

琉球大学
大学院医学研究科・医学部・附属病院

研究概要

平成 28 年

Annual Report on Research Activity

by

Graduate School of Medicine, Faculty of Medicine,
and University Hospital,
University of the Ryukyus

2016

本書は、旧「琉球大学医学部研究概要」の名称を変更したものである。

なお、研究業績の原著、総説、著書の欄外に示した業績の評価ランク(A, B, C)は、以下の評価基準をもとに各分野等における自己評価の結果を記したものである。

- A：ピアレビューを有する国際誌に掲載された原著論文や症例報告、国際誌に掲載されたreview article（査読の有無を問わない）や、版を重ね定評のある英文教科書の章（査読の有無を問わない）、など。
- B：査読のある和文誌に掲載された原著論文や症例報告、和文の学会誌や評価の確立した商業誌から依頼を受けて執筆した総説、和文教科書の章、など。論文が英語でも、査読のある和文誌に掲載された場合（琉球メディカルジャーナルなど）やピアレビューのある国際誌に掲載されても当該国際誌がインパクトファクターがゼロの場合はBランクとする。
- C：査読のない雑誌（商業誌など）に掲載された原著論文や症例報告など。

目 次

大学院医学研究科, 医学部, 附属病院

システム生理学講座	1
放射線診断治療学講座	3
脳神経外科学講座	24
眼科学講座	36
育成医学講座	39
耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座	45
精神病態医学講座	55
先進ゲノム検査医学講座	63
再生医学講座	66
分子解剖学講座	69
ゲノム医科学講座	74
人体解剖学講座	76
分子・細胞生理学講座	82
薬理学講座	85
胸部心臓血管外科学講座	91
麻酔科学講座	97
整形外科学講座	104
腎泌尿器外科学講座	117
顎顔面口腔機能再建学講座	122
救急医学講座	129
臨床薬理学講座	132
医化学講座	135
生化学講座	137
腫瘍病理学講座	140
細胞病理学講座	146
衛生学・公衆衛生学講座	149
法医学講座	156
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座	158
循環器・腎臓・神経内科学講座	170
消化器・腫瘍外科学講座	181
女性・生殖医学講座	190
微生物学・腫瘍学講座	215
細菌学講座	220
寄生虫・免疫病因病態学講座	224
皮膚病態制御学講座	227
免疫学講座	238
感染症・呼吸器・消化器内科学講座	248
ウイルス学講座	262
臨床研究教育管理学講座	266
検査・輸血部	267
医療情報部	271
地域医療部	273
高気圧治療部	275
周産母子センター	276

病理部	293
光学医療診療部	297
リハビリテーション部	302
がんセンター	305
薬剤部	310
血液浄化療法部	314
臨床研究教育管理センター	319
形成外科	321

保健学科

疫学・健康教育学分野	322
基礎看護学分野	326
成人・がん看護学分野	330
在宅・慢性期看護学分野	335
老年看護学分野	338
母性看護・助産学分野	339
小児看護学分野	343
国際地域保健学分野	345
地域看護学分野	349
精神看護学分野	351
生体代謝学分野	353
分子遺伝学分野	358
形態病理学分野	360
病原体検査学分野	362
生理機能検査学分野	364
血液免疫検査学分野	365

附属実験実習機器センター	368
--------------	-----

附属動物実験施設	369
----------	-----

受入研究費による研究課題

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究	370
2. 厚生労働省からの受託研究	379
3. その他の研究費	
3-1. 公的機関からの補助金	381
3-2. 民間機関からの助成金	389

研究成果による産業財産権

出 願	394
取 得	394

A. 研究課題の概要

1. 膜電位感受性色素を用いた心電活動の光学的イメージングによる実験心房細動における興奮伝播パターンの解析(酒井哲郎)

Merocyanine-rhodanine 系膜電位感受性色素を用いた膜電位の光学的多部位同時測定法 (multiple-site optical recording / optical imaging method) を心臓標本に適用することにより、標本の多数の領域から電気的活動を同時記録することが可能となり、これをもとに興奮伝播パターンの mapping / imaging をおこなうことができる。われわれはこの測定法をラット心耳部から摘出した約 1cm 四方の小さな標本に適用し、電気刺激により実験的心房細動 (tachycardia-like excitation, TE) を誘発して、そのときの心房標本内の興奮波伝播パターンの mapping をおこない、その解析から心房細動状態における病態電気生理学的現象の実態を明らかにする研究をすすめている。

Matrix 型 photodiode array (PDA) と scMOS カメラを受光素子として用いた興奮波伝播の optical mapping / imaging から、tachycardia-like excitation 発現時の興奮伝播には i) 単純な興奮波の旋回 (circus movement), すなわち “micro re-entry” が現われるパターンや ii) 単一の異常自動能 (abnormal automatism) の focus が発現するパターンのような単純な興奮伝播パターンを示す TE (“simple TE”) ほか、iii) これらが混在した複雑かつ不安定な興奮伝播パターンを示す TE, すなわち “chaotic TE” の存在が明らかにされた。現在、scMOS カメラを用いて chaotic TE における興奮波伝播パターンの動画による解析をめざして研究を進めている。

2. モルモット左右一次聴覚領の FM 音変調特性への

サルチル酸の影響(細川浩, 窪田道典, 杉本俊二, 堀川順生)

サルチル酸を人や動物に多量投与すると急性の耳鳴を生じることが知られている。サルチル酸の神経活動への影響を調べるため、サルチル酸を投与時の聴覚神経系(聴神経, 下丘, 内側膝状体, 聴覚皮質)の神経活動が研究され、末梢, 中枢ともに神経活動が活発になることが報告された。特に、聴覚皮質では、耳鳴音の周波数に対応した特長周波数をもった神経活動が上昇することや耳鳴の周波数にして同調することが報告された。聴覚皮質の神経細胞の特徴周波数が変化することは、聴覚皮質の周波数同調性を考察する上で非常に興味深い。今年度は、サルチル酸過剰投与下で前年度調べた FM 特性がどのように変化するかを調べた。その結果、音刺激に応じた最初の聴覚皮質に表示される活動スポットの距離を測定するとサルチル酸投与により、定周波数帯で減少すること、左右聴覚皮質で異なる FM 特性が同じになることを発見した。この観察は、周波数バンド内での左右聴覚野の情報処理を考察する上で非常に興味深い。今後左右聴覚領の周波数バンド内の情報処理の違いを統計的に調べていきたい。

3. 複合有用微生物抽出物 (EM-X) に関する基礎医学研究(梁運飛)

光合成菌, 乳酸菌, 酵母及び真菌等の複合有用微生物群 (EM) からの抽出物 (EM-X) は、強い抗酸化作用を持ち、人と動物の T 細胞, B 細胞及び NK 細胞の数と活性を増強し、動物モデルに於いて高血糖症を抑え、骨代謝を調節する及び黒質と線条体のドーパミンニューロン及び網膜神経細胞を保護する種々の生物学的な反応を修正する作用が知られている。我々は動物モデルを用いて EM-X に関する基礎医学の研究を行なっている。

B. 研究業績

総説

- RI16001: Sakai T, Kamino K Functiogenesis of cardiac pacemaker activity. J Physiol Sci (A) 66: 293-301, 2016. DOI 10.1007/s12576-015-0431-2

国際学会発表

- PI16001: Liang Y-F, Ke B. Ultra-Early Detection and Intervention of Tumor. Collection of the First Forum on Massive Health and Precision Health Preservation. Nanning, China. 2016.9; p13-17.
- PI16002: Liang Y-F, Ke B. Detection and Intervention of Ultra-Early Tumor --- Application of Natural Medicine in Early Tumor. Collection of 2016 World Natural Medicine Forum. Huangshan, China. 2016.12; p19-23.

国内学会発表

- PD16001: 酒井哲郎 cMOS イメージセンサーと膜電位感受性色素を用いた心筋興奮伝播パターンの可視化 第93回日本生理学会大会 2016年3月 北海道 札幌市
- PD16002: Hosokawa Y, Kubota M, Sugimoto S, Horikawa J: Salicylate-induced changes of the neural activity to repetitive sounds in the primary auditory cortex of guinea pigs observed by optical recording J Physiol Sci 66 (Suppl. 1): S174, 2016

その他の刊行物

- MI16001: 細川 浩, 杉本俊二, 堀川純正: サリチル酸過剰投与によるモルモット一次聴皮質の FM 音変調特性変化 日本音響学会聴覚研究会資料 Vol.46, No.1, H-2016-10, 41-44, 2016

[目次へ戻る](#)

放射線診断治療学講座

A. 研究課題の概要

【放射線診断部門】

1. 間質性肺炎患者の予後予測因子としてのフェーズコントラスト MRI による肺血行動態評価(土屋奈々絵, 山城恒雄, 村山貞之)

フェーズコントラスト法とは非造影で血流を画像化できる MRI 撮影のひとつである(以下 PC-MRI)。血流の位相のずれを信号強度の変化として描出でき、血流速度や血流量といった血行動態を示す具体的な量や数値を測定できる。PC-MRI による肺血行動態評価は肺高血圧症の診断に有用である。間質性肺炎は肺の間質が線維化することで肺容量が徐々に低下し、ガス交換が障害され、呼吸機能低下をきたす慢性肺疾患である。間質性肺炎は 2 次的に肺高血圧症を合併することがあり、著しく予後を悪化させる。我々は PC-MRI を使って間質性肺炎では肺高血圧の有無にかかわらず、肺血流量が減少していることを証明したが、その病態や予後に及ぼす影響に関しては明らかとなっていない。そこで、PC-MRI 検査後に患者を追跡調査し、PC-MRI での肺血流解析が予後予測に役に立つか調べたところ、肺血流量低下が独立した死亡の予測因子であることが示された。この結果は第 75 回日本医学放射線学会総会にて発表した。現在、論文作成中である。

2. 肺高血圧症に対する phase-contrast MRI による治療効果判定法確立の多施設共同前向き探索的試験(土屋奈々絵, 椿本真穂, 山城恒雄, 村山貞之)

本研究では肺高血圧症患者に対する治療効果の指標に、PC-MRI が有用であるかを検討する。すなわちエンドセリン-1 などによる薬物療法など難病である肺高血圧症に対して現在行われている治療の前後に PC-MRI を行い、得られる指標が肺高血圧症患者の治療効果の指標として有効であるかを多施設共同研究として検討する。現在症例を蓄積中である。

3. 消化管憩室の画像所見(土屋奈々絵, 村山貞之)

胃, 小腸, 大腸といった消化管に生じる憩室の画像所見を系統的にレビューした。この結果は第 102 回北米放射線学会にて発表した。

4. 320 列 CT スキャナーを用いた胸部 CT の研究(山城恒雄, 椿本真穂, 村山貞之)

当講座は平成 21 年より、320 列 area-detector CT(Aquilion ONE, 東芝メディカルシステムズ社)を用いた胸部疾患の多施設共同研究'ACTIve Study (Area-detector Computed Tomography for the Investigation of Thoracic Diseases)'の主任施設になっている。同 CT には、平成 23 年秋より AIDR3D (Adaptive Iterative Dose Reduction using Three Dimensional Processing) と呼ばれる新しい画像再構成法(逐次近似法)が搭載されている。逐次近似法を使用することにより、大幅な画像ノイズの低減が可能になり、これにより CT 撮影時の X 線被曝量の削減が可能になった。

ACTIve Study では、参加の施設が共同し、AIDR3D を使用しての胸部 CT の画質改善・低線量化に関して精力的に研究を行っている。平成 28 年度の研究成果として、自由呼吸下の胸部 4DCT「呼吸ダイナミック CT」を用いた喫煙者/COPD 患者の中気道の連続解析に関する論文が海外学術雑誌より出版された(Yamashiro T, et al. Continuous quantitative measurement of the proximal airway dimensions and lung density on four-dimensional dynamic-ventilation CT in smokers. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11(1): 755-64.)この内容は平成 28 年の日本医学放射線学会総会, および 1st Asia-Oceania Workshop of Pulmonary Functional Imaging の 2 学会でそれぞれ優秀演題表彰

を受賞している。

さらに、呼吸ダイナミック CT を用いて、COPD 患者における左右肺運動の同時性の消失という現象を確認し、アメリカ胸部学会で発表を行った。同内容はさらに解析データを追加し、平成 29 年に海外の学術雑誌より出版される予定である。

5. 弾性線維腫の画像所見と病理の対比(椿本真穂, 山城恒雄, 岡田真広, 村山貞之)

弾性線維腫は主に肩甲骨下に発生する稀な偽腫瘍性病変で、沖縄や九州南部に多く発生するという地域特性を有する。過去に悪性化した報告はなく、侵襲的な治療を避けるためにも正確な診断が要求されるが診断のため生検や手術など侵襲的な手技がしばしば施行される。画像所見は特徴的で高い確率での診断は可能と考えられるがその画像所見をまとめた報告は少ない。そこで、本研究では弾性線維腫の CT, MRI, PET/CT, ²⁰¹Tl scintigraphy の画像所見を収集し病理所見と対比することで画像の成り立ちを明らかにし、また CT での濃度, MRI での信号パターンや造影パターンなどの解析を行うことで弾性線維腫の画像所見を確立することを目的としている。

50 症例程度が蓄積されており、画像所見としては主に CT ではやや境界不明瞭で等吸収の肩甲下腫瘍として同定され、MRI では主に線維成分を主体とした腫瘍内に様々な程度の帯状の脂肪組織が長軸に平行にみられるという特徴を示し軽度～中等度の造強効果を示している。PET-CT においては FDG の軽度集積がみられ、時に比較的強い集積もみられるようであるが、²⁰¹Tl scintigraphy では明らかな異常集積は現時点では認められていない。北米放射線科学会で発表の後論文を作成しており、2017 年に発表の予定である。

6. 呼吸同期 FDG-PET/CT を用いた肺腫瘍の予後の検討及び CT ヒストグラムを用いた肺腫瘍の性状評価(椿本真穂, 土屋奈々絵, 山城恒雄, 岡田真広, 村山貞之)

¹⁸F-FDG の集積程度を示す半定量的指標である SUV や MTB などの各種測定項目は、悪性腫瘍での代謝活動性や細胞密度などを複合的に表現していると考えられ、

予後との相関があるとの報告が散見される。通常の FDG-PET/CT は自由呼吸下で画像の収集を行うため、肺など呼吸による動きの加わる部位では動きによる画像のずれが生じるが、呼吸同期撮影法を行うことでより高い精度で評価できる。

また、CT 値とは CT 画像における濃度を相対的に数値化した値であるが、CT 値の高い肺腫瘍は充実部分の多い病変と考える事ができ、空気を多く含む肺という構造体の中で腫瘍細胞の多寡をある程度反映した数値を示すと考えられる。腫瘍内部の CT 値に関してヒストグラム解析を行うことで、腫瘍の均一性などの性状や充実成分の多寡などを表現することが可能になると考えられる。

これらのことから、FDG-PET/CT や呼吸同期 FDG-PET/CT における SUV や MTB, CT 値ヒストグラムの形態と腫瘍の相関関係を評価する事で腫瘍術前の悪性度予測の一助となるのではないかと考えた。

そこで、今回の研究においては肺結節の術前診断の症例を対象に、通常の PET-CT, 呼吸同期 PET-CT や同時に撮影する病変部のみの HRCT から計算した CT 値ヒストグラム等のパラメーターと予後の相関の有無を前向きに検討する。その他の検討項目としては、CT 値ヒストグラムを用いた組織型の鑑別などを考えている。

現在 200 例程度の症例の蓄積があり、データの収集は終了している。結果を学会で発表し、今後論文として発表する予定である。

7. 副腎静脈サンプリングにおける左副腎静脈採血の検討(安座間喜明, 與儀彰, 古賀友三, 岡田真広, 伊良波裕子, 平安名常一, 村山貞之)

副腎静脈サンプリングは両側副腎静脈にカテーテルを挿入し、副腎静脈を採取し、副腎静脈血中ホルモンを測定することで、副腎からのホルモン分泌能を評価する検査法であり、原発性アルドステロン症においてアルドステロン過剰分泌の原因となっている副腎病変部位を決定する機能的局在診断として有用な検査法である。近年、¹³¹-I アルドステロール副腎シンチグラフィや CT などでの画像診断がアルドステロン過剰分泌部位診断法として限界があることが明らかになってきており、

AVSはアルドステロン過剰分泌部位診断に必須の検査法となっている。多くの症例で、左副腎静脈は下横隔静脈と合流し、その共通幹が左腎静脈に合流する。左副腎静脈をサンプリングする際に、カテーテルを左副腎中心静脈に留置し採血している報告と共通幹に留置し採血している報告が見られるが、臨床検査として左副腎静脈サンプリングを施行する場合、どちらに留置し採血をするべきかという検討は重要である。そこで左副腎中心静脈と共通幹での採血を行い、両者を比較検討して左副腎静脈サンプリングの最適化を行う。

8. 転移性肝癌の描出における MDCT(1mm-slice と 5mm-slice)と FDG-PET/CT の比較(安座間喜明, 岡田真広, 草田武朗, 花城南都子, 比嘉大地, 伊良波裕子, 村山貞之)

Multi-detector row CT (MDCT)は日常の診断画像として汎用される検査であり、時間分解能が高く、空間分解能も高い検査である。造影 CT での検討では肝内の腫瘍の検出も可能であり、小病変も検出されるが、ときに質的診断が困難な症例が存在する。5mm 厚のスライスを用いた造影 CT では小さな肝嚢胞と腺癌系の肝転移の鑑別が困難な症例が存在する。転移性肝癌の有無および正確な数の評価は悪性腫瘍の治療戦略を考える上で非常に重要であり、その際に小嚢胞を転移性肝癌と診断しないことも重要である。1mm-slice の CT 画像を肝内病変の質的評価に加えることで、転移性肝癌と混同しやすい良性結節を識別することに有用であるか評価する。また PET 検査において同時に撮影される CT は PET との Fusion のために撮影され、解剖的位置を把握するために得られる低線量の画像であり、診断的には通常の造影 CT と比べると病変コントラストが低いことが多いが、我々の施設における PET-CT 検査と造影 CT 検査を比較することで、低線量 CT との比較も行い、PET での FDG 集積亢進を示す肝転移の比率とサイズの関係についても検討する。

9. 子宮頸癌を含めた婦人科系腫瘍の病期診断における FDG-PET 検査の有用性の検討;造影 MRI や造影 CT との対比(伊良波裕子, 伊良波倫, 岡田真広, 戸板孝文,

村山貞之)

近年 PET 検査が普及してきており、婦人科系腫瘍における PET 検査の有用性は報告されてきているが、原発巣の評価、遠隔転移の検索、さらに経過観察における再発の診断における PET 検査の役割はまだ確率しているとは言い難い。骨盤腔内の婦人科系腫瘍にとって欠かすことができない検査は MRI である。また造影 MRI は病変コントラストを非造影 MRI に比べて増加させるため有用である。しかし臨床では撮像時間の関係で MRI は撮像範囲が限定されるため、全身の検索はできない。よって PET-CT における全身検索は遠隔転移の検索にとって重要な役割を担う。ただし造影 CT は時間分解能が高く、空間分解能も高い検査であるため、転移検索には造影 CT が使用されることが多い。まずこの遠隔転移の検索における PET-CT と造影 CT の比較を行う。また原発巣の評価・骨盤腔内のリンパ節転移の診断における PET-CT と造影 MRI の比較を行う。

10. tract-based spatial statistics (TBSS) を用いた、てんかんを有する結節性硬化症 (TSC) 患者の脳半球白質非対称性の初期検討(與儀彰, Davis Woodworth, 平田容子, Patrick Pan, Ilana Neuberger, Joyce Y Wu, Gary W Mathern, Benjamin Ellingson, Michael Linetsky, Noriko Salamon)

結節性硬化症 (TSC) 患者の約 90%はてんかんを来す。てんかんによる脳白質障害は認知機能などの高次機能に影響すると考えられている。拡散テンソル画像 (DTI) を用いた検討では皮質結節周囲白質での FA 値低下、ADC 値上昇が報告されている。さらに通常の MRI では異常を認めない脳白質 (normal appearing white matter: NAWH) においても同様な変化が認められ、てんかん原性皮質結節の近傍の白質の方が変化の程度が強いことが指摘されている。しかし、これらの報告の大部分は関心領域 (ROI) を用いた検討であり、部分容積減少やバイアスの問題がつきまとう。Tract-based spatial statistics (TBSS) は voxel-wise analysis method のひとつで、これらの問題の影響を受けずに白質の DTI 計測値の群間比較を行うことができる。今回我々は、一側脳半球のみてんかん原性を示した TSC

患者を対象に、TBSS を用いて半球間での FA 値、ADC 値の比較を行い、てんかんによる白質障害の左右差について検討した。

2004～2013 年の間に UCLA を受診し、一側のみでてんかん原性を示した TSC 患者 26 名 (0.6-19.6 歳、平均 3.3 歳；男性 13 名、女性 13 名) を対象とした。術後症例や水頭症により脳実質に強い変形を認めた症例は除外した。利き腕は右側が 3 名、左側が 4 名で、他の患者は乳幼児のため利き腕は不明であった。てんかん原性は semiology, 脳電図, FDG-PET, 脳磁図にて決定され、さらに手術を受けた 19 例に対して、術後のてんかん活動性の改善も確認した。その結果、てんかん原性皮質結節が右ないし左大脳半球に認めた症例数は、どちらも 13 例だった。撮影には 1.5T MR 装置、3T MR 装置が用いられ、得られた DTI の DICOM data は体動補正や過電流補正を行った後、NIFTI file に変換した。また画像反転を行い、全症例のてんかん原性皮質結節を有する大脳半球(てんかん原性半球)を一側に揃えた。

Functional MR Imaging of the Brain Software Library toolbox Version 5.0 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) を用いて左右半球比較の TBSS を行った。まず全症例の FA data から、全主要白質路の中心を示す mean FA skeleton を作成した。その後、skeleton の左右対称化を行い、個々の FA data はこの 4D skeleton に投影され、さらに skeleton の左半側から右半側を差分した skeleton を作成した。作成された 4D skeleton を基に、FSL “randonise” function を用いてノンパラメトリック 1 標本 t 検定を施行し、 $p < 0.05$ を有意として各ボクセルの平均がゼロを上回るかどうか検討した。有意差を示した白質の同定は、ICBM-DTI-81 白質アトラスを参考とした。ADC data に対しても、作成された skeleton を用いて同様の操作を行った。

この際、皮質結節はしばしば皮質直下から比較的深部の白質まで占拠するため、skeleton に tuber が混入する可能性が考えられた。そのため、全症例で同定された皮質結節 554 個全てのマスクを作成・統合し、先の TBSS プロセスで行った変換と同様の処理を施した後に skeleton と重ね、皮質結節と skeleton の重複

の有無を確認した。

またてんかんの臨床像(発症年齢、発症時の頻度、持続時間、全般性てんかんや意識障害の有無、乳幼児スパズムの有無、status epilepticus の有無)を共変量として解析に加え、左右差との関連の有無について調べた。

てんかん側半球の FA 値は帯状回、内包、大脳脚、中小脳脚で有意に低値だった。また眼窩回、視床、中小脳脚で FA 値は有意に高値だった。ADC 値に明らかな左右差は認めなかった。全皮質結節のマスクとの重複は、てんかん側半球の眼窩回にて認められた。FA 値、ADC 値の左右差に相関するてんかんの臨床像は認めなかった。

今回の検討で、てんかん側・非てんかん側半球間で白質の FA 値の差を認めることが出来た。てんかん原性半球の帯状回、内包、大脳脚の FA 値の低下は、てんかん活動性による軸索障害、皮質障害に伴う二次変性、もしくはその両者によって生じた白質障害が寄与していると考えられる。眼窩回における FA 値上昇の原因は不明だが、同部では皮質結節が混入していた可能性が強いため、皮質結節そのものの FA 値が影響した可能性がある。視床の FA 値上昇の原因も不明で、ノイズや画像変換時のゆがみ、ミスマッチが考えられる原因として挙げられる。

今回は比較的少ない症例数での検討であった。より大きな症例数での検討で、TSC 患者のてんかんネットワークの解明や、臨床像および予後との関連への理解に貢献出来ると期待している。

本研究は original article として Neuroradiology に投稿予定である。

11. 結節性硬化症患者の皮質結節組織における、空間的不均一とてんかん原性に関する検討(與儀彰, 平田容子, Patrick Pan, Henrik Ullman, 森本笑子, 横田元, Iren Oroz, Michael Linetsky, Joyce Y. Wu, Gary W Mathern, Noriko Salamon)

皮質結節は結節性硬化症 (TSC) 患者に一般的にみられる中枢神経病変のひとつである。しばしば両側大脳半球に多発し、その一部が難治性てんかんの原因とな

る。その場合はてんかんの原因となる皮質結節を外科的に切除する必要があるが、責任病変を同定することはしばしば困難で、侵襲的な検査が必要となることや、そもそも手術そのものが非適応となることも多い。

皮質結節がてんかん原性を獲得する機序は未だ解明されていないが、皮質結節による皮質、白質構造の障害、それに伴う局所の異常神経回路網の形成によっててんかん原性を生じると考えられている。また、嚢胞変性を伴った皮質結節を有する患者は、難治性てんかんを来しやすいとの報告もあり、嚢胞変性による構造異常が原因で難治性てんかんを発症すると考えられている。

そこで我々は、「内部がより不均一な画像所見を呈する皮質結節、特に複数の嚢胞変性を有する皮質結節ほど高頻度にてんかん原性を高頻度に来す」と仮定した。この仮説を検証するため、conventional MRIおよびADC値を用いてTSC患者の皮質結節内部の不均一さを評価し、てんかん原性との相関について検討した。

2004～2013年の間にUCLA TSC Clinicを受診し、手術が施行されたTSC患者23名(0.4-19.6歳；女性13名、男性10名)を対象とした。術前の脳波検査でてんかん発生が疑われた部位に含まれている皮質結節を後方視的に選択し、てんかん原性の有無は各種術前検査の結果、術後のてんかん改善の有無により評価した。最終的に計125個の皮質結節が選ばれ、その内てんかん原性を示した結節は39個であった。撮影には1.5T MR装置、3T MR装置が用いられ、DTI像の他にT1強調像、T2強調像、FLAIR、造影後T1強調像が施行された。

最初にrow DTI dataからADC mapを作成し、ADC map上に皮質結節のROI (ROI_{tuber})を作成した。続いてROI_{tuber}は自動的に4mmの範囲で拡張され、皮質結節および周囲組織を含むROI (ROI_{tuber + perituber})が作成された。flow voidや脳脊髄液、骨、空気は慎重にROIから除外した。作成されたROIにてADC値の標準偏差値を計測し、皮質結節の不均一さの指標とした。その他、最小値、最大値、平均値、中間値も計測した。

標準偏差値はサンプルデータの散布度を示す代表的な指標だが、各ピクセルの位置情報は含まれないため、空間的不均一の評価をすることは出来ない。よって、

T1強調像、T2強調像、FLAIRを用い、以下に示す5段階評価にて皮質結節内部の空間的不均一を定性的に評価した。T2延長のみを呈し、T1変化を来さない皮質結節をclass 1に分類した。これはGallagherらによる皮質結節のMRI分類のtype Aに相当する。続いてT1・T2延長を呈し、その信号変化が均一な皮質結節をclass 2、信号変化が不均一な皮質結節をclass 3に分類した。これら2種類は併せてGallagher分類のtype Bに相当する。内部信号のピークが1つのみ認められる場合は均一な皮質結節としてclass 2に、ピークが複数認められる場合は内部が不均一な皮質結節としてclass 3に分類した。最後に、皮質結節内のT1・T2延長を呈しながらFLAIRで低信号を呈する部位を嚢胞変性と定め、嚢胞変性が1つのみの場合をclass 4、複数認められる場合をclass 5とした。これらはGallagher分類のtype Cに相当する。以上の5段階評価は、皮質結節内における組織の障害の程度と、その空間的分布を主軸に構成されている。2名の検者が合議によって分類を行った。

てんかん原性皮質結節群のADC値は、非てんかん原性皮質結節群に対し、マン・ホイットニの検定で有意に高い標準偏差値($p < 0.001$)、最大値($p < 0.001$)、平均値($p = 0.02$)、中間値($p = 0.03$)を呈した。ADCの標準偏差値は最大値に強い相関を示すも($r^2 = 0.93$, $p < 0.001$)、最小値との相関はほとんど認めなかった($r^2 = 0.06$, $p = 0.54$)。このことから皮質結節内の標準偏差値の上昇、つまり内部組織の不均一は、嚢胞変性などの組織障害によるADC値の上昇が主因であることが示された。

続いて皮質結節内部の空間的不均一の評価結果は、ピアソンのカイ二乗検定にて皮質結節のてんかん原性の有無に強い相関を示した($p < 0.001$)。さらに、続く残渣分析でてんかん原性の発生率はclass 1で有意に低く($p < 0.01$)、class 5で有意に高かった($p < 0.01$)。またclass 4とclass 5とでてんかん原性の発生率に有意差があり、嚢胞変性の多発性にてんかん原性との相関を認めた($p < 0.01$)。

ROC解析では、空間的不均一評価がてんかん原性の予測において最も高いAUC値を示し(AUC: 0.75)、その

有用性が示された。最大 ADC 値(AUC: 0.72), ADC 標準偏差値(AUC: 0.72)がこれに続いた。

今回の検討の結果から、皮質結節の内部不均一、特に空間的不均一の評価は、てんかん原性の予測において重要な指標である可能性が考えられる。空間的不均一の評価は conventional MRI を基に行われており、日常臨床に用いやすい。

以上の結果は、original article として Neuroradiology 誌に投稿中である。

12. 結節性硬化症(TSC)患者の小脳皮質結節: MRI 所見およびその経時的変化、臨床像との相関について(興儀彰, 平田容子, Ilana Neuberger, Patrick Pan, Joyce Y Wu, Michael Linetsky, Gary W Mathern, Noriko Salamon)

先天性疾患である結節性硬化症(TSC)は乳児てんかん(IS)を含むてんかん発作、自閉症スペクトラム(ASD)などの様々な神経学的異常を来す。中枢神経病変としては大脳皮質結節、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)などが知られている。

大脳皮質結節に比べて小脳皮質結節は比較的正常な病態で、その臨床像はまだ明らかではない。今回我々は、当院の TSC 患者を対象に小脳皮質結節の画像所見と経時的変化、他の臨床像との関連について検討した。

2001~2014年の間に UCLA を受診した TSC 患者 75 名(0.2-26.4 歳; 平均年齢 7.4 歳; 女性 43 名, 男性 32 名)を対象に小脳皮質結節の有無を確認した結果、25 名の患者に 28 個の小脳皮質結節が認められた。さらに患者 22 名、25 個の皮質結節でフォローアップ撮影が施行されていた。

まず小脳皮質結節の画像所見の検討として、T1 強調像および T2 強調像での信号変化や、石灰化・造影増強効果・収縮性変化・異常血管の有無について調べ、その経時的変化についても確認した。発生部位については小葉単位で占拠範囲を確認し、また各小脳皮質結節のマスクと MNI 標準脳を用いて、小脳皮質結節の分布図も作成した。異常血管の有無は、小脳皮質結節に隣接する拡張した flow void の有無にて判断した。

TSC 患者の臨床上との関連について調べるため、全

TSC 症例を対象に SEGA, 内部変性を来した大脳皮質結節の有無も確認し、またカルテから IS, ASD の有無を確認した。画像および臨床情報の解析は 2 名の検者の合議にて行われた。

まず TSC 患者を小脳皮質結節の有無にて分け、TSC 患者の他の臨床像と関連するか調べた。続いて小脳皮質結節を有する TSC 患者を経時的変化の有無で分け、それぞれにおいて各画像所見、TSC 患者の他の臨床像との相関の有無について調べた。SPSS によってカイ二乗検定また Fisher exact test を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

全ての皮質結節が全体的に T1・T2 延長を呈していたが、石灰化を認めた 12 個では、様々な程度で T1・T2 短縮域が混在していた。その他、全ての結節が収縮性変化を来していた。造影増強効果、異常血管はそれぞれ 10 個、12 個の結節にみられた。皮質結節は全て小脳半球外側に限局して発生し、特に水平裂を挟んで上・下小脳半月葉に集中していた。

15 個の皮質結節が何らかの経時的変化を示し、石灰化と異常血管を除く全ての所見で増悪(増大)と軽減(縮小)の繰り返しを認めた。また異常血管の増悪は 1 症例のみだったが、発生から 11 年後に小脳出血を来した。

小脳皮質結節の有無と他の臨床像との間に相関は認めなかった。経時的変化の有無と結節の画像所見については、造影増強効果の有無と間にも強い相関を認めた($p=0.001$)。また、経時的変化の有無と SEGA の有無にも軽度の相関($p=0.02$)を認めたが、他の病態との相関は認められなかった。

今回の検討で小脳皮質結節の画像所見は過去の報告とほぼ同様であったが、異常血管についてはまだ報告されていない。比較的高頻度に発生し、1 例では小脳出血の原因となった。病態や機序は明らかではないが、重要な画像所見の 1 つであると考えられる。また主な発生部位であった小脳半球外側域は、fMRI を用いた報告で高次機能との関連が報告されており、ASD やてんかんとは別に高次機能に影響を与えている可能性もあり得る。結節の経時的変化と造影増強効果との相関は、結節の活動性を反映している可能性がある。また経時

的变化の有無と SEGA との間に相関を認めたことから、結節の経時的変化に SEGA 発生の主要経路である哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)経路の関与が示唆される。

小脳皮質結節はてんかんの原因とはならないと考えられているため、臨床的な関心は薄い。しかし大脳皮質結節とは異なりダイナミックな変化を来すこと、出血や高次機能障害の原因となっている可能性があることは認識しておく必要がある。

今回の結果は original article として Pediatric Neurology 誌 に投稿中である。

13. 機械学習(Machine learning)による結節性硬化症患者の皮質結節のてんかん原性予測(與儀彰, Henrik Ullman, 平田容子, 横田元, 森本笑子, Iren Oroz, Michael Linetsky, Benjamin Ellingson, Noriko Salamon)

皮質結節は結節性硬化症(TSC)患者に一般的にみられる中枢神経病変のひとつで、両側大脳半球に多発し、その一部がてんかんの原因となる。難治性てんかんの場合は原因となる皮質結節を外科的に切除する必要があるが、責任病変を同定することは困難なことが多い。そのため侵襲的な検査が必要となることや、そもそも手術そのものが非適応となることもある。

DTI や FDG-PET を用いた研究で、てんかん原性の皮質結節は非てんかん原性皮質結節に比し、有意に高い ADC 値、低い SUV 値を呈すると報告されてきた。特に、FDG-PET/MRI fusion 像はてんかん原性皮質結節の検出に有用である。しかし、それでもなお術前検査でてんかん原生部位を的確に同定することは難しい。

(教師あり)機械学習は人工知能における研究課題のひとつで、与えられた訓練データからサンプルの特徴を学び、その後にテストデータの結果予測を行う。複数のパラメーターを同時に取り扱うことが可能なため、画像診断領域においてマルチモーダルなアプローチが可能である。

DTI や FDG-PET が示す情報は、それぞれ顕微鏡的構造や代謝など生物学的な一面に過ぎない。てんかん原性が発現する機序は解明されていないが、多くの生物

学的因子が複雑に交絡していると考えられる。そこで我々は、各種画像診断の結果を個別に扱うのではなく、機械学習で包括的に扱うことで、より精度の高いてんかん原生予測が可能となると考えた。この仮説を検証するため、機械学習を用いて conventional MRI, ADC, FDG-PET の計測結果をもとにてんかん原性予測モデルを作成し、その有用性について検討した。

2004~2013年の間に UCLA TSC Clinic を受診し、手術が施行された TSC 患者 28 名(0.4-25.8 歳; 女性 16 名, 男性 12 名)が後方視的に選択された。術前 MRI は全症例で、術前 DTI は 26 名, 術前 FDG-PET は 12 名に施行された。皮質結節全体の数はそれぞれ 634 個, 559 個, 250 個で、てんかん原性を示した皮質結節の数は 54 個, 40 個, 20 個だった。てんかん原性の有無は各種術前検査の結果、術後のてんかん改善の有無により評価した。

最初に皮質結節の ROI (ROI_{tuber}) を手動的に作成し、続いて ROI_{tuber} は自動的に 4mm の範囲で拡張され、皮質結節および周囲組織を含む ROI (ROI_{tuber + perituber}) を作成した。flow void や脳脊髄液、骨、空気は慎重に ROI から除外した。ADC 値を計測するための ROI は、ADC map 上で T2WI や FLAIR を参考にしながら作成した。また SUV 値計測用の ROI は T2WI (ないし FLAIR) で作成し、T2WI に registration した PET 画像で計測を行った。作成された ROI を使用し、ADC 値または SUV 値の最小値、最大値、平均値、中間値を計測し、てんかん原生群と非てんかん原性群とで比較した。

Conventional MRI 上の皮質結節の画像所見も今回の検討項目に加えた。皮質結節の画像所見として、石灰化、複数の脳回浸潤、皮質浸潤、隣接皮質の T2 短縮、皮質結節内部の囊胞変性、皮質結節内部の T1 短縮、radial migration line、皮質結節の造影増強効果の有無を確認した。

機械学習は Python 3.4.1 上で行った。予測モデルにはロジスティック回帰分析を選択し、訓練データの選択およびテストデータでの検証方法として、1 個抜き交差検証法(leave-one-out cross-validation)を選択した。また 1:1~1500 のクラス重み付けを行い、それぞれに対応する感度、特異度を計算した。訓練データ

でのモデル作成時に L2 正則化を行い、モデルの overfitting を回避した。

各モダリティでの計測値や、作成されたてんかん原性皮質結節予測モデルの有用性を、ROC 解析で AUC 値を計測して評価した。

マン・ホイットニ検定にて、てんかん原性群の ADC 値は非てんかん原性群に対し、有意に高い最大値 ($p = 0.002$) と有意に低い最小 ADC 値 ($p = 0.03$) を示した。また SUV 値では有意に低い最小 SUV 値 ($p = 0.01$) を示した。最大 ADC 値、最小 SUV 値を用いた ROC 解析の結果、AUC 値はそれぞれ 0.64, 0.69 であった。

ピアソンのカイ二乗検定にて、皮質結節のてんかん原性は石灰化 ($p < 0.001$)、複数の脳回浸潤 ($p < 0.001$)、皮質浸潤 ($p < 0.001$)、隣接皮質の T2 短縮 ($p < 0.001$)、内部嚢胞変性 ($p < 0.01$)、内部 T1 短縮 ($p < 0.01$) と有意な相関を呈した。

機械学習において、全ての ADC 計測値から作成された予測モデルは、ROC 解析にて AUC 値が 0.69 であった。最大 ADC 値のみを用いた場合 ($AUC = 0.64$) と比較して、てんかん原性予測の有用性に改善がみられた。これに対し全ての SUV 計測値から作成された予測モデルの AUC 値は 0.69 と、最小 SUV 値のみを用いた場合の AUC 値と同値であった。また画像所見の結果から作成された予測モデルの AUC 値は 0.73 と、ADC 値や SUV 値のモデルよりも高い値を示した。

以上の結果から、機械学習で作成されたてんかん原性予測モデルはより有用であることが示された。特に、定性評価であるにも関わらず、画像所見の結果から得られた予測モデルが最も有用であった。これは画像所見がより多彩な生物学的因子を反映し、より正確な予測モデル構築に貢献したと考えられる。画像所見をベースとした予測モデルは日常臨床に導入しやすく、結節性硬化症患者の臨床への貢献が期待できる。

以上の結果を、original article として American Journal of Neuroradiology (AJNR) に投稿予定である。

14. 小脳歯状核へのガドリニウム沈着が、高次脳機能へ及ぼす影響の検討(與儀彰)

ガドリニウムは核磁気共鳴画像 (MRI) 検査の T1 強調

像で強い高信号を呈する。造影 MRI 検査ではこの性質を利用し、ガドリニウム製剤を患者の血中に投与し、腫瘍などの病変を高信号化させて評価に役立てる。造影 MR 検査は、今日の医療で欠くことの出来ない検査のひとつである。

近年、頻回の造影 MR 検査で、下図のように歯状核へのガドリニウム沈着を来すことが相次いで報告され (Kanda et al. Radiology 2013) (Kanda et al. Radiology 2015) (Kromrey et al. European Radiology 2016)、多くの注目を集めている。しかし、ガドリニウム沈着によって引き起こされる有害事象の有無については、未だ明らかにされていない。

小脳は巧緻運動機能を司る重要な部位である。さらに近年の研究により、歯状核が巧緻運動機能のほか、言語、情動、認知などの高次脳機能を司ることが判明している (Strick et al. Annu Rev Neurosci 2009) (Cho et al. Cerebellum 2012) (Yan et al. Neuroimage 2009)。歯状核は大脳と小脳のネットワークを担う重要な部位で、ここにガドリニウムが沈着することで、これらの機能に何らかの影響を与えている可能性が考えられる。上記の背景ををもちに、本研究は歯状核へのガドリニウム沈着の有害事象について検証を行う。

当院にて少なくとも 5 回以上、頭部造影 MRI が施行された患者を対象とする。登録患者の頭部単純 T1 強調画像を後方視的に確認し、歯状核へのガドリニウム沈着の有無を確認する。その際、造影剤投与回数や総投与量、造影剤の種類を確認する。また年齢、性別、体重、腎機能、肝機能、造影 MRI 検査のきっかけとなった疾患などの患者因子も記録する。

登録患者に対して前向きに神経心理検査、安静時脳機能 MRI 検査、拡散テンソル画像を施行し、巧緻運動機能および高次脳機能を定量的に評価する。

上記の定量結果をガドリニウム沈着群、非沈着群とで群間比較を行い、有意な変化の有無を検証する。また沈着群では、ガドリニウム沈着による T1 変化との相関についても検討する。以上の方法で小脳歯状核へのガドリニウム沈着が高次脳機能へ与える影響について検討する。

本研究は平成 29 年度科学研究費助成事業(若手研究

(B)の交付を受けている(課題番号 17K6465)。現在は頭部造影 MRI 画像を後方視的に確認している。

15. 産科出血に対する子宮動脈塞栓術の妊孕性に与える影響についての後ろ向きコホート研究(渡口真史, 伊良波裕子, 村山貞之)

流産後や出産後の出血コントロールに対して, 子宮動脈塞栓術は有効な治療法として確立している。しかしながら, 治療後に子宮動脈や卵巣動脈の血流低下に伴う子宮や卵巣への影響として, 子宮内膜炎やアッシュャーマン症候群, 卵巣機能不全等の合併症が知られている。将来の妊娠や出産に際して流産や癒着胎盤のリスクとなり得ると言われており, 挙児希望のある患者に対してはその合併症のため, 時に治療を行うにあたって躊躇する場合がある。ただし, 実際に子宮動脈塞栓術が施行される臨床的背景や, 患者の全身状態, 子宮動脈塞栓術の手技内容は均一では無く, これら因子と術後合併症, 将来の妊娠や出産に与える影響との関係についての理解は不十分である。本研究の目的は子宮動脈塞栓術が施行された症例で, その合併症や, 挙児希望例において, その後の妊娠出産の経過を調査し, 臨床的背景や血管造影所見との関連を調査することである。

当院と県立南部医療センターにおいて, 出産後もしくは流産後に子宮動脈塞栓術を施行された症例を電子カルテや放射線科のレポートシステムを用いて後ろ向きに抽出し, 患者毎に治療前の臨床的背景や術後の合併症を調査し, 挙児希望例においては, その後の妊娠や出産の経過も調査する。

評価項目としては, 患者年齢や子宮内操作の既往の有無, 妊娠出産歴, 不妊治療の既往の有無, UAE 前の血液検査データ(Hb, Hct), 診断から治療開始までの時間, 治療前の画像(超音波検査, 造影 CT, 造影 MRI)の有無とその所見, 塞栓血管, 塞栓物質, 塞栓深度, 塞栓術後の合併症(塞栓後症候群, 卵巣機能不全, 子宮内膜炎等), 妊娠の有無, 妊娠経過(流産, 癒着胎盤, 帝王切開等)を検討する。

この研究は全数調査であり, UAE の画像が確認でき, 且つ電子カルテ等に臨床情報が記載されている患者全

員を抽出する後ろ向きコホート研究である。産後出血に関しては, 本島南部の患者は今回調査対象とした 2 つの病院に集約されること, 過去に当院のみで同様の疾患を対象として評価を行った経験から約 60 例が対象となる見込みである。

これらの結果を学術大会で発表予定である。

16. T2* mapping を用いた骨盤腔の MRI 検査(渡口真史, 伊良波裕子, 村山貞之)

悪性腫瘍に存在する血管構築は腫瘍内の血液灌流に影響を与えるため, 腫瘍内の組織酸素分圧に影響を与える。悪性腫瘍が放射線治療に抵抗性を示す大きな要因の 1 つが低酸素細胞の存在である。腫瘍内の微小血管分解能を超えた超微細血液灌流を Blood Oxygenation Level Dependent 法(BOLD; 血中酸素濃度を反映)という MRI 撮像法で評価することは低酸素細胞の評価に有効と考えられている。放射線治療における低酸素細胞への対処には種々の課題が残されているため, 放射線治療前の MRI 画像として低酸素細胞の部位を正確に描出できるようになれば, 治療ターゲットの正確な把握が可能になり効果的な治療へと結びつくであろう。子宮頸癌の腫瘍内 Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) 効果が把握できれば臨床的有用性が高い。

BOLD 法は, 通常の保険診療における MRI 検査に引き続き追加で T2*シーケンスの MRI データを取得し, T2*map を作成する。これには通常の診療で用いている撮像時間に加えて, 5-10 分程度の時間延長を要している。T2* map を作成することにより BOLD 効果が予測できるが, これは Siemens 社製 Avanto(磁場強度 1.5 Tesla)2 種類のシーケンス(multi-TE GRE および EPI 法)により行われる。T2*値の計測などは複数の観察者で行い, 測定の再現性について検討することが望ましい。

本研究は, MRI を用いた BOLD 法の画像所見(定量評価)と治療結果(CR 率および PR 率)の関係を探索することを主目的としている。目標症例数については, Power analysis(得られた T2*値から低酸素腫瘍と非低酸素腫瘍の間の 2 群における有効率の差を検討する際に, 有

意水準 5%, 検出力 80%として Statistical software R による)により, 64 例以上を目標症例とした。

臨床的な必要性に基づき MRI を行う子宮頸癌患者を対象とする。年齢, 疾患名, 組織型, 進行期などには制限を設けない。放射線治療あるいは同時化学放射線療法を受ける予定の患者が対象となる。ただし画像解析における空間分解能の観点から, 効果判定(CR/PR 率)を行う腫瘍のサイズが 2 cm を超える場合に患者を選択した。患者が本研究の参加を拒否された場合には除外症例となる。

RECIST guideline (version 1.1)に基づき, 癌治療における有効率(CR 率および PR 率)をエンドポイントとし, BOLD 法の画像所見(定量評価)と CR/PR 率の関係を調査することである。BOLD 画像を追加し得られたデータから, 低酸素腫瘍と非低酸素腫瘍の間の 2 群における有効率の差を求める。

【核医学部門】

1. FDG-PET による脳検査の基盤構築(千葉至, 飯田行, 奥儀彰, 村山貞之)

現在本邦において認知症患者は推定 250 万人に達すると言われており(2005 年厚生労働省推計), 65 歳以上の高齢者の 13 人に 1 人, 85 歳以上の超高齢者の実に 4 人に 1 人が認知症と考えられる。有効な治療薬(β , γ セクレターゼ阻害薬, A β ワクチンなど)が臨床に登場している現在, 認知症の早期診断, 早期介入は緊急の課題である。

これまでに認知症診断に関して, 神経学的/神経心理学的評価, MRI などの形態画像, PET などの機能画像, 髄液中のアミロイド蛋白や τ タンパクの検出などが有用であることがわかっており, 特に非侵襲的な PET 画像診断に特に期待がもたれている。PET を用いた脳核医学の統計学的画像解析の進歩により高次脳機能を解剖学的に理解することが可能になり, 脳疾患における重要な検査法として PET が位置づけられるようになった(例えば認知症患者のうち約 50–60%を占めると言われる Alzheimer 病(AD)では, 典型的には後部帯状回と頭頂側頭葉皮質, そして進行期には前頭葉の糖代謝の低下が認められるとされる)。ただしこういった解剖学

的な解析を PET のような機能画像検査で行うには, Normal database の作成による診断基盤の構築が必要である。

2. PD と APS の鑑別を目的としたドパミントランスポーターシンチの画像解析法の検討(千葉至, 飯田行, 村山貞之)

ドパミントランスポーターシンチ(DAT シンチ)は, 大脳基底核において黒質線条体などに分布するドパミントランスポーター(DAT)に高い親和性を有する診断用放射性医薬品であるイオフルパン(^{123}I)を用いて, 黒質線条体の DAT 分布を画像化する検査である。DAT シンチはパーキンソン病(PD)やレビー小体型認知症(DLB)の診断精度向上に寄与すると言われているが, 非定型パーキンソニズム(APS)でも同様の集積低下がみられることがあり, PD との区別に苦慮することがある。そこで我々は DAT シンチにより得られた画像や定量値を解析して, PD と APS との鑑別に有用な方法がないか検討する。

琉球大学附属病院, 国立病院機構沖縄病院, 県立南部医療センターの 3 施設で, PD, DLB, PSP, CBD, APS, Non-PD, 血管性/薬剤性 PS などの患者に施行されたダットスキャンについて, 黒質線条体と全脳との特異的集積比(SBR)や集積左右比(AI), 集積低下パターンについて検討する。

3. 脳変性性疾患における VSRAD および eZIS の有用性の検討(飯田行, 村山貞之)

近年 Alzheimer 病の診断補助ツールとして早期アルツハイマー型認知症診断支援システム(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease, VSRAD)や easy Z-score Imaging System(eZIS)の有用性が報告されている。しかしこれらのツールから得られる情報は Alzheimer 病のみに限定されている訳ではなく, 鑑別が必要な他の脳変性性疾患の診断を補助する可能性がある。またこれらのツールは客観性, 再現性に優れる事から, 予後や治療効果判定の追跡に有用である可能性がある。そこで Alzheimer 病以外の

脳変性疾患において VSRAD および eZIS がどの程度診断/診療に寄与するかを検討する。

【放射線腫瘍学部門】

1. 高精度放射線治療体制整備～沖縄県における放射線治療専門医療スタッフの育成及び放射線治療適応の拡大(沖縄県先端医療実用化推進事業「沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成事業」の分担研究課題)

我が国ではがん罹患率・死亡率が急速に上昇しており、沖縄県も例外ではない。一方、一昨年発表された沖縄県のがん患者 5 年生存率は全国と比較して不良であった。医療基盤活用型クラスター形成支援事業「沖縄県における高精度放射線治療の推進と安定供給に向けた基盤構築(平成 26-27 年度)」で実施した調査で、県内の放射線治療患者数が全国と比較して著しく少ないことが明らかになった。また、疾患による適用数の偏りも観察された。今日放射線治療は手術、化学療法とともにがん集学的治療において重要な役割と認識されている。米国 NCCN や日本のガイドラインで多くのがん種で標準治療の選択肢とされている。県内でのがん治療成績の改善に向けて、放射線治療の有効活用と適正実施は極めて重要な課題のひとつと考えられる。本県での放射線治療適用数が低い原因として、放射線治療に関与する専門スタッフの不足及び県内でがん診療に携わる診療科・医師との連携不足が考えられ、解決を図る必要がある。

放射線治療に関わる医療スタッフは、医師に加え、診療放射線技師、医学物理士、看護師と多岐にわたるのが特徴である。医学的な適応判断のみならず治療機器の機械的・物理的精度の管理(Quality control: QC)を必要とする専門性の高い治療である。効果的な治療を安全かつ安定して患者さんに提供するために、これら多職種によるチーム医療が極めて重要である。現在沖縄県内には放射線治療装置を有する施設は 9 施設ありそれぞれ治療を実施している。しかし前述のスタッフは不足し、十分に治療を提供しうる体制にはないのが現状である。放射線腫瘍医を始め不足する専門スタッフの育成は沖縄県において急務である。しかし県内

唯一の医療教育機関である琉球大学には、放射線腫瘍医を教育・養成する独立した講座はなく、専門性の高い診療放射線技師や医学物理士を養成するプログラムは、時限付き外部資金(文部科学省がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン)に依存している状況である。安定した教員の確保と教育プログラムの整備は重要な課題である。医師のみならず診療放射線技師、医学物理士の育成は重要である。専門資格取得のための県外での講習会受講やトレーニングが必要だが、現在技師や看護師の出張旅費等について各病院からの支出は極めて限定されており、参加旅費等の支援は不可欠である。

医学生及び初期研修医の放射線治療医へのリクルートも極めて重要である。琉球大学医学部での臨床実習の充実に加え、日本放射線腫瘍学会(JASTRO)で主催される放射線治療セミナー等への参加を支援する。

沖縄県で放射線治療適用患者が少ない大きな要因として、放射線治療を含んだ集学的治療の適応に関するディスカッションが十分にできていない現状が考えられる。これは放射線治療医の不足も大きな原因の一つである。クラスターでの調査で常勤の放射線治療医の有無で、放射線治療患者数に大きな差が認められた。今後診療横断的なカンファレンスの定期的な実施や、放射線治療に関するセミナーを積極的に開催し、放射線治療に関するディスカッションを広く進める基盤を整備する必要がある。

2. 局所進行頭頸部(副鼻腔)癌に対する選択的動注化学放射線療法(平安名常一, 渡口真史, 牧野航, 有賀拓郎, 前本均, 椎名秀樹, 草田武朗, 安座間喜明, 伊良波裕子, 村山貞之)

我が国では、局所進行頭頸部(副鼻腔)癌に対しては未だ外科的治療を行う施設が主流となっている。局所進行頭頸部(副鼻腔)癌に対する外科治療においては患者の QOL を著しく損ねてしまうのが問題となっているが、当科では 2013 年より耳鼻科と共同で局所進行頭頸部(副鼻腔)癌に対する選択的動注療法を併用した放射線治療を行い根治治療を目指している。この治療法が確立すれば、患者の QOL を損なう事なく生活する事

が可能となる。現在は症例患者の蓄積中であり、治療成績及び、有害事象の解析中である。初期経験報告として第45回IVR学会総会、第54回日本癌治療学会にて発表した。

3. 進行・再発癌に対する緩和治療法の検討(平安名常一, 牧野航, 渡口真史, 有賀拓郎, 椎名秀樹, 前本均, 草田武朗, 村山貞之)

根治治療を目指して手術(+術後全身化学療法, 放射線治療), 化学放射線療法を施行したのちに再発を来した症例, あるいは, 全身化学療法, 放射線治療に抵抗性の進行癌症例に対し, その後の有効な追加治療が無いのが現実となっている。追加照射を検討する場合も重篤な合併症の危険性が高まるため, なかなか施行する事ができない。当科では2013年より, このような進行・再発癌に対して選択的動注化学塞栓療法を開始した。まだ症例数はわずかであるが, 今までにない患者のQOLの改善が見られており, 選択的動注化学塞栓術は新たな緩和治療として期待が持てるものと思われる。現在は症例患者を蓄積中であり, 今後, 治療成績, 有害事象の解析を行う予定である。

4. 再発骨転移に対する緩和治療の検討(平安名常一, 牧野航, 渡口真史, 有賀拓郎, 椎名秀樹, 前本均, 村山貞之)

骨転移に対する標準的治療は放射線治療である。最もエビデンスが存在する領域であるが, 放射線治療後に再発を来した骨転移に対する追加治療に関しては有効な治療が少なく, 救済手術ができない症例においては疼痛コントロールを得る事が困難となる。当科ではそのような放射線治療後の再発骨転移症例に対し平成26年より動注化学塞栓療法を開始した(低骨髄機能症例, 腎機能不良症例に関しては塞栓術のみ)。まだ症例数はわずかであるが, 疼痛コントロールが再度得られている症例も経験してきており, 新たな治療法として期待が持てるものとする。現在は症例患者を蓄積中であり, 今後, 治療成績, 有害事象の解析を行う予定である。

5. 再発子宮頸癌に対する緩和治療法の検討(平安名常一, 渡口真史, 牧野航, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 草田武朗, 前本均, 椎名秀樹, 村山貞之)

我々の施設では子宮頸癌に対する根治治療として化学放射線療法にて国内外を問わず, 非常に良好な治療成績を出している。しかしながら, 治療抵抗性の子宮頸癌や, 再発を来してしまう症例が少なからず存在し, そのような場合は救済手術が不可能な場合は次なる治療法に苦慮するのが現実である。当科ではそのような追加治療困難である再発子宮頸癌に対し平成26年より選択的動注化学塞栓療法を開始した。まだ症例数はわずかであるが, 再発病変の消失例を経験してきており, 新たな治療選択肢として期待が持てるものとする。現在は症例患者を蓄積中であり, 今後, 治療成績, 有害事象の解析を行う予定である。

6. 子宮頸癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の臨床適用に向けた研究(有賀拓郎)

IMRTは, 全骨盤照射によるリスク臓器(OAR)線量軽減を, Target volume(TV)内の線量を損なうことなく達成することが期待できる高精度放射線治療法である。子宮頸癌根治照射におけるIMRTの臨床適用に向けた準備を引き続き進めている。平成28年は子宮の移動等に際して設定すべきマージン量を算出し, 論文化した。現在は根治治療にともなう導入の準備と並行してJCOG1408に参加し, 子宮頸癌術後照射のIMRTの導入に際する実地試験を行っている。

7. 中高悪性度の前立腺癌におけるホルモン療法併用放射線治療(有賀拓郎)

当科では2004年より泌尿器科と共同で, 中高悪性度の前立腺癌においてホルモン療法と全骨盤照射を含む放射線治療の併用療法を行っている。本年度は15th International Congress of Radiation Researchにて治療成績と有害事象を報告した。昨年度に引き続き現在論文執筆中である。

8. T4 食道症例における当院の治療成績解析(有賀拓郎)

欧米では、2000年代前半に行われた RCT の結果を受け、食道癌に対する治療線量は 50.4Gy とするのが一般的であるが、本邦においては 60Gy 程度にて治療されることが多い。そこで、当院にて根治的放射線療法が施行された T4 食道癌の治療成績を遡及的に解析し、線量と治療成績、有害事象との相関を解析している。平成 26 年に米国の放射線腫瘍学会で発表後、現在論文執筆中である。

9. 早期肺癌に対する体幹部定位照射における肺炎のリスク因子の同定(有賀拓郎)

当科では 2012 年より早期肺癌に対して定位照射を行っている。平成 28 年度は特に肺炎の発生リスクに関するリスク因子の解析を行い、一部の肺線量指標が grade2 以上の肺炎発生の予測因子になりえることを発見した。現在引き続き経過観察期間を延長しており、再度の解析および学会発表、論文作成を予定している。

10. CT 画像におけるメタルアーチファクト低減(垣花泰政, 金城優志)

高線量率 Ir-192 線源を用いた腔内照射のアプリケーション材質は金属製がほとんどだった。現在では、CT 画像を用いた治療計画が一般的になっている。金属アプリケーションを利用した CT 画像は金属特有のアーチファクト(金属アーチファクト)の存在がある。金属アーチファクトにより CT 画質が低下し、アプリケーション自身の同定や臓器輪郭入力で支障となる。近年は、

MR 撮像にも対応した非金属(カーボン製, CT/MR)アプリケーションも製品化されており、CT 画像でも金属アプリケーション使用時の様なアーチファクトは発生しない。このため、金属アプリケーションは敬遠される場合が多いが、非金属アプリケーションの普及は比較的最近であり、金属アプリケーションを利用している施設も多いと考えられる。

本研究では、CT 画像の金属アーチファクトの低減について検討する。金属アーチファクトの低減に伴い、処理画像での CT 値の変化等も予想されるが、現在の腔内照射線量計算では、CT 値をほとんど利用していないので線量計算結果への影響は小さいと考えられる。

11. IMRT 検証結果の解析(垣花泰政, 金城優志)

IMRT において検証は必須であり、IMRT を実施している施設では、患者毎の治療条件下での検証を行うのが一般的である。琉球大学附属病院では 2012 年から IMRT を開始し、現在までに 200 名程度の実績がある。当施設でも IMRT 開始当初から、患者毎の検証を行っている。

本研究では、これまでの検証結果を解析することで当施設の傾向を把握し、当施設での測定誤差の許容レベルや介入レベルを検討する。また、今後の検証作業の効率化や検証作業内容も検討する。今後、IMRT 対象患者数は増加が予想されるので、検証作業の効率化は重要である。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Tsubakimoto M, Murayama S, Iraha R, Kamiya H, Tsuchiya N, Yamashiro T. Can peripheral bronchopleural fistula demonstrated on computed tomography be treated conservatively? A retrospective analysis. J Comput Assist Tomogr 40: 86-90, 2016. doi: 10.1097/RCT.0000000000000328. (A)
- OI16002: Yamashiro T, Moriya H, Tsubakimoto M, Matsuoka S, Murayama S. Continuous quantitative measurement of the proximal airway dimensions and lung density on (A)

- four-dimensional dynamic-ventilation CT in smokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11: 755-64, 2016. doi: 10.2147/COPD.S100658.
- OI16003: Saruya S, Matsuoka S, Yamashiro T, Matsushita S, Fujikawa A, Yagihashi K, Kurihara Y, Nakajima Y. Quantitative CT measurements of small pulmonary vessels in chronic obstructive pulmonary disease: do they change on follow-up scans? *Clin Physiol Funct Imaging* 36: 211-7, 2016. doi: 10.1111/cpf.12215. (A)
- OI16004: Tsuchiya N, Yamashiro T, Murayama S. Decrease of pulmonary blood flow detected by phase contrast MRI is correlated with a decrease in lung volume and increase of lung fibrosis area determined by computed tomography in interstitial lung disease. *Eur J Radiol* 85: 1581-5, 2016. doi:10.1016/j.ejrad.2016.06.011. (A)
- OI16005: Matsuoka S, Yamashiro T, Matsushita S, Fujikawa A, Yagihashi K, Nakajima Y. Objective Quantitative CT Evaluation using Different Attenuation Ranges in Patients with Pulmonary Fibrosis: Correlations with Visual Scores. *International Journal of Respiratory and Pulmonary Medicine* 3: 049, 2016. (A)
- OI16006: Kotoku A, Matsuoka S, Yamashiro T, Matsushita S, Fujikawa A, Tomita H, Yagihashi K, Nakajima Y. Respiratory changes in the superior vena cava area on inspiratory and expiratory chest CT: Comparison between patients with COPD and with bronchial asthma. *Open Journal of Medical Imaging* 6: 123-34, 2016. doi: 10.4236/ojmi.2016.64012 (A)
- OI16007: Yogi A, Miyara T, Ogawa K, Iraha S, Matori S, Haranaga S, Murayama S. Pulmonary metastases from angiosarcoma: a spectrum of CT findings. *Acta Radiol* 57: 41-6, 2016. doi: 10.1177/0284185115571789 (A)
- OI16008: Surov A, Ginat DT, Sanverdi E, Lim CC, Hakyemez B, Yogi A, Cabada T, Wienke A. Use of diffusion weighted imaging in differentiating between malignancy and benign meningiomas. *World Neurosurg* 88: 598-602, 2016. doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.049 (A)
- OI16009: Murakami N, Norihisa Y, Isohashi F, Murofushi K, Ariga T, Kato T, Inaba K, Okamoto H, Ito Y, Toita T, Itami J. Proposed definition of the vaginal cuff and paracolpium clinical target volume in postoperative uterine cervical cancer. *Pract Radiat Oncol* 6: 5-11, 2016. doi: 10.1016/j.prro.2015.04.008. (A)
- OI16010: Oishi S, Kudaka W, Toita T, Ariga T, Nakamoto T, Wakayama A, Nagai Y, Kaneshima I, Nishihira K, Aoki Y. Prognostic Factors and Treatment Outcome for Patients with Stage IVB Cervical Cancer. *Anticancer Res* 36: 3471-5, 2016. (A)
- OI16011: Umayahara K, Takekuma M, Hirashima Y, Noda SE, Ohno T, Miyagi E, Hirahara F, Hirata E, Kondo E, Tabata T, Nagai Y, Aoki Y, Wakatsuki M, Takeuchi M, Toita T, Takeshima N, Takizawa K. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced uterine cervical cancer: The JACCRO GY-01 trial. *Gynecol Oncol* 140: 253-8, 2016. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.12.008. (A)

- OD16001: 垣花泰政, 平安名常一, 戸板孝文, 村山貞之: 放射線診療部門におけるインシデント報告の解析. 医療と安全 5: 4-11, 2016. (B)
- OD16002: 戸板孝文, 足立源樹, 伊良波史朗, 玉城稚奈, 河島光彦, 平安名常一, 垣花泰政, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 宮川聡史, 橋本成司, 椎名秀樹, 前本均, 草田武朗, 牧野航, 近藤拓人, 千葉至, 大城康二, 宜保昌樹, 村山貞之. 沖縄県における放射線治療の実態調査(第2報): 平成27年度医療基盤活用型クラスター形成支援事業. 沖縄医学会雑誌 55: 5-8, 2016. (B)

症例報告

- CI16001: Heianna J, Muto O, Miyauchi T, Endo W, Togashi A, Azama K, Murayama S. Successful treatment continuation with a single mild partial splenic embolization for thrombocytopenia caused by oxaliplatin-based chemotherapy for advanced colon cancer. *Indian J Gastroenterol* 35: 245-7, 2016. doi:10.1007/s12664-016-0665-9. (A)
- CI16002: Yara N, Masamoto H, Iraha Y, Wakayama A, Chinen Y, Nitta H, Kinjo T, Aoki Y. Diffuse Venous Malformation of the Uterus in a Pregnant Woman with Klippel-Trénaunay Syndrome Diagnosed by DCE-MRI. *Case reports in obstetrics and gynecology* 2016. doi: 10.1155/2016/4328450. (A)
- CI16003: Kudaka W, Inafuku H, Iraha Y, Nakamoto T, Taira Y, Taira R, Kamiya H, Tsubakimoto M, Totsuka Y, Kuniyoshi Y, Tamaki T, Aoyama H, Saio M, Yoshimi N, Aoki Y. Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma with Intravenous and Intracardiac Extension: A Multidisciplinary Approach. *Case reports in obstetrics and gynecology* 2016. doi: 10.1155/2016/3467849. (A)
- CD16001: 山城啓太, 平安名常一, 安座間喜明, 伊良波裕子, 山城恒雄, 木下亮, 戸板孝文, 當山昌那, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男, 村山貞之: 選択的動注化学放射線療法により根治を得た Rouviere リンパ節転移を伴う上顎洞癌の1例. 癌と化学療法 43: e243-246, 2016. (B)

総説

- RI16001: Tomita H, Yamashiro T, Ikeda H, Fujikawa A, Kurihara Y, Nakajima Y. Fluid collection in the retropharyngeal space: A wide spectrum of various emergency diseases. *Eur J Radiol* 85: 1247-56, 2016. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.04.001. (A)
- RD16001: 山城恒雄: 胸部4DCT「呼吸ダイナミックCT」の臨床応用の可能性. 映像情報 Medical 48: 120-124, 2016. (B)
- RD16002: 村山貞之, 大城康二, 熱海恵理子, 芦澤和人: 肺腺癌のT因子CTにおけるPure GGNの画像上の特徴と臨床的意義. 癌と化学療法 43: 959-962, 2016. (B)
- RD16003: 大城康二, 村山貞之, 椿本真穂: 呼吸器症状からみた胸部画像診断 器質化肺炎, 肺クリプトコックス症, 肺動静脈瘻, 肺胞蛋白症. *Medicina* 53: 1219-1222, 2016. DOI: 10.11477/mf.1402224276 (B)
- RD16004: 戸板孝文, 有賀拓郎, 平安名常一, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政, 村山貞之: がん治療における放射線治療の位置付け. 沖縄県医師会報 52: 396-400, 2016. (B)
- RD16005: 大城康二, 村山貞之, 土屋奈々絵, 宮良哲博: 肺感染症のすべて-臨床, 病理, 画像 (B)

を学ぶ- 肺寄生虫疾患. 画像診断 36: 309-317, 2016.

国際学会発表

- PI16001: Yamashiro T, Moriya H, Nagatani Y, Honda O, Fujikawa A, Murayama S. Four-dimensional chest CT with free breathing: the use of dynamic-ventilatory scanning for various thoracic diseases. RSNA. Chicago, USA. 2016.
- PI16002: Tsuchiya N, Tsubakimoto M, Yamashiro T, Iraha R, Okada M, Murayama S. Intestinal Diverticulum: Pathogenesis and Radiographic Findings. RSNA. Chicago, USA. 2016.
- PI16003: Tsubakimoto M, Yamashiro T, Okada M, Tsuchiya N, Murayama S. Secondarily caused acute abdomen: What is the “true” causative, but covert, disease in the patient? RSNA. Chicago, USA. 2016.
- PI16004: Takehara S, Okada M, Iraha Y, Azama K, Morita Y, Murayama S. Acute abdominal diseases on CT and MRI; The underlying etiology of lumbar pain. RSNA. Chicago, USA. 2016.
- PI16005: Takehara S, Okada M, Tsubakimoto M, Yamashiro T, Iraha Y, Murayama S, Agarie Y, Azama K, Tsuchiya N, Takara M. Detection and management of FISHBONE ingestion. RSNA. Chicago, USA. 2016.
- PI16006: Okada M, Nakachi S, Agarie Y, Masuzaki H, Iraha Y, Murayama S, Chiba I. Adult T-cell lymphoma (ATL) on FDG-PET/CT: What radiologists should know for optimizing management of patients with ATL. RSNA. Chicago, USA. 2016.
- PI16007: Okada M, Numata K, Takeda A, Tanahaka K, Muraykami T, Murayama S. Therapy evaluation of hepatocellular carcinoma after radio-frequency ablation and stereotactic body radiotherapy by CT, MR and US: Updated interpretation. RSNA. Chicago, USA. 2016.
- PI16008: Iraha Y, Okada M, Azama K, Toguchi M, Iraha R, Murayama S. Multimodality imaging in secondary postpartum hemorrhage: Retained products of conception and related conditions. RSNA. Chicago, USA. 2016.
- PI16009: Nakamata A, Okada M, Kinoshita R, Toguchi M, Iraha Y, Murayama S, Takehara S. The role of CT imaging after receiving dialysis: Basic things to know for every radiology resident/fellow. RSNA, Chicago, USA. 2016.
- PI16010: Yamashiro T, Moriya H, Tsubakimoto M, Murayama S. Continuous measurement of lung density on dynamic-ventilation CT: disconnection in respiratory movement between the right and left lungs in patients with COPD. International Conference of the American Thoracic Society. San Francisco, USA. 2016.
- PI16011: Maemoto H, Toita T, Hashimoto S, Ariga T, Kakinohana Y, Heianna J, Murayama S. Predictive factors for inter-fraction uterine motion in definitive radiotherapy for cervical cancer. ESTRO 35. Turin, Italy. 2016.
- PI16012: Yogi A, Hirata Y, Pan P, Ullman H, Morimoto E, Yokota H, Oroz I, Wu JY, Mathern GW, Salamon N. Is heterogeneity of cortical tubers useful for predicting the epileptogenicity in tuberous sclerosis complex (TSC) patients?: The preliminary

results. 54th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology Scientific oral presentation. Washington, USA. 2016.

- PI16013: Azama K, Ganaha F, Iraha Y, Heianna J, Kinoshita R, Makino W, Murayama S. Efficacy of concurrent blood flow control on percutaneous sclerotherapy for soft tissue venous malformation. CIRSE. Barcelona, Spain. 2016.
- PI16014: Ikushima H, Wakatsuki M, Ariga T, Kaneyasu Y, Tokumaru S, Isohashi F, Ii N, Uno T, Ohno T, Toita T. Current practice and outcomes of radiotherapy for vaginal cancer: A multi-institutional retrospective study of Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). 16th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. Lisbon, Portugal. 2016.
- PI16015: Yamashiro T, Moriya H, Tsubakimoto M, Sakuma K, Matsuoka S, Murayama S. Continuous quantitative measurements of proximal airway dimensions and lung density on dynamic-ventilation CT: a novel imaging approach for obstructive diseases using a 320-row detector CT scanner. 1st Asia-Oceania Workshop of Pulmonary Functional Imaging and the 8th Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging. Awaji, Japan. 2016.
- PI16016: Iraha R, Murayama S, Tsuchiya N, Yamashiro T, Tsubakimoto M, Iwasawa T. Reproducibility of pulmonary blood flow measurements by phase-contrast MRI using two different MR scanners. 1st Asia-Oceania Workshop of Pulmonary Functional Imaging and the 8th Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging. Awaji, Japan. 2016.
- PI16017: Tsuchiya N, Murayama S, Iwasawa T, Ogura T, Yamashiro T. The association between pulmonary hemodynamics measured by phase-contrast MRI and acute exacerbations of interstitial lung diseases. 1st Asia-Oceania Workshop of Pulmonary Functional Imaging and the 8th Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging. Awaji, Japan. 2016.
- PI16018: Ariga T, Toita T, Heianna J, Maemoto H, Kakinohana Y, Murayama S. Treatment results of patients with squamous cell carcinomas of the external auditory canal and middle ear: A single-institutional retrospective review. The 1st Meeting of the Federation of Asian Organizations for Radiation Oncology (FARO). Kyoto, Japan. 2016.

国内学会発表

- PD16001: Yamashiro T, Moriya H, Tsubakimoto M, Matsuoka S, Murayama S. Continuous quantitative measurement of the proximal airway dimensions and lung density on 4-dimensional dynamic-ventilation CT in smokers (4次元呼吸ダイナミックCTによる喫煙者の中枢気道面積および肺野濃度の連続的定量解析). 第75回日本医学放射線学会総会. 横浜, 2016.
- PD16002: Tsuchiya N, Murayama S, Iwasawa T, Ogura T, Yamashiro T. Pulmonary hemodynamics measured by phase-contrast MRI as predictors of mortality in interstitial lung

- diseases. 第 75 回日本医学放射線学会総会. 横浜, 2016.
- PD16003: Ariga T, Toita T, Sugawara K, Heianna J, Hashimoto S, Maemoto H, Kakinohana Y, Ishiuchi S, Murayama S. Dosimetry analysis of intensity-modulated radiotherapy for high-grade glioma. 第 75 回日本医学放射線学会総会. 横浜, 2016.
- PD16004: Maemoto H, Toita T, Ariga T, Kakinohana Y, Hashimoto S, Heianna J, Yamashiro J, Murayama S. Quantification of uterine motion during a course of definitive radiotherapy. 第 75 回日本医学放射線学会総会. 横浜, 2016.
- PD16005: Hashimoto S, Toita T, Ariga T, Heianna J, Kasuya G, Shiina H, Maemoto H, Kusada T, Kakinohana T, Murayama S. Preliminary clinical outcomes of intensity-modulated radiotherapy for patients with localized prostate cancer. 第 75 回日本医学放射線学会総会. 横浜, 2016.
- PD16006: Azama K, Okada M, Koga T, Iraha Y, Heianna J, Murayama S. Adrenal venous sampling in patients with primary aldosteronism; which is the best method for evaluating an indication for surgery? 第 75 回日本医学放射線学会総会. 横浜, 2016.
- PD16007: Toguchi M, Tsurusaki M, Hyodo T, Numoto I, Kumano S, Matsuki M, Murayama S, Murakami T. Magnetic resonance elastography in assessing hepatic fibrosis: comparative study with transient elastography in same patients with histological data. 第 75 回日本放射線学会総会. 横浜, 2016.
- PD16008: 山城恒雄: 肺容積で考える呼吸機能イメージング: 2D から 4DCT への道. 第 52 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 東京, 2016.
- PD16009: 喜屋武かほり, 伊良波倫, 椿本真穂, 安座間喜明, 山城恒雄, 伊良波裕子, 村山貞之: 膀胱に発生した稀少部位子宮内膜症の 1 症例. 第 182 回日本医学放射線学会九州地方会. 福岡, 2016.
- PD16010: 牧野航, 平安名常一, 安座間喜明, 伊良波裕子, 木下亮, 伊良波朝敬, 村山貞之: 肝移植後に発生した腓胝性動脈瘤に対し, triple coaxial system を用いて TAE(血管塞栓術)を施行した一例. 第 182 回日本医学放射線学会九州地方会. 福岡, 2016.
- PD16011: 嵩原章太, 椿本真穂, 安座間喜明, 土屋奈々絵, 山城恒雄, 伊良波裕子, 村山貞之: 後腹膜腫瘍が疑われた精巣 burned-out tumor の 1 例. 第 183 回日本医学放射線学会九州地方会. 宮崎, 2016.
- PD16012: 山城恒雄, 花城南都子, 椿本真穂, 土屋奈々絵, 村山貞之: 縦隔を介して後咽頭間隙に達した腓胝性嚢胞の 1 例. 第 183 回日本医学放射線学会九州地方会. 宮崎, 2016.
- PD16013: 花城南都子, 山城恒雄, 伊良波裕子, 椿本真穂, 村山貞之: 上甲状腺動脈分枝の破綻によると見られる頸部縦隔内血腫の 1 例. 第 183 回日本医学放射線学会九州地方会. 宮崎, 2016.
- PD16014: 椿本真穂, 古賀友三, 西蔵盛由紀子, 諸見里秀和, 山城恒雄, 石川真, 村山貞之: 急性腓胝炎を契機に発見された原発性副甲状腺機能亢進症の 1 例. 第 183 回日本医学放射線学会九州地方会. 宮崎, 2016.
- PD16015: 土屋奈々絵, 椿本真穂, 山城恒雄, 安座間喜明, 伊良波裕子, 村山貞之, 喜友名しのぶ, 百名伸之: A case of basaloid squamous cell carcinoma. The 48th Fukuoka

- Society of Thoracic Radiology. 博多, 2016.
- PD16016: Heianna J, Azama K, Iraha Y, Ariga T, Maemoto H, Toita T, Murayama S, Maeda H, Uehara T, Yamashita Y, Suzuki M. Therapeutic results of superselective intraarterial chemoradiotherapy for advanced paranasal sinus cancer :early experience. 第45回日本IVR学会総会. 名古屋, 2016.
- PD16017: 安座間喜明, 平安名常一, 伊良波裕子, 木下亮, 牧野航, 村山貞之, 稲福斉, 國吉幸男, 我那覇文清: 上腸間膜動脈瘤に対しステント補助下のダブルマイクロカテーテル法によるコイル塞栓が奏効した1例. 第45回日本IVR学会総会. 名古屋, 2016.
- PD16018: 渡口真史, 鶴崎正勝, 沼本勲男, 日高正二郎, 朝戸信行, 山川美帆, 任誠雲, 柳生行伸, 松木充, 竹山宜典, 村山貞之, 村上桌三: DP-CAR(腹腔動脈合併尾側膝切除術)術前にAmplatzer Vascular Plugを用いて総肝動脈塞栓術を行った4症例. 第45回日本IVR学会総会. 名古屋, 2016.
- PD16019: 木下亮, 安座間喜明, 伊良波裕子, 平安名常一, 我那覇文清, 村山貞之: 腹腔動脈狭窄に対するステント留置後に血栓化をきたした膵十二指腸動脈瘤の2例. 第45回日本IVR学会総会. 名古屋, 2016.
- PD16020: 安座間喜明, 平安名常一, 伊良波裕子, 石川和樹, 吉田宗平, 我那覇章, 村山貞之: 鼓室型グロームス腫瘍に対してマイクロスフィアを用いた術前塞栓術が有用であった一例. 第39回九州IVR研究会. 福岡, 2016.
- PD16021: 吉田宗平, 平安名常一, 安座間喜明, 渡口真史, 伊良波裕子, 仲西昌太郎, 宮里実, 村山貞之: 右腎癌に対する腎部分切除術後に生じた仮性動脈瘤にコイル塞栓術を行った一例. 第39回九州IVR研究会. 福岡, 2016.
- PD16022: 椿本真穂, 山城恒雄, 岡田真広, 村山貞之: Two Cases of Melanotic Schwannoma of the Lumbar Spine. 第27回日本骨軟部放射線研究会. 東京, 2016.
- PD16023: 椿本真穂, 山城恒雄, 村山貞之: 右胸腔内巨大腫瘍の1例. 第47回福岡胸部放射線研究会. 福岡, 2016.
- PD16024: 花城南都子, 山城恒雄, 椿本真穂, 土屋奈々絵, 村山貞之, 金城貴夫: 血胸を契機に診断された透析シャント部に発生した血管肉腫の1例. 第30回胸部放射線研究会. 東京, 2016.
- PD16025: 山城恒雄: 320列面検出器CT「Aquilion ONE」を用いた胸部画像診断: ACTIve Study Groupの4次元CTへの挑戦. 第35回日本画像医学会. 東京, 2016.
- PD16026: 山城恒雄: 胸部画像診断医がSynapse Vincentを使うということ: 臨床と研究の側面から. 富士フィルムメディカルセミナー2016. 福岡, 2016.
- PD16027: 與儀彰: てんかん疾患の画像診断. 第96回Neuro-Imaging Conference 筑後・佐賀. 福岡, 2016.
- PD16028: 垣花泰政: 放射線診療部門におけるインシデント報告の解析 -経験年数との関連性- 第2回日本医療安全学会学術総会. 東京, 2016.
- PD16029: Kinjyo M, Kakinohana Y, Maemoto H, Ariga T, Hasimoto S, Heianna J, Toita T, Murayama S. Feasibility study of Metal artifact reduction in gynecologic brachytherapy. 第111回日本医学物理学会学術大会. 横浜, 2016.

- PD16030: 村山貞之: 末梢肺結節の良悪性の鑑別: CT 診断と CAD. 第 112 回日本医学物理学会学術大会 特別講演. 宜野湾, 2016.
- PD16031: 金城優志, 垣花泰政: 琉球大学病院における IMRT 検証の統計的解析. 第 112 回日本医学物理学会学術大会. 宜野湾, 2016.
- PD16032: Toita T. Clinical roles and perspectives of radiotherapy for cervical cancer. 第 112 回日本医学物理学会学術大会 特別講演. 宜野湾, 2016.
- PD16033: 戸板孝文: 怖くない, 子宮頸がんの放射線治療. 2016 年日本医学物理学会市民公開講座「今こそ知っておきたい, がん放射線治療の最前線」. 宜野湾, 2016.
- PD16034: Toita T, Ariga T, Heianna J, et al. Expectation to radiation physics in the field of medical safety. シンポジウム 1. 医学物理学の発展に必要な医療安全の理解. 第 112 回日本医学物理学会学術大会. 宜野湾, 2016.
- PD16035: 有賀拓郎, 戸板孝文, 前本均, 垣花泰政, 平安名常一, 橋本成司, 山城恒雄, 村山貞之: 子宮頸癌全骨盤照射における Cone-Beam CT を用いた子宮体部・頸部の移動量の測定. 第 58 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 鳥取, 2016.
- PD16036: 平安名常一, 戸板孝文, 安座間喜明, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 前本均, 村山貞之: 進行副鼻腔癌に対する選択的動注化学放射線療法の初期治療経験. 第 54 回日本癌治療学会. 横浜, 2016.
- PD16037: 村山貞之: 救急外来で役に立つ肺縦隔胸膜病変の画像サイン. 第 79 回筑豊画像研究会. 飯塚, 2016.
- PD16038: 村山貞之: びまん性肺疾患の CT 診断-読影の基本と症例から学ぶ読影技術-. 第 40 回宮崎 CT 研究会 特別講演. 宮崎, 2016.
- PD16039: 村山貞之: 呼吸器機能診断-琉球大学及び多施設での研究成果-. 呼吸器横断セミナー in Osaka 特別講演. 大阪, 2016.
- PD16040: 平安名常一: 緩和医療の中で放射線科にできる事. 沖縄県緩和ケア講習会. 沖縄, 2016.
- PD16041: 平安名常一: 肝動注は有用なのか? 沖縄肝動注フォーラム. 沖縄, 2016.
- PD16042: 平安名常一: 乳癌の再発・転移に対する放射線治療. 市民公開講座. 沖縄, 2016.
- PD16043: 平安名常一: 放射線科による骨転移の治療-内照射療法(89Sr)を中心に, 地域がん診療連携拠点病院講演会. 沖縄, 2016.
- PD16044: Kusada T, Ariga T, Toita T, Heianna J, Maemoto H, Hashimoto S, Kakinohana Y, Murayama S. Early experience of concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal cancer. The 29th Annual Meeting of the Japanese Society for Radiation Oncology. Kyoto, 2016.
- PD16045: Toita T. Specialty and responsibilities of radiation oncologists as members of the radiation oncology team. Symposium 4: Construction of the radiation oncology team with taking advantage of each professional. The 29th Annual Meeting of JASTRO. Kyoto, 2016.
- PD16046: 戸板孝文: 子宮頸癌腔内照射: 2D 治療計画から 3D 治療計画の移行期における多施設臨床試験デザイン上の問題点. シンポジウム 3. Brachytherapy の多施設研究の現況.

第 18 回日本放射線腫瘍学会小線源治療部会学術大会. 大阪, 2016.

- PD16047: 戸板孝文: 子宮頸癌広汎子宮全摘出術後: 放射線療法 vs 化学療法. ~子宮頸癌 Stage IB2, 広汎子宮全摘出の術後, リンパ節転移陽性例の場合~ 放射線療法の立場から. クリニカルディベート III. 第 13 回日本婦人科がん会議. 伊勢志摩, 2016.
- PD16048: 戸板孝文: 婦人科がん放射線治療 update. 国立病院機構福山医療センター オープンカンファレンス. 福山, 2016.
- PD16049: 戸板孝文: 子宮頸がんの放射線治療: 最近のトピックス. 札幌医科大学放射線治療セミナー(平成 27 年度がん診療連携拠点病院機能強化事業). 札幌, 2016.
- PD16050: 戸板孝文, 足立源樹, 伊良波史朗, 玉城稚奈, 河島光彦, 平安名常一, 垣花泰政, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 宮川聡史, 橋本成司, 椎名秀樹, 前本均, 草田武朗, 牧野航, 近藤拓人, 千葉至, 大城康二, 宜保昌樹, 村山貞之: 沖縄県における放射線治療の実態調査(第 2 報): 平成 27 年度医療基盤活用型クラスター形成支援事業. 第 121 回沖縄県医師会医学会総会. 沖縄, 2016.
- PD16051: 石川和樹, 有賀拓郎, 戸板孝文, 平安名常一, 前本均, 垣花泰政, 村山貞之, 川畑勉, 饒平名知史, 古堅智則, 仲本敦, 知花賢治: 琉球大学医学部附属病院における肺癌定位放射線治療(SBRT)の初期治療成績. 第 122 回沖縄県医師会医学会総会. 沖縄, 2016.
- PD16052: 前本均, 戸板孝文, 草田武朗, 有賀拓郎, 垣花泰政, 平安名常一: 高齢者の浸潤性膀胱癌に対して放射線治療を行った一例. 第 122 回沖縄県医師会医学会総会. 沖縄, 2016.
- PD16053: 伊良波裕子, 岡田真広, 安座間喜明, 村山貞之, 佐村博範, 金城章吾, 仲地里織, 松本裕文: カルチノイド腫瘍を伴った成人仙尾部奇形腫の 1 例. 第 30 回日本腹部放射線学会. 金沢, 2016.
- PD16054: 伊良波裕子, 岡田真広, 渡口真史, 安座間喜明, 中俣彰裕, 久高亘, 仲本朋子, 松崎晶子, 村山貞之: 子宮広間膜より発生した平滑筋肉腫の 1 例. JSAWI. 淡路, 2016.
- PD16055: 渡口真史, 伊良波裕子, 仲本朋子, 熱海恵理子, 松木充, 伊良波祥子, 村山貞之: 原発性卵巣腫瘍の組織型を有した傍卵巣腫瘍の 3 症例. JSAWI. 淡路, 2016.

[目次へ戻る](#)

脳神経外科学講座

A. 研究課題の概要

脳神経外科では、「脳科学を基盤とする脳神経外科学の発展」を目標に、

1. 脳神経外科疾患に伴う脳機能障害の病態解明
2. 障害された脳機能の賦活獲得に関する脳賦活科学の構築

を課題として研究活動を行っている。特に、細胞レベルでの神経細胞の働きを理解するだけでなく、神経回路網の再構成、シナプスの可塑性を基礎として、記憶・学習などの高次脳機能の構成及び機能原理を明らかにする事で脳機能修復に関する知見を得ることに着目して研究推進をしています。

平成 28 年度に獲得した文科省科学研究費を含む外部資金は以下の通りです。

A) 平成 28 年度労災疾病臨床研究事業費補助金「革新的高次脳機能診断法・治療法の樹立」(継続 最終年度)

28 年度事業実施経費総額 66,000 千円 (総額 180,000 千円) 研究代表 石内勝吾

B) 平成 28 年度 文部科学省特別経費プロジェクト「安静時脳活動に着目した脳・精神疾患への革新的治療法の開発-病院再整備における脳・精神センターの形成を目指す-

28 年度事業実施経費総額 17,858 千円 (総額 98,432 千円) 研究代表 石内勝吾

C) 平成 28 年度 文部科学省特別経費プロジェクト「ガス分子群を用いた革新的治療法の開発を

めざした橋渡し研究-ガスバイオロジー研究・治療拠点の形成-

28 年度事業実施経費総額 3,333 千円 (総額 13,903 千円) 研究代表 石内勝吾

D) 平成 28 年度 産学連携等研究経費「ローヤルゼリーの認知機能障害の予防効果に関する研究」

28 年度事業実施経費総額 1,850 千円 (総額 2,497 千円) 研究代表 石内勝吾

E) 平成 28 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「高気圧酸素療法による放射線感受性増感メカニズムの解明」

28 年度事業実施経費総額 1,560 千円 (総額 4,810 千円) 研究代表 長嶺英樹

F) 平成 28 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「ロボットスーツ HAL を用いた転倒予防トレーニングの開発と有効性に関する研究」

28 年度事業実施経費総額 520 千円 (総額 1,690 千円) 研究代表 西村正彦

G) 平成 28 年度 文部科学省科学研究費補助金 若手研究(B)「発達性ディスレクシアに対する視覚機能トレーニング」

28 年度事業実施経費総額 2,600 千円 (総額 3,770 千円) 研究代表 土田幸男

H) 平成 28 年度 文部科学省科学研究費補助金 若手研究(B)「小脳腫瘍患者における安静時脳内ネットワークの変化によって生じる認知機能障害の解明」

28 年度事業実施経費総額 260 千円 (総額 520 千円) 研究代表 城間綾乃

I) 平成 28 年度琉球大学若手研究者支援研究費 「術前と術中支援のための立体コンピューター画像と模型によるシミュレーションの開発」

28 年度事業実施経費総額 280 千円 研究代表 宮城智央

J) 平成 28 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「神経膠芽腫に対する多剤併用分子標的療法の確立」

28 年度事業実施経費総額 130 千円 (総額 4,940 千円) 研究代表 渡邊孝

1. 革新的高次脳機能診断法と治療法の樹立(厚生労働省労災事業 臨床研究)

本研究の目的は労災による 1) 交通事故, 転倒・転落事故等によるびまん性軸索損傷, 2) 過労により発症した心筋梗塞や脳卒中による低酸素脳症 3) 炭塵爆発事故による遷延化した一酸化中毒を対象に疾患により引き起こされた高次脳機能障害の革新的な診断法および治療法の確立を目的に平成 26 年度下半期より開始された 2 年半のプロジェクト厚生労働省労災事業の臨床研究の 3 年目(最終年度)である。抜本的な高次脳機能障害に対する診断法および治療法の樹立に向けて, 大脳・小脳を含む神経回路網の機能的ネットワークの再生と同時に海馬機能の回復が重要とする我々の仮説に基づき, 脳機能イメージングの手法を駆使して大規模ネットワーク内での相互作用の解析と同時によりスケールダウンした海馬体に焦点を絞った研究を行った。最終年度は, 診断法の汎用化を目的にプロトンスペクトルスコープを用いた海馬機能評価診断法によるバイオマーカーの同定を行った。また独自に開発した簡易脳波計を用いて海馬歯状回機能を反映する θ 波に着目して時間周波数解析を行い海馬神経新生機能の評価法となりうることを確認した。海馬の subregion 間の機能連関に関して BOLD 反応 (Blood Oxygenation Dependent Level) を時間軸から追跡し動画化することで intrahippocampal pathway の可視化に成功した。平成 28 年度は fMRI による解析を延べ 229 件(うち健常者 19 名を含む), このうち fMRI 対応 EEG system (EGI 社) による高密度 EEG 解析は 110 症例(うち健常者 19 名を含む) 行った。海馬課題解析は 148 件(うち健常者 15 例を含む)に施行し tDCS (transcranial Direct current stimulation) (DC-STIMULATOR Plus; neuroConn) を用いた加療は 17 症例に施行しグラフ理論から導かれた大規模ネットワーク解析から tDCS 加療は高次脳機能障害を引き起こす大脳皮質間結合を離断し, NMDA 受容体拮抗薬の内服の併用は辺縁系, 帯状回, 海馬および小脳系モジュールの再構成を促進するという知見が得られた。これ等革新的診断法に基づく革新的治療により誘導された小脳-海馬-帯状回ネットワークの再構成が海馬機能の回復を導きさ

らには高次脳機能の回復につながることを見出した。

-高密度 (256ch) 脳波計を用いた解析-

革新的高次脳機能治療法の樹立を目的に, 高次脳機能障害の治療的有効性を評価するための指標として高密度脳波計を用いて海馬機能を反映するパターン分離遂行中の脳活動を解析した。

2015 年から 2016 年度に高密度脳波計を用いて計測した患者は 110 例, 健常成人は 19 例, 合計 129 例であった。患者 110 例のうち, 再検査を除いた検査実数は 72 人であった。そのうち事象関連電位 (Event related potential: ERP) を測定した 18~59 歳の脳腫瘍, 脳血管障害, そして頭部外傷による高次脳機能障害患者は 38 人であった。この中から, 教示の理解が困難であった者, lure の正答率が 0%であった者, 記録の問題により分析ができなかった者を除いた 33 人 (40±10 歳, 女性 20 名) を対象に検討を行った。健常成人 19 例のうち, 機械的問題による計測の問題を認めた例, これまでの健常成人データ平均の正答率と比べて-2SD を超えた例を除いた 15 名 (女性 9 名, 男性 6 名, 平均年齢 28±12 歳) を健常者群とした。両群で海馬機能の違いについて検討を行った。

Lure task (似ているが細かい部分が異なる対象物の識別能力検査) にて, 海馬のパターン分離機能を検討した。パターン分離の ERP が健常群と患者群でどのような違いがあるのか, 前頭部 (前部帯状回付近) と右顔面部位電極 (海馬機能を反映) における陰性成分について, 部位と群を要因とした 2 要因分散分析を行った。ERP 陰性成分の振幅では, 統計的に有意な効果は見られなかった。患者群の方が健常群よりも Lure 正答率が低いにも関わらず効果が出なかったことは, 分析において正答した試行のみを対象としていることに起因していると考えられる。一方, ERP 陰性成分の頂点潜時においては群と部位の交互作用傾向が見られた ($F(1, 46) = 2.96, p = .092$)。患者群に比べ健常群は, 右前顔部における ERP 陰性成分の頂点潜時が前頭部の陰性成分頂点よりも早かった。このことは, 健常群では前頭部より先に海馬が活動しているのに対し, 患者

群ではそうになっていない可能性を示唆している。

より詳細な分析を行うため、fMRI データを含めた個別データの検討を行った。症例 1(術前)は両側前頭葉の神経腫患者である。低い Lure 正答率を示し、ERP の陰性成分は惹起したものの活動が遅いことを示した。時間周波数分析では、顕著な θ 帯域活動を認めなかった。fMRI では、右海馬の低活動を認め、initial dip が存在しない異常な BOLD 活動が示された。症例 1(術後)では、正常範囲の Lure 成績を示し、ERP においても、1000 ms に大きな陰性成分を惹起した。時間周波数分析では θ 帯域活動を認めた。fMRI のデータも術前より健常者に近いデータとなっている。症例 2 (tDCS 治療前正答時) はうつ病による認知機能低下を主訴として tDCS 治療を行った患者である。極めて低い Lure 正答率であった。正答時の ERP 陰性成分は惹起し、 θ 帯域の活動も見られている。一方、大多数を占める誤答時は、 θ 帯域の活動は見られるものの、ERP は全般的に陽性の極性を示した。症例 2 (tDCS 治療後)では、Lure 正答率が上昇し、ERP は顕著なピークを認めないものの、全般的に陰性の極性を示した。 θ 帯域の活動も認められた。これらの所見は、tDCS 治療の効果を反映している可能性を示唆している。症例 3 (治療前)は交通外傷後の患者である。事故直後に脳画像上の異常所見は認められなかったが、職場復帰後に認知機能の低下を自覚している。Lure に対する正答率は 0 であった。誤答に対する ERP を分析したところ、約 1600 ms に陰性成分を認め、 θ 帯域を含めた幅広い帯域の強い活動を認める。脳の機能不全による過活動的な状態が示唆される。症例 3 (memantine + tDCS 治療直後)では、Lure 成績は劇的に改善しており、1000 ms に大きな陰性成分が惹起、 θ 帯域活動を認めている。症例 3 (tDCS 治療 3 ヶ月経過)では、2 回目と比べパワーは低いものの 1000 ms 以降に θ 帯域の活動を認める。過活動が収束し、適切な脳活動になってきていることが示唆される。症例 4 (術前)は、左前頭葉退形成性上衣腫の患者である。Lure 正答率は 25%とやや低い。ERP は脳全体で非常に高振幅となっていて、乱れた様相となっている。時間周波数解析では Lure に対し、前顔部電極の 400 ms 付近や 1500 ms 以降に強いパワーを認めるが、

主に 3 Hz までの帯域となっていて、 θ 帯域の活動は弱い。症例 2 (術後)は、Lure 正答率は大幅に改善し(56%)、ERP は正答時は 700, 1200, そして 1800 ms 付近に大きな陰性成分を認めている。 θ 帯域の活動も相対的に強くなっている。術前と比べパワーは低いものの、過活動が収束し、安定した脳活動を示していると考えられる。

15 名の健常成人および 33 名の患者を対象に Lure task 遂行中の脳波を検討した。先行研究に類似した、前頭部の記憶に関連した脳活動が見られるとともに、それに先行する形で海馬体の活動が生じている可能性が示唆された。時間周波数解析では、記憶の活動と密接な関係がある θ 帯域と海馬機能の関連を検討し、左よりも右部位で関連が強いことが示唆された。前顔部電極を用いた脳波計測は海馬機能評価に有効であると考えられる。

また、高次脳機能障害を持つ患者 4 名を対象に、治療前後の脳波を検討した。ERP に加え、時間周波数解析を用いて検討することで海馬機能の精度の高い評価が可能となった。

-高次脳機能障害に対する神経心理学的解析に関する研究-

頭部外傷による高次脳機能障害は器質的病変の多様性や重篤性は症例ごとに様々である。本研究は、神経心理学的検査により患者の治療経過に伴う認知様相の評価を行った。スクリーニング検査として、全般性認知機能評価に MMSE (Mini-mental state examination)、記憶機能評価に HDS-R (長谷川式簡易知能評価スケール)を使用した。より具体的な認知機能領域の評価として以下の検査を実施した。情報処理速度評価に WAIS-R の Digit symbol test (DST)、注意・作業記憶の評価に WAIS-R の Digit span test、遂行機能の柔軟性の評価に Trail Making Test (TMT)、遂行機能の抑制の評価に Stroop test (ST)、そして視空間構成機能評価に WAIS-R の Block test を使用した。これらの検査で全体的な認知様相を把握した後、スクリーニング検査では把握しきれない記憶機能のような、より詳細な評価が必要な患者には Hopkins Verbal Learning

Test-Revised (HVLt-R) 等を実施した。高次脳機能障害患者の認知リハビリテーションの介入として transcranial direct cortical stimulation (tDCS) を実施し、治療介入前後の認知機能を評価した。tDCS による治療介入により神経科学的に改善を認めたものの、認知機能の改善は必ずしも対応していなかった症例について報告する。

42歳男性、交通外傷後、高次脳機能障害の症例である。オートバイに乗車中、右折車と衝突し、右側上顎骨陥没骨折。事故直後に脳画像上の異常所見は認められなかったが、職場復帰後に認知機能の低下を自覚している。Memantine (5mg / 日)による治療を開始したが、効果の自覚に乏しく、tDCS (2mA, 30分間, 10セッション)による治療を開始した。

海馬機能を測定する Lure Task を tDCS 治療前、tDCS 治療直後、そして tDCS 治療 3ヶ月後において実施した。tDCS 治療前では Same の成績が 63%と低く、特に海馬の DG/CA3 が関与するパターン分離機能を反映する Lure の成績は 0%であった。交通外傷により海馬機能が低下していることが示唆された。tDCS 治療後では Lure の成績は 50%と改善し、tDCS 治療 3ヶ月後においても同様で、改善した機能が維持されている。

一方、神経心理学的評価は必ずしもこれらの経過と対応していなかった。tDCS 治療前では、スクリーニング検査である MMSE は 28/30、HDS-R は 29/30 と極軽度の低下が認められた。年齢群ごとに標準化された記憶検査である HVLt-R では、再認識別指数が-2SD を下回る水準であった。以前に記憶した項目に類似した項目との判別を特に苦手としており、精神運動速度の低下も生じていた。tDCS 治療直後では、MMSE は 27/30、HDS-R は 26/30 と遅延再生の低下が残存している。精神運動速度はやや改善を認めるが、記憶検査の HVLt-R では前回よりも成績が低下しており、tDCS の即時効果は神経心理学検査上明らかではなかった。tDCS 治療 3ヶ月後では、MMSE は 28/30、HDS-R は 29/30 と改善を認めている。HVLt-R では再生合計などの項目では-1SD の低下が残存しているが、再認識別指数は正常範囲となり、治療前より改善が認められた。DST による精神運動速度は治療前が 7/10 点と-1SD の低下であったが、治療

後は 8/10 と正常範囲と改善を認めた。一方、遂行機能では治療前が TMT で 9/10 点、ST で 10/10 点と正常域であったものが、治療後では TMT と ST どちらも 7/10 点となり、-1SD の低下が認められた。

本症例は治療的介入により、神経科学的改善を認めたものの、神経心理学的には一部で機能低下の残存を認めたものである。頭部外傷による高次脳機能障害では、器質的病変の多様性や重篤性は症例ごとに様々である。高次脳機能障害における社会復帰には病前の認知機能、生活環境により求められる水準・対応が異なってくる。患者の QOL を高めるためにも、tDCS のような治療的介入に加え、心理社会的な特性の把握が必要となる。その際は、ルーチンとして実施する検査に加えて、多様な病相に対応し、患者ごとに調整された神経心理検査バッテリーの使用が望まれる。神経科学的な治療に加え、心理社会的な評価を行うことで適切なフォローが可能となるであろう。

-プロトン磁気共鳴スペクトロスコピーを用いた脳疾患患者における脳機能と脳代謝産物濃度に関する臨床研究-

脳疾患患者は様々な、認知機能の低下を示す。我々は海馬における記憶の生成の根幹を成すパターン分離能 (pattern separation ability; 似て非なる経験を識別する能力)に着目して研究を推進している。ヒトを対照とする臨床研究では非侵襲的な評価が重要である。プロトン磁気共鳴分光法 (magnetic resonance spectroscopy; MRS) で得られた海馬の代謝産物 Lip13a, N-acetyl-L-aspartate (NAA), N-acetyl-L-aspartyl-glutamate (NAAG), Glutamate (Glu), Creatine (Cr), Choline (Cho), Myo-inositol (MyoI) を LC model 解析を行い、fMRI を用いた lure task (patter separation ability を評価する task) との関係性を調べた。22~31歳の健常者 23人 (M:F=15:8, mean age 24.7 ± 2.6) を対象とした解析において、右海馬の新生能を反映する Lure task と各代謝産物濃度との関連では MyoI/Cr 0.90 ± 0.24 (r=0.53, P<0.05) で有意な正の相関を認め、Lip13a/NAA 0.25 ± 0.30 (r=-0.64, P<0.005, n=22) と Lip13a/NAA+NAAG

0.25±0.29 ($r=-0.65$, $P<0.005$) で有意な負の相関を認めた。左海馬の各代謝産物濃度とLure taskでは有意な相関は認めなかったことより、パターン分離においては右側海馬の代謝とパターン分離能との関連が示唆された。

Lip13a (1.28ppm)は多価不飽和脂肪酸の一種であり、当初神経前駆細胞を反映するマーカーとして注目されたが¹⁾、神経発生母地における apoptosis のマーカーという報告²⁾もあり、意義は controversial である。MyoI (3.56ppm)はグリア細胞の一種である astrocyte において濃度が高く、astrocyte の増殖を反映する。MyoI/Cr の亢進は海馬 astrocyte の増殖、Lip13a/Cr, Lip13a/NAA, Lip13a/NAA+NAAAG の低下は apoptosis rate が低いことを反映しており、astrocyte へ分化する神経新生能を反映すると考えられる。

今後はMyoI, Lip13a と神経新生との代謝機構の背景についても培養系における解析やメタボローム解析を併用した検討を予定したい。ヒト疾患脳においても解析を推進中である。

-高次脳機能障害と白質統合性との関連性に関する研究-

Diffusion Tensor Image (DTI)解析を実施し、神経心理学的検査も平行して実施した高次脳機能障害患者は54例(平均年齢51.21歳±18.3歳、脳腫瘍42名、頭部外傷5名、脳血管障害3名、その他機能的疾患4名)であった。健常被験者20名(平均年齢38.6歳±16.9歳男性10名、女性10名)であった。個人のDTIデータを用いて、神経束空間統計(tract-based spatial statistics; TBSS, Smithら2006)による自動解析で白質統合性を定量的に評価した。TBSSによるコマンドラインでの自動解析法では、アトラスを利用して左右12神経線維束(帯状回、海馬傍回、錐体路、前視床放線、上縦束、弓状束、下縦束、前頭後頭束、鉤状束、大鉗子、小鉗子、Frontal aslant tract 以下FAT)の白質統合性指標を短時間で算出することが可能となった。

高次脳機能と神経線維束との関連性について、脳疾患症例と健常被験者を対象に、左右各12神経線維束のFA値を測定し、高次脳機能との関連を検討した。認知

機能、言語機能、疼痛の改善とともに、神経線維束の形態的变化を捉えることが可能であった。

言語機能との関連については、健常者を対象とした解析で語想起数とFATのFA値との相関がみられた。脳腫瘍32例を対象にした解析では語想起の低下を示した症例群では前頭葉領域の小鉗子のFA値との有意な相関がみられ、前頭葉領域の白質線維と語想起との関連性が示唆された。

全般性認知機能との関連について、脳腫瘍症例32例を対象にした解析では、両側の側頭葉領域から海馬傍回領域、脳梁膨大部から後頭頂領域へ投射する大鉗子、前帯状回領域から前頭葉への投射線維である小鉗子など広く神経線維束のFA値と相関がみられた。

労災による交通事故、転倒、転落事故等によるびまん性軸索損傷、過労により発症した心筋梗塞や脳卒中による低酸素脳症、炭塵爆発事故による遷延化した一酸化中毒等の脳疾患による白質線維束の解剖学的な変化を神経線維毎に定量化することで、治療の計画立案や治療経過のモニタリングが可能となった。今後は、年齢群別の健常者データの蓄積と代表的な神経線維束に焦点を当てた解析を継続しながら、大脳皮質の全領域間を交錯する神経回路網についてグラフ理論を応用した解析へと繋げていく予定である。

-健常者の Pattern separation 課題成績と灰白質体積との関連性に関する研究-

パターン分離能(pattern separation ability: 似て非なる経験を識別する能力)は記憶に重要な役割を担っている。健常者へのパターン分離能力は海馬歯状回(DG)との関連が報告されている(Bakker2008, Yassa2010)。パターン分離能と灰白質体積との関連を海馬下位領域のみならず、全脳を比較した報告は少ない。我々は、若年健常者(36名、26.3±4.9歳、男性20名、女性16名)を対象とし、パターン分離課題成績と灰白質体積との関連をvoxel based morphometry (VBM)を用いて解析を実施した。結果は海馬下位領域では有意な相関はみられず、交絡因子として性別や年齢との影響を除外した場合でも、右小脳外側部(CrusI領域)と有意な相関関連がみられた($p<0.001$, FWE クラ

スターレベル多重比較補正)。パターン分離能と右小脳外側部とは fMRI による機能的な関連性が報告されているが(siroma2015), 小脳外側部の体積とも関連性があり, パターン分離能を担うネットワークを構成する領域として, 右小脳外側部が重要な関連を持っている可能性が示唆された。

2. 安静時脳活動に着目した脳・精神疾患への革新的治療法の開発-病院再整備における脳・精神センターの形成を目指す-

高次機能障害をはじめ脳卒中・脳腫瘍, 慢性疼痛, 薬剤抵抗性うつ病, 双極性障害, 認知症など難治性の脳疾患に対する根本治療の樹立をめざす脳神経外科学と精神神経科学の融合による取り組みとして文部科学省の支援を得て平成 27 年度より開始された新規プロジェクトである。領域を超えた新規治療法や診断法の樹立により新しい学術領域の創生が期待されるこの取り組みは時代の要請にも合致している。さらに診断や治療法の科学的裏付けによる疾患分類に対する新しい提案や治療原理に関する入門書的な役割を果たす事業と成ることが期待される。またブレイン・ヘルス・ケアの新領域の開発や事業展開, またニューロリハビリ分野においても先駆的な役割を果たすと予想されその社会的なインパクトは大きいといえる。若手医師育成をはじめとする教育分野への波及効果も期待される。本事業は日本が直面している超高齢化社会が抱える, 高次機能障害・脳卒中・脳腫瘍・精神神経疾患・認知症を含む難治性疾患への効果的な治療法を開発することにより国民医療の向上に寄与するものである。本事業は従来の脳神経外科および精神神経科の枠を超えて明確な科学的診断根拠や根本治療を渴望されている重要な脳・精神疾患を対象に特に安静時脳の活動性 (Default mode network: DMN) という新しい切り口で脳機能を画像化しつつ同時に遺伝学的解析を併用し疾患に特異的な脳神経回路網の同定をして診断治療に役立てる取り組みである。

本年度は主に安静時脳活動に関する研究を推進した。機能的な磁気共鳴画像により大域的脳ネットワークに関して重要な Hub とその機能モジュールを同定しこれ

らネットワークが難治性脳疾患によりどのように変動するかを解析し以下のような特記すべき知見を得た。

1. 健常者 36 名にたいして安静時の脳活動を磁気共鳴画像 (resting state fMRI; rs-fMRI)にて解析し帯状回, 海馬, 小脳 CrusI それぞれが Hub として機能モジュール形成をしている知見を得た。
2. 頭部外傷 (び慢性軸索損傷), および脳腫瘍患者において rs-fMRI を行うと皮質間結合の特異的な形成が促進されており治療によりこれら皮質間結合を離断すると機能回復される所見を見出した。
3. 慢性疼痛において rs-fMRI 撮像により疾患特異的な所見を見出し, 診断根拠の確立および治療反応性のバイオマーカーになることを発見した。
4. 薬剤抵抗性うつ病に対して tDCS の有効性を見出し臨床試験を開始した。またその治療効果を rs-fMRI で追跡している。

3. その他の研究課題

-FMT-PET における悪性脳腫瘍へのトレーサーの集積機序の解析-

悪性脳腫瘍, 特に神経膠腫は現在なお治療困難な疾患であり, 術前に腫瘍の悪性度や進展範囲を正確に把握することは適切な治療方針を決定する上で非常に重要である。腫瘍細胞ではその活発な細胞増殖能を反映し, アミノ酸代謝が亢進していることが知られている。正常脳組織ではアミノ酸代謝は低いいため, アミノ酸をトレーサーとした positron emission tomography (PET) が腫瘍悪性度や進展範囲の把握のために利用されている。アミノ酸トレーサーとしてメチオニン (L-methyl-[11C] methionine; 以下 MET) が代表的である。チロシン (18F- α -methyl tyrosine; 以下 FMT) は物理学的半減期が 109 分で, MET の 20 分に比べて長く, 扱いやすいという特徴を有する。悪性脳腫瘍の診断での有用性を示す報告はあるが, その集積のメカニズムについては未だ不明な点が多い。アミノ酸トレーサーの集積は一般に組織悪性度と相関すると言われていたが, 様々な因子が集積に関わっているものと考えられる。チロシンは L 型中性アミノ酸輸送蛋白

(L-type amino acid transporter; 以下 LAT)による能動輸送で細胞内に取り込まれタンパク質合成に利用されることが知られている。LAT には LAT1~4 のアイソフォームが存在するが、このうち LAT1 が脳毛細血管の血管内皮細胞 (血液脳関門) やグリオーマ細胞に高発現していることが報告されており、悪性脳腫瘍細胞におけるチロシンの細胞内への能動輸送を担っていることが推測される。悪性脳腫瘍における LAT1 の発現と MET の集積とに相関がみられることが報告されている。また、FMT は MET よりも LAT1 特異性が高いと報告されており、その腫瘍組織への集積と腫瘍組織における LAT1 の発現との関係については非常に興味深い。FMT-PET の悪性脳腫瘍の診断における有用性とトレーサーである FMT の悪性脳腫瘍への集積機序の一端を解明するため、本研究を行った。

まず FMT-PET における腫瘍部位へのトレーサーの集積について解析を行った。腫瘍部位へのトレーサー FMT の集積の評価には半定量的評価方法である SUV (standardized uptake value) を用いた。関心領域 (region of interest; ROI) の設定方法により SUV の値が大きく変化するため、最大値の SUVmax を用い、病変部 (T) と健側 (N) とに ROI を設定して T/N ratio (Tumor to normal ratio) を算出した。WHO グレード 2; 10 例 (星細胞腫 A; 5 例, 乏突起細胞腫・乏突起星細胞腫 0/OA; 5 例), WHO グレード 3; 10 例 (退形成性星細胞腫 AA; 5 例, 退形成性乏突起細胞腫・乏突起星細胞腫 A0/AOA; 5 例), WHO グレード 4; 10 例 (膠芽腫 GB; 10 例), 計 30 例を対象とした。まず悪性度別では T/N ratio の中央値は WHO グレード 2 で 2.8, WHO グレード 3 で 4.15, WHO grade4 で 4.3。WHO グレード (悪性度) が高くなるほど T/N ratio は高い傾向がみられ, WHO グレード 2 と WHO グレード 4 との間で統計学的に有意な差 (P=0.005) を認めた。WHO グレード 3 と WHO グレード 4 との間には統計学的に有意な差は認められなかった。組織型別では T/N ratio の中央値は 0/OA で 3.36, A0/AOA で 4.4, A で 2.5, AA で 3.9, GB で 4.3 であった。星細胞系腫瘍において統計学的に有意な相関関係がみられたが、乏突起膠細胞系腫瘍ではその傾向はあるものの統計学的に有意な相関関係はみられな

かった。星細胞系腫瘍に比べて乏突起膠細胞系腫瘍で高い傾向にあった。以上より FMT-PET は神経膠腫の診断において WHO グレード (悪性度) や病理組織型の推定に有用であると考えられた。

次に腫瘍組織での LAT1 発現, 腫瘍増殖能, 血管増生と WHO グレード (悪性度) と病理組織型との関係について解析を行った。病理組織診断用に手術摘出で得られた腫瘍組織 (既存試料) からパラフィン包埋切片を作成。免疫染色法を用い, LAT1, 血管内皮細胞のマーカーである CD34, 細胞増殖能のマーカーである Ki67 (MIB-1) の発現を解析した。血管増生は顕微鏡倍率 200 倍 1 視野当たりの CD34 陽性血管数を count (micro vessel count; MVC) して数値化した。また腫瘍増殖能として細胞 1000 個当たりの Ki67 (MIB-1) 陽性細胞数を count し, MIB-1 labeling index (L. I.) を算出して数値化した。WHO グレード 2; 13 例 (A; 3 例, 0/OA; 10 例), WHO グレード 3; 26 例 (AA; 15 例, A0/AOA; 11 例), WHO グレード 4; 28 例 (GBM; 28 例), 計 67 例を対象とした。腫瘍組織縁の正常脳組織では神経細胞と血管内皮細胞とにわずかに LAT1 の発現を認めたが, 腫瘍細胞や腫瘍血管に比して非常に低い発現であった。腫瘍組織では腫瘍細胞および血管内皮細胞の細胞質または細胞膜に LAT1 の発現を認めた。個々の症例において腫瘍細胞における LAT1 の発現強度を -, +, ++, +++, +++++ の 5 段階に, 血管内皮細胞における LAT1 の発現強度を -, +, ++, +++ の 4 段階に分けて解析した。腫瘍細胞における LAT1 発現の解析では全例で腫瘍細胞に LAT-1 の発現を認めた。WHO グレード (悪性度) が高くなるほど, 高発現する傾向にあり, WHO グレード 3 と WHO グレード 4 では WHO グレード 2 と比べて明らかに高い発現強度を示していた。病理組織型別では乏突起膠細胞系腫瘍と星細胞系腫瘍は伴に同様の傾向を示した。また, 腫瘍細胞における LAT-1 の発現強度と増殖能の指標である MIB-1 L. I. との間には統計学的に有意な相関関係を認めた。腫瘍血管における LAT1 の発現の解析では全例で腫瘍血管の内皮細胞に LAT1 の発現を認めた。WHO グレード (悪性度) が高くなるほど血管密度 (MVC) は有意に増加し, LAT1 を高発現する傾向にあった。血管密度 (MVC) と腫瘍血管における LAT1 の発現との間に有意な

相関関係を認めた。病理組織型別では乏突起膠細胞系腫瘍と星細胞系腫瘍は伴に同様の傾向を示し、WHO グレード(悪性度)が高くなるほど LAT1 を高発現する傾向にあった。

以上より、FMT-PET における病変部位へのトレーサーの集積 (T/N ratio)は WHO グレード(悪性度)と統計学的に有意な相関関係があり、腫瘍組織(腫瘍細胞および腫瘍血管)における LAT1 の発現と WHO グレード(悪性度)との間にも同様の傾向を認めることから、FMT-PET における病変部位へのトレーサー FMT の集積にも腫瘍組織(腫瘍細胞および腫瘍血管)における LAT-1 の発現強度が強く関与するものと考えられた。さらに症例数を増やし、検討中である。

術中 MRI, ニューロナビゲーションを併用した画像誘導手術の開発と有用性についての検討

悪性脳腫瘍、特に神経膠腫の手術において最大限の腫瘍摘出と脳機能の温存とを両立するため画像誘導手術は必要不可欠と考えられる。術中 MRI は画像誘導手術の中心的な役割を担い、近年、その有用性が数多く報告されている。当院では 2014 年度に既設の手術室の限られた面積に設置可能な小型低磁場 MRI を導入した。術中 MRI と並んで画像誘導手術の核となるニューロナビゲーションにおいては術中のブレインシフトによるナビゲーション精度の低下が問題となるが、術中 MRI を併用することにより術中に補正してナビゲーションの精度を維持できることが利点であり、より正確で安全な手術が可能となる。

神経膠腫 30 例に対して術中 MRI, ニューロナビゲーションを用いた画像誘導手術を施行した。5-アミノレブリン酸投与下術中蛍光診断, 脳機能モニタリングを併用した。まず安全な範囲で腫瘍を摘出した後、術中 MRI によりナビゲーションのアップデートに利用可能なボリュームデータを撮像。残存腫瘍を把握するとともに Restore-registration 法によってナビゲーション情報をアップデートして残存病変の摘出を追加し、手術を終了とした。年齢中央値 45 才, 男女比は 18:12。病理組織診断は high grade 13 例, low grade 9 例。腫瘍局在は前頭葉 12 例, 側頭葉 11 例, 島回 3 例, 頭

頂葉 1 例, その他 3 例。左右は左 14 例, 右 16 例であった。手術摘出度は gross total 14 例, subtotal 4 例, partial 12 例。摘出率は平均 84.5%, 中央値 99.2%であった。術前検討で gross total な摘出が可能と判断された症例全例において、予定通りの gross total な摘出が達成された。全摘出困難な症例でも術中に摘出深達度を確認することにより安全な範囲で最大限の摘出を行うことが可能であった。術中 MRI, ニューロナビゲーションを併用した画像誘導手術により確実に安全な手術が可能となる。生命予後との関連についても解析中である。

光線力学療法と画像誘導手術を併用した悪性脳腫瘍に対する手術療法の開発と有用性の検討

光線力学療法は腫瘍親和性光感受性物質とレーザー光との光化学反応で発生した一重項酸素を利用して腫瘍細胞を選択的に変性壊死させる治療法であり、悪性脳腫瘍摘出後の切除断端に対する局所療法としてその効果が期待されている。レーザー光の切除断端への透過深度は5~10mm程度であることから、光線力学療法の効果を最大限に得るためには腫瘍を最大限摘出し、その切除断端の腫瘍浸潤部位に対して光線力学療法を行うことが求められる。しかしながら腫瘍を可視化して腫瘍の最大限の摘出を可能とする5-アミノレブリン酸投与下術中蛍光診断は安全性の問題から光線力学療法と併用できないという問題点がある。この問題を克服するため当科では術中MRIとナビゲーションを併用した画像誘導手術と光線力学療法とを組み合わせた手術療法を開発し、その有用性について検討を行った。

再発神経膠腫患者4例の摘出術に光線力学療法を併用した。光線力学療法の24時間前にレザフィリン40mg/m²を静注し、500ルクス以下の遮光管理を開始。術中MRIとニューロナビゲーションを併用して病変を最大限摘出した後、光線力学療法として切除断端へレーザー照射を行った。レザフィリン投与後2週間は遮光管理を継続した。病理組織診断はglioblastoma, IDH wild type 3例, anaplastic astrocytoma, IDH mutant 1例。病変部位は側頭葉3例, 視床1例。2例で造影領域の肉眼的全摘, 2例で部分摘出を行い、切除断端に対し平均4ヵ所(1-7

カ所)にレーザー照射を行った。部分摘出の2例(再発例)において術翌日のMRI検査でレーザー照射部位に一致して残存病変の造影欠損を認め、光線力学療法による即時的な治療効果と考えられたが、約1ヶ月の経過でその辺縁に造影効果の増強を認めた。4例における平均無増悪期間は3ヶ月であった。特異的な有害事象として軽度の肝機能障害を4例中3例で認めたが、レーザー照射部位の脳浮腫や光線過敏症による網膜、皮膚反応は観察されなかった。光線力学療法は安全な治療法であり、再発時の限られた治療選択肢の一つとなり得るため、その特性を理解して効果を最大限に引き出す必要がある。光線力学療法と画像誘導手術との併用は非常に有用であると考えられた。

-Hybrid Assistive Limb(ロボットスーツ HAL®)による運動機能改善の有効性の検討-

脳や脊髄などの中枢神経は血管障害や腫瘍により損傷を受け易く、様々な神経学的な症状を呈する。その中で、上肢や下肢の運動機能障害は患者の日常生活を阻害し、社会復帰を妨げる。皮膚上の生体電位信号を読み取り、四肢の運動を補助するロボットスーツ HAL 福祉用(CYBERDYNE 社製、以下 HAL)を用いたリハビリテーションの有効性が報告されている。HAL は意志に従う随意制御機構とロボットの自律制御機能を両立するハイブリッド制御機能を有するサイバニックロボットスーツである(Kawamoto 2005, Lee 2005)。

当科では脳血管障害や脳腫瘍による運動機能障害のリハビリテーションにおける HAL の有効性、安全性について検討している。平成 28 年度は、脳血管障害や頭部外傷、良性脳腫瘍患者の歩行機能の予後に関わる因子と HAL による歩行トレーニングの効果について解析した。発症から 180 日未満で訓練を開始した回復期群と発症から 180 日を経過した慢性期群に分け、分析を行った。トレーニングの内容は HAL を装着し、随意制御モードにて約 30 分間の歩行を行った。5~10 回のトレーニングの結果、回復期群、慢性期群それぞれの歩行機能、日常生活動作、下肢運動機能は有意に改善した($p < 0.001$)。また、回復期群は訓練導入前の下肢機能、慢性期群はバランス機能が良好な患者ほど、HAL

トレーニング後の歩行機能の改善が良好であることが示された。また、急性期、慢性期群に関わらず重度の運動機能障害に高次脳機能障害を合併した患者の場合、両脚モデル HAL でのトレーニングは歩行機能の改善に向かないことが示され、単脚モデル HAL でのトレーニングにて歩行機能の改善を認めた(投稿中)。また、HAL による歩行トレーニングによって短期記憶能力が改善することも認めている。

また、術前検査において術後に運動機能の低下が予想される運動野近傍の脳腫瘍患者は、ベッド上で下肢または上肢のトレーニングが行える単関節 HAL を用いて、脳腫瘍摘出術前から術前リハビリテーションを実施している。術前リハビリテーションの結果、術前に運動麻痺を認めた患者の運動機能は改善され、術後も改善した運動機能を維持する例や運動野近傍の腫瘍の摘出術後でも重篤な運動機能低下を来たさず、術翌日から歩行可能となる症例もいる。

今後は、HAL によるロボットリハビリテーションが脳の可塑性をどのように影響するかについて機能的 MRI や拡散テンソル画像などの神経機能画像を用いて解析していきたい。

-高気圧酸素療法による放射線増感作用の機能解析-

放射線による活性酸素の生成は酸素分圧に強く依存しているため、低酸素環境にある腫瘍では放射線治療効果が低くなる。悪性脳腫瘍の代表であるグリオブラストーマは、新生血管および偽柵状配列に取り囲まれる壊死を特徴とする。これまで高気圧酸素療法(HBO)がグリオブラストーマの放射線治療における補助治療として有効であることを臨床研究およびマウスモデルを作成した研究において明らかにしてきた。

ヒトグリオブラストーマ細胞をマウス皮下に異種移植し、放射線単独照射および HBO 併用した放射線照射を行った腫瘍組織を用いて、網羅的遺伝子発現解析を行った結果、HBO 併用群において低酸素応答転写因子 HIF-1 関連遺伝子が低下することを明らかにした。我々は低酸素マーカーとして CA9 に着目し、組織染色を行ったところ、CA9 はグリオブラストーマ特異的な組織構造である柵状配列部位に高発現していた。この

柵状配列は放射線により崩壊し CA9 は腫瘍内に散在したが、高気圧酸素により酸素化されることで散在した CA9 の発現が抑制された。平成 28 年度はインキュベーター内に置ける小型高気圧酸素チャンバーを導入し、細胞株を用いた実験に着手した。グリオブラストーマ細胞株をカルチャーフラスコに播種し、高気圧酸素と放射線を組み合わせたのち網羅的遺伝子解析を行った。異種移植した腫瘍と同様に単層培養でも HBO 併用群では RT 単独群と比較して CA9 の発現量が低下した。単純な培養系で同様の効果が確認できたことから、今後はより詳細な分子メカニズムの解明に取り組む予定である。

-ローヤルゼリーの認知機能障害の予防効果に関する研究-

ローヤルゼリーはミツバチの働き蜂が分泌する物質で、女王蜂となる幼虫を生育させるための特別な食物

である。本研究はローヤルゼリーの認知機能ならびに海馬機能に与える影響を検討するため平成 27 年から開始したプロジェクトで、まずマウスを用いた行動解析を行った。マウスの食餌に 1%および 5%重量のローヤルゼリーを混合し 8 週齢から給仕した。マウスの食餌摂取量に差は見られないが、体重は 5%給餌群において 20 週齢以降の体重増加率が優位に減少した。また回転ケージによる活動量は摂取 1 ヶ月後 1%および 5%給餌群においてコントロール群よりも上昇し、摂取 1 年後でも同様の結果を得た。以上の結果よりローヤルゼリーは活動量の増加及び基礎代謝の亢進に関与することが示唆された。行動解析を行った結果、情動行動への影響は見られなかったが記憶の指標でもある新規物体認識テストにおいて 5%摂取群はコントロール群と比較し新規物体を長時間探索したが親和性の高い物体にも同様に長時間探索したため認識と記憶に対する影響は今後より詳細に解析する必要性が示唆された。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 石内勝吾: 放射線療法: 概論. 脳腫瘍学 -基礎研究と臨床研究の進歩-, 若林俊彦 (B)
(編), 570-576, 日本臨牀社, 東京. 2016.
- BD16002: 土田幸男: 自己理解とパーソナリティ. 教職をめざすひとのための発達と教育の心 (B)
理学, 富永大介, 平田幹夫, 竹村明子, 金武育子(編), 51-58, ナカニシヤ出版, 東京. 2016.

国際学会発表

- PII6001: Tomohisa Miyagi, Shigetaka Kobayashi, Yuki Kinjo, Hideki Nagamine, Yohei Hokama, Yukio Tsuchida, Masahiko Nishimura, Kenichi Sugarawa, Takashi Watanabe, Shogo Ishiuchi. The 9th international society for simulation surgery. Oral presentation. Nara. 2016. 12. 3.
- PII6002: Chiaki Katagiri, Hideki Nagamine, Shogo Ishiuchi. Radiotherapy induced cellular hypoxic response in glioblastoma is suppressed by hyperbaric oxygenation treatment. The 6th international society of radiation and neurobiology conference. Oral presentation. Nagasaki. 2016. 2. 12.

国内学会発表

- PD16001: 石内勝吾. グリオーマの最新知見 グリオーマ浸潤性増殖と治療抵抗性機能性ネットワーク形成. モーニングセミナー. 第 36 回日本脳神経外科コンgres総会. 大阪.

2016. 5. 22.

- PD16002: 石内勝吾. 沖縄県弁護士会高次脳機能障害と関連判例. 高次脳機能障害研修会. 教育講演. 沖縄. 2016. 7. 8.
- PD16003: 石内勝吾. グリオーマ手術と脳ネットワーク理論. シンポジウム. 第19回日本臨床脳神経外科学会. 埼玉. 2016. 7. 24.
- PD16004: 石内勝吾. 脳科学を基盤とする脳神経外科学の樹立-Development of Neurosurgery based on brain science-. 教育講演. 脳腫瘍セミナー in Sendai 2016. 宮城. 2016. 9. 7.
- PD16005: 石内勝吾. 神経膠芽腫に対する新規認知能治療の開発. 一般口演. 一般社団法人日本脳神経外科学会第75回学術総会. 福岡. 2016. 9. 29.
- PD16006: 石内勝吾. 脳波解析の最先端 機能画像解析を応用した脳疾患の診断と治療. モーニングセミナー. 第19回日本薬物脳波学会・第4回宮古島神経科学カンファレンス合同会議. 宮古島. 2016. 11. 12.
- PD16007: 石内勝吾. 琉球大学でのロボットスーツ HAL 研究. 基調講演. 第5回日本脳神経 HAL 研究会. 京都. 2016. 12. 17.
- PD16008: 渡邊孝, 長嶺英樹, 石内勝吾. 小脳動静脈奇形に対するガンマナイフ治療9年後の妊娠後期に急激に進行した慢性被膜下脳内血腫の1例. ポスター. 第41回日本脳卒中学会総会. 北海道. 2016. 4. 15.
- PD16009: 渡邊孝, 菅原健一, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾. 頭蓋内髄膜腫および腫瘍周辺部浮腫の局在が神経認知機能へ与える影響. 一般口演. 一般社団法人日本脳神経外科学会第75回学術総会. 福岡. 2016. 9. 30.
- PD16010: 渡邊孝, 菅原健一, 金城雄生, 小林繁貴, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾. 2016WHO 脳腫瘍分類における悪性神経膠腫に対する bevacizumab を用いた化学療法の効果 -Efficacy of bevacizumab for high grade glioma according to the 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System-. ポスター. 第34回日本脳腫瘍学会学術集会. 山梨. 2016. 12. 5.
- PD16011: 菅原健一, 石内勝吾. 悪性脳腫瘍に対する術中 MRI を併用した画像誘導手術. 一般講演. 第116回四金会(沖縄県医師会医学会脳神経外科分科会). 沖縄. 2016. 2. 19.
- PD16012: 菅原健一, 金城雄生, 小林繁貴, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊孝, 石内勝吾. 脳腫瘍に対する低磁場術中 MRI を併用した画像誘導手術 -Image-guided surgery using low field intraoperative MRI system for brain tumors-. ポスター. 一般社団法人日本脳神経外科学会第75回学術総会. 福岡. 2016. 9. 29.
- PD16013: 宮城智央, 小林繁貴, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 城間綾乃, 宇杉竜一, 土田幸男, 西村正彦, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 術前と術中における立体コンピュータ画像と立体モデルの最先端臨床応用. 一般口演. 一般社団法人日本脳神経外科学会第75回学術総会. 福岡. 2016. 10. 1.
- PD16014: 外間洋平, 宮城智央, 小林繁貴, 金城雄生, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 聴神経腫瘍手術における Diffusion tensor tractography の有用性. 一般口演. 第25回日本聴神経腫瘍研究会. 東京. 2016. 6. 4.

- PD16015: 外間洋平, 小林繁貴, 金城雄生, 宮城智央, 長嶺英樹, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 放射線障害に対する高気圧酸素療法 of 神経保護効果 拡散 MRI 像を用いた定量解析. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 75 回学術総会. 福岡. 2016. 9. 30.
- PD16016: 金城雄生, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 早期に再発をきたした pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features の一例. ポスター. 第 34 回日本脳腫瘍病理学会. 東京. 2016. 5. 28.
- PD16017: 小林繁貴, 宮城智央, 菅原健一, 金城雄生, 外間洋平, 渡邊孝, 石内勝吾. 1H-MRS による glioblastoma および malignant lymphoma の鑑別. ポスター. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 75 回学術総会. 福岡. 2016. 9. 29.
- PD16018: 西村正彦, 小林繁貴, 金城雄生, 長嶺英樹, 菅原健一, 石内勝吾. ロボットスーツによる機能訓練は歩行機能の改善に寄与する. 一般口演. 第 50 回日本作業療法学会. 北海道. 2016. 9. 10.
- PD16019: 片桐千秋, 長嶺英樹, 松下正之, 石内勝吾. 放射線治療による低酸素応答における高気圧酸素療法の影響 -Effect of hyperbaricoxygenation treatment radiotherapy induced cellular hypoxic response in Glioblastoma-. ポスター. 第 39 回日本分子生物学会年会. 神奈川. 2016. 12. 2.
- PD16020: 片桐千秋. 高気圧酸素療法による脳腫瘍の放射線増感機序の解明. 一般口演. 第 7 回バイオメディカルインタフェース研究会. 沖縄. 2016. 3. 28.

その他の刊行

- MD16001: 土田幸男: ワーキングメモリと実行機能系と脳. 教職をめざすひとのための発達と教育の心理学, 富永大介, 平田幹夫, 竹村明子, 金武育子(編), 30-31, ナカニシヤ出版, 東京. 2016.

[目次へ戻る](#)

眼科学講座

A. 研究課題の概要

1. 久米島スタディの解析(酒井寛, 新垣淑邦, 與那原理子, 目取真市子)

久米島スタディにおける続発緑内障の有病率と関連因子, 超音波生体顕微鏡を用いた隅角閉塞の有病率と関連因子について解析を行っている。沖縄県における落屑緑内障の高い頻度を明らかにすること, 機能的隅角閉塞が緑内障病態の進行に関わる機序についての知見が得られる見通しである。

2. 静的視野計を用いた閉塞隅角緑内障の鑑別診断法の開発(酒井寛, 新垣淑邦, 與那原理子)

多施設共同研究の一貫として得られた, 緑内障の視野検査指標の新たな統計的解析により緑内障病型の差異を明らかにし, 機械学習, 人工知能(AI)による自動診断の開発を目指す。

3. あたらしい緑内障手術手技の評価(酒井寛, 新垣淑邦, 與那原理子, 力石洋平, 宮平大輝)

近年報告されている数多くの緑内障手術の沖縄県における手術成績について評価を行っている。評価方法は, 手術成功率としての眼圧下降度, 下降達成率の生存曲線解析を行い, 術後合併症の種類と頻度も明らかにする。前眼部光干渉断層計や超音波生体顕微鏡を用いた術前, 術後の前眼部構造の定量, 定性評価を行い手術成績との関連について解析を行い閉塞隅角緑内障や落屑緑内障の多い沖縄県の特徴にあった手術方法の選択方法を開発する。

4. 網膜剥離手術後の網膜黄斑部の機能と構造の関連解析(山内遵秀, 江夏亮, 目取真興道, 酒井寛)

網膜剥離術後の変視量を定量化し, 光干渉断層計を用いた網膜構造との関連を研究する。網膜剥離時の網膜構造の特徴から変視症の予後を予測し, 治療の適応, 手技, 時期の決定を行うあたらしい指標を作成することを目標としている。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 酒井寛: 超音波生体顕微鏡, 前眼部光干渉断層計. 眼科検査ガイド 第二版, 根木 昭(編), 461-465, 文光堂, 東京, 2016. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.11.500. (B)
- BD16002: 酒井寛: 走査式周辺前房深度計. 今日の眼疾患治療指針 第三版, 大路正人(編), 58-59, 医学書院, 東京, 2016. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.11.500. (B)
- BD16003: 酒井寛: 超音波生体顕微鏡. 今日の眼疾患治療指針 第三版, 大路正人(編), 59-60, 医学書院, 東京, 2016. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.11.500. (B)
- BD16004: 酒井寛: OCTによる隅角構造の測定について教えてください. 眼の発生と解剖・機能, 大鹿哲郎(編), 205-209, 中山書店, 東京, 2016. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.11.500. (B)

- BD16005: 新垣淑邦: 原発閉塞隅角症. 眼科疾患最新の治療 2016-2018, 大橋裕一(編), (B)
160-161, 南江堂, 東京, 2016. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.11.500.

原著

- OI16001: Khor CC, Do T, Jia H, Nakano M, George R, Abu-Amero K, Duvesh R, Chen LJ, Li (A)
Z, Nongpiur ME, Perera SA, Qiao C, Wong HT, Sakai H, et al: Genome-wide
association study identifies five new susceptibility loci for primary angle
closure glaucoma. Nat Genet 48: 556-562, 2016.
doi:10.1016/j.neuroscience.2016.11.500.

総説

- RD16001: 酒井寛: 議論の多い眼治療-建前と本音- 原発閉塞隅角眼-レーザーvs. レンゼクト (B)
ミー-, 眼科 58: 15-23, 2016. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.11.500.
- RD16002: 酒井寛: 緑内障に対する白内障手術の功罪 PACGの白内障手術 ここが○ PAC眼 (B)
には水晶体再建術が良. IOL & RS 30: 7-10, 2016.
doi:10.1016/j.neuroscience.2016.11.500.
- RD16003: 新垣淑邦: 原発閉塞隅角緑内障に対する同時手術(隅角癒着解離術を含む), 眼科手 (B)
術 29: 189-195, 2016. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.11.500.

国際学会発表

- PI16001: Sakai H. Ultrasound biomicroscopy of angle evaluation. 3rd Asia-Pacific Glaucoma
Congress, Chiang Mai, 2016.
- PI16002: Arakaki Y, Sawaguchi S. Evaluation of the effects of ripasudil for glaucoma
patients. 3rd Asia-Pacific Glaucoma Congress, Chiang Mai, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 酒井寛: シンポジウム 眼科疫学研究の成果と課題 久米島スタディ. 第120回日本
眼科学会総会, 仙台市, 2016.
- PD16002: 酒井寛: シンポジウム 実践! 緑内障の手術戦略 閉塞隅角緑内障治療の実践. 第
27回日本緑内障学会, 神奈川, 2016.
- PD16003: 新垣淑邦, 與那原理子, 宮平大輝, 小橋川裕子, 玉城環, 酒井寛, 澤口昭一: リパ
スジル点眼薬の追加による眼圧下降効果, 安全性について. 第86回九州眼科学会,
福岡, 2016.
- PD16004: 新垣淑邦, 與那原理子, 力石洋平, 玉城環, 酒井寛, 澤口昭一: 多剤点眼併用緑内
障患者におけるリパスジル点眼薬の追加での眼圧下降効果と安全性について. 第27
回日本緑内障学会, 神奈川, 2016.
- PD16005: 與那原理子, 酒井寛, 力石洋平, 玉城環, 新垣淑邦, 澤口昭一: 深層強膜切除併用
線維柱帯切開術の早期術後成績. 第27回日本緑内障学会, 神奈川, 2016.
- PD16006: 江夏亮, 山内遵秀, 目取真興道, 中村秀夫, 澤口昭一: 琉大附属病院眼科における
黄斑円孔 術後経過の検討. 第86回九州眼科学会, 福岡, 2016.
- PD16007: 力石洋平, 新垣淑邦, 古藤雅子, 玉城環, 與那原理子, 酒井寛, 澤口昭一: 原発開
放隅角緑内障と落屑緑内障に対する EX-PRESS 併用濾過手術の治療成績. 第27回日
本緑内障学会, 神奈川, 2016.

- PD16008: 今永直也, 與那原理子, 新垣淑邦, 酒井寛, 澤口昭一: 先天性ぶどう膜外反に外傷と緑内障を合併した小児緑内障の1例. 第86回九州眼科学会, 福岡, 2016.
- PD16009: 宮平大輝, 新垣淑邦, 小橋川裕子, 玉城環, 照屋絵厘子, 與那原理子, 酒井寛, 澤口昭一: 繊維柱帯切除術後の高度硝子体炎を合併した濾過胞感染症症例における臨床像と治療経過. 第86回九州眼科学会, 福岡, 2016.
- PD16010: 宮平大輝, 酒井寛, 小橋川裕子, 玉城環, 與那原理子, 照屋絵厘子, 新垣淑邦, 澤口昭一: 無血管濾過胞に対する濾過胞再建術施行例の治療成績. 第27回日本緑内障学会, 神奈川, 2016.
- PD16011: 古藤雅子, 酒井寛, 小橋川裕子, 玉城環, 照屋絵厘子, 與那原理子, 新垣淑邦, 澤口昭一: 眼内レンズ表面に著明な落屑物質沈着を来した落屑緑内障の一例. 第86回九州眼科学会, 福岡, 2016.
- PD16012: 山本哲也, 栗本康夫, 酒井寛, 国松志保: インストラクションコース 閉塞隅角の治療戦略 バイオメトリーと画像診断. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県の新生児マス・スクリーニングによる診断治療体制構築(兼次拓也, 仲村貞郎, 知念安紹)

沖縄県内の内分泌異常症・先天代謝異常症の発症頻度状況や問題点などの追究, 新たな治療管理を県内病院と関係をとりながら実施する。中部地区医師会と沖縄県新生児マススクリーニング協議会とともに新生児マススクリーニング事業の精度および体制を管理し, 疾患検出率を上昇させ, 疾患発症予防・後遺症の軽減をはかる。

2. プロピオン酸血症における血糖の動向 (知念安紹, 仲村貞郎)

プロピオン酸血症とは有機酸代謝異常症の 1 つであり, 感染や過剰な蛋白質摂取などにより代謝性アシドーシス発作を起こし, 重篤な障害を残したり死に至る場合もある。重篤なアシドーシス発作のある場合に低血糖および高血糖となることが知られている。高血糖の場合, 予後が悪く, 血液透析などが必要とされる。その病態および治療方法について検討している。

3. ムコ多糖症に対する造血幹細胞移植と酵素補充療法の治療効果 (仲村貞郎, 知念安紹)

ムコ多糖症における造血幹細胞移植の効果は限定的である。知能障害のないムコ多糖症IVA型においては造血幹細胞移植がある程度効果あることを我々は報告した。一部に使用されている酵素補充療法の効果は中枢神経系については限定的である。ムコ多糖症におけるイソフラボンや造血幹細胞移植の効果について自然経過の患者との比較検討も行う。

4. 原因不明遺伝子関連疾患の網羅的解析 (知念安紹, 仲村貞郎, 金城紀子)

原因不明の稀少難治性疾患に対して遺伝子解析等により病気の原因を解明し, 治療に役立てるプロジェクト「IRUD-P(小児希少・未診断疾患イニシアチブ)」が全国各地の共同研究機関を中心に開始された研究事業で, 沖縄 IRUD-P 協議会にて検討された症例について次世代シーケンサーによる網羅的ゲノム解析などにより得られたデータと, 症状や検査データとを総合し, 診断を確定し, 診断不明の患者の症状データ等をデータベース化し, 新しい疾患を確立する。

5. 小児同種造血細胞移植後免疫再構築における NKG2D+CD4 陽性細胞動態と慢性 GVHD 発症との関連 (浜田聡, 大城登喜子, 喜友名しのぶ, 百名伸之)

同種造血細胞移植は, 血液疾患の根治療法として確立しているが, 移植後中期合併症として約 40%の患者に慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) を発症する。慢性 GVHD は疾患特有の免疫不全および長期におよぶ免疫抑制剤の強化に伴う感染合併症をひきおこし, 非再発死亡が 20%におよぶ重要な合併症である。多彩な膠原病に類似した臨床症状を示すことより, 同種(アロ)応答性と自己応答性の性格を有する疾患であると考えられている。移植前処置や急性 GVHD による組織障害に伴い自己抗原提示がなされ, リンパ球減少期において自己応答性 T 細胞の増加がおこり, 胸腺障害による制御性 CD4 陽性 T 細胞減少による自己応答性 T 細胞制御不能などが慢性 GVHD の機序として考えられる。また GVHD や感染症などによる全身炎症性環境において T 細胞活性化の促進が想定される。近年, 自己免疫疾患の代表疾患である全身性エリテマトーデスにおいて自己応答性の制御性 CD4 陽性 T 細胞サブセットとして新たに制御性 NKG2D+CD4

陽性 T 細胞が疾患活動性に反比例して増加していることが明らかとなった。また慢性炎症性疾患である関節リウマチおよび炎症性腸疾患において炎症性 NKG2D+CD4 陽性細胞が病態に関与していることが知られている。移植後免疫再構築の過程において、前処置や急性 GVHD による胸腺組織障害によると考えられる CD4 陽性リンパ球減少期に制御性 CD4 陽性 T 細胞数が低下する症例では、慢性 GVHD 疾患活動性が高くなることが報告されているが、自己応答性制御性 NKG2D+CD4 陽性 T 細胞の慢性 GVHD 制御への関与は不明である。また慢性 GVHD は関節炎、筋膜炎症状など慢性炎症の症状をみとめる疾患であり、炎症性 NKG2D+CD4 陽性 T 細胞が慢性 GVHD の病態に関与する可能性も考えられるが、この点も明らかではない。過去の報告にて健常人に観察される自己応答性制御性 NKG2D+CD4 陽性 T 細胞は自己 B 細胞上に発現する特定の NKG2D リガンド (ULBP2, ULBP3) 刺激により増殖することが示唆されたが、全身性エリテマトーデス患者で増加する制御性 NKG2D+CD4 陽性細胞と B 細胞上に発現する特定の NKG2D リガンド発現との関与は明らかではなかった。また慢性炎症性患者 (関節リウマチ、炎症性腸疾患) では炎症性 NKG2D+陽性 CD4+T 細胞は標的組織上に発現する NKG2D リガンド (MICA) 刺激を介して病態に関与することが判明している。そこで本研究では移植後免疫再構築において炎症性 NKG2D+CD4 陽性 T 細胞および制御性 NKG2D+CD4 陽性 T 細胞の動態を明らかにすることで、慢性 GVHD 発症への関与を明らかにする。さらに同時期に解析した抗原提示細胞 (B 細胞, 骨髄樹状細胞, 単球) 上における NKG2D リガンド発現および NKG2D+CD4 陽性細胞の動態を解析することで疾患特異的な NKG2D 補助刺激レセプター/リガンドの関連を明らかにする。

6. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤の有効性 (金城紀子, 浜田和弥)

若年性特発性関節炎 (JIA) に対して使用を認められている生物学的製剤は、成人に比較してかなり少ない。抗 IL-6 阻害薬や抗 TNF 阻害薬が中心となるが、病型によって生物学的製剤の選択が決まっている。

しかし、これらの薬剤の有効性には個人差がある事から、薬剤の変更を余儀なくされる事がある。関節破壊のない寛解を目指すため、これらの薬剤の有効性と JIA の病型の関連性を明らかにする。

7. 全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) に合併するマクロファージ活性化症候群 (MAS) の病態解析 (金城紀子, 浜田和弥)

sJIA の早期診断は、感染症や川崎病などの他の自己免疫疾患との鑑別が非常に困難である。さらに、致死的な MAS を合併する事から、MAS の早期診断および早期治療を可能にするための診断基準の作成について多施設と共同研究を行っている。

8. 自己炎症性疾患の病態解明 (金城紀子, 浜田和弥)

自己炎症性疾患は非常に稀な疾患群である。自己免疫疾患とは異なり周期性発熱を伴い、各々の疾患に特徴的な症状を呈する。しかしながら、その診断は困難な場合も多く、詳細な家族歴や遺伝子検査が重要となる。早期診断・治療のために疾患の病態解明を行う。

9. 新生児重症呼吸循環不全症例の予後の改善をめざした集学的治療戦略の検討

近年、NICU では先天性横隔膜ヘルニアや新生児仮死、胎便吸引症候群などの重度呼吸循環不全症例に対して HF0, NO 吸入療法などの呼吸補助療法が導入され、急性期予後が著しく改善してきた。

当院ではさらに ECMO (体外式膜型人工肺) を治療戦略に組み入れて重症例の救命を可能としてきたが、呼吸循環の強力なサポートにもかかわらず急性腎不全、肝不全、代謝機能障害、敗血症、DIC 等から改善せず、多臓器障害の末に死亡する症例が散見される。

低酸素虚血と再灌流によって機能不全に陥った腎臓、肝臓、腸管、代謝機能などの“その他の多臓器”については、各臓器の自己回復能力に予後を任せているのが実情であり、ダメージ評価や適切な治療戦略について、新生児期の知見は乏しい。

我々は重症呼吸循環不全症例について、ECMO に併用する臓器代替療法(人工透析, 吸着療法など)の治療戦略や代謝栄養障害への適切なサポート方法について検討し, 短期、中・長期的予後の更なる改善をめざしている。

10. 未熟児の子宮外発育遅延(EUGR)を回避するための治療戦略の検討

超, 極低出生体重児の短期予後の改善は著しいが, 生存例の 7 割以上は子宮外発育遅延(EUGR)に陥る。EUGR は将来の中枢神経発達遅滞のリスクであり回避する事が望ましい。

一方, EUGR は将来の生活習慣病発症リスクの 1 つとして知られており, EUGR を回避するための NICU における適切な栄養サポートのあり方は重要である。我々は DOHaD 仮説に関連した未熟児のアディポサイトカインを検討し, 未熟児の脂肪組織の発育が, 従

来の標準的 NICU の栄養管理においては十分に得られない事を明らかにしてきた。

近年は経静脈栄養と経腸栄養を早期にしかも十分に行うことにより, EUGR の回避をめざす積極的栄養法を導入しその効果と安全性を検討している。

11. 尿中ナトリウム排泄率(Fen)による未熟児動脈管開存症(PDA)発症予測の検討

PDA の発症と治療反応性の予測に関して, 脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)やプロスタグランジンが有用との報告がある。我々は PG の間接的な指標として FENa を用いてその予測因子としての有用性を検討している。早産児の在胎週数と FENa は負の相関関係を認め, PDA 治療群では FENa が高値となる傾向があった。今後, より早期に FENa を計測し PDA 発症の予測や, インダシン等の治療効果の判定に対する有用性を検討する。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 知念安紹: Simpson-Golabi-Behmel 症候群, 63, 小児の症候群, 診断と治療社, 東京, 2016 (B)
- BD16002: 知念安紹: Smith-Magenis 症候群, 65, 小児の症候群, 診断と治療社, 東京, 2016 (B)
- BD16003: 知念安紹: Stickler 症候群, 66, 小児の症候群, 診断と治療社, 東京, 2016 (B)
- BD16004: 知念安紹: Sanfilippo 症候群, 63, 小児の症候群, 診断と治療社, 東京, 2016 (B)

原著

- OI16001: Yasuda E, Suzuki Y, Shimada T, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, Xie L, Miller F, Rahman T, Kecskemethy HH, Nagao K, Morlet T, Shaffer TH, Chinen Y, Yabe H, Tanaka A, Shintaku H, Orii KE, Orii KO, Mason RW, Montaña AM, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Activity of daily living for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 118: 111-122, 2016. (A)
- OI16002: Uehara DT, Hayashi S, Okamoto N, Mizuno S, Chinen Y, Kosaki R, Kosho T, Kurosawa K, Matsumoto H, Mitsubuchi H, Numabe H, Saitoh S, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. SNP array screening of cryptic genomic imbalances in 450 Japanese subjects with intellectual disability and multiple congenital anomalies previously negative for large rearrangements. *J Hum Genet* 61: 335-343, 2016. (A)
- OI16003: Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, (A)

- Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura K, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A* 170: 908-17, 2016.
- OI16004: Yabe H*, Tanaka A*, Chinen Y*, Kato S, Sawamoto K, Yasuda E, Shintaku H, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. 2016 Hematopoietic stem cell transplantation for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab.* 117:84-94, 2016. (A)
- OI16005: Okamura K, Araki Y, Abe Y, Shigyou A, Fujiyama T, Baba A, Kanekura T, Chinen Y, Kono M, Niizeki H, Tsubota A, Konno T, Hozumi Y, Suzuki T. Genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4 with eight novel mutations. *J Dermatol Sci* 81: 140-2, 2016. (A)
- OI16006: Lévy R, Okada S, Béziat V, Moriya K, Liu C, Chai LY, Migaud M, Hauck F, Al Ali A, Cyrus C, Vatte C, Patiroglu T, Unal E, Ferneiny M, Hyakuna N, Nepesov S, Oleastro M, Ikinciogullari A, Dogu F, Asano T, Ohara O, Yun L, Della Mina E, Bronnimann D, Itan Y, Gothe F, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tahuil N, Aytakin C, Salhi A, Al Muhsen S, Kobayashi M, Toubiana J, Abel L, Li X, Camcioglu Y, Celmeli F, Klein C, AlKhater SA, Casanova JL, Puel A. Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 113: E8277-E8285, 2016 doi: 10.1073/pnas.1618300114. (A)
- OI16007: Umeda K, Adachi S, Tanaka S, Miki M, Okada K, Hashii Y, Inoue M, Cho Y, Koh K, Goto H, Kajiwarra R, Hyakuna N, Kato K, Morio T, Yabe H; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of second transplantation and donor lymphocyte infusion for donor mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation for nonmalignant diseases. *Pediatr Blood Cancer* 63: 2221-222, 2016. doi: 10.1002/pbc.26141. (A)
- OI16008: Sonosaki T, Miyagi T, Yamaguchi S, Arakaki O, Yamamoto Y, Arakaki M, Nakamura S, Kinjo N, Uezato H, Takahashi K. Pediatric case of oral mucous pemphigus complicated by protein-losing gastroenteropathy. *J Dermatol.* Nov; 43(11): 1392-1394, 2016. doi: 10.1111/1346-8138.13417. Epub 2016 Apr 30. (A)
- OD16001: 知念安紹: 沖縄県のタンデムマス・スクリーニング 2014 年開始について, 特殊ミルク情報, 52: 45-47, 2016 (B)
- OD16002: 浜田聡, 宮下倫江, 山本雄一, 宮本二郎, 屋宜孟, 大城登喜子, 浜田有為子, 喜友名しのぶ, 新垣真弓, 百名伸之: 強皮症様皮膚硬化を認める難治性慢性 GVHD に対し短波長紫外線照射が奏功した 4 症例. *日本小児血液・がん学会雑誌* 53, p453-458, 2016 DOI <http://doi.org/10.11412/jspho.53.453> (B)

症例報告

- CI16001: Higa T, Oshiro K, Kinjyo T, Miyazato Y, Nakama T, Iraha S, Nakazato I, Matsuda T, Hyakuna N, Kuroda N. Sarcomatoid Carcinoma of the Bladder in a Child: Case (A)

Report of a Successful Treatment Including Gemcitabine and Cisplatin. *Urology* 97: 200-203, 2016. doi: 10.1016/j.urology.2016.05.016.

- CI16002: Takada H, Ishimura M, Takimoto T, Kohagura T, Yoshikawa H, Imaizumi M, Shichijyou K, Shimabukuro Y, Kise T, Hyakuna N, Ohara O, Nonoyama S, Hara T. Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report. *Medicine (Baltimore)* 95: e2437, 2016. doi: 10.1097/MD.0000000000002437. (A)
- CD16001: 新垣真弓, 仲村貞郎, 新嘉喜長, 金城紀子: 免疫グロブリン大量静注療法併用で治療した小児尋常性天疱瘡の1例. *日小皮会誌* 35(3): 153-158, 2016. (B)

国際学会発表

- PI16001: Noriko KINJO, Hiroyuki MISHIMA, Akira KINOSHITA, Kohichiro YOSHIURA, Tsunehiro MIZUSHIMA, Nobuo KANAZAWA. A case of neonatal -onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling, but distinct from, Nakajo-Nishimura syndrome. 17th Biennial Meeting of the EUROPEAN SOCIETY FOR IMMUNODEFICIENCIES. Barcelona, Spain. 21-24 Sep. 2016 (A)

国内学会発表

- PD16001: 金城紀子, 国島知子, 浜田和弥. シェーグレン症候群の倦怠感に対する柴胡桂枝乾姜湯の有効性について. 第26回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2016, 10 千葉 (B)
- PD16002: 浜田和弥, 栗田愛理, 金城紀子, 佐藤誠一, 高橋一浩. 冠動脈瘤破裂で血管ペーチェット病と診断後, 長期経過で回腸末端部潰瘍を合併した男児例. 第26回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2016, 10 千葉 (B)
- PD16003: 阿部聖, 浜田和弥, 金城紀子, 大城清哲, 金城僚, 仲間司. Hirschsprung 病類縁疾患に合併した慢性再発性多発性骨髄炎の1例. 第26回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2016, 10 千葉 (B)
- PD16004: 浜田和弥, 金城紀子. 回盲部動静脈瘻を合併した Banker 型若年性皮膚筋炎の一例. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016, 4 横浜 (B)
- PD16005: A pediatric EB-LPD case following cord blood transplantation as unusual presenting form of circulatory disseminated monomorphic B cell. 日本血液学会全国学術集会 2016年10月横浜 (B)
- PD16006: 浜田和弥, 栗田愛理, 佐藤誠一, 高橋一浩, 金城紀子. 冠動脈瘤破裂で血管ペーチェット病と診断後, 長期経過で回腸末端部潰瘍を合併した16歳男児例. 第52回九州リウマチ学会 熊本 (B)
- PD16007: 浜田和弥, 栗田愛理, 佐藤誠一, 高橋一浩, 金城紀子. 冠動脈瘤破裂で血管ペーチェット病と診断後, 長期経過で回腸末端部潰瘍を合併した16歳男児例. 沖縄小児科学会第87回例会 (C)
- PD16008: 浜田有為子, 仲村貞郎, 譜久原夏, 浜田和弥, 大城あずさ, 玉城邦人, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 太田孝男. 吸気性喘鳴による呼吸不全を来したムコ多糖症の11歳男児例. 第85回沖縄小児科学会. 2016.3 (C)
- PD16009: 仲村貞郎, 大城あずさ, 玉城邦人. 片側上肢で発症した Acute motor sensory axonal (B)

neuropathy の一例. 2016. 6

- PD16010: 阿部聖, 浜田和弥, 仲村貞郎, 大城あずさ, 兼次拓也. 頭痛と抑うつ症状で発症した混合性胚細胞腫瘍の一例. 第 94 回沖縄小児神経研究会, 2016. 7 (C)
- PD16011: 仲村貞郎, 新垣真弓, 浜田有為子, 譜久原夏, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 大城あずさ, 玉城邦人, 中村恭子, 本田涼子, 小野智憲, 戸田啓介. 脱力発作に対して脳梁離断術を行った徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかんの一例, 第 86 回沖縄小児科学会, 2016. 9 (B)
- PD16012: 仲村貞郎, 新垣真弓, 浜田有為子, 譜久原夏, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 大城あずさ, 玉城邦人, 中村恭子, 本田涼子, 小野智憲, 戸田啓介. 脱力発作に対して脳梁離断術を行った徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかんの一例, 第 50 回日本てんかん学会, 2016. 10 (C)
- PD16013: 仲村貞郎, 大城あずさ. ステロイド抵抗性でタクロリムスが有効であった眼筋型重症筋無力症の一例 第 98 回沖縄小児神経研究会, 2016. 11 (C)
- PD16014: 呉屋英樹, 飯田展弘, 吉田朝秀. 先天性鼻腔狭窄症による呼吸障害の一例. 第 85 回沖縄小児科学会 2016, 3. (C)
- PD16015: 吉田朝秀, 飯田展弘, 呉屋英樹, 佐辺直也. 先天性横隔膜ヘルニアの急性期栄養管理法についての検討. 第 52 回日本周産期・新生児医学会. 2016. 7 (B)
- PD16016: 阿部聖, 宮城俊雅, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 飯田展弘. 在胎 34-35 週の早産児における経静脈栄養を併用した栄養管理法の検討. 第 86 回沖縄小児科学会 2016, 9 (C)
- PD16017: 呉屋英樹, 吉田朝秀, 飯田展弘, 宮城俊雅, 阿部聖. 胎児期に CCAM (先天性肺嚢胞性腺腫様形成異常) が疑われた症例の検討. 第 86 回沖縄小児科学会 2016, 9 (C)
- PD16018: 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀. 先天性トキソプラズマ症の再燃に対し ST 合剤内服での加療を行った一例. 第 87 回沖縄小児科学会 2016, 12 (C)
- PD16019: 兼次拓也, 新垣真弓, 浜田有為子, 譜久原夏, 仲村貞郎, 浜田和弥, 金城紀子, 知念安紹. 頭痛, 無月経を契機に診断に至ったプロラクチノーマの 1 女児例. 第 86 回沖縄小児科学会, 2016, 9 (C)
- PD16020: 金城紀子, 神谷鏡子, 仲本千佳子, 金城さおり, 金城僚. 沖縄で初めて実施したホスピタル・トイ・キャラバンを通して病児の医療環境を考える. 第 5 回日本小児診療多職種研究会. 2016, 7. 横浜 (B)

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. f functional MRI を用いた聴覚, 前庭覚, 味覚, 嚥下機能, 喉頭機能, 顔面神経機能の研究 (喜友名朝則, 喜瀬乗基, 平塚宗久, 鈴木幹男)

functional MRI による脳機能解析は 1991 年に初めて報告され, 優れた空間分解能と時間分解能, 被爆がないことから急速に研究が進んでいる。頭頸部領域には感覚器が多く含まれ, 感覚器障害が生じた場合の中枢での感覚受容メカニズムを解明することは临床上重要である。functionalMRI を用いて聴覚, 嗅覚, 前庭覚, 嚥下機能, 味覚, 喉頭機能について解析を進めている。タスク施行時と安静時の functionalMRI を両方行い病態の解明に努めている。対象は健常人ボランティア及び耳鼻咽喉・頭頸部領域の感覚・運動障害を持つ患者(難聴, めまい, 嚥下障害, 発声障害, 味覚障害, 顔面神経麻痺など)で, 本研究に同意をえられたヒトである。実施場所(MRI 撮像)は, 当院放射線部の協力を得て医学部附属病院 MR 室でおこなう。データ解析は耳鼻咽喉・頭頸部外科に設置したワークステーションを用いておこなっている。喉頭機能に関しては痙攣性発声障害における脳機能の結果をまとめ国際誌に投稿した。嚥下機能に関しては健常者の脳機能に関して国内誌に投稿した。引き続き顔面神経麻痺患者の解析, 耳鳴患者の解析を中心に行っている。この研究は科学研究費補助金(基盤 C)より助成を受け実施した。

2. 頭頸部癌における低酸素誘導タンパク質の発現と高濃度酸素療法に関する研究(真栄田裕行)

Lysyl Oxidase type-1(以下 LOX-1)は, 低酸素濃度の環境下で誘導される遺伝子および遺伝子産物として知られている。また頭頸部扁平上皮癌において高頻度に発現し, 予後やリンパ節転移の予測因子になり得ることが報告されている。

本研究は LOX-1 の臨床応用を目指しており, 最終的には頭頸部癌に有効な新規治療方法を確立することを目的としている。現在までの具体的成果として, ヒト LOX-1 の cDNA クローニングを行い, 種々の方法で結合タンパク質の探索をすると共に, 抗 LOX-1 抗体を作製して LOX-1 の細胞内発現や局在を検討した。今後は頭頸部癌細胞株あるいは組織における LOX-1 の発現解析を順次施行する予定である。本研究の申請により 2015 年に科学研究費補助金(基盤 C)を獲得している。

3. 頭頸部がん罹患率が高い地域での飲酒・喫煙に関する遺伝子多型の解析(山下懐, 池上太郎)

頭頸部癌の約 80%は飲酒, 喫煙に関連したものと云われ, 飲酒量や喫煙量が多いと頭頸部癌の発症リスクが高まることは明らかだが, アルコールやたばこの代謝に関連する遺伝子多型がわかっており, 特にアジア人では遺伝子多型により, 頭頸部癌の発症リスクに差があることも明らかになっている。

下咽頭癌, 喉頭癌の発症においても, アルコール代謝関連遺伝子である Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B), Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) および, たばこ代謝関連遺伝子である Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1), Glutathione S-transferase (GST) の遺伝子多型が影響しているといわれている。

喉頭癌 29 例, 下咽頭癌 67 例, コントロール群 123 例のアルコール代謝関連遺伝子である ADH1B, ALDH2, たばこ代謝関連遺伝子である CYP1A1 MspI, CYP1A1 Ile462Val, GSTM1, GSTT1, GSTP1 の遺伝子多型を解析し, 交絡因子; 年齢, 性別, Body mass index {BMI; 体重(kg)/身長(m)²}, 飲酒量 {1 日の純アルコール量 (g); 摂取量 (ml) × 度数 (%) / 100 × 0.8}, 喫煙量 {Brinkman index; 本数 / 日 × 年数}を含めた症例対象研究を行った結果, 下咽頭癌は

ADH1B*1/*1, ALDH2*1/*2 の遺伝子多型が有意に危険因子となり (OR=5.44, 95%CI=1.34-22.16, p=0.018, OR=7.19, 95%CI=2.47-20.93, p<0.001), 喉頭癌は GSTM1 null の遺伝子多型が有意に危険因子となることがわかった (OR=3.63, 95%CI=1.26-10.45, p=0.017)。また、遺伝子多型の影響はアルコールやたばこの摂取量が比較的少ない群で強くなることがわかり、下咽頭癌と喉頭癌で危険因子となる遺伝子多型に違いがあることも示唆された。基盤研究 C を獲得し研究を続けている。

4. 沖縄県における難聴遺伝子に関する研究 (我那覇章, 鈴木幹男)

本研究は、① 次世代シーケンサ (ターゲットリシークエンス, エクソーム解析) による塩基配列の決定と変異の抽出, ② 変異の解析と直接シーケンサ法による変異の確認, ③ 疾患の原因となる変異かどうかの解析 (発現解析等) の 3 つの部分から構成される。

研究の対象症例として約 200 症例より採血を行い、核酸の抽出をおこなった。また、次世代シーケンサによる 96 難聴関連遺伝子をターゲットとした HaloPlex target DNA enrichment system パネルを作製した。

これまでに直接シーケンサ法及び次世代シーケンサ法を用いて、81 家系の難聴遺伝子解析を行い 51 家系において原因と考えられる難聴遺伝子変異を同定し、そのうち 20 家系で新規変異が原因と考えられる解析結果を得た。本研究成果の一部として CHARGE 症候群例は、臨床データとともに国際誌に掲載された。世界で 3 例目の報告となる DIAPH1-RD など希少疾患も本解析により明らかとなっており国際誌に掲載予定である。

この研究の一部は科学研究費補助金 (基盤研究 C) より助成を受け行い実施した。

5. 頭頸部癌細胞におけるリゾフォスファチジン酸受容体 LPA4 発現の意義に関する研究 (又吉宣)

リゾフォスファチジン酸 (LPA) は生体内において細胞の増殖能や遊走能の亢進, 抗アポトーシス作用等様々な生理活性を有する脂質メディエーターである。その受容体のサブタイプは、以前より知られている

LPA1-3 に加え、新たに遺伝的系譜を異にする LPA4-6 に

関する研究が進んでいる。我々は、ヒト喉頭癌細胞株 SQ20B, ヒト咽頭癌細胞株 Detroit562, ヒト子宮頸癌細胞株 HeLa 等を用い LPA 受容体サブタイプの発現様式や LPA 刺激に対する増殖応答, 遊走, 抗アポトーシス作用に関する変化を調べた。SQ20B では増殖, 遊走能において LPA 刺激に対する応答がみられ, アデノウイルスベクターを用い LPA4 を過剰発現させた細胞株ではその作用が減弱した。LPA1 と LPA4 の下流のシグナリングが拮抗することが示唆され, その下流のシグナリングについて解析し, 国際誌に発表した。さらに実際の頭頸部癌についての発現を検討中であるが, いまのところ有意の結果が得られてない。この研究は科学研究費補助金 (基盤 C) から助成を受け実施している。

6. 頭頸部微小癌を見逃さない: 新規蛍光プローブによる微小癌同定法の確立 (池上太郎, 平川仁, 又吉宣)

頭頸部癌では、各種治療が開発されている現在でも、外科治療がゴールドスタンダードである。手術では病変を遺残すれば再発し、逆に大きく切除した場合には手術侵襲が大きくなり術後の QOL が低下するという問題がある。切除マージンは、個々の病態に応じた距離で設定するが、ルゴール (複方ヨード・グリセリン) を用いた観察を参考にすることが多い。しかし、ルゴール染色は色落ちしやすく、微小病変 (5 mm 以下) を検出できないという問題点がある。最近、癌細胞を特異的に光らせる蛍光色素プロテオグリーンが開発された。プロテオグリーンは、癌細胞自体が蛍光を発するため、1 mm 以下の微小癌も発見することができる可能性が高い。そこで、当科ではプロテオグリーンを用いて、頭頸部微小癌の可視化を試みている。本研究では挑戦的萌芽研究の研究助成を受け実施している。

7. ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌における樹状細胞を用いた新規ワクチン治療の開発 (上原貴行, 池上太郎, 近藤俊輔, 鈴木幹男)

我々は、近年注目されているヒトパピローマウイルス (HPV) 関連頭頸部癌に対する新たな治療戦略として

樹状細胞(Dendritic cell; 以下 DC)免疫ワクチン治療の開発を目的とした研究を行っている。抗原特異的な DC ワクチンを作製するために、細胞性免疫応答(主として細胞障害性 T リンパ球; CTL による)を規定する重要な因子であるヒト適合抗原(以下 HLA)として日本人に最多の HLA A*2402 陽性者を対象に、適合する血液ドナーを探索し、現在まで目的とする適合者として健常ボランティア 2 例(全 7 例中)を抽出した。In vitro 下の DC ワクチンの作製方法として、Miltenyi 社の磁気ビーズを用いた Positive selection 法により、CD14 陽性細胞および CD8 陽性細胞(CTL 分画)の分離を行い、CD14 陽性細胞においては、IL-4/GM-CSF やその他各種サイトカイン(TNF α , IL-1 β , IL-6, PGE2)を用いて維持培養し DC への分化・成熟化を誘導した。また、Jang らが報告した HPV E6, E7 蛋白のうち HLA A24 拘束性を有するペプチド(計 6 種)を合成し、これを各々 DC に曝露することで抗原特異的 DC ワクチンを作製した。現在継続して、本 DC ワクチンを当科にて所有している HLA A*2402 陽性頭頸部癌細胞株(HSC4 細胞)に CTL とともに混合培養し、細胞障害性試験での解析を行っている。また、今後これらを in vivo や臨床研究へ継続していくことを目的としている。なお本研究の助成には、科学研究費補助金を 2014~2016 年度(若手 B)、2017 年~(基盤 C)受けており研究を継続している。

8. 内反性乳頭腫、上顎悪性腫瘍におけるヒト乳頭腫ウイルスの感染・内反性乳頭腫の術前診断、術後再発に関する研究(長谷川昌宏, 山下懐, 池上太郎, 上原貴行, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男)

内反性乳頭腫と癌病変が混在する病変を認めるものの、癌化のメカニズムや HPV 感染が果たす役割は不明の点が多い。子宮頸癌では軽度異型性, 中等度異型性, 高度異型性, 上皮内癌へと進行してゆく経過を観察できるため、HPV 感染による癌化のステップは子宮頸癌でよく解析されている。子宮頸癌ではインテグレーションと長期間の持続感染を経て、高度異形成から上皮内癌, 浸潤癌へ移行する。

HPV により癌化を生じるためには、インテグレーションによる E6・E7 の高発現が必要であるため、E6・E7 高発現を確認することが HPV 関連頭頸部癌の診断に必要である。良好な抗体がないことから、E6/E7 遺伝子発現で代用する報告が多い。そこで、炎症性粘膜, 内反性乳頭腫, 内反性乳頭腫の悪性転化例, 上顎癌の組織を用いて、HPV 感染, ウイルス量, 細胞サイクルに関係する蛋白を定量的 PCR, 免疫染色を用いて検討している。これらの研究内容は国際学会, 国際誌に投稿し受理された。研究結果から、内反性乳頭腫では senescence のプロセスを有し、発癌過程で生じる p16 上昇と senescence による p16 上昇の 2 つの側面を有していることが判明した。さらに解析を進め、癌化のマーカーを見つけ出す予定である。

また科学研究費補助金(基盤 C)を 2015 年から獲得し研究を進めている。

9. 頭頸部癌発症に関与するウイルス感染の研究(長谷川昌宏, 鄧澤義, 池上太郎, 上原貴行, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 我那覇章, 鈴木幹男)

頭頸部がんのウイルス感染(HPV, EBV), 腫瘍の生物学的活性(腫瘍内低酸素状態, グルコース取り込み能)などの測定パラメーターと臨床的パラメーター(喫煙・飲酒の生活習慣, 導入化学療法への反応, 放射線治療への反応, 予後)の相関を明らかにし、頭頸部がんの一次治療の選択, 予後予測に役立てることを目標とし実施した。1)ウイルス感染: HPV では HPV 関連癌の診断には PCR 法による HPV-DNA のチェックでは不十分であり、予後との相関も弱いことを国際誌に発表した。HPV 関連癌の診断には p16 免疫染色を行い 70%以上陽性な場合は、HPV-DNA 検査または HPV in situ hybridization を行うこと cost effective な方法であることを明らかにした。EBV は上咽頭癌では持続感染がみられ発がんとの関連が示唆されたが、その他の部位では関連がなかった。2)腫瘍の生物学的活性: MTV が大きいものほど化学放射線治療で残存する傾向があることを報告した。3)頭頸部がんの de-escalation study を倫理委員会の承認を受け開始した。2015 年から科学研究費補助金(基盤 C)を獲得し研究している。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Maeda H, Deng Z, Ikegami T, Matayoshi S, Agena S, Kiyuna A, Yamashita Y, Uehara T, Ganaha A, Suzuki M. Branchiogenic carcinoma with high-risk-type human papillomavirus infection: A case report. *Oncol Lett* 12: 2087-2091, 2016. (A)
- OI16002: Yamashita Y, Uehara T, Hasegawa M, Deng Z, Matayoshi S, Kiyuna A, Kondo S, Maeda H, Ganaha A, Suzuki M. Squamous cell carcinoma antigen as a diagnostic marker of nasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy* 30: 122-7, 2016. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4287. Epub 2016 Feb 12. (A)
- OI16003: Hirakawa H, Hanai N, Ozawa T, Suzuki H, Nishikawa D, Matayoshi S, Suzuki M, Hasegawa Y. Prognostic impact of pathological response to neoadjuvant chemotherapy followed by definitive surgery in sinonasal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 38: 1:E1305-11, 2016. doi: 10.1002/hed.24217. Epub 2016 Mar 2. (A)
- OI16004: Zhang C, Deng Z, Chen Y, Suzuki M, Xie M. Is there a higher prevalence of human papillomavirus infection in Chinese laryngeal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273: 295-303, 2016. doi: 10.1007/s00405-014-3345-3. Epub 2014 Oct 26. (A)
- OI16005: Suzuki H, Nishio M, Nakanishi H, Hanai N, Hirakawa H, Kodaira T, Tamaki T, Hasegawa Y. Impact of total lesion glycolysis measured by (18)F-FDG-PET/CT on overall survival and distant metastasis in hypopharyngeal cancer. *Oncol Lett* 12: 1493-1500, 2016. (A)
- OI16006: Takehana K, Kodaira T, Tachibana H, Kimura K, Shimizu A, Makita C, Tomita N, Nishikawa D, Suzuki H, Hirakawa H, Hanai N, Hasegawa Y. Retrospective analysis of the clinical efficacy of definitive chemoradiotherapy for patients with hypopharyngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 46: 344-9, 2016. doi: 10.1093/jjco/hyv216. Epub 2016 Jan 29. (A)
- OI16007: Suzuki H, Beppu S, Hanai N, Hirakawa H, Hasegawa Y. Lymph node density predicts lung metastases in oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 54: 213-8, 2016. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.11.002. Epub 2015 Dec 2. (A)
- OI16008: Goto M, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Suzuki H, Hyodo I, Kodaira T, Ogawa T, Fujimoto Y, Terada A, Kato H, Hasegawa Y. Prognostic factors and outcomes for salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the tongue. *Asia Pac J Clin Oncol* 12: e141-8, 2016. doi: 10.1111/ajco.12087. Epub 2013 Aug (A)

2.

- OI16009: Kimura K, Kodaira T, Tomita N, Tachibana H, Makita C, Yoshida M, Nishikawa D, Hirakawa H, Suzuki H, Hanai N, Hasegawa Y. Clinical results of definitive intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer: retrospective analysis of treatment efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol* 46: 78-85, 2016. doi: 10.1093/jjco/hyv157. Epub 2015 Oct 23. (A)
- OD16001: 平川仁, 鈴木幹男: 舌癌に対するセンチネルリンパ節生検の有用性 舌リンパ節の検出例を通して. *耳鼻咽喉科臨床* 109: 762-3, 2016. (B)
- OD16002: 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 平塚宗久, 又吉宣, 鈴木幹男: 健常人の唾液嚥下時における脳活動 functional MRI を用いた検討. *耳鼻と臨床* 62: 151-8, 2016. (B)
- OD16003: 与座要, 我那覇章, 與那覇綾乃, 東野哲也, 鈴木幹男: 小児人工内耳術後コミュニケーションモードに影響を与える要因の検討. *Audiology Japan* 59: 224-231, 2016. (B)
- OD16004: 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 真栄田裕行, 又吉宣, 比嘉麻乃, 鈴木幹男: 喉頭乳頭腫におけるヒト乳頭腫ウイルス感染と臨床経過. *喉頭* 28: 24-30, 2016. (B)

症例報告

- CD16001: 真栄田裕行, 當山昌那, 安慶名信也, 又吉宣, 鈴木幹男: 副咽頭間隙に発生した海綿状血管腫の1手術例. *頭頸部外科* 26: 109-113, 2016. (B)
- CD16002: 山城啓太, 平安名常一, 安座間喜明, 伊良波裕子, 山城恒雄, 木下亮, 戸板孝文, 當山昌那, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男, 村山貞之: 選択的動注化学放射線療法により根治を得た Rouviere リンパ節転移を伴う上顎洞癌の1例. *癌と化学療法* 43: 243-6, 2016. (B)
- CD16003: 真栄田裕行, 親川仁貴, 鈴木幹男: 茎状突起過長症の手術治療. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 88: 57-60, 2016. (B)

総説

- RD16001: 鈴木幹男, 上原貴行, 山下懐, 真栄田裕行, 平川仁: 頭頸部癌の診断と治療. *沖縄県医師会報* 52: 804-9, 2016. (B)
- RD16002: 鈴木幹男, 山城拓也, 又吉宣: 【耳鼻咽喉科処方マニュアル】 耳・鼻・喉の感染症/炎症《口腔・咽頭・唾液腺》 難治性口腔咽頭潰瘍. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 88: 126-9, 2016. (B)
- RD16003: 鈴木幹男: 【痛みとかゆみ】 痛み・かゆみの科学 痛みの評価. *JOHNS* 32: 555-8, 2016. (B)
- RD16004: 鈴木幹男, 上原貴行: 【中咽頭癌-HPV の視点からみた大きな変化】 疫学と病態 中咽頭癌と子宮頸癌の HPV の違いは?. *JOHNS* 32: 287-292, 2016. (B)
- RD16005: 真栄田 裕行: 頸部郭清術のメルクマール これから頸部郭清を始める頭頸部外科医のために. *耳鼻咽喉科臨床* 109: 672-3, 2016. (B)
- RD16006: 山下 懐: プライマリ・ケアコーナー 内視鏡下鼻内手術の進歩. *沖縄県医師会報* 52: 508-510, 2016. (B)

国際学会発表

- PI16001: 鈴木幹男: Branchiogenic carcinoma with high-risk type human papillomavirus

infection. EUROGIN2016, Austria. 6/15~18, 2016.

PI16002: 真栄田裕行: The therapeutic of HER2-positive recurrent salivary duct carcinoma by molecular gene target drug with irradiation. 21st World Congress on Advances in Oncology and 19th International Symposium on Molecular Medicine, Greece. 10/6~8, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 喜友名朝則: 当科で経験した喉頭乳頭腫症例. 第31回西日本音声外科研究会, 愛媛. 1/9, 2016.
- PD16002: 平川仁: 口腔癌に対する術前化学療法の組織学的効果と予後との相関. 第26回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会, 愛知. 1/28~29, 2016.
- PD16003: 山城拓也: 呼吸時呼吸困難を呈した代償性舌扁桃肥大の一例. 第26回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会, 愛知. 1/28~29, 2016.
- PD16004: 照喜名玲奈: 特発性浅側頭動脈瘤の一例. 第26回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会, 愛知. 1/28~29, 2016.
- PD16005: 山城拓也, 真栄田裕行, 喜瀬乗基, 安慶名信也, 又吉宣, 鈴木幹男: FK-WO リトラクターを用いて TOVS を行った代償性舌扁桃肥大の一手術例. 第58回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 2/10, 2016.
- PD16006: 喜瀬乗基, 喜友名朝則, 又吉宣, 比嘉麻乃, 鈴木幹男: fMRI を用いた嚥下運動の解析について. 第39回日本嚥下医学会総会・学術講演会, 大阪. 2/12~13, 2016.
- PD16007: 喜友名朝則: 当科における喉頭乳頭腫の臨床的検討. 第28回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 大阪. 3/3~4, 2016.
- PD16008: 喜瀬乗基: 音声障害症例における自覚的評価と他覚的検査の比較検討. 第28回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 大阪. 3/3~4, 2016.
- PD16009: 比嘉輝之: 補聴器ってどんなもの?~知って納得. 補聴器のあれこれ~. 市民公開講座「耳の日」講演会, 沖縄. 3/6, 2016.
- PD16010: 我那覇章: 聴覚を獲得するサイボーグ技術~人工聴覚器の最前線~. 市民公開講座「耳の日」講演会, 沖縄. 3/6, 2016.
- PD16011: 饒波正史, 上原貴行, 山下懐, 平川仁, 鈴木幹男: 副鼻腔乳頭腫を疑った特発性髄液漏の一例. 第59回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 3/23, 2016.
- PD16012: 杉田早知子, 真栄田裕行, 安慶名信也, 山城拓也, 鈴木幹男: 固有鼻腔に発生した平滑筋肉腫の治療経験. 第59回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 3/23, 2016.
- PD16013: 鈴木幹男: Clinical importance of HPV testing in advanced oropharyngeal cancer. 16th Japan-Korea Joint Meeting of OHNS, 東京. 3/28~30, 2016.
- PD16014: 真栄田裕行: Several examinations concerning unknown primary origin tumors in our institution. 16th Japan-Korea Joint Meeting of OHNS, 東京. 3/28~30, 2016.
- PD16015: 喜瀬乗基, 喜友名朝則, 又吉宣, 比嘉麻乃, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科の音声障害患者における自覚的評価と他覚的検査の比較検討. 第126回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 4/2, 2016.
- PD16016: 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 又吉宣, 比嘉麻乃, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 喉頭乳頭腫の

- 臨床統計. 第 126 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 4/2, 2016.
- PD16017: 真栄田裕行, 安慶名信也, 上原貴行, 山城拓也, 山下懐, 平川仁, 鈴木幹男: 過去 10 年間に当科で経験した原発不明癌症例の検討. 第 126 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 4/2, 2016.
- PD16018: 鈴木幹男: 甲状腺癌の外科的治療と分子標的薬. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 愛知. 5/18~19, 2016.
- PD16019: 我那覇章, 比嘉輝之, 與那覇綾乃, 近藤俊輔, 鈴木幹男: 沖縄県における難聴遺伝子解析. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 愛知. 5/18~19, 2016.
- PD16020: 上原貴行, 山下懐, 平川仁, 安慶名信也, 又吉宣, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 頭頸部癌症例における EB ウイルス (EBV) とヒト乳頭腫ウイルス (HPV) の感染と遺伝子型における検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 愛知. 5/18~19, 2016.
- PD16021: 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 真栄田裕行, 又吉宣, 比嘉麻乃, 鈴木幹男: 痙攣性発声障害における脳領域安静時機能的結合の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 愛知. 5/18~19, 2016.
- PD16022: 山下懐, 平川仁, 上原貴行, 饒波正史, 鈴木幹男: 鼻副鼻腔疾患における HPV 感染有無と pRb, p53, p16 の免疫組織学的検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 愛知. 5/18~19, 2016.
- PD16023: 喜瀬乗基: fMRI を用いた顔面神経麻痺症例の脳機能解析. 第 39 回日本顔面神経学会, 大阪. 5/28~29, 2016.
- PD16024: 近藤俊輔: Saito-Box を用いた顔面神経麻痺評価の有用性. 第 39 回日本顔面神経学会, 大阪. 5/28~29, 2016.
- PD16025: 又吉宣, 安慶名信也, 山城拓也, 鈴木幹男: FK-WO リトラクターを用いた咽頭魚骨除去術の経験. 第 60 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 6/2, 2016.
- PD16026: 真栄田裕行, 安慶名信也, 又吉宣, 山城拓也, 上原貴行, 山下懐, 平川仁, 鈴木幹男: 頭頸部原発不明癌に関する臨床的検討. 第 40 回日本頭頸部癌学会, 埼玉. 6/9~10, 2016.
- PD16027: 平川仁, 花井信広, 鈴木秀典, 西川大輔, 鈴木幹男, 長谷川泰久: 頸部食道がんに対する術前化学療法の病理学的効果と意義. 第 40 回日本頭頸部癌学会, 埼玉. 6/9~10, 2016.
- PD16028: 安慶名信也, 上原貴行, 山下懐, 又吉宣, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科における耳下腺癌の検討. 第 40 回日本頭頸部癌学会, 埼玉. 6/9~10, 2016.
- PD16029: 饒波正史, 上原貴行, 杉田早知子, 平川仁, 山下懐, 鈴木幹男: 多彩な脳神経症状をきたした鼻性頭蓋内合併症の 1 例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 鹿児島. 6/23~24, 2016.
- PD16030: 杉田早知子, 真栄田裕行, 又吉宣, 安慶名信也, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: 鼻腔に発生した平滑筋肉腫の 1 例. 第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 鹿児島. 6/23~24, 2016.
- PD16031: 平川仁: 舌癌に対するセンチネルリンパ節生検の有用性-舌リンパ節の検出例を通し

- て- 第 31 回日耳鼻九州連合地方部会学術講演会, 佐賀. 7/16~17, 2016.
- PD16032: 平塚宗久: 顔面神経麻痺評価法における Saito-Box の有用性. 第 31 回日耳鼻九州連合地方部会学術講演会, 佐賀. 7/16~17, 2016.
- PD16033: 喜友名 朝則: 痙攣性発声障害における脳領域安静時機能的 MRI を用いた解析. 東京医科大学研究会, 東京. 7/23, 2016.
- PD16034: 金城秀俊, 真栄田裕行, 饒波正史, 安慶名信也, 又吉宣, 山城拓也, 鈴木幹男: 挿管困難をきたした振り子様喉頭蓋嚢胞の一例. 第 128 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/23, 2016.
- PD16035: 杉田早知子, 真栄田裕行, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: 難治性口腔咽頭潰瘍の経過中にベーチェットが疑われた一例. 第 128 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/23, 2016.
- PD16036: 真栄田裕行, 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 杉田早知子, 新垣香太, 鈴木幹男: 側頭骨外顔面神経鞘腫摘出におけるビーバーメスの使用経験. 第 128 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/23, 2016.
- PD16037: 上原貴行, 山下懐, 鈴木幹男: 当科における鼻内視鏡下涙嚢鼻腔吻合術(DCR)の治療成績. 第 128 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/23, 2016.
- PD16038: 安慶名信也, 饒波正史, 金城秀俊, 又吉宣, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 過去 10 年間に於ける耳下腺癌の臨床統計. 第 128 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/23, 2016.
- PD16039: 近藤俊輔, 我那覇章, 比嘉輝之, 與那覇綾乃, 鈴木幹男: Saito-Box を用いた顔面神経麻痺の他覚的評価. 第 128 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/23, 2016.
- PD16040: 喜瀬乗基, 喜友名朝則, 又吉宣, 平塚宗久, 鈴木幹男: 健常人の唾液嚥下時における脳活動-functional MRI を用いた検討-. 第 128 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/㉓, 2016.
- PD16041: 我那覇章, 與那覇綾乃, 比嘉輝之, 近藤俊輔, 鈴木幹男: 次世代シーケンサーを用いた難聴の遺伝子解析. 第 128 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/23, 2016.
- PD16042: 山下懐, 平塚宗久, 上原貴行, 鈴木幹男: 鼻副鼻腔疾患と HPV 感染および pRb, p53, p16 免疫組織学的検討. 第 128 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/23, 2016.
- PD16043: 又吉宣, 安慶名信也, 喜瀬乗基, 金城秀俊, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科で行った経口的ビデオ喉頭鏡下手術(TOVS)の検討. 第 128 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/23, 2016.
- PD16044: 比嘉朋代: 子供の鼻の話. 市民公開講座「鼻の日」講演会, 沖縄. 8/11, 2016.
- PD16045: 上原貴行: はななどのいろいろ. 市民公開講座「鼻の日」講演会, 沖縄. 8/11, 2016.
- PD16046: 真栄田裕行, 喜友名朝則, 杉田早知子, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: 耳下腺内顔面神経本幹に発生した神経鞘腫摘出におけるビーバーメスの使用経験. 第 29 回日本口腔・咽頭科学会総会・学術講演会, 島根. 9/4, 2016.
- PD16047: 金城秀俊, 真栄田裕行, 又吉宣, 上原貴行, 安慶名信也, 山下懐, 平川 仁, 鈴木幹男: HER2 陽性唾液腺導管癌に対する放射線併用分子標的薬治療を施行した一例. 第

- 61 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 9/28, 2016.
- PD16048: 嘉陽祐紀, 我那覇 章, 比嘉輝之, 近藤俊輔, 鈴木幹男: 当科における鼓室型グロームス腫瘍の治療経験. 第 61 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 9/28, 2016.
- PD16049: 比嘉輝之, 我那覇 章, 與那覇綾乃, 近藤俊輔, 鈴木幹男: DIAPH1 遺伝子変異による難聴と血小板減少を認めた一家系. 第 61 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 9/28, 2016.
- PD16050: 真栄田裕行, 金城秀俊, 上原貴行, 安慶名信也, 又吉 宣, 山下 懐, 平川 仁, 鈴木幹男: 当科における TS-1 使用状況の現況. 第 61 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 9/28, 2016.
- PD16051: 我那覇章, 與那覇綾乃, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 次世代シーケエンサーを用いた沖縄の難聴遺伝子解析. 第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会, 長野. 10/5~8, 2016.
- PD16052: 我那覇章: 外耳道後壁保存型鼓室形成術. 第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会, 長野. 10/5~8, 2016.
- PD16053: 近藤俊輔, 我那覇章, 比嘉輝之, 與那覇綾乃, 鈴木幹男: 中耳真珠腫初回手術長期経過例の検討. 第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会, 長野. 10/5~8, 2016.
- PD16054: 比嘉輝之, 近藤俊輔, 我那覇章, 鈴木幹男: 当科における真珠腫初回手術例の検討. 第 26 回日本耳科学会総会・学術講演会, 長野. 10/5~8, 2016.
- PD16055: 近藤俊輔, 我那覇章, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 3D Accutomo を用いた外傷性耳小骨連不全の診断. 耳鼻咽喉科 3D 断層画像研究会, 長野. 10/6, 2016.
- PD16056: 真栄田裕行, 比嘉朋代, 上原貴行, 山下懐, 鈴木幹男: 主剤に CDGP を用いた進行上顎洞癌に対する超選択的動注療法の検討-特に Rouviere リンパ節転移症例について-. 第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 栃木. 10/13~15, 2016.
- PD16057: 山下懐, 上原貴行, 比嘉朋代, 平塚宗久, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 上顎に発生した角化嚢胞性歯原性腫瘍の検討. 第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 栃木. 10/13~15, 2016.
- PD16058: 上原貴行, 山下懐, 比嘉朋代, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科における鼻内視鏡下涙囊鼻腔吻合術(DCR)症例の検討. 第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 栃木. 10/13~15, 2016.
- PD16059: 比嘉朋代, 山下懐, 上原貴行, 鈴木幹男: 視器障害をきたした副鼻腔疾患の臨床的検討. 第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 栃木. 10/13~15, 2016.
- PD16060: 真栄田裕行, 上原貴行, 鈴木幹男: 頭頸部領域の進行原発不明癌 N3 症例に関する臨床的検討. 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 神奈川. 10/20~22, 2016.
- PD16061: 上原貴行, 鈴木幹男: HPV16 陽性頭頸部癌における HPV16LCR 領域内 CpG サイトの DNA メチル化に関する研究. 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 神奈川. 10/20~22, 2016.
- PD16062: 安慶名信也, 金城秀俊, 真栄田裕行, 鈴木幹男, 佐々木高信, 照屋孝夫: 甲状腺癌縦隔転移に対して VATS を施行した 2 症例の検討. 第 49 回日本甲状腺外科学会学術集会, 山梨. 10/27~28, 2016.
- PD16063: 金城秀俊, 又吉宣, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 副甲状腺腫瘍からの出血により咽頭腫脹をきたした一例. 第 49 回日本甲状腺外科学会学術集会, 山梨. 10/27

～28, 2016.

- PD16064: 安慶名信也, 金城秀俊, 上里迅, 上原貴行, 又吉宣, 山下懐, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 二次癌の手術法・切除範囲の決定に逡巡した症例の検討. 第10回九州頭頸部癌フォーラム, 福岡. 10/29, 2016.
- PD16065: 喜友名朝則: 琉球古典音楽の発声法の検討. 第61回日本音声言語医学会総会・学術講演会, 神奈川. 11/3～4, 2016.
- PD16066: 真栄田裕行, 安慶名信也, 金城秀俊, 又吉宣, 平川仁, 鈴木幹男: 甲状腺未分化癌の経過-特に手術施行例の検討-. 第68回日本気管食道科学会総会・学術講演会, 東京. 11/17～18, 2016.
- PD16067: 金城秀俊, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 挿管困難を来した振り子様巨大喉頭蓋嚢胞の1例. 第68回日本気管食道科学会総会・学術講演会, 東京. 11/17～18, 2016.
- PD16068: 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 内転型痙攣性発声障害における手術(甲状軟骨形成術Ⅱ型)前後の脳活動の検討. 第68回日本気管食道科学会総会・学術講演会, 東京. 11/17～18, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 臨床精神神経薬理学に関する研究

治療抵抗性うつ病に対する lamotrigine 強化療法についての研究を継続している。

1) 原則的には、うつ病は病前まで回復し寛解すると言われている。しかし、標準的薬物療法に治療反応性が乏しいうつ病患者は少なからず存在し、そのうち何割かは治療抵抗性を示す。いくつもの抗うつ薬および強化療法を用いる包括的アルゴリズム研究である STAR*D では、2 段階以上の薬物療法に反応しない患者ではその後の寛解率が劇的に低下し、寛解に至らない患者はより頻回にうつ状態を呈することを論証した。そこで我々は、治療抵抗性うつ病に新たな治療戦略開発すべく、気分安定薬である lamotrigine を強化療法として用い、これらの薬物の有用性を示唆する結果を得た (Kagawa et al, Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics, 2010)。

2) lamotrigine の治療反応性と lamotrigine 血漿濃度との関連を検討したところ、lamotrigine 血漿濃度と治療反応性には有意な正の相関が存在し、有効血漿濃度域が存在することを明らかにした (Kagawa et al, Therapeutic Drug Monitoring, 2014)。この研究から更に一步進め、必要な lamotrigine 投与量が投与 2 週間目の lamotrigine 血漿濃度で予測可能であることを報告した (Nakamura et al, Therapeutic Drug Monitoring, 2016)。

3) 遺伝的に活性が規定された

UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 が lamotrigine の代謝に関与しており、てんかん患者を対象とした研究では 142T>G 変異遺伝子保有者では lamotrigine 血中濃度が低下すると報告されている。

我々は、lamotrigine 強化療法中の難治性うつ病性障害において、この遺伝子多型が lamotrigine 血漿濃度に影響するかを検討した。しかし、異なる遺伝型でも lamotrigine 血漿濃度に差はなく、遺伝子多型検索により投与前に lamotrigine 至適投与量を決定することはできないことを明らかにした。この結果は第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 (2016 年) にて「難治性うつ病性障害に対する lamotrigine 強化療法患者における UGT1A4 142T>C が lamotrigine 血漿濃度に与える影響」の演題で発表した。

4) 一方、lamotrigine は ABCB1 遺伝子多型がコードする薬物輸送蛋白である P 糖蛋白の気質であることが報告されている。そこで、この遺伝子多型が難治性うつ病性障害における lamotrigine 強化療法の治療反応性に影響を与えるか否かを検討した。その結果、ABCB1 遺伝子多型の C3435T, G2677T/A 多型が、lamotrigine への治療抵抗性に部分的に関与することが示唆された。この研究は第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 (2016 年) にて「Lamotrigine による難治性うつ病性障害強化療法の治療反応性と ABCB1 遺伝子多型との関連について」の演題で報告した。

5) 双極性障害に対する quetiapine 治療に付加された lamotrigine 増強療法の効果が、葉酸投与により無効化されると報告されている。更に、血中葉酸濃度はメチルテトラヒド葉酸還元酵素 (MTHFR) C677T 遺伝子多型の影響を受ける。そのため、この遺伝子多型と難治性うつ病性障害に対する lamotrigine 強化療法の治療反応性との関連を見た。異なる遺伝型で治療反応性に差はなく、この遺伝子多型は治療反応性に関連しないことが示唆された。これは第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 (2016 年) で「難治性うつ病性障害における

lamotrigine 強化療法の治療反応性と *MTHFR C677T* 遺伝子多型との関連」の演題で発表した。

2. 臨床心理学・社会精神医学分野における研究

精神疾患に対する治療法の一つに精神療法(心理療法)がある。近年、精神療法の治療効果研究も数多く実施され、「どのような疾患に」、「どのような精神療法が」、「どの程度効果的であるのか」については、実証的なデータによって説明することが可能となってきた。一方で、こうした臨床試験の結果のみに基づく治療法を選択では、たんにマニュアル化された治療を機械的に適用することとなり、真に効果を発揮することはできない。そこで、「どのような人に」、「どのような精神療法を逃えることが」、「どの程度効果的であるのか」についても検証する必要がある。こうした問題意識に基づき、当講座では、複数の個人差変数(病前気質や情報処理スタイル)に焦点を当て、症状の程度や疾患、治療技法との関連および因果関係について検討を進めている。また、自殺予防対策は、国民・国家にとって喫緊の課題であり、メンタルヘルスや精神疾患の予防・治療の両輪が、その対策の主軸にもなる。当講座では、一般住民をはじめ、広くゲートキーパーの要請に資する講演・啓発・研修活動を行っており、こうした実践活動が、「本当に役に立つ」ゲートキーパーを要請できているのか否かを、実証的な見地から検証している。

1) TEMPS-A / MPT 気質評価の臨床応用可能性に関する研究

今日の気分障害の診断・治療は、soft bipolarity の検出が重要である。近年、soft bipolarity の指標として病前気質評価が着目されている。本研究では、気分障害の病前気質評価スケールである Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-autoquestionnaire (TEMPS-A) 短縮版と Munich Personality Test (MPT) の一部を使用し、うつ病性障害、双極性障害、不安障害といった精神疾患の気質プロフィールの評価や抑うつ症状や認知機能への影響力を検討している。

最初の研究では、一般健常人とうつ病性障害・双極性障

害に罹患している者との病前気質を比較した。健常群 531 名、大うつ病性障害(MDD) 131 名、双極 II 型障害(BD II) 31 名、双極 I 型障害(BD I) 12 名に TEMPS-A/MPT バッテリーを施行した。その結果、①循環、不安、メランコリー気質は、気分障害群が全般に高い、②BD II は MDD より循環気質が高い、③BD II と BD I との間には有意差が見られないことが分かった。ただし、③については BD I の症例が少ないため、今後は症例数を追加して検討する必要がある。本研究は、Journal of Affective Disorders 誌に投稿準備中である。

次に、抑うつ症状への影響を検討した研究では、健常群 221 名を対象に、TEMPS-A/MPT バッテリー、SDS(抑うつ症状の評価)、ACS(感情への恐れの評価)の3種類の質問票を用いた調査を行った。その結果、①循環、焦燥、抑うつの3気質は抑うつ症状と正の関連があり、このうち、循環および焦燥気質は直接抑うつ症状を強める効果が認められる、②気質と抑うつ症状との関係は、感情への恐れ(自身の感情をコントロールできないという恐れ)が媒介する、という知見が得られた。

また、TEMPS-A・MPT の下位尺度の組み合わせによる気質プロフィールの分類を試みた結果、循環、焦燥、抑うつ気質の高さが特徴である「感情不安定性」、発揚、メランコリー気質の高さが特徴である「適応性」、そして、それぞれと不安気質の高低の組み合わせによる分類が可能であることが示された。

さらに、不安障害との関連を検証した研究では、社交不安障害、パニック障害、全般性不安障害が気分障害(MDD, BD II, BD I)と同様に、健常群よりも高い感情病気質傾向を有することが示され、感情気質の評価は気分障害だけでなく、不安障害においても一定の有用性をもつことが示唆されている。

TEMPS-A/MPT の得点が気分障害の鑑別診断補助に役立つかどうかを検討するため、判別分析を用いた解析を行った研究では、メランコリー、抑うつ気質の高さは MDD の診断を、メランコリー、循環気質の高さは BD の診断を予測する可能性が高いことを確認している。

また、認知機能との関連では、「実行注意」の個人差と、TEMPS-A/MPT で測定される感情気質との関連を検証している。健常群 89 名を対象に、TEMPS-A/MPT バッテリー

一、エフォートフルコントロール尺度(実行注意)、SDS(抑うつ症状の評価)、MDQ(躁症状の評価)の4種類の質問票を用いた調査を行った。その結果、循環気質者について、臨床的に有益な結果が得られた。①集中力が高いと抑うつ症状を緩和できる、②罰(嫌悪的な刺激)からの注意の背けやすいほど躁病エピソードや躁症状のリスクが高くなるが、罰(嫌悪的な刺激)に向き合うよう注意を保持できる者は、そのリスクが低くなることが示された。

さらに現在は、TEMPS-A/MPT バッテリーの短縮版を用いた研究を構想中である。短縮版を用いることで、症状や社会・生活機能に影響を及ぼす他の個人差変数(ストレッサー、ストレスや症状に対する態度および対処方略)など、種々のメカニズム指標を加えた大規模調査研究が可能となり、症状や機能障害を引き起こす心理学的モデルの構築が可能となる。こうしたデータは、疫学的・予防医学的な観点から重要であり、メンタルヘルス対策の一助にも資すると考えられる。次年度には、データ収集を開始する予定である。

2) 曖昧さへの態度が抑うつ・不安症状に及ぼす影響
曖昧さへの態度とは、“曖昧な刺激の処理において生じる、認知的・情緒的反応パターン”と定義され(西村, 2007)、心理的不適応との関連が示されている。実際、心理的不適応を引き起こすストレッサーの多くは、個人特性、環境、文脈、時期などによって、肯定的とも否定的とも捉えられる曖昧なものが多い。そのため、心理的不適応を引き起こすメカニズムにおいて、曖昧さへの態度を含めた、曖昧刺激に対する情報処理過程は重要な役割を担っており、心理的不適応との関連を明らかにすることは意義深い(e. g., McEvoy & Mahoney, 2011)。

我々はまず、曖昧さへの態度を測定する指標の整備を行った。既存の評価尺度である西村(2007)の開発した曖昧さへの態度尺度(Attitudes towards Ambiguity Scale: ATAS)は、大学生を対象として開発されたものである。一般人口あるいは臨床群への適用には再検討が必要と考えられた。そこで、幅広い年齢層の一般健康人 1003 名を対象に ATAS を実施し、再度因子分析を

行った。その結果、曖昧さの①享受、②不安、③排除、④無干渉という4因子構造が見出された。既存の ATAS の因子構造とは異なるが、認知-行動-情動的パターンの分類という観点から、より有用な因子構造が得られたと考えられた。本研究は、Current Psychology 誌(2017)にて発表した。

さらに、ATAS と抑うつ・不安症状および病前気質との関連を検討した研究も実施した。その結果、①曖昧さを享受することが、抑うつ・不安症状の軽減と関連し、②曖昧さを不安の思うことが、抑うつ・不安症状の増大と関連することが示された。また、病前気質との関連を検討した結果、③曖昧さを楽しむ態度は、発揚やメランコリー気質と、④曖昧さに対する不安は、発揚を除く全ての気質との正の関連が示された。曖昧な問題に直面すると、眼前の不安に対処できなくなったり、問題を回避する可能性が高い。そのため、心理的不適応と結びつく可能性がある。精神療法への示唆として、日常の(あるいは非日常)における曖昧さに対する不安を軽減し、それを楽しむ(享受する)態度を涵養することが重要であることが挙げられる。

3) 自閉症スペクトラムの心理学的病態解明に関する研究

自閉症スペクトラム障害(Autism spectrum disorder: ASD)には、さまざまな問題や症状が合併する(二次障害)ことが知られている。こうした二次障害が生じる機序を明らかにすることは、ASD 者の二次障害の治療・解決に必要な課題である。そこで、本研究では、ASD 者(ASD 特性)の認知特性を踏まえた調査を行い、二次障害が生じるメカニズムの解明を試みている。

まず、頻度の高い併存症状の一つに、衝動性が挙げられる。しかし、ASD の衝動性については、ADHD との合併の問題で論じられる程度で、実証的研究は未だ少ない。そこで本研究では、自閉症スペクトラム特性が衝動性を予測するのか、質問紙調査によって予備的に検討した。心身ともに健康な一般成人 1019 名を対象に、Autism-Spectrum Quotient(AQ: 自閉症スペクトラム特性)、TEMPS-A における Irritable Temperament 8 項目(IT: 衝動性)を用いた質問紙調査を実施した。階層

的回帰分析の結果、IT 得点に対する AQ 得点の影響は、年齢や性別を統制しても有意であった ($\beta = .343$, $p < .001$)。つまり、AS 特性は衝動性を予測する可能性が示された。

次に、同じく頻度の高い併存症状として、うつ・不安の問題が挙げられる。また、うつ・不安については、非 ASD 者であっても、自閉症スペクトラム傾向が、うつ・不安と有意な相関を示すことも示されている (Kurihara et al., 2007)。こうした問題がなぜ生じるのか。ASD の認知機能の特徴として、柔軟性の乏しさ (現代社会、日常生活では適応困難のリスクファクター) があり、これ自体が、うつ・不安にも影響を与える。とくにすぐに正解の出ない「曖昧な状況」では、ASD 者の情報処理はいつそう困難になると予想される。しかし、「曖昧な状況」に対する ASD 者の認知パターンや、「曖昧な状況」に対する態度と ASD 特性との関連、およびこれらとうつ・不安との関係は明らかにされていない。そこで、上記と同様のサンプルに対して、AQ (自閉症スペクトラム特性)、ATAS (曖昧さへの態度尺度)、SDS (うつ症状)、STAI (不安症状) を用いた質問紙調査を実施した。媒介分析の結果、AQ の下位尺度である「こだわり」が不安を強める直接効果、および「こだわり」が曖昧さへの享受に正の影響を及ぼし、曖昧さへの享受が不安を弱めるという間接効果が示された。

4) 自殺予防対策に検する研究 (一般住民に対するうつ病啓発講演の偏見・誤解)

メンタルヘルス対策 (一次予防) およびうつ病の早期発見・早期治療 (二次予防) において、うつ病の正しい理解、対策は重要な点である。本研究では、うつ病の偏見・誤解の改善に特化した啓発講演 (標的化講演) を 467 名、一般的な啓発講演 (非標的化講演) を 367 名の一般住民に実施し、うつ病に対する理解や態度の変化に及ぼす影響を検討した。

それぞれの講演前後でうつ病の認識と治療に関するアンケート調査を行った。アンケート項目は、恐怖・知識不足・性格面の弱さ・羞恥心・罪悪感・現実逃避・自覚への過信・自己制御への過信といったうつ病の認識に関する 8 項目と対応・治療に関する認識として、自発的援

助希求・家族相談・一般医受診・精神科受診・カウンセリングの役割・薬物療法の必要性・依存のリスク・薬物効果発現時期・再発予防効果・家族の対応に関する 10 項目であり、各項目を 5 段階評価した。

いずれの講演においても、講演後に「自覚への過信」を除く全ての項目が改善していた。また、講演前のアンケート項目について因子分析を行った結果、4 因子 (「疾病モデルの態度」「援助希求行動」「うつ病に対するネガティブな感情」「非薬物的な治療法」) が抽出された。次に年齢の影響を検討したところ、講演前後のいずれにおいても、年長者は「疾病モデルの態度」や「うつ病に対するネガティブな感情」の得点が低く、若年者は「援助希求行動」の得点が悪いことが示された。講演の種類については、標的化講演は、非標的化講演と比較して、「疾病モデルの態度」、「うつ病に対するネガティブな感情」や「非薬物的な治療法」の認識を改善させることが示された。以上より、うつ病の正しい認識獲得を意図した講演は、うつ病に対する態度や治療の考え方について、正確な知識を得ることに役立つことが示された。本研究は、BMC Health Services Research 誌 (2016) にて発表した。

3. 神経精神生理学に関する研究

当講座では光トポグラフィ (Functional Near-Infrared Spectroscopy, fNIRS)、事象関連電位 (Event-Related Potentials, ERPs) などの神経精神生理学的な手法を用いて、各種精神神経疾患の病態研究を行っている。

1) 気分障害研究

言語流暢性課題中の光トポグラフィ所見がうつ状態にある精神疾患の鑑別診断補助として有用とされ注目を集めているが、当科でもうつ状態を呈する各種精神疾患に対して光トポグラフィ検査 (NIRS) を実施してその病態について検討を行なっている。気分障害においては、臨床症状の改善が必ずしも社会復帰に結び付かず、脳機能改善を含めた回復なしには病前水準の社会機能を取り戻すことは難しい。症例毎の光トポグラフィ所見の検討では、m-ECT 後に脳血流の改善が現れ始

めており、その後の社会復帰に向けての良好な反応を示したことから、脳機能の回復を示唆する先行指標であった可能性が考えられる。光トポグラフィは、うつ病相を呈する疾患の補助診断的役割を担っているが、認知に関連した脳機能の経過による変化、回復度合いを客観的に把握する手段としても有用で、社会復帰を検討する際には重要だと考えられ報告を行っている。

事象関連電位を用いたうつ病の認知障害についての検討では、P300の発生源は健常群では両側前頭・側頭部に強い電流密度がみられたが、うつ病群では同部位の密度低下が見られた。N100は両群とも両側側頭部に電流密度分布が認められた。差波形のN2bについては健常群で両側前頭部にみられた電流密度分布がうつ病群では右前頭部で減弱していた。これらの所見はうつ病の病態における、認知障害を精神生理学的に反映したものと考えられる。

ステロイドパルス療法は自己免疫性疾患など各種炎症性疾患治療において広く使用されているが、同療法中に副作用として比較的高頻度にうつ状態、躁状態、幻覚妄想状態等のステロイド誘発性精神障害を引き起こし精神科コンサルトとなることも稀ではない。当科では、当院第3内科(腎臓内科)と共同で腎疾患によりステロイドパルス療法を受ける患者を対象に同療法実施中の精神症状評価と光トポグラフィ検査を行い副作用出現の予測因子の検討を行なっている。その初期データについては米国生物学的精神医学会総会において発表を行った(2013)。

2) 統合失調症研究

(1) 事象関連電位 P300 成分による検討

統合失調症の生理学的異常所見として事象関連電位 P300 成分の振幅が低下が知られているが、当講座では、統合失調症の P300 成分の頭皮上分布の異常や、事象関連電位の亜型ごとの異常を調べてきた。その結果、妄想型における左側の P300 振幅低下や解体型における N200 振幅増大がみられた。治療前後における統合失調症の事象関連電位の変化についても調べたところ、治療前統合失調症者の P300 振幅は小さく治療によって振幅が改善するものの健常者の振幅よりは小さいこ

とが明らかになった。さらに薬物治療に伴う脳内の ERPs の発生源の変化についても Low Resolution electromagnetic tomography (LORETA) を用い、P300 cortical current density を抗精神病薬治療前後で比較検討を行った。健常対照者では P300 電流密度は左右の前頭～側頭部にかけて広範囲にみられ、P300 の前頭・側頭部を中心とした multi-generator 説と一致したが、未治療の統合失調症群では P300 の発生は左右共に減弱していた。抗精神病薬投与により P300 発生は右・前頭～側頭部での改善を示し、P300 発生機構の局所的な回復を認めた。記録チャンネル数を大幅に増やした高密度事象関連電位 (high density ERPs recording system) を導入し、統合失調症者の ERPs 各成分の頭皮上分布の詳細な検討や、発生源分析等を行い、その結果、左側側頭部と両側前頭部に位置する電極群と、右側側頭部と両側頭頂部の電極群に特に強い P300 成分の低下とそれに関連した皮質上 P300 成分活性の低下を認めた。(尚、当教室大学院にて研究を行った Dr. Jijun Wang は、2004 年度中国国家優秀自費留学生奨学金の対象となり、当講座あてに大使館公吏参事官より感謝状が寄せられている)。現在 Dr. Jijun Wang は上海交通大学精神科教授となっており、国際的な共同研究を行える関係が続いている。

(3) 近赤外線分光法 (fNIRS: Functional Near Infra-Red Spectroscopy) による検討

fNIRS は、プローブより導出された近赤外線光を頭皮に照射することにより脳表上での局所脳内酸素化度の変化を計測するもので、非侵襲的で簡便な脳機能計測法として注目されている。当科では Wisconsin Card Sorting Test などを用いて統合失調症の前頭前野機能について検討を進めているところである。2017/08/30 年 3 月には同手法のうつ病診療における臨床応用について中国 (厦門, 近红外光学脑功能成像精神科应用高级研讨会) にて報告を行っており、今後、更に対象範囲を広げ ARMS 病態における fNIRS 所見について国際的な共同研究も検討しているところである。

3) 認知症研究

健常高齢者における事象関連電位 P300 成分と各脳

組織容積の変化との関連についても検討を行った。事象関連電位 P300 成分の潜時は加齢に伴って延長する。しかし、年齢と P300 潜時の直線関係が、どの年齢層まで成り立つのかを、多数の高齢者で検討した報告は少ない。60 歳以上 92 歳までの、Mini-Mental State 24 点以上、頭部 MRI で 5mm 以上の梗塞巣を含む脳器質的異常のない健常高齢者 57 名を対象に、聴覚オドボール課題遂行中の事象関連電位を記録し、同時に頭部 MRI (1.5 T) を冠状断 1.5mm 厚で撮像し、三次元再構成して volumetry を行った。その結果、高齢者は若年者に比し、P300 潜時が延長しているものの、高齢者群内では、年齢との相関は認められなかった。男性高齢者群では、年齢と全脳体積(頭蓋補正)との有意な負の相関が認められ、全脳体積(頭蓋補正)は P300 潜時と有意な負の相関を示した。女性高齢者群では、年齢、全脳体積(頭蓋補正)、P300 潜時のいずれも相互に有意な相関を示さなかった。

沖縄に在住している活動性の高い在宅の高齢者で、精神、身体疾患を認めない健常高齢者を対象とし、全脳、灰白質、前頭前野、海馬および海馬傍回の内嗅領皮質の各体積を、Statistical Parametric Mapping 法を用いた自動測定と従来の定量解析の手法である Region of Interest 法を用いた手動測定によって MRI 定量解析を行った。頭蓋内腔体積で補正した全脳、灰白質、前頭前野、海馬および内嗅領皮質の各体積は年齢と有意な負の相関を示した。灰白質体積で除した海馬体積は年齢との相関を認めず、加齢による萎縮が灰

白質と同等であったが、前頭前野、内嗅領皮質の各体積は年齢と負の相関を示し、灰白質に対する萎縮の割合が大きいことが示された。前頭前野、海馬では性差が認められ女性の体積が有意に大きかった。海馬、内嗅領皮質では左右差を認め、海馬の体積は右側が、内嗅領皮質の体積は左側がそれぞれ有意に大きかった。

2016 年には当院は沖縄県における基幹型認知症患者医療センターとしての役割を県から委託され、当精神科神経科は中心的な役割を果たしている。元来、沖縄県は国際的にも長寿な地域とされていたが、運動機会の減少、食習慣の洋風化など生活習慣の変化などにより国内的にも必ずしも長寿地域と称することは難しくなりつつある。一方で国民の 4 人に 1 人が 65 歳以上という超高齢化社会を日本は迎えており当科においては、基幹型認知症センターとして診断困難事例の検討、身体合併症への対応、関係期間との連携、人材育成などの業務を行っているが、同時に放射線科、脳神経外科及び神経内科と共に MRI データの内、VSRAD (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease) による、健常者の標準化 MRI 脳画像との比較による、海馬・海馬傍回の萎縮の評価に加え resting state functional MRI (Default Mode Network), arterial spin labeling, DTI (Diffusion Tensor Image) などの MRI データについて臨床症状、各認知症病型・ステージとの関連性などについて細かく検討を行っていく予定である。

B. 研究業績

原著

- OD16001: Kondo T, Shinzato H, Koda M: Diagnostic and therapeutic considerations in depressive mixed state. Clin Neuropsychopharmacol Ther 7: 41-47, 2016. doi: 10.5234/cnpt.7.41 (A)
- OD16002: Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, Kondo T: Lamotrigine augmentation therapy in a case with treatment-resistant unipolar depression that showed insufficient response to electroconvulsive therapy. Psychiatry and Clinical Neuroscience 70(2): 126, 2016. doi: 10.1111/pcn.12376 (A)

- OD16003: Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Kagawa S, Suziki T, Nemoto K, Kondo T: Prediction of optimal dose of lamotrigine for augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder from plasma lamotrigine concentration at week 2. *Ther Drug Monit* 38(3): 379-82, 2016. doi: 10.1097/FTD.0000000000000279 (A)
- OD16004: Nagai G, Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Kagawa S, Suziki T, Kondo T: Prediction of an optimal dose of aripiprazole in the treatment of schizophrenia from plasma concentrations of aripiprazole plus its active metabolite dehydroaripiprazole at week 1. *Ther Drug Monit* 39: 62-65, 2016. doi: 10.1097/FTD.0000000000000358 (A)

国際学会発表

- PI16001: Kondo T: Sminar lecture; Finding autistic traits among depressed adults in usual clinical settings. The 7th Asia Pacific Regional Conference of the International Assosiation for Suicide Prevention (IASP). Tokyo, Japan. 5/18-21, 2016.
- PI16002: Tanaka O, Nakamoto Y, Yakushi T, Kondo T: Workshop; Suicide prevention in islands. Suicide prevention activities in the Ryukyu Islands. The 7th Asia Pacific Regional Conference of the International Assosiation for Suicide Prevention (IASP). Tokyo, Japan. 5/18-21, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 玉城祐一郎, 栗原雄大, 青山貴博, 友利陽子, 喜瀬貴則, 島袋盛洋, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: SSRI 及び炭酸リチウムが衝動性, 異食行為に対して有効であった脳炎後 Klüver-Bucy 症候群の一例. 第 37 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/6, 2016.
- PD16002: 渋谷洋輔, 座間味優, 新里輔鷹, 三高裕, 斉藤里菜, 中村明文, 近藤毅: カタトニア症状を認めた器質性精神障害の 1 例. 第 37 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/6, 2016.
- PD16003: 座間味優, 渋谷洋輔, 三高裕, 喜瀬貴則, 島袋盛洋, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: Motoric type 重度強迫性障害に対して Aripiprazole 付加療法が著効した一例. 第 37 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/6, 2016.
- PD16004: 甲田宗良, 島袋盛洋, 近藤毅: 双極性障害に対する Mindfulness training の効果 - うつ・不安症状の軽減が認められた 1 例より -. 第 37 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/6, 2016.
- PD16005: 榎木宏之, 甲田宗良, 近藤毅, 小渡敬: 自閉症スペクトラム傾向が抑うつと不安に与える影響 - “曖昧さへの態度” を媒介としたアナログ研究. 第 37 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/6, 2016.
- PD16006: 栗原雄大, 玉城祐一郎, 青山貴博, 貴瀬貴則, 島袋盛洋, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 制限を伴う行動療法の効果がみられた神経性無食欲症の 1 例. 第 37 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/6, 2016.
- PD16007: 高松岳矢, 要匡, 早川朋子, 柳久美子, 近藤毅, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之: 家族集積性精神疾患罹患者のゲノム解析と iPS 細胞由来神経細胞を用いた病態研究. 第 37 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/6, 2016.

- PD16008: 新里輔鷹, 薬師崇, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅, 西村正彦, 石内勝吾. 気分障害と疼痛を併存する患者に対して経頭蓋直流刺激を試行した2例. 九州神経精神医学 62: 23, 2016.
- PD16009: 田中治, 仲本讓, 久場禎三, 薬師崇, 菅原典夫, 古郡規雄, 近藤毅. 精神保健福祉センターにおける自殺対策の取り組みについて 自殺既遂のリスクファクター 自殺既遂症例の後方視的研究. 精神神経学雑誌 2016 特別号: S572, 2016.
- PD16010: 横光健吾, 田山淳, 高田琢弘, 甲田宗良, 金澤潤一郎, 国里愛彦, 高橋高人, 高橋史, 古川洋和, 松岡紘史. 大学生における病的ギャンブリング症状の潜在構造 taxometric analysis を用いて. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 51: 179, 2016.
- PD16011: 甲田宗良, 榎木宏之, 近藤毅. 躁病エピソードの既往と自己への慈しみ (Self-compassion) が躁・うつ症状に及ぼす影響. 第42回日本認知・行動療法学会. 徳島市. 10/8-10, 2016.
- PD16012: 甲田宗良, 榎木宏之, 近藤毅. 躁病エピソードの既往とマインドフルネスが躁・うつ症状に及ぼす影響. 第42回日本認知・行動療法学会. 徳島市. 10/8-10, 2016.
- PD16013: 中村明文, 三原一雄, 高良聖治, 近藤毅: シンポジウム; 広汎性発達障害における薬物療法. 成人 ASD の抑うつに対する薬物および非薬物性療法. 第26回日本臨床精神神経薬理学会. 大分市. 11/17-18, 2016.
- PD16014: 鈴木毅, 中村明文, 香川祥子, 永井五洋, 根本健二, 三原一雄, 近藤毅: 難治性うつ病性障害に対するラモトリギン強化療法患者において UGT1A4 142T>G がラモトリギン血漿濃度に与える影響. 第26回日本臨床精神神経薬理学会. 大分市. 11/17-18, 2016.
- PD16015: 香川祥子, 根本健二, 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅: 難治性うつ病性障害におけるラモトリギン強化療法の治療反応性と MTHFR C677T 遺伝子多型との関連. 第26回日本臨床精神神経薬理学会. 大分市. 11/17-18, 2016.
- PD16016: 永井五洋, 鈴木毅, 香川祥子, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅: Lamotrigine による難治性うつ病性障害強化療法の治療反応性と ABCB1 遺伝子多型との関連性について. 第26回日本臨床精神神経薬理学会. 大分市. 11/17-18, 2016.
- PD16017: 近藤毅: 会長講演; 成人にみられる自閉スペクトラム症の特徴. 第69回九州精神神経学会. 宜野湾市. 12/1-2, 2016.
- PD16018: 三高裕, 松隈憲吾, 近藤毅: 多発性虚血性変化による若年性認知症が疑われた一例. 第69回九州精神神経学会. 宜野湾市. 12/1-2, 2016.
- PD16019: 外間宏人, 松隈憲吾: 認知症疾患医療センター(基幹型)の立場から. 地域シンポジウム「認知症に寄り添うところ」. 那覇市. 10/26, 2016.

[目次へ戻る](#)

先進ゲノム検査医学講座

A. 研究課題の概要

1. 生活習慣病の感受性遺伝子探索(前田士郎, 今村美菜子)

バイオバンクジャパンの試料を用いて、理化学研究所において2型糖尿病, 糖尿病腎症, 糖尿病網膜症のゲノムワイド関連解析を行っている。2型糖尿病患者約1.5万人, 対照約2.5万人について700万カ所以上の1塩基多型(SNP)を解析し, 2型糖尿病に関しては既報の25領域を含む42候補領域を同定しさらに検証を進めた結果7カ所の新規2型糖尿病感受性領域を同定した(Imamura M et al. Nat Commun, 2016)。糖尿病網膜症, 糖尿病腎症についても複数の候補領域について検証作業を進めている。また海外共同研究により糖尿病治療薬メトホルミンの反応性に関連するゲノム領域の同定を行った(Zhou K et al. Nat Genet, 2016)

2. 沖縄県における生活習慣病の遺伝要因解明に向けた全ゲノム解析研究(前田士郎, 今村美菜子)

沖縄県住民は, 他の地域住民とは異なる遺伝的背景を持ち, 特徴的な疾患構造を有している。従来, 沖縄県は世界に冠たる長寿地域としても知られ, 現在も百寿に達する長命老人が多く暮らしており, 沖縄地域の“伝統的”環境要因は健康長寿に資するものと考えられる。

しかしながら, 現在の沖縄県では特に若年~壮年者の肥満傾向が強く, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧症, 心筋梗塞・脳梗塞などの致死血管病の罹患率が急増しており, 深刻な状況を呈している。

一方, ヒトゲノムに関する情報整備, 研究は今世紀に入ってから飛躍的に発展し, 様々な生活習慣病のなりやすさに関わるゲノム情報, 薬の効きやすさ, 副作用

に関わるゲノム情報等が数多く分かって来ている。現在では, このようなゲノム情報を利用した個別化医療, 個別化予防の取り組みが行われている。しかしながら, 遺伝的背景には人種をよび地域による差があることから沖縄県では沖縄県民での情報を得る事が必要と考えられる。

このような背景をもとに沖縄県における大規模なゲノムコホート研究の基盤となる研究資源を構築するとともに, その資源を活用して糖尿病, 虚血性心疾患に代表される生活習慣病の病態解明ならびに治療法開発を目指す。

そのために, 県内の職員健診, 特定健診受診者を対象とした2万人規模のゲノムコホートを立ち上げ, ゲノムDNA, 血清, 健診情報を収集管理するとともに試料, 臨床情報管理, ゲノム解析に必要な人材育成を行っていく。このような大規模ゲノムコホートおよびゲノムDNAを含む資源バンク(沖縄バイオインフォメーションバンク)の構築を行い, その資源を利用して, 生活習慣病の発症に関わる遺伝因子の解明, 生活習慣病に関するエピゲノム・腸内細菌叢解析などによる遺伝環境要因相互作用の解明を目指す。

本研究は, 沖縄地域の島嶼性を生かした遺伝的・環境的要因の特性を切り口とした独創的アプローチと, これまで培ってきたゲノム解析技術等の実績のある研究手法により, 沖縄県民に引き起こされる疾患を対象とした病態解析・遺伝的背景の解明を実施し, 沖縄の健康長寿社会の復興を目指すと共に, 日本全域を含めた東アジア地域の医療・保健の向上の先駆けとなる診断技術や再生医療を活用した新規治療法の開発を目指すものである。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Grarup N, Zhao W, Wang X, Huerta-Chagoya A, Hu C, Moon S, Long J, Kwak SH, Rasheed A, Saxena R, Ma RCW, Okada Y, Iwata M, Hosoe J, Shojima N, Iwasaki M, Fujita H, Suzuki K, Danesh J, Jørgensen T, Jørgensen ME, Witte DR, Brandslund I, Christensen C, Hansen T, Mercader JM, Flannick J, Moreno-Macías H, Burt NP, Zhang R, Kim YJ, Zheng W, Singh JR, Tam CHT, Hirose H, Maegawa H, Ito C, Kaku K, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kawamori R, Kubo M, Cho YS, Chan JCN, Sanghera D, Frossard P, Park KS, Shu X-O, Kim B-J, Florez JC, Tusié-Luna T, Jia W, Tai ES, Pedersen O, Saleheen D, Maeda S and Kadowaki T. Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun* 7: 10531, 2016, DOI: 10.1038/ncomms10531 (A)
- OI16002: Matsuba R, Imamura M, Tanaka Y, Iwata M, Hirose H, Kaku K, Maegawa H, Watada H, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Maeda S. Replication Study in a Japanese Population of Six Susceptibility Loci for Type 2 Diabetes Originally Identified by a Transethnic Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies. *PLoS One* 11: e0154093, 2016 (A)
- OI16003: Zhou K, Yee SW, Seiser EL, van Leeuwen N, Tavendale R, Bennett AJ, Groves CJ, Coleman RL, van der Heijden AA, Beulens JW, de Keyser CE, Zaharenko L, Rotroff DM, Out M, Jablonski KA, Chen L, Javorský M, Židzik J, Levin AM, Williams LK, Dujic T, Semiz S, Kubo M, Chien HC, Maeda S, Witte JS, Wu L, Tkáč I, Kooy A, van Schaik RH, Stehouwer CD, Logie L; MetGen Investigators; DPP Investigators; ACCORD Investigators, Sutherland C, Klovins J, Pirags V, Hofman A, Stricker BH, Motsinger-Reif AA, Wagner MJ, Innocenti F, Hart LM, Holman RR, McCarthy MI, Hedderon MM, Palmer CN, Florez JC, Giacomini KM, Pearson ER. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nat Genet* 48: 1055-1059, 2016 (A)
- OI16004: Kume S, Kondo M, Maeda S, Nishio Y, Yanagimachi T, Fujita Y, Haneda M, Kondo K, Sekine A, Araki SI, Araki H, Chin-Kanasaki M, Ugi S, Koya D, Kitahara S, Maeda K, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H. Hypothalamic AMP-Activated Protein Kinase Regulates Biphasic Insulin Secretion from Pancreatic β Cells during Fasting and in Type 2 Diabetes. *EBioMedicine* 13: 168-180, 2016 (A)
- OI16005: Kamura Y, Iwata M, Maeda S, Shinmura S, Koshimizu Y, Honoki H, Fukuda K, Ishiki M, Usui I, Fukushima Y, Takano A, Kato H, Murakami S, Higuchi K, Kobashi C, Tobe K. FTO Gene Polymorphism Is Associated with Type 2 Diabetes through Its Effect on Increasing the Maximum BMI in Japanese Men. *PLoS One* 11(11): e0165523, 2016 (A)

総説

- RD16001: 前田 士郎 糖尿病合併症発症の感受性遺伝子のゲノム探索 Diabetes Frontier 27(4), 507-511, 2016 (B)
- RD16002: 前田 士郎 腎症と遺伝子 Pharma Medica 34(6), 21-24, 2016 (B)
- RD16003: 前田 士郎 GWASによる日本人2型糖尿病の疾患感受性遺伝子領域の同定 糖尿病学 2016 102-110, 2016 (B)
- RD16004: 前田 士郎 2型糖尿病の個別化医療 診断と治療 104 巻 増刊号, 322-327, 2016 (B)
- RD16005: 前田 士郎 糖尿病合併症発症進展に関わる感受性遺伝子 新時代の臨床糖尿病学 (下)-より良い血糖管理をめざして- 日本臨床 74 巻 増刊号 2, 27-32, 2016 (B)
- RD16006: 前田 士郎 生活習慣病における GWAS を用いたゲノム研究 Clinical Calcium 26(3): 419-425, 2016 (B)
- RD16007: 前田 士郎 2型糖尿病感受性遺伝子 新時代の臨床糖尿病学(上)-より良い血糖管理をめざして- 日本臨床 74 巻 増刊号 1, 206-211, 2016 (B)

国際学会発表

- PI16001: Taira M, Imamura M, Takahashi A, Kamatani Y, Kubo M, Maeda S. A meta-analysis of genome-wide association studies for susceptibility loci to diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting. Vancouver Canada, October, 2016
- PI16002: Imamura M, Taira M, Takahashi A, Kamatani Y, Kubo M, Maeda S. Genome-Wide Association Studies Identify Two Novel Susceptibility Loci to Diabetic Retinopathy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. 76th Scientific Sessions. New Orleans, Louisiana, U.S.A. June, 2016
- PI16003: Taira M, Imamura M, Takahashi A, Kamatani Y, Kubo M, Maeda S. A meta-analysis of genome-wide association studies for diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, Japan, April, 2016
- PI16004: Maeda S. Genetic study of diabetic nephropathy in Japan. The 5th East-West Forum, Kyoto May, Japan, 2016
- PI16005: Maeda S. Genetic Study of type 2 diabetes in Japan. 2016 INTERNATIONAL BIOMEDECAL INTERFACE SYMPOSIUM, Taipei, 2016

国内学会発表

- PD16001: 今村 美菜子, 前田 士郎 Bioinformatics approach to identify drug targets for the treatment of type 2 diabetes. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム 京都, 2016

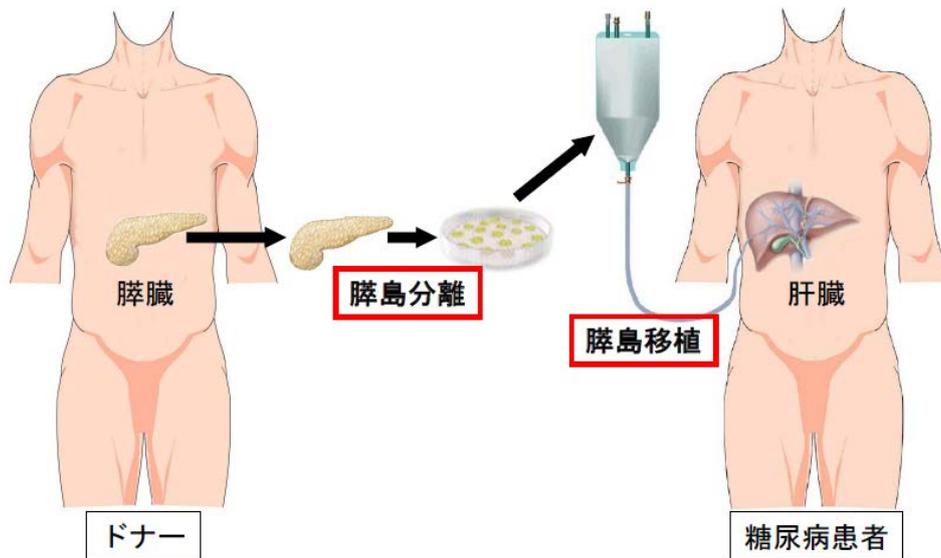
[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 細胞療法の臨床実施

琉球大学のスタッフが、外部の大学・医療機関で行われている臨床膵島移植プロジェクトに参加し、現地スタッフとともに膵島分離・移植を行っております。また、

琉球大学内で膵島移植のトレーニング施設を開設し（平成 27 年 6 月設置）、複数の大学、医療機関から医師を受け入れています。

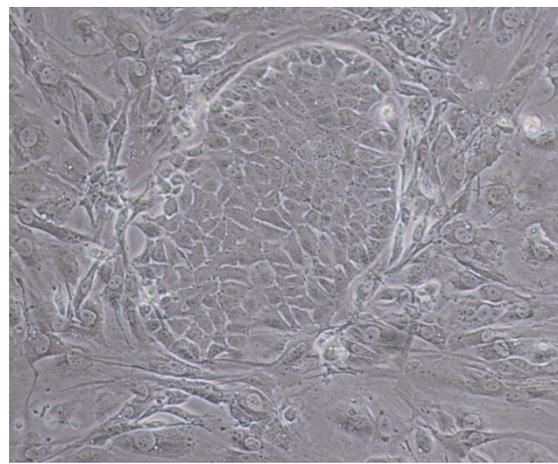
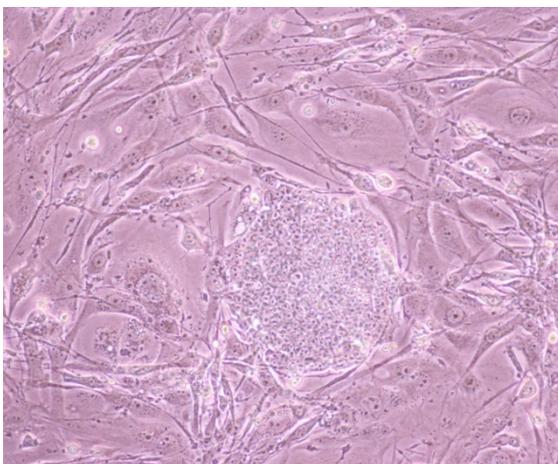


膵島移植

2. 幹細胞・再生医療研究

ES 細胞，iPS 細胞，組織特異的幹細胞から肝・膵細胞への分化誘導を行う研究や、最近樹立することに成功した人工膵幹細胞 (iTS-P 細胞) および人工肝幹細胞 (iTS-L 細胞) に関する研究を行っています。また、骨

髄間葉系幹細胞や脂肪由来間葉系幹細胞を用いた治療の臨床応用化を目指した基礎実験を行っています。さらに、血糖反応性インスリン分泌機能を持ったデバイス開発も行っています。

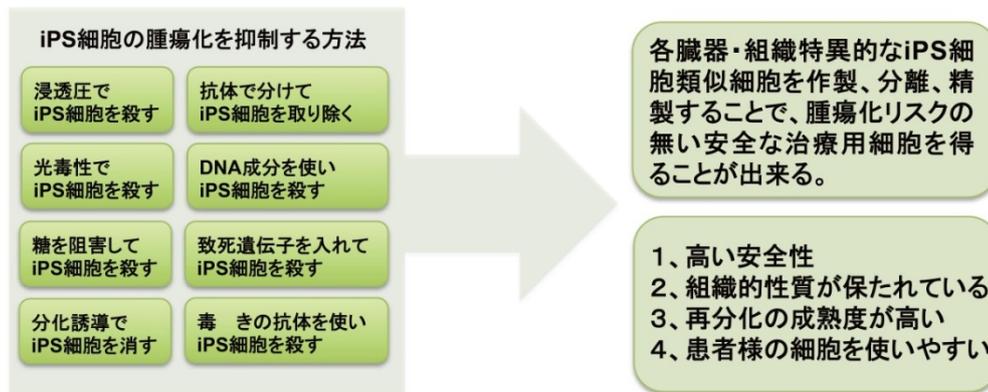


iPS 細胞(左)と iTS-P 細胞(右)

3. ES/iPS 細胞由来の分化誘導細胞中に残存する未分化細胞の除去方法の確立

ES/iPS 細胞から目的の細胞へ分化誘導しその細胞を臨床使用する場合、分化せずに残った未分化細胞があるとその細胞が奇形腫形成などをおこす可能性がある

ため、ES/iPS 細胞の臨床応用化において大きな障壁となっています。我々の教室では分化した細胞の中から未分化細胞を取り除く方法を確立するための研究を進めています。



B. 研究業績

原著

- OI16001: Miyagi-Shiohira C, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M, (A)
Noguchi H. Comparison of Purification Solutions With Different Osmolality for Porcine Islet Purification. Cell Med. 2016 Sep 1; 9(1-2): 53-59.
doi:10.3727/215517916X693140.
- OI16002: Miyagi-Shiohira C, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M, (A)
Noguchi H. The Evaluation of Islet Purification Methods That Use Large Bottles to Create a Continuous Density Gradient. Cell Med. 2016 Sep 1; 9(1-2): 45-51.
doi:10.3727/215517916X693131.
- OI16003: Miyagi-Shiohira C, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M, (A)
Noguchi H. Evaluation of Serum-Free, Xeno-Free Cryopreservation Solutions for Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. Cell Med. 2016 Sep 1; 9(1-2): 15-20. doi:10.3727/215517916X693122.
- OI16004: Saitoh I, Sato M, Soda M, Inada E, Iwase Y, Murakami T, Ohshima H, Hayasaki H, (A)
Noguchi H. Tissue-Specific Stem Cells Obtained by Reprogramming of Non-Obese Diabetic (NOD) Mouse-Derived Pancreatic Cells Confer Insulin Production in Response to Glucose. PLoS One. 2016 Sep 23; 11(9): e0163580.
doi:10.1371/journal.pone.0163580.
- OI16005: Miyamoto Y, Ikeuchi M, Noguchi H, Yagi T, Hayashi S. Enhanced Adipogenic (A)
Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells in an In Vitro
Microenvironment: The Preparation of Adipose-Like Microtissues Using a

Three-Dimensional Culture. Cell Med. 2016 Sep 14; 9(1-2): 35-44.
doi:10.3727/215517916X693096.

総説

- RD16001: 無血清・アニマルフリー培地 (B)
Author: 野口洋文
Source: 再生医療等製品の開発と実用化展望 Page223-226(2016)
- RD16002: 臍島移植の現況 (B)
Author: 野口 洋文(琉球大学 大学院医学研究科再生医学講座)
Source: Organ Biology (1340-5152)23 巻1号 Page29-32(2016.01)

[目次へ戻る](#)

分子解剖学講座

A. 研究課題の概要

1. GABA 神経伝達の発達変化 (高山千利, 岡部明仁, 清水千草, 金正泰, 小林しおり, 小林雅人)

GABA は成熟動物においては, 抑制性神経伝達物質として神経伝達を抑制する働きがある。一方, 発達期には逆に興奮性に作用し, 神経系の発生・発達に関与すると考えられている。脳の様々な領域での GABA 神経伝達の発達変化を解析することにより, GABA という機能分子を通して神経系の発生機構を解明したいと考えている。前年に引き続き, 今年は視床下部における GABA 神経伝達の発達変化について解析した。食欲調節に関与する 4 つの神経核に注目して, GABA 伝達に関与する 3 分子 {グルタミン酸炭酸酐 (GAD), 小胞型 GABA 輸送体 (VGAT), K^+Cl^- 共輸送体 (KCC2)} の胎児期における発達変化を解析した。その結果, 視床下部外側核, 室傍核, 腹内側核, 弓状核の順に, GABA 伝達機構の形成が進行することが明らかになった。

2. グリシン神経伝達の発達変化 (高山千利, 岡部明仁, 清水千草, 金正泰, 小林しおり, 砂川昌信, 小坂祥範)

グリシンは GABA とともに主要な抑制性神経伝達物質の 1 つである。特に脊髄, 脳幹においては, 最も重要な抑制性神経伝達物質である。しかしながら, その回路形成過程 (発生・発達) は全く明らかにされていない。そこで, 我々は, グリシン神経終末に特異的に発現するグリシン輸送体 2 (GlyT2) の免疫組織化学的染色を行い, マウス脊髄でのグリシン神経回路の胎生期・生後の発生・発達過程を解析した。合わせて, 連続切片を用いて, GAD, VGAT の免疫染色を行い, GABA 神経回路, 抑制性神経回路発生との時間的・空間的關係を解析した。その結果, 以下の事が明らかになった。

(1) GABA 終末が最初に形成され, グリシン終末の形成は 5~7 日遅れる。(2) 抑制性神経回路は発生過程を通

じて増加する。(3) 脊髄前角では, 生後 2 週目に GABA 終末が減少しグリシン終末にスイッチする。(4) 脊髄後角では, GABA 終末にグリシン終末が加わる。(5) 二重染色の結果から, ほとんどのグリシン終末は, GABA 終末から発生し, 前角ではグリシンのみの終末に, 後角では, 共放出される終末となる。

以上の結果は, 日本生理学会にて発表するとともに, 論文として纏め, 学術雑誌に投稿した。

3. 脊髄の発達に伴う, 機能分子の発現変化 (高山千利, 岡部明仁, 清水千草, 金正泰, 小林しおり, 砂川昌信)

脊髄の発達変化に伴う, 各種分子の発現変化を明らかにすることにより, 脊髄の発達過程のタイム・テーブルを作成している。本年度は, 運動ニューロン, 痛覚線維に特異的に発現するカルシトニン遺伝子関連 (CGRP) の発達変化を明らかにした。その結果, (1) 前角においては, 胎生の 13 日目から運動ニューロンに発現し, 発達期には発現量が上昇していた。(2) 後角は胎生 14 日目から発現し, 胎児期に一過性に発現量が上昇した。(3) 生後, 全ての領域で発現量が減少していた。これらのことから, (1) CGRP の発現は腹側→背側の方向に発現が広がる, (2) 神経突起が伸びる時期に一過性に発現量が上昇し, その後低下することから, 神経の伸展に寄与している, 可能性が示唆された。これらの結果は, 日本神経科学会にて発表した。

以上の結果は, 論文として纏め, 学術雑誌に投稿した。

4. 神経系の再生と GABA 伝達との関係 (高山千利, 岡部明仁, 清水千草, 金正泰, 小林しおり, 砂川昌信, 小坂祥範, 屋富祖司)

これまでの我々の研究室の舌下神経損傷を用いた研究から, 神経損傷後 GABA は興奮性に作用することを明

らかにし、GABA の興奮性作用が神経軸索の再伸長に寄与するとの仮説を立てた。そこで、この仮説を実証するために次に以下の実験を行っている。

1) 顔面神経損傷モデルを作製し、機能回復と GABA 神経伝達関連分子の発現変化、その他運動ニューロンに発現する分子の発現変化を解析した。

その結果、以下の事が明らかになった。①顔面神経損傷の後、機能回復に2ヶ月を要した。②機能回復とコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 発現ニューロンの数に相関がみられた。③再生期間に一致して、KCC2 の発現が減少し、CGRP の発現が増加していた。④ガラニン神経損傷後、一過性に増加するが、再生とは無関係に正常に戻った。⑤GABA 伝達に関係する分子のうち、プレシナプスに発現する分子には大きな発現・局在の変化は認められなかった。

以上の結果から、次のことが考察された。(1)ChAT の発現が運動機能のマーカーとなる。(2)KCC2 の減少、CGRP 発現量が神経再生のマーカーとなる。(3)舌下神経系の場合と同じく、神経損傷と共に、GABA の作用が興奮性に变化し、時計が幼弱期に逆戻りする。

以上の結果は、論文として纏め、学術雑誌に投稿した。

2) 神経損傷モデル(坐骨神経軸索モデル)を作成し、脊髄における GABA 神経伝達の変化を解析した。坐骨神経の本幹を 50%程度の太さになるまで縫合糸で結紮し、その後の運動機能の変化、GABA 伝達関連分子及び運動ニューロンに発現する分子の発現変化を解析した。その結果、以下の事が明らかになった。①運動機能は術後3日目に一気に低下し、その後28日目に向かって緩やかに回復した。②前角運動ニューロンにおいて、ChAT 発現の急激な低下、KCC2 の有意な発現低下が認められ、28日に向けて緩やかに回復した。③後角において、CGRP の発現上昇、KCC2 の有意な低下が認められた。これらの事から、以下のことが明らかになった。(1)結紮により、運動機能が著しく低下し、運動ニューロンにおいて GABA の作用が興奮性にシフトする。(2)知覚ニューロンを受ける脊髄後角において GABA の作用が興奮性にシフトする。

この結果を元に屋富祖司が修士課程中間発表を行った。さらに、沖縄県理学療法学会、日本生理学会、

日本解剖学会、日本解剖学会九州支部会、日本運動器疼痛学会にて発表した。現在、そのメカニズムについて解析中である。

(3)GABA の神経軸索再伸長への働きを明らかにする目的で、GABA シグナルに関与する3種類のノックアウトマウスのヘテロ(発現量がおよそ半分)を用いて顔面神経損傷後の再生実験を行った。その結果、GABA を抑制性に導く KCC2 のヘテロマウスでは、再生が加速され、逆に GABA 放出を行う VGAT のヘテロマウスでは再生が遅延した。

5. 高機能米(wx/ae 米)がもたらす生活習慣病予防効果(高山千利, 岡部明仁, 清水千草, 金正泰, 小林しおり)

[食べること]は、人のみならず動物において、生存に必須である。しかし、先進国においては、過食による肥満や糖尿病などの生活習慣病が重大な問題となっている。特に、沖縄県の男性平均寿命は2013年に全国30位、女性は3位となり、長寿の島と言われたころは遠い昔になりつつある。その原因として、戦後の欧米型食習慣の流入により高脂肪食中心の食生活になったことが指摘されている。

沖縄県知的・産業クラスター事業において、難消化性デンプンや機能性成分であるオリザノールを多く含む wx/ae 米を用いた研究を行った。その結果、wx/ae 米を配合した場合、高脂肪食を摂取しているにも関わらず、体重が減少した。また、糞への中性脂肪など脂質の排出量が増加することにより、血中中性脂肪の減少が認められた。さらに、高脂肪食を摂取し肥満状態になったマウスの飼料を wx/ae 米を配合したものに変更したところ、体重が減少し、脂肪肝が改善された。これらの結果を日本生理学会にて発表した。

6. 正常発達過程と病態における Cl⁻トランスポーターの役割(岡部明仁, 清水千草)

胎児は母体を離れ外界に出たとき、オギャーと泣き、呼吸を始める。脳の延髄では、呼吸が正しく行われるよう、呼吸リズムを形成している。呼吸リズムは、胎児期から成熟期にかけて大きく変化していることが知

られているが、なぜかはわかっていない。また、呼吸リズムが正しく刻まれるためには、GABA が抑制性に働くことが重要である。GABA の抑制性応答には低い細胞内 Cl^- 濃度 ($[Cl^-]_i$) が必要であり、それを担う分子として K^+ - Cl^- 共輸送体 (KCC2) が知られている。KCC2 遺伝子欠損マウスは、胎児期からの呼吸リズム失調による呼吸不全で生直後に死亡することも報告されている。そこで、我々は、発達期の延髄毛様体領域における自発性リズム発火の調節機構を明らかにする目的で、呼吸リズムと KCC2 蛋白質の発現変化、 $[Cl^-]_i$ の変化、GABA に対する応答性の変化がいつ、どこで、どのようにかわっているのかを組織学的及び電気生理学的に検討している。具体的には、舌下神経核を含む延髄毛様体領域の急性スライス標本を作製し、人工脳脊髄液の K^+ を 8mM にして灌流すると、舌下神経核から細胞外電極により呼吸様リズム性の発火 (respiration-related rhythmically activity: RRA) が記録できる。そこで、舌下神経核で観察される RRA は発達に伴って、そのリズム調節機構が変化するのではないかと考え、以下の点に注目して研究を行っている。周産期発達過程における RRA に関わる①GABA 作動性の神経活動の役割、②KCC2 の発現パターンとそれが担う $[Cl^-]_i$ についての経時的変化と相関を、電気生理学的手法及び組織学的手法を用いて検討している。現在までに、周産期の発達過程において、出生を境にして GABA は RRA の頻度減少から増加へ、KCC2 の阻害剤 (DIOA) による $[Cl^-]_i$ の増加は RRA の頻度増加から減少へ転じることを明らかにした。現在、単一細胞レベルにおいて、発達期における $[Cl^-]_i$ の変化と RRA との関係について詳細なメカニズムを検討中である。

7. 受精しない異形精子の機能に関する研究 (大倉信彦)

B. 研究業績

原著

OI16001: Kim J, Sunagawa M, Kobayashi S, Shin T, Takayama C. Developmental localization (A)

一般に動物の精子は生まれる子供の数よりもはるかに多く造られるので、精子には、卵と受精する極少数の精子と、受精しないその他大勢の精子とが存在する。体内受精種におけるその他大勢の精子は、単なる過剰生産の結果なのか、それとも何らかの役割を持つ adaptive non-fertilizing sperm なのかで議論が分か

れている。巻き貝類の多くの種では、雄の精巣において形態の異なる二種類の精子 (二型精子と呼ばれる) すなわち、受精する正形精子と受精しない異形精子とを造ることが知られている。二型精子は雌性生殖道の中でも見分けることが可能であり、受精しない異形精子の役割を調べるための様々な実験が可能である。このような異形精子の機能を調べることによって、受精しないその他大勢の精子の役割の一端が明らかにできると考え研究を進めている。

8. 細胞外 pH に依存したホヤ卵の生理的な変化 (大倉信彦, 人体解剖学 泉水奏助教らとの共同研究)

海産の原索動物ホヤの卵は、低 pH の輸卵管から高 pH の海水中に出されることによって、種々の生理的な変化を起こし受精可能になる。この pH 依存的に起こるホヤ卵の変化を調べている。

9. 高病原性レプトスピラ (細菌の一種) の臓器内での動態解析 (大倉信彦, 細菌学 トーマ・クラウディア助教と共同研究)

高病原性レプトスピラがマクロファージの貧食を受けた後、ライソゾームでの消化を受けずに生き残り、マクロファージから離脱して感染がおこることを示した (Toma et al, Cellular Microbiology 13: 1783-1792, 2011)。感染後のレプトスピラが臓器内での様な動態を示すかを透過型電子顕微鏡を使って解析している。

of calcitonin gene-related peptide in dorsal sensory axons and ventral motor neurons of mouse cervical spinal cord. *Neuroscience Research* 105: 42-48, 2016. doi:10.1016/j.neures.2015.09.003.

- OI16002: Ahn M, Kim J, Bang H, Moon J, Kim GO, Shin T. Hepatoprotective effects of allyl isothiocyanate against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rat. *Chemico-Biological Interactions* 254: 102-108, 2016. doi:10.1016/j.cbi.2016.05.037. (A)
- OI16003: Ahn M, Kang S, Park C, Kim J, Jung K, Yang M, Kim SH, Moon C, Shin T. Appearance of osteoporosis in rat experimental autoimmune encephalomyelitis. *Korean J Vet Res* 56: 117-120, 2016. doi:10.14405/kjvr.2016.56.2.117. (A)
- OI16004: Lee KH, Park C, Kim J, Moon C, Ahn M, Shin T. Histological and lectin histochemical studies of the vomeronasal organ of horses. *Tissue and Cell* 48: 361-369, 2016. doi:10.1016/j.tice.2016.05.002. (A)

国内学会発表

- PD16001: 屋富祖司, 三苦雅史: 運動錯覚への運動イメージの関与について～連続的介入を通して～. 第17回沖縄県理学療法学会大会. 沖縄, 2016年2月21日.
- PD16002: 三苦雅史, 屋富祖司: 運動錯覚への運動イメージの関与について～3条件間の比較～. 第17回沖縄県理学療法学会大会. 沖縄, 2016年2月21日.
- PD16003: 清水千草: wx/ae米は脂肪蓄積を減らし, 脂質異常症を改善する. wx/ae brown rice reduced the fat accumulation and improved dyslipidemia. 第93回日本生理学会大会. 北海道(札幌コンベンションセンター), 2016年3月21日-24日.
- PD16004: 小坂祥範, 屋富祖司, 金正泰, 清水千草, 高山千利: 坐骨神経損傷モデルマウスにおけるGABAシグナル分子の発現変化. GABA signaling during degeneration and regeneration of mouse sciatic nerve. 第93回日本生理学会大会. 北海道(札幌コンベンションセンター), 2016年3月21日-24日.
- PD16005: 清水千草: おかげさまで, 子育て&研究'恵'続中です. 男女共同参画推進委員会企画 第93回日本生理学会大会. 北海道(札幌コンベンションセンター), 2016年3月21日-24日.
- PD16006: 清水千草: マウス脊髄における抑制性神経回路の発達変化. Development of inhibitory system in the mouse spinal cord. 第93回日本生理学会大会. 北海道(札幌コンベンションセンター), 2016年3月21日-24日.
- PD16007: 小坂祥範, 屋富祖司, 金正泰, 清水千草, 高山千利: マウス坐骨神経損傷モデルにおけるGABA伝達関連分子の発現変化. 第121回日本解剖学会総会全国学術集会. 福島(ビックパレット福島), 2016年3月28日-30日.
- PD16008: 友利由希, 小坂祥範, 玉城あさ香: 膝前十字靭帯再建術後のリハビリ期における体組成の変化. 第3回日本スポーツ栄養学会. 愛媛, 2016年7月1日-3日.
- PD16009: Kim J, Kobayashi S, Yanagawa Y, Takayama C: Deficiency of Vesicular GABA transporter alters the expression of calcitonin gene-related peptide in the embryonic spinal cord and dorsal root ganglion. 第39回日本神経科学大会. 神

奈川(パシフィコ横浜), 2016年7月20日-22日.

PD16010: 屋富祖司, 小坂祥範, 小林しおり, 金正泰, 清水千草, 岡部明仁, 高山千利: マウス坐骨神経損傷モデルにおける GABA 伝達関連分子の発現変化. 日本解剖学会第72回九州支部学術集会. 長崎(長崎大学医学部) 2016年10月29日.

PD16011: 小坂祥範, 屋富祖司, 金正泰, 清水千草, 高山千利: マウス脛骨神経損傷モデルを用いた神経障害性疼痛と GABA 伝達機構の変化. 第9回日本運動器疼痛学会. 東京, 2016年11月26日-27日.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

当講座では、ヒトに関する分子遺伝学的研究のすべてを研究対象としているが、特にトランスポゾン（転移因子）の一つであるヒト内在性レトロウイルス (HERV) に着目して研究を行っている。

HERV はヒトゲノム中の約 8%を占めており、多くは変異や欠損により転写活性能を失っていると考えられているが、逆にウイルス粒子を作る能力を保持する HERV も存在する。また、これら配列が、進化の過程で宿主ゲノムに新規の機能を付与してきたことが明らかとなっている。胎盤に発現する HERV 由来タンパク Syncytin-1 はそのひとつであり、胎盤における細胞融合(合胞体形成)に関与していることが示唆されている。

これまで、我々はヒト正常組織で発現する HERV の包括的な探索・解析を行い、胎盤特異的に発現する HERV を 3 つ (HERV-Fb1, HERV-HML6c14, HERV-H7/F (XA34)) 同定した。胎盤は HERV 発現において他の組織とは異なった挙動を示す興味深い臓器であり、これら HERV の胎盤特異的な役割(機能)が期待された。

HERV-HML6c14 は、その転写産物が核内に局在する非常に興味深い HERV であり、ノンコーディング RNA としての機能が推察された。また、HERV-Fb1 に関しては、これまでに報告のない新規の機能タンパク(細胞融合抑制タンパク)であることを明らかにした。現在、両遺伝子の詳細な構造・機能解析を進めている。

1. 核局在型 HERV: HERV-HML6c14 の機能・構造解析(小田)

HERV-HML6c14 mRNA には全長型とスプライス型があり、培養細胞を用いた ISH および qRT-PCR の実験結果から全長型は核内に、スプライス型は主に細胞質に局在することが分かってきた。全長型における核内局在決定配列の同定を目的として、スプライス・コンセンサス配列の変異による非スプライスコンストラクトの作成を試みたが、新規のドナーサイトまたはアクセプターサイトの出現により、スプライス型の転写物が 16%程度減少するの

みという結果となった。次いで、転写物領域ごとの核内局在への関与を調べるために 5 種類の欠損型コンストラクトを作成した。各コンストラクトを強制発現させた培養細胞での ISH では、欠損させた領域と転写物の局在に明確な因果関係を認めなかったが、ノーザン解析をおこなったところ 5' 側約 1/3 の領域の欠失により転写物のコピー数が顕著に減少することが観察された。同サンプルを用いた qRT-PCR による発現量解析でも、非欠損型に比べてコピー数が 0.3~17%程度に低下するという事が確認され、この領域が転写物の安定性に関与する可能性を示唆する結果となった。しかし、欠失の導入が転写効率に影響を及ぼした可能性は否定できず、今後 *in vitro* 転写物を細胞へ micro injection するなどの手法により半減期の検証が必須となった。

さて、絨毛癌由来の BeWo 細胞は Forskolin 処理により細胞融合を起こすことから合胞体性栄養膜細胞形成のモデルとして用いられている。HERV-HML6 ファミリーのコンセンサス塩基配列を利用して設計したプライマーによる RT-PCR 産物のシーケンス解析によると、この細胞融合に伴って HERV-HML6c14 の転写が 3 倍程度亢進する事が明らかとなった。更に、ISH によると Forskolin 処理により HERV-HML6c14 の発現が亢進するのは一部の BeWo 細胞のみであり、その様式は部分的に集簇するものの分散しているのが観察された。同時に実施した Syncytin 1 および Syncytin 2 の ISH 結果と比較すると、興味深いことに Syncytin 2 の発現様式と酷似する実験結果となった。Syncytin 1 および Syncytin 2 はともに細胞融合能を有するヒト内在性レトロウイルス関連遺伝子として 2000 年以降相次いで報告されたものであり、Forskolin 処理による BeWo 細胞の細胞融合にも関わっていることが明らかとされている。Syncytin 2 との Dual ISH による確認が必要となるが、Syncytin 2 陽性細胞と HERV-HML6c14 陽性細胞の間に何らかの因果関

係が見いだせれば、HERV-HML6c14 の機能推定につながる可能性がある。

BeWo細胞をForskolin処理した際に観察されるもう一つの現象はヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)やヒト胎盤アロマトラーゼ(CYP19)といったマーカー遺伝子の発現亢進によってとらえられる細胞の分化であり、細胞融合現象とあわせてこの細胞を合胞体性栄養膜細胞形成のモデルとして定着させている。ただ、細胞内 cAMP 濃度を上昇させる Forskolin の影響により 2 倍以上の発現変化が確認されている遺伝子数は 600 近くあり、HERV-HML6c14 の発現亢進がどちらの現象により強く関わっているかはわからない。そこで、Forskolin 処理により hCG や CYP19 の発現は亢進するものの、細胞融合はおこさない JEG-3 細胞（絨毛癌由来）に注目した。好都合なことに JEG-3 は、細胞内 cAMP 濃度上昇をもたらす薬剤存在下でギャップ結合の構成因子である CX43 分子を強制発現させると細胞融合能が回復すると報告されている。そこで、CX43 安定発現株の作成過程で得られるクローニング前の細胞群を用いて予備的な実験をおこなったところ、Forskolin 処理による CX43 転写物の発現亢進に伴って HERV-HML6c14 の発現が増加した。現在、免疫染色等による融合現象の確認と並行してクローニングした細胞でも同現象が再現されるかを確認中である。

また、HERV-HML6c14 転写物の上流のエクソン領域をターゲットにした shRNA コンストラクトを作成した。qRT-PCR は行っていないがノーザン解析に用いた野生型のコンストラクトと共に一過性発現させたところ良好な抑制効果を示しており、scrambled control とともに BeWo 細胞にクローニング中である。仮に、クローニングした CX43 安定発現 JEG-3 細胞株での Forskolin 処理による HERV-HML6c14 の発現亢進が確認でき、Forskolin 処理した shRNA 安定発現 BeWo 細胞株で細胞融合現象の抑制が観察できれば、細胞融合現象と HERV-HML6c14 転写物との因果関係を示唆する実験結果になると考えている。

2. 細胞融合抑制タンパク・サプレシンの機能解析

サプレシンは、胎盤組織で見られる合胞体形成に関与していることが示唆され、妊娠中の胎盤形成・維持に重要な働きを持つと考えられる。この生理学的機能をより明確にするため、ヒト胎盤に由来する絨毛初代培養細胞を用いた解析を進めている。今後、これら絨毛初代培養細胞を用いた解析により、合胞体形成を特徴とする胎盤の分化、形成機序がより明らかになることが予想される。

B. 研究業績

国内学会発表

PD16001: 杉本 潤, Schust Danny, 中川 草, 小田高也, 陣野吉廣: マウスサプレシン遺伝子の単離・同定. 第 24 回日本胎盤学会, 2016

[目次へ戻る](#)

人体解剖学講座

A. 研究課題の概要

1. 日本列島古人骨集団における四肢の変形性関節症性変化(石田 肇, 木村亮介)

日本列島の古人骨集団を試料とし、四肢の主要関節の変形性関節症性変化を調査した。使用した試料は、弥生時代(紀元前5世紀～紀元後3世紀)の農耕民である北部九州/山口地域人骨(152個体)および漁労民の西北九州地域人骨(132個体)、北海道とサハリン出土の5～12世紀の海獣狩猟・漁労民であるオホーツク文化人骨(90個体)、神奈川県鎌倉市出土の中世(12～14世紀)の都市住民である鎌倉人骨(163個体)、そして沖縄県久米島町で出土した近世(17～19世紀)の農耕民の久米島人骨(99個体)の5集団であり、すべて成人個体を対象とした。

Bridges(1991)の重症度分類を基に、四肢6関節における骨棘形成を調べ、重症度3以上を変形性関節症性変化とした。粗罹患率を比較したところ、オホーツク文化人骨集団では肘関節(32.0%)と膝関節(24.2%)が、久米島集団では肩関節(34.8%)と股関節(43.0%)が高く、中世鎌倉集団でも、肩関節(24.8%)と股関節(25.5%)が高かった。オホーツク文化人骨集団は、タンパク質摂取における海生哺乳類と魚類への依存が格段に高く、そのため、その生業において多くの関節の屈伸動作を必要とし、とくに肘および膝に重度な変形性関節症性変化を引き起こした可能性がある。一方、北部九州/山口地域および西北九州地域の弥生人骨集団では、股関節などに加えて、手関節が高頻度である(各々29.9%、27.0%)。これは石包丁や銚のような道具の使用により手首の屈伸が頻繁であったためかもしれない。

中世鎌倉集団ならびに近世久米島集団では試料の保存状態が良好なため、より詳細な分析を実施した。年齢を3クラスに分け、2集団を比較したところ、男女とも近世久米島集団で有意に高年齢群が多い。次に、この2集団を用い、変形性関節症性変化を予測因子と

し、年齢および地域、性を調整した多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、加齢変化を認めたが、性差はなかった。集団差としては、中世鎌倉集団では椎間関節の頻度が高い($P = 0.006$)のに対し、近世久米島集団では股関節($P = 0.014$)と膝関節($P = 0.001$)で高かった。炭素窒素安定同位体分析結果では、この2集団の栄養段階(食性)がほぼ同じであること、また、久米島の人々が稲作農耕で独特の鋤を使用したという民族誌があることから、股関節や膝関節間の頻度差は、そのような作業負荷を反映したものであると考えられる。

2. 近世久米島人の古人口学(石田 肇)

近世の沖縄での人口変動はほとんど知られていない。今回は沖縄県久米島の近世の農耕民と考えられる221体の人骨群を調査し、寛骨耳状面から年齢を推定した。その結果、久米島には、縄文時代、オホーツク文化、そして関東の鎌倉人と比較して、高齢個体が多く含まれていたが、近世の江戸と比べるとやや多い程度であった。久米島の近世人は日本列島の中で、最も長寿の集団であったことが分かった。

3. 日本列島ヒト集団の鼻腔形態の地理的変異(石田 肇)

日本列島の亜寒帯から亜熱帯に至るヒト集団の鼻腔形態を調査した。結果、従来から指摘されているように、気候との関連が認められた。つまり、亜寒帯の寒冷乾燥環境では高く細く深く、亜熱帯の温暖湿潤気候ではその逆になる。細く見ると、梨状口は関連するが、後鼻孔は関連がない。

4. 現代日本人の頭部X線規格写真による顔面頭蓋骨格形態の地域間比較(木村亮介, 石田 肇)

骨格と軟組織形態が同時に計測可能な頭部 X 線規格写真を用いて、琉球人および本土日本人女性の顔面形態を、より詳細に調査検討した。正常咬合を有する琉球人と本土日本人成人女性 30 人ずつを選択し、68 の距離と 34 の角度(合計 102 項目)を計測後、分析を行った。Benjamini-Hochberg 法で補正後、14 項目が有意であった。基本的に本土日本人より琉球人の方が小さい値を示し、また、琉球人女性は上唇が薄く、下顎切痕が浅いが、オトガイ角は有意に大きい。主成分分析の結果、琉球人女性は PC1, PC3 および PC5 が有意に小さい。つまり、中顔面部が小さい、オトガイ部の下顎体が前に傾斜する、上顔面が突出する。これらは互いに独立した形質特徴である。琉球人女性が本土日本人女性と比較して、上中顔面高が低いこと、下顔面高はほとんど違いが無いことを確認した。さらに、琉球人女性が本土日本人女性と比較して、1) 下顎切痕が浅い、2) オトガイ部が前方傾斜する、3) 上唇が薄いことを新たに見いだした。

5. 歯のエナメル質の酸素と炭素の同位体分析を用いた戦没者同定の試み(石田 肇)

安定同位体分析は近年急速に発達し、法医学分野で重要な結果を出している。特に、ヒトの歯エナメル質の炭素・酸素同位体比は、形態学と DNA 分析結果とのクロスチェックに有用な情報を提供する上に、現場でのスクリーニングにも役立つ。1878 年から 1930 年に生まれた日本人の歯エナメル質の炭素・酸素同位体比を分析し、第 2 次世界大戦で日本とアメリカの戦没者の判別データを得た。この日本人の炭素・酸素同位体比をアメリカ人(戦後生まれ)のデータと比較し、ロジステック回帰分析を用いて判別を試みた。結果、日本人とアメリカ人(ハワイとアラスカを含む)の判別は十分に正確であり、実用的である。

6. オホーツク文化人骨に見られた SAPHO 症候群(石田 肇, 木村亮介)

浜中 2 遺跡は北海道礼文島の船泊湾に位置する縄文時代からアイヌ文化期にかけての遺跡である。2013 年の調査で出土した 1 体の人骨(NAT002)に見られた病変

を報告した。出土状況は、体を右側臥にし、頭位は西、左右上肢は屈曲、伸展した状態である。副葬品は、鉄製の腕輪、刀子、釣り針である。保存状態としては、ほぼ完全な頭蓋、上肢骨、体幹骨が残存する一方、下肢骨は、左寛骨を除いて、ほとんど無し。頭蓋や寛骨大坐骨切痕の形態、アメロゲニン遺伝子解析の結果から、性別は女性と判断できる。寛骨耳状面形状から、死亡時年齢は、40 歳代と推定される。佐宗・埴原(1998)の日本人女性の身長推定式を用いて、上腕骨ならびに橈骨最大長から求めた推定身長は、約 152.9cm である。炭素、窒素の安定同位体分析の結果、浜中 2 遺跡出土人骨の同位体比は、窒素同位体比が非常に高い食物を多く摂取していたことを示している。オホーツク海の海洋生態系の頂点に位置する海生哺乳類が、オホーツク文化人の主要なタンパク質源であったと考えられる。NAT002 も同様の値を示し、食の特殊性は見られない。放射性炭素年代測定の結果、NAT002 の年代は、およそ、11 世紀から 12 世紀であることが判明した(1689 ± 20 BP, もしくは 1060-1155 (68.2%) calAD)。肉眼所見および CT 画像では、鎖骨、肩甲骨、上腕骨を連結する筋腱附着部、関節周囲に炎症による著明な骨過形成と骨破壊病変が特徴的である。椎骨については椎間関節面、椎弓背側の筋腱附着部に骨過形成が見られ、その他では、肋骨の外側面、橈骨ならびに尺骨の筋腱附着部、および下顎骨に同様な所見があった。骨格のみのため皮膚症状は当然不明であるが、上記の前胸部の筋腱附着部炎、脊椎炎、四肢骨の関節炎の所見から SAPHO 症候群(Synovitis(滑膜炎), Acne(ざ瘡), Pustulosis(膿疱症), Hyperostosis(骨化症), Osteitis(骨炎)と推定した。SAPHO 症候群は、1980 年代に提唱された、比較的新しい自己免疫疾患概念である。しかし、今回の症例は、この疾患がおそらく、かなり昔から存在したことを示唆する。

7. 若年成人関節可動域(木村亮介, 石田 肇)

若年成人健常者の四肢および体幹の ROM を測定し、多変量解析を用いて、全身における関節 ROM の特徴を抽出すること、ならびにその特徴に関連する要因を探ることを目的とした。被験者は沖縄在住のボランティア

アで女性 36 名，男性 42 名の計 78 名である。評価項目として ROM，身長，体重，体脂肪率，除脂肪量，四肢長および四肢周径，上下肢筋力，2D:4D 比を計測した。それ以外に運動歴，利き手，利き足の調査も行った。

①主成分分析の結果，男女合わせた全データの第 1 主成分(PC1)は性差を表していた。負荷量の正の方向は女性の可動域が大きい肩水平屈曲，肘伸展，手関節背屈の動きを示し，負の方向は男性で可動域が大きい体幹屈曲・回旋，股関節外旋の動きを示した。この結果は，全身関節 ROM のバリエーションとして「女性タイプ」および「男性タイプ」と呼べる両極をもつ共変動パターンの存在を示唆した。さらに，そのパターンが男女別に解析した場合でも観察された。②全データにおける PC1 と生体計測を含む各因子との関連性を重回帰分析で解析した結果，PC1 は性別以外に，年齢，体脂肪率，下肢伸展筋力が負の関連を示し，上前腸骨棘高は正の関連を示した。③股関節において，男性に比べ女性で内旋 ROM は大きく，外旋 ROM は小さかった。先行研究によれば，大腿骨前捻角や寛骨臼前傾に形態的な性差があり，股関節 ROM の男女差は，この骨形態が関係していると思われる。④体脂肪率が多いほど ROM が制限される関節がある一方で，ROM が増加する動き(体幹屈曲・回旋，股関節伸展・外旋)もあった。体脂肪増加が ROM 増加を引き起こす機序については，更なる検証が必要である。⑤利き・非利き側との比較では，オーバーヘッドスポーツ経験者の場合，利き手側の外旋が非利き手よりも大きかった。しかし，拮抗した可動域を合計した場合，側差を認めなかった。このことから運動習慣による通常姿勢の左右の歪みや筋肉量の差が ROM の側差に影響していると思われる。以上の知見は，関節可動域の個人単位の特徴を把握する手掛かりとなり，スポーツ障害や関節症などの運動器疾患の予防医療に資するのみならず，人間工学的な観点からユニバーサルデザインなどの環境デザインなどにも応用できる可能性がある。

8. 琉球ー本土間における三次元顔面形態比較： F_{ST} - Q_{ST} 解析による中立性検定(木村亮介)

現生人類にみられる顔面形態の集団間分化は，遺伝

的浮動で説明できるのだろうか，それとも何らかの選択圧によるものなのだろうか。本研究ではこの問いに答えるため，琉球ー本土間において三次元顔面形態を比較し， F_{ST} - Q_{ST} 解析による中立性検定を行った。対象は沖縄在住の若年成人 734 名で，各々の出身地方は，1) 祖父母の出身地および，2) ゲノムワイド SNP 解析データを主成分分析した結果から，琉球または本土に分類した。形態解析では，三次元デジタルスキャナーを用いて顔面の三次元画像を得た後，2,596 点からなるポリゴンモデルを用いて，全ての顔面画像について相同モデル化を行った。ポリゴンの頂点の XYZ 座標をデータとして主成分分析を行うことで，形態データの約 90% を説明する上位 17 個の主成分を抽出した。各主成分における琉球ー本土間の Q_{ST} 値を算出し，SNP データから得た F_{ST} 値と比較したところ，いくつかの形態成分が有意な集団間分化を示し，上位 17 個の主成分における Q_{ST} 値の平均値も有意に大きいという結果が得られた。つまり，琉球ー本土間の顔面形態の分化は，遺伝的浮動だけでは説明できないことが示唆された。

9. 付着生物ホヤの着床後の行動解析(泉水奏)

原索動物のホヤは幼生時代には尾があり盛んに運動しているが，変態時に尾を失い付着生活へと移行する。したがって，成体では基本的には運動をしないと考えられている。しかし，変態後のホヤ幼体の行動について長期間に渡る観察はされていなかった。そこで倒立顕微鏡によるタイムラプス撮影により，ホヤ *Phallusia nigra* (*philipinensis*) において変態後の個体を観察した。その結果，ゆっくりではあるが，背腹軸を中心として体部を回転させていることが判った。この行動にたいして，光の影響があるか否かを，撮影時間のみに照明した場合，赤色光，近赤外光照明を用いたタイムラプス撮影により観察した場合，通常光による連続照明と同様に体部を回転させることから，光の影響は少ないと考えられた。更に重力の影響を見るため背腹軸，腹背軸方向に重力がかかる状態そして，側面方向に重力がかかる状態においても，上記の回転運動が観察されたことから，重力の方向性はこの運動に大きな影響を与えるものではないことがわかった。

また体の中心部から背部にかけ回転しているが、表皮構造を含む付着部は回転しておらず、回転は付着部に近接する部位でおこると考えられる。また4回以上も同一方向へ回転するものもあり、生物の回転体として、

非常に興味深い運動である。そこで、今後、回転していると考えられる付着部付近の組織構造を明らかにしてゆく予定である。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Suzuki S, Sunagawa M, Shindo M, Kimura R, Yamaguchi K, Sato T, Yoneda M, Nagaoka T, Saiki K, Wakebe T, Hirata K, Tsurumoto T, Ishida H. Degenerative changes in the appendicular joints of ancient human populations from the Japan Islands. *Quaternary International*, 405: 147-159, 2016, doi:10.1016/j.quaint.2015.03.027 (A)
- OI16002: Nagaoka T, Ishida H, Hirata K. Paleodemography of the early modern human skeletons from Kumejima (Okinawa, Japan). *Quaternary International*, 405: 222-232, 2016. doi:10.1016/j.quaint.2014.11.015 (A)
- OI16003: Fukase H, Ito T, Ishida H. Geographic variation in nasal cavity form of three human groups from the Japanese Archipelago: its ecogeographic and functional implications. *American Journal of Human Biology*, 28: 343-351, 2016, DOI: 10.1002/ajhb.22786 (A)
- OI16004: Someda H, Gakuhari T, Akai J, Araki Y, Kodera T, Tsumatori G, Kobayashi Y, Matsunaga S, Abe S, Hashimoto M, Saito M, Yoneda M, Ishida H. Trial application of oxygen and carbon isotope analysis in tooth enamel for identification of past-war victims for discriminating between Japanese and US soldiers. *Forensic Science International*, 261: 166.e1-166.e5, 2016, Doi: 10.1016/1/forsciint.2016.02.010 (A)
- OI16005: Moromizato K, Kimura R, Fukase H, Yamaguchi K, Ishida H. Whole-body patterns of the range of joint motion in young adults: masculine type and feminine type. *Journal of Physiological Anthropology*, DOI: 10.1186/s40101-016-0112-8 35: 23, 2016. (A)
- OD16001: Yamauchi T, Kimura R, Kawaguchi A, Sato T, Yamaguchi K, Toma T, Miyamoto K, Fukase H, Yamaguchi T, Ishida H. A comparative study of craniofacial measurements between Ryukyuan and mainland Japanese females using lateral cephalometric images. *Anthropological Science*, 124: 45-62, 2016, doi: 10.1537/ase.151206 (B)
- OD16002: Okamoto Y, Ishida H, Kimura R, Sato T, Tsuchiya N, Murayama S, Fukase H, Nagaoka T, Adachi N, Yoneda M, Weber A, Kato H. An Okhotsk adult female human skeleton (11th/12th century AD) with possible SAPHO syndrome from Hamanaka 2 site, Rebun (B)

Island, northern Japan. *Anthropological Science*, 142: 107-115, 2016. DOI:
10.1537/ase.160608

国際学会発表

- PI16001: Ishida H. Human nonmetric cranial variations. The 3rd Workshop of Biological Anthropologists, Place: Institute of Archaeology, University of Oxford Date: 11 Jan 2016.
- PI16002: Ishida H, Kimura R, Sato T. Population history of the Ryukyu Islanders. 2016 International Biomedical Interface Symposium, Taipei Medical University, Taipei, 4 March, 2016.
- PI16003: Ishida H. Biological anthropology of the Ainu and Ryukyu Islanders. World Archaeological Congress 8, Doshisha University, Kyoto, 2 September, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 石田 肇: 「アジアの更新世人類化石」『文部科学省科学研究費補助金・新学術領域研究 2016-2020: パレオアジア文化史学第1回研究大会』東京大学小柴ホール, 2016年11月5-6日. Fossil humans from Asia. The 1st Conference on Cultural History of PaleoAsia, The University of Tokyo, Tokyo, November 5-6, 2016.
- PD16002: Kimura R, Watanabe C, Miyazato E, Yamaguchi K, Sato T, Ito T, Kawaguchi A, Yamamoto K, Ishida H. Fst-Qst comparison for testing neutrality of the facial morphology differentiation between Ryukyuan and mainland Japanese. *Anthropol Sci* 124: 202, 2016.
- PD16003: Gakuhari T, Sikora M, Korneliussen T S, Schmidt R, Matsumae H, Hanihara T, Ogawa M, Sato T, Kimura R, Ishida H, Shitara H, Yamada Y, Shibata H, Tajima A, Willerslev E, Oota H. The preliminary report for genome sequencing of a Jomon woman from the Ikawadu shell mound site in the Atsumi peninsula. *Anthropol Sci* 124: 204, 2016.
- PD16004: Sato T, Adachi N, Kimura R, Yoneda M, Oota H, Tajima A, Matsumae H, Shimizu K, Hanihara T, Weber A, Kato H, Ishida H. A genome analysis of the human skeleton of the Okhotsk culture excavated from the Hamanaka-2 site in Rebun Island, Hokkaido, Japan. *Anthropol Sci* 124: 209, 2016.
- PD16005: Naka I, Kimura R, Furusawa T, Yamauchi T, Natsuhara K, Nakazawa M, Ataka Y, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R, Ohashi J. Archaic adaptive introgression in Asians and Oceanians. *Anthropol Sci* 124: 220, 2016.
- PD16006: Yoneda M, Yamazaki K, Matsushita T, Wakebe T, Tsurumoto T, Ishida H. Isotopic dietary reconstruction of the Yayoi population at Doigahama in comparison with wider variability among Yayoi populations. *Anthropol Sci* 124: 227, 2016.

- PD16007: 木村亮介, 渡辺千晶, 宮里絵理, 山口今日子, 佐藤丈寛, 川口亮, 山本健, 石田肇.
琉球-本土間における三次元顔面形態比較: FST-QST 解析による中立性検定. 日本進化学会第 18 回大会, 東京工業大学大岡山キャンパス, 東京, 2016 年 8 月 25 日-28 日.
- PD16008: 泉水 奏. Changes in orientation of a body after the metamorphosis in an ascidian *Phallusia philippinensis (nigra)*, ホヤ, *Phallusia philippinensis (nigra)* に於ける変態後の体位変化. 日本動物学会 87 回大会, 宜野湾コンベンションセンター, 沖縄, 2016 年 11 月 18 日.
- PD16009: 泉水 奏. 高コントラスト顕微鏡観察法(輪帯照明, 扁斜照明)の再考. 沖縄生物学会第 53 回大会, 琉球大学千原キャンパス, 沖縄, 2016 年 5 月 28 日.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 人工ペプチドを用いた疾患治療戦略

先進医療としての標的治療は、抗体医薬、ウイルスを用いた遺伝子治療、低分子化合物、およびRNA干渉薬(siRNA)の開発によって目覚ましい展開を示しつつあります。これらは、従来医学の欠点を補う、より副作用の少ない有望な先進医薬であることから今後の発展が一層期待されています。しかし、標的治療研究においては最大の難関として、目的とする細胞にのみ必要な効果を及ぼす、という“選択的な細胞標的システムの構築”が依然世界的に大きな課題として取り残されています。私たちは、これまでポリアルギニンからなるペプチドに機能性ペプチドやタンパク質を融合することにより、目的の分子を直接細胞内に導入し、細胞内情報伝達を制御する方法の開発を行ってきました。さらに、私たちが長年に渡り研究開発を行ってきた細胞侵入ペプチドを応用することにより開発に成功した細胞選択的侵入ペプチド技術を展開することによって、我が国発信の先進医療技術に貢献することを目的として研究を行っています。

2. 精神疾患のゲノム解析と iPS 細胞からの神経誘導システムを用いた病態解析

統合失調症、双極性障害、自閉症などの精神疾患は遺伝性が認められているが、その分子レベルでの発症機序の多くは不明である。脳は複雑な神経ネットワークより構築され、高度な機能を司る器官であるため、遺伝子異常に基づいて構築される構造や機能変化は、多彩な表現型を示すことや、多種の遺伝子の変異が同様な表現型を引き起こす可能性(遺伝的異質性)がある。そのため、精神疾患の症状のみからの疾患候補遺伝子の探索は困難であると認識されている。本研究では、疾患家系から血液サンプルを採取した後にゲノム解析と iPS 細胞を樹立し、神経細胞への *in vitro* での分化

誘導を行い、誘導した神経細胞を用いて、シナプス形成などの形態学的解析や薬剤刺激によるカルシウムイメージングなどの生理学的機能的評価を、健常人から誘導した神経細胞と比較検討を行い病態の解明を目指している。

3. 組換えハプトビン蛋白変異体のアミノ酸配列を応用した抗血小板剤の検討(中村)

1986年に、Kosugiら(Thromb Haemost 55: 24-30, 1986)によって発見された家兎フィブリノーゲンをフィブリン様物質へ変換する Type-A トロンビン様酵素であるハプトビンは、数種の止血機構に関わる生理活性物質を有する。Sunagawa, Nakamuraらは、ハプトビンが保持する生理活性物質の内、脱線維素作用、抗血小板作用、血管内皮細胞からの線溶活性化物質の放出作用を保持するハプトビンの cDNA をクローニングし、組換えハプトビン蛋白の作製に成功した(Biochem Biophys Res Commun 3;362(4): 899-904, 2007)。そこで、ハプトビンに含まれるこれら止血機構に関わる生理活性物質の蛋白構造を基盤に新規の抗血栓剤への応用を目的として、4種類の組換え断片化ハプトビン変異体: habu-mut1(アミノ酸配列 1-51), habu-mut2(アミノ酸配列 32-106), habu-mut3(アミノ酸配列 92-166), habu-mut4(アミノ酸配列 152-236)を作製した。その結果、habu-mut2(アミノ酸配列 32-106), habu-mut3(アミノ酸配列 92-166)の組換え断片化ハプトビン変異体は、血小板コラーゲン凝集抑制効果を示した。断片化ハプトビン変異体を血小板に暴露することで、血小板活性化状態を示す膜上タンパクである P-セレクチンの出現抑制や GPIIb/IIIa(インテグリン)の活性化抑制が明らかとなった。現在、ハプトビンの蛋白構造を基盤とする生体内での抗血小板剤の開発を目指している。さらに、血小板活性化機能および抑制機

能を判定する為に、PDMP(血小板由来マイクロパーテクトル)の測定を行い、断片化ハプトビン変異体の臨床応用へと繋げる研究を検討中である。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Miyagi-Shiohira C, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M, Noguchi H. Comparison of Purification Solutions With Different Osmolality for Porcine Islet Purification. *Cell Medicine* 9: 53-59, 2016. doi:10.3727/215517916X693140. (A)
- OI16002: Miyagi-Shiohira C, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M, Noguchi H. The Evaluation of Islet Purification Methods That Use Large Bottles to Create a Continuous Density Gradient. *Cell Medicine* 9: 45-51, 2016. doi:10.3727/215517916X693131. (A)
- OI16003: Miyagi-Shiohira C, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M, Noguchi H. Evaluation of Serum-Free, Xeno-Free Cryopreservation Solutions for Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cell Medicine* 9: 15-20, 2016. doi:10.3727/215517916X693122. (A)
- OI16004: Terayama H, Hirai S, Naito M, Qu N, Katagiri C, Nagahori K, Hayashi S, Sasaki H, Moriya S, Hiramoto M, Miyazawa K, Hatayama N, Li ZL, Sakabe K, Matsushita M, Itoh M. Specific autoantigens identified by sera obtained from mice that are immunized with testicular germ cells alone. *Scientific Reports* 6: 35599, 2016. doi:10.1038/srep35599. (A)
- OI16005: Matsushita N, Suzuki M, Ikebe E, Nagashima S, Inatome R, Asano K, Tanaka M, Matsushita M, Kondo E, Iha H, Yanagi S. Regulation of B cell differentiation by the ubiquitin-binding protein TAX1BP1. *Scientific Reports* 6: 31266, 2016. doi:10.1038/srep31266. (A)
- OI16006: Stritt S, Nurden P, Favier R, Favier M, Ferioli S, Gotru SK, van Eeuwijk JM, Schulze H, Nurden AT, Lambert MP, Turro E, Burger-Stritt S, Matsushita M, Mittermeier L, Ballerini P, Zierler S, Laffan MA, Chubanov V, Gudermann T, Nieswandt B, Braun A. Defects in TRPM7 channel function deregulate thrombopoiesis through altered cellular Mg(2+) homeostasis and cytoskeletal architecture. *Nature Communications* 7: 11097, 2016. doi:10.1038/ncomms11097. (A)

国際学会発表

- PI16001: Takamatsu G, Kaname T, Hayakawa T, Yanagi K, Manome Y, Hara-Miyauchi C, Kondo T, James Okano H, Matsushita M. 3 candidate families to identify psychiatric rare genetic variants in Japan: a survey for genome sequencing and induced (A)

pluripotent stem cell study. The 7th International Conference on Schizophrenia.
Sep 8-10, 2016. Chennai, India.

国内学会発表

- PD16001: 高松岳矢, 要匡, 早川朋子, 柳久美子, 近藤毅, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之.
家族集積性精神疾患罹患者のゲノム解析と iPS 細胞由来神経細胞を用いた病態研究.
第 36 回沖縄精神神経学会. 2016 年 2 月 6 日, 那覇市.
- PD16002: Sunagawa M, Nakamura-Higa M. Role of β subunit of L-type Ca^{2+} channels in
proliferation of vascular smooth muscle cells. 第 93 回日本生理学会大会, 2016
年 3 月 22 日-24 日, 札幌市.
- PD16003: Tsumuraya T, Ogata K, Katagiri C, Okamoto F, Fukushima H, Oka K, Okabe K,
Matsushita M. Functional Analysis of TRPM7 in Odontoblasts. 第 93 回日本生理
学会大会, 2016 年 3 月 22 日-24 日, 札幌市.
- PD16004: Kakimoto K, Hara H, Katagiri C, Kaitsuka T, Matsushita M. Valosin-Containing
Protein is a novel binding protein of eEF1B δ L. 第 93 回日本生理学会大会, 2016
年 3 月 22 日-24 日, 札幌市.
- PD16005: Takamatsu G, Shimizu C, Katagiri C, Tsumuraya T, Hayakawa T, Toguchi W,
Wakabayashi S, Takayama C, Matsushita M. Identification of novel target genes
of HDAC inhibitor treatment in the brain. 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016
年 11 月 30 日-12 月 2 日, 横浜市.
- PD16006: 片桐千秋, 長嶺秀樹, 石内勝吾, 松下正之. Effect of hyperbaric oxygenation
treatment radiotherapy induced cellular hypoxic response in Glioblastoma. 第
39 回日本分子生物学会年会, 2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日, 横浜市.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 代謝症候群, 内皮機能不全および心血管死における外因性 NO 産生系の病因的役割: 腸内細菌の関与(喜名美香, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 筒井正人)

一酸化窒素(NO)はL-arginineからNO合成酵素(NOSs)を介して合成されるのみならず, NOの代謝産物であるnitrite(亜硝酸塩)およびnitrate(硝酸塩)からも合成される。Nitrateはレタスやほうれん草などの緑葉野菜に多く含有されている。しかし, 食事中的nitrite/nitrateが不足すると病気が生じるか否かは知られていない。私達は, 食事中nitrite/nitrateの不足が代謝症候群を引き起こすという仮説をマウスにおいて検証した。この目的のために, 通常飼料とL-arginine, 脂肪, 炭水化物, 蛋白質, カロリー含有量が同一の低nitrite/nitrate飼料, およびnitrite/nitrateが未検出の飲用超純水を実験に使用した。私達は過去に, NOSs完全欠損マウスの血漿および尿中nitrite/nitrateレベルは野生型マウスに比して著明に低下していることを報告した。この結果から, 生体のNO産生は主として内因性NOSs系によって調節されていること, 外因性NO産生系の寄与は小さいことが示唆されたが, 低nitrite/nitrate食を野生型マウスに投与すると, 意外なことに, 血漿nitrite/nitrateレベルは通常食に比して30%以下に著明に低下した。この機序を検討するために, NOSの発現レベルを検討したところ, 低nitrite/nitrate食を投与したマウスでは内臓脂肪組織に特異的なeNOS発現レベルの低下が認められた。低nitrite/nitrate食は食餌摂取量や飲水量には影響を与えなかった。重要なことに, 低nitrite/nitrate食の3ヶ月投与は, 有意な内臓脂肪蓄積, 高脂血症, 耐糖能異常を引き起こし, 低nitrite/nitrate食の18ヶ月投与は, 有意な体重増加, 高血圧, インスリン抵抗性, 内皮機能不全を招き, 低

nitrite/nitrate食の22ヶ月投与は, 急性心筋梗塞死を含めた有意な心血管死を誘発した。これらの異常はすべてsodium nitrateの同時投与により抑制された。低nitrite/nitrate食を投与したマウスでは, 内臓脂肪組織におけるPPAR γ , AMPK, adiponectinレベルの低下, および腸内細菌叢の異常が認められた。以上本研究では, 食事中的nitrite/nitrateが長期に不足するとマウスに代謝症候群, 内皮機能不全, および心血管死が引き起こされることを見出し, 外因性NO産生系の病因的役割を初めて明らかにした。この機序には, PPAR γ /AMPKを介したadiponectinレベルの低下, eNOS発現低下, 並びに腸内細菌叢の異常が関与していることが示唆された。

2. 脳梗塞におけるNO合成酵素の有害な作用: 性差およびテストステロンの関与(久保田陽秋, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 筒井正人)

【背景と目的】脳梗塞病変には3種類の一酸化窒素合成酵素(nNOS, iNOS, eNOS)が全て発現している。脳梗塞におけるNOSs系の役割がNOSs阻害薬を用いて薬理的に研究されてきたが, 結果の不一致が存在し, その真の役割は未だ解明されていない。本研究では, この点をtriple n/i/eNOSs $^{-/-}$ マウスを用いて検討した。

【方法と結果】本研究では3種類のsingle NOS $^{-/-}$ マウスの異種交配により新しいtriple n/i/eNOSs $^{-/-}$ マウスとその野生型(WT) littermateを作製し実験に使用した。オスにおいて, 中大脳動脈閉塞(MCAO)24時間後(1時間虚血再灌流後)の脳梗塞サイズは, WTマウスに比してtriple n/i/eNOSs $^{-/-}$ マウスで著明に小さかった。加えて, MCAO24時間後の神経障害スコアおよび死亡率も, WTマウスに比してtriple n/i/eNOSs $^{-/-}$ マウスで有意に低かった。対照的に, メスでは, MCAO24時

間後の脳梗塞サイズは、WT マウスに比して triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスで逆に大きい傾向にあった。各マウスにおいて脳梗塞サイズの性差を比較すると、WT マウスではオスに比しメスで脳梗塞サイズは有意に小さかったが、triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスでは逆にオスに比しメスで有意に大きかった。次にその機序を卵巣摘除術(OVX)および精巣摘除術(ORX)によって検討した。OVX はメス triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスの脳梗塞サイズに影響を及ぼさなかったが、ORX はオス triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスの脳梗塞サイズを有意に増大させた。この ORX の作用はテストステロンの投与により有意に抑制された。次世代シーケンサーを用いてオスの WT マウスと triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスの脳梗塞巣における mRNA の変化を網羅的・定量的に解析したところ、上記 ORX 実験の結果に一致して、有意な androgen signaling 経路の関与が見出された。

【結論】脳梗塞における NOSs の有害な作用がオスにのみ認められ、その機序にはテストステロンが一部に関与していることを初めて明らかにした。本研究の結果から、NOSs 系の抑制が男性の脳梗塞における新規治療戦略になり得る可能性が示唆された。

3. マウス低酸素性肺高血圧における骨髄一酸化窒素合成酵素系の保護的役割(生越貴明, 坂梨まゆ子, 筒井正人)

【目的】肺高血圧の病態では3種類全てのNO合成酵素(nNOS, iNOS, eNOS)の関与が示唆されている。これ

までは主に非選択的 NOSs 阻害薬による薬理的検討が行われてきたが、NOSs 阻害薬は様々な非特異的作用を持つために、肺高血圧における NOSs 系の役割は未だ十分に解明されていない。このため、nNOS, iNOS, eNOS 全てを欠損した NOSs 完全欠損(triple NOSs^{-/-})マウスを用いて肺高血圧における NOSs 系の役割を検討した。

【方法と結果】野生型(WT)マウス, nNOS^{-/-}, iNOS^{-/-}, eNOS^{-/-}及び triple NOSs^{-/-}マウスを低酸素(10% O₂)に3週間曝露させて、肺高血圧症モデルを作成した。低酸素曝露により、全てのマウスで右室圧増加、右室肥大及び肺血管リモデリングを引き起こしたが、その程度は全ての項目において triple NOSs^{-/-}マウスが際立って顕著であった。また、低酸素曝露後の triple NOSs^{-/-}マウスでは、WT に比して血中の骨髄由来血管平滑筋前駆細胞数の著明な増加を認め、さらには緑色蛍光蛋白質(GFP)過剰発現マウスの骨髄移植により、肺血管リモデリング部には GFP 陽性細胞が極めて多く集積していた。重要なことに triple NOSs^{-/-}の骨髄移植は WT の骨髄移植に比して WT マウスの肺高血圧の病態を増悪させ、逆に WT の骨髄移植は triple NOSs^{-/-}の骨髄移植と比して、triple NOSs^{-/-}マウスの肺高血圧の病態を改善させた。加えて、肺組織のトランスクリプトーム解析を行ったところ、triple NOSs^{-/-}の骨髄を移植した WT マウスでは WT の骨髄移植に比して、炎症及び免疫関連遺伝子の発現亢進を認めた。

【結論】以上より、低酸素性肺高血圧における骨髄 NOSs 系の保護的役割が初めて示唆された。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Yoshimura T, Hamada T, Hijioka H, Souda M, Hatanaka K, Yoshioka T, Yamada S, (A)
Tsutsui M, Umekita Y, Nakamura N, Tanimoto A. PCP4/PEP19 promotes migration, invasion and adhesion in human breast cancer MCF-7 and T47D cells. *Oncotarget* 7: 49065-49074, 2016. doi:10.18632/oncotarget.7529.
- OI16002: Akata K, Yatera K, Wang K-Y, Naito K, Ogoshi T, Noguchi S, Kido T, Toyohira Y, (A)
Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Mukae H. Decreased bronchial eosinophilic

inflammation and mucus hypersecretion in asthmatic mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Lung* 194: 121-124, 2016. doi:10.1007/s00408-015-9833-4.

国際学会発表

- PI16001: Tsutsui M, Ogoshi T, Kido T, Yamasa S, Wang KY, Toyohira Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H. Protective role of myelocytic nitric oxide synthases in hypoxic pulmonary hypertension in mice. American Heart Association, Scientific Sessions 2016. Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, Louisiana, USA. 11/15. 2016.
- PI16002: Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Ishida M, Uchida T, Kubota H, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Arasaki A. Long-Term Dietary Nitrite and Nitrate Deficiency Causes Metabolic Syndrome in Mice. American Heart Association, Scientific Sessions 2016. Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, Louisiana, USA. 11/13. 2016.
- PI16003: Tsutsui M, Totsuka Y, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Kuniyoshi Y. Hypertension in mice lacking 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. American Heart Association, Scientific Sessions 2016. Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, Louisiana, USA. 11/13. 2016.
- PI16004: Totsuka Y, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Kuniyoshi Y, Tsutsui M. Hypertension in mice lacking 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. Mechanisms of vasodilation. 12th International Symposium. Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. 11/7, 2016.
- PI16005: Akata K, Tsutsui M, Wang K-Y, Naito K, Ogoshi T, Noguchi S, Kido T, Toyohira Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Mukae H, Yatera K. Decreased bronchial eosinophilic inflammation and mucus hypersecretion in asthmatic mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. The 26th Congress of Interasma Japan / North Asia, Fukuoka International Congress Center, Fukuoka, Japan. 9/17. 2016.
- PI16006: Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Otsuji Y, Shimokawa H, Arasaki A. Pathogenetic Role of the Exogenous NO Production System in Metabolic Syndrome. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Symposium 8: NO and Metabolic Disorders, Sendai International Center, Sendai, Japan. 5/21. 2016.
- PI16007: Tsutsui M, Ogoshi T, Noguchi S, Akata K, Yanagihara N, Yatera K, Shimokawa H, Mukae H. Diverse Roles of NOSs in the Pathogenesis of Respiratory Diseases. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Symposium 7, NO and Pulmonary Circulation, Sendai International Center, Sendai, Japan. 5/22. 2016.
- PI16008: Tsutsui M, Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y. Development of an experimentally useful model of acute

- myocardial infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Sendai International Center, Sendai, Japan. 5/20. 2016.
- PI16009: Tsutsui M, Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y. Combined treatment with irbesartan and amlodipine potently prevents acute myocardial infarction in subtotaly nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mice. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Sendai International Center, Sendai, Japan. 5/20. 2016.
- PI16010: Tsutsui M, Kamezaki F, Mayumi T, Otsuji Y. Plasma levels of nitric oxide metabolites are markedly reduced in normotensive males with electrocardiographically determined left ventricular hypertrophy. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Sendai International Center, Sendai, Japan. 5/20. 2016.
- PI16011: Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Ishida M, Ohya Y, Shimokawa H, Arasaki A. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes metabolic syndrome in mice. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Sendai International Center, Sendai, Japan. 5/20. 2016.
- PI16012: Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Shimokawa H, Ohya Y, Kakinohana M. Complete disruption of all nitric oxide synthases markedly reduces cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in mice. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Sendai International Center, Sendai, Japan. 5/20. 2016.
- PI16013: Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Sakanashi M, Kubota H, Uchida T, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Ohya Y, Tsutsui M. Long-term treatment with san' o-shashin-to, a kampo medicine, markedly ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury in ovariectomized rats via the redox-dependent mechanism. The 18th International Congress of Oriental Medicine. Okinawa Convention Center, Okinawa, Japan. 4/15. 2016.
- PI16014: Tsutsui M, Shimokawa H, Yanagihara N, Mukae H, Otsuji Y. Diverse roles of no synthases - lessons from genetically modified mice -. International Biomedical Interface Symposium, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan. 3/5. 2016.

- PD16001: Tsutsui M, Shimokawa H, Yanagihara N, Mukae H, Otsuji Y. Diverse roles of NO synthases - lessons from genetically modified mice -. Symposium Special Session, 30th Anniversary of NO Research: What Have We Learned and Where to Go. The 80th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. Sendai International Center, Sendai, Japan. 3/19. 2016.
- PD16002: Tsutsui M, Ishida M, Noguchi K, Shimokawa H. Protective role of myelocytic nitric oxide synthases in hypoxic pulmonary hypertension in mice. Featured Research Session. The 80th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. Sendai International Center, Sendai, Japan. 3/19. 2016.
- PD16003: Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Ishida M, Shimokawa H, Ohya Y. Complete Disruption of all nitric oxide synthases markedly reduces cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in mice. Satellite Symposium. The 80th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. Sendai International Center, Sendai, Japan. 3/19. 2016.
- PD16004: 筒井正人, 生越貴明, 野口真吾, 赤田憲太朗, 柳原延章, 下川宏明, 迎寛, 矢寺和博. 呼吸器疾患におけるNO合成酵素の多様な役割. 第26回日本循環薬理学会. 信州大学医学部附属病院. 松本. 12/2. 2016.
- PD16005: 筒井正人, 生越貴明, 野口真吾, 赤田憲太朗, 柳原延章, 下川宏明, 迎寛, 矢寺和博. 呼吸器疾患におけるNO合成酵素の多様な役割. 第69回日本薬理学会西南部会. 松山大学. 松山. 11/26. 2016.
- PD16006: 筒井正人. NO研究とRNA sequencing. 産業医科大学医学部呼吸器内科学 大学院講義招待講演. 産業医科大学. 北九州. 9/9. 2016.
- PD16007: 赤田憲太朗, 筒井正人, 王克鏞, 内藤圭祐, 生越貴明, 野口真吾, 川波敏則, 城戸貴志, 豊平由美子, 柳原延章, 下川宏明, 迎寛, 矢寺和博. 気管支喘息におけるNOおよび各NOSアイソフォームの役割. 第26回国際喘息学会日本・北アジア部会. 福岡国際会議場. 福岡. 9/17. 2016.
- PD16008: 筒井正人, 尾辻豊, 田村雅仁, 下川宏明, 谷本昭英. 実験に資する急性心筋梗塞モデルの開発: 2/3腎摘NO合成酵素完全欠損マウス. 第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム. 京王プラザホテル. 東京. 7/15. 2016.
- PD16009: 石田昌義, 塚原成俊, 村上明一, 角南寛, 岸本英博, 筒井正人. 脂肪由来幹細胞(ADSC)における一酸化窒素合成酵素(NOS)系の役割. 第15回日本再生医療学会総会. 大阪国際会議場. 大阪. 3/17. 2016.
- PD16010: Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N. Significance of endogenous and exogenous NO production systems in the pathogenesis of cardiovascular and metabolic diseases. Symposium: Current knowledge on cardiovascular pharmacological research. The 89th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society. Pacifico Yokohama, Yokohama. 3/10. 2016.

- PD16011: 筒井正人. 生体における NO 合成酵素系の役割の多様性. The 8th Cardiovascular Research Frontier. ホテル日航福岡. 福岡. 2/27. 2016.
- PD16012: 筒井正人, 喜名美香, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 要匡, 新崎章. 食事中の nitrite/nitrate の不足は代謝症候群を惹起する. 第 45 回日本心脈管作動物質学会. 阿波観光ホテル. 徳島. 2/6. 2016.
- PD16013: 13. 生越貴明, 城戸貴志, 筒井正人, 矢寺和博, 石本裕士, 山田壮亮, 王克鏞, 豊平由美子, 和泉弘人, 下川宏明, 柳原延章, 迎寛. NO 合成酵素完全欠損マウスを用いた低酸素性肺高血圧における NO の役割の検討. 第 45 回日本心脈管作動物質学会 YIA セッション. 阿波観光ホテル. 徳島. 2/6. 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 超低体温時の MEP に関する研究(國吉幸男, 喜瀬勇也, 安藤美月)

MEP(motor evoked potential)は, 大脳皮質から筋肉までの神経伝達, 伝導についての正常な機能を検索する方法である。胸部下行大動脈手術時に脊髄への栄養動脈が一時的に遮断され脊髄の傷害が発生し術後対麻痺を来す, その予防は解決すべき大きな問題である。大規模な症例数を有する欧米の施設においても, その術後対麻痺の発生率は10%以上との報告も散見される。

そこで我々は, 脊髄への栄養動脈が一時的に遮断する際の脊髄保護法として鼓膜温で20℃前後の超低体温を用いて, 低体温による脊髄臓器保護効果を示してきている。本補助手段は脳保護に対する低体温法の応用であるが, 至適保護温度に関する研究はまだない。そこで, 実験的に体外循環にて体温を20度前後まで低下させその各体温における MEP を施行しその反応から至適温度を得るべく検討を行っている。今までの研究より以下の事が明らかとなっている。

- 1). 成犬を用いて, 乳様突起と下顎軟部組織間での通電によりほぼ100%でMEP波形が得られることを示した。
- 2). 直腸温が20度の低体温下においてもMEPは発生した。
- 3). 刺激波からMEP波形までの潜時は, 各温度について差異はなくおよそ2.8 msec.と一定であった。
- 4). MEP波形電位も直腸温に拘わらず一定であった。

以上の結果より, 直腸温20度以下の超低体温時においても脊髄の電気刺激の伝導, 伝達系は常温と同様に働いていることが示された。このことはこれらの超低体温でもまだ前術の神経伝達・伝導経路が働いていることが示され, すなわち細胞代謝が行われていることが示されている。

2. Budd-Chiari 症候群に対する, 閉塞肝静脈同定法の開発(國吉幸男, 稲福 斉)

我々が工夫開発した直視下閉塞部分修復術の適応は肝実質内の肝静脈が開存していることが絶対的必要条件である。しかしながら, その開存性を術前に示すことは容易ではなく, 現在日常的に使用されるCT, MRI, 超音波検査を用いても困難である。そこで血管内超音波カテーテルを使用して, 肝静脈の開存性を明らかにすべく臨床的研究を行っている。肝下部下大静脈ないし肝上部下大静脈より肝実質内の肝静脈の開存の有無を確認し, 手術適応を判断している。または, 肝静脈本幹の閉塞に伴う, 側副血行路の発達により肝周囲の循環は極めて複雑であるため, これらを血管内超音波カテーテルを使用して明らかにして機能的に正常な循環に復すべく手術を行う為の臨床的研究を推し進めている。

3. 外科手術中のナビゲーションシステム(Navigation System)の開発(國吉, 新垣, 比嘉(琉球大学工学部))

外科手術中のナビゲーションシステム(Navigation System)を, 術前のMDCT, 3DCT像の情報を元に作製した3次元AR(Augmented Reality: 拡張現実)像を作製する。この3次元AR像を術野で完全にまたリアルタイムに連続して投影できるシステムを研究開発する。これにより, 最も的確に且つ迅速に目的部位に安全に到達でき, また周囲臓器を損傷せず手術による臓器損傷を最小に抑えることができる。術者網膜にAR像を反映させ, 現実の手術野像と併せて見ることにより, 患者(の諸臓器)を透視しながら手術を遂行出来るナビゲーションシステムを構築する。術野への投影画像は, 軽量のHead mounting Glasses, Wearable Project Glasses方式を用いて行う。

4. 脊髄血行動態に関する実験的研究 -体温変化(低体温)に伴う MEP 振幅の変化-(喜瀬勇也, 安藤美月, 山城 聡, 國吉幸男)

目的

胸腹部大血管手術の際には, 脊髄虚血に伴う術後対麻痺が最も懸念される合併症である。

全身麻酔中の脊髄機能評価は困難とされるが, 近年, 電気生理学的な脊髄の客観的評価法である経頭蓋運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) が術中脊髄機能の評価法として注目され臨床でも導入されている。実験および臨床で MEP が麻酔薬や筋弛緩薬の影響を強く受けることが判明しているが, 低体温下での手術の

際に, MEP の振幅がどの程度変化し, また脊髄虚血状態を適切に反映しているかの評価はまだ十分ではない。未だ明らかにされていない体温低下と MEP 振幅の相関について犬モデルにて実験的研究を行う。

1) ビーグル犬を用い, (体外循環下) 体温変化に伴う MEP の振幅の変化, 消失を測定し, 体温と MEP の関係(相関性の有無)を検討する。

2) MEP の変化が脳運動野から筋肉へと至るいずれの神経経路で影響を受けたかを検討する。

3) 低体温下での MEP 振幅の変化と実際の脊髄血流(レーザー血流計を用いた脊髄血流測定)を測定しその相関を示す。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 國吉幸男: 慢性大動脈解離, Budd-Chiari 症候群, 上大静脈症候群. 新心臓血管外科 (B) テキスト, 安達秀雄他 4 名(編), 533-543, 783-788, 789-794, 中外医学社, 東京, 2016.

原著

- OD16001: Tanaka H, Ogino H, Minatoya K, Matsui Y, Higami T, Okabayashi H, Saiki Y, Aomi S, Shiiya N, Sawa Y, Okita Y, Sueda T, Akashi H, Kuniyoshi Y, Katsumata T. Japanese Study of Spinal Cord Protection in Descending and Thoracoabdominal Aortic Repair investigators. The impact of preoperative identification of the Adamkiewicz artery on descending and thoracoabdominal aortic repair. J Thorac Cardiovasc Surg 151: 122-8, 2016. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.07.079. (A)
- OD16002: Nakazato H, Takeshima H, Kishino T, Kubo E, Hattori N, Nakajima T, Yamashita S, Igaki H, Tachimori Y, Kuniyoshi Y, Ushijima T. Early-Stage Induction of SWI/SNF Mutations during Esophageal Squamous Cell Carcinogenesis. PLoS One 2016 Jan 26;11(1): e0147372. doi: 10.1371/journal.pone.0147372. eCollection 2016. (A)
- OD16003: Chinen T, Hirayasu T, Kuniyoshi Y, Uehara K, Kinjo T. Experimental Reconstruction of the Trachea with Urinary Bladder Wall. Ann Thorac Cardiovasc Surg Jun 20;22(3): 153-60, 2016. doi:10.5761/atcs.oa.15-00375. (A)

症例報告

- CI16001: Satoshi Yamashiro, Ryoko Arakaki, Yuya Kise, Hitoshi Inafuku, Yukio Kuniyoshi. (A)
Mitral and tricuspid valve repair with closure of atrial septal defect to treat dextrocardia with situs ambiguous in an adult. *Chirurgia* 2016 29: 27-30.
- CI16002: Satoshi Yamashiro, Ryoko Arakaki, Yuya Kise, Hitoshi Inafuku, Yukio Kuniyoshi. (A)
Staged operation for coronary artery disease and abdominal aortic aneurysm complicated with congenital dual left anterior descending coronary artery. *Chirurgia* 2016 29: 16-20.
- CI16003: Inafuku H, Kuniyoshi Y, Yamashiro S, Totsuka Y, Ono M: Successful left (A)
ventricular assist device re-implantation with omental covering for MDRP device infection. *J Artif Organs* 19(2): 192-5. 2016 Jun. doi:
10.1007/s10047-015-0881-6.
- CI16004: 盛島裕次, 新垣勝也, 國吉幸男: 急性A型大動脈解離に対する上行大動脈置換術後の (B)
中枢側吻合部仮性瘤および末梢側解離性大動脈拡大に対する再手術の1例. *日心血*
45: 284-289. 2016. doi: 10.4326/jjcv.45.284
- CI16005: Shiohira H, Nakamatsu M, Kise Y, Higa F, Tateyama M, Hokama N, Kuniyoshi Y, Ueda (B)
S, Nakamura K, Fujita J: Long-term Treatment of Teicoplanin for
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Sternal Osteomyelitis with Renal
Impairment: A Case of High Teicoplanin Trough Levels Maintained by Therapeutic
Drug Monitoring. *Yakugaku Zasshi*2016 136(9): 1313-7. doi:
10.1248/yakushi.15-00296
- CI16006: Kudaka W, Inafuku H, Iraha Y, Nakamoto T, Taira Y, Taira R, Kamiya H, Tsubakimoto (A)
M, Totsuka Y, Kuniyoshi Y, Tamaki T, Aoyama H, Saio M, Yoshimi N, Aoki Y: Low-Grade
Endometrial Stromal Sarcoma with Intravenous and Intracardiac Extension. A
Multidisciplinary Approach: Case Rep *Obstet Gynecol* 2016(2016): 3467849. doi:
10.1155/2016/3467849.
- CI16007: 佐々木 高信, 古堅 智則, 照屋 孝夫, 國吉 幸男: 失神発作を契機に発見された心 (B)
嚢内心膜嚢腫の1例. *日本呼吸器外科学会雑誌* 30(7): 811-814, 2016.

国際学会発表

- PI16001: Y Kuniyoshi: Open, Direct surgical repair of Budd-Chiari syndrome. 2016 Vascular
Annular Meeting in Washinton DC, USA, 2016. 6.
- PI16002: Takaaki Nagano: Surgeon modified fenestrated endografts for acute type B aortic
Dissections with malperfusion syndrome. AN SOCIETY FOR VASCULAR SURGERY, Sydney,
Australia, 2016. 8.
- PI16003: Yuya Kise, Motoharu Kawashima, Akino Uejyo, Takafumi Kosaki, Yuichi Totuka,
Mizuki Ando, Ryoko Arakaki, Tatuya Maeda, Hitoshi Inafuku Moriyasu Nakaema,
Takaaki Nagano, Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi: Selective perfusion of upper
and lower body under deep hypothermia in extent thoracoabdominal aortic surgery,

The 9th meeting of the GJSVS, Hiroshima, 2016. 8.

PI16004: Mizuki Ando *et al*: Endovascular treatment of subclavian aortic aneurysm rupture in a Bahcet disease patient with metallic allergy. 17thcongress of the Asian society for vascular surgery, Singapore, 2016. 10.

国内学会発表

PD16001: 永野貴昭, 小崎教史, 上門あきの, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 山城聡, 國吉幸男: 臓器虚血を合併した急性B型大動脈解離に対する TEVAR 急性B型解離の治療戦略. 第24回日本大動脈研究会, 東京, 2016. 4.

PD16002: 永野貴昭, 小崎教史, 上門あきの, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 山城聡, 國吉幸男: Complicated B型大動脈解離に対する治療戦略—デバイス開窓による工夫—. 第44回日本血管外科学会学術集会, 東京, 2016. 5.

PD16003: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 山城聡, 國吉幸男: 高齢者(80歳以上)弓部大動脈瘤に対する胸部ステントグラフト内挿術の検討 Thoracic Endovascular Aortic Repair for aortic arch aneurysms in the octogenarian. 第69回日本胸部外科学会定期学術集会, 岡山, 2016. 9-10.

PD16004: 永野貴昭, 河嶋基晴, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 山城聡, 國吉幸男: 急性期—亜急性期B型大動脈解離に対するステントグラフト内挿術の治療戦略. 第54回日本人工臓器学会, 鳥取, 2016. 11.

PD16005: 稲福 斉他: 超音波凝固切開装置を用いた安全な再胸骨正中切開. 第46回日本心臓血管外科学会学術総会, 愛知, 2016. 2.

PD16006: 稲福 斉他: Bridge to Bridge 目的に施行した VAD 手術 3 例の検討. 第 49 回日本胸部外科学会九州地方会, 鹿児島, 2016. 7.

PD16007: 喜瀬勇也, 小崎教史, 上門あきの, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 解剖学的血行再建が危惧された Leriche 症候群に対して Ascending Aorta-bi external iliac bypass を行った 2 手術例. 第 46 回日本心臓血管外科学会総会, 愛知, 2015. 2.

PD16008: 喜瀬勇也, 小崎教史, 上門あきの, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 広範囲胸腹部瘤に対する超低体温上下半身灌流法による手術. 第 44 回日本血管外科学会学術総会, 東京, 2016. 5.

PD16009: 喜瀬勇也, 小崎教史, 上門あきの, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男, 安藤太三(総合大雄会病院): 片側肺全閉塞型 CTEPH に対し内膜摘除術が奏功した一手術治療例. 第 36 回日本静脈学会総

会, 青森, 2016. 6.

- PD16010: 前田達也, 永野貴昭, 河嶋基晴, 上門あきの, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮真盛保, 山城聡, 國吉幸男: 鎖骨下動脈領域に発生した動脈瘤に対して, 血管内治療を施行した3症例. 第108回日本血管外科学会九州地方会, 鹿児島, 2016. 8.
- PD16011: 前田達也, 永野貴昭, 河嶋基晴, 小崎教史, 上門あきの, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 仲榮真盛保, 稲福斉, 山城聡, 國吉幸男: EVAR時における, 術中予防的IMA閉鎖の有用性. 第57回日本脈管学会学術総会, 奈良, 2016. 10.
- PD16012: 新垣涼子他: 冠動脈瘻を伴う冠動脈瘤に対する1手術例. 第49回胸部外科学会九州地方会総会, 鹿児島, 2016. 7.
- PD16013: 新垣涼子他: 当院における僧帽弁置換術後弁周囲逆流に対する手術症例の検討. 第69回日本胸部外科学会定期集会, 岡山, 2016. 9-10.
- PD16014: 新垣涼子他: 人工弁機能不全による再弁置換症例の検討. 第54回人工臓器学会大会, 鳥取, 2016. 11.
- PD16015: 新垣涼子他: 大動脈基部置換術後急速にLMT高度狭窄をきたした1例. 第30回冠疾患学会学術集会, 東京, 2016. 12.
- PD16016: 安藤美月: 医師として..., 女性として... 第46回日本心臓血管外科学会学術総会, 愛知, 2016. 2.
- PD16017: 安藤美月, 小崎教史, 上門あきの, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 上行大動脈高度石灰華を呈したCABG術後遠隔期ASに対する一治験例. 第53回九州外科学会, 長崎, 2016. 5.
- PD16018: 安藤美月, 上門あきの, 比嘉章太郎, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 易感染性腎移植後患者に対するAVRの1手術例. 第122回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2016, 12.
- PD16019: 戸塚裕一, 稲福斉, 小崎教史, 河嶋基晴, 上門あきの, 安藤美月, 佐々木高信, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 永野貴昭, 照屋孝夫, 山城聡, 國吉幸男: 肺動脈腫瘍塞栓に対する肺動脈合併腫瘍切除を行った一例. 第49回日本胸部外科学会九州地方会, 鹿児島, 2016. 7.
- PD16020: 上門あきの, 仲榮真盛保, 小崎教史, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 止血デバイスにより下肢急性動脈閉塞を発症した一例. 第44回日本血管外科学会学術総会, 東京, 2016. 5.
- PD16021: 上門あきの, 仲榮真盛保, 小崎教史, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 3度もの再手術を余儀なくされた頸椎損傷CLI患者に対するdistal bypassの一例. 第57回日本脈管学会学術総会, 奈良, 2016. 10.

- PD16022: 比嘉章太郎, 永野貴昭: 解離用デバイスを用いた TEVAR. 第 122 回沖縄県医師会医学
会総会, 沖縄, 2016. 12.
- PD16023: 小崎教史他: 自己弁温存大動脈基部再建+弓部置換術後, 食道穿孔による縦隔炎に対
し食道抜去+有茎大網被覆により救命した 1 例. 第 44 回日本血管外科学会学術総会,
東京, 2016. 5.
- PD16024: 小崎教史他: 当科における自家静脈を用いた頸動脈再建症例の検討. 第 36 回日本静
脈学会総会, 青森, 2016. 6.
- PD16025: 小崎教史他: 急性 I 型解離術後(上行)遠隔期に施行した自己弁温存大動脈基部再建+
弓部置換術後食道穿孔による縦隔炎に対し食道抜去+有茎大網被覆により救命した 1
例. 第 36 回沖縄血管外科カンファレンス, 沖縄, 2016. 6.

その他の刊行物

- MI16001: 國吉幸男: Budd-Chiari syndrome (BCS)における肝静脈の術中同定法の開発. 日本医
療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究平
成 27 年度委託委託業務成果報告書: 39-43, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

当講座が保有する代表的な動物モデルは以下のものである。

[マウス遅発性脊髄障害モデル]マウスの大動脈及び鎖骨下動脈を動脈クリップで遮断する脊髄虚血モデルであり、遅発性(48時間以降)に対麻痺を生じる。

[ラット虚血性脊髄障害モデル]ラットの大動脈を、フォガティーカーテールを用いて遮断する独自の脊髄虚血モデルを開発した。このモデルでは、10分間の大動脈遮断で両下肢の完全麻痺が生じる。

[ラット脊髄横切断モデル]ラット脊髄を椎弓切除した部位(通常は第8胸椎レベル)で完全横切断し、切断部位以下の完全脊髄損傷を生じる。

[ラットくも膜下腔カテーテル埋め込み]ラットの大槽膜から挿入したカテーテルを腰髄膨大部近傍に留置し、カテーテルの他端を頭頂部の皮下から体外に出して、慢性的くも膜下カテーテル埋め込みモデルの手技を確立している。この方法によって、自由に行動している動物に対しても、非侵襲的に薬物をくも膜下腔に投与できるようになった。

[ラット及びマウス軟膜下投与]ラットあるいはマウスの脊椎椎弓切除(頸椎・胸椎・腰椎)を行い、脊髄を露出した後に硬膜を切除する。軟膜を小切開し軟膜下にカテーテルあるいは注入針を挿入して注入する方法を有している。注入できるものとして薬剤・ウイルス・細胞などが投与可能である。

1. 一過性大動脈遮断後の虚血性脊髄傷害の発生メカニズムに関する研究(垣花学, 瀧上竜也, 大城匡勝, 神里興太)

心臓血管外科術後の鎮痛で投与されたくも膜下モルヒネに起因する対麻痺が報告されたことを受け、虚血性脊髄障害のメカニズムとその増悪因子・保護因子に

関して検討を進めています。現在進めているものとして以下のものがあります。

- 1) 脊髄虚血後の痙性対麻痺発症におけるGABA受容体の役割(垣花学, 大城匡勝, 瀧上竜也)
- 2) 脊髄虚血後の痙性対麻痺発症におけるオピオイド受容体サブタイプの影響(垣花学, 大城匡勝, 神里興太, 瀧上竜也)

2. 運動誘発電位(MEP)モニタリングに関する臨床・基礎的研究(垣花学, 大城匡勝, 神里興太, 中村清哉)

術中の脊髄機能モニタリングとして、運動機能を反映しているといわれるMEPはその感受性・精度ともに従来のモニタリングと比較し優れていると報告されている。しかしながら、周術期の筋弛緩薬がそのモニタリングに影響を及ぼすため適切な投与方法を確立しなければならない。そこで臨床・基礎研究を計画しMEPモニタリングに及ぼす筋弛緩薬の影響を検討している。MEPは脊椎・脊髄手術時の脊髄機能モニタリングとしてその感受性・精度が高いためfalse-negativeが少ないと考えられており、そのため大動脈手術の際の脊髄機能モニタリングにも応用されている。しかしながら、上記の脊髄虚血モデルを用いた研究ではMEP波形が正常であるにもかかわらずその下半身麻痺を来すこと(false-negative)がある。この原因を脊髄病理組織学的に検討している。

3. 脊髄虚血後の痙性対麻痺に及ぼす $\alpha 2$ アドレナリン受容体アゴニストの鎮痙作用(瀧上竜也, 垣花学, 照屋孝二, 大城匡勝)

強直(rigidity)と痙縮(spasticity)が特徴的な痙性対麻痺は、虚血性や外傷性の中枢神経障害の際しばしばみられる。胸部大動脈手術術後対麻痺の発症率は3~30%といわれるが、従来行われてきた開胸術を伴う

直達手術を必要としない大動脈ステント内挿術の普及によって、これまでは経過観察されてきたハイリスクな患者への血管内治療が急増している。ステント内挿術においても対麻痺は重要な術後合併症である。痙性対麻痺では、下肢の屈曲が困難なため車椅子や乗用車など移動手段の利用に難渋し、痙攣による痛みは日常生活に支障をきたすので鎮痙は重要である。痙性対麻痺にチザニジン(Tiz)が有効であるとの臨床報告があるが、Tizは α 2-アドレナリン受容体(AR)だけではなくイミダゾリン受容体(IR)に対しても親和性を持ち、作用機序が十分に解明されているとは言い難い。

我々は独自に開発した定量的に痙性測定を行う装置(Spasticity Meter)を用いて、脊髄虚血後に痙性対麻痺を来したラットに及ぼすTizの鎮痙作用を確認した。免疫組織学的には、脊髄前角の α 運動ニューロンとその周囲の神経膠細胞に α 2-ARの分布を確認し、Tizの作用機序への神経膠細胞の関与も示唆された。Tizの作用機序をさらに解明することによって、痙性対麻痺発症機序の解明と新たな治療法の確立に寄与することを目的とする。

4. マウス遅発性脊髄障害への硫化水素吸入の治療効果(垣花学, 淵上竜也, 照屋孝二)

脊髄虚血性障害の研究は、脊髄虚血のみならず脊髄外傷にも応用できる。さらに脊髄虚血後遅発性対麻痺モデルは、神経変性疾患と共通する神経障害機序を有するため、この分野の研究は広く臨床に貢献できる可能性がある。我々は、独自に開発したマウス脊髄虚血後遅発性対麻痺モデルを用い、虚血後24時間から行う硫化水素(H₂S)吸入が、この遅発性対麻痺の発生を著しく減少させることを発見した。我々は、このマウスモデルを用いH₂S吸入による脊髄神経保護効果の機序について、病理組織学的、分子生物学的アプローチならびに遺伝子改変マウスを用いることにより解明することを目的とし、さらに臨床応用を目指している。

5. ラット虚血性脊髄障害への一酸化窒素吸入の治療効果(垣花学, 神里興太, 田所貴弘)

脊髄虚血性障害の研究は、脊髄虚血のみならず脊髄外傷にも応用できる。脊髄虚血後対麻痺モデルは、神経変性疾患と共通する神経障害機序を有するため、この分野の研究は広く臨床に貢献できる可能性がある。我々は、ラット虚血性脊髄障害モデルを用いNO吸入(あるいはNO担体投与)による脊髄神経保護効果の可能性について、病理組織学的、分子生物学的、電気生理学的アプローチを用いることにより解明することを目的として研究を推進しており、さらには臨床応用を目指している。

6. 敗血症に対する抗炎症性ガス分子を用いた治療の可能性(安倍真教, 照屋孝二, 垣花学, 神里興太, 淵上竜也, 久保田陽秋)

抗炎症作用を期待し、低濃度の硫化水素吸入の効果を検討している。動物モデルとしては細胞外毒素腹腔内投与モデルを用い検討している。敗血症によりもたらされる高サイトカイン血症とそれに引き続き発症する全身性炎症症候群のコントロールのために硫化水素吸入を検討しており、至適投与のタイミングや至適吸入濃度等について生存率や肺・肝臓をはじめとした組織の細胞障害度などを指標として評価する計画である。

7. 肺病変修復過程促進に関する研究(和泉俊輔, 野口信弘, 西啓亨)

重症呼吸不全の病変修復には、肺胞表面の再上皮化が不可欠であり、肺の繊維化をいかに防ぐかが重要である。肺胞II型上皮細胞はこの再上皮化に深く関与する。肺胞上皮細胞の増殖、肺サーファクタントの産生、分泌および肺水腫液吸収促進により、肺の炎症や繊維化が抑制できるとの仮定のもとに、肺胞II型上皮細胞の機能を研究し、多くの重要な研究成果をあげている。最近肺胞上皮細胞に特異的な増殖因子を見だし、この因子による肺障害の予防および治療の可能性を新しく展開するとともに、脳虚血障害の修復改善に関する研究へも進展させている。さらに、培養肺胞上皮細胞A549を用いて、エチルピルビン酸がTNF- α 誘導のNF- κ Bを抑制することを証明し、その機序解明および臨床応用へ向け研究を進展させている。

8. 人工呼吸による肺傷害発生の成因と治療法に関する研究(照屋孝二, 瀧上竜也, 神里興太)

呼吸不全に対する人工呼吸は、生命維持のために集中治療では頻繁に行なわれる。しかし、人工呼吸そのものが、さらに肺傷害を起し多臓器不全の成因にも関与する可能性が指摘されている。人工呼吸中の高濃度酸素投与や過大な換気が全身性に過剰な炎症反応を惹起し、肺傷害や他の臓器障害の成因となっているとの仮説をもとに、酸素濃度、換気条件を緩和できる治療法を研究している。人工呼吸換気法の変更以外にも一酸化窒素(Nitric oxide: NO)の吸入療法や、体外式肺補助法(Extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)により、換気・血流比不均等の改善、換気条件の緩和などにより、酸素化を改善すると共に、圧傷害などの予防と炎症の抑制を期待して、これら特殊治療法の安全な実施法の研究、効果発現機序の基礎的研究を進めている。

9. 海外における活動

平成7年に平良豊が留学して以来、垣花学、垣花脩、笹良剛史、徳嶺譲芳、中村清哉、瀧上竜也、大城匡勝、神里興太がカリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)に留学し、それぞれ研究成果をあげてきた。平成15年9月から平成17年6月まで中村清哉が、その後瀧上竜也が留学し、異常運動の機序と治療に関して研究を進展させた。瀧上の後平成20年11月から平成21年3月末まで大城匡勝が留学した。平成24年12月末から平成27年3月まで神里興太が留学し、帰国後も脊髄損傷後の異常運動抑制と機能回復に関してUCSDと共同研究を当大学で継続している。また田所貴弘が平成27年12月末より留学し、脊髄障害に関する共同研究を米国で推進している。

垣花学は米国マサチューセッツ総合病院麻酔科に客員研究員として招聘され、マウス遅発性脊髄障害モデルを確立した。その脊髄障害の機序と硫化水素による脊髄保護に関して研究を進め、成果を報告、現在も研究を推進している。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 垣花学: ガス分子による中枢神経保護. 虚血性中枢神経障害の基礎と臨床, 牛島一男(編), 220-232, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2016. (B)
- BD16002: 瀧上竜也: 新しい人工呼吸. 麻酔科学レビュー2016, 澄川耕二, 岩崎寛(編), (265-270), 総合医学社, 東京, 2016. (B)
- BD16003: 神里興太, 垣花学: 薬剤管理のポイント. 麻酔科医のための周術期危機管理と合併症への対応, 横山正尚(編), 中山書店, 東京. 56-64, 2016. (B)
- BD16004: 和泉俊輔, 垣花学: Q13 モニター心電図はどのような誘導を用いるべきか?. 麻酔科クリニックエッセイ 101, 稲田英一(編), 診断と治療社, 東京, 27-30, 2016. (B)
- BD16005: 宜野座到, 垣花学: Q14 近赤外線分光法モニターによる脳酸素化の有用性と問題点は何か?. 麻酔科クリニックエッセイ 101, 稲田英一(編), 診断と治療社, 東京, 31-32, 2016. (B)
- BD16006: 渡邊洋平, 垣花学: Q18BIS モニターを使用する意義は何か?その有用性と問題点は何か?. 麻酔科クリニックエッセイ 101, 稲田英一(編), 診断と治療社, 東京, 40-41, 2016. (B)

- BD16007: 田所貴弘, 垣花学: 循環管理. エビデンスで読み解く小児麻酔, 川名信, 蔵谷紀文 (B)
(編), 克誠堂出版, 東京, 47-53, 2016
- BD16008: 和泉俊輔: 運動誘発電位(MEP). 麻酔科医として必ず知っておきたい周術期の循環管 (B)
理～循環モニタリングの原理、各種測定法から手術別循環管理の実際とトラブルシュー
ティングまで, 国沢卓之(編), 羊土社, 東京, 247-9, 2016.
- BD16009: 和泉俊輔: 経静脈血酸素飽和度(SjO₂). 麻酔科医として必ず知っておきたい周術期 (B)
の循環管理～循環モニタリングの原理各種測定法から手術別循環管理の実際とトラ
ブルシューティングまで, 国沢卓之(編), 羊土社, 東京, 250-2, 2016.

原著

- OI16001: Tadokoro T, Kakinohana M, Fukumoto C, Kawabata T, Yoza K. Usefulness of stroke (A)
volume variation to assess blood volume during blood removal for autologous blood
transfusion in pediatric patients. *Paediatr Anaesth.* 2016 Mar; 26(3): 300-6.
doi: 10. 1111/pan. 12838.
- OI16002: Miyanohara A, Kamizato K, Juhas S, Juhasova J, Navarro M, Marsala S, Lukacova (A)
N, Hruska-Plochan M, Curtis E, Gabel B, Ciacci J, Ahrens ET, Kaspar BK, Cleveland
D, Marsala M. Potent spinal parenchymal AAV9-mediated gene delivery by subpial
injection in adult rats and pigs. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016 Jul 13; 3:
16046. doi: 10. 1038/mtm. 2016. 46.
- OI16003: Kondo Y, Higa-Nakamine S, Maeda N, Toku S, Kakinohana M, Sugahara K, Kukita I, (A)
Yamamoto H. Stimulation of Cell Migration by Flagellin Through the p38 MAP Kinase
Pathway in Cultured Intestinal Epithelial Cells. *J Cell Biochem.* 2016 Jan;
117(1): 247-58. doi: 10. 1002/jcb. 25272.

症例報告

- CD16001: 桃原 志穂, 野口 信弘, 中村 清哉, 垣花 学, 抜管後に肺水腫を来した腹部大動脈 (C)
人工血管置換術の麻酔症例. 麻酔 65 巻 12 号 Page1240-1244(2016. 12)
- CD16002: 平山千佳, 神里興太, 瀧上 竜也, 照屋孝二, 小田正美, 垣花学, 人工肝補助療法 (C)
(Artificial Liver Support: ALS)におけるPDF(Plasma Filtration with Dialysis)
の治療効果とその有用性.
日本アフエレシス学会雑誌 (1340-5888)35 巻 1 号 Page42-47(2016. 02)
- CD16003: 日名太一, 瀧上竜也, 真玉橋由衣子, 照屋孝二, 垣花 学, 開頭術後人工呼吸中の動 (C)
脈血二酸化炭素分圧管理において INTELLiVENT-ASV が有用だった 1 例. 日本臨床麻酔
学会誌 (0285-4945)36 巻 4 号 Page425-428(2016. 07)

総説

- RD16001: 和泉 俊輔, 垣花 学, 「術中脳脊髄モニタリングの現状と問題点」運動誘発電位モニタ (B)
リングと麻酔管理】 常温～軽度低体温下胸腹部大動脈瘤手術での運動誘発電位モニ
タリングとその管理法. *臨床神経生理学* (1345-7101)44 巻 6 号 Page491-493(2016. 12)
- RD16002: 垣花 学. 【生体ガスと臓器保護】 H₂S と脊髄神経保護. *ICU と CCU* (0389-1194)40 (B)
巻 8 号 Page555-559(2016. 08)
- RD16003: 神里興太, 垣花学, [症例検討: まれだが怖い 手術・麻酔合併症]覚醒後の頻脈, 低酸 (B)

素, そして頸部の腫脹-まず何をすべきか? 診断の決め手は?-LiSA, Vol. 23 No. 8 (716-719), 2016.

国際学会発表

- PI16001: Bravo Hernandez M, Yoshizumi T, Navarro MR, Kamizato K, Tadokoro T, Platoshyn O, Marsala S, Ciacci JD, Mazur C, Marsala M. A potent anti-spastic effect after intrathecal NK1 antisense oligonucleotide or subpial AAV9-NK1-ShRNA delivery in rats with chronic spinal transection-induced muscle spasticity. Neuroscience2016, November 12-16 2016, SanDiego, USA
- PI16002: Yoshizumi T, Kamizato K, Platoshyn O, Navarro MR, Marsala S, Ciacci JD, Marsala M. Potent & long-lasting suppression of muscle spasticity by spinal subpial AAV9-mediated VGAT and GAD65 gene delivery in a rat thoracic 9 transection model of chronic spasticity. Neuroscience2016, November 12-16 2016, SanDiego, USA
- PI16003: Okubo J, Akashi N, Oji M, Yonekawa Y, Nakagawa M, Hayashi M, Kamijima K, Abe Y. Effect of Gasserian ganglion pulsed radiofrequency for postherpetic trigeminal neuralgia. 16th World Congress on Pain, 2016 September 26-30, Yokohama, Japan

国内学会発表

- PD16001: 平山 千佳, 神里 興太, 照屋 孝二, 瀧上 竜也, 垣花 学, ROTEMを用いて評価したALSにおける合成能補助療法としてのPDFの有用性. 第43回日本集中治療医学会学術集会, 2016年2月11日-14日, 神戸
- PD16002: 高志武 千賀子, 松川 綾乃, 屋良 愛子, 上原 佳代, 糸嶺 京子, 古謝 安子, 神里 興太, 照屋 孝二, 瀧上 竜也, 垣花 学, 集中治療室における開心術患者の嚥下機能評価フローチャートの作成と妥当性の検証. 第43回日本集中治療医学会学術集会, 2016年2月11日-14日, 神戸
- PD16003: 川口 昌彦, 吉谷 健司, 石田 和慶, 前川 謙悟, 宮脇 宏, 内野 博之, 垣花 学. 近赤外線脳酸素モニターの適応と有用性. 日本心臓血管麻酔科学会第21回学術大会. 2016年9月16日-18日, 東京
- PD16004: 宜野座 到, 渡邊 洋平, 和泉 俊輔, 野口 信弘, 照屋 孝二, 垣花 学, 声門下狭窄患者に対して1期的に気管切開術と冠状動脈バイパス術を行った麻酔経験. 日本心臓血管麻酔科学会第21回学術大会. 2016年9月16日-18日, 東京
- PD16005: 垣花 学. ケタミン麻酔のススメ. 日本心臓血管麻酔科学会第21回学術大会. 2016年9月16日-18日, 東京
- PD16006: 神里 興太, 平山 千佳, 瀧上 竜也, 照屋 孝二, 垣花 学, PDFの保険適用による新展開 本院におけるPDFの位置づけと使用経験-非移植施設における肝補助療法-. 第37回日本アフェレンス学会学術大会. 2016年11月25日-27日, 横浜
- PD16007: 久保田 陽秋, 野口 克彦, 坂梨 まゆ子, 松崎 俊博, 仲宗根 淳子, 下川 宏明, 須加原 一博, 垣花 学, 筒井 正人. 脳梗塞におけるNO合成酵素の有害な作用 性差およびテストステロンの関与. 第45回日本心臓血管作動物質学会年会. 2016年2月5日-6日, 徳島

- PD16008: 神里 興太, 淵上 竜也, 照屋 孝二, 林 美鈴, 垣花 学, エンドトキシン吸着療法を施行した敗血症患者の転帰-効果に関する後方視的検討-. 日本臨床麻酔科学会第 36 回大会 2016 年 11 月 3 日-5 日, 高知
- PD16009: 神里興太, 淵上竜也, 照屋孝二, 垣花 学, 誤嚥を併発した再膨張性肺水腫に対し急性血液浄化を行うことで循環動態の安定化が得られた 1 例. 第 44 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2016 年 3 月 5 日, 沖縄
- PD16010: 和泉俊輔, 渡邊洋平, 垣花学. インヒビター保有血友病患者の麻酔経験. 第 44 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2016 年 3 月 5 日, 沖縄
- PD16011: 宜野座到, 渡邊洋平, 照屋孝二, 垣花学, 呼吸器合併症で術後 ICU 入室となった 3 症例の後方的検討. 第 44 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2016 年 3 月 5 日, 沖縄
- PD16012: 安部真教, 比嘉達也, 中村清哉, 垣花学, 慢性膵炎の痛みにプレガバリンとブプレノルフィン貼付剤の併用が有効であった 1 例, 第 44 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2016 年 3 月 5 日, 沖縄
- PD16013: 新里 勇人, 平良 すみれ, 垣花 学, 抗. NMDA 受容体脳炎患者の全身麻酔に Root モニタリングを用い管理した症例. 第 45 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2016 年 8 月 27 日, 沖縄
- PD16014: 古賀勇太, 波照間友基, 垣花学, 中枢性尿崩症の周術期管理. 第 45 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2016 年 8 月 27 日, 沖縄
- PD16015: 久保田陽秋, 兼村大介, 波平紗織, 神里興太, 垣花学, 大動脈弁狭窄症を合併し, 緊急経尿道的止血術の術後に心不全を発症した症例. 第 45 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2016 年 8 月 27 日, 沖縄
- PD16016: 和泉俊輔, 與儀野花南, 高橋和成, 徳田留衣, 上川務恵, 垣花学, 痙性麻痺を示した硬膜外カテーテルのくも膜下迷入. 第 45 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2016 年 8 月 27 日, 沖縄
- PD16017: 新垣かおる, 波照間友基, 神里興太, 垣花学, 永久気管孔からの気道確保で、フィルムドレッシング材が有用であった 1 例. 第 45 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2016 年 8 月 27 日, 沖縄
- PD16018: 波照間友基, 和泉俊輔, 兼村大輔, 西啓亨, 垣花学, 琉球大学医学部付属病院で行われた Transcatheter Aortic Valve Implantation の治療成績について. 第 45 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2016 年 8 月 27 日, 沖縄
- PD16019: 西啓亨, 和泉俊輔, 垣花学, TAVI の合併症-完全房室ブロックとなった症例-. 第 45 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2016 年 8 月 27 日, 沖縄
- PD16020: 喜屋武裕治, 上原泉, 糸嶺京子, 垣花学, クリティカルケア領域の終末期における家族の代理意思決定支援への試み~呼吸不全の一例~. 26 回日本集中治療医学会九州地方会. 2016 年 6 月 25 日, 沖縄
- PD16021: 神里興太, 淵上竜也, 照屋孝二, 垣花学. 急性血液浄化により循環動態が安定化した再膨張性肺水腫の臨床経験; 誤嚥性肺炎の合併が疑われた 1 例. 26 回日本集中治療医学会九州地方会. 2016 年 6 月 25 日, 沖縄

- PD16022: 古賀勇太, 波照間友基, 垣花学. 中枢性尿崩症の既往がある患者の周術期管理. 九州麻酔科学会第 54 回大会, 2016 年 9 月 3 日, 佐賀
- PD16023: 久保田陽秋, 兼村大介, 波平紗織, 神里興, 垣花学. 緊急の経尿道的膀胱止血術後、大動脈弁狭窄症による急性心不全を発症し、経皮的動脈弁バルーン形成術を行った一例. 九州麻酔科学会第 54 回大会, 2016 年 9 月 3 日, 佐賀
- PD16024: 新里勇人, 平良すみれ, 久保田陽秋, 垣花学. 術前の意識障害ならびに誤嚥が疑われた緊急卵巣腫瘍摘出術に対し Root を用い適切に周術期管理ができた 1 例. 九州麻酔科学会第 54 回大会, 2016 年 9 月 3 日, 佐賀
- PD16025: 西啓亨, 垣花学. 術中の乏尿 -尿道カテーテル先端が尿道に留置されていた 1 症例-. 九州麻酔科学会第 54 回大会, 2016 年 9 月 3 日, 佐賀
- PD16026: 安部真教, 比嘉達也, 中村清哉, 垣花学. 慢性膵炎の痛みにプレガバリンとブプレノルフィン貼付剤の併用が有効であった 1 例. 第 34 回九州ペインクリニック学会, 2016 年 2 月 20 日, 福岡

[目次へ戻る](#)

整形外科科学講座

A. 研究課題の概要

1. 微小外科(マイクロサージャリー)を用いた四肢再建(金谷文則, 普天間朝上)

微小外科の進歩により小径血管の吻合も可能になり四肢欠損への修復に応用が可能となった。本教室では1)外傷性, 2)腫瘍切除後, 3)骨髄炎に対する根治的切除後, 4)先天異常などによる四肢欠損や機能障害などの従来の方法では再建が極めて困難な症例に対してマイクロサージャリーを用いた血管柄付き腓骨移植や遊離広背筋皮弁などの組織移植術を行っている。組織移植術を用いて機能的ばかりでなく整容的にも良好な四肢再建が可能となった。

2. 運動・感覚神経の選択的再生能に関する実験的研究(普天間朝上, 金谷文則)

末梢神経損傷例において神経縫合部で運動神経が感覚神経に, 感覚神経が運動神経に再生するmisdirectionがおきると神経線維の過誤支配がおこり機能的な回復が得られない。私たちはこのmisdirectionをおこさない対策として近位及び遠位神経断端の運動神経束と感覚神経束を組織化学的に同定し運動神経束同士と感覚神経束同士を縫合している。再生神経に運動・感覚神経への選択的再生能がありそれを助長することができればmisdirectionの減少により良好な機能回復が得られる。私たちはラット大腿神経を切断, 縫合しその遠位の運動枝と感覚枝のCAT(choline acetyl transferase)活性を測定した結果, 運動神経線維に選択的再生能はないが運動神経枝に再生した運動神経は感覚枝に再生したものに比べて成熟(maturation)した結果を得た。

3. 先天性橈尺骨癒合症の分類とその骨形態における病態の検討(金城政樹, 普天間朝上, 金谷文則)

先天性橈尺骨癒合症は近位橈尺骨間が前腕中間位から回内位で軟骨性もしくは骨性に癒合する比較的稀な

疾患である。その癒合部を解離しても高頻度に再癒合をきたすために, 機能的肢位に前腕の位置を矯正する矯正骨切り術が行われてきた。われわれは分離部への遊離血管柄付き筋膜脂肪弁移植を考案し, 授動術が可能なることを報告した。本法では安定した成績が得られ, 他施設からの症例報告でも同様の結果を示しているが, 術後成績を反映する分類の報告はない。本疾患の特徴である前腕回内強直位, 合併する橈骨弯曲や橈骨頭脱臼などの術後影響を及ぼすと考えられる因子を検討して, 術後成績を反映する分類の提案を行い, さらにその骨形態や骨間膜の形態を画像的に解析し, 病態を解明していきたい。

4. 屈筋腱断裂における新しい縫合法の基礎研究(大久保宏貴, 金城政樹, 金谷文則)

屈筋腱損傷に対する治療法は縫合法と早期運動療法の開発により, 手の外科専門施設における術後成績は改善している。しかし, 専門的なりハビリの管理や長期入院が必要である。これは早期に自動運動を行うことで縫合部の癒着が防げる反面, 断裂例も増加するためである。もし, 早期自動運動療法に耐えうる強度の縫合法を開発できれば, 専門施設以外でも良好な術後成績が期待できる。私たちは新しく考案した腱縫合法の組織学的, 力学的評価を行い臨床応用を目指している。

5. 先天性橈尺骨癒合症における骨形態の検討および前腕回内外運動の動態解析(仲宗根素子, 普天間朝上, 金城政樹, 仲宗根哲, 金谷文則)

先天性橈尺骨癒合症は近位橈尺骨間が前腕中間位から回内位で軟骨性もしくは骨性に癒合する比較的希な疾患である。われわれはその癒合部の分離および分離部への脂肪弁挿入により, 授動術が可能であることを報告してきた。術後成績に影響を与える因子のひとつ

として、橈骨の湾曲や橈骨頭の後方脱臼、尺骨の回旋変形などの先天的な骨形態の異常があげられるが、その計測方法は確立しておらず、病態は不明な点が多い。3DCTを用いた骨形態の検討と、授動術後の回内外運動の動態解析を行い、本症の病態を解明するとともに、より効果的な手術方法を検討していきたい。

6. アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症の治療(島袋孝尚, 比嘉勝一郎, 金城英雄)

アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症は絶え間ないアテトーゼ運動が脊椎に加わるため治療に難渋する疾患である。

当科では2004年までは椎弓形成術とハローベストによる外固定を施行してきた。部分的に椎間癒合する症例を認めたため、2005年より椎弓形成術の側溝部に腸骨を多く移植し、instrumentを使用しない後方除圧固定術に変更した。両術式の手術成績を検討した。

形成群と固定群ともに神経学的な改善は比較的良好で有意差はなかった。固定群では椎間癒合率は83%とinstrumentを使用していないが比較的高い骨癒合率であり、癒合していない椎間も制動されていた。両術式の利点は高価なinstrumentや特別な技術を必要としないことである。隣接椎間障害について、形成群には認めなかったが、固定群に環軸椎亜脱臼と環椎骨折を生じたため、今後は形成術を行う方針である。しかし制御できないアテトーゼの影響が永続するため更なる経過観察と治療法の検討が必要である。

7. 胸椎後縦靭帯骨化症の治療(島袋孝尚, 比嘉勝一郎, 金城英雄)

胸椎後縦靭帯骨化症に対する手術法として前方法や後方法、前方後方併用法など各種の治療法が行われているが、合併症や術後に神経症状の悪化を来すことも報告されており、確立された手術法はない。私たちはinstrument併用後方除圧固定術を行っている。術後神経症状の悪化を来した症例はなく、髄液漏を1例に生じたが他に重篤な合併症はなかった。同術式の手術成績は比較的良好で、直接骨化巣を切除する必要がない

ため、術後の神経症状悪化のリスクが低く、安全で有用な術式であると考えられる。今後は術後の骨化巣の増加の有無や長期成績について検討していきたい。

8. 悪性骨腫瘍に対する液体窒素処理(前原博樹, 當銘保則)

骨肉腫に代表される悪性骨腫瘍の生存率は、近年化学療法 of 進歩により飛躍的に向上した。しかし化学療法のみによる治療だけでは完治させることは難しく、手術療法が不可欠である。術式としては1970年以前は切断術が主流であったが、1980年以降患肢温存術が積極的に行われるようになった。患肢温存を行うためには、腫瘍用人工関節や処理骨を用いた手術が必要である。腫瘍用人工関節においては、耐久性や感染の問題があり、再置換術を余儀なくされる事が多い。処理骨とは、罹患骨に腫瘍細胞を死滅させる処理を施し、再度骨欠損部へ戻す方法である。罹患骨を処理する方法には、放射線処理、オートクレーブ処理、パストゥール処理(切除した罹患骨を熱処理することにより腫瘍細胞を死滅させてから患部に戻す)などの方法が試みられてきた。これらの処理では、感染が多く、またオートクレーブ処理やパストゥール処理では骨伝導能(処理骨が新生骨に置換されるための骨形成の足場)は温存されるものの、加熱により骨形成因子の失活が生じ骨誘導能(処理骨へ骨形成細胞を誘導する)の消失が起るため骨癒合には不利である。そこで熱処理とは逆に、罹患骨を液体窒素で冷却処理することで再建に用いる液体窒素処理が考案された。液体窒素の沸点は約 -196°C と極低温であり、オートクレーブ処理やパストゥール処理と比べて処理中の温度管理が容易で、器材も断熱容器さえあればよい。液体窒素処理骨では、骨形成因子も温存され、骨癒合の点でも有利である。また、従来の処理骨に比べ感染にも強く、良好な成績が期待される。

9. 骨肉腫におけるミッドカインの抗腫瘍効果(前原博樹, 當銘保則)

骨肉腫における抗腫瘍効果を示す薬剤(分子標的薬

剤)の探索は重要である。

これまでヘパリン結合性増殖因子ミッドカインが骨肉腫で高発現しており、その発現強度が予後予測因子となりうる可能性、抗ミッドカイン抗体およびミッドカイン siRNA による骨肉腫細胞の *in vitro* での増殖抑制効果について報告してきた。

既に骨肉腫細胞を大腿部皮下に移植した実験モデルでは、非治療群において、腫瘍体積は増加(30倍~50倍)し、血清 ALP 値は上昇したが、これに対し、治療群においては、腫瘍体積(10倍未満)、血清 ALP 値ともに有意に低下し、著効例では腫瘍の消失を確認している。8週後の腫瘍組織は、非治療群に比べ、有意に血管新生、増殖因子発現の低下が認められた。

今後は、より骨肉腫の形態を反映するため脛骨内に骨肉腫細胞を移植したモデルを作製し、同様にミッドカイン siRNA の抗腫瘍効果について検討したい。

10. 骨肉腫における新規治療標的分子の探索(前原博樹, 當銘保則)

骨肉腫は、原発性悪性骨腫瘍の中で、最も頻度が高く小児~思春期に好発する悪性腫瘍であるが、未だ約20~30%は不幸な転帰をたどり、特に肺転移を認める症例、化学療法が有効でない症例の治療成績は依然低いと言わざるを得ない。骨肉腫、特に肺転移骨肉腫における治療成績向上のため、腫瘍の増殖・転移に重要な標的分子に対する治療法を開発することを目標に研究を行っている。

本研究は、骨肉腫の悪性度判定に重要な因子として既に当学で見出されたミッドカイン、およびそのシグナル伝達経路を中心に、次世代シーケンサー解析を駆使し、詳細な発現解析により有効な新規治療標的分子を見つけることを目的とする。

11. 骨肉腫における遺伝子伝達による肺転移能の獲得(當銘保則, 前原博樹)

骨肉腫の転移のメカニズムを解明することは骨肉腫患者の生命予後を改善するためには重要な課題である。これまで癌細胞同士が遺伝子伝達することによって癌

細胞の増殖能や薬剤耐性を獲得することが報告されていた。

私たちは骨肉腫の肺転移能の獲得においても腫瘍細胞同士の遺伝子伝達が関与しているのではないかと考え、骨肉腫細胞同士の遺伝子伝達を、蛍光蛋白を用いた生体イメージングで解析を進めてきた。

高い肺転移能を有する骨肉腫細胞株と低い肺転移能を有する骨肉腫細胞株を有する2種類の骨肉腫細胞株にそれぞれ異なる色の蛍光蛋白を導入してマウスの脛骨に移植したモデルでは転移能の低い細胞株が高い確率で転移していることを蛍光イメージングで捉えた。また転移を起こした転移能の低い細胞株には転移能の高い細胞株の遺伝子が伝達されていることを遺伝子解析で確認した。

今後は、このモデルをさらに発展させてどの遺伝子が伝達されるかを網羅的に解析するとともにどの遺伝子が伝達された場合に転移能が上昇するか解析をすすめていきたい。

12. 骨肉腫肺転移における α_v インテグリンの *in vivo* 分子イメージング(當銘保則, 前原博樹)

細胞接着分子の一つであるインテグリンは $\alpha \cdot \beta$ のサブユニットからなり、種々の癌・肉腫で様々なサブユニットの発現が上昇しており、その発現が予後と相関していると報告されている。

私たちは種々のインテグリンサブユニットが骨肉腫の肺転移に関与しており、それらのインテグリンサブユニットを特異的にブロックすることで骨肉腫の肺転移が抑制することを実験で明らかにした。興味深い事に、骨肉腫の肺転移においては $\alpha_v \beta_3$ インテグリンの発現有意に増加していることを見出した。

上述の研究結果を踏まえて、肺転移に関与するインテグリンサブユニットの一つである α_v インテグリンの骨肉腫細胞での発現様式を *in vivo* 分子イメージングで生体内での発現様式を明らかにする。

緑色蛍光蛋白(GFP)で標識した α_v インテグリン発現ベクターをヒト骨肉腫細胞株へ形質導入して、 α_v インテグリン-GFP を恒常的に発現するヒト骨肉腫細胞株を

樹立する。コンフォーカルレーザー走査型顕微鏡を用いて2次元培養, 3次元培養, スードマウスの肺転移巣におけるヒト骨肉腫細胞株の α_v インテグリンの発現様式を分子イメージングで検討する。

13. 骨粗鬆症と大腿骨近位部骨折(浅見晴美, 神谷武志, 東千夏, 金谷文則)

大腿骨近位部骨折には大腿骨頸部骨折と大腿骨転子部骨折の2つが含まれ, どちらも高齢者に多い骨折である。脳卒中に次ぐ寝たきりの原因疾患として注目されている。一般に75歳までの前期高齢者には頸部骨折が多く, 80歳以降になると転子部骨折が多くなる。沖縄県内での2004年の1年間に発生した大腿骨近位部骨折は1,267例で, このうち頸部骨折は611例, 転子部骨折は656例であった。通常, 転子部骨折の発生件数は頸部骨折の1.5倍程度と報告されているが, 沖縄県では他の地域と比較して頸部骨折の割合が高い。このような差違がなぜ生じるのかを明らかにするために, 沖縄県の高齢者における骨粗鬆症の罹患率と程度について検討する予定である。また大腿骨近位部骨折罹患後の予後調査や, 罹患前後のADLやQOLの変化について調査したい。将来的には大腿骨近位部骨折を予防するために, どのような具対策が必要なのかを検討する。

14. 血友病性関節症に対する人工膝関節置換術およびリハビリテーションの有用性についての検討(東千夏, 金谷文則)

血友病性関節症は膝・足・肘関節に多く見られ, 中でも膝関節の障害は日常生活に高度な支障を来しやすい。本疾患は, 整形外科に加え内科を含めた複数の診療科体制で治療を行う必要があり, 現状では一般病院での治療が困難である。そのためか障害があるにもかかわらず, 整形外科的な治療を受けていない患者が比較的多く見られる。当院では内科医の協力のもと, 進行した関節症に対して手術治療を行っている。血友病患者のADL改善, 高いQOLの獲得を目的とし, 30~40代の患者に対して人工膝関節置換術を行い, 積極的なリハビリテーションを行っている。これまで変形性膝

関節症に対する人工関節置換術の有用性は確立されているが, 血友病性関節症に対する人工関節置換術の評価はあまり行われておらず, 問題点, 疑問点も多い。そこで当科では, 術前後のX線学的評価, 日常生活における下肢機能評価および患者満足度評価を行い, 人工関節置換術およびリハビリテーションの有用性, 問題点などにつき検討している。

15. 関節リウマチに関する抗ミッドカイン療法(東千夏, 前原博樹, 親川知)

滑膜炎が主体であり多発性関節痛と腫張を主症状とする関節リウマチ(以下RA: Rheumatoid Arthritis)は, 未だ原因不明の全身性疾患である。RAは抗炎症薬や抗リウマチ薬などの薬物療法を行っても, 関節破壊が進行し, 手術療法が必要となる例が少なくない。近年では, infliximabやetanerceptといった炎症に関与するtumor necrosis factor- α (以下:TNF- α)を阻害する生物製剤の出現により, RAの治療方法は劇的に改善した。しかしながら, この生物製剤に対する薬剤耐性や副作用, 経済的側面といった問題があり, 全ての患者に導入できず, 本邦では約5%の導入率と報告されている。一方, ミッドカインは消化器癌, 肺癌, 肝癌などで発現し, 炎症や細胞増殖に関与すると言われており, 滑膜炎を主体とするRAとの関与が報告されている。このような背景の下, 抗ミッドカイン療法が抗TNF- α 薬と並ぶ治療法になりうる可能性があるかどうかを検討するために本研究を考案した。本研究ではラットの滑膜炎モデルを用いて, ミッドカインの発現を抑制する干渉RNAを関節内投与することにより, その効果を評価する。

16. 下肢人工関節の長期有用性についての検討(仲宗根哲, 東千夏, 親川知, 石原昌人)

四肢関節の種々の疾患に対する人工関節置換術は整形外科的治療の中で近年著しく進歩してきた領域である。特に変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された下肢関節(主に股・膝)では, 人工関節により疼痛の軽減および日常生活の改善が得られる症例が多く,

さらにその需要は増加していくものと推測される。しかし、その歴史はまだ浅く、人工関節のゆるみや感染、再置換といった問題と取り組みながら長期の経過観察を要しているのが現状である。様々な機種的人工関節が登場する中で当教室では骨セメントを用いないセメントレス人工関節を股関節および膝関節の手術に使用している。術後は定期的にX線学的評価および骨塩定量による評価を行い、ゆるみの早期発見や術式、使用機種の有用性について検討する。さらに、人工関節登録センターを設立し、沖縄県内で施行された人工関節置換術のすべての症例について、予後調査を施行する。

17. 人工膝関節置換術後の疼痛コントロールについての検討(仲宗根哲, 東千夏, 親川知)

人工膝関節置換術は、変形性膝関節症や関節リウマチに対して行われ、痛みと歩行能力を改善し、患者の生活の質の向上をもたらす手術である。近年その需要が増加するにつれ、早期リハビリテーションに対する意識が高まっている。早期リハビリテーションには術後の疼痛コントロールが不可欠で、そのコントロール方法について様々な議論がなされている。当科では、疼痛コントロールとして硬膜外麻酔や大腿神経ブロック、クーリング、消炎鎮痛剤などを使用し、早期リハビリテーションを行っている。これらの疼痛コントロールの安全性と効果を比較し、より良い疼痛コントロールの方法について検討する。

18. 3次元動作解析装置を用いた前十字靭帯損傷膝の動作解析(神谷武志, 浅見晴美, 金谷文則)

膝前十字靭帯(以下 ACL)損傷はスポーツ外傷の中でもっとも多い疾患のひとつである。損傷により膝関節の不安定性が出現し、様々な障害をきたすことが知られている。ACL損傷に対する手術療法は年を追うごとに改良され、手術成績も安定しつつある。しかし現在の手術成績は、画像や徒手検査などについての評価であり、実際のスポーツにおけるパフォーマンスを評価する方法はほとんどない。また赤外線反射マーカースをもちいた3次元動作解析方法は、ジャンプやダッシュ、

ストップやターン、カッティングなどの動作を解析することができるシステムである。本研究ではこれらの装置を用いて、膝関節の動態解析を健常膝、ACL不全膝、ACL再建術後膝に対して行うことである。その結果から、より成績の安定した、手術方法やリハビリテーションの改善につながると考えている。

19. 人工関節置換術におけるナビゲーションシステムの有効性についての検討(仲宗根哲, 東千夏, 親川知, 石原昌人)

変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された関節に対し、人工関節に置換することで疼痛の軽減および変形が改善されるためADLが著しく向上する。人工関節置換術は整形外科治療の中で近年著しく進歩してきた領域である。しかしその歴史は浅く、人工関節のゆるみや破損、再置換といった問題と取り組みながら経過観察をしているのが現状である。長期成績を良好にする要因の一つに、理想的な位置に人工関節が設置されることがあげられる。当院では、理想的な位置に人工関節を設置するために、コンピュータナビゲーションシステムを導入し、手術を行うようにしている。術後はX線学的に設置角度などの詳細な評価を行い、さらに長期にわたりゆるみや破損などについて調査を続け、ナビゲーションシステムの有効性について検討していく。

20. CT osteoabsorptiometry法を用いた関節病の病態解析(神谷武志, 仲宗根哲, 親川知, 石原昌人)

変形性関節症やスポーツなどによる障害は、一定の動作を繰り返すことによって起こる。これまで、関節に対する負荷や変化を定量的に評価することが困難であった。当科では、2007年よりCT osteoabsorptiometry法を導入し、肩関節(腱板損傷肩)、股関節(臼蓋形成不全症)に対して解析を行ってきた。CT osteoabsorptiometry法とは、軟骨下骨のCT値を計測することにより長期の関節への負荷を推測する方法であり、定量的に評価が可能な技法である。今後、肩・股・膝・足関節の加齢に伴う変化や手術後の効果判定に

使用し、正確な病態把握・治療効果判定に努めたい。

21. Guided growth(誘導成長)におけるプレート設置が回旋成長に与える影響の検討(神谷武志, 東千夏, 仲宗根哲, 金谷文則)

Guided growth(誘導成長)は膝や足関節の前額面や矢状面での変形矯正の際に利用される手法であり、プレートは骨端線に垂直に設置されるのが一般的である。その一方、Guided growthにおける戦略的なプレート

設置は多面的な変形に対する矯正に利用できる可能性がある。私たちはウサギ骨端線部分閉鎖モデルを用いて、骨端線におけるプレートの設置が回旋成長へ与える影響を検討することを目的とし、本研究を考案した。日本白色家兎大腿骨遠位部において、骨端線を部分的にスクリューと金属プレートで固定し、設置方向(骨軸に対して並行および斜方向)による術後の大腿骨の形態学的変化を組織学的(H.E.染色, 骨形態計測)およびX線学的(軟X線撮影, micro CT)に検討する。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 金谷文則: III外傷治療の基本手技, 骨折固定. プレート&スクリュー固定. 整形外科手術イラストレイテッド 基本手術手技. 戸山芳昭(専門編集), 戸山芳昭(総編集), 井樋栄二, 黒坂昌弘, 高橋和久(編). 305-20, 中山書店. 東京都: 2016. (B)
- BD16002: 金谷文則: 第III編 整形外科治療総論, 第15章 手術療法. 特殊な材料, 器具を用いた手術法, C マイクロサージャリー. 標準整形外科学(第13版), 中村利孝, 松野丈夫(監修), 井樋英二, 吉川秀樹, 津村宏(編). 207-16, 医学書院. 東京都: 2016. (B)
- BD16003: 普天間朝上: II編, 肘関節・前腕部, 第2章 肘関節・前腕部の臨床診断総論. 上肢臨床症候の診かた・考え方, 玉井和哉, 金谷文則, 池上博泰(編). 107-11, 株式会社南山堂, 東京都: 2016. (B)
- BD16004: 金谷文則: II編, 肘関節・前腕部, 第1章 肘関節・前腕部とバイオメカニクス. 上肢臨床症候の診かた・考え方, 玉井和哉, 金谷文則, 池上博泰(編). 96-99, 株式会社南山堂, 東京都: 2016. (B)
- BD16005: 金谷文則: 16手の疾患, 内軟骨腫. 今日の整形外科治療方針(第7版), 土屋弘行, 紺野慎一, 田中康仁, 田中栄, 松田秀一(編). 532-3, 株式会社医学書院, 東京都: 2016. (B)
- BD16006: 金谷文則: 16手の疾患, グロムス腫瘍. 今日の整形外科治療方針(第7版), 土屋弘行, 紺野慎一, 田中康仁, 田中栄, 松田秀一(編). 531-2, 株式会社医学書院, 東京都: 2016. (B)
- BD16007: 前原博樹, 金谷文則: 第2章 研修で学ぶ診療・検査手技, B. 検査の基礎知識, 2. 単純X線撮影・ストレス撮影・過重位撮影. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 63-4, 株式会社診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16008: 前原博樹, 金谷文則: 第2章 研修で学ぶ診療・検査手技, B. 検査の基礎知識, 3. 造影. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久

保俊一(編). 65-7, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016.

- BD16009: 前原博樹, 金谷文則: 第2章 研修で学ぶ診療・検査手技, B. 検査の基礎知識, 4. 超音波断層撮影. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 68-70, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16010: 前原博樹, 金谷文則: 第2章 研修で学ぶ診療・検査手技, B. 検査の基礎知識, 5. CT. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 71-2, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16011: 前原博樹, 金谷文則: 第2章 研修で学ぶ診療・検査手技, B. 検査の基礎知識, 6. MRI. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 73-4, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16012: 前原博樹, 金谷文則: 第2章 研修で学ぶ診療・検査手技, B. 検査の基礎知識, 7. 核医学診断. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 75-6, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16013: 仲宗根哲, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, A. 運動器疾患, 2. 四肢循環障害と阻血壊死性疾患, 2)骨壊死性疾患. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 271-4, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16014: 神谷武志, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, A. 運動器疾患, 12. 小児, 1)筋性斜頸. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 447-8, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16015: 神谷武志, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, A. 運動器疾患, 12. 小児, 2)先天性内反足. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 449-51, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16016: 神谷武志, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, A. 運動器疾患, 12. 小児, 3)Blount病. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 452-3, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16017: 六角高祥, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, A. 運動器疾患, 13. 先天性異常症候群, 1)脊椎・肩甲部の先天異常, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 454-5, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16018: 金城政樹, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, A. 運動器疾患, 13. 先天性異常症候群, 2)手・足の先天異常, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 456-8, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16019: 金城政樹, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, A. 運動器疾患, 13. 先天性異常症候群, 3)先天異常症候群, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 459-60, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)

2016.

- BD16020: 神谷武志, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, A. 運動器疾患, 14. 骨系統疾患. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 461-4, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16021: 金城政樹, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, B. 救急医療, 7. 切断, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 510-1, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16022: 金城政樹, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, B. 救急医療, 8. 骨折・脱臼, 4) 橈骨遠位, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 529-31, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16023: 金城政樹, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, B. 救急医療, 8. 骨折・脱臼, 5) 手根骨の骨折・脱臼, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 532-6, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16024: 金城政樹, 金谷文則: 第4章 主要な疾患・外傷, B. 救急医療, 8. 骨折・脱臼, 6) 中手骨・指骨の骨折・脱臼, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 537-40, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16025: 東千夏, 金谷文則: 第5章 整形外科医が知っておくべき知識と制度, C. 文書の書き方, 5. 紹介状, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 663-6, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16026: 東千夏, 金谷文則: 第5章 整形外科医が知っておくべき知識と制度, C. 文書の書き方, 6. 処方箋, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 667-8, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16027: 東千夏, 金谷文則: 第5章 整形外科医が知っておくべき知識と制度, C. 文書の書き方, 7. 入院診療計画書, 説明書・同意書, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 669-70, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16028: 東千夏, 金谷文則: 第5章 整形外科医が知っておくべき知識と制度, C. 文書の書き方, 8. 英文診断書, 紹介状, 返事, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 671-2, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16029: 東千夏, 金谷文則: 第5章 整形外科医が知っておくべき知識と制度, C. 文書の書き方, 9. 身体障害者手帳, 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 673-9, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)
- BD16030: 當銘保則, 金谷文則: 第6章 付録C 治療判定基準・機能判定基準等. 整形外科研修ノート(改訂第2版), 永井良二(総監修), 齋藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 696-721, 株式会社 診断と治療社, 東京都: 2016. (B)

- BD16031: 大久保宏貴, 金谷文則: 手指骨折. 骨折 髓内固定治療マイスター, 澤口毅(編). (B)
58-68, メジカルビュー社, 東京都: 2016.

原著

- OI16001: Tome Y, Uehara F, Miwa S, Yano S, Mii S, Efimova EV, Bouvet M, Kimura H, Tsuchiya H, Kanaya F, Hoffman RM: Efficacy of the combination of a PARP inhibitor and UVC on cancer cells as imaged by focus formation by the DNA repair-related protein 53BP1 linked to green fluorescent protein. *Anticancer Res.* 2016 Aug. 36(8): 3821-6. (A)
- OI16002: Tome Y, Yano S, Sugimoto N, Mii S, Uehara F, Miwa S, Bouvet M, Tsuchiya H, Kanaya F, Hoffman RM: Use of αv Integrin linked to green fluorescent protein in osteosarcoma cells and confocal microscopy to image molecular dynamics during lung metastasis in nude mice. *Anticancer Res.* 2016 Aug. 36(8): 3811-6. (A)
- OI16003: Higa K, Kitamura N, Kurokawa T, Goto K, Wada S, Nonoyama T, Kanaya F, Sugahara K, Gong JP, Yasuda K: Fundamental biomaterial properties of tough glycosaminoglycan-containing double network hydrogels newly developed using the molecular stent method. *Acta Biomater.* 2016 Jul. pii: S1742-7061(16)30348-8. doi: 10.1016/j.actbio.2016.07.023. (A)
- OI16004: Tome Y, Kimura H, Kiyuna T, Sugimoto N, Tsuchiya H, Kanaya F, Bouvet M, Hoffman RM: Disintegrin targeting of an $\alpha v \beta 3$ integrin-over-expressing high-metastatic human osteosarcoma with Ehistatin inhibits cell proliferation, migration, invasion and adhesion in vitro. *Oncotarget.* 2016 Jun. doi: 10.18632/oncotarget.10111. (A)
- OI16005: Kiyuna T, Murakami T, Tome Y, Kawaguchi K, Igarashi K, Zhang Y, Zhao M, Li Y, Bouvet M, Kanaya F, Singh A, Dry S, Eilber F, Hoffman RM: High efficacy of tumor-targeting salmonella typhimurium A1-R on a doxorubicin- and dactolisib-resistant follicular dendritic-cell sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft PDOX nude mouse model. *Oncotarget.* 2016 May. 7(22): 33046-54 DOI: 10.18632. (A)
- OD16001: 比嘉勝一郎, 屋良哲也, 仲宗根朝洋, 伊藝尚弘, 勢理客久, 六角高祥, 金谷文則: 前縦靱帯骨化は骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折後に偽関節や遅発性麻痺を生じる危険因子となっているか. *J Spine Res*, 7(12): 1709-13, 2016.12. (B)
- OD16002: 金谷文則: 橈骨遠位端骨折の治療戦略. *大分整外医会誌*, 35: 18-9, 2016.9. (B)
- OD16003: 石原昌人, 仲宗根哲, 山内貴敬, 金谷文則: 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節全置換術の臨床成績. *Hip Joint*, 42(1): 164-7, 2016.8. (B)
- OD16004: 仲宗根哲, 石原昌人, 山内貴敬, 金谷文則: 3D-MRI を用いた大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術シミュレーション クモの巣グラフを用いた三次元術前計画. *Hip Joint*, 42(1): 147-51, 2016.8. (B)

- OD16005: 仲宗根哲, 山内貴敬, 石原昌人, 金谷文則: 術後1年でカップの機械的ゆるみを生じたため抜去した MPC 処理クロスリンクポリエチレンライナーの解析. *Hip Joint*, 42(2): 935-40, 2016. 8. (B)
- OD16006: 仲宗根哲, 山内貴敬, 石原昌人, 神谷武志, 東千夏, 新垣和伸, 金谷文則: 画像診断 三次元 CT データを用いた寛骨臼回転骨切り術前後の寛骨臼の骨性被覆の検討. *整形外科*. 67(5): -9. 2016. 5. (B)

症例報告

- CD16001: 比嘉勝一郎, 屋良哲也, 伊藝尚弘, 仲宗根朝洋, 勢理客久, 金谷文則: 当院における cortical bone trajectory を用いた腰椎椎体間固定術の治療経験. *整形外科と災外*, 42(4): 935-40, 2016. 8. (B)
- CD16002: 又吉修子, 當銘保則, 前原博樹, 喜友名翼, 金谷文則: 脛骨骨幹部に発生した傍骨性骨軟骨異形増生の1例. *整形外科と災外*, 65(4): 1641-4, 2016. 9. (B)
- CD16003: 鷺崎郁行, 大城義竹, 六角高祥, 勢理客久, 金城英雄, 金谷文則: 左右に環軸椎回旋位固定を生じたダウン症児の1例. *整形外科と災外*, 65(4): 791-5, 2016. 9. (B)
- CD16004: 伊藝尚弘, 比嘉勝一郎, 屋良哲也, 仲宗根朝洋, 金谷文則: 小児頸椎椎間板石灰化症の一例. *整形外科と災外*, 65(4): 796-8, 2016. 9. (B)
- CD16005: 山下泰司, 小浜博太, 後藤敬子, 金谷文則: ロッキングプレートを用いて治療した腕相撲骨折7症例の検討. *日手外科会誌*. 32(4): 571-4, 2016. 1. (B)
- CD16006: 比嘉勝一郎, 屋良哲也, 仲宗根朝洋, 金谷文則: 前縦靱帯骨化の不連続部で不安定症を生じ胸髄症をきたした硬直性脊椎骨増殖症の1例. *整形外科と災外*. 65(2): 265-9, 2016. 3. (B)
- CD16007: 田中一広, 前原博樹, 當銘保則, 上原史成, 金谷文則: 骨巨細胞腫の多発肺転移に denosumab が著効した1例. *整形外科と災外*, 65(2): 328-30, 2016. 3. (B)
- CD16008: 勢理客久, 六角高祥, 大城義竹, 金城英雄, 金谷文則: 臨床室 観血的穿刺で治療した高齢者 ventriculus terminalis の1例. *整形外科*, 67(10): 1045-7, 2016. 9. (B)

総説

- RD16001: 當銘保則, 鈴木一雄, 合志勝子, 金谷文則, 合志清隆: 高気圧酸素治療エビデンス レポート 難治性潰瘍(糖尿病, 動脈または静脈性血流障害). *日高気圧環境・潜水医学会誌*, 51(2): 63-6, 2016. 6. (B)
- RD16002: 當銘保則: Vocabulary MicroRNA, *整形外科*. 67(4): 348, 2016. 4. (B)
- RD16003: 金谷文則: 【ケアにつながるヒントがいっぱい 先生! ガイドラインの”いいとこだけ” 教えてください】 特集を読む前に ガイドラインってどんなもの?. 5-7, 2016. 7. (B)
- RD16004: 當銘保則, 金谷文則, 合志清隆: 急性外傷性血流障害(挫滅症候群またはコンパートメント症候群). *日高気圧環境・潜水医学会誌*, 51(3): 128-30, 2016. 9. (B)
- RD16005: 金城政樹, 金谷文則: 【肘関節不安定症】肘関節不安定症の画像診断. *関節外科*, 35(2): 1261-5. 2016. 12. (B)

国際学会発表

- PI16001: Kanaya F: Mobilization of a congenital radio-ulnar synostosis with a free vascularized fascio-fat graft. AAOS2016, Orland, Mar, 2016.
- PI16002: Kanaya F: Mobilization of a congenital radio-ulnar synostosis with a free vascularized fascio-fat graft: Surgical results and proposed classification. 19th APOA, Melbourne, Mar, 2016.
- PI16003: Tome Y: Cannulated Hydroxyapatite Pin for Solitary Bone Cysts. 11th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, Singapore, May, 2016.
- PI16004: Tome Y: Reconstruction with Tumor-Bearing Frozen Autograft for Femoral Musculoskeletal Tumor Resection. 11th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society, Singapore, May, 2016.
- PI16005: Kanaya F: Mobilization of a radio-ulnar synostosis -Comparison of four different techniques in 104 forearms of 87 patients -Comparison of 4 different techniques-. 3rd APFSRM, Beijing, Jun, 2016.
- PI16006: Ishihara M: Trunnion Wear in a Cobalt-Chrome Bipolar Hemiarthroplasty. 3rd ICJR, Kona, Aug, 2016.
- PI16007: Nakasone S: Groin Pain with Cup Prominence after Direct Anterior Approach for Total Hip Arthroplasty. 3rd ICJR, Kona, Aug, 2016.
- PI16008: Kanaya F: Mobilization of a congenital proximal radio-ulnar synostosis with a vascularized fascio-fat graft - Comparison of four different techniques in 104 forearms of 91 patients. 71th ASSH, Austin, Sep, 2016.
- PI16009: Nakasone M: Three-Dimensional analysis of the forearm bone deformities in congenital proximal radio-ulnar synostosis. 71th ASSH, Austin, Sep, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 鷲崎郁之: ダウン症児に生じた環軸椎回旋位固定の1例. 第32回九州小児整形外科集談会, 福岡市, 2016. 1.
- PD16002: 又吉修子: 踵立方関節脱臼骨折を伴ったLisfranc関節脱臼骨折の1例. 第32回九州小児整形外科集談会, 福岡市, 2016. 1.
- PD16003: 川越得弘: 橈骨遠位端骨折に対する横小皮切を用いた掌側ロッキングプレート固定法. 第37回九州手外科学研究会, 福岡市, 2016. 2.
- PD16004: 仲宗根哲: DAAによるTHA術後の鼠径部痛の検討. 第10回日本CAOS研究会, 犬山市, 2016. 3.
- PD16005: 東千夏: Direct anterior approach(DAA)で施行した関節リウマチ人工股関節置換術(THA)の短期成績. 第60回日本リウマチ学会・総会・学術集会, 横浜市, 2016. 4.
- PD16006: 仲宗根哲: 寛骨臼回転骨切り術における三次元術前計画の検討. 第89回日本整形外科学会総会, 横浜市, 2016. 5.
- PD16007: 深瀬昌悟: 当院における寛骨臼骨折術後感染例の検討. 第131回西日本整形・災害外科学会, 北九州市, 2016. 6.

- PD16008: 勢理客久: 80歳以上高齢者の環軸椎亜脱臼の手術成績. 第131回西日本整形・災害外科学会, 北九州市, 2016. 6.
- PD16009: 當銘保則: 脛骨遠位部骨肉腫に対して自家液体窒素処理骨移植による再建を行った2例. 第131回西日本整形・災害外科学会, 北九州市, 2016. 6.
- PD16010: 神谷武志: 沖縄県の老人保健施設入所者(75歳以上)における大腿骨近位部骨折の発生調査. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会, 京都市, 2016. 6.
- PD16011: 大城史子: 沖縄県身体者厚生相談所における補装具処方の実態調査. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会, 京都市, 2016. 6.
- PD16012: 神谷武志: 沖縄県の老人保健施設入所者(75歳以上)における大腿骨近位部骨折の発生の調査. 第28回日本運動器科学会, 会津若松市, 2016. 6.
- PD16013: 仲宗根哲: スタンフォード大学留学記 コンピュータ整形外科事情. 第10回大阪大学股関節クリニック夏セミナー, 神戸市, 2016. 7.
- PD16014: 當銘保則: セメント固定を用いたKLS腫瘍骨人工関節の治療成績. 第49回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 東京都, 2016. 7.
- PD16015: 當銘保則: 単発性骨嚢腫に対するハイドロキシアパタイト製中空ピンによるドレナージ. 第49回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 東京都, 2016. 7.
- PD16016: 浅見晴美: 大腿骨近位部骨折の片側骨折群と両側骨折群の特徴. 第40回日本リハビリテーション医学会九州地方会, 鹿児島市, 2016. 9.
- PD16017: 神谷武志: ウサギ大腿骨モデルを用いた guided growth 法における骨端線非抑制部の骨形態計測の検討. 第31回日本整形外科学会基礎学術集会, 福岡市, 2016. 10.
- PD16018: 神谷武志: 沖縄県の老人保健施設入所者(75歳以上)における大腿骨近位部骨折発生要因の調査. 第18回日本骨粗鬆症学会, 仙台市, 2016. 10.
- PD16019: 東千夏: 関節リウマチに対する下肢の手術. 第41回沖縄リウマチ・膠原病懇話会, 那覇市 2016. 10.
- PD16020: 呉屋五十八: 腱板広範囲断裂に対する広背筋大胸筋移行術の成績. 第13回肩の運動機能研究会, 広島市, 2016. 10.
- PD16021: 平良啓之: 当科に於ける人工股関節置換術・再置換術後感染の治療成績. 第43回日本股関節学会学術集会, 大阪市, 2016. 11.
- PD16022: 仲宗根哲: 前方アプローチ人工股関節全置換後のカップ突出による腸腰筋インピンジメント. 第43回日本股関節学会学術集会, 大阪市, 2016. 11.
- PD16023: 石原昌人: 当科における Curved Periacetabular Osteotomy の術後成績. 第43回日本股関節学会学術集会, 大阪市, 2016. 11.
- PD16024: 外間敦: 悪性軟部腫瘍と鑑別を用いた chronic expanding hematoma の2例. 第132回西日本整形・災害外科学会, 鹿児島市, 2016. 11.
- PD16025: 平良啓之: 手に発生した lipoblastoma の2例. 第132回西日本整形・災害外科学会, 鹿児島市, 2016. 11.
- PD16026: 當銘保則: 悪性軟部腫瘍の再発・転移に対する治療戦略. 第132回西日本整形・災害外科学会, 鹿児島市, 2016. 11.

- PD16027: 伊藝尚弘: 8歳女児の先天性第5腰椎すべり症(grade4)の1例. 第132回西日本整形・災害外科学会, 鹿児島市, 2016. 11.
- PD16028: 比嘉勝一郎: 超音波が診断に有用であった上殿皮神経障害の2例. 第132回西日本整形・災害外科学会, 鹿児島市, 2016. 11.
- PD16029: 神谷武志: ウサギ大腿骨モデルを用いた guided growth 法における骨形態計測の検討. 第27回日本小児整形外科学会, 鹿児島市, 2016. 12.

その他の刊行物

- MD16001: 金谷文則(編集): II編, 肘関節・前腕部, 第2章 肘関節・前腕部の臨床診断総論. 上肢臨床症候の診かた・考え方, 玉井和哉, 金谷文則, 池上博泰(編). 株式会社 南山堂, 東京都: 2016.

[目次へ戻る](#)

腎泌尿器外科学講座

A. 研究課題の概要

腎泌尿器外科学講座は、臨床に即した研究に重点をおいており、毎日の臨床活動から生ずる疑問に発した新しい治療法の開発や実験的研究を目指している。癌(前立腺癌、腎癌、膀胱癌、精巣癌など)、下部尿路機能障害(神経因性膀胱、過活動膀胱、前立腺肥大症、間質性膀胱炎など)、尿路感染症、小児泌尿器科、男性更年期障害、EDなど幅広く扱っている。尿路結石、腎不全の病態と治療(透析と移植)、膀胱機能と排尿障害などの基礎的臨床的研究に関しては長い期間に培った実績がある。また、手術治療や腎臓移植の際の、ドナー腎摘出術についても、県内唯一、琉球大学では泌尿器腹腔鏡認定医が4名おり、体に負担の少ない腹腔鏡手術を積極的に行っている。特に、癌の中では、最も増加率が高い前立腺癌の研究では、骨転移の機序と腫瘍マーカーと糖鎖研究など新機軸の展開へ向け、準備をしている。

1. 泌尿器系癌における新たなバイオマーカーの探索とその生物学的役割に関する研究(仲西昌太郎, 須田哲司, 松村英理, 呉屋真人, 斎藤誠一)

東北大学との共同研究、泌尿器系癌のなかでも尿路上皮癌や腎癌には、前立腺癌におけるPSAのような臨床的に有用なマーカーが存在しない。われわれは、糖鎖を認識するモノクローナル抗体が、特定の糖蛋白にも反応することを見出したため、これの血清・尿マーカーとしての可能性を研究している。さらに、癌治療への応用を視野に入れ、当該マーカーの悪性形質発現における役割について研究している。

2. 下部尿路機能障害メカニズムの解明(宮里実, 芦刈明日香, 斎藤誠一, 木村隆)

頻尿や排尿困難といった下部尿路機能障害は、生活の質(QOL)を損なうばかりではなく、夜間の転倒や骨折により寝たきりとなり生命予後にも影響することが報

告されている。当教室では、下部尿路機能障害を単なるQOL疾患と捉えず、いち早くその点に着目してきた。基礎研究では、さまざまな動物疾患モデル(老齢ラット、脳梗塞、糖尿病、脊髄損傷、閉塞膀胱)を用いて、下部尿路機能障害メカニズムの解明を行っている。特に、下部尿路機能障害に関与する中枢神経可塑性には以前から着目、遺伝子治療の可能性も模索している。また、下部尿路機能障害の原因を膀胱虚血にともなう経時的变化と捉え、膀胱平滑筋の分子生物学的変化を調べている。このような基礎研究を踏まえて、生活習慣病にともなう下部尿路機能障害の疫学的調査も積極的に行っている。

3. 腎移植の臨床的研究(安次嶺聡, 松村英理, 木村隆, 斎藤誠一)

末期腎不全患者に対する唯一の根治治療として腎移植術(生体, 献腎)を行っている。移植腎の生着率および生存率を向上させるために移植手術の技術の成熟と向上, 最適な免疫抑制療法の開発が必要である。特に生体腎移植ではドナーの身的負担を軽減するために腹腔鏡下ドナー腎摘出術を2008年から導入し, 良好な成績をおさめている。また, これまで脾臓摘出が必要であった血液型腎移植においては抗CD20モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法で脾臓摘出を行わなくても良好な成績を収めている。また, 従来は予後不良とされてきた抗体関連型の拒絶反応に対しても, 血漿交換療法, ステロイドパルス療法, IVIg療法, デオキシスパスガリンを組み合わせる等の改良を行い, 治療が可能となってきた。

4. 泌尿器科鏡視下手術の技術向上の研究(宮里実, 松村英理, 呉屋真人, 斎藤誠一)

近年, あらゆる外科領域において低侵襲の鏡視下手

術の導入が行われている。鏡視下手術は開腹手術に比べ患者さんに負担の少ないものの、その手術手技は難易度が高くなっている。琉球大学泌尿器科でも主に副腎腫瘍、腎腫瘍に対して鏡視下手術を行っているが、症例数の増加に伴い技術も向上してきた。最近では術中の血圧や脈拍の変動が激しい開腹手術でも難易度の高い褐色細胞腫や、腫瘍サイズの大きいT2の腎腫瘍に対しても適応を広げている。さらに2008年からはさらに難易度の高い小径腎腫瘍に対する鏡視下腎部分切除も開始している。また、沖縄県で唯一、泌尿器科腹腔鏡下手術技術認定医が3名おり後進の指導および技術の向上の研究を行っている。

5. 転移性腎癌の臨床的研究(呉屋真人, 仲西昌太郎, 木村隆, 斎藤誠一)

腎癌の唯一の根治的治療は、腎臓に限局した腫瘍の完全な切除(根治的腎摘出術または腎部分切除)のみである。一方、転移を有する腎癌の場合はこれまで免疫療法(インターフェロン療法, IL-2療法)が行われてきたが、奏効率は10%前後で満足のものではなかった。近年、諸外国から転移性腎癌に対する分子標的治療薬の良好な治療効果が報告され、本邦でも2008年から分子標的治療薬の使用が可能となってきた。ただ、分子標的治療薬は様々な副作用が報告されており、副作用発現時の投与方法、副作用に対する対処が重要であり、これらについて臨床的研究を行っている。

6. 尿路結石に対する集学的外科治療の臨床的検討(呉屋真人, 斎藤誠一)

体外衝撃波結石破砕術(ESWL)は尿路結石に対する非侵襲的な治療法のひとつとして確立し最も一般的に行なわれている外科的治療であるが、治療効果は他の外科治療(経尿道的結石破砕術, 経皮的腎結石破砕術など)に比較して劣ってしまう。そのためESWLに治療抵抗性の尿路結石に対しては積極的に経尿道的結石破砕術, 経皮的腎結石破砕術などを行なっている。尿路結石患者のデータベースを用いて、患者背景, 結石部位・大きさ・成分, 治療方法等のパラメーターによる統計学的解析を行ない、尿路結石に対する最適な治療方法につい

て臨床的検討を行なっている。

7. 前立腺癌造骨性骨転移機序の解明及び治療法に関する検討(仲西昌太郎, 須田哲司, 呉屋真人)

前立腺癌の発生率は本邦においても近年増加傾向が指摘されている。前立腺癌は高率に骨に転移し、骨転移の80%以上において骨硬化像を呈する。骨転移を伴う癌患者の生存期間は長いものの、癌の骨転移は骨破壊により骨痛, 病的骨折などの合併症を引き起こし、死亡率にも関係しているため骨転移の予防, 抑制は非常に重要な問題であるといえる。しかし重要な問題にもかかわらず、癌の骨転移の予防ならびに治療に対し満足できるものはない。これは転移巣形成過程における癌細胞と骨の相互関係を再現するモデルが存在しないため、癌の骨転移機序が十分に解明されていないことに起因する。ヒト成人骨を移植しヒト化したNOD/SCIDマウスを用いることによって、ヒト前立腺癌細胞がヒト成人骨に転移を起こすという種ならびに臓器特異的転移モデルの開発に成功し、世界的に注目された。本モデルを用いることによって、臨床では困難だったヒト前立腺癌細胞がヒト骨髄に生着した初期から定時的に組織像を観察することができる。また、骨転移巣形成過程におけるヒト前立腺癌細胞とヒト骨芽細胞, 破骨細胞, 骨髄間質細胞の相互作用, 特に破骨細胞の及ぼす影響ならびに前立腺癌細胞が産生するPSAやIGF, TGF- β などの骨芽細胞や破骨細胞に対する作用に関して検討を進めている。以上を明らかにすることにより前立腺癌の骨転移に対する新しい治療概念を提供できるものと考えられる。

8. 新しい前立腺癌マーカーRM2抗原の前立腺癌組織・血清における発現とRM2抗原発現の意義(仲西昌太郎, 須田哲司, 呉屋真人, 斎藤誠一)

前立腺特異抗原(PSA: prostate-specific antigen)は、現在前立腺癌の早期発見・早期診断に汎用されているが、特異性・感度に問題があり悪性度を反映しない。このようにPSAは早期診断のマーカーとしての限界を露呈しており、今後、感度や特異度がより高く、悪性度を反映するような新しいバイオマーカーが切に求め

られている。

われわれが作成したモノクローナル抗体 RM2 の前立腺癌

細胞に対する反応レベルは悪性度 (Gleason pattern) を反映して高いが、良性腺管には RM2 が反映しないか、反応レベルが極めて低いことが判明した。後に、モノクローナル抗体 RM2 により認識される糖蛋白はハプトグロビンベータ鎖と判明した。モノクローナル抗体 RM2 により認識されるハプトグロビンベータ鎖の検出を多数症例の前立腺癌患者および良性前立腺疾患患者血清・尿で検討するとともに、前立腺癌治療後の血清・尿レベルの変化もみることにより前立腺癌マーカーとしての臨床的有用性を明らかにすることを目的としてす

る。前立腺癌組織におけるハプトグロビンベータ鎖の発現レベルも調査する。

9. 小児原発性膀胱尿管逆流症 (VUR) における逆流性腎症発症機構の解明 (宮城亮太, 宮里実, 斎藤誠一)

小児原発性膀胱尿管逆流症 (VUR) のなかで、逆流性腎症から末期腎不全にいたる症例があるが、その機序については解明されていない。そこで、尿中 $\beta 2$ マイクログロブリン、アルブミンや NAG などの微量蛋白と血中インターロイキンなどの液性因子を測定して発症機構の検討をしている。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Mitsuzuka K, Kyan A, Sato T, Orikasa K, Miyazato M, Aoki H, Kakoi N, Narita S, Koie T, Namima T, Toyoda S, Fukushi Y, Habuchi T, Ohshima C, Arai Y; Tohoku Evidence-Based Medicine Study Group; Michinoku Urological Cancer Study Group. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016 19(1): 57-62. doi: 10.1038/pcan.2015.50. (A)
- OI16002: Miyazato M, Oshiro T, Saito S, Takahashi R, Eto M, Nishii H, Fujimoto N, Sumino Y, Mimata H, Arai K, Kinjo T. Effects of switching from alpha-blocker to tadalafil in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (KYU-PRO Study). *Nishinippon J Urol.* 2016 78:398-405. (A)

症例報告

- CD16001: 宮里実, 大城琢磨, 芦刈明日香. 尿失禁患者を対象とした磁気刺激治療の初期経験. *女性健康科科学研究会誌.* 5 (1): 44-48, 2016. (B)

総説

- RD16001: 宮里実. QOL からみた前立腺癌治療. 沖縄医報. 52(2): 85-91, 2016. 宮里実, 斎藤誠一. 話題 糖尿病と低活動膀胱. 臨床と研究 3(6): 626-9, 2016. 宮里実. 膀胱痛. 骨盤痛の遺伝子治療. 琉球医学会誌 35(1-4): 1-6, 2016. (B)

国際学会発表

- PI16001: Miyazato M, Ashikari A, Oshiro T, Saito S. A questionnaire survey for urological disturbances using core lower urinary tract symptom score in patients with chronic stroke. 46th annual meeting of the International Continence Society in Tokyo Sep 16, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 宮里実, 名城文雄, 芦刈明日香, 松村英理, 斎藤誠一, 間質性膀胱炎患者に対する磁気刺激装置介入研究-初期治療経験-. 第 104 回日本泌尿器科学会総会. 平成 28 年 4 月 23 日, 仙台.
- PD16002: 宮里実, 有賀拓郎, 前本均, 芦刈明日香, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 呉屋真人, 村山貞之, 斎藤誠一. 当院における密封小線源療法初期経験. 第 54 回日本癌治療学会, 平成 28 年 10 月 21 日, 横浜.
- PD16003: 安次嶺聡, TUL 後にウロセプシスを発症した 2 例. 第 30 回日本泌尿器科内視鏡学会総会. 平成 28 年 11 月 18 日, 大阪.
- PD16004: 安次嶺聡, 木村隆, 斎藤誠一. 「生体腎移植後のリンパ嚢腫 2 例の経験」第 32 回腎移植・血管外科研究会. 平成 28 年 5 月 27 日, 姫路(兵庫).
- PD16005: 安次嶺聡, 芦刈明日香, 仲西昌太郎, 呉屋真人, 宮里実, 斎藤誠一. 「TUL 後にウロセプシスを発症した 2 例」第 30 回日本泌尿器内視鏡学会. 平成 28 年 11 月 18 日, 大阪.
- PD16006: 呉屋真人, 泉恵一朗, 宮城亮太, 芦刈明日香, 仲西昌太郎, 安次嶺聡, 宮里実, 斎藤誠一. サング状結石に対する PCNL の治療成績と合併症に関連する予測因子の検討. 第 30 回日本泌尿器科内視鏡学会総会. 平成 28 年 11 月 18 日. 大阪.
- PD16007: 呉屋真人, 泉恵一朗, 宮城亮太, 芦刈明日香, 仲西昌太郎, 安次嶺聡, 宮里実, 斎藤誠一. 当院における膀胱全摘除術の臨床的検討. 第 104 回日本泌尿器科学会総会. 平成 28 年 4 月 23 日. 仙台.
- PD16008: 仲西昌太郎, 宮城亮太, 芦刈明日香, 泉恵一朗, 上間南海子, 田中慧, 呉屋真人, 安次嶺聡, 宮里実, 斎藤誠一. 左横隔膜脚後部のパラガングリオーマ摘出術の 1 例. 第 14 回東北手術手技研究会. 平成 28 年 3 月 4 日. 仙台.
- PD16009: 仲西昌太郎, 宮城亮太, 芦刈明日香, 泉恵一朗, 上間南海子, 田中慧, 呉屋真人, 安次嶺聡, 宮里実, 斎藤誠一. 第 104 回日本泌尿器科学会総会. 当院における膀胱全摘術後の麻痺性イレウス発症に関する検討. 平成 28 年 4 月 23 日. 仙台.
- PD16010: 仲西昌太郎, 宮城亮太, 芦刈明日香, 泉恵一朗, 上間南海子, 田中慧, 呉屋真人, 安次嶺聡, 宮里実, 斎藤誠一. 第 28 回日本内分泌外科学会. 後腹膜に発生した paraganglioma の 1 例. 平成 28 年 5 月 27 日. 横浜
- PD16011: 仲西昌太郎, 宮城亮太, 芦刈明日香, 泉恵一朗, 上間南海子, 田中慧, 呉屋真人, 安次嶺聡, 宮里実, 斎藤誠一. 第 28 回日本内分泌外科学会. 悪性褐色細胞腫との鑑別が困難であった多発性 paraganglioma の 1 例. 平成 28 年 5 月 27 日. 横浜

- PD16012: 仲西昌太郎, 宮城亮太, 宮里実, 斎藤誠一. 第 25 回日本小児泌尿器科学会総会. 保存的治療が奏功した小児腎不全断裂の 1 例. 平成 28 年 6 月 30 日. 京都.
- PD16013: 仲西昌太郎, 宮城亮太, 芦刈明日香, 泉惠一朗, 上間南海子, 田中慧, 呉屋真人, 安次嶺聡, 宮里実, 斎藤誠一. 第 30 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 左横隔膜脚後部 paraganglioma 摘出術の 1 例. 平成 28 年 11 月 17 日. 大阪.
- PD16014: 芦刈明日香, 宮里実, 田中慧, 上間南海子, 泉惠一朗, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 安次嶺聡, 呉屋真人, 斎藤誠一. 第 30 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 巨大結腸症に合併した両側副腎褐色細胞腫. パラガングリオーマに対して二期的に摘除した 1 例. 平成 28 年 11 月 18 日. 大阪
- PD16015: 芦刈明日香, 宮里実, 大城琢磨, 斎藤誠一. 第 23 回日本排尿機能学会総会. ラット腹圧性尿失禁モデルにおける尿失禁と骨盤底組織の評価. 平成 28 年 12 月 7 日. 東京.
- PD16016: 泉惠一朗, 宮城亮太, 芦刈明日香, 泉惠一朗, 上間南海子, 田中慧, 呉屋真人, 安次嶺聡, 宮里実, 斎藤誠一. 第 68 回西日本泌尿器科学会. 尿管癌術後に後腹膜リンパ節転移への神経内分泌腫瘍を認めた 1 例. 平成 28 年 11 月 25 日
- PD16017: 泉惠一朗, 宮城亮太, 芦刈明日香, 泉惠一朗, 上間南海子, 田中慧, 呉屋真人, 安次嶺聡, 宮里実, 斎藤誠一. 第 49 回臨床腎移植学会. 腎移植後再難治性リンパ嚢胞に腹腔鏡下開窓術を施行した一例. 平成 28 年 3 月 24 日. 米子.
- PD16018: 泉惠一朗, 宮城亮太, 芦刈明日香, 泉惠一朗, 上間南海子, 田中慧, 呉屋真人, 安次嶺聡, 宮里実, 斎藤誠一. 第 52 回日本移植学会. 慢性心不全, 肥満の 2 型糖尿病性腎症レシピエントに対する生体腎移植術. 平成 28 年 9 月 30 日. 東京.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 口唇口蓋裂に関する研究 (新崎, 西原, 後藤(尊), 片岡, 後藤(新), 島袋)

口唇口蓋裂児が心身ともに健全な状態で社会生活を営むためには、出生直後から成人に達するまでに審美障害のみならず哺乳障害、発音・構音障害、不正咬合、さらに心理的問題など多岐にわたる問題点の治療が必要となる。これらの問題点に対する治療を円滑に行い、所期の目的を達するには口腔外科、矯正歯科、言語聴覚士などの多くの専門家が、問題点の原因や対策を考え、円滑なチームワークに基づく一貫治療が不可欠である。当科では、これらさまざまな問題点を解決するために多方面に亘って研究を遂行している。

1) 哺乳障害改善に対する臨床研究

口唇口蓋裂患者の出生直後の重篤な問題の一つに哺乳障害がある。哺乳障害改善のために哺乳床の使用効果や口蓋裂用乳首の開発がされ、その効果については既に多くの施設で報告されている。しかし現在、日本では哺乳障害はほとんど見られないが、発展途上国では未だ哺乳障害による発育不全の患児が見られその対策は急を要する。当科では、これまでの研究成果を積極的に海外に広めて、その臨床効果の検証を進めるとともに発展途上国で使用可能な乳首の開発などの研究を行う予定である。

2) 顎裂部骨移植術による臨床的研究

口唇口蓋裂患者に行われる顎裂部骨移植術は、顎裂側の永久犬歯および側切歯の顎裂への萌出誘導を目的として患者の咬合再建に用いられている。しかし、術後早期に移植骨が吸収し、所期の目的が達成されないことがあり、これまでわれわれは、顎裂に対する自家骨移植後の骨吸収の予後に関わる因子を抽出し、移植骨吸収の対策として最適な手術時期の設定、手術法の改良、自家骨と骨成長因子(多血小板血漿など)混合移植術の有用性などを報告してきた。顎裂部骨移植術の最終評

価は、患者の成人期の咬合完成期に行われることから長期経過観察が必要なため、今後も研究の継続を行い、将来的には現在、骨移植材として用いられている自家腸骨海綿骨を使用しない人工骨移植材を用いた新たな手術法の開発を進めたいと考えている。

また、これまで骨移植術後の評価は2次元的评价が行われてきたが、最近普及してきたCBCTを使用して三次元的评价による新たな知見を得るための研究を進めている。

3) 口蓋裂術後の言語と顎発育治療に関する研究

口蓋裂治療は、口蓋裂手術術後に鼻咽腔閉鎖機能ならびに正常構音を獲得し、正常人と変わらない言語を発することを目的としている。その目的を達成するためには、客観的手法による鼻咽腔閉鎖不全の評価法を行う必要があるが、現在その評価基準は曖昧である。そこで、当科では異常構音の発現要因を追求し、口蓋裂手術を改良して言語治療の成績を向上させるために、ナゾメータを用いた客観的評価法を用いて言語治療の研究を行っている。また口蓋裂治療では、言語治療成績は向上したものの顎裂瘻孔の発生や口蓋裂手術後に見られる顎発育障害の問題点がある。そこで、当科では鹿児島大学と共同で瘻孔発生を減少する手術方法の改良や、口蓋裂術後の骨露出面の被覆材の開発を通して顎発育障害を改善するために、経年的な顎模型、顔面模型および頭部X線規格写真をもとに研究を進めている。

4) 口唇口蓋裂に関連する遺伝子と予防に関する研究

口唇口蓋裂は複雑な病因を持つ先天異常である。先天性の体表奇形として最も頻度が高く、患者の多くが遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合って発症に至る多因子疾患と考えられている。世界各国の研究者により原因遺伝子や、環境要因解明のための研究を行うもその全容解明には至っていない。そこで、当科における対

外的に高い評価を得てきたラオス国での口唇口蓋裂医療援助活動を通じて、ラオス人の血液試料を積極的に収集し、遺伝的解析と疾患予防に関する研究を行っている。

2. 口腔癌に関する研究(新崎, 西原, 仲宗根, 仁村, 又吉, 喜名, 河野, 丸山)

(1) 口腔領域悪性腫瘍のうち、最も頻度の高い扁平上皮癌を対象に、根治性を高め、かつ顎顔面形態と口腔機能の温存を図る目的で1985年より各症例の臨床病理学的悪性度とinduction chemotherapyの臨床効果に応じて切除範囲を設定する体系的治療を行っており、2013年12月までにこれらの体系的治療を行った口腔扁平上皮癌721例のdisease specificの5年累積生存率は79.3%と良好な治療成績が得られている。その治療において抗癌剤を低用量頻回投与するメトロノーム化学療法は、従来の最大耐用量に基づく(Maximum Tolerated Dose: MTD) 化学療法と比較して、患者の生存期間の改善が認められるとする報告が出されている。頭頸部領域においても、メトロノーム化学療法の効果が確認されている。しかしながら、術前のメトロノーム化学療法に関しては、頭頸部領域においては報告が皆無である。当科で行われていた、5-FU prodrug と bleomycin を用いた術前メトロノーム化学療法の効果(Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Oct; 78 (4): 833-40. doi: 10.1007/s00280-016-3141-4. Epub 2016 Aug 30)をNCCNガイドラインに沿った標準治療と比較しどのような効果があるか、現在検討中である。

(2) 抗癌剤感受性の指標となるバイオマーカーの探索 抗癌剤感受性は、患者の予後に影える重要な因子である。抗癌剤治療後の患者の予後には、数か月から数十年と非常に大きな開きが生じている。このような開きが生じている原因を解明することは、今後新規治療戦略を講じるうえで非常に重要であると推察される。これまでに我々は、抗癌剤感受性に影響を与える受容体型チロシンキナーゼとして、PDGFR を報告している(Eur J Pharmacol. 2013 Jan 15; 699(1-3): 227-32.)。さらに現在は、抗癌剤感受性に影響をあたえる新たな因子としてEphA4を見出している。EphA4を阻害した結

果、抗癌剤曝露により生じる癌細胞死が抑制された。子宮頸癌細胞株である Caski 細胞は、子宮頸がん細胞中で、もっとも抗癌剤感受性が高く、かつEphA4の発現も高くなっている。EphA4のチロシンキナーゼ活性は、癌細胞の形態や生存に関与していることが判明している。さらにEphA4は分子標的薬による細胞死も制御していることを見出している。これらの結果は、EphA4が抗癌剤感受性の新たなバイオマーカーとなる可能性を唆している。今後は、患者血液サンプルと癌細胞組織生検中のEphA4の発現との相関の有無を検討することで、実際の抗癌剤治療のバイオマーカーたりうるか検討を進めている。

(3) 2017年1月より頭頸部癌においてもUnion for International Cancer Control (UICC)およびAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC)のClassification of Malignant Tumors (TNM)が大きく改訂された。そこで早期舌癌における後発頸部リンパ節転移の指標として、これまで本邦において最も一般的であったY-K分類(癌浸潤様式)と比較してWorst pattern of invasion (WPOI)と後発頸部リンパ節転移の指標になりうるか検討を進めている。

3. 顎変形症に関する研究(新崎, 河野, 西原, 仁村)

当科では1990年以降、顎変形症患者に対して外科的矯正治療を施行し、臨床的検討をおこなってきた。また1998年以降、当科においても矯正歯科医主導で術前・術後治療をおこない症例を積み重ねてきている。さらに2014年以降は上下顎を同時に移動させる2 jaw surgery(これまでもおこなっていたが、咬合関係の完成度を高めるために積極的に)や、ミニインプラントアンカーを利用し歯の圧下や牽引を含めた三次元的な咬合誘導を治療法に取り入れ、理想的な咬合平面および咬合位関係を構築させている。臨床研究では、当疾患に対する外科手術の中で頻用される下顎枝矢状分割術施行時に発生するオトガイ神経知覚鈍麻について、それぞれの顎骨の形態による発生頻度と程度の相関について検討している。これまで下顎枝矢状分割術後に下唇からオトガイ部にかけて出現する知覚鈍麻に対する研究は多くおこなわれてきた、その多くは下顎管ま

での距離を外側皮質骨から計測し検討している。しかしながら実際に骨切りをおこなうのは大部分が髓質であるため、下顎骨頬側皮質骨の内側から下顎管までの距離が重要であると考えた。現在、術者と術式を統一し、再現性のある計測スライス面を設定した14症例(28側)対象とし、下顎骨を8つの計測ポイントで距離を検討したところ、術後オトガイ神経領域知覚鈍麻との統計学的な相関はなかったが、遠位骨片移動距離、下顎管直径、内側皮質骨～下顎管距離の項目では相関関係が認められた。今後は症例を増やし、統計学的な傾向が捉えられるかどうか検討していく予定である。

4. 顎骨再建における骨再生治療に関する研究(新崎, 西原, 又吉, 後藤(新))

口腔癌や顎骨腫瘍で広範囲な顎骨欠損を認める患者や先天性疾患の口唇口蓋裂患者における口腔内の機能回復および審美的改善に対する顎骨再建は重要な研究課題である。これまで、顎骨再建は主に、自家骨を用いた治療が行われてきたが、骨採取部の侵襲や骨量などの問題があるため、現在、多種骨、異種骨、骨補填材などが用いられている。しかし、未だ十分に満足できる代用骨の開発に至っていないので現状である。そこで当科では、間葉系幹細胞による代用骨による顎骨部の再生治療の臨床応用を目指して現在研究中である。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Mika Kina-Tanada, Mayuko Sakanashi, Akihide Tanimoto, Tadashi Kaname, Toshihiro Matsuzaki, Katsuhiko Noguchi, Taro Uchida, Junko Nakasone, Chisayo Kozuka, Masayoshi Ishida, Haruaki Kubota, Yuji Taira, Yuichi Totsuka, Shin-ichiro Kina, Hajime Sunakawa, Junichi Omura, Kimio Satoh, Hiroaki Shimokawa, Nobuyuki Yanagihara, Shiro Maeda, Yusuke Ohya, Masayuki Matsushita, Hiroaki Masuzaki, Akira Arasaki, Masato Tsutsui. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular death in mice. *Diabetologia* 2017 60: 1138-1151 DOI: 10.1007/s00125-017-4259-6 (A)
- OI16002: Matsumoto K, Nozoe E, Okawachi T, Ishihata K, Nishinara K, Nakamura N. Preliminary Analysis of the 3-Dimensional Morphology of the Upper Lip Configuration at the Completion of Facial Expressions in Healthy Japanese Young Adults and Patients With Cleft Lip. *J Oral Maxillofac Surg* 74: 1834-1846, 2016 (A)
- OI16003: Examination of the early wound healing process under different wound dressing conditions Toshiro Kibe, Takashi Koga, Kazuhide Nishihara, et al. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, DOI: 10.1016/j.oooo. 2016. 10. 023 (A)
- OI16004: Masahiro Tezuka, Yuichi Tamatsu, Kazuhide Nishihara, et al. Cephalometric Analysis of the Velopharyngeal Muscular Triangle as a Possible Prognostic Factor for Velopharyngeal Closure in Submucous Cleft Palate *Journal of Speech Pathology & Therapy* (1)3 1000109 2016. DOI: 10.4172/2472-5005.1000114 (A)
- OI16005: Kina S, Nakasone T, Kinjo T, Maruyama T, Kawano T, Arasaki A: Impact of metronomic neoadjuvant chemotherapy on early tongue cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 78: (A)

833-40, 2016. doi: 10.1007/s00280-016-3141-4.

- OI16006: Nishihara, Kazuhide DDS, PhD; Nakasone, T. DDS, PhD; Matayoshi, A. DDS, PhD; Maruyama, T. DDS; Arasaki, A. DDS, PhD: Upper Lip Reconstruction after Oncologic Resection by a Sliding Advancement Cheek Flap with Buccal Mucosal Eversion Plastic and Reconstructive Surgery -Global Open 4: 11 2016 (A)
- OI16007: NAKASONE Toshiyuki, MATAYOSHI Akira, MAKISHI Shoko, MARUYAMA Tessho, SHINNO Etsuki, ARASAKI Akira: 老人性全身性アミロイドーシスにより生じた巨舌症の1例. J. J. O. M. S. 62(6): 304-308 2016. (B)
- OI16008: 小山寛文, 松崎晶子, 國吉真平, 林昭伸, 仲宗根敏幸, 齊尾征直, 青山肇, 吉見直己: 下顎骨に発生した原発性骨内扁平上皮癌の1例. 診断病理 33(4): 313 -319 2016. (B)

症例報告

- CI16001: 村橋信, 仁村文和, 棚田雅博, 西原一秀, 新崎章 口渇および舌痛による口腔内症状から明らかになったペットボトル症候群の1例 有病者歯科医療 2017, 26.1 7-10 (B)
- CI16002: Maruyama T, Nakasone T, Matayoshi A, Arasaki A. Successful tongue cancer surgery under general anesthesia in a 99-year-old patient in Okinawa, Japan: A case report with a literature review. Oncology Letters 12: 1675-1678, 2016. DOI:10.3892/ol.2016.4864 (A)
- CI16003: Maruyama T, Nakasone T, Saio M, Nishihara K, Matayoshi A, Goto T, Yoshimi N, Arasaki A. Benign epithelial inclusion consisting of squamous metaplasia and small glandular elements in regional lymph node of a patient with tongue cancer: a case report and literature review. International Journal of Clinical and Experimental Pathology 9: 4027-4032, 2016. (A)
- CI16004: 又吉亮, 仲宗根敏幸, 丸山哲昇, 新崎章: 術前化学療法が奏効した口腔乳頭腫症の1例, 日本口腔外科学会雑誌 62(11): 566-569, 2016 (B)

国際学会発表

- PI16001: Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes metabolic syndrome in mice. Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Ishida M, Ohya Y, Shimokawa H, Arasaki A. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Sendai International Center, Sendai, Japan. 2016年5月20日
- PI16002: Pathogenetic Role of the Exogenous NO Production System in Metabolic Syndrome. Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Otsuji Y, Shimokawa H, Arasaki A. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Symposium 8: NO and Metabolic Disorders, Sendai International Center, Sendai, Japan. 2016年5月21日

- PI16003: Long-Term Dietary Nitrite and Nitrate Deficiency Causes Metabolic Syndrome in Mice. Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Ishida M, Uchida T, Kubota H, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Arasaki A. American Heart Association, Scientific Sessions 2016. Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, Louisiana, USA. 2016年11月13日
- PI16004: Shimpei Gotoh, Keiichi Kataoka, Yuki Nagashima, Kazuhide Nishihara, Akira Arasaki: Trend of Jaw deformity patients past 10 years in University of the Ryukyus. Annual Congress of ROC Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2016. 3 Taiwan
- PI16005: Keiichi Kataoka, Yuki Nagashima, Shimpei Gotoh, Takahiro Goto, Kazuhide Nishihara, Akira Arasaki: Clinical Investigation of canine eruption on cleft lip and palate Patients. Annual Congress of ROC Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2016. 3 Taiwan

国内学会発表

- PD16001: 筒井正人, 喜名美香, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 要匡, 新崎章. 食事中の nitrite/nitrate の不足は代謝症候群を惹起する. 第45回日本心脈管作動物質学会. 阿波観光ホテル. 徳島県徳島市. 2016年2月6日
- PD16002: 喜名美香, 坂梨まゆ子, 谷本昭英, 松崎俊博, 野口克彦, 仲宗根淳子, 下川宏明, 喜名振一郎, 砂川元, 大屋祐輔, 新崎章, 筒井正人. 食事中の nitrite および nitrate の不足は代謝症候群, 内皮機能不全, および心血管死を惹起する. 第46回日本心脈管作動物質学会. 琉球大学医学部. 沖縄県西原町. 2017年2月10日~11日
- PD16003: 坂梨まゆ子, 喜名美香, 野口克彦, 松崎俊博, 仲宗根淳子, 平良雄司, 久保田陽秋, 戸塚裕一, 筒井正人. 低NO2-/NO3-食の長期的な摂取はメタボリックシンドロームを惹起する. 日本薬学会第137年会. 仙台国際センター. 宮城県仙台市. 2017年3月24日~27日
- PD16004: 佐藤和夫, 河野俊広, 長島有毅, 坂元結, 仁村文和, 後藤尊広, 又吉亮, 仲宗根敏幸, 西原一秀, 新崎章: 毛包虫の感染によって生じた顎下部膿瘍の1例. 第61回日本口腔外科学会総会・学術大会 平成28年11月25日~27日 幕張メッセ 千葉
- PD16005: 西原一秀, 又吉亮, 古波蔵大祐, 長島有毅, 古川博雄, 夏目長門, 新崎章 エチオピア連邦共和国における口唇口蓋裂医療援助第27回 JAICOH 学術集会 2016. 7. 3 沖縄県那覇市産業振興センター
- PD16006: 西原一秀 顎裂部骨移植術における基本手技 第61回日本口腔外科学会総会・学術大会 ミニレクチャー 2016 幕張メッセ 千葉市
- PD16007: 西原一秀, 後藤尊広, 牧志祥子, 片岡恵一, 島袋亜香里, 後藤新平, 新崎章 琉球大学医学部附属病院歯科口腔外科における口唇裂・口蓋裂患者の臨床統計的観察 - 最近10年間の臨床的検討 - 第40回日本口蓋裂学会総会・学術集会 2016.5.27 ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター 大阪府
- PD16008: 西原一秀, 後藤尊広, 片岡恵一, 島袋亜香里, 後藤新平, 仲宗根敏幸, 仁村文和, 河野俊広, 又吉亮, 新崎章 琉球大学医学部附属病院歯科口腔外科における口唇口

蓋裂治療の現況 第30回沖縄県歯科医学会 2016. 11. 3 沖縄県口腔保健医療センター 那覇市

- PD16009: 仲宗根 敏幸, 又吉 亮, 河野俊広, 佐藤和夫, 喜名 振一郎, 西原一秀, 新崎 章: 動注化学放射線療法における治療効果の検討. 第61回(社)日本口腔外科学会 2016年11月25~27日 幕張メッセ(千葉県)
- PD16010: 仲宗根 敏幸, 又吉 亮, 喜名振一郎, 新崎 章: 舌扁平上皮癌 Stage I・II 症例における予防的頸部郭清術の適用基準と郭清範囲に関する検討. 第40回日本頭頸部癌学会 2016年6月9-10日 ソニックシティ(埼玉県)
- PD16011: 丸山 哲昇, 仲宗根 敏幸, 又吉 亮, 新崎 章. 全身麻酔下の切除術が著効した99歳舌癌の一症例. 第49回NPO法人日本口腔科学会九州地方部会(2016年10月15日)
- PD16012: 又吉亮, 仲宗根敏幸, 仁村文和, 丸山哲昇, 河野俊広, 西原一秀, 後藤新平, 新崎章: 当科における口腔癌早期発見の取り組み, 九州口腔癌研究会, 北九州
- PD16013: 又吉亮, 仲宗根敏幸, 丸山哲昇, 喜名振一郎, 仁村文和, 河野俊広, 新崎章: 当科におけるセツキシマブの使用経験, 日本頭頸部癌学会, 埼玉
- PD16014: 又吉亮, 仲宗根敏幸, 仁村文和, 河野俊広, 新崎章: 動注化学放射線療法における治療効果の検討, 日本口腔腫瘍学会, 福岡,
- PD16015: 光安皓平, 比嘉優, 丸山修幸, 新崎章: 上顎洞内に発生した含菌性嚢胞の一例 第49回NPO法人口腔科学会九州地方部会(2016年10月15日)
- PD16016: 後藤新平, 片岡恵一, 河野俊広, 西原一秀, 新崎章: 琉球大学医学部附属病院歯科口腔外科における過去10年間の顎変形症患者の動向. 第26回日本顎変形症学会総会・学術大会 6月24日・25日 2016年 東京
- PD16017: 後藤新平, 片岡恵一, 長島有毅, 河野俊広, 後藤尊広, 又吉亮, 仲宗根敏幸, 西原一秀, 新崎章: 当科の障害者歯科センターにおける診療状況. 第33回障害者歯科学会総会・学術大会 9月30日~10月2日 2016年 埼玉
- PD16018: 長島有毅, 片岡恵一, 後藤新平, 後藤尊広, 牧志祥子, 西原一秀, 新崎 章 唇顎(口蓋)裂患者における二次的顎裂部骨移植術後の犬歯萌出状況に関する臨床的検討. 第40回日本口蓋裂学会総会・学術集会 2016. 5. 27 ナッレジキャピタルコングレコンベンションセンター 大阪府
- PD16019: 湧田 望, 後藤尊広, 西原一秀, 片岡恵一, 後藤新平, 牧志祥子, 夏目長門, 新崎章. 当科における口唇裂・口蓋裂患者の合併先天異常に関する検討 -沖縄県内産科施設における先天異常実態調査結果を加えて-, 第84回(公社)日本口腔外科学会九州支部学術集会, 福岡, 2016年, 6月
- PD16020: 丸山 修幸, 比嘉 優, 光安 浩平, 新崎 章: 上顎洞内へ膨隆した骨形成を伴う歯根嚢胞の1例. 第61回(社)日本口腔外科学会 2016年11月25~27日 幕張メッセ(千葉県)
- PD16021: 島袋 亜香里, 西原 一秀, 後藤 尊広, 牧志 祥子, 片岡 恵一, 新崎 章. 当院における口蓋裂患者の言語管理の実態調査. 第40回日本口蓋裂学会総会・学術集会 2016. 5. 27 ナッレジキャピタルコングレコンベンションセンター 大阪府

- PD16022: 知花 ゆき子, 西原 一秀, 後藤 尊広, 濱川 恵理子, 新崎 章. 周術期術後の口腔管理をおこなうことの重要性. 第13回日本口腔ケア学会学術大会 2016年4月23~24日 京葉銀行文化プラザ(千葉県)
- PD16023: 濱川 恵理子, 源河 里美, 諸見里 真, 又吉 愛美, 新崎 章, 西原 一秀, 後藤 尊広, 知花ゆき子, 喜納 智美. 頭頸部癌への放射線化学療法による口腔粘膜炎予防に対する半夏瀉心湯の含嗽指導. 第13回日本口腔ケア学会学術大会 2016年4月23~24日 京葉銀行文化プラザ(千葉県)
- PD16024: 仁村文和, 又吉亮, 仲宗根敏幸, 新崎章: 上顎歯肉癌が顎下腺に転移したと考えられた1例, 日本口腔科学学会, 福岡, 2016年4月
- PD16025: 後藤尊広, 西原一秀, 牧志祥子, 片岡恵一, 島袋亜香里, 後藤新平, 新崎 章. 当科の最近10年間の口唇裂・口蓋裂患者における合併先天異常に関する臨床統計的観察. 第39回日本口蓋裂学会, 大阪, 2016年6月

その他の刊行物

- MD16001: 後藤尊広, 西原一秀, 知花ゆき子, 外間妃奈, 濱川恵理子, 源河里美, 新崎 章. 日本口腔ケア学会誌(1巻~9巻)における掲載論文の分析と今後の検討について. 日本口腔ケア学会誌., 10(1): 178-180, 2016, 3.

[目次へ戻る](#)

救急医学講座

A. 研究課題の概要

1. 災害医療および島嶼災害医療の研究(久木田一朗, 堂籠 博, 玉城佑一郎, 大内 元, 花城和彦)

沖縄県は本島が隣県からも約 600km 離れた孤島であり, かつ東西 1000km, 南北 400km の広大な海域に有人離島を 40 程持つという特殊な地理環境を持つ。特殊な環境にある沖縄県で, 自然災害, 人的災害への医療対応は救急医学において重要な研究テーマである。当分野では在沖米国海軍病院および米国災害医療システム (NDMS) との共同研究による DMEP (Disaster Management Emergency Preparedness) の日本開催, 米国における災害マネジメントの共通基盤である ICS (Incident Command System) のシミュレーション教育のハワイ大学との共同研究開発を含め, 遠隔地対応の災害医療の研究に取り組んでいる。ICT 活用による遠隔医療, 航空医療搬送など島嶼災害医療の研究を行っている。さらに NICT との研究協力により, 災害時の超高速衛星通信の活用について研究を進めている。

2. 呼吸管理と多臓器不全の病態解明に関する研究(久木田一朗, 堂籠 博, 近藤 豊, 玉城佑一郎, 花城和彦, 関口 浩至)

全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) が多臓器不全 (multiple organ dysfunction syndrome: MODS) と密接に関係することが明らかになった。人工呼吸を必要とする重症呼吸不全 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) では人工呼吸そのものが SIRS の原因となり MODS を引き起こすという仮説 (ventilator-induced lung injury: VILI) の下, 低侵襲な人工呼吸の理論的解明をめざす研究, 重症呼吸不全に対する (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) の研究を続けている。また, 呼吸管理の安全性向上, 努力呼吸の評価, 人工呼吸からのウィーニングの研究を行っている。

3. ER 救急の臨床研究(堂籠 博, 大内 元, 玉城佑一郎, 久木田一朗, 花城和彦)

救急部では初期から 3 次の救急患者まで, 老若男女を問わず救急患者の初期対応を行う。臓器別医療の対局にある救急医療を行う必要があるため, 疾患の初期診断・治療に関する ER 救急の効果を検討する研究を行っている。地域医療における夜間急病センターと 2 次救急病院との連携で, 医師の少ない地方での地域救急医療体制の構築を研究している。

4. 心肺蘇生法の研究(久木田一朗, 関口 浩至, 玉城佑一郎, 堂籠 博, 花城和彦, 大内 元)

心肺(脳)蘇生法は, 救命救急医療の重要な分野である。心肺停止患者に対する経皮的な心肺補助装置 (percutaneous cardiopulmonary support: PCPS) を用いた蘇生法での脳障害規定因子の研究 (Resuscitation 発表), 致命的喘息重積に対する救命手段としての PCPS (救急医学発表), 高度な人工呼吸器の機能の研究等 (呼吸管理 Q&A 発表) 救命救急医療に用いられる種々の人工補助療法の研究を行ってきた。さらに, 国際的なガイドラインであるガイドライン 2015 に基づく basic life support: BLS, advanced life support: ACLS コース (アメリカ心臓協会の正式コース), pediatric advanced life support: PALS, ACLS-experienced provider: ACLS-EP の開催における教育効果, 普及に関する評価と研究を行い, 新ガイドラインの普及が地域の蘇生率にどのように影響するかを研究する。

5. 外傷の研究(久木田一朗, 近藤 豊, 富加見 昌隆, 玉城佑一郎, 堂籠 博)

外傷事故死は 10 代~20 代で死亡原因の第 1 位であり, 今後も医師養成機関である大学には必須の分野で

あり、日本における外傷外科の質向上へ向けた研究が必要である。この分野の先進国である米国のハーバード大学と外傷の改良型重症度評価法の開発を共同研究で行ったほか、外傷治療に関連する基礎研究をハーバード大学を基礎研究の場、琉球大学を臨床研究の場として進めている。

6. 医学教育の研究(大内 元, 玉城佑一郎, 関口浩至,

久木田一朗)

医学教育には静脈確保や身体診察など実際の臨床現場でできるものがあるが、限界もある。安全に効果的に能力を高めるにはシミュレーション教育が医学には必須である。医学生・研修医はもちろん看護師などの多職種への医学教育に役立つシミュレーション教育に関して研究・開発を行っている。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 関口浩至: 新人スタッフのための人工呼吸患者さんのキモチ学習帳, 第2特集. 呼吸器ケア, 14, メディカ出版, 東京, 2016. (B)
- BD16002: 関口浩至: ウイーニング中, 第2特集. 呼吸器ケア, 14:386-7, メディカ出版, 東京, 2016. (B)

原著

- OI16001: Yutaka Kondo, Sayomi Higa-Nakamine, Noriko Maeda, Seikichi Toku, Manabu Kakinohana, Kazuhiro Sugahara, Ichiro Kukita, and Hideyuki Yamamoto. Stimulation of Cell Migration by Flagellin through the p38 MAP Kinase Pathway in Cultured Intestinal Epithelial Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 117: 247-258, 2016. doi 10.1002/jcb.25272. (A)
- OI16002: Tatsuma Fukuda, Naoko Ohashi-Fukuda, Hiroaki Kobayashi, Masataka Gunshin, Toshiki Sera, Yutaka Kondo and Naoki Yahagi. Conventional Versus Compression-Only Versus No Bystander Cardiopulmonary Resuscitation for Pediatric Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation*. 134; 2060-2070, 2016. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023831. (A)

症例報告

- CI16001: Hiroki Yonemaru, Hiroyuki Karimata, Hideaki Shimoji, Kei Yamamoto, Kazuhiko Hanashiro, Masataka Fukami, Gen Ouchi, Yuichiro Tamaki, Yutaka Kondo, and Ichiro Kukita. Successful conservative management of a case of caustic esophagitis based on computed tomography assessment. *Acute Medicine & Surgery*. 3: 147-151, 2016. doi:10.1002/ams2.149. (A)

総説

- RD16001: 堂籠博: 気道確保法・気道確保困難症, 救急・集中治療医学レビュー2016-'17. 総合医学社, 56-62, 2016. (B)

国際学会発表

- PI16001: Gen Ouchi, Yuki Moritoki, Ohshima Shigetoshi, Hitoshi Hasegawa Jannet

Lee-Jayaram, Benjamin W. Berg. ASIST: Advanced Simulation Instructor Skills for Teaching, Longitudinal Faculty Development Improves novice simulation educator confidence and application of simulation based education skills.: e-Poster presentation at International Meeting on Simulation in Healthcare(IMSH). San diego, USA, 2016. 1

PI16002: G.Ouchi, B.W.Berg, M. Nowicki. Scenario Design Modification after Alpha- and Beta-testing: Identifying Pitfalls for Novice Educatorsremote-controlled simulation: Real-time Internet Enabled Training. Poster presentation at International Meeting on Simulation in Healthcare(IMSH). San diego, USA, 2016. 1.

PI16003: Yasuhiko Ajimi, Benjamin W. Berg, Ichiro Kaneko, Gen Ouchi, Tetsuya Sakamoto. Case map method to develop a training scenario directly from learning objectives.: e-Poster presentation at International Meeting on Simulation in Healthcare(IMSH). San diego, USA, 2016. 1

PI16004: Mari Nowicki, Benjamin W. Berg, Gen Ouchi, Yoko Akamine. International Faculty Development: Needs Assessment and Outcomes., Poster presentation at International Meeting on Simulation in Healthcare(IMSH). San diego, USA, 2016. 1.

国内学会発表

PD16001: 福田龍将, 大橋奈尾子, 世良俊樹, 近藤豊, 土井研人, 矢作直樹: 内因性呼吸器疾患による院外心停止匂いてプレホスピタルでの高度気道管理が転機に及ぼす影響についての検討. 第 63 回日本麻酔学会学術集会. 福岡, 2016, 5.

PD16002: 関口浩至, 近藤豊, 久木田一朗: テキストマイニングを用いた救急隊からのファーストコールの診断別キーワード分析. 第 44 回日本救急医学会総会. 東京, 2016. 11.

その他の刊行物

MD16001: 久木田一朗: インタビューコーナー. 沖縄医師会報, 52: 511-513, 2016.

[目次へ戻る](#)

臨床薬理学講座

A. 研究課題の概要

1. コルヒチン医師主導治験 第2相用量設定試験の準備 (AMED 研究費, 文部科学省科研費)

これまでのコルヒチンの臨床研究 (薬物動態試験, 薬物動態・薬力学試験, FMD パイロット試験) の結果を踏まえ, PMDA での薬事戦略相談を受け, 第2相用量設定試験を医師主導治験として行うことになった。2016年度は研究プロトコルの最終化, GMP 製剤, EDC 作成などの準備を行った。

2. ヒト血中マイクロパーティクルと血管内皮機能障害

血管内皮機能障害のメカニズムとマイクロパーティクルの関係を解明し, さらにマイクロパーティクルに含まれる分子が血管内皮機能のマーカーになり得るかをヒトおよび培養細胞で検証することを目的とする。ヒトへの脂肪酸投与が血中 MPs の量を上昇させ, さらに MPs 内の分子群の存在比変化等を確認した。本研究では MPs と血管内皮機能の関係を, ヒト脂肪酸投与実験系, 培養細胞 (血管内皮細胞, 単球細胞等) 実験系, およびその組み合わせで明らかにし, 診断・治療への応用を目指す。

また培養血管内皮細胞を用い, 内皮細胞由来 MPs を解析したところ, その中には eNOS が含まれており, さらに遊離した MPs を ATP や ionomycin のような Ca^{2+} 上昇を惹起する試薬で刺激すると NO 産生が上昇した。この NO 産生は NOS 阻害薬の処置や, 遠心による MPs 除去により消失したことから, MPs に含まれる eNOS は内皮細胞から隔離していても NO 合成能を有していることが

わかった。(AHA Scientific Sessions 2013, Council on ATVB Travel Award for Young Investigators 受賞, 松下明子)

3. 2型糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究

2型糖尿病を合併した冠動脈疾患のレジストリを構築し, コホート研究としてのフォローアップを行い, データを収集した。2017年度解析予定である。

4. 2型糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下, 降圧と標準的治療を比較するランダム化比較試験

2型糖尿病を合併した冠動脈疾患のレジストリから急性冠症候群の患者を抽出して死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, 不安定狭心症をエンドポイントとして積極的脂質低下, 降圧と標準的治療を比較

5. 抗凝固薬服用中の心房細動患者レジストリによるコホート研究 (製薬企業の研究助成による)

6. DPP4 阻害薬の脂質代謝への影響を比較するランダム化比較試験 (製薬企業の研究助成による)

7. 臨床研究の人材育成 (臨床研究教育管理学会講座と共同, 文部科学省課題解決型人材育成プロジェクト)

春期および夏期ワークショップ開催, 臨床研究インテンシブフェローシップ開講, 沖縄県基幹病院, 離島におけるレクチャー, リサーチカンファレンス開催

B. 研究業績

原著

- OI16001: The PROLOGUE study group. Randomized Study to Assess the Effect of Sitagliptin on Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: The PROLOGUE Study. *Plos Med* 28; 13(6): e1002051. 2016. doi: 10.1371/journal.pmed.1002051. (A)
- OI16002: The PROTECT investigators. Rationale and design of a multicenter randomized controlled study to evaluate the preventive effect of ipragliflozin on carotid atherosclerosis: the PROTECT study. *Cardiovasc Diabetol*. 13; 15(1): 133, 216. doi: 10.1186/s12933-016-0449-7. (A)
- OI16003: Nezu U, Sunagawa H, Terauchi Y, Ueda S. A Common Susceptibility Gene for Type 2 Diabetes is Associated with Drug Response to a DPP-4 Inhibitor: Pharmacogenomic Cohort in Okinawa Japan. *PLoS One*: e0154821, 2016. doi: 10.1371/ journal.pone.0154821 (A)
- OI16004: The CANDLE Investigators. Rationale and design of a randomized trial to test the safety and non-inferiority of canagliflozin in patients with diabetes with chronic heart failure: the CANDLE trial. *Cardiovasc. Diabetol*; 15: 57, 2016. doi: 10.1186/s12933-016-0381-x (A)
- OI16005: Shimabukuro M, Higa M, Masuzaki H, Sata M, Ueda S. Impact of individual metabolic risk components or its clustering on endothelial and smooth muscle cell function in men. *Cardiovasc Diabetol*. 15: 77, 2016. doi: 10.1186/s12933-016-0394-5 (A)
- OI16006: The PRIZE investigators. Rationale and design of a multicenter randomized study for evaluating vascular function under uric acid control using the xanthine oxidase inhibitor, febuxostat: the PRIZE study. *Cardiovasc Diabetol* 15: 87, 2016. doi: 10.1186/s12933-016-0409-2 (A)
- OI16007: Tomita H, Araki T, Kadokami T, Yamada S, Nakamura R, Imamura Y, Ueda S, et al. Factors influencing trough and 90-min plasma dabigatran etexilate concentrations among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thrombosis Res* 2016 doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.027 (A)

国際学会発表

- PI16001: Mutoh A, Inoue T, Maeda A, Ueda S. Eplerenone works on platelets to inhibit the release of microparticles” The 9th International Aldosterone Forum in Japan, 28th May, 2016, Tokyo

国内学会発表

- PD16001: 1. 植田真一郎 エビデンスの解釈と日本の臨床研究の進め方 会長特別企画 第5回日本高血圧学会 臨床高血圧フォーラム 2016年5月14日 東京
- PD16002: 2. 植田真一郎 試験デザインと実施計画の作成段階からCRCが関わる重要性について～PIの立場からCRCあり方会議 2016年9月10日 大宮
- PD16003: 3. 植田真一郎 高血圧管理のThe lower The better SPRINTをどう捉えるか? 第64回日本心臓病学会 2016年9月24日 東京
- PD16004: 4. 植田真一郎 臨床研究での問題点と実際 COI 入門: 様々なケースにどう対応するか 第64回日本心臓病学会 2016年9月23日 東京
- PD16005: 5. 植田真一郎 ベッドサイドの臨床薬理学 第37回日本臨床薬理学会 2016年11月30日 米子
- PD16006: 6. 植田真一郎 創薬における産官学連携 第37回日本臨床薬理学会 2016年12月1日 米子
- PD16007: 7. 植田真一郎 Residual risk in coronary artery disease: How to assess and where to go. 第81回日本循環器学会 2017年3月18日 金沢
- PD16008: 8. Maeda M, Kumagai Y, Matsushita A, Yasu T, Ueda S. Low dose colchicine inhibited leukocyte activation caused by FFA. 第81回日本循環器学会 2017年3月19日 金沢

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. Rap2-REK 新規シグナル経路の機能解析

低分子量G蛋白質 Rap2 は癌遺伝子産物 Ras のホモログである。Ras の標的結合ドメインは GTP 結合により標的分子 Raf の Ras-binding domain (RBD) を認識し物理的に結合できる立体構造に変化する。このような Ras と標的との物理的結合を利用し、私共は数年前に Yeast Two-Hybrid (YTH) スクリーニングで線虫 *C. elegans* からヒトまで保存された新規 Ras 標的分子 PLC-1/PLCe を見出した。PLCe は RBD に似た三次元構造の Ras-associating domain (RAD) で Ras と結合し細胞質 Ca²⁺動員を引き起こす。RAD 欠損 PLC-1/PLCe ノックアウト線虫を作成したところ、PLCe は実際に平滑筋収縮や遺伝子転写の制御など細胞内 Ca²⁺を介する生理機能に関与していた [Kariya 他, *Dev Biol* 274, 201-10, 2004. Hiatt 他, *MBC* 20, 3888-95, 2009. (共同研究)]。

代表的な Ras ホモログである Rap1 の標的結合ドメインが Ras と同じであるのに対し、Rap2 は重要なアミノ酸が 1 つ異なる (F39)。これにより Rap2 が Ras/Rap1 と結合しない標的分子を持つとの仮説に基づき YTH 法やアフィニティー精製/質量分析法でマウス脳よりスクリーニングしたところ実際に複数の分子を同定した [Machida 他, *JBC* 279, 15711-4, 2004. Taira 他, *JBC* 279, 49488-96, 2004. Myagmar 他, *BBRC* 329, 1046-52, 2005. Nonaka 他, *BBRC* 377, 573-8, 2008.]。このうち 3 種の類縁キナーゼ (NIK, TNIK, MINK) に共通の Rap2 結合ドメインは RBD/RAD と相同性が無く、Rap2 の F39 を認識して結合する一方で Ras/Rap1 (S39) を認識しない。類似のドメインはヒトゲノム上でもこの 3 キナーゼにしか見当たらず、私共は Rap2 effector kinases (REKs) と呼べるキナーゼ群を網羅したと考えている。この新規シグナル経路 Rap2-REK 系を線虫やハエにおいても YTH 法で見出しているが、哺乳類にのみ 3 種の

REK が存在し機能の分担/相補が窺われる。例えば神経細胞では TNIK を足場に Nedd4-1 が Rap2 をユビキチン化すると Rap2-REK 系全体が機能を失うが、TNIK をノックダウンして Nedd4-1 の足場を奪い Rap2 さえ温存すれば、TNIK が無くとも MINK により Rap2-REK 系が機能する [Kawabe 他, *Neuron* 65, 358-72, 2010. (共同研究)]。

Rap2-REK 系の特色に、Ras/Rap1 が MAP3K の Raf を介して古典的 MAPK の ERK を制御するのに対し、Rap2 が MAP4K の REK を介してストレス応答 MAPK の JNK を制御する点がある [Machida 他]。しかし Rap2-REK 系の機能はより多彩で、TNIK の細胞形態・接着制御能 [Taira 他] や、TNIK, MINK のシナプス分子 TANC1 リン酸化能 [Nonaka 他] は JNK を介さない。さらに、REK は Smad をリン酸化して TGF/BMP 系を阻害するし [Kaneko 他, *PNAS* 108, 1127-32, 2011. (共同研究)]、TNIK が Wnt 経路を活性化することも報告されている。私共はエキソサイトーシスに関わる exocyst 複合体の sec5 と REK の結合も確認しており、Rap2-REK 系の細胞機能は今後も解析を要する。一方、Rap2 が Rap2-REK 系と独立に PLCe を活性化することも報告されている。私共も PLCe との結合は 2004 年に見出していたが、Rap2 は一般に Ras の標的分子と結合しても活性化しない。なお、Ras と同様、Rap2 の C 末端も脂質修飾されるが、私共は Rap2 がパルミチン酸修飾依存性にリサイクリング小胞 (RE) に局在すること、この局在が TNIK による細胞形態・接着制御に必須であることを見出し [Uechi 他, *BBRC* 378, 732-7, 2009.]、その後、RE への局在により Rap2 がシナプス伝達を抑制することが報告されている。

一方、動物個体での Rap2 の生理機能は不明であったが、私共は Rap2-REK 系に関与する 4 種の分子 (Rap2a, Rap2b, Rap2c, TNIK) についてコンディショナルノックアウト (cKO) マウスを作成し解析を進めている。す

すべての Rap2 KO マウスに明らかな行動や学習の異常が見られ、TNIK が精神疾患遺伝子産物 DISC1 と物理的/機能的に結合するという私共の知見 [Wang 他, *Mol Psychiatry* 16, 1006-23, 2011. (共同研究)] と矛盾しない。また免疫学的にはヘルパーT細胞の Th1/Th2 分化の異常 [Uechi 他, *Ryukyu Med J* 2015], 形態形成においては胎生致死ではないものの発育遅滞, 幼若死や, 生殖器, 消化器の構造異常などが認められている。TNIK KO マウスについても発育遅滞や幼若死を認めている。さらに, Rap2 ホモログ間で各 KO マウスにおける他のホモログの代償性変動, ダブル KO マウスの特定発育段階での死亡も見出しており原因検索を進めている。

2. その他の研究

上記研究のため自らの研究室に確立したプロテオーム・トランスクリプトーム解析法は, 臨床講座等との共同研究で, 緑内障 [Shinzato 他, *Ophthalmic Res* 39, 330-7, 2007. Miyara 他, *Jpn J Ophthalmol* 52 84-90, 2008.], 皮膚扁平上皮癌(cSCC), 子宮頸癌などにも応

用している。cSCC は形質転換表皮ケラチノサイトが基底膜を超えて浸潤癌となり転移するが, この浸潤・転移機構の詳細は未だ不明である。そこで, マウスに移植しても浸潤・転移能の低い低転移株とこの低転移株から in vivo セレクションにより樹立された高転移株を 2次元電気泳動 (2D-DIGE) と MALDI-TOF/TOF によるプロテオーム解析で比較し, 高転移株のみで単層上皮ケラチンペア (Krt8/18) の異所性共発現を見出し, 実験的に基底膜浸潤能への関与を示した。さらに, 本学附属病院症例を免疫組織染色で検討して Krt8/18 の異所性共発現と基底膜浸潤の間に有意の相関を認め [Yamashiro 他, *BBRC* 399, 365-72, 2010.], 浸潤癌症例では転移との間にも有意な相関を認めた。同様に, トランスクリプトーム解析による比較から浸潤癌症例の転移と相関する microRNA ペアも見出し, 本学症例での cSCC 転移との間に有意な相関を認めている。この他にも, 子宮頸癌患者由来異種移植マウス実験系の解析と同腫瘍由来頸癌細胞株の樹立, アンギオポエチン様蛋白質の機能解析 [Umikawa 他, *BBRC* 467, 235-41, 2015] も進めている。

B. 研究業績

国内学会発表

PD16001: Kimiko Takei, Tsuyoshi Asato, Masato Umikawa, Minoru Oshiro, Ken-ichi Kariya: Roles of Rap2 signaling in cutaneous function. : 日本研究皮膚科学会第 41 回年次学術大会・総会プログラム P02-20, 2016: 仙台国際センター

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 視床下部神経細胞で GnRH 受容体刺激により活性化されるタンパク質リン酸化酵素カスケード

視床下部には、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)を放出する神経細胞(GnRH ニューロン)が存在します。GnRH ニューロンから放出される GnRH は下垂体前葉のゴナドトロピン産生細胞に作用して、FSH と LH とよばれる二種類のゴナドトロピンの産生と放出を促進させます。放出される GnRH の量や回数(放出パターン)の変化に応じて、ゴナドトロピン産生細胞からは、FSH か LH のどちらかが放出されます。FSH と LH の血中の濃度変化が女性の性周期を形成しますので、GnRH の放出パターンの変化は、女性の性周期の決定に極めて重要です。このために、GnRH ニューロンには、様々な神経伝達物質やホルモンの受容体が存在し、GnRH の放出パターンが制御されています。GnRH ニューロンには、GnRH に対する自己受容体も存在します。この GnRH 受容体は G タンパク質共役型受容体に属します。GnRH 受容体の刺激により、MAP キナーゼが活性化されて GnRH の放出パターンが変化すると考えられています。私達は、GnRH 受容体刺激から MAP キナーゼの活性化に至る細胞内情報伝達機構を siRNA を用いたノックダウン法や複数の酵素の過剰発現系を用いて詳細に検討してきました(Arch. Biochem. Biophys., 2007; J. Cell. Physiol., 2012)。その結果、二つのタンパク質リン酸化酵素カスケードが関与することを見いだしました。一つは、C キナーゼが細胞膜上のタンパク質分解酵素を活性化し、活性化されたタンパク質分解酵素が細胞膜に存在する EGF(上皮増殖因子)活性を持つ HB-EGF の前駆体を限定分解して、HB-EGF を細胞外に放出させる機構です。放出された HB-EGF は近傍の細胞の EGF 受容体ファミリーを刺激し、MAP キナーゼを活性化すると考えられます。この系では、EGF 受容体ファミリーの中の EGF 受容体(ErbB1)と ErbB4 が刺激されると考えています。もう一

つは、C キナーゼが Src と PYK2 からなるチロシンキナーゼ系を活性化し、チロシンキナーゼ系が直接に EGF 受容体ファミリーを活性化する機構です。この後者のカスケードでは、C キナーゼとチロシンキナーゼ系との間に PKD1 とよばれるカルモデュリンキナーゼファミリーに属するタンパク質リン酸化酵素が介在するという興味深い知見を得ることができました(J. Biol. Chem., 2015)。GnRH 刺激は、カルモデュリンキナーゼファミリーに属するカルモデュリンキナーゼ II も活性化することを見いだしていましたが、最近、カルモデュリンキナーゼ II も PKD1 と同様にチロシンキナーゼ系を活性化することをみいだしました。GnRH の作用は前立腺癌などのホルモン感受性の悪性腫瘍の増殖にも強く関与していることから、この分野との関連でも興味を持って研究を進めています。

2. GnRH 受容体刺激による EGF 受容体ファミリー(ErbB4)の脱感作現象

視床下部神経細胞での GnRH 受容体刺激により活性化される細胞内情報伝達機構を検討する中で、GnRH 受容体の強い刺激により、ErbB4 が細胞膜上で限定分解を受け、脱感作されることを見いだしました(J. Cell. Physiol., 2012)。見いだした反応は、GnRH の放出パターンに大きな影響を持つ可能性が考えられます。さらに、同様の脱感作現象が下垂体前葉のゴナドトロピン産生細胞でも起こることを見いだしました(Eur. J. Pharmacol., 2017)。なお、*ErbB4* 遺伝子は、統合失調症の関連遺伝子であることが知られています。すなわち、大脳皮質の神経細胞での ErbB4 の異常な分解が、脳の形成を障害させ、環境因子等の影響も加わって、統合失調症を発症すると考えられています。最近、ゼブラフィッシュを用いて様々な分子をノックダウンする系を確立させることができました。この系を用いて、

ErbB4 の脱感作が脳形成を障害させる可能性を個体レベルで検討しているところです。

3. 肺胞上皮細胞と腸管上皮細胞での炎症に伴う細胞内情報伝達機構と細胞応答の変化

Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT, 上皮間葉移行)は、上皮細胞が間葉系細胞に変化する現象です。EMT は発生の過程において重要ですが、炎症時の肺や腎臓の線維化や、癌細胞の浸潤との関連でも注目されています。私達は、本学の麻酔科学講座と救急医学講座との共同研究で、肺胞細胞の EMT の分子機構について、肺胞Ⅱ型細胞の培養細胞を用いて検討しています。

これまでに、Toll 様受容体の刺激による EMT 様変化と EGF 受容体のリン酸化による脱感作現象を見だし、報告してきました (Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2012; Arch. Biochem. Biophys., 2013; Eur. J. Pharmacol., 2015)。現在、これらの細胞機能の変化と感染症による肺機能障害との関係を詳細に検討しています。なお、腸管上皮細胞では、Toll 様受容体の刺激により EMT は起こらずに遊走が促進されるという意外な結果を見だし報告しました (J. Cell. Biochem., 2016)。この反応の分子機構と病態生理学的意義についても検討を加えています。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Kondo Y, Higa-Nakamine S, Maeda N, Toku S, Kakinohana M, Sugahara K, Kukita I, Yamamoto H. Stimulation of Cell Migration by Flagellin Through the p38 MAP Kinase Pathway in Cultured Intestinal Epithelial Cells. J Cell Biochem 117: 247-58, 2016. doi: 10.1002/jcb.25272. (A)

国内学会発表

- PD16001: 澳津志帆, 仲嶺三代美, 鳥原英嗣, 山本秀幸: 視床下部神経細胞での GnRH 受容体刺激による ERK の活性化反応への CaM キナーゼ II $\delta 2$ の関与. 平成 28 年度日本生化学会九州支部例会, 鹿児島市, 2016 年 5 月 14 日.
- PD16002: 大本裕次郎, 仲嶺三代美, 山本秀幸: 下垂体前葉細胞での GnRH 受容体刺激による ErbB4 の切断反応. 平成 28 年度日本生化学会九州支部例会, 鹿児島市, 2016 年 5 月 15 日.
- PD16003: 山本秀幸, 仲嶺三代美, 澳津志帆, 鳥原英嗣: 培養視床下部神経細胞における CaM キナーゼファミリーによる PYK2 の活性化反応. 第 59 回日本神経化学学会大会, 福岡市, 2016 年 9 月 9 日.
- PD16004: 山本秀幸, 仲嶺三代美, 澳津志帆, 鳥原英嗣: 培養視床下部神経細胞における CaM キナーゼ II と PKD1 によるチロシンキナーゼ系の活性化反応. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台市, 2016 年 9 月 25 日.
- PD16005: 鳥原英嗣, 澳津志帆, 仲嶺(比嘉)三代美, 徳誠吉, 東山繁樹, 山本秀幸: 神経細胞における HB-EGF 切断への PKC の関与. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2016 年 12 月 1 日.
- PD16006: 仲嶺(比嘉)三代美, 山本秀幸: GPCR 刺激による pyk2 活性化への PKD1 および Fyn の関与. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2016 年 12 月 2 日.

PD16007: 澳津志帆, 仲嶺(比嘉)三代美, 山本秀幸: 培養視床下部神経細胞(GT1-7)での GnRH 受容体刺激による ERK の活性化反応への CaM キナーゼ II $\delta 2$ の関与. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2016 年 12 月 2 日.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 大腸がんにおける前がん病変の分子病理学的解析とその顕在化に関する研究[吉見直己・高松玲佳(研究技術職員)・大学院生等]

これまで、数回の文科省基盤研究費と厚労省のがん研究費助成を受けてきた当講座の主たる研究の一つである。薄切標本から直接 DNA, RNA を抽出できるマイクロディセクション装置を利用して、従来より研究している以下の前がん病変に関する分子病理学的解析を継続研究していた。すなわち、beta-catenin は細胞質内ではがん抑制遺伝子 APC と結合し転写因子 TCF/LEF を介して細胞増殖に関連する分子 CyclinD1 や MYC などにシグナルを伝え、初期発がん過程のみならず、細胞増殖機構に重要な遺伝子の一つである。私達の研究グループは大腸化学発がんモデルにおいてもヒトと同様に beta-catenin 遺伝子の変異が認められることを発見し、この変異がラットにおける大腸発がんメカニズムとして重要であることを明らかにした (Mol Carcinogen 24: 232-237, 1999. Cancer Res 58: 1127-1129, 1998)。さらに私達は beta-catenin 遺伝子変異が発がんの早期に起きる新規病変を発見し、beta-catenin accumulated crypts (BCAC) と命名した (Cancer Res 60: 3323-3327, 2000)。私達はこれらの病変が Bird により提唱された conventional な aberrant crypt foci (ACF) とは異なった細胞集団であることを明らかにし、BCAC が大腸前がん病変の biomarker として極めて有用であることを提唱した (Cancer Res 61: 1874-1878, 2001)。現在、alcian blue (AB) 染色陰性病変と BCAC との関連を解析中であり、この病変はより簡便で信頼性の高い biomarker として期待される (Cancer Sci 95: 792-797, 2004)。さらに、私達は発がん遺伝子変化との関連 (J Exp Clin Cancer Res 25: 207-213, 2006) や、HPP1 遺伝子発現や promoter 領域のメチル化との関連を解析中であり、特に後者に関わる O6-メチルグアニンメチ

ルトランスフェラーゼ遺伝子の発現低下を腫瘍内に認めている (Anticancer 26: 2829-2832, 2006)。こうした病変は Morson や Vologelstein らの提唱する大腸発がん過程が腺腫・がん連鎖仮説とは別に、de novo で発生していく仮説を呈した (Oncology Report 27: 1365-1370, 2012)。また、こうした齧歯類動物大腸発がんモデルにおける前がん病変に関する総説を発表した (J Toxicol Pathol 26: 335-341, 2013)。

また、特にヒト大腸がんにおけるこうした前がん病変は今まで ACF は同定されているものの、mucin-depleted foci (MDF) はいまだ報告はなく、病態消化器外科学分野との共同研究として手術材料で得られ、病理診断された残存の大腸組織からの同定を施行し (本学倫理委員会にて申請許可済み)、米国癌学会を初めとして報告するとともに、論文として発表した (Cancer Sci 103: 144-149, 2012)。現在も、継続研究をしている。また、2013年8月に、第28回発癌病理研究会を主宰した。

なお、こうした結果は、下記の3に示す厚労省科研費獲得のベースとなっている。

2. 天然由来のがん化学予防物質の検出と発がん過程での分子病理学的作用メカニズムの解析[吉見直己・高松玲佳(研究技術職員)・大学院生等]

私達は沖縄県とその周辺に自生する植物抽出物のがん抑制効果を検討している。現在までに私達は Terminalia catappa (モモタマナ) と Peucedanum japonicum (ボタンボウフウ) がラット大腸発がんを有意に抑制することを明らかにした (Cancer Lett 205: 133-141, 2004. Eur J Cancer Prev 14: 101-106, 2005)。これらの植物にはラット大腸前がん病変の発生を抑制する成分が含まれており、抑制効果の生物学的メカニズムとして細胞増殖の抑制と beta-catenin 蓄積の抑

制が考えられた。さらに *Chenopodium var. centrourubrum* (アキノワスレ草) や *Ipomoea batatas* (ベニモ) などヒト大腸がん細胞株の増殖を抑制し、apoptosis を誘導する作用を持つことを明らかにした (*Asian Pac J Cancer Prev* 6: 353-358, 2005)。現在、私達は米ぬか由来の ceramide・ganglioside (*Cancer Sci* 96: 876-881, 2005) と緑色野菜に含まれる indole-3-carbinol (*Int J Oncol* 27: 1391-1399, 2005) などによる発がん抑制効果と作用機序の解析を行っている。また、インド等で利用されているニーム葉 [*Azadirachta indica* (Neem)] による抑制効果に関して報告した (*Asian Pac J Cancer Prev* 7: 467-471, 2006)。さらに、琉大の中期計画実現経費の一環である「亜熱帯生物資源を活かした健康長寿と持続可能な健康バイオ資源開発に関する研究」のなかで、ベニバナボロギクによる大腸がん抑制に関わる研究として特許申請を行い(出願番号 特願 2006-287692)、登録された(特許番号 第 4649617 号)。また、米国テキサス大学との共同研究では beta-グルクロニダーゼ阻害剤での大腸がん抑制実験の報告を行った (*Mol Med Reports* 1: 741-746, 2008)。加えて、現在、当大学と友好大学である中国・延邊大学から大学院留学生が来ていたことから、その延邊大学医学部との共同研究をスタートするべく、張学武副教授とともに、中国漢方薬によるがん細胞増殖抑制を培養細胞系での研究を計画し、実行中で、一部は、2011 年 8 月に第 26 回発癌病理研究会で報告した。加えて、2012 年度からは、沖縄・宮古島で採取される薬草 (*Bidens pilosa*; BP) における基礎的研究を宮古島の武蔵野免疫研究所との産学共同研究として実施し、*Asian Oncology Summit 2014* (Kuala Lumpur, Malaysia) で発表している。また、2014 年からは、国立沖縄高専の平良淳誠教授が沖縄産甘藷から抽出した物質を利用したマウス大腸がんモデルでの抑制効果を検討し、2016 年 1 月の第 32 回日本毒性病理学会(香川・高松) と 4 月の米国癌学会 2016 (ニューオーリンズ) でポスター発表した。

3. 化学物質の安全性と発がん性リスク評価のための短・中期バイオアッセイ系の開発 [吉見直己・齊尾征直

(病理部)・高松玲佳(研究技術職員)・大学院生等]

上記の 1 の成果をベースにして、厚生労働科学研究費補助金指定研究として 2011 年度から吉見班(全国医学部病理学講座等の若手病理研究者を中心としている)が採用された。グローバル化を踏まえた厚労省行政に関連し、詳細は省略するが、課題テーマのように、社会環境における種々の化学物質に対する安全性、特に発がん性に関するリスク評価のための中短期動物モデルを用いたバイオアッセイ系の開発を目的とするものである。最終研究年度として、大腸と肺臓での中短期動物モデルでの発がん予測が可能であるマーカーを確認した。

吉見班として、本年度で終了し、引き続き、同班の多くは、公募型厚労省科研費獲得を目指している。

4. 沖縄県地域医療再生事業「遠隔読影支援システム構築事業」 [吉見直己・松崎晶子・松本裕文(病理部)・青山肇(病理部)・大学院生等]

迅速病理診断は手術の適応範囲を決定する上で非常に重要な役割を果たしている。沖縄県は本島周囲に多くの離島地域を含むため病理医師の派遣は容易ではない。現在、NTT データとの共同研究で、セキュアな通信環境(virtual private network, VPN)での遠隔病理診断システムの開発と実施を行ってきた。また、バーチャルスライドへの利用を模索してきた。加えて、IT 技術に関わり、昨今ではバーチャルスライド島嶼県としての沖縄における完結型拠点病院機能を強化するとともに、上記の 5 も関与しており、地域医療の連携・支援体制を確立する。

また、厚生労働科学研究補助金「地域医療に貢献する医師養成のためのバーチャルスライドを利用した学習ツールの開発」(2010 年-2011 年、澤井班・岩手医大)において、医学教育への応用の研究を実施した(医学のあゆみ 235: 204-212, 2010。2012 年 4 月に病理学会総会で発表)。また、2012 年 12 月に、第 11 回日本テレパソロジー・VM 研究会を主宰した。

こうした背景のもと、2011 年度から沖縄県の離島医療を補完するために立ち上げた事業のなかで、テレパソロジーを利用した病理部門として分担・参画した。

病理部と腫瘍病理学講座において遠隔病理診断ができる体制作りを再構築した。特に次の項目でも利用しているバーチャルスライド装置での遠隔診断の実施を計画している。本事業は、大学中期計画のなかでも取り上げられている計画(中期目標 12「島嶼県としての沖縄における完結型拠点病院機能を強化するとともに、地域医療の連携・支援体制を確立する」、計画 36)の一環でもある。

現在、本島内では中頭病院と浦添総合病院間で、若手支援のための遠隔診断を実施しており、2013年に開院した県立新宮古病院に、離島病院としては初めて設置された病理室との連携のために、遠隔病理診断装置の導入をし、2014年3月から実施している。この状況を、2014年11月に国立劇場おきなわ(浦添市)で主催した第60回日本病理学会秋期特別総会でのランチョンセミナー内で実況中継を行った。

また、県立宮古病院に加えて、県立八重山病院にも、上述の浦添総合病院に試験的に導入した遠隔病理診断装置を導入し、迅速病理診断業務の契約を宮古病院と同時期に契約し、実施し始めている。

こうした遠隔病理診断は、離島病院でのがん拠点支援病院等の指定のために必須であり、県民に貢献している。

5. デジタルパソロジーの普及を踏まえての先端研究 [吉見直己・青山肇(病理部)・大学院生等]

上記4の遠隔病理診断にはデジタル画像を利用しているが、近年、国際的にICT技術の発展により、放射線画像が、既にフィルムがデジタル化されたように、病理標本のデジタル化が進められつつある。こうした技術は既に、教育面で、顕微鏡とともに、デジタル画像での病理学実習に利用している。世界の潮流は、このデジタル化を顕微鏡診断からモニター診断に取って代われようとしている。このため、長崎大学福岡順也教授を班長に、2015年12月より、急遽、厚労省の指定研究として「Whole Slide Imaging (WSI)による病理診断の多施設検証研究」が採択され、その実用化としてのエビデンス検証が行われることになり、当施設も班員として参画している。

この研究の延長として、2016年AMEDの森研究班「病理医不足を解決するWSIを用いた多種職によるMedical Artsの創成研究」の分担として、採択された。

6. 子宮頸がん細胞診の実施と支援。主にラオス国にて。 [吉見直己・松崎晶子・青山肇(病理部)・高松玲佳(研究技術職員)・大学院生等]

吉見が赴任した2001年からラオス国からの日本文科省国費留学生Vienvangsay Nabandith(博士号取得)を指導し、帰国後、JICAが建設したラオス健康科学大学附属病院でもあるセタチラート病院の病理部長として活躍している。彼を支援するために、2007年から、名古屋公衆医学研究所の支援のもと、ラオス国の首都ビエンチャン地区における健常ボランティア女性を対象に自己採取型器具を用いて子宮頸がん健診を行った(Asian Pacific J Cancer Prevention 13: 4665-4667, 2012. 日本臨床細胞学会雑誌 53: 55-59, 2014)。2012年には、平和中島財団から「ラオス国における自己採取型細胞診器具による子宮頸がん検診」としてアジア地域重点学術研究助成金を獲得し、12月ビエンチャン地区の6病院での約1500人の健常ボランティア女性に対する子宮頸がん健診を実施した(尚、本研究は、本学とラオス国それぞれから、疫学調査および臨床研究倫理委員会から承認を受けている)。結果の一部は2013年5月のパリでの国際細胞学会で報告した。尚、共同研究として中部地区医師会検診センターの臨床検査技師を受け入れ、沖縄県の子宮頸がん細胞診の技術指導を実施している。特に沖縄県では初めて、世界標準である液状化検体を利用した細胞診標本作製を実施させるために、鋭意努力している。2013年には、上記の平和中島財団から、ラオス国からの招聘研究者助成金が採択され、若手病理医を10月から翌年2月にかけて、当講座に招聘するとともに、12月にはラオス国の北部地区であるウドンサイ県で300名規模での健常ボランティア女性に対する子宮頸がん健診を実施し、細胞診とHPV測定の方法論などを含めた技術指導を実施した。現在、結果をまとめているところである。加えて、2015年に公益財団法人琉球大学後援財団のラオス国教育支援事業の助成金に採択され、Vasana Pholsena 医

師(上記 Nabandith 博士の夫人)を当講座に招聘するとともに、2015 年 10 月に第 74 回日本癌学会学術総会にてポスター発表を行った。

ただ、2012 年度から、大学院生(博士課程)の国費留学生として受け入れた Phouthasone Moudisone 君が、2014 年、3 月から、その健康状態のため、休学して帰国療養していたものの、2015 年 1 月に、吉見が状況を見るためにラオス訪問した折りに、健康状態のため、

退学を希望したことは、今後の研究とともに、ラオス支援として残念なことであった。しかし、今後も、ラオス現地での研究協力はしたいという申し入れがあったことを付記しておきたい。

今年度(2016 年)は、ラオス国側の受け入れのため、細胞診の実施ができなかったが、2017 年の春に予定している。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Okuno M, Yasuda I, Adachi S, Nakashima M, Kawaguchi J, Doi S, Iwashita T, Hirose Y, Kozawa O, Yoshimi N, Shimizu M, Moriwaki H. The significance of phosphorylated heat shock protein 27 on the prognosis of pancreatic cancer. *Oncotarget* 7: 14291-14299, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.7424. (A)
- OI16002: Matsumoto H, Thike AA, Li H, Yeong J, Koo SL, Dent RA, Tan PH, Iqbal J. Increased CD4 and CD8-positive T cell infiltrate signifies good prognosis in a subset of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 156: 237-247, 2016. doi: 10.1007/s10549-016-3743-x. (A)
- OD16001: 國吉 真平: 沖縄県における遠隔病理診断. *病理と診断* 34: 50-55, 2016. (B)
- OD16002: 黒島 義克, 大竹 賢太郎, 赤嶺 奈月, 青山 肇, 松崎 晶子, 齊尾 征直, 吉見 直己: 沖縄本島中部地区市町村子宮頸がん検診への LBC 全面導入効果 -従来法と LBC 法の比較検討-. *J. Jpn. Soc. Clin. Cytol* 55: 137-141, 2016. doi: 10.5795/jjscc.55.137. (B)
- OD16003: 玉城 智子, モレロ オースティン誠, 齊尾 征直, 國吉 真平, 小菅 則豪, 青山 肇, 松崎 晶子, 諸見里 秀彦, 大田 守雄, 吉見 直己: 横隔転移を機に TTF-1 陽性小細胞癌の併存が確認された子宮体部類内膜癌の 1 例. *診断病理* 33: 306-312, 2016. (B)
- OD16004: 小山 寛文, 松崎 晶子, 國吉 真平, 林 昭伸, 仲宗根 敏幸, 齊尾 征直, 青山 肇, 吉見 直己: 下顎骨に発生した原発性骨内扁平上皮癌の 1 例. *診断病理* 33: 313-319, 2016. (B)

症例報告

- CI16001: Kudaka W, Inafuku H, Iraha Y, Nakamoto T, Taira Y, Taira R, Kamiya H, Tsubakimoto M, Totsuka Y, Kuniyoshi Y, Tamaki T, Aoyama H, Saio M, Yoshimi N, Aoki Y. Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma with Intravenous and Intracardiac Extension: A Multidisciplinary Approach. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016: 2016: 3467849, 2016. doi: 10.1155/2016/3467849. (A)

国際学会発表

- PI16001: Nakachi S, Tokeshi A, Takamatsu R, Arakaki K, Uehara M, Iguchi A, Taira J, Yoshimi N. The Modifying Effects of the Extract from Okinawan Sweet Potato Leaves in Mouse Colon Carcinogenesis. American Association for Cancer(AACR) Annual Meeting 2016 Research, 2016, 04.
- PI16002: Saio M, Kosuge N, Tamaki T, Kuniyoshi S, Aoyama H, Matsumoto M, Mastuzaki M, Tamaki K, Yoshimi N. Cell block of pulmonary cytology sample could be useful if biopsy was negative. The 19 th International Congress of Cytology, 2016.06.
- PI16003: Vilayvong S, Nabandith C, Takamatsu R, Ohtake K, Nakasone K, Zukeran Y, Higa M, Ihara M, Sawabe M, Yoshimi N. Cervical Cytology and HPV Status in Oudomxay Province, Lao PDR, The 19 th International Congress of Cytology, 2016.06.
- PI16004: Matsumoto H. BREAST CASE1, The 19 th International Congress of Cytology, 2016.06.

国内学会発表

- PD16001: 渡慶次 愛, 高松 玲佳, 新垣 和也, 仲地 里織, 吉見 直己. 沖縄産天然物質 A のマウス大腸発癌モデルにおける抑制効果. 第 32 回日本毒性病理学会総会及び学術総会, 2016, 01.
- PD16002: 西平 紀介, 齊尾 征直, 仲宗根 克, 伊原 美枝子, 西平 育子, 瑞慶覧 陽子, 平田 幸也, 仲地 里織, 國吉 真平, 松本 裕文, 松崎 晶子, 吉見 直己. 唾液腺導管癌の 2 症例. 第 36 回沖縄県臨床細胞学会総会・学術集会, 2016, 02.
- PD16003: 赤嶺奈月, 大竹賢太郎, 黒島義克, 吉見直己. 中部地区医師会検診センターにおける HPV 検査併用子宮頸がん検診の現状報告. 第 36 回沖縄県臨床細胞学会総会・学術集会, 2016.02.
- PD16004: 熱海 恵理子, 平良 尚弘, 河崎英範, 川畑 勉, 仲地 里織, 松本 裕文, 齊尾 征直, 久岡 正典, 吉見 直己. 滑膜肉腫との鑑別が問題となった限局性悪性胸膜中皮腫の 1 例. 第 105 回日本病理学会総会, 2016, 05.
- PD16005: 松崎 晶子, 齊尾 征直, 青山 肇, 松本 裕文, 小菅 則豪, 玉城 智子, 新垣 和也, 國吉 真平, 吉見 直己. 妊婦に発症した腫 pseudosarcomatous fibroepithelial stromal polyp の一例. 第 105 回日本病理学会総会, 2016, 05.
- PD16006: 新垣 善孝, 桃原 英子, 山村 育子, 多良間 隆, 安里 真奈美, 大竹 賢太郎, 黒島 義克, 齊尾 征直, 吉見 直己. 腹水において難沈殿性を示し、組織型推定に苦慮した腺癌の一例. 第 57 回日本臨床細胞学会総会春期大会, 2016, 05.
- PD16007: 福岡 順也, 田畑 和宏, 伊藤 智雄, 佐々木 毅, 白石 泰三, 原田 大, 三上 芳喜, 森 一郎, 吉見 直己, 渡辺 みか. Whole Slide Imaging (WSI) による病理診断の多施設検証研究. 第 105 回日本病理学会総会, 2016, 05.
- PD16008: 青山 肇, 國吉 真平, 小菅 則豪, 吉見 直己. 沖縄県における若手病理医支援を目的とした遠隔病理診断コンサルテーションシステム. 第 15 回日本デジタルパソロジー研究会総会, 2016, 09.

- PD16009: 青山 肇, 國吉 真平, 小菅 則豪, 吉見 直己. 沖縄県における若手病理医支援を目的とした遠隔病理診断コンサルテーションシステム. 第 15 回日本デジタルパソロジー研究会総会, 2016, 09.
- PD16010: 玉城 智子, 熱海 恵理子, 新垣 珠代, 大湾 勤子, 仲地 里織, 小山 寛文, 新垣 和也, 青山 肇, 松本 裕文, 吉見 直己. 両側肺多発腫瘍を呈した原発不明絨毛癌の一剖検例. 第 62 回日本病理学会秋期特別総会, 2016, 11.
- PD16011: 大竹 賢太郎, 赤嶺 奈月, 黒島 義克, 高松 玲佳, 松崎 晶子, 吉見 直己. ワークショップ
子宮頸がん検診液状化細胞診の残検体をセルブロックとして利用した精度管理の検討. 第 55 回日本臨床細胞学会秋期大会, 2016, 11.
- PD16012: 西平 育子, 仲宗根 克, 平田 幸也, 比嘉 美香, 瑞慶覧 陽子, 伊原 美枝子, 新垣 和也, 松崎晶子, 齊尾 征直, 吉見直己. 子宮頸部細胞診で診断しえた乳頭状扁平上皮癌. 第 55 回日本臨床細胞学会秋期大会, 2016, 11.
- PD16013: 島袋 貴子, 立津 千絵, 知花 宗仙, 小菅 則豪, 仲地 里織, 小山 寛文, 新垣 和也, 吉見 直己. 診断に苦慮した消化器・リンパ節に発生した Histiocytic Sarcoma の 1 例. 第 55 回日本臨床細胞学会秋期大会, 2016, 11.

その他の刊行物

- MI16001: 青山 肇: データを分析 病因解明. 沖縄タイムス. 2016, 11.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における JAK-STAT 経路活性化の意義

研究の背景

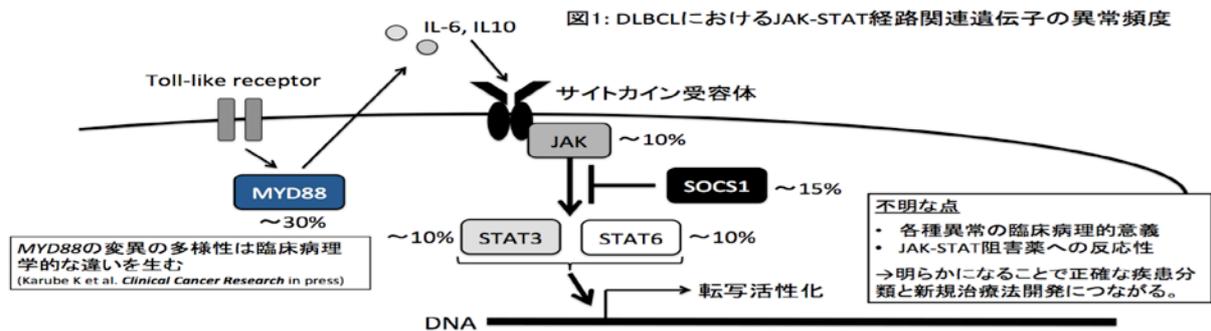
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は最も頻度の高いリンパ系悪性腫瘍であり、遺伝子発現プロファイルにもとづいて予後良好群の **GCB 型**、不良群の **ABC 型** に分類される (Alizadeh 2000)。近年、次世代シーケンズを用いた大規模解析により他の腫瘍同様、DLBCL においてもさまざまな **遺伝子異常** が同定されてきている。しかし、それぞれの遺伝子異常が **臨床病理学的所見** にどのように反映しているのか、どのような **メカニズム** で発がんに関与しているのかについては、多くが未知である。本研究で注目する **JAK-STAT 経路** も DLBCL において近年高頻度に分子異常が認められ、その腫瘍化への影響が注目されているが、具体的な臨床病理学的、生物学的意義が明らかでない分子経路のひとつである。

JAK-STAT 経路の DLBCL への関与はこれまでにいくつかの報告がなされている。JAK-STAT 経路の活性化の間接的な所見であるリン酸化 STAT3 が陽性の DLBCL 症例は予後不良との報告があり、その理由として JAK-STAT 経路の活性化は ABC 型と密にリンクしているためと考えられてきた (Ok 2014, Huang 2013, Ngo 2011)。実際 DLBCL の約 30% に認められ、最も頻度の高い遺伝子異常のひとつである **MYD88 変異** は予後不良

JAK-STAT 経路の活性化に対する各種阻害剤の開発は進

んだ ABC 型に多く、IL-6 や IL-10 などのサイトカインの分泌を促進し、機能的に JAK-STAT 経路を活性化することが示されている (Ngo 2011) (Ok 2014)。一方、約 15% の症例は JAK-STAT 経路を抑制する働きのある **SOCS1 の機能喪失型の遺伝子変異** を示すことで同経路の活性化を示すが、それらの大部分は **予後良好な GCB 型** であることがわかった (Mottok 2009, Schiff 2013)。つまり JAK-STAT 経路が活性化していることは同じでも、活性化の原因となる遺伝子の種類により腫瘍の表現型や臨床所見が異なることがわかってきた。さらに近年、JAK-STAT 経路のエフェクター遺伝子である **JAK2, STAT3, STAT6** 自体にもそれぞれ約 10% の症例において遺伝子異常が同定され、**MYD88** と **SOCS1** 以外の遺伝子の関与も強く疑われるようになった (Morin 2011, Monti 2012) (図 1)。また、申請者らは **MYD88 変異** の臨床病理学的意義について詳細に解析し、**MYD88** 遺伝子の変異が存在するドメインによって予後へのインパクトに差があることを最近報告し、同じ遺伝子の異常でも、その変異のコンテキストにより異なる生物学的影響もたらされることを示した (Rovira J, Karube K et al. *Clinical Cancer Research* in press, 論文リスト (1))。このように DLBCL における JAK-STAT 経路は遺伝子の面でも、その脱制御機構の面でも多様であり、これらを詳細に検討しなければ正確な臨床病理学的特徴を反映し得ないと考えられる。

んでおり、TG101348 (Hu 2013), AZD1480 (Headvat 2009),



Ruxolitinib (Vannucchi 2014) などの JAK 阻害剤は主に骨髄増殖性疾患を対象に phase3 の治験が行われている。一方 STAT 阻害剤は JAK 阻害剤に比べ臨床段階への応用はまだ早期の段階である。これらの薬剤は JAK-STAT 経路の異なるステップに参与しているため標的となる遺伝子異常もそれぞれで異なる可能性があり、実際に治療法として確立された際は上記の多様な遺伝子異常との比較検討が必須になると思われる。

以上のような背景から本研究では、DLBCL における JAK-STAT 関連遺伝子異常の詳細な解析を通して、より臨床予後や疾患分類に直結する分子メカニズムおよび将来的な分子標的治療の効果判定につながるバイオマーカーを確立することを目的とする。具体的には下記の3点である。

ステップ(A): 病理組織検体を用いて免疫染色および遺伝子変異解析を行い、JAK-STAT 経路の活性化状態とその関連遺伝子異常との相関性を明らかにする。ステップ(B): (A)で明らかになった JAK-STAT 経路異常と予後情報をはじめとした臨床病理学的特徴との関連性を明らかにする。ステップ(C): 細胞株を用いた機能実験により DLBCL における JAK-STAT 経路活性化のメカニズムを明らかにし、さらに同経路を標的にした新規治療

薬の同定につなげる。

研究の進捗状況

関連遺伝子 (STAT3, MYD88, SOCS1) の変異または EBV 感染症が陽性であった 55 例中 38 例において、リン酸化 STAT3 (pSTAT3) 染色陽性となった。特に、MYD88 L265P, STAT3 変異と EBV 感染症例は良く染まる傾向を示した ($p < 0.01$, $p = 0.07$, $p = 0.07$)。しかし、いずれの変異も有しない 56 例中 26 例においても pSTAT3 染色陽性となり、pSTAT3 を発現させる未知の経路の存在が示唆された (図 2)。臨床経過との関連では、MYD88 L265P 保有群は MYD88 wild 群に比べて R-CHOP 療法に対して抵抗性を示し、予後不良な経過を辿る傾向にあった。細胞株を用いた実験では、JAK 阻害剤が MYD88 L265P 変異を持つ細胞株に対して、pSTAT3 の発現抑制を通して細胞増殖を抑制するという結果を得た。以上より、pSTAT3 染色陽性例の中には R-CHOP 治療抵抗性を示す MYD88 L265P 保有群が存在し、それらは JAK 阻害剤に感受性を持つ可能性があることが明らかとなった。平成 29 年度は症例数を増やして、これらの結果の有意性を確認していく。

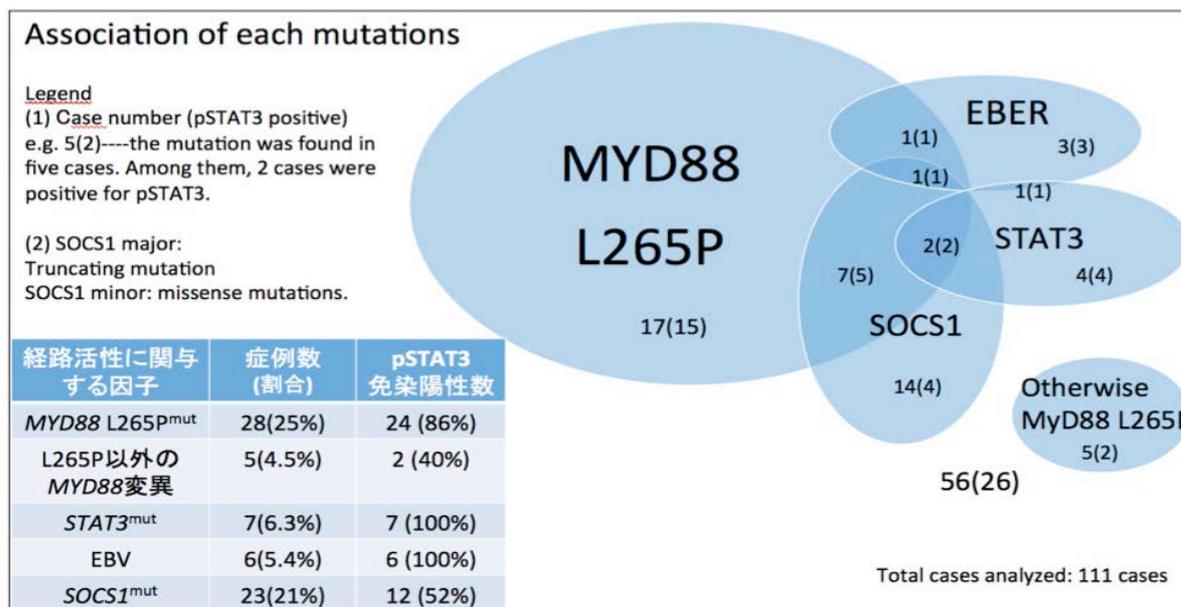


図 2: 各遺伝子異常と JAK-STAT 活性化状態との関連性

B. 研究業績

原著

- OI16001: MYD88 L265P Mutations, But No Other Variants, Identify a Subpopulation of DLBCL Patients of Activated B-cell Origin, Extranodal Involvement, and Poor Outcome. (A)
Rovira J, Karube K, Valera A, Colomer D, Enjuanes A, Colomo L, Martínez-Trillos A, Giné E, Dlouhy I, Magnano L, Delgado J, Martínez A, Villamor N, Campo E, López-Guillermo A. Clin Cancer Res. 2016 Jun 1; 22(11): 2755-64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1525
- OI16002: Modeling mesothelioma utilizing human mesothelial cells reveals involvement of phospholipase-C beta 4 in YAP-active mesothelioma cell proliferation. (A)
Kakiuchi T, Takahara T, Kasugai Y, Arita K, Yoshida N, Karube K, Suguro M, Matsuo K, Nakanishi H, Kiyono T, Nakamura S, Osada H, Sekido Y, Seto M, Tsuzuki S. Carcinogenesis. 2016 Aug 24. pii: bgw084. [Epub ahead of print]
- OI16003: Characterization of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma in Okinawa, Japan: a retrospective analysis of a large cohort. (A)
Nishi Y, Fukushima T, Nomura S, Tomoyose T, Nakachi S, Morichika K, Tedokon I, Tamaki K, Shimabukuro N, Taira N, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tamaki K, Hayashi M, Arakaki H, Uchihara JN, Ohshiro K, Asakura Y, Kuba-Miyara M, Karube K, Masuzaki H. Int J Hematol. 2016 Oct; 104(4): 468-75. doi: 10.1007/s12185-016-2042-y.

症例報告

- CI16001: Peripheral T-cell lymphoma with EBV-infected "anaplastic" B-cell proliferation confined to sinuses. (A)
Kawasaki K, Karube K. Blood. 2017 Mar 30; 129(13): 1885. doi: 10.1182/blood-2016-11-751974.

総説

- RD16001: Genetic heterogeneity of DLBCL, not otherwise specified. (B)
Karube K. Rinsho Ketsueki. 2017; 58(6): 669-675. doi:10.11406/rinketsu.58.669.

国内学会発表

- PD16001: 第78回日本血液学会総会 シンポジウム8 "Genetic heterogeneity of DLBCL" Kennosuke Karube, Elias Campo

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. ヘリコバクタ・ピロリ感染率と慢性萎縮性胃炎有病率の国際比較研究

日本、中国、中米(ドミニカ共和国)、及び東アフリカ(タンザニア)の胃癌死亡率(/100,000)は、それぞれ、38.5, 29.3, 8.2 及び5.5 と異なっており、この胃癌死亡率の差が、人種、あるいは環境や国に起因するのかを研究することは、胃癌の発生要因を解明し、ひいては胃癌を予防するためには不可欠です。従来より、胃癌発生には、食生活や食習慣、及び環境などが関与しているといわれていますが、人種による違いもこれらの諸要因と交絡しており、胃癌の発生要因を解明するためには民族疫学的アプローチも有用な方法と思われる。これまで、胃癌の発生要因を解明するため、胃癌の前病変であると考えられている慢性萎縮性胃炎や慢性萎縮性胃炎と深く関係している、*H. pylori* 感染に関して、日本、中国、タンザニア連合共和国、及びドミニカ共和国の4か国で健康調査を実施し、比較検討を行ってきました。直近の調査結果は、以下の通りです。

1-1 *H. pylori* 感染率および慢性萎縮性胃炎(CAG)有病率

(1) 小児(15歳未満)調査

0~5歳においては、*H. pylori* 感染率及び慢性萎縮性胃炎有病率にドミニカ共和国(ド国)及びタンザニアの2国間において有意な差は認められなかったが、5~10歳においては、*H. pylori* 感染率は、ド国、及びタンザニアにおいてそれぞれ45.1%、及び63.2%であり、10~15歳においては、58.4%及び75.2%であり、小児の同年齢階級における*H. pylori* 感染率はタンザニアにおいて有意に高かった。同様に、慢性萎縮性胃炎も、ド国とタンザニア間で、5~10歳に

において9.1%及び28.6%、また10~15歳において15.8%及び24.3%とタンザニアでの慢性萎縮性胃炎の有病率が高い傾向を示していました。

(2) 成人(高齢者を含む)調査

ド国での追加調査における*H. pylori* 感染率は、男性(40歳未満, 40歳以上)及び女性(40歳未満, 40歳以上)において、それぞれ(47.0%, 68.8%), 及び(42.3%, 43.8%)であり、男性においてのみ年齢階級間で有意な差が見られた。一方、同調査における慢性萎縮性胃炎有病率は、男性(40歳未満, 40歳以上)及び女性(40歳未満, 40歳以上)において、それぞれ(8.2%, 20.0%)及び(13.4%, 10.0%)であり、ともに有意な差は認められませんでした。一方、中国福建省の地域住民(平均年齢46.5歳)における調査において、長楽市では、33.0%であり、廈門市同安区では、23.9%($p < 0.05$)でありました。また、CAG有病率は、長楽市では、7.1%、廈門市同安区では4.9%(N.S.)でありました。本研究の*H. pylori* 感染率は、著者らが1996~1997年に中国河北省で実施した調査(*H. pylori* 感染率; ~70%)と大きく異なっており、これらの成因を食生活、食習慣を含めた生活習慣及び生活環境より精査しましたが、差異の成因は明らかにすることができませんでした。

1-2 *CagA* 抗体陽性率

H. pylori 菌の病原性の指標になる*CagA* 抗体の測定を、保存血清(タンザニア、中国、日本)を用いて実施しました。その結果、*CagA* 抗体陽性率は、タンザニア(2001年)においては、89.8%、及び中国(1996年)においては、54.0%、並びに日本(1993年)においては、63.8%と大きく異なっていました。

1-3 慢性萎縮性胃炎に及ぼす生活習慣，生活環境，上部消化管疾患症状および既往歴，血清ガストリン値，などの寄与度ロジスティック回帰分析を実施した結果，調査対象国(人種・民族)，年齢，*H. pylori* 感染，及び血清ガストリン値の4因子が慢性萎縮性胃炎の罹患に関与していることが示唆されました。今後さらに詳細に4か国間で検討を加え，これら4か国間における胃癌と関連していると考えられている，*H. pylori* 感染率や慢性萎縮性胃炎有病率の差異が，人種，社会経済環境，及び食生活，食習慣を含む生活習慣などの要因とどのように関連しているかを明らかにしていくとともに，これら4か国の他に，ベトナム，タイ，モンゴルなどにおいても健康調査を実施し，これまで得られたデータをより信頼性の高いものにしたいと考えております。

2. 地域，及び職場における胃癌検診の効率化に関する研究

地域，及び職場における胃癌検診には，バリウムを使用した胃透視(直接X線撮影，間接X線撮影)，内視鏡による胃検診，さらに血清ペプシノゲン法による血液による胃検診などが実施されています。それぞれ一長一短ありますが，これらのうち，集団検診に適していると考えられているX線(胃透視)と血液(血清ペプシノゲン)による胃検診を比較，検討することにより，よりよい胃癌集団検診を確立することを目的に研究を進めております。

3. 血清ペプシノゲン法と間接X線による胃癌検診の比較検討

一般地域集団において，血清ペプシノゲン法による胃癌検診と間接X線胃透視による胃癌検診を同時に実施し，胃癌発見率，及び上部消化管疾患の有病率を比較・検討し，従来の胃癌集団検診を評価するとともに，血液による胃癌検診の有効性，及びさらなる効率化の研究を推進しています。

表 主な胃癌検査の特徴

検査	集団検診	費用 (B 検診センター)	検査時間	検査精度
X線 (胃透視)	適している	比較的安い(直接： 10000円， 間接： 4000円)	5～10分	一次検査として優れている
内視鏡 (胃カメラ)	適さない(マン パワー、コス ト、検査時間な どの問題)	高い(13400円)	10～30分	精密検査として優れている
血清ペプシ ノゲン (PG)	適している	安い(2500円)	採血のみ	単独でも有効であるが，X線検査や内視鏡検査と組み合わせ実施や 検診間隔の工夫でさらにより

4. 混合有機溶剤の神経毒性増強メカニズムの解明

混合有機溶剤である塗料や接着剤には，ほとんどの場合，多くの有害化学物質が入っていますが，これらの混合有機溶剤の毒性は，相加的，あるいは相乗的に増強されることがあります。しかし，これらの混合有機溶剤による労災認定においては，「塗料中毒」「シンナー中毒」として認定されることはなく，「トルエン中

毒」，「キシレン中毒」等の単独有機溶剤名で認定される傾向があります。しかし，上述しましたように，実際の産業職場においては，混合有機溶剤で使うことがほとんどですので，これらの現状を考慮しますと，単独有機溶剤曝露と混合有機溶剤曝露の神経毒性増強メカニズムを解明することは，有機溶剤中毒の予防に寄与するばかりでなく，より生体影響の少ない有機溶

剤の組み合わせによる塗料や接着剤の新製品の開発にもつながるものと思われます。混合有機溶剤の神経増強作用の一例をあげますと、メチルエチルケトン(MEK)ヘキサカーボン化合物類(ノルマルヘキサン・メチル-n-ブチルケトン・2,5-ヘキサジオン)の神経毒性とハロアルカン(四塩化炭素とトリクロロメタン)溶剤類の肝臓・腎臓毒性を増強することが知られています。また、ヘキサカーボン類の神経毒性の増強作用は、3種類のいずれのヘキサカーボン類についても動物実験で確かめられています。また、過去に個人的、あるいは職業的曝露があった場合、それまでに曝露されていた溶剤の組成が変更された後に、ヒトにおいて末梢神経障害が認められた、との報告があります。この増強作用が起こるメカニズムは明らかにされていませんが、混合有機溶剤の一つが、他の有機溶剤の関連酸化酵素を誘導することにより、有害有機溶剤による毒性が増強するのではないかと、いわれています。単独で使用する場合には、比較的毒性が低い溶剤であっても、それらが混合して使用されるときには、毒性が増強されることがあることを産業現場や事業場に十分に周知し、衛生教育の充実を図ることも有機溶剤中毒の予防には重要です。

5. 中小事業場におけるメンタルヘルス活動の実態解明及びそれらの事業場におけるメンタルヘルス活動の進め方に関する研究

一般に、中小企業は、大企業に比べ労働衛生管理は、遅れていますが、とりわけメンタルヘルス分野の活動は、これらの中小企業においては、なおざりにされていることが多いと言われています。今年(2016年)1年間の自殺者数は21,764人で、前年より2,261人(9.4%)少なく、減少率は過去最大です。しかし、若年層では、20歳未満は自殺死亡率が平成10年以降おおむね横ばいで、20歳代や30歳代における死因の第一位が自殺で、我が国の自殺死亡率は主要先進7か国の中で最も高く、まだまだ対策が必要なところ です。自殺の原因は様々ですが、リストラ、抑うつ状態、過労なども原因としてあげられ、これらの要因は仕事と密接に関係しています。したがって、種々のメンタル

ヘルス対策を講じることにより、これらの自殺を未然に防止し、労働者を守るとともに、事業場の労働衛生の向上に寄与することは非常に重要なことであると思われます。大企業と比較し、労働衛生活動、とりわけメンタルヘルス対策が進んでいないと思われる中小企業におけるメンタルヘルス活動やメンタルヘルスに関する認識を調査し、中小企業におけるメンタルヘルス活動の実態を明らかにしたいと考えています。さらに、それらの資料を基に、中小企業に求められているメンタルヘルス活動を充実、実践し、それらの活動の介入効果(カウンセリング、個別ならびに集団に対するメンタルヘルス教育による介入、健診時のメンタルヘルス教育、事後措置、など)を明らかにするため、研究を推進しています。本研究は、自記式アンケート、及び聞き取りアンケート調査、事例対照研究、並びに管理者、及び一般従業員に対するメンタルヘルス教育に介入し効果判定を行うことにより実施しています。

6. 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)

本講座は、育成医学講座および女性・生殖医学講座と協力して、平成22年度より環境省が実施している子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)を行なっております。本調査は、全国で10万組の子どもたちとご両親に参加していただく大規模な疫学調査であり、全国15ユニットセンター(本学は、南九州・沖縄ユニットセンターに属しています)において、妊娠初期、中期、分娩時、お子さんの誕生後、小児が13歳の誕生日を迎えるまで、定期的に健康状態を確認させていただき、環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的に実施されています。本調査は、10万組の子どもたちとご両親をリクルートするのに3年、リクルートした母親から生まれたお子さんが13歳の誕生日を迎えるまでフォローアップを行い、その後、データの分析、解析を行った後、研究成果を公表する計画になっております。したがって、調査開始から調査終了まで20年以上を要することになります。平成22年度に開始されたエコチル調査は、平成23年1月から全国

で順次リクルートが開始され、平成 26 年度末(平成 27 年 3 月 31 日)現在 93261 人の母親が参加しています。琉球大学が担当している調査地域は宮古島市であり、これまでに順調にリクルートが行われ、平成 26 年度末現在 792 人の母親の協力を得て、調査を進めております。同時に、調査開始後に誕生したお子さんの生後 6 か月調査、生後 1 歳児、1.5 歳児、2 歳児、2.5 歳児、3 歳児、4 歳児の調査が進行中です。このような国家プロジェクトである大規模疫学調査(10 万人)に本学および本講座が積極的に関わり、ヒトへの化学物質の暴露が身体発育、先天異常、性分化の異常、精神神経発達障害、免疫系の異常、代謝・内分泌系の異常などの子どもへの健康影響があるかを明らかにし、未来の子どもの健康の保持・増進と良質な環境の醸成に寄与できる調査研究にするために鋭意努力しているところです。

7. 中心体過剰複製機序の解明

中心体は微小管配列の核であり、有糸分裂の際には、複製された二つの中心体は紡錘体極として紡錘体の二極性の確立に関与し、染色体の均等な分配に重要な役割を果たしています。細胞が分裂する際には、各々の娘細胞は中心体をただ一つ受け継ぐこととなります。DNA 同様、中心体は次の分裂期までに一度だけ複製されなければなりません。したがって、中心体の複製は厳密なメカニズムによって調節されています。そのメカニズムに異常があると中心体の過剰複製が起こり、染色体の不均等分配(染色体不安定性)をもたらす原因となります。例えば、p53 癌抑制因子の欠損は中心体の過剰複製を誘起し、染色体を不安定化させる原因となります。また、G1 後期に特異的に活性化される DNA 複製誘導因子の CDK2-cyclin E は中心体の複製誘導にも関与しています。CDK2-cyclin E の主要なターゲットである NPM/B23 chaperoning protein は、CDK2-cyclinE によるリン酸化を介して Rho-associated kinase (ROCKII) と結合し、ROCKII の超活性化を促します。この NPM/B23 による ROCKII の超活性化は中心体複製の開始に必要不可欠です。さらに、PLK2 による NPM のリン酸化が間接的に ROCKII の活性化に関与し、その下流にある PLK4 の活性化を誘起、

中心体の過剰複製に至るのが明らかとなっています。発がん性を有する環境化学物質の中には中心体過剰複製を誘起するものがあります。例えば、たばこに含まれるベンゾピレン(BP)の代謝物は、DNA 付加体を形成し中心体過剰複製の要因となります。また、アフラトキシン代謝産物も DNA 付加体を形成することから中心体過剰複製の要因になると予想されます。その他環境化学物質による発がん機序の解明に中心体過剰複製の観点からのアプローチが期待できます。

中心体の複製過程をターゲットにすれば新しい優れた癌の治療法を確立できるのではないかと期待されています。その理由の一つとして、中心体の複製が DNA の複製同様、細胞周期の進行過程にある細胞のみに起こる事象であるのが挙げられます。DNA 複製をターゲットにした癌治療は二次癌の誘発や治療薬への耐性獲得の原因となりえますが、中心体複製をターゲットにした治療にはそのような副次的な作用を来す可能性は低いと予想されます。なぜなら、中心体複製をターゲットにした治療では、染色体の不安定性を除去するだけでなく、分裂中の異常細胞を特異的に細胞死させることが可能だからです。中心体複製の基礎的研究を通して、新しい癌治療法の開発に有用な情報を蓄積していきたいと思います。

8. 沖縄県における患者救急搬送の実情と救急車利用に関する意識調査

全国的に救急車出動件数は年々増加傾向にあります。本来救急車利用の対象者は緊急に治療を要する傷病者ですが、実状は軽症者の救急車利用が多く、医療機関では重症者の受け入れが困難となる場合もみられます。その対策として消防庁は救急車利用マニュアルを作成し救急車の適正利用を呼び掛けています。一方、沖縄県の人口千人当たりの救急車出動件数は九州では福岡県を抑え第 1 位、全国では第 6 位と他県に比較して多いと報告されています。「高齢の急病者」の増加が搬送増加の重要な要因の一つであるのは間違いありませんが、沖縄県の高齢化率は全国第 47 位と最も低いのを考慮すると、搬送増加につながるその他の要因がある可能性も考えられます。

一方、人口の高齢化、核家族化の進行に伴い、老人福祉・保健施設等の高齢者施設利用者が増加していますが、同種施設における救急車利用頻度、緊急時の対応や応急処置施行状況に関する全国的な調査はみられません。また、高齢者では若年者に比較して救急車利用率が高く、かつ入院の必要な「中等症以上」の重症者の割合が高いと報告されています。現在、高齢者施設関連の出動件数は全出動件数の数%程度との報告もありますが、今後ますます増加すると予想されます。高齢者施設関連の救急出動では、搬送先選定の困難な事例の割合が全事例に比較して高いのが知られています。その背景には、基礎疾患を有する入所者や重症度の高い症例が多いため、診療情報のないかかりつけ医療機関以外での受診が困難である実態が推測されます。沖縄県における高齢者施設における救急車利用の実態を明らかにすることにより、施設職員の基礎的な医療知識や法制を含めた行政サービスに関する知識向上に役立てることができるかもしれません。これにより、救急車適正利用の促進や、救急医療崩壊の防止、災害発生時の有効な救急対応制度の構築へと繋がることが期待されます。

9. 沖縄県の障がい者・高齢者 MICE 参加者の満足度に関する研究

先行文献によると、「コンベンションは、地域外から人、モノ、カネ、情報、知識などを呼び込むため、開催地に様々な経済的、社会的波及効果をもたらす」とし、地方都市がコンベンションの主催者に開催地として選択されるためには、積極的に誘致活動を推進することはもちろんであるが、コンベンション開催地としての“都市自体の魅力度”を高めていくことが不可欠であると述べています。また、コンベンション参加者の満足度の向上は主催者の目的でもあるため、「参加者の満足度の高さ」が、地方都市がコンベンションを誘致するにあたって、切り札にもなるとも述べられています。

沖縄県ではバリアフリー化推進事業により、障がい

者・高齢者観光客受け入れのハード面・ソフト面での整備が行われ様々なモニター調査が行われてきた経緯があるが、障がい者・高齢者コンベンションの参加者満足度を調査した報告はほとんど見当たりません。そこで、(身体)障がい者コンベンションの参加者(当事者・同伴者)から収集した一次データを利用してコンベンション参加者の開催地に対する満足度を向上させるためにはどのようにすべきかを調査により明らかにするための研究を行っています。

10. スポーツクラブ利用者の体力およびロコモ度テスト結果と踵骨骨強度に関する後ろ向きコホート研究

現在、日本では諸外国に例をみないスピードで高齢化が進行しており、今後益々その傾向は加速すると思われれます。そのため、『地域包括ケアシステム』の構築を実現することによって、住まい・医療・介護・予防・生活支援が一体的に可能となるまちづくりを実現し、重度な要介護状態となっても住み慣れた地域で自分らしい暮らしを全うできる社会づくりを目指している。一方、先行文献によると、骨折と運動をキーワードに62の論文を吟味した結果、中高年男女にとっての運動の効果には転倒予防や大腿骨骨折の予防があると報告している。すなわち、筋力強化を目的とした運動が骨量上昇にも貢献しており、その結果として、転倒による大腿骨骨折の予防に繋がると述べている。しかしながら、平成25年に発表された「国民生活基礎調査」によると、要支援者が要介護になった原因の第1位(20.7%)が「関節疾患」であり、第3位(14.6%)が「骨折・転倒」であるにも関わらず、介護予防のための基礎資料として極めて重要と考えられる地域別の体力特性については調査が十分になされていないのが現状です。そこで、総合型地域スポーツクラブで開催される運動教室の参加者を対象とした体力および骨強度測定等の結果から、体力およびロコモ度テスト結果と骨密度との関連について明らかにするための研究を行っています。

B. 研究業績

原著

- OI16001: 花城和彦, 喜瀬真雄, 大内元, 玉城佑一郎, 久木田一朗, 青木一雄. 本邦における色素性痒疹症例の特徴. 第1回国際ICT利用研究学会 全国大会講演論文集: C2-4, 2016. (B)
- OI16002: 松田葉子, 仲本奈々, 松田翼, 喜瀬真雄, 青木一雄. 沖縄県那覇市の津波ハザードマップシステム活用の有効性. パーソナルコンピュータ利用技術学会論文誌 10: 1-8, 2016. (B)

国内学会発表

- PD16001: 青木一雄: 農村保健の課題とその解決に向けて～農村保健を産業保健の視点から考える～. 第26回九州農村医学会, 沖縄県男女共同参画センター ているる, 2016年7月2日.
- PD16002: 花城和彦, 喜瀬真雄, 大内元, 玉城佑一郎, 久木田一朗, 青木一雄: 本邦における色素性痒疹症例の特徴. 第1回 国際ICT利用研究学会 全国大会(IIARS2016), 立命館大学, 2016年12月3日.
- PD16003: 喜瀬真雄, 荒川雅志, 青木一雄, 本村純, 仲本奈々, 松田葉子, 松田翼, 高屋優, 友利晃, 與儀清武, 安里隆, 上原敏則: 沖縄県内ウォーキングイベント参加者の日常生活移動機能 ～ロコモ度テスト2ステップ値に注目して～. 第17回沖縄県理学療法学会, 2016年2月.
- PD16004: 喜瀬真雄, 荒川雅志, 本村純, 松田葉子, 松田翼, 高江洲アヤ子, 青木一雄: 沖縄県内の農村地域と都市部におけるウォーキングイベント参加者のロコモ度テスト結果. 第26回九州農村医学会, 沖縄県男女共同参画センター ているる, 2016年7月2日.
- PD16005: 喜瀬真雄, 知念安紹, 吉田朝秀, 正本仁, 青木一雄: 宮古島の養育環境について～エコチル調査から～. 第171回琉球医学会例会, 2016年11月.
- PD16006: 喜瀬真雄, 荒川雅志, 加藤淳一, 木村純, 高屋優, 松田葉子, 松田翼, 高江洲アヤ子, 青木一雄: 障がい者ダイビングのレクリエーション効果～障がい者と健常者の比較～. 日本レジャー・レクリエーション学会第46回学会大会, 2016年11月.
- PD16007: 喜瀬真雄, 荒川雅志, 加藤淳一, 本村純, 高屋優, 松田葉子, 松田翼, 高江洲アヤ子, 花城和彦, 青木一雄: 障がい者ダイビングの精神心理的効果の検証 ～気分プロフィール調査表「POMS」を用いて～. 第1回 国際ICT利用研究学会 全国大会(IIARS2016), 立命館大学, 2016年12月3日.

- PD16008: 松田葉子, 喜瀬真雄, 松田翼, 高江洲アヤ子, 青木一雄: 2014~2015年の沖縄県インフルエンザの発生動向と対策についての考察. 第26回九州農村医学会, 沖縄県男女共同参画センター ているる, 2016年7月2日.
- PD16009: 松田 翼, 佐久川 育子, 上原 夕乃, 喜瀬 真雄, 久田 友一郎, 青木 一雄: 沖縄県におけるメタボリックシンドロームの実態, 第26回九州農村医学会, 沖縄県男女共同参画センター ているる, 2016年7月2日.
- PD16010: 高江洲アヤ子, 伊禮智則, 島袋恭子, 樋口美智子, 喜瀬真雄, 松田翼, 松田葉子, 白井こころ, 青木一雄: 沖縄県介護保険広域連合構成市町村の後期高齢入院患者における自宅退院の実態~南部医療圏の地域支援医療病院の場合~. 第26回九州農村医学会, 沖縄県男女共同参画センター ているる, 2016年7月2日.
- PD16011: 仲本奈々, 増田昌人, 安里君代, 又吉未央, 青木一雄: 沖縄県の離島地域におけるピアサポート活動の最適化について. 第26回九州農村医学会, 沖縄県男女共同参画センター ているる, 2016年7月2日.

その他の刊行物

- MD16001: 青木一雄. <各県の活動状況> 8. 沖縄県. 「九州地方会創立80周年史」各県の活動状況, 日本産業衛生学会九州地方会, 66-82, 2016.
- MD16002: 青木一雄. 激動の日本社会を振り返り, 今後の産業保健活動を考える. 「九州地方会創立80周年史」編集委員からのメッセージ. 日本産業衛生学会九州地方会, 131-133, 2016.
- MD16003: 青木一雄. 産衛九州巻頭言(再掲)「激変する社会における産業保健スタッフの役割」. 「九州地方会創立80周年史」編集委員からのメッセージ. 日本産業衛生学会, 206, 2016.

[目次へ戻る](#)

法医学講座

A. 研究課題の概要

1. 薬毒物およびその代謝物の定量分析法の開発とその応用(福家千昭)

生体試料中の薬毒物を定量的に分析することは、中毒死例における死因の解明や中毒患者に対する治療方針の決定などに関して必要不可欠なものである。これまで、生体試料中の薬毒物やその代謝物の簡易で迅速な定量分析法を開発し、実際例に応用するとともに、それらの体内動態や体内分布について動物実験にて検討を行ってきた。また、代謝や死後分解などによって産生された化合物の生成メカニズムの解明も行ってきた。今後これらのことを継続し、データの蓄積を行なうとともに最新の分析機器である高速液体クロマトグラフ-質量分析計やガスクロマトグラフ-質量分析計、キャピラリー電気泳動-質量分析計などを用いて、より高感度で信頼できる分析法を開発し、実際例に応用することを検討する。

2. 海洋法医学的研究(深沢真希, 二宮賢司, 宮崎哲次)

沖縄県は熱帯・亜熱帯の海に囲まれていることから多くのマリンスポーツやマリレジャーが盛んに行われている。マリレジャーに関連して死亡事故が発生した場合、死因や事故の原因を解明することをひとつの目的として法医解剖が施行される。一方、それら多くの症例を集積して、法医学的見地から解析を行うことで事故防止に寄与することも重要な任務であると考えている。これまで本講座において取り扱ったスキューバダイビング関連の剖検例について検討を行ったと

ころ、近年になって高齢者の初心者ダイバーの死亡事故が増加傾向にあることが明らかになった。また、シュノーケリング関連の剖検例においては、中高年層で既往疾患を有する人や技量未熟な初心者の死亡事故が多発していた。さらに、スクリュー損傷やサメによる損傷についての報告も行っている。一方、減圧症の動物実験モデルを作製して、加圧・減圧が生体あるいは死体現象に与える影響についての研究をすすめている。

3. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究(二宮賢司)

ダムの取水口に上肢を吸引されて死亡した特異事例を経験したことから、その死のメカニズムを明らかにするため動物実験モデルを作製して研究を行っている。死に至る機序には高度な陰圧が関与したと考えられ、ラットの四肢に陰圧を負荷することによって生じる生理学的・形態学的変化を中心に検討を行うことで、局所への高度な陰圧負荷が生体に与える影響を明らかにし、自験例の死のメカニズムを解明する。

4. 法医病理学的研究(二宮賢司, 深沢真希, 宮崎哲次)

法医学においては、様々な背景を持った症例に対して正確な死因判断を行うための幅広い研究が必要であると同時に、個々の症例について詳細な分析や検討を行うことが求められている。そのために自ら経験した特異な症例について報告することは重要であると考えており、必要に応じて専門家の助言を受けながら積極的に症例報告を行っている。

B. 研究業績

国内学会発表

- PD16001: 二宮賢司, 深沢真希, 川上由香, 福家千昭, 宮崎哲次. シルビウス裂内の血腫を伴う非外傷性円蓋部くも膜下出血: 中大脳動脈遠位部動脈瘤破裂の一部検例. 第100次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌. 2016; 70: p76, 東京.
- PD16002: 深沢真希, 二宮賢司, 川上由香, 福家千昭, 宮崎哲次. ピルシカイニドの過量摂取による中毒死の一部検例. 第100次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌. 2016; 70: p102, 東京.
- PD16003: 川上由香, 福家千昭, 二宮賢司, 深沢真希, 井濱容子, 宮崎哲次. An experimental study of postmortem decomposition of methomyl in blood. 第100次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌. 2016; 70: p121, 東京.
- PD16004: 福家千昭, 川上由香, 深沢真希, 二宮賢司, 宮崎哲次. クロルフェナピル中毒の一部検例. 日本法中毒学会 第35年会. 要旨集. 2016; p55, 大阪.
- PD16005: 福家千昭, 井濱容子, 白元洋介, 川上由香, 深沢真希, 二宮賢司, 宮崎哲次. オキサトミドが検出された転落死事例. 第38回日本中毒学会総会・学術集会. 中毒研究. 2016; 29: p232, 新潟.
- PD16006: 福家千昭, 川上由香, 深沢真希, 二宮賢司, 宮崎哲次. 殺虫剤ビフェントリン中毒の1部検例. 第66回日本法医学会学術九州地方集会. 要旨集. 2016; p34, 福岡.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

内分泌・代謝・糖尿病，血液疾患，膠原病・リウマチ性疾患の3分野を担当し，先進的な臨床介入研究と基礎研究を推進している。

1. 内分泌・糖尿病・代謝内科グループ

本土に比べ20年先行して欧米型生活習慣の洗礼を受けた沖縄県は全国屈指の肥満県，糖尿病県となっており，壮年期の致死性血管イベントが急増，65歳以前の死亡率(早逝率)は全国一位にある(沖縄クライシス)。肥満症や糖尿病の病態メカニズムを臓器間連関の中で捉え，視床下部，脂肪組織，腸内細菌叢を含む消化管，血管，膵臓，肝臓，骨格筋など臓器間ネットワークの破綻と機能異常のメカニズムを統合生理学・分子栄養学的アプローチによって解明を進めている。新規の診断法，治療法，予防法の開発・創成は沖縄クライシスの現場である沖縄でこそ出来る独創的研究であり，近未来の日本危機，東アジア危機を救う道標となる。

●沖縄型の食・ライフスタイルがメタボリックシンドロームや肥満2型糖尿病に及ぼすインパクト

全国屈指の肥満県，糖尿病県となった要因として，沖縄型食・ライフスタイルに注目し，臨床介入試験やメタボローム解析，病態モデルマウスを用いたメカニズム解明を進め，新規の治療法の開発を進めている。

●生体リズム障害に伴う内分泌疾患の病態解明

生体リズムの異常は内分泌疾患や生活習慣病の病態メカニズムに深く関与していることを踏まえ，難治性うつやパニック障害がアルドステロン症に伴うことに注目した新規の病態解明を進めている。

●脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

慢性的な高脂肪食習慣が食行動を変容させる分子メカニズムを脳科学のアプローチにより詳細に解析している。また，脂肪(酸)の質的，量的異常がインスリン抵抗性や血管障害をおこす分子機構(*Diabetes Care*

34: 686-690, 2011)，異所性脂質蓄積のメカニズムを研究している(*Intern Med* 52: 1561-1571, 2013)。

●分子栄養学研究と臨床介入試験の展開

現代沖縄型のファストフード・ジャンクフード食習慣に対する有効な介入方法を研究している。玄米食がもたらす減量効果，代謝改善効果，血管機能改善効果を介入臨床試験で明らかにし(*British J Nutr* 111: 310-320, 2014; Effects of Brown Rice Diet on Visceral Obesity and Endothelial Function: The BRAVO Study)，玄米に高濃度に含まれる γ -オリザノールが高脂肪食敬遠効果を持つこと，視床下部小胞体ストレスを抑制するシャペロン作用を持っていることを世界で初めて証明した(*Diabetes* 61: 3084-3093, 2012. *Obes Res Clin Pract* 7: e165-e172, 2013)。難消化米を用いた臨床介入研究(国際医療クラスター事業)， γ -オリザノール含有機能性食品を用いた臨床介入試験(JST 研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 産学共同推進ステージ ハイリスク挑戦タイプ(復興支援型) グラント:玄米含有機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究開発・実用化に成功している(UMIN 臨床試験登録 000017485)。研究課題名:玄米含有機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究・商品開発

農林水産省フードアクション ニッポン アワード (FAN)2015 研究開発・新技術部門優秀賞受賞。

また， γ -オリザノールによる膵内分泌機能の改善に関して，小胞体ストレスやドパミン受容体シグナルを介する新規の分子メカニズムを明らかにした(γ -oryzanol protects pancreatic γ -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice *Endocrinology* 156: 1242-1250, 2015, A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2

receptor signaling in mouse islet *Br J Pharmacol* 172: 4519-4534, 2015)。

●一連の研究に関する知的財産権の獲得(特許の公開, 出願)を精力的に推進している。

1. 高脂肪食への嗜好性を軽減させるための医薬組成物, 飲食品組成物または飲食品添加物(発明者代表, 出願人 益崎 裕章)特許公開: 2013年7月25日: 公開番号: 2013-144656
2. γ -オリザノール含有機能性食品と糖尿病改善医薬(発明者代表, 出願人 益崎裕章)出願番号:

特許出願 2013-9341, 出願日: 2013年1月22日

3. 組成物及び飲食物(国際特許公開)(発明者代表, 出願人 益崎裕章)基礎出願番号: 特願 2012-280303,

国際特許公開: 2014年6月26日: 公開番号:

13F088-PCT

●尿酸生成酵素, キサンチンオキシダーゼの分子医学的トランスレーショナル研究

キサンチンオキシダーゼ(XO)の作用過剰が高尿酸血症のみならず血管内皮機能の悪化を惹起することに関して病態モデルマウスを用いて研究している。加えて, ヒト血中 XO 活性の測定系を樹立し, FMD で評価された血管内皮機能との関連性を新規に明らかにし, 研究成果を英文論文に発表している(Shirakura T, Masuzaki H et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 389: 831-838, 2016)

●CGM continuous glucose monitoring; 24時間持続血糖測定を活用した血糖管理 最適化医療の構築

食後高血糖や血糖変動の増大が血管合併症, 特に冠動脈・脳血管イベントの強い危険因子であることが注目されている。血糖変動の大きな症例の場合, 1日2~6回の従来の自己血糖測定では実態を把握しきれない場合が多い。CGM continuous glucose monitoring を活用した24時間持続血糖測定により食事や運動, 投与中の経口血糖降下薬による血糖値の推移を解析し良質の血糖管理を目指す臨床データを蓄積している。経口血糖降下薬 DPP-IV 阻害剤の標的分子である酵素, DPP-IV の血中・尿中動態変化と血糖管理に関する先進的な臨床研究も進行中である。

●グルコースクランプを用いた臨床研究

糖尿病患者に対する DPP-IV 阻害薬, GLP-1 受容体作動薬, PPAR γ 作動薬などの投与による反応性をグルコースクランプによる骨格筋インスリン感受性, 肝インスリン感受性を評価することによって明らかにする。

●血管拡張反応検査(Flow Mediated Dilation, FMD)を活用した臨床研究

血管内皮機能を評価する検査法の一つ。血管内皮機能障害は, 動脈硬化の器質的変化が起きる前の段階から現れる障害であり, それを非侵襲的に検査する FMD 検査は動脈硬化を早期に評価可能な検査である(*Circ J* 76: 593-595, 2012, *Cardiology Research and Practice* ID 754181, 2012, *Int J Cardiol* 167: 2108-2113, 2013)。

2. 血液内科グループ

●血液悪性腫瘍における臨床研究

白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫を中心に, 新規の治療法や診断法の開発を視野に入れた分子医学的な臨床研究を進めている(*Transfus Apher Sci* 49: 367-369, 2013, *Intern Med* 53: 1215-1220, 2014, *Am J Emerg Med* 33: 129 e1-e3, 2015)。

●GVHD 予防・緩和を目指す新規の細胞治療・再生医療の開発研究

骨髄移植に伴う GVHD の予防や緩和は血液悪性腫瘍の治療における大きな unmet needs となっている。脂肪組織由来間葉系幹細胞(Ad-MSC)の GVHD に対する有効性を検証するため, GVHD モデルマウス作製法及び Ad-MSC の分離培養法を確立した。現在この GVHD モデルマウスを用いて脂肪組織由来間葉系幹細胞の有効性を検討している。新しい細胞治療の確立を目指した先進的トランスレーショナル研究を進めている。

●沖縄県における HTLV-1 キャリアおよび低悪性度成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)に関する後方視的解析

HTLV-1 感染から ATL 発症に至る自然経過を明らかにすることは ATL の発症メカニズムを考えるうえで極めて重要である。沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL の臨床病態, ATL 発症および高悪性度 ATL への急性転化の増悪因子を明らかにすべく疫学研究を進めた。自己免疫疾患や日和見感染症合併の臨床病態も明

らかにするべく解析を進めている。さらに沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL に対する最適な予防法を検討し、生存の向上を目指す。研究参加施設で抗 HTLV-1 抗体陽性が判明した HTLV-1 キャリア、低悪性度 ATL 患者に対して、ATL の進展、生存、合併症、既往歴、家族歴などの臨床病態を調査している。

●沖縄県における HTLV-1 キャリアおよび低悪性度成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)に関する前方視的解析

HTLV-1 感染から ATL 発症に至る自然経過を明らかにすることは ATL の発症メカニズムを考えるうえからも重要である。沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL の臨床病態、ATL 発症および高悪性度 ATL への急性転化の増悪因子を疫学調査にて明らかにする。また、自己免疫疾患や日和見感染症合併の臨床病態を明らかにする。さらに沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL に対する最適な予防法を検討し、生存の向上を目指す。研究参加施設で抗 HTLV-1 抗体陽性が判明した HTLV-1 キャリア、低悪性度 ATL 患者に対して、ウイルス量などを測定し、ATL の進展、生存、合併症、既往歴、家族歴などの臨床病態を調査している。

●沖縄県における高悪性度成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)に関する後方視的解析

沖縄県7病院(県立中部病院, 中頭病院, ハートライフ病院, 那覇市立病院, 南部医療センター, 沖縄赤十字病院, 琉球大学医学部附属病院)において2002年~2011年の間に発症した高悪性度ATL659例について調査を行い、全国調査と比較し超高齢患者の割合が高いこと・糞線虫罹患率が高いこと・治療成績が不良であることなどの沖縄県特有の臨床病態を明らかにした (*Int J Hematol* 104: 468-475, 2016)。またallo-HSCT症例を抽出し、治療成績を検討するとともに、長期生存例については分子生物学的解析を行い、生体内動態を解明している。

●悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患に対する新たな疾患単位を探索するための全体像の把握および基礎的研究

新たに診断された悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患を対象にした前向き、観察研究であり、多施設共同研究である。腫瘍細胞の表面抗原および体細胞変化

の状態を分子生物学的、臨床病理学的に検討し、臨床的特徴および予後との関連を解析することで、現在既に明確にされている疾患単位の境界病変、亜型に対する臨床病理学的特徴を明確にする。

●成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)の糖代謝における sodium-glucose transporters (SGLTs) の役割と発現機能解析

新規糖尿病治療薬として注目されている SGLT2 阻害薬による ATL を含む血液悪性腫瘍の治療の可能性を探るため、ATL 細胞における SGLT2 の発現及び機能を解析する。さらに、SGLT2 阻害薬による抗腫瘍効果を細胞実験及びマウスを用いた実験で検証する。

●成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)の発症と進行に関連する HLA を含む免疫遺伝学的背景因子と遺伝子異常の解明

ATLL 患者の発症・進展リスクに基づく新たな治療法・診断法の開発への基盤となる基礎的データを構築するために、HLA を含んだ免疫遺伝学的背景因子、ならびにそれらの遺伝子異常について検索する。沖縄県内の HTLV-I キャリア及び ATLL 患者の検体を継時的に集積し、解析を進めている。

●成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する骨髓破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療法に関する第 II 相試験(JCOG0907)

初発成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした、同種造血幹細胞異色療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

●高リスクびまん性大細胞型 B リンパ腫に対する導入化学療法と大量化学療法 (LEED) の有用性に関するランダム化第 II 相試験(JCOG0908)

未治療高リスク群びまん性大細胞型 B リンパ腫を対象とした、bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

●成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法と Watchful waiting 療法の第

III相ランダム化比較試験(JCOG1111)

低悪性度成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした、

前向き，治療介入の多施設共同研究を展開している。

●Interim PETに基づく初発進行期ホジキンリンパ腫に対するABVD療法およびABVD/増量BEACOPP療法の非ランダム化検証的試験(JCOG1305)

初発進行期ホジキンリンパ腫を対象とした，interim PETに基づく治療法を評価する前向き，治療介入の多施設共同研究を展開している。

●未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ療法早期介入に関するランダム化比較第III相試験(JCOG1411)

未治療の低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ早期介入の臨床的有用性を標準治療であるwatchful waitingとのランダム化比較にて検証する多施設共同研究を展開している。

3. 膠原病・リウマチ内科グループ

●血液疾患，内分泌代謝疾患，膠原病リウマチ性疾患における免疫機序の臨床的解明を進めている。

●自己免疫疾患に対する治療薬として汎用されているステロイド剤がもたらす下垂体機能不全や副腎機能不

全，骨粗鬆症の病態把握，ステロイド剤がもたらす高血糖の持続ががん治療効果の減弱を引き起こす分子メカニズムの解明に取り組んでいる。

●最近の英文論文業績

K. Morichika, H. Masuzaki (corresponding author) et al. Recurrence of psoriasis vulgaris accompanied by the treatment with C-C chemokine receptor type 4 (CCR4) antibody (Mogamulizumab) therapies in a patient with adult T cell leukemia/ lymphoma: Insight into autoinflammatory syndrome *Intern Med* 55: 1345-1349. 2016.

K. Morichika, H. Masuzaki (corresponding author) et al. Thromboembolism Supervened on Eosinophilia Induced by Mycoplasma Pneumonia *Intern Med* 55: 2741-2742, 2016.

●種々の膠原病・リウマチ疾患で汎用されている生物学的製剤(バイオ製剤)の作用機構や自己炎症症候群のメカニズム解明に取り組んでいる。また，自己免疫疾患と内分泌代謝疾患，自己免疫疾患と血液疾患との病態連関について分子医学的な解明を進めている。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 益崎 裕章: 肥満の判定と肥満症の診断基準 肥満症の診断. 肥満症診療ガイドライン 2016. 5-6. 日本肥満学会. 2016. (B)
- BD16002: 益崎 裕章: 肥満を伴う糖尿病(メタボリックシンドロームを含む). 糖尿病診療ガイドライン 2016. 307-328, 日本糖尿病学会. 2016. (B)
- BD16003: 益崎 裕章, 小塚 智沙代, 島袋 充生: 報酬系の役割と病態的意義. 肥満のバイオロジー メカニズムを理解し 服するステージへ, 実験医学 34: 110-114, 羊土社, 2016. (B)
- BD16004: 益崎 裕章, 難波 豊隆: 尿酸とメタボリックシンドローム. 尿酸と血糖, 2: 21-25, 先端医学社, 2016. (B)
- BD16005: 益崎 裕章, 河本 絵里子: メタボリックシンドローム 高尿酸血症の最新トピックス. Modern Physician 36: 224-227, 新興医学出版社, 2016. (B)
- BD16006: 益崎 裕章, 小塚 智沙代, 難波 豊隆: 肥満とメタボリックシンドローム. 臨床と研究 93: 41-45, 大道学館出版部, 2016. (B)
- BD16007: 益崎 裕章: ライフスタイルがゲノム修飾に与えるインパクト, 日本糖尿病・妊娠学 (B)

会誌 16: 125-128, 2016.

- BD16008: 益崎 裕章: 肥満を伴う糖尿病(メタボリックシンドロームを含む), 糖尿病診療ガイドライン 2016 307-328, 日本糖尿病学会, 2016. (B)
- BD16009: 益崎 裕章: 肥満症の診断, 肥満症診療ガイドライン 2016 5-6, 2016. (B)
- BD16010: 難波 豊隆, 池間 朋己, 益崎 裕章: 糖・脂質・尿酸代謝を結びつけるメタボリックシンドロームの発症機序. 尿酸と血糖 2: 46-48, 先端医学社, 2016. (B)
- BD16011: 山川 房江, 力石 幸枝, 仲嵩 緑, 山城 ゆかり, 仲村 英昭, 益崎 裕章: 高齢腎不全・透析患者への栄養指導の実際: 食欲, ADL が低下している患者. 臨牀透析 32: 53-58, 日本メデイカルセンター, 2016. (B)
- BD16012: 難波 豊隆, 河本 絵里子, 益崎 裕章: 糖尿病と動脈硬化・メタボリックシンドロームとの関連 糖尿病ケア. 2016 年 秋季増刊号 糖尿病の検査値マスターガイド 168: 126-130, MC メデイカ出版, 2016. (B)
- BD16013: 難波 豊隆, 河本 絵里子, 益崎 裕章: 動脈硬化を促進する因子を調べる検査 LDL コレステロール・HDL コレステロール 糖尿病ケア. 2016 年 秋季増刊号 糖尿病の検査値マスターガイド 168: 131-135, MC メデイカ出版, 2016. (B)
- BD16014: 難波 豊隆, 河本 絵里子, 益崎 裕章: 動脈硬化を促進する因子を調べる検査 中性脂肪 糖尿病ケア. 2016 年 秋季増刊号 糖尿病の検査値マスターガイド 168: 136-138, MC メデイカ出版, 2016. (B)
- BD16015: 難波 豊隆, 河本 絵里子, 益崎 裕章: 動脈硬化を促進する因子を調べる検査 RLP コレステロール・リポ蛋白(a) 糖尿病ケア. 2016 年 秋季増刊号 糖尿病の検査値マスターガイド 168: 139-141, MC メデイカ出版, 2016. (B)
- BD16016: 難波 豊隆, 河本 絵里子, 益崎 裕章: 動脈硬化を促進する因子を調べる検査 アディポサイトカイン(アディポネクチン) 糖尿病ケア. 2016 年 秋季増刊号 糖尿病の検査値マスターガイド 168: 142-144, MC メデイカ出版, 2016. (B)
- BD16017: 難波 豊隆, 河本 絵里子, 益崎 裕章: 動脈硬化を促進する因子を調べる検査: 血圧 糖尿病ケア. 2016 年 秋季増刊号 糖尿病の検査値マスターガイド 168: 145-147, MC メデイカ出版, 2016. (B)
- BD16018: 難波 豊隆, 河本 絵里子, 益崎 裕章: 動脈硬化を促進する因子を調べる検査 腹囲 糖尿病ケア. 2016 年 秋季増刊号 糖尿病の検査値マスターガイド 168: 148-153, MC メデイカ出版, 2016. (B)
- BD16019: 難波 豊隆, 河本 絵里子, 益崎 裕章: 動脈硬化を促進する因子を調べる検査: CT による脂肪測定 糖尿病ケア. 2016 年 秋季増刊号 糖尿病の検査値マスターガイド 168: 154-155, MC メデイカ出版, 2016. (B)
- BD16020: 難波 豊隆, 河本 絵里子, 益崎 裕章: 動脈硬化を促進する因子を調べる検査: 超音波による脂肪の測定 糖尿病ケア. 2016 年 秋季増刊号 糖尿病の検査値マスターガイド 168: 156-157, MC メデイカ出版, 2016. (B)
- BD16021: 益崎 裕章: 糖尿病・肥満症の深刻化: 沖縄クライシスから学ぶこと ~未来への提言~. 生物試料分析 39: 291-298, 生物試料分析科学会, 2016. (B)
- BD16022: 益崎 裕章: 糖尿病診療の近未来展望: 個別化医療と的確医療の潮流, 伏見医報 (B)

680: 223, 京都市伏見医師会, 2016.

原著

- OI16001: Kitamoto A, Kitamoto T, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Mineo I, Wada J, Ogawa Y, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki Y, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Hotta K. CDH13 polymorphisms are associated with adiponectin levels and metabolic syndrome traits independently of visceral fat mass. *J Atheroscler Thromb* 23: 309-319, 2016. (A)
- OI16002: Morichika K, Tomoyose T, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tamaki K, Tedokon I, Nishi Y, Nakachi S, Karube K, Fukushima K, Masuzaki H. Recurrence of psoriasis vulgaris accompanied by the treatment with C-C chemokine receptor type 4 (CCR4) antibody (Mogamulizumab) therapies in a patient with adult T cell leukemia/ lymphoma: Insight into autoinflammatory syndrome. *Intern Med* 55: 1345-1349, 2016. (A)
- OI16003: Morichika K, Tomoyose T, Nakachi S, Masuzaki H. Thromboembolism Supervened on Eosinophilia Induced by Mycoplasma Pneumonia. *Intern Med* 55: 2741-2742, 2016. (A)
- OI16004: Nakata T, Fujita A, Umeda M, Yoshida H, Inami K, Masuzaki H, Sawai H. The Increased Ratio of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 versus Type 2 in Chronic Periodontitis Irrespective of Obesity. *SpringerPlus* 5: 40, 2016. (A)
- OI16005: Shimabukuro M, Higa N, Masuzaki H, Sata M, Ueda S. Impact of indivisual metabolic risk components or its clustering on endothelial and smooth muscle cell function in men. *Cardiovasc Diabetology* 15: 77, 2016. doi: 10.1186/s12933-016-0394-5 (A)
- OI16006: Nakata T, Umeda M, Masuzaki H, Sawai H. The expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is increased in experimental periodontitis in rats. *BMC Oral Health* 16: 108, 2016. doi: 10.1186/s12903-016-0303-z (A)
- OI16007: Ushiyama S, Ishimaru Y, Narukawa M, Yoshioka M, Kozuka C, Watanabe N, Tsunoda M, Osakabe N, Asakura T, Masuzaki H, Abe K. Catecholamines Facilitate Fuel Expenditure and Protect Against Obesity via a Novel Network of the Gut-Brain Axis in Transcription Factor Skn-1-deficient Mice. *EBioMedicine* 8: 60-71, 2016. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.04.031 (A)
- OI16008: Shimabukuro M, Okawa C, Yamada H, Yanagi S, Uematsu E, Sugawara N, Kurobe H, Hirata Y, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Takao S, Tanaka Y, Fukuda D, Yagi S, Soeki T, Kitagawa T, Masuzaki H, Sato M, Sata M. The pathophysiological role of oxidized cholesterols in epicardial fat accumulation and cardiac dysfunction: a study in swine fed a high caloric diet with an inhibitor of intestinal cholesterol absorption, ezetimibe. *J Nutr Biochem* 35: 66-73, 2016. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.05.010 (A)
- OI16009: Nishi Y, Fukushima T, Nomura S, Tomoyose T, Nakachi S, Morichika K, Tedokon I, Tamaki K, Shimabukuro N, Taira N, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tamaki K, Hayashi M, Arakaki H, Uchihara JN, Ohshiro K, Asakura Y, Kuba-Miyara

M, Karube K, Masuzaki H. Characterization of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma in Okinawa, Japan: a retrospective analysis of a large cohort. *Int J Hematol* 104: 468-75, 2016.

- OI16010: Shirakura T, Nomura J, Matsui C, Kobayashi T, Tamura M, Masuzaki H. Febuxostat, a novel xanthine oxidoreductase inhibitor, improves hypertension and endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 389: 831-8, 2016. doi: 10.1007/s00210-016-1239-1 (A)
- OI16011: Shimabukuro M, Sato H, Izaki H, Fukuda D, Uematsu E, Hirata Y, Yagi S, Soeki T, Sakaue H, Kanayama HO, Masuzaki H, Sata M. Depot- and gender-specific expression of NLRP3 inflammasome and toll-like receptors in adipose tissue of cancer patients. *Biofactors* 42: 397-406, 2016. doi: 10.1002/biof.1287 (A)

症例報告

- CI16001: Tamaki K, Morishima S, Nakachi S, Kitamura S, Uchibori S, Tomori S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Nishi Y, Tomoyose T, Karube K, Fukushima T, Masuzaki H: An atypical case of late-onset systemic lupus erythematosus with systemic lymphadenopathy and severe autoimmune thrombocytopenia/neutropenia mimicking malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2017. 105: 526. doi: 10.1007/s12185-016-2126-8. 2016. 11. 15. (A)
- CD16001: 仲村武裕, 河本絵里子, 新城紀子, 屋比久賢光, 照屋太輝, 國場司, 林蘭, 上原盛幸, 與那嶺正人, 山城清人, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 前立腺癌に対する GnRH アゴニスト投与中に血糖憎悪を来した 2 型糖尿病の一例. 第 54 回日本糖尿病学会九州地方会, かごしま県民交流センター, 2016. 10. 14-15. (B)
- CD16002: 仲村英昭, 屋比久賢光, 新城紀子, 國場司, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 竹本のぞみ, 河本絵里子, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 著しい肥満を認めた自閉症スペクトラム障害の 1 例. 第 37 回日本肥満学会, 東京ファッションタウンビル, 2016. 10. 7-8. (B)
- CD16003: 仲村武裕, 中山良朗, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: ビタミン D 欠乏による二次性副甲状腺機能亢進症と FGF23 関連低リン血症の合併が疑われた 1 例. 第 16 回日本内分泌学会九州支部学術集会, かごしま県民交流センター, 2016. 9. 10. (B)
- CD16004: 山城清人, 國場司, 仲村英昭, 河本絵里子, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 重篤なミオパチーを認めた甲状腺機能低下症の 1 例. 第 16 回日本内分泌学会九州支部学術集会, かごしま県民交流センター, 2016. 9. 10. (B)
- CD16005: 國場司, 植田玲, 照屋太輝, 加藤友美, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 頭部悪性黒色腫に対する抗 PD-1 モノクローナル抗体ニボルマブ投与後潜在性甲状腺機能亢進症に引き続き機能低下症を来した一例, 第 15 回日本内分泌学会九州支部学術集会, ホルトホール大分, 2016. 8. 29. (B)

- CD16006: 北村紗希子, 玉城啓太, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 手登根伊織, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 福島卓也, 益崎裕章: 脊髄硬膜外顆粒肉腫による臀部通、下肢脱力で発症した急性骨髄性白血病(AML)の1例. 第314回九州地方会, 宮崎大学医学部臨床講義室105,205号 管理棟第1,第2会議室, 2016.8.6. (B)
- CD16007: 仲村英昭, 國場司, 照屋太輝, 加藤友美, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 河本絵里子, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 広汎性発達障害を有する肥満症患者へのアプローチ-経験症例より-. 第24回西日本肥満研究会, 長崎大学医学部記念講堂, 2016.7.23-24. (B)
- CD16008: 植田玲, 國場司, 照屋太輝, 加藤友美, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブ投与後潜在性甲状腺機能亢進症を来した一例. 第121回沖縄県医師会医学総会. 沖縄県医師会館, 2016.6.12. (B)
- CD16009: 竹本のぞみ, 國場司, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 加藤友美, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: Sensor Augmented Pump療法による1型糖尿病合併症妊娠の食後1時間・2時間血糖値の達成度および総インスリン量の変化を観察した1例. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 国立京都国際会館, 2016.5.19-21. (B)
- CD16010: 林蘭, 國場司, 照屋太輝, 加藤友美, 仲村武裕, 上原盛幸, 山城清人, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 難波豊隆, 土井基嗣, 河本絵里子, 中山良朗, 植田玲, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 持続皮下インスリン注射療法の導入により血糖改善を認めたが産前直前で顔面神経麻痺を発症した1型糖尿病合併双児妊娠の一例. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 国立京都国際会館, 2016.5.19-21. (B)
- CD16011: 國場司, 河本絵里子, 砂川澄人, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 山城清人, 與那嶺正人, 上原盛幸, 竹本のぞみ, 加藤友美, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 中山良朗, 植田玲, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: ラトケ嚢胞術後1年で先端巨大症が顕在化したと思われる一例. 第89回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館, 2016.4.1. (B)
- CD16012: 竹本のぞみ, 國場司, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 加藤友美, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: GH補充療法開始2ヶ月後に大腸癌が見つかったAGHDの一症例. 第89回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館, 2016.4.1. (B)
- CD16013: 中山良朗, 國場司, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 山城清人, 與那嶺正人, 上原盛幸, 竹本のぞみ, 玉城泰太郎, 加藤友美, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: GH・PRL同時産生腫瘍の局在同定が困難であった先端巨大症の1例. 第89回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館, (B)

2016. 4. 1.

- CD16014: 上原盛幸, 國場司, 照屋太輝, 仲村武裕, 林蘭, 山城清人, 與那嶺正人, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 加藤友美, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 中山良朗, 河本絵里子, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 笹野公伸, 益崎裕章: 特徴的な病理所見を呈したサブクリニカルクッシング症候群と原発性アルドステロン症の合併例. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館, 2016. 4. 1. (B)

国内学会発表

- PD16001: 森島聡子, 椎名隆, 小川誠司, 鈴木進悟, 柏瀬貢一, 東史啓, 矢部登志雄, 佐治博夫, 笹月健彦, 森島泰雄: 急性 GVHD 発症に関与する系統樹に基づく HLA-DP2/DP5 group の同定と HLA-DPB1 T-cell-epitope matching との関連. 第 25 回日本組織適合性学会大会, 北海道大学 学術交流会館, 2016. 10. 22-24.
- PD16002: 小塚智沙代: 【受賞講演 基礎部門】玄米有効成分による膵内分泌機能改善の新規分子メカニズムの解明と医療応用へのアプローチ. 第 54 回日本糖尿病学会九州地方会, かごしま県民交流センター, 2016. 10. 14-15.
- PD16003: 河本絵里子: 【ワークショップ「輝け!女性糖尿病医」】妊娠・出産・育児という経験が私に与えてくれたこと. 第 54 回日本糖尿病学会九州地方会, かごしま県民交流センター, 2016. 10. 14-15.
- PD16004: 益崎裕章: 【ランチョンセミナー】肥満二型糖尿病診療をめぐる最近のトピックス. 第 54 回日本糖尿病学会九州地方会, かごしま県民交流センター, 2016. 10. 14-15.
- PD16005: 仲村武裕, 河本絵里子, 新城紀子, 屋比久賢光, 照屋太輝, 國場司, 林蘭, 上原盛幸, 與那嶺正人, 山城清人, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 前立腺癌に対する GnRH アゴニスト投与中に血糖憎悪を来した 2 型糖尿病の一例. 第 54 回日本糖尿病学会九州地方会, かごしま県民交流センター, 2016. 10. 14-15.
- PD16006: 益崎裕章: フレイル・サルコペニアを防ぐ食事療法と運動療法. 第 54 回日本糖尿病学会九州地方会, かごしま県民交流センター, 2016. 10. 14-15.
- PD16007: Morishima S, Shiina T, Ogawa S, Suzuki S, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Azuma F, Yabe T, Matsuo K, Saji H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y. Evolutionary basis of HLA alleles acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation. 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜, 2016. 10. 13-15.
- PD16008: Nakachi S, Masuzaki H, Fukushima T, Karube K, Murayama S, Okada M, Agarie Y, Tomoyose T, Nishi Y, Tedokon I, Tamaki K, Morichika K, Hanashiro T, Shimabukuro N, Uchibori S, Tomori S, Kitamura S. Total lesion glycolysis assessed by PET as a useful predictor for grading malignant status in ATL. 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜, 2016. 10. 13-15.
- PD16009: Tedokon I, Nakachi S, Tomori S, Uchibori S, Shimabukuro N, Kitamura S, Hanashiro T, Tamaki K, Morichika K, Nishi Y, Tomoyose T, Karube K, Tateyama M, Fujita J, Fukushima T, Masuzaki H. Satisfactory outcome of cART with chemotherapy for patients with HIV-associated lymphoma. 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィ

コ横浜, 2016. 10. 13-15.

- PD16010: 益崎裕章, 小塚智沙代, 島袋充生: ドパミン作用から紐解く中枢・抹消の臓器連関と栄養機能成分を活用する肥満症治療のアプローチ. 第 37 回日本肥満学会, 東京ファッションタウンビル, 2016. 10. 7-8.
- PD16011: 益崎裕章: 【ランチョンセミナー3】肥満症治療に SGLT2 阻害剤を活かす. 第 37 回日本肥満学会, 東京ファッションタウンビル, 2016. 10. 7-8.
- PD16012: 益崎裕章: 【ランチョンセミナー15】肥満症と尿酸代謝異常～診療と研究のトピックス～. 第 37 回日本肥満学会, 東京ファッションタウンビル, 2016. 10. 7-8.
- PD16013: 砂川澄人, 小塚智沙代, 池間朋己, 島袋充生, 益崎裕章: メタボリックストレスモデルにおけるキサントニンオキシターゼ阻害薬の血管内皮機能改善効果. 第 37 回日本肥満学会, 東京ファッションタウンビル, 2016. 10. 7-8.
- PD16014: 仲村英昭, 屋比久賢光, 新城紀子, 國場司, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 竹本のぞみ, 河本絵里子, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 著しい肥満を認めた自閉症スペクトラム障害の 1 例. 第 37 回日本肥満学会, 東京ファッションタウンビル, 2016. 10. 7-8.
- PD16015: 益崎裕章: 【ランチョンセミナー】2 型糖尿病と肥満症治療のトピックスと SGLT2 阻害剤の活かし方. 第 16 回日本内分泌学会九州支部学術集会, かごしま県民交流センター, 2016. 9. 10.
- PD16016: 仲村武裕, 中山良朗, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: ビタミン D 欠乏による二次性副甲状腺機能亢進症と FGF23 関連低リン血症の合併が疑われた 1 例. 第 16 回日本内分泌学会九州支部学術集会, かごしま県民交流センター, 2016. 9. 10.
- PD16017: 山城清人, 國場司, 仲村英昭, 河本絵里子, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 重篤なミオパチーを認めた甲状腺機能低下症の 1 例. 第 16 回日本内分泌学会九州支部学術集会, かごしま県民交流センター, 2016. 9. 10.
- PD16018: 國場司, 植田玲, 照屋太輝, 加藤友美, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 頭部悪性黒色腫に対する抗 PD-1 モノクローナル抗体ニボルマブ投与後潜在性甲状腺機能亢進症に引き続き機能低下症を来した一例, 第 15 回日本内分泌学会九州支部学術集会, ホルトホール大分, 2016. 8. 29.
- PD16019: 北村紗希子, 玉城啓太, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 手登根伊織, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 福島卓也, 益崎裕章: 脊髄硬膜外顆粒肉腫による臀部通、下肢脱力で発症した急性骨髄性白血病(AML)の 1 例. 第 314 回九州地方会, 宮崎大学医学部臨床講義室 105, 205 号 管理棟第 1, 第 2 会議室, 2016. 8. 6.
- PD16020: 益崎裕章: 肥満総論. 第 24 回西日本肥満研究会, 長崎大学医学部記念講堂, 2016. 7. 23-24.
- PD16021: 仲村英昭, 國場司, 照屋太輝, 加藤友美, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 河本絵里子, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 広汎性発達障害を有する肥満症患者へのアプローチ-

経験症例より - . 第 24 回西日本肥満研究会, 長崎大学医学部記念講堂,
2016. 7. 23-24.

- PD16022: 赤嶺ゆかり, 與那嶺正人, 上原盛幸, 池松智子, 小塚智沙代, 益崎裕章: 玄米機能成分 γ - オリザノールを高含有する発酵飲料の開発および介入臨床試験における代謝改善効果と腸内フローラに及ぼすインパクト. 第 24 回西日本肥満研究会, 長崎大学医学部記念講堂, 2016. 7. 23-24.
- PD16023: 赤嶺ゆかり, 與那嶺正人, 上原盛幸, 池松智子, 小塚智沙代, 益崎裕章: 玄米機能成分 γ - オリザノールを高含有する発酵飲料の開発および介入臨床試験における代謝改善効果と腸内フローラに及ぼすインパクト. 第 16 回日本抗加齢医学会総会. パシフィコ横浜 会議センター, 2016. 6. 10-12.
- PD16024: 植田玲, 國場司, 照屋太輝, 加藤友美, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブ投与後潜在性甲状腺機能亢進症を来した一例. 第 121 回沖縄県医師会医学総会. 沖縄県医師会館, 2016. 6. 12.
- PD16025: 上原盛幸, 與那嶺正人, 赤嶺ゆかり, 池間朋己, 仲村英昭, 中山良朗, 植田玲, 河本絵里子, 土井基嗣, 小塚智沙代, 要匡, 金城幸善, 益崎裕章: γ - オリザノールを高含有する機能性発酵食品の開発および代謝改善効果腸内フローラ変容に及ぼす臨床的インパクト. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. みやこめっせ, 2016. 5. 19-21.
- PD16026: 小塚智沙代, 砂川澄人, 植田玲, 比嘉盛丈, 池間朋己, 田仲秀明, 清水千草, 高山千利, 松下正之, 中田正範, 矢田俊彦, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米由来機能成分 γ - オリザノールによるドパミン受容体シグナルを介するグルコース応答性インスリン分泌増強の新規メカニズム. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 国立京都国際会館, 2016. 5. 19-21.
- PD16027: 竹本のぞみ, 國場司, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 加藤友美, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: Sensor Augmented Pump 療法による 1 型糖尿病合併症妊娠の食後 1 時間・2 時間血糖値の達成度および総インスリン量の変化を観察した 1 例. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 国立京都国際会館, 2016. 5. 19-21.
- PD16028: 林蘭, 國場司, 照屋太輝, 加藤友美, 仲村武裕, 上原盛幸, 山城清人, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 難波豊隆, 土井基嗣, 河本絵里子, 中山良朗, 植田玲, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 持続皮下インスリン注射療法の導入により血糖改善を認めたが出産直前で顔面神経麻痺を発症した 1 型糖尿病合併双児妊娠の一例. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 国立京都国際会館, 2016. 5. 19-21.
- PD16029: 照屋太輝, 砂川澄人, 上原盛幸, 仲村英昭, 難波豊隆, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: 副腎皮質癌に対するミトタン(オペプリウム)投与における多彩な副作用の検討. 第 113 回日本内科学会総会・講演会. 東京国際フォーラム, 2016. 4. 15-17.

- PD16030: 森近一穂, 友寄毅昭, 宮城敬, 仲地佐和子, 平良直也, 加留部謙之輔, 福島卓也, 益崎裕章: 移植前 mogamulizumab (MOG) 投与は造血幹細胞移植 ATLL 患者において急性 GVHD と非再発死亡率を悪化させる可能性がある. 第 113 回日本内科学会総会・講演会. 東京国際フォーラム, 2016. 4. 15-17.
- PD16031: 小塚智沙代, 益崎裕章: 玄米成分が担う代謝・内分泌機能改善の分子メカニズム. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館, 2016. 4. 1.
- PD16032: 與那嶺正人, 上原盛幸, 赤嶺ゆかり, 小塚智沙代, 要匡, 金城幸善, 益崎裕章: γ -オリザノールを高含有する機能性発酵飲料の代謝改善・腸内フローラ変容に及ぼす臨床的インパクト. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館, 2016. 4. 1.
- PD16033: 國場司, 河本絵里子, 砂川澄人, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 山城清人, 與那嶺正人, 上原盛幸, 竹本のぞみ, 加藤友美, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 中山良朗, 植田玲, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: ラトケ嚢胞術後 1 年で先端巨大症が顕在化したと思われる一例. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館, 2016. 4. 1.
- PD16034: 竹本のぞみ, 國場司, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 加藤友美, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: GH 補充療法開始 2 ヶ月後に大腸癌が見つかった AGHD の一症例. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館, 2016. 4. 1.
- PD16035: 中山良朗, 國場司, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 山城清人, 與那嶺正人, 上原盛幸, 竹本のぞみ, 玉城泰太郎, 加藤友美, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: GH・PRL 同時産生腫瘍の局在同定が困難であった先端巨大症の 1 例. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館, 2016. 4. 1.
- PD16036: 上原盛幸, 國場司, 照屋太輝, 仲村武裕, 林蘭, 山城清人, 與那嶺正人, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 加藤友美, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 中山良朗, 河本絵里子, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 笹野公伸, 益崎裕章: 特徴的な病理所見を呈したサブクリニカルクッシング症候群と原発性アルドステロン症の合併例. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館, 2016. 4. 1.
- PD16037: 小塚智沙代, 益崎裕章: 【公募シンポジウム】玄米有効成分を活用した食行動制御の分子メカニズム解明と肥満症・糖尿病医療への応用. 第 93 回日本生理学会大会, 札幌コンベンションセンター, 2016. 3. 22-24.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 臨床研究および臨床試験

琉球大学医学部附属病院および関連施設の外来患者と入院患者のデータベース、また、沖縄県内の高血圧を中心とした生活習慣病患者データベース、健康診断及び人間ドックのデータベースの構築を行っている。これらのデータから、前向きおよび後ろ向きの臨床研究を計画・実施し、成果を挙げている。

1) 高血圧・腎臓部門

①生活習慣病及び心血管患者における減塩の意義とその実態・減塩システムの構築:

高血圧の予防および治療の基本は生活習慣の修正である。そのなかでも減塩は特に重要である。日本人の食塩摂取量はまだ10g/日を超えており、高血圧治療ガイドライン(JSH2014)の推奨する6g/日未満の達成には新たな減塩システムの構築が必要である。食塩摂取量の評価のゴールドスタンダードは管理栄養士による食塩摂取量の評定あるいは24時間蓄尿による定量であるが、簡便性に乏しく、これらを日常臨床の現場でルーチン化することは容易いことではない。我々は、スポット尿による推定食塩摂取量の意義を明らかにし、実臨床に即した減塩システムの構築に取り組んでいる。琉球大学医学部附属病院での調査に加え、関連施設での調査を終え、減塩意識と食塩摂取量に相関をみいだした。さらに、治療抵抗性高血圧患者における減塩意識と食塩摂取量に関して分析を開始した。

②降圧薬配合剤の効果・副作用に関する研究:

特に降圧や副作用の短期観察結果を、国内外の学会で報告した。さらに、ARBと利尿薬併用療法からARB/利尿薬合剤へ切り替えたときの降圧効果、服薬アドヒアランスおよび治療満足度に関する研究において、合剤に切り替えると、血圧コントロール、服薬アドヒアランスが改善すること、治療に対する満足度の改善し

た群では降圧が大きいことを明らかにし、論文発表した。また、ARBと利尿薬の配合薬からARBとカルシウム拮抗薬の配合薬への切替え臨床研究の結果を報告した。

③アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)と利尿薬併用の効果・副作用に関する研究・ARB高用量・低用量利尿薬併用療法の血圧、尿酸ならびに腎臓に及ぼす影響:

特に降圧や副作用の短期観察結果を、国内外の学会で報告した。さらに、ARBと利尿薬併用療法からARB/利尿薬合剤へ切り替えたときの降圧効果、服薬アドヒアランスおよび治療満足度に関する研究において、合剤に切り替えると、血圧コントロール、服薬アドヒアランスが改善すること、治療に対する満足度の改善した群では降圧が大きいことを明らかにし、論文発表した。また、ARBと利尿薬の配合薬に関する知見を総説にまとめた。

④メタボリックシンドロームと動脈硬化に関する研究:

人間ドックのデータを解析し、高血圧と肥満、脂肪肝に相関を見いだし、関係を明らかにし学会発表した。本研究は沖縄県総合保健協会(金城幸善理事長)との共同研究である。また、高尿酸血症がメタボリックシンドローム発症の予測因子になることを4年間のフォローアップで明らかにし、論文にまとめた。

⑤高齢者高血圧の実態に関する臨床研究:

外来通院中の高齢高血圧者のデータを解析し、高齢者においても塩分の過剰摂取は血圧高値と降圧薬数増加と関連すること見いだし報告した。

⑥治療抵抗性高血圧の疫学研究:

治療抵抗性高血圧に関する知見をまとめ、学会報告および総説執筆を行った。

⑦高血圧者のカリウム摂取量と血圧コントロール状況:

カリウム摂取を増やすことは減塩とともに高血圧者の生活習慣修正項目の一つである。沖縄県は他府県に比べ野菜摂取量が少ない。外来通院中高血圧者の尿中カリウム排泄量を調べ、カリウム摂取量を評価した。高血圧者のカリウム摂取量は推奨摂取量に比べ低かった。また、塩分過剰摂取は血圧コントロール不良と関連するが、カリウム摂取は血圧コントロール状況に影響していなかった。

⑧末梢動脈疾患に関する研究:

人間ドック受診者を対象として、沖縄県における末梢動脈疾患の有病率を明らかにし、国内外の学会で報告した。足関節上腕血圧比(ABI)の年齢変化を明らかにし、若年女性では血管狭窄がなくてもABIが低値を示すことを論文報告した。本研究は第22回欧州高血圧学会(2012年)でBest posters awardを受賞した。さらに、ABIの5年間の経年変化を調べ、若年者のABI境界低値群は血管狭窄によるものではない可能性が高いことを国内外の学会で発表し、論文報告した。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。

⑨ABIと動脈スティフネスに関する研究:

動脈壁硬化(スティフネス)は加齢が最大の危険因子で、高血圧や高血圧性臓器障害(脳、心、腎)に密接に関連している。部位別血圧(上腕血圧、足関節血圧、中心血圧)を同一対象者で測定し、その加齢変化を調べた。足関節血圧および中心血圧の加齢変化が、上腕血圧の加齢変化よりも急峻であることを明らかにし、国内外の学会で発表した。本研究は、国際学会(Pulse of Asia 2014年)で、Best poster presentation awardを受賞した。

ABIは若年者では動脈スティフネスのパラメーターと正相関し、ABI正常高値では蛋白尿の有病率が多いことを国内外の学会で発表し、英文雑誌で発表した。さらに、ABI正常高値は脳血管障害(微小脳出血)と関連することも明らかにし、国内・国際学会で発表、英文雑誌に報告した。動脈スティフネスと左室肥大との関連に関する研究も開始し、ABI正常高値が左室肥大と関連することを国内・国際学会で発表した。

ABIの動脈スティフネスおよび臓器障害の新たな指標としての可能性を2015年日本高血圧学会総会でシン

ポジストとして発表した。また、第15回臨床血圧脈波研究会で最優秀演題賞、2016年国際高血圧学会でTravel Grant Awardを受賞した。これまでの研究成果をまとめ、国際学会の招待講演で発表した(2016年Pulse of Asia Featured Scholar Invited Lecture)。ABIと腎生検組織における小細動脈病変との関連に関する研究も開始した。

⑩臓器障害の指標としての四肢血圧差:

血圧は粥状動脈硬化による動脈狭窄の指標となり、上腕血圧の左右差がバイオマーカーとして有用であることが示されている。しかし、四肢血圧差(上腕血圧左右差、下肢血圧左右差、ABI左右差)に関しては、まだ明されていないため人間ドックのデータベースを利用した解析を進めている。本研究は健康づくり財団との共同研究である。

⑪新たな動脈スティフネス指標の臨床評価研究:

新たな血管機能の指標であるAVI(arterial velocity pulse index)とAPI(arterial pressure volume index)の中心血圧および四肢血圧との関連を調べる臨床研究を、心疾患患者と透析患者を対象として開始した。

⑫脈波解析の臨床評価:

収縮期血圧は脈圧増幅現象のため測定部位により異なり、心臓から遠ざかるほど高くなる。中心血圧(大動脈起始部)は上腕血圧よりも臓器障害や薬物反応性をよりよく反映し、予後予測能が優れていることが報告されている。一般臨床で脈波解析を行い、中心血圧、Augmentation index、大動脈PWVを同時に測定し、その有用性の検討を開始した。

⑬食事(塩分摂取、カリウム摂取)と動脈スティフネスに関する調査:

食事(塩分・カリウム摂取)は血圧上昇と強い関連があり、塩分摂取量の極端に少ない地域(パプアなど)では加齢に伴う血圧上昇がない。そのような「塩なし文化地域」の動脈スティフネスに関する情報はないため京都大学および高知大学と共同で現地調査を行った。社会のグローバル化に伴い食習慣が変化し、その結果、体重や塩分摂取量が増えていることがわかった。しかし、現在でも加齢に伴う収縮期血圧の変化がない

にもかかわらず、動脈スティフネスの指標であるbaPWVが上昇していることがわかった。動脈スティフネスが進行しても必ずしも収縮期血圧が上昇するのではない、という新しい知見を見出し、国内・国際学会で発表した。本研究は欧州心臓病学会(ESC2015)でBest Poster Presentationを受賞し、現在論文投稿中である。

また、縦断的解析を行うために継続して同地域住民の脈波解析、食塩・カリウム摂取量の調査を実施予定している。本研究は京都大学東南アジア研究所、高知大学、インドネシア共和国チェンダラワシ大学との共同研究である。

⑭腎内細動脈病変に関連する因子及び臨床的意義に関する研究：古波蔵，宮城，座間味，新里

高尿酸血症と腎内細動脈病変との関連に酸化ストレスが関連する事を国内外で報告し、腎臓学会総会において優秀演題に選ばれた。細動脈硝子化病変が高血圧性腎障害の susceptibility に関連する事を英文誌に報告した(Zamami R, Kohagura K et al, J of Hypertens 2016)。さらに高尿酸血症が血圧依存性の腎障害に関連する事を見出し現在、論文投稿中である。同様に低ビリルビン血、肥満症の存在下で同様に血圧依存性に蛋白尿が増加することを学会報告し現在、論文準備中である。

⑮慢性炎症と心血管病、慢性腎臓病発症の関連：古波蔵，幸地

豊見城中央病院の関節リウマチの患者のコホートを作成し、慢性腎臓病合併の実態に関する横断研究と慢性腎臓病発症、進展、心血管合併症発症、それぞれの発症率と関連する因子を検討しCKD発症との関連に関して英文誌に報告した(Kochi M, Kohagura K et al, PLoS ONE 2016)。現在、炎症の持続とCVDの発症に関して論文、投稿中である。また、尿酸と炎症の合併が心血管病発症に関連する事を国際学会で報告した。本研究は豊見城中央病院との共同研究である。

⑯腎内小細動脈病変と大動脈スティフネスとの関連と臨床的意義：古波蔵，宮城，石田

動脈スティフネスと腎内小細動脈病変との関連及び腎障害進展における両者合併の意義に関して検討を進め国内外の学会で発表し現在、論文を準備中である。

⑰糸球体密度に関連する因子の検討：座間味，古波蔵
腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密度に関連する因子について当科の腎生検例を用いて検討を進めている。

⑱ IgA腎症の早期診断バイオマーカーの有用性に関する研究：古波蔵

糖鎖異常IgAとそれに対する抗体がIgA腎症早期診断のためのバイオマーカーとして有用である可能性を順天堂大学が明らかにしてきた。さらに実臨床における有用性を検討する目的でAMEDの予算を用いて検証事業が行われている。当科も研究協力者として沖縄県内の症例を登録し、追跡調査を行っている。

⑲糖尿病性腎症と腎硬化症の病理所見と予後との関連：古波蔵

金沢大学を中心に全国の主要施設の腎生検例を登録しAMED関連の研究として進行中である。当科も共同研究者として研究に参加し、現在、腎硬化症のデータベースを用いて腎硬化症における肥満と高尿酸血症合併の意義に関して解析を進めている。

⑳南城市におけるCKD重症化予防事業の検証：古波蔵

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業が南部医師会の協力の下行っている。地域レベルの重症化予防事業の有効性や課題について本事業を通じて検討していく予定である。

㉑老健施設入所者における低Na血症と予後：名嘉，幸地，古波蔵，大屋

老健施設入所者で低Na血症を呈する患者の生命予後が不良であることを見出し、現在、論文作成中である。

㉒高血圧と高尿酸血症を合併した慢性腎臓病における高尿酸血症合併の意義

後ろ向き研究で上記対象者における尿酸降下薬の腎障害進展抑制の可能性について明らかにし英文誌に報告した(Kohagura K et al. Hypertens Res 2016)。現在、上記対象者に対する尿酸降下薬の腎障害進展抑制効果に関してランダム化非盲検前向き介入試験を開始し患者をリクルートしているところである。

㉓IgA腎症に対する扁桃パルス療法に対するARB早期併用の寛解に及ぼす影響

我々が以前に行った CAST IgA study の結果を日本腎臓学会で報告し現在、論文投稿中である。

㊦タブレット端末を用いたCKD患者の個別化治療支援システム構築に関する産学連携事業

ベンチャー企業とCKD患者の個別化治療支援するタブレット端末を用いたシステム開発を行った。本研究は沖縄県の平成28年度ライフスタイルイノベーション創出推進事業に採択された事業で首里城下町クリニックに通院中の患者で実証実験を行った。

㊧腹膜透析カテーテルの接合不良に関する検討、恒吉

皮膚科外用薬による接合不良発症に関してテルモと共同で実験を行い、外用薬の種類と発症リスクの違いや予防策に関して検討を行った。現在、論文投稿中である。

㊨慢性維持血液透析患者の高リン血症に対する新たなアプローチ、渡嘉敷、古波蔵

間食時のリン摂取がリンコントロールに少なからず影響しているという仮説のもと、間食時のリン吸着薬を内服してもらったところ大幅なリンの改善がみられ日本透析学会総会で報告した。本研究は沖縄第一病院との共同研究である。

2) 循環器・心臓リハビリテーション部門

虚血性心疾患、重症心不全、大動脈弁狭窄症、肺高血圧症における臨床研究をすすめている。なかでも血管内皮機能や酸化ストレス、心血管リハビリをキーワードに研究を展開している。全国レベルで行われている大規模臨床試験にも積極的に参加し、レジストリー型臨床研究基盤をCRCの協力を得て構築中である。また、沖縄県を対象とした疫学研究や沖縄特有の疾患に関しての遺伝子解析にも取り組んでいる。当院では、植え込み型左室補助人工心臓(LVAD)や経カテーテル大動脈弁留置術(TAVI)、バルーン肺動脈形成術(BPA)、経カテーテル人工弁周囲逆流閉鎖術といった治療もっており、今後これらに関連した臨床研究を検討している。

— 臨床研究 —

①血管内皮機能関連：FMD-J(FMD 多施設共同観察

研究)

1) 虚血性心疾患の予後予測指標としての

FMD(flow-mediated dilatation)で計測した血管内皮機能の有用性の検討

2) 糖尿病あるいは高血圧症例でのFMD値が頸動脈のIMT(intima media thickness)進行を予測できるか

3) FMD障害と尿中微量アルブミン/クレアチニン比との関連についての前向き研究

②虚血性心疾患関連

1) 虚血性心疾患患者及び末梢動脈患者の運動習慣、食生活の研究

2) 模擬血管モデル内での冠動脈ステント拡張時の挙動の研究

3) 沖縄県の慢性冠動脈疾患患者におけるクロピドグレルからプラスグレルへの変更後の血小板凝集能に及ぼす検討

4) 沖縄県と北九州市の冠動脈疾患のEPA/AA比と予後の比較に関する研究

③心不全、心臓リハビリテーション関連

1) 心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行に関連する因子の検討

2) 心肺運動負荷試験における運動耐容能及びその他のパラメーターと関連する因子に関する後ろ向き研究

④カテーテル治療関連

1) ハイリスク症候性人工弁周囲逆流に対する経カテーテル逆流閉鎖術の安全性及び有効性を検討する医師主導治験(全国他施設研究：RESEAL 試験)

2) 超音波腎デナビレーションシステムを用いた治療抵抗性高血圧を対象とした臨床試験

⑤不整脈関連

1) 心房細動患者の脳卒中及び全身性塞栓症にリバーロキサバンの有効性及び安全性評価(全国多施設共同研究：AFIRE)

2) 非弁膜症性心房細動を有する後期高齢患者を対象とした前向き観察研究(全国多施設共同研究：

ANAFIE REGISTRY)

⑥肺高血圧症

1)慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)を対象としたセレキシパグの有効性及び安全性の検証試験(第三相)

—疫学研究—

⑦重症大動脈弁狭窄症患者の予後に関する前向き研究(沖縄県:ASレジストリー)

⑧高齢心不全患者における身体的・社会的フレイルに関する疫学・予後調査(多施設前向きコホート研究)

⑨沖縄の心房細動患者の予後に関する研究

⑩沖縄県宮古地域における循環器疾患発症調査

—ヒトゲノム・遺伝子解析—

⑪家族性地中海熱(Familial Mediterranean Fever:FMF)における遺伝子解析ならびに遺伝子診断研究

3)神経部門

脳血管障害および神経変性疾患について積極的に診療を行っている。また、県内の神経内科、精神科および脳神経外科医と協力し、脳卒中地域連携や認知症の臨床研究・一般への啓蒙活動などへ取り組んでいる。

①頸動脈超音波検査および大動脈脈波速度:

脳卒中患者を対象に脳血管障害と頸動脈雑音、頸動脈狭窄、大動脈脈波速度との相関について研究を引き続き進めている。崎間は左椎骨動脈波形が左鎖骨下動脈狭窄度と関連することを見出し、その関連性を分類化し論文としてまとめ、報告した。また、比較的新しい超音波検査技法としてmicro convex probeを用いた経口腔頸部血管超音波検査法について報告した。

②脳卒中地域連携および発症登録事業:

近年、全国各地で脳卒中における地域連携の取り組みが進められている。沖縄県においても中部保健医療圏に続き、南部保健医療圏で地域連携の取り組みが開始され、現在では北部保険医療圏や離島にまで拡大している。伊佐および渡嘉敷が脳卒中地域連携委員会のメンバーとしてITを活用したシステム作りに参画した。2011年度以降は毎年度、「おきなわ脳卒中地域連携パス」の脳卒中急性期のデータについて分析し、県医学会総会で報告している。データ解析は開始時は伊佐が担当し、2014年度からは崎間が引継ぎ継続している。2011年度分、2014年度分は県医学会誌へ投稿し掲載されて

いる。

③認知症:

高齢化社会における社会的問題点のひとつに認知症老人の増加が挙げられる。認知症の早期発見、治療および対策が求められている。琉球大学医学部附属病院は沖縄県における基幹型の認知症疾患医療センターに指定されており、診断や治療に関して当科も協力態勢を取っている。認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病の治療薬として、ドネペジルに加え、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンが日常臨床で使用可能となった。治療を開始した症例について、治療効果の予測および判定の一手法として治療前後におけるMRIによるvolumetry法(VSRAD)や脳血流シンチグラム(ECD-SPECT)を施行し、評価を進めている。

④HTLV-1関連脊髄症:

沖縄・九州地方に多いHTLV-1関連脊髄症に対する治療法はその希少性から治療方針が確立されていなかったが、ステロイドおよび成人Tリンパ球性白血病の治療薬であるモガムリズマブによる治療効果および安全性を評価するための多施設共同研究に参加している。

⑤脳脊髄液漏出症の診断を当科で行った症例が蓄積されつつあり、有効な診断方法の検討を行っている。

⑥ボツリヌス治療が眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸に加え、上下肢痙縮に対する保険適用が拡大された。ボツリヌス治療の対象となる痙縮の原因疾患は脳卒中後遺症が多いが、神経変性疾患でも痙縮に対するボツリヌス治療が有効となる場合があり、今後もボツリヌス治療を継続して行い臨床的評価を進めていく。

2. 実験的研究

生化学、病理学、細胞生物学、分子生物学など複数の手法を使い、多方面から、高血圧、心臓疾患、腎臓疾患の病態とメカニズムを研究している。実験結果が臨床に結びつくような方向性で実験を行っている。

1)中枢性循環調節に関する研究:

脳における骨髄由来細胞の分布または機能の異常が高血圧の病態に関与しているという仮説のもとに中枢性循環調節に関する検討を行っている。Ang II持続投与高血圧ラットを作成し、骨髄由来細胞の脳室内自家移

植は Ang II 持続投与による交感神経活動の亢進をおさえ血圧上昇を抑制することを見出し、論文投稿中である。DOCA 食塩高血圧ラットにおいても骨髄由来細胞の脳室内自家移植が交感神経活動の亢進を抑え、さらに心筋の線維化を抑制することを見だし国内国際学会で発表した。また、骨髄由来細胞脳室内移植の効果に関連し、脳室内マクロファージが脳内への炎症の増幅波及に重要な役割を担っているという仮説で解析を進めている。

アミノペプチダーゼ A (APA) はペプチド鎖 N 末端の酸性アミノ酸を切断する酵素で Ang II の分解酵素として知られている。高血圧動物の脳内で APA が増加していることより脳内 APA の循環調節作用について検討を進めている。外因性の APA の脳室内投与が血圧を上昇させ、アンジオテンシン受容体拮抗薬の前投与でその作用の一部が抑制されることを見出し論文発表した。

2) 肺高血圧モデル動物における細胞治療:

琉球大学第一内科との共同研究である。モノクローリン誘導肺障害ラットへの自家骨髄由来細胞の経気道移植は血管壁肥厚と炎症細胞浸潤を抑制することを見

出した、その機序に骨髄由来細胞移植に伴うマクロファージの M2 転化が関与する可能性を確認した。論文投稿中である。

3. 先進医療の開発

血管新生治療:

第二外科との共同研究で、H15 年度よりバージャー病および閉塞性動脈硬化症患者を対象に血管新生治療を開始した。治療プロトコルでは、G-CSF を筋注して末梢血に骨髄から血管内皮前駆細胞を含んだ骨髄由来単核球を動員し、これをアフエレーシスにより採取し、虚血部位に筋注している。いずれの患者においても自覚、他覚症状、検査所見の改善を認めた。この結果は論文報告した。バージャー病と拡張型心筋症を合併した重症虚血肢の症例に対して行なった G-CSF 併用骨髄由来単核球細胞移植の治療において心機能が改善したことを心筋シンチグラムで確認し、石原(垣花)が論文発表した。平成 22 年に先進医療実施機関として認定された。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 中村卓人, 山里正演, 大屋祐輔: 治療抵抗性高血圧, コントロール不良高血圧の治療, (B)
苅尾七臣(編). 最新醫學別冊 診断と治療の ABC 115 高血圧.
- BD16002: 中村卓人: WHI 研究. 血圧変動 エビデンス&プラクティス, 楽木宏実(編). 先端医 (B)
学社, 東京, 2016.

原著

- OI16001: Toma Y, Ishida A, Kinjo K, Ohya Y: Change in Ankle-Brachial Index Over Time in a (A)
Screened Japanese Cohort -The Okinawa Peripheral Arterial Disease
Study-.Circulation Journal Vol.80 No.9 September 2016. doi:
10.1253/circj.CJ-66-0133.
- OI16002: Kinjo Y, Ishida A, Kinjo K, Ohya Y: A high normal ankle-brachial index combined (A)
with a high pulse wave velocity is associated with cerebral microbleeds. J.
Hypertens. 34(8): 1586-1593, 2016. doi: 10.1097/HJH.0000000000000993.
- OI16003: Zamami R, Kohagura K, Miyagi T, Kinjyo T, Shiota K: Modification of the impact of (A)
hypertension on proteinuria by renal arteriolar hyalinosis in nonnephrotic

chronic kidney disease. J Hypertens. 2016 Nov; 34(11): 2274-9. doi:
10.1097/HJH.0000000000001091.

- OI16004: Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y: Inflammation as a Risk of (A)
Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. PLoS One. 2016 Aug
18; 11(8): e0160225. doi: 10.1371/journal.pone.0160225. eCollection 2016.
- OI16005: Kohagura K, Tana T, Higa A, Yamazato M, Ishida A, Nagahama K, Sakima A, Iseki K, Ohya (A)
Y: Effects of xanthine oxidase inhibitors on renal function and blood pressure
in hypertensive patients with hyperuricemia. Hypertens Res. 2016 Aug; 39(8):
593-7. doi: 10.1038/hr.2016.37. Epub 2016 Apr 14.

総説

- RD16001: 中村卓人, 大屋祐輔: 主要な薬物とエビデンス β 遮断薬, α 遮断薬. 医学のあゆみ (B)
259 巻 14 号: 1426-1432, 2016.
- RD16002: 中村卓人, 大屋祐輔: 治療抵抗性高血圧およびコントロール不良血圧の実際 治療抵 (B)
抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の要因と対策. 医療ジャーナル 52 巻 2 号:
687-693, 2016.
- RD16003: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 高齢化社会の日本で増え続ける腎硬化症の病態と治療戦 (B)
略. 日本内科学会雑誌 105 巻 5 号: 811-817, 2016. DOI: 10.2169/naika.105.811
- RD16004: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 良性腎硬化症と悪性腎硬化症. 日本腎臓学会誌 85 巻 2 号: (B)
85-91, 2016.

国際学会発表

- PI16001: Shiohira T, Iwabuchi M: Comparison With Each Type of Stent Platform: Impact of (A)
Longitudinal Sent Elongation and Shortening During Stent Expansion From 0 to
20 Atmospheric Pressure. American College of Cardiology
2016, Chicago, America, 2016
- PI16002: Sakima A: Uric Acid Metabolism And Renal Function In Patients Treated With A (A)
Fixed Dose Combination Of Antihypertensive Medications. Hypertension Seoul 2016.
Seoul, 2016.
- PI16003: Nakamura T, Yamazato M, Ohya Y: Aminopeptidase A in the Brain Exerts (A)
Cardiovascular Action via Degradation of Kallidin to Bradykinin. Council On
Hypertension 2016. Orlando, 2016.
- PI16004: Miyagi T, Kohagura K, Yamazato M, Ishida A, Sakima A, Ohya Y: Association On Between (A)
Serum Uric Acid Level And Hypotensive Effects Of Supplemental Thiazide Diuretic
Therapy For Hypertension Patients With Severe Renal Dysfunction Treated With
Renin Angiotensin System Inhibitors. Hypertension Seoul 2016. Seoul, 2016.
- PI16005: Ishida A, Yoshino K, Yuichiro T, Kozen K, Kunitoshi I, Yusuke O: A High Normal (A)
Ankle-Brachial Index is Associated with Arterial Stiffness and Target Organ
Damage-the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study(OPADS)-. Hypertension
Seoul 2016. Seoul, 2016.
- PI16006: Ishida A: A new interpretation of ankle-brachial index. Pulse of asia (A)

2016. Seoul, 2016.

PI16007: Miyagi T, Kohagura K, Ohya Y, Kunitoshi Iseki: Effects of Oxidative Stress on the Relationship between Hyperuricemia and Intrarenal Arteriolar Lesions in Chronic Kidney Disease. ASN KIDNEY WEEK 2016. Chicago IL, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 山本慧, 山里将一郎, 宮城文音, 財間智士, 呉屋薫, 潮平朝洋, 當間裕一郎, 相澤直輝, 池宮城秀一, 大城克彦, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: 埋め込み型除細動器(ICD)留置術後急性期にTwiddler症候群によるICDリードの刺激閾値の上昇を認め, 再留置を行った1例. 第8回植込みデバイス関連冬季大会, 北九州市, 2016.
- PD16002: 呉屋薫: Ultimaster StentにOFDIがstuckした一例. 2016 Winter Intervention Conference Program, 南魚沼市, 2016.
- PD16003: 南部路治, 呉屋太造, 嶺井陽, 新里朋子, 相澤直輝, 宮城あゆみ, 天久達二, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 慢性腎臓病患者の推定糸球体濾過量推移に関連する因子の検討. 第6回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, 岡山市, 2016.
- PD16004: 相澤直輝: Relationship between Specific Activity Scale and Exercise Capacity Measured by Symptom-limited Cardiopulmonary Exercise Test. 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台市, 2016.
- PD16005: 宮城朋, 波平幸裕, 大城咲, 妹尾洋, 山城貴之, 城間加奈子, 國場和仁, 崎間洋邦, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔, 室慶直, 西野一三: 呼吸困難と全身性浮腫を初発とする抗PM-Scl抗体陽性の壊死性ミオパチーの一例. 第213回日本神経学会九州地方会, 福岡市, 2016.
- PD16006: 岩淵成志: Lesion oriented Imaging deviceを選択, 活用する. 第25回日本心血管インターベンション治療学会. 千代田区, 2016.
- PD16007: 岩淵成志: PCIの合併症とBail-out. 第25回日本心血管インターベンション治療学会, ランションセミナー. 千代田区, 2016.
- PD16008: 新里勇樹, 宮城剛志, 平良浩菜, 塩田和誉, 座間味亮, 金城孝典, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における高尿酸血症と腎内細動脈病変の関連に対する酸化ストレスの影響. 第59回日本腎臓学会学術総会. 横浜市, 2016.
- PD16009: 石田明夫: インドネシア共和国パプア州住民における血圧と動脈スティフネスの加齢変化. 第59回日本腎臓学会学術総会. 横浜市, 2016.
- PD16010: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: 慢性腎臓病患者の血圧と蛋白尿の関連に及ぼす血清ビリルビンの影響. 第59回日本腎臓学会学術総会. 横浜市, 2016.
- PD16011: 宮城剛志, 平良浩菜, 座間味亮, 金城孝典, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔, 塩田和誉, 古波蔵健太郎, 大嶺卓也: 強皮症にMPO-ANCA陽性の免疫複合体型急速進行性糸球体腎炎を合併し, 治療に血漿交換が有効であった1例. 第61回日本透析医学会学術集会・総会. 大阪市, 2016.
- PD16012: 宮城文音, 池宮城秀一, 山本慧, 呉屋薫, 財間智士, 潮平朝洋, 山里将一郎, 當間裕一郎, 大城克彦, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: 右内胸動脈(RITA)に

- 対する経皮的冠動脈形成術(PCI)の際に動脈グラフト解離を来たした一例. 第 25 回日本心血管インターベンション治療学会学術集会. 東京, 2016.
- PD16013: 普久原朝規, 國場和仁, 友寄龍太, 宮城 朋, 波平幸裕, 城間加奈子, 石原 聡, 崎間洋邦, 大屋祐輔: 当科で経験したメトロニダゾール脳症の 4 例. 第 215 日本神経学会九州地方会. 鹿児島, 2016.
- PD16014: 砂川祥頌, 古波蔵健太郎, 田名毅, 宮城剛志, 山里正演, 石田明夫, 崎間敦, 井関邦敏, 大屋祐輔: 高血圧患者の血圧および腎機能に対するキサランオキシダーゼ阻害薬の短期効果. 第 39 回日本高血圧学会総会. 宮城, 2016.
- PD16015: 友寄龍太: 当科で経験した Calcified cerebral emboli (CCE) 2 症例. 第 19 回日本栓子検出と治療学会. 神戸市, 2016.
- PD16016: 友寄龍太, 國場和仁, 普久原朝規, 宮城朋, 波平幸裕, 城間加奈子, 石原聡, 崎間洋邦, 大屋祐輔: 僧帽弁輪石灰化に付着する可動性構造物による Calcified cerebral emboli (CCE) と診断した一例. 第 214 回日本神経学会九州地方会. 佐賀, 2016.
- PD16017: 普久原智里, 座間味亮, 砂川祥頌, 許田久美子, 新里勇樹, 富名腰亮, 金城孝典, 石田明夫, 大屋祐輔: 尿中結晶から診断に至ったスルファジアジン腎症の 1 例. 第 315 回日本内科学会九州地方会. 熊本, 2016.
- PD16018: 相澤直輝, 佐久間博明, 天久達二, 嶺井陽, 呉屋太造, 南部路治, 宮城あゆみ, 石原綾乃, 新里朋子, 大屋祐輔: 運動耐容能規定因子としてのヘモグロビンの重要性. 第 22 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会. 千代田区, 2016.
- PD16019: 南部路治, 呉屋太造, 嶺井陽, 天久達二, 佐久間博明, 新里朋子, 相澤直輝, 宮城あゆみ, 大屋祐輔: 難治性虚血性心疾患患者に対しヘパリン運動療法が有用であった 2 症例. 第 22 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会. 千代田区, 2016.
- PD16020: 山本 慧, 池宮城秀一, 宮城文音, 財間智士, 呉屋薫, 潮平朝洋, 山里将一郎, 當間裕一郎, 相澤直輝, 大城克彦, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: Ultimaster Stent に OFDI が stuck した一例. 第 25 回日本心血管インターベンション治療学会. 千代田区, 2016.
- PD16021: 宮城文音, 池宮城秀一, 山本慧, 呉屋薫, 財間智士, 潮平朝洋, 山里将一郎, 當間裕一郎, 大城克彦, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: 右内胸動脈(RITA)に対する経皮的冠動脈形成術(PCI)の際に動脈グラフト解離を来たした一例. 第 25 回日本心血管インターベンション治療学会. 千代田区, 2016.
- PD16022: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 新里勇樹, 平良浩菜, 金城孝典, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: サイトメガロウイルス感染症によって惹起された血栓性微小血管症(TMA)の一例. 第 46 回日本腎臓学会西部学術大会. 宮崎, 2016.
- PD16023: 新里勇樹: Bacillus cereus による再燃性腹膜炎に対して, 一期的カテーテル入れ替え術を施行し, 腹膜透析を継続し得た一症例. 第 22 回日本腹膜透析学会学術集会. 北海道, 2016.
- PD16024: 當間裕一郎, 石田明夫, 中村卓人, 宮城文音, 山本慧, 潮平朝洋, 呉屋薫, 山里将一郎, 池宮城秀一, 大城克彦, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: 新しい非侵襲的動脈硬化指標 AVI, API と観血的計測による中心血圧との関連について. 第 64 回日本心臓病

学会学術集会. 千代田区, 2016.

- PD16025: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 塩田和誉, 座間味亮, 金城孝典, 山里正演, 石田明夫, 崎間敦, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における腎内細動脈病変と血清補体 C3, 血清尿酸との関連. 第 39 回日本高血圧学会総会. 宮城, 2016.
- PD16026: 山里正演, 中村卓人, 石田明夫, 山里代利子, 大屋祐輔: 中枢への幹細胞投与による高血圧治療-骨髄由来細胞は高血圧の病態に関与しうるか?-. 第 39 回日本高血圧学会総会. 宮城, 2016.
- PD16027: 中村卓人, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: 脳内アミノペプチダーゼ A 活性亢進による昇圧機序の検討. 第 39 回日本高血圧学会総会. 宮城, 2016.
- PD16028: 石田明夫, 大屋祐輔: 足関節上腕血圧比 (ABI) の加齢変化-OKINAWA Peripheral Arterial Diseases (OPAD) study-. 第 39 回日本高血圧学会総会. 宮城, 2016.
- PD16029: 永田春乃, 宮城文音, 島袋拓也: 遷延した原因不明の心機能低下を呈した 34 歳女性. ARIA2016. 福岡, 2016.
- PD16030: 大屋祐輔: 高血圧管理計画とリスク評価. 第 2 回臨床研究ワークショップ. 福岡, 2016.
- PD16031: 呉屋薫, 池宮城秀一, 永田春乃, 潮平朝洋, 槇田徹, 浅田宏史, 山里将一郎, 當間裕一郎, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: 虚血性心疾患を合併した慢性血栓塞栓性肺高血圧症の一例. 第 24 回日本心血管インターベンション治療学会. 福岡, 2016.
- PD16032: 南部路治, 古波蔵健太郎, 呉屋太造, 嶺井陽, 池宮秀一郎, 天久達二, 佐久間博明, 新里朋子, 相澤直輝, 浅田宏史, 大屋祐輔: 中等度~高度慢性腎臓病患者における歩行習慣の有無と透析導入の関連. 第 7 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会. 茨城, 2016.
- PD16033: 塩田和誉, 東上里康司, 又吉哲太郎, 奥村耕一郎, 崎間敦, 大屋祐輔: 離島在住高齢者の家庭血圧測定継続は何に関連するのか? 「ICT 利活用による離島高齢者等の見守り・健康管理実証事業」のデータより. 第 27 回日本老年医学会九州地方会. 福岡, 2016.
- PD16034: 當間裕一郎, 岩淵成志, 呉屋薫, 池宮城秀一, 大城克彦, 前田達也, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男, 大屋祐輔: 経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVI) 後の人工弁周囲に可動する索状物を認めた一例. 第 7 回日本経カテーテル心臓弁治療学会学術集会. 大阪, 2016.
- PD16035: 城間加奈子, 友寄龍太, 普久原朝規, 宮城朋, 波平幸裕, 國場和仁, 石原聡, 崎間洋邦, 大屋祐輔: 発症後 17 年経過した多系統萎縮症 (MSA-P) の剖検例. 第 216 回日本神経学会九州地方会. 福岡, 2016.
- PD16036: 宮城文音, 池宮城秀一, 永田春乃, 呉屋薫, 潮平朝洋, 槇田徹, 浅田宏史, 山里将一郎, 當間裕一郎, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: 急性冠症候群を来した全身性エリテマトーデス (SLE) の一例. 第 121 回日本循環器学会九州地方会. 鹿児島, 2016.
- PD16037: 呉屋薫, 宮城文音, 永田春乃, 潮平朝洋, 槇田徹, 浅田宏史, 山里将一郎, 當間裕一郎, 池宮城秀一, 大城克彦, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: Low-flow low-gradient Severe AS による重症心不全の一例. 第 121 回日本循環器学会九州地方会. 鹿児島, 2016.

- PD16038: Ishida A, Kinjo Y, Toma Y, Kinjo K, Iseki K, Ohya Y: A Borderline High Ankle-Brachial Index is Associated with Arterial Stiffness and Target Organ Damage –the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study (OPADS) –. 第 80 回日本循環器学会, 仙台市(宮城県), 2016.
- PD16039: 石田明夫, 藤澤道子, エヴァ・ガルシア・デル・サス, 奥宮清人, 木村友美, M.B. インドラジャヤ, 大屋祐輔, 松林公蔵: インドネシア共和国パプア州住民における血圧と動脈ステイフネスの関連. 第 16 回臨床血圧脈波研究会, 東京, 2016.
- PD16040: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 岩田剛, 豊見山直樹, 我謝道弘, 仲地聡, 比嘉靖, 饒波正博, 山本明, 山本聡, 渡嘉敷崇, 高良英一, 石川清和, 大屋祐輔, 安里哲好: おきなわ脳卒中地域連携委員会パスシート分析結果(平成 26 年度, 急性期). 第 121 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2016.
- PD16041: 崎間洋邦: 左鎖骨下動脈狭窄率と椎骨動脈血流速度波形との相関. 第 35 回日本脳神経超音波学会総会, 神奈川, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 肝門型胆道癌切除における切除術式の開発（白石祐之，尾下陽大，西巻正）

高度進行胆道癌に対する肝門構造の一括切除術式を独自の手術術式として開発してきたが，その中でも血行再建(処理)術式が一括切除を達成するためにもっとも重要な手段である。これに関して，全生存曲線，手術時間，出血量，長期生存例の解析，特に高齢者における成績(耐術および中長期予後)についての分析を施行した。また高度進行胆道癌に対して導入している術前後の化学療法の効果についても，その成績を臨床因子との関連などの観点から分析した。

2. 肝胆膵領域での腹腔鏡下低侵襲手術手技（白石祐之，尾下陽大，西巻正）

肝胆膵領域での腹腔鏡下手術について，その適応拡大に向けて様々な工夫をおこなってきた。専用の手術器具の開発，術式上の工夫などをおこなってきた。具体的にはこれまで導入が困難であった，一般的な肝切除術や膵手術のほか，肝右葉後区域切除や拡大肝葉切除，膵全摘術などのいまだ未知の分野の手術術式の確立に向けて具体的な方策を開発してきた。

3. 肝内胆管癌術後長期生存例の背景（白石祐之，尾下陽大，西巻正）

肝内胆管癌は予後不良の発生頻度が低く，また予後不良の疾患である。当科での治癒切除例においても概して予後不良の結果であるが，少数の10年以上生存例が存在するのも事実である。これらの長期生存例の臨床的背景を解析することにより，本疾患の長期生存達成には何が必要かを明らかにする。

4. 再発食道癌に対するDCS療法の検討（下地英明，西巻正，狩俣弘幸）

再発食道癌は，治癒困難で予後不良の癌の一つである。これまで，我々は進行食道癌の予後改善を目的に，集学的治療を行い，その有用性を報告してきた。一方，最近JCOG9907の結果よりStage II/III食道癌に対する術前化学療法の有用性が明らかにされ，術前化学療法が食道癌の標準治療とされている。食道癌に対する化学療法としては，FP療法やFAN療法が代表的だが，いまだ効果の少ない症例も多く，最近三剤併用療法の効果が期待されている。これまで，我々は進行食道癌に対する，DCS(TS-1，DOC，CDDP)療法の有効性を報告してきた。現在，再発食道癌に対するDCS療法の治療効果と安全性について検討中である。

5. HER2過剰発現の治癒切除不能な進行・再発胃癌に対してトラスツズマブを含む併用化学療法を行った症例の治療成績の観察研究(KSCC1105)（下地英明，西巻正，狩俣弘幸）

国際共同第Ⅲ相臨床試験であるToGA試験の結果に基づき，2011年3月10日に「HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌」に対しトラスツズマブの適応が承認された。これまで，日本人のHER2過剰発現が確認された進行・再発胃癌に対しトラスツズマブを使用し，継続的に観察された報告はない。今回，HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発胃癌に対し，トラスツズマブを含む併用化学療法を施行した症例のデータを収集し，トラスツズマブ併用化学療法の安全性と有効性等を検討する多施設共同の観察研究に参加施行中である。

6. 食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーに関する多施設共同観察研究(KSCC1307)（下地英明，西巻正，狩俣弘幸）

進行食道癌に対してdown-staging目的で術前化学

療法,あるいは術前化学照射療法が施行されることが多いが,術前化学放射線療法は術後合併症発生のリスク因子となり,また術前放射線療法例では,さまざまな免疫パラメーターが低下するため,治療前の治療効果予測に基づく治療対象患者の選別が極めて重要であると考えられる。食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーを明らかにすべく,多施設共同観察研究として,九州消化器癌化学療法研究会(KSCC)の参加施設において,2000年1月1日から2013年12月31日に術前治療(化学放射線療法,FP療法,DCF療法)後に食道切除術を施行した食道扁平上皮癌症例を対象に,術前治療前生検組織を用いて,抗Rad51抗体,抗p53抗体,抗p21抗体による免疫組織化学染色を行い,組織学的治療効果,臨床病理学的因子との関連を解析し,治療効果予測バイオマーカーとしての意義について検討する。

7. KSCC1501A 化学療法未治療のHER2陰性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1療法について検討する第Ⅱ相臨床試験

本邦においては2014年9月5日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり,日本胃癌学会のそのホームページでSOX療法(オキサリプラチンの投与量 $130\text{mg}/\text{m}^2$)を治療の1レジメンと認めて掲載している。しかしながら,本邦での治験G-SOX試験におけるSOX療法のオキサリプラチンの投与量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ で,オキサリプラチンの投与量が $130\text{mg}/\text{m}^2$ であるSOX療法に関する切除不能胃癌の臨床データは本邦にはない状況である。現在,化学療法未治療のHER2陰性進行・再発胃癌を対象として,オキサリプラチン $130\text{mg}/\text{m}^2$ 投与のオキサリプラチン+S-1(SOX)療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

8. KSCC1501B 化学療法未治療のHER2陽性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法について検討する第Ⅱ相臨床試験

本邦においては2014年9月5日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり,日本胃癌学会のそのホーム

ページでSOX療法(オキサリプラチンの投与量 $130\text{mg}/\text{m}^2$)を治療の1レジメンと認めて掲載している。しかしながら,HER2陽性胃癌に対する治療レジメンとしてCapeOX+トラスツズマブ併用療法について海外からは報告されているが,SOX+トラスツズマブ併用療法に関しては本邦および海外からも報告がない。現在,化学療法未治療のHER2陽性進行・再発胃癌を対象として,オキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

9. 機能温存直腸癌手術に関する研究(金城達也,伊禮靖苗,西巻正)

下部直腸癌に対する手術は腫瘍が肛門に近い場合は腹会陰式直腸切断術の適応として肛門機能を廃絶する手術が行われてきた。しかし,昨今の直腸肛門機能および下部直腸癌の病態研究よりこれまでの癌の進展様式の実情が明らかになり,その結果,これまで腹会陰式直腸切断術の適応であった疾患が肛門機能を温存した手術でも十分治癒切除が可能である事が分かってきた。また,内肛門括約筋切除および結腸肛門吻合を中心とした手術技術の向上とあいまって根治性,安全性の確立がなされてきていた。下部直腸癌に対する肛門括約筋温存術は次第に広く普及しつつあり,専門施設ではもはや標準手術となりつつある。当初は内肛門括約筋を一部切除し,腫瘍切除する手技であったが,最近では内括約筋全切除,内肛門括約筋全切除+外肛門括約筋部分切除まで行われている。肛門機能温存手術ではどのように肛門機能を残せるのか,切除後残った括約筋の働きはどのように回復するのか,残存直腸肛門はどこまで排便機能を開腹・維持することが可能なのか,などについて,肛門内圧検査,肛門超音波検査および各種感覚検査を用いて検討する。尚,これまで当院には肛門超音波検査しかなかったが,新たに肛門内圧検査が施行可能となり,さらに質問票などを持ちいて評価項目を増やし,詳細な肛門機能評価の検討を始めている。これまで60例余の症例に同手術を施行してきた結果,内括約筋全切除術での肛門機能温存は困難

だが、部分切除術では大部分が良好に機能温存できることが分かってきた。また、部分的な外肛門括約筋合併切除も機能温存が可能であった。今後は QOL 評価を用いて研究を進める。

10. 直腸癌局所再発の診断と集学的治療と機能温存手術（金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部(中心部)再発，側方再発，前方再発，後方再発に分類する事が出来る。中心部再発，前方再発，および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した場合は根治を目指した再切除術は困難であるが，後方再発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治療切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方切除術に仙骨合併切除を行うことで再発・高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また，前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが，泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応であった症例の合併切除を最小限にし，特に膀胱機能を温存する方法について検討している。また，根治不能直腸癌局所再発例を詳細に検討し放射線化学療法，重粒子線治療を含めた集学的治療の可能性を検討している。

11. 腹腔鏡補助下大腸切除術（金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

内視鏡下手術は胆嚢摘出術に始まり大腸・胃の手術まで適応範囲が拡大してきている。術創が小さい事の利点は美容的な意義から術後回復期間の短縮と晩期合併症の改善まで見込める可能性があると思われるが，その安全性および長期予後，医療経済面でのメリットが実際にあるかどうかまだ十分に検討されていない。腹膜翻転部までは漿膜下浸潤までの N1 までの症例を対象に，腹膜翻転部以下では固有筋層まで，cN0 (臨床病期でリンパ節転移なし)の症例を対象に腹腔鏡の安

全性，長期予後，医療経済における有用性を検討した。結果，開腹手術より時間を要するが，出血量が少ない手術であり，短期成績ではあるが腫瘍学的にも問題がない治療法と考えられた。現在，隣接臓器浸潤がん以外を全て適応症例とし下部直腸癌まで適応を拡げて検討をすすめている。

12. KSCC1401 切除不能 KRAS 野生型大腸癌に対する 1 次療法としての セツキシマブ+IRIS 療法に関する第 I/II 相臨床試験（金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

切除不能大腸癌の一次治療には 5-FU+オキサリプラチンまたは 5-FU+イリノテカンに分子標的薬を加えたレジメンが推奨されている。FOLFIRI (5-FU+イリノテカン)療法と IRIS (5-FU+S-1)療法は一次治療において IRIS 療法の非劣性が証明されているが，分子標的薬としてセツキシマブを加えたレジメンの安全性と有効性は確認されていない。切除不能 KRAS 野生型大腸癌に対する 1 次治療としてセツキシマブ+S-1+イリノテカン併用療法の有効性と安全性を評価する。第 I 相試験では最大耐用量 (MTD: Maximum Tolerated Dose) と推奨用量 (RD: Recommended Dose) を決定する。第 II 相試験では，第 I 相試験で得られた推奨用量による治療を行い有効性と安全性を評価する。本レジメンの有用性が確認されれば，経口 5-FU 製剤とセツキシマブの併用療法を 1 次治療として実施する治療選択肢の開発に可能性をもたらすことになる。現在，この臨床試験に参加中である。

13. KSCC1602 70 歳以上の切除不能進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした TFTD (TAS-102) と Bevacizumab の同時併用療法第 II 相臨床試験（金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

70 歳以上の切除不能・再発結腸・直腸癌患者を対象として，TFTD (TAS-102) と Bevacizumab 併用療法の 1 次治療における有効性及び安全性を探索的に評価する。これまでに実施された TFTD の試験結果と過去の Bevacizumab 併用療法の報告から考察すると，抗 VEGF 抗体である Bevacizumab の併用により，骨髄抑制など

の血液学的有害事象が増加する懸念はあるものの、重篤な有害事象は少なく、有効性が増す可能性がある。したがって、高齢者の1次治療においてもTFTDとBevacizumabの併用により有用なレジメンが確立される可能性は高いと考えられる。現在、この臨床試験に参加中である。

14. KSCC1603 regorafenib 投与後の画像変化と治療効果に関する後方視的コホート研究（金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

切除不能，進行・再発結腸・直腸癌患者におけるregorafenib投与による肺あるいは肝転移巣におけるradiological changesの有無を検討するとともに治療効果ならびに予後との関連を探索的に検討する。regorafenib投与前28以内ならびに投与開始後の8～12週において撮像されたCT画像を用いて肺転移巣ならびに肝転移巣におけるRadiological changeを評価し，予後（PFS，OS）との関係を検討する。これまでにregorafenibに関する画像所見の変化と有効性の関連性に対する報告は，本邦では症例報告のみであり，まとまった報告は行われていない。本研究により，画像所見の変化と有効性ならびに予後との関連性が解明され，regorafenibによる治療を行うべき患者群が画像所見の変化で明らかになることなどが期待される。現在，この臨床試験に参加中である。

15. JFMC50-1701-C6 ロンサーフ（TFTD）使用症例の後ろ向き観察（コホート）研究（金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

2014年7月1日より2016年9月30日の間に切除不能大腸癌に対してTFTD単独治療が開始された症例（一次登録）のうち，的確基準に合致する解析対象症例（二次登録）に対してTFTDの治療中止理由を後ろ向きコホート研究により調査する。TFTDのそれぞれの中止理由による全生存期間の違いを比較する。TFTDは切除不能・進行大腸癌における化学療法として施行される。RECOURSE試験においてプラセボ群と比較した予後延長効果が示されているがその治療効果は画像

診断としてRECIST基準に基づき治療判定がなされている。しかし実臨床における三次治療は腫瘍縮小効果ではなく，患者状態（QOL）の維持を目的として実施されることが多いため，治療中止や変更のタイミングを決定することが難しく様々な臨床的判断でなされる現状がある。本試験では実臨床下におけるTFTDの中止理由（RECIST PD，RECIST PD以降の画像における腫瘍増悪，Clinical PD，有害事象，その他）を後ろ向きコホート研究により調査し，どのような症例がTFTDにより長期生存が得ることができているのかを明らかにする。現在，この臨床試験に参加中である。

16. 骨転移がんボード（国仲弘一，藤澤重元，西巻正）

～病院，診療科を超えた固形がん骨転移への取り組み～

当科では消化器がん，乳がん，甲状腺がんを主に診療している。特に再発乳がんでは65～80%に骨転移を合併すると言われ，実際乳がん担当医師は骨転移診療を多く経験している。その中で，bone modifying agentsを使用してもマネジメントに難渋する症例を多く経験する。そこで我々は，沖縄県内の複数の施設より複数の診療科の医師が参加し，固形がん骨転移のマネジメントを学ぶ目的で，2013年11月に骨転移カンファレンスを開催した。そこでは，まず放射線科医師が骨転移の診断に関して，また筆者がbone modifying agentsの変遷についての総論を提示した。次いで消化器外科・泌尿器科・整形外科・呼吸器内科医師より各科で扱っている固形がん骨転移に関するエビデンス及び実際の診療各論が示された。固形がん骨転移という一つのテーマを通して各科の診療内容に接するのは大変興味深いものであり，また施設・診療科を超えた医師同士の結びつきが生まれた。その後，会の名称を骨転移がんボードと改め，半年おきに開催している。基調講演ではさまざまながん種での骨転移診療に関する基礎的・臨床的情報提供を，またがんボードセッションでは骨転移症例に関し参加者全員でのディスカッションを行っている。これまでテーマとして，

骨転移の診断や治療に加え、緩和ケア的アプローチやリハビリに関しても取り上げられた。直近では2017年2月に開催され、歯科口腔外科医師より顎骨壊死に関する基調講演があり、沖縄県歯科医師会の呼び掛けにより、歯科医師も多く参加した。現在、乳腺外科医師と整形外科医師が中心となり、様々な施設・科の医師、歯科医師、薬剤師、看護師、理学療法士が集まり、実臨床に役立つディスカッションが行われている。また、急ぎの症例に関してはメールでの相談も受け付けている。

17. ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌に対するソラフェニブの使用経験（国仲弘一，藤澤重元，西巻正）

背景：ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌（IRDTIC）に対して、従来有効な治療薬がなかった。2014年6月に本邦でもソラフェニブが適応追加となり、当科ではこれまで5例に使用している。

目的：ソラフェニブを使用したIRDTICにおいて、有効性・安全性を検討する。

方法：ソラフェニブを使用したIRDTIC症例を対象とした。最初の症例は800mg/dayより開始。2例目以降は全て400mg/dayにて開始した。全例で手足の保湿のためヘパリン類似物質含有軟膏を使用した。

結果：症例は5例、女性4例、男性1例。乳頭癌4例、濾胞癌1例。年齢の中央値は67歳。開始時PSは0が4例、1が1例。5例中4例でヨード治療抵抗性が確認されていた。現在までに3例で治療効果判定が行われ、PR 2例、SD 1例。PRの1例では肺転移による無気肺に細菌感染が合併していたが、開始後無気肺が解除され肺炎も治癒した。SDの症例では判定後に600mg/dayに増量された。血液毒性は認めなかった。非血液毒性では、hand-foot syndrome 5例（grade 3; 1例, grade 1; 4例）、grade 3 hypertension 1例を認めた。

結論：ソラフェニブはIRDTICに対し臨床的に有効であった。副作用や費用の観点から、400mg/dayで開始し効果不十分の場合に増量する使用法は合理的だと思われる。

18. 小児鼠径ヘルニアに対する新しいアプローチ法を用いた腹腔鏡下経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖手術（LPEC）の有効性の研究（佐辺直也，久田正昭，西巻正）

小児外科分野において、最も多い疾患が鼠径ヘルニアである。その術式は長期間にわたり、完成された方法であり何十年も変わらずに行われてきた。近年腹腔鏡手術が様々な手術に用いられるようになり、小児鼠径ヘルニアに対して経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術が開発された。まだ全国的に標準治療までは至っていないが、従来の術式（従来法）と比べ、片側性の場合、対側の内鼠径輪も同時に確認することが可能であり、術後に対側が発症するのを予防することが可能などの有効性が考えられる。両側生の場合にも同じ手術を二回繰り返す従来手術に比べると明らかに短時間で手術を行うことが可能です。また従来法では鼠径管を開放し、鼠径管内の精索から、精管や精巣動静脈、更にヘルニア囊の剥離が必要であり、鼠径管の構造を破壊するが、LPEC法では、特殊な専用の針を用いることで、鼠径管の構造を壊すことなくヘルニア囊の結紮が可能と考えられる。このことから鼠径管の構造を壊すことで生じる患側精巣の萎縮や挙上などの合併症に関して予防できるのではないかと期待される。当科では2007年12月からLPEC法を導入し、従来法での臨床結果と比較しその有効性を検討する。

19. 小児消化管間質腫瘍（GIST）の遺伝子検索と、遺伝子変位による化学療法の有効性の研究（佐辺直也，久田正昭，西巻正）

消化管間質腫瘍（GIST）は、成人発症例に関しては遺伝子レベルまで研究されてきており、遺伝子変位と化学療法の有効性との関係まで解ってきているが、小児発症例に関してはよく知られていない。成人例と性質が異なっていることは言われており、その病態解明には一例一例が重要であり、それぞれ遺伝子変位まで検索し、更に小児GIST術後再発症例に対する化学療法の有効性についても検討する。

20. 乳児・学童における超音波ガイド下中心静脈カテーテル挿入術の有用性の検討 (佐辺直也, 久田正昭, 西巻正)

中心静脈カテーテル挿入法は、その安全性の向上のため、成人・小児を問わず、様々な工夫が各施設でなされている。近年超音波ガイド下にカテーテル挿入の試みが再度注目されてきている。成人の中心静脈カテーテル挿入術に超音波ガイド下に行う方法が施行され、その安全性に関して良好な報告がなされるようになってきている。現在当科において小児における中心静脈カテーテル挿入を超音波ガイド下に行っており、従来の穿刺法と比較し、有用性を検討する。

21. 重症先天性横隔膜ヘルニアに対するECMO治療戦略の検討 (佐辺直也, 久田正昭, 西巻正)

先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの、その治療は術前の呼吸・循環管理に終止する。即ち、より安全で効果的な全身管理ののち根治手術に導入し、さらに術後の合併症をおこさずに管理を続けることが肝要である。重症の先天性横隔膜ヘルニアに対するECMOの適応、効果は一定のコンセンサスを得ているが、最重症症例に対してはたとえECMOを導入してもその予後は悪い。しかし、近年全国的にECMOが必要な症例の減少が言われてきており、様々な呼吸循環管理が改善してきた結果と考えられている。当科では小児科と共同でECMO導入した重症例に対し、positioningやopen lung techniqueを用いた治療戦略を展開し、良好な成績をおさめている。当科でも近年ECMO導入が必要な症例は減少しており、横隔膜ヘルニアに対するECMOを含めた治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っていく。

B. 研究業績

症例報告

- CD16001: 島袋鮎美, 金城達也, 佐村博範, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正: 孤立性子宮頸部転移をきたした盲腸癌の1例. 日臨外会誌 77: 2235-2240, 2016. doi.org/10.3919/jjsa.77.2235. (C)
- CD16002: 伊禮靖苗, 金城達也, 佐村博範, 西垣大志, 金城章吾, 西巻正: 集学的治療により長期生存が得られたS状結腸癌術後再発の1例. Ryukyu Med. J. 35: 57-63, 2016. (C)
- CD16003: 林裕樹, 金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正: 保存的に治療した腸結核による空腸穿孔の1例. 日臨外会誌 77: 2954-2958, 2016. doi.org/10.3919/jjsa.77.2954. (C)

国際学会発表

- PI16001: Shimoji H, Nishimaki T, Karimata H, Hayasaka K. Neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: comparison of DCS (DTX/CDDP/S-1) chemotherapy with FAN (5-FU/ADM/Nedaplatin) chemotherapy. Annals of Oncol 27 Suppl2: 199, 2016.
- PI16002: Irei Y, Shimoji H, Karimata H, Nishigaki T, Hayasaka K, Nakagawa Y, Nishimaki T. SUPERIOR MESENTERIC ARTERY SYNDROME AFTER ESOPHAGECTOMY FOR ESOPHAGEAL CANCER. Dis Esophagus 29 Suppl: S1 71A, 2016.
- PI16003: Shimoji H, Nishimaki T, Karimata H, Hayasaka K. EFFECTIVENESS OF DCS (DTX/CDDO/TS-1) THERAPY FOR ADVANCED OR RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER. Dis Esophagus 29 Suppl: S1 148A, 2016.

- PI16004: Nishigaki T, Shimoji H, Nishimaki T: TWO CASES WITH C4 STAGE IVB ESOPHAGEAL CANCER OBTAINED PROLONGED SURVIVAL AFTER COMBINED MODALITY THERAPY. Dis Esophagus 29 Issue Suppl: S1 152A, 2016.
- PI16005: Nishimaki T, Shimoji H, Karimata H, Hayasaka K. CLINICOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS OF ESOPHAGEAL CANCER SHOWING COMPLETE RESPONSE TO CHEMOTHERAPY OR CHEMORADIOTHERAPY IN THE PRIMARY SITE. Dis Esophagus 29 Issue Suppl: S1 123A, 2016.
- PI16006: Nishimaki T, Shimoji H, Karimata H, Hayasaka K. OUTCOME OF INDUCTION CHEMOTHERAPY CONSISTING OF DOCETAXEL, CISPLATIN, AND S-1 (DCS) FOLLOWED BY ESOPHAGECTOMY FOR CT4 ESOPHAGEAL CANCER. Dis Esophagus 29 Suppl: S1 123A, 2016.
- PI16007: Hayasaka K, Ishida H, Kimura R, Nishimaki T. ANATOMICAL STUDY OF THE BRONCHIAL ARTERIES FOR ESOPHAGEAL CANCER SURGERY. Dis Esophagus 29 Suppl: S1 88A, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 佐村博範, 金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正: 当科における ISR の現状. 第 84 回大腸癌研究会プログラム・抄録集: 118, 2016.
- PD16002: 金城章吾, 白石祐之, 石野信一郎, 西巻正: 化学療法が奏功し R0 切除が可能となった Stage IVB 進行肝内胆管癌の 1 例. 第 37 回九州肝臓外科研究会学術集会プログラム・抄録集: 24, 2016.
- PD16003: 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: 高齢者胃癌の治療戦略 (DCS 療法の有効性、安全性). Gastric Cancer 第 88 回日本胃癌学会総会 記事: 217, 2016.
- PD16004: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸: 食道癌に対する DCS 療法の有効性の検討. 日本外科学会定期学術集会 116 回: PS-035-1, 2016.
- PD16005: 金城達也, 佐村博範, 西垣大志, 伊禮靖苗, 金城章吾, 西巻正: 肥満患者に対する腹腔鏡下手術における血管処理の工夫. 日本外科学会定期学術集会 116 回: WS-18-7, 2016.
- PD16006: 佐村博範, 金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 金城章吾, 西巻正: 切除可能 Stage IV 大腸癌症例に対する外科治療の検討. 日本外科学会定期学術集会 116 回: PS-135-1, 2016.
- PD16007: 宮平礼, 伊禮靖苗, 狩俣弘幸, 下地英明, 藤澤重元, 堤真吾, 石野信一郎, 白石祐之, 西巻正: 魚骨の胃壁穿通による肝膿瘍の一例. 第 71 回沖縄県外科会 50 周年記念会プログラム・抄録集: 13, 2016.
- PD16008: 中川裕, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: DCS 療法により原発巣 CR を得た頸部食道癌の一例. 第 53 回九州外科学会, 第 53 回九州小児外科学会, 第 52 回九州内分秘外科学会学術合同プログラム抄録集: 59, 2016.
- PD16009: 佐辺直也, 西巻正, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 出生前診断された巨大後縦隔嚢腫の 1 例. 日小外会誌 52: 1118, 2016.

- PD16010: 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: 超高齢者胃癌の手術成績. 日外科系連合学会誌 41: 486, 2016.
- PD16011: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸: 食道癌に対する術前補助化学療法としての分割DCS療法の有効性. 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 70回: 181, 2016.
- PD16012: 國仲弘一, 西巻正: 乳がん治療の中止時期とホスピス・在宅移行について. 第24回日本乳癌学会学術総会プログラム抄録集: 423, 2016.
- PD16013: 西垣大志, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: 化学療法の著効により根治切除を施行しえたcStage IVb食道癌の1例. 第107回日本消化器病学会九州支部例会, 第101回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 111, 2016.
- PD16014: 中川裕, 白石祐之, 西巻正: 化学療法が奏功し治癒切除が可能となったStage4B進行肝内胆管癌の1例. 第107回日本消化器病学会九州支部例会, 第101回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 133, 2016.
- PD16015: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸: 進行・再発食道癌に対するDCS療法の有効性の検討. 日本消化器外科学会総会 71回: P3-1-2, 2016.
- PD16016: 金城達也, 佐村博範, 西垣大志, 伊禮靖苗, 金城章吾, 中川裕, 西巻正: 当科における直腸癌局所再発に対する外科治療成績の検討. 日本消化器外科学会総会 71回: P3-35-6, 2016.
- PD16017: 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: Stage III胃癌に対する治療方針の検討 -特にDCS療法導入後との比較-. 日本消化器外科学会総会 71回: P3-14-3, 2016.
- PD16018: 伊禮靖苗, 佐村博範, 金城達也, 西垣大志, 金城章吾, 中川裕, 西巻正: 他臓器合併切除を伴う局所進行直腸癌症例の検討. 日本消化器外科学会総会 71回: P1-39-7, 2016.
- PD16019: 林裕樹, 下地英明, 中村陽二, 狩俣弘幸, 西巻正: Induction DCS療法導入のきっかけとなった1例. 第44回九州食道癌合併療法談話会プログラム・抄録: 17, 2016.
- PD16020: 金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正: 狭骨盤の巨大直腸癌に対して腹腔鏡補助下骨盤内臓全摘+側方郭清術を施工した1例. 第72回沖縄県外科会プログラム・抄録集: 22, 2016.
- PD16021: 金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 中川裕, 西巻正: 右側結腸癌に対する腹腔鏡下手術においてリンパ節郭清を安全かつ適切に行うための当科での工夫. 第26回九州内視鏡下外科手術研究会プログラム・抄録集: 46, 2016.
- PD16022: 狩俣弘幸, 中村陽二, 下地英明, 西巻正: 下部食道粘膜下腫瘍に対する腹腔鏡下腱中心切開腫瘍切除の経験. 第26回九州内視鏡下外科手術研究会プログラム・抄録集: 31, 2016.
- PD16023: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸, 中村陽二: 再発食道癌に対するDCS療法の有効性の検討. 日本癌治療学会学術集会抄録集 54回: WS72-2, 2016.
- PD16024: 国仲弘一, 西巻正: 進行再発乳がんに対する一次化学療法としてのS-1使用経験. 日本癌治療学会学術集会 54回抄録集: WS69-6, 2016.

- PD16025: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸, 中村陽二: 頸部食道癌に対する DCS 療法の効果: 喉頭温存の可能性. 日臨外会誌 77 増刊: 660, 2016.
- PD16026: 林裕樹, 田嶋公紀, 宮城良浩, 白石祐之, 西巻正: 腹膜透析中に生じたヘルニア 6 手術例の検討. 日臨外会誌 77 増刊: 689, 2016.
- PD16027: 宮城良浩, 下地英明, 狩俣弘幸, 西巻正: 化学療法後 conversion therapy により長期生存を得ている進行食道癌の 1 例. 日臨外会誌 77 増刊: 796, 2016.
- PD16028: 大城和佳子, 國仲弘一, 西巻正: ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌に対するソラフェニブの使用経験. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 33: S234, 2016.
- PD16029: 佐村博範, 金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 新垣淳也, 西巻正: 直腸 GIST に対する会陰横筋前アプローチによる腫瘍切除術. 日大腸肛門病会誌 69: A175, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 初期浸潤子宮頸癌に対する広汎性子宮頸部摘出術(radical trachelectomy)による妊孕能温存と治療予後に関する研究(久高亘, 金城忠嗣, 長井裕, 銘苅桂子, 正本仁, 青木陽一)

若年の子宮頸癌患者の増加および晩婚化という社会的背景が重なり、妊孕能温存治療を希望するケースが増えてきている。現在のところは妊孕能温存が希望される場合に臨床進行期 I A1 期までの微小浸潤扁平上皮癌に対しては、子宮頸部円錐切除術の適応が広くコンセンサスとして得られてきている。しかしながら、I A2 期以上の扁平上皮癌および 0 期を超える腺癌に対しては、標準的治療として、骨盤リンパ節郭清術を含めた根治的な子宮摘出術が行われている。近年、本邦でも初期の浸潤子宮頸癌(臨床進行期 I A2 期, I B1 期)を対象に、子宮頸部円錐切除術と広汎性子宮全摘出術との中間的な術式として、基靭帯を含めて子宮頸部を摘出し、子宮体部を残すことにより妊孕能温存をはかる広汎性子宮頸部摘出術(Radical trachelectomy: RAT)が行われるようになってきた。当科でも本学臨床研究倫理委員会の承認を得て、平成 21 年から RAT を施行している。RAT 症例の問題点を明らかにするため、中間解析を行った。これまでの臨床試験に登録された 14 例を対象に、患者背景、術中・術後合併症、再発の有無、術後の月経、不妊症、妊娠について後方視的検討を行った。観察期間の中央値は 14 ヶ月(1-33 ヶ月)。術中迅速検査でリンパ節陽性であった 1 例は広汎子宮全摘出術に変更した。臨床進行期は全例 I B1 期。術後合併症として膣-子宮縫合部壊死を 1 例、頸管狭窄を 4 例に認めた。挙児希望 2 例のうち 1 例は不妊治療を施行された。1 例に自然妊娠成立を認め、健児をえている。生命予後を含め、有害事象、妊孕能を含めて長期

的な経過観察が必要である。

平成 25 年 8 月、浸潤子宮頸癌の妊婦(妊娠 17 週)に、胎児を子宮内に残したまま患部を切除する本手術を行い満期まで妊娠を継続し、平成 26 年 1 月妊娠 38 週に帝王切開で無事健常児を得た。帝切後、母児ともに健康で経過は順調で、今後も新たに妊娠、出産できる可能性がある。妊娠中の本手術の報告は世界でこれまで 10 例のみで、国内では手術後無事に妊娠継続し満期での分娩例は大阪大学の 1 例に次いで 2 例目である。

2. 傍大動脈, 総腸骨リンパ節腫大例に対する Taxol, CDDP による Neoadjuvant chemotherapy と主治療としての Taxol, CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) (長井裕, 久高亘, 仲本朋子, 若山明彦, 青木陽一, 放射線医学講座との共同研究)

傍大動脈, 総腸骨リンパ節腫大例の予後は、極めて不良である。本学臨床研究倫理委員会の承認を得て、Taxol, CDDP による Neoadjuvant chemotherapy と主治療としての Taxol, CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) の臨床試験を開始した。2007 年から 2011 年に 22 例の治療を行ってきた(観察期間中央値 22 ヶ月)。進行期は I B1 期 1 例, I B2 期 6 例, II B 期 7 例, III B 期 8 例。NAC は Paclitaxel (175mg/m² + CDDP (50mg/m²), 21 日毎 (TP NAC) を 2 コース施行し、奏功例に CCRT (Paclitaxel 50mg/m²/week + CDDP 50mg/m²/3 weeks, 放射線外照射は拡大照射野で 45Gy 後、照射野を全骨盤とし計 50.4Gy まで施行、高線量率腔内照射は A 点線量 6Gy × 3 回) を施行した。これまでの治療成績の概要は、(1) TP NAC の抗腫瘍効果は CR 1 例, PR 19 例, SD 1 例, PD 1 例で、奏効率 90.9% であった。(2) PD 例を除く 21 例に EF の TP-CCRT を行い、全例に予定放射線療法が完遂できた。以前の CDDP のみによる CCRT (n=23) (観察期間中央値 23 ヶ月) との比較で、2 年

無病生存率は TP NAC+TP-CCRT/P-CCRT: 56.7% / 24.0% であった ($p = 0.021$)。また 2 年全生存率は, TP NAC+TP CCRT/P CCRT: 80.0% / 44.0% であった ($p = 0.037$)。子宮頸癌傍大動脈, 総腸骨リンパ節腫大例に対する TP NAC-CCRT は有効と考えられ, 今後もさらに症例を追加していく予定である。

3. 進行子宮頸部腺癌に対する Taxol, CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) (長井裕, 若山明彦, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一, 放射線医学講座との共同研究)

進行子宮頸部腺(頸部腺癌)の放射線治療(放治)単独, cisplatin(CDDP)を用いた CCRT におい不良であった。局所制御は放治単独で 13 例中 3 例(23.1%), CCRT で 8 例中 1 例(12.5%)と不良であった。局所制御率を改善するため, paclitaxel (PTX), CDDP を用いた CCRT を 2003 年から検討してきた。2010 年までに, PTX + CDDP による CCRT を 10 例に行ってきた。重篤な有害事象は認めていない。局所制御に関して, これまで 10 例中 8 例が, 局所再発なく経過し, CDDP のみを用いた CCRT に比べ良好な局所制御が得られている。

4. 子宮頸がんにおける治療標的融合遺伝子の同定(久高亘, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 若山明彦, 青木陽一)(新潟大学との共同研究)

子宮頸がん検診の普及により子宮頸がんの罹患率は世界的に減少傾向にあるが, 本邦では検診率の低さと若年罹患者の増加のため漸増傾向にある。また進行あるいは再発高リスク症例の予後は依然として不良であり, 予後の改善を目指した新規治療薬の開発は急務である。近年シーケンス技術の進歩により, さまざまながんで大規模なゲノム解析が行われており, 多くの体細胞性遺伝子変異が同定されているが, その多くは新規治療薬の開発に結びついていないのが現状である。一方, がんゲノム異常のうち, 融合遺伝子は癌化メカニズムとしてだけでなく, 治療標的として注目されており, 実際 EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する ALK 阻害剤は劇的な予後改善効果を示すことが第 3 相臨床試験で証明されている。しかし, 子宮頸がんにおいて

網羅的融合遺伝子プロファイルの作成や治療標的融合遺伝子の同定には至っていない。以上より本研究は, 子宮頸がんを対象とした RNA シークエンスにより, 網羅的に融合遺伝子を同定し, 子宮頸がんにおける融合遺伝子の分子生物学的意義を明らかにし, 新たな治療法の開発に貢献することを目的とする。

5. 子宮体癌におけるリンパ管侵襲・静脈侵襲の臨床病理学的意義(若山明彦, 平良祐介, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

子宮体癌におけるリンパ管侵襲・静脈侵襲の有無と臨床病理学的関連を明らかにする。2006 年 1 月から 2011 年 12 月までに当科で手術を行った子宮体癌類内膜腺癌 127 例について, 摘出物標本の D2-40 染色ならびに Victoria blue-HE 2 重染色により, それぞれリンパ管侵襲と静脈侵襲の有無を評価し他の臨床病理学的因子との関連を検討した。本研究は本学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。127 例中 50 例に脈管侵襲を認め, リンパ管侵襲(1)が 24 例, 静脈侵襲(v)が 11 例, 両者が 15 例であった。リンパ節転移は, 1(+)/39 例中 15 例(38.5%)に, v(-)/1(-)77 例中 4 例(5.2%)に認めたが, v(+)/11 例に転移を認めず, 有意に 1(+)/例で高頻度であった ($p < 0.0001$)。組織分化度, 筋層浸潤の深さに関して, さらに卵巣転移は 7 例, 遠隔転移は 5 例であったが有意な相関を認めなかった。再発は 17 例に認め, 1(+)/5 例(20.8%), v(+)/3 例(27.3%), 1(+)/v(+)/4 例(26.7%), 1(-)/v(-)/5 例(6.5%)で, 1(+), v(+)/例で有意に高頻度であった ($p = 0.0069$) が, 1, v 別の有無との間に有意差を認めなかった。再発部位に関して, 1(+)/例は全例リンパ節再発, v(+)/例は肺, 膣, 傍大動脈リンパ節, 1(+)/v(+)/例は肺が 3 例, 傍大動脈リンパ節が 1 例と特徴的な再発形式を示した。5 年生存率はそれぞれ, 1(-)/v(-), 1(+), v(+), 1(+)/v(+)/でそれぞれ 94.7%, 75.9%, 90.0%, 65.0% と 1(+)/で有意に予後不良であった。子宮体癌の脈管侵襲検索において, リンパ管侵襲と静脈侵襲をそれぞれ別個に評価することは, 転移形式, 予後に関して有用な情報が提供される。

6. 上皮性卵巣腫瘍の境界悪性, 悪性の鑑別における

MRI 拡散強調画像及び ADC map の有用性に関する検討 (仲宗根忠栄, 伊良波裕子, 平良祐介, 新垣精久, 宮城真帆, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

上皮性卵巣腫瘍の境界悪性と悪性の鑑別における, MRI 拡散強調画像(以下 DWI)及び ADC map の有用性を明らかにする。当科で手術を施行し, 病理診断で上皮性卵巣腫瘍の境界悪性(以下 BOT)または悪性(以下 MOT)と診断された症例で, MRI DWI 及び ADC map が撮影された 2011 年 2 月以降の BOT9 腫瘍, MOT14 腫瘍を後方視的に検討した。婦人科画像診断に精通した放射線科読影医により MRI 画像の情報のみで卵巣腫瘍の形態, DWI での拡散低下, 及び充実部分の ADC 値を評価した。形態は嚢胞や充実部の有無で 4 群に, 拡散低下 Signal intensity(以下 SI)は神経根の輝度と同程度の high, 小腸と同程度の intermediate, 小腸より低輝度の low の 3 群に分類した。ADC 値は Region of interest (以下 ROI)を少なくとも 1cm²で 3 か所計測し平均値を用いた。充実部が小さな腫瘍では計測箇所を最大 6 点まで増やした。さらに年齢, 腫瘍径, CA125 値, 組織型について検討した。統計学的検定は Welch 検定及び χ^2 検定を用いた。BOT, MOT についてそれぞれ, 年齢中央値は 37 歳, 50 歳, 腫瘍径中央値は 195mm, 98mm, CA125 値中央値は 27U/ml, 136U/ml, 組織型は漿液性が 4 例, 5 例, 粘液性が 5 例, 1 例, その他が 0 例, 8 例, 形態は purely cystic が 3 例, 0 例, mainly cystic with papillary projections が 5 例, 3 例, mixed cystic and solid が 1 例, 7 例, mainly solid が 0 例, 4 例であった。MRI DWI では, BOT, MOT のそれぞれにおいて, SI は low が 3 例(33%), 0 例, intermediate が 6 例(67%), 4 例(27%), high が 0 例, 11 例(73%) ($p = 0.001$)と MOT で有意な拡散低下を, ADC 値は 1.630 ± 0.522 , 1.097 ± 0.239 ($p = 0.023$)と MOT で有意な ADC 値低値を示した。上皮性卵巣腫瘍の境界悪性及び悪性の鑑別において, DWI 及び ADC 値評価の有用性が示唆された。

7. 進行子宮頸癌に対する同時化学放射線療法時のシスプラチン投与方法(Weekly と Tri-weekly CDDP)による治療成績, 有害事象に関する研究(金城淑乃, 長井裕,

新垣精久, 仲宗根忠栄, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一)

1997 年以降, Tri-weekly CDDP(T 群)による concurrent chemoradiotherapy(CCRT)を開始した。2007 年以降は Weekly CDDP(W 群)を施行してきた。今回, 子宮頸癌に対する CCRT で CDDP 投与方法によって全生存率, 無再発生存率および有害事象を比較し, 有用性を検討した。当科で 2013 年までに子宮頸癌 I B1 期~IVA 期, 扁平上皮癌で CCRT(全骨盤照射)を施行した 313 例(W 群 74 例, T 群 239 例)で年齢, 治療前 Hb, 腫瘍径, リンパ節腫大の有無, 治療前 SCC 値, 進行期, 早期有害事象, 晚期有害事象について後方視的に検討した。観察期間中央値は W 群 36 か月(5-196 か月), T 群 75 か月(2-88 か月)。年齢, 治療前 Hb, 腫瘍径, リンパ節腫大の有無, 治療前 SCC 値, 進行期, 総シスプラチン投与量に有意差を認めなかった。全生存率, 無再発生存率, 再発率は W 群, T 群でそれぞれ 82%, 86%($p=0.89$), 82%, 81%($p=0.94$), 11%, 15%($p=0.11$)で有意差を認めなかった。早期有害事象に関して, T 群で grade 3-4 の白血球減少を 50%に認め, W 群と比べ有意に高率であった($p=0.02$)。Grade 3-4 の晚期有害事象に関して, 小腸・大腸 T 群 7 例, W 群で 3 例。膀胱は T 群で 4 例, 骨は T 群で 3 例に認めた。子宮頸癌(扁平上皮癌)に対する CCRT において, W 群と T 群は同等の全生存率, 無再発生存率, 再発率であり, W 群は有害事象が少ないことから有用な治療であることが示された。

8. 同時化学放射線療法後の子宮頸部遺残・再発例における化学療法の効果と安全性(小崎三鶴, 久高亘, 木全奈津子, 上田江里子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一)

2006 年 1 月から 2013 年 12 月の期間に, 当科にて子宮頸癌 I B1-IVA 期に対する初回治療として同時化学放射線療法(Concurrent Chemoradiotherapy; 以下, CCRT)を施行した 190 症例のうち, 再発または遺残に対する全身化学療法を施行した 29 例について, 年齢, 観察期間中央値, 進行期, 組織型, 再発までの期間, 再発部位, 急性期有害事象を後方視的に検討した。全生存期間中央値は 19.0 か月で, 再発までの期間が 6 ヶ

月以上の群，および化学療法奏効度がSD以上の群において，生存期間は有意に延長していた。化学療法のClinical benefit rateは68.9%であった。治療期間中における急性期有害事象で最も多く認められたのは好中球減少であった。有害事象による治療中止は1例であった。子宮頸癌CCRT後の再発または遺残症例における全身化学療法は有用である可能性が示された。

9. 当科における高齢婦人科悪性腫瘍患者に対する治療の現状と問題点(上田江里子，木全奈津子，小崎三鶴，仲宗根忠栄，金城淑乃，平良祐介，仲本朋子，若山明彦，久高亘，長井裕，青木陽一)

65歳以上の悪性腫瘍の罹患率，死亡率は65歳未満の患者と比べ，それぞれ11倍，16倍との報告がある中で，高齢者の悪性腫瘍に対する治療の忍容性，有害事象の発生予測に関するデータは限られている。今回我々は，当科の高齢者に対する治療の現状と問題点を明らかにすることを目的とし，過去10年間に当科で初回治療を行った65歳以上の悪性腫瘍患者256例を対象に，患者背景，治療法，治療完遂率，有害事象について診療録を後方視的に検討した。各症例は標準治療群，縮小治療群の二群に分類した。患者背景として，年齢分布は70代が127例と最も多く，年代別の標準治療施行率は60代が60%と最も高かった。

全生存率に関して，子宮頸癌は65～75歳の標準治療群で有意に良好であり，卵巣癌は標準治療群で良好な傾向にあった。体癌，卵巣癌の年代別の術後治療完遂率は，60代は70代と比べ有意に良好であった。

65歳以上の高齢者においても，標準治療が施行できる症例では全生存率の向上が期待できる可能性が示唆された。したがって，症例毎にCGAを用いた標準治療の適応をより詳細に評価することが重要と思われる。

10. 子宮体癌におけるリンパ節転移の術前予測に関する検討(木全奈津子，上田江里子，小崎三鶴，仲宗根忠栄，金城淑乃，平良祐介，仲本朋子，若山明彦，久高亘，長井裕，青木陽一)

子宮体癌の手術療法において，術前にリンパ節転移の有無を予測することは手術術式を検討するにあたり

有用と考えられる。そのため当院で子宮体癌手術療法を施行した255症例を対象とし，術前のリンパ節転移予測のリスク因子に関して後方視的に検討を行った。各症例において，年齢，病理組織型(腫瘍分化度)，術前CA125値，CT検査及びMRIを用いて，短径10mm以上のリンパ節腫大の有無，1/2以上の筋層浸潤の有無，子宮外伸展の有無，最大腫瘍径の各項目について評価を行った。多変量解析において，病理組織型(腫瘍分化度)，血清CA125値，リンパ節腫大，子宮外伸展，最大腫瘍径がリンパ節転移の独立したリスク因子となり，術前にリンパ節転移の有無を予測することは，手術術式を検討するにあたり有用である可能性が示唆された

11. 各種臨床試験・治験への登録・参加(長井裕，久高亘，平良祐介，金城淑乃，新垣精久，若山明彦，仲本朋子，青木陽一)

1) GOG試験(米国Gynecologic Oncology Groupが行う国際共同臨床試験)：平成22年に施設申請を行い平成23年に登録施設に認定された。以下の臨床試験の症例登録を開始した。

(1) A PHASE II EVALUATION OF TEMSIROLIMUS (CCI-779) (NCI SUPPLIED AGENT: NSC# 683864, IND# 61010) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL FOLLOWED BY TEMSIROLIMUS (CCI-779) CONSOLIDATION AS FIRST-LINE THERAPY IN THE TREATMENT OF STAGE III-IV CLEAR CELL CARCINOMA OF THE OVARY (GOG 0268)

(2) COMPARATIVE ANALYSIS OF CA-IX, p16, PROLIFERATIVE MARKERS AND HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) IN THE DIAGNOSIS OF SIGNIFICANT CERVICAL LESIONS IN PATIENTS WITH A CYTOLOGIC DIAGNOSIS OF ATYPICAL GLANDULAR CELLS (AGC) (GOG 0237)

(3) 低リスク妊娠性絨毛性腫瘍におけるアクチノマイシンD単回投与対メトトレキサート複数日投与のランダム化第III相試験 (GOG0275)

2) JCOG試験：平成21年からJCOG試験の登録施設に認定され，JCOG試験への登録を行っている。

(1) JCOG 1402：子宮頸癌術後再発高リスクに対す

る強度変調放射線療法 (IMRT)を用いた術後同時化学放射線療法の多施設共同非ランダム化検証的試験

(2)JCOG1412: リンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化第 III 相試験

(3)JCOG1203: 上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化比較試験

(4)JCOG1311: 初発子宮頸癌 IVB 期および再発・増悪・残存子宮頸癌に対する TC 併用療法 vs.

Dose-dense TC 併用療法のランダム化第 II/III 相比較試験

3) JGOG 試験: 婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG) が施行している臨床試験への登録・参加を行っている。

(1)ステージングが行われた上皮性卵巣癌 I 期における補助化学療法の必要性に関するランダム化第 III 相試験 (JGOG 3020)

(2)子宮頸部扁平上皮癌 Ia2 期における縮小手術の可能性を検討するための観察研究 (JGOG 1071S) 調査期間における対象症例 1 例を登録した。

(3)FIGO III 期以上の卵巣癌に対する初回化学療法を対象としたベバシツマブ併用化学療法の有用性を検討する前向き観察研究 (JGOG3022)

(4)ベバシツマブ既治療のプラチナ製剤抵抗性再発の上皮性卵巣がん, 卵管がん, 原発性腹膜がんにおける化学療法単剤に対する化学療法+ベバシツマブ併用のランダム化第 II 相比較試験 (JGOG3023)

(5)子宮肉腫に対する dose-dense TC 療法と triweekly TC 療法による術後補助化学療法, 再発後化学療法を比較するランダム化第 II/III 相比較試験

4) 治験:

(1)FIGO Stage III B 期の子宮頸癌患者を対象とした Z-100 第 III 相アジア共同試験

(2)思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後における子宮頸癌の HPV16・18 陽性割合の推移に関する長期疫学研究 (MINT project)

(3)GOTIC-002 LUFT 試験 局所進行子宮頸癌根治

放射線療法施行例に対する UFT による補助化学療法のランダム化第 III 相比較試験

(4)IVB 期・再発子宮頸癌に対する S-1 + CISPLATIN 併用療法と CISPLATIN 単剤療法の第 3 相比較試験 (JGOG DT 104)

(5)NK211 治験: NK211 (ハイカムチン)/CDDP 併用の子宮頸癌に対する臨床評価

(6)進行・再発婦人科癌患者を対象とした Perifosine の第 II 相試験

(7)ON04538 卵巣がん治験: プラチナ抵抗性の再発卵巣がんに対するニボルマブ対化学療法の第 III 相試験

(8)Japan CHARLOTTE: 卵巣癌に対する横断研究: BRCA 遺伝学検査に関する研究 CHARacterizing the cross-sectional approach to Ovarian cancer: genetic TEsting of BRCA

12. 沖縄県婦人科腫瘍登録(長井裕, 青木陽一)

沖縄県における婦人科悪性腫瘍の罹患率・予後を把握し, 予防および治療に役立てることを目的とし, 沖縄県婦人科腫瘍登録を立ち上げ 8 年目を向かえた。現在, 沖縄県福祉保健部健康増進課による沖縄県のがん登録事業が行われているが, 婦人科悪性腫瘍に関しては, 調査方法, データ内容とも十分満足の行くものとはいえない。そこで婦人科腫瘍を取り扱う医療機関中心の正確な沖縄県婦人科悪性腫瘍登録を立ち上げた。琉球大学医学部産婦人科に登録事務局を設置し平成 26 年の沖縄県婦人科悪性腫瘍の治療成績データの解析を行い, 日本産科婦人科学会沖縄地方部会誌第 38 巻に公表した。当科のホームページでも公開している。

II. 生殖内分泌学

1. 多価不飽和脂肪酸がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について(銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

わが国の社会では, 晩婚化により初産年齢が高齢化の一途をたどっており, 波及的な影響として望むとき

に子供に恵まれず、不妊治療を要するカップルが急増している。不妊治療における体外受精の実施件数も増加しており、その結果としてH22年では総出生児数に占める体外受精出生児数の割合が2.7%となるなど、こちらも増加の一途をたどっている。体外受精・胚移植(In vitro fertilization- Embryo transfer; IVF-ET)では顕微操作など技術の発展が著しいものの、最終的な妊娠成功には卵子や精子の質が重要であり、最近になって体外受精・胚移植における胚の質には食生活や生活習慣が影響を及ぼすとの報告がなされている(Braga et al. 2015 Reprod Biomed Online 31)。食生活をはじめとする生活習慣が妊娠や胚の質に及ぼす影響については社会的な関心が高まっているものの、どのような因子がどの程度、妊娠成功や胚の質に実際に関わっているかは明らかではなく、科学的な根拠に基づく詳細な解析が求められていた。卵子と顆粒膜細胞の細胞膜には豊富な脂肪酸が存在し、卵子の核成熟から胚発育までのエネルギー源として利用される。必須脂肪酸である α -リノレン酸は卵子の核成熟に関連しているという報告がある(Kim JY, et. al. 2001)。ヒトのIVF-ETにおいては、n-3系不飽和脂肪酸を多く摂取することと良好胚の獲得に相関があるとの報告や(Fatina H et al. 2011)、リノール酸は受精率と正の相関を、アラキドン酸は負の相関を認めた(Shaaker et al. 2013)との報告がある。しかしながら、国内外を通して不妊と生殖に関する研究は少なく、今回の研究テーマである卵胞液や血液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質、胚発生能、妊娠成立との関連については明らかになっていない。本研究では、IVF-ET施行例の血中脂肪酸濃度と卵胞液内脂肪酸濃度を測定した。血中脂肪酸濃度と卵胞液内濃度は相関を示した。卵胞液中のn-3多価不飽和脂肪酸/n-6多価不飽和脂肪酸比は受精率と正の相関を示し、EPAやDHAを含む魚類の摂食が受精に関連することが示唆された。しかしながら、それら脂肪酸がどのような形で存在しどのような代謝されているのかはまだ不明である。今後の研究課題としては、受精に関わる脂肪酸の同定と代謝、受精以降の胚発生における脂肪酸の役割について明らかにする。まず、血液中と卵胞液中の脂肪酸と卵子の

質、受精率の関連を検討し、受精に関わる脂肪酸を同定する。次に、同定した脂肪酸の血中、卵胞液中の代謝を明らかにする。さらに、同定した脂肪酸のIVF-ET実施者への経口投与(臨床研究)により卵子の質や受精率の向上や胚の質の向上が得られるかどうかについて明らかにする。

2. 帝王切開癒痕部妊娠の治療経験と治療後の妊娠予後について(平敷千晶, 銘苅桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

帝王切開癒痕部妊娠は異所性妊娠の稀な病態であり、その発生頻度は1,800~2,216妊娠に1例とされるが、近年の帝王切開率の上昇に伴い発生の報告は増加しつつある。子宮破裂や大量出血など予後不良な経過を辿る可能性があるため、早期に治療を行うことが重要である。しかし推奨される治療は未だ確立されておらず、Methotrexate (MTX)を用いた薬物療法、外科的な妊娠産物の摘出、子宮動脈塞栓術の併用など様々な方法が報告されている。2000年1月から2013年10月までの期間に、当科において治療した帝王切開癒痕部妊娠11例の治療転帰を調査した。2012年までは原則的に侵襲性の低いMTX局所注入療法を積極的に選択した。初回治療として11例中6例でMTX局所注入療法、2例で開腹妊娠産物除去術・癒痕部修復術、3例で腹腔鏡下妊娠産物除去術・癒痕部修復術を施行した。外科的に妊娠産物を除去した5例の経過が良好であったのに比較し、初回治療としてMTX局所注入療法を施行した6例中2例で追加治療が必要となった。追加治療が必要となった2例の血清hCG値は30,000mIU/mL前後とMTX局所注入療法を施行した症例の中では高く、そのうち1例は経過中大量の性器出血を来し開腹手術が必要となった。帝王切開癒痕部妊娠の治療後、4例で8妊娠が成立した。妊娠初期で流産となった2妊娠を除き、妊娠36週以降での選択的帝王切開を施行し生児を獲得した。生児獲得に至った全例において、周産期合併症は特に認めなかった。帝王切開癒痕部妊娠に対する外科的妊娠産物除去術は同時に癒痕部を修復することができることが利点であるが、その後の妊娠について周産期予後を改善するかどうかの検証が必要である。血清hCG値、

胎嚢の位置と瘢痕部筋層の菲薄化の程度、今後の挙児希望の有無などからそれぞれの治療法のメリット、デメリットを考慮し方針を決定することが望ましい。

3. 不良胚移植後妊娠の妊娠予後(赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 平敷千晶, 正本仁, 青木陽一)

体外受精の成績は向上してきたが、加齢や卵巣機能低下など、難治性不妊症と呼ばれる患者に対しての成績は、いまだ低い状態である。このような症例の多くは、排卵誘発剤に対する反応が極端に悪いため、1回の採卵で得られる受精卵の個数は少なく、1個も得られない周期も少なくない。貴重な受精卵が形態学的不良胚のみであった場合、移植後の流産、周産期予後に関して不安を訴える患者も多く、移植すべきか苦慮することがある。良好胚に比べると、不良胚の移植周期あたりの臨床的妊娠率、生児獲得率が低いことは、これまで多くの文献で報告されているが、不良胚移植後の妊娠転帰に関してはまだ不明な点が多い。良好胚移植後妊娠と不良胚移植後妊娠を比較し、不良胚移植後妊娠の妊娠予後を明らかにする。方法は、2008年1月から2014年12月の期間、当院で胚移植を施行した802周期のうち、良好胚のみを移植した周期(G群; n=338)と不良胚のみを移植した周期(P群; n=365)の妊娠転帰と周産期予後を比較した。良好胚は、初期胚はVeeck分類Grade2以上、胚盤胞はGardner分類3BB以上とし、それ以外を不良胚とした。胎嚢が確認できた場合を、臨床的妊娠と定義した。移植周期あたりのG、P群の臨床的妊娠率は37.6 vs. 15.6% (p<0.0001)、生児獲得率は25.7 vs. 7.7% (p<0.0001)で、G群が有意に高率であった。臨床的妊娠あたりのG、P群の生児獲得率は68.5 vs. 49.1% (p=0.013)とG群で有意に高く、流産率は26 vs. 40.4% (p=0.053)で有意差はないものの、P群で高率であった。生児獲得した症例のうち、単胎で妊娠転帰の詳細が得られた症例(G群; n=80, P群; n=25)で、出生体重、出生週数、分娩方法、SAG, LGA, preterm PROM, 早産率、低出生体重率、巨大児、臍帯動脈血pH<7.20、奇形率の項目で周産期予後を比較すると、いずれの項目も2群間に有意差はなく、周

産期予後は同等であった。結論として、不良胚移植は、臨床的妊娠後の生児獲得率が低く、流産が高率であったが、生児獲得例の周産期予後は良好胚と同等である。

4. 当院における若年がん患者に対する妊孕性温存法としての精子、卵子、胚凍結についての検討(銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

近年、若年がん患者のQOL向上の為、治療前の妊孕性温存に対する対策が求められている。当院で経験した若年がん患者の精子、卵子、胚凍結症例を検討し、その現状と課題について考察する。卵子・胚凍結に関しては、2012年10月~2015年4月の期間、当科で経験した卵子凍結6例、胚凍結5例を対象とし、臨床背景、採卵・凍結転帰について診療録をもとに後方視的に検討した。卵子・胚凍結は、Vitrification法で行い、乳癌症例は、アロマターゼ阻害剤を併用した。未受精卵子の採取・凍結・保存においては日本産婦人科学会ガイドラインに則り、本学の倫理審査会の承認を得て、文書同意の得られた方に実施した。患者の平均年齢は30.2歳(16~41歳)で、原疾患の内訳は乳癌7例、リンパ腫2例、脳腫瘍1例、悪性褐色細胞腫1例であった。卵子凍結例は6例中3例がカウンセリング後採卵を希望せず、4例は化学療法開始後であった。平均卵子凍結数は7.7個(3~16個)、平均胚凍結数は3個(0~7個)であった。化学療法施行後症例の採卵数中央値は5個(4~21個)で、AMHの平均値は0.47(0.35~0.59ng/ml)であった。卵巣刺激や採卵手術による合併症は認めなかった。現在全症例が原疾患治療中であり、融解胚移植に到達していない。化学療法後の症例は卵巣機能低下により採卵数は少なかった。採卵に伴う合併症は認めなかったが、妊娠分娩転帰については現時点で評価不可能であり、現状を十分説明した上で症例を重ねる必要がある。

次に、精子凍結について、対象は1998年2月~2015年6月に精子凍結を施行した39例。日本産科婦人科学会の見解に基づき文書による同意を得た。がん治療後にARTを希望する際、精液検査を実施した。化学療法前の38例、化学療法後の1例に精子凍結保存を施行さ

れた。凍結時年齢は平均 29.1 ± 7.9 歳 (16~48 歳) で 20 代が最多であった。疾患別内訳は精巣腫瘍 17 例, 悪性リンパ腫 8 例, 急性骨髄性白血病 6 例, その他 8 例であった。凍結時精液所見は, 精子量 3.3 ± 2.4 ml, 精子数 $58.2 \pm 81.2 \times 10^6$ /ml, 運動率 $52.9 \pm 29.3\%$ であった。また, 凍結時に乏精子症を 24 例 (61.5%), うち精巣腫瘍患者を 14 例 (58.3%) 認めた。ICSI 施行 9 例 (13 周期), うち 1 例は ART 開始前に精子が確認でき, 射出精子を使用した。使用した凍結融解精子の精液所見は, $21.8 \pm 21.8 \times 10^6$ /ml であった。ICSI にて 10 周期 (76.9%) が受精卵を得て, 5 周期 (38.5%) で生児を獲得した。受精卵を得られなかった 3 周期 (23.1%) は, 融解後所見が不良で運動精子を認めなかった。凍結の更新を希望しない, または治療後自然妊娠したので破棄希望が 2 例, 連絡が取れない症例を 12 例 (32.4%) 認めた。考察として, 凍結時 61.5% で乏精子症が確認され, 腫瘍そのものが造成機能低下の要因と考えられる。また, 精子凍結は凍結・融解のダメージにより融解後所見が不良となること, 化学療法後は抗がん剤の影響を受けることから, 治療開始前での精子凍結が有用である。

5. ホモシステインがヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について (赤嶺こずえ, 銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 平敷千晶, 杉山仁, 青木陽一)

ホモシステイン (Hcy) はメチオニンの代謝過程で生成されるアミノ酸であり, 精子数や運動率の減少, 卵の質の低下など, 生殖に及ぼす有害作用が報告されている。Hcy 代謝に必要な補酵素 (VB12, 葉酸) の摂取不足が Hcy 上昇の一因と言われているが, 食生活と不妊との関連に関する情報はほとんどない。本研究の目的は, FFQ 摂食アンケートでビタミン摂取量 (VB12, 葉酸) を算出し, 血清や卵胞液中の Hcy, VB12, 葉酸濃度との相関を評価し, ホモシステインがヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響を明らかにすることである。当科にて IVF を施行した 10 例を対象とし, 過去 1 年間の標準摂取量を food frequency questionnaire (FFQ) により聴取し, VB12, 葉酸の摂取量と血清濃度との相関を評価した。また, 血清と卵胞液中の葉酸, VB12, Hcy 濃度の相関を評価した。統計はピアソンの相関分析を

用いて行った。10 例の平均年齢は 36.2 ± 4 , 平均 BMI は 21.7 ± 3.2 あった。摂取 VB12 平均値は $4.4 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$, 葉酸平均値は $229 \pm 61 \mu\text{g/mL}$ であった。血清濃度は, VB12 平均値 $381 \pm 162 \text{ pg/mL}$, 葉酸平均値 $13.2 \pm 7.3 \text{ ng/mL}$, Hcy 平均値 $5.7 \pm 1.7 \text{ nmol/mL}$ で, 摂取量と血清量との相関は認めなかった。卵胞液中濃度は, VB12 平均値 $295 \pm 108 \text{ pg/mL}$, 葉酸平均値 $17.7 \pm 9.9 \text{ ng/mL}$, Hcy 平均値 $4.7 \pm 1.3 \text{ nmol/mL}$ で, 血清濃度とそれぞれ強い相関を認めた (VB12, $r^2=0.66$, 葉酸, $r^2=0.89$, Hcy, $r^2=0.73$)。結論として, FFQ より算出された葉酸, VB12 摂取量と血清濃度には相関を認めなかったが, 血清と卵胞液中の濃度には相関が認められた。今後は症例数を増やし, 卵の質および妊娠率との関連を追跡し, 食生活と不妊症との関連に関して解明していきたい。

6. Non-PCOS 症例のインスリン抵抗性が IVF-ET 治療成績に及ぼす影響 (銘苅桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

PCOS (polycystic ovary syndrome) はインスリン抵抗性に起因することから, インスリン抵抗性改善薬の適応となるが, Non-PCOS 症例でインスリン抵抗性を認めた場合の病的意義については不明な点が多い。不妊治療を要する女性の高齢化により, インスリン抵抗性を有する Non-PCOS 症例の増加が推測される。そこで本研究は, Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性の IVF-ET 成績に与える影響を明らかにすることを目的とした。2010.1~2012.12 に初回 IVF-ET を施行された Non-PCOS 症例 (本学会の PCOS 診断基準を充たさない症例) 116 症例を対象とし後方視的に検討した。HOMA: 空腹時血糖 \times インスリン値 / 405 が 2.5 以上をインスリン抵抗性ありと診断し, インスリン抵抗性ありとされた 28 症例を IR (+) 群, 抵抗性なしとされた 88 例を IR (-) 群として両群の IVF-ET 成績を比較検討した。IR (+) 群と IR (-) 群において, 年齢 (37.3 ± 5.3 vs. 37.3 ± 4.0 歳), FSH 基礎値 (8.4 ± 4.2 vs. 7.6 ± 2.2 mIU/ml), LH/FSH 値 (0.62 ± 0.5 vs. 0.75 ± 0.48) に有意差はなく, IR (+) 群の BMI は高い傾向を認めた (24.9 ± 3.8 vs. 22.5 ± 2.9 , $p = 0.08$)。採卵数は IR (+)

群で有意に少なかったが(6.0 ± 5.8 vs. 9.5 ± 5.8 個, p = 0.02), 受精卵数, 良好胚数は両群に有意差を認めなかった。また, IR(+)群と IR(-)群における採卵あたりの臨床的妊娠率(32.1 vs. 25%), 生児獲得率(17.9 vs. 14.8%), 流産率(33.3% vs. 41%)にも有意差を認めなかった。III度以上のOHSSと妊娠糖尿病は両群において各1例認められた。結論として, Non-PCOS症例におけるインスリン抵抗性は, IVF-ET治療成績に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

7. IVF 妊娠における Vanishing twin の妊娠予後に及ぼす影響(赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

目的: IVF 妊娠における vanishing twin(VT)と単胎妊娠, 双胎妊娠の妊娠転帰を比較し, VT の妊娠予後に及ぼす影響に関して検討すること。方法: 2000~2012年に当科で IVF 治療後臨床的妊娠が成立した 227 例のうち, 生児獲得となった 119 例を対象とした。双胎妊娠が成立後, 妊娠初期(12 週まで)に 1 子流産となった場合を VT と定義した。結果: 対象 119 例のうち, 単胎妊娠 86 例, VT 10 例, 双胎妊娠 23 例で, 年齢(35.7 ± 0.38 vs. 36.1 ± 1.1 vs. 34.5 ± 0.72 歳), 不妊期間(4.6 ± 3.2 vs. 4.0 ± 3.0 vs. 4.6 ± 0.76 年), 原発性不妊症(46.5 vs. 40 vs. 30.4%)の割合などの背景に有意差はなかったが, 単胎妊娠に比較し, VT, 双胎妊娠で移植胚数が多い傾向があった(2.01 ± 0.088 vs. 2.6 ± 0.26 vs. 2.61 ± 0.12 個)。また, 双胎妊娠例は全例, 新鮮初期分割胚移植による妊娠であった。妊娠予後は, VT, 単胎妊娠の出生体重 2798 ± 177 vs. 2876 ± 62g, 低出生体重児(<2500g)30% vs. 14.8%, 極低出生体重児(<1500g)10% vs. 2.5%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 38.4 ± 0.3 週(28-41), 早産率 20% vs. 10.8%, 34 週未満の早産率 20% vs. 4.8%で, 予後は同等であった。VT と双胎妊娠を比較すると, 出生体重 2798 ± 177 vs. 2106 ± 96g, p=0.0017, 低出生体重児(<2500g) 30% vs. 71.7%, p=0.025, 極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 17.4%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 34.9 ± 0.73 週(26-39), p=0.042, 早産率 20% vs. 69.6%, p=0.02, 34 週未満の早産率 20%

vs. 17.4%で, 双胎妊娠で低出血体重児, 早産の割合が高い傾向にあった。結論: IVF 妊娠における VT は, 単胎妊娠と同等の周産期予後を示すと考えられる。

8. 子宮動静脈奇形に対する待機療法の可能性について(銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

子宮動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM)は大量出血をきたす可能性があり, 子宮温存可能な治療法として子宮動脈塞栓術(UAE)が施行されることが多い。しかしながら UAE による卵巣機能低下が懸念されるため, 特に不妊治療症例に対しては UAE の施行を躊躇する場合がある。当科で経験した AVM 症例を後方視的に検討し, 待機療法の選択は可能か考察した。2010 年 9 月~2015 年 3 月の期間に, 流産後 AVM と診断された 10 例を対象とした。子宮内遺残や絨毛性疾患を除外でき, 経膈超音波のカラードップラーにて子宮筋層内にモザイクパターンを示す豊富な血流を有する腫瘤像を認めたものを AVM と診断した。大量性器出血や腫瘤径が大きく血流が豊富な症例は UAE の適応とし, 症状がなく腫瘤径の小さな症例は GnRH agonist を使用して経過観察を行った。10 例の年齢中央値は 37 歳(21~42 歳)。発症は自然妊娠後が 3 例, IVF-ET による妊娠後が 7 例, また D&C 後が 7 例, 自然流産後が 3 例であった。腫瘤径中央値は 21mm(11~69mm)であった。大量性器出血を認めた 5 例と腫瘤径が大きく出血のリスクが高いと判断された 2 例の計 7 例に UAE が施行され, うち 2 例は UAE 後 FSH の上昇を認め卵巣機能の低下により IVF を中断せざるを得なかった。出血がなく腫瘤径の小さかった 3 例(腫瘤径中央値 18mm)は GnRH agonist 8 週間の使用にて自然消失した。以上より, UAE により卵巣機能低下をきたす可能性を考慮し, 腫瘤径が小さく出血のない AVM 症例は GnRH agonist による待機療法を検討してもよいと考えられる。

9. 当科で経験した頸管妊娠症例の検討(宮城真帆, 銘苺桂子, 平敷千晶, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 青木陽一)

頸管妊娠は全妊娠の 8000~18000 例に 1 例, 全異所

性妊娠の中で発生頻度は約 0.15%で、極めて稀な疾患である。治療法としては、MTX 局所注入, single dose または multiple-dose MTX 全身投与, 子宮動脈塞栓後の suction curettage, 子宮鏡下病巣切除それらの組み合わせなどが報告されている。しかしながら, 症例数が少なく推奨される治療法は確立していない。当科では頸管妊娠に対する first line を MTX 局所注入療法としている。これまで経験した 3 例の経過を後方視的に調査し, 頸管妊娠の管理方法について考察する。尚, 異所性妊娠に対する MTX 療法は保険適応外使用であり, 当院の臨床研究倫理審査で承認され, 公費で行っている。MTX 局所注入の方法は, 胎児心拍陽性例では, 経腔超音波ガイド下に KCL 2ml を胎児胸腔内に注入し, 心拍停止を確認する。その後胎嚢を穿刺し, MTX50 mg を注入する。hCG 値は MTX 施行の day4 day7 に確認し, 下降率が 15%未満であった場合は, MTX の全身投与(筋肉注射) 50 mg/m²を追加する。症例 1 は妊娠 5 週で子宮内に胎嚢なく, 頸管に嚢胞認め, 頸管妊娠疑いで当科紹介, hCG 値は 6,466mIU/mL であった。MTX 局注療法を施行後 hCG は下降したが, 第 11 病日に hCG 再上昇を認め, MTX 全身投与を追加して治癒した。症例 2 は妊娠 5 週で出血にて前医を受診。子宮内に胎嚢認めず, 異所性妊娠で紹介となった。hCG 値は 323 と低値で下降傾向であり, 子宮内妊娠の自然流産としてフォローしていた。頸管付近に豊富な血流所見を認めた。当院初診から 3 週間後, 外来で大量性器出血を認め, バルーン留置でも止血得られず, 同日 UAE 施行した。症例 3 は凍結融解胚移植後に妊娠成立。頸管妊娠の疑いで 7 週で紹介受診し, hCG 値 83,518mIU/ml で, 頸管に血流豊富な GS を認めており, 胎児心拍陽性であった。MTX 局所注入療法を 1 回, MTX 全身投与を 6 回施行したが hCG53mIU/ml と陰性化せず, 子宮鏡下に頸部の腫瘍を切除した。絨毛性疾患は認めなかった。上記のように 3 例の転帰は全くことなることから, 頸管妊娠の経過は一樣ではなく, 早期の適切な診断と, 症例ごとに応じた治療法の検討が必要である。

10. 当院におけるプロゲステロン腔錠を使用した凍結融解胚移植の検討(大石杉子, 銘苅桂子, 宜保敬也,

長田千夏, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

凍結融解胚移植の黄体補充としてプロゲステロン腔錠(P腔錠)を使用した症例について臨床成績を解析し, 移植日の黄体ホルモン値(値)と臨床成績との関連の有無について検討した。2015年3月~12月の期間にP腔錠(1回100mg, 1日3回, 腔内投与)を使用して凍結融解胚移植を行った191周期を対象とし, 診療録を元に後方視的に検討した。年齢は38.5±0.3歳, 臨床的妊娠率22.0%, 着床率16.3%, 流産率7.3%, 移植日のP値は13.4±0.47ng/mlであった。症例を臨床妊娠有り群, 無し群に分け比較した検討では, 年齢(36.3±0.6歳 vs. 39.1±0.3歳; $p < .0001$), 胚盤胞移植率(66.7% vs. 34.2%; $p = .0002$)に有意差を認め, 移植胚数(1.3±0.1個 vs. 1.4±0.04個; $p = 0.17$), 良好胚移植数(0.7±0.1個 vs. 0.6±0.1個; $p = 0.74$), 移植前子宮内膜厚(10.5±0.4mm vs. 10.1±0.2mm; $p = 0.37$), 移植前E₂値(309.3pg/ml vs. 336.5pg/ml; $p = 0.48$)には有意差は認めなかった。両群間で移植日のP値(14.6ng/ml vs. 13.1ng/ml; $p = 0.16$)にも有意差はみられなかった。また移植日P値<10ng/mlであった61周期において, 腔錠を400mg/日に増量した周期(n=27)と増量せず300mg/日のまま経過をみた周期(n=34)では臨床妊娠率(11.1% vs. 23.5%; $p=0.31$), 流産率(0% vs. 11.8%; $p=0.12$)に有意差は認めなかった。P腔錠を使用した凍結融解胚移植において, 移植日のP値と臨床成績には有意な関連はみられないことが示唆された。

11. 安全な腹腔鏡下子宮筋腫核出術のための術前評価(銘苅桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 久高亘, 青木陽一)

腹腔鏡下筋腫核出術は筋腫を細切して腹腔外へ摘出するため, 想定外の肉腫であった場合腹腔内へ播種させるリスクがある。子宮肉腫を除外し診断率向上のための因子を検討する。2010年1月~2016年2月までに, 子宮筋腫または子宮肉腫の診断で手術を施行し術後確定診断の得られた228例について診療録を後方視的に調査した。術後病理診断にて子宮肉腫症例と子宮筋腫症例の術前評価項目を比較検討した。子宮筋腫の診断

で手術を施行された184例の術後病理診断はすべて、平滑筋腫を含む良性腫瘍であった。術前に子宮肉腫が疑われた44例のうち、子宮肉腫を含む悪性腫瘍であったのは19例(43.2%)であり、当科の正診率89%(203/228)、子宮肉腫を含む悪性腫瘍の陽性的中率(PPV)は43.2%(19/44)、陰性的中率(NPV)は100%であった。術前に子宮肉腫を疑われた44例について、子宮肉腫であった14例(肉腫群)と術後診断が良性であった25例の比較では、肉腫群において血清LDH値陽性率が有意に高かったが(57.1% vs 12%, $p=0.01$)、PPVは78.6%と低値であった。MRI拡散強調画像においては肉腫群において拡散抑制が高率であり(100% vs 41.2% $p=0.012$)、NPVが100%であったがPPVは53.3%と低値であった。子宮内膜細胞診はPPV100%、NPV73.9%といずれも高値であるが、施行頻度71.8%と低かった。MRI拡散強調画像における拡散低下のNPVは100%であり、肉腫を除外する有効な検査であるが、PPVが低く、疑陽性率が高い。PPV、NPVともに高い子宮内膜細胞診の施行頻度を上げることで診断率上昇に寄与する可能性がある。

12. 体外受精における採卵決定時の卵胞径に関する検討(平敷千晶, 銘苅桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

体外受精・胚移植では、主席卵胞径18mmで採卵を決定することが一般的である。この基準はGnRHアナログが治療に導入される以前からのものであり、治療方法が著しく変化した現在、改めて評価される必要がある。採卵決定時の主席卵胞径が体外受精・胚移植の治療成績に影響を及ぼすかどうかを検討する。2015年1月から2016年6月までの期間、当科で採卵手術を施行した193周期を対象とした。過排卵刺激法(GnRHアンタゴニスト法, ショート法: COH法), 低刺激法(クロミフェン法: mild法)において、採卵決定時の主席卵胞径を18mm未満, 18-21mm, 22mm以上の3群に分類し、治療成績を後方視的に検討した。COH法では、採卵数, 受精卵数は18-21mm群でそれぞれ 12 ± 9.9 個, 7 ± 6.9 個と, 18mm未満群 5 ± 5.8 個, 3 ± 3.8 個, 22mm以上群 8.5 ± 10.6 個, 4 ± 7.9 個に比し有意に増加した($p=0.006$,

0.021)。mild法では、採卵前 E_2 値は22mm以上群で 955 ± 71 pg/mLと18mm未満群 440 ± 281 pg/mL, 18-21mm群 874 ± 591 pg/mLに比較し有意に高いが($p=0.0001$)、採卵数, 成熟卵数, 受精卵数, 良好胚数に有意差は認めなかった。移植まで完遂した167周期において、18-21mm群, 18mm未満群, 22mm以上群の臨床的妊娠率(13.9%, 16.7%, 0%), 継続妊娠率(5.6%, 6.7%, 0%)に差は認めなかった。COH法では18-21mm群で採卵数, 受精卵数は増加したがmild法では採卵数, 成熟卵数, 受精卵数, 良好胚数に有意差は認めず、移植あたり臨床的妊娠率, 継続妊娠率は3群とも同等であった。採卵決定時の卵胞径は成績に影響しない可能性がある。

13. 排卵によるキャンセルのリスクが高いPoor responder に対し小卵胞径で採卵決定することの有有用性について(銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

Poor responder に対する体外受精・胚移植においては、卵胞径が小さいうちに排卵してしまうことがあり、採卵に至らずキャンセルとなるリスクが高い。早期の排卵や黄体化を回避するために小さい卵胞径で採卵を決定することの有有用性について検討する。2014年1月~2015年9月までの期間に、IVF-ETを施行された卵巣機能低下の88例, 171周期を後方視的に調査した。Poor responderの定義はBologna criteriaを満たす症例とした。排卵誘発はクロミフェン療法で行い、前周期に16mm未満で排卵しキャンセルとなった症例は16mm未満での採卵を決定した。卵胞径が16mm未満で採卵を決定された28例48周期(小卵胞群)と、卵胞径が16mm以上で決定された60例123周期(通常群)とに分け、IVF成績を比較した。凍結融解胚移植を施行した。小卵胞群と通常群において年齢(40.1 ± 3.0 歳 vs. 39.9 ± 3.1 歳, $p=0.7$)、AMH値(0.52 ± 0.46 vs. 0.66 ± 0.45 , $p=0.054$)、basal FSH(19.9 ± 9.1 vs. 15.9 ± 6.7 , $p=0.083$)に有意差はなかったが、小卵胞群でAMHが低く、basal FSHが高い傾向にあった。平均採卵決定時卵胞径は小卵胞群で14.3mm, 通常群で18.2mmであった。発育卵胞数は小卵胞群で有意に少なかったが(2.75 ± 1.6 個 vs. 3.27 ± 1.4 個, $p=0.046$)、採卵数

(1.74±1.2個 vs. 1.97±1.3個 $p = 0.28$), 受精卵数 (1.70±1.1個 vs. 1.75±0.83個 $p = 0.84$), 良好胚数 (0.30±0.47個 vs. 0.44±0.54個, $p = 0.2$)に有意差はなかった。融解胚移植を行った63周期については、小卵胞群と通常群で有意差は認めなかった。排卵によるキャンセルのリスクが高いPoor responderに対し、卵胞径が小さいうちに採卵を決定することで排卵のリスクを回避し通常の卵胞径で決定できる群と同等のIVF成績が期待できる。

14. 当院におけるIVF-ET出生児の性比に関する検討 (長田千夏, 銘苅桂子, 宜保敬也, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

胚盤胞移植では男児出生率が高いことや、ICSIによる出生児は自然妊娠や媒精に比べ男児が減少することが報告されている。また、ICSIでは精子を手技者が選別する為、性比に人為的要素が影響している可能性がある。今回、ICSIや胚盤胞移植が出生児性比に影響を与えるかどうかを明らかにすることを目的とした。当院で2004年から2015年にIVF-ETより出生した165人を対象とした。出生症例の受精方法を媒精(n=89), ICSI(n=76), 初期胚移植(n=66)と胚盤胞移植(n=99)に分け、更にICSIによる出生児76人中手技者の特定できた56人は、手技者A, B, Cとし性比を比較した。精子処理はSwim down法で行い、統計は χ^2 検定を使用した。男児の割合は媒精で58.4%(52 / 89例), ICSIで55.3%(42 / 76例)と有意差は認めなかった($p=0.82$)。胚盤胞移植の男児の割合は59.6%(59 / 99例), 初期胚移植の男児の割合は53.0%(35 / 66例)と有意差は認めなかった($p=0.40$)。媒精での胚盤胞移植による男児の割合は63.3%(31 / 49例), 媒精での初期胚移植による男児の割合は52.5%(21 / 40例)で有意差は認めなかった($p=0.31$)。ICSIでの胚盤胞移植の男児の割合は56.0%(28 / 50例), ICSIでの初期胚移植の男児の割合は53.8%(14 / 26例)で有意差は認めなかった($p=0.86$)。ICSI手技者別の男児の割合は、A 50.0%(16 / 32例), B 61.5%(8 / 13例), C 58.3%(7 / 12例)で有意差は認めなかった($p=0.74$)。以上より、今回の検討で当院における受精方法, 移植時期, ICSI手技者

の違いは性比に影響を与えていないと考えられた。

15. 当院における無精子症患者のTESEおよびIVF成績の検討 (宜保敬也, 銘苅桂子, 長田千夏, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

当院では無精子症患者に対して泌尿器科と連携し精巣内精子回収法(Testicular Sperm Extraction; TESE)を行い、得られた精子を凍結保存しICSIを行っている。今回、無精子症患者のTESEおよびIVFの成績を検討した。2012年1月から2016年4月にTESEを施行したConventional-TESE(C-TESE)11症例, Microdissection-TESE(MD-TESE)17症例を対象に、精子回収率を比較した。TESE施行後、ICSIを施行した閉塞性無精子症(OA群), 非閉塞性無精子症(NOA群), 重度乏精子症(重度oligo群: 精子濃度 5×10^6 /ml未満)の3群で2PN率, Day-3良好胚率(Veeck分類Grade2以上), 胚移植あたりの妊娠率及び流産率をt検定および χ^2 検定で統計処理を行った。精子回収率は、C-TESE 90.9%(10 / 11例), MD-TESE 47.1%(8 / 17例), 症例別ではOA 92.9%(13 / 14例), NOA 44.4%(4 / 5例)であった。精子回収後ICSIを施行したOA群12症例20周期, NOA群2症例3周期, 重度oligo群38症例45周期の3群での2PN率は57.2%(91 / 159個) vs. 81.8%(18 / 22個) vs. 60.3%(135 / 224個), 良好胚率は46.2%(42 / 92個) vs. 44.4%(8 / 18個) vs. 48.1%(65 / 135個), 胚移植あたり妊娠率は、21.4%(6 / 28個) vs. 33.3%(2 / 6個) vs. 20.5%(9 / 45個), 流産率は33.3%(2 / 6個) vs. 50.0%(1 / 2個) vs. 44.4%(4 / 9個)であった。いずれも各群間において有意な差は認められなかった。またIVFキャンセルが2症例あり、ともに凍結時には微動または不動精子を認めたものの、融解時に精子を発見することができなかったことによるものであった。MD-TESEを施行した約半数で精子回収が可能で、OA症例では2PN率, 良好胚率, 妊娠率でほぼ同等の成績であった。また、精子凍結保存後のIVFキャンセル回避のために極小精子凍結にて良好精子の確保を行うことを検討している。

III. 産科・周産期医学

1. 帝王切開既往例の妊娠後期における子宮下節超音波評価に関する研究(金城忠嗣, 屋良 奈七, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 青木陽一)

子宮下節は帝王切開で子宮を切開する部位であり、次回妊娠時に「減弱部」として子宮創部離開や子宮破裂の部位となりうる。帝王切開既往例において妊娠後期に子宮下節の筋層の厚さを超音波で計測することは陣痛中の子宮筋層離開のリスク推定に有用な可能性がある。本研究の目的は帝王切開既往例における妊娠満期の経膈超音波での帝王切開創部評価の意義を明らかにすることである。

当科で帝王切開を行った37週から41週の妊婦89例を、既往帝王切開の単胎妊娠69例をA群、子宮手術のない20例をB群に分けて、帝王切開前に超音波による子宮下節(Lower Uterine Segment: LUS)筋層の厚さ計測を行った。次いで術中子宮切開前に視診によるLUS grading評価を行った。視診でのLUS gradingは子宮下節の術中所見によって次の4つに分類した。grade I; 下部筋層に異常を認めない, grade II; 子宮下節に子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化を認める, grade III; 子宮内容を透見できる程度の筋層菲薄化を認める, grade IV; 漿膜のみを残して筋層が欠損する。解析法としては、視診LUS gradingと術中超音波LUS筋層厚の関連について調べ、帝王切開既往例の子宮破裂予知に関して子宮下節超音波評価の有用性を検討した。成績として、視診によるLUS grading評価に関してはA群では35例がgrade I, 26例がgrade II, 6例がgrade III, 2例がgrade IVであった。B群は全例grade Iであった。LUS grade I, IIとgrade III, IVでは、子宮筋層厚(mLUS)で差があった(0.67mm vs. 2.047mm: $P=0.0001$)。また、LUS厚(fLUS)でも差があった(2.52mm vs. 4.37mm: $P=0.0005$)。LUS grade III, IV予測のため、母体年齢、経産回数、前回帝王切開からの期間、分娩時週数、新生児体重、帝王切開回数、前回帝王切開時の陣痛、fLUS、mLUSで単変量解析を行った。fLUS、mLUSのみがLUS grade III, IVに関連した危険因子として同定された。

mLUSとfLUSについて、LUS grade III, IVを予測する

至適厚を求めるため、ROC曲線を利用した。その結果、mLUSのカットオフ値は0.97mm、fLUSのカットオフ値は3.13mmと算出され、そのAUCはそれぞれ0.910, 0.877であった。mLUSのカットオフ値を0.97mmとし、LUS grade III, IVを陽性とする、感度87.5%(7/8)、特異度87.7%(71/81)、陽性的中率41.2%(7/17)、陰性的中率98.6%(71/72)であった。fLUSのカットオフ値を3.13mmとし、LUS grade III, IVを陽性とする、感度75.0%(6/8)、特異度91.4%(74/81)、陽性的中率46.2%(6/13)、陰性的中率97.4%(74/76)であった。

結論として帝王切開前の子宮下節のエコーでの評価は、帝王切開時の子宮下節の状態とよく関連し、子宮破裂、子宮筋層離開を事前に予測する有用な方法であることが示唆された。

2. 円錐切除後妊娠の流早産発生と子宮頸管顆粒球エラストラーゼ値、組織学的絨毛羊膜炎との関連について(屋宜久子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

子宮円錐切除後妊娠は早産ハイリスクとされているが、早産機序に関して一定の見解がない。我々は円切での組織切除による頸管の感染防御の破綻が局所感染を介して流早産を起こすとの着想に至った。円錐切除後妊娠例の流早産と子宮頸管顆粒球エラストラーゼ値、組織学的絨毛羊膜炎(組織的CAM)の関連を調べ、炎症・感染の流早産への関与について検討した。

2004年1月から2016年3月の期間に妊娠18週以降まで継続した単胎妊娠例のうち切迫流早産の診断で顆粒球エラストラーゼ値が測定されていた69症例について後方視的に検討した。対象を円錐切除後妊娠で正期産となった群20例(円切正期産群)、円錐切除後妊娠で流早産となった群15例(円切流早産群)、円錐切除歴のない正期産群34例(円切なし正期産群)の3群に分けて比較した。その結果、妊娠18週~32週の頸管顆粒球エラストラーゼ値は、円切正期産群が $3.4 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ 、円切流早産群 $4.6 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ 、円切なし正期産群 $2.2 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ で3群間に有意差を認め、円切流早産群で最も高値であった($p=0.0001$)。円切流早産群で卵膜病理検査が行われた10例中7例に、Blanc分類II度

以上の組織的 CAM を認めた。

今回の検討から円錐切除後妊娠例の早産リスク評価に妊娠 18~32 週の頸管顆粒球エラストラーゼ値の測定が有用であることが示唆された。また円錐切除での頸管組織の欠損により生じた感染防御の破綻が局所感染を介して流早産を引き起こす可能性が示唆された。

3. 向精神薬投与妊婦から出生した新生児の薬物離脱症候群についての研究(本村朱里, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一, 呉屋英樹, 飯田展弘, 吉田 朝秀)

向精神薬投与妊婦の出生児においては、胎児期の経胎盤的な薬物暴露が中断することで発症する薬物離脱症候群のリスクが高いことが知られているが、我が国における新生児薬物離脱症候群の発症率、症状の内訳に関しては詳細な報告がごく少ない。向精神薬投与妊婦とその出生児に関して、母体患者背景と出生児の薬物離脱症状を調べ、その発症率、症状の頻度、治療の要点について検討した。

精神疾患を有し分娩まで向精神薬を投与されていた妊娠例中、妊娠 36 週未満早産、胎児先天異常、出生児に症状を発現する合併症を有した例を除いた母体 43 例、その出生児 45 例を対象とし、診療録から母体の患者背景、分娩週数、児出生体重、分娩様式、精神疾患名、投与薬剤を後方視的に調査した。出生児に関しては、磯部らの新生児薬物離脱症候群チェックリストを用いて離脱症状を観察しスコア化して記録した。母体および出生児因子を検討し、児の薬物離脱症候群の発生率、離脱症状の内訳、母体投与薬剤数と児離脱症状発現の関連を検討した。成績としては、平均分娩週数は 38.6 ± 1.8 週、出生体重 2946.3 ± 535.6 g、経膈分娩が 28 例 (65.1%)、帝王切開が 15 例 (34.9%) であった。双胎妊娠が 2 例認められた。母体精神疾患は統合失調症が 25 例 (54%) で最も多く、うつ病 7 例 (16%)、双極性障害 4 例 (9%)、パニック障害 4 例 (9%) の順であった。児の離脱症状は新生児 45 例中 34 例 (75.6%) に認められ、薬物治療の対象になりうるチェックリストスコア 8 点以上の例は 3 例 (6.7%) であった。母体の向精神薬投与薬剤数と児離脱症状発現率の関連については、単剤投

与母体では児離脱症状が 40.0% に認められたのに対し、複数剤投与母体では 85.7% であり後者で有意に高率となっていた ($p=0.007$)。児離脱症状では易刺激性が 14 例と最も多く、続いて傾眠 11 例、嘔吐 10 例であった。全体としてチェックリスト 16 項目中 12 項目の症状が認められ、症状は多岐に渡っていた。チェックリストスコア 8 点以上の 3 症例については、母体疾患は統合失調症、パニック障害、境界性人格障害かつアルコール依存症で、いずれも複数剤投与例であった。3 例中 2 例で呼吸障害を呈し 1 例は気管内挿管、1 例は N-CPAP を要した。3 例全てに不安興奮状態を認め 2 例は振戦を呈し抗痙攣薬投与を要した。

結論として向精神薬投与妊婦の出生児の薬物離脱症状は多彩で、特に複数剤投与母体の場合は発症リスクが高く、挿管、人工呼吸や抗痙攣薬投与を要する例も認められるため NICU を有する周産期施設での分娩が望ましいと考えられた。

4. 前置癒着胎盤例における予防的大動脈 balloon 留置下帝王切開術の治療成績の検討(正本仁, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

前置胎盤を伴った癒着胎盤は産科疾患の中で最も出血リスクが高く、帝王切開時に内腸骨動脈や子宮動脈の結紮、塞栓、子宮内 balloon 留置等の併用が報告されているが、外腸骨動脈系の側副血行路が存在するためそれらでは止血困難な場合がある。本症の出血リスク低下に大動脈下部での血流遮断が有効と考えられるが、その種の報告はわずかしかない。当科で試みている前置癒着胎盤例に対する大動脈 balloon 留置下帝王切開術の治療成績について検討した。

2007 年から 2016 年に予防的大動脈 balloon 留置を併用し帝王切開を行った前置癒着胎盤の 8 例を対象とし、術後診断、術式、術中出血量を後方視的に調査した。術後診断については、子宮摘出例は摘出標本の病理所見で、子宮温存例は術中所見に基づいて行った。

成績としては、術後診断に関しては穿通胎盤が 3 例、嵌入胎盤が 4 例、付着胎盤が 1 例であった。術式の内訳は胎盤剥離を行わない Cesarean hysterectomy が 6 例、胎盤剥離を行った帝王切開が 2 例で、後者 2 例は

いずれも子宮温存がなし得た。balloon カテーテルの挿入法は7例が大腿動脈へのSeldinger法、1例が大腿動脈 cut down 法であり、血流遮断時間は最短が11分間、最長90分間で、balloonの拡張回数は全て1回であった。術中出血量に関しては胎盤剥離を行わない Cesarean hysterectomy 6例では2835g~11800gであったがballoonによる血流遮断中の出血量は1,353g~3959gであった。胎盤剥離を行い子宮温存がなし得た帝王切開2例の術中出血量はそれぞれ1556g, 1580gであった。術中 shock vital を呈した例はなく、術後特別な治療を要した合併症も全例で認めなかった。

結論として予防的大動脈 balloon 留置は、前置癒着胎盤例の出血リスクを軽減するための選択肢になり得るが、大量出血となる症例もあり、さらなる術式の工夫、合併症発生率の検討が今後の課題である。

5. 帝王切開子宮切開創マーキングの子宮筋層菲薄化防止効果について(金城忠嗣, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 青木陽一)

帝王切開の際、良好な創傷治癒を目的に子宮切開創部の上下筋層を正しく合わせて縫合することは、子宮筋層の菲薄化を回避し次回妊娠の子宮破裂リスクを低下させるのに極めて重要である。当科では子宮筋層切開前に切開予定部をマーキングし、筋層縫合時にこのマーキング部位を参考に切開面を正しく合わせる術式を導入している。帝王切開での子宮切開創マーキングが子宮筋層の菲薄化防止に有効か検討した。

2013年10月~2016年1月の期間に、帝王切開既往がある単胎妊娠の予定帝王切開例を対象とした。対象を前回帝王切開時に子宮筋層をマーキングしたA群、マーキングしてないB群に分け、術前の子宮下節(lower uterine segment: LUS)の計測値とLUSのgradeを両群で比較検討した。

LUSの厚さは、帝王切開前に経膈超音波を用い、全層(full LUS: fLUS)と筋層(muscular LUS: mLUS)の両者を測定した。帝王切開時のLUS肉眼所見は、grade I; 異常を認めない, grade II; 子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化, grade III; 子宮内容を透見できる筋層菲薄化, grade IV; 漿膜のみを残した筋層欠損, とした。

成績として、A群は10例、B群は36例であり、超音波のfLUS, mLUS計測値は2群間で差がなかった。LUSのgrade IIIとIVはB群でのみ確認された。LUS grade II・III・IVを子宮筋層菲薄化群とし、両群で統計的な差があるか検討したところ、A群で有意差をもってII・III・IVが少ない結果となった(p=0.03)。

結論として、帝王切開時に子宮切開創をマーキングした群は菲薄化が少なかった。帝王切開時に予定切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化を防ぐことができることが示唆された。

6. 75g OGTT 1 point 陽性妊娠糖尿病例の治療介入予後についての検討(正本仁, 小野愛菜, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

2010年導入の妊娠糖尿病(GDM)の新診断基準により、妊娠中75g OGTTで空腹時、糖負荷後1時間、2時間血糖値の3 point 中2 point 以上が基準値を越えるとされていたGDMが、1 point 陽性例まで拡大された。しかし1 point 陽性GDM例の治療介入後の妊娠予後については報告が少なく、1 point 陽性例に2 point 陽性と同じGDM食事療法を行うことにより light for date (LFD) 児が増加するのではとの懸念も示されている。1 point 陽性GDM例で新診断基準導入前のためGDM治療を行わなかった例と新基準導入後治療介入した例、コントロールとして耐糖能正常とされた例の妊娠・分娩・出生児に関する臨床的因子を比較し、1 point 陽性GDM例の治療後の予後を検討した。

妊娠中75g OGTT 1 point 陽性例を、新基準導入前の2004年~2010年7月にGDMの治療を行わず経過した妊婦40例、出生児43例(双胎妊娠3例)を無治療群、新基準導入後の2010年7月~2015年4月に治療として食事療法またはインスリン療法が行われた妊婦39例、出生児41例(双胎妊娠2例)を治療介入群、治療介入群と同期間の耐糖能正常として扱われた妊婦40例、出生児42例(妊娠2例)を正常群として3群に分類した。対象の分娩週数、分娩様式、妊娠高血圧症候群(PIH)発症率、児出生体重、児合併症について診療録を後方視的に調査し3群間で比較した。成績としては、妊娠予後に関しては、分娩週数中央値は正常群39.0週

(22.7-41.7週), 治療介入群 39.1週(28.0-41.4週), 無治療群 39.3週(34.1-41.7週)で, 3群において差がなかった。PIH発症率は正常群 2.5%, 治療介入群 15.4%, 無治療群 12.8%であり 3群で差は認められなかった。帝王切開率は正常群 45.0%, 治療介入群 35.9%, 無治療群 45.0%で 3群で差がなかったが, 児頭骨盤不均衡または巨大児を適応とした帝王切開が無治療群 7/18例(38.9%), 治療介入群は 1/14例(7.1%)で, 胎児過剰発育と関連するこれらの疾患を適応とした帝王切開が無治療群で多い傾向にあった。出生児予後に関しては, 出生体重中央値は正常群 3033g(558-3850g), 治療介入群 3154g(1176-4184g), 無治療群 3282g(1786-4130g), heavy for date(HFD)児分娩率は正常群 11.9%, 治療介入群 19.5%, 無治療群 32.6%, LFD児分娩率は正常群 16.7%, 治療介入群 12.2%, 無治療群 4.7%, 新生児低血糖は正常群 0%, 治療介入群 7.3%, 無治療群で 7.0%, その他児合併症は正常群 11.9%, 治療介入群 12.2%, 無治療群 18.6%であり, HFD児分娩率において正常群と無治療群の間に有意差を認めた(p=0.03)。

結論として 75gOGTT 1point 陽性 GDM 例では, 治療により HFD 児分娩率が正常例と同等となる可能性があること, また 1point 陽性 GDM 例に治療介入しても, 正常群に比較して LFD 児は増加しないことが示唆された。

7. 当科における胎児胸腔内腫瘍性病変症例の検討 (小崎三鶴, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

胎児胸腔内病変を認めた症例では, 胎児水腫, 腔水症などを呈し出生後の呼吸不全や循環不全発症のリスクが高いことが指摘されており, 出生前診断に基づいた出生後治療計画が予後向上に重要とされている。当科で管理した胎児胸腔内腫瘍性病変の症例について出

生前および出生後診断, 治療, 新生児予後について検討した。

2006年~2015年8月に妊娠・分娩管理を行った胎児胸腔内腫瘍性病変を有した44例を対象とし, 出生前および出生後診断とその正診率, 分娩週数, 分娩法, 出生体重, 死産率, 新生児予後, 児長期予後について診療録を後方視的に調査した。診断は主に胎児の超音波所見とMRI所見を参照して行った。成績として, 出生後診断の内訳に関しては44例中28例が先天性横隔膜ヘルニア(CDH)と最多で, 次いで8例が先天性嚢胞性腺腫様奇形(CCAM)であった。上記2疾患で全体の約8割を占め, その他の疾患としては気管支閉鎖症, 肺分画症, 気管支原性嚢胞等を認めた。母体を出生後診断別にCDH群, CCAM群, その他の疾患群の3群に分け比較したところ, 分娩週数, 出生体重は3群で差を認めず, 分娩法に関しては胎児適応での緊急帝王切開例がCDH群5例(25%), CCAM群で1例(25%)に認められたが, その他疾患群では全例経膈分娩となっていた。胎児死亡または新生児死亡となった例はCDH群では6例認められたが, 全例に染色体異常またはCDH以外の複数の合併奇形を認めた。CCAM群とその他疾患群では死亡例を認めなかった。出生前と出生後の診断の相違に関しては, 出生後CDHと診断された28例は全例出生前もCDHの診断となっており, 正診率は100%であった。一方で出生前にCCAMが疑われた12例中出生後もCCAMと診断された例は8例で, 正診率は約66%と低い傾向にあった。診断が異なった4例の出生後診断は肺分画症2例, 気管支閉鎖症1例, 両疾患合併1例であり, これらの疾患とCCAMⅢ型との鑑別の困難さが示唆された。

結論として胎児胸腔内病変例では胎児治療の適応評価, 出生後の治療計画や予後の推定には正確な出生前診断が重要であるが, CCAMⅢ型と他疾患の鑑別に関してはさらなる診断精度の向上が望まれる。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 青木陽一: 婦人科がん治療ガイドラインエッセンシャル 2016年版 日本婦人科腫瘍学会(編), 金原出版 東京 2016. (B)
- BD16002: 青木陽一: 患者さんとご家族のための子宮頸がん 子宮体がん 卵巣がん 治療ガイドライン 第2版 日本婦人科腫瘍学会(編), 金原出版 東京 2016. (B)
- BD16003: 銘苅桂子: あなたも名医! プライマリケア現場での女性診療 池田祐美枝, 対馬ルリ子(編)妊娠9ヶ月, お腹が痛い! 妊娠中の緊急疾患(P91-P95), 日本医事新報社 東京 2016. (B)
- BD16004: 正本仁: 周産期異常産褥 産褥熱 産婦人科研修の必修知識 2015 日本産科婦人科学会(編), 公益社団法人 日本産科婦人科学会 東京 2016. (B)

原著

- OI16001: Umayahara K, Takekuma M, Hirashima Y, Noda S, Ohno T, Miyagi E, Hirahara F, Hirata E, Kondo E, Tabata T, Nagai Y, Aoki Y, Wakatsuki M, Takeuchi M, Taoita T, Takeshima N, Takizawa K. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced uterine cervical cancer: the JACCRO GY-01 trial. *Gynecol Oncol* 140: 47-49, 2016. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.12.008. (A)
- OI16002: Mekar K, Oishi S, Akamine K, Kinjo T, Heshiki C, Masamoto H, Aoki Y. The effect of insulin resistance on in vitro fertilization-embryo transfer in women without polycystic ovarian syndrome. *Open J Obstet Gynecol* 6: 157-166, 2016. DOI: 10.4236/ojog.2016.63020 (A)
- OI16003: Heshiki C, Mekar K, Shimoji Y, Ohishi S, Akamine K, Sugiyama H, Kinjo T, Masamoto H, Aoki Y. Cesarean scar pregnancy: 11 case series experience and review of the literature regarding subsequent pregnancy. *Open J Obstet Gynecol* 6: 8-15, 2016. DOI: 10.4236/ojog.2016.61002. (A)
- OI16004: Kinjo T, Masamoto H, Mekar K, Taira Y, Chinen Y, Nitta H, Aoki Y. Measurements of the lower uterine segment at term in women with previous Cesarean delivery. *Open J Obstet Gynecol* 6: 1-7, 2016. DOI: 10.4236/ojog.2016.61001. (A)
- OI16005: Imoto S, Inamine M, Kudaka W, Nagai Y, Wakayama A, Nakamoto T, Ooyama T, Aoki Y. Failure patterns and prognostic factors in patients with vulvar cancer treated with primary surgery: A single-center experience. *SpringerPlus* 2016; 5: 125. DOI 10.1186/s40064-016-1767-7 (A)
- OI16006: Shimada M, Sato S, Oichi T, Itamochi H, Kigawa J, Takeshima N, Aoki D, Aoki Y, Nambu Y, Ochiai K. Feasibility study on combination chemotherapy using nogitecan hydrochloride (Topotecan) and cisplatin for metastatic, persistent, or recurrent patients with uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 21: 969-974, (A)

- OI16007: Oishi S, Kudaka W, Toita T, Ariga T, Nakamoto T, Wakayama A, Nagai Y, Kaneshima I, Nishihira K, Aoki Y. Prognostic factors and treatment outcome for patients with stage IVB cervical cancer. *Anticancer Res* 36; 3471-3476: 2016. (A)
- OD16001: 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 当科における胎児胸腔内腫瘍性病変症例の検討. *沖縄産婦誌* 38: 17-21, 2016. (B)
- OD16002: 屋宜久子, 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 円錐切除後妊娠における流早産発生と子宮頸管顆粒球エラストラーゼ値との関連について. *沖縄産婦誌* 38: 33-38, 2016. (B)
- OD16003: 徳嶺辰彦, 尾身牧子, 下地裕子, 高橋美奈子, 大久保鋭子, 島袋美奈子, 諸見里秀彦, 城間肇: 良性疾患に対する子宮摘出術 -当院における術式選択の妥当性- *沖縄産婦誌* 38: 69-73, 2016. (B)
- OD16004: 仲宗根忠栄, 屋宜久子, 下地裕子, 小崎三鶴, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一: 広汎子宮全摘術を施行した子宮頸癌症例の臨床病理学的検討. *沖縄産婦誌* 38: 75-79, 2016. (B)
- OD16005: 金城淑乃, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 橋本成司, 有賀拓郎, 平安名常一, 戸板孝文, 青木陽一: 進行子宮頸部扁平上皮癌に対する同時化学放射線療法の臨床的検討 -CDDP の投与方法(Tri-weekly と Weekly)を比較して- *沖縄産婦誌* 38: 81-87, 2016. (B)
- OD16006: 仲本朋子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一: 平滑筋肉腫の臨床的検討. *沖縄産婦誌* 38: 89-93, 2016. (B)
- OD16007: 若山明彦, 屋宜久子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 長井裕, 里見雄次, 青木陽一: 当院における外来化学療法の実況. *沖縄産婦誌* 38: 101-106, 2016. (B)

症例報告

- CI16001: Matsumoto H, Nakanishi T, Aoyama H, Saio M, Kudaka W, Aoki Y, Teshima S, Kato S. Combined benign Brenner tumor and clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Pathol Int* 66; 47-49: 2016. doi: 10.1111/pin.12327. (A)
- CI16002: Yara N, Masamoto H, Iraha Y, Wakayama A, Chinen Y, Nitta H, Kinjo T, Aoki Y. Diffuse cavernous hemangioma of the uterus in a pregnant woman with Klippel-Trénaunay syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016; Article ID 4328450: 5 <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4328450> (A)
- CI16003: Kudaka W, Inafuku H, Iraha Y, Nakamoto T, Taira Y, Taira R, Kamiya H, Tsubakimoto M, Totsuka Y, Kuniyoshi Y, Tamaki T, Aoyama H, Saio M, Yoshimi N, Aoki Y. Low-grade endometrial stromal sarcoma with intravenous and intracardiac extension: a multidisciplinary approach. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016;2016:3467849. doi: 10.1155/2016/3467849 (A)
- CI16004: Chinen Y, Kinjo T, Nitta H, Kinjo Y, Masamoto H, Aoki Y. A case of vaginal (A)

stillbirth in the presence of placenta previa at 33 weeks of gestation. Case Rep Obstet Gynecol 2016;2016:9872561, doi:10.1155/2016/9872561.

- CD16001: 金城唯, 金城忠嗣, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 青木陽一: 腹腔内嚢胞と羊水過少症を示した人魚体. 沖縄産婦誌 38: 109-113, 2016. (B)
- CD16002: 馬場征一, 藤原里紗, 鎌田麻由美, 平良祐介, 大村更紗, 中上弘茂: 離島の分娩施設において分娩後羊水塞栓症を発症し, 救命し得た一例. 沖縄産婦誌 38: 115-121, 2016. (B)
- CD16003: 鎌田麻由美, 中上弘茂, 藤原里紗, 平良祐介, 古賀千悠, 馬場征一: 離島病院において分娩時に新鮮全血輸血を要した2症例の検討. 沖縄産婦誌 38: 123-127, 2016. (B)
- CD16004: 屋良奈七, 小野愛菜, 平良理恵, 池宮城梢, 當間敬, 渡嘉敷みどり, 又口隆: 腹痛を契機に発見されたOHVIRA症候群の1例. 沖縄産婦誌 38: 135-138, 2016. (B)
- CD16005: 尾身牧子, 徳嶺辰彦, 下地裕子, 高橋美奈子, 大久保鋭子, 島袋美奈子, 諸見里秀彦, 城間肇: 子宮留血症に対して緊急経膣ドレナージを施行したWunderlich症候群の1例. 沖縄産婦誌 38: 139-144, 2016. (B)
- CD16006: 大久保鋭子, 諸見里秀彦, 下地裕子, 高橋美奈子, 尾身牧子, 徳嶺辰彦, 島袋美奈子, 城間肇: 子宮に巨大な嚢胞を形成したendosalpingiosisの1例. 沖縄産婦誌 38: 165-169, 2016. (B)
- CD16007: 上里忠和, 金嶺ちひろ, 苅部誠子, 大城美哉, 稲嶺盛彦, 吉秋研, 石川雅士: 若年型顆粒膜細胞腫の1例. 沖縄産婦誌 38: 171-175, 2016. (B)

国際学会発表

- PI16001: Nakamoto T, Nakasone T, Kinjyo Y, Arakaki Y, Wakayama A, Kudaka W, Nagai Y, Aoki Y. Clinical outcome of CIN3 after cervical conization with positive surgical margins The 68th Congress of Japan Society of Obstetrics and Gynecology Tokyo Apr.21-24, 2016.
- PI16002: Kinjo Y, Kinjo T, Nitta H, Chinen Y, Masamoto H, Aoki Y. Sirenomelia associated with an abdominal cyst and a single umbilical artery. The 68th Congress of Japan Society of Obstetrics and Gynecology Tokyo Apr.21-24, 2016.
- PI16003: Takekuma M, Mori K, Iida S, Horie K, Saito M, Tokunaga H, Kawana K, Ikeda M, Sato T, Saito T, Miyagi E, Nagai Y, Furusawa A, Kawano Y, Nishio S, Tabata T, Ota Y, Hayase R, Mikami M, Sugiyama T. Applicability of the concept of 'platinum sensitivity' to recurrent cervical cancer: The JGOG1076S study. ASCO 2016 Chicago, USA.
- PI16004: Kagabu M, Hasegawa K, Mizuno M, Oda K, Aoki D, Mabuchi S, Kamiura S, Yamaguchi S, Aoki Y, Saito T, Yunokawa M, Takehara K, Okamoto A, Ochiai K, Kimura T. Phase II trial of perifosine monotherapy in patients (pts) with metastatic or recurrent ovarian, endometrial, and cervical cancer (OC, EC, and CC) with or without PIK3CA mutations. The 16th biennial meeting of the International Gynecological Cancer Society. 2016 Lisbon, Portugal Oct. 29-31.

- PI16005: Kudaka W, Nakasone T, Arakaki Y, Nakamoto T, Wakayama A, Kinjyo Y, Taira Y, Nagai Y, Kaneshima I, Nishihira K, Aoki Y. Adjuvant docetaxel and carboplatin chemotherapy for patients with high-intermediate and high-risk endometrial cancer. The 16th biennial meeting of the International Gynecological Cancer Society. 2016 Lisbon, Portugal Oct. 29-31
- PI16006: Wakayama A, Nakamoto T, Miyagi M, Kinjyo Y, Arakaki Y, Taira Y, Kudaka W, Nagai Y, Aoki Y. Clinicopathological study of lymphovascular invasion analyzed with D2-40 staining and Victoria blue-HE double staining in endometrial cancer. The 16th biennial meeting of the International Gynecological Cancer Society. 2016 Lisbon, Portugal Oct. 29-31.

国内学会発表

- PD16001: 銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 知念行子, 正本仁, 青木陽一 子宮内膜症が周産期予後に与える影響～子宮内膜症合併妊娠はハイリスク妊娠か～ 第37回日本エンドメトリオーシス学会 熊本 平成28年1月23日, 24日
- PD16002: 青木陽一 琉球大学における子宮頸癌治療戦略 福岡大学講演会 福岡 平成28年1月29日
- PD16003: 金城忠嗣 帝王切開で子宮切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化を防ぐ 沖縄県産婦人科学術講演会 那覇 平成28年2月5日
- PD16004: 知念行子, 正本仁, 屋良奈七, 比村美代子, 仲本朋子, 新田迅, 金城忠嗣, 長井裕, 青木陽一 Cellular pseudosarcomatous fibroepithelial stromal polyp (FSP) 合併妊娠の一例 第42回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成28年3月19日
- PD16005: 宮城真帆, 銘苺桂子, 平敷千晶, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 青木陽一 当科で経験した頸管妊娠例の検討 第42回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成28年3月19日
- PD16006: 屋宜久子, 長井裕, 下地裕子, 金城唯, 小崎三鶴, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 金城淑乃, 仲本朋子, 若山明彦, 安座間喜明, 有賀拓郎, 久高亘, 平安名常一, 戸板孝文, 青木陽一 CCRT前にTranscatheter Arterial Chemoembolization(TACE)を施行し著明に縮小しえた子宮頸癌の一例 第42回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成28年3月19日
- PD16007: 金城唯, 久高亘, 小崎三鶴, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 金城淑乃, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一 当科における子宮体下部癌の臨床病理学的検討 第42回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成28年3月19日
- PD16008: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 平敷千晶, 正本仁, 青木陽一 不良胚移植後妊娠の周産期予後 第42回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成28年3月19日
- PD16009: 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 排卵によるキャンセルのリスクが高いPoor responder に対し小卵胞径で採卵決定することの有用性について 第42回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成28年3月19日

- PD16010 : 大石杉子, 銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 宜保敬也, 長田千夏, 青木陽一 当院における凍結融解胚移植(FET)の黄体補充についての検討 ～経腔投与と経口投与の治療成績の比較～ 第42回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成28年3月19日
- PD16011 : 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 排卵によるキャンセルのリスクが高いPoor responderに対し小卵胞径で採卵決定することの有用性について 第73回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成28年4月10日
- PD16012 : 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 金城忠嗣, 平敷千晶, 正本仁, 青木陽一 不良胚移植後妊娠の周産期予後 第73回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成28年4月10日
- PD16013 : 大石杉子, 銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 宜保敬也, 長田千夏, 青木陽一 当院における凍結融解胚移植(FET)の黄体補充についての検討 ～経腔投与と経口投与の治療成績の比較～ 第73回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成28年4月10日
- PD16014 : 知念行子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一, 要匡, 知念安紹 First trimesterでFetal cystic hygromaを3回繰り返した一例 第40回日本遺伝カウンセリング学会 京都 平成28年4月3日～6日
- PD16015 : 花城南都子, 土屋奈々恵, 伊良波裕子, 岡田真広, 村山貞之, 新垣精久, 青木陽一 子宮海綿状血管腫の1例 第75回日本医学放射線学会 横浜 平成28年4月14日～17日
- PD16016 : 宮城真帆, 銘苺桂子, 小崎三鶴, 赤嶺こずえ, 青木陽一 当科において不妊症例に施行した子宮筋腫核出術後の妊娠・分娩転帰 第68回日本産科婦人科学会 東京 平成28年4月21日～24日
- PD16017 : 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 平敷千晶, 正本仁, 青木陽一 不良胚移植後妊娠の周産期予後 第68回日本産科婦人科学会 東京 平成28年4月21日～24日
- PD16018 : 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 子宮動静脈奇形に対する待機療法の可能性について 第68回日本産科婦人科学会 東京 平成28年4月21日～24日
- PD16019 : 若山明彦, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 子宮体癌におけるリンパ管侵襲・静脈侵襲の臨床病理学的意義 第68回日本産科婦人科学会 東京 平成28年4月21日～24日
- PD16020 : 新垣精久, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 10年後に粘液性卵巣癌を認めた卵巣粘液性境界悪性腫瘍の1例 第68回日本産科婦人科学会 東京 平成28年4月21日～24日
- PD16021 : 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 MRIで特徴的な所見を呈した胎児先天性気管支閉塞症の2症例 第68回日本産科婦人科学会 東京 平成28年4月21日～24日

- PD16022 : 屋宜久子, 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 円錐切除後妊娠における早産発生と子宮頸管顆粒球 elastase 値, 組織学的絨毛羊膜炎との関連について 第 68 回日本産科婦人科学会 東京 平成 28 年 4 月 21 日~24 日
- PD16023 : 金城淑乃, 長井裕, 新垣精久, 仲宗根忠栄, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一 進行子宮頸癌に対する Weekly と Tri-weekly CDDP による同時化学放射線療法の有用性に関する臨床的検討 第 68 回日本産科婦人科学会 東京 平成 28 年 4 月 21 日~24 日
- PD16024 : 仲宗根忠栄, 久高亘, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一 子宮頸癌に対する広汎子宮全摘術症例の臨床病理学的検討 第 68 回日本産科婦人科学会 東京 平成 28 年 4 月 21 日~24 日
- PD16025 : 久高亘, 屋宜久子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一 当科における子宮頸部腺癌 III, IV 期の治療戦略 第 68 回日本産科婦人科学会 東京 平成 28 年 4 月 21 日~24 日
- PD16026 : 長井裕, 久高亘, 仲本朋子, 若山明彦, 新垣精久, 金城淑乃, 仲宗根忠栄, 青木陽一 卵巣明細胞腺癌に対する術後全腹部照射の長期予後に関する検討 主に術後 TC 療法と比較して 第 68 回日本産科婦人科学会 東京 平成 28 年 4 月 21 日~24 日
- PD16027 : 新田迅, 宮城真帆, 金城唯, 屋良奈七, 比村美代子, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 双胎経膈分娩後の羊水塞栓症 心停止に陥ったが後遺症なく救命し得た症例 第 73 回九州連合産科婦人科学会 長崎 平成 28 年 5 月 21 日, 22 日
- PD16028 : 下地裕子, 金城唯, 小崎三鶴, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 金城淑乃, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 高度肥満を有した子宮体癌症例における周術期合併症と予後の検討 第 73 回九州連合産科婦人科学会 長崎 平成 28 年 5 月 21 日, 22 日
- PD16029 : 新田迅, 宮城真帆, 金城唯, 屋良奈七, 比村美代子, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 双胎経膈分娩後の羊水塞栓症 心停止に陥ったが後遺症なく救命し得た症例 第 121 回沖縄県医師会学会 南風原 平成 28 年 6 月 12 日
- PD16030 : 下地裕子, 金城唯, 小崎三鶴, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 金城淑乃, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 原発巣が女性生殖器以外であった転移性卵巣癌の臨床的検討 第 121 回沖縄県医師会学会 南風原 平成 28 年 6 月 12 日
- PD16031 : 久高亘, 金城唯, 小崎三鶴, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一 当科における子宮体下部癌の臨床病理学的検討 第 58 回日本婦人科腫瘍学会 米子 平成 28 年 7 月 8 日~10 日
- PD16032 : 若山明彦, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 金城淑乃, 仲本朋子, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 当院における子宮頸癌放射線後に発症した 2 次癌と考えられる子宮体部腫瘍の検討 第 58 回日本婦人科腫瘍学会 米子 平成 28 年 7 月 8 日~10 日
- PD16033 : 仲宗根忠栄, 長井裕, 下地裕子, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一 子宮頸癌に対して放射線化学療法後の局所遺残例に対する補助的子宫摘出術の検討 第 58 回日本婦人科腫瘍学会 米子 平成 28 年 7 月 8 日~10 日

- PD16034 : 水野美香, 竹島信宏, 青木陽一, 櫻井学, 西川忠暁, 上田英典, 田嶋幸聖, 杉山徹 日本人の進行・再発子宮頸癌患者に対する bevacizumab 併用化学療法第 II 相試験 (J029569) 第 58 回日本婦人科腫瘍学会 米子 平成 28 年 7 月 8 日～10 日
- PD16035 : 近藤英司, 青木大輔, 板持広明, 青木陽一, 竹島信宏, 南部静洋, 落合和徳 トポテカンはどのように使われるべきか? ～国内治験での経験を踏まえて～ 第 58 回日本婦人科腫瘍学会 米子 平成 28 年 7 月 8 日～10 日
- PD16036 : 屋宜久子, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 出生前に胎児気管支原性嚢胞が疑われ出生後に消化管重複症と診断された 1 例 第 52 回日本周産期・新生児医学会 富山 平成 28 年 7 月 16 日～18 日
- PD16037 : 金城忠嗣, 知念行子, 比村美代子, 正本仁, 青木陽一, 屋宜久子 帝王切開時に予定切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化を防ぐ 第 52 回日本周産期・新生児医学会 富山 平成 28 年 7 月 16 日～18 日
- PD16038 : 久高亘, 青木陽一 子宮頸癌 IVB 期・再発症例に対するアバスチン投与について アバスチン婦人科癌適正使用カンファランス 那覇 平成 28 年 8 月 5 日
- PD16039 : 銘苺桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 パネルディスカッション内視鏡女性医師セッション Gynecological Endoscopy of the women, by the women, for the women 地方大学で育児をしながら内視鏡技術認定医をとるということ 第 56 回日本産科婦人科内視鏡学会 長崎 平成 28 年 9 月 1 日～3 日
- PD16040 : 銘苺桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 ミニワークショップ 2 安全な婦人科内視鏡手術施行のための術前評価 当科における子宮体部肉腫と子宮筋腫の術前診断精度 第 56 回日本産科婦人科内視鏡学会 長崎 平成 28 年 9 月 1 日～3 日
- PD16041 : 下地裕子, 銘苺桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 久高亘, 青木陽一 小児の横紋筋肉腫に対して腹腔鏡下に卵巣移動術を施行した一例 第 56 回日本産科婦人科内視鏡学会 長崎 平成 28 年 9 月 1 日～3 日
- PD16042 : 大石杉子, 銘苺桂子, 下地裕子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 当院における帝王切開癒痕部妊娠 13 例の治療経験 第 56 回日本産科婦人科内視鏡学会 長崎 平成 28 年 9 月 1 日～3 日
- PD16043 : 比村美代子, 本村朱里, 屋良奈七, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科における胎盤遺残・胎盤ポリープ症例の検討 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16044 : 本村朱里, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一, 呉屋英樹, 飯田展弘, 吉田朝秀 抗精神薬服用妊婦から出生した新生児の薬物離脱症候群についての検討 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16045 : 上田江里子, 木全奈津子, 小崎三鶴, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 当科における高齢婦人科悪性腫瘍患者に対する治療の現状と問題点 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日

- PD16046 : 仲宗根忠栄, 木全奈津子, 上田江里子, 小崎三鶴, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 MRI の拡散強調画像, ADC 値を用いた卵巣境界悪性腫瘍/悪性腫瘍の鑑別 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16047 : 小崎三鶴, 木全奈津子, 上田江里子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 同時化学放射線療法後の子宮頸癌遺残/再発例における化学療法の効果と安全性 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16048 : 木全奈津子, 上田江里子, 小崎三鶴, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 子宮体癌におけるリンパ節転移の術前予測に関する検討 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16049 : 下地裕子, 銘苺桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 小児の横紋筋肉腫に対して腹腔鏡下に卵巣移動術を施行した一例 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16050 : 平敷千晶, 銘苺桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一 体外受精における採卵決定時の卵胞径が治療成績に及ぼす影響 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16051 : 銘苺桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 沖縄県におけるがんと生殖医療連携の問題点と今後の展望 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16052 : 伊差川サヤカ, 潮平英郎, 外間惟夫, 新田迅, 吉田朝秀, 正本仁, 青木陽一, 中村克徳 酢酸亜鉛服用中 Wilson 病患者の血中・母乳中亜鉛濃度測定 第 26 回日本医療薬学会 京都 平成 28 年 9 月 17~19 日
- PD16053 : 青木陽一 琉球大学における子宮頸癌治療戦略 道南産婦人科医会講演会 函館 平成 28 年 10 月 14 日
- PD16054 : 久高亘, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一 同時化学放射線療法後の進行子宮頸部腺癌の予後について 第 54 回日本癌治療学会 横浜 平成 28 年 10 月 20 日~22 日
- PD16055 : 金城淑乃, 平良祐介, 仲宗根忠栄, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 当科で経験した子宮体部原発扁平上皮癌 4 例の検討 第 54 回日本癌治療学会 横浜 平成 28 年 10 月 20 日~22 日
- PD16056 : 平良祐介, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 特殊組織型子宮体癌(類内膜腺癌 G3, 漿液性腺癌, 明細胞腺癌, 粘液性腺癌)の臨床検討 第 54 回日本癌治療学会 横浜 平成 28 年 10 月 20 日~22 日
- PD16057 : 長井裕, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一 ワークショップ 子宮頸がんの放射線療法・化学療法 子宮頸癌総腸骨節/傍大動脈節腫大例に対する induction chemotherapy+CCRT の治療成績 第 54 回日本癌治療学会 横浜 平成 28 年 10 月 20 日~22 日

- PD16058 : 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 排卵によるキャンセルのリスクが高い Poor responder に対し小卵胞径で採卵決定することの有用性について 第 61 回日本生殖医学会 横浜 平成 28 年 11 月 3 日, 4 日
- PD16059 : 大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 下地裕子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 当院におけるプロゲステロン腔錠を使用した凍結融解胚移植(FET)の検討 第 61 回日本生殖医学会 横浜 平成 28 年 11 月 3 日, 4 日
- PD16060 : 下地裕子, 銘苺桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 浜田聡, 久高亘, 青木陽一 小児の横紋筋肉腫に対して, 腹腔鏡下に卵巣移動術を施行した一例 第 61 回日本生殖医学会 横浜 平成 28 年 11 月 3 日, 4 日
- PD16061 : 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 当院における無精子症患者の TESE および IVF 成績の検討 第 61 回日本生殖医学会 横浜 平成 28 年 11 月 3 日, 4 日
- PD16062 : 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 当院における IVF-ET 出生児の性比に関する検討 第 61 回日本生殖医学会 横浜 平成 28 年 11 月 3 日, 4 日
- PD16063 : 仲宗根忠栄, 長井裕, 上田江里子, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一 感染性心内膜炎を合併した臨床的絨毛癌の 1 例 第 34 回日本絨毛性疾患研究会・第 24 回日本胎盤学会 和歌山 平成 28 年 11 月 25 日, 26 日
- PD16064 : 長井裕, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一 ワークショップ 難治性絨毛癌の克服を目指して～treatment failure 症例から学ぶ～ 化学療法抵抗性再発絨毛癌に対する集学的治療の経験 第 34 回日本絨毛性疾患研究会・第 24 回日本胎盤学会 和歌山 平成 28 年 11 月 25 日, 26 日
- PD16065 : 下地裕子, 塚本知紗子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 多発リンパ節転移をきたしていた子宮頸部微小浸潤癌の一例 第 122 回沖縄県医師会学会 南風原 平成 28 年 12 月 11 日
- PD16066 : 仲宗根忠栄, 小崎三鶴, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 感染性心内膜炎を合併した臨床的絨毛癌の 1 例 第 122 回沖縄県医師会学会 南風原 平成 28 年 12 月 11 日
- PD16067 : 屋良奈七, 木全奈津子, 金城唯, 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 超音波で水腎と, 血尿を示さなかった尿路結石 第 122 回沖縄県医師会学会 南風原 平成 28 年 12 月 11 日
- PD16068 : 知念行子, 知念安紹, 坂本修, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 出生前診断を行った糖尿病 Ib 型の一例 第 2 回日本産科婦人科遺伝診療学会 京都 平成 28 年 12 月 16 日, 17 日

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

当講座ではウイルスや細菌といった感染病原体を一つのツールとして捉え、「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」の発症・進展機構の解明に取り組んでいる。微生物関連疾患の研究を進展させ、最終的には「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」に共通した発症機構を解明したいと考えている。「細胞」を用いて *in vitro* で示した結果を「動物」や「ヒト」でも確認・検証し、よりインパクトの強い研究を目指している。「研究を通じて、人類の幸福と福祉に貢献する」ために、抗ウイルス薬や悪性腫瘍の予防・治療薬の開発に取り組んでいる。それら候補薬の中には、沖縄県の天然資源も含まれ、産学官共同事業としての展開を目指し、特許取得も行っている。

1. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 研究

現在、HTLV-1 感染者は全国に 108 万人存在すると試算されており、50 年以上の潜伏期間を経て 5% の感染者が予後不良の成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症する。毎年 1,000 名を超える方が全国で亡くなられており、沖縄県でも毎年 80 名の死亡が確認されている。ATL の制圧を沖縄県の医療上の重点課題と捉え、発がんや他臓器浸潤などの特徴的病態の分子機構の解明を基にした治療法や発症予防法の確立を目指している。

a. 発がん機構

HTLV-1 は CD4 陽性 T 細胞に感染し、形質転換を誘導後、ATL を発症させるが、その発がん機構の全容はいまだ解明されていない。セリン・スレオニンキナーゼ Pim ファミリーは 3 つのメンバーからなり、*myc* や *bcl-2* と共同して悪性リンパ腫を誘発する。ヒト T 細胞株で Pim ファミリーの発現を検討したところ、Pim-3 の発現が HTLV-1 感染 T 細胞株に特異的であった。また、ウイルスのトランスフォーミングタンパク質 Tax 発現と Pim-3 タンパク質発現との間に相関がみられた。さらに、Tax は NF- κ B 活性化を介して Pim-3 の発現を誘導

した。Pim-3 遺伝子のノックダウンは感染 T 細胞株の増殖抑制をきたし、新規 Pim-1/3 キナーゼ阻害剤 NJC97-NH は、先行開発品 SGI-1776 に比べて、Pim-3 に対する阻害活性が極めて高く、感染 T 細胞株に G2/M 期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性アポトーシスを誘導した。NJC97-NH は M 期 cyclin である A と B1 の発現及び細胞死阻害タンパク質 XIAP や McI-1 の発現を抑制した。さらに、I κ B α や NF- κ B (RelA) のリン酸化を阻害することで NF- κ B シグナルを抑制した。このように、ATL の治療標的としての Pim-3 の可能性を明らかにした (Ishikawa et al. Eur J Haematol, in press)。

また、細胞分裂期に発現が亢進し、細胞周期依存的に活性化される PBK/TOPK (PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase) が HTLV-1 感染 T 細胞株で恒常的に発現が亢進し、リン酸化していることを見出した。PBK/TOPK をリン酸化する CDK1/cyclin B1 も過剰に発現していた。HTLV-1 感染は健常人末梢血単核球に PBK/TOPK の発現を誘導し、PBK/TOPK 阻害剤 HI-TOPK-032 は感染 T 細胞株に G1 期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに、CDK6 や c-IAP2, XIAP, survivin の発現低下や Bax, Bak の発現上昇が確認された。マイクロアレイ解析により、インターフェロン (IFN) 誘導遺伝子である IFIT1-3 の発現が誘導されることが判明し、Bax や Bak の発現上昇との関連も示唆された。PBK/TOPK の基質として知られる PTEN, その下流に位置する Akt や IKK α / β , I κ B α の脱リン酸化や AP-1 ファミリータンパク質 JunB, JunD の発現低下も観察され、PBK/TOPK が PI3K-Akt, NF- κ B, AP-1, IFN シグナルに作用していることが示唆された。さらに ATL 動物モデルにおいて、HI-TOPK-032 は抗 ATL 活性を示した。このように PBK/TOPK も ATL の新規治療標的となりうることが期待された (第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会・第 75 回日本

癌学会学術総会・第78回日本血液学会学術集会発表、論文準備中)。

その他、発がんに関与する分子として、HTLV-1感染T細胞株におけるbZip型転写因子ATF-3やLIMドメイン及びホメオドメインを有する転写因子ISL-1の選択的発現を確認した。TaxがATF-3やISL-1の発現を誘導することを見出し、その発現制御機構を解析している。またATF-3の遺伝子ノックダウンは感染T細胞株の増殖を抑制し、ISL-1を非感染T細胞株に過剰発現させると増殖が促進した。以上の結果から、ATF-3やISL-1も治療標的の候補と考えられた。

b. 臓器浸潤の分子機構

ATLの特徴として多臓器浸潤があり、予後にも影響している。また、ATL細胞の遊走にはケモカインの重要性が知られている。ケモカインCCL19はATL細胞のリンパ組織浸潤への関与が報告されているCCR7のリガンドであり、LFA-1を活性化し、ローリング状態のリンパ球と高内皮静脈のICAM-1との強固な結合を誘導する。CCL19はHTLV-1感染T細胞株で特異的に発現がみられ、リンパ節及び皮膚へ浸潤したATL細胞にCCL19発現が認められた。TaxによるCCL19の発現誘導が観察され、CCL19遺伝子プロモーターのTax応答領域を解析したところ、-363/-354 bpと-62/-52 bpにある2つのNF- κ B結合配列のうち、-62/-52 bpのNF- κ B結合配列がTax応答領域であった。

c. ATLのバイオマーカーの探索

CD150は麻疹ウイルスレセプターであり、未熟胸腺細胞、成熟樹状細胞、活性化T細胞、B細胞、単球などの免疫系細胞に発現している。HTLV-1感染T細胞株の一部でRT-PCR法や抗体を用いたフローサイトメトリー法にてCD150の発現が確認できた。また、Taxにより発現が誘導されることが知られているIL-2レセプター α 鎖(CD25)よりは遅れるものの、TaxによるCD150の誘導も認められた。現在、発現制御機構や発現意義に関して検討を行っている。

2. バーキットリンパ腫(BL)及びホジキンリンパ腫(HL)の発症機構

CCL20は種々の免疫担当細胞を動員し、感染防御や

腫瘍免疫、発がんへの関与が知られているケモカインである。HLのリンパ節にCCL20の発現が見られたため、その発現制御機構について解析している。CD30はHL細胞株L-428をマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体Ki-1が認識する膜タンパク質として報告され、TNFレセプターファミリーに属する。CD30シグナルは細胞増殖から細胞死に至る多様な作用をもたらす。HLではリガンドCD30Lに依存せず、CD30過剰発現が自己活性化を起こしてNF- κ Bを活性化することが知られている。CD30はC末端のTRAF結合領域を介して、NIK/IKK/NF- κ Bを活性化し、CCL20遺伝子のプロモーターを活性化した(論文準備中)。

また、HL細胞は転写因子ATF-3を過剰発現しており、ATF-3は細胞増殖にも関与していることが報告されているが、HLにおけるATF-3の発現制御機構はいまだ不明である。CD30がATF-3の発現をATF/CRE配列を介して誘導することを見出し、解析を進めている。またBL細胞株やBLリンパ節におけるATF-3の過剰発現も見出し、その発現制御機構や機能について解析中である。

カベオラの主要構成タンパク質として同定されたカベオリン-1はscaffolding domainを介してさまざまなシグナル伝達分子と結合し、細胞増殖などの機能制御を行っている。HL細胞株やHLリンパ節ではカベオリン-1が高発現しているが、BLではそのような現象がみられないことを見出した。CD30はNF- κ Bの活性化を介してカベオリン-1遺伝子の転写を活性化することを確認しており、カベオリン-1の発現制御機構や機能について詳細な解析を行っている。

3. 白血病・悪性リンパ腫の発症予防法並びに新規治療薬の開発

HSP90は新しく合成されたタンパク質が正しく重合するのに必須の因子であり、そのため種々の細胞シグナル伝達に関与する。そこでHSP90阻害剤AUY922の抗ATL効果について検証した。AUY-922は、*in vitro*でHTLV-1感染T細胞株の生存率を低下させ、マウスモデルにおいて腫瘍増殖を濃度依存性に抑制した。さらに、サロゲートマーカーである血清可溶性CD25やCD30も低下させた。AUY922は各種悪性腫瘍に対して臨床試験

が実施されており、今回の研究結果は将来のATLに対する臨床試験実施の際に有用と思われる(Ishikawa et al. *Oncol Lett* 12: 387-392, 2016)。また、これまでPI3K/Akt/mTORシグナルがATLの発症に関与することを見出し、治療標的としての可能性を検討してきたが、デュアルPI3K-mTOR阻害剤BEZ235が抗ATL効果や抗BL効果を示すことを明らかにし、PI3K阻害剤BKM120やmTOR阻害剤RAD001単剤に比べて、より抗ATL効果が強いことを確認した。BEZ235はcyclin D1/D2やCDK2/4の発現を阻害し、G1期での細胞周期を停止した。ATLの動物モデルでも抗ATL効果を発揮し、ATL治療薬として有望である(Ishikawa et al. *Oncol Lett*, in press)。その他、Syk-Jak阻害剤cerdulatinibの抗ATL効果や抗HL効果についても検証中である。SykやJakの単独阻害剤と比べて、cerdulatinibはHTLV-1感染T細胞株により強い細胞毒性を示した。細胞周期をG2/M期で停止させ、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。SykやJakの下流シグナルであるStat, NF- κ B, AP-1, ERK, Akt活性を抑制し、CDK1やcyclin B1, Bcl-xLやsurvivinの発現を阻害し、p21やp27の発現を増強した。さらにATLモデルマウスでも抗ATL効果を発揮した(第75回日本癌学会学術総会・第64回日本ウイルス学会学術集会発表)。HL細胞は前述したPBK/TOPKも過剰に発現しており、阻害剤HI-TOPK-032により、G1期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスが誘導された。現在、HL細胞の生存シグナルに及ぼす影響を解析中である。

ATLの発症には長期の潜伏期間を要するため、発症予防も重要であるが、確立された方法は現在ない。予防には経口の天然物質が適切であるという考えのもと、ポリフェノールであるブテイン、カロテノイドであるペリジニンやシホナキサンチンエステル、アロマテラピーに使用される精油に選択的な抗ATL効果を見出し、細胞生存シグナルに及ぼす影響を詳細に解析している。ブテインはNF- κ B, AP-1, Aktシグナルを阻害し、マウスモデルでも抗ATL効果を認めた(Ishikawa et al. *Int J Oncol* 51: 633-643, 2017)。また、サンゴから抽出されたペリジニンはHTLV-1感染T細胞株の細胞周期をG1期で停止させ、カスパーゼ依存性のアポトーシ

スを誘導した。NF- κ BやAktシグナルを阻害し、G1期を制御するcyclin D1/D2, CDK4/6, c-Mycやアポトーシス阻害タンパク質XIAP, Bcl-2の発現を抑制した。さらに、マウスでもその抗ATL効果を検証できた(Ishikawa et al. *Int J Oncol* 49: 1713-1721, 2016)。また、精油の抗ATL効果はNF- κ B阻害であることを見出し、動物での効果の検証を予定している。

難治性のカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染原発性体腔液性リンパ腫(PEL)の治療薬の開発も実施中である。前述したSyk-Jak阻害剤cerdulatinibや新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤LBH589, PBK/TOPK阻害剤HI-TOPK-032, ペリジニンやオキナワモズクより抽出したフコイダン(フコースを主成分とし、このフコースに硫酸基やウロン酸がついた多糖)にも抗PEL作用があることをin vitroで見出した。フコイダンに関しては、マウスモデルでもその効果を検証済みである。興味あることに、in vivoでは消化管での吸収に優れたナノ化フコイダンより高分子のフコイダンの方が強い抗腫瘍効果を示した。フコイダンはPBK/TOPK, NF- κ B, AP-1シグナルを抑制し、CDK4/6やBcl-xL, Mcl-1, XIAPの発現を阻害することで、細胞周期をG1期で停止させ、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した(第64回日本ウイルス学会学術集会発表, 論文投稿中)。

4. *Helicobacter pylori* 研究

*H. pylori*は胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃がんの原因細菌である。前述した発がんに関連すると思われるATF-3やカベオリン-1の発現が*H. pylori*感染により胃上皮細胞に誘導されることを見出し、*H. pylori*の病原因子cag PAI, CagA, VacAとの関連や、発現制御機構並びに機能の解析を行っている。また、胃炎の発症機構の解析のため、胃上皮細胞とT細胞における*H. pylori*感染に対する細胞応答の相違を*H. pylori*の病原因子とシグナル伝達経路の解析から検討している。*H. pylori*によるケモカインIL-8の発現誘導に関しては、胃上皮細胞とT細胞とは異なっており、現在、詳細なシグナル伝達経路の解析を行っている。

5. *Legionella pneumophila* 研究

L. pneumophila はエアロゾルの吸入によって肺胞内に到達し、肺胞マクロファージに貪食されるが、その殺菌機構を逃れて、細胞質内で増殖する。*L.*

pneumophila を肺上皮細胞株に感染させると、マクロファージの走化性因子である MCP-1 の mRNA 発現や分泌が増強することを見出した。この増強作用は鞭毛の構成タンパク質の一つである flagellin 依存性であった。MCP-1 遺伝子発現制御機構について flagellin からのシグナル伝達経路の解析を中心に研究を進めている。

6. 骨肉腫研究

骨肉腫は骨原発性悪性腫瘍の中では最も発生頻度が高く、10代に多発する。その治療成績は化学療法の導

入により近年目覚ましく向上しているが、肺転移が予後の改善を妨げている。これまでにオキナワモズクより抽出したカロテノイドであるフコキサンチン (FX) やその代謝産物フコキサンチノール (FXOH) の骨肉腫細胞に対する *in vitro* での細胞周期停止、アポトーシス誘導、細胞浸潤・遊走の抑制効果やマウスモデルにおける FX の肺転移抑制並びに腫瘍増殖抑制効果を証明したが、その機序として Akt の不活化による細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現抑制を見出した。Akt が骨肉腫の治療標的となることが判明したため、デュアル PI3K-mTOR 阻害剤 BEZ235 の新規治療薬としての可能性について検討している。

B. 研究業績

著書

- BI16001: Senba M, Mori N. Challenge to the threat of invisible transmission: global health security for the control of emerging infectious disease outbreaks. In: Berhardt LV, editor. *Advances in Medicine and Biology*. Vol. 103. New York: Nova Science Publishers: 167-218, 2016. (A)
- BI16002: Senba M, Mori N. Mechanisms of cancer formation under interplay between host immunity and human papillomavirus (HPV) infection. In: Watanabe HS, editor. *Horizons in Cancer Research*. Vol. 61. New York: Nova Science Publishers: 19-70, 2016. (A)

原著

- OI16001: Ishikawa C, Jomori T, Tanaka J, Senba M, Mori N. Peridinin, a carotenoid, inhibits proliferation and survival of HTLV-1-infected T-cell lines. *Int J Oncol* 49: 1713-1721, 2016. doi: 10.3892/ijo.2016.3648. (A)
- OI16002: Ishikawa C, Senba M, Mori N. Efficiency of AUY922 in mice with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncol Lett* 12: 387-392, 2016. doi: 10.3892/ol.2016.4624 (A)

総説

- RI16001: Senba M, Mori N. Oncogenesis of human papillomavirus (HPV) associated with cancers and host immune responses. *Int J Cancer Res Prev* 9: 1-58, 2016. (A)

国内学会発表

- PD16001: 森直樹, 石川千恵: ATL の新規治療標的分子 PBK/TOPK. 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会: 95, 2016.

- PD16002: Mori N, Ishikawa C. Mitotic kinase PBK/TOPK as a therapeutic target for ATL. The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM-: 137, 2016.
- PD16003: Ishikawa C, Mori N. Activity of the novel dual SYK/JAK kinase inhibitor cerdulatinib against ATL. The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM-: 137, 2016.
- PD16004: Mori N, Ishikawa C. Targeting mitotic kinase PBK/TOPK decreases growth and survival of HTLV-1-infected T-cell lines. 第78回日本血液学会学術集会プログラム・抄録集 臨床血液 57: 1639, 2016.
- PD16005: Mori N, Ishikawa C. Anti-ATL activity of cerdulatinib, a novel dual SYK/JAK kinase inhibitor. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology 2016 -Program and Abstracts-: 257, 2016.
- PD16006: Ishikawa C, Mori N. Effects of fucoidan against KSHV-related primary effusion lymphoma both in vitro and in vivo. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology 2016 -Program and Abstracts-: 312, 2016.

[目次へ戻る](#)

細菌学講座

A. 研究課題の概要

1. ベトナムに於ける下痢症の研究(山城 哲)

ベトナムにおいて、農村コミュニティを基盤とした全年齢層に渡る前向きの下痢症疫学研究を行う。軽症-重症下痢症例を含み、下痢原性細菌、胃腸炎ウイルス、下痢原性原虫を標的とした広範な下痢原性微生物の検出を試みる。ベトナム農村部では、ヒトと家畜との生活環が重なり、人獣共通下痢症が発生する土壌があるため、ウシ、ブタ、家禽等の糞便からも下痢原性微生物の検出を試み、人獣間における伝播の実態を分子疫学的に解明する。ベトナムでは様々な起炎微生物により下痢が起こる。下痢によりどのように腸内細菌叢が攪乱されまた回復していくかを各種下痢原性微生物において解明する。気候・文化の異なる北部、中部、南部ベトナムに拠点を置き、ベトナム全土を網羅して下痢症の外部環境および内部環境を踏まえた全容の解明を試みる。

2. コレラ菌の病原因子領域の遺伝子解析(山城 哲)

コレラ菌の病原因子はもともと外来性遺伝子群であったものが多く、旺盛な受容能力でそれらを次々に取り込んで病原性を獲得してきた。いずれも繰り返し配列が多く、次世代シーケンサーのみではその遺伝子配列を決定する事は難しい。我々はRFLP(restriction fragment length polymorphism), PCR profile, Sanger法シーケンスを組み合わせ、第7次コレラパンデミック初期の菌株に関して主要な病原因子領域であるCTX phage領域の構造を決定した。その結果、実に多様な構造を持つ事が解明された。既知の遺伝子群のみならず、未報告の遺伝子群(genetic island)も見つかった。第7次コレラパンデミックに流行したコレラ菌株は、その初期は多様なコレラ毒素遺伝子領域が存在していたが、生存に不利なものは淘汰され、次第にある一定の構造を持つ菌株に収斂されたであろうことが

推定された。第7次パンデミックコレラ菌株に集中的に存在するVSP-IおよびVSP-IIに関して、200株程度のコレラ菌株を用いて解析し、新たなバリエーションおよび新たな挿入部位(IS)を発見した。また新たなgenetic islandも見つかった。以上のように、コレラ菌は外来性遺伝子の獲得を常に視野に入れ、新たな環境に適合する能力を持つものである。

3. 病原性レプトスピラの発症と持続感染メカニズムの解明(トーマクラウディア・山口孝治)

病原性レプトスピラは多くの哺乳動物に感染し、腎尿細管で増殖し尿中へと排出される。ヒトは、この尿との直接的な接触、あるいは尿に汚染された水や土壌との接触により感染する。沖縄県での患者発生は他県に比べて多く、河川でのレジャー等により集団発生が起きており、本県の生命線である観光産業へ大きく影響するものとして懸念されている。

細菌学講座では本菌の病原因子の同定とその機能解析を行い、レプトスピラ症に対するワクチン開発や迅速診断法の開発の手がかりとなる基礎的知見の確立を目指す。これまでに、自然免疫系細胞のマクロファージ機能に着目し、病原性レプトスピラがマクロファージに食食後、ファゴソーム内で生存できることを明らかにした。現在、レプトスピラの研究が多方面に発展しており、トランスポゾン挿入変異体ライブラリーを用いた解析、DNAマイクロアレイを用いた解析やマウス感染モデルを用いた腎臓持続感染機構の解析を行っている。

4. 天然素材からの病原細菌のもつ病原因子抑制剤の抽出(仲宗根昇)

本研究の目的は、病原細菌のもつ病原因子の働きを抑えるような成分を海産物や植物から見つけだし、創

薬の手掛かりとするとともに、その抑制機構を解明することである。病原微生物に広く適応できる抑制方法を構築することである。具体的には、病原菌としてコレラ菌、下痢原生大腸菌、エルシニアなど消化器系病原菌を対象とし、これらの菌の毒素産生抑制、エフェクター分泌抑制効果などを培養細胞、電気泳動、PCRなどを使用して明らかにしていく。

5. 粘膜病原細菌の感染と宿主免疫応答の分子機構(比嘉直美)

粘膜病原細菌(ビブリオ, エロモナス, サイトロバクター等)の粘膜上皮付着, 侵入といったイベントの分子メカニズムの解明とそれに伴って惹き起こされる宿主

上皮細胞の炎症誘導性反応の研究, また感染に対して最前線で戦うマクロファージや抗原提示を行う樹状細胞といった貪食細胞に対する病原細菌の攻撃・回避戦略や炎症誘導の機構を研究した。具体的には腸炎ビブリオの3型分泌装置により宿主細胞内に分泌されるエフェクタータンパク VopQ がカスパーゼ-1 活性化を抑制することをこれまでの研究で報告したので, さらに VopQ の機能を解明することを目標とした。また, 得られた知見をもとに腸管感染症マウスモデルの作成を行い, マウス及び各種遺伝子改変マウスを用いることによって, 腸管感染症におけるサイトカインの誘導, 病態形成における宿主応答のメカニズムの解明を行った。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Sai K, Morioka S, Takaesu G, Muthusamy N, Ghashghaei HT, Hanafusa H, Matsumoto K, Ninomiya-Tsuji J. TAK1 determines susceptibility to endoplasmic reticulum stress and leptin resistance in the hypothalamus. *J Cell Sci* 2016. DOI: org/10.1242/jcs.180505. (A)
- OI16002: Fujimoto Y, Tomioka Y, Takakuwa H, Uechi G, Yabuta T, Ozaki K, Suyama H, Yamamoto S, Morimatsu M, Maile Q, Yamashiro T, Ito T, Otsuki K, Ono E. Cross-protective potential of anti-nucleoprotein human monoclonal antibodies against lethal influenza A virus infection. *J Gen Virol* 97: 2104-16, 2016. DOI: 10.1099/jgv.0.000518. (A)
- OI16003: LP Do, YH Doan, T Nakagomi, M Kaneko, P Gauchan, CT Ngo, MB Nguyen, T Yamashiro, AD Dang, O Nakagomi. Molecular characterisation of wild-type GIP[8] and G3P[8] rotaviruses isolated in Vietnam 2008 during a vaccine trial. *Arch Virol* 161: 833-850, 2016. DOI: 10.1007/s00705-015-2706-6. (A)
- OI16004: VH Nguyen, HT Pham, TT Diep, CDH Phan, TQ Nguyen, NTN Nguyen, TC Ngo, TV Nguyen, QK Do, HC Phan, BM Nguyen, M Ehara, M Ohnishi, T Yamashiro, LTP Nguyen, H Izumiya. *Vibrio cholerae* O1 El Tor from southern Vietnam in 2010 was molecularly distinct from that present from 1999 to 2004. *Epidemiol Infect* 144: 1241-1247, 2016. DOI: 10.1017/S0950268815002617. (A)

国際学会発表

- PI16001: Tetsu Yamashiro. A hospital-Based Study of a Broad Range of Etiologies of

Childhood Diarrhoea in Vietnam. US-Japan Joint Panel Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections. 1/14, 2016. North Bethesda (MD, USA).

国内学会発表

- PD16001: トーマ・クラウディア, 山口孝治, 比嘉直美, 松本亜里奈, 水山克, 高江洲義一, 仲宗根昇, 鈴木敏彦: 病原性レプトスピラのげっ歯類持続感染機構. 第53回 レプトスピラ・シンポジウム, 大阪大学吹田キャンパス(大阪市), 3/22, 2016.
- PD16002: 今村大輔, 森田昌知, 関塚剛史, 水野環, 竹村太地郎, 山城哲, 三好伸一, 黒田誠, 大西真, 篠田純男: コルカタにおける2007-2014年コレラ流行株の全ゲノム解析によって明らかになったVSP-IIの変化. 第89回日本細菌学会総会, 大阪国際交流センター(大阪市), 3/23-25, 2016.
- PD16003: Tetsu Yamashiro, Hanako Iwashita, Vu Thi Thu Huong, Asako Tokizawa, Nguyen Binh Minh, Nguyen Van Trang, Vu Dinh Thiem, Taichiro Takemura, Dao Anh Son, Do Duc Luu: Community based cohort study on diarrheal diseases in an agricultural village in northern Vietnam. 日米コレラ部会(日米医学協力研究会コレラ・細菌性腸管感染症専門部会), 京都大学東南アジア研究所(稲盛記念ホール)(京都市), 8/5, 2016.
- PD16004: 山口孝治, トーマ・クラウディア, 比嘉直美, 仲宗根昇, 山城哲: 病原性レプトスピラの腎臓内における長期感染のメカニズム解明. 第69回日本細菌学会九州支部総会, 宮崎市民プラザ(宮崎県宮崎市), 9/1-2, 2016.
- PD16005: Tho Duc Pham, Tuan Hai Nguyen, Hanako Iwashita, Taichiro Takemura, Tetsu Yamashiro: Comparative genomic analysis of CTXF region of *Vibrio cholerae* pathogenic strains isolated in Asia in 1946-1992. 第69回日本細菌学会九州支部総会, 宮崎市民プラザ(宮崎県宮崎市), 9/1-2, 2016.
- PD16006: 山城哲: 特別講演 東南アジアの小児下痢症. 沖縄小児科学第86回例会, 沖縄小児保健センター(南風原町), 9/11, 2016.
- PD16007: 山城哲, 岩下華子, Vu Thu. Huong, 時沢亜佐子, Nguyen Binh Minh, Nguyen Van Trang, Vu Dinh Thiem, 竹村太地郎, Dao Anh Son, Do Duc Luu: 北部ベトナム農村地区における住民基盤の下痢症疫学研究. 第57回日本熱帯医学会大会, 一橋大学(東京都), 11/5-6, 2016.
- PD16008: 岩下華子, Son Dao Anh, Pham Duc Thol, Nguyen Hai Tuan, Hang Doan, Vu Din Thiem, 竹村太地郎, 山城哲: ベトナム北部の農村地帯における家畜の人とジアルジア保有状況. 第57回日本熱帯医学会大会, 一橋大学(東京都), 11/5-6, 2016.

その他の刊行物

- MD16001: 鈴木敏彦, トーマ・クラウディア, 高江洲義一, 比嘉直美, 仲宗根昇: 特集 ヒトの健康・疾患と腸内細菌の関わり 私達の研究(155) 病原細菌の感染と宿主応答の分子論—細菌感染によるインフラマゾーム活性化機構およびレプトスピラの持続感染機構—(Molecular theory of bacterial infection and host response-Inflammasome activation by bacteria and persistent infection by *Leptospira*-). 化学療法の領域(2016年2月号 医薬ジャーナル社)Vol.32 No.2: 109(291)-114(296). 2016.

MD16002: 山城哲: 特集 消化管感染症の発症メカニズム 1. コレラ菌 (Vibrio cholerae 01 and 0139). 化学療法の領域 (2016年9月号 医薬ジャーナル社) Vol. 32 No. 9: 29(1627)-36(1634). 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 免疫学的記憶の確立とマラリア感染(岸本, 眞眞, 村上, 蔵下)

一般的にナイーブ T 細胞が抗原を認識し, 活性化・増殖(Expansion)しエフェクター T 細胞に分化する。その後, 活性化したエフェクター細胞のほとんどはアポトーシスを起こし死滅してしまう(Contraction)。その中で, ごく一部の T 細胞が生き残り記憶 T 細胞と分化して行く。しかし, 抗原刺激を受け活性化・増殖した T 細胞が, どこで記憶 T 細胞に分化し, 生存・維持されているかについては明らかになっていない。また, ウイルスや細菌感染のように皮膚や粘膜から侵入し免疫応答を起こす場合と異なり, マラリア感染は直接, 血管から血液中に侵入するため, 所属リンパ節が存在しない。したがって, マラリア感染においての重要な免疫応答に関わる“場”, すなわち T 細胞が活性化・増殖する組織を可視化した研究は殆ど見られない。スポロゾイトやメロゾイトを利用した感染実験やワクチン研究では, ワクチン効果による再感染に対する予防効果を認めていることから, マラリア感染感染においても免疫記憶の確立が認められる。

我々は, マラリア感染のように直接血管から血液中に侵入する抗原に対しての免疫応答を4次元(3次元+時間)に解析し, ①いつ ②どこで T 細胞の免疫応答が強く起きるか?また③どこで記憶 T 細胞は維持されるかをマウスの赤血球型マラリアを用いて検証した。赤血球型マラリアをマウスに感染させ, IFN γ の発現を蛍光タンパク質のVENUSを検出することにより, 経時的に組織ごとの解析を行った。メロゾイトに感染させたマウスを1日後, 4日, 7日, 14日後と60日以降で脾臓, リンパ節, 肺, 肝臓を分離した。分離した組織を免疫組織学的に解析またはフローサイトメトリーで解析し, どの細胞がIFN γ を発現しているのか, 活性化マーカー等の解析を行い, 組織のどの場所に多く存在するのかも同時

に解析を行った。赤血球型マラリアを感染させると, 感染後7dまでの感染初期からでは, IFN γ を強く発現し, CD69陽性の活性化 T 細胞は脾臓に存在しており, 他の組織ではほとんど認められなかった。この結果からは, 赤血球型マラリアの感染に対する初期の免疫応答の場は脾臓であることが示唆された。

2. ラクダ科 VHH 抗体作製技術を活用した熱安定性低コスト生産性を有する新興感染症診断・治療薬の研究開発(岸本, 村上)

医薬品開発領域において「抗体医薬」の製品化が展開されているが, 高分子蛋白であるため, その開発・製造コストは高く, 長期保存性に欠けるなど解決すべき課題が山積している。我々は, ラクダ科動物が有する H 鎖のみで構成される抗体の研究を行い, ラクダ科アルパカ由来の H 鎖抗体可変領域(VHH)遺伝子を基に VHH 抗体提示ファージライブラリーの構築技術を確認した。VHH 抗体は 15kDa 以下の低分子抗体であり, 大腸菌などの下等生物を用いた生産が可能であることから安価に製造できる。さらに, VHH 抗体は独特な分子構造を進化的に得ており非常に安定な抗体が作製しやすく, 保存安定性も高い。

沖縄県の地理的環境, 物流拠点としての要因や, 観光・基地などによる人の流入の多さから懸念されている「新興感染症」に対する画期的診断・治療薬の迅速開発法の確立は, 急務となってきた。また, 将来的に出現する新興感染症に対しても, 迅速に診断・治療に利用できる VHH 抗体の開発技術は有用性が高い。

我々は, 既に抗体ライブラリーの構築技術を確認し, 多種多様な標的抗原に特異的に結合する抗体開発に成功した。現在, いかなる抗原に対しても VHH 抗体の取得を可能にする高性能なファージライブラリーの構築を試みている。さらにインフルエンザウイルスやノロ

ウイルスを標的とした実用的な VHH 抗体の開発を行いつつ、様々なスクリーニングシステムを用いて試行することで、抗体開発の短期化と標準化を目指している。

3. 人体寄生虫および人畜共通寄生虫の症例研究(當眞)

県内で依頼のあった受託検査で、広東住血線虫症 2 例、アニサキス 2 例、日本海裂頭条虫症 2 例が目撃された。アニサキス症、日本海裂頭条虫症は近年、生鮮食料品の流通発達に伴い、中間宿主である魚介類の消費が増えたため、県内では増加傾向にある。

また、一時途絶えていた広東住血線虫症の発生が 2 例認められたことは、今後注意を要すると思われた。

4. ラクダ科 VHH 抗体を利用した新規キメラ抗原受容体 T 細胞療法の開発(岸本, 村上, 奥那嶺)

がんの三大療法は、手術療法、化学療法、放射線療法であるが、第 4 の新たながん治療法として免疫療法が注目されている。第一に免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫応答の賦活であり、第二は、最も新しい免疫細胞であるキメラ抗原受容体 T 細胞療法 (CAR-T 細胞療法) である。がん細胞は免疫細胞上の免疫チェックポイント分子に対するリガンドをしばしば高発現しており、これら分子間の結合により制御性シ

グナルを伝達することで免疫応答を不活化し回避する。免疫チェックポイント阻害剤として働く抗体は免疫チェックポイント関連分子に結合してこの経路を阻害し、がんに対する免疫を高めて治療効果を発揮する。CAR-T 細胞療法は、腫瘍抗原に対する抗体の可変領域 (一本鎖抗体, scFV) と T 細胞受容体と鎖とを融合させたキメラ抗原受容体 (CAR) を患者由来の T 細胞に発現させて、患者体内に戻す免疫細胞療法で、がん高原特異的なキメラ抗原受容体を発現した T 細胞は、非常に効率よくがん細胞をターゲットとして免疫応答を起こし、がん細胞を死滅させていく。

我々は、ラクダ科 VHH 抗体をキメラ抗原受容体の抗原結合部に使用し、免疫チェックポイント関連分子に競合的に拮抗する抗体を「デコイ」として細胞表面に発現させた新規の CAR-T 細胞の作製を計画した。腫瘍抗原は、細胞増殖や細胞分化に関与し、乳がんや脳のグリオーマなどで過剰発現が見られることがある human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) と epidermal growth factor receptor (EGFR) を用いた。また、免疫チェックポイント分子 PD-1 のリガンドとして働く PD-L1, L2 を標的として VHH 抗体を得ることに成功した。今回得た VHH 抗体を治療用抗体として使用できる可能性もあるが、これらのクローンを用いて CAR-T の作製を進めていく予定である。

B. 研究業績

著書

BD16001: 當眞弘: 7. 糞線虫症: VII 人獣共通寄生虫症. 「人獣共通感染症 改訂 3 版」(喜田宏, (B) 木村哲編著). 491-493, 医薬ジャーナル社, 東京, 2016.

原著

- OI16001: Zako T, Ito M, Hyodo H, Yoshimoto M, Watanabe M, Takemura H, Kishimoto H, Kaneko (A) K, Soga K, Maeda M: Extra-luminal detection of assumed colonic tumor site by near-infrared laparoscopy. *Surgical Endoscopy* 9: 4153-4159, 2016. doi: 10.1007/s00464-015-4669-9
- OI16002: Suzuki T, Kishimoto H, Abe R: Requirement of interleukin 7 signaling for (A) anti-tumor immune response under lymphopenic conditions in a murine lung carcinoma model. *Cancer Immunol Immunother* 65: 341-354, 2016. doi:

- OD16001: 岸本英博, 福田啓介, 竹下寛之, 曾我公平: 希土類ナノ粒子 OTN 近赤外蛍光プローブ (B) によるマウス in vivo イメージングの応用. バイオイメージング 25: 16-19, 2016.

国際学会発表

- PI16001: Murakami A, Yoshida M, Azuma T, Nakayama H, Muraoka J, Kishimoto H: Isolation and characterization of target antigen specific VHHs from unique semi-synthetic alpaca VHH phage display libraries. 16th International congress of Immunology, Melbourne, AUSTRALIA. Aug 21, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 村上明一, 岸本英博: 完璧な抗体ライブラリーは作れるのだろうか...?. 第7回バイオメディカルインターフェイス・ワークショップ, 宮古島, 2016年3月9-11日.
- PD16002: 村上明一: 生体における多様性形成メカニズムに倣った人工抗体ライブラリーの利用と課題. 第5回ネオバイオ分子研究会, 鹿児島, 2016年6月10日.
- PD16003: 村上明一: 低コスト生産が可能な安定型VHH抗体の迅速開発法. JST新技術説明会, 東京, 2016年7月26日.
- PD16004: Murakami A, Tsukahara N, Yoshida M, Azuma T, Nakayama H, Muraoka J, Kishimoto H: Rapid isolation of useful antibodies from semi-synthetic Alpaca VHH phage display libraries. 第89回日本生化学会大会, 仙台, 2016年9月26日.
- PD16005: 村上明一, 吉田麻衣子, 塚原成俊, 岸本英博: 人工合成VHHファージディスプレイライブラリーから高い変性耐性を有するVHHクローンの単離と解析. 第38回日本分子生物学会, 横浜, 2016年12月2日.
- PD16006: Nishi Y, Murakami A, Kishimoto H, Murayama Y, Nakachi S, Morishima S, Masuzaki H: The infusion of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells controls bone marrow aplasia accompanied with graft-versus-host disease in a mouse model. 第45回日本免疫学会総会, 宜野湾, 2016年12月5日.

[目次へ戻る](#)

皮膚病態制御学講座

A. 研究課題の概要

1. 頭部血管肉腫の疫学調査

頭部血管肉腫は高齢者の頭部、顔面に好発する極めて予後の悪い悪性腫瘍である。IL-2療法、手術、放射線療法、化学療法などを組み合わせた集学的治療が行われるが、患者の多くは1年ほどで肺転移をおこし死亡する。

頭部血管肉腫の日本での発症頻度は160人/年ほどと推定されている。

1987年から2016年までの30年間に、琉球大学及び関連病院皮膚科で頭部血管肉腫と診断した患者は86例であった。特にこの10年間は、年平均5人の新規発症があり、これは日本全体の発症頻度のおよそ3倍にあたる。沖縄が頭部血管肉腫の好発地域であることは明らかであるが、その理由は不明である。

沖縄県の87症例で、臨床像・治療・予後についての検討を行っている。

87例の中には5年以上生存する例もわずかながら存在し、この長期生存者の予後に関わる因子を見つきたいと考えている。

2. 沖縄県におけるカポジ肉腫高発症の原因解明

カポジ肉腫はHHV-8(Human herpesvirus8)によって生じる血管系腫瘍であり、古典型、アフリカ型、医原性型、AIDS型といった4つの臨床型に分類される。最近の日本国内ではカポジ肉腫の大部分がAIDS型であり、古典型および医原性カポジ肉腫、すなわち非AIDS関連カポジ肉腫は非常に稀である。

しかし沖縄県では、当科が把握する症例に限っても1984年から2014年までの31年間で非AIDS関連カポジ肉腫を61例経験している。症例の半数は宮古諸島出身者であり、宮古諸島における非AIDS関連カポジ肉腫の発症率は、カポジ肉腫の世界的な好発地域として知

られる地中海諸島における発症率に匹敵する値であった。

我々は宮古諸島におけるHHV-8感染率調査を行い、宮古諸島では日本本土、沖縄諸島に比べ高いウイルス感染率が前年度までに確認された。

しかし、沖縄県民におけるカポジ肉腫の高い発症率は、得られたHHV-8感染率のみでは説明がつかなかった。我々は当地に流布するHHV-8の全ウイルス配列を同定し、沖縄県および宮古諸島由来のHHV-8にはこれまで世界的に報告されていない独自のウイルス蛋白変異が複数あることを突き止めた。これらの変異が実際の病原性に影響しているのかの検証は、これからの課題である。

また沖縄におけるカポジ肉腫の好発に民族学的側面が関与している可能性も考え、患者ゲノムの解析を進めている。

3. 角化症に対するカンナビノイド作動薬による治療効果の観察

先天性皮膚角化症であるダリエー病をターゲットとして、治療用の外用剤の開発を継続している。ダリエー病はATP2A2遺伝子の変異により、小胞体のカルシウムポンプSERCA2の蛋白量が低下し、表皮角化細胞が正常なプロセスより逸脱し異常角化を来すことで、特有の皮膚症を常染色体性優性に発病する。このハプロ不全の発症機序に基づき、残存する正常なATP2A2対立遺伝子の発現を亢進させることがダリエー病の治療になりうると考えた。

脂溶性薬剤ライブラリーの網羅的スクリーニングにより、カンナビノイドとバニロイド作動薬に属する2群の薬剤が、ATP2A2遺伝子さらにはSERCA蛋白の発現を数倍に亢進することを見いだした。それぞれ表皮角化細胞に発現するCB2受容体とTRPV3・TRPV4受容体を介

し、各々独立した機序で働く。

本研究の最終目標は、ダリエー病に対する外用薬として、カンナビノイド作動薬を確立することである。他の領域の医療用に開発されたカンナビノイド作動薬を、培養表皮角化細胞での ATP2A2 遺伝子や SERCA2 蛋白の誘導効果を確認中である。

4. 真菌症の診断と治療、分子疫学

柔道やレスリングなどの格闘技選手の間で流行している *Trichophyton tonsurans* や、猫から感染する人畜共通感染症の *Microsporum canis* など、頭部白癬、体部白癬の集団発生が問題となっている。真菌学的検査により原因菌を同定することで、治療薬の選択、投与期間、集団検診の必要性など、再発予防も含めた対策をとることができる。また、免疫抑制剤の使用、抗癌治療例の増加により、日和見感染であるさまざまな原因菌による深在性真菌症が増加してきている。致死率が高い深在性真菌症を早期に診断、原因菌を同定することで抗真菌薬の選択などより効果的な治療につなげることができる。

5. 抗酸菌感染症

日本におけるハンセン病の新規発症は、年間10例に満たない。そのうち、日本人は0-2例であり、そのほとんどが沖縄からの報告となっている。琉球大学医学部附属病院における新患集計記録は昭和57年から開始され、以降29年間に151名の新患発生があった。今後も散発的にみられる可能性がある。一方、世界では東南アジアを中心に年間22万人以上の新規発症があり、世界的に未だ問題の多い疾患である。ハンセン病は末梢神経障害を生じ、手足や鼻の変形や脱落、四肢の運動機能障害、麻痺性兔眼や顔面神経麻痺による顔面変形などの症状を生じる。大きく多菌型と少菌型に分けられ、宿主側の免疫機能や状態により、らい菌感染への反応が異なる特徴がある。感染経路や免疫応答など、いまだ解明されていないことも多く、今後、琉球大学に蓄積された臨床データをもとに研究をしていきたい。

6. 栄養障害性皮膚炎メカニズムについて

ビタミンは生物生存のために必須の栄養素である。ペラグラはビタミンB3であるニコチン酸欠乏により皮膚炎、下痢、認知症の3主症状が生じ、重症例では死にいたる。ビタミン欠乏により、なぜこれらの症状を呈するのか、未だ明らかになっていない。ペラグラに似た栄養障害性皮膚症に、亜鉛欠乏による腸性肢端皮膚炎、アミノ酸欠乏による壊死性遊走性紅斑や、ビオチン欠乏症があり、近年、腸性肢端皮膚炎と壊死性遊走性紅斑でランゲルハンス細胞の減少、消失が明らかになった。

ペラグラやビオチン欠乏症の症例の皮膚病変部組織を用いて、ランゲルハンス細胞の発現、さらにランゲルハンス細胞以外の樹状細胞、皮膚構成細胞の変化について解析を行う。ニコチン酸欠乏によるペラグラとビオチン欠乏症のモデルマウスを作成し、臓器特異的な樹状細胞の増減・消失の有無の探索とその機序について解明したい。

7. あたまじらみ医師主導治験

これまで国内のアタマジラミ症は、ピレスロイド系殺虫剤のフェントリンを0.4%含有するOTCであるスミスリン製剤が唯一の治療薬である。海外ではピレスロイド系薬剤への抵抗性アタマジラミの出現が報告され、本邦においても耐性化アタマジラミの存在が確認されている。実際に沖縄県以外の耐性化率は数パーセントであるのに対し、沖縄県では96%であった。沖縄県においては、欧米由来のピレスロイド抵抗性アタマジラミが早期に侵入し、市販薬が無効であったため全てのアタマジラミが抵抗性を示すまでに蔓延したと考えられる。現時点で、耐性化のすすんだ沖縄においてアタマジラミに有効な治療薬がない。そこで、海外で使用され、スミスリン耐性アタマジラミにも有効な製剤の導入を目指して、東京理科大学、国立感染症研究所や製薬会社との共同研究で臨床研究や臨床試験を行っている。

8. Olmsted 症候群の病態の解明について

Olmsted 症候群は TRPV3 遺伝子の変異により発症する稀な先天性掌蹠角化症である。掌蹠に有痛性の過角

化を認め、また口囲、鼻腔、臍、外陰部、肛門周囲の過角化を伴う。乳児期に発症することが多く、根本的な治療法はなく難治性の疾患である。当科で経験したOlmsted 症候群の症例においては、これらの典型的な症状とともに、レントゲン検査で手指末節骨の骨融解を認めた。掌蹠角化症において、有痛性の角化や骨融解は一般的ではない。今回の我々の研究は、病理学的・生化学的・遺伝子的解析を行い、Olmsted 症候群における皮膚の過角化の起こる機序、疼痛の起こる機序、骨融解の起こる機序を解明することが目的である。これにより Olmsted 症候群およびその他の掌蹠角化症の病態の解明や、新しい治療法の発見につながる可能性がある。

現在リアルタイム PCR を用いた皮膚組織の解析で、EGFR リガンドの発現が増加していることが分かり、本疾患で皮膚の過角化が起こる機序との関連が考えられる。

9. 悪性黒色腫における脈管増殖因子の発現と臨床予後の疫学的解析

免疫染色やダーモスコーピーなど最近の診断技術の進歩や、皮膚腫瘍の一般向けの啓発などにより、ヒトの皮膚悪性腫瘍の多くの症例が早期発見されるようになってきた。

しかしヒトの皮膚悪性腫瘍の代表である悪性黒色腫においては、依然、全身の多臓器転移による腫瘍死が避けられない症例も多い。特に悪性黒色腫においては最近センチネルリンパ節生検により早期のリンパ節転移の診断も可能となり、生命予後の改善に繋がっている。しかし、各患者個人における血行転移、リンパ行性転移の危険性や転移の可能性を予見すべきマーカーの存在はいまだ明らかでない。

これまで、悪性腫瘍における血行・リンパ行性の転移に関与しうる因子として、末梢血管、末梢リンパ管の増殖・伸展・成長因子である VEGF- A・B・C・D, PlGF, Angiopoietin1・2, HGF, bFGF, TGF β , PDGF-B, IGF-1・2, Ephrin, CXCL12, CXCR4 などの各分子が個別に検討され、予後との相関も指摘されているものの、それらの因子全体を皮膚腫瘍において網羅的に解析した検

討は行われていない。

そこで、我々は悪性黒色腫患者の切除標本を用い、それらの候補因子群の腫瘍細胞における発現を免疫組織化学的に決定し、その発現パターンと臨床的な予後情報との相関を解析することで、悪性黒色腫における予後因子を見いだすことを試みる。

また、この解析により現在多様な悪性腫瘍に関し研究・臨床治験の段階である各種の血管新生因子に対する阻害剤の、これら皮膚悪性腫瘍への効果や適応の可能性を探る一助としたい。

10. 哺乳類皮膚モデルを用いた皮膚創傷治癒速度の規定因子の解明

皮膚は外側から表皮、真皮と呼ばれる構造を、さらにその下に脂肪組織をもつ。皮膚および脂肪組織は外界の温度、乾燥、摩擦などから内部環境を保護するとともに、細菌やアレルゲンの侵入を防ぐ働きをする重要な器官である。そのため、外傷などで皮膚を欠損すると、創面をすばやく元通りに戻す必要がある。止血と炎症から始まり上皮化による治癒に至るまでの一連の生体反応の過程を、「創傷治癒」という。皮膚の創傷治癒に必要な時間は、受傷した個体の年齢、栄養状態、合併症の有無などに大きく影響をうける。診療上でとくに大きな問題となるのが、寝たきりの高齢者に発生する褥瘡や、糖尿病合併患者の四肢末端などに生じる難治性の糖尿病性潰瘍である。いずれも治療にしばしば難渋し、患者の QOL を大幅に低下させる。今後、高齢化社会の進展、糖尿病患者の増加に伴い、このような難治性潰瘍に対する有効な治療方法の発展が望まれる。

これまでに創傷治癒に関する研究の多くは、モデル動物としてマウスを用いてなされてきたものが多い。しかし、マウス皮膚は、ヒト皮膚と構造が非常に異なり、表皮は非常に菲薄であり、脂肪組織も乏しい。さらに毛包の数もヒトよりも非常に多く、ヒト皮膚に存在する汗腺はマウス皮膚には存在しない。また経験的にマウス皮膚の創傷はヒト皮膚と比較しその創傷速度が著しく速いことが知られている。このようにマウス皮膚は、様々な点でヒト皮膚とその特徴を異にしてい

ることから、創傷治癒の研究には、よりヒトに近縁な霊長類の皮膚を用いた検討が望まれる。

野生の霊長類や研究所などで飼育下にある霊長類の観察では、闘争などで損傷を受けた個体の皮膚創傷の治癒がヒトと比較し非常に早いことが指摘されてきた。しかし、その創傷治癒速度を報告した研究はほとんどなく、1960年代に野生霊長類の皮膚は傷の修復が非常に速いという報告がある程度である。これまでに、応募者はアヌビスヒヒ、サイクスモンキー、ベルベットモンキーの3種を対象として、各種6頭の個体に実験的に傷を作成し、治癒速度を検証する実験を行ってきた。3種の創傷はいずれも創傷面積が2週間で1/4程度に縮小した。これに対しヒトの創傷治癒速度は非常に遅く、申請者が所属する大学病院の入院患者の腫瘍切除術後などで生じた皮膚欠損の治癒速度を測定し、ヒトの創傷治癒速度は霊長類と比較し6倍以上も遅いことがわかった。これらの入院患者の皮膚欠損は定期的な創傷洗浄や外用処置などを施された理想的な環境下で測定されてものであり、実際の創傷治癒速度の差は更に大きいものと考えられた。マウスに対して行った霊長類と同様の創傷実験でも、その創傷治癒速度は3種霊長類と同等であった。ブタの皮膚は、その構造がヒトと非常に類似していることから創傷治癒や再生医療の研究のモデル動物として用いられている。我々が行ったブタに対する同様の創傷実験で得られたブタ皮膚の創傷治癒速度は、3種の霊長類とマウスのものと同等であった。このことから、ヒト以外の陸生ほ乳類の創傷治癒速度はほぼ同等で、ヒトのみが極端に遅い可能性が示唆された。霊長類はヒトと遺伝学的には非常に近縁であるが、創傷治癒の側面から見るとその差異が大きいことは非常に興味深い。

創傷治癒には大きく2つの過程がある。1つは、傷口の周縁部が中心に向かって引っ張られることで面積が小さくなる「創収縮」であり、もう1つは、再生した細胞が傷口を埋めていく「上皮化」である。これまでの研究では、モデル動物に作成されて創傷の縮小は創収縮によって得られることが観察された。創部癒痕の皮膚生検組織では稠密な線維芽細胞の集塊をしていた。また創収縮には皮膚の線維芽細胞が関与しており、創傷

治癒速度の差はこの線維芽細胞の機能の差異によって生じることが推測される。皮膚線維芽細胞は培養が非常に容易である。すでに我々はヒト、ブタを含めた哺乳類の皮膚生検組織から得られた培養皮膚線維芽細胞を使用することができ、これらを用いた機能解析や遺伝子解析などは容易に行うことが可能である。

11. 食物アレルギー疾患の診断とその基準の模索、原因物質の解明

食物アレルギーは原因食物を摂取した後に免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象と定義されている。その症状は皮膚、消化器、呼吸器を含めた全身に生じる。それらのうち、食物によるアレルギー症状が生じる最も頻度が高い臓器は皮膚粘膜である。そのため、アレルギー反応が生じると高頻度に皮膚科を受診することが多い。したがって、食物アレルギー診療において皮膚科が担う役割は非常に大きい。

食物アレルギーを起こす原因を同定することは患者の治療を行うための必須事項である。一般的な即時型アレルギー検査では血液にて血中抗原特異的IgE抗体を調べるIgE-Capsulated hydrophilic carrier polymer Radioallergosorbent test: IgE CAP RAST法が行われている。しかし、血中抗原特異的IgE抗体が陽性であっても食物アレルギーの症状が出現するとは限らないため、血液検査の結果のみによる安易な診断で食物制限を勧めることは控えるようガイドラインでも示唆されている。

血液検査以外の検査としてはプリックテストやスクラッチテスト、皮内反応テストといった皮膚を利用した検査や、実際にアレルギーの存在が疑われる食物あるいは薬剤を直接、経口的に負荷しアレルギーの有無を判定する経口内服負荷試験が挙げられる。現在の所、原因物質を特定し確定診断を得るために最も信頼性の高い検査は経口負荷試験である

特に食物アレルギーの特殊型である食物依存性運動誘発アナフィラキシー (food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) うち小麦以外のFDEIAの診断とアスピリン不耐症の診断は負荷試験

が必須である。

現在、2009年度に発表された経口負荷試験のガイドラインは存在するが、それはあくまで小児を対象としたガイドラインであるため、成人を対象とした負荷試験のガイドラインは現在のところ存在しない。そのため、当科は生活習慣病といった小児では検討されていない合併症も考慮にいれ、独自の基準を設け2009年1月より延べ96人の負荷試験を行ってきた。私どもはどのように蓄積された臨床データに基づき成人における経口負荷試験のガイドラインに関して提言を行っていくことを計画している。

12. 沖縄県における HTLV-I 感染者の疫学

HTLV-I 感染者は九州・沖縄地方に多いことは周知のことである。しかし、沖縄県における HTLV-I の感染状況とその発病率とその動向、および臨床像についての調査は少ない。また、HTLV-I は HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) やぶどう膜炎 (HU) といった HTLV-I 関連疾患のみならずシェーグレン症候群といった自己免疫疾患との関連が指摘されている。そのため、当科では抗 HTLV-1 抗体陽性者における臨床像について調査することとした。2003 年から 2012 年までに琉球大学医学部附属病院受診患者の抗 HTLV-1 抗体の有無を調査し、陽性者における下記の臨床像について調査することとした。抗

体陽性者数の推移、抗体陽性者における成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の発症率および、随伴した膠原病および皮膚科関連疾患について調査することとした。その結果、2003 年から 2012 年までに抗 HTLV-I 抗体検査を行った症例のうち、抗 HTLV-I 抗体陽性率は 12.67% で、抗体陽性者の中で ATLL は 10.3% を占めた。これから随伴した自己免疫疾患および皮膚科関連疾患について調査を続ける。

13. 免疫抑制剤使用中の HTLV-I 感染者のウイルス学的評価

HTLV-I は HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) やぶどう膜炎 (HU) といった HTLV-I 関連疾患のみならずシェーグレン症候群といった自己免疫疾患との関連が指摘されており、実際に HTLV-I 感染者が自己免疫疾患を発症し当科外来で加療中である。現在のところ、自己免疫疾患に対して非感染者と同様の免疫抑制剤や生物学的製剤による加療を行っているが、明確なガイドラインは存在しない。

そのため、当科では抗 HTLV-1 抗体陽性者で自己免疫疾患の診断で当科外来で加療中の患者を対象に調査する。対象者の末梢血中の HTLV-I ウイルスコピー数および主要膜抗原抗体価、可溶性 IL-2R などを定期的に検査を行い、免疫抑制剤による HTLV-I への影響を評価する。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 高橋健造: 角化症(魚鱗癬を除く). マイスターから学ぶ皮膚科治療薬の服薬指導術, (C)
大谷道輝, 宮地良樹(編), 380-385, メディカルレビュー社, 東京, 2016.
- BD16002: 高橋健造: 魚鱗癬・掌蹠角化症. 皮膚疾患ベスト治療 臨床決断の戦略・エビデンス, (C)
宮地良樹(編), 107-111, 秀潤社, 東京, 2016.
- BD16003: 高橋健造: 先天性皮膚疾患への対処 魚鱗癬. 皮膚科研修ノート, 佐藤伸一, 藤本 (C)
学(編), 539-541, 診断と治療社, 東京, 2016.
- BD16004: 高橋健造: 7: ビタミン D3 外用薬 知らぬ間に高カルシウム血症?. 皮膚科頻用薬のコ (C)
ツと落とし穴, 宮地良樹(編), 99-101, 文光堂, 東京, 2016.
- BD16005: 高橋健造: 毛孔性苔癬(Keratosis Pilaris Lichen Pilaris). 今日の治療指針 2016 (C)

年度版, 福井次矢ほか(編), 1252-3, 医学書院, 東京, 2016.

原著

- OI16001: Honda Y, Otsuka A, Ono S, Yamamoto Y, Seidel JA, Morita S, Hirata M, Kataoka TR, Takenouchi T, Fujii K, Kanekura T, Okubo Y, Takahashi K, Yanagi T, Hoshina D, Hata H, Abe R, Fujimura T, Funakoshi T, Yoshino K, Masuzawa M, Amoh Y, Tanaka R, Fujisawa Y, Honda T, Kabashima K. Infiltration of PD-1-positive cells in combination with tumor site PD-L1 expression is a positive prognostic factor in cutaneous angiosarcoma. *Oncoimmunology* 4: 6. 2016. doi: 10.1080/2162402X.2016.1253657. eCollection 2017. (A)
- OI16002: Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y, Ohtsuka M, Fujiwara H, Furuta J, Tago O, Yamagami J, Tanikawa A, Uhara H, Morita A, Nakanishi G, Tani M, Aoyama Y, Makino E, Muto M, Manabe M, Konno T, Murata S, Izaki S, Watanabe H, Yamaguchi Y, Matsukura S, Seishima M, Habe K, Yoshida Y, Kaneko S, Shindo H, Nakajima K, Kanekura T, Takahashi K, Kitajima Y, Hashimoto K. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 85: 77-84, 2016. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.003. Epub 2016 Nov 9. (A)
- OI16003: Sonosaki T, Miyagi T, Yamaguchi S, Arakaki O, Yamamoto YI, Arakaki M, Nakamura S, Kinjo N, Uezato H, Takahashi K. Pediatric case of oral mucous pemphigus complicated by protein-losing gastroenteropathy. *J Dermatol* 43: 1392-1394, 2016. doi: 10.1111/1346-8138.13417. Epub 2016 Apr 30. No abstract available. (A)
- OI16004: Miyai M, Hamada M, Moriguchi T, Hiruma J, Kamitani-Kawamoto A, Watanabe H, Hara-Chikuma M, Takahashi K, Takahashi S, Kataoka K. Transcription Factor MafB Coordinates Epidermal Keratinocyte Differentiation. *J Invest Dermatol* 136: 1848-57, 2016. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.088. Epub 2016 May 18. (A)
- OI16005: Yasuda M, Yamaguchi S, Miyachi Y, Ishikawa O, Takahashi K. Palmoplantar collagen bundle size correlated with a characteristic spatial expression of decorin and lumican. *Exp Dermatol* 25: 318-320, 2016. Doi: 10.1111/exd.12908. Epub 2016 Feb 26. No abstract available. (A)
- OD16006: Hayashi K, Matori S, Kariya Y, Sonosaki T, Yamaguchi S, Hagiwara K, Uezato H, Takahashi K. Dermoscopic observation of acquired digital fibrokeratoma developed on the dorsum of the fourth left toe. *J Dermatol* 43: 107-108, 2016. Doi: 10.1111/1346-8138.13152. Epub 2015 Oct 5. No abstract available. (A)
- OD16007: Kunihiro M, Fujii H, Sairenji T, Miyagi T, Takahashi Y, Tanaka R, Fukushima T, Ansari AA, and Tanaka Y. Heat-shock enhances the expression of the human T cell leukemia virus type-I (HTLV-I) trans-activator (Tax) antigen in human HTLV-I-infected primary and cultured T cell. *Viruses* 8: 11, 2016. doi: 10.3390/v8070191. (A)

- OD16008: Fujii H, Shimizu M, Miyagi T, Kunihiro M, Tanaka R, Takahashi Y, Tanaka Y. A Potential of an Anti-HTLV-I gp46 Neutralizing Monoclonal Antibody (LAT-27) for Passive Immunization against Both Horizontal and Mother-to-Child Vertical Infection with Human T Cell Leukemia Virus Type-I. *Viruses* 8: 3, 2016. doi: 10.3390/v8020041 (A)
- OD16009: 荻谷嘉之, 山口さやか, 内海大介, 高橋健造, 上里 博: デスモグレイン1 遺伝子の変異による線状掌蹠角化症の小児例. *日本小児皮膚科学会雑誌* 35: 117-121, 2016. (B)
- OD16010: 荻谷嘉之, 山口さやか, 大久保優子, 高橋健造, 上里 博, 佐野文子: 小児の手掌に生じた黒癬. *日本小児皮膚科学会雑誌* 35: 41-46, 2016. (B)
- OD16011: 安村 涼, 宮城 拓也, 山口さやか, 高橋健造: 【皮膚科で診る STI(1) HSV, HPV, HIV 感染症】 (Part3.) HIV 感染症(case 11) HIV 合併性器ヘルペス. *Visual Dermatology* 15: 830-831, 2016. (C)

症例報告

- CD16001: 荻谷嘉之, 山城充士, 山口さやか, 栗澤剛, 眞鳥繁隆, 高橋健造, 上里博: 下顎部に生じた Nanta 骨性母斑の1例 本邦報告例の集計. *西日本皮膚科* 78: 494-499, 2016. DOI:10.2336/nishinihonhifu.78.494 (B)
- CD16002: 園崎 哲, 大久保 優子, 大嶺 卓也, 宮城 拓也, 荻谷 嘉之, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: マンソン孤虫症の3例 PCR法による原因寄生虫種の同定. *西日本皮膚科* 78: 522-527, 2016. DOI:10.2336/nishinihonhifu.78.522 (B)
- CD16003: 安村涼, 大久保優子, 川畑有香, 内海大介, 山口さやか, 新嘉喜 長, 高橋健造, 上里博: 中年女性に生じた後天性結節性裂毛症の1例. *西日本皮膚科* 78: 252-256, 2016. DOI:10.2336/nishinihonhifu.78.252 (B)

総説

- RD16001: 高橋健造: 【子どもの皮膚を診る】 角化症 ジベルバラ色糝糠疹. *小児内科* 48: 503-505, 2016. (C)
- RD16002: 大久保優子, 高橋健造, 上里 博: 【子どもの皮膚を診る】 湿疹, 皮膚炎 おむつ皮膚炎. *小児内科* 48: 473-477, 2016. (C)
- RD16003: 栗澤遼子, 高橋健造, 上里 博: 【皮膚科で診る感染症のすべて】 ウイルス感染症と悪性腫瘍 カポジ肉腫, メルケル細胞癌を中心に. *Derma* 242: 223-230, 2016. (C)
- RD16004: 高橋健造: 【皮膚疾患ペディア】 動物による疾患 海洋生物による皮膚障害. *日本医師会雑誌* 145: S138-S139, 2016. (C)
- RD16005: 高橋 健造, 山口さやか: 【皮膚疾患ペディア】 動物による疾患 シラミ症. *日本医師会雑誌* 145: S127, 2016. (C)
- RD16006: 高橋健造: 知っておきたい基礎用語 デスモソーム構成蛋白. *日本小児皮膚科学会雑誌* 35: 129-130, 2016. (C)
- RD16007: 山口さやか, 高橋健造, 上里 博: 【皮膚科で診る感染症のすべて】 ハンセン病のすべて. *Derma* 1242: 107-114, 2016. (C)
- RD16008: 山口さやか, 高橋健造, 上里 博: 【子どもの皮膚を診る】 その他 爪の疾患. *小児内科* 48: 610-617, 2016. (C)

- RD16009: 高橋健造, 山口さやか: 【子どもの皮膚を診る】 動物による発疹症 治らないアタマジラミへの対処. 小児内科 48: 567-570, 2016. (C)
- RD16010: 宮城拓也, 高橋健造: 【子どもの皮膚を診る】 全身性疾患による発疹・湿疹 Gianotti 症候群. 小児内科 48: 524-527, 2016. (C)
- RD16011: 宮城拓也, 高橋健造: 【蕁麻疹の最新知見】 アスピリン不耐症と蕁麻疹. アレルギー・免疫 23: 960-967, 2016. (C)
- RD16012: 高橋健造, 青山裕美: スミスリン抵抗性のアタマジラミ症への対応 梳き櫛による駆除はスミスリン抵抗性のシラミにも有効. 日本医事新報, 4794: 54-55, 2016. (C)
- RD16013: 山本明美, 高橋 健造: 掌蹠膿疱症における禁煙の重要性 喫煙していると、喫煙歴がまったくない場合に比べて発症リスクは 74 倍に. 日本医事新報, 4797: 57-58, 2016. (C)
- RD16014: 高橋健造: プロからプロへ スミスリン抵抗性のアタマジラミ症への対応. 日本医師新報, 4794: 54, 2016. (C)

国際学会発表

- PI16001: Takuya Miyagi, Sayaka Yamaguchi, Yoshiaki Takahashi, Hideki Fujii, Yuetu Tanaka, Kenzo Takahashi: Strong sunshine in Okinawa can be another provocative factor of ATL: UV-B irradiation activates Tax in HTLV-1 infected T cells. The 41ST Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 12月9日-11日, SENDAI City, 2016.
- PI16002: Sayaka Yamaguchi, Atsushi Utani, Kenzo Takahashi: Comparative analysis of the lesion and non-lesion of both pellagra and biotin deficiency model mice. The 41ST Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 12月9日-11日, SENDAI City, 2016.
- PI16003: Daisuke Utsumi, Akiko Matsumoto, Shigenori Takada, Ngalla Jillani, Daniel Chai Chivastasi, Atunga Nyachieo, Kenzo Takahashi: Cutaneous wound healing in human is exclusively slow and poor in aspect of wound contraction compared to those in other mammals including evolutionarily related primates. The 41ST Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 12月9日-11日, SENDAI City, 2016.
- PI16004: Ryo Yasumura, Sayaka Yamaguchi, Yuko Hannita, Kenzo Takahashi: A Case of juvenile-onset pemphigus foliaceus. The 4th Eastern Asia Dermatology Congress, 11月17日, URAYASU City, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 栗澤剛, 大平葵, 苅谷嘉之, 眞鳥繁隆, 新嘉喜長, 高橋健造, 上里博: Tenzel flap を用いて再建した下眼瞼基底細胞癌の1例. 第76回沖縄地方会, 2月13日-14日, 南風原町, 2016.
- PD16002: 大嶺卓也, 栗澤剛, 眞鳥繁隆, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 琉球大学における2015年の手術症例. 第76回沖縄地方会, 2月13日-14日, 南風原町, 2016.
- PD16003: 安里豊, 栗澤剛: Sister Mary Joseph's nodule の1例. 第76回沖縄地方会, 2月

13日-14日, 南風原町, 2016.

- PD16004: 花城ふく子, 三輪志織, 西関修, 中里巖, 屋宜宣武: 2015年当科における悪性皮膚腫瘍症例. 第76回沖縄地方会, 2月13日-14日, 南風原町, 2016.
- PD16005: 宮城拓也, 荻谷嘉之, 新嘉喜長, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 皮膚転移巣から診断した肺小細胞癌の1例. 第98回大分地方会, 大分市, 2016.
- PD16006: 栗澤遼子, 大嶺卓也, 高橋健造: 古典型カポジ肉腫の1例. 第77回沖縄地方会, 6月18日-19日, 宮崎市, 2016.
- PD16007: 花城ふく子, 屋宜宣武, 仲里巖: 診断に苦慮した頭部血管肉腫の一例. 第77回沖縄地方会, 6月18日-19日, 宮崎市, 2016.
- PD16008: 林健太郎, 大嶺卓也, 栗澤剛, 高橋健造: イピリムマブ投与により汎下垂体機能低下症を来した1例. 第77回沖縄地方会, 6月18日-19日, 宮崎市, 2016.
- PD16009: 大久保優子, 新嘉喜長, 高橋健造: 腫瘍性骨軟化症の1例. 第77回沖縄地方会, 6月18日-19日, 宮崎市, 2016.
- PD16010: 山口さやか, 安里哲時, 稲嶺盛磨, 大久保優子, 小茂田昌代, 石井則久, 高橋健造: 沖縄県に蔓延するスミスリン抵抗性アタマジラミ症について. 第77回沖縄地方会, 6月18日-19日, 宮崎市, 2016.
- PD16011: 安村涼, 岡本有香: ビルダグリプチン内服後に発症した水疱性類天疱瘡の2例. 第78回沖縄地方会, 8月28日. 南風原町, 2016.
- PD16012: 安村涼, 岡本有香, 宮平大輝, 早坂香恵: 壊死性強膜炎を合併した壊疽性膿皮症の1例. 第78回沖縄地方会, 8月28日. 南風原町, 2016.
- PD16013: 岩元凜々子, 大嶺卓也, 山口さやか, 新嘉喜長, 山本雄一, 高橋健造: 全身に拡大した*M. canis*による表在性皮膚真菌感染症の一例. 第78回沖縄地方会, 8月28日. 南風原町, 2016.
- PD16014: 安里 豊: イミキモドクリーム塗布後に全身に乾癬を発症した2例. 第78回沖縄地方会, 8月28日. 南風原町, 2016.
- PD16015: 安村涼, 岡本有香: トニックウォーターによる固定疹の1例. 第78回沖縄地方会, 8月28日. 南風原町, 2016.
- PD16016: 平橋 文, 佐久川裕行, 山城充士, 林 健太郎, 新嘉喜長, 眞鳥繁隆, 荻谷嘉之, 山本雄一, 高橋健造: 単純黒子との鑑別を要した悪性黒色腫の1例. 第78回沖縄地方会, 8月28日. 南風原町, 2016.
- PD16017: 山城充士, 栗澤 剛, 眞鳥繁隆, 新嘉喜長, 大嶺卓也, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 左手背部の壊死性筋膜炎に対し腋窩ブロック下でデブリードマンを行った症例. 第115回日本皮膚科学会総会, 6月3日-5日. 京都市, 2016.
- PD16018: 佐久川 裕行, 新嘉喜長, 山城充士, 崎枝 薫, 荻谷嘉之, 栗澤 剛, 眞鳥繁隆, 山本 雄一, 高橋健造, 上里 博: 妊婦に生じた悪性黒色腫の1例. 第115回日本皮膚科学会総会, 6月3日-5日. 京都市, 2016.
- PD16019: 山口さやか, 大久保優子, 安里哲時, 稲嶺盛磨, 白石有美, 赤木圭太, 石井則久, 小茂田昌代, 高橋健造, 上里 博: アタマジラミ症治療薬整備に向けた医師主導型臨床研究. 第115回日本皮膚科学会総会, 6月3日-5日. 京都市, 2016.

- PD16020: 白石有美, 梁瀬加寿子, 山口さやか, 梅澤雅和, 赤木圭太, 金谷有紗, 茂木嶺志, 高橋健造, 石井則久, 小茂田昌代: 日本におけるアタマジラミ症治療薬整備に向けた医師主導型の臨床研究(第1報). 第115回日本皮膚科学会総会, 6月3日-5日. 京都市, 2016.
- PD16021: 大嶺卓也, 栗澤 剛, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: ベムラフェニブが奏功した悪性黒色腫の1例. 第115回日本皮膚科学会総会, 6月3日-5日. 京都市, 2016.
- PD16022: 山城充士, 栗澤 剛, 眞鳥繁隆, 新喜長 嘉, 大嶺卓也, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 左腋窩アポクリン腺癌の1例. 山口地方会第169回例会, 3月26日-27日, 宇部市, 2016.
- PD16023: 佐久川裕行, 苅谷嘉之, 山城充士, 崎枝 薫, 栗澤 剛, 眞鳥繁隆, 新嘉喜 長, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 囊腫型基底細胞癌の1例. 山口地方会第169回例会, 3月26日-27日, 宇部市, 2016.
- PD16024: 天野博雄, 安田正人, 石川 治, 須賀 康, 高橋健造: Netherton症候群の兄弟例. 東海地方会第275回例会, 3月20日, 名古屋市, 2016.
- PD16025: 内海大介, 山口さやか, 深井恭子, 大嶺卓也, 高橋健造, 上里 博: オコゼ刺傷治療中に発症したパラベン含有製剤によるアレルギー性接触皮膚炎. 東海地方会第275回例会, 3月20日, 名古屋市, 2016.
- PD16026: 清水 晶, 解良恭一, 大久保優子, 安田正人, 高橋健造, 上里 博, 石川 治: 血管肉腫におけるPD-L1の臨床病理学的検討. 日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 5月27日-28日, 鹿児島市, 2016.
- PD16027: 栗澤 剛, 苅谷嘉之, 眞鳥繁隆, 新嘉喜長, 栗澤遼子, 高橋健造, 上里 博: 後頭部に生じた皮下型隆起性皮膚線維肉腫の1例. 日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 5月27日-28日, 鹿児島市, 2016.
- PD16028: 山口さやか, 高橋健造, 上里博, 葛西健一郎: LEOPARD症候群を疑った1例. 第79回東京・東部支部合同学術大会, 2月20日-21日, 新宿区, 2016.
- PD16029: 宮城拓也, 山城充士, 園崎 哲, 大嶺卓也, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 多発性筋炎を合併したNK/T細胞リンパ腫の1例. 第79回東京・東部支部合同学術大会, 2月20日-21日, 東京都新宿区, 2016.
- PD16030: 大嶺卓也, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造, 加留部謙之輔: 多発血管性肉芽腫症の治療中に生じた日和見リンパ腫の1例. 第80回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 10月29日-30日, 浜松市, 2016.
- PD16031: 内海大介, 栗澤遼子, 山口さやか, 高橋健造: エクソーム解析により *ALOXE3* 遺伝子変異を同定した常染色体劣性先天性魚鱗癬の1例. 第67回中部支部学術大会, 10月22日-23日, 大阪市, 2016.
- PD16032: 宮城拓也, 山本雄一, 園崎 哲, 高橋健造: 日本人乾癬患者における生物学的製剤併用時のメトトレキサートの有効性と安全性に関する検討. 第31回日本乾癬学会学術大会, 9月2日-3日, 宇都宮市, 2016.
- PD16033: 高橋健造: 沖縄県・琉球諸島における肥満・メタボ問題より再認識する乾癬の病態と治療. 第31回日本乾癬学会学術大会, 9月2日-3日, 宇都宮市, 2016.

- PD16034: 内海大介, 栗澤遼子, 山口さやか, 高橋健造: 新規 ALOXE3 変異を同定した常染色体劣性先天性魚鱗癬の 1 例. 第 31 回角化症研究会, 7 月 30 日, 東京都千代田区, 2016.
- PD16035: 山口さやか, 栗澤遼子, 大久保優子, 内海大介, 高橋健造: DSGI 変異による線状掌蹠角化症の親子例. 第 31 回角化症研究会, 7 月 30 日, 東京都千代田区, 2016.
- PD16036: 大久保優子, 内海大介, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造: 有痛性の掌蹠角化と手指末節骨の骨融解がみられた Olmsted 症候群の 1 例. 第 31 回角化症研究会, 7 月 30 日, 東京都千代田区, 2016.
- PD16037: 内海大介, 栗澤遼子, 山口さやか, 上里 博, 高橋健造: ALOXE3 遺伝子の変異による遺伝性魚鱗癬をモデルとした, 沖縄県・琉球諸島の患者群における遺伝的多様性の考察. 第 23 回分子皮膚科学フォーラム, 4 月 15 日-16 日, 大阪市, 2016.
- PD16038: 山口さやか, 内海大介, 高橋健造: 皮膚型 ATL と菌状息肉症の皮疹部でのマイクロ RNA 発現の比較による, 両者の組織学的鑑別に有用な腫瘍抗原の探索. 第 23 回分子皮膚科学フォーラム, 4 月 15 日-16 日, 大阪市, 2016.
- PD16039: 内海大介, 高橋健造, 須賀 康, 天野博雄: ネザートン症候群診断における偏光顕微鏡を用いた毛髪観察の有用性. 第 24 回毛髪科学研究会, 12 月 3 日, 北九州市, 2016.
- PD16040: 苅谷嘉之: 診断に苦慮した右下腿紅色腫瘍. 第 68 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 11 月 19 日-20 日, 米子市, 2016.
- PD16041: 小松恒太郎, 大嶺卓也, 新嘉喜長, 山本雄一, 高橋健造: 腎移植患者に生じた再発性水痘の 1 例. 第 68 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 11 月 19 日-20 日, 米子市, 2016.
- PD16042: 伊藤 誠, 大嶺卓也, 山口さやか, 新嘉喜長, 山本雄一, 高橋健造: 川ウナギ咬傷後に生じた *Mycobacterium marinum* 感染症の 1 例. 第 68 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 11 月 19 日-20 日, 米子市, 2016.
- PD16043: 高橋健造: 沖縄県・琉球諸島における乾癬患者の特徴と治療選択. 第 68 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 11 月 19 日-20 日, 米子市, 2016.
- PD16044: 山口さやか, 金野俊洋, 植田啓一, 板野栄子, 高橋健造, 佐野文子: パラコクシジオイデス症とロボミコーシスの血清学的交差反応の検討. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会. 10 月 1 日-2 日, 東京都台東区, 2016.

その他の刊行物

- MD16001: 山口さやか, 高橋健造: プライマリ・ケアコーナー アトピー性皮膚炎などのスキンケアについて. 沖縄県医師会報 52: 1200-1202, 2016.

[目次へ戻る](#)

免疫学講座

A. 研究課題の概要

1. HTLV-I 感染免疫に関する研究

(1) HTLV-I の感染を防御する HTLV-エンベロープ gp46 に対する中和単クローン抗体が霊長類(カニクイザル)でも機能するかを検証するため、霊長類研究所との共同研究を進め、カニクイザルの HTLV-I 感染実験系を作製に取り組んだ。

(2) HTLV-I 感染細胞に対する抗体依存性細胞仲介ウイルス抑制 (ACVI) をみつけ、そのエフェクター細胞がマクロファージや単球であることを同定し、生体内でも機能するかどうかを実際の患者検体を使った研究をした。

(3) 生薬が、HTLV-I 感染細胞のウイルス産生と Tax 発現に影響を与える漢方医薬のスクリーニングを行った。その中で、発現を強力に上げる生薬と下げる生薬を選択し、これらのメカニズム解析に取り組んだ。

(4) 生体内での HTLV-I 産生をコントロールする因子として、プロスタグランジン E2, 抑制する因子としてビタミン D3 を同定し、種々の細胞株でさらなる検討を行った。

(5) HTLV-I に対する単クローン抗体の管理維持(産生と精製および品質検査)を基本として国内外の共同研究を進めた。

2. HIV-1 感染抑制法の開発

HIV-1 感染抑制法として、CXCR4 分子や CCR5 分子を認識する抗体が種々の HIV-1 の感染を制御することを発見し、CCR5 指向性 HIV-1 に対する新たな感染抑制法の開発を継続して研究した。

3. ヒト化マウスの感染免疫学への応用

ヒトや異種動物細胞の移植を許容する免疫不全マウスヒト免疫細胞を移植することによってヒト細胞がマウス体内で生存し機能するキメラマウス(ヒト化マウス)を作製できる。本実験系は、in vivo における HIV-1 や HTLV-I のヒト感染症モデルとなることから、病原性微生物に対する薬剤やワクチン、およびアジュバントの検討を継続した。

4. OX40 と OX40 ligand に関する研究

東北大学との共同研究により、インフルエンザウイルスに感染した肺の中で起こる炎症の重篤化を抗 OX40ligand 抗体で抑制できることを証明し、その臨床利用に関して研究を継続した。

(以上、田中勇悦、藤猪英樹、高橋良明、田中礼子、および学外研究者との共同研究)

B. 研究業績

原著

- OI16001: Rowan AG, Witkover A, Melamed A, Tanaka Y, Cook LB, Fields P, Taylor GP, Bangham CR. T Cell Receptor $V\beta$ Staining Identifies the Malignant Clone in Adult T cell Leukemia and Reveals Killing of Leukemia Cells by Autologous CD8+ T cells. *PLoS Pathog* 12: e1006030, 2016. doi: 10.1371/journal.ppat.1006030. (A)
- OI16002: Kubo Y, Izumida M, Yashima Y, Yoshii-Kamiyama H, Tanaka Y, Yasui K, Hayashi H, Matsuyama T. Gamma-interferon-inducible, lysosome/endosome-localized thiolreductase, GILT, has anti-retroviral activity and its expression is counteracted by HIV-1. *Oncotarget* 7: 71255-71273, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.12104. (A)
- OI16003: Kunihiro M, Fujii H, Miyagi T, Takahashi Y, Tanaka R, Fukushima T, Ansari AA, Tanaka Y. Heat Shock Enhances the Expression of the Human T Cell Leukemia Virus Type-I (HTLV-I) Trans-Activator (Tax) Antigen in Human HTLV-I Infected Primary and Cultured T Cells. *Viruses* 8: pii: E191, 2016. doi: 10.3390/v8070191. (A)
- OI16004: Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Fujii H, Asami T, Suzuki S, Asakura T, Mizoguchi K, Kamo T, Tasaka S, Chiba N, Ubukata K, Iwata S, Kunkel SL, Hasegawa N, Betsuyaku T. Histone Deacetylase Inhibition Protects Mice against Lethal Post-Influenza Pneumococcal Infection. *Crit Care Med* 44: e980-987, 2016. doi: 10.1097/CCM.0000000000001821. (A)
- OI16005: Shiohama Y, Naito T, Matsuzaki T, Tanaka R, Tomoyose T, Takashima H, Fukushima T, Tanaka Y, Saito M. Absolute quantification of HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ) protein and its plasma antibody in HTLV-1 infected individuals with different clinical status. *Retrovirology* 13: 29, 2016. doi: 10.1186/s12977-016-0263-z. (A)
- OI16006: Manivannan K, Rowan AG, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham CR. CADM1/TSLC1 Identifies HTLV-1-Infected Cells and Determines Their Susceptibility to CTL-Mediated Lysis. *PLoS Pathog* 12: e1005560, 2016. doi: 10.1371/journal.ppat.1005560. (A)
- OI16007: Wang C, Long W, Peng C, Hu L, Zhang Q, Wu A, Zhang X, Duan X, Wong CC, Tanaka Y, Xia Z. HTLV-1 Tax Functions as a Ubiquitin E3 Ligase for Direct IKK Activation via Synthesis of Mixed-Linkage Polyubiquitin Chains. *PLoS Pathog* 12: e1005584, 2016. doi: 10.1371/journal.ppat.1005584. (A)
- OI16008: Hirano T, Kikuchi T, Tode N, Santoso A, Yamada M, Mitsuhashi Y, Komatsu R, Kawabe T, Tanimoto T, Ishii N, Tanaka Y, Nishimura H, Nukiwa T, Watanabe A, Ichinose M. OX40 ligand newly expressed on bronchiolar progenitors mediates influenza infection and further exacerbates pneumonia. *EMBO Mol Med* 8: 422-436, 2016. doi: 10.15252/emmm.201506154. (A)

- OI16009: Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, Kurokawa N, Soejima A, Nakano K, Yamochi T, Nakashima M, Kobayashi S, Tanaka Y, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaru K, Yamagishi M, Watanabe T. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood* 127: 1790-1802, 2016. doi: 10.1182/blood-2015-08-662593. (A)
- OI16010: Fujii H, Shimizu M, Miyagi T, Kunihiro M, Tanaka R, Takahashi Y, Tanaka Y. A Potential of an Anti-HTLV-I gp46 Neutralizing Monoclonal Antibody (LAT-27) for Passive Immunization against Both Horizontal and Mother-to-Child Vertical Infection with Human T Cell Leukemia Virus Type-I. *Viruses* 8: pii: E41, 2016. doi: 10.3390/v8020041. (A)
- OI16011: Mizuguchi M, Sasaki Y, Hara T, Higuchi M, Tanaka Y, Funato N, Tanaka N, Fujii M, Nakamura M. Induction of Cell Death in Growing Human T-Cells and Cell Survival in Resting Cells in Response to the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax. *PLoS One* 11: e0148217, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0148217. (A)
- OI16012: Motai Y, Takahashi M, Takachi T, Higuchi M, Hara T, Mizuguchi M, Aoyagi Y, Terai S, Tanaka Y, Fujii M. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax1 oncoprotein but not HTLV-2 Tax2 induces the expression of OX40 ligand by interacting with p52/p100 and RelB. *Virus Genes* 52: 4-13, 2016. doi: 10.1007/s11262-015-1277-7. (A)
- OI16013: Quintremil S, Alberti C, Rivera M, Medina F, Puente J, Cartier L, Ramírez E, Tanaka Y, Valenzuela MA. Tax and Semaphorin 4D Released from Lymphocytes Infected with Human Lymphotropic Virus Type 1 and Their Effect on Neurite Growth. *AIDS Res Hum Retroviruses* 32: 68-79, 2016. doi: 10.1089/aid.2015.0008. (A)
- OI16014: Medina F, Quintremil S, Alberti C, Godoy F, Pando ME, Bustamante A, Barriga A, Cartier L, Puente J, Tanaka Y, Valenzuela MA, Ramírez E. Tax secretion from peripheral blood mononuclear cells and tax detection in plasma of patients with human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and asymptomatic carriers. *J Med Virol* 88: 521-531, 2016. doi: 10.1002/jmv.24342. (A)
- OI16015: Kuroda Y, Maruyama K, Fujii H, Sugawara I, Ko S, Yasuda H, Matsui H, Matsuo K. Osteoprotegerin regulates pancreatic β -cell homeostasis upon microbial invasion. *PLOS ONE* 11: e0146544, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0146544. (A)

国内学会発表

- PD16001: SAWADA Leila, NAGANO Yoshiko, HASEGAWA Atsuhiko, ITO Sayaka, SATO Tomoo, YAMANO Yoshihisa, TANAKA Yuetsu, KANNAGI Mari: IL-10-mediated signals promote proliferation of HTLV-1-infected cells derived from HAM/TSP patients through surviving induction via STAT3 activation. 第45回日本免疫学会総会・学術集会記録, 2016.12.5-7, 宜野湾. Program 45: 58, 2016.
- PD16002: TAKAHASHI Yoshiaki, FUJII Hideki, TANAKA Reiko, TANAKA Yuetsu: A role of macrophages for antibody-dependent inhibition of the production of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I). 第45回日本免疫学会総会・学術集会記録,

2016. 12. 5-7, 宜野湾. Program 45: 66, 2016.
- PD16003: TANAKA Yuetsu: A joy generating new monoclonal antibodies for studies on infection with human T cell leukemia virus type-I (HTLV-I) and human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1). 第 45 回日本免疫学会総会・学術集会記録, 2016. 12. 5-7, 宜野湾市. Program 45: 108, 2016. Technical Seminar.
- PD16004: Yuetsu Tanaka, Yasutomi Yasuhiro: Toward establishing a non-human primate model of HTLV-I infection using specific pathogen-free (SPF) cynomolgus monkeys (CM). SPF カニクイザルを使った霊長類 HTLV-I 感染モデルの確立に向けて. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016. 10. 23-25, 札幌. Program and Abstracts: 169, 2016. Workshop.
- PD16005: Yuji Murakami, Atsuhiko Hasegawa, Satomi Ando, Yuetsu Tanaka, Takao Masuda, Mari Kannagi: Influence of an anti-HTLV-1 Env gp46 antibody on mother-to-child HTLV-1 transmission in infected rats. HTLV-I 持続感染ラットを用い抗 HTLV-1 抗体による母子感染への影響に関する検討. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016. 10. 23-25, 札幌. Program and Abstracts: 169, 2016. Workshop.
- PD16006: Leila Sawada, Yoshiko Nagano, Atsuhiko Hasegawa, Hikari Kanai, Tomoo Sato, Yoshihisa Yamano, Yuetsu Tanaka, Mari Kannagi: IL-10 promotes proliferation of HTLV-1-infected T-cells via induction of survivin and IRF4. IL-10 は survivin と IRF4 の誘導を介して HTLV-1 感染細胞の増殖を促進する. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016. 10. 6-8, 横浜. プログラム: 155, 2016.
- PD16007: Kazumi Nakano, Aki Tanabe, Makoto Nakakido, Yohei Chihara, Seiichiro Kobayashi, Yuetsu Tanaka, Atae Utsunomiya, Kohei Tsumoto, Kaoru Uchimaru, Toshiki Watanabe: Synergistic-loop between FoxM1 and c-Myb is responsible for proliferative/invasive phenotypes of ATL cells. FoxM1 と c-Myb 間の相乗的活性化ループが ATL 細胞の悪性化形質を規定する. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016. 10. 6-8, 横浜. プログラム: 158, 2016.
- PD16008: 田中勇悦, 高橋良明, 田中礼子, 藤猪英樹, 福島卓也: 熱ショックやプロスタグランジン E2 による HTLV-I の抗原発現および感染性の促進(強い日光と HTLV-I 感染地域偏在性の関係?). 第 69 回日本細菌学会九州支部総会 第 53 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2016. 9. 1-2, 宮崎. プログラムおよび抄録: 32, 2016.
- PD16009: 福元拓郎, 池辺詠美, 緒方正男, 倉光 球, 長谷川寛雄, 岡山昭彦, 田中勇悦, 池田正徳, 草野秀一, 西園 晃, 斎藤益満, 伊波英克: ATL 患者抹消血由来細胞株: OATL9 の生物学的特性. 第 69 回日本細菌学会九州支部総会 第 53 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2016. 9. 1-2, 宮崎. プログラムおよび抄録: 36, 2016.
- PD16010: 田中勇悦, 高橋良明, 藤猪英樹, 田中礼子, 福島卓也: ATL 病態における TNF 受容体スーパーファミリー分子 OX40 とそのリガンド OX40L の発現様態. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016. 8. 26-28, 鹿児島. 抄録集: 47, 2016.
- PD16011: 齊藤峰輝, 塩浜康雄, 内藤忠相, 松崎敏男, 友寄毅昭, 高嶋 博, 福島卓也, 田中勇悦: HTLV-1 感染症における抗 NY-ESO-1 自己抗体の臨床的意義. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学

術集会, 2016. 8. 26-28, 鹿児島. 抄録集: 72, 2016.

PD16012: 久保田龍二, 田中勇悦, 高嶋 博: HAM患者 HTLV-1 感染細胞のウイルス活性化時の遺伝子変動. 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016. 8. 26-28, 鹿児島. 抄録集: 89, 2016.

PD16013: 藤猪英樹, 早川芳弘, 高橋良明, 田中礼子, 済木育夫, 田中勇悦: 生薬による HTLV-I プロウイルス活性化制御. 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016. 8. 26-28, 鹿児島. 抄録集: 92, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

感染症グループ

1) 呼吸器感染症の病態・疫学・治療に関する研究

当科では全ての感染症において起炎菌の確定診断に注力しているが、特に呼吸器感染症の起因病原体診断のために multiplex PCR とマイクロチップ電気泳動装置を用いて各種細菌、ウイルス、非定型病原体などの検出をおこなっている。2012 年はヒト・メタニューモウイルスの大量集団感染事例を診断し、詳細が不明な同感染症の病態像を解析し報告した。また、2014 年には血液内科病棟での RS ウイルスのアウトブレイクも証明した。

インフルエンザについては、沖縄県内の重症インフルエンザ症例を集積し解析し、インフルエンザ様症状で救急室を受診する患者の起因病原ウイルスを調査し、インフルエンザとの臨床像の違いを検証し報告した。また、那覇市医師会などと連携し、亜熱帯におけるインフルエンザの疫学調査を継続的に実施している。

沖縄特有の感染症である糞線虫の過剰感染症の肺病変症例については沖縄県内の症例を蓄積し臨床背景や、画像の特徴を明らかにした。また沖縄県における市中肺炎の疫学調査から HTLV-1 感染が、危険因子となることを示した。

結核に関しては透析患者における結核の実態や肺結核と肺外結核の背景の比較検討、大学病院における潜在性結核感染症の診断、治療状況についても調査を行い報告した。

2) HIV 感染症に関する基礎的および臨床的研究

当院はエイズ中核拠点病院としては西日本で最も多い 300 人強の患者の診療実績がある。診療では感染症教室として日和見感染症の診断に特に注力しており、臨床検査部および外科や病理部との連携で高い確定診

断率を達成し、国内初の症例も多数報告している。臨床研究では現在、HIV 領域で注目を集める HIV Associated Neurocognitive disorders (HAND) に関しては国内の嚆矢であり、神経心理検査および画像検査、バイオマーカーの観点から数多く報告しており、その成果は国内でも高く評価されている。ニューモシチス肺炎における KL-6、 β D グルカンの血清マーカーの診断的意義も最初に報告した。基礎的研究ではプロテアーゼ阻害剤による HCV 増殖抑制効果をいち早く報告した。また MAC 症の進展機序と免疫再構築症候群の病態生理を世界で初めて報告している。

3) 院内感染対策

感染対策室と共同して、インフルエンザ対策や種々の院内感染対策について、その有効性を検証している。インフルエンザでは予防内服の評価、百日咳では難しいとされる抗体診断法を論文報告した。また、レジオネラの病院内環境汚染調査も定期的に論文報告している。血液内科病棟での RS ウイルスの集団感染についても、PCR や抗原検査を用いて対応した。

呼吸器グループ

呼吸器では感染症の他に、肺癌、びまん性肺疾患(間質性肺炎)、気管支喘息、COPD(慢性閉塞性肺疾患)等さまざまな疾患に関して診療、及び研究を行っている。

これまでブレオマイシン(BLM)肺炎モデルマウスを使っての間質性肺炎、肺線維症の発症病態や治療法の研究や、本邦では沖縄、九州に多い“HTLV-1”に関連する肺疾患、特に細気管支炎様陰影(DPB 様陰影)の病態・発症機序に関する研究をトランスジェニックマウスを用いた基礎研究や患者 BALF 検体を用いての臨床に即した研究等を行ってきた。今後とも臨床研究、基

礎研究ともますます発展させていく予定である。

HTLV-1 関連肺疾患に関してはさらに症例数を重ね、詳細な検討を加えていく。家族性間質性肺炎に関しては東北大学、埼玉医大、徳島大学、京都大学との共同研究(IPF/UIP の遺伝子解析のため)を行っている。また“(生体)肺移植”可能な症例を早めに見出し、患者さんのQOLを高める(これまでに当学症例では3症例施行済み)。その他広く“びまん性肺疾患”に関する診療、教育、研究を行っているところである。

肺癌は年々増加しており、大学病院には常に肺癌患者が入院している。当グループでは、主に進行肺癌患者を担当しており、診断及びステージの決定を行った上で第二外科(呼吸器外科)、放射線科、麻酔科、整形外科などの科と連携し、最善と考えられる治療を行っている。また、必要に応じて、地域の医療機関とも連携している。その他、県外の臨床試験グループに属し、各種臨床試験の症例集積に努めている。

抗癌剤は毒性が強いため、その使用にあたっては十分な経験を持つ医師のもとで適正に行うことが義務づけられている。最近、地方におけるがん治療成績の格差が問題となっており(実際はそのような格差は少ないと思われるが)、がん治療専門家の養成が課題となっている。将来的にはすべてのがん化学療法に精通した腫瘍内科医の養成を行うことになるが、当面は各臓器の専門家ががん診療に当たることになる。琉大病院は日本臨床腫瘍学会専門医制度認定施設であり、希望があれば臨床腫瘍学会専門医を取得できる体制を整えている。

気管支喘息においては呼気NO測定を用いた喘息や類似疾患の診断や鑑別に努め、質問紙法による鼻炎合併喘息の定期的調査の有用性の検討も行っている。

気管支内視鏡手技においては手術困難な巨大肺嚢胞や肺膿瘍に対する経気管支内視鏡的ドレナージ法を確立し、報告している。呼吸不全症例に対するHigh Flow Nasal Cannula使用下の、気管支鏡の有用性も検証し報告している。

消化器グループ

消化管グループ:

診療においては、超音波内視鏡検査や拡大内視鏡検査を駆使して消化管腫瘍の早期診断に努めている。消化管の早期癌に対する内視鏡的治療を積極的に行い、切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に務めている。また、カプセル内視鏡やバルーン内視鏡による小腸検査、炎症性腸疾患に対する生物学的製剤による治療やピロリ菌の三次除菌を推進している。

研究においては、糞線虫の疫学調査とDNA解析、炎症性腸疾患に合併して重篤化するサイトメガロウイルス感染のmultiplex PCR検査による早期診断法の確立に取り組んでいる。

肝臓グループ:

診療においては、B型及びC型慢性肝炎における抗ウイルス療法と合併する肝硬変や肝癌の治療を推進している。高次機能病院として、劇症肝炎の集学的治療や肝移植施設への橋渡しを迅速に行っている。肝疾患診療拠点病院として、日本肝臓学会の市民公開講座の定期的な開催や肝疾患診療相談室の運営を行い、県内の肝炎診療ネットワークの中核を務めている。

研究においては、多施設と共同して肝炎ウイルスの遺伝子検索を継続している。近年注目されている非アルコール性肝炎、デルタ肝炎や原発性胆汁性胆管炎などの疫学研究を推進している。

胆膵グループ:

診療においては、発展目覚ましい内視鏡的逆行性胆管膵管造影と超音波内視鏡検査を駆使して診断と治療を行っている。特に、超音波内視鏡下穿刺吸引術や胆管・膵管のステント治療を推進している。胆膵領域の切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に務めている。

研究においては、胆汁・膵液の細胞診や擦過細胞診の診断率の向上と胆管感染起炎菌のmultiplex PCR検査による早期診断法の確立に取り組んでいる。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 外間 昭: コレラ. 今日の治療指針 2016, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 224-225, 医学書院, 東京 2016. (B)
- BD16002: 外間 昭: 糞線虫症. 今日の治療指針 2016, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 293-294, 医学書院, 東京 2016. (B)
- BD16003: 藤田次郎: 市中肺炎. 今日の治療指針 2016, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 323-325, 医学書院, 東京 2016. (B)
- BD16004: 健山正男: レプトスピラ症(ワイル病など). 今日の治療指針 2016, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 238-239, 医学書院, 東京 2016. (B)
- BD16005: 藤田次郎: 感染症 最近の動向. 今日の治療指針 2016, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 214-218, 医学書院, 東京 2016. (B)
- BD16006: 田中照久, 藤田次郎: 寄生虫, リケッチアによる肺感染症. 呼吸器疾患 最新の治療 2016-2018, 杉山幸比古, 門田淳一, 弦間昭彦(編), 253-256, 南江堂, 東京 2016. (B)
- BD16007: 平田哲生: 糞線虫症 Strongyloidiasis. 寄生虫薬物治療の手引き-2016-, 丸山治彦, 加藤康之, 木村幹男, 宮坂芽久美(編), 58-59, 熱帯病治療薬研究班, 東京 2016. (B)
- BD16008: 藤田次郎, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男: 呼吸器ウイルス. 呼吸器感染症 病態から考える画像診断, 酒井文和(編), 37-49, 克誠堂出版, 東京 2016. (B)
- BD16009: 金城武士, 藤田次郎: 上気道炎(インフルエンザを含む). 病気とくすり 基礎と実践 Expert's Guide 2016, 1175-1177, 南山堂, 東京 2016. (B)
- BD16010: 宮城一也, 藤田次郎: 気管支炎. 病気とくすり 基礎と実践 Expert's Guide 2016, 1178-1180, 南山堂, 東京 2016. (B)
- BD16011: 鍋谷大二郎, 藤田次郎: 扁桃炎. 病気とくすり 基礎と実践 Expert's Guide 2016, 1181-1183, 南山堂, 東京 2016. (B)
- BD16012: 仲本 敦, 藤田次郎: 肺結核. 病気とくすり 基礎と実践 Expert's Guide 2016, 1189-1191, 南山堂, 東京 2016. (B)
- BD16013: 原永修作, 藤田次郎: 百日咳. 病気とくすり 基礎と実践 Expert's Guide 2016, 1189-1191, 南山堂, 東京 2016. (B)
- BD16014: 原永修作, 藤田次郎: 百日咳. 病気とくすり 基礎と実践 Expert's Guide 2016, 1189-1191, 南山堂, 東京 2016. 1189-1191, 南山堂, 東京 2016. (B)
- BD16015: 健山正男: マクロライド系抗菌薬. 抗菌薬 パーフェクトガイド, 渡辺 彰(編), 86-93, ヴァン メディカル, 東京 2016. (B)

- BD16016: 原永修作: パラインフルエンザウイルス感染症. 感染症最新の治療 2016-2018, 藤田次郎, 竹末芳生, 舘田一博(編), 38-39, 南江堂, 東京 2016. (B)
- BD16017: 藤田次郎, 仲松正司: 血液培養の考え方. 感染症最新の治療 2016-2018, 藤田次郎, 竹末芳生, 舘田一博(編), 66-67, 南江堂, 東京 2016. (B)
- BD16018: 田里大輔: グラム染色とその他の染色法. 感染症最新の治療 2016-2018, 藤田次郎, 竹末芳生, 舘田一博(編), 71-74, 南江堂, 東京 2016. (B)
- BD16019: 比嘉 太: 特殊培養が必要な微生物と注意点. 感染症最新の治療 2016-2018, 藤田次郎, 竹末芳生, 舘田一博(編), 75-76, 南江堂, 東京 2016. (B)
- BD16020: 健山正男: ブレイクポイントの考え方. 感染症最新の治療 2016-2018, 藤田次郎, 竹末芳生, 舘田一博(編), 83-85, 南江堂, 東京 2016. (B)
- BD16021: 平井 潤: カテーテル関連血流感染. 感染症最新の治療 2016-2018, 藤田次郎, 竹末芳生, 舘田一博(編), 91-96, 南江堂, 東京 2016. (B)
- BD16022: 仲松正司: 心筋炎, 心膜炎. 感染症最新の治療 2016-2018, 藤田次郎, 竹末芳生, 舘田一博(編), 154-157, 南江堂, 東京 2016. (B)
- BD16023: 金城 徹, 伊良波淳, 外間 昭: サルモネラ腸炎. 炎症性腸疾患 Imaging Atlas, 緒方晴彦, 松本主之(監), 186-187, 日本メディカルセンター, 東京 2016. (B)
- BD16024: 藤田次郎: 序. ジェネラリストのための肺炎画像診断のコツと診療の手引き, 藤田次郎(編), 医薬ジャーナル社, 大阪 2016 (B)
- BD16025: 玉寄真紀: CRP などのマーカーを用いた肺炎の診断. ジェネラリストのための肺炎画像診断のコツと診療の手引き, 藤田次郎(編), 117-123, 医薬ジャーナル社, 大阪 2016. (B)
- BD16026: 金城武士, 藤田次郎: 肺炎の迅速抗原検査. ジェネラリストのための肺炎画像診断のコツと診療の手引き, 藤田次郎(編), 125-130, 医薬ジャーナル社, 大阪 2016. (B)
- BD16027: 原永修作: 単純 X 線写真を用いた肺炎の画像診断. ジェネラリストのための肺炎画像診断のコツと診療の手引き, 藤田次郎(編), 140-153, 医薬ジャーナル社, 大阪 2016. (B)
- BD16028: 比嘉 太, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: レジオネラ肺炎の臨床・画像診断. ジェネラリストのための肺炎画像診断のコツと診療の手引き, 藤田次郎(編), 254-262, 医薬ジャーナル社, 大阪 2016. (B)
- BD16029: 狩俣洋介: ヒトメタニューモウイルス肺炎の臨床・画像診断. ジェネラリストのための肺炎画像診断のコツと診療の手引き, 藤田次郎(編), 272-276, 医薬ジャーナル社, 大阪 2016. (B)
- BD16030: 大拙祐治, 藤田次郎: 肺結核および非結核性抗酸菌症の病理. ジェネラリストのための肺炎画像診断のコツと診療の手引き, 藤田次郎(編), 278-287, 医薬ジャーナル社, 大阪 2016. (B)
- BD16031: 健山正男: 医療・介護関連肺炎の診療・治療指針. ジェネラリストのための肺炎画像診断のコツと診療の手引き, 藤田次郎(編), 360-368, 医薬ジャーナル社, 大阪 2016. (B)

- BD16032: 砂川智子, 伊波義一, 藤田次郎: 沖縄県でのインフルエンザ流行の特徴. インフルエンザ診療ガイド 2016-17, 菅谷憲夫(編), 233-235, 日本医事新報社, 東京 2016. (B)

原著

- OI16001: Saito M, Tamayose M, Miyagi K, Takaragawa H, Tateyama M, Tadano M, Fujita J: Serologic and virologic studies of an imported dengue case occurring in 2014 in Okinawa, Japan. *Jpn J Infect Dis* 69: 60-65, 2016. doi:10.7883/yoken.JJID.2015.061. (A)
- OI16002: Yogi A, Miyara T, Ogawa K, Iraha S, Matori S, Haranaga S, Murayama S: Pulmonary metastases from angiosarcoma: a spectrum of CT findings. *Acta Radiologica* 57: 41-46, 2016. doi:10.1177/0284185115571789. (A)
- OI16003: Hirai J, Yamagishi Y, Kinjo T, Hagihara M, Sakanashi D, Suematsu H, Fujita J, Mikamo H: Osteomyelitis caused by *Veillonella* species: Case report and review of the literature. *J Infect Chemother* 22: 417-420, 2016. doi:10.1016/j.jiac.2015.12.015. (A)
- OI16004: Ogawa S, Hachiya A, Hosaka M, Matsuda M, Ode H, Shigemi U, Okazaki R, Sadamasu K, Nagashima M, Toyokawa T, Tateyama M, Tanaka Y, Sugiura W, Yokomaku Y, Iwatani Y: A novel drug-resistant HIV-1 circulating recombinant form CRF76_01B identified by near full-length genome analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 32: 284-289, 2016. doi:10.1089/AID.2015.0304. (A)
- OI16005: Tanaka T, Hirata T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J: Relationship among *Strongyloides stercoralis* infection, human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: A 24-year cohort inpatient study in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 94: 365-370, 2016. doi:10.4269/ajtmh.15-0556. (A)
- OI16006: Hirai J, Hagihara M, Kato H, Sakanashi D, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Suematsu H, Hanaki H, Mikamo H: Investigation on rifampicin administration from the standpoint of pharmacokinetics/pharmacodynamics in a neutropenic murine thigh infection model. *J Infect Chemother* 22: 387-394, 2016. doi:10.1016/j.jiac.2016.02.011. (A)
- OI16007: Kato H, Hamada Y, Hagihara M, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Matsuura K, Mikamo H: Retrospective study of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target 15-30 μ g/mL serum trough concentration. *J Infect Chemother* 22: 308-313, 2016. doi:10.1016/j.jiac.2016.01.019. (A)
- OI16008: Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, Sakanashi D, Suematsu H, Yamagishi Y, Mikamo H: Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother* 22: 319-326, 2016. doi:10.1016/j.jiac.2016.02.004. (A)
- OI16009: Parrott GL, Kinjo T, Fujita J: A compendium for *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol* 7: 513: 513, 2016. doi:10.3389/fmicb.2016.00513. (A)

- OI16010: Arakaki S, Maeshiro T, Hokama A, Hoshino K, Maruwaka S, Higashiarakawa M, Parrott G, Hirata T, Kinjo K, Fujita J: Factors associated with visceral fat accumulation in the general population in Okinawa, Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 7: 261-267, 2016. doi:10.4292/wjgpt.v7.i2.261. (A)
- OI16011: Hagihara M, Kato H, Hamada Y, Hirai J, Sakanashi D, Suematsu H, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Matsuura K, Mikamo H: Population pharmacokinetics of arbekacin in different infectious disease settings and evaluation of dosing regimens. *J Infect Chemother* 22: 436-443, 2016. doi:10.1016/j.jiac.2016.03.008. (A)
- OI16012: Horita N, Otsuka T, Haranaga S, Namkoong H, Miki M, Miyashita N, Higa F, Takahashi H, Yoshida M, Kohno S, Kaneko T: Beta-lactam plus macrolides or beta-lactam alone for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 21: 1193-1200, 2016. doi:10.1111/resp.12835. (A)
- OI16013: Urata Y, Yamasaki T, Saeki I, Iwai S, Kitahara M, Sawai Y, Tanaka K, Aoki T, Iwadou S, Fujita N, Nakayama Y, Maeshiro T, Takami T, Sakaida I: Clinical characteristics and prognosis of non-B non-C hepatocellular carcinoma patients with modest alcohol consumption. *Hepatol Res* 46: 434-442, 2016. doi:10.1111/hepr.12572. (A)
- OI16014: Hirai J, Sakanashi D, Hagihara M, Haranaga S, Uechi K, Kato H, Hamada H, Nishiyama N, Koizumi Y, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H: Bacteremia due to *Streptococcus tigurinus*: A case report and literature review. *J Infect Chemother* 22: 762-766, 2016. doi:10.1016/j.jiac.2016.04.011. (A)
- OI16015: Hirai J, Uechi K, Hagihara M, Sakanashi D, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J: Bacteremia due to *Citrobacter braakii*: A case report and literature review. *J Infect Chemother* 22: 819-821, 2016. doi:10.1016/j.jiac.2016.07.003. (A)
- OI16016: Hirai J, Kinjo T, Tome T, Hagihara M, Sakanashi D, Nakamura H, Haranaga S, Mikamo H, Fujita J: Meningococcal pneumonia in Japan: A case report and literature review. *J Infect Chemother* 22: 819-821, 2016. doi:10.1016/j.jiac.2016.07.014. (A)
- OI16017: Shiohira H, Nakamatsu M, Kise Y, Higa F, Tateyama M, Hokama N, Kuniyoshi Y, Ueda S, Nakamura K, Fujita J: Long-term treatment of teicoplanin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sternal osteomyelitis with renal impairment: A case of high teicoplanin trough levels maintained by therapeutic drug monitoring. *Yakugaku Zasshi* 136: 1313-1317, 2016. doi:10.1248/yakushi.15-00296. (A)
- OI16018: Hirai J, Sakanashi D, Haranaga S, Kinjo T, Hagihara M, Kato H, Suematsu H, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H: Case-control study of pneumonia patients with *Streptococcus anginosus* group bacteria in their sputum. *J Infect Chemother* 22: 794-799, 2016. doi:10.1016/j.jiac.2016.08.014. (A)

- OI16019: Nabeya D, Kinjo T, Miyagi K, Fujita J: Yellow broncho-alveolar lavage fluid in eosinophilic pneumonia. Intern Med 55: 3227-3228, 2016. doi:10.2169/internalmedicine.55.7174. (A)
- OI16020: Iha Y, Kinjo T, Parrott G, Higa F, Mori H, Fujita J: Comparative epidemiology of influenza A and B viral infection in a subtropical region: a 7-year surveillance in Okinawa, Japan. BMC Infect Dis. 16, 2016. doi:10.1186/s12879-016-1978-0. (A)
- OI16021: Arae H, Tateyama M, Nakamura H, Tasato D, Kami K, Miyagi K, Maeda S, Uehara H, Moromi M, Nakamura K, Fujita J: Evaluation of the lipid concentrations after switching from antiretroviral drug tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to abacavir sulfate/lamivudine in virologically-suppressed human immunodeficiency virus-infected patients. Intern Med 55: 3435-3440, 2016. doi:10.2169/internalmedicine.55.7518. (A)
- OI16022: Sunagawa S, Iha Y, Taira K, Okano S, Kinjo T, Higa F, Kuba K, Tateyama M, Nakamura K, Nakamura S, Motooka D, Horii T, Parrott GL, Fujita J: An epidemiological analysis of summer influenza epidemics in Okinawa. Intern Med 55: 3579-3584, 2016. doi:10.2169/internalmedicine.55.7107. (A)
- OI16023: Kato H, Hagihara M, Yamagishi Y, Hamada Y, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, Matsuura K, Mikamo H: Is dose adjustment based on several factors of body size descriptors effective for prevention of thrombocytopenia by linezolid therapy in hemodialysis patients?. Pharmacology & Pharmacy 7: 417-423, 2016. doi:10.4236/pp.2016.710049. (A)
- OI16024: Hamada Y, Hirai J, Suematsu H, Yamagishi Y, Nicolau David, Mikamo H: Clinical experience with colistin in 9 Japanese patients with infection due to multi-drug resistance pathogens. Jpn J Antibiot 69: 319-326, 2016. (A)
- OI16025: Kikuchi T, Hino A, Tanaka T, Aung MP, Afrin T, Nagayasu E, Tanaka R, Higashiarakawa M, Win KK, Hirata T, Htike WW, Fujita J, Maruyama H: Genome-wide analyses of individual *Strongyloides stercoralis* (Nematoda: Rhabditoidea) provide insights into population structure and reproductive life cycles. PLOS Negl Trop Dis 10: e0005253, 2016. doi:10.1371/journal.pntd.0005253. (A)
- OI16026: Hirai J, Hagihara M, Haranaga S, Kinjo T, Hashioka H, Kato H, Sakanashi D, Yamagishi Y, Mikamo H, Fujita J: Eosinophilic pneumonia caused by daptomycin: Six cases from two institutions and a review of the literature. J Infect Chemother 23: 245-249, 2016. doi:10.1016/j.jiac.2016.09.001. (A)
- OD16001: 浜田幸宏, 岡前朋子, 加藤由紀子, 久留宮愛, 高橋知子, 末松寛之, 川澄紀代, 平井潤, 山岸由佳, 松浦克彦, 三嶋廣繁: 手指消毒薬倍量キャンペーン実施内容とその効果. 日本環境感染学会誌 31: 32-35, 2016. (B)
- OD16002: 田崎 仁, 富山さゆり, 砂川智子, 佐藤雅美, 宮里敏行, 植田真一郎, 藤田次郎: 沖縄県保険薬局グループによる抗インフルエンザ薬の使用状況調査: インフルエン (B)

ザ流行の早期予測の試み. 日本薬剤師会雑誌 68: 31-32, 2016.

- OD16003: 金城 渚, 武島 翔, 古賀絵莉香, 藤田 茜, 川満美和, 大石有衣子, 大平哲也, 海田正俊, 外間 昭, 山田圭介, 田中照久, 東新川実和, 金城 徹, 平田哲生, 藤田次郎: 当科における *Helicobacter pylori* 除菌希望者の除菌への理解度に関するアンケート調査. 沖縄医学会雑誌 54: 39-42, 2016. (B)
- OD16004: 金城 渚, 大平哲也, 外間 昭, 金城 徹, 平田哲生, 藤田次郎, 金城福則, 田中健児, 與那嶺吉正: 沖縄県における *Helicobacter pylori* 感染, 消化性潰瘍, 胃癌の疫学的検討. 潰瘍 ULCER RESEARCH 43: 1-5, 2016. (B)
- OD16005: 金城 徹, 田中照久, 大平哲也, 海田正俊, 伊良波淳, 平田哲生, 金城 渚, 國吉真平, 吉見直己, 外間 昭, 金城福則: 当院における潰瘍性大腸炎診療の現状と内視鏡検査の役割. 潰瘍 ULCER RESEARCH 43: 36-41, 2016. (B)
- OD16006: 潮平英郎, 仲松正司, 眞榮城咲子, 芦塚陵子, 富島美幸, 上地幸平, 大湾知子, 比嘉 太, 外間惟夫, 健山正男, 中村克徳, 藤田次郎: 手指小同区薬使用量を用いた感染対策チーム介入による院内感染対策の評価. 日本病院薬剤師会雑誌 52: 1039-1042, 2016. (B)
- OD16007: 健山正男, 宮城京子, 藤田次郎: RV 217 Study: 成人における急性 HIV-1 感染症の向きコホート研究. HIV 感染症と AIDS の治療 HIV infection and AIDS treatment 7: 50-53, 2016. (B)
- OD16008: 田中照久, 平田哲生, 東新川実和, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 糞線虫症の疫学的検討および重症糞線虫症の診療指針の策定. Clin Parasitol 27: 63-65, 2016. (B)
- OD16009: 東新川実和, 平田哲生, 田中照久, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における *Blasotcystis hominis* 感染者の検討. Clin Parasitol 27: 90-92, 2016. (B)
- OD16010: 柴田馨日, 砂川智子, 外間惟夫, 中村克徳, 藤田次郎: 抗インフルエンザ薬ペラミビル注射剤の大学病院における使用実態調査. 九州薬学会会報 70: 17-20, 2016. (B)

症例報告

- CD16001: 平井 潤, 山岸由佳, 坂梨大輔, 小泉祐介, 末松寛之, 三鴨廣繁: *Ochrobactrum intermedium* 菌血症の 1 例. 感染症誌 90: 129-133, 2016. (B)
- CD16002: 金城武士, 藤田次郎: 一目瞭然! 目で診る症例. 日本内科学会雑誌 105: 1303-1305, 2016. (B)

総説

- RD16001: 鍋谷大二郎, 藤田次郎: 呼吸器内科医からみたインフルエンザの治療. インフルエンザ 17: 29-34, 2016. (B)
- RD16002: 藤田次郎: 発熱, 右側胸部痛を認め, 呼吸不全に至った 1 例. 総合診療 26, 74-82, 2016. (B)
- RD16003: 藤田次郎: 1 カ月続く胸痛と発熱を認めた 1 症例. 総合診療 26: 176-185, 2016. (B)
- RD16004: 金城武士, 藤田次郎: その他の呼吸器感染症ウイルス: 臨床的重要性と診断法・治療. Mebio 33: 19-23, 2016. (B)

- RD16005: 藤田次郎: 労作時の息切れを認め, CA19-9 値の上昇を認めた 1 例. 総合診療 26: 258-265, 2016. (B)
- RD16006: 藤田次郎: 健診の胸部単純 X 線写真で異常を指摘された 1 例. 総合診療 26: 350-357, 2016. (B)
- RD16007: 金城 徹: common disease になりつつある炎症性腸疾患について-潰瘍性大腸炎を中心に-. 沖縄県医師会報 52: 45-54, 2016. (B)
- RD16008: 藤田次郎: 発熱(高熱), 体動困難(労作時呼吸困難)を訴える 62 歳男性. 総合診療 26: 426-431, 2016. (B)
- RD16009: 金城武士, 健山正男: ヒトメタニューモウイルス感染症の現況と病態. 呼吸器内科 29: 400-405, 2016. (B)
- RD16010: 原永修作, 藤田次郎: 肺炎診療における胸部画像診断 -臨床所見, 画像, 起因微生物, 病理像, 臨床経過を意識した肺炎診療-. 呼吸と循環 64: 391-397, 2016. (B)
- RD16011: 健山正男, 上 薫, 藤田次郎: HIV 感染症における認知障害(HAND). 化学療法の領域 32: 45-50, 2016. (B)
- RD16012: 藤田次郎: 感染症診療におけるステロイドの役割-両刃の剣-. Modern Physician 36: 486, 2016. (B)
- RD16013: 藤田次郎: 呼吸困難, 右側胸腹部痛を主訴とし, 救急車で来院した 72 歳女性. 総合診療 26: 534-542, 2016. (B)
- RD16014: 藤田次郎: 胸部異常陰影を指摘され受診し労作時呼吸困難を伴っていた 58 歳男性. 総合診療 26: 616-621, 2016. (B)
- RD16015: 原永修作: 気管支喘息. レジデント 9: 41-48, 2016. (B)
- RD16016: 藤田次郎, 喜舎場朝雄, 原永修作, 金城武士, 鍋谷大二郎: 糞線虫症の胸部画像所見. 明解 画像診断の手引き 呼吸器領域編 160: 2-16, 2016. (B)
- RD16017: 藤田次郎: 進行性の呼吸困難のため紹介された 66 歳男性. 総合診療 26: 704-710, 2016. (B)
- RD16018: 藤田次郎: 血痰と左背部痛を主訴に紹介された 58 歳男性. 総合診療 26: 776-782, 2016. (B)
- RD16019: 平井 潤, 原永修作, 藤田次郎: 重症クロストリジウム・ディフィシル感染症. 感染と抗菌薬 19: 249-256, 2016. (B)
- RD16020: 藤田次郎: 体重減少と湿性咳嗽を呈した 51 歳男性. 総合診療 26: 882-890, 2016. (B)
- RD16021: 藤田次郎: 黒色便と胸部異常陰影を有する 70 歳男性. 総合診療 26: 952-959, 2016. (B)
- RD16022: 原永修作, 藤田次郎: 肺炎におけるウイルスの関与. 化学療法の領域 32: 90-97, 2016. (B)
- RD16023: 藤田次郎: ワクチンで予防できる疾患について(成人領域). 環境感染誌 31: 361-365, 2016. (B)
- RD16024: 藤田次郎: 呼吸器感染症の病態生理. 岡山大学第二内科 同門会誌 51: 15-18, 2016. (B)
- RD16025: 藤田次郎: 前日からの発熱、左前胸部痛を呈した 84 歳女性. 総合診療 26: 1058-1066, 2016. (B)

国際学会発表

- PI16001: Hirai J, Kinjo T, Hagihara M, Hashioka H, Nakamatsu M, Haranaga S, Yamagishi Y, Mikamo H, Fujita J: Eosinophilic pneumonia caused by debromyces : Five case reports and review of the literature. ATS 2016 Final program: 65, 2016.
- PI16002: Ikemiyagi N, Nabeya D, Kinjo T, Parrott, A G, Uehara A, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J: Detection of respiratory viruses from lower respiratory tract specimens in patients with lung lesions: summary of 3-year data using multiplex PCR method. ATS2016, 2016.
- PI16003: Hirai J, Hagihara M, Kinjo T, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H: Case control study of pneumonia patients with *Streptococcus anginosus* group identified from sputum. Ams microbe 2016, 2016
- PI16004: Uechi K, Tada T, Shimada K, Nakasone I, Kirikae T, Fujita J: Mepm and Cl heteroresistance in enterobacteriaceae isolates in Japan. Ams microbe 2016, 2016.
- PI16005: Nahar S, Hokama A, Iraha A, Ohira T, Kinjo T, Fujita J: Rapid diagnosis of cytomegalovirus in stool samples of ulcerative colitis patients through multiplex PCR assay. 第4回 Asian Organization for Crohn's&Colitis 学会, 2016.
- PI16006: Hirai J, Yamagishi Y, Sakanashi D, Suematsu H, Kinjo T, Fujita J, Mikamo H: Chronic osteomyelitis caused by *Coostridium hydrogeniformans*. 2016 ANAEROBE PROGRAM & ABSTRACT BOOK: 108, 2016.
- PI16007: Nagano H, Kinjou T, Nei Y, Yamashiro S, Fujita J, Kishaba T: Epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial lung disease in a subtropical region in Japan: Analysis with a 7-year data in two major hospitals. ERS International Congress 2016 Advance Programme: 179, 2016.
- PI16008: Tanaka T, Kinjo T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Hirata T, Hokama A, Fujita J: Relationship among *Strongyloides stercoralis* infection and human T-cell lymphotropic virus type 1 infection: A 25-year cohort study in Okinawa, Japan. International congress for Tropical Medicine and Malaria 2016, 2016.
- PI16009: Hirai J, Hagihara M, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J: Blood stream infections due to *Aeromonas* species: A retrospective analysis of 24 cases at a tertiary hospital in Okinawa and previous related literature review in Japan. ID week 2016 Program primer, 2016.
- PI16010: Hirai J, Kinjo T, Owan T, Fujita J: Risk factors and clinical characteristics of catheter-related bloodstream infection due to Gram-negative bacteria at a tertiary hospital in Okinawa, Japan: a retrospective study. EACIC 2016, XIAMEN, CHINA: 16, 2016.
- PI16011: Hirai J, Kinjo T, Owan T, Fujita J: Recent trends of various resistant bacteria and the evaluation of susceptibility to fluoroquinolones in Japan. EACIC 2016, XIAMEN, CHINA, 2016.

- PI16012: Kinjo T: Utility of multiplex PCR to diagnose respiratory tract infection. EACIC 2016, XIAMEN, CHINA, 2016.
- PI16013: Yamazato S, Kinjo T, Nabeya D, Haranaga S, Fujita J: Long-term variation on chest ct in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis. 21 Congress of Asian Pacific Society of Respiriology PROGRAM BOOK, 2016
- PI16014: Nabeya D, Kinjo T, Yamashiro T, Parrott G, Yamazato S, Nahar S, Hranaga S, Tateyama M, Fujita J: Risk factors for deterioration in active tuberculosis patients: a retrospective study in a single center. 21 Congress of Asian Pacific Society of Respiriology PROGRAM BOOK, 2016.
- PI16015: Hirai J, Hagihara M, Tome T, Arakaki M, Uechi K, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J: Evaluation on in-vitro activity of tigecycline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients at a tertiary hospital in Okinawa, Japan. 16th Asia Pacific Congress of Clinical Microbiology & Infection, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 山岸由佳, 平井 潤, 林 将大, 末松寛之, 西山直哉, 小泉祐介, 田中香お里, 三鴨廣繁: Bacteroides salyersiae 菌血症の1例. 第27回日本臨床微生物学会総会・学術集会プログラム・抄録集 26: 259, 2016.
- PD16002: 平井 潤, 當銘高明, 石橋和磨, 新垣桃子, 上地幸平, 仲松正司, 仲宗根勇, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: Aeromonas caviae 菌血症症例の臨床的特徴と質量分析による Aeromonas 属同定に関する文献的考察. 第27回日本臨床微生物学会総会・学術集会プログラム・抄録集 26: 331, 2016.
- PD16003: 平井 潤, 坂梨大輔, 末松寛之, 西山直哉, 小泉祐介, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 腎盂腎炎から化膿性椎体・椎間板炎を発症した Aerococcus urinae による感染症の1例. 第27回日本臨床微生物学会総会・学術集会プログラム・抄録集 26: 347, 2016.
- PD16004: 平井 潤, 伊徳清貴, 芦塚陵子, 潮平英郎, 上地幸平, 武加竹咲子, 仲松正司, 原永修作, 大湾知子, 健山正男, 藤田次郎: 県内初の髄膜炎菌性肺炎症例と本邦と海外における髄膜炎菌性肺炎 73 例の後方視的検討. 31: 496, 2016.
- PD16005: 金城 渚: 沖縄県における *H. pylori* 除菌治療の UpTo Date. タケキャブ錠発売1周年記念講演会, 2016.
- PD16006: 山里将慎, 仲村秀太, 上 若生, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 複数回の髄液採取が著効した AIDS 関連クリプトコッカス髄膜炎の1例. 第32回沖縄感染症研究会プログラム, 2016.
- PD16007: 高木 亮: 浦添総合病院・琉球大学附属病院における再建後腸管に対する ERCP 関連処置の現況. 第9回九州・山口胆膵若手の会, 2016.
- PD16008: 浜元善仁, 藤田次郎: 救急外来を含めた過去3年間の当院における抗インフルエンザ薬処方動向調査. 第31回日本環境感染学会総会学術集会プログラム・抄録集 31: 438, 2016.

- PD16009: 平井 潤, 上 若生, 仲松正司, 原永修作, 藤田次郎: 当院で経験した *C. guilliermondii* 血症の 1 例, 2016
- PD16010: 兼久 梢, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 剖検にて診断に至った肺多形癌の一例. 第 56 回日本肺癌学会九州支部学術集会, 第 39 回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会 プログラム・抄録集: 95, 2016.
- PD16011: 古堅 誠, 山里将慎, 池宮城七重, 山本朋子, 新里 彰, 上 若生, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 急速に進行し予後不良であった NUT carcinoma の 1 例. 第 56 回日本肺癌学会九州支部学術集会, 第 39 回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会 プログラム・抄録集: 103, 2016.
- PD16012: 山本朋子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 顕微鏡的多発血管炎の肺野病変に一致して出現した肺クリプトコッカス症の 1 例. 第 56 回日本肺癌学会九州支部学術集会, 第 39 回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会 プログラム・抄録集: 105, 2016.
- PD16013: 大平哲也, 金城 徹, 金城 渚, 外間 昭: 限局期胃 MALT リンパ腫に対する当院での治療後の経過. 第 12 回日本消化器管学会総会学術集会 プログラム・抄録集: 221, 2016.
- PD16014: 田中照久, 大平哲也, 金城 徹, 金城 渚, 金城福則, 外間 昭: 当院におけるクローン病患者へのカプセル内視鏡使用経験. 第 9 回日本カプセル内視鏡学会学術集会 プログラム・抄録集: 93, 2016.
- PD16015: 平井 潤, 仲松正司, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 非侵襲性髄膜炎菌性肺炎の 1 例. 第 76 回日本呼吸器学会 日本結核病学会 九州支部春季学術講演会 プログラム・講演抄録: 75, 2016.
- PD16016: 山内桃子, 鍋谷大二郎, 金城武士, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 当院で経験した維持透析中の肺結核患者 11 例の背景と画像の検討. 第 76 回日本呼吸器学会 日本結核病学会 九州支部 春季学術講演会 プログラム・講演抄録: 51, 2016.
- PD16017: 大平哲也: 酸関連疾患におけるボノプラザンの有効性と安全性. 第 1 回美ら海消化器内視鏡治療セミナー, 2016.
- PD16018: 前城達次, 山田圭介, 大石有衣子, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 藤田次郎, 外間 昭, 柴田大介, 佐久川廣, 城間丈二: 慢性肝疾患における VTQ/M2BPGi の有用性に関する検討. 第 43 回沖縄肝臓研究会, 2016.
- PD16019: 新垣伸吾, 山田圭介, 大石有衣子, 星野訓一, 圓若修一, 前城達次, 藤田次郎, 外間 昭, 柴田大介, 佐久川廣, 城間丈二: C 型慢性肝疾患におけるソホスブビルの治療経験. 第 43 回沖縄肝臓研究会, 2016.
- PD16020: 圓若修一, 山田圭介, 大石有衣子, 星野訓一, 新垣伸吾, 前城達次, 藤田次郎, 外間 昭, 柴田大介, 佐久川廣, 城間丈二: C 型慢性肝疾患におけるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の治療経験. 第 43 回沖縄肝臓研究会, 2016.
- PD16021: 上 若生, 原永修作, 柴原大典, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 藤田次郎: 当院における成人の高流量式鼻カニューラ酸素療法の臨床的検討. 第 56 回 日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 5: 189, 2016.

- PD16022: 池宮城七重, 原永修作, 山本朋子, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 宮城一也, 古堅 誠, 健山正男, 藤田次郎: Multiplex-PCRにて下気道からウイルス検体を検出しえた呼吸器感染症例の検討. 第56回 日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 5: 265, 2016.
- PD16023: 古堅 誠, 池宮城七重, 山里将慎, 山本朋子, 新里 彰, 上 若生, 平井 潤, 山内桃子, 鍋谷大二郎, 狩俣洋介, 仲村秀太, 金城武士, 仲松正司, 宮城一也, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 藤田次郎: EGFR_TKIをBeyond PDで継続投与することにより長期生存が得られているEGFR遺伝子変異陽性肺腺がんの1例. 第56回 日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 5: 324, 2016.
- PD16024: Parrott GL, Nabeya J, Kinjo T, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J: Etiological analysis and comparison among adult community acquired pneumonia and nursing and healthcare-associated pneumonia patients in Okinawa, Japan. 第56回 日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 5: 363, 2016.
- PD16025: 山里将慎, 宮城一也, 鍋谷大二郎, 金城武士, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 呼吸不全を伴う市中肺炎に対する抗菌薬使用期間の後方視的検討. 感染症学雑誌 90: 295, 2016.
- PD16026: 鍋谷大二郎, 原永修作, 上地幸平, 金城武士, 健山正男, 藤田次郎: 当院における肺炎球菌分離状況: 非侵襲性感染症における検討. 感染症学雑誌 90: 366, 2016.
- PD16027: 金城武士, 上原綾子, 鍋谷大二郎, 山内桃子, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: Multiplex PCRを用いたかぜ症候群の原因ウイルス同定および臨床像を比較する横断研究. 感染症学雑誌 90: 289, 2016.
- PD16028: 平井 潤, 上地幸平, 仲松正司, 原永修作, 仲宗根勇, 健山正男, 藤田次郎: 子宮頸癌患者に発症した本邦初の*Citrobacter braakii*菌血症の1例. 感染症学雑誌 90: 246, 2016.
- PD16029: 原永修作, 鍋谷大二郎, 金城武士, 上原綾子, 狩俣洋介, 宮城一也, 健山正男, 藤田次郎: 臨床現場ではどのような呼吸器感染症例においてMultiplex-PCRに答えを求めるか-当院における現状-. 感染症学雑誌 90: 237, 2016.
- PD16030: 金城 徹, 古賀絵莉香, 山田圭介, 武島 翔, 川満美和, 藤田 茜, 大石有衣子, 田中照久, 大平哲也, 圓若修一, 星野訓一, 海田正俊, 田村次朗, 東新川実和, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: 炎症性腸疾患患者におけるHTLV-1キャリアアの現状. 日本消化器病学会雑誌 113: 363, 2016.
- PD16031: 田中照久, 古賀絵莉香, 山田圭介, 武島 翔, 藤田 茜, 川満美和, 大石有衣子, 大平哲也, 星野訓一, 圓若修一, 海田正俊, 田村次朗, 高木 亮, 與儀竜治, 新垣伸吾, 東新川実和, 金城 徹, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における糞線虫陽性者の下部消化管内視鏡所見の検討. 第91回 日本消化器内視鏡学会総会 プログラム: 736, 2016.
- PD16032: 原永修作, 平井 潤, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 健山正男, 藤田次郎: 大学病院における潜在性結核感染症の現状と課題. 結核 91: 290, 2016.

- PD16033: 仲松正司, 潮平英郎, 平井 潤, 鍋谷大二郎, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 琉球大学医学部附属病院における MRSA 菌血症症例の検討. 日本化学療法学会雑誌 64: 230, 2016.
- PD16034: 新垣伸吾, 星野訓一, 圓若修一, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎, 中司 悠, 二宮瑞樹, 池上 徹, 吉住朋晴: 生体肝移植を施行した HCV 急性肝不全の 1 例. 第 42 回日本急性肝不全研究会 プログラム・抄録集: 41, 2016.
- PD16035: 平井 潤, 原永修作, 藤田次郎: キノロン系薬剤のブレイクポイントを再考する. 日本化学療法学会雑誌 64: 119, 2016.
- PD16036: 平井 潤, 上 若生, 潮平英郎, 仲松正司, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: *Propionibacterium acnes* による左人工股関節置換術後感染の 1 例. 日本化学療法学会雑誌 64: 119, 2016.
- PD16037: 田中照久, 平田哲生, 東新川実和, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 糞線虫症の疫学的検討および重症糞線虫症の診療指針の策定. 第 27 回日本臨床寄生虫学会大会: 23, 2016.
- PD16038: 原永修作, 山里将慎, 鍋谷大二郎: SACRA 質問票による鼻炎合併喘息の継時的評価の検討. アレルギー 65: 551, 2016.
- PD16039: 上 若生, 仲村秀太, 山里将慎, 健山正男, 藤田次郎: sulfadiazine による薬剤性腎障害を認めたトキソプラズマ症の 1 例. 日本化学療法学会雑誌 第 64 回日本化学療法学会総会特集号 プログラム・抄録集 64: 228, 2016.
- PD16040: 前城達次, 新垣伸吾, 外間 昭: 当院及び関連病院におけるジェノタイプ 1a を含む C 型慢性肝疾患に対する Sofosbuvir+Ledipasvir の治療成績. 第 107 回 日本消化器病学会九州支部例会 第 101 回 日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集: 92, 2016.
- PD16041: 金城 徹, 古賀絵莉香, 山田圭介, 武島 翔, 川満美和, 藤田 茜, 大石有衣子, 田中照久, 大平哲也, 海田正俊, 東新川実和, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: 当院で経験したバレット食道腺癌の検討. 第 107 回 日本消化器病学会九州支部例会 第 101 回 日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集: 110, 2016.
- PD16042: 當銘大吾郎, 大平哲也, 山田圭介, 武島 翔, 古賀絵莉香, 川満美和, 藤田 茜, 大石有衣子, 田中照久, 海田正俊, 東新川実和, 金城 徹, 金城 渚, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: Evans 症候群に併発した好酸球性腸炎の一例. 第 107 回 日本消化器病学会九州支部例会 第 101 回 日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集: 160, 2016.
- PD16043: 古堅 誠, 山本朋子, 山里将慎, 池宮城七重, 上 若生, 新里 彰, 山内桃子, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 藤田次郎: 診断に苦慮した MAL リンパ腫合併原発性肺がんの 2 例. 気管支学 日本呼吸器内視鏡学会雑誌 第 39 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 学術プログラム・演題・抄録集 38: 311, 2016.

- PD16044: 宮城一也, 原永修作, 鍋谷大二郎, 池宮城七重, 金城武士, 古堅 誠, 健山正男, 藤田次郎: マイコプラズマ感染症が誘因と考えられた好酸球性肺炎の1症例. 気管支学 日本呼吸器内視鏡学会雑誌 第39回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 学術プログラム・演題・抄録集 38: 335, 2016.
- PD16045: 池宮城七重, 金城武士, 上 若生, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 藤田次郎: 若年者に発症した肺門部気管支原発の類基底細胞扁平上皮癌の一例. 気管支学 日本呼吸器内視鏡学会雑誌 第39回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 学術プログラム・演題・抄録集 38: 393, 2016.
- PD16046: 山里将慎, 原永修作, 鍋谷大二郎, 藤田次郎: 5年間のCT画像経過を捉えることのできたアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の1例. アレルギー 65: 652, 2016.
- PD16047: 新垣伸吾, 圓若修一, 與儀竜治, 前城達次, 藤田次郎, 古賀絵莉香, 宮里公也, 田村次朗, 外間 昭: 当院における生体肝移植後胆管狭窄に対する内視鏡的治療の検討. 第34回日本肝移植研究会 プログラム・抄録集: 85, 2016.
- PD16048: 金城 徹, 田中照久, 大平哲也, 伊良波淳, 東新川実和, 平田哲生, 外間 昭: 当院におけるタクロリムスの使用経験. 第7回日本炎症性腸疾患学会学術集会 プログラム・抄録集: 51, 2016.
- PD16049: 平井 潤, 當銘高明, 新垣桃子, 上地幸平, 金城武士, 原永修作, 藤田次郎: 各種抗MRSA薬に低感受性・耐性MRSAにおけるチゲサイクリン(TGC)の感受性の検討. MRSAフォーラム 2016 プログラム・抄録集: 54, 2016.
- PD16050: 平井 潤, 金城武士, 原永修作, 藤田次郎: ダプトマイシン(DAP)における好酸球性肺炎～臨床的特徴と画像所見からみる問題点と今後の課題～. MRSAフォーラム 2016 プログラム・抄録集: 25, 2016.
- PD16051: 古堅 誠, 福田 実, 原田大志, 末次隆行, 川崎雅之, 綿屋 洋, 藤田次郎, 白石祥理, 徳永章二, 高山浩一, 杉尾賢二: 骨転移を有する進行非小細胞肺癌のうち、骨代謝マーカー高値例に対するゾレドロン酸投与の第II相臨床試験. 第77回日本呼吸器学会・日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部 夏季学術講演会 プログラム・講演抄録: 114, 2016.
- PD16052: 仲宗根真央, 新垣若子, 宮城一也, 原永修作, 外間 昭, 健山正男, 藤田次郎: クロウン病治療中に肺の結節影が出現した一症例. 第77回日本呼吸器学会・日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部 夏季学術講演会 プログラム・講演抄録: 135, 2016.
- PD16053: 山形 航, 池宮城七重, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 山里将慎, 上 若生, 橋岡寛恵, 仲村秀太, 金城武士, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 胸腔ドレナージ後に再膨張性肺水腫を来した人工呼吸器管理を要した2例. 第77回日本呼吸器学会・日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部 夏季学術講演会 プログラム・講演抄録: 173, 2016.

- PD16054: 兼久 梢, 鍋谷大二郎, 橋岡寛恵, 新里 彰, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 難治性気胸に対しブドウ糖液による胸膜癒着術を施行した一例. 第 77 回日本呼吸器学会・日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部 夏季学術講演会 プログラム・講演抄録: 153, 2016.
- PD16055: 東江大樹, 金城 徹, 伊良波淳, 大平哲也, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における経肛門的イレウス管挿入術の検討. 第 24 回日本大腸検査学会九州支部会 プログラム・抄録集: 22, 2016.
- PD16056: 與儀竜治, 田村次朗, 高木 亮, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: EST 後出血に対して covered self-expandable metallic stent (SEMS) が有効であった 1 例. 第 52 回日本胆道学会学術集会プログラム, 抄録 30: 625, 2016.
- PD16057: 伊良波淳, 金城 徹, 金城福則, 外間 昭: トリソミー8 を伴う骨髄異形成症候群に腸管ペーチェット様病変が合併した 1 例. 第 41 回日本大腸肛門病学会九州地方会 第 32 回九州ストーマリハビリテーション研究会 プログラム・抄録集: 60, 2016.
- PD16058: 伊良波淳, 田中照久, 東新川実和, 大平哲也, 金城 徹, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: トリソミー8 を伴う骨髄異形成症候群に腸管ペーチェット様病変が合併した 1 例. 第 24 回 沖縄大腸疾患研究会のご案内, 2016.
- PD16059: 金城 徹, 田中照久, 大平哲也, 仲松元二郎, 伊良波淳, 座波 修, 豊見山良作, 島尻博人, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 沖縄県における小腸カプセル内視鏡検査の現状と疑診例を含むクローン病症例の検討. JDDW 2016, 2016.
- PD16060: 與儀竜治, 田村次朗, 高木 亮, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: FNA における診断困難例の検討. JDDW 2016, 2016.
- PD16061: 金城 徹, 伊良波淳, 外間 昭, 東江大樹, 桑江 聡, 與那嶺志穂, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 田中照久, 宮里公也, 大平哲也, 圓若修一, 田村次朗, 與儀竜治, 新垣伸吾, 東新川実和, 前城達次, 平田哲生, 金城福則, 藤田次郎: 当院の抗 TNF- α 抗体製剤一次無効・二次無効クローン病患者の検討. 第 108 回日本消化器病学会九州支部例会 第 102 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会抄録集: 75, 2016.
- PD16062: 東新川実和, 田中照久, 伊良波淳, 平田哲生, 外間 昭, 橋岡寛恵, 平井 潤, 鍋谷大二郎, 金城武士, 宮城一也, 仲松正司, 古堅 誠, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 藤田次郎: 当院における HIV 感染者での大腸内視鏡の直腸所見の比較・検討. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2016: 417, 2016.
- PD16063: Hirai J: Antibiotic resistance rates of various bacteria in Japan; recent trends and the evaluation of susceptibility to fluoroquinolones. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2016: 183, 2016.

- PD16064: 平井 潤, 村木優一, 小泉祐介, 上地幸平, 當銘高明, 原永修作, 村谷哲郎, 健山正男, 三嶋廣繁, 藤田次郎: 肺炎球菌のキノロン系薬剤(LVFX)感受性の推移と今後の検討課題. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2016: 346, 2016.
- PD16065: 平井 潤, 金城武士, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 成人発症の *Streptococcus agalactiae* による髄膜炎症例と文献レビュー. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2016: 488, 2016.
- PD16066: 鍋谷大二郎, 金城武士, 池宮城七重, 上原綾子, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: Multiplex PCR 法により下気道由来検体から呼吸器系ウイルスが証明できた 20 症例の臨床的検討. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2016: 422, 2016.
- PD16067: 伊良波淳, 外間 昭, 健山正男, 藤田次郎: サイトメガロウイルス腸炎に対する腸液 PCR の有用性. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2016: 425, 2016.
- PD16068: 鍋谷大二郎, 原永修作, 金城武士, 田中照久, 平田哲生, 健山正男, 藤田次郎: 重症糞線虫症におけるイベルメクチン: 沖縄県と県外症例のレビュー. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2016: 476, 2016.
- PD16069: 健山正男: HIV 陽性患者のアンケート解析からみた性感染症診断における医師の課題. 日本性感染症学会誌 27: 2, 2016.
- PD16070: 古堅 誠, 喜友名朋, 新垣若子, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: ペメトレキセド維持療法にて安全奏功が得られ, 治療休業後も長期間無増悪を維持している進行肺腺癌の 1 例. 肺癌 第 57 回日本肺癌学会学術集会号 56: 858, 2016.
- PD16071: 森岡弘光, 田里大輔, 金山理沙, 稲嶺盛史, 池宮城七重, 長澤慶尚, 諸喜田林, 藤田次郎: 異所性 ACTH 産生により重度の低カリウム血症を呈した小細胞肺癌の一例. 沖縄医学会雑誌 55: 53, 2016.
- PD16072: 普久原朝史, 勝田充重, 仲松元二郎, 寺本 彰, 清水佐知子, 木村典世, 松川しのぶ, 小橋川嘉泉, 仲村将泉, 仲吉朝邦, 金城福則, 前城達次: 当院で診断された C 型慢性肝炎に対する DAA(Deirect Acting antivirals) 製剤の治療成績の検討. 沖縄医学会雑誌 55: 92, 2016.
- PD16073: 柳田明希, 赤嶺盛和, 内原照仁, 那覇 唯, 藤田次郎: 経時的な MRI 撮影により診断に至った化膿性脊椎炎の 1 例. 沖縄医学会雑誌 55: 105, 2016.

- PD16074: 浜元善仁, 平田やよい, 藤田次郎: 夜間救急外来を含めた過去3年間の当院における抗インフルエンザ薬処方動向調査. 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第59回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第64回日本化学療法学会西日本支部総会プログラム・抄録集 2016: 306, 2016.
- PD16075: 久手堅憲史, 藤田次郎: 当診療所における2015-16年シーズンの季節性インフルエンザ症例と4価インフルエンザワクチン接種者の検討. 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第59回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第64回日本化学療法学会西日本支部総会プログラム・抄録集 2016: 306, 2016

その他の刊行物

- MD16001: 藤田次郎: 申年に因んで. 沖縄県医師会報 52: 142-143, 2016.
- MD16002: 藤田次郎: 電子情報と人間の脳機能について. 日本医事新報 4784: 122-123, 2016.
- MD16003: 外間 昭: クロウン病の深部小腸における内視鏡による疾患活動性評価指標とMRIによる疾患活動性評価指標の相関性(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 7: 10-17, 2016.
- MD16004: 外間 昭: 系統的レビュー: 重症潰瘍性大腸炎に対する連続 rescue 治療: ベネフィットはリスクを上回るか(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 7: 28-29, 2016.
- MD16005: 齋藤 厚: ふん線虫症撲滅奮戦記. 沖縄県医師会報 52: 4-6, 2016.
- MD16006: 金城 渚: 大腸 I: 座長のまとめ. 日本消化器がん検診学会雑誌 54: 160-161, 2016.
- MD16007: 前城達次: 飲み過ぎ, メタボによる肝臓病が増えています。肝臓を大切に健康を守りましょう!. いきいき健康あいらんど 39: 7, 2016.
- MD16008: 藤田次郎: HTLV-1 と糞線虫感染の疫学的検討および HTLV-1 陽性糞線虫症の診療の手引きの策定. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書: 96-105, 2016.
- MD16009: 藤田次郎: HTLV-1 と糞線虫感染の疫学的検討および HTLV-1 陽性糞線虫症の診療の手引きの策定. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究 平成 26 年度~27 年度 総合研究報告書: 37-38, 2016.
- MD16010: 金城 徹, 金城福則: 母体と新生児におけるアダリムマブやインフリキシマブの血中濃度と感染症に対する影響(監訳). IBD Research 10: 201-202, 2016.
- MD16011: 藤田次郎: 地域医療への貢献を目指して. 沖縄県医師会報 52: 10, 2016.
- MD16012: 外間 昭: クロウン病の粘膜治癒判定における免疫学的便潜血検査と便中カルプロテクチン検査の比較(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 7: 13-21, 2016.
- MD16013: 外間 昭: 潰瘍性大腸炎患者における経口 5-ASA 療法の長期遵守と疾患再燃のリスク: 集団ベースのコホート研究(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 7: 40, 2016.

- MD16014: 島袋耕平: 内視鏡室の紹介 沖縄県立宮古病院. Gastroenterol Endosc 58: 2238-2240, 2016.
- MD16015: 阿嘉さゆり, 田崎 仁, 砂川智子, 佐藤雅美, 宮里敏行, 藤田次郎: 院外薬局に設置した感染症室の利用状況調査. おきなわ薬剤師会報 平成28年10・11月号: 48-50, 2016.
- MD16016: 藤田次郎: インフルエンザの季節到来 治療・予防の基礎知識を. 毎日新聞: 12月17日, 2016.

[目次へ戻る](#)

ウイルス学講座

A. 研究課題の概要

I. ウイルス感染メカニズムの解明

ウイルスは生きた細胞の中でしか増殖できない特殊な病原体である。増殖の第一段階は、細胞表面に吸着し細胞内に進入することである。この過程は、細胞表面の分子とウイルス表面の蛋白質との相互作用により起こり、ウイルス感染の標的となる動物・臓器・細胞を決定する重要なものである。この相互作用が起こらなければ、ウイルスは細胞に感染することができない。私たちは、Epstein-Barr ウイルスやデングウイルスなどについて、感染を仲介する細胞表面上の分子の同定を試みている。

II. ウイルス感染症モデル動物の作出と解析

ワクチンや治療薬の開発を行う際には、ヒトを対象とした治験を行う前に薬物の毒性や治療効果の評価を行う必要があり、動物実験は必要不可欠である。サルなどの大型動物はヒトの近縁種であることからヒトに近い評価データを得ることができるが、大型の動物実験施設が必要となるなどの理由から、開発の初期段階ではマウスなどの小動物を用いた動物実験を行うことが一般的である。ヒトに感染し病気を起こすウイルスがマウスにも同様の疾患を引き起こすとは限らないことから、場合によっては遺伝子組み換え動物の作出も必要となる。ウイルス学講座では、主にデングウイルスの小動物疾患モデルを遺伝子組み換え動物を用いずに作出することを試みている。

III. ウイルスの増殖・感染維持・病原性にかかわるウイルス遺伝子・宿主因子の研究

ウイルスは単独では生命活動を行うことができないため、感染した細胞(宿主細胞)が持つ多くの機能を乗っ取ることによって増殖する。細胞表面への吸着、ウイルスゲノムの複製、ウイルス蛋白質の発現、ウイル

ス粒子の形成から細胞外の放出といった、全ての増殖過程でさまざまな宿主蛋白質(宿主因子)の機能を利用している。ウイルス蛋白質と宿主因子の相互作用を阻害する化合物は治療薬としての可能性を持つことが考えられることから、ウイルスの増殖に重要な働きをする宿主因子の同定と解析をデングウイルス、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスなどについて行っている。

IV. ウイルスワクチンを安心安全安価に生産するための先端遺伝子工学技術の開発

感染症対策は治療法や診断法も大切であるが、ワクチンに拠るところが大きい。しかし、現行のワクチンは依然様々な問題点を抱えていることも事実である。そして、世界的に見れば感染症は公衆衛生の大きな問題であることには変わりなく、その対策が希求され続けるだろう。今後の感染症対策に用いられるワクチンには、従来型に比べて予防効果、生産性、製造時の安全性、接種法、副作用、保存性などの面で優れていることが要求される。

本研究プロジェクト(H27~29)では、カイコ個体(サナギ)による発現系で日本脳炎ウイルス、インフルエンザウイルス及び近縁ウイルスの蛋白質を発現させ、ワクチンとなる成分を精製し、それらを新世代ワクチンとして評価することを目的とする。これまで、ワクチン開発のターゲットとなる病原体は一切使用することなく、必要な遺伝子が人工的に合成され、その過程において発現宿主(カイコ等)に合わせたコドン最適化が行われた(日本医大担当)。これらのことにより、安全性と高発現性が確保された。

本プロジェクトで試作されたワクチン(生物資源研究所担当)は、その超微細構造が電子顕微鏡技術で観察され(産総研担当)、ウイルス様粒子構造(VLPs)が形成されていることが明らかにされた。インフルエンザや

日本脳炎に対する試作ワクチンに関しては現行ワクチンに比べて生産性、効果ともに優れていることが研究結果に示されており、成果の公開を準備している。さらにインフルエンザワクチンに関しては複数の亜型（トリインフルエンザを含む）を同時、あるいはキメラ型に発現する系を確立した。同様の仕組みによって、日本脳炎ワクチンに対しても複数の遺伝子型に対応できる試作ワクチンを作成した。当講座では作成された試作日本脳炎ワクチンの評価を担当している。マウス免疫実験と、免疫マウスの日本脳炎ウイルス致死感染に対する耐過性の検討などにより試作ワクチンを評価するシステムを構築している。本研究は沖縄県委託事業「沖縄感染症研究点形成促進事業」(創薬開発研究分野)「ウイルスワクチンを安心安全に生産するための先端遺伝子工学技術の開発」の委託で行われた。

V. 沖縄の日本脳炎ウイルスの遺伝的、生物学的変遷の研究

沖縄を含む日本がかつて日本脳炎ウイルスはその重篤性と罹患率の高さから公衆衛生上の脅威であったが、農業形態の変化、家屋生活様式の変化、ワクチンの効果で、患者数は1970年代以降激減した。しかし、人獣共通感染症である日本脳炎ウイルスは未だ沖縄に存在し、2011年以降、患者とブタの異常産が散発している。我々は長年、野外蚊やブタから日本脳炎ウイルスを継続的に分離しており、ウイルス試料の蓄積がある。日本脳炎ウイルスは進化の速いRNAウイルスのため、生物学的観点からも貴重な試料である。これら試料を用いて、1970年代からのウイルスの遺伝子配列を決定し、系統樹解析することにより、沖縄への移入経路の類推と、遺伝学的変遷、また、抗原性や病原性を指標とし

た生物学的変遷を研究している。

VI. 蚊媒介性疾病病原体の網羅的探索

蚊に内在するウイルスのほとんどが進化の速いRNAウイルスであり、新興再興感染症の宝庫であると言われる。現在、公衆衛生上の脅威となっているジカ熱、デング、日本脳炎、黄熱等の蚊媒介性感染症は、症状や生態を変化させ、急速に生息地域と、罹患数を増やしている。現在のIT環境革新により可能となった高感度網羅的遺伝子探索技術を導入し、未知を含むウイルスを検出し、沖縄でのリスクを評価する事を目的に研究を行っている。具体的には、蚊材料採取ネットワーク形成、プライマーの開発、高感度検出法の開発、データベース作成、GIS解析により、早期に警戒できるシステム構築を目指している。

VII. 沖縄のコウモリに関する感染症生態学の解析

新興再興感染症の宿主の多くがコウモリである事が知られている。沖縄に生息するコウモリの感染症生態における役割を解析するため、コウモリとコウモリの糞からの病原体検出により、感染症の生態を把握し、リスク評価、対策につなげる研究を行っている。コウモリの生活圏を把握するため食性を調べる目的で、次世代シーケンサーを用い、糞からの昆虫遺伝子の高感度検出法を開発している。また、沖縄では、洞窟性コウモリを蚊の対策に使用していた地域があることから、言語学的、人類学的アプローチを用い、蚊とコウモリとヒトの暮らしを捉え、感染症への対処行動や動物への認識の在り方など文化的側面を明らかにする学際的研究を行っている。

B. 研究業績

原著

- OI16001: [Saito M](#), Tamayose M, Miyagi K: Serologic and Virologic Studies of an Imported (A) Dengue Case Occurring in 2014 in Okinawa. *Jpn J Infect Dis.* 69: 60-65, 2016.
DOI:10.7883/yoken. JJID. 2015. 061.

- OI16002: Kubota M, Takeuchi K, Watanabe S, Ohno S, Matsuoka R, Kohda D, Nakakita S, Hiramatsu H, Suzuki Y, Nakayama T, Terada T, Shimizu K, Shimizu N, Shiroishi M, Yanagi Y, Hashiguchi T. Trisaccharide containing α 2,3-linked sialic acid is a receptor for mumps virus. Proc Natl Acad Sci USA. 113: 11579-11584: 2016. DOI:10.1073/pnas.1608383113 (A)

国際学会発表

- PI16001: Saito M, Kise H, Kinoshita T, Kushida Y, Endoh D, Kobayashi J: Risk assessment of Japanese encephalitis by phylogenetic analysis and high sensitive detection of viruses in Okinawa Island, Japan. Joint International Tropical Medicine Meeting 2016, Bangkok, Thailand, 平成 28 年 12 月

国内学会発表

- PD16001: 斉藤美加, 安里雪乃, 喜瀬浩輝, 遠藤大二; Highly sensitive detection of flaviviruses using RT Booster-PCR. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会(北海道札幌市), 平成 28 年 10 月
- PD16002: 斉藤美加, 喜瀬浩輝, 木下哲, 櫛田優花, 親川千紗子, 田宮健太朗, 遠藤大二; 沖縄島に生息する蚊からの網羅的病原体探索の試み. 第 57 回日本熱帯医学会大会(東京都千代田区), 平成 28 年 11 月
- PD16003: Marie Kubota, Kaoru Takeuchi, Shumpei Watanabe, Shinji Ohno, Rei Matsuoka, Daisuke Kohda, Shin-ichi Nakakita, Hiroaki Hiramatsu, Yasuo Suzuki, Tetsuo Nakayama, Tohru Terada, Kentaro Shimizu, Nobutaka Shimizu, Yusuke Yanagi, Takao Hashiguchi ; Linear saccharide moiety containing α 2, 3-linked sialic acid, rather than the sialic acid alone, constitutes a receptor for mumps virus ; 第 64 回日本ウイルス学会学術集会(北海道札幌市), 平成 28 年 10 月
- PD16004: Ritsuko Koga, Shinji Ohno, Yusuke Yanagi ; Role of Annexin A2 in measles virus infection ; 第 64 回日本ウイルス学会学術集会(北海道札幌市), 平成 28 年 10 月
- PD16005: Yuma Sato, Shinji Ohno, Shumpei Watanabe, Yusuke Yanagi ; Analysis of measles virus transmission in neuronal cells ; 第 64 回日本ウイルス学会学術集会(北海道札幌市), 平成 28 年 10 月
- PD16006: Midori Taniguchi, Shinji Ohno, Yusuke Yanagi ; Effects of type III interferon on measles virus infection in epithelial cells ; 第 64 回日本ウイルス学会学術集会(北海道札幌市), 平成 28 年 10 月
- PD16007: Yoshinari Fukuda, Takao Hashiguchi, Shinji Ohno, Yusuke Yanagi ; Characterization of Neutralizing Antibodies against Measles Virus ; 第 64 回日本ウイルス学会学術集会(北海道札幌市), 平成 28 年 10 月

その他の刊行物

- MD16001: 斉藤美加 平成 27 年度沖縄感染症研究拠点形成促進事業(感染症媒介生物分野)「動物媒介性感染症対策の沖縄での施策提言とネットワーク形成に関する研究」, 委託業務成果報告書

[目次へ戻る](#)

臨床研究教育管理学講座

A. 研究課題の概要

研究課題：(大城絢子, 植田真一郎) 臨床研究教育モデル生成と有効性検証

課題の概要：医療の質を向上させるには日々の診療で生じる臨床的疑問を自らの臨床研究により解決するスキルが必要であるが、臨床研究教育のためのモデルとなっているものは現在提案されていない。現在琉球大学として、これまで継続してきた短期教育プログラム

に加え、これらを応用させた「臨床研究インテンシブフェローシップ」、新たな大学院コース「臨床研究教育管理学講座」、全体をコーディネートする「臨床研究教育管理センター」から形成される「臨床研究マネジメント人材育成」プログラムを実施している。本プログラムを事例に臨床研究教育モデルを提案し、有効性の検証を目指す。

B. 研究業績

原著

- OD16001: 大城絢子, 植田真一郎, 臨床研究マネジメント人材育成プログラムの教育活動の中間 (B) 成果報告. 医学教育 47: 367-370, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 大城絢子, 池原由美, 植田真一郎: 臨床現場を反映した臨床研究教育プログラムにおける ADDIE モデルの適用結果と適合性の検証. 第 48 回日本医学教育学会大会 大阪

[目次へ戻る](#)

検査・輸血部

A. 研究課題の概要

1. 家族性地中海熱における遺伝素因の同定と遺伝子診断およびその家系研究(東上里康司)

家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多くみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが、近年、原因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患であるために遺伝子解析の報告が少ないが、当院での症例をはじめとして、他施設からの依頼も合わせて解析を行なっている。本研究は、循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)およびゲノム医科学講座(陣野吉廣教授)との共同研究である。

2. 地域におけるアルツハイマー病発症のリスク因子の検討(国際共同研究)(東上里康司)

米国オレゴン州と沖縄宜野湾市で、アルツハイマー病の有病率や発症を経年的に調査している。80歳以上の高齢者に検診を行い、認知機能の評価及びその危険因子について検討している。本研究はオレゴン州立大学、琉球大学衛生学・公衆衛生学講座ならびに循環器・腎臓・神経内科学講座との共同研究である。

3. 離島・僻地に対する遠隔医療支援の検討(東上里康司)

琉球大学循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)との共同研究で家庭血圧転送システムを利用した離島在住高齢の生活の質および健康への影響について調査を開始した。また、生理機能検査の遠隔診断支援

として、心電図、ホルター心電図、超音波検査等を検討している。

4. 沖縄県における特発性心筋症(肥大型および拡張型)の遺伝子解析に関する臨床研究(東上里康司)

沖縄県における特発性心筋症患者およびその家系構成員を対象として、原因遺伝子の同定を行なっている。本研究は、循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)との共同研究である。

5. 生活習慣病関連遺伝子に関する疫学研究(東上里康司)

6. 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)へのテトラヒドロクルクミン含有食品の応用(山城剛)

肝硬変や肝細胞癌を併発するNASHはメタボリックシンドロームの表現型とされ、肥満とともに増加している。酸化ストレスが原因とされるが、動物モデルを用いた基礎的研究を行い、抗酸化作用をもつテトラヒドロクルクミン(THC)のNASHへの効果を確認した。臨床で使用されているアルファトコフェロールとの作用機序の違いを明らかにするため、肝組織の遺伝子発現の比較を行っている。また、THC含有食品の臨床試験(パイロット研究)結果を解析、対象者数を増やした臨床試験の検討を行っている。

B. 研究業績

著書

BD16001: 財満美希, 伊良皆千秋, 伊佐和貴, 山内 恵, 前田士郎: 全自動免疫測定装置 (B)
「HISCL-5000」を用いた NT-proBNP の基礎的性能評価. 医学検査 65: 431-435, 2016

原著

- OI16001: Nishihira J, Tokashiki T, Higashiuesato Y, Willcox DC, Mattek N, Shinto L, Ohya Y, Dodge HH. Associations between Serum Omega-3 Fatty Acid Levels and Cognitive Functions among Community-Dwelling Octogenarians in Okinawa, Japan: The KOCO A Study. *J Alzheimers Dis.* 2016; 51(3): 857-66. (A)
- OI16002: Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Grarup N, Zhao W, Wang X, Huerta-Chagoya A, Hu C, Moon S, Long J, Kwak SH, Rasheed A, Saxena R, Ma RCW, Okada Y, Iwata M, Hosoe J, Shojima N, Iwasaki M, Fujita H, Suzuki K, Danesh J, Jørgensen T, Jørgensen ME, Witte DR, Brandslund I, Christensen C, Hansen T, Mercader JM, Flannick J, Moreno-Macías H, Burt NP, Zhang R, Kim YJ, Zheng W, Singh JR, Tam CHT, Hirose H, Maegawa H, Ito C, Kaku K, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kawamori R, Kubo M, Cho YS, Chan JCN, Sanghera D, Frossard P, Park KS, Shu X-O, Kim B-J, Florez JC, Tusié-Luna T, Jia W, Tai ES, Pedersen O, Saleheen D, Maeda S and Kadowaki T. Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun* 7: 10531, 2016, DOI: 10.1038/ncomms10531 (A)
- OI16003: Matsuba R, Imamura M, Tanaka Y, Iwata M, Hirose H, Kaku K, Maegawa H, Watada H, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Maeda S. Replication Study in a Japanese Population of Six Susceptibility Loci for Type 2 Diabetes Originally Identified by a Transethnic Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies. *PLoS One* 11: e0154093, 2016 (A)
- OI16004: Zhou K, Yee SW, Seiser EL, van Leeuwen N, Tavendale R, Bennett AJ, Groves CJ, Coleman RL, van der Heijden AA, Beulens JW, de Keyser CE, Zaharenko L, Rotroff DM, Out M, Jablonski KA, Chen L, Javorský M, Židzik J, Levin AM, Williams LK, Dujic T, Semiz S, Kubo M, Chien HC, Maeda S, Witte JS, Wu L, Tkáč I, Kooy A, van Schaik RH, Stehouwer CD, Logie L; MetGen Investigators; DPP Investigators; ACCORD Investigators, Sutherland C, Klovins J, Pirags V, Hofman A, Stricker BH, Motsinger-Reif AA, Wagner MJ, Innocenti F, Hart LM, Holman RR, McCarthy MI, Hedderon MM, Palmer CN, Florez JC, Giacomini KM, Pearson ER. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nat Genet* 48: 1055-1059, 2016 (A)
- OI16005: Kume S, Kondo M, Maeda S, Nishio Y, Yanagimachi T, Fujita Y, Haneda M, Kondo K, Sekine A, Araki SI, Araki H, Chin-Kanasaki M, Ugi S, Koya D, Kitahara S, Maeda K, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H. Hypothalamic AMP-Activated Protein Kinase Regulates Biphasic Insulin Secretion from Pancreatic β Cells during Fasting and in Type 2 Diabetes. *EBioMedicine* 13: 168-180, 2016 (A)
- OI16006: Kamura Y, Iwata M, Maeda S, Shinmura S, Koshimizu Y, Honoki H, Fukuda K, Ishiki M, Usui I, Fukushima Y, Takano A, Kato H, Murakami S, Higuchi K, Kobashi C, Tobe K. FTO Gene Polymorphism Is Associated with Type 2 Diabetes through Its Effect (A)

on Increasing the Maximum BMI in Japanese Men. PLoS One 11(11): e0165523, 2016

総説

- RD16001: 前田 士郎 糖尿病合併症発症の感受性遺伝子のゲノム探索 Diabetes Frontier (B)
27(4), 507-511, 2016
- RD16002: 前田 士郎 腎症と遺伝子 Pharma Medica 34(6), 21-24, 2016 (B)
- RD16003: 前田 士郎 GWASによる日本人2型糖尿病の疾患感受性遺伝子領域の同定 糖尿病学 (B)
2016 102-110, 2016
- RD16004: 前田 士郎 2型糖尿病の個別化医療 診断と治療 104巻 増刊号, 322-327, 2016 (B)
- RD16005: 前田 士郎 糖尿病合併症発症進展に関わる感受性遺伝子 新時代の臨床糖尿病学 (B)
(下)-より良い血糖管理をめざして- 日本臨床 74巻 増刊号2, 27-32, 2016
- RD16006: 前田 士郎 生活習慣病におけるGWASを用いたゲノム研究 Clinical Calcium (B)
26(3): 419-425, 2016
- RD16007: 前田 士郎 2型糖尿病感受性遺伝子 新時代の臨床糖尿病学(上)-より良い血糖管 (B)
理をめざして- 日本臨床 74巻 増刊号1, 206-211, 2016

国際学会発表

- PI16001: Taira M, Imamura M, Takahashi A, Kamatani Y, Kubo M, Maeda S. A meta-analysis of genome-wide association studies for susceptibility loci to diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting. Vancouver Canada, October, 2016
- PI16002: Imamura M, Taira M, Takahashi A, Kamatani Y, Kubo M, Maeda S. Genome-Wide Association Studies Identify Two Novel Susceptibility Loci to Diabetic Retinopathy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. 76th Scientific Sessions. New Orleans, Louisiana, U.S.A. June, 2016
- PI16003: Taira M, Imamura M, Takahashi A, Kamatani Y, Kubo M, Maeda S. A meta-analysis of genome-wide association studies for diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, Japan, April, 2016
- PI16004: Maeda S. Genetic study of diabetic nephropathy in Japan. The 5th East-West Forum, Kyoto May, Japan, 2016
- PI16005: Maeda S. Genetic Study of type 2 diabetes in Japan. 2016 INTERNATIONAL BIOMEDECAL INTERFACE SYMPOSIUM, Taipei, 2016
- PI16006: Shiota K, Higashiuesato Y, Matayoshi T, Okumura K, Sakima A, Ohya Y: Of which factors are relevant to continuation of the home blood pressure measurement in the elderly living in isolated islands? International Society of Hypertension, Seoul. 2016.

国内学会発表

- PD16001: 伊佐和貴, 山内恵, 翁長小百合, 名護珠美 1, 前田士郎: 琉球大学医学部附属病院検

- 査・輸血部，琉球大学大学院医学研究科先進ゲノム検査医学講座：出産前妊婦で HIV スクリーニング検査が偽陽性となった 1 症例：第 52 回沖縄県医学検査学会(沖縄) (2016. 6)
- PD16002：伊佐和貴，山内恵，石原美紀：琉球大学医学部附属病院検査・輸血部：HIV 検査の実際：第 30 回九州免疫血清研究会 教育講演(沖縄) (2016. 11)
- PD16003：新垣桃子，上地幸平，當銘高明，加藤 愛美，仲宗根勇，前田士郎：琉球大学医学部附属病院検査・輸血部，同病院 感染対策室：Carbapenem Inactivation Method (CIM) の検討：第 52 回 沖縄県医学検査学会(沖縄) (2016. 6)
- PD16004：新垣直彦，山内恵，伊佐和貴，翁長小百合，根路銘国政，前田士郎：琉球大学医学部附属病院 検査・輸血部，琉球大学大学院医学研究科先進ゲノム検査医学講座：CK-MB 蛋白量測定試薬「L タイプワコーCK-MB mass」の性能評価：日本臨床検査自動化学会第 48 大会 (横浜市) (2016. 9)
- PD16005：石原美紀，島袋末美，宮城郁乃，渡嘉敷良乃，名護珠美，前田士郎，健山正男：琉球大学医学部附属病院検査・輸血，同 大学院医学研究科先進ゲノム検査医学講，同 大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学：当院における新規 HIV/AIDS 患者の現状報告：第 52 回沖縄県医学検査学会(沖縄) (2016. 6)
- PD16006：石原美紀：琉球大学医学部附属病院検査・輸血部：HIV の実際—確認検査，薬剤耐性検査，CD4 細胞検査(教育講演)：第 30 回九州免疫血清研究会(沖縄) (2016. 10)
- PD16007：健山正男，石原美紀：同 大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科，琉球大学医学部附属病院検査・輸血部：琉球大学医学部附属病院における薬剤耐性 HIV-1 に関する研究：平成 28 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構感染症実用化研究事業エイズ対策実用化研究事業「国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究」班(東京) (2016. 7)
- PD16008：石原美紀，健山正男：琉球大学医学部附属病院検査・輸血，同 大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学：琉球大学医学部附属病院における薬剤耐性 HIV-1 に関する研究：平成 28 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構感染症実用化研究事業エイズ対策実用化研究事業「国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究」班(東京) (2016. 12)
- PD16009：今村 美菜子，前田 士郎 Bioinformatics approach to identify drug targets for the treatment of type 2 diabetes. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム 京都，2016
- PD16010：塩田 和誉，東上里 康司，又吉 哲太郎，奥村 耕一郎，崎間 敦，大屋 祐輔. ICT を利活用した離島在住高齢者の家庭 血圧データの共有が健康管理に与える影響：がんじゅー With You 共同企業体. 第 26 回日本老年医学会九州地方会. 福岡.

[目次へ戻る](#)

医療情報部

A. 研究課題の概要

1. Conceptual Framework in Traditional Medicine (廣瀬康行)

伝統医学の再評価が注目されている今の国際情勢においては知識処理に資する研究が必要とされている。これに資するためISO 17115で定義された Conceptual Framework などに基づきながら伝統医学に関わる各種リソースから本質的な概念構造を Conceptual Model として表現したり、機械処理によって各種リソースを活用するための各種ユーティリティを作成したりしてきた。同時に用語抽出の機械化も試みてきた。

上述は2010年から実施してきており、それら成果の一端はISO TC215 WG3(用語・概念・知識)やTC249 WG5(情報処理)での各種プロジェクトに活用してきた。

そして2016年に至り、ISO/TS 16843-1 ならびにISO/TS 18062 が国際出版されるに至った。

2. Clinical Thinking Process and Clinical Course model (廣瀬康行)

臨床思考過程モデルと診療経過モデルとを融合した臨床思考診療経過モデルの研究開発を継続している。これは臨床での実践知の機械獲得と表出化、証跡性や係争対策、さらに臨床研究や臨床教育に資することを意図している。

本研究主題に関わる発表自体は実施していないが、内実においては、科学哲学(認識論・存在論・論理)の全く異なる伝統医学を今日的な科学哲学から「理解」する方策を探るとともに、表出知として形式表現するための基盤研究を継続している。

よって前項でのISOプロジェクトの実施や今後の案件の前準備等において、これまでの成果を活用しながら改善を進めている。

3. 国際医療通訳における情報モデリングおよびIT技術の活用(山本俊成)

観光客の増加および医療ツーリズムの推進によって、多くの医療機関は外国人患者の受入体制を作り上げたが、未だに人材が不足して質の担保も容易ではない現状である。特に医療分野では多数の用語や複雑な概念で構成された知識等があるため、今後多言語対応の共通概念の情報モデルも必要であろうと考えられる。

2016年後半からは国際翻訳・通訳シンポジウムや国立大学国際化プロジェクトチーム会議の参加およびインターネットを中心に各医療機関および地方自治体の取り組みの現状調査を行った。現在、繁体字中国語および英語、日本語を中心に用語の収集および機械的な用語概念のマッピングを行っている。

B. 研究業績

国際学会発表

PI16001: Yasuyuki Hirose. Current state of ISO - terms and concepts and their management. The 18th International Congress of Oriental Medicine 2016. April 15-17, 2016. Ginowan, Okinawa, Japan.

その他の刊行物

MI16001: ISO/TS 18062:2016 Health informatics - Categorical structure for representation of herbal medicaments in terminological systems. International Standardization Organization, Geneva, Switzerland, 2016.

MI16002: ISO/TS 16843-1 Health informatics - Categorical structures for representation of acupuncture - Part 1:Acupuncture points. International Standardization Organization, Geneva, Switzerland, 2016.

[目次へ戻る](#)

地域医療部

A. 研究課題の概要

1. 臨床研修指導医養成に関する研究(武村克哉)

地域医療部は、地域医療を担う医療人の育成に寄与するため、琉球大学医学部附属病院の臨床研修指導医講習会およびハワイ-沖縄医学教育フェローシップに関わっている。ハワイ-沖縄医学教育フェローシップは、2012年度からハワイ大学の協力の下、沖縄県内の臨床研修病院群(県立病院群, 群星沖縄, RyuMIC群)の指導医と共同で実施されているプログラムである。各年度6~7名の若手指導医が月1回通年で計70時間の研修を行い、臨床教育に必要な知識・技術を学んでいる。受講者の指導能力向上, 施設内の教育活性化, 臨床研修病院群の垣根を越えた指導医ネットワーク形成に寄与しているかの検討を行なっている。

2. カード方式倫理事例検討法に関する研究(金城隆展)

医療従事者が自ら考えて情報を収集し, 事例を再構成する能力を訓練することができる新たな倫理事例検討法が求められている。地域医療部ではカードを使って模擬的に倫理委員会や病棟カンファレンス, 担当者会議, ケアカンファレンスを再現した上で, 参加者が自ら考えて情報を収集し, 協働して再構成した事例を倫理的に検討し, 「何をなすべきか」を考える, 問題解決型, チーム基盤型, シミュレーション体験型の事例検討方法の開発・精錬を行っている。今後は模擬的なカンファレンスの再現に留まらず, 実際に臨床において倫理的問題が生じた際に利用することが出来る検討方式にアップグレードしていく予定である。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 金城隆展: ナラティブ・ベイスド・ナーシングの倫理的価値を考えてみよう. 少子超高齢社会の「幸福」と「正義」倫理的に考える「医療の論点」. 浅井篤, 大北全俊(編), 20-27, 日本看護協会出版会, 東京. (B)

総説

- RD16001: 金城隆展: ナラティブエシックスとはなにか その理論と実践の体系的検討. 臨床倫理 4: 39-46, 2016. (C)

国内学会発表

- PD16001: 崎間敦, 等々力英美, 白井こころ, 奥村耕一郎, 安仁屋文香, 小浜敬子, 神谷義人, 高倉実, 金城昇, 武村克哉, 大屋祐輔: 食事情報介入とソーシャルキャピタルを活用した健康づくりの実践. 日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 39回: 388, 2016.
- PD16002: 小浜敬子, 崎間敦, 等々力英美, 白井こころ, 奥村耕一郎, 神谷義人, 高倉実, 金城昇, 武村克哉, 大屋祐輔: 沖縄県在住の小学生, 保護者および地域住民における栄養課題. 日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 39回: 320, 2016.

PD16003: 服部俊子, 金城隆展, 尾藤誠司, 大北全俊: 倫理的にマインドフルな病院づくり 病院倫理制度の創造的破壊に向けた倫理学と経営学からの問題提起 2つの倫理委員会制度と「組織」の倫理. 日本医療・病院管理学会誌 53: 92, 2016.

[目次へ戻る](#)

高気圧治療部

A. 研究課題の概要

B. 研究業績

原著

OI15001: (A)

症例報告

CD15001: (C)

総説

RD15001: (C)

国内学会発表

PD15001:

その他の刊行物

MD15001: (C)

MD15002: (C)

MD15003: (C)

MD15004: (C)

MD15005: (C)

MD15006: (C)

MD15007: (C)

MD15008: (C)

MD15009: (C)

MD15010: (C)

[目次へ戻る](#)

周産母子センター

A. 研究課題の概要

I. 産科・周産期医学

1. 帝王切開既往例の妊娠後期における子宮下節超音波評価に関する研究（金城忠嗣, 屋良 奈七, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 青木陽一）

子宮下節は帝王切開で子宮を切開する部位であり、次回妊娠時に“減弱部”として子宮創部離開や子宮破裂の部位となりうる。帝王切開既往例において妊娠後期に子宮下節の筋層の厚さを超音波で計測することは陣痛中の子宮筋層離開のリスク推定に有用な可能性がある。本研究の目的は帝王切開既往例における妊娠満期の経膈超音波での帝王切開創部評価の意義を明らかにすることである。

当科で帝王切開を行った37週から41週の妊婦89例を、既往帝王切開の単胎妊娠69例をA群、子宮手術のない20例をB群に分けて、帝王切開前に超音波による子宮下節(Lower Uterine Segment: LUS)筋層の厚さ計測を行った。次いで術中子宮切開前に視診によるLUS grading評価を行った。視診でのLUS gradingは子宮下節の術中所見によって次の4つに分類した。grade I; 下部筋層に異常を認めない, grade II; 子宮下節に子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化を認める, grade III; 子宮内容を透見できる程度の筋層菲薄化を認める, grade IV; 漿膜のみを残して筋層が欠損する。解析法としては、視診LUS gradingと術中超音波LUS筋層厚の関連について調べ、帝王切開既往例の子宮破裂予知に関して子宮下節超音波評価の有用性を検討した。成績として、視診によるLUS grading評価に関してはA群では35例がgrade I, 26例がgrade II, 6例がgrade III, 2例がgrade IVであった。B群は全例grade Iであった。LUS grade I, IIとgrade III, IVでは、子宮筋層厚(mLUS)で差があった(0.67mm vs. 2.047mm : P=0.0001)。また、LUS厚(fLUS)でも差があった(2.52mm

vs. 4.37mm : P=0.0005)。LUS grade III, IV予測のため、母体年齢、経産回数、前回帝王切開からの期間、分娩時週数、新生児体重、帝王切開回数、前回帝王切開時の陣痛、fLUS, mLUSで単変量解析を行った。fLUS, mLUSのみがLUS grade III, IVに関連した危険因子として同定された。

mLUSとfLUSについて、LUS grade III, IVを予測する至適厚を求めるため、ROC曲線を利用した。その結果、mLUSのカットオフ値は0.97mm, fLUSのカットオフ値は3.13mmと算出され、そのAUCはそれぞれ0.910, 0.877であった。mLUSのカットオフ値を0.97mmとし、LUS grade III, IVを陽性とする、感度87.5%(7/8)、特異度87.7%(71/81)、陽性的中率41.2%(7/17)、陰性的中率98.6%(71/72)であった。fLUSのカットオフ値を3.13mmとし、LUS grade III, IVを陽性とする、感度75.0%(6/8)、特異度91.4%(74/81)、陽性的中率46.2%(6/13)、陰性的中率97.4%(74/76)であった。

結論として帝王切開前の子宮下節のエコーでの評価は、帝王切開時の子宮下節の状態とよく相関し、子宮破裂、子宮筋層離開を事前に予測する有用な方法であることが示唆された。

2. 円錐切除後妊娠の流早産発生と子宮頸管顆粒球エラスターゼ値, 組織学的絨毛羊膜炎との関連について(屋宜久子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

子宮円錐切除後妊娠は早産ハイリスクとされているが、早産機序に関して一定の見解がない。我々は円切での組織切除による頸管の感染防御の破綻が局所感染を介して流早産を起こすとの着想に至った。円錐切除後妊娠例の流早産と子宮頸管顆粒球エラスターゼ値、

組織学的絨毛羊膜炎(組織的 CAM)の関連を調べ、炎症・感染の流早産への関与について検討した。

2004年1月から2016年3月の期間に妊娠18週以降まで継続した単胎妊娠例のうち切迫流早産の診断で顆粒球エラストラーゼ値が測定されていた69症例について後方視的に検討した。対象を円錐切除後妊娠で正期産となった群20例(円切正期産群), 円錐切除後妊娠で流早産となった群15例(円切流早産群), 円錐切除歴のない正期産群34例(円切なし正期産群)の3群に分けて比較した。その結果, 妊娠18週~32週の頸管顆粒球エラストラーゼ値は, 円切正期産群が $3.4 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$, 円切流早産群 $4.6 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$, 円切なし正期産群 $2.2 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ で3群間に有意差を認め, 円切流早産群で最も高値であった($p=0.0001$)。円切流早産群で卵膜病理検査が行われた10例中7例に, Blanc分類Ⅱ度以上の組織的CAMを認めた。

今回の検討から円錐切除後妊娠例の早産リスク評価に妊娠18~32週の頸管顆粒球エラストラーゼ値の測定が有用であることが示唆された。また円錐切除での頸管組織の欠損により生じた感染防御の破綻が局所感染を介して流早産を引き起こす可能性が示唆された。

3. 向精神薬投与妊婦から出生した新生児の薬物離脱症候群についての研究(本村朱里, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一, 呉屋英樹, 飯田展弘, 吉田朝秀)

向精神薬投与妊婦の出生児においては, 胎児期の経胎盤的な薬物暴露が中断することで発症する薬物離脱症候群のリスクが高いことが知られているが, 我が国における新生児薬物離脱症候群の発症率, 症状の内訳に関しては詳細な報告がごく少ない。向精神薬投与妊婦とその出生児に関して, 母体患者背景と出生児の薬物離脱症状を調べ, その発症率, 症状の頻度, 治療の要点について検討した。

精神疾患を有し分娩まで向精神薬を投与されていた妊娠例中, 妊娠36週未満早産, 胎児先天異常, 出生児に症状を発現する合併症を有した例を除いた母体43例, その出生児45例を対象とし, 診療録から母体の患者背景, 分娩週数, 児出生体重, 分娩様式, 精神疾患

名, 投与薬剤を後方視的に調査した。出生児に関しては, 磯部らの新生児薬物離脱症候群チェックリストを用いて離脱症状を観察しスコア化して記録した。母体および出生児因子を検討し, 児の薬物離脱症候群の発生率, 離脱症状の内訳, 母体投与薬剤数と児離脱症状発現の関連を検討した。成績としては, 平均分娩週数は 38.6 ± 1.8 週, 出生体重 $2946.3 \pm 535.6\text{g}$, 経膈分娩が28例(65.1%), 帝王切開が15例(34.9%)であった。双胎妊娠が2例認められた。母体精神疾患は統合失調症が25例(54%)で最も多く, うつ病7例(16%), 双極性障害4例(9%), パニック障害4例(9%)の順であった。児の離脱症状は新生児45例中34例(75.6%)に認められ, 薬物治療の対象になりうるチェックリストスコア8点以上の例は3例(6.7%)であった。母体の向精神薬投与薬剤数と児離脱症状発現率の関連については, 単剤投与母体では児離脱症状が40.0%に認められたのに対し, 複数剤投与母体では85.7%であり後者で有意に高率となっていた($p=0.007$)。児離脱症状では易刺激性が14例と最も多く, 続いて傾眠11例, 嘔吐10例であった。全体としてチェックリスト16項目中12項目の症状が認められ, 症状は多岐に渡っていた。チェックリストスコア8点以上の3症例については, 母体疾患は統合失調症, パニック障害, 境界性人格障害かつアルコール依存症で, いずれも複数剤投与例であった。3例中2例で呼吸障害を呈し1例は気管内挿管, 1例はN-DPAPを要した。3例全てに不安興奮状態を認め2例は振戦を呈し抗痙攣薬投与を要した。

結論として向精神薬投与妊婦の出生児の薬物離脱症状は多彩で, 特に複数剤投与母体の場合は発症リスクが高く, 挿管, 人工呼吸や抗痙攣薬投与を要する例も認められるためNICUを有する周産期施設での分娩が望ましいと考えられた。

4. 前置癒着胎盤例における予防的大動脈 balloon 留置下帝王切開術の治療成績の検討(正本仁, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

前置胎盤を伴った癒着胎盤は産科疾患の中で最も出血リスクが高く, 帝王切開時に内腸骨動脈や子宮動脈の結紮, 塞栓, 子宮内 balloon 留置等の併用が報告さ

れているが、外腸骨動脈系の側副血行路が存在するためそれらでは止血困難な場合がある。本症の出血リスク低下に大動脈下部での血流遮断が有効と考えられるが、その種の報告はわずかしかない。当科で試みている前置癒着胎盤例に対する大動脈 balloon 留置下帝王切開術の治療成績について検討した。

2007年から2016年に予防的大動脈 balloon 留置を併用し帝王切開を行った前置癒着胎盤の8例を対象とし、術後診断、術式、術中出血量を後方視的に調査した。術後診断については、子宮摘出例は摘出標本の病理所見で、子宮温存例は術中所見に基づいて行った。

成績としては、術後診断に関しては穿通胎盤が3例、嵌入胎盤が4例、付着胎盤が1例であった。術式の内訳は胎盤剥離を行わない Cesarean hysterectomy が6例、胎盤剥離を行った帝王切開が2例で、後者2例はいずれも子宮温存がなし得た。balloon カテーテルの挿入法は7例が大腸動脈への Seldinger 法、1例が大腸動脈 cut down 法であり、血流遮断時間は最短が11分間、最長90分間で、balloon の拡張回数は全て1回であった。術中出血量に関しては胎盤剥離を行わない Cesarean hysterectomy 6例では2835g~11800gであったが balloon による血流遮断中の出血量は1353g~3959gであった。胎盤剥離を行い子宮温存がなし得た帝王切開2例の術中出血量はそれぞれ1556g、1580gであった。術中 shock vital を呈した例はなく、術後特別な治療を要した合併症も全例で認めなかった。

結論として予防的大動脈 balloon 留置は、前置癒着胎盤例の出血リスクを軽減するための選択肢になり得るが、大量出血となる症例もあり、さらなる術式の工夫、合併症発生率の検討が今後の課題である。

5. 帝王切開子宮切開創マーキングの子宮筋層菲薄化防止効果について (金城忠嗣, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 青木陽一)

帝王切開の際、良好な創傷治癒を目的に子宮切開創部の上下筋層を正しく合わせて縫合することは、子宮筋層の菲薄化を回避し次回妊娠の子宮破裂リスクを低下させるのに極めて重要である。当科では子宮筋層切開前に切開予定部をマーキングし、筋層縫合時にこの

マーキング部位を参考に切開面を正しく合わせる術式を導入している。帝王切開での子宮切開創マーキングが子宮筋層の菲薄化防止に有効か検討した。

2013年10月~2016年1月の期間に、帝王切開既往がある単胎妊娠の予定帝王切開例を対象とした。対象を前回帝王切開時に子宮筋層をマーキングしたA群、マーキングしてないB群に分け、術前の子宮下節 (lower uterine segment:LUS) の計測値とLUSのgradeを両群で比較検討した。

LUSの厚さは、帝王切開前に経陰超音波を用い、全層 (full LUS:fLUS) と筋層 (muscular LUS:mLUS) の両者を測定した。帝王切開時のLUS肉眼所見は、grade I; 異常を認めない, grade II; 子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化, grade III; 子宮内容を透見できる筋層菲薄化, grade IV; 漿膜のみを残した筋層欠損, とした。成績として、A群は10例、B群は36例であり、超音波のfLUS, mLUS計測値は2群間で差がなかった。LUSのgrade IIIとIVはB群でのみ確認された。LUS grade II/III/IVを子宮筋層菲薄化群とし、両群で統計的な差があるか検討したところ、A群で有意差をもってII/III/IVが少ない結果となった ($p=0.03$)。

結論として、帝王切開時に子宮切開創をマーキングした群は菲薄化が少なかった。帝王切開時に予定切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化を防ぐことができることが示唆された。

6. 75g OGTT 1 point 陽性妊娠糖尿病例の治療介入予後についての検討 (正本仁, 小野愛菜, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

2010年導入の妊娠糖尿病 (GDM) の新診断基準により、妊娠中75g OGTT で空腹時、糖負荷後1時間、2時間血糖値の3 point 中2 point 以上が基準値を越えたとされていたGDMが、1 point 陽性例まで拡大された。しかし1 point 陽性GDM例の治療介入後の妊娠予後については報告が少なく、1 point 陽性例に2 point 陽性と同じGDM食事療法を行うことにより light for date (LFD) 児が増加するのではとの懸念も示されている。1 point 陽性GDM例で新診断基準導入前のためGDM治療を行わなかった例と新基準導入後治療介入した例、コントロール

として耐糖能正常とされた例の妊娠・分娩・出生児に関する臨床的因子を比較し、1point 陽性 GDM 例の治療後の予後を検討した。

妊娠中 75g OGTT 1point 陽性例を、新基準導入前の 2004 年～2010 年 7 月に GDM の治療を行わず経過した妊婦 40 例、出生児 43 例(双胎妊娠 3 例)を無治療群、新基準導入後の 2010 年 7 月～2015 年 4 月に治療として食事療法またはインスリン療法が行われた妊婦 39 例、出生児 41 例(双胎妊娠 2 例)を治療介入群、治療介入群と同期間の耐糖能正常として扱われた妊婦 40 例、出生児 42 例(妊娠 2 例)を正常群として 3 群に分類した。対象の分娩週数、分娩様式、妊娠高血圧症候群(PIH)発症率、児出生体重、児合併症について診療録を後方視的に調査し 3 群間で比較した。成績としては、妊娠予後に関しては分娩週数中央値は正常群 39.0 週

(22.7-41.7 週)、治療介入群 39.1 週(28.0-41.4 週)、無治療群 39.3 週(34.1-41.7 週)で 3 群で差がなかった。PIH 発症率は正常群 2.5%、治療介入群 15.4%、無治療群 12.8%であり 3 群で差は認められなかった。帝王切開率は正常群 45.0%、治療介入群 35.9%、無治療群 45.0%で 3 群で差がなかったが、児頭骨盤不均衡または巨大児を適応とした帝王切開が無治療群 7/18 例(38.9%)、治療介入群は 1/14 例(7.1%)で、胎児過剰発育と関連するこれらの疾患を適応とした帝王切開が無治療群で多い傾向にあった。出生児予後に関しては、出生体重中央値は正常群 3033g(558-3850g)、治療介入群 3154g(1176-4184g)、無治療群 3282g(1786-4130g)、heavy for date (HFD) 児分娩率は正常群 11.9%、治療介入群 19.5%、無治療群 32.6%、LFD 児分娩率は正常群 16.7%、治療介入群 12.2%、無治療群 4.7%、新生児低血糖は正常群 0%、治療介入群 7.3%、無治療群で 7.0%、その他児合併症は正常群 11.9%、治療介入群 12.2%、無治療群 18.6%であり、HFD 児分娩率において正常群と無治療群の間に有意差を認めた(p=0.03)。

結論として 75gOGTT 1point 陽性 GDM 例では、治療により HFD 児分娩率が正常例と同等となる可能性があること、また 1point 陽性 GDM 例に治療介入しても、正常群に比較して LFD 児は増加しないことが示唆された。

7. 当科における胎児胸腔内腫瘍性病変症例の検討 (小崎三鶴, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

胎児胸腔内病変を認めた症例では、胎児水腫、腔水症などを呈し出生後の呼吸不全や循環不全発症のリスクが高いことが指摘されており、出生前診断に基づいた出生後治療計画が予後向上に重要とされている。当科で管理した胎児胸腔内腫瘍性病変の症例について出生前および出生後診断、治療、新生児予後について検討した。

2006 年～2015 年 8 月に妊娠・分娩管理を行った胎児胸腔内腫瘍性病変を有した 44 例を対象とし、出生前および出生後診断とその正診率、分娩週数、分娩法、出生体重、死産率、新生児予後、児長期予後について診療録を後方視的に調査した。診断は主に胎児の超音波所見と MRI 所見を参照して行った。成績として、出生後診断の内訳に関しては 44 例中 28 例が先天性横隔膜ヘルニア(CDH)と最多で、次いで 8 例が先天性嚢胞性腺腫様奇形(CCAM)であった。上記 2 疾患で全体の約 8 割を占め、その他の疾患としては気管支閉鎖症、肺分画症、気管支原性嚢胞等を認めた。母体を出生後診断別に CDH 群、CCAM 群、その他の疾患群の 3 群に分け比較したところ、分娩週数、出生体重は 3 群で差を認めず、分娩法に関しては胎児適応での緊急帝王切開例が CDH 群 5 例(25%)、CCAM 群で 1 例(25%)に認められたが、その他疾患群では全例経膈分娩となっていた。胎児死亡または新生児死亡となった例は CDH 群では 6 例認められたが、全例に染色体異常または CDH 以外の複数の合併奇形を認めた。CCAM 群とその他疾患群では死亡例を認めなかった。出生前と出生後の診断の相違に関しては、出生後 CDH と診断された 28 例は全例出生前も CDH の診断となっており、正診率は 100%であった。一方で出生前に CCAM が疑われた 12 例中出生後も CCAM と診断された例は 8 例で、正診率は約 66%と低い傾向にあった。診断が異なった 4 例の出生後診断は肺分画症 2 例、気管支閉鎖症 1 例、両疾患合併 1 例であり、これらの疾患と CCAMⅢ型との鑑別の困難さが示唆された。

結論として胎児胸腔内病変例では胎児治療の適応評価、出生後の治療計画や予後の推定には正確な出生前

診断が重要であるが、CCAMⅢ型と他疾患の鑑別に関してはさらなる診断精度の向上が望まれる。

Ⅱ. 生殖内分泌学

1. 多価不飽和脂肪酸がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について（銘苺桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一）

わが国の社会では、晩婚化により初産年齢が高齢化の一途をたどっており、波及的な影響として望むときに子供に恵まれず、不妊治療を要するカップルが急増している。不妊治療における体外受精の実施件数も増加しており、その結果としてH22年では総出生児数に占める体外受精出生児数の割合が2.7%となるなど、こちらも増加の一途をたどっている。体外受精・胚移植（In vitro fertilization- Embryo transfer; IVF-ET）では顕微操作など技術の発展が著しいものの、最終的な妊娠成功には卵子や精子の質が重要であり、最近になって体外受精・胚移植における胚の質には食生活や生活習慣が影響を及ぼすとの報告がなされている（Braga et al. 2015 Reprod Biomed Online 31）。食生活をはじめとする生活習慣が妊娠や胚の質に及ぼす影響については社会的な関心が高まっているものの、どのような因子がどの程度、妊娠成功や胚の質に実際に関わっているかは明らかではなく、科学的な根拠に基づく詳細な解析が求められていた。卵子と顆粒膜細胞の細胞膜には豊富な脂肪酸が存在し、卵子の核成熟から胚発育までのエネルギー源として利用される。必須脂肪酸である α -リノレン酸は卵子の核成熟に関連しているという報告がある（Kim JY, et.al. 2001）。ヒトのIVF-ETにおいては、n-3系不飽和脂肪酸を多く摂取することと良好胚の獲得に相関があるとの報告や（Fatina H et al. 2011）、リノール酸は受精率と正の相関を、アラキドン酸は負の相関を認めた（Shaaker et al. 2013）との報告がある。しかしながら、国内外を通して不妊と生殖に関する研究は少なく、今回の研究テーマである卵胞液や血液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質、胚発生能、妊娠成立との関連については明らかになっていない。本研究では、IVF-ET

施行例の血中脂肪酸濃度と卵胞液内脂肪酸濃度を測定した。血中脂肪酸濃度と卵胞液内濃度は相関を示した。卵胞液中のn-3多価不飽和脂肪酸/n-6多価不飽和脂肪酸比は受精率と正の相関を示し、EPAやDHAを含む魚類の摂食が受精に関連することが示唆された。しかしながら、それら脂肪酸がどのような形で存在しどのように代謝されているのかはまだ不明である。今後の研究課題としては、受精に関わる脂肪酸の同定と代謝、受精以降の胚発生における脂肪酸の役割について明らかにする。まず、血液中と卵胞液中の脂肪酸と卵子の質、受精率の関連を検討し、受精に関わる脂肪酸を同定する。次に、同定した脂肪酸の血中、卵胞液中の代謝を明らかにする。さらに、同定した脂肪酸のIVF-ET実施者への経口投与（臨床研究）により卵子の質や受精率の向上や胚の質の向上が得られるかどうかについて明らかにする。

2. 帝王切開癒痕部妊娠の治療経験と治療後の妊娠予後について（平敷千晶，銘苺桂子，下地裕子，大石杉子，赤嶺こずえ，金城忠嗣，正本仁，青木陽一）

帝王切開癒痕部妊娠は異所性妊娠の稀な病態であり、その発生頻度は1,800~2,216妊娠に1例とされるが、近年の帝王切開率の上昇に伴い発生の報告は増加しつつある。子宮破裂や大量出血など予後不良な経過を辿る可能性があるため、早期に治療を行うことが重要である。しかし推奨される治療は未だ確立されておらず、Methotrexate (MTX)を用いた薬物療法、外科的な妊娠産物の摘出、子宮動脈塞栓術の併用など様々な方法が報告されている。2000年1月から2013年10月までの期間に、当科において治療した帝王切開癒痕部妊娠11例の治療転帰を調査した。2012年までは原則的に侵襲性の低いMTX局所注入療法を積極的に選択した。初回治療として11例中6例でMTX局所注入療法、2例で開腹妊娠産物除去術・癒痕部修復術、3例で腹腔鏡下妊娠産物除去術・癒痕部修復術を施行した。外科的に妊娠産物を除去した5例の経過が良好であったのに比較し、初回治療としてMTX局所注入療法を施行した6例中2例で追加治療が必要となった。追加治療が必要となった2例の血清hCG値は30,000mIU/mL前後とMTX局所注

入療法を施行した症例の中では高く、そのうち1例は経過中大量の性器出血を来し開腹手術が必要となった。帝王切開癒痕部妊娠の治療後、4例で8妊娠が成立した。妊娠初期で流産となった2妊娠を除き、妊娠36週以降での選択的帝王切開を施行し生児を獲得した。生児獲得に至った全例において、周産期合併症は特に認めなかった。帝王切開癒痕部妊娠に対する外科的妊娠産物除去術は同時に癒痕部を修復することができることが利点であるが、その後の妊娠について周産期予後を改善するかどうかの検証が必要である。血清hCG値、胎嚢の位置と癒痕部筋層の菲薄化の程度、今後の挙児希望の有無などからそれぞれの治療法のメリット、デメリットを考慮し方針を決定することが望ましい。

3. 不良胚移植後妊娠の妊娠予後（赤嶺こずえ，銘苺桂子，大石杉子，宮城真帆，新田迅，知念行子，金城忠嗣，平敷千晶，正本仁，青木陽一）

体外受精の成績は向上してきたが、加齢や卵巣機能低下など、難治性不妊症と呼ばれる患者に対しての成績は、いまだ低い状態である。このような症例の多くは、排卵誘発剤に対する反応が極端に悪いため、1回の採卵で得られる受精卵の個数は少なく、1個も得られない周期も少なくない。貴重な受精卵が形態学的不良胚のみであった場合、移植後の流産、周産期予後に関して不安を訴える患者も多く、移植すべきか苦慮することがある。良好胚に比べると、不良胚の移植周期あたりの臨床的妊娠率、生児獲得率が低いことは、これまで多くの文献で報告されているが、不良胚移植後の妊娠転帰に関してはまだ不明な点が多い。良好胚移植後妊娠と不良胚移植後妊娠を比較し、不良胚移植後妊娠の妊娠予後を明らかにする。方法は、2008年1月から2014年12月の期間、当院で胚移植を施行した802周期のうち、良好胚のみを移植した周期(G群; n=338)と不良胚のみを移植した周期(P群; n=365)の妊娠転帰と周産期予後を比較した。良好胚は、初期胚はVeeck分類Grade2以上、胚盤胞はGardner分類3BB以上とし、それ以外を不良胚とした。胎嚢が確認できた場合を、臨床的妊娠と定義した。移植周期あたりのG、P群の臨床的妊娠率は37.6 vs. 15.6 % (p<0.0001)、

生児獲得率は25.7 vs. 7.7 % (p<0.0001)で、G群が有意に高率であった。臨床的妊娠あたりのG、P群の生児獲得率は68.5 vs. 49.1 % (p=0.013)とG群で有意に高く、流産率は26 vs. 40.4 % (p=0.053)で有意差はないものの、P群で高率であった。生児獲得した症例のうち、単胎で妊娠転帰の詳細が得られた症例(G群; n=80, P群; n=25)で、出生体重、出生週数、分娩方法、SAG, LGA, preterm PROM, 早産率、低出生体重率、巨大児、臍帯動脈血pH<7.20、奇形率の項目で周産期予後を比較すると、いずれの項目も2群間に有意差はなく、周産期予後は同等であった。結論として、不良胚移植は、臨床的妊娠後の生児獲得率が低く、流産が高率であったが、生児獲得例の周産期予後は良好胚と同等である。

4. 当院における若年がん患者に対する妊孕性温存法としての精子、卵子、胚凍結についての検討(銘苺桂子，宜保敬也，長田千夏，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一)

近年、若年がん患者のQOL向上の為、治療前の妊孕性温存に対する対策が求められている。当院で経験した若年がん患者の精子、卵子、胚凍結症例を検討し、その現状と課題について考察する。卵子・胚凍結に関しては、2012年10月～2015年4月の期間、当科で経験した卵子凍結6例、胚凍結5例を対象とし、臨床背景、採卵・凍結転帰について診療録をもとに後方視的に検討した。卵子・胚凍結は、Vitrification法で行い、乳癌症例は、アロマターゼ阻害剤を併用した。未受精卵子の採取・凍結・保存においては日本産婦人科学会ガイドラインに則り、本学の倫理審査会の承認を得て、文書同意の得られた方に実施した。患者の平均年齢は30.2歳(16～41歳)で、原疾患の内訳は乳癌7例、リンパ腫2例、脳腫瘍1例、悪性褐色細胞腫1例であった。卵子凍結例は6例中3例がカウンセリング後採卵を希望せず、4例は化学療法開始後であった。平均卵子凍結数は7.7個(3～16個)、平均胚凍結数は3個(0～7個)であった。化学療法施行後症例の採卵数中央値は5個(4～21個)で、AMHの平均値は0.47(0.35～0.59ng/ml)であった。卵巣刺激や採卵手術による合併

症は認めなかった。現在全症例が原疾患治療中であり、融解胚移植に到達していない。化学療法後の症例は卵巣機能低下により採卵数は少なかった。採卵に伴う合併症は認めなかったが、妊娠分娩転帰については現時点で評価不可能であり、現状を十分説明した上で症例を重ねる必要がある。

次に、精子凍結について、対象は1998年2月～2015年6月に精子凍結を施行した39例。日本産科婦人科学会の見解に基づき文書による同意を得た。がん治療後にARTを希望する際、精液検査を実施した。化学療法前の38例、化学療法後の1例に精子凍結保存を施行された。凍結時年齢は平均29.1±7.9歳(16～48歳)で20代が最多であった。疾患別内訳は精巣腫瘍17例、悪性リンパ腫8例、急性骨髄性白血病6例、その他8例であった。凍結時精液所見は、精子量3.3±2.4ml、精子数58.2±81.2×10⁶/ml、運動率52.9±29.3%であった。また、凍結時に乏精子症を24例(61.5%)、うち精巣腫瘍患者を14例(58.3%)認めた。ICSI施行9例(13周期)、うち1例はART開始前に精子が確認でき、射出精子を使用した。使用した凍結融解精子の精液所見は、21.8±21.8×10⁶/mlであった。ICSIにて10周期(76.9%)が受精卵を得て、5周期(38.5%)で生児を獲得した。受精卵を得られなかった3周期(23.1%)は、融解後所見が不良で運動精子を認めなかった。凍結の更新を希望しない、または治療後自然妊娠したので破棄希望が2例、連絡が取れない症例を12例(32.4%)認めた。考察として、凍結時61.5%で乏精子症が確認され、腫瘍そのものが造成機能低下の要因と考えられる。また、精子凍結は凍結・融解のダメージにより融解後所見が不良となること、化学療法後は抗がん剤の影響を受けることから、治療開始前での精子凍結が有用である。

5. ホモシステインがヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について (赤嶺こずえ, 銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 平敷千晶, 杉山仁, 青木陽一)

ホモシステイン(Hcy)はメチオニンの代謝過程で生成されるアミノ酸であり、精子数や運動率の減少、卵の質の低下など、生殖に及ぼす有害作用が報告されている。Hcy代謝に必要な補酵素(VB12, 葉酸)の摂取不

足がHcy上昇の一因と言われているが、食生活と不妊との関連に関する情報はほとんどない。本研究の目的は、FFQ摂食アンケートでビタミン摂取量(VB12, 葉酸)を算出し、血清や卵胞液中のHcy, VB12, 葉酸濃度との相関を評価し、ホモシステインがヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響を明らかにすることである。当科にてIVFを施行した10例を対象とし、過去1年間の標準摂取量をfood frequency questionnaire (FFQ)により聴取し、VB12, 葉酸の摂取量と血清濃度との相関を評価した。また、血清と卵胞液中の葉酸, VB12, Hcy濃度の相関を評価した。統計はピアソンの相関分析を用いて行った。10例の平均年齢は36.2±4, 平均BMIは21.7±3.2であった。摂取VB12平均値は4.4±1.5μg/mL, 葉酸平均値は229±61μg/mLであった。血清濃度は、VB12平均値381±162pg/mL, 葉酸平均値13.2±7.3ng/mL, Hcy平均値5.7±1.7nmol/mLで、摂取量と血清量との相関は認めなかった。卵胞液中濃度は、VB12平均値295±108pg/mL, 葉酸平均値17.7±9.9ng/mL, Hcy平均値4.7±1.3nmol/mLで、血清濃度とそれぞれ強い相関を認めた(VB12, r²=0.66, 葉酸, r²=0.89, Hcy, r²=0.73)。結論として、FFQより算出された葉酸, VB12摂取量と血清濃度には相関を認めなかったが、血清と卵胞液中の濃度には相関が認められた。今後は症例数を増やし、卵の質および妊娠率との関連を追跡し、食生活と不妊症との関連に関して解明していきたい。

6. Non-PCOS症例のインスリン抵抗性がIVF-ET治療成績に及ぼす影響 (銘苅桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

PCOS(polycystic ovary syndrome)はインスリン抵抗性に起因することから、インスリン抵抗性改善薬の適応となるが、Non-PCOS症例でインスリン抵抗性を認めた場合の病的意義については不明な点が多い。不妊治療を要する女性の高齢化により、インスリン抵抗性を有するNon-PCOS症例の増加が推測される。そこで本研究は、Non-PCOS症例におけるインスリン抵抗性のIVF-ET成績に与える影響を明らかにすることを目的とした。2010.1～2012.12に初回IVF-ETを施行された

Non-PCOS 症例(本学会の PCOS 診断基準を充たさない症例)116 症例を対象とし後方視的に検討した。HOMA: 時血糖 x インスリン値/405 が 2.5 以上をインスリン抵抗性ありと診断し、インスリン抵抗性ありとされた 28 症例を IR(+)群, 抵抗性なしとされた 88 例を IR(-)群として両群の IVF-ET 成績を比較検討した。IR(+)群と IR(-)群において、年齢(37.3 ± 5.3 vs. 37.3 ± 4.0 歳), FSH 基礎値(8.4 ± 4.2 vs. 7.6 ± 2.2 mIU/ml), LH/FSH 値(0.62 ± 0.5 vs. 0.75 ± 0.48)に有意差はなく, IR(+)群の BMI は高い傾向を認めた(24.9 ± 3.8 vs. 22.5 ± 2.9, p = 0.08)。採卵数は IR(+)群で有意に少なかったが(6.0 ± 5.8 vs. 9.5 ± 5.8 個, p = 0.02), 受精卵数, 良好胚数は両群に有意差を認めなかった。また, IR(+)群と IR(-)群における採卵あたりの臨床的妊娠率(32.1 vs. 25%), 生児獲得率(17.9 vs. 14.8%), 流産率(33.3% vs. 41%)にも有意差を認めなかった。III 度以上の OHSS と妊娠糖尿病は両群において各 1 例認められた。結論として, Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性は, IVF-ET 治療成績に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

7. IVF 妊娠における Vanishing twin の妊娠予後に及ぼす影響 (赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

目的: IVF 妊娠における vanishing twin (VT) と単胎妊娠, 双胎妊娠の妊娠転帰を比較し, VT の妊娠予後に及ぼす影響に関して検討すること。方法: 2000~2012 年に当科で IVF 治療後臨床的妊娠が成立した 227 例のうち, 生児獲得となった 119 例を対象とした。双胎妊娠が成立後, 妊娠初期(12 週まで)に 1 子流産となった場合を VT と定義した。結果: 対象 119 例のうち, 単胎妊娠 86 例, VT 10 例, 双胎妊娠 23 例で, 年齢(35.7 ± 0.38 vs. 36.1 ± 1.1 vs. 34.5 ± 0.72 歳), 不妊期間(4.6 ± 3.2 vs. 4.0 ± 3.0 vs. 4.6 ± 0.76 年), 原発性不妊症(46.5 vs. 40 vs. 30.4%)の割合などの背景に有意差はなかったが, 単胎妊娠に比較し, VT, 双胎妊娠で移植胚数が多い傾向があった(2.01 ± 0.088 vs. 2.6 ± 0.26 vs. 2.61 ± 0.12 個)。また, 双胎妊娠例は全例, 新鮮初期分割胚移植による妊娠であった。

妊娠予後は, VT, 単胎妊娠の出生体重 2798 ± 177 vs. 2876 ± 62g, 低出生体重児(<2500g) 30% vs. 14.8%, 極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 2.5%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 38.4 ± 0.3 週(28-41), 早産率 20% vs. 10.8%, 34 週未満の早産率 20% vs. 4.8% で, 予後は同等であった。VT と双胎妊娠を比較すると, 出生体重 2798 ± 177 vs. 2106 ± 96g, p=0.0017, 低出生体重児(<2500g) 30% vs. 71.7%, p=0.025, 極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 17.4%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 34.9 ± 0.73 週(26-39), p=0.042, 早産率 20% vs. 69.6%, p=0.02, 34 週未満の早産率 20% vs. 17.4% で, 双胎妊娠で低出血体重児, 早産の割合が高い傾向にあった。結論: IVF 妊娠における VT は, 単胎妊娠と同等の周産期予後を示すと考えられる。

8. 子宮動静脈奇形に対する待機療法の可能性について (銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

子宮動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM)は大量出血をきたす可能性があり, 子宮温存可能な治療法として子宮動脈塞栓術(UAE)が施行されることが多い。しかしながら UAE による卵巣機能低下が懸念されるため, 特にな妊治療症例に対しては UAE の施行を躊躇する場合がある。当科で経験した AVM 症例を後方視的に検討し, 待機療法の選択は可能か考察した。2010 年 9 月~2015 年 3 月の期間に, 流産後 AVM と診断された 10 例を対象とした。子宮内遺残や絨毛性疾患を除外でき, 経膈超音波のカラードップラーにて子宮筋層内にモザイクパターンを示す豊富な血流を有する腫瘤像を認めたものを AVM と診断した。大量性器出血や腫瘤径が大きく血流が豊富な症例は UAE の適応とし, 症状がなく腫瘤径の小さな症例は GnRH agonist を使用して経過観察を行った。10 例の年齢中央値は 37 歳(21~42 歳)。発症は自然妊娠後が 3 例, IVF-ET による妊娠後が 7 例, また D&C 後が 7 例, 自然流産後が 3 例であった。腫瘤径中央値は 21mm(11~69mm)であった。大量性器出血を認めた 5 例と腫瘤径が大きく出血のリスクが高いと判断された 2 例の計 7 例に UAE が施行され, うち 2 例は UAE 後 FSH の上昇を認め卵巣機能の低

下により IVF を中断せざるを得なかった。出血がなく腫瘍径の小さかった 3 例(腫瘍径中央値 18mm) は GnRH agonist 8 週間の使用にて自然消失した。以上より、UAE により卵巣機能低下をきたす可能性を考慮し、腫瘍径が小さく出血のない AVM 症例は GnRH agonist による待機療法を検討してもよいと考えられる。

9. 当科で経験した頸管妊娠症例の検討 (宮城真帆, 銘苺桂子, 平敷千晶, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 青木陽一)

頸管妊娠は全妊娠の 8000~18000 例に 1 例, 全異所性妊娠の中で発生頻度は約 0.15% で, 極めて稀な疾患である。治療法としては, MTX 局所注入, single dose または multiple-dose MTX 全身投与, 子宮動脈塞栓後の suction curettage, 子宮鏡下病巣切除それらの組み合わせなどが報告されている。しかしながら, 症例数が少なく推奨される治療法は確立していない。当科では頸管妊娠に対する first line を MTX 局所注入療法としている。これまで経験した 3 例の経過を後方視的に調査し, 頸管妊娠の管理方法について考察する。尚, 異所性妊娠に対する MTX 療法は保険適応外使用であり, 当院の臨床研究倫理審査で承認され, 公費で行っている。MTX 局所注入の方法は, 胎児心拍陽性例では, 経腔超音波ガイド下に KCL 2ml を胎児胸腔内に注入し, 心拍停止を確認する。その後胎嚢を穿刺し, MTX 50 mg を注入する。hCG 値は MTX 施行の day4 day7 に確認し, 下降率が 15% 未満であった場合は, MTX の全身投与(筋肉注射) 50 mg/m² を追加する。症例 1 は妊娠 5 週で子宮内に胎嚢なく, 頸管に嚢胞認め, 頸管妊娠疑いで当科紹介, hCG 値は 6466mIU/mL であった。MTX 局注療法を施行後 hCG は下降したが, 第 11 病日に hCG 再上昇を認め, MTX 全身投与を追加して治癒した。症例 2 は妊娠 5 週で出血にて前医を受診。子宮内に胎嚢認めず, 異所性妊娠で紹介となった。hCG 値は 323 と低値で下降傾向であり, 子宮内妊娠の自然流産としてフォローしていた。頸管付近に豊富な血流所見を認めた。当院初診から 3 週間後, 外来で大量性器出血を認め, バルーン留置でも止血得られず, 同日 UAE 施行した。症例 3 は凍結融解胚移植後に妊娠成立。頸管妊娠の疑いで 7

週で紹介受診し, hCG 値 83,518mIU/ml で, 頸管に血流豊富な GS を認めており, 胎児心拍陽性であった。MTX 局所注入療法を 1 回, MTX 全身投与を 6 回施行したが hCG 53mIU/ml と陰性化せず, 子宮鏡下に頸部の腫瘍を切除した。絨毛性疾患は認めなかった。上記のように 3 例の転帰は全くことなることから, 頸管妊娠の経過は一樣ではなく, 早期の適切な診断と, 症例ごとに応じた治療法の検討が必要である。

10. 当院におけるプロゲステロン腔錠を使用した凍結融解胚移植の検討 (大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

凍結融解胚移植の黄体補充としてプロゲステロン腔錠(P腔錠)を使用した症例について臨床成績を解析し, 移植日の黄体ホルモン値(値)と臨床成績との関連の有無について検討した。2015年3月~12月の期間にP腔錠(1回100mg, 1日3回, 腔内投与)を使用して凍結融解胚移植を行った191周期を対象とし, 診療録を元に後方視的に検討した。年齢は 38.5 ± 0.3 歳、臨床的妊娠率22.0%、着床率16.3%、流産率7.3%、移植日のP値は 13.4 ± 0.47 ng/mlであった。症例を臨床妊娠有り群, 無し群に分け比較した検討では, 年齢(36.3 ± 0.6 歳 vs. 39.1 ± 0.3 歳; $p < .0001$), 胚盤胞移植率(66.7% vs. 34.2%; $p = .0002$)に有意差を認め, 移植胚数(1.3 ± 0.1 個 vs. 1.4 ± 0.04 個; $p = 0.17$), 良好胚移植数(0.7 ± 0.1 個 vs. 0.6 ± 0.1 個; $p = 0.74$), 移植前子宮内膜厚(10.5 ± 0.4 mm vs. 10.1 ± 0.2 mm; $p = 0.37$), 移植前E₂値(309.3 pg/ml vs. 336.5 pg/ml; $p = 0.48$)には有意差は認めなかった。両群間で移植日のP値(14.6 ng/ml vs. 13.1 ng/ml; $p = 0.16$)にも有意差はみられなかった。また移植日P値<10 ng/mlであった61周期において, 腔錠を400mg/日に増量した周期(n=27)と増量せず300mg/日のまま経過をみた周期(n=34)では臨床妊娠率(11.1% vs. 23.5%; $p=0.31$), 流産率(0% vs. 11.8%; $p=0.12$)に有意差は認めなかった。P腔錠を使用した凍結融解胚移植において, 移植日のP値と臨床成績には有意な関連はみられないことが示唆された。

11. 安全な腹腔鏡下子宮筋腫核出術のための術前評価 (銘苺桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 久高亘, 青木陽一)

腹腔鏡下筋腫核出術は筋腫を細切して腹腔外へ摘出するため、想定外の肉腫であった場合腹腔内へ播種させるリスクがある。子宮肉腫を除外し診断率向上のための因子を検討する。2010年1月～2016年2月までに、子宮筋腫または子宮肉腫の診断で手術を施行し術後確定診断の得られた228例について診療録を後方視的に調査した。術後病理診断にて子宮肉腫症例と子宮筋腫症例の術前評価項目を比較検討した。子宮筋腫の診断で手術を施行された184例の術後病理診断はすべて、平滑筋腫を含む良性腫瘍であった。術前に子宮肉腫が疑われた44例のうち、子宮肉腫を含む悪性腫瘍であったのは19例(43.2%)であり、当科の正診率89%(203/228)、子宮肉腫を含む悪性腫瘍の陽性的中率(PPV)は43.2%(19/44)、陰性的中率(NPV)は100%であった。術前に子宮肉腫を疑われた44例について、子宮肉腫であった14例(肉腫群)と術後診断が良性であった25例の比較では、肉腫群において血清LDH値陽性率が有意に高かったが(57.1% vs 12%、 $p=0.01$)、PPVは78.6%と低値であった。MRI拡散強調画像においては肉腫群において拡散抑制が高率であり(100% vs 41.2% $p=0.012$)、NPVが100%であったがPPVは53.3%と低値であった。子宮内膜細胞診はPPV100%、NPV73.9%といずれも高値であるが、施行頻度71.8%と低かった。MRI拡散強調画像における拡散低下のNPVは100%であり、肉腫を除外する有効な検査であるが、PPVが低く、疑陽性率が高い。PPV、NPVともに高い子宮内膜細胞診の施行頻度を上げることで診断率上昇に寄与する可能性がある。

12. 体外受精における採卵決定時の卵胞径に関する検討(平敷千晶, 銘苺桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

体外受精・胚移植では、主席卵胞径18mmで採卵を決定することが一般的である。この基準はGnRHアナログが治療に導入される以前からのものであり、治療方法が著しく変化した現在、改めて評価される必要がある。

採卵決定時の主席卵胞径が体外受精・胚移植の治療成績に影響を及ぼすかどうかを検討する。2015年1月から2016年6月までの期間、当科で採卵手術を施行した193周期を対象とした。過排卵刺激法(GnRHアンタゴニスト法、ショート法:COH法)、低刺激法(クロミフェン法:mild法)において、採卵決定時の主席卵胞径を18mm未満、18-21mm、22mm以上の3群に分類し、治療成績を後方視的に検討した。COH法では、採卵数、受精卵数は18-21mm群でそれぞれ 12 ± 9.9 個、 7 ± 6.9 個と、18mm未満群 5 ± 5.8 個、 3 ± 3.8 個、22mm以上群 8.5 ± 10.6 個、 4 ± 7.9 個に比し有意に増加した($p=0.006$, 0.021)。mild法では、採卵前 E_2 値は22mm以上群で 955 ± 71 pg/mLと18mm未満群 440 ± 281 pg/mL、18-21mm群 874 ± 591 pg/mLに比較し有意に高いが($p=0.0001$)、採卵数、成熟卵数、受精卵数、良好胚数に有意差は認めなかった。移植まで完遂した167周期において、18-21mm群、18mm未満群、22mm以上群の臨床的妊娠率(13.9%、16.7%、0%)、継続妊娠率(5.6%、6.7%、0%)に差は認めなかった。COH法では18-21mm群で採卵数、受精卵数は増加したがmild法では採卵数、成熟卵数、受精卵数、良好胚数に有意差は認めず、移植あたり臨床的妊娠率、継続妊娠率は3群とも同等であった。採卵決定時の卵胞径は成績に影響しない可能性がある。

13. 排卵によるキャンセルのリスクが高い Poor responder に対し小卵胞径で採卵決定することの有用性について(銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

Poor responder に対する体外受精・胚移植においては、卵胞径が小さいうちに排卵してしまうことがあり、採卵に至らずキャンセルとなるリスクが高い。早期の排卵や黄体化を回避するために小さい卵胞径で採卵を決定することの有用性について検討する。2014年1月～2015年9月までの期間に、IVF-ETを施行された卵巣機能低下の88例、171周期を後方視的に調査した。Poor responder の定義はBologna criteriaを満たす症例とした。排卵誘発はクロミフェン療法で行い、前周期に16mm未満で排卵しキャンセルとなった症例は16mm未満での採卵を決定した。卵胞径が16mm未満で採卵を

決定された 28 例 48 周期(小卵胞群)と、卵胞径が 16mm 以上で決定された 60 例 123 周期(通常群)とに分け、IVF 成績を比較した。凍結融解胚移植を施行した。小卵胞群と通常群において年齢(40.1±3.0 歳 vs 39.9±3.1 歳, $p = 0.7$)、AMH 値(0.52±0.46 vs 0.66±0.45, $p = 0.054$)、basal FSH (19.9±9.1 vs 15.9±6.7, $p = 0.083$)に有意差はなかったが、小卵胞群で AMH が低く、basal FSH が高い傾向にあった。平均採卵決定時卵胞径は小卵胞群で 14.3mm, 通常群で 18.2mm であった。発育卵胞数は小卵胞群で有意に少なかったが(2.75±1.6 個 vs 3.27±1.4 個, $p = 0.046$)、採卵数(1.74±1.2 個 vs 1.97±1.3 個 $p = 0.28$)、受精卵数(1.70±1.1 個 vs 1.75±0.83 個 $p = 0.84$)、良好胚数(0.30±0.47 個 vs 0.44±0.54 個, $p = 0.2$)に有意差はなかった。融解胚移植を行った 63 周期については、小卵胞群と通常群で有意差は認めなかった。排卵によるキャンセルのリスクが高い Poor responder に対し、卵胞径が小さいうちに採卵を決定することで排卵のリスクを回避し通常の卵胞径で決定できる群と同等の IVF 成績が期待できる。

14. 当院における IVF-ET 出生児の性比に関する検討(長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

胚盤胞移植では男児出生率が高いことや、ICSI による出生児は自然妊娠や媒精に比べ男児が減少することが報告されている。また、ICSI では精子を手技者が選別する為、性比に人為的要素が影響している可能性がある。今回、ICSI や胚盤胞移植が出生児性比に影響を与えるかどうかを明らかにすることを目的とした。当院で 2004 年から 2015 年に IVF-ET より出生した 165 人を対象とした。出生症例の受精方法を媒精(n=89)、ICSI(n=76)、初期胚移植(n=66)と胚盤胞移植(n=99)に分け、更に ICSI による出生児 76 人中手技者の特定できた 56 人は、手技者 A, B, C とし性比を比較した。精子処理は Swim down 法で行い、統計は χ^2 検定を使用した。男児の割合は媒精で 58.4% (52 / 89 例)、ICSI で 55.3% (42 / 76 例)と有意差は認めなかった($p=0.82$)。胚盤胞移植の男児の割合は 59.6% (59 / 99

例)、初期胚移植の男児の割合は 53.0% (35 / 66 例)と有意差は認めなかった($p=0.40$)。媒精での胚盤胞移植による男児の割合は 63.3% (31 / 49 例)、媒精での初期胚移植による男児の割合は 52.5% (21 / 40 例)で有意差は認めなかった($p=0.31$)。ICSI での胚盤胞移植の男児の割合は 56.0% (28 / 50 例)、ICSI での初期胚移植の男児の割合は 53.8% (14 / 26 例)で有意差は認めなかった($p=0.86$)。ICSI 手技者別の男児の割合は、A 50.0% (16 / 32 例)、B 61.5% (8 / 13 例)、C 58.3% (7 / 12 例)で有意差は認めなかった($p=0.74$)。以上より、今回の検討で当院における受精方法、移植時期、ICSI 手技者の違いは性比に影響を与えていないと考えられた。

15. 当院における無精子症患者の TESE および IVF 成績の検討(宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

当院では無精子症患者に対して泌尿器科と連携し精巣内精子回収法(Testicular Sperm Extraction; TESE)を行い、得られた精子を凍結保存し ICSI を行っている。今回、無精子症患者の TESE および IVF の成績を検討した。2012 年 1 月から 2016 年 4 月に TESE を施行した Conventional-TESE(C-TESE) 11 症例、Microdissection-TESE (MD-TESE) 17 症例を対象に、精子回収率を比較した。TESE 施行後、ICSI を施行した閉塞性無精子症(OA 群)、非閉塞性無精子症(NOА 群)、重度乏精子症(重度 oligo 群: 精子濃度 5×10^6 /ml 未満)の 3 群で 2PN 率、Day-3 良好胚率(Veeck 分類 Grade2 以上)、胚移植あたりの妊娠率及び流産率を t 検定および χ^2 検定で統計処理を行った。精子回収率は、C-TESE 90.9% (10 / 11 例)、MD-TESE 47.1% (8 / 17 例)、症例別では OA 92.9% (13 / 14 例)、NOA 44.4% (4 / 5 例)であった。精子回収後 ICSI を施行した OA 群 12 症例 20 周期、NOA 群 2 症例 3 周期、重度 oligo 群 38 症例 45 周期の 3 群での 2PN 率は 57.2% (91 / 159 個) vs. 81.8% (18 / 22 個) vs. 60.3% (135 / 224 個)、良好胚率は 46.2% (42 / 92 個) vs. 44.4% (8 / 18 個) vs. 48.1% (65 / 135 個)、胚移植あたり妊娠率は、21.4% (6 / 28 個) vs. 33.3% (2 / 6 個) vs. 20.5%

(9/45 個), 流産率は 33.3% (2/6 個) vs. 50.0% (1/2 個) vs. 44.4% (4/9 個)であった。いずれも各郡間において有意な差は認められなかった。また IVF キャンセルが 2 症例あり, ともに凍結時には微動または不動精子を認めたものの, 融解時に精子を発見することができなかったことによるものであった。MD-TESE を施行した約半数で精子回収が可能で, OA 症例では 2PN 率, 良好胚率, 妊娠率ではほぼ同等の成績であった。また, 精子凍結保存後の IVF キャンセル回避のために極小精子凍結にて良好精子の確保を行うことを検討している。

III. 未熟児・新生児学

1. 新生児重症呼吸循環不全症例の予後の改善をめざした集学的治療戦略の検討 (吉田朝秀, 呉屋英樹, 飯田展弘)

近年, NICU では先天性横隔膜ヘルニアや新生児仮死, 胎便吸引症候群などの重度呼吸循環不全症例に対して HF0, NO 吸入療法などの呼吸補助療法が導入され, 急性期予後が著しく改善してきた。

当院ではさらに ECMO (体外式膜型人工肺) を治療戦略に組み入れて重症例の救命を可能としてきたが, 呼吸循環の強力なサポートにもかかわらず急性腎不全, 肝不全, 代謝機能障害, 敗血症, DIC 等から改善せず, 多臓器障害の末に死亡する症例が散見される。

低酸素虚血と再灌流によって機能不全に陥った腎臓, 肝臓, 腸管, 代謝機能などの“その他の多臓器”については, 各臓器の自己回復能力に予後を任せているのが実情であり, ダメージ評価や適切な治療戦略について, 新生児期の知見は乏しい。

我々は重症呼吸循環不全症例について, ECMO に併用する臓器代替療法 (人工透析, 吸着療法など) の治療

戦略や代謝栄養障害への適切なサポート方法について検討し, 短期, 中・長期的予後の更なる改善をめざしている。

2. 未熟児の子宮外発育遅延 (EUGR) を回避するための治療戦略の検討 (吉田朝秀, 呉屋英樹, 飯田展弘)

超, 極低出生体重児の短期予後の改善は著しいが, 生存例の 7 割以上は子宮外発育遅延 (EUGR) に陥る。EUGR は将来の中枢神経発達遅滞のリスクであり回避する事が望ましい。

一方, EUGR は将来の生活習慣病発症リスクの 1 つとして知られており, EUGR を回避するための NICU における適切な栄養サポートのあり方は重要である。我々は DOHaD 仮説に関連した未熟児のアディポサイトカインを検討し, 未熟児の脂肪組織の発育が, 従来の標準的 NICU の栄養管理においては十分に得られない事を明らかにしてきた。

近年は経静脈栄養と経腸栄養を早期にしかも十分に行うことにより, EUGR の回避をめざす積極的栄養法を導入しその効果と安全性を検討している。

3. 尿中ナトリウム排泄率 (Fen) による未熟児動脈管開存症 (PDA) 発症予測の検討 (呉屋英樹, 吉田朝秀, 飯田展弘)

PDA の発症と治療反応性の予測に関して, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) やプロスタグランジンが有用との報告がある。我々は PG の間接的な指標として FENa を用いてその予測因子としての有用性を検討している。早産児の在胎週数と FENa は負の相関関係を認め, PDA 治療群では FENa が高値となる傾向があった。今後, より早期に FENa を計測し PDA 発症の予測や, インダシン等の治療効果の判定に対する有用性を検討する。

B. 研究業績

著書

BD16001: 銘苅桂子: あなたも名医! プライマリケア現場での女性診療 池田祐美枝, 対馬ルリ (B)

子(編)「妊娠9ヶ月、お腹が痛い!」妊娠中の緊急疾患(P91-P95), 日本医事新報社
東京 2016.

BD16002: 正本仁: 周産期異常産褥 産褥熱 産婦人科研修の必修知識 2015 日本産科婦人科学
会(編), 公益社団法人 日本産科婦人科学会 東京 2016. (B)

原著

OI16001: Mekaru K, Oishi S, Akamine K, Kinjo T, Heshiki C, Masamoto H, Aoki Y. The effect
of insulin resistance on in vitro fertilization-embryo transfer in women without
polycystic ovarian syndrome. *Open J Obstet Gynecol* 6: 157-166, 2016. (A)

OI16002: Heshiki C, Mekaru K, Shimoji Y, Ohishi S, Akamine K, Sugiyama H, Kinjo T, Masamoto
H, Aoki Y. Cesarean scar pregnancy: 11 case series experience and review of the
literature regarding subsequent pregnancy. *Open J Obstet Gynecol* 6: 8-15, 2016. (A)

OI16003: Kinjo T, Masamoto H, Mekaru K, Taira Y, Chinen Y, Nitta H, Aoki Y. Measurements
of the lower uterine segment at term in women with previous Cesarean delivery.
Open J Obstet Gynecol 6: 1-7, 2016. (A)

OD16001: 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 当科における胎児胸
腔内腫瘍性病変症例の検討. *沖縄産婦誌* 38: 17-21, 2016. (B)

OD16002: 屋宜久子, 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 円錐切除
後妊娠における流早産発生と子宮頸管顆粒球エラストラーゼ値との関連について. *沖
縄産婦誌* 38: 33-38, 2016. (B)

症例報告

CI16001: Yara N, Masamoto H, Iraha Y, Wakayama A, Chinen Y, Nitta H, Kinjo T, Aoki Y. (A)
Diffuse cavernous hemangioma of the uterus in a pregnant woman with Klippel-
Trénaunay syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016; Article ID 4328450: 5
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/4328450>

CI16002: Chinen Y, Kinjo T, Nitta H, Kinjo Y, Masamoto H, Aoki Y. (A)
A case of vaginal stillbirth in the presence of placenta previa at 33 weeks of gestation. *Case
Rep Obstet Gynecol* 2016;2016:9872561, doi;10.1155/2016/9872561.

CD16001: 金城唯, 金城忠嗣, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 青木陽一: 腹腔内嚢胞と羊水過少
症を示した人魚体. *沖縄産婦誌* 38: 109-113, 2016. (B)

国際学会発表

PI16001: Kinjo Y, Kinjo T, Nitta H, Chinen Y, Masamoto H, Aoki Y. Sirenomelia associated
with an abdominal cyst and a single umbilical artery. The 68th Congress of Japan
Society of Obstetrics and Gynecology Tokyo Apr.21-24, 2016.

国内学会発表

PD16001: 銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 知念行子, 正本仁, 青木陽一 子宮
内膜症が周産期予後に与える影響～子宮内膜症合併妊娠はハイリスク妊娠か～ 第
37回日本エンドメトリーシス学会 熊本 平成28年1月23日, 24日

PD16002: 金城忠嗣 帝王切開で子宮切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化を防ぐ
沖縄県産婦人科学術講演会 那覇 平成28年2月5日

- PD16003: 呉屋英樹, 飯田展弘, 吉田朝秀 先天性鼻腔狭窄症による呼吸障害の一例 第 85 回
沖縄小児科学会 南風原 平成 28 年 3 月 13 日
- PD16004: 知念行子, 正本仁, 屋良奈七, 比村美代子, 仲本朋子, 新田迅, 金城忠嗣, 長井裕,
青木陽一 Cellular pseudosarcomatous fibroepithelial stromal polyp (FSP) 合併
妊娠の一例 第 42 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 3 月 19 日
- PD16005: 宮城真帆, 銘苺桂子, 平敷千晶, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 青木陽一 当科で経験し
た頸管妊娠例の検討 第 42 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 3 月 19 日
- PD16006: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 新田迅, 知念
行子, 金城忠嗣, 平敷千晶, 正本仁, 青木陽一 不良胚移植後妊娠の周産期予後
第 42 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 3 月 19 日
- PD16007: 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青
木陽一 排卵によるキャンセルのリスクが高い Poor responder に対し小卵胞径で採
卵決定することの有用性について 第 42 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年
3 月 19 日
- PD16008: 大石杉子, 銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 宜保敬也, 長田千夏, 青
木陽一 当院における凍結融解胚移植(FET)の黄体補充についての検討 ~経膈投与
と経口投与の治療成績の比較~ 第 42 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 3
月 19 日
- PD16009: 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 排
卵によるキャンセルのリスクが高い Poor responder に対し小卵胞径で採卵決定する
ことの有用性について 第 73 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成 28 年 4 月 10 日
- PD16010: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 金城忠嗣, 平
敷千晶, 正本仁, 青木陽一 不良胚移植後妊娠の周産期予後 第 73 回九州・沖縄生殖
医学会 福岡 平成 28 年 4 月 10 日
- PD16011: 大石杉子, 銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 宜保敬也, 長田千夏, 青
木陽一 当院における凍結融解胚移植(FET)の黄体補充についての検討 ~経膈投与
と経口投与の治療成績の比較~ 第 73 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成 28 年 4
月 10 日
- PD16012: 知念行子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一, 要匡, 知念安紹 First
trimester で Fetal cystic hygroma を 3 回繰り返した一例 第 40 回日本遺伝カウ
ンセリング学会 京都 平成 28 年 4 月 3 日~6 日
- PD16013: 宮城真帆, 銘苺桂子, 小崎三鶴, 赤嶺こずえ, 青木陽一 当科において不妊症例に
施行した子宮筋腫核出術後の妊娠・分娩転帰 第 68 回日本産科婦人科学会 東京 平
成 28 年 4 月 21 日~24 日
- PD16014: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 平敷
千晶, 正本仁, 青木陽一 不良胚移植後妊娠の周産期予後 第 68 回日本産科婦人科
学会 東京 平成 28 年 4 月 21 日~24 日
- PD16015: 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木
陽一 子宮動静脈奇形に対する待機療法の可能性について 第 68 回日本産科婦人科

学会 東京 平成 28 年 4 月 21 日～24 日

- PD16016: 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 MRI で特徴的な所見を呈した胎児先天性気管支閉塞症の 2 症例 第 68 回日本産科婦人科学会 東京 平成 28 年 4 月 21 日～24 日
- PD16017: 屋宜久子, 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 円錐切除後妊娠における早産発生と子宮頸管顆粒球 elastase 値、組織学的絨毛羊膜炎との関連について 第 68 回日本産科婦人科学会 東京 平成 28 年 4 月 21 日～24 日
- PD16018: 新田迅, 宮城真帆, 金城唯, 屋良奈七, 比村美代子, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 双胎経膈分娩後の羊水塞栓症 心停止に陥ったが後遺症なく救命し得た症例 第 73 回九州連合産科婦人科学会 長崎 平成 28 年 5 月 21 日, 22 日
- PD16019: 新田迅, 宮城真帆, 金城唯, 屋良奈七, 比村美代子, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 双胎経膈分娩後の羊水塞栓症 心停止に陥ったが後遺症なく救命し得た症例 第 121 回沖縄県医師会学会 南風原 平成 28 年 6 月 12 日
- PD16020: 屋宜久子, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 出生前に胎児気管支原性嚢胞が疑われ出生後に消化管重複症と診断された 1 例 第 52 回日本周産期・新生児医学会 富山 平成 28 年 7 月 16 日～18 日
- PD16021: 金城忠嗣, 知念行子, 比村美代子, 正本仁, 青木陽一, 屋宜久子 帝王切開時に予定切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化を防ぐ 第 52 回日本周産期・新生児医学会 富山 平成 28 年 7 月 16 日～18 日
- PD16022: 吉田朝秀, 飯田展弘, 呉屋英樹, 佐辺直也 先天性横隔膜ヘルニアの急性期栄養管理法についての検討 第 52 回日本周産期・新生児医学会 富山 平成 28 年 7 月 16 日～18 日
- PD16023: 銘苺桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 パネルディスカッション「内視鏡女性医師セッション Gynecological Endoscopy of the women, by the women, for the women」地方大学で育児をしながら内視鏡技術認定医をとるということ 第 56 回日本産科婦人科内視鏡学会 長崎 平成 28 年 9 月 1 日～3 日
- PD16024: 銘苺桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 ミニワークショップ 2「安全な婦人科内視鏡手術施行のための術前評価」当科における子宮体部肉腫と子宮筋腫の術前診断精度 第 56 回日本産科婦人科内視鏡学会 長崎 平成 28 年 9 月 1 日～3 日
- PD16025: 下地裕子, 銘苺桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 久高亘, 青木陽一 小児の横紋筋肉腫に対して腹腔鏡下に卵巣移動術を施行した一例 第 56 回日本産科婦人科内視鏡学会 長崎 平成 28 年 9 月 1 日～3 日
- PD16026: 大石杉子, 銘苺桂子, 下地裕子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 当院における帝王切開癒痕部妊娠 13 例の治療経験 第 56 回日本産科婦人科内視鏡学会 長崎 平成 28 年 9 月 1 日～3 日
- PD16027: 比村美代子, 本村朱里, 屋良奈七, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科における胎盤遺残・胎盤ポリープ症例の検討 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日

- PD16028: 本村朱里, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木 陽一, 呉屋英樹, 飯田展弘, 吉田朝秀 抗精神薬服用妊婦から出生した新生児の薬物離脱症候群についての検討 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16029: 下地裕子, 銘苺桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 小児の横紋筋肉腫に対して腹腔鏡下に卵巣移動術を施行した一例 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16030: 平敷千晶, 銘苺桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木 陽一 体外受精における採卵決定時の卵胞径が治療成績に及ぼす影響 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16031: 銘苺桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 沖縄県におけるがんと生殖医療連携の問題点と今後の展望 第 43 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16032: 阿部聖, 宮城俊雅, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 飯田展弘 在胎 34-35 週の早産児における経静脈栄養を併用した栄養管理法の検討 第 86 回沖縄小児科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16033: 呉屋英樹, 吉田朝秀, 飯田展弘, 宮城俊雅, 阿部聖 胎児期に CCAM (先天性肺嚢胞性腺腫様形成異常) が疑われた症例の検討 第 86 回沖縄小児科学会 南風原 平成 28 年 9 月 11 日
- PD16034: 伊差川サヤカ, 潮平英郎, 外間惟夫, 新田迅, 吉田朝秀, 正本仁, 青木陽一, 中村克徳 酢酸亜鉛服用中 Wilson 病患者の血中・母乳中亜鉛濃度測定 第 26 回日本医療薬学会 京都 平成 28 年 9 月 17~19 日
- PD16035: 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 排卵によるキャンセルのリスクが高い Poor responder に対し小卵胞径で採卵決定することの有用性について 第 61 回日本生殖医学会 横浜 平成 28 年 11 月 3 日, 4 日
- PD16036: 大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 下地裕子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 当院におけるプロゲステロン腔錠を使用した凍結融解胚移植 (FET) の検討 第 61 回日本生殖医学会 横浜 平成 28 年 11 月 3 日, 4 日
- PD16037: 下地裕子, 銘苺桂子, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 浜田聡, 久高亘, 青木陽一 小児の横紋筋肉腫に対して、腹腔鏡下に卵巣移動術を施行した一例 第 61 回日本生殖医学会 横浜 平成 28 年 11 月 3 日, 4 日
- PD16038: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 当院における無精子症患者の TESE および IVF 成績の検討 第 61 回日本生殖医学会 横浜 平成 28 年 11 月 3 日, 4 日
- PD16039: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 下地裕子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 当院における IVF-ET 出生児の性比に関する検討 第 61 回日本生殖医学会 横浜 平成 28 年 11 月 3 日, 4 日
- PD16040: 屋良奈七, 木全奈津子, 金城唯, 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 超音波で水腎と、血尿を示さなかった尿路結石 第 122 回沖縄県医師会学会 南

風原 平成 28 年 12 月 11 日

PD16041: 知念行子, 知念安紹, 坂本修, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 出生前診断を行った糖原病 Ib 型の一例 第 2 回日本産科婦人科遺伝診療学会 京都 平成 28 年 12 月 16 日, 17 日

PD16042: 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀 先天性トキソプラズマ症の再燃に対し ST 合剤内服での加療を行った一例 第 87 回沖縄小児科学会 南風原 平成 28 年 12 月 18 日

[目次へ戻る](#)

病理部

A. 研究課題の概要

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における JAK-STAT 経路活性化の意義

研究の背景

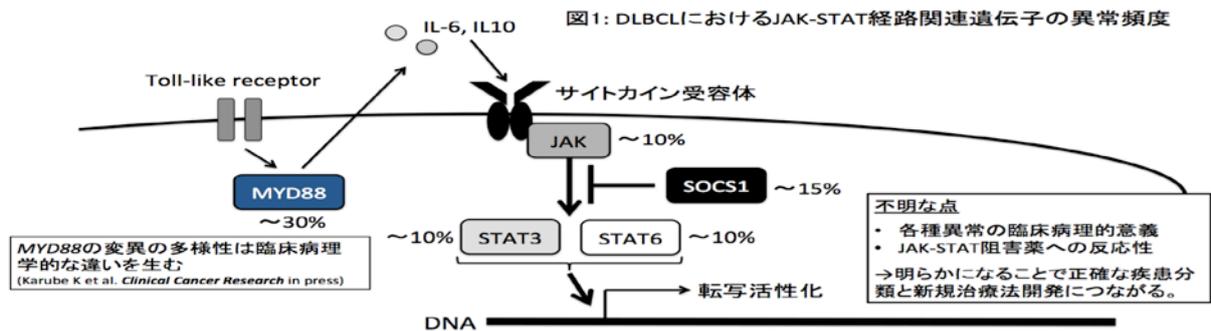
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は最も頻度の高いリンパ系悪性腫瘍であり、遺伝子発現プロファイルにもとづいて予後良好群の **GCB 型**、不良群の **ABC 型** に分類される (Alizadeh 2000)。近年、次世代シーケンクスを用いた大規模解析により他の腫瘍同様、DLBCL においてもさまざまな **遺伝子異常** が同定されてきている。しかし、それぞれの遺伝子異常が **臨床病理学的所見** にどのように反映しているのか、どのような **メカニズム** で発がんに関与しているのかについては、多くが未知である。本研究で注目する **JAK-STAT 経路** も DLBCL において近年高頻度に分子異常が認められ、その腫瘍化への影響が注目されているが、具体的な臨床病理学的、生物学的意義が明らかでない分子経路のひとつである。

JAK-STAT 経路の DLBCL への関与はこれまでにいくつかの報告がなされている。JAK-STAT 経路の活性化の間接的な所見であるリン酸化 STAT3 が陽性の DLBCL 症例は予後不良との報告があり、その理由として JAK-STAT 経路の活性化は ABC 型と密にリンクしているためと考えられてきた (Ok 2014, Huang 2013, Ngo 2011)。実際 DLBCL の約 30% に認められ、最も頻度の高い遺伝子異常のひとつである **MYD88 変異** は予後不良

JAK-STAT 経路の活性化に対する各種阻害剤の開発は

な ABC 型に多く、IL-6 や IL-10 などのサイトカインの分泌を促進し、機能的に JAK-STAT 経路を活性化することが示されている (Ngo 2011) (Ok 2014)。一方、約 15% の症例は JAK-STAT 経路を抑制する働きのある **SOCS1 の機能喪失型の遺伝子変異** を示すことで同経路の活性化を示すが、それらの大部分は **予後良好な GCB 型** であることがわかった (Mottok 2009, Schiff 2013)。つまり JAK-STAT 経路が活性化していることは同じでも、活性化の原因となる遺伝子の種類により腫瘍の表現型や臨床所見が異なることがわかってきた。さらに近年、JAK-STAT 経路のエフェクター遺伝子である **JAK2, STAT3, STAT6** 自体にもそれぞれ約 10% の症例において遺伝子異常が同定され、**MYD88** と **SOCS1** 以外の遺伝子の関与も強く疑われるようになった (Morin 2011, Monti 2012) (図 1)。また、申請者らは **MYD88 変異** の臨床病理学的意義について詳細に解析し、**MYD88** 遺伝子の変異が存在するドメインによって予後へのインパクトに差があることを最近報告し、同じ遺伝子の異常でも、その変異のコンテキストにより異なる生物学的影響もたらされることを示した (Rovira J, Karube K et al. *Clinical Cancer Research* in press, 論文リスト (1))。このように DLBCL における JAK-STAT 経路は遺伝子の面でも、その脱制御機構の面でも多様であり、これらを詳細に検討しなければ正確な臨床病理学的特徴を反映し得ないと考えられる。

進んでおり、TG101348 (Hu 2013), AZD1480 (Headvat



2009), Ruxolitinib (Vannucchi 2014)などの JAK 阻害剤は主に骨髄増殖性疾患を対象に phase3 の治験が行われている。一方 STAT 阻害剤は JAK 阻害剤に比べ臨床段階への応用はまだ早期の段階である。これらの薬剤は JAK-STAT 経路の異なるステップに関与しているため標的となる遺伝子異常もそれぞれで異なる可能性があり、実際に治療法として確立された際は上記の多様な遺伝子異常との比較検討が必須になるとと思われる。

以上のような背景から本研究では、DLBCL における JAK-STAT 関連遺伝子異常の詳細な解析を通して、より臨床予後や疾患分類に直結する分子メカニズムおよび将来的な分子標的治療の効果判定につながるバイオマーカーを確立することを目的とする。具体的には下記の3点である。

ステップ(A): 病理組織検体を用いて免疫染色および遺伝子変異解析を行い、JAK-STAT 経路の活性化状態とその関連遺伝子異常との関連性を明らかにする。ステップ(B): (A)で明らかになった JAK-STAT 経路異常と予後情報をはじめとした臨床病理学的特徴との関連性を明らかにする。ステップ(C): 細胞株を用いた機能実験により DLBCL における JAK-STAT 経路活性化のメカニズムを明らかにし、さらに同経路を標的にした新規治療

薬の同定につなげる。

研究の進捗状況

関連遺伝子 (STAT3, MYD88, SOCS1) の変異または EBV 感染症が陽性であった 55 例中 38 例において、リン酸化 STAT3 (pSTAT3) 染色陽性となった。特に、MYD88 L265P, STAT3 変異と EBV 感染症例は良く染まる傾向を示した ($p < 0.01$, $p = 0.07$, $p = 0.07$)。しかし、いずれの変異も有しない 56 例中 26 例においても pSTAT3 染色陽性となり、pSTAT3 を発現させる未知の経路の存在が示唆された (図 2)。臨床経過との関連では、MYD88 L265P 保有群は MYD88 wild 群に比べて R-CHOP 療法に対して抵抗性を示し、予後不良な経過を辿る傾向にあった。細胞株を用いた実験では、JAK 阻害剤が MYD88 L265P 変異を持つ細胞株に対して、pSTAT3 の発現抑制を通して細胞増殖を抑制するという結果を得た。以上より、pSTAT3 染色陽性例の中には R-CHOP 治療抵抗性を示す MYD88 L265P 保有群が存在し、それらは JAK 阻害剤に感受性を持つ可能性があることが明らかとなった。平成 29 年度は症例数を増やして、これらの結果の有意性を確認していく。

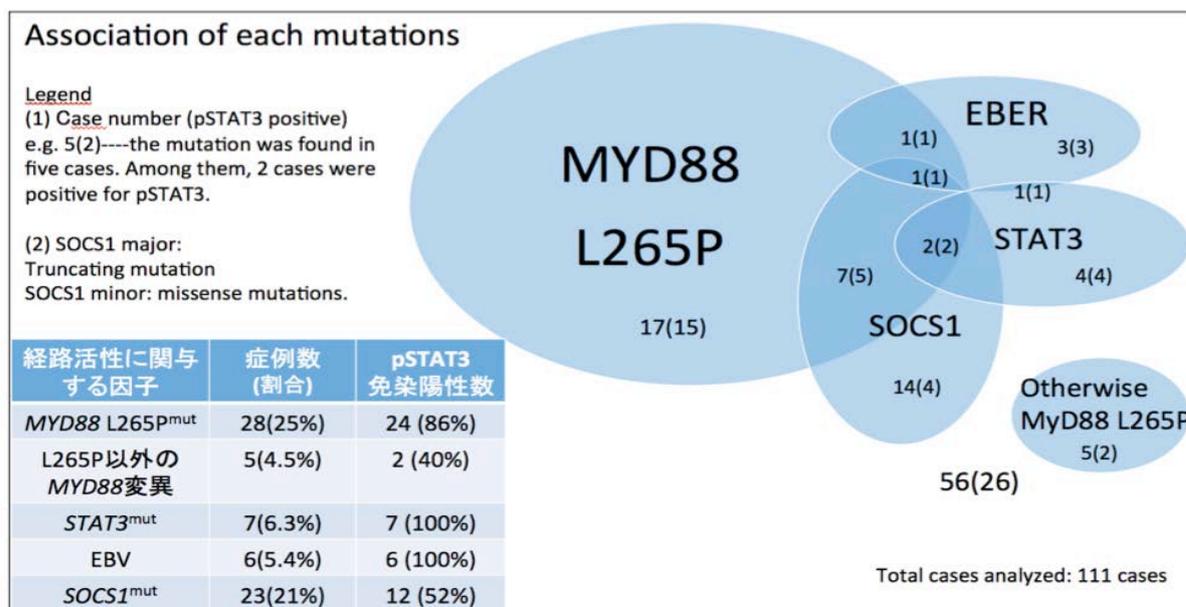


図 2: 各遺伝子異常と JAK-STAT 活性化状態との関連性

B. 研究業績

原著

- OI16001: MYD88 L265P Mutations, But No Other Variants, Identify a Subpopulation of DLBCL Patients of Activated B-cell Origin, Extranodal Involvement, and Poor Outcome. Rovira J, Karube K, Valera A, Colomer D, Enjuanes A, Colomo L, Martínez-Trillos A, Giné E, Dlouhy I, Magnano L, Delgado J, Martínez A, Villamor N, Campo E, López-Guillermo A. Clin Cancer Res. 2016 Jun 1; 22(11): 2755-64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1525 (A)
- OI16002: Modeling mesothelioma utilizing human mesothelial cells reveals involvement of phospholipase-C beta 4 in YAP-active mesothelioma cell proliferation. Kakiuchi T, Takahara T, Kasugai Y, Arita K, Yoshida N, Karube K, Suguro M, Matsuo K, Nakanishi H, Kiyono T, Nakamura S, Osada H, Sekido Y, Seto M, Tsuzuki S. Carcinogenesis. 2016 Aug 24. pii: bgw084. [Epub ahead of print] (A)
- OI16003: Characterization of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma in Okinawa, Japan: a retrospective analysis of a large cohort. Nishi Y, Fukushima T, Nomura S, Tomoyose T, Nakachi S, Morichika K, Tedokon I, Tamaki K, Shimabukuro N, Taira N, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tamaki K, Hayashi M, Arakaki H, Uchihara JN, Ohshiro K, Asakura Y, Kuba-Miyara M, Karube K, Masuzaki H. Int J Hematol. 2016 Oct; 104(4): 468-75. doi: 10.1007/s12185-016-2042-y. (A)

症例報告

- CI16001: Peripheral T-cell lymphoma with EBV-infected "anaplastic" B-cell proliferation confined to sinuses. Kawasaki K, Karube K. Blood. 2017 Mar 30; 129(13): 1885. doi: 10.1182/blood-2016-11-751974. (A)

総説

- RD16001: Genetic heterogeneity of DLBCL, not otherwise specified. Karube K. Rinsho Ketsueki. 2017; 58(6): 669-675. doi: 10.11406/rinketsu.58.669. (B)

国内学会発表

- PD16001: 第78回日本血液学会総会 シンポジウム8 "Genetic heterogeneity of DLBCL" Kennosuke Karube, Elias Campo
- PD16002: 子宮頸部細胞診で診断しえた乳頭状扁平上皮癌: 西平育子 (CT) 1, 仲宗根克 (CT) 1, 比嘉美香 (CT) 1, 平田幸也 (CT) 1, 瑞慶覧陽子 (CT) 1, 伊原美枝子 (CT) 1, 新垣和也 (MD) 2, 松崎晶子 (MD) 2, 齊尾征直 (MD) 3, 吉見直己 (MD) 2 第55回日本臨床細胞学会秋期大会 2016. 11. 18-19
- PD16003: 当院における婦人科検体の液状化検体細胞診導入: 平田幸也 (CT) 1, 西平育子 (CT) 1, 比嘉美香 (CT) 1, 瑞慶覧陽子 (CT) 1, 伊原美枝子 (CT) 1, 仲宗根克 (CT) 1, 玉城智子 (MD) 2, 松本裕文 (MD) 2, 松崎晶子 (MD) 2, 吉見直己 (MD) 2 第37回沖縄県臨床細胞学会 2017. 02. 18

[目次へ戻る](#)

光学医療診療部

A. 研究課題の概要

消化管グループ:

診療においては、超音波内視鏡検査や拡大内視鏡検査を駆使して消化管腫瘍の早期診断に努めている。消化管の早期癌に対する内視鏡的治療を積極的に行い、切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に努めている。また、カプセル内視鏡やバルーン内視鏡による小腸検査、炎症性腸疾患に対する生物学的製剤による治療やピロリ菌の三次除菌を推進している。

研究においては、糞線虫の疫学調査と DNA 解析、炎症性腸疾患に合併して重篤化するサイトメガロウイルス感染の multiplex PCR 検査による早期診断法の確立に取り組んでいる。

肝臓グループ:

診療においては、B型及びC型慢性肝炎における抗ウイルス療法と合併する肝硬変や肝癌の治療を推進している。高次機能病院として、劇症肝炎の集学的治療や肝移植施設への橋渡しを迅速に行っている。肝疾患

診療拠点病院として、日本肝臓学会の市民公開講座の定期的な開催や肝疾患診療相談室の運営を行い、県内の肝炎診療ネットワークの中核を務めている。

研究においては、多施設と共同して肝炎ウイルスの遺伝子検索を継続している。近年注目されている非アルコール性肝炎、デルタ肝炎や原発性胆汁性胆管炎などの疫学研究を推進している。

胆膵グループ:

診療においては、発展目覚ましい内視鏡的逆行性胆管膵管造影と超音波内視鏡検査を駆使して診断と治療を行っている。特に、超音波内視鏡下穿刺吸引術や胆管・膵管のステント治療を推進している。胆膵領域の切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に努めている。

研究においては、胆汁・膵液の細胞診や擦過細胞診の診断率の向上と胆管感染起炎菌の multiplex PCR 検査による早期診断法の確立に取り組んでいる。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 外間 昭: コレラ. 今日の治療指針 2016, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), (B)
224-225, 医学書院, 東京 2016.
- BD16002: 外間 昭: 糞線虫症. 今日の治療指針 2016, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), (B)
293-294, 医学書院, 東京 2016.
- BD16003: 田中照久, 藤田次郎: 寄生虫, リケッチアによる肺感染症. 呼吸器疾患 最新の治療 2016-2018, 杉山幸比古, 門田淳一, 弦間昭彦(編), 253-256, 南江堂, 東京 2016. (B)
- BD16004: 平田哲生: 糞線虫症 Strongyloidiasis. 寄生虫薬物治療の手引き-2016-, 丸山治彦, 加藤康之, 木村幹男, 宮坂芽久美(編), 58-59, 熱帯病治療薬研究班, 東京 (B)

2016.

- BD16005: 金城 徹, 伊良波淳, 外間 昭: サルモネラ腸炎. 炎症性腸疾患 Imaging Atlas, (B)
緒方晴彦, 松本主之(監), 186-187, 日本メディカルセンター, 東京 2016.

原著

- OI16001: Tanaka T, Hirata T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J: Relationship among *Strongyloides stercoralis* infection, human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: A 24-year cohort inpatient study (A)
in Okinawa, Japan. Am J Trop Med Hyg 94: 365-370, 2016.
doi:10.4269/ajtmh.15-0556.
- OI16002: Arakaki S, Maeshiro T, Hokama A, Hoshino K, Maruwaka S, Higashiarakawa M, Parrott G, Hirata T, Kinjo K, Fujita J: Factors associated with visceral fat accumulation (A)
in the general population in Okinawa, Japan. World J Gastrointest Pharmacol Ther 7: 261-267, 2016. doi:10.4292/wjgpt.v7.i2.261.
- OD16001: 金城 渚, 武島 翔, 古賀絵莉香, 藤田 茜, 川満美和, 大石有衣子, 大平哲也, (B)
海田正俊, 外間 昭, 山田圭介, 田中照久, 東新川実和, 金城 徹, 平田哲生, 藤田次郎: 当科における *Helicobacter pylori* 除菌希望者の除菌への理解度に関するアンケート調査. 沖縄医学会雑誌 54: 39-42, 2016.
- OD16002: 金城 渚, 大平哲也, 外間 昭, 金城 徹, 平田哲生, 藤田次郎, 金城福則, 田中健児, 與那嶺吉正: 沖縄県における *Helicobacter pylori* 感染, 消化性潰瘍, 胃癌の疫学的検討. 潰瘍 ULCER RESEARCH 43: 1-5, 2016. (B)
- OD16003: 金城 徹, 田中照久, 大平哲也, 海田正俊, 伊良波淳, 平田哲生, 金城 渚, 國吉真平, 吉見直己, 外間 昭, 金城福則: 当院における潰瘍性大腸炎診療の現状と内視鏡検査の役割. 潰瘍 ULCER RESEARCH 43: 36-41, 2016. (B)
- OD16004: 田中照久, 平田哲生, 東新川実和, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 糞線虫症の疫学的検討および重症糞線虫症の診療指針の策定. Clin Parasitol 27: 63-65, 2016. (B)
- OD16005: 東新川実和, 平田哲生, 田中照久, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における *Blasotcystis hominis* 感染者の検討. Clin Parasitol 27: 90-92, 2016. (B)

総説

- RD16001: 金城 徹: common disease になりつつある炎症性腸疾患について-潰瘍性大腸炎を中心に-. 沖縄県医師会報 52: 45-54, 2016. (B)

国際学会発表

- PI16001: Nahar S, Hokama A, Iraha A, Ohira T, Kinjo T, Fujita J: Rapid diagnosis of cytomegalovirus in stool samples of ulcerative colitis patients through multiplex PCR assay. 第4回 Asian Organization for Crohn's&Colitis 学会, 2016.
- PI16002: Tanaka T, Kinjo T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Hirata T, Hokama A, Fujita J: Relationship among *Strongyloides stercoralis* infection and human T-cell lymphotropic virus type 1 infection: A 25-year cohort study in Okinawa, Japan. International congress for Tropical Medicine and Malaria 2016, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 金城 渚: 沖縄県における *H. pylori* 除菌治療の UpTo Date. タケキャブ錠発売 1 周年記念講演会, 2016.
- PD16002: 高木 亮: 浦添総合病院・琉球大学附属病院における再建後腸管に対する ERCP 関連処置の現況. 第 9 回九州・山口胆膵若手の会, 2016.
- PD16003: 大平哲也, 金城 徹, 金城 渚, 外間 昭: 限局期胃 MALT リンパ腫に対する当院での治療後の経過. 第 12 回日本消化器管学会総会学術集会 プログラム・抄録集: 221, 2016.
- PD16004: 田中照久, 大平哲也, 金城 徹, 金城 渚, 金城福則, 外間 昭: 当院におけるクローン病患者へのカプセル内視鏡使用経験. 第 9 回日本カプセル内視鏡学会学術集会 プログラム・抄録集: 93, 2016.
- PD16005: 大平哲也: 酸関連疾患におけるボノプラザンの有効性と安全性. 第 1 回美ら海消化器内視鏡治療セミナー, 2016.
- PD16006: 前城達次, 山田圭介, 大石有衣子, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 藤田次郎, 外間 昭, 柴田大介, 佐久川廣, 城間丈二: 慢性肝疾患における VTQ/M2BPGi の有用性に関する検討. 第 43 回沖縄肝臓研究会, 2016.
- PD16007: 新垣伸吾, 山田圭介, 大石有衣子, 星野訓一, 圓若修一, 前城達次, 藤田次郎, 外間 昭, 柴田大介, 佐久川廣, 城間丈二: C 型慢性肝疾患におけるソホスブビルの治療経験. 第 43 回沖縄肝臓研究会, 2016.
- PD16008: 圓若修一, 山田圭介, 大石有衣子, 星野訓一, 新垣伸吾, 前城達次, 藤田次郎, 外間 昭, 柴田大介, 佐久川廣, 城間丈二: C 型慢性肝疾患におけるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の治療経験. 第 43 回沖縄肝臓研究会, 2016.
- PD16009: 金城 徹, 古賀絵莉香, 山田圭介, 武島 翔, 川満美和, 藤田 茜, 大石有衣子, 田中照久, 大平哲也, 圓若修一, 星野訓一, 海田正俊, 田村次朗, 東新川実和, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: 炎症性腸疾患患者における HTLV-1 キャリアの現状. 日本消化器病学会雑誌 113: 363, 2016.
- PD16010: 田中照久, 古賀絵莉香, 山田圭介, 武島 翔, 藤田 茜, 川満美和, 大石有衣子, 大平哲也, 星野訓一, 圓若修一, 海田正俊, 田村次朗, 高木 亮, 與儀竜治, 新垣伸吾, 東新川実和, 金城 徹, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における糞線虫陽性者の下部消化管内視鏡所見の検討. 第 91 回 日本消化器内視鏡学会総会 プログラム: 736, 2016.
- PD16011: 新垣伸吾, 星野訓一, 圓若修一, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎, 中司 悠, 二宮瑞樹, 池上 徹, 吉住朋晴: 生体肝移植を施行した HCV 急性肝不全の 1 例. 第 42 回日本急性肝不全研究会 プログラム・抄録集: 41, 2016.
- PD16012: 田中照久, 平田哲生, 東新川実和, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 糞線虫症の疫学的検討および重症糞線虫症の診療指針の策定. 第 27 回日本臨床寄生虫学会大会: 23, 2016.
- PD16013: 前城達次, 新垣伸吾, 外間 昭: 当院及び関連病院におけるジェノタイプ 1a を含む C

型慢性肝疾患に対する Sofosbuvir+Ledipasvir の治療成績. 第107回 日本消化器病学会九州支部例会 第101回 日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集: 92, 2016.

- PD61014: 金城 徹, 古賀絵莉香, 山田圭介, 武島 翔, 川満美和, 藤田 茜, 大石有衣子, 田中照久, 大平哲也, 海田正俊, 東新川実和, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: 当院で経験したパレット食道腺癌の検討. 第107回 日本消化器病学会九州支部例会 第101回 日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集: 110, 2016.
- PD16015: 新垣伸吾, 圓若修一, 與儀竜治, 前城達次, 藤田次郎, 古賀絵莉香, 宮里公也, 田村次朗, 外間 昭: 当院における生体肝移植後胆管狭窄に対する内視鏡的治療の検討. 第34回日本肝移植研究会 プログラム・抄録集: 85, 2016.
- PD16016: 金城 徹, 田中照久, 大平哲也, 伊良波淳, 東新川実和, 平田哲生, 外間 昭: 当院におけるタクロリムスの使用経験. 第7回日本炎症性腸疾患学会学術集会 プログラム・抄録集: 51, 2016.
- PD16017: 東江大樹, 金城 徹, 伊良波淳, 大平哲也, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における経肛門的イレウス管挿入術の検討. 第24回日本大腸検査学会九州支部会 プログラム・抄録集: 22, 2016.
- PD16018: 與儀竜治, 田村次朗, 高木 亮, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: EST 後出血に対して covered self-expandable metallic stent (SEMS) が有効であった1例. 第52回日本胆道学会学術集会プログラム, 抄録 30: 625, 2016.
- PD16019: 伊良波淳, 金城 徹, 金城福則, 外間 昭: トリソミー8を伴う骨髄異形成症候群に腸管ベーチェット様病変が合併した1例. 第41回日本大腸肛門病学会九州地方会 第32回九州ストーマリハビリテーション研究会 プログラム・抄録集: 60, 2016.
- PD16020: 伊良波淳, 田中照久, 東新川実和, 大平哲也, 金城 徹, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: トリソミー8を伴う骨髄異形成症候群に腸管ベーチェット様病変が合併した1例. 第24回 沖縄大腸疾患研究会のご案内, 2016.
- PD16021: 金城 徹, 田中照久, 大平哲也, 仲松元二郎, 伊良波淳, 座波 修, 豊見山良作, 島尻博人, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 沖縄県における小腸カプセル内視鏡検査の現状と疑診例を含むクローン病症例の検討. JDDW 2016, 2016.
- PD16022: 與儀竜治, 田村次朗, 高木 亮, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: FNA における診断困難例の検討. JDDW 2016, 2016.
- PD16023: 金城 徹, 伊良波淳, 外間 昭, 東江大樹, 桑江 聡, 與那嶺志穂, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 田中照久, 宮里公也, 大平哲也, 圓若修一, 田村次朗, 與儀竜治, 新垣伸吾, 東新川実和, 前城達次, 平田哲生, 金城福則, 藤田次郎: 当院の抗 TNF- α 抗体製剤一次無効・二次無効クローン病患者の検討. 第108回日本消化器病学会九州

支部例会 第 102 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会抄録集： 75, 2016.

- PD16024: 東新川実和, 田中照久, 伊良波淳, 平田哲生, 外間 昭, 橋岡寛恵, 平井 潤, 鍋谷大二郎, 金城武士, 宮城一也, 仲松正司, 古堅 誠, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 藤田次郎: 当院における HIV 感染者での大腸内視鏡の直腸所見の比較・検討. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2016: 417, 2016.
- PD16025: 伊良波淳, 外間 昭, 健山正男, 藤田次郎: サイトメガロウイルス腸炎に対する腸液 PCR の有用性. 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2016: 425, 2016
- PD16026: 普久原朝史, 勝田充重, 仲松元二郎, 寺本 彰, 清水佐知子, 木村典世, 松川しのぶ, 小橋川嘉泉, 仲村将泉, 仲吉朝邦, 金城福則, 前城達次: 当院で診断された C 型慢性肝炎に対する DAA(Deirect Acting antivirals)製剤の治療成績の検討. 沖縄医学会雑誌 55: 92, 2016.

その他の刊行物

- MD16001: 外間 昭: クロウン病の深部小腸における内視鏡による疾患活動性評価指標と MRI による疾患活動性評価指標の相関性(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 7: 10-17, 2016.
- MD16002: 外間 昭: 系統的レビュー: 重症潰瘍性大腸炎に対する連続 rescue 治療: ベネフィットはリスクを上回るか(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 7: 28-29, 2016.
- MD16003: 金城 渚: 大腸 I: 座長のまとめ. 日本消化器がん検診学会雑誌 54: 160-161, 2016.
- MD16004: 前城達次: 飲み過ぎ、メタボによる肝臓病が増えています。肝臓を大切にして健康を守りましょう！. いきいき健康あいらんど 39: 7, 2016.
- MD16005: 金城 徹, 金城福則: 母体と新生児におけるアダリムマブやインフリキシマブの血中濃度と感染症に対する影響(監訳). IBD Research 10: 201-202, 2016.
- MD16006: 外間 昭: クロウン病の粘膜治癒判定における免疫学的便潜血検査と便中カルプロテクチン検査の比較(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 7: 13-21, 2016.
- MD16007: 外間 昭: 潰瘍性大腸炎患者における経口 5-ASA 療法の長期遵守と疾患再燃のリスク: 集団ベースのコホート研究(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 7: 40, 2016.
- MD16008: 島袋耕平: 内視鏡室の紹介 沖縄県立宮古病院. Gastroenterol Endosc 58: 2238-2240, 2016.

[目次へ戻る](#)

リハビリテーション部

A. 研究課題の概要

小児麻痺性疾患に伴う四肢痙縮に対するボツリヌス治療とリハビリテーションの併用の有用性の検討(神谷武志, 浅見晴美, 名嘉太郎, 加藤貴子, 金谷文則)

ボツリヌス毒素の作用機序は神経筋接合部の遮断による筋緊張の緩和であり、痙縮のリハビリテーションにおいて、本治療を中核とする包括的アプローチが推奨されている。ボツリヌス治療が海外で既に認められているが、本邦では保険適応ではない疾患として、局所性上肢ジストニア、本態性振戦、難治性疼痛などが挙げられ、今後の適応拡大が待たれる。当部では脳性麻痺やジストニアといった難治性の小児神経領域の患児に対してボツリヌス治療を積極的に行っており、リハビリテーションの併用に取り組んでおり、その有用性について検討する。

下肢人工関節置換術後の歩行解析の評価(神谷武志, 浅見晴美, 加藤貴子, 名嘉太郎, 金谷文則)

関節リウマチや変形性関節症などの関節疾患に対して当院では人工股関節置換術や人工膝関節置換術が積極的に行われている。リハビリテーション部では術前より歩行能力の評価として歩行解析用フォースプレート(Zebris FDM system)による歩行分析をおこなっており、下肢人工関節置換術の術後成績評価を施行し、画像評価との関連性を検討している。

中等度～高度慢性腎臓病患者における歩行習慣の有無と透析導入の関連(南部路治, 呉屋太造, 嶺井陽, 池宮秀一郎, 新里朋子)

本邦における慢性腎臓病(CKD) stage 3以上の患者数は、1330万人(成人人口の12.9%)と報告され、本県でも増加の一途を辿っている。CKD患者の身体活動量は他の生活習慣病患者に比べて低く、さらにstage進行に伴い低下しstage 4以降では顕著となる。保存期CKD

患者におけるeGFR低下に関連する因子を調査では、身体活動の中でも歩行運動(時間/日)は独立した危険因子である。一方で、本邦におけるCKD患者の運動(特に歩行習慣)と末期腎不全発症との関連は明らかではない。そこで、歩行習慣の有無が慢性腎臓病(CKD: stage 3b, 4)患者の透析導入と関連するか縦断調査を行う。

難治性虚血性心疾患患者に対しヘパリン運動療法が有用であった症例検討(南部路治, 呉屋太造, 嶺井陽, 池宮秀一郎, 新里朋子)

ヘパリンが血管新生作用をもつ物質を誘導することに着目し、ヘパリンの難治性狭心症への臨床応用を初めて報告した。ヘパリンは血管壁の細胞外マトリックスに付着している肝細胞増殖因子(hepatocellular growth factor: HGF)を血管壁から一時的にはずし血中のHGF濃度を一時的に上昇させ虚血部位での血管新生や傷害血管の修復に寄与する。

ヘパリン+運動療法は末梢動脈疾患の跛行・QOL改善に有用である。当院では難治性虚血性心疾患(IHD)患者に対しても積極的に実施しており、胸部症状改善に至った症例検討と実施する。方法は6MDで胸部症状・心電図変化の評価し、運動15分前にヘパリン3000単位を静注後、1時間以内に胸部症状出現までの運動負荷を繰り返す、毎日AM/PMの2週間実施している。

心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行に関連する因子の検討(嶺井陽, 南部路治, 呉屋太造, 池宮秀一郎, 新里朋子)

本邦では年間6万例を超える人が心臓手術を受けている。心臓血管手術後のリハビリテーションは、日本循環器学会の「心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン」にそって進められている。し

かし、高齢患者の増加や、疾病の重複により障害構造が複雑化するなど、さまざまな理由で手術後のリハビリテーションをガイドライン通りに進めることができず、リハビリテーションの進行が遅れる患者も一定の割合で存在する。我々は(1)心臓血管外科手術後のリハビリテーションの遅延率や遅延理由について多施設間で検討すること。(2)心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行に関連する術前因子を明らかにし、心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行を予測する因子を明らかにすること。(3)これらの結果から、心臓血管外科手術後のリハビリテーションのプログラムを再考することを研究の目的として調査している。

高齢心不全患者における身体的・社会的フレイルに関する疫学・予後調査 ～多施設前向きコホート研究～ (呉屋太造, 南部路治, 嶺井陽, 池宮秀一郎, 新里朋子)

高齢であることは心不全発症の非常に強いリスクであり、社会の高齢化に伴って高齢者心不全の数は急速に増加している。今後高齢者心不全の対応は喫緊の課題であるが、多くのランダム化比較試験を含む心不全の臨床研究は高齢者を除外しており、高齢者心不全に焦点を当てた研究は少ない。高齢者は若年者に比べ、悪液質、サルコペニアなどの身体的機能損失や、独居、社会的孤立などの環境要因など、身体的、社会的フレイルを抱えている頻度が高い。これらのフレイルは高齢者心不全の予後に強く規定している可能性が指摘されているが、十分なサンプル数で包括的にこの関係性を検討した研究はない。我々は、本邦の高齢者心不全患者において、身体的・社会的なフレイルの頻度を調査し、またその予後との関係性を明らかにすることを目的に多施設研究を行っている。

先天性橈尺骨癒合症に対するADL評価法の開発(宮城若子, 長嶺多喜児, 森岡真人, 渡久知かおり, 金谷文則)

先天性近位橈尺骨癒合症は、前腕が中間位から回内位で強直する稀な疾患であり、両側例や60度以上の回内強直例では著明な日常生活動作の障害を生じる。この疾患に対し当院整形外科では1993年から独自の骨分離術を考案し、95%以上の症例で授動に成功している。

それに伴い、当科ではこの疾患に対し術前術後のリハビリテーションおよび前腕機能評価、ADL評価を行ってきた。一方で、現在使われている上肢の機能評価法では、前腕骨の回内外運動に対して十分に評価が行えない。このため、本疾患における正確なADL評価方法は確立していない。我々は、アンケートを用いて疾患特有の日常生活動作の項目を選別し、本疾患に適した機能評価法、ADL評価法を開発することを目的として研究を行っている。

血液幹細胞移植患者に対するリハビリテーションの効果の検討(大城直人, 長嶺多喜児, 金谷文則)

血液幹細胞移植では、放射線治療及び化学療法を伴う治療により全身倦怠感、栄養障害、特に骨髄抑制による隔離状態などを誘引として臥床傾向となり廃用症候群に陥る恐れがある。我々は血液幹細胞移植患者を対象に治療前後でのリハビリテーション介入の効果について検討している。

股関節術後患者における身体活動及び職場復帰についての実態調査～JHEQとの関連性～(長嶺覚子, 上地一幸, 知花由晃, 神谷武志, 金谷文則)

近年、健康意識の高まりやQOL向上の観点から趣味やスポーツ等の身体活動を術後も希望する患者は増えており、手術適応の若年化により復職に対する不安を訴えるケースも多い。背景に人工関節や骨切り術などの手術手技の発展とインプラントの改良による耐久性や可動性の向上がある。当院における股関節術後患者の手術前後の身体活動と復職の実態を把握するとともに、患者立脚型評価である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)と身体活動・復職状況の関連を調査している。

悪性骨・軟部腫瘍術後患者のリハビリテーションにおける栄養管理の効果(長嶺覚子, 大城直人, 上地一幸, 知花由晃, 神谷武志, 金谷文則)

身体活動向上には筋力をはじめ運動機能の向上が必須であり、運動療法はその中心的役割を果たす。トレーニング効果は対象となる患者の病態と栄養管理によ

って左右されるが、本邦ではリハ領域での栄養サポートの検討はまだ始まったばかりである。筋量・筋力や運動機能が低下する代表的な病態がサルコペニアであり、がん等による悪液質も広義には二次性のサルコペニアに含まれる。悪性腫瘍患者の40～80%が栄養障害を来しているとされ、悪液質のみならず、腫瘍産生因子や

サイトカインの作用により筋崩壊をきたしやすいため、栄養管理は非常に重要である。悪性骨・軟部腫瘍患者のリハビリテーションにおける栄養管理が、運動機能の向上に及ぼす影響について明らかにすることを目的に調査を行っている。

[目次へ戻る](#)

がんセンター

A. 研究課題の概要

1. 科学的根拠に基づいたがん診療の質指標 (Quality Indicator; QI) を用いて、がん診療の質指標の評価結果を測定し、フィードバックすることで、診療の質の向上を図れるかに関する研究 (平成 28～30 年度文科科研基盤研究「がん診療の質指標の評価結果をフィードバックすることで、診療の質の向上を図れるか?」; 増田班) (増田昌人, 仲本奈々, 高橋ユカ)

主任研究者として、研究を主催している。

北米ではがん医療の質の評価を行うことが一般的であるが、我が国ではがん診療連携拠点病院においてさえも、がん医療の質がどの程度の水準なのかどうかはほとんど分かっていない。また、がん医療の均てん化、質の向上に何が必要なのかも明らかになっていない。本研究によって、これらの医療機関のがん医療の質に差があるのかを検証する。また、標準診療がどの程度行われているのかについて明らかにする。さらに、個々の臨床医および医療機関への QI の実施率の測定結果に基づくフィードバックが、がん医療の均てん化、質の向上につながり、がん患者の生存率の向上に寄与するかどうかを明らかにする。

本研究の一部は、医療の広場 56: 17-19, 2016, 第 18 回日本医療マネジメント学会学術集会で報告した。

2. 日本版 CHeReL の運用及びプロトタイプの検証に関する研究 (平成 28～30 年度文科科研基盤研究「医療施策の評価を目的とした保健医療情報のレコード・リンケージに関する研究」; 井岡班) (増田昌人, 仲本奈々)

分担研究者として、研究に参画している。

分担研究者として、医療施策のアウトカム(成果)を評価するために、様々な機関で保有されているデータ間の連結 (=レコード・リンケージ) を、個人情報取り扱いを最小限にして行う新技術を開発する。オーストラリアでは、施策の評価を正確に捉えることを目的に、

各機関が保有する保健医療関連情報のレコード・リンケージのみを行う組織 (Centre for Health Record Linkage (CHeReL)) が組織されているが、このような事例を踏まえて、各保険者が有するレセプト情報と特定健診等情報を、1カ所に集めることなく連結する方法を提案する。さらに、この技術を用いて、連結された情報に住民基本台帳ネットワークシステム (住基ネット) が保有する生死情報を連結させ、医療施策を生存率や死亡リスク等を用いて評価する。

3. 都道府県がん登録, 院内がん登録および既存がん統計を合わせたがん登録資料の活用に関する研究 (平成 27～29 年度厚労科研がん対策推進総合研究事業「全国がん登録, 院内がん登録および既存がん統計情報の活用によるがん及びがん診療動向把握に関する包括的研究」; 西本班) (増田昌人, 仲本奈々, 高橋ユカ)

分担研究者として、研究に参画している。

分担研究者として、「がん登録等の推進に関する法律」施行後、今年から始まった全国がん登録により得られるデータをどのように国民に還元していくかについての研究を行っている。また、研究班では、全国がん登録情報の提供に関する国民意識調査と、全国がん登録情報等の活用モデルの構築について研究を行っている。

本研究の一部は、第 75 回日本公衆衛生学会総会、第 42 回日本診療情報管理学会学術大会で報告した。

4. がん登録情報の効果的な活用と世論意識 (大規模がん情報の整備と全国登録への移行の検討) に関する研究 (平成 27～29 年度厚労科研がん対策推進総合研究事業「全国がん登録, 院内がん登録および既存がん統計情報の活用によるがん及びがん診療動向把握に関する包括的研究」; 柴田小班) (平成 27 年度厚労科研がん対策

推進総合研究事業「がん登録等の推進に関する法律下におけるがん登録情報の活用に関する研究」；柴田班(増田昌人, 仲本奈々, 高橋ユカ)

分担研究者として、研究に参画している。

分担研究者として、全国がん登録の匿名化情報の提供に関する一般意識調査を行った。匿名化情報であっても本人通知なく提供されることに不安、心配な日本人が約30%いて、匿名化処理や情報管理に対する不信が原因と考えられた。全国がん登録情報の主な利用者想定学会、病院、行政、関連研究班の場で、全国がん登録情報の利用方法について発表し、意見を得た。がん登録推進法の規定に関する周知及び研究者にとって価値のある全国がん登録情報の提供の在り方の検討が引き続き必要である。

本研究の一部は、第75回日本公衆衛生学会総会、第42回日本診療情報管理学会学術大会で報告した。

5. がん診療連携拠点病院における苦痛のスクリーニングを導入するための条件に関する研究(平成26～28年度厚労科研がん対策推進総合研究事業「緩和ケアセンターを軸としたがん疼痛の評価と治療改善の統合に関する多施設研究」；的場班(増田昌人, 山口元子)

分担研究者として、研究に参画している。

分担研究者として、がん拠点病院における苦痛のスクリーニングとフィードバックをスムーズに導入できる条件に関する研究を行っている。また、研究班では、苦痛のスクリーニングの質問方法の検討と確定、評価をフィードバック体制の構築とそのため電子システムの開発、また、改善方法の検討を行っている。さらに、がん拠点病院の緩和ケアセンターを軸に、がん疼痛などの苦痛治療の内容を評価しながら抽出された問題を改善する「評価と改善を統合した臨床モデル」構築のための方法論を確立、その有効性の検証を行っている。

6. 沖縄県におけるがんの在宅医療における多職種間のコミュニケーションと意思決定支援における倫理に関する研究(平成28年度公益財団法人在宅医療助成勇美記念財団助成)(増田昌人, 山口元子)

当がんセンター主催で、沖縄県におけるがんの在宅医療人材育成のための研修会を定期開催している。研修会にて、がんの在宅医療における多職種間のコミュニケーションと意思決定支援における倫理についてのアンケート調査を実施し、その意識について解析を行っている。

7. 離島・へき地におけるがんに関する情報づくりと集約と共有、活用に関する研究(平成27年度公益財団法人杉浦記念財団地域医療振興助成)(平成28年度財団法人笹川記念保健協力財団助成)(増田昌人, 又吉未央)

平成18～20年度厚労科研がん臨床研究事業(分担研究者)で、日本全体のがんに関する情報づくりと集約と共有、活用に関するモデルづくりを行った。その成果を基に、今回は離島・へき地における研究を行った。その成果として、「がん患者さんのための療養場所ガイド」を地域ごとに8種類作成し、①竹富町・与那国町編、②石垣市編、③多良間村編、④宮古島市編、⑤伊平屋村・伊是名村・伊江村編、⑥本島北部編、⑦本島周辺の離島村編、⑧久米島町編を発行した。さらに、各地域において研修会を行い、がん情報に関する意識に関する研究を行っている。

8. 沖縄県民に対する在宅医療に対する意識調査に関する研究(平成28年度公益財団法人在宅医療助成勇美記念財団助成)(増田昌人, 山口元子)

市民向けに在宅医療の啓発研修会を行い、その前後でアンケート調査を行った。現在、その意識に関して、解析を行っている。

9. 二次医療圏におけるがん医療の改善に関する研究(平成27年度公益財団法人杉浦記念財団地域医療振興助成)(増田昌人, 又吉未央, 安里君代, 仲本奈々)

研究助成終了後も、引き続き研究を継続している。

平成18～20年度厚労科研がん臨床研究事業(分担研究者)で、がん患者家族の自立的な意志決定支援を含めた、社会的支援の活用を促す取り組みを収集・検証し、自治体や医療機関を含めた関係団体向けに企画立案、実行計画策定、準備、評価と検証の各フェーズに応じ

て参照活用できるモデルを作成した。この成果を基に、沖縄県宮古医療圏と八重山医療圏に、マルチステークホルダーを構成員とする「がん医療連携協議会」をそれぞれ設置した。現在、各地域で、それぞれのステークホルダーが考える課題について協議して、がん医療の改善につながっているかを検証している。

本研究の一部は、第54回日本癌治療学会学術集会ワークショップ、第18回日本医療マネジメント学会学術集会で報告した。

10. 沖縄県におけるがん患者のための就労支援カフェ、がん治療と就労の実態調査およびがん患者に対する社会保険労務士によるがん患者への就労支援に関する研究(増田昌人, 仲本奈々, 大久保礼子, 井上亜紀)

マルチステークホルダーによるがん患者のための就労支援カフェを開催し、がん患者の就労について討議した。沖縄県内のがん患者430人及び企業の人事労務担当者130人に対し、がん患者の治療と就労の両立に関する自記式アンケートを実施した。さらに、琉球大学病院がん相談支援センターにおける社会保険労務士による就労支援について解析を行っている。

本研究の一部は、第88回日本産業衛生学会にて報告した。本発表は、日本産業衛生学会より、優秀演題賞を授与された。また、第18回日本医療マネジメント学会学術集会、第89回日本産業衛生学会で報告した。

12. 「おきなわ小児がん相談支援マニュアル」の作成と評価に関する研究(増田昌人, 井上亜紀, 大久保礼子)

沖縄県がん診療連携協議会相談支援部会で、小児がん相談支援マニュアルを作成した。その普及状況と使いやすさを評価するために、沖縄県内の全41市町村・全6福祉保健所・小児科診療を行っている全医療機関(40施設)および養護教諭研修会に参加の小中高校の養護教諭48名にアンケート調査を行い、評価を行っている。医療費負担軽減や総合的な支援策など支援者にとっても重要な情報となっており、支援者が求めている情報が集約されていたという点が高評価であった。

本研究の一部は、第18回日本医療マネジメント学会学術集会で報告した。

13. 日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会における共同研究(増田昌人)

(1) 成人T細胞白血病リンパ腫ワーキンググループ(以下、WG)としての共同研究

WG委員として、研究に参画している。

ATL患者に対する同種骨髄破壊的移植と非破壊的移植の比較検討を行い、前処置の強度と年齢、寛解状態、一般状態などとの相互作用の関連では有意なものは存在しないことを明らかにした。ATLにおける臍帯血移植に関して、単変量解析による予後良好な因子として完全寛解例、ABO血液型のminor mismatch、GVHD予防に対してのMTX使用などを明らかにした。臍帯血移植においては、治療関連死が多いことが特徴であり、さらに詳細な解析を行っている。

(2) 晩期合併症とQOL WGとしての共同研究

WG委員として、研究に参画している。

TRUMP dataを用いた登録研究として、膨大な死因情報の整理を行い、移植後晩期死亡に関する研究を開始した。さらに、移植後長期生存患者におけるQOLの横断的研究を成人・小児それぞれ開始した。

(3) ドナーの安全性(骨髄・末梢血)WGとしての共同研究

WG委員として、研究に参画している。

日本造血細胞移植学会ドナー登録センターに2006-10年に集積された血縁ドナー年次アンケート結果の一部であるドナーの意見(ドナーの声)を解析した。

14. 日本がんサポーターズケア学会患者・医療職部会における共同研究(増田昌人)

部会委員として、研究に参画している。

部会委員として、行動変容をもたらすがんの支持療法に関する教育・研修の企画立案に関する研究を行っている。また、部会としては、がん治療、がん治療の有害事象とマネジメント、支持療法に関する情報の収集と評価分析に関する研究、がん治療、支持療法等に関する最新の信頼できる情報の発信と普及啓発に関する研究を行っている。

B. 研究業績

原著

- OI16001: 仲本奈々, 高橋ユカ, 比知屋春奈, 増田昌人, 東尚弘, 平安政子, 安里邦子, 仲嶺八紀: がん診療の質指標の評価結果をフィードバックすることで, 診療の質の向上を図れるか?. 医療の広場 56: 17-19, 2016. (B)

国内学会発表

- PD16001: 井上亜紀, 大久保礼子, 樋口美智子, 増田昌人: 「おきなわ小児がん相談支援 マニュアル」配布後のアンケート調査の分析. 日本医療マネジメント学会雑誌 17: 270, 2016.
- PD16002: 仲本奈々, 増田昌人, 上原弘美, 島袋香織: 沖縄県における多様なステークホルダーを交えたがん患者の就労支援イベントの取り組みと支援方法の検討. 産業衛生学雑誌 58: 34, 2016.
- PD16003: 仲本奈々, 増田昌人: 診療の質指標を用いた沖縄県における胃がんの診療の質の評価. 日本医療マネジメント学会雑誌 17: 263, 2016.
- PD16004: 大久保礼子, 増田昌人: がん相談支援センターにおける社会保険労務士によるがん患者への就労相談の取り組み. 日本医療マネジメント学会雑誌 17: 271, 2016.
- PD16005: 増田昌人, 仲本奈々, 大久保礼子: 地元の全てのステークホルダーが入った沖縄県八重山医療圏がん医療連携協議会. 日本医療マネジメント学会雑誌 17: 277, 2016.
- PD16006: 仲嶺八紀, 嘉手苺林俊, 向井麻奈美, 仲本奈々, 高橋ユカ, 増田昌人, 三浦耕子, 本竹秀光: 沖縄県院内がん登録集計データと比較した当院の子宮頸癌の傾向について. 診療情報管理 28: 155, 2016.
- PD16007: 高橋ユカ, 仲本奈々, 宮里貴子, 安里邦子, 嘉手苺林俊, 平安政子, 戸倉さおり, 金城香澄, 増田昌人: 沖縄県における市民目線でわかりやすい院内がん登録情報の発信について. 診療情報管理 28: 155, 2016.
- PD16008: 平安政子, 仲本奈々, 高橋ユカ, 宮里貴子, 安里邦子, 嘉手苺林俊, 戸倉さおり, 金城香澄, 増田昌人: 院内がん登録集計データからみえる沖縄県のがん診療の動向と現状. 診療情報管理 28: 214, 2016.
- PD16009: 比知屋春奈, 藤田香織, 瀬底直美, 上間康弘, 高橋ユカ, 仲本奈々, 増田昌人, 川畑勉: 沖縄県内での沖縄病院の役割. 診療情報管理 28: 214, 2016.
- PD16010: 仲本奈々, 高橋ユカ, 井岡亜希子, 小林己紀, 増田昌人: 沖縄県がん対策推進計画(第2次)中間評価に関する沖縄県がん診療連携協議会がん登録部会の関わり. 診療情報管理 28: 247, 2016.
- PD16011: 高橋ユカ, 井岡亜希子, 仲本奈々, 増田昌人: 沖縄県がん対策推進計画(第2次)中間評価のための患者・家族及び医療者アンケート調査. 日本公衆衛生学会総会抄録集 75: 620, 2016.

PD16012: 増田昌人: ワークショップ; 患者支援 沖縄県の離島地域におけるピアサポート活動の最適化に関して. 日本癌治療学会学術集会抄録集 54: WS96-2, 2016.

その他の刊行物

MD16001: 増田昌人編: 患者必携地域の療養情報おきなわがんサポートハンドブック 2016年版: 沖縄県: 2016.

MD16002: 高橋ユカ, 山口元子, 仲本奈々, 比知屋春奈, 井岡亜希子, 増田昌人: 沖縄県のがん登録 2013年症例と 2011年罹患 2013年院内がん登録集計報告書: 沖縄県: 2016.

[目次へ戻る](#)

薬剤部

A. 研究課題の概要

1. 抗体医薬投与時の副作用発症に関する研究(中村克徳, 大田久美子, 外間惟夫, 与那覇房子, 橋田律, 山田智史)

近年, 分子標的薬の使用が増加しており, なかでも抗体医薬はその中心的役割を担っている。このため, 抗体医薬投与直後に発現する副作用の予測は非常に重要になってきている。現在, ヒトにおけるインフュージョンリアクションを正確に評価するインビトロ試験系は存在しない。本研究では, インフュージョンリアクション評価系の作成を目的としている。インフュージョンリアクション評価系の構築は, 抗体医薬等を最初にヒトへ投与する臨床試験前に行う前臨床試験に応用可能であることが期待される。モノクローナル抗体製剤などの分子標的薬投与後にインフュージョンリアクションを発症した患者の臨床検査データの検証を行い, 併用薬や遺伝子多型などのリスク因子を解析する。現在, インフュージョンリアクションを評価する場合には, ヒトであっても治療および予防に用いる薬物の有無・投与量, 人種差および環境因子による影響が無視できないことが予想される。本研究で, インフュージョンリアクションリスク因子をカルテ情報から調査し, 経口ステロイドの投与の有無が関係することを明らかにした。今後遺伝子解析等を進めることにより, 抗体医薬を最初にヒトへ投与する前臨床試験に応用可能であることが期待される。

2. シスプラチンによる腎機能障害予防のための硫酸マグネシウム投与量及び投与濃度の検討(石井岳夫, 鈴木毅, 難波有智, 井口菜摘, 中村克徳)

CDDP 投与患者への Mg 投与量及び, 投与濃度が腎機能障害へ及ぼす影響を検討した。機能障害は CDDP 初回投与日直前の Cre 値と投与終了後 21 日以内で最高であった Cre 値の上昇値を比較し評価した。重篤度

は CTCAE ver 4.0 に基づいて分類した。調査は電子カルテを閲覧し後方視的に行った。CDDP 高用量の場合には, Mg 投与をすることで腎保護に有用であることが考えられ, 副作用の軽減が期待できる。Mg 投与は腎保護に有用であることが示唆され, CDDP 高用量の場合は投与量及び投与濃度も考慮する必要があると考えられた。また, 抗がん剤調製者の暴露防止についても研究している。

3. 薬物代謝酵素によって MBI を起こす医薬品投与による副作用評価系の構築(砂川智子, 潮平英郎, 青山雄紀, 下地みゆき, 外間惟夫, 中村克徳)

抗がん剤投与前に, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることで薬物相互作用のリスクを軽減することを目的とする。CYP3A4 野生型 (WT), .2, .7, .16, .18 各 variants の酵素活性に対する阻害薬の MBI 阻害特性をミダゾラムの 1'-水酸化活性を指標に比較した。得られた酵素活性から不活性化速度定数 k_{obs} を算出し, MBI パラメータとして最大不活性化速度 $kinact, max$ 及びその 1/2 の不活性化をもたらす阻害剤濃度 KI を算出した。抗がん剤は CYP3A4 に代謝・解毒されるものが多いことから, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることにより薬物相互作用のリスクを軽減できる。

4. 糖尿病治療薬のアドヒアランスに与える諸因子の研究(砂川智子, 砂川由佳, 外間登, 外間惟夫, 中村克徳)

糖尿病治療薬アドヒアランスの向上を目指した患者指導や多職種による医療従事者の連携推進する活動を行っている。

5. 抗生物質の TDM による適正使用の研究(潮平英郎,

古謝さなえ, 山田智史, 上原仁, 外間惟夫, 中村克徳)

抗生物質の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。特に、腎機能低下患者について、抗生物質の TDM による適正使用の研究を行っている。

6. 医薬品の副作用に関する研究(潮平英郎, 大城祥子, 有本諭司, 小島みどり, 古波蔵直子, 山田智史, 上原仁, 与那覇房子, 外間惟夫, 中村克徳)

いわゆる健康食品と医薬品の相互作用に関する研究や、医薬品の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。新規医薬品の適正使用について、カルテ調査から CYP3A を介した薬物相互作用の有無を検討している。また、後発医薬品(ジェネリック医薬品)については、先発医薬品と治療学的に同等

であるとされており、先発医薬品に比べて薬価が安くなっている。しかし、先発医薬品と比較して効果が低下しているとの患者からの訴えを聞くことも多い。先発品から後発品への切り替えの際に問題になることが多い後発医薬品を調査し、その原因を明確にするにも対応策を確立する研究を行っている。先発品から後発品への切り替えの際にどの程度病院の利益・患者利益につながるかを公平な立場で研究している。

7. 島嶼・地域医療に関する研究(潮平英郎, 大城祥子, 山田智史, 下地みゆき, 外間惟夫, 中村克徳)

島嶼・地域医療におけるお薬手帳の有効利用に関する研究や、島嶼・地域医療での医薬品適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Nao Kodama, Takahiro Iwao, Tomoki Kabeya, Takashi Horikawa, Takuro Niwa, Yuki Kondo, Katsunori Nakamura, Tamihide Matsunaga. Inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase, DNA methyltransferase, and transforming growth factor- β promotes differentiation of human induced pluripotent stem cells into enterocytes. *Drug Metab Pharmacokinet* 31(3): 193-200, 2016. (A)
- OI16002: Shiohira H, Nakamatsu M, Kise Y, Higa F, Tateyama M, Hokama N, Kuniyoshi Y, Ueda S, Nakamura K, Fujita J. Long-term Treatment of Teicoplanin for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Sternal Osteomyelitis with Renal Impairment: A Case of High Teicoplanin Trough Levels Maintained by Therapeutic Drug Monitoring. *Yakugaku Zasshi* 136(9): 1313-1317, 2016. doi: 10.1248/yakushi.15-00296. (B)
- OI16003: Arae H, Tateyama M, Nakamura H, Tasato D, Kami K, Miyagi K, Maeda S, Uehara H, Moromi M, Nakamura K, Fujita J. Evaluation of the Lipid Concentrations after Switching from Antiretroviral Drug Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine to Abacavir Sulfate/Lamivudine in Virologically-suppressed Human Immunodeficiency Virus-infected Patients. *Intern Med* 55(23): 3435-3440, 2016. (A)
- OI16004: Sunagawa S, Iha Y, Taira K, Okano S, Kinjo T, Higa F, Kuba K, Tateyama M, Nakamura K, Nakamura S, Motooka D, Horii T, Parrott GL, Fujita J. An Epidemiological Analysis of Summer Influenza Epidemics in Okinawa. *Intern Med* 55(24): 3579-3584, (A)

2016.

- OD16001: 潮平英郎, 仲松正司, 眞榮城咲子, 芦塚陵子, 富島美幸, 上地幸平, 大湾知子, 比嘉太, 外間惟夫, 健山正男, 中村克徳, 藤田次郎. 手指消毒薬使用量を用いた感染対策チーム介入による院内感染対策の評価. 日本病院薬剤師会雑誌 52 巻 8 号: 1039-1042, 2016. (B)
- OD16002: 山田智史, 伊差川サヤカ, 比嘉綾子, 玉城武範, 橋本孝夫, 外間惟夫, 中村克徳. 授乳婦に対する薬物治療の実態調査. 日本病院薬剤師会雑誌 52: 1153-1158, 2016. (B)

国内学会発表

- PD16001: 勝連真人, 石井岳夫, 潮平英郎, 鈴木毅, 難波有智, 井口菜摘, 友利幹夫, 外間惟夫, 川平浩子, 中村克徳: シスプラチンによる腎機能障害予防のための硫酸マグネシウム投与量及び投与濃度の検討. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日(横浜市)
- PD16002: 内藤里菜, 秋好健志, 今岡鮎子, 日比野英幸, 荒木拓也, 宮崎光江, Guengerich F.P., 中村克徳, 中村智徳, 山本康次郎, 大谷壽一: CYP3A4 各変異型分子種の代謝活性に対する MBI 阻害剤の阻害強度の体系的比較. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日(横浜市)
- PD16003: 佐久川卓, 古波蔵直子, 中村清哉, 外間惟夫, 中村克徳: 緩和ケアチーム薬剤師によるフィジカルアセスメント介入事例. 第 10 回日本緩和医療薬学会. 2016 年 6 月 3-5 日(浜松市)
- PD16004: 潮平英郎, 仲松正司, 上地幸平, 眞榮城咲子, 芦塚陵子, 大湾知子, 健山正男, 藤田次郎: PVL 産生 MRSA に対する薬物治療の調査. 第 31 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2016 年 2 月 19~20 日(京都)
- PD16005: 眞榮城咲子, 芦塚陵子, 上地幸平, 潮平英郎, 平井潤, 健山正男, 仲松正司, 藤田次郎: 病室天井工事における病室と廊下の浮遊真菌比較と患者入室可能時間の把握. 第 31 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2016 年 2 月 19~20 日(京都)
- PD16006: 芦塚陵子, 武加竹咲子, 仲松正司, 平井潤, 潮平英郎, 上地幸平, 健山正男, 藤田次郎: インスリン注射時に針廃棄容器を携帯するための取り組み. 第 31 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2016 年 2 月 19~20 日(京都)
- PD16007: 上地幸平, 仲宗根勇, 仲松正司, 平井潤, 武加竹咲子, 芦塚陵子, 潮平英郎, 藤田次郎: 転院患者の持ち込みが契機となった MDRP 院内発生事例の検討. 第 31 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2016 年 2 月 19~20 日(京都)
- PD16008: 平井潤, 伊徳清貴, 芦塚陵子, 潮平英郎, 上地幸平, 武加竹咲子, 仲松正司, 原永修作, 大湾知子, 健山正男, 藤田次郎: 県内初の髄膜炎菌性肺炎症例と本邦と海外における髄膜炎菌性肺炎 73 例の後方視的検討. 第 31 回日本環境感染学会総会・学術集会, 2016 年 2 月 19~20 日(京都)
- PD16009: 仲松正司, 平井潤, 潮平英郎, 上地幸平, 健山正男, 藤田次郎: 血液と便から *Campylobacter jejuni* が繰り返し分離され治療に難渋した 1 症例. 第 90 回日本感染症学会総会. 2016 年 4 月 15 日~16 日(仙台)

- PD16010: 平井 潤, 上 若生, 潮平英郎, 仲松正司, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎:
Propionibacterium acnes による左人工感染置換術後感染の1例. 第64回日本化学療法学会総会. 2016年6月9日~11日(神戸)
- PD16011: 仲松正司, 潮平英郎, 平井 潤, 鍋谷大二郎, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 琉球大学医学部附属病院におけるMRSA菌血症症例の検討. 第64回日本化学療法学会総会. 2016年6月9日~11日(神戸)
- PD16012: 伊差川サヤカ, 潮平英郎, 外間惟夫, 新田 迅, 吉田朝秀, 正本 仁, 青木陽一, 中村克徳: 酢酸亜鉛服用中Wilson病患者の血中・母乳中亜鉛濃度測定. 第26回日本薬医療薬学会. 2016年9月17~19日(京都)
- PD16013: 山田智史, 上原 仁, 座間味丈人, 潮平英郎, 砂川智子, 外間惟夫, 中村克徳: 外来患者におけるジゴキシン血中濃度モニタリング実施率の実態調査. 第26回日本薬医療薬学会. 2016年9月17~19日(京都)
- PD16014: 砂川智子, 外間 登, 垣花真紀子, 宮城英之, 佐次田 頌, 宮里弥篤, 中村克徳, 益崎裕章, 徳嶺恵子, 糸数ちえみ, 仲里幸康: 沖縄県病院薬剤師会糖尿病分科会の活動報告~沖縄県日本糖尿病療養指導士会との連携した研究会開催の効果と課題~. 第5回日本くすりと糖尿病学会学術集会. 2016年10月29日-30日(神戸市)
- PD16015: 砂川智子, 外間 登, 古謝さなえ, 翁長寛人, 徳嶺恵子, 垣花真紀子, 宮城英之, 山田智史, 花城理人, 伊志嶺純平, 益崎裕章, 外間惟夫, 中村克徳: 沖縄県小児糖尿病サマーキャンプで行った外出先での注射と針の廃棄に関するアンケート調査. 第5回日本くすりと糖尿病学会学術集会. 2016年10月29日-30日(神戸市)
- PD16016: 外間 登, 仲地佐和子, 砂川澄人, 森島聡子, 外間惟夫, 中村克徳, 益崎裕章: 悪性リンパ腫における化学療法の治療成績と血糖コントロールの関係性. 第30回沖縄県薬剤師学術大会. 2016年11月6日(那覇市)
- PD16017: 鈴木 毅, 中村明文, 香川祥子, 永井五洋, 根本健二, 三原一雄, 近藤 毅: 難治性うつ病性障害に対するラモトリギン強化療法患者においてUGT1A4 142T>Gがラモトリギン血漿濃度に与える影響. 第26回日本臨床精神神経薬理学会. 2016年11月17-18日(大分県)
- PD16018: 諸見牧子, 上原 仁, 外間惟夫, 中村克徳, 前田サオリ, 宮城京子, 健山正男, 藤田次郎: 沖縄県における病院でのHIV職業的曝露後の予防内服整備状況. 日本AIDS学会学術集会・総会. 2016年11月24日-26日(鹿児島市)
- PD16019: 砂川智子, 伊波義一, 平良勝也, 岡野 祥, 金城武士, 比嘉 太, 健山正男, 中村克徳, 中村昇太, 堀井俊宏, Gretchen L Parrott, 藤田次郎: 沖縄県における夏のインフルエンザと冬のインフルエンザの疫学調査. 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会. 2016年11月24日-26日(宜野湾市)
- PD16020: 砂川智子, 柴田馨日, 外間惟夫, 中村克徳, 藤田次郎: 抗インフルエンザ薬ペラミビル注射剤の大学病院における使用実態調査. 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会. 2016年11月24日-26日(宜野湾市)

[目次へ戻る](#)

血液浄化療法部

A. 研究課題

1. 腎内細動脈病変に関連する因子及び臨床的意義に関する研究：(古波蔵, 宮城, 座間味, 新里)

高尿酸血症と腎内細動脈病変との関連に酸化ストレスが関連する事を国内外で報告し, 腎臓学会総会において優秀演題に選ばれた。細動脈硝子化病変が高血圧性腎障害の susceptibility に関連する事を英文誌に報告した(Zamami R, Kohagura K et al, J of Hypertens 20169)さらに高尿酸血症が血圧依存性の腎障害に関連する事を見出し現在, 論文投稿中である。同様に低ビリルビン血, 肥満症の存在下で同様に血圧依存性に蛋白尿が増加することを学会報告し現在, 論文準備中である。

2. 慢性炎症と心血管病, 慢性腎臓病発症の関連：(古波蔵, 幸地)

豊見城中央病院の関節リウマチの患者のコホートを作成し, 慢性腎臓病合併の実態に関する横断研究と慢性腎臓病発症, 進展, 心血管合併症発症, それぞれの発症率と関連する因子を検討しCKD 発症との関連に関して英文誌に報告した(Kochi M, Kohagura K et al, PLoS ONE 2016)。現在, 炎症の持続とCVDの発症に関して論文, 投稿中である。また, 尿酸と炎症の合併が心血管病発症に関連する事を国際学会で報告した。本研究は豊見城中央病院との共同研究である。

3. 腎内小細動脈病変と大動脈スティフネスとの関連と臨床的意義：(古波蔵, 宮城, 石田)

動脈スティフネスと腎内小細動脈病変との関連及び腎障害進展における両者合併の意義に関して検討を進め国内外の学会で発表し現在, 論文を準備中である。

4. 糸球体密度に関連する因子の検討：(座間味, 古

波蔵)

腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密度に関連する因子について当科の腎生検例を用いて検討を進めている。

5. IgA 腎症の早期診断バイオマーカーの有用性に関する研究：(古波蔵)

糖鎖異常 IgA とそれに対する抗体が IgA 腎症早期診断のためのバイオマーカーとして有用である可能性を順天堂大学が明らかにしてきた。さらに実臨床における有用性を検討する目的でAMEDの予算を用いて検証事業が行われている。当科も研究協力者として沖縄県内の症例を登録し, 追跡調査を行っている。

6. 糖尿病性腎症と腎硬化症の病理所見と予後との関連：(古波蔵)

金沢大学を中心に全国の主要施設の腎生検例を登録しAMED関連の研究として進行中である。当科も共同研究者として研究に参加し, 現在, 腎硬化症のデータベースを用いて腎硬化症における肥満と高尿酸血症合併の意義に関して解析を進めている。

7. 南城市におけるCKD重症化予防事業の検証：(古波蔵)

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業が南部医師会の協力の下行っている。地域レベルの重症化予防事業の有効性や課題について本事業を通じて検討していく予定である。

8. 老健施設入所者における低Na血症と予後：(名嘉, 幸地, 古波蔵, 大屋)

老健施設入所者で低Na血症を呈する患者の生命予後が不良であることを見出し, 現在, 論文作成中である。

9. 高血圧と高尿酸血症を合併した慢性腎臓病における高尿酸血症合併の意義

後ろ向き研究で上記対象者における尿酸降下薬の腎障害進展抑制の可能性について明らかにし英文誌に報告した(Kohagura K et al. Hypertens Res 2016)。現在、上記対象者に対する尿酸降下薬の腎障害進展抑制効果に関してランダム化非盲検前向き介入試験を開始し患者をリクルートしているところである。

10. IgA 腎症に対する扁桃摘パルス療法に対する ARB 早期併用の寛解に及ぼす影響

我々が以前に行った CAST IgA study の結果を日本腎臓学会で報告し現在、論文投稿中である。

11. タブレット端末を用いた CKD 患者の個別化治療支援システム構築に関する産学連携事業

ベンチャー起業と CKD 患者の個別化治療支援するタブレット端末を用いたシステム開発を行った。本

研究は沖縄県の平成 28 年度ライフスタイルイノベーション創出推進事業に採択された事業で首里城下町クリニックに通院中の患者で実証実験を行った。

12. 腹膜透析カテーテルの接合不良に関する検討(恒吉)

皮膚科外用薬による接合不良発症に関してテルモと共同で実験を行い、外用薬の種類と発症リスクの違いや予防策に関して検討を行った。現在、論文投稿中である。

13. 慢性維持血液透析患者の高リン血症に対する新たなアプローチ(渡嘉敷, 古波蔵)

間食時のリン摂取がリンコントロールに少なからず影響しているという仮説のもと、間食時のリン吸着薬を内服してもらったところ大幅なリンの改善がみられ日本透析学会総会で報告した。本研究は沖縄第一病院との共同研究である。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 尿酸と高血圧 無症候性高尿酸血症と腎細動脈障害. 血圧, 23 巻 8 号, 577-581, 2016. (B)
- BD16002: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 高尿酸血症と低尿酸血症と腎. Nephrology Frontier, メディカルレビュー社, 2016. (B)
- BD16003: 座間味亮, 古波蔵健太郎: 腎臓が悪くなると血圧は高くなるの?. 透析ケア, 2016. (C)
- BD16004: 座間味亮, 古波蔵健太郎, : 透析患者に有用な循環器系薬剤は? 使用時の注意点は?. 透析ケア, 2016. (C)

原著

- OD16001: Kohagura K, Ohya Y. Benign nephrosclerosis and malignant nephrosclerosis:Nihon Jinzo Gakkai Shi 2 58: 85-91, 2016. (A)
- OD16002: Zamami R, Kohagura K ,Miyagi T, Kinjyo T, Shiota K. Modification of the impact of hypertension on proteinuria by renal arteriolar hyalinosis in nonnephrotic chronic kidney disease: J Hypertens 34: 2274-9, 11, 2016. doi: 10.1097/HJH.0000000000001091. (A)
- OD16003: Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y. Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis: PLoS One 8 e0160225: (A)

18,11, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0160225. eCollection 2016.

- OD16004: Kohagura K, Tana T, Higa A, Yamazato M, Ishida A, Nagahama K, Sakima A, Iseki K, Ohya Y. Effects of xanthine oxidase inhibitors on renal function and blood pressure in hypertensive patients with hyperuricemia: *Hypertens Res* 39: 593-7, 8 2016. doi: 10.1038/hr.2016.37. Epub 2016 Apr 14. (A)

総説

- RI16001: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 高齢化社会の日本で増え続ける腎硬化症の病態と治療戦略. *日本内科学会雑誌* 105 巻 5 号: 811-817, 2016. (B)
- RI16002: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 良性腎硬化症と悪性腎硬化症. *日本腎臓学会誌* 85 巻 2 号: 85-91, 2016. (B)
- RI16003: 相澤直輝, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 心腎関連と腎臓リハビリ. *腎と透析*, 80 巻 2 号, 2016. (B)

国際学会発表

- PI16001: Miyagi T, Kohagura K, Yamazato M, Ishida A, Sakima A, Ohya Y: ASSOCIATION BETWEEN SERUM URIC ACID LEVEL AND HYPOTENSIVE EFFECTS OF SUPPLEMENTAL THIAZIDE DIURETIC THERAPY FOR HYPERTENSION PATIENTS WITH SEVERE RENAL DYSFUNCTION TREATED WITH RENIN ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS. *Hypertension Seoul 2016*. Seoul, 2016.
- PI16002: Miyagi T, Kohagura K, Ohya Y, Kunitoshi Iseki: Effects of Oxidative Stress on the Relationship between Hyperuricemia and Intrarenal Arteriolar Lesions in Chronic Kidney Disease. *ASN KIDNEY WEEK 2016*. Chicago IL, 2016.
- PI16003: Kochi M, Kohagura K: "Effects Of Uric Acid And Inflammation On The Risk Of Developing Chronic Kidney Disease In Female Rheumatoid Arthritis Patients" *ASN Kidney Week 2016*. Chicago, 2016.
- PI16004: Miyagi T, Kohagura K et al: "Effects Of Oxidative Stress On The Relationship Between Hyperuricemia And Intrarenal Arteriolar Lesions In Chronic Kidney Disease. *ASN Kidney Week 2016*, Chicago, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 渡嘉敷 かおり, 平良 浩菜, 塩田 和, 宮城 剛, 富山 のぞみ, 新城 哲治, 照屋 尚, 渡久山 博, 古波蔵 健太郎, 宮城 信雄, 大屋 祐輔: 通院透析患者における間食時のリン吸着薬併用の有効性. 第 61 回日本透析医学会学術集会総会, 大阪, 2016.
- PD16002: 恒吉 章治, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔, 徳山 清之: 血液透析患者において握力低値は入院と関連する. 第 61 回日本透析医学会学術集会総会, 大阪, 2016.
- PD16003: 相澤 直輝, 塩田 和誉, 金城 興次郎, 恒吉 章治, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 維持透析患者における急性心不全発症の臨床的特徴. 第 61 回日本透析医学会学術集会総会, 大阪, 2016.
- PD16004: 宮城 剛志, 大嶺 卓也, 平良 浩菜, 新里 勇樹, 塩田 和誉, 座間味 亮, 金城 孝典, 山里 正演, 石田 明夫, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 強皮症に MPO-ANCA 陽性の免疫複合体型急速進行性糸球体腎炎を合併し, 治療に血漿交換が有効であった 1 例. 第 61 回日本透析医学会学術集会総会, 大阪, 2016.

- PD16005: 仲村 なおみ, 相澤 直輝, 間 佐千代, 宮坂 麻里, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 左室補助デバイス(LVAD)埋込み患者の維持透析導入を経験して. 第 61 回日本透析医学会学術集会総会, 大阪, 2016.
- PD16006: 古波蔵健太郎, 有馬久富, 小堀浩幸, 宮里均, 張同輝, 井関邦敏, 大屋祐輔: IgA 腎症に対する扁桃パルス+短期 ARB 併用の尿所見寛解に対する効果 ランダム化比較試験. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 横浜市, 2016.
- PD16007: 新里勇樹, 宮城剛志, 平良浩菜, 塩田和誉, 座間味亮, 金城孝典, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における高尿酸血症と腎内細動脈病変の関連に対する酸化ストレスの影響. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 横浜市, 2016.
- PD16008: 幸地政子, 古波蔵健太郎, 潮平芳樹, 大屋祐輔: 関節リウマチにおける尿酸, 炎症と腎機能低下の関連. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 横浜市, 2016.
- PD16009: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: 慢性腎臓病患者の血圧と蛋白尿の関連に及ぼす血清ビリルビンの影響. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 横浜市, 2016.
- PD16010: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 新里勇樹, 平良浩菜, 金城孝典, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: サイトメガロウイルス感染症によって惹起された血栓性微小欠陥症(TMA)の一例: 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 横浜市, 2016.
- PD16011: 比嘉啓, 田名毅, 古波蔵健太郎: 当院における CKD ステージ G3b 以降におけるスピロラクトンの投与経験. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 横浜市, 2016.
- PD16012: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 新里勇樹, 平良浩菜, 金城孝典, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: サイトメガロウイルス感染症によって惹起された血栓性微小血管症(TMA)の一例. 第 46 回日本腎臓学会西部学術大会. 宮崎, 2016.
- PD16013: 相澤直輝: Relationship between Specific Activity Scale and Exercise Capacity Measured by Symptom-limited Cardiopulmonary Exercise Test. 第 80 回日本循環器学会学術集会, 仙台市, 2016.
- PD16014: 南部路治, 呉屋太造, 嶺井陽, 新里朋子, 相澤直輝, 宮城あゆみ, 天久達二, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 慢性腎臓病患者の推定糸球体濾過量推移に関連する因子の検討. 第 61 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, 岡山市, 2016.
- PD16015: 南部路治, 古波蔵健太郎, 呉屋太造, 嶺井陽, 池宮秀一郎, 天久達二, 佐久間博明, 新里朋子, 相澤直輝, 浅田宏史, 大屋祐輔: 中等度~高度慢性腎臓病患者における歩行習慣の有無と透析導入の関連. 第 7 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会. 茨城, 2016.
- PD16016: 古波蔵健太郎: 無症候性高尿酸血症は慢性腎臓病の原因か? 結果か?. 第 50 回日本痛風核酸代謝学会総会, シンポジウム東京, 2016.
- PD16017: 新里勇樹: Bacillus cereus による再燃性腹膜炎に対して, 一期的カテーテル入れ替え術を施行し, 腹膜透析を継続し得た一症例. 第 22 回日本腹膜透析学会学術集会. 北海道, 2016.
- PD16018: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 塩田和誉, 座間味亮, 金城孝典, 山里正演, 石田明夫, 崎間敦, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における腎内細動脈病変と血清補体 C3, 血清尿酸との関連. 第 39 回日本高血圧学会総会. 宮城, 2016.

- PD16019: 塩田和誉, 崎間敦, 山里正演, 中村義人, 又吉哲太郎, 田名毅, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 肥満, 腹部肥満, メタボリックシンドロームを有する外来患者における血清尿酸値と尿酸排泄率についての検討. 第39回日本高血圧学会総会, 宮城, 2016.
- PD16020: 安仁屋文香, 崎間敦, 小浜敬子, 又吉哲太郎, 山里正演, 古波蔵健太郎, 石田明夫, 大屋祐輔: 複合的な生活習慣の修正 高血圧患者における運動・身体活動と食塩摂取量の関係. 第39回日本高血圧学会総会, 宮城, 2016.
- PD16021: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 塩田和誉, 座間味亮, 金城孝典, 山里正演, 石田明夫, 崎間敦, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における腎内細動脈病変と血清補体C3, 血清尿酸との関連. 第39回日本高血圧学会総会. 宮城, 2016.
- PD16022: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 高血圧の個別化医療 慢性腎臓病合併高血圧患者の腎不全リスクと病態に基づいた個別化治療. シンポジウム第39回日本高血圧学会総会, 宮城, 2016.
- PD16023: 砂川祥頌, 古波蔵健太郎, 田名毅, 宮城剛志, 山里正演, 石田明夫, 崎間敦, 井関邦敏, 大屋祐輔: 高血圧患者の血圧および腎機能に対するキサランオキシダーゼ阻害薬の短期効果. 第39回日本高血圧学会総会. 宮城, 2016.
- PD16024: 仲村浩, 間佐知代, 玉城勝代, 仲村なおみ: 透析室における患者ベッド周辺の血液汚染調査. 第34回沖縄県人工透析研究会, 沖縄県, 2016
- PD16025: 宮坂麻里, 間佐知代, 仲村なおみ: 言語, 文化的違いをもった患者への指導について. 第34回沖縄県人工透析研究会, 沖縄県, 2016.

[目次へ戻る](#)

臨床研究教育管理センター

A. 研究課題

① 臨床研究教育プログラム参加医師の背景分析に基づくキャリアパスの提案(池原由美/大城絢子/齋藤麻衣子/植田真一郎)

臨床研究教育は組織のリスク管理として重要であると共に、自らの臨床的疑問の解決を通して診療の質向上に取り組むことができる医師の育成が可能になれば、医療機関全体の質の向上、優れた人材の獲得をもたらし、結果的に組織にとって有益であると考える。本研究は組織による臨床研究の人材育成を促すため、琉球大学が提供する教育プログラムを活用した医師のキャリアパス案を作成した。

② 循環器内科における医師主導臨床試験の特性を考慮した品質管理(池原由美/植田真一郎)

循環器領域の臨床試験は、真のエンドポイントでの試験実施は重要ではあるが、真のエンドポイントの総死亡や心血管イベントをおく場合、症例数の増大による多施設実施や、試験期間が長期化など「大規模化」の特徴がある。試験の大規模化は、統計学的検出力の高さや結果の一般化の観点から非常に有効である一方、品質管理の点からは参加施設の質が一定で

はないことから、施設数 症例数の増加に比例してリスクは増加する。

全国規模の多施設共同試験において、品質管理上ハイリスクな施設を特定し、オンサイトモニタリングの実施により早期の是正を促すため、セントラルモニタリングで活用可能なリスクインジゲーターの探索を行う。

③ 薬剤師の臨床研究に対する認識及びその現状と課題(亀田美保/竹本貴明/有村典謙/中村克徳/植田真一郎)

臨床研究(医学系研究)は、医師を始めとする多くの医療者が行っているが、申請する医療者に偏りがみられる。薬剤師として臨床研究の支援を業務として行っているが、学会発表は活発に行っているものの、研究として申請数が少ないと感じたため、同じ薬剤師が臨床研究に対してどのような認識を持っているのかについて、調査を行なった。対象とする薬剤師は、大学病院を始めとする病院薬剤師を始め、薬局薬剤師にも行なった。その結果を踏まえて現状を報告し、さらにその課題について検討し報告した。

B. 研究業績

総説

RD16001: 池原由美, 植田真一郎 臨床研究にモニタリングや監査はどこまで必要か 循環器内科 276-280, 科学評論社, 東京 2016. (B)

国内学会発表

PD16001: 池原由美, 大城絢子, 齋藤麻衣子, 植田真一郎 臨床研究教育プログラム参加医師の背景分析に基づくキャリアパスの提案 第37回日本臨床薬理学会学術総会 鳥取

PD16002: 池原由美, 植田真一郎 循環器内科における医師主導臨床試験の特性を考慮した品質管理 第64回日本心臓病学会学術集会 東京

PD16003: 亀田美保, 竹本貴明, 有村典謙, 中村克徳, 植田真一郎 薬剤師の臨床研究に対する

[目次へ戻る](#)

形成外科

A. 研究課題

1. 陥凹性病変に対する培養脂肪幹細胞移植

(清水雄介, 山崎俊, 木内智喜, 久場良吾, 北畑伶奈)

顔面陥凹性病変に対する自己組織由来の培養脂肪幹細胞移植の臨床研究を行った。本研究は国内初の陥凹性病変に対する培養脂肪幹細胞移植と考えられた。

2. コード付きライト付筋鈎の開発(清水雄介)

先端がLEDで発光する電池内蔵コードレス筋鈎の開発を行った。

3. 脂肪幹細胞シート作製(清水雄介)

患者さんからいただいた脂肪幹細胞を用いて脂肪幹細胞シートの作製を行った。

4. リンパ節培養(山崎俊, 清水雄介)

患者さんからいただいたリンパ節を分離して、培養するための組成の観察を行った。

5. 国際医療拠点を目指した琉球大学での再生医療基盤形成(清水雄介)

第一内科, 再生医学講座と共に, 脂肪幹細胞による肝硬変治療のための研究準備を行った。

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題

1. 学校保健

- 1) 青少年のソーシャル・キャピタルと健康に関する社会疫学的研究
- 2) 児童思春期の心理社会的学校環境と健康に関する疫学研究
- 3) 児童思春期の身体活動・体力と学力向上に関する縦断研究
- 4) 児童思春期の不登校に関するコホート研究
- 5) 学校健康教育とライフスキルに関する研究
- 6) 児童思春期の身体活動量質問項目に関する validation study (桜美林大学, 国立健康・栄養研究所との共同研究)

2. 社会疫学・行動疫学

- 1) 地域住民の健康に関する社会的決定要因について
- 2) 地域住民の身体活動と近隣環境との関連について
- 3) 沖縄県の青少年のヘルスリスク行動の年次推移

について

- 4) 児童思春期のヘルスリスク行動と関連要因について
- 5) 児童思春期のヘルスリスク行動のクラスタリングについて
- 6) 児童思春期における喫煙・飲酒・薬物乱用防止に関する介入研究
- 7) 児童思春期における心の健康に関する介入研究
- 8) 青少年のリスク性行動予防に関する行動疫学研究
- 9) 青少年の身体活動量の測定と環境要因に関する研究
- 10) 加速度計を用いた青少年の身体活動量測定とその決定要因について
- 11) 長期的健康情報介入により, 食行動は変化するか? (放送大学チャンプルスタディとの共同研究)
- 12) 大規模食育介入が働き世代の健康を改善させるか? (健康行動実践モデル実証事業, 沖縄県との共同研究)

B. 研究業績

原著

- OD16001: Taba M, Uza M, Toyama Y, Takakura M. Relationship between individual-level social capital including social trust, traditional local events and Moai, and mental health among middle-aged adults in Okinawa. *Ryukyu Medical Journal* 35: 7-19, 2016. (B)
- OD16002: 我那覇ゆりか, 小林稔, 高倉実, 森山克子. 学校給食における食物アレルギー対応の実態および食物アレルギー対応児童生徒の割合に対する医師の診断の有無の影響. *学校保健研究* 58: 208-214, 2016. (B)

総説

- RD16001: 高倉実. 沖縄からみた社会関係と健康. *日本健康教育学会誌* 24: 239-244, 2016. (B)
doi:10.11260/kenkokyoiku.24.239

国際学会発表

- PI16001: Takakura M, Miyagi M, Ueji M, Kobayashi M, Kurihara A. Collective efficacy in school and neighborhood and health among youth: regional differences across three prefectures in Japan. 48th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference. 1-013-P. Abstract 54, 2016 Sep. 17 (16-19); Tokyo, Japan.
- PI16002: Aniya F, Sakima A, Todoriki H, Kohama K, Shirai K, Okumura K, Takakura M, Kinjo N, Kamiya Y, Takemura K, Ohya Y. Association between drinking habit and food intake in general population of Okinawa. The 6th Asian Congress of Health Psychology. 2016 July 24 (23-24); PACIFICO Yokohama, Japan.
- PI16003: Takakura M, Miyagi M, Kobayashi M, Ueji M, Kurihara A. The relative associations of neighborhood and school social capital with adolescent alcohol use. European Journal of Public Health 2016;26(suppl.1): ckw174.128. 9th European Public Health Conference. 2016 Nov. 11 (9-12); Vienna, Austria.
- PI16004: Kobayashi M, Takakura M, Asikin Y, Ganaha Y, Fujita T, Yogi Y, Kakazu K. Relationship between critical-thinking and decision-making in exercise and lifestyle in adolescents. European Journal of Public Health 2016;26(suppl.1):475. 9th European Public Health Conference. 2016 Nov. 10 (9-12); Vienna, Austria.
- PI16005: Takakura M, Miyagi M, Yogi Y, Kyan A, Kobayashi M. Associations between physical activity, physical fitness, and academic achievement among junior high school students in Okinawa, Japan. The 6th ISPAH International Congress on Physical Activity and Public Health. Abstract 320, 2016 Nov. 17 (16-19); Bangkok, Thailand.
- PI16006: Kyan A, Takakura M, Miyagi M, Yogi Y, Kobayashi M. Independent influence of physical fitness components on academic achievement among junior high school students in Okinawa, Japan. The 6th ISPAH International Congress on Physical Activity and Public Health. Abstract 321, 2016 Nov. 17 (16-19); Bangkok, Thailand.
- PI16007: Kobayashi M, Takakura M, Fujita T, Yogi Y, Kakazu K, Kyan A. The relation between exercise motivation and critical thinking and judgement in junior high school physical education class. The 6th ISPAH International Congress on Physical Activity and Public Health. Abstract 516, 2016 Nov. 18 (16-19); Bangkok, Thailand.

国内学会発表

- PD16001: 高倉実. 結でつくる健康教育・ヘルスプロモーション: 沖縄からみた社会関係と健康. 第25回日本健康教育学会学術大会学会長講演. 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 22-23, 2016.
- PD16002: 喜屋武享, 高倉実, 宮城政也. 思春期にアクティブカウチポテト現象は起こりうるのか? 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 86, 2016.
- PD16003: 和氣則江, 高倉実. 大学生の適量飲酒の認識と飲酒行動との関連 -アルコール感受

- 性のちがいによる検討-. 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 88, 2016.
- PD16004: 上地勝, 高倉実, 宮城政也, 荒井信成, 栗原淳. 高校生の健康リスク行動と社会経済的要因との関連. 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 89, 2016.
- PD16005: 高倉実, 宮城政也, 上地勝, 小林稔, 栗原淳. 青少年における集合的効力の測定と健康関連指標との関連. 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 101, 2016.
- PD16006: 田場真由美, 高倉実, 宮城政也. 沖縄の中老年における精神的健康と社会的信頼と地域伝統行事, 模合を含む個人レベルのソーシャル・キャピタルとの関連. 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 103, 2016.
- PD16007: 朝倉敬子, 等々力英美, 高倉実. 小学校高学年児童の栄養知識, 食品摂取に対する態度, および実際の食品摂取量の3因子の関連. 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 110, 2016.
- PD16008: 等々力英美, 加藤潤三, 朝倉敬子, 高倉実. 小学校高学年児童の家族機能と栄養知識および食事摂取行動との関連性 -八重瀬町食育スタディの結果から-. 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 111, 2016.
- PD16009: 加藤潤三, 等々力英美, 朝倉敬子, 高倉実. 家族機能からみた食事摂取行動の心理的モデルの検討 -八重瀬町食育スタディの知見から-. 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 112, 2016.
- PD16010: 小浜敬子, 崎間敦, 等々力英美, 安仁屋文香, 神谷義人, 白井こころ, 高倉実, 金城昇. 沖縄県在住の女性における体格と関連要因の検討. 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 123, 2016.
- PD16011: 小林稔, 高倉実, 宮城政也, 喜屋武享. 中学校体育授業における思考力・判断力とその関連要因に関する研究. 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 148, 2016.
- PD16012: 神谷義人, 白井こころ, 高倉実, 安仁屋文香, 小浜敬子, 崎間敦, 等々力英美, 金城昇. 「信頼感」と「主観的健康感」の関係は地域によって異なるか? 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 168, 2016.
- PD16013: 安仁屋文香, 等々力英美, 崎間敦, 小浜敬子, 神谷義人, 白井こころ, 高倉実, 金城昇. エネルギー産生栄養素の摂取状況と年齢, BMI の関係. 日本健康教育学会誌, 24(Suppl): 173, 2016.
- PD16014: 喜屋武享, 高倉実, 宮城政也. 中学生の身体活動と学業成績との関連における有酸素能力の介在について. 第19回日本運動疫学会学術総会プログラム 54, 2016. 第19回日本運動疫学会学術総会. 2016 Jun. 19(18-19); 早稲田大学, 東京.
- PD16015: 安仁屋文香, 崎間敦, 等々力英美, 小浜敬子, 白井こころ, 奥村耕一郎, 高倉実, 金城昇, 神谷義人, 武村克哉, 大屋祐輔. 一般集団における飲酒量と体格, 食塩, 野菜, 果実の摂取量の関係: 簡易型自記式食事歴法質問票を用いた検討. 第39回日本高血圧学会総会. 2016 Sep. 30-Oct 2; 仙台国際センター, 宮城.
- PD16016: 崎間敦, 等々力英美, 白井こころ, 奥村耕一郎, 安仁屋文香, 小浜敬子, 神谷義人, 高倉実, 金城昇, 武村克哉, 大屋祐輔. 食事情報介入とソーシャル・キャピタルを活用した健康づくりの実践. 第39回日本高血圧学会総会. 2016 Sep. 30-Oct 2; 仙台国際センター, 宮城.
- PD16017: 小浜敬子, 崎間敦, 安仁屋文香, 等々力英美, 白井こころ, 奥村耕一郎, 神谷義人,

高倉実, 金城昇, 武村克哉, 大屋祐輔. 沖縄県在住の小学生, 保護者および地域住民における栄養課題. 第 39 回日本高血圧学会総会. 2016 Sep. 30-Oct 2; 仙台国際センター, 宮城.

- PD16018: 上地勝, 高倉実, 荒井信成, 宮城政也. 社会経済的要因が高校生の保健行動に及ぼす影響. 日本公衆衛生雑誌 2016; 63(10): 438.
- PD16019: 神谷義人, 小浜敬子, 白井こころ, 高倉実, 等々力英美. 地域健康づくりと住民の body mass index. 日本公衆衛生雑誌 2016; 63(10): 529.
- PD16020: 小浜敬子, 神谷義人, 白井こころ, 高倉実, 等々力英美. 島嶼県沖縄に在住する小学児童の栄養とその課題. 日本公衆衛生雑誌 2016; 63(10): 628.
- PD16021: 小浜敬子, 崎間敦, 高倉実, 白井こころ, 安仁屋文香, 神谷義人, 町田貴和子, 與儀わかな, 金城昇, 等々力英美, 奥村耕一郎, 武村克哉, 大屋祐輔. 沖縄県に在住する小学児童の栄養とその課題: 琉球大学ゆい健康プロジェクトベースライン調査報告. 第 48 回沖縄県公衆衛生学会抄録集 5, 2016. 第 48 回沖縄県公衆衛生学会. 2016 Nov. 4; 那覇.
- PD16022: 安仁屋文香, 白井こころ, 崎間敦, 等々力英美, 小浜敬子, 町田貴和子, 與儀わかな, 島袋真澄, 神谷義人, 奥村耕一郎, 高倉実, 金城昇, 武村克哉, 大屋祐輔. 沖縄県在住の地域住民における多量飲酒者の年代別食生活実態: 琉球大学ゆい健康プロジェクトベースライン調査報告. 第 48 回沖縄県公衆衛生学会抄録集 6, 2016. 第 48 回沖縄県公衆衛生学会. 2016 Nov. 4; 那覇.
- PD16023: 神谷義人, 高倉実, 金城昇, 崎間敦, 白井こころ, 安仁屋文香, 小浜敬子, 町田貴和子, 與儀わかな, 島袋真澄, 等々力英美, 奥村耕一郎, 武村克哉, 大屋祐輔. 沖縄県在住の成人における推奨身体活動とソーシャル・キャピタルとの関連: 琉球大学ゆい健康プロジェクトベースライン調査報告. 第 48 回沖縄県公衆衛生学会抄録集 7-8, 2016. 第 48 回沖縄県公衆衛生学会. 2016 Nov. 4; 那覇.
- PD16024: 等々力英美, 高倉実. 沖縄県一般住民の沖縄特産野菜摂取量とその特徴: 平成 23 年度沖縄県県民健康・栄養調査の解析. 第 48 回沖縄県公衆衛生学会抄録集 12-13, 2016. 第 48 回沖縄県公衆衛生学会. 2016 Nov. 4; 那覇.
- PD16025: 高倉実, 等々力英美. 健康おきなわ 21 の認知状況と健康指標との関連: 平成 23 年度沖縄県県民健康・栄養調査の解析. 第 48 回沖縄県公衆衛生学会抄録集 14, 2016. 第 48 回沖縄県公衆衛生学会. 2016 Nov. 4; 那覇.

その他の刊行物

- MD16001: 高倉実. 結でつくる健康教育・ヘルスプロモーション. 日本健康教育学会誌 24: 1-2, 2016. doi:10.11260/kenkokyoiku.24.1

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

日本は諸外国に例をみない速さで高齢化が進行しており、団塊の世代が75歳以上となる平成37年(2025年)以降は、国民の医療・介護を必要とする人が現在より300万人以上増加し、入院患者数は2008年度の3倍以上、年間死亡患者数は1.5倍の約160万人と予想され、地域包括ケアシステムの構築が急務の課題となっている。さらに、慣れ親しんだ地で最期までその人らしく生きることを支えるには、対象の多様な医療・健康ニーズに適切に対応できる能力と、対象を全人的に理解し包括的にケアを展開できる能力を備える看護師の育成が求められている。

このような時代の要請に対応すべく、保健学科基礎看護学分野では、地域(家族)の受け入れ体制の構築、看護師不足の解消および看護教育のあり方など地域包括ケアシステムの構築に対する課題に対し、教育・研究を通し積極的に取り組んでいます。

看護師のワークライフバランスと精神健康との関連及び職場内信頼感による緩衝作用

看護師不足の解消については、沖縄県内の看護師2595名を対象に調査を行った結果、看護師の職場内信頼感(Work-place social capital)はワークファミリーコンフリクトに伴う精神健康の悪化を有意に緩衝することが明らかになり、職場内信頼感の向上に向けた取り組みを推進しています。

看護師の死生観とターミナルケア態度や有益性との関連及び看護教育との関連

看護教育のあり方については、沖縄県内の看護師1470名を対象に死生観とターミナルケア態度の積極性について検討した結果、「死の恐怖」、「死の回避」および「逃避型受容」がターミナルケア態度の積極性に対して負の影響を与えること、「死の回避」は学生

時代と臨床での教育や研修により改善することを明らかにし、死生観の醸成に向けた系統的に学習できる教育プログラムの構築に向けた取り組みを継続して行なっています。また、看護現任教育として、琉球大学医学部附属病院看護部と協働して在宅療養支援における実践能力養成プログラムの構築を目指し、「急性期医療を担う病院看護師と在宅医療を担う訪問看護師の相互研修」等を行なっています。

地域住民の親扶養意識と経済状況との関連及びソーシャルキャピタル(地域愛着)による緩衝作用

地域(家族)の受け入れ体制については、沖縄県の20歳以上の地域住民2,663名を対象とした調査の結果、経済状況の低さが親扶養意識の低さに影響を及ぼすこと、経済状況が低い状況においても地域愛着(ソーシャルキャピタル)の向上によって親扶養意識は高まることを明らかにし、地域の物理的な環境整備とともに、地域住民のネットワーク形成につながるような施策を取り入れた地域づくりの重要性を示しました。

地域住民の主観的健康とソーシャルキャピタルとの関連及び健康関連行動による媒介モデルの検証

地域社会における人々の信頼関係や結びつきを表すソーシャルキャピタルは、健康を支え、守るための社会環境整備目標の一つに挙げられている。当研究室における市街地および農村地の地域住民を対象とした研究結果より、ソーシャルキャピタルが健康関連行動に良好に作用し、その関連の大きさ(強さ)は性別や年代で異なることを明らかにし、国内外の学会等で報告している。ソーシャルキャピタルを基盤とした地域全体の健康づくりを推進していくシステムの構築は、地域住民の心身の健康問題を改善す

る有効なアプローチとなることが示唆された。

琉球大学医学部附属病院看護部との看護研究ユニフィケーション

琉球大学医学部保健学科と琉球大学医学部附属病院看護部との「看護研究ユニフィケーション」は、平成24年度に「ユニフィケーション委員会」の設置を機に現在まで継続的に取り組まれています。基礎看護学分野では「継続看護に向けた心不全患者の看護サマリーのあり方について」「経口栄養開始訓練に伴い経鼻胃チューブへ変更による呼吸機能への影響の検証」「放射性ヨード内用療法を受ける患者に対するオリエンテーション用DVD導入による不安軽減効果の検証」「脳の障害部位および高次脳機能障害と転倒・転落の関連」「PET-CTにおける看護師の被ばく線量と看護行為との関連」など臨床看護の質の向上に取り組んでいます。

新人看護師の臨床実践能力向上に向けたプリセプターシップの教育効果に関する研究

本研究室では、新人看護師の臨床実践能力に関連するプリセプターシップの教育効果に関する研究に取り組んでいます。沖縄県内の新人看護師252名、

プリセプター看護師254名を対象に調査を行いました。

- ・新人看護師の臨床実践能力に関連する要因の整理・測定ツールの開発(眞榮城先生・唯子の研究)
- ・新人看護師の成長促進因子となる「ロールモデル」としてのプリセプターの存在(眞榮城先生・茜の研究)

- ・プリセプターの看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果

プリセプター看護師を対象とした、看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果について検証した結果、管理的な組織風土と看護実践能力との有意な関連が認められ、その関連性には批判的思考態度が媒介していることが明らかとなった。管理的な組織風土により、プリセプターの批判的思考が育成され、看護実践能力が向上することが示唆された。看護師長や教育担当部門の管理者による、プリセプター準備教育指導や定期的なフィードバック、研修会の実施等、管理の行き届いた組織風土を構築することで、プリセプター看護師の批判的思考が育成され、看護実践能力向上につながることを示唆された。

B. 研究業績

原著

- OD16001: Toyosato T, Iha Y, Takahara M, Yokota T, Koja Y. The moderating effect of spiritual well-being on the association between depressive state and living arrangement in the elderly in rural Okinawa: The Japanese Society of Human Ecology, 82(2) 59-71, 2016. (B)
- OD16002: 山内正三, 豊里竹彦, 高原美鈴, 與古田孝夫: 救急看護師の職場および家族看護ストレスが抑うつ傾向に及ぼす影響, 琉球医学会誌, 35(1-4):31-39, 2016. (B)
- OD16003: Nakama R, Shingaki A, Miyazato H, Higa R, Nagamoto C, Hamamoto K, Ueda S, Hachiman T, Touma Y, Miyagi K, Kawahara R, Toyosato T, Hirai I: Current status of extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* in Okinawa prefecture, Japan, Journal of Infection and (B)

Chemotherapy, 22(5):281-286, 2016.

- OD16004: Toyosato T, Nakada T and Koja Y: The moderating effect of supervisor and coworker support on the association between work-family conflict and psychological distress in nurses in Okinawa, Japan, Ryukyu Medical Journal, 35(1-4):41-50, 2016. (B)

症例報告

- CI16001: Hamamoto K, Ueda S, Toyosato T, Yamamoto Y and Hirai I: High prevalence of chromosomal blaCTX-M-14 in Escherichia coli isolates possessing blaCTX-M-14, American Society for Microbiology, 60(4): 2582-2584, 2016.
doi:10.1128/AAC.00108-162016.

国内学会発表

- PD16001: 宮里鈴奈, 兼城辰彦, 當山千加子, 比嘉尚子, 仲地杏奈, 新垣咲姫, 宜保琴乃, 友利真奈美, 伊古優奈, 豊里竹彦: 脳の障害部位および高次脳機能障害と転倒・転落の関連-第2報-. 第47回日本看護学会急性期看護学術集会, 沖縄県, 2016.
- PD16002: 武田尚美, 大嶺園枝, 川上美幸, 宮城智子, 新城綾乃, 城間葵, 儀部育枝, 豊里竹彦: PET/CTにおける看護師の被ばく線量と看護行為の関連. 第47回日本看護学会急性期看護学術集会, 沖縄県, 2016.

その他の刊行物

- MD16001: 眞榮城千夏子, 古謝安子, 國吉緑, 與古田孝夫, 豊里竹彦, 遠藤由美子, 高原美鈴, 平安名由美子: 平成26-29年度 琉球大学「ちゅら島の未来を創る知の津梁」島嶼医療における看護職の臨床看護研究育成-平成28年度 事業報告書-, 1-115, 2016.
- MD16002: 松川はな, 眞榮城千夏子, 平安名由美子, 豊里竹彦: 新人看護師における患者とのコミュニケーションスキルと組織風土との関連. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 44: 113-116, 2016.
- MD16003: 島唯子, 眞榮城千夏子, 平安波由美子, 豊里竹彦: 「新人看護師から見たプリセプターのロールモデル行動尺度」の信頼性・妥当性の検討. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 44:121-124, 2016.
- MD16004: 比屋根夏希, 眞榮城千夏子, 平安波由美子, 豊里竹彦: プリセプターの看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考態度の媒介効果. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 44:125-128, 2016.
- MD16005: 仲本兼人, 豊里竹彦, 眞榮城千夏子, 平安名由美子: 職業経験年数別に検討した看護師における職業性ストレスが抑うつに及ぼす影響. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 44:129-132, 2016.
- MD16006: 旗武恭兵, 豊里竹彦, 眞榮城千夏子, 平安名由美子: 沖縄県の病院看護師の死生観とターミナルケア態度との関連について. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 44:133-136, 2016.

- MD16007: 嘉川すずか, 眞榮城千夏子, 平安名由美子, 豊里竹彦: ジャズを用いた刺激的音楽聴取が心身の活発化にああ得る影響. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 44:137-140, 2016.
- MD16008: 徳元裕子, 豊里竹彦, 眞榮城千夏子, 平安名由美子: 沖縄県A町の地域住民の経済状況と地域愛着が親扶養意識に及ぼす影響について. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 44:141-144, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 若年世代および中高生における子宮頸がん予防の普及・啓発に関する調査研究(砂川洋子, 照屋典子)

近年, 子宮頸がんの発症が20~30歳代で増加傾向にあり, 若年女性における子宮頸がん予防が急務な課題となっている。そこで, 我々は, 子宮頸がん予防・啓発活動を行う上での示唆を得ることを目的として, 県内の女子大学生, 専門学校生を対象とした意識調査を実施した。その結果, 調査対象となって女子大学生や専門学校生の子宮頸がん検診受診率は1割程度とかなり低く, 子宮頸がんの原因やリスクファクター, 子宮頸がん検診を定期的を受診する必要性があること等の認知度も低いことが明らかとなった。また, 女子中高生の健康管理を担う養護教諭を対象として, 子宮頸がん予防・啓発に関する意識調査も実施した。その結果, 対象の約6割が女子生徒より子宮頸がん予防ワクチン接種に関する相談を受け, うち約半数が対応に困った経験を有していることが明らかとなった。以上のことから, 20~30歳代の若年世代の女性や女子中高生とその保護者, 養護教諭などを対象として, 子宮頸がん予防ワクチン接種に関する情報のみならず, 予防を含む子宮頸がん全般に関する正しい知識や情報について, 広く普及啓発を行っていく必要性が示唆された。これまでの研究成果をもとに, 今後は, 若年世代のみならず, さらに中高生を対象としたがん教育を実施し, 子宮頸がんの予防・普及啓発に努めていくことを計画している。本研究は, 2013~2015年度科学研究費補助金基盤研究(C)「若年女性の子宮頸がん予防・啓発に向けたピアサポーターによる教育支援」に引き続いて, 2016年度からは, 科学研究費補助金基盤研究(C)「中高生への子宮頸がん予防啓発に向けた教育支援-ピアエジュケーションの実践と評価-」の助成を受けて行っており, 現在も継続中である。

2. 沖縄県内におけるがん患者の在宅療養支援に関する研究(照屋典子, 砂川洋子)

これまで, 我々は, 沖縄県全域にわたるがん患者の在宅療養移行を促進, または阻害する具体的要因を明らかにし, がん患者における在宅療養支援ネットワーク構築に向けた課題について検討することを目的とした調査研究に取り組んできた。その結果, がん患者の在宅緩和ケアの促進にあたっては, 在宅療養を希望するがん患者がより円滑に在宅療養へ移行できるような在宅医療体制および家族の介護体制を支援する環境整備を早急に行う必要性が示唆された。

今後, 家族の介護体制を支援する体制として, 緩和ケアボランティアを地域で拡大するための課題を検討するために, 病院で活動している緩和ケアボランティアへのインタビュー調査を行った。その結果, 一般市民における緩和ケアやがん看護についての知識や理解がまだ不足しているため, 緩和ケアボランティアのなり手がなく, 人材確保が困難であることが明らかとなったことから, 今後, 在宅緩和ケアの推進に向けては住民へさらなる啓発の必要性が示唆された。そこで, 最期まで自分らしく暮らせるための地域づくりをテーマとして, 一般市民, 医療従事者, 介護・福祉関係者を対象としたワークショップを開催した。その結果, 地域住民や医療, 介護福祉関係者が集い, 終末期の過ごし方や在宅緩和ケアの促進に向けた地域づくりについて考える機会をもつことで当事者意識の促進, 人材の発掘, 地域力の向上が期待できることが示唆された。本成果については, 第21回日本緩和医療学会学術大会にて示説発表を行った。

3. 多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する教育共同体の構築に関する研究(砂川洋子, 照屋典子)

当教室では, 2012年度, 文部科学省大学教育推進経

費「大学間連携共同教育推進プログラム」に採択された事業「多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する教育共同体の構築」(代表校：福岡県立大学，事業期間：2012～2016年度)に参加している。本事業は，九州・沖縄の看護系大学8校(福岡県立大学，琉球大学，沖縄県立看護大学，名桜大学，国際医療福祉大学，産業医科大学，聖マリア学院大学，日本赤十字九州国際看護大学)とステークホルダー5団体(国立国際医療研究センター，兵庫県災害医療センター，福岡健看護協会，沖縄県看護協会，福岡看護eラーニング研究会)が連携し，これからのグローバル社会における多様な価値観を尊重し，我が国のみならず，国際社会に寄与しうる人材を育成することを目的としている。即ち，全学生の単一価値観からの脱却を図る中で，しなやかな使命感を育成し，困難に屈することなく，継続して成長していくことのできる看護職者を養成すること，並びに，各大学における特徴科目の相互受講により国際協力や災害看護を高度に実践できる看護職を養成することを目指している。

本事業では，単一価値観からの脱却を目指した教育の『基盤的取組』として，規律性，協調性，積極性の育成を念頭に置いた「キャリア像確立講義」，卒業生や災害看護，国際協力の分野で活躍しているスペシャリストとの交流ができる「ナースィングキャリアカフェの開催」の実施，さらに，『先端的取組』として，各大学が開講している「特徴科目の単位互換・相互受講」，及び8大学合同による国内外の「短期研修」を実施することによって，多様な価値を理解し共有できる学生の養成を目指しており，現在，進行中である。なお，本取組の成果については，第36回日本看護科学学会学術集会にて交流集会および示説発表を行い，公表した。

4. 発達障害傾向のある看護学生への支援に関する研究(砂川洋子，照屋典子)

2015年度より科学研究委助成事業基盤研究(B)「発達障害傾向のある看護学生への現任教育まで含めた適応支援ガイドラインの作成」(代表者：防衛医科大学校安酸史子)の共同研究者として参加し，発達障害傾向のある看護学生が，就職後，臨床現場に適応し活躍する

ための適応支援ガイドライン作成に向けて取り組んでいる。2013年度科学研究費助成事業基盤研究(B)「看護系大学における発達障害傾向学生に対するサポートスペクトラム構築に関する研究」において，発達障害傾向が推察される学生に対し，早期から学習支援が行えるよう行動特性チェックリストの開発を行ったが，本研究では，看護教員，病院看護管理者を対象とした調査結果をもとに，発達障害傾向のある看護学生への適応支援ガイドラインを作成し，そのガイドラインの適用可能性について評価することを計画している。本取組については，第36回日本看護科学学会学術集会の交流集会にて発表し，他会員との情報交換を行った。

5. 感染看護・感染制御に関する研究(大湾知子)

本学附属病院感染対策室の感染対策担当看護師ICN(Infection Control Nurse)として併任し，感染看護・感染制御に関する教育・実践・研究活動を行っている。米国と中国の専門家と国際性豊かな人材育成の検討を行っている。看護の知識体系と実践体系を統合し臨床指向の実践的院内感染対策における研究を行った。入院中の感染患者数の減少，病院内使用物品の有効性，病院経済の把握，専門職による質の高い感染看護の提供，新時代の実践的感染看護の専門家を育成する。

日本・中国・韓国の感染制御の専門家が集まる国際会議，第15回東アジア感染制御カンファレンス，中国において，「Specialty of the Infection Control Nurse in the Hospital and the Social Network」と題して招聘講演を行った。看護の人材育成と研究を進めるシステムの開発をめざし，個性，自主性を伸長することを重視した教育・研究を行っている。10年間にわたり構築した沖縄県ICNネットワーク世話人代表として県内看護師の協力を得て感染対策の地域連携を行っている。

6. 医療従事者の手洗い行動に関する研究(大湾知子)

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量，手洗い設備などの外的・物理的要因，理解度などの内的要因が相互に関連しており，単一的な教育では持続的な遵守率

の向上は望めない。そこで、看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い、手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

7. 尿失禁看護に関する研究(大湾知子)

コンチネンスアドバイザーとは、排便・排尿のコントロールを習得するプロセスに関わって、クライアントの日常生活にあった具体的な指導ができる能力(知識・技術・態度)を有する専門家である。排尿自立支援に関する人材育成のために、県内外・離島を含めた関連施設の協力を得ながら尿失禁に関する外来窓口相談、セミナー、電話相談、公開講座、勉強会、研修会を行い、啓発活動を行なっている。

沖縄県看護協会皮膚排泄ケア認定看護師教育課程主任教員として依頼されて研修生を対象に附属病院腎泌尿器外科失禁外来において患者相談や検査、失禁ケアなど実習指導を行った。さらに附属病院長と看護部長

の支援を得て、2016年に排尿ケアチームを発足した。排尿ケアチームによる排尿自立指導の目的は、患者に使用された尿道カテーテルを1日でも早く抜去し、尿路感染を防ぐとともに、排尿自立「排尿管理方法は問わず、自力で排尿管理が完結できること」の方向に導く。チームのメンバーは、専任の腎泌尿器外科医師、産婦人科医師、皮膚排泄ケア認定看護師、理学療法士、腎泌尿器外科・消化器外科・産婦人科の病棟看護師、医療支援課事務職員、コンチネンスアドバイザーから成る。

2016年3月の診療報酬改定による排尿自立指導料200点の算定に伴い、附属病院では、看護師と理学療法士がコンチネンスセミナーに参加して排尿ケアを学び、連携してワーキンググループを立ち上げ排尿自立指導マニュアルを作成した。病棟回診の実施、院内研修会開催して12月1日より排尿ケアチームとして病棟の医師・看護師と包括ケアを行い排尿に関する悩みを抱えている患者を支援している。

B. 研究業績

著書

- BD16001: 大湾知子. 慢性の排泄機能障害をもつ患者の看護. 成人看護学 慢性期看護論, 399-414, ヌーヴェルヒロカワ, 東京, 2016. (B)

原著

- OII16001: Teruya N and Sunagawa Y. Current situation and challenges for junior high and high school nurses in conducting education and raising awareness regarding cervical cancer orevention. Ryukyu Med. J. 1-4: 21-30, 2016. (A)
- OD16001: 潮平英郎, 仲松正司, 眞榮城咲子, 芦塚陵子, 富島美幸, 上地幸平, 大湾知子, 比嘉 太, 外間惟夫, 健山正男, 中村克徳, 藤田次郎. 手指消毒薬使用量を用いた感染対策チーム介入による院内感染対策の評価. 日本病院薬剤師会雑誌, Vol. 52, No. 8, 1039-1042, 2016. (B)

総説

- RD16001: 砂川洋子. わが国における緩和ケアの現状と課題. 平成28年度琉球大学公開講座 がん患者・家族を癒す緩和ケアの実際. 琉球大学. 1-5, 2016. (B)

国際学会発表

- PII16001: Owan Tomoko, Miyazato Minoru, Saito Seiichi. Prevalence of Urinary Disturbances

and its Risk Factor in a Day Service Center in the Elderly, 690, International Continence Society, in Tokyo 2016.

国内学会発表

- PD16001: 佐藤亜紀, 児玉裕美, 日高艶子, 砂川洋子, 照屋典子, 金城芳秀, 金城忍, 伊礼優, 下條三和, 山口みどり, 谷多江子, 石本祥子, 小浜さつき, 小手川良江, 藤野靖博, 吉田恭子, 松浦賢長. 大学間連携事業による看護学生のキャリア像形成への支援の評価-NCC参加者の主観的評価にみる学年別特徴-. 第36回日本看護科学学会学術集会講演集, 885, 東京, 2016.
- PD16002: 山住康恵, 北川明, 安酸史子, 日高艶子, 安藤満代, 谷多江子, 吉武美佐子, 藤川真紀, 福島龍子, 梅崎節子, 砂川洋子, 照屋典子, 金城芳秀, 宮林郁子, 正野逸子, 佐藤亜紀, 松浦賢長, 原田直樹, 増満誠. 発達障害傾向の学生への学習支援について考える. 第36回日本看護科学学会学術集会講演集, 1032, 東京, 2016.
- PD16003: 増満誠, 正野逸子, 清水かおり, 秦野環, 牧内忍, 山名栄子, 照屋典子, 末永陽子, 斎藤ひさ子, 岡田なぎさ, 大島操, 佐和田重信, 木村弘江, 原田直樹, 永島由理子, 松浦賢長. 「しなやかな使命感」育成のための単位互換・相互受講制度の可能性～遠隔システムを用いた体験授業と効果～. 第36回日本看護科学学会学術集会講演集, 1072, 東京, 2016.
- PD16004: 照屋典子, 砂川洋子, 小橋川初美, 笹良剛史. 最後まで自分らしく暮らせるための地域づくりの推進に向けた取組と課題-地域住民, 医療, 介護・福祉関係者を対象としたワークショップを開催して-. 第21回日本緩和医療学会学術大会講演集, S549, 京都, 2016.
- PD16005: 照屋典子, 砂川洋子. ELNEC-J コアカリキュラムを活用したがん看護継続教育終了後の看護師の変化. 第30回日本がん看護学会学術集会講演集, 216, 千葉, 2016.
- PD16006: 大湾知子, 草地信也. これからはじめるサーベイランス, 第31回日本環境感染学会総会学術集会プログラム・抄録集, 京都, 178, 2016.
- PD16007: 潮平英郎, 仲松正司, 上地幸平, 武加竹咲子, 芦塚陵子, 大湾知子, 健山正男, 藤田次郎. PVL 産生 MRSA に対する薬物治療の調査, 第31回日本環境感染学会総会学術集会プログラム・抄録集, 京都, 461, 2016.
- PD16008: 平井 潤, 伊徳清貴, 芦塚陵子, 潮平英郎, 上地幸平, 武加竹咲子, 仲松正司, 原永修作, 大湾知子, 健山正男, 藤田次郎. 県内初の髄膜炎菌性肺炎症状と本邦と海外における髄膜炎菌性肺炎 73 例の後方視的検討: 第31回日本環境感染学会総会学術集会プログラム・抄録集, 京都, 496, 2016.

その他の刊行物

- MD16001: 砂川洋子, 照屋典子(分担). 福岡県立大学看護学部戦略連携室(編): 文部科学省大学間連携共同教育推進事業「多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する教育共同体の構築」平成27年度年次報告書, 2016.
- MD16002: Tomoko Owan. Specialty of the Infection Control Nurse and Incontinence Care Nursing, the First International Nurse Symposium, Samurai GATE, 6, 2016.
- MD16003: 大湾知子. 救急と減災の子供向けの教育, 第10回防災・環境シンポジウム, 37-44,

2016.

- MD16004: 大湾知子. 第 10 回沖縄県 ICN ネットワークセミナー(第 39 回勉強会)開催のご挨拶, 第 10 回沖縄県 ICN ネットワークセミナー(第 39 回勉強会)抄録集, 沖縄, 5-7, 2016.
- MD16005: 大湾知子. 第 6 回沖縄県インфекションコントロール研修会開催のご挨拶, 第 6 回沖縄県インфекションコントロール研修会抄録集, 沖縄, 1, 2016.
- MD16006: 大湾知子. 医学部・附属病院敷地内 上原キャンパスにおける花壇, 琉球大学環境報告書 Environmental Report 2016, 54, 2016.
- MD16007: 大湾知子. 琉歌の部, 琉球大学同窓会会報第 38 号, 沖縄, 25, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県島嶼地域における伝統的地域力と介護に関する研究(古謝 安子)

沖縄県の島嶼地域では介護体制未整備な中、伝統的な地域力(ユイマール)や地域愛着および親族や近隣からの支えあいによって、超高齢地域の介護は行われている。平成26年より運営費交付金特別経費を受け、島嶼地域4村および西原町を対象に20歳以上住民の健康観や介護支援の提供と受領、介護期の不安や暮らしについて調査を実施し、島嶼地域と西原町の地域力や健康課題への取り組み、高齢者支援を分析し、地域社会の扶養能力向上にむけた報告書を作成した。

2. 小離島で島内在宅介護看取りを可能にする要因の研究(古謝 安子)

超少子高齢人口減少社会になったわが国では、高齢者の心身機能の維持向上や介護重度化予防、QOL向上のための医療と介護が多職種連携の下、一体的に提供できる域包括ケアシステムの構築が推進されている。しかし、人口規模の小さい島嶼では、入所施設がなく民間事業所の参入やケアマネジャーが得られない島もある。28年よりI村において保健医療福祉関係者及び要介護者や介護看取り経験者に聞き取り調査を開始しており、順次M村、K村の調査を進め、島内在宅介護看取りを可能にする要因について解析する。

3. 島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成(古謝 安子)

琉球大学COC事業「ちゅら島の未来を創る知の津梁」の個別事業として26年度より配分を受け、八重山地区の看護職に対する集合研修及び研究病棟単位の継続的研究支援を実施し、施設内発表、県内発表等をサポートしている。この間の看護職の研究に関する実践力や環境に関する調査結果を報告し、院内研究発表の成

果と共に報告書を作成した。これらの成果を活かし、平成27年より県内民間病院看護師を対象に研究能力アップ公開講座を実施しており、看護職の研究成果は研究会での発表や臨床現場の業務改善、患者への看護ケア向上に活用されている。

4. 附属病院における在宅療養支援に係る看護職の実践力養成事業(古謝 安子)

在宅療養支援に係る看護職の実践力を養成するため、平成27年より沖縄県地域医療介護総合確保基金を受け琉大附属病院看護部と協働し、臨床と在宅の看護職の相互研修を実施している。その成果として病院と在宅の多職種連携が充実し、医療依存度の高い患者の在宅移行が増加している。また、病棟看護師と看護学教員との看護研究ユニフィケーションも継続的に実施され、集合研修や個別支援により院内発表はもとより、県内及び全国学会での発表数が増加している。

5. 質的研究方法修正版M-GTAによる研究(古謝 安子)

看護学の領域では、現象の多くが、看護を受ける人や看護を行う人の経験の理解を必要とし、質的研究が注目されている。当研究室では修正版M-GTAを用いて、女性アルコール依存症患者や新任訪問看護師、予後未告知患者を看護する看護師等の経験プロセスの研究を行い報告した。

6. ストレスマネジメントの研究(宮城 千賀子)

看護領域においては、看護師のバーンアウトについての研究が多くなされてきたが、高度化し拡大し続ける医療現場においては、その解決に至るには困難な状況が続いている。これは厚生労働省の看護師の離職理由の報告において、「健康状態(精神面)」が、「健康状態(身体面)」に次ぎ、上位にあることから伺える。さ

らにここ数年、新人看護師の離職率の高さが問題となり、その原因探求と様々な面からの対応策がとられている。離職原因の一つとされる新人看護師のバーンアウトについては、その予防対策として、今回、看護師養成課程から始めるストレスマネジメント心理教育が必要だと考え、マインドフルネスを取り入れた心理教

育プログラムの実施計画を立てた。実施後、その効果を分析し明らかにしていく。本研究は、2016年度科学研究費補助金基盤研究(C)「看護師養成課程から始めるマインドフルネスに基づくバーンアウト予防教育プログラム」の助成を受けて行なっている。

B. 研究業績

著書

BD16001: 古謝安子: 看護職と連携・協働することは何か. 新版在宅看護論, 木下由美子(編著), 149-168, 医歯薬出版, 東京, 2016. (B)

BD16002: 古謝安子: 多職種と連携・協働することは何か. 新版在宅看護論, 木下由美子(編著), 169-184, 医歯薬出版, 東京, 2016. (B)

原著

OI16001: Takehiko Toyosato, Yuuka Iha, Misuzu Takahara, Takao Yokota, Yasuko Koja. The moderating effect of spiritual well-being on the association between depressive state and living arrangement in the elderly in rural Okinawa. JAPANESE JOURNAL OF HEALTH AND HUMAN ECOLOGY 82(2): 59-71, 2016. doi:10.3861/jshhe.82.59. (A)

OI16002: Takehiko Toyosato, Takuto Nakada, Yasuko Koja. The moderating effect of supervisor and coworker support on the association between work-family conflict and psychological distress in nurses in Okinawa, Japan. Ryukyu Med. J. 35(1-4): 41-50, 2016. (A)

OD16001: 高原大介, 豊里竹彦, 高原美鈴, 與古田孝夫: 精神科スーパー救急病棟に勤務する看護師の社会的スキルがバーンアウトに及ぼす影響. 日本精神保健学会誌 25(1): 56-64, 2016. doi:10.20719/japmhn.15-024. (B)

OD16002: 山内正三, 豊里竹彦, 高原美鈴, 與古田孝夫: 救急看護師における職場関連ストレスおよび患者看護ストレスが抑うつ傾向に及ぼす影響. 琉球医学会誌 35(1-4): 31-40, 2016. (B)

国際学会発表

PI16001: Yasuko Koja, Natsuki Maezato, Hikaru Toguchi, Tamayo Hasegawa, Chihiro Kusuki, Yuko Kuniyoshi, Misuzu Takahara, Kyoko Miyagi, Takao Yokota. Factor Related to the Living Preferences During the Care Period for Residents of 4 Small Isolated Islands, Okinawa Prefecture. The 48th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 208, Tokyo 2016.

PI16002: Chihiro Kusuki, Tamayo Hasegawa, Misuzu Takahara, Hikaru Toguchi, Kyoko Miyagi, Yuko Kuniyoshi, Takehiko Toyosato, Takao Yokota, Yasuko Koja. Process of psychosocial conflict and the changing consciousness of female alcoholic

patients to decide the abstinence. The 48th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 195, Tokyo 2016.

PI16003: Misuzu Takahara, Tetuya Miyagi, Takehiko Toyosato, Yasuko Koja, Takao Yokota, Hikaru Toguchi, Tamayo Hasegawa, Yuko Kuniyoshi, Kyouko Miyagi, Chihiro Kusuki. The Effects of Social Skills Training(SST) Intervention on family of Schizophrenia Patients. The 48th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 192, Tokyo 2016.

PI16004: Hikaru Toguchi, Yasuko Koja, Takehiko Toyosato, Tamayo Hasegawa, Chihiro Kusuki, Misuzu Takahara, Kyoko Miyagi, Yuuko Kuniyoshi. Adaptation process of new visiting nurses from clinical care setting to visiting nursing care setting in Japan. The 48th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 240, Tokyo 2016.

国内学会発表

PD16001: 高志武千賀子, 松川綾乃, 屋良愛子, 上原佳代, 糸嶺京子, 古謝安子, 神里興太, 照屋孝二, 澗上竜也, 垣花学: 集中治療室における開心術患者の嚥下機能評価フローチャートの作成と妥当性の検証, 日本集中治療医学会雑誌, Vol. 23 Supplement, 146, 2016.

その他の刊行物

MD16001: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 島嶼地域における地域力と高齢者の介護に関連する調査報告書, 1-50, 2016.

MD16002: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 西原町における地域力(ユイマール)と高齢者の介護に関連する調査報告書, 1-57, 2016.

MD16003: 眞榮城千夏子, 古謝安子, 國吉緑, 與古田孝夫, 遠藤由美子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成-平成 27 年度事業報告書-, 1-106, 2016.

MD16004: 上原由華, 豊里竹彦, 古謝安子: 沖縄県の離島における行事参加状況と一般信頼感, 生きがい感との関連, 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 43, 149-152, 2016.

MD16005: 玉城あやな, 古謝安子, 豊里竹彦: 沖縄県の小離島における親扶養意識の要因と老後不安との関連, 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 43, 153-156, 2016.

MD16006: 前里夏紀, 古謝安子, 豊里竹彦: 沖縄県小離島における住民の要介護期の暮らし向きに関連する要因の検討, 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 43, 157-160, 2016.

MD16007: 兼島孝子, 豊里竹彦, 古謝安子: 地域高齢者の身体的衰えに対する心理的負担感とストレスコーピングとの関連, 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 43, 161-154, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県介護施設における高齢者虐待に関する研究
(國吉緑)
- 国内における施設内高齢者虐待の現状を把握するため、データベース(医中誌)を活用し、「高齢者虐待」「施設」「不適切なケア」をキーワードに文献収集を行った

結果 250 文献が収集された。また収集された文献を参考に作成した不適切なケアに関する 30 項目を用い、県内の介護施設における高齢者虐待行為及び不適切なケアに関する研究を推進している。

B. 研究業績

原著

- OD16001: 大津山優葵, 國吉緑. 看護職の高齢者虐待遭遇の可能性の意識とその関連要因について-救急外来に勤務する看護職へのアンケート調査をとおして-. 北海道科学大学研究紀要 第 41 号: 123-130, 2016. (B)

国内学会発表

- PD16001: 大津山優葵, 國吉緑. 救急外来に勤務する看護師の高齢者虐待に関する意識とエイジズム. 第 13 回高齢者虐待防止学会横浜大会, 2016.

その他の刊行物

- MD16001: 比嘉友美, 徳永さくら, 國吉緑. 高校生の認知症のある高齢者に対する知識と態度に関する調査研究. 平成 27 年度卒業研究論文集 43, 217-220, 2016.
- MD16002: 徳永さくら, 比嘉友美, 國吉緑. 高校生の認知症のある高齢者に対する知識と態度に関連する要因. 平成 27 年度卒業研究論文集 43, 221-224, 2016.
- MD16003: 眞榮城千夏子, 古謝安子, 國吉緑, 與古田孝夫, 遠藤由美子, 豊里竹彦, 高原美鈴. 平成 26-29 琉球大学「ちゅら島の未来を創る知の津梁」島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成-平成 27 年度 事業報告書-, 琉球大学医学部保健学科, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 妊娠中の出産準備状況が出産後の母児のストレス状況や家族関係に与える影響(大嶺ふじ子)

開業助産院等でお産するローリスク妊産婦における妊娠期の出産準備状態が、出産時ストレスおよび産後の抑うつ傾向との関連を検証し、産後うつ傾向と出産準備状態が寄与することを証明することを目的とする。よりよい出産経験の裏づけとなる客観的データを得るため、母児および父親を対象として、出産直後の唾液中ストレスホルモン濃度を測定する。検体採取時の侵襲が少ない唾液中ストレスマーカーであるコルチゾール濃度、およびストレスで減少するといわれるオキシトシン濃度測定とともに、心身の出産準備状態との関連を統計学的に分析する予定である。さらに、出産時の母親と父親、新生児のストレスに影響すると考えられる産科的要因との関連も含めて、産褥期の父母における育児負担感、夫婦関係尺度調査等も加え分析する予定である。

2. 沖縄県の就業看護職の健康感と補完代替医療利用状況の研究(大嶺ふじ子)

これまでに、女性と補完代替医療に関する研究は数多くされているが、看護師自身の健康感と補完代替医療利用状況についての研究はほとんどみられない。患者・家族に対するケア・援助の効果を上げるためには、看護師自身が身体的にも、精神的にも安定していなければ、より良い看護は提供することができない。本研究では看護師自身の健康感の視点から、看護師のQOL及び未病状態の確認、補完代替療法についての認識及び利用状況との関連を横断的に調査・検討し、その関連を明らかにする。

3. 沖縄県の中学生・高校生の親性準備状態と関連する心身の健康状況調査(大嶺ふじ子)

本分野では、親になるための準備状況を[母性準備性]としてではなく、男子も含む[親性準備性]として考察することを目的として調査を実施している。親性の形成要因の一つとして家庭環境、特に両親との関係、成育史、社会文化的な影響などがあげられており、特に、沖縄独特の養育環境、社会背景と親性準備性は何らかの関連があると思われる。沖縄は都道府県別にみると出生率・離婚率が高く、母親になることに関して、他県に比べ抵抗が少ないように見受けられる。また、高齢者とくに祖父母が果たす家族役割は高いと考えられる。そのような社会的特性と親性準備性には何らかの関連があると思われる。そこで、沖縄県内の中学生・高校生を対象に、親性準備性、家庭環境(親子関係、孫-祖父母関係)、結婚・出産・乳幼児への好意感情、育児への積極性、また、女子においては、月経の状況を心身面から調査し検討している。

4. 孫育てにかかわる祖父母のニーズ、心身の健康に関する研究(遠藤由美子)

少子高齢化が叫ばれる中、少ない孫に複数の祖父母が関わる時代を迎えている。祖父母にとって子や孫の存在は大きな心の支えとなる一方で、近年の祖父母は就業や社会活動への意欲が高く、子や孫との実際の付き合いの密度は以前に比べて希薄化していると指摘されている。現代では、自分の個としての生き方と、孫を育て、子世代を支えるということをバランス良く叶えることが今日的な祖父母役割として求められている。しかし、それは必ずしも容易なことではない。祖父母年齢は、加齢に伴う心身両面が変動する時期であり、育児支援において子世代と同様の健康状態や体力を維持することは難しい。近年は男女ともに生物学的機能の衰退に伴う不定愁訴

が存在すると指摘されている。また、社会的役割の変化に伴い心理社会的にも老年期への移行が必要となる。20、30年ぶりに乳幼児の世話にあたる祖母や、仕事のため自分自身の子育てに関与し難かった祖父は、今日的な育児方法に対して様々な戸惑いや不安を覚える可能性がある。

乳幼児を育てる親たちにとって、同居、核家族にかかわらず、祖父母は重要なサポート源である。すなわち、祖父母の孫育てを支援するということは、子育てをめぐる重要な社会資源を育成することと考えられる。しかし、急速に広まった子育て支援に比べ、直接的、あるいは子世代を通じて間接的に孫に影響を与える祖父母の孫育て支援は未だ少なく、その課題や支援ニーズに関する報告も少ない。

以上から、本研究では祖父母の孫育てに関するニーズや心身の健康を調査し、孫育てに関わる祖父母の支援策を検討する。(本研究は、山形大学、琉球大学の共同研究である)

5. 妊娠期の栄養摂取状況が出生体重および母乳分泌に及ぼす影響(玉城陽子)

過去50年間20代と30代のいわゆる妊孕世代女性のBMIは急激に減少し、やせの比率が増加している。わが国では、肥満と妊孕世代のやせが増加するという、先進国のなかでも極めて特異な栄養状態を示している。妊娠前の体格が[やせ]の場合、妊娠期の体重増加量が9kg未満になると、低出生体重児のリスクが高まるといわれている。出生体重はこの30年来減少傾向にあり、出生体重の低下は胎内の栄養環境の悪化により生ずる現象で、成人病胎児期発症説から将来の成人病(生活習慣病)の多発が危惧されている。

2000年の平均寿命の都道府県順位は、沖縄県の女性は1位であったが、男性は26位となり全国平均をも下回ったと2002年12月の地方紙の一面にとりあげられた。また、県別DM年齢調整死亡率の推移をみると、1975年では男47位・女43位であったのが、2005年には男女共1位になっている。長寿大国であった沖縄県の健康状態が危機的な状態にあることが

うかがえる。

母乳栄養の効果は、従来から知られていることに加え、最近では肥満をはじめとしたメタボリック・シンドロームを予防するという観点から、注目されている。1・2型糖尿病、高コレステロール血症等の慢性疾患のリスクを軽減するといわれている。しかし、母乳栄養率は0ヶ月時、1ヶ月時それぞれ、1985年59.9%、49.5%、1995年52.0%、46.2%、2005年48.6%、42.4%と減少傾向にある。

そこで、母乳栄養推進の立場から、妊娠期の栄養摂取状況と出生体重および母乳分泌への影響を明らかにすることを目的として調査を実施している。

6. 女子大生の月経・基礎体温と生活習慣・食習慣との関連-生活習慣・食習慣改善プログラム作成のための事前調査-(玉城陽子)

基礎体温は、婦人体温計を用い、早朝覚醒時ただちに口腔内で体温を測定し、これを連続的に記録したものである。月経開始初日から次の月経開始前日までの測定値を結んでできる折れ線グラフのパターンから、排卵の有無およびその時期の推定が可能であるため、家族計画や避妊に用いられている。また、排卵日を境に低温相と高温相に分かれ、松本の分類により7型に分類され、黄体機能のある程度判定することが可能なために、基礎的な卵巣機能判定法の1つとして临床上に広く利用されている。月経やそれに伴う症状を認識するに留まらず、自己の身体の変化を知って行動するスキルを身につけることにつながり、女性のセルフケアには大変有用であることも示されている。

当学科では、2010年まで、母性看護学の講義の一環として、自己の健康の意識を高めるとともに、母性機能活動、一般健康状態を評価する能力を養うことを目的として、学生自身の基礎体温測定、頸管粘液の変化を記録することを課題としていた。これらの記録は、定期的に提出してもらいコメントし、相談を受けていた。

1983～1986年度・1998～1999年度入学学生とその後10年を経過した1998～1999年度入学学生の基礎

体温記録を比較し、年代的な差異があるのかを分析した。全周期正常のものが年々減少し、異常と正常を繰り返している不安定な学生が増加していることがわかった。

さらに、1983～1986年度・1998～1990年度入学学生に対して、学生時の不安定な月経周期のその後の生殖機能への影響、および後ろ向き調査での学生時の月経周期に影響を及ぼしていた生活習慣について追跡調査を実施した。在学時に、無排卵型であったものの33.3%が不妊治療をしており、排卵型であったものの2倍であった。黄体機能については、在学時に正常型と異常型の不妊治療率は変わらなかった。無排卵型であった学生の50.0%がダイエットを経験

しており排卵型の2倍であった。

妊娠前の体格が[やせ]の場合、妊娠期の体重増加量が9kg未満になると、低出生体重児のリスクが高まるといわれている。出生体重はこの30年来減少傾向にあり、出生体重の低下は胎内の栄養環境の悪化により生ずる現象で、成人病胎児期発症説から将来の成人病(生活習慣病)の多発が危惧されている。

そこで、近い将来、妊娠・出産をする年代である女子大学生を対象に、月経・基礎体温を使用しての健康管理を実践していくプログラムを作成するための基礎資料として、月経・基礎体温と生活習慣や食習慣との関連を検討することを目的に調査を実施している。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Miki Hirata, Fujiko Omine, Yumiko Endo, Yoko Tamashiro, Keiko Kawamitsu: Factors affecting the learning implementation of midwife in - service training in South Sudan. *International Journal of Nursing & Clinical Practices*, 3: 167, 2016. doi:10. 15344/2394-4978/2016/167 (B)

国際学会発表

- PI16001: Yoko Tamashiro, Yumiko Endoh, Rika Takemoto, Fujiko Omine: The relationship between body-mass-index (BMI), the stress, the nutrient intake and duration of menstruation and menstrual cycle. The 48th APACPH CONFERENCE , Sep 16-19, 2016, Tokyo, Japan
- PI16002: Rika Takemoto, Fujiko Omine, Yumiko Endoh, Yoko Tamashiro, Shinobu Yamada, Tomoko Murakami, and Liu Ping: Factors influencing to ease depressive tendency of women for 3 months after birth in Okinawa. The 48th APACPH CONFERENCE , Sep 16-19, 2016, Tokyo, Japan
- PI16003: Ruriko Miyashita, Miho Arima, Yumiko Endoh: Lifestyle-related disease risks and menopause symptoms among middle-aged women in the Kinan Region of Japan. The 48th APACPH CONFERENCE , Sep 16-19, 2016, Tokyo, Japan
- PI16004: Megumi Fujita, Sanae Yamaguchi, Megumi Tsubota, Yumiko Endoh, Ruriko Miyashita: The balance of three major nutrients based on maternal dietary intake from pregnancy to 6 months postpartum. The 48th APACPH CONFERENCE, Sep 16-19, 2016, Tokyo, Japan

国内学会発表

- PD16001: 山田忍, 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 遠藤由美子: 妊娠末期の妊婦のセルフケアの継続が妊産婦に及ぼす影響の検討. 第30回日本助産学会学術集会, 京都, 2016
- PD16002: 辻野 久美子, 儀間 繼子, 鈴木 ミナ子, 大嶺 ふじ子, 遠藤由美子, 玉城 陽子: 自閉症スペクトラム障がい者の就労継続における母親のかかわり, 日本看護科学学会 第36回日本看護科学学会学術集会. 545-546, 2016
- PD16003: 儀間 繼子, 辻野 久美子, 鈴木 ミナ子, 大嶺 ふじ子, 遠藤 由美子, 玉城 陽子: 沖縄県5市における3歳児の睡眠に関する保護者の知識と入眠の工夫との関連, 日本看護科学学会 第36回日本看護科学学会学術集会. P253, 2016

その他の刊行物

- MD16001: 白野秋季, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子. 冷えが妊婦の健康に与える影響に関する文献検討, 平成27年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 43: 13-16, 2016.
- MD16002: 久武舞夢, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子. 妊娠後半期の女性における冷え自覚と生活習慣, マイナートラブルの関連, 平成27年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 43: 17-20, 2016.
- MD16003: 上江洲愛, 上間優利奈, 玉城陽子, 大嶺ふじ子, 遠藤由美子. 女子大生の排卵・黄体機能と生活習慣・食習慣との関連, 平成27年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 43: 21-24, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 自閉スペクトラム症のある子どもと家族への看護支援(辻野)

自閉スペクトラム症(以下自閉症)のある子どもたちは対人相互交流の障害や言葉を中心とするコミュニケーション障害、活動・興味の限局性等があるため、他者との相互交流やルールに沿った行動が困難で、こだわりやかんしゃく、パニック等の問題を持つことが多い。本研究室では自閉症に対する理解を深めるために、母親、看護職者、保育士、学生、児のきょうだい等を対象に、自閉症のある児を取り巻く現状について多角的な視点から調査し、自閉症のある児と家族への看護支援について検討している。

2016年は博士後期課程1年生が「自閉スペクトラム症児の母親に対するペアレント・トレーニングの個別フォローの必要性に関する研究」に着手し、学部生2名が卒業研究で以下の課題に取り組み成果を得た。

★卒業論文

相談支援専門員が発達障がいのある人の就労を支援するプロセス

青年・成人期の発達障がいのある人が地域で生活していくための精神科看護師の関わりプロセス

2. 先天異常をもつ子どもと家族への看護支援(辻野)

先天異常をもつ子どもの発達支援・育児支援には、遺伝看護の知識と実践能力が重要である。特に稀な先天異常については、症状や生育歴など医学的情報は十分とは言えず、看護に関する知識や情報は皆無に等しい。

本研究室では個々の先天異常について、発達と育児に関連した問題を丁寧に分析し、看護的支援方法の確立を目指している。2016年も、博士後期課程2年生が「稀少な染色体異常症を対象とした看護支援プラン構築に関する研究」を継続している。

山口大学との共同研究を継続して行っており、複数の成果を得た。

3. 小児の睡眠に関する研究(儀間)

沖縄県は就寝時刻が22時以降になる幼児の割合が全国平均より多く、特に3歳児の割合が最も多い。子どもの睡眠習慣形成には親の睡眠への意識が関係すると考えられる。当分野では、2011年より沖縄県の3歳児の睡眠状況を調査している。2011年は都市部2市、2013年は中北部2市、2015年は離島1市を意識調査した。遅寝をしている子どもは、テレビの視聴時間を制限している親が少なく、子どもの生活リズムの乱れが推察された。子どもの健全な睡眠習慣を確立するためには、保護者が睡眠の大切さを理解し、実行できるように、国や公的機関による啓発に加えて、沖縄県の地方レベルでの対抗策をとらなければならないと発表した。

2016年は学部生1名が卒業研究で以下の課題に取り組み成果を得た。

★卒業論文

沖縄県A市における3歳児の睡眠習慣に影響を及ぼす要因の検討-年度別の比較-

B. 研究業績

国内学会発表

- PD16001: 辻野 久美子, 儀間 繼子, 鈴木 ミナ子, 大嶺 ふじ子, 遠藤由美子, 玉城 陽子: 自閉症スペクトラム障がい者の就労継続における母親のかかわり, 日本看護科学学会 第 36 回日本看護科学学会学術集会. 545-546, 2016
- PD16002: 儀間 繼子, 辻野 久美子, 鈴木 ミナ子, 大嶺 ふじ子, 遠藤 由美子, 玉城 陽子: 沖縄県 5 市における 3 歳児の睡眠に関する保護者の知識と入眠の工夫との関連, 日本看護科学学会 第 36 回日本看護科学学会学術集会. P253, 2016
- PD16003: 伊良波初貴, 新城希, 儀間繼子, 辻野久美子: 沖縄県 5 市における 3 歳児の就寝時刻に影響を及ぼす要因: 沖縄県の小児保健
- PD16004: 竹内久美子, 村上京子, 辻野久美子: 先天異常が確定するまでの時期の看護ケアに対するダウン症候群のある児の母親のニーズ, 第 26 回日本新生児看護学会学術集会. 2016

その他の刊行物

- MD16001: 林千菜美, 辻野久美子, 儀間繼子. 知的障がいのある人が就労を継続していくための母親のかかわりプロセス, 平成 27 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 43: 49-52, 2016.
- MD16002: 玉城愛, 辻野久美子, 儀間繼子. 自閉症スペクトラム障がいのある人が就労を継続していくための母親のかかわりプロセスについて, 平成 27 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 43: 53-56, 2016.
- MD16003: 伊良波初貴, 儀間繼子, 辻野久美子. 沖縄県 5 市における 3 歳児の睡眠に関する研究 - 母親の就寝時刻, 及び昼寝, 兄弟の年齢との関連 - 平成 27 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 43: 57-60, 2016.
- MD16004: 新城希, 儀間繼子, 辻野久美子. 沖縄県 5 市における 3 歳児の睡眠に関する研究 - 入眠儀式及び保護者の睡眠の知識, 入眠の工夫との関連 - 平成 27 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 43: 61-64, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 動物媒介性感染症対策に関する研究(小林潤, 児玉光也)

沖縄県感染症拠点形成事業から委託を受けて、日本においても感染の蔓延が危惧されている動物媒介性疾患について、沖縄県のリソースの分析、沖縄県のリスク評価、東南アジア・近隣諸国の情報の分析を行い、有効なアプローチを提言するべく研究を開始した。また研究共同体と連携し上記分析した対策をもとに、それに有効な科学技術を見出しその実用化を促進するエコイノベーションシステムの確立もめざしている。沖縄における携帯電話のWIFIアクセスの状況による移動人口の把握と、媒介蚊の発生等のデータを地理的情報システム(GIS)によって分析し、リスクマップの作成を行っている。また県衛生環境研究所とタイアップして健康教育機材の開発と、学校教育への還元のための研究を開始している。ジカ熱の知識・行動調査はフィリピン大学公衆衛生校・WHOと連携し開発された調査表のアジアでの評価を行っている。

2. ラオスにおける貧困へき地地域保健強化に関する研究(小林潤, 野中大輔)

ラオスにおいて、Japanese Consortium for Lao Health Research (JC-HR)が2006年に結成されたが現在国際地域保健学教室内に事務局を置いて、ラオスの研究能力の向上、研究者間のパートナーシップ形成を行っている。またサバナケット県の貧困へき地地域を対象に、マラリア対策、地域保健、母子保健の研究を推進している。少数民族が居住する貧困へき地において母子保健について世界的に推奨されている施設分娩へのアクセスする要因のあぶりだしに成功し、この知見を、母子保健改善プロジェクト(アジア保健教育基金 JICA 草の根支援プロジェクト)に反映させた介入を開始予定である。

国立国際医療研究センター熱帯医学・マラリア研究部が実施している地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム(SATERPS)でのマラリア対策研究のなかで、社会実装に関する研究や外国人移住労働者における感染リスク研究、治療薬に対するアドヒアランス研究、不顕性感染者に対する積極的症例発見法の開発研究、流行村落住民の行動・家屋環境研究などを実施している。

3. 学校保健の国際的普及に関する研究(小林潤)

2000年以降開発途上国において人間の安全保障のなかで保健・教育両課題にまたがるアプローチとして普及している。これは1997年に提唱された国際寄生虫対策イニシアチブ(橋本イニシアチブ)をもとに学校保健の普及の成果であるが、2008年にODA: Official Development Assistance としての大規模事業が終了後、日本のフォーカルシンクタンクとして国際学校保健コンソーシアム(JC-GSHR)を立ち上げ、WHO, UNESCO等の国連機関、PCD, Save Children Fund等の民間開発機関との連携によって、学校保健の国際的普及をはかっている。現在国際地域保健学教室に事務局において、事業とともに政策に反映する研究を行っている。東南アジア地域での包括的学校保健普及に関する要因をあきらかにしたが、この知見を世界戦略の策定に還元した。具体的には2015年11月にバンコクにて行われたWHOテクニカル会議の開催に参画し、討議の議題設定に必要な知見を提案し他開発パートナーとともにまとめた。さらにWHOから委託されたアフリカ地域での学校保健のNCD(非伝染性疾患)対策の有用性について、システムティックレビューを実施して感染症対策の実施の経験を活かし今後の実施可能性が高いことを示した。ケニアにおいてはJICA草の根事業による包括的学校保健プロジェクト(2014-7)に対して技術支援を

行い、あわせてその評価を行ってきたが、あわせて早期妊娠や児童労働の思春期保健課題についての研究を実施している。

4. ラオスにおける学校保健のなかでの口腔保健の研究(野中大輔)

本学がラオス国にて実施している JICA 草の根プロジェクト(チャーがんじゅー学校地域歯科保健プロジェクト)から得られたデータを用いて、ラオス国小学生の齲蝕予防介入プログラムを提案するための研究を実施した。歯磨きの頻度やお菓子の摂取量が齲蝕と有意に関連していること、さらに、これらの行動の改善は、保護者の齲蝕予防に関する自己効力感を高めることによって促進できることを明らかにした。加えて、児童に対する齲蝕治療が身体発育に貢献することを縦断研究によって明らかにした。

5. 糖尿病患者教育に関する研究(具志堅美智子)

持続血糖測定器(Continue Glucose Monitoring: CGM)の情報が糖尿病患者の療養生活にもたらす効果の研究を継続した。2016年は就労糖尿病患者を対象とした質的研究を行った。CGM着用前は糖尿病という自己の病を同僚や家族に悟られないようにしていたが、CGMにより無自覚低血糖を指摘された後は、低血糖時の協力を職場に求める必要性を自覚し、職場での療養行動に意識変化が生じていた。また、夜間就労者においては、就労時の血糖値上昇に内分泌ホルモンが関与していることがCGMにより理解できたことから、就労前の食事内容を見直す必要性を患者自らが提案してきた。CGMの情報は就労者の個々の労働環境にフィットした療養行動是正を促進できる可能性が示唆された。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Akiyama T, Pongvongsa T, Phrommala S, Taniguchi T, Inamine Y, Takeuchi R, Watanabe T, Nishimoto F, Moji K, Kano S, Watanabe H, Kobayashi J. Asymptomatic malaria, growth status, and anaemia among children in Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional study. *Malar J.* 18; 15(1): 499. 2016 doi: 10.1186/s12936-016-1548-3. (A)
- OI16002: Pongvongsa T, Nonaka D, Iwagami M, Nakatsu M, Phongmany P, Nishimoto F, Kobayashi J, Hongvanthon B, Brey PT, Moji K, Mita T, Kano S. Household clustering of asymptomatic malaria infections in Xepon district, Savannakhet province, Lao PDR. *Malar J.* 18; 15(1): 508. 2016 doi: 10.1186/s12936-016-1552-7. (A)
- OI16003: Gregorio, ER J., Kobayashi J, Medina JRC, Simbulan NP. Knowledge, attitudes, and related practices of Filipino seafarers regarding cardiovascular diseases *International Maritime Health* 67(4): 214-222 2016 doi: 10.5603/IMH.2016.0039 (A)
- OI16004: Gunawardena N, Kurotani K, Indrawansa S, Nonaka D, Mizoue T, Samarasinghe D. School-based intervention to enable school children to act as change agents on weight, physical activity and diet of their mothers: a cluster randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2016; 13: 45. doi: 10.1186/s12966-016-0369-7. (A)

国際学会発表

- PI16001: Pongvonsa T, Nonaka D, Iwagami M, Xangsayarath P, Nishimoto F, Khattignavong P, Soundala P, Lorphachane L, Hongvanthon B, Brey TP, Kano S and Kobayashi J. Malaria among foreign migrant workers in Savannakhet province, Lao PDR. 10th National Health Research Forum, Savannakhet Lao PDR, October, 2016.
- PI16002: Inthavong N, Kobayashi J, Nonaka D, Brey TP, Kounnavong S, Pongvonsa T and Kano S. Environmental and behavioral factors associated with malaria incidence in Xepon district, Savannakhet province, Lao PDR. 10th National Health Research Forum, Savannakhet Lao PDR, October, 2016.
- PI16003: Takayama T, Phongluxa K, Sato C, Nonaka D, Kounnavong S and Kobayashi J. Factors related to childbirth satisfaction among rural mothers in Lao PDR. 10th National Health Research Forum, Savannakhet Lao PDR, October, 2016.
- PI16004: Sato C, Inthavong N, Phongluxa K, Nonaka D, Takayama T, Kounnavong S and Kobayashi J. Factors influencing health facility utilization for delivery among ethnic minority Lao women in the setting of good physical access to health facility. 10th National Health Research Forum, Savannakhet Lao PDR, October, 2016.
- PI16005: Phanthavong S, Kanda K, Phonaphone T, Nonaka D, Xayavong S, Wake N, Sombouaphan, Nakasone T, Phongsavath K and Arasaki A. Impacts of childhood dental caries treatment on physical development among Lao children: a longitudinal study. 10th National Health Research Forum, Savannakhet Lao PDR, October, 2016.
- PI16006: Sombouaphan P, Kanda K, Phathavong S, Nakasone T, Phonaphone T, Nonaka D, Xayavong S, Phongsavath K and Arasaki A. Dental caries prevalence among public primary school children in Sisattanak district, Vientiane capital, Lao PDR. 10th National Health Research Forum, Savannakhet Lao PDR, October, 2016.
- PI16007: Xayavong S, Kanda K, Phanthavong S, Nonaka D, Phonaphone T, Nakasone T, Sombouaphan P, Phongsavath K and Arasaki A. Lessons learnt from oral health promotion activities in Sisattanak district, Vientiane capital, Lao PDR. 10th National Health Research Forum, Savannakhet Lao PDR, October, 2016.
- PI16008: Kanyasan K, Nonaka D and Kobayashi J. Situation of disaster risk reduction and management policy implementation associated with school health policy in Lao PDR and Thailand (focusing on fire disaster); multiple case study. 10th National Health Research Forum, Savannakhet Lao PDR, October, 2016.
- PI16009: Michiko Gushiken, Yukiko Omlor. Patients' assessment of the continuous glucose monitoring (CGM) for self-control in adult patients with type 2 diabetes mellitus. 11th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress and 8th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes. Taiwan October.

国内学会発表

- PD16001: 斉藤 美加, 喜瀬 浩輝, 木下 哲, 櫛田 優花, 親川 千紗子, 田宮 健太郎,

- 遠藤 大二 , 小林 潤. 沖縄島に生息する蚊からの網羅的病原体探索の試み
Trials on detection of pathogens from mosquitoes on Okinawa Island, Japan. 第
57 回日本熱帯医学会大会 東京 11 月
- PD16002: 竹内 理恵, Njenga Sammy, 秋山 剛, 友川 幸, 一瀬 休生, 金子 聡, 森田 公
一, 小林 潤. 住血吸虫症に関する教育内容と現実とのギャップ-ケニア共和国西部
ビクトリア湖畔地域
における住血吸虫症感染の実際-The gap of health education and the real situation
of schistosomiasis- The situation of Schistosoma mansoni prevention and
prevalence in Western Kenya. 第 57 回日本熱帯医学会大会 東京 11 月
- PD16003: 秋山 剛, Njenga Sammy M., 竹内 理恵, 風間 春樹, 平安山 華江, 嶋田 雅暁,
一瀬 休生, 神谷 保彦, 金子 聡, 小林 潤. ケニアにおける包括的学校保健の
導入 評価 Implementation and evaluation of Kenyan comprehensive school health
program. 第 57 回日本熱帯医学会大会 東京 11 月
- PD16004: 呉屋秀憲, 具志堅美智子, オムラー由起子, 玉城知美, 赤嶺瑠香, 源河里美, 竹本
のぞみ, 上原盛幸, 益崎裕章. CGM を用いた有職糖尿病者の就労時の療養行動への意
識変化. 第 54 回日本糖尿病学会九州地方会 鹿児島 10 月
- PD16005: 具志堅美智子, 石川春美. CGMS を用いた糖尿病個別療養 支援効果の検証-PAID 質問
表と患者背景因子の関連要因の検討-. The 21st Annual Meeting of the Japan Academy
of Diabetes Education and Nursing. 第 21 回日本糖尿病教育・看護学会学術集会 山
梨 9 月

[目次へ戻る](#)

地域看護学講座 地域看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄の文化に根ざした看護研究

沖縄の中高年の心の健康やユイマールに関する研究、及び方言に関連した看護援助に関する研究に取り組んでいる。

野で活動しているボランティアである母子保健推進員と保健師との協働のあり方について質的・量的に研究を行っている。

2. 保健師と住民との協働に関する研究

保健師が住民の力を活かした健康な地域づくりを行う技術について研究を行っている。現在は母子保健分

3. 子育て支援に関する研究

母親の健康やストレスに関連する要因の検討や、地域で生活するこども虐待ボーダーライン事例に対する保健師等の支援実践に関連する研究を行っている

B. 研究業績

原著

- OD16001: Yamaguchi S, Robin Cohen S, Uza M. Family caregiving in Japan: The influence of cultural constructs in the care of adults with cancer. *Journal of Family Nursing*, 1-27, 2016. doi: 10.1177/1074840716655530 (A)
- OD16002: Inoue M, Uza M, Shinjo M, Akamine I. Development of a clinical nurse recognition scale for female intimate partner violence patients. *Jpn J Nurs Sci*, 13: 437-450, 2016. doi: 10.1111/jjns.12124 (A)
- OD16003: Taba M, Uza M, Toyama Y, Takakura M. Relationship between individual-level social capital including social trust, traditional local events and *Moai*, and mental health among middle-aged adults in Okinawa. *Ryukyu Med J* 35: 7-20, 2016. (A)
- OD16004: 當山裕子, 桃原のりか, 小笹美子, 宇座美代子: 保健師が認識する学童期の発達障がい児支援の必要性. *日本公衆衛生看護学会誌* 5: 21-28, 2016. (B)
- OD16005: 當山裕子, 外間知香子, 小笹美子, 宇座美代子: 母子保健推進員が行う訪問活動への行政保健師の関わり. 第46回日本看護学会論文集 ヘルスプロモーション. 11-14, 2016. (B)
- OD16006: 外間知香子, 小笹美子, 長弘千恵, 斉藤ひさ子, 當山裕子, 宇座美代子: 新任保健師のこども虐待の研修受講とこども虐待への対応との関連. 第46回日本看護学会論文集 ヘルスプロモーション. 180-183, 2016. (B)
- OD16007: 小笹美子, 長弘千恵, 斉藤ひさ子, 外間知香子, 當山裕子, 吉永一彦, 仲野宏子, 榊原文, 藤田麻里子, 福岡理英: 保健師によるこども虐待ボーダーライン事例支

援と連携－. 第46回日本看護学会論文集 ヘルスプロモーション. 176-179, 2016.

国際学会発表

- PI16001: Toyama Y, Ozasa Y, Hokama C, Uza M: The association between child-rearing anxiety and social support of mothers who nurture three-year-old children. The 3rd KOREA-JAPAN joint Conference on Community Health Nursing, 2016.
- PI16002: Nagahiro C, Ozasa Y, Hokama C, Nakano H, Shiratani K: Comparison of the support for child abuse by public health nurse, 2010 and 2014. The 3rd KOREA-JAPAN joint Conference on Community Health Nursing, 2016.
- PI16003: Ozasa Y, Nagahiro C, Hokama C, Toyama Y, Saito H, Nakano H, Sakakibara A, Fujita M, Fukuoka R: Public health nurse's support experience and perception on child abuse in Japan. The 3rd KOREA-JAPAN joint Conference on Community Health Nursing, 2016.

国内学会発表

- PD16001: 真境名優子, 宇座美代子, 當山裕子, 小笹美子: 保健衛生活動に関する保育士の認識とその関連要因～A市内保育所の全数調査より～. 第4回日本公衆衛生看護学会学術集会講演集. 164, 2016.
- PD16002: 長弘千恵, 小笹美子, 仲野宏子, 外間知香子, 當山裕子: 行政の子ども虐待支援体制と保健師自身の認識. 第4回日本公衆衛生看護学会学術集会講演集. 210, 2016.
- PD16003: 小笹美子, 長弘千恵, 外間知香子, 當山裕子, 仲野宏子, 藤田麻里子: 保健師に支援を行う子ども虐待ボーダーライン事例の育児支援者－母親の実家の支援. 第4回日本公衆衛生看護学会学術集会講演集. 211, 2016.
- PD16004: 外間知香子, 小笹美子, 長弘千恵, 當山裕子: 支援契機別による保健師の子ども虐待ボーダーライン支援事例の特徴. 第75回日本公衆衛生学会総会抄録集. 63: 455, 2016.
- PD16005: 小笹美子, 長弘千恵, 外間知香子, 當山裕子, 仲野宏子, 榊原文, 福岡理英, 白谷圭恵: こども虐待に対する保健師, 助産師の支援経験と認識. 第75回日本公衆衛生学会総会抄録集. 63: 457, 2016.
- PD16006: 長弘千恵, 小笹美子, 外間知香子, 仲野宏子: 行政保健師の子ども虐待に関する頻度と対応－2010年と2014年の比較. 第75回日本公衆衛生学会総会抄録集. 63: 457, 2016.

その他の刊行物

- MD16001: 外間知香子: 保健師が支援する虐待ボーダーライン事例の特徴. 厚生労働科学研究費補助金 (H27-政策-一般-007) 平成27年度総括・分担研究報告書. 22-24, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県島嶼地域における地域力と介護に関する調査研究

島嶼県沖縄では、小離島でありながら島独自の慣習や伝統文化を維持伝承しつつ、高齢者の“生”を島で全うさせ得るような介護体制を構築した自治体が見られる。その基盤をなす重要な要因として、地域の基層にある“シマ”意識、住民の高齢者支援や親族ネットワーク機能等の“シマ”特有の伝統型地域力がきわめて有機的に紐帯していることが明らかにされている。地域密着型の伝統型地域力を活用した地域包括ケア体制構築の取組みは、高齢者の介護や看取りのみならず、地域の連携・協働を高め、地域力の強化および活性化につながることで、さらに医療経済への波及効果も大きく、地域貢献への大きな成果が期待できる。その一方で、高齢者の入所施設や在宅サービスが未整備な島ほど親族支援も乏しい実情も指摘されており、親族ネットワーク機能が乏しくサービスが少ない地域に対する高齢者支援の地域づくりや施策化が課題としてあげられる。そこで、本研究は島嶼地域における地域力と介護に関連する調査研

究により、地域社会の扶養能力獲得の向上、高齢者介護を包含した地域密着型保健医療サービスの充実に向けた、地域包括ケア体制構築の取組みに資することを目的とする。

2. 統合失調症患者を抱える家族の心的外傷と認知行動療法的介入効果の検証

本研究は、統合失調症患者を抱える家族を対象に、急性期の精神症状にともなう心的外傷体験に焦点をあて、認知行動療法的介入を行う。具体的には、対象者に対して質問紙調査と半構造化面接、フォーカスグループインタビューを実施する。カウンセリング的手法により患者の急性期精神症状や患者家族の介護上の悩みや苦悩を抽出し、SST (Social Skills Training) を活用した認知行動療法的介入を行う。本介入による、患者の疾患や症状、対処行動に対する家族の認知の歪みの矯正を通じて、主観的介護困難・負担感の軽減およびストレス脆弱性に対する耐性能力の向上を図り、患者および家族の療養・生活環境の改善や再入院・社会的入院の防止に資することを目的とする。

B. 研究業績

原著

- OD16001: 高原大介, 豊里竹彦, 高原美鈴, 與古田孝夫: 精神科スーパー救急病棟に勤務する看護師の社会的スキルがバーンアウトに及ぼす影響. 日本精神保健学会誌 25(1): 56-64, 2016. doi:10.20719/japmhn.15-024. (B)
- OD16002: 山内正三, 豊里竹彦, 高原美鈴, 與古田孝夫: 救急看護師における職場関連ストレスおよび患者看護ストレスが抑うつ傾向に及ぼす影響. 琉球医学会誌 35(1-4): 31-40, 2016. (B)

- OI16003: Takehiko Toyosato, Yuuka Iha, Misuzu Takahara, Takao Yokota, Yasuko Koja. The moderating effect of spiritual well-being on the association between depressive state and living arrangement in the elderly in rural Okinawa. JAPANESE JOURNAL OF HEALTH AND HUMAN ECOLOGY 82(2): 59-71, 2016. doi:10.3861/jshhe.82.59. (A)

国際学会発表

- PI16001: Misuzu Takahara, Tetuya Miyagi, Takehiko Toyosato, Yasuko Koja, Takao Yokota, Hikaru Toguchi, Tamayo Hasegawa, Yuko Kuniyoshi, Kyouko Miyagi, Chihiro Kusuki. The Effects of Social Skills Training(SST) Intervention on family of Schizophrenia Patients. The 48th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 192, Tokyo 2016.
- PI16002: Chihiro Kusuki, Tamayo Hasegawa, Misuzu Takahara, Hikaru Toguchi, Kyoko Miyagi, Yuko Kuniyoshi, Takehiko Toyosato, Takao Yokota, Yasuko Koja. Process of psychosocial conflict and the changing consciousness of female alcoholic patients to decide the abstinence. The 48th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 195, Tokyo 2016.
- PD16003: Yasuko Koja, Natsuki Maezato, Hikaru Toguchi, Tamayo Hasegawa, Chihiro Kusuki, Yuko Kuniyoshi, Misuzu Takahara, Kyoko Miyagi, Takao Yokota. Factor Related to the Living Preferences During the Care Period for Residents of 4 Small Isolated Islands, Okinawa Prefecture. The 48th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 208, Tokyo 2016.
- PI16004: Hikaru Toguchi, Yasuko Koja, Takehiko Toyosato, Tamayo Hasegawa, Chihiro Kusuki, Misuzu Takahara, Kyoko Miyagi, Yuuko Kuniyoshi. Adaptation process of new visiting nurses from clinical care setting to visiting nursing care setting in Japan. The 48th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 240, Tokyo 2016.

その他の刊行物

- MD16001: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 島嶼地域における地域力と高齢者の介護に関連する調査報告書, 2016.
- MD16002: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 西原町における地域力(ユイマール)と高齢者の介護に関連する調査報告書, 2016.
- MD16003: 眞榮城千夏子, 古謝安子, 國吉緑, 與古田孝夫, 遠藤由美子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成-平成 27 年度事業報告書-.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

(1) DNAase 1 ファミリータンパク, DNASE1L3 の機能解明に関する研究(田中)

筆者は以前に, 分子量が DNase 1 に近似するが Ca, Mg 要求性の特異なエンドヌクレアーゼ (CME) をウシ精漿より精製し, その酵素的性質を調べるとともに, ポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP) によりポリ ADP リボシル化修飾されることで失活することを報告してきた。その後, 共同研究者らによって CME の遺伝子が特定され, 本酵素は DNASE1L3 として NCBI に登録されたが, その役割については不明のままであった。最近になりアポトーシス進行過程で活性化されることが知られているエンドヌクレアーゼ, CAD/DFP40 と本酵素が協同してオリゴヌクレオソーム単位で DNA の切断をひき起こすのではないかという説が提唱され, にわかにアポトーシスとの関わりに注目が集まり始めた。オラパリブに代表されるように, PARP 阻害剤は DNA 損傷を誘導する抗がん剤と併用することで, 細胞 DNA 修復機構の障害を介して細胞を死に追いやるということが知られている。DNASE1L3 が PARP によるポリ ADP リボシル化修飾を受けて失活するという筆者らの説を勘案すると, PARP 阻害剤を用いたがん治療において, PARP の阻害は DNA 修復過程の障害のみならず, 結果的に DNASE1L3 の活性保持をもたらすことでがん細胞を死滅させると考えられる。

筆者は, 細胞レベルでの PARP 阻害と DNASE1L3 の活性保持の関連性を細胞レベルで明らかにする目的で, マウスならびにヒト細胞から RNA を調製し, RT-PCR 法により DNASE1L3 cDNA を作製, 発現用ベクターに組み込んで DNASE1L3 を培養細胞に発現させる系をつくった。今後, このベクターをトランスフェクトとした細胞を用いてアポトーシス誘導時における DNASE1L3 のポリ ADP リボシル化修飾の程度, CAD との協同的 DNA 切断について解析する所存である。

(2) HPV E6 の恒常的発現細胞を用いた E6 機能の解析に関する研究(田中)

ハイリスク型の HPV16 由来の発がん関連遺伝子 E6 ならびに E7 を恒常的に発現した細胞を用い, それらウイルス由来タンパクの発現が細胞にどのような生化学的影響を与えるのかについて, 形態病理学分野の金城教授と共同して解析に取り組み, 興味あるいくつかの知見を得た。(i) ツニカマイシン(TM)感受性の亢進: TM は細胞に小胞体ストレスを与えることでアポトーシスを誘導することが知られている。TM 処理に伴い, E6, E7 発現細胞では, 空ベクター導入細胞に比べ, 細胞死を起す割合が高く, 特に E6 発現細胞では顕著であった。又, カスパーゼ 12 を介したカスパーゼ 3/7 の活性化も亢進していた。以前の筆者らの研究では, ミトコンドリア傷害を惹起する 15deoxy Δ 12, 14PGJ2 (15dPGJ2) で誘導されるアポトーシスの場合は E6 発現細胞が抵抗性を示すという結果を得ており, 今回の E6 発現が小胞体ストレスの亢進を介して細胞死を誘導するという結果は, HPV 感染細胞を TM で選択的に殺傷できる可能性を示唆するものである。(ii) E6 発現にともなう NF κ B 活性の亢進: 従来 HPV 感染にともなうウイルス遺伝子 E6 の発現によって転写調節因子 NF κ B の活性が高まることが報告されている。一方, 紫外線 (UV) 照射が NF κ B の活性化を促すとする報告がある。そこで, UV 照射が E6, E7 発現細胞の NF κ B 活性をさらに増強するのかについて解析を行った。結果, E6 を発現している細胞は, E7 発現細胞や空ベクター導入細胞に比べ, NF κ B が恒常的に 10 倍程度活性化されているが, UV に暴露されるとさらに 2 倍ほど活性化レベルが上昇した。又, E6 発現による NF κ B の活性化は, p65 サブユニットではなく, RelB サブユニットの核内増加をもたらすこと, 一方, UV 刺激による NF κ B の活性化は, 逆 p65 サブユニットの核内増加を伴っていた

ことから、E6 発現は non-canonical 経路を、UV 暴露は canonical 経路を刺激することで NF κ B を活性化するという結果を得た。筆者らの E6 依存的な NF κ B 活性化経路に関する結果は、E6 が canonical 経路を活性化するという従来の説と一致しないことから、用いた細胞に起因するのか、あるいは実験手法の違いによるものなのかについて今後検証を要すると考えている。

(3) ガスプラズマ処理による志賀毒素の分解・不活化効果に関する研究(作道)

これまでにSI(静電誘導)サイリスタ電源を用いた短時間高電圧パルスにより窒素ガスプラズマを発生することに成功し、カビ、細菌、ウイルスの不活化に成功している。また昨年度、難分解性で知られるカビ毒であるアフラトキシンを分解・不活化できることを明らかにした。本年度はこれらの研究をさらに発展させ、窒素ガスプラズマ処理により、腸管出血性大腸菌が産生する志賀毒素を分解・不活化できるのかについて検討を行った。その結果、1 μ g/ml (20 μ l)の志賀毒素1 (Stx1) と志賀毒素2 (Stx2)はいずれも5分の窒素ガスプラズマ処理で1/10以下に減少していることが、Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)の解析で明らかになった。さらに、HEp-2細胞を用いたアッセイでStx1とStx2は窒素ガスプラズマ処理で生理活性が低下することが確認された。以上の結果から、窒素ガスプラズマ処理は病原体だけでなく、それらが産生する志賀毒素やアフラトキシンのような毒素に対しても不活化効果を持つことが示唆された。

(4) 窒素ガスプラズマ処理による細菌芽胞の酸化的ゲノム損傷の研究(作道)

本研究で、SIサイリスタ電源(1.5キロパルス/秒)によって生成された窒素ガスプラズマにより *Geobacillus stearothermophilus*の細菌芽胞が不活

化されることが明らかになった(D値(decimal reduction time)=2.48分)。さらに、Polymerase chain reaction (PCR)やELISAによる解析で、窒素ガスプラズマ処理により未損傷ゲノムDNAの量が減少し、DNA酸化の主な産物である8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンの量が増加することが分かった。これらの結果は、窒素ガスプラズマがゲノムDNAを酸化することによって細菌芽胞を不活化することを示唆している。

(5) 窒素ガスプラズマによるRespiratory syncytial (RS) ウイルスの修飾における反応性化学種の役割の解析(作道)

SIサイリスタ電源を使用して短い高電圧パルスを印加することによって生成された窒素ガスプラズマは、反応性化学種(RCS)を生成し、RSウイルスを不活化した。窒素ガスプラズマはウイルスゲノムRNAを変化させ、一方RCSの中性化学種である比較的低濃度の過酸化水素での処理はウイルスを効果的に不活化した。さらに、ガスプラズマ生成中の反応スキームのシミュレーションモデルにより中性化学種を含む様々なRCSの生成を同定し、これらのRCSの重要性について議論した。

(6) プリオン蛋白質(PrP)遺伝子を欠損する細胞株を用いたプリオンの解析(作道)

グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカーシグナル配列またはフレキシブルリンカーを含む膜配列を欠損したPrPなどの様々なPrPをPrP遺伝子ノックアウト海馬ニューロンNpL2に由来する細胞株において発現させた後にプリオンとインキュベートした。その結果、GPIアンカー付きPrPのみが永続的なPrPres(プロテイナーゼK抵抗性PrP)の伝播をサポートした。したがって、GPIアンカー指向性の膜結合がPrPの永続的なPrPres増殖に必要であることが分かった。

B. 研究業績

著書

- BI16001: Sakudo A. Recent advances in gas plasma technology for decontamination of food surfaces. In: Grumezescu A. editor. Food preservation (Nanotechnology in the agri-food industry). Amsterdam, Netherlands: Elsevier: 197-228, 2016. doi: 10.1016/B978-0-12-804303-5.00006-7 (B)
- BI16002: Sakudo A and Onodera T. Chapter 99. Bovine spongiform encephalopathy. In: Liu D. editor. Molecular detection of animal viral pathogens. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, 901-912, 2016. doi: 10.1201/b19719-105 (B)
- BI16003: Sakudo A and Onodera T. Chapter 100. Chronic wasting disease . In: Liu D. editor. Molecular detection of animal viral pathogens. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, 913-922, 2016. doi: 10.1201/b19719-106 (B)
- BI16004: Shintani H, Shimizu N, Imanishi Y, Sakudo A, Uyama T, Hotta E. Current progress in advanced technology of nitrogen gas plasma for remote sterilization and clarification of sterilization. In: Shintani H, Sakudo A. Gas plasma sterilization in microbiology: Theory, applications, pitfalls and new perspectives. Poole, UK: Caister Academic Press, 25-39, 2016. doi: 10.21775/9781910190258.04 (B)
- BI16005: Sakudo A. Current progress in advanced research into the inactivation of viruses by gas plasma: Influenza virus inactivation by nitrogen gas plasma. In: Shintani H, Sakudo A. Gas plasma sterilization in microbiology: Theory, applications, pitfalls and new perspectives. Poole, UK: Caister Academic Press, 103-110, 2016. doi: 10.21775/9781910190258.10 (B)
- BI16006: Yagyu Y, Sakudo A. Current technology and applications of gas plasma for disinfection of agricultural products: Disinfection of fungal spores on Citrus unshiu by atmospheric pressure dielectric barrier discharge. In: Shintani H, Sakudo A. Gas plasma sterilization in microbiology: Theory, applications, pitfalls and new perspectives. Poole, UK: Caister Academic Press, 111-120, 2016. doi: 10.21775/9781910190258.11 (B)
- BI16007: Nishioka T, Mishima T, Toyokawa Y, Misawa T, Sakudo A. Current progress in seed disinfection by gas plasma: Disinfection of seed-borne fungi and bacteria by plasma with alterna. In: Shintani H, Sakudo A. Gas plasma sterilization in microbiology: Theory, applications, pitfalls and new perspectives. Poole, UK: (B)

Caister Academic Press, 121-129, 2016. doi: 10.21775/9781910190258.12

- BD16001: 作道章一, 事例 29 沖縄の郷土料理の研究活用事例: 豆腐よう抽出物の抗インフルエンザ効果, 『市民フォーラム 地方創生に関わる生物工学の取り組み-日本各地の活動とネットワークの必要性- 地域生物資源産業化事例集』, 三恵社, 91-93, 2016. (B)

原著

- OI16001: Sakudo A, Toyokawa Y, Imanishi Y. Nitrogen gas plasma generated by a static induction thyristor as a pulsed power supply inactivates adenovirus. *PLoS One* 11(6): e0157922, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0157922 (A)
- OI16002: Sakudo A, Baba K, Ikuta K. Capturing and concentrating adenovirus using magnetic anionic nanobeads. *Int J Nanomedicine* 11: 1847-1157, 2016. doi: 10.2147/IJN.S104926 (A)
- OI16003: Yagyu Y, Hatayama Y, Hayashi N, Mishima T, Nishioka T, Sakudo A, Ihara T, Ohshima T, Kawasaki H, Suda Y. Direct plasma disinfection of green mold spore on citrus by atmospheric pressure dielectric barrier discharge for agricultural applications. *Trans Mater Res Soc Jpn* 41(1): 127-130, 2016. doi: 10.14723/tmrsj.41.127 (B)
- OI16004: Sakudo A, Viswan A, Chou H, Sasaki T, Ikuta K, Nagatsu M. Capture of dengue viruses using antibody-integrated graphite encapsulated magnetic beads produced by gas plasma technology. *Mol Med Rep* 14(1): 697-704, 2016. doi: 10.3892/mmr.2016.5330 (B)

総説

- RI16001: Sakudo A. Near-infrared spectroscopy for medical applications: Current status and future perspectives. *Clin Chim Acta.* 455: 181-188, 2016. doi: 10.1016/j.cca.2016.02.009 (A)
- RI16002: Sakudo A. Potential use of visible and near-infrared (Vis-NIR) spectroscopy for the analysis and diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Mol Med Rep* 14: 1875-1879, 2016. doi: 10.3892/mmr.2016.5476. (B)
- RD16001: 永津雅章, アンチュ・スワン, 張哈, 作道章一, 生田和良. プラズマ高機能化磁気ナノ微粒子を用いた高感度ウイルス検出システム. *クリーンテクノロジー* 26(6): 52-56, 2016. (B)

国際学会発表

- PI16001: Sakudo A, Viswan A, Chou H, Nagatsu M. Antibody-integrated graphite-encapsulated magnetic beads, produced using ammonia gas plasma technology, for capturing dengue virus. *Isplasma2016*, Nagoya, Japan, 平成 28 年 3 月
- PI16002: Sakudo A, Toyokawa Y, Nakamura T, Imanishi Y. Damages of genomic DNA of bacterial spore by nitrogen gas plasma treatment. *Isplasma2016*, Nagoya, Japan, 平成 28 年 3 月
- PI16003: Sugiura K, Viswan A, Sakudo A, Nagatsu M. Study of selective bacteria detection from simulated contaminated aqueous solution using antibody-integrated,

plasma-modified magnetic nanoparticles. Isplasma2016, Nagoya, Japan, 平成 28 年 3 月

国内学会発表

- PD16001: 作道章一, プラズマを用いた殺菌・滅菌技術の開発, 沖縄県医科学研究財団(平成 27 年度沖縄県医科学研究財団研究奨励賞受賞講演), 平成 28 年 2 月
- PD16002: 柳生義人, 宮本大毅, 作道章一, 三島朋子, 西岡輝美, 大島多美子, 猪原武士, 川崎仁晴, 林信哉, 須田義昭, 大気圧プラズマによる農産物連続殺菌装置の開発, 第 63 回応用物理学学会春期学術集会, 東京, 平成 28 年 3 月
- PD16003: 作道章一, 三沢達也, 西岡輝美, 三島朋子, 柳生義人, 「プラズマ」による低温・ドライ殺菌技術および品質保持 (AP 賞受賞), FOOMA JAPAN 2016 国際食品工業展, 東京, 平成 28 年 6 月
- PD16004: 柳生義人, 宮本大毅, 山口充洋, 作道章一, 猪原武士, 大島多美子, 林信哉, 川崎仁晴, ベルトコンベア型プラズマ連続殺菌装置の開発および殺菌特性, 第 77 回応用物理学学会秋季学術講演会, 新潟, 平成 28 年 9 月
- PD16005: 作道章一, 永津雅章, プラズマ処理による磁性ナノ粒子の機能化と病原体濃縮技術の開発, 第 171 回琉球医学会例会, 沖縄, 平成 28 年 11 月
- PD16006: 作道章一, ガスプラズマを用いた殺菌技術の農産物への応用, アグリビジネス創出フェア 2016(平成 28 年度若手農林水産研究者表彰受賞講演), 東京, 平成 28 年 12 月

その他の刊行物

- MD16001: 作道章一, 窒素ガスプラズマによるアフラトキシン不活化メカニズムの解明, 公益財団法人飯島藤十郎記念食品科学振興財団 平成 27 年度年報, 第 31 巻, Page 223-227, 2016.
- MD16002: 作道章一, プラズマ表面改質磁性ビーズを用いた高感度ウイルス検出用デバイスの開発, 公益財団法人天野工業技術研究所, 平成 27 年度年次報告, Page 86-90, 2016.
- MD16003: 作道章一, ガスプラズマを用いた農産物の殺菌・消毒法の開発, 研究紹介 2016 農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業, Page 51-52, 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 腸炎ビブリオの鉄獲得系に関する研究

腸炎ビブリオは我が国における細菌性食中毒の主要原因菌の一つである。本菌を含め、生物は生存・増殖に鉄を必要とする。ヒト体内において、細菌の利用できる遊離鉄は極めて低いため、細菌、特に、病原性細菌はヒト体内において、鉄を獲得するために種々の機構を有している。本菌は鉄獲得のために鉄と特異的にキレートする低分子化合物、シデロフォアの一つビブリオフィェリンを産生する。本研究ではシデロフォア非産生変異株を用い、病原性にビブリオフィェリンが関与するかどうかについて検討した。ショウジョウバエをモデル動物に用い、その腹腔内に一定量の本菌を接種し、その生存率を経時的に観察することにより、病原性を測定する系を構築した。ショウジョウバエに野生株及びビブリオフィェリン非産生変異株を接種すると野生株では10時間ほどで死に始めるのに対し、ビブリオフィェリン非産生変異株では16時間後と大幅に遅れた。次に菌接種後のショウジョウバエ菌体数を経時的に測定したところ、ビブリオフィェリン非産生変異株ではショウジョウバエ体内での増殖が著しく低いことが明らかになった。また、ビブリオフィェリン非産生株と野生株において、LDHなどの既知の病原性因子の遺伝子の発現を調べたところ、有意差は認められなかった。以上より、ビブリオフィェリンは鉄制限状態において、既知の病原性因子の発現を促進するのではなく、ショウジョウバエ体内における腸炎ビブリオの増殖を促進することによって、致死活性を示すことが明らかとなった。このことは増殖型の食中毒細菌である腸炎ビブリオの予防には、シデロフォアを介した鉄獲得機構を抑制することが有効である可能性を示唆する。

2. ミトコンドリア膜結合性グルタチオン抱合酵素 (mtMGST1) の機能の解明

グルタチオン抱合酵素 (GST) は薬物代謝第2相の解毒酵素である。GSTは抗がん薬、化学発がん物質、脂質過酸化物質等のグルタチオン抱合を触媒する他に、グルタチオンペルオキシダーゼ活性やビリルビン等の結合蛋白の役割を持つ多機能酵素である。最近、我々はミトコンドリア内膜に膜結合性グルタチオン抱合酵素 (mtMGST1) が存在する事を確認し、その機能について研究を行っている。

ミトコンドリアはATPを産生する役割の他にアポトーシスに関与している事が知られている。メカニズムとしては、カルシウム高負荷、酸化ストレス等によりミトコンドリア膜透過性遷移 (MPT) 孔が開口され、膨化 (swelling)、膜電位の消失、cytochrome c の遊離を引き起こし、結果として細胞のアポトーシスが誘導される。我々は、肝ミトコンドリア膜結合性のGST (mtMGST1) が酸化ストレスによるMPTに関与するという新機能を見出した。ミトコンドリア内膜のmtMGST1はMPT調節蛋白と呼ばれるadenine nucleotide translocator (ANT) およびcyclophilin D (CypD) と会合し、MPT阻害剤によりGST活性が阻害されることが明らかにされた。また、ミトコンドリア内膜より精製したmtMGST1がミトコンドリア特異的膜脂質であるカルジオリピンとの相互作用により活性化されることや、酸化ストレス性MPT誘導時にミトコンドリア内膜のmtMGST1がANT、CypDとジスルフィド結合を介した高分子タンパク複合体を形成し、この高分子形成がMPT poreに関与していることを報告した。以上のことから、mtMGST1が酸化ストレス時に引き起こされるMPT poreの主成分として機能し、アポトーシスを制御している事を示唆する。

3. 亜熱帯生物資源・食材の機能性に関する研究

国内唯一の亜熱帯地域である沖縄は多様な生物資源に恵まれているが、その機能性についての研究は十分とはいえない。当研究室では、これまでに沖縄の薬草や食材の機能性、特に抗酸化作用について研究を行っている。その中で、沖縄やアジア諸国において発酵食品や天然色素の原料として古来より利用されている紅麹菌は種々の生理活性物質を産生している。我々は紅麹菌から抗菌物質や抗酸化作用を有する成分ジメルミ酸(Dimerumic acid: DMA)を分離した。特にDMAが肝障害抑制作用を有する事を明らかにし、さらにミトコンドリア機能との関連性について注目した。ラット肝か

ら単離したミトコンドリアに対し、DMAは酸化剤により誘導されるMPT(膨化反応)やカルシウムの流出を抑えることを確認した。一方、アセトアミノフェン(AAP)を用いて肝障害を起こさせたマウスにおいて、DMAが肝障害マーカーであるアラニンアミノトランスフェラーゼを軽減させ、カルシウムの負荷によるミトコンドリアの膨化反応を有意に抑制させた。また、DMAはミトコンドリアからの活性酸素種であるヒドロキシラジカルを消去する事も確認された。以上のことから、DMAはミトコンドリアを介する酸化ストレス性肝障害に対する保護効果があることを示唆する。

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県の口腔癌と EBV 及び HPV 感染の関連について (金城貴夫, 上原佳里奈)

EBV 感染は様々な悪性腫瘍(悪性リンパ腫, 胃癌, 鼻咽頭癌等)の発生に関与している事が知られているが, 癌細胞中では EBV は潜伏感染の状態ですでに数種類の遺伝子が発現しているにすぎず, EBV による発癌メカニズムの詳細は明らかではない。沖縄県と本土で口腔扁平上皮癌の EBV と HPV の感染率を比較したところ, 沖縄県の口腔扁平上皮癌は本土の症例に比べて EBV と HPV の感染率が高く, 腫瘍発生との関連が示唆された。そこで EBV と HPV 重複感染による腫瘍発生を検討する為, EBV の LMP1, EBNA1 や HPV16 の E6, E7 を様々な組み合わせでマウス胚線維芽細胞に発現させ, 形質転換の誘導について解析した。ウイルス遺伝子を単独で発現させても形質転換は起こらないが, EBV と HPV 遺伝子を共発現させると形質転換が誘導された。EBV と HPV 遺伝子の共発現による形質転換のメカニズムについては, EBV と HPV 遺伝子共発現では DNA damage は発生するが DNA damage response (DDR) は誘導されおらず, DDR の破綻が形質転換に関与する事を明らかにした。沖縄県の口腔癌では low risk HPV と EBV の二重感染が見られる症例があり, この組み合わせでも形質転換が誘導されるか動物実験を含めた検討を行っている。さらに EBV と HPV 二重感染による形質転換についてヒト初代培養細胞を用いて検討を進める。

2. 沖縄県の HHV-8 感染とカポジ肉腫の発生について (金城貴夫, 上原佳里奈)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) が関与している。本土では AIDS 関連型カポジ肉腫が多いが, 沖縄県では古典型カポジ肉腫の発症頻度が高い。臨床像を比較すると AIDS 関連型は皮膚だけではなく内臓にも病変を形成するのに対し, 古典型は

高齢者に多く四肢に限局し, AIDS 関連型と異なり内蔵病変はまれで, しかも自然退縮する事がある。この臨床像の違いが何故生じているかについてはよく分かっていない。AIDS 関連型と古典型カポジ肉腫について HHV-8 の塩基配列を比較したところ, 古典型では K1 遺伝子 VR2 領域に 5 アミノ酸の欠失が認められたのに対して, AIDS 関連型はこのような変異はみられなかった。この K1 遺伝子の変異の有無が病像の違いに関連していると考えられた。そこで古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子をマウス初代胚線維芽細胞に導入し, 形質転換能の違いを比較した。AIDS 関連型 K1 は古典型 K1 に比べて細胞増殖能が高く, アポトーシスへの抵抗性も強く, *in vitro* の検討では形質転換能に差がみられる。さらにヌードマウスへ古典型 K1 あるいは AIDS 関連型 K1 発現細胞を接種したところ, 腫瘍形成能に差が見られた。K1 の細胞内 ITAM 活性の違いや NF- κ B 活性の違いを見出した。現在古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子の細胞老化誘導能の違いについて検討を行っている。

3. 扁平上皮化生発生のメカニズムについて (金城貴夫, 上原佳里奈)

1980 年代から 2000 年にかけて沖縄県の肺癌の組織像を検討したところ, 沖縄では扁平上皮癌の頻度が高く, しかも高分化型の割合が本土に比べて多い事を見出した。さらに沖縄県の肺扁平上皮癌からは高率に HPV が検出された。しかし近年は沖縄県の肺扁平上皮癌は減少しており, これとは対照的に腺癌が増加している。沖縄県の肺癌は本土や欧米の肺癌組織型の頻度に近付いている。2000 年以降も沖縄県の肺癌は扁平上皮癌の減少と HPV 検出率の減少がみられ, さらに扁平上皮癌の分化度も低下している事も確認され, 沖縄県肺扁平上皮癌と HPV の関連が分子疫学的に示唆された。HPV

による扁平上皮への分化誘導(扁平上皮化生)のメカニズムに関しては、培養腺癌細胞に HPV を導入し形態学的にも分子生物学的にも扁平上皮化生が誘導されている事を証明した。HPV 遺伝子の発現が幹細胞の形質を誘導している可能性があり、さらに検討する必要がある。

4. ウイルス遺伝子発現によるマウス ES 細胞の形質の変化について(金城貴夫, 上原佳里奈)

我々は HTLV-I Tax がヒトの線維芽細胞や T リンパ球に発現すると活性酸素を産生し DNA を障害する事により、細胞老化を誘導する事を見出した。一般的に分化した細胞における癌遺伝子の過剰発現は細胞老化を誘導する事が知られており、腫瘍発生を抑制するメカニズムのひとつとして理解される。我々の検討では、分

化した細胞においてウイルス遺伝子を発現させると細胞内活性酸素が発生し DNA damage を誘導し、最終的には増殖の停止する(細胞老化の現象の一つ)事を報告している。しかし未分化な細胞におけるウイルス遺伝子発現がどのような影響を与えるかについては明らかではない。そこでマウス ES 細胞, 中・内胚葉系幹細胞と外・中胚葉系幹細胞に Tax を発現させ、増殖能やアポトーシスへの抵抗性を検討した。ES 細胞に Tax を発現させると増殖能が低下しアポトーシスが誘導されるのに対して、幹細胞に Tax を発現させると ES 細胞より増殖能が高くなり、各種のアポトーシス誘導に対して抵抗性を示した。これらの結果からウイルス発現による様々な形質の変化は細胞の分化段階により異なる事が示唆された。今後は形質転換能について詳細に検討する。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Chinen T, Hirayasu T, Kuniyoshi Y, Uehara K, Kinjo T. Experimental reconstruction of the trachea with urinary bladder wall. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 22: 153-160, 2016. doi: 10.5761/atcs.0a.15-00375 (A)
- OI16002: Kina S, Nakasone T, Kinjo T, Maruyama T, Kawano T, Arasaki A. Impact of metronomic neoadjuvant chemotherapy on early tongue cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 78: 833-840. 2016. doi: 10.1007/s00280-016-3141-4 (A)

症例報告

- CI16001: Uehara K, Ikehara F, Tanabe Y, Nakazato I, Oshiro M, Inamine M, Kinjo T. CD10 expression in the neuroendocrine carcinoma component of endometrial mixed carcinoma: association with long survival. *Diag Pathol* 11: 16, 2016. doi: 10.1186/s13000-016-0468-4 (A)

国内学会発表

- PD16001: 上原佳里奈, 島袋哲也, 金城貴夫 EBV LMP-1 遺伝子と HPV16 E6/E7 遺伝子における NF- κ B 活性と増殖能の関連 第 105 回 日本病理学会総会 2016 年 5 月 14 日

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1) 沖縄県内の環境水における AmpC 型 β ラクタマーゼ (AmpC) 産生菌およびメタロ β ラクタマーゼ (MBL) 産生菌の伝播に関する微生物学的解析

近年は多くの β ラクタム系抗菌薬を分解する AmpC や MBL 産生菌の出現により、細菌感染症の治療が困難になってきている。これらの薬剤耐性菌は環境への拡散が危惧されるが、我が国における環境での調査はほとんど行われていない。そこで、沖縄県内の浄化センターの下水と河川水から AmpC と MBL 産生菌の分離を試みた。その結果、16 株の AmpC 産生菌と 12 株の MBL 産生疑陽性株が検出された。AmpC 産生株のうち、*Enterobacter cloacae* が 7 株を占めたが、パルスフィールド電気泳動 (PFGE) 解析の結果、いずれも異なるクローンであった。

2) *Aeromonas* 属菌の生活環境由来株と臨床由来株の関連性の解明

Aeromonas 属菌は水系の細菌であり、淡水、海水、土壌等の我々の身近な自然環境中に生息しているが、食中毒や創傷感染症等の起原菌としても知られている。沖縄県は *Aeromonas* 感染症の患者が多いが、その感染源は不明なことが多い。そこで、沖縄県内の総合病院の入院および外来患者から分離された菌株とその病院の近隣市町村の家庭の井戸から分離した菌株の生化学的な性状や遺伝子学的な性状等を比較し、感染源の解

明を目指す。

3) ベトナムにおける薬剤耐性菌の伝播・分布状況の解明

地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS) および a-ASIA プログラムに参加しており、特にベトナム国立栄養院との間で共同研究を行った。分離された ESBL 産生大腸菌について、微生物学的・分子微生物学的な解析を行い、①この地域では ESBL 産生大腸菌の保菌期間は 6 か月以下、②様々な系統学的背景を持った ESBL 産生大腸菌が循環している、③介入によって保菌率が低下する傾向があるなどの点が明らかとなった。このことはコミュニティにおいて健康保菌者が ESBL 産生菌のリザーバーとして機能している可能性が示唆された。

4) 沖縄県における薬剤耐性菌分布状況の調査

沖縄県立病院から分離された菌株を用いて染色体性 *bla*_{CTX-M} の検索を行った。沖縄県立病院由来株においてもある程度の株 (25%程度) については染色体性 *bla*_{CTX-M} を保持していることが明らかになった。

5) 肺炎クラミジアの新規遺伝子導入システムの開発

肺炎クラミジアの病原因子はあまり解明されていないことから、肺炎クラミジアの新規エ遺伝子導入システムの開発を行っている。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Miyagi K, Hirai I, Sano K. Distribution of *Aeromonas* species in environmental (B)
water used in daily life in Okinawa Prefecture, Japan. *Environ Health Prev Med*
21: 287-294, 2016. doi: 10.1007/s12199-016-0528-0.

OD16002: Nakama R, Shingaki A, Miyazato H, Higa R, Nagamoto C, Hamamoto K, Ueda S, Hachiman T, Touma Y, Miyagi K, Kawahara R, Toyosato T, Hirai I. Current status of extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* in Okinawa prefecture, Japan. J Infect Chemother 22(5): 281-286, 2016. doi: 10.1016/j.jiac.2016.01.008. (B)

OD16003: Hamamoto K, Ueda S, Toyosato T, Yamamoto Y, Hirai I. High Prevalence of Chromosomal blaCTX-M-14 in *Escherichia coli* Isolates Possessing bla_{CTX-M-14}. Antimicrob Agents Chemother 60(4): 2582-2584, 2016. doi: 10.1128/AAC.00108-16. (A)

国際学会発表

PI16001: Le QP, Ueda S, Nguyen TNH, Tran, TTN, Hoang, TAV, Nguyen, TND, Dao TVK, Tran MT, Le, TTT, Le, TL, Hirai I, Nakayama T, Do, TH, Vien QM, Yamamoto Y: Molecular Characteristics of Extended-spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates from Retail Food Products, Healthy Workers and Patients: Horizontal Transfer of Ctx-M-55 Plasmids. Boston, USA. 16-20 Jun. 2016.

PI16002: Ngan BTK, Huong BTM, Hirai I, Ueda S, Anh NQ, Tuyen LD, Yamamoto Y: Higher Risk of Esbl-producing *Escherichia coli* Infection by the Large-scale Chicken Farming Style in Vietnam. Boston, USA. 16-20 Jun. 2016.

国内学会発表

PD16001: 宮城和文, 平井 到: 沖縄県内の環境水からの AmpC 及び MBL 産生菌の分離. 第 89 回日本細菌学会総会, 大阪. 23-25 Mar. 2016.

PD16002: 浜元宏太, 平井 到: CTX-M 型基質拡張型 β ラクタマーゼ産生 *Escherichia coli* における染色体性 bla_{CTX-M-14} の高頻度な検出. 第 89 回日本細菌学会総会, 大阪. 23-25 Mar. 2016.

PD16003: 平井 到, 山本容正: 都市レベルでの病原細菌の伝播と循環, 第 89 回日本細菌学会総会, 大阪. 23-25 Mar. 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

A1601: 中高年市民ランナーにおけるランニング時の脂肪代謝に関する研究(尾尻義彦)

マラソンやランニングブームの中心となっているのは、中高年世代である。中高年市民ランナーにおいてランニングの走速度と脂質代謝、およびランニング時間と脂質代謝の関係について検討する。

A1602: 中高年市民ランナーの心機能に関する研究(尾尻義彦)

中高年市民ランナーの心機能を超音波エコー検査において評価し、マラソンタイムや運動能力(最大酸素摂取量・乳酸閾値)、生理学的機能との関連について評価、検討する。

B. 研究業績

原著

- OD16001: 児玉小百合, 栗盛須雅子, 星 旦二, 平良一彦, 浦崎 猛, 尾尻義彦, 小川寿美子, (B)
石川清和: 沖縄県農村地域に居住する健常な高齢者のフレイルに関連する多面的な要素と食の質・経済的満足感との関連構造. 社会医学研究 33(2), 25-38. 2016.
- OD16002: 児玉小百合, 栗盛須雅子, 星 旦二, 平良一彦, 浦崎 猛, 尾尻義彦, 小川寿美子, (B)
石川清和: 沖縄県の農村地域における健常な高齢者の主観的健康感に対する認知的要因と食品摂取の多様性との関連構造. 日本栄養・食糧学会誌 69, 151-162. 2016.
doi:http://doi.org/10.4327/jsnfs.69.151

国内学会発表

- PD16001: 児玉小百合, 栗盛須雅子, 星 旦二, 平良一彦, 浦崎 猛, 尾尻義彦, 小川寿美子,
石川清和: 沖縄県の農村地域に居住する健常な高齢者のフレイル予防と関連する要因の構造. 第70回栄養食糧学会大会. 2016.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 沖縄本島の HTLV-1 genotype 解析と aggressive ATL における genotype 別治療成績の解析

沖縄本島における HTLV-1 キャリア 29 例, ATL74 例, HAM33 例について HTLV-1 genotype の解析を行い, *taxA*44%, *taxB* 56%と, 本土の *taxA*10%, *taxB*90%と分布パターンが大きく異なっていることを明らかにした。さらに aggressive ATL45 例(*taxA*14; *taxB*31)について genotype 別に治療成績を比較し, *taxA* の全奏効割合および 1 年全生存割合が 50%, 35%で, *taxB* の 71%, 49% に比して不良であることを示した。統計学的解析からも *tax* genotype が aggressive ATL の予後因子の一つである可能性を示した (*Leuk Res*, in press)。

2. 石垣島における HTLV-1 キャリアコホート構築と HTLV-1 genotype 解析

石垣島において HTLV-1 キャリアのコホート調査を開始し, 約 2,000 名の住民の研究参加を得て, 抗 HTLV-1 抗体陽性割合が約 4%であることを明らかにした。また HTLV-1 キャリアの抗寄生虫抗体陽性状況を網羅的に解析したところ, 高い陽性割合を示し, 一部のキャリアは 5 種類以上の寄生虫に対する抗体を有している事が判明した。その中で陽性割合が高かった糞線虫とトキソプラズマについて抗体陽性割合をキャリア/非キャリア間で比較したところ, 抗トキソプラズマ抗体保有割合に差は認めなかったが, 抗糞線虫抗体保有割合は有意差をもってキャリアが高率であった。キャリアの細胞を用いて HTLV-1 genotype の分布を調べたところ, 鹿児島県は Japanese type である *taxB* が 90%, 南米タイプである *taxA* が 10%, 沖縄本島ではそれぞれ 60%と 40%であるのに対し, 石垣島は *taxA* が 70%と HTLV-1 genotype の分布が本土, さらに沖縄本島とも異なっていることを明らかにした。

3. ATL 患者/HTLV- I キャリアからの末梢血液細胞と血清バンクの立ち上げと運営

ATL 対策の推進には, 詳細な ATL 臨床情報と共に, 患者の末梢血液単核球・血清など臨床検体の経時的な収集と保存が必要不可欠である。ATL 患者および HTLV-1 キャリアからの同意取得の下に検体を採取し, 保存するバンク体制を確立した。琉球大学臨床研究倫理審査委員会承認後, ATL 患者の血液細胞と血漿保存が開始され, 現在末梢血, リンパ節など約 200 検体を集積し, 現在も ATL 細胞バンクは拡充中である。そしてこれらの臨床検体は, 専門的なウイルス・免疫学的解析を行うためのリソースとなり, ATL の新規治療法・発症予防法の開発に資することが期待される。現在バンク検体を用いた分子生物学的解析を行っている。

4. 石垣島 HTLV-1 キャリアに対するオキナワモズクフコイダンをを用いた臨床試験

石垣島 HTLV-1 キャリアのうち, ATL 発症のリスク因子の一つである高 HTLV-1 プロウイルス量(>4 コピー・100 細胞)のキャリア 10 名を対象に, オキナワモズクフコイダン 3g/日, 6 ヶ月間飲用によりウイルス量が低下するかを検証する臨床試験を実施した。1 名は便秘, 1 名は末梢感覚異常で試験中止となり, 8 名が試験を完遂した。現在経時的に HTLV-1 プロウイルス量を測定し, 最終の解析を行っている。

5. indolent ATL に対する効果的治療法の開発

欧米において indolent ATL に対して高い有効性が報告されているジドブジンとインターフェロンの併用療法について, 無治療経過観察との第 III 相比較試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) において臨床試験として作成し, 研究事務局を担当している。本研究は先進医療 B 制度の下, 医師主導で行われる。球大学

からも2症例が登録され、目標74例中現在34例が登録されている。

6. 沖縄産生物資源の抗炎症・抗アレルギー作用に関する研究

沖縄県産生物資源の抗炎症・抗アレルギー作用について培養細胞における脱顆粒阻害試験や炎症性サイトカイン産生試験等により評価し、有用生物資源を探索するとともに、活性物質の分離・同定、その作用機序検

討を行っている。沖縄の伝統食材である田芋の疾病予防・健康増進作用を調べた結果、田芋の水溶性粘性多糖(アラビノガラクトタンプロテイン)がマウスマクロファージ細胞株において抗ウイルス因子の一つである2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素を増加させる傾向にあり、乳酸菌類にも利用されて腸内細菌環境を改善する作用が示唆された。今後、明らかになった活性物質や植物抽出物を利用して、機能性食品素材の開発を試みる。

B. 研究業績

原著

- OI16001: Shiohama Y, Naito T, Matsuzaki T, Tanaka R, Tomoyose T, Takashima H, Fukushima T, Tanaka Y, Saito M. Absolute quantification of HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ) protein and its plasma antibody in HTLV-1 infected individuals with different clinical status. *Retrovirology* 13: 29, 2016. doi:10.1186/s12977-016-0263-z. (B)
- OI16002: Kunihiro M, Fujii H, Miyagi T, Takahashi Y, Tanaka R, Fukushima T, Ansari AA, Tanaka Y. Heat shock enhances the expression of the human T cell leukemia virus type-I (HTLV-1) trans-activator (tax) antigen in human HTLV-1 infected primary and cultured T cells. *Viruses* 8: 191, 2016. doi: 10.3390/v8070191. (B)
- OI16003: NishiY, Fukushima T, Nomura S, Tomoyose T, Nakachi S, Morichika K, Tedokon I, Tamaki K, Shimabukuro N, Taira N, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tamaki K, Hayashi M, Arakaki H, Uchihara J, Ohshiro K, Asakura Y, Kuba-Miyara M, Karube K, Masuzaki H. Characterization of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma in Okinawa, Japan: a retrospective analysis of a large cohort. *Int J Hematol* 104: 468-475, 2016. doi: 10.1007/s12185-016-2042-y. (B)

症例報告

- CD16001: Itonaga H, Taguchi J, Kato T, Sato S, Sawayama Y, Imaizumi Y, Niino D, Hata T, Fukushima T, Ohshima K, Miyazaki Y. Cord blood transplantation provided long-term remission in a case of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) with myelofibrosis. *Intern Med* 55: 197-201, 2016. doi:10.2169/internalmedicine.55.6109. (C)
- CD16002: Morichika K, Tomoyose T, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tamaki K, Tedokon I, Nishi Y, Nakachi S, Karube K, Fukushima T, Katoh T, Ohshima K, Masuzaki H. Recurrence of psoriasis vulgaris accompanied by treatment with C-C chemokine receptor type 4 (CCR4) antibody (mogamulizumab) therapies in a patient with adult T cell

leukemia/lymphoma: insight into autoinflammatory diseases. Intern Med 55: 1345-1349, 2016. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5997.

国際学会発表

PI16001: Sakihama S, Kuba-Miyara M, Kaneshiro Y, Guerrero LHC, Shimaru Y, Ichikawa E, Maekouchi M, Uehara R, Hashimoto T, Fukushima T. Different distribution of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) *tax* subgroup among Okinawa Islands. 48th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Sep. 20. 2016 (oral presentation), Tokyo, Japan.

国内学会発表

PD16001: Guerrero LHC, Kaneshiro Y, Sakihama S, Kuba-Miyara M, Hashimoto T, Fukushima T. Association of HTLV-1 infection and positivity of anti-strongyloides antibody in Ishigaki island. 第61回日本臨床検査医学会九州地方会・第27回日本臨床化学会九州支部総会・合同プログラム, 2016年3月19日(口頭発表), 長崎県.

PD16002: 田中 勇悦, 高橋 良明, 藤猪 英樹, 田中 礼子, 福島 卓也. ATL病態におけるTNF受容体スーパーファミリー分子OX40とそのリガンドOX40Lの発現様態. 第3回日本HTLV-1学会学術集会, 2016年8月27日(口頭発表), 鹿児島県.

PD16003: 崎浜 秀悟, 宮良 恵美, 兼城 縁子, 四丸 幸奈, 市川 栄子, 前幸地 美登子, 上原 りえ子, 橋本 孝来, 福島 卓也. 沖縄県八重山諸島におけるHTLV-1の*tax*サブタイプ解析. 第3回日本HTLV-1学会学術集会, 2016年8月28日(口頭発表), 鹿児島県.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 医療情報に関する研究(江口幸典)

入力支援に看護標準用語データベースを用いた訪問看護記録システムの開発を行っている。本システムは、訪問看護師が訪問先でタブレット端末を用いて容易に入力出来る多機能なシステムで、更なる完成度を目指している。

2. 沖縄由来天然物より化粧品素材となる成分の検索(江口幸典)

沖縄産の植物などから化粧品領域の素材となる成分の検索を行っている。各種の抽出方法を行い、候補となる機能に基づき粗精製を行っている。今後さらに精製を進める予定である。

3. バイオインフォマティクスに関する研究(江口幸典)

遺伝子機能及びタンパク質に関わるバイオインフォ

マティクス関連の研究を実施している。次世代 DNA シークエンサーにより得られる大量のデータを効率良く解析できる様に並列化計算ソフトの開発を試みている。ソフトの利用例として、現在までの研究により、ハト α^D -globin は核内で特異的に分解を受け、タンパク質として発現していないなどの仕組みが考えられること、近年鳥類のゲノム解析が進んだ事より、これらのデータを基に関連遺伝子群の解析を進めている。

4. 電子顕微鏡等による組織細胞化学(嘉陽 進)

細胞内外の構造と機能、生理的病理的な種々の反応の機構を把握、解明するために必要な組織細胞の形態、超微細構造等を保持し、それらを可視化する方法・技術についての研究。

5. 真菌の電子顕微鏡による微細構造の解析(嘉陽 進)

[目次へ戻る](#)

附属動物実験施設

A. 研究課題の概要

1. 生殖工学技術に関する研究

生殖工学研究支援業務(胚・精子凍結, 凍結胚・精子からの個体作出)に必要な技術について情報収集と研鑽に務めている。

関する基礎的研究

株式会社サザンナイトラボラトリーとの共同研究として排尿障害モデル動物(ラット)を用いて下部尿路機能障害(頻尿, 尿失禁, 排尿困難など)の新しい診断法および治療法の開発を行っている。

2. 排尿障害モデル動物を用いた下部尿路機能障害に

B. 研究業績

原著

- OI16001: Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. Naftopidil improves locomotor activity and urinary frequency in rats with pelvic venous congestion. *Biomed Res.* 37(4): 221-6, 2016. DOI: 10.2220/biomedres.37.221. (A)
- OI16002: Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. Effects of silodosin on bladder activity in rats with frequent urination induced by pelvic venous congestion. *Int J Urol.* 23(10): 881-887, 2016. DOI: 10.1111/iju.13158. Epub 2016 Jul 14. (A)
- OI16003: Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H, Hattori T. Action of naftopidil on spinal serotonergic neurotransmission for inhibition of the micturition reflex in rats. *Neurourol Urodyn.* 36(3): 604-609, 2017. DOI: 10.1002/nau.23028. Epub 2016 Apr 29. (A)
- OI16004: Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. Pelvic venous congestion with castration causes chronic prostatitis in rats. *Int J Urol.* 23(5): 431-5, 2016. DOI: 10.1111/iju.13061. (A)
- OI16005: Nishijima S, Sugaya K, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. Propiverine increases urethral wall catecholamine levels and bladder leak point pressure in rats. *Int J Urol.* 23(1): 93-9, 2016. DOI: 10.1111/iju.12991. Epub 2015 Oct 27. (A)

[目次へ戻る](#)

受入研究費による研究課題

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

研究代表者	研究種目	助成金額 (千円)	研究課題
酒井 哲郎	基盤研究(C)	1,180	断片化興奮波 wavelet 伝播と Ca 動態の光学的追跡による心房細動発症機転の解明
村山 貞之	基盤研究(C)	1,950	PC-cine MRI による肺高血圧症の早期発見と治療効果判定法の確立
戸板 孝文	基盤研究(C)	1,690	高精度放射線治療を用いた子宮頸癌根治的放射線治療プロトコルの開発
岡田 真広	基盤研究(C)	1,040	肝細胞癌の高精度放射線治療効果を高めるための放射線性肝障害病態解明
山城 恒雄	若手研究(B)	3,120	4次元呼吸ダイナミック CT による胸部の閉塞性・気道性疾患の病態解析
石内 勝吾	特別経費プロジェクト	17,858	安静時脳活動に着目した脳・精神疾患への革新的治療法の開発-病院再整備における脳・精神センターの形成を目指す-
石内 勝吾	特別経費プロジェクト	3,333	ガス分子群を用いた革新的治療法の開発をめざした橋渡し研究-ガスバイオロジー研究・治療拠点の形成-
長嶺 英樹	基盤研究(C)	1,560	高気圧酸素療法による放射線感受性増感メカニズムの解明
西村 正彦	基盤研究(C)	520	ロボットスーツ HAL を用いた転倒予防トレーニングの開発と有効性に関する研究
渡邊 孝	基盤研究(C)	1,300	神経膠芽腫に対する多剤併用分子標的療法の確立
土田 幸男	若手研究(B)	2,600	発達性ディスレクシアに対する視覚機能トレーニング
城間 綾乃	若手研究(B)	260	小脳腫瘍患者における安静時脳内ネットワークの変化によって生じる認知機能障害の解明
鈴木 幹男	基盤研究(C)	1,560	ウイルス感染と腫瘍の生物学的活性による頭頸部癌一次治療効果と予後予測
Deng Zeyi (鄧 澤義)	基盤研究(C)	1,560	DNA メチル化を指標としたヒト乳頭腫ウイルスによる発癌メカニズムの解析
喜友名 朝則	基盤研究(C)	1,690	脳機能画像による痙攣性発声障害の発声時の脳機能解析
上原 貴行	若手研究(B)	1,300	ヒト乳頭腫ウイルス 関連頭頸部癌における樹状細胞を用いた新規ワクチン療法の開発

長谷川 昌宏	基盤研究(C)	1,560	鼻副鼻腔内反性乳頭腫の診断・再発・悪性化マーカーの探索
山下 懐	基盤研究(C)	1,300	頭頸部癌多発地域での飲酒・喫煙に関する遺伝子多型の解析
真栄田 裕行	基盤研究(C)	1,170	頭頸部癌における低酸素誘導タンパク質の発現と高濃度酸素療法に関する研究
又吉 宣	基盤研究(C)	1,690	頭頸部扁平上皮癌におけるリゾフォスファチジン酸受容体の発現解析
近藤 俊輔	若手研究(B)	1,560	HPV 関連頭頸部癌に対する新規分子標的薬の開発
池上 太郎	挑戦的萌芽研究	1,820	頭頸部微小癌を見逃さない: 新規蛍光プローブによる微小癌同定法の確立
近藤 毅	基盤研究(C)	1,200	難治性気分障害の合理的治療戦略の策定
今村 美菜子	基盤研究(C)	650	新たなゲノム創薬手法による新規2型糖尿病治療標的の同定
野口 洋文	基盤研究(B)	5,850	iPS 細胞作製技術を応用したヒト人工臍幹細胞, 人工肝幹細胞の樹立
野口 洋文 (代表者: 新潟大学・鹿 児島暁子)	基盤研究(C)	130	次世代型標的遺伝子破壊法 CRISPR/Cas9 システムの歯学領域への応用
野口 洋文 (代表者: 鹿児島大学・ 窪田直子)	基盤研究(C)	65	マウス歯根形成端周囲組織への直接的遺伝子導入法 (GTPT) の開発と応用
野口 洋文 (代表者: 岡山大学・渡 部昌実)	挑戦的萌芽研究	390	腎組織幹細胞を用いた機能的腎小体の再生
野口 洋文 (代表者: 新潟大学・齋 藤一誠)	基盤研究(B)	65	乳歯歯髓由来ヒト iPS 細胞からの歯形成細胞への分化誘導制御
野口 洋文 (代表者: 岡山大学・杉 本盛人)	基盤研究(C)	455	アンドロゲン分泌性幹細胞の創出とその応用基盤の確立
野口 洋文 (代表者: 鹿児島大学・ 稲田絵美)	基盤研究(C)	130	独自の視点からのヒト歯髓幹細胞の同定, 選択的濃縮および特性解析
野口 洋文 (代表者: 新潟大学・澤 味規)	基盤研究(C)	195	歯髓処置にて廃棄される神経幹細胞からの神経再生の試み
野口 洋文	挑戦的萌芽研究	65	xeno-free ヒト iPS 細胞樹立のための高機能歯髓由来

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究
feeder 細胞の開発

(代表者: 新潟大学・齋藤一誠)

野口 洋文	基盤研究(C)	33	マウス・ヒト間葉系細胞から人工間葉系幹細胞の樹立
(代表者: 琉球大学・潮平知佳)			
野口 洋文	基盤研究(C)	147	p38MAPK 抑制ペプチドの開発と臍島移植への応用
(代表者: 琉球大学・来間清人)			
潮平 知佳	基盤研究(C)	1, 387	マウス・ヒト間葉系細胞から人工間葉系幹細胞の樹立
潮平 知佳	基盤研究(C)	440	p38MAPK 抑制ペプチドの開発と臍島移植への応用
(代表者: 琉球大学・来間清人)			
中島 義基	研究活動スタート支援	1, 430	分化細胞に含まれる未分化ヒト iPS 細胞の除去方法の確立
高山 千利	基盤研究(C)	1, 774	遺伝子改変マウスを用いた GABA の神経再生・可塑性誘導に関する研究
金正泰	若手研究(B)	1, 115	坐骨神経疼痛及びその回復過程における GABA の機能
岡部 明仁	基盤研究(C)	1, 200	胎児期に完成する呼吸リズムにおける GABA シナプスと細胞内 Cl ⁻ 濃度の発達変化
清水 千草	基盤研究(C)	300	胎児期に完成する呼吸リズムにおける GABA シナプスと細胞内 Cl ⁻ 濃度の発達変化
(代表者: 琉球大学岡部明仁)			
清水 千草	基盤研究(C)	1, 842	胎児期における抑制性 GABA シナプスの構築と呼吸リズム
岡部 明仁	基盤研究(C)	300	胎児期における抑制性 GABA シナプスの構築と呼吸リズム
(代表者: 琉球大学清水千草)			
清水 千草	特別研究員奨励費	1, 400	脊髄における抑制性 GABA 及びグリシンシナプスの形成と運動機能の発達
杉本 潤	基盤研究(C)	2, 340	細胞融合抑制タンパク: サプレシンのノックアウトマウス作製
石田 肇	新学術領域研究(研究領域提案型)	1, 500	アジアにおけるホモ・サピエンス定着プロセスの地理的編年的枠組み構築
(代表者: 東京大学 西秋良宏)			
石田 肇	基盤研究(A)	1, 000	境界域での民族集団の形成: 考古学と人類遺伝学によるアイヌ民族形成過程の解明
(代表者: 北海道大学加藤博文)			
石田 肇	基盤研究(A)	300	初期遊牧国家の比較考古学的研究

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

(代表者: 札幌学院大学 臼杵勲)				
石田 肇	基盤研究(C)	240	安定同位元素比分析の身元不明遺体の出身地域の推定への応用	
(代表者: 防衛医科大学 染田英利)				
木村 亮介	基盤研究(B)	2,600	アジア人における皮膚の機能的形質および細菌叢に関する遺伝人類学研究	
木村 亮介	基盤研究(A)	1,000	顔形状を規定するゲノム変異の網羅的探索によるゲノム・モンタージュ技術の開発	
(代表者: 東海大学 今西 規)				
木村 亮介	基盤研究(C)	250	オセアニア・アジア集団の皮膚色素多様性～遺伝的基盤と進化的背景の理解～	
(代表者: 東京大学 中伊津美)				
松下 正之	挑戦的萌芽研究	1,820	iPS細胞からの神経誘導システムを用いた統合失調症の病態解析	
松下 正之	基盤研究(B)	390	歯の石灰化制御分子 TRPM7 の情報伝達と機能解析	
(代表者: 福岡歯科大学 岡部幸司)				
早川 朋子	基盤研究(C)	1,430	Nsd1 の転写機構解明と次世代型動脈硬化治療薬の開発	
圓谷 智之	若手研究(B)	1,820	舌癌細胞を標的とした新規の選択的細胞膜透過性ペプチドの開発	
筒井 正人	基盤研究(C)	1,300	一酸化窒素合成酵素系(NOSs)の生物学的多様性の解明	
野口 克彦	基盤研究(C)	1,200	血管内皮における dihydrofolatereductase の役割の解明	
坂梨 まゆ子	基盤研究(C)	1,200	テストステロンによる虚血性心脈管障害の増悪機構の解明	
戸塚 裕一	若手研究(B)	1,690	3MST knock out マウスを用いた血圧調整機序の解明	
神里 興太	若手研究(B)	2,210	カベオリン1発現調節による固縮軽減の試みーラット脊髄虚血モデルにおける検討ー	
久保田 陽秋	若手研究(B)	1,560	一酸化窒素合成酵素系完全欠損下の脳梗塞縮小現象と次世代治療確立への応用	
安部 真教	若手研究(B)	910	マウス全脳虚血後遅発性神経細胞死に対する硫化水素吸入療法の効果	
當銘 保則	若手研究(B)	1,300	骨肉腫肺転移に関するマイクロRNAの検討	
斎藤 誠一	基盤研究(C)	4,810	高悪性度の前立腺癌に発現するマーカーの研究	
宮里 実	基盤研究(C)	910	加齢による過活動膀胱への磁気刺激神経調整的新システムの確立 - 基礎. 臨床的検討 -	
大城 琢磨	基盤研究(C)	650	膀胱の老化は予防できるか? 加齢膀胱と膀胱血流低	

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

下

須田 哲司	若手研究(B)	1,200	糖鎖抗原 RM2 に基づく糖蛋白を指標とした新規前立腺癌診断マーカーの探索
須田 哲司 (代表者: 琉球大学 斎藤誠一)	基盤研究(C)	100	高悪性度の前立腺癌に発現するマーカーの研究
喜名 美香	研究活動スタート支援	1,040	食事中の亜硝酸/硝酸の不足にて生じる代謝症候群の分子機構の解明と新規治療法の開発
後藤 尊広	若手研究(B)	4,030	口唇口蓋裂に関連する遺伝子と予防に関する研究 -世界的に未報告のラオス人を中心に-
近藤 豊	若手研究(B)	1,950	AMP によるミトコンドリア機能の変化とマウス心肺停止モデルへの作用の研究
植田 真一郎	基盤研究(C)	1,300	白血球活性化抑制による動脈硬化治療を目指した臨床薬理学研究
海川 正人	基盤研究(C)	1,600	Angptl2 による新規マクロファージ活性化機構とその生理的意義の解明
野中 公子	基盤研究(C)	400	低分子量 G 蛋白質 Rap2 の皮膚創傷治癒における機能解析
山本 秀幸	基盤研究(C)	1,300	神経細胞での CaM キナーゼファミリーによるチロシンキナーゼ系の活性化反応
加留部 謙之輔	基盤研究(C)	1,615	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における JAL-STAT 経路活性化の意義
二宮 賢司	若手研究(B)	650	局所陰圧損傷(吸引損傷)における血行動態の解明
深沢 真希	若手研究(B)	910	ダイビング剖検診断における血管内気泡, 肺の気腫性変化, 死亡塞栓の意義
福家 千昭 (代表者: 横浜市立大学 井濱容子)	基盤研究(C)	260	加圧・減圧下の薬物動態に関する研究: ダイビング中の血中薬物濃度の変化をとらえる
益崎 裕章 (代表者: 琉球大学 中村克徳)	基盤研究(C)	200	抗体医薬リツキシマブ投与によるインフュージョンリアクション発症メカニズムの解明
森島 聡子	基盤研究(C)	1,040	同種造血幹細胞移植における HLA ハプロタイプに基づく移植免疫反応の解析
小塚 智沙代	若手研究(B)	1,000	玄米有効成分を活用した脳内報酬系による食嗜好制御に関わるエピゲノム構造の解明
山里 正演	基盤研究(C)	650	高血圧の中枢性機序における骨髄由来細胞の役割の検討
大屋 祐輔 (代表者: 獨協医科大学)	基盤研究(C)	100	心血管疾患リハビリ研究に資する血液のマイクロ流動性特性評価に関する研究

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

学 安隆則)

渡嘉敷 崇	基盤研究(C)	1,560	超高齢者の血管内皮前駆細胞数, ω -3系脂肪酸および脳画像的特徴と認知機能との相関
名嘉地 めぐみ	挑戦的萌芽研究	910	潜在性鉄欠乏が血管内皮に及ぼす影響
金城 達也	基盤研究(C)	537	SERS法を用いた大腸癌早期診断法の確立
銘苺 桂子	基盤研究(C)	2,080	ヒト卵子形成および胚発生における卵胞液中・血中脂肪酸の影響
山城 哲	基盤研究(A)	9,620	ベトナムにおける下痢症の研究
比嘉 直美	基盤研究(C)	1,430	腸炎ビブリオエフェクターVopQによるカスパーゼ-1活性化抑制機構の解明
トーマクラウディア	基盤研究(C)	1,430	病原性レプトスピラによる上皮細胞感染戦略
高江洲 義一	基盤研究(C)	2,210	動脈硬化の革新的治療薬開発のための基盤研究
岸本 英博	基盤研究(C)	1,100	赤血球型マラリア感染における免疫応答の場の可視化
岸本 英博 (代表者: 東京理科大学 曾我公平)	基盤研究(B)	650	セラミックスナノ粒子を用いたSBWにおけるナノ温度イメージング基盤の確立
村上 明一 (代表者: 琉球大学 角南寛)	挑戦的萌芽研究	100	三次元パターンを用いた曲率認識タンパク質群の単一細胞スクリーニング
村上 明一 (代表者: 琉球大学 角南寛)	基盤研究(B)	200	三次元パターンを用いた脂肪組織由来幹細胞の迅速な大量抽出技術の開発
村上 明一 (代表者: 鹿児島大学 橋口周平)	基盤研究(C)	195	M13ファージワクチンによるB細胞活性化機構の解明とワクチン効果の検討
眞鳥 繁隆	若手研究(B)	3,120	宮古島でのカポジ肉腫の高発原因:変異型HHV8と島民ゲノムの感受性変異の探索
高橋 健造 (代表者: 琉球大学 金城貴夫)	基盤研究(C)	100	古典型カポジ肉腫の自然消退のメカニズムの解明と治療応用について
高橋 健造 (代表者: 琉球大学 苺谷嘉之)	基盤研究(C)	340	悪性黒色腫における脈管増殖因子の発現と臨床予後の多施設共同による疫学的解析
苺谷 嘉之	基盤研究(C)	830	悪性黒色腫における脈管増殖因子の発現と臨床予後の多施設共同による疫学的解析
高橋 健造	基盤研究(C)	1,820	血中の内因性因子による皮膚の老化病態の解析と、その可逆性について

田中 勇悦	挑戦的萌芽研究	3,640	医薬品等の HTLV-I 母子感染阻止能を評価する新規カニクイザル感染実験系の確立
藤猪 英樹 (代表者: 藤田保健衛生大学 杉浦一充)	基盤研究(B)	455	無菌性の膿疱性疾患の包括的病態解明と新規治療戦略の開拓
斉藤 美加	基盤研究(C)	900	沖縄の Koumori に関する感染症生態学の高感度網羅的遺伝子探索による解析
大野 真治	基盤研究(C)	1,560	ヘルペスウイルスの遺伝子発現スイッチ機構の解明
金城 隆展 (代表者: 大阪市立大学大学院 服部俊子)	基盤研究(C)	200	現場に根差した医療組織倫理の構築に向けた基礎的研究
銘苺 桂子	基盤研究(C)	2,080	ヒト卵子形成および胚発生における卵胞液中・血中脂肪酸の影響
増田 昌人	基盤研究(C)	1,500	がん診療の質指標の評価結果をフィードバックすることで、診療の質の向上を図れるか?
増田 昌人 (代表者: 琉球大学医学部委託非常勤講師井岡 亜希子)	基盤研究(C)	100	医療施策の評価を目的とした保健医療情報のレコード・リンケージに関する研究
中村 克徳	基盤研究(C)	1,600	抗体医薬リツキシマブ投与によるインフュージョンリアクション発症メカニズムの解明
高倉 実	基盤研究(B)	4,810	ソーシャル・キャピタルからみた「学校力」と「地域力」が青少年の健康に及ぼす影響
高倉 実	挑戦的萌芽研究	650	沖縄における子どもの身体活動と学力向上に関する縦断研究および介入研究
高倉 実 (代表者: 琉球大学 小林稔)	基盤研究(B)	100	亜熱帯島嶼地域における思春期女子児童生徒の身体活動に関する実態把握と介入調査研究
高倉 実 (代表者: 琉球大学 等々力英美)	基盤研究(B)	200	沖縄の児童・生徒における健康指標の改善を目指した食育介入: 層別無作為化比較試験
豊里 竹彦 (代表者: 琉球大学 奥古田孝夫)	基盤研究(C)	1,560	島嶼県沖縄の伝統的地域力が介護および介護扶養意識に及ぼす影響
砂川 洋子, 照屋典子 (代表者: 防衛大学校 安酸史子)	基盤研究(B)	5,460	「看護系大学における発達障害傾向学生に対するサポート・スペクトラム構築に関する研究」

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

古謝 安子	基盤研究(C)	1,560	小離島で島内在宅看取りを可能にする要因の研究
古謝 安子 (代表者: 琉球大学 奥古田孝夫)	基盤研究(C)	30	島嶼県沖縄の伝統型地域力が介護および介護扶養意識に及ぼす影響
宮城 千賀子	基盤研究(C)	1,560	看護師養成課程から始めるマインドフルネスに基づくバーンアウト予防教育プログラム
國吉 緑	基盤研究(C)	1,430	介護施設の高齢者虐待行為及び不適切なケアに対する予防実践プログラムの開発
遠藤 由美子 (代表者: 山形大学 藤田愛)	基盤研究(C)	20	妊娠・授乳期の食事摂取状況の実態と母乳栄養継続に関する全国縦断研究
遠藤 由美子 (代表者: 山形大学 山口咲奈枝)	基盤研究(C)	20	父親の主體的な育児行動を促すバースプランを活用した看護介入プログラム
遠藤 由美子 (代表者: 琉球大学 玉城陽子)	基盤研究(C)	20	女子大学生の月経・基礎体温を利用した生活習慣・食習慣改善プログラムの構築
玉城 陽子	基盤研究(C)	1,040	女子大学生の月経・基礎体温を利用した生活習慣・食習慣改善プログラムの構築
辻野 久美子	基盤研究(C)	1,300	発達障がい看護の実態調査および看護職への支援に関する混合研究
辻野 久美子 (代表者: 山口大学・村 上京子)	基盤研究(C)	104	先天異常児をもつ妊婦・家族の意思決定支援-事例検討による教育プログラムの開発-
儀間 繼子 (代表者: 琉球大学・辻 野久美子)	基盤研究(C)	50	発達障がい看護の実態調査および看護職への支援に関する混合研究
小林 潤 (代表者: 長崎大学 竹 内理恵)	基盤研究(B)	130	途上国における健康教育の一般教科への統合内容分析-衛生教育への宗教の影響
小林 潤 (代表者: 千葉大学 岡 田加奈子)	基盤研究(B)	100	ヘルス・プロモーション・スクール国際版認証システムの構築
野中 大輔	基盤研究(C)	1,170	プライマリ・ヘルスケアに基づく地域診断ツールの開発と評価
外間 知香子 (代表者: 国際医療福 祉大学・長弘千恵)	基盤研究(C)	65	乳児家庭全戸訪問事業における不適切養育行動の判断指標の開発
當山 裕子	基盤研究(C)	195	母親側リスク要因を持つこども虐待ボーダーライン

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

事例支援スキル測定ツールの開発

(代表者: 島根大学・小 笹美子)				
當山 裕子	基盤研究(C)	200	プライマリ・ヘルスケアに基づく地域診断ツールの開発と評価:無作為化比較試験	
(代表者: 琉球大学・野 中大輔)				
與古田 孝夫	基盤研究(C)	1, 100	島嶼県沖縄の伝統型地域力が介護および介護扶養意識に及ぼす影響	
高原 美鈴	基盤研究(C)	1, 100	島嶼県沖縄の伝統型地域力が介護および介護扶養意識に及ぼす影響	
(代表者: 琉球大学 與古田 孝夫)				
高原 美鈴	若手研究(B)	1, 000	統合失調症患者を抱える家族の心的トラウマへの認知行動療法の効果検証	
作道 章一	基盤研究(C)	4, 810	プラズマによる酸化ストレス損傷のメカニズム解明と革新的プリオン病治療法の開発	
作道 章一	基盤研究(A)	240	高選択性ウイルス検出システム開発のための先進的バイオ・プラズマ融合科学の基盤創成	
(代表者: 静岡大学 永津雅章)				
中尾 浩史	基盤研究(C)	1, 040	腸炎ビブリオの鉄獲得機構・シデロフォア受容体に対する研究	
金城 貴夫	基盤研究(C)	4, 680	古典型カポジ肉腫の自然消退のメカニズムの解明と治療応用について	
宮良 恵美	若手研究(B)	700	沖縄伝統食材「田芋」の疾病予防・健康増進作用	
角南 寛	基盤研究(B)	5, 720	三次元パターンを用いた脂肪組織由来幹細胞の迅速な大量抽出技術の開発	
角南 寛	挑戦的萌芽研究	1, 820	三次元パターンを用いた曲率認識タンパク質群の単一細胞スクリーニング	
角南 寛	基盤研究(C)	100	積層化脂肪組織由来幹細胞シート移植による陳旧性顔面神経麻痺治療法の開発	
(代表者: 琉球大学 清水雄介)				
清水 雄介	基盤研究(C)	1, 170	ヒト未固定屍体を用いた顔面の血液還流経路の解析	
清水 雄介	基盤研究(C)	1, 512	積層化脂肪組織由来幹細胞シート移植による陳旧性顔面神経麻痺治療法の開発	
山崎 俊	若手研究(B)	1, 962	ヒト培養リンパ節の開発	

[目次へ戻る](#)

2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	研究事業	助成金額 (千円)	研究課題
戸板 孝文 (代表者: 大阪府立成人病センター 手島昭樹)	がん対策推進総合研究事業	100	がん診療科データベースと Japanese National Cancer Database (JNCDB) の運用と他がん登録との連携
石内 勝吾	平成28年度労災疾病臨床研究事業費補助金	66,000	革新的高次脳機能診断法・治療法の樹立
金城 紀子 (代表者: 和歌山県立医科大学 金澤伸雄)	皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究	500	自己炎症性皮膚疾患(中條一西村症候群など)
仲宗根 哲	難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)	200	特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究
吉見 直己	化学物質リスク研究事業	14,072	化学物質の安全性と発がん性リスク評価のための短・中期バイオアッセイ系の開発 H26-化学-指定-001
渡嘉敷 崇 (代表者: 聖マリアンナ医科大学 山野嘉久)	難治性疾患実用化研究事業	500	HAM の革新的な治療法となる抗 CCR4 抗体療法の実用化に向けた開発
渡嘉敷 崇 (代表者: 聖マリアンナ医科大学 山野嘉久)	難治性疾患実用化研究事業	800	HAM の革新的な医薬品等の開発促進に関する研究
藤田 次郎 (代表者: 国立感染症研究所 大石和徳)	新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業	500	成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究
健山 正男 (代表者: 名古屋市立市川誠一)	エイズ対策研究事業(エイズ対策政策研究事業)	400	男性同性間の HIV 感染予防対策とその介入効果の評価に関する研究
外間 知香子 (代表者: 島根大学・小笹美子)	政策科学総合研究事業	200	こども虐待ボーダーライン事例に対する保健師の支援実践-ネグレクト事例に対する支援スキルの開発-
福島 卓也 (代表者: 国立がん研究センター 塚崎 邦弘)	革新的がん医療実用化研究事業	1,000	臨床試験, 発症ハイリスクコホート, ゲノム解析を統合したアプローチによる ATL 標準治療法の開発

増田 昌人 (代表者: 国立がん研 究センター西本 寛)	がん対策推進総合研究事 業	200	全国がん登録, 院内がん登録および既存がん統計情 報の活用によるがん及びがん診療動向把握に関す る包括的研究
増田 昌人 (代表者: 日本赤十字 センター的場 元弘)	がん対策推進総合研究事 業		緩和ケアセンターを軸としたがん疼痛の評価と治 療改善の統合に関する多施設研究(配分なし(代表 者一括))

[目次へ戻る](#)

3. その他の研究費

3-1. 公的機関からの補助金

研究代表者	受託事業者	助成金額 (千円)	研究課題
戸板 孝文 (代表者: 国立がん研 究センター 飛内賢 正)	国立がん研究センター がん研究開発費	300	成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤 研究-放射線治療を含む標準治療確立のための多施 設共同研究
戸板 孝文 (代表者: 国立がん研 究センター 伊藤芳 紀)	国立がん研究センター がん研究開発費	200	質の高い放射線治療の普及と均てん化のための基 盤研究-小線源治療の普及と均てん化に関する研究
戸板 孝文 (代表者: 国立がん研 究センター 石川光 也)	国立がん研究センター がん対策推進総合研究事 業	1,208	早期子宮頸がんに対する機能温存低侵襲手術の確 立に関する研究
戸板 孝文 (代表者: 琉球大学 前 田士郎)	沖縄県 先端医療実用化 推進事業委託業務	6,780	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究 とゲノム研究人材育成事業
我那覇 章 (代表者: 国立成育医 療研究センター 松原 洋一)	国立研究開発法人 国立 成育医療研究センター	2,300	原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・パ ンキングと網羅的解析
甲田 宗良	平成 28 年度琉球大学若 手研究者支援研究費	600	感情刺激に対する認知-行動的反応パターンの解明
前田 士郎 (代表者: 東京大学 門脇 孝)	日本医療研究開発機構委 託研究費	9,750	糖尿病の遺伝環境因子の包括的解析から日本発次 世代型精密医療を実現するプロジェクト
前田 士郎	沖縄県先端医療実用化推 進事業委託研究費	44,500	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究 とゲノム研究人材育成事業
野口 洋文 (代表者: 沖縄国際メ ディカルアイランド研 究機構・玉城 信光)	一般財団法人 沖縄国際 メディカルアイランド研 究機構	477	再生医療分野を中心としたメディカルロジスティ クスに求められる移送技術に関する戦略策定
野口 洋文	公益財団法人 沖縄科学 技術振興センター	4,778	産業化へ向けた隣島分離技術の改変
野口 洋文	一般社団法人 沖縄総合	7,780	国際医療拠点を目指した琉球大学での再生医療基

(代表者: 沖縄総合科学研究所・岡 修一)	科学研究所		盤形成
野口 洋文 (代表者: 藤田保健衛生大学・星長 清隆)	学校法人藤田学園 藤田保健衛生大学	540	重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの臍島移植
野口 洋文	国立大学法人 九州大学	1,600	移植成績を向上可能な新規抗アポトーシスペプチドを用いた移植用細胞の新規調整法研究
高山 千利	南西地域産業活性化センター(沖縄県知的・産業クラスター形成推進事業)	11,195	生活習慣病を予防・改善する沖縄県産高機能米開発
高山 千利 (代表者: 琉球大学 益崎裕章)	戦略的イノベーション創造プログラム(次世代農林水産業創造技術)食シグナルの認知科学の新展開と脳を活性化する次世代 機能性食品開発へのブランドデザイン	1,000	脳の小胞体ストレス軽減や脳機能改善をもたらす難消化穀物由来の生理活性分子や消化管発酵代謝産物の作用機構の解明
高山 千利	沖縄科学技術振興センター(沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業)	2,101	健康に寄与する沖縄県産麹発酵飲料の開発
石田 肇	沖縄県	8,279	先端医療実用化推進事業(沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成事業)
石田 肇	厚生労働省 社会・援護局	986	沖縄県内において収容された遺骨の鑑定
石田 肇	琉球大学	1,000	インセンティブ経費(形態画像データの革新的解析を基にした形態関連遺伝子多型探索)
木村 亮介 (代表者: 理学部 浅海竜司)	琉球大学	300	H28 戦略的重点配分経費(萌芽研究)
泉水 奏	JAMBIO	150	ホヤ卵からの精子活性化誘引物質の放出に関する研究
松下 正之 (代表者: 琉球大学 前田士郎)	沖縄県企画部科学技術振興課	9,000	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成事業
垣花 学 (代表者: 琉球大学・松下正之)	大学運営費	3,333	ガス分子群を用いた革新的治療法の開発を目指した橋渡し研究-ガスバイオロジー研究・治療拠点の形成-

仲宗根 敏幸	一般財団 生命医科学研究振興財団	1,000	沖縄県の口腔扁平上皮癌患者における客観的分化度評価の検索
久木田 一郎	琉球大学後援財団	100	集中治療に関する研究
大内 元	放射線災害・医科学研究拠点		放射線被ばく医療に関するシミュレーショントレーニングシステム開発
植田 真一郎	日本医療研究開発機構 (AMED)	23,400	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化 研究事業 コルヒチンの抗動脈硬化薬としての適応拡大を目的とした橋渡し研究
植田 真一郎	文部科学省	27,500	課題解決型高度医療人養成プログラム 臨床研究マネジメント人材育成 -臨床的疑問を解決する研究スキルと研究の品質管理能力の涵養
仲嶺 三代美	平成 28 年度 琉球大学女性研究者支援研究費	490	神経細胞での ErbB4 切断の分子機構とその病態生理学的意義の解明
吉見 直己 (代表者: 国際医療福祉大学 森一郎)	臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業	750	病理医不足を解決する WSI を用いた医療チームによる Medical Arts の創成研究
仲地 里織	公益財団法人琉球大学後援財団	130	沖縄産天然物質の大腸癌に対する抗腫瘍効果について
加留部 謙之輔 (代表者: 琉球大学 前田士郎)	沖縄県	8,109	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成事業
加留部 謙之輔 (代表者: 琉球大学 福島卓也)	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	500	ペプチドワクチンを用いた成人 T 細胞白血病 (ATL) 免疫治療法の開発
加留部 謙之輔	公益財団法人 安田記念医学財団	1,000	遺伝子異常に基づく成人 T 細胞白血病リンパ腫の疾患分類再構築の試み
加留部 謙之輔	一般社団法人 沖縄内科学学術研究振興会	500	成人 T 細胞白血病における JAK-STAT 経路とその臨床病理学的意義の解析
青木 一雄	環境省	35,089	子どもの健康と環境に関する全国調査
益崎 裕章 (代表者: 九州大学 江頭健輔)	沖縄県ライフサイエンスネットワーク形成事業	7,560	沖縄発玄米由来有効成分 γ オリザノール封入ナノ粒子製剤を用いた高機能・高付加価値の健康食品・医薬品の研究開発
益崎 裕章	戦略的イノベーション創造プログラム (次世代農林水産業創造技術) 食シグナルの認知科学の新展開と脳を活性化する次世代 機能性食品開発への グランドデザイン	20,000	脳の小胞体ストレス軽減や脳機能改善をもたらす難消化穀物由来の生理活性分子や消化管発酵代謝産物の作用機構の解明

益崎 裕章	革新的ものづくり産業創出連携促進事業(NEDO)健康長寿社会の実現に資する高機能健康食品(玄米由来健康成分含有ナノ粒子)の実用化	32,800	γオリザノールの抗メタボリックシンドローム効果に関する作用機序の解明
益崎 裕章	沖縄県先端医療実用化推進事業委託:沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成事業	23,000	生活習慣病に関するエピゲノム・腸内細菌叢の解析
森島 聡子 (代表者:愛知県がんセンター 森島泰雄)	AMED:免疫アレルギー疾患等実用化研究事業移植医療技術開発研究分野	500	免疫遺伝情報に基づく非血縁移植統合データベースの構築と最適なドナー・さい帯血の選択
大屋 祐輔	沖縄県福祉保健部健康増進課	71,000	健康行動実践モデル実証事業
青木 陽一 (代表者:筑波大学 吉川裕之)	公益財団法人国際科学振興財団	117	思春期女性へのHPVワクチン公費助成開始後における子宮頸癌のHPV16/18陽性割合の推移に関する長期疫学研究
山城 哲 (代表者:森田公一 長崎大学)	日本医療研究開発機構:AMED	8,000	ベトナムにおける感染症制御研究・開発プロジェクトの分担課題「下痢症感染症」
トーマクラウディア	一般社団法人 トロピカルテクノプラス	7,000	「動物媒介製感染症対策の沖縄での施策提言とネットワーク形成に関する研究」の分担課題「沖縄で多発する細菌感染症レプトスピラ症:げっ歯類持続感染機構の解明」
山城 哲	研究プロジェクト推進経費(戦略的研究推進経費)戦略プロジェクト	7,882	熱帯・亜熱帯感染症の病原性の解明および制御に関する研究
岸本 英博	一般社団法人 沖縄総合科学研究所 先端医療実用化推進事業委託業務	6,264	「先端医療実用化推進事業委託業務」における「国際医療拠点を目指した琉球大学での再生医療基盤形成」
岸本 英博	一般社団法人 沖縄国際メディカルアイランド研究機構	500	再生医療分野を中心としたメディカルロジスティクスに求められる移送技術に関する戦略策定
村上 明一	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター 沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業	5,000	ラクダ科 VHH 抗体作製技術を活用した、低コスト・高感度・保存安定性に富む画期的新興感染症診断薬・治療薬の研究開発

村上 明一	国立研究開発法人 科学技術振興機構 JST マッチングプランナープログラム	894	低コスト生産が可能な安定型抗体センサー分子作製の開発
内海 大介	琉球大学後援財団 大学院生研究助成	130	霊長類皮膚との比較による, ヒトの皮膚創傷治癒が遅いことの解明
田中 勇悦	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	2,999	ヒトT細胞白血病ウイルスに対する医療用感染防御ヒト抗体の作出
藤猪 英樹 (代表者:琉球大学 福島卓也)	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	1,000	ペプチドワクチンを用いた成人T細胞白血病(ATL)免疫治療法の開発
藤田 次郎	沖縄県	11,340	沖縄感染症研究拠点形成促進事業(次世代ゲノム解析技術を応用した感染症診断システムの開発による沖縄型国際感染症研究拠点の基盤形成)
藤田 次郎	沖縄県	7,066	先端医療実用化推進事業
健山 正男 (代表者:国立感染症研究所 吉村和久)	感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究事業	818	国内で流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究
健山 正男	沖縄県	690	沖縄県エイズ治療拠点病院研修委託事業
健山 正男	エイズ予防財団	800	HIV感染者等保健福祉相談事業
健山 正男	エイズ予防財団	200	HIV診療医師情報網支援事業
健山 正男	エイズ予防財団	80	HIV感染症エイズ患者の在宅医療・介護の環境整備事業
前城 達次	沖縄県	10,860	肝疾患診療連携拠点病院事業
前城 達次	国立国際医療研究センター	1,088	肝炎情報センター戦略的強化事業
斉藤 美加 (代表者:琉球大学 小林潤)	一般社団法人 トロピカルテクノプラス	7,000	動物媒介性感染症対策の沖縄での施策提言とネットワーク形成に関する研究
植田 真一郎	文部科学省 課題解決型高度医療人材養成プログラム	37,240	臨床研究マネジメント人材育成-臨床的疑問を解決する研究スキルと研究の品質管理能力の涵養-

	ラム			
廣瀬 康行 (代表者: 東京有 明医療大学 東郷 俊宏)	独立行政法人日本医療研 究開発機構 「統合医療」に係る医療の 質向上・科学的根拠収集 研究事業	1,700 (20,000)	伝統医学の情報・用語の国際規格策定に資する調査 研究 (ISO/TC249 における国際規格策定に資する科 学的研究と調査および統合医療の一翼としての漢 方・鍼灸の基盤研究)	
増田 昌人	沖縄県	8,287	地域統括相談支援センター設置事業	
増田 昌人	沖縄県	10,958	がん患者等支援事業	
増田 昌人	沖縄県	5,215	がん対策推進計画中間評価事業	
増田 昌人	沖縄県	6,784	がん対策関連サイト構築等業務	
古波蔵 健太郎	国立研究開発法人日本医 療開発機構, 順天堂大学	500	沖縄県における血尿陽性者に対する IgA 腎症早期ス クリーニング法の検証	
眞榮城 千夏子	琉球大学「ちゅら島の未 来を創る知の津梁(かけ 橋)」における個別事業	800	島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力の育 成	
平安名 由美子	琉球大学「ちゅら島の未 来を創る知の津梁(かけ 橋)」における個別事業 (フィジカルアセスメン ト)	150	地域での暮らしや看取りまで見据えた看護が提供 できる人材育成(看護師)に向けた取り組み	
平安名 由美子	琉球大学「ちゅら島の未 来を創る知の津梁(かけ 橋)」における個別事業 (生活援助看護技術)	200	住み慣れた地域での療養生活と看取り看護に資す る看護人材育成に向けた取り組み	
豊里 竹彦 (代表者: 琉球大学 眞榮城千夏子)	琉球大学「ちゅら島の未 来を創る知の津梁(かけ 橋)」における個別事業	800	島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力の育 成	
豊里 竹彦	琉球大学若手研究者支援 研究費	670	看護師の仕事と家庭の多重役割と心身健康や離職 との関連および緩衝要因の検討	
平安名 由美子	琉球大学若手研究者支援 研究費	200	新人看護師の臨床実践能力向上に向けたプリセプ ターシップの教育効果に関する基礎研究	
砂川 洋子, 照屋 典子(代表者: 戸板 孝文 琉球大学)	文部科学省「九州がんプ ロ養成基盤推進プラン」	800	がん専門医療人養成(がん看護エキスパートナース 養成, 並びにがん看護専門看護師養成コース)	
砂川 洋子, 照屋 典子(代表者: 松浦 賢長 福岡県立大学)	文部科学省「大学間共同 教育連携推進事業」	4,700	「多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する 教育共同体の構築」	
古謝 安子 (代表者: 琉球大学)	特別経費 琉球大学 COC 事業「ちゅら島の未来を	800	島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成	

眞榮城千夏子)	創る知の津梁」事業			
小林 潤 (代表者: 医療センター 溝上哲也)	国立国際医療研究センター(国際医療研究開発費)	3,700	新しい国連開発目標に寄与する学校保健の戦略策定に関する研究	
小林 潤 (代表者: 医療センター 狩野繁之)	国立国際医療研究センター(国際医療研究開発費)	3,000	MDGS 達成を加速するマラリア対策フレームワークの構築に関する研究	
小林 潤 (代表者: 医療センター 野田信一郎)	国立国際医療研究センター(国際医療研究開発費)	1,500	日本と開発途上国の高齢者保健医療対策を相互の医療制度改革に活用するための研究	
小林 潤	一般社団法人トロピカルテクノ(沖縄県感染症研究拠点形成事業)	10,800	動物媒介性感染症対策の沖縄での施策提言とネットワーク形成に関する研究	
具志堅 美智子	琉球大学女性研究者支援研究費	630	職業を有する糖尿病療養者の持続血糖モニタリングを用いた患者教育法の構築に関する研究	
與古田 孝夫, 高原 美鈴 (代表者: 琉球大学 眞榮城 千夏子)	特別経費	800	琉球大学COC事業「ちゅら島の未来を創る知の津梁」[島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成]	
作道 章一 (代表者: 金沢大学 山田正仁)	日本医療研究開発機構(AMED)難治性疾患実用化研究事業	970	プリオン病治療戦略構築に向けてのプリオン蛋白質の性状解析	
作道 章一 (代表者: 佐世保高専 柳生義人)	一般社団法人日本食品機械工業会 FOOMA2016 AP 賞 賞金	100	「プラズマ」による低温・ドライ殺菌技術および品質保持	
金城 貴夫	沖縄県立中部病院	960	(1) 沖縄県の口腔癌・咽頭癌における HPV 感染, ポリ ADP リボース活性と予後との関連について (2) 沖縄県の子宮頸部病変における HPV 感染について (3) 沖縄県の軟骨肉腫における IDH 変異と HIF シグナルとの関連について	
平井 到	AMED	1,800	保菌者 ESBL 産生耐性菌の感染発症への関与の解明	
平井 到	AMED	3,000	染色体性薬剤耐性遺伝子の分子疫学的解析	
尾尻 義彦	今帰仁村 村長 喜屋武治樹	3,243	今帰仁村健康長寿村プロジェクト分析解析報告書作成業務	
福島 卓也	琉球大学(戦略的研究推進経費)	6,000	ラオス, フィリピン, ベトナムにおける院内感染症モニタリングシステムの確立および感染制御ネットワークの基盤構築	

福島 卓也	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	3,000	ペプチドワクチンを用いた成人 T 細胞白血病(ATL) 免疫治療法の開発
宮良 恵美	国立研究開発法人科学技術振興機構	1,700	高機能含有ノニによる新たな香り添加剤の開発
遠藤 由美子 (代表者: 琉球大学 眞榮城千夏子)	特別経費 琉球大学 COC 事業「ちゅら島の未来を創る知の津梁」事業	800	島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成
清水 雄介	沖縄県企画部科学技術振興課	12,064	「先端医療実用化推進事業」「国際医療拠点を目指した琉球大学での再生医療基盤形成」
清水 雄介	一般財団法人九州産業技術センター	3,343	術野付近の視認性を改善するための高機能プラスチック製 開創器の開発・事業化
清水 雄介	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	4,760	沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業
清水 雄介	一般社団法人 JA 共済総合研究所	1,000	培養脂肪組織由来幹細胞を用いた外傷後組織変形に対する新しい治療法の開発・検証

[目次へ戻る](#)

3-2. 民間機関からの助成金

研究代表者	受託事業者	助成金額 (千円)	研究課題
村山 貞之	東芝メディカルシステムズ(株)	4,000	320 列エリアディテクターCTにおける超低線量/動態評価の研究
村山 貞之	(株)ネット・メディカルセンター	320	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
山城 恒雄	ザイオソフト株式会社	200	ワークステーションを利用した胸部 CT の定量的画像解析に関する研究
椿本 真穂	琉球大学後援財団 教育研究奨励事業	130	呼吸同期 FDG-PET/CT を用いた肺腫瘍の予後の検討及びCT ヒストグラムを用いた肺腫瘍の性状評価
平安名 常一	公益財団 宇流麻学術研究助成基金	240	難治性の巨大溶骨性骨転移を克服する動脈化学塞栓術を併用した治療戦略と臨床応用
戸板 孝文 (代表者: 琉球大学 青木陽一)	ゼリア新薬工業(株)	78	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Z-100 plus Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer - A Phase III trial
石内 勝吾	産学連携等研究経費	1,850	ローヤルゼリーの認知機能障害の予防効果に関する研究
宮城 智央	琉球大学若手研究者支援研究費	280	術前と術中支援のための立体コンピューター画像と模型によるシミュレーションの開発
酒井 寛	ノバルティス ファーマ研究助成	2,000	超音波生体顕微鏡(UBM)を用いた虹彩一線維柱帯接触(ITC)診断
酒井 寛	ALJ グラント	1,000	線維柱帯切除術後 濾過胞漏出に対する有茎結膜弁移植による濾過胞再建術の検討
酒井 寛	ALJ グラント	1,000	ハンフリー視野検査結果による緑内障病型判別
百名 伸之	生命医学研究振興財団 ライフサイエンスプロジェクト	1,000	小児造血幹細胞移植後の凝固異常症における血小板由来マイクロパーティクル測定の意義
鈴木 幹男	公益社団法人琉球耳鼻咽喉科学研究振興会	432	耳鼻咽喉科領域の感覚・運動障害, 腫瘍, 先天奇形に関する研究
上原 貴行	一般財団法人 生命医学研究振興財団	1,000	HPV 関連頭頸部癌における新たな発癌機構の解明
野口 洋文	富士フイルム(株) R&D 統括本部 再生医療研究所	4,632	大動物の臍島分離技術研究
野口 洋文	協和発酵キリン株式会社	6,480	間葉系幹細胞の機能と培養方法に関する研究

野口 洋文	公益財団法人 日本ワックスマン財団	1,000	ウイルスベクター, ウイルス由来遺伝子配列を用いた人工組織特異的幹細胞(iTS 細胞)の樹立
野口 洋文	公益財団法人 内藤記念科学振興財団	3,000	ヒト iTS 細胞の作製および臍島移植への応用
中島 義基	グラクソ・スミスクライン株式会社	1,500	MFG-E8 を用いたパーキンソン病の治癒効果
中島 義基	琉球大学地域連携推進機構・株式会社沖縄銀行	540	未分化なヒト iPS 細胞を効率的に除去する方法
金正泰	沖縄県医科学研究財団 (研究推進事業研究助成)	200	GABA 関連遺伝子改変マウスを用いた慢性疼痛動物モデル作成及び GABA 機能解析
國吉 幸男	エア・ウォーター株式会社	102	アイノフロー吸入用 800ppm 使用成績調査
永野 貴昭	川澄化学工業株式会社	264	カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム使用成績調査
國吉 幸男	Cook Japan 株式会社	85	COOK Zenith 大動脈解離用エンドバスキュラーシステム使用成績調査(全例調査)
國吉 幸男	第一三共株式会社	88	リクシアナ錠特定使用成績調査- 静脈血栓塞栓症患者(長期使用)
金谷 文則, 當銘 保則	日本イーライリリー株式会社	500	ヒト骨肉腫高肺転移株における抗がん剤耐性に関する解析
金谷 文則	大正富山医薬品株式会社	500	先天性橈骨癒合症に対する画像診断
久木田 一朗	日本製薬株式会社	300	ECMO 患者を対象にした前向き疫学調査
久木田 一朗	北部地区医師会	1,000	地域医療の発展に関する救急医学の関与
松下 明子	公益財団法人 臨床薬理研究振興財団 研究奨励金	2,000	白血球活性化抑制による動脈硬化治療を目指した臨床薬理学研究
山本 秀幸	サザンナイトラボラトリー有限責任事業組合	432	下部尿路機能障害に関する基礎的研究
加留部 謙之輔 (代表者: 琉球大学 福島卓也)	日本電気株式会社	1,000	ペプチドワクチンを用いた成人 T 細胞白血病(ATL) 免疫治療法の開発
益崎 裕章	田辺三菱製薬株式会社	23,000	肥満合併 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬単独と DPP-4 阻害薬併用による尿中及び血中 DPP-4 活性の解析とその臨床的意義の検討
森島 聡子 (代表者: 琉球大学 福島卓也)	沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業	500	ペプチドワクチンを用いた成人 T 細胞白血病(ATL) 免疫治療法の開発

青木 陽一	(株)ヤクルト	512	進行・再発婦人科癌患者を対象としたPerifosineの第Ⅱ相臨床試験
青木 陽一	ゼリア新薬工業(株)	1,476	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Z-100 plus Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer-A Phase III trial
青木 陽一	一般社団法人 北関東婦人科がん臨床 試験コンソーシアム	265	局所進行子宮頸癌根治放射線療法施行例に対するUFTによる補助化学療法のランダム化第Ⅲ相比較試験
山城 哲 (代表者: 岩下華子 長崎大学)	公益財団法人 テルモ 生命科学芸術財団	3,000	A study on the simple and efficient detection of intestinal protozoa using Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP) method
岸本 英博	イノベックスサイエンス株式会社	972	インフルエンザウイルスの中和抗体作製と治療薬の開発研究
岸本 英博	株式会社プロテックス	1,080	ヒトノロウイルスの高感度迅速検出器の開発・事業化
岸本 英博	シスメックス株式会社	3,024	新規抗体作製技術の開発
高橋 健造	ノバルティスファーマ株式会社	500	血液中の内因子因子による皮膚の老化現象の解析と、その可逆性の追求
山口 さやか	田辺三菱株式会社	500	ペラグラ患者における樹状細胞消失の臨床的意義
山口 さやか	宇流麻学術研究助成	260	沖縄県西方諸島に多発する家族性背部弾性繊維腫の原因因子の同定
栗澤 遼子	協和発酵キリン株式会社	1,000	沖縄・宮古島にカポジ肉腫が多発する理由
宮城 拓也	アッヴィ合同会社	500	乾癬, 特に乾癬性関節炎のバイオマーカーとしての抗ヒストン抗体の評価
栗澤 遼子	アッヴィ合同会社	500	沖縄・宮古島にカポジ肉腫が多発する理由
田中 勇悦	日本電機株式会社	3,000	がんペプチドワクチンに用いる新規免疫アジュバントの開発
田中 勇悦	日本電機株式会社	7,000	ペプチドワクチンを用いた成人 T 細胞白血病(ATL)免疫治療法の開発
田中 勇悦	株式会社免疫生物研究所	300	ATL 治療薬及び診断薬シーズの開発研究
田中 勇悦	株式会社琉球免疫研究所	500	ELISA 法による HIV 抗原・抗体同時測定法(COMBO)の検査法の感度と特異性の改良に関する共同研究
藤田 次郎	エーリア株式会社	1,080	呼吸器感染症原因微生物の遺伝子検査試薬(共同研

究)

斉藤 美加	琉球大学医学研究科	200	H27 年度研究・教育業績評価優秀者
斉藤 美加	琉球大学 時空間ゲノミクス		洞窟性コウモリの感染症生態学解明のための食性調査
大野 真治	武田科学振興財団	2,000	Epstein-Barr ウイルスによる T 細胞腫瘍化メカニズムの解明
大野 真治	住友財団	2,000	モルモットを用いたデング熱小動物モデルの構築と解析
大野 真治	乳酸菌研究会	400	Epstein-Barr ウイルスの T 細胞への感染・腫瘍化メカニズムの解明
根路銘 国政	塩野義製薬株式会社	885	2016 年臨床分離細菌及び真菌の収集
根路銘 国政	東ソー株式会社	50	抗酸菌迅速高感度検査法に関する研究
増田 昌人	財団法人 笹川記念保健協力財団	500	「がん患者さんのための療養場所ガイド」の普及活動
増田 昌人	公益財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団	300	「在宅医療」知っていますか? 家で最後まで療養したいひとに
増田 昌人	公益財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団	550	「地域包括ケアを目的とした在宅医療推進のための多職種研修会」
古波蔵 健太郎	株式会社サウスウエーブ	703	ハイリスクな慢性腎臓病保存期の方向けのオーダーメイドセルフケアサービスの開発
古波蔵 健太郎	帝人ファーマ株式会社	2,000	高尿酸血症と高血圧を伴う慢性腎臓病患者を対象とした尿酸降下薬(尿酸産生抑制薬と排泄促進薬)の腎機能低下に対する影響の検討
恒吉 章治	テルモ株式会社	280	無菌接合装着におけるチューブ外部付着薬剤の拭きとり効果の検討
豊里 竹彦 (代表者: 琉球大学医学部附属病院 下地孝子)	沖縄県地域医療介護総合確保基金事業補助金	3,450	在宅療養支援に係る看護職の実践力養成事業
古謝 安子 (代表者: 琉球大学附属病院看護部 下地孝子)	沖縄県地域医療介護総合確保基金(医療分)	3,455	在宅療養支援に係る看護職の実践力養成事業
作道 章一	株式会社メディアート共同研究費	6,980	エコパルザー滅菌器によるプリオン不活化効果の <i>In vivo</i> 解析
作道 章一	メディア株式会社共同研究費	3,000	RENO プラズマ滅菌システムによるプリオン不活化効果の <i>in vitro</i> 解析
作道 章一	一般財団法人油脂工業	1,000	洗剤のプリオン不活化効果とプロテアーゼ添加の

	会館 平成 28 年度研究助成		応用に関する研究
作道 章一	生体医歯工学共同研究 拠点研究所長会議 平成 28 年度生体医歯工学共同研究	200	抗体固定化ナノ微粒子による高感度ウイルス検出法の開発
作道 章一	生体医歯工学共同研究 拠点研究所長会議 平成 28 年度生体医歯工学共同研究	200	テラヘルツ分光法によるウイルス感染検知システムの開発
作道 章一	琉球大学地域連携推進機構 平成 28 年度産学官金共同研究スタートアップ支援事業	540	殺菌機能を搭載した高機能化自動選果・選別システムの開発
金城貴夫	臨床病態医学研究所	9,770	沖縄県の疾病構造の変遷に関する病理学的解析と検討
福島 卓也	日本電気株式会社	2,000	ペプチドワクチンを用いた成人 T 細胞白血病(ATL)免疫治療法の開発
福島 卓也	株式会社サウスプロダクト	2,000	ヒトリンパ球向性ウイルス I 型(HTLV-1)キャリアにおけるフコイダン飲用によるプロウイルス量変化に関する研究
江口 幸典	株式会社インテリウム	2,722	溶解試験法における効率化手法の検討
角南 寛	東京バイオマーカー・イノベーション技術研究組合(TOBIRA)	100	安全で良質な再生医療用細胞を大量生産する培養容器の開発

[目次へ戻る](#)

研究成果による産業財産権

【出願】 計(1)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	出願年月日	国内・外国の別
オオフトモモ抽出物を含む PARP 阻害剤	田中康春, 鎌田靖弘, 市場俊夫, 前泊智恵	国立大学法人琉球大学, 鎌田靖弘, 市場俊夫, 前泊智恵	特願 2016-111383	2016 年 6 月 2 日	国内

【取得】 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	取得年月日	国内・外国の別
----------	-----	-----	--------	-------	---------

[目次へ戻る](#)