaluating lymphovascular invasion is limited for patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosa. *J Clin Med* 2022; 11(23): 6969.
- 6) NCD Risk Factor Collaboration. Diminishing benefits of urban living for children and adolescents' growth and development. *Nature* 2023; 615(7954): 874-83.
- 7) [山内貴史, 島崎崇史, 須賀万智, 柳澤裕之.](#) 中小企業労働者への両立支援の情報提供による申出意図の変化: 協働的風土に注目して. *産業衛誌* 2023; 65(2): 63-73.
- 8) [Ozawa M, Anzai T, Yamauchi T, Takahashi K.](#) Do changes in working hours increase stress in Japanese white-collar workers? *Front Public Health* 2023; 11: 1076024.
- 9) [Nishimura Y, Yamauchi T, Sasaki T, Yoshikawa T, Takahashi M.](#) Overtime working patterns and adverse events in work-related suicide cases: hierarchical cluster analysis of national compensation data in Japan (fiscal year 2015 to 2016). *Int Arch Occup Environ Health* 2022; 95(4): 887-95.
- 10) [Shimazaki T, Okoshi H, Yamauchi T, Takenaka K, Suka M.](#) The process of behavioral change in individuals who are uninterested in health: a qualitative study based on professional health knowledge. *Environ Health Prev Med* 2022; 27: 32.
- 11) [Shimazaki T, Takenaka K.](#) Outcome and efficacy expectation for mental health promotion behaviours: the effects of predicting behaviours and variations in demographics. *Adv Ment Health* 2022; 20(3): 266-80.
- 12) [上地広昭, 島崎崇史, 竹中晃二.](#) 心身の健康増進を狙ったeHealth介入の効果. *ストレスマネジメント研* 2022; 18(1): 26-34.
- 13) [竹中晃二, 島崎崇史, 三浦佳代.](#) フォーマティブ・リサーチに基づく健康づくり資料の開発 夫婦でスモールチェンジ健康づくり. *J Health Psychol Res* 2022; 35(1-2): 91-9.

### II. 著書

- 1) [島崎崇史.](#) 第1部: 実践編 シナリオから考える健康



心理学の実践 4. 仕事の場をもっと健康に 4-1. 勤労者のヘルスプロモーションを立ち上げる. 日本健康心理学会編. 実践!健康心理学:シナリオで学ぶ健康増進と疾病予防. 京都:北大路書房, 2022. p.56-9.

### III. 研究費

- 1) 須賀万智. 化学療法による食嗜好の変化の病態機序解明と予測ツール開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2022年度.
- 2) 須賀万智. 健康無関心層に対するヘルスコミュニケーション戦略に関する実証的研究. 吉田秀雄記念事業財団助成研究. 2021年度.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 山内貴史. 川崎市自殺対策計画及び評価に関する自殺統計分析. 川崎市自殺対策計画及び評価に関する自殺統計分析事業. 2022年度.
- 6) 木戸尊將. 亜鉛欠乏の腸管免疫機構-バクテリアルトランスロケーションに着目した炎症惹起の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023年度.
- 7) 島崎崇史. 心の健康格差是正を意図したメンタルヘルスプロモーション行動支援ツールの開発と評価. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022年度.

### IV. 賞

- 1) 須賀万智. ヘルスコミュニケーションウィーク2022最優秀口演賞. ヘルスコミュニケーション学関連学会機構. パブリックヘルスコミュニケーションにおけるユーモア表現の可能性の検討. 2022年10月.
- 2) 木戸尊將, 須賀万智, 菅谷ちえ美, 羽野 寛, 柳澤裕之. 若手優秀演題賞. 第95回日本産業衛生学会. 架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物曝露による誘導性気管支関連リンパ組織の形成. 2022年5月.
- 3) 木戸尊將, 須賀万智, 柳澤裕之. 実行委員長賞. メタルバイオサイエンス研究会2022. 亜鉛欠乏症に起因する胸腺萎縮/脂肪化の機序とIL-4投与または亜鉛補充の効果. 2022年10月.
- 4) 上地広昭, 島崎崇史, 竹中晃二. 第6回奨励研究賞(富永良喜賞). 日本ストレスマネジメント学会. 心身の健康増進を狙ったeHealth介入の効果. 2022年10月.

### V. その他

- 1) 山内貴史, 大越裕人, 須賀万智. 難病患者データベースを用いた難病法施行以降のわが国の神経皮膚難病患者の実態分析. 厚生労働科学研究費補助金「神経皮膚

症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携体制の確立」令和4年度総括研究報告書 2023.

- 2) 山内貴史, 島崎崇史, 須賀万智. 中小企業における両立支援の促進と協働的風土の構築を目指した両立支援に関わる要因の分析と経営者向け広報資料の開発. 労災疾病臨床研究事業費補助金「事業場において治療と仕事の両立を支援するための配慮とその決定プロセスに関する研究」令和2年度~令和4年度総合研究報告書 2023; 84-91.
- 3) 山内貴史, 島崎崇史, 須賀万智. 中小企業における両立支援の促進と協働的風土の構築を目指したフォーカスグループインタビューに基づく要因分析と経営者向け広報資料の開発. 労災疾病臨床研究事業費補助金「事業場において治療と仕事の両立を支援するための配慮とその決定プロセスに関する研究」令和4年度総括・分担研究報告書 2023; 34-41.
- 4) 吉川 徹, 茂木伸之, 高田琢弘, 山内貴史, 佐々木毅, 高橋正也. 令和4年度地方公務員の過労死等に係る公務災害認定事案に関する調査研究事業 調査研究報告書. 川崎: 労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所過労死等防止調査研究センター, 2023.
- 5) 山内貴史, 柳澤裕之, 須賀万智, 高橋邦彦. 新型コロナウイルス感染症の流行下における労働者のストレス, 疲労及び事故に関する縦断疫学研究. 厚生労働科学研究費補助金行政政策研究分野厚生労働科学特別研究「新型コロナウイルス感染症に対応した新しい生活様式による生活習慣の変化およびその健康影響の解明に向けた研究: 生活習慣病の発症および重症化予防の観点から」分担研究報告書3 2022; 765-72.
- 6) 島崎崇史, 山内貴史, 須賀万智. 身体活動の実施を促すティップの開発. 令和3年度日本スポーツ協会スポーツ医・科学研究報告II: 多様な対象者をセグメント化した運動・スポーツの習慣形成アプローチ: 第3報 2022; 73-88.

## 法医学講座

講座担当教授：岩橋 公晴 法医病理学  
 講師：前橋 恭子 法中毒学  
 講師：杉本 紗里 法医病理学

### 教育・研究概要

#### I. 法医病理学

##### 1. デルタ変異例を含む SARS-CoV-2 感染症剖検例における抗原検査の有用性

法医領域において、SARS-CoV-2 による COVID-19 診断の為に PCR・抗原検査・変異株同定・解剖検査が必要である。今回我々は、法医剖検例に対し COVID-19 の PCR と抗原検査、デルタ株同定を行い、デルタ株を含む SARS-CoV-2 に対する抗原検査の有効性について検討した。解剖・検案時に鼻咽頭粘膜から拭い液を採取し、PCR・抗原検査（クイックナビ、クイックナビ-Flu）・デルタ株特定を行った。1,255 例中 73 例が PCR 陽性となり、21 例がデルタ株と特定された。クイックナビの感度は 76.32%、クイックナビ-Flu の感度は 77.14% であった。クイックナビ使用例では、デルタ株症例は非デルタ株症例よりウイルス量が多くても低い感度を示した。法医検体における抗原検査はスクリーニングとして十分有用であるが、デルタ株は抗原検査が偽陰性である可能性をより注意しなければならない。

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

死後採取された心臓、大動脈においてレクチン様酸化 LDL 受容体-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1: LOX-1) に対する免疫染色を行い、大動脈内膜での陽性像を確認したが、心臓では免疫染色陰性であり、心嚢液への死後変化の影響が少ない可能性を示した。また、心嚢液中の sLOX-1 の測定結果より、死後の虚血性心疾患と脳血管疾患において、対照症例と比較し、高値であることを示し、死後診断への有用性を示唆する結果を得られた。

#### 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。

##### 3. X 染色体 Short tandem repeat (X-STR) の検出と解析

血縁鑑定に有用とされる X-STR において、新しい Locus の検出を行い、その配列構造および Allele (対立遺伝子) 出現頻度を調査することで、個人識別に適応可能であるかを統計学的数値から検討した。また検出した X-STR locus を INSD (the International Nucleotide Sequence Databases: 国際塩基配列データベース) へ登録し、近接して存在する X-STR locus との連鎖した関係性の調査を行った。

##### 4. Forensic DNA Phenotyping (FDP) による身長予測

DNA から外部的に見える身体的特徴を予測する FDP を用いて、ヒトの身長が予測できるかの検討を行った。ヨーロッパ地域や東アジア地域において身長と関連すると報告された約 40 の SNP を解析した結果、弱いながらも相関関係が確認された。また SNP から得られた情報をスコアとして換算し、実際の身長を低身長傾向群、平均的身長傾向群および高身長傾向群の 3 群に分類して比較したところ、男性の低身長傾向群のスコアが他の 2 群と比較して有意に低いことを確認した。身長および体型に関連する遺伝子領域は膨大であり、因子寄与率の高い SNP の選択や連鎖関係、更には性別や地域差 (種族・民族) を考慮した SNP の選択が必要だと考えられた。

#### III. 法医中毒学

1. 薬物中毒あるいは薬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を新たに対象薬物として追加し、現在の対象薬物は約 320 種類以上となった。また、プロドラッグや体内に摂取後、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た。

3. 国内未承認薬である Zaleplon が薬物スクリーニングで検出された法医学解剖事例を経験した。Zaleplon および Zaleplon の代謝物である 5-Oxo-Zaleplon の定量分析を行った結果、血液、尿および胃内容物のいずれからも検出された。血液中 Zaleplon 濃度は治療域以上に相当するが致死域には達していないと考えられ、直接の死亡原因と判断されなかった。

4. ダイエットサプリメント「リポドリン®」(日本では健康食品に使用することが禁止されているエフェドラ(麻黄)エキスを含有している)を自殺目的で服用したと疑われる事例を経験した。その結果、メタンフェタミンと似ている構造を持つフェンプロメタミンや高濃度のカフェインが検出された。フェンプロメタミンの中毒濃度などの情報は無いが、フェンプロメタミンはメタンフェタミンに当てはめると致死域に相当すること、カフェインも致死域に達していることから、死因は急性薬物中毒であると考えられた。

5. エネルギー分散型蛍光 X 線分析 (EDX) を使い、鉍物の分析を行った。

#### IV. 放射性炭素分析

##### 1. 生年推定法の確立

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

#### 「点検・評価・改善」

##### 1. 教育について

コース社会医学 I の講義、実習、演習の他、コース臨床基礎医学のユニット「創傷学」、「中毒学」の講義を担当し、3年生のコース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」とコース研究室配属で

学生を受け入れた。

##### 2. 研究について

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

##### 3. 実務について

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

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Matsumoto S, Takasu S, Shimmura S, Iwadate K, Sakai A, Kanto Y, Sakurai T, Ote M, Saiki E, Kanuka H, Iwadate K. Effectiveness of rapid antigen testing in forensic cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, including delta variant. *Am J Forensic Med Pathol* 2022; 43(4) : 305-10.
- 2) Matsumoto S, Takasu S, Shimmura S, Iwadate K, Sakai A, Kanto Y, Sakurai T, Ote M, Saiki E, Kanuka H, Iwadate K. Organ weights in autopsy cases with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and the L452R mutation. *Jikeikai Med J* 2023; 70(1) : 19-26.
- 3) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 杢本紗里, 高須翔志郎, 岩楯公晴. X 染色体短腕側における STR 連鎖群. *DNA 多型* 2022; 30(1) : 90-5.

##### V. 研究費

- 1) 杢本紗里. 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.
- 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. 2020~2022 年度.
- 3) 杢本紗里. 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. 2022 年度.

##### VIII. その他

- 1) 杢本紗里, 高須翔志郎, 菅藤裕子, 岩楯公晴. (ポ

- スター) 東京都多摩地区における新型コロナウイルス感染症症例の法医学解剖・検案の現状. 第106次日本法医学会学術全国集会. 名古屋, 6月. [第106次日本法医学会学術全国集会プログラム・抄録集 2022: 91]
- 2) 榎本紗里, 高須翔志郎, 菅藤裕子, 岩楯公晴. (ポスター) 死後検体におけるアクロレイン濃度測定の有有用性. 第131回成医会第三支部例会. 東京, 11~12月.
- 3) 高須翔志郎, 榎本紗里, 菅藤裕子, 新村涼香, 岩楯響子, 岩楯公晴. (口頭) 死後心嚢液中の可溶性レクチン様酸化LDL受容体-1 (sLOX-1) 測定の有有用性についての検討. 第91回日本法医学会学術関東地方集会. 千葉, 10月. [第91回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2022: 21]
- 4) 新村涼香, 榎本紗里, 有泉光子, 高須翔志郎, 岩楯公晴. (ポスター) 死後CTにおける膀胱内容CT値の有有用性に関する検討. 第91回日本法医学会学術関東地方集会. 千葉, 10月. [第91回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2022: 49]
- 5) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩楯公晴. (口頭) X染色体の連鎖したLocus間に位置する新たなSTR多型. 第106次日本法医学会学術全国集会. 名古屋, 6月. [第106次日本法医学会学術全国集会プログラム・抄録集 2022: 55]
- 6) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 榎本紗里, 高須翔志郎, 岩楯公晴. (ポスター) 東アジア人に特有の身長関連遺伝子が日本人身長に与える影響. 日本DNA多型学会第31回学術集会. 金沢, 11月. [日本DNA多型学会第31回学術集会抄録集 2022: 24]
- 7) 坂本圭菜, 前橋恭子, 榎本紗里, 岩楯公晴. (口頭) 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. 第44回日本中毒学会学術集会. Web開催, 7月. [中毒研究 2022: 35(2): 147]
- 8) 前橋恭子, 坂本圭菜, 岩楯公晴. (ポスター) DSMSプロジェクトにおける薬物分析の品質管理に向けたブラインドテスト実施報告(2021). 第106次日本法医学会学術全国集会. 名古屋, 6月. [第106次日本法医学会学術全国集会講演要旨集 2022: 78]
- 9) 前橋恭子, 奈女良昭, 高須翔志郎, 坂本圭菜, 長尾正崇, 岩楯公晴. (口頭) 自殺企図によるダイエットサプリメント「リポドリン (Lipodrene)<sup>®</sup>」服用が疑われた法医学解剖事例. 日本法中毒学会第41年会. 高松, 7月. [日本法中毒学会第41年会プログラム・抄録集 2022: 65]
- 10) 前橋恭子, 坂本圭菜, 岩楯公晴. (ポスター) 国内未承認薬Zaleplonが検出された法医学解剖事例. 第47回日本医用マスペクトル学会年会. オンライン, 9月. [JSBMS Letters 2022: 47(Suppl.): 76]



## 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 (東急病院に出自中)	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)
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	及川 恒一	消化器病学(肝臓・胆・膵)
講師	佐伯 千里	消化器病学(肝臓・胆・膵)

### 教育・研究概要

#### I. 消化管領域に関する研究（消化管班）

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

臨床寛解の UC128 例で、内視鏡的かつ病理学的寛解の「完全粘膜治癒」達成群と未達成群の PGE-MUM 値に有意差を認め、便中カルプロテクチン（FC）や便潜血検査との比較でも有用性は劣らないことを示し、これまでの様々な検討と併せ UC 診療における保険適応申請を開発企業と共に行った。

2. CD における尿中 PGE-MUM の有用性の検討
3. 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全国多施設共同前向き登録研究を、本学が事務局となり実施し 558 例が登録され、CE は診断済み CD の活動性把握に有用で高い安全性も示した。

#### 4. IBD に関する多施設共同研究

「CD における治療の強化と減弱に関するコンセンサス策定」, 「わが国の IBD 患者における COVID-19 感染症の検討」, 「わが国の IBD 患者における COVID-19 による行動変容の検討」, 「新規発症クローン病のレジストリ研究」の論文を発表した。

#### 5. IBD に関する各種（国際）臨床治験

複数の（国際）臨床治験に参画し、「中等症から重症に日本人 UC に対する Filgotinib の有用性と安全性の検討」, 「中等症 UC に対するカロテグラストメチル（AJM300）の有用性の検討」, 「生物学的製剤抵抗性のクローン病に対するアドレノメデュリンの有用性の検討」の論文を発表した。

#### 6. UC の夜間排便・便意切迫感に対するブデソニド注腸フォーム剤の有用性の検討

ブデソニド注腸フォーム剤による改善効果について論文発表した。

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

マルチマトリクス構造の pH 依存型 5-ASA 製剤は、便回数や病変範囲により不溶排泄率が増加することを確認し論文発表した。

#### 8. 光免疫療法による病態制御法の開発

光感受性抗体化合物を用いたがんに対する光線治療法の開発研究と、光免疫療法の基盤技術を活用した非腫瘍性疾患を対象とした応用研究を行った。

#### 9. ヒト小腸における尿酸分泌についての検討

ヒト小腸の尿酸排泄量を測定し、尿酸トランスポーター ABCG2 遺伝子の変異との関連についての検討が進行している。

#### 10. 腸管上皮を標的とした新規 IBD 治療の開発

ヒト腸内細菌代謝産物の中から腸管上皮バリア機能を強化し得る化合物を探索し、16S-rRNA メタゲノム解析と機能予測、メタボローム解析による標的化合物の検討が進行している。

#### 11. UC における microRNA（miR）-155 の役割解明

UC 大腸粘膜における miR-155 の発現亢進を示し、米国コーネル大学、ノースカロライナ大学と共同して miR-155 標的遺伝子の同定と役割解明を進めている。

#### 12. Thiopurine S-methyltransferase, Inosine triphosphate pyrophosphohydrolase および Nudix-Type Motif 15 の遺伝的多型がアザチ



オプリン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クレオチドの測定

13. IBDの腸内細菌叢のメタゲノムおよびメタボローム解析と喫煙、食餌による変化
14. 自己組織化ペプチドハイドロゲル PuraStat を用いた粘膜治癒促進治療の試み
15. 自己免疫性胃炎（A型胃炎）の早期診断の検討
16. 好酸球性消化管疾患の病態の検討
17. 機能的ディスペプシアを伴った胃食道逆流症患者における個々の症状が患者の日常生活に及ぼす影響の検討

## II. 肝臓領域に関する研究（肝臓班）

1. 肝癌幹細胞を標的とした治療開発（生化学講座と共同研究）

ヒト肝癌組織でリン酸化酵素 DYRK2 発現が顕著に低下し、DYRK2 低発現例は予後不良であり、xenograft 担癌マウスにおける DYRK2 強制発現は in vitro/in vivo で細胞増殖抑制と腫瘍縮小効果を示した。さらに、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. 肝癌の早期診断バイオマーカーの開発（生化学講座、基盤研究施設と共同研究）

血清 PKCdelta 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。

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する検討

治療前の体重、理想体重、血清アルブミンから算出する The Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) がサルコペニアのスクリーニングに有用であることを示した。

4. 自己免疫性肝炎における活動性バイオマーカーの開発

miR-3196, miR-6125, miR-4634 がバイオマーカーとなりうる可能性を示した。

5. 高齢（80歳以上）進行肝細胞癌患者に対する Lenvatinib 治療

Lenvatinib 投与 61 名の解析で、GNRI が有害事象中止を予測できる独立因子であることを示し論文発表を行った。

6. 超高齢化社会における肝胆膵疾患とフレイル、サルコペニアに関する研究

GNRI が肝硬変患者のサルコペニアと相関することを示し、論文発表を行った。

7. 肝疾患に関する多施設共同研究  
現在 8 つの多施設共同研究に参画している。

## III. 胆道・膵臓に関する研究（胆膵班）

1. 単純 CT で検出された限局性膵萎縮所見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

小膵癌における、主膵管狭窄/拡張、分枝膵管拡張、嚢胞、膵実質の限局性萎縮/脂肪置換等の間接所見に注目し、特に限局性膵萎縮所見を有する症例の拾い上げが膵癌早期診断に寄与するか検討した。

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

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との併用（第 I 層臨床試験臨床試験）

4. 糖尿病（DM）を合併した自己免疫性膵炎（AIP）に対する PSL 導入の意義

5. 膵腫瘍性病変への超音波内視鏡下穿刺吸引法における残余検体に対する液状化細胞診（LBC）の意義

膵腫瘍に対する超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）において、組織診時の残余検体を用いた液状化細胞診の追加は診断能の上乗せ効果があることを示した。

6. 胆道癌における糞便および、胆汁細菌叢のディスバイオシスの検討

## IV. 化学療法に関する研究（腫瘍班）

1. 大腸癌における予後予測因子の検討

2. 大腸癌における全身化学療法の検討

3. miRNA の新たな細胞生物学的特性を用いた術後再発診断法の開発

4. 食道がん免疫チェックポイント阻害薬を用いた症例に対する多重免疫染色を用いた後方視的バイオマーカー研究

5. 化学療法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」などに参画している。

## 〔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、2022 年度は、英文原著論文計 31 編、英文総説 5 編、和文総説 13 編、英文症例報告 3 編、和文症例報告 2 編、著書・著書分担執筆 41 編、学会発表は国際学会 10 件、国内学会 33 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 の病態解明とバイオマーカーおよび治療法の確立を目指しており、病態解明にむけ大腸陰窩の培養細胞やヒト腸内細菌代謝産物を用いた基礎研究も実施している。さらに、「がんに対する光免疫療法」の研究も継続して取り組んでいる。「肝臓班」は、ウイルス性やアルコール性の肝障害・発癌機序・治療法の検討に加え、自己免疫機序から発症する自己免疫性肝炎と原発性胆汁性胆管炎の病態解明に力を注いでいる。「胆膵班」は、最も予後不良な疾患の一つである膵癌の早期診断に向けた専門性の高い診断力と治療技術の確立、膵癌の発生機序解明の研究を行い、さらに WT1 ペプチドを用いた樹状細胞ワクチンは新規治療としての確立を目指して標準化学療法と併用した第 I 層臨床試験臨床試験へと発展している。「腫瘍班」は、近年の分子標的薬の登場により、それまでの殺細胞性抗がん剤と比べ劇的に治療成績が向上しているが、免疫機序を介した予期せぬ副作用も認めることから、安全に実施するための検討や副作用の発生機序の解明を行っている。これらの臨床的な課題は、臨床講座の医師のみの研究で達成することは困難であり、学内の基礎医学講座ならびに国内外の研究施設との橋渡し研究 (translational research) を積極的に取り入れている。

### 2. 教育

消化器・肝臓内科の外来・病棟における診療実績数は病院内で常に上位であり、日常診療が極めて多忙であるが、大学病院に勤務する医師にとって、診療、教育、研究をバランスよく行うことは個々のモチベーションの向上にも直結するため、スタッフ全員で教育・指導にも力を入れている。具体的には、診療部長の総回診に加え、毎週実施される症例検討会、画像カンファレンス、外科医、内視鏡医、看護師、栄養士、薬剤師など多職種とともに、「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」など、専門性を高めた診療班別カンファレンスを毎週開催している。さらに、診療科として開催される研究会では、国内著名研究者を招聘し、さらに研究班別にも研究発表会や抄読会を実施することで、学ぶ機会を大切にしている。国内・国際学会への出席・発表にも力を入れ、若手医師にも積極的に発表する機会や論文執筆する機会を提供し、確実に実績を残している。また、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。さらに、常に卒前・卒後教育を重視していることから、学生ならびに研修医からの評価も非常に高く、この 5 年間は 2018 年 11 名、2019 年 9 名、2020 年 3 名と、2021 年 9 名、2022 年 7 名と、毎年多くの新入医局員をむかえることができ、医局全体も活性化して、関連病院を含めた人事も円滑に推移している。今後は、臨床と研究をバランス良く出来る人員の育成をさらに強化する試みとして、大学院への進学率の向上、国内外への研究留学を積極的に推進していく予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yamada K, Motohashi S, Oikawa T, Tago N, Koizumi R, Ono M, Tachibana T, Yoshida A, Yoshida S, Shimoda M, Oka M, Yoneda Y, Yoshida K. Extended-synaptotagmin 1 engages in unconventional protein secretion mediated via SEC22B<sup>+</sup> vesicle pathway in liver cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2022; 119(36): e2202730119.
- 2) Ito Z, Koido S, Kato K, Odamaki T, Horiuchi S, Akasu T, Saruta M, Hata T, Kumagai Y, Fujioka S, Misawa T, Xiao JZ, Sato N, Ohkusa T. Dysbiosis of the fecal and biliary microbiota in biliary tract cancer. Cancers (Basel) 2022; 14(21): 5379.
- 3) Mitsunaga M, Ito K, Nishimura T, Miyata H, Mi-

- yakawa K, Morita T, Ryo A, Kobayashi H, Mizunoe Y, Iwase T. Antimicrobial strategy for targeted elimination of different microbes, including bacterial, fungal and viral pathogens. *Commun Biol* 2022; 5(1) : 647.
- 4) Yamada K, Kizawa R, Yoshida A, Koizumi R, Motohashi S, Shimoyama Y, Hannya Y, Yoshida S, Oikawa T, Shimoda M, Yoshida K. Extracellular PKC $\delta$  signals to epidermal growth factor receptor for tumor proliferation in liver cancer cells. *Cancer Sci* 2022; 113(7) : 2378-85.
  - 5) Ishimoto-Namiki U, Ino Y, Esaki M, Shimada K, Saruta M, Hiraoka N. Novel insights into immunohistochemical analysis for acinar cell neoplasm of the pancreas: carboxypeptidase A2, carboxypeptidase A1, and glycoprotein 2. *Am J Surg Pathol* 2023; 47(5) : 525-34. Epub 2023 Feb 23.
  - 6) Koido S, Horiuchi S, Kan S, Bito T, Ito Z, Uchiyama K, Saruta M, Sato N, Ohkusa T. The stimulatory effect of fusobacteria on dendritic cells under aerobic or anaerobic conditions. *Sci Rep* 2022; 12(1) : 10698.
  - 7) Saeki C, Kinoshita A, Kanai T, Ueda K, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. The Geriatric Nutritional Risk Index predicts sarcopenia in patients with cirrhosis. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 3888.
  - 8) Saeki C, Oikawa T, Ueda K, Nakano M, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Serum insulin-like growth factor 1 levels, Fracture Risk Assessment Tool scores and bone disorders in patients with primary biliary cholangitis. *Diagnosics (Basel)* 2022; 12(8) : 1957.
  - 9) Akita Y, Higashiyama M, Kurihara C, Ito S, Nishii S, Mizoguchi A, Inaba K, Tanemoto R, Sugihara N, Hanawa Y, Wada A, Horiuchi K, Okada Y, Narimatsu K, Komoto S, Tomita K, Takei F, Satoh Y, Saruta M, Hokari R. Ameliorating Role of hydrogen-rich water against NSAID-induced enteropathy via reduction of ros and production of short-chain fatty acids. *Dig Dis Sci* 2023; 68(5):1824-34. Epub 2022 Dec 7.
  - 10) Miyazaki R, Sakurai T, Shimada M, Iwashita Y, Shibuya N, Akita Y, Miyashita H, Maruyama Y, Saruta M. Bowel frequency (night) and urgent defecation are improved by budesonide foam in patients with ulcerative colitis: a retrospective observational study. *BMC Gastroenterol* 2022; 22(1) : 310. (Correction: Bowel frequency (night) and urgent defecation are improved by budesonide foam in patients with ulcerative colitis: a retrospective observational study. *BMC Gastroenterol* 2022; 22(1) : 397)
  - 11) Ohtaki Y, Uchiyama K, Kamiya H, Moriizumi E, Yamada M, Aoki Y, Watanabe T, Kiryu S, Suzuki S, Matsumoto Y, Ito Z, Ohkusa T, Koido S, Saruta M. The insoluble excretion of multi-matrix system mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2022; 22(1) : 390. (Correction: The insoluble excretion of multi-matrix system mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2023; 23(1) : 30)
  - 12) Ito E, Ohki T, Toya N, Nakagawa H, Horigome A, Odamaki T, Xiao JZ, Koido S, Nishikawa Y, Ohkusa T, Sato N. Impact of *Bifidobacterium adolescentis* in patients with abdominal aortic aneurysm: a cross-sectional study. *Biosci Microbiota Food Health* 2023; 42(1) : 81-6.
  - 13) Ueda K, Aizawa Y, Kinoshita C, Nagano T, Ishida J, Saeki C, Oikawa T, Harada T, Hokari A, Saruta M. Centrilobular zonal necrosis is a unique subtype of autoimmune hepatitis: a cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(29) : e29484.
  - 14) Ohkusa T, Koido S, Horiuchi S, Kan S, Ito Z, Nishikawa Y, Sato N. Growth of various obligate and facultative anaerobic intestinal bacteria in cell culture medium under aerobic and anaerobic culture conditions. *Biosci Microbiota Food Health* 2022; 41(3) : 145-8.
  - 15) Oikawa T, Yamada K, Tsubota A, Saeki C, Tago N, Nakagawa C, Ueda K, Kamioka H, Taniat T, Haruki K, Nakano M, Torisu Y, Ikegami T, Yoshida K, Saruta M. Protein kinase C delta is a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *Gastro Hep Advances* 2023; 2(1) : 83-95.
  - 16) Torisu Y, Chiba M, Kato M, Kinoshita Y, Akasu T, Kanai T, Tomita Y, Shimamoto Y, Abe T, Kanazawa K, Tsukinaga S, Nakano M, Saeki C, Sumiyama K, Saruta M. Potential significance of uncovered self - expandable metal stents for distal malignant biliary obstruction: a propensity score - adjusted competing risk regression analysis. *DEN open* 2022; 3(1) : e166.
  - 17) Nakano M, Torisu Y, Nakagawa C, Ueda K, Kanai T, Saeki C, Oikawa T, Saruta M. Safety and efficacy of pentazocine-midazolam combination for pain and anxiety relief in radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *JGH Open* 2022; 6(8) : 569-76.
  - 18) Ide D, Ohya TR, Ishioka M, Enomoto Y, Nakao E, Mitsuyoshi Y, Tokura J, Suzuki K, Yakabi S, Yasue C, Chino A, Igarashi M, Nakashima A, Saruta M, Saito S, Fujisaki J. Efficacy of the pocket-creation method with a traction device in endoscopic submucosal dissection for residual or recurrent colorectal lesions.

- Clin Endosc 2022 ; 55(5) : 655-64.
- 19) Saeki C, Matsuzaki J, Kuroda M, Fujita K, Ichikawa M, Takizawa S, Takano K, Oikawa T, Nakanuma Y, Saruta M, Ochiya T, Tsubota A. Identification of circulating microRNAs as potential biomarkers for hepatic necroinflammation in patients with autoimmune hepatitis. *BMJ Open Gastroenterol* 2022 ; 9(1) : e000879.
  - 20) Nakada T, Isshi K, Matsushashi N, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Higuchi K, Joh T, Oshio A, Ogawa M, Hokari A, Saruta M, Haruma K, Nakada K. Comparison of the effects of individual symptoms of gastroesophageal reflux disease co-existing functional dyspepsia on patients' daily lives : a prospective, observational study. *JGH Open* 2022 ; 6(12) : 886-93.
  - 21) Yamamoto T, Nakase H, Watanabe K, Shinzaki S, Takatsu N, Fujii T, Okamoto R, Matsuoka K, Yamada A, Kunisaki R, Matsuura M, Shiga H, Bamba S, Mikami Y, Shimoyama T, Motoya S, Toritsu T, Kobayashi T, Ohmiya N, Saruta M, Matsuda K, Matsumoto T, Maemoto A, Murata Y, Yoshigoe S, Nagasaka S, Yajima T, Hisamatsu T ; iCREST-CD Study Group. Diagnosis and clinical features of perianal lesions in newly diagnosed Crohn's disease : subgroup analysis from Inception Cohort Registry Study of Patients with Crohn's Disease (iCREST-CD). *J Crohns Colitis* 2023 ; 17(8) : 1193-206. Epub 2023 Mar 4.
  - 22) Okabayashi S, Yamazaki H, Tominaga K, Miura M, Sagami S, Matsuoka K, Yamaguchi Y, Noake T, Ozeki K, Miyazaki R, Kamano T, Fukuda T, Yoshioka K, Ando K, Fukuzawa M, Andoh A, Yamamoto Y, Hibi T, Kobayashi T ; IBD Terakoya Group. Lower effectiveness of intravenous steroid treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis in hospitalised patients with older onset : a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022 ; 55(12) : 1569-80.
  - 23) Nakase H, Wagatsuma K, Nojima M, Matsumoto T, Matsuura M, Iijima H, Matsuoka K, Ohmiya N, Ishihara S, Hirai F, Takeuchi K, Tamura S, Kinjo F, Ueno N, Naganuma M, Watanabe K, Moroi R, Nishimata N, Motoya S, Kurahara K, Takahashi S, Maemoto A, Sakuraba H, Saruta M, Tominaga K, Hisabe T, Tanaka H, Terai S, Hiraoka S, Takedomi H, Narimatsu K, Endo K, Nakamura M, Hisamatsu T. Anxiety and behavioral changes in Japanese patients with inflammatory bowel disease due to COVID-19 pandemic : a national survey. *J Gastroenterol* 2023 ; 58(3) : 205-16.
  - 24) Matsuoka K, Fujii T, Okamoto R, Yamada A, Kunisaki R, Matsuura M, Watanabe K, Shiga H, Takatsu N, Bamba S, Mikami Y, Yamamoto T, Shimoyama T, Motoya S, Toritsu T, Kobayashi T, Ohmiya N, Saruta M, Matsuda K, Matsumoto T, Nakase H, Maemoto A, Shinzaki S, Murata Y, Yoshigoe S, Sasaki A, Yajima T, Hisamatsu T. Characteristics of adult patients newly diagnosed with Crohn's disease : interim analysis of the nation-wide inception cohort registry study of patients with Crohn's disease in Japan (iCREST-CD). *J Gastroenterol* 2022 ; 57(11) : 867-78.
  - 25) Hatayama Y, Yamaoka Y, Morita T, Jeremiah SS, Miyakawa K, Nishi M, Kimura Y, Mitsunaga M, Iwase T, Kimura H, Yamamoto N, Takaori-Kondo A, Hasegawa H, Ryo A. Development of a monoclonal antibody targeting HTLV-1 envelope gp46 glycoprotein and its application to near-infrared photoimmun-antimicrobial strategy. *Viruses* 2022 ; 14(10) : 2153.
  - 26) Steinbach EC, Smeekens JM, Roy S, Toyonaga T, Cornaby C, Perini LB, Berglund AE, Kulis MD, Kim EH, Ferris MT, Furey TS, Burks AW, Sheikh SZ. Intestinal epithelial cell barrier dysfunction and elevated Angiopoietin-like 4 identified in orally susceptible peanut allergy model. *Clin Exp Allergy* 2023 ; 53(2) : 210-5.
  - 27) Kita T, Ashizuka S, Takeda T, Matsumoto T, Ohmiya N, Nakase H, Motoya S, Ohi H, Mitsuyama K, Hisamatsu T, Kanmura S, Kato N, Ishihara S, Nakamura M, Moriyama T, Saruta M, Nozaki R, Yamamoto S, Inatsu H, Watanabe K, Kitamura K. Adrenomedullin for biologic-resistant Crohn's disease : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2a clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2022 ; 37(11) : 2051-9.
  - 28) Inaba K, Higashiyama M, Watanabe C, Tomioka A, Ito S, Tanemoto R, Mizoguchi A, Nishii S, Wada A, Sugihara N, Hanawa Y, Horiuchi K, Akita Y, Okada Y, Kurihara C, Narimatsu K, Komoto S, Tomita K, Karasuyama H, Satoh T, Hokari R. Proinflammatory role of basophils in oxazolone-induced chronic intestinal inflammation. *J Gastroenterol Hepatol* 2022 ; 37(9) : 1768-75.
  - 29) Ito T, Takashima A, Yamazaki K, Yukami H, Uetake H, Tsuda M, Suto T, Moriwaki T, Sugimoto N, Ojima H, Takii Y, Yasui H, Esaki T, Tsuji A, Goto M, Saruta M, Otsu S, Shinozaki K, Fujiwara T, Tamura T, Baba E, Shiozawa M, Denda T, Ueno H, Nagashima K, Shimada Y. Primary tumor location as a predictor of survival in patients with RAS wild-type colorectal cancer who receive molecularly targeted



- drugs as first-line therapy: a multicenter real-world observational study by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Int J Clin Oncol* 2022; 27(9): 1450-8.
- 30) Toyoda H, Yasuda S, Moriya A, Itobayashi E, Uojima H, Watanabe T, Atsukawa M, Arai T, Ishikawa T, Mikami S, Hiraoka A, Tsuji K, Oikawa T, Tsubota A, Nozaki A, Chuma M, Abe H, Shima T, Kumada T, Tanaka J. Misunderstanding of hepatitis C virus (HCV) infection status by non-specialized medical doctors in patients who achieved sustained virologic response to anti-HCV therapy. *J Infect Chemother* 2022; 28(9): 1231-4.
- 31) Toyoda H, Atsukawa M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Hiraoka A, Itobayashi E, Watanabe T, Matsuura K, Shimada N, Abe H, Tsuji K, Itokawa N, Mikami S, Ishikawa T, Oikawa T, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Ikeda H, Arai T, Tsubota A, Kumada T, Tanaka Y, and Tanaka J. The impact of cirrhosis and history of hepatocellular carcinoma on all-cause mortality after eradication of hepatitis c virus in patients with chronic hepatitis C. *Gastro Hep Advances* 2022; 1(4): 508-15.
- ## II. 総説
- 1) Sakurai T, Saruta M. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 2023; 104(1): 30-41.
- 2) Nakase H, Esaki M, Hirai F, Kobayashi T, Matsuoka K, Matsuura M, Naganuma M, Saruta M, Tsuchiya K, Uchino M, Watanabe K, Hisamatsu T; TRADE consensus group. Treatment escalation and de-escalation decisions in Crohn's disease: Delphi consensus recommendations from Japan, 2021. *J Gastroenterol* 2023; 58(4): 313-45. Epub 2023 Feb 11.
- 3) Esaki M, Saruta M. Recent topics in the pathophysiology and medical management of inflammatory bowel disease. *Digestion* 2023; 104(1): 5-6.
- 4) Harada K, Yamamoto S, Kato K. Pembrolizumab: first anti-PD-1/L1-based regimen for first-line treatment of advanced esophageal cancer in Japan. *Expert Opin Biol Ther* 2022; 22(11): 1333-8.
- 5) Harada K, Yamamoto S, Kato K. Pembrolizumab for the treatment of advanced esophageal cancer. *Future Oncol* 2022; 18(18): 2311-9.
- 6) 猿田雅之. 【高齢者潰瘍性大腸炎の現状】高齢者潰瘍性大腸炎の疫学・経過・併存症. *日消誌*. 2022; 119(11): 984-91.
- 7) 猿田雅之. 【小腸疾患－診断・治療の最新動向－】炎症性疾患 慢性炎症性疾患 単純性潰瘍. *日臨* 2022; 80(増刊7 小腸疾患): 416-21.
- 8) 猿田雅之. 炎症性腸疾患治療の近未来. *東京内科医学会誌* 2022; 38(1): 35-40.
- 9) 宮崎亮佑, 猿田雅之. 【炎症性腸疾患治療における外科と内科の接点】軽症・中等症 Crohn 病に対する保存的治療の考えと実際. *外科* 2022; 84(10): 1015-21.
- 10) 澁谷尚希, 猿田雅之. 【Evidence & Consensus で押さえる IBD の治療薬 最新版】21 世紀からの IBD 治療薬の長所・短所 JAK 阻害薬. *薬事* 2022; 64(12): 2513-7.
- 11) 猿田雅之. 【潰瘍性大腸炎 内科診療の即戦力を身につける！－急増する患者の日常診療に求められる必須アップデート－】潰瘍性大腸炎の Special situation 腸管外合併症. *消化器内科* 2022; 4(6): 77-82.
- 12) 櫻井俊之, 猿田雅之. 【実践！最新の IBD 病勢モニタリング】今後期待できる病勢モニタリングマーカー. *IBD Res* 2022; 16(2): 97-102.
- 13) 猿田雅之. 【図説「胃と腸」画像診断用語集 2022】疾患 下部消化管 IBD-U (inflammatory bowel disease unclassified). *胃と腸* 2022; 57(5): 644.
- 14) 榎本有里, 斎藤彰一, 石岡充彬, 安江千尋, 井出大資, 千野晶子, 五十嵐正広. 【大腸鋸歯状病変のすべて】大腸鋸歯状病変の疫学. *消内視鏡* 2022; 34(5): 860-2.
- 15) 及川恒一. 【肝炎・肝硬変－知っておくべき最新の知見と実診療でのマネージメント法】肝障害の鑑別と専門医へのコンサルトを考えるべきポイント 肝炎の病態生理. *Med Pract* 2022; 39(11): 1633-7.
- 16) 小井戸薫雄, 伊藤善翔, 關 鑫, 尾藤通世, 堀内三吉, 内山 幹, 大草敏史. 【腸内細菌と免疫, その最新情報】腸内細菌と樹状細胞. *腸内細菌誌* 2022; 36(3): 135-41.
- 17) 佐伯千里. 【肝胆膵疾患とサルコペニア】肝疾患 肝疾患におけるオステオサルコペニア. *肝胆膵* 2022; 85(2): 197-203.
- 18) 安江千尋, 千野晶子, 石岡充彬, 井出大資, 五十嵐正広, 高松 学, 河内 洋, 斎藤彰一. 【予後不良な早期消化管癌】予後不良な早期大腸癌の画像診断・病理. *胃と腸* 2022; 57(4): 407-15.
- ## III. 症例報告
- 1) Tomioka A, Narimatsu K, Chiya N, Nishimura H, Akita Y, Higashiyama M, Komoto S, Tomita K, Hokari R. Hepatic portal venous gas and bacteremia after colonic endoscopic submucosal dissection: a case report. *DEN Open* 2022; 2(1): e107.
- 2) Koyama M, Matai K, Kinoshita A, Ishizaki S, Okazaki K, Inoue M, Kodera K, Hiramoto Y, Arima T,



Saito N, Kobayashi M, Yamazaki S, Eto K. A case of traumatic intrapleural foreign body with progressive supranuclear palsy removed by thoracoscopic surgery. *Trauma Case Rep* 2023; 43: 100761.

- 3) Sano M, Noguchi M, Kinoshita A, Nakamura M, Koike K, Saruta M. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary with metastasis to the testis: a case report. *Case Rep Oncol* 2022; 15(1): 388-93.
- 4) 青木祐磨, 木下晃吉, 大澤顕之, 鹿野智裕, 佐藤優子, 光吉優貴, 小池和彦, 猿田雅之. 悪性リンパ腫の化学療法を契機にC型慢性肝炎の増悪をきたし, Direct-acting antivirals治療により改善した超高齢者の1例. *肝臓* 2022; 63(4): 196-202.
- 5) 岸本七生, 林孝彰, 小川まい子, 中田達也, 有廣誠二, 中野 匡. PR3-ANCA陽性潰瘍性大腸炎に合併した汎ぶどう膜炎の1例. *臨眼* 2022; 6(3): 340-7.

#### IV. 著書

- 1) 猿田雅之. 第7章:消化管疾患 潰瘍性大腸炎. 福井次男, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2023年版. 東京: 医学書院, 2023. p.483-6.
- 2) 猿田雅之. Controversy Point 69: ステロイド抵抗性・依存性クローン病の寛解導入治療に最適な薬剤は? -どの薬剤から始めるのがよいか? 竹原徹郎編. *消化器内科診療 Controversy*. 東京: 中外医学社, 2023. p.358-63.
- 3) 宮崎亮佑, 猿田雅之. 1章: 炎症性腸疾患の概要 ①炎症性腸疾患 (IBD) とは. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.2-12.
- 4) 豊永貴彦. 1章: 炎症性腸疾患の概要 ①炎症性腸疾患 (IBD) とは コラム① IBDの原因はどこまで解明されたか. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.13-7.
- 5) 内山 幹. 2章: 診断 ① IBDを疑うべき症状. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.18-26.
- 6) 内山 幹. 2章: 診断 ① IBDを疑うべき症状 コラム② IBDの腸管外症状. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.27-33.
- 7) 猿田雅之. 2章: 診断 ② IBDを疑う患者に対する問診. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.34-41.
- 8) 小川まい子. 2章: 診断 ③ IBDを疑う患者の身体診察. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.42-6.
- 9) 丸山友希. 2章: 診断 ⑤ IBDを疑う患者の検査 (1) IBD患者における血液検査データ. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.60-5.
- 10) 嶋田真梨子. 2章: 診断 ⑤ IBDを疑う患者の検査 (2) IBD患者における便検査. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.66-70.
- 11) 澁谷尚希, 猿田雅之. 2章: 診断 ⑤ IBDを疑う患者の検査 (3) IBD患者における放射線診断検査. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.71-9.
- 12) 豊永貴彦. 2章: 診断 ⑤ IBDを疑う患者の検査 (4) IBD患者における内視鏡所見の特徴と読み方. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.80-92.
- 13) 櫻井俊之. 2章: 診断 ⑤ IBDを疑う患者の検査 コラム③尿でもUCの評価が可能に? -尿中PGE-MUM. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.110-1.
- 14) 秋田義博. 2章: 診断 ⑤ IBDを疑う患者の検査 コラム④ IBD患者における組織生検の注意点. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.112-4.
- 15) 秋田義博. 2章: 診断 ⑤ IBDを疑う患者の検査 コラム⑤ indeterminate colitis/IBD-Uとは. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.115-7.
- 16) 猿田雅之. 3章: 外来でのフォローアップ ES-SENCE: 私が実際の外来診療で配慮していること. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.118-21.
- 17) 櫻井俊之. 3章: 外来でのフォローアップ ① IBDの重症度を見極める-軽症とは? 重症とは? 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.122-30.
- 18) 有廣誠二. 3章: 外来でのフォローアップ ② IBDの治療-外来診療でできるIBDの管理. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.131-9.
- 19) 宮崎亮佑, 猿田雅之. 3章: 外来でのフォローアップ ② IBDの治療-外来診療でできるIBDの管理 コラム⑥漢方はIBDに有効か. 猿田雅之編著. 診療所で見極めるIBD診療: 慈恵医大猿田式. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.141-5.
- 20) 板垣宗徳. 3章: 外来でのフォローアップ ② IBDの治療-外来診療でできるIBDの管理 コラム⑦重

- 症に対する治療とは何か？ 手術を考えると、猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.146-9.
- 21) 櫻井俊之。3章：外来でのフォローアップ ② IBD の治療－外来診療でできる IBD の管理 コラム⑧ IBD の入院治療の実際。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.150-3.
- 22) 岩下祐子。3章：外来でのフォローアップ ③ フォローアップの仕方 (1) 診察。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.154-7.
- 23) 岩下祐子。3章：外来でのフォローアップ ③ フォローアップの仕方 (2) 血液検査（検体検査）。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.158-61.
- 24) 中田達也。3章：外来でのフォローアップ ③ フォローアップの仕方 (3) 紹介のタイミング。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.162-5.
- 25) 猿田雅之。3章：外来でのフォローアップ ③ フォローアップの仕方 (4) 5-ASA 製剤の内服管理。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.166-9.
- 26) 板垣宗徳。3章：外来でのフォローアップ ③ フォローアップの仕方 (5) 局所製剤の使い方。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.170-2.
- 27) 小川まい子。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> (1) 5-ASA を内服していないのでは？猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.173-5.
- 28) 櫻井俊之。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> (2) 5-ASA アレルギーかも？ その対策は？猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.176-9.
- 29) 長谷川雄大。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> (3) 大腸内視鏡検査の間隔は？猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.180-4.
- 30) 宮下春菜。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> (4) 食事・栄養管理をどうする？猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.185-8.
- 31) 櫻井俊之。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> (5) 再燃の徴候はどうとらえる？ 便中カルプロテクチンの評価。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.198-200.
- 32) 猿田雅之。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> (6) 「最近、便回数が多し」という訴え－炎症？ IBS 的要素？猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.201-3.
- 33) 大瀧雄一朗。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> (7) 「たまに出血する」という訴え。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.204-9.
- 34) 大瀧雄一朗。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> (8) 再燃予防のための注意点。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.210-6.
- 35) 田中美帆。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> (9) 「妊娠したい」と言われた。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.217-20.
- 36) 丹羽 峻。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> (10) インフルエンザや肺炎球菌などの予防接種は？猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.221-3.
- 37) 住吉那月。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> コラム⑩ 妊娠・授乳と IBD 治療。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.224-30.
- 38) 澁谷尚希，猿田雅之。3章：外来でのフォローアップ ④ 逆紹介されてからこんな時どうする？> コラム⑪ IBD と発癌。猿田雅之の編著。診療所で見極める IBD 診療：慈恵医大猿田式。東京：日本医事新報社，2023。p.231-6.
- 39) 三國隼人，原 浩樹。第 3 章：症例でわかる！ 食道がん薬物療法 A. 対応に困る病態 4. 初発時から食道期間瘻をきたしている食道がん。室 圭，加藤健，池田公史編。あらゆる症例に対応できる！ 消化器がん薬物療法：標準治療から難治例の対応まで患者一人ひとりにベストな治療がわかる。第 3 版。東京：羊土社，2023。p.158-61.
- 40) 三國隼人。第 3 章：症例でわかる！ 食道がん薬物療法 A. 対応に困る病態 5. 術前・術後化学療法中増悪，直後に再発した食道がん。室 圭，加藤 健，

池田公史編. あらゆる症例に対応できる！ 消化器がん薬物療法：標準治療から難渋例の対応まで患者一人ひとりにベストな治療がわかる. 第3版. 東京：羊土社, 2023. p.162-4.

- 41) 三國隼人. 第3章：症例でわかる！ 食道がん薬物療法 A. 対応に困る病態 6. 膠原病の既往のある症例の免疫チェックポイント阻害薬. 室主, 加藤 健, 池田公史編. あらゆる症例に対応できる！ 消化器がん薬物療法：標準治療から難渋例の対応まで患者一人ひとりにベストな治療がわかる. 第3版. 東京：羊土社, 2023. p.165-7.

## V. 研究費

- 1) 光永真人. 機能性高分子化合物による新規プレシジョンメカノセラピーの開発. 科学研究費助成事業・挑戦的研究（萌芽）. 2022～2023年度.
- 2) 及川恒一. 肝臓特異的な細胞外分泌蛋白を用いた新規早期診断法確率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.
- 3) 關 鑫. 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. 2020～2022年度.

## VI. 特許

- 1) 学校法人慈恵大学, 光永真人. 血管を標的とする抗体と光増感剤とのコンジュゲート. 特許 2020-504977 (2019/03/01), 登録 7216435 (2023/01/24).

## VII. 賞

- 1) 上田 薫. 優秀討論者賞. 第1回日本アブレーション研究会. 集学的治療により根治し得た Up to seven out 症例の2例. 2023年2月.

## VIII. その他

- 1) Saruta M, Sakurai T, SPREAD-J group. Multi-center prospective registration study of the efficacy and safety of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in Japan (SPREAD-J STUDY). Digestive Disease Week (DDW) 2022. San Diego, May. (Hybrid)
- 2) Saruta M. (Scientific Session 7: Management of IBD in Special Situations) How to diagnose and manage of IBD-related arthropathy. AOCC 2022 (The 10th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis). Virtual, June.
- 3) Saruta M. Potential of new JAK inhibitor and strategy of treatment in patients with UC. AOCC 2022 (The 10th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis). Virtual, June.

4) Saruta M, Vermeire S, Feagan B, Peyrin-Biroulet L, Oortwijn A, Faes M, de Haas A, Rogler G. Re-treatment with filgotinib in patients with ulcerative colitis following treatment interruption: a SELECTION and SELECTIONLTE post hoc analysis. AOCC 2022 (The 10th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis). Virtual, June.

5) Watanabe K, Hisamatsu T, Nakse H, Nagase K, Matsuura M, Aoyama N, Kobayashi T, Sakuraba H, Yokoyama K, Nishishita M, Esaki M, Hirai F, Nagahori M, Nanjo S, Omori T, Tanida S, Yokoyama Y, Moriya K, Maemoto A, Handa O, Ohmiya N, Shinzaki S, Kato S, Tanaka H, Uraoka T, Takatsu N, Suzuki H, Takahashi K, Umeno J, Mishima Y, Tsuchida K, Fujiya M, Hiraoka S, Yamamoto S, Saruta M, Nojima M, Andoh A. Japan prospective multicenter study for optimization of COVID-19 vaccinations based on the immune response and safety profile in inflammatory bowel disease patients: interim analyses of the J-COMBAT trial. Digestive Disease Week (DDW) 2022. San Diego, May. (Hybrid)

6) Akita Y, Higashiyama M, Kurihara C, Tomioka A, Nishimura H, Ito S, Nishii S, Mizoguchi A, Tanemoto R, Inaba K, Sugihara N, Wada A, Hanawa Y, Horiuchi K, Okada Y, Narimatsu K, Komoto S, Tomita K, Saruta M, Hokari R. Hydrogen-rich-water ameliorates intestinal inflammation through production of short-chain fatty acids and anti-inflammatory cytokine. Digestive Disease Week (DDW) 2022. San Diego, May. (Hybrid)

7) Ito Z, Koido S, Kato K, Odamaki T, Saruta M, Xiao J, Sato N, Ohkusa T. Dysbiosis of the fecal and biliary microbiotas in biliary tract cancer. Digestive Disease Week (DDW) 2022. San Diego, May. (Hybrid)

8) Shibuya N, Toyonaga T, Sumiyoshi N, Iwashita Y, Miyazaki R, Sakurai T, Saruta M. (Poster) Assessment of colon wall thickening by intestinal ultrasound is useful to detect endoscopic disease activity in patients with ulcerative colitis. ENDO 2022 (The 3rd World Congress of GI Endoscopy). Kyoto, May. (Hybrid)

9) Mikuni H, Watanabe G, Kumagai S, Yamamoto S, Sawada R, Yokoyama K, Honma Y, Sekine S, Kashi-hara T, Ishiyama K, Oguma J, Igaki H, Saruta M, Daiko H, Koyama S, Nishikawa H, Kato K. (Poster) Activation status of CD8<sup>+</sup> T and Treg cells in the tumor microenvironment potentially predicts the clinical efficacy of nivolumab in advanced esophageal squamous cell carcinoma. ESMO (European Society

for Medical Oncology) Congress 2022. Paris, Sept.

- 10) Miyachi E, Ito Z, Taida T, Sasaki N, Uchiyama K, Koido S, Ohkusa T, Ohno H. (Poster) Prediction of pancreatic cancer with salivary and fecal metabolomic profiles. IHMC (International Human Microbiome Consortium) 2022. Kobe, Nov.

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

当科の研究の特徴は、脳血管障害とパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) を中心と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っている点である。

#### I. 脳血管障害に関する臨床研究

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

頸部貼付型超音波を用いて経皮的卵円孔開存閉鎖術前後のシャント量と術中血流のモニタリングを行った。簡便にプローブを頸部に貼付し安定して治療終了までモニタリングでき、術前術後のシャント量の変化を低侵襲に評価可能であった。

##### 2. 若年性脳梗塞の発症に関する生活環境因子と危険因子の検討

若年性脳梗塞の発症に関連する生活環境因子ならびに危険因子を明確にするため、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。

##### 3. 院内発症脳梗塞の転帰についての検討

院内発症脳梗塞患者と救急来院脳梗塞患者の臨床背景と転帰と比較した。臨床背景は女性で心房細動が多く、重症度が高かった。転帰（3ヶ月後 mRS）は院内発症脳梗塞で転帰不良例が多かった。

4. 潜性脳梗塞例の心房細動検出率と大動脈弓部プラーク厚の関連を検証した。

5. 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転帰を評価した。急性期脳梗塞の転帰に多剤併用は関連しており、脳梗塞発症時の予後予測因子に役立つ可能性がある。

##### 6. 急性期脳梗塞の続発する遅発性白質脳症・脳出血後の麻痺とアラキドン酸

急性期脳梗塞に遅発性白質脳症が続発することが知られており、当科脳卒中データベースを用いて後方視的に調査し、主幹動脈閉塞がそのリスクであると示した。また、アラキドン酸は麻痺改善因子である可能性が示された。

##### 7. 頸動脈超音波を用いた脳梗塞再発リスクの予測

頭部 MRI でスコアリングされる脳梗塞再発予測スコアを頸動脈超音波で計測する内頸動脈拍動係数で代用可能か検証した。超音波検査は予測スコアの代用が可能であり、より簡便で低コストである検査で脳梗塞再発リスクの予測が可能であった。

#### II. 変性疾患に関する臨床研究

##### 1. rTMS による進行期 PD の運動症状改善効果の検証

非侵襲的な rTMS を用いた SMA 刺激による神経可塑性を誘導し、PD の運動障害改善効果を検討したところ、症例ごとに効果が異なった。

##### 2. ALS における喉頭ファイバーを用いた神経診察

喉頭ファイバーを用いて ALS の神経診察を行い、通常の神経診察の所見と比較した。嚥下時の鼻咽腔閉鎖や軽微なカーテン徴候は喉頭ファイバーでのみ評価可能であった。

##### 3. PD の自律神経症状の検討

第三病院で PD 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。

##### 4. 未治療 PD 患者の尿中ベントシジン濃度と認知機能の関連性の検討

未治療 PD 患者の尿中ベントシジン濃度と認知機能、及び運動機能の評価を行った。尿中ベントシジン濃度と認知機能は有意な負の相関があり、尿中ベントシジン濃度は初発 PD 患者の認知機能のバイオマーカーとなる可能性がある。

##### 5. PD 関連疾患の鑑別に有用なバイオマーカー検索

PD 関連疾患における甲状腺機能評価を行い、血



中トリヨードサイロニン値はPD、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺の各疾患で有意差を持って異なっており、発症早期の段階でPDの鑑別に有用な検査項目と考えられた。

#### 6. 新しい偽性球麻痺の診断方法

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く、高解像度魔のメトリーを用いて鼻咽腔圧を評価した。健常者でも発声と嚥下の際の鼻咽腔閉鎖圧は差があるが、偽性球麻痺患者ではその差が健常者よりも大きく、発声と嚥下の解離が明らかであることを定量的に評価することができた。

#### 7. 特発性正常圧水頭症におけるシャント術後の認知機能回復の予測

葛飾医療センターに過去に入院した特発性正常圧水頭症患者を後方視的に評価し、術前情報をもとにシャント術後の認知機能回復の予測につながる因子を抽出した。FABにおける、初回の点数と、タップテスト後の点数変化が術後の認知機能回復の独立因子であった。

#### 8. 匂い検査を用いたレビー小体病の検出

パーキンソン症候群の中で、レビー小体病患者における嗅覚障害に特徴があるかOSIT-Jを用いて評価した。特定の匂いがレビー小体病で障害されやすく、診断・除外に優れた判別方法であった。

### III. 基礎研究

#### 1. 細胞含有ファイバーを用いた新規ラット脳梗塞モデル開発

細胞含有ファイバーの臨床応用を目指すため、同ファイバーを用いた新規ラット中大脳動脈閉塞脳梗塞モデルを開発した。

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

HMSN-P患者および家系内健常者のリンパ球より、iPS細胞を樹立し、運動ニューロンへ分化誘導し、最大2ヶ月間の長期培養を行った。分化誘導した運動ニューロンにおいて、細胞内小器官の一部に形態の異常があることを見出した。

#### 3. 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。

#### 4. オートファジーに着目したPD患者由来iPS細胞における病態解析

PD患者由来iPS細胞から分化誘導したドパミンニューロンを用いて、オートファジー障害に関する解析を施行した。オートファジー賦活化による神経保護作用を検証している。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 脳血管障害に関する臨床研究

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

閉鎖術を行う症例数が少ないため今後更に増やしていく必要がある。

##### 2) 若年性脳梗塞の発症に関する生活環境因子と危険因子の検討

若年性脳梗塞症例だけではなく、高齢発症の脳梗塞症例と比較することが今後の課題である。

##### 3) 院内発症脳梗塞の転帰についての検討

院内発症脳梗塞の転帰不良因子を明らかにし、院内発症脳梗塞の転帰良好例を増加させるための施策を練る必要がある。

##### 4) 潜因性脳梗塞例の心房細動検出率と大動脈弓部プラーク厚の関連

潜因性脳梗塞例の大動脈弓部プラーク厚は心房細動検出率に関連した。大動脈弓部プラーク厚は心房細動非検出予測マーカーとなる可能性があった。

##### 5) 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

脳梗塞発症後の治療内容や病型を含めて多剤併用が関連するか症例を増やし更なる研究を続けていく。

##### 6) 急性期脳梗塞の続発する遅発性白質脳症・脳出血後の麻痺とアラキドン酸

ともに後方視的研究であり、今後は、前向き研究が必要である。

##### 7) 頸動脈超音波を用いた脳梗塞再発リスクの予測

感度・特異度が高くなく、補助的手段としての使用となる可能性がある。

#### 2. 変性疾患に関する臨床研究

##### 1) rTMSによる進行期PDの運動症状改善効果の検証

PDの症例数が少なく、またPD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。

2) ALSにおける喉頭ファイバーを用いた神経診察

症例を増やして喉頭ファイバーによる神経診察の利点を明らかにしていく。

3) PDの自律神経症状の検討

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。

4) 未治療PD患者の尿中ペントシジン濃度と認知機能の関連性の検討

評価した症例数が少ないため今後症例を増やし検証していく必要がある。

5) PD関連疾患の鑑別に有用なバイオマーカー検索

PD関連疾患における血中トリヨードサイロニン値の低下が何を意味するか、同疾患における臨床症状との関連性を検討する必要がある。

6) 新しい偽性球麻痺の診断方法

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。

7) 特発性正常圧水頭症におけるシャント術後の認知機能回復の予測

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。

8) 匂い検査を用いたレビー小体病の検出

OSIT-Jは世界的には一般的な検査であり、より普遍的な検査で鑑別に有効な匂いがあるか検証が必要である。

3. 基礎研究

1) 細胞含有ファイバーを用いた新規ラット脳梗塞モデル開発

脳梗塞の大きさ・領域の再現性が極めて高く、かつ短時間に作製可能であった。モデル作製24時間後のファイバーの放射線視認性は良好であった。今後は、間葉系幹細胞を含有したハイドロゲルファイバーを投与し治療効果を検討する。

2) HMSN-Pの患者由来iPS細胞を用いた病態解明

PS細胞から運動ニューロンへの分化誘導に時間がかかるため、より高効率の分化誘導報を開発する必要がある。

3) 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。

4) オートファジーに着目したPD患者由来iPS細胞における病態解析

上記の神経保護作用について、 $\alpha$ シヌクレインのクリアランスやミトコンドリア機能障害に関する追加解析を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Komatsu T, Hada T, Sasaki N, Kida H, Takahashi J, Maku T, Nakada R, Shiraiishi T, Akiyama S, Kitagawa T, Sato T, Takatsu H, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Abo M, Iguchi Y. Effects and safety of high-frequency rTMS in acute intracerebral hemorrhage patients: a pilot study. *J Neurol Sci* 2022; 443: 120473.
- 2) Komatsu T, Kida H, Ozawa M, Mimori M, Kokubu T, Takahashi J, Kurihara S, Maku T, Motegi H, Takahashi M, Shiraiishi T, Nakada R, Kitagawa T, Sato T, Takatsu H, Sakai K, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Yokoo T, Iguchi Y. Urinary immunoglobulin g is associated with deep and infratentorial cerebral microbleeds in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2022 Nov 8. [Epub ahead of print]
- 3) Komatsu T, Ohta H, Takakura N, Hata J, Kitagawa T, Kurashina Y, Onoe H, Okano J, Iguchi Y. A novel rat model of embolic cerebral ischemia using a cell-implantable radiopaque hydrogel microfiber. *Transl Stroke Res* 2023 Mar 3. [Epub ahead of print]
- 4) Kono Y, Terasawa Y, Sakai K, Iguchi Y, Nishiyama Y, Nito C, Suda S, Kimura K, Murakami Y, Kanzawa T, Yamashiro K, Tanaka R, Okubo S. Association between living conditions and the risk factors, etiology, and outcome of ischemic stroke in young adults. *Internal Med* 2023 Feb 22. [Epub ahead of print]
- 5) Murakami H, Okumura M, Ozawa M, Mimori M, Maku T, Shiraiishi T, Kitagawa T, Takatsu H, Sato T, Komatsu T, Sakai K, Umehara T, Omoto S, Mitsumura H, Iguchi Y. Effects of monotherapy with a monoamine oxidase B inhibitor on motor symptoms in Parkinson's disease are dependent on frontal function. *Neurol Sci* 2023; 44(3): 913-8.
- 6) Okumura M, Sato T, Maku T, Kitagawa T, Takatsu H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Murakami H, Iguchi Y. Old thalamic lacunes contralateral to a supratentorial intracerebral hemorrhage are associated with an unfavorable outcome. *J Neurol Sci* 2022; 444: 120523.
- 7) Omoto S, Saito M, Murakami H, Shiraiishi T,

- Kitagawa T, Sato T, Takatsu H, Komatsu T, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Iguchi Y. The association between urinary pentosidine levels and cognition in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2022; 43(11) : 6323-8.
- 8) Sakuta K, Yaguchi H, Kida H, Sato T, Miyagawa S, Mitsumura H, Fuga M, Ishibashi T, Okuno K, Murayama Y, Iguchi Y. The meaning of non-culprit stenosis in hyperacute stroke with large vessel occlusion. *J Neurol Sci* 2022; 436 : 120247.
- 9) Sato T, Sakai K, Okumura M, Kitagawa T, Takatsu H, Tanabe M, Komatsu T, Sakuta K, Umehara T, Murakami H, Mitsumura H, Matsushima M, Iguchi Y. Low dihomo- $\gamma$ -linolenic acid is associated with susceptibility vessel sign in cardioembolism. *Thromb Res* 2022; 213 : 84-90.
- 10) Sato T, Nijjima A, Arai A, Maku T, Motegi H, Takahashi M, Takatsu H, Tanabe M, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Iguchi Y. Middle cerebral artery pulsatility index correlates with prognosis and diastolic dysfunctions in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022; 31(3) : 106296.
- 11) Takahashi J, Mori-Yoshimura M, Ariga H, Sato N, Nishino I, Takahashi Y. Diagnostic yield of chitlaiditi's sign in advanced-phase late-onset pompe disease. *J Neuromuscul Dis* 2022; 9 : 619-27.
- 12) Takahashi J, Okamoto T, Lin Y, Saika R, Katsumoto A, Sato W, Yamamura T, Takahashi Y. Ratio of lymphocyte to monocyte area under the curve as a novel predictive factor for severe infection in multiple sclerosis. *Front Immunol* 2023; 14 : 1133444.
- 13) Shiroshita A, Yamamoto N, Saka N, Okumura M, Shiba H, Kataoka Y. Inappropriate evaluation of effect modifications based on categorical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(22) : 15262.
- 14) Furube A, Kadota T, Gochi M, Saito S, Shibata S, Inaki S, Tone K, Takagi M, Matsuno H, Araya J, Yaguchi H, Kuwano K. Clinical features of organizing pneumonia in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Respir Investig* 2022; 60(5) : 684-93.
- 15) Hatano T, Kano O, Sengoku R, Yoritaka A, Suzuki K, Nishikawa N, Mukai Y, Nomura K, Yoshida N, Seki M, Matsukawa MK, Terashi H, Kimura K, Tashiro J, Hirano S, Murakami H, Joki H, Uchiyama T, Shimura H, Ogaki K, Fukae J, Tsuboi Y, Takahashi K, Yamamoto T, Yanagisawa N, Nagayama H. Evaluating the impact of adjunctive istradefylline on the cumulative dose of levodopa-containing medications in Parkinson's disease: study protocol for the ISTRA ADJUST PD randomized, controlled study. *BMC Neurol* 2022; 22(1) : 71.
- 16) Hayashi T, Suda S, Abe A, Iguchi Y, Yagita Y, Kanzawa T, Okubo S, Fujimoto S, Kimura K; PASTA study group. Sustained atrial fibrillation is related to a higher severity of stroke in patients taking direct oral anticoagulants. *J Neurol Sci* 2022; 434 : 120172.
- 17) Iida Y, Hayashi T, Tokuhisa T, Mizobuchi K, Omoto S, Nakano T. Polypoidal choroidal vasculopathy in a patient with DMPK-associated myotonic dystrophy. *Doc Ophthalmol* 2022; 144(3) : 217-26.
- 18) Ikedo 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.
- 19) Ishizuka K, Hoshino T, Toi S, Mizuno T, Hosoya M, Saito M, Sato Y, Yagita Y, Todo K, Sakaguchi M, Ohashi T, Maruyama K, Hino S, Honma Y, Dojiri R, Yamagami H, Iguchi Y, Hirano T, Kimura K, Kitazono T, Kitagawa K. Remote ischemic conditioning for acute ischemic stroke part 2: study protocol for a randomized controlled trial. *Front Neurol* 2022; 13 : 946431.
- 20) Kitagawa K, Arima H, Yamamoto Y, Ueda S, Rakugi H, Kohro T, Yonemoto K, Matsumoto M, Saruta T, Shimada K; Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome (RESPECT) Study Group (Shimada K, Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Ueda S, Kohro T, Yonemoto K, Umemura S, Okada Y, Kimura G, Shimamoto K, Tanahashi N, Higaki J, Matsumoto M, Ito S, Ohya Y, Rakugi H, Minematsu K, Kario K, Saito Y, Terayama Y, Toyoda K, Okura T, Hoshino H, Makino H, Eguchi K, Uchida H, Khoru T, Uchiyama S, Etani H, Kohriyama T, Tomimoto H, Yoshio T, Saruta T, Kobayashi S, Usami H, Iihoshi S, Mikami T, Mikuni N, Miyata K, Murakami T, Endo H, Fukui T, Fumoto K, Hara K, Honjo K, Kamiyama K, Kinoshita Y, Maeda M, Mikamoto M, Mori D, Murahashi T, Nomura R, Noro S, Ogino T, Okuma M, Otake Y, Shindo K, Sugio H, Takada H, Takahira K, Takeuchi A, Watanabe T, Yamaguchi Y, Abumiya T, Houkin K, Matsumura S, Shinohe R, Kuroshima K, Takizawa K,

- Yoshida K, Morimoto H, Hasebe N, Koyama S, Maruyama J, Irie S, Nakano T, Ogasawara Y, Ohkuma H, Shibana K, Hikichi K, Kobayashi S, Moroi J, Nakase T, Okada T, Takano D, Takenaka S, Yoshioaka S, Yanagisawa T, Hirata Y, Konno S, Sato T, Ito M, Kondo R, Mori W, Saito S, Kokubo Y, Kato H, Oyama H, Matsuo K, Matsumoto M, Nakamura M, Koizumi T, Sato H, Shibata Y, Hashimoto M, Kurita H, Matsumoto E, Ishiguro K, Asakura K, Fujimaki H, Wakabayashi K, Akaji K, Horikoshi T, Kano T, Kanzawa T, Katano T, Kimura H, Mihara B, Suzuki K, Takayama Y, Ishii A, Momomura S, Sugawara H, Yamashita T, Kaneko U, Takahashi T, Arai T, Tanaka Y, Inokuma S, Kato Y, Ishige N, Muramatsu K, Nogawa S, Yoshizaki T, Ohashi T, Suda S, [Iguchi Y](#), [Mitsumura H](#), Adachi T, Konoeda F, Oki K, Tanaka R, Urabe T, Yamashiro K, Ito A, Nakatomi H, Shojima M, Otsuka K, Shibata K, Abe T, Itoh Y, Suzuki N, Toi S, Teramoto T, Fukunaga A, Kujuro Y, Ohta K, Osada T, Shimizu K, Kitagawa Y, Tokuoka K, Omura M, Kikyo H, Kamide T, Kitamura Y, Miyashita K, Mori K, Shima H, Tamase A, Akutsu T, Nishiyama K, Takizawa S, Uesugi T, Ikeda U, Koshikawa M, Yamasaki S, Inoue A, Matsumoto Y, Yamaguchi K, Hirose G, Kontani S, Takasawa K, Hirahara K, Kodama M, Yagihara N, Hata T, Hori M, Oda R, Kubo A, Okuda S, Yamada K, Takeuchi H, Araki Y, Ito M, Senda J, Wakabayashi T, Ito S, Mutoh T, Kawase Y, Ando F, Okamoto S, Shimada T, Shindo A, Nishikawa M, Niwa A, Sasaki R, Murata H, Yata K, Matsuo K, Yagi H, Shiogai T, Nagakane Y, Fujinami J, Nakagawa M, Ohara R, Tomii Y, Arakawa Y, Funaki T, Ihara M, Kitamura A, Maki T, Miyamoto S, Nakaya Y, Takahashi R, Takenobu Y, Yoshida K, Ino T, Murase N, Ohotani R, Kawashima A, Watanabe A, Hayashi Y, Ohmichi T, Yasuda R, Yoshioka A, Yuki N, Makino M, Yamaguchi T, Matsuzaki J, Niki H, Shiraishi S, Yanagihara T, Yamada K, Hatate J, Miwa K, Okazaki S, Arihiro S, Doijiri R, Higashida K, Kajimoto K, Miyashita K, Nagatsuka K, Saito K, Sugiura Y, Takizawa H, Torii T, Yokota C, Kajimoto Y, Kuroiwa T, Fukunaga R, Takahashi T, Nakao K, Kajiyama Y, Kimura Y, Naka T, Otomune H, Tanahashi T, Uehara T, Hashimoto H, Uematsu T, Kataoka K, Okayama S, Somekawa S, Yamada S, Sasaki R, Yamano S, Nakao N, Obayashi S, Hamaguchi H, Toda T, Washida K, Hoshi T, Kono T, Sekiya H, Sugo N, Todo K, Togo M, Yamagami H, Yamamoto S, Shiro Y, Takaoka T, Abe S, Hamada C, Ishihara M, Kadota K, Nakagawa T, Oguro H, Takayoshi H, Yamaguchi T, Yamaguchi S, Mizuhara R, Okada K, Yamagata S, Sasaki A, Abe K, Deguchi K, Deguchi S, Nakano Y, Hirai S, Uno M, Yokosuka K, Manabe Y, Ito H, Aoki S, Hosomi N, Kihara Y, Kisaka T, Maruyama H, Araki H, Ogami R, Torii T, Yokoyama N, Yokoyama T, Kataoka S, Kitamura T, Kanda T, Maeda T, Shimizu F, Seki K, Bando Y, Ohara M, Yamasaki M, Masahira N, Ueba T, Ueba Y, Sunami N, Fujimoto Y, Haro K, Ogata H, Shida N, Matsumoto T, Okamoto K, Kawamoto R, Arakawa S, Shii H, Kanai H, Fujimoto S, Jimmouchi J, Matsuki T, Osaki M, Arakawa K, Ibaraki A, Kiyohara K, Ohta Y, Oniki H, Sakaki M, Tominaga M, Tsuchihashi T, Higashi S, Ishikawa H, Ishitsuka K, Kitayama J, Nakane H, Yoshimura T, Kakino S, Kaneko Y, Inoue J, Maruyama Y, Isa K, Sakima H, Nakada S). Intensive or standard blood pressure control in patients with a history of ischemic stroke: RESPECT post hoc analysis. *Hypertens Res* 2022; 45(4): 591-601.
- 21) Kurihara M, Komatsu H, [Sengoku R](#), Shibukawa M, Morimoto S, Matsubara T, Arakawa A, Orita M, Ishibashi K, Mitsutake A, Shibata S, Ishiura H, Adachi K, Ohse K, Hatano K, Ihara R, Higashihara M, Nishina Y, Tokumaru AM, Ishii K, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Iwata A. CSF P-Tau181 and other biomarkers in patients with neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurology* 2023; 100(10): e1009-19.
- 22) Mashiko T, Fujimoto S, Suda S, Abe A, [Iguchi Y](#), Yagita Y, Kanzawa T, Okubo S, Todo K, Yamazaki M, Nakajima N, Kondo K, Inoue T, Iwanaga T, Terasawa Y, Shibazaki K, Kimura K, Investigators P. Prior direct oral anticoagulant dosage and outcomes in patients with acute ischemic stroke and non-valvular atrial fibrillation: a sub-analysis of PASTA registry study. *J Neurol Sci* 2022; 434: 120163.
- 23) Matsushima S, [Omoto S](#), Shimizu T, Baba A, Ojiri H. Cauda equina atrophy in amyotrophic lateral sclerosis on routine lumbar magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2022; 46(9): 991-6.
- 24) Suda S, Nito C, Ihara M, [Iguchi Y](#), Urabe T, Matsumaru Y, Sakai N, Kimura K; J-REPAIR trial group. Randomised placebo-controlled multicentre trial to evaluate the efficacy and safety of JTR-161, allogeneic human dental pulp stem cells, in patients with Acute Ischaemic stroke (J-REPAIR). *BMJ Open* 2022; 12(5): e054269.
- 25) Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, Kamiya Y, Shigeta K,



- Okubo S, Hayakawa M, Ishii N, Koguchi Y, Takigawa T, Inoue M, Naito H, Ota T, Hirano T, Kato N, Ueda T, Iguchi Y, Akaji K, Tsuruta W, Miki K, Fujimoto S, Higashida T, Iwasaki M, Aoki J, Nishiyama Y, Otsuka T, Kimura K, for the SKIP Study Investigators. Asymptomatic intracranial hemorrhage is associated with poor outcomes after mechanical thrombectomy for large vessel occlusion. *Stroke Vasc Interv Neurol* 2022; 2(6): e000366.
- 26) 寺澤由佳, 坂井健一郎, 荒井あゆみ, 小松鉄平, 三村秀毅, 井口保之. 経食道心臓超音波検査におけるバルサルバ負荷とコントラスト静注のタイミングに関する検討. *Neurosonology* 2022; 35(1): 4-8.
- 27) 角田 亘, 大木宏一, 中島 誠, 小山哲男, 大山直紀, 古賀政利, 早瀬 睦, 太田剛史, 大森智裕, 松本浩一, 井口保之, 藤本 茂, 小笠原邦昭. “本邦の一次脳卒中センターにおける脳卒中急性期リハビリテーションの現状”に関する多施設アンケート調査結果. *脳卒中* 2023; 45(2): 111-9.
- ## II. 総説
- 1) Murakami H, Shiraishi T, Umehara T, Omoto S, Iguchi Y. Recent advances in drug therapy for Parkinson's disease. *Intern Med* 2023; 62(1): 33-42.
- 2) 井口保之. 脳卒中対策推進計画の予防啓発からみた脳ドックのあり方. *日脳ドック会報* 2022; 8(2): 18-21.
- 3) 井口保之. 卵円孔開存と脳梗塞. *Neurosonology* 2022; 35(2): 42-4.
- 4) 茂木晴彦, 鈴木重明. 【自己免疫性脳炎・脳症】NMDA 受容体脳炎, AMPA 受容体脳炎の臨床と病態. *脳神経内科* 2022; 96(3): 268-72.
- 5) 茂木晴彦, 久富木原健二, 中原 仁. 【多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の治療】視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の新規治療薬 イネビリズマブ. *脳神経内科* 2022; 96(4): 446-51.
- 6) 茂木晴彦, 鈴木重明. 【炎症性筋疾患に関する最新の知見】免疫介在性壊死性ミオパチー. *臨免疫・アレルギー科* 2022; 78(4): 423-9.
- 7) 村上秀友, 白石朋敬, 梅原 淳, 大本周作. 【Parkinson 病および類縁疾患の新しい治療】Parkinson 病および類縁疾患の薬物療法の近年の進歩. *脳神経内科* 2022; 96(2): 134-9.
- 8) 村上秀友. Parkinson 病 近年の診断・治療方針. *東京内科医会誌* 2022; 38(1): 27-30.
- 9) 大本周作, 村上秀友. 【自律神経と心血管系調節】Parkinson 病における起立性低血圧と便秘との関連. *脳神経内科* 2022; 96(1): 97-104.
- 10) 坂井健一郎. 【脳卒中と社会背景】口腔内環境と脳卒中. *脳神経内科* 2021; 97(4): 507-11.
- 11) 作田健一, 井口保之. 【頸動脈病変の臨床-その診断と治療に必要な知識】頸動脈の高度病変に合併する脳梗塞について 境界域脳梗塞とは何か. *カレントセラピー* 2022; 40(7): 669-73.
- 12) 作田健一, 井口保之. 【1 ページでわかる内科疾患の診療ノート-“あたりまえ”のなかにある大事な視点】(第 8 章) 神経 脳梗塞. *内科* 2022; 129(4): 932-5.
- 13) 作田健一, 井口保之. 【1 ページでわかる内科疾患の診療ノート-“あたりまえ”のなかにある大事な視点】(第 8 章) 神経 脳内出血. *内科* 2022; 129(4): 936-8.
- 14) 佐藤健朗. 【脳卒中と社会背景】労働・睡眠と脳卒中. *脳神経内科* 2022; 97(4): 484-9.
- 15) 仙石鍊平. 【神経難病患者の在宅医療の展望】多系統萎縮症における病診連携. *難病と在宅ケア* 2022; 28(9): 19-23.
- 16) 仙石鍊平. 【“認知症+併存疾患”アプローチの最前線】各併存疾患の対策と管理 便秘 (腸内細菌叢). *内科* 2022; 129(6): 1331-5.
- 17) 須田真千子, 鈴木正彦. 【Parkinson 病および類縁疾患の病態】Parkinson 病とビタミン D の関連. *脳神経内科* 2022; 96(6): 734-41.
- 18) 高橋潤一郎. 【自律神経と心血管系調節】Parkinson 病における起立性低血圧と年齢との関連. *脳神経内科* 2022; 96(1): 86-90.
- 19) 谷口 洋. 【内科医が知っておきたい摂食・嚥下障害-嚥下障害をきたす疾患背景とさまざまな対応・治療法】さまざまな疾患・病態による嚥下障害の診療のポイント. *脳卒中による嚥下障害*. *Med Pract* 2022; 39(7): 997-1002.
- 20) Miyamoto S, Ogasawara K, Kuroda S, Itabashi R, Toyoda K, Itoh Y, Iguchi Y, Shiokawa Y, Takagi Y, Ohtsuki T, Kinouchi H, Okada Y, Takahashi JC, Nakase H, Kakuda W; Committee for Stroke Guideline 2021, the Japan Stroke Society. Japan Stroke Society Guideline 2021 for the Treatment of Stroke. *Int J Stroke* 2022; 17(9): 1039-49.
- 21) 貴田浩之, 三村秀毅, 井口保之. 【最新臨床脳卒中学 (第 2 版) 上-最新の診断と治療-】脳卒中治療ガイドライン 2021 脳梗塞・TIA. *日臨* 2022; 80(増刊 1 最新臨床脳卒中学 (上)): 645-56.
- 22) 北川友通, 三村秀毅, 井口保之. 【SHD カテーテル治療の現状を知ろう教育から適応, 治療まで】識る潜在性脳梗塞の診療 循環器内科医と脳神経内科医の協力. *Heart View* 2022; 26(7): 700-3.
- 23) 小松鉄平, 井口保之. 【脳血管障害-脳卒中医療の今, そして未来】実地医家にとって有用な脳卒中治療に関する知識 脳梗塞の抗血小板療法の最新動向. *Med*



Pract 2022 ; 39(12) : 1878-81.

- 24) 小松鉄平. 【塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS) を再考する】 ESUS 軽度頸動脈病変. 脳神経内科 2022 ; 97(5) : 640-6.
- 25) 河野 優. 医師国家試験から語る精神・神経疾患 (Vol.1) ファブリー病 オーバービュー. Brain Nerve 2023 ; 75(1) : 85-9.
- 26) 河野 優. 【脳卒中と社会背景】 若年層と脳卒中. 脳神経内科 2022 ; 97(4) : 477-83

### III. 症例報告

- 1) Kitagawa T, Saksai K, Umehara T, Kida H, Maku T, Sato T, Takatsu H, Komatsu T, Murakami H, Mitsumura H, Iguchi Y. Repeated erythema and pain in the lateral thoracic region due to spinal cord infarction: a case report. J Neurol 2022 ; 269(12) : 6658-60.
- 2) Komatsu T, Arai A, Mitsumura H, Terasawa Y, Sakai K, Iguchi Y. Dynamic ultrasound findings in drinking and mastication steal syndrome; case report. J Stroke Cerebrovasc Dis 2022 ; 31(9) : 106643.
- 3) Komatsu T, Takahashi M, Omoto S, Iguchi Y. Asymmetric focal cortical atrophy in CSF1R-related leukoencephalopathy; case report. Acta Neurol Belg 2022 Aug 18. [Epub ahead of print]
- 4) Mimori M, Komatsu T, Maku T, Mitsumura H, Iguchi Y. Generalized myasthenia gravis patients infected with COVID-19 should continue eculizumab. Neurol Sci 2022 ; 43(7) : 4081-3.
- 5) Ozawa M, Sakuta K, Miyagawa S, Yaguchi H. Multiple system atrophy with anti-NAE antibody refractory to immunotherapy: a case report. Clin Neurol Neurosurg 2022 ; 223 : 107504.
- 6) Yaguchi H, Sakuta K, Mukai T, Miyagawa S. Fiberoptic laryngoscopic neurological examination of amyotrophic lateral sclerosis patients with bulbar symptoms. J Neurol Sci 2022 ; 440 : 120325.
- 7) 浅原有揮, 須田真千子, 宮川晋治, 鈴木正彦. 重症アトピー性皮膚炎の経過中, 多発脳梗塞を呈した56歳男性例. 神経治療 2021 ; 38(5) : 752-6.
- 8) 本橋沙耶, 高橋潤一郎, 梅原 淳, 小松鉄平, 村上秀友, 井口保之. 頸部帯状疱疹罹患後に皮疹を認めた皮膚分節より広範囲な多発脳神経・髄節障害を呈した73歳男性例. 臨神経 2022 ; 62(5) : 380-5.
- 9) Sakurai T, Takahashi J, Komatsu T, Mitsumura H, Iguchi Y. Anti-TIF1 $\gamma$  antibody-positive dermatomyositis associated with nivolumab administration in a patient with advanced esophageal squamous-cell carcinoma: a case report and literature review. Mod

Rheumatol Case Rep 2023 ; 7(2) : 416-21. Epub 2023 Jan 11.

- 10) 岸本七生, 林 孝彰, 須田真千子, 鈴木正彦, 中野 匡. 経過中に血清 interleukin-6 高値を認めた動脈炎性後部虚血性視神経症の1例. 臨眼 2022 ; 76(9) : 1209-17.
- 11) 坂口涼子, 深澤 寧, 佐竹真理, 牧島 玲, 小峰多雅, 高津宏樹, 福田隆浩, 井口保之, 下田将之. 運動ニューロン徴候と軽度認知障害を呈した ALS-TDP (amyotrophic lateral sclerosis-TAR DNA-binding protein) の一剖検例. 病理と臨 2022 ; 40(6) : 613-20.

### IV. 著書

- 1) 井口保之. 第15章: 神経・筋疾患 一過性脳虚血発作の内科的治療. 福井次男, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2022年版. 東京: 医学書院, 2022. p.938-9.
- 2) 長谷川節. 第4章: 神経筋疾患 16. 破傷風 (Tetanus). 藤島一郎監修, 谷口 洋, 渥美 聡, 山脇正永, 藤本保志, 國枝顕二郎編. 疾患別嚙下障害. 東京: 医歯薬出版, 2022. p.251-4.
- 3) 小松鉄平, 井口保之. 第2章: 疾患編 1. 脳梗塞 B) 心原性脳塞栓症. 藤村昭夫監修, 藤本 茂編. 神経診療がわかる現場の教科書: 診るロジックと薬の使い方. 東京: じほう, 2023. p.84-94.
- 4) 三村秀毅, 井口保之. 第3章: 薬剤編 2. 抗凝固薬. 藤村昭夫監修, 藤本 茂編. 神経診療がわかる現場の教科書: 診るロジックと薬の使い方. 東京: じほう, 2023. p.390-7.
- 5) 三村秀毅. 63. 非弁膜症性心房細動患者で内頸動脈狭窄がある場合, 抗血栓薬はどうすべきか? 木村和美編. 脳卒中治療 Controversy. 東京: 中外医学社, 2023. p.294-8.
- 6) 宮川晋治. 第1章: 脳血管疾患 5. 中脳・橋病変. 藤島一郎監修, 谷口 洋, 渥美 聡, 山脇正永, 藤本保志, 國枝顕二郎編. 疾患別嚙下障害. 東京: 医歯薬出版, 2022. p.30-3.
- 7) 坂井健一郎. 64. 透析患者の非弁膜症性心房細動に対して脳梗塞の予防にワルファリンは使用すべきか? 木村和美編. 脳卒中治療 Controversy. 東京: 中外医学社, 2023. p.299-302.
- 8) 梅原 淳, 井口保之. III. Neuro-COVID (COVID-19に伴う神経合併症) 15. 医原性神経障害. 下畑亨良編著. COVID-19 神経ハンドブック: 急性期, 後遺症からワクチン副反応まで. 東京: 中外医学社, 2022. p.214-22.
- 9) 谷口 洋, 作田健一. 第1章: 脳血管疾患 7. 延髄外側症候群 (Wallenberg 症候群). 藤島一郎監修,

谷口 洋, 渥美 聡, 山脇正永, 藤本保志, 國枝顕二郎編. 疾患別嚥下障害. 東京: 医歯薬出版, 2022. p.40-6.

- 10) 谷口 洋. 第1章: 脳血管疾患 8. 延髄内側症候群. 藤島一郎監修, 谷口 洋, 渥美 聡, 山脇正永, 藤本保志, 國枝顕二郎編. 疾患別嚥下障害. 東京: 医歯薬出版, 2022. p.48-9.
- 11) 谷口 洋. 第4章: 神経筋疾患 9. Guillain-Barre症候群 (ギラン・バレー症候群). 藤島一郎監修, 谷口 洋, 渥美 聡, 山脇正永, 藤本保志, 國枝顕二郎編. 疾患別嚥下障害. 東京: 医歯薬出版, 2022. p.204-8.
- 12) 谷口 洋. 第4章: 神経筋疾患 12. 神経系感染性疾患 (VZVによる舌咽迷走神経麻痺を中心に). 藤島一郎監修, 谷口 洋, 渥美 聡, 山脇正永, 藤本保志, 國枝顕二郎編. 疾患別嚥下障害. 東京: 医歯薬出版, 2022. p.222-7.

## V. 研究費

- 1) 三村秀毅. 頸部貼付型超音波によるPFOを伴う潜性脳梗塞の診断とPFO閉鎖術の効果判定. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2023年度.
- 2) 村上秀友. 内因性ドパミンの賦活によるパーキンソン病の治療効果を予測する神経心理学的背景. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2025年度.
- 3) 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.
- 4) 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.

## VIII. その他

- 1) Kida H, Sato T, Takahashi J, Nakada R, Kitagawa T, Takatsu H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Iguchi Y. (Poster) Laterality of carotid plaque is associated with aortic complicated lesion in embolic stroke of undetermined source. International Stroke Conference 2023. Dallas + Virtual, Feb.
- 2) Murakami H, Ozawa M, Shiraiishi T, Umehara T, Omoto S, Iguchi Y. (Poster) Association of behavioral activation system with dopaminergic striatum in Parkinson's disease patients. 2022 AAN (American Academy of Neurology) Annual Meeting. Seattle, Apr. (Hybrid)
- 3) Okumura M, Sato T, Kokubu T, Takahashi J, Tanabe M, Onda A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Iguchi Y. Clinical significance of small ischemic lesions accompanied with intracerebral hemorrhage. The 10th Korea-Japan Joint

Stroke Conference. Virtual, Sept.

- 4) Okumura M, Sato T, Kokubu T, Takahashi J, Kitagawa T, Nakada R, Tanabe M, Onda A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Iguchi Y. (Poster) Susceptivity vessel sign in cardioembolism due to atrial fibrillation: association between blood viscosity and dihomo- $\gamma$ -linolenic acid. International Stroke Conference 2023. Dallas + Virtual, Feb.
- 5) Sato T, Matsushima S, Maku T, Kitagawa T, Tanabe M, Takatsu H, Komatsu T, Sakai K, Sakuta K, Umehara T, Murakami H, Mitsumura H, Matsushima M, Iguchi Y. (Poster) Delayed leukoencephalopathy following acute ischemic stroke. International Stroke Conference 2023. Dallas + Virtual, Feb.
- 6) Sato T, Okumura M, Kokubu T, Takahashi J, Tanabe M, Onda A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Iguchi Y. Arachidonic acid level is related to motor recovery in intracerebral hemorrhage with severe motor paralysis. The 10th Korea-Japan Joint Stroke Conference. Virtual, Sept.
- 7) Takahashi J, Komatsu T, Okumura M, Kida H, Maku T, Nakata R, Kitagawa T, Sato T, Takatsu H, Sakuta K, Sakai K, Mitsumura H, Iguchi Y. (Poster) Impact of silent liver fibrosis to cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke. International Stroke Conference 2023. Dallas + Virtual, Feb.
- 8) Ishikawa T, Sato T, Okumura M, Kokubu T, Takahashi J, Kitagawa T, Tanabe M, Onda A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Iguchi Y. (Poster) Ischemic stroke while bathing: stroke subtype and association with cerebral small vessel disease. International Stroke Conference 2023. Dallas + Virtual, Feb.
- 9) Sato T, Matsushima S, Maku T, Kitagawa T, Tanabe M, Takatsu H, Komatsu T, Sakai K, Sakuta K, Umehara T, Murakami H, Mitsumura H, Iguchi Y. (Poster) Delayed leukoencephalopathy following acute ischemic stroke. 第63回日本神経学会学術大会. 東京, 5月.

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

教育・研究概要

I. コンディショナルニッチを用いた外来前駆細胞由来の間質とネフロンを含む機能的キメラ腎臓の作製

新しい腎臓を作製することは、臓器移植をはじめとする様々な研究分野で有用である。しかし、腎臓の構造、内分泌機能、腎臓の発達に重要な腎間質の再生は依然として困難である。動物の発生ニッチを用いた臓器作製は、腎間質の分化に適した in vivo 環境を提供することができる。今回、宿主の発生ニッチからマウスの間質前駆細胞 (SPC) を除去し、ラットの SPC を移植することで、内分泌能を有するラット腎間質を作製することに成功した。さらに種間二重前駆細胞 (i-DROP) システムと呼ばれるネフロン前駆細胞 (NPC) と SPC の両方を置換する方法を開発し、ラットネフロンと間質を含む機能的キメラ腎臓の作製に成功した。この方法は、前駆細胞から腎臓組織を生成することができ、異種移植拒絶反応を抑えることができる。また、ドナー細胞が非標的臓器に迷入することがないため安全な方法であり、幹細胞、キメラ、異種移植の研究を加速させると考えられる。

II. 異種移植再生医療に向けたブタ胎仔腎臓の凍結保存について

異種腎臓移植は、末期腎臓病の治療オプションとして注目されている。特にブタ胎仔腎は、宿主血管からの脈管形成により拒絶反応を抑えることができるため、有望な移植臓器である。我々は、ヒトネフロン前駆細胞を注入したブタ胎仔腎を用いた異種再生移植医療を提案している。臨床応用のためには、移植片の保存と品質評価のための信頼性の高い方法の確立が望まれる。in vivo 分化モデルを用いて、ガラス化固定ブタ胎仔腎の分化能を非凍結腎と比較して評価した。膀胱付きブタ胎仔腎臓をガラス化により凍結し、液体窒素で保存した。数日後、解凍し、免疫不全マウスの後腹膜下に移植した。14日後、凍結腎は成長し、成熟したネフロンに分化し、その所見は非凍結腎と同程度であった。以上のことから、本モデルを用いてガラス化固定ブタ胎仔腎の分化能を評価することができ、個々のロットの品質を評価するための実用的なプロトコルを提供できることが示された。

III. IgA 腎症の臨床研究

厚生労働省進行性腎障害研究班の IgA 腎症前向きコホート研究を主導、1,000 例以上の登録症例を

前向きに追跡し、腎予後判定の識別・治療法選択の妥当性を検証している。また、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が得られている。IgA腎症の生検診断時の約2割に認められる腎機能低下例に対する各種治療介入の有効性についても解析を進めている。本前向き研究は一時研究を終了し論文作成投稿中である。今後、二次研究へ展開していく段階にある。

#### IV. ネフロン数研究

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

#### V. ポドサイト（糸球体上皮細胞）数研究

ポドサイトは生理的糸球体濾過機能の中心的役割を担うとともに、その障害は慢性腎疾患の進行過程で共通に観察される病態である。ドナー生検腎と剖検腎を用いて免疫染色によりポドサイトを同定し、stereologyの手法を用いて、ポドサイト数を定量化する方法を確立した（日本医科大学・豪州 Monash 大学との共同研究）。ネフロン数研究と併せ、初めて腎臓あたりのポドサイト数を計測することに成功、さらにAIを用いた計測法を確立し効率化を図り客観性を高めることによって臨床応用に向けた研究を進めている。

#### VI. CKD-MBD

腎不全環境、及び高リン食が腎不全早期より副甲状腺遺伝子発現変化を惹起し、特にGcm2, CaSR, VDR発現変化に着目し報告している（BMC Nephrology 2020）。副甲状腺機能維持、細胞増殖には副甲状腺発生に必須な転写因子Gcm2が重要なことを報告しており（PLoS One 2019）、現在腎不全環境、高リン食が細胞増殖に与える影響の検討を解析している。さらに二次性副甲状腺機能亢進症患者の副甲状腺検体を用いて、エピジェネティック修飾がどのように変化するのか解析を進めている。腎不全・透析患者におけるCKD-MBDが生命予後、骨折など

に与える影響などを各種コホート研究で実施し調査している。血液透析患者を対象とした研究ではFGF23, klothoなどの影響を調査している。またCKD-MBDの多面的な作用として認知症、免疫・感染症に与える影響を調査し治療対象の拡大を模索している。大規模データベース研究を通じた腎疾患の早期介入、CKD-MBDの影響についても明らかにする。

#### VII. 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）。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）、メサンギウムC1q陽性例が多いこと（Nephron 2023）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。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、ヒト腎近位尿細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。

#### VIII. 腹膜透析に関する研究

日本透析医学会データベースを用いた検討で、腹膜透析患者における血清 $\beta_2$ ミクログロブリン値の生命予後への影響を英文誌で報告した。腹膜透析患者における血清脂質と残存腎機能推移の関連性について英文誌で報告した。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を行っている。また、重炭酸含有腹膜透析液の臨床効果、インクレメンタルPDの有効性、腹膜透析関連腹膜炎の管理法、腹膜病理の検討、腹膜透析用カテーテルの管理法についての研究を行っている。腹腔鏡検査を用いて腹膜透析液の中性化による腹膜傷害を評価し、順天堂大学との共同研究の研究で極細内視鏡の開発を行っている。

#### IX. 腎交感神経が心拍数を制御するメカニズムの解明

自然界において心拍数は寿命と相関があることは広く知られており、ヒトにおいても心拍数の制御が心血管系イベントを抑制し、寿命の延伸につながる可能性がある（Cardiology 2015）。腎交感神経が心



拍数の主要な制御因子の一つであることを以前報告した（Hypertens Res 2020）が、腎交感神経がどのように心拍数を制御するのことは未だ不明であり、これを解明する。また、腎除神経術は有意な降圧効果を示さなかったにもかかわらず、生命予後が改善したことを見出した。このことより、腎除神経術そのものが腎臓だけでなく心臓、肝臓や筋肉の代謝変化をきたし、生命予後を改善させる可能性が考えられ、その詳細を検討中である。

## X. 原発性アルドステロン症（PA）の病態追及と治療における影響の検討

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、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の動態を含め病態のさらなる追及が必要である。ミネラルコルチコイド受容体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）がある一定以上上昇すると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。また、アルドステロンの過剰分泌により尿中や便中のカルシウムを増加させ、代償性に二次性副甲状腺機能亢進症を引き起こし、これも心血管疾患のリスク上昇に寄与する可能性が示唆されており、副腎摘出およびMRB投与により骨代謝マーカーにどのような変化がもたらされるか、手術加療と内服加療で治療効果に差があるかについて検討する。

### 〔点検・評価・改善〕

#### 1. 腎病理班

##### 1) 腎再生に関する研究

本年度はネフロン前駆のみでなく、間質前駆細胞も同時に目的動物のものに入れ替えることに成功し、異種再生医療の確率に一步近づいた。また、将来の凍結保存法やブタ胎仔腎臓の保存などに関しても一定の知見を得ることができ、ヒト臨床応用に一步近づけることができた。

##### 2) IgA腎症の臨床研究

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

#### 3) 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。

#### 4) ポドサイト研究

総ポドサイト数を臨床的に評価することにより、蛋白尿の病態解析や長期腎予後など、臨床腎臓病学において未解決となっている様々な臨床的課題について重要な知見をもたらすことが期待できる。

### 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、腎移植の分野において、我が国のこの領域をリードしており、多くの海外学術雑誌に掲載され、内外に高い評価を得ている。また、新型コロナウイルスを含む慢性腎臓病患者における感染症についても知見を検証している。今後、腹膜透析、腎移植、CKD-MBD、感染症のコホート研究をさらに発展していく予定である。

### 3. 高血圧班

腎交感神経による心拍数の制御メカニズムを解明することで、寿命の延長だけでなく、頻脈性不整脈など根治が困難な疾患や糖尿病に代表される各臓器の代謝疾患への腎除神経術の適応拡大につながる可能性があり、健康寿命に関わる代謝調節メカニズムの発見につながると考えられる。

PAは二次性高血圧の中で圧倒的に頻度の高い疾患であるのみならず、様々な臓器、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の両方を評価することにより、同疾患の塩分摂取による病勢への影響を評価することができると考えられる。また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) Saito Y, Yamanaka S, Matsumoto N, Takamura T, Fujimoto T, Matsui K, Tajiri S, Matsumoto K, Kobayashi E, Yokoo T. Generation of functional chimeric kidney containing exogenous progenitor-derived stroma and nephron via a conditional empty niche.



- Cell Rep 2022 ; 39(11) : 110933.
- 2) Matsumoto K, Ueda H, Tsuboi N, Yokoo T. Dapagliflozin and the initial glomerular filtration rate decline in advanced-stage non-diabetic chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2022 ; 26(12) : 1242-3.
  - 3) Ohki Y, Kawabe M, Yamamoto I, Katsumata H, Nakada Y, Kobayashi A, Urabe F, Miki J, Yamada H, Kimura T, Matsuo N, Tanno Y, Horino T, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoo T. Long-term humoral response after a second dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in Japanese kidney transplant recipients. *Front Microbiol* 2022 ; 13 : 922042.
  - 4) Shimizu A, Shirai I, Ogawa K, Miura A, Haruhara K, Oshiro K, Hamaguchi A, Yokote S, Okabe M, Ueda H, Tsuboi N, Ikeda M, Yokoo T. Persistent SARS-CoV-2 infection in a patient with nephrotic syndrome under rituximab therapy : successful treatment with a combination of remdesivir and monoclonal antibodies. *Intern Med* 2022 ; 61(24) : 3703-8.
  - 5) Sasaki T, Sakata S, Oishi E, Furuta Y, Honda T, Hata J, Tsuboi N, Kitazono T, Yokoo T, Ninomiya T. Day-to-day blood pressure variability and risk of incident chronic kidney disease in a general Japanese population. *J Am Heart Assoc* 2022 ; 11(19) : e027173.
  - 6) Takamura T, Nagashima H, Matsunari H, Yamanaka S, Saito Y, Kinoshita Y, Fujimoto T, Matsumoto K, Nakano K, Okano HJ, Kobayashi E, Yokoo T. Development of a cryopreservation technique for xenogeneic kidney grafts : evaluation using a mouse model. *J Clin Med* 2022 ; 11(23) : 7237.
  - 7) Kidoguchi S, Kitada K, Fujisawa Y, Nakano D, Yokoo T, Titze J, Nishiyama A. Tolvaptan induces body fluid loss and subsequent water conservation in normal rats. *J Pharmacol Sci* 2022 ; 149(3) : 115-23.
  - 8) Haruhara K, Kanzaki G, Sasaki T, Hatanaka S, Okabayashi Y, Puelles VG, Harper IS, Shimizu A, Cullen-McEwen LA, Tsuboi N, Yokoo T, Bertram JF. Associations between nephron number and podometrics in human kidneys. *Kidney Int* 2022 ; 102(5) : 1127-35.
  - 9) Fukui A, Kaneko H, Okada A, Yano Y, Itoh H, Matsuoka S, Morita K, Kiriyama H, Kamon T, Fuji K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Nishiyama A, Node K, Yokoo T, Nangaku M, Yasunaga H, Komuro I. Semiquantitative assessed proteinuria and risk of heart failure : analysis of a nationwide epidemiological database. *Nephrol Dial Transplant* 2022 ; 37(9) : 1691-9.
  - 10) Maruyama Y, Nakayama M, Abe M, Yokoo T, Minakuchi J, Nitta K. Association between serum  $\beta 2$ -microglobulin and mortality in Japanese peritoneal dialysis patients : a cohort study. *PLoS One* 2022 ; 17(4) : e0266882.
  - 11) Suehiro Y, Ueda H, Motohashi S, Honma S, No-bayashi H, Ueda R, Maruyama Y, Horino T, Ogasawara Y, Joh K, Tsuboi N, Yokoo Y. 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. Epub 2022 Nov 9.
  - 12) Kato K, Nakashima A, Morishita M, Ohkido I, Yokoo T. Parathyroid hormone levels and pulse wave velocity in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2023 ; 27(3) : 552-61. Epub 2022 Dec 21.
  - 13) Oki Y, Katsuma A, Okabe M, Watanabe M, Sagasaki M, Takahashi D, Kimura A, Kato J, Ueda H, Hataya H, Fujimaru T, Mori T, Sohara E, Uchida S, Miyazaki Y, Yokoo T. Different clinical courses of nephronophthisis in dizygotic twins. *Intern Med* 2023 ; 62(1) : 87-90.
  - 14) Oba R, Kanzaki G, Haruhara K, Sasaki T, Okabayashi Y, Koike K, Tsuboi N, Yokoo T. Non-dipping Pulse Rate and Chronic Changes of the Kidney in Patients with Chronic Kidney Disease. *Front Cardiovasc Med* 2023 ; 10 : 911773.
  - 15) Kidoguchi S, Nishiyama A. Blood pressure control with renin-angiotensin system inhibitors in hypertension patients with cancer - good or bad? *Hypertens Res* 2023 ; 46(2) : 529-31.
  - 16) 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.
  - 17) Yokote S, Ueda H, Shimizu A, Okabe M, Haruhara K, Sasaki T, Aoki R, Joh K, Saeki H, Tomita S, Tsuboi N, Suzuki H, Suzuki Y, Yokoo T. First diagnosis of immunoglobulin a nephropathy following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in Japan. *Kidney Int Rep* 2023 ; 8(1) : 179-82.
  - 18) Miyazaki R, Ueda U, Hayashi A, Okabe M, Katsuma A, Shimizu A, Joh K, Tsuboi N, Ikeda M, Miyazaki Y, Yokoo T. Neural epidermal growth factor-like 1-positive membranous nephropathy with rheumatoid arthritis. *Kidney Int Rep* 2023 ; 8(4) : 921-4.
  - 19) Katsuma A, Okabe M, Ueda H, Ehara T, Yamaguchi Y, Miyazaki Y, Yokoo T. Histiocytic glomerulopa-

thy with noncrystalline inclusion associated with IgG-kappa plasma cell dyscrasia. *Kidney Med* 2023; 5(5) : 100617.

- 20) Kanzaki G, Tsuboi N, Yokoo T, Uesugi N, Furuichi K, Shimizu A, Sugiyama H, Sato H, Yokoyama H. Seasonal variations in renal biopsy numbers and primary glomerular disease features based on the Japan renal biopsy registry. *Sci Rep*2023; 13(1) : 5123.
- 21) Maruyama Y, Yokoyama K, Higuchi C, Sanaka T, Tanaka Y, Sakai K, Kanno Y, Ryuzaki M, Sakurada T, Hosoya T, Nakayama M. Changes in erythropoiesis-stimulating agent responsiveness after transfer to combined therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis for patients on peritoneal dialysis: a prospective multicenter study in Japan. *Ther Apher Dial* 2023; 27(4) : 735-41. Epub 2023 Mar 22.

## II. 総説

- 1) Kidoguchi S, Sugano N, Yokoo T, Kaneko H, Akazawa H, Mukai M, Node K, Yano Y, Nishiyama A. Antihypertensive drugs and cancer risk. *Am J Hypertens* 2022; 35(9) : 767-83.
- 2) Tsuboi N, Sasaki T, Haruhara K. Dairy intake and the risk of incidental hypertension. *Hypertens Res* 2022; 45(9) : 1511-3.
- 3) Haruhara K, Kanzaki G, Tsuboi N. Nephrons, podocytes and chronic kidney disease: strategic antihypertensive therapy for renoprotection. *Hypertens Res* 2023; 46(2) : 299-310.
- 4) Yamamoto I, Kawabe M, Hayashi A, Kobayashi A, Yamamoto H, Yokoo T. Challenges posed by the banff classification: diagnosis and treatment of chronic active T-cell mediated rejection. *Nephron* 2023 Mar 16. [Epub ahead of print]
- 5) Kawabe M, Yamamoto I. Current status and perspectives on recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Nephron* 2023 Mar 24. [Epub ahead of print]
- 6) 横尾 隆. 再生医療の最前線 腎臓再生医療の現状と課題. *日内会誌* 2022; 111(9) : 1741-6.
- 7) 小此木英男. 【IgA 腎症 - 最新の知見】国内外の大規模多施設共同研究からの知見 KDIGO ガイドライン改訂版の概要. *腎と透析* 2022; 92(6) : 1017-23.
- 8) 小此木英男. 【腎臓症候群（第3版）- その他の腎臓疾患を含めて - [IV]】中毒性腎障害（薬物性腎障害, 化学物質による腎障害）抗ウイルス薬と腎障害. *日臨* 2022; 別冊腎臓症候群IV : 274-9.
- 9) 坪井伸夫, 岡林佑典. 【予防医学からみた腎疾患診療】CKD の発症・進展と合併症のリスクとされるエビデンス 肥満 腎血行動態・形態学的変化と腎障害. *腎と透析* 2022; 92(5) : 838-42.
- 10) 坪井伸夫, 丸本裕和. 【IgA 腎症 - 最新の知見】進展・増悪にかかわる因子 総ネフロン数と単一ネフロン GFR. *腎と透析* 2022; 92(6) : 993-7.
- 11) 坪井伸夫. ネフロン数と高血圧・腎機能連関. *腎臓内科* 2022; 16(5) : 611-7.
- 12) 丸山之雄, 新倉崇仁, 倉重眞大. 【囊胞腎】囊胞性腎疾患と腎性貧血治療. *腎と透析* 2022; 93(4) : 602-6.
- 13) 福井 亮. 【腎疾患対策検討会報告書の進捗と課題】診療水準の向上の進捗と課題. *腎臓内科* 2022; 16(6) : 667-75.
- 14) 小池健太郎, 川村哲也, 横尾 隆. 【IgA 腎症 - 最新の知見】国内外の大規模多施設共同研究からの知見 IgA 腎症前向きコホート研究 J-IGACS. *腎と透析* 2022; 92(6) : 1035-9.
- 15) 小池健太郎, 上田裕之, 横尾 隆. 【腎炎・ネフローゼ症候群診療の進歩】IgA 腎症診療の進歩. *日腎会誌* 2022; 64(7) : 830-7.
- 16) 横手伸也, 坪井伸夫. 【腎臓症候群（第3版）- その他の腎臓疾患を含めて -】各種病態にみられる腎障害感染症 COVID-19 と腎疾患. *日臨* 2022; 別冊腎臓症候群III : 289-92.
- 17) 倉重眞大, 丹野有道, 笠井健司. 【腎代替療法の手続き】（第5章）腹膜透析 PD カテーテル感染予防. *腎と透析* 2022; 92(増刊) : 387-91.
- 18) 倉重眞大. 【囊胞腎】多発性囊胞腎（ADPKD と ARPKD）の診断 若年者診断. *腎と透析* 2022; 93(4) : 518-23.
- 19) 岡部匡裕, 松阪泰二. ポドサイト傷害の糸球体内伝搬. *腎臓内科* 2022; 15(6) : 698-703.
- 20) 春原浩太郎. 生体腎におけるポドサイト数の推算方法. *循環器内科* 2022; 91(5) : 647-5.
- 21) 木戸口慧, 西山 成. 【予防医学からみた腎疾患診療】CKD の発症・進展と合併症のリスクとされるエビデンス 血圧 レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系と腎障害. *腎と透析* 2022; 92(5) : 815-20.
- 22) 木戸口慧, 北田研人. 【高血圧診療の進歩】腎臓におけるナトリウム調節と高血圧. *日腎会誌* 2022; 64(4) : 362-6.
- 23) 田尻瑛子, 中島章雄, 大城戸一郎. 【栄養指導・管理のためのスキルアップシリーズ CKD の最新食事療法のなぜに答える - 透析編】血液透析患者の透析間体重増加を抑制するには、どのような食事療法を行えばよいですか？ それはなぜですか？ *臨栄* 2022; 別冊CKD（慢性腎臓病）の最新食事療法のなぜに答える 透析編 : 17-21.
- 24) 高村 毅, 横尾 隆. 腎臓再生研究の進歩. *自律神経* 2022; 59(4) : 335-7.

- 25) 藤本俊成, 横尾 隆. 腎臓再生研究の最前線 2022. 日透析医学会誌 2022; 37(2): 242-8.
- 26) 新倉崇仁, 丸山之雄. 【腎性貧血: HIF-PH 阻害薬への期待と課題】 HIF-PH 阻害薬と ESA の相違点 HIF-PH 阻害薬と ESA の使い分け 腹膜透析. 腎と透析 2022; 93(2): 197-201.
- 27) 齊藤弥積, 横尾 隆. 腎臓再生医療の現状と課題. 発達腎研会誌 2022; 29(1): 34-8.
- 28) 齊藤弥積, 横尾 隆. 異種動物胎仔の腎発生メカニズムを利用した i-DROP system による多機能腎臓再生. 再生医療 2022; 21(3): 174-9.
- 29) 佐々木峻也, 二宮利治. 【予防医学からみた腎疾患診療】 CKD の発症・進展と合併症のリスクとされるエビデンス 肥満 肥満と腎障害の疫学研究. 腎と透析 2022; 92(5): 833-7.
- 30) 佐々木峻也, 坪井伸夫, 横尾 隆. 【腎臓症候群 (第3版) - その他の腎臓疾患を含めて - [I]] 尿細管間質性腎症 尿細管間質性腎炎. 日臨 2022; 別冊腎臓症候群 I: 129-33.
- 31) 佐々木峻也, 横尾 隆. 【腎臓症候群 (第3版) - その他の腎臓疾患を含めて -】 各種病態にみられる腎障害 造血管疾患 Castleman 病・TAFRO 症候群. 日臨 2022; 別冊腎臓症候群 III: 80-5.
- 32) 増田直仁, 菊地 勘, 丹野有道. 【腎代替療法のすべて】 (第4章) 血液透析, 血液透析濾過 血液浄化療法における感染管理 透析室の消毒, 除菌, 空調管理 COVID-19 関連でパーティションは効果があるか 逆効果かなど含めて. 腎と透析 2022; 92(増刊): 300-7.
- 33) 増田直仁, 丹野有道. 【腎代替療法のすべて】 (第9章) 透析患者の合併症 PD カテーテル閉塞. 腎と透析 2022; 92(増刊): 582-5.
- 34) 松井賢治, 山中修一郎. 腎臓内科学 異種胎仔を活用した腎臓再生への挑戦. 医のあゆみ 2022; 282(4): 292-4.
- 35) 松井賢治, 山中修一郎. 【腎領域の基礎研究 (オミックス解析を中心に)】 腎オルガノイド研究を前進させる single cell RNA-sequencing. 日腎会誌 2022; 64(89): 850-6.
- 36) 林 綾香, 山本 泉. 【ネフローゼ症候群 update】 ネフローゼ症候群と腎移植 膜性腎症. 腎と透析 2022; 92(4): 778-80.
- 37) 林 綾香, 川邊万佑子, 山本 泉. 【IgA 腎症 - 最新の知見】 移植後再発. 腎と透析 2022; 92(6): 1068-71.
- 38) 三浦 茜, 上田裕之, 丸山之雄. 【腎臓症候群 (第3版) - その他の腎臓疾患を含めて - [I]] 尿細管間質性腎症 肉芽腫性間質性腎炎. 日臨 2022; 別冊腎臓症候群 I: 146-50.
- 39) 大庭梨菜, 長瀬美樹. 【尿細管と腎線維化】 腎線維化を理解するための基礎 尿細管と間質の構造と機能. 腎と透析 2022; 93(6): 822-8.
- 40) 久野秀明, 岡部匡裕, 坪井伸夫. 【腎臓症候群 (第3版) - その他の腎臓疾患を含めて -】 各種病態にみられる腎障害 造血管疾患 クリオグロブリン血症. 日臨 2022; 別冊腎臓症候群 III: 95-9.
- 41) 久野秀明, 神崎 剛. 【身体・検査所見を体液評価に活かす 浮腫と脱水の薬物治療】 浮腫の原因を考える. 薬事 2022; 64(13): 2671-5.
- 42) 大城賢太郎, 池田雅人. 【腎代替療法のすべて】 (第5章) 腹膜透析 カテーテル挿入術 下腹部正中アプローチによる腹膜透析カテーテル挿入術. 腎と透析 2022; 92(増刊): 380-3.
- 43) 大木悠太郎, 平野景太. 【IgA 腎症 - 最新の知見】 国内外の大規模多施設共同研究からの知見 厚生労働省後方視的大規模多施設研究 JNR-IgAN より. 腎と透析 2022; 92(6): 1029-34.
- 44) 山内真理子, 松尾七重. 【腎代替療法のすべて】 (第5章) 腹膜透析 腹膜透析液の種類と選択. 腎と透析 2022; 92(増刊): 365-8.
- 45) 下山皓太郎, 小林賛光. 【腎臓症候群 (第3版) - その他の腎臓疾患を含めて -】 各種病態にみられる腎障害 感染症 腎マラコブラキア. 日臨 2022; 別冊腎臓症候群 III: 363-9.
- 46) 向田風沙, 丸山之雄. 【腎代替療法のすべて】 (第5章) 腹膜透析 腹膜透析療法 腹膜透析+血液透析併用療法 (ハイブリッド療法) の有用性. 腎と透析 2022; 92(増刊): 352-5.
- 47) 小池健太郎, 川村哲也. 【症例から学ぶ 疾患と検査値の推移】 (3章) 腎・泌尿器・生殖器疾患 急性糸球体腎炎. 検査と技術 2023; 51(3): 272-6.
- 48) 木戸口慧, 菅野直希, 西山 成, 横尾 隆. 【高血圧の最新診断・治療 update - 診断・治療の最新動向 -】 合併症・ライフステージと高血圧診療 悪性腫瘍と高血圧. 日臨 2023; 81(1): 127-33.
- 49) 増田直仁. 【新型コロナ・インフル・B 型肝炎 etc. 院内感染予防はこれでバッチリ! 透析室やり直しの感染対策】 ノロウイルスなど冬季下痢症への感染対策. 透析ケア 2023; 29(2): 130-2.
- 50) 宮崎令奈, 丸山之雄. 【腹膜透析の発展】 腹膜透析・血液透析併用療法. 腎臓内科 2023; 17(2): 193-9.

### III. 症例報告

- 1) Yokote S, Ueda H, Shimizu A, Okabe M, Yamamoto K, Tsuboi N, Yokoo T. IgA nephropathy with glomerular capillary IgA deposition following SARS-CoV-2 mRNA vaccination: a report of three cases. CEN Case Rep 2022; 11(4): 499-505.

- 2) Koda N, Matsumoto K, Maruyama Y, Ishikawa N, Tsuboi N, Kawamura T, Yokoo T. A case of a pregnant woman with IgA nephropathy showing histological preeclampsia findings without hypertension treated with steroids: a case report and literature review. Intern Med 2023; 62(8): 1195-202. Epub 2022 Sep 21.
- 3) Aizawa C, Okabe M, Takahashi D, Sagasaki M, Watanabe M, Fujimoto T, Yoshioka Y, Katsuma A, Kimura A, Miyamoto D, Sato N, Okamoto K, Ichida K, Miyazaki Y, Yokoo T. Possible use of non-purine selective xanthine oxidoreductase inhibitors for prevention of exercise-induced acute kidney injury associated with renal hypouricemia: a case report. Intern Med 2023 Feb 8. [Epub ahead of print]
- 4) Shiina Y, Kobayashi A, Yamamoto I, Koda N, Miyazawa K, Kawabe M, Sugano N, Urabe F, Miki J, Yamada H, Kimura T, Maruyama Y, Tanno Y, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoo T. A case of hypokalemia caused by left native renal artery stenosis in a kidney transplant recipient. Nephron 2023 Mar 20. [Epub ahead of print]

#### IV. 著書

- 1) Yamanaka S, Yokoo T. Generation of whole kidney and other possible strategies to renal replacement therapy in the future. In: Silva Junior GBD, Nangaku M, eds. Innovations in Nephrology: Breakthrough Technologies in Kidney Disease Care. Springer Cham, 2022. p.201-16.
- 2) 山中修一郎, 横尾 隆. 巻頭トピックス 10. 腎臓のオルガノイドと再生. 山縣邦弘, 南学正臣編. 腎疾患・透析 最新の治療 2023-2025. 東京: 南江堂, 2023. p.48-51.
- 3) 畑中彩恵子, 清水 章. 9. 腎生検病理診断への mass spectrometry の応用. 山縣邦弘, 南学正臣編. 腎疾患・透析 最新の治療 2023-2025. 東京: 南江堂, 2023. p.43-7.

#### 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. マウス胎内を利用した iPS 細胞由来腎前駆細胞からのヒト腎臓再生技術の開発. AMED・再生医療実現拠点ネットワークプログラム（幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム）. 2020~2022 年度.
- 3) 横尾 隆. iPS 細胞由来再生腎臓による臨床応用への最終基盤研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2024 年度.
- 4) 坪井伸夫. ネフロン数と単一ネフロンパラメータの臨床応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 5) 山本 泉. 腎移植後の交感神経再生性変化と間質線維化に関する網羅解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 6) 松本 啓. 腎臓再生医療を目指した異種後腎移植における血管侵入の解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 田尻 進. 胎生臓器ニッチ法による腎臓再生に最適なヒト iPS 細胞由来ネフロン前駆細胞の探索. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 10) 山田 琢. 副甲状腺 FGF23 誘導遺伝子の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023 年度.
- 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) 勝俣陽貴. ラット腎移植モデルを用いた抗体関連型拒絶反応における制御性 T 細胞の意義の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 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) 齊藤弥積. 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. 2022 年度科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2022~2023 年度.
- 16) 山中修一郎. 異種体内ヒト腎臓による腎再生医療の実装と薬剤性腎障害の克服. JST・創発的研究支援事業. 2021~2027 年度.
- 17) 齊藤弥積. 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 アカデミアアジア研究助成. 2022 年度.
- 18) 岡林佑典. ヒト半月体形成性糸球体腎炎の空間的プロテオーム解析. 上原記念生命科学財団海外留学助成リサーチフェローシップ. 2021~2022 年度.
- 19) 川邊万佑子. IgA 腎症における扁桃腺組織解析に着



目した病態解明. 日本透析医学会公募研究助成. 2021～2023年度.

- 20) 松本 啓. 薬剤誘導遺伝子改変マウスを用いた早産児低ネフロン数モデルマウスの作成と解析. Kidney Research Initiative-Japan (KRI-J): 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. 2021～2022年度.
- 21) 春原浩太郎. 人工知能を用いた腎糸球体ポドサイト指標推算法の確立. 武田科学振興財団・医学系研究助成 臨床. 2022年度.
- 22) 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. 土谷記念医学振興基金・透析領域研究助成. 2022年度.

## VI. 特許

- 1) 横尾 隆, 株式会社 TES ホールディングス, 横尾 隆, 山中修一郎. 腎臓の製造方法 (KIDNEY PRODUCTION METHOD). US 11,559,605. 2023年1月.
- 2) 横尾 隆, バイオス株式会社, 横尾 隆, 山中修一郎. 腎臓の製造方法 (KIDNEY PRODUCTION METHOD). US.11,607,425. 2023年3月.

## VII. 賞

- 1) 齊藤弥積. Ten Best Abstracts. 59th ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Congress. Regeneration of nephrons and renal stroma using the mechanism of renal development in animal fetuses. 2022年5月.
- 2) 齊藤弥積. Eight Best Abstracts Presented by Young Authors. 59th ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Congress. Regeneration of nephrons and renal stroma using the mechanism of renal development in animal fetuses. 2022年5月.
- 3) 齊藤弥積. Travel Grants. 59th ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Congress. Regeneration of nephrons and renal stroma using the mechanism of renal development in animal fetuses. 2022年5月.
- 4) 山本 泉. nCounter<sup>®</sup> TCR Diversity Panel Grant Program. The analysis of T-cell repertoire of tonsil in patients with IgA nephropathy. 2022年5月.
- 5) 春原浩太郎. Young Investigator Award. 第65回日本腎臓学会学術総会. Podometrics in Japanese living donor kidneys: associations with nephron number, age, and hypertension. 2022年6月.
- 6) 濱田 華. 第13回ベストサイテーション賞 Original article. 第65回日本腎臓学会学術総会. Associa-

tions among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. 2022年6月.

- 7) 齊藤弥積. Merit Abstract Awards. ISSCR (International Society for Stem Cell Research) 2022. Regeneration of multifunctional kidneys by the i-drop system using the mechanism of kidney development in animal fetuses. 2022年6月.
- 8) 齊藤弥積. Travel Awards. ISSCR (International Society for Stem Cell Research) 2022. Regeneration of multifunctional kidneys by the i-drop system using the mechanism of kidney development in animal fetuses. 2022年6月.
- 9) 松井賢治. 優秀賞. 第12回分子腎臓フォーラム. 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. 2022年9月.
- 10) 木戸口慧. Best Poster Presentation Award [Basic Science]. ISH 2022: The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Tolvaptan induces body fluid loss and activation of renal urea-driven water conservation in normal rats. 2022年10月.
- 11) 椎名裕城. 優秀演題賞. 第52回日本腎臓学会東部学術大会. C3 glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy の治療感受性病変. 2022年10月.
- 12) 川井麗奈. 優秀演題賞. 第54回臨床体液研究会. FHHの経過にPHPTを合併し重症高カルシウム血症を呈した一例. 2022年10月.
- 13) 加藤順一郎. 優秀演題賞. 第103回神奈川腎研究会. フェノフィブラートが奏功した, 高度のarterial stiffnessを伴ったリポ蛋白糸球体症の一例. 2022年11月.
- 14) 小川恭平. 優秀演題賞. 第28回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. 腹膜透析の選択にて10ヶ月で透析離脱し得た抗糸球体基底膜病の一例. 2022年11月.
- 15) 横手伸也. 優秀演題賞. 第127回成医学会葛飾支部総会. SARS-CoV-2 ワクチン接種後に肉眼的血尿を認め腎生検評価を行ったIgA腎症患者12例の検討. 2022年12月.

## VIII. その他

- 1) Saito Y, Yamanaka S, Matsui K, Matsumoto N, Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, Kobayashi E, Yokoo T. (Oral) Regeneration of nephrons and renal stroma using the mechanism of renal development in animal fetuses. 59th ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Congress. Paris, May. (Hy-

- brid)
- 2) Saito Y, Yamanaka S, Matsui K, Matsumoto N, Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, Kobayashi E, Yokoo T. (Poster) Regeneration of multi-functional kidneys by the i-drop system using the mechanism of kidney development in animal fetuses. ISSCR (International Society for Stem Cell Research) 2022. San Francisco + Virtual, June.
  - 3) Haruhara K, Kanzaki G, Sasaki T, Hatanaka S, Okabayashi Y, Shimizu A, Tsuboi N, Yokoo T. (Poster) The effect of age and hypertension on podometrics in different cortical zones of the human kidney. ISH 2022: The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Kyoto, Oct.
  - 4) Kidoguchi S. (Symposium) Onco-hypertension: concept and future perspectives. ISH 2022: The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Kyoto, Oct.
  - 5) Kidoguchi S, Kitada K, Fujisawa Y, Nakano D, Yokoo T, Titze J, Nishiyama A. (Poster) Tolvaptan induces body fluid loss and activation of renal urea-driven water conservation in normal rats. ISH 2022: The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Kyoto, Oct.
  - 6) Kuno H, Kanzaki G, Oba R, Sasaki T, Haruhara K, Koike K, Tsuboi N, Yokoo T. (Poster) The clinicopathological findings in non-diabetic CKD patients with cardiovascular autonomic neuropathy. ISH 2022: The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Kyoto, Oct.
  - 7) Matsumoto N, Yamanaka S, Matsui K, Saito Y, Matsumoto K, Kobayashi E, Yokoo T. (Poster) Generation of mouse/human chimeric organoids by renal fetal dissociated cell and induced nephron progenitor cells. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2022. Orland, Nov.
  - 8) Matsui K, Yamanaka S, Matsumoto N, Saito Y, Matsumoto K, Kobayashi E, Yokoo T. (Poster) Chimeric nephrons in neonatal mice for repeated-dose toxicity evaluation. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2022. Orland, Nov.
  - 9) Miyashita R, Hirano K, Ohkido I, Tsuboi N, Yokoo T. (Poster) Association between ongoing antithrombotic agents and renal biopsy bleeding complication. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2022. Orland, Nov.
  - 10) Yokote S, Tsuboi N, Shimizu A, Okabe M, Haruhara K, Sasaki T, Ueda H, Yokoo T. (Poster) Persistent microscopic hematuria in IgA nephropathy and frequency go gross hematuria following SARS-CoV-2 mRNA vaccination. World Congress of Nephrology 2023. Bangkok, Mar.

## 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) が関節炎部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。その為，現在 PKR2 が中枢および末梢組織の炎症減弱に関与する機序の解析を進めている。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 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 PAD 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，単球やマクロファージの浸潤を伴う関節炎が惹起された。今後は滑膜組織に浸潤したマクロファージが炎症に寄与する M1 マクロファージであるか免疫染色によって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、滑膜炎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を低下に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增強することであり、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 2021 [Epub ahead of print])。また、関節リウマチ患者において中枢性感作による疼痛と炎症による疼痛の表現型の差を明らかにした (Clin Exp Rheumatol 2022 [Epub ahead of print])。さらに関節リウマチ患者における patient global assessment と evaluator global assessment の差より中枢性感作の存在が予測できることを明らかにした (Clin Exp Rheumatol 2022 [Epub ahead of print])。今後はRAの急性期における中枢性感作の評価、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

(12) : 3751-9)。また、DMや多発性筋炎 (PM) を含む炎症性筋疾患の骨格筋MRI所見を解析した結果、MRI画像所見のみでDMとPMを診断できるスコアリングシステムを開発した。現在、骨格筋MRI所見を筋炎特異抗体別に詳細な解析を行っている。その中で抗MDA5抗体陽性症例に関しては骨格筋MRI所見と間質性肺炎の予後との関係について調べている。

組織学的な検討としては、DMの筋膜において、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. 脳室周囲器官を介した関節炎による中枢入力経路に関する研究

RAは自己免疫性の多関節炎を本態とする疾患であるが、抑うつ、不安障害、慢性疲労、ならびに睡眠障害といった精神神経症状の合併頻度が高いことが知られている。分子標的薬の登場により、RAの関節予後は劇的な改善が得られるようになった一方で、これらの精神神経症状は治療後も残存して患者のQOLを障害している。しかしながら、末梢における炎症を本態とするRAがどのようにして中枢神経へ影響を及ぼし、精神神経症状を形成するのか、そのメカニズムはほとんど研究されていない。我々は、脳内にありながら脳血管関門 (BBB) の機能が欠損している脳室周囲器官 (CVO) がこのメカニズムに関与していると考えて解析を行っている。我々は、CVO内のmicroglia (MGL) にまず着目した。CVOは脳内免疫担当細胞であるMGLが豊富に存在しており末梢炎症を感知している。MGLはマクロファージ同様、貪食能やサイトカイン産生の亢進といった機能的活性化に伴ってその外観を変化させることから細胞形態学的解析が重要とされている細胞である。CVO内microgliaを介した末梢関節炎による中枢入力経路の存在をRAモデルであるコラーゲン誘導関節炎 (CIA) マウスを使用して検証した。その結果、CVOの一つである延髄最後野 (AP) において活性化型MGLが増加しインターロイキン  $1-\beta$  (IL- $1\beta$ ) を中枢内産生していることを見出した (Arthritis Res Ther 2021 ; 23(1) : 1-17)。最後野は多彩な自律神経機能および情動機能に影響を及ぼす神経核であることが分かっており、



AP内ミクログリアがRA下における精神神経症状の形成に寄与している可能性が考えられる。AP内ミクログリア活性化がニューロン活動性および行動・情動レベルの脳機能にどの程度の影響をもつのかは重要な問題であり、現在、追加検討を行っている。

BaricitinibはRA治療薬の一つであり、末梢組織のJAK-STAT経路を阻害することで、RAに対して治療効果を発揮する。BaricitinibはRA患者の精神神経症状に有効であることが分かっているが、本薬剤が脳に与える影響については明らかにされてこなかった。我々は、baricitinibがAPを介して脳に影響を及ぼす可能性があると考え、AP内のJAK-STAT経路活性およびミクログリア活性化に及ぼす影響を検討した。そして、CIAマウスで認められるAP内JAK-STAT経路の活性化およびMGL活性化に対して、baricitinibが治療効果を発揮することを見出した（Rheumatology (Oxford) 2023 Jan 17. [Epub ahead of print]）。この効果は、CIAマウスにおける抑うつ行動や摂食行動などの改善を伴っていた。RA患者の精神神経症状を治療するアプローチとしてAPを標的とした治療戦略が有効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) Korchynskiy O, Yoshida K, Korchynska N, Czarnik-Kwaśniak J, Tak PP, Pruijn GJM, Isozaki T, Ruth JH, Campbell PL, Amin MA, Koch AE. Mammalian glycosylation patterns protect citrullinated chemokine MCP-1/CCL2 from partial degradation. *Int J Mol Sci* 2023; 24(3): 1862.
- 2) Sugimori Y, Iwasaki Y, Takeshima Y, Okubo M,

Kobayashi S, Hatano H, Yamada S, Nakano M, Yoshida R, Ota M, Tsuchida Y, Nagafuchi Y, Shimane K, Yoshida K, Kurosaka D, Sumitomo S, Shoda H, Yamamoto K, Okamura T, Fujio K. Transcriptome profiling of immune cell types in peripheral blood reveals common and specific pathways involved in the pathogenesis of myositis-specific antibody-positive inflammatory myopathies. *ACR Open Rheumatol* 2023; 5(2): 93-102.

- 3) Matsushita T, Otani K, Yoshiga M, Hirano M, Noda K, Kurosaka D. Inhibitory effect of baricitinib on microglia and STAT3 in a region with a weak blood-brain barrier in a mouse model of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2023 Jan 17. [Epub ahead of print]

#### II. 総説

- 1) 吉田 健. 糖尿病合併リウマチ性多発筋痛症における血糖コントロールの影響. *リウマチ科* 2022; 68(3): 385-90.
- 2) 浮地太郎, 黒坂大太郎. 【外来通院患者に行う検査, 計画的にきちんと実施できていますか?】個別疾患・生活習慣編 関節リウマチ. *診断と治療* 2023; 111(2): 235-41.

#### III. 症例報告

- 1) Noda K, Shimoyama T, Ito H, Yoshida K, Kurosaka D. Generalized severe myalgia and oedema: a case of fasciitis associated with mixed connective tissue disease. *Rheumatol Adv Pract* 2022; 6(2): rkac059.

#### IV. 著書

- 1) 野田健太郎. H. 感染性関節炎 1. 細菌性関節炎(含む嫌気性菌). 日本リウマチ財団教育研修委員会, 日本リウマチ学会生涯養育委員会編. *リウマチ病学テキスト*. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2022. p.348-50.

#### V. 研究費

- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.

- 6) 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.

## Ⅶ. 賞

- 1) 野田健太郎. 最優秀演題賞. 日本整形内科学研究会第 5 回学術集会・第 3 回日本ファシア会議日本整形内科学研究会. 全身性エリテマトーデス, 多発筋炎における筋膜・筋肉における感覚神経の分布と症状の差異についての検討. 2022 年 11 月.

## Ⅷ. その他

- 1) 守山昌利, 伊藤晴康, 松下嵩之, 黒坂大太郎. (口頭) SARS-CoV2 ワクチン接種後に全身性エリテマトーデスを発症した一例. 第 62 回関東リウマチ研究会. 東京, 7 月.
- 2) 吉田 健, 伊藤晴康, 野田健太郎, 斎藤 充, 黒坂大太郎. (口頭) PAD4 の自己シトルリン化は PAD4 に単球遊走活性を付加する. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4 月. (ハイブリッド開催) [日リウマチ会抄集 2022; 66 回: 571]
- 3) 野田健太郎, 奥村 萌, 松下嵩之, 浮地太郎, 黒坂大太郎. (ポスター) 関節リウマチの自覚症状に中枢性感作が及ぼす影響の検討. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4 月. (ハイブリッド開催) [日リウマチ会抄集 2022; 66 回: 585]
- 4) 松下嵩之, 大谷一博, 吉賀真之, 野田健太郎, 黒坂大太郎. (口頭) Baricitinib はコラーゲン誘導関節炎下における延髄最後野ミクログリア活性化を抑制する. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4 月. (ハイブリッド開催) [日リウマチ会抄集 2022; 66 回: 343]
- 5) 野田健太郎, 下山宜之, 伊藤晴康, 黒坂大太郎. (ポスター) 筋膜炎により重度の筋痛を呈した混合性結合組織病に一例: 筋痛をおこす炎症性疾患の鑑別における筋膜炎の重要性について. 第 15 回日本運動器疼痛学会. 足利, 11 月. (ハイブリッド開催) [J Musculoskelet Pain Res 2022; 14(4): S79]
- 6) 野田健太郎, 吉田 健, 黒坂大太郎. (口頭) 全身性エリテマトーデス, 多発筋炎における筋膜・筋肉における感覚神経の分布と症状の差異についての検討. 日本整形内科学研究会第 5 回学術集会・第 3 回日本ファシア会議. オンライン, 11 月.

## 内科学講座

## 循環器内科

講座担当教授	吉村 道博	循環器学
教授	関 晋吾	循環器学
教授	山根 禎一	循環器学
教授	本郷 賢一	循環器学
教授	芝田 貴裕	循環器学
准教授	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	井上 康憲	循環器学
講師	柏木 雄介	循環器学

## 教育・研究概要

## I. 研究概要

循環器内科では、日々の臨床で遭遇した様々な未知の現象や疑問に対して、最先端の情報を元に教室内で深く議論し、新しい仮説を何度も立てながら徐々に理解を深め、有効な解決策を模索していくというスタイルで研究を続けている。症例のデータベースを用いた臨床研究と実験室での基礎研究を平行して行うことでBench to Bedsideと Bedside to Benchの双方を進めている。

## 1. 虚血性心疾患研究班

冠動脈インターベンション治療(PCI)においては、ISCHEMIA 試験、ガイドラインの改訂などもあり、ますます虚血の証明など、その適応が厳しくなっている。このため、心筋虚血の評価として、冠動脈造影に加え Physiological な評価・検討にもさらに力を注いでいる。特に、圧ワイヤーを使用したFFR (Fractional Flow Reserve), iFR (Instantaneous Wave-Free Ratio), RFR (Resting Full-Cycle Ratio) の計測による機能的な虚血評価を積極的に行っており、FFR・iFR・RFRに基づいた中等度狭窄病変に対する治療戦略や長期的な予後評価について、その他の各種因子との関連など、多方面にわたる検討を行っている。昨年からは、侵襲的な圧ワイヤーを用いずに造影所見のみで虚血評価を行うFFRan-

gioも導入し、さらなる虚血評価についての検討を行っている。2023年からは微小循環障害も含め冠動脈の包括的な評価を支援することができるCoroFlowを導入しCFR・IMRの測定も開始し、INOCA・MINOCAという病態にも注視していく予定である。また、Physiologicalな評価・検討に加え、解剖学的な評価として、血管内超音波(IVUS)・光干渉断層法(OCT)などのイメージングデバイスを活用し、治療成績の向上、冠動脈疾患の病態解明に取り組んでいる。特にOCTはAIを用いての拡張度の計測や、病変の石灰化の厚みや角度が瞬時に計測可能となっており、これらを用いた臨床研究を現在、複数草案している。さらに全国規模の臨床研究に参加することで新たなエビデンス構築に寄与している。

虚血性心疾患の治療法においては、現在ではDrug eluting stent (DES)を用いたPCIが主流であることはいうまでもなく、DESの長期成績に加え、各種DES各々の利点・欠点を評価し適切なステント選択を検討している。また高齢化を背景に高度石灰化病変症例が増加しており、既存のRotablatorやOASを使用した症例も増加している。2023年からはさらにIVLカテーテルを使用した治療を予定しており、高度石灰化病変に対する治療戦略も新たな局面を向かえている。さらにステントを使用しないPCIも増加傾向であり、薬剤溶出性バルーン(DCB)症例がさらに増加すると予想される。このため方向性アテレクトミー(DCA)によるPCIも増加すると予想している。また、当院が3次救急病院として指定され、緊急症例も増加傾向であり、ECMOあるいはIMPELLAなどのメカニカルサポート症例も増加してきている。冠動脈疾患治療においては、ある程度成熟した状況があるものの、その進歩はとまることはない、我々としても日々の臨床を通じて常に大学病院として最前線でありたいと取り組んでいる。

このような診療状況の中で検査・治療を通じて、あらゆる患者データをデータベース化し、虚血性心疾患の病態、危険因子との関連、治療内容、長期予後など、あらゆる解析が可能な状況を構築し発表・論文作成につなげている。また2015年から開始した経カテーテルの大動脈弁置換術(TAVI)も順調に推移しており、現在までに約150例、年間約30例ペースで治療を行っている。こちらに関してもデータの蓄積のうえ、当院独自の検討を模索しているところである。また、2022年からは僧帽弁閉鎖不全症に対する経カテーテルの僧帽弁形成術である

マイトラルクリップ術も開始しており、すでにプロクタリングも終了、こちらも順調に推移している。

学会発表ではコロナ禍のため Web 開催がメインであったが、日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT) を中心に、各学会において積極的に発表を行っている。2022 年 10 月には、TOKYO LIVE 2022 として、附属病院（本院）にて冠動脈治療のライブデモンストレーションを担当し、当院はじめての PCI のライブ中継や新しい試みとしてハンズオンベイルアウトセミナーのライブ中継を行った。さらに翌日には第 60 回日本心血管インターベンション治療学会関東甲信越地方会（関東甲信越 CVIT）の会長を小川崇之医師が務め、コロナ禍ではあったが総数 961 名の参加登録があり、大盛況に終わっている。このような初めての経験を通して、慈恵医大循環器内科虚血班の新たな一歩を踏み出した感もあり、今後ますますの飛躍を期待している。

## 2. 不整脈研究班

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

発作性心房細動に関しては現在バルーン技術が向上し、冷凍バルーン、ホットバルーンその他、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治験に参加し、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

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おり、昨年までで 7,178 症例を数え、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、今年度も吉村教授ご指導の下、多くの発表や ESC Heart Failure などに論文掲載がなされた。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、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 (SvO<sub>2</sub>) と肺動脈収縮期圧 (sPAP) の関係や SvO<sub>2</sub> と肺動脈楔入圧 (PAWP)、左室拡張末期圧 (LVEDP) の関係の研究、また SvO<sub>2</sub> と尿酸の関係など解析を行っている。その他、心拍数と心不全の関係や脂肪酸と尿酸などの臨床研究も行っている。

今後もデータベースを用いて様々な統計手法を駆使し、急性および慢性心不全の病態に関する解析を継続して、実臨床に役立つ新たな報告を行えるように努力していきたいと考えている。

## 4. 画像（イメージング）研究班

高齢社会である現在、大動脈弁狭窄をはじめとする構造的な疾患 (Structural heart disease: SHD) は増加し、低侵襲であるカテーテル治療が本邦でも確実に広まってきている。TAVI と経皮的左心耳閉鎖術 (WATCHMAN) に続き、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。MitraClip を行うにあたって心エコーは、術前の診断はもちろんのこと、3D 経食道心臓超音波 (TEE) は術中における術者の言わば“目”となる重要な役割を担っている。適切なガイドや判断が求められ、臨床において心エコー医の重要性は格段に上がっている。

心臓外科手術においても心エコーを用いた術前・術後評価は欠かせないため毎週木曜日朝 8 時から心臓外科カンファレンスに出席し、情報を共有している。

さらに、循環器内科の診療において心エコーは欠かせないのには言うに及ばないが、その心エコーを行う若手医師・技師のエコー技術や知識の向上が診療の質の維持に資すると考えている。そのため、毎月第 4 週火曜日に心臓外科医師と合同で術前心エコー図検査と術中所見の振り返り（答え合わせ）を行い



診断の精度向上に努めている。

#### 5. 分子生物学研究班

インスリン抵抗性を主体とした心筋エネルギー代謝障害は重症心不全の病態生理の根幹ともいえる。一方近年、不全心から産生・分泌されるNa利尿ペプチド（NP）の骨格筋や脂肪組織におけるエネルギー代謝制御が報告され注目されている。我々のチームは、NPが不全心における心臓エネルギー代謝障害、それをつかさどるミトコンドリア機能を改善する可能性に着目し、その詳細なメカニズムを追究している。特にインスリン抵抗性・ミトコンドリア機能の改善、熱産生作用（保温効果）に焦点を当て、脂肪組織（心筋内脂肪滴を含む）との臓器間ネットワークを介した代謝制御について、基礎と臨床の両面からアプローチしている。高脂肪食負荷マウスに、ANPを持続皮下投与したところ、NAFLDや褐色脂肪機能が改善、白色脂肪の褐色化が認められ、結果的に全身のインスリン抵抗性が改善することを見出した。さらに、寒冷刺激試験の結果、ANPが寒冷環境下で保温効果を発揮することをin vivoで確認した。同様に心臓への影響も評価したところ、ANP持続投与は全身性のみならず心筋局所でのインスリン抵抗性を改善することがわかった。さらに電子顕微鏡で心筋微細構造を確認したところ、ANP持続投与を受けた肥満マウスのみ心筋ミトコンドリア周囲に脂肪滴が多く形成されていることが明らかになった。この変化はANP持続投与が過剰な脂肪を心筋内脂肪滴として貯蔵することにより脂肪過負荷から保護的に働き、結果として心筋インスリン抵抗性の改善ならびに心筋保護的に作用しているものと考えられた。これらの基礎研究知見を念頭に、自施設の心臓カテーテルデータベースを解析し、心機能低下に伴う体温低下に対し、BNPが保温効果を発揮する可能性を報告した。また、急性冠症候群（ACS）虚血発作極期に、BNPがインスリン抵抗性を改善し、虚血心筋の重要なエネルギー基質である糖利用を促進している可能性も示した。一連の臨床-基礎の相互研究を通じて、重症心不全の病態生理の根幹ともいえるインスリン抵抗性を主体としたエネルギー代謝障害をNPが改善する可能性が示され、特に肥満などNP低反応症例に対する内因性NP活性化やNP補充の重要性とその病態生理学的意義が明らかになった。

#### 6. 心筋生理研究班

我々は、小児科との共同研究で、成人ファブリー病患者における心病変の臨床的特徴や酵素補充療法による効果について検討を行っている。本年度は、

心臓MRIによる心病変の解析を、新たなモダリティであるT1マッピング法を用いることにより、T1値によりファブリー病と肥大型心筋症の鑑別が可能なこと、またT1値が心筋内糖脂質蓄積状態と関連することを明らかにし、論文発表を行った（Anan I, et al. Mol Genet Metab Rep 2022; 31: 100858）。また、これまでに発表してきた自験例における心病変評価法を中心に、既報の関連論文を総括して、ファブリー病心病変の非侵襲的評価法についての総説を執筆した（Hongo K. Mol Genet Metab 2022; 137(1-2): 179-86）。学会報告としては、ファブリー病の死因として重要な致死性心室性不整脈に対するICD治療の適応に関する検討と、新たなファブリー病経口薬治療である薬理学的シャペロン療法による左室心筋長軸ストレインへの影響について、各々日本循環器学会学術集會にて発表を行った。

## 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）、コース臨床医学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。

一方で, 学生教育においては, 2020年度, 2021年度に引き続き2022年度もCOVID-19の影響は完全には免れなかった。幾つかの実習では十分に実施できなかった点もあるかと思われるが, それでもオンラインで出来ることは積極的にそれを活用し, かなりの部分は補完されていたと思われる。オンデマンド講義資料は過去2年分の資料に比べてさらにブラッシュアップされていた。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教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) [Shibata T](#), [Fukuro E](#), [Takahashi H](#), [Kayama Y](#), [Mori C](#), [Kawai M](#), [Yoshimura M](#). Relationship between the efficacy of tolvaptan and hemoglobin levels in acute decompensated heart failure. *J Cardiol Curr Res* 2022; 15(2) : 45-51.
- 2) [Yokoyama M](#), [Tokuda M](#), [Tokutake K](#), [Sato H](#), [Oseto H](#), [Yokoyama K](#), [Kato M](#), [Narui R](#), [Tanigawa S](#), [Yamashita S](#), [Yoshimura M](#), [Yamane T](#). Effect of air removal with extracorporeal balloon inflation on incidence of asymptomatic cerebral embolism during cryoballoon ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022; 40 : 101020.
- 3) [Warisawa T](#), [Kawase Y](#), [Itakura R](#), [Akashi YJ](#), [Matsuo H](#). Pinhole Perforation of polyurethane membrane-covered stent detected by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15(10) : 1089-91.
- 4) [Utsunomiya H](#), [Yoshida J](#), [Izumi K](#), [Takemoto H](#), [Ueda Y](#), [Nakano Y](#), [Shiota T](#). Predominant posterior annular dilatation is associated with vena contracta morphology in atrial functional tricuspid regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2022; 35(6) : 588-99.
- 5) [Yoshii A](#), [Tian R](#). Remodeling of cardiac metabolism in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Opin Physiol* 2022; 27(5) : 100559.
- 6) [Shoji S](#), [Kohsaka S](#), [Shiraishi Y](#), [Kohno T](#), [Sawano M](#), [Ikemura N](#), [Niimi N](#), [Nagatomo Y](#), [Tanaka TD](#), [Takei M](#), [Ono T](#), [Sakamoto M](#), [Nakano S](#), [Nakamura I](#), [Inoue S](#), [Fukuda K](#), [Yoshikawa T](#). Conventional medical therapy in heart failure patients eligible for the PARADIGM-HF, DAPA-HF, and SHIFT trials. *Int J Cardiol* 2022; 359 : 76-83.
- 7) [Sahashi Y](#), [Miyake T](#), [Itakura R](#), [Matsuo H](#). QRS and cycle length alternans in a patient with idiopathic left ventricular tachycardia: postulated mechanism and clinical implications. *J Electrocardiol* 2022; 73 : 34-6.
- 8) [Takahashi H](#), [Nagoshi T](#), [Kimura H](#), [Tanaka Y](#), [Yasutake R](#), [Oi Y](#), [Yoshii A](#), [Kashiwagi Y](#), [Yoshimura M](#). Substantial impact of 3-iodothyronamine (TIAM) on the regulations of fluorescent thermoprobe-measured cellular temperature and natriuretic peptide expression in cardiomyocytes. *Sci Rep* 2022; 12(1) : 12740.
- 9) [Oi Y](#), [Nagoshi T](#), [Kimura H](#), [Tanaka Y](#), [Yoshii A](#), [Yasutake R](#), [Takahashi H](#), [Kashiwagi Y](#), [Tanaka TD](#), [Tachibana T](#), [Yoshimura M](#). Exogenous ANP treatment ameliorates myocardial insulin resistance and protects against ischemia-reperfusion injury in diet-induced obesity. *Int J Mol Sci* 2022; 23(15) : 8373.
- 10) [Murata K](#), [Takahashi Y](#), [Inaba O](#), [Nitta J](#), [Kobori A](#), [Sakamoto Y](#), [Nagata Y](#), [Tanimoto K](#), [Matsuo S](#), [Yamane T](#), [Morita N](#), [Satomi K](#), [Sato H](#), [Hanazawa R](#), [Hirakawa A](#), [Goya M](#), [Sasano T](#). Efficacy of left atrial posterior wall isolation guided by lesion size prediction module for non-paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2022; 24(11) : 1769-76.
- 11) [Ouchi K](#), [Sakuma T](#), [Higuchi T](#), [Yoshida J](#), [Narui R](#), [Nojiri A](#), [Yamane T](#), [Ojiri H](#). Computed tomography findings associated with the reduction in left atrial appendage flow velocity in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2022; 37(8) : 1436-45.
- 12) [Yoshii A](#), [Tian R](#). Deciphering metabolic remodeling of the failing hearts. *Nat Cardiovasc Res* 2022; 1(9) : 800-1.
- 13) [Tokuda M](#), [Yamashita S](#), [Hachisuka E](#), [Sato H](#), [Oseto H](#), [Yokoyama M](#), [Tokutake K](#), [Yokoyama K](#), [Kato M](#), [Narui R](#), [Tanigawa S](#), [Yoshimura M](#), [Yamane T](#). A 15-year follow-up study of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation in patients with tachycardia-bradycardia syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022; 33(9) : 2100-3.
- 14) [Shirasaki K](#), [Minai K](#), [Kawai M](#), [Tanaka TD](#), [Ogawa K](#), [Inoue Y](#), [Morimoto S](#), [Nagoshi T](#), [Ogawa T](#), [Komukai K](#), [Yoshimura M](#). Unique crosstalk between platelet and leukocyte counts during treatment for acute coronary syndrome: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(52) :

e32439.

- 15) Yuzawa-Tsukada N, Kashiwagi Y, Nonoue A, Uno G, Fujii S, Murakami A, Ogawa K, Kawai M, Muto M, Yoshimura M, Miyamoto T. The safety and feasibility of retrograde balloon aortic valvuloplasty using the INOUE-BALLOON with severe aortic stenosis. *Heart Vessels* 2022; 37(12) : 2093-100.
- 16) Izumi T, Kohno T, Goda A, Takeuchi S, Shiraishi Y, Saji M, Nagatomo Y, Tanaka TD, Takei M, Nakano S, Soejima K, Kohsaka S, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Low blood pressure and guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2023; 370 : 255-62.
- 17) Takeuchi S, Kohno T, Goda A, Shiraishi Y, Saji M, Nagatomo Y, Tanaka TD, Takei M, Nakano S, Soejima K, Kohsaka S, Yoshikawa T. Malnutrition in real-world patients hospitalized for heart failure with preserved ejection fraction and its potential impact on generalizability of EMPEROR-Preserved trial. *Int J Cardiol* 2023; 370 : 263-70.
- 18) Cai S, Zhao M, Zhou B, Yoshii A, Bugg D, Villet O, Sahu A, Olson G, Davis J, Tian R. Mitochondrial dysfunction in macrophages promotes inflammation and suppresses repair after myocardial infarction. *J Clin Invest* 2023; 133(4) : e159498.
- 19) Okumura Y, Nagashima K, Watanabe R, Yokoyama K, Kato T, Fukaya H, Hayashi H, Nakahara S, Shimizu W, Iwasaki YK, Fujimoto Y, Mukai Y, Ejima K, Otsuka T, Suzuki S, Murakami M, Kimura M, Harada M, Koyama J, Okamatsu H, Yamane T, Yamashita S, Tokuda M, Narui R, Takami M, Shoda M, Harada T, Nakajima I, Fujiu K, Hiroshima K, Tanimoto K, Fujino T, Nakamura K, Kumagai K, Okada A, Kobayashi H, Hayashi T, Watari Y, Hatsuno M, Tachibana E, Iso K, Sonoda K, Aizawa Y, Chikata A, Sakagami S, Inoue M, Minamiguchi H, Makino N, Satomi K, Yazaki Y, Aoyagi H, Ichikawa M, Haruta H, Hiro T, Okubo K, Arima K, Tojo T, Kihara H, Miyana S, Fukuda Y, Oiwa K, Fujiishi T, Akabane M, Ishikawa N, Kusano K, Tabuchi H, Shiozawa T, Miyamoto K, Mase H, Murotani K; REHEALTH AF study. Registry for Evaluating Healthy Life Expectancy and Long-Term Outcomes after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in the Very Elderly (REHEALTH AF) study: rationale and design of a prospective, multi-centre, observational, comparative study. *BMJ Open* 2023; 13(2) : e068894.
- 20) Tokuda M, Yamashita S, Sato H, Oseto H, Yokoya-

ma M, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Yoshimura M, Yamane T. Using the pre-freezing technique results in a wider area of antral isolation during cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2023; 38(3) : 413-21.

## II. 総説

- 1) Yamane T. Catheter ablation of atrial fibrillation: current status and near future. *J Cardiol* 2022; 80(1) : 22-7.
- 2) Hongo K. Cardiac involvement in Fabry disease – a non-invasive assessment and the role of specific therapies. *Mol Genet Metab* 2022; 137(1-2) : 179-86.
- 3) 名越智古. 神経体液性因子から考える心不全治療. *東京内科医会誌* 2022; 38(1) : 47-50.
- 4) 山下省吾. 心房細動アブレーションの現状と今後の展望. *東京内科医会誌* 2022; 38(1) : 42-6.
- 5) 山下省吾. パルスフィールドアブレーション (pulsed field ablation) の可能性. *循環器内科* 2022; 92(2) : 185-91.
- 6) 名越智古. 【循環器薬の使い方-使い分け, モニタリング, 導入・中止のタイミング】心不全 ミネラルコルチコイド受容体阻害薬 (MRA) をどう使う? *循環器ジャーナル* 2022; 70(2) : 225-31.
- 7) 田中祥朗, 名越智古, 吉村道博. 【心血管疾患のリスクとしてのNAFLD】食餌性肥満マウスNAFLDに対するURAT1阻害薬の効果. *循環器内科* 2022; 92(1) : 58-63.
- 8) 木村 悠, 名越智古, 吉村道博. 【心血管疾患のリスクとしてのNAFLD】食餌性肥満マウス脂肪肝に対する外因性ナトリウム利尿ペプチド投与の効果. *循環器内科* 2022; 92(1) : 52-7.
- 9) 山根禎一. 【不整脈非薬物治療の最前線】非発作性心房細動に対するカテーテルアブレーションはどの程度まで適応になるか? *循環器内科* 2022; 92(2) : 118-21.
- 10) 柏木雄介, 吉村道博. 【心血管病の治療薬・予防薬の進歩: 最新薬物治療のエッセンス】注目薬の使いかた ベルシグアトによる慢性心不全治療. *診断と治療* 2022; 110(10) : 1323-8.
- 11) 山根禎一. 【ブレインハートチーム】潜性脳梗塞患者管理の現状と展望: 心房細動検出とカテーテルアブレーションの役割. *Cardio-Coagul* 2022; 9(3) : 155-9.
- 12) 高橋弘武, 名越智古, 吉村道博. 【心血管病の臓器連関】心臓と甲状腺ホルモンに関する新しい話題. *循環器内科* 2022; 92(6) : 635-41.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) Kashiwagi Y, Yoshida J, Nagoshi T, Hoshino S, Yoshitake M, Hongo K, Kuniyama T, Yoshimura M. Constrictive pericarditis with cardiac ascites caused spontaneous bacterial peritonitis. Intern Med 2022; 61(12) : 1857-61.
- 2) Ogawa T, Yamashita S, Oseto H, Yokoyama M, Itakura R, Kang R, Tokutake K, Aizawa T, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Nagoshi T, Kawai M, Yamane T, Yoshimura M. Pulmonary vein angioplasty for pulmonary vein stenosis after ablation therapy for atrial fibrillation - a report of 7 cases. Circ J 2022; 86(8) : 1229-36.
- 3) Narui R, Yamashita S, Yoshitake M, Nagoshi T, Kuniyama T, Yoshimura M, Yamane T. Right-to-left shunt via iatrogenic atrial septal defect requiring emergency surgical repair following cryoballoon atrial fibrillation ablation in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Cardiol Cases 2022; 27(1) : 16-8.
- 4) Shiomi S, Tokuda M, Yamashita S, Ogawa T, Yamane T, Yoshimura M. Successful bail-out of a massive air embolism during catheter ablation for atrial fibrillation. HeartRhythm Case Rep 2022; 9(3) : 148-51.
- 5) Yuzawa-Tsukada N, Tokuda M, Miyamoto T, Yoshimura M. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation was effective in hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles: a case report. Eur Heart J Case Rep 2023; 7(1) : ytae493.
- 6) Yokoyama M, Yamashita S, Yoshimura M, Yamane T. A case of pseudo-endocardial gap during mitral flutter: Pitfalls of the auto-annotation algorithm on the ultra-high-resolution mapping system. Heart-Rhythm Case Rep 2022; 9(2) : 126-8.
- 7) 安武れい, 宮永 哲, 奥山虎章, 前原智紀, 福島啓介, 樺 敬人, 吉田 律, 大木理次, 白崎圭輔, 久保田健之, 小武海公明, 吉村道博. 発作性房室ブロックと判明した完全右脚ブロック単独の失神症例. 心臓 2022; 54(6) : 693-6.

### Ⅳ. 著書

- 1) 名越智古, 吉村道博. 第2章：心不全の病態を探る  
2. 神経体液性因子と心不全の病態をみる. 筒井裕之, 山本一博編. SGLT2 阻害薬がもたらす心不全治療ストラテジーの変革. 東京：先端医学社, 2023. p.21-5.
- 2) 名越智古. 第11章：心不全の栄養・フレイルに関する最新のトピックス・エビデンス  
2. 心不全と代

謝性疾患. 明石嘉浩, 木田圭亮, 鈴木規雄編. 心不全栄養バイブル. 東京：中外医学社, 2022. p.380-8.

### 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. ナトリウム利尿ペプチドによる心臓エネルギー代謝制御機構の解明と治療応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.
- 3) 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.

### Ⅶ. 賞

- 1) 吉村道博. 高峰謙吉賞. 日本心血管内分泌代謝学会. 心不全および虚血性心疾患の内分泌代謝学的研究. 2022 年 10 月.
- 2) 吉井 顕. Keystone Symposia Scholarship. Keystone Symposia 2022. Characterization of metabolic remodeling in HFpEF hearts. 2022 年 9 月.
- 3) 横山正明. メドトロニック・フェローシップ 2022. 日本不整脈心電学会. 2022 年 7 月.
- 4) 田中祥朗. 研究奨励賞. 慈恵医師会. URAT1-selective inhibition ameliorates insulin resistance by attenuating diet-induced hepatic steatosis and brown adipose tissue whitening in mice. 2022 年 10 月.
- 5) 田中祥朗. 成人病の病因・病態の解明に関する研究助成金 (TMFC). 日本応用酵素協会. 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. 2022 年 5 月.

### Ⅷ. その他

- 1) 山本裕大, 新島 旭, 前原智紀, 福島啓介, 吉田 律, 大木理次, 白崎圭輔, 久保田健之, 宮永 哲, 小武海公明, 吉村道博. (口頭) PCI 困難であった外傷性冠動脈解離による急性心筋梗塞の一例. 第 30 回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 (CVIT2022). 横浜, 7 月. (ハイブリッド形式)
- 2) 船木隆司, 小川和男, 田中寿一, 吉村道博. (口頭)



心不全症例における混合静脈血酸素飽和度と心内圧の関係。第70回日本心臓病学会学術集会。京都，9月。

- 3) 櫻井竜太郎，山下省吾，塩見怜子，大瀬戸宏綱，佐藤秀範，横山正明，徳竹賢一，鳴井亮介，加藤美香，谷川真一，徳田道史，宮永 哲，吉村道博，山根禎一。

(Poster) Impact of left atrial posterior wall isolation on P-wave morphology in patients with atrial fibrillation. 第87回日本循環器学会学術集会。福岡，3月。

- 4) 大井悠平，名越智古，木村 悠，田中祥朗，吉井 顕，安武れい，高橋弘武，柏木雄介，田中寿一，吉村道博。

(Oral) Preventive effects of exogenous ANP against lipid-overload cytotoxicity in diet-induced obesity hearts. 第87回日本循環器学会学術集会。福岡，3月。

- 5) 吉田 律，小武海公明，久保田健之，白崎主輔，鳴井亮介，木下浩司，福島啓介，山本裕大，新島 旭，松本拓也，吉村道博。

(Poster) Prognostic impact of diabetes depends on renal function in patients with acute myocardial infarction. 第87回日本循環器学会学術集会。福岡，3月。

- 6) Oseto H，Yamashita S，Sakurai R，Shiomi S，Sato H，Yokoyama M，Tokutake K，Narui R，Katoh M，Tanigawa S，Miyanaga S，Yoshimura M，Yamane T。

(Oral) Airway obstruction during catheter ablation of atrial fibrillation increases the risk of acute cerebral embolisms. 第87回日本循環器学会学術集会。福岡，3月。

- 7) 多賀宇太郎，井上康憲，古賀 薫，奥山虎章，田中祥朗，大井悠平，宇野剛輝，伊東哲史，木村 悠，吉田 純，相澤隆徳，柏木雄介，森本 智，小川和男，名越智古，南井孝介，小川崇之，吉村道博。

(Poster) Association between high-sensitivity cardiac troponin I and intracoronary pressure value in patients with coronary artery disease. 第87回日本循環器学会学術集会。福岡，3月。

- 8) Ito S，Inoue Y，Taga U，Okuyama T，Uno G，Oi Y，Kimura H，Aizawa T，Kashiwagi Y，Morimoto S，Ogawa K，Nagoshi T，Minai K，Ogawa T，Yoshimura M。

(Oral) Prognostic value of cardiovascular events by several nutritional indicators in patients with acute myocardial infarction. 第87回日本循環器学会学術集会。福岡，3月。

- 9) 奥山虎章，袋 瑛子，阿南郁子，森本 智，野尻明由美，川井 真，吉村道博，本郷賢一。

(Poster) Validity of the use of hypertrophic cardiomyopathy sudden cardiac death calculator for the indication of ICD in Fabry disease. 第87回日本循環器学会学術集会。福岡，3月。

- 10) 平木那奈，佐藤秀範，塚田尚子，野村充希，長谷川潤，谷川真一，徳田道史，関 晋吾，吉村道博。

(Poster) Pressure and neurohumoral factor in untreated essential hypertension. 第87回日本循環器学会学術集会。福岡，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	の場圭一郎	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	安藤 精貴	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

#### 教育・研究概要

糖尿病・代謝・内分泌内科では、糖尿病（1型、2型）を中心とした代謝性疾患、および甲状腺、下垂体、副腎などの内分泌疾患を対象とした幅広い診療を行っており、継続的に診療している外来患者数は1ヶ月平均約1.2万人を数え、年々増加傾向にある。このような背景から、当科では、糖尿病学および内分泌学の進歩に貢献するのみならず、患者一人ひとりに還元することが出来る質の高い基礎的・臨床的研究を行っている。また学生教育においては本学学生にとどまらず、国内外から広く希望者を受け入れている。若手医師には積極的な学会発表や論文執筆を促し、指導を行っている。

#### I. 疫学に関する研究

##### 1. 持続血糖モニターを用いた糖尿病の病態把握・臨床研究

1型糖尿病ならびに2型糖尿病患者における血糖変動パターンを評価し論文化してきた。薬物を用いた臨床研究や、低血糖の予測にも取り組んでいる。以上のデータを用い、治療の最適化に向けた研究や合併症予防のため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、中学生を対象に空腹時採血を行うことにより、インスリン抵抗性・インスリン分泌能や脂肪肝に関連する因子、さらにはCOVID-19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

糖尿病・代謝・内分泌内科の4附属病院外来に通院中のデータベースを作成中である。外来患者の血糖コントロールの状況、処方状況ならびにこれらの動向を評価し、我が国屈指のデータベースとして活用できるようにする予定である。

#### II. 糖尿病合併症に関する研究

##### 1. 糖尿病腎症における ROCK シグナルの意義

低分子量 G 蛋白 Rho の標的分子である 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型糖尿病は相対的なインスリン分泌不全とインスリン抵抗性が原因とされてきた。しかし、近年グルカゴン受容体または膵 $\alpha$ 細胞欠損マウスに streptozotocin で膵 $\beta$ 細胞を破壊し、インスリン分泌を枯渇させても耐糖能が悪化しないことが報告された。これより糖尿病における耐糖能障害にグルカゴンとグルカゴン受容体が極めて重要と考えられ、グルカゴンシグナルの解明が待たれている。一方、近年、糖尿病の細小血管障害、耐糖能、膵 $\beta$ 細胞死に対し Protein kinase C (PKC)  $\delta$  の関与が注目されている。我々はこの PKC $\delta$  に着目し、膵 $\alpha$ 細胞における PKC $\delta$  の役割を解明している。また、共同研究先であるアメリカのワシントン大学より分与され、日本では

我々のみが保有する PKC $\delta$  floxed マウスを用い研究を行っている。

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

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

#### 2. PKC $\delta$ 応答性グルカゴン分泌の検討

グルカゴン分泌細胞株 ( $\alpha$ TC1 細胞, InR1G9 細胞) を用い、膵 $\alpha$ 細胞における PKC $\delta$ の役割を解明している。現在、InR1G9 細胞を用いた研究によりグルカゴン分泌に PKC $\delta$ が関与する知見が得られており、今後より詳細な分子機序の解明を行う予定である。

#### 3. 膵 $\alpha$ 細胞におけるインスリン抵抗性の検討

糖尿病においてインスリン抵抗性は重要な因子であるが、近年、膵 $\alpha$ 細胞においてもインスリン抵抗性の存在が注目されている。グルカゴン分泌細胞株および膵島を用いてインスリン抵抗性モデルを作製し、PKC $\delta$ の関与を検討している。さらに、膵 $\alpha$ 細胞特異的 PKC $\delta$ ノックアウトマウスを用いてインスリン抵抗性モデルを作製し、in vivo の検討を併せて行う予定である。

### IV. 内分泌に関する研究

近年、内分泌疾患の臨床は、古典的なホルモン産生腫瘍に関する診療だけにとどまらず、生活習慣病の臨床との結びつきが強まっている。特に、アルドステロンやレプチンに関しては、具体的な生活習慣病との結びつきが解明されつつあり、単にホルモンの過剰・低下に対する治療だけでなく、生活習慣病の診療を行う上で、内分泌学的な視点を持つ事が大切である。

#### 1. 基礎研究

糖尿病黄斑浮腫におけるミネラルコルチコイド受容体の作用に関する研究

#### 2. 臨床研究

- 1) 内分泌疾患患者のデータベース
- 2) 副腎腫瘍（無機能腺腫・原発性アルドステロン症）に関する臨床研究
- 3) 稀少症例に関する症例報告
- 4) 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 Sensor Augmented Pump (SAP) 等の先進的な治療をいち早く取り入れており、また内分泌疾患においては泌尿器科、脳神経外科および乳腺・内分泌外科とは緊密な連携を組んでいる。近年、他施設からの紹介患者も増加していることから、この領域における国内随一の臨床・研究施設となった。公的研究助成の獲得も順調であり、研究環境の整備が進んでいる。これに伴い、質の高い論文発表や学会発表が可能となっている。

#### 2. 問題点

外来診療体制が充実した反面、入院患者が減少した。これは近年、糖尿病治療薬の相次ぐ導入で治療の選択肢が広がったことや、外来でのインスリン導入可能な体制の構築等による結果であるともいえる。しかし、一定数の入院患者数の維持は大きな課題であり、内分泌精査目的の症例を増やす等、該当症例の抽出に引き続き努力を行いたい。当科の特性として、他科で入院中の糖尿病症例の依頼を受けて診る、いわゆる兼科症例数は月800件前後と突出しており、外来患者数の増加も加わり、医局員の診療にかかる負担が増大しているが、限られた時間の中で質の高い研究成果を生み出す努力が今後も必要である。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, Buckingham BA, Carroll J, Ceriello A, Chow E, Choudhary P, Close K, Danne T, Dutta S, Gabbay R, Garg S, Heverly J, Hirsch IB, Kader T, Kenney J, Kovatchev B, Laffel L, Maahs D, Mathieu C, Mauricio D, Nimri R, [Nishimura R](#), Scharf M, Del Prato S, Renard E, Rosenstock J, Saboo B, Ueki K, Umpierrez GE, Weinzimer SA, Phillip M. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(1): 42-57.
- 2) [Matoba K](#), [Takeda Y](#), [Nagai Y](#), [Sekiguchi K](#), [Ukichi R](#), [Takahashi H](#), [Aizawa D](#), [Ikegami M](#), [Tachibana T](#),

- Kawanami D, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. ROCK2-induced metabolic rewiring in diabetic podocytopathy. *Commun Biol* 2022; 5(1): 341.
- 3) Honzawa N, Fujimoto K, Kobayashi M, Kohno D, Kikuchi O, Yokota-Hashimoto H, Wada E, Ikeuchi Y, Tabei Y, Dorn GW 2nd, Utsunomiya K, Nishimura R, Kitamura T. Protein Kinase C (Pkc)- $\delta$  Mediates Arginine-Induced Glucagon Secretion in Pancreatic  $\alpha$ -Cells. *Int J Mol Sci* 2022; 23(7): 4003.
- 4) Nagai Y, Matoba K, Takeda Y, Yako H, Akamine T, Sekiguchi K, Kanazawa Y, Yokota T, Sango K, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R. Rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1 regulates development of diabetic kidney disease via modulation of fatty acid metabolism. *Kidney Int* 2022 ;102(3): 536-45.
- 5) Ohashi K, Hayashi T, Utsunomiya K, Nishimura R. The mineralocorticoid receptor signal could be a new molecular target for the treatment of diabetic retinal complication. *Expert Opin Ther Targets* 2022; 26(5): 479-86.
- 6) Nagai Y, Matoba K, Yako H, Ohashi S, Sekiguchi K, Mitsuyoshi E, Sango K, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R. Rho-kinase inhibitor restores glomerular fatty acid metabolism in diabetic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2023; 649: 32-8.
- 7) Suganuma Y, Takahashi H, Nishimura R. Status of glycemic excursions and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes 2 months after first initiation of intermittently scanned continuous glucose monitoring: a pilot study. *Diabetol Int* 2022; 13(4): 672-8.
- 8) Bouchi R, Kondo T, Ohta Y, Goto A, Tanaka D, Satoh H, Yabe D, Nishimura R, Harada N, Kamiya H, Suzuki R, Yamauchi T. A consensus statement from the Japan Diabetes Society (JDS): a proposed algorithm for pharmacotherapy in people with type 2 diabetes. *Diabetol Int* 2022; 14(1): 1-14.
- GLP-1 受容体作動薬がもたらすパラダイムシフト. *日内分泌会誌* 2023; 98(4): 841.
- 4) 大村有加, 的場圭一郎. 【肥満と機能性食品】肥満 2 型糖尿病に対する個別化食事指導. 機能食品と薬理栄養 2023; 16(4): 220-5.
- 5) 的場圭一郎, 西村理明. 【SGLT2 阻害薬を極める～なぜ 1st チョイスとして SGLT2 阻害薬が考慮されるのか?～】大規模臨床試験から学ぶ SGLT2 阻害薬大規模臨床試験から学ぶ SGLT2 阻害薬の血糖低下効果. *月刊糖尿病* 2023; 15(1): 14-21.
- 6) 西村理明, 北村忠弘. 重症低血糖に対する点鼻グルカゴン製剤の有用性について 低血糖のリスクが高い糖尿病患者に, 点鼻グルカゴン製剤の処方. *医事新報* 2023; 5152: 50-1.
- 7) 高橋 紘, 西村理明. 【臨床検査技師によるタスク・シフト/シェア】臨床検査技師に追加される業務の実際と注意点 持続皮下グルコース検査の適切な指導法. *臨検* 2022; 66(7): 834-44.
- 8) 高橋 紘. 2 型糖尿病の血糖コントロール改善に対する CGM のベネフィット 海外の最近の動向を含め. *Calm* 2022; 9(2): 58-66.
- 9) 大野隆行, 高橋 紘, 西村理明. 【最新の糖尿病診療と今後の展開】Overview 最新の糖尿病デバイス総論. *内科* 2022; 129(5): 1077-80.
- 10) 横田太持. 糖尿病薬物療法の変遷と未来展望. *東京内科医会誌* 2022; 38(1): 55-8.
- 11) 山城健二. 意識障害と内分泌疾患 症例を通して内分泌緊急症を考える 副腎クリーゼ/副腎不全について. *東京内科医会誌* 2022; 38(1): 51-4.
- 12) 菅沼由佳, 高橋 紘, 西村理明. 経鼻グルカゴン製剤. *糖尿病・内分泌代謝科* 2022; 54(4): 490-6.
- 13) 高橋 紘, 西村理明. 【糖尿病診療 update - 診断・治療の最新動向 -】糖尿病関連デバイスの進歩. *日臨* 2022; 80(4): 707-13.
- 14) 菅沼由佳, 高橋 紘, 西村理明. 【1 型糖尿病 - 診療と研究の最前線】治療技術の進歩 CGM の進化と有用性. *医のあゆみ* 2022; 281(6): 612-8.
- 15) 大野隆行, 高橋 紘, 西村理明. 糖尿病の療養指導 Q&A リアルタイム CGM 適正使用指針の改訂 日本糖尿病学会の「リアルタイム CGM 適正使用指針」が改訂されましたが, 改訂の要点と, リアルタイム CGM を用いる際の新たな注意点や利点について教えてください. *糖尿病プラクティス* 2022; 39(3): 344-6.
- 16) 藤本 啓, 本澤訓聖, 西村理明. 病因と診断 (第 3 回) グルカゴンの現在と未来. *糖尿病プラクティス* 2022; 39(3): 303-6.

## II. 総説

- 1) 石黒瑞稀, 高橋 紘, 西村理明. 【進歩を続ける先進デバイス-持続血糖モニター (CGM) と持続皮下インスリン注入 (CSII) -】CGM, CSII に関する今後の期待. *糖尿病・内分泌代謝科* 2023; 56(3): 307-16.
- 2) 大村有加, 西村理明. CGM/isCGM の「イロハ」教えます 血糖変動が一目でわかる AGP による解析方法とメリット. *Calm* 2023; 10(1): 8-13.
- 3) 西村理明. 2 型糖尿病の新たな治療戦略 経口

## V. 研究費

- 1) 佐野浩斎. 高齢者糖尿病患者における過活動膀胱の



頻度とリスク因子に関する地域調査研究。科学研究費助成事業・基盤研究（C）。2021～2023年度。

- 2) 的場圭一郎。糖尿病腎症のエネルギー代謝を司るROCK2シグナルの機構解明と治療標的化戦略。科学研究費助成事業・基盤研究（C）。2020～2022年度。
- 3) 竹田裕介。血管内皮ROCK2による肥満症制御機構解明と治療標的化戦略。科学研究費助成事業・基盤研究（C）。2022～2024年度。
- 4) 永井洋介。ROCK1/AMPK axisによる糖尿病糸球体のミトコンドリアダイナミクス制御。科学研究費助成事業・研究活動スタート支援。2021～2022年度。

## Ⅶ. 賞

- 1) 的場圭一郎。Young Investigator Award. 日本糖尿病合併症学会。糖尿病腎症の新規治療法確立へ向けたROCKシグナルの機構解明。2022年10月。

## Ⅷ. その他

- 1) 大野隆行, 山城健二, 西村理明。抗甲状腺薬2剤にアレルギー反応を示し、アイソトープ治療を選択したバセドウ病の1例。日本内科学会第681回関東地方会。東京, 10月。(ハイブリッド形式) [日本内会関東会 2022; 681回: 35]
- 2) 安藤まりな, 山城健二, 西村理明。糖尿病にアミオダロン誘発性甲状腺中毒症2型 (amiodaronre-induced thyrotoxicosis type2; AIT2) を合併した1例。日本内科学会第682回関東地方会。東京, 11月。(ハイブリッド形式) [日内会関東会 2022; 682回: 33]
- 3) 竹田裕介, 的場圭一郎, 浮地里佳子, 関口賢介, 永井洋介, 赤嶺友代, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典, 西村理明。(ポスター) ROCK2による褐色化抑制を介した内臓脂肪蓄積機構。第65回日本糖尿病学会年次学術集会。神戸, 5月。(ハイブリッド開催) [糖尿病 2022; 65(Suppl.): S-251]
- 4) 西村理明。Philis-Tsimikas A, Aroda VR., De Block C, Billings LK, Hachmann-Nielsen E, Liebl A, Sivarathinasami R, DCruz JM., Lingvay I. (ポスター) 2型糖尿病患者における9点測定SMBGを用いたtime in range (TIR) はインスリングラゲンU100と比較してIDegLiraで高い。第65回日本糖尿病学会年次学術集会。神戸, 5月。(ハイブリッド開催) [糖尿病 2022; 65(Suppl.): S-243]
- 5) 光吉悦子, 的場圭一郎, 仲 千尋, 谷澤美佳, 西村理明, 金澤 康。(口頭) ヒトにおける血糖プロファイルの変化はメラトニン分泌パターンに影響を及ぼす。第65回日本糖尿病学会年次学術集会。神戸, 5月。(ハイブリッド開催) [糖尿病 2022; 65(Suppl.): 228]
- 6) 本澤訓聖。(口頭) 膵 $\alpha$ 細胞のアルギニン応答性グルカゴン分泌にPKC $\delta$ が関与する。第65回日本糖尿病

学会年次学術集会。神戸, 5月。(ハイブリッド開催) [糖尿病 2022; 65(Suppl.): S-215]

- 7) 浮地里佳子, 高橋由香里, 杉村弥恵, 的場圭一郎, 西村理明, 加藤総夫。(口頭) 社会情動性-血糖制御連関を司る生物学的機構の解明。第65回日本糖尿病学会年次学術集会。神戸, 5月。(ハイブリッド開催) [糖尿病 2022; 65(Suppl.): S-207]
- 8) 菅沼由佳, 高橋 紘, 西村理明。(口頭) 中学生を対象としたインスリン抵抗性指数, BMI, 肥満度の6年間の経時的変化の検討。第65回日本糖尿病学会年次学術集会。神戸, 5月。(ハイブリッド開催) [糖尿病 2022; 65(Suppl.): S-204]
- 9) 高橋 紘, 菅沼由佳, 西村理明。(口頭) 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経時的変化と関連性～最終報告～。第65回日本糖尿病学会年次学術集会。神戸, 5月。(ハイブリッド開催) [糖尿病 2022; 65(Suppl.): S-204]
- 10) 永井洋介, 的場圭一郎, 八子英司, 関口賢介, 浮地里佳子, 竹田裕介, 赤嶺友代, 金澤 康, 横田太持, 三五一憲, 川浪大治, 宇都宮一典, 西村理明。(口頭) ROCK1による腎糸球体脂質エネルギー代謝機構。第65回日本糖尿病学会年次学術集会。神戸, 5月。(ハイブリッド開催) [糖尿病 2022; 65(Suppl.): S-149]

## 内科学講座

### 腫瘍・血液内科

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

#### 教育・研究概要

腫瘍・血液内科では、良性血液疾患、造血器悪性腫瘍、固形がん、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、ポナチニブを投与している。治療効果はEuropean Leukemia Netの基準に準じて判定し、細胞遺伝学的効果と分子遺伝学的効果を評価している。しかしELNの治療効果基準よりも、より早くより深い奏効が長期間にわたり維持できる症例では、チロシンキナーゼ阻害薬を中止できることが知られている。こうした薬剤中止の可能性を検討する臨床試験JALSG CML-RESTOP試験にも参加している。

### Ⅲ. 造血幹細胞移植の臨床研究

当院における造血幹細胞移植は、小児科が1982年に開始し、内科は1989年から遂行している。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、骨髓非破壊の前処置による同種移植、HLA半合致移植の中から最適な移植医療を選択している。

日本造血・免疫細胞療法学会認定の造血幹細胞移植認定医が中心となって、関東造血幹細胞移植共同研究グループや厚労科研造血幹細胞移植合同班会議に参加し、多施設臨床研究に積極的に取り組んでいる。現在進行中の多施設共同前方視的臨床試験は、KS-GCT1701（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種類の免疫調節薬、3種類のモノクローナル抗体薬などが使用できる。質の高い臨床試験の結果を基に、患者の年齢、臓器機能、病期などを十分に考慮し、適切な治療方針を選択していくことが重要である。当科でもエビデンスに則った最適な治療の確立を目指し、臨床研究を行っている。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：PhaseⅠ／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、治療可能性のある病態として注目されている。当院の OMBC 症例を後方視的に検討し、20 年 Overall survival が 28%、20 年無再発率が 27%であり、特に転移個数と転移臓器数が少ないほど予後が良いという結果であった（Breast Cancer 2021；28(5)：1051-61）。現在前向き観察研究が進行中である。

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

### 3. その他

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

## Ⅶ. 緩和ケアの臨床研究

難治性がん性疼痛の薬物療法として強オピオイドであるメサドンが有効であるが、半減期が長く、個体差が大きいこと、また重篤な有害事象が見られることから、緩和ケア医においても使用方法は確立されていない。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、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。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 教育

卒前教育については、コース臨床医学Ⅰのユニッ

ト「基本的臨床技能実習」、臨床医学講義、テュートリアル、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。テュートリアルでは、問題解決型能力を育成することと、自主学習能力を高めることを主眼に、学生主体で進行している。臨床実習は、問題解決型の能力を養うことを目指し、プレゼンテーション能力の育成にも時間をかけた。また系統的に学習できるよう、クルズスにも時間を割き充実した内容になるように努めている。

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

カンファレンスでは自分が担当している患者のプレゼンテーションを行い、臨床的な問題点、今後の治療方針について議論できる能力を養った。さらに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 年度の研究の成果は、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) Okamoto Y, Hirano M, Morino K, Kajita MK, Nakao S, Tsuda M, Sugimoto KJ, Tamaki S, Hisatake J, Yokoyama H, Igarashi T, Shinagawa A, Sugawara T, Hara S, Fujikawa K, Shimizu S, Yujiri T, Wakita H, Nishiwaki K, Tojo A, Aihara K. Early dynamics of chronic myeloid leukemia on nilotinib predicts deep molecular response. NPJ Syst Biol Appl 2022; 8(1) : 39.
- 2) Yanada M, Matsuda K, Ishii H, Fukuda T, Ozeki K, Ota S, Tashiro H, Uchida N, Kako S, Doki N, Kawakita T, Onishi Y, Takada S, Kondo Y, Tanaka J, Kanda Y, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. Transplant Cell Ther 2022; 28(12) : 847.e1-8.
- 3) 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.
- 4) Konuma T, Harada K, Kondo T, Masuko M, Uchida N, Yano S, Kawakita T, Onizuka M, Ota S, Sakaida E, Miyakoshi S, Ozawa Y, Imamura Y, Kimura T, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M. Salvage single-unit unrelated cord blood transplantation for graft failure following initial allogeneic transplantation in adult acute myeloid leukemia: trends in outcomes over the past 20 years. Bone Marrow Transplant 2022; 57(12) : 1848-50.
- 5) Miyazaki Y, Kiguchi T, Sato S, Usuki K, Ishiyama K, Ito Y, Suzuki T, Taguchi J, Chiba S, Dobashi N, Tomita A, Harada H, Handa H, Horiike S, Maeda T, Matsuda M, Ichikawa M, Hata T, Honda S, Iyama S, Suzushima H, Moriuchi Y, Kurokawa T, Yokota K, Ohtake S, Yamauchi T, Matsumura I, Kiyoi H, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Prospective comparison of 5- and 7-day administration of azacitidine for myelodysplastic syndromes: a JALSG MDS212 trial. Int J Hematol 2022; 116(2) : 228-38.
- 6) Suzuki T, Terada M, Machida R, Kataoka T, Ito Y, Kataoka K, Maruyama D, Nagai H, Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase III study of daratumumab versus bortezomib plus daratumumab as maintenance therapy after D-MPB for transplant-ineligible patients with untreated multiple myeloma (JCOG1911, B-DASH study). Jpn J clin Oncol 2023; 53(4) : 349-54. Epub 2022 Dec 27.
- 7) Hatta S, Fukuhara S, Fujino T, Saito Y, Ito Y, Makita S, Munakata W, Suzuki T, Maruyama D, Kusumoto M, & Izutsu K. (2022). The role of surveillance computed tomography in patients with follicular lymphoma. Ther Adv Hematol 2022; 13 : 20406207221095963.
- 8) Suzuki K, Mizuno S, Shimazu Y, Fuchida SI, Hagiwara S, Itagaki M, Nishiwaki K, Hangaishi A, Karasuno T, Kikuchi T, Shimizu M, Nishikawa A, Kobayashi T, Sunami K, Hiramoto N, Uchiyama H, Maruyama Y, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S, Kawamura K; Working Group of the Japan Society; for Transplantation and Cellular Therapy. Tandem autologous stem cell transplantation in elderly patients with myeloma: a multicenter retrospective analysis. Eur J Haematol 2023; 110(4) : 444-54. Epub

2023 Jan 17.

- 9) Suzuki K, Matsumoto M, Hiramatsu Y, Takezako N, Tamai Y, Suzuki K. Once monthly elotuzumab and lenalidomide plus dexamethasone for multiple myeloma: a multicenter observation study. *Acta Haematol* 2023; 146(2) : 125-36. Epub 2022 Dec 20.
  - 10) Miyamoto-Nagai Y, Mimura N, Tsukada N, Aotsuka N, Ri M, Katsuoka Y, Wakayama T, Suzuki R, Harazaki Y, Matsumoto M, Kumagai K, Miyake T, Ozaki S, Shono K, Tanaka H, Shimura A, Kuroda Y, Sunami K, Suzuki K, Yamashita T, Shimizu K, Murakami H, Abe M, Nakaseko C, Sakaida E. Outcomes of poor peripheral blood stem cell mobilizers with multiple myeloma at the first mobilization: a multicenter retrospective study in Japan. *EJHaem* 2022; 3(3) : 838-48.
  - 11) Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori A, Matsuura T, Masuko M, Murata M, Tashiro H, Kako S, Satake A, Hagihara M, Ota S, Saito T, Kagawa K, Matsuo Y, Itonaga H, Uoshima N, Yamaguchi H, Naito K, Takahashi M, Fukuda T. Incidence and predictors of recurrent sick leave in survivors who returned to work after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Cancer Surviv* 2023; 17(3) : 781-94. Epub 2022 Sept 1.
  - 12) Mizuta S, Ugai T, Kato H, Doki N, Ota S, Kawakita T, Katayama Y, Kurokawa M, Nakamae H, Yano S, Nawa Y, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Kako S. Propensity score matching/reweighting analysis comparing autologous and allogeneic stem cell transplantation for B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2022; 116(3) : 393-400.
  - 13) Onishi C, Nishikori M, Yakushijin K, Kurahashi S, Nakazawa H, Takamatsu Y, Hashimoto Y, Tatetsu H, Nawa Y, Yoshida M, Kobayashi T, Oyake T, Yano S, Oride A, Suzuki R. Lymphoma during pregnancy in Japan: a multicenter retrospective cohort study. *Int J Hematol* 2022; 115(3) : 382-90.
- 4) 齋藤 健. 【造血器腫瘍の治療開発における unanswered questions – エビデンスと今後の展望 –】若年成人の未治療急性リンパ性白血病に対する適切な化学療法レジメンは何か. *血液内科* 2022; 85(4) : 533-9.
  - 5) 齋藤 健. 急性骨髄性白血病の遺伝子変異と分子標的療法の開発動向. *血液内科* 2022; 86(3) : 406-12.
  - 6) 矢野真吾. 【リンパ節腫大の診療 – 明日からの診療に役立つリンパ節腫大の知識】知っておくべきリンパ節腫大の原因疾患と悪性リンパ腫の最新治療 キャンスルマン病の診療. *Med Pract* 2022; 39(4) : 569-73.
  - 7) 矢野真吾. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍 急性骨髄性白血病に対する分子標的薬 総括. *癌と化療* 2022; 49(5) : 534-5.
  - 8) 鈴木一史. 【骨髄腫と類縁疾患 – 全身をみわたす診断・治療】特殊な病型の骨髄腫の治療 くすぶり型多発性骨髄腫. *内科* 2022; 130(4) : 725-8.
  - 9) 鈴木一史. 再発・抵抗性多発性骨髄腫に対する daratumumab + pomalidomide + dexamethasone 療法のランダム化第Ⅲ相試験. *血液内科* 2022; 84(6) : 945-51.
  - 10) 西脇嘉一. 【造血器腫瘍における“ハイリスク”と治療戦略を考える】慢性骨髄性白血病における予後予測と治療選択. *血液内科* 2022; 84(6) : 861-7.
  - 11) 石井敬人. *ASH 2021 meeting report* 急性白血病. *腫瘍内科* 2022; 29(4) : 495-500.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) Ishii H, Sato T, Ishibashi M, Yokoyama H, Saito T, Tasaki T, Yano S. A case of immune complex type hemolytic anemia by initial micafungin administration. *Int J Infect Dis* 2022; 122 : 755-7.
- 2) Uryu H, Nakamura T, Nakashima D, Yamamoto K, Honda Y, Ishikawa M, Tsujita T, Hata N, Oinuma T, Yamazaki H, Yahagi Y. Miliary tuberculosis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with a high level of soluble interleukin-2 receptor successfully treated with concomitant recombinant thrombomodulin: a case report. *J Infect Chemother* 2023; 29(3) : 361-6.
- 3) 中村 嵩, 横山洋紀, 服部大樹, 郡司匡弘, 田上 晋, 仲野 彩, 石井敬人, 細羽梨花, 神谷 育, 桃木真美子, 神山祐太郎, 齋藤 健, 島田 貴, 矢野真吾. 同種末梢血幹細胞移植後早期に発症した急性心膜炎に対してコルヒチンが有効であった1例. *日造血・免疫細胞療学会誌* 2022; 11(4) : 211-5.

### Ⅳ. 著書

- 1) 矢野真吾, 桃木真美子. Ⅱ. 各論 11. 血液 C. 貧

## Ⅱ. 総説

- 1) Ishii H, Yano S. New therapeutic strategies for adult acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)* 2022; 14(11) : 2806.
- 2) 郡司匡弘. 【心血管腎臓病と Oncology】がん薬物療法中に発症する心機能障害をとらえる検査の使い方は? *循環器内科* 2023; 93(2) : 123-8.
- 3) 川島雅晴. 【新リンパ腫学 – 基礎・臨床の最新動向 –】悪性リンパ腫の分子腫瘍学的異常・病態形成機序 ホジキンリンパ腫の病態形成と分子病態. *日臨* 2023 (増刊3 新リンパ腫学) : 102-6.

血, 血小板減少. 日本がんサポーターティブケア学会編. がん支持医療テキストブック: サポーターティブケアとサバイバーシップ. 東京: 金原出版, 2022. p.244-7.

- 2) 土橋史明. III. 造血系・リンパ系疾患 10. Ph 染色体陽性急性リンパ性白血病. 松村 到, 張替秀郎, 神田善伸編. 血液疾患最新の治療 2023-2025. 東京: 南江堂, 2022. p.145-7.
- 3) 土橋史明. III. 白血病 C. 急性リンパ性白血病 (ALL) 5. 成人高齢者 ALL の治療. 金倉 謙監修, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸, 大森 司, 山崎宏人編. EBM 血液疾患の治療 2023-2024. 東京: 中外医学社, 2022. p.174-8.
- 4) 土橋史明. 第10章: 血液疾患 急性リンパ性白血病. 福井次男, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2023年版. 東京: 医学書院, 2023. p.669-71.
- 5) 矢野真吾 (作成委員), 郡司匡弘 (協力委員). 日本臨床腫瘍学会, 日本腫瘍循環器学会編. Onco-cardiology ガイドライン. 東京: 南江堂, 2023.

## Ⅶ. 賞

- 1) 伊藤勇太. Abstract Achievement Award. American Society of Hematology. frequent alterations of driver genes in chromosome X and their clinical relevance in extranodal NK/T-cell lymphoma. 2022年12月.
- 2) 永崎栄次郎. Best of Breast Cancer Award. 日本乳癌学会. Long-term outcomes of oligometastatic breast cancer patients treated with curative intent: an updated report. 2022年6月.

## V. その他

- 1) 瓜生英樹, 西村倫子, 三嶋裕子, 石原優子, 城内優子, 丹羽美香子, 丸山 大. (ポスター) 高リスク染色体異常を有する多発性骨髄腫における G 分染法での複雑核型の予後への影響. 第47回日本骨髄腫学会学術集会. 岐阜, 5月. (ハイブリッド開催)
- 2) 中村 嵩, 瓜生英樹, 山崎博之, 矢萩裕一. 当施設におけるグラツムマップを含む治療レジメンで加療中に病勢進行した多発性骨髄腫患者の特徴. (ポスター) 第47回日本骨髄腫学会学術集会. 岐阜, 5月. (ハイブリッド開催)
- 3) 桃木真美子, 横山洋紀, 石井敬人, 神山祐太郎, 仲野 彩, 郡司匡弘, 田上 晋, 神谷 育, 塩田祐子, 齋藤 健, 島田 貴, 藤井智子, 佐藤智彦, 村橋睦了, 矢野真吾. (ポスター) 再発難治性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 3 症例に対する tisagenlecleucel 療法の経験. 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会. 横浜, 5月. (ハイブリッド開催)
- 4) 鈴木一史, 西脇嘉一, 長尾 陸, 香取美津治, 福島

僚子, 酒寄 葉, 増岡秀一, 矢野真吾. (口頭) プロテアソーム阻害薬, 免疫調整薬時代の多発性骨髄腫における血小板減少の臨床的意義. 自家末梢血幹細胞移植は標準治療. 第47回日本骨髄腫学会学術総会. 岐阜, 5月. (ハイブリッド開催)

- 5) 塩田祐子, 上田響子, 田村美宝, 桃木真美子, 神山祐太郎, 仲野 彩, 内山美由紀, 神 仁, 矢野真吾. (ポスター) 非がん血液疾患である TAFRO 症候群 2 例に対する緩和ケアの経験. 第27回日本緩和医療学会学術集会. 神戸, 7月. (ハイブリッド開催)
- 6) Sakayori Y, Yokoyama H, Nakano A, Ishii H, Ishii S, Oshima S, Tanoue S, Hosoba R, Nakamura T, Nagao R, Kawashima M, Katsube A, Saito T, Shimada T, Yano S. Successful CAR-T therapy combined with tirabrutinib bridging therapy in relapsed CNS lymphoma. ICBMT 2022 (The 6th Annual International Congress of Blood and Marrow Transplantation). Busan, Sept.
- 7) Kawashima M, Shiota Y, Ohba R, Katsube A, Tsukamoto K, Hirano K, Usui N, Dobashi N, Yano S. (Oral) The significance of LMR in elderly DLBCL aged 75 years or older. 第84回日本血液学会学術集会. 福岡, 10月. (ハイブリッド開催)
- 8) Ishii K, Kawashima M, Shiota Y, Ohba R, Katsube A, Tsukamoto K, Hirano K, Usui N, Dobashi N, Yano S. (Oral) Alternative regimen to R-CHOP in patients with DLBCL aged 80 years or older. 第84回日本血液学会学術集会. 福岡, 10月. (ハイブリッド開催)
- 9) 田上 晋, 横山洋紀, 石井敬人, 仲野 彩, 細羽梨花, 神谷 育, 桃木真美子, 郡司匡弘, 神山祐太郎, 塩田祐子, 齋藤 健, 島田 貴, 矢野真吾. (ポスター) 第1寛解期急性骨髄性白血病に対する代替ドナーを用いた同種造血幹細胞移植の検討. 第84回日本血液学会学術集会. 福岡, 10月. (ハイブリッド開催)
- 10) 石井敬人, 横山洋紀, 石井彰子, 田上 晋, 酒寄 葉, 中村 嵩, 長尾 陸, 細羽梨花, 大島さやか, 川島雅晴, 仲野 彩, 勝部敦史, 齋藤 健, 島田 貴, 矢野真吾. (口頭) 急性骨髄性白血病において血液学的第1寛解に至るまでに実施した化学療法コース数が同種移植に与える影響. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会. 名古屋, 2月. (ハイブリッド形式)

## 内科学講座

### 呼吸器内科

講座担当教授：	桑野 和善	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD
教授：	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
准教授：	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：	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 (厚木市立病院へ出向中)
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（IPF）、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体制と研修システムである。呼吸器疾患は、高齢者が多く、直接生死に関わるコモンでかつ重篤な疾患が多い。気管支鏡、胸腔ドレナージ、人工呼吸器など体得すべき専門的技術も多い。内科学と呼吸器学全般を習得することはもちろんであるが、腫瘍、免疫、生理、生化、分子生物など基礎医学を学び、肺癌、アレルギー、COPD、間質性肺炎、感染

症など、いずれかのエキスパートとなるため、大学院や留学による研究も奨励している。当科の教育目標は、臨床と研究を通じて、幅広く内科学を習得し、呼吸器内科学を専門とする実力ある内科医を育成し、社会に貢献することである。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった入退院症例のカンファレンスは、毎週3時間以上をかけて行い、症例プレゼンテーションは、主に学生と研修医が行い、厳しく質の高い質問が参加者よりなされる。日頃の臨床より得た疑問を自分で解決する時間を作り、自己研鑽による成長を促している。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、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。

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。この iAT2 は細胞老化の表現型を持ち、この iAT2 を標的とした細胞老化治療 (senotherapy) の開発が今後の目標である。

## 2) IPF

IPF の患者数は加齢とともに増加する。疾患の進行を抑制する抗線維化薬は使用されているが、根本的な治療薬が待たれている。IPF 肺では、蜂巢肺の内腔を覆う上皮細胞 (bronchiolization を含む)、肺胞 II 型上皮細胞や、fibroblastic foci を覆う扁平な上皮細胞が細胞老化に陥っている。肺胞上皮細胞が ROS, TGF $\beta$ , Fas などの刺激により、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- $\beta$ -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。2019 年 4 月から 2021 年 12 月までに当院で生物学的製剤である Dupilumab を投与した重症喘息患者 26 症例について、後方視的検討を行った。平均治療期間は 12.6 か月で、有意な喘息増悪の抑制が観察された。

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 ヶ月後、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 ヶ月で、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する方針である。

## 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、発表の論文数も増加している。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の構築を計画している。

### 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ソーム」、「エクソソームによる呼吸器疾患の治療」といったプロジェクトが進行中である。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, Araya J, Miyagawa H, Okuda K, Takekoshi D, Hashimoto M, Minagawa S, Ishikawa T, Hara H, Kuwano K. Real-World effectiveness of dupilumab for patients with severe asthma: a retrospective study. *J Asthma Allergy* 2022; 15: 395-405.
- 2) Numata T, Araya J, Okuda K, Miyagawa H, Minagawa S, Ishikawa T, Hara H, Kuwano K. Long-term efficacy and clinical remission after benralizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma: a retrospective study. *J Asthma Allergy* 2022; 15: 1731-41.

- 3) [Minagawa S](#), [Araya J](#), [Watanabe N](#), [Fujimoto S](#), [Watanabe J](#), [Hara H](#), [Numata T](#), [Kuwanano K](#), [Matsuwaki Y](#). Real-life effectiveness of dupilumab in patients with mild to moderate bronchial asthma comorbid with CRSwNP. *BMC Pulm Med* 2022; 22(1) : 258.
- 4) [Seki Y](#), [Yoshida T](#), [Kohno T](#), [Masuda K](#), [Okuma Y](#), [Goto Y](#), [Horinouchi H](#), [Yamamoto N](#), [Kuwanano K](#), [Ohe Y](#). Liquid biopsy for the detection of resistance mutations to ROS1 and RET inhibitors in non-small lung cancers: a case series study. *Respir Investig* 2022; 60(6) : 852-6.
- 5) [Fujita Y](#), [Fujimoto S](#), [Miyamoto A](#), [Kaneko R](#), [Kadota T](#), [Watanabe N](#), [Kawamoto H](#), [Kizawa R](#), [Watanabe J](#), [Utsumi H](#), [Wakui H](#), [Minagawa S](#), [Araya J](#), [Ohtsuka T](#), [Ochiya T](#), [Kuwanano K](#). Fibroblast-derived extracellular vesicles induce lung cancer progression in the IPF microenvironment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2023 Feb 27. [Epub ahead of print]
- 6) [Yamakawa H](#), [Nishizawa T](#), [Ohta H](#), [Tsukahara Y](#), [Nakamura T](#), [Sato S](#), [Kawabe R](#), [Oba T](#), [Akasaka K](#), [Amano M](#), [Kuwanano K](#), [Sasaki H](#), [Matsushima H](#). Patient background and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis in fibrosing interstitial lung disease. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(32) : e29936.
- 7) [Ryu K](#), [Fukutomi Y](#), [Nakatani E](#), [Iwata M](#), [Nagayama K](#), [Yano K](#), [Nakamura Y](#), [Hamada Y](#), [Watai K](#), [Kamide Y](#), [Sekiya K](#), [Araya J](#), [Kuwanano K](#), [Taniguchi M](#). Frailty and muscle weakness in elderly patients with asthma and their association with cumulative lifetime oral corticosteroid exposure. *Allergol Int* 2023; 72(2) : 252-61. Epub 2022 Nov 9.
- 8) [Ryu K](#), [Fukutomi](#), [Sekiya K](#), [Saito A](#), [Hamada Y](#), [Watai K](#), [Kamide Y](#), [Taniguchi M](#), [Araya J](#), [Kuwanano K](#), [Kamei K](#). Identification of fungi causing humidifier lung: 2 rare cases and a review of literature. *Asia Pac Allergy* 2022; 12(4) : e43.
- 9) [Shinfuku K](#), [Hara H](#), [Takasaka N](#), [Ishikawa T](#), [Araya J](#), [Kuwanano K](#). The usefulness of change in CT score for evaluating the activity of Mycobacterium abscessus (Mab) pulmonary disease (Mab-PD). *PLoS One* 2023; 18(2) : e0281103.
- 10) [Shinfuku K](#), [Takasaka N](#), [Fukuda T](#), [Chida T](#), [Suzuki Y](#), [Shibata S](#), [Kojima A](#), [Hasegawa T](#), [Yamada M](#), [Yamanaka Y](#), [Hosaka Y](#), [Seki A](#), [Seki Y](#), [Takeda H](#), [Ishikawa T](#), [Kuwanano K](#). Association between serum ferritin level and decreased diffusion capacity 3 months after the onset of COVID-19 pneumonia. *PLoS One* 2023; 18(2) : e0281249.
- 11) [Ito A](#), [Hashimoto M](#), [Tanihata J](#), [Matsubayashi S](#), [Sasaki R](#), [Fujimoto S](#), [Kawamoto H](#), [Hosaka Y](#), [Ichikawa A](#), [Kadota T](#), [Fujita Y](#), [Takekoshi D](#), [Ito S](#), [Minagawa S](#), [Numata T](#), [Hara H](#), [Matsuoka T](#), [Udaka J](#), [Araya J](#), [Saito M](#), [Kuwanano K](#). Involvement of Parkin-mediated mitophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease-related sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13(3) : 1864-82.
- 12) [Watanabe N](#), [Fujita Y](#), [Nakayama J](#), [Mori Y](#), [Kadota T](#), [Hayashi Y](#), [Shimomura I](#), [Ohtsuka T](#), [Okamoto K](#), [Araya J](#), [Kuwanano K](#), [Yamamoto Y](#). Anomalous epithelial variations and ectopic inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2022; 67(6) : 708-19.
- 13) [Morimoto Y](#), [Ishiguro T](#), [Uozumi R](#), [Takano K](#), [Kobayashi Yo](#), [Kobayashi Ya](#), [Shimizu Y](#), [Takayanagi N](#). Significance of hypophosphatemia in patients with pneumonia. *Intern Med* 2022; 61(7) : 979-88.
- 14) [Gannichida A](#), [Nakazawa Y](#), [Kageyama A](#), [Utsumi H](#), [Kuwanano K](#), [Kawakubo T](#). Necessity of neutrophil-to-lymphocyte ratio monitoring for hypothyroidism using nivolumab in patients with cancer. *World J Clin Oncol* 2022; 13(7) : 641-51.
- 15) [Tamura N](#), [Uchiyama S](#), [Nishioka S](#), [Tamura K](#), [Yoshida M](#), [Saito Z](#), [Kuwanano K](#). A convenient risk prediction score for COVID-19 for determining whether or not hospitalization is recommended: Kanagawa admission priority assessment score. *Intern Med* 2022; 61(14) : 2135-41.
- 16) [Ikeda S](#), [Sekine A](#), [Baba T](#), [Kato T](#), [Katano T](#), [Tabata E](#), [Shintani R](#), [Yamakawa H](#), [Oda T](#), [Okuda R](#), [Kitamura H](#), [Iwasawa T](#), [Takemura T](#), [Ogura T](#). Randomized phase II study of nintedanib with or without pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who experienced disease progression during prior pirfenidone administration. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(22) : e29232.
- 17) [Zhang Y](#), [Goto Y](#), [Yagishita S](#), [Shinno Y](#), [Mizuno K](#), [Watanabe N](#), [Yamamoto Y](#), [Ota N](#), [Ochiya T](#), [Fujita Y](#). Machine learning-based exceptional response prediction of nivolumab monotherapy with circulating microRNAs in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2022; 173 : 107-15.
- 18) [He P](#), [Lim K](#), [Sun D](#), [Pett JP](#), [Jeng Q](#), [Polanski K](#), [Dong Z](#), [Bolt L](#), [Richardson L](#), [Mamanova L](#), [Dabrowska M](#), [Wilbrey-Clark A](#), [Madissoon E](#), [Tuong ZK](#), [Dann E](#), [Suo C](#), [Goh I](#), [Yoshida M](#), [Nikolić MZ](#), [Janes SM](#), [He X](#), [Barker RA](#), [Teichmann SA](#), [Marioni](#)

JC, Meyer KB, Rawlins EL. A human fetal lung cell atlas uncovers proximal-distal gradients of differentiation and key regulators of epithelial fates. *Cell* 2022; 185(25): 4841-60.e25.

- 19) Madisson E, Oliver AJ, Kleshchevnikov V, Wilbrey-Clark A, Polanski K, Richoz N, Ribeiro Orsi A, Mamanova L, Bolt L, Elmentaite R, Pett JP, Huang N, Xu C, He P, Dabrowska M, Pritchard S, Tuck L, Prigmore E, Perera S, Knights A, Oszlancz A, Hunter A, Vieira SF, Patel M, Lindeboom RG, LS, Matsuo K, Nakayama T, Yoshida M, Worlock KB, Nikolić MZ, Georgakopoulos N, Mahbubani KT, Saeb-Parsy K, Bayraktar OA, Clatworthy MR, Stegle O, Kumasaka N, Teichmann SA, Meyer KB. A spatially resolved atlas of the human lung characterizes a gland-associated immune niche. *Nat Genet* 2023; 55(1): 66-77.
- 20) Guo SA, Bowyer GS, Ferdinand JR, Maes M, Tuong ZK, Gillman E, Liao M, Lindeboom R GH, Yoshida M, Worlock KB, Gopee H, Stephenson E, Gao CA, Lyons PA, Smith KGC, Haniffa M, Meyer KB, Nikolić MZ, Zhang Z, Wunderink RG, Misharin AV, Dougan G, Navapurkar V, Teichmann SA, Morris AC, Clatworthy MR. Obesity is associated with attenuated tissue immunity in COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207(5): 566-76.
- 21) Tokura M, Nakayama J, Prieto-Vila M, Shiino S, Yoshida M, Yamamoto T, Watanabe N, Takayama S, Suzuki Y, Okamoto K, Ochiya T, Kohno T, Yatabe Y, Suto A, Yamamoto Y. Single-cell transcriptome profiling reveals intratumoral heterogeneity and molecular features in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Res* 2022; 82(18): 3236-48.

## II. 総説

- 1) 桑野和善. 間質性肺疾患の診断と最近のトピックス. *都医雑誌* 2022; 75(4): 55-61.
- 2) 荒屋 潤, 伊藤三郎, 藤田 雄, 桑野和善. 【疾患と免疫の新たな関係】 TRIM16 と慢性閉塞性肺疾患. *臨床免疫・アレルギー科* 2022; 77(5): 591-7.
- 3) 荒屋 潤. COPD の診断と治療. *都医雑誌* 2022; 75(4): 301-6.
- 4) Tone K, Ogawa H, Gochi M, Nagano Y, Furube A, Inaki S, Takagi M, Makimura K, Kuwano K. Allergic bronchopulmonary mycosis associated with a novel pathogen: *Bjerkandera adusta*. *Allergol Int* 2022; 71(4): 542-4.
- 5) Yamakawa H, Toyoda Y, Baba T, Kishaba T, Fukuda T, Takemura T, Kuwano K. Anti-inflammatory and/or anti-fibrotic treatment of MPO-ANCA-posi-

tive interstitial lung disease: a short review. *J Clin Med* 2022; 11(13): 3835.

## III. 症例報告

- 1) Seki Y, Yoshida T, Kohno T, Masuda K, Okuma Y, Goto Y, Horinouchi H, Yamamoto N, Kuwano K, Ohe Y. Liquid biopsy for the detection of resistance mutations to ROS1 and RET inhibitors in non-small lung cancers: a case series study. *Respir Investig* 2022; 60(6): 852-6.
- 2) Tone K, Gochi M, Kuwano K. Respiratory syncytial virus pneumonia in an immunocompetent adult: an important differential diagnosis of COVID-19. *QJM* 2022; 115(12): 868-9.
- 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. Epub 2023 Mar 16.
- 4) 山中友美絵, 柴田 駿, 小島彩子, 新福響太, 山田真紗美, 長谷川司, 保坂悠介, 高坂直樹, 石川威夫, 桑野和善. 経気管支肺生検により診断し、良好な治療経過を得た高齢者の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例. *気管支学* 2022; 44(3): 205-10.
- 5) Yamakawa H, Kuwano K, Matsushima H. Rapid deterioration of unilateral upper lung-field pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2023; 62(9): 1379-80. Epub 2022 Sep 21.
- 8) Kitayama T, Tone K, Makimura K, Takagi M, Kuwano K. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis complicated by severe coronavirus disease: is detection of aspergillus in airway specimens before disease onset an indicator of antifungal prophylaxis? *Cureus* 2023; 15(3): e36212.
- 9) Furube A, Kadota T, Gochi M, Saito S, Shibata S, Inaki S, Tone K, Takagi M, Matsuno H, Araya J, Yaguchi H, Kuwano K. Clinical features of organizing pneumonia in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Respir Investig* 2022; 60(5): 684-93.

## IV. 著書

- 1) 山川英晃. II. 各論 B. 膠原病 1. 関節リウマチ (RA). 喜舎場朝雄編著. 間質性肺炎のみかた, 考えかた. 東京: 中外医学社, 2022. p.143-56.

## V. 研究費

- 1) 桑野和善. TFEB 活性化を介したオートファジーを標的とする IPF と COPD の治療法開発. 科学研究費



助成事業・基盤研究（C）. 2021～2023年度.

- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 沼田尊功. 小胞体選択的オートファジーにおける特発性肺線維症の病態制御. 科学研究費助成事業・基盤研究（C）. 2020～2022 年度.
- 5) 皆川俊介. 脂質酸化をターゲットとした COPD 創薬基盤研究. 科学研究費助成事業・基盤研究（C）. 2020～2022 年度.
- 6) 和久井大. Mieap 液滴による COPD 病態の制御. 科学研究費助成事業・基盤研究（C）. 2020～2022 年度.
- 7) 宮川英恵. 喫煙による喘息難治化におけるフェロトシスの役割. 科学研究費助成事業・基盤研究（C）. 2022～2024 年度.
- 8) 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.
- 9) 竹越大輔. p53 誘導性タンパク質である Mieap 液滴による特発性肺線維症の病態の制御. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020～2022 年度.

## VI. 特許

- 1) 藤田 雄, 荒屋 潤, 藤本祥太. COPD 治療薬. 特願 2022-201291. 2022 年.

## VII. 賞

- 1) 吉田昌弘. 伊達会賞. 東京慈恵会医科大学. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. 2022 年 9 月.
- 2) 伊藤晶彦. 研究奨励賞. 第 25 回東京呼吸病態研究会. COPD 合併サルコペニアへの Parkin 介在性マイトファジーの関与. 2022 年 11 月.
- 3) 渡邊直昭. 成医会優秀ポスター発表賞. 第 139 回成医会総会. シングルセル RNA-seq 解析により明らかになった COPD 病態における上皮細胞の変容と異常免疫応答. 2022 年 10 月.

## VIII. その他

- 1) 桑野和善. 老化を標的とする加齢性肺疾患の治療. 第 3 回高木兼寛記念シンポジウム. オンライン, 9 月.
- 2) 荒屋 潤. (教育講演 1: オートファジーと呼吸器疾患) オートファジーと呼吸器疾患. 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都, 4 月. (ハイブリッド開催)
- 3) 沼田尊功, 丸山智也, 波多野聡, 松井勇磨, 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, 橋本典生, 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) 当院における重症喘息患者に対するベンラリズマブ長期投与事例の検討. 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都, 4 月. (ハイブリッド開催)

- 4) 皆川俊介, 藤本祥太, 渡部淳子, 渡邊直昭, 原 弘道, 沼田尊功, 荒屋 潤, 桑野和善, 松脇由典. (ポスター発表 32: 重症喘息 2) 好酸球性副鼻腔炎に合併する軽-中等症気管支喘息の Dupilumab の効果の検討. 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都, 4 月. (ハイブリッド開催)
- 5) 皆川俊介. (宿題報告) プログラム細胞死を介した難治性呼吸器疾患の病態解明と新規治療法開発. 第 139 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 6) 関 好孝, 吉田和史, 桑野和善. (ポスター) 当院におけるコロナ禍の肺小細胞がん患者生命予後への影響. 第 63 回日本肺癌学会学術集会. 福岡, 12 月. (ハイブリッド開催)
- 7) 高坂直樹, 保坂悠介, 新福響太, 千田健太郎, 柴田駿, 小島彩子, 長谷川司, 山田真紗美, 山中友美絵, 関 文, 竹田 宏, 石川威夫, 桑野和善. (ポスター) 肺気腫が肺 MAC 症の予後に与える影響. 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都, 4 月. (ハイブリッド開催)
- 8) 吉田昌弘, Meyer K, Nikolić M. カレントトピックス: SARS-CoV-2 感染に対する小児および成人での局所性および全身性応答の違い. 実験医 2022; 40(9): 1432-5.
- 9) Ryu K, Fukutomi Y, Nakatani E, Iwata M, Nagayama K, Yano K, Nakamura Y, Hamada Y, Watai K, Kamide Y, Sekiya K, Araya J, Kuwano K, Taniguchi M. (Oral) Association between long-term oral corticosteroid (OCS) use and frailty in elderly patients with asthma. 第 31 回国際喘息学会日本・北アジア部会. 東京, 11 月. (ハイブリッド開催)
- 10) 新福響太, 高坂直樹, 千田健太郎, 柴田 駿, 小島彩子, 長谷川司, 山中友美絵, 山田真紗美, 保坂悠介, 石川威夫, 竹田 宏, 桑野和善. (ミニシンポジウム 8: COVID-19: その他) COVID-19 肺炎罹患後 3 ヶ月の呼吸機能低下に関わる臨床因子の検討. 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都, 4 月. (ハイブリッド開催)

## 内科学講座

### 総合診療内科

教授：平本 淳	内科学，総合診療，消化器病学
教授：根本 昌実	総合内科学，糖尿病学
教授：常喜 達裕	総合診療，脳神経外科学
教授：花岡 一成	内科学，腎臓病学，透析療法
教授：三浦 靖彦	総合診療，プライマリ・ケア，臨床倫理，腎臓内科，透析療法
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，地域医療に関する新しい臨床実習の構築準備をしている。

3) 大学院（看護学専攻）講義「医療者教育論」，「保健医療システム論」を担当した。

##### 2. 研究

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

2) 臓器別専門医として医療の経験を積んだ医師が，地域でプライマリ・ケア医，家庭医として診療する際に活用されることを目的とした，case-based learning 形式の家庭医療ブラッシュアッププログラムを開催している。このプログラム受講者に生じた意識・行動変容の質的研究を行い，BMJ Open に掲載された。

3) 本学に所属する女性医師のキャリアプランとワークライフバランスに関するアンケート調査を行い，東京慈恵会医科大学雑誌に掲載された。

#### II. 葛飾医療センター

##### 1. 教育

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，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，症例のまとめ方に関する指導を行った。

##### 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) 代謝疾患や炎症性疾患における生体ガスバイオマーカーに関する基礎検討を行った。入院した膠原病患者（関節リウマチ，リウマチ性多発筋痛症，ANCA 関連血管炎など）の呼吸を採取し微量成分の分析を行った。今年度は，検討結果をまとめて論文を作成し投稿した。

#### III. 第三病院

##### 1. 教育

医学科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指導した。毎週，受け持ち症例をプレゼンテーションさせ症例のまとめ方，発表方法の指導をした。NST，ICT，緩和ケアチーム，認知症サポートチーム，抗菌薬適正使用チーム，呼吸管理チームの一員として教育指導を行った。

##### 2. 研究

外来患者，入院患者治療経験から得られた症例を中心とした検討を行った。

1) 新型コロナウイルスワクチンによる薬剤性肺障害と考えられた一例を症例報告した。

#### IV. 柏病院

##### 1. 教育

1) 三浦教授は，本学の教育の特色である医学科・看護学科共修授業「臨床倫理」を担当した。臨床倫理をテーマに臨床現場でよく遭遇するタイプの症例をスモールグループに分かれて検討を行った。随所に倫理的問題点をちりばめ，ショートレクチャーを受けながら，1日をかけて1歩ずつ前進し，多職種連携の重要性，患者・家族の想いを聞き出すことの大切さに気が付けるようなシナリオを使用していた。ここ数年間は，事例の作成，ファシリテーターマニュアルの作成，当日の講義・司会進行役など担当している。

2) 三浦教授は，大学院（看護学専攻）講義「組織マネジメントと連携システム」，医学科3年生の

「医学概論」を担当した。

3) 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。今後も年4回程度の開催を予定している。

## 2. 研究

1) 三浦教授は、以下の共同研究を行った。

- ・科学研究費助成事業・基盤研究(C) 研究代表者：高橋 衣(看護学科)「小児医療者を対象とした子どもの権利擁護実践能力を高める教育プログラムの開発と検証」
- ・科学研究費助成事業・基盤研究(C) 研究代表者：竹下 啓(東海大学)「地域の医療・ケア提供者を支える倫理コンサルテーションモデルの構築」
- ・科学研究費助成事業・基盤研究(B) 研究代表者：堂岡俊彦(静岡大学)「医療・ケア現場における、「人間の尊厳」を中心とした対話のための包括的研究」
- ・AMED・長寿・障害総合研究事業 研究代表者：柏原直樹(川崎医科大学)「高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始／見合わせの意思決定プロセスと最適な緩和医療・ケアの構築」
- ・令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業) 研究代表者：山中 崇(東京大学)「災害時や新興感染症拡大時等における在宅医療を提供する医療機関等への支援体制についての調査研究」

2) 羽田野助教は、代謝・栄養内科学と共同し、ビタミンB<sub>1</sub>欠乏症や慢性疼痛についての探索的研究を開始した。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 本院

#### 1) 教育

(1) 2015年度から4年次後半より臨床実習が開始する新カリキュラムとなった。定期的に少人数を受け入れ外来診療の現場における医療面接の実際、診断学・症候学的な見地から診療の実際を教育している。引き続き、クリニカルクラークシップに基づ

いた外来診療の実習をすすめていく。

(2) 前述の文部科学省事業について、地域医療に関する臨床実習プログラムの構築と、それに関して家庭医療ブラッシュアッププログラムで行っている地域医療・プライマリ・ケアの生涯学修のコンテンツを反映できるよう、準備を行う。

(3) 前述の大学院(看護学専攻)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。

(3) 医師の働き方改革の実行を控え、女性医師のみならず医療従事者の働き方を向上させるための更なる検討が必要である。

### 2. 葛飾医療センター

#### 1) 教育

外来、救急、入院患者の診療を通して広く内科一般の診療、治療に関して基礎的なアプローチ法を内科レジデントは経験することができた。また、感染症を中心に診療し併存する内科疾患の治療も行い、臨床経験を積み卒業教育を受けることができたと考えている。

#### 2) 研究

(1) 新型コロナウイルス感染症症例「左精巣上体炎と精子数減少をきたしたCOVID-19の1例」が感染症学雑誌に掲載された。また、「不明熱の原因が8番染色体トリソミーによる自己炎症疾患が疑われた一症例」を第127回成医会葛飾支部例会で報告した。

(2) 生体ガスバイオマーカーによる病態の解析法を確立した。炎症性疾患の初期における呼気中に特徴的な微量成分を発見した。これらは、ステロイド治療による炎症の改善により変化することを確認した。検討結果をまとめて論文を作成し投稿した。現在、炎症性疾患だけでなく、フレイル、サルコペニアといった病態の検討を行っている。

### 3. 第三病院

#### 1) 教育

他診療部では少ない診断のついていない疾患へのアプローチについての教育、患者の病態を考えた診療の教育が好評であった。また、退院後の生活を見据えての診療が身についたとの評価を得た。

#### 2) 研究

新型コロナウイルス感染症等を含む診療内容に関

して継続して報告を行いたい。

#### 4. 柏病院

##### 1) 教育

(1) 前述の医学科看護学科共修授業を、学生や教員からのフィードバックを基にして発展・継続していく。

(2) 「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、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、他大学や一般医師の参加が多く、本学や宮崎大学からの参加者は少なかったため、引き続きの広報活動が必要である。

##### 2) 研究

(1) 前述の共同研究を継続実施していく。

(2) ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症や慢性疼痛についての探索的研究は、一部実施中である。今後の解析結果などは関連学会での発表も検討している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Seki M, Fujinuma Y, Matsushima M, Joki T, Okonogi H, Miura Y, Ohno I, Hiramoto J. Use of a 2-year continuing professional development programme to change Japanese physicians' attitudes to learning primary care: a qualitative study. *BMJ Open* 2022; 12(7): e059925.
- 2) Miyashita J, Shimizu S, Shiraishi R, Mori M, Okawa K, Aita K, Mitsuoka S, Nishikawa M, Kizawa Y, Morita T, Fukuhara S, Ishibashi Y, Shimada C, Norisue Y, Ogino M, Higuchi N, Yamagishi A, Miura Y, Yamamoto Y. Culturally adapted consensus definition and action guideline: Japan's advance care planning. *J Pain Symptom Manage* 2022; 64(6): 602-13.
- 3) Takeshita K, Nagao N, Kaneda H, Miura Y, Kinjo T, Takimoto Y. Report on the establishment of the Consortium for Hospital Ethics Committees in Japan and the first Collaboration Conference of Hospital Ethics Committees. *Asian Bioeth Rev* 2022; 14(4): 307-16.
- 4) 本田真理子, 櫻井結華, 楠原淳子, 関 正康, 志牟田美佐, 西岡真樹子, 岡崎史子, 井田博幸, 川瀬和美. アンケート調査結果からみた女性医師のキャリアプランおよびワークライフバランスの現状と課題. *慈恵医大誌* 2022; 137(5): 105-11.
- 5) Takeshita K, Nagao N, Dohzono T, Kamiya K, Miura Y. Ethical issues faced by home care physicians and nurses in Japan and their ethics support needs: a nationwide survey. *Asian Bioeth Rev* 2023 Jan 27. [Epub ahead of print]

### II. 総説

- 1) 三浦靖彦. コロナ禍における ACP の在り方を考える. *人間と医療* 2022; 12: 33-41.
- 2) 三浦靖彦. 【宇宙医学と神経眼科】宇宙航空医学について. *神経眼科* 2022; 39(2): 108-12.
- 3) 花岡一成. 【囊胞腎】多発性囊胞腎 (ADPKD と ARPKD) の診断 遺伝カウンセリング. *腎と透析* 2022; 93(4): 524-30.
- 4) 三浦靖彦. 【腎疾患のあるがん患者の緩和ケア】慢性腎不全患者の緩和ケア 慢性腎疾患患者の緩和ケアに関わる倫理的問題. *緩和ケア* 2022; 32(4): 333-7.
- 5) 三浦靖彦, 濱口明彦. 【腎代替療法のすべて】(第3章) 腎代替療法の現状と問題点, 求められるケア 腎臓病における緩和ケア (Palliative care in Nephrology) 慢性腎臓病緩和ケアの実際. *腎と透析* 2022; 92(増刊): 138-42.
- 6) 三浦靖彦. 【ACP の向かう道 11 人の実践者による誌上シンポジウム】腎疾患・透析患者の ACP. *緩和ケア* 2022; 32(3): 214-8.
- 7) 三浦靖彦. 臨床倫理コンサルテーションの進め方. *腎臓内科* 2022; 15(4): 459-64.

### III. 症例報告

- 1) 河井基樹, 筒井健介, 根本暉久, 山崎泰範, 根本昌実, 吉川晃司. 左精巣上体炎と精子数減少をきたした COVID-19 の 1 例. *感染症誌* 2022; 96(5): 210-4.
- 2) 金子周平, 山下 諒, 泉 祐介, 平本 淳. 新型コロナウイルスワクチンによる薬剤性肺障害と考えられた 1 例. *感染症誌* 2022; 96(6): 249-52.

### IV. 著書

- 1) 三浦靖彦. 第4章: 緩和ケア 2. 緩和ケアのニーズ, アセスメント. 「日本医療研究開発機構 (AMED) 長寿科学研究開発事業高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始/見合わせの意思決定プロセスと最適に亜緩和医療・ケアの構築」研究班編. 高齢腎不全患者のための保存的腎臓療法: conservative kidney management (CKM) の考え方と実践. 東京: 東京医学社, 2022. p.123-7.
- 2) 三浦靖彦. 第4章: 緩和ケア 7. 家族への対応. 「日本医療研究開発機構 (AMED) 長寿科学研究開発事業高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始/見合わせの意思決定プロセスと最適に亜緩和医療・ケアの構築」研究班編. 高齢腎不全患者のための保存的腎臓療法: conservative kidney management (CKM) の考え方と実践. 東京: 東京医学社, 2022. p.152-4.
- 3) 三浦靖彦. 第5章: 長寿時代の腎不全診療の倫理と法的諸課題 2. 臨床倫理コンサルテーション. 「日本医療研究開発機構 (AMED) 長寿科学研究開発事



業高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始／見合わせの意思決定プロセスと最適に亜緩和医療・ケアの構築」研究班編。高齢腎不全患者のための保存的腎臓療法：conservative kidney management (CKM) の考え方と実践。東京：東京医学社，2022。p.173-7。

## VIII. その他

- 1) 三浦靖彦. (パネルディスカッション 2：救急看護における倫理的看護実践の評価) COVID19 感染症の最前線である救急看護における倫理的・法的・社会的課題 (ELSI) について. 第 24 回日本救急看護学会学術集会. 東京, 10 月. [日救急看護誌 2022; 24(Suppl.): [PD2-03]]
- 2) 三浦靖彦. (シンポジウム 5：腎不全の緩和ケアをどう進めるか～CKM ガイドの発表を受けて～) 慢性腎臓病における緩和ケアをどうすすめるべきか. 日本エンドオブライフケア学会第 5 回学術集会. 東京, 10 月. (ハイブリッド開催) [日エンドオブライフケア誌 2022; 6(2): 101]
- 3) 三浦靖彦. (シンポジウム：腎不全の死生) インタロクレーション 過去の経験から, 日本透析医学会の提言 2020 を考える. 第 27 回日本臨床死生学会年次大会. 東京, 9 月. (ハイブリッド開催) [日臨死生会抄集 2022; 27 回: 31]
- 4) 村瀬樹太郎, 内山美由紀, 神 仁, 井村峻暢, 角田真由美, 平本 淳, 岡本友好. (ポスター) 前立腺癌末期患者のスピリチュアルペインに対しスピリチュアルケアワーカーが介入した一例. 第 27 回日本緩和医療学会学術大会. 神戸, 7 月. [Palliat Care Res 2022; 17(Suppl.): S.302]
- 5) 三浦靖彦, 濱口明彦, 杉山佳史, 松島雅人, 長尾式子, 堂面俊彦. (ポスター) 「慢性腎不全患者の看取りを依頼する際の情報提供書 (案)」に関するアンケート調査結果. 第 27 回日本緩和医療学会学術大会. 神戸, 7 月. [Palliat Care Res 2022; 17(Suppl.): S.345]
- 6) 三浦靖彦. (シンポジウム 12：印象に残った看取り) 「慢性腎不全患者の看取りを依頼する際の情報提供書 (案)」に関するアンケート調査結果. 第 4 回日本在宅医療連合学会大会. 神戸, 7 月. [日在宅医療連合講抄集 2022; 4 回: 114]
- 7) 花岡一成. (教育講演 31：ADPKD) ADPKD の遺伝カウンセリング. 第 67 回日本透析医学会学術集会・総会. 東京, 7 月. [日透析医学会誌 2022; 55(Suppl.1): 291]
- 8) 花岡一成. (シンポジウム 5：多発性嚢胞腎：早期診断・早期診療の時代を迎えて) 遺伝カウンセリングを含めた若手患者の意思決定の支援について. 第 65 回日本腎臓学会学術総会. 神戸, 6 月. (ハイブリッド形式) [日腎会誌 2022; 64(3): 117]
- 9) 三浦靖彦. (パネルディスカッション 8：在宅医療・ケア関係者の安全確保, 訪問員を守る対策) 「在宅医療介護現場における暴力・ハラスメント対策検討ワーキンググループ」の活動について第 4 回日本在宅医療連合学会大会. 神戸, 7 月. [日在宅医療連合講抄集 2022; 4 回: 196]
- 10) 松井貞子, 佐藤 亮, 平石千佳, 羽田野貴裕, 清水知, 宮崎 修, 吉田 博. (口頭) “安定同位体を用いたコレステロール引き抜き能評価法” と非細胞系アッセイ “コレステロール取り込み能評価法” の比較検討. 第 54 回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 久留米, 7 月. (現地開催 & オンデマンド配信) [日動脈硬化学会プログラム抄集 2022; 54 回: 202]

## 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席中)		
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席中)		
講師	川上 正憲	精神病理学, 森田療法
講師	小高 文聰	精神薬理学, 神経画像学
講師	石井 一裕	精神薬理学, 精神病理学
講師	稲村 圭亮	老年精神医学
講師	曾根 大地	臨床脳波学, てんかん学, 神経画像学
講師	松田 勇紀	精神生理学, ニューロモデュレーション
講師	石井 洵平	精神薬理学
講師	山崎 龍一	精神生理学, ニューロモデュレーション

## 教育・研究概要

## I. 老年精神医学研究会

老年精神医学研究会では、老年期の疾患を通じて精神症状のメカニズムの解明と病態モデルの構築を目指すこと、そしてそれらを治療戦略に応用し、患者と社会に還元することを目的として、基礎研究と臨床研究を行っている。

繁田雅弘は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相関に関する多施設連携研究を継続して行っている。

## II. 森田療法研究会

森田療法を立脚点にした精神病理学的・精神療法的研究を本院と第三病院で継続している。

2022年度は館野 歩が第118回日本精神神経学会学術集会・身体症状症のシンポジウムでシンポジストとして発表し、第39回日本森田療法学会・国際円卓会議で発言をした。久保田幹子は第118回日本精神神経学会学術集会・ワークショップで外来森田療法の基本について、第22回日本認知療法・認知行動療法学会・シンポジウムで社交不安症に対する森田療法についてシンポジストとして発表した。谷井一夫が第39回日本森田療法学会・ワークショップで発表をした。市川 光, 半田航平, 館野らが第39回日本森田療法学会・一般演題で発表を行った。

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開始した。矢野勝治は高齢者の患者に対する森田療法の応用について、谷井は入院森田療法におけるうつ病の回復要因について研究を進めている。金子 咲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開始した。今年度、谷井はメンタルヘルス岡本記念財団より30万円、金子は40万円の研究助成を受けた。

## III. 薬理・生化学研究会

薬理・生化学研究会は「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、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っている。石井洵平はうつ病性障害の併存不眠症

の薬物療法，特にオレキシン受容体拮抗薬の年次推移と減薬の関係について，森 啓輔は，統合失調症における抗精神病薬の世代間併用と抗コリン薬の併用状況の関係について解析を進めている。亀山 洋は心電図と精神疾患の病態について解析を進めている。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行っている。各研究の結果は順次論文化されている。

#### IV. 臨床脳波学研究会

2022年度は，プログラム委員を務めた第55回日本てんかん学会（JES）学術集会が無事仙台にて開催され，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。更に，本院にて新規抗てんかん発作薬 Cenobamate の治験を開始しており，これは2023年度も継続予定である。

臨床研究では，側頭葉てんかんにおけるμオピオイド受容体システムの障害を同定した原著論文が，国際抗てんかん連盟（ILAE）の機関誌 *Epilepsia* 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，これまでの研究やCOVID-19に関する知見をまとめた総説等も国内誌・国際誌にいくつか出版した。また，ILAEおよびJESの公式若手団体である Young Epilepsy Section（YES-Japan）が主導して行ったCOVID-19のてんかん診療への影響を調査した全国大規模多施設研究についても，最終的な解析結果が国際誌に出版された。

#### V. 精神生理学研究会

本研究会は，脳波，心電図，筋電図，眼球運動，呼吸運動などの電気生理学的指標を同時測定する終夜睡眠ポリグラフ（polysomnography）を用いて，精神医学研究の主な方法論とする。精神生理学に加えて，概日リズムを対象とする時間生物学，そして，睡眠学（Somnology）を立脚点とする。

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。

1. 併存不眠症に対する個人認知行動療法の治療効果
2. 睡眠時無呼吸症候群における主観的・客観的眠気予測因子
3. 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
4. 不眠症に対する認知行動療法の効果予測因子
5. 客観的短時間睡眠を示す慢性不眠障害の臨床的特徴
6. 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

#### VI. ニューロモデュレーション研究会

ニューロモデュレーションは，電気・磁気・薬物によって神経機能を修飾し，症状を緩和させることである。精神神経科領域では，特に電気・磁気によるモダリティをさすことが多い。

本研究会のミッションは，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

班活動の成果は，*Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *Journal of Affective Disorders*, *NeuroReport*, *Bipolar Disorder*, *Brain Stimulation*, *BMJ Open*, *Molecular Psychiatry* 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1度の忽滑谷和孝をはじめ常泉百合、中西玲佳、鮫島大輔、亀山や古川はるこ心理士が中心に研究会を開催している。その中で電子カルテが導入された2015年からの認知症診療を振り返り、MCI患者の長期経過を調べ、認知症に移行するリスク、認知症に至らない集団の特徴について分析を継続している。また、亀山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学会発表や英文での論文化ができた。うつ病に関しては日本うつ病学会の高齢者における治療のガイドラインの精神療法の領域での作成に携わり、2022年度は英文化し、更には、うつ病のガイドラインの最新化が完成している。

#### Ⅷ. 精神病理・精神療法，児童精神医学研究会

川上正憲は、第69回日本病跡学会総会「シンポジウム1：臨床と病跡学」に招聘され、「森田療法と森田正馬－精神療法の習得と病跡学は相互不可分の関係にある－」と題して発表を行った。長年の研究課題であった森田療法の鍵概念である「生の欲望」について、森田正馬の病跡を論じつつ、概念定義づけを新たに行うことが出来た。また、これらの研究成果を論文化し日本病跡学会雑誌に投稿するに至った。

#### Ⅸ. 臨床心理学研究会

心理臨床の集いは見送られたが、2023年度はコロナの収束を見込んで企画を立ち上げ、進めている所である。臨床心理研究会では具体的なテーマも挙がっており、ハイブリット形式で開催したいと考えている。

心理学の教育・指導の領域では、附属病院(本院)は帝京大学大学院2年生1名、帝京平成大学大学院1年生2名、第三病院は法政大学大学院2年生10名を受け容れて、臨床実習を行った。いずれも公認心理士育成カリキュラムに関連した臨床実習となる。

#### X. 発達行動医学研究会

当研究会は子どもと大人の発達障害と行動医学に関心のある先生方が自由に集って臨床に役立つ情報交換を行い、発達障害・行動医学に関する臨床・基礎研究を行っている。この分野の権威である内外のゲストを招いて勉強会を行うほか、ADHDの認知行動療法の輪読会(Cognitive-Behavioral Therapy for Adult ADHD: Targeting Executive Dysfunc-

tion. Solanto MV. New York: Gilford Press, 2013)を開催した。研究活動としては気分障害前後における脳活動の変化を、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いて計測し、治療効果判定のバイオマーカーとしての可能性を追求する研究を行った。

#### 「点検・評価・改善」

2022年度も、昨年度同様10部門の研究会をベースに、臨床研究を中心とした活動がスタートした。COVID-19拡大によって、依然として学会発表や学生教育などには制限が残り、各医局員の活動にも大きな障害となっていたが、各研究班での研究活動は活発に行われ、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本を超えることができた。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思う。自身の生活にも制約がかかる中でも、ソーシャルディスタンスをとりながら継続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しまうが、国内学会やWeb参加での業績は徐々に増えており、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・実習が制限される中、学生実習には配信用講義動画を作成して対面指導ができない部分を補足している。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Web開催して各研究分野の専門医の指導を受けるなど、各医局員の協力を得ながら教育活動を継続した。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。現場での実際の診療・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) Tsuru A, Matsui K, Kimura A, Yoshiike T, Otsuki R,



- Nagao K, Hazumi M, Utsumi T, Fukumizu M, Mukai Y, Takahashi Y, Sakamoto T, Kuriyama K. Sleep disturbance and health-related quality of life in Parkinson's disease: a clear correlation between health-related quality of life and subjective sleep quality. *Parkinsonism Relat Disord* 2022; 98: 86-91.
- 2) Amagai M, Ozone M, Utsumi T, Hotchi A, Iwashita M, Yamadera W, Shigeta M. Effect of a short video on patients' motivation for dose reduction or cessation of hypnotics. *Sleep Biol Rhythms* 2023; 21: 299-308.
- 3) Ayabe N, Nakajima S, Okajima I, Inada K, Yamadera W, Yamashita H, Tachimori H, Kamei Y, Takeshima M, Inoue Y, Mishima K. Development and validation of the Japanese version of the Hyperarousal Scale. *BMC Psychiatry* 2022; 22(1): 617.
- 4) Baba H, Kito S, Nukariya K, Takeshima M, Fujise N, Iga J, Oshibuchi H, Kawano M, Kimura M, Mizukami K, Mimura M; Committee for Treatment Guidelines of Mood Disorders, Japanese Society of Mood Disorders. Guidelines for diagnosis and treatment of depression in older adults: a report from the Japanese Society of mood disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2022; 76(6): 222-34.
- 5) Endo H, Tagai K, Ono M, Ikoma Y, Oyama A, Matsuoka K, Kokubo N, Hirata K, Sano Y, Oya M, Matsumoto H, Kurose S, Seki C, Shimizu H, Kakita A, Takahata K, Shinotoh H, Shimada H, Tokuda T, Kawamura K, Zhang MR, Oishi K, Mori S, Takado Y, Higuchi M. A machine learning-based approach to discrimination of tauopathies using [18 F] PM-PBB3 PET images. *Mov Disord* 2022; 37(11): 2236-46.
- 6) Fukumoto K, Kodaka F, Hasegawa N, Muraoka H, Hori H, Ichihashi K, Yasuda Y, Iida H, Ohi K, Ochi S, Ide K, Hashimoto N, Usami M, Nakamura T, Komatsu H, Okada T, Nagasawa T, Furihata R, Atake K, Kido M, Kikuchi S, Yamagata H, Kishimoto T, Makinodan M, Horai T, Takeshima M, Kubota C, Asami T, Katsumoto E, Hishimoto A, Onitsuka T, Matsumoto J, Miura K, Yamada H, Yasui-Furukori N, Watanabe K, Inada K, Otsuka K, Hashimoto R. Development of an individual fitness score (IFS) based on the depression treatment guidelines of in the Japanese Society of Mood Disorders. *Neuropsychopharmacol Rep* 2023; 43(1): 33-9.
- 7) Hori H, Yasui-Furukori N, Hasegawa N, Iga JI, Ochi S, Ichihashi K, Furihata R, Kyo Y, Takaesu Y, Tsuboi T, Kodaka F, Onitsuka T, Okada T, Murata A, Kashiwagi H, Iida H, Hashimoto N, Ohi K, Yamada H, Ogasawara K, Yasuda Y, Muraoka H, Usami M, Numata S, Takeshima M, Yamagata H, Nagasawa T, Tagata H, Makinodan M, Kido M, Katsumoto E, Komatsu H, Matsumoto J, Kubota C, Miura K, Hishimoto A, Watanabe K, Inada K, Kawasaki H, Hashimoto R. Prescription of anticholinergic drugs in patients with schizophrenia: analysis of antipsychotic prescription patterns and hospital characteristics. *Front Psychiatry* 2022; 13: 823826.
- 8) Inada K, Fukumoto K, Hasegawa N, Yasuda Y, Yamada H, Hori H, Ichihashi K, Iida H, Ohi K, Muraoka H, Kodaka F, Ide K, Hashimoto N, Iga JI, Ogasawara K, Atake K, Takaesu Y, Nagasawa T, Komatsu H, Okada T, Furihata R, Kido M, Kikuchi S, Kubota C, Makinodan M, Ochi S, Takeshima M, Yamagata H, Matsumoto J, Miura K, Usami M, Kishimoto T, Onitsuka T, Katsumoto E, Hishimoto A, Numata S, Yasui-Furukori N, Watanabe K, Hashimoto R. Development of individual fitness score for conformity of prescriptions to the "Guidelines For Pharmacological Therapy of Schizophrenia". *Neuropsychopharmacol Rep* 2022; 42(4): 502-9.
- 9) Inamura K, Shinagawa S, Nagata T, Tagai K, Nukariya K, Shigeta M. Education level is associated with neuropsychiatric symptoms in patients with amnesic-mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics* 2022; 22(3): 343-52.
- 10) Inamura K, Shinagawa S, Tsuneizumi Y, Nagata T, Tagai K, Nukariya K, Shigeta M. Clinicodemographic and psychosocial factors related to presentation or severity of delusions of theft among females with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Gerontol* 2022; 45(3): 673-80.
- 11) Ishii J, Kodaka F, Miyata H, Yamadera W, Seto H, Higuchi H, Tsuruoka Y, Shigeta M. Association between functional recovery and medication adherence in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep* 2022; 42(4): 510-5.
- 12) Iwashita M, Yamadera W, Hotchi A, Utsumi T, Amagai M, Ishii J, Suzuki T, Itoh H, Shigeta M. Comparison of the effects of cognitive-behavioral therapy for insomnia between patients with primary insomnia and comorbid insomnia. *Sleep Biol Rhythms* 2022; 20: 489-97.
- 13) Saitoh K, Yoshiike T, Kaneko Y, Utsumi T, Matsui K, Nagao K, Otsuki R, Aritake-Okada S, Kadotani H, Kuriyama K, Suzuki M. Associations of nonrestorative sleep and insomnia symptoms with incident depressive symptoms over 1-2 years: longitudinal re-

- sults from the Hispanic Community Health Study/ Study of Latinos and Sueño Ancillary Study. *Depress Anxiety* 2022; 39(5) : 419–28.
- 14) Kameyama H, Sugimoto K, Kodaka F, Ito K, Nukariya K, Kato T, Shigeta M. Relationship between the early repolarization pattern and a history of suicide attempts among drug-free psychiatric patients. *Neuropsychopharmacology Rep* 2022; 42(3) : 256–62.
  - 15) Kishi T, Sakuma K, Matsuda Y, Kito S, Iwata N. Repetitive transcranial magnetic stimulation for mania: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2023; 25(2) : 160–1.
  - 16) Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Hatano M, Matsuda Y, Iwata N. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2023; 28(1) : 402–9.
  - 17) Kishi T, Sakuma K, Hatano M, Okuya M, Matsuda Y, Kato M, Iwata N. Relapse and its modifiers in major depressive disorder after antidepressant discontinuation: meta-analysis and meta-regression. *Mol Psychiatry* 2023; 28(3) : 974–6. Epub 2022 Dec 23.
  - 18) Kishimoto N, Noro T, Kodaka F, Kurosawa M, Itoh Y, Ogawa S, Watanabe T, Kubota M, Hori K, Shigeta M, Nakano T. Association between personality traits and experience of adverse periocular reactions to topical prostaglandin analogues. *BMJ Open Ophthalmol* 2022; 7(1) : e000946.
  - 19) Kuroda N, Iwayama T, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Matsubara T, Nagino N, Neshige S, Soga T, Sone D, Takayama Y, Kuramochi I, IMPACT-J EPILEPSY (In-depth Multicenter analysis during Pandemic of Covid19 Throughout Japan for Epilepsy practice) study group. Post-hoc analysis of a cross-sectional nationwide survey assessing psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic in Japan: qualitative and quantitative text analysis of open-ended response data. *Epilepsy Seizure* 2022; 14(1) : 58–70.
  - 20) Kuroda N, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Kuramochi I, Matsubara T, Nagino N, Neshige S, Soga T, Takayama Y, Sone D; IMPACT-J EPILEPSY (In-depth Multicenter analysis during Pandemic of Covid19 Throughout Japan for Epilepsy practice) study group; Kanemoto K, Ikeda A, Terada K, Goji H, Ohara S, Hagiwara K, Kamada T, Iida K, Ishikawa N, Shiraiishi H, Iwata O, Sugano H, Iimura Y, Higashi T, Hosoyama H, Hanaya R, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida T, Shigeto H, Yokoyama J, Mukaino T, Kato M, Sekimoto M, Mizobuchi M, Aburakawa Y, Iwasaki M, Nakagawa E, Iwata T, Tokumoto K, Nishida T, Takahashi Y, Kikuchi K, Matsuura R, Hamano SI, Fujimoto A, Enoki H, Tomoto K, Watanabe M, Takubo Y, Fukuchi T, Nakamoto H, Kubota Y, Kunii N, Shirota Y, Ishikawa E, Nakasato N, Maehara T, Inaji M, Takagi S, Enokizono T, Masuda Y, Hayashi T. Impact of COVID-19 pandemic on epilepsy care in Japan: A national-level multicenter retrospective cohort study. *Epilepsia Open*. 2022; 7(3) : 431–41.
  - 21) Kubota M, Takahata K, Matsuoka K, Sano Y, Yamamoto Y, Tagai K, Tarumi R, Suzuki H, Kurose S, Nakajima S, Shiwaku H, Seki C, Kawamura K, Zhang MR, Takahashi H, Takado Y, Higuchi M. Positron emission tomography assessments of phosphodiesterase 10a in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2023; 49(3) : 688–96. Epub 2022 Dec 2.
  - 22) Kyou Y, Yasui-Furukori N, Hasegawa N, Ide K, Ichihashi K, Hashimoto N, Hori H, Shimizu Y, Imamura Y, Muraoka H, Iida H, Ohi K, Yasuda Y, Ogasawara K, Numata S, Iga JI, Tsuboi T, Ochi S, Kodaka F, Furihata R, Onitsuka T, Makinodan M, Komatsu H, Takeshima M, Kubota C, Hishimoto A, Atake K, Yamagata H, Kido M, Nagasawa T, Usami M, Kishimoto T, Kikuchi S, Matsumoto J, Miura K, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Hahimoto R. The characteristics of discharge prescriptions including pro re nata psychotropic medications for patients with schizophrenia and major depressive disorder from the survey of the “Effectiveness of guidelines for dissemination and education in psychiatric treatment (EGUIDE)” project. *Ann Gen Psychiatry* 2022; 21(1) : 52.
  - 23) Hazumi M, Matsui K, Tsuru A, Otsuki R, Nagao K, Ayabe N, Utsumi T, Fukumizu M, Kawamura A, Izuhara M, Yoshiike T, Kuriyama K. Relationship between COVID-19-specific occupational stressors and mental distress in frontline and non-frontline staff. *Heliyon* 2022; 8(8) : e10310.
  - 24) Ogasawara M, Takeshima M, Esaki Y, Kaneko Y, Utsumi T, Aoki Y, Watanabe N, Suzuki M, Takaesu Y. Comparison of the efficacy and safety of quetiapine and lithium for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacol Rep* 2022; 42(4) : 410–20.

- 25) [Matsuda Y](#), [Sakuma K](#), [Kishi T](#), [Esaki K](#), [Kito S](#), [Shigeta M](#), [Iwata N](#). Repetitive transcranial magnetic stimulation for preventing relapse in antidepressant treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Stimul* 2023; 16(2) : 458-61.
- 26) [Muraoka H](#), [Kodaka F](#), [Hasegawa N](#), [Yasui-Furukori N](#), [Fukumoto K](#), [Kashiwagi H](#), [Tagata H](#), [Hori H](#), [Atake K](#), [Iida H](#), [Ichihashi K](#), [Furihata R](#), [Tsuboi T](#), [Takeshima M](#), [Komatsu H](#), [Kubota C](#), [Ochi S](#), [Takaesu Y](#), [Usami M](#), [Nagasawa T](#), [Makinodan M](#), [Nakamura T](#), [Kido M](#), [Ueda I](#), [Yamagata H](#), [Onitsuka T](#), [Asami T](#), [Hishimoto A](#), [Ogasawara K](#), [Katsumoto E](#), [Miura K](#), [Matsumoto J](#), [Ohi K](#), [Yamada H](#), [Watanabe K](#), [Inada K](#), [Nishimura K](#), [Hashimoto R](#). Characteristics of the treatments for each severity of major depressive disorder: a real-world multi-site study. *Asian J Psychiatr* 2022; 74 : 103174.
- 27) [Nagata T](#), [Shinagawa S](#), [Nakajima S](#), [Noda Y](#), [Mimura M](#). Pharmacotherapeutic combinations for the treatment of Alzheimer's Disease. *Expert Opin Pharmacother* 2022; 23(6) : 727-37.
- 28) [Nakano Y](#), [Shimada H](#), [Shinotoh H](#), [Hirano S](#), [Tagai K](#), [Sano Y](#), [Yamamoto Y](#), [Endo H](#), [Matsuoka K](#), [Takahata K](#), [Kubota M](#), [Takado Y](#), [Kimura Y](#), [Ichise M](#), [Ono M](#), [Sahara N](#), [Kawamura K](#), [Zhang MR](#), [Kuwabara S](#), [Suhara T](#), [Higuchi M](#). PET-based classification of corticobasal syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2022; 98 : 92-8.
- 29) [Nakaya M](#), [Sato N](#), [Matsuda H](#), [Maikusa N](#), [Shigemoto Y](#), [Sone D](#), [Yamao T](#), [Ogawa M](#), [Kimura Y](#), [Chiba E](#), [Ohnishi M](#), [Kato K](#), [Okita K](#), [Imabayashi E](#), [Tsukamoto T](#), [Yokoi Y](#), [Sakata M](#), [Abe O](#). Free water derived by multi-shell diffusion MRI reflects tau/neuroinflammatory pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 2022; 8(1) : e12356.
- 30) [Ochi S](#), [Tagata H](#), [Hasegawa N](#), [Yasui-Furukori N](#), [Iga JI](#), [Kashiwagi H](#), [Kodaka F](#), [Komatsu H](#), [Tsuboi T](#), [Tokutani A](#), [Numata S](#), [Ichihashi K](#), [Onitsuka T](#), [Muraoka H](#), [Iida H](#), [Ohi K](#), [Atake K](#), [Kishimoto T](#), [Hori H](#), [Takaesu Y](#), [Takeshima M](#), [Usami M](#), [Makinodan M](#), [Hashimoto N](#), [Fujimoto M](#), [Furihata R](#), [Nagasawa T](#), [Yamada H](#), [Matsumoto J](#), [Miura K](#), [Kido M](#), [Hishimoto A](#), [Ueno SI](#), [Watanabe K](#), [Inada K](#), [Hashimoto R](#). Clozapine treatment is associated with higher prescription rate of antipsychotic monotherapy and lower prescription rate of other concomitant psychotropics: a real-world nationwide study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2022; 25(10) : 818-26.
- 31) [Okada T](#), [Hori H](#), [Hasegawa N](#), [Murata A](#), [Kyou Y](#), [Kodaka F](#), [Iida H](#), [Ochi S](#), [Takaesu Y](#), [Tsuboi T](#), [Iga JI](#), [Ichihashi K](#), [Muraoka H](#), [Furihata R](#), [Yasui-Furukori N](#), [Usami M](#), [Onitsuka T](#), [Ogasawara K](#), [Tagata H](#), [Takeshima M](#), [Ohi K](#), [Numata S](#), [Hashimoto N](#), [Yamada H](#), [Makinodan M](#), [Komatsu H](#), [Hishimoto A](#), [Yamagata H](#), [Kido M](#), [Kubota C](#), [Atake K](#), [Yamada H](#), [Nagasawa T](#), [Matsumoto J](#), [Miura K](#), [Inada K](#), [Watanabe K](#), [Suda S](#), [Hashimoto R](#). Second-generation antipsychotic monotherapy contributes to the discontinuation of anticholinergic drugs in hospitalized patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2022; 42(6) : 591-3.
- 32) [Otsuki R](#), [Matsui K](#), [Yoshiike T](#), [Nagao K](#), [Utsumi T](#), [Tsuru A](#), [Ayabe N](#), [Hazumi M](#), [Fukumizu M](#), [Kuriyama K](#). Decrease in social zeitgebers is associated with worsened delayed sleep-wake phase disorder: findings during the pandemic in Japan. *Front Psychiatry* 2022; 13 : 898600.
- 33) [Shigemoto Y](#), [Sato N](#), [Maikusa N](#), [Sone D](#), [Ota M](#), [Kimura Y](#), [Chiba E](#), [Okita K](#), [Yamao T](#), [Nakaya M](#), [Maki H](#), [Arizono E](#), [Matsuda H](#). Age and sex-related effects on single-subject gray matter networks in healthy participants. *J Pers Med* 2023; 13(3) : 419.
- 34) [Shirakawa Y](#), [Yamazaki R](#), [Kita Y](#), [Kitamura Y](#), [Okumura Y](#), [Inoue Y](#), [Matsuda Y](#), [Kodaka F](#), [Shigeta M](#), [Kito S](#). Repetitive transcranial magnetic stimulation decreased effortful frontal activity for shifting in patients with major depressive disorder. *Neuroreport* 2022; 33(11) : 470-5.
- 35) [Sone D](#), [Beheshti I](#), [Shinagawa S](#), [Niimura H](#), [Kobayashi N](#), [Kida H](#), [Shikimoto R](#), [Noda Y](#), [Nakajima S](#), [Bun S](#), [Mimura M](#), [Shigeta M](#). Neuroimaging-driven brain-age is associated with life satisfaction and resilience in cognitively normal elderly: a community-based study. *Transl Psychiatry* 2022; 12 : 25.
- 36) [Sone D](#), [Galovic M](#), [Myers J](#), [Leonhardt G](#), [Rabiner I](#), [Duncan JS](#), [Koepp MJ](#), [Foong J](#). Contribution of the  $\mu$ -opioid receptor system to affective disorders in temporal lobe epilepsy: a bidirectional relationship? *Epilepsia* 2023; 64(2) : 420-9.
- 37) [Sone D](#), [Sato N](#), [Shigemoto Y](#), [Kimura Y](#), [Matsuda H](#). Upper cerebellar glucose hypermetabolism in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia Open* 2022; 7(4) : 657-64.
- 38) [Sugita S](#), [Hata K](#), [Takamatsu N](#), [Kimura K](#), [Gonzalez L](#), [Kodaiarasu K](#), [Miller C](#), [Umemoto I](#), [Murayama K](#), [Nakao T](#), [Kito S](#), [Ito M](#), [Kuga H](#). Psychological treatments for the mental health symptoms among

- individuals infected with COVID-19: a scoping review protocol. *BMJ Open* 2023; 13(3) : e069386.
- 39) Maruki T, Utsumi T, Takeshima M, Fujiwara Y, Matsui M, Aoki Y, Toda H, Watanabe N, Watanabe K, Takaesu Y. Efficacy and safety of adjunctive therapy to lamotrigine, lithium, or valproate monotherapy in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Bipolar Disord* 2022; 10(1) : 24.
- 40) Utsumi T, Yoshiike T, Kaneita Y, Aritake-Okada S, Matsui K, Nagao K, Saitoh K, Otsuki R, Shigeta M, Suzuki M, Kuriyama K. The association between subjective-objective discrepancies in sleep duration and mortality in older men. *Sci Rep* 2022; 12(1) : 18650.
- 41) Tagai K, Ikoma Y, Endo H, Debnath OB, Seki C, Matsuoka K, Matsumoto H, Oya M, Hirata K, Shinotoh H, Takahata K, Kurose S, Sano Y, Ono M, Shimada H, Kawamura K, Zhang MR, Takado Y, Higuchi M. An optimized reference tissue method for quantification of tau protein depositions in diverse neurodegenerative disorders by PET with 18F-PM-PBB3 (18F-APN-1607). *Neuroimage* 2022; 264 : 119763.
- 42) Takahata K, Seki C, Kimura Y, Kubota M, Ichise M, Sano Y, Yamamoto Y, Tagai K, Shimada H, Kitamura S, Matsuoka K, Endo H, Shinotoh H, Kawamura K, Zhang MR, Takado Y, Higuchi M. First-in-human in vivo imaging and quantification of monoacylglycerol lipase in the brain: a PET study with 18F-T-401. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49(9) : 3150-61.
- 43) Tezuka T, Takahata K, Tagai K, Ueda R, Ito D, Takeda H, Takahashi S, Nakahara J, Higuchi M, Seki M. Progressive ataxia and palatal tremor showing characteristic tau depositions in [18 F] PM-PBB3 PET. *Mov Disord* 2022; 37(6) : 1317-19.
- 44) Tsuboi T, Takaesu Y, Hasegawa N, Ochi S, Fukumoto K, Ohi K, Muraoka H, Okada T, Kodaka F, Igarashi S, Iida H, Kashiwagi H, Hori H, Ichihashi K, Ogasawara K, Hashimoto N, Iga JI, Nakamura T, Usami M, Nagasawa T, Kido M, Komatsu H, Yamagata H, Atake K, Furihata R, Kikuchi S, Horai T, Takeshima M, Hirano Y, Makinodan M, Matsumoto J, Miura K, Hishimoto A, Numata S, Yamada H, Yasui-Furukori N, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Effects of electroconvulsive therapy on the use of anxiolytics and sleep medications: a propensity score-matched analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2023; 77(1) : 30-7.
- 45) Aoki Y, Yaju Y, Utsumi T, Sanyaolu L, Storm M, Takaesu Y, Watanabe K, Watanabe N, Duncan E, Edwards AG. Shared decision-making interventions for people with mental health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11(11) : Cd007297.
- 46) Yamazaki R, Inoue Y, Matsuda Y, Kodaka F, Kitamura Y, Kita Y, Shigeta M, Kito S. Laterality of prefrontal hemodynamic response measured by functional near-infrared spectroscopy before and after repetitive transcranial magnetic stimulation: a potential biomarker of clinical outcome. *Psychiatry Res* 2022; 310 : 114444.
- 47) Yamazaki R, Ohbe H, Matsuda Y, Kito S, Shigeta M, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early electroconvulsive therapy in patients with bipolar depression: a propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database. *J Affect Disord* 2022; 312 : 245-51.
- 48) 今村扶美, 竹林由武, 伊藤正哉, 出村綾子, 松本俊彦, 平林直次, 鬼頭伸輔, 堀越 勝. 医療機関における公認心理師の雇用と業務の実態 心理支援の拡充と制度の見直しに向けて. *精神誌* 2023; 125(2) : 116-28.

## II. 総説

- 1) Matsuda Y, Terada R, Yamada K, Yamazaki R, Nunomura A, Shigeta M, Kito S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for residual depressive symptoms after electroconvulsive therapy in an elderly patient with treatment-resistant depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports* 2022; 1(2) : e11.
- 2) Sone D. Neurobiological mechanisms of psychosis in epilepsy: findings from neuroimaging studies. *Front Psychiatry* 2022; 13 : 1079295.
- 3) 川上正憲. 臨床と病跡学 森田療法と森田正馬 精神療法の習得と病跡学は相互不可分の関係にある. *日病跡誌* 2022; 104 : 13-22.
- 4) 鬼頭伸輔. 【老年期のメンタルヘルスー人生100年時代のこころの健康を守る】Key words 反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS). *カレントセラピー* 2023; 41(1) : 68.
- 5) 繁田雅弘. 【さまざまな視点から意思決定を考察する】高齢者の意思決定 老年精神科診療と社会的支援を通して考えること. *精神科* 2022; 41(4) : 522-6.
- 6) 繁田雅弘. 【貧困と孤立の臨床“つながり”の支援を考える】つながりを求めて 高齢者医療と社会支援に想う孤立と孤独. *こころの科学* 2022; 224 : 42-7.
- 7) 繁田雅弘. 【神経認知障害群に対するサイコソーシャルなアプローチの展開】認知症カフェの経験 認知症の人と家族のためのサイコソーシャルな支援. *老年精*



- 医誌 2022; 33(4): 364-9.
- 8) 繁田雅弘. 【認知症の人の生活を考える－患者・家族のQOLのために－】認知症の人のQOLの維持・向上を目指す対話. MED REHABIL 2022; 273: 1-5.
  - 9) 繁田雅弘. 認知症の人との対話 認知症診療と認知症カフェで学んだ視点. 日社精医会誌 2022; 31(1): 79-84.
  - 10) 品川俊一郎. 【高齢社会と司法精神医学】前頭側頭型認知症と軽犯罪. 臨精医 2022; 51(1): 57-63.
  - 11) 曾根大地. 【てんかん診療】てんかんの画像診断. 脳神経内科 2022; 96(5): 570-7.
  - 12) 高崎恵美. 【軽度認知障害：アルツハイマー病を中心に若年例と老年期例の差異を含めて】軽度認知障害の神経心理学的評価. 老年精医誌 2022; 33(12): 1270-8.
  - 13) 常泉百合. 【高齢者のせん妄を正しく理解して付き合う～たかがせん妄, されどせん妄～】せん妄対策としてのチーム医療. Geriatr Med 2022; 60(9): 809-13.
  - 14) 忽滑谷和孝. 【高齢者のせん妄を正しく理解して付き合う～たかがせん妄, されどせん妄～】序文. Geriatr Med 2022; 60(9): 771-2.
  - 15) 布村明彦. 【精神疾患診療】(第2部)さまざまな場面で遭遇する精神疾患 高齢者でよくみられる精神疾患 軽度認知障害. 日医師会誌 2022; 151(特別2): S244-5.
  - 16) 布村明彦. 【認知症診療の新潮流-近未来の認知症診療に向けて】アルツハイマー病に対する疾患修飾薬の現状と期待. 精神医 2022; 64(6): 849-57.
  - 17) 布村明彦. 【認知予備能 Up to Date】認知レジリエンスの概念と指標. 老年精医誌 2022; 33(10): 1005-12.
  - 18) 山寺 亘. 不眠治療の基本を改めて考える 薬の処方以前にできる生活の工夫. こころの科学 2022; 223: 2-6.
  - 19) 山寺 亘. 【睡眠－覚醒障害】睡眠医療の専門施設を紹介するには. 精神科 Resident 2022; 3(3): 177.
  - 20) Kubota T, Kuroda N, Sone D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: a comprehensive review. Psychiatry Clin Neurosci 2023; 77(2): 84-93.
  - 21) Sone D, Beheshti I. Neuroimaging-based brain age estimation: a promising personalized biomarker in neuropsychiatry. J Pers Med 2022; 12(11): 1850.
  - 22) 岩下正幸, 山寺 亘. 【睡眠障害へのアプローチ最前線】各種睡眠障害の診断と治療 概日リズム睡眠・覚醒障害群. 臨と研 2022; 99(9): 1083-9.
  - 23) 内海智博, 栗山健一. 【不眠症－研究・診療の最新知識】不眠関連疾患 自殺と不眠. 医のあゆみ 2022; 281(10): 1007-13.
  - 24) 内海智博, 栗山健一. 【精神・神経疾患に併存する過眠の背景病態と治療マネジメント】不安症・ストレス因関連障害・解離症に併存する過眠. 精神医 2022; 64(10): 1353-63.
  - 25) 内海智博, 栗山健一. 【認知症と睡眠－双方向からのアプローチ－】記憶の強化・定着に関わる情報処理過程における睡眠の役割. Prog Med 2022; 42(10): 929-35.
  - 26) 鮫島大輔, 忽滑谷和孝. 【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】ストレス関連障害. カレントセラピー 2023; 41(1): 16-20.
  - 27) 互 健二, 繁田雅弘. 【“認知症＋併存疾患”アプローチの最前線】代表的な認知症 嗜銀顆粒性認知症・神経原線維変化型認知症. 内科 2022; 129(6): 1277-80.
  - 28) 互 健二, 樋口真人. 【認知症のバイオマーカーはどこに向かうのか】PETを用いたバイオマーカーの意義. 老年精医誌 2022; 33(7): 656-62.
  - 29) 高堂裕平, 互 健二, 小野麻衣子, 遠藤浩信, 樋口真人. 【核医学を考える】Tau イメージング 疾患修飾薬療法開発に直結する次世代型PET研究. 脳神経内科 2022; 96(4): 474-80.
  - 30) 忽滑谷和孝, 岡部 究. 【認知症 レジデントが知っておきたい診断や治療のコツ!】(Vignette 2) 治療・ケアの基本 治療・ケアの基本 非薬物療法. 精神科 Resident 2022; 3(4): 262-4.
  - 31) 林 大祐, 五十嵐俊, 野田隆政, 鬼頭伸輔. 【臨床につながる気分障害研究最前線】磁気けいれん療法. 臨精医 2022; 51(10): 1183-8.
  - 32) 松田博史, 曾根大地, 重本蓉子, 佐藤典子. 【新規MRI計測・解析技術の認知症への応用】MRIによるNODDI, 構造ネットワーク, 脳年齢. Dementia Jpn 2022; 36(3): 416-22.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) Matsuoka K, Ono M, Takado Y, Hirata K, Endo H, Ohfusa T, Kojima T, Yamamoto T, Onishi T, Orihara A, Tagai K, Takahata K, Seki C, Shinotoh H, Kawamura K, Shimizu H, Shimada H, Kakita A, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. High-contrast imaging of  $\alpha$ -synuclein pathologies in living patients with multiple system atrophy. Mov Disord 2022; 37(10): 2159-61.
- 2) Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Kondo K, Shigeta M. A case of V180I genetic mutation Creutzfeldt Jakob disease (CJD) with delusional misidentification as an initial symptom. Prion 2022; 16(1): 7-13.
- 3) 金子 咲, 谷井一夫, 矢野勝治, 久保田幹子, 布村

明彦, 中村 敬, 繁田雅弘, 外来森田療法においてグループ療法を併用し, “今, ここ”での体験”を共有したことが治療の方向性を見出す契機となった一症例. 日森田療会誌 2022; 33(2): 185-94.

- 4) 舘野 歩, 井上祐紀, 繁田雅弘, 認知行動療法実施後再燃したが外来森田療法を実施し改善しているパニック症の一症例. 精神療法 2022; 48(5): 655-63.
- 5) 半田航平, 舘野 歩, 布村明彦, 繁田雅弘, 外来森田療法を施行されコロナ不安が改善した病氣不安症の1症例. 臨精医 2022; 51(12): 1445-8.

#### IV. 著書

- 1) 久保田幹子. 森田療法. 野島一彦監修. 臨床心理学中辞典. 三鷹: 遠見書房, 2022. p.426-7.
- 2) 舘野 歩. 第16章: 精神疾患. 森田療法. 福井次男, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2023年版. 東京: 医学書院, 2023. p.1023-4.

#### V. 研究費

- 1) 石井洵平. 神経保護のストレス反応因子「REST」を用いたうつ病のリカバリー判定. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024年度.
- 2) 稲村圭亮. 手段の日常生活技能に着目した軽度認知機能障害患者に対する早期介入および予後の検討. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2024年度.
- 3) 川上正憲. 森田療法の諸概念に関する精神分析的視点からの研究 - 森田療法の用語, 治療構造, 治療技法に関して -. メンタルヘルス岡本記念財団研究助成・森田療法. 2022年度.
- 4) 鬼頭伸輔. COVID-19感染後の精神症状を有する患者レジストリの構築と病態解明及び新規治療法の開発に資する研究. AMED・障害者対策総合研究開発事業(精神障害分野). 2022年度.
- 5) 鬼頭伸輔. ニューロモデュレーションセンター. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費. 2022年度.
- 6) 鬼頭伸輔. 治療抵抗性うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)による維持療法: 多施設, 前向き, 非無作為化縦断研究. 帝人ファーマ株式会社研究者主導臨床研究. 2021~2025年度.
- 7) 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共同臨床研究費. 2022~2024年度.
- 8) 鬼頭伸輔. 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: 非盲検, パイロット, アンブレラ・バスケット試験. 日本メジフィジックス株式会社研究者主導臨床研究支援プログラム. 2022年度.

- 9) 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.
- 10) 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). 2018~2022年度.
- 11) 曾根大地. 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.
- 12) 曾根大地. 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・2021年度研究奨励金. 2021~2023年度.
- 13) 曾根大地. 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. てんかん治療研究振興財団研究助成. 2022~2024年度.
- 14) 互 健二. 軽度認知障害に伴う多様なタウ病変に対するPETを用いた縦断的評価. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2025年度.
- 15) 谷井一夫. 気分障害患者の入院森田療法における集団の治療的意味についての研究. メンタルヘルス岡本記念財団研究助成. 2022年度.

#### VI. 賞

- 1) Tagai K. 2022 de Leon Prize Neuroimaging Trainee. Alzheimer's Association International Conference. High-contrast in vivo imaging of tau pathologies in Alzheimer's and non-Alzheimer's disease tauopathies. June 2022.
- 2) 互 健二. 2022年度(第19回)研究奨励賞: 最優秀賞. 日本核医学会. High-contrast in vivo imaging of tau pathologies in Alzheimer's and non-Alzheimer's disease tauopathies. 2022年9月.

#### VII. その他

- 1) Shinagawa S. Multi-dimensional approach for Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Australian-Japan Collaboration in Dementia Research Workshop. WEB, Dec.
- 2) Sone D, Galovic M, Myers J, Leonhardt G, Rabiner E, Duncan J, Koeppe M, Foong J. (Oral) Reduced binding potential of  $\mu$ -opioid receptors in temporal lobe epilepsy with psychiatric symptoms. 14th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. Online, Nov.
- 3) 石井洵平, 小高文聰, 酒井祥行, 森 啓輔, 亀山 洋, 山寺 亘, 繁田雅弘. (ポスター) 新規睡眠薬に着目した併存不眠症に対する薬物療法の経時変化. BPC-NPNPP4学会合同年会(第44回日本生物学的精神医学会年会・第32回日本臨床精神神経薬理学会年会・第52回日本神経精神薬理学会年会・第6回日本

精神薬学会総会・学術集会). 東京, 11月. (ハイブリッド形式)

- 4) 内海智博, 吉池卓也, 有竹清夏, 松井健太郎, 河村葵, 長尾賢太郎, 都留あゆみ, 大槻 怜, 綾部直子, 羽澄 恵, 斎藤かおり, 鈴木正泰, 栗山健一. (口頭). ピッツバーグ睡眠質問票の基本構造と構成要因の同定. 第118回日本精神神経学会学術総会. 福岡, 6月.
- 5) 亀山 洋, 助川裕香, 菅野博志, 鮫島大輔, 岡部 究, 川上正憲, 小川佳那, 古川はるこ, 忽滑谷和孝, 杉本健一, 繁田雅弘, 小高文聰, 加藤智弘, 伊藤恭子. (ポスター) 気分障害患者における早期再分極所見を定義する上で最適なJ点高の検討. 第65回成医会柏支部例会. 柏, 7月.
- 6) 鬼頭伸輔. (シンポジウム1: 高齢者のうつ病治療 Up-to-Date) 高齢者のうつ病に対する電気けいれん療法・反復経頭蓋磁気刺激療法. 第41回日本認知症学会学術集会/第37回日本老年精神医学会合同開催. 東京, 11月. (ハイブリッド開催)
- 7) 久保田幹子. (ワークショップ15: 日常診療の10分間でやる森田療法的アプローチ) 森田療法とはーその理解と外来森田療法の基本についてー. 第118回日本精神神経学会学術総会. 福岡, 6月.
- 8) 小高文聰, 石井洵平, 森 啓輔, 亀山 洋, 酒井祥行, 山崎龍一, 繁田雅弘. (ポスター) 共起指数を利用した向精神薬の併用頻度解析. BPCNP4学会合同年会 (第44回日本生物学的精神医学会年会・第32回日本臨床精神神経薬理学会年会・第52回日本神経精神薬理学会年会・第6回日本精神薬学会総会・学術集会). 東京, 11月. (ハイブリッド形式)
- 9) 森 啓輔, 小高文聰, 石井洵平, 酒井祥行, 亀山 洋, 山崎龍一, 繁田雅弘. (ポスター) 抗精神病薬の世代間併用が行われた精神病性障害における抗コリン薬の処方実態. BPCNP4学会合同年会 (第44回日本生物学的精神医学会年会・第32回日本臨床精神神経薬理学会年会・第52回日本神経精神薬理学会年会・第6回日本精神薬学会総会・学術集会). 東京, 11月. (ハイブリッド形式)
- 10) Tateno A. (International Roundtable: 今, そして未来: 私の森田療法アップデート) Morita Therapy and I. 第39回日本森田療法学会. WEB開催. 12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 outward)
教授	和田 靖之	小児感染免疫学
教授	勝沼 俊雄	小児アレルギー学
教授	宮田 市郎	小児内分泌学
教授	加藤 陽子	小児血液腫瘍学 (輸血部に outward)
教授	小林 博司	先天代謝異常学 (遺伝子治療研究部に outward)
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 outward)
准教授	小林 尚明	小児血液腫瘍学 (康心会汐見台病院に outward)
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 outward)
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 outward)
准教授	清水 正樹	新生児学 (埼玉県立小児医療センターに outward)
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 outward)
准教授	浦島 崇	小児循環器学 (愛育病院に outward)
准教授	河合 利尚	小児感染免疫学 (国立成育医療研究センターに outward)
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 (東京都立北療育医療センターに outward)
講師	藤原 優子	小児循環器学 (町田市民病院に outward)
講師	長谷川 望	小児保健学 (高橋医院より outward)
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 outward)
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 outward)
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 outward)
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 outward)
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 outward)
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 outward)

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)

## 教育・研究概要

## I. 感染免疫研究班

原発性免疫不全症，自己炎症性疾患，リウマチ・膠原病，感染症など感染免疫に関連する臨床研究を行っている。今回，難治性喘息様の症状を呈しながら，後に肺結核が判明した小児例もあり，感染症の予防と診断の重要性が再認識された。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性腸炎に対する新たな治療法を開発するために，医師主導治験を実施している。免疫不全症では易感染性によりステロイドや免疫抑制薬による抗炎症治療が制限されるため，本治療法は他の免疫不全症への臨床応用も期待される。

## 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 Dravet 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，論文化した。

臨床研究では，乳児てんかん性スパズムに対する追加治療としてのペランパネルの有効性，Dravet 症候群のてんかん重積状態に対する治療のまとめ，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

循環器研究班では外科的に作成した疾患モデルを中心に基礎研究を行っている。肺動脈絞扼術によるラット右室不全モデルを応用し，低酸素血症を伴う右室不全の心室順応と心筋代謝機構の解明，肺低形成に伴う肺高血圧病態の研究，心房 Pitx2c 過剰発現マウスによる心房細動発現機序の研究を行っている。臨床研究は WPW 症候群や胎児期より診断された血管輪に対する新規管理方法の確立や気管成長に関する影響因子の検討，超低出生体重児における



心筋成熟化に関するコホート研究を行っている。

#### IV. 血液腫瘍研究班

切除不能の叢状神経線維腫を有する小児神経線維症1型患者に対するSelumetinib治療のフェーズ1臨床試験が終了し、論文化した。また、日本小児血液・がん学会のITP委員会において、新たな小児ITPの診断・治療・管理のガイドラインをまとめた。

#### V. 内分泌研究班

基礎研究では大学院生が「肝細胞においてアミノ酸欠乏に応答して産生されるFGF21がGH抵抗性誘導に果たす役割の解析」に関する研究を行った。この研究結果の一部はCells(2022;11(9):1523(Impact Factor:7.666))に掲載され、筆頭著者3名のうちの1名に大学院生が名を連ねている。臨床研究では、「わが国における胎児甲状腺腫性甲状腺機能低下症の実態調査」を多施設共同研究で行い、現在英文誌に投稿中である。また、性分化疾患に関して行った「鼠径ヘルニアを契機に診断された46,XY,DSD症例の臨床遺伝学的検討」では、46,XY,DSD診断の契機として鼠径ヘルニアの重要性について明らかにし、第55回日本小児内分泌学会学術集会において口演で発表した。

#### VI. 新生児研究班

教育では若手小児科医への新生児医療研修を附属病院および埼玉県立小児医療センターで行っており、研修後は大学関連施設でのハイリスク新生児医療を担ってもらっている。基礎研究では低出生体重児における腎臓糸球体発生に関する研究、流体力学を応用した新しい気流体メカニズムによる呼吸補助装置バイパスネーザルCPAP素子の研究(東京大学地震研究所と共同開発)、透過型時間分解分光法による脳組織酸素飽和濃度測定法の開発研究(浜松ホトニクス株式会社と共同研究)、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・神経医療研究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)を行っている。臨床研究では米国Nationwide Children's Hospitalが主導するNICUにおける音楽心理療法に関する国際共同研究、経母乳先天性サイトメガロウイルス感染症予防に関する研究、超低出生体重児の

MicroBiome(腸内細菌叢)に関する研究などを行っている。その他「重症仮死児の長期予後・発達障害に関する研究」、「哺乳運動に関する研究」、「遠隔診断支援システムを用いた超音波胎児診断に関する研究」を行っている。

#### VII. アレルギー研究班

アレルギー班は、附属病院、葛飾医療センター、第三病院、国立病院機構相模原病院、国立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、食物アレルギーを中心に行っている。食物アレルギー発症予防に関するランダム化臨床試験・第二弾を実施している。また、既に食物アレルギーを発症し耐性獲得困難例を対象とした経口免疫療法を安全に実施する従来法に対する少量経口免疫療法の開発に挑戦した。

#### VIII. 腎臓研究班

2022年度は遺伝子変異が見つかった腎奇形を伴う家族性若年糖尿(MODY)の症例について、その遺伝子について病原性の機能解析を行った。今後学会および論文発表予定である。また、日本小児腎臓病学会と共同してリツキシマブ使用後の低ガンマグロブリン血症の全国調査の集計および解析を行っている。

#### 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II型の遺伝子治療の基礎研究を行っている。

シトリン欠損症は、肝ミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸-グルタミン酸輸送体(シトリン)をコードするSLC25A13遺伝子の機能喪失変異により生じる日本国内での患者頻度が高い先天代謝異常症である。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II型は、特徴的な顔貌、関節拘縮、呼吸障害を認める先天代謝異常症であり、重症例では精神発達遅滞を合併する。ムコ多糖症II型マウスモデルに対するレンチウイルスベクターを用いたex vivo遺伝子治療についての研究を行っており、ヒトへの臨床応用の実用化に向け医師主導試験の準備

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構築した。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ており、その一環として、アメリカの若手小児科医に愛読されている「CASE FILES Pediatrics」を医局員総勢で翻訳した「CASE FILES 小児科」が、診断と治療社より2022年11月に出版された。コロナ禍であっても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。各研究班の点検・評価は以下の通りである。

感染免疫研究班では、原発性免疫不全症、自己炎症疾患、リウマチ・膠原病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。主に臨床研究の報告であったため、今後は臨床に則した基礎研究も促進し、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、成果物としての論文報告が完了したことは評価できる点である。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。

循環器研究班では2022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。学会発表が論文文化には至っていないが、誌面発表の準備が整ってきている。カテーテル・術前後管理のスキルアップなど臨床に忙殺されがちであるが、指導者が随時進捗状況を確認し、臨床業務と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。

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。定期的に業績達成度評価を行うことで、その改善に繋げる。

内分泌研究班は、新たな若手の加入により学会発表および論文数は徐々に増加傾向にある。特に基礎

研究ではImpact Factorの高い英文誌に掲載された。今後も基礎研究および臨床研究の両輪で小児科学講座への貢献度向上を目指していく。

新生児研究班では若手小児科医師への新生児医療研修を指導し、大学全体の周産期医療向上に貢献している。附属病院の総合周産期母子医療センター認可の下支えをしている。基礎研究・臨床研究とも多岐にわたる研究をしており、基礎研究に取り組む大学院進学者を輩出するようになった。

アレルギー研究班では臨床研究を中心にそれぞれの施設で研究成果が発表され「慈恵発の食物アレルギー発症予防方法」を発信している。臨床面では小児アレルギー疾患は診断・治療が進歩したため、近年外来レベルで解決し入院することが少なくなっている。そのため若手医師が外来診療を担当しアレルギー疾患診療の機会を増やし小児アレルギー疾患について学ぶことが課題である。

腎臓研究班では、コロナ禍で学会活動が制限されているものの、成果物としての論文発表は順調に行っている。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・遺伝研究班では、第63回日本先天代謝異常学会学術集会において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) Okuyama M, Morino S, Tanaka K, Nakamura-Miwa H, Takanashi S, Arai S, Ochiai M, Ishii K, Suzuki M, Oka A, Morio T, Tanaka-Taya K. Vasovagal reactions after COVID-19 vaccination in Japan. *Vaccine* 2022; 40(41): 5997-6000.
- 2) Shibata M, Kaneko K, Umehara N, Matsui H, Kawai T, Nakadate H, Murashimia A, Sago H. A pregnant woman with thymoma-associated pure red cell aplasia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22(1): 795.
- 3) Miyamoto T, Honda Y, Izawa K, Kanazawa N, Kadowaki S, Ohnishi H, Fujimoto M, Kambe N, Kase N, Shiba T, Nakagishi Y, Akizuki S, Murakami K, Bamba M, Nishida Y, Inui A, Fujisawa T, Nishida D, Iwata N, Otsubo Y, Ishimori S, Nishikori M, Tanizawa K, Nakamura T, Ueda T, Ohwada Y, Tsuyusaki Y, Shimizu M, Ebato T, Iwao K, Kubo A, Kawai T, Matsubayashi T, Miyazaki T, Kanayama T, Nishitani-Isa M, Nihira H, Abe J, Tanaka T, Hiejima E, Okada S, Ohara O, Saito MK, Takita J, Nishikomori R, Yasumi T. Assessment of type I interferon signatures in undif-

- ferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience. *Front Immunol* 2022; 13: 905960.
- 4) Okai M, Ishikawa T, Tamura E, Matsui T, Kawai T. *Granulicatella adiacens* bacteremia in chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol* 2023; 43(1): 85-7.
  - 5) Usami M, Takeuchi I, Kyodo R, Hirano Y, Kashiwagi K, Fujikawa H, Shimizu H, Kawai T, Arai K. Clinical features of very early-onset inflammatory bowel disease in Japan: a retrospective single-center study. *Intest Res* 2022; 20(4): 475-81.
  - 6) Muramoto Y, Nihira H, Shiokawa M, Izawa K, Hiejima E, Seno H; Japan Pediatric Inflammatory Bowel Disease Working group (Kuwada T, Arai K, Kudo T, Iwama I, Mizuochi T, Sogo T, Kaji E, Doi T, Kawai T, Inoue M, Sasahara Y, Ohnishi H, Okada S, Kanegane H, Nishikomori R, Shimizu H, Takeuchi I, Ito N, Yasuda R, Inui A, Etani Y, Yamazaki H, Nishikawa Y, Honda Y, Uza N, Takita J, Chiba T, Yasumi T). Anti-integrin  $\alpha\beta6$  antibody as a diagnostic marker for pediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2022; 163(4): 1094-7.e14.
  - 7) Hoshina Y, Okai M, Shoji K, Ishikawa T, Kawai T. A *mycobacterium fortuitum* infection in chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Int* 2022; 64(1): e15166.
  - 8) Ishikawa T, Okai M, Funata K, Miyazaki O, Kawai T. Bronchial stenosis associated with non-tuberculous mycobacterial infection. *Pediatr Int* 2022; 64(1): e14947.
  - 9) Matsuura R, Hamano SI, Ikemoto S, Daida A, Takeda R, Horiguchi A, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K. Adjunctive perampanel therapy for patients with epileptic spasms. *Pediatr Int* 2022; 64(1): e15364.
  - 10) Kuroda N, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Kuramochi I, Matsubara T, Nagino N, Neshige S, Soga T, Takayama Y, Sone D; IMPACT-J EPILEPSY (In-depth Multicenter analysis during Pandemic of Covid19 Throughout Japan for Epilepsy practice) study group, Kanemoto K, Ikeda A, Terada K, Goji H, Ohara S, Hagiwara K, Kamada T, Iida K, Ishikawa N, Shiraiishi H, Iwata O, Sugano H, Iimura Y, Higashi T, Hosoyama H, Hanaya R, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida T, Shigeto H, Yokoyama J, Mukaino T, Kato M, Sekimoto M, Mizobuchi M, Aburakawa Y, Iwasaki M, Nakagawa E, Iwata T, Tokumoto K, Nishida T, Takahashi Y, Kikuchi K, Matsuura R, Hamano SI, Fujimoto A, Enoki H, Tomoto K, Watanabe M, Takubo Y, Fukuchi T, Nakamoto H, Kubota Y, Kunii N, Shirota Y, Ishikawa E, Nakasato N, Maehara T, Inaji M, Takagi S, Enokizono T, Masuda Y, Hayashi T. Impact of COVID-19 pandemic on epilepsy care in Japan: a national-level multicenter retrospective cohort study. *Epilepsia Open* 2022; 7(3): 431-41.
  - 11) Kanai S, Oguri M, Okanishi T, Miyamoto Y, Maeda M, Yazaki K, Matsuura R, Tozawa T, Sakuma S, Chyonobu T, Hamano SI, Maegaki Y. Quantitative pretreatment EEG predicts efficacy of ACTH therapy in infantile epileptic spasms syndrome. *Clin Neurophysiol* 2022; 144: 83-90.
  - 12) Kubota J, Takahashi S, Suzuki T, Ito A, Akiyama N, Takahata N. Pranalukast treatment and the use of respiratory support in infants with respiratory syncytial virus infection. *PLoS One* 2022; 17(5): e0269043.
  - 13) Tahara M, Higurashi N, Hata J, Nishikawa M, Ito K, Hirose S, Kaneko T, Mashimo T, Sakuma T, Yamamoto T, Okano HJ. Developmental changes in brain activity of heterozygous *Scn1a* knockout rats. *Front Neurol* 2023; 14: 1125089.
  - 14) Kikuchi K, Hamano SI, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichihara R, Hirano D, Ishii A, Hirose S. The effectiveness of intravenous benzodiazepine for status epilepticus in Dravet syndrome. *Brain Dev* 2022; 44(5): 319-28.
  - 15) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 平田佑子, 竹田里可子, 竹内博一, 小一原玲子, 菊池健二郎, 岡明. 鎮静剤を用いた幼児の外來頭部MRI検査の現状と課題. *小児臨* 2022; 75(1): 977-81.
  - 16) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 竹田里可子, 堀口明由美, 野々山葉月, 代田惇朗, 平田佑子, 小一原玲子, 新津健裕, 植田育也. 小児てんかん患者におけるてんかん重積状態と頻発発作に対する lorazepam 静注療法の有効性と安全性. *脳と発達* 2023; 55(1): 18-22.
  - 17) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 竹田里可子, 堀口明由美, 平田佑子, 小一原玲子, 岡明. 救急救命士のミダゾラム口腔用液に対する意識調査. *日小児会誌* 2023; 127(1): 36-41.
  - 18) Ito R, Barnes EA, Che X, Alvira CM, Cornfield DN. SM22 $\alpha$  cell-specific HIF stabilization mitigates hyperoxia-induced neonatal lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2022; 323(2): L129-41.
  - 19) Nakagawa A, Hirano D, Inage Y, Yamada S, Kotake Y, Ikoma N, Kumazawa K, Hayashi S, Tanabe Y, Kobayashi M, Shimizu M. Experience with enteral sulfonyleurea monotherapy for extremely low birth

- weight infants with hyperglycemia. Clin Pediatr Endocrinol 2022; 34(4) : 225-33.
- 20) Imanishi T, Shimizu M, Sumiya W, Kanno C, Kanno M, Kanno M, Kawabata K. Brain injury following mild hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates—Ten-year experience in a tertiary perinatal center. J Perinatol 2022; 42(12) : 1630-6.
- 21) 今西利之, 清水正樹. 低体温療法中の髄液 Neuron-specific enolase (NSE) 値による神経学的長期予後の検討. 日脳低体温療法体温管理会誌 2022; 25(1) : 28.
- 22) Nishi H, Uchida K, Saito M, Yamanaka D, Nagata H, Tomoshige H, Miyata I, Ito K, Toyoshima Y, Takahashi S, Hakuno F, Takenaka A. Essential amino acid intake is required for sustaining serum insulin-like growth factor-I levels but is not necessarily needed for body growth. Cells 2022; 11(9) : 1523.
- 23) Akashi M, Hayashi D, Kajita N, Kinoshita M, Ishii T, Tsumura Y, Horimukai K, Yoshida K, Takahashi T, Morita H. Recent dramatic increase in patients with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) provoked by hen's egg in Japan. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10(4) : 1110-2.e2.
- 24) Turner PJ, Patel N, Campbell DE, Sampson HA, Maeda M, Katsunuma T, Westerhout J, Blom WM, Baumert JL, Houben GF, Remington BC. Reproducibility of food challenge to cow's milk: Systematic review with individual participant data meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2022; 150(5) : 1135-43.e8.
- 25) Sakaguchi H, Hirano D, Saito A, Takemasa Y, Umeda C, Miwa S, Ito A, Oishi K. Effectiveness and safety of Tolvaptan in infants with congenital heart disease. Pediatr Int 2023; 65(1) : e15580.
- 26) Hirano D, Inoue E, Sako M, Ashida A, Honda M, Takahashi S, Iijima K, Hattori M; Japanese Society of Pediatric Nephrology. Survival analysis among pediatric patients receiving kidney replacement therapy: a Japanese nationwide cohort study. Pediatr Nephrol 2023; 38(1) : 1-7.
- 27) Tsunogai T, Ohashi T, Shimada Y, Higuchi T, Kimura A, Watabe AM, Kato F, Ida H, Kobayashi H. Hematopoietic stem cell gene therapy ameliorates CNS involvement in murine model of GM1-gangliosidosis. Mol Ther Methods Clin Dev 2022; 25 : 448-60.
- 28) Anan I, Sakuma T, Fukuro E, Morimoto S, Nojiri A, Kawai M, Sakurai K, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Yoshimura M, Eto Y, Hongo K. The role of native T1 values on the evaluation of cardiac manifestation in Japanese Fabry disease patients. Mol Genet Metab Rep. 2022; 31 : 100858.
- ## II. 総説
- 1) 河合利尚. 【自己炎症性疾患の最前線】乳児発症 STING 関連血管炎. 臨免疫・アレルギー科 2022; 77(6) : 718-23.
- 2) 河合利尚. 【成人患者における小児期発症慢性疾患】成人期における主な小児期発症疾患の病態・管理 免疫不全 慢性肉芽腫症. 小児内科 2022; 54(9) : 1614-7.
- 3) Ikemoto S, von Ellenrieder N, Gotman J. EEG-fMRI of epileptic discharges: non-invasive investigation of the whole brain. Epilepsia 2022; 63(11) : 2725-44.
- 4) 浜野晋一郎. 【一般小児科医のための小児てんかん診療ガイド】抗てんかん薬の作用機序から考える治療戦略 小児科 2022; 63(9) : 1000-7.
- 5) 日暮憲道. 新しいてんかん・てんかん発作型国際分類の要点と実際. 日小児会誌 2022; 126(3) : 453-61.
- 6) 松浦隆樹, 浜野晋一郎. 【医療的ケア児支援と在宅医療】てんかん専門医からみたトランジションとオンライン診療. 小児外科 2022; 54(5) : 464-7.
- 7) 久保田淳. 【一般小児科医のための小児てんかん診療ガイド】乳幼児期にみられる自然終息性(良性)のてんかん・けいれん性疾患. 小児科 2022; 63(9) : 974-81.
- 8) 菊池健二郎, 浜野晋一郎. 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】神経疾患 急性小児片麻痺. 小児内科 2022; 54(増刊) : 340-4.
- 9) 菊池健二郎, 前垣義弘. 特集・第64回日本小児神経学会学術集会 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主催セミナー 小児けいれん重積治療ガイドライン2017の改訂の要点. 脳と発達 2023; 55(2) : 104-7.
- 10) 石黒 精, 森麻希子, 宮川義隆, 今泉益栄, 小林尚明, 笹原洋二, 内山 徹, 野村 理, 堀内精華, 高橋幸博, 東川正宗. 日本小児血液・がん学会2022年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン. 日小児血がん会誌 2022; 59(1) : 50-7.
- 11) 平野大志. 【全身をみて, 腎・尿路疾患に気づく】全身疾患に伴う腎・尿路疾患 ANCA 関連血管炎. 小児診療 2023; 86(2) : 195-200.
- 12) 三輪沙織, 平野大志. 【腎臓症候群(第3版)ーその他の腎臓疾患を含めてー】先天性・遺伝性腎疾患 先天代謝異常 常染色体優性尿細管間質性腎疾患. 日臨 2022; 別冊腎臓症候群II : 93-9.
- 13) 大石公彦. 巻頭言 医学教育における世代ギャップの理解. 東京小児医会報 2022; 41(2) : 1.
- 14) 小林博司. 【今知っておきたいゲノム医療と遺伝子治療ー基礎から臨床まで】遺伝子治療 先天代謝異常



- 症. 小児内科 2022; 54(2): 343-8.
- 15) 小林博司. 【遺伝性神経・筋疾患-診療と研究の最前線】ミオパチー, 筋ジストロフィーの病態・診断・治療法開発 ポンベ病の病態, 診断, 治療法の開発. 医のあゆみ 2022; 283(10): 1006-12.
  - 16) 小林正久. 【知っておくべき周産期・新生児領域の遺伝学的検査を展望する】ライソゾーム病. 周産期医 2022; 52(5): 717-20.
  - 17) 日暮憲道. 【一般小児科医のための小児てんかん診療ガイド】てんかんの分類を読み解く. 小児科 2022; 63(9): 944-51.
  - 18) 平田佑子. 【一般小児科医のための小児てんかん診療ガイド】頻度の高い小児全般てんかん. 小児科 2022; 63(9): 967-73.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) Hayakawa M, Matsubara T, Mochizuki Y, Takeuchi C, Minamitani M, Imai M, Kosaki K, Arai T, Murayama S. An autopsied case report of spastic paraplegia with thin corpus callosum carrying a novel mutation in the SPG11 gene: widespread degeneration with eosinophilic inclusions, BMC Neurol 2022; 22(1): 2.
- 2) Tahara M, Higurashi N, Narita A, Ida H. Long-term efficacy of low-dose perampanel for progressive myoclonus epilepsy in a patient with Gaucher disease type 3. Brain Dev 2022; 44(4): 308-12.
- 3) Tahara M, Muraki K, Saito M, Hoshina H, Urashima T. Nutcracker syndrome due to mesenteric lymphadenopathy after infectious enteritis. Pediatr Int 2022; 64(1): e15174.
- 4) 青山周平, 松浦隆樹, 板橋寿和, 石田準一郎, 荒川ゆうき, 菊池健二郎, 康 勝好, 浜野晋一郎. Methotrexate 関連白質脳症の急性期と回復期にSPECTで脳機能評価を行った1例. 脳と発達 2023; 55(1): 48-51.
- 5) 井筒道子, 田島歩未, 片倉亜希, 松浦隆樹. 医療とその周辺 脊髄性筋萎縮症 (Spinal muscular atrophy: SMA) I型における遺伝子補充療法 ゾルゲンスマ投与の事例報告. 埼玉小児医療センター医誌 2022; 39: 31-5.
- 6) Nishioka M, Hoshino K, Ugaki S. Late bacterial endocarditis after percutaneous atrial septal defect closure. Cardiol Young 2022 Apr 28. [Epub ahead of print]
- 7) 吉田賢司, 橘高恵美, 古河賢太郎, 西岡真樹子, 百木恒太, 大越陽一, 河内貞貴, 星野健司. COVID-19流行下の渡航移植. 埼玉医会誌 2023; 57(1): 159-62.
- 8) Gonmori-Ohta C, Hirotsu T, Gomi T, Matsushima S, Nonaka Y, Akiyama M. Venous infarction due to developmental venous anomaly with arteriovenous shunt. Pediatr Int 2023; 65(1): e15484.
- 9) 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.
- 10) 渡辺健太, 廣中 優, 増田早織, 権守千寿留, 本田隆也, 山岡正慶, 宮田市郎, 井田博幸, 野中雄一郎, 柳澤隆昭, 秋山政晴. 脳腫瘍に対する化学療法中に脳室腹腔シャント関連 Bacillus cereus 髄膜炎・腹膜炎を発症した幼児例. 小児臨 2022; 75(3): 419-22.
- 11) Imanishi T, Unemoto J, Kanno C, Kanno M, Shimizu M. Radical surgery for congenital diaphragmatic hernia in a 23-week preterm infant. Pediatr Int 2022; 64(1): e15032.
- 12) 長尾江里菜, 稲毛由佳, 角谷和歌子, 藤沼澄江, 今西利之, 采元 純, 関野知佳, 関野将之, 菅野雅美, 川畑 建, 清水正樹. 妊娠初期の梅毒感染母体から出生し, 髄液梅毒トレポネーマPCRにより神経梅毒と診断した新生児例. 埼玉県立小児医療センター医誌 2022; 39: 23-6.
- 13) 水島喜隆, 関野知佳, 小竹悠子, 角谷和歌子, 苑田輝一郎, 藤沼澄江, 栗田早織, 伊藤一之, 今西利之, 采元 純, 関野将行, 菅野雅美, 川畑 建, 井上恭兵, 森麻希子, 康 勝好, 大場大樹, 清水正樹. Down 症候群の特徴を認めなかった一過性骨髄異常増殖症の1例. 埼玉小児医療センター医誌 2022; 39: 27-30.
- 14) 武政洋一, 森下俊真, 遠藤翔太, 大貫裕太, 櫻谷浩志, 藤永周一郎, 仲川真由. 非単一症候性夜尿症を契機に筋強直性ジストロフィーの診断に至った5歳女児例. 夜尿症研 2022; 27: 73-7.

### Ⅳ. 著書

- 1) 栗原まな. 3章: 急性脳症の治療 後遺症とリハビリテーション. 前垣義弘編. 小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略: Practice and Progress: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.113-22.
- 2) 浜野晋一郎. Ⅲ章: 小児期に多くみられるてんかん症候群 中心・側頭部に棘波を示す小児てんかん (CECTS). 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.184-91.
- 3) 浜野晋一郎. Ⅳ章: てんかんの治療 抗てんかん薬の特徴と選択時の留意点. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京:

- 中山書店, 2022. p.268-89.
- 4) 浜野晋一郎. V章:医療ケアのプランと実行 小児てんかん診療を概観した対応 てんかん診断と病名告知. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.314-20.
  - 5) 浜野晋一郎. V章:医療ケアのプランと実行 小児てんかん診療を概観した対応 治療開始と思春期・成人移行期に備えた経過観察. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.321-35.
  - 6) 浜野晋一郎. V章:医療ケアのプランと実行 小児てんかん診療を概観した対応 治療終結と再発時・再発後の対応. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.336-9.
  - 7) 日暮憲道. I章: てんかん診療の基本 てんかん発作型・病型, てんかん症候群の分類 ILAE2017年分類の意義と旧分類との違い. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.11-7.
  - 8) 日暮憲道. I章: てんかん診療の基本 てんかん発作型・病型, てんかん症候群の分類 てんかん発作型分類とてんかん症候群の全体像. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.18-28.
  - 9) 日暮憲道. I. てんかん総論 1. てんかんの基礎知識と対処法 Q2. てんかん発作の分類について教えてください. 奥村彰久, 白石秀明編著. Q&Aでわかる初心者のための小児のてんかん・けいれん. 東京: 中外医学社, 2022. p.6-12.
  - 10) 日暮憲道. I. てんかん総論 1. てんかんの基礎知識と対処法 Q3. てんかん症候群の分類について教えてください. 奥村彰久, 白石秀明編著. Q&Aでわかる初心者のための小児のてんかん・けいれん. 東京: 中外医学社, 2022. p.13-8.
  - 11) 松浦隆樹. II章: 外来で診るけいれん・てんかん てんかん類縁疾患・境界領域, 鑑別疾患 憤怒けいれん・失神. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.133-7.
  - 12) 松浦隆樹. III章: 小児期に多くみられるてんかん症候群 乳幼児期のミオクローニーてんかん. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.198-203.
  - 13) 松浦隆樹, 浜野晋一郎. Part 4. 患者背景を考慮したてんかん治療の実際 2. 新生児および乳幼児のてんかん治療の実際. 高橋幸利編. ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー. 第2版. 東京: 先端医学社, 2022. p.97-9.
  - 14) 平田佑子. III章: 小児期に多くみられるてんかん症候群 思春期以降の特発性全般てんかん. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.221-8.
  - 15) 池本 智. III章: 小児期に多くみられるてんかん症候群 徐波睡眠時持続性棘徐波 (CSWS) を示すてんかん性脳症・Landau-Kleffner 症候群. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.214-20.
  - 16) 久保田淳. II章: 外来で診るけいれん・てんかん てんかん類縁疾患・境界領域, 鑑別疾患 熱性けいれんと熱性けいれんプラス. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.122-7.
  - 17) 菊池健二郎. II章: 外来で診るけいれん・てんかん けいれん・てんかんの急性期医療 けいれん, てんかん発作の疑いによる救急受診の対応. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.106-13.
  - 18) 菊池健二郎. II章: 外来で診るけいれん・てんかん けいれん・てんかんの急性期医療 てんかん重積状態の治療. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.114-21.
  - 19) 菊池健二郎. V章: 医療ケアのプランと実行 てんかんとともに生きる対策・工夫・制度の活用 成人移行期・成人期のてんかん診療. 浜野晋一郎編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療: Classification and Practice: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.399-405.
  - 20) 菊池健二郎. 3章: 急性脳症の治療 てんかん重積状態の治療. 前垣義弘編. 小児急性脳炎・脳症のとらえ方と治療戦略: Practice and Progress: 小児科ベストプラクティス. 東京: 中山書店, 2022. p.78-85.
  - 21) 菊池健二郎, 岡 明. 小児神経学の Controversy 17. てんかん重積状態・けいれん重積状態の初期治療

- の薬剤選択はどうか？ 金子一成監修，編．小児科診療 Controversy．東京：中外医学社，2022．p.81-5.
- 22) 菊池健二郎．I．てんかん総論 1．てんかんの基礎知識と対処法 Q8．てんかん重積状態とその対処法について教えて下さい．奥村彰久，白石秀明編著．Q&A でわかる初心者のための小児のてんかん・けいれん．東京：中外医学社，2022．p.41-6.
- 23) 宮田市郎．第8章：甲状腺疾患 C．先天性甲状腺機能低下症 2．中枢性（下垂体性，視床下部性）甲状腺機能低下症．日本小児内分泌学会編．小児内分泌学．改訂第3版．東京：診断と治療社．2022．p.455-7.
- 24) 宮田市郎．第7章：甲状腺疾患 A．甲状腺機能低下症 3．中枢性甲状腺機能低下症．日本小児内分泌学会編．小児内分泌疾患の治療．東京：診断と治療社，2022．p.154-6.
- 25) Sako S, Tsunogai T, Oishi K. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, eds. GeneReviews®. 2022 July 28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1282/>
- 26) Shimizu M. Neonatal Hypothermia. In: Matsuda Y, ed. Cerebral Palsy: Perspective and Clinical Relation to Perinatal Complications/Events in Japan. Springer Singapore, 2022. p.291-8.
- 27) 大石公彦総監訳，櫻井 謙，平野大志，熊澤健介，安藤達也監訳．CASE FILES 小児科．東京：診断と治療社，2022.

## V. 研究費

- 1) 石川尊士．I 型インターフェロン異常症の診断および治療-検討技術の構築．国立成育医療研究センター・成育医療研究開発費研究事業 C．2022 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．慢性肉芽腫性腸炎に対する新規治療薬の開発に関する研究．国立成育医療研究センター・成育医療研究開発費研究事業 B．2021～2022 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) 大石公彦．シトリン欠損症 iPS 細胞モデルを用いた核酸医薬による新規治療法の確立．東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費．2021～2022 年度
- 6) 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. その他

- 1) 宮田市郎．病院小児科道しるべ：東京慈恵会医科大学附属病院母子医療センター小児科．東京小児科医会報 2022；41(1)：73-4.
- 2) 星野健司．河内貞貴，百木恒太，西岡真樹子，正木直樹，齋木佳克．（口頭）エボプロステノール持続静注療法による肺小動脈低形成の改善．第7回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会．東京，7月．
- 3) 石川 悟，時田章史，鈴木光幸，山岡正慶，川上雄平，沼田 遥，田原麻由，河野 香，浦島 崇，大石公彦．（口頭）COVID-19 における家庭内濃厚接触者に対する検査陽性率の変遷．第125回日本小児科学会学術集会．郡山，4月．
- 4) 古河賢太郎，橋高惠美，吉田賢司，西岡真樹子，百木恒太，大越陽一，河内貞貴，星野健司．（口頭）WPW 症候群の薬物負荷による診療構築．第58回日本小児循環器学会総会・学術集会．札幌．7月．
- 5) Inage Y, Matsumoto K, Yamanaka S, Matsui K, Matsumoto N, Saito Y, Hirano D, Oishi K, Kobayashi E, Yokoo T. (Poster) Conditional ablation of nephrons in fetal mice. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2022. Orland, Nov.
- 6) Imagawa E, Oishi K. Evaluation of an efficacy of triheptanoin on citrin deficiency using its knockout mouse model. 第63回日本先天代謝異常学会学術集会．熊本，11月．[日先天代謝異常会誌 2022；38：201]
- 7) 小林正久，石毛信之，大石公彦．（口頭）東京都における拡大新生児スクリーニングの体制構築について．第49回日本マススクリーニング学会学術集会，大阪．8月．[日マススクリーニング会誌 2022；32(2)：230]
- 8) 岡部信彦，奥山 舞，多屋馨子，中島数年，三崎貴子翻訳．予防接種関連ストレス反応（ISRR）：予防接種プログラム責任者及び医療関係者のための予防接種ストレス関連反応（ISRR）の予防，発見及び対応の実施マニュアル．川崎：川崎市健康安全研究所，2022．<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330277/9789241515948-jpn.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

## 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，薬疹
講 師：	出来尾 格	ざ瘡，細菌感染症
講 師：	遠藤 幸紀	乾癬

## 教育・研究概要

## I. 乾癬

乾癬では、ステロイドと活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤を用いた外用療法は治療の基本となっている。内服療法としてシクロスポリン MEPC、エトレチネート、アプレミラスト、メトトレキサートがあり、さらに全身照射型の Narrow-band UVB、308nm excimer lamp を設置し、積極的に光線療法を行っている。また、生物学的製剤では、抗 TNF $\alpha$  製剤としてインフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブベグル、抗 IL-12/23p40 製剤としてウステキスマブ、抗 IL-23p19 製剤としてグセルクマブ、リサンキズマブ、チルドラキズマブ、抗 IL-17A 製剤としてセクキスマブ、イクセキズマブ、抗 IL-17A/F 製剤としてビメキズマブ、抗 IL-17 受容体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。

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ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブや新規治療薬である経口 JAK 阻害薬のバリシチニブ、ウパダシチニブやアブロシチニブ、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。



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／ビニメチニブ）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除痛を図っている。

#### VI. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

尋常性疣贅では、一般的な液体窒素凍結療法に加え、難治例ではヨクイニン内服療法、活性化ビタミン

D<sub>3</sub>軟膏密封療法、50%サリチル酸絆創膏貼付療法、グルタルアルデヒド塗布療法などを組み合わせ、治療効果をあげている。さらに難治なものに対してはSADBEによる接触免疫療法、くりぬき法（イボ剥ぎ法）による外科的切除を施行している。また、尖圭コンジローマに対しては、イミキモドクリーム外用や液体窒素凍結療法、炭酸ガスレーザーによる蒸散、ポドフィリン外用療法を施行している。疣状癌など悪性化が疑われる症例では積極的に皮膚生検を行い確定診断に努めている。

#### VII. パッチテスト

接触皮膚炎、金属アレルギー、薬疹などの評価としてパッチテストやプリックテスト、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える。

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

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Nobeyama Y, Aihara Y, Asahina A](#). Characteristics of rosacea and similar diseases in patients wearing face masks. *Skin Appendage Disord* 2022; 8(6): 462-8.
- 2) [Matos TR, Gehad A, Teague JE, Dyring-Andersen B, Benezeder T, Dowlatshahi M, Crouch J, Watanabe Y, O'Malley JT, Kupper TS, Yang C, Watanabe R, Clark RA](#). Central memory T cells are the most effective precursors of resident memory T cells in human skin. *Sci Immunol* 2022; 7(70): eabn1889.
- 3) [Nobeyama Y, Yasuda KI, Asahina A](#). Abnormal peripheral blood cell counts in neurofibromatosis type 1. *Sci Rep* 2022; 12(1): 18800.
- 4) [Shibata Y, Fukuda T, Nobeyama Y, Asahina A](#). Evaluation of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients with psoriasis: chest CT imaging for screening purposes. *J Dermatol* 2022; 49(12): 1263-7.
- 5) [Nobeyama Y, Umezawa Y, Asahina A](#). Risk of squamous cell carcinoma in immunosuppressed patients with voriconazole-related actinic keratosis. *J Dermatol* 2022; 49(11): 1168-72.
- 6) [Yasuda KI, Nobeyama Y, Asahina A](#). Improved renal function in neurofibromatosis type 1 patients. *Skin Health Dis* 2022; 2(2): e119.
- 7) [Fukuda M, Nobeyama Y, Asahina A](#). Precritical abnormalities in routine blood parameters in necrotizing fasciitis. *J Dermatol* 2022; 49(6): 637-41.
- 8) [Katsuta M, Kimura T, Tashiro K, Murakami M, Hata K, Yanagisawa T, Onuma H, Yamamoto T, Su-](#)

- gaya S, Watanabe Y, Nobeyama Y, Egawa S, Asahina A. Low body weight as a risk factor for apalutamide-related cutaneous adverse events. *Anticancer Res* 2022; 42(4) : 2023-8.
- 9) Okubo Y, Umezawa Y, Sakurai S, Hosii N, Nakagawa H. Efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: 52-week results. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022; 12(6) : 1397-415.
- 10) Morita A, Okubo Y, Morisaki Y, Torisu-Itakura H, Umezawa Y. Ixekizumab 80 mg every 2 weeks treatment beyond week 12 for Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022; 12(6) : 481-94.
- 11) Imafuku S, Tada Y, Umezawa Y, Sakurai S, Hoshi N, Nakagawa H. Certolizumab pegol in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: effect of demographics and baseline disease characteristics on efficacy. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022; 12(1) : 121-35.
- 12) Schatton T, Itoh Y, Martins C, Rasbach E, Singh P, Silva M, Mucciarone K, Heppt MV, Geddes-Sweeney J, Stewart K, Brandenburg A, Liang J, Dimitroff CJ, Mihm MC, Landsberg J, Schlapbach C, Lian CG, Murphy GF, Kupper TS, Ramsey MR, Barthel SR. Inhibition of melanoma cell-intrinsic Tim-3 stimulates MAPK-dependent tumorigenesis. *Cancer Res* 2022; 82(20) : 3774-84.
- 13) Martins C, Silva M, Rasbach E, Singh P, Itoh Y, Williams JB, Statham E, Meurer A, Martinez DV, Brandenburg A, Heppt MV, Barthel SR, Schatton T. Distinct antibody clones detect PD-1 checkpoint expression and block PD-L1 interactions on live murine melanoma cells. *Sci Rep* 2022; 12(1) : 12491.
- 14) Okubo Y, Takahashi H, Hino R, Endo K, Kikuchi S, Ozeki Y, Nakamura T, Paris M, Abe M. Efficacy and safety of apremilast in the treatment of patients with mild-to-moderate psoriasis in Japan: results from PROMINENT, a phase 3b, open-label, single-arm study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022; 12(6) : 1469-80.
- 15) Waki Y, Nobeyama Y, Katsumata F, Asahina A. Successful treatment with dacarbazine against a parathyroid hormone-related protein-producing melanoma causing hypercalcemia after immune checkpoint inhibitor failure. *J Dermatol* 2022; 49(8) : 792-5.
- 16) 小野美弥, 梅澤慶紀, 福田将大, 百瀬まみ, 朝比奈昭彦. 生物学的製剤治療中に COVID-19 感染した乾癬患者 10 例の検討. *日皮会誌* 2022; 132(8) : 1843-8.
- 17) 出来尾格. 私の治療 皮膚科 アトピー性皮膚炎における外用療法の極意と裏技. *アレルギーの臨* 2022; 42(10) : 752-4.
- ## II. 総説
- 1) 延山嘉真. 【Genetics と epigenetics】乾癬の genetics と epigenetics. *皮膚科* 2022; 2(6) : 711-8.
- 2) 梅澤慶紀. 【エキスパートへの近道! 間違えやすい皮膚疾患の見極め】膿疱性乾癬を見極める. *Derma*. 2022; 320 : 277-84.
- 3) 照井 正, 小林里実, 山本俊幸, 大久保ゆかり, 阿部名美子, 井汲菜摘, 石井まどか, 伊藤明子, 梅澤慶紀, 金蔵拓郎, 川上 洋, 岸部麻里, 黒木香奈, 車谷紋乃, 河野通良, 清水忠道, 辻 成佳, 十一英子, 中村元樹, 西田絵美, 葉山惟大, 平野宏文, 藤澤大輔, 藤城幹山, 藤田英樹, 松本由香, 森田明理, 村上正基. 日本皮膚科学会掌蹠膿疱症診療の手引き策定委員会. 掌蹠膿疱症診療の手引き 2022. *日皮会誌* 2022; 132(9) : 2055-113.
- 4) 平山愛里彩, 小林里実, 石川貴裕, 川上理子. 【皮下硬結を呈する皮膚病】tufted angioma の病態と治療. *皮膚診療* 2022; 44(12) : 1040-9.
- 5) 川瀬正昭. 皮膚科に必要な性感染症の知識 尖圭コンジローマへのアプローチ. *日臨皮医誌* 2022; 39(1) : 42-5.
- 6) 上嶋祐太, 川瀬正昭. 【お薬立ち BOOK2022 解剖生理・病態生理から薬学管理へ】病態生理を踏まえた薬物治療・薬学管理へ 免疫・アレルギー疾患 アトピー性皮膚炎. *薬局* 2022; 73(4) : 1169-78.
- 7) 川瀬正昭. 【ウイルスと皮膚疾患-新しい考え方】(Part2) 治療とワクチン 日常診療での工夫とアップデート 治りにくい疣贅に対する治療 エキスパートの工夫. *J Visual Dermatol* 2022; 21(10) : 985-9.
- 8) 遠藤幸紀. 【皮膚科ラーニング! STEP UP 形成外科診療】尋常性乾癬の最新の治療. *PEPARS* 2022; 187 : 51-9.
- ## III. 症例報告
- 1) Chujo S, Nobeyama Y, Asahina A, Itoh M. Multiple phenotypic conversion in malignant melanoma: obtainment of granulocyte colony-stimulating factor-producing ability during the intermission of nivolumab therapy. *Case Rep Oncol* 2022; 15(2) : 573-9.
- 2) Yamagishi H, Ota M, Nobeyama Y, Asahina A. Case of follicular mucinosis showing brownish yellow and red dots via dermoscopy. *Clin Case Rep* 2022; 10(5) : e05815.
- 3) Izumi Y, Kawase M, Egawa K. Human papillomavirus type7 identified in digitated warts on facial seboreic eczema of a non-butcher immunocompetent in-

- dividual. *Skin Health Dis* 2022; 3(3): e184.
- 4) Kawase M, Koda M, Egawa K. Human papillomavirus type 60 - associated epidermoid cysts recurring in the same location on the knee. *J Dermatol* 2023; 50(2): e81-2.
  - 5) Ota M, Nobeyama Y, Asahina A. Case of hypothyroidism-diagnostic unclassified cutaneous mucinosis showing a plaque on the flank region. *J Dermatol* 2022; 49(8): e289-90.
  - 6) Waki Y, Nobeyama Y, Katsumata F, Asahina A. Successful treatment with dacarbazine against a parathyroid hormone-related protein-producing melanoma causing hypercalcemia after immune checkpoint inhibitor failure. *J Dermatol* 2022; 49(8): 792-5.
  - 7) 宇野 敢, 中野小百合, 伊藤寿啓, 川瀬正昭. 【コロナワクチンと皮膚病】 コロナワクチン接種後に多形紅斑重症型を含む皮疹を発症した2例. *皮膚診療* 2023; 45(1): 33-7.
  - 8) 宮原麻衣, 渡辺愛友, 安田健一, 井波真矢子, 出月健夫, 五十嵐敦之. 【皮下硬結を呈する皮膚病】 リュープロレリン酢酸塩の皮下注射による腹部肉芽腫. *皮膚診療* 2022; 44(12): 1080-3.
  - 9) 富田茉友香, 唐川 大, 遠藤幸紀, 長尾 陸, 西脇嘉一. 【コロナワクチンと皮膚病】 SARS-CoV-2 ワクチン接種後のGVHD再燃. *皮膚診療* 2023; 45(1): 46-9.
  - 10) 山岸大樹, 菊池荘太, 市川晶博, 出来尾格, 朝比奈昭彦. 眉毛部アートメイク部に生じた両側肺門リンパ節腫脹を伴う皮膚サルコイド反応の1例. *臨床皮膚* 2022; 76(8): 587-91.
  - 11) 山岸大樹, 河合 徹, 矢野優美子, 山崎正視, 石井則久, 林 剛生, 三井 浩. 紅皮症を呈したLL型ハンセン病の1例. *臨床皮膚* 2022; 76(13): 1101-6.
  - 12) 阿部佳奈美, 川瀬正昭, 伊東慶悟, 出光俊郎. 結節部の組織像がDesmoplastic MelanomaとNevoid Melanoma様に見えた悪性黒子型黒色腫の1例. *皮膚臨床* 2022; 64(2): 269-72.
  - 13) 大澤絢香, 脇 裕磨, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. 術前にダブラフェニブ/トラメチニブを投与した耳前部原発悪性黒色腫の1例. *Skin Cancer* 2022; 36(3): 203-11.
  - 14) 後藤真依, 林 孝彰, 脇 裕磨, 延山嘉眞, 中野 匡. メラノーマに対するEncorafenib/Binimetinib併用療法直後に中心窩網膜外層異常をきたした1例. あたらしい眼科 2022; 39(11): 1554-60.
  - 15) 柴田夕夏, 木戸一成, 中島英貴, 佐野栄紀. 【(新規)抗腫瘍薬～光と影～】 乳房外Paget病の転移巣に内服エトポシドが著効した2例. *皮膚診療* 2022; 44(5): 398-401.
  - 16) 鈴木彩子, 山口貴子, 唐川 大, 遠藤幸紀, 廣岡信二, 合地美奈. 肺多形癌の皮膚転移の1例. *臨床皮膚* 2022; 76(4): 321-6.
  - 17) 阿部佳奈美, 川瀬正昭, 出光俊男. 【水疱症】 後天性表皮水疱症の急性増悪に対し、ステロイドパルスと免疫グロブリン大量静注療法が有効だった1例. *皮膚臨床* 2022; 64(1): 73-7.
  - 18) 高橋一夫, 岩田潤一, 山村一美, 内藤静夫, 小越達也. 【虫の皮膚病-疥癬を中心として-】 円滑に診断治療しえた日本紅斑熱3例 死亡につながる予後不良因子の検討. *皮膚診療* 2022; 44(9): 814-7.
- #### IV. 著書
- 1) 伊藤寿啓. XVI. 感染症 A. 細菌 4. 丹毒. 高橋健造, 佐伯秀久編. *皮膚疾患最新の治療 2022-2023.* 東京: 南江堂, 2023. p.187.
  - 2) 伊藤寿啓. 【乾癬・角化症】 1. 乾癬の光線療法ガイドライン. 常深祐一郎, 鶴田大輔編. *WHAT'S NEW in 皮膚科学 2022-2023.* 東京: メディカルレビュー社, 2022. p.80-1.
  - 3) 出来尾格, 小佐野博史. 第2部: 疾患と薬物治療, 皮膚疾患. 亀井淳三, 齋藤英胤編. *Principal Pharmacotherapy: NEO 薬学シリーズ 3.* 改訂3版. 厚木: ネオメディカル, 2022. p.937-79.
  - 4) 延山嘉眞. 24. 間葉系皮膚腫瘍 A. 良性腫瘍 皮膚線維腫. 佐藤伸一, 藤本 学, 門野岳史, 梶島健治編. *今日の皮膚疾患治療指針. 第5版.* 東京: 医学書院, 2022. p.803.
  - 5) 延山嘉眞. 24. 間葉系皮膚腫瘍 A. 良性腫瘍 アクロルドン (有莖性軟腫), 有莖性脂肪線維腫. 佐藤伸一, 藤本 学, 門野岳史, 梶島健治編. *今日の皮膚疾患治療指針. 第5版.* 東京: 医学書院, 2022. p.806.
  - 6) 延山嘉眞. 第3部: 治療編 3. 手術療法 1. 基本手術手技と知識. 宮地良樹監修, 常深祐一郎, 渡辺大輔編. *皮膚疾患診療実践ガイド. 第3版.* 東京: 文光堂, 2022. p.234-7.
  - 7) 延山嘉眞, 相原良子. *酒殿アトラス.* 東京: 中外医学社, 2022.
  - 8) 遠藤幸紀. 診断をめぐるControversy 11. 乾癬性関節炎は皮膚科医でも診断できる? 宮地良樹, 常深祐一郎編著. *皮膚科診療Controversy.* 東京: 中外医学社, 2022. p.35-9.
  - 9) 遠藤幸紀. 第3部: 治療編 16. 炎症性角化症 3. 類乾癬. 宮地良樹監修, 常深祐一郎, 渡辺大輔編. *皮膚疾患診療実践ガイド. 第3版.* 東京: 文光堂, 2022. p.519-21.



## V. 研究費

- 1) 石氏陽三. アトピー性皮膚炎モデルマウスを用いた IL-4 刺激による脳への作用機序解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度.
- 2) 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.

## VIII. その他

- 1) 小野美弥, 江川安紀子, 瀧浪紗也子, 延山嘉真, 朝比奈昭彦. (ポスター) パルスオキシメータによる熱傷の小児例. 第 121 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 2) 松崎大幸, 石氏陽三, 出来尾格, 勝田倫江, 延山嘉真, 朝比奈昭彦. (ポスター) DLST が陽性であったデューピクセントによる薬疹の 1 例. 第 121 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 3) 平福啓一伍, 勝田倫江, 延山嘉真, 木村高弘, 朝比奈昭彦. (ポスター) 前立腺がん患者に高頻度に生じるアバルタミドによる薬疹の発症リスク因子の解析. 第 121 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 4) 勝又文徳, 小宮根真弓, 岡田寛文, 神谷浩二, 前川武雄, 大槻マミ太郎. (ポスター) 遺伝子解析を行った背部隆起性皮膚線維肉腫の再発例. 第 121 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 5) 安田健一, 近藤栄太郎, 木暮貴政, 石氏陽三, 太田有史, 伊藤寿啓, 遠藤幸紀, 江畑俊哉, 朝比奈昭彦. (ポスター) アトピー性皮膚炎患者の QOL の改善を目指した睡眠・搔破モニタとモバイルアプリの開発. 第 121 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 6) 水野謙太, 新井優希, 岡部直太, 大城久, 小宮根真弓, 梅本尚可, 出光俊郎. (口頭・ポスター) IL-36RN 遺伝子変異 (c.368C>T (p.Thr123Met) ホモ接合変異) を伴った汎発性膿疱性乾癬の 1 例. 第 121 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 7) 高橋英俊, 安部正敏, 日野亮介, 遠藤幸紀, 野口英久, Paris M, 大久保ゆかり. 局所療法効果不十分な軽・中等度の日本人尋常性乾癬患者におけるアプレミラストの有効性と安全性. 第 121 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 8) 寄田理紗, 間中結香, 中野小百合, 伊藤寿啓. (ポスター) サワシリンが被疑薬として考えられた薬剤過敏症候群の 1 例. 第 121 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 9) 中條聡美, 脇裕磨, 鈴木彩子, 延山嘉真, 赤股要, 朝比奈昭彦. (口頭) 若年者に生じた隆起性皮膚線維肉腫の 1 例. 第 38 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会.

弘前, 6 月. (ハイブリッド形式)

- 10) 伊藤祐太, 延山嘉真, 伊藤宗成, 朝比奈昭彦. (口頭) 肉芽腫性菌状息肉症の 1 例. 第 38 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 弘前, 6 月. (ハイブリッド形式)

## 放射線医学講座

講座担当教授	尾尻 博也	放射線診断学
教授	青木 学	放射線治療学
教授	内山 眞幸	核医学
教授	豊田 圭子	放射線診断学
教授	辰野 聡	放射線診断学
臨床専任教授	關根 広	放射線治療学
准教授	中田 典生	超音波診断学
准教授	佐久間 亨	放射線診断学
准教授	池田 耕士	放射線診断学
<small>(東京歯科大学市川総合病院に出自中)</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
講師	川上 剛	放射線診断学
講師	松島 理士	放射線診断学
講師	五十嵐隆朗	放射線診断学
講師	氏田万寿夫	放射線診断学
<small>(立川総合病院に出自中)</small>		
講師	三枝 裕和	放射線診断学
<small>(川口医療センターに出自中)</small>		

## 教育・研究概要

## I. 画像診断部門

1. 椎骨動脈解離のMRIにおける画像所見の検討  
MRIにおける椎骨動脈解離の画像所見は急性期には経時的な変化を示すことがよく知られているが、長期的な画像所見の変化についての報告は少ない。そこで我々は当院において椎骨動脈解離と診断された症例のMRI画像を用いて、解離後の椎骨動脈が長期的にどのような画像所見を呈するのか検討した。

2. HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma (HMSC) の放射線学的画像所見に関する検討

新しい疾患概念であるHMSCの画像所見においてまとまった報告はない。当施設症例とシステムティックレビューにより収集された文献上の症例におけるCT, MRI所見を包括的に評価した。

3. 肺の高吸収病変に関するアルゴリズムについて  
CTで認める肺の高吸収病変は炎症による良性石灰化が多いが、悪性でも生じることが知られ、日常臨床では軽視できないことがある。さらに、thin-slice CTの普及によりびまん性肺骨化症のような微細病変も多く検出されるようになった。そこで、高吸収病変の鑑別疾患が挙がるようなアルゴリズムの

作成を行った。

4. アブレーション前後における肺静脈の形態、動態評価

心房細動患者のアブレーション前後における肺静脈の形態、動態評価を心臓CTで行った。

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

6. 胆嚢癌と胆嚢ポリープの鑑別における非造影MRIの有用性の検討

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

7. MRI Dixon法での骨転移と良性骨髄病変の鑑別能の検討

近年用いられるようになったturbo spin echo DixonをT2強調像で使用した場合の骨転移と良性骨髄病変の鑑別能を検討し、最適な閾値を算出する。

## II. 核医学部門

1. 甲状腺分化癌全適後I-131核医学治療の有効性、再発危険因子の検討

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。

## III. インターベンシヨナルラジオロジー部門

1. 上顎洞癌に対するRADPLAT(超選択的化学療法併用放射線療法)の術前画像の有用性の検討

当施設では2016年からRADPLATをスタートし、症例を重ねた。腫瘍の栄養血管と術前画像との対比を行った。

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

肝細胞癌のfeederを自動抽出するCone-beam CTのsoftwareを用いて胆嚢動脈の検出能を検討した。

3. リンパ管塞栓術におけるnBCAとリピオドールの重合時間におけるnBCA濃度の影響に関する検討

動物モデル（うさぎ）を使用してリンパ塞栓術における nBCA とリピオドールが重合するまでの時間に関して nBCA の濃度による影響を検討した。

#### IV. 放射線治療部門

1. 前立腺癌の術後照射の予後因子に関する研究  
前立腺癌術後の術後照射における予後に影響する予後因子の同定を検討した。また、術後放射線治療の長期成績を評価した。

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

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

#### 「点検・評価・改善」

1. 画像診断部門

1) 椎骨動脈解離の MRI における画像所見の検討  
解離の発症から長期間経過した症例では、既存の報告とは異なるものも含め、様々な椎骨動脈の画像所見の変化が認められた。

2) HMSC の放射線学的画像所見に関する検討  
HMSC の CT, MRI 所見の特徴が包括的にまとめられた。Neuroradiology において報告した。

3) 肺の高吸収病変に関するアルゴリズムについて  
アルゴリズムは 6 つのステップと 9 つのカテゴリからなり、これらの疾患の多くは石灰化、骨化、出血に起因した。これらの結果をまとめた論文を執筆中である。

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

6) 胆嚢癌と胆嚢ポリープの鑑別における非造影 MRI の有用性の検討

粘膜炎層の信号の質的評価及び ADC map の量的評価に統計学的優位性があった。同結果をまとめ、論文投稿中である。

7) MRI Dicon 法での骨転移と良性骨髄病変の鑑別能の検討

2 名の放射線科医で評価を行い、結果については論文投稿中である。

2. 核医学部門

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

TSH 刺激下サイログロブリン値が治療前より 10% 以上増加した群は再発率が有意に高かった。結果については論文投稿中である。

3. インターベンショナルラジオロジー部門

1) 上顎洞癌に対する RADPLAT の術前画像の有用性の検討

術前画像検査での篩骨洞浸潤は RADPLAT を施行した上顎洞癌における眼動脈の関与が示唆された。同結果は Head & Face Medicine に掲載された。

2) AFD による胆嚢動脈の検出

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

3) リンパ管塞栓術における nBCA とリピオドールの重合時間における nBCA 濃度の影響に関する検討

リピオドールを増やし nBCA を希釈すると、重合時間および塞栓物質の移動距離が増加した。本結果は Journal of Vascular and Interventional Radiology に掲載された。

4. 放射線治療部門

1) 前立腺癌の術後照射の予後因子に関する研究  
前立腺癌の術後照射は予後良好な結果を示した。サルベージ放射線療法では治療後の PSA 最下点までの時間 (10ヶ月以上) が良好な予後予測因子であった。Irish Journal of Medical Science に掲載された。

2) 局所進行上顎洞癌に対する超選択的動注併用化学放射線治療の開発に関する研究  
今後さらに症例を追加し検討予定である。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

1) [Ouchi K](#), [Sakuma T](#), [Nojiri A](#), [Kano R](#), [Higuchi T](#), [Yakabe H](#), [Hasumi J](#), [Suzuki T](#), [Fujioka H](#), [Ogihara A](#), [Yoshimoto S](#), [Igarashi T](#), [Ojiri H](#), [Kawai M](#), [Matsumura Y](#), [Yoshitake M](#), [Kunihara T](#), Optimal threshold score of aortic valve calcification for identification of significant aortic stenosis on non-electrocardiographic-gated computed tomography. Eur Radiol 2023; 33(2): 1243-53.

2) [Baba A](#), [Kurokawa R](#), [Kurokawa M](#), [Ota Y](#), [Srinivasan A](#). Dynamic contrast-enhanced mri parameters

- and normalized adc values could aid differentiation of skull base osteomyelitis from nasopharyngeal Cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2023; 44(1) : 74-8.
- 3) Matsushima S, Omoto S, Shimizu T, Baba A, Ojiri H. Cauda equina atrophy in amyotrophic lateral sclerosis on routine lumbar magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2022; 46(6) : 991-6.
  - 4) Shiraishi M, Igarashi T, Hiroaki F, Oe R, Ohki K, Ojiri H. Radiomics based on diffusion-weighted imaging for differentiation between focal-type autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Br J Radiol* 2022; 95(1140) : 20210456.
  - 5) Nozawa Y, Michimoto K, Ashida H, Baba A, Fukuda T, Ojiri H. Inferior vena cava diameter on CT angiography predicts mesenteric angiography positive for extravasation in colonic diverticular bleeding. *Radiol Med* 2022; 127(12) : 1412-9.
  - 6) Baba A, Kurokawa R, Rawie E, Kurokawa M, Ota Y, Srinivasan A. Normalized parameters of dynamic contrast-enhanced perfusion MRI and DWI-ADC for differentiation between posttreatment changes and recurrence in head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2022; 43(8) : 1184-9.
  - 7) Fukuda T, Kayama R, Ogiwara S, Yonenaga T, Ojiri H. Comparison of the axillary lymph node between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis with computed tomography. *Acta Radiol Open* 2022; 11(7) : 20584601221112616.
  - 8) Baba A, Kurokawa R, Fukuda T, Fujioka H, Kurokawa M, Fukasawa N, Sonobe S, Omura K, Matsushima S, Ota Y, Yamauchi H, Shimizu K, Kurata N, Srinivasan A, Ojiri H. Radiological features of human papillomavirus-related multiphenotypic sinonasal carcinoma: systematic review and case series. *Neuroradiology* 2022; 64(10) : 2049-58.
  - 9) Baba A, Kurokawa R, Kurokawa M, McHugh JB, Hines C, Ota Y, Srinivasan A. Relationships between contrast-enhanced computed tomography features of hard palate cancer and pathological depth of invasion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2022; 134(5) : 649-57.
  - 10) Morikawa K, Misumi S, Igarashi T, Fujimori A, Ogihara A, Akao R, Hasumi J, Watanabe T, Fujii Y, Ojiri H, Mori S. Clinical significance of chest CT for the exclusion of COVID-19 in pre-admission screening: Is it worthwhile using chest CT with reverse-transcription polymerase chain reaction test? *Respir Investig* 2022; 60(4) : 595-603.
  - 11) Kisaki S, Igarashi T, Ashida H, Furuhashi H, Ojiri H. The utility of submucosal linear enhancement on dynamic computed tomography for patients with internal hemorrhoids. *J Comput Assist Tomogr* 2022; 46(5) : 688-92.
  - 12) Nozawa Y, Yamazoe S, Masuda K, Takigawa Y, Kobashi Y, Ikeda K, Fukuda T, Michimoto K. Efficacy and safety of endovascular therapy for delayed hepatic artery post-pancreatectomy hemorrhage: development of extrahepatic collateral circulation and complications of post endovascular therapy. *CVIR Endovasc* 2022; 5(1) : 47.
  - 13) 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. Epub 2023 Feb 2.
- ## II. 総説
- 1) 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. Epub 2022 Oct 26.
- ## III. 症例報告
- 1) Nozawa Y, Masuda K, Katayama T, Kobashi Y, Ikeda K, Suzuki T, Fukuda T. Percutaneous transhepatic obliteration of a large portosystemic shunt associated with hepatic encephalopathy using a technique of n-butyl-2-cyanoacrylate injection inside hydrogel-coated coils: a case report. *Radiol Case Rep* 2022; 17(12) : 4738-41.
- ## IV. 著書
- 1) 馬場 亮, 尾尻博也. 第II章: 診断 3. 検査と診断 B. 画像診断 3) 口腔. 田原 信, 林 隆一, 秋元哲夫編. 臨床頭頸部癌学: 系統的に頭頸部癌を学ぶために. 改訂第2版. 東京: 南江堂, 2022. p.75-80.
  - 2) 豊田圭子. Appendix 頭頸部画像診断所見のポイント. 大森孝一総編集, 春名真一専門編集. 耳鼻咽喉科外来処置・外来手術最新マニュアル: プラクティス耳鼻咽喉科の臨床2. 東京: 中山書店, 2022. p.280-90.
  - 3) 福田健志, 米永健徳. 5章: 脊椎・椎間板の変性疾患 5.5 後縦靭帯骨化症 ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL). 上谷雅孝, 神島 保, 藤本 肇, 森川 実編. エッセンシャル脊椎・脊髄の画像診断. 東京: メディカルサイエンスインターナショナル, 2022. p.179-84.
  - 4) 福田健志, 米永健徳. 5章: 脊椎・椎間板の変性疾患 5.6 黄色靭帯骨化症 ossification of the ligamen-



- tum flavum (OLF). 上谷雅孝, 神島 保, 藤本 肇, 森川 実編. エッセンシャル脊椎・脊髄の画像診断. 東京: メディカルサイエンスインターナショナル, 2022. p.185-9.
- 5) 福田健志, 米永健徳. 5章: 脊椎・椎間板の変性疾患 5.7 びまん性特発性骨増殖症 diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). 上谷雅孝, 神島 保, 藤本 肇, 森川 実編. エッセンシャル脊椎・脊髄の画像診断. 東京: メディカルサイエンスインターナショナル, 2022. p.190-5.
- 6) 福田健志, 米永健徳. 5章: 脊椎・椎間板の変性疾患 5.8 歯突起後方偽腫瘍 retroodontoid pseudotumor. 上谷雅孝, 神島 保, 藤本 肇, 森川 実編. エッセンシャル脊椎・脊髄の画像診断. 東京: メディカルサイエンスインターナショナル, 2022. p.196-200.
- 7) 福田健志. IV. 臨床検査 3. MRI 検査. 日本脊椎関節炎学会厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究」班編. 掌蹠膿疱症性骨関節炎診療の手引き 2022. 東京: 文光堂, 2022. p.82-9.
- 8) 豊田圭子. 第2章: MRI 頭・頸・脊椎 乳突蜂巣の形を保持する T2 強調高信号. 齋田幸久編. 300 例で学ぶ読影レポートの流儀: MRI, CT, X 線, PET まで完全理解. 東京: Gakken, 2023. p.84.
- 9) 豊田圭子. 第2章: MRI 頭・頸・脊椎 内耳道の拡大を伴うコンマ型の腫瘍. 齋田幸久編. 300 例で学ぶ読影レポートの流儀: MRI, CT, X 線, PET まで完全理解. 東京: Gakken, 2023. p.85.
- 10) 豊田圭子. 第2章: MRI 頭・頸・脊椎 被膜をもつ T2 強調像にて不均一な高信号を呈する腫瘤. 齋田幸久編. 300 例で学ぶ読影レポートの流儀: MRI, CT, X 線, PET まで完全理解. 東京: Gakken, 2023. p.86.
- 11) 豊田圭子. 第2章: MRI 頭・頸・脊椎 喫煙歴のある中年男性の耳下腺下極腫瘍. 齋田幸久編. 300 例で学ぶ読影レポートの流儀: MRI, CT, X 線, PET まで完全理解. 東京: Gakken, 2023. p.87.
- 12) 福田健志. 第4章: X 線 骨・関節 椎間板腔の狭小化と vacuum phenomenon. 300 例で学ぶ, 読影レポートの流儀 MRI, CT, X 線, PET まで完全理解. 齋田幸久編. 東京: Gakken, 2023. p.338.
- 13) 福田健志. 第4章: X 線 骨・関節 圧潰した骨梁の薄い椎体. 300 例で学ぶ, 読影レポートの流儀 MRI, CT, X 線, PET まで完全理解. 齋田幸久編. 東京: Gakken, 2023. p.339.
- 14) 福田健志. 第4章: X 線 骨・関節 小児腰痛とスコッチテリア犬の首輪. 300 例で学ぶ, 読影レポートの流儀 MRI, CT, X 線, PET まで完全理解. 齋田幸久編. 東京: Gakken, 2023. p.340.
- 15) 福田健志. 第4章: X 線 骨・関節 多椎体に渡る骨性架橋. 300 例で学ぶ, 読影レポートの流儀 MRI, CT, X 線, PET まで完全理解. 齋田幸久編. 東京: Gakken, 2023. p.341.
- 16) 福田健志. 第4章: X 線 骨・関節 Winking owl sign. 300 例で学ぶ, 読影レポートの流儀 MRI, CT, X 線, PET まで完全理解. 齋田幸久編. 東京: Gakken, 2023. p.342.

## V. 研究費

- 1) 福田健志. UTE bicomponent analysis of subclinical Achilles tendon enthesitis in psoriasis and psoriatic arthritis. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021～2022 年度.

## VII. 賞

- 1) Baba A. Certificate of Merit: Educational Exhibit. 56th Annual Meeting of the American Head and Neck Radiology (ASHNR 2022). Diagnosis of middle ear cholesteatoma: basics and state of the arts. 2022 Sept.
- 2) Baba A. Cum Laude. RSNA 2022 (108th Scientific Assembly and Annual Meeting of the RSNA (Radiological Society of North America)). Advanced imaging of head and neck infections. 2022 Dec.

## VIII. その他

- 1) 木嶋良和. (口頭) plesiotherapy によって長期制御が得られた表在性皮膚悪性腫瘍の 2 例. 小線源治療部会第 24 回学術大会. 東京, 5 月.
- 2) Fukuda T. A case of multiple joint pain in AML patient. AMS Case Series ASIA TOUR 2022 by Youth Committee. Zoom, June.
- 3) Takenaga S, Higuchi T, Ogihara A. (Poster) Extrahepatic clinical application of automatic vessel detection software. 第 51 回日本 IVR 学会総会. 神戸, 6 月. (ハイブリッド方式)
- 4) 大木一剛, 五十嵐隆朗, 禹 潤, 矢ヶ部浩之, 岩谷 洸介, 後長武志, 岩本雅美, 尾尻博也. (ポスター) Somatostatin receptor scintigraphy にて集積を示した腎細胞癌肺転移の 1 例. 第 35 回日本腹部放射線学会. 高知, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 5) 松島理士. (モーニングセミナー) NRWS 2022 最新の話題～症例から学ぶ画像診断の新たなポイント (2021 WHO 分類を除く)～. 第 42 回神経放射線ワークショップ. 小樽, 7 月. (ハイブリッド開催)
- 6) 馬場 亮. (シンポジウム 3: 頭頸部癌診療の現況と展望) 頭頸部癌の治療に関連する画像診断. 第 81

回日本医学放射線学会総会. 横浜, 4月.

- 7) Baba A, Kurokawa R, Kurokawa M, Hiyama T, Kuno H, Fujioka H, Kisaki S, Srinivasan A, Ojiri H. MR imaging and CT for estimating depth of invasion in the oral cancer. 56th Annual Meeting of the American Head and Neck Radiology (ASHNR 2022) Colorado, 2022.
- 8) Fukuda T. CT findings of systemic sclerosis: precise radiologic-pathologic correlation in 29 patients. RSNA 2022 (108th Scientific Assembly and Annual Meeting of the RSNA (Radiological Society of North America)). Chicago, Nov.

## 外科学講座

### 消化管外科

講座担当教授：	衛藤 謙	下部消化管
准 教 授：	矢野 文章	上部消化管
准 教 授：	河野 修三	上部消化管
准 教 授：	小川 匡市	下部消化管
准 教 授：	高橋 直人	上部消化管
准 教 授：	諏訪 勝仁	下部消化管
准 教 授：	保谷 芳行 (町田市民病院に outward)	上部消化管
准 教 授：	河原秀次郎 (西埼玉中央病院に outward)	下部消化管
准 教 授：	梶本 徹也 (富士市立中央病院に outward)	下部消化管
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：	松本 晶	上部消化管
講 師：	坪井 一人 (富士市立中央病院に outward)	上部消化管
講 師：	楠山 明 (麻生総合病院に outward)	上部消化管
講 師：	鈴木 俊雅 (富士市立中央病院に outward)	下部消化管
講 師：	渡部 通章 (厚本市立中央病院に outward)	下部消化管
講 師：	小林 徹也 (新百合丘総合病院に outward)	下部消化管

### 教育・研究概要

#### I. 上部消化管外科

##### 1. 食道疾患

2021年より da Vinci 食道癌手術を導入し、2022年までに12例の手術を施行しており、食道癌術後短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) サーマコグラーフ、ICGを使った胃管の血流評価、3) 術後早期回復プログラムを検討している。そのほか、周術期における体組成、骨密度の変化が術後合併症と予後に与える影響についての検討を行っている。良性疾患ではアカラシアの治療法として腹腔鏡下 Heller-Dor 手術を1994年より導入し、650例以上に行ってきた。術後10年以上の長期治療成績の検討や経口内視鏡的筋層切開術 (POEM) との治療成績の比較検討を行っている。また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っている。

#### 2. 胃疾患

Da Vinci 胃癌手術を導入し、術後短期成績に関する研究を継続している。早期胃癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション+縮小胃切除術の有用性の検討では第Ⅲ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60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、術前後で代謝疾患の改善、腸内細菌叢の変化、QOL の変化などについて研究を進めている。

#### II. 下部消化管外科

消化器内科、内視鏡部と合同でカンファレンスの開催を行い、個々の大腸癌症例に対して集学的治療を検討している。大腸癌データベースを用いて術式や合併症の検討、病理組織学的因子の検討を行っている。大腸癌手術検体から cDNA ライブラリーを作成し、cDNA ライブラリーと大腸癌データベースを活用し、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月より開始している。また、ロボット支援下直腸癌手術は約40例実施しており、短期・長期の手術成績に関する研究を行っている。

基礎研究に関しては生化学講座 (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 $\delta$  (Protein kinase C delta) の2つの細胞内キナーゼに着目し研究を進めている。DYRK2は 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行っている。PKC $\delta$  は、これまで大腸癌に関しては腫瘍抑制的な分子であると考えられてきたが、われわれは *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 $\delta$  の機能解析を行っている。

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。さらに、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) を投与予定の消化器癌患者の血中 ctDNA および尿中 miRNA を経時的に回収し、得られたデータを AI 解析することで、ICI に対する感受性および抵抗性を検証するとともに、担癌量のモニタリングマーカーとしての可能性を評価する研究を行っている。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

食道癌領域において以下の報告を行った。腹臥位での胸部操作が術後呼吸器合併症低減に有用である (Surg Endosc 2022 ; 36(6) : 3947-56)。術中反回神

経モニタリングが術後反回神経麻痺の低減に寄与する (Surg Endosc 2022 ; 36(6) : 3957-64)。再建時の ICG 蛍光造影を用いた胃管の定量的血流評価の有用性 (Dis Esophagus 2022 ; 35(5))。胃管への血管吻合付加の有用性 (Ann Surg Oncol 2023 ; 30(2))。術後肺炎のリスク因子の検討 (Anticancer Res 2022 ; 42(6) : 3023-28)。術後内視鏡および CT 画像を用いた吻合部狭窄のリスク因子の検討 (Dis Esophagus 2022 ; 35(11))。カヘキシアとオステオペニアを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)。

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世界 13 施設との国際共同研究を行った (Clin Gastroenterol Hepatol 2023 ; 21(7) : 1761-70.e1)。

#### 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)。胃癌に対する Nivolumab の副作用対策に関して報告した。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。

### 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 がリンパ節転移に寄与する可能性を示唆する結果を得ており、現在論文作成中である。また、DYRK2 が DNA ダメージ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解析しており、現在論文作成中である。PKC $\delta$



に関しては、細胞老化を制御する新たな分子機序を解明し、ヒトの大腸癌検体においてPKC $\delta$ と癌のstagingとの関連を明確にし、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 $\delta$ 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 $\delta$ が核に強発現していることを発見した。PKC $\delta$ 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作成中である。

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中である。またその因子について実験での検証を行っている。

大腸癌新規ドライバー遺伝子の探索については、1) DNA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、3) mRNA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StageⅢ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、現在英語論文を投稿中である。メチル化マーカーの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、特になんに関連線維芽細胞(CAF)において機能を示している。今後、癌細胞とCAFの共培養モデルを用いた実験を行う予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Tsuboi K](#), [Yano F](#), [Omura N](#), [Hoshino M](#), [Yamamoto SR](#), [Akimoto S](#), [Masuda T](#), [Sakashita Y](#), [Fukushima N](#), [Ikegami T](#). Is an objective evaluation essential for determining the therapeutic effect of laparoscopic surgery among patients with esophageal achalasia? *Surg Endosc* 2022; 36(6) : 3932-9.
- 2) [Tsuboi K](#), [Yano F](#), [Omura N](#), [Hoshino M](#), [Yamamoto SR](#), [Akimoto S](#), [Masuda T](#), [Sakashita Y](#), [Fukushima N](#), [Kashiwagi H](#), [Eto K](#). Relationship between esophageal achalasia subtypes and esophageal clearance. *Esophagus* 2022; 19(3) : 500-7.

- 3) [Tsuboi K](#), [Masuda T](#), [Omura N](#), [Hoshino M](#), [Yamamoto SR](#), [Akimoto S](#), [Sakashita Y](#), [Fukushima N](#), [Yano F](#), [Kashiwagi H](#), [Eto K](#). Correlation between our symptom-based scoring system and the Eckardt score for assessing patients with esophageal achalasia. *Surg Today* 2022; 52(12) : 1680-7.
- 4) [Tanishima Y](#), [Nishikawa K](#), [Ishikawa Y](#), [Takahashi K](#), [Masuda T](#), [Kuroguchi T](#), [Yuda M](#), [Tanaka Y](#), [Matsumoto A](#), [Yano F](#), [Mitsumori N](#), [Ikegami T](#). Effect of the postural transition in minimally invasive esophagectomy: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc* 2022; 36(6) : 3947-56.
- 5) [Yuda M](#), [Nishikawa K](#), [Ishikawa Y](#), [Takahashi K](#), [Kuroguchi T](#), [Tanaka Y](#), [Matsumoto A](#), [Tanishima Y](#), [Mitsumori N](#), [Ikegami T](#). Intraoperative nerve monitoring during esophagectomy reduces the risk of recurrent laryngeal nerve palsy. *Surg Endosc* 2022; 36(6) : 3957-64.
- 6) [Fujisaki M](#), [Nomura T](#), [Yamashita H](#), [Uenosono Y](#), [Fukunaga T](#), [Otsuji E](#), [Takahashi M](#), [Matsumoto H](#), [Oshio A](#), [Nakada K](#). Impact of tumor location on the quality life of patients undergoing total or proximal gastrectomy. *J Gastric Cancer* 2022; 22(3) : 235-47.
- 7) [Kuroguchi T](#), [Honda M](#), [Takahashi K](#), [Okamura A](#), [Imamura Y](#), [Yamashita K](#), [Kamiya S](#), [Hayami M](#), [Mine S](#), [Watanabe M](#), [Matsuda M](#). Clinical features and risk factors for early recurrence after esophagectomy following neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Surg Today* 2022; 52(4) : 660-7.
- 8) [Hara K](#), [Ryu S](#), [Okamoto A](#), [Kitagawa T](#), [Marukuchi R](#), [Ito R](#), [Nakabayashi Y](#). Intraoperative tumor identification during laparoscopic distal gastrectomy: a novel fluorescent clip marking versus metal clip marking and intraoperative gastroscop. *J Gastrointest Surg* 2022; 26(6) : 1132-9.
- 9) [Takahashi K](#), [Nishikawa K](#), [Tanishima Y](#), [Ishikawa Y](#), [Kobayashi T](#), [Masuda T](#), [Kuroguchi T](#), [Yuda M](#), [Tanaka Y](#), [Matsumoto A](#), [Yano F](#), [Eto K](#). Risk stratification of anastomotic stricture using early postoperative endoscopic and computed tomography findings in patients undergoing esophagectomy with cervical esophagogastric anastomosis for esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2022; 35(11) : doac004.
- 10) [Takahashi K](#), [Nishikawa K](#), [Tanishima Y](#), [Ishikawa Y](#), [Kuroguchi T](#), [Yuda M](#), [Tanaka Y](#), [Matsumoto A](#), [Yano F](#), [Eto K](#). Risk stratification of postoperative pneumonia in patients undergoing subtotal esophagectomy for esophageal cancer. *Anticancer Res* 2022; 42(6) : 3023-8.

- 11) [Ishikawa Y](#), [Breuler C](#), [Chang AC](#), [Lin J](#), [Orringer MB](#), [Lynch WR](#), [Lagisetty KH](#), [Wakeam E](#), [Reddy RM](#). Quantitative perfusion assessment of gastric conduit with indocyanine green dye to predict anastomotic leak after esophagectomy. *Dis Esophagus* 2022 ; 35(5) : doab079.
- 12) [Ishikawa Y](#), [Nishikawa K](#), [Takahashi K](#), [Kurogochi 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.
- 13) [Siboni S](#), [Kristo I](#), [Rogers BD](#), [De Bortoli N](#), [Hobson A](#), [Louie B](#), [Lee YY](#), [Tee V](#), [Tolone S](#), [Marabotto E](#), [Visaggi P](#), [Haworth J](#), [Ivy M](#), [Greenan G](#), [Facchini C](#), [Masuda T](#), [Yano F](#), [Perry K](#), [Balasubramanian G](#), [Theodorou D](#), [Triantafyllou T](#), [Cusmai L](#), [Boveri S](#), [Schoppmann SF](#), [Gyawali CP](#), [Bonavina L](#). Improving the diagnostic yield of high-resolution esophageal manometry for GERD : the "Straight Leg-Raise" International Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022 ; 21(7) : 1761-70.e1. Epub 2022 Oct 19.
- 14) [Fukushima N](#), [Tsuboi K](#), [Nyumura Y](#), [Hoshino M](#), [Masuda T](#), [Suzuki T](#), [Kajimoto T](#), [Yano F](#), [Eto K](#). Prognostic significance of preoperative osteopenia on outcomes after gastrectomy for gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2022 ; 7(2) : 255-64.
- 15) 坪井一人, 矢野文章, 星野真人, 増田隆洋, 小村伸朗, 柏木秀幸. 手術手技 巨大食道裂孔ヘルニアに対する腹腔鏡下噴門形成術 安全かつ確実性を目的とした定型化. *手術* 2022 ; 76(8) : 1339-44.
- 16) [Kawahara H](#), [Omura N](#). Long-term outcome of triple stapling resection and J pouch anal stapling anastomosis for ulcerative colitis. *In vivo* 2022 ; 36(2) : 1018-20.
- 17) [Kawahara H](#), [Omura N](#). Small incisional surgery for small intestinal diseases is a safe and feasible procedure for non-obese patients. *Surgery, Gastroenterology and Oncology* 2022 ; 27(1) : 50-2.
- 18) [Kawahara H](#), [Omura N](#). Single-incision clipless laparoscopic total colectomy for intractable slow transit constipation : a single surgeon's experience. *Langenbecks Arch Surg* 2022 ; 407(6) : 2585-93.
- 19) [Neki K](#), [Takeda Y](#), [Kosuge M](#), [Ohkuma M](#), [Yatabe S](#), [Sugano H](#), [Kumamoto T](#), [Dairaku K](#), [Eto K](#). Short-term postoperative outcomes of colorectal cancer patients with chronic renal failure on dialysis. *In Vivo* 2022 ; 36(5) : 2461-4.
- 20) [Enomoto H](#), [Ito M](#), [Sasaki T](#), [Nishizawa Y](#), [Tsukada Y](#), [Ikeda K](#), [Hasegawa H](#). Anastomosis-related complications after stapled anastomosis with reinforced sutures in transanal total mesorectal excision for low rectal cancer : a retrospective single-center study. *Dis Colon Rectum* 2022 ; 65(2) : 246-53.
- 21) [Takeda Y](#), [Nakano T](#), [Yanagaki M](#), [Takada N](#), [Kumamoto T](#), [Furukawa K](#), [Onda S](#), [Neki K](#), [Eto K](#). The time-dependent changes in serum carcinoembryonic antigen impact on posthepatectomy outcomes of colorectal liver metastasis. *Surgery* 2022 ; 172(2) : 625-32.
- 22) [Ryu S](#), [Hara K](#), [Kitagawa T](#), [Okamoto A](#), [Marukuchi R](#), [Ito R](#), [Nakabayashi Y](#). Fluorescence vessel and ureter navigation during laparoscopic lateral lymph node dissection. *Langenbecks Arch Surg* 2022 ; 407(1) : 305-12.
- 23) [Ryu S](#), [Hara K](#), [Goto K](#), [Okamoto A](#), [Kitagawa T](#), [Marukuchi R](#), [Ito R](#), [Nakabayashi Y](#). Fluorescence angiography vs. direct palpation for bowel viability evaluation with strangulated bowel obstruction. *Langenbecks Arch Surg* 2022 ; 407(2) : 797-803.
- 24) [Ryu S](#), [Hara K](#), [Okamoto A](#), [Kitagawa T](#), [Marukuchi R](#), [Ito R](#), [Nakabayashi Y](#). Fluorescence ureteral navigation during laparoscopic surgery for clinically suspected stage T4 colorectal cancer : a cohort study. *Surg Oncol* 2022 ; 40 : 101672.
- 25) [Ryu S](#), [Kitagawa T](#), [Goto K](#), [Okamoto A](#), [Hara K](#), [Marukuchi R](#), [Ito R](#), [Nakabayashi Y](#). Intraoperative holographic guidance using virtual reality and mixed reality technology during laparoscopic colorectal cancer surgery. *Anticancer Res* 2022 ; 42(10) : 4849-56.
- 26) [Imaizumi Y](#), [Yoshida S](#), [Kanegae Y](#), [Eto K](#), [Yoshida K](#). Enforced dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 expression by adenovirus-mediated gene transfer inhibits tumor growth and metastasis of colorectal cancer. *Cancer Sci* 2022 ; 113(3) : 960-70.
- 27) [Takano Y](#), [Tsukihara S](#), [Kai W](#), [Ito D](#), [Kanno H](#), [Son K](#), [Hanyu N](#), [Eto K](#). Significance of osteopenia in elderly patients undergoing emergency gastrointestinal surgery. *Ann Gastroenterol Surg* 2022 ; 6(4) : 587-93.
- 28) [Takano Y](#), [Haruki K](#), [Tsukihara S](#), [Ito D](#), [Kanno H](#), [Son K](#), [Hanyu N](#), [Eto K](#). The impact of low serum cholinesterase levels on survival in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2022 ; 37 : 869-77.
- 29) [Koyama M](#), [Osada E](#), [Akiyama N](#), [Eto K](#), [Manome Y](#). Effect of thymidine phosphorylase gene demethylation on sensitivity to 5-fluorouracil in colorectal can-

cer cells. *Anticancer Res* 2022; 42(2) : 837-44.

- 30) Kobayashi Y, Shida D, Boku N, Yasui K, Nakamura Y, Kudose Y, Imaizumi J, Kanemitsu Y. Prognostic factors of bone metastases from colorectal cancer in the era of targeted therapy. *Dis Colon Rectum* 2023; 66(3) : 401-9.
- 31) Kobayashi Y, Takeda Y, Kumamoto T, Takada N, Eto S, Yatabe S, Ohkuma M, Kosuge M, Eto K. Initial experience with robot-assisted laparoscopic surgery for rectal cancer. *Jikeikai Med J* 2022; 69(2) : 21-7.
- 32) Kamada T, Ohdaira H, Ito E, Takahashi J, Nakashima K, Nakaseko Y, Suzuki N, Yoshida M, Eto K, Suzuki Y. Association between masseter muscle sarcopenia and postoperative pneumonia in patients with esophageal cancer. *Sci Rep* 2022; 12(1) : 16374.
- 33) Kamada T, Ohdaira H, Nakashima K, Nishide R, Takahashi J, Ito E, Nakaseko Y, Suzuki N, Yoshida M, Eto K, Suzuki Y. Risk factors for refractory enterocutaneous fistula following button jejunostomy removal and its treatment using a novel extraperitoneal approach in patients with esophageal cancer: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2022; 22(1) : 486.
- 34) Koderia K, Hoshino M, Takahashi S, Hidaka S, Kogo M, Hashizume R, Imakita T, Ishiyama M, Ogawa M, Eto K. Surgical management of primary undifferentiated pleomorphic sarcoma of the rectum: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2022; 20(1) : 199.

## II. 総説

- 1) Ishikawa Y, Nishikawa K, Takahashi K, Kurogochi T, Yuda M, Tanaka Y, Matsumoto A, Tanishima Y, Yano F, Eto K, Reddy RM. ASO visual abstract: additional microvascular anastomosis to gastric conduit during esophagectomy reduces anastomotic leaks: propensity score weighting study. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(2) : 884-5.
- 2) Ishikawa Y, Nishikawa K, Reddy RM. ASO author reflections: prospect of additional microvascular anastomosis to the gastric conduit during esophagectomy and quantitative perfusion assessment. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(2) : 882-3.
- 3) 増田隆洋, 矢野文章, 秋元俊亮, 坪井一人, 小村伸朗, 衛藤 謙. 【なかなか学べない良性上部消化管疾患の低侵襲手術】GERD・食道裂孔ヘルニアに対する腹腔鏡下手術. *消外* 2022; 45(1) : 25-36.

## III. 症例報告

- 1) Fukushima N, Furukawa K, Takano Y, Suzuki T, Yoshinobu M, Hanyu K, Kobayashi S. Multiple large cell neuroendocrine carcinomas in the rectum and descending colon presented with liver metastasis: a case report. *Asian J Endosc Surg* 2022; 15(2) : 405-9.
- 2) Kasa K, Tanishima Y, Kurogochi T, Masuda T, Yano F, Eto K. Thoracoscopic repair of iatrogenic diaphragmatic hernia following multiple abdominal surgeries: a case report. *J Surg Case Rep* 2023; 2023(4) : rjad183.
- 3) 鹿野莉乃, 松本 晶, 黒河内喬, 入村雄也, 仲吉朋子, 岡本友好, 矢野文章, 衛藤 謙. 集学的治療にて根治切除可能となった肺拡散能障害を伴う局所進行食道癌の1例. *日外科系連会誌* 2022; 47(2) : 100-6.
- 4) 北川和男, 高橋直人, 梶 睦, 栗田紗裕美, 吉岡 聡, 平本祐樹, 衛藤 謙. pCRを得られた多発転移を有するBRAF変異陽性かつMSI-high大腸癌の1例. *日本大腸肛門病学会誌* 2022; 75(4) : 182-7.
- 5) 日高 卓, 河原秀次郎, 李 鹿璐, 河合裕成, 松本倫, 小村伸朗. 骨盤内臓器変位をきたした高度直腸排便機能障害の1例. *臨外* 2022; 77(9) : 1113-6.
- 6) 小山能徹, 白井祥睦, 又井一雄, 山崎哲資, 衛藤 謙. 内臓逆位患者に対する経皮内視鏡的胃瘻造設術の1例. *Gastroenterol Endosc* 2022; 64(1) : 50-4.
- 7) 小山能徹, 柴 浩明, 山畑勇統, 高野靖大, 斉藤庸博, 衛藤 謙. 特発性剥離性食道炎の1例. *Gastroenterol Endosc* 2022; 64(8) : 1457-61.
- 8) 小山能徹, 二川康郎, 池田圭一, 阿部恭平, 松本倫典, 岡本友好, 池上 徹. 胆道シンチグラフィが診断に有用であったsphincter of Oddi dysfunctionの1例. *日外科系連会誌* 2022; 47(5) : 680-7.
- 9) 小林康伸, 羽生信義. 化学放射線療法後再発に腹腔鏡補助下胃全摘術を行ったAFP産生胃癌の1例. *日臨外会誌* 2022; 83(11) : 1930-6.
- 10) 李 鹿璐, 河原秀次郎, 河合裕成, 日高 卓, 平林剛, 小村伸朗. 広範左側結腸切除後に一期的上行結腸直腸吻合再建ができた横行結腸閉塞性大腸癌の1例. *臨外* 2022; 77(9) : 1123-5.

## V. 研究費

- 1) 宇野耕平. 進行胃癌に対する多機能リボソームを用いた新規治療の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2022~2024年度.
- 2) 増田隆洋. 革新的実験モデルを用いた慢性誤嚥性肺炎とCOVID-19重症化の関連性の検討. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024年度.
- 3) 高橋慶太. 進行・再発食道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. 科学研究費助成事

業・基盤研究（C）. 2022～2024年度.

- 4) 柳 舜仁. 術中蛍光ガイドとVRホログラムナビゲーションによる大腸癌鏡視下手術の治療成績向上. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022～2024年度.
- 5) 月原 秀. 胃癌エピゲノム変化がもたらす分子生物学的影響. 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金. 2022年度.

## VII. 賞

- 1) 柳 舜仁. 研究奨励賞. 慈恵医師会. 蛍光ガイドとVirtual reality ホログラムによる鏡視下手術の術中ナビゲーション. 2022年10月.

## VIII. その他

- 1) Ishikawa Y, Chang AC, Lin J, Orringer MB, Lynch WR, Lagisetty KH, Wakeam E, Reddy RM. Effect of gastric conduit morphology on perfusion using indocyanine green fluorescence angiography in esophagectomy. 63rd Annual Meeting Society for Surgery of The Alimentary Tract. San Diego, May. (Hybrid).
- 2) Masuda T, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Tanishima Y, Uno K, Hara K, Takahashi K, Sakashita Y, Fukushima N, Takeuchi H, Sato K, Omura N, Yano F, Eto K. Cutoff value of thoracoabdominal pressure gradient for gastroesophageal reflux disease on Starlet high-resolution manometry. 18th ISDE (International Society for Diseases of the Esophagus) World Congress for Esophageal Diseases. Virtual, Sept.
- 3) 高橋慶太, 西川勝則, 石川佳孝, 黒河内喬範, 湯田匡美, 田中雄二郎, 松本 晶, 谷島雄一郎, 三森教雄, 矢野文章, 大木隆生, 衛藤 謙. (ワークショップ16: 高齢者の上消化管癌に対する治療方針) 食道癌における術前フレイル症例の特徴ならびに術後予後に対する影響の検討. 第122回日本外科学会定期学術集会. 熊本, 4月. (ハイブリッド開催)
- 4) 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世怜, 秋元俊亮, 増田隆洋, 坂下裕紀, 福島尚子, 竹内秀之, 佐藤和秀, 山下麗香, 小村伸朗, 柏木秀幸, 衛藤 謙. (パネルディスカッション5: エキスパートから学ぶ良性・救急疾患に対する内視鏡外科手術) 食道裂孔ヘルニア術後再発をより低率化するための治療戦略. 第47回日本外科系連合学会学術集会. 盛岡, 6月.
- 5) 谷島雄一郎, 西川勝則, 高橋慶太, 石川佳孝, 黒河内喬範, 湯田匡美, 田中雄二郎, 松本 晶, 矢野文章, 衛藤 謙. (ビデオシンポジウム3: 胸部食道癌手術における腹部操作 HALS or LAP) 当科における食道切除再建術における腹腔鏡下/腹腔鏡補助下胃管作成術の使い分け. 第76回日本食道学会学術集会. 東京,

9月.

- 6) 大熊誠尚, 小林康伸, 高田直樹, 隈本智卓, 江藤誠一郎, 武田泰裕, 谷田部沙織, 小菅 誠, 大木隆生, 衛藤 謙. (サージカルフォーラム114: 大腸-進行再発-1) Stage IV 大腸癌に対する手術治療の意義. 第122回日本外科学会定期学術集会. 熊本, 4月. (ハイブリッド開催)
- 7) 柳 舜仁, 北川隆洋, 後藤圭佑, 岡本敦子, 丸口 暁, 原 圭吾, 伊藤隆介, 中林幸夫. (シンポジウム1: navigation surgeryの現況と未来) 大腸癌に対する蛍光ガイドによる尿管・血管描出とVRホログラムによる同時ナビゲーション手術. 第122回日本外科学会定期学術集会. 熊本, 4月. (ハイブリッド開催)
- 8) 岡本敦子, 柳 舜仁, 後藤圭佑, 北川隆洋, 原 圭吾, 島田淳一, 伊藤隆介, 中林幸夫. (パネルディスカッション5: エキスパートから学ぶ良性・救急疾患に対する内視鏡外科手術) 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. 第47回日本外科系連合学会学術集会. 盛岡, 6月.
- 9) 塚崎雄平, 榎本浩也, 竹内奈那, 牛込琢朗, 諏訪勝仁, 岡本友好, 衛藤 謙. (ワークショップ1: 下部消化管手術におけるSSI対策) 下部消化管穿孔の手術創に対する予防的陰圧療法の有用性. 第77回日本大腸肛門病学会学術集会. 千葉, 10月. (現地開催およびオンデマンド配信)
- 10) 小菅 誠, 矢野文章, 衛藤 謙. (シンポジウム18: 医療安全の現状と取り組み) 当院における画像検査結果への対応不備防止に対する取り組みの評価. 第84回日本臨床外科学会総会. 福岡, 11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
准教授：	藤岡 秀一	肝胆膵外科
准教授：	薄葉 輝之	肝胆膵外科
准教授：	二川 康郎	肝胆膵外科
准教授：	柳澤 暁	肝胆膵外科 (佐々木病院に outward)
准教授：	松田 実	肝胆膵外科 (春日部中央総合病院に outward)
准教授：	中林 幸夫	肝胆膵外科 (川口医療センターに outward)
准教授：	田辺 義明	肝胆膵外科 (新百合ヶ丘総合病院に outward)
准教授：	田中 知行	肝胆膵外科 (東急病院に outward)
准教授：	脇山 茂樹	肝胆膵外科 (町田市市民病院に outward)
講師：	後町 武志	肝胆膵外科
講師：	坂本 太郎	肝胆膵外科
講師：	柴 浩明	肝胆膵外科 (AOI国際病院に outward)
講師：	水崎 馨	肝胆膵外科 (三島中央病院に outward)
講師：	野尻 卓也	肝胆膵外科 (守谷慶友病院に outward)
講師：	恩田 真二	肝胆膵外科 (佐久医療センターに outward)

#### 教育・研究概要

生体肝移植術は2007年から2023年3月までにABO血液型不適合移植5例、急性肝不全1例を含む計33例を施行した。術後経過は良好で、ドナーは全例術前状態に回復し、レシピエントは在院死亡0を達成できている。今後も症例を蓄積し、高レベルの移植医療体制の維持・教育に努め、さらなる治療成績の向上を目指す。現在は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次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導入予定である。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3D画像解析ソフトによる術前シミュレーション、術中のICG蛍光を用いた手術ナビゲーションシステムを用いて、安全かつ根治性の高い手術計画の下に肝切除を行っている。第三病院では高次元医用画像工学研究所と共に開発した手術ナビゲーションシステムを開腹および腹腔鏡下の肝胆膵外科領域の手術に使用し、より安全かつ正確な手術を目指し、研究をすすめている。

膵・胆道癌に対しては手術と化学療法の組み合わせが治療成績向上に重要であるため、癌の進行度に応じて、術前・術後に化学療法を行っている。また、大学院生の基礎研究では膵癌を中心に抗癌剤感受性改善に関する研究を継続して行っている。

胆嚢結石・胆嚢炎に関して、これまで蓄積されたデータの解析により、合併症低減を目指した治療戦略を立てて、治療成績の向上を目指す。

肝胆膵外科高度技能専門医修練施設である附属4病院と川口市立医療センターの5病院で合同肝胆膵データベース（肝細胞癌、転移性肝癌、膵臓癌、胆管癌、胆嚢癌）を作成し、大規模多施設研究としてデータ解析を行い、主要学会での発表、論文作成を行っている。

臨床教育では、肝胆膵外科高度技能専門医修練施設において専門医取得に向けた修練体制が整備されており、専門医認定者も着実に増えている。周術期管理と高度な肝胆膵手術手技の習得、データ解析により国内外での学会発表、英文論文作成ができるよう指導している。また、競争的研究資金獲得の指導も積極的に行う。

#### 「点検・評価・改善」

生体肝移植では100%の成功を維持し、さらに症例数の増加を目指す。また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、con-

version therapy としての術前化学療法, 術中造影超音波, 二期的肝切除などを駆使して積極的に肝切除を進める。附属病院における本年度の腹腔鏡下肝切除は肝切除全体の64.0%であった。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

### I. 原著論文

- 1) Montano-Loza AJ, Ronca V, Ebadi M, Hansen BE, Hirschfeld G, Elwir S, Alsaed M, Milkiewicz P, Janik MK, Marschall HU, Burza MA, Efe C, Caliskan AR, Harputluoglu M, Kabaçam G, Terrabuio D, de Quadros Onofrio F, Selzner N, Bonder A, Parés A, Llovet L, Akyıldız M, Arıkan C, Manns MP, Taubert R, Weber AL, Schiano TD, Haydel B, Czubkowski P, Socha P, Oldak N, Akamatsu N, Tanaka A, Levy C, Martin EF, Goel A, Sedki M, Jankowska I, [Ikegami T](#), Rodriguez M, Sterneck M, Weiler-Normann C, Schramm C, Donato MF, Lohse A, Andrade RJ, Patwardhan VR, van Hoek B, Biewenga M, Kremer AE, Ueda Y, Deneau M, Pedersen M, Mayo MJ, Floreani A, Burra P, Secchi MF, Beretta-Piccoli BT, Sciveres M, Maggiore G, Jafri SM, Debray D, Girard M, Lacaille F, Lytvyak E, Mason AL, Heneghan M, Oo YH; International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol* 2022; 77(1) : 84-97.
- 2) [Uwagawa T](#), [Sakamoto T](#), [Gocho T](#), [Shiba H](#), [Onda S](#), [Yasuda J](#), [Shirai Y](#), [Hamura R](#), [Furukawa K](#), [Yanaga K](#), [Ikegami T](#). Phase II trial of nafamostat mesilate/gemcitabin/S-1 for unresectable pancreatic cancer. *PLoS One* 2022; 17(5) : e0267623.
- 3) [Futagawa Y](#), [Onda S](#), [Fujioka S](#), [Usuba T](#), [Nakabayashi Y](#), [Misawa T](#), [Okamoto T](#), [Ikegami T](#). Clinical features and treatment outcomes of pseudoaneurysm following pancreatic resection. *Anticancer Res* 2022; 42(3) : 1579-88.
- 4) [Usuba T](#), [Ito R](#), [Tsunematsu M](#), [Iwase R](#), [Kumagai Y](#), [Iida T](#), [Ogawa M](#), [Ikegami T](#). Postoperative movement of an internal stent at the anastomotic site of pancreaticojejunostomy during pancreaticoduodenectomy. *Surgery, Gastroenterology and Oncology* 2022; 27(1) : 12-9.
- 5) [Matsumoto M](#), [Abe K](#), [Futagawa Y](#), [Furukawa K](#), [Haruki K](#), [Onda S](#), [Kuroguchi T](#), [Takeuchi N](#), [Okamoto T](#), [Ikegami T](#). New Scoring system for prediction of surgical difficulty during laparoscopic cholecystectomy after percutaneous transhepatic gallbladder drainage. *Ann Gastroenterol Surg* 2022; 6(2) : 296-306.
- 6) [Furukawa K](#), [Ling J](#), [Sun Y](#), [Lu YU](#), [Fu J](#), [Marukuchi R](#), [Chiao PJ](#). Recombinant thrombomodulin has anti-tumor effects and enhances the effects of gemcitabine for pancreatic cancer through G-protein coupled receptor 15. *Anticancer Res* 2022; 42(10) : 4679-87.
- 7) [Shiozaki H](#), [Fujioka S](#), [Toya N](#), [Ikegami T](#). Usefulness of the mesopancreas-first approach using isolating tape in conversion surgery for pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2022; 45 : 101850.
- 8) [Shiozaki H](#), [Hamura R](#), [Yano F](#), [Shirai Y](#), [Yasuda J](#), [Furukawa K](#), [Onda S](#), [Gocho T](#), [Ikegami T](#), [Ohki T](#). Management of hepato-biliary-pancreatic surgery during the COVID-19 pandemic. *Jikeikai Med J* 2022; 69(2) : 13-20.
- 9) Torphy RJ, Sun Y, Lin R, Caffrey-Carr A, [Fujiwara Y](#), Ho F, Miller EN, McCarter MD, Lyons TR, Schulick RD, Kedl RM, Zhu Y. GPR182 limits antitumor immunity via chemokine scavenging in mouse melanoma models. *Nat Commun* 2022; 13(1) : 97.
- 10) Väyrynen JP, [Haruki K](#), Lau MC, Väyrynen SA, Ugai T, Akimoto N, Zhong R, Zhao M, Dias Costa A, Borowsky J, Bell P, Takashima Y, Fujiyoshi K, Arima K, Kishikawa J, Shi SS, Twombly TS, Song M, Wu K, Chan AT, Zhang X, Fuchs CS, Meyerhardt JA, Giannakis M, Ogino S, Nowak JA. Spatial organization and prognostic significance of nk and nkt-like cells via multimarker analysis of the colorectal cancer microenvironment. *Cancer Immunol Res* 2022; 10(2) : 215-27.
- 11) Ugai T, Väyrynen JP, [Haruki K](#), Akimoto N, Lau MC, Zhong R, Kishikawa J, Väyrynen SA, Zhao M, Fujiyoshi K, Costa AD, Borowsky J, Arima K, Guerriero JL, Fuchs CS, Zhang X, Song M, Wang M, Giannakis M, Meyerhardt JA, Nowak JA, Ogino S. Smoking and incidence of colorectal cancer subclassified by tumor-associated macrophage infiltrates. *J Natl Cancer Inst* 2022; 114(1) : 68-77.
- 12) Arima K, Zhong R, Ugai T, Zhao M, [Haruki K](#), Akimoto N, Lau MC, Okadome K, Mehta RS, Väyrynen JP, Kishikawa J, Twombly TS, Shi S, Fujiyoshi K, Kosumi K, Ogata Y, Baba H, Wang F, Wu K, Song M, Zhang X, Fuchs CS, Sears CL, Willett WC, Giovan-

- nucci EL, Meyerhardt JA, Garrett WS, Huttenhower C, Chan AT, Nowak JA, Giannakis M, Ogino S. Western-style diet, pks island-carrying escherichia coli, and colorectal cancer: analyses from two large prospective cohort studies. *Gastroenterology* 2022; 163(4) : 862-74.
- 13) Ugai T, Liu L, Tabung FK, Hamada T, Langworthy BW, Akimoto N, Haruki K, Takashima Y, Okadome K, Kawamura H, Zhao M, Kahaki SMM, Glickman JN, Lennerz JK, Zhang X, Chan AT, Fuchs CS, Song M, Wang M, Yu KH, Giannakis M, Nowak JA, Meyerhardt JA, Wu K, Ogino S, Giovannucci EL. Prognostic role of inflammatory diets in colorectal cancer overall and in strata of tumor-infiltrating lymphocyte levels. *Clin Transl Med* 2022; 12(11) : e1114.
- 14) Wang F, Ugai T, Haruki K, Wan Y, Akimoto N, Arima K, Zhong R, Twombly TS, Wu K, Yin K, Chan AT, Giannakis M, Nowak JA, Meyerhardt JA, Liang L, Song M, Smith-Warner SA, Zhang X, Giovannucci EL, Willett WC, Ogino S. Healthy and unhealthy plant-based diets in relation to the incidence of colorectal cancer overall and by molecular subtypes. *Clin Transl Med* 2022; 12(8) : e893.
- 15) Gu WJ, Pei JP, Lyu J, Akimoto N, Haruki K, Ogino S, Zhang CD. The burden of early-onset colorectal cancer and its risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancers (Basel)* 2022; 14(14) : 3502.
- 16) Akimoto N, Väyrynen JP, Zhao M, Ugai T, Fujiyoshi K, Borowsky J, Zhong R, Haruki K, Arima K, Lau MC, Kishikawa J, Twombly TS, Takashima Y, Song M, Zhang X, Wu K, Chan AT, Meyerhardt JA, Giannakis M, Nowak JA, Ogino S. Desmoplastic reaction, immune cell response, and prognosis in colorectal cancer. *Front Immunol* 2022; 13 : 840198.
- 17) Ugai T, Väyrynen JP, Lau MC, Borowsky J, Akimoto N, Väyrynen SA, Zhao M, Zhong R, Haruki K, Dias Costa A, Fujiyoshi K, Arima K, Wu K, Chan AT, Cao Y, Song M, Fuchs CS, Wang M, Lennerz JK, Ng K, Meyerhardt JA, Giannakis M, Nowak JA, Ogino S. Immune cell profiles in the tumor microenvironment of early-onset, intermediate-onset, and later-onset colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2022; 71(4) : 933-42.
- 18) Ugai T, Haruki K, Väyrynen JP, Borowsky J, Fujiyoshi K, Lau MC, Akimoto N, Zhong R, Kishikawa J, Arima K, Shi SS, Zhao M, Fuchs CS, Zhang X, Giannakis M, Song M, Nan H, Meyerhardt JA, Wang M, Nowak JA, Ogino S. Coffee intake of colorectal cancer patients and prognosis according to histopathologic lymphocytic reaction and T-cell infiltrates. *Mayo Clin Proc* 2022; 97(1) : 124-33.
- 19) Abe K, Uwagawa T, Hamura R, Shirai Y, Yasuda J, Furukawa K, Shiozaki H, Onda S, Gocho T, Ikegami T. Effects of an enteral nutrient-rich therapy with omega-3 fatty acids in patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer or pancreatic cancer during chemotherapy: a case-control study. *Med Oncol* 2022; 39(5) : 66.
- 20) Abe K, Futagawa Y, Shiba H, Furukawa K, Onda S, Kanehira M, Sakamoto T, Uwagawa T, Ishida Y, Yanaga K. Effects of fasting and administration of octreotide acetate and ulinastatin on clinical outcomes of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Int Surg* 2022; 106(3) : 121-8.
- 21) Tsunematsu M, Gocho T, Yanagaki M, Shirai Y, Haruki K, Furukawa K, Yasuda J, Onda S, Sakamoto T, Ikegami T. The impact of postoperative exocrine index on non-alcoholic fatty liver disease following pancreaticoduodenectomy. *Ann Gastroenterol Surg* 2022; 6(5) : 704-11.
- 22) Tsunematsu M, Sugita K, Odaira H, Ikegami T, Washida N, Suzuki Y. Feasibility and safety of laparoscopic placement of peritoneal dialysis catheter using percutaneous endoscopic gastrostomy device. *Am Surg* 2022 Jun 28. [Epub ahead of print]
- 23) Tsunematsu M, Shirai Y, Hamura R, Taniai T, Yanagaki M, Haruki K, Furukawa K, Onda S, Toyama Y, Gocho T, Ikegami T. The clinical management of peripancreatic fluid collection after distal pancreatectomy. *Surg Today* 2022; 52(11) : 1524-31.
- 24) Tsunematsu M, Nakashima S, Ishiyama S. Feasibility of oral antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy during periods of limited cefazolin supply. *Asian J Endosc Surg* 2022; 15(1) : 51-5.
- 25) Nakaseko Y, Furukawa K, Haruki K, Onda S, Yasuda J, Shirai Y, Okui N, Nakashima K, Suzuki Y, Ikegami T. Standardized and feasible laparoscopic approach for tumors located in the caudate lobe. *Anticancer Res* 2022; 42(7) : 3621-5.
- 26) Nakashima K, Ryu S, Okamoto A, Hara K, Ishida K, Ito R, Nakabayashi Y. Usefulness of blood flow evaluation with indocyanine green fluorescence imaging during laparoscopic surgery for strangulated bowel obstruction: a cohort study. *Asian J Surg* 2022; 45(3) : 867-73.
- 27) Nakashima K, Ohdaira H, Yamanouchi E, Suzuki Y. Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenecto-

- my Successfully Resolved by Interventional Internal Drainage. *J Vasc Interv Radiol* 2022; 33(7) : 859-61.
- 28) Yanagaki M, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Taniai T, Horiuchi T, Takada N, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Kobayashi H, Ikegami T. Inhibition of lysosomal acid  $\beta$ -glucosidase induces cell apoptosis via impairing mitochondrial clearance in pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2022; 43(9) : 826-37.
- 29) Yanagaki M, Shirai Y, Hamura R, Taniai T, Tanji Y, Haruki K, Furukawa K, Onda S, Shiba H, Ikegami T. Novel combined fibrosis-based index predicts the long-term outcomes of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Int J Clin Oncol* 2022; 27(4) : 717-28.
- 30) Kawai H, Osawa Y, Matsuda M, Tsunoda T, Yanagida K, Hishikawa D, Okawara M, Sakamoto Y, Shimagaki T, Tsutsui Y, Yoshida Y, Yoshikawa S, Hashi K, Doi H, Mori T, Yamazoe T, Yoshio S, Sugiyama M, Okuzaki D, Komatsu H, Inui A, Tamura-Nakano M, Oyama C, Shindou H, Kusano H, Kage M, Ikegami T, Yanaga K, Kanto T. Sphingosine-1-phosphate promotes tumor development and liver fibrosis in mouse model of congestive hepatopathy. *Hepatology* 2022; 76(1) : 112-25.
- 31) Akaoka M, Haruki K, Taniai T, Yanagaki M, Igarashi Y, Furukawa K, Onda S, Tsunematsu M, Shirai Y, Okui N, Gocho T, Ikegami T. Clinical significance of cachexia index in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Surg Oncol* 2022; 45: 101881.
- ## II. 総説
- 1) Rammohan A, Rela M, Kim DS, Soejima Y, Kasahara M, Ikegami T, Spiro M, Aristotle Raptis D, Humar A; ERAS4OLT.org Working Group. Does modification of portal pressure and flow enhance recovery of the recipient after living donor liver transplantation? A systematic review of literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant* 2022; 36(10) : e14657.
- 2) 池上 徹, 恩田真二, 古川賢英, 安田淳吾, 春木孝一郎. 【肝臓外科におけるスタンダード肝切除】腹腔鏡下肝外側区域切除. *手術* 2022; 76(8) : 1191-8.
- 3) 藤岡秀一. 【ラバ胆を極める！】困難症例に対するラバ胆 上腹部手術歴のある腹腔鏡下胆嚢摘出術のポイント. *臨外* 2022; 77(6) : 717-21.
- 4) 坂本太郎, 安田淳吾, 奥井紀光, 柴 浩明, 遠山洋二, 後町武志, 池上 徹. 【肝胆膵術後合併症-どう防ぐ? どう対処する?】肝臓外科 肝切除後胆汁漏の危険因子, 予防法, 治療. *臨外* 2022; 77(3) : 256-61.
- 5) 河合裕成, 考藤達哉. 【消化器疾患における新たなバイオマーカー-腫瘍マーカー】うっ血肝の新たなバイオマーカー探索とその意義. *消化器・肝臓内科* 2022; 12(4) : 397-403.
- ## III. 症例報告
- 1) Nakashima K, Ohdaira H, Kamada T, Kai W, Takahashi J, Nakaseko Y, Suzuki N, Yoshida M, Yamanouchi E, Suzuki Y. Usefulness of percutaneous transesophageal gastrotubing for gastric outlet obstruction secondary to duodenal ulcer, a case report. *Radiol Case Rep* 2022; 17(5) : 1431-4.
- 2) Igarashi Y, Gocho T, Taniai T, Uwagawa T, Hamura R, Shirai Y, Yasuda J, Haruki K, Furukawa K, Ikegami T. Conversion surgery for undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells of the pancreas: a case report. *Surg Case Rep* 2022; 8(1) : 42.
- 3) Igarashi Y, Hirukawa H, Nakano T, Morimoto Y, Fukuda S, Tada T. Well-differentiated liposarcoma causing non-islet cell tumor hypoglycemia. *Int Cancer Conf J* 2022; 11(3) : 210-4.
- 4) Suyama Y, Haruki K, Hamura R, Tsunematsu M, Shirai Y, Taniai T, Yanagaki M, Furukawa K, Onda S, Shiba H, Ikegami T. Strategies and tactics to perform safe pancreaticoduodenectomy for 94-year-old patient: report of a case. *Surg Case Rep* 2022; 8(1) : 39.
- 5) Li L, Abe K, Okamoto T, Matsumoto M, Futagawa Y, Kanehira M, Ikegami T. A rare case of pseudoaneurysmal hemorrhage, necrotizing fasciitis, and costochondritis after pancreaticoduodenectomy. *Surg Case Rep* 2022; 8(1) : 74.
- 6) 小山能徹, 二川康郎, 池田圭一, 阿部恭平, 松本倫典, 岡本友好, 池上 徹. 胆道シンチグラフィが診断に有用であった sphincter of Oddi dysfunction の 1 例. *日外科系連会誌* 2022; 47(5) : 680-7.
- ## V. 研究費
- 1) 池上 徹. 肝癌関連線維芽細胞エクソソーム miRNA の分子生物学的機序解明と革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 2) 宇和川匡. 膵癌特異的エネルギー代謝メカニズムに基づく革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 3) 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.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 奥井紀光. 膵癌に於ける細胞接着因子クロロイン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.
- 7) 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.
- 8) 春木孝一郎. 肝癌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. 2022 年度.
- 9) 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.
- 10) 白井祥陸. 膵臓癌における Lysosome 代謝酵素経路の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 谷合智彦. MYC 遺伝子関連肝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.

## Ⅵ. 賞

- 1) 奥井紀光. 若手奨励賞. 第 20 回日本消化器外科学会大会. 腹腔鏡下膵体尾部切除術における術中出血量は過小評価されている. 2022 年 10 月.
- 2) 恒松 雅. JHS 学会賞. 第 20 回日本ヘルニア学会学術集会. 腹腔鏡下腹膜透析カテーテル留置術に確認される潜在性鼠径ヘルニアの検討. 2022 年 6 月.
- 3) 河合裕成. 日本肝臓学会冠 Award 「第 7 回 AbbVie Award」. 第 26 回日本肝臓学会大会. Sphingosine-1-phosphate promotes tumor development and liver fibrosis in mouse model of congestive epatopathy. 2022 年 10 月.
- 4) 柳垣 充. 研究奨励賞 (令和 4 年度). 日本消化器癌発生学会. 膵癌におけるライソゾーム酵素制御を介

したフェロトシス誘導による革新的治療の開発. 2022 年 9 月.

- 5) 柳垣 充. 若手研究者ポスター賞. 第 81 回日本癌学会学術総会. Assessment of the Clinical Utility of Liquid biopsy Using Circulating Tumor DNA in Pediatric Solid Tumors. 2022 年 10 月.
- 6) 柳垣 充. Young Oncologist Award. 第 60 回日本癌治療学会学術集会. Inhibition of lysosomal acid  $\beta$ -glucosidase induces mitophagy dysfunction and cell apoptosis in pancreatic cancer. 2022 年 10 月.
- 7) 谷合智彦. Young Oncologist Award. 第 60 回日本癌治療学会学術集会. The clinical significance of vesicles encapsulating tumor clusters (VETC)/macrotrabecular-massive (MTM) pattern in hepatocellular carcinoma (HCC) and the potential approaches of immunotherapy. 2022 年 10 月.
- 8) 丹治芳明. 若手奨励賞. 第 20 回日本消化器外科学会大会. 大腸癌肝転移における cachexia index の予後予測因子としての有用性. 2022 年 10 月.
- 9) 赤岡宗紀. Young Investigator's Award. 第 122 回日本外科学会定期学術集会. 大腸癌肝転移における cachexia index の予後予測因子としての有用性. 2022 年 4 月.

## Ⅷ. その他

- 1) Ikegami T. (APASL invited Symposium) Hepatic resection for recurrent HCC. The 31st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2022). Seoul, Apr.
- 2) 宇和川匡. (会長講演) 科学する支持医療を目指して~病気を診ずして病人を診よ~. 第 7 回日本がんサポーターブケア学会学術集会. 下関, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 3) 後町武志, 坂本太郎, 白井祥陸, 恒松 雅, 春木孝一郎, 安田淳吾, 古川賢英, 塩崎弘憲, 恩田真二, 池上 徹. (シンポジウム 4 : 癌薬物治療と外科治療 (肝胆膵)) 門脈接触を伴う切除可能膵臓癌の治療戦略. 第 54 回制癌剤適応研究会. オンライン & 誌上開催, 2 月.
- 4) 坂本太郎, 恒松 雅, 奥井紀光, 後町武志, 白井祥陸, 羽村凌雅, 池上 徹. (シンポジウム 2 : 転移性膵癌 (CY 陽性含む) に対する手術適応) 膵癌穿刺病理検査後, 早期の腹腔細胞診は陽性率が高い. 第 16 回膵癌術前治療研究会. 枚方, 9 月.
- 5) 恩田真二, 安田淳吾, 白井祥陸, 堀内 堯, 春木孝一郎, 奥井紀光, 古川賢英, 羽村凌雅, 塩崎弘憲, 坂本太郎, 後町武志, 池上 徹. (パネルディスカッション 4 : 術式多様化時代におけるヘルニア診療の教育) 鼠径部ヘルニア手術の若手教育の安全性と目的につい

- て、第20回日本ヘルニア学会学術集会、横浜、6月。
- 6) 古川賢英、春木孝一郎、谷合智彦、恩田真二、安田淳吾、恒松 雅、坂本太郎、後町武志、大木隆生、池上 徹。（シンポジウム9：転移性肝癌の総合的治療戦略（分子標的、分子マーカーなど含む）大腸癌肝転移における集学的治療戦略。第122回日本外科学会定期学術集会。熊本、4月。
- 7) 春木孝一郎、古川賢英、安田淳吾、松本倫典、奥井紀光、恒松 雅、坂本太郎、後町武志、谷合智彦、柳垣 充、池上 徹。（シンポジウム6：肝移植重症患者に対する集中治療）術前大量肝性胸水症例に対する生体肝移植における集学的治療戦略。第40回日本肝移植学会学術集会。東京、7月。
- 8) 柳垣 充、白井祥睦、羽村凌雅、谷合智彦、堀内 克、春木孝一郎、古川賢英、奥井紀光、坂本太郎、後町武志、池上 徹。（シンポジウム5：消化器癌の発生と進展）膵癌における酸性 $\beta$ グルコシダーゼ（GBA）阻害はマイトファジー障害とエネルギー代謝不全を誘導する。第33回日本消化器癌発生学会総会。東京、11月。
- 9) 谷合智彦、古川賢英、恩田真二、春木孝一郎、白井祥睦、後町武志、藤岡秀一、松本倫典、岩瀬亮太、池上 徹。（パネルディスカッション1：【肝胆膵】大腸癌肝転移におけるBRとURの定義）NACの奏功から提唱する腫瘍因子とバイオマーカーに基づいたBR大腸癌肝転移。第77回日本消化器外科学会総会。横浜、7月。
- 10) 赤岡宗紀、春木孝一郎、古川賢英、安田淳吾、恩田真二、恒松 雅、坂本太郎、谷合智彦、後町武志、池上 徹。（ワークショップ18：【総論】サルコペニア・フレイルを防ぐ手術手技・周術期管理）肝細胞癌切除例におけるカヘキシア Index の予後因子としての有用性。第77回日本消化器外科学会総会。横浜、7月。

## 外科学講座

### 呼吸器外科，乳腺・内分泌外科

講座担当教授：大塚 崇	呼吸器外科
臨床専任教授：武山 浩	乳癌，甲状腺癌，上皮小体
教授：鳥海弥寿雄	乳癌，甲状腺癌，上皮小体
教授：川瀬 和美	乳癌
教授：田部井 功	乳癌
准教授：佐藤 修二	呼吸器外科
准教授：尾高 真	呼吸器外科
准教授：野木 裕子	乳癌

#### 教育・研究概要

##### I. 呼吸器外科

呼吸器外科，胸部外科における臨床研究，基礎研究を進めている。日常診療に即した臨床研究，将来的に実現可能な基礎研究を念頭に置いている。

##### 1. 臨床研究

##### 1) 肺癌における肺癌細胞と癌間質関連線維芽細胞の役割の研究

肺癌組織における腫瘍細胞と周囲間質における線維芽細胞において，メタロプロテアーゼとその関連分子の発現の検討を行っている。

##### 2) 肺手術後肺機能の推移の研究

肺切除後の肺機能の推移の研究を行っている。日本の高齢者社会では高齢患者も増加している。年齢による肺機能の術後の回復に差があるのか，また切除肺におけるメタロプロテアーゼの発現と肺機能の回復に関連があるのか。術式，部位別，その他臨床病理学的検討を行っている。

##### 3) 自然気胸胸腔鏡下手術でのポリグリコール酸シートと胸膜擦過の再発防止の意義に関する研究

自然気胸に対する手術は自動縫合器による胸腔鏡下ブラ切除術が主流である。しかし胸腔鏡下ブラ切除術の術後再発率は10～20%と報告されていて，必ずしも低くない。その原因は自動縫合器による切除断端近傍に発生する新生ブラの破裂によると考えられる。自然気胸術後の再発予防のため，本邦では主にポリグリコール酸シートによる臓側胸膜補強，北米では主に壁側胸膜擦過による壁側胸膜補強が行われている。前者は臓側胸膜補強によりブラの新生および自然気胸の再発を予防するという考え，また後者は壁側胸膜と臓側胸膜との癒着によるという考

えに基づいている。しかしそれぞれの方法の優劣は明らかにされていない。自然気胸手術の際に，ブラ切除後にポリグリコール酸シートの使用または壁側胸膜の擦過，の2手法をランダム化し附属病院においてオール慈恵で研究を行う。

##### 4) 肺癌の早期発見の研究

肺癌における新たなバイオマーカーを尿中の，新たな方法によりエクソソームを補足することにより診断可能かを検討する。呼吸器内科との共同研究である。

##### 5) ロボット手術の研究

低侵襲手術としてのロボットを用いた胸部外科手術を行っている。従来の胸腔鏡下手術と周術期治療成績，肺癌においては長期予後を比較検討する。

#### 2. 基礎研究

##### 1) 急性肺障害の新規治療法開発のためのECMOと動物モデルの作成

肺障害の動物実験において多くの動物モデルが使用されている。しかしながら臨床でのARDSの治療に近いVV-ECMOや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(1) COVID-19等による重症ARDS症例におけるVV-ECMOの生体への影響を検討すること，(2) 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の症例数増加

### 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）。

### 3. 基礎研究

- 1) 甲状腺乳頭癌に対するモノクローナル抗体 JT-95 の甲状腺癌における尿中，血清診断に関する研究
- 2) 甲状腺癌転移抑制における JT-95 の機序の解明

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。

- 3) 乳癌再発抑制を目的とした運動療法効果の検討
- 4) 乳癌間質細胞におけるがん抑制と促進因子の探索
- 5) 乳癌患者の尿中エクソソームの研究

## 「点検・評価・改善」

### 1. 呼吸器外科

臨床研究，基礎研究ともに適切な委員会を經由して，実行している。得られる成果を学会，論文発表とする。

行う研究は倫理委員会並びに動物実験委員会で承認されている。

### 2. 乳腺・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，予後の検討をデータを国際学会で発表

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Shinohara S, Takahashi Y, Komuro H, Matsui T, Sugita Y, Demachi-Okamura A, Muraoka D, Takahara H, Nakada T, Sakakura N, Masago K, Miyai M, Nishida R, Shomura S, Shigematsu Y, Hatooka S, Sasano H, Watanabe F, Adachi K, Fujinaga K, Kaneda S, Takao M, Ohtsuka T, Yamaguchi R, Kuroda H, Matsushita H. New evaluation of the tumor immune microenvironment of non-small cell lung cancer and its association with prognosis. *J Immunother Cancer* 2022; 10(4): e003765.
- 2) Soh J, Toyooka S, Shintani Y, Okami J, Ito H, Ohtsuka T, Mori T, Watanabe S, Asamura H, Chida M, Endo S, Nakanishi R, Kadokura M, Suzuki H, Miyaoka E, Yoshino I, Date H; Japanese joint committee of lung cancer registry. Limited resection for stage IA radiologically invasive lung cancer: a real-world nationwide database study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022; 62(1): ezac342.
- 3) Watanabe N, Fujita Y, Nakayama J, Mori Y, Kadota T, Hayashi Y, Shimomura I, Ohtsuka T, Okamoto K, Araya J, Kuwano K, Yamamoto Y. Anomalous epithelial variations and ectopic inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2022; 67(6): 708-19.
- 4) Yamauchi Y, Kawamura M, Okami J, Shintani Y, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, Mori T, Watanabe S, Asamura H, Chida M, Endo S, Kadokura M, Nakanishi R, Miyaoka E, Suzuki H, Yoshino I, Date H. Hazard function analysis of recurrence in patients with curatively resected lung cancer: results from the Japanese lung cancer registry in 2010. *Cancers (Basel)* 2022; 14(20): 5119.
- 5) Nakada T, Takahashi Y, Sakakura N, Masago K, Iwata H, Ohtsuka T, Kuroda H. Postoperative surveillance using low-dose computed tomography for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022; 63(1): ezac549.
- 6) Nakada T, Tsukamoto Y, Kato D, Shibazaki T, Yabe M, Hirano J, Ohtsuka T. Analysis of postoperative weight loss associated with prognosis after lo-



- bectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022; 62(5) : ezac479.
- 7) Nakada T, Yabe M, Ohtsuka T. Efficacy of a combined tool for stage I non-small cell lung cancer against lymph node metastasis. *Oncol Lett* 2022; 24(4) : 332.
- 8) Shibazaki T, Mori S, Noda Y, Tsukamoto Y, Kato D, Nakada T, Yabe M, Matsudaira H, Hirano J, Ohtsuka T. Effect of resected lung lobe on the prediction of postoperative pulmonary function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022; 62(6) : ezac480.
- 9) Tsukamoto Y, Odaka M, Nakada T, Yabe M, Harada E, Akiba T, Toya N, Ohtsuka T. Comparative study of local vs. general anesthesia in video-assisted thoracoscopic surgery for empyema. *Asian J Surg* 2022 Dec 8. [Epub ahead of print]
- 10) Fujita Y, Fujimoto S, Miyamoto A, Kaneko R, Kadota T, Watanabe N, Kawamoto H, Kizawa R, Watanabe J, Utsumi H, Wakui H, Minagawa S, Araya J, Ohtsuka T, Ochiya T, Kuwano K. Fibroblast-derived extracellular vesicles induce lung cancer progression in the IPF microenvironment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2023; 69(1) : 34-44. Epub 2023 Feb 27.
- 11) Mori S, Shibazaki T, Kato D, Nakada T, Yabe M, Ohtsuka T. Minimally invasive extended thymectomy with the "Lateral View Preceding Method". *Ann Thorac Surg Short Rep* 2023; 1(1) : 161-3.
- 12) Yamakado R, Ishitobi M, Kondo N, Yamauchi C, Sasada S, Nogi H, Saiga M, Ogiya A, Narui K, Seki H, Nagura N, Shimo A, Sakurai T, Niikura N, Mori H, Shien T; Collaborative Study Group of Scientific Research of The Japanese Breast Cancer Society. Physicians' perception about the impact of breast reconstruction on patient prognosis: a survey in Japan. *Breast Cancer* 2023; 30(2) : 302-8.
- 13) Yamaguchi A, Ishitobi M, Nagura N, Shimo A, Seki H, Ogiya A, Sakurai T, Seto Y, Oshiro C, Sasada S, Kato M, Kawate T, Kondo N, Narui K, Nakagawa T, Nogi H, Yamauchi C, Tsugawa K, Kajiura Y, Shien T. Classification of local recurrence after nipple-sparing mastectomy based on location: the features of nipple-areolar recurrence differ from those of other local recurrences. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(3) : 1678-86.
- 14) Takeyama H, Manome Y. Serum sialyl fibronectin is an indicator of good prognosis in thyroid cancer. *Cancer Diagn Progn* 2023; 3(1) : 75-84.
- 15) Fushimi A, Morimoto Y, Ishikawa S, Yamashita N, Bhattacharya A, Daimon T, Rajabi H, Jin C, Hagiwara M, Yasumizu Y, Luan Z, Suo W, Wong KK, Withers H, Liu S, Long MD, Kufe D. Dependence on the MUC1-C oncoprotein in classic, variant, and non-neuroendocrine small cell lung cancer. *Mol Cancer Res* 2022; 20(9) : 1379-90.
- 16) Yamashita N, Fushimi A, Morimoto Y, Bhattacharya A, Hagiwara M, Yamamoto M, Hata T, Shapiro GI, Long MD, Liu S, Kufe D. Targeting MUC1-C suppresses chronic activation of cytosolic nucleotide receptors and STING in triple-negative breast cancer. *Cancers (Basel)* 2022; 14(11) : 2580.
- 17) Morimoto Y, Fushimi A, Yamashita N, Hagiwara M, Bhattacharya A, Cheng J, Frost TC, Ahmad R, Daimon T, Huang L, Hata T, Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki Y, DeCaprio JA, Kufe D. Addiction of merkel cell carcinoma to MUC1-C identifies a potential new target for treatment. *Oncogene* 2022; 41(27) : 3511-23.
- 18) Bhattacharya A, Fushimi A, Yamashita N, Hagiwara M, Morimoto Y, Rajabi H, Long MD, Abdulla M, Ahmad R, Street K, Liu S, Liu T, Kufe D. MUC1-C dictates JUN and BAF-mediated chromatin remodeling at enhancer signatures in cancer stem cells. *Mol Cancer Res*. 2022; 20(4) : 556-67.

## II. 総説

- 1) Nakada T, Ohtsuka T. Deciphering postoperative respiratory function after pulmonary resections. *AME Med J* 2023; 8 : 1.
- 2) Nakada T, Ohtsuka T. Thoracic drain management using a digital system. *J Thorac Dis* 2023; 15(2) : 219-22.
- 3) 大塚 崇, 橋本浩平, 森 彰平. 高齢者続発性気胸の胸腔鏡下手術でのポリグリコール酸シートと壁側胸膜擦過による再発防止の研究. *大和証券ヘルス財団研業* 2022; 45 : 28-31.
- 4) 伏見 淳. 【乳がん診療の進歩と展望】リスク層別化乳がん検診の展望. *腫瘍内科* 2022; 30(2) : 180-5.

## III. 症例報告

- 1) Ohtsuka T, Kato D, Tsukamoto Y, Shibazaki T, Nakada T, Yabe M, Hirano J. Esophagobronchial fistula successfully managed with a self-expandable metallic stent followed by fixation using a silicon Y stent. *Thorac Cancer* 2022; 13(20) : 2908-10.
- 2) Tsukamoto Y, Odaka M, Harada E, Yabe M, Akiba T, Toya N, Ohtsuka T. Right middle lobar torsion after right upper lobectomy and superior segmentectomy. *気管支学* 2022; 44(5) : 360-5.
- 3) Hamada R, Tsukamoto Y, Odaka M, Yabe M, Shi-

gemori R, Akiba T, Toya N, Ohtsuka T. Pulmonary metastasis of a borderline ovarian tumor with multiple cystic formations: a case report. Surg Case Rep 2023; 9(1): 36.

- 4) 佐藤修二, 稲垣卓也, 岡本友好, 大塚 崇. 前立腺癌根治的全摘術後のPSA再発によって発見された孤立性肺転移の一切除例. 日呼外会誌 2022; 36(7): 815-20.
- 5) 井上雅也, 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.

#### IV. 著書

- 1) 大塚 崇. 第7章: 縦隔および横隔膜. 北野正剛, 坂井義治監修, 田邊 稔, 池田徳彦, 大木隆生編. 標準外科学. 第16版. 東京: 医学書院, 2022. p.437-49.
- 2) 野木裕子. 第19章: 化学療法 3. 術前化学療法の効果と予後. 戸井雅和編. 乳癌診療 state of the art: 科学に基づく最新診療. 東京: 医歯薬出版株式会社, 2022. p.479-82.
- 3) 武山 浩. 第12章: 内分泌疾患 急性乳腺炎, 乳輪下膿瘍. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2023年版. 東京: 医学書院, 2023. p.797-8.
- 4) 田部井功. V. がん手術療法における栄養管理 1. 周術期管理 臨床疑問 27. 待機手術におけるがん周術期 immunonutrition (免疫栄養) の長期成績は? 日本臨床栄養代謝学会 (JSPEN) 編. 日本臨床栄養代謝学会 JSPEN コンセンサスブック 1: がん. 東京: 医学書院, 2022. p.139-40.
- 5) 田部井功. V. がん手術療法における栄養管理 1. 周術期管理 臨床疑問 28. 周術期栄養療法や集中治療室 (ICU) 管理の重症患者に半固形化経腸栄養剤は用いられるか? 日本臨床栄養代謝学会 (JSPEN) 編. 日本臨床栄養代謝学会 JSPEN コンセンサスブック 1: がん. 東京: 医学書院, 2022. p.141-2.
- 6) 田部井功. IX. がん種別の栄養管理 10. 乳がん臨床疑問 101. 乳がんの集学的治療の一環としてがん周術期に乳がん患者の肥満に対する栄養 (指導) 療法は有効か? 日本臨床栄養代謝学会 (JSPEN) 編. 日本臨床栄養代謝学会 JSPEN コンセンサスブック 1: がん. 東京: 医学書院, 2022. p.345-7.

#### 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) 大塚 崇. 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) 森 彰平. ARDSに対するVV-ECMO環境下における一酸化窒素吸入投与の有効性の検討. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023年度.
- 4) 野木裕子. 乳がん再発抑制を目的としたmTORシグナルを介した運動療法の確立. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 5) 川瀬和美. 女性医師の健やかなキャリアのためにー妊娠・出産とキャリアの実態調査ー. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017~2022年度.
- 6) 井廻良美. 乳癌におけるDYRK2下流遺伝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. 2018~2022年度.
- 7) 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.
- 8) 関根速子. 人工知能を用いた乳房構成の自動評価システムの作成. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023年度.

#### VI. 賞

- 1) 伏見 淳. 2021 JBCS Young Investigator Grant for SABCS. 第30回日本乳癌学会学術集会. 乳癌細胞株での骨芽細胞分化試薬による胎盤型アルカリホファターゼを介した石灰化誘導. 2022年6月.

#### VII. その他

- 1) Ohtsuka T. (Poster) Minimizing the use of robotic instruments for major lung resection for reducing cost. ACRLS (Asian-Pacific Congress of Robotic Laparoscopic Surgery) 2022. Nagoya, Dec.
- 2) 大塚 崇. (ランチョンセミナー5) 安全かつ円滑な胸腔鏡手術~胸腔鏡安全技術認定医を目指したステイプラーとエナジーデバイスの使用法~日本呼吸器外科学会後援. 第122回日本外科学会定期学術集会. 熊本, 4月.
- 3) 仲田健男, 加藤大喜, 柴崎隆正, 森 彰平, 矢部三男, 松平秀樹, 平野 純, 秋葉直志, 大木隆生, 大塚 崇. (サージカルフォーラム144: 肺-先端技術-1) 3Dプリンターとタブレット型PCを用いた手術トレーニングの開発と実際. 第122回日本外科学会定期学術集会. 熊本, 4月.
- 4) 塚本 遥, 尾高 真, 重盛林太郎, 秋葉直志, 戸谷直樹, 大木隆生, 大塚 崇. (サージカルフォーラム78: 肺-合併症) 肺癌術後気漏症例の検討. 第122回日本外科学会定期学術集会. 熊本, 4月.
- 5) 森 彰平. (アフタヌーンセミナー13: 呼吸器外科

- 領域におけるエネルギーデバイスの活用法）Multi-port VATS における VIO3, BiClamp の使用経験. 第 39 回日本呼吸器外科学会学術集会. 東京, 5月.
- 6) Nogi H, Ogiya A, Kondo N, Ishitobi M, Yamauchi C, Mori H, Shimo A, Narui K, Nagura N, Seki H, Sasada S, Sakurai T, Shien T. (Poster) Impact of neoadjuvant chemotherapy on the short- and long-term outcomes in patients who underwent immediate breast reconstruction after mastectomy. SABCAS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2022. San Antonio, Dec.
- 7) Yoshii Y, Jimbo K, Hashiguchi H, Shikata S, Ogawa A, Watase C, Shiino S, Murata T, Yoshida M, Takayama S, Suto A. (Poster) Should positive surgical margin involvement of in situ carcinoma of invasive breast cancer after breast conserving surgery be treated with additional resection? 18th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2023. Vienna, Mar.
- 8) 野木裕子, 山下貴晃, 石垣貴之, 神尾麻紀子, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 大木隆生, 大塚 崇. (サージカルフォーラム 126: 乳腺-薬物療法) 乳がん術前化学療法後乳房完全奏功は腋窩リンパ節完全奏功と関連し, 特定サブタイプでは腋窩郭清が省略できる. 第 122 回日本外科学会学術集会. 熊本, 4月.
- 9) 川瀬和美, 大塚 崇, 池上 徹, 衛藤 謙, 大木隆生. (サージカルフォーラム 1: 男女共同参画) 男女を問わず外科医が輝き続けるためには-慈恵医大外科教室員へのアンケート結果より考える. 第 122 回日本外科学会学術集会. 熊本, 4月.
- 10) 神尾麻紀子, 野木裕子, 山下貴晃, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 大木隆生, 大塚 崇. (サージカルフォーラム 125: 乳腺-HBOC-2) 当院における乳癌患者に対する BRCA1/2 遺伝子変異検査の現状と意義. 第 122 回日本外科学会学術集会. 熊本, 4月.

## 外科学講座

### 小児外科，血管外科

講座担当教授：大木 隆生 血管外科  
准 教 授：戸谷 直樹 血管外科  
准 教 授：黒部 仁 小児外科  
講 師：立原 啓正 血管外科

#### 教育・研究概要

##### I. 小児外科

###### 1. 基礎研究

###### 1) 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7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 of 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 ヶ月ぐらいで発症し、胃幽門筋の肥厚により胃の出口が狭くなることで胃内容が通過できなくなり、無胆汁性の噴水状嘔吐を呈する原因不明な疾患である。内科的治療と外科的治療があるが、外科的治療後も嘔吐が遷延することがあり、術後の経口哺乳の方法は施設により様々である。具体的には少量から開始し漸増する方法と、はじめから自由に飲ませる方法がある。当科では以前は少量から開始していたが、近年でははじめから自由に飲ませている。そこで、以前の方法と最近の方法での臨床経過を後方視的に比較し、肥厚性幽門狭窄症の術後経口哺乳の至適方法を研究する。

###### 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

術後合併症の一つである 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，倫理委員会，医療安全委員会による審査を経て，個人輸入ベースで医療器具（枝付きステントグラフト t-Branch）を入手し，血管内手術を行っている。単径部や上腕動脈の小切開のみで腹腔動脈・上腸間膜動脈・腎動脈に送血用の枝をつけてから胸腹部大動脈瘤を空置する治療を行い得るため，局所麻酔下でも手術可能な枝付きステントグラフト手術を行い良好な成績を取めている。

## 2. 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発（Retrograde in situ branch surgery: RIBS, 枝付きステントグラフト Branched Thoracic Arch Graft (A-branch)）

胸部大動脈瘤の内，頸部動脈分枝を巻き込んだ形で瘤が存在する弓部大動脈瘤に対し，新しい手術方法を検討する。従来，この疾患に対しては弓部大動脈人工血管置換術が行われてきたが，既に胸骨正中切開により上行大動脈人工血管置換，心臓手術が行われている症例や，心機能・呼吸機能が著明に低下した症例においては，弓部大動脈瘤に対する人工血管置換術は困難である場合が少なくない。そのため，より低侵襲な術式として，1）必要に応じて頸動脈間バイパス術を行い，2）ステントグラフトを上行大動脈から下行大動脈に留置し，3）頸動脈から逆行性に弓部大動脈に内挿したステントグラフト内に針で穴を開け，4）カバードステントをステントグラフト内に留置することで脳循環をわずかな虚血時間のみで血行再建することができる術式 RIBS を開発した。in vitro 下の基礎実験を繰り返した後に，倫理委員会，医療安全委員会による審査が行われ，臨床応用の承諾を得て，弓部大動脈人工血管置換術が困難と判断された弓部大動脈瘤患者に対して，本術式 RIBS による低侵襲手術を行っている。また，同様の審査を経て，欧州で使用されている企業製弓部大動脈瘤に対する A-branch によるステントグラフト治療を行っている。

## 3. 弓部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト Zenith Branched Thoracic Arch Graft® および Lunderquist DC WIRE Guides の評価

弓部大動脈瘤に対しては現時点では弓部置換術が第1選択であり，弓部大動脈瘤に対するステントグラフト術は非解剖学的バイパスなどで頸部分枝の再建を追加したハイブリッド手術を行う必要がある。我々はハイリスクあるいは手術不能とされた弓部大

動脈瘤に対して頸部分枝へのバイパスを併用するハイブリッド手術，頸部分枝へステントを挿入する Chimney 法，さらに RIBS 法などを施行し一定の成績をおさめてきたが，いずれもステントグラフトの適応外使用であり，改善の余地が残されている。一方，当科では他院で手術不能と言われ紹介を受ける弓部大動脈瘤が多く，今後もステントグラフト治療のさらなる改良が望まれている。今回我々は欧州で使用されている企業製 Zenith Branched Thoracic Arch Graft® を使用し自主研究を行う。このデバイスは現在までに 60 例が使用されており，留置率は 100% である。最も多い合併症は脳梗塞であるが，全体で 5 例に認めている。特に最初の 10 例で 4 例に認めたため，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。結果の一部を International Electro-technical Commission Meeting（京都）で報告した。さらに実験を進め，論文にまとめていく。

##### (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，査読結果待ちである。

#### 2) 臨床研究

##### (1) 漏斗胸に対する Nuss 法の改良と術後評価

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 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腹部大動脈瘤の治療を行っている。これらの臨床データを解析し，その成績・治療法を主要学会で報告している。

- 1) Zenith ステント（有窓性・枝付き）と Atrium 社製 iCAST ステントを用いた腹部大動脈総腸骨動脈瘤，傍腎動脈腹部大動脈瘤と胸腹部大動脈瘤に対するステントグラフト手術
- 2) ハイリスク患者の弓部大動脈瘤に対する低侵襲手術（RIBS）
- 3) 弓部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト Zenith Branched Thoracic Arch Graft および Lunderquist DC WIRE Guides の評価
- 4) 破裂性腹部大動脈瘤に対する開腹手術とステントグラフト内挿術の治療選択に関する全国多施設観察研究
- 5) 大動脈瘤における局所血液循環についての研究
- 6) 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト留置術時の下腸間膜動脈塞栓の有用性の評価：多施設前向き無作為化比較試験
- 7) 大腿膝窩病変を有する閉塞性動脈硬化症患者に対するステントグラフト留置後血栓性閉塞に対する治療に関する多施設後ろ向き研究
- 8) 腹部大動脈瘤における瘤径拡大速度および瘤径拡大因子の検討
- 9) 腹部大動脈瘤に対する Zenith Alpha Abdominal ステントグラフトシステムの有効性に検討する多施設後ろ向き観察研究
- 10) 腹部大動脈瘤に対する人工血管置換後の腹壁癒痕ヘルニア発生に対しての腹帯の予防効果に関する後ろ向き検討
- 11) 日本ステントグラフト実施基準管理委員会レジストリーデータを用いた AORFIX ステントグラフトシステムの治療成績の解析
- 12) ヘパリン使用型人工血管を用いた前腕ループバスキュラーアクセスの治療成績の検討
- 13) 日本人における腹部大動脈瘤にチアするステントグラフト内挿術後二次治療と中枢ネック径の関連性についての検討

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kurobe M, Sugihara T, Harada A, Kaji S, Uchida G, Kanamori D, Baba Y, Hiramatsu T, Ohashi S, Otsuka M. Risks and benefits of pediatric inguinal hernia repair: Conventional open repair vs laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure. *Asian J Endosc Surg* 2022; 15(2): 290-8.
- 2) Kanamori D, Kurobe M, Sugihara T, Harada A, Kaji S, Uchida G, Baba Y, Ohashi S, Ashizuka S, Ohki T. Increase in pediatric complicated appendicitis during the COVID-19 pandemic: a multi-center retrospective study. *Surg Today* 2022; 52(12): 1741-5.

### II. 総説

- 1) 大木隆生. 【Corona 禍で大きく変わった学術活動，After Corona でどう舵を切るか】第 123 回日本外科学会定期学術集会に向けて，現地開催の意義を考える. *日外会誌* 2022; 123(2): 169-71.

### III. 症例報告

- 1) Harada A, Kurobe M. Neonatal portal thrombosis in biliary atresia after Kasai procedure. *Pediatr Int* 2022; 64(1): e15262.
- 2) 内田豪気, 芦塚修一, 杉原哲郎, 梶沙友里, 大橋伸介, 黒部 仁, 大木隆生. 新生児期に発見された精巣若年型顆粒膜細胞腫の 1 例. *慈恵医大誌* 2022; 137(1): 11-4.
- 3) 西江亮祐, 宿澤孝太, 鈴木宏幸, 蝶野喜彦, 小澤博嗣, 大森慎子, 馬場 健, 原 正幸, 立原啓正, 大木隆生. COVID-19 感染症を契機に発症した急性大動脈閉塞症により両下肢切断となった 1 例. *血管外科* 2022; 41(1): 61-6.
- 4) 西出 亮, 小澤博嗣, 村上友梨, 馬場 健, 宿澤孝太, 大木隆生. 腹腔動脈閉塞と上腸間膜動脈高度狭窄を伴う下腸間膜動脈瘤に対する VIABAHN ステントグラフト留置術の 1 例. *日血管外会誌* 2022; 31(4): 253-7.

### V. 研究費

- 1) 黒部 仁. 胎仔腸管を用いたオルガノイドによる革新的腸管再生治療法の開発. *J&J Medical Research Grant*. 2022 年度.
- 2) 大橋伸介. コイン形リチウム電池の食道腐食に関する研究－改良型電池の有用性の検討－. *パナソニック エナジー株式会社*. 2022 年度.

### VIII. その他

- 1) Hiramatsu T, Mutch M, Karpelowsky J. (Oral)

Safety and feasibility of simultaneous bilateral muscle-sparing posterolateral thoracotomy for children with bilateral synchronous pulmonary metastasis. SIOP 2022 (54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology). Barcelona, Sept-Oct.

- 2) Hiramatsu T, Mutch M, Langusch C, Sandler G. (Oral) Risk of malignancy for each Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC) class in paediatric thyroid nodules. SIOP 2022 (Societe Internationale D'Oncologie Pediatrique). Barcelona, Sept-Oct.
- 3) 芦塚修一, 杉原哲郎, 原田 篤, 梶沙友里, 内田豪気, 大橋伸介, 黒部 仁, 大木隆生. (ビデオセッション1) 漏斗胸術後再発症例に対する内視鏡手術器具による Nuss 変法手術. 第59回日本小児外科学会学術集会. 東京・Web 開催, 5月.
- 4) 大橋伸介, 梶沙友里, 内田豪気, 杉原哲郎, 黒部 仁, 芦塚修一, 大木隆生. (ビデオワークショップ) 人工気胸及び胸骨挙上鉤を用いた胸腔鏡下拡大胸腺摘出術. 第59回日本小児外科学会学術集会. 東京・Web 開催, 5月.
- 5) 平松友雅. (ワークショップ4: 小児外科教育: 優秀な小児外科医を効率的に育成するには) 3. 海外の事情 オーストラリア式少数精鋭, 超管理型トレーニングの利点と欠点. 第59回日本小児外科学会学術集会. 東京・Web 開催, 5月.
- 6) 杉原哲郎, 伊藤泰雄. (口頭) 当院における舌小帯・上唇小帯短縮症に対する手術成績～症状改善率と満足度～. 第59回日本小児外科学会学術集会. 東京・Web 開催, 5月.
- 7) 原田 篤, 永蔭 惇, 杉原哲郎, 梶沙友里, 金森大輔, 内田豪気, 馬場優治, 平松友雅, 大橋伸介, 黒部 仁, 芦塚修一, 大木隆生. (口頭) 小児睪 solid pseudo papillary neoplasm 7例の検討. 第59回日本小児外科学会学術集会. 東京・Web 開催, 5月.
- 8) 原田 篤, 黒部 仁. (口頭) 胎児水腫症を契機に発見された共通尿管生殖洞と肛門膈前庭瘻を合併した1例. 第78回直腸肛門奇形研究会. 岡山, 10月. (ハイブリッド開催)
- 9) 宮國憲昭, 杉原哲郎, 原田 篤, 梶沙友里, 内田豪気, 金森大輔, 大橋伸介, 黒部 仁, 芦塚修一, 大木隆生. (口頭) 漏斗胸に対する Nuss 手術の定型化. 第41回日本小児内視鏡外科学会・手術手技研究会. 岡山, 10月. (ハイブリッド開催)
- 10) 黒部 仁, 芦塚修一, 宮國憲昭, 杉原哲郎, 梶沙友里, 大橋伸介, 大木隆生. (口頭) 胸骨翻転術後の Nuss 法の2例. 第21回 Nuss 法漏斗胸手術手技研究会. 鎌倉, 11月.

## 整形外科科学講座

講座担当教授	齋藤 充	膝関節外科, 骨代謝
教 授	舟崎 裕記	肩関節外科, スポーツ傷害
教 授	大谷 卓也	股関節外科
教 授	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 (神奈川県リハビリテーション病院に outward)
教 授	田中 孝昭	膝関節外科 (国立病院機構宇都宮病院に outward)
准 教 授	藤井 英紀	股関節外科
准 教 授	熊谷 吉夫	膝関節外科 (国立病院機構宇都宮病院に outward)
准 教 授	伊室 貴	脊椎外科 (厚木市立病院に outward)
准 教 授	吉田 衛	肩関節外科, リウマチ  (国立病院機構西埼玉中央病院に outward)
准 教 授	茶蘭 昌明	脊椎外科 (国立病院機構宇都宮病院に outward)
准 教 授	戸野塚久紘	肩関節外科 (神奈川県リハビリテーション病院に outward)
講 師	加藤 壮紀	肩関節外科
講 師	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	川口 泰彦	股関節外科
講 師	井上 雄	脊椎外科
講 師	牛久智加良	脊椎外科
講 師	角田 篤人	膝関節外科
講 師	池田 亮	膝関節外科 (東急病院に outward)
講 師	劉 啓正	膝関節外科 (豊島病院に outward)

### 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

上腕骨近位端骨折に対してエクリスフラクチャーステムを用いた人工骨頭置換術 (HA) を施行し良好な成績が得られたので報告する。対象は2018年以降 HA を行なった15例中1年以上経過観察が可能であった9例, 平均年齢は71±11歳, 男性3例, 女性6例である。術中に腋窩神経麻痺1例, 腋窩動

脈損傷1例を認めたが術後の合併症はなかった。最終JOAスコアは85±10点と良好であったが, 大結節の骨吸収が生じた2例 (腋窩神経麻痺例を含む) では70±9点と有意に低かった。従来のステムでは術後成績が劣ることから, 近年ではリバース型人工関節 (RSA) が多く使用されるようになってきたが, 術後の合併症も少なくない。一方, 本ステムは骨癒合が得られやすく合併症も少ないことから, 症例に応じてRSAとの使い分けが必要である。

#### II. 指節骨骨折に対する新規固定法の検討

イリザロフミニ創外固定器は, パーツの組み合わせ自由度が高く, 手指骨折治療に有用な創外固定器である。今回, イリザロフミニ創外固定器 M4 ユニットを応用した新規指節骨骨折の治療手技について発表した。新鮮骨折を対象とし, 骨癒合の有無, 創外固定器装着期間, 術後合併症, 関節可動域を検討した結果, M4 ユニットを用いた骨折治療は, 良好な術後成績を得ることが可能であり, 手外科における骨折治療手技として有用であることを見出した。

#### III. 脊椎班の近況

脊椎班では, 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, 感染性脊椎炎に対する低侵襲脊椎固定術および経仙骨の脊柱管形成術の成績, さらに泌尿器科や放射線科と合同で行っている骨転移キャンサーボードの有効性について研究している。柏病院ならびに第三病院では, 転移性脊椎腫瘍に対する低侵襲脊椎固定術の成績, performance status と Barthel Index を用いて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。葛飾では, 頸椎症性脊髄症による機能障害は手術によってどのように改善するか, また傍脊柱筋の術前後の変化をエコーエラストグラフィで定量化し, 臨床成績との関係性の研究を行っている。

#### IV. アジア人用に modify された S-ROM-A modular stem を用いた人工股関節再置換術: 中期臨床成績と周術期合併症

S-ROM-A を使用した rev.THA126 股の症例に対して, 周術期合併症を検討した。また, 対象症例で術後平均8年 (5~14年) の追跡が可能であった96股について, 臨床およびX線学的成績を調査した。その結果, 周術期合併症は骨折を13.0%, 脱臼を4.0%, 感染2.4%, trunnionosis を1.6%に認めた。



経過中に trunionosis を発症した症例は、sleeve 含めたすべての大腿骨コンポーネントの再々置換術が施行された。stem 生存率は aseptic loosening を終点とすると 13 年で 100% であった。股関節機能は、術前 JOA score の平均 48 点が術後 8 年で平均 87 点と改善していた ( $p < 0.05$ )。最終観察時の X 線学的評価では、99% が bone ingrowth fixation, 1% が fibrous stable であった。今回、S-ROM-A を使用した rev.THA において、Paprosky type III-B までの症例で良好な中期成績を得ることが可能であったが、trunionosis の発症に注意が必要であり、長期の経過観察とより多くの症例を検討することが必要であると考えられる。

## V. 膝関節班の近況

膝関節班では、人工膝関節置換術、骨切り術、靱帯再建術の正確なインプラントや骨孔位置の解析などを行なっている。人工関節では術中 3D スキャナを用いた骨切りガイドの検討を始めとし、大腿骨コンポーネントの設置に重要な指標となる後顆軟骨量の精査や、後顆を指標としない回旋位設置方法の検討を行っている。そのほかにも術前後の歩行解析の評価を行なっている。また抗菌作用のあるインプラント用銀含有セメントの開発にも着手している。膝関節鏡視下手術では前十字靱帯再建術のみならず、再々建における長方形ダイレータを用いた骨孔ダイレータの有用性の評価を行っている。さらに 3DMRI を用いた半月板や軟骨の定量化や T2 mapping MRI を用いたコラーゲンの質量解析を行うことにより、今まで困難であった術前後の客観的評価が可能となった。

## VI. 足の外科班の近況

足の外科では、荷重位 CT や独自の 3 次元解析システムにより、外反母趾や強剛母趾の病態解明につながる研究を進めている。中足骨のねじれの 3 次元解析では、外反母趾足では健常足と強剛母趾に比べて、第 1 中足骨の回内方向のねじれが有意に大きかった。また、昨年引き続き Windlass mechanism (WM) の解明を進めている。今年は WM が関与すると考えられている強剛母趾の病態解析を母趾背屈位での荷重位 CT を撮影して行ったところ、母趾の背屈に伴い、健常足と強剛母趾ともに距舟関節から第 1 TMT 関節までが少しずつ底屈してアーチを形成していた。さらに強剛母趾では、アーチの増大が健常足に比べて優位に低いことが判明した。これらの結果は、外反母趾と強剛母趾の発症や病態の違い

に關与していると推察される。

## VII. 単純 X 線像における人工知能 (AI) による仙骨骨折の画像診断

仙骨骨折の 1 年後の死亡率は 28% である。XP での仙骨骨折の診断精度は 53% と低く、骨折を疑わなければ通常 CT を撮影しないため、診断遅延が問題となっている。近年、AI での骨折診断が行われているが、仙骨骨折に対する XP での AI 画像診断の研究はなく、XP で仙骨骨折を診断する AI を開発する必要があった。すなわち、骨盤 XP を 2,238 枚 (訓練用: 2,038 枚, 試験用画像: 200 枚) 収集し、TensorFlow を用いて畳み込みニューラルネットワーク (CNN) モデルを転移学習し、識別能力を評価した。さらに最も高い CNN モデル (Inception V3) と専門医を比較したところ、Inception V3 の診断精度は 93.5%, 専門医は 53.5% で優位に高いことが判明した。この AI の識別能力は専門医よりも高く、CT や MRI に移行するための新たな診断補助機器と成り得たが、AI に対する社会基盤整備や責任の所在など社会実装の壁があるが、引き続き、臨床応用まで進めていく。

## VIII. アンドロゲンのセマフォリン 3A (Sema3A) 発現に対する役割の検討

骨芽細胞系列細胞が発現する Sema3A は、骨吸収と骨形成を同時に制御する骨保護因子である。エストロゲンが骨細胞に作用して産生される Sema3A が骨細胞生存に関わるが、アンドロゲンが Sema3A 発現に寄与するかは不明であった。そこで、アンドロゲンの Sema3A 発現に対する役割を検討するために、野生型マウスに対して精巣摘除術 (ORX) を行ったところ、アンドロゲンは Sema3A の発現に關与しないことを導き出した。これにより、骨芽細胞系列細胞由来の Sema3A が骨保護能力を有し、アンドロゲン非依存的に骨恒常性を制御していることを明らかにした。これらのことから、Sema3A の発現制御はエストロゲン固有のものであり、Sema3A を標的にした治療法の開発は、閉経後骨粗鬆症などの骨関連疾患の治療につながると考えられる。

## IX. 破骨細胞の機能を抑制する低分子化合物の骨関節破壊に対する効果

コラーゲン誘導性関節炎 (CIA) モデルを用い、非古典的 Wnt シグナルを阻害する低分子化合物が骨関節破壊を抑制するかについて検討を行った。その結果、 $\mu$ CT を用いた検討では、ある低分子化合

物が、CIA モデルマウスの骨関節破壊を抑制することを見出した。さらなるメカニズムを解明するために、現在、RNA シークエンス解析を用いた検討を行っている。

### 〔点検・評価・改善〕

#### 1. 基礎研究に関して

当講座での骨代謝に関する研究は、国内外から高い評価を得ている。終末糖化産物 (Advanced Glycation End-products: AGEs) の骨コラーゲンへの蓄積により骨質劣化が惹起される。これまでの骨代謝研究は、基質蛋白質の生化学的解析が中心であったが、近年、解析機器の進歩により質量分析器を用いた研究や細胞生物学的な研究手法も取り入れ、方法論の多様化が進んでいる。このように、新しい研究手法を導入し解析することは、大学病院の臨床講座として評価できる。さらに、関節リウマチに関する研究では、昨年度に引き続き、関節滑膜に発現する Wnt たんぱく質に着目して関節炎モデル動物を用いた解析を行っている。コラーゲン誘導性関節炎モデルを用い、非古典的 Wnt シグナルを阻害する低分子化合物が骨関節破壊を抑制するかについて検討を行っている。μCT を用いた検討により、ある低分子化合物が CIA モデルマウスの骨関節破壊を抑制していたことから、引き続き新規治療標的としての評価を行っていく。

#### 2. 臨床研究に関して

当講座では、多岐にわたる運動器疾患に対応するために、診療分野を、肩関節、手外科、脊椎、股関節、膝関節、足の外科、外傷、骨粗鬆症、リウマチ、スポーツの各研究班に分けて診療を行っている。どの分野も専門性が高く、活発な学術活動が行われている。

膝関節領域では、人工膝関節置換術、骨切り術、靭帯再建術などの評価を行っており、術中 3D スキャナを用いた骨切りガイドの検討、大腿骨後顆軟骨量の精査、回旋位設置方法の検討を行っている。前十字靭帯再建術および再々建術における長方形ダイレータを用いた骨孔作製の評価を継続的に行い、改善点の抽出を行っている。股関節領域では、人工股関節置換手術、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 S-ROM-A システムを用いた初回手術に加え、再置換術における成績を調査し報告した結果、その中期成績は良好であったが、周術期に一定の骨折合併症の発生がみられていたため、今後はさらなる長期経過の成績を追跡し、よりよいインプラントの選択、開発や手技に

関する研究も進めていく予定である。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、感染性脊椎炎に対する低侵襲脊椎固定術および経仙骨的脊柱管形成術の成績、脊髄転移に対する緩和手術後の身体能力回復予測因子としての術前骨格筋量の評価を行っている。肩関節領域では、腱板ならびに脱臼に対する鏡視下手術から人工肩関節置換術 (人工骨頭、リバース型人工肩関節を含む) まで様々な手術が行われている。その中で「肩関節の手術野における経時的な細菌検出率」や「腱板広範囲断裂に対する治療戦略の妥当性」などについての検討がなされた。手外科領域では、骨折に対する新規固定法の評価を行ったところ、症例数を増やし、既存の治療法と比較して差別化を図っていくことが、今後の改善点と考えている。足の外科領域では、独自の 3 次元解析システムを用いて、外反母趾や強剛母趾の詳細な画像解析を行った結果、これらの疾患の変形は 3 次元的であり、CT 画像から 3 次元的かつ詳細に解析することで病態の解明には有用であると考え、今後は、これらの結果を手術などの治療にフィードバックしていくことが課題である。当講座のこうした取り組みは、大学病院としての職務を全うしていく上で重要であり、評価できる。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Inoue T, Soshi S, Yamamoto S, Saito M. Time course of symptomatic improvement after open-door laminoplasty for cervical spondylotic myelopathy. J Orthop Sci 2022 Nov 23. [Epub ahead of print]
- 2) Ushiku C, Akiyama S, Ikegami T, Inoue T, Shinohara A, Kobayashi S, Kajiwara T, Arimura D, Katsumi S, Obata S, Soshi S, Saito M. Clinical study of preoperative skeletal muscle mass as a predictor of physical performance recovery following palliative surgery for spinal metastases. J Orthop Sci 2023; 28(4): 874-9. Epub 2022 Jul 7.
- 3) Kakuta A, Ikeda R, Takeshita B, Takamatsu T, Otani T, Saito M. Intraoperative changes in medial joint gap after posterior femoral condylar resection posterior osteophyte removal and femoral component placement during primary total knee arthroplasty. Knee 2022; 39: 1-9.
- 4) Abe T, Otani T, Hayama T, Fujii H, Kawaguchi Y, Saito M. Revision total hip arthroplasty using the modular proximal stem modified for asians: medium-

- term clinical results and perioperative complications. *J Arthroplasty* 2022; 37(4) : 770-6.
- 5) Inagaki N, Nakata N, Ichimori S, Udaka J, Mandai A, Saito M. Detection of sacral fractures on radiographs using artificial intelligence. *JB JS Open Access* 2022; 7(3) : e22.00030.
  - 6) Yamashita Y, Hayashi M, Saito M, Nakashima T. Osteoblast lineage cell-derived sema3A regulates bone homeostasis independently of androgens. *Endocrinology* 2022; 163(10) : bqac126.
  - 7) Matsushita Y, Otani T, Hayama T, Fujii H, Kawaguchi Y, Saito M. A modified modular stem in primary total hip arthroplasty for developmental dysplasia of the hip: Average 11-year follow-up in cases with previously reported 3-year clinical results. *J Arthroplasty* 2022; 37(9) : 1832-8.
  - 8) Kihara T, Kimura T, Saito M, Suzuki N, Hattori A, Kubota M. Three-dimensional analysis of the windlass mechanism using weightbearing computed tomography in healthy volunteers. *Foot Ankle Int* 2023; 44(6) : 545-53. Epub 2023 Mar 24.
  - 9) 井上 雄, 窪田 誠, 斎藤 充. 下肢閉塞性動脈硬化症を合併した腰部脊柱管狭窄症に対するペラプロストナトリウムの有用性の検討. *新薬と臨* 2023; 72(4) : 279-88.
  - 10) 茶園昌明. 側弯症学校検診の費用に関するスコopingレビュー. *J Spine Res* 2022; 13(11) : 1164-70.
  - 11) 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.
  - 12) 佐々木茂, 斎藤 充, 荒川翔太郎, 天神彩乃, 鈴木隆介, 松澤 瞬, 佐々木宏, 相馬 咲. ヘルス・ツーリズムによるフレイル予防の可能性-南会津町における実証研究の試み. *観光学研究* 2022; 21 : 183-94.
  - 5) 斎藤 充. 私の診療経験から 骨粗鬆症の現状と課題. *臨と研* 2022; 99(5) : 638-47.
  - 6) 大谷卓也, 川口泰彦. 【最近注目のセメントレスTHAを知りたい! -curved short stemとfull HA coating stem-】Curved short stemの種類, デザインコンセプトと使い方. *関節外科* 2023; 42(2) : 141-50.
  - 7) 舟崎裕記. 【スポーツ外傷・障害の予防と治療-TOKYO 2020が終了して】成長期の身体特性とスポーツ傷害との関連性. *医のあゆみ* 2022; 281(8) : 801-5.
  - 8) 窪田 誠. 【成人期足部変形矯正の極意】成人期扁平足に対する踵骨延長骨切り術. *関節外科* 2023; 42(1) : 89-97.
  - 9) 窪田 誠. 【外反母趾診療ガイドライン改訂 外反母趾治療のトレンドを知る】外反母趾の疫学, 病態, 診断. *臨整外* 2023; 58(2) : 137-43.
  - 10) 川口泰彦, 大谷卓也. 【レジデントが知るべき整形外科基本手技】小児の身体診察・手技. *関節外科* 2022; 41(4月増刊) : 101-9.
  - 11) 川口泰彦, 大谷卓也. 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】骨・運動器疾患 大腿骨頭すべり症. *小児内科* 2022; 54(増刊) : 599-605.
  - 12) 前田和洋, 斎藤 充. 【最新関節リウマチ学(第2版)-寛解・治療を目指した研究と最新治療-】関節リウマチの検査・診断 検査 骨密度. *日臨* 2022; 80(増刊4 最新関節リウマチ学) : 191-6.
  - 13) 前田和洋, 斎藤 充. 【最新の骨粗鬆症学(第2版)-骨粗鬆症学の最新知見-】骨粗鬆症に伴う骨折の予防・治療 骨粗鬆症による骨折の治療 手術までの管理と治療. *日臨* 2023; 81(増刊1 最新の骨粗鬆症学) : 468-74.
  - 14) 羽山哲生, 藤井英紀, 斎藤 充. 【人工股関節周術期管理マニュアル-術前計画からリハビリテーションまで-】THAの術前計画 難治例. *整形最小侵襲術誌* 2022; 105 : 22-31.
  - 15) 木村 正. 【足底の痛み】中足骨頭痛の診かた. *Orthopaedics* 2023; 36(3) : 1-7.
  - 16) 天神彩乃, 杉山 肇, 斎藤 充. 【寛骨臼回転骨切り術の合併症低減と早期回復を目指して】大転子切離寛骨臼回転骨切り術後の早期回復と合併症予防. *整・災外* 2022; 65(13) : 1631-6.
  - 17) 木原 匠, 窪田 誠. Vocabulary : Windlass mechanism. *整形外科* 2023; 74(3) : 252.
  - 18) 中尾祐子, 羽山哲生, 斎藤 充. 【患者さん1人ひとりにぴったり使える整形外科のびょうき図鑑】(5章) 股関節 変形性股関節症. *整外看* 2022; 2022 春季増刊 : 130-4.
  - 19) 中尾祐子, 羽山哲生, 斎藤 充. 【患者さん1人ひとりにぴったり使える整形外科のびょうき図鑑】(5章)

## II. 総説

- 1) 斎藤 充. 【最新の骨粗鬆症学(第2版)-骨粗鬆症学の最新知見-】骨研究フロンティア 骨代謝を調節する微細環境 細胞外基質. *日臨* 2023; 81(増刊1 最新の骨粗鬆症学) : 157-65.
- 2) 斎藤 充. 【糖尿病患者に忍び寄る骨折リスクとその対応】糖尿病性骨症における骨質低下機序. *月刊糖尿病* 2022; 14(4) : 20-7.
- 3) 斎藤 充. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカの適正使用 update 2021 骨代謝マーカで骨材質評価は可能か. *日骨粗鬆症会誌* 2022; 8(2) : 256-62.
- 4) 斎藤 充. 骨折リスク因子・骨質の知見 update. *日整会誌* 2022; 96(5) : 399-410.

股関節 大腿骨頸部骨折. 整外看 2022; 2022 春季増刊: 135-7.

- 20) 中尾祐子, 羽山哲生, 斎藤 充. 【患者さん1人ひとりにぴったり使える整形外科のびょうき図鑑】(5章) 股関節 大腿骨転子部骨折. 整外看 2022; 2022 春季増刊: 138-42.
- 21) 中尾祐子, 羽山哲生, 斎藤 充. 【患者さん1人ひとりにぴったり使える整形外科のびょうき図鑑】(5章) 股関節 特発性大腿骨頭壊死症. 整外看 2022; 2022 春季増刊: 143-6.
- 22) 佐藤洋一, 朝本学宗, 山本乃利男, 稲垣直哉, 家崎雄介, 高原俊介. 【整形外科領域のベンチャー・スタートアップ】「AIによる胸部X線写真からの骨密度計測機器」の実用化に向けて. 整・災外 2022; 65(11): 1393-8.

### III. 症例報告

- 1) Kimura T, Kubota M, Hattori H, Saito M. Simultaneous glomus tumors of the third and fourth toes: a case report. JBJS Case Connect 2022; 12(2): e21.00780.
- 2) Arimura D, Shinohara A, Katsumi S, Obata S, Ikegami T, Saito M. Retroperitoneal hematoma due to drainage tube insertion in extreme lateral interbody fusion: a case report. JBJS Case Connect 2022; 12(3): e22.00051.
- 3) Amagami A, Sugiyama H, Tonotsuka H, Saito M. Arthroscopic treatment of a ganglion cyst originating from the transverse acetabular ligament in the hip joint a case report. J Orthop Case Rep 2022; 12(10): 74-7.
- 4) Arimura D, Shinohara A, Katsumi S, Obata S, Ikegami T, Saito M. Transsacral canal plasty for decompression of lumbar spinal stenosis in a patient with epidural lipomatosis: a case report. JBJS Case Connect 2022; 12(4): e22.00494.
- 5) Tanaka K, Funasaki H, Kubota D, Murayama Y, Saito M, Iguchi Y. Quadratus lumborum muscle strain in a youth soccer player: a case report. Radiol Case Rep 2022; 18(2): 499-502.
- 6) Katsumi S, Shinohara A, Kajiwara T, Saito M. Tension pneumocephalus associated with negative pressure wound therapy with instillation and dwell time for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after spinal deformity surgery. Eur Spine J 2022; 31(12): 3776-81.
- 7) Katayama S, Ushiku C, Ikegami T, Inoue T, Shinohara A, Kajiwara T, Arimura D, Akiyama S, Katsumi S, Obata S, Soshi S, Saito M. Intraspinal epidermoid

cyst with calcification: a case report. Spine Surg Relat Res 2022; 6(5): 569-72.

- 8) Kisamori K, Kimura T, Saito M, Kubota M. Lateralizing calcaneal osteotomy and first metatarsal dorsiflexion osteotomy for cavovarus foot and peroneal sheath release with peroneus brevis repair for peroneal tendinopathy in chronic ankle instability and sprain. Cureus 2022; 14(12): e32235.
- 9) 皆川暁信, 宇高 潤, 稲垣直哉, 前田和洋, 斎藤 充. 鏡視下手根管開放術後を契機に Guyon 管症候群を発症した1例. 東日整災外会誌 2022; 34(4): 434-7.
- 10) 福島弘隆, 窪田 誠, 服部英和, 木村 正, 永井聡子, 木原 匠, 山下 紀, 木佐森和樹, 羽田野佑香, 斎藤 充. アキレス腱断裂治療後にアキレス腱付着部断裂をきたした1例. 日足の外科会誌 2022; 43(1): 228-31.

### IV. 著書

- 1) 斎藤 充. IV. 治療 C. 治療薬の特徴 6. 抗スクレロシンモノクローナル抗体製剤. 萩野 浩編. 骨粗鬆症治療薬の選択と使用法: 骨折の連鎖を防ぐために. 改訂第2版. 東京: 南江堂, 2022. p.75-82.
- 2) 大谷卓也. 第18章: 整形外科疾患 発育性股関節形成不全. 福井次男, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2023年版. 東京: 医学書院, 2023. p.1120-1.
- 3) 大谷卓也. 6章: インプラントデザイン 7. Modular: S-ROM システム. 日本人工関節学会編. 人工股関節置換術. 東京: 南江堂, 2023. p.174-7.
- 4) 窪田 誠編. 足底の痛み (Monthly Book Orthopaedics 2023; 36(3)). 東京: 全日本病院出版社, 2023.
- 5) 窪田 誠. 第1章: 疫学. 日本整形外科学会, 日本足の外科学会監修, 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 外反母趾診療ガイドライン策定委員会編. 外反母趾診療ガイドライン 2022. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2022. p.7-14.
- 6) 窪田 誠. 第2章: 病態. 日本整形外科学会, 日本足の外科学会監修, 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 外反母趾診療ガイドライン策定委員会編. 外反母趾診療ガイドライン 2022. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2022. p.15-20.
- 7) 窪田 誠. 第3章: 診断. 日本整形外科学会, 日本足の外科学会監修, 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 外反母趾診療ガイドライン策定委員会編. 外反母趾診療ガイドライン 2022. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2022. p.21-4.
- 8) 藤井英紀. 2章: 解剖 1. 股関節の機能解剖. 日本人工関節学会編. 人工股関節置換術. 東京: 南江堂, 2023. p.48-53.



9) 藤井英紀編. 人工股関節周術期管理マニュアル：術前計画からリハビリテーションまで（整形外科最小侵襲手術ジャーナル 2022；105）. 東京：全日本病院出版社, 2022.

## 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) 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.
- 4) 木村 正. 外反母趾の病態解明と患者 QOL の向上を目指す画像解析研究. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022～2026 年度.
- 5) 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.
- 6) 池上 拓. 骨固着性が高い高分子修飾インプラントにおけるバイオフィルム形成抑制効果の研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022～2024 年度.
- 7) 有村大吾. 骨髄炎に対するテリパラチドの効果の解明. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2022 年度.

## VI. 特許

- 1) 荒川翔太郎, 斎藤 充. X 線画像処理装置, X 線画像処理方法, および, プログラム：1：AI 処理に関する特許. 国内出願番号：特願 2022-062605, 出願日：2022 年 4 月 4 日. PCT 国際出願番号：PCT/JP2023/005489, 出願日：2023 年 2 月 16 日.
- 2) 荒川翔太郎, 斎藤 充. X 線画像処理装置, X 線画像処理方法, および, プログラム：2：操作画面・表示に関する特許. 国内出願番号：特願 2022-062638, 出願日：2022 年 4 月 4 日. PCT 国際出願番号：PCT/JP2023/005492, 出願日：2023 年 2 月 16 日.
- 3) 藤井英紀. 人工関節設置手術支援用ガイドシステム及びその器具. 出願番号：特願 2018-237311, 特許第 7244178 号. 登録日：2023 年 3 月 13 日.
- 4) 牛久智加良. 椎骨又は骨盤を含む骨の位置を矯正する際に用いられる手術器具および手術システム. 出願番号：特願 2022-202558. 出願中.

## VII. 賞

- 1) 木村 正. Best Poster in Foot and Ankle Classification. AAOS 2023 (American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting). Evaluation of

metatarsal torsion by using 3D analysis and computed tomography. Hallux valgus vs. hallux rigidus vs. normal feet. 2023 年 3 月.

- 2) 米本圭吾. 令和 4 年度研究助成 臨床的研究 久光製薬賞. 整形災害外科学研究助成財団. 人工関節感染症における感染メカニズムの解明. 2023 年 2 月.
- 3) 有村大吾. 令和 4 年度研究助成 基礎的研究 財団賞. 整形災害外科学研究助成財団. 骨髄炎に対するテリパラチドの効果の解明. 2023 年 2 月.
- 4) 木原 匠. 2021 年度論文講演賞. 日本コンピュータ外科学会. 健常者における荷重位 3D-CT を用いた Windlass mechanism の動的解析. 2022 年 11 月.

## VIII. その他

- 1) 斎藤 充. (シンポジウム 16：高齢者診療において内科医が知っておくべき運動器疾患の知識と実践－2022 年アップデート) 骨粗鬆症に関する最新知見－骨密度・骨質からみた個別化治療 update－. 第 64 回日本老年医学会学術集会. 大阪, 6 月.
- 2) 稲垣直哉. (学会直前クイックレビュー) コンパートメント症候群. 第 48 回日本骨折治療学会学術集会. 横浜, 6 月.
- 3) 篠原 光, 有村大吾, 勝見俊介, 小幡新太郎, 池上拓, 斎藤 充. (シンポジウム 3：Intraspinal canal treatment (ISCT), Trans-sacral canal plasty (TSCP) の現状) 硬膜外腔アクセスカテーテル (myeloCath) を用いた経仙骨の脊柱管形成術 (TSCP) の治療成績. 第 29 回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会学術集会. 別府, 9 月.
- 4) 米本圭吾, 羽山哲生, 原慧一郎, 池上 拓, 杉本真也, 千葉明生, 金城雄樹, 斎藤 充. (シンポジウム 10：SSI 診断・リスク因子の最前線) インプラント感染症の起因菌のバイオフィルム形成の解析. 第 37 回日本整形外科学会基礎学術集会. 宮崎, 10 月.
- 5) 藤井英紀, 羽山哲生, 天神彩乃, 米本圭吾, 斎藤 充. (パネルディスカッション 5：人工股関節全置換術における各種アプローチの利点と欠点) ALS アプローチと比較した後方進入法の利点. 第 49 回日本股関節学会学術集会. 山形, 10 月. (ハイブリッド開催)
- 6) 松下洋平, 杉山 肇, 内田宗志. (シンポジウム：股関節および骨盤周囲における真の最小侵襲) 寛骨臼形成不全に対する鏡視下手術の実際. 第 28 回日本最小侵襲整形外科学会. 横浜, 11 月.
- 7) 荒川翔太郎, 鈴木隆介, 永井竜児, 斎藤 充. (シンポジウム 2：最新の質量分析技術と臨床検査医学のコラボレーション) 質量分析法が拓く骨粗鬆症診療の新潮流. 第 69 回日本臨床検査医学会学術集会. 宇都宮, 11 月.
- 8) 斎藤 充. (股シンポジウム 2：THA インプラント

周囲骨折の病態とその予防). 骨を理解し高齢の人工関節患者に対する骨折およびルースニングを予防する. 第53回日本人工関節学会. 横浜, 2月.

- 9) 羽山哲生, 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 阿部敏臣, 天神彩乃, 米本圭吾, 斎藤 充. (特別講演) 大腿骨近位部転移性腫瘍切除とインターロッキングシステムを使用した人工関節の治療成績. 第53回日本人工関節学会. 横浜, 2月.
- 10) Kimura T, Kubota M, Kihara T, Suzuki N, Hattori A, Saito M. Evaluation of metatarsal torsion by using 3D analysis and computed tomography: Hallux valgus vs. hallux rigidus vs. normal feet. AAOS 2023 (American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting). Las Vegas, Mar.

## 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
准教授	石橋 敏寛	血管内治療
准教授	石井 雄道	下垂体・頭蓋底脳腫瘍
准教授	田中 俊英	脳腫瘍, 血管新生
准教授	結城 一郎 (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	寺尾 亨 (厚木市立病院に出向中)	機能外科, 脊椎脊髄
講師	野中雄一郎	小児脳神経外科
講師	児玉 智信	血管内治療
講師	大橋 洋輝	脊椎脊髄疾患, スポーツ外傷
講師	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)	脳神経外科全般
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

## 教育・研究概要

## I. 脳血管障害・脳血管内手術

## 1. 未破裂脳動脈瘤の自然歴に関する疫学的研究

2003年以降当院に受診された未破裂脳動脈瘤は5,000を越えており、このビックデータを解析する事により、未破裂脳動脈瘤の自然歴を明らかにし、治療の妥当性と今後の治療指針の決定および破裂の危険予測の一助となることを目的としている。10

年間の前向き登録データを基にした自然歴に関する新たな知見を解析し論文化した。また今後、未破裂脳動脈瘤の増大、発生の予測および、治療患者群との比較における、総合的な治療効果の判定に関する解析を予定している。

## 2. コンピューターシミュレーションを用いた脳動脈瘤血流動態の解析：CFD (Computational Fluid Dynamics)

東京理科大学との共同研究により脳動脈瘤の血流解析が行われている。脳動脈瘤破裂の原因、脳動脈瘤塞栓術後の再開通のメカニズムが、CFD 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。またシーメンス株式会社との共同研究にて、脳動脈瘤の血流解析ソフトの開発を行っている。また、開頭クリッピング時に得られた臨床情報との対比により、脳動脈瘤の壁の薄さと、脳動脈瘤内の血流動態の相関を検討している。

## 3. 新しい画像診断技術を用いた脳血管障害の統合的研究と開発：iv 3DDSA, Neuro PBV, iFlow, Metal artifact removal など

iv 3DDSA は血管撮影装置を用いた経静脈的投与による3DDSA 撮像方法である。本法の確立により、現在より低侵襲で3次元的な脳血管撮影画像評価が可能になることが期待されている。また、Neuro PBV, iFlow は脳血管撮影装置を用いて脳血流評価を行うための技術である。脳卒中疾患に応用されており、脳血管撮影装置のみで、治療前の脳血流評価、治療、および治療後の脳血流評価が可能である。従来の脳血流検査との比較により、その有用性を判定している。Metal artifact removal は金属 artifact を減じることで、コイル塞栓術の術中、術後評価の正確性を上げるための新しい技術である。これらの臨床研究をシーメンス株式会社との共同研究として行っている。

## 4. 脳動脈瘤塞栓術支援のための新たな頭蓋内ステントの開発

脳動脈瘤塞栓術支援のための頭蓋内ステントを開発し動物実験での評価を行っている。

## 5. 小動物脳梗塞モデルを用いた、虚血性脳卒中における新たな治療法の開発

動物用脳血管撮影装置およびMRIを用い、再現

性の高い小動物脳梗塞モデルを開発した。これを用い、脳循環代謝の研究や創薬などを対象に新たな研究が始まっている。

#### 6. ICTを用いた医療連携ネットワークの構築

脳卒中診療は新たな時代に突入している。その一つが脳卒中診療のための医療連携ネットワークであり、現在このネットワークを活用し、脳卒中診療、患者紹介に役立っている。すでに本邦のみならず世界各国の主要機関に本システムが導入されていて、その有用性に関して国際共同研究が進行している。

#### 7. 未破裂脳動脈瘤の破裂予測と増大の研究

1, 2のデータベース研究, CFD研究を兼ね合わせ、人工知能(AI)による破裂予測の研究を東京理科大学と行っている。また、小動物の動脈瘤モデルを用いて動脈瘤の増大, 破裂の研究を行っている。

## II. 脳腫瘍

### 1. 悪性神経膠腫に対する免疫療法

2016年9月から、再生医療法施行下での新たな臨床研究として「腫瘍細胞並びに腫瘍形成細胞と樹状細胞との融合細胞を用いた免疫療法」を開始し、現在継続中である。これは、最も強力な専門的抗原提示細胞として知られる樹状細胞を用いた免疫療法の研究で、腫瘍細胞を丸ごと樹状細胞に取り込ませた融合細胞を腫瘍ワクチンとして用いることが特徴的である。この臨床研究では、Poly I : C/IL-10-siRNA 包埋カチオンリポソームを融合細胞活性化物質として使用し、融合細胞からの内因性IL-12の分泌促進を図ることでより強力な抗腫瘍免疫の誘導を試みている。また、本臨床研究はこれまで18歳以上の症例を対象にしていたが、小児悪性脳腫瘍への適応拡大を目標に、小児科と合同で同様の臨床研究を立ち上げ、2018年9月からは3歳以上を対象とし、小児に対する免疫療法も開始されている。

### 2. 次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異関連ネオアンチゲンの解析

本研究は、悪性神経膠腫に対する免疫療法において効果的な抗腫瘍免疫応答を誘導し得る未知の抗原を探索することを目的としている。まず、これまでに免疫療法を行った患者の中でヒト白血球抗原(HLA)-A24 : 02を有する症例の検体を用いて次世代シーケンサーによる腫瘍細胞の全エクソン解析を行い、遺伝子変異情報を取得した。そして変異型ペプチドとそれに対応する野生型ペプチドとの比較においてHLA-Aとの結合能を予測し、野生型ペプチドよりも高い結合能を示す変異型ペプチドをネオアンチゲン候補とした。今後はこれらの候補ペプチ

ドのうち、複数の症例に共通のものを抽出し、ペプチド合成を行ったうえで、強い抗原性を有するか否か *in vitro* での検証を進めている。

### 3. 脳腫瘍バンクの設置

将来に渡って脳腫瘍における遺伝子変異の検索等の研究を可能にするために、手術で摘出した腫瘍組織を凍結した状態で保存する「脳腫瘍バンク」を設置し、全症例の腫瘍を保存している。今後は、DNAやRNAの塩基配列決定能力が飛躍的に向上した次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異の検索等を行い、新規診断技術や新規治療の開発等に向けた研究を行う計画である。

### 4. C-arm CT術中画像診断に関する研究

当院の中央棟手術部に設置されている、C-arm CT Artis Pheno<sup>®</sup> (シーメンス株式会社) および metal artifact 低減用画像解析ソフトを用いて、頭蓋内腫瘍摘出術の際に術中画像診断を行っている。このシステムと術中ナビゲーションシステムや5-ALA 光線力学的診断装置等も併用することにより、悪性神経膠腫等の摘出率が向上してきている。本研究において、脳腫瘍手術において安全性の高い手術手技の確立をめざす。

## III. 神経外傷

### 1. スポーツにおける頭部外傷の現状調査

個々のスポーツ団体での現場の把握が十分でない場合が多く、多方面からの調査が必要であり、日本臨床スポーツ医学会、日本脳神経外傷学会と共同で調査を行っている。ただし特にアメリカンフットボールに関しては法政大学と、サッカーに関しては日本サッカー協会と、ボクシングに関しては日本ボクシングコミッションと連携している。

### 2. 脳振盪の重要性に関する啓発活動

近年スポーツにおける脳振盪は軽視できず、脳振盪直後には致死性の合併症を起し得ること、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る、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手術精度の向上に努めている。これらの研究成果は、日本脳神経外科学会総会、日本脊髄外科学会、Global Spine Congressなどで発表している。

#### VI. 小児脳神経外科

小児脳神経外科部門は脊髄披裂や脊髄脂肪腫などの二分脊椎症、様々な病態に起因する水頭症、頭蓋顔面奇形、脳腫瘍などを中心に診療、手術、臨床研究等を推進している。

二分脊椎症では、どのような皮膚兆候が潜在性二分脊椎症と関連しているのか、神経モニタリング下での手術がどのような機能予後をもたらすか、などを調査中であり、水頭症や頭蓋内嚢胞疾患、脳腫瘍に対しては神経内視鏡を用いた手術手技やシースなどの機材の開発、ナビゲーションシステムを併用し

た手術アプローチを提唱している。

頭蓋顔面外科では、年齢に対応した手術手技の開発をテーマに形成外科とチーム医療を展開させ、その臨床研究が国際学会（国際小児脳神経外科学会（ISPN））の2004年学会賞及び2005年の国内学会賞（日本小児神経外科学会（JSPN））を受賞するに至っている。他の活動としては、ISPN、JSPN、日本神経内視鏡学会（JNES）などにおいて活動を展開している。

#### 「点検・評価・改善」

脳および脊椎・脊髄疾患の教育、研究を担う脳神経外科学講座では、早くから脊椎・脊髄疾患の臨床、研究への取り組みを開始し、本邦において有数の施設へと成長した。これに加え、世界に先駆け2003年度に脳血管内治療センターを立ち上げ、世界初の開頭手術および血管内手術どちらにも対応できる手術室を開発し、最先端治療の教育・研究とその実施におおいに貢献している。国内でのその地位は確固たるものとなり、現在年間手術症例数は日本屈指を誇りながら、他に類を見ない特徴として、基礎的な研究がいずれも臨床に直結したものとなっていることである。動物実験施設においてブタ動脈瘤モデルを作成し、新規コイルやステントのトライアルおよびトレーニングを行うことや、他学との共同研究をもとにコンピューターシミュレーションを用いて、患者個々の病態に合わせたオーダーメイドの治療ができるようになってきている。また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) Ohashi H, Kawamura D, Hatano K, Ohashi S, Tochigi S, Isoshima A, Nagashima H, Otani K, Karagiozov K, Tani S, Murayama Y. Intraoperative cone-beam computed tomography assessment of spinal pedicle screws placement precision is in full agreement with postoperative computed tomography assessment. *World Neurosurg* 2023; 175: e254-63. Epub 2023 Mar 24.
- 2) Takei J, Inomata T, Aoki T, Hirotsu T, Hatano K, Ishibashi T, Morooka S, Noda Y, Matsushima M, Murayama Y. Development and validation of a recurrent prediction model for patients with unilateral chronic subdural hematoma without hematoma volumetric analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2023; 227: 107678. Epub 2023 Mar 16.
- 3) Fuga M, Tanaka T, Tachi R, Tomoto K, Okawa S, Teshigawara A, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y. Therapeutic efficacy and complications of radial versus femoral access in endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Neuroradiol J* 2023; 36(4): 442-52. Epub 2022 Dec 23.
- 4) Mori R, Akasaki Y, Fukasawa N, Kawamura D, Karagiozov K, Murayama Y. Fully- endoscopic resection of deep-seated pilocytic astrocytoma under 5-aminolevulinic acid fluorescence guidance: a technical note. *Turk Neurosurg* 2022; 32(5): 872-6.
- 5) Tochigi S, Isoshima A, Ohashi H, Kawamura D, Karagiozov K, Hatano K, Ohashi S, Nagashima H, Murayama Y, Abe T. Preoperative assessment of dominant occipital sinus in patients with Chiari malformation type I: anatomical variations and implications for preventing potentially life-threatening surgical complications. *J Neurosurg* 2022; 138(2): 540-9.
- 6) Takei J, Fukasawa N, Tanaka T, Yamamoto Y, Tamura R, Sasaki H, Akasaki Y, Kamata Y, Murahashi M, Shimoda M, Murayama Y. Impact of neoadjuvant bevacizumab on neuroradiographic response and histological findings related to tumor stemness and the hypoxic tumor microenvironment in glioblastoma: paired comparison between newly diagnosed and recurrent glioblastomas. *Front Oncol* 2022; 12: 898614.
- 7) Irie K, Murayama Y, Urashima M, Ikawa F, Sano H, Sato A. Japanese subarachnoid aneurysm trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 1863 patients with ruptured intracranial aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2022; 62(5): 231-7.
- 8) Suzuki T, Kagawa K, Sato K, Nomura R, Irie K, Ichi S. CyberKnife radiosurgery for spinal intramedullary arteriovenous malformations: a single-center experience. *World Neurosurg* 2023; 175: e230-7. Epub 2023 Mar 20.
- 9) Kato N, Otani K, Abe Y, Sano T, Nagayama G, Sasaki Y, Ikemura A, Kan I, Kodama T, Ishibashi T, Murayama Y. Diagnostic performance of intraoperative cone beam computed tomography compared with postoperative magnetic resonance imaging for detecting hemorrhagic transformation after endovascular treatment following large vessel occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022; 31(11): 106790.
- 10) Fuga M, Tanaka T, Tachi R, Tomoto K, Wachi R, Teshigawara A, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y. Thromboelastography 6s for assessment of platelet function during coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2023; 32(2): 106924.
- 11) Tsuboi Y, Narikiyo M, Ohashi S, Kawagoe T, Nogami R, Hashimoto K, Matsuoka H, Nagasaki H, Murayama Y. Repeated-manual aspiration with maximum pressure (r-MAX): a new technique of mechanical thrombectomy using syringe aspiration. *J Neuroendovasc Ther* 2022; 16(8): 431-7.
- 12) Matsuoka H, Ohashi S, Narikiyo M, Nogami R, Nagasaki H, Tsuboi Y. Dysphagia after occipital cervical fusion for retro-odontoid pseudotumor with ossification of the anterior longitudinal ligament. *Surg Neurol Int* 2022; 13: 184.
- 13) Masuda S, Fujimura S, Takao H, Takeshita K, Suzuki T, Uchiyama Y, Karagiozov K, Ishibashi T, Fukudome K, Yamamoto M, Murayama Y. Effects of different stent wire mesh densities on hemodynamics in aneurysms of different sizes. *PLoS One* 2022; 17(6): e0269675.
- 14) Uchiyama Y, Fujimura S, Takao H, Ono H, Katayama K, Suzuki T, Ishibashi T, Otani K, Karagiozov K, Fukudome K, Murayama Y, Yamamoto M. Extraction of patient-specific boundary conditions from 4D-DSA and their influence on CFD simulations of cerebral aneurysms. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2022; 25(11): 1222-34.
- 15) Okada A, Koseki H, Ono I, Kayahara T, Kurita H,

- Miyamoto S, Kataoka H, Aoki T. Identification of the unique subtype of macrophages in aneurysm lesions at the growth phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022; 31(12) : 106848.
- 16) 田中俊英, 勅使川原明彦, 長谷川譲, 村山雄一. 時間と空間を超越した脳腫瘍摘出術の手術イラストのTIPS. *日メデイカルイラストレーション会誌* 2022; 4(1) : 39-45.
- 17) Okada H, Hashimoto T, Tanaka Y, Sakamoto H, Kohno M. Embolization of skull base meningiomas with embosphere microspheres: factors predicting treatment response and evaluation of complications. *World Neurosurg* 2022; 162 : e178-86.
- 18) Hatano K, Fujimoto A, Sato K, Yamamoto T, Enoki H. Omitting hyperventilation in electroencephalogram during the COVID-19 pandemic may reduce interictal epileptiform discharges in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Sci* 2022; 12(6) : 769.
- 19) SVIN COVID-19 Global SAH Registry; Nguyen TN, Qureshi MM, Klein P, Yamagami H, Mikulik R, Etmnan N, Abdalkader N, Mansour OY, Czlonkowska A, Lo H, Sathya A, Demeestere J, Tsivgoulis G, Sakai N, Sedova P, Kristoffersen ES, Mohammad M, Lereis VP, Scollo SD, Ma A, Rahman A, Bonnet T, Cortier J, De Raedt S, Lemmens R, Ligot N, Hidalgo RCT, Mora Cuervo DL, Neves LO, Rezende MTS, Santiago IB, Sirakov A, Sirakov S, Cora EA, Kelly ME, Lavoie P, Peeling L, Pikula A, Rivera R, Chen HS, Chen Y, Fang H, Bedekovic MR, Budincevic H, Čabal M, Hrabanovska E, Jurák L, Kadlckova J, Karpowicz I, Klečka L, Kovář M, Neumann J, Paloušková H, Reiser M, Reková P, Škorňa M, Šrámek M, Vitková E, Žáková L, Sobh K, Alpaly K, Rautio R, Strbian D, Gentric JC, Magro E, Naggara O, Reiner P, Abdulazim A, Bohmann FO, Boskamp S, Gerber JC, Kaiser DPO, Kestner RI, Mbroh J, Neyazi M, Rosenkranz M, Poli S, Thomalla G, Karapanayiotides T, Kargiotis O, Koutroulou I, Palaiodimou L, Guerra JDB, Huded V, Nagendra S, Prajapati C, Krishna A, Sani AF, Ghoreishi A, Ilkhchi RB, Jalili J, Sabetay SI, Raya TA, Acampa M, Longoni M, Bigliani CR, Castellan L, Ornello R, Renieri L, Romoli M, Sacco S, Sangalli D, Viganò M, Zini A, Tokimura H, Sonoda K, Todo K, Fukuda H, Fujita K, Sakaguchi M, Uno M, Kan I, Kosuke M, Kono R, Kimura N, Yamamoto N, Yamamoto R, Doijiri R, Shindo S, Ohara N, Imamura H, Ogawa T, Uwatoko T, Kanamaru T, Fujinaka T, Takenobu Y, Toyoda K, Matsumaru Y, Yazawa Y, Sugiura Y, Baek JH, Kwon YS, Lee YH, Seo KD, Sohn SI, Chan YC, Zaidi WAW, Barrientos-Prieto J, Gongora-Rivera F, Martinez-Marino M, Calderón-Vallejo A, Groppa S, Pavel L, Coutinho JM, Dippel D, Rinkel L, van Dam-Nolen DHK, Nwazor EO, Sunmonu TA, Kristoffersen ES, Hashimi AMA, Ahmad S, Rashid U, Rodriguez-Kadota L, Vences MA, Yalung PM, Dy JSH, Brola W, Dębiec A, Dorobek M, Karlinski MA, Labuz-Roszak BM, Lasek-Bal A, Sienkiewicz-Jarosz H, Staszewski J, Sobolewski P, Wiącek M, Zielinska-Turek J, Araújo AP, Fonseca L, Silva ML, Castro P, Rocha M, Falup-Pecurariu C, Venketasubramanian N, Krastev G, Mako M, Ayo-Martin O, Blasco J, Cruz-Culebras A, Hernandez-Fernandez F, Fernández CR, López JE, Rodriguez A, Bolognese M, Karwacki GM, Keller E, Machi P, Bernava G, Boonyakarnkul S, Churojana A, Hammami N, Bajrami A, Senadim S, Hussain SI, John S, Dow G, Krishnan K, Lenthall R, Wong K, Zhang L, Altschul D, Asif KS, Aziz-Sultan MA, Bach I, Bahiru Z, Below K, Biller J, Chaudhry SA, Chebl A, Chen M, Colasurdo M, Czap A, Dasenbrock H, de Havenon AH, Dharmadhikari S, Dmytriw AA, Eskey CJ, Etherton M, Ezepe C, Fink L, Gasimova U, Goyal N, Grimmett KB, Hakemi M, Hester T, Inoa V, Kan PT, Kasper EM, Khandelwal P, Khatri R, Khawaja AM, Khoury NN, Kim BS, Kollikonda M, Kuhn AL, Linares G, Linfante I, Loochtan AI, Lukovits TG, Male SS, Maali L, Masoud HE, Galecio-Castillo EM, Min J, Mohamed GA, Nalleballe K, Ortega-Gutierrez S, Puri AS, Radaideh Y, Rahangdale RH, Ramakrishnan P, Reddy AB, Ruland S, Omran SS, Sheth SA, Siegler JE, Starosciak AK, Tarlov NE, Taylor RA, Tsai J, Wang MJ, Wong KH, Zaidat OO, Le HV, Pham TN, Phan HT, Ton MD, Tran AD, Sirakova K, Möhlenbruch MA, Nagel S, Raymond J, Nogueira RG. Global impact of the COVID-19 pandemic on subarachnoid haemorrhage hospitalisations, aneurysm treatment and in-hospital mortality: 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022 July 28. [Epub ahead of print]

## II. 総説

- 1) 寺尾 亨, 齋藤江美子, 広川裕介, 谷 諭, 村山雄二. 【脊椎の動きと神経の立ち振る舞い】動的要因により出現する末梢神経障害のメカニズム 外傷性の腕神経損傷を中心に. *脊椎脊髄ジャーナル* 2023; 35(8) : 553-63.
- 2) Albonia L, Alminana SL, Tanaka T, Bei R. Editorial: The impact of angiogenic growth factors and hypoxia on the antitumor immune response. *Front Im-*

- munol 2022; 13: 903106.
- 3) 寺尾 亨. 下肢のしびれについて. 日本脳神経財団ニュース:ぶれいん 2022; 148・149: 2-3.
  - 4) Hatano K, Fujimoto A, Sato K, Yamamoto T, Sakuma H, Enoki H. Unexplained progressive neurological deficits after corpus callosotomy may be caused by autoimmune encephalitis: a case of suspected post-operative Anti-NMDAR encephalitis. Brain Sci 2023; 13(1): 135.
  - 5) 渡邊健太郎, 村山雄一. 膜構造から考えた 頭蓋底良性腫瘍の手術摘出術. Neurol Surg 2022; 50(3): 681-94.
  - 6) 府賀道康. 【ここだけは押さえておきたい 脳血管内治療 疾患別最新デバイス & エビデンス 2023】脳血管内治療の合併症. 脳外速報 2023; 33(1): 82-8.
  - 7) 渡邊健太郎. 【脳神経外科手術最新 Tips】前頭側頭開頭 Pterional approach. Rad Fan 2021; 19(14): 31-6.
- ### Ⅲ. 症例報告
- 1) Fuga M, Tanaka T, Tachi R, Nogami R, Teshigawara A, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y. Horizontal stenting via retrograde route for recurrent ruptured posterior communicating artery aneurysm after clipping: a case report and literature review. Clin Case Rep 2022; 10(5): e05920.
  - 2) Fuga M, Tanaka T, Tachi R, Wachi R, Teshigawara A, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y. A novel 3F guiding sheath for transradial access in aneurysm embolization: a technical note. Interv Neuro-radiol 2022 Nov 27. [Epub ahead of print]
  - 3) 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.
  - 4) Nogami R, Matsuoka H, Ohashi S, Narikiyo M, Nagasaki H, Tsuboi Y. Spinal subarachnoid hemorrhage after percutaneous kyphoplasty: a case report and literature review. J Spine Surg 2022; 8(4): 491-6.
  - 5) Watanabe K, Fachniadine A, Maruyama F, Karagiozov K, Murayama Y. Case report of cerebral venous sinus thrombosis complication after microvascular decompression surgery in the inactive phase of ulcerative colitis. American Journal of Surgical Case Reports 2023; 4(4).
  - 6) Fuga M, Tanaka T, Tachi R, Tomoto K, Okawa S, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y. Compartment syndrome associated with vascular avulsion caused by transradial access in neurointervention for unruptured intracranial aneurysm: illustrative case. J Neurosurg Case Lessons 2023; 5(10): CASE22559.
  - 7) Tachi R, Fuga M, Tanaka T, Teshigawara A, Kajiwara I, Irie K, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y. Characteristics of unruptured intracranial aneurysms with delayed rupture following coil embolization: case series and review of the literature. J Neuroendovasc Ther 2022; 16(8): 387-94.
  - 8) Matsuoka H, Ohashi S, Narikiyo M, Nogami R, Hashimoto H, Nagasaki H, Tsuboi Y. A surgical case of bow hunter's syndrome diagnosed by cervical rotational MRA. Case Rep Orthop 2022; 2022: 6091597.
  - 9) Matsuoka H, Narikiyo M, Ohashi S, Nogami R, Nagasaki H, Tsuboi Y. Closure of a dural defect as a cause of superficial siderosis: does early dural repair lead to a better outcome? illustrative case. J Neurosurg Case Lessons 2022; 4(20): CASE22315.
  - 10) Sakamoto H, Akimoto J, Tsutsumi M, Ken KM, Ichimasu N, Kohno M. Radio-pathological characteristics of malignant transformation of an epidermoid cyst in the cerebellopontine angle: a case report. Surg Neurol Int 2022; 13: 135.
  - 11) 小田彩加, 栃木 悟, 大橋 聡, 橋本啓太, 勅使川原明彦, 田中俊英, 長谷川譲, 大橋洋輝, 村山雄一. Lumbosacral transitional vertebraeによる歩行障害を呈し後方アプローチによる外科的手術が奏功した1例. 脊椎外科 2022; 36(2): 176-81.
  - 12) 勅使川原明彦, 田中俊英, 中山陽介, 山名 慧, 館林太郎, 府賀道康, 栃木 悟, 長谷川譲, 村山雄一. SK Round CutterとBurr hole型プローベを併用した, real time ultrasound guidanceによる脳室穿刺を行なったVP shunt術. 慈恵医大誌 2022; 137(2): 41-4.
  - 13) 野上 諒, 壺井祥史, 成清道久, 川越貴史, 橋本啓太, 大橋 聡, 松岡秀典, 長崎弘和. 100歳を超える超高齢者に対して機械的血栓回収療法を行った3例. 日老医誌 2023; 60(1): 67-75.
  - 14) 長崎弘和, 成清道久, 大橋 聡, 松岡秀典, 壺井祥史. 頭蓋三点固定器に伴う脳動脈瘤手術時の穿孔外傷による硬膜下膿瘍の1症例. 神経外傷 2022; 45(1): 27-30.
  - 15) 川越貴史, 松岡秀典, 長崎弘和, 野上 諒, 橋本啓太, 成清道久, 大橋 聡, 壺井祥史, 村山雄一. 家庭用マッサージ機の誤使用が原因で生じた低髄液圧症候群の1例. 神経外傷 2022; 45(2): 47-51.
  - 16) 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.

- 17) Takahashi Y, Kodaira M, Yamada M, Uehara K, Ito K, Kaneko T, Ohashi H, Yazaki M, Sekijima Y. Anterior horn damage in brachial multisegmental amyotrophy with superficial siderosis and dural tear: an autopsy case report. BMC Neurol 2023; 23(1): 129.

#### IV. 著書

- 1) 石橋敏寛. 68. 無症候性脳動脈瘤を有する患者に抗血栓薬はどのようにすべきか? 木村和美編. 脳卒中治療 Controversy. 東京: 中外医学社, 2023. p.317-9.
- 2) 石橋敏寛. 6. 前交通動脈瘤(ステントなし)症例(4). 大石英則編. 未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術100のテクニック. 東京: 中外医学社, 2023. p.137-9.
- 3) 石橋敏寛. 7. 前交通動脈瘤(ステントあり)症例(4). 大石英則編. 未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術100のテクニック. 東京: 中外医学社, 2023. p.157-61.
- 4) 石橋敏寛. 8. 脳低動脈先端部瘤(ステントなし)症例(2). 大石英則編. 未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術100のテクニック. 東京: 中外医学社, 2023. p.173-6.
- 5) 石橋敏寛. 9. 脳低動脈先端部瘤(ステントあり)症例(2). 大石英則編. 未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術100のテクニック. 東京: 中外医学社, 2023. p.192-5.
- 6) 石橋敏寛. 13. 椎骨動脈瘤(後下小脳動脈を除く: ステントあり)症例(2). 大石英則編. 未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術100のテクニック. 東京: 中外医学社, 2023. p.251-3.
- 7) 大橋洋輝. VI. キアリ奇形・脊髄空洞症【キアリ奇形】大孔部減圧術. 今栄信治, 朝本俊司, 川西昌浩, 川本俊樹, 佐々木学編. 脊椎脊髄外科ビデオライブラリー: 経験すべき手術 37. 東京: メジカルビュー社, 2022. p.196-200.
- 8) 藤村宗一郎, 村山雄一. 第1章: 未破裂脳動脈瘤 4. 未破裂脳動脈瘤瘻の可視化 1) CFD (computational fluid dynamics). 森田明夫監修, 井川房夫, 片岡大治, 堀江信貴編. エビデンスとガイドラインに基づく脳動脈瘤とくも膜下出血. 東京: 医学書院, 2023. p.29-43.

#### V. 研究費

- 9) 石橋敏寛. AI技術により最適化された脳血管内治療計画プログラムと遠隔治療支援システム化による安全性向上および医療従事者の負担軽減を実現する医療エコシステムの開発. AMED・医療機器等における先進的研究開発・開発体制強化作業, 基盤技術開発プロジェクト. 2022年度.
- 10) 田中俊英. 悪性神経膠腫に対するベ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.

- 11) 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・医学系研究助成 臨床. 2022年度.
- 12) 小関宏和. 脳動脈瘤とストレス耐性マーカー“SITH-1”の関連性の検証. 東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費. 2021~2022年度.
- 13) 田中俊英. 悪性神経膠腫に対するベ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. 2022年度.
- 14) 小関宏和. コンピュータ数値流体解析による脳動脈瘤発生増大予測アルゴリズムの確立. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2022年度.
- 15) 石橋敏寛. 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. 2022年度.
- 16) 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プロジェクト研究費. 2022年度.

#### VI. 特許

- 1) 学校法人慈恵大学, 赤崎安晴, 鎌田裕子, 武井 淳, 村山雄一, 生体組織処理装置, 特開 2023-043086. 公開日: 2023年03月28日.

#### VII. 賞

- 1) 田中俊英. Top Scoring Abstract 賞. 第40回日本脳腫瘍学会学術集会. 初発膠芽腫に対する術前ベバシズマブ投与前方視的Ⅰ相・Ⅱ相多施設共同臨床試験. 2022年12月.
- 2) 田中俊英. 優秀演題賞. 第34回神奈川脳神経外科手術手技研究会. 時間と空間を超越した手術イラストで伝える脳腫瘍・脳血管手術のTIPS. 2023年1月.
- 3) 葛西智基. 最優秀講演賞. The 26th Eight-Inter-Institutional Seminar on Turbulent Flow Control. Investigation on initiation factors of aneurysm in experimental animal model with CFD simulation and tissue observation. 2022年6月.

#### VIII. その他

- 1) 寺尾 亨, 斉藤江美子, 広川裕介, 宮崎廉人, 嶋崎昭太, 道下将太郎, 谷 諭, 村山雄一. 足根管症候群手術における後脛骨動脈のtranspositionの有効性. 第5回末梢神経の外科研究会. 東京, 5月. (ハイブリッド開催)
- 2) 石井雄道. (特別企画5: Controversies in Skull Base Surgery) 症例6の私の脳動脈瘤を合併した下垂

- 体線種の治療方針. 第34回日本頭蓋底外科学会. 東京, 7月.
- 3) 大橋洋輝. (教育セミナー) 小児脊髄疾患・脊髄空洞症の診断と手術. 第37回日本脊髄外科学会. 和歌山, 6月.
- 4) 渡邊健太郎. (ビデオシンポジウム5: 私の頭蓋底手技とコツ & こだわりの手術機器と使い方2) 脳腫瘍手術におけるメンブレン鑷子の有用性. 第34回日本頭蓋底外科学会. 東京, 7月.
- 5) 結城一郎, 大川浩作, Shimizu T, Hsu Z, Kaur H, Steward E, Nguyen B, Hsu FPK, 鈴木秀一. (シンポジウム11: AVM治療, 一步前へ) Aqua Embolic System: Swine AVMならびに腎動脈モデルを使用した, 新型液体塞栓物質の機能性評価. 第38回日本脳神経血管内治療学会学術集会. 大阪, 11月.
- 6) 赤崎安晴, 鈴木智也, 武井 淳, 田中俊英, 森 良介, 小関宏和, 山本洋平, 勅使川原明彦, 鎌田裕子, 柳澤隆昭, 村山雄一. (ポスター) Diffuse midline gliomaに対する樹状細胞免疫療法を目的とした手術介入の是非. 第40回日本脳腫瘍学会学術集会. 鴨川, 12月.
- 7) 田中俊英, 田村亮太, 武井 淳, 森本佑紀奈, 勅使川原明彦, 東本杏一, 蔵成勇紀, 今井亮太郎, 山本洋平, 長谷川譲, 赤崎安晴, 村山雄一, 三宅啓介, 佐々木光. (シンポジウム11: 成人脳腫瘍に対する治療) 初発膠芽腫に対する術前ペバシズマブ投与前方視的第I相・第II相多施設共同臨床試験. 第40回日本脳腫瘍学会学術集会. 鴨川, 12月.
- 8) 石橋敏寛, 菅 一成, 児玉智信, 加藤直樹, 柳澤 毅, 長山剛太, 佐野 透, 村山雄一. (シンポジウム17: 未破裂小型脳動脈瘤に対する血管内治療戦略-コイリングかフローダイバーターか-) 未破裂脳動脈瘤に対する血管内治療戦略. 第52回日本脳卒中の外科学会学術集会. 横浜, 3月. (ハイブリッド開催)
- 9) 小関宏和, 藤村宗一郎, 石橋敏寛, 青木友浩, 村山雄一. (シンポジウム1: 脳動脈瘤, 脳卒中のトランスレーショナルリサーチ) 脳動脈瘤発生におけるトランスレーショナルリサーチ. 第52回日本脳卒中の外科学会学術集会. 横浜, 3月. (ハイブリッド開催)
- 10) 村山雄一, 菅 一成, 石橋敏寛. (シンポジウム3: 脳血管障害手術に役立つイメージ・シミュレーション) 術前シミュレーションを駆使した脳動脈瘤に対する脳血管内治療. 第52回日本脳卒中の外科学会学術集会. 横浜, 3月. (ハイブリッド開催)

## 形成外科学講座

講座担当教授：	宮脇 剛司	頭蓋顎顔面外科
教 授：	松浦慎太郎	手外科，手足先天異常
教 授：	二ノ宮邦稔	顔面外傷，口唇口蓋裂
准 教 授：	寺尾 保信	乳房再建
	<small>(がん・感染症センター都立駒込病院に outward)</small>	
准 教 授：	野嶋 公博	乳房再建
	<small>(千葉西総合病院に outward)</small>	
准 教 授：	石田 勝大	頭頸部再建
講 師：	林 淳也	創傷治癒
	<small>(町田市市民病院に outward)</small>	
講 師：	岸 慶太	頭頸部再建
講 師：	富田 祥一	乳房再建
	<small>(がん・感染症センター都立駒込病院に outward)</small>	
講 師：	西村 礼司	手外科

### 教育・研究概要

#### I. 創傷治癒

##### 1. 有限要素解析を用いた頬骨骨折の治療戦略

龍谷大学の田原大輔准教授との共同研究を行っている。4穴のチタン製プレートとスクリュー(4mm)を用い、模擬骨(10pcf, 80×10×15mm)を中央で分断し、プレートとスクリューで固定したモデルを作製した。1) スクリューの本数の違いによる固定力、2) 固定方法は3パターン(中央2本を固定、2本のうち1本を引張側で緩める、4本を固定)とし、これに対し引っ張り(引張6mmを付与)・圧縮試験を行った。結果は、1) スクリュー4本→2本の場合、固定性が56.4%低下した。2) 2mmのスクリューの緩みで42%の固定性が低下することが確認できた。現在、典型的な骨折であるTripod骨折に対し有限要素解析を行っている。前年度、日本形成外科学会総会(3演題)、アメリカ形成外科学会(ASPS: Finite element analysis of optimal treatment for zygomatic fracture), MECHANICAL FINDER ユーザー研究会で発表を行った。

#### II. 頭蓋顎顔面外科

##### 1. 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ている。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の有用性について第66回日本形成外科学会総会・学術集会で報告致した。

##### 2. 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。さらに第66回日本形成外科学会総会・学術集会「半切肋骨と肋軟骨移植を併用した鼻中隔軟骨吊り上げ法によるL strut再建」を報告した。

##### 3. 鼻閉に対する大鼻翼軟骨内側脚切除術の有効性

鼻中隔前弯、上弯、外鼻変形などの影響で従来の鼻中隔前弯曲症の術式では十分に機能改善が得られない症例があり、オープンアプローチによるOSRPを行っている。OSRP術後で、鼻閉の残存かつ大鼻翼軟骨内側脚の左右差がある症例に、突出した内側脚の切除を行ったところ鼻閉症状の改善を得た。術前後の鼻孔面積の変化率とVASによる鼻閉改善度の相関性を示し、本手術の有用性を示すことを模索している。今後アコースティックライノメトリーやCTなどを使用して、鼻腔内の通気評価や鼻弁の断面積に関する研究も行っている。

#### 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っている。

##### 2. 遊離皮弁の血流に関する時系列データ分析

遊離皮弁術後の血栓形成は、皮弁救済のために迅速な再手術を必要とし、血流障害の兆候を捉えるために頻回な診察が必要となる。診察による評価は主

観的なものであり、現在客観的な評価として近赤外光レーザー血流計による秒単位の皮弁血流量を並行して評価している。収集した大規模データに対して時系列分析、Deep Learningに基づく回帰・分類的分析を行い、血流障害検知の可能性を検証している。実際の皮弁虚血例において、医師の診察よりも先に血流計で血流量の急激な低下を捉えられており、また時系列分析による予測範囲より有意に外れる挙動が観測できた。またDeep Learningのうち多変量LSTMを用いて血圧、脈拍、呼吸数より血流量を予測するプログラムを実装した。

### 3. 頭頸部再建におけるドレーン抜去時期

頭頸部再建では多くの場合閉鎖式持続吸引ドレーンを留置しているが、抜去時期に関しては各施設が独自の基準を用いている。ドレーンの抜去時期（術後3～7日）による術後創部合併症発生率に有意差はなかったことや、排液量に関わらずドレーンを術後72時間で抜去しても術後創部合併症発生率に有意差はなかったことを以前当施設から報告しており、以降原則術後3日で抜去していた。ドレーン刺入部からの逆行性感染を懸念し、さらに短い術後2日で抜去し、3日で抜去した場合と比較・検討し報告した。

### 4. 乳房再建患者主観的評価

乳房再建はTE/SBI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1,001例が参加する大規模調査となった。さらに術前からの経時的变化を調査すべく、現在前向き研究が進行中である。

## IV. 手術計画

### 1. プロジェクションマッピング

腹壁にあらかじめ撮影したCTを透過する新しい取り組みを行っている。皮弁では腹部皮弁で有用であり、SIEA系と連続させた縦軸薄層化皮弁を四肢再建に利用している。手外科関連では内固定材抜去、特に手根骨周辺の鋼線抜去で有用性が高く、最近ではX線透視を要しないことが多くなってきている。3D無垢モデル、透過モデルを用いて計測を行っている。

### 2. レーザープロジェクショントポグラフィー

モアレトポグラフィーとレーザー水準器に着想を得た、外鼻形状の新しい可視化法の開発に引き続き取り組んでいます。この方法は鼻中隔外鼻形成術の術前・術中評価を目的とし、小型レーザープロジェ

クターを用いて患者の顔面にレーザー光グリッドを投影し、外鼻の形態を簡便かつリアルタイムに表現することができる。今年度は株式会社ジャパン・メディカル・カンパニーとの共同研究で専用の投影機・ソフトウェアを開発し、次年度以降に製品化予定である。

## V. 顔面神経麻痺

### 1. 顔面神経麻痺再建後の早期ボツリヌストキシン(BT)療法

顔面神経再建術後の理学療法では、自然な表情の獲得が理想である。しかし実際は神経断裂に伴う病的共同運動が必発であり、表情筋回復の妨げの一因となっている。BT併用の理学療法が病的共同運動に対し有効であることは知られているが、神経再建後の症例に関して検討を行った報告はない。神経再建後は病的共同運動を早期から抑制することで更なる表情筋回復に繋がるのではないかと考え、顔面神経再建術後1年未満からBT併用療法を行なって現在その有用性を検討している。

### 「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は今年度はない。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Yoshida T, Aonuma H, Otsuka S, Ichimura H, Saiki E, Hashimoto K, Ote M, Matsumoto S, Iwadate K, Miyawaki T, Kanuka H.](#) A human tissue-based assay identifies a novel carrion blowfly strain for maggot debridement therapy. *Sci Rep* 2022; 12(1): 12191.
- 2) [Nishimura R, Ogino N, Miyawaki T, Matsuura S, Fujii M, Akaishi W, Bo H.](#) A biomechanical study comparing different configurations of the ilizarov mini-fixator and plate fixation. *J Plast Reconstr Surg* 2022; 1(2): 35-43.
- 3) [Hosokawa Y, Miyawaki T, Omura K, Akutsu T, Kimura R, Ikezono T, Otori N.](#) Surgical treatment for empty nose syndrome using autologous dermal fat: evaluation of symptomatic improvement. *Ear Nose*



Throat J 2022 Sept 29. [Epub ahead of print]

- 4) Tomita S, Matsunaga N, Fujita Y, de Kerckhove M, Fujii M, Honda Y, Tokisawa H, Aruga T, Terao Y. Safety evaluation of immediate breast reconstruction for locally advanced breast cancer in Japanese patients. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2022; 75(8): 2526-34.
- 5) 高倉真由佳, 石田勝大, 岸 慶太, 兒玉浩希, 平山晴之, 宮脇剛司. 顔面神経再建術後のボツリヌストキシン療法 当院での治療戦略. Facial Nerv Res 2022; 41: 101-4.
- 6) 高木律男, 兒玉泰光, 飯田征二, 井上直子, 小林眞司, 阪井丘芳, 須佐見隆史, 須田直人, 中村典史, 宮脇剛司, 古里幹彦. 口唇裂・口蓋裂児に関する臨床統計的検討 (2019). 口蓋裂学会誌 2022; 47(3): 210-9.

## II. 総説

- 1) 石田勝大. 【高齢者の頭頸部癌治療－ポイントと治療後のフォローアップ－】 高齢者と頭頸部再建手術. MB ENTONI 2022; 272: 79-85.
- 2) 石田勝大. 【レジデントのための頭頸部・食道再建の基本】 頭頸部再建における最近のトピックと将来への展望. 形成外科 2022; 65(12): 1418-24.
- 3) 石田勝大. 第4章: 各論: 骨移植による顎骨再建症例への広範囲顎骨支持型装置および補綴治療の適応 2. 血管柄付き骨移植による顎骨再建と広範囲顎骨支持型装置および補綴治療 2-1. 腭骨皮弁による顎骨再建とインプラント治療 1) 腭骨皮弁採取と顎骨再建. 日本顎顔面インプラント学会編. 顎骨再建とインプラントによる治療指針: 広範囲顎骨支持型装置治療マニュアル. 東京: ゼニス出版, 2022. p.149-58.
- 4) 森山 壮, 宮脇剛司, 宮野千草, 竹内直子, 大場有矢, 工藤彩華, 川北萌乃, 糸洲友視, 渡邊寛子, 瀧之上祐子, 高倉真由佳, 西村礼司, 石田勝大. 【手術に役立つ臨床解剖】 外鼻の手術. 耳鼻咽喉科 2022; 2(1): 39-43.
- 5) 西村礼司, 宮脇剛司. 創外固定の歴史. 骨癒合理論の変遷. 日形会誌 2022; 42(5): 231-9.
- 6) 平山晴之, 宮脇剛司. 【局所皮弁デザイナー達人の思慮の技－】 頬部, 下眼瞼欠損に対する治療戦略 頬部回転皮弁. PEPARS 2022; 184: 49-56.
- 7) 宮脇剛司, 森山 壮. 【<美容外科道場シリーズ> 要望別にみる鼻の美容外科の手術戦略】 鼻詰まりと鼻すじの曲がりを同時に改善したい. PEPARS 2022; 185: 75-84.
- 8) 西村礼司, 平山晴之, 宮脇剛司. 【こんなマニュアルが欲しかった! 形成外科基本マニュアル [1]】 抗生剤・抗菌薬. PEPARS 2022; 190: 72-7.

## III. 症例報告

- 1) 大場有矢, 宮脇剛司, 西村礼司, 木下行洋. 膝関節外側の皮下に発生したグロムス腫瘍の1例. 日形会誌 2022; 42(11): 663-7.

## IV. 著書

- 1) 宮脇剛司. なぜ手のひらには線が入っている? NHK「チョコちゃんに叱られる!」制作班監修. チョコちゃんの素朴なギモン 365: 答えられないと叱られる!? 東京: 宝島社, 2022. p.282.

## V. 研究費

- 1) 宮脇剛司. 左右対称性を求める手術を支援するプロジェクト システムの確立. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 2) 西村礼司. 先天異常手の治療戦略に客観性と再現性をもたらす動作解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022年度.
- 3) 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.

## VI. 特許

- 1) 学校法人慈恵大学. 兒玉浩希, 宮脇剛司. 異常検出装置. JP2022/190519. 2022年.

## VII. 賞

- 1) 西村礼司. Journal of Plastic and Reconstructive Surgery (JPRS) 優秀論文賞. 日本形成外科学会. A biomechanical study comparing different configurations of the Ilizarov mini-fixator and plate fixation. 2022年7月.

## VIII. その他

- 1) 松浦慎太郎. (講演2) 手の造形手術を考える. 第8回手の造形手術研究会 (第65回日本手外科学会学術集会併催学会). 北九州, 4月.
- 2) 宮脇剛司. (ビデオ教育講演1: 頭蓋顎顔面領域における骨切り手術) 司会. 第65回日本形成外科学会総会・学術集会. 大阪, 4月. (ハイブリッド開催)
- 3) 富田祥一. 乳輪乳頭アートメイクとMRI時の安全性. 国際化粧療法協会化粧療法研修会: アートメイクⅡ. オンライン, 6月.
- 4) Kodama H. "Microvascular Anastomosis" Workshop. PRAS Conference. Leeds, Mar.
- 5) 中北信昭, 宮脇剛司. (特別企画: 美容形成~事始めから匠への道 Contouring「顔輪郭」) 司会. 第45回日本美容外科学会総会・第145回学術集会. 札幌, 9月.

- 6) 石田勝大, 最新技術を使用した口腔がん再建手術の実際. 第32回日本口腔内科学会・第33回日本臨床口腔病理学会・第35回日本口腔診断学会合同学術大会. 札幌, 9月.
- 7) 竹内直子, 山住彩織, 森山 壮, 宮脇剛司. (ビデオシンポジウム7: 顔面骨手術) 眼窩底骨折手術～経結膜切開による最短アプローチと工夫～. 第28回日本形成外科手術手技学会. 川崎, 3月.
- 8) 平山晴之, 石田勝大, 岸 慶太, 赤石 渉, 兒玉浩希, 宮脇剛司. (ビデオシンポジウム9: 皮弁形成術1) レーザープロジェクターを用いたプロジェクションマッピングによる皮弁挙上. 第28回日本形成外科手術手技学会. 川崎, 3月.
- 9) 赤石 渉, 坊 英明, 西村礼司, 前田和洋, 湯川充人, 永峯佑二, 斎藤 充, 松浦慎太郎, 宮脇剛司. (口頭) プロジェクションマッピングによる手外科手技支援法の精度評価. 第65回日本手外科学会学術集会. 北九州, 4月. (ハイブリッド開催)
- 10) 森山 壮, 川端優也, 瀧之上祐子, 竹内直子, 宮野千草, ウィーデルケールイリス, 宮脇剛司. 鼻中隔彎曲症における尾側端の彎曲(前弯)の治療法に関するCT解析を用いた評価. 第65回日本形成外科学会総会・学術集会. 大阪, 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
教 授：	坂東 興	後天性心疾患の外科， 心不全の外科，弁膜 症の外科
准 教 授：	長堀 隆一	後天性心疾患の外科， 心疾患の基礎的研究
准 教 授：	儀武 路雄	大動脈外科，虚血性 心疾患の外科
准 教 授：	野村 耕司	先天性心疾患の外科 <small>(埼玉県立小児医療センターへ出向中)</small>
講 師：	長沼 宏邦	大動脈外科，虚血性 心疾患の外科
講 師：	松村 洋高	大動脈外科，虚血性 心疾患の外科
講 師：	織井 恒安	後天性心疾患の外科 <small>(佐久総合病院佐久医療センターへ出向中)</small>
講 師：	川田 典靖	後天性心疾患の外科
講 師：	益澤 明広	先天性心疾患の外科
講 師：	中村 賢	後天性心疾患の外科

### 教育・研究概要

#### I. 小児心臓外科手術研究

##### 1. 小児心筋保護法の基礎的研究

Del Nido 心筋保護法の安全許容虚血時間の検証とその本邦への臨床導入を目的とする。ブタ人工心臓モデルを用いて del Nido 液による一回投与心筋保護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 14 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・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。そこで当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た。

##### 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ほぼ終了しているが，前回参加したが今回未回答施設より，再調査を依頼中である。

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の調査では本邦の好成績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学的に明らかにした報告はこれまでになく、今回日本心臓血管外科手術データベース (JCVSD) を用いて解析するプロジェクトを立案した (A0098)。論文はすでに執筆済みで、現在倫理委員会の承認待ちである。

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 (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 1 つとして、MVP の大多数で弁輪縫縮術のみ行われ 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 JCVSD を用いることとした (B0020)。

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。

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いる。

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 (IRB : 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 に即したプロトコー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いる。

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、JCVSD 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。

10. 近年、動脈硬化を原因とする大動脈弁狭窄症患者 (AS) が、急速に増加し、本学でも 2015 年以降、経カテーテル大動脈弁置換術 (TAVR) を導入



し、これまで実施した176例では、早期死亡ゼロという良好な成績を収めている。高齢者ASでは約60%の患者で冠動脈病変(CAD)を合併しており、こうした症例の冠動脈病変に対してどのような治療戦略で臨むかは大きな課題である。当講座では、JCVSD及び日本経カテーテル心臓弁膜治療学会(JTVT)データベースに基づき、65歳以上のAS+CAD(≥50% stenosis)に対し、2013年から2021年までにTAVR±PCI, SAVR±CABGの何れかを実施した低リスク群、中等度リスク群を対象にそれぞれのリスク群における年次毎の症例数の変化、冠動脈の重症度の変化を求めるとともに、各群における術後合併症の頻度について検討した。この結果、低リスク群、中等度リスク群のいずれにおいても、SAVRもしくはSAVR±CABGの実施症例数は対象9年間大きな変化がないものの、TAVR±PCIの症例数は、低リスク群、中等度リスク群で、著しい増加を示していることが判明した。

術後早期死亡は、低リスク群、中等度リスク群ともにTAVR±PCI群で有意に低かった。早期合併症においては、低リスク群、中等度リスク群いずれにおいてもペースメーカー植え込み、大血管損傷の頻度はTAVR±PCI群で高く、大出血、急性腎不全、心筋梗塞の頻度は、SAVR, SAVR+CABG群で有意に低かった。2019年までのデータを2021年5月、American Association for Thoracic Surgery 101st Annual Meetingで発表した結果を踏まえ、追跡期間を2021年まで延長し、現在論文執筆中である。

11. 外科診療における医療事故、インシデント(ヒヤリ・ハット)をできるだけ少なくすることは、外科医にとっても、手術を受ける患者にとっても重要な課題である。日本外科学会が実施したアンケートによると、医療事故・インシデントの原因として、過労・多忙が81%と、技術の未熟さ(54.3%)、知識、経験不足(57.3%)など他因子より圧倒的に多い。当科では、日本外科学会より、2020年度臨床研究助成を獲得し、「心臓血管外科医の睡眠不足が手術の質と予後に及ぼす影響」に関する研究に着手した。本研究は、睡眠時間、睡眠遮断に関する客観的指標(Actigraph)、睡眠習慣(PSQI、エプワース眠気尺度)、術直前の主観的指標(the Stanford Sleepiness Scale, Visual Analog Scale)の測定に基づき、心臓外科医の睡眠習慣及び、術前の睡眠不足や睡眠遮断が術中のインシデントの発生やコミュニケーションエラー、早期及び1年以内の死亡及び合併症の発生頻度に及ぼす影響を検討することを目的としており、昨年、慈恵医大での中央一括審査を経て、主要

11施設での予備試験を終えた。Electric Capturing Device (EDC)の完成が完成したことに伴い、2023年7月から、まずは冠動脈手術、大動脈手術を対象とした本試験を主要11施設で実施し、その後、徐々に施設数を拡大し、対象疾患を大動脈弁手術、僧帽弁手術にも広げる予定で、中間報告を2024年4月に開催される第124回日本外科学会定期学術集会で発表する予定である。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

臨床実習は手術室での見学に加えて儀武准教授を責任者としてクルズスを担当するようになったことで、学生には充実感が深まったと考える。さらに5年生の当科への選択実習生数が増加しており、当科のリサーチカンファレンスにも参加してもらいリサーチマインドも刺激している。評価は実習中に経験した症例に対するレポート作成、見学態度、症例検討会・クルズスでの知識などより総合的に下した。定期的に行っていた医局内Wet Labはコロナ禍の収束具合を見極めながら行っている。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ったりすることで、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。コロナ禍で昨年は中止せざるを得なかった動物実験の見学を再開できたのも大きな収穫であった。

改善点の1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詰めないということである。5年生の選択実習生には積極的に手術の手洗いをしてもらっているが、ポリクリの際は人数の問題や感染対策の観点より実現していなかった。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、2021年の日本胸部外科学会学術集会で発表を終え、論文執筆も星野がほぼ終

え、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シトへの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行い、2022年の日本胸部外科学会学術集会では多数の発表をすることができた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kunihara T, Shingu Y, Wakasa S, Sugiki H, Kamikubo Y, Shiiya N, Matsui Y. Blood flow characteristics of the bilateral internal thoracic artery: implications of optimal graft configuration for coronary artery bypass grafting to maximize blood supply. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2023 Mar 30. [Epub ahead of print]
- 2) Takahashi T, Yoshino H, Akutsu K, Shimokawa T, Ogino H, Kunihara T, Usui M, Watanabe K, Kawata M, Masuhara H, Yamasaki M, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M. In-hospital mortality of patients with acute type A aortic dissection hospitalized on weekends versus weekdays. *JACC Asia* 2022; 26(3): 369-81.
- 3) Takahashi T, Yoshino H, Akutsu K, Shimokawa T, Ogino H, Kunihara T, Usui M, Watanabe K, Kawata M, Masuhara H, Yamasaki M, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M. Sex-related differences in clinical features and in-hospital outcomes of type B acute aortic dissection: a registry study. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(9): e024149.
- 4) Ouchi K, Sakuma T, Nojiri A, Kano R, Higuchi T, Yakabe H, Hasumi J, Suzuki T, Fujioka H, Ogihara A, Yoshimoto S, Igarashi T, Ojiri H, Kawai M, Matsumura Y, Yoshitake M, Kunihara T. Optimal threshold score of aortic valve calcification for identification of significant aortic stenosis on non-electrocardiographic-gated computed tomography. *Eur Radiol* 2023; 33(2): 1243-53.
- 5) Seki M, Kunihara T, Takada J, Sasaki K, Kumazawa R, Seki H, Sasuga S, Fukuda H, Umezu M, Iwasaki K. Comparison of hemodynamics and root configurations between remodeling and reimplantation methods for valve-sparing aortic root replacement: a pulsatile flow study. *Surg Today* 2023; 53(7): 845-54. Epub 2022 Nov 27.
- 6) Nakamura K, Nakao M, Wakatabe M, Orii K, Nakajima T, Miyazaki S, Kunihara T. Changes in internal thoracic artery blood flow according to the degree of stenosis of the anterior descending branch of the left coronary artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2023; 29(1): 29-39.
- 7) Nakamura K, Orii K, Kondo T, Nakao M, Watanabe M, Kunihara T. The effect of the COVID-19 outbreak on intensive care in northern Saitama, Japan. *Jikeikai Med J* 2022; 69(3): 35-41.
- 8) Kinami H, Morita K, Shinohara G, Uno Y. Echocardiographic evaluation of postoperative coaptation geometry of left AV valve in complete atrioventricular septal defect. *Clin Med Insights Pediatr* 2022; 16: 11795565221139118.
- 9) Kinami H, Kalfa D, Goldstone A, Setton M, Ferris A, Bacha E. The commando procedure for pediatric patients: a case series. *JTCVS Techniques* 2023; 19: 104-8.

### II. 総説

- 1) 國原 孝. 【外科医が教える弁膜症手術！完全保存版 解剖・術式アトラス】これで納得！大動脈弁形成術・自己弁温存基部置換術. *心エコー* 2022; 23(7): 654-69.
- 2) Kunihara T. Current controversies in aortic valve-preserving surgery. *J Cardiol* 2023; 81(2): 119-30.
- 3) 國原 孝, 中村 賢. 【予防から最新カテ治療・心リハまで まるごと狭心症・心筋梗塞】(第5章) 冠動脈バイパス術とケア 冠動脈バイパス術の実際. *ハートナーシング* 2022; 春季増刊: 158-65.
- 4) 國原 孝, 中村 賢. 【予防から最新カテ治療・心リハまで まるごと狭心症・心筋梗塞】(第5章) 冠動脈バイパス術とケア 冠動脈バイパス術のケア. *ハートナーシング* 2022; 春季増刊: 166-73.
- 5) 野村耕司. 小児冠動脈疾患の治療. *日心臓血管外会誌* 2022; 51(6): i-vi.
- 6) Saku K, Kunihara T. Forme fruste bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2023; 115(5): 1326-7. Epub 2022 Sept 5.

### III. 症例報告

- 1) Narui R, Yamashita S, Yoshitake M, Nagoshi T, Kunihara T, Yoshimura M, Yamane T. Right-to-left shunt via iatrogenic atrial septal defect requiring emergency surgical repair following cryoballoon atri-

al fibrillation ablation in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Cardiol Cases 2022; 27(1) : 16-8.

- 2) Fukushima K, Komukai K, Kashiwagi Y, Okuyama T, Maehara T, Kamba T, Oki Y, Shirasaki K, Kubota T, Miyanaga S, Naganuma H, Yoshimura M. A case of cardiac calcified amorphous tumor complicated with acute myocardial infarction. J Cardiol Cases 2022; 25(6) : 396-9.
- 3) Toyoda Y, Takemura T, Shiratori K, Yazaki Y, Tachibana T, Niitsu H, Kuniyoshi T. Giant aneurysm of left circumflex artery branch with fistula to the coronary sinus: a case report. J Cardiothorac Surg 2022; 17(1) : 197.
- 4) 田口真吾, 成瀬 瞳, 田中 圭. 重症右心不全に肝硬変を合併した三尖弁および僧帽弁閉鎖不全症に対し、二弁形成術を施行した1例. 日心臓血管外会誌 2023; 52(2) : 98-102.
- 5) Muramatsu K, Kawada N, Naganuma H, Ishiwari K, Amagaya S. Recurrent nonbacterial thrombotic endocarditis the day after mitral valve replacement. J Cardiol Cases 2021; 25(3) : 119-22.
- 6) 村山史朗, 野村耕司. 新生児期に瘻孔閉鎖を行った coronary arteriovenous fistula (CAVF) の1例. 日心臓血管外会誌 2022; 51(3) : 129-32.
- 7) 雨谷 優, 長沼宏邦, 川田典靖, 村松宏一, 國原 孝. 開窓型胸部ステントグラフト内挿術後中枢エンドリークに対する開胸手術の1例. 胸部外科 2022; 75(5) : 382-6.
- 8) 濱 元拓, 新津宏和, 石割圭一, 豊田泰幸, 國原 孝. 肺動脈カテーテルによる術中肺動脈穿孔. 胸部外科 2022; 75(8) : 598-601.
- 9) 平岡佑規, 石割圭一, 新津宏和, 濱 元拓, 豊田泰幸, 白鳥一明, 國原 孝. 全弓部人工血管置換術後遠隔期に併発した上行大動脈真性瘤. 胸部外科 2022; 75(5) : 340-3.

#### IV. 著書

- 1) 國原 孝. コラム 8 : 大動脈弁自己弁温存手術の実際. 大門雅夫編. エキスパートを目指す心臓弁膜症診療ハンドブック. 東京 : 中学医学社, 2022. p.96-101.
- 2) 一原直昭, 宮田裕章, 國原 孝. I : 総論 1. 国内における心臓外科手術の件数と短期死亡率 (日本胸部外科学会および日本血管外科学会の公開資料). 國原 孝編. ハートチームのための心臓血管外科手術周術期管理のすべて. 改訂第2版. 東京 : メジカルビュー社, 2023. p.2-12.
- 3) 國原 孝. II. 各論 1. 弁膜症 ③大動脈弁閉鎖

不全症に対する大動脈弁形成術. 國原 孝編. ハートチームのための心臓血管外科手術周術期管理のすべて. 改訂第2版. 東京 : メジカルビュー社, 2023. p.286-96.

- 4) 國原 孝. II. 各論 3. 大動脈疾患 ①大動脈弁基部置換術鎖不全症に対する大動脈弁形成術. 國原 孝編. 國原 孝編. ハートチームのための心臓血管外科手術周術期管理のすべて. 改訂第2版. 東京 : メジカルビュー社, 2023. p.457-71.
- 5) 坂東 興. 1. 手術総論・術中管理 インフォームド・コンセントのあり方. 坂東 興責任編集, 長田信洋手術画. 心臓血管外科手術基本手技 : 心臓血管外科手術エクセレンス1. 東京 : 中山書店, 2022. p.2-6.
- 6) 坂東 興. 2. 弁膜症 人工弁の選択のコツ. 坂東 興責任編集, 長田信洋手術画. 心臓血管外科手術基本手技 : 心臓血管外科手術エクセレンス1. 東京 : 中山書店, 2022. p.116-25.
- 7) 阿部貴行. I. 総論 3. 術中 ⑤心筋保護. 國原 孝編. ハートチームのための心臓血管外科手術周術期管理のすべて. 改訂第2版. 東京 : メジカルビュー社, 2023. p.102-7.

#### V. 研究費

- 1) 國原 孝. ヒト心臓を用いた大動脈弁閉鎖不全症モデルの確立と生理的な大動脈リングの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024年度.
- 2) 中村 賢. 重症虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対する弁下組織介入形成術のNCD利用多施設共同研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024年度.

#### VIII. その他

- 1) 國原 孝, 有村聡士, 阿部恒平, 荒井裕国, 飯田 充, 井上陽介, 岡田健次, 蒲原啓司, 小宮達彦, 澤崎 優, 椎谷紀彦, 高木 靖, 高梨秀一郎, 竹村博文, 道井洋吏, 中村雅則, 沼田 智, 古川浩二郎, 若狭 哲, 大北 裕. (シンポジウム : 心臓2) 大動脈弁温存基部置換術レジストリーの中期成績. 第75回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 2) 儀武路雄, 松村洋高, 坂東 興, 中村 賢, 高木智充, 有村聡士, 石割圭一, 國原 孝. (ポスター) Bone waxの使用はCABG術後創感染に関与するか? 第75回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 3) 田口真吾, 成瀬 瞳, 田中 圭, 橋本和弘. (口頭) TAVI時代のSAVRにおける人工弁縫着方法の再考. 第75回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 4) 松村洋高, 儀武路雄, 阿部貴行, 高木智充, 有村聡士, 坂東 興, 國原 孝. (口頭) 心臓手術における術前自己血分離輸血の有用性. 第75回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.

- 5) 鶴垣伸也, 村山史朗, 清水寿和, 野村耕司. (口頭) 当院における Pulmonary coarctation に対する乳児期 Shunt+PA reconstruction の成績. 第75回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 6) 中村 賢, 織井恒安, 近藤太一, 阿部貴行, 若田部誠, 國原 孝. (口頭) 新型コロナウイルス感染症禍における埼玉県北部の集中治療の現状. 第75回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 7) 阿部貴行, 國原 孝, 儀武路雄, 松村洋高, 星野 理, 高木智充, 有村聡士. (口頭) microplegia 法に伴う terminal warm blood cardioplegia の有効性の検討. 第75回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 8) 有村聡士, 石割圭一, 高木智充, 中村 賢, 益澤明広, 松村洋高, 儀武路雄, 長堀隆一, 坂東 興, 國原孝. (口頭) Asymmetrical BAV に対する External Sinus Plication を用いた大動脈弁形成術の早期成績. 第75回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 9) 國原 孝. (大動脈弁の世界1) 弁尖逸脱に対する大動脈弁形成術のストラテジー. 第12回日本心臓弁膜症学会. 宮崎, 12月.
- 10) Arimura S, Kunihara T. (Poster) Evaluation of the effectiveness of external sinus plication in asymmetrical BAV repair -from basic research to clinical application-. HVS (Heart Valve Society) 2023 Annual Meeting. Malaga, Mar.



## 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勤中)	
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：佐々木 裕	前立腺癌，泌尿器悪性腫瘍，腹腔鏡手術
講師：本田真理子	分子腫瘍学，腹腔鏡手術
講師：都筑 俊介	尿路上皮腫瘍，腹腔鏡手術
講師：木村 章嗣	尿路上皮腫瘍，腹腔鏡手術，腎凍結療法

### 教育・研究概要

#### I. 泌尿器悪性腫瘍に関する研究

##### 1. 基礎的研究

##### 1) 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。泌尿器癌に診断および予後予測に有効なマイクロRNAを同定し，新規バイオマーカーとしての可能性を提示した。本研究の内容は，Cancer Science, Prostate (2022)に掲載された。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，Journal of Extracellular Vesicles (2023)に報告した。

##### 2) 尿管再生研究 (山本修太郎)

腎臓・高血圧内科及び東京女子医科大学先端生命

医科学センターと共同研究として，尿管再生研究を行っている。尿管再生研究においては，ブ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 (2021)に報告し，特許出願（特願2020-168749）済みである。また，豚-サル異種腎移植モデルでの新規移植検討を行った。Acta Cirurgica Brasileira (2021)に報告した。さらに，尿管再生研究は，自己組織化コラーゲンチューブを用いたバイオ拍動尿管の開発を進めており，予備実験として自己組織化コラーゲンチューブと心筋シートを組み合わせた人工尿管を作成し検討を行い，高い開存率が得られている。更なる検討を進めている。

##### 3) ハンナ型間質性膀胱炎 (HIC) に対する Muse 細胞治療の有用性を検討 (古田 昭, 五十嵐太郎)

HICとは膀胱に非特異的な慢性炎症を認める疾患と定義されているが，クローン病や潰瘍性大腸炎といった腸の慢性炎症性疾患と同様，自己抗体などの明らかな病因为未だ特定されておらず，泌尿器科で唯一の難病 (226) に指定されている。現在，HICに対する Muse 細胞治療の有用性を基礎実験で証明し，実用化に向けた準備を進めている。本研究は特許出願（特願2021-178275, PCT/2020/040963）済みであり，その成果は International Urogynecology Journal (2022) に掲載された。

##### 4) 膀胱内マイクロバイオームを用いた HIC の尿中新規バイオマーカーの開発 (古田 昭)

われわれは HIC 患者において，一部のグラム陽性嫌気性球菌 (GPAC) の有意な増加に関して，尿中16S細菌叢解析と拡大尿培養法を用いて発見した。現在，それらのマイクロバイオームが検出可能な尿PCRキットを開発し，臨床検体を用いてバリデーションを進めている。本研究は特許出願（特願2021-185694）済みである。

##### 2. 臨床的研究

##### 1) 去勢抵抗性前立腺癌に関する臨床研究 (柳澤孝文, 木村高弘)

去勢抵抗性前立腺癌における新規ホルモン剤 (Abiraterone) と従来の抗アンドロゲン剤 (Bicalutamide) の治療成績の比較を行い，実臨床における新規ホルモン剤の早期使用の有用性を Prostate (2021) に報告した。

2) 限局性前立腺癌に関する臨床研究(占部文彦, 森啓一郎, 本田真理子, 三木健太)

限局性前立腺癌における小線源治療(HDRおよびLDR)の臨床成績についての研究を行った。局所治療の代表である前立腺全摘との比較についても研究を進めている。小線源治療の有効性はProstate, International Journal of Clinical Oncology(2022, 2023)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, 三木 淳)

当講座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, 2022年から1年間に55報報告された。森助教が関与した研究数が最も多く, 33報であった。続いて柳澤助教が20報の研究に関わっていた。原著論文に限定した場合, 森助教が関与した研究数が最も多く, 23報であった。続いて柳澤助教が11報の研究に関わっていた。第一著者として関与した論文に限った場合も同様に森助教が最も報告数が多く, 7報に関与していた。次に福岡屋助教が3報に関わっていた。いずれの論文も引用数の多い国際誌に掲載されており, 2021年に当科が関わった45報と比較して論文数は増加傾向であった。

4) 尿路上皮癌の病理に関する研究(柳澤孝文, 三木 淳)

表在性膀胱癌に対する経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術(en bloc TURBT)の病理学的評価ならびに臨床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膀胱癌の亜分類の臨床的有用性ならびに一塊切除検体の水平・垂直断端の臨床的意義について, それぞれJournal of Urology(2021)に報告した。

5) AIを用いた間質性膀胱炎の内視鏡診断法の確立(古田 昭, 木村高弘)

間質性膀胱炎診療ガイドライン上, 臨床症状の類似する難病であるHICと膀胱痛症候群(BPS)の鑑別には膀胱鏡検査が必須であるが, 診断されるまでに平均3年を要している。また, 肉眼的にHICと膀胱上皮内癌(CIS)の良悪性を鑑別することも困難である。そこで, 3疾患(HIC, BPS, CISを含むBT)を鑑別可能なAIプログラム製品の開発を目指す。本製品は, 大腸ポリープなど健康診断により大量の学習データを取得できる疾患を対象としたシステムとは本質的に異なり, 希少疾患を対象とするAI技術開発とその実用化に向けた一つの先駆けでもある。本研究は特許出願(特願2021-178275)済である。

## 「点検・評価・改善」

2021年も昨年同様, 新型コロナウイルス感染症の影響で多くの学会が現地開催からWEB開催へ移行されたが, 日本泌尿器科学会総会, 欧州泌尿器科学会総会, 米国泌尿器科学会総会などでわれわれの研究成果を発表することが出来た。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Furuta A, Suzuki Y, Igarashi T, Kimura T, Egawa S, Yoshimura N.](#) Reduction of bladder capacity under anesthesia following multiple recurrences and repeated surgeries of Hunner lesions in patients with interstitial cystitis. *Int Neurourol J* 2022; 26(1): 45-51.
- 2) [Furuta A, Kuroda Y, Yamamoto T, Egawa S, Dezawa M, Yoshimura N.](#) Effects of human Muse cells on bladder inflammation, overactivity, and nociception in a chemically induced Hunner-type interstitial cystitis-like rat model. *Int Urogynecol J* 2022; 33(5): 1293-301.
- 3) [Miki J, Yamasaki T, Komai Y, Kanno T, Ohba K, Misawa T; Jikei-Kyoto-Osaka-Nagasaki-Ganken Group \(J-KONG Group\).](#) Intra- and post-operative management of pancreatic injury during laparoscopic nephrectomy. *Int J Urol* 2022; 29(8): 905-7.
- 4) [Sasaki H, Miki K, Tashiro K, Mori K, Urabe F, Fukuokaya W, Kimura T, Sato S, Takahashi H, Aoki M, Egawa S.](#) Differences in sex hormone recovery profile after cessation of 12-week gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist therapy. *Andrology* 2022; 10(2): 270-8.
- 5) [Yanagisawa T, Quhal F, Kawada T, Mostafaei H, Motlagh RS, Laukhtina E, Rajwa P, Deimling MV, Bianchi A, Pallauf M, Majdoub M, Pradere B, Moschini M, Karakiewicz PI, Teoh JY, Miki J, Kimura T, Shariat SF.](#) A systematic review and meta-analysis of chemoablation for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2023; 9(3): 463-79. Epub 2022 Dec 12.
- 6) [Yanagisawa T, Quhal F, Kawada T, Mostafaei H, Motlagh RS, Laukhtina E, Rajwa P, von Deimling M, Bianchi A, Pallauf M, Majdoub M, Pradere B, Abufaraj M, Moschini M, Karakiewicz PI, Iwatani K, Miki J, Kimura T, Shariat SF.](#) Oncological impact of cystoscopic findings in non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *BJU Int* 2023; 131(6): 643-59. Epub 2023 Jan 13.
- 7) [Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, Gandaglia G,](#)

- Mori K, Kawada T, Fukuokaya W, Shim SR, Mostafaei H, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, Pallauf M, Pradere B, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Androgen receptor signaling inhibitors in addition to docetaxel with androgen deprivation therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2022; 82(6): 584-98.
- 8) Yanagisawa T, Kimura T, Hata K, Narita S, Hatakeyama S, Enei Y, Atsuta M, Mori K, Obayashi K, Yoshihara K, Kondo Y, Oguchi T, Sadakane I, Habuchi T, Ohyama C, Shariat SF, Egawa S. Does castration status affect docetaxel-related adverse events?: identification of risk factors for docetaxel-related adverse events in metastatic prostate cancer. *Prostate* 2022; 82(14): 1322-30.
- 9) Yanagisawa T, Kimura T, Hata K, Narita S, Hatakeyama S, Mori K, Sano T, Otsuka T, Iwamoto Y, Enei Y, Nakazono M, Sakanaka K, Iwatani K, Matsukawa A, Atsuta M, Nishikawa H, Tsuzuki S, Miki J, Habuchi T, Ohyama C, Shariat SF, Egawa S. Combination of docetaxel versus nonsteroidal antiandrogen with androgen deprivation therapy for high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a propensity score-matched analysis. *World J Urol* 2023; 41(8): 2051-62. Epub 2022 May 21.
- 10) Yanagisawa T, Mori K, Kawada T, Motlagh RS, Mostafaei H, Quhal F, Laukhtina E, Rajwa P, Aydh A, König F, Pallauf M, Pradere B, Miki J, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Differential efficacy of ablation therapy versus partial nephrectomy between clinical T1a and T1b renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2022; 40(7): 315-30.
- 11) Yanagisawa T, Mori K, Katayama S, Mostafaei H, Quhal F, Laukhtina E, Rajwa P, Motlagh RS, Aydh A, König F, Grossmann NC, Pradere B, Miki J, Schmidinger M, Egawa S, Shariat SF. Hematological prognosticators in metastatic renal cell cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Immunotherapy* 2022; 14(9): 709-25.
- 12) Yanagisawa T, Miki J, Shimizu K, Motohashi K, Enoki K, Egawa S. Residue and recurrence in percutaneous cryoablation for cT1 renal tumor: Clinical utility and feasibility of salvage cryoablation with iodized oil marking. *Int J Urol* 2022; 29(5): 472-4.
- 13) Yanagisawa T, Mori K, Motlagh RS, Kawada T, Mostafaei H, Quhal F, Laukhtina E, Rajwa P, Aydh A, König F, Pallauf M, Pradere B, D'Andrea D, Compérat E, Miki J, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. *En bloc* resection for bladder tumors: an updated systematic review and meta-analysis of its differential effect on safety, recurrence and histopathology. *J Urol* 2022; 207(4): 754-68.
- 14) Mori K, Quhal F, Yanagisawa T, Katayama S, Pradere B, Laukhtina E, Rajwa P, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Kimura T, Egawa S, Bensalah K, Karakiewicz PI, Schmidinger M, Shariat SF. The effect of immune checkpoint inhibitor combination therapies in metastatic renal cell carcinoma patients with and without previous cytoreductive nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022; 108: 108720.
- 15) Mori K, Schuettfort VM, Yanagisawa T, Katayama S, Pradere B, Laukhtina E, Rajwa P, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Quhal F, Moschini M, Soria F, Teoh JYC, D'Andrea D, Abufaraj M, Albisinni S, Krajewski W, Egawa S, Karakiewicz PI, Rink M, Shariat SF; European Association of Urology-Young Academic Urologists Urothelial Carcinoma Working Group (EAU-YAU). Reassessment of the efficacy of carboplatin for metastatic urothelial carcinoma in the era of immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2022; 8(6): 1687-95.
- 16) Mori K, Schuettfort VM, Katayama S, Laukhtina E, Pradere B, Quhal F, Sari Motlagh R, Mostafaei H, Grossmann NC, Rajwa P, König F, Aydh A, Soria F, Moschini M, Karakiewicz PI, Lotan Y, Scherr D, Haydter M, Nyirady P, Teoh JYC, Egawa S, Compérat E, Shariat SF. The value of preoperative plasma vegf levels in urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Eur Urol Focus* 2022; 8(4): 972-9.
- 17) Mori K, Quhal F, Katayama S, Mostafaei H, Laukhtina E, Schuettfort VM, Sari Motlagh R, Grossmann NC, Rajwa P, Ploussard G, Briganti A, Kimura T, Egawa S, Papalia R, Carrion DM, Fiori C, Shariat SF, Esperto F, Pradere B. Androgen receptor axis-targeted agents for non-metastatic castration-resistant prostate cancer impact on overall survival and safety profile. *Minerva Urol Nephrol* 2022; 74(3): 292-301.
- 18) Mori K, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Pradere B, Quhal F, Laukhtina E, Schuettfort VM, Kramer G, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. *BJU Int* 2022; 129(4): 423-33.
- 19) Mori K, Katayama S, Laukhtina E, Schuettfort VM,

- Pradere B, Quhal F, Sari Motlagh R, Mostafaei H, Grossmann NC, Rajwa P, Zimmermann K, Karakiewicz PI, Abufaraj M, Fajkovic H, Rouprêt M, Margulis V, Enikeev DV, Egawa S, Shariat SF. Discordance between clinical and pathological staging and grading in upper tract urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2022; 20(1): 95.e1-6.
- 20) Urabe F, Yamamoto Y, Kimura T. miRNAs in prostate cancer: intercellular and extracellular communications. *Int J Urol* 2022; 29(12): 1429-38.
- 21) Urabe F, Furuta A, Igarashi T, Suzuki Y, Egawa S, Kimura T. Urinary extracellular vesicle microRNA profiling for detection in patients with interstitial cystitis. *Transl Androl Urol* 2022; 11(7): 1063-6.
- 22) Urabe F, Matsuzaki J, Takeshita F, Kishida T, Ochiya T, Hirai K. Independent verification of circulating miRNA as diagnostic biomarkers for urothelial carcinoma. *Cancer Sci* 2022; 113(10): 3510-7.
- 23) Urabe F, Matsuzaki J, Ito K, Takamori H, Tsuzuki S, Miki J, Kimura T, Egawa S, Nakamura E, Matsui Y, Fujimoto H, Yamamoto Y, Ochiya T. Serum microRNA as liquid biopsy biomarker for the prediction of oncological outcomes in patients with bladder cancer. *Int J Urol* 2022; 29(9): 968-76.
- 24) Urabe F, Kimura T, Sasaki H, Tashiro K, Iwatani K, Aoki M, Sato S, Takahashi H, Miki K, Egawa S. Prognostic value of PSA bounce after definitive radiotherapy revisited. *Int J Clin Oncol* 2022; 27(2): 411-7.
- 25) Fukuokaya W, Kimura T, Komura K, Uchimoto T, Nishimura K, Yanagisawa T, Imai Y, Iwatani K, Ito K, Urabe F, Tsuzuki S, Kimura S, Terada N, Mukai S, Oyama Y, Abe H, Kamoto T, Azuma H, Miki J, Egawa S. Effectiveness of pembrolizumab in patients with urothelial carcinoma receiving proton pump inhibitors. *Urol Oncol* 2022; 40(7): 346.e1-8.
- 26) Fukuokaya W, Kimura T, Yanagisawa T, Kimura S, Tsuzuki S, Koike Y, Iwamoto Y, Enei Y, Tanaka M, Urabe F, Onuma H, Honda M, Miki J, Oyama Y, Abe H, Egawa S. Clinical benefit of continuing pembrolizumab treatment beyond progression in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2022; 71(1): 229-236.
- 27) 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: e10-2.
- ## II. 総説
- 1) 木村高弘. 【リアルワールドにおける前立腺癌薬物治療－臨床試験との比較－】リアルワールドにおけるnmCRPCに対するアンドロゲン受容体軸標的薬. *泌外* 2022; 35(10): 1042-7.
- 2) 鈴木康之, 鈴木裕崇, 高崎良子, 古田 昭, 五十嵐太郎. 【高齢者の泌尿器疾患 update－病態に基づく診断・治療上の問題点－】特論 排尿ケアに求められる役割. *日臨* 2022; 80(6): 1031-7.
- 3) 古田 昭, 占部文彦, 五十嵐太郎, 鈴木康之, 木村高弘. 新ガイドラインに基づいた間質性膀胱炎の臨床. *泌尿器科* 2022; 16(5): 610-6.
- 4) 古田 昭, 五十嵐太郎, 木村高弘, 鈴木康之. 【LUTSに対する薬物療法の基礎と臨床】BPH with OABでの薬物療法の基礎と臨床. *泌尿器科* 2022; 16(3): 253-7.
- 5) 古田 昭, 五十嵐太郎, 鈴木康之. 【下部尿路機能障害（排尿障害）へのアプローチ】膀胱内マイクロバイオームと下部尿路機能障害. *診断と治療* 2022; 110(6): 715-8.
- 6) 三木 淳. 【トラブルゼロを目指した泌尿器縫合術－今さら聞けない！ 開放手術のテクニック】各開放手術における縫合術 膀胱全摘除の尿路変向における縫合術. *臨泌* 2022; 76(7): 460-4.
- 7) 佐々木裕. 【泌尿器内視鏡手術における医療安全のあり方】腹腔鏡手術における医療安全とその取り組み. *Jpn J Endourol Robot* 2022; 35(2): 174-6.
- 8) 本田真理子, 櫻井結華, 楠原淳子, 関 正康, 志牟田美佐, 西岡真樹子, 岡崎史子, 井田博幸, 川瀬和美. アンケート調査結果からみた女性医師のキャリアアップおよびワークライフバランスの現状と課題. *慈恵医大誌* 2022; 137(5): 105-11.
- 9) 森啓一郎, 木村高弘. 【泌尿器系がんの診断と治療】前立腺がんの診断と治療 治療戦略に大きな変化. 今後、第3相試験や大規模な実臨床データの報告に期待. *ライフライン 21 がん先進医療* 2022; 45: 27-32.
- 10) 占部文彦, 小坂展慶, 落谷孝広, 瀬川 晋. 前立腺癌細胞由来エクソソームを標的とした革新的骨転移治療薬の開発. *泌外* 2022; 35(8): 873-6.
- 11) 占部文彦, 伊藤景紀, 木村高弘, 瀬川 晋, 落谷孝広. 【前立腺癌を対象にした最新の基礎研究－トランスレーショナルリサーチによる未来予想図－】前立腺癌エクソソームによる癌の転移促進機構の解明と治療応用の可能性. *Prostate J* 2022; 9(1): 29-34.
- 12) 占部文彦, 伊藤景紀, 木村高弘, 瀬川 晋, 落谷孝広. 【泌尿器がんにおけるリキッドバイオプシーの現状と展望】エクソソームをターゲットとしたがんの早期発見と治療. *泌尿器科* 2022; 15(1): 15-21.
- 13) 福岡屋航, 瀬川 晋. 限局性前立腺癌診断の変遷.



西日泌 2022 ; 84(5) : 493-8.

助成事業・若手研究. 2020~2023 年度.

### III. 症例報告

- 1) Hata K, Tanaka M, Takahashi K, Kimura T. Rupture of liver metastasis in high-volume metastatic prostate cancer patient on androgen deprivation therapy combined with upfront docetaxel chemotherapy. IJU Case Rep 2022; 5(6) : 451-4.
- 2) Imai Y, Urabe F, Fukuokaya W, Matsukawa A, Iwatani K, Aikawa K, Obayashi K, Yanagisawa T, Tsuzuki S, Nakajo H, Kimura T, Egawa S, Miki J. Laparoscopic partial nephrectomy for the horseshoe kidney with indocyanine green fluorescence guidance under the modified supine position. IJU Case Rep 2022; 5(4) : 259-62.
- 3) 黒川 学, 佐々木裕, 島田隼人, 笠井奏子, 木村高弘, 佐藤 峻, 鷹橋浩幸, 颯川 晋. 腹腔鏡下前立腺全摘除術後の異時性膀胱癌に対して腹腔鏡下膀胱全摘除術, 回腸利用新膀胱造設術を施行した1例. 泌紀 2022; 68(3) : 87-90.
- 4) Yamamoto S, Shimomura T, Kasai K, Yamazaki T, Enei Y, Koike Y, Ito T, Harada T, Furuta N, Kimura T. Pagetoid spread of urothelial carcinoma controlled without resection. IJU Case Rep 2022; 6(1) : 65-9.

### V. 研究費

- 1) 木村高弘. 日本人前立腺癌における新規融合遺伝子の探索と機能解析. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023 年度.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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. 2020~2023 年度.
- 6) 占部文彦. がん細胞由来エクソソームに着目した骨転移進展メカニズムの解明とバイオマーカー探索. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2022 年度.
- 7) 占部文彦. 単一細胞解析による間質性膀胱炎の包括的理解. 上原記念生命科学財団・2022年度研究奨励金. 2022~2024 年度.
- 8) 福岡屋航. 新規 AR シグナル経路制御因子 JMJD1C の前立腺癌における機能解析と臨床応用. 科学研究費

### VII. 賞

- 1) 森啓一郎. 研究奨励賞. 慈恵医師会. Prognostic role of the systemic immune-inflammation index in upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy: results from a large multi-center international collaboration. 2022 年 9 月.
- 2) 占部文彦. 2022 年(第 41 回)奨励賞(臨床). 日本癌学会. 前立腺がんにおける細胞外小胞を用いた新規診断・治療法の開発. 2022 年 9 月.
- 3) 森啓一郎. Young Oncologist Award. 第 60 回日本癌治療学会学術集会. 術前血液バイオマーカーのパネルによる膀胱全摘術後の腫瘍学的転帰の予測の改善. 2022 年 10 月.
- 4) 占部文彦. 奨励賞(外科領域). 第 31 回日本医学総会. エクソソームを標的とした前立腺癌における新規診断・治療法の開発. 2022 年 12 月.

### VIII. その他

- 1) 木村高弘. (イブニングセミナー 6) 前立腺癌の個別化治療 実践から見えてきた意義と課題. 第 72 回日本泌尿器科学会中部総会. 和歌山, 10 月.
- 2) 木村高弘. (スポンサーDセミナー12: 必聴! 東西のプロフェッショナルが総括する! ~ Upfront 時代の転移性前立腺癌治療における化学療法への役割 ~) Upfront 治療後 mCRPC の治療戦略. 日本泌尿器腫瘍学会第 8 回学術集会. 神戸, 10 月. (ハイブリッド開催)
- 3) 木村高弘. (シンポジウム 12: 機能温存を目指した RALP) LRP の経験を踏まえた RARP における機能温存への取り組み. 第 36 回日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会総会. 神戸, 11 月.
- 4) 三木健太. (シンポジウム 8: Focal Therapy の最前線) 放射線治療後再発に対する救済凍結治療による Focal Therapy. 第 36 回日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会総会. 神戸, 11 月.
- 5) 三木 淳. (特別講演) ロボット支援手術の安全な導入, その先の未来. 第 65 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 6) 三木 淳. (ランチョンセミナー 2: 「Zero Complications を目指して」 ~ エキスパート手術の様々な場面における製品の適切かつ安全な使用方法 ~) ロボット支援膀胱全摘除術における骨盤内リンパ節廓清. 日本泌尿器腫瘍学会第 8 回学術集会. 神戸, 10 月. (ハイブリッド開催)
- 7) 三木 淳, 木村章嗣, 大林広輝, 松川明弘, 福岡屋航, 鯉坂志乃, 小池侑平, 齋藤 駿, 中野樹莉亜, 嘉手納壮志. (シンポジウム 3: あなたならどうする? ~ 腹腔鏡下摘除術のトラブルシューティング ~) 鏡視

下骨盤内リンパ節郭清術に対するトラブルシューティング. 第36回日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会総会. 神戸, 11月.

8) 木村章嗣, 都筑俊介, 三木 淳, 木村高弘. (シンポジウム14: UTUC に対する Endourology) 上部尿路上皮癌に対する内視鏡下レーザー焼灼術の適応および自験例について. 第36回日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会総会. 神戸, 11月.

9) Urabe F, Yamamoto Y, Kimura T, Ochiya T. (日本癌学会奨励賞受賞講演3) The diagnostic and therapeutic of extracellular vesicles in prostate cancer. 第81回日本癌治療学会学術総会. 横浜, 9月.

10) 占部文彦, 伊藤景紀, 山本雄介, 落谷孝広, 木村高弘. (基礎部門 ワークショップ: 最先端の実験モデルを用いた前立腺癌研究) 前立腺癌の骨微小環境におけるエクソソームの役割. 第37回前立腺シンポジウム. 東京, 12月.

## 産婦人科学講座

講座担当教授	岡本 愛光	婦人科腫瘍学
教授	山田 恭輔	婦人科腫瘍学
教授	高野 浩邦	婦人科腫瘍学
教授	佐村 修	周産期・遺伝学
准教授	岸 裕司	生殖
准教授	矢内原 臨	婦人科腫瘍学
准教授	小田 瑞恵	婦人科腫瘍学 (心と体の元氣プラザに outward)
准教授	和田 誠司	周産期 (国立成育医療研究センターに outward)
准教授	田部 宏	婦人科腫瘍学 (国立がん研究センター東病院に outward)
講師	柳田 聡	婦人科腫瘍学 (東京国際大塚病院に outward)
講師	斎藤 元章	婦人科腫瘍学
講師	上田 和	婦人科腫瘍学 (国際医療福祉大学三田病院に outward)
講師	竹中 将貴	婦人科腫瘍学
講師	中田 裕信	婦人科腫瘍学 (康心会汐見台病院に outward)
講師	西井 寛	婦人科腫瘍学 (谷津保健病院に outward)
講師	山内 茂人	婦人科腫瘍学 (太田総合病院に outward)
講師	長尾 充	婦人科腫瘍学 (町田市市民病院に outward)
講師	高梨 裕子	婦人科腫瘍学 (茅ヶ崎市立病院に outward)
講師	茂木 真	婦人科腫瘍学 (厚木市立病院に outward)
講師	梅原 永能	周産期 (国立成育医療研究センターに outward)
講師	永田 知映	周産期 (国立成育医療研究センターに outward)
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)

## 「教育・研究概要」

## I. 周産期母子医学

1. 血中 soluble PD-L1 (sPD-L1) 等レベルの多寡が妊娠高血圧症候群及び妊娠合併症を予測し得るかを明らかにするための研究

sPD-L1 が妊娠高血圧症候群の予測因子となるかを調べるために前向きコホート研究を実施している。胎盤形成時に母体へ浸潤する extravillous trophoblast (EVT) には PD-L1 が発現しており、母体の免疫細胞の PD-1 と結合することにより免疫寛容を誘導する。妊娠高血圧症候群では EVT の浸潤不足により PD-L1 の発現量が減少すると予想される。PD-L1 は血中に sPD-L1 として存在しており、妊娠高

血圧症候群で妊娠早期から sPD-L1 の減少が見られれば、sPD-L1 は新たな疾患予測因子になる。sPD-L1 と早産などの妊娠合併症発症との関連も報告がないため、それらについても解析する。

2. 細胞間コミュニケーション物質と考えられる EV (エクソソーム) を用いて、婦人科疾患の診断や病因を研究している。1 つ目には妊娠高血圧症の母体血中エクソソームを用いて各種臓器障害が発症する原因や、表面タンパク質を解析することで到達先の臓器が規定されているかを調べている。2 つ目として良性、境界悪性、悪性の卵巣腫瘍を有する患者血液からエクソソームを収集し、それぞれ診断や組織型の推定につながる可能性のあるタンパク質を解析している。

3. 2021 年 4 月から国立成育医療研究センター研究所再生医療センターにおいて「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」をテーマに研究を行っている。我々の基礎研究において、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非臨床試験を進めていく。

4. 低ホスファターゼ症 (Hypophosphatasia: HPP) に対する新規遺伝子治療の開発

HPP は Alkaline Phosphatase, Liver (ALPL) 遺伝子変異により Tissue non-specific alkaline phosphatase (TNAP) 活性の低下を生じ、全身骨の低石灰化、四肢短縮、頭蓋骨縫合早期癒合症などを引き起こす先天疾患である。2012 年に出生後の TNAP 酵素補充による治療法が報告されたが、出生前の投与ができないこと、1 週間に 3 回または 6 回の皮下投与を行いつつ生涯の投与を要するため、患者への侵襲度が高いことが問題となっている。今回 HPP モデルマウスを用い、TNAP 分泌能の高い Embryonic Stem (ES) 細胞由来間葉系幹細胞を複製し、同細胞を胎児へ子宮内移植することで自律的な酵素分泌と骨病変の改善を目指す。

5. 妊産婦における RAGE と精神情動との関係  
オキシトシンは精神情動や愛着形成に関わる脳への中樞作用があり、オキシトシンを脳内に通過させ作用を調節している RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-product) が本邦で発見された。RAGE ノックアウトマウスでは、仔への養育行動に問題が生じることが分かっている。RAGE の動態を評価することは、妊産婦における精神状態や愛着形成への影響を解明できる可能性があるが、妊産婦において血中 RAGE 濃度を測定した報告はない。RAGE

が妊産婦における精神状態や愛着形成に影響するかを調査する。

#### 6. BeWo 細胞における ferroptosis とレチノイン酸の ferroptosis 抑制効果について

胎盤基礎研究で一般的に用いられる絨毛癌株細胞である BeWo 細胞において、細胞死の一種である ferroptosis 感受性が他細胞と比較して高いことが先行研究で示されており、妊娠合併症と ferroptosis の関連に注目した。さらに、レチノイン酸の pretreatment で ferroptosis が抑制される効果を見出し、介する受容体の特定や、抑制作用に関与する因子について探索を行い、レチノイン酸の pretreatment により酸化ストレスからの細胞保護作用を発揮する HMOX1 の発現上昇を認めたことから、HMOX1 の関与が示唆された。

#### 7. 無侵襲的胎児 RHD ジェノタイピング技術を遺伝学的検査として確立するための精度評価

RHD 不適合妊娠は、出生前診断が有用な疾患で、欧米では遊離核酸を用いた胎児 RHD 血液型の出生前診断は臨床応用されつつある。我々は東アジア人種に適合する RHD 胎児血液型出生前診断法を開発した (Takahashi K, et al. Clin Chem 2019; 65(10): 1307-16)。本手法を臨床応用するために、さらに簡便化した方法を開発した (Hori A, et al. BMC Res Notes 2021; 14(1): 380)。実臨床への応用を目標に、医師主導治験に向けた前方視レジストリ構築を目標とした多施設共同研究を計画し、日本周産期・新生児学会臨床研究 Award を受賞し、全国調査を開始した。

#### 8. 二絨毛膜双胎における妊娠第 1 三半期の母体血中胎児由来 DNA 量と妊娠予後に関する多施設共同観察研究

双胎妊娠では胎児の出生体重に差を認めることがあり、体重差の大小が周産期予後と関連することが知られている。胎児の出生体重の差を妊娠初期に予測することが可能であれば、双胎の妊娠管理において重要な情報となる。単胎妊娠では胎盤の大きさと出生体重に関連があり、妊娠第 1 三半期における母体血液中の胎盤由来の胎児 DNA 断片の量と胎児の出生体重に関連があることが報告されているが、双胎妊娠では妊娠第 1 三半期の胎児 DNA 断片の量の差と体重差との関連については不明である。二卵性双胎妊娠において、妊娠第 1 三半期の胎児 DNA 断片の差と出生体重の差、および周産期予後との関連を明らかにすることを目的とした多施設共同研究を継続している。

#### 9. 新型コロナウイルスワクチンが妊婦に与える影響を調査する多施設共同研究

Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 感染を予防するための mRNA ワクチンが妊婦及び新生児の周産期予後に与える影響を、慈恵医大を主研究施設として東京近郊の医学部と共同研究を行い論文発表を行った (Takahashi K, et al. BMC Pregnancy Childbirth 2023; 23(1): 332)。

#### 10. ダウン症候群 (Down Syndrome: DS) 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

ダウン症候群は精神発達不全の最も多い原因であるが、有効な治療法は存在しない。今日、妊娠早期に 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 (TslCje, 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. 卵巣明細胞癌に対する機械学習を用いた予後予測ツールの開発

卵巣明細胞癌は早期発見に関わらず予後不良な転帰を辿る症例が存在するため、既知の手法を上回る正確な予後予測法の確立が望まれている。我々は病理スライドを学習データとして Deep Learning を行い、正確性の高い予後予測ツールを作成することに成功した。

## III. 生殖内分泌学

1. 不妊治療の現場で使用される代表的な経口排卵誘発剤であるクロミフェンクエン酸塩とレトロゾールが、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。1) FSH



添加により誘導される LH 受容体や細胞内ステロイドホルモン合成酵素の発現に対しクロミフェンクエン酸塩とレトロゾールが与える影響について、qPCR により変化を観察する。2) LH 受容体発現についてはホルモン結合実験を行い、タンパクレベルで細胞表面の受容体発現量の変化について検討する。Testosterone 存在下で、培養液中に分泌される estradiol 濃度測定を行う。3) 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. アンドロゲンが卵胞発育に与える影響に関する基礎的検討

アンドロゲンが卵胞発育に与える影響はそのステージ毎に多岐にわたるが、その詳細な機序については不明な点も多い。ラットの卵巣顆粒膜細胞初代培養を用いて、正常卵胞発育にアンドロゲンが与える影響について基礎的なメカニズムの検討を行った。上記培養系へ FSH 単独投与または FSH+ Androstenedione (A4) 共添加を行い、両者におけるゴナドトロピン受容体発現や性ステロイドホルモン、cAMP 濃度の比較検討を行った。A4 投与により、FSH 作用と cAMP 産生の増強を認めた。現在、A4 による FSH 誘導性 cAMP の増強機序の検討を行っており、本研究により、アンドロゲンは顆粒膜細胞の分化の促進や性ステロイドホルモン産生を増強することで卵胞発育において極めて重要な役割を果たしていることが推察された。

## 「点検・評価・改善」

産婦人科では婦人科腫瘍学、周産期母子医学、生殖内分泌学分野を主な研究対象としている。婦人科腫瘍学の分野では主に卵巣癌を対象とした分子生物学的解析などが幅広く行われている。周産期母子医学では、胎児診断や胎児治療を中心とした研究をはじめ、周産期遺伝に関する研究、また習慣性流産に関する病態を詳しく解析している。生殖内分泌学の分野では、がん生殖医療における基礎研究や臨床統計学的研究を行っている。全ての分野において国際学会でも多くの発表がなされ、大学院生やレジデントの活躍も著しくこれからの進展が楽しみである。多忙な臨床医療の中、国内外で評価される研究を遂行している講座員の努力には敬意を表すが、さらに積極的な論文執筆への姿勢を求めたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) [Odaiba S](#), [Tanabe H](#), [Koike Y](#), [Yokosu K](#). Retro-

spective analysis of total parietal peritonectomy without systematic lymphadenectomy for advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Diagn Progn* 2022; 2(4): 482-8.

2) [Kawabata A](#), [Hayashi T](#), [Akasu-Nagayoshi Y](#), [Yamada A](#), [Shimizu N](#), [Yokota N](#), [Nakato R](#), [Shirahige K](#), [Okamoto A](#), [Akiyama T](#). CRISPR/Cas9 screening for identification of genes required for the growth of ovarian clear cell carcinoma cells. *Curr Issues Mol Biol* 2022; 44(4): 1587-96.

3) [Takahashi K](#), [Kobayashi Y](#), [Sato M](#), [Nagae S](#), [Kondo I](#), [Funaki S](#), [Sato T](#), [Konishi A](#), [Ito Y](#), [Kamide T](#), [Hoshina T](#), [Kanuka H](#), [Kobayashi M](#), [Sakurai Y](#), [Iwamoto M](#), [Takahashi H](#), [Samura O](#), [Okamoto A](#). Clinical outcomes in pregnant women with coronavirus disease 2019 in a perinatal medical centre in Japan: a retrospective study of the first one year of the pandemic. *J Obstet Gynaecol* 2022; 42(7): 2684-92.

4) [Tanuma-Takahashi A](#), [Tanemoto T](#), [Nagata C](#), [Yokomizo R](#), [Konishi A](#), [Takehara K](#), [Ishikawa T](#), [Yanai-hara N](#), [Samura O](#), [Okamoto A](#). Antenatal screening timeline and cutoff scores of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for predicting postpartum depressive symptoms in healthy women: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22(1): 527.

5) [Akasu-Nagayoshi Y](#), [Hayashi T](#), [Kawabata A](#), [Shimizu N](#), [Yamada A](#), [Yokota N](#), [Nakato R](#), [Shirahige K](#), [Okamoto A](#), [Akiyama T](#). PHOSPHATE exporter XPR1/SLC53A1 is required for the tumorigenicity of epithelial ovarian cancer. *Cancer Sci* 2022; 113(6): 2034-43.

6) [Hosoya S](#), [Tsujiimoto T](#), [Oishi H](#), [Sadatsuki M](#). Influence of atmospheric conditions on labor onset: a single-center retrospective cross-sectional study in Japan. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2022; 49(6): 127.

7) [Ito Y](#), [Kamide T](#), [Taniguchi K](#), [Sato T](#), [Yamamura M](#), [Konishi A](#), [Takahashi K](#), [Kishi H](#), [Hata K](#), [Samura O](#), [Okamoto A](#). Pregnancy outcome and postnatal chromosome analysis of the cord blood and chorionic villi in two cases after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. *Case Rep Obstet Gynecol* 2022; 2022: 1763948.

8) [Odajima S](#), [Seki T](#), [Kato S](#), [Tomita K](#), [Shoburu Y](#), [Suzuki E](#), [Takenaka M](#), [Saito M](#), [Takano H](#), [Yamada K](#), [Okamoto A](#). Efficacy of edoxaban for the treatment of gynecological cancer-associated venous thromboembolism: analysis of Japanese real-world data. *J Gynecol Oncol* 2022; 33(5): e62.

- 9) Yokomizo R, Lopes TJ, Takashima N, Hirose S, Kawabata A, Takenaka M, Iida Y, Yanaihara N, Yura K, Sago H, Okamoto A, Umezawa A. O3C glass-class: a machine-learning framework for prognostic prediction of ovarian clear-cell carcinoma. *Bioinform Biol Insights* 2022; 16.
- 10) Kobayashi Y, Ito Y, Taniguchi K, Harada K, Yamamura M, Sato T, Takahashi K, Kawame H, Hata K, Samura O, Okamoto A. Novel missense COL2A1 variant in a fetus with achondrogenesis type II. *Hum Genome Var* 2022; 9(1): 40.
- 11) Kamii M, Nagayoshi Y, Ueda K, Saito M, Takano H, Okamoto A. Laparoscopic surgery for atypical endometrial hyperplasia with awareness regarding the possibility of endometrial cancer. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2022; 12(1): 32-7.
- 12) Hosoya S, Ogawa K, Morisaki N, Okamoto A, Arata N, Sago H. Gestational glycosuria, proteinuria, and borderline hypertension in pregnancy are predictors for the later onset of maternal chronic disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2023; 49(2): 641-8.
- 13) Seki T, Kojima A, Okame S, Yamaguchi S, Okamoto A, Tokunaga H, Nishio S, Takei Y, Yokoyama Y, Yoshida M, Teramoto N, Mikami Y, Shimada M, Kigawa J, Takehara K. Poor treatment outcomes of locally advanced cervical adenocarcinoma of human papilloma virus independent type, represented by gastric type adenocarcinoma: a multi-center retrospective study (Sankai Gynecology Study Group). *Cancers (Basel)* 2023; 15(6): 1730.
- 14) Hosoya S, Maeda Y, Ogawa K, Umehara N, Ozawa N, Sago H. Predictive factors for vaginal delivery by induction of labor in uncomplicated pregnancies at 40-41 gestational weeks: a Japanese prospective single-center cohort study. *J Obstet Gynaecol Res* 2023; 49(3): 920-9.
- 15) Sato T, Kishi H, Murakata S, Hayashi Y, Hattori T, Nakazawa S, Mori Y, Hidaka M, Kasahara Y, Kusu-hara A, Hosoya K, Hayashi H, Okamoto A. A new deep-learning model using YOLOv3 to support sperm selection during intracytoplasmic sperm injection procedure. *Reprod Med Biol* 2022; 21(1): e12454.
- 16) 佐藤勇喜, 關 壽之, 大畑里美, 松浦美紀, 嶋崎美和子, 下舞和貴子, 平山佳奈, 田中昌哉, 宇田川治彦, 駒崎裕美, 丸田剛徳, 堀谷まどか, 小曾根浩一, 高野浩邦. 男性乳癌が多発する家系における乳癌スクリーニング. *千葉産婦医会誌* 2022; 16(1): 34-9.

## II. 総説

- 1) 長谷川瑛洋. 【いま一番新しい帝王切開のケア 助産師が押さえておきたい11のこと】輸液管理のポイント どれくらい入れる? 何を入れる? ペリネイタルケア 2022; 41(5): 436-42.
- 2) 佐村 修. 【産科診療の進む道-診療ガイドラインの先にあるもの-】出生前診断・遺伝学的検査の現状と近未来. *産と婦* 2022; 89(7): 753-7.
- 3) 長谷川瑛洋, 佐村 修. 【Controversies in perinatology 2023 産科編】骨盤位の外回転術 施行する. *周産期医* 2022; 52(12): 1693-5.
- 4) 本城麻衣, 正古悠一, 星野歩子. Extracellular vesicle & particleの大規模解析による複数のがん疾患マーカーの同定. *感染・炎症・免疫* 2022; 52: 74-84.

## III. 症例報告

- 1) 鈴木二郎, 黒市佳那, 山本恵麗奈, 大畑里美, 金里阿, 中河西絵, 大西純貴, 大久保春菜, 山内貴志人, 川口恵子, 津田明奈, 斎藤元章. ポリープ様隆起を呈する若年子宮体癌の診断に子宮鏡下手術が有用だった1例. *東京産婦会誌* 2022; 71(2): 291-5.
- 2) 山本恵麗奈, 山内貴志人, 井上綾香, 大畑里美, 金里阿, 中河西絵, 大西純貴, 大久保春菜, 川口恵子, 津田明奈, 鈴木二郎, 斎藤元章. 巨大子宮頸管ポリープの1例. *東京産婦会誌* 2022; 71(2): 300-5.
- 3) 中島恵子, 松野香苗, 矢内原臨, 永江世佳, 上井美里, 川畑絢子, 森川あすか, 鈴木二郎, 柳田 聡, 岸裕司, 岡本愛光, 上田 和. 長期間の低エストロゲン状態により骨量減少および骨端線未閉鎖を認めた原発性無月経の1例. *東京産婦会誌* 2022; 71(2): 312-6.
- 4) 金 里阿, 鈴木二郎, 井上綾香, 山本恵麗奈, 大畑里美, 中河西絵, 大西純貴, 大久保春菜, 山内貴志人, 川口恵子, 津田明奈, 斎藤元章. 腹腔鏡下に診断し得た血中hCG低値の腹膜妊娠の1例. *東京産婦会誌* 2022; 71(2): 332-7.
- 5) 鳴井千景, 坂本 優, 福島蒼太, 馬屋原健司, 岩屋啓一, 岡本愛光. 子宮体部と卵管に表層進展した子宮頸癌の1例. *日臨細胞会誌* 2022; 61(4): 286-92.
- 6) 一志將太, 舟木 哲, 藤原有沙, 井上綾香, 蓮沼綾子, 奥村侑子, 中林愛梨, 出井太郎, 鶴岡佑斗, 松田祐奈, 下舞和貴子, 横須 太, 駒崎裕美, 關 壽之, 堀谷まどか, 小曾根浩一, 高野浩邦. 当院で経験した重症筋無力症合併妊娠の3例. *千葉産婦医会誌* 2023; 16(2): 246-8.
- 7) 上井美里, 川畑絢子, 上田 和, 武田理沙, 蓮沼綾子, 岩井信之介, 小山奈那子, 渡邊こころ, 加藤さや子, 正古悠一, 野口大斗, 岡本愛光. 分葉状頸管腺過形成 (LEGH) に対する腹腔鏡下手術で診断された子宮頸部胃型粘液性癌の1例. *東京産婦会誌* 2023;

72(1) : 107-12.

## V. 研究費

- 1) 長谷川瑛洋. 細胞治療を用いた低フォスファターゼ症に対する新規胎児治療戦略の創成. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.
- 2) 佐藤泰輔. The role of oxidative stress, premature aging, and inflammation in preclinical models of Down syndrome. The JSPS Research Fellowship for Japanese Biomedical and Behavioral Researchers at NIH. 2022~2024 年度.
- 3) 松岡知奈. 産科研究バイオモデルとしての胎盤オルガノイドの構築. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 4) 舟木 哲. 妊産婦における RAGE と精神情動との関係. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2022 年度.
- 5) 飯田泰志. 卵巣明細胞癌に対する PARP 阻害剤と血管新生阻害剤の併用効果. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.

## VI. 賞

- 1) 鈴木璞太郎. 学会賞論文部門. 第 62 回日本産科婦人科内視鏡学会. 腹腔鏡手術における第 1 トロカー挿入法に関する検討. 2022 年 9 月.
- 2) 高橋 健. 2022 年度臨床研究 Award. 日本産産期・新生児医学会. 無侵襲的胎児 RHD ジェノタイプング技術による胎児 RhD 血液型診断の大規模多施設共同実証研究と医師主導治験に向けた前方視的レジストリの構築. 2022 年 6 月.
- 3) 舟木 哲. JSOG Congress Encouragement Award. 第 74 回日本産科婦人科学会学術講演会. Association between fetal sex and pregnancy outcomes among women with twin pregnancies: a multicenter cross-sectional study. 2022 年 8 月.
- 4) 細谷聡史. 最優秀ポスター賞. 日本再生医療学会第 2 回科学シンポジウム. 月経血由来間葉系幹細胞を用いた菲薄化子宮内膜に対する新規治療法開発に向けた研究. 2022 年 12 月.

## VII. その他

- 1) Ueda K. (Live Surgery and Near Live Surgery in MIS: Near Live Surgery) Reduced port laparoscopy in gynecology surgery. The 27th Asia and Oceania Federation of Obstetrics and Gynecology Congress. Bali, May.
- 2) Ueda K, Noguchi D, Shoburu Y, Tomita K, Nagayoshi Y, Okamoto A. (Concurrent Session 37: Benign Gynecology: Gynecology Endoscopic Surgery: Reduced Ports in Laparoscopic Surgery) Reduced ports

in laparoscopic surgery. The 27th Asia and Oceania Federation of Obstetrics and Gynaecology Congress. Bali, May.

- 3) Seki T, Tate S, Nishikimi K, Unno Y, Itoi M, Ikeda S, Yoshikawa N, Akashi H, Suzuki E, Tanaka N, Hirakawa T, Kajiyama H, Takano H, Yoshihara K, Okamoto A, Shozu M. Bevacizumab in first-line chemotherapy to improve the survival outcome for advanced ovarian clear cell carcinoma: a multicenter, retrospective analysis. The 2022 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting. Chicago, June. [J Clin Oncol 2022; 40(16 Suppl.): 5502]
- 4) Sato T, Adams A, Bishop L, Guedj F, Bianchi D. Placental molecular signatures in four mouse models of down syndrome. T21 Research Society: 4th International Conference. Long Beach, June.
- 5) Funaki S, Ogawa K, Mouri S, Nagao T, Kitamura N, Hasegawa A, Inoue M, Takahashi K, Ito Y, Miya M, Samura O, Sago H, Okamoto A. (International Session Workshop 6: Group 6: Perinatal Care) Association between fetal sex and pregnancy outcomes among women with twin pregnancies: a multicenter cross-sectional study. 第 74 回日本産科婦人科学会学術講演会. 福岡, 8 月.
- 6) Takahashi K, Kobayashi Y, Sato M, Nagae S, Kondo I, Funaki S, Sato T, Konishi A, Ito Y, Kamide T, Samura O, Okamoto A. (International Session Workshop 4: Group 4: Covid, Epidemiology) Outcomes of pregnant women with COVID-19 in Japan: a retrospective study. 第 74 回日本産科婦人科学会学術講演会. 福岡, 8 月.
- 7) 佐藤琢磨. 精子選別支援の AI モデル作成で得られた知見と将来の展望. 第 24 回東北 ART 研究会. 仙台, 8 月.
- 8) 上田 和. (シンポジウム 5: 改めて考える悪性腫瘍における手術の役割—ゲノム医療時代における新しい手術戦略—) 審査腹腔鏡による進行卵巣癌の手術戦略. 第 45 回日本産科婦人科手術学会. 金沢, 11 月.
- 9) 高橋 健, 堀あすか, 佐々木愛子, 川嶋章弘, 緒方広子, 谷口公介, 右田王介, 高田史男, 関沢明彦, 佐村 修, 岡本愛光, 左合治彦, 秦健一郎, 中林一彦. (シンポジウム 2: 母体血中 cell-free DNA を用いた臨床検査の可能性) 無侵襲的胎児 RHD ジェノタイプング技術による胎児 RhD 血液型診断. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜, 12 月.
- 10) 上田 和. (アフタヌーンセミナー: 領域横断~婦人科・消化管領域に学ぶ骨盤手術・手技~) 婦人科手術における消化管合併症マネジメント. 第 2 回日本産科婦人科内視鏡学会拡大研修会. 東京, 3 月.

## 眼科学講座

講座担当教授：	中野 匡	緑内障，視野
教 授：	敷島 敬悟	神経眼科，眼病理， 眼腫瘍
教 授：	郡司 久人	硝子体，網膜剥離， 分子生物学
教 授：	渡邊 朗	硝子体，網膜剥離， 視覚電気生理
教 授：	林 孝彰	遺伝性網膜疾患，黄 斑変性，色覚，臨床 遺伝学
准 教 授：	吉田 正樹	神経眼科，眼球運動， 視機能，斜視
講 師：	久米川浩一 (日本鋼管病院に出自中)	ロービジョン，緑内 障
講 師：	田 聖花	角膜
講 師：	増田洋一郎	視覚神経生理，網 膜・視神経変性，白 内障，網膜硝子体
講 師：	加畑 好章	網膜硝子体
講 師：	高階 博嗣 (東京労災病院に出自中)	網膜硝子体
講 師：	野呂 隆彦	緑内障
講 師：	堀口 浩史	神経眼科，視野，色 覚，白内障
講 師：	小川 俊平	緑内障，網膜硝子体

### 教育・研究概要

#### I. 神経眼科部門

エタンブトール (EB) 視神経症は、従来から知られている薬剤性視神経症の代表で、ミトコンドリア視神経症の一種であると考えられている。近年、非結核性抗酸菌症に対するEB投与が増加しており、結核性と異なり、高齢者に多く、EB投与が数年にも及ぶ長期のことがあり、EB視神経症の増加が懸念される。日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本神経眼科学会、日本眼科学会は共同で、呼吸器内科医によるEB視神経症に対する対策を考案したので提示した。

瞳孔異常に関して概説した。

視神経乳頭腫脹の診断と加療について、視路疾患と視野・画像診断について講演を行った。

#### II. 眼腫瘍・病理・形態部門

神経鞘腫，視神経膠腫，視神経鞘髄膜腫について

概説した。

人工知能を用いた脂腺瘤と霰粒腫の識別について報告した。

#### III. 緑内障部門

##### 1. 緑内障検診の効率，精度向上の試み

緑内障は不可逆的で時に失明に至る重大な眼科疾患であるが、自覚症状に乏しいことから眼科検診による早期発見が重要と考えられる。そこで我々は大規模検診データを活用した緑内障のOCT多変量予測モデルの開発に着手し、緑内障スコアリングシステムをTopcon社製OCT (Maestro) に実装させる段階に至った。今後は予測モデルの更なる精度向上を試みるとともに、任意型検診における普及を目指す。

##### 2. 緑内障診断，進行評価法の改善と緑内障病態の解明

緑内障を早期にかつ的確に診断し、効率よく進行度を評価する方法を確立することを目的として、あたらしい視野検査機器とそのプログラムの開発や評価を行っている。また、光干渉断層計OCTや頭部MRIなどを活用して緑内障病態を高次中枢まで含めて把握する研究を多角的に行っている。

##### 3. 緑内障患者の性格傾向

緑内障は長期にわたる点眼治療が必要であり、点眼治療へのアドヒアランスが重要視されている。アドヒアランスには、疾患理解や医師患者関係、点眼薬の副作用などが影響することが知られている。これらの要素を患者性格の面から評価し、効果的な対応策を提案することを目的に慈恵医大精神神経科と共同で研究を行っている。人間の性格は「性格の5因子モデル」で記述できるとされ、これを計測分類するTen Item Personality Inventory (TIPI) の日本版TIPI-Jは、短時間・複合的に性格の5因子モデルを評価できる優れた指標と評価されている。本評価方法を用いて患者性格傾向と患者因子との関係を調査し、患者のアドヒアランス向上の手法を検討している。

##### 4. 神経保護，再生の基礎的研究

本邦の緑内障は正常眼圧緑内障 (NTG) が全体の約7割を占めるが、十分な眼圧降下を行っても進行する症例が散見され、直接的な神経保護薬や再生治療などの抜本的な治療法の開発が急務である。我々は、ヒトに近縁な霊長類であるコモンマーモセットに注目し、高度に発達した視機能を利用して、緑内障の病態をシミュレートした動物モデルとして研究を進めている。一方で、我々は視神経障害後に



軸索再生を促進する因子を網羅的に検索し、いくつかの有力な候補因子をみつけることに成功している。これらの因子を用いて、霊長類で初めての網膜神経節細胞の軸索再生と視機能の回復治療を目指して研究を行っている。

#### IV. 視覚脳機能画像部門

近年、中枢機構全体のネットワークとしての効率性評価法として、グラフ理論が用いられるようになってきている。グラフ理論とは、ネットワークを節点と辺に単純化し、さまざまな指数を計算してその効率性を評価する数学の1手法である。われわれは、磁気共鳴画像をもちいて脳全体の構造的、機能的な接続性を算出し、グラフ理論による評価が可能な研究環境を構築することに成功した。現在、本手技の臨床応用は、脳神経外科、精神神経科にほぼ限られている。一方、眼球は中枢への最大感覚入力系であり、その情報処理や、眼球運動としての出力系も含めると中枢の膨大な領域を占めている。眼科において本手法を使用することにより、疾病特性や治療評価方としての応用が可能と考える。

#### V. 弱視斜視部門

##### 1. 外眼筋サテライト細胞と斜視手術後の戻りに関する研究

外眼筋にはサテライト細胞が多く、増殖能が高い。筋伸展などによる機械的刺激によりサテライト細胞を活性化させる因子を放出し、筋を再構築するといわれている。我々は、このサテライト細胞の活性化が斜視術後の戻りの一因ではないかと仮説をたてた。縫縮術後の外眼筋の筋節長は術直後に増大し、その後減弱すること、術後の外眼筋のウエスタンブロットでのタンパク発現解析ではEmbryonic myosin heavy chainの発現が増加していたことから、サテライト細胞による筋新生が示唆された。サテライト細胞を活性化させる因子を研究することにより、斜視術後の戻りの抑制に応用可能と考える。

##### 2. 脳機能画像による斜視中枢機能

MRIの拡散強調画像をもちいて脳内構造的接続性マトリックスを構築し、斜視群および健常群をグラフ理論にて比較検討した。グラフ理論では、複数の指数で健常群のネットワークとしての効率性が示されたものの、斜視群においても、健常群と比較して有意に上回る指数が観察された。これは、両眼視機能の脆弱ないしは欠落を補うための反応であることが示唆された。

#### 3. Botoxによる斜視治療の検討

2021年度より保険収載された斜視に対するBotox治療による有効性の検討を開始した。Botox効果の消失する3ヶ月を経過した後においても良好な眼位を維持する症例のあることが確認された。

#### VI. 視覚神経生理部門

眼疾患により視覚野および視路に変化がもたらされることは機能的磁気共鳴画像法(fMRI: functional MRI)や、拡散強調画像法(dMRI: diffusion MRI)により明らかとなった。非侵襲的にヒトの脳構造変化を知るための新たな手法として、近年quantitative MRI (qMRI)が開発された。我々は、各種画像法を網膜疾患患者へ応用し、視覚入力変化による脳機能と構造への影響を評価している。

現在は脳の可塑性研究、経シナプス変性、羞明研究などに応用している。

#### VII. 網膜硝子体部門

硝子体手術システムとして、従来の20ゲージシステム以外に25, 23, 27ゲージシステムが開発され、硝子体手術の低侵襲化に貢献している。我々はこれらの各システムを導入しており、25ゲージ、23ゲージシステムを用いて黄斑円孔、網膜前膜、黄斑浮腫などの黄斑疾患や網膜剥離に低侵襲手術を行っている。症例により各システムを使い分けて低侵襲な硝子体手術を目指して手術を行い良好な視力成績を取めている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が7mmの眼内レンズを使用し、手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。さらに6mm光学部径眼内レンズにおける硝子体術後の前房深度の変化についても検討を行い、硝子体手術に適した眼内レンズについて検討を行っている。

#### VIII. 視覚・遺伝子研究部門

網膜色素変性とその類縁疾患は、遺伝的異質性があり、その原因遺伝子は多岐にわたる。従来のサンガー法による直接塩基配列決定法および次世代シーケンサーを用いた全エクソーム法により、変性疾患の原因遺伝子を突き止める研究を行っている。また、先天性覚異常のなかで特に視機能障害を来す杆体1色覚および青錐体1色覚の遺伝子解析を研究している。

#### IX. 眼形成部門

退行性眼瞼内反症に対して、LER extension法は

再発率の低下に貢献するかどうか検討する。

### 「点検・評価・改善」

本年度も各研究班の基礎・臨床研究の成果が国内・国際学会で報告され、一定の高い評価を得た。特に緑内障、遺伝子、視覚脳機能画像、白内障、神経眼科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) [Watanabe T](#), [Hiratsuka Y](#), [Kita Y](#), [Tamura H](#), [Kawasaki R](#), [Yokoyama T](#), [Kawashima M](#), [Nakano T](#), [Yamada M](#). Combining optical coherence tomography and fundus photography to improve glaucoma screening. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(5) : 1100.
- 2) [Ishiguro N](#), [Horiguchi H](#), [Katagiri S](#), [Shiba T](#), [Nakano T](#). Correlation between higher-order aberration and photophobia after cataract surgery. *PLoS One* 2022; 17(9) : e0274705.
- 3) [Terauchi R](#), [Wada T](#), [Fukai K](#), [Tatemichi M](#), [Ogawa S](#), [Noro T](#), [Ito K](#), [Kato T](#), [Kato K](#), [Nakano T](#). Age-related changes in intraocular pressure: Japan Ningen Dock Study. *J Glaucoma* 2022; 31(12) : 927-34.
- 4) [Watanabe A](#), [Ninomiya W](#), [Mizobuchi K](#), [Watanabe T](#), [Nakano T](#). Corneal shape changes after vitreoretinal surgery with fluid-gas exchange. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(18) : e29205.
- 5) [Fukai K](#), [Terauchi R](#), [Furuya Y](#), [Sano K](#), [Nakazawa S](#), [Kojimahara N](#), [Hoshi K](#), [Nakano T](#), [Toyota A](#), [Tatemichi M](#). Alcohol use patterns and risk of incident cataract surgery: a large scale case-control study in Japan. *Sci Rep* 2022; 12(1) : 20142.
- 6) [Terauchi R](#), [Horiguchi H](#), [Ogawa S](#), [Sano K](#), [Ogawa T](#), [Shiba T](#), [Nakano T](#). Age-related visual outcomes in eyes with diffractive multifocal intraocular lenses. *Eye (Lond)* 2022; 36(12) : 2260-4.
- 7) [Kishimoto N](#), [Noro T](#), [Kodaka F](#), [Kurosawa M](#), [Itoh Y](#), [Ogawa S](#), [Watanabe T](#), [Kubota M](#), [Hori K](#), [Shigeta M](#), [Nakano T](#). Association between personality traits and experience of adverse periocular reactions to topical prostaglandin analogues. *BMJ Open Ophthalmol* 2022; 7(1) : e000946.
- 8) [Mizobuchi K](#), [Hayashi T](#), [Matsuura T](#), [Nakano T](#). Clinical characterization of autosomal dominant retinitis pigmentosa with NRL mutation in a three-generation Japanese family. *Doc Ophthalmol* 2022; 144(3) : 227-35.
- 9) [Fukai K](#), [Terauchi R](#), [Noro T](#), [Ogawa S](#), [Watanabe T](#), [Nakagawa T](#), [Honda T](#), [Watanabe Y](#), [Furuya Y](#), [Hayashi T](#), [Tatemichi M](#), [Nakano T](#). Real-time risk score for glaucoma mass screening by spectral domain optical coherence tomography: development and validation. *Transl Vis Sci Technol* 2022; 11(8) : 8.
- 10) [Ishiguro N](#), [Hayashi T](#), [Yamawaki Y](#), [Mizobuchi K](#), [Yasukawa T](#), [Honda S](#), [Nakano T](#). Multimodal imaging of subfoveal pachydrusen containing a blood flow signal. *Case Rep Ophthalmol Med* 2022; 2022 : 5680913.
- 11) [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.
- 12) [Konuma K](#), [Mizobuchi K](#), [Watanabe A](#), [Nakano T](#). Clinical course of OCTA en face imaging findings in a patient with HELLP syndrome. *Case Rep Ophthalmol* 2022; 13(3) : 871-6.
- 13) [Nishijima E](#), [Honda S](#), [Kitamura Y](#), [Namekata K](#), [Kimura A](#), [Guo X](#), [Azuchi Y](#), [Harada C](#), [Murakami A](#), [Matsuda A](#), [Nakano T](#), [Parada LF](#), [Harada T](#). Vision protection and robust axon regeneration in glaucoma models by membrane-associated Trk receptors. *Mol Ther* 2023; 31(3) : 810-24.
- 14) [Miyagi M](#), [Takeuchi J](#), [Koyanagi Y](#), [Mizobuchi K](#), [Hayashi T](#), [Ito Y](#), [Terasaki H](#), [Nishiguchi KM](#), [Ueno S](#). Clinical findings in eyes with *BEST1*-related retinopathy complicated by choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022; 260(4) : 1125-37.
- 15) [Suga A](#), [Yoshitake K](#), [Minematsu N](#), [Tsunoda K](#), [Fujinami K](#), [Kuniyoshi K](#), [Hayashi T](#), [Mizobuchi K](#), [Ueno S](#), [Kominami T](#), [Nao-I N](#), [Mawatari G](#), [Mizota A](#), [Shinoda K](#), [Kondo M](#), [Kato K](#), [Sekiryu T](#), [Nakamura M](#), [Kusuhara S](#), [Yamamoto H](#), [Yamamoto S](#), [Mochizuki K](#), [Kondo H](#), [Matsushita I](#), [Kameya S](#), [Fukuchi T](#), [Hatase T](#), [Horiguchi M](#), [Shimada Y](#), [Tanikawa A](#), [Yamamoto S](#), [Miura G](#), [Ito N](#), [Murakami A](#), [Fujimaki T](#), [Hotta Y](#), [Tanaka K](#), [Iwata T](#). Genetic characterization of 1,210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole-exome sequencing. *Hum Mutat* 2022; 43(12) : 2251-64.
- 16) [福田有紀](#), [高田有希子](#), [大平 亮](#), [奥出祥代](#), [溝渕圭](#), [林 孝彰](#), [中野 匡](#). 先天性覚異常における錐体コントラスト検査 ColorDx CCT HD の有用性を検討する後視的研究. *日視能訓練士協誌* 2022; 52 : 183-9.

- 17) Morohashi T, Hayashi T, Mizobuchi K, Nakano T, Morioka I. Bardet-Biedl syndrome associated with novel compound heterozygous variants in *BBS12* gene. *Doc Ophthalmol* 2023; 146(2): 165-171. Epub 2022 Dec 27.
- 18) 大平 亮, 増田洋一郎, 江田愛夢, 長與里沙, 奥出祥代, 飯田将展, 市原巧介, 小松功生士, 中野 匡. チン小帯脆弱白内障における前眼部形状の検討. *IOL & RS* 2023; 37(1): 66-71.
- 19) Noro T, Shah SH, Yin Y, Kawaguchi R, Yokota S, Chang KC, Madaan A, Sun C, Coppola G, Geschwind D, Benowitz LI, Goldberg JL. Elk-1 regulates retinal ganglion cell axon regeneration after injury. *Sci Rep* 2022; 12(1): 17446.
- 20) Saito S, Keino H, Takasaki I, Abe S, Kohno H, Ichihara K, Hayashi I, Nakayama M, Tsuboshita Y, Miyoshi S, Okamoto S, Okada AA. Comparative analysis of serum microRNA in diagnosed ocular sarcoidosis versus idiopathic uveitis with ocular manifestations of sarcoidosis. *Int J Mol Sci* 2022; 23(18): 10749.
- 21) Kiyota N, Namekata K, Nishijima E, Guo X, Kimura A, Harada C, Nakazawa T, Harada T. Effects of constitutively active K-Ras on axon regeneration after optic nerve injury. *Neurosci Lett* 2023; 799: 137124.
- ## II. 総説
- 1) 中野 匡. 【ここまで変わった緑内障診療の新常識】序説. あたらしい眼科 2022; 39(4): 393-4.
- 2) 春田 雅, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー Sturge-Weber 症候群に伴う緑内障. あたらしい眼科 2022; 39(9): 1223-4.
- 3) 尾崎峯生, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー 落屑緑内障の遺伝子異常と臨床病型. あたらしい眼科 2022; 39(8): 1083-4.
- 4) 前田直之, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー 緑内障眼で考慮すべき眼内レンズの特性. あたらしい眼科 2022; 39(7): 939-40.
- 5) 藤代貴志, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー マイクロパルス経強膜的毛様体光凝固術. あたらしい眼科 2022; 39(6): 789-90.
- 6) 奥出祥代, 中野 匡. 【どう診る? 視野異常】スクリーニング検査. *OCULISTA* 2022; 110: 7-19.
- 7) 土屋俊輔, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー 眼圧日内変動と調節機構. あたらしい眼科 2023; 40(2): 219-20.
- 8) 飯川 龍, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー OCT en-face image 法による網膜神経線維層の評価. あたらしい眼科 2023; 40(1): 69-70.
- 9) 松田 彰, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー 小児緑内障に対する緑内障インプラント手術. あたらしい眼科 2022; 39(12): 1639-40.
- 10) 寺島浩子, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー 緑内障患者の黄斑疾患に対する硝子体手術. あたらしい眼科 2022; 39(10): 1365-6.
- 11) 浪口孝治, 福地健郎, 中野 匡. 眼瞼圧と眼圧. あたらしい眼科 2022; 39(11): 1507-8.
- 12) 林 孝彰. 【指定難病と医療費助成】黄斑ジストロフィ. あたらしい眼科 2022; 39(12): 1595-604.
- 13) 溝渕 圭, 林 孝彰, 中野 匡. 日本人症例における *RPI* 関連網膜ジストロフィの遺伝子型と表現型に関する最新の知見. *慈恵医大誌* 2022; 137(1): 15-26.
- 14) 堀田喜裕, 佐藤美保, 彦谷明子, 永瀬康規, 須藤森実子, 細野克博, 倉田健太郎, 古森美和, 立花信貴, 鳥居薫子, 中西 啓, 藁島伸生, 王 春霞, 大坪正史, 大石健太郎, 才津浩智, 東 範行, 仁科幸子, 横井 匡, 林 孝彰, 片桐 聡, 溝渕 圭, 中野 匡, 高橋政代, 近藤寛之. ゲノム医療をめざして 遺伝伝学の研究と臨床. *日眼会誌* 2023; 127(3): 297-328.
- 15) 増田洋一郎. 【白内障手術 基本と応用, 術中トラブル&リカバリーがわかる!】(第4章) 術中のトラブル&リカバリー ハイโดロダイセクション時のトラブル&リカバリー. *眼科グラフィック* 2022; 増刊: 115-21.
- 16) 増田洋一郎. 【眼科外来診療クオリティアップ】白内障 白内障手術(水晶体再建術)のインフォームド・コンセント. あたらしい眼科 2022; 39(臨増): 93-6.
- 17) 田 聖花. 【最新臨床研究から探る眼科臨床のギモン Q&A】角結膜・感染症 眼類天疱瘡の結膜生検のコツについて教えてください. *臨眼* 2022; 76(11): 275-7.
- 18) 高階博嗣. 手術手技のコツ パーフルオロカーボンによる sticky シリコーンオイル発生時の対処法. *眼科手術* 2023; 36(1): 123-7.
- 19) 高階博嗣. 【眼科外来診療クオリティアップ】診断書(労災, 休業)の書き方. あたらしい眼科 2022; 39(臨増): 56-60.
- 20) 野呂隆彦. 【超高齢社会の進展を見据えた視野検査法】ハンフリー視野計. *眼科グラフィック* 2022; 11(3): 242-53.
- 21) 野呂隆彦. 【眼科外来診療クオリティアップ】緑内障 緑内障診療に必要な検査 あたらしい眼科 2022; 39(臨増): 131-5.
- 22) 野呂隆彦. 【正常眼圧緑内障と眼圧】脳脊髄圧と眼圧: 眼科 2022; 64(6): 521-6.
- 23) 西島義道, 野呂隆彦. 【ここまで変わった緑内障診療の新常識】視機能検査の活用法の新常識. あたらしい眼科 2022; 39(4): 403-9.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) Sotozono A, Mizobuchi K, Hayashi T, Shikauchi M, Nakano T. Case report: improved choroidal circulation in a patient with unilateral acute idiopathic maculopathy. *Optom Vis Sci* 2022; 99(9): 730-4.
- 2) 本澤孝樹, 山脇佳子, 西島義道, 徳久照朗, 小松功生士, 渡邊友之, 小川俊平, 神野英生, 渡邊 朗, 中野 匡. 硝子体術後に黄斑円孔を生じ自然閉鎖した2例. *臨眼* 2022; 76(9): 1315-9.
- 3) 徳久照朗, 林 孝彰, 西島麗美, 中野 匡. 視神経乳頭出血を合併した peripapillary hyperreflective ovoid mass-like structures (PHOMS) の1例. *日眼会誌* 2022; 126(7): 642-50.
- 4) 金坂莉子, 半沢友理, 大木哲太郎, 加畑好章, 中野 匡. 急性増悪した眼瞼下垂による受診を契機に診断された眼窩悪性リンパ腫の1例. *眼科* 2022; 64(5): 465-71.
- 5) 飯田由佳, 林 孝彰, 中野 匡. 新型コロナワクチン接種後に Valsalva 網膜症の発症が疑われた1例. *あたらしい眼科* 2022; 39(6): 839-44.
- 6) 西島麗美, 林 孝彰, 倉重真大, 丹野有道, 中野 匡. 顕微鏡的多発血管炎に MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎を合併し右眼の光覚を消失した1例. *臨眼* 2022; 76(9): 1219-25.
- 7) 岸本七生, 林 孝彰, 須田真千子, 鈴木正彦, 中野 匡. 経過中に血清 interleukin-6 高値を認めた動脈炎性後部虚血性視神経症の1例. *臨眼* 2022; 76(9): 1209-17.
- 8) 齊藤友香, 林 孝彰, 溝渕 圭, 田中公二, 郡司久人, 中野 匡. 黄色斑眼底に類似したパターンジストロフィの1例. *日眼会誌* 2022; 126(6): 588-95.
- 9) 飯田由佳, 林 孝彰, 倉重真大, 丹野有道, 中野 匡. 顕微鏡的多発血管炎治療中に網膜動脈分枝閉塞症を発症した1例. *あたらしい眼科* 2023; 40(2): 271-7.
- 10) 市原巧介, 林 孝彰, 溝渕 圭, 中野 匡. HLA-B51 陽性を示し網膜毛細血管炎を合併した急性後部多発性斑状色素上皮症の1例. *臨眼* 2022; 76(13): 1730-9.
- 11) 後藤真依, 林 孝彰, 脇 裕磨, 延山嘉真, 中野 匡. メラノーマに対する Encorafenib/Binimetinib 併用療法直後に中心窩網膜外層異常をきたした1例. *あたらしい眼科* 2022; 39(11): 1554-60.
- 12) 林 孝彰, 溝渕 圭, 亀谷修平, 吉田正樹, 中野 匡. OPA1 遺伝子に新規 de novo 変異が見出された両眼視神経萎縮の男児例. *日眼会誌* 2022; 126(11): 983-90.
- 13) 林 孝彰, 飯田由佳. 未破裂内頸動脈瘤に対するフローダイバーターステント留置術後に網膜内層虚血に伴う paracentral acute middle maculopathy を発症し

た1例. *あたらしい眼科* 2022; 39(9): 1281-7.

- 14) 篠原大輔, 林 孝彰, 徳久照朗, 須田真千子, 中野 匡. サトラリズマブを導入した抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の高齢女性の1例. *臨眼* 2023; 77(3): 352-60.
- 15) 飯田由佳, 林 孝彰, 伊藤寿啓, 筒井健介, 根本昌実, 中野 匡. 不完全型網膜中心動脈閉塞症の発症を契機に結節性多発動脈炎と診断された1例. *あたらしい眼科* 2023; 40(3): 395-403.
- 16) 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) 中野 匡. 解説 IV. 視野検査 1. 緑内障性視野異常の特徴と病態. 稲谷 大編. スッキリわかる緑内障の検査と診断: 新編眼科プラクティス1. 東京: 文光堂, 2022. p.110-3.
- 2) 中野 匡. 第3章: 開放隅角緑内障の診断 IV. 視野の評価と進行判定. 山本哲也, 谷原秀信編. All About 開放隅角緑内障: 眼科臨床エキスパート. 第2版. 東京: 医学書院, 2022. p.235-53.
- 3) 中野 匡, 渡邊友之. 第3部: 疾患別検査の進め方 X. 緑内障. 和田直子, 小林昭子, 中川真紀, 若山曉美編. 視能検査学: 視野学エキスパート. 第2版. 東京: 医学書院, 2023. p.359-64.
- 4) 敷島敬悟. 13. 瞳孔疾患 緊張性瞳孔. 大路正人, 後藤 浩, 山田昌和, 根岸一乃, 石川 均, 相原 一編. 今日の眼疾患治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2022. p.849-50.
- 5) 敷島敬悟. 13. 瞳孔疾患 Horner 症候群. 大路正人, 後藤 浩, 山田昌和, 根岸一乃, 石川 均, 相原 一編. 今日の眼疾患治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2022. p.851-2.
- 6) 敷島敬悟. 13. 瞳孔疾患 反復性発作性片側性散瞳. 大路正人, 後藤 浩, 山田昌和, 根岸一乃, 石川 均, 相原 一編. 今日の眼疾患治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2022. p.852-3.
- 7) 敷島敬悟. 13. 瞳孔疾患 脳疾患に伴う瞳孔異常. 大路正人, 後藤 浩, 山田昌和, 根岸一乃, 石川 均, 相原 一編. 今日の眼疾患治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2022. p.853-4.
- 8) 敷島敬悟. 13. 瞳孔疾患 視蓋瞳孔. 大路正人, 後藤 浩, 山田昌和, 根岸一乃, 石川 均, 相原 一編. 今日の眼疾患治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2022. p.854.
- 9) 敷島敬悟. 16. 眼窩疾患 神経鞘腫. 大路正人, 後藤 浩, 山田昌和, 根岸一乃, 石川 均, 相原 一編. 今日の眼疾患治療指針. 第4版. 東京: 医学書院,



2022. p.950-1.

- 10) 敷島敬悟. 16. 眼窩疾患 視神経膠腫. 大路正人, 後藤 浩, 山田昌和, 根岸一乃, 石川 均, 相原 一編. 今日の眼疾患治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2022. p.951-2.
- 11) 敷島敬悟. 16. 眼窩疾患 視神経鞘髄膜腫. 大路正人, 後藤 浩, 山田昌和, 根岸一乃, 石川 均, 相原 一編. 今日の眼疾患治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2022. p.952-3.
- 12) 林 孝彰. 25. 遺伝子検査. 飯田知弘, 近藤峰生, 中村 誠, 山田昌和編. 眼科検査ガイド. 第3版. 東京: 文光堂, 2022. p.779-84.
- 13) 林 孝彰. 第3章: 各論 XII. 網膜変性症 E. 白点状眼底. 岸 章治, 吉村長久編. 黄斑疾患診療 A to Z: 眼科臨床エキスパート. 第2版. 東京: 医学書院, 2022. p.423-8.
- 14) 林 孝彰. 私の経験: Stargardt 病・黄色斑眼底の症例提示, 治療法の現状. 仁科幸子, 林 思音編. ファーストステップ! 子どもの視機能をみる: スクリーニングと外来診療. 東京: 全日本病院出版会, 2022. p.296-9.
- 15) 増田洋一郎. I. PEA の基本主義 5. ハイドロダイセクション Topics: 灌流ハイドロダイセクション. 谷口重雄編著. 連続写真と動画で学ぶ白内障手術パーフェクトマスター: 基本から難症例への対処法まで. 改訂増補版. 東京: 中山書店, 2023. p.42-4.
- 16) 増田洋一郎. chapter8: 核処理 トラブルシューティング/核が回らない. 宮田和典, 神谷和孝監修, 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. スタンダード白内障手術. 東京: メジカルビュー社, 2023. p.104-6.
- 17) 市原功介, 神野英生. 解説 III ぶどう膜炎の原因別分類と特徴 1. 内因性ぶどう膜炎 13) 水晶体起因性ぶどう膜炎. 園田康平編. ぶどう膜炎の心得: 新編眼科プラクティス 8. 東京: 文光堂, 2023. p.106-7.

## V. 研究費

- 1) 林 孝彰. 進行性遺伝性網膜疾患の治療に向けた全エクソーム解析と疾患表現型の同定. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 2) 増田洋一郎. 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.
- 3) 増田洋一郎. 白内障術後 Dead bag syndrome の特性に関する研究. 日本アルコン株式会社社研究助成. 2022 年度.
- 4) 野呂隆彦. コモン・マーマセット視神経挫滅モデルと転写活性因子を用いた視神経再生治療. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 5) 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.

- 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. 2022 年度.
- 7) 西島義道. 活性化型 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.

## VII. 賞

- 1) Masuda Y. Scientific Film Award (Glaucoma 部門 1 位). American Society of Cataract and Refractive Surgery Annual Meeting. Novel ahmed glaucoma valve implantation technique in advanced glaucoma. 2022 Apr.
- 2) 増田洋一郎. 座長賞: ケースレポート 2: 特殊症例. 第 37 回 JSCRS 学術総会. マルフアン症候群に合併した水晶体亜脱臼手術にフェムトセカンドレーザーが有用であった 1 例. 2022 年 6 月.
- 3) 増田洋一郎. 2022 Ophthalmic Surgery Film Award (New Concept 部門 2 位). 第 76 回日本臨床眼科学会. 難治性緑内障治療に有効なアーメド緑内障バルブ手術法. 2022 年 10 月.
- 4) 西島義道. 奨励賞: 基礎部門. 日本再生医療学会. 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. 2023 年 3 月.
- 5) Honzawa K, Horiguchi H, Terauchi R, Katagiri S, Gunji H, Nakano T. The Best Abstract Awards in the E-Poster category. The 15th APVRS (Asia-Pacific Vitreo-retina Society) Congress. Retinal vessel displacement consequence of epiretinal membrane removal with diffeomorphic image registration. 2022 Nov.

## VIII. その他

- 1) 中野 匡. (特別企画 4: 厚労科研「我が国における公衆衛生的観点からの健康診査の評価と課題」【課題編】) 人間ドックにおける年代別眼圧値 (眼科検査項目としての課題). 第 63 回日本人間ドック学会学術集会. 千葉, 9 月. (ハイブリッド開催)
- 2) 林 孝彰, 溝渕 圭, 榎本暢子, 細野克博, 堀田喜裕, 松浦知和, 中野 匡. (口頭) 日本人家族性ドレーゼンの 4 家系における EFEMP1 変異のハプロタイプ解析. 第 126 回日本眼科学会総会. 大阪, 4 月.
- 3) Mizobuchi K, Hayashi T, Ohira R, Nakano T. (Poster) Electroretinographic abnormalities in X-linked Alport syndrome with a novel COL4A5 variant. 60th Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Kyoto, Mar.
- 4) 野呂隆彦. (シンポジウム: 緑内障視野-検査と評価の最新アップデート-) 早期診断. 第 33 回日本緑

内障学会. 横浜, 9月.

- 5) 小川俊平. (シンポジウム3: 緑内障治療選択へのFlow) 治療選択へのFlow. 第11回日本視野画像学会学術集会. 横浜, 7月.
- 6) Iida M, Ogawa S, Takemura H, Horiguchi H, Miyazaki A, Osawa M, Kinjo T, Matsumoto K, Nakadomari S, Masuda Y, Yoshikawa K, Nakano T. (Poster) The effect of binocular blindness in critical period on visual white matter pathways: a single case study. ARVO 2022 (Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting). Denver, May.
- 7) 小松功生土, 佐野 圭, 深井航太, 中川 良, 中川高志, 立道昌幸, 中野 匡. (口頭) 糖尿病網膜症のAIによる眼底画像定量評価を用いたリスク因子の探索的検討. 第76回日本臨床眼科学会. 東京, 10月. (ハイブリッド開催)
- 8) 寺内 稜, 小川俊平, 野呂隆彦, 和田高士, 立道昌幸, 加藤公則, 中野 匡. (口頭) 65万人の全国調査から見えた三相性の加齢性眼圧低下. 第126回日本眼科学会総会. 大阪, 4月.
- 9) 西島義道. (受賞者講演) 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. 第22回日本再生医療学会総会. 京都, 3月.
- 10) Honzawa K, Horiguchi H, Terauchi R, Katagiri S, Gunji H, Nakano T. Retinal vessel displacement consequence of epiretinal membrane removal with diffeomorphic image registration. The 15th APVRS (Asia-Pacific Vitreo-retina Society) Congress. Taipei, Nov.

## 耳鼻咽喉科学講座

講座担当教授：	小島 博己	耳疾患の病態と手術、 頭頸部腫瘍の基礎的 研究
教 授：	鴻 信義	鼻・副鼻腔疾患の病 態と手術
教 授：	山本 裕	側頭骨外科、中耳疾 患
教 授：	千葉伸太郎 <small>(太田睡眠科学センターに 出向中)</small>	口腔咽頭、睡眠
教 授：	飯田 誠	鼻・副鼻腔疾患の病 態と手術、アレルギー 疾患
准 教 授：	志和 成紀 <small>(豊島病院に出向中)</small>	中耳疾患の病態と手 術
准 教 授：	飯村 慈朗  <small>(東京歯科大学市川総合 病院に出向中)</small>	鼻・副鼻腔疾患の病 態と手術、鼻中隔弯 曲症
准 教 授：	櫻井 結華	内耳、聴覚
講 師：	福田 智美	中耳疾患の基礎的研 究
講 師：	宇田川友克	内耳基礎研究
講 師：	山本 和央	中耳疾患の病態と手 術、再生医学
講 師：	中山 次久  <small>(獨協医科大学病院に出 向中)</small>	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：	茂木 雅臣	中耳疾患の病態と手 術、人工聴覚器
講 師：	森野常太郎	中耳疾患の病態と手 術、再生医学

## 教育・研究概要

## I. 臨床および基礎研究

## 1. 耳科学領域

中耳粘膜再生の基礎的実験と臨床応用に向けての研究、真珠腫遺残上皮を標的とした遺伝子治療の開発などを研究テーマの中心としている。細胞シート移植を用いた中耳粘膜再生治療の臨床応用をすでに開始しており、現在までに15例の細胞シート移植をヒト臨床研究で実施している。現在は、AMED・再生医療実用化研究事業の採択課題「真珠腫性中耳炎に対する自己由来鼻粘膜細胞シート移植治療に関するフォローアップ試験」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試験を開始している。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は関連病院も合わせると年間1,500例あまりを超え、手術時合併症、術後難治化に関わる因子、嗅覚障害の予後、自覚症状およびQOLの改善度、好酸球性副鼻腔炎また真菌性副鼻腔炎の有病率、な

どを中心に、詳細な検討を行い国内外の学会、論文に報告している。頭蓋底疾患（下垂体腺腫、ラトケ嚢胞など）に対するナビゲーション支援 ESS を脳神経外科との協力のもと行っており、症例報告ならびに良好な治療成績を報告している。ナビゲーション手術の問題点であった、手術による構造の変化に対応するために、CT 画像の術中リアルタイム更新を全国に先駆けて導入し、その効果と適応について検討している。また、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リハビリテーションは本邦で初めて試みられているものであり、その効果が期待されている。また主な研究としては、「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ープのオミックス解析（ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム解析）を行っている。スギ花粉症に対しては、新しい免疫療法の開発と臨床応用に取り組んでいる。特にスギ抗原に対する主要な T 細胞エピトープを連結させたペプチドを米に発現させた花粉症緩和米のヒトに対する初めての臨床研究を行い、その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）を中心に行っている。その選択は、癌の局在、進行度、社会的背景、年齢、Performance Status を考慮した上、頭頸部癌診療ガイドラインに沿った形で決定している。2022 年度の年間手術件数は、悪性腫瘍は約 140 件、良性腫瘍は約 160 件であった。そのうち嚥下、構音、形態等の機能保持を目的とした遊離皮弁移植を用いた再建術は 50 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

声帯ポリープ・ポリープ様声帯・声帯嚢胞に対し、全身麻酔下にマイクロフラップ法を用いたラリngo マイクロサージャリーを行っている。病変の小さい症例や全身麻酔下手術が困難な声帯ポリープ症例に関して、可能な限りフレキシブルファイバースコープ下での外来日帰り手術を行っている。また、手術前後の音響分析・空気力学的検査・Voice Handicap Index (VHI) を用いた比較を行うことにより、手術適応及び術式決定ができるよう検討を行っている。

片側性声帯麻痺に対しては、声門間隙の少ない症例に対してはアテロコラーゲンの声帯内注入術による外来日帰り手術を行い、声門間隙の大きい症例に対しては局所麻酔下での喉頭枠組み手術を行っている。

過緊張性発声や声帯結節など音声リハビリテーションの対象となる音声障害患者に対して言語療法士と各患者の診察を行い、音声リハビリテーションを行っている。

痙攣性発声障害に対し、2018 年に保険適応となったボツリヌストキシン注入術を行っている。症例は増加傾向にあり、今後の発展が期待される。

嚥下障害の診療は、嚥下専門医師、嚥下専門看護師、言語聴覚士、栄養士、薬剤師で構成された摂食嚥下支援チームで毎週嚥下カンファを行い、脳神経内科、リハビリテーション科などの診療科、および病棟看護師をはじめとするコメディカルと連携し、嚥下内視鏡および嚥下造影検査などをとて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)、コース臨床医学Iのユニット「基本的臨床技能実習」、全科臨床実習、診療参加型臨床実習、コース研究室配属、チュートリアル、各種試験に協力し、医学生教育に関わっている。

今年度も新型コロナウイルス感染症対策を講じ、当科の学生教育は現地での実習(手術・外来見学や症例検討など)とeラーニングを活用した、ハイブリッド型臨床実習の形で実施した。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 公的研究費

文部科学省科学研究費助成事業は、合計16課題(基盤研究12課題、若手研究4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。昨年度までは、新型コロナウイルス感染症蔓延のために中止となっていたが、今年度は現地とWebとのハイブリッド形式にて3年ぶりに開催された。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、互いの学術の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) 由井亮輔, 森 恵莉, 阿久津泰伴, 中島大輝, 竹下直宏, 三浦正寛, 太田史一, 千葉伸太郎, 小児に対するアデノイド切除術前後の嗅覚同定能の変化について. 耳鼻展望 2022 ; 65(2) : 68-73.
- 2) Tanaka H, Mori E, Akutsu T, Saito S, Tei M, Otori N. Characteristics of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, compared with nasal diffuse large B-cell lymphoma. Clin Med Insights Oncol 2023 ; 17 : 11795549231156692.
- 3) Tanaka H, Mori E, Sekine R, Yonezawa N, Tei M, Otori N. Relationship between the severity of olfactory dysfunction and serum zinc levels. Eur Arch Otorhinolaryngol 2023 ; 280(7) : 3229-36. Epub 2023 Feb 10.
- 4) Akiyama N, Yamamoto-Fukuda T, Kojima H. miR-34a predicts the prognosis of advanced-stage external auditory canal squamous cell carcinoma. Acta Otolaryngol 2022 ; 142(6) : 537-41.
- 5) Akiyama N, Yamamoto-Fukuda T, Yoshikawa M, Kojima H. Analysis of the epidermal growth factor receptor/phosphoinositide-dependent protein kinase-1 axis in tumor of the external auditory canal in response to epidermal growth factor stimulation. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2022 ; 7(3) : 730-9.
- 6) Yamamoto-Fukuda T, Akiyama N, Tatsumi N, Okabe M, Kojima H. Keratinocyte growth factor stimulates growth of p75<sup>+</sup> neural crest lineage cells during middle ear cholesteatoma formation in mice. Am J Pathol 2022 ; 192(11) : 241-3.
- 7) Yamamoto-Fukuda T, Akiyama N, Hirabayashi M, Shimmura H, Kojima H. Epigenetic regulation as a new therapeutic target for middle ear cholesteatoma. Otol Neurotol 2023 ; 44(3) : 273-80.
- 8) Yamamoto-Fukuda T, Pinto F, Pitt K, Senoo M. Inhibition of TGF- $\beta$  signaling enables long-term proliferation of mouse primary epithelial stem/progenitor cells of the tympanic membrane and the middle ear mucosa. Sci Rep 2023 ; 13(1) : 4532.
- 9) Xia A, Udagawa T (EQ), Quiñones P, Atkinson PJ, Applegate B, Cheng AG, Oghalai J. The impact of targeted ablation of one row of outer hair cells and Deiters' cells on cochlear amplification. J Neurophysiol 2022 ; 128(5) : 1365-73.
- 10) 小泉 舜, Torng H, 今川記恵, 吉田由記, 櫻井結華, 力武正浩, 近藤由以子, 宇田川友克. 軽・中等度難聴児を検出するためのスクリーニング検査の検討. 耳鼻展望 2022 ; 65(5) : 187-93.
- 11) Nagaoka M, Omura K, Nomura K, Takeda T, Otori N, Kojima H. Endoscopic-assisted total maxillectomy with precise surgical margins. Head Neck 2023 ; 45(2) : 521-8.
- 12) Takaishi S, Kobayashi T, Miyake M, Teshigawara A. Rupture of the internal carotid artery pseudoaneurysm resulting from fungal sinusitis. Auris Nasus Larynx 2023 ; 50(5) : 811-5.
- 13) 高石慎也, 弦本惟郎, 鴻 信義. 鼻涙管外側の術後性上顎嚢胞に対する鼻涙管粘膜弁を用いた経鼻内視鏡下嚢胞開窓術と術後経過. 日耳鼻頭頸部外会報 2023 ; 126(3) : 224-9.
- 14) Takahashi M, Noda K, Yoshida K, Tsuchida K, Yui R, Nakazawa T, Kurihara S, Baba A, Motegi M, Yamamoto K, Yamamoto Y, Ojiri H, Kojima H. Preoperative prediction by artificial intelligence for mastoid extension in pars flaccida cholesteatoma using temporal bone high-resolution computed tomography: a retrospective study. PLoS One 2022 ; 17(10) : e0273915.
- 15) Takahashi M, Motegi M, Yamamoto K, Yamamoto Y, Kojima H. The pre-chorda and post-chorda tympani approach in endoscopic stapes surgery based on the chorda tympani nerve classification. Eur Arch Otorhinolaryngol 2022 ; 279(12) : 5945-9.
- 16) Takahashi M, Motegi M, Yamamoto K, Yamamoto Y, Kojima H. Quantitative study of bone removal region in transcanal endoscopic approach to the attic and antrum using a 70° endoscope. J Int Adv Otol 2022 ; 18(3) : 232-5.
- 17) Takahashi M, Motegi M, Yamamoto K, Yamamoto Y, Kojima H. Endoscopic tympanoplasty type I using interlay technique. J Otolaryngol Head Neck Surg 2022 ; 51(1) : 45.
- 18) Kurihara S, Tei M, Hata J, Mori E, Fujioka M, Matsuwaki Y, Otori N, Kojima H, Okano HJ. MRI tractography reveals the human olfactory nerve map connecting the olfactory epithelium and olfactory bulb. Commun Biol 2022 ; 5(1) : 843.
- 19) Hosokawa Y, Miyawaki T, Omura K, Akutsu T, Kimura R, Ikezono T, Otori N. Surgical treatment for empty nose syndrome using autologous dermal fat: evaluation of symptomatic improvement. Ear Nose Throat J 2022 Sep 29. [Epub ahead of print]
- 20) Sekine R, Menzel S, Hähner A, Mori E. Assessment of postviral qualitative olfactory dysfunction using the short SSParoT in patients with and without parosmia. European Archives of Otorhinolaryngology 2023 ; 280(1) : 469-72.

- 21) Burghardt GKL, Cuevas M, Sekine R, Hummel T. Trigeminal sensitivity in patients with allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2023; 133(3) : 654-60.
- 22) Hörberg T, Sekine R, Overbeck C, Hummel T, Olofsson JK. A parosmia severity index based on word-classification predicts olfactory abilities and impairment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023; 280(8) : 3695-706. Epub 2023 Mar 11.
- 23) Nakajima T, Motegi M, Yamamoto Y. Penetrating trauma-induced perilymphatic fistula: a case report and literature review. *Cureus* 2023; 15(3) : e36106.
- 24) Kuznia S, Zhu A, Akutsu T, Buring JE, Camargo CA Jr, Cook NR, Chen LJ, Cheng TD, Hantunen S, Lee IM, Manson JE, Neale RE, Scragg R, Shadyab AH, Sha S, Sluyter J, Tuomainen TP, Urashima M, Virtanen JK, Voutilainen A, Wactawski-Wende J, Waterhouse M, Brenner H, Schöttker B. Efficacy of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev* 2023; 87 : 101923. Epub 2023 Mar 31.
- 25) Motegi M, Yamamoto Y, Akutsu T, Kurihara S, Takahashi M, Sampei S, Sano H, Yamamoto K, Sakurai Y, Kojima H. Impact of Sclerotic Lesions on the Surgical Outcome of Cholesteatoma. *Otol Neurotol* 2022; 43(6) : 657-65.
- 26) Urashima M, Tanaka E, Ishihara H, Akutsu T. Association between life expectancy at age 60 years before the COVID-19 pandemic and excess mortality during the pandemic in aging countries. *JAMA Netw Open* 2022; 5(10) : e2237528.
- 27) Otani K, Kanno K, Akutsu T, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Applying machine learning to determine 25(OH)D threshold levels using data from the AMATERASU vitamin D supplementation trial in patients with digestive tract cancer. *Nutrients* 2022; 14(9) : 1689.
- 28) 菅野万規, 阿久津泰伴, 永井美耶子, 竹下直宏, 水成陽介, 黒田健斗, 大戸弘人, 西谷友樹雄, 結束 寿, 原山幸久, 長岡真人, 志村英二. 当院における再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対するニボルマブの予後延長効果の検討. *耳鼻展望* 2023; 66(1) : 29-35.
- 29) Morishita Y, Takenouchi K, Sakashita S, Matsuura K, Hayashi R, Nakatsura T. Immunohistochemical analysis of common cancer antigens in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2022; 42(12) : 5751-61.
- 30) Koyama S, Mori E, Ueha R. Insight into the mechanisms of olfactory dysfunction by COVID-19. *Auris Nasus Larynx* 2023; 50(4) : 490-8. Epub 2022 Dec 9.
- 31) Miyamura K, Mori E, Nakashima D, Miura M, Chiba S, Otori N. Relationship of lesion location to post-operative steroid use in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2023; 133(10) : 2511-6. Epub 2023 Jan 24.
- 32) 柳原太一, 武田鉄平, 菊地 瞬, 細川 悠, 大村和弘, 森 恵莉, 小島博己, 鴻 信義. 当教室における内視鏡下鼻内手術研修会のアンケート調査. *耳鼻展望* 2022; 65(4) : 144-51.

## II. 総説

- 1) 山本 裕. 中耳真珠腫手術の基本 術式選択の考え方と手術手技の Tips. *日耳鼻頭頸部外会報* 2023; 126(2) : 115-120.
- 2) 飯村慈朗. 【Step up! 鼻の内視鏡手術-コツと pitfall-】内視鏡下鼻中隔手術. *ENTONI* 2022 : 273 : 19-28.
- 3) 飯村慈朗. 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 鼻中隔彎曲症. *医事新報* 2022 : 5145 : 47-8.
- 4) 飯村慈朗. 鼻中隔外鼻形成術. *耳鼻展望* 2022 ; 65(6) : 232-9.
- 5) 福田智美, 妹尾 誠. News & Hot Paper Digest 高次細胞構造デザインの新手法-生きた細胞を自由気ままに積み木のごとく. *実験医* 2023 ; 41(1) : 62-3.
- 6) 福田智美, 穂山直太郎, 小島博己. 中耳真珠腫の発症機序に関する考察 これまでの実験結果から. *耳鼻展望* 2023 ; 66(1) : 11-6.
- 7) 福田智美. 真珠腫の発症機序. *耳鼻咽喉科* 2022 ; 2(6) : 804-13.
- 8) 高橋昌寛. 【見逃すな! 緊急手術症例-いつ・どのよう手術適応を見極めるか】耳科領域 顔面神経麻痺. *耳鼻・頭頸外科* 2022 ; 94(13) : 1099-104.
- 9) 栗原 渉, 平林源希. 研究者の最新動向 有限要素解析法を用いた伝音難聴の病態解明. *Precis Med* 2023 ; 6(3) : 222-5.
- 10) 細川 悠. 【見逃すな! 緊急手術症例-いつ・どのよう手術適応を見極めるか】鼻科領域 副鼻腔炎の眼窩内合併症. *耳鼻・頭頸外科* 2022 ; 94(13) : 1116-20.
- 11) 加藤雄仁. めまい診断における考え方と診断基準. *耳鼻展望* 2023 ; 66(1) : 46-50.
- 12) 櫻井結華. 【検査結果・検査報告書をどう読むか-感染症・生理機能検査編】生理機能検査の結果を読む治療効果の評価 補聴器装用の使用効果を判定する補聴器適合検査の見方. *JOHNS* 2022 ; 38(4) : 419-22.

- 13) 櫻井結華, 茂木雅臣, 岡崎史子. 【コロナ時代の新たな耳鼻咽喉科診療】 コロナ時代の耳鼻咽喉科医の社会活動 コロナ時代の医学教育. JOHNS 2023 ; 39 (1) : 85-8.
- 14) 前田真由香, 森 恵莉. 【鼻副鼻腔・頭蓋底手術のスキルアップ-鼻科手術指導医をめざして!】 Off the job トレーニング 鉗子・デブリッター操作のトレーニング. 耳鼻・頭頸外科 2022 ; 94 (2) : 128-33.
- 15) 鄭 雅誠, 森 恵莉. 【嗅覚感度の簡易測定】 臨床的嗅覚検査の歴史と現状. におい・かおり環境会誌 2022 ; 53 (3) : 178-82.
- 16) 兵頭政光, 岩崎真一, 高野賢一, 加藤健吾, 平野 滋, 森 恵莉, 萩森伸一, 春名眞一, 藤岡 治, 野上兼一郎, 耳鼻咽喉科リハビリテーション WG. 耳鼻咽喉科頭頸部外科領域のリハビリテーションの現状と課題研修施設を対象とするアンケート調査の結果. 日耳鼻頭頸部外会報 2022 ; 125 (3) : 330-8.
- 17) 森 恵莉, 宮村洸輔. 【Step up! 鼻の内視鏡手術-コツとpitfall-】 内視鏡下鼻副鼻腔手術 (V型以外). ENTONI 2022 ; 273 : 7-18.
- 18) 森 恵莉, 宮村洸輔. 【悪性か? 良性か? 開業医のためのがんの見つけ方】 症状・所見からのアプローチ 頬部腫脹・上顎洞一側性陰影 がん, 真菌症, 菌性上顎洞炎, 血瘤腫などの鑑別. JOHNS 2022 ; 38 (8) : 854-62.
- 19) 武田鉄平, 森 恵莉. 【耳鼻咽喉科頭頸部外科 見逃してはいけないこの疾患】 鼻領域 REAH (呼吸上皮腺腫様過誤腫) ENTONI 2022 ; 276 : 107-10.
- 20) 森 恵莉. 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 嗅覚障害. 医事新報 2022 ; 5139 : 45-6.
- 21) 森 恵莉, 吉川 衛. 耳鼻咽喉科 小児の嗅覚障害における問題や診療上の注意点について 【食の好み, 健康状態や将来の職業選択など日常生活や人生を左右しうる. 鼻副鼻腔疾患を見逃さないことが大切】. 医事新報 2022 ; 5147 : 54.
- 22) 竹内万彦, 森 恵莉. 線毛機能不全症候群を疑うポイントと対応は? 長引く湿性咳嗽が最も重要な症状である. 医事新報 2023 ; 5151 : 51.
- 23) 中島大輝, 森 恵莉. 【副鼻腔炎診療は変わったか?】 最新の疾患別マネジメント 好酸球性副鼻腔炎. JOHNS 2023 ; 39 (2) : 163-7.
- 24) 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 (解説). 日鼻科会誌 2023 ; 62 (1) : i-108.

### III. 症例報告

- 1) 石橋直樹, 宇田川友克, 栗原 渉, 茂木雅臣, 中澤宝, 櫻井結華, 小島博己. めまい発作を契機に診断に至ったPendred症候群の1例. 耳鼻展望 2022 ; 65 (3) : 112-6.
- 2) 松下 豊, 清水雄太. 喉頭悪性腫瘍と鑑別を要したEBウイルス陽性粘膜炎皮膚潰瘍の1例. 耳鼻展望 2022 ; 65 (4) : 157-61.
- 3) 山崎慎太郎, 西谷友樹雄, 阿久津泰伴, 黒柳拓樹, 長岡真人, 志村英二. 鼻腔粘膜を用いた再建術により機能温存ができた硬口蓋切除の1例. 頭頸部外 2022 ; 32 (2) : 191-6.
- 4) 佐久間信行, 志村英二, 黒田健斗, 結束 寿, 小島博己. 術後重度な嚥下障害を来した小児咽頭後間隙神経鞘腫の1例. 耳鼻展望 2022 ; 65 (5) : 200-6.
- 5) 中澤 宝, 高橋昌寛. 症例をどうみるか 斜視鏡を併用した経上半規管法によって聴力保存できた錐体部真珠腫の1例. JOHNS 2022 ; 38 (9) : 1283-7.
- 6) 石塚良太, 加藤雄仁, 小島博己. めまい, 聴力障害を初発症状とした中枢神経系原発悪性リンパ腫の1例. Equilibrium Res 2022 ; 81 (4) : 192-8.
- 7) 麻植章弘, 飯村慈朗, 積山真也, 弦本惟郎, 関根瑠美, 森 恵莉, 宮脇剛司, 小島博己, 鴻 信義. Endoscopic Modified Medial Maxillectomy で整備できなかった眼窩底骨折の1例. 耳鼻展望 2022 ; 65 (2) : 62-7.
- 8) 宮野新太郎, 宮村洸輔, 森 恵莉, 高橋恵里沙, 武田鉄平, 細川 悠, 大村和弘, 鴻 信義. 嗅神経芽細胞腫の陽子線治療後晩期に髄膜炎と汎下垂体機能低下症を発症した一例. 耳鼻展望 2022 ; 65 (6) : 240-4.

### IV. 著書

- 1) 飯村慈朗. 2章: 鼻編 鼻副鼻腔処置 (副鼻腔自然口開大処置, 術後処置). 大森孝一総編集, 春名眞一専門編集. 耳鼻咽喉科外来処置・外来手術最新マニュアル: プラクティス耳鼻咽喉科の臨床2. 東京: 中山書店, 2022. p.110-5.
- 2) 森 恵莉, 中島大輝, 岩波慶一. 2章: 疾患別のステロイドの使い方 H. 耳鼻咽喉科 23. 好酸球性副鼻腔炎. 岩波慶一編. ステロイド治療戦略: アウトカムを改善する. 新装改訂版. 東京: 日本医事新報社, 2023. p.265-76.

### 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) 栗原 渉、難聴治療のための継続的内耳薬剤投与を可能とする経外耳道間欠的陽圧システム (TIPPs) の開発。AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム、2022年度。
  - 3) 小島博己、再生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。
  - 4) 山本 裕、骨パテと培養細胞の複合によるハイブリッド耳科手術材料の開発。科学研究費助成事業・基盤研究 (C)、2021～2023年度。
  - 5) 福田智美、中耳真珠腫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。
  - 6) 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トシステム開発。科学研究費助成事業・基盤研究 (C)、2022～2024年度。
  - 7) 葛西善行、鼻腔粘膜細胞シート接着後の機能解析。科学研究費助成事業・若手研究、2021～2023年度。
  - 8) 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。
  - 9) 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。
  - 10) 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、2021～2022年度。
  - 11) 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。
  - 12) 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。
  - 13) 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。
  - 14) 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。
  - 15) 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。
  - 16) 鴻 信義、細胞治療による鼻副鼻腔粘膜再生医療－ラット粘膜傷害モデルへの細胞シート移植検討。科学研究費助成事業・基盤研究 (C)、2021～2023年度。
  - 17) 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。
  - 18) 茂木雅臣、途上国におけるセミデジタル補聴集音器の実証。科学研究費助成事業・基盤研究 (C)、2021～2025年度。
  - 19) 野々村頼子、3D音響式平衡感覚代行システムによる難聴慢性めまい治療新戦略の確立。科学研究費助成事業・基盤研究 (C)、2022～2024年度。
- ## Ⅶ. 賞
- 1) 大村和弘、最高位モニサラボン大十字勲章、カンボジア王国政府、2023年3月。
- ## Ⅷ. その他
- 1) 山本 裕、(手術手技セミナー1：耳科手術の基本) 中耳真珠腫手術－術式選択の基本的な考え方と手技のTips－。第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会、神戸、5月。
  - 2) 近藤由以子、茂木雅臣、今川恵恵、宇田川友克、力武正浩、栗原 渉、平林源希、中澤 宝、櫻井結華、小島博己、(口頭) 補聴器の装着効果に及ぼす要因に関する検討。第67回日本聴覚医学会総会・学術講演会、山形、10月。
  - 3) 長岡真人、阿久津泰伴、黒柳拓樹、森下洋平、志村英二、(口頭) 気管分岐部より尾側に進展した降下性縦隔膿瘍を経頸部切開からドレナージする方法の提案。第73回日本気管食道外科学会総会ならびに学術集会、那覇、11月。
  - 4) 高石慎也、弦本惟郎、鴻 信義、小島博己、(口頭) 鼻中隔軟骨を用いた経鼻内視鏡下眼窩内側壁骨折再建手術法。第84回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会、広島、7月。
  - 5) 高橋昌寛、土田敬介、由井亮輔、中澤 宝、栗原 渉、森野常太郎、茂木雅臣、山本和央、山本 裕、小島博己、野田勝彦、吉田 要、(口頭) 人工知能を用いたCTにおける真珠腫乳突腔進展の自動診断。第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会、神戸、5月。
  - 6) 栗原 渉、(パネルディスカッション (耳鼻咽喉科領域講習)：頭頸部外科領域の挑戦的研究) ヒトiPS細胞由来内耳オルガノイドを用いた薬効評価系の構築と今後の展開。第32回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会、金沢、1月。
  - 7) 永井萌南、森 恵莉、米澤 和、鄭 雅誠、柳徳浩、関根瑠美、弦本結香、小島博己、鴻 信義、(口頭) COVID-19罹患後とCOVID-19以外の感冒後嗅覚障害の臨床像の比較検討。第61回日本鼻科学会総会・学術講演会、金沢、10月。
  - 8) 中島隆博、山本 裕、高橋昌寛、中澤 宝、栗原 渉、森野常太郎、茂木雅臣、山本和央、小島博己、(口頭) 乳突腔の発育と真珠腫性中耳炎の病態の関係について。

第32回日本耳科学会総会・学術講演会. 横浜, 10月.

9) 中澤 宝, 山本 裕, 栗原 渉, 高橋昌寛, 森野常太郎, 茂木雅臣, 山本和央, 櫻井結華, 小島博己. (口頭) Kaplan-Meier 法による真珠腫性中耳炎の再発に関与する因子の検討. 第32回日本耳科学会総会・学術講演会. 横浜, 10月.

10) 渡邊菜月, 菊地 瞬, 武山 慧, 飯田 誠. (口頭) 血清可溶性インターロイキン2レセプターが7,720U/mlと異常高値を示した急性扁桃炎の1例. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会. 広島, 7月.

麻酔科学講座

講座担当教授：	上園 晶一	小児麻酔，心臓血管外科麻酔，肺高血圧の診断と治療
教 授：	木山 秀哉	静脈麻酔，困難気道管理，麻酔中の脳波，周術期危機管理，麻酔を支える自然科学
教 授：	坪川 恒久	成人心臓麻酔，薬物動態，脳機能
教 授：	谷口 由枝	小児麻酔，体温研究
教 授：	近藤 一郎	脊髄における疼痛機序，術後疼痛管理
教 授：	三尾 寧	麻酔薬の臓器保護作用，麻酔の質管理
教 授：	桜井 康良	産科麻酔
教 授：	倉田 二郎	ペインクリニック，意識と痛みの脳神経画像法研究
教 授：	鹿瀬 陽一	集中治療，エンドトキシン，蘇生教育，シミュレーション医学教育
教 授：	須永 宏	筋弛緩薬
教 授：	藤井 智子	集中治療，救急，臨床研究，メタ疫学，急性腎障害，血液浄化，敗血症，アシドーシス，人工呼吸管理
准 教 授：	藤原千江子	呼吸，モニター
	<small>(厚木市立病院に出向中)</small>	
准 教 授：	庄司 和広	術後疼痛管理
准 教 授：	香取 信之	血液凝固モニタリング，周術期出血治療
准 教 授：	虻川有香子	小児麻酔，小児気道管理
准 教 授：	齋藤 敬太	集中治療，急性腎傷害
准 教 授：	木田康太郎	蘇生後脳障害に対する治療法の開発，吸入ガス，虚血再灌流障害，脊髄虚血性障害
准 教 授：	山川健太郎	心臓自律神経調節による，致死性心室性不整脈の予防および治療戦略

講 師：	照井 貴子	循環生理
講 師：	遠藤 新大	集中治療，輸液，栄養
講 師：	大岩 彩乃	ペインクリニック，緩和ケア，ニューロモジュレーション，神経可塑性，運動機能解析
講 師：	福島 東浩	集中治療
講 師：	池田 浩平	虚血再還流傷害，ナノデバイスの医薬応用
講 師：	ハシチウオヴイッチ・トマシユ	術後鎮痛管理
講 師：	小池 正嘉	手術室の医療経済分析，術前評価，術後鎮痛管理，医療安全
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，2023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. 慢性疼痛患者レジストリの構築と登録に関する研究（上園晶一）：データ取得中
2. 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
3. 経頭蓋カラードプラー法を用いた新しい脳灌流測定法の開発（坪川恒久）：データ取得中
4. 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
5. Bispectral Index® に影響を与える因子に関する研究（坪川恒久）：データ解析中
6. 筋弛緩作用拮抗薬サガマデクスの至適投与量に関する検討（坪川恒久）：データ解析中
7. 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）：データ解析中
8. 術中心電図のQT時間変化に関わる因子の調査（坪川恒久）：データ解析中

9. 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)：データ解析中
10. 吸入麻酔薬からの覚醒に影響を与える因子 (坪川恒久)：データ解析中
11. 術前 BNP 値と予後の関係に関する調査 (坪川恒久)：データ解析中
12. 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)：データ解析中
13. 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)：データ解析中
14. 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)：データ解析中
15. 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)：データ解析中
16. 新しい麻酔薬 アネレム<sup>®</sup>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
17. 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
18. 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 (坪川恒久)：データ取得中
19. 血液凝固能検査を用いた COVID-19 重症化予測に関する検討 (坪川恒久)：論文作成中
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. 深い筋弛緩維持のためのロクロニウム持続投与量の検討 (須永 宏)：データ取得中
22. 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)：論文投稿中
23. 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)：論文投稿中
24. 麻酔導入時に香り付マスクを使用し、小児患者のストレス軽減となるか (虻川有香子)：論文投稿中
25. 小児輪状甲状間膜穿刺の安全性向上のための穿刺モデルの開発：超音波エコーによる挿管時の気管の変位についての検討 (虻川有香子)：論文投稿中
26. Usefulness of the supraglottic airway device for congenital laryngeal atresia (虻川有香子)：論文投稿中
27. 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
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. 心肺蘇生後脳症の鎮静剤による脳保護戦略 (木田康太郎)：再申請予定
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 熱中症の新規治療戦略 (木田康太郎)：データ取得中
35. 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
36. 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
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)：2023 年度若手研究にて採択、2023 年度より研究開始
38. 気管切開後の気管径上の変化 (栗原雄希)：アクセプト済み
39. TEVAR と EVAR の周術期 MACE の発生に関する検討 (栗原雄希)：論文作成中
40. 麻酔薬による POA<sub>f</sub> への影響 (田島果林)：アクセプト済み
41. Brugada 型心電図を持つ患者の周術期の心室性不整脈の発生について (田島果林)：論文作成中
42. 漏斗胸患者における胸郭形成を目的としたベクタスパー挿入による心臓の電気生理学的特性への影響 (土井万由子)：論文作成中
43. 二分脊椎合併妊娠に対して硬膜外超音波検査を施行した 4 症例 (土井万由子)：論文投稿済み
44. 急性代謝性アシドーシスに対する重炭酸ナトリウムの有効性検証ランダム化比較試験 (藤井智子)：論文投稿中
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）：データ取得中
  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）：データ解析中
  48. 本邦における COVID-19 感染患者治療の疫学的調査（遠藤新大）：データ取得中
  49. 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）：論文作成中
  50. 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）：論文作成中
  51. 日本集中治療医学会主催の ICU 入室患者登録システム事業への参画（高木俊成）：終了、新規申請へ乗り換え
  52. 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（八木洗輔）：論文作成中
  53. 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
  54. 慢性痛に対する認知行動療法の無作為化比較試験による効果検証（倉田二郎）：データ取得中
  55. 磁気共鳴画像法を用いた慢性疼痛脳バイオマーカーの確立（倉田二郎）：データ取得中
  56. ミクログリア画像化 PET とマルチモーダル MRI による痛みの疾患別バイオマーカーの確立（倉田二郎）：データ取得中
  57. 新しい感覚定量試験器 intercross-220 の妥当性の検討（倉田二郎）：論文作成中
  58. Preoperative versus postoperative ultrasound-guided rectus sheath block for acute postoperative pain relief after laparoscopy: a retrospective cohort study (中沢真優子)：論文投稿中
  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. Preoperative endoleak type in patients of aneurysmal sac expansion after endovascular aneurysm repair and intraoperative blood loss in aneurysmorrhaphy: analysis of a case series of 18 patients (押田一真)：査読中

### 「点検・評価・改善」

2022 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体制も徐々に整いつつある。基礎研究部門も、米国のラボでトレーニングを受けた者を中心に活発化し、科研費の獲得数も安定している。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 関 博志, 蔵谷紀文, 志賀俊哉, 三浦倫一, 近藤一郎, 木下真央, 仙頭佳起, 増田祐也, 出野智史, 池田浩平, 高野光司, 栗原雄希, 衣笠梨絵, 天谷史昌, 佐和貞治, 祖父江和哉, 森崎 浩. 婦人科腹腔鏡手術におけるオランザピンの術後悪心・嘔吐予防効果 多施設共同無作為化比較対照試験. 麻酔 2022; 71(7): 756-65.
- 2) Takahashi K, Kobayashi Y, Sato M, Nagae S, Kon-do I, Funaki S, Sato T, Konishi A, Ito Y, Kamide T, Hoshina T, Kanuka H, Kobayashi M, Sakurai Y, Iwamoto M, Takahashi H, Samura O, Okamoto A. Clinical outcomes in pregnant women with coronavirus disease 2019 in a perinatal medical centre in Japan: a retrospective study of the first 1 year of the pandemic. *Obstet Gynaecol* 2022; 42(7): 2684-92.
- 3) Katori N, Yamakawa K, Yagi K, Kimura Y, Doi M, Uezono S. Characteristics and outcomes of unplanned intensive care unit admission after general anesthe-

- sia. *BMC Anesthesiol* 2022; 2022(1) : 191.
- 4) Nakanishi T, Oyama K, Tanaka H, Kobirumaki-Shimozawa F, Ishii S, Terui T, Ishiwata S, Fukuda N. Effects of omecamtiv mecarbil on the contractile properties of skinned porcine left atrial and ventricular muscles. *Front Physiol* 2022; 13: 947206.
  - 5) Yoshitani K, Ogata S, Kato S, Tsukinaga A, Takanani T, Kin N, Ezaka M, Shimizu J, Furuichi Y, Uezono S, Kida K, Seo K, Kakumoto S, Miyawaki H, Kawamata M, Tanaka S, Kakinohana M, Izumi S, Uchino H, Kakinuma T, Nishiwaki K, Hasegawa K, Matsumoto M, Ishida K, Yamashita A, Yamakage M, Yoshikawa Y, Morimoto Y, Saito H, Goto T, Masubuchi T, Kawaguchi M, Tsubaki K, Mizobuchi S, Obata N, Inagaki Y, Funaki K, Ishiguro Y, Sanui M, Taniguchi K, Nishimura K, Ohnishi Y. Effect of cerebrospinal fluid drainage pressure in descending and thoracoabdominal aortic repair : a prospective multicenter observational study. *J Anesth* 2023; 37(3) : 408-15. Epub 2023 Mar 21.
  - 6) Kuwabara Y, Yamakawa K, Okui S, Miyazaki E, Uezono S. Association between surgical tracheostomy and chronic tracheal stenosis : a retrospective, single-center study. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 1050784.
  - 7) Miyazaki Y, Hayashida K, Ikeda K, Marutani E, Magliocca A, Nagashima F, Ikeda T, Tainsh R, Buys E, Ichinose F. Inhaled nitric oxide improves post-cardiac arrest outcomes via guanylate cyclase-1 in bone marrow-derived cells. *Nitric Oxide* 2022; 125-6: 47-56.
  - 8) Takazawa T, Horiuchi T, Nagumo K, Sugiyama Y, Akune T, Amano Y, Fukuda M, Haraguchi T, Ishibashi C, Kanemaru E, Kato T, Katoh K, Kawano T, Kochiyama T, Kuri M, Kurita A, Matsuoka Y, Muramatsu T, Orihara M, Saito Y, Sato N, Shiraishi T, Suzuki K, Takahashi M, Takahashi T, Tanabe K, Tomioaka A, Tomita Y, Tsuji T, Watanabe I, Yamada T, Yoshida N, Yamaguchi M, Saito S. The Japanese Epidemiologic Study for Perioperative Anaphylaxis, a prospective nationwide study : allergen exposure, epidemiology, and diagnosis of anaphylaxis during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2023; 131(1) : 159-69. Epub 2023 Mar 27.
  - 9) Ezaka M, Marutani E, Miyazaki Y, Kanemaru E, Selig MK, Boerboom SL, Ostrom KF, Stemmer-Rachamimov A, Bloch DB, Brenner GJ, Ohshima E, Ichinose F. Oral administration of glutathione trisulfide increases reactive sulfur levels in dorsal root ganglion and ameliorates paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(11) : 2122.
  - 10) Ikeda T, Amorim E, Miyazaki Y, Kato R, Marutani E, Silverman MG, Malhotra R, Solt K, Ichinose F. Post-cardiac arrest sedation promotes electroencephalographic slow-wave activity and improves survival in a mouse model of cardiac arrest. *Anesthesiology* 2022; 137(6) : 716-32.
  - 11) Nagashima F, Miyazaki Y, Kanemaru E, Ezaka M, Hara H, Sugiura K, Boerboom SL, Ostrom KF, Jiang W, Bloch DB, Ichinose F, Marutani E. Sulfide:quinone oxidoreductase ameliorates neurodegeneration in a murine model of Parkinson's disease. *Redox Biol* 2023; 59: 102562.
  - 12) Young PJ, Al-Fares A, Aryal D, Arabi YM, Ashraf MS, Bagshaw SM, Beane A, Manoel ALO, Dullawe L, Fazla F, Fujii T, Haniffa R, Hodgson CL, Hunt A, Vijayaraghavan BKT, Landoni G, Lawrence C, Maia IS, Mackle D, Mazlan MZ, Nichol AD, Olatunji S, Rashan A, Rashan S, Kasza J, for the Mega-ROX management committee, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the Critical Care Asia and Africa Network, the Irish Critical Care-Clinical Trials Group, the Alberta Health Services Critical Care Strategic Clinical Network. Protocol and statistical analysis plan for the mega randomised registry trial research program comparing conservative versus liberal oxygenation targets in adults receiving unplanned invasive mechanical ventilation in the ICU (Mega-ROX). *Crit Care Resusc* 2022; 24(2) : 137-49.
  - 13) Tsutsumi Y, Tsujimoto Y, Tajika A, Omae K, Fujii T, Onishi A, Kataoka Y, Katsura M, Noma H, Sahker E, Ostinelli EG, Furukawa TA. Proportion attributable to contextual effects in general medicine : a meta-epidemiological study based on Cochrane reviews. *BMJ Evid Based Med* 2023; 28(1) : 40-7.
  - 14) Kameda S, Fujii T, Ikeda J, Kageyama A, Takagi T, Miyayama N, Endo A, Uezono S. Unfractionated heparin versus nafamostat mesylate for anticoagulation during continuous kidney replacement therapy : an observational study. *BMC Nephrol* 2023; 24(1) : 12.
  - 15) Kurata S, Miyayama N, Ogawa K, Watanabe K, Asano K, Fujii T. Thromboembolic events in hospitalised patients with COVID-19 : ecological assessment with a scoping review. *BMJ Open* 2023; 13(1) : e066218.
  - 16) Annane D, Pittock SJ, Kulkarni HS, Pickering BW,

Khoshnevis MR, Siegel JL, Powell CA, Castro P, Fujii T, Dunn D, Smith K, Mitter S, Kazani S, Kulasekara-raj A. Intravenous ravulizumab in mechanically ventilated patients hospitalised with severe COVID-19: a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2023 Mar 20. [Epub ahead of print]

## II. 総説

- 1) 木山秀哉. 酸素化の功罪：呼吸管理中の至適酸素化について 麻酔導入・維持期の酸素濃度. *日臨麻会誌* 2022 ; 42(4) : 386-90.
- 2) 木山秀哉. 自動化の光と陰. *日臨麻会誌* 2022 ; 42(4) : 402-7.
- 3) Kiyama S. Re-sedation after a large dose of flumazenil. *J Anesth* 2023 ; 37(1) : 161.
- 4) Kiyama S. Seeing is believing. *J Anesth* 2023 ; 37(2) : 330-1. Epub 2023 Feb 17.
- 5) 坪川恒久. 【別冊秋号 オピオイド】(PART1) 臨床編 腎機能, 肝機能を考慮したオピオイドの使用法. *LiSA 別冊* 2022 ; 29(別冊'22秋号) : 21-30.
- 6) 酒巻大輔, 桜井康良. COVID-19と産科麻酔 東京慈恵会医科大学附属病院における SARS-CoV-2 PCR 陽性妊婦の麻酔管理について. *分娩と麻* 2022 ; 104 : 40-5.
- 7) 香取信之. 【大量出血に備える】血液凝固のメカニズムと経口抗凝固薬の周術期管理. *臨麻* 2023 ; 46(6) : 767-77.
- 8) 香取信之. 【これで安心！危機的出血の輸血戦略】臨床現場から輸血部に求めること 麻酔科医の立場から. *Med Technol* 2022 ; 50(10) : 1062-7.
- 9) 小池正嘉. 当院で行われている多職種参加型ハイリスカンファレンスの現状. *日手術医会誌* 2022 ; 43(2) : 131-5.
- 10) Abe T, Takagi T, Fujii T. Update on the management of acute respiratory failure using non-invasive ventilation and pulse oximetry. *Crit Care* 2023 ; 27(1) : 92.
- 11) Moreno R, Rhodes A, Piquilloud L, Hernandez G, Takala J, Gershengorn HB, Tavares M, Coopersmith CM, Myatra SN, Singer M, Rezende E, Prescott HC, Soares M, Timsit JF, de Lange DW, Jung C, De Waele JJ, Martin GS, Summers C, Azoulay E, Fujii T, McClea AS, Vincent JL. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score - has the time come for an update? *Crit Care* 2023 ; 27(1) : 15.
- 12) Fujii T, Lankadeva YR, Bellomo R. Update on vitamin C administration in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2022 ; 28(4) : 374-80.
- 13) 倉田二郎. 【神経回路の可視化—何が見える, どこまで見える】疾患で見る 慢性疼痛における機能的結合. *Clin Neurosci* 2022 ; 40(6) : 750-4.
- 14) 福島東浩. 経肺熱希釈法循環モニタリングシステム. *日臨麻会誌* 2023 ; 43(2) : 121-7.
- 15) ハシチウォヴィッチ・トマシユ. チームのアプローチを用いた術後痛管理システム. *日手術医会誌* 2022 ; 43(2) : 169-73.
- 16) ハシチウォヴィッチ・トマシユ. 【2022のシェヘラザードたち】(第23夜) 科学的根拠と現状のギャップの克服 私の主観的体験 術後痛. *LiSA* 2022 ; 29(別冊'22春号) : 127-33.
- 17) ハシチウォヴィッチ・トマシユ. 【広がれ！術後疼痛管理チーム】Acute Pain Service (術後疼痛管理サービス)の海外と本邦の状況. *ペインクリニック* 2023 ; 44(3) : 241-9.
- 18) 内海 功, 近江禎子. 脊髄くも膜下麻酔を確実に効果させるための正しい知識. *臨麻* 2022 ; 46(臨増) : 283-94.
- 19) 垣野内航, 服部尚士, 内海 功, 吉村 学, 森本康裕, 伊藤慎也, 月永晶人. 症例カンファレンス 超低心機能患者に対する鼠径ヘルニア修復術. *LiSA* 2022 ; 29(10) : 909-25.
- 20) Uchiyama K, Sato T, Sugimoto Y, Kawabe T, Kida K. Factors to consider when assessing the IDOCS study. *Lancet Haematol* 2022 ; 9(9) : e638.
- 21) Kida K, Sugimoto Y, Sato T. Use of a bougie vs endotracheal tube with stylet and successful intubation on the first attempt among critically ill patients undergoing tracheal intubation. *JAMA* 2022 ; 327(15) : 1503.
- 22) 近藤一郎, 小池正嘉, 木村斉弘. 【別冊秋号 オピオイド】(PART1) 臨床編 オピオイドによる術後副作用の予防と治療 術後悪心・嘔吐 (PONV). *LiSA 別冊* 2022 ; 29(別冊'22秋号) : 61-6.

## III. 症例報告

- 1) Hirano H, Taniguchi Y, Kato M. High-flow nasal cannula oxygen therapy for respiratory management after postoperative re-intubation/re-extubation in patients with trisomy 18 and trisomy 13: two case reports. *Clin Case Rep* 2023 Mar 15. [Epub ahead of print]
- 2) 吉村三恵, 桜井康良, 甫母祐子, 酒巻大輔, 伊藤真理子. セントラルコア病合併妊婦において無痛分娩から帝王切開になった1症例. *麻酔* 2022 ; 71(8) : 839-42.
- 3) Kida K, Taguchi M, Uchiyama K, Fujioka S, Tsubokawa T. Tolerance to remimazolam at a high effect-site concentration. *J Anesth* 2023 ; 37(1) : 168-9.

- 4) Tsubokawa T, Nakamura M, Miyazaki E, Kimura Y, Kashiwagi Y, Sato T, Kida K. Perioperative management of a patient with cd36 deficiency undergoing urgent cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 36 (8 Pt B): 3149-51.
- 5) 酒巻大輔, 境田文威, 池田祐亮, 松田祐典, 照井克生. Thomsen 病合併妊婦における麻酔科的考察. *臨麻* 2023; 47(2): 157-60.
- 6) 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.

#### IV. 著書

- 1) 小池正嘉, 三尾 寧. I. 総論 2. 術前 One-Point Advice ②手術医療分野での医療安全に関する最近の話題 (ハイリスクカンファレンスと医療事故調査制度). 國原 孝編. ハートチームのための心臓血管外科手術周術期管理のすべて. 改訂第2版. 東京: メジカルビュー社, 2023. p.60-3.
- 2) 木村斉弘, 木山秀哉. 第V章: 薬物相互作用 Q47. 中枢神経系に作用する薬物との薬物相互作用について教えてください〜抗痙攣薬, 抗うつ薬, 抗精神病薬ほか〜. 稲垣喜三, 山蔭道明, 中島芳樹編. レミマゾラム Q&A: 明日からの臨床麻酔が広がる. 東京: 克誠堂出版, 2022. p.235-8.
- 3) 藤岡頌子. 第7章: 気管挿管による気道管理-応用 5. 超音波機器の気道管理への応用法. 中山禎人編. 麻酔における気道管理の知識と手技を知る. 東京: 日本医事新報社, 2022. p.204-12.
- 4) Abe T, Takagi T, Fujii T. Update on the management of acute respiratory failure using non-invasive ventilation and pulse oximetry. In: Vincent JL, ed. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2023. Springer Cham, 2023. p.165-75.
- 5) 倉田二郎. IV. 痛み診断 4. fMRIでみる痛みと脳機能. 山本達郎編, 山本達郎, 水本一弘, 垣花 学, 加藤里絵, 佐藤暢一責任編集. 痛み診療 All in One: 麻酔科プラクティス7. 東京: 文光堂, 2022. p.104-7.
- 6) 内海 功, 近江禎子. 5章: 基本主義の実践 5.1 脊髄くも膜下麻酔(脊麻). 森田 潔監修, 斎藤 繁, 佐和貞治, 廣田和美, 溝渕知司編. *臨床麻酔科学書: 総論*. 東京: 中山書店, 2022. p.324-35.
- 7) 鹿瀬陽一. 行動目標 6 急変時の迅速対応. *医療安全全国共同行動技術支援部会*編. 患者安全・医療安全実践ハンドブック. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2022. p.184-9.

#### V. 研究費

- 1) 上園晶一. 院内遠隔医療システムを利用した術後疼痛管理サービス (eAPS) の構築とその評価. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2024 年度.
- 2) 倉田二郎. 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). 2020~2024 年度.
- 3) 須永 宏. 超短時間作用型非脱分極性筋弛緩薬の開発を目指した基礎的検証. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2023 年度.
- 4) 藤井智子. 急性腎障害に対する持続血液透析の国際標準量と日本標準量の検証: ランダム化比較試験. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2024 年度.
- 5) 照井貴子. ラット摘出灌流心臓を用いた心筋収縮動態のナノレベル解析〜麻酔薬による影響の検証〜. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度.
- 6) 木田康太郎. 二酸化炭素による新たな脊髄保護戦略. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2022 年度.
- 7) 池田浩平. 心停止蘇生後脳障害に対する水素ナノバブルの治療効果の検証. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度.
- 8) 中村紗英. 蘇生後記憶障害に対する一酸化窒素を用いた新規治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度.

#### VI. 特許

- 1) 池田浩平, 池田浩平. 心停止後の自己心拍再開後の生存率改善剤. 6828918. 2021 年.

#### VII. その他

- 1) 山崎清琳, 吉本史菜, 田島果林, 大岩彩乃, 近藤一郎. (口頭) プレレノルフィン使用患者での術後IVPCA 中止後に離脱症状を呈した一例. 日本臨床麻酔学会第42回大会. 京都, 11月. (ハイブリッド開催)
- 2) アレン絵里沙, 鷲原丈諒, 高橋和成, 土井万由子, 酒巻大輔, 桜井康良. (ポスター) 側弯症術後の妊婦に対して硬膜外麻酔による計画無痛分娩を行い, 緊急帝王切開分娩へ移行した一例. 日本麻酔学会関東甲信越・東京支部第62回合同学術集会. WEB開催, 9月.
- 3) 丹羽聡子, 溝口佳奈, 土井万由子, 酒巻大輔, 桜井康良. (ポスター) 脳腫瘍合併妊婦に対し, 妊娠後期での腫瘍摘出術に引き続き, 硬膜外無痛分娩により経膈分娩を行った1例. 日本麻酔学会関東甲信越・東京支部第62回合同学術集会. WEB開催, 9月.
- 4) 内山敬太, 加地桂子, 酒巻大輔, 土井万由子, 桜井康良. (口頭) 関節型エーラス・ダンロス症候群合併妊婦に対し無痛分娩を施行した1例. 日本臨床麻酔学会第42回大会. 京都, 11月. (ハイブリッド開催)
- 5) 西森優登, 河田 悠, 虻川有香子. (ポスター) 小



児用輪状甲状腺間膜穿刺モデルの開発にむけて. 日本臨床麻酔学会第42回大会. 京都, 11月. (ハイブリッド開催)

- 6) Yagi K, Kageyama A, keda J, Fujii T. (Oral) Association of low-intensity continuous renal replacement therapy and clinical outcomes. 第49回日本集中治療医学会学術集会. 完全WEB開催. 4~7月.
- 7) 中村紗英, 高木俊成, 堤 悠介, 藤井智子. (ポスター) アジア人の重症患者における経皮的酸素飽和度と動脈血酸素飽和度の乖離. 第50回日本集中治療医学会学術集会. 京都, 3月.
- 8) 中村瑞道, 大岩彩乃, 八反丸善康, 武富麻恵, 濱口孝幸, 倉田二郎. (口頭) 地域医療連携により受け入れを行った帯状疱疹患者の二症例. 日本ペインクリニック学会第3回東京・南関東支部学術集会. 横浜, 1月.
- 9) 甘利真央, 木村昌平, 鹿瀬陽一. (ポスター) 甲状腺摘出に伴う難治性低血圧をきたした1例. 日本臨床麻酔学会第42回大会. 京都, 11月. (ハイブリッド開催)
- 10) 大野浩次郎, 藤井あまね, 三尾 寧. (ポスター) 直腸癌術後にクレアチニンキナーゼが35,000IU/L以上を呈した一例. 日本臨床麻酔学会第42回大会. 京都, 11月. (ハイブリッド開催)

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
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>

教育・研究概要

I. 反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による脳損傷治療に関する研究

1. 上肢運動機能障害に対する rTMS 治療

1) 脳卒中後の上肢麻痺に対する rTMS とリハビリテーション療法

non-invasive brain stimulation (NIBS) の技術の開発により脳卒中後上肢麻痺に対する治療が近年発展し, 特に慢性期脳卒中患者の上肢麻痺が改善することが明らかとなった。NIBS の手法である rTMS は大脳皮質局所を非侵襲的に刺激することで局所の活動性を制御する。この原理は大脳半球間抑制の不均衡の是正であると考えられている。脳卒中後上肢麻痺に対する rTMS はガイドラインで治療法として高い評価を得るとともに, 脳機能画像や神経生理学検査による正常化に向けた治療後の変化を認めている。rTMS は, 上肢機能評価 (Fugl-Meyer assessment) による重症度に基づいて適応を検討すべきであり, 薬物治療やボツリヌス治療, 体外衝撃波治療と, 集中的作業療法を併用することで最大限の治療効果を引き出すことを考える必要がある。今後は, 機能的脳画像を基に病態や患者個人の状況に応じて刺激頻度や刺激部位を調整するオーダーメイド治療を確立することが重要である。

II. 脳損傷後の治療に関する研究

1. 運動機能障害および痙縮に関する研究

1) 超音波検査 shear wave velocity 法による脳卒中後の下肢痙縮に対するボツリヌス毒素 (BoNT-A) 治療効果の評価

脳卒中後の下肢痙縮患者への内側腓腹筋 (GCM) への BoNT-A 治療では, modified Ashworth scale (MAS) と modified Tardieu scale (MTS) は一般的に用いられる主観的評価である。超音波エラストグラフィの shear wave velocity (SWV) を用いた手法は, 組織の機械的特性を客観的かつ定量的に測定可能である。脳卒中後の下肢痙縮患者 10 名を対象として BoNT-A 治療前後で MAS, MTS, 安静時と伸展時の SWV を評価した。足関節の最大背屈時の SWV (SWV stretched) は有意に変化した。GCM に対する BoNT-A 治療前後の痙縮の評価に SWV は有用であると考えられた。SWV stretched は年齢と正の相関を認め, SWV は年齢の影響を受ける可能性が示唆された。BoNT-A 治療前後で関節可動域が改善しなかった (GCM の伸展距離が変化しなかった) 参加者では, SWV stretched の減少幅が著明に大きく, SWV は筋痙縮よりも足関節

背屈角度の影響が大きい可能性が考えられた。関節拘縮を伴うと患者間で同一の角度で測定することは困難だが、一定の足関節角度での評価がSWVによる内側腓腹筋の痙縮評価における今後の課題である。

## 2) 鉤爪趾へのBoNT-Aの局所注射の治療成績：脳出血と脳梗塞の差異

脳卒中後の鉤爪趾は、BoNT-A治療に対する反応性が患者によって異なる。脳卒中の種類（脳出血、脳梗塞）が鉤爪趾に対するBoNT-A治療に及ぼす影響を評価すべく脳卒中後の下肢痙縮患者の長拇趾屈筋（FHL）と長趾屈筋（FDL）にBoNT-A治療した効果を後方視的に検討した。58名の脳卒中患者の種類は、脳出血38名、脳梗塞20名であった。自覚症状改善のオッズは出血群に比べて梗塞群で約5.8倍高かった。治療成績に影響することが知られている因子（痙縮や麻痺の程度、BoNT投与量、足趾運動のFDL筋制御の程度）による調整後、治療効果は梗塞患者で有意に高く、出血患者群では鉤爪趾がより重度の痙縮と関連していることが示唆された。

## 3) 脳卒中後の鉤爪趾に対するBoNT-A治療への長趾屈筋の解剖学的構造の影響

脳卒中後の鉤爪趾で、長拇趾屈筋（FHL）および長趾屈筋（FDL）による足趾運動の制御とBoNT-Aによる治療反応との関係を後方視的に明らかにした。脳卒中後の下肢痙縮と鉤爪趾を有する53名の被験者に、BoNT-AをFHL筋またはFDL筋への複数回投与し、両筋収縮の各足趾への伝達様式（MCT）と治療成績との関係を、治療成績に影響する可能性のある因子で調整して検討した。BoNT-A治療の効果は、FDL-MCTによって有意に変化した。各足趾におけるFDL筋の影響が脛側にあるほど、鉤爪趾の治療成績は良好であった。脳卒中後の鉤爪趾では、FDL筋と各足趾の解剖学的関係がBoNT-A治療効果に影響すると考えられる。

4) 脳血管障害の急性期における評価と予後予測  
急性期の脳血管障害に対するリハビリテーション治療に用いる評価と予後予測について概説した。

## 2. 高次脳機能障害に関する研究

### 1) 高次脳機能障害のある成人を支える家族の介護負担に関する調査

964名の高次脳機能障害者を支援する家族を対象に、介護者の負担感に影響を与える要因を、質問紙を用いて評価・分析した。介護者負担感にはZarit介護者負担感尺度（J-ZBI\_8）短縮版で評価し、J-ZBI\_8と患者の認知行動障害、日常生活活動、社会的交流、就業状態との相関を分析した。患者の主な原因疾患は、脳血管障害と脳外傷であった。約9割

が同居し、うち4割以上が配偶者と同居していた。日常生活動作は多くが自立していたが、J-ZBI\_8は行動障害の有無、無就労、社会的孤立と相関があった。高次脳機能障害者の介護を行う家族の負担感、認知行動障害の臨床管理、患者の雇用確保、地域交流の充実により軽減できることが示唆された。

### 2) 高次脳機能障害を有する脳損傷者のadvance care planning（ACP）

ACPの基本的考え方である本人を主体とする意思決定支援には、本人の意思決定能力が問われるが、脳損傷による高次脳機能障害を有する場合、脳損傷の部位と範囲が問題となる。高次脳機能障害の性質や程度を把握する必要があり、本人の言動を「意思」と捉えて良いのか否かを熟慮する必要がある。

### 3) 脳損傷後の自動車運転再開

身体障害、視覚障害に加え、脳損傷後の高次脳機能障害およびてんかんなどの合併症は、運転を阻害する大きな要因となる。自動車運転再開についてのシミュレーターによる運転能力評価の信頼性はある程度担保されるが限界もある。運転能力評価に関わる多職種間で、安全運転に必要とされる一定の基準を共有することが求められ、日本リハビリテーション医学会では、「脳卒中・脳外傷者の自動車運転に関する指導指針」を2021年5月に発刊した。

### 4) 高齢者の自動車運転

運転に必要な主な認知機能は、注意機能と空間認知機能である。一方、加齢現象は、脳血流量、脳代謝量を低下させる。注意機能を受け持つ前頭葉の血流は加齢とともに低下し、結果として流動性知能である注意機能は減衰しやすく、運転の大きな阻害要因となる。高齢者は、特にこれらの機能を評価する必要がある。高齢者が自動車運転能力に関する相談を目的に医療機関を訪れた際には、安全運転相談窓口、道路交通法で述べられている「自動車の運転に支障を及ぼすおそれがある一定の病気、運転免許証の自主返納制度を患者・家族に説明する必要がある。運動機能、認知機能、視覚機能を評価し、運転を阻害する可能性のある、全身状態の安定性、薬剤、てんかん発作、糖尿病、循環器系疾患、睡眠時無呼吸症候群を評価する。同居の家族が、本人の運転再開に反対している場合には運転は推奨されない。

### 3. その他：回復期リハビリテーション療法に関する研究

#### 1) 回復期リハビリテーション病棟における退院支援

回復期リハビリテーション病棟は、病院生活の自立が目標ではなく、その先の地域生活への円滑な移行、

生活リズムのある程度の確立（3ヶ月程度）までが治療の守備範囲である。退院後の地域生活は、入院生活と異なりリハビリテーション・ケアの時間やかかわる職員は減るため、地域生活の継続へ向けた入院中の指導では、患者の主体性を引き出し、目標を持たせその実現へ向け支援する。孤立化を防止し、生活機能を維持・向上させ、地域生活を支える職員と共に退院後の生活のプランを検討することが退院支援の質を向上させる。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. rTMSによる脳損傷治療に関する研究

機能的脳画像の結果と各rTMSモダリティの効果の関連性について分析し、各患者の最適なrTMSプロトコルを提案する方法を検討している。rTMSの導入は全国的には未だ限定的であり、回復期リハビリテーション病棟での亜急性期脳卒中患者を対象としたrTMSを中心としたエビデンスの蓄積が必要である。患側大脳への高頻度rTMSと健側大脳への低頻度rTMSを組み合わせたbilateral rTMSの有効性を検討する。

#### 2. 脳損傷後の治療に関する研究

##### 1) 運動機能障害および痙縮に関する研究

脳卒中後の下肢痙縮のBoNT-A治療の定量的評価手法として、超音波検査shear wave velocity法は世界で初の試みであった点で評価される。症例数の少なさや対照群がないこと、治療の際の投与量なども異なっており現実的に用いる手法として改善が必要である。SWV法が使えるエコー機器は高価であり時間も要する。それ以外のエコー評価手法についても、羽状角や滑走性などについて痙縮と拘縮の違いを理解する意味で評価手法を検討する。

回復期リハビリテーション患者に対する痙縮治療（体外衝撃波、BoNT-A治療）を検討する。

##### 2) 脳画像に関する研究

脳卒中後の運動麻痺に対す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が構造的神経ネットワークに与える影響を検討している。

Neuro-imaging Based Rehabilitationの臨床研究（fNIRSの活用）を推進する。

脳卒中回復期患者のDTIデータ数を更に増やしコネクトーム解析を推進している。コネクトーム解析に加えてMRI\_T1画像データのVBM, SBM, DBM, RBM解析を進め総合的に解釈している。

##### 3) 高次脳機能障害に関する研究

ACPの概念は、脳損傷後の高次脳機能障害者およびその家族の指導において必須な知識である。こ

の点に注目した国民への啓発は今後とも重要である。

#### 4) 自動車運転に関する研究

高齢者の自動車運転事故は、我が国において喫緊の課題である。基礎疾患がある場合、運転は慎重でなければならない。日本リハビリテーション医学会の診療ガイドライン委員会では「脳卒中・脳外傷者の自動車運転に関する指導指針」を策定し出版した。障害者の運転能力評価の妥当性を検証した。高齢化を迎えた我が国の運転能力評価のガイドラインを策定する上で重要な資料となる。

脳損傷者の自動車運転能力評価および支援に関して、より体系化した方法論を構築していく。脳損傷者の自動車運転再開支援に際して脳損傷者の認知機能の低下は、運転再開を阻害する大きな問題である。今後、評価方法の一般化についての検討および社会的啓発が求められる。脳科学的見地からの研究の一環として、ドライビングシミュレータによる評価、院外の教習所との連携を推進する。交通社会を支える公安委員会、警察庁、自動車工学、全国自動車教習所協会等とも広く連携していく必要がある。

#### 5) ロボットに関する研究

広島大学生体環境応用学教室と共同して歩行支援ロボットRe-Gaitの共同研究を推進中である。

#### 3. その他の研究

回復期リハビリテーション病棟システムの発展を推進する。

生活期リハビリテーションにおいて地域システムの確立を推進する。

摂食嚥下リハビリテーションの研究を推進する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Takekawa T, Watanabe S, Abo M.](#) Survey of caregiver burden in families of adults with higher brain dysfunction. *Neurol Asia* 2022; 27(2): 473-9.
- 2) [Takekawa T, Kobayashi K, Yamada N, Takagi S, Hara T, Kitajima T, Sato T, Sugihara H, Kinoshita K, Abo M.](#) Effects of flexor digitorum longus muscle anatomical structure on the response to botulinum toxin treatment in patients with post-stroke claw foot deformity. *Toxins (Basel)* 2022; 14(10): 666.
- 3) [Umemori T, Higuchi T, Nakamura T, Nakayama Y, Fujita G, Okuyama Y, Kobayashi K, Abo M.](#) A new screening test for idiopathic normal pressure hydrocephalus using bimanual coordination: a preliminary study. *NeuroRehabilitation* 2022; 51(2): 333-9.



- 4) Sakamoto D, Hamaguchi T, Murata K, Ishikawa A, Nakayama Y, Abo M. Study protocol for a multicenter, randomized controlled trial to improve upper extremity hemiparesis in chronic stroke patients by one-to-one training (NEURO<sup>®</sup>) with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Clin Med* 2022; 11(22) : 6835.
- 5) Hasegawa Y, Niimi M, Hara T, Sakurai Y, Soshi S, Udaka J, Abo M. Shear wave velocity to evaluate the effect of botulinum toxin on post-stroke spasticity of the lower limb. *Toxins (Basel)* 2022; 15(1) : 14.
- 6) Takekawa T, Hara T, Yamada N, Sato T, Hasegawa Y, Takagi S, Kobayashi K, Kitajima T, Abo M. Treatment outcome of local injection of botulinum toxin for claw toe: Differences between cerebral hemorrhage and infarction. *Clin Neurol Neurosurg* 2023; 226 : 107620. [Epub 2023 Feb 9]
- 7) 五十嵐祐介, 中山恭秀, 佐伯千里, 及川恒一, 大高愛子, 安保雅博. 生体電気インピーダンス法による位相角と肝硬変患者に関連する因子. *慈恵医大誌* 2022; 137(3) : 65-71.
- 8) 岩井慶士郎, 大熊 諒, 高橋 仁, 渡邊 修, 安保雅博. 脳損傷者の自動車運転能力評価における WAIS-III の予測妥当性の検証. *Jpn J Rehabil Med* 2022; 59(7) : 732-41.
- 9) 武原 格, 酒井貴哉, 牛場直子, 安保雅博. 脳損傷者の運転再開可否判断時期についての後方視的検討. *Jpn J Rehabil Med* 2022; 59(9) : 951-8.
- man M, van der Meulen I, Visch-Brink E, Worrall L, Wright HH. Complex speech-language therapy interventions for stroke-related aphasia: the RELEASE study incorporating a systematic review and individual participant data network meta-analysis. *Health Soc Care Deliv Res* 2022; 10(28).
- 3) 吉田啓晃, 中山恭秀. 自主トレーニング指導・処方における工夫(第2回) 大腿骨頸部・転子部骨折後患者に対する自主トレーニング指導のポイントと注意点. *理学療法学* 2022; 49(2) : 177-84.
- 4) 山田尚基, 渡邊 修. 【臨床に活かすニューロリハビリテーション】診断技術の原理と進歩. *理療ジャーナル* 2022; 56(4) : 395-402.
- 5) 中山恭秀. 臨床基礎講座 理学療法プログラム立案に必要な評価 血液・生化学データ. *理療* 2022; 51(4) : 27-34.
- 6) 青木重陽. 【回復期リハビリテーション病棟での高次脳機能障害リハビリテーション】回復期リハビリテーション病棟におけるリハビリテーションの概要. *臨床リハ* 2022; 31(5) : 415-20.
- 7) 渡邊 修. 【加齢とリハビリテーション】(第3部) 加齢によって生じた課題への対応 安全な自動車運転. *総合リハ* 2022; 50(6) : 775-83.
- 8) 木下翔司, 安保雅博. 【回復期リハビリテーション病棟における疾患・障害管理のコツ Q&A-困ること, 対処法-】<疾患管理>脳卒中後の大腿骨骨折の管理 脳卒中後の転倒による大腿骨近位部骨折症例の管理・対応は? リハビリテーションの進め方. *MED REHABIL* 2022; 276 : 66-9.
- 9) 本田有正. 【回復期リハビリテーション病棟における疾患・障害管理のコツ Q&A-困ること, 対処法-】<疾患管理>精神症状の管理 精神症状への対応は? 抗うつ薬・抗不安薬・向精神薬の使い方. *MED REHABIL* 2022; 276 : 128-32.
- 10) 酒井貴哉, 武原 格. 【回復期リハビリテーション病棟における疾患・障害管理のコツ Q&A-困ること, 対処法-】<障害管理>嚥下障害の対応 嚥下障害が疑われる患者に対する検査・評価とその対応は? スクリーニング検査, 嚥下造影検査, 嚥下内視鏡検査. *MED REHABIL* 2022; 276 : 138-42.
- 11) 武原 格. 【回復期リハビリテーション病棟における疾患・障害管理のコツ Q&A-困ること, 対処法-】<障害管理>嚥下障害の対応 嚥下障害者に対する胃瘻などの代替栄養法の適応, 患者家族への説明は? *MED REHABIL* 2022; 276 : 143-6.
- 12) 江崎祥太, 安保雅博. 【回復期リハビリテーション病棟における疾患・障害管理のコツ Q&A-困ること, 対処法-】<障害管理>肩手症候群の対応 肩手症候群に対する治療法は? その有効性や投与量など.

## II. 総説

- 1) Kim WS, Abo M, Soekadar SR, Pistarini C. Editorial: Transitional and long-term continuous care & rehabilitation after stroke. *Front Neurol* 2022; 13 : 965762.
- 2) Brady MC, Ali M, VandenBerg K, Williams LJ, Williams LR, Abo M, Becker F, Bowen A, Brandenburg C, Breitenstein C, Bruehl S, Copland DA, Cranfill TB, di Pietro-Bachmann M, Enderby P, Fillingham J, Galli FL, Gandolfi M, Glize B, Godecke E, Hawkins N, Hilari K, Hinckley J, Horton S, Howard D, Jaecks P, Jafferries E, Jesus LMT, Kambanaros M, Kang EK, Khe-dr EM, Kong APH, Kukkonen T, Laganaro M, Lambon Ralph MA, Laska AC, Leemann B, Leff AP, Lima RR, Lorenz A, MacWhinney B, Shisler Marshall R, Mattioli F, Maviş İ, Meinzer M, Nilipour R, Noé E, Paik NJ, Palmer R, Papathanasiou I, Patricio BF, Martins IP, Price C, Jakovac TP, Rochon E, Rose ML, Rosso C, Rubi-Fessen I, Ruiter MB, Snell C, Stahl B, Szaflarski JP, Thomas SA, van de Sandt-Koender-

MED REHABIL 2022 ; 276 : 153-6.

- 13) 江崎祥太, 安保雅博. 【回復期リハビリテーション病棟における疾患・障害管理のコツ Q&A-困ること, 対処法-】 <障害管理>高次脳機能障害の対応 高次脳機能障害への対応は? 検査や診断法. MED REHABIL 2022 ; 276 : 178-84.
- 14) 原 貴敏. 【回復期リハビリテーション病棟における疾患・障害管理のコツ Q&A-困ること, 対処法-】 <障害管理>高次脳機能障害の対応 リハビリテーションの効果と予後予測は? MED REHABIL 2022 ; 276 : 185-90.
- 15) 青木重陽. 【回復期リハビリテーション病棟における疾患・障害管理のコツ Q&A-困ること, 対処法-】 <障害管理>排尿障害の対応 脳血管障害, 脳外傷などの対応は? MED REHABIL 2022 ; 276 : 197-200.
- 16) 中山恭秀. 意識障害とバイタルサイン JCS と GCS をどう使うか. 理療 2022 ; 52(1) : 52-8.
- 17) 宮村紘平. YouTube の使えるコンテンツ/アプリの紹介 (第 1 回) YouTube を活用した Web 河北健康教室の紹介. 総合リハ 2022 ; 50(8) : 1021-4.
- 18) 上出杏里. 【ICF の可能性と活用法】 パラスポーツと ICF. Jpn J Rehabil Med 2022 ; 59(8) : 811-6.
- 19) 渡邊 修. 脳卒中中等の自動車運転再開を考える 脳卒中・脳外傷者に対する自動車運転外来の実践. 回復期リハ 2022 ; 21(3) : 42-5.
- 20) 渡邊 修. リハビリテーション医療における ACP 治らないかもしれない障害をもつ患者に対応する 高次脳機能障害. J Clin Rehabil 2022 ; 31(11) : 1103-6.
- 21) 渡邊 修. 【障害者・高齢者の車両運転と安全】 自動車運転再開に関する指針. 総合リハ 2022 ; 50(10) : 1169-75.
- 22) 安保雅博. 書評 リハビリテーションレジデントマニュアル 第 4 版. 臨整外 2022 ; 57(11) : 1347.
- 23) 原 貴敏. 【言語障害のリハビリテーション】 失語症に対する TMS 治療とリハビリテーション. 総合リハ 2022 ; 50(11) : 1321-30.
- 24) 中山恭秀. 関節可動域測定の実践. 理療 2022 ; 52(2) : 17-23.
- 25) 羽田拓也, 安保雅博. 【脳血管障害の片麻痺患者へのリハビリテーション治療マニュアル】 急性期における評価と予後予測. MED REHABIL 2022 ; 282 : 9-14.
- 26) 漆谷直樹, 田中直次郎, 福江 亮, 丸田佳克, 松下信郎, 玉代浩章, 岡本隆嗣. 【脳血管障害の片麻痺患者へのリハビリテーション治療マニュアル】 回復期以降の機能評価と ADL 評価. MED REHABIL 2022 ; 282 : 28-35.
- 27) 中山恭秀. 【脳血管障害の片麻痺患者へのリハビリテーション治療マニュアル】 下肢麻痺の重症度に関わ

せた理学療法戦略. MED REHABIL 2022 ; 282 : 36-41.

- 28) 原 貴敏. 【脳血管障害の片麻痺患者へのリハビリテーション治療マニュアル】 痙縮の評価と治療. MED REHABIL 2022 ; 282 : 59-67.
- 29) 渡邊 修. 【自動車運転支援 超高齢社会における医療介入】 運転支援の第一歩 医療機関における運転支援介入はどうあるべきか. 治療 2022 ; 104(12) : 1414-8.
- 30) 中山恭秀. 巻頭言 Next Stage-30 年を振り返って次の時代を思う. 総合リハ 2023 ; 51(2) : 1.
- 31) 黒田慶子, 宮村紘平. 【脳卒中下肢機能の徹底改善】 下肢機能評価とリハビリテーション治療プログラム. 総合リハ 2023 ; 51(2) : 125-31.
- 32) 原 貴敏. 知っておきたい 神経科学のキーワード ワーキングメモリー. J Clin Rehabil 2023 ; 32(3) : 288-94.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) Takekawa T, Kashiwabara K, Yamada N, Watanabe S, Hama M, Hashimoto G, Abo M, Shinfuku K. Rehabilitation therapy for a severe case of coronavirus disease 2019: a case report. J Med Case Rep 2022 ; 16(1) : 339.
- 2) 大和勇貴, 吉田健太郎, 増田和明, 鄭 健錫, 安保雅博. A 型ボツリヌス毒素療法中の患者に対する体外衝撃波治療の痙縮軽減効果. 慈恵医大誌 2022 ; 137(5) : 113-8.
- 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.

### Ⅳ. 著書

- 1) 安保雅博. 監修の言葉. 安保雅博監修, 原 寛美, 高橋忠志編. エビデンスに基づくボツリヌス治療: 上肢・下肢痙縮に対するリハビリテーションの最適化のために. 東京: 三輪書店, 2022. p. iii.
- 2) 原 貴敏. 第 1 章: 痙縮とボツリヌス治療の基礎 1-3. ボツリヌス治療の施注技術と注意点 (超音波エコーガイド, 筋電針). 安保雅博監修, 原 寛美, 高橋忠志編. エビデンスに基づくボツリヌス治療: 上肢・下肢痙縮に対するリハビリテーションの最適化のために. 東京: 三輪書店, 2022. p.38-47.
- 3) 竹川 徹. 第 1 章: 痙縮とボツリヌス治療の基礎 1-5. ボツリヌス治療の反復投与効果および治療計画. エビデンスに基づくボツリヌス治療: 上肢・下肢痙縮に対するリハビリテーションの最適化のために. 東

京：三輪書店，2022. p.57-71.

- 4) 原 貴敏. 第3章：ボツリヌス治療とリハビリテーション ボツリヌス治療とリハビリテーション文献レビュー. エビデンスに基づくボツリヌス治療：上肢・下肢痙縮に対するリハビリテーションの最適化のために. 東京：三輪書店，2022. p.134-49.

## VIII. その他

- 1) 江崎祥太, 佐々木正修, 岡本隆嗣, 安保雅博. (口頭) 経皮的椎体形成術 (BKP) 術後の隣接椎体骨折に早期対応しコロナ後廃用のリハビリテーション治療を行えた症例. 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2022; 59(特別): S482]
- 2) 吉田健太郎, 鄭 健錫, 新見昌央, 安保雅博. (口頭) SPECT を用いた COVID-19 罹患後の認知機能障害の病態評価. 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2022; 59(特別): S541]
- 3) 池田沙穂, 羽田拓也, 巷野昌子, 栗山千秋, 上原朋子, 鈴木 慎, 櫻井義大, 寺嶋咲稀, 安保雅博. (口頭) 外来通院で意欲低下を伴う失語症を改善させ, 至適時期に反復性経頭蓋磁気刺激治療を施行し著効した一例. 第6回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 岡山, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2022; 59(秋季特別): S437]
- 4) 寺嶋咲稀, 羽田拓也, 池田沙穂, 櫻井義大, 鈴木 慎, 上原朋子, 栗山千秋, 巷野昌子, 安保雅博. (口頭) 言語中枢が左大脳から右大脳へ変化した失語症の一例. 第6回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 岡山, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2022; 59(秋季特別): S437]
- 5) 小田隆之, 竹川 徹, 又吉由紀子, 三浦しおり, 安保雅博. (口頭) 人工呼吸器離脱困難に対して PAV+ を用いて呼吸状態の改善が得られた1例. 第6回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 岡山, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2022; 59(秋季特別): S427]
- 6) 櫻井義大, 巷野昌子, 上原朋子, 寺嶋咲稀, 池田沙穂, 鈴木 慎, 栗山千秋, 羽田拓也, 安保雅博. (口頭) 認知機能低下を伴う重度上肢リンパ浮腫患者のセルフケア獲得を目的に介入した経験. 第6回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 岡山, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2022; 59(秋季特別): S367]
- 7) 黒田慶子, 畑中麻衣, 宮村紘平, 安保雅博. (口頭) 当院におけるパワー食導入効果に関する検討. 第6回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 岡山, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2022; 59(秋季特別): S341]
- 8) 増田和明, 吉田健太郎, 鄭 健錫, 安保雅博. (口頭) 右視床梗塞後の薬物抵抗性 CPSP に対して rTMS 治

療が奏功した1例. 第49回日本生体電気・物理刺激研究会. 京都, 2月.

- 9) 知野俊文, 竹川 徹, 山田尚基, 渡邊 修, 橋本弦太郎, 奥山由美, 大淵 恵, 小野航暉. (口頭) 脳卒中後の上肢痙縮に対し体外衝撃波治療を中長期的に継続して行った3例の検討. 第49回日本生体電気・物理刺激研究会. 京都, 2月.
- 10) 小野航暉, 渡邊 修, 山田尚基, 橋本弦太郎, 奥山由美, 大淵 恵, 知野俊文, 安保雅博. (口頭) 非定型抗精神病薬に起因する重篤な嚥下機能障害に対するリハビリテーション治療の経験. 第78回日本リハビリテーション医学会関東地方学術集会. 東京, 3月. (ハイブリッド開催)

## 救急医学講座

講座担当教授：武田 聡	救急一般, 循環器疾患
教授：卯津羅雅彦	救急一般, 脳代謝・頭部外傷
准教授：大谷 圭	救急一般, 消化器疾患
准教授：奥野 憲司	救急一般, 脳代謝・頭部外傷
准教授：吉田 拓生	救急一般, 集中治療
講師：行木 太郎	救急一般, 外傷外科
講師：万代 康弘	救急一般, 外科一般・外傷外科, 医学教育
講師：宮道 亮輔	救急一般, 総合診療(家庭医療), 教育学

## 教育・研究概要

## I. 救急医学講座の概略

2005年5月に、本学初の救急医学講座が発足した。2022年には新たにレジデント3名を迎え、教授2名、准教授3名、講師3名、助教14名、レジデント8名と4病院で合計30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、新しい救命ICUの開設準備が進んでいる。

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。

葛飾医療センターは、2008年7月に当講座から救急専門医1名を派遣し、2012年1月より初療用ブース21床を用いて活動している。さらに2018年には1名を追加して現在は2名での診療体制となっている。

第三病院は2017年4月に当講座から救急専門医1名を派遣し、療用ブース7床を用いて活動している。

## II. 教育

## 1. 医学生教育

1) 1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)。

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で開催している。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(スタットコール体制)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。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。

## 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コースをシステマティックに展開するべく、開催を再開した。JAMPを再開した。

### 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) [Mitsunaga T](#), [Ohtaki Y](#), [Yajima W](#), [Sugiura K](#), [Seki Y](#), [Mashiko K](#), [Uzura M](#), [Takeda S](#). Ability of combined soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict preventable emergency attendance in older patients in Japan: a prospective pilot study. *PeerJ* 2022; 4(10): e14322.
- 2) [Mitsunaga T](#), [Ohtaki Y](#), [Seki Y](#), [Yoshioka M](#), [Mori H](#), [Suzuka M](#), [Mashiko S](#), [Takeda S](#), [Mashiko K](#). Evaluation of the antibody response and adverse reactions of the BNT162b2 vaccine of participants with prior COVID-19 infection in Japan. *J Hosp Gen Med* 2022; 4(2): 46-56.
- 3) [Kotani Y](#), [Kataoka Y](#), [Izawa J](#), [Fujioka S](#), [Yoshida T](#), [Kumasawa J](#), [Kwong JS](#). High versus low blood pressure targets for cardiac surgery while on cardiopulmonary bypass. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11(11): CD013494.
- 4) [Sugimoto H](#), [Fukuda Y](#), [Yamada Y](#), [Ito H](#), [Tanaka T](#), [Yoshida T](#), [Okamori S](#), [Ando K](#), [Okada Y](#). Complications of a lung biopsy for severe respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Investig* 2023; 61(1): 121-32.
- 5) [Yasuo S](#), [Murata M](#), [Nakagawa N](#), [Kawasaki T](#), [Yoshida T](#), [Ando K](#), [Okamori S](#), [Okada Y](#); Japanese

ARDS clinical practice guideline systematic review task force. Diagnostic accuracy of urinary antigen tests for pneumococcal pneumonia among patients with acute respiratory failure suspected pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022; 12(8): e057216.

- 6) Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, Egi M, Hashimoto S, Shime N, Saito O, Matsumoto S, Nango E, Okada Y, Hayashi K, Sakuraya M, Nakajima M, Okamori S, Miura S, Fukuda T, Ishihara T, Kamo T, Yatabe T, Norisue Y, Aoki Y, Iizuka Y, Kondo Y, Narita C, Kawakami D, Okano H, Takeshita J, Anan K, Okazaki SR, Taito S, Hayashi T, Mayumi T, Terayama T, Kubota Y, Abe Y, Iwasaki Y, Kishihara Y, Kataoka J, Nishimura T, Yonekura H, Ando K, Yoshida T, Masuyama T, Sanui M; ARDS Clinical Practice Guideline 2021 committee from the Japanese Society of Intensive Care Medicine, the Japanese Respiratory Society, and the Japanese Society of Respiratory Care Medicine. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. *J Intensive Care* 2022; 10(1): 32.

## II. 総説

- 1) 武田 聡. 【ガイドラインから見た最新の救急蘇生法】一般市民向けの救急蘇生法. *日医師会誌* 2022; 151(6): 961-4.
- 2) 武田 聡, 竹下公平, 高尾洋之. デジタル技術の活用 12 誘導心電図伝送以外の ICT (情報通信技術) 活用 救急での病院前から院内へのシームレスな連携. *ICU と CCU* 2022; 46(8): 542-4.
- 3) 武田 聡. 【循環器救急診療・集中治療を極める】院内心停止を未然に防ぐ ラピッド・レスポンス・システム. *循環器ジャーナル* 2022; 70(4): 525-31.

## 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; 11(2): e6979.

## IV. 著書

- 1) 武田 聡. VII. 運動時の救急対応. 2. 運動時に発生しやすい救急事故: 内科系救急事故. *日本医師会編. 健康スポーツ医学実践ガイド: 多職種連携のすゝめ*. 東京: 日本医師会, 2022. p.135-9.
- 2) 吉田拓生, 金井信恭, 後藤順一編. *フィジカルアセスメントと画像の図鑑*. 東京: 南江堂, 2022.

- 3) 山本 剛, 野木一孝, 時田祐吉, 吉田拓生. II. 各論 1. 経胸壁心エコー. *日本集中治療医学会編. 集中治療超音波画像診断テキスト*. 東京: 中外医学社, 2023. p.24-34.

## V. 研究費

- 1) 武田 聡. 反転授業とバーチャル患者シミュレーターを活用した医学臨床実習教育の有効性. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.

## VIII. その他

- 1) 武田 聡. (オンデマンドシンポジウム 1: シミュレーション教育の指導者として学びを深める ~海外での経験をふまえて~) シミュレーション教育の指導者をどのように育成していくか. 第 54 回日本医学教育学会大会. 高崎, 8 月.
- 2) 宮道亮輔. (オンデマンドシンポジウム 3: 医療教育における XR の現状と課題) 座長による概要説明. 第 54 回日本医学教育学会大会. 高崎, 8 月.
- 3) 石川和信, 万代康弘. (口演 09: 卒後シミュレーション) 座長. 第 54 回日本医学教育学会大会. 高崎, 8 月.
- 4) 万代康弘. (一般演題 2: システム・開発) 座長. 第 10 回日本シミュレーション医療教育学会学術大会. オンライン開催, 10 月.
- 5) 北村拓也, 大瀧佑平, 佐藤浩之, 宮道亮輔, 卯津羅雅彦, 武田 聡. (ポスター) 世界に貢献した救急医学-東京オリンピック・パラリンピック活動報告-. 第 139 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 6) 北村拓也, 佐藤浩之, 卯津羅雅彦, 武田 聡. (口頭) 胸骨圧迫の指導は手の位置から-集団での心肺蘇生実習は胸骨圧迫の質を改善させる-. *日本蘇生学会* 第 41 回大会. 熊本, 11 月.
- 7) 万代康弘. (4 学会合同シンポジウム) 持続可能なシミュレーション教育を目指して. 第 18 回日本医学シミュレーション学会学術集会. 和歌山, 1 月. (ハイブリッド形式)
- 8) 北村拓也. (口頭) 高ホモシステイン血症と高リン脂質抗体症候群の関与が示唆された, 可逆性後頭葉白質脳症によるけいれん重責の一例. 第 73 回日本救急医学会関東地方会学術集会. 八王子, 2 月.
- 9) 長谷川悠子. (口頭) 髄膜炎と識別を要した石灰化沈着性頸長筋腱炎の 1 例 第 73 回日本救急医学会関東地方会学術集会. 八王子, 2 月.
- 10) 吉田拓生, 水原敬洋, 篠田 覚, 後藤 温, 小谷祐樹. (ワークショップ 11: めざせ Less is more (臓器別編)) 心臓術後早期の強心薬が入院期間に与える影響: 多施設後ろ向き観察研究 BROTHER study 事後解析. 第 50 回日本集中治療医学会学術集会. 京都, 3 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：	中田 浩二	<sup>13</sup> C呼気試験による生体機能検査，機能性消化管障害
教授：	小笠原洋治	臨床血液学
教授：	政木 隆博	肝臓病学，ウイルス学，臨床検査医学
教授：	永森 収志	膜生化学，マルチオミックス
師：	野尻明由美	循環器超音波検査医学
師：	目崎 喜弘	臨床分子生物学
師：	川上 正憲	精神病理学，森田療法，精神分析学
師：	海渡 信義	脳神経外科学，てんかん
師：	河野 緑	臨床微生物学 (臨床医学研究所に出席中)
師：	秋月 摂子	臨床検査学，臨床化学，遺伝子診療学

## 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) コース基礎医学Ⅱ：消化器系，肝臓の生理学(目崎)
2. 医学科3年次の以下の講義・演習・実習を行った。
  - 1) コース臨床基礎医学：ユニット「細菌・真菌と感染」(腸内細菌科の細菌)(河野，政木)，「症候病態演習Ⅱ」(目崎，政木)，「栄養科学」(吉田)
  - 2) コース外国語Ⅲ：ユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」(永森，目崎，宮坂)
  - 3) コース医学総論Ⅲ：ユニット「前臨床実習Ⅲ(高齢者医療体験実習)」(政木)
  - 4) コース研究室配属：「ラット肝臓内細胞への蛍光標識付与の検討」(指導：目崎)，「B型肝炎の創薬研究」(指導：古谷)，「避難所で発生する疾患と必要とされる医薬品」(指導：

越智)，「避難所で発生する疾患と必要とされる医薬品」(指導：越智)，「気候変動による心血管死亡への影響」(指導：越智)

3. 講座全体において医学科4年次の以下の実習を行った。

- 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」，および「医療面接」，「感染症検査」，「心電図」

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」(集合教育)(海渡，小笠原，政木，永森，目崎，野尻，宮坂)

- 2) 全科臨床実習「臨床検査医学」：中央検査部実習およびRCPC

- 3) コース臨床医学Ⅱ：ユニット「症候から病態へ」(動悸(甲状腺疾患))(野尻)

5. 大学院医学研究科医学系専攻博士課程共通カリキュラムにおいて以下の講義・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. 昨年度研究室配属の学生の研究成果につき，成医会総会および日本災害医学会学術集会にて計4演題の発表を行った。

7. 学外において下記の教育活動を行った。

- 1) 愛媛大学医学部医化学・細胞生物学 特別講義「膜輸送体学のはなしー多階層の解析を用いたトランスポーター研究」(永森)

- 2) 富山大学薬学部生物物理化学 特別講義「膜輸送体学のはなしー多階層の解析を用いたトランスポーター研究の場合」(永森)

- 3) 岐阜大学医学部1年次 生体機能学 特別講義「トランスポーターを標的とした基礎研究と創薬研究：From bench to bedside」(永森)

- 4) 社会医学技術学院 講義「臨床内科学Ⅰ」(政木)

- 5) 東北大学 Human Security Program 講義「Risk communication in global health」(越智)

- 6) 福島県立医科大学健康リスクコミュニケーション学 講義「医療と災害とコミュニケーション：現場の経験から」(越智)



- 7) 福島大学福島みらい学 講義「災害と科学とコミュニケーション」(越智)
- 8) 東京医科歯科大学 医学導入講義「災害と倫理：福島からコロナまで」(越智)
- 9) 広島大学公衆衛生学 講義「災害公衆衛生と倫理・災害とコミュニケーション」(越智)

## II. 研究

### 1. 消化管外科手術後の栄養・Quality of life (QoL)に関する研究(中田)

胃がん患者の術後の栄養状態およびQoLについての共同疫学研究につき、胃切除後症候群を低減させる最適な術式に関する報告がWorld Journal of Clinical Oncologyその他に掲載された。

### 2. 全自動化質量分析器を用いたビタミンD代謝物の測定(宮本, 宮坂, 古谷, 永森, 越智, 海渡, 松浦)

株式会社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て健康診断受診患者約5,000名分の25(OH)ビタミンD測定結果が、Journal of Nutritionに掲載された。健常人の90%以上が従来のビタミンD欠乏と定義されている25ng/dL未満であることが判明し、今後種々の病態におけるカットオフ値についての解析および代謝産物に関する解析を進めている。

### 3. 膜輸送体についてのマルチオミクス研究(永森, Wiriyasermku)

マックスプランク生物物理学研究所との国際共同研究による、システイン尿症に関わるアミノ酸輸送体(トランスポーター)であるrBAT-b<sup>0</sup>+ATの生合成におけるプロセスの一部を解明した報告がNature Communicationsに掲載され、日本経済新聞オンライン版などで告知された。また膜たんぱく質のプロテオミクスの質向上のために開発した新たな膜たんぱく濃縮方法についての報告が、Molecular and Cellular Proteomicsに掲載された。本論文は、アメリカ生化学分子生物学会誌ASBMB Today 2022年11月号で紹介された。その他各種疾患の病態解明についても、同様の手法を用い、次々と病態解明を進めている。

### 4. 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、慢性腎疾患(CKD)と脂質の吸収・合成マーカーである血清CampとLatho値との関連を示した報告がJournal of Atherosclerosis and Thrombosisに掲載された。また動脈硬化性心血管疾患(ASCVD)のリスク管理において重要な小型高比重LDL-コレス

テロール(sd LDL-C)につき、本邦健常人の基準値を算定した報告がAnnals of Clinical Biochemistryに掲載された。その他、家族性高コレステロール血症におけるLp(a)測定の問題点について、データ自験例とともに警鐘する論文がEuropean Journal of Clinical Investigationに掲載された。

### 5. データサイエンス的アプローチを用いた循環器臨床研究、基礎研究データ解析(宮坂)

経カテーテル大動脈弁置換術(TAVI)術後の人工弁-患者不適合に関する総説を執筆し、Cardiovascular Intervention and Therapeuticsに発表を行った。現在TAVI術前CTの人工知能を用いた解析技術開発、臨床データおよび基礎研究データの解析を進めている。

### 6. 肝疾患に関する基礎的および創薬研究(松浦, 永森, 政木)

#### 1) B型肝炎の創薬研究

正常肝細胞に近い性質を有するヒト肝癌由来細胞株FLC-4にB型肝炎ウイルス(HBV)の感染受容体であるNTCPを持続発現させ、HBVのin vitro感染増殖系(FLC-4<sup>NTCP</sup>細胞株)を樹立した。このシステムと三次元培養系を用いて、複数種類の薬剤の抗HBV活性と細胞毒性を評価した。

#### 2) 肝線維化早期マーカー探索についての研究(古谷, 政木, 越智, 松浦)

肝線維化早期(線維化ステージ1)の病態形成に関与する血漿カリクレイン(plasma kallikrein: PLK)依存的TGF-β活性化を評価可能なELISA系を用いて、C型慢性肝炎患者におけるPLK依存的TGF-β活性化と抗HCV療法の治療成績との関連性を調べている。今後他施設共同疫学研究を行う予定である。

#### 3) C型肝炎研究(政木)

In vitro細胞培養系を用いてHCVの感染複製増殖を負に制御するmiRNA(miR-762)を同定した。現在、肝炎診療におけるmiR-762測定の臨床的意義を解析中である。

#### 4) 肝性脳症に関する研究(政木, 松浦)

肝性脳症モデルマウスを用いて、新規肝性脳症診断マーカーである血清a1-antichymotrypsinの臨床的有用性を検討中である。

### 7. 血液学・臨床腫瘍学に関する研究(海渡, 小笠原)

再生不良性貧血において同種骨髄移植あるいは免疫抑制療法を受けた患者のQALYを比較し、2つの治療群においてQALYに差がないことを示した報告がInternational Journal of Hematologyに掲載

された。さらに骨髄異形成症候群などの他疾患についても病態解析および検査手法の研究を行っている。

#### 8. 感染症検査に関する研究 (河野, 秋月, 政木)

1) 新型コロナウイルス検出検査に関して, 抗原定量検査における抗原量と RT-qPCR 検査における Ct 値との相関について解析を行っている。

2) カンジダ血症に関して, 菌種同定・抗真菌薬剤感受性試験の検査研究を続行している。

#### 9. 災害時公衆衛生研究 (越智)

温暖化が心血管疾患死亡に及ぼす影響につき学生によるシステムレビューを行った。また東日本大震災後の避難所における処方ニーズにつき, 学生によるデータ解析を行った。さらに新型コロナパンデミック後に健常人の間に生じた過体重および運動不足につき, 全国アンケート調査を用いてそのリスク因子解析を行った。

### 〔点検・評価・改善〕

#### 1. 教育について

臨床検査医学の知識・技術は臨床医となるために必須であり, 基礎医学から臨床医学, 臨床実習等の全ての段階で適切な教育を行う必要がある。今年度の当講座では多様な教科を担当し, 学生の指導に当たり, 学生 2 名が国内学会で研究成果を報告するなどの成果を得た。また Pre および Post-CC OSCE のユニット責任者および評価者としても教育に貢献できた。臨床検査技師の専門技師資格取得へも貢献している。

改善点としてはいまだ講座員に本学出身者の大学院生および専攻生が乏しく, 本学卒業生の卒業教育への貢献が今後の課題である。

#### 2. 研究について

当講座は臨床検査医学の基礎から臨床に至るまでの様々な段階を専門とする研究者がおり, 中央検査部技師の協力も得つつ, 今年度は高インパクトファクター誌を含む 30 報の原著論文を報告した。特に検査基準値に関する報告や新たな測定手法に関する報告もなされ, 臨床検査医学講座としての社会貢献を行えている。

さらに脳波データを用いた情報解析や新型コロナウイルスパンデミックにおける中央検査部の在り方の振り返りなど, 本講座にしか行えない研究課題にも取り組んでいく必要がある。

#### 3. 社会貢献について

本学では 2021 年 12 月には株式会社島津製作所と本学との包括契約が締結され, 同協同研究の成果も

報告することができた。今後も学内研究者と株式会社島津製作所との橋渡しの役割が期待されている。

一方で今後増加し得る検体および情報の安全かつ確実な保管についてはまだ課題が残り, 中央検査部と他部署とが協力しつつ臨床研究を進めるための検査情報・検体の管理体制を構築することが今後の課題である。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Miyamoto H, Kawakami D, Hanafusa N, Nakanishi T, Miyasaka M, Furutani Y, Ikeda Y, Ito K, Kato T, Yokoyama K, Arakawa S, Saito M, Furusho T, Matsuuru T, Ochi S. Determination of a serum 25-hydroxyvitamin d reference ranges in japanese adults using fully automated liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Nutr* 2023; 153(4): 1253-64. Epub 2023 Feb 3.
- 2) Ikeda M, Yoshida M, Mitsumori N, Etoh T, Shibata C, Terashima M, Fujita J, Tanabe K, Takiguchi N, Oshio A, Nakada K. Assessing optimal Roux-en-Y reconstruction technique after total gastrectomy using the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45. *World J Clin Oncol* 2022; 13(5): 376-87.
- 3) Kamiya S, Namikawa T, Takahashi M, Hasegawa Y, Ikeda M, Kinami D, Isozaki H, Takeuchi H, Oshio A, Nakada K. Optimal Procedures for double tract reconstruction after proximal gastrectomy assessed by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45. *J Gastrointest Surg* 2022; 26(9): 1817-29.
- 4) Fujisaki M, Nomura T, Yamashita H, Uenosono Y, Fukunaga T, Otsuji E, Takahashi M, Matsumoto H, Oshio A, Nakada K. Impact of tumor location on the quality of life of patients undergoing total or proximal gastrectomy. *J Gastric Cancer* 2022; 22(3): 235-47.
- 5) Yamashita H, Toyota K, Kunisaki C, Seshimo A, Etoh T, Ogawa R, Baba H, Demura K, Kaida S, Oshio A, Nakada K. Current status of selecting type of gastrectomy and reconstruction for patients with proximal gastric cancer in Japan. *Asian J Surg*. 2022 Dec 1. [Epub ahead of print]
- 6) Aizawa M, Yabusaki H, Nakada K, Matsuki A, Bamba T, Nakagawa S. Simple modifications of conventional esophagogastronomy after proximal gastrectomy adequately reduces the postoperative reflux esophagitis: a retrospective analysis of posterolateral fundoplication. *Langenbecks Arch Surg* 2022; 407(7): 3153-60.

- 7) Manabe N, Joh T, Higuchi K, Iwakiri K, Kamiya T, Haruma K, Nakada K. Clinical significance of gastroesophageal reflux disease with minimal change: a multicenter prospective observational study. *Sci Rep* 2022; 12(1) : 15036.
- 8) Nakada K, Oshio A, Matsuhashi N, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Joh T, Higuchi K, Haruma K. Causal effect of anxiety and depression status on the symptoms of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia during proton pump inhibitor therapy. *Esophagus* 2023; 20(2) : 309-16. Epub 2022 Oct 17.
- 9) Nakada T, Isshi K, Matsuhashi N, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Higuchi K, Joh T, Oshio A, Ogawa M, Hokari A, Saruta M, Haruma K, Nakada K. Comparison of the effects of individual symptoms of gastroesophageal reflux disease co-existing functional dyspepsia on patients' daily lives: a prospective, observational study. *JGH Open* 2022; 6(12) : 886-93.
- 10) Ikeda M, Takiguchi N, Morita T, Matsubara H, Takeno A, Takagane A, Obama K, Oshio A, Nakada K. Quality of life comparison between esophagogastrectomy and double tract reconstruction for proximal gastrectomy assessed by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale (PGSAS)-45. *Ann Gastroenterol Surg* 2022; 7(3) : 430-40.
- 11) Suehiro Y, Ueda H, Motohashi S, Honma S, Nobayashi H, Ueda R, 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) : 1795-1800. Epub 2022 Nov 9.
- 12) Nomura T, Miyasaka M, Nakashima M, Saigan M, Inoue A, Enta Y, Toki Y, Ishii K, Sakurai M, Munehisa Y, Ito J, Hata M, Taguri M, Tada N. Delivery balloon volume positively correlates with diameter and effective orifice area of implanted SAPIEN 3. *J Cardiol* 2022; 80(3) : 190-6.
- 13) Nomura T, Inoue T, Miyasaka M, Hirose S, Enta Y, Ishii K, Nakashima M, Saigan M, Toki Y, Sakurai M, Munehisa Y, Hata M, Taguri M, Toyoda S, Tada N. Detection of left coronary ostial obstruction during transcatheter aortic valve replacement by coronary flow velocity measurement in the left main trunk by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Cardiol* 2023; 81(1) : 97-104.
- 14) Khan JM, Kamioka N, Lisko JC, Perdoncin E, Zhang C, Maini A, Chen M, Li Y, Ludwig S, Westermann D, Amat Santos IJ, Kalińczuk Ł, Sinning JM, Kawaguchi T, Fuku Y, Cheema AN, Félix-Oliveira A, Yamamoto M, Kagase A, Codner P, Valle RD, Iyer VS, Kim HS, Lin MS, Maini B, Rodriguez R, Montorfano M, Ancona MB, Tada N, Miyasaka M, Ahmad H, Ruggiero NJ, Torguson R, Ben-Dor I, Shults CC, Weissman G, Lederman RJ, Greenbaum AB, Babalarios VC, Waksman R, Rogers T. Coronary obstruction from TAVR in native aortic stenosis: development and validation of multivariate prediction model. *J Am Coll Cardiol Intv* 2023; 16(4) : 415-25.
- 15) Sugimura K, Miyasaka M, Nakashima M, Tada N. Usefulness of three-dimensional reconstruction images of coronary computed tomography angiogram in percutaneous coronary intervention after Bentall operation. *Tex Heart Inst J* 2022; 49(5) : e217601.
- 16) Tanemura N, Yoshida H, Chiba H. Current status of health-related clinical evaluation outcome: Overview of systematic literature reviews for improvement of intestinal environment health claim category. *J Funct Foods* 2022; 94 : 105135.
- 17) Shoji T, Akiyama Y, Fujii H, Harada-Shiba M, Ishibashi Y, Ishida T, Ishigaki Y, Kabata D, Kihara Y, Kotani K, Kurisu S, Masuda D, Matoba T, Matsuki K, Matsumura T, Mori K, Nakagami T, Nakazato M, Taniuchi S, Ueno H, Yamashita S, Yoshida H, Yoshida H. Association of kidney function with serum levels of cholesterol absorption and synthesis markers: the CACHE Study CKD Analysis. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29(12) : 1835-48.
- 18) Nakamura M, Yamamoto Y, Imaoka W, Kuroshima T, Toragai R, Ito Y, Yoshida H, Ai M. Reference interval for serum concentration of small dense low-density lipoprotein cholesterol in the healthy Japanese population. *Ann Clin Biochem* 2022; 59(4) : 242-52.
- 19) Matsumura T, Ishigaki Y, Nakagami T, Akiyama Y, Ishibashi Y, Ishida T, Fujii H, Harada-Shiba M, Kabata D, Kihara Y, Kotani K, Kurisu S, Masuda D, Matoba T, Matsuki K, Mori K, Nakazato M, Taniuchi S, Ueno H, Yamashita S, Yoshida H, Yoshida H, Shoji T. Relationship between diabetes mellitus and serum lathosterol and campesterol levels: the CACHE Study DM Analysis. *J Atheroscler Thromb* 2023; 30(7) : 735-53. Epub 2022 Sep 29.
- 20) Kikkawa Y, Matsunuma M, Kan R, Tanaka Y, Yamada Y, Hamada K, Nomizu M, Negishi Y, Nagamori S, Toda T, Tanaka M, Kanagawa M. Laminin a5-CD239\_Spectrin is a candidate association that compensates the linkage between the basement mem-

- brane and cytoskeleton in skeletal muscle fibers. *Matrix Biol Plus* 2022; 15: 100118.
- 21) Kawai T, Narita H, Konno K, Akter S, Andriani RT, Iwasaki H, Nishikawa S, Yokoi N, Fukata Y, Fukata M, Wiryasermkul P, Kongpracha P, Nagamori S, Takao K, Miyakawa T, Abe M, Sakimura K, Watanabe M, Nakagawa A, Okamura Y. Insight into the function of a unique voltage-sensor protein (TMEM266) and its short form in mouse cerebellum. *Biochem J* 2022; 479(11): 1127-45.
  - 22) Delobel D, Furutani Y, Nagoshi S, Tsubota A, Miyasaka A, Watashi K, Wakita T, Matsuura T, Usui K. SEB Genotyping: SmartAmp-Eprimer Binary code Genotyping for complex, highly variable targets applied to HBV. *BMC Infection Dis* 2022; 22(1): 516.
  - 23) Lee Y, Wiryasermkul P, Kongpracha P, Moriyama S, Mills D, Kuhlbrandt W, Nagamori S. Ca<sup>2+</sup>-mediated higher-order assembly of heterodimers in amino acid transport system b<sup>0+</sup> biogenesis and cystinuria. *Nat Commun* 2022; 13(1): 2708.
  - 24) Sasaki S, Shiozaki Y, Hanazaki A, Koike M, Tanifuji K, Uga M, Kawahara K, Kaneko I, Kawamoto Y, Wiryasermkul P, Hasegawa T, Amizuka N, Miyamoto KI, Nagamori S, Kanai Y, Segawa H. Tmem174, a regulator of phosphate transporter prevents hyperphosphatemia. *Sci Rep* 2022; 12(1): 6353.
  - 25) 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(5): 660-8.
  - 26) Ouchi K, Sakuma T, Higuchi T, Yoshida J, Narui R, Nojiri A, Yamane T, Ojiri H. Computed tomography findings associated with the reduction in left atrial appendage flow velocity in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2022; 37(8): 1436-45.
  - 27) Ouchi K, Sakuma T, Nojiri A, Kano R, Higuchi T, Yakabe H, Hasumi J, Suzuki T, Fujioka H, Ogihara A, Yoshimoto S, Igarashi T, Ojiri H, Kawai M, Matsu-mura Y, Yoshitake M, Kunihara T. Optimal threshold score of aortic valve calcification for identification of significant aortic stenosis on non-electrocardiographic-gated computed tomography. *Eur Radiol* 2023; 33(2): 1243-53.
- Current concept and residual issues of lipoprotein(a) determination for a cardiovascular risk factor. *Eur J Clin Invest* 2022; 52(1): e13700.
- 2) Miyasaka M, Tada N; OCEAN-SHD family. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Interv Ther* 2022; 37(4): 615-25.
  - 3) 越智小枝. 【最新関節リウマチ学 (第2版) - 寛解・治癒を目指した研究と最新治療 -】 関節リウマチの検査・診断 診断 早期関節リウマチと治療困難関節リウマチ. *日臨* 2022; 80(増刊 最新関節リウマチ学): 218-22.
  - 4) 越智小枝. 【ここが変わった! 関節リウマチの治療】 リウマチ患者さんの「困った!」「大丈夫?」に対処する 薬は減らせない? 患者さんの経済負担を考慮して処方変更を処方医に相談する. *薬局* 2023; 74(3): 411-3.
  - 5) 越智小枝. Nobody was right~福島第一原子力発電所事故を経て~. *日本原子力学会誌* 2023; 65(3): 141.
  - 6) 目崎喜弘. 胆汁酸合成の律速酵素 CYP7A1 の構造生物学的知見. *ビタミン* 2023; 97(1): 21-3.
  - 7) 吉田 博. 【動脈硬化性疾患についての最新の話題 - 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」を踏まえて】 動脈硬化症予防のための脂質管理 薬物療法. *医と薬学* 2022; 79(10): 1275-84.
  - 8) 吉田 博. 【ガイドライン 2022 を踏まえた 動脈硬化性疾患予防のための食事療法】 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版の改訂ポイント. *臨床栄養* 2022; 141(6): 810-4.
  - 9) 清水 知, 宮崎 修, 岩本武夫, 白井智之, 佐藤 亮, 平石千佳, 吉田 博, 日本臨床化学会リポ蛋白検査専門委員会「HDL 機能評価法の確立と臨床応用」プロジェクト「安定同位体を用いたコレステロール引き抜き能評価系の開発」研究チーム. (第1報) 安定同位体標識コレステロールを用いたコレステロール引き抜き能の新しい測定方法. *臨床化学* 2022; 51(2): 129-30.
  - 10) 清水 知, 宮崎 修, 吉田 博. HDL 機能検査 up to date 安定同位体を用いたコレステロール引き抜き能測定法. *日臨検医学会誌* 2022; 70(4): 323-9.
  - 11) 藤岡由夫, 吉田 博. 実地医家が知っておくべき臨床栄養学 動脈硬化性疾患予防のための食事療法 循環器/動脈硬化患者への対応. *日臨内科医会誌* 2022; 37(4): 298-304.
  - 12) 吉田 博. 【脂質異常症 だれを・どこまで・どのように】 脂質異常症の診療のポイントと考え方 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 を踏まえた脂質異常症の検査. *Med Pract* 2023; 40(1): 33-9.

## II. 総説

- 1) Yoshida H, Hirowatari Y, Ogura M, Harada-Shiba M.



13) 川上正憲. 臨床と病跡学 森田療法と森田正馬 精神療法の習得と病跡学は相互不可分の関係にある. 日病跡誌 2022;104:13-22.

#### IV. 著書

- 1) 中田浩二. Ⅲ. 消化管疾患 B. 胃・十二指腸 9. 胃術後障害. 消化器疾患最新の治療 2023-2024. 山本博徳, 瀬戸康之, 吉治仁志編. 東京: 南江堂, 2022. p.157-60.
- 2) 日本動脈硬化化学会編 (吉田 博統括委員). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン. 2022年版. 東京: 日本動脈硬化化学会, 2022.
- 3) 吉田 博. 第Ⅱ編: 検体検査 第4章: 生化学検査 F. 脂質・リポ蛋白. 高木 康監修, 山田俊幸, 大西宏明編. 標準臨床検査医学. 第5版. 東京: 医学書院, 2023. p.122-37.
- 4) 吉田 博. 脂質異常症の診断に使われる検査値 5. 脂質の検査. 血液・尿で調べる検査結果の読み方: 漫画やイラストで学ぶ臨床検査. 東京: 臨床検査支援協会, 2022. p.18-21.

#### V. 研究費

- 1) 政木隆博. 肝炎ウイルスによる癌抑制性マイクロRNAの機能障害とその分子メカニズム. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022年度.
- 2) 宮坂政紀. AIによる TAVI術前 CT 解析技術開発. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2021~2022年度.
- 3) 永森收志. 階層的アプローチによる膜輸送体の隠されている生理的基質の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023年度.
- 4) 永森收志. 第一三共株式会社・岩手大学・共同研究費. 2022年度.
- 5) 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. 2022年度.
- 6) 目崎喜弘. 肝星細胞におけるレチノイン酸受容体の役割の解明と肝線維化治療への応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 7) 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- $\beta$  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.
- 8) 古谷 裕. B型肝炎治療薬 CDMの構造展開. 理化学研究所・実用化支援ファンド. 2022年度.
- 9) Wiriyaermkul Pattama. 高等真核生物のアミノ酸ハー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.
- 10) 越智小枝. 放射線災害後の健康被害測定指標の提言に関する研究. 放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究. 2022年度.

11) 越智小枝. 災害レジリエンス構築に資する避難所医療ニーズの数値化. 東北大学災害科学国際研究所災害レジリエンス共創センター・災害レジリエンス共創研究プロジェクト. 2022年度.

12) 越智小枝. LCMSによるビタミンDおよびビタミンK代謝物の全自動分析法の構築と実検体評価. 株式会社島津製作所・共同研究費. 2022年度.

#### VI. 特許

- 1) 吉田 博, 清水 知, 臼井智之, 宮崎 修, 吉田 博. コレステロール引き抜き能の測定方法. 7211591号. 2023年.
- 2) 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. 特願2022-122769. 2022年8月.

#### VII. その他

- 1) 佐藤結衣, 吉見珠美, 河合昭人, 池田勇一, 須江洋成, 村上秀友, 高津宏樹, 佐藤健朗, 小関宏和, 武石英晃, 海渡信義, 越智小枝, 海渡 健. (口頭) てんかん発作類似症状の増悪が初発となったクロイツフェルト・ヤコブ病, その診断過程から技師が得た教訓. 第69回日本臨床検査医学会学術集会. 宇都宮, 11月.
- 2) 菊川皓紀, 宮坂政紀, 永森收志, 越智小枝. (口頭) 東日本大震災の避難所データを用いた医薬品ニーズ分析. 第28回日本災害医学会学術集会・学術集会. 盛岡, 3月.
- 3) 牟田窓夏, 越智小枝. (ポスター) 気候変動が心血管死亡に与え得る影響についての系統的文献レビュー. 第28回日本災害医学会学術集会・学術集会. 盛岡, 3月.
- 4) 伊野汐美, 宮坂政紀, 安藤 隆, 河合昭人, 池田勇一, 中田浩二, 越智小枝, 海渡 健. (口頭) 喘息コントロールテストのスコア変化と呼吸機能検査及び呼気一酸化窒素濃度との相関に関する検討. 第69回日本臨床検査医学会学術集会. 宇都宮, 11月.
- 5) 宮坂政紀. (ジョイントセッション: 若手心エコーフェローの会 presents~Young SHD heart teamで議論する, SHD治療におけるClinical Question~) Low-gradient ASの治療適応. ストラクチャークラブ・ジャパン ライブデモンストレーション2022. 岡山, 9月.
- 6) 手塚まな, 鈴木水緒, 宮坂政紀, 大山慶子, 大竹美智子, 河合昭人, 歳川伸一, 安武れい, 野尻由由美, 吉田 純, 佐藤 峻, 関 晋吾, 國原 孝, 越智小枝. (ポスター) 感染性心内膜炎を疑った Calcified Amorphous Tumor の一例. 第127回成医会葛飾支部例会. 東京, 12月.
- 7) 吉田 博. (講演1) 働く世代の生活習慣病対策と

食の重要性. 食育健康サミット 2022. WEB 配信, 12～2月.

- 8) 河野 緑, 永野裕子, 矢ヶ部美也子, 佐藤萌子, 鶴川治美, 齊藤正二, 長谷川智子, 秋月摂子, 政木隆博, 越智小枝, 吉田 博. (口頭) ID NOW 新型コロナウイルス 2019 による偽陽性結果の検証. 第 69 回日本臨床検査医学会学術集会. 宇都宮, 11 月.
- 9) 安藤 隆, 宮坂政紀, 政木隆博, 河野 緑, 中田浩二, 松浦知和, 越智小枝. (口頭) ワクチン普及後の首都圏における肺炎球菌莢膜血清型の分布. 第 69 回日本臨床検査医学会学術集会. 宇都宮, 11 月.
- 10) 野尻明由美, 奥山虎章, 袋 瑛子, 阿南郁子, 森本智, 川井 真, 吉村道博, 本郷賢一. (Poster) The effect of pharmacological chaperone therapy on longitudinal strain in fabry disease patients. 第 87 回日本循環器学会学術集会. 福岡, 3 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
准 教 授：荒川 廣志	消化器内視鏡のための臨床解剖学，意識下鎮静法とモニタリング
准 教 授：池田 圭一	消化器内視鏡診断・治療全般，特に胆膵内視鏡の診断・治療・超音波内視鏡，低侵襲内視鏡手術（全層切除など）の開発
准 教 授：加藤 正之	消化器内視鏡診断・治療全般，胆膵内視鏡の診断・治療・超音波内視鏡
准 教 授：玉井 尚人	消化器内視鏡診断・治療（特に下部）
講 師：豊泉 博史	消化器内視鏡診断・治療
講 師：土橋 昭	消化器内視鏡診断・治療

## 教育・研究概要

## I. 上部消化管および咽頭悪性疾患に関する研究

## 1. 診断

1) 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鏡システムを用い，精度の高い内視鏡診断を目指した数多くの臨床研究を行い，英語論文として報告してきた。

## 2. 治療

1) 内視鏡の粘膜下層剥離術（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 2 cm 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時的かつ俯瞰的に評価できる多元的病因解析体系の確立を目指している。

##### 2. 慈恵産学医工連携研究のためのエコシステムの構築

産学医工連携医療機器開発研究を行う際に、企業とのマッチングや市場調査、スタートアップ資金の獲得、知財取得、プロトタイプング、薬事承認、上市、製造販売などを一括して行うことができる、いわゆるエコシステムの構築を目指している。すでに、大阪商工会議所の支援の下、慈恵産学医工連携研究開発グループである、集学的先進内視鏡機器開発グループを立ち上げ、勉強会やプロトタイプングを重ね、公的研究資金および知財の獲得、さらには新技術の製品化にも成功している。

#### 「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、総合健診・予防医学センターに

おける内視鏡検査を統括しており、診療内容の充実と効率化を図っている。本院では検査数の増大に加え、診断、治療ともに診療内容の多様化が進んでいる。そのため、各専門別(上部・下部・胆膵)に責任者を置き、臨床診療で発生する諸問題に対して迅速に対応し、より円滑な内視鏡業務が行える様、体制を整えている。

教育面では、慈恵医大内視鏡科方式として国際的にも評価の高い内視鏡教育システムに、疾病構造の変化や研修者のニーズに即した改良を加えている。まず、各内視鏡領域における研修目標を立て、研修段階ごとに指導医による評価(実技、筆記試験)を行っている。臨床前トレーニングとしては、各種シミュレーターを活用しており、従来の上・下部消化管モデルに加え、内視鏡操作を要素化・単純化したpart-task modelを我が国で初めて導入し、基本技能の修練に加え、客観的技能評価の指標として使用している。臨床指導は、指導医の監督下で、当部署及び関連施設で一定の検査数を行った後、日本消化器内視鏡学会認定指導医数名(最低5名)による認定実技試験および筆記試験を行っている。この段階的教育プログラムにより、研修医・レジデントの技量を客観的に評価し、内視鏡教育期間中の医療の質の低下を回避できると考えている。

研究面では、日本消化器内視鏡学会をはじめ米国のDigestive Disease Week(DDW)や欧州のUnited European Gastroenterology Week(UEGW)など世界トップレベルの学会においても、演題採択は質・量ともにわが国のトップレベルにある。また、英文原著論文数も増加しつつあり、従来の研究テーマの深化に加え独創的な研究テーマに積極的に取り組み、よりImpact Factorの高い英文誌に論文が掲載されるよう努力している。国内外からの見学者や学外研究者との共同研究も多く、学内においても他の診療部門や基礎医学講座との共同研究を推進している。附属4病院の内視鏡検査件数は、年間40,725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) Hayashi Y, Hatta W, Tsuji Y, Yoshio T, Yabuuchi Y, Hoteya S, Tsuji S, Nagami Y, Hikichi T, Kobayashi M,



- Morita Y, Sumiyoshi T, Iguchi M, Tomida H, Inoue T, Mikami T, Hasatani K, Nishikawa J, Matsumura T, Nebiki H, Nakamatsu D, Ohnita K, Suzuki H, Ueyama H, Sugimoto M, Yamaguchi S, Michida T, Yada T, Asahina Y, Narasaka T, Kuribayashi S, Kiyotoki S, Mabe K, Miyake A, Fujishiro M, Masamune A, Takehara T. The degree of mucosal atrophy is associated with post-endoscopic submucosal dissection bleeding in early gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37(5) : 870-7.
- 2) Yabuuchi Y, Hatta W, Tsuji Y, Yoshio T, Kakushima N, Hoteya S, Doyama H, Nagami Y, Hikichi T, Kobayashi M, Morita Y, Sumiyoshi T, Iguchi M, Tomida H, Inoue T, Mikami T, Hasatani K, Nishikawa J, Matsumura T, Nebiki H, Nakamatsu D, Ohnita K, Suzuki H, Ueyama H, Hayashi Y, Sugimoto M, Yamaguchi S, Michida T, Yada T, Asahina Y, Narasaka T, Kuribayashi S, Kiyotoki S, Mabe K, Fujishiro M, Masamune A, Ono H. Influence of hospital volume on bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in Japan: a multicenter propensity score-matched analysis. *Surg Endosc* 2022; 36(6) : 4004-13.
- 3) Kanazawa K, Chiba M, Kato M, Kinoshita Y, Akasu T, Matsui H, Shimamoto N, Tomita Y, Abe T, Tsukinaga S, Nakano M, Torisu Y, Toyozumi H, Sumiyama K. Diagnostic dilemma of biliopancreatic contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(8) : 1983.
- 4) Mori Y, Wang P, Løberg M, Misawa M, Repici A, Spadaccini M, Correale L, Antonelli G, Yu H, Gong D, Ishiyama M, Kudo SE, Kamba S, Sumiyama K, Saito Y, Nishino H, Liu P, Glissen Brown JR, Mansour NM, Gross SA, Kalager M, Bretthauer M, Rex DK, Sharma P, Berzin TM, Hassan C. Impact of artificial intelligence on colonoscopy surveillance after polyp removal: a pooled analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(4) : 949-59.e2. Epub 2022 Aug 28.
- 5) Tamai N, Adachi S, Sumiyama K. Bowel preparation for improving the quality of colonoscopy. *Dig Endosc* 2022; 34(6) : 1134-5.
- 6) Torisu Y, Chiba M, Kato M, Kinoshita Y, Akasu T, Kanai T, Tomita Y, Shimamoto N, Abe T, Kanazawa K, Tsukinaga S, Nakano M, Saeki C, Sumiyama K, Saruta M. Potential significance of uncovered self-expandable metal stents for distal malignant biliary obstruction: a propensity score-adjusted competing risk regression analysis. *DEN Open* 2022; 3(1) : e166.
- 7) Kisasi S, Igarashi T, Ashida H, Furuhashi H, Ojiri H. The utility of submucosal linear enhancement on dynamic computed tomography for patients with internal hemorrhoids. *J Comput Assist Tomogr* 2022; 46(5) : 688-92.
- 8) Odagiri H, Hatta W, Tsuji Y, Yoshio T, Yabuuchi Y, Kikuchi D, Tsuji S, Nagami Y, Hikichi T, Kobayashi M, Morita Y, Sumiyoshi T, Iguchi M, Tomida H, Inoue T, Mikami T, Hasatani K, Nishikawa J, Matsumura T, Nebiki H, Nakamatsu D, Ohnita K, Suzuki H, Ueyama H, Hayashi Y, Sugimoto M, Yamaguchi S, Michida T, Yada T, Asahina Y, Narasaka T, Kuribayashi S, Kiyotoki S, Mabe K, Fujishiro M, Masamune A, Hoteya S. Bleeding following endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in surgically altered stomach. *Digestion* 2022; 103(6) : 428-37.
- 9) Chiba M, Kato M, Kinoshita Y, Akasu T, Matsui H, Shimamoto N, Tomita Y, Abe T, Kanazawa K, Tsukinaga S, Nakano M, Torisu Y, Toyozumi H, Suka M, Sumiyama K. Analysis of variation in learning curves for achieving competency in convex endoscopic ultrasound training: a prospective cohort study using a standardized assessment tool. *Gastrointest Endosc* 2023; 97(4) : 722-731. e7. Epub 2022 Nov 4.
- 10) Sakamoto T, Ikematsu H, Tamai N, Mizuguchi Y, Takamaru H, Murano T, Shinmura K, Sasabe M, Furuhashi H, Sumiyama K, Saito Y. Detection of colorectal adenomas with texture and color enhancement imaging: a multicenter observational study. *Dig Endosc* 2023; 35(4) : 529-37. Epub 2022 Dec 20.
- 11) Dobashi A, Aizawa D, Hara Y, Furuhashi H, Matsui H, Futakuchi T, Ono S, Toyozumi H, Bazerbachi F, Yamauchi T, Suka M, Sumiyama K. The advantage of immunohistochemical staining for evaluating lymphovascular invasion is limited for patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosa. *J Clin Med* 2022; 11(23) : 6969.
- 12) Kawamura T, Sekiguchi M, Takamaru H, Mizuguchi Y, Horiguchi G, 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. "Endoscopic" adenoma detection rate as a quality indicator of colonoscopy: first report from the J-SCOUT study. *Dig Endosc* 2023; 35(5) : 615-24. Epub 2023 Jan 16.
- 13) Miura Y, Tsuji Y, Yoshio T, Hatta W, Yabuuchi Y, Hoteya S, Kikuchi D, Tsuji S, Nagami Y, Hikichi T, Kobayashi M, Morita Y, Sumiyoshi T, Iguchi M,

- Tomida H, Inoue T, Mikami T, Hasatani K, Nishikawa J, Matsumura T, Nebiki H, Nakamatsu D, Ohnita K, Suzuki H, Ueyama H, Hayashi Y, Sugimoto M, Yamaguchi S, Michida T, Yada T, Asahina Y, Narasaka T, Kuribayashi S, Kiyotoki S, Mabe K, Masamune A, Fujishiro M. Association between perioperative management of antiplatelet agents and risk of post-endoscopic submucosal dissection bleeding in early gastric cancer: an analysis of a nationwide multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2023; 97(5): 889-97. Epub 2023 Jan 11.
- 14) Yamasaki Y, Kato M, Takeuchi Y, Hoteya S, Oyama T, Nonaka S, Yoshimizu S, Yoshida M, Ohata K, Miura Y, Hara Y, Tsuji S, Dohi O, Ueyama H, Kurahara K, Tashima T, Abe N, Mitsuhashi T, Nakayama A, Oda I, Yahagi N. Characteristics of synchronous and metachronous duodenal tumors and association with colorectal cancer: a supplementary analysis. *J Gastroenterol* 2023; 58(5): 459-69. Epub 2023 Feb 27.
- 15) Inoki K, Takamaru H, Furuhashi H, Kishida Y, Shimodate Y, Sumida Y, Hosotani K, Ueyama H, Furumoto Y, Hashimoto S, Takeuchi Y, Ichijima R, Yoshizawa Y, Suzuki T, Minoda Y, Mizukami K, Matsumura T, Kasai T, Yamamura T, Ohnita K, Hara K, Esaki M, Katagiri A, Ishikawa H, Gotoda T. Management of colorectal high-grade dysplasia or cancer resected by cold snare polypectomy: a multi-center exploratory study. *J Gastroenterol* 2023; 58(6): 554-64. Epub 2023 Mar 20.
- 16) Kamba S, Sumiyama K. Benchmark test for the characterization of colorectal polyps using a computer-aided diagnosis with a publicly accessible database. *Dig Endosc* 2023; 35(5): 656-7. Epub 2023 Mar 21.
- 17) Dohi O, Kato M, Takeuchi Y, Hoteya S, Oyama T, Nonaka S, Yoshimizu S, Yoshida M, Ohata K, Miura Y, Hara Y, Tsuji S, Yamasaki Y, Ueyama H, Kurahara K, Tashima T, Abe N, Nakayama A, Oda I, Yahagi N. Clinical course and management of adverse events after endoscopic resection of superficial duodenal epithelial tumors: a multi-center retrospective study. *Dig Endosc* 2023 Mar 21. [Epub ahead of print]
- 18) 橋本 陽, 八田和久, 辻 陽介, 由雄敏之, 藪内洋平, 布袋屋修, 土山寿志, 永見康明, 引地拓人, 小林雅邦, 森田圭紀, 住吉徹哉, 井口幹崇, 富田英臣, 井上拓也, 三上達也, 波佐谷兼慶, 西川 潤, 松村倫明, 根引浩子, 中松 大, 大仁田賢, 鈴木晴久, 上山浩也, 林 義人, 杉本光繁, 藤城光弘, 正宗 淳, 大平弘正.
- 早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後の再出血. *Gastroenterol Endosc* 2022; 64(11): 2421-33.
- ## II. 総説
- 1) Sumiyama K. History of conventional endoscopy for gastric evaluation in Japan. *Dig Endosc* 2022; 34(Suppl.2): 46-9.
- 2) Dobashi A, Li DK, Mavrogenis G, Visrodia KH, Bazerbachi F. Endoscopic management of esophageal cancer. *Thorac Surg Clin* 2022; 32(4): 479-95.
- 3) 堀内英華, 玉井尚人. 【内視鏡検査で大腸癌の見落としゼロを目指して】見落としをなくするための工夫 見落としゼロを目指した前処置法. *臨消内科* 2022; 37(6): 637-41.
- 4) 樺 俊介, 炭山和毅. 【消化器内視鏡技術の進歩と展望】顕微内視鏡観察 病理に迫る内視鏡診断を目指して. *医のあゆみ* 2022; 281(11): 1055-8.
- 5) 二口俊樹, 樺 俊介, 炭山和毅. 手技の解説 新型トラクションデバイス (Multi-loop traction device) を用いたESD. *Gastroenterol Endosc* 2022; 64(7): 1352-60.
- 6) 加藤正之, 炭山和毅. ERCPにおけるデバイス強調透視技術DeEPの使用経験について. *Med Now* 2022; 91: 7-11.
- 7) 土橋 昭, 炭山和毅. 【肥満/代謝異常に対する外科的内視鏡的治療の進歩】本邦における内視鏡的肥満治療の現状と課題. *日消誌* 2022; 119(10): 891-6.
- 8) 炭山和毅, 相原弘之, 梅邑 晃, 大城崇司, 土橋 昭. 本邦における肥満/代謝異常に対する外科的・内視鏡的治療の意義と展望. *日消誌* 2022; 119(10): 916-28.
- 9) 樺 俊介, 炭山和毅. 【症例から学ぶ大腸ESD-失敗しないためのKnacks & Tips-】トラクション法のKnacks & Tips Multi-loop traction device. *消内視鏡* 2022; 34(10): 1642-44.
- 10) 土橋 昭, 炭山和毅, 宇野耕平. 外科治療コーナー内視鏡的胃スリーブ状形成術. 肥満症治療学展望 2022; 10(2): 18-9.
- 11) 伊藤 守, 樺 俊介, 炭山和毅. 【小児外科を取り巻く最新テクノロジー】消化器内視鏡分野のAI関連技術. *小児外科* 2022; 54(10): 1002-6.
- 12) 二口俊樹, 玉井尚人. 【症例から学ぶ大腸ESD-失敗しないためのKnacks & Tips-】新型ナイフの紹介 新型ナイフORISETM ProKnife. *消内視鏡* 2022; 34(10): 1653-5.
- 13) 土橋 昭, 会澤大介, 加藤正之. 【胃疾患アトラス改訂版】陥凹を呈する病変 上皮性・腫瘍性陥凹病変 進行胃癌(2型, 3型). *消内視鏡* 2022; 34(増刊): 230-1.

- 14) 光永真人, 西村 尚, 猿田雅之, 小林雅邦, 炭山和毅, 小林久隆. 【IEEを使いこなす】分子イメージングの現状と将来像. 胃と腸 2022; 57(13): 1709-18.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) Ito M, Sumiyama K. Randomized control trials may not provide a conclusive answer for complex endoscopic interventions. Dig Endosc 2023; 35(1): 94-5.

### Ⅳ. 著書

- 1) 前畑忠輝, 炭山和毅. IV章: 手技(検査)の実際とモニタリング d. 消化管の治療内視鏡. 内視鏡検査・周術期管理の標準化に向けた研究会編. 消化器内視鏡検査・周術期管理の標準化ハンドブック. 東京: 日本メディカルセンター, 2022. p.134-7.
- 2) 樺 俊介, 炭山和毅, 福田明広. 事例編: 下部 AI Chapter15: “医師と共にある” 大腸内視鏡用人工知能アルゴリズムの開発. 藤田広志シリーズ監修, 森 健策, 工藤進英, 森 悠一, 三澤将史編. 内視鏡画像 AI: 医療 AI とディープラーニングシリーズ. 東京: オーム社, 2022. p.144-152.

### Ⅴ. 研究費

- 1) 炭山和毅. 深層学習アルゴリズムを活用した大腸内視鏡用診断支援プログラムの実用化研究. AMED・革新的がん医療実用化研究事業. 2020~2022年度.
- 2) 炭山和毅. バイオフィ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.
- 3) 千葉允文. 超音波内視鏡下穿刺吸引検体を用いた膀胱癌発現タンパク迅速診断装置の臨床研究. 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. 2022年度
- 4) 島本奈々. 膀胱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.

### Ⅶ. 賞

- 1) 樺 俊介. 奨励賞(第35回受賞). 日本消化器病学会. Reducing adenoma miss rate of colonoscopy assisted by artificial intelligence: a multicenter randomized controlled trial (J Gastroenterol 2021; 56(8): 746-57). 2022年4月.
- 2) 樺 俊介. Gold Prize. The 11th Asian-Pacific Topic Conference. The development of artificial intelligence algorithm for automatic detection and differential diagnosis of colorectal superficial lesions during routine colonoscopy. 2022年4月.
- 3) 玉井尚人. JGES (Japan Gastroenterological Endos-

copy Society) Best Abstract Award. ENDO 2022 (The 3rd World Congress of GI Endoscopy). Texture and Color Enhancement Imaging (TXI) for detection of colorectal polyp: A multicenter retrospective study. 2022年5月.

- 4) 土橋 昭. JGES (Japan Gastroenterological Endoscopy Society) Best Abstract Award. ENDO 2022 (The 3rd World Congress of GI Endoscopy). Diagnosis for superficial squamous cell carcinoma in the pharynx and esophagus with a novel ultra-thin endoscopy. 2022年5月.
- 5) 土橋 昭. 2022年度 Case Report 賞. 日本消化器内視鏡学会. International remote collaboration enabled inaugural endoscopic sleeve gastropasty in Japan (DEN Open 2021; 2(1): e31). 2022年10月.

### Ⅷ. その他

- 1) Sumiyama K. (Screening Program of GI Cancer: Selection of High Risk Population and Quality Assurance) The present and near future of screening for colorectal cancer. The 11th Asian-Pacific Topic Conference. Tokyo, Apr.
- 2) Kamba S. (Poster) The development of artificial intelligence algorithm for automatic detection and differential diagnosis of colorectal superficial lesions during routine colonoscopy. The 11th Asian Pacific Topic Conference. Tokyo, Apr.
- 3) Kamba S, Futakuchi T, Miyabata Y, Wakita S, Sumiyama K. (Oral) Development of a novel variable length overtube without metallic coil reinforcement. ENDO 2022 (The 3rd World Congress of GI Endoscopy). Kyoto, May. (Hybrid)
- 4) Tamai N, Ikematsu H, Sakamoto T, Shinmura K, Furuhashi H, Mizuguchi Y, Murano T, Sumiyama K, Saito Y. (Oral) Texture and color enhancement imaging (TXI) for detection of colorectal polyp: a multicenter retrospective study. ENDO 2022 (The 3rd World Congress of GI Endoscopy). Kyoto, May. (Hybrid)
- 5) Dobashi A, Hara Y, Furuhashi H, Matsui H, Yamauchi T, Suka M, Sumiyama K. (Oral) Diagnosis for superficial squamous cell carcinoma in the pharynx and esopagus with a novel ultra-thin endoscopy. ENDO 2022 (The 3rd World Congress of GI Endoscopy). Kyoto, May. (Hybrid)
- 6) Kamba S, Fukuda A, Sumiyama K. (ePoster). Eye movements and task load of endoscopists while using computer-aided detection system for colonoscopy. Digestive Disease Week (DDW) 2022. San Diego,

May. (Hybrid)

- 7) 樺 俊介, 福田明広, 炭山和毅. (JGES Core Session 3: AIを用いた下部内視鏡診断の現況と課題) Deep learningを応用した大腸内視鏡用コンピュータ支援診断システムが内視鏡医の視線行動と作業負荷に及ぼす影響. 第103回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5月. (ハイブリッド方式)
- 8) 松井寛昌, 土橋 昭, 炭山和毅. (シンポジウム2: 機能性上部消化管疾患の診断と治療) 食道アカラシア術後の症状再発症例に対する経口内視鏡的筋層切開術 (redoPOEM) の有効性と安全性の検討. 第103回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5月. (ハイブリッド方式)
- 9) Dobashi A, Kamba S, Sumiyama K. (International Session: Symposium 4: 世界で求められる上部消化管内視鏡診療における最先端と未来への展望 (Globally Demanded Novel Technologies and Future Perspectives for Therapeutic Upper GI Endoscopy)) Introduction of an endoscopic suturing system from animal study to the clinical setting in Japan. JDDW 2022 FUKUOKA (第30回日本消化器関連学会週間). 福岡, 10月. (ハイブリッド形式)
- 10) 土橋 昭, 宇野耕平, 炭山和毅. (JSTO シンポジウム3: 肥満症に対する内視鏡的治療の現状と今後の展望) 本邦における内視鏡的スリーブ状胃形成術の役割. 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会. 那覇, 12月. (ハイブリッド開催)



## 臨床薬理学講座

教授：志賀 剛 臨床薬理学，循環器内科学  
 教授：橋口 正行 臨床薬理学，医療技術評価学  
 講師：荒川 泰弘 臨床薬理学，腫瘍内科学，血液内科学  
 (内科学講座(腫瘍・血液内科)より出向中)

## 教育・研究概要

## I. 研究内容

ヒトを対象とした臨床薬理学的研究を行っている。薬物治療の基本は有害事象を防ぎながら最大の薬理効果を上げることである。その目的のために、臨床薬理学は臨床の中であって、患者における薬の科学的な「合理的薬物治療」を研究する学問領域である。そのテーマは各疾患における専門領域から診療科を超えた横断的領域まで幅広い。臨床薬物動態学は個別化治療の科学的モデルを構築するための基本となる。一方、新薬の開発、コホート研究から新たな薬物治療の可能性を探索し、検証的研究を行っていくことも臨床薬理学の重要な役割である。そのために薬効評価学、新たな効果指標の確立に取り組む。また、その手法として費用対効果やレギュラトリーサイエンスの視点からも薬物治療の評価を行っていく。

本年度は、心不全治療薬であるイバブラジンの慢性心不全患者に対する運動耐容能の効果を検討する多施設共同無作為化比較試験を継続、2022年12月に登録者数が予定症例数に達し、2023年6月に観察期間が終了する予定である。また、抗がん薬の心毒性に関する研究では附属4病院での観察研究および日米欧の副作用データベースから臨床薬理学的検討を行っている。一方、東京女子医科大学循環器内科との共同研究として行っている心不全患者の登録観察研究データを用いた心不全治療と予後に関する検討も継続している。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開始している。

## II. 研究課題

## 1. 抗がん薬の心毒性に関する研究

近年、抗がん薬に伴う心毒性が、化学療法の中断やがん治療の選択肢を減らす原因となり、治療の支障となっている。しかし、日本人における抗がん薬に伴う心毒性の詳細（頻度、薬剤別の心毒性の種類

とその頻度、用量との関係、対処方法、その後の治療選択に与える影響など）は不明である。日本人における実態とその臨床背景を明らかにすることは、今後、抗がん薬治療を受ける患者の心毒性リスク評価や治療標的を絞り、新たな治療戦略について研究を進展させるうえで貴重な基礎データとなる。このため、2018～2019年に附属4病院で抗がん薬を使用された患者を対象とした後ろ向き観察研究を、腫瘍・血液内科の協力を得て行っている。一方、日本の有害事象自発報告データベース（JADER）を用いて心毒性に関連する抗がん薬の頻度や背景についても検討を行っている。

## 2. 病態に応じた薬物の薬物動態／薬力学に関する研究

腎排泄率の高い薬は、腎機能障害、加齢の影響を受け、血中濃度が上昇し、思わぬ有害事象が発現する。このため、腎機能に応じた用量調整を行った投与設計が必要である。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、さらに尿細管排泄に係わるトランスポーターでの相互作用を起こすアミオダロン併用時の用量調整に関する検討を行っている。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

洞結節の歩調取り電流である funny 電流 ( $I_f$ ) を選択的に阻害する hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) 4 チャネル遮断薬が慢性心不全患者の心不全関連イベントを抑制することが知られているが、その運動耐容能に対する効果は十分解明されていない。志賀が研究代表医師となり、試験事務局を本学に設置、臨床研究支援センターの協力を得ながら多施設共同無作為化比較試験を行っている。一方、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費用対効果の面で優れるか検討を行った。さらに2015～2020年に登録された心不全患者の前向き観察研究の観察期間が終了し、データ固定を行った。これから各種解析を行っていく予定である。また、心房細動患者に対する直接型経口抗凝固薬のアドヒアランス向上に向けて薬剤師による教育プログラム介入の

多施設共同無作為化試験(研究代表医師：志賀 剛)の結果を公表した。引き続き、服薬指導内容とアドヒアランスへの効果への影響、質問紙票と電子モニタリングによるアドヒアランス評価の差異についてのサブ解析を行っている。

#### 4. 免疫疾患治療薬の臨床薬理学的研究

##### 1) 関節リウマチ (RA) とメトトレキサート (MTX)

MTXは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。他の抗リウマチ薬に比べてMTXの効果発現が比較的早く、臨床的有用性が高い薬剤であるが、MTXの用量や安全性のシグナルにおいて国内外のエビデンスギャップが大きいことが知られている。我々は、臨床薬理学的アプローチによりこの国内外のエビデンスギャップの解明を試みている。また、2022年にMTX皮下注射製剤が承認されたのを契機に、2023年3月、『RAにおけるMTX使用と診療の手引き2023年版』(MTX診療の手引き)が改訂された。このようにMTXの投与剤形の選択肢も増え、患者の個別化医療を実践しやすくなっている。現在、我々は、患者の利便性をさらに高めるために、城西国際大学、就実大学薬学部との共同研究にて、MTXの新規投与剤形の開発研究を行っている。In vitro, in vivoでの予備検討では、体内への吸収が確認されており、新規投与剤形の可能性を示唆するデータが得られた。今後は、より多くの薬物動態データを得て、新規投与剤形の開発を目指す。

##### 2) 全身性エリテマトーデス (SLE) とヒドロキシクロロキン (HCQ)

HCQは半世紀以上前から海外の多くの国で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患者では約半数でループス腎炎を合併するため腎機能障害を有する患者が多いが、腎機能障害時のHCQ用量調整法は確立されていない。また、HCQ長期使用時の稀な重篤な副作用として網膜症がある。最近、HCQの高い血中濃度が将来のHCQ網膜症のリスクとなることが米国から報告されたが、日本では網膜症患者のHCQの血中濃度を調べた報告は我々の報告以外にない。さらにHCQは光学異性体であり、それらを区別して検討した研究はない。

現在、我々はこれらのSLE患者におけるHCQのプレシジョンメディスンを確立することを目的に、HCQと代謝物、エナンチオマーの臨床効果お

よび安全性との関連性の研究を東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病内科、就実大学薬学部と共同で行っている。

### III. 教育

志賀と橋口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に疎いのが特徴である。薬害の歴史をきちんと検証していないがために薬の安全性に対する意識が低く、製薬メーカーからも安全性に関する情報提供は不十分であるのは日本の実情である。これは医療事故の10%、ヒヤリ・ハット事例の25%を占める薬剤関連が減らないこととも関係している。英国では、この薬の安全性を高めるために医学部の卒前教育で臨床薬理学教育を必須として位置付けている。7コマの講義であるが、毎回の講義では臨床事例を提示し、それに係わる薬の添付文書を読むことでの薬物治療の組み立てを学ぶようにしている。さらに医師国家試験でも徐々に横断的な視点からの薬物治療に関する問題が出題されるようになっており、国試問題の解説も行っている。本年度の内容は以下である。

1. 薬物治療学のゴール、添付文書と新薬開発
2. 薬害から学ぶ
3. 薬物血中濃度モニタリング
4. P450に関する薬物代謝とその相互作用
5. 病態と薬物治療：腎障害、高齢者
6. 病態と薬物治療：小児、妊産婦
7. 複数の併存疾患を有する患者における臨床薬理学

コース研究室配属では、薬剤性QT延長症候群に関係する薬についてJADERを用いたデータベース研究を行っていただき、薬物による有害事象について学んでもらった。本年は大分大学医学部からも4年生1名を研究室配属(学外実習)として受け入れた。

また、志賀と橋口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4年目となった。この1年は志賀と橋口の2名体制であり、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であった。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、今後計画している臨床研究でテストドラッグとして用いる薬物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。本年度は新たな資金を獲得できておらず、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。

研究体制としては、まだまだ十分でなく、訪問研究員として統計解析、薬物測定、動態解析、費用対効果、遺伝子解析の専門家に参画いただき、臨床薬理学研究を進めている。来年度からは日本臨床薬理学学会海外研修員として米国NIHに留学していた荒川が帰国し、さらに社会人大学院生も入学予定であり、研究活動の拡大に繋がるものと期待している。

### 2. 教育

我が国の医学教育コアカリキュラムに占める薬物治療学教育の割合は欧米に比べて非常に低い。その点、本学ではコース臨床医学Ⅱで7コマの講義を行っている。医師として必ず知っておかなければいけない薬害の歴史と現在の薬機法や指針の骨子、また臨床で必要となる添付文書を読んで理解するスキルを短期間で学べるよう工夫している。新カリキュラムでは講義が3コマとなり、上記項目をどう組み入れるか、また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。コース研究室配属では、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2名の学生が英文論文を発表できた。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) Nomoto M, Suzuki A, Shiga T, Shoda M, Hagiwara N. Impact of signal-averaged electrocardiography findings on appropriate shocks in prophylactic implantable cardioverter defibrillator patients with non-ischemic systolic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2022; 22(1) : 374.
- 2) Uchikawa M, Hashiguchi M, Shiga T. Drug-induced QT prolongation and torsade de pointes in spontaneous adverse event reporting: a retrospective analysis using the Japanese Adverse Drug Event Report Database (2004-2021). *Drugs Real World Outcomes* 2022; 9(4) : 551-9.
- 3) Iino H, Hashiguchi M, Hori S. Estimating the range of incremental cost-effectiveness thresholds for healthcare based on willingness to pay and GDP per capita: a systematic review. *PLoS One* 2022; 17(4) : e0266934.
- 4) Jo U, Murai Y, Agama KK, Sun Y, Saha LK, Yang X, Arakawa Y, Gayle S, Jones K, Paralkar V, Sundaram RK, Van Doorn J, Vasquez JC, Bindra RS, Choi WS, Pommier Y. TOP1-DNA trapping by exatecan and combination therapy with ATR inhibitor. *Mol Cancer Ther* 2022; 21(7) : 1090-102.
- 5) Kaseda D, Hashiguchi M, Kizaki H, Hori S. Latent class analysis of patients' background factors affecting the risk of specific adverse drug reactions to dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2022; 60(8) : 346-57.
- 6) Ikegami K, Hashiguchi M, Kizaki H, Yasumuro O, Funakoshi R, Hori S. Development of risk prediction model for grade 2 or higher hypocalcemia in patients with bone metastasis treated with denosumab plus cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>)/calcium supplement. *J Clin Pharmacol* 2022; 62(9) : 1151-9.
- 7) Shimizu M, Furudate S, Nagai Y, Shimada K, Ohshima M, Setoguchi K, Hashiguchi M, Yokogawa N. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine in Japanese systemic lupus erythematosus patients with renal impairment. *Mod Rheumatol* 2022 Sep 16. [Epub

- ahead of print]
- 8) Pongor LS, Tlemsani C, Elloumi F, Arakawa Y, Jo U, Gross JM, Mosavarpour S, Varma S, Kollipara RK, Roper N, Teicher BA, Aladjem MI, Reinhold W, Thomas A, Minna JD, Johnson JE, Pommier Y. Integrative epigenomic analyses of small cell lung cancer cells demonstrates the clinical translational relevance of gene body methylation. *iScience* 2022; 25(11): 105338.
  - 9) Shirotani S, Jujo K, Abe T, Kametani M, Minami Y, Suzuki A, Shiga T, Hagiwara N. Prognostic impact of landiolol in patients with acute heart failure and atrial fibrillation with rapid ventricular rates: a pilot observational study. *Pharmacology* 2022; 107(11-12): 601-7.
  - 10) Shiga T, Kimura T, Fukushima N, Yoshiyama Y, Iwade K, Mori F, Ajiro Y, Haruta S, Yamada Y, Sawada E, Hagiwara N. Effects of a pharmacist-led educational interventional program on electronic monitoring-assessed adherence to direct oral anticoagulants: a randomized, controlled trial in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther* 2022; 44(11): 1494-505.
  - 11) Okada T, Hashiguchi M, Hori S. Classification of patient characteristics associated with reported adverse drug events to neuraminidase inhibitors: an applicability study of latent class analysis in pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm* 2022; 44(6): 1332-41.
  - 12) Gotou M, Suzuki A, Shiga T, Kikuchi N, Hagiwara N. Implication of modified MELD scores for postdischarge prognosis in hospitalized patients with heart failure. *Heart Vessels* 2023; 38(4): 535-42. Epub 2022 Nov 23.
  - 13) Kido K, Kabulski GM, Szymanski TW, Shiga T, Shimizu M, Hashiguchi M. Meta-analysis comparing bivalirudin versus unfractionated heparin in adult patients with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pharm Pract* 2022 Nov 30. [Epub ahead of print]
  - 14) Sakai M, Hirai T, Shitara T, Iwamoto T, Shiga T. Comparison of creatinine-based equations for estimating renal function for digoxin dose adjustment in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Pharmacol Res Perspect* 2023; 11(1): e01050.
  - 15) Shiga T, Suzuki T, Kida K, Suzuki A, Kohno T, Ushijima A, Kiuchi S, Ishii S, Murata M, Ijichi T, Suzuki M, Nishikawa M; EXCILE-HF Trial Investigators. Rationale and design of the effect of ivabradine on exercise tolerance in patients with chronic heart failure (EXCILE-HF) trial - protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Circ Rep* 2023; 5(4): 157-61.
- ## II. 総説
- 1) 志賀 剛. 【循環器薬の使い方-使い分け, モニタリング, 導入・中止のタイミング】不整脈 アミオダロンとベプリジルを使いこなす. *循環器ジャーナル* 2022; 70(2): 283-91.
  - 2) Shiga T. Benefits and safety of landiolol for rapid rate control in patients with atrial tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2022; 24(Suppl.D): D11-21.
  - 3) 志賀 剛. 【新しい心不全薬のすべて】【イバブラジンのすべて】イバブラジンとは何か? *循環器内科* 2022; 91(6): 744-50.
  - 4) Murai Y, Jo U, Arakawa Y, Takebe N, Pommier Y. SLFN11's surveillance role in protein homeostasis. *Oncoscience* 2022; 9: 35-7.
  - 5) 志賀 剛. 抗凝固薬. 【おくすり比べてみました 知っておきたい! 同種・同効薬の使いどころ】抗凝固薬. *薬局* 2023; 74(1): 31-6.
- ## IV. 著書
- 1) 志賀 剛. 添付文書情報と臨床解説 17. 利尿薬. 高久史磨, 矢崎義雄監修, 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編. *治療薬マニュアル* 2023. 東京: 医学書院, 2023. p.539-42.
  - 2) 志賀 剛. 添付文書情報と臨床解説 21. 心不全治療薬. 高久史磨, 矢崎義雄監修, 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編. *治療薬マニュアル* 2023. 東京: 医学書院, 2023. p.629-36.
  - 3) 志賀 剛. 添付文書情報と臨床解説 22. その他の循環器用薬. 高久史磨, 矢崎義雄監修, 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編. *治療薬マニュアル* 2023. 東京: 医学書院, 2023. p.659.
  - 4) 志賀 剛. 第6章: 循環器疾患 不整脈原性右室心筋症. 福井次男, 高木 誠, 小室一成総編集. *今日の治療指針: 私はこう治療している*. 2023年版. 東京: 医学書院, 2023. p.411-2.
- ## VIII. その他
- 1) Ono K, Iwasaki Y, Akao M, Ikeda T, Ishii K, Inden Y, Kusano K, Kobayashi Y, Koretsune Y, Sasano T, Sumitomo N, Takahashi N, Niwano S, Hagiwara N, Hisatome I, Furukawa T, Honjo H, Maruyama T, Murakawa Y, Yasaka M, Watanabe E, Aiba T, Amino M, Itoh H, Ogawa H, Okumura Y, Aoki-Kamiya C, Kishihara J, Kodani E, Komatsu T, Sakamoto Y, Satomi K, Shiga T, Shinohara T, Suzuki A, Suzuki S, Sekiguchi



- Y, Nagase S, Hayami N, Harada M, Fujino T, Makiyama M, Maruyama M, Miake J, Muraji S, Murata H, Morita N, Yokoshiki H, Yoshioka K, Yodogawa K, Inoue H, Okumura K, Kimura T, Tsutsui H, Shimizu W, Japanese Circulation Society and Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. *Circ J* 2022; 86(11): 1790-924.
- 2) 志賀 剛. (シンポジウム 5 : 集中治療と不整脈管理) Antiarrhythmic drug therapy in the intensive care setting. 第 68 回日本不整脈心電学会学術集会. 横浜, 6 月.
  - 3) 志賀 剛. (教育講演) こっそり再確認. 抗不整脈薬の薬理. 第 68 回日本不整脈心電学会学術集会. 横浜, 6 月.
  - 4) 志賀 剛, 橋口正行. (ポスター) 高齢者心房細動患者に対する直接型経口凝固薬とビタミン K 拮抗薬の比較: メタ解析. 第 6 回日本臨床薬理学会関東・甲信越地方会. Web 開催, 6 月.
  - 5) 志佐麗奈, 木崎速人, 橋口正行, 堀 里子. (口頭) 診療データベースを用いた免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺炎の危険因子解析. 第 24 回日本医薬品情報学会総会・学術大会. Web 開催, 7 月.
  - 6) 志賀 剛. (日本サイコカーディオロジー学会・日本心臓病学会ジョイントシンポジウム: 今, あらためて考える循環器疾患とこころの問題) これまでの本邦における循環器心身医学に対するの取組みを整理する. 第 70 回日本心臓病学会学術集会. 京都, 9 月.
  - 7) 内川真優, 橋口正行, 志賀 剛. (ポスター) 医薬品副作用データベースを用いた薬剤性 QT 延長と Torsades de Pointes の解析. 第 139 回成医会総会. 東京, 10 月.
  - 8) 橋口正行, 志賀 剛. (ポスター) 日本における抗がん剤による QT 延長および Torsades de Pointes の自発報告状況の調査. 第 43 回日本臨床薬理学会学術総会. 横浜, 12 月.
  - 9) 志賀 剛. (シンポジウム 36 : 地域医療に求められる薬理学を基盤とした薬物療法の実践) 臨床薬理の成果を地域医療に活用する: アドヒアランス向上へ. 第 96 回日本薬理学会年会. 横浜, 12 月.
  - 10) 志賀 剛. (一般シンポジウム S12 : 循環器領域における基礎と臨床の融合研究) 臨床の疑問にどう答えるか? 臨床研究と基礎研究のコミュニケーション. 日本薬学会第 143 年会. 札幌, 3 月. (ハイブリッド形式)

## 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

### 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. 東京都宿泊型療養施設における無症状または軽症 COVID-19 患者の入院に関連するリスク因子

日本では 2023 年 5 月に COVID-19 が 5 類感染症に移行するまでの 3 年半, 医療介入の必要がない感染者は宿泊型療養施設 (療養施設) でケアされていた。しかし当初は病原性の高い流行株やワクチン普及前の影響で, 現在と比較して COVID-19 の重症化率は高く, 療養施設滞在中に入院が必要になる症例も一定数発生した。流行期には多数の感染者が療養施設に滞在し, 同時に重症患者を受け入れる医療機関の病床利用率も高い状態であった。療養施設入所者の重症化リスク因子を把握することで, 上記システムの円滑な活用が可能になると考え本研究を実施した。

本研究は 2020 年 12 月から 2021 年 11 月の間に, 東京都内の療養施設に入所した COVID-19 患者の疫学データを用いた観察コホート研究である。施設への入所は, 無症状感染者または軽症 COVID-19 の患者で, 入所時に基礎疾患がないまたは少なくとも基礎疾患が安定している患者である。入所後, 酸素投与が必要になった場合, 発熱が持続する場合, または重度の呼吸器症状がある場合が入院適応であ

る。入院と入院における危険因子との関連を Cox 回帰モデルで評価した。

期間中の療養施設入所者数は 6,176 人であった。そのうち入院患者数は 393 人 (6.4%), 入院期間中央値は 5.50 日 (IQR: 4.50, 6.50) であった。Cox 回帰分析で, ハザード比は年齢とともに増加し, 60 歳以上の入所者は 60 歳未満の入所者より有意に高かった (HR=10.23, 95% CI: 6.72-15.57)。この傾向は, 感度分析で観察されたものと同様である。同時に糖尿病, 高齢者, 肥満, 痛風や精神疾患の治療薬を服用している患者は, 入院のリスクが高い可能性が示唆された。

#### 2. 風疹ワクチン接種後の低反応と新型コロナウイルスワクチン (BNT162b2) 接種後の低反応の相関についての横断的研究

ワクチン接種を受けた人の中には, 感染に対する十分な免疫反応を獲得できない人がいる。重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) ワクチンでも同様の現象が観察されている。他のワクチンへの反応性が低い個人における SARS-CoV-2 ワクチンの免疫獲得率を明らかにするため本研究を実施した。

麻疹, 風疹, B 型肝炎ウイルス (HBV) ワクチン接種後の低反応者 (医療従事者) が, BNT162b2 ワクチン (BioNTech/Pfizer) を 2 回接種した後, 十分な抗体を獲得可能か検証するため単施設横断的研究を実施した。対象者は 2021 年 5 月から 2021 年 6 月の間に 2 回目の BNT162b2 ワクチンの接種を受け, 2 週間後に抗 SARS-CoV-2 スパイク IgG (抗 S 抗体) 価を測定した。麻疹, 風疹, HBV ワクチン接種後の低反応と, 抗 S 抗体価との関連を, 多変量線形回帰分析を用いて評価した。

714 名全員が BNT162b2 2 回接種後の抗 S 抗体価 ( $\geq 50.0$  AU/mL) が陽性であった (中央値 7126.8 AU/mL, 四分位範囲 4496.2-11 296.8)。麻疹, 風疹, HBV ワクチン接種後の低反応者はそれぞれ 323 人 (45.2%), 131 人 (18.3%), 43 人 (6.0%) であった。多変量線形回帰分析では, 風疹ワクチン接種後の低反応者は, BNT162b2 ワクチン 2 回接種後の抗 S 抗体価の上昇が有意に低かった (標準化係数  $\beta$ , -0.110; 95% CI, -0.175~-0.044)。

風疹ワクチン接種後の低反応は, SARS-CoV-2 ワクチン接種に対する反応低下の潜在的予測因子である。風疹ワクチン接種に対する低反応が, SARS-CoV-2 ワクチン接種による免疫反応の持続性と関連するかどうかを明らかにするためには, さらなる研究が必要である。

### 3. HIV 感染者における新型コロナウイルスワクチンによる免疫獲得と腎不全の関係

CD4 陽性リンパ球数 200/ $\mu$ L 未満の HIV 感染者では、新型コロナウイルス感染症が重症化する危険因子の一つであることや、新型コロナウイルスワクチン接種後の反応が低下することが報告されている。一方、日本の HIV 感染者の多くは抗 HIV 薬により CD4 陽性リンパ球数は 200/ $\mu$ L 以上であるが、200/ $\mu$ L 以上の HIV 感染者における新型コロナウイルスワクチンの反応について調査した研究はない。そこで、附属病院に HIV 感染症で通院中の患者を対象に、新型コロナウイルス 2 回接種後の抗 S 抗体を測定し、抗体価に影響を与える因子について調査した。本研究の対象となったのは 313 人で、慢性腎臓病を有する HIV 感染者では S 抗体の抗体価が有意に低いことが示された。

### 4. パンデミック初年度における当院周産期医療センターにおける COVID-19 罹患妊婦のまとめ

本研究では、2020 年 4 月から 2021 年 4 月の間に当院で治療を受けた、COVID-19 に罹患した妊婦 31 名の医療記録からデータを抽出し、その実態を明らかにした。

最も多い症状は発熱であったが、約 10% の患者は無症状であった。肺炎が急速に悪化した患者 1 名は 30 週で帝王切開を必要とし、集中治療を必要とした。当院で周産期医療を受けた患者は 12 名（生児 10 名、死産 1 名、人工妊娠中絶 1 名）であり、6 名が経膈分娩で、他は帝王切開で出産した。患者 2 人は、重度の高血圧症や子癇前症などの合併症を有したが、母体の死亡例はなく、新生児の転帰も良好であった。患者全例に対して、胎盤、臍帯、臍帯血、羊水、臍液、母乳を用い SARS-CoV-2 RT-PCR 検査を実施したが、いずれの検体も PCR 検査は陰性であった。

## II. その他の研究

### 1. 日本における医療・介護関連肺炎（NHCAP）の多施設共同前向き調査

2011 年に日本呼吸器学会が提唱した NHCAP の臨床的特徴について、本研究では 2014 年から 2016 年にかけて日本全国の 73 施設で行われた前向き観察研究に基づいてまとめた。研究対象とした 596 名の患者の特徴として、高齢（平均 81.5 歳）、合併症（94.1%）、誤嚥性肺炎の可能性（68.6%）が挙げられた。分離された菌には肺炎球菌（12.7%）、緑膿菌（10.8%）が多く認められた。全体の 30 日死亡

率は 11.9% で、ADL の低下、血中尿素窒素高値、意識障害、アルブミン低値が影響要因とされた。また、重症度や多剤耐性菌のリスクにかかわらず、最も多く使用された抗菌薬はスルバクタム／アンピシリンであった。A-DROP スコアと I-ROAD スコアは NHCAP の予後予測に有用で、その結果を用いて 333 名（55.9%）に DNAR（do not attempt resuscitation）指示の意思確認が行われ、313 名が DNAR 指示に同意した。NHCAP は基礎疾患を有する高齢者に発生しやすく、多剤耐性病原体が起因菌になるリスクと死亡率は市中肺炎と院内肺炎の中間程度と考えられた。本邦のような高齢化が進む社会では、NHCAP は重要な概念であり、治療方針の確立においては予後だけでなく患者の QOL にも配慮することが求められる。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. COVID-19 に関する研究

1) 本研究から、60 歳以上の感染者、特に糖尿病や肥満、痛風や精神疾患の治療薬を服用している場合は入院のリスクが高いことが示された。これらのリスク因子を有する感染者は療養施設入所時に十分な注意を払い、綿密なモニタリングと、症状増悪時の迅速な対応が必要と考えられた。さらに入所者の重症化リスク因子を把握することで、療養施設内に重症化リスクの高い感染者がどの程度存在するのか見積もることが可能になり、その結果は医療機関とのスムーズ連携につながると考えられた。

2) BNT162b2 ワクチンを含む SARS-CoV-2 mRNA ワクチンは、全く新しいメカニズムを用いたワクチンであり、ワクチン接種後の免疫反応は個々により異なる。可能であればワクチン接種後の免疫反応を確認することが重要であるが、全例が抗体価を確認することは困難である。本研究の結果から、風疹ワクチン接種後の低反応が、BNT162b2 ワクチンの反応低下と関連していること判明した。つまり風疹ワクチン接種後の反応性が低い個人に対しては、BNT162b2 ワクチン接種後の抗体価を特に注意深くモニタリングすることを推奨する。また SARS-CoV-2 ワクチン接種による免疫反応の持続性と、他のワクチン（風疹ワクチンなど）接種後の反応性との関連性を詳細に理解するためには、さらなる研究が必要である。

3) HIV 感染症および慢性腎臓病はいずれも免疫能低下の原因となる疾患であり、免疫能の保たれた HIV 感染症であっても、慢性腎臓病を有する HIV 感染者ではワクチンに対する反応が低下して

いる可能性が示されており、今後、HBV ワクチンや HPV ワクチンなど、他のワクチンについても検証が必要であることを示している。

4) 本研究では、一部の妊婦が COVID-19 による肺炎の急速な増悪を経験し、帝王切開と集中治療が必要となったことから、感染した妊婦は特に厳重なモニタリングが必要と考えられた。また COVID-19 に罹患した妊婦に関しても、妊娠中の合併症を早期に発見し適切な管理を行うことが重要と考えられた。また、本研究では各検体（胎盤、臍帯、臍帯血、羊水、臍液、母乳）の SARS-CoV-2 RT-PCR 検査の結果が全て陰性であったことから、SARS-CoV-2 の母子垂直感染の可能性は低いと考えられた。本研究では、COVID-19 に罹患した妊婦の中には経膈分娩を選択した症例もあったが、分娩方法の選択は母体と胎児の状態を考慮して決定する必要があり、疾患の進行具合によっては帝王切開が必要な場合も検討される。また感染対策の側面からも出産方法の選択は重要であり、総合的な判断が必要である。

## 2. その他の研究

高齢者が罹患しやすい NHCAP には、重症化・死亡のリスクと薬剤耐性菌のリスクの2点で、市中肺炎と院内肺炎の双方の特徴が含まれる。また特に合併症を有す患者が多く、全身状態、血中尿素窒素高値、意識障害、アルブミン低値が予後に影響することが明らかになった。このような NHCAP の特徴から、A-DROP スコアと I-ROAD スコアは NHCAP の予後予測に有用であり、患者家族への病状説明や、治療方針の決定の際に参考になることが示唆された。ただし、現実的には重症度や多剤耐性菌のリスクに関わらずスルバクタム／アンピシリンが最も多く使用されていたことから、NHCAP に使用する抗菌薬のスペクトラムの妥当性については、さらなる情報と研究が必要である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- Ohki Y, Kawabe M, Yamamoto I, Katsumata H, Nakada Y, Kobayashi A, Urabe F, Miki J, Yamada H, Kimura T, Matsuo N, Tanno Y, Horino T, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoo T. Long-term humoral response after a second dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in Japanese kidney transplant recipients. *Front Microbiol* 2022; 13: 922042.
- Imamura Y, Miyazaki T, Watanabe A, Tsukada H, Nagai H, Hasegawa Y, Tomono K, Ito I, Teramoto T, Ishida T, Kadota J, Kohno S, Mukae H. Prospective multicenter survey for nursing and healthcare-associated pneumonia in Japan. *J Infect Chemother* 2022; 28(8): 1125-30.
- Nakaharai K, Nakazawa Y, Mishima Y, Saito M, Shinozaki Y, Yoshida M. 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. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29(2): 253.e1-5.
- Sakamoto Y, Satoh K, Tanaka T, Yamaguchi T, Miyamoto T, Sawaki K, Miyajima M, Nakaharai K, Hoshina T, Horino T, Nakazawa Y, Ikenoue T, Yoshida M. Risk factors associated with hospitalization in patients with asymptomatic or mild COVID-19 in public accommodation facilities in Tokyo. *J Infect Chemother* 2022; 28(10): 1439-44.
- Takahashi K, Kobayashi Y, Sato M, Nagae S, Kondo I, Funaki S, Sato T, Konishi A, Ito Y, Kamide T, Hoshina T, Kanuka H, Kobayashi M, Sakurai Y, Iwamoto M, Takahashi H, Samura O, Okamoto A. Clinical outcomes in pregnant women with coronavirus disease 2019 in a perinatal medical center in Japan: a retrospective study of the first 1 year of the pandemic. *J Obstet Gynaecol* 2022; 42(7): 2684-92.

### II. 総説

- 堀野哲也. フットボールの医学 感染対策：ラグビー. *フットボールの科学* 2023; 18(1): 263-5.
- 堀野哲也. COVID-19 パンデミック下での競技会運営 感染症専門医の立場から. *日臨床スポーツ医学会誌* 2022; 30(3): 582-3.
- 吉田正樹. 【結果の読み方がよくわかる！耳鼻咽喉科検査ガイド】口腔・咽頭・唾液腺の検査 性感染症の検査. *耳鼻・頭頸外科* 2022; 94(5): 169-73.
- 堀野哲也. 【炎症性疾患（尿路感染・STD・IS）の診断・治療と予防医学】尿中 ESBL 産生菌/MRSA/MDRP の対策と感染予防. *泌尿器科* 2022; 16(5): 519-27.
- 堀野哲也. 【コロナ時代の新たな耳鼻咽喉科診療】パンデミックにおける耳鼻咽喉科医の役割 耳鼻咽喉科医に求められること 感染症専門医の立場から. *JOHNS* 2023; 39(1): 31-3.
- 保科齊生. 臨床検査アップデート 赤痢アメーバ症の診断について. *Mod Media* 2022; 68(4): 120-5.
- 保科齊生. 話題の感染症 トキソプラズマの血清学的検査と国内の感染状況. *Mod Media* 2022; 68(8): 345-53.



8) 宇根有美, 保科斉生, 倉井華子, 田向健一. 人間だって動物だ! 動物から学ぶ人の医療 (第7回) トキソプラズマ症 ネコを終宿主に選んだかしこいやつ. *J-IDEO* 2023; 7(2): 171-4.

### III. 症例報告

- 1) 河井基樹, 筒井健介, 根本暉久, 山崎泰範, 根本昌実, 吉川晃司. 左精巣上体炎と精子数減少をきたしたCOVID-19の1例. *感染症誌* 2022; 96(5): 210-4.
- 2) 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. Epub 2022 Nov 9.
- 3) Takahashi K, Sato T, Kamide T, Hoshina T, Kanuka H, Kumazawa K, Tanabe Y, Samura O, Okamoto A. Perinatal management of a pregnant woman with COVID-19: a case report from Japan. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2022; 61(2): 378-81.

### IV. 著書

- 1) 堀野哲也. step 1: 抗菌薬適正使用の基礎知識 2. ASTの概要. 松本哲哉, 北原隆志, 佐藤智明編. 多職種で取り組む抗菌薬適正使用: AST活動ははじめの一步. 東京: 医歯薬出版株式会社, 2022. p.4-9.
- 2) 保科斉生. 第4章: 原虫症, 寄生虫症 鞭毛虫. 福井次男, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2023年版. 東京: 医学書院, 2023. p.243.

### VIII. その他

- 1) 青木寛明, 松澤真由子, 坂本和美, 鮎川英明, 吉川晃司, 小川匡市, 矢野文章, 衛藤 謙. (ワークショップ24: COVID-19感染拡大時における外科診療体制の在り方) 当院におけるCOVID-19感染拡大時における外科診療体制の維持について. 第84回日本臨床外科学会学会総会. 福岡, 11月.
- 2) 泉澤友宏, 金子知由, 堀野哲也, 塚田弘樹. (口頭) *Clostridioides difficile* 感染症におけるmetronidazoleの有効性の検証. 第70回日本化学療法学会総会. 岐阜, 6月. (ハイブリッド開催)
- 3) 山口敏行. (臨床セミナー) コロナ禍における感染症関連の話題. 第68回日本矯正医学会総会. 東京, 11月.
- 4) 宮本智美, 吉村幸浩, 宗 佑奈, 佐藤公亮, 佐々木裕明, 宮田順之, 立川夏夫. (口頭) 声帯感染による嗚声をきたしたAIDS関連播種性 *Mycobacterium*

*kansaii* 感染症の一例. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会. 浜松, 11月. (ハイブリッド形式)

- 5) 吉田正樹. (会長講演) コロナ時代の感染制御を学ぶ〜環境感染学会ができること〜. 第37回日本環境感染学会総会・学術集会. 横浜, 6月. (ハイブリッド方式)
- 6) 中澤 靖. (私立医科大学病院感染対策推進会議) COVID-19パンデミックが病院の感染対策に与えた影響. 第37回日本環境感染学会総会・学術集会. 横浜, 6月. (ハイブリッド方式)
- 7) 中澤 靖. (シンポジウム21: 病院環境の整備: リスクのチェックと効果的な対策) 改めて知りたい内視鏡室の環境. 第37回日本環境感染学会総会・学術集会. 横浜, 6月. (ハイブリッド方式)
- 8) 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, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹. (口頭) 当院におけるカシリビマブ・イムデビマブの使用経験についてー入院患者と宿泊療養施設の比較ー. 第70回日本化学療法学会総会. 岐阜, 6月. (ハイブリッド開催)
- 9) 保科斉生. (シンポジウム9: 性感染症診療の現状と課題ー検査は適切に活用されているのかー) 赤痢アメーバなどの腸管感染症: 検鏡の所見を含めて. 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 横浜, 2月. (ハイブリッド形式)
- 10) 堀野哲也. (ベシックレクチャー10) 血液体液暴露時の対応. 第37回日本環境感染学会総会・学術集会. 横浜, 6月. (ハイブリッド方式)

## 歯科

教授：林 勝彦 口腔外科学，口腔病理学  
 准教授：鈴木 茂 口腔外科学  
 (さいたま北部医療センターに出席中)  
 講師：高山 岳志 口腔外科学

### 教育・研究概要

#### I. 脳梗塞転帰改善を目的とした歯周病管理の検証

脳血管疾患は、死亡原因4位、寝たきりになる原因では1位である。脳梗塞再発予防として、動脈硬化関連疾患（高血圧症、脂質異常症、糖尿病）のコントロール、生活習慣の改善（食事環境、運動環境、喫煙など）が重要である。日本人の約半数が保有する歯周病は、心筋梗塞・脳梗塞など循環器疾患の発症リスクを増加させる因子として近年注目されている。しかし、歯周病への積極的な介入により脳梗塞発症が抑制できるかは不明であり、急性期脳梗塞後の歯周病管理で、再発予防、合併症予防、動脈硬化予防を評価した研究はない。本研究は、歯周病のコントロールが脳梗塞転帰改善に有用であるかを検証した。研究対象は、附属病院で脳神経内科に入院した脳梗塞患者、および電動歯ブラシを使用可能な患者200例（歯周病管理介入群100例、非介入群100例）とした。研究方法は、歯周病管理介入群（電動歯ブラシの利用と歯科衛生士による歯磨き指導）と非介入群（入院前と同様の歯磨きを継続）の入院時、3ヶ月後、12ヶ月後の歯周病評価（歯周ポケット深さ、歯周ポケット測定時の出血、歯周病原菌数、残存菌数、歯垢の付着状態）を実施し、2群間の統計学的比較検討を行い、歯周病管理が脳梗塞の転帰を改善させるか否かを検証した。

#### II. 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

脳動脈瘤破裂を完全に予防する方法は、脳動脈瘤頸部クリッピング術か脳動脈瘤内コイル塞栓術などの外科的治療である。外科的治療以外の治療法としては、破裂のリスク因子である高血圧症の治療や禁煙、飲酒などの生活習慣を改善し、定期的な経過観察を行うことである。しかし、経過観察中に脳動脈瘤の増大や破裂を認める場合があり、このことは脳動脈瘤治療体制が不十分であることを示している。脳動脈瘤患者には歯周病の重症患者割合が多く、さらに脳動脈瘤壁において口腔内細菌のDNAも検出されており、近年、口腔内細菌とくも膜下出血（破

裂脳動脈瘤）の関連性が示唆されている。本研究は、このことに着目し、口腔内細菌叢を網羅的に解析することによって、口腔内細菌叢の分布や歯周病の重症度を比較検討することにより、脳動脈瘤形成における口腔内細菌叢との関連性を明らかにすることを目的とした。研究対象は、脳血管画像によって脳動脈瘤を認めなかった患者もしくは健診受診者を対照群、7mm未満の未破裂脳動脈瘤患者を低破裂リスク群、さらに、未破裂脳動脈瘤患者のうち7mm以上、もしくは経過観察期間中に増大するなど外科的治療適応と判断された患者を高破裂リスク群とした。研究方法は、患者基本情報を取得し、血液検体、口腔内検体（歯肉溝滲出液、唾液、プラーク）を採取した。また、歯周ポケット深さ、歯周ポケット測定時の出血、歯垢の付着状態、残存菌数の口腔内評価を行い、歯周病の定量的指標となるPESA（Periodontal Epithelial Surface Area）、PISA（Periodontal Inflamed Surface Area）を算出した。口腔内検体は、ショットガンメタゲノムシーケンスを行い、菌量や菌株の多様性といった口腔内細菌叢のプロファイリングを行うとともに、メタトランスクリプトーム解析によって機能解析を行った。脳動脈瘤の病態形成機序において、口腔内細菌や歯周病の関与を明確にできれば、口腔機能管理によって脳動脈瘤破裂を予防する新たな知見となる。

#### III. 新規三叉神経痛モデル動物の痛覚過敏発症に対するマクロファージの関与に関する研究

三叉神経痛は、非侵襲的な口腔顔面領域の刺激により、顔面に位相性で反復する激しい疼痛が引き起こされる特徴的な疾患である。しかし、そのメカニズムは十分に明らかではない。本研究で、我々は三叉神経根に圧迫を加えることで、三叉神経痛の新たな動物モデルを確立した。そして、持続的な口腔顔面痛において、TNF $\alpha$ と三叉神経節（trigeminal ganglion: TG）内のP2X<sub>3</sub>受容体の働きを検証した。

結果、三叉神経根の圧迫（Trigeminal nerve root compression: TNC）は、片側性かつ持続的な口腔顔面領域の機械的アロディニアを引き起こし、これはカルバマゼピンで軽減された。同部に蓄積されたマクロファージは、アメーバ状の形態的变化を示し、TG内のTNF $\alpha$ の発現は、神経圧迫後に著しく上昇した。また、P2X<sub>3</sub>受容体数とTNFR2陽性となった口腔顔面皮膚を支配するTGニューロン数は、神経圧迫後有意に増加した。

すなわち、TNF $\alpha$ は神経圧迫後、TG内に発生したマクロファージによって活性化した。また、TG

内の TNFR2 拮抗作用は、P2X<sub>3</sub> 反応性 TG ニューロンの上昇を有意に抑制した。さらに、口髭部への P2X<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の皮下投与は、神経圧迫で引き起こされた機械的アロディニアを有意に抑制した。このことから、TG 内の活性化マクロファージから放出された TNF $\alpha$  のシグナルは、口腔顔面領域を支配する TG ニューロン内の P2X<sub>3</sub> 発現の上方制御を誘導し、結果、三叉神経根圧迫によって口腔顔面領域の機械的アロディニアが引き起こされることが示唆された。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

医学科4年生のコース臨床医学Ⅰのユニット「歯科・口腔外科学」講義、医学科3年生の臨床医学Ⅰ(新)のユニット「歯科・口腔外科学」講義、柏看護専門学校1年生の手術療法「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、本年度より慈恵看護専門学校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、対面で行った。いずれの講義においても、口腔の解剖や機能から病態学までの要点を限定的なコマ数の講義を通して理解できるよう、講義内容に配慮を加えた。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。

### 1. 研究

#### 1) 脳梗塞転帰改善を目的とした歯周病管理の検証

口腔と全身疾患の関連性が明らかとなり、口腔機能管理により全身の様々な疾病に対する医科的治療の予後が改善することが示されて久しい。2018年診療報酬改定により脳卒中が周術期口腔機能管理の対象となった。しかし、脳卒中に対する口腔機能管理は心臓外科手術やがん治療等の症例に比べると十分に普及しているとは言えず、また、口腔機能管理の脳梗塞転帰改善に対する有効性に関する先行臨床研究はない。本研究により歯周病コントロールが脳梗塞転帰改善に有用であるとのエビデンスが得られれば、脳梗塞の発症抑制や再発予防を目的とした口腔機能管理の重要性が認識され、その実践が期待される。

#### 2) 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

近年の口腔細菌叢と全身疾患の関連を検討することを目的とするメタゲノム解析の手法を用いた研究より、2型糖尿病、動脈硬化性疾患、その前段階としての血管内皮機能の低下といった状態が口腔細菌叢と関連していることが報告されている。しかし、脳動脈瘤形成やその予後における口腔内細菌叢の関連性については不明な点が多い。本研究によって脳動脈瘤の病態への口腔内細菌や歯周病の関与が明確となれば、口腔管理が脳動脈瘤の発症や増大、破裂を予防することが認識され、国民の健康と周術期口腔機能管理のさらなる発展に寄与するであろう。

#### 3) 新規三叉神経痛モデル動物の痛覚過敏発症に対するマクロファージの関与に関する研究

三叉神経痛モデル動物における痛覚過敏発症に関する基礎的研究は、日本大学歯学部生理学教室との共同研究として実施した。三叉神経根圧迫による機械的アロディニアは、三叉神経節内の活性化マクロファージから放出された TNF $\alpha$  シグナルが三叉神経節ニューロン内の P2X<sub>3</sub> 発現の上方制御を誘導した結果として引き起こされることが示唆された。実際の臨床で遭遇する三叉神経痛に類似した三叉神経根圧迫モデルのさらなる病態解明により、三叉神経痛の発症メカニズムの一端を解明することが期待される。

#### 4) 今後の展望

当科における臨床は、口腔外科の治療と周術期口腔機能管理を主軸とする有病者歯科治療を両輪とする。本邦屈指の規模を有する医学附属病院の歯科として、他診療科との共同研究を通して口腔機能管理が全身へ及ぼす影響や効果を明らかにすることは、我々の使命である。今後、周術期口腔機能管理の対象診療科との共同研究をさらに推進し、当科主導での臨床研究を実施することが望まれる。また、各種口腔外科的疾患の病態解析に関する基礎的研究については、新規研究テーマを開拓し遂行、継続する必要がある。顎骨嚢胞や良性腫瘍の病体解析、口腔粘膜疾患の診断ツール開発などの新規課題に対する研究を実践する必要がある。これらの臨床研究や基礎的研究を通して、リサーチマインド溢れる教室員を育てる所存である。

## 研究業績

### Ⅷ. その他

- 1) 鈴木 茂, 高山岳志, 林 勝彦, (口頭) 器質性気分障害患者に生じた口腔カンジダ症を併発した舌痛症

の1例. 第37回日本歯科心身医学会総会・学術大会.  
Web開催. 7月.

2) 渡邊豪士, 高山岳志, 杉山雄紀, 中田智大, 林 勝彦. (ポスター) 慢性再発性多発性骨髓炎による顎関節強直症の1例. 第67回日本口腔外科学会総会・学術大会. 千葉, 11月.

3) 松浦望未, 小泉桃子, 土屋絵美, 松浦 葵, 亀田弘子, 西芽望里, 北山幸太郎, 伊介昭弘. (ポスター) 歯科治療時の局所麻酔後に発症した顔面神経麻痺の3例. 第131回成医会第三支部例会. 狛江, 11~12月.

4) 小川瑛太郎, 高山岳志, 林 勝彦, 渡邊豪士, 松浦望未, 鈴木 茂. (口頭) 咬筋内血腫を示したHigh perimandibular approachの遅発性術後出血の1例. 第214回日本口腔外科学会関東支部学術集会. 東京, 12月. (ハイブリッド開催)



## 輸血・細胞治療部

臨床専任教授：	田崎 哲典	輸血医学
教授：	加藤 陽子	輸血医学, 小児血液腫瘍学
教授：	増岡 秀一	輸血医学, 血液内科学
准教授：	佐藤 智彦	輸血医学

### 教育・研究概要

#### I. 教育

1. コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」：3年生（90分×20回，Zoom）
2. コース臨床医学Ⅰのユニット「外科学入門」（講義 外科と輸血）：4年生（オンデマンド）
3. コース臨床医学Ⅰのユニット「基本的臨床技能実習」（輸血（1），（2））：4年生（（1）血液センター見学はオンデマンドで，（2）実技演習は実習室で200分/班×10回）
4. 初期研修（輸血療法の基本）：研修医（7時間/班×7回）

輸血・細胞治療部では毎年，本学の医学生，研修医，看護学生のみならず，学外の臨床検査技師実習生や臨床輸血看護師認定試験受験者を対象に，対面での輸血医学の教育を積極的に行ってきた。しかし2022年度も新型コロナウイルス感染症の問題から前年同様，研修医の輸血教育，及び4年生の実技演習を除き，オンラインでの指導となった。

#### II. 研究，報告

1. プレリキサホル製剤（モゾビル<sup>®</sup>）併用の自家末梢血幹細胞採取アルゴリズム

自家末梢血幹細胞移植併用の超大量化学療法は，多発性骨髄腫や再発悪性リンパ腫などに有効であり，その成否を握る要素として移植片中の幹細胞数が知られている。これをCD34陽性細胞としたとき，レシピエント体重当たり最低限 $2 \times 10^6$ 個/kgが必要とされ，これをいかに確実に確保するかがポイントとなる。骨髄内幹細胞の末梢血への動員はこれまでG-CSF（+化学療法）で行われきたが，プレリキサホル製剤による動員促進作用で，確保は容易になってきている。投与に際しては前日の末梢血CD34陽性細胞数を主な指標としたアルゴリズムで行っているが，今回はその妥当性について検討した。その結果，アルゴリズム導入で1回のアフェレーシスによる目標細胞数確保症例の割合は48%から

77%に上昇した。しかし，後方視的検討のためであった前日データの欠落，動員不良リスク因子の過小評価の可能性などがあり，今後，データの蓄積を以て再評価し，改訂の作業も必要と思われた。

2. 当院のCAR-T細胞療法における，アフェレーシス部門としての役割

CAR-T細胞（キメラ抗原受容体T細胞）療法に分類されるチサゲンレクルユーセル（キムリア<sup>®</sup>）は「再発又は難治性のCD19陽性の，B細胞性急性リンパ芽球性白血病，及び，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」に保険適用となっているが，治療施設として認定されるには，原料採取から製剤投与までの品質マネジメントシステム（QMS）を構築し，適格性確認監査を受審する必要がある。当院では白血球アフェレーシスを当部が，細胞の調整を細胞加工施設がそれぞれ担う体制で，5か月の準備期間を経て2021年2月にQMS構築が完了した。今回，構築までの経緯と維持について学会報告を行ったが，安全で効率的なアフェレーシスの実施，及び採取産物の品質の確保の重要性を再確認した。

3. 症例報告

5件，何れも各診療科において，輸血療法や治療を行う上で重要な知見であった。ここでは3件について要点のみを記す。

- 1) 妊婦に検出された抗Jr<sup>a</sup>

高頻度血液型抗原Jr<sup>a</sup>に対する抗体が妊娠で産生されることがある。Jr<sup>a</sup>不適合妊娠による胎児・新生児溶血性疾患（HDFN）の頻度は低く，通常は無症状～軽症であるが，重篤例の報告がある。一般に抗体価のレベルはHDFN発症の重要な一因子であるが，抗Jr<sup>a</sup>については未だに意見の一致をみない。今回の症例も妊娠経過中に著明な抗Jr<sup>a</sup>抗体価の上昇を呈したが，HDFNの発症なく出産となった。抗Jr<sup>a</sup>に限らず，妊婦の不規則抗体についてはHDFNを念頭に臨床的意義を抗体価の推移からも診療科と連携して慎重に評価していく必要がある。

- 2) I型CD36欠損症手術患者に対する血小板輸血の準備

急性冠症候群（疑）で入院した患者の<sup>123</sup>I-BMIPP（心筋脂肪酸代謝シンチグラフィ）で，心筋無集積が認められ，I型CD36欠損症が疑われた。後日，末梢血検体で確定し，抗CD36は検出されなかったが，手術（CABG）に備え，RBC-LR 6単位，FFP 4単位，そしてCD36陰性PC 20単位を準備した。結局，周術期にPCは使用されなかったが，高価なPCについては，真の必要性と準備について，診療科との事前検討が必要である。

### 3) ABO 血液型不適合腎移植における事前検査で FCXM T 細胞陽性となった原因の解明

ABO 血液型不適合腎移植 (B 型ドナー, O 型レシピエント) の事前検査で, ダイレクトクロスマッチ陰性, LABScreen ではドナーに対する抗体の検出もなかったが, Flow Cytometry Crossmatch T 細胞陽性となった。原因検索のため, 当部で B 型赤血球を用いレシピエント血清中の赤血球抗体を吸収しその血清を再検査用に提供した。再度 T 細胞と反応させたところ陰性となり, 最初の反応陽性は T 細胞に B 型物質が吸着しているためではと推測した。そこでドナーリンパ球とレシピエント血清を反応させ, 抗体解離を行ったところ, 解離液中に抗 B を検出した。これによって T 細胞表面に B 型物質の存在が証明され, FCXM T 細胞の反応は偽陽性であったことも判明し, 移植は予定通り行われた。当部としても「リンパ球上の血液型物質の存在」については, 今後の輸血検査を行う上で大変に示唆に富む知見であった。なお, このような反応は, B 型ドナー, O 型レシピエント, の組み合わせに多いようであるが, 今後はその原因の解明が必要である。

#### 「点検・評価・改善」

輸血医学教育については 2022 年も新型コロナウイルス感染症の影響で, 研修医, 及び 4 年生の実技演習のみ対面で行われた。今後, 本感染症の感染症法上の位置付けが 5 類になったことから, 東京都赤十字血液センターでの研修も再開されるものと思われる。なお, 感染症蔓延時期に同センターから提供されたオンデマンド学習用教材は大変に好評であり, センターでの研修再開後も併用することで, 学生の輸血に対する知識, 理解は一層, 深まるであろう。

研究については, 末梢血幹細胞採取タイミング, 及び CAR-T 細胞療法におけるアフエレーシス部門としての役割について報告した。何れも患者の安全を最優先に, 如何に確実にかつ良質の細胞確保ができるかがポイントであり, 今後も最重要課題の一つとして取り組んでいかねばならない。

輸血はこれを必要とする患者がいれば, 全ての診療科で行われ得る治療法である。そしてヒト由来製品であるがゆえに様々な問題が生ずる。今回も抗 J<sub>r</sub><sup>a</sup> を保有した妊婦への対応, CD36 欠損症患者の手術に対する血液製剤の準備, ABO 血液型不適合腎移植の術前検査での FCXM T 細胞陽性の原因検索, と学会報告の対象となるケースを経験した。今後は輸血を受ける患者一人一人に丁寧に対応することは言わずもがなであるが, 大学病院の一部門とし

て将来に向けての科学的見地からの研究を進めていくことが必要である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 山下香奈子, 佐藤智彦, 石橋美由紀, 石井謙一郎, 堀口新悟, 郡司匡弘, 石井敬人, 横山洋紀, 齋藤 健, 矢野真吾, 田崎哲典. 自家末梢血幹細胞採取における plerixafor 併用幹細胞動員アルゴリズムの検証. 日輸血細胞治療会誌 2022; 68(6): 557-64.

### II. 総説

- 1) 田崎哲典. 【見逃さない! 潜んでいる血液疾患一気づきのためのポイント集】輸血関連急性肺障害. カレントセラピー 2022; 40(6): 564-9.

### III. 症例報告

- 1) Ishii H, Sato T, Ishibashi M, Yokoyama H, Saito T, Tasaki T, Yano S. A case of immune complex type hemolytic anemia induced by initial micafungin administration. Int J Infect Dis 2022; 122: 755-7.

### IV. 著書

- 1) 田崎哲典. VII. 支持療法・輸血 2. TRALI と TACO の予防と治療. 金倉 譲監修, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸, 大森 司, 山崎宏人編. EBM 血液疾患の治療 2023-2024. 東京: 中外医学社, 2022. p.510-4.

### V. 研究費

- 1) 佐藤智彦. 輸血関連循環過負荷の低減に向けたアクティブサーベイランスと輸血教育用教材の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.

### VIII. その他

- 1) 山下香奈子, 石橋美由紀, 古川悠太, 堀口新悟, 横山洋紀, 村橋陸了, 矢野真吾, 田崎哲典, 佐藤智彦. (口頭) 当院 CAR-T 細胞療法アフエレーシス部門の品質マネジメントシステムの構築と運用. 第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術集会. 名古屋+WEB, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2022; 68(2): 302]
- 2) 岡田亜由美, 山下香奈子, 石橋美由紀, 古川悠太, 影山有美子, 早川修司, 徳田健太郎, 古屋真由, 山崎恵美, 堀 淑恵, 堀口新悟, 郡司匡弘, 柏木雄介, 田崎哲典, 佐藤智彦. (口頭) 抗 CD36 (Nak<sup>a</sup>) 抗体を有さない I 型 CD36 欠損症に対する心臓手術のための輸血準備. 第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術集会. 名古屋+WEB, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2022;

68(2) : 302]

- 3) 古屋真由, 石橋美由紀, 山下香奈子, 堀口新悟, 田崎哲典, 佐藤智彦. (口頭) 妊娠経過中に著明な抗 J<sub>r</sub><sup>a</sup> 抗体価の上昇を示した 1 例. 第 16 回東京都医学検査学会. Web 開催, 2022 年 2 月. [東京医検会抄集 2022 : 16 回 : [輸血/免疫血清-3]]
- 4) 林 綾香, 山本 泉, 川邊万佑子, 小林賛光, 伊藤誠, 堀田記世彦, 篠原信雄, 田崎哲典, 横尾 隆, 岩見大基. (口頭) FCXM T 細胞偽陽性を呈した ABO 血液型不適合腎移植の 5 例. 第 65 回日本腎臓学会学術総会. 神戸, 6 月. (ハイブリッド形式) [日腎会誌 2022 : 64(3) : 233]

# 研 究 室

## 体力医学研究室

教授：竹森 重 筋生理学, 体力医学  
 講師：山内 秀樹 体力医学

### 教育・研究概要

#### I. 伸張性収縮 (ECC) による分子痕跡の探索

我々はこれまで、ECC をリハビリテーションに応用するために、強度と反復回数を変化させて ECC の効果を検討してきた。その中で、低強度の ECC でも収縮回数を増やして張力の積分値（張力-時間積分値）を増やすことでサルコメアの微細構造を悪化させずに筋肥大への生化学的プロセスをうまく誘発することを発見した。しかしながら、張力-時間積分値を揃えた場合、最大張力が異なればシグナル伝達の効果も変化する可能性がある。そこで今年度は張力-時間積分値を揃えた条件で、最大張力と収縮様式がタンパク質シグナル伝達とサルコメア構造に及ぼす影響を検討した。7 週齢の健常ラットの血液灌流を維持した足底筋を、対照群 (CON)、等尺性収縮群 (ISO)、低強度 ECC 群 (L-ECC)、高強度 ECC 群 (H-ECC) に分類し、これまで通り低強度 ECC 群は刺激頻度を 50Hz、高強度 ECC 群と ISO 群は刺激頻度を 100Hz とした。L-ECC 筋には 0.3 秒間の強縮刺激を 3 秒ごとに 30 回反復した。ISO と H-ECC については L-ECC と張力-時間積分値が一致するように反復回数を調整した。それぞれの収縮負荷後に筋を摘出し、Western blotting にてシグナル伝達を評価し、スキンドファイバーを作成して X 線回折でサルコメア構造を評価した。炎症の指標として用いられる SAPK/JNK の活性化には、収縮様式 (ECC で有意) と最大張力への依存を認めた。いずれの筋群でも微細なサルコメア構造はよく保存されていたが、H-ECC 筋ではトロポニンの反射強度が低下しており、トロポニンの周期性の乱れが示唆された。このことはトロポニンが瞬時最大張力の大きさに応答してシグナル伝達カスケードを誘発するサルコメア内の機械刺激受容システムであるという我々の仮説を支持する。

#### II. 骨格筋萎縮過程におけるポリアミン代謝の変動

ポリアミンは、細胞一般で増殖やリボソームでのタンパク質合成を促進することが知られていること

から、骨格筋量の調節にも関与すると期待される。そこで、尾部懸垂による免荷重が引き起こす筋萎縮過程におけるポリアミン代謝酵素の発現変化を調べた。ヒラメ筋は免荷重 1 と 3 週後とに湿重量にしてそれぞれ 19% と 48% 分萎縮した。この萎縮過程においてポリアミン代謝の 2 つの律速酵素は異なる変動を示した。まず、オルニチンからプトレシンを合成するオルニチン脱炭酸酵素は 1 週後には変化はみられなかったが、3 週後に約 2 倍に増加していた。一方、プトレシンを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ン脱炭酸酵素は 1 週後から著減していた。スペルミジン合成酵素は 1、3 週で変化はみられなかったが、スペルミン合成酵素は免荷重期間の延長に伴い増加していた。スペルミンを酸化分解し、スペルミジンへ戻すスペルミン酸化酵素は 1 週目から低下していた。これらの代謝酵素の発現変化は総合的に骨格筋内のスペルミジン含有量が減少する方向にあったと考えられる。翻訳開始因子の eIF4E、eIF5A は 1 週目から低下傾向にあり、3 週目ではさらに低下していた。尾部懸垂による長期免荷重では筋量低下に加えて筋変性も顕著に誘導されるため、8 週間の免荷重による萎縮筋でも同様の検討を行った。8 週の免荷重ではヒラメ筋湿重量が 56% 低下し、さらに筋原線維タンパク質濃度の低下、筋横断面組織の筋変性を示す顕微所見を認めた。3 週までの変化と比較すると、S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素とスペルミン酸化酵素のさらなる低下はみられなかったが、オルニチン脱炭酸酵素とスペルミン合成酵素のさらなる増加と 3 週までは変化のなかったスペルミジン合成酵素の著増が見られた。eIF5A の発現量低下は維持され、eIF4E の発現量は 3 週後よりもさらに低下していた。以上のことから、筋萎縮過程早期からポリアミン代謝は変調され、タンパク質の翻訳機能低下が筋萎縮に関与している可能性が示唆される。S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素とスペルミン酸化酵素は筋萎縮を惹起する鍵酵素かもしれない。

#### III. 肥満を伴う慢性膵炎・糖尿病モデルラットに対する食餌制限と習慣的運動の効果

WBN/Kob-Fatty ラットはレプチン受容体を欠損し、肥満を伴う慢性膵炎および糖尿病を発症する。これまでに膵臓の超微細構造と代謝特性の解析で食



餌制限下の習慣的な運動が腓外分泌および内分泌機能不全を改善し、腓炎や糖尿病の発症を予防することを示してきたことを受けて、この腓臓機能に対する運動効果の機序を探索した。慢性腓炎・糖尿病ラットの腓において、炎症マーカーのIL-6、小胞体ストレスのXBP1、オートファジーマーカーのLC-3IIは増加していた。これらの変化は運動習慣の有無に関わらず、食事制限で改善した。食餌制限単独でも腓の重量、タンパク含有量の増加、ミトコンドリアの膨化や脂質蓄積の改善がもたらされたが、習慣的運動の併用でより効果的な改善だけでなく、骨格筋の有酸素性代謝能力とグルコース取り込み能力の向上も認めた。食餌制限単独ではみられなかった後二者の変化が全身のインスリン抵抗性改善に関与し、肥満を伴う慢性腓炎および糖尿病の発症の予防に貢献したと考えられる。以上の結果は肥満を伴う糖尿病の予防における習慣的運動の重要性を示唆している。

#### 「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等に貢献したと評価している。

##### 1. 教育活動

医学科2年生のコース基礎医科学Iのユニット「自然と生命の理」、慈恵看護専門学校「生体の調節機能」を担当し、学生教育に貢献した。

##### 2. 研究活動

成果は国内学会発表3演題であった。当該年度において、1) 非荷重によるヒラメ筋の萎縮とポリアミン代謝、2) 伸張性収縮による機械刺激受容システム、3) 肥満に伴う慢性腓炎・糖尿病モデルラットにおける運動効果を検討した。1)と3)の研究内容は投稿準備中、2)の研究内容は国際誌(International Journal of Molecular Sciences)掲載後のセカンドステージに入った研究で、結果がまとまり次第、投稿予定である。

##### 3. 社会的活動

日本体力医学会理事(竹森)として学会運営に貢献し、日本体力医学会編集委員(竹森, 山内)として、和文誌「体力科学」、英文誌「Journal Physical Fitness and Sports Medicine」の編集に貢献した。また、日本体力医学会関東地方会事務局、日本体力医学会全国地方会実行委員(竹森, 山内)、日本体力医学会渉外委員(山内)としても学会に貢献した。日本生理学会編集委員(竹森)として「Journal of Physiological Sciences」の編集に貢献した。今後も継続していく。

## 研究業績

### V. 研究費

- 1) 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年度。

### VIII. その他

- 1) Hirano K, Yamauchi H, Nakahara N, Yamaguchi M, Hayashi T, Takemori S. (Poster) Effects of contraction mode and intensity on sarcomere structure of skeletal muscle. 日本生理学会第100回記念大会. 京都, 3月. (ハイブリッド開催)
- 2) Yamauchi H, Takemori S. (Poster) Polyamine metabolism in atrophying skeletal muscle. 日本生理学会第100回記念大会. 京都, 3月. (ハイブリッド開催)
- 3) Minato K, Shiroya Y, Kurosaka Y, Yamauchi H. (Poster) Chronic exercise combined with restricted diet treatment improved pancreatic dysfunction of pancreatitis and diabetes with obesity in WBN/Kob rats. 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition in Tokyo, Japan. Tokyo, Dec.

## 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

2022年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科：コース総合教育のユニット「教養ゼミ」(宇宙医学入門), コース基礎医科学Ⅰのユニット「細胞から個体へ」実習(組織学総論), コース基礎医科学Ⅱのユニット「泌尿器系」, 「内分泌系」, 「機能系実習(生理)」, 「形態系実習(組織)」, 「形態系実習(神経)」, コース研究室配属, コース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」, コース臨床医学Ⅱのユニット「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. ビタミンDが骨格筋の可塑性に及ぼす影響について

超高齢社会をむかえた本邦において、運動ではなく薬理的、栄養学的に筋萎縮を抑制する方法を開発することは喫緊の課題である。我々はビタミンDが骨格筋の可塑性に及ぼす影響(特に筋萎縮に対する抑制効果)の検討を行った。その結果、残念ながらビタミンDによる筋萎縮の抑制効果は殆ど認められなかったものの、長期間(4ヶ月間)のビタミンD摂取により若干の筋肥大が認められた。また、ビタミンDを摂取させたマウスに筋肥大を誘導すると非摂取マウスに比べ、筋肥大の程度が大きいこともわかってきた。以上より、ビタミンDは筋の萎縮に対する抑制効果は認められないものの、タンパク質合成系を活性化させる可能性が示唆された。今後は、その再現性を確認しつつ、メカニズムの解析を行う予定である。

##### 2. マウス組織への微小重力環境の影響の検討

宇宙における消化管生理の変化は十分に解明されておらず、長期宇宙滞在における課題の一つとなっている。私達は宇宙航空研究開発機構(JAXA)と共同研究契約を締結して、国際宇宙ステーション

(ISS)に35日間搭乗したマウスの胃の組織を形態学的に検討している。現在までに、微小重力条件下のマウスの胃では、壁細胞の細胞質および核領域が減少する所見を見出し、透過型電子顕微鏡により、分泌細管が拡張傾向となることを観察した。RNAシーケンスを用いたトランスクリプトーム解析により、胃壁細胞における胃酸分泌とも関わるイオントランスポーターの一部に興味深い遺伝子発現変化を見出しており、引き続き解析を行っている。また、今年度はISSに滞在したマウスの肝臓組織で脂肪滴が増加することを発見して、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Bを正常型トロポニンBに置き換えるというコンセプトのもと、トロポニンTに変異を有する拡張型心筋症モデルマウスに対する遺伝子治療法の開発に向けた基盤研究を行っている。具体的には野生型心筋トロポニンT過剰発現マウスとDCMモデルマウスを交配させ、出産されたマウスについて、野生型心筋トロポニンT過剰発現の有無で生存率やDCMの心機能をはじめとする表現型が改善するか否かを検証している。その結果、心機能の顕著な改善は認められないものの、その寿命は有意に延長していた。テレメトリー心電図を用いた解析により、DCMモデルマウスで数多く発現する重篤な症状を呈する3連続以上の心室性期外収縮の数がTNNT2 Tg/DCMマウスでは大幅に減少しており、寿命の延長の1つの理由になり得ることが示された。また、この不整脈数の減少は野生型マウスと比較してDCMモデルマウスで発現が変化していた膜電位関連遺伝子の発現がTNNT2 Tg/DCMマウスでは野生型レベルまで回復した事に起因することが示唆された。現在、論文投稿の準備中である。

##### 4. 移植臓器の機械灌流保存戦略における形態学的解析

臓器提供者不足を補う対策として、心停止ドナーを含むマージナルドナー臓器の活用が重要な検討課題となっている。我々は旭川医科大学移植医工学治療開発講座および北海道大学大学院医学研究院外科系部門外科学分野消化器外科学教室Iとの共同研究により、血流停止という極限環境にさらされた臓器をviabilityを低下させずに長時間保存可能とする方法の開発を目指している。現在は機械灌流保存を実施したブタおよびラットの心臓や肝臓、消化管組

織の超微形態解析を行っており、肝臓類洞内皮細胞の微細構造変化に関する成果は今年度に論文化されている。また旭川医科大学移植医工学治療開発講座に所属する大学院生が1名、訪問研究員として定期的に研究活動を行っており、その成果について論文準備中である

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

2022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5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。いずれの学生も年度内に学会発表を行った。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。

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、浜仁会病院との共同研究も継続して行っている。その成果として、2022年度は原著英文論文4編を発表することが出来た。研究は順調に進んでいるが、より高いレベルの雑誌への発表をする必要がある。

### 3. その他の学外活動

社会的活動としては、引き続き、本研究室内に日本宇宙航空環境医学会事務局が設置され、学会運営に貢献した。南沢は日本宇宙航空環境医学会理事として学会運営に協力した。また暮地本は日本宇宙航空環境医学会評議員の他、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、2022年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った。これらを通じて、学会の発展に貢献している。

2022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。昨年度、この実習を行った学生（慶應義塾大学薬学部）の1人はその後も研修生として、当研究室で谷端の指導の下、研究を継続して行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Bochimoto H, Ishihara Y, Mohd Zin NK, Iwata H, Kondoh D, Obara H, Matsuno N. Ultrastructural changes in porcine liver sinusoidal endothelial cells of machine perfused liver donated after cardiac death. *World J Gastroenterol* 2022; 28(19): 2100-11.
- 2) Kabir MHB, Recuenco FC, Mohd Zin NK, Watanabe N, Fukuda Y, Bando H, Watanabe K, Bochimoto H, Xuan X, Kato K. Identification of potent anti-Cryptosporidium new drug leads by screening traditional Chinese medicines. *PLoS Negl Trop Dis* 2022; 28(16): e0010947.
- 3) Ito A, Hashimoto M, Tanihata J, Matsubayashi S, Sasaki R, Fujimoto S, Kawamoto H, Hosaka Y, Ichikawa A, Kadota T, Fujita Y, Takekoshi D, Ito S, Minagawa S, Numata T, Hara H, Matsuoka T, Udaka J, Araya J, Saito M, Kuwano K. Involvement of Parkin-mediated mitophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease-related sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13(3): 1864-82.

### II. 総説

- 1) 暮地本宙己. 【会社や職場はどんな働きを期待している？求められる産業保健看護職になるには】産業医が産業保健看護職に望んでいること ますます活躍する産業保健看護職へ 将来の宇宙時代まで見据えて。産業保健と看護 2022; 14(5): 25-9.

### V. 研究費

- 1) 暮地本宙己. 胃の消化が宇宙環境に適応するメカニズムの形態学的解析. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2022年度.
- 2) 谷端 淳. 筋小胞体へのCa<sup>2+</sup>再取り込み促進を標的とした筋萎縮抑制法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2022年度.

### VII. 賞

- 1) 原口高伸. 最優秀学生賞. 第68回日本宇宙航空環境医学会大会. マウス肝臓組織の脂肪滴は宇宙環境滞在によって増加する. 2022年11月.

### VIII. その他

- 1) 原口高伸, 暮地本宙己, 近藤大輔, 南沢 享. (口頭) 宇宙飛行は、マウスの肝細胞の脂肪滴の形態学的変化を誘発する. 第99回日本生理学会大会. 仙台, 2022年3月. (ハイブリッド形式)
- 2) 前谷浩史, 山口裕也, 谷端 淳, 馬場俊輔, 森本幸

生, 南沢 享. (口頭) 野生型トロポニン T 過剰発現はトロポニン T 変異型拡張型心筋症を部分的に改善する. 第 99 回日本生理学会大会. 仙台, 2022 年 3 月. (ハイブリッド形式)

3) 前谷浩史, 山口裕也, 谷端 淳, 馬場俊輔, 森本幸生, 南沢 享. (ポスター) 野生型トロポニン T 過剰発現は, トロポニン T 変異型拡張型心筋症を改善する. 第 139 回成医会総会. 東京, 10 月.

4) 原口高伸, 暮地本宙己, 近藤大輔, 南沢 享. (口頭) マウス肝臓組織の脂肪滴は宇宙環境滞在によって増加する. 第 68 回日本宇宙航空環境医学会大会. 東京, 11 月. (ハイブリッド開催)

5) 市原彩夏, 谷端 淳, 南沢 享. (口頭) 微小重力環境は筋芽細胞の増殖を抑制するか. 筋生理の集い. 東京, 12 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. 中高年スポーツ愛好家の腱板全層断裂に対する保存療法有効例のスポーツ活動評価

40歳以上のスポーツ愛好家における腱板全層断裂に対して保存療法を行った結果、症状が改善し、手術を希望しなかった79例のスポーツ活動に関する成績を調査した。初診時、全例がスポーツ活動を休止していたが、最終観察時では全例が元の競技に復帰した。日本肩関節学会肩のスポーツ能力の評価法（SSS）は平均81点となり、年齢、断裂サイズ、筋力との関連がみられ、とくに、70歳以上の大・広範囲断裂で筋力低下を呈した症例のSSSスコアは他に比べて有意に劣っていた。

#### II. 前十字靭帯（ACL）再建術後 secondary injury の危険因子

ACL再建術を施行した95例を対象に多変量解析を行い、2nd injuryに影響を与える因子を検討した。その結果、2nd injuryは9例（9.5%）に生じたが、低年齢が有意なリスク因子として抽出され、さらに、早期の競技復帰で受傷する傾向が認められた。

#### III. フィギュアスケート選手の外傷・障害の特徴

フィギュアスケート選手228名（男性27名、女性201名）を対象に外傷、障害調査を行い、競技特異性との関連性を検討した。全疾患の約7割が障害で、そのうち足関節、足と脊椎で8割以上を占めていた。腰椎分離症、下腿疲労骨折では右側に多く、本競技の特異性である体幹の伸展を伴うスピンや同一足での着氷などとの強い関連性が示唆された。

#### IV. トライアスリートに生じた外腸骨動脈 endofibrosis の1例

極めてまれな外腸骨動脈 endofibrosis の1例を経験した。症例は25歳の女性トライアスリートで、ランニング5分程度で右股関節以下の脱力のために継続不可であった。造影CTAに加え、トレッドミルによる負荷を行い、症状を誘発した直後に造影MRI検査を行い、確定診断が可能となった。

#### V. 胸鎖関節後方脱臼を受傷した女子ラグビー選手 の1例

極めてまれなスポーツ中に受傷した胸鎖関節後方脱臼を経験した。症例は22歳の女子ラグビー選手で、試合中、タックルに失敗し右肩から地面に落ち受傷した。翌日に全身麻酔下で多軸型CT画像撮影装置を装備したハイブリット手術室で非観血的整復術を施行し、整復位の確認に極めて有用であった。

#### VI. 高校野球投手に発症した肘筋損傷の2例

高校野球投手に発症した極めてまれな肘筋損傷の2例を経験した。症例は2例ともに17歳の投手で、単純X線像では異常はなかったが、MRIのT2脂肪抑制像で肘筋に高信号領域を認めた。完全復帰はそれぞれ5週と6週であった。肘筋の筋損傷の報告は皆無であった。

#### VII. 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

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、6種の肢位で、最大随意収縮（MVC）と50% MCV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求めた。MCVでは、肢位による近位部と遠位部の間に有意差はなかったが、50% MCVでは、肢位による有意差が認められ、筋の選択的評価や強化に応用できる可能性が示唆された。

### 「点検・評価・改善」

プロフェッショナルを含む競技選手、日常生活に積極的にスポーツを取り入れているスポーツ愛好家、さらに学校の部活動やスポーツクラブに従事する成長期の選手を中心に研究を継続し、とくに神経・筋協調性に関する研究は系統的に継続している。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) 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.

## II. 総説

- 1) 舟崎裕記. 【スポーツ外傷・障害の予防と治療－TOKYO 2020 が終了して】成長期の身体特性とスポーツ傷害との関連性. 医のあゆみ 2022; 281(8): 801-5.

## VII. その他

- 1) 戸野塚久紘, 杉山 肇, 渡辺偉二, 舟崎裕記, 吉田 衛, 加藤壮紀, 田中康太, 斎藤 充. 対麻痺症例における腱板断裂の罹病率および肩関節の身体機能. 第95回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5月. (ハイブリッド開催)
- 2) 田中康太, 舟崎裕記, 垣地智大, 斎藤 充. (シンポジウム1: 投球障害肩に対する診断と治療) 投球障害肩における肩外転位回旋可動域制限の病態. 第29回よこはまスポーツ整形外科フォーラム. 横浜, 6月.
- 3) 窪田大輔, 林 大輝, 永井聡子, 田中康太, 川井謙太郎, 相羽 宏, 舟崎裕記. (口頭) ACL再建術後 secondary injury の危険因子. 第29回よこはまスポーツ整形外科フォーラム. 横浜, 6月.
- 4) 永井聡子, 舟崎裕記, 油井直子, 小川三千代, 斎藤 充. (口頭) フィギュアスケート選手の外傷・障害の特徴. JOSKAS-JOSSM 2022 (第14回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会・第48回日本整形外科学会スポーツ医学会学術集会). 札幌, 6月.
- 5) 垣地智大, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 田中康太, 斎藤 充. (口頭) 中高年スポーツ愛好家の腱板全層断裂に対する保存的治療有効例のスポーツ活動評価. JOSKAS-JOSSM 2022 (第14回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会・第48回日本整形外科学会スポーツ医学会学術集会). 札幌, 6月.
- 6) 戸野塚久紘, 舟崎裕記, 吉田 衛, 加藤壮紀, 田中康太, 杉山 肇, 斎藤 充. (口頭) 肩関節の手術野における経時的な細菌検出率. 第49回日本肩関節学会. 横浜, 10月.
- 7) 相羽 宏, 舟崎裕記, 小川岳史, 田中康太, 木下一雄. (ポスター) 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33回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 札幌, 11月.
- 8) 舟崎裕記. (特別講演) アスレチックリハビリテーションの理論と実際. 日本整形外科学会第49回スポーツ医学研修会. Web開催, 9月.

## 寄 付 講 座

### 環境アレルギー学講座

教 授：齋藤 三郎 免疫学・アレルギー学

#### 教育・研究概要

#### I. Para-phenylenediamine (PPD) による接触性皮膚炎の発症機構の解明と制御

これまで PPD 抗原特異的 T 細胞株および T ハイブリドマを作成して解析した結果、PPD は既存の経路とは異なった抗原提示経路で提示され、これを認識する特異的 T 細胞によって接触性皮膚炎が誘発されることが分かってきた。しかしながら、異なった抗原提示経路で形成されると想定された PPD 複合体に T 細胞は反応しなかったため、新たな PPD 複合体を探索している。

#### II. IL-31 の痒みと痛みに関する研究

##### 1. アトピー性皮膚炎の発症原因に関する研究

アトピー性皮膚炎の発症については、遺伝的と環境的要因の2つが関与している。我々はこのうち遺伝的要因に関しマウスを用いて実験を行なった。マウスはダニの感染により搔痒を発現し皮膚炎を発症する事が分かっている。通常の飼育環境に置いて皮膚炎を発症する NC/Nga マウス、長期間皮膚炎を発症する NC/Nga マウスとの同居飼育（ダニ感染）により皮膚炎を発症する BALB/c 系マウス及び NC/Nga マウスとの同居飼育により皮膚炎を発症しない C57BL/6 系マウスの比較により皮膚炎発症要因を追求した結果、皮膚炎発症の直接的な原因である搔痒は、知覚後根神経節（DRG）にある IL-31 受容体（IL-31RA）の発現に起因する事が判明した。つまり同じ環境下であっても DRG の IL-31RA の過剰発現しない C57BL/6 マウスでは搔痒発現も皮膚炎発症も起きない。一方、ダニ感染により DRG の IL-31RA が過剰発現する NC/Nga マウスでは強い搔痒と皮膚炎が短期間で発現する事がわかった。（Int J Mol Sci 2023；24(2)：1047）

##### 2. 疼痛発現における IL-31 の関与

我々は IL-31 の搔破パターンを解析した結果、オピオイド鎮痛薬のモルヒネと類似性が強い事が判明した。またモルヒネの鎮痛作用が IL-31RA 欠損（IL-31RAKI）マウスにより部分的に消失することから、モルヒネの鎮痛作用は部分的に IL-31 を介する可能

性を示唆した。そこで IL-31 の作用をホットプレート法で実験した結果、IL-31 には非ステロイド系鎮痛薬（NSAIDs）と同等の鎮痛効果があり、IL-31 は生理的に痛みの感受性調節する内因性の末梢神経伝達物質である可能性が示唆された。（Int J Mol Sci 2023；24（14）：11563）

#### III. スギ花粉を機能性食品として世の中に普及させるために「一般社団法人日本アレルギー克服米普及協会」を設立して活動を開始

スギ花粉症に対する従来の根本的治療法（舌下免疫療法、皮下免疫療法）はアレルギー症状などの副作用があるため、極微量の投与から始めなければならない。その結果、効果が得られるまで数年以上かかり、患者さんはこの治療から脱落してしまう。一方、スギ花粉を食べて花粉症を緩和する臨床研究では、食べることによる副作用はすべての臨床試験で認められていない。

イネの種子に健康に有用な物質を大量に作らせる技術は日本が世界の最先端であり、スギ花粉を世に普及させることにより、新たな生産システムを世界に発進できる。スギ花粉を早めに普及させるためには、臨床試験で安全性を検証し「機能性食品」として位置付けるのが望ましい。岸田首相が2023年4月に「花粉症は社会問題」と取り上げ、初の関係閣僚会議を立ち上げて今後10年間を視野に入れた花粉症対策の全体像を指示されたことは大変意義深い。スギ花粉をどのような形で世に普及させるか、この研究で明らかにされる。

#### 「点検・評価・改善」

1. 新規経路で形成される PPD 複合体を捉えることができなかった。形成された複合体が T 細胞エピトープになるためには、別の抗原提示経路で再度提示される必要がある。この観点から再度研究を進める。

2. 1970 年代に発見されたプロスタグランジン以来痛みの調節機構は明確にされておらず、オピオイドの鎮痛機構についても数種のオピオイド受容体の発見以来大きな進展がみられていない。これらの鎮痛機構に IL-31 の関与があり、今後 IL-31 の痛み調節機構を利用した新しい鎮痛薬が開発されることを期待している。

3. スギ花粉症を社会問題として捉え、閣議決定した花粉症対策は、花粉症で悩んでいる5千万人以上の国民が期待するところである。すでに食品として開発が進められているスギ花粉米の実用化に向け、できるだけ早く世に普及させるよう今後10年の花粉症に対する取り組みに参画したい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Arai I, Tsuji M, Takeda H, Akiyama N, Saito S. Capsaicin suppresses interleukin-31-induced itching partially involved in inhibiting the expression of dorsal root ganglion interleukin-31 receptor A in male mice. *Neurobiol Pain* 2022; 11: 100088.
- 2) Isonishi S, Saito R, Yamaguchi N, Saito S. Establishment and genetic profiling of platinum/taxane doublet-resistant cells generated by hybridizing single resistant cells. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2022; 49(10): 229.
- 3) Arai I, Saito S. Interleukin-31 receptor A expression in the dorsal root ganglion of mice with atopic dermatitis. *Int J Mol Sci* 2023; 24(2): 1047.
- 4) Arai I, Tsuji M, Takahashi K, Saito S, Takeda H. Analyzing the antinociceptive effect of interleukin-31 in mice. *Int J Mol Sci* 2023; 24(14): 11563.



## 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3年が経過した。当講座に加え、2020年に先端医学推進拠点群に設置の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。教授を含めた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時代より継続している、がん患者の生活の質（Quality of Life: QOL）を向上させるための支持・緩和療法に資するトランスレーショナルリサーチを当講座においても産学連携のもと一丸となって進めている。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、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。

本年度は宮野加奈子准教授、野中美希講師ならびに研究補助員1名の研究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」(2コマ)において宮野加奈子准教授が、医学科3年次コース基礎医科学Ⅱのユニット「機能系実習(生理学系)」(24コマ)、さらにコース臨床基礎医学のユニット「症候病態演習Ⅱ」(4コマ)において野中美希講師が学生指導を行った。

また学外教育では、順天堂大学大学院医学研究科2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7名およ

び東京理科大学薬学部4年生1名を受け入れ、研究指導を行った。

##### 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

各製薬企業とともに新規鎮痛薬創製のための共同研究を行っている。

###### 1) がん治療による難治性口内炎の新規疼痛緩和薬の開発

マルホ株式会社と共同で、味覚・食感を変えず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）の臨床開発を進めた。First in human（第Ⅰ相）試験を終了し、現在はPhaseⅡa試験を国立がんセンター中央病院にて行っており、2023年冬の患者登録完了をめざしている。

###### 2) オピオイド鎮痛薬の作用を増強する補助薬としての新規エンドセリンA受容体選択的阻害薬の臨床応用に向けた開発

オピオイドの効きにくいがん患者の疼痛緩和のための処方として、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、本年は細胞ならびに動物を用いた非臨床研究を行った。

###### 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

第一三共株式会社が2018年に上市したミロガバリンならびに漢方薬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に着手した。加えて、リアルワールド臨床データ数十万件を用いて、ミロガバリン+牛車腎気丸の併用処方による臨床効果についてのカルテ調査ならびにその分析を第一三共株式会社とともに進めている。

###### 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に資する研究

株式会社ツムラおよびクラシエ製薬株式会社と共同研究を行い、がん患者および高齢者のQOLならびにActivities of Daily Living (ADL)を維持、向上させるさまざまな漢方薬について、それらの作用機序の解明のための研究を行い、作用機序に基づく漢方薬の臨床処方拡大をめざしている。

- 2) がん悪液質の諸症状（食欲不振、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PDXモデル」の確立とその活用」が採択され、がん悪液質の本態解明に向けての研究を開始した。本研究の特長は、国立がん研究センターを挙げて行われているがん患者の臨床データが紐付けされた担がんモデル（Patient-derived xenograft model: PDX model）収集事業（CiCLE事業）の中で自然体重減少PDXモデルをピックアップし、がん悪液質PDXモデル候補としての樹立をめざすものである。

また併せて、東レ株式会社の有するがん悪液質の症状改善を示す化合物を用いての基礎研究ならびに臨床開発につながるトランスレーショナルリサーチを行っている。

#### IV. 産学連携としてのアカデミアとの共同研究

1. がん悪液質および抗がん剤による心機能障害を予防、治療する新規薬剤の開発

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、治療できる薬剤のトランスレーショナルリサーチを行い、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、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」として採択され、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者で創薬に向けた共同研究を進めた。

2. がん患者のせん妄発症を予防できる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）が昨年度採択され、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。漢方医学でいうところの漢方薬の奏

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おり、現在までに血液メタボローム解析により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 $\mu$ および $\delta$ 受容体で構成される副作用を起こしにくい、 $\mu/\delta$ 二量体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できた。

4. 術後せん妄の予防に資する医療技術の開発（漢方製剤と連関しない薬剤を用いて）

AMED・革新的がん医療実用化研究事業において「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プラセボ対照ランダム比較試験」（2021～2023年度）が採択され、今年度は2年目となる。せん妄発症を予防する薬剤としてのラメルテオンの効能効果の二重盲検臨床試験を先進医療B研究として国立がん研究センターならびに慶應義塾大学先端生命科学研究所とともに進めており、今年度は300例の患者登録を行うことができた。

#### 「点検・評価・改善」

1. 教育

今年度は、宮野加奈子准教授が看護学科2年次「薬理学」（2コマ）、野中美希講師が医学科3年次コース基礎医学Ⅱのユニット「機能系実習（生理学系）」（24コマ）とコース臨床基礎医学のユニット「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。

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。

- ・大学、大学院講義：鳥取大学医学部薬理学、和歌山県立医科大学麻酔科若手向け講義、慶應義塾大学薬学部アドバンストファーマシー、順天堂大学大学院特別講義、産業医科大学医学部薬理学
- ・社会貢献：Japan Cancer Forum 講演、第28回ピアリング笑顔塾講演、千葉発フォーラム「がんと生きる」出演、東京発オンラインフォーラム「がんと生きる」出演

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3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7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する。

具体的には、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 II a 臨床試験を終了させ、Phase II b 臨床試験につなげていく。
- ・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可能性の研究を継続する。
- ・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）のがん悪液質PDXモデルを少なくとも1種以上樹立し、それらを用いてがん悪液質の本態解明ならびに奏効薬の探索を行っていく。
- ・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、検証を行う。加えて、企業と進めている新規口内炎鎮痛薬の臨床研究開発を進め2028年度の上市めざす。
- ・共同研究企業との契約変更により当講座の研究期間が1年間延長され（2020～2025年度）、本年度で3年間の研究期間が終了となり来年から折り返しとなるので、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) Takemura Y, Sudo Y, Saeki T, Kurata S, Suzuki T, Mori T, Uezono Y. Involvement of spinal G-protein inwardly rectifying potassium (GIRK) channels in the enhanced antinociceptive effects of the activation of both  $\mu$ -opioid and cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors. *J Pharmacol Sci* 2022; 149(3) : 85-92.
- 2) 山本泰大, 宮崎雅之, 佐藤淳也, 榎原克也, 田口真穂, 石原千春, 高瀬久光, 上園保仁. 保険薬局薬剤師によるがん患者に対する医療用麻薬の指導実態の全国調査. *日緩和医療雑誌* 2022; 15(3) : 81-90.
- 3) 山本泰大, 宮崎雅之, 佐藤淳也, 榎原克也, 田口真穂, 石原千春, 江口真理子, 高瀬久光, 上園保仁. オピオイド鎮痛薬を導入した外来がん患者に対する病院薬剤師の指導状況の全国調査. *日緩和医療雑誌* 2022; 15(3) : 91-9.
- 4) Yamaguchi M, Miyano K, Hirayama S, Karasawa Y, Oshima K, Uezono E, Komatsu A, Nonaka M, Fujii H, Yamaguchi K, Iseki M, Hayashida M, Uezono Y. Evaluation of the intracellular signaling activities of  $\kappa$ -opioid receptor agonists, nalfurafine analogs; focusing on the selectivity of G protein- and  $\beta$ -arrestin-mediated pathways. *Molecules* 2022; 27(20) : 7065.
- 5) Sadahiro R, Wada S, Matsuoka YJ, Uchitomi Y, Yamaguchi T, Sato T, Esaki M, Yoshimoto S, Daiko H, Kanemitsu Y, Kawai A, Kato T, Fujimoto H, Uezono Y, Shimizu K, Matsuoka H. Prevention of delirium with agitation by yokukansan in older adults after cancer surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2022; 52(11) : 1276-81.
- 6) Mizuguchi T, Miyano K, Yamauchi R, Yoshida Y, Takahashi H, Yamazaki A, Ono H, Inagaki M, Nonaka M, Uezono Y, Fujii H. The first structure-activity relationship study of oxytocin as a positive allosteric modulator for the  $\mu$  opioid receptor. *Peptides* 2022; 159: 170901.

### II. 総説

- 1) 上園保仁, 宮野加奈子. オピオイド受容体を介するシグナル研究に基づいた新たな特長を有する新規オピオイド鎮痛薬開発の最前線. *臨麻* 2022; 46(5) : 645-51.
- 2) Motoo Y, Nishiuchi T, Uezono Y, Cameron S. Letter to the editor: significance of Kampo medicine in cancer supportive care "1st International Symposium on Kampo Medicine". *Tradit Kampo Med* 2022; 9(2) : 113-4.
- 3) 上園保仁, 宮野加奈子. 【日中のがん治療における

伝統薬の役割－最近の進歩】日本のがん治療における伝統薬の役割 漢方薬基礎研究の最前線. 日中医学 2022; 37(2): 21-7.

- 4) 上園保仁, 宮野加奈子, 野中美希. 【別冊秋号 オピオイド】(PART2) 基礎編 オピオイドの鎮痛作用機序 鎮痛効果を維持し, 副作用を軽減させる新規オピオイド製剤開発の新潮流. LiSA 別冊 2022; 29 (別冊'22 秋号): 143-9.
- 5) 上園保仁, 宮野加奈子, 黒田 唯, 野中美希. 【がん疼痛治療～up to date～: アーカイブス】オピオイド製剤の効きにくいがん疼痛に対する新規鎮痛薬開発の新潮流. In vitro 基礎研究を創薬研究へ. ベイックリニック 2022; 43(臨時増刊号): S134-42.
- 6) 上園保仁, 宮野加奈子, 野中美希. オピオイド製剤が効かないがん患者の痛みに対する新規鎮痛処方開発の新潮流. 科学的根拠に基づく基礎研究を通して. 臨免疫・アレルギー科 2022; 78(3): 321-7.
- 7) Uezono Y, Miyano K, Nonaka M. Japanese herbal kampo medicine that individually contributes to alleviating side effects of cancer patients. Pers Med Univers 2022; 11: 7-13.
- 8) Yokota T, Ueno T, Soga Y, Ishiki H, Uezono Y, Mori T, Zenda S, Uchitomi Y. J-SUPPORT research policy for oral mucositis associated with cancer treatment. Cancer Med 2022; 11(24): 4816-29.
- 9) 上園保仁, 宮野加奈子. 多成分がマルチターゲットに作用することで総合作用を発揮する漢方薬 経験知で創製された漢方薬を作用機序解明に基づき新たな処方へと導くために. 自律神経 2022; 59(4): 358-65.
- 10) Uezono Y. The importance and requirement of evidence-based medicine to expand the use of Kampo medicine. Tradit Kampo Med 2023; 10(1): 20-5.
- 11) 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.
- 12) 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－】基礎研究における漢方のエビデンス 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 2023; 72(3): 267-72.

## V. 研究費

- 1) 上園保仁. がん患者のせん妄発症を予防する抑肝散, および口腔粘膜炎の早期治癒に資する半夏瀉心湯のメタボローム解析によるレスポンドバイオマーカーの開発ならびに「証」の可視化とその臨床応用. AMED・創薬基盤推進研究事業. 2021～2023 年度.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 宮野加奈子. 難治性疼痛に対するヒト間葉系幹細胞による鎮痛作用のメカニズム解明とその臨床応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020～2022 年度.
- 5) 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.

## VII. 賞

- 1) 野中美希. 若手研究奨励賞 (基礎). 第 5 回日本腫瘍循環器学会学術集会. Akt 抑制遺伝子である PHLDA3 はドキシソルピシンによる心機能障害を惹起する. 2022 年 9 月.

## VIII. その他

- 1) 野中美希, 上野 晋, 岸田昭世, 大島佳織, 宮野加奈子, 上園保仁. (ポスター) がん悪液質に伴う心機能障害に対する回し車を用いた治療効果の検討: Onco-Cardiology の観点からのがん悪液質治療. 第 7 回日本がんサポーターブケア学会学術集会. 下関, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 2) 上園保仁, 宮野加奈子. (教育講演) がん患者に起こる口内炎の治癒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. 第 34 回日本疼痛漢方研究会学術集会. 東京, 7 月.
- 3) Uezono Y. (Symposium: Significance of Kampo Medicine in Cancer Supportive Care) The importance and requirement of evidence-based medicine to expand the use of kampo medicine. 1st International Symposium on Kampo Medicine. Web, Aug.
- 4) 唐澤佑輔, 宮野加奈子, 山口政広, 野中美希, 山口敬介, 井関雅子, 上園保仁. (口頭) 植物由来の G protein-biased  $\delta$  opioid agonist ルビスコリンの細胞内活性経路解析および経口ペプチド薬開発の可能性. 第 41 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム. オンデマンド開催, 9 月.
- 5) 野中美希, 田端祐子, 佐田あかね, 坂口裕紀子, 大島佳織, 大木理恵子, 上園保仁. (口頭) Akt 抑制遺伝子である PHLDA3 はドキシソルピシンによる心機能障害を惹起する. 第 5 回日本腫瘍循環器学会学術集会. 完全 Web 開催, 9 月.
- 6) 野中美希, 田端祐子, 佐田あかね, 坂口裕紀子, 大島佳織, 上園保仁, 大木理恵子. (ポスター) p53-



PHLDA3 経路はドキシソルピシン誘発性心毒性による心機能障害を惹起する. 第 81 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月.

- 7) 野中美希, 上野 晋, 細田洋司, 上園保仁. (日本看護科学学会との共催シンポジウム: がん薬物療法における QOL 向上を目指して) がん治療関連心血管疾患に対する治療法確立を目指して-腫瘍循環器学の発展とこれから-. 第 96 回日本薬理学会年会/第 43 回日本臨床薬理学会学術総会. 横浜, 11 月.
- 8) 大島佳織, 野中美希, 黒田 唯, 宮野加奈子, 高柳 広, 上園保仁. (ポスター) 新規エンドセリン A 受容体拮抗薬はオピオイド製剤の長期使用で起こる鎮痛耐性および鎮痛減弱作用を解除する. 第 96 回日本薬理学会年会/第 43 回日本臨床薬理学会学術総会. 横浜, 11 月.
- 9) 上園保仁. (シンポジウム 1: がん関連合併症) がん悪液質の成因と症状およびその対策. 第 56 回日本成人病 (生活習慣病) 学会学術集会. 東京, 1 月.
- 10) 上園保仁. (大会企画セミナー) グレリンシグナルの多様性を拓げるシグナルエンハンサーたち~漢方薬, 食品成分, 新薬の上手な利活用~. 第 52 回日本心脈管作動物質学会. 北九州, 2 月. (ハイブリッド開催)

## 腎臓再生医学講座

教授：小林 英司 移植，再生医学，バイオエシックス

## 教育・研究概要

本講座では、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。今年度は、臨床使用を期待するブタ胎仔腎臓を凍結保存するシステムの検証を行った。

末期腎不全の治療は腎臓移植が唯一の方法だが、深刻な臓器不足のためその恩恵を受けられる人はほとんどいない。近年、ブタの遺伝子改変技術や免疫抑制剤の進歩により、異種腎移植に注目が集まっているものの、強力な免疫抑制が必要となり宿主への影響が問題視されている。我々のグループでは、成獣腎臓を血管吻合で移植する異種移植とは異なり、ブタ胎仔腎臓組織をベースにヒト腎前駆細胞を注入して患者体内でキメラ腎臓として成熟させる「異種再生法」を独自に研究開発している。この方法の利点として下記が挙げられる。

1. 血管吻合を行わずにブタ胎仔腎臓を移植するが、宿主の血管が入ることで血管系をターゲットとした拒絶が回避できること (Takamura T, et al. Engineering 2022)。

2. 胎仔腎の発生ニッチを利用して、外来腎前駆細胞が腎臓に接続したキメラネフロンを形成できることを利用している (Yamanaka S, et al. Nat Commun 2017, Fujimoto T, et al. Cell Reports 2020, Saito Y, et al. Cell Rep 2022)。ヒト化キメラが実現すれば、血管および部分的なネフロン構造がヒト化することになり、その後の免疫制御が異種移植そのものに比して制御しやすい状態となることが期待される (Takamura T, et al. Engineering 2022, Saito Y, et al. Front Immunol 2022)。

この異種再生法を臨床スケールに進めるためには、足場となるブタ胎仔腎の品質を担保することが必須となる。特に、患者の状態やヒト腎前駆細胞の誘導とタイミングを合わせて移植するためには、DPFで育てられたブタから採取したグラフトを適切に凍結保存できることが重要である。先に我々は、外来細胞移植したマウス胎仔の後腎モデルにおいて、ガラス化凍結保存法の有用性を報告した。融解したものが、in vitro, in vivo 共に分化することの Proof of Concept を示した (Takamura T, et al. J Clin Med

2022)。ガラス化凍結法は、受精卵凍結等でもヒト応用されているが、マウスサイズとは異なるブタ胎仔腎臓のそれは報告がない。

本年度は、ブタ胎仔腎臓のガラス化凍結を臨床ステージでの手順を確認するとともに、その解凍後のグラフトの分化度を拒絶反応の影響を排除したマウスに移植し、その後の組織病理を検証することで、ガラス化凍結の直接的影響を検証した。胎仔グラフトの採取のために、妊娠 Fuji Micromini Pig を富士マイクラ株式会社から購入した。レシピエントの NOD/Shi-Scid IL-2RγKOJic (NOG) マウスは、CLEA Japan から購入した。全ての実験は、動物実験委員会の承認のもと行った (計画番号 2021-069)。

妊娠 30 日のメスの Fuji Micromini Pig に全身麻酔を行った後、腹部正中から開腹の上、子宮を露出させ、胎仔を摘出した。母体ブタは胎仔摘出後、子宮を閉じて閉腹し、麻酔から覚醒させ、通常飼育とした。実体顕微鏡を用いて、胎仔から膀胱付き後腎を取り出した。マウスと異なり中腎が大きく後腎が強固に付着していること、膀胱が長く辺縁が不明瞭なことに注意を要した。既報に沿って、ブタ胎仔の膀胱付き後腎をガラス化した。まず、氷上で 7.5% エチレングリコール (055-00996, 和光, 大阪, 日本) および 7.5% DMSO (317275-100ML, ミリポア, バリントン, 米国) を含む Base Medium で 15 分間平衡化し、さらに 15 分間氷上で 15% EG および 15% DMSO 中に浸漬させた。その後 Cryotop (81111, Kitazato, Tokyo, Japan) の上に載せ、余分な水分を除去してから直接液体窒素中に素早く沈めた。ケーン型の液体窒素タンクで保管した。凍結後 2 日経ったものを、移植する直前に融解した。こちらも既報の通り行った。Cryotop を 42°C に加温した Base Medium + 1 M sucrose に素早く移し、42°C で 1 分間浸漬した。次に Base Medium + 0.5 M sucrose に移して室温で 3 分間置き、最後に Base Medium の中で室温で各 5 分間、2 回洗浄を行った。

グラフトとして、2 種類用意した。すなわち、1. 凍結融解後の移植、2. コントロールとしての、凍結なしで採取当日の移植、である。それぞれについて、移植前に 2 個の後腎を顕微鏡下で分離しトリミングした。レシピエントの NOG マウスを吸入麻酔下で腹部正中切開し、腸管を受動し、大動脈、左尿管、左腎動静脈で挟まれた領域の後腹膜にポケットを作製し、後腎を 1 個体あたり 1 つずつ移植した後に、10-0 ナイロン糸で後腹膜を閉鎖した。術後は閉鎖し、麻酔覚醒まで保温板で保温した。移植の 14 日後に、レシピエントマウスを吸入麻酔下で腹部切開し、後

腎を回収した。その後ホストは放血により安楽殺させた。

### 〔点検・評価・改善〕

回収した後腎をホルマリン固定し、長軸に沿った面になるようにパラフィン包埋し、病理学的に評価した。5  $\mu\text{m}$  切片で切り、全ての面を回収した。長軸方向の厚みに沿って、位置が第一四分位数、中央値、第三四分位数の3枚のスライドを選択し、HE染色を行った。その切片について、成熟糸球体の数を測定した。さらに、成熟ネフロン構造（糸球体 = DACH1, 近位尿細管 LTL, 遠位尿細管 ECAD, 集合管 CK8）および未熟ネフロンの残存（Six2等）を、免疫染色でも評価した。

胎仔からグラフトを採取し（図1-A）、1. 膀胱付きで凍結し、3日以内に融解するか、2. そのまま当日に、後腎にばらしてNOGマウスの後腹膜に移植した（図1-B）。14日後に回収すると（図1-C）、ホストからの血管を引き込んでサイズが大きくなっていった。

1. について、異なる母体に由来する4胎仔の後腎のサイズは、平均して長径1.37mm、短径0.90mmであり、2. の1胎仔の後腎と大差なく、1. 凍結

あり（n=8）、2. 凍結なし（n=2）、のグラフトは、長径でそれぞれ2.1倍、1.7倍に成長していた（図1-D、E）。

回収した後腎を、長軸方向の厚みに沿って、第一四分位数、中央値、第三四分位数の位置に該当する3枚のスライドを選択し、HE染色を行った（図2-A、B）。それぞれのスライドに存在する成熟糸球体数をカウントし、平均を算出したところ、1. 凍結ありの4検体はスライド1枚あたり平均4個以上の糸球体が存在しており、2. 凍結なしのものとは比べて遜色なかった（図2-C）。どちらの群も、うっ血が見られ、また中央部分は結合組織主体の疎な成分であった。

凍結後腎の発達の程度を詳細に評価するために、成熟ネフロン構造および未熟ネフロン前駆細胞のマーカーで染色したところ、糸球体および尿細管への分化が確認された。一方で集合管の発達は弱かった。（図3）

近年、ブタにおいて多重遺伝子操作が可能となりヒトへの移植が試みられ始めた（N Engl J Med 2022）。一方、ブタ胎仔または新生仔臓器はその成熟個体の組織より免疫反応が弱いことが臨床的（Lancet 1992）、実験的（Takamura 2021）に示さ

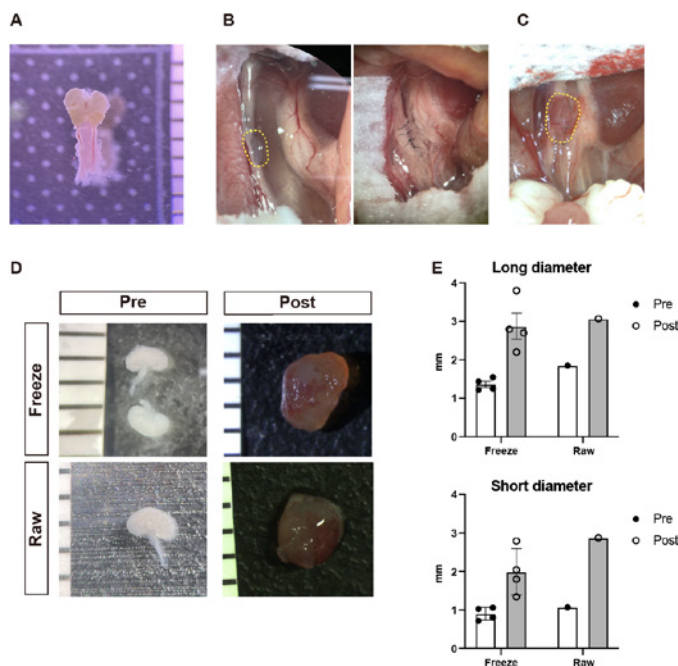


図1

Adapted from Matsui K, et al. Cryopreservation of fetal porcine kidneys for xenogeneic regenerative medicine. Fig. 1. J Clin Med 2023; 12(6): 2293. (Copyright © 2023, Matsui K, et al. Used under the Attribution 4.0 International CC BY 4.0 License: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

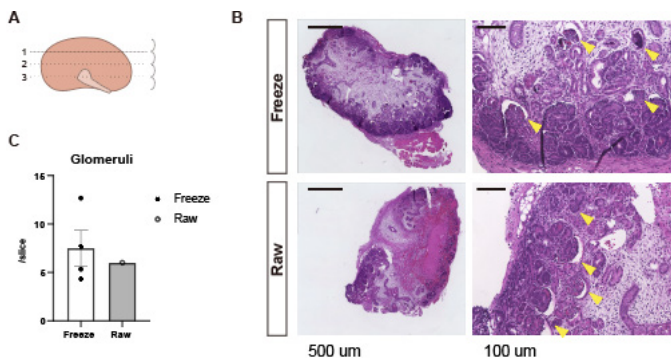


図 2

Adapted from Matsui K, et al. Cryopreservation of fetal porcine kidneys for xenogeneic regenerative medicine. Fig. 2. J Clin Med 2023; 12(6) : 2293. (Copyright © 2023, Matsui K, et al. Used under the Attribution 4.0 International CC BY 4.0 License : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

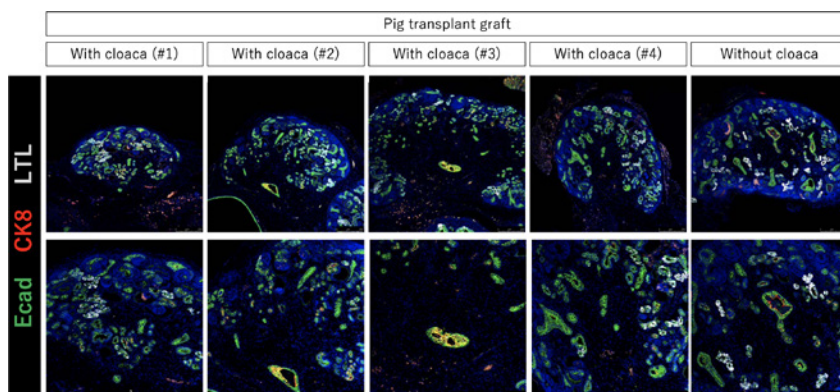


図 3

Reproduced with permission from Dr. Ryuichi Nishinakamura, May 18, 2023.

れている。

今年度の検討で、独立した複数回の凍結融解手技で、いずれのグラフトも、生体移植により成熟ネフロンに分化し、凍結なしの検体と遜色がなかった。ガラス化凍結融解法については、卵子や、1 mm 厚さにスライスした卵巣を凍結保存するために用いられている方法であるが、胎仔腎臓に対する応用は我々が初めて行ったものである。今回、この方法がブタ胎仔腎臓に対しても信頼できる保存法であることを担保することができた。今後、ヒトに移植するにあたり、無菌的 (germ-free) 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過程が必要であり、現在その施設のバリデーションに着手している。ただし、グラフトを密閉パッキングした上で液体窒素凍結を行う方法は確立できていないという limitation があり、デバイス開発などの進展が必要になる。なお、回収した後腎は、中央部分では間質主体の疎な構造が目

立ったが、これはマウス後腎を生体移植した 4 週後の scRNA-seq 評価で、集合管系の発達が未熟だったという結果に矛盾しない。我々は、膀胱付き後腎を後腹膜移植して、二期的にホスト尿管と吻合して再建することで、尿排泄経路を確保したまま長期間発育させる手法を確立しており、移植後長期間観察することによりさらに内部まで成熟が起こることが期待される。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Kobayashi E. A new stage of experimental surgery for organoid based intestinal regeneration – a review of organoid research and recent advance. Magy Seb 2022; 75(4) : 261-4.
- 2) Ernst L, Czigany Z, Paschenda P, Schulz M, Breuer L, Kunczik J, Czaplík M, Liu W, Jiang D, Klinge U, Djudjaj S, Boor P, Lurje G, Kobayashi E, Tolba RH. A



- proof-of-concept preclinical study using a novel thermal insulation device in a porcine kidney auto-transplantation model. *Int J Mol Sci* 2022; 23(22) : 13806.
- 3) Hasegawa K, Nakano K, Nagaya M, Watanabe M, Uchikura A, Matsunari H, Umeyama K, Kobayashi E, Nagashima H. Transplantation of human cells into Interleukin-2 receptor gamma gene knockout pigs under several conditions. *Regen Ther* 2022; 21 : 62-72.
  - 4) Higashi Y, Homma J, Sekine H, Yago H, Kobayashi E, Shimizu T. External pressure dynamics promote kidney viability and perfusate filtration during ex vivo kidney perfusion. *Sci Rep* 2022; 12(1) : 21564.
  - 5) Hirano M, Sugai K, Fujisawa M, Kobayashi E, Katsumata Y, Hakamata Y, Sano M. Pharmacokinetics of hydrogen administered intraperitoneally as hydrogen-rich saline and its effect on ischemic neuronal cell death in the brain in gerbils. *PLoS One* 2022; 17(12) : e0279410.
  - 6) 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.
  - 7) Kinoshita Y, Shirakawa K, Sano M, Yokoo T, Kume H, Kobayashi E. Development of a novel porcine ischemia/reperfusion model inducing different ischemia times in bilateral kidneys—effects of hydrogen gas inhalation. *Transl Androl Urol* 2022; 11(4) : 430-8.
  - 8) Kobayashi E, Shichinohe T. Assessment of reports on cadaver surgical training (CST) implementation in Japan : current status and challenges. *Surg Today* 2023; 53(7) : 749-52. Epub 2022 Jul 18.
  - 9) 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.
  - 10) Nudeshima J, Kobayashi E. Considering respect for the donated body : lessons from the scandal in France. *Anat Sci Int* 2022; 97(3) : 313-5.
  - 11) Saito Y, Yamanaka S, Matsumoto N, Takamura T, Fujimoto T, Matsui K, Tajiri S, Matsumoto K, Kobayashi E, Yokoo T. Generation of functional chimeric kidney containing exogenous progenitor-derived stroma and nephron via a conditional empty niche. *Cell Rep* 2022; 39(11) : 110933.
  - 12) Shichinohe T, Date H, Hirano S, Kobayashi E, Iza-wa Y, Shirakawa Y, Hiramatsu M, Mase M, Taneichi H, Yaginuma H, Fujimoto T, Tsurumoto T, Watanabe M, Kurita H, Hato N, Kato T, Kanayama H, Suzuki T, Yamaguchi K, Takeda Y. Usage of cadavers in surgical training and research in Japan over the past decade. *Anat Sci Int* 2022; 97(3) : 241-50.
  - 13) Shichinohe T, Kondo T, Date H, Hiramatsu M, Hirano S, Ide C, Iwanaga T, Izawa Y, Kikuta A, Kobayashi E, Matsui Y, Nohara Y, Shibata T, Shirakawa Y, Suzuki T, Takahashi H, Taneichi H, Tsurumoto T, Uchiyama Y, Watanabe M, Yaginuma H, Yamaguchi K, Yoshida K. Guidelines for cadaver dissection in education and research of clinical medicine (The Japan Surgical Society and The Japanese Association of Anatomists). *Anat Sci Int* 2022; 97(3) : 235-40.
  - 14) Shichinohe T, Kondo T, Date H, Hiramatsu M, Hirano S, Ide C, Iwanaga T, Izawa Y, Kikuta A, Kobayashi E, Matsui Y, Nohara Y, Shibata T, Shirakawa Y, Suzuki T, Takahashi H, Taneichi H, Tsurumoto T, Uchiyama Y, Watanabe M, Yaginuma H, Yamaguchi K, Yoshida K. Guidelines for cadaver dissection in education and research of clinical medicine (The Japan Surgical Society and The Japanese Association of Anatomists). *Surg Today* 2022; 52(7) : 989-94.
  - 15) 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 Mar 10 : 1-8.
  - 16) Suzuki T, Shichinohe T, Kobayashi E. Cadaver surgical training of orthopedic surgery during the SARS-CoV-2 pandemic in Japan. *J Orthop Sci* 2023; 28(1) : 280-1.
  - 17) Takamura T, Nagashima H, Matsunari H, Yamanaka S, Saito Y, Kinoshita Y, Fujimoto T, Matsumoto K, Nakano K, Okano HJ, Kobayashi E, Yokoo T. Development of a cryopreservation technique for xenogeneic kidney grafts : evaluation using a mouse model. *J Clin Med* 2022; 11(23) : 7237.
  - 18) Yoshida A, Sekine W, Homma J, Sekine H, Itoyama YY, Sasaki D, Matsuura K, Kobayashi E, Shimizu T. Development of appropriate fatty acid formulations to raise the contractility of constructed myocardial tissues. 2022; 21 : 413-23.

## VIII. その他

- 1) 小林英司. (葛西森夫記念講演) 小腸オルガノイドを用いた再生技術による腸管不全治療のMIRAI. 第

- 37 回日本食料栄養代謝学会学術集会. 横浜, 5月.
- 2) 小林英司. (臓器横断のシンポジウム 8 : 移植医療と再生医療のクロストーク) ヒト臓器創生への挑戦. 第 58 回日本移植学会総会. 名古屋, 10月.
- 3) Torai S, Kurauchi K, Kobayashi E. (Oral) Organ-Pocket : a novel protective kidney transplantation device against secondary warm ischemia. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022. Kyoto, Nov.
- 4) Ida K, Tahara H, Ohira M, Tanimine N, Sakai H, Nakano R, Imaoka Y, Ono K, Tsukiyama N, Arata R, Hakoda K, Ueda K, Hirata T, Kobayashi E, Ohdan H. (Oral) Protection from second warm ischemic injury using thermal barrier bag in kidney transplantation. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022. Kyoto, Nov.
- 5) Yoshimoto S, Torai S, Kasamatsu H, Ishikawa J, Ohara M, Soyama A, Fukumoto M, Hara T, Hidaka M, Eguchi S, Kobayashi E. (Oral) Novel strategy to enable transplantation of liver graft after cardiac arrest - study in pig models. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022. Kyoto, Nov.
- 6) Kobayashi E. (Basic Science in Transplantation 2: Immune Rejection, Regulation, and Regenerative Medicine in Transplantation) Game changer for organ transplantation using regenerative medicine. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022. Kyoto, Nov.
- 7) Torai S, Kurauchi K, Kobayashi E. (Oral) Application of a newly developed organ fixator to heart transplantation: investigation in a pig model. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022. Kyoto, Nov.
- 8) 松本直人, 山中修一郎, 森本啓太, 松井賢治, 齊藤弥積, 松本 啓, 小林英司, 横尾 隆. (口頭) マウス・ヒト・キメラ腎オルガノイドの開発. 第 25 回日本異種移植研究会. 名古屋, 2月.
- 9) 森本啓太, 山中修一郎, 木下善隆, 稲毛由佳, 松井賢治, 松本直人, 松本 啓, 小林英司, 横尾 隆. (口頭) 異種胎仔腎臓による先天性腎疾患患児への治療を目指して - ラットモデルでの検討. 第 25 回日本異種移植研究会. 名古屋, 2月.
- 10) 小林英司. (ランチョンセミナーLS3 : 公募ランチョンセミナー Cadaver Surgical Training を巡る様々な話題 : Anatomical Science International 特集号からのアップデート) CST による医学への貢献 : 献体の無償性と産業応用をどうつなぐか. 第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 仙台, 3月.

## エクソソーム創薬研究講座

講師：藤田 雄 創薬開発, 呼吸器内科学

### 教育・研究概要

エクソソームとは、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、厚生労働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、すでにグローバル製薬企業2社と大型の共同研究を開始し、エクソソームの発現プロファイルを評価することによる薬剤効果予測や有害事象の発症との相関解析を行なっており、1社とは論文投稿まで進んでいる。さらに、Deep Learningに優れた企業との連携で、血中アナライトに関する機械学習を用いたモデル構築により、非常に高い精度で薬剤効果予測を可能とし、特許出願し、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求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行っている。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、CRISPR-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) [Fujita Y](#), [Fujimoto S](#), Miyamoto A, [Kaneko R](#), [Kadota T](#), Watanabe N, Kawamoto H, [Kizawa R](#), [Watanabe J](#), Utsumi H, Wakui H, [Minagawa S](#), [Araya J](#), Ohtsuka T, Ochiya T, [Kuwano K](#). Fibroblast-derived extracellular vesicles induce lung cancer progression in the IPF microenvironment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2023 Feb 27. [Epub ahead of print]
- 2) [Watanabe N](#), [Fujita Y](#), [Nakayama J](#), Mori Y, [Kadota T](#), [Hayashi Y](#), [Shimomura I](#), [Ohtsuka T](#), Okamoto K, [Araya J](#), [Kuwano K](#), [Yamamoto Y](#). Anomalous epithelial variations and ectopic inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2022; 67(6) : 708-19.
- 3) Zhang Y, Goto Y, Yagishita S, Shinno Y, Mizuno K, Watanabe N, Yamamoto Y, Ota N, Ochiya T, [Fujita Y](#). Machine learning-based exceptional response prediction of nivolumab monotherapy with circulating microRNAs in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2022; 173 : 107-15.

#### II. 総説

- 1) [Fujita Y](#). Extracellular vesicles in idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutics. *Inflamm Regen* 2022; 42(1) : 23.

#### 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

#### VII. 賞

- 1) [藤田 雄](#). 第 6 回バイオインダストリー奨励賞. バイオインダストリー協会. 細胞外小胞・エクソソーム治療用製剤の開発と社会実装. 2022 年 10 月.

#### VIII. その他

- 1) [藤田 雄](#). (シンポジウム 25 : International Sympo-



- sium: Anti-Drug Conjugates (ADCs), Exosomes – Perspectives from Researchers and Regulatory Scientists on these new Modalities of Drug Delivery) 新規モダリティ細胞外小胞/エクソソーム治療用製剤の安全性評価. 第49回日本毒性学会学術年会. 札幌, 7月.
- 2) 藤田 雄. エクソソーム・細胞外小胞を用いた診断と創薬の最前線. 再生医療向け Webinar 「SAITAS DAYS」. オンライン, 9月.
  - 3) 藤田 雄. エクソソーム・細胞外小胞治療用製剤の展望と課題. バックマン・コルター株式会社無料 Web セミナー. オンライン, 11月.
  - 4) 藤田 雄. エクソソーム創薬－研究の現場から見える課題と可能性－. 2022年度第3回 BVA 勉強会. オンライン, 12月.
  - 5) 藤田 雄. 細胞外小胞・エクソソーム治療用製剤の開発と社会実装. 第6回バイオインダストリー奨励賞受賞者セミナー第1弾「新規創薬モダリティ－研究の最前線」. オンライン, 2月.
  - 6) 藤田 雄. 呼吸器疾患に対する細胞外小胞治療用製剤の開発. 第7回肺トランスレーショナルメディシン研究会. 東京, 3月.
  - 7) 藤田 雄. (シンポジウム 36: エクソソームの臨床応用に向けた取り組み－エクソソーム製剤の品質管理戦略) 特発性肺線維症へのエクソソーム治療用製剤に向けた GMP 製造と品質管理. 第22回日本再生医療学会総会. 京都, 3月.
  - 8) Fujita Y. Development of extracellular vesicle-based therapeutics for pulmonary fibrosis. 2023 Asia Pacific Societies for Extracellular Vesicles (APSEV) Conference. Taipei, Mar.

## 悪性腫瘍リキッドバイオプシー

### 応用探索講座

教授： 瀬川 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、尿検体にフォーカスして解析を行っている。

#### 〔点検・評価・改善〕

マイクロ RNA の解析には、これまで次世代シーケンサーにより網羅的法を用いていたが、安定した結果が得られないことが現在の課題である。より取量、感度が高く、コストパフォーマンスのよい新法を用いるべく準備調整を行っている。

# 国領校

## 自然科学教室

### 生物学研究室

教授：高田 耕司 分子細胞生物学，病態生化学  
准教授：平塚 理恵 細胞生物学

#### 教育・研究概要

##### I. 教育

###### 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，平塚担当)，2) ユニット「細胞の生物学」(年間20コマ，高田担当)，3) ユニット「生命科学実習」(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110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，大学の新たな方針に従い，演習科目1)は初回と最終回のみ対面で他の回はeラーニングシステム Moodle 上のオンデマンド授業(遠隔授業)を採用した。講義科目2)はすべて遠隔授業で実施した。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，学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，演習科目1)は前期9月の1回，講義科目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(高田，平塚)の他，小黒明広講師(分子生物学講座)，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(小塩未侑，小針佑介，齊藤絵麻，松本 岳)が担当した。COVID-19の影響で過去2年間，学生とスタッフを生物実習室(116室)と化学実習室(2021年度)，あるいは物理実習室(2022年度)に分散させて行ったが，今回，実習室の収容人数が増えたため，コロナ禍前の形式に戻した。す

なわち，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，116室単独で実施した。窓の開放，アクリル板の設置，マスク着用等の感染対策は，引き続き遵守した。

###### 2. 医学科1年生対象の選択科目について

医学科の選択科目では，コース総合教育のユニット「教養ゼミ」の「海産生物の臨海実習」を開講し，新潟大学臨海実験所(佐渡市達者)において，受講生1名を対象に生物の分類と多様性，ウニの発生等に関する夏季集中実習を行った。

###### 3. 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，高田・平塚担当)を開講した。前者の受講生は56名，後者は33名である。実習補助教員は齊藤絵麻が担当し，実験の指導では小黒明広講師(分子生物学講座)の協力を仰いだ。

##### II. 研究

###### 1. 細胞老化とプロテオスタシスの関係：ポリユビキチン鎖量を指標とした解析(高田)

ユビキチン-プロテアソーム系やオートファジー系による選択的タンパク質分解は，真核生物の細胞内タンパク質の恒常性(プロテオスタシス)の維持に深く関与する。近年，老化に伴う両分解系の機能低下が加齢性疾患の発症リスクとなる可能性が指摘されている。そこで本研究では，両系の分解シグナルであるポリユビキチン鎖に着目し，プロテオスタシスに基づく老化マーカーとしての意義を検討する。ポリユビキチン鎖を認識するFK2抗体を固相と検出に用いたFK2-FK2 sandwich ELISAは，3種類(K48鎖，K64鎖，M1鎖)の各ポリユビキチン鎖を区別なく検出し，測定値は全鎖総量に対応することが明確となった。各鎖型に特異的な測定系を確立するため，市販の各鎖(K48鎖，K64鎖，M1鎖)特異抗体を検出に用いた様々なFK2-各抗体 sandwich ELISAを検証したが，どの組み合わせも実用レベルの感度や特異性を示さなかった。ヒト正常二倍体線維芽細胞TIG-1を用いた検討では，細胞集団倍加数(PDL)62を超えると同細胞の倍加速

が遅延し、その後、肥大扁平化やSA- $\beta$ -galの発現等の複製老化の特徴を示したため、PDL 24~34群、43~56群、62~72群の細胞から、1% Triton X-100可溶化画分とその不溶成分を2% SDSで可溶化した画分を調製し、分画ごとに各群のポリユビキチン鎖量を比較した。しかし、予想に反して、各平均値に有意差を認めず、細胞老化の影響を見出せなかった。TIG-1細胞の老化とプロテアソーム活性の関係についても同様の結果を得ているため、材料および手法の見直しを含む再検証を進めている。

## 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。本研究では雄性不稔スギ「爽春」の無花粉遺伝子を持つヘテロ個体を作る花粉の特性について明らかにすることを目的とし、無花粉スギ「爽春」の無花粉遺伝子をヘテロで保有している個体を用い、「花粉形成が正常に行われるか」について解析を行った。具体的には、1) 正常個体(WT1,2)、2) 爽春と精英樹を掛け合わせたF1個体(F1-1,2)、3) DNAマーカーにより同定された無花粉遺伝子をヘテロで保有する個体(He1~7)について、花粉形成過程を光学顕微鏡および超分解能SEMを用い観察・解析した。その結果、すべての株において、花粉が正常に発達することを確認した。一方、一部のヘテロ株では異常花粉が少数観察され、また、クローン間で1小孢子嚢に含まれる花粉数に違いが見られる等多様性があることも明らかとなった。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

コース生命基礎科学のユニット「自然科学入門演習」(生物系)の授業は、初回と最終回は対面、残り10回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が、本ユニットは演習科目であり、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、今後、対面の割合を増やしたい。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もちたい。

ユニット「細胞の生物学」(講義)とユニット「生

命基礎科学実習」(生物系)(実習)は、2013年度に赴任した高田が教育内容の見直しに特に注力した科目である。2022年度は退職の区切りにあたるため、これまでの方向性と問題点を概説する。ユニット「細胞の生物学」では、『Essential細胞生物学』(南江堂)を教科書とした。同書は細胞生物学の重要事項をバランスよく解説した良書であるが、多くの学生はその重厚な体裁にたじろぐ。そこで、学生が自ら同書を開き、精読に導くため、資料キーワードの穴埋めや英語版の図表スライドの解説等の仕掛けを工夫した。また、授業前後の質疑応答をすべて文書化し、受講生全員との情報共有を図った。一方、問題点は、細胞生物学が発展途上の学問であることに起因する「教育内容の取捨選択」である。この10年に教科書は2度改訂され、その都度、教育内容を更新した。また、2021年度には西新橋校の教員を対象にしたアンケートを実施し、2年次教育との関係を整理した。その結果、概ね合理的に教育内容を選別したが、今も教えるか否か迷う事項も多い。今後もコースの枠組みを超えた意見交換と調整が必要と思われる。

ユニット「生命基礎科学実習」(生物系)(実習)では、遺伝情報の実体とその基本的な解析法を学ぶため、高校生物の教育項目でもあるPCRの実習「PCR法による食肉鑑別」を2014年度から導入した。この実習は、学生が作成したレポートのブラッシュアップにも有効である。既存の実習項目の中で重点的に改善したのは「ラットの解剖」である。この実習では、4日間の系統的な解剖で主要な器官、血管、骨格等の成り立ちを学ぶが、ほぼ全員が初めての経験であり、的確な知識情報の提供に加え、十分な技術的・心理的支援が成否を分ける。そこで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。今後の課題は、こうした実習内容を2~3年次の実習担当教員に周知し、連携を図ることだろう。

### 2. 研究

#### 1) 細胞老化とプロテオスタシスの関係: ポリユビキチン鎖量を指標とした解析(高田)

生物学研究室での10年間の研究活動を振り返ると、まずは備品や機器等の整備に協力いただいた各位に謝意を表したい。赴任から2年後には、動物飼養施設、細胞培養室、生化学実験室、分析機器室が設置され、P1レベルの実験も実施可能となった。ただし、国領校の成り立ちから、研究以外の責務のエフォートが高く、研究環境は厳しい。特にコロナ禍の3年間は一段と厳しく、公的研究費による研究の進捗が大幅に遅延した。それでも、研究に興味を



もつ1年生が毎年数名ラボに出入りし、多少なりとも入門の役割を果たせたことは救いである。国領校は教育と研究の両面で大学に貢献すべきであり、未だ過渡期であると思う。

## 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。今回は関東地方で生育するスギを解析したが、今後は他の地域のスギについても解析を進める予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Oho K, Silva TMB, Terada N, Sanada A, Shinohara T, Gemma H, Hiratsuka R, Koshio K. Effects of temperature on pollen germination of 'Sabara' jaboticaba (*Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel) in vitro. *Journal of ISSAAS* 2022; 28(1): 25-33.

### V. 研究費

- 1) 高田耕司. ポリユビキチン鎖各型の定量に基づく加齢性疾患の病態解析. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019~2022年度.

### VIII. その他

- 1) 小針佑介, 平河多恵, 加藤尚志, 高田耕司. (口頭) ポリユビキチン鎖量に基づく脊椎動物細胞のプロテオスタシス評価系の検討. 日本動物学会第93回早稲田大会. 東京, 9月.
- 2) 小針佑介, 平河多恵, 加藤尚志, 高田耕司. (ポスター) 線維芽細胞の老化とポリユビキチン鎖の量との関係について. 第95回日本生化学会大会. 名古屋, 11月.
- 3) Kanno T, Hiratsuka R, Iwakura Y, Ishibashi K, Yamanaka D, Ohno N, Adachi Y. Proinflammatory cytokine inducible 1,3- $\beta$ -D-glucan in Japanese cedar pollen facilitated allergen specific IgE production. JSICR (The 86th Annual Meeting of the Japanese Society of Interferon and Cytokine Research)/MMCB (The 28th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages) 2022 Joint Symposium. Tokyo, June.
- 4) 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. 花粉のDectin-1依存性免疫活性化作用における植物種の比較検討. 第33回日本生体防御学会学術総会. 鹿児島, 9月.

- 5) 高木駿弥, 村上若奈, 平塚理恵, 高橋秀和, 櫻井健二, 渡辺明夫, 赤木宏守, 上田健治. (ポスター) イネの雄原細胞分化に必須な MYB 転写因子遺伝子の解析. 日本植物学会第86回大会. 京都, 9月. (ハイブリッド形式)
- 6) Somashekar H, Takanami K, Hiratsuka R, Nonomura K. (Oral) Dynamics of symplasmic connections during mitosis-meiosis transition in rice anthers. 日本植物学会第86回大会. 京都, 9月. (ハイブリッド形式)
- 7) 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. (ミニシンポジウム8: アレルゲン・抗原・免疫療法・検査法1) カモガヤ花粉 $\beta$ -1, 3-D-glucanの局在と免疫活性に関する研究. 第71回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 10月. (ハイブリッド形式) [アレルギー 2022; 71(6-7): 795]
- 8) 平塚理恵, 齊藤英希, 盛一伸子. (ポスター) 花粉のSEM観察におけるナノスツツ法の応用. 日本花粉学会第63回大会. 奈良, 2022年10月. (ハイブリッド方式)
- 9) 植田毅, 植田翠, 平塚理恵, 森本元. (口頭) 羽毛の断面の画像によるマメルリハインコ, ウロコインコ, 文鳥・白の構造色の解明. 第93回形の科学シンポジウム. 福井, 11月. (ハイブリッド開催)
- 10) 高木駿弥, 村上若奈, 平塚理恵, 高橋秀和, 櫻井健二, 渡辺明夫, 赤木宏守, 上田健治. (ポスター) イネ花粉内の雄性配偶子細胞の分化に必須な R2R3 型 MYB 転写因子. 東北植物学会第12回大会. 仙台, 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

術前コンピューター・シミュレーション, データサイエンス, AI等の発展, 社会への浸透に伴い, 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のユニット「生命の物理学」では, 米国の多くの大学が医学部入学志願者に課すMCAT試験で要求される実用的な物理のレベルを目標に据え, さらに, 2年次以降の講義との連携および臨床との関連を考慮し, 先端医療の話題を取り入れ, 講義の基礎的内容が臨床で必要とされる実例を紹介している。特に, 近年の医療現場における急速なAIの導入を鑑み, 医療現場におけるAIの導入例, AI内部でのデータ処理の原理などを紹介している。

2. コース生命基礎科学のユニット「生命基礎科学実習」(物理系)においても, 講義で取り扱った医学と関連した物理現象についての知識の定着をはかるため, 講義の内容に沿った実験テーマを導入し, 実験の原理, 測定の方法が理解できるよう, 既成の実験器具ではなく, 独自に実験方法, 器具を開発することにより医療に関連した実習となるよう工夫している。特に, 近年の医療現場における急速なAIの導入を鑑み, AIを用いたデータ処理の原理との関連を含めた内容への改定を進めている。

#### II. 研究

##### 1. 点状散乱体の配置の最適化による脳刺激超音波レンズの設計

脳梗塞の非侵襲的治療を目的として, 超音波を閉塞部にフォーカスさせるための, 頭蓋骨や脳もフォ

ニック材料として組み入れたフォノンニック構造を研究している。頭部を水と同じような特性の物質で覆い, 頭部外に配置するクロスバースイッチにより適時的に最適な場所に気泡を発生させることにより, アダプティブな音響レンズを実現できることを示した。音響ホログラフィーを用いて最適なフォノンニック構造を作り出し, 超音波を閉塞部に正確にフォーカスさせることを目標としている。点状散乱体を格子状に配列した波動干渉を用いたメタデバイスの自動設計研究している。フレネルレンズは焦点における振幅がその周辺より凸になっている条件, 与えた反射スペクトルをもつデバイスであれば与えた反射スペクトルの差の絶対値を目的関数として配置を最適化することにより, 与えた自由度における最適な特性を示すデバイスの自動設計を可能にする数値計算法の開発と実証を行っている。

##### 2. 誘電率が調和的時間変化する1次元フォトニック結晶における動的カシミア効果

昨年度, 誘電体板を等間隔に平行に並べた1次元フォトニック結晶において, 板の誘電率を調和的に時間振動させた場合の光学特性を解析した。他方, 平行に対置した鏡を高速で振動させると真空から光子が発生することが理論的に示唆されている(カシミア効果という)。実験で用いられた系は昨年度扱った系と類似しており, 本研究では昨年度扱った系で入射光(電磁波)がない場合に, 電磁波が放射されるか, すなわち, カシミア効果の増強が起こるかを調べている。

##### 3. コロイド状ポリスチレン球を内包するベシクルの分裂に関する熱力学的理論

ベシクルに内包されるコロイド粒子間の斥力がベシクルの分裂を誘発する要因であり, コロイド粒子の体積分率が50%の場合ある条件下でベシクルの総表面積, 体積を一定のまま等分割することが実験的に発見された。ベシクルの変形は数値シミュレーションによって詳細に調べられているが, ベシクルの分割までは実現されておらず, 等分割の物理的メカニズムは明らかになっていない。本研究では, ポリスチレン球間の反発を含む自由エネルギーを用いて, 分裂則を熱力学的解析的に調べている。

##### 4. 鳥の構造色のモデリング

カワセミ等の鳥の羽枝の色はスポンジ状の内部構造による光散乱に依る。スポンジ構造をランダム・ポーラス構造として光学特性を高精度な数値計算法である有限要素法を用いて解析することにより, 構造色の発現現象を調べている。また, 羽毛をハーバルオイルに浸すことにより構造色の有無, 色素発色

との分別の可能性について調べている。

5. ポッツ模型の界面自由エネルギーと普遍性  
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強磁性10状態ポッツ模型に対して行い、転移温度における界面自由エネルギーの飛びの量 $\Delta f$ を求めた。三角、六角、正方格子の $\Delta f$ には普遍性は存在しなかった。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

1) コース生命基礎科学のユニット「生命基礎科学実習」(物理系)は、9テーマの実験を、昨年同様、3部屋に分散して行った。9テーマの内、コンパクトな実験器具で通常の机の上でも実施できる5つのテーマのうち4テーマを3つの演習室で実施した。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ラーニング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、日程表には暫定的に登校して行う9テーマの実験が終了後行うことにしているが、2022年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。これは登校した場合、できる学生に頼り、自分で思考を止めてしまうのを防ぐためである。予習レポートは全ての内容が正しくなるまで再提出を求めた。その後取り組んだ実習課題はこれまでにない理解度であった。

2) コース生命基礎科学のユニット「生命の物理学」は入試で物理を選択した学生向け、物理を選択しなかった学生向けのクラスを平行開講している。どちらのクラスも全て動画配信による講義としている。今年度からは学生の負担を軽くするため、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。それに伴い、これらの課題の成績評価に対する割合は小さくした。講義動画では例題演習も削除せざるを得なかったため、理解の助けとなるよう、また、さらに学習したい学生向けの動画、例題演習の問題集を付録として掲載した。

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た動画を作成した。AIの能力の現状、実社会でのAIの応用、医療への応用についての内容を盛り込んでいるが、臨床での応用例などのビデオは残念ながら著作権の関係で盛り込めなかった。

### 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(J Appl Phys 2022:132(14):144504)。今年度より科学研究費助成事業・基盤研究(C)「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」が採択され、CTによる形状データに基づいた頭蓋骨モデルによりレンズの特性を調べた。

#### 2) コロイド状ポリスチレン球を内包するベシクルの分裂に関する熱力学的理論

斥力相互作用するポリスチレン球を内包するベシクルの分裂の可能性および分裂する娘ベシクルの数を熱力学的に調べた。ベシクルは、斥力が遠くに到達するほどより容易に分裂し、最も近い隣接体の相互作用だけでは決して分裂しないことが見出された。ベシクルが分裂するには浸透圧に閾値値が存在し、浸透圧が閾値よりも大きければ、ベシクルは浸透圧の値によって決定される数のベシクルに分裂する。娘ベシクルの数の過剰面積への依存性は表面積と体積の両方の保存則によって得られるものと非常に一致すること、ベシクルの曲げ剛性の効果を調べ、曲げ剛性はベシクルの分裂数を減らし、浸透圧に対する表面張力の比が小さいほど効果が顕著になることを示した。これらの結果を公表した(Physica Scripta 2023:98(3):035229)。

#### 3) 鳥の構造色のモデリング

カワセミなど野鳥は試料の入手が困難であるため、国内で繁殖されているマメルリハインコ、ウロコインコ、白文鳥を研究対象とした。マメルリハインコの羽根をハーバルオイルに浸すとほぼ透明になる。これはハーバルオイルと羽根を作るケラチンの屈折率がほぼ同じためである。見る角度を変えると空気中と同様の輝きのある青色を呈する。これは羽枝の内部構造による光の散乱による構造色である。ウロコインコの羽根はメラニン色素が多く、羽枝の構造として構造色が見られる側とみられない側(裏表)があることを見出した。他方、真っ白な文鳥の羽根の場合、透明になるだけで構造色を呈することはなく、文鳥の羽枝繊維には色素も内部構造はないと推

定された。これを確認するため、生物学教室の平塚理恵准教授と共同で光学、電子顕微鏡により羽枝断面の構造を解明し、構造色の原因を確認した。

#### 5) ポッツ模型の界面自由エネルギーと普遍性

3つの格子で転移温度における磁化の飛び $\Delta m$ は同じ値という結果が厳密解で得られていた。今回似た量である $\Delta f$ については普遍性がないことが明らかにされて、残念な結果であったが、この方法で $8192 \times 8192$ の格子において $\Delta f$ を精度4桁まで正確に計算できることが確認された。これは応用性の高い計算方法であると結論できる。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Ueta T. Thermodynamic theory on division of a vesicle enclosing colloid polystyrene spheres. *Physica Scripta* 2023; 98(3): 035229.
- 2) Ueta T. Design concept verification for a transcranial acoustic lens with instantaneous adaptability. *J Appl Phys* 2022; 132(14): 144504.
- 3) 植田 毅. 横波ベクトル場の点状散乱体による散乱問題の近似解法：定式化. 計算数理工学論文集 2022; 22: 31-5.

#### 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72回 (第47回). 2022. <https://www.jemca.or.jp/e-learning/>

#### V. 研究費

- 1) 植田 毅. アダプティブ・フォノンニック・メタ構造用いた超音波収束システムの基礎設計. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2022 年度.
- 2) 植田 毅. 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.

#### VIII. その他

- 1) 植田 毅, 植田 翠. (展示説明) ハーバリウムで見る鳥の羽の構造色. 第92回形の科学シンポジウム. 札幌, 6月. [形の科学シンポジウム講演予稿集 2022; 7(1): 15]
- 2) Ueta T. (Oral) Intracranial acoustic field optimization of a point-like scatterers-arrayed transcranial lens. WCCM-APCOM YOKOHAMA 2022 (15th World Congress on Computational Mechanics & 8th

Asian Pacific Congress on Computational Mechanics). Virtual, July-Aug. [WCCM-APCOM YOKOHAMA 2022 Book of Abstracts 2022; 1861]

- 3) 植田 毅, 植田 翠, 平塚理恵, 森本 元. (口頭) 羽毛の断面の画像によるマメルリハインコ, ウロコインコ, 文鳥・白の構造色の解明. 第93回形の科学シンポジウム. 福井, 11月. (ハイブリッド開催) [形の科学シンポジウム講演予稿集 2022; 7(2): 41]
- 4) 植田 毅. (口頭) 部分的に頭部を覆った点状散乱体配列経頭蓋音響集束デバイスの特性. 第35回計算力学講演会 (CMD2022). オンライン, 11月. [計算力学講演会口演論文集 2022; 2022. 35: 20-04]
- 5) 植田 毅. (口頭) 点状散乱体配置最適化経頭蓋音響レンズの収束および集束特性の頭蓋骨形状依存性. 第14回最適化シンポジウム 2022 (OPTIS2022). 名古屋, 11月. (ハイブリッド開催) [最適化シンポジウム講演論文集 2022; 2022. 14: U00046]
- 6) 加園克己. (ポスター) ポッツ模型の界面自由エネルギーと普遍性. 日本物理学会 2023 年春季大会. オンライン, 3月. [日本物理学会 2023 年春季大会講演概要集 2023; 22pPSL-1]



## 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のユニット「生体分子の化学」、および、看護学科の「化学」では、昨年度に引き続いて講義の動画および資料の開発と改良を行い、医学科では通年全20回、看護学科では前期7回のオンデマンド遠隔講義を実施した。また、講義ごとにWeb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。

##### 2. 実習

医学科のコース生命基礎科学のユニット「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6つの、看護学科では後期に5つの実験テーマを、一部の補講を除いて登校授業で実施した。また、「生命基礎科学実習」(化学系)では、Web上に提出されたレポートに対してフィードバックを行い、実験の基礎となる化学的知識の正確な理解と論理的な文章作成能力の向上に努めた。

#### II. 研究

##### 1. 配位子の特性と分子トポロジーに基づく単分子膜形成制御

配位子の特性と分子トポロジーに基づく「配位両親媒性」という概念により、気水界面での単分子膜形成における分子設計の重要性を明らかにした。サリチルアルジミナートや $\beta$ -（イミノメチル）アゾラートなどの配位面を有する白金錯体を用いて、分子トポロジーが界面活性に及ぼす影響を評価した。空気と水の界面でランダムな凝集を起こす傾向がある、弱い親水性を示すサリチルアルジミナート錯体の構造に、疎水性鎖と親水性鎖を導入すると、安定な単分子膜を形成することが明らかとなった。一方、 $\beta$ -（イミノメチル）アゾラート錯体はトポロジー特異性を示し、イミダゾラート錯体は非架橋型、ピラゾラート錯体は架橋型錯体でのみ単分子膜を形成することがわかった。分子モデリングと化合物の会合定数から、配位面の適切な親水性と水素結合を含む分子間相互作用が単分子膜形成に重要な因子であるこ

とが示唆された。

2. 生物有機化学的手法による生物活性物質研究  
植物の生産するホルモンや香気成分、色素を化学合成し、植物ホルモン受容体のリガンド認識機構、および、植物の香気成分や色素の生合成に関する酵素の機能を明らかにした。また、NMRを用いて、ナス科植物が生産する新規ステロイドグリコアルカロイドやテルペノイドの構造を決定し、これらの化合物の構造的多様性を明らかにするとともに、生合成経路に関する知見を得た。

### 「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のユニット「生体分子の化学」、および、看護学科の「化学」では、学修の到達度合いを筆記試験および課題により評価し、最終的に、前者では98.2%、後者では100%の受講生が合格した。「生体分子の化学」では、課題に対するウェブ上でのフィードバックコメントが受講生の理解を大いに助けていると考えている。メールでの質問対応のほか、受講生が直接研究室を訪問することによる対面での質問対応も行った。次年度は、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、Web上でのフィードバックコメント、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解答する機会を新たに設ける予定である。また、教材の内容や入手しやすさなどを考慮して、次年度は「生体分子の化学」・「化学」ともに教科書を変更するため、引き続き講義資料の開発と改良を行う。

##### 2) 実習

医学科のコース生命基礎科学のユニット「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、レポートおよび実験ノート、実習態度などを総合して評価を行い、前者では99.1%、後者では100%の受講生が合格した。「生命基礎科学実習」(化学系)では、レポートに対するフィードバックによりレポート内容が大きく向上した。これを効率化し、加えて受講生のレポートに対する負担感を軽減するため、実習時間内に受講生と教員がコミュニケーションを取りながらレポートを完成させるプログラムを次年度から走らせる予定である。また、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」も新たに計画している。これらの実施時間を確保するため、次年度は、

テーマ配置の工夫による装置の待ち時間の削減と、効率的な新実験プロトコルの確立を行う。さらに、周到な準備こそが成功の鍵となることを受講生が体得することを念頭に置き、受講生の予習を手助けするために、既存の教材の改良と拡充を行う。「化学実験」では、実験内容に対する受講生の理解をより容易にするため、既存の教材を改良した。次年度は、上述の改善の効果を分析し、より良い実習の実施につなげる。

## 2. 研究

### 1) 配位子の特性と分子トポロジーに基づく単分子膜形成制御

異なる分子間相互作用の様式をもつ独自構造の白金錯体を用いた、気水界面での単分子膜形成における分子集合様式の研究により、配位子の特性と分子トポロジーに基づく「配位両親媒性」という概念を構築し、気水界面での単分子膜形成における分子設計の重要性を立証することができた。白金錯体における、配位面の適切な親水性と水素結合を含む分子間相互作用が単分子膜形成に重要な因子であることが示唆された。

2) 生物有機化学的手法による生物活性物質研究  
植物ホルモンジベレリンの類縁体を化学合成してイネに投与し、構造と活性との関係を明らかにした。また、フェニルプロペンおよびフラボノイド類縁体を化学合成し、ハーブの一種ディルが生産する香氣成分、および、ゼニゴケが生産する色素の生合成酵素の機能を明らかにした。さらに、トマトが生産する新規ステロイドグリコアルカロイド、および、ジャガイモが生産するシストセンチュウ孵化促進物質の構造をNMRにより決定した。次年度も引き続き、これら植物二次代謝産物を対象にした研究を継続する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- Adachi J, Naito M, Sugiura S, Le NHT, Nishimura S, Huang S, Suzuki S, Kawamorita S, Komiya N, Hill JP, Ariga K, Naota T, Mori T. Coordination amphiphile: design of planar-coordinated platinum complexes for monolayer formation at an air-water interface based on ligand characteristics and molecular topology. *Bull Chem Soc Jpn* 2022; 95(6) : 889-97.
- Ishida T, Watanabe B, Mashiguchi K, Yamaguchi S. Synthesis and structure-activity relationship of 16, 17-modified gibberellin derivatives. *Phytochem Lett* 2022; 49: 162-6.
- Akiyama R, Watanabe B, Kato J, Nakayasu M, Lee H J, Umemoto N, Muranaka T, Saito K, Sugimoto Y, Mizutani M. Tandem gene duplication of dioxygenases drives the structural diversity of steroidal glycoalkaloids in the tomato clade. *Plant Cell Physiol* 2022; 63(7) : 981-90.
- Koeduka T, Watanabe B, Shirahama K, Nakayasu M, Suzuki S, Furuta T, Suzuki H, Matsui K, Kosaka T, Ozaki S. Biosynthesis of dillapiole/apiole in dill (*Anethum graveolens*): characterization of regioselective phenylpropene O-methyltransferase. *Plant J* 2023; 113(3) : 562-75.
- Sugimoto K, Ono E, Inaba T, Tsukahara T, Matsui K, Horikawa M, Toyonaga H, Fujikawa K, Osawa T, Homma S, Kiriwa Y, Ohmura I, Miyagawa A, Yamamura H, Fujii M, Ozawa R, Watanabe B, Miura K, Ezura H, Ohnishi T, Takabayashi J. Identification of a tomato UDP-arabinoxyltransferase for airborne volatile reception. *Nat Commun* 2023; 14(1) : 677.
- Shimizu K, Akiyama R, Okamura Y, Ogawa C, Masuda Y, Sakata I, Watanabe B, Sugimoto Y, Kushida A, Tanino K, Mizutani M. Solanoelepin B, a hatching factor for potato cyst nematode. *Sci Adv* 2023; 9(11) : eadf4166.
- Furudate H, Manabe M, Oshikiri H, Matsushita A, Watanabe B, Waki T, Nakayama T, Kubo H, Takanashi K. A polyphenol oxidase catalyzes aurone synthesis in *Marchantia polymorpha*. *Plant Cell Physiol* 2023 Mar 22. [Epub ahead of print]

### V. 研究費

- 小宮成義. 次世代発光素子のための固体青色燐光性を有する渡環型白金錯体の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2022年度.
- 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

- 村岡貴子, 小宮成義, 板崎真澄. 錯体化学会第72回討論会シンポジウム報告:(S5) Precisely Designed Metal Complex Environment for New Functions. *Bull Jpn Soc Coord Chem* 2022; 80 : 79-80.
- 秋山遼太, 清水宏祐, 河野 結, 坂田 至, 串田篤彦, 谷野圭持, 刑部敬史, 刑部祐里子, 渡辺文太, 杉本幸裕, 水谷正治. トマト毛状根を用いたジャガイモシストセンチュウ孵化促進物質生合成の解析. 第39回日本植物バイオテクノロジー学会大会. 堺, 9月. (ハイブリッド開催)

- 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. ムラサキのシコニン生合成に関わる2つの4-coumaroyl-CoA ligaseの機能特性. 第39回日本植物バイオテクノロジー学会大会. 堺, 9月. (ハイブリッド開催)
- 4) 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. ムラサキのシコニン生合成に関わる2つのペルオキシソーム局在型4-coumaroyl-CoA ligase. 第64回日本植物生理学会年会. 仙台, 3月. (ハイブリッド開催)
- 5) 秋山遼太, 清水宏祐, 坂田 至, 串田篤彦, 渡辺文太, 谷野圭持, 杉本幸裕, 水谷正治. ジャガイモシストセンチュウに対する新規孵化促進物質ソラノエクレピンBの同定とその生合成の解析. 第64回日本植物生理学会年会. 仙台, 3月. (ハイブリッド開催)

# 人間科学教室

## 社会科学研究室

教授：小澤 隆一 憲法学

### 教育・研究概要

#### I. 現代日本の憲法状況

現代日本の憲法状況全般を視野に入れつつ、特に平和主義、議会制民主主義、財政議会主義、表現の自由、司法制度、地方自治をめぐる問題について研究をすすめてきた。

#### II. 市民性涵養のための教養教育の研究

日本学術会議法学委員会内に設置された「市民性」涵養のための法学教育システム構築分科会への参画を通じて、この問題について主として医療関係学部における法学教育に関して検討している。

### 〔点検・評価・改善〕

#### 1. 教育

コース総合教育のユニット「社会科学」およびユニット「教養ゼミ」の責任者として、これらの授業を通じて医学科・看護学科1年次生の社会科学的素養および教養をもった医療者の育成に努めている。

#### 2. 研究

上記テーマについて、さらに研究を重ねて著書等にまとめていきたい。



## 人文科学研究室

教授：三崎 和志 哲学

### 教育・研究概要

#### I. 自我の起源：主体に関する相互主観主義的アプローチ

デカルトの有名な《コギト（＝思想の主体としての自我）》、これは成熟した自我イメージとしていまだに暗黙の前提とされている。成熟した自我とは、自律的に思考し、その思考にもとづき行為する独立した存在であるとのイメージがそれである。

現代哲学において、自我のこのイメージは様々な立場から批判されてきた。そのひとつ、相互主観主義的アプローチはデカルトの説くような孤立した主体としてのコギトを批判し、自我が主体となり、エゴは相互主観的な関係性の中においてのみ主体でありうると説く。他者の承認をとおしてひとはじめて主体となり主体であり続けることができるのである。ドナルド・ウィニコットの諸研究は、自我の初発の段階において赤ん坊と母親の関係がいかに重要かを明らかにしている。またジョージ・ハーバート・ミードは自我の発達を「他者の理想的役割取得」と捉える。この発達のゴールが、デカルトのイメージしたような、普遍的立場から思考することのできる自我である。

#### II. アウシュヴィッツの経験に学ぶ

アウシュヴィッツ強制収容所の「非人間的」状況は、別の観点から「人間的」であるために必要とされる諸要素を示している。フランクルによるアウシュヴィッツの体験記から、日常生活においては無意識におかれながらやはり本質的な「人間の条件」について教えられる。

#### 「点検・評価・改善」

教育においては、デカルト的自我の発達過程を、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。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 三崎和志, 反ユダヤ主義の〈原史〉: 『啓蒙の弁証法』の成立過程から, 唯物論 2022; 96: 119-32.

#### IV. 著書

- 1) 三崎和志, はじめに, 三崎和志, 小椋宗一郎, 林千章, 南 孝典, 府川純一郎, 片山善博, 生命の倫理学: 大学生の学びをつくる, 東京: 大月書店, 2023. p.iii-v.
- 2) 三崎和志, 第4章: 自己決定と終末期医療, 三崎和志, 小椋宗一郎, 林 千章, 南 孝典, 府川純一郎, 片山善博, 生命の倫理学: 大学生の学びをつくる, 東京: 大月書店, 2023. p.84-103.
- 3) 三崎和志, 第6章: 優生思想を超えて, 三崎和志, 小椋宗一郎, 林 千章, 南 孝典, 府川純一郎, 片山善博, 生命の倫理学: 大学生の学びをつくる, 東京: 大月書店, 2023. p.122-51.

## 日本語教育研究室

教授：野呂幾久子 コミュニケーション

### 教育・研究概要

#### I. 教育

コース総合教育のユニット「日本語表現法」（初年次、医学科・看護学科共修）では、オムニバス形式で、「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回から成る通年授業を行った。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スキルを身に着的けると同時に、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に見ることに重点を置いた。

#### II. 医療従事者のコミュニケーションに関する研究

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、被験者とのコミュニケーションに関わる課題について、フォーカスグループインタビュー法により調査を行った。その結果、課題として、CRC自身の課題（被験者への説明が難しい等）、被験者について感じる課題（治験への期待が大きい等）、医師に関連した課題（被験者ケアに問題がある等）、環境に関連した課題（CRCの働く環境に問題がある等）が抽出された。ここから、CRCは被検者の思考プロセスの特徴を十分に理解した上で、個々の被検者に寄り添ったケアを提供するとともに、治験後を見据えて医師、看護師を含めた関わり合いを形成することが重要であると考えられた。

#### III. 医療系学生のメンタルヘルスに関する研究

初年次医学生の精神的健康とメタ認知の関連を明らかにすることを目的に、質問紙法による調査を行った。その結果、両者には関連があり、精神的に不健康な状態にある学生はメタ認知、特にモニタリングの力が弱い可能性が考えられた。

### 「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に見ることにより、必要に応じて自分のコミュニケーション等を修正したり、他者の良い点をヒントとして自分の力を伸ばし

たりしようとする様子が、学生の振り返りレポートから見られた。これらは、今後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る。

#### 2. 医療従事者のコミュニケーションに関する研究

研究結果を学会誌（臨床薬理）にて原著論文として発表した。この研究は、CRCを対象として治験における被験者とのコミュニケーションに関わる課題を明らかにした初めての研究である。臨床研究においてCRCが果たす役割は今後ますます大きくなると考えられるが、そのような中、CRCが直面する課題を明らかにした本研究は、今後のCRC教育に基礎的資料を提供したという点で意義があると考えられる。

#### 3. 医療系学生のメンタルヘルスに関する研究

研究結果を学会誌（医学教育）にて短報として発表した。医療系学生のメンタルヘルス不良は大きな問題となっているが、それを改善するためにどのような教育が必要かという点についてはまだ明らかになっていない。そのような中、メンタルヘルスにメタ認知が関連していることを示したことは、改善のための一つの手がかりになると考える。ただし、今年度の調査は一大学の医学生のみを対象として行ったため、この結果を医療系学生に一般化することはできない。今後、大学・専攻を広げて、さらに調査を行う必要がある。

### 研究業績

#### I. 原著論文

1) 木崎速人, 角田 望, 大島央子, 石崎雅人, 野呂幾久子, 飯岡緒美, 中野重行, 堀 里子. 臨床研究コーディネーターが治験における被験者ケアにおいて抱える課題の抽出 フォーカスグループインタビュー法を用いた研究. 臨床薬理 2022; 53(4): 137-45.

#### VIII. その他

1) 野呂幾久子, 鈴木英明, 石川純子. 初年次医学生の入学後早期におけるメタ認知と精神的健康の関連について A 大学における調査. 医教育 2022; 53(4): 369-73.

## 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. 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)

1. Lusternik-Schnirelmann-圏 (LS-圏) は、臨界点の存在の情報を与える位相的不変量であり、Conley 指数は臨界点の観点から多様体を位相的に解析する為の道具である。離散型 Conley 指数理論を用いた LS-圏の再構築を行うため、これまで、複数の孤立不変集合間の相関を示す LS-圏の性質、Conley 指数理論を基礎とした空間についての shape-圏の基本的性質、孤立普遍集合の近傍の力学系を表現する関係式を得ている。次のステップとして、写像に関する shape-圏の基本的性質、Sanjurjo による圏との相関性、細分可能写像における shape-圏保存性について示し、より広いクラスにおける理論構築を進めている。

2. Conley 指数理論で使われる filtration-対の境界部分における力学的情報を、大きく損失しないような縮約方法を再検討することで、新たな指数理論の構築を進めている。

#### II. 多変数保型形式の整数論への応用 (長谷川)

多変数保型形式の構成問題の解決のために、保型形式の一つの例であるアイゼンシュタイン級数の定数項を明示し、現れる保型形式の整数論的な諸性質を研究した。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 教育

1 年次コース総合教育のユニット「数学」(微積分学, 微分方程式, 線形代数学)において, コース生命の基礎科学のユニット「生命の物理学」(1 年), コース医療情報・EBM のユニット「情報リテラシー・医学統計学」, 「医学統計」(1・2 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) 離散型 Conley 指数理論に基づく孤立不変集合の力学的研究

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) 多変数保型形式の整数論への応用

様々なアイゼンシュタイン級数の定数項を明示し, 相互の関係性や違いを明確にする。

### 研究業績

#### V. 研究費

1) 横井勝弥, 離散型 Conley 指数理論に基づく Shape-圏と孤立普遍集合の研究. 東京慈恵会医科大学国領校研究助成費. 2022 年度.

#### VIII. その他

- 1) Yokoi K. (Managing Editor) Questions and Answers in General Topology 2022; 40(1).
- 2) Yokoi K. (Managing Editor) Questions and Answers in General Topology 2022; 40(2).
- 3) Hasegawa Y. The second term of Siegel-Eisenstein series. Automorphic Forms Conference. Budapest, Sept.

## 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た。

2. コース外国語Ⅱのユニット「一般英語Ⅱ」では、1学期に2クラスを学習した。前期は、ラテン語の語根、接頭辞、接尾辞を学んだ後、医療に関する文章を読み、医療用語を理解する方法を学んだ。また、慈恵医大の教員が作成し、大学のeラーニングシステムに掲載されている録音を聞いて、リスニングとスピーキングを練習した。また、リスニングの授業の一環として、毎週、オンラインでのディスカッションの授業も行われた。後期は、大学のe-

ラーニングシステムを利用して、「English for Anatomy」を学習した。この授業では、解剖学講座と連携してトピックを選定した。もう1つのクラスでは、ライブのオンラインクラスで英語のプレゼンテーションを行う方法を学んだ。コース外国語Ⅲの半期演習ユニット「医学実用英語Ⅰ」においては、他の医学科目、病理学、薬理学、臨床医学などの授業で学んでいる内容に沿ったシラバスを組んだ。特に、臨床医学の授業では、医師と患者の問診に重点を置いた。秋学期のみ実施されたコース外国語Ⅳのユニット「医学実用英語Ⅱ」では、慈恵医大の英語教員が書いた医学トピックの文章を使って、英語の医学用語を学ぶことが中心となった。

##### II. 研究

###### 1. 医学英語（ハウク）

医学に関する英語の語彙、診療会話、解剖用語、診断方法、疾病名称、治療法などを、英語を媒体として教える方法を研究している。

###### 2. 英語コミュニケーション教育、英語学習教材の分析と開発（藤井）

英語の自律学習への意欲を向上させる教材や課題、試験方法を開発し、それらの効果を調査し続けている。英語学習法と英語教授法の視点から教材選定と学習プログラムの評価と改善を重ねている。教材が、英語コミュニケーション技能の向上に与える影響のみならず、学習者の人格的成長や英語学習への意欲にもどのような影響を与えるかを調べている。

文部科学省より学習指導要領の改訂が施行された。高校英語に於いては「聞く」、「読む」、「話す（やり取り：interaction）」、「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「何ができるようになるか」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、全学生が必要とされる医学知識と技能に沿った内容の教材をeラーニング上で作成した。学生からのフィードバックは、回を重ねるにつれて高評価となった。またユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」では、基礎や臨床の教員から英語の指導を受けることで、学生の専門的な内容を英語で読む力が増加し、どちらも英語学習の意欲の向上に貢献した。

4) コース外国語Ⅳのユニット「医学実用英語Ⅱ」では、医学の教科書に出てくるような英語の医学用語を学習した。このクラスに対する学生のオンラインフィードバックは、学期の初めには、テキストが少し長くて難しいという理由で否定的だった。しかし、学期末には、このプログラムの目的が理解され、肯定的な意見に変わっていった。オンラインのコメント欄には、授業への感謝の言葉も寄せられた。期末試験の結果では、学生たちの医学的な語彙力が向上していた。

### 2. 研究

#### 1) 医学英語（ハウク）

2020年のライブとオンデマンド指導を組み合わせたeラーニングコースの作り方に関する研究は、「Making a virtue of necessity: adapting to an on-

line learning environment.」という演題で、発表要旨が第24回日本医学英語教育学会学術集会抄録集に2021年7月に掲載された。今回の研究は、2021年10月にもJournal of Medical English Educationに同名の記事として掲載された。

#### 2) 英語コミュニケーション教育、英語学習教材の分析と開発（藤井）

文部科学省検定済教科書高等学校外国語科用「英語コミュニケーションⅡ」の教科書と教員用指導書の執筆に加わった。「Heartening English CommunicationⅡ」が桐原書店より2023年2月25日に発行された。

## 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, 亘理陽一. Heartening English CommunicationⅡ. 東京: 桐原書店, 2023.
- 2) 望月正道, 相澤一美, 笹部宣雅, 林 幸伸, 藤井哲郎, 三浦幸子, 亘理陽一. Heartening English CommunicationⅡ: Teacher's Book. 東京: 桐原書店, 2023.

## 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. 書評：ユートピアから離れて、技術について語ろう：『技術の完成』を読む. 世界文学 2022；135：107-10.
- 2) 鈴木克己. エッセイ：われわれも戦場に立った. ラテルネ 2023；129：6-7.

# 看護学科

## 基礎看護学

教授：田中 幸子 基礎看護学  
 講師：羽入千悦子 基礎看護学  
 講師：佐竹 澄子 基礎看護学  
 講師：青木 紀子 基礎看護学

### 教育・研究概要

#### I. 教育

1. 基礎看護学領域では、主に看護学の導入科目を担当しており、基本的な技術習得に向けた演習授業を行っている。登校での演習と、遠隔授業を併用し効果的に教授している。

2. 看護学生として初めて行う臨床実習である「基礎看護学実習」では、附属病院での看護職のシャドーイングを行った。多職種連携教育では、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半日で実施した。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。初めて受け持ち患者を持ち看護実践を行った。初めは受け持ち患者とのコミュニケーションをうまく図れず援助もうまく行えないが、実習の後半には信頼関係を築き患者のニーズをしっかりと把握して看護援助ができるようになり、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、その研究成果は、第42回日本看護科学学会学術集会で発表した。

2. 看護援助技術については、フィジカルアセスメント技術におけるシミュレーション教育の方法、生体反応から捉える準実験的デザインの研究として、床上排泄に適した体位の検討や概念分析、安楽を促す音刺激や足浴の検討を行っている。また、実習で初めて患者を受け持つ学生を対象に、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に関する研究を行っている。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 教育

1) 授業では、概ね登校での技術演習を行っているが、一部遠隔授業でも実践に近い形の演習ができるように工夫した。また、授業のまとめとして看護技術の意義について、グループワークと全体発表を行い、看護技術について深く考え、多くの学びを得られたという評価を得た。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、遠隔と対面の両方の利点を生かした教育を継続していく。

2) 実習では、感染予防に留意し1日実習を行った。一部実習期間が短縮されたが、実習指導者や病棟看護師と連携を図り学生をフォローすることで、初めての受け持ち患者への理解を深めることにつながっていた。

3) 看護実践能力の育成に向けて精力的に教育方法の検討を行っている。特に、看護技術やフィジカルアセスメント教育については、臨地実習での実践を見据え、確実な技術習得だけでなく、臨床状況に応じた技術の実践ができるようシミュレーション教育を取り入れた教授方法を工夫している。今後も技術の習得にむけて、よりリアリティのある教授方法を工夫しeラーニングによる映像資料の活用や学内での実践演習による学習支援を工夫していきたい。

#### 2. 研究

研究活動については、領域構成員がそれぞれに研究テーマをもって継続して研究を行っている。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Satake S, Sugiyama Y, Mutai R, Iwata H, Matsushima M, Kimura N. Effect of favorite music on heart rate variability regardless of aging. *Jikeikai Med J* 2022; 69(3): 43-54.
- 2) 谷津裕子, 児玉久仁子, 永吉美智枝, 濱田真由美, 山下真裕子, 青木紀子, 北 素子. 「慈恵」概念の明

確化 Rodgers の進化論的概念分析 明治期以降の社会福祉研究の文献を手がかりに. 慈恵医大誌 2022 ; 137(4) : 87-101.

- 3) 久保善子, 梶井文子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 石川純子, 望月留加, 嶋澤順子, 北 素子. 看護系大学生の主体的学修行動尺度の開発. 慈恵医大誌 2022 ; 137(2) : 29-40.

#### Ⅷ. その他

- 1) 石橋みゆき, 小山田恭子, 池田真理, 田中幸子, 西垣昌和, 野村陽子. (口頭) 看護基礎教育の政策教育プログラム開発に向けたフォーカスグループインタビュー調査結果報告. 第42回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12月. [日看科学会講集 2022 ; 42回 : 207]



## 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：務基理恵子	プライマリ・ケア, エンド オブライフケア

### 教育・研究概要

成人看護学領域で担当する科目は、「成人看護学概論」、「慢性期看護論」、「急性期看護論」、「成人看護学方法論」、「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、「成人看護学方法論」は一部のグループワークはZoom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。その他の講義科目はLMS（Learning Management System）を活用したオンデマンド型の講義と、Zoomを用いた双方型オンライン授業が中心となった。臨地実習は実習時間を制限されることもなく、ほとんどの実習で感染予防対策をとり臨地で実習を行うことができた。前年度の取り組みを踏まえて改良しながら教育活動を続けた1年であった。

研究においては、各自の専門性を発揮した研究テーマを追究した。

### Ⅰ. 教育

領域の教員全員で担当する科目「成人看護学方法論」では可能な限り対面でのワークができるよう調整し、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、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。模擬患者

が演じるいくつかの場面を撮影した教材を活用した。取り組み状況はグループにより多少の差はあったものの、熱心に学生は取り組んでいた。登校による対面授業が本格的になってきた時期であり、80%は登校として対面でのグループワークを行った。医学(診断)との違いや看護問題についての練習問題を実施して、看護についての理解を深めた。対面でのミニレクチャー、個人課題、グループワークを繰り返し、学習内容をeラーニングへ提出することを繰り返したワークであった。学生による授業評価は前年度より肯定的であったが、一部の学生から、理解が難しかった内容についての指摘があった。再度、科目全体を通した学習内容の時間配分は検討が必要である。しかし、質問への対応を授業でのミニ講義に反映したり、練習問題を実施したりすることで、学習目標は到達度も少しは改善できた。

前期4年次生の「成人看護学実習Ⅱ」はCOVID-19の影響を受け、数日間の登校規制を強いられたグループも一部あった。本実習は、臨床教員制度がスタートして初めて病棟勤務の臨床助教が担当することとなった。モデルケースとして、実習中はもちろんのこと実習前の準備から関わり方や連携方法を検討しながら進めた。実習担当教員並びに臨地実習指導者、病棟スタッフ等との連携がスムーズとなり、学生が看護実践する機会や時間が増え学生の満足度も高まる実習となった。

後期3年次生の「成人看護学実習Ⅰ-1」でも同様に、COVID-19の影響から2グループが後半1週間の登校規制が強いられた。1週目で受け持ち患者への看護実践ができたこと、グループで学内実習ができたことから、各自の経験をグループで共有しさらに看護技術の学習につなげた実習を行うことができた。COVID-19感染拡大の中、遠隔授業が多く友人との交流が少ないことは、患者とのコミュニケーションや教員とのコミュニケーション、そして人間関係の構築に影響した学生もいた。

後期3年次生の「成人看護学実習Ⅰ-2」も臨地での実習を行うことができた。附属4病院での実習であったが、それぞれでの事前調整が首尾よくなされて、目的にあった患者や場面を見学したり経験ができていた。本年度も祝日が入る日程であったため、各施設でのまとめる実習であった。

また臨地においては、実習開始前に実習説明会・実習打ち合わせ会がなされ、前年度以上に実習指導者の協力を得られた。実習終了後には振り返りも実施することができ、連携が深まってきている。

## 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、フォーカスグループ・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。現在、データ収集は完了し、第1研究の論文投稿済み、第2研究のデータ分析中である。

#### 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。クリティカルケア領域の看護実践に対してCOVID-19がどのような影響を与えたのか、データ収集し実情を明らかにしたいと考えている。

#### 3) 周術期看護に関する研究

これまでドレーン排液の色指標は、臨床上、確立されておらず、現状では、その時々に関与する医師・看護師の経験知に基づく判断であり、その判断にはばらつきがある

そこで、未開拓であった血液成分の組成や色分析から、ドレーン排液の色指標の創出までを目的とし、その臨床応用までを目指し、研究を推進している。2021年度8月に特許出願した。大学倫理委員会の承認、附属病院（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、データ分析中である。今後は、業者との共同研究契約を締結予定である。

### 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

今年度も調剤薬局薬剤師と看護師の連携による支援モデルを作成することに取り組んだ。研究成果を活用し、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開始した。まだ準備の段階であるが、来年度はアクションを起こす予定である。

#### 2) 子育て中のがん患者の支援に関する研究

本研究の目的は、治療を受ける子育て世代のがん患者が抱える気がりに対するアセスメントツール、及びアプリケーションを開発し、評価指標に基づく

ITを活用した包括的ケアモデルの開発を行うことである。本年度は、前年度に行ったインターネット調査の結果をふまえ、気がりによる心理社会的な苦痛の程度が強い幼児後期の子育てを担う者と青年後期の子育てを担う者とに分けてアプリケーションの内容を検討した。

#### 3) 直腸がん肛門温存術後患者の排便障害へのケアに関する研究

直腸がん肛門温存術後患者への排便障害へのケアに関する研究について、スコーピングレビューをまとめ発表した。臨床の看護師ならびに専門医を含む研究メンバーと研究会議を重ね、多機関共同の患者を対象として排便障害による生活への影響を詳細にとらえる調査を計画した。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) 入院時褥瘡保有患者の生活特性に関する研究

附属4病院の皮膚・排泄ケア認定看護師の協力を得て、収集した診療記録から持ち込み褥瘡を持つ患者データを利用して作成した高齢者施設から転院している患者の特徴の論文が学術誌に掲載された。クラスター分析による入院時褥瘡保有患者のタイプ分けとその特徴および対策については、国際学会に発表して論文を作成した。研究課題「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」が、科学研究費助成事業・基盤研究(C)として採択され、分担者会議およびエキスパートパネルを複数回開催して、研究計画書作成準備をした。

#### 2) 本学科における国際看護教育に関する研究

国際交流委員会メンバーと共同で本学科の学生を対象に質問紙調査とインタビュー調査を実施し、本学科における国際看護教育の現状の評価と今後の展望を明らかにした。研究成果は論文にまとめた。

#### 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。

### 「点検・評価・改善」

2022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、前年度まで工夫してきた方法を踏襲しながら時に新しい形の教育活動を行う1年であった。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。様々な工夫によって一定の効果が得られたが、初学者に対する教育方法として複数教員で関わる工夫がさらに必要であり、継続して取り組む課題である。

実習教育においては、COVID-19により大学やその他社会の場で人との交流が制限されたことによる学生への影響は十分に考慮し、学生に合った効果的な教育方法をさらに工夫する必要がある。

臨地実習施設である4つの附属病院との連携や調整は比較的スムーズであり、連携は改善されてきている傾向にある。しかし施設や病棟によっては、実習学生のレディネスや実習目標の理解が十分伝わっていない実習場所もあった。今後も、実習施設そして実習病棟との連携が継続課題である。

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

- 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.
- Sugiyama Y, Mutai R, Yoshimoto H, Horiguchi R, Yoshida S, Matsushima M. Structural validity and internal consistency of the Patient Centred Assessment Method in a primary care setting in a Japanese island area: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2022; 12(6): e050566.
- Satake S, Sugiyama Y, Mutai R, Iwata H, Matsushima M, Kimura N. Effect of favorite music on heart rate variability regardless of aging. *Jikeikai Med J* 2022; 69(3): 43-54.
- Sugiyama Y, Mutai R, Aoki T, Matsushima M. Multimorbidity and complex multimorbidity, their prevalence, and associated factors on a remote island in Japan: a cross-sectional study. *BMC Prim Care* 2022; 23(1): 258.
- Aoki T, Sugiyama Y, Mutai R, Matsushima M. Impact of primary care attributes on hospitalization during the COVID-19 pandemic: a nationwide prospective cohort study in Japan. *Ann Fam Med* 2023; 21(1): 27-32.
- Sugiyama Y, Mutai R, Aoki T, Matsushima M. Association between patient complexity and healthcare costs in primary care on a Japanese island: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2023; 13(3): e068497.
- 朝鍋美保子, 佐藤正美, 望月留加. 免疫チェックポイント阻害薬による治療を受けるがん患者に対する免疫関連有害事象マネジメントの看護実践の特徴. *慈恵医大誌* 2022; 137(6): 145-55.
- 小崎麗奈, 中村美鈴. 急性重症患者の終末期治療に対して救急・集中治療領域の看護師が行う代理意思決定支援の実践と影響要因. *日クリティカルケア看護誌* 2022; 18: 101-12.
- 永野みどり, 相磯美弥子, 江川安紀子, 坂本真紀, 二宮友子, 小林雅代. 急性期病院における高齢者施設からの入院時褥瘡保有者の特徴. *褥瘡会誌* 2022; 24(4): 362-9.

### III. 症例報告

- 坂本孝輔, 中村美鈴. 看護師と急性心不全患者がシナジーを起こした一事例. *日集中医誌* 2022; 29(5): 541-2.

### IV. 著書

- 佐藤正美. 第3章: 消化器および腹部 II. 消化器・腹部疾患患者の看護. 北川雄光, 江川幸二編. *臨床外科看護各論: 系統看護学講座 別巻*. 第10版. 東京: 医学書院, 2023. p.298-342.
- 佐藤正美. 第1部: 急性期看護概論 3. 急性の状態にある患者と家族に対する看護. A. 患者と家族のニーズ, B. 患者と家族に対する看護. 林直子, 佐藤まゆみ編. *成人看護学 急性期看護 I 概論・周手術期看護: 看護学テキスト NiCE*. 改訂第4版. 東京: 南江堂, 2023. p.29-31.
- 佐藤正美. 第2部: 周術期看護 第VII章: 事例で考える周手術期看護 11. 排泄機能の再確立①-低位前方切除術. 林直子, 佐藤まゆみ編. *成人看護学 急性期看護 I 概論・周手術期看護: 看護学テキスト NiCE*. 改訂第4版. 東京: 南江堂, 2023. p.378-98.

## V. 研究費

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 山本伊都子. クリティカルケア看護の実践における困難のアセスメント指標作成の試み. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 5) 務基理恵子. 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.

## VI. 特許

- 1) 中村美鈴, 佐田尚宏, 古島幸恵, 佐々木彩加. ドレーン排液管理支援システム. 特許第 7098112 号. 2022 年 7 月.

## VIII. その他

- 1) Geese F, Zhou W, Kidner M, Sebego M, Garcia C, Nakamura M, Andrews C, Andrew C, Bryant-Lukosius L, Rae B, Collard R. Creating a strategic plan to guide an international committee: our journey. 12h ICN NP/APN (International Council of Nurses Nurse Practitioner/Advanced Practice Nursing) Network Conference. Dubrin, Aug.
- 2) Colley N, Ninomiya S, Komizunai S, Kanai S, Konno A, Inoue S, Igarashi M, Murata E, Mani H, Yoshimura T, Yasuda K, Taguchi H, Hashimoto T, Shimizu S, Imai T, Takahashi M, Cho K, Kurashima Y, Hirata K, Watanabe Y, Ishida M, Yamauchi T, Abe Y, Takeda S, Kamizato M, Ouchi G, Honda K, Nakamura M. (ポスター) 国際標準化された看護 XR シミュレータ開発の土台となる教材共有プラットフォーム構想. 第 1 回北海道大学医療 AI シンポジウム. 札幌, 11 月. (ハイブリッド開催)
- 3) Colley N, Nakamura M. (Oral) Risk visualization of saline water instillation before tracheal suctioning by 3D printing technology. 第 42 回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12 月. (ハイブリッド形式) [日看科学会講集 2022; 42 回: 465]
- 4) 佐藤正美, 鳥越一宏, 務基理恵子. (ポスター) がん患者と家族に対する保険薬局薬剤師と看護師の連携による支援モデルの開発 (第 2 報)-がん看護専門看護師とがんに関する専門的知識を有する薬剤師への調

査より. 第 27 回日本緩和医療学会学術大会. 神戸, 7 月. (現地開催+ストリーミング配信+後日オンデマンド配信) [Palliat Care Res 2022; 17(Suppl.): S.369]

- 5) 佐藤正美, 深井喜代子, 松原康美, 今泉郷子, 岡田みどり, 谷山 牧, 三宅映子, 幸田圭史, 榎本浩也, 江川安紀子, 荒木しのぶ, 柳 朝子. (交流集会 4) 低位前方切除術後症候群 (LARS; Low Anterior Resection Syndrome) を知っていますか? 日本看護研究学会第 48 回学術集会. 松山, 8 月. (ハイブリッド開催)
- 6) 務基理恵子, 山本伊都子. 【今こそ新人看護師支援を移行期に教育機関ができること】東京慈恵会医科大学の新人看護師移行期支援 新人看護師/助産師対象のアンケート結果からみえた課題と展望. 看教 2022; 63(6): 686-9.
- 7) 佐藤正美. (シンポジウム 3: 肛門温存手術の功罪 QOL から) ストーマ造設-肛門温存 患者がそれを選択できるように. 第 40 回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会総会. 東京, 2 月. [日ストーマ・排泄会誌 2023; 39(1): 111]
- 8) Sato M, Imaizumi S, Fujisawa Y, Ryu A, Sato Y, Fukui K. Care for defecation problems in patients after anal sphincter-preserving surgery for rectal cancer: a scoping review. EAFONS 2023 (26th East Asian Forum of Nursing Scholars). Tokyo, Mar. (Hybrid)
- 9) Sakaki Y, Nakamura M. End-of-life care for patients with difficulty weaning from extracorporeal membrane oxygenation and their families as practiced by expert nurses. EAFONS 2023 (26th East Asian Forum of Nursing Scholars). Tokyo, Mar. (Hybrid)
- 10) Kanakubo Y, Yoshida E, Sugiyama Y, Aoki T, Mutai R, Okada T, Matsushima M. (Poster) Development of the Japanese version of Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Development of Clinical Skills Scale. NAPCRG (North American Primary Care Research Group) 50th Annual Meeting. Phoenix, Nov.



## 老年看護学

教授：梶井 文子 老年看護学  
 准教授：中島 淑恵 老年看護学  
 講師：藤原 聡子 老年看護学

### 教育・研究概要

#### I. 学部教育

老年看護学の学部教育は、超高齢社会ならびに地域包括ケアシステムの構築など保健・医療・福祉システムの中での高齢者・家族への多様な看護支援を理解できることを目的に、看護学科ディプロマポリシー（DP）を意識した科目である。

##### 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、学生自身の意見や考えを他者に述べるができるような教育方法を教授した。COVID-19 感染拡大状況下でも、全ての講義を対面型での授業で行った。

##### 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、感染予防策を講じながら対面で行ってきた。2022年12月の福祉機器の見学は、感染予防につとめながら施設に訪問することができた。以上から、感染予防策を講じながら健康な高齢者の理解のための講義・演習・見学を対面で行うことができた。

##### 3. 「老年看護方法論Ⅰ」

2年次後期の「老年看護方法論Ⅰ」では、老年期の人々に多くみられる症状（低栄養、摂食・嚥下機能の低下、認知症、せん妄・うつ、骨・関節疾患、転倒、失禁等）を中心とし、その看護アセスメントならびに老年症候群と自立支援・介護予防に向けた看護実践を教授した。

認知症者と家族の理解を促す演習では、VR（バーチャル・リアリティ）を用いて、感染予防対策を講じながら、認知症高齢者がどのように感じているか・他者を見ているか、また家族の思いなどを体験し、感じたことをグループ討議によって考えを共有し、更に深めることができた。

##### 4. 「老年看護方法論Ⅱ」

3年次前期の「老年看護方法論Ⅱ」では、運動機

能障害をもち、認知機能障害がある虚弱高齢者の生活機能維持向上に必要なリハビリテーション看護技術、皮膚の管理方法（褥瘡予防のためのポジショニング）、アクティビティケア、ならびに摂食嚥下機能障害のある高齢者への口腔ケアと間接・直接訓練法の摂食・嚥下リハビリテーション看護の技術について教授した。これらは COVID-19 感染拡大状況下において、感染予防策を行い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を持ち、健康障害に伴う急性状態、回復状態にある高齢者とその家族の事例を包括的にアセスメントし、健康の回復とその人らしい生活の再構築に向け、生活の質を考慮した課題解決プロセスとしての看護過程演習を e-ラーニングを活用して教授した。課題に対する学生個々人の学習成果物に対して、個別にフ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。該当の実習病棟内で感染者の発生が生じ、急遽、病棟変更を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ヶ所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、慢性疾患等を持ちながら在宅で生活する高齢者の受診の背景(要因)や、医療機関の救急外来を含む外来受診時の、心身・社会的な状況、看護の役割や各外来の専門性のある看護実践を理解することを教授した。感染予防策を講じながら、臨地での実習を実施することができた。

### 4) 総合実習 (共修コース)

4年次後期の共修コースでは、医学科学生と看護学科学生がともに患者を受け持ち、互いの専門性を発揮し協働しながら、患者と家族の臨床倫理の視点にたった課題を解決する方法を学修した。医学科学生3名と、看護学科生2名で実習を行い、医学科生とも毎日、積極的に質問や意見を共有し、互いの役割や協働することの重要性を理解できた。

## II. 研究

1. 科学研究費助成事業による「コロナ禍後の認知症者と家族への継続的支援を担う潜在看護職の活用システムの創生」では、コロナ禍後の地域で暮らす認知症者と家族の支援のための潜在看護職を対象とした再教育プログラムの開発に必要な、地域で暮らす認知症者と家族の支援ニーズを明らかにすることであった。研究方法は、インタビュー調査に協力の同意の得られた粕江市、調布市のサービス事業者8機関、合計22名であった。調査期間は2022年7月から9月までであった。主な調査内容は、1) 対象者の基本情報：年代、性別、職種名、認知症に関する専門資格、施設内での役割、2) 施設概要：認知症者と家族の施設の平均利用者数/1ヶ月、貴施設の認知症に関わる連携する施設であり、3) 支援ニーズ(1) 貴施設を利用する認知症者と家族が、コロナ禍で困っていることや、どのような支援を必要としているか、(2) 潜在看護師の認知症者と家族への支援活動に対する考え、(3) 現在の貴施設・関連部署で、潜在看護師が一定の教育を受けた後に、参加できそうな・参加してもらいたい活動、(4) (3)の活動に参加してもらった場合に、希望する条件や想定される課題、(5) 潜在看護師の地域内での認知症者と家族を支える支援システムにおける仕組みへの考え、(6) その他のご意見等を得た。

2. 科学研究費助成事業による「臨床音楽による癒し感の生理・心理的定量化手法の開発-音楽併用

リハビリテーション-」および「生活期音楽併用リハビリテーションを基盤とする地域包括支援プログラムの構築」の研究を実施した。音楽併用リハビリの効果に関する機序を明らかにし、セルフリハビリとしてのシステム構築にむけて検討を行った。

3. 科学研究費助成事業による「地域のソーシャル・キャピタルの醸成と認知症予防に向けた地域づくりに関する研究」について、倫理委員会の承認後、調査を実施できた。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 看護学教育に関して

今年度は、COVID-19感染拡大の影響下にありながらも、感染予防策を講じてできる限り登校での対面授業を行うことができた。しなしながら、学生が感染した場合や、家族が濃厚接触となった場合には登校ができなかった場合、学生の健康状態に応じて補習授業やハイブリットの演習による併用しながらの対応となった。このような対面の講義・演習・実習と遠隔での方法を併用するハイブリット型の教授方法は、教員人数に欠員のある領域にとっては負担が大きかったと考える。一方、学生の各科目の到達目標は、目標に達成はできたと考え。次年度は、COVID-19の感染法上の位置づけの変更により、対面による方法が増加することが予想されるため、授業・演習・実習での内容と方法の工夫をしていく必要がある。

### 2. 研究について

領域内では、科学研究費助成事業による研究4件が、COVID-19感染拡大の中で計画をしたが、なかなか予定どおりに研究を遂行することができなかったことが見えた。今後も、感染は続くことが予想されることから、それぞれの研究責任者は、研究を遅延なく遂行するための工夫や努力を行う必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) 久保善子, 梶井文子, 高橋衣, 佐竹澄子, 石川純子, 望月留加, 嶋澤順子, 北素子. 看護系大学生の主体的学修行動尺度の開発. 慈恵医大誌 2022; 137(2): 29-40.

### IV. 著書

1) 梶井文子. 7. 基本的な生活を支える看護技術. 永田智子, 小野若菜子編著. 地域・在宅看護論: 放送大学教材. 東京: 放送大学教育振興会, 2023. p.104-24.

- 2) 梶井文子. 9. 要介護高齢者に対する在宅看護. 永田智子, 小野若菜子編著. 地域・在宅看護論: 放送大学教材. 東京: 放送大学教育振興会, 2023. p.143-62.
- 3) 江頭文江編著, 梶井文子編. 訪問看護のための栄養アセスメント・食支援ガイド. 東京: 中央法規出版, 2022.

## V. 研究費

- 1) 梶井文子. コロナ禍後の認知症者と家族への継続的支援を担う潜在看護職の地域活用システムの創生. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 2) 中島淑恵. 臨床音楽による癒し感の生理・心理的定量化手法の開発 - 音楽併用リハビリテーション -. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017~2022 年度.
- 3) 中島淑恵. 生活期音楽併用リハビリテーションを基盤とする地域包括支援プログラムの構築. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2023 年度.
- 4) 藤原聡子. 地域のソーシャル・キャピタルの醸成と認知症予防に向けた地域づくりに関する研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2024 年度.

## VIII. その他

- 1) 梶井文子. 人生最期の食を支援するエンドオブライフケアにおける栄養ケア・マネジメントと食支援. 日本エンドオブライフケア学会第6回非がん疾患のエンドオブライフケアセミナー. WEB開催, 7月.
- 2) 亀井智子, 辻彼南雄, 加瀬裕子, 長江弘子, 小西かおる, 梶井文子. (特別企画2) コロナ禍で考えたこと, 感じたこと. 第27回日本在宅ケア学会学術集会. 東京, 7月. (ハイブリッド開催)
- 3) 梶井文子. 認知症の方を介護する家族の支援. 認知症を考えるつどい2022: 狛江市介護支援専門員連絡会主催. 狛江, 9月.
- 4) 梶井文子. 自分事として考えよう~認知症のバリアフリー社会とは. 第33回福祉講演会: 調布ゆうあい福祉公社主催. 調布, 11月.
- 5) 梶井文子. 症例検討と発表 (終末期, 看取りのための栄養ケア). 日本健康・栄養システム学会令和4年度臨床栄養師認定講座. 東京, 11月.
- 6) Nakajima Y., Mima T, Kirimoto H. Possible motor facilitation effects of music with clear and quiet impression measured by movement-related cortical potential. ICCN 2022 (32nd International Congress of Clinical Neurophysiology). Geneva, Sept.

## 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」、「精神看護方法論Ⅰ」、「精神看護方法論Ⅱ」、「精神看護学実習」、「総合実習」が専門科目として設定されている。

「精神看護学概論」では、脳と様々な精神機能、心の構造と働き、心の発達理論を紹介しつつ、ライフサイクルにおける精神保健上の問題、地域における精神保健活動、惨事ストレス、メンタルヘルスの保持とその方法等、精神保健を中心とした講義を行うとともに、授業後半では精神医療の歴史と人権擁護とともに関連法規について学修した。講義に加え防衛機制のレポートを課すことにより知識の定着を図った。東日本大震災における災害看護についてもビデオで紹介した。2022年度は、COVID-19の影響によりeラーニングシステムを使用したオンデマンド授業を実施し、インターネット上で公開されている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倫理的課題についてディベートを取り入れて考察する機会を設けた。また、精神保健福祉法を基本法として行われる現在の日本の精神医療・精神看護について、対象者の行動制限のとらえ方、支援の在り方についてクリティカルな視点で考察する能力を育てることをめざした。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、2022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。一部途中から遠隔形式の実習もあったが、シミュレーション教材の導入により、模擬患者の看護過程の展開と、学生が立案した看護計画のロールプレイ演習を実施した。これにより、通常の臨地実習を補完すべく学修内容を取り入れることができ、実習目標はほぼ達成できるような実習となった。

「総合実習」の2週間は、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。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にし、ミーティングにも参加した。地域で暮らす精神障害者の居場所であり、活動の場であり、就労機能のある当該事業所での実習により障害を持ちながらも支援を受けながら地域で生活する精神障害者への福祉的支援について、看護職と精神保健福祉士等との多職種連携を考える機会となった。精神科病院の実習は、急性期閉鎖病棟で患者を受け持ち、看護過程を展開しつつ、看護師とともに看護業務のシャドウイングを実施した。

#### II. 研究

1. 学際的チームによる住民のメンタルヘルス支援モデル構築に向けたプログラム開発と検証（研究代表者：小谷野康子，科学研究費助成事業・基盤研究（B），2022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。2022年度は、2件の倫理審査申請の承認を受け、インターネット調査の実施と介入調査先のフィールドと調整を行った。

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：海老原樹恵

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。2022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の海外先行研究のレビューを行い、社会学研究者とともに看護研究の動向や研究ガイドランの整理を行った。



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, 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援, 2022年度)

本研究の目的は、身体症状症に対するICT×認知行動療法プログラムを開発し、その効果を検証することである。2022年度は2つの臨床試験を実施した。1つ目は、経済産業研究所と共同で慢性緊張型頭痛をもつ労働者に対するインターネット認知行動療法の有効性をランダム化比較試験にて検証した。2つ目は、身体症状症患者に対する遠隔認知行動療法の有効性及び実現可能性をパイロット・シングルアーム試験にて検証した。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

COVID-19の影響により、濃厚接触者や感染疑いの者への遠隔授業は実施されたが、登校授業は大幅に増えた。e-ラーニングシステムを使用したオンデマンド授業および、Zoomと対面を取り入れたハイブリッド授業を行ったが、大きな支障なく学内での教育を提供できた。臨地実習については、概ね通常の実習が展開できた。登校制限のある学生への対応は、Zoomを用いて自身で立案した計画を教員が患者役を務め、ロールプレイにより看護介入の学習を深めることができた。感染者へは別途、補修実習を行った。

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、遠隔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

- Imai H, Tajika A, Narita H, Yoshinaga N, Kimura K, Nakamura H, Takeshima N, Hayasaka Y, Ogawa Y, Furukawa T. Unguided computer-assisted self-help interventions without human contact in patients with obsessive-compulsive disorder: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res* 2022; 24(4): e35940.
- Shikuri Y, Tanoue H, Imai H, Nakamura H, Yamaguchi F, Goto T, Kido Y, Tajika A, Sawada H, Ishida Y, Yoshinaga N. Psychosocial interventions for community-dwelling individuals with schizophrenia: study protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022; 12(4): e057286.
- Okawa S, Arai H, Nakamura H, Ishikawa SI, Creswell C, Shiko Y, Ozawa Y, Kawasaki Y, Shimizu E. Guided parent-delivered cognitive behavioural therapy for Japanese children and parents: a single-arm uncontrolled study. *Behav Cogn Psychother* 2023; 51(3): 265-70. Epub 2023 Feb 3.

## II. 総説

- 海老原樹恵. 【今こそ新人看護師支援を 移行期に教育機関ができること】東京慈恵会医科大学の新人看護師移行期支援 メンタルヘルス研修の紹介. *看護* 2022; 63(6): 692-4.

## V. 研究費

- 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.
- 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. 2020~2022年度.

## VIII. その他

- 小谷野康子. 地域住民を対象にした、心の健康づくりのための体験型マインドフルネス講座開催. *メンタルヘルス岡本記財研報* 2023; 34: 97-101.
- 中村英輝, 関沢洋一, 田口佳代子, 大川 翔, 佐藤大介, 佐々木翼, 田村真樹, 清水栄司. 慢性緊張型頭痛をもつ労働者に対するインターネット認知行動療法と心理教育の有効性の検証-ランダム化比較試験-. 経済産業研究所 新型コロナウイルスの登場後の医療のあり方を探求するための基礎的研究 ディスカッション・ペーパー. 2023年3月. <https://www.rieti.go.jp/jp/publications/summary/23030006.html>
- 松尾尚美, 大橋久美子, 瀬戸山陽子, 海老原樹恵, 佐居由美, 竹森志穂, 賀数勝太. 聖路加看護学会における広報活動 ホームページ刷新およびロゴ作成による情報発信力強化の試み. 第27回聖路加看護学会学術大会. オンライン開催, 9月.
- 中村英輝, 田口佳代子, 清水栄司. 身体症状症に対する遠隔認知行動療法の有効性の検討: パイロットシングルアーム試験プロトコル. 日本認知・行動療法学会第48回大会. 宮崎, 10月. (ハイブリッド開催)
- Kawasaki T, Oshima F, Shimizu E, Taguchi K, Nakamura H, Okawa S, Iino R. Effectiveness of online

cognitive behavioral therapy (CBT-PAC) to understand children with autism tendencies and to deal with parenting stress : a pilot study protocol. EABCT 2022 (52nd European Association for Behavioural and Cognitive Therapies). Barcelona, Sept.

## 小児看護学

教授：高橋 衣 小児看護学  
准教授：永吉美智枝 小児看護学

### 教育・研究概要

学部教育では、概論および方法論・演習を学内講義とし、附属病院母子医療センター・病棟・外来・GCUで小児看護実践能力を習得し教育評価を行った。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、高度医療を受ける子どもと家族の看護、地域連携と多職種連携における多様な看護師の役割を習得した。

研究では、子どもの権利擁護に関する研究、小児がん経験者の長期フォローアップに関する研究に関する研究に取り組んでいる。

### I. 看護系大学生の主体的学修行動尺度の開発

本研究は、看護系大学生の主体的学修行動尺度の開発し、その信頼性と妥当性を検討したものである。因子分析の結果、第1因子「国家試験にむけた資源の活用と準備」、第2因子「実習で良いケアを実践するための多様な学習」、第3因子「講義・演習において知識や技術を定着させるための自己学習」、第4因子「定期試験にむけた資源の活用と準備」、第5因子「看護の対象を理解するための日常におけるメディア・書籍の視聴」の5つの下位尺度からなる24項目の主体的学修行動尺度を開発した。尺度全体および下位尺度において、信頼性(内的整合性)、内容的妥当性、構成概念妥当性が確認された。基準関連妥当性には、課題は残ったが、既知集団妥当性では属性との関連により、10年後のキャリアについて考えている学生の方が主体的学修行動得点において有意な差がみられることが支持された。以上のことから、信頼性・妥当性を有する尺度であることが確認された。(久保善子, 梶井文子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 石川純子, 望月留加, 嶋澤順子, 北 素子. 看護系大学生の主体的学修行動尺度の開発. 慈恵医大誌 2022; 137(2): 29-40)

### II. 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

本研究は、「子どもに携わる看護師の子どもの権利擁護実践能力尺度」の改訂を目的とし、先行尺度に修正・追加した全39の質問項目について、全国から無作為抽出した小児専門病院・大学病院・小児病棟を有する総合病院・小児専門クリニックから子どもに携わる看護師経験3年以上の看護師1,000名を対象に協力を求め、818名に無記名自記式質問紙調査票で調査を実施した。337人(41%)から回答があり、最終的に有効回答294人(36%)を分析の対象とした。項目分析、因子分析の結果、「家族への支援」、「子どもへの支援」、「子どもへの説明と意思の確認」、「医療スタッフとの調整」の4因子24項目が抽出された。Cronbach's  $\alpha$ 係数は.91, .88, .87, .83であり、尺度全体.946、累積寄与率59.36であった。基準関連妥当性は、大出の既存尺度と4因子との相関がみられ、内容妥当性が示された。全国調査を経て、妥当性と信頼性を確保し、実用性のある尺度を作成することができた。日本看護研究学会誌で受理された。

### III. 「子どもの権利を護れる看護師になろう！」子どもに携わる看護師を対象とした子どもの権利擁護実践を高める教育プログラム(初級編)の活用(セッション)

本セッションは、科学研究費助成事業・基盤研究(C)「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」(課題番号18K0259)において開発した「子どもに携わる看護師を対象とした子どもの権利擁護実践を高める教育プログラム(初級編)」(以下、プログラム)を用いて、「子どもへの説明と意思を確認する力」、「子どもの権利を擁護していない医療スタッフとの調整する力」、「子どもと家族を理解し支援する力」を高めていくことができるプログラムの体験・紹介とともに、子どもの権利を擁護するにはどうしたらいいのか、どんな院内教育が必要なのか、提案したプログラムの効果・課題も含めて検討することが目的で開催した。(高橋 衣, 日沼千尋, 中山砂野子, 山田咲希子, 遠藤里子. (テーマセッション7)子どもの権利を護れる看護師になろう！-「子どもに携わる看護師を対象とした子どもの権利擁護実践を高める教育プログラム(初級編)」の活用-. 日本小児看護学会第32回学術集会, 福岡, 7月)

#### IV. 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、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名を対象とした。母親の年齢の中央値(最小～最大)は38(35～46)歳であった。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的理解を促し意欲を高める」、「1日装着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。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. 義眼を装着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)

#### V. 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

本研究の目的は復学に際した学校側への情報提供の内容・対象とその理由を小児がん経験者の保護者の視点から明らかにすることである。小児がん経験者の保護者を対象とし、ウェブアンケートまたは質問紙を用いて調査を行った。16名から有効回答が得られた。保護者は、疾患や治療、遅刻・早退・欠席について「病気をオープンにしてよいと考えた」ためや「本人に関わる全ての人からの理解・配慮を得たかった」ために、教員だけでなく同級生へも伝えていた。また学習の遅れについて「本人が同級生と同じようにできなかった」ためや「マンツーマンの指導が必要であった」ために教員以外の同級生や家庭教師等に伝えていた。授業や体育での困難や配慮の希望については「教員との良好な関係があった」ためや「復学前に復学に向けた話し合いができた」ために教員へ伝えていた。本研究の知見は情報提供の内容やその対象を決定するプロセスを医療関係者・教育関係者が支援する上での参考になると考えられる。(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)

#### VI. 「慈恵」概念の明確化：Rodgersの進化論的概念分析

「慈恵」の概念の特徴を、歴史的・文化的・社会的な文脈のもとで明らかにすることを目的にRodgersの進化論的概念分析を行った。分析対象は、社会福祉と社会保障の分野で出版された19の日本語文献であった。データは主題分析の標準的な手法に従って分析され、概念の属性、先行要件、帰結および関連概念が導かれた。「慈恵」の属性は、「人格的つながり」、「共感・共苦」、「救済」、「施し」、「自発性」、で構成され、「慈恵」とは「人格的つながりに基づき人々が共感・共苦し、救済や施しをする自発的行為」と定義された。「慈恵」の先行要件は、「貧困」、「災害」、「戦争」、「政策」、「天皇制」、「下賜金」、「義援金」、「国民のエートス」、で構成された。「慈恵」の帰結は、「社会的信頼」、「敬愛の念」、「日本に対する愛着」、「社会事業の発展」、「自発的服従」、「国民の権利意識の弱さ」、で構成された。関連概念は「仁慈」と「慈善」が抽出された。「慈恵」の本質的意味を捉え直し、現代社会において体现することの重要性が示唆された。(谷津裕子, 児玉久仁子, 永吉美智枝, 濱田真由美, 山下真裕子, 青木紀子, 北素子. 「慈恵」概念の明確化 Rodgersの進化論的概念分析 明治期以降の社会福祉研究の文献を手がかりに. 慈恵医大誌 2022; 137(4): 87-101)

#### VII. 小児がん経験者における復学後の学校生活の困りごとと必要な配慮事項

本研究は、小児がん経験者(以下、経験者)の復学後の必要な配慮事項を検討するために、学校生活上の困りごとを明らかにすることを目的とした。小児がん経験者を対象に、無記名のWebまたは紙面アンケート調査を実施、分析は記述統計と自由記述の内容分析を行った。16名を分析対象とした。診断時年齢の中央値は11.5(8～17)歳であった。12名が学校生活上の困りごとを経験していた。内容は外見上の変化、階段の昇降に時間や介助を要する、装具を着脱する場所がない、移動時間を要する、和式トイレ、座席の位置、等で、困りごとを教員に相談したのは2名、6名は誰にも相談できなかったと回答し、困りごとが未解決であった。また、11名が「過剰な気遣い」、「症状への偏見」、「いじめの対象」、「仲の良い友達との疎遠」などの友達関係の困りごとを経験していたが、教員に相談した経験者はおらず、



7名は誰にも相談できていなかった。これらの困難は復学後1年未満から5年と長期に生じる傾向がみられた。小児がん治療後の特有の症状と身体機能障害に対する理解と個別の対応、活動制限や外見の変化に関する周囲への説明など、成長発達段階で生じる身体・心理社会的な学校生活上の困りごとへの合理的配慮が求められる。(永吉美智枝, 早川 晶, 前田美穂, 副島堯史, 吉備智史。(口頭)小児がん経験者における復学後の学校生活の困りごとと必要な配慮事項. 第20回日本小児がん看護学会学術集会. 東京, 10月. [日小児血がん会誌 2022; 59(4): 390])

### VIII. 網膜芽細胞腫の幼児の就園時期から園生活における義眼に関する母親の困難感

本研究の目的は、就園時期から園生活における義眼に関する母親の困難感を明らかにすることである。研究デザインは質的記述的研究法とし、義眼のセルフケアを幼児期の子どもへ移行中または完全に移行した経験のある3～10歳の子どもの母親を対象に半構造化面接を実施した。参加者は18名で、面接時の母親の平均年齢は38.9歳 (SD=3.9)、子どもの診断時平均月齢は14.7か月 (SD=13.1)であった。8カテゴリー、28サブカテゴリーが抽出された。母親は「園に義眼を装着した子どもを受け入れてもらう難しさ」を感じていた。さらに「園の先生による義眼へのケア不足」、義眼洗浄などを「本人が嫌がることによる義眼へのケア不足」、「眼が外れると友達に気づかれることへの心配」、「義眼による園生活上の事故への恐れと母親としての対応」、「外見への指摘による本人の傷つきへの不安」、友達や保護者への「義眼の説明の難しさと反応に対する自責」、「義眼のずれを直せない状況への心配」を感じていた。幼児期における長期フォローアップでは、患児の就園や復園において、園の職員と義眼のケアや義眼を装着した園生活上の配慮事項を話し合う場を設定して理解を促し、母親とその子どもをサポートする体制づくりが求められる。(永吉美智枝, 東樹京子, 秋山政晴, 柳澤隆昭, 瀧田浩平, 高橋 衣。(口頭)網膜芽細胞腫の幼児の就園時期から園生活における義眼に関する母親の困難感. 第69回日本小児保健協会学術集会. 津, 6月。(ハイブリッド開催)[小児保健研 2022; 81(講演集): 148])

#### 「点検・評価・改善」

1. 教育では、新カリキュラムにおいて子どもの権利擁護・成長発達・健康増進, Family centered

careの中心概念であるパートナーシップを重視した4年間の系統的な教育方法を評価、内容の改善を図る。VRなどICTを活用した授業の質の向上を図る。また、看護研究では、学生が研究的な思考で課題を解決に取り組み、現象を考察する方法の理解を目指す。小児看護の専門性を活かした看護職の役割を理解し、実践能力を育てる教育を行う。

2. 研究では、それぞれの教員が取り組んでいる研究において明らかになった課題を基に、継続的に追及していく。また、附属病院との共同研究を推進していく。さらに、外部研究資金の獲得および研究に取り組み、学部教育・現任教育・小児看護への還元を目指す。

3. 社会貢献としては、小児看護に関連した分野で、それぞれの教員の研究分野を活かしつつ、貢献を深めていく。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 久保善子, 梶井文子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 石川純子, 望月留加, 嶋澤順子, 北 素子. 看護系大学生の主体的学修行動尺度の開発. 慈恵医大誌 2022; 137(2): 29-40.
- 2) Kubo Y, Kaji F, Takahashi K, Satake S, Ishikawa J, Mochizuki R, Shimasawa J, Kita M. Factor associated with campus life satisfaction among undergraduate nursing students in Japan. *Jikeikai Med J* 2022; 69(4): 55-64.
- 3) 中尾みさ子, 高橋 衣. 【今こそ新人看護師支援を移行期に教育機関ができること】東京慈恵医科大学の新人看護師移行期支援 看護管理者・看護教員のアンケート結果からみえた課題と展望. *看教* 2022; 63(6): 680-6.
- 4) 永吉美智枝, 東樹京子, 高橋 衣, 瀧田浩平, 秋山政晴, 柳澤隆昭. 義眼を装着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.
- 5) 副島堯史, 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.
- 6) Yatsu H, Nagayoshi M, Yamamoto I, Takatsuka A, Uchida M. Learning effects of international nursing-related subjects on students: a mixed methods research. *Jikeikai Med J* 2023; 69(4): 65-74
- 7) 谷津裕子, 児玉久仁子, 永吉美智枝, 濱田真由美, 山下真裕子, 青木紀子, 北 素子. 「慈恵」概念の明確化 Rodgersの進化論的概念分析 明治期以降の社

会福祉研究の文献を手がかりに. 慈恵医大誌 2022 ; 137(4) : 87-101.

## V. 研究費

- 1) 高橋 衣, 小児医療者を対象とした子どもの権利擁護実践能力を高める教育プログラムの開発と検証. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2021 年度. (延長)
- 2) 高橋 衣, 看護師を対象とした子どもの権利擁護実践を高める教育プログラム (中級編) の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 3) 永吉美智枝, 網膜芽細胞腫をもつ乳幼児の発達促進のための長期フォローアップ体制の基盤構築. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017~2022 年度.
- 4) 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. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2022~2026 年度.

## VIII. その他

- 1) 高橋 衣, 日沼千尋, 中山砂野子, 山田咲希子, 遠藤里子. (テーマセッション7) 子どもの権利を護れる看護師になろう! -「子どもに携わる看護師を対象とした子どもの権利擁護実践を高める教育プログラム (初級編)」の活用-. 日本小児看護学会第32回学術集会. 福岡, 7月.
- 2) Takahashi K, Kubo Y, Endo S. Development of the ability scales regarding child advocacy for pediatric nurses revised edition : validation of its reliability and validity. EAFONS2023 (26th East Asian Forum of Nursing Scholars). Tokyo, Mar. (Hybrid Conference)
- 3) 永吉美智枝, 東樹京子, 秋山政晴, 柳澤隆昭, 瀧田浩平, 高橋 衣. (口頭) 網膜芽細胞腫の幼児の就園時期から園生活における義眼に関する母親の困難感. 第69回日本小児保健協会学術集会. 津, 6月. (ハイブリッド開催) [小児保健研 2022 ; 81(講演集) : 148]
- 4) Nagayoshi M, Toju K, Akiyama M, Yanagisawa T, Takita K, Takahashi K. The timing when the mother of a child undergoing eye enucleation due to retinoblastoma starts migrating self-care of artificial eye to child. 54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. Barcelona, Sept-Oct.
- 5) Nagayoshi M, Toju K, Akiyama M, Yanagisawa T, Takita K, Takahashi K. Actual self-care of artificial eye in childhood after enucleation due to retinoblastoma. 54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. Barcelona, Sept-Oct.
- 6) 永吉美智枝, 東樹京子, 秋山政晴, 柳澤隆昭, 瀧田浩平, 高橋 衣. (ポスター) 義眼を装用した網膜芽細胞腫の幼児の園生活に関わる園への説明の様相. 第

64回日本小児血液・がん学会学術集会. 東京, 10月. [日小児血がん会誌 2022 ; 59(4) : 340]

- 7) 永吉美智枝, 早川 晶, 前田美穂, 副島堯史, 吉備智史. (口頭) 小児がん経験者における復学後の学校生活の困りごとと必要な配慮事項. 第20回日本小児がん看護学会学術集会. 東京, 10月. [日小児血がん会誌 2022 ; 59(4) : 390]
- 8) 副島堯史, 永吉美智枝, 吉備智史, 前田美穂, 早川晶. (口頭) 復学する小児がん経験者に関する保護者から学校への情報提供. 第64回日本小児血液・がん学会学術集会. 東京, 10月. [日小児血がん会誌 2022 ; 59(4) : 277]

## 母性看護学

教授：松永 佳子 周産期ケア，システム構築，  
実装研究  
准教授：濱田真由美 授乳支援，セクシュアリ  
ティ，質的研究

### 教育・研究概要

母性看護学領域では、「母性看護学概論」，「周産期看護方法論ⅠおよびⅡ」，「看護過程Ⅲ」の講義・演習科目を経て，看護実践能力と課題解決能力を習得するプロセスを重視した教育を実践した。研究においては，女性のライフスタイル各期における様々な健康問題について研究し，研究員各自の専門性に依拠したテーマでの探索を行った。

### I. 学部教育

母性看護学における学部教育は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。

「母性看護学概論」では，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の多様な思考力を養うことを科目のねらいとした。科目は講義，討議およびディベートで教授した。「周産期看護方法論Ⅰ」では，妊娠・分娩期における女性の身体的・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（一部オンデマンド）・演習によるグループワークで教授した。「周産期看護方法論Ⅱ」は，産褥期における女性の身体的・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，eラーニングによるオンデマンド講義，対面での演習で教授した。「看護過程Ⅲ」では，産褥・新生児期にある母子とその家族を対象にウェルネスの視点で看護問題解決に向けた看護計画立案，事例への倫理的配慮と看護実践を科目のねらいとした。登校・eラーニングによるオンデマンド講義，個人ワーク，グループワークで教授した。また2年次必修の演習科目として行われる家族看護論では，家族看護学に必要な様々な理論や技法を学ぶことで，健康な家族のあり方について学ぶことを科目のねらいとした。これらの授業を経た上で，臨地実習に臨んだ。

「母性看護学実習」では，妊娠・分娩・産褥期お

よび新生児期を中心とした母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た。COVID-19の影響を受けながらも感染対策を講じ通常の実習を行った。実習施設内で感染者が出たことにより途中eラーニングによるオンライン実習を行ったグループもあった。産科外来では，妊娠期の母子と家族を支援するために必要な知識と対象を多面的に理解する思考力，情報の解釈について深められるよう教授した。病棟実習では分娩期および産褥期の看護の実際や助産師の役割について学びを深め，ウェルネスの視点から対象を理解し支援する看護展開ができるよう教授した。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。

### 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2つである。

#### 1. 父親になる過程に関する国内の質的研究の統合

国内の質的研究結果を統合し，父親になる過程の全体像を明らかにした。対象文献41件の結果を統合し，すべての父親に共通する「父親になる過程」として妻の妊娠期に「父親像・父親役割遂行のスタート地点」があり，「分娩期の役割遂行」，「産後の役割遂行」があった。

#### 2. 薬剤師・養護教諭を対象としたプレコンセプションケア（PCC）に関する研修会の評価

2021年度に実施した一般市民・薬剤師対象のPCCに関するWeb調査結果に基づき1）薬剤師および養護教諭を対象としたeラーニングプログラムの構築と実施および，ワークショップの開催，2）PCCを啓発するためのリーフレットとカードの作成，3）PCCに関連する情報提供を目的としたホームページを作成した。

eラーニング視聴覚教材，資料の活用，わかりやすさは高評価であり，ワークショップでは参加メンバーの職種間の理解・連携の重要性や，地域の保健センター，SNSの活用等のアイディアが共有された。リーフレットの活用等のハード面だけでなく，他職種の役割の理解を含めた職種間連携の場づくりなどのソフト面の重要性が提起された。

#### 「点検・評価・改善」

COVID-19感染対策を講じながら，授業内容に

応じて登校・e-ラーニングを組み合わせて授業を実施し、学部教育では授業評価において比較的高い評価を得られた。感染拡大や実習施設の状況により、オンライン講義やオンライン実習へスムーズに切り替えることができ、学修効果に大きな影響はなかった。登校による演習もコロナ前と同様に実施することができた。今後も、効果的な教育となる授業形態を選択し、授業・演習を行っていく。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 渡邊淳子, 齋藤益子, 松永佳子, 石川紀子, 菱谷純子, 得松奈月, 池田真弓. 実践能力向上を目指した助産師外来担当者に向けた教育プログラムの評価. 日助産診断実践会誌 2022; 4(2): 39-48.
- 2) 浅川友祈子, 我部山キヨ子. 第2子出産に伴う第1子に対する母親の育児感情の変化 妊娠後期から産後1カ月の縦断研究. 母性衛生 2022; 63(1): 102-11.

### 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. 看護職者・母親と創る「混合・完全人工栄養の母子」に特化した授乳支援ガイドライン開発: 第1段階: 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. Sexuality Education Programの開発と評価-大学生へのPreconception Care-. 東京慈恵会医科大学医学部看護学科研究費. 2022~2023年度.

### VII. その他

- 1) 渡邊淳子, 齋藤益子, 得松奈月, 石川紀子, 松永佳子, 菱谷純子. (口頭) 助産師外来担当者向け教育プログラムに対するファシリテーターからの評価. 第21回日本母子看護学会. Web開催. 8月. [日母子看護会誌 2022; 16(1): 30]
- 2) 野呂瀬崇彦, 渡邊淳子, 日紫喜光良, 松永佳子. (ポスター) 薬剤師を対象としたプレコンセプションケアに関する意識調査. 第55回日本薬剤師会学術大会. 仙台, 10月. (ハイブリッド方式) [日薬師会講要 2022; 55回: 217]
- 3) 高鳥えり子, 飯島佐知子, ケニヨン充子, 坂梨 薫, 大月恵理子, 兼宗美幸, 小笹由香, 松永佳子. (口頭)

女性の更年期症状を改善する複数の方法を用いた介入効果-女性の包括的支援のための文献レビュー結果から-. 第20回日本更年期と加齢のヘルスケア学会学術集会. オンライン開催, 10月. [更年期と加齢のヘルスケア会・日サプリメント会抄集 2022; 20回・9回: 40]

- 4) 松永佳子, 齋藤益子, 濱崎真由美, 小河原みゆき, 中嶋 彩, 高橋愛美. (口頭) 産後ケアを提供する熟練助産師の観察の視点. 第5回日本助産診断実践学会学術集会. ライブ・オンデマンド配信, 9月. [日助産診断実践会誌 2022; 5(1): 86]
- 5) 松永佳子, 野呂瀬崇彦, 渡邊淳子, 日紫喜光良. (口頭) 生殖可能年齢男女のプレコンセプションケアに対するニーズ. 第63回日本母性衛生学会・学術集会. 神戸, 10月. [母性衛生 2022; 63(3): 172]
- 6) 松永佳子, 高鳥えり子. (口頭) 女性のヘルスリテラシー向上に向けた介入に関する文献レビュー. 第42回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12月. (ハイブリッド形式) [日看科学会講集 2022; 42回: 275]
- 7) 吉朝加奈, 中田亜希子, 善福美砂子, 松永佳子, 原三紀子, 廣井直樹. (ポスター) 医学部看護学部合同の問題基盤型学習による学生の学びの特徴: LGBTQの事例を通して. 第42回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12月. (ハイブリッド形式) [日看科学会講集 2022; 42回: 502-3]
- 8) 濱田真由美, 佐々木美喜. (ポスター) 父親になる過程に関する国内の質的研究の統合. 第42回日本看護科学学会学術集会. 広島, 12月. (ハイブリッド形式) [日看科学会講集 2022; 42回: 625-6]
- 9) 柳原和代, 那須詠子, 伴美智子, 浅川友祈子. 【今こそ新人看護師支援を 移行期に教育機関ができること】東京慈恵会医科大学の新人看護師移行期支援 教員が語る背景と展望. 看教 2022; 63(6): 700-5.



## 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年度入学生から保健師教育が選択制となったことにより、地域看護学では主として1、2年次までの全学生を対象とした科目、3年次から保健師教育課程履修者を対象とした選択科目を加えたカリキュラムを展開している。地域における看護職の活動の場が拡大する中、1、2年次では地域の人々の健康を支援する制度や看護活動について幅広く学習している。また、3年次の「公衆衛生看護活動論」及び「公衆衛生看護管理論」においては近隣自治会の協力を得て、地域のキーパーソンへのインタビューや高齢者宅への家庭訪問、地区診断等を演習に組み込むことで効果的な実習につなげる準備教育としている。

##### 2. 実習

2017年度入学生より、地域医療連携能力を涵養する科目として2年次に「地域連携実習」が配置された。病院外来、地域包括支援センター、居宅介護支援事業所等の施設での実習を通じて、地域住民の健康や生活、それを支える多機関・多職種連携を学ぶ貴重な機会となっている。本科目においては地域看護学領域を中心に複数領域の教員が協力し実習指導にあたっている。2020年度はCOVID-19の感染拡大を受けて、全面的に遠隔実習に切り替え、2021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年度は外来、外部施設ともには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年度はCOVID-19の影響により実習期間を短縮したが、2021年度以降は、通常どおりの実習期間に戻した。2022年度においては実習内容の制限が緩和されたことにより、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。

#### II. 研究

以下のテーマで研究に取り組んでいる。

1. 独立型訪問看護ステーション看護師による在宅精神障害者地域生活支援モデル開発に関する研究の継続研究として実施している独立型訪問看護ステーションによる退院直後集中支援に焦点をあてた支援モデル開発に関する研究である。在宅精神障害者の地域生活移行支援において重視される退院直後の集中ケアにおける訪問看護の機能を明らかにすることを旨とし、国内外の研究動向の整理を行い、公表した。次いで、多様な地域にある独立型訪問看護ステーションでの調査を実施し、支援モデルを構築した。この結果から明らかになった課題を踏まえ、精神障害者の退院後支援における訪問看護師と自治体保健師の連携支援モデル構築を目的に研究を推進している。

2. 都市型集合住宅の住民が関係者と協働しながら互助の仕組みづくりを目指すプロセスの解明に向けたアクションリサーチに取り組み、対象地区においてフィールドワークを行っている。

3. 結核及びCOPD等肺病予防をめざした地域における卒煙プログラム開発を研究目標に、2022年度は卒煙プログラム開発にむけたニーズの明確化のために、習慣的喫煙者16名へのインタビュー調査による質的記述的研究を行い、学会発表し論文投稿中である。

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、分析を進めている。

#### 「点検・評価・改善」

教育に関しては、COVID-19の感染拡大による影響を受けつつも、保健師教育課程の選択学生が受講する公衆衛生看護学関連の科目や実習については関係者の協力の下で実践的な教育を行い、実習指導者からも一定の評価を得た。今後、さらなる教育の充実に努めたい。また、2年次の全学生が履修する「地域連携実習」についても学生および実習指導者からも良好な評価を得ている。

各研究については、調査データを整理して学会や論文等でその成果を発表するとともに調査対象者へのフィードバックを行った。今後も、外部研究資金の活用および応募を積極的に行い、研究継続を推進する予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sugisawa H, Shimizu Y, Kumagai T, Shinoda T, Shishido K, Koda Y. Discordance between hemodialysis patients' reports and their physicians' estimates of adherence to dietary restrictions in Japan. *Ther Apher Dial* 2022; 26(6): 1156-65.

### V. 研究費

- 1) 嶋澤順子. 独立型訪問看護ステーション看護師による精神障害者の退院後集中支援モデルの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017～2022 年度.
- 2) 嶋澤順子. 精神障害者の退院後支援における訪問看護師と自治体保健師の連携支援モデルの構築. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020～2023 年度.
- 3) 嶋澤順子. 家族を介護する精神障害者の経験. 東京慈恵会医科大学医学部看護学科研究費. 2022 年度.

## 在宅看護学

教授：北 素子 在宅看護学  
 講師：志村 友理 在宅看護学  
 講師：児玉久仁子 在宅看護学

### 教育・研究概要

在宅看護学では学部教育として、2011年度より、在宅看護学概論から演習型授業での在宅看護方法論、在宅看護学実習という一連の学習過程において、在宅看護の特徴を踏まえた看護過程の展開能力修得に重点をおいている。研究活動については2022年度、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、従来より少ないケースを通しての訪問看護実習での体験となっている。そのため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て、複数ケーススタディ法を用いた研究に取り組んでいる。

#### III. 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。

#### IV. 複雑なケア問題を持つ療養者と家族の在宅移行支援に関する研究

少子高齢化や医療の高度化によって複雑なケア問題を持つ療養者が増加していると同時に、核家族化によって家族の力が弱まり支援ニーズは増大している。さらに、医療依存度の高い療養者が、在宅へ移行しており、医療者には複雑なケア問題へ対応する能力が求められている。そこで、複雑なケア問題を持つ療養者と家族への在宅移行支援を行う家族支援専門看護師の実践内容を分析し、移行期支援の様相を明らかにする研究に取り組んでいる。

#### 「点検・評価・改善」

各教員が取り組んでいる研究は、いずれも在宅看護学領域では重要なテーマであり、領域内でサポートしあい、さらに発展的に取り組んでいくとともに、研究成果を論文化し、広く公表していくことが課題である。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 谷津裕子, 児玉久仁子, 永吉美智枝, 濱田真由美, 山下真裕子, 青木紀子, 北 素子. 「慈恵」概念の明確化 Rodgersの進化論的概念分析 明治期以降の社会福祉研究の文献を手がかりに. 慈恵医大誌 2022; 137(4): 87-101.
- 2) 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3-11.
- 3) 久保善子, 梶井澤子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 石川純子, 望月留加, 嶋澤順子, 北 素子. 看護系大学生の主体的学修行動尺度の開発. 慈恵医大誌 2022; 137(2): 29-40.

#### VIII. その他

- 1) 北 素子. (教育特別セミナー1) 質的研究の探求: 質的研究の特徴とデータ分析のポイント. 第27回日

本難病看護学会学術集会. WEB 開催. 8月. [日難病看会誌 2022 ; 27(2) : 25]

- 2) 鎌木由香, 北 素子. (口頭) ALS 患者の侵襲的人工呼吸器装着の選択における熟練訪問看護師の意思決定支援. 第 27 回日本在宅ケア学会学術集会. オンライン. 7～8月.
- 3) 井上敦子, 藤原真弓, 児玉久仁子, 井上玲子, 志村友理. 実践促進委員会 活動報告～家族看護実践オンラインセミナー基礎編開催の概要と評価～. 日本家族看護学会第 29 回学術集会. 福岡, 9月. [日家族看会抄集 2022 ; 29 回 : 97]
- 4) 児玉久仁子, 藤原真弓, 井上敦子, 井上玲子, 志村友理. (口頭) 家族看護実践促進委員会 活動報告 家族看護実践オンラインセミナー応用編の評価 : 家族カウンセリング入門. 日本家族看護学会第 29 回学術集会. 福岡, 9月. [日家族看会抄集 2022 ; 29 回 : 98]



## 健康科学疾病治療学

教授：内田 満 疾病・治療学，形成外科学  
教授：大橋 十也 疾病・治療学，小児科学

### 教育・研究概要

#### I. 教育

疾病・治療学は臨床医学の全てを包括するきわめて広い領域にわたる学問であり，その教育は看護学の実践のために必須である。附属病院で診療部門を担当する内科系・外科系の講座だけでなく，母子医療センターを担当する産科学，小児科学などの講座，中央診療部門を担当する麻酔科学，放射線医学，臨床検査医学などの講座の教員も授業を担当する。

疾病・治療学は3つの分野に分かれる。「疾病・治療学Ⅰ」は主として内科系の診療科が担当するが，感染制御科，画像診断部，中央検査部などの医師も協力する。「疾病・治療学Ⅱ」の講義は1年生の後期に行われた。「疾病・治療学Ⅲ」は主として外科学の診療科が担当するが，救急部，放射線治療部，麻酔部，リハビリテーション科などの医師も協力する。「疾病・治療学Ⅳ」は小児科，産科，精神神経科が担当するが，さらに高齢者に特有の疾患を扱う呼吸器内科，脳神経内科，循環器内科，血管外科，整形外科などの医師が講義を行った。「疾病・治療学Ⅴ・Ⅵ」の講義は2年生の前期に行われた。

DP8「国際的視野の獲得」を涵養する科目は「国際医療論」，「国際看護実践Ⅱ」，「Global Nursing PracticeⅠ」，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年度はCOVID-19の感染状況の鎮静化により国際交流が再開された。2022年11～12月に4年生1名がKing's College Londonへ，2023年3月に2年生2名がNational University of Singapore，別の2年生2名がNational Taiwan Universityに派遣された。

#### II. 研究

1. 看護学科特別研究費による研究「看護学科における国際看護教育の評価と展望」が完了し，論文はJikeikai Medical Journalに投稿され，受理された。

2. 4年生の卒業研究で有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症，ムコ多糖症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，患者会を通じてアンケート調査を行った。有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症は第70回日本小児保健協会学術集会での口頭発表が受理された。ムコ多糖症に関しては第27回日本ライソゾーム病研究会で発表した。

3. 昨年，第26回日本ライソゾーム病研究会で発表した4年生の卒業研究「ファブリー病へのCOVID-19パンデミックの意識調査」はJikeikai Medical Journalに誌上発表した。

4. Hunter症候群の遺伝子治療に使用するベクターの特許を取得した（特許第7197901号）。

#### 「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するように，毎年事前をお願いしているが，担当者によっては内容が難解すぎる場合があった。また教授すべき内容が甚大であり，学生参加型で講義を行うことは容易でなかった。毎年学生による授業評価を参考にして，講義担当者へのフィードバックにより改善を試みている。2022年度は2021年度に続いて講義はほとんど全て遠隔（eラーニング上のオンデマンド形式）で行われた。2021年度の学生による授業評価の内容から，2022年度では各講義資料の掲載時期を延長し，また課題の内容の変更を行った。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) 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. Epub 2022 Jul 14.
- 2) Anan I, Sakuma T, Fukuro E, Morimoto S, Nojiri A, Kawai M, Sakurai K, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Yoshimura M, Eto Y, Hongo K. The role of native T1 values on the evaluation of cardiac manifestation in Japanese Fabry disease patients. *Mol Genet Metab Rep* 2022; 31: 100858.
- 3) Tsunogai T, Ohashi T, Shimada Y, Higuchi T, Kimura A, Watabe AM, Kato F, Ida H, Kobayashi H. Hematopoietic stem cell gene therapy ameliorates CNS involvement in murine model of GM1-gangliosidosis. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2022; 25: 448-60.

- 4) Takeuchi T, Ohashi T. An awareness survey on COVID-19 among Japanese patients with Fabry disease. *Jikeikai Med J* 2022; 69(2) : 29-34.

#### VI. 特許

- 1) 大橋十也, 小林博司, 樋口 孝, 嶋田洋太. Hunter 症候群の遺伝子治療に使用されるベクタープラスミド, レンチウイルスベクターシステム, 細胞, 及び, 細胞製剤. 特許番号 7197901. 2022 年.

#### VII. その他

- 1) 内田 満. 改めて健康診断を理解しよう! 東京慈恵会医科大学地域連携看護学実践研究センター市民公開講座: 健診のススメ! よりよい暮らしのために健康診断を活用しよう. 調布, 8月.

# 学術情報センター

センター長 南 沢 享

学術情報センターは、本学の教育、研究、医療、管理・運営における学術情報利用を支援・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：262,656 冊

図書：110,147 冊 (和 75,283 冊, 洋 34,864 冊)

雑誌：152,509 冊 (和 65,121 冊, 洋 87,388 冊)

#### 2) 受入雑誌数

557 種 (和 491 種, 洋 66 種)

#### 3) 電子ジャーナル提供数

9,887 種 (和 1,611 種, 洋 8,276 種)

#### 4) 所蔵視聴覚資料数

ビデオ：926 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

5,021 冊

#### 6) 他学との文献相互貸借数

貸出 1,056 件, 借受 1,070 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 Web サイト上に、所蔵資料の検索メニュー、講義

用参考書・診療ガイドライン等の特定資料の検索メニュー、図書、雑誌（購読誌・オープンアクセス誌）、関連資料の一括検索のメニュー、雑誌タイトルへのリンク一覧を掲載している。

#### 2) 図書館、図書館資料の利用の支援

新型コロナウイルス感染症拡大に伴い、2022 年 7 月 8 日以降、グループ学習室（1 階閲覧室）の学生の利用人数を 1～4 名と変更した。

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 68 巻 4 号 (2021)～第 69 巻 3 号 (2022)、『東京慈恵会医科大学雑誌』第 136 巻 6 号 (2021)～第 138 巻 2 号 (2022) を編集・発行した。英文研究年報『Research Activities』は発行内容が変更となり、数年に 1 回の発行とし、図表を交え本学の研究活動を簡潔に紹介する形式で編集、2022 年 12 月に発行した。『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 2021 (第 41 号)』を編集、2022 年 12 月に発行した。

#### 4) 学術リポジトリの運用

本学刊行物の掲載記事、本学教員学術論文（学外発行誌掲載含む）、学位の審査結果要旨と主論文の学術リポジトリへの登録作業を担当した。2022 年度の学術リポジトリへの新規登録件数は 104 件、閲覧は 77,167 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（志賀 剛教授（臨床薬理学講座）、吉村道博教授（内科学講座）、岡崎真雄教授（学術情報センター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。2022 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」

2022年度中に行う2023年の外国雑誌やデータベースの契約は、約3,300万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、過去3年間の利用が少ない雑誌の中止等により、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、制限付きで再開した。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必要がある。

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：90,907 冊

図書：75,922 冊 (和 66,318 冊, 洋 9,604 冊)

雑誌：14,985 冊 (和 10,882 冊, 洋 4,103 冊)

#### 2) 受入雑誌数

183 種 (和 146 種, 洋 37 種)

#### 3) 館外貸出冊数

2,834 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。2022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たが、入館時のマスク着用および手指消毒、館内の換気、座席の利用制限は継続した。

### 「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。前年度と比較し利用は全体的に増加した。2023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。

## 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

489 名 (学内 41 名, 学外 448 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(標本館委員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。7名の退任教授の先生方から、展示のご提供をいただいた(馬目佳信教授(基盤研究施設)、敷島敬悟教授(眼科学講座)、三浦靖彦教授(内科学講座(総合診療内科))、坂東 興教授(心臓外科学講座)、関 晋吾教授(内科学講座(循環器内科))、島田 貴教授(内科学講座(腫瘍・血液内科))、中田浩二教授(臨床検査医学講座))。

### 「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一時制限緩和により、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、372名の学生、教職員からのべ455回の閲覧があった。



## 写真室

### 1. 年間統計

撮影・スライド作成：121 件 (3,569 枚)  
ビデオ編集機の利用：84 件 (837 時間)  
カラープリント作成 (ポスター作成含む)：306 件 (4,905 枚)  
35mm スライド画像入力サービス：2 件 (969 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増加した。

## 史料室

### 1. 年間統計

見学・資料閲覧：11 件 (学内 4 件, 学外 7 件)  
資料提供・貸出：50 件 (学内 37 件, 学外 13 件)  
調査：30 件 (学内 16 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。史料室に展示されていたパネル類にカビによるダメージがあったため、2022 年 9～12 月に撤去、複製し、2023 年 3 月までに展示した。2022 年 10 月 19 日に史料室内に産業用除湿器を設置したほか、2022 年 11 月に温湿度計の追加購入および展示室内への設置、展示室内の消毒、清掃を行った。

#### 「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 2022 年 9 月～2023 年 2 月まで閉室していたため見学は受けられず減少したが、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 2022～2023 年度実習生として推薦した。

- 1) King's College London GKT School of Medical Education：2 名
- 2) Chulalongkorn University：2 名
- 3) The University of Hong Kong：1 名
- 4) University of Leeds：1 名
- 5) Ludwig-Maximilians-Universität München：2 名
- 6) Mayo Clinic College of Medicine and Science：3 名
- 7) The University of Queensland：2 名
- 8) Seoul National University：2 名
- 9) National University of Singapore：3 名

- 10) Stanford University : 2名
- 11) National Taiwan University : 3名
- 12) University of California, Los Angeles : 3名
- 13) Medical University of Vienna : 3名

また、2023～2024年度 University of Hawaii 海外選択実習生として医学科4年生の志願者1名を選考した。

新型コロナウイルス感染拡大の影響により2022年度中に海外臨床実習が実施できたのは12名だった。前年度選考されたが、コロナ禍により渡航できなかった学生のうち、3名がプライマリケア・選択学外臨床実習として渡航できた。

### 3. 留学支援セミナーの開催

2022年5月24日に留学支援セミナーを開催した(参加者19名:会場9名, オンライン10名)。講師は米国UCSFで一般外科レジデントの中川裕介先生。

### 4. Mayo Clinic オンライン講義の開催

Mayo ClinicのDr. James. S. Newmanによるオンライン講義を2022年5月28日に開催した(参加者25名)。

### 5. 「IELTS セミナー」の開催

2022年12月7日にオンライン形式でIELTSセミナー(参加者18名)を開催した。

### 6. 2022年度海外選択実習成果報告会の開催

2022年12月23日に大学1号館講堂で2022年度海外選択実習成果報告会(参加者38名)を開催した。3名の成果報告から1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: 6名

海外臨床実習ができた学生およびプライマリケア・選択学外臨床実習として渡航できた学生(医学科6年生)に奨学金を授与した。今回より、口座振込をやめ、奨学金授与の意識を強くするために、落合和徳会長から直接授与していただいた。

- 2) 学外研究員: 2021年度選考者1名365万円(2年目), 2022年度選考者1名349万円(1年目)

前年度までに選考され、留学中の2名の支給手続きを行ったほか、2023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

協定受入について追加採択があり、海外協定校から受け入れた学生5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拡大による渡航禁止や受入中止などの影響により、年度の前半は海外からの選択実習生の受入および海外への派遣はなかった。学内での検討および協定校との連絡を続け、年度の後半から受入は協定校に限定して再開し、派遣も徐々に再開された。

海外で選択実習に選考された学生には、前年に引き続きMayo ClinicのDr. James. S. Newmanによるオンライン講義をオンライン形式で行っていた。また、留学支援セミナーやIELTS対策セミナーなど、派遣の再開に向け、より効果的なセミナー等を検討、実施していく。

# 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

2023年3月末現在登録者は155名、(うち港区医師会31名、中央区医師会6名)である。この1年の新規登録者数はなし、物故者は5名である。

年間の利用者は316名、延利用者数8,965名である。

## 2. 活動

1) 2022年9月22日(木)午後7時より2号館講堂とZoomにおいて第42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170名であった。

演者と演題は次のとおりである。

- (1) 附属病院手術室の現状  
鴻 信義(手術部)
- (2) 上部消化管におけるロボット支援手術の導入、現状、展望  
藤崎宗春(上部消化管外科)
- (3) ロボット支援下臍切除術の導入と今後の展望  
後町武志(肝胆膵外科)
- (4) 大腸癌におけるロボット支援手術の現状と展望  
武田泰裕(下部消化管外科)
- (5) 呼吸器外科におけるロボット支援手術  
大塚 崇(呼吸器外科)

(6) 婦人科におけるロボット支援手術

平田幸広(産婦人科)

(7) 慈恵医大泌尿器科におけるロボット支援手術の現状

木村高弘(泌尿器科)

(8) 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2022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。

(2022年4月)

・遺伝診療：遺伝子診断の現状と未来

川目 裕(遺伝診療部)

・遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリング

原田佳奈・金子実基子(遺伝診療部 認定遺伝カウンセラー)

(2022年6月)

・FDG-PET検査について

渡辺 憲(画像診断部)

・患者満足度の高い腫瘍センターをめざして

永崎栄次郎(腫瘍センター)

(2022年11月)

・二次性高血圧

菅野直希(腎臓・高血圧内科)

・大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI)の現状と展望

森本 智(循環器内科)

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。2022年11月で317号となっている。

4) 「生涯学習シリーズ」を作成し、慈大新聞2023年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：岡崎 史子 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自中)  
 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月に教学委員長を室長に医学教育研究室が学事部学務課内に設置され、2002年4月には初年次教育の拡充のために、国領校に医学教育研究室国領分室が設置された。2005年10月に教育センターと名称を改め、その中に医学教育研究室、看護教育研究室、卒業教育支援室、教育開発室が置かれて教育センターとして本格的な活動が開始された。現在、教育センター内には、医師キャリアサポート部門（部門長：中村真理子）、看護キャリアサポート部門（部門長：高橋則子）、シミュレーション教育部門（部門長：中村真理子）、地域医療支援部門（部門長：松島雅人）、教育IR部門（部門長：中村真理子）、アドミッション部門（部門長：中村真理子）の6部門が配置されて活動している。福島 統が2007年4月から教育センター長を務めてきたが、定年に伴い、2021年4月からは中村真理子がセンター長に就任した。

### 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、「医療総論演習」、「Early clinical exposure Ⅱ」、「医学総論Ⅱ演習」、「医学総論Ⅲ演習」、「医学総論Ⅳ演習」、「重症心身障害児療育体験実習」、「地域子育て支援体験実習」のユニット責任者、石橋教授は「基本的臨床技能実習」、「医師国家試験ガイダンス」のユニット責任者、草刈教授は「症候病態演習Ⅱ」、「症候病態演習Ⅲ」、「臨床医学演習」のユニット責任者、岡崎准教授は「在宅ケア実習」、「医学総論Ⅴ演習」、「家庭医実習」のユニット責任者、鈴木准教授は「医学総論Ⅰ演習」、「福

祉体験実習」のユニット責任者を務めた。大学院教育として、中村教授、石橋教授、草刈教授、岡崎准教授、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。

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。挟間主事は、卒前卒後の医学生・看護学生及び医療従事者を対象としたシミュレーション教育の設計に参加した。

文部科学省GP事業「ウィズコロナ時代の新たな医療に対応できる医療人材養成事業」のメニュー1とメニュー2に採択され、オンライン診療をはじめとする遠隔医療のための教育、Dxを活用したハイブリッド臨床実習教育、3Dプリンターを利用した新たなシミュレーション教育の開発など、教育センター教員を中心に、低学年から高学年へとつながる縦断的な教育プログラム開発を推進した。

学内委員会活動として、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の実施に責任を持つ立場として活動し、中村教授は「教育プログラム評価委員会」の委員長、石橋教授は「試験委員会」、「共用試験問題検討委員会」の委員長、草刈教授は「基礎医科学Ⅱ総合試験委員会」、「症候病態演習委員会」の委員長を務めた。中村教授と鈴木准教授は学生部委員として学生支援を担った。そのほか、中村教授と草刈教授は大学内部質保証の医学科担当として「教育研究会議」に参画した。

### II. 教育IR

教育IR部門は、入試データ、医学科学生と卒業生の実績データを収集・分析し、必要に応じて教育プログラム評価委員会にデータを提供してプログラム評価に資する活動を行った。教育プログラム評価委員会が審議された結果は教学委員会に改善のための提言として提出した。また、入学に関するアンケート、卒業生アンケート、教員アンケートなどの企画、実施、解析を行い、課題の抽出をして教育プログラム評価委員会が審議の後、教学委員会に報告した。



### Ⅲ. シミュレーション教育

シミュレーション教育部門は、シミュレーション教育施設の事業計画と予算執行を司り、必要な備品整備、教育環境整備を行い、適切な運営が行われるように努めた。倫理的問題や新型コロナウイルス感染症拡大などの種々の困難がある中で、患者安全を担保するために、実際の患者を対象に実施できない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。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、2022年度は1,557件であり、その利用は確実に増加している。

### Ⅳ. 卒前FD・SD

学内のFDにファシリテータあるいはチーフタスクフォースとして、石橋教授は試験問題作成FD、クリニカルクラ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。岡崎准教授はクリニカルクラ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. 学内卒後臨床教育

臨床研修センター副センター長として、石橋教授は、附属病院の臨床研修プログラム責任者、鏡視下手術学内技術認定制度責任者を務め、技術認定試験(Step1: 5回, Step2: 4回)を実施した。医材・物流ワーキンググループ委員長、研修・レジデント委員会委員長を務め、臨床研修指導医講習会、屋根瓦方式教育スキルアップのための後期研修医FDに参加した。岡崎准教授は臨床研修センター副センター長として、研修管理委員会、研修レジデント委員会、臨床研修評価検討委員会委員長、メンターWGに携わった他、臨床研修指導医講習会のチーフタスクフォースを務め、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。

奈良副部門長と挟間主事は学内含む地域看護師を対象に「認定看護管理者教育課程ファーストレベル」を対面で実施した。挟間主事は、附属4病院看護師を対象に「エデュケーションナース研修」、「静脈注射IVレベル3研修」および附属病院の手術部と放射

線部・外来化学療法室看護師、柏病院放射線部看護師を対象とした「静脈注射IVレベル4研修」の開催支援を行った。また、急変対応シミュレーション教育の勉強会の開催、附属4病院で実施可能なBLS再学習のモデルコースの運営および受講管理も行った。また、挟間主事は、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活用支援にも携わった。

### 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・運営部会員として機構の運営に関わるとともに、財務委員会委員長をはじめ、評価委員会、研修委員会、調査・解析委員会、内部質保証委員会、評価基準Ver3.0検討WGの委員を務めた。

医療系大学間共用試験実施評価機構(CATO)では、中村教授は医学系CBT実施小委員会病態解析EMI問題作成専門部会委員、CBT機構派遣監督者として日本医科大学、聖マリアンナ医科大学に派遣された。石橋教授は医学系CBT実施小委員会症候EMI問題作成専門部会委員、CBT機構派遣監督者として岐阜大学、横浜市立大学、群馬大学、国際医療福祉大学に派遣された。岡崎准教授は診療参加型臨床実習後客観的臨床能力試験委員会の認定評価者養成・管理小委員会委員、学修評価項目検討委員会副委員長、課題作成委員会副委員長を務め、Post-CC OSCEの機構派遣監督者として国際医療福祉大学、Pre-CC OSCEの機構派遣監督者として岩手医大、愛媛大学、長崎大学、帝京大学へ派遣された。またOSCE認定評価者講習会での講師を務めた。

日本医学教育学会の代議員として、中村教授は学会誌編集委員会と広報情報基盤委員会、岡崎准教授は教育業績・FD委員会の委員としての活動を行った。

中村教授は、岐阜大学医学部教育開発研究センター招聘教授(教育)、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、日本医学教育学会医学教育モデル・コア・カリキュラム調査研究チーム、薬学教育評価機構基準・要項検討委員会委員を務めた。岡崎准教授は、岐阜大学医学部客員教授(国立大学法人東海国立大学機構非常勤講師)、同教育プログラム評価委員会委員、国立病院長会議新EPOC開発ワーキン

グループ、日本医学哲学・倫理学会広報委員、医学哲学・倫理学教育 WG 委員を務めた。高橋部門長は、日本看護協会専門看護師制度委員会委員、公益財団法人佐々木研究所評議員、公益社団法人日本医療機能評価機構調査員を務めた。挟間主事は、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

- ・ 国立大学法人東海国立大学機構
- ・ 防衛医科大学
- ・ 新潟大学

### 「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) 卒業生涯学習支援、3) 看護キャリアサポート業務、4) シミュレーション教育施設運営管理、5) e-ラーニングの設備管理と運営、6) 教育 IR 活動、そして7) 高大接続に関する入学試験改革を中心に活動を行っている。研究もこの活動に沿った内容で行っている。

高等教育の政策変化に応じた医学教育に対応するため、教育センターの役割が拡大しつつある。特に教育 IR 部門は、今後、教育の質保証の観点からその活動を強化していかなければならない。学修成果に関するデータ収集やアルムナイ調査など、本学の社会的責任の指標となるデータ収集が求められており、教育プログラム評価委員会と連携して、内部質保証のためのデータを基にしたプログラム評価を遂行していかなくてはならない。入学試験に関しては、面接方法を MMI に変更したのをはじめとして幾つかの試みを開始しており、その評価とフィードバックも必要である。2022 年度に受審した医学教育分野別評価においては、自己点検評価書と根拠資料の作成、実地調査での運営等、教育 IR 部門を中心に教育センターは主導的な立場で役割を果たした。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。

新型コロナウイルス感染症拡大によって ICT 整備が急速に進みつつあるこの機会を利用して、e-ラーニングシステムの一層の改善、あるいは LMS として包括的なシステムを構築していくことも考慮すべきだと考える。卒前と卒後の教育の連携も強化していく必要があり、臨床現場での真性の評価を中心に学生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。シミュレーションを利用したより実践的な教育プログラムを充実させるために、シミュレーション機材の安全かつ効率的な保管管理体制が構築され、運用を始めた。

2. 教育センターの活動は学内のものと学外のものに区分される。学内の活動は教学委員会及びその下部組織の委員会の支援活動で、教学委員会の依頼の下で行われている。新型コロナウイルス感染症拡大により教育方法や内容に大きな変化が生ずることとなったが、新たな教育プログラムの構築に向けて、教育センターは俯瞰的・客観的な立場からの支援を図る必要がある。一方で学外の活動は広がっており、全国医学部長病院長会議、国立病院長会議、医学教育振興財団、JACME、日本医学教育学会、CATO、日本看護協会、日本救急看護学会など様々な場面で教育センター教員が活躍している。そうした活動の中で他大学の教員との交流も盛んに行われている。学外との交流を深めることで様々な知見を得て、本学の教育改善に繋げる活動を図っていく。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Miyoshi T, Okazaki F, Yoshino J, Yoshida S, Funakoshi H, Oto T, Saiki T. The need for researching the utility of R2C2 model in Cross-Cultural and Cross-Disciplinary settings. *The Asia Pacific Scholar* 2022; 7(4) : 86-7.
- 2) Yoshida E, Matsushima M, Okazaki F. Cross-sectional survey of education on LGBT content in medical schools in Japan. *BMJ Open* 2022; 2(5) : e057573.
- 3) Sugiyama Y, Mutai R, Matsushima M. Association between patient complexity and healthcare costs in primary care on a Japanese island: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2023; 13(3) : e068497.
- 4) Aoki T, Sugiyama Y, Mutai R, Matsushima M. Impact of primary care attributes on hospitalization during the COVID-19 pandemic: a nationwide prospective cohort study in Japan. *Ann Fam Med* 2023; 21(1) : 27-32.
- 5) Watanabe T, Matsushima M, Kaneko M, Aoki T, Sugiyama Y, Fujinuma Y. Death at home versus other locations in older people receiving physician-led home visits: a multicenter prospective study in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2022; 22(12) : 1005-12.
- 6) Sugiyama Y, Mutai R, Aoki T, Matsushima M. Multimorbidity and complex multimorbidity, their prevalence, and associated factors on a remote island in Japan: a cross-sectional study. *BMC Prim Care* 2022; 23(1) : 258.
- 7) Satake S, Sugiyama Y, Mutai M, Iwata H, Matsushima M, Kimura N. Effect of favorite music on heart rate variability regardless of aging. *Jikeikai Med J*

2022; 69(3) : 43-54.

- 8) Wakabayashi M, Sugiyama Y, Takada M, Kinjo A, Iso H, Tabuchi T. Loneliness and increased hazardous alcohol use : data from a nationwide internet survey with 1-year follow-up. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(19) : 12086.
- 9) Sugiyama Y, Mutai R, Yoshimoto H, Horiguchi R, Yoshida S, Matsushima M. Structural validity and internal consistency of the Patient Centred Assessment Method in a primary care setting in a Japanese island area : a cross-sectional study. *BMJ Open* 2022; 12(6) : e050566.
- 10) Wakabayashi M, Takada M, Kinjo A, Sugiyama Y, Iso H, Tabuchi T. Problem drinkers and high risk-taking behaviors under the stay-at-home policy of the COVID-19 emergency declaration. *BMC Public Health* 2022; 22(1) : 1173.
- 11) Iwata H, Sugiyama Y, Sato Y, Sasamoto N, Aoki T, Matsushima M. Diagnostic accuracy of pelvic examination in pelvic inflammatory disease : a meta-analysis. *J Gen Fam Med* 2022; 23(6) : 384-92.

## II. 総説

- 1) 中村真理子. 第2部 : 新たな展開 13. Institutional Research. 日本医学教育学会監修, 日本医学教育学会広報・情報基盤委員会編. 医学教育白書. 2022年版(19~22). 東京 : 篠原出版新社, 2022. p.224-9.

## IV. 著書

- 1) 岡崎史子. 第1章 : 身体の構造と機能 17. 循環系 (1) 心臓. 角田 亘, 後藤純信編. 生理学 : Crosslink basic リハビリテーションテキスト. 東京 : メジカルビュー社, 2022. p.156-62.
- 2) 岡崎史子. 第1章 : 身体の構造と機能 18. 循環系 (2) 血管. 角田 亘, 後藤純信編. 生理学 : Crosslink basic リハビリテーションテキスト. 東京 : メジカルビュー社, 2022. p.163-70.

## V. 研究費

- 1) 杉山佳史. マルチモビディティの有病率やそのパターン及び健康の社会的決定要因との関連. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2020~2022年度.
- 2) 杉山佳史. 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~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・緊急紹介受診/緊急入院との関連について~. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2022年度.

## VII. 賞

- 1) 杉山佳史. 研究奨励賞. 慈恵医師会. 多良間村における飲酒の実態調査. 2022年10月.

## VIII. その他

- 1) 中村真理子. 設問14 : 教育評価, 設問15 : 授業時間配分. 全国医学部長病院長会議編. 医学教育カリキュラムの現状. 2021年度(令和年度). 東京 : 全国医学部長病院長会議, 2022. p.437-72.
- 2) 中村真理子. 第3章 : 学修方略・評価. 医学教育モデル・コア・カリキュラム. 令和4年度改訂版. p.95-150. [https://www.mext.go.jp/content/20230207-mxt\\_igaku-000026049\\_00001.pdf](https://www.mext.go.jp/content/20230207-mxt_igaku-000026049_00001.pdf)
- 3) 中村真理子, 井草誠彦. 医学教育分野別評価2巡目受審の経験について. 日本医学教育評価機構による2巡目評価シンポジウム. 東京, 3月.
- 4) 岡崎史子. (シンポジウム1 : 臨床研修を練る会議~外来研修&評価(続編)~) 外来研修準備教育とその効果についての検討. 第54回日本医学教育学会大会. 高崎, 7月.
- 5) Kanakubo Y, Yoshida E, Sugiyama Y, Aoki T, Mutai R, Okada T, Matsushima M. (Poster) Development of the Japanese version of Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Development of Clinical Skills Scale. NAPCRG (North American Primary Care Research Group) 50th Annual Meeting. Phoenix, Nov.
- 6) 三浦靖彦, 濱口明彦, 杉山佳史, 松島雅人. 「慢性腎不全患者の看取りを依頼する際の情報提供書(案)」に関するアンケート調査結果. 第67回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 7月.
- 7) 日向佑樹, 松島雅人, 渡邊隆将, 青木拓也, 杉山佳史, 藤沼康樹. (口頭) 訪問診療導入後のADL改善割合と関連する要因の検討 : 多施設共同後ろ向きコホート研究. 第13回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 横浜, 6月. (ハイブリッド開催)
- 8) 金久保祐介, 吉田絵理子, 杉山佳史, 務基理恵子, 青木拓也, 松島雅人, 岡田唯男. (口頭) 医療従事者・精神保健従事者のLGBT診療技能を評価する尺度「日本語版LGBT-DOCSS」の作成. 第13回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 横浜, 6月. (ハイブリッド開催)
- 9) 三浦靖彦, 濱口明彦, 杉山佳史, 松島雅人, 長尾式子, 堂岡俊彦. (口頭) 慢性腎不全患者の看取りを依頼する際の情報提供書(案)に関するアンケート調査結果. 第13回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 横浜, 6月. (ハイブリッド開催)

# 臨床研究支援センター

センター長 敷 島 敬 悟

教授：敷島 敬悟 眼科学  
 教授：西川 正子 医学生物統計学  
 准教授：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、2022年4月から2023年3月までの相談は86課題（新規の支援申込みは56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。

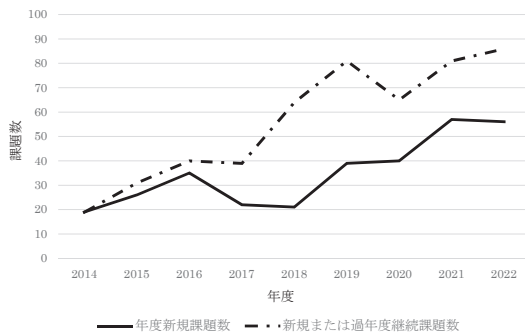


図1 臨床研究支援センター設置後の支援課題数

## 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20課題、プロトコル作成及び統計解析方法26課題、解析方法の相談19課題、論文作成4課題、論文査読対応2課題、公的研究費申請書作成相談1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7課題、プロトコル作成・変更及び統計解析方法13課題、解析方法の相談12課題、解析実施5課題、論文作成7課題、論文査読対応3課題、公的研究費申請書作成相談1課題、モニタリング3課題、その他5課題であった。結果と

して、採択された論文は7報であった。

## 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。内視鏡医学講座とはAMED研究費申請段階から共同で関わり、共同研究（研究課題：深層学習アルゴリズムを活用した大腸内視鏡用診断支援プログラムの実用化研究）を実施した。AMED研究費による遺伝子治療研究部との共同研究は、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）などを行っている。

## III. 教育・研修

当センターは、学内の臨床研究に関するリテラシーを向上させるために2014年より総合医科学研究センター薬物治療学研究部と協力して「臨床試験セミナー」を開催していたが、2019年4月以降は当センターが「臨床試験セミナー」を開催している。しかし、2020年度から新型コロナウイルス感染症の拡大によりセミナーを開催できていない。また、学内の臨床研究に関する生物統計学の適切な応用と普及を図るために2015年度より開始した「明日から活かせる生物統計学 教育研修プログラム」を廃止し、2019年度から大学院共通カリキュラムの選択科目に「臨床試験方法論」（9コマ・1単位）を開講した。本講義は公開講座とし、大学院生のみならず教職員も参加可能とした。本年度、大学院講義は講義内容を録画し、eラーニング形式での受講とした。受講希望の教職員には同じ内容をeラーニングで公開した。2022年度は、申込みをしないで自由に受講できる形式とした。

## 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を受け、当センター内に新たに臨床研究審査委員会事務局が設置され、更に、臨床研究法に則って研究を実施するための支援の一貫として研究計画書、同意説明文書、モニタリングの手順書等の雛形を作成し、審査申請書類と合わせて当センターのホームページに掲載している。なお、臨床研究法下を実施される研究については、病院長による適正な実施の確認が必要であるため、病院長からの指示を受け当センターが確認調査を行うなど、適正な研究の遂行に寄与している。

大学の倫理委員会は2014年4月より第1倫理委員会と第2倫理委員会に改組され、同時に倫理委員会事務局は学事課から当センター内に設置された。なお、2020年度から研究に関わる事務部門の改組があり、当センター及び治験センターの事務担当者は研究推進課の所属となったが、倫理委員会事務局、認定臨床研究審査委員会事務局等は当センターに設置されていることから、事務局の運営自体はこれまで通りとなっている。事務局の専門性を高めるために当初は事務局機能の一部を数年間外部委託したが、現在では外部委託は終了し本学職員のみで運営されている。また、2014年11月に倫理委員会申請システムが導入された。研究者に、審査資料の作成のための、研究計画書、同意説明文書の雛形、倫理指針を盛り込んだ作成マニュアルや、他の研究機関との業務委託契約、覚書等のサンプルを提供し、研究目的・方法に応じて過不足なく審査資料が整えられるようにしている。

## V. 治験センターとの連携業務

当センターと従来から設置されている附属病院治験センターは合同ミーティングを隔週開催して一体的運営に努めている。これに伴い治験センターのCRCが臨床研究のCRC業務に関与し易い体制が構築された。

## VI. 体制整備

### 1. モニタリング

当センターの支援内容を充実していく体制整備として、まず、慶應義塾大学の協力を得ながら、本学主導の臨床研究のモニタリング相談に対して当センターで対応できるような体制構築を進め、2021年度からパイロット的に数件の臨床研究のモニタリング業務の実施を開始している。2022年度は3課題のモニタリング業務支援を行った。

### 2. データマネジメント (DM)

DM業務をセンター内で支援できるように、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3課題でDM支援に着手した。

### 3. 疾患レジストリー

2018年に慈恵大学の4病院（本院、葛飾医療センター、第三病院、柏病院）において、災害時対策の一環として「SS-MIX (Standardized Structured Medical record Information eXchange) 2 標準化ストレージ」が導入され、電子カルテから診療データを抽出可能となった。当センターでは、臨床研究へ利活用することを目的に、各診療科と連携しSS-MIX2を基盤とした疾患レジストリシステムの構築を進めている。2020年に疾患レジストリシステムの利用に関するSOPを作成し、システムの維持・管理および利用者の支援を行っている。

## 「点検・評価・改善」

1. 2022年度の臨床研究支援相談は86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、2022年度は、2021年と同様のeラーニング形式で教職員に公開した。受講しやすいように申込み不要で公開したため、受講者数の正確な記録は取れなかった。2023年3月の第2回目の募集前の時点では、15名の受講の履歴を確認できた。2021年度の同時期では41名の受講希望登録があったので、2023年3月末時点の2022年度の受講者数は、2021年より少なかったのではな

いかと予想される。引き続き本講義による教育が必要である一方で、受講者の理解度に応じたより基礎的な内容や発展的な内容の教育が必要と考えられる。これらはコロナ禍で中断していた「臨床試験セミナー」としてオンライン形式で開催することを検討している。この他、ワークショップなど実践的な教育も今後必要と考えている。

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、講座主任教授あてに臨床研究の支援のニーズ調査を行い、要望を分析した結果、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ことが明らかとなった。理解がより得られ易いようにイントラネットホームページの見直しを進めた。また、分析結果から、当センターとURAが連携する事で、有効な研究支援につながると考えられ、更なる連携強化が必要と思われる。

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「治療センター」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) Shiga T, Suzuki T, Kida K, Suzuki A, Kohno T, Ushijima A, Kiuchi S, Ishii S, Murata M, Ijichi T, Suzuki M, Nishikawa M; EXCILE-HF Trial Investigators. Rationale and design of the Effect of Ivabradine on Exercise Tolerance in Patients With Chronic Heart Failure (EXCILE-HF) trial - protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Circ Rep* 2023; 5(4): 157-61.
- 2) Tahara M, Higurashi N, Hata J, Nishikawa M, Ito K, Hirose S, Kaneko T, Mashimo T, Sakuma T, Yamamoto T, Okano HJ. Developmental changes in brain activity of heterozygous Scn1a knockout rats. *Front Neurol* 2023; 14: 1125089.
- 3) Horii M, Akagi R, Takahashi S, Watanabe S, Oga-  
wa Y, Kimura S, Yamaguchi S, Ohtori S, Sasho T. Risk factors for the occurrence and protraction of patellar and patellar tendon pain in children and adolescents: a prospective cohort study of 3 years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022; 23(1): 389.
- 4) Kubota J, Takahashi S, Suzuki T, Ito A, Akiyama N, Takahata N. Pranlukast treatment and the use of respiratory support in infants with respiratory syncytial virus infection. *PLoS One* 2022; 17(5): e0269043.

### II. 総説

- 1) 藤井智子, 千田 実, 一原直昭. 【臨床研究】国際共同研究 その実務と醍醐味. *Intensivist* 2022; 14(3): 551-9.

### IV. 著書

- 1) 西川正子. 第I部: 臨床試験の計画と実施 第7章: 開発段階に応じた臨床試験: 検証的試験 50. 有害事象の解析. 丹後俊郎, 松井茂之編. 臨床試験の事典. 東京: 朝倉書店, 2023. p.144-5.
- 2) 西川正子. 第I部: 臨床試験の計画と実施 第7章: 開発段階に応じた臨床試験: 検証的試験 51. 有害事象の発現状況の要約法. 丹後俊郎, 松井茂之編. 臨床試験の事典. 東京: 朝倉書店, 2023. p.146-50.
- 3) 西川正子. 第II部: 臨床試験の統計解析 第20章: 生存時間解析 123. 競合リスクがある場合の累積発生関数(率)推定法. 丹後俊郎, 松井茂之編. 臨床試験の事典. 東京: 朝倉書店, 2023. p.360-3.
- 4) 西川正子. 第II部: 臨床試験の統計解析 第20章: 生存時間解析 124. 競合リスクがある場合の累積発生関数(率)の差のGrayの検定. 丹後俊郎, 松井茂之編. 臨床試験の事典. 東京: 朝倉書店, 2023. p.364-5.
- 5) 西川正子. 第II部: 臨床試験の統計解析 第20章: 生存時間解析 125. 競合リスクがある場合のFine-Grayの回帰モデル. 丹後俊郎, 松井茂之編. 臨床試験の事典. 東京: 朝倉書店, 2023. p.366-9.
- 6) 西川正子. 第II部: 臨床試験の統計解析 第20章: 生存時間解析 126. 区間打ち切りデータ解析. 丹後俊郎, 松井茂之編. 臨床試験の事典. 東京: 朝倉書店, 2023. p.370-3.

### VIII. その他

- 1) 石橋敏寛, 村山雄一, 大石英則, 藤村宗一郎, 風間正博, 竹下康平, 高橋 翔. (ポスター) AI技術により最適化された脳血管内治療計画プログラムと遠隔治療支援システム化による医療エコシステムの開発. 第38回日本脳神経血管内治療学会学術集会. 大阪, 11月. (ハイブリッド開催) [脳血管内治療 2022; 7(Suppl.): S124]
- 2) 西川正子. (口頭) 競合リスクがある場合の基礎的な解析方法. 2022年度計量生物セミナー「生存時間解析」. 東京, 12月. (ハイブリッド開催)

# 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2年目になり，非臨床試験開始前の準備が進んだ。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」が新たにAMED・再生医療実現拠点ネットワークプログラム（現：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，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スタートした。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，行政学的研究も引き続き行われた。

### I. MPSⅡに対する遺伝子治療の実用化に向けた研究開発

AMED・再生実用化研究事業2年目。タカラバイオ・ベクタービルダーに外注し，レンチウイルスベクター（準GMPレベルベクターおよびマスターセルバンク）を作成，更に細胞調整機器を用いてヒト由来の造血幹細胞を抽出し，遺伝子導入することに成功し，この運転を数回行い，運転条件設定を確

定した。これらの成果をもとにPMDA対面助言を行い，非臨床試験（安全性試験）の方策を相談し，更に実施業者も決定し，2023年7月から非臨床試験を開始する予定となった。

### II. Pompe病の根治を目指した新規遺伝子治療の開発研究

ライソゾーム病で骨格筋・呼吸筋が進行性に障害される遺伝病であるPompe病の遺伝子治療開発として，造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の開発を提案し，AMED・再生医療実現拠点ネットワークプログラム（現：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，JCRファーマ株式会社，国立精神神経医療研究センターと共同で研究開発をスタートした。これはPompe病の欠損酵素GAAを改変した融合蛋白を発現する遺伝子を組み込み，筋組織・中枢神経に効率的に取りこまれるように設計したレンチウイルスベクターにより造血幹細胞へ遺伝子導入し，これを自家移植する方法の開発を目指している。1年目である今年度は組込む治療遺伝子が発現する治療蛋白としてGAA単独と融合蛋白がよいかを比較検討し，融合蛋白の優位性を証明した。またPompe病モデルマウスの筋組織を中心とした病理学的検討を行い，評価系を確立した。

### III. 中枢神経移行型酵素搭載AAVを用いたMPSⅡへのin vivo遺伝子治療法の検討

近年，トランスサイトosisを利用した中枢神経系への薬剤送達技術に注目が集まっている。その技術を応用したin vivo遺伝子治療法を開発するべく今年度は，抗トランスフェリン受容体（TfR）抗体を付加したIDSを搭載したアデノ随伴ウイルス（AAV：adeno-associated virus）ベクターを作成し，同ベクターを用いたMPSⅡマウスへの遺伝子治療の効果について解析を行った。その結果，通常のIDSを搭載したAAVでは中枢神経における酵素活性の上昇や蓄積基質の低減が認められない一方で，抗TfR抗体融合型酵素では大幅な改善が得られた。以上より，中枢神経移行型IDS搭載AAVを用いたin vivo遺伝子治療はMPSⅡの有望な治療となる

可能性が考えられた。

#### IV. ヒト型受容体介在性トランスサイトシスを利用した GM1 ガングリオシドーシス及びムコ多糖症 II 型の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の開発

ライソゾーム蓄積症 (LSD) は、ライソゾーム内の酸性分解酵素の遺伝的欠損によりライソゾーム内に糖脂質やグリコサミノグリカン (GAG) などが蓄積した結果、肝脾腫、骨変形、中枢神経障害などの症状を引き起こす疾患群である。現在は欠損酵素を補充する酵素補充療法や造血細胞移植がいくつかの LSD で施行されているが、補充した酵素が血液脳関門 (BBB) を通過しないため中枢神経障害には効果が期待できない。

近年、治療用酵素に特定の抗体を融合しトランスサイトシスを利用して 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 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 AAV 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たことを明らかにした。現在はさらに詳細な治療効果の解析を行っている。

#### V. 臍帯血由来造血幹細胞及び動員末梢血由来造血幹細胞への遺伝子導入

産科及び輸血細胞治療部などの協力の下、臍帯血検体と動員末梢血検体を入手した。細胞調整装置を用いて各々検体から CD34<sup>+</sup>造血幹細胞を精製・濃縮できた。LV ベクターを用いて CD34<sup>+</sup>造血幹細胞にヒト IDS 遺伝子を導入し、IDS を過剰発現出来るヒト造血幹細胞を作出した。LV の感染ゲノムコピー数解析や IDS 酵素活性の上昇効果判定、免疫不全マウスへの骨髄移植などを行い、ハンター病 *ex vivo* 遺伝子治療用細胞加工製品の品質規格の確立を行った。

#### VI. クラッペ病の遺伝子治療法開発

クラッペ病はガラクトシルセラミダーゼ (GALC) の機能低下によって細胞内にガラクトシルセラミドとサイコシンが蓄積する疾患である。GALC 酵素活性を測定することはクラッペ病の診断や治療効果の評価をする上で非常に重要である。本年はマウス脳と肝臓を用いて GALC タンパクの酵素活性測定法の確立を目指した。人工基質/酵素反応系に銀イ

オンを共存させることで GALC 酵素活性の特異的な検出が可能となった。

#### VII. GM1 ガングリオシドーシスに対する遺伝子治療

GM1 ガングリオシドーシスは、 $\beta$  ガラクトシダーゼ ( $\beta$ gal) の遺伝子異常のため、 $\beta$ gal の活性が低下し GM1 ガングリオシドの蓄積により中枢神経症状等を呈する疾患である。現在有効な治療法は存在せず、造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の開発を目指している。昨年度に MND プロモーターで  $\beta$ gal を過剰発現するレンチウイルスベクターを構築し、GM1 モデルマウスにおける治療を開始し、治療効果評価のため各臓器での  $\beta$ gal の活性、GM1 ガングリオシドの蓄積量、中枢神経における炎症性変化や行動実験を実施した。治療群では血液および肝臓、脾臓および骨髄において  $\beta$ gal 活性の顕著な上昇を認め、また脳において未治療群と比較し  $\beta$ gal 活性の上昇を認めた。GM1 ガングリオシドの蓄積は大脳及び小脳において有意な低下を認めた。病理学的に大脳及び小脳において炎症性変化の改善が見られ、ロータロッドを用いた行動実験では、運動機能の改善も認められた。本年度は上記結果を論文としてまとめ、Molecular Therapy. Methods & Clinical Development に投稿した。

#### VII. 悪性腫瘍に対する遺伝子治療

ライソゾームは、すべての真核細胞に存在するオルガネラの 1 つで、脂質二重膜でできた袋として栄養飢餓などストレス応答時に誘導される。ライソゾームはオートファジーなどの機構を介して癌細胞の増殖や生存に関与することが報告されている。そこで、オートファジーの最終段階であるライソゾーム酵素を制御することが癌の新規治療法になり得ると着想した。膀胱癌細胞株を用い、特定のライソゾーム酵素 (酸性  $\alpha$  グルコシダーゼ、酸性セラミダーゼ、酸性  $\beta$  グルコシダーゼ) をノックダウンすると、ミトコンドリア膜電位低下を伴う異常ミトコンドリアの蓄積、細胞内の活性酸素種の蓄積とそれに伴うアポトーシス誘導を確認した。その原因として、ミトコンドリアの選択的オートファジーであるマイトファジーが低下していることを確認した。さらに、ヌードマウスの皮下腫瘍モデルでウイルスベクターを用いてライソゾーム酵素をノックダウンすると腫瘍増殖抑制効果を認めた。また、ライソゾーム酵素の阻害が、既存の細胞障害性の抗癌剤の抗腫瘍効果への上乘せ効果を認めた。



## VIII. 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ー活性を測定。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、有意なプロモーター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、論文化を進めている。

2. 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」（奥山虎之代表）に参画し、以下の 2 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、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行っている。現在 156 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) 先進的治療法の日本への導入に関する調査研究チーム代表として小林が参画し、遺伝子治療などの海外治験の有力なものの紹介・日本への導入などを検討した。

### 「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 2 つの臨床に向けた遺伝子治療の研究開発を進めている。

MPS II に対する遺伝子治療は全事業ですでに非臨床 POC を獲得し、薬効薬理試験は成果を出している状況で、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、非臨床試験に入る。ウクライナ侵攻などによるサプライチェーン破綻などで開発に遅れが出ているが、期間内に非臨床試験の完了、医師主導治験準備の開始

を目指す。また Pompe 病に対する遺伝子治療開発は非臨床 POC 獲得段階で、JCR ファーマ、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、GM1 ガングリオシドーシスのレンチウイルスによる遺伝子治療は論文化している。

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生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（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 3 年で完了し、次の 3 年間で採択され、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

コロナ禍の影響もあり、学会発表がやや少ない状況だが、徐々に改善している。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、これらに対する仕事量が各個人の研究の進捗に影響しないようにバランスの配慮が必要になっているが、研究員個人の努力で論文発表などは為されている。学生指導・データベース構築・行政学的研究もそれぞれ重要であることは論を待たないが、これらは遺伝子治療の臨床実装などの研究開発にも最終的には密接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

### I. 原著論文

- 1) 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. Epub 2022 Jul 14.
- 2) Tsunogai T, Ohashi T, Shimada Y, Higuchi T, Kimura A, Watabe AM, Kato F, Ida H, Kobayashi H. Hematopoietic stem cell gene therapy ameliorates CNS involvement in murine model of GM1-gangliosidosis. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2022; 25: 448-60.
- 3) Yanagaki M, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Tani ai T, Horiuchi T, Takada N, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Kobayashi H, Ikegami T. Inhibition of lysosomal acid  $\beta$ -glucosidase induces cell apoptosis via impairing mitochondrial clearance in pancreatic

cancer Carcinogenesis 2022; 43(9) : 826-37.

- 4) Anan I, Sakuma T, Fukuro E, Morimoto S, Nojiri A, Kawai M, Sakurai K, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Yoshimura M, Eto Y, Hongo K. The role of native T1 values on the evaluation of cardiac manifestation in Japanese Fabry disease patients. Mol Genet Metab Rep 2022; 31 : 100858.

## II. 総説

- 1) 小林博司. 【今知っておきたいゲノム医療と遺伝子治療-基礎から臨床まで】 遺伝子治療 先天代謝異常症. 小児内科 2022; 54(2) : 343-53.
- 2) 小林博司. 【遺伝性神経・筋疾患-診療と研究の最前線】 ミオパチー, 筋ジストロフィーの病態・診断・治療法開発 ポンベ病の病態, 診断, 治療法の開発. 医のあゆみ 2022; 283(10) : 1006-12.
- 3) 角皆季樹, 小林博司. 【代謝性疾患と神経内科】 GM1/GM2 ガングリオシドーシス. 脳神経内科 2022; 97(3) : 312-9.

## V. 研究費

- 1) 小林博司. ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実用化に向けた研究開発. AMED・再生医療実用化研究事業. 2021~2023 年度.
- 2) 小林博司. 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) 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
- 4) 松島小貴. ヒト型受容体介在性トランスサイトosis を利用したライソゾーム病遺伝子治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.

## VI. 特許

- 1) 大橋十也, 小林博司, 樋口 孝, 嶋田洋太. Hunter 症候群の遺伝子治療に使用されるベクタープラスミド, レンチウイルスベクターシステム, 細胞, 及び, 細胞製剤. 特許番号 7197901. 2022 年.

## VII. 賞

- 1) 柳垣 充. Young Oncologist Award. 第 60 回日本癌治療学会学術集会. Inhibition of lysosomal acid  $\beta$ -glucosidase induces mitophagy dysfunction and cell apoptosis in pancreatic cancer. 2022 年 10 月.
- 2) 柳垣 充. 研究奨励賞. 日本消化器癌発生学会. 膀胱におけるライソゾーム酵素制御を介したフェロトシス誘導による革新的治療の開発. 2022 年 11 月.

## VIII. その他

- 1) Shimada Y, Ishii N, Higuchi T, Goto M, Ohashi T, Kobayashi H. Application of a novel murine model of mucopolysaccharidosis type II for developing human hematopoietic stem cell gene therapy. ASGCT (American Society of Gene & Cell Therapy) 25th Annual Meeting. Washington, D.C. + Virtual, May.
- 2) 小林博司. (Symposium 9: Genetic Diseases 遺伝性疾患遺伝子治療の本邦における研究状況) Research and development of lysosomal storage diseases. 第 28 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 福岡, 7 月.
- 3) 樋口 孝. (シンポジウム 1: 日本発の神経代謝疾患に対する治療法の開発) 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. 第 6 回神経代謝病研究会. 東京, 6 月.
- 4) 嶋田洋太, 石井夏実, 木下正文, 高木春奈, 飯塚俊輔, 大月孝太, 今給黎厚志, 松島小貴, 樋口 孝, 藪田啓之, 大橋十也, 小林博司. (口頭) 中枢神経移行型酵素を搭載した AAV による肝臓を標的としたムコ多糖症 II 型への遺伝子治療. 第 28 回日本遺伝子細胞治療学会. 福岡, 7 月.
- 5) 松島小貴, 飯塚佐代子, 木村文香, 嶋田洋太, 角皆季樹, 木下正文, 高木春奈, 飯塚俊輔, 大月孝太, 今給黎厚志, 樋口 孝, 藪田啓之, 大橋十也, 小林博司. (口頭) 中枢神経移行型酵素を搭載した AAV による GM1 ガングリオシドーシスへの遺伝子治療. 第 28 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 福岡, 7 月.
- 6) Yanagaki M, Shirai Y, Saito N, Hamura R, Tanai T, Tanji Y, Tsunematsu M, Sakamoto T, Ikegami T. (Oral) NF- $\kappa$ B inhibitors suppress pancreatic cancer metastasis by downregulating FSCN1 expression through miR-145a-5p. 第 53 回日本膀胱学会大会・第 26 回国際膀胱学会. 京都, 7 月. (Hybrid 開催)
- 7) 柳垣 充, 白井祥睦, 嶋田洋太, 羽村凌雅, 谷智彦, 堀内 堯, 春木孝一郎, 古川賢英, 小林博司, 池上 徹. (口頭) 膀胱における酸性  $\beta$  グルコシダーゼ阻害はマイトファジー不全とアポトーシスを誘導する. 第 60 回日本癌治療学会学術集会. 神戸, 10 月. (ハイブリッド形式)
- 8) Shimada Y, Ishii N, Kinoshita M, Takagi H, Iizuka S, Ohtsuki K, Higuchi T, Sonoda H, Ohashi T, Kobayashi H. In vivo gene therapy using blood-brain barrier-penetrable enzyme for mucopolysaccharidosis type II. 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会. 熊本, 11 月.
- 9) Matsushima S, Iizuka S, Kinoshita M, Takagi H, Nagashima T, Shimada Y, Sonoda H, Watabe MA, Ohashi T, Kobayashi H. (Poster) Gene therapy for GM1 gangliosidosis mediated by AAV vector carrying BBB-penetrable enzyme. 第 63 回日本先天代謝異常

常学会学術集会. 熊本, 11月.

- 10) 角皆季樹, 作間未織, 小林正久, 大橋十也. 当院におけるファブリー病患者の疫学調査：慈恵ファブリーレジストリー研究. 第63回日本先天代謝異常学会学術集会. 熊本, 11月.

## 悪性腫瘍治療研究部

教授：村橋 陸了 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

大学院共通カリキュラム：免疫学的研究法, コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」, コース臨床基礎医学のユニット「免疫学実習」, 「症候学演習」, コース研究室配属

#### II. 研究概要

1. 固形癌に対する新規免疫治療開発を目指した橋渡し研究（宮本将平, 村橋陸了）
  - 1) 免疫刺激性腫瘍溶解性ウイルス療法と抗 PD-L1 抗体との併用療法の開発（共同研究：東京大学）

悪性腫瘍に対する新しい治療法の開発は喫緊の課題である。我々はエンテロウイルス 38 種について殺腫瘍細胞能を指標とした大規模スクリーニングを行い、中でもコクサッキーウイルス B 群 3 型 (CVB3) は肺癌, 中皮腫, 乳癌に対する抗腫瘍作用及び抗腫瘍免疫誘導能に優れていることを明らかにした。さらに、臨床応用をめざし遺伝子改変を重ね、現在まで第二世代遺伝子改変腫瘍溶解性 CVB3-BHP の開発に成功し、安全性が著しく向上した。これまでの研究結果から CVB3 には抗腫瘍免疫誘導能, 特に免疫原性細胞死 (immunogenic cell death: ICD) を誘導することが明らかとなっているが、その詳細な機構はまだ不明である。本研究は、これまでに判明した抗腫瘍免疫誘導能を *in vivo* で詳細に解析することのみならず、免疫正常マウスを用いてリンパ球や樹状細胞等を中心とした免疫担当細胞を経時的に解析し、その機構を正しく理解することにより、免疫チェックポイント阻害薬併用等による更なる治療効果増強を目指す。

まず、これまでに樹立した CVB3 感染受容体であるヒト Cocksackievirus and Adenovirus Receptor (hCAR) を強制発現させた MCA205-hCAR 細胞を利用して、CVB3 腫瘍内投与による抗腫瘍効果を確認した。その結果、CVB3 の抗腫瘍効果が適切に反映される正常免疫マウスにおける治療モデルの開発に成功した。その後、抗 PD-L1 抗体を使用して CVB3 との併用療法を試みた。具体的には、ウイルス初回投与時点

あるいは投与前から抗 PD-L1 抗体治療を開始し、治療効果の増強が認められるかを検討した。その結果、CVB3 と抗 PD-L1 抗体併用治療群では、CVB3 や抗 PD-L1 抗体単独治療群と比較して著名な腫瘍退縮効果が認められた。

- 2) 第二世代遺伝子改変腫瘍溶解性ウイルスの非臨床試験及び製造法開発（共同研究：東京大学, 株式会社 NPT）

本研究においては、我々のこれまでの研究成果を基盤に、遺伝子改変にて安全性を飛躍的に向上させた第二世代遺伝子改変 CVB3-BHP の閉鎖系での製造法を開発し、薬理試験および非臨床予備試験を完了することを目的としている。まず我々は、ディスプレイ培養バッグを用いた細胞大量培養及びウイルス培養法を検討し、最大 10L まで培養可能な大量製造法を確立した。また、大量のウイルス原液を簡便に精製及び濃縮・溶媒置換するために、限外濾過法を用いたウイルスの粗精製法を開発した。さらに、二段階クロマトグラフィーの使用によってウイルスの精製純度を上げることに成功し、閉鎖系での製造が可能となった。本製造方法で製造するウイルスは、無菌性試験, マイコプラズマ混入否定試験, エンドトキシン否定試験, 全て陰性であり、ヒトに投与可能なレベルでの製造に耐えうる製造方法であることが強く示唆された。本製造法は臨床応用を想定しており、全工程にシングルユース製品を用いることが可能な製造法として開発ができ、将来的には JIKEI-CPF にて GMP 製造を行う予定である。さらに本製造法を用いたラボレベルでの非臨床用試験物の製造を完了し、その後薬物動態試験, 信頼性の基準における反復投与毒性試験及び薬効試験を実施した。その結果、どの試験においても被験物質投与による一般状態の異常は認められなかった。薬物動態予備試験において、qPCR における生体内の分布は、14 日目にほとんどのウイルスが消失していることが判明した。毒性試験において、血液生化学的検査は高用量群においてのみ一過性の変化を認めた。また、薬効試験において、腫瘍体積の被験物質濃度依存的な腫瘍増殖抑制を認めた。特に高用量群において、Day18 以降から腫瘍が消失した個体を認め、6 匹中 4 匹の腫瘍が消失した。以上の結果を元に、ウイルスの薬効及び安全性を詳細に解析し、今後 PMDA において対面助言を受ける予定である。

- 3) 食道癌（共同研究：消化管外科, 株式会社 NPT）

本研究では、食道癌患者におけるネオ抗原ペプチドパルス樹状細胞ワクチンの *in vitro* 有効性試験を



行い、臨床の有用性を考察する。2021年の倫理委員会で承認され、現在7例を登録し、解析を進めている。まず、食道癌患者の末梢血及び外科切除検体を用いてネオ抗原解析を行い、5種類のネオ抗原ペプチドを選定しペプチド合成を行った。続いて、同一患者の末梢血から単球を分離し、サイトカイン存在下で樹状細胞へと分化誘導後、合成したネオ抗原ペプチド5種類を負荷し、ネオ抗原ペプチドパルス樹状細胞ワクチンを得た。その後、得られた当該ワクチンの *in vitro* 有効性試験を行うために、同ワクチンと CD8 陽性 T 細胞を含む非単球細胞を数日間共培養し、ネオ抗原ペプチド特異的 CD8 陽性 T 細胞の誘導を行った後、同一ペプチドで再刺激し産生される IL-2/IFN- $\gamma$  を ELISpot アッセイによって測定した。なお、対照群として共培養していない非単球細胞を用いた。解析が終了した4例中2例において、対照群と比べて共培養群で IFN- $\gamma$ /IL-2 産生量は増加しており、有効性を確認することができた。

## 2. リンパ管再生の基盤研究 (村橋睦了, 共同研究: 東京理科大学)

乳癌、婦人科癌根治術に伴う所属リンパ節郭清に続発する二次性リンパ浮腫は、リンパ液のうっ滞により皮膚硬化、関節拘縮をきたし、国内で10万人、世界で2億人の患者が予測されている。リンパ管静脈吻合術は有効であるが、多くの場合、保存的治療の継続が必要であるため、我々はリンパ管網内蔵三次元組織による二次性リンパ浮腫の根治治療の開発研究を進めてきた。これまで間葉系幹細胞とリンパ管内皮細胞を積層することによりリンパ管網を内蔵する三次元組織の開発に成功している (特願 2022-110815)。さらに、培養方法に工夫を加え、ナノコーティング不要でかつ各細胞シートが均一に積層した細胞構造体の作製を可能とする技術を開発した (特願 2022-168520)。既報の線維芽細胞とリンパ管内皮細胞からなるリンパ管網内蔵組織を作製してマウスに移植したところ、5日間以内に細胞構造体が移植部位から消失するが、本法を用いて作製したリンパ管網内蔵組織は、組織内でリンパ管内皮細胞が脈管構造を形成し、マウス皮下移植後42日間以上生存することを明らかにした。さらに、下肢リンパ節郭清したリンパ浮腫モデルマウスに対してリンパ管網内蔵組織を移植したところ、リンパ流を回復するとともに下肢の浮腫を著しく改善した。これらの結果は、リンパ管網内蔵組織が二次性リンパ浮腫に対して高い治療効果を有することを示している。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 固形癌に対する新規免疫治療開発を目指した橋渡し研究 (宮本将平, 村橋睦了)

1) 本研究は、これまで判明した CVB3 の抗腫瘍免疫誘導を *in vivo* において二つの系で解析するだけでなく、リンパ球や樹状細胞などを中心とした免疫担当細胞を経時的に解析し、生体内での機構を把握することで、効率の良い他の薬剤との併用治療を開発することである。これまでに強力な免疫刺激性を有したウイルス療法と、上記免疫チェックポイント阻害薬または免疫刺激性サイトカインを併用した治療法は開発されておらず、本研究は難治性悪性腫瘍に対する新たな福音としての革新的治療法開発の礎となり得る。また、2023年度科学研究費助成事業・基盤研究 (C) にも採択されている。CVB3 療法と抗 PD-L1 抗体との併用は、強力な抗腫瘍作用をもたらす事が判明したが、その詳細な機構は不明のままであるため、今後は免疫担当細胞を経時的に解析し、生体内での機構を把握することを目的とする。

2) 我々は、これまで CVB3 の閉鎖系製造の開発に成功しており、現在は GMP 製造法に対応した大型機器におけるスケールアップを検討中である。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ほとんどなく、製造法も確立していないことが多い。本研究では、エンテロウイルス製造法の独自開発に成功しており、本製造法は他のウイルスに転用可能であると考えている。また将来的には、ウイルスベクターの GMP 製造が可能となることから、学内のみならず学外や企業のシーズ開発支援も視野に入れた体制整備を行い、ウイルスベクター製造拠点を創生することを目標としている。また、治験に向けて細胞やウイルス製剤を製造中の株式会社 NPT への技術移転及び導出対応等を行うことで、独自の最先端技術を生かした有用シーズの商用化の加速を目指す。

3) 食道癌では、これまでネオ抗原ワクチンに対する免疫反応が確認されているが、治療前のネオ抗原特異的 T 細胞の存在が証明されたことはない。患者食道癌組織からネオ抗原を予想し、「予想されたネオ抗原特異的リンパ球が存在」の証明により、ネオ抗原ペプチドを用いた DC ワクチンのヒトでの POC 取得が可能となり、ネオ抗原ペプチドを用いた DC ワクチン開発の基盤データとなる。DC ワクチンはペプチドワクチンと比べて、ネオ抗原ペプチドに対する特異的 IFN- $\gamma$  陽性 T 細胞の誘導及び抗腫瘍効果の誘導において優れていることがマウスを

用いた研究で明らかにされた。本邦においては、ヒト POC の取得をスキップし、保険外診療で実施されている現状がある。そのような症例では同治療後にネオ抗原に対する免疫反応が確認されているが、治療前のネオ抗原特異的 T 細胞の存在が証明されたことはない。本研究は事前にネオ抗原特異的 T 細胞の確認により治療に対する有効性予測評価系の確立にもつながる。異なるがん種にも汎化できる可能性は、本研究の創造性を示すものでもあり、2022 年度科学研究費助成事業・基盤研究 (C) にも採択されている。

## 2. リンパ管再生の基盤研究 (村橋睦了)

本研究は、2021 年度より継続して AMED・橋渡し研究事業シーズ A に採択され、2022 年度は 2 件の特許出願を完了した。臨床応用に向けての最大の課題は、リンパ管内皮細胞のソースであるが、本研究ではリンパ管内皮細胞由来物質 X により間葉系幹細胞を効率的にリンパ管内皮細胞に分化させることにも成功した。さらに本法で調製したリンパ管内皮細胞を用いてリンパ管網内蔵組織を作製し、リンパ浮腫モデルマウスに対して移植したところ、同様の治療効果が得られた。今後は物質 X を同定し、リンパ管内皮細胞の材料供給の課題克服を目指す。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Takei J, Fukasawa N, Tanaka T, Yamamoto Y, Tamura R, Sasaki H, Akasaki Y, Kamata Y, Murahashi M, Shimoda M, Murayama Y. Impact of neoadjuvant bevacizumab on neuroradiographic response and histological findings related to tumor stemness and the hypoxic tumor microenvironment in glioblastoma: paired comparison between newly diagnosed and recurrent glioblastomas. *Front Oncol* 2022; 12: 898614.

### V. 研究費

- 1) 村橋睦了. リンパ管網内蔵組織を用いた二次性リンパ浮腫治療の開発. AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ A 慶應義塾大学拠点. 2022 年度.
- 2) 村橋睦了. 線維化阻害ペプチドおよび抗癌剤内包リポ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.
- 3) 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.

### VI. 特許

- 1) 村橋睦了, 西川元也, 草森浩輔. 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三次元組織. JP2022/110815. 2022 年.
- 2) 村橋睦了, 西川元也, 草森浩輔. 三次元組織培養物およびその製造方法. JP2022/168520. 2022 年.

### VIII. その他

- 1) 宮本将平, 相良 京, 伊藤 駿, 坂本 旭, 曾田 泰, 谷憲三朗. (口頭) 第二世代遺伝子改変 miRNA 標的配列搭載コクサッキーウイルス B 群 3 型の非臨床毒性試験. 第 28 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 福岡, 7 月.
- 2) Sagara M, Miyamoto S, Ito S, Sakamoto A, Soda Y, Akiyama T, Tani K. (Poster) Preclinical studies of a second-generation recombinant coxsackievirus B3. 第 81 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月.
- 3) 尾花 柊, 草森浩輔, 村橋睦了, 西川元也. (口頭) 遠心力を利用した積層細胞シート作製技術を基盤とするリンパ管網内蔵三次元組織の開発. 第 22 回日本再生医療学会総会. 京都, 3 月.
- 4) 高崎 凌, 草森浩輔, 村橋睦了, 西川元也. (口頭) 膀胱癌に対する抗がん剤の有効性を高精度に予測可能な膀胱癌細胞スフェロイドの開発. 日本薬学会第 143 年会. 札幌, 3 月. (ハイブリッド形式)

## 分子遺伝学研究部

教授：玉利真由美 分子遺伝学, アレルギー学  
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 種類の吸入アレルギーンについての感作状況についても検討した。喘息が再発に重要な因子であること、また再発や感作における年齢、男女差の影響についての知見が得られ、現在、英文雑誌に投稿準備中である。耳鼻咽喉科学講座 (鴻 信義教授)、獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 (中山次久講師) 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、血液等) 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 GWAS を行うため、サンプル収集を行っている。

皮膚科学講座、大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学との共同研究として次世代ゲノミクス研究による乾癬の疾患病態解明・個別化医療・創薬を行っている。研究基盤の構築として、2021 年度より北海道内科リウマチ科病院、および札幌乾癬研究所／豊水総合メディカルクリニックからのサンプル収集を行っている。

東京医科歯科大学学生体支持組織学講座歯周病学分野との共同研究では、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。

2020 年度より筑波大学医学医療系遺伝医学との

共同研究において、食物アレルギーの GWAS の実施に向けて新規サンプルの収集を開始した。2021 年度も引き続きサンプル収集を行っている。

今後も、多因子疾患の遺伝的要因の探索及び遺伝子の機能解析を中心に、疾患発症や重症化の分子機構の解明を行い、疾患の予防やバイオマーカーの同定を目指して研究を行う。

#### II. アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築

厚生労働科学研究特別事業「免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築」(研究代表者：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。日本・欧米の研究助成機関の免疫アレルギー領域の研究成果のインパクト解析を行い、2022 年に Allergy に発表した。日本の成果論文は量や「研究の厚み」がある一方で、欧米の成果は質や国際共著率がより高いこと、日本からはアレルギーの臨床研究や、精密医療、微生物叢などの外的因子と宿主因子との相互関係、さらに小児に関連した研究成果が多く生み出されていることなどが明らかとなった。またレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いた研究も行なっている。2022 年にはアドレナリン自己注射剤の処方実態調査の結果をまとめ、Allergology International に発表した。これらによりアレルギー疾患に対する医療の均てん化・医療政策の評価に資する解析基盤が構築された。2022 年度は 2017 年度の気管支喘息の生物学的製剤に関する調査、検討を行なった。生物学的製剤の使用状況と都道府県別アレルギー専門医数の分布や喘息死の頻度等との相関を検討した。現在論文投稿準備中である。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のユニット「ゲノム医学」の多因子遺伝疾患を担当している。この講義では、多因子遺伝疾患、ゲノム多様性の分子機構、エピジェネティクス、遺伝的関連解析、多因子遺伝疾患の遺伝的要因の研究成果の応用について解説している。さらに 2023 年 4 月に開催

された第31回日本医学会総会2023東京で、参加する医学生、看護学生の理解を深めるため、医学総論として、「ビッグデータが拓く未来の医学と医療ゲノム情報から医療へ」について2回の講義で内容の解説を行った。

コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」を担当し、論文抄読を行うための基本的な知識を解説するとともに、New England Journal of Medicine, Nature, Science等の論文抄読を行い、少人数での医学科教育を各教員が自主的に担当している。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（バイオインフォマティクス研究法）の一部（講義及びデータベース利用についての実習）を担当した。講義では、ゲノム解析の歴史、ゲノム変異の種類と影響、ゲノム創薬について、eQTL、エピゲノム解析、ゲノム解析の実際（免疫アレルギー疾患を中心に）、ゲノム情報の医療への応用（ポリジェニックリスクスコア、Pheweb.jp等）について解説している。演習では、分子生物学的実験に必須となるデータベース検索やソフトウェアの使用法についての解説を行い、演習課題を行った。

また、研究実習生として東邦大学耳鼻咽喉科の博士課程大学院生、耳鼻咽喉科学講座の博士課程大学院生の研究、論文セミナー、論文執筆等の指導を行っており、当研究部と耳鼻咽喉科学講座との共同研究にも参加している。

## 〔点検・評価・改善〕

### 1. 研究について

1) 免疫アレルギー疾患の分子遺伝学的研究においては、皮膚科学講座、耳鼻咽喉科学講座、日本医科大学、大阪大学、東京医科歯科大学、筑波大学との共同研究を継続している。本年度は、共同研究の成果を国際英文雑誌に複数報告することができた。今後も、研究成果について国際雑誌に報告すると

ともに、積極的に国内外の学術会議等にて発表していく。

2) 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Allergology Internationalに発表した。2023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のユニット「ゲノム医学」、コース医学総論、およびコース研究室配属を通じて、分子遺伝学の基礎から最新のトピックまで幅広く情報提供を行った。また、コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」やコース研究室配属での抄読会は、英語論文の内容の理解にとどまらず、自分の理解した内容を、他者にわかりやすく伝え、理解してもらうためのプレゼンテーションの演習となっている。大学院教育では、共通カリキュラムにおいて、今後の研究活動をより円滑に進めることが可能となることを念頭に、講義ではゲノム解析の現況の概説を行い、演習ではデータベース検索やバイオインフォマティクスの解析法を中心に解説、実習を行った。授業以外でも、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。

市民公開講座に参加し、2型炎症疾患、アトピーマーチについて最新の科学的知見を説明した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ohsugi Y, Hatasa M, Katagiri S, Hirota T, Shimohira T, Shiba T, Komatsu K, Tsuchiya Y, Fukuba S, Lin P, Toyoshima K, Maekawa S, Niimi H, Iwata T, Aoki A. High-frequency pulsed diode laser irradiation inhibits bone resorption in mice with ligature-induced periodontitis. J Clin Periodontol 2022; 49(12): 1275-88.
- 2) Nagasawa Y, Katagiri S, Nakagawa K, Hirota T, Yoshimi K, Uchida A, Hatasa M, Komatsu K, Shiba T, Ohsugi Y. Xanthan gum-based fluid thickener de-



creases postprandial blood glucose associated with increase of *Glp1* and *Glp1r* expression in ileum and alteration of gut microbiome. *J Funct Foods* 2022; 99: 105321.

## II. 総説

- 1) Asano K, Tamari M, Zuberbier T, Yasudo H, Morita H, Fujieda S, Nakamura Y, Traidl S, Hamelmann E, Raap U, Babina M, Nagase H, Okano M, Katoh N, Ebisawa M, Renz H, Izuohara K, Worm M. Diversities of allergic pathologies and their modifiers: report from the second DGAJK-JSA meeting. *Allergol Int* 2022; 71(3) : 310-7.
- 2) 玉利真由美, 井上なつき, 廣田朝光. 【COPDと気管支喘息, その周辺疾患-病態・診断・治療の最新動向-】気管支喘息総論 喘息における自然免疫応答. *日臨* 2022; 80(増刊6 COPDと気管支喘息, その周辺疾患) : 150-5.
- 3) 廣田朝光, 井上なつき, 中島大輝, 玉利真由美. 【アレルギー疾患のゲノム解析の最新情報】アレルギー疾患のゲノム解析の基礎と現況. *臨免疫・アレルギー科* 2023; 79(3) : 245-9.
- 4) 廣田朝光, 井上なつき, 中島大輝, 玉利真由美. 【シン・アレルギー診療 プライマリ・ケア領域のアレルギーアップデート】「〇〇」とアレルギー 「遺伝」とアレルギー. *治療* 2022; 104(10) : 1228-31.
- 5) 井上なつき, 中島大輝, 廣田朝光, 玉利真由美. Type2炎症性気道疾患としての好酸球性副鼻腔炎/気管支喘息と遺伝要因. *耳鼻展望* 2022; 65(5) : 216-21.

## V. 研究費

- 1) 玉利真由美. 乳幼児発症食物アレルギーの分子病態の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020～2022年度.
- 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ピ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. 2020～2022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, 廣田朝光. (シンポジウム3 喘息発症・重症化のメカニズムはどこまで分かったか) 喘息発症・重症化に関連する遺伝要因. 第62回日本呼吸器学会学術講演会. 京都, 4月. (ハイブリッド開催)
- 2) 玉利真由美. (教育講演2) エピジェネティクスと

皮膚疾患 アレルギー疾患を中心に. 第46回日本小児皮膚科学会学術大会. 浦安, 7月.

- 3) 玉利真由美. アレルギーの疾患のゲノム解析. 第3回高木兼寛記念シンポジウム, オンライン開催. 9月.
- 4) 玉利真由美. (教育セミナー12: 移行期医療を見据えた2型炎症の理解) 移行期の免疫アレルギー疾患研究～最新の知見から～. 第71回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 10月.
- 5) 玉利真由美. 気管支喘息および関連疾患のゲノム解析の現況. 東京慈恵会医科大学呼吸器内科同門会. 東京, 11月.
- 6) 玉利真由美. 遺伝要因の解明によるアレルギーの病態解析 最近の知見から. 第11回横浜環境アレルギー研究会. 横浜, 3月.

## 医用エンジニアリング研究部

教授：横山 昌幸      ドラッグデリバリーシステム、バイオマテリアル  
 准教授：白石 貢一      高分子、バイオマテリアル、イメージング

### 教育・研究概要

#### I. 脳循環と脳神経疾患との関係解明のためのMRI評価

1. これまで医用エンジニアリング研究部では高分子MRI造影剤の開発を行ってきた。低分子MRI造影剤と異なる本高分子MRI造影剤の特徴は、高分子の大きさに依存した体内分布と動態の制御が可能な事であり、動物実験モデルにおいて、病態選択的なMR造影を可能とする。本研究部は、高分子の性質を利用することで脳神経疾患の画像診断、および薬物治療への応用が可能であると考えた。第一に、脳神経疾患の病態についてであるが、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病、多発性硬化症などの少なくない種類の慢性脳神経疾患において、血液脳関門で高分子の透過性が亢進していることが示唆されている。

一方、脳体液循環は、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。近年、脳小血管、血管周囲腔、グリア細胞が関係し、アミロイド $\beta$ 等の排泄に深く関わっていると考えられ、第3の脳循環としてGlymphatic system (GLS) が提唱された。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おり、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ため、脳神経細胞への物質移行 (運搬、排泄) 経路として重要である。

一般に、血清タンパク質などの高分子物質は血液から脳脊髄液には移行しないと考えられているが、一方で、こういった脳神経疾患において高分子物質の透過性が起こり、かつ脳脊髄液経由の物質移行 (排泄) が適切でない場合に、アミロイド $\beta$ や $\alpha$ -シヌクレインなどの原因物質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 $\beta$ や $\alpha$ -シヌクレインなど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といえる。また、この排泄機能不全の画像化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、上述した高分子MRI造影剤を用いて、分子の大きさに依存した脳脊髄液への移行

性と脳組織での蓄積性を高磁場動物用MRI装置を用いて測定している。各種マウス (C57BL/6マウスや3ヶ所の遺伝子変異をノックインしたADモデルマウスとしてAPP<sup>ML-G-FKI</sup>) を用いて実験評価に用いた。高分子MRI造影剤を用いて評価した結果、静脈内投与された高分子MRI造影剤が、投与後速やかに脳脊髄液循環に移行することを確認した。この際、高分子MRI造影剤は脳実質を通過したというよりも、脳脊髄液内へ直接的に移行したと考えられる。現在までに、脳脊髄液循環への移行が起こり易い内的要因、および外的要因によって任意に移行性を亢進させることが明らかとなっている。この結果は、血流から脳脊髄液への高分子の移行が起こっていることを意味するが、一方、脳内循環の物質移行の順方向は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る。そのため、この脳脊髄液内の高分子MRI造影剤は逆方向の流れと言える。すなわち、通常、漏れにくい大きな分子であるタンパク質が脳脊髄液内の存在するような状況は、血管周囲腔内の浸透圧を高め、物質移行が起こりにくい状況であることが示唆される。今後、物質移行性について詳細に検討を進める予定である。

#### II. 抗原性を起点とする生体応答の解明

ドラッグデリバリーシステム (DDS) における薬物キャリアは、生体親和性高分子を用いることで生体分子との親和性の高い相互作用を避け、制御された薬物キャリアの動態によって薬物ターゲティングを実践する。一般に、生体親和性高分子としてポリエチレングリコール (PEG) が用いられてきている。近年、mRNAを内封した脂質粒子の開発が活発に進められており、ワクチンへと展開されたことは記憶に新しいが、脂質粒子においても粒子安定性に寄与するためにPEGが用いられている。多くのたんぱく質製剤にもPEGを付加させるPEG化手法が用いられてきており、現在までに10以上の製剤が認可されている。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、食品に用いられてきている。PEG、およびPEG類似体が使用される状況において、PEGによる免疫応答に関する問題が表面化してきている。PEGによる免疫応答とは、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ワクチンが広まったことにより、抗PEG抗体の保有率が上がっていることから、今後、益々、その懸念が高まると考えられている。このような現状において、本研究部は、PEGの化

学的特性と免疫応答との関係について研究を進めている。従来、抗原、免疫原、および抗体との関係からすれば、PEG に対する抗 PEG 抗体産生のもつ意味は、PEG の免疫原性を意味する。しかしながら、高分子である PEG はハプテン性を示す抗原であり、免疫原とはならないことが、近年、コンセンサスとなってきている。本研究部は、既に、この点に着目し、PEG の免疫原性の本質は PEG 鎖だけにあるのではないことを報告してきている。従来から考えられてきているように、細菌やウイルスといった構造体には表面が存在し、同じ抗原が提示されていることから多価効果が提唱されているが、一方で、PEG の場合、粒子化だけでなく、タンパク質への PEG 化においても免疫原性が現れること、さらに本研究部は、粒子化された PEG において免疫原性が極めて低い系があることを報告している。このことから、免疫原性に必ずしも多価の必要性なく、免疫原性の本質は別にあると考えられる。そのため、PEG の示す抗原性から免疫原性へと変換される機構を解明することは、PEG に限らず他抗原においても同様の機構が働くことを示唆すると考えられる。本研究において、抗 PEG 抗体との結合について多角的な手法、技術から取り組み、抗原と抗体の間に何が起きているのかを明らかにしている。特に、溶液状態における結合挙動について適切に評価すること、および多価性の議論を必要としない系において免疫原性との関連について評価した。その結果、興味深い結果を得ている。1 つには、PEG と抗 PEG 抗体との結合親和性だけでは、化学修飾された PEG と抗 PEG 抗体との結合親和性を理解することができないことである。すなわち、IgG 抗体は IgM 抗体よりも PEG に対して高い特異性と結合親和性を有していることが実験より確認されるが、IgM 抗体は PEG 部分以外の化学修飾基を利用することによって、IgG と同等、もしくはそれ以上の結合親和性を獲得することができるということが明らかになっている。

### Ⅲ. 教育面において

医学部 3 年生のコース研究室配属において、学生 1 名の受け入れ、医学部における工学的視点に基づく研究として金属ナノ粒子修飾と抗体結合をテーマに短い期間ではあるが、体験してもらった。

#### 「点検・評価・改善」

2022 年度は前年度と比べて、研究が遂行し始めた 1 年であった。一方、外部発表（学会発表、及び

発表論文）数はこれから増えていくと考えられる。次年度以降に発表が持ち越されることとなった。人員については、スタッフ 2 名に加えて、博士研究員 1 名、研究技術員 1 名の体制にて実施している。本研究部の研究遂行、および研究成果を論文として外部発表できるように、研究とともに成果発表にも力をいれていく必要があり、次年度以降に改善していく必要があると考えられる。今年度は教育の一環として、コース研究室配属として医学部 3 年生 1 名を受け入れ、工学的知見に基づいた研究に対する姿勢を体験して頂いた。次年度以降も継続して、学生を受け入れ体制を整えていきたい。

#### 1. 脳循環と脳神経疾患との関係解明のための MRI 評価

1) AD モデルマウスを用いた脳血管透過性評価  
3ヶ所の遺伝子変異をノックインした AD モデルマウスとして APP<sup>NL-G-FKI</sup> の継代を確立し、高分子 MRI 造影剤を静脈内経由で投与し、脳組織への分布を MRI 観察したところ、3ヶ月以降での AD 病状の進展が認められているモデルであるが、脳蓄積はコントロールマウスと比較して変化は見られなかった。

#### 2) 血液-脳脊髄液への移行挙動

任意に高分子の血管透過性が起こるモデル、および高分子の血管透過性が起こる週齢を幅広く検討したところ、それぞれの条件が見つかった。具体的には、高分子 MRI 造影剤投与後の第 4 脳室の画像コントラスト変化で判定したところ、特に、顕著に分子量 1 万と 3 万の高分子 MRI 造影剤において脳脊髄液移行が起きていることが認められた。従来、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」ということではなく、移行の程度が変わっていることが示唆された。この血液から脳脊髄液への物質移行に焦点を置いた研究はこれまでブラックボックスとされており、今回、血液から脳脊髄液の移行過程を検出したことは新たな知見であった。

#### 2. 抗原性を起点とする生体応答の解明

たんぱく質製剤へ PEG を付加させる PEG 化学法は簡便、かつ製剤の有効性を向上させる有用な手法である。本手法はたんぱく質製剤開発においてゴールドスタンダードな手法であり、臨床試験が多く進められている。一方、mRNA ワクチンが広く普及されたこともあり、PEG を介した生体の免疫応答にはアカデミア、及び企業から高い関心が寄せられ、PEG に対する生体の免疫原性の本質を明らかにすることが求められている。本研究部は PEG に対する免疫原性の本質について世界に先駆けて明ら

かにしてきている。すなわち、PEGはハプテン性を示す物質であるが、抗原性を持たない物質であり、いかなるPEGを介した化学修飾はPEGの免疫原性を亢進するである。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、分子認識には分子間における幅広い領域を捉えることの重要性を示している。すでに特許出願済であるが、この分子認識をいかに制御するかが新たな技術につながると考え、現在、作製中である。現在、抗原性から免疫原性への変遷に何が起きたかを解明しつつある。加えて、この視点を生体内で起こる特異的作用を捉え直すことに発展させ、引き続き、北海道大学、物質材料機構、九州大学、北九州市立大学、長崎大学との研究グループによって、研究を推進していく予定である。

## 研究業績

### V. 研究費

- 1) 横山昌幸. 高分子造影剤動態解析による脳循環機構の解明とその医療応用. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2020～2022年度.
- 2) 白石貢一. 合成高分子と生体分子との弱相互作用を起点とする生体応答の解明. 科学研究費助成事業・学術変革領域研究(A). 2020～2024年度.
- 3) 白石貢一. 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.

### VIII. その他

- 1) 白石貢一, 横山昌幸. (口頭) Poly (ethylene glycol) の逡巡と果断. 第71回高分子討論会. 札幌, 9月.
- 2) 白石貢一, Maiti D, 横山昌幸. (口頭) 免疫原性のリバースエンジニアリングによる抗原性への逆変換アプローチ. 第44回日本バイオマテリアル学会大会. 東京, 11月.
- 3) 白石貢一, 横山昌幸. (口頭) 『点と線』: 抗体分子の巧妙な手口～抗原との協同関係～. バイオマテリアル研究会. 北九州, 1月.
- 4) 白石貢一, 横山昌幸. (口頭) PEGと生体応答とのつながりを制御する. 第73回医用高分子研究会: 免疫とバイオアダプティブポリマー. 東京, 3月.



## 人工知能医学研究部

准教授：中田 典生 画像診断, 超音波診断, 人工知能

## 教育・研究概要

## I. Deep Learning (DL) による乳腺超音波診断支援システム開発の研究

本研究では機械学習の一種である DL を用いて、人工知能 (AI) による B モード乳腺超音波画像に良悪性判定をさせる診断支援システムを開発することを目指している。本研究のため病理診断結果等がある乳腺超音波画像 (教師学習用データ) が最低でも 1,000 症例以上必要であり、現在倫理委員会の承認を得て、症例をした結果、2009 年から 2015 年にわたる過去 7 年間の乳腺症例 2,992 例 (良性 1,214 例, 悪性 1,778 例) の超音波画像データベースがほぼ完成し、このデータを使って AI (深層学習) による超音波画像の良悪性判定 AI システムの開発を進めている。本研究は株式会社富士フィルムメディカルとの共同研究を開始しており、製品化に向けて研究が進行中である。

## II. 超音波デジタル画像のナショナルデータベースを用いた肝腫瘍超音波像の多クラス分類におけるアンサンブル学習の研究

AMED・臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業 超音波デジタル画像のナショナルデータベース構築と人工知能支援型超音波診断システム開発に関する研究 (2019 年度～, 研究代表者: 日本超音波医学会理事長 工藤正俊) において収集した超音波肝腫瘍 B モード画像の多クラス分類におけるアンサンブル学習の有用性を検討する。対象および方法: 超音波デジタル画像ナショナルデータベース (2019～2021 年, AMED) で収集した肝腫瘍超音波 B モード静止画像 26,440 枚を収集した。クラスは原発性肝癌 7,840 枚 (HCC7,118 枚, 胆管癌 661 枚, 混合型肝癌 61 枚), 転移性肝癌 9,735 枚, 良性肝腫瘍 6,320 枚 (血管腫 5,872 枚, FNH223 枚, 腺腫 225 枚), 肝嚢胞 2,560 枚を使用し、テスト用画像として、各クラス 250 枚の計 1,000 枚をランダムに抽出し、のこりを DL トレーニング用画像 25,440 枚として 4 クラス画像分類を行った。Tensorflow + Keras を使用して ImageNet で学習済みである複数の学習モデルを使い、全結合層のみを取り替え、もしくは畳み込み層の一部と全結合層を取り替えて

ファインチューニングを行ったモデルを用いてそれぞれトレーニングを行った。元となる学習モデルは 16 種類を使用した。2021 年度末現在、超音波肝腫瘍 B モード画像の多クラス分類においてはアンサンブル学習が有用性を検討する原著論文を作成した。

## 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、原著論文を作成した。

## 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、シミュレーション研究の検証のために、マイクロバブルのサイズに関する光学的測定法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 澤口能一先生と共に、in vitro 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

固形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。EPR 効果と異なる新しい原理を提言し、新しい選択的超音波造影法を開発している。

## 「点検・評価・改善」

上記、各研究項目について、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) Inagaki N, Nakata N, Ichimori S, Udaka J, Mandai A, Saito M. Detection of sacral fractures on radiographs using artificial intelligence. JB JS Open Access 2022; 7(3) : e22.00030.
- 2) Nakata N, Siina T. Ensemble learning of multiple models using deep learning for multiclass classification of ultrasound images of hepatic masses. Bioengineering (Basel). 2023; 10(1) : 69.
- 3) Sawaguchi Y, Wang Z, Yamamoto H, Nakata N. In vitro study about prevention of vascular reocclusion by low intensity ultrasonic irradiation. Drug Discov Ther 2022; 16(5) : 233-9.
- 4) Osman B, Wang Z, Shiraiishi 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.

### 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.
- 2) 王 作重. 新しい原理による安全かつ有効な、がんの選択的超音波造影法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C) (一般). 2020~2022 年度.

### VIII. その他

- 1) 中田典生. (シンポジウム 基礎 (工学) 4 : 超音波診断における AI 応用の新潮流) 超音波画像に対する AI 研究の動向 : 特に世界的動向と日本の対応. 日本超音波医学会第 95 回学術集会. 名古屋, 5 月.
- 2) 王 作重, 窪田 純, 中田典生. (ポスター) 傾斜した音軸を有する超音波プローブの新規則に沿った音響出力測定. 第 43 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (USE 2022). 京都, 11 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

### 教育・研究概要

#### I. 医学科教育

医学科2年生コース基礎医学Ⅱのユニット「神経系」の総論(2コマ), 神経生理学(4コマ), 痛みの神経生理学(1コマ)(以上, 加藤)および, 末梢神経系と脳幹の機能(各1コマ)(高橋由香里助教)を担当した。医学科5年生コース臨床医学のユニット「症候から病態へ」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。コース基礎医学Ⅱのユニット「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。コース医学総論のユニット「医学研究」で配属された3~6年生の医学科学生の研究を指導した。

#### II. 大学院教育

大学院共通カリキュラム(選択科目)「脳・神経科学研究法概論」を岡野ジェイムス洋尚教授と組織した(全8回)。「シナプス・ニューロン・ネットワーク解析」の講義を担当した(2022年9月, 加藤および高橋)。共通カリキュラム「医学研究法-基礎医学研究の進め方」(2022年4月), および, 共通カリキュラム「動物実験に関する共通カリキュラム」の一部を担当した(加藤)。

大学院に所属する大学院生(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), および学位取得を目標としてかつて出向していた臨床医局教員1名(鈴木二郎)の研究指導を進めた。投稿論文が掲載され次第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, 高橋助教および杉村弥恵助教が中心となって担当した。矢島愛美(2022年6月, 単位取得後鶴見大学歯科麻酔学, 指導:加藤), 松下高之(2022年7月, リウマチ・膠原病内科より再派遣, 指導:黒坂大二郎教授), 鈴木二郎(2022年12月, 産科婦人科学よる学内出向, 指導:岡本愛光教授)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」をオンライン開催した(第474回(シリー

ズ・神経機能研究の最前線 No.66)「安静呼吸とため息の呼吸運動を形成する分子・細胞・シナプス」Christopher A. Del Negro 博士, William & Mary, Williamsburg 教授, 2022年10月24日(水)。

### 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) 科学研究費助成事業・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) 科学研究費助成事業・基盤研究(C)「Fos-TRAP法による脳内痛みニューロンの機能的同定とその慢性痛での役割の解明」(2020~2022年度)(代表:高橋), 3) 科学研究費助成事業・基盤研究(C)「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」(2022~2024年度)(代表:山本純偉(訪問研究員)), 4) 科学研究費助成事業・若手研究「侵害性の高い痛み刺激による脳内血流調節系の制御機構の解明」(2020~2022年度)(守屋正道(大学院単位取得者))。また, 以下のAMED研究費を獲得した。1) 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」(2021~2024年度)(代表:加藤), 2) 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」(2021~2024年度)調整費(代表:加藤)。上原記念生命科学財団2020年度研究奨励金「幼若期ストレスによる慢性痛プライミング機構の解明」(代表:杉村)および, 武田科学振興財団2021年度医学系研究助成(精神・神経・脳領域)「線維筋痛症の発症における扁桃体中心核神経ペプチド系の意義の解明」(代表:高橋)を獲得して研究を進めた。科学研究費助成事業およびAMEDはいずれも30%の間接経費を大学にもたらし, 教授および2人の助教が貢献した。

#### 2. 学内共同研究

上記の臨床講座派遣大学院生の研究課題, および, 競争的研究費による補助を受けた研究以外に, 以下の学内共同研究を進めた。「周産期における脳内オキシトシン受容体応答の変容に関する研究」(産科婦人科学講座との共同研究として論文公表した), 「iPS細胞由来内耳内シナプス機能の証明」(再生医学研究部および耳鼻咽喉科学講座との共同研究として論文公表した), 「GM1 ガングリオシドシス・モデルマウスにおける造血幹細胞を用いた遺伝子療法」(遺伝子治療研究部との共同研究として論文公表した)。



### 3. 学外共同研究

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。九州大学薬学研究院臨床薬学部門薬理学分野 津田 誠教授と痛み活性化ニューロンの電気生理学的解析に関する共同研究を推進し学会発表した。信州大学医学部麻酔蘇生学教室 川真田樹人教授および村上 徹医師と関節炎症と痛みに関する共同研究を推進し論文公表した。山梨大学・山梨 GLIA センター准教授 繁富英治博士と P2Y1 受容体を介したニューロン-アストロサイト-ミクログリア間情報処理機構に関する共同研究を進めた。

### 4. 国際共同研究

カナダ・ケベック大学 Trois Rivières 校 Mathieu Piché 教授と、腰部炎症による異所性痛覚過敏の中核機構に関する共同研究を進め論文公表した。イラン・イスラム共和国 Tarbiat Modares 大学医学部生理学講座 Saeed Semnani 教授、および、Masoumeh Ghaemi 大学院生との共同研究「慢性痛モデル痛みネットワークシナプス伝達に及ぼすオピオイド感受性の光遺伝学を用いた解析」を推進した。Balearic ASPACE Foundation, Marratxí, Spain および University of the Balearic Islands, Palma, Spain の Álvaro Sabater Gárriz 研究員と共同研究を進めた。

## 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（うち招聘講演1, 採択講演2, 一般演題3）および国内学会・研究会等17（うち特別講演1, 招聘講演4, 教育講演4, 指定講演・シンポジウム4, 一般演題4）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 9:00~10:00 にオンライン開催 (Zoom) し、それぞれの専門分野に近い論文の紹介が行われ活発な議論が進められた。

### 3. 原著論文・総説・教科書

原著論文5編（英語）、総説4編（査読あり1編、査読なし3編）、教科書2章（日本語）を発表した。

### 「点検・評価・改善」

神経科学研究部の構成員は、教授1名、助教2名（高橋由香里、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4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10名である。3名が学位取得した。今年度も多くの競争的研究費（科研費・各種財団）を獲得して研究活動を活発に進めた。医学科講義、大学院教育、および、各種委員会活動など学内の教育研究活動にも必要不可欠な貢献を果たした。

本年度も、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24~5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、日本生理学会理事、日本自律神経学会理事、同広報委員長、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。特に、日本痛み関連学会連合用語委員会委員長として発表した nociplastic pain の日本語訳についての医学・医療関連および社会的反響は大きく、新聞取材（夕刊フジ、朝日新聞、毎日新聞、共同通信社）などに対応した。NHK-BS ヒューマニエンスでは企画に協力し、加藤がスタジオ出演した。約60名の登録があり、毎週定期的に Journal Club を開催している Jikei NeuroClub の活動など、本学の神経科学研究の hub としての活動を展開した。以上の研究・教育における成果を有給教員3名、有給研究補助員1名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、6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。単位取得者を含む大学院生6名の研究推進、および、コース医学総論のユニット「医学研究」で定期的に研究を進める医学科学生の研究指導、学内外の共同研究活動の中心的役割を担っている高橋由香里助教および杉村弥恵助教の名前をここに特記する。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) Yajima M, Sugimoto M, Sugimura YK, Takahashi Y, Kato F. Acetaminophen and pregabalin attenuate central sensitization in rodent models of nociplastic widespread pain. *Neuropharmacology*. 2022; 210: 109029.
- 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: 48-63.

### II. 総説

- 1) 加藤総夫.【痛覚変調性疼痛として考える線維筋痛症】痛覚変調性疼痛 (nociplastic pain) Q & A. *ペインクリニック* 2022; 43(12): 1023-9.
- 2) 加藤総夫.【痛覚変調性疼痛 (nociplastic pain)】なぜ、どのように痛覚は可塑的に変調されるのか？ 痛覚変調性疼痛の生物学的基盤と扁桃体中心核. *ペインクリニック* 2022; 43(12): 1311-8.
- 3) 矢島愛美, 杉本真理子, 加藤総夫. 侵害受容と神経障害をとまなわない痛覚変調性広汎性痛覚過敏におよぼす中枢作用性鎮痛薬の前臨床薬効評価. *慢性疼痛* 2022; 41(1): 52-60.

### IV. 著書

- 1) 加藤総夫, 高橋由香里訳. Part III. シナプス伝達 第12章: チャネルの直接的開口を介したシナプス伝達: 神経-筋間シナプス. 宮下保司日本語版監修, 岡野栄之, 神谷之康, 合田裕紀子, 加藤総夫, 藤田一郎, 伊佐 正, 定藤規弘, 大隅典子, 井ノ口馨, 笠井清登監訳. *カンデル神経科学*. 第2版. 東京: メディカルサイエンスインターナショナル, 2022. p.263-82.
- 2) 加藤総夫. II. 痛みのメカニズム 8. 上位中枢と痛み. *痛み診療 All in One: 麻酔科プラクティス7*. 東京: 文光堂, 2022. p.50-5.
- 3) 加藤総夫. III. 痛みの制御機構 3. 痛みと情動. *麻酔科プラクティス7* 山本達郎編. *痛み診療 All in One: 麻酔科プラクティス7*. 東京: 文光堂, 2022. p.74-80.

### V. 研究費

- 1) 加藤総夫. 炎症-疼痛連関における腕傍核-扁桃体

中心核系の役割の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023年度.

- 2) 高橋由香里. Fos-TRAP法による脳内痛みニューロンの機能的同定とその慢性痛での役割の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022年度.
- 3) 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.
- 4) 守屋正道. 侵害性の高い痛み刺激による脳内血流調節系の制御機構の解明. 科学研究費助成事業・若手研究 (B). 2020~2022年度.
- 5) 加藤総夫. 侵害可塑性慢性疼痛の脳内成立機構解明とその予防戦略の神経基盤探索. AMED・慢性の痛み解明研究事業. 2021~2024年度.
- 6) 杉村弥恵. 幼若期ストレスによる慢性痛ブライミング機構の解明. 上原記念生命科学財団・2020年度研究奨励金. 2020~2022年度.
- 7) 高橋由香里. 疼痛・炎症連関の脳機構の解明」中富健康科学振興財団研究助成. 2022年度.

### VIII. その他

- 1) Takahashi Y, Okuda T, Sato N, Kato F. (Poster) The structures that excite the central amygdala neurons and pain network in orofacial inflammatory pain. FENS (Federation of European Neuroscience Societies) Forum 2022. Paris, July.
- 2) Yajima M, Takahashi Y, Okuda T, Uchiyama S, Sato N, Sugimura YK, Kato F. (Poster) The parabrachial to the central amygdala system regulates long-lasting widespread sensitization in the rodent model of nociplastic pain. FENS (Federation of European Neuroscience Societies) Forum 2022. Paris, July.
- 3) 矢島愛美. (基礎シンポジウム: 歯科麻酔科医の痛み研究) 歯科領域における痛覚変調性疼痛の薬物療法を目指した前臨床薬効評価. 第27回日本口腔顔面痛学会学術大会. 松戸, 10月. (ハイブリッド)
- 4) Uchiyama S, Okuda T, Takahashi Y, Tsuda M, Kato F. (Poster) Pain-induced potentiation at synapses between pain-activated neurons in the parabrachial nucleus and central amygdala of FosTRAP mice. 第96回日本薬理学会年会. 横浜, 11~12月.
- 5) 矢島愛美, 高橋由香里, 加藤総夫. (口頭) 痛覚変調性疼痛 nociplastic pain モデルが示す広汎性痛覚過敏におよぼす中枢作用性鎮痛薬の作用. 生理学研究所研究会: 痛み研究会 2022. 岡崎, 1月. (ハイブリッド開催)
- 6) 高橋由香里, 奥田崇雄, 内山瑳和子, 加藤総夫. (ポスター) 炎症性疼痛における痛み活性化扁桃体中心核ニューロンの上流の探索. 日本生理学会第100回記念大会. 京都, 3月. (ハイブリッド開催)

- 7) 佐藤奈保子, 高橋由香里, 杉村弥恵, 加藤総夫. (ポスター) CGRP 作動性外側腕傍核-扁桃体中心核興奮性シナプス伝達の  $\mu$  オピオイド受容体による制御と全身性炎症の影響. 日本生理学会第100回記念大会. 京都, 3月. (ハイブリッド開催)

## 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)を用いての解析、英語論文作成を体験する。並行して、週に1回のラボミーティングにより疫学、生物統計学の基礎、プレゼンテーション能力、コミュニケーション能力、英語能力を養わせる。

## II. 研究課題

## 1. 介入研究

- 1) 母親の加工肉除去による児の食物アレルギー発症予防ランダム化比較試験：ABC2 study
- 2) ビタミンDを用いた二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験：AMTERASU2 study
  - (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 &amp; リーダーシップ

- 1) コース総合教育のユニット「教養ゼミ」(1年生)

## 「点検・評価・改善」

2022年度は分子疫学研究部が発足して14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。2023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(AMTERASU2 study)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) [Otani K](#), [Kanno K](#), [Akutsu T](#), [Ohdaira H](#), [Suzuki Y](#), [Urashima M](#). Applying machine learning to determine 25(OH)D threshold levels using data from the AMATERASU vitamin D supplementation trial in patients with digestive tract cancer. *Nutrients* 2022; 14(9): 1689.
- 2) [Irie K](#), [Murayama Y](#), [Urashima M](#), [Ikawa F](#), [Sano H](#), [Sato A](#). Japanese subarachnoid aneurysm trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 1863 patients with ruptured intracranial aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2022; 62(5): 231-7.
- 3) [Matsui M](#), [Makimoto A](#), [Nishio N](#), [Takahashi Y](#), [Urashima M](#), [Yuza Y](#). Predictive factors of acute respiratory events during initial induction chemotherapy in patients with advanced neuroblastoma. *Cancer Rep (Hoboken)* 2022; 5(5): e1499.
- 4) [Urashima M](#), [Tanaka E](#), [Ishihara H](#), [Akutsu T](#). Association between life expectancy at age 60 years before the COVID-19 pandemic and excess mortality during the pandemic in aging countries. *JAMA Netw Open* 2022; 5(10): e2237528.
- 5) [Urashima M](#), [Takao H](#), [Sakano T](#), [Takeshita K](#), [Yoshida M](#), [Nakazawa Y](#), [Kawai M](#), [Murayama Y](#). SARS-CoV-2 infection upon leaving the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. *Intern Med* 2022; 61(24): 3659-66.
- 6) [Kuznia S](#), [Zhu A](#), [Akutsu T](#), [Buring JE](#), [Camargo CA Jr](#), [Cook NR](#), [Chen LJ](#), [Cheng TD](#), [Hantunen S](#), [Lee IM](#), [Manson JE](#), [Neale RE](#), [Scragg R](#), [Shadyab AH](#), [Sha S](#), [Sluyter J](#), [Tuomainen TP](#), [Urashima M](#), [Virtanen JK](#), [Voutilainen A](#), [Wactawski-Wende J](#).

Waterhouse M, Brenner H, Schöttker B. Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality : systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. 2023; 87: 101923. Epub 2023 Mar 31.



## 臨床疫学研究部

- 教授：松島 雅人 疫学，臨床疫学，内科学，  
地域医療プライマリ・ケア  
医学
- 講師：青木 拓也 疫学，臨床疫学，総合診療  
医学，地域医療プライマ  
リ・ケア医学
- 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、家庭医療学分野でのエビデンス生成を目指している。プライマリ・ケアリサーチネットワークの構築は学外医療人との共同研究や研究支援によって達成されつつある。

#### II. 教育

卒前教育では妥当で効率的な医療を行える医師を養成する一環として Evidence-based Medicine 方法論教育を行っている。卒後教育は大学院教育として臨床研究の方法論および生物統計学手法の実践を中心とした教育活動を行っている。また採択された文部科学省・平成 19 年度地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」プログラムをシステムとして継続し、名称を変更した「プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム」の運営を行っている。さらに 2013 年度に採択された文部科学省「未来医療研究人材養成拠点形成事業」の創案に携わり、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 に、第 2 報が 2022 年度に Geriatric & Gerontology International に掲載された。さらに 2 次解析研究が実施されている。

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 (医療費・通院アドヒアランス・マルチモビディティ・ポリファーマシー・死亡・緊急入院・臨時往診) との関連を明らかにすることを目的とする。また、患者複雑性を評価するためのツールは主に欧米で開発されており、医療制度や社会環境が異なるわが国の患者複雑性を正確に捉えるには限界があるため、日本の固有の文脈や背景を踏まえたツールを開発することも本研究の目的とする。

3. LGBT に関する研究

LGBT の人々は生物・心理・社会的側面でさまざまなリスクに曝されていると言われている。また医師等の医療従事者や医学生では、LGBT についての教育によって知識や態度が向上すると報告されている。そこで本研究では、日本全国の医学部および医科大学において LGBT に関する教育に費やしている時間や教育内容の現状を明らかにするため、質問

紙調査を行った。この結果を、カナダ・米国の現状と比較することによって日本の医学部でのLGBT教育における課題を見出すことが本研究の目的である。この結果は、2022年度、BMJ Openに掲載された。

#### 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. COVID-19 パンデミック後の受療行動に関する研究

COVID-19 パンデミックによって、住民の受療行動に大きな変化が生じた事が予想されるが、その変化の全体像は不明である。本研究は、全国調査によって、パンデミック後における住民の受療行動の変化、およびそれに影響を及ぼす医学的要因や社会的要因を明らかにすることを目的とする。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 教育

##### 1) 卒前教育

- (1) コース医療情報・EBMⅢのユニット「Evidence-based clinical practice I」の一部を担当
- (2) コース医療情報・EBMⅣのユニット「Evidence-based clinical practice II」を担当

##### 2) 卒後教育

- (1) 大学院共通カリキュラム「医療統計学」2022年10月15日～12月10日 全8回
  - ①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（ $\chi^2$ 検定とFisher検定）、オッズ

#### 比とリスク比

- ⑤ノンパラメトリック検定（Wilcoxon 符号順位検定と Wilcoxon 順位和検定）、分散分析
- ⑥回帰分析と相関係数
- ⑦重回帰分析とロジスティック回帰分析
- ⑧生命表分析

#### (2) 大学院共通カリキュラム「疫学・臨床研究」

- ①疫学・臨床研究コースイントロダクション
- ②研究デザイン総論
- ③研究結果をいかに解釈するか
- ④疾病頻度と関連の測定
- ⑤記述研究
- ⑥ケースコントロール研究
- ⑦コホート研究
- ⑧介入研究
- ⑨Rの基本的な使い方 演習：1) 記述統計、2) 検定
- ⑩演習：1) 相関、2) 回帰分析
- ⑪演習：1) 一般化線形モデル、2) 生存時間解析
- ⑫演習：1) 傾向スコア分析
- ⑬演習：1) マルチレベル分析

#### (3) プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム

- ①e-ラーニングコース
  - a) EBM から始まる臨床研究コース
  - b) 疫学・臨床研究コース
  - c) 生物統計学コース
  - d) 家庭医療学コース
  - e) 質的研究コース
  - f) 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) 2022年4月17日 2021年度生第4回ワークショップ（プロトコル中間発表会）
  - b) 2022年5月21～22日 2022年度生第1回ワークショップ（イントロダクション）
  - c) 2022年6月19日 2020年度生第5回ワークショップ（プロトコル発表会）
  - d) 2022年9月10日～11日 2022年度生第2回ワークショップ（概念モデルとリサーチクエスション・質問紙セミナー）
  - e) 2022年10月23日 2021年度生第5回ワークショップ（プロトコル発表会）
  - f) 2023年2月11日～12日 2022年度生第3回ワークショップ（リサーチクエスション発表・質的研究）

教育について、順調に行われた。特に改善事項はない。

## 2. 研究

「多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study」は、第2報論文が *Geriatric & Gerontology International* に掲載された。2次解析研究が実施されている。

「患者複雑性に関する研究」は複数の課題が進行している。「プライマリ・ケア領域における患者複雑性と医療費の関連：横断研究」については、当該研究に関する論文が *BMJ Open* に掲載された。「プライマリ・ケア現場における患者複雑性と各種評価項目との関連に関する後ろ向きコホート研究」については、学内倫理委員会等の承認をすでに得ており、近日中にデータ収集を開始する予定である。「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、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アリ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、*BMJ Open* 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、その解析によるプライマリ・ケア機能と総入院との関連についての論文が、*Annals of Family Medicine* に掲載された。

「COVID-19パンデミック後の受療行動に関する研究」では、パンデミックによる住民の受療行動の変化、および受療行動と医学的・社会的要因との関連についての論文が *Journal of General Internal Medicine*、COVID-19診療アクセスに関する論文が *Family Medicine and Community Health* にそれぞれ掲載された。

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) COVID-19パンデミック後の受療行動に関する研究

各研究課題について順調に行われた。特に改善事項はない。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Takei J, Inomata T, Aoki T, Hirotsu T, Hatano K, Ishibashi T, Morooka S, Noda Y, Matsushima M, Murayama Y. Development and validation of a recurrent prediction model for patients with unilateral chronic subdural hematoma without hematoma volumetric analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2023; 227: 107678. Epub 2023 Mar 16.
- 2) Sugiyama Y, Mutai R, Matsushima M. Association between patient complexity and healthcare costs in primary care on a Japanese island: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2023; 13(3): e068497.
- 3) Aoki T, Sugiyama Y, Mutai R, Matsushima M. Impact of primary care attributes on hospitalization during the COVID-19 pandemic: a nationwide prospective cohort study in Japan. *Ann Fam Med* 2023; 21(1): 27-32.
- 4) Fujii K, Takada T, Kamitani T, Aoki T, Takeshima T, Kudo M, Sasaki S, Yano T, Yagi Y, Tsuchido Y, Itoh H, Fukuhara S, Yamamoto Y. Diagnostic performance of physician gestalt for bacteremia in patients in the process of being admitted with suspected infection. *Clin Infect Dis* 2023; 76(6): 1074-9.
- 5) Kaneko H, Hanamoto A, Yamamoto-Kataoka S, Kataoka Y, Aoki T, Shirai K, Iso H. Evaluation of complexity measurement tools for correlations with health-related outcomes, health care costs and impacts on healthcare providers: a scoping review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(23): 16113.
- 6) Watanabe T, Matsushima M, Kaneko M, Aoki T, Sugiyama Y, Fujinuma Y. Death at home versus other locations in older people receiving physician-led home visits: a multicenter prospective study in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2022; 22(12): 1005-12.
- 7) Sugiyama Y, Mutai R, Aoki T, Matsushima M. Multimorbidity and complex multimorbidity, their prevalence, and associated factors on a remote island in Japan: a cross-sectional study. *BMC Prim Care* 2022; 23(1): 258.

- 8) [Satake S](#), [Sugiyama Y](#), [Mutai M](#), [Iwata H](#), [Matsushima M](#), [Kimura N](#). Effect of favorite music on heart rate variability regardless of aging. *Jikeikai Med J* 2022; 69(3) : 43-54.
- 9) [Wakabayashi M](#), [Sugiyama Y](#), [Takada M](#), [Kinjo A](#), [Iso H](#), [Tabuchi T](#). Loneliness and increased hazardous alcohol use: data from a nationwide internet survey with 1-year follow-up. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(19) : 12086.
- 10) [Fujikawa H](#), [Son D](#), [Aoki T](#), [Eto M](#). Association between patient care ownership and personal or environmental factors among medical trainees: a multi-center cross-sectional study. *BMC Med Educ* 2022; 22(1) : 666.
- 11) [Honda Y](#), [Nakamura M](#), [Aoki T](#), [Ojima T](#). Multimorbidity patterns and the relation to self-rated health among older Japanese people: a nationwide cross-sectional study. *BMJ Open* 2022; 12(9) : e063729.
- 12) [Fujikawa H](#), [Son D](#), [Aoki T](#), [Kondo K](#), [Takemura Y](#), [Saito M](#), [Den N](#), [Eto M](#). Translating and validating a Japanese version of the instrument for patient assessment of medical professionalism (J-IPAMP): a cross-sectional survey. *BMC Med Educ* 2022; 22(1) : 641.
- 13) [Iwakuma M](#), [Aoki T](#), [Morishita M](#). Patient experience (PX) among individuals with disabilities in Japan: a mixed-methods study. *BMC Prim Care* 2022; 23(1) : 183.
- 14) [Sugiyama Y](#), [Mutai R](#), [Yoshimoto H](#), [Horiguchi R](#), [Yoshida S](#), [Matsushima M](#). Structural validity and internal consistency of the Patient Centred Assessment Method in a primary care setting in a Japanese island area: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2022; 12(6) : e050566.
- 15) [Aoki T](#), [Fujinuma Y](#), [Matsushima M](#). Patient experience of residents with restricted primary care access during the COVID-19 pandemic. *Fam Med Community Health* 2022; 10(2) : e001667.
- 16) [Wakabayashi M](#), [Takada M](#), [Kinjo A](#), [Sugiyama Y](#), [Iso H](#), [Tabuchi T](#). Problem drinkers and high risk-taking behaviors under the stay-at-home policy of the COVID-19 emergency declaration. *BMC Public Health* 2022; 22(1) : 1173.
- 17) [Yoshida E](#), [Matsushima M](#), [Okazaki F](#). Cross-sectional survey of education on LGBT content in medical schools in Japan. *BMJ Open* 2022; 12(5) : e057573.
- 18) [Kaneko M](#), [Okada T](#), [Aoki T](#), [Inoue M](#), [Watanabe T](#), [Kuroki M](#), [Hayashi D](#), [Matsushima M](#). Development and validation of a Japanese version of the person-centered primary care measure. *BMC Prim Care* 2022; 23(1) : 112.
- 19) [Sato T](#), [Sakai K](#), [Okumura M](#), [Kitagawa T](#), [Takatsu H](#), [Tanabe M](#), [Komatsu T](#), [Sakuta K](#), [Umehara T](#), [Murakami H](#), [Mitsumura H](#), [Matsushima M](#), [Iguchi Y](#). Low dihomo- $\gamma$ -linolenic acid is associated with susceptibility vessel sign in cardioembolism. *Thromb Res* 2022; 213 : 84-90.
- 20) [Iwata H](#), [Sugiyama Y](#), [Satoi Y](#), [Sasamoto N](#), [Aoki T](#), [Matsushima M](#). Diagnostic accuracy of pelvic examination in pelvic inflammatory disease: a meta-analysis. *J Gen Fam Med* 2022; 23(6) : 384-92.
- 21) [Seki M](#), [Fujinuma Y](#), [Matsushima M](#), [Joki T](#), [Okonogi H](#), [Miura Y](#), [Ohno I](#), [Hiramoto J](#). Use of a 2-year continuing professional development programme to change Japanese physicians' attitudes to learning primary care: a qualitative study. *BMJ Open* 2022; 12(7) : e059925.

## II. 総説

- 1) [青木拓也](#). Patient Experience (PX) 評価の意義と展望. *医療の質・安全会誌* 2022; 17(4) : 393-8.

## IV. 著書

- 1) [青木拓也](#). Part 3 : 研究におけるリーダーシップ・教育力 Chap 13 : 多施設共同研究を実践するためのネットワーク：つながりは研究の連携や創造を生む！ 多胡雅毅, 鋪野紀好編集代表. 若手指導医 1年目の教科書：JUGLERブック. 東京：メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2022. p.165-77.

## V. 研究費

- 1) [青木拓也](#). プライマリ・ケア機能が外来臨床指標に及ぼす影響. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020～2022年度.
- 2) [杉山佳史](#). マルチモビディティの有病率やそのパターン及び健康の社会的決定要因との関連. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2020～2022年度.
- 3) [青木拓也](#). 多疾患併存状態（マルチモビディティ）の診療におけるプライマリ・ケアの役割. ファイザーヘルスリサーチ振興財団研究助成. 2021～2022年度.
- 4) [杉山佳史](#). 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～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・緊急紹介受診／緊急入院との関連について～. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2022年度.

## VII. 賞

- 1) [杉山佳史](#). 研究奨励賞. 慈恵医師会. 多良間村にお



ける飲酒の実態調査. 2022年10月.

## VIII. その他

- 1) 青木拓也. 第2章：医療の質指標の基礎知識 2.3.4. 医療の質指標のタイプ. 日本医療機能評価機構. 医療の質指標基本ガイド：質指標の適切な設定と計測. 東京：日本医療機能評価機構, 2022. p.19-22.
- 2) 青木拓也. 大局大説 今日本に求められるプライマリ・ケア機能の強化. 健康保険 2022；76(4)：18-23.
- 3) 青木拓也, 吉田秀平, 阿部計大, 濱田 治. (シンポジウム1) 日本において「総合診療の価値」はどこまで明らかになっているか～ヘルスサービス研究. Primary Care Research Connect (PCR) 第4回年次集会. オンライン開催, 12月.
- 4) Kanakubo Y, Yoshida E, Sugiyama Y, Aoki T, Mutai R, Okada T, Matsushima M. (Poster) Development of the Japanese version of Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Development of Clinical Skills Scale. NAPCRG (North American Primary Care Research Group) 50th Annual Meeting. Phoenix, Nov.
- 5) 青木拓也. (シンポジウム4：患者中心性の質指標：患者経験／患者の旅路(PX/PJ)を用いていかに医療の質や安全性を改善するべきか?) Patient Experience (PX) の意義と評価法. 第17回医療の質・安全学会学術集会. 神戸, 11月.
- 6) 青木拓也. (教育講演4) 患者満足度の先へ～Patient Experience (PX) の評価と活用. 第60回日本医療・病院管理学会学術総会. WEB開催, 9月.
- 7) 青木拓也. (シンポジウム24：日本在宅医療連合学会／日本プライマリ・ケア連合学会ジョイント企画在宅医療とMultimorbidity) 我が国におけるMultimorbidityの実態と診療上の課題. 第4回日本在宅医療連合学会大会. 神戸, 7月. (ハイブリッド形式)
- 8) 青木拓也, 藤井弘子, 小坂鎮太郎, 栗原 健. (シンポジウム3) 患者のエクスペリエンス／ジャーニーを医療の質向上にどう活かすか. 第13回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 横浜, 6月. (ハイブリッド開催)
- 9) 日向佑樹, 松島雅人, 渡邊隆将, 青木拓也, 杉山佳史, 藤沼康樹. (口頭) 訪問診療導入後のADL改善割合と関連する要因の検討：多施設共同後ろ向きコホート研究. 第13回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 横浜, 6月. (ハイブリッド開催)
- 10) 金久保祐介, 吉田絵理子, 杉山佳史, 務墓理恵子, 青木拓也, 松島雅人, 岡田唯男. (口頭) 医療従事者・精神保健従事者のLGBT診療技能を評価する尺度「日本語版LGBT-DOCSS」の作成. 第13回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 横浜, 6月. (ハイブリッド開催)

## 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. 患者由来 iPS 細胞とゲノム解析による家族性双極性障害の病態研究

精神疾患の発症メカニズムは明らかになっておらず、病態解明を目指してゲノム医学、疾患 iPS 細胞技術などの多角的な技術を駆使して研究が進められている。なかでも iPS 細胞技術は、従来生きた状態での解析が難しかった患者脳細胞を培養下で観察することを可能にした。また次世代シーケンサーによるゲノム解析は、難解で多層的なヒト疾患の遺伝的要因を見出し、原因・リスクとなる責任遺伝子群の同定に大きく貢献している。しかしながら、これらの技術をもってしても精神疾患の複雑性が病態の解明を阻んでおり、研究にはいっそうの創意が必要である。そこで我々は琉球大学、国立成育医療研究センターと共同で精神疾患の解明を目指し、臨床および遺伝学的に特徴的なサブタイプを分離し、詳細な解析を試みている。琉球大学グループは沖縄県の島嶼性を生かし、稀な家族例に着目した疫学研究を展開しており、双極性障害（躁うつ病）が多発する稀な 1 家系を見出した。3 世代にわたって発症した患者があり、罹患者は全て 1p36-35 ハプロタイプとリンクしていた。我々は患者（3 名）および家系内健常者（3 名）の末梢血単核球から iPS 細胞を樹立し、ゲノム解析と神経細胞の表現型解析を行った（Takamatsu G, et al. Stem Cell Res 2022）。その結果、ある遺伝子の異常と神経細胞の特徴を発見し、病態解明を目指して研究を継続している。

## 2. 悪性黒色腫（メラノーマ）患者由来 NY-ESO-1 特異的細胞傷害性 T 細胞から iPS 細胞樹立

メラノーマは色素細胞に由来する皮膚癌であり、治療抵抗性で悪性度が高く、治療困難な悪性腫瘍の一つである。その一方で、免疫原性が高い腫瘍として知られ、免疫療法の研究・開発が盛んに行われてきた。皮膚科学講座伊藤宗成講師は、メラノーマ患者から NY-ESO-1 特異的な CD8<sup>+</sup>T 細胞を単離・培養し、T 細胞コロニーから iPS 細胞 (T-iPSCs) を樹立した。NY-ESO-1 は様々な種類の癌で見られる腫瘍細胞抗原（癌抗原）であり、高い免疫原性を持つ癌免疫療法の標的候補分子である。作成された T-iPSCs から CD8<sup>+</sup>T 細胞を分化誘導し T 細胞受容体 (TCR) のレパートリー解析を行なったところ、患者末梢血 CD8<sup>+</sup>T 細胞と同一の TCR 遺伝子配列に加え、患者 CD8<sup>+</sup>T 細胞ではみられなかった配列が出現した。これは iPS 細胞から CD8<sup>+</sup>T 細胞へ再分化させる過程で再度 TCR 遺伝子に組み換えが起こり単クローン性が失われたためと考えられた。そこで、CRISPR/Cas9 により遺伝子組み換え反応を担う Rag2 遺伝子を破壊したうえで CD8<sup>+</sup>T 細胞へ再分化させたところ、患者リンパ球と同一の単クローン性 CD8<sup>+</sup>T 細胞が得られた (Ito M, et al. Exp Dermatol 2023)。実臨床に近い形で行われた本研究は、iPS 細胞を用いた悪性黒色腫に対する養子免疫療法の開発に貢献しうるものと思われる。

## II. 高磁場 MRI を用いた画像解析法の開発と研究支援

## 1. 超高磁場 MRI と神経トラクトグラフィーによる嗅神経の可視化

これまでの嗅覚研究は主にマウスなどを用いて行われ多くの成果をもたらしてきたが、げっ歯類と霊長類は鼻腔形態や嗅覚レセプターの数が大きく異なることから、その結果をヒト臨床に外挿する際は注意を払う必要がある。また、動物実験で使用される遺伝学的手法や神経トレーサー技術をヒトに適用することができないため、ヒト嗅神経の走行を調べることは難しかった。そこで耳鼻咽喉科学講座と共同で、9.4 テスラ超高磁場 MRI で撮影したヒト篤志献体のサンプルを解析することにより、三次元構造を保ったまま嗅神経を可視化することに成功した。MRI の解析技術の一つである神経トラクトグラフィーは、水分子の動きやすい方向を検出することにより、神経線維の走行を擬似的に描出することができる。その結果、鼻腔から中枢へと投射していく

嗅神経は、鼻腔内の上下・前後軸を保ったまま中樞へと投射していくことがわかった。また、嗅神経が鼻腔内の鼻中隔、上鼻甲介、中鼻甲介に分布しており、従来考えられていたよりも広い範囲に分布している可能性が示された。また、慢性副鼻腔炎の手術後と考えられる篤志献体を用いた解析では、嗅神経が短縮している可能性が示唆された。本研究により、世界で初めて鼻腔から脳へ投射されるヒト嗅神経の分布と走行経路が明らかになった。今後、本技術を発展させることで、嗅覚障害に対する新しい検査方法や、嗅覚を温存した手術方法の開発につながっていくことが期待される (Kurihara S, Tei M, et al. *Commun Biol* 2022)。

## 2. Dravet モデルラットの発達に伴う脳活動変化

Dravet 症候群は乳児期に発症する発達性てんかん性脳症の一つで、*SCN1A* 遺伝子の異常に起因する。GABA 作動性神経細胞における  $Na_v1.1$  のハプロ不全により大脳の抑制機能が低下することが主病態とされるが、その全体像を理解するには神経ネットワークレベルでの脳機能特性を空間的・経時的に明らかにする必要がある。そこで小児科講座の日暮憲道講師らは *Scn1a* ノックアウトラットを作製し、マンガン強調磁気共鳴画像法 (MEMRI) を用いて脳神経活動の変化を解析した。MEMRI は生体内の脳神経活動を高解像度で可視化する画像法である。その結果、Dravet モデルラットでは 3 週齢においてのみ野生型と比較して広範な脳領域の神経活動が上昇していることを見出した。さらに、2 週齢のモデルラットに GABA 性シナプス伝達反応を増強させるブメタニドを連日投与したところ、3 週齢でみられた広範な脳領域の神経活動上昇が改善し、温熱誘発発作の潜時の有意な上昇が認められた。本研究により発症前後で強い脳活動の上昇が生じていることが明らかとなった。さらにその背景に GABA 作動性介在ニューロン自体の機能障害に加え、GABA 性シナプス伝達の成熟遅延による抑制効果の減弱が関与していることが示唆された。MEMRI は、様々な発達性てんかん性脳症の脳機能特性を明らかとするポテンシャルの高い技術であり、さらなる病態理解や治療研究への応用が期待できる (Tahara M, et al. *Front Neurol* 2023)。

## 3. 慢性的なカフェイン摂取と離脱時における rsfMRI を用いた脳解析

精神刺激薬であるカフェインの慢性的な摂取後に、摂取を中止すると頭痛が起こることが知られているが、カフェイン投与、離脱によって脳内の神経ネットワークにどのような変化が起こるか不明である。

そこで東京都立大学の畑純一准教授と共同で安静時の神経細胞の活性化を空間的・時間的に間接的に測定する rs-fMRI (安静時 fMRI) を用いて、マウスにおけるカフェイン刺激による神経ネットワークシステムの変化を解析した。慢性的なカフェイン投与によりストレス応答ネットワークおよび海馬歯状回が活性化し、嗅球および前帯状皮質の活動が低下した。また、カフェイン離脱により疼痛関連神経活動の増加が観察された。これらの結果から、慢性的なカフェイン摂取と離脱によって、それぞれ特異的な脳領域に活動変化が起こることが明らかになった (Rikitake M, et al. *Heliyon* 2022)。

## 4. 圧縮センシング (compressed sensing: CS) 法を用いたイメージングによる肝腫瘍識別率の評価と視覚評価による腫瘍コントラスト効果の定性評価

従来、時間分解能が極めて低いことが MRI の欠点とされてきたが、データ圧縮法を応用した CS 技術を MRI に応用することで、CT と比較して十分な時間分解能が得られることを我々は報告している。しかし、コントラストを決める信号サンプリングは、従来の撮像とは大きく異なるため、臨床画像としての有用性を評価する必要がある。そこで、本手法を用いて肝腫瘍の造影効果を確認し、肝腫瘍診断における臨床応用の可能性を調査した。結果、本手法を用いることで、腫瘍の染まりだけでなく、動脈相前後の時相も取得でき、腫瘍への造影剤の増強特性を動的な変化として捉えることができた。これにより画像診断として腫瘍の早期発見が期待できる (Yoshimaru D, et al. *Quant Imaging Med Surg* 2022)。

## Ⅲ. 新規治療法開発を目指した医工連携研究

### 1. 超音波経皮薬剤投与方法の開発

生体高分子医薬には低分子薬剤では代用できない高い特異性と複雑な機能があり、特異性が高いため副作用を起こすリスクがより少ないという特徴がある。しかし、分子の大きさや表面特性から経皮的に体内へ浸潤させることは困難である。特に角質層はバリアとして高い性質を有し、薬剤の皮膚への塗布・貼付では 500Mw までの低分子薬剤しか突破することができない。この生体高分子医薬を非侵襲的に皮下に投与方法として、超音波による経皮浸潤効果が期待されている。しかし、これまで効率的な超音波の照射方法は確立されておらず、投与できる薬剤のサイズや表面特性は限定されていた。そこで東京農工大学、東京工業大学と共同で超音波経皮薬剤投与方法の開発を行なった。投与する薬剤 (bFGF)

をハイドロゲルでカプセル化することで皮膚への吸着などのサイズ以外の問題も解決することができ、生体高分子を効率よく皮下に送達する方法を構築した (Xie X, et al. *J Drug Deliv Sci Technol* 2022)。ナノキャリアと超音波を併用することでナノメディシンを効率的に経皮投与できるようになり、将来は創傷治癒や美容に応用が可能であると考えられる。

## 2. X線視認性マイクロファイバーを利用した虚血モデル作成と細胞 DDS 開発

本学と慶應義塾大学理工学部の医工連携異分野融合により共同開発した特殊なアルギン酸ハイドロゲルマイクロファイバーを用いて臓器虚血モデル動物を作成し、さらにゲルマイクロファイバーを細胞キャリアーとして利用し、モデル動物に細胞移植を行なった。特許申請済みの本ファイバーは X 線視認性があるため塞栓物質として利用でき、細胞や低分子化合物などの薬剤を封入することも可能である上、任意のサイズで作成できる。さらに酵素分解による徐放性能を有するという優位性があることから、血管内カテーテルを介した次世代のセル・ドラッグデリバリーシステムの根幹技術として期待される。我々は脳神経内科と共同で DSA を用いた経皮的尾動脈穿刺“Ohta Method”により本ファイバーを塞栓物質として動脈内に留置し、超低侵襲に脳梗塞モデル (Komatsu T, Ohta H, et al. *Transl Stroke Res* 2023)、および腎不全モデル (Takakura N, Ohta H, et al. *Mater Des* 2022) の作出に成功した。さらに腎虚血モデルへの間質系幹細胞含有ファイバーの経動脈の移植が腎不全に対する有効性を示唆する知見も得られている。今後、慶應義塾大では細胞含有ファイバーの薬剤徐放性能に関する *in vitro* 実験を担当し、本学ではファイバーを動物内に移植して生体反応や細胞治療・薬物治療効果を検証する。

### 〔点検・評価・改善〕

再生医学研究部の構成員は教授 1 名、講師 1 名、助教 2 名、大学院生 8 名 (血管外科、神経内科、腎臓・高血圧内科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、小児科、東京都立大からの再派遣)、および研究補助員である。現在、皮膚科学講座、内科学講座、外科学講座、小児科学講座、耳鼻咽喉科学講座、脳神経外科学講座、分子生物学講座をはじめとする学内講座のみならず、慶應義塾大学 (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、東京理科大学、産業技術総合研究所、東京都監察医務院、量子科学技術研究開発機構、実験動物中央研究所、理

化学研究所、脳神経疾患研究所、国立成育医療研究センター、Johns Hopkins 大学、Harvard 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な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うえ、開発された細胞・動物疾患モデル、細胞治療用デバイス、MRI 技術を利用し、臨床応用を視野に入れた再生医療研究への今後の展開が期待できる。これまでは疾患モデル細胞・動物の開発、病態解明を目指した基礎研究に力点を置いてきたが、今後は開発に成功した複数の有望なシーズの発展を支援していくとともに、企業とタイアップし社会実装を目指していく。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Takakura N, Ohta H, Komatsu T, Kurashina Y, Hiroka Y, Okano HJ, Onoe H. Vascular embolization of radiopaque hydrogel microfiber using ultra-minimally invasive technique for stage-adjustable renal failure model. *Materials & Design*. 2022; 219: 110802.
- 2) Yoshimaru D, Araki Y, Matsuda C, Shirota N, Tajima Y, Shibukawa S, Murata K, Nickel D, Saito K. Evaluation of liver tumor identification rate of volumetric-interpolated breath-hold images using the compressed sensing method and qualitative evaluation of tumor contrast effect via visual evaluation. *Quant Imaging Med Surg*. 2022; 12(5): 2649-57.
- 3) Kurihara S, Tei M, Hata J, Mori E, Fujioka M, Matsuwaki Y, Otori N, Kojima H, Okano HJ. MRI tractography reveals the human olfactory nerve map connecting the olfactory epithelium and olfactory bulb. *Commun Biol* 2022; 5(1): 843.
- 4) Sera Y, Nakashima D, Hata J, Okano HJ, Sato K, Nakamura M, Nagura T. Possibility for Visualizing the Muscle Microstructure by q-Space Imaging Technique. *Appl Bionics Biomech* 2022; 2022: 7929589.
- 5) Hirabayashi M, Kurihara S, Ito R, Kurashina Y, Motegi M, Okano HJ, Yamamoto Y, Kojima H, Asakura T. Combined analysis of finite element model and audiometry provides insights into the pathogenesis of conductive hearing loss. *Front Bioeng Bio-*



- technol 2022 ; 10 : 967475.
- 6) Xie X, Kurashina Y, Matsui M, Nomoto T, Itoh M, Okano HJ, Nakamura K, Nishiyama N, Kitamoto Y. Transdermal delivery of bFGF with sonophoresis facilitated by chitosan nanocarriers. *J Drug Deliv Sci Technol* 2022 ; 75 : 103675.
  - 7) Takamatsu G, Manome Y, Lee J-S, Toyama K, Hayakawa T, Hasegawa-Ogawa M, Katagiri C, Kondo T, Okano HJ, Matsushita M. Generation of four iPSC lines from a family harboring a 1p36-35 haplotype linked with bipolar disorder and recurrent depressive disorder : three-generation patients and a healthy sibling. *Stem Cell Res* 2022 ; 64 : 102915.
  - 8) Rikitake M, Notake S, Kurokawa K, Hata J, Seki F, Komaki Y, Oshiro H, Kawaguchi N, Haga Y, Yoshimaru D, Ito K, Okano HJ. Effects of chronic caffeine intake and withdrawal on neural activity assessed via resting-state functional magnetic resonance imaging in mice. *Heliyon* 2022 ; 8(11) : e11714.
  - 9) Takamura T, Nagashima H, Matsunari H, Yamanka S, Saito Y, Kinoshita Y, Fujimoto T, Matsumoto K, Nakano K, Okano HJ, Kobayashi E, Yokoo T. Development of cryopreservation technique for xenogeneic kidney grafts : evaluation using a mouse model. *J Clin Med* 2022 ; 11(23) : 7237.
  - 10) Sugawara K, Miyati T, Wakabayashi H, Yoshimaru D, Komatsu S, Hagiwara K, Saigusa K, Ohno N. Evaluation of brain tumors using amide proton transfer imaging : a comparison of normal amide proton transfer signal with abnormal amide proton transfer signal value. *J Comput Assist Tomogr* 2023 ; 47(1) : 121-8.
  - 11) Ito M, Kawagoe S, Nakagawa H, Asahina A, Okano HJ. Generation of induced pluripotent stem cell (iPSC) from NY-ESO-1-specific cytotoxic T cells isolated from the melanoma patient with minor HLAs: the practical pilot study for the adoptive immunotherapy for melanoma using iPSC technology. *Exp Dermatol* 2023 ; 32(2) : 126-34.
  - 12) Oshiro H, Hata J, Nakashima D, Hayashi N, Haga Y, Hagiya K, Yoshimaru D, Okano H. Influence of diffusion time and temperature on restricted diffusion signal : a phantom study. *Magn Reson Med Sci* 2023 Feb 8. [Epub ahead of print]
  - 13) Tahara M, Higurashi N, Hata J, Nishikawa M, Ito K, Hirose S, Kaneko T, Mashimo T, Sakuma T, Yamamoto T, Okano HJ. Developmental changes in brain activity of heterozygous *Scn1a* knockout rats. *Front Neurol* 2023 ; 14 : 1125089.
  - 14) Komatsu T, Ohta H, Takakura N, Hata J, Kitagawa T, Kurashina Y, Onoe H, Okano HJ, Iguchi Y. A novel rat model of embolic cerebral ischemia using a cell-implantable radiopaque hydrogel microfiber. *Transl Stroke Res* 2023 Mar 3. [Epub ahead of print]

## 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  
 講師：竹下 康平 医療機器（ソフトウェア含む），薬事保険

### 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. 社会保障費の最適化に関する研究

1. 民間保険の高度化に必要なPHRや疫学情報について検討を実施

### IV. 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」

2022年度はNEDO・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。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，来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) [Takeshita K, Takao H, Imoto S, Murayama Y.](#) Improvement of the Japanese healthcare data system for the effective management of patients with COVID-19: a national survey. *Int J Med Inform* 2022; 162: 104752.
- 2) [Masuda S, Fujimura S, Takao H, Takeshita K, Suzuki T, Uchiyama Y, Karagiozov K, Ishibashi T, Fukudome K, Yamamoto M, Murayama Y.](#) Effects of different stent wire mesh densities on hemodynamics in aneurysms of different sizes. *PLoS One* 2022; 17(6): e0269675
- 3) [Urashima M, Takao H, Sakano T, Takeshita K, Yoshida M, Nakazawa Y, Kawai M, Murayama Y.](#) SARS-CoV-2 Infection upon Leaving the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. *Intern Med* 2022; 61(24): 3659-66.

#### IV. 著書

- 1) [安保雅博, 高尾洋之.](#) 闘病した医師からの提言 iPadがあなたの生活をより良くする：困っている障がい者・認知症・高齢者のためのアクセシビリティ活用術. 東京：日経BP, 2022.
- 2) [竹下康平.](#) 第2章：医療 1. 生活の質の向上 11. AIと医療. テクノロジー・ロードマップ2023-2032：医療・健康・食農編. 東京：日経BP, 2022. p.200-3.

#### V. 研究費

- 1) [竹下康平.](#) 遠隔医療AIが連携した日本式ICT地域包括ケアモデルの研究開発. NEDO・戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)第2期/ビッグデータ・

AIを活用したサイバー空間基盤技術 (1) ヒューマン・インタラクション基盤技術 (1-4) 介護支援技術. 2018～2022年度.

2) 高尾洋之. 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. 日本財団助成金. 2022～2024年度.

## 基盤研究施設

教授：馬目 佳信	分子細胞生物学, 分子診断・治療学
教授：坪田 昭人	肝臓病学
教授：鐘ヶ江裕美	遺伝子治療, 分子ウイルス学
教授：岩瀬 忠行	細菌学, 微生物人類学, 研究計画法
准教授：山澤徳志子	生理学
講師：秋山 暢文	免疫学
講師：池田 恵一	分子細胞生物学, 内分泌学

### 教育・研究概要

#### I. 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てHBVの特徴的な生活環である不完全環状二本鎖DNAの生成過程を詳細に解析するシステムを構築し、その過程に関与するHBVウイルスゲノム領域を同定した。

#### II. 超免疫不全マウスを用いたヒト化肝臓動物モデルの研究

肝炎ウイルス感染ヒト化肝臓キメラマウスモデルを用いて、ウイルス排除後の肝細胞内微細構造に関する研究を進め、その結果を論文化した。また、肝炎慢性化機序におけるウイルスのステルス性に関する分子機能解析を行い、病態解明を目指している。

#### III. 悪性高熱症モデルマウスにおける熱誘導性Ca<sup>2+</sup>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。骨格筋の筋小胞体にある超巨大4量体Ca<sup>2+</sup>放出チャネルである1型リアノジン受容体 (RyR1) は、Ca<sup>2+</sup>誘発性Ca<sup>2+</sup>放出 (CICR) 活性を有し、筋収縮に重要な役割を果たしている。吸入麻酔薬により急激に体温が上昇する麻酔合併症の一つであるMHは、RyR1遺伝子の突然変異により、CICR活性が亢進することで引

き起こされると考えられている。前年度に、新しいMHモデルマウス (R2509Cマウス) を作出した。R2509Cヘテロマウスは通常の成長には影響を受けないが、イソフルラン麻酔によって体温が40℃以上に上昇し、筋硬直を示し、麻酔開始から2時間以内に死亡した。今年度はこの体温上昇の加速メカニズムを探索し、RyR1を介した熱誘導性Ca<sup>2+</sup>放出 (HICR) 機構を発見した。さらに、細胞内のCa<sup>2+</sup>の上昇が実際に温度上昇を引き起こすか否かを明らかにするために、蛍光温度計「ERthermAC」とCa<sup>2+</sup>蛍光指示薬を用いて細胞内温度と細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の変化を同時に測定する実験系を確立した。

#### IV. 新規抗微生物戦略の開発

消化器・肝臓内科の光永真人講師とともに進めていた新規抗菌戦略「標的自在な標的特異的抗菌療法」を論文として発表した。その内容の概略は、標的病原体に対する抗体と光可塑性プローブからなる光免疫複合体を用いて様々な微生物病原体のエピトープへの作用を可能にする標的抗菌戦略である。光免疫抗菌戦略 (PIAS) と名付けた本法は、標的種または薬剤耐性状態に関係なく、結合したエピトープを破壊することで標的病原体の排除を可能にする。今回、細菌性病原体黄色ブドウ球菌や真菌性病原体カンジダ菌に加え、ウイルス病原体SARS-CoV-2に対しても選択的に作用することが確認された (横浜市立大学医学部との共同研究)。また動物感染実験においてその効果と安全性が確認された。本研究は、様々な微生物に対する標的除去を可能にする新規抗菌戦略「PIAS」を示し、将来の抗感染療法を開発するための新しい洞察を提供するものと考えられる。

#### V. CTLを誘導するがんワクチンの開発

自殺遺伝子療法の有効性を上昇し、強力な抗腫瘍免疫を誘導するシステムを構築するために、OVAをモデル抗原として検討を行った。

#### VI. 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。こうしたことから、初期の検討として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、腎がん細胞株に



特有な現象か否かを検討するために同様な検討を行い、腎がん細胞株以外にも同様な現象が存在することを確認した。

## Ⅶ. 遺伝子編集をした血液・免疫系細胞の遺伝子発現解析

本年度はBD Rhapsodyによるシングルセル解析、血液系の細胞株やプライマリー細胞に対してCRISPR/Cas9によるノックインの実験を行った。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）でポスター発表を予定している。来年度以降の研究費獲得のため、科研費・AMED・民間財団の研究助成に積極的に応募を行った。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 施設

施設の利用には本学の教職員や大学院生が登録することによって年度を通して施設を何回も利用できるシステム（登録員研究制度）と依頼により微細形態の撮影や質量分析など生化学関連の測定、核酸解析を行うシステム（受託研究制度）がある。本年度の登録者は189人（うち医師・研究者154人）であった。受託件数は微細形態学研究関連182件、塩基配列解析5,184件、セルソート30件であった。

またスタッフは大学院の共通カリキュラム（微細形態学、バイオインフォマティクス、免疫学的研究法）や学部学生の実習・研究室配属などの演習を行っており、更に大学のホームページで公開されている基礎研究の相談窓口にも対応した。

施設ではこれまで同様、本年度も分子診断・治療学の大学院生や他の講座からの大学院生達の研究を指導し、これらの成果は論文として発表された。

#### 2. 研究

本年度も多く多くの学生・大学生や医師・教員が施設を利用し、成果は論文として発表された。また、社会的貢献として絶滅危惧種の前原猿であるスローロリスのゲノム調査を東南アジア諸国と進めており、タイで行われた国際カンファランスを主宰した。

特に、質量分析では、個々のバイオマーカーによる診断より7-KC, lysoSM, および胆汁酸-408など複数のマーカーを組み合わせ診断することにより、NPC診断の精度を上げることが可能になった。また、形態学研究では、これまで走査型電子顕微鏡観察で用いられていた臨界点乾燥とは異なる機序の試料作製法であるNanoElute法を用いた試料作製を試み、接着系細胞で良好な結果が得られた。

これらの成果は、学会・論文発表を通じて積極的

に発信するように心がけた。さらに他施設との共同研究を通じて若手・中堅の医師や研究者の育成に努めた。

#### 3. 教育

がんプロフェッショナル事業の連携校として、がんゲノム医療人養成コースを担当し、e-ラーニング用の教材を作成している。

ウイルス学、コース臨床基礎医学のユニット「細菌学実習」や「免疫学実習」、臨床講義として肝・胆・膵領域を担当した。またコース臨床基礎医学のユニット「症候病態演習Ⅱ」、コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」、そしてコース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。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Saeki C, Kinoshita A, Kanai T, Ueda K, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. The geriatric nutritional risk index predicts sarcopenia in patients with cirrhosis. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 3888.
- 2) Saeki C, Oikawa T, Ueda K, Nakano M, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Serum insulin-like growth factor 1 levels, fracture risk assessment tool scores and bone disorders in patients with primary biliary cholangitis. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(8) : 1957.
- 3) Saeki C, Matsuzaki J, Kuroda M, Fujita K, Ichikawa M, Takizawa S, Takano K, Oikawa T, Nakanuma Y, Saruta M, Ochiya T, Tsubota A. Identification of circulating microRNAs as potential biomarkers for hepatic necroinflammation in patients with autoimmune hepatitis. *BMJ Open Gastroenterol* 2022; 9(1) : e000879.
- 4) Tsuboi Y, Oyama K, Kobirumaki-Shimozawa F, Murayama T, Kurebayashi N, Tachibana T, Manome Y, Kikuchi E, Noguchi S, Inoue T, Inoue YU, Nishino I, Mori S, Ishida R, Kagechika H, Suzuki M, Fukuda N, Yamazawa T. Mice with R2509C-RYR1 mutation exhibit dysfunctional Ca<sup>2+</sup> dynamics in primary skeletal myocytes. *J Gen Physiol* 2022; 154(11) : e202213136.
- 5) Oyama K, Zeeb V, Yamazawa T, Kurebayashi N, Kobirumaki-Shimozawa F, Murayama T, Oyamada H, Noguchi S, Inoue T, Inoue YU, Nishino I, Harada Y, Fukuda N, Ishiwata S, Suzuki M. Heat-hypersensitive

mutants of ryanodine receptor type 1 revealed by microscopic heating. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119(32) : e2201286119.

- 6) Hatayama Y, Yamaoka Y, Morita T, Jeremiah SS, Miyakawa K, Nishi M, Kimura Y, Mitsunaga M, Iwase T, Kimura H, Yamamoto N, Takaori-Kondo A, Hasegawa H, Ryo A. Development of a monoclonal antibody targeting HTLV-1 envelope gp46 glycoprotein and its application to near-infrared photoimmunology-antimicrobial strategy. *Viruses* 2022; 14(10) : 2153.
- 7) Mitsunaga M, Ito K, Nishimura T, Miyata H, Miyakawa K, Morita T, Ryo A, Kobayashi H, Mizunoe Y, Iwase T. Antimicrobial strategy for targeted elimination of different microbes, including bacterial, fungal and viral pathogens. *Commun Biol* 2022; 5(1) : 647.

## 実験動物研究施設

教授：嘉糠 洋陸 寄生虫感染と衛生動物学  
講師：櫻井 達也 分子寄生虫学

### 教育・研究概要

#### I. アフリカトリパノソーマと宿主およびベクターとの相互作用に関する研究

アフリカトリパノソーマ症は、アフリカ睡眠病とも呼ばれる致死性の原虫感染症である。アフリカトリパノソーマ症の原因となるアフリカトリパノソーマ原虫は、細胞表面糖タンパク質の高頻度な抗原変異により宿主の免疫を回避する。このため、アフリカトリパノソーマ症に有効なワクチンは存在しない。アフリカトリパノソーマ原虫は、ベクター（昆虫）と宿主（哺乳類）という大きく異なる環境で生存するために、細胞分化を伴う複雑な生活環を有している。原虫の発育ステージ間の細胞分化は、新規アフリカトリパノソーマ症制御法を開発する上で有望な標的と目されているが、その分子メカニズムは未解明である。我々は、全発育ステージの *in vitro* 培養が可能な *Trypanosoma congolense* を用いて、特に、ベクター体内ステージの原虫が、宿主に感染した際に、宿主体内ステージへと発育する細胞分化の分子メカニズムの解明を目指している。これまでに、分化過程において、虫体が発現するタンパク質の経時的な変化等を網羅的に解析してきた。今年度は、個々の原虫タンパク質に関して詳細な解析を実施するために、近年報告された *T. congolense* で安定的にテトラサイクリン誘導性 RNA 干渉を実施するためのプラスミドベクターを導入した。今後は、これらのプロテオーム解析のデータや、タンパク質の生物機能解析ツールを活用することで、アフリカトリパノソーマ原虫の発育ステージ間の細胞分化に関わるタンパク質の同定に向けた研究を展開する予定である。

#### II. コモンマーモセットの術後悪心嘔吐に関する研究

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で、創薬や再生医療分野における優れたモデル動物である。しかし、他の実験動物種と比較して繊細であり、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。実験操作時に最も問題となるのは、麻酔合併症として導入時および覚醒時に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-HT<sub>3</sub> 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。現在は麻酔薬と制吐薬の組み合わせによる生理値への影響を検討している。

#### III. アミノ酸摂取量の調整によるマラリア制御の可能性

マラリアは、熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* に代表される原虫の感染によって発症する、寄生虫感染症の中で最大の脅威とされる疾病である。犠牲者の大半は抵抗力・免疫力の未発達な 5 才未満の幼児であることから、十分な予防効果を有するワクチンはない。新規に開発された抗マラリア薬であるアルテミシニンに対しても、耐性を有する原虫が発生・増加している。さらに、コロナ禍がもたらした医療システムの混乱の影響も重なり、マラリアの感染者数・死亡者数が増加傾向に転じている。このような背景から、マラリア制圧に向けた新しい概念の基盤研究が強く求められている。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、熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum* 3D7 株) の培養系において、低温環境への暴露前後におけるマラリア原虫の増殖について解析を実施した。熱帯熱マラリア原虫を摂氏 4 度で 24~72 時間培養したところ、原虫感染赤血球率の増加が抑制され、複温後は全ての群において再び増殖に転じた。興味深いことに、低温に曝露したいずれの群においても、増殖に転じたのは複温から 72 時間後であった。これらの結果は、マラリア原虫が、環境温度の変化に対応するメカニズムを有する可能性を示唆する。現在は、低温環境への適応に関連するタンパク質や栄養素の有無についての研究を推進している。

#### 「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。2022年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系等30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1,066名（2023年3月31日時点）であり、前年度と比べて約60名増加した。この傾向は数年来続いており、本学で実施される医科学研究において、実験動物研究施設の果たす役割と重要性が年々増していることを表していると考えられる。当施設では、本学の研究者が動物実験を行うためのコアファシリティとして、多様化するin vivo研究技術や実験動物種の飼養に対応すると同時に、実験動物福祉の基本理念である3Rsの精神に則って、より少ない動物数で低侵襲的に高機能な解析が実施可能な環境の整備を推し進めている。今年度は、嘉穂洋陸施設長の指示のもと、櫻井達也講師が中心となって、高性能なin vivoイメージング機器群等の実験機器の使用環境の整備と動物飼育室・実験室のスペースの更なる拡充、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た。また、ユーザー対応の充実にも努め、その一環として、ユーザーへの貢献度が高いと考えられる消耗品類や適切な麻酔薬の提供等を行った。さらに、新規施設利用者を対象とした施設利用説明会（2009年度から開催）を、COVID-19感染対策とユーザーの利便性向上のために、eラーニング形式にして配信した。次年度以降も、ユーザー目線に立った改善を積み重ね、施設利便性とユーザー満足度の更なる向上に努める。

## 2. 教育

大学院医学研究科では、共通カリキュラムにおいて実験動物学の講義および動物実験実習を担当し、大学院生の要望に応じ各自の研究課題の中で必要な動物実験の計画立案や手技の指導を随時行った。学部教育について、数年来、医学生がコース研究室配属や選択実習において動物実験に関わる機会が増えていることなどから、施設教員が持てる専門知識・能力を発揮することで医学科カリキュラムに積極的に参加し、貢献していくことが望まれている。そこで、櫻井講師および齊木助教が、コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」でも2名の医学部生（3年生）を担当し、科学論文の読み方、特に構成や特有の英語表現等について解説した。また、医学部生（3年生）を対象としたコース臨床基礎医学のユニット「寄生虫と感染」の講義およびユニット「寄生虫学実習」の一部を担当した。さらに、櫻井講師が、コース医学総論のユニット「医学研究」の受講生1名（医学部生（5年生））に対して、専

門性の高い研究指導を行い、得られた研究成果について国内学会で発表させた。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統轄下に、本学動物実験規程に基づいて行われる動物実験教育訓練および動物実験計画書審査の講師・審査員を担当した。また、随時、動物実験計画申請者やin vivoイメージング機器使用者等からのコンサルテーションに応じ、本学所属の研究者の円滑な研究開始・遂行に寄与した。来年度以降も、3Rsの理念がさらに遵守・実践されるように、教育・運営の充実に努める。

## 3. 研究

研究概要に示したように、施設教職員が各々の専門領域の下で研究活動を展開した。また、施設利用者との共同研究も積極的に行い、論文発表や学会発表等を行った。来年度以降も、独自の研究活動や共同研究を通じて研究成果を挙げられるように努める。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Matsumoto S](#), [Takasu S](#), [Shimmura S](#), [Iwadate K](#), [Sakai A](#), [Kanto Y](#), [Sakurai T](#), [Ote M](#), [Saiki E](#), [Kanuka H](#), [Iwadate K](#), Effectiveness of rapid antigen testing in forensic cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, including delta variant. *Am J Forensic Med Pathol* 2022; 43(4): 305-10.

### V. 研究費

- 1) [櫻井達也](#), ライフサイクル遮断によるアフリカトリパノソーマ症制御法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022年度.

### VIII. その他

- 1) [福島宗一郎](#), [岩井良輔](#), [小泉 誠](#), [長谷川実奈美](#), [岡野ジェイムス洋尚](#), セルファイバーを用いた次世代低侵襲再生医療 血管内幹細胞治療の開発. *人工臓器* 2022; 51(1): 23-4.
- 2) [福島宗一郎](#), [岩井良輔](#), [小泉 誠](#), [長谷川実奈美](#), [藤 魯鵬](#), [岡野ジェイムス洋尚](#), [大木隆生](#), (優秀演題セッション) 大動脈瘤に対する新たな血管内治療 strategy: 幹細胞Fiberを用いた瘤壁での組織再生は可能か. 第50回日本血管外科学会学術総会. 北九州, 5月.
- 3) [小竹泰文](#), [櫻井達也](#), (ポスター) アフリカトリパ



ノゾーマ症診断 LAMP 法の高速化の試み. 第 91 回日本寄生虫学会大会. 帯広, 5 月.

- 4) 藤 魯鵬, 福島宗一郎, 小泉 誠, 岡野ジェイムス 洋尚, 岩井良輔. (口頭) 動脈瘤治療用途を指向した長尺ファイバー状幹細胞凝集塊の作製と評価. 日本組織培養学会第 94 回大会. 豊中, 7 月. (オンサイトとオンライン配信の併用開催)
- 5) 小泉 誠. (JCLAM フォーラム: 第 1 部: 経験をどう活かす! ~実験動物獣医師と愛玩動物獣医師~) 実験動物のホームドクター - 病気を診ずして動物を診よ -. 第 165 回日本獣医学会学術集会. オンラインライブ, 9 月.
- 6) 小竹泰文, 櫻井達也. (ポスター) 改変型 *Bst* DNA ポリメラーゼを用いたアフリカトリパノゾーマ症診断 LAMP 法の高速化. 第 63 回日本熱帯医学会大会・第 26 回日本渡航医学会学術集会. 別府, 10 月. (ハイブリッド開催)
- 7) 小竹泰文, 櫻井達也. (口頭) 改変型 *Bst* DNA polymerase と Molecular Beacon を用いた迅速かつ高精度なアフリカトリパノゾーマ症診断 LAMP 法の開発. 第 92 回日本寄生虫学会大会. 金沢, 3 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  
 講師：青木 勝彦 がんの生化学

### 教育・研究概要

#### I. がんの生化学的研究

##### 1. がん細胞の脆弱性に関する研究

がん細胞のストレス耐性獲得は、臨床においては治療抵抗性として現れ、治療の障壁となっている。したがって、ストレス耐性を獲得したがん細胞の脆弱性を明らかにすることは、潜在的な治療標的の探索につながり、がんの克服にとって重要な課題である。

本研究では、アドリマイシン耐性の卵巣がん細胞株 A2780ADR を治療抵抗性細胞のモデルとして、独自の脆弱性スクリーニングを行い、得られた治療標的遺伝子候補に関して解析を進めている。そのうちの一つである微小管結合タンパク質 CCDC66 に関しては、配列の異なった 3 種類の siRNA の導入によって細胞死が引き起こされることが確認された。現在、RNA 干渉に抵抗性を持つ CCDC66 を発現する A2780ADR 細胞の取得を試みている。一方、CCDC66 遺伝子から生じる環状 RNA (circRNA) が大腸がん細胞の増殖や転移に関与していることが報告されている。そこで CCDC66 環状 RNA (circCCDC66) の検出系を構築し、A2780 を含む 5 種類の細胞株に対して解析を行った。その結果、すべての細胞株において circCCDC66 の存在が確認された。今後は circCCDC66 の機能についても研究を進めていく予定である。

##### 2. 血中マイクロ RNA (miRNA) 測定によるがんの超早期発見

miRNA は、21~24 塩基から構成される RNA で、特定の遺伝子発現を抑制することが知られており、種々の生体調節に関わっている。現在、約 2,500 種の miRNA が同定されており、がん化においてはがん遺伝子を抑制している miRNA の減少、がん抑制遺伝子を抑制する miRNA の増加がわかってきた。また、細胞内で増加した miRNA はエクソソーム封入体として細胞外に放出され血中に移行するので、RNase により分解されずに測定が可能となる。ここでは、がん抑制遺伝子を標的とした miRNA 増加と特定のがん種誘発の関連に注目し、血中濃度を測定することで特定のがんの超早期発見、つまり前がん状態での発見を目指している。現在、血中に放出

された特定のマイクロ RNA の変動とがん誘発の相関を調査しており、データの収集を進めている。

#### II. 水溶性プロドラッグ型クルクミン (CMG) およびクルクミンの薬理薬効作用に関する研究

天然化合物であるクルクミンは、生体内のさまざまな因子を制御することで抗腫瘍効果を示すことが知られている。我々が開発している TBP1901 は、生体内の  $\beta$  グルクロニダーゼ (GUSB) 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) である。野生型マウスに TBP1901 (CMG) を投与すると血中にクルクミンが検出されたが、GUSB 欠損マウスでは検出されなかったことから、TBP1901 (CMG) がクルクミンに変換されるには GUSB が必須であることが示された。クルクミンの抗腫瘍効果に関わる因子を同定する目的で、CRISPR-Cas9 による遺伝子破壊スクリーニングを実施したところ、NF $\kappa$ B とミトコンドリア関連遺伝子が最も多くヒットした。培養細胞を用いた *in vitro* 試験では、クルクミンは NF- $\kappa$ B の阻害と活性酸素の産生を誘導した。また、活性酸素除去剤である N-アセチル-L-システインは、クルクミンの抗腫瘍効果を部分的に抑制した。以上の結果から、TBP1901 (CMG) は GUSB 依存的に活性体のクルクミンとなり、NF $\kappa$ B の阻害と活性酸素を誘導することで抗腫瘍効果を発揮することが示された。

#### III. 放射線耐性生物クマムシにおける耐性機構の解明

クマムシは 0.1mm 程度の大きさの微小動物であり、乾燥や電離放射線などの極限環境に耐性を持つことが知られている。このクマムシの耐性機構を明らかにするため、X 線照射したクマムシの DNA 損傷を分析した。西新橋校周辺の苔から採取したオニクマムシ (*Milnesium Tardigradum*) を用い、X 線照射後、低融点アガロースゲルに封入し、Comet Assay Kit ES II (Trevigen) により電気泳動した。クマムシ細胞中の DNA を SYBER Gold (Life Technologies) 溶液により染色し、蛍光顕微鏡で観察した。コメットアッセイ法によりクマムシ DNA の損傷の可視化が可能となった。

#### IV. 環境放射性物質の調査および測定法の開発

##### 1. 福島原発事故由来の環境中放射性物質の調査

2011 年 3 月に起きた福島第一原子力発電所事故により環境中に放出された放射性物質の分布と挙動について調査を行っている。福島県および関東地方から土壌や植物などの環境試料を採取し、放射性セ

シウム等、放射性物質の定量およびイメージングプレートを用いた画像解析を行った。事故から10年以上が経過し、帰還困難区域の解除が進んでいることから、環境中の放射性物質の現状を把握することを目的とし、調査を進めている。

## 2. 放射線測定法の開発

原子力発電所より海洋への漏洩を調査するため、海水中の放射性ストロンチウムの安全かつ簡易・迅速な分析法を検討した。ケイ酸バリウムを主成分とする吸着剤（ピュアセラム<sup>®</sup>MAq, 株式会社荏原製作所・日本化学工業株式会社）を用いた分析方法を<sup>85</sup>Srおよび<sup>90</sup>Srを用いて実験的に検証し、複雑な化学操作を要さずに攪拌のみでSrが吸着することを示した。この吸着剤を利用した海水スクリーニングや汚染水浄化を提案した。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 施設

アイソトープ実験研究施設は、本学における放射性同位元素（RI）を用いた基礎医学・生化学研究の実施と支援を行っている。また、RIを使用しない生化学実験・動物実験・遺伝子組換え実験等も積極的に受け入れている。2022年度は、10講座・2カリキュラムの合計43名が実験・研究を行った。RI受入件数は5件、使用核種は<sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>35</sup>S, <sup>51</sup>Cr, <sup>85</sup>Sr, <sup>51</sup>Dr, <sup>85</sup>Sr, <sup>90</sup>Sr, <sup>125</sup>Iであった。RI実験を行いやすい環境を整えるとともに、コールド実験も推進し共同研究施設として保有する設備・機器を広く利用してもらえよう継続して努めている。特に、動物飼育室・実験室およびCOVID-19関連の研究に使えるP3実験室を整備したことで利用が増えた。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、2022年度は高エネルギー加速器研究機構において6名が実験を行った。

個人被ばく線量は、2022年度に当施設を利用し被ばく線量を測定した42名全員が検出限界値未満であり、特殊健康診断結果も全員異常はなかった。環境測定においても、外部放射線線量率ならびに汚染の状況の測定から異常のないこと、排水中放射能濃度および排気中放射能濃度の濃度限度を超えていないことを確認した。設備点検においても異常は認められなかった。

現在、施設内で使用できる密封されていない放射性同位元素として使用許可を受けている核種は<sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>45</sup>Ca, <sup>51</sup>Cr, <sup>54</sup>Mn, <sup>59</sup>Fe, <sup>60</sup>Co, <sup>75</sup>Se, <sup>85</sup>Sr, <sup>89</sup>Sr, <sup>90</sup>Sr, <sup>109</sup>Cd, <sup>125</sup>I,

<sup>131</sup>I, <sup>134</sup>Cs, <sup>137</sup>Cs, <sup>152</sup>Euの20核種である。

## 2. 研究

がんの生化学的研究について継続して研究しており、血中マイクロRNA測定によるがんの診断に向けて検討を進めている。また、薬剤耐性の克服薬の候補分子としてウコンの成分でもあるクルクミンについての研究を進め、CMGが多発性骨髄腫に抗腫瘍効果を発揮することを示した。

「環境中における放射性物質の調査」では、福島原発周辺地域の放射線調査を実施した。「放射線測定法の開発」において、海水中の放射性ストロンチウムの安全かつ簡易・迅速な分析法を開発し、海水のスクリーニング調査に利用できることを示した。

## 3. 教育

教職員が施設を有効に利用できるよう、放射線障害防止法に基づく教育訓練を実施した。オンラインでも受講できるよう環境を整備し、46名が受講した。また、医学科2年生、3年生の教育に携わり、講義・演習・研究室配属を分担した。特に、コース研究室配属では3名が6週間の実習を行った。また、大学院共通カリキュラムにおいては、RI基礎技術の修得を目的とした5日間の実習を行い、2名が受講した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kawamura A, Yoshida S, Aoki K, Shimoyama Y, Yamada K, Yoshida K, DYRK2 maintains genome stability via neddylation of cullins in response to DNA damage. *J Cell Sci* 2022; 135(11): jcs259514.
- 2) Abe T, Horisawa Y, Kikuchi O, Ozawa-Umeta H, Kishimoto A, Katsuura Y, Imaizumi A, Hashimoto T, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Yusa K, Asakura T, Takeya H, Kanai M. Pharmacologic characterization of TBP1901, a prodrug form of aglycone curcumin, and CRISPR-Cas9 screen for therapeutic targets of aglycone curcumin. *Eur J Pharmacol* 2022; 935: 175321.

### VIII. その他

- 1) 村井法之, 奥五沢里美, 青木勝彦, 松藤千弥. (口頭) 神経芽腫におけるアンチザイム2の発現と腫瘍細胞増殖との関連. 日本ポリアミン学会第13回年会. 岡山, 1月.
- 2) 箕輪はるか, 緒方良至, 小島貞男, 加藤結花. (口頭) Sr-85, Y-90 ダブルトレーサー法によるSr吸着剤を用いた海水中のSr-90分析法の検討. 日本放射化学第

66 回討論会 (2022). 東京, 9 月.

- 3) 箕輪はるか, 緒方良至, 小島貞男. (ポスター) 環境中放射性ストロンチウムの安全・迅速・安価な分析法の開発. 第 139 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 4) 緒方良至, 小島貞男, 箕輪はるか, 加藤結花, 有信哲哉. (口頭) 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-. 第 37 回「放射線検出器とその応用」研究会. つくば, 1 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) 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-. 第 24 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) 緊急時および日常モニタリングにおける海水中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 1 回学術研究集会. 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

JIKEI-CPF のコンサルティング会社兼設備メーカーであるバイオメディカ・ソリューション株式会社と共同で、IT 技術を駆使し様々な機能を連動させた統合管理システムを構築している。2022 年度は前年度より継続して下記の 2 つのプロジェクトについて効率的な製品の製造を支援してきた。今後は、タブレット端末やバーコードリーダーを用いたペーパーレス化、細胞モニタリングデバイスによるクラウド培養管理システム等の開発研究を行い、品質管理及び細胞培養工程の管理体制を維持しながら、再生医療に関する製剤製造の一層の効率化を図っていく。

##### 1. 「悪性神経腫瘍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、2022 年度も継続して製造支援を行った。また、多施設共同研究を前提としたシステム構築も支援していく。製造件数は計 36 件で、不適合品が 1 件であり、不適合率は 3 % 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、2022 年度も継続して製造支援を行った。製造件数は計 6 件、不適合率 0 % であった。

#### II. 教育・研究・人材育成

##### 1. 教育コンテンツの充実

文書管理責任者（兼任）である鎌田裕子講師を中心に、JIKEI-CPF のコンサルティング会社兼設備メーカーであるバイオメディカ・ソリューション株式会社と共同で、JIKEI-CPF での教育訓練に必要な講習について、e-ラーニングシステム「Moodle」を利用した動画配信の体制を整備し、実運用を開始した。

##### 2. エビデンスをベースにした製造スケジュールのマネジメントに関する開発研究

当施設で製造を実施しているプロジェクトからの「製造のための施設使用時間の延長」というリクエ

ストに応じる形で、サニテーションの回数の削減およびバリデーション中の製造継続を、清浄度モニタリングおよび環境モニタリングによりデータを取得しつつ、その安全性を確認しながら実施した。現時点で、これらの介入による製造物汚染や逸脱等の影響は見当たらず、今後もデータを取得しながら継続していく。

#### 「点検・評価・改善」

##### 1. 2022 年度の活動

###### 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、42 件の製造支援を行った（不適合率 2 %）。今後もこれらプロジェクトの製造支援を行うとともに、新規プロジェクトの受け入れ対応を継続していく。

###### 2) 教育について

教育訓練に必要な講習について、e-ラーニングシステム「Moodle」を利用した教育動画配信の実運用を開始した。CPF 教育担当者および受講者の負担軽減に大きく貢献しており、今後はコンテンツを充実させ、教育体制の拡充を計る。

###### 3) 研究について

CPF は、その清浄度を維持するために定期的なサニテーションとともに定期的な機器設備のバリデーションが実施されている。この CPF の保守管理の期間に製造が中止されることが、再生医療の基盤となる CPF 管理に関わる普遍的な問題として認識されている。この課題の克服により、製造者の負担軽減、施設の保守費用の削減等が期待できる。今回、当施設においてサニテーションの回数の削減およびバリデーション中の製造継続を、清浄度モニタリングおよび環境モニタリングによりデータを取得しながら実施した。このようなエビデンスをもとにした製造期間延長の取り組みはこれまで報告がなく、日本再生医療学会等で発信していく予定である。

##### 2. 今後の展望

2022 年度は、民間企業でのウイルスベクター製造経験と、民間企業及びアカデミアでの CPF 管理の経験を持つ百田禎郎助教を専任教員として採用し、施設運営管理体制の強化と併せてウイルスベクター製造に向けた体制整備を進めてきた。2023 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っている。本年度、整形外科学講座との共同研究では、外反母趾、および強剛母趾症例について足部に荷重をかけて立位と同様な状態におけるX線CTデータを用いた三次元解析を継続して実施しており、その研究成果は論文や多くの学会での発表を行っている。

また昨年度より開始した、ヒトの全身構造を表示し、診断、解析を行うための表示装置の開発では、複数の時点で得たヒトの全身構造を比較することにより、長い時間の中でのヒトの体内の諸変化、局所的な病態の進行に伴う全身の構造の変化を解析する手法の開発を行っている。

#### II. 様々な手術手技に対応した手術シミュレータの開発

術前の患者のX線CTデータを用い、開腹下手術や鏡視下手術など様々な手術に対応可能なシミュレータの開発を行っている。本年度は、新型コロナウイルス感染症の影響で繰越しとなった科学研究費助成事業・基盤研究(A)の研究課題である「生体構造に適した、実空間に表示可能な四次元画像表示装置の開発とその臨床応用」について、表示空間に貯留させるミストの流れを安定化させること、そして空間に照射する投影画像の精度を上げるためにミスト生成方法を変更し、画像表示空間用ミストの流れを上下逆転させることで、より安定化を図った。また空間に照射する投影画像の精度を上げるために、プロジェクション数を増やすだけでなく、プロジェクション方向の精密な設定を可能とすることで最終的な表示画像の空間分解能を向上させるなど、最終

的な表示装置を完成させた。

#### III. 術中ナビゲーションシステムの開発

術中に術野の奥に存在する血管や腫瘍などを三次元形状モデルとして術野画像上に重ね合わせて表示し、より直感的な術中ナビゲーションが可能なシステムの開発を行っている。本年度は、位置認識誘導型ナビゲーションシステムの開発を継続して行うとともに、これまで一つの視点からのみナビゲーション画像を呈示するシステムから、複数の手術スタッフの視点でのナビゲーション画像を同時に呈示する、多視点型手術ナビゲーションシステムの開発を開始した。

#### IV. 法医学における高次元医用画像解析技術の応用

これまでに開発を行ってきた高次元医用画像解析技術を応用し、新しい犯罪捜査手法、新しい裁判資料の作成手法の確立を目的とした、事件被害者のX線CTデータの解析を行っている。昨年度に引き続き、開発してきた解析手法を応用し、交通事故死した天然記念物指定の動物のX線CTデータを用いた事故死の原因の解析や、シベリアの永久凍土から発掘された動物のX線CTデータによる解析を行っている。

#### 「点検・評価・改善」

本年度は、第三病院建替に伴う研究所建屋の解体が実施され、研究所内の大型設備、機材を学外に移設するという作業が大きなウェイトを占める年となった。幸い機器の搬出、搬入による故障等は発生せず、移設作業を完了することができた。

教育について、1年生のコース医学総論Iのユニット「医学総論I演習」において、「医用画像工学の基礎と応用」のオンデマンド講義を、医用画像の基礎を中心とした内容と本研究所内の施設を紹介する内容の2部構成で行った。来年度も内容をアップデートしながら行う予定である。

コース研究室配属については、配属期間と前述の大型設備、および機材の移設の時期が重なってしまったため、学生を受け入れることができなかった。来年度については受け入れを再開する予定であるが、研究室の環境が大きく変わってしまうため、実施内容をよく検討する必要があると考える。

大学院教育については、整形外科学講座より再派遣された大学院生1名の研究指導を行った。X線CTデータを用いた強剛母趾の病態に関する解析について、2件の学会発表と1件の論文発表を行うこ

とができた。来年度中にさらに論文を発表し、学位を受領することを目標としている。

研究では、前述したように科学研究費助成事業・基盤研究(A)の研究課題「生体構造に適した、実空間に表示可能な四次元画像表示装置の開発とその臨床応用」がコロナ禍の影響で本年度へ繰越しとなった。本年度は持ち越しとなった課題を克服し、ハードウェア、ソフトウェアの改良を行ってシステムを完成させ、最終的な成果を挙げることができた。

学内共同研究については、外科学講座と行ってきた手術ナビゲーションシステムの開発を継続しており、前述の位置認識誘導型ナビゲーションシステムについては、共同研究者の一人はその研究成果により学位を受領することができた。また整形外科学講座から本研究へ再派遣され、数年前に学位を受領した研究者との研究では、荷重下X線CTを用いた外反母趾症例の解析の研究を継続しており、その研究成果により国外の学会において賞を受賞することができ、今後も共同研究を続けていく予定である。

本年度実施した研究所の大型設備と機器の学外移設後、移設先においてこれらの設備機器を再稼働させ、大部分の設備を研究に使用可能な状態にすることができた。今後これらの機器を用い、できるだけ効率良く研究できるように研究計画を進めていきたいと考える。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kihara T, Kimura T, Saito M, Suzuki N, Hattori A, Kubota M. Three-dimensional analysis of the windlass mechanism using weightbearing computed tomography in healthy volunteers. *Foot Ankle Int* 2023; 44(6) : 545-53. Epub 2023 Mar 24.

### VII. 賞

- 1) Kimura T, Kubota M, Kihara T, Suzuki N, Hattori A, Saito M. Best Poster in the Foot and Ankle classification. AAOS 2023 (American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting). Evaluation of metatarsal torsion by using 3D analysis and computed tomography: hallux valgus vs. hallux rigidus vs. normal feet. 2023 Mar.

### VIII. その他

- 1) 木村 正, 窪田 誠, 服部英和, 磯谷綾子, 永井聡子, 木原 匠, 山下 紀, 木佐森和樹, 鈴木直樹, 服部麻木, 斎藤 充. (口頭) 三次元解析システムと

CT画像を用いた中足骨の捻じれの評価-外反母趾と正常足の比較-. 第95回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5月.

- 2) 木原 匠, 窪田 誠, 服部英和, 木村 正, 磯谷綾子, 永井聡子, 山下 紀, 木佐森和樹, 鈴木直樹, 服部麻木, 斎藤 充. (口頭) 荷重位CTを用いたWindlass mechanismの三次元的解析. 第94回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5月.
- 3) 木原 匠, 窪田 誠, 木村 正, 鈴木直樹, 服部麻木, 斎藤 充. (口頭) 健常足部におけるWindlass mechanismの3次元解析. 第61回日本生体医工学会大会. 新潟, 6月.
- 4) 鈴木直樹, 服部麻木, 橋爪 誠, 西 和彦. (口頭) ヒトの4次元現象を空間に投影するための表示システムの開発. 第31回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 6月.
- 5) 鈴木直樹, 服部麻木, 大滝正子, 西 和彦. (口頭) Digital Body Projectとヒトの全身の内部構造の診断, 解析を行なうための表示システム. 第31回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 6月.
- 6) 鈴木直樹, 服部麻木, 岡本友好, 坂井滋和, 半田晴久. (口頭) 術者の複数の視点におけるナビゲーション情報を呈示するための多視点型手術ナビゲーションシステムの開発. 第31回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 6月.
- 7) 木村 正, 窪田 誠, 服部英和, 磯谷綾子, 永井聡子, 木原 匠, 山下 紀, 木佐森和樹, 鈴木直樹, 服部麻木, 斎藤 充. (ポスター) 三次元解析システムとCT画像を用いた中足骨の捻じれの評価-外反母趾と強剛母趾と正常足の比較-. 第37回日本整形外科学会基礎学術集会. 宮崎, 10月.
- 8) 木村 正, 窪田 誠, 服部英和, 磯谷綾子, 永井聡子, 木原 匠, 山下 紀, 木佐森和樹, 鈴木直樹, 服部麻木, 斎藤 充. (口頭) 荷重位CTと3次元解析システムとCT画像を用いた第1TMT関節の可動性評価~外反母趾と強剛母趾と正常足の比較~. 第47回日本足の外科学会学術集会. 松山, 11月.
- 9) 木村 正, 窪田 誠, 服部英和, 磯谷綾子, 永井聡子, 木原 匠, 山下 紀, 木佐森和樹, 鈴木直樹, 服部麻木, 斎藤 充. (シンポジウム2: 足の荷重CT最前線) 外反母趾に対する荷重CTの応用. 第47回日本足の外科学会学術集会. 松山, 11月.
- 10) Kimura T, Kubota M, Kihara T, Suzuki N, Hattori A, Saito M. Evaluation of metatarsal torsion by using 3D analysis and computed tomography: hallux valgus vs. hallux rigidus vs. normal feet. AAOS 2023 (American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting). Las Vegas, Mar.



## 臨床医学研究所

教授：岡野ジェームス洋尚	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

2022年度は岡野ジェームス洋尚(所長，兼任)および渡部文子(専任)のもとに研究・教育が行われた。教員としては永瀬将志(助教)，森島(高田)美絵子(特任講師)，河野 緑(講師，臨床検査医学講座より出向)，伊藤正紀(特任講師)，技術員としては湯本陽子研究技術員(臨床医学研究所)と青木正隆研究技術員(臨床医学研究所)が研究所の業務に携わった。この体制のもと，本研究独自の研究と診療部の研究に対する支援を主たる業務とするとともに，医学部ならびに大学院における学生教育にあたった。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)，眼科，外科(タバコ煙抽出物による腹部大動脈瘤モデル動物作製の支援)等から登録された教員が一般研究員として存分に活動できるよう支援を行い，それぞれの研究テーマに進捗があった。

## I. 情動価値の生成と変容を支える神経回路メカニズムの解明

糖尿病，COPD，リウマチ，炎症性腸疾患など，一見脳とは直接関係しないような様々な慢性疾患において，うつ，不安障害，味覚障害，快情動の欠落(アンヘドニア)などの「情動制御破綻」が知られ患者のQOLを大きく損なっている。このような快・不快や好き・嫌いといった情動の制御は，進化的には「毒や危険を避け，安全な食べ物や巣を選ぶ」という生存にとって大切な意義を有し，精緻に制御されている。その制御メカニズムのどこかに破綻が生じることで様々な疾患に繋がると考えられるが，未

だその発症機序やタイムコースについては不明な点が多い。本研究では，このような情動制御の中核として，五感を通じた感覚情報とストレスや飢餓などの内的情報が集約する脳幹から扁桃体の神経回路に着目した。これまでの研究で，腕傍核から扁桃体中心核への直接経路が恐怖記憶の形成に必要なこと，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，腕傍核から視床下部の傍視床下核への経路が恐怖によって生じる摂食抑制に重要な役割を担うこと(Nagashima T, et al. Nat Commun 2022; 13(1): 7913)，経験依存的な味覚情動価値の変容と扁桃体での細胞種特異的可塑性(Hamada S, et al. Mol Brain 2023; 16(1): 28)を発見し，論文として発表した。また学内の共同研究としては，遺伝子治療研究部においてライソゾーム病モデルマウスにおける高次脳機能の解析，および遺伝子治療によるその介入の研究を展開している。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CREST，ムーンショットなどの支援により行われた。

## II. 進行膵癌に対する免疫療法と抗腫瘍免疫機序

進行膵癌に対し，標準化学療法(ゲムシタビン+アブラキサン)併用WT1樹状細胞またはneoantigen樹状細胞ワクチンの臨床試験を実施している。また，膵癌微小環境における免疫担当細胞に関して手術標本を用いて免疫組織化学的に評価した。その結果，膵癌微小環境における活性化腫瘍浸潤リンパ球(TILs)，PD-1+細胞，制御性T細胞(Tregs)などの免疫抑制細胞を複合的に評価することで，術後膵癌患者の予後を予測することが可能であった。以上の研究は，小井戸薫雄が研究代表を務める科学研究費助成事業・基盤研究(C)などの支援により行われた。

## III. 動脈硬化疾患リスクとリポ蛋白

HDLのコレステロール濃度などの量的評価ではなく，HDLの抗動脈硬化作用の中心的な機能であるCellular cholesterol efflux(コレステロール引き抜き能)の評価方法として安定同位体を用いた方法



(SI-CEC) を確立し (J Lipid Res 2019 ; 60(11) : 1959-67), HDL 引き抜き能と腎症重症度との関連性について検討を進めている。そのなかで, HDL 機能分析の別法である HDL コレステロール取り込み能 (CUC) と比較した結果, CUC 法は SI-CEC 法と比べて比例誤差があり, 誤差程度はアポ蛋白 A1 濃度に依存している可能性が示唆され, その成績の一部は第 54 回日本動脈硬化学会で発表した。国内共同疫学研究 CACH study における, 慢性腎疾患 (CKD) と脂質の吸収・合成マーカーである血清 Camp と Latho 値との関連を示した報告が Journal of Atherosclerosis and Thrombosis に掲載された。また動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) のリスク管理において重要な小型高比重 LDL-コレステロール (sd LDL-C) につき, 本邦健常人の基準値を算定した報告が Annals of Clinical Biochemistry に掲載された。その他, 家族性高コレステロール血症における Lp (a) 測定の問題点について, データ実験例とともに警鐘する論文が European Journal of Clinical Investigation に掲載された。(吉田博ほか)

#### IV. 生体ガス (呼気) 中の揮発性有機化合物 (VOCs) の挙動と病態との関連性

呼気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すことが可能と考えられる。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) で呼気を採取し GC 分析を施行して 1 回採取の呼気内に数千個に及ぶ VOCs を安定的に測定できる系を確立していた。2022 年度は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気を比較した。本研究は本学倫理委員会の承認のもと, 河野, 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) の共同研究により行われた。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。本手法はどの様な診療場面でも簡単に試料を採取可能であり, 患者さんがガスクロマトグラフィー機器の設置場所に移動することなしに分析可能であるという大きなメリットが判明した。この方法にて 2,000 種以

上の揮発性物質が同定可能となったが, PCA 主成分分析や Volcanic 解析, さらには治療との関連分析により, このうち少なくとも 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た。この研究成果は専門誌 (Analytical Biochemistry) に投稿した。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動

メトホルミンは, 2型糖尿病治療薬の 1 つであり, 主に肝臓での糖新生を阻害することにより耐糖能を改善する。そのメカニズムは未だ不明の点が多いが, AMP 活性化キナーゼの活性化による糖新生に関与する遺伝子発現の抑制や AMPK 経路を介さないアデニルシクラーゼやグリセロリン酸シャトル抑制などが関与しているとされている。また, メトホルミンが腸内細菌叢を変化させることにより治療効果を高めているという報告もある。そこで本研究では, 2型糖尿病モデルマウス (C57BL/6JHamSLc-ob/ob) 等を用いて, メトホルミンによる腸内細菌叢の変動をメタ 16S 解析や胆汁酸分析などにより調べている。

#### VI. 新型コロナウイルス検査機器および検査キットの性能比較および変異検出

柏病院において, 使用されている核酸増幅検査 TRC 法 (東ソー株式会社), 核酸増幅検査 NEAR 法 ID-NOW (Abbott), および新型コロナウイルス検出キット RT-qPCR 法 (東洋紡株式会社) について新型コロナウイルス検出用標準物質 EDX SARS-CoV-2 Standard 合成 RNA (Bio-Rad) を用いて最小検出感度の比較を行った。また, 院内クラスター発生時の支援業務として, 検査部にて精製を行った新型コロナウイルス RNA について, 研究所所有のリアルタイム PCR 装置 Thermal Cycler Dice Real Time System III (タカラバイオ株式会社) を使用し, VirSNip SARS-CoV-2 (Roche) による変異解析を行った。

#### VII. 真菌特異的 DHN-メラニンを認識するレクチン受容体 (MelLec) を介した喘息の病態解明

難治性慢性気道疾患である気管支喘息の病態理解および治療法開発のためには, 我々の免疫システム

が喘息アレルゲンである真菌をどのように認識し、免疫応答制御を行っているのかの理解が必要である。近年発見された新規メラニン感知型C型レクチン受容体 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。

### 〔点検・評価・改善〕

渡部らが進めている情動研究では、特定の神経核の特定の細胞種を操作・介入する技術開発が期待される。また、遺伝子治療研究部をはじめとする学内共同研究のさらなる推進、および東京大学、山梨大学、大阪大学、東京理科大学、名古屋大学との共同研究など、学内外研究機関との連携を介した新たな研究拠点の構築と発展が期待される。また各診療部への研究支援については、研究部としての活動だけではなく附属病院診療部における研究の発展に重要であると考えられ、今後も使命感を持って進めるものである。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hamada S, Mikami K, Ueda S, Nagase M, Nagashima T, Yamamoto M, Bito H, Takemoto-Kimura S, Ohtsuka T, Watabe AM. Experience-dependent changes in affective valence of taste in male mice. *Mol Brain* 2023; 16(1): 28.
- 2) Abe M, Nakatsukasa E, Natsume R, Hamada S, Sakimura K, Watabe AM, Ohtsuka T. A novel technique for large-fragment knock-in animal production without ex vivo handling of zygotes. *Sci Rep* 2023; 13(1): 2245.
- 3) Nagashima T, Tohyama S, Mikami K, Nagase M, Morishima M, Kasai A, Hashimoto H, Watabe AM. Parabrachial-to-parasubthalamic nucleus pathway mediates fear-induced suppression of feeding in male mice. *Nat Commun* 2022; 13(1): 7913.
- 4) Tsunogai T, Ohashi T, Shimada Y, Higuchi T, Kimura A, Watabe AM, Kato F, Ida H, Kobayashi H. Hematopoietic stem cell gene therapy ameliorates CNS involvement in murine model of GM1-gangliosidosis. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2022; 25: 448-60.
- 5) Tanemura N, Yoshida H, Chiba H. Current status of health-related clinical evaluation outcome: overview of systematic literature reviews for improvement of intestinal environment health claim category. *J Funct Foods* 2022; 94: 105135.
- 6) Shoji T, Akiyama Y, Fujii H, Harada-Shiba M, Ishibashi Y, Ishida T, Ishigaki Y, Kabata D, Kihara Y, Kotani K, Kurisu S, Masuda D, Matoba T, Matsuki K, Matsumura T, Mori K, Nakagami T, Nakazato M, Taniuchi S, Ueno H, Yamashita S, Yoshida H, Yoshida H. Association of kidney function with serum levels of cholesterol absorption and synthesis markers: the CACHE Study CKD analysis. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29(12): 1835-48.
- 7) Nakamura M, Yamamoto Y, Imaoka W, Kuroshima T, Toragai R, Ito Y, Yoshida H, Ai M. Reference interval for serum concentration of small dense low-density lipoprotein cholesterol in the healthy Japanese population. *Ann Clin Biochem* 2022; 59(4): 242-52.
- 8) Matsumura T, Ishigaki Y, Nakagami T, Akiyama Y, Ishibashi Y, Ishida T, Fujii H, Harada-Shiba M, Kabata D, Kihara Y, Kotani K, Kurisu S, Masuda D, Matoba T, Matsuki K, Mori K, Nakazato M, Taniuchi S, Ueno H, Yamashita S, Yoshida H, Yoshida H, Shoji T. Relationship between diabetes mellitus and serum lathosterol and campesterol levels: the CACHE study DM analysis. *J Atheroscler Thromb* 2023; 30(7): 735-53. Epub 2022 Sep 29.
- 9) Ito Z, Koido S, Kato K, Odamaki T, Horiuchi S, Akasu T, Saruta M, Hata T, Kumagai Y, Fujioka S, Misawa T, Xiao JZ, Sato N, Ohkusa T. Dysbiosis of the fecal and biliary microbiota in biliary tract cancer. *Cancers (Basel)* 2022; 14(21): 5379.
- 10) Takeda T, Asaoka D, Nojiri S, Yanagisawa N, Nishizaki Y, Osada T, Koido S, Nagahara A, Katsumata N, Odamaki T, Xiao JZ, Ohkusa T, Sato N. Usefulness of bifidobacterium longum BB536 in elderly individuals with chronic constipation: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2023; 118(3): 561-8.
- 11) Ohkusa T, Koido S, Horiuchi S, Kan S, Ito Z, Nishikawa Y, Sato N. Growth of various obligate and facultative anaerobic intestinal bacteria in cell culture

medium under aerobic and anaerobic culture conditions. Biosci Microbiota Food Health 2022; 41(3): 145-8.

- 12) Koido S, Horiuchi S, Kan S, Bito T, Ito Z, Uchiyama K, Saruta M, Sato N, Ohkusa T. The stimulatory effect of fusobacteria on dendritic cells under aerobic or anaerobic conditions. Sci Rep 2022; 12(1): 10698.
- 13) Asaoka D, Xiao J, Takeda T, Yanagisawa N, Yamazaki T, Matsubara Y, Sugiyama H, Endo N, Higa M, Kasanuki K, Ichimiya Y, Koido S, Ohno K, Bernier F, Katsumata N, Nagahara A, Arai H, Ohkusa T, Sato N. Effect of probiotic bifidobacterium breve in improving cognitive function and preventing brain atrophy in older patients with suspected mild cognitive impairment: results of a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Alzheimers Dis 2022; 88(1): 75-95.

## II. 総説

- 1) 渡部文子. ラボ百景：柏の豊かな自然に囲まれながら脳とこころの生理学に迫る. 実験医学 2022; 40(13): 2184-6.
- 2) 永瀬将志, 渡部文子. 【革新脳と関連プロジェクトから見えてきた新しい脳科学】脳機能マッピングのための新規技術開発 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. 生体の科学 2022; 73(5): 442-3.
- 3) 遠山 卓, 渡部文子. 【シナプス】シナプス可塑性シナプス可塑性と情動記憶. 生体の科学 2023; 74(1): 72-7.
- 4) 吉田 博. 【動脈硬化性疾患についての最新の話題ー「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版」を踏まえて】動脈硬化症予防のための脂質管理 薬物療法. 医と薬学 2022; 79(10): 1275-84.
- 5) 吉田 博. 【ガイドライン 2022 を踏まえた 動脈硬化性疾患予防のための食事療法】動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版の改訂ポイント. 臨床養 2022; 141(6): 810-4.
- 6) 清水 知, 宮崎 修, 岩本武夫, 臼井智之, 佐藤 亮, 平石千佳, 吉田 博. 日本臨床化学会リポ蛋白検査専門委員会「HDL 機能評価法の確立と臨床応用」プロジェクト「安定同位体を用いたコレステロール引き抜き能評価系の開発」研究チーム. (第 1 報) 安定同位体標識コレステロールを用いたコレステロール引き抜き能の新しい測定方法. 臨化 2022; 51(2): 129-30.
- 7) 清水 知, 宮崎 修, 吉田 博. HDL 機能検査 up to date 安定同位体を用いたコレステロール引き抜き能測定法. 日臨検医会誌 2022; 70(4): 323-9.
- 8) 藤岡由夫, 吉田 博. 実地医家が知っておくべき臨
- 床栄養学 動脈硬化性疾患予防のための食事療法 循環器/動脈硬化患者への対応. 日臨内科医会誌 2022; 37(4): 298-304.
- 9) 吉田 博. 【脂質異常症 だれを・どこまで・どのように】脂質異常症の診療のポイントと考え方 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 を踏まえた脂質異常症の検査. Med Pract 2023; 40(1): 33-9.

## IV. 著書

- 1) 渡部文子. 各論 神経解剖 20. 扁桃体. 鬼塚俊明, 橋本亮太編著. 精神医学領域の論文を読みこなすキーワード100! 東京: 新興医学出版社, 2023. p.56-7.
- 2) 日本動脈硬化学会編 (吉田 博統括委員). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン. 2022 年版. 東京: 日本動脈硬化学会, 2022.
- 3) 吉田 博. 第 II 編: 検体検査 第 4 章: 生化学検査 F. 脂質・リポ蛋白. 高木 康監修, 山田俊幸, 大西宏明編. 標準臨床検査医学. 第 5 版. 東京: 医学書院, 2023. p.122-37.
- 4) 吉田 博. 脂質異常症の診断に使われる検査値 5. 脂質の検査. 血液・尿で調べる検査結果の読み方: 漫画やイラストで学ぶ臨床検査. 東京: 臨床検査支援協会, 2022. p.18-21.

## V. 研究費

- 1) 渡部文子. 細胞内シグナル伝達系の光操作による革新的シナプス可塑性介入技術の研究開発. AMED・革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト. 2019~2023 年度.
- 2) 渡部文子. 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.
- 3) 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.
- 4) 高田美絵子 (森島美絵子). 逃避/攻撃行動のスイッチングに関わる神経回路について. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 5) 永瀬将志. 脳幹-中脳-辺縁系回路によるシナプス可塑性と情動行動のドーパミン依存的制御. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 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) 河野 緑. 2 型糖尿病治療薬メトホルミンによる腸内細菌叢の変動. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C).

2019～2022 年度.

## VI. 特許

- 1) 出願人：東ソー株式会社，学校法人慈恵大学・東京慈恵会医科大学. 発明者：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. 7211591 号. 2023 年.

## VII. その他

- 1) Watabe AM. (Oral) Synaptic and neural circuitry mechanisms underlying fear induced feeding suppression. 3rd International Symposium on Brain Information Dynamics 2023 (第3回「脳情報動態」国際シンポジウム). 東京, 1月. (ハイブリッド開催)
- 2) 渡部文子. (口頭) 感覚情報に伴う情動価値の生成と変容. さきがけ「生体多感覚システム」公開シンポジウム. オンライン開催, 4月.
- 3) 永嶋 宇, 渡部文子. (口頭) 恐怖による摂食抑制を担う腕傍核-視床下部経路の制御メカニズム. 2022年度生理学研究所研究会：ナノ・メゾスケールから捉えるシナプス制御機構の新展開. Web 開催, 2月.
- 4) 吉田 博. (講演1) 働く世代の生活習慣病対策と食の重要性. 食育健康サミット2022. WEB 配信, 12～2月.
- 5) 河野 緑, 永野裕子, 矢ヶ部美也子, 佐藤萌子, 鶴川治美, 齊藤正二, 長谷川智子, 秋月摂子, 政木隆博, 越智小枝, 吉田 博. (口頭) ID NOW 新型コロナウイルス2019による偽陽性結果の検証. 第69回日本臨床検査医学会学術集会. 宇都宮, 11月.



# 先端医学推進拠点群

## 痛み脳科学センター

教授：加藤 総夫 神経科学，神経生理学，神経薬理学，疼痛科学  
教授：上園 保仁 疼痛制御学，支持療法学，薬理学

### 教育・研究概要

本学先端医学推進拠点群の第1号拠点である痛み脳科学センターは、文部科学省平成25年度～平成29年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業：痛みの苦痛緩和を目指した集学的脳科学研究拠点の形成」(S1311009)の支援を受けて、痛み脳科学研究を推進する拠点組織として2014年4月に発足した。同事業は2017年度で終了したが、本学先端医学推進拠点群の規程に従い、センター長加藤が獲得している関連領域競争的研究費（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年度における最も大きな事業は、国際疼痛学会が新たに定義した第3の痛みの機構分類「nociceptive pain」について、日本痛み関連学会連合用

語委員会委員長として「痛覚変調性疼痛」の訳語を決定し、同連合から公的に発表されたこと、そして、文書、総説、講演、マスメディア等を通じてその用語と概念の広報に努めたことを特筆したい。これは「侵害受容性疼痛」、「神経障害性疼痛」に並ぶ、器質的原因を同定することのできない痛みの訴えに対応して、痛み医療の考え方や対処法を大きく変革する概念であり、センター長加藤が2010年来訴えてきた「Pain changes the Brain, the Brain changes the Pain」の概念に呼応する機構概念である。本センターは我が国におけるこの新概念のbirthplaceとなり、器質や原因と対応しない痛みの苦しみに立ち向かう本学ならではの概念の提示となった。

#### 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。今後、センター内組織の整備と拡充を図り、戦略的研究基盤形成支援事業のlegacyを引き継ぐとともに、新たな研究推進体制を構築し、積極的にこのセンターの存在を対外的にアピールしていく。特に、本センターは、痛みやそれに関連した症候に関連した研究を推進しようとする本学の若手研究者の研究推進や相談、情報交換の場としてすでに機能しており、研究員登録制度の拡充もはかられ、まさに、臨床医学各分野と基礎医学研究を融合させうる貴重な学術的「場」として本学における重要な位置づけを占めている。

#### 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 $\infty\%$ である。今後も、患者や一般市民を苦しめる痛みの実体に迫り、新しい痛みの概念を世界に向けて発信していくことを目指して研究活動を進めていく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、神経科学研究部の項に記載

### VIII. その他

- 1) 加藤総夫. (教育コース 03：神経疾患における痛みを改めて考える－新たな概念「痛覚変調性疼痛 (nociplastic pain)」を含めて－) 痛みの生理学的機構－痛覚変調性疼痛 (nociplastic pain) を含めて－. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 5 月. (ハイブリッド方式)
- 2) Kato F. (Oral) Robust synaptic transmission from pain-activated neurons in the parabrachial nucleus to those in the central amygdala. Pain Mechanisms and Therapeutics Conference. Verona, June.
- 3) 加藤総夫. (教育講演 3) 痛みの用語と定義－痛覚変調性疼痛 nociplastic pain について－. 第 26 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会. 神戸, 6 月.
- 4) 加藤総夫. (特別講演 1) 痛覚変調性疼痛－神経可塑性による生存適応と慢性疼痛. 日本ペインクリニック学会第 56 回学術集会. 東京, 7 月. (ハイブリッド開催)
- 5) Kato F. (Refresher Course) What has made the central amygdala so central in understanding non-thalamic pain system?－ history, circuits, translation, and prospective. IASP (International Association for the Study of Pain) 2022 World Congress on Pain. Toronto, Sept.
- 6) Kato F. (Topical Wprkshop) The central amygdala in widespread sensitization in rodent models of nociplastic pain. IASP (International Association for the Study of Pain) 2022 World Congress on Pain. Toronto, Sept.
- 7) 加藤総夫. (シンポジウム 2：痛覚変調性疼痛 nociplastic pain を理解する) 痛覚変調性疼痛 nociplastic pain の背景と生物学的意義. 第 27 回日本口腔顔面痛学会学術大会. 松戸, 10 月. (ハイブリッド)
- 8) 加藤総夫. (教育研修講演) 痛みの第 3 の機構分類－痛覚変調性疼痛 nociplastic pain の生物学的意義. 第 15 回日本運動器疼痛学会. 足利, 11 月. (ハイブリッド開催)
- 9) 加藤総夫. (教育講演 4：基礎医学の臨床への展開② 基礎研究者の立場から) 基礎研究者の立場から. 第 44 回日本疼痛学会・第 2 回日本術後痛学会. 岐阜, 12 月.
- 10) 加藤総夫. (基調講演) 痛みを生み出す脳機構～ Pain changes the brain, the brain changes, and causes the pain. 産総研 人間情報インタラクション研究部門シンポジウム 2022～脳の変化～. オンライン開催, 2 月.

## 衛生動物学研究センター

講 座：嘉 糠 洋 陸 衛生動物学，寄生虫学  
 教 授：石 渡 賢 治 寄生虫免疫学  
 講 師：青 沼 宏 佳 衛生動物学，寄生虫学  
 講 師：櫻 井 達 也 原虫学  
 講 師：大 手 学 衛生動物学

### 教育・研究概要

#### I. 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血液を摂取する。そのため血液の流入先である胃(中腸)は極端に膨張する。また、蚊は一生の間に複数回の吸血が可能である。つまり蚊の中腸は、体積の急拡大と縮小を何度も繰り返す。一方、「急速膨張と収縮」という過酷な環境に絶えず晒されているにもかかわらず、中腸のバリア機能が破綻することはない。そこで本研究では、蚊の中腸には急激な膨張と収縮の反復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。分裂期マーカーPH3によって吸血前後のネッタシマカの中腸を解析した結果、吸血から24時間後をピークに中腸細胞が増殖することが分かった。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、24時間後に細胞が有意に増殖した。これらの結果は、血液成分ではなく、中腸が受ける張力が刺激となり細胞増殖を惹起したことを示唆する。さらに、吸血から30分以内に中腸全体で、MAPKの一種であるJNKのリン酸化が有意に上昇することが認められた。以上のことから、JNKシグナルを介した細胞増殖の制御が、吸血後の中腸における恒常性維持に寄与している可能性が示唆された。今後は、中腸の伸展依存的な1. 機械刺激受容、2. 細胞レベルのストレス応答、3. 細胞死、4. 細胞分化の4つの観点から、蚊の中腸における新たな恒常性維持機構の詳細を明らかにしていく。蚊特異的な膨張収縮システムの理解が進むことで、蚊の複数回吸血の阻止が可能となり、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。先行研究において、ヒトスジシマカの台北系統は越冬卵形成能力をもたず、長崎系統は越冬卵形成能力をもつことから、我々はヒトスジシマカの越冬卵形成能力は八重山諸島からトカラ列島を北上して本州に侵入する過程で獲得されたものと推測した。そこで、越冬卵形成能力の獲得過程を明らかにするため、西表島・沖縄本島・奄美大島でヒトスジシマカのサンプリングを行い、それぞれの越冬卵形成能力を評価した。その結果、これら3地点に棲息するヒトスジシマカは越冬卵形成能力をもたない熱帯系統であることが示唆された。今後、さらに北上したトカラ列島近辺でのサンプリング調査を行い、ヒトスジシマカ温帯系統の南限を明らかにする。

#### 「点検・評価・改善」

本センターは、蚊やマダニなど吸血節足動物による感染症を対象にした、日本で唯一の研究機関である。2014年秋に先端医学推進拠点群のひとつとして設置され、これまでに特に節足動物媒介性感染症の研究を中心に活動している。加えて、難治性創傷のためのウジ虫治療(マゴットセラピー)の研究もおこなっており、衛生動物学(Medical Entomology)の名にふさわしい研究展開が特徴である。本年度は、これまでと同様に、顧みられない熱帯病に分類されるデング熱とその病原体(デングウイルス)を中心に、病原体および媒介節足動物種を縦軸と横軸に据え、多角的かつ効率的に研究に取り組んだ。本センターは、熱帯医学講座、感染制御科、実験動

物研究施設等の教員や研究補助員，大学院生等が参画する，学内横断的組織である。節足動物媒介性感染症の性質上，国際共同研究推進に重きを置いている。本年度は，共同研究を実施している西アフリカ感染症流行地域への渡航が再開され，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) Ouédraogo WM, Toé KH, Sombié A, Viana M, Bougouma C, Sanon A, Weetman D, McCall PJ, Kanuka H, Badolo A. Impact of physicochemical parameters of *Aedes aegypti* breeding habitats on mosquito productivity and the size of emerged adult mosquitoes in Ouagadougou City, Burkina Faso. Parasit Vectors 2022; 15(1) : 478.
- 2) Badolo A, Sombié A, Yaméogo F, Wangrawa DW, Sanon A, Pignatelli PM, Sanon A, Viana M, Kanuka H, Weetman D, McCall PJ. First comprehensive analysis of *Aedes aegypti* bionomics during an arbovirus outbreak in west Africa: Dengue in Ouagadougou, Burkina Faso, 2016–2017. PLoS Negl Trop Dis 2022; 16(7) : e0010059.

### V. 研究費

- 1) 嘉糖洋陸. 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) 嘉糖洋陸. 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.

### VIII. その他

- 1) Kanuka H. (Oral) Dissecting the molecular mechanism of diapause egg formation in Asian tiger mosquito *Aedes albopictus*. Symposium for Sensory and Circadian Biology 2023. Taipei, Mar.



## 疲労医科学研究センター

### 教育・研究概要

#### I. 概要

疲労医科学研究センターは、2014年私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（2012～2016年度）「疲労の分子機構の解明による健康の維持と増進を目的とする医学研究拠点の形成」(研究代表者：柳澤裕之)を基に設立された。2017～2018年度には、私立大学研究ブランディング事業の支援対象校に選定され、本研究センターは、その主軸となって「働く人の疲労とストレスに対するレジリエンスを強化するEvidence-based Methodsの開発」を行った。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、1. 疲労の分子機構の解明、2. 分子機構に裏付けされた疲労バイオマーカーの確立と客観的な測定法の開発、これらの成果を利用した、3. 疲労によって発症または増悪する疾患の発症機構の解明、4. 抗疲労効果をもつ栄養成分の同定などによる疲労の予防法の開発などの研究に取り組んでいる。

#### II. 研究概要

1. うつ病の原因遺伝子の発見：ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) SITH-1によるうつ病発症ウイルスが精神疾患の原因となるという説は、1980年代から存在する。その内容は、ヒトの脳内で潜伏感染などの状態で共生するウイルスが、脳炎などの急性疾患は生じず、脳の高次機能に影響を与

えることによって、精神疾患や脳神経疾患を生じるというものである。これまでに、多くのウイルスが原因ウイルス候補とされたが、科学的に証明された例はなかった。その主な理由は、脳内で共生ウイルスが産生している病原因子が発見されていなかったことにある。今回、我々は、これらの問題点を克服するために、HHV-6が脳での潜伏感染時に産生する病原タンパク質SITH-1を同定し、これを解析することで、うつ病との関係を明らかにした。

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

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

#### 2. 身体疲労回復機能を持つ食品成分のスクリーニング

本邦において、疲労は大きな社会問題であると認識され、疲労を抑制・回復する食品に対する世間の関心は非常に高い。しかし、経験的に疲労に効くとされる栄養成分は疲労感だけを抑制している可能性があるため、疲労のメカニズムに基づく検証が必要であると考えられる。我々はこれまでに、真核生物翻訳開始因子2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ : eukaryotic Initiation Factor 2 $\alpha$ ) のリン酸化が日常生活で生じる疲労に大き

く関係することを示し、肝臓における eIF2 $\alpha$  のリン酸化は疲労感を誘導すること、肝臓以外の末梢臓器における eIF2 $\alpha$  のリン酸化は身体疲労を誘導すること、肝臓以外の末梢臓器における eIF2 $\alpha$  の脱リン酸化酵素の発現は身体疲労の回復を誘導することを見出してきた。

さらに、今回はこれらの知見から、身体疲労を改善する食品成分をスクリーニングしたところ、身体疲労を改善する食品成分として、Curcumin, Quercetin,  $\gamma$ -oryzanol,  $\beta$ -alanine, Spermine, Spermidine を同定した。

### 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生機構解明

近年、新型コロナウイルス感染症の後遺症としてうつ症状や疲労が生じることが問題となっている。この疲労の発症機序と我々が明らかにしたうつ症状の発症機序が関連すると考えた。そのため、新たに、新型コロナウイルス感染症の後遺症として生じるうつ症状と疲労の予防および治療を目指した発生機構解明の研究を開始した。AMED・新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の研究費を獲得し、一定の研究成果を収めている。さらに、我々は新型コロナウイルス感染症後遺症の治療薬候補を発見し、特許を出願した。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：越智 小枝 臨床検査医学  
 教授：中田 浩二 消化器病学（消化吸収）  
 教授：高田 耕司 生物学  
 教授：草刈洋一郎 生理学  
 准教授：永森 收志 生化学，プロテオミクス

### 教育・研究概要

本センターは、2011年度から2015年度まで文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「安定同位体医学応用研究基盤拠点（SI医学応用研究基盤拠点）の形成」（研究代表者：松藤千弥）を基に設置された。上記プロジェクトでは、安定同位体（SI）標識化合物を利用した医学応用研究推進を目的として、化合物合成、基礎医学研究、臨床応用研究を系統的に進め、生体の非侵襲的機能評価法を開発・実用化する研究拠点を形成した。SI医学研究において質量分析計を用いたことから、SI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。

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、Molecular and Cellular Proteomics に発表した。本論文は、アメリカ生化学分子生物学会会誌 ASBMB Today 2022年11月号で紹介された。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

進めている株式会社島津製作所との共同研究による全自動化質量分析器を用いたビタミンD代謝物の大規模測定および種々の病態におけるカットオフ値についての解析研究では、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 に発表した。

独マックスプランク研究所との国際共同研究では、アミノ酸輸送体複合体のクライオ電子顕微鏡構造解析と緻密な生化学的・細胞生物学的解析により、システン尿症の病因の一端を明らかにし、Nature Communications に発表した。本成果は、日本経済新聞オンライン版などで告知された。

データサイエンス的アプローチを用いた研究としては、宮坂助教が循環器分野における解析を進め、経カテーテル大動脈弁置換術（TAVI）術後の人工弁-患者不適合に関する総説を執筆し、Cardiovascular Intervention and Therapeutics に発表を行った。さらにTAVI術前CTの人工知能を用いた解析技術開発、臨床データおよび基礎研究データの解析を進めた。

また、永森と Wiriyaermkul らは、企業等との共同研究で創薬研究・DDS研究なども進めている。

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、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. 愛媛大学医学部医化学・細胞生物学 特別講義「膜輸送体学のはなし—多階層の解析を用いたトランスポーター研究」（永森）
2. 富山大学薬学部生物物理化学 特別講義「膜輸送体学のはなし—多階層の解析を用いたトランスポーター研究の場合」（永森）
3. 岐阜大学医学部1年次 生体機能学 特別講義「トランスポーターを標的とした基礎研究と創薬研究：From bench to bedside」（永森）
4. 東北大学 Human Security Program 講義「Risk communication in global health」（越智）
5. 福島県立医科大学健康リスクコミュニケーション学 講義「医療と災害とコミュニケーション：現場の経験から」（越智）
6. 福島大学福島みらい学 講義「災害と科学とコミュニケーション」（越智）

7. 東京医科歯科大学 医学導入講義「災害と倫理：福島からコロナまで」(越智)
8. 広島大学公衆衛生学 講義「災害公衆衛生と倫理・災害とコミュニケーション」(越智)

### 〔点検・評価・改善〕

本年度は、クライオ電子顕微鏡と古典的な生化学的手法を用いて、シスチン尿症に関わるアミノ酸輸送体(トランスポーター)である rBAT-b<sup>0+</sup>AT の生合成におけるプロセスの一部を解明成功したことが、特筆するべきことである。また、膜プロテオーム解析手法に関しても、プロテオミクス分野で評価の高い専門雑誌に報告し、学会会誌においても取り上げられた。一方で、コロナ禍が続いたため、患者を対象とした一部試験が実施できず、研究が停滞し、また国内外の研究機関との共同研究実施に影響が残った。前年度に引き続き、コロナ禍による物流の障害が、研究に必要な装置や消耗品の入手にも影響した。一方で、年度後半にかけて、学内外での共同研究が新たに始まるなどの動きが見られ、今後に期待が持てる状況である。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) [Miyamoto H](#), Kawakami D, Hanafusa N, Nakanishi T, [Miyasaka M](#), [Furutani Y](#), Ikeda Y, Ito K, Kato T, Yokoyama K, Arakawa S, Saito M, Furusho T, [Matsuura T](#), [Ochi S](#). Determination of a serum 25-hydroxyvitamin d reference ranges in japanese adults using fully automated liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Nutr* 2023; 153(4): 1253-64. Epub 2023 Feb 3.
- 2) Ikeda M, Yoshida M, [Mitsumori N](#), Etoh T, Shibata C, Terashima M, Fujita J, Tanabe K, Takiguchi N, Oshio A, [Nakada K](#). Assessing optimal Roux-en-Y reconstruction technique after total gastrectomy using the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45. *World J Clin Oncol* 2022; 13(5): 376-87.
- 3) Kamiya S, Namikawa T, Takahashi M, Hasegawa Y, Ikeda M, Kinami D, Isozaki H, Takeuchi H, Oshio A, [Nakada K](#). Optimal Procedures for double tract reconstruction after proximal gastrectomy assessed by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45. *J Gastrointest Surg* 2022; 26(9): 1817-29.
- 4) [Fujisaki M](#), Nomura T, Yamashita H, Uenosono Y, Fukunaga T, Otsuji E, Takahashi M, Matsumoto H, Oshio A, [Nakada K](#). Impact of tumor location on the quality of life of patients undergoing total or proximal gastrectomy. *J Gastric Cancer* 2022; 22(3): 235-47.
- 5) Yamashita H, Toyota K, Kunisaki C, Seshimo A, Etoh T, Ogawa R, Baba H, Demura K, Kaida S, Oshio A, [Nakada K](#). Current status of selecting type of gastrectomy and reconstruction for patients with proximal gastric cancer in Japan. *Asian J Surg*. 2022 Dec 1. [Epub ahead of print]
- 6) Aizawa M, Yabusaki H, [Nakada K](#), Matsuki A, Bamba T, Nakagawa S. Simple modifications of conventional esophagogastronomy after proximal gastrectomy adequately reduces the postoperative reflux esophagitis: a retrospective analysis of posterolateral fundoplication. *Langenbecks Arch Surg* 2022; 407(7): 3153-60.
- 7) Manabe N, Joh T, Higuchi K, Iwakiri K, Kamiya T, Haruma K, [Nakada K](#). Clinical significance of gastroesophageal reflux disease with minimal change: a multicenter prospective observational study. *Sci Rep* 2022; 12(1): 15036.
- 8) [Nakada K](#), Oshio A, Matsuhashi N, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Joh T, Higuchi K, Haruma K. Causal effect of anxiety and depression status on the symptoms of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia during proton pump inhibitor therapy. *Esophagus* 2023; 20(2): 309-16. Epub 2022 Oct 17.
- 9) [Nakada T](#), [Isshi K](#), Matsuhashi N, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Higuchi K, Joh T, Oshio A, Ogawa M, Hokari A, Saruta M, Haruma K, [Nakada K](#). Comparison of the effects of individual symptoms of gastroesophageal reflux disease co-existing functional dyspepsia on patients' daily lives: a prospective, observational study. *JGH Open* 2022; 6(12): 886-93.
- 10) Ikeda M, Takiguchi N, Morita T, Matsubara H, Takeno A, Takagane A, Obama K, Oshio A, [Nakada K](#). Quality of life comparison between esophagogastronomy and double tract reconstruction for proximal gastrectomy assessed by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale (PGSAS)-45. *Ann Gastroenterol Surg* 2022; 7(3): 430-40.
- 11) Nomura T, [Miyasaka M](#), Nakashima M, Saigan M, Inoue A, [Enta Y](#), Toki Y, Ishii K, Sakurai M, Munehisa Y, Ito J, Hata M, Taguri M, Tada N. Delivery balloon volume positively correlates with diameter and effective orifice area of implanted SAPIEN 3. *J Cardi-*



- ol 2022; 80(3) : 190-6.
- 12) Nomura T, Inoue T, Miyasaka M, Hirose S, Enta Y, Ishii K, Nakashima M, Saigan M, Toki Y, Sakurai M, Munehisa Y, Hata M, Taguri M, Toyoda S, Tada N. Detection of left coronary ostial obstruction during transcatheter aortic valve replacement by coronary flow velocity measurement in the left main trunk by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Cardiol* 2023; 81(1) : 97-104.
- 13) Khan JM, Kamioka N, Lisko JC, Perdoncin E, Zhang C, Maini A, Chen M, Li Y, Ludwig S, Westermann D, Amat Santos IJ, Kalińczuk Ł, Sinning JM, Kawaguchi T, Fuku Y, Cheema AN, Félix-Oliveira A, Yamamoto M, Kagase A, Codner P, Valle RD, Iyer VS, Kim HS, Lin MS, Maini B, Rodriguez R, Montorfano M, Ancona MB, Tada N, Miyasaka M, Ahmad H, Ruggiero NJ, Torguson R, Ben-Dor I, Shults CC, Weissman G, Lederman RJ, Greenbaum AB, Babaliarios VC, Waksman R, Rogers T. Coronary obstruction from TAVR in native aortic stenosis: development and validation of multivariate prediction model. *J Am Coll Cardiol Intv* 2023; 16(4) : 415-25.
- 14) Sugimura K, Miyasaka M, Nakashima M, Tada N. Usefulness of three-dimensional reconstruction images of coronary computed tomography angiogram in percutaneous coronary intervention after Bentall Operation. *Tex Heart Inst J* 2022; 49(5) : e217601.
- 15) Kikkawa Y, Matsunuma M, Kan R, Tanaka Y, Yamada Y, Hamada K, Nomizu M, Negishi Y, Nagamori S, Toda T, Tanaka M, Kanagawa M. Laminin  $\alpha 5$ \_CD239\_Spectrin is a candidate association that compensates the linkage between the basement membrane and cytoskeleton in skeletal muscle fibers. *Matrix Biol Plus* 2022; 15 : 100118.
- 16) Kawai T, Narita H, Konno K, Akter S, Andriani RT, Iwasaki H, Nishikawa S, Yokoi N, Fukata Y, Fukata M, Wiriyasermkul P, Kongpracha P, Nagamori S, Takao K, Miyakawa T, Abe M, Sakimura K, Watanabe M, Nakagawa A, Okamura Y. Insight into the function of a unique voltage-sensor protein (TMEM266) and its short form in mouse cerebellum. *Biochem J* 2022; 479(11) : 1127-45.
- 17) Lee Y, Wiriyasermkul P, Kongpracha P, Moriyama S, Mills D, Kuhlbrandt W, Nagamori S.  $\text{Ca}^{2+}$ -mediated higher-order assembly of heterodimers in amino acid transport system  $\text{b}^{0,+}$  biogenesis and cystinuria. *Nat Commun* 2022; 13(1) : 2708.
- 18) Sasaki S, Shiozaki Y, Hanazaki A, Koike M, Tanifuji K, Uga M, Kawahara K, Kaneko I, Kawamoto Y, Wiriyasermkul P, Hasegawa T, Amizuka N, Miyamoto KI, Nagamori S, Kanai Y, Segawa H. Tmem174, a regulator of phosphate transporter prevents hyperphosphatemia. *Sci Rep* 2022; 12(1) : 6353.
- ## II. 総説
- 1) Miyasaka M, Tada N; OCEAN-SHD family. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Interv Ther* 2022; 37(4) : 615-25.
- 2) 越智小枝. 【最新関節リウマチ学 (第2版) - 寛解・治癒を目指した研究と最新治療 -】 関節リウマチの検査・診断 診断 早期関節リウマチと治療困難関節リウマチ. 日臨 2022; 80(増刊4 最新関節リウマチ学) : 218-22.
- 3) 越智小枝. 【ここが変わった！ 関節リウマチの治療】 リウマチ患者さんの「困った！」「大丈夫？」に対処する 薬は減らせないの？ 患者さんの経済負担を考慮して処方変更を処方医に相談する. 薬局 2023; 74(3) : 411-3.
- 4) 越智小枝. Nobody was right～福島第一原子力発電所事故を経て～. 日本原子力学会誌 2023; 65(3) : 141.
- ## IV. 著書
- 1) 中田浩二. Ⅲ. 消化管疾患 B. 胃・十二指腸 9. 胃術後障害. 消化器疾患最新の治療2023-2024. 山本博徳, 瀬戸康之, 吉治仁志編. 東京: 南江堂, 2022. p.157-60.
- ## 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. 第一三共株式会社・岩手大学・共同研究費. 2022年度.
- 3) 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. 2022年度.
- 4) 越智小枝. 放射線災害後の健康被害測定指標の提言に関する研究. 放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究. 2022年度.
- 5) 越智小枝. 災害レジリエンス構築に資する避難所医療ニーズの数値化. 東北大学災害科学国際研究所災害レジリエンス共創センター・災害レジリエンス共創研究プロジェクト. 2022年度.
- 6) 越智小枝. LCMSによるビタミンDおよびビタミンK代謝物の全自動分析法の構築と実検体評価. 株式会社島津製作所・共同研究費. 2022年度.
- 7) Wiriyasermkul Pattama. 高等真核生物のアミノ酸ハー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.

- 8) 宮坂政紀. AI による TAVI 術前 CT 解析技術開発. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2021~2022 年度.

端医学推進拠点群シンポジウム. 東京, 7 月. (ハイブリッド開催)

- 10) 越智小枝. Analysis of vitamin D by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). 第 5 回ときわ会シンポジウム. いわき, 6 月.

## VIII. その他

- 1) Wiriyasermkul P, Nagamori S. (Symposium 3S08e: Frontiers in structure-based molecular physiology focusing on membrane transport proteins) Integrative multi-omics and synthetic biochemistry unveil the hidden functions of the known transporters. 日本生理学会第 100 回記念大会. 京都, 3 月. (ハイブリッド開催)
- 2) 越智小枝. (口頭) 検体検査 マルチプレックス検査時代における医工連携の重要性. 東京慈恵会医科大学産学連携セミナー: 鳥津製作所との包括連携協定による成果報告を含めて. 東京, 3 月.
- 3) 宮坂政紀, 宮本博康, 川上大輔, 古谷 裕, 花房信博, 永森收志, 目崎喜弘, 政本隆博, 松浦知和, 越智小枝. (口頭) LCMS で測定したビタミン D と HbA1c の関連性の検討: 5 千人の健診データの探索的データ解析. 第 69 回日本臨床検査医学会学術集会. 宇都宮, 11 月.
- 4) 越智小枝. (シンポジウム 2: 最新の質量分析技術と臨床検査医学のコラボレーション) 臨床検査から見たビタミン D 測定の課題と全自動 LC-MS/MS システムの将来性. 第 69 回日本臨床検査医学会学術集会. 宇都宮, 11 月.
- 5) Wiriyasermkul P. (シンポジウム 2S11m: 膜輸送体研究の方法 2022) Insight into the recognition of different substrates in amino acid transporters: from structural information to biochemical analyses. 第 95 回日本生化学会大会. 名古屋, 11 月.
- 6) 中田浩二, 一志公夫, 羽生信義, 春間 賢. (シンポジウム 2: 機能性ディスペプシア (FD) 胃食道逆流症 (GERD, NERD) 基礎と臨床 update) より日常診療に即した機能性消化管疾患診療ガイドラインに向けての提案. 第 24 回日本神経消化器病学会. 旭川, 9 月. (ハイブリッド開催)
- 7) 宮坂政紀. (ジョイントセッション: 若手心エコーフェローの会 presents~Young SHD heart team で議論する, SHD 治療における Clinical Question~) Low-gradient AS の治療適応. ストラクチャークラブ・ジャパン ライブデモンストレーション 2022. 岡山, 9 月.
- 8) 永森收志. (口頭) 多階層の解析によるアミノ酸トランスポーターの研究. 生体機能と創薬シンポジウム 2022. 静岡, 8 月. (ハイブリッド開催)
- 9) 永森收志. (口頭) 生命を支える膜を介した物質輸送を多階層から調べる. 東京慈恵会医科大学第 1 回先

## 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, 細菌学
教授：吉田 正樹 (感染制御科)	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法
教授：大木 隆生 (外科学講座)	血管外科
教授：斎藤 充 (整形外科学講座)	骨代謝, 膝関節外科
教授：上園 晶一 (麻酔科学講座)	小児麻酔, 心臓血管外科麻酔, 肺高血圧の診断と治療
教授：穎川 晋 (泌尿器科学講座)	前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術
教授：岡部 正隆 (解剖学講座)	解剖学, 発生学
教授：國原 孝 (心臓外科学講座)	後天性心疾患の外科, 弁膜症の研究
教授：炭山 和毅 (内視鏡医学講座)	消化器内視鏡診断・治療
教授：荒屋 潤 (内科学講座(呼吸器内科))	呼吸器病学
教授：岩瀬 忠行 (基盤研究施設)	細菌学
教授：高田 耕司 (国領校(自然科学教室(生物学研究室)))	分子細胞生物学, 病態生化学
教授：海渡 健 (臨床検査医学講座/中央検査部)	臨床血液学
准教授：杉本 真也 (細菌学講座)	細菌学, 生化学, 分子生物学
准教授：堀野 哲也 (感染制御科)	細菌感染症, HIV 感染症, 抗菌化学療法
准教授：長堀 隆一 (心臓外科学講座)	後天性心疾患の外科・心疾患の基礎的研究
准教授：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：奥田 賢一 (細菌学講座)	細菌学, 分子生物学
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

### 教育・研究概要

#### I. バイオフィームの透明化イメージング技術の開発

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重要である。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 $\mu$ 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化することで、分厚いバイオフィームであっても隅々まで観察できる手法 (iCBiofilm 法: instantaneous Clearing of Biofilm) を開発した (Sugimoto S, Kinjo Y. *Commun Biol* 2023; 6(1): 38)。iCBiofilm 法は、500 $\mu$ 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。それらにより構造や機能に対する理解が飛躍的に高まり、これまで困難とされてきた難治性バイオフィーム感染症治療法の開発や水浄化システムの高効率化など、様々な分野での社会実装に繋がると期待される。

#### II. バイオフィーム形成における菌体外マトリクス成分のムーンライト機能の解明

これまでに我々は、バイオフィーム感染症の主要な起炎菌である黄色ブドウ球菌の菌体外マトリクスには、細胞質の成分や細胞膜の構成成分が含まれ、それらの一部はバイオフィームの構造維持に極めて重要な役割を果たすことを見出した。本研究の目的は、このような生体高分子が有する本来の機能とは異なる別の機能 (ムーンライト機能) を解明することである。まず、黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成における細胞外リン脂質の作用機序を解析した。高分解能走査電子顕微鏡や超解像顕微鏡を用いて、細胞外リン脂質が黄色ブドウ球菌の細胞間を結合させる“接着剤”として機能する様子を捉えることに成功した。また、凝集した黄色ブドウ球菌の細胞表面に見られる微粒子がリン脂質分解酵素によって消失する様子を可視化することもできた。さらに、リン脂質分解酵素・DNA 分解酵素・多糖分解酵素を含む酵素カクテルが、様々な種類の黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌臨床分離株のバイオフィーム形成を抑制し、かつ、これらの成熟したバイオフィームを破壊できることを見出した。これらの成果に加えて、黄色ブドウ球菌の菌体外マトリクスに含まれる RNA のムーンライト機能に関する論文が掲載された (Chiba A, et al. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2022; 48(1): 17)。

### Ⅲ. アミロイド前駆体タンパク質を分解するプロテアーゼの機能と分子進化に関する研究

菌体外アミロイド線維 Curli は大腸菌などの腸内細菌科細菌によって産生され、バイオフィームの形成や宿主への感染において重要な役割を担う。Curli は、CsgA と呼ばれるタンパク質が細胞質で合成され、菌体外に運び出されたあと、菌の表層でアミロイド線維を形成することで作られる。しかし、水に溶けにくい Curli が誤って菌体内に作られることで、細菌自身の生育が抑制されないように調節する仕組みは長らく謎であった。近年、我々はペリプラズム（グラム陰性菌に特徴的な内膜と外膜に挟まれた領域）において CsgA の量を制御する機構として、CsgA の分解に関与する 3 種類のプロテアーゼを同定した。このうち 2 つのプロテアーゼはアダプタータンパク質依存的に CsgA を分解することがわかった。また、残り 1 つのプロテアーゼは CsgA を直接分解することを見出した。現在、これらのプロテアーゼ遺伝子を欠損した大腸菌の形質（形態や増殖能）と Curli 関連遺伝子群の発現量の変化を調べている。また、大腸菌で見出した CsgA を直接分解するプロテアーゼに相同性を示すヒトのタンパク質の生化学的機能解析を進めている。

### Ⅳ. アミロイドーシスの発症を誘導する腸内細菌由来機能性アミロイドの探索

本研究の目的は、特定の腸内細菌が産生する機能性アミロイドが腸管などの末梢組織から中枢神経や全身に移行し、宿主のアミロイド前駆体タンパク質の構造変換を触媒することで、神経変性疾患を発症させるという新たな仮説を検証することである。まず、神経変性疾患において優位に増加することが報告されている *Catabacter* 属細菌の機能未知タンパク質が、大腸菌の機能性アミロイド Curli の構成タンパク質 CsgA と低いながらも相同性を示すことを見出し、本タンパク質を *Catabacter amyloid-like protein A* (CalA) と命名した。Alpha-Fold 2 を用いて CalA の立体構造を予測したところ、CalA の N 末端は天然変性領域であり、C 末端側に 4 本の  $\beta$  ストランドからなる  $\beta$  シート構造を形成することが示唆された。そこで、CalA の C 末端ペプチド (CalA-C) を化学合成し、アミロイド線維を形成するかを検証した。その結果、チオフラビン T 蛍光の増大が認められ、透過電顕観察により、枝分かれのない線維構造を形成することがわかった。さらに、CalA-C についてアミロイド線維形成の Seeding 効果が認められた。

### Ⅴ. バイオフィーム形成阻害剤の作用機序研究

バイオフィーム感染症に対する有効な治療薬・予防薬の開発を目指し、黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害する低分子化合物のスクリーニングを行ってきた。スクリーニングにより取得した低分子化合物 JBD1 は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含む複数の黄色ブドウ球菌臨床分離株に対して高いバイオフィーム形成阻害活性を示した。また、JBD1 は黄色ブドウ球菌の呼吸活性を亢進させ、アミノグリコシドに対する感受性を向上させることが明らかとなった。トランスクリプトームおよびメタボローム解析を行った結果、JBD1 存在下においてアミノ酸の合成や輸送に関連する遺伝子の発現低下と細胞内アミノ酸構成パターンの顕著な変化が観察され、JBD1 が黄色ブドウ球菌の代謝リモデリングを誘導することが示された。上記の表現型に対する JBD1 の効果は、いずれも過剰量のメナキノンの添加によって呼吸活性を抑制することで打ち消されたことから、JBD1 による黄色ブドウ球菌の細胞呼吸の亢進がバイオフィーム形成阻害と代謝リモデリングの引き金になっていることが示唆された (Okuda K, et al. mBio 2022 ; 13(4) : e0084522)。これらの知見は、黄色ブドウ球菌のバイオフィームによる難治性感染症に対する治療薬開発を行う上での手がかりとなる可能性がある。

### Ⅵ. 閉塞性胆管ステントに形成されたバイオフィームの顕微鏡学的・細菌学的解析

閉塞性黄疸は、胆汁の消化管への排出が滞り、胆汁中のビリルビンが体内に蓄積して、皮膚・尿・眼球結膜の黄染を生じた状態であり、この治療の第一選択は、内視鏡を用いた胆管ステントの挿入による胆道ドレナージである。胆管ステントは、開存期間が短く、数カ月で閉塞をきたすため、定期的なステント交換を必要とするが、これが医療費増加につながるという問題点がある。胆管ステントは、その内腔に細菌が付着しバイオフィームを形成することで、閉塞に至ると推定されているが、どのような細菌が原因になっているかは良く分かっていない。2022 年度は、内視鏡医学講座・炭山和毅教授および古橋広人助教ら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。また、分離した細菌および真菌のバイオフィーム形成能を評価し、試験管内でバイオフィームを形成する条件を明らかにした。現在、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ている。



## 「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、国立感染症研究所、大阪大学、慶応義塾大学など)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。

2022年度の特筆すべき研究成果としては、バイオフィームの透明化イメージング法の開発と新規なバイオフィーム阻害剤の作用機序の解明が上げられる。これらの成果は原著論文として発表した。また、これまでに投稿していた黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成におけるRNAの重要性の発見に関する論文が掲載された。さらに、所属する医学部生が日本バイオフィーム学会学術集会にて最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の研究課題や科学研究費助成事業に採択されるなど、順調に成果を上げている。現在、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、JST ERATO、科学研究費助成事業、AMED、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) Chiba A, Seki M, Suzuki Y, Kinjo Y, Mizunoe Y, Sugimoto S. *Staphylococcus aureus* utilizes environmental RNA as a building material in specific polysaccharide-dependent biofilms. NPJ Biofilms Microbiomes 2022; 8(1): 17.
- 2) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K, Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. Vaccine 2022; 40(24): 3338-44.
- 3) Okuda K, Yamada-Ueno S, Yoshii Y, Nagano T, Okabe T, Kojima H, Mizunoe Y, Kinjo Y. Small-molecule-induced activation of cellular respiration inhibits biofilm formation and triggers metabolic remodeling in *Staphylococcus aureus*. mBio 2022; 13(4): e0084522.
- 4) Kunoh T, Yamamoto T, Prasad M, Ono E, Li X, Sugimoto S, Iida E, Obana N, Takeda M, Nomura N, Utada AS. Porous pellicle formation of a filamentous bacterium, *Leptothrix*. Appl Environ Microbiol 2022; 88(23): e0134122.
- 5) Sugimoto S, Kinjo Y. Instantaneous Clearing of Biofilm (iCBiofilm): an optical approach to revisit bacterial and fungal biofilm imaging. Commun Biol 2023; 6(1): 38.
- 6) 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. Epub 2023 Mar 23.

### II. 総説

- 1) 杉本真也. バイオフィームにおける菌体外マトリクス成分のムーンライト機能. 細胞 2022; 54(10): 595-8.

## V. 研究費

- 1) 金城雄樹. 新規肺炎球菌ワクチンのNKT細胞を介する抗体産生誘導及び感染防御の持続機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2019~2022年度.
- 2) 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.
- 3) 金城雄樹. 腸管を起点とする播種性感染症の発症機構の解明. 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費. 2021~2022年度.
- 4) 杉本真也. アミロイド性バイオフィームのマトリクス形成制御. 科学研究費助成事業・国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (A)). 2019~2022年度.
- 5) 杉本真也. iBC法を用いたポストコ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.
- 6) 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.
- 7) 杉本真也. アミロイドーシスの発症を誘導する腸内細菌由来機能性アミロイドの探索. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2020~2022年度.
- 8) 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. 文部科学大臣認定「発生医学の共同研究拠点」熊本大学発生医学研究所・旅費支援. 2022年度.
- 9) 奥田賢一. 細胞壁ターンオーバーを介した黄色ブドウ球菌の薬剤耐性と抵抗性の包括的制御. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2022年度.
- 10) 奥田賢一. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する薬剤耐性改変剤の探索と作用機序研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024年度.
- 11) 千葉明生. グルコース誘導体による黄色ブドウ球菌感染症の治療法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022年度.
- 12) 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.
- 13) 林崎浩史. ワクチンで誘導される特異的抗体の「Quality」の解析. 東京慈恵会科大学大学間共同プロジェクト研究費. 2021~2022年度.

## VI. 賞

- 1) 馬場有夢. 若手優秀発表賞: 金賞. 第36回日本バイオフィーム学会学術集会. 黄色ブドウ球菌における細胞壁のアセチル化がバイオフィームに与える影響. 2022年9月.

## VII. その他

- 1) 奥田賢一, 金城雄樹. (口頭) 低分子化合物による細胞呼吸の亢進は黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害し代謝リモデリングを誘導する. 第70回日本化学療法学会総会. 岐阜, 6月. (ハイブリッド開催)
- 2) 杉本真也, 丹羽達也, 奈良萌子, 大瀧琴音, 山中邦俊, 金城雄樹. (口頭) JDPの機能的ヒエラルキーを規定する分子機構の解明. 第18回21世紀大腸菌研究会. 富山, 6月.
- 3) Sugimoto S. (*Legionella*, Biofilm and Functional Water Joint Symposium) Development of a new optical clearing method to visualize biofilms. The 10th International Conference on *Legionella* 2022. Yokohama, Sept.
- 4) 奈良萌子, 大瀧琴音, 杉本真也, 金城雄樹. (口頭) 大腸菌の細胞外アミロイド線維 Curli の産生において分子シャペロン DnaK のヌクレオチド交換因子 GrpE は必須なのか? 第36回日本バイオフィーム学会学術集会. 横浜, 9月.
- 5) 奥田賢一, 金城雄樹. (口頭) 低分子化合物による呼吸の活性化は黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害し代謝リモデリングを誘導する. 第36回日本バイオフィーム学会学術集会. 横浜, 9月.
- 6) 金城雄樹. (口頭) 透明化技術を用いたバイオフィームの解析. 第6回東京理科大学・東京慈恵会医科大学合同シンポジウム. 東京, 10月.
- 7) 大瀧琴音, 奈良萌子, 杉本真也, 金城雄樹. (ポスター) 細胞外アミロイド線維 Curli の産生における DnaK/Hsp70 シャペロンのヌクレオチド交換因子 GrpE の必須性の解析. 第45回日本分子生物学会年会. 千葉, 11月.
- 8) 杉本真也, 丹羽達也, 奈良萌子, 大瀧琴音, 山中邦俊, 金城雄樹. (ワークショップ 1PW-16: 大腸菌の環境適応分子機構の全体像) J-domain protein の機能的ヒエラルキーを規定する分子基盤の解明. 第45回日本分子生物学会年会. 千葉, 11月.
- 9) Chiba A, Sugimoto S, Seki M, Suzuki Y, Mizunoe Y, Kinjo Y. (ポスター) Environmental RNAs serve as building materials in biofilms. 第96回日本細菌学会総会. 姫路, 3月.
- 10) 杉本真也, 金城雄樹. (シンポジウム 8: 見える化で解き明かす微生物学の謎) バイオフィームの透明化ライブセルイメージングを可能にする iCBiofilm 法の開発と応用. 第96回日本細菌学会総会. 姫路, 3月.

# 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	小児看護学
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。

この活動を実施するために、「みんなの活動」、「みんなの学び場」、「みんなの保健室」の3部門を置き、各部門長が統括している。さらに「ニーズ・リソース・マッチング」、「広報」の2つのグループを設置し、3つの部門の活動を推進している。

会議は隔月で実施し、委員全員が参加する運営委員会と、3部門2グループの責任者と学科長が参加するコアメンバー会議を開催した。コアメンバー会議では各部門と班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、各部門と班の活動内容を周知するようにした。さらに今年度は当センターの活動のあり方を検討するためセンター長、看護学科長看護学専攻長、3部門長による「打ち合わせ会」を開催した。

## I. みんなの活動

1. 昨年度に引き続き、新人看護師移行期支援8施設プロジェクトについて支援を行った。支援内容は、メンタルサポート・各病棟へのラウンドであった。支援プロジェクト終了後、支援した側のアンケート結果をまとめ報告した。

2. 第三病院の認知症疾患医療センター事業の一つである認知症者と家族の支援事業である「慈恵結びの会」を、「みんなの活動」と共催で実施した。

3. 「みんなの活動」部門としての活動の在り方の見直しを行った。引き続き、コアメンバー会議や他部門との連携の上で検討をしていく。

4. サービス・ラーニングでは、1年生3名、2年生2名の計5名の学生が調布市ならびに狛江市内の社会活動にボランティア参加した。担当教員は、学生がCOVID-19感染予防に留意しながら活動を実施することができよう支援することができた。引き続き次年度も同様に支援を継続する予定である。学生の任意のボランティア活動の登録は1年生2名、2年生3名であった。災害時のボランティア活動に必要な物品が利用できるように、2023年3月に支援グッズの点検を行った。

5. 調布市市民活動支援センター運営委員会の委員として部門長が毎月、定例会に直接またはZoomで参加した。調布市の多くの市民活動を看護学科教員と学生に周知することができた。定例会の議事内容は、「みんなの活動」メンバー間で周知を行うことができた。次年度から運営委員が佐竹委員へ交代となる。一方、狛江市市民活動支援センターとの連携が十分にいかなかったため、次年度は担当委員を決めて連携を図れるように検討をしていく。

6. 調布市、狛江市等のボランティア活動についての情報を学内メールやe-ラーニングを通じて随時発信した。ボランティア活動の情報の発信とともに活動登録用紙についても周知継続していく必要がある。教員については、これまで活動登録用紙と終了用紙を記入することにしてきたが、社会貢献活動の所定用紙を毎年度末の提出することになっているため、重複を防ぐためにこの所定の用紙で管理することとした。

## II. みんなの学び場

1. 市民公開講座については、昨年度までの2年間はCOVID-19の拡大によりオンラインや紙面開催としたのを、今年度は感染対策をとりながら対面で以下のように開催した。

第1回：2022年8月6日（土）

講師：内田 満先生（健康科学疾病治療学 教授）

内容：改めて健康診断を理解しよう！

第2回：2022年8月27日（土）

講師：佐藤さとみ氏（新橋検診センター 保健師）

内容：健診結果を活用しよう！ これからの自分のために今できること

参加者が少なかったことは、急激な感染拡大等の影響により最終的な実施方法が確定できず、チラシによる周知が大幅に遅れたことも要因であるが、周知に関しては2022年7月に第一弾として市報に案内した内容に一部変更が生じたことにより、参加者の混乱を招くこととなった。一方、参加者の満足度は高かったことから、今後も地域住民のニーズをとらえ、期待に応える企画を実施していくことを目指す。

2. にじいろスマイルの会については、今年度の目標とした第2回、第3回の学習会を以下のように開催した。

第2回：2022年9月3日（土）

内容：医療的ケア児への医療・看護の実践－事例を通して－

講師：山岡正慶先生（キラリこどもクリニック 院長）、中嶽直美氏（済生会横浜市東部病院 小児プライマリアケア認定看護師教育課程）

第3回：2023年3月25日（土）

内容：

第一部：小児の気管切開の実際、医療的ケア児の人工呼吸器管理の看護実践

講師：小森 学先生（聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学教室 主任教授）、中嶽直美氏（済生会横浜市東部病院 小児プライマリアケア認定看護師教育課程）

第二部：医療的ケア児の看護実践とディスカッション・技術演習

講師：伊藤文子氏（訪問看護ステーションあん あん 所長）、鈴木健太氏（日本赤十字看護大学小児看護学 助教）、志村友里氏（在宅看護学 講師）

第3回の企画に際しては、参加者からコアメンバーを募り企画段階から協働したが、まなび場部門が目指す、参加者主体の活動を後方支援する段階に

は至っていない。しかし、今回の2回の活動を通じ、医療的ケア児をめぐる現状や課題を病院と地域の保健医療専門職が共有し、また、参加者同士の交流など一定の成果は得られたと考える。今年度の実施状況を踏まえて秋頃には2022年度の活動計画の方向性を検討し始めたことにより、根拠ある予算申請につながった。全体として、市民公開講座ワーキングと学習会ワーキングに分かれてメール会議を頻回に行い、意思疎通を測りながら効率的に作業を遂行できたことも評価できる。

## III. みんなの保健室

1. 看護学科4年生総合実習行政看護コースにおいて「みんなの保健室」を実施した。

期間：2022年9月29日（木）～10月7日（金）（7日間）

場所：多摩川住宅はむね、ト号棟各集会室

健康相談利用者数：49人

2. 多摩川住宅「空き室プロジェクト」活動と協働して、健康相談を実施した。月1回の定期開催とした。原則、4週目の木曜日午後の開催とした。

期日：2022年5月26日（木）、7月28日（木）

利用者数：3組

3. 市民公開講座（14：00～15：30）との同時開催として、計測（血圧、体組成、骨密度、握力）、健康相談を行った。

期日：2022年8月6日（土）、9月3日（土）

参加者内訳：性別：男性4、女性4 / 年代：40代3、60代3、70代2

4. 「みんなの部屋」利用開催（「みんなの部屋」主催：多摩川住宅住民）

2023年3月20日（月）、プレオープンイベントに協力者として参加した

## IV. ニーズ・リソース・マッチンググループ

今年度は、教員の専門性について調査を実施する予定としていた。しかし、会議で検討を重ねる中でJANPセンターの活動の示唆を得るための調査の必要性が挙げられた。そのためニーズ・リソース・マッチンググループで、JANPセンターの活動の示唆を得られるような調査の実施に向け、文献検討を行い、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することとなった。研究の実施に向けた研究計画書の作成を2022年度に行った。2023年度調査に入っていく予定である。



## V. 広報グループ

1. 2022年度は、市民公開講座「健診のススメ！」の2回シリーズ開催に伴い、フライヤーの作成と配布、調布市、狛江市の広報誌への掲載依頼、ホームページへの掲載を行った。2022年8月に対面での開催を見込んで準備を進めていた。しかしながら、COVID-19の影響を受け、開催方法や講師の決定が遅れたため広報する期間が短く、集客が難しい状況であった。また、第3回にじいろスマイルの会については、第1回、2回は、限定されたメンバーでの開催であったため、広報を行っていなかった。第3回の開催に向けて方向性を検討し、広報を行うこととなりホームページへの掲載を行った。

2. 2022年度に開催される活動の周知、実施した活動の報告は随時更新した。また、センター長の交代に伴い、変更を行った。

3. 市民公開講座については、調布、狛江地区の広報誌、医師会、第三病院の医療連携室の協力を得て掲載を行った。看護学科30周年記念式典時には、刷新したJANPセンターのフライヤーを参加者に配布した。SNSからの発信については、実施できなかった。

4. JANPセンターの今後の広報の在り方を検討し、必要な広報を図る。2022年度は、JANPセンターの今後のあり方について見直しを図ることとなったため、広報活動は大きく変化させなかった。COVID-19の影響が予測できないことにより、活動の実施に不確定な要素が多く、タイムリーな広報活動につなげることが困難であった。その中でも、公開講座や慈恵結びの会などの活動をホームページに掲載し、活動内容の更新をおこなった。

### 〔点検・評価・改善〕

#### 1. みんなの活動

今後の活動として、他部門の「みんなの保健室」、「みんなの学び場」、「ニーズ・リソース・マッチング」との連携を図り、活動の具体的な計画を立てる。また、調布市市民活動支援センターだけでなく、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、計画を立てる。加えて、ボランティアハブステーションにおける教員の活動についての管理方法について修正など仕組みの見直しを行う。

#### 2. みんなのまなび場部門

市民公開講座については、参加者は少なかったものの地域住民のニーズに合った内容であった。開催時期について、学内行事等との兼ね合いから夏季に開催してきたが、参加者からは暑い時期の開催を避

けてほしいとの要望もあることから、今後は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。また、周知については確実な情報のみ発信することに徹するとともに、引き続き広報部門と連携しながら実施していく。

にじいろスマイルの会については、2021年に医療的ケア児支援法が施行されてから支援体制の整備が徐々に進められてきている現状をふまえて地域のニーズを把握し、今後の活動に反映させる必要がある。まずは関係者で医療的ケア児をめぐる制度の変遷や現状について学び、課題を共有する機会をもち、その後、第4回の開催について検討する。また、第三病院関係者との連携を強化していく。教員の活動の場については、次年度のニーズ調査の調査結果をふまえて検討する。

#### 3. みんなの保健室部門

多摩川住宅内にある空き室を利用した定期開催を継続した。コロナ禍続行下のため、予約制を原則とし、一組約45分で実施した。親の認知機能低下に関すること、配偶者への介護負担に関する相談などであった。相談予約は伸びず、周知も難しい状況であった。しかしながら、コロナ禍を経て、高齢者や障害者のひきこもり、孤立が増加傾向にある中、住民どうしの交流の重要性がますます重視されるようになってきている。プライマリレベルの健康相談を切り口に受療行動や他者との交流につながる契機の一つとなるよう、今後は誰でも参加しやすいオープンスペースである「みんなの部屋」を適宜活用して開催することが望ましいと考えられる

#### 4. ニーズ・リソース・マッチンググループ

今後のJANPセンターの活動の示唆を得るため次年度は研究の実施に入っていく。活動目標に挙げていた内容については次年度も引き続き検討を重ね、JANPセンターのフィールドを活用した教員の研究活動の推進やキャリアサポートステーションとの連携も実施していく。

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が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。

2) 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。

3) 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、3部門に提供する必要がある。

4) その他, 3部門が必要とするニーズ調査を実施していく。

#### 5. 広報

各活動の広報については, 例年通りフライヤーの作成, 配布, 調布, 狛江地区の広報誌への掲載, ホームページへの掲載等を行っていく。今年度は, 開催日までの広報期間が短く周知が行き届かなかったため, 活動内容が決定次第, 迅速に広報活動を進めていく。また, ホームページへの内容の変更や更新頻度, SNSの利用等については, JANPセンターの活動方針に沿った形で進めていく必要があるため, 各部門の活動とも合わせながら, 随時, 検討していく。

### 研究業績

#### Ⅷ. その他

- 1) 佐藤紀子. 【今こそ新人看護師支援を移行期に教育機関ができること】 オール慈恵で行った新人看護師移行期支援の取り組みと今後の方向性. 看教 2022; 63(6): 672-8.
- 2) 中尾みさ子, 高橋 衣. 【今こそ新人看護師支援を移行期に教育機関ができること】 東京慈恵会医科大学の新人看護師移行期支援 看護管理者・看護教員のアンケート結果からみえた課題と展望. 看教 2022; 63(6): 680-5.
- 3) 務臺理恵子, 山本伊都子. 【今こそ新人看護師支援を移行期に教育機関ができること】 東京慈恵会医科大学の新人看護師移行期支援 新人看護師/助産師対象のアンケート結果からみえた課題と展望. 看教 2022; 63(6): 686-91.
- 4) 海老原樹恵. 【今こそ新人看護師支援を移行期に教育機関ができること】 東京慈恵会医科大学の新人看護師移行期支援 メンタルヘルス研修の紹介. 看教 2022; 63(6): 692-4.
- 5) 小嶋順子. 【今こそ新人看護師支援を移行期に教育機関ができること】 東京慈恵会医科大学の新人看護師移行期支援 師長が語る背景と展望 (1). 看教 2022; 63(6): 696-7.
- 6) 鈴木由香. 【今こそ新人看護師支援を移行期に教育機関ができること】 東京慈恵会医科大学の新人看護師移行期支援 師長が語る背景と展望 (2). 看教 2022; 63(6): 698-9.
- 7) 柳原和代, 那須詠子, 伴美智子, 浅川友祈子. 【今こそ新人看護師支援を移行期に教育機関ができること】 東京慈恵会医科大学の新人看護師移行期支援 教員が語る背景と展望. 看教 2022; 63(6): 700-5.

# 東京慈恵会医科大学雑誌

編集委員長 安 保 雅 博

## 1. 編集委員

委員長：安保 雅博  
(リハビリテーション医学講座教授)

幹 事：金城 雄樹 (細菌学講座教授)  
桑野 和善 (内科学講座教授)

委 員：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)  
矢野 真吾 (内科学講座教授)  
衛藤 謙 (外科学講座教授)  
大木 隆生 (外科学講座教授)  
宮脇 剛司 (形成外科学講座教授)  
木村 高弘 (泌尿器科学講座教授)  
中村 美鈴 (看護学科教授)  
濱田真由美 (看護学科准教授)

(2023年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

第136巻6号, 第137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,  
成医会総会宿題報告3編, 症例報告3編, 総説1編,  
資料1編, 第138回成医会総会学術講演要旨1編,  
成医会第三支部例会1編であった。

分野別では, 原著はリハビリテーション医学2編,  
泌尿器科学, 看護学科各1編, 症例報告は外科学,  
脳神経外科学, リハビリテーション医学各1編, 総  
説は眼科学より1編, 資料は看護学科より1編で  
あった。

## 4. 編集委員の交代

桑野和善教授(内科学講座)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。

## 5. 投稿規程の改定

投稿規程を2022年9月7日付で改定した。

## 6. 医学論文書きかた講習会の開催

標記講習会をJikeikai Medical Journal編集委員  
会と共催で開催した。詳細は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）  
 （2023年3月31日現在）

## 2. 編集および発行状況

第68巻4号，第69巻1号，2号，3号を編集・刊行した。各号発行部数は500部。

## 3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は9編，うち原著が6編，症例報告2編，短報が1編であった。分野別では，原著は外科学，臨床疫学研究部が各2編，内科学，心臓外科学が各1編であった。症例報告は外科学が2編であった。短報は看護学科からであった。

## 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118機関，海外24機関である。

## 5. 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23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	志賀剛教授（臨床薬理学講座）	eラーニングによる開催 2022年4月23日(土)～ 2023年3月31日(金)	64名
医学論文書きかた講習会	吉村道博教授（内科学講座）		67名
Choosing the Right Words: For Clarity and Continuity	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)		61名
How to write a medical research paper	アラン・ハウク教授(国領校英語研究室)		91名



# 倫理委員会

第1倫理委員会委員長 堀 誠 治

第2倫理委員会委員長 岩 楯 公 晴

本学では研究者が行う医学・看護学研究のうち「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(2021年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、おおむね上記の区分により、2つの委員会で倫理審査を行っている。

## (委員会の審査件数)

2022年度に第1倫理委員会および第2倫理委員会で審議した件数は下表の通りである。

	新規申請	変更申請
第1倫理委員会	91件	254件
第2倫理委員会	256件	399件
合計	347件	653件

## (教育研修の開催状況)

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の理解を促し、研究実施に関する基本的な知識向上や適切な手続きの周知徹底を図るため、研究者対象の倫理委員会講習会をe-ラーニングにて実施、1,252人が受講した。

その他、国立がん研究センターにより運営されているインターネットを介した教育プログラム「ICR臨床研究入門(略称:ICRweb)」,および、日本医師会治験促進センターが運営する「臨床試験のためのeTraining Center」の受講を推奨し、あわせて468人が受講した。

## (報告)

2022年度は、第1倫理委員会、第2倫理委員会を各々11回開催した。新型コロナウイルス感染症拡大防止の観点から、委員会は学内の拠点会場とオンライン(Zoom)のハイブリッド開催で行った。

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。他の機関を含めて本学が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ようになった。2022年度に研究機関の長が許可をした件数は新規104件、変更49件であった。

また当指針の施行により、既存の倫理審査申請システムを改修した。研究機関の長による実施許可の手続から許可の一連を、本学倫理審査申請システムを使用して行えるようになった。

# 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）

2022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	17件	0件	1件	14件

（教育研修の開催状況）

研究者に臨床研究法に基づき適正に研究を実施する知識を習得させるため、特定臨床研究を実施する研究者には、国立がん研究センターにより運営されているインターネットを介した教育プログラム「ICR 臨床研究入門（略称：ICRweb）」における「臨床研究法基礎講座」等の受講を必須要件として定めており、特定臨床研究を実施する研究者全員が受講している。

また、2018年4月以降、臨床研究支援センターと連携して、研究者等を対象に講習会や大学院公開講義等を開催してきたが、2021年度に続き2022年度もコロナ禍の影響により大学院共通カリキュラム「医の倫理」及び選択科目「臨床試験の方法論」において臨床研究法に関するプログラムをeラーニング（Moodle）に公開するなどの対応を行った。

（報告）

原則として毎月第1月曜日に臨床研究審査委員会を開催し、2022年度は12回開催したが、コロナ禍の影響により対面による委員会審議が難しくなったことから、全てWeb会議システムを使用しての審議となった。

また、2022年4月に臨床研究法施行規則の一部改正が行われたことから、改正規則を踏まえた委員会規程の一部改訂並びに改正規則に従った委員会運営を行った。

# 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）

2022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	9件	1件	0件	5件

## （教育研修の開催状況）

再生医療等研究については新規申請件数が少ないことから、新規申請が行われる毎に、研究責任者等に「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき適正に研究を実施する知識を習得させるため、臨床研究支援センターと連携して、研究責任者等に個別に臨床研究支援センター教員による講義を受講することを求めており、全ての研究において研究責任者等が受講している。

また、2015年以降、臨床研究支援センターと連携して、研究者等を対象に講習会や大学院公開講義等を開催してきたが、2021年度に続き2022年度もコロナ禍の影響により大学院共通カリキュラム「医の倫理」において臨床研究に関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、2022年度は6回開催したが、コロナ禍の影響により対面による委員会審議が難しくなったことから、全てWeb会議システムを使用した審議となった。

また、2022年4月に再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則の一部改正が行われたことから、改正規則に従った委員会運営を行った。

## あ と が き

編集委員長 南 沢 享

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 第42号(2022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42号(2022年度版)は、デジタル版での第3回目の発刊になります。紙媒体からの変更は時代の流れのために、利用者の方にはご理解をいただいているのだと思われ、これまで学術情報センターへの特段のご意見はいただいております。学術情報センターでは、デジタル化されたことの利点を活かして、大学全体の業績をデータベース化してゆくことに利用することを検討してゆ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。また、データの入力をもっと簡便化できないかも検討する必要があると

思っております。

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電子媒体です。本年報は本学の教育・研究の現状を学外に向けて発信するとともに、学内での相互理解と協働の機会になることを目指しています。単に記録としての価値だけでなく、今の教育、研究、診療に活かすよう、是非、全ての大学関係者にご活用頂きたいと思えます。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。

2023年10月13日

## 編集委員会

相曽好司郎, 阿部信一, 大橋十也, 佐藤正美, 谷口郁夫, 南沢 享, 柳澤裕之, 吉村道博



---

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第42号 (2022年4月～2023年3月)  
(令和4年4月～令和5年3月)

〔非売品〕

2023年12月1日発行

発行人 松 藤 千 弥

編集責任者 南 沢 享

印刷所 昭和情報プロセス(株)

---

発行 東京慈恵会医科大学

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

電話 (03) 3433-1111 (代表)

---

