

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 29 年

Annual Report on Research Activity

by

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

2017

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	19
眼科学講座	29
育成医学講座	33
耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座	43
精神病態医学講座	55
先進ゲノム検査医学講座	64
再生医学講座	67
分子解剖学講座	70
ゲノム医科学講座	75
人体解剖学講座	77
分子・細胞生理学講座	86
薬理学講座	90
胸部心臓血管外科学講座	96
麻酔科学講座	102
整形外科学講座	109
腎泌尿器外科学講座	123
顎顔面口腔機能再建学講座	127
救急医学講座	133
臨床薬理学講座	136
医化学講座	137
生化学講座	139
腫瘍病理学講座	143
細胞病理学講座	149
衛生学・公衆衛生学講座	150
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	184
女性・生殖医学講座	195
微生物学・腫瘍学講座	223
細菌学講座	228
寄生虫・免疫病態学講座	233
皮膚病態制御学講座	236
免疫学講座	246
感染症・呼吸器・消化器内科学講座	251
ウイルス学講座	266
臨床研究教育管理学講座	269
検査・輸血部	270
医療情報部	274
地域医療部	275
周産母子センター	278
病理部	295

光学医療診療部	296
リハビリテーション部	301
がんセンター	303
薬剤部	307
血液浄化療法部	311
臨床研究教育管理センター	316
形成外科	318
診療情報管理センター	320

保健学科

疫学・健康教育学分野	322
基礎看護学分野	325
成人・がん看護学分野	329
在宅・慢性期看護学分野	334
老年看護学分野	337
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	352
臨床心理・学校保健学分野	354
生体代謝学分野	361
分子遺伝学分野	362
形態病理学分野	364
病原体検査学分野	367
生理機能検査学分野	369
血液免疫検査学分野	370

附属実験実習機器センター	375
--------------	-----

附属動物実験施設	376
----------	-----

先端医学研究センター	377
------------	-----

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	379
2. 厚生労働省からの受託研究	389
3. 日本医療研究開発機構(AMED)	390
4. その他の公的機関からの研究費	392
5. その他の民間機関からの研究費	397

研究成果による産業財産権

出 願	402
取 得	403
ベンチャー企業の立ち上げ	404

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を用いた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 四方の小さな摘出心房標本に適用し、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 CMOS 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”) が見られる。CMOS カメラで撮影された画像データに画像処理技術を導入した computer graphics 処理を加えて興奮に由来する光学シグナルを動画イメージとして興奮伝播パターンの解析をおこなった。

さらに、不安定な興奮旋回と異常自動能が混在した複雑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、CMOS 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. 光計測によるモルモット一次聴皮質の FM 音変調速度特性の音圧依存性について (細川 浩, 窪田道典, 杉本俊二, 堀川順生)

ほ乳類や鳥類は種固有音を用いてお互いに情報を交換している。種固有音をどのように聴覚領で処理しているかを研究することは非常に興味深く、言語の皮質処理機構の研究にとって有意義と思われる。本研究では、モルモットの Whistle 音に含まれる FM 音に注目し、FM 音に対して左右聴覚皮質がどのような活動パターンを示すかについて電位感受性色素と CMOS カメラを用いて可視化し、時空間的に測定した。

FM 音による神経活動は、開始周波数に応じて一次聴覚領の周波数バンドに最初現れ皮質全体に広がり (過渡応答成分)、その後、その時点の FM 音の周波数に応じた活動スポットが現れ周波数バンドを横切る方向に移動した (FM 音応答成分)。一昨年度の実験では、上向 FM 周波数の変調速度を速くする (500 Hz/ms 以上) と、過渡的応答成分の活動スポットが高い周波数バンド方向へずれることが観察された。今年度は、上向 FM 音での変調速度特性の音圧依存性を調べた。音圧を下げると上向 FM の過渡的応答成分の活動スポットは、高周波数バンド方向へのずれが軽減され、その程度は音圧依存であった。左聴覚領では、250 Hz/ms 以上では高周波数バンドへのずれが顕著に減少し、200Hz/ms 以下ではあまり変化しなかった。右聴覚領では、高周波数バンドへのずれは、変調速度の対数に比例し、傾きが音圧に依存して減少した。左右の聴覚領の FM 変調速度による表示は、左右での音の情報処理に関連していると推察される。

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，骨代謝を調節し，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など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

原著

OI17001: Kubota M, Sugimoto S, Hosokawa Y, Ojima H, Horikawa J. Auditory-visual (A) integration in fields of the auditory cortex. *Hearing Res.* 346: 25-33, 2017

国際学会発表

PI17001: "Liang Y-F, Ke B. Preclinical tumor detection and visualization and intervention of the ahead tumor sick. Collection of the 10th International Congress on Subhealth. Nanjing, China. 2017.9; p18-20."

PI17002: Ke B, Liang Y-F. Visualization of the ahead tumor sick and the treatment with natural therapy. Collection of 2017 World Natural Medicine Forum. Nanjing, China. 2017.11; p53-56.

国内学会発表

PD17001: 酒井哲郎 頻拍様興奮 (tachycardia-like excitation) 発現時の Chaos 的興奮伝播の光学的マッピング: 細胞内 Ca²⁺ 負荷摘出心房標本による研究 第 94 回日本生理学会大会 2017 年 3 月 静岡県 浜松市

PD17002: 酒井哲郎 ラット摘出心房標本に誘発した頻拍性不整脈 (tachycardia-like excitation : TE) で見られた異常自動能発現の光学的膜電位イメージングによる画像化 第 68 回西日本生理学会 2017 年 10 月 福岡県 福岡市

PD17003: Hosokawa Y, Kubota M, Sugimoto S, Horikawa J. Influence of sound intensity on the FM function of the neural activity in the primary auditory cortex of guinea pigs observed by optical recording *J Physiol Sci* 67 (Suppl. 1): S185, 2017

[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 撮像のひとつである(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。海外英文雑誌に投稿中である。

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, 伊藤純二, 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. 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, 徐妍妍, 村山貞之)

当講座は平成 21 年より、320 列 area-detector CT(Aquilion ONE, キヤノン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 29 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 COPD 患者の肺葉間の呼吸運動の非同期、および呼気時の異常な心臓の圧排を示した論文 2 編が海外学術雑誌より出版された(Yamashiro T, et al. Asynchrony in respiratory movements between the pulmonary lobes in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Continuous measurement of lung density by 4-dimensional dynamic-ventilation CT. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12(1): 2101-2109, Xu Y, et al. Hyperinflated lungs compress the heart during expiration in COPD patients: a new finding on dynamic-ventilation computed tomography. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12(1): 3123-3131)。なお後者の内容は平成 30 年 2 月の呼吸機能イメージング研究会にて優秀演題賞を受賞している。

また、呼吸ダイナミック CT による胸膜下肺癌の周囲浸潤・胸膜癒着の術前診断に関しても研究が進み、

平成 29 年秋の北米放射線学会で口演発表し反響を得た(Yamashiro T, et al. Preoperative assessment of parietal pleural invasion/adhesion of subpleural lung cancer: advantage of software-assisted analysis using 4-dimensional dynamic-ventilation CT. 103rd Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago, USA. Nov 26, 2017)。また、同内容を含む教育展示は、同じく北米放射線学会で優秀演題(Certificate of Merit)として表彰された(Yamashiro T, et al. What CT findings besides the TNM classification or staging can radiologists provide to thoracic surgeons for safe lung cancer surgery? 103rd Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago, USA. Nov 28, 2017)。

さらに、呼吸ダイナミック CT を最先端の 4DCT 用のワークステーション(PhyZiodynamics, ザイオソフト社)で解析し、通常は心臓イメージングで用いられるストレイン測定を呼吸ダイナミック CT に応用し、COPD 患者における呼吸運動の不均一性を示すことに成功した。本研究は平成 30 年度中に国際的な学術雑誌より出版される予定である。

4. 超高精細 CT スキャナーを用いた頸胸部 CT の研究(山城恒雄, 富田隼人, 森田有香, 伊藤純二, 徐妍妍, 椿本真穂, 村山貞之)

平成 29 年 8 月 1 日より、3 台目の CT スキャナーとして琉球大学医学部附属病院で稼働を開始した超高精細 CT(Aquilion Precision, キヤノンメディカルシステムズ社)は、世界で 8 番目に当院に導入され、従来機の半分のサイズの検出器を備え、2 倍以上の空間分解能を誇る最先端の CT スキャナーである。当院での稼働開始後、速やかに胸部領域と頸部領域で臨床研究に着手し、①超高精細モードでの、ワークステーションを用いた気管支抽出能の向上、②中内耳 CT における耳小骨など微細な構造物の視認性の向上、③頸部 CT アンギオにおけるワークステーションを用いた末梢動脈の描出能の向上、等に関して研究を始めている。これらは平成 30 年度以降に各種学会での発表、および海外学術雑誌での論文発表を行う予定である。

5. 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)

^{18}F -FDG の集積程度を示す半定量的指標である SUV 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 ^{18}F -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、腫瘍内部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。そこで、CT 値ヒストグラム解析と呼吸同期併用/非併用 ^{18}F -FDG-PET/CT から算出される複数の SUV を変数として用いることで充実性結節の病理学的鑑別が可能となるのではないかと考えた。

3 cm 以下の充実性肺結節の術前検査目的に呼吸同期併用 ^{18}F -FDG-PET/CT と胸部 CT が撮影され、病理学的に原発性肺腺癌もしくは扁平上皮癌と診断された 43 症例で前向き観察研究を行った。画像解析では CT 値ヒストグラムを作成し尖度と歪度を算出し変数とした。また、 ^{18}F -FDG-PET/CT から呼吸同期併用と非併用の SUV_{max} を算出し変数とした。症例を腺癌群、扁平上皮癌群に分類し、各変数について群間比較を行った。各変数の診断能について受信者動作特性(ROC)解析を用いて評価した。各変数の複合的な診断能を評価するため尖度、歪度に加えて呼吸同期併用の SUV_{max} を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い、回帰式の予測値から ROC 曲線を作成し他の変数の ROC 曲線と比較した。また、各変数の相関についても検討した。結果は 2 群間の比較で尖度と呼吸同期併用、非併用 SUV_{max} に有意差が認められた。ROC 解析で各変数の ROC 曲線下面積(AUC)は呼吸同期併用 SUV_{max}:0.93 と呼吸同期併用の SUV_{max} が最も高い診断能を示したが非併用の

SUV_{max}と有意差はなかった。ROC 曲線の比較で呼吸同期併用 SUV_{max}では尖度、歪度と有意差があったが呼吸同期非併用 SUV_{max}では尖度との有意差はなかった。呼吸同期併用の SUV_{max}と尖度、歪度を説明変数とした回帰式より得られた ROC 曲線の AUC は 0.95 と呼吸同期法併用 SUV_{max} 単独より向上したが有意差はなかった。またいずれの SUV_{max}も尖度と有意な相関が認められた。

これらの結果から SUV_{max}は、充実結節型肺腺癌と扁平上皮癌の鑑別で高い診断能を示すことが示唆された。尖度はSUV_{max}と比較して診断能は劣るが有意差はなく、また CT の普及率の高さから臨床的に有用な指標であると考えられた。さらに、¹⁸F-FDG-PET/CT での呼吸同期の併用や、それに加え尖度と歪度を複合的に評価することで診断能がさらに向上すると考えられた。今回の結果はoriginal article” Quantitative CT Density Histogram Values and Standardized Uptake Values of FDG-PET/CT with Respiratory Gating Can Distinguish Solid Adenocarcinomas from Squamous Cell Carcinomas of the Lung (CT 値ヒストグラムと呼吸同期 FDG-PET/CT における SUV を用いた充実結節型肺腺癌と扁平上皮癌の鑑別能の検討)”として European Journal of Rediology 誌に 2018 年 1 月に掲載された。

6. 胎盤ポリープのマルチモダリティ画像(伊良波裕子, 村山貞之)

産後遅発性に生じる子宮出血あるいは流産後出血の主要原因である胎盤ポリープやその他の関連疾患について、エコー/CT/MRI/血管造影といった画像の特徴から治療戦略まで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。

7. 胎盤ポリープや子宮血管奇形における出血リスクの予測(伊良波裕子, 渡口真史, 平安名常一, 村山貞之)

産後遅発性に大量子宮出血を来す原因疾患のほとんどは胎盤ポリープともいわれているが、しばしば血管奇形など血管異常を伴う場合や、あるいは血管性病変そのもの場合がある。胎盤ポリープに対する治療は通常子宮内膜搔爬術であるが、血管異常を伴う場合は大量出血を惹起する可能性もあるため内膜搔爬は禁忌

となる。このため血管異常の評価は非常に重要である。診断は超音波(US)による画像評価が重要であり、ドップラーで血流の評価を行うことにより、出血リスクの予測がある程度可能である。しかし US は他覚的評価に欠けるため、CT や MRI で出血リスクの予測が可能となれば、その臨床的意義は高い。産後遅発性の子宮出血あるいは流産後の子宮出血を来す病変を高精細 CT と 3 テスラ MRI で評価し、出血リスクの指標を明らかにする。

8. 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)

背景, 目的: 産婦人科の性器出血に対して、子宮動脈塞栓術(UAE)は妊孕能温存を考慮する上で、必要な治療法であるが、一定の割合で、子宮内膜炎や卵巣機能廃絶を合併することが知られており、将来の妊娠、出産に際して、流産の増加や癒着胎盤などの妊娠合併症の増加が報告されている。さらに、将来挙児を希望する患者、とりわけ不妊治療を行う者にとっては、これらの合併症が今後の不妊治療の成果に大きく影響する。

一般的に、UAE 後の合併症に関しては、子宮筋腫に対する UAE を背景にした報告が多く、挙児希望例や、不妊治療中の患者におけるデータは特に不十分である。当院においては不妊治療患者の流産後の遺残胎盤等に対して、比較的多く UAE が行われている現状がある。さらには UAE の手技内容に関する検討はこれまでに報告されておらず、不妊治療中のデータや手技内容に関する新しい知見が得られれば、これらは患者にとって非常に有益である。

このような背景から、UAE 後の合併症について、臨床的背景と手技内容に踏み込んで検討し、さらに、その後の妊孕能に与える影響についても、不妊治療中の患者にも焦点をあてて後方視的に解析を行った。

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。

現在までに、おおよそのデータ収集と解析が終了したので以下に結果を示す。

当院および県立南部医療センターにて 2008 年から 2017 年に施行された産婦人科出血にて緊急動脈塞栓術が施行された症例を元に、年齢や大量出血の有無等の臨床背景、子宮動脈の塞栓深度や子宮卵巣吻合の血流の低下の血管造影所見を調査した。Primary outcome として、術後急性期の子宮内膜炎や卵巣機能低下を、Secondary outcome として、挙児希望患者の妊娠や流産、妊娠時や出産時の合併症について調査した。有意水準は 5%とした。

結果：対象は子宮動脈塞栓術が施行された 62 例、59 人の患者である。挙児希望は 23 人で、不妊治療中の患者が 10 人含まれている。平均年齢は 34.1 歳(17 歳から 49 歳)、UAE 施行前の大量出血は 27 例であった。子宮内膜症の発生は 10 例、卵巣機能低下は 2 例であった。臨床的成功は 59/62 例(95.1%)。術後合併症で子宮内膜炎が 10 例(16.1%)、卵巣機能廃絶が 2 例(3.2%)に生じた。子宮動脈の塞栓深度と合併症の発生に相関はなく($r=-0.16$)、大量出血の有無と子宮内膜炎の発生に有意差があった($P=0.014$)。UAE 後、挙児希望の 23 人中 16 人が妊娠し(69.6%)出産に至ったのは 10 人(43.5%)、内 4 人は出産時に癒着胎盤や帝王切開時の高度癒着を伴った。流産を経験したのは 9 人(37.5%)。不妊治療患者 10 人中、4 人が出産に至った(40%)が、内 3 人は出産時に癒着胎盤等を合併した。5 人(50%)が流産を経験した。

結論：大量出血の症例で子宮内膜炎の発症が多く、塞栓深度との相関はなかったが。子宮動脈塞栓後の出産では 40%に癒着胎盤や帝王切開時の高度癒着を伴った。また、不妊治療中の患者においては 40%が出産に至ったが、出産時合併症が 75%と多かったが、症例数が少なく、塞栓深度についても今後の症例数の蓄積が望まれる。

9. 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。

10. 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)の中脳神経病変として一般的な皮質結節は脳に多発するが、まれに小脳半球にも発生する。大脳皮質結節に比べ、小脳皮質結節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。その結果、全ての皮質結節が全体的に T1・T2 延長を呈する楔形の病変として認められ、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。また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、大脳皮質結節との大きな違いであった。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のみ強い相関を認めた($p=0.001$)。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。

今回の結果は original article として Korean journal of radiology 誌 に投稿中である。

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(興儀彰, 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脳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定性的、定量的に評価し、てんかん原性との相関について検討した。その結果、てんかん原性皮質結節は非てんかん原性皮質結節群に対し、定性的にも定量的にも有意に不均一であり、その内部不均一は嚢胞変性や内部変性による ADC 値の上昇が主因であることが示された。よって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。以上の結果は、original article として投稿先を検討中である。

12. 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, 與儀聡子, 中俣彰裕, 村山貞之)

近年, 頻回の造影 MR 検査で, 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, 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。歯状核は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。上記の背景をもとに, 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)。また平成 30 年度バイエル薬品アカデミックサポートからの研究助成金も獲得した(申請番号 BASJ20180426028)。現在は頭部造影 MRI 画像を後方視的に確認しており, 年末より前向きに撮影を開始する予定である。

13. 超高精細 CT 装置での頭部 CT アンギオグラフィにおける細動脈の描出能の検討(與儀彰, 富田隼人, 伊

藤純二, 村山貞之)

平成 29 年 8 月 1 日より, 当院では超高精細 CT(Aquilion Precision, キヤノンメディカルシステムズ社)が, 世界で 8 番目に導入され, 稼働している。従来機の 2 倍以上の空間分解能を誇る最先端の CT スキャナーである本機を用いた頭部 CT アンギオグラフィ(CTA)なら, これまで安定した描出が困難であった穿通枝の描出力が向上することが期待される。そこで我々は, 本機における穿通枝の描出能の検討を開始した。

平成 29 年 10 月より, 脳動脈瘤や椎骨・脳底動脈解離, 基底核領域と離れた部位の脳腫瘍(円蓋部髄膜腫など)の術前精査にて施行された頭部 CTA を用いる。CTA は全て超高精細モードで撮影されているが, 今回の検討では後処理として FIRST(Forward projected model-based Iterative reconstruction Solution)再構成を施行する。また source image を従来機(Aquilion ONE, キヤノンメディカルシステムズ)の条件と近づけた条件で再構成する。よって核 CTA 検査毎に 2 種類の画像が作成される。この 2 群の画像を用いて前脈絡動脈, 眼動脈, 後交通動脈, 内側および外側レンズ核線条体動脈, 視床穿通動脈の描出力を評価する。評価には 2 名以上の放射線科医による visual scale を予定している。現時点で約 60 例の症例が集まっており, 検討の結果を第 48 回日本神経放射線学会(2019 年 2 月), 第 78 回日本医学放射線学会総会(2019 年 4 月)で発表する予定である。

14. 3T MRI による健常超高齢者の脳機能解析(與儀彰, 與儀聡子, 村山貞之, 波平幸裕, 渡嘉敷崇)

当科は第 3 内科による「沖縄と米国オレゴン州における超高齢者の生活習慣および栄養に関する比較研究(縦断・横断研究)」に分担研究者として参加しており, 本研究はその一環として行われている。

認知症に関わる要因は多岐に渡り, 発症予防のため生活習慣および栄養に関して多面的な評価が必要となる。2007 年と 2011 年の先行研究の参加者に継続調査が施行された。今回は 3T MR 装置を用い, 3D-T1WI(SPGR), 拡散テンソル画像(DTI), 3D-pCASL, 安静時脳機能 MRI の撮影を行っており, 約 130 名の健

常高齢者に対してMR検査を施行している。その他の主要評価項目として認知機能検査(MMSE, CDR-J, MoCA-J, GDS等)のほか、理学所見、血液検査、フローサイコロトリーも施行されている。これらのデータをもとに、解剖学的・機能的脳結合や微小脳循環と、認知機能をはじめとする各種パラメーターとの関係を探索的に検討する。

【核医学部門】

1. 18F-FDG-PET/CTによるステント内グラフト内挿術後の大動脈瘤の評価(飯田行, 村山貞之)

近年、大動脈瘤の治療法としてステントグラフト内挿術後が施行されるようになってきている。外科的治療である人工血管置換術よりも侵襲性が少ないため、特に高齢者において施行される割合が高くなっている。ステントグラフト内挿術後は良好な治療成績が示される一方で、合併症として瘤の感染やエンドリークが報告されるようになってきている。いずれも瘤破裂の危険性を伴う重要な合併症であるが、臨床症状あるいは画像検査にてその出現が示唆されるものの、事前の瘤破裂の予測は困難である。瘤感染とエンドリークは病因こそ異なるものの、共に病理学的に炎症細胞浸潤を引き起こすことが知られており、治療前大動脈瘤と同様に、炎症の状態を18F-FDG-PET/CTにて評価できる可能性がある。本研究ではFDG-PET/CTを用いた、これらステントグラフト内挿術後の重篤な合併症の早期発見の可能性を探索することを目的とする。

【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腫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、それぞれで治療を実施している。しかし前述のように専門スタッフが不足し、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、期限付き外部資金(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、医学物理士の育成も重要である。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も支援する。

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。今後は診療科横断的なカンファレンスの定期的実施や、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, 牧野航, 有賀拓郎, 石川和樹, 渡口真史, 草田武朗, 富田隼人, 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, 石川和樹, 草田武朗, 伊藤純二, 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, 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77回日本医学放射線学会総会, 第56回日本癌治療学会にて発表した。

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, 石川和樹, 伊藤純二, 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, 初期経験報告として第46回日本IVR学会総会, 第55回日本癌治療学会にて発表した。

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, 石川和樹, 伊藤純二, 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する。そのような症例で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とともに、リスク臓器の閾値線量同定のために研究を開始しており、科研費を取得した。

7. 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治療法が施行された 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、論文投稿作業中。

8. 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。

9. 線量分布表示手法の開発(垣花泰政)

放射線治療の線量分布は DVH(Dose volume histogram)による評価は不可欠で、主流である。DVH は視覚的にも線量分布全体が把握容易であり、現在の放射線治療には不可欠の評価方法である。しかしながら、DVH 評価対象外領域で高線量等の不測の線量分布

になる可能性もあり、DVH 評価のみで線量分布全体を確認することは危険である。

線量分布を比較的容易に確認する手段として、DVH 以外に 2 次元や 3 次元での線量分布カラー表示が利用されている。この方法では既定の配色に従って、等線量(域)を線で表示するか、領域全体をグラディエーション色相で塗りつぶす。

線量と色相を対比させるため、線量差が比較的大きい場合は明確に異なる色相で表示されるが、線量差が小さい場合は類似色相になるので、視覚的に線量差が判別しにくくなる。

この方法を含め、現在の線量分布表示では線量値情報のみを利用しており、視覚的には色相差が線量差となる。

現在、地形表現手法を線量分布表示に利用し、従来の平面表示から立体的に表示することで線量変化が視覚的に判別しやすい手法を開発している。立体的に表示する手法は存在するが、現在の手法では観察方向による方向依存性があり、観察方向によっては一部領域の線量分布が見えなくなることも多い。開発中の手法では、方向依存性がなく従来のカラー表示より線量変化が視覚的に判別しやすくなることを期待できる。

10. CT 画像におけるメタルアーチファクト低減(垣花泰政)

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、 いので線量計算結果への影響は小さいと考えられる。
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

B. 研究業績

原著

- OI17001: Maemoto H, Toita T, Ariga T, Heianna J, Yamashiro T, Murayama S. Predictive factors of uterine movement during definitive radiotherapy for cervical cancer. *J Radiat Res* 58: 397-404, 2017. doi: 10.1093/jrr/rrw101. (A)
- OI17002: Iraha R, Tsuchiya N, Yamashiro T, Iwasawa T, Murayama S. Reproducibility of pulmonary blood flow measurements by phase-contrast MRI using different 1.5 T MR scanners at two institutions. *Acta Radiol Open* 6: 1-6, 2017. doi: 10.1177/2058460116684370. (A)
- OI17003: Yamashiro T, Moriya H, Matsuoka S, Nagatani Y, Tsubakimoto M, Tsuchiya N, Murayama S. Asynchrony in respiratory movements between the pulmonary lobes in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Continuous measurement of lung density by 4-dimensional dynamic-ventilation CT. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12: 2101-9, 2017. doi: 10.2147/COPD.S140247. (A)
- OI17004: Xu Y, Yamashiro T, Moriya H, Tsubakimoto M, Tsuchiya N, Nagatani Y, Matsuoka S, Murayama S. Hyperinflated lungs compress the heart during expiration in COPD patients: a new finding on dynamic-ventilation computed tomography. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12: 3123-3131, 2017. doi: 10.2147/COPD.S145599. (A)
- OI17005: Azama K, Okada M, Yogi A, Koga T, Iraha Y, Heianna J, Nakamura H, Masuzaki H, Murayama S. Adrenal venous sampling in patients with primary aldosteronism: which is the best evaluation method for laterality assessments? *Open Journal of Radiology* 7: 219-227, 2017. doi.org/10.4236/ojrad.2017.74024. (A)
- OI17006: Sakuma K, Yamashiro T, Moriya H, Murayama S, Ito H. Parietal pleural invasion/adhesion of subpleural lung cancer: quantitative 4-dimensional CT analysis using dynamic-ventilatory scanning. *Eur J Radiol* 86: 36-44, 2017. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.12.004. (A)
- OI17007: Saruya S, Yamashiro T, Matsuoka S, Matsushita S, Yagihashi K, Nakajima Y. Decrease in small pulmonary vessels on chest computed tomography in light smokers without COPD: An early change, but correlated with smoking index. *Lung* 195: 179-184, 2017. doi: 10.1007/s00408-017-9985-5. (A)
- OI17008: Nagatani Y, Takahashi M, Ikeda M, Yamashiro T, Koyama H, Koyama M, Moriya H, Noma S, Tomiyama N, Ohno Y, Murata K, Murayama S. Sub-solid nodule detection performance on reduced-dose computed tomography with iterative reduction: Comparison between 20 mA (7 mAs) and 120 mA (42 mAs) regarding nodular size and

characteristics and association with size-specific dose estimate. *Acad Radiol* 24: 995-1007, 2017. doi: 10.1016/j.acra.2017.01.004.

- OI17009: Azagami S, Yamashiro T, Handa H, Inoue T, Matsuoka S, Miyazawa T, Mineshita M. (A)
Tracheal stenosis caused by thoracic malignancy: correlation between CT-based tracheal measurement and spirometric values before and after tracheal stenting. *Open Journal of Medical Imaging* 7: 63-76, 2017. doi: org/10.4236/ojmi.2017.73007.
- OI17010: Kadoya N, Karasawa K, Sumida I, Arimura H, Kakinohana Y, Kabuki S, Monzen H, (A)
Nishio T, Shirato H, Yamada S. Educational outcomes of a medical physicist program over the past 10 years in Japan. *Journal of radiation Research* 58: 669-674, 2017. doi.org/10.1093/jrr/rrx016.
- OI17011: Kinjyo Y, Nagai Y, Toita T, Kudaka W, Ariga T, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, (A)
Arakaki Y, Nakamoto T, Wakayama A, Ooyama T, Maemoto H, Heianna J, Aoki Y. Concurrent weekly cisplatin versus triweekly cisplatin with radiotherapy for locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix: a retrospective analysis from a single institution. *Br J Radiol* 90: 20170241, 2017. doi: 10.1259/bjr.20170241.
- OI17012: Nakachi S, Okada M, Morishima S, Agarie Y, Kitamura S, Uchibori S, Tomori S, (A)
Hanashiro T, Shimabukuro N, Tamaki K, Tedokon I, Morichika K, Nishi Y, Tomoyose T, Karube K, Fukushima T, Murayama S, Masuzaki H. Clinical usefulness of FDG-PET/CT for the evaluation of various types of adult T-cell leukemia. *Hematology* 22: 536-543, 2017. doi: 10.1080/10245332.2017.1312088.
- OI17013: Kumamaru KK, Murayama S, Yamashita Y, Nojo T, Watanabe Y, Goto M, Maeda E, Echigo (A)
J, Soga S, Fujii S, Tanami Y, Okabe T, Okada M, Munechika J, Ota H, Miyake M, Honda H, Aoki S. Appropriate imaging utilization in Japan: a survey of accredited radiology training hospitals. *Jpn J Radiol* 35: 648-654, 2017. doi: 10.1007/s11604-017-0677-0.

症例報告

- CI17001: Hanashiro N, Yamashiro T, Irayha Y, Karube K, Matsumoto H, Murayama S. (A)
Non-traumatic rupture of the superior thyroid artery with concomitant parathyroid adenoma and multinodular goiter. *Acta Radiol Open* 6: 1-4, 2017. doi: 10.1177/2058460117722813.
- CD17001: 川崎桂輔, 土屋奈々絵, 村山貞之, 加留部謙之輔: リンパ上皮性嚢胞から発生した (B)
扁平上皮癌で, 転移性腫瘍との鑑別に苦慮した1例. *診断病理* 34: 263-266, 2017.

総説

- RI17001: Iraha Y, Okada M, Iraha R, Azama K, Yamashiro T, Tsubakimoto M, Aoki Y, Murayama (A)
S. CT and MR imaging of gynecologic emergencies. *RadioGraphics* 37: 1569-1586, 2017. doi: 10.1148/rg.2017160170.
- RI17002: Kubo T, Ohno Y, Seo JB, Yamashiro T, Kalender WA, Lee CH, Lynch DA, Kauczor HU, (A)

- Hatabu H. Securing safe and informative thoracic CT examinations-Progress of radiation dose reduction techniques. *Eur J Radiol* 86: 313-319, 2017. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.10.012.
- RD17001: 村山貞之: 画像診断ガイドライン 2016-改訂ポイントと今後の方向性 はじめに *臨床放射線* 62: 1013, 2017. (B)
- RD17002: 山城恒雄: 閉塞性肺疾患の呼吸生理イメージング: PhyZiodynamics を用いた呼吸ダイナミック CT の解析. *INNERVISION* 32: np4-np5, 2017. (B)
- RD17003: 山城恒雄: Area Detector CT がもたらしたものの(胸部領域): ACTIve Study Group の 8 年間の成果から. *INNERVISION* 32: 12-13, 2017. (B)
- RD17004: 松岡伸, 山城恒雄, 松下彰一郎, 小徳暁生, 藤川あつ子, 八木橋国博, 中島康雄: 胸膜・胸壁・横隔膜の病変分布による鑑別疾患. *臨床放射線* 62: 53-61, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001: Yamashiro T, Tsubakimoto M, Moriya H, Nagatani Y, Tsuchiya N, Murayama S. Preoperative assessment of parietal pleural invasion/adhesion of subpleural lung cancer: advantage of software-assisted analysis using 4-dimensional dynamic-ventilation CT. 103rd Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago, USA. 2017.
- PI17002: Yamashiro T, Moriya H, Nagatani Y, Oshiro Y, Matsushita S, Murayama S. What CT findings besides the TNM classification or staging can radiologists provide to thoracic surgeons for safe lung cancer surgery? 103rd Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago, USA. 2017.
- PI17003: Yamashiro T, Moriya H, Tsubakimoto M, Tsuchiya N, Murayama S. Continuous measurement of lung density by dynamic-ventilation CT: synchrony in respiratory movements in COPD patients and non-COPD smokers. 8th International Workshop on Pulmonary Functional Imaging. Seoul, South Korea. 2017.
- PI17004: Tsuchiya N, Yamashiro T, Tshbakimoto M, Murayama S. The Temporal Lung volume Reduction in CTEPH. 8th International Workshop on Pulmonary Functional Imaging. Seoul, South Korea. 2017.
- PI17005: Yamashiro T, Moriya H, Tsubakimoto M, Tsuchiya N, Murayama S. Asynchrony in respiratory movements between the pulmonary lobes of patients with COPD: Continuous measurement of lung density by dynamic-ventilation CT. 113th International Conference of the American Thoracic Society. Washington DC, USA. 2017.
- PI17006: Yamashiro T, Moriya H, Tsubakimoto M, Tsuchiya N, Murayama S. Asynchrony of respiratory movement in COPD patients: Continuous measurement of lung density in five lung lobes on four-dimensional dynamic-ventilation CT. 4th Meeting of the World Congress of Thoracic Imaging. Boston, USA. 2017.
- PI17007: Kakinohana Y, Toita T, Ariga T, Maemoto H, Kusada T, Hasimoto S, Heianna J, Murayama S. A simple method for verification of HDR brachytherapy source position inside applicators using an electron beam from a linear accelerator. 59th AAPM

annual meeting. Denver, USA. 2017.

- PI17008: Murayama S. IASLC Symposium on the Advances in Lung Cancer CT Screening: Session 2: Current Lung Cancer Screening Guidelines (Panel Discussion): Lung Cancer Guidelines. IASLC 18th World Congress of Lung Cancer. Yokohama. 2017.
- PI17009: Tsubakimoto M, Yamashiro T, Tsuchiya N, Oshiro Y, Gibo S, Murayama S. “Assessment of the Ability of CT Density Histograms and FDG-PET/CT SUV Values with Respiratory Gating to Distinguish Solid Adenocarcinomas and Squamous Cell Carcinomas of the Lung”. World Congress of Thoracic Imaging. Boston, USA. 2017.
- PI17010: Yogi A, Higa D, Watanabe T, Iraha Y, Takehara S, Tamashiro Y, Nakamata A, Murayama S. Is diffusion tensor imaging superior to conventional magnetic resonance imaging in predicting the consistency of meningioma?: Preliminary results. 55th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology. California, USA. 2017

国内学会発表

- PD17001: 山城恒雄: 閉塞性肺疾患の呼吸生理イメージング:PhyZiodynamics を用いた呼吸ダイナミック CT の解析. 第 76 回日本医学放射線学会総会. 横浜. 2017.
- PD17002: 椿本真穂, 山城恒雄, 岡田真広, 土屋奈々絵, 村山貞之: Correlation between kurtosis of CT density histograms and standardized uptake values of FDG-PET/CT in solid lung cancer: Comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. 第 76 回日本医学放射線学会総会. 横浜. 2017.
- PD17003: 玉城由佳理, 山城恒雄, 伊良波裕子, 村山貞之: 長期経過で左腎静脈の狭窄の進行および代償性の左卵巣静脈逆流現象が見られた 1 例. 第 184 回日本医学放射線学会九州地方会. 那覇. 2017.
- PD17004: 山形航, 渡口真史, 伊良波裕子, 椿本真穂, 山城恒雄, 村山貞之: 空腸穿孔を契機に診断されたガストリノーマの一例. 第 185 回日本医学放射線学会九州地方会. 久留米. 2017.
- PD17005: 中俣彰裕, 與儀彰, 波平幸裕, 崎間洋邦, 村山貞之: 診断に苦慮した亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の 1 例. 第 185 回日本医学放射線学会九州地方会. 久留米. 2017.
- PD17006: 山城恒雄, 森谷浩史, 椿本真穂, 村山貞之: 呼吸ダイナミック CT を用いた喫煙者の連続的肺野濃度解析: 左右の肺運動の同時性と閉塞性障害の関連. 第 9 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. 京都. 2017.
- PD17007: 山城恒雄: 胸部 4D-CT「呼吸ダイナミック CT」. 第 9 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. 京都. 2017.
- PD17008: 土屋奈々絵, 椿本真穂, 山城恒雄, 村山貞之, 藪内英剛, 川波哲: 気序列にみた肺水腫の CT 画像の特徴. 第 9 回呼吸機能イメージング研究会学術集会. 京都. 2017.
- PD17009: 村山貞之: 教育講演: 2016 年ガイドライン改定の概説: 画像診断ガイドライン 2016 年版. 専門医会ミッドサマーセミナー. 神戸. 2017.
- PD17010: 山城恒雄: 含蓄のある症例. あなたならどう考える?②胸部. 第 30 回日本放射線科専門医会・医会ミッドウィンターセミナー. 福岡. 2017.
- PD17011: 山城恒雄: Area Detector CT がもたらしたもの(胸部領域): ACTIve Study Group の 8 年間の成果から. Global Standard CT Symposium. 東京. 2017.

- PD17012: 山城恒雄: 自由呼吸下の胸部 4DCT「呼吸ダイナミック CT」がもたらすもの. 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器診療講演会. 横浜. 2017.
- PD17013: 山城恒雄: 超高精細 CT の初期使用経験 胸部や中内耳を中心に. Vision for Tomorrow. 大阪. 2017.
- PD17014: 椿本真穂, 山城恒雄, 土屋奈々絵, 村山貞之: 診断に苦慮した右胸腔内巨大腫瘍の 1 例. 第 57 回日本肺癌学会九州支部学術集会. 鹿児島. 2017.
- PD17015: 椿本真穂, 山城恒雄, 玉城由佳理, 村山貞之: 呼吸同期 FDG-PET/CT と CT ヒストグラムによる充実結節型肺腺癌と扁平上皮癌の鑑別能の検討. 第 58 回日本肺癌学会学術集会. 横浜. 2017.
- PD17016: 草田武朗, 戸板孝文, 前本均, 橋本成司, 椎名秀樹, 垣花泰政, 有賀拓郎, 平安名常一, 村山貞之: 子宮頸癌根治的放射線治療の CT-based IGBT: 局所制御に影響する治療パラメータ. 小線源治療部会第 19 回学術大会. 奈良. 2017.
- PD17017: 草田武朗, 戸板孝文, 前本均, 橋本成司, 椎名秀樹, 垣花泰政, 有賀拓郎, 平安名常一, 長井裕, 久高亘, 若山明彦, 青木陽一, 村山貞之: CT を用いた子宮頸癌画像誘導小線源治療: 初期治療成績の検討. 第 123 回沖縄県医師会医学会総会. 沖縄. 2017.
- PD17018: 草田武朗, 平安名常一, 牧野航, 椎名秀樹, 有賀拓郎, 金城優志, 垣花泰政, 呉屋真人, 宮里実, 斎藤誠一, 福原恵, 前里吉一, 村山貞之: 去勢抵抗性前立腺癌に対する塩化ラジウム (Ra223) 治療の初期経験. 第 124 回沖縄県医師会医学会総会. 沖縄. 2017.
- PD17019: 伊良波裕子: 婦人科救急疾患の CT/MRI. 第 62 回九州 MRI 研究会. 福岡. 2017.
- PD17020: 伊良波裕子: 特別講演 救急画像診断. 那覇市立病院. 2017.
- PD17021: Fujimoto T, Kakinohana Y, J, Murayama S. The effect of the number of scanning detector rows on MDCT image quality. 第 114 回日本医学物理学会学術大会. 大阪. 2017.
- PD17022: 垣花泰政, 金城優志, 平安名常一, 草田武朗, 前本均, 有賀拓郎, 村山貞之, 戸板孝文: 放射線治療計画ダブルチェックの半自動化システム開発. 第 30 回日本放射線腫瘍学会. 大阪. 2017.
- PD17023: 金城優志, 垣花泰政, 平安名常一, 草田武朗, 前本均, 有賀拓郎, 村山貞之, 戸板孝文: IMRT 線量誤差要因の検討. 第 30 回日本放射線腫瘍学会. 大阪. 2017.
- PD17024: 垣花泰政, 金城優志, 戸板孝文, 有賀拓郎, 平安名常一, 橋本成司, 前本均, 草田武朗: 婦人科高線量率腔内照射における金属アプリケーションアーチファクトの低減. マイクロセレクトロン HDR 研究会. 東京. 2017.
- PD17025: 有賀拓郎: 平成 30 年度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)主催ワークショップ「沖縄県の肺癌集学的治療の現状と課題」: 琉球大学における肺癌の放射線治療の現状. 沖縄. 2017.
- PD17026: 村山貞之: 特別講演: 呼吸器機能診断-琉球大学及び多施設での研究成果- 胸部腫瘍画像研究会. 広島. 2017.
- PD17027: 椿本真穂, 土屋奈々絵, 安座間喜明, 山城恒雄, 伊良波裕子, 林徳眞吉, 村山貞之: 急速な経過を辿った縦隔 T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫の 1 例. 第 31 回胸部放射線

- 研究会. 松山. 2017.
- PD17028: 椿本真穂, 嵩原章太, 安座間喜明, 土屋奈々絵, 山城恒雄, 伊良波裕子, 村山貞之: FDG-PET/CT での生理的集積の低下が診断の一助となった精巣 burned-out tumor の 1 例. 第 57 回日本核医学会学術総会. 横浜. 2017.
- PD17029: Heianna J, Toita T, Azama K, Iraha Y, Ariga T, Maemoto H, Kusada T, Toguchi M, Murayama S. Therapeutic results of intraarterial chemoradiotherapy for advanced oropharyngeal cancer: initial experience. 第 76 回日本医学放射線学会総会. 横浜. 2017.
- PD17030: Toguchi M, Iraha Y, Okada M, Azama K, Iraha R, Murayama S. Clinico-radiologic features of secondary postpartum and post-abortion hemorrhage. 第 76 回日本医学放射線学会総会. 横浜. 2017.
- PD17031: Heianna J, Toita T, Azama K, Toguchi M, Iraha Y, Ariga T, Maemoto H, Shina. H, Kusada T, Murayama S. Active palliative therapy for symptomatic bone metastasis after radiotherapy with transarterial chemoembolization. 第 46 回日本 IVR 学会総会. 岡山. 2017.
- PD17032: 渡口真史, 伊良波裕子, 平安名常一, 石川和樹, 中俣彰裕, 吉田宗平, 安座間喜明, 村山貞之: Retrospective analysis of uterine artery embolization for postpartum and post-abortion hemorrhage: Focus on fertility. 第 46 回日本 IVR 学会総会. 岡山. 2017.
- PD17033: 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: 放射線治療後の症候性骨転移に対する動注化学塞栓術を用いた積極的緩和治療. 第 55 回日本癌治療学会. 横浜. 2017.
- PD17034: 平安名常一, 渡口真史, 牧野航, 有賀拓郎, 椎名秀樹, 草田武朗, 安座間喜明, 伊良波裕子, 村山貞之. 放射線治療後の脊髄圧迫症候群に対する動注化学塞栓術を用いた積極的緩和治療. 第 7 回緩和 IVR 研究会. 東京. 2017.
- PD17035: 平安名常一, 戸板孝文, 有賀拓郎, 草田武朗, 前本均, 牧野航, 椎名秀樹, 村山貞之. 頭頸部扁平上皮癌に対する低線量術後照射の検討. 第 30 回日本放射線腫瘍学会. 大阪. 2017.
- PD17036: 平安名常一, 牧野航, 有賀拓郎, 草田武朗, 村山貞之: 放射線科主導の積極的緩和治療. 九州放射線治療セミナー. 福岡. 2017.
- PD17037: 渡口真史, 平安名常一, 山形航, 伊藤純二, 牧野航, 安座間喜明, 伊良波裕子, 村山貞之: 上腸間膜動脈塞栓症に対して緊急血栓溶解術を行った一例. 第 40 回九州 IVR 研究会. 福岡. 2017.
- PD17038: 渡口真史, 伊良波裕子, 岡田真広, 下地裕子, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一, 國吉真平, 松崎昌子, 村山貞之: 腹壁より発生した低悪性度子宮内膜間質肉腫の一例. 第 18 回 JSAWI. 淡路. 2017.
- PD17039: 渡口真史, 伊良波裕子, 岡田真広, 林裕樹, 白石祐之, 加留部謙之輔, 村山貞之: 肝原発と考えられた神経内分泌腫瘍の一例. 第 30 回日本腹部放射線学会. 旭川. 2017.
- PD17040: 與儀彰: Epileptogenicity in tuberous sclerosis complex (TSC). AIMS Neuroimaging

2017. 東京

- PD17041: 與儀彰: 右内頸動脈閉塞を来したリンパ球性下垂体炎. 第15回フィルムリーディング倶楽部東銀座. 東京. 2017.
- PD17042: 與儀彰: 認知症のMRI診断. 沖縄県認知症画像診断講演会. 沖縄. 2017.
- PD17043: 與儀彰: 限局性皮質異型性の画像診断. 第62回九州MRI研究会. 福岡. 2017.
- PD17044: 與儀彰: 脳領域(頭痛)の画像診断. 第41回三重総合画像研究会. 三重. 2017.

その他の刊行物

- MD17001: 垣花泰政: 第112回日本医学物理学学会学術大会報告. 医学物理 37: 225-227, 2017.

[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 29 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 29 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-」

29 年度事業実施経費総額 18,358 千円（総額 120,982 千円）研究代表 石内勝吾

B) 平成 29 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ぐらした橋渡し研究-ガスバイオロジー研究・治療拠点の形成-」

29 年度事業実施経費総額 3,330 千円（総額 86,584 千円）研究分担 石内勝吾

C) 平成 29 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(A)「放射線治療患者における海馬機能強化法の樹立」

29 年度事業実施経費総額 15,080 千円（総額 42,380 千円）研究代表 石内勝吾

D) 平成 29 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「放射線照射による認知機能低下における高気圧酸素併用療法の神経保護作用機序の解明」

29 年度事業実施経費総額 1,300 千円（総額 4,550 千

円）研究代表 片桐千秋

E) 平成 29 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」

29 年度事業実施経費総額 260 千円（総額 1,690 千円）研究代表 西村正彦

F) 平成 29 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」

29 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

G) 公益財団法人 科学技術融合振興財団 平成 28 年度調査研究補助金「脳神経外科手術戦略を支援するための物理変形性コンピュータ立体画像を用いたリアルタイム・バーチャルリアリティ・手術シミュレーションの開発と臨床応用実用性の評価」

29 年度事業実施経費総額 130 千円（総額 130 千円）研究代表 宮城智央

-病態生理におけるカルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体とその制御-

新規抗てんかん薬として非競合的 AMPA 受容体拮抗薬 perampanel が 2016 年上市され様々な脳疾患と AMPA 受容体との関連が注目されてきている。我々は長い間グルタミン酸を介する脳の伝達機構の研究を行っている。グルタミン酸は、認知、知覚、記憶および学習など興奮性シナプス伝達を介してヒトの高次脳機能を担う重要な神経伝達物質であり脳虚血、外傷、てんかん、神経変性・代謝疾患など様々な中枢神経系の疾患において、細胞外に過剰に放出されたグルタミン酸は、中枢性疾患に共通の興奮毒性現象を引き起こし病勢の根幹に深く関与することが古くから知られている。これらの現象の背景に

重要な役割を果すのがグルタミン酸受容体で特にイオンチャネル型受容体 (ionotropic glutamate receptor; iGluR) に分類される NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 型と AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate) 型受容体である。NMDA 型受容体を介するカルシウムの急速な細胞内流入はシナプスにおける長期増強 (LTP; Long-term potentiation), あるいは興奮毒性として神経細胞死を引き起こすことが知られている。その一方で AMPA 型グルタミン酸受容体は従来一般的にカルシウム不透過性 AMPA 型チャネルとして理解されてきた。われわれの研究から近年カルシウム透過性 (calcium-permeable) AMPA (CP-AMPA) 型受容体の存在が認識され、このチャネルが多彩な疾患の病態生理に中心的な役割を果たしていることが明らかになり注目されている。現在、脳腫瘍、認知症、腫瘍関連てんかん、外傷等多様な脳疾患における CP-AMPA 型受容体の分子機構について動物モデルおよびヒトの臨床検体等をもちいて研究を推進している。

悪性脳腫瘍に対する画像誘導手術を併用した光線力学療法の有用性の検討

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 5~10 mm 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。神経膠腫初発例 10 例、再発例 9 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 14 例, anaplastic astrocytoma, IDH wild type 2 例, anaplastic astrocytoma, IDH mutant 2 例, anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted 1 例。病変部位は前頭葉 7 例、側頭葉 7 例、頭頂葉 3 例、島回 1 例、視床 1 例。10 例で造影領域の肉眼的全摘、1 例で亜全摘、8 例で部分摘出を行い、切除断端に対し平均 5 ヶ所 (1-10 ヶ所) にレーザー照射を行った。再発例では無増悪期間中央値は 3.4 ヶ月であった。部分摘出例や再発回数が 3 回目、4 回目の症例では早期に増悪する傾向にあり、PDT の効果には限界がみられた。初発例では術後補助療法の効果もあり、1 例に再発を認めただのみであった。追跡期間はまだ短いため、今後、慎重な follow up が必要であると考えられた。特異的な有害事象として肝機能障害を 19 例中 14 例で認めたが、全例で軽快した。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。光線力学療法は肝酵素の上昇には注意を要するが、光線過敏症は遮光管理によって回避可能であり、安全な治療法と考えられた。再発例、特に部分摘出例では PDT の効果は限定的であったが、長期に局所制御された症例も報告されており、再発時の数少ない治療選択肢の 1 つとして有効に活用する方針である。初発例では術後補助療法への上乗せ効果を期待して、積極的に併用していく方針である。今後も症例を蓄積し、更なる検証が必要と考えられた。

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。

悪性脳腫瘍 49 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。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。病理組織診断は神経膠腫 47 例 (high grade 36 例, low grade 11 例)、転移性 2 例。腫瘍局在は側頭葉 19 例、前頭葉 18 例、島回 3 例、側脳室 3 例、視床 2 例、頭頂葉 1 例、その他 3 例。左右は左 22 例、右 26 例、正中 1 例であった。手術摘出度は gross total 26 例, subtotal 7 例, partial 15 例。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より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。

- 聴神経腫瘍手術における Diffusion tensor tractography による顔面神経描出 -

聴神経腫瘍の摘出術において脳神経の走行を把握し、その損傷を回避することは極めて重要である。我々は顔面神経と聴神経についてその Diffusion Tensor Tractography (DTT) の描出を試み、手術所見と照らし合わせ、その確度の検証を行った。【方法】3.0 Tesla MRI で取得したデータを用いてコンピュータ (iPLAN BRAINLAB) で顔面神経と聴神経の DTT を作成した。脳神経の走行経路は腫瘍との位置関係によって 8 つに分類され、術中所見と比較してその整合性が評価された。

対象とした聴神経腫瘍 10 例で、脳神経の走行経路は概ね正確であった。ナビゲーションに重ね合わせて描出できた症例もあった。聴神経腫瘍の摘出術において、DTT は有用と考えられた。

- 高次脳機能障害と白質統合性との関連性に関する研究 -

脳白質神経の構造を画像化する手法として考案された拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Image: 以下 DTI) と神経心理学的検査の結果との関連性を検討した。認知機能と白質の構造的な関連をとらえることは、治療経過の指標として有用である。

個別症例での治療経過を追った縦断的な解析では、疼痛が緩和した症例では帯状回の神経線維束の量 (stream number) が増加し、頭部外傷後の注意・記憶障害に関して、改善が得られた症例では海馬傍回の FA 値の増加が観察されるなど、認知機能と白質統合性指標との関連性を継次的に捉えることが可能であった。

多様な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し、代表的な神経線維束に焦点を当てた解析を継続していく予定である。また健常被験者の認知機能の特性と白質統合性との関連性についても解析を進めていく。

- 健常者の Pattern separation 課題成績と灰白質体積、白質統合性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。健常者のパターン分離能力は海馬歯状回 (DG) 領域の血流増加と関連があることが報告されている (Bakker2008, Yassa2010)。パターン分離の能力と灰白質や白質の形態学的な関連性についての報告は少ない。我々は、若年健常者 (29 名, 26.3±8 歳, 男性 12 名, 女性 17 名) を対象とし、パターン分離課題成績と灰白質体積、そして白質統合性との関連を探索した。灰白質の解析には voxel based morphometry (VBM) を用い、白質統合性の解析には FSL に実装されている TBSS を用いて全脳を網羅的に解析した。灰白質とパタ

ーン分離課題成績には有意な相関関係はみられなかった。白質では、左小脳外側部 (CrusII) 領域の白質統合性が高い健常者ほどパターン分離課題成績が高いという有意性がみられた (統計学的閾値: Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE 法), family-wise error (FWE) 補正後に $P < 0.05$

を満たした領域)。パターン分離能と小脳外側部とは fMRI による機能的な関連性が報告されているが (siroma2015), 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、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。

-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; 以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 LCModel 解析を行い、fMRI を用いた Lure task (pattern separation ability を評価する task) との関係性を調べた。22~31 歳の若年健常者 24 人 (M:F = 15:9, 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 0.89 ± 0.24 ($r = 0.45$, $P < 0.05$) で有意な正の相関を認め、Lip13a/NAA 0.24 ± 0.29 ($r = -0.51$, $P < 0.05$, $n = 23$) と Lip13a/NAA+NAAG 0.26 ± 0.28 ($r = -0.63$, $P < 0.01$) 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 1 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もあり、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。

-海綿状血管腫の臨床解析-

海綿状血管奇形 (cavernous malformation) は、古くから海綿状血管腫 (cavernous hemangioma, cavernous angioma) と知られているが、病理学には腫瘍ではなく血管奇形に分類されるため、近年は海綿状血管奇形と呼ばれることが増えている。MRI などによる発生頻度は 0.4% 程度であり、偶発的に発見される無症候性が多いが、出血症例では部位によって、けいれん発作・運動感覚障害・複視・めまいなどの多彩な症状を呈する。年間出血率は、2~13% と報告されており、家族歴のある疾患の方が出血率が高い。静脈性血管奇形 (血管腫) が合併することがあり、その場合も出血率が增加する。無症候性の場合は経過観察となるが、出血による症状を呈する場合は摘出術が適応される。脳幹部疾患の場合は、年間出血率がその他の部位より高くなっているが、手術による合併症も高く、脳外科領域にて一般に最高難易度と評されている。そのため、脳幹部の治療方針には熟慮が要求される。

当科において、1992 年から 2016 年の間に海綿状血管奇形を診療した症例を、後ろ向き研究にてデータを収集した。85 症例のデータを取得ことができ、年齢・性別・部位・個数・家族性・症状・年間出血率などの疫学的統計を行った。また、手術症例は 20 症例であり、部位の分類や modified Rankin Scale (mRS) による術前後の重症度分類を行い検討した。

脳幹部を主に脳内に埋もれた比較的小さい病変は、正確なアプローチが困難であり、高い合併症の危険性があったが、近年、ニューロナビゲータを中心に、神経生理モニター、超音波検査、蛍光診断、術中 MRI、術前 3 次元シミュレーションなどの技術の進歩によって、より安全な手術が確立され、当科においても高度な先進技術を総合的に用いることで、手術関連死亡率 0% であり、また、術後の合併症が低下している。

今後更に海綿状血管奇形の臨床と手術経験のデータ整理を推進し、検討を重ねる。

-脳神経外科手術のためのバーチャル・リアリティ・システムの開発-

脳神経外科において解剖構造を3次的に把握することは重要である。病変へのアプローチには牽引器による脳の変形が時に必要である。その上、病変により周囲の解剖構造が変形している。そのため、臨床症例データに基づくモデル、立体視、物理変形性、リアルタイム、手術器具のバーチャル・リアリティ(VR)な操作が、脳神経外科シミュレーションにとって有効である。臨床症例データに基づくリアルタイム物理変形性脳神経外科VRシミュレーション・システムを我々は最先端技術にて開発している。

臨床症例に対する3テスラMRIと320列CTのDICOMデータを用いて、モデリングソフトにて立体メッシュモデルのFBXデータを作成した。VRとして、頭と手のモーショントラッキングはOculus RiftとTouchを使用した。リアルタイム物理変形性VRシミュレーション・システムは、ノートパソコンを用いてUnityにて構築した。本システムを脳神経外科医や医学生の手術戦略や臨床訓練に用いた。このような、頭と手のモーショントラッキングを用いたVRシミュレーション・システムは、2016年に世界初として開発に成功し、2017年も改良を重ねている。

本システムは、臨床症例の解剖構造と比較し、その立体構造を正確にシミュレートしていた。脳神経外科医や医学生などによって使用され、本システムに対して好評を得ることができ、手術戦略や臨床訓練として実用的であると示唆された。

-手術支援のための立体画像コンピューター・シミュレーションの開発-

コンピューターの発達とともに3次元画像解析システムの能力が向上してきており、近年、臨床において実用的となり、必要不可欠となってきた。術前検討や術中において、脳実質、脳神経、脳腫瘍などの病変、脳動静脈、頭蓋骨などの解剖を立体的に把握することは重要であり、CTやMRIなどによる画像精査は、脳機能温存を図りながら手術を行うには不可欠な検査である。しかしながら、通常のCTやMRIの画像は2次

元画像であり、そのままのデータからでは立体的な解剖を把握することが困難であることがある。これを克服すべく、立体画像を検討し、より安全な手術を行うため本研究を施行した。

本研究では、術前と術中支援のための立体画像コンピューター・シミュレーションの工夫と開発を行い、その臨床経験を積み重ねることで、手術向上への寄与を目的とする。当院では、2011年頃から本格的に術前の3Dシミュレーションを行い、年間50-100例の3D画像にて治療方針を検討している。最新鋭で高機能である3テスラのMRIと320列のCTを用いてDICOMデータを取得し、分解能0.5mmの精度の3D画像を得ている。

具体例としては脳腫瘍例において合成された術野の3次元画像と実際の術野と比較して正確であることを確かめた。橋背側部海綿状血管腫に対する摘出術の一例では脳幹部の詳細な立体的な解剖を術前に検討することができ、手術戦略に寄与した。また術前戦略としての脳神経外科手術シミュレーションのための最新3D画像合成についての検討し皮質下腫瘍、脳動脈瘤、下垂体腫瘍、脳動静脈奇形、脳幹部海綿状血管腫、小脳橋角部腫瘍に対して立体画像を作成し、臨床的に有効であった。得られた3D画像は、ナビゲーションにて用い、手術顕微鏡とデータリンクすることで、顕微鏡術野に3D画像を投影することで、目的的病変の部位、保護すべき脳機能の解剖部位を正確に把握することに寄与した。

-高次脳機能障害に対する神経心理学的研究-

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。高次脳機能障害のアセスメントおよび治療の有効性を評価するために、神経心理学的検査を行い解析した。

2017年で神経心理学的検査を実施した患者は149名であった。この中から、小脳腫瘍患者に着目した。小脳病変による高次脳機能障害としてcerebellar cognitive affective syndromeという疾患概念が提唱されている。小脳病変により、遂行機能障害、言語障害、視空間認知障害、人格障害といった障害が生じることが知られている。神経心理学的検査を受けた患者のうち、小脳腫瘍患者は合計24名であった。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, 遂行機能のシフティングの評価に 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。検査結果は標準得点に変換され, 1 サンプルの t 検定を用いて, 平均との差を検討した。術前の認知機能の評価では, 実行機能を反映する TMT で成績の低下が見られた。小脳患者群では実行機能の中でも注意の切り替えを要するシフティングの機能に問題が見られることが示された。

ーサイバニック・スーツ HAL を用いたニューロリハビリテーションによる運動機能の改善ー

脳腫瘍や脳血管障害に罹患した患者の中で, 特に感覚運動野や錐体路, 網様体脊髄路周囲の病変は, 患者の上肢や下肢の運動機能を麻痺が生じる。運動機能の改善に向けロボットを利用したリハビリテーションの導入が増えている。当科では, 皮膚上から筋肉は発生する生体電位信号を読み取り, 四肢の運動を補助するサイボーグ型ロボット HAL を利用したニューロリハビリテーションを実施している。

安静時脳活動の解析から, HAL トレーニングによって運動学習に関与する補足運動野, 帯状回, 中心前回, 被殻, 小脳の機能結合が増強されることが分かった。今後は, 疾患ごとによる HAL の効果の違いやグラフ理論解析を用いて, HAL トレーニングによる脳内の機能的ネットワークへの影響について解析していきたい。

ー高気圧酸素療法による神経保護作用機序の解明ー

脳腫瘍摘出後に行われる放射線治療は副作用として認知機能の低下を伴い患者の QOL を著しく低下させる。高気圧酸素療法を併用した放射線治療は放射線増感作用をもたらすことをマウスモデルで示してきたが, 一方でマウス海馬における神経保護効果の可能性も示された。そこで高気圧酸素療法が放射線照射による神経

への影響に対し保護作用を示すかどうか, マウスを用いて認知機能と組織学的な検討を行った。マウス全脳に 2Gy/Day で 5 日間, 放射線照射を行うと海馬における神経新生細胞は著しく減少し, 皮質へ伸びる神経細胞のスパインが減少した。しかしながら放射線照射直前に 100%酸素, 2.5 気圧, 40 分間飼育させたところ, 神経新生細胞は放射線単独群と差異はなかったが, スパインの減少は抑制された。一方で, 8 週齢からアミロイド斑が形成されるヒト型アルツハイマーモデルマウス (APP-NL-G-F) に 8 週齢から高気圧酸素療法を週 5 日, 4 週間処置したところ, アミロイド斑数とアミロイド斑の直径が減少した。これらの結果から高気圧酸素療法には神経保護作用効果があることが明らかとなった。今後は神経保護作用の分子機序を明らかにしていきたい。

ー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ー

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 年からプロジェクトが開始され, マウスを用いたローヤルゼリー摂取による影響を検討している。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, 若齢における短期摂取では情動行動への影響は見られなかったが, 長期摂取させた老齢ではコントロール群では若齢時に比べ強い不安感を示したのに対し, 5% 摂取群において若齢時の状態を維持した。記憶の指標でもある新規物体認識テストにおいて 1 ヶ月の短期摂取後 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。長期摂取においてもコントロール群では新規物体認識力が低下したのに対して

1%および5%摂取群は選択的に新規物体を認識していた。加齢により大脳皮質内には炎症応答細胞のミクログリアが増加することが知られているが、ローヤルゼリーを長期摂取したマウス海馬における活性化ミクログリアは優位に減少していた。以上の結果からローヤルゼリーの摂取は加齢とともに増加する脳内特に海馬の炎症を防ぎ、結果として認知機能の維持及び、活動量の維持をもたらすことが示された。

-モデル動物を用いた NMDA 受容体機能の定量解析法の樹立-

行動解析実験系において認知機能の低下が示唆されるモデル動物（肥満モデル，放射線照射）を用いて，海馬体の NMDA 受容体機能についての定量的な評価を行った。海馬体より急性単離脳スライス標本作製し Ca 蛍光指示薬である Fluo3 を導入し，共焦点顕微鏡を用いた Ca イメージング法によって定量をした。認知機能の低下と海馬体 CA1 領域または DG 領域での NMDA 受容体機能の低下についての因果関係を観察することに成功し，NMDA 受容体の機能低下が認知機能低下の要因の一つであるという可能性が示唆されている

B. 研究業績

著書

- BD17 石内勝吾：各論 Neuronal and mixed neuronal-glial tumors 30. Central neurocytoma, Extraventricular neurocytoma, Cerebellar liponeurocytoma 中枢性神経細胞腫，脳室外神経細胞腫，小脳脂肪神経細胞腫．脳腫瘍臨床病理カラーアトラス（第4版），日本脳腫瘍病理学会（編），88-89，医学書院，東京都，2017.
- 石内勝吾：CHAPTER1 脳腫瘍病理の基礎 3. 脳腫瘍の臨床．治療 グリオーマの治療 胚細胞性腫瘍 悪性リンパ腫 髄膜腫 シュワン細胞腫 下垂体腺腫 アトラス脳腫瘍病理，中里洋一（編），35-43，中外医学社，東京都，2017.

原著

- OI17001: Nakata S, Horiguchi K, Ishiuchi S, Yoshimoto Y, Yamada S, Nobusawa S, Ikota H, Hirato J, Yokoo H. A case of high-grade astrocytoma with BRAF and ATRX mutations following a long-standing course over two decades. *Neuropathology* 37(4): 351-357. 2017. (A)
- OI17002: Horiguchi K, Tosaka M, Higuchi T, Arisaka Y, Sugawara K, Hirato J, Yokoo H, Tsushima Y, Yoshimoto Y. Clinical value of fluorine-18 α -methyltyrosine PET in patients with gliomas: comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET. *EJNMMI Research* 7(1): 1-10. 2017. (A)
- OI17003: Nishimura M, Kobayashi S, Kinjo Y, Hokama Y, Sugawara K, Tsuchida S, Tominaga D, Ishiuchi S. Factors Leading to Improved Gait Function in Patients with Subacute or Chronic Central Nervous System Impairments Who Receive Functional Training with the Robot Suit Hybrid Assistive Limb. *Neurologia Medico-Chirurgica(Tokyo)* 58(1): 39-48. 2017. (A)
- OD17001: 土田幸男, 室橋春光: ワーキングメモリと学習方法の関連性. *子ども発達臨床研究* 9: 47-55, 2017. (C)

国際学会発表

PI17001: Chiaki Katagiri, Hideki Nagamine, Masayuki Matsushita, Shogo Ishiuchi.
Hyperbaric oxygenation treatment suppress radiotherapy induced cellular hypoxic
response in glioblastoma. the 7th International Society of Radiation
Neurobiology conference. Oral presentation. Yuzawa. 2017. 2. 9

国内学会発表

- PD17001: 石内勝吾. 新規抗てんかん薬 Lacosamide の薬理作用. 第 1 回沖縄ラコサミド研究会.
基調講演. 沖縄. 2017. 1. 17.
- PD17002: 石内勝吾. 画像誘導手術とグリオーマ発生母細胞. 第 35 回日本脳腫瘍病理学会. ラ
ンチョンセミナー. 栃木. 2017. 5. 19.
- PD17003: 石内勝吾. 放射線治療患者における海馬機能評価法の樹立. 第 1 回日本脳神経外科認
知症学会学術総会. ミニシンポジウム. 大阪. 2017. 6. 24.
- PD17004: 石内勝吾. Application of graph theory in Neurooncology- New concepts in brain
mapping. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 76 回学術総会. シンポジウム. 名古
屋. 2017. 10. 12.
- PD17005: 石内勝吾. グルタミン酸受容体の機能と脳腫瘍. 金沢てんかんセミナー. 特別講演.
石川. 2017. 11. 4.
- PD17006: 石内勝吾. グリオーマとグルタミン酸受容体. エーザイ株式会社社内研究会. 特別
講演. 沖縄. 2017. 12. 13.
- PD17007: 石内勝吾. 琉球大学でのロボットスーツ HAL 研究. 第 6 回日本脳神経 HAL 研究会. 基
調講演. 茨城. 2017. 12. 16.
- PD17008: 菅原健一, 小林繁貴, 金城雄生, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊孝, 石内勝吾. 画像誘
導手術に併用するグリオーマに対する光線力学療法. 第 120 回四金会(沖縄県医師会
医学会脳神経外科分科会). 一般講演. 沖縄. 2017. 3. 3.
- PD17009: 菅原健一, 國仲倫史, 新屋貴裕, 金城雄生, 小林繁貴, 外間洋平, 宮城智央, 石内
勝吾. 悪性脳腫瘍に対する光線力学療法の初期治療成績. 一般社団法人日本脳神経
外科学会第 76 回学術総会. ポスター. 名古屋. 2017. 10. 14
- PD17010: 菅原健一, 國仲倫史, 新屋貴裕, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城
智央, 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術. 第 124 回沖
縄県医師会医学会総会. 一般講演. 沖縄. 2017. 12. 10.
- PD17011: 宮城智央, 小林繁貴, 金城雄生, 外間洋平, 宇杉竜一, 土田幸男, 西村正彦, 菅原健
一, 渡邊孝, 石内勝吾. 術中における 3DCG を用いたナビゲーションシステムの最先
端応用についての臨床経験. 日本脳神経 CI 学会総会. シンポジウム. 鹿児島.
2017. 3. 3.
- PD17012: 宮城智央, 國仲倫史, 新屋貴裕, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 米須
諒, 宇杉竜一, 土田幸男, 西村正彦, 片桐千秋, 高木博, 菅原健一, 石内勝吾. 脳
神経外科手術シミュレーションのためのリアルタイム物理変形性バーチャルリアリ
ティ・システム. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 76 回学術総会. ポスター. 名
古屋. 2017. 10. 12.
- PD17013: 宮城智央, 國仲倫史, 新屋貴裕, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 米須
諒, 宇杉竜一, 土田幸男, 西村正彦, 片桐千秋, 高木博, 菅原健一, 石内勝吾. 脳

- 神経外科シミュレーションの臨床経験と未来へのバーチャルリアリティ技術. 第27回日本シミュレーション外科学会. シンポジウム. 神奈川. 2017.11.4.
- PD17014: 宮城智央, 國仲倫史, 新屋貴裕, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 西村正彦, 菅原健一, 石内勝吾. 琉球大学医学部脳神経外科におけるスマート手術の診療経験. 第124回沖縄県医師会医学会総会. 一般講演. 沖縄. 2017.12.10.
- PD17015: 外間洋平, 新屋貴裕, 國仲倫史, 小林繁貴, 宮城智央, 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 による顔面神経描出. 一般社団法人日本脳神経外科学会第76回学術総会. ポスター. 名古屋. 2017.10.13.
- PD17016: 外間洋平, 仲村英昭. 脳神経外科領域における糖尿病治療. 第123回四金会(沖縄県医師会医学会脳神経外科分科会). 一般講演. 沖縄. 2017.12.10.
- PD17017: 長嶺英樹, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 外間洋平, 宮城智央, 菅原健一, 上原卓実, 沖山幸一, 新垣辰也, 藤原善寿, 石内勝吾. 頭痛を主訴に指摘された Creutzfeldt-Jakob 病の一例. 一般社団法人日本脳神経外科学会第76回学術総会. ポスター. 名古屋. 2017.10.13.
- PD17018: 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾. 上位頸髄神経鞘腫に対する手術方法の選択. 第124回沖縄県医師会医学会総会. 一般講演. 沖縄. 2017.12.10.
- PD17019: 小林繁貴, 菅原健一, 金城雄生, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊孝, 石内勝吾. 当院における悪性神経膠腫に対する光線力学療法. 第125回日本脳神経外科学九州支部会. 一般講演. 福岡. 2017.3.11.
- PD17020: 小林繁貴, 國仲倫史, 新屋貴裕, 金城雄生, 外間洋平, 宮城智央, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 当科におけるフィコンパ54例の使用経験. フィコンパ発売1周年記念講演会 in 沖縄. 一般講演. 2017.5.26.
- PD17021: 小林繁貴, 西村正彦, 國仲倫史, 金城雄生, 新屋貴裕, 外間洋平, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾. H-MR spectroscopy を用いた海馬機能解析. 一般社団法人日本脳神経外科学会第76回学術総会. 一般講演. 名古屋. 2017.10.12.
- PD17022: 小林繁貴, 國仲倫史, 新屋貴裕, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾. 悪性神経膠腫に対する光線力学療法. 第124回沖縄県医師会医学会総会. 一般講演. 沖縄. 2017.12.10.
- PD17023: 西村正彦, 小林繁貴, 外間洋平, 菅原健一, 石内勝吾. HAL 単関節モデルトレーニングによる上肢機能改善に関連する要因. 第51回日本作業療法学会. 口述発表. 東京. 2017.9.23.
- PD17024: 西村正彦, 國仲倫史, 小林繁貴, 金城雄生, 外間洋平, 宮城智央, 長嶺英樹, 菅原健一, 石内勝吾. ロボットを使った新しいファシリテーションアプローチ~サイボーグロボットによるリハビリテーションは脳の可塑性を高める~. 第11回沖縄ブロック活動分析研究大会. 口述発表. 沖縄. 2017.11.26.
- PD17025: 片桐千秋, 長嶺英樹, 圓谷智之, 石内勝吾, 松下正之. 放射線により生じる細胞の低酸素応答は高気圧酸素療法により抑制される Radiation induced cellular hypoxic response is suppressed by hyperbaric oxygenation treatment. 第94回日本生理学会大会. ポスター. 浜松. 2017.3.28.

- PD17026: 片桐千秋, 石内勝吾. 高気圧酸素療法による放射線障害からの神経保護作用
Neuroprotective effect of hyperbaric oxidation therapy. 第40回日本神経科学
大会. ポスター. 千葉. 2017. 7. 21.
- PD17027: 片桐千秋, 貝塚拓, 井上華, 清水千草, 小西真人, 富沢一仁, 高山千利, コザック
アシヨット, 松下正之. Kinase activity of TRPM7 involvement in the regulation
of lipid metabolism. 第40回日本分子生物学会, ポスター. 神戸. 2017. 12. 7
- PD17028: 土田幸男, 宇野智己, 米須諒, 関あゆみ. 視覚注意スパンのトレーニング効果の検
討. 第2回坂本勉記念神経科学研究会. 一般講演. 東京. 2017. 2. 18.
- PD17029: 土田幸男, 宇野智己, 米須諒, 関あゆみ. 視空間ワーキングメモリと視覚注意スパ
ンにおけるトレーニング効果の検討. 日本心理学会第81回大会. ポスター. 福岡.
2017. 9. 21.
- PD17030: 渡邊孝, 外間洋平, 石内勝吾. 異なる手術到達法による経鼻的経蝶形骨洞手術後の
鼻腔合併症の比較検討 -Comparison of sinonasal complications after two
different surgical approach, transseptal microscopic and binostril endoscopic
transsphenoidal surgery for pituitary lesions.- 第27回日本間脳下垂体腫瘍学
会. シンポジウム. 東京. 2017. 2. 25.

[目次へ戻る](#)

眼科学講座

A. 研究課題の概要

1. 沖縄における加齢黄斑変性の臨床的特徴の検討

(古泉英貴, 目取真興道, 山内遵秀, 江夏亮)

加齢黄斑変性は成人の社会的失明原因の上位疾患であり, その発症には様々な因子が絡んでいるとされる。沖縄では短眼軸眼の頻度が高いこと, 日光暴露の機会が多いことなどから, 本土との加齢黄斑変性とは異なる表現型を呈する可能性がある。沖縄での加齢黄斑変性の臨床的特徴を明らかにするため, hospital-basedにて様々な眼底イメージング手法を用いて検討を行う。

2. 光干渉断層計を用いた閉塞隅角緑内障の脈絡膜病変の探索

(古泉英貴, 酒井寛, 與那原理子, 新垣淑邦, 力石洋平)

原発閉塞隅角緑内障は失明につながりやすい病態として知られている。原発閉塞隅角緑内障の解剖学的な背景として, 遠視眼=短眼軸眼に多いことが知られており, 統計的に脈絡膜が厚いことが過去の研究により示されている。パキコロイド(脈絡膜肥厚)は, 近年加齢黄斑変性のあたらしい病態であることが示されている。光干渉断層計を用いた解析により, 原発閉塞隅角緑内障におけるパキコロイドの有病率を病期および病型における差の有無等を検討する。

3. 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, 古泉英貴)

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。

4. 人工知能による静的視野計による緑内障病型の鑑別診断法の開発

(酒井寛, 新垣淑邦, 力石洋平, 與那原理子)

多施設共同研究。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原発開放隅角緑内障と原発閉塞隅角緑内障の差異について報告した。現在病型間における視野障害の進行の相違について結果を投稿中である。今後, 機械学習, 人工知能により両病型を静的視野計により鑑別する診断法を開発する計画である。

5. あたらしい緑内障手術手技の評価

(酒井寛, 與那原理子, 新垣淑邦, 力石洋平)

近年報告されている数多くの緑内障手術, 特に流出路再建術の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。

B. 研究業績

著書

- BI17001: Wong RL, Wing-Lau H, Koizumi H, Wong IY: Imaging and Diagnosis of Polypoidal Choroidal Vasculopathy, Chhablani J, Ruiz-Medrano R, 349-370 Choroidal Disorders, Academic Press, London, 2017. (A)

原著

- OI17001: Iwase A, Sawaguchi S, Sakai H, Tanaka K, Tsutsumi T, Araie M.: Optic disc, rim and peripapillary chorioretinal atrophy in normal Japanese eyes: the Kumejima Study. Jpn J Ophthalmol 61: 223-229, 2017. (A)
- OD17001: 酒井寛, 與那原理子, 新垣淑邦, 力石洋平, 玉城環: 原発閉塞隅角合併白内障に対する水晶体再建術の術前, 術中, 術後合併症. あたらしい眼科 34: 292-295, 2017. (B)
- OD17002: 宮平大輝, 與那原理子, 新垣淑邦, 酒井寛: 無血管濾過胞に対する濾過胞再建術の成績. あたらしい眼科 34: 1191-1195, 2017. (B)

症例報告

- CI17001: Murakawa S, Hasegawa T, Koizumi H, Maruko I, Iida T: Foveal Retinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy: Assessment by Optical Coherence Tomography Angiography. Retina 37: e135-e137, 2017. doi: 10.1097/IAE.0000000000001880. (A)
- CI17002: Sakai H, Yonahara M, Sakai M.: Recurrent Uveal Effusion after Laser Iridotomy. Case Rep Ophthalmol 8: 26-30, 2017. (A)
- CD17001: 大山泰司, 與那原理子, 新垣淑邦, 目取真興道, 酒井寛, 澤口昭一: 白内障術後, 長期経過中に続発緑内障が疑われた3症例. 眼科臨床紀要 10: 547-551, 2017. (B)
- CD17002: 上原千晶, 新垣淑邦, 與那原理子, 酒井寛, 澤口昭一: 上方視神経乳頭低形成の長期観察中に耳側の網膜神経線維層欠損を生じた1例. 眼科臨床紀要 10: 552-558, 2017. (B)
- CD17003: 小橋川裕司, 江夏亮, 酒井寛: 両眼の浅前房と近視化を初発症状とした全身性エリテマトーデスの1例. あたらしい眼科 34: 740-743, 2017. (B)
- CD17004: 小橋川裕子, 親川格, 林孝彦, 加藤直子, 酒井寛: 術中に移植片脱出を生じたDMEKの1例. あたらしい眼科 34: 568-570, 2017. (B)
- CD17005: 宮平大輝, 新垣淑邦, 與那原理子, 酒井寛, 目取真興道, 山内遵秀, 江夏亮, 澤口昭一: 琉球大学眼科における重症濾過胞炎の臨床的特徴と経過. 眼科手術 30: 335-340, 2017. (B)
- CD17006: 古藤雅子, 與那原理子, 新垣淑邦, 酒井寛, 澤口昭一: 眼内レンズ挿入後5年目に落屑症候群を発症した1例. あたらしい眼科 34: 288-291, 2017. (B)

総説

- RD17001: 古泉英貴, 岡田アナベルあやめ: 脈絡膜疾患: ここまで解明できる! あたらしい眼科 34: 1639-1640, 2017. (B)
- RD17002: 古泉英貴, 飯田知弘: Drusen の分類. 眼科 59: 1587-1594, 2017. (B)
- RD17003: 酒井寛: 救急疾患ごとの基本的な対処法 水晶体・緑内障 急性原発閉塞隅角症の診 (B)

断と管理について教えてください。あたらしい眼科 34 臨増：208-212, 2017.

- RD17004: 酒井寛: 眼科治療の進歩 緑内障 閉塞隅角緑内障の管理と治療のアップデート. 医学のあゆみ 262: 937-941, 2017. (B)
- RD17005: 新垣淑邦, 酒井寛: 【眼科における薬物療法パーフェクトガイド】 緑内障 原発閉塞隅角緑内障の治療(解説/特集). OCULISTA 48: 49-53, 2017. (B)
- RD17006: 力石洋平, 酒井寛: レーザー虹彩切開術(解説/特集). あたらしい眼科 34: 173-176, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001: Koizumi H: Aflibercept Treat-and-Extend Approach in wAMD: ALTAIR 52-week outcomes with PCV subanalysis results. Global Polypoidal choiroidal Vasculopathy (PCV) Advisory Board Meeting, Invited Speaker, Kuala Lumpur, Malaysia, 2017.
- PI17002: Koizumi H: Choroidal Structural Analyses in CSC: New Insights into the Pathogenesis. 5th International Congress of OCT Angiog “en face” OCT and advances in OCT, Invited Speaker, Rome, Italy, 2017.
- PI17003: Sakai H: Management strategy of primary angle closure suspect, 7th World Glaucoma Congress, Helsinki, 2017.
- PI17004: Sakai H: Does Irido-trabecular contact cause corneal endothelial cell damage? Asia-Pacific Congress of Ophthalmology, Singapore, 2017.
- PI17005: Arakaki Y, Sawaguchi S.: Evaluation of the effects of ripasudil for glaucoma patients. 7th World Glaucoma Congress, Helsinki, 2017.
- PI17006: Yonahara M: Outcome of trabeculotomy combined with deep sclerectomy used mitomycinC (MMC), not used MMC. 7th World Glaucoma Congress, Helsinki, 2017.
- PI17007: Chikaraishi Y, Arakaki Y, Yonahara M, Sakai H: Twelve months outcome of filtering surgery using Ex-press[®] device in open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. 7th World Glaucoma Congress, Helsinki, 2017.

国内学会発表

- PD17001: 古泉英貴: 共催セミナー AMDの長期マネジメント『AMDの病態を知り長期コントロールを目指す』 第71回日本臨床眼科学会, 東京, 2017.
- PD17002: 古泉英貴: 共催セミナー wAMDの診断と長期に渡る治療マネジメントー最適なモニタリングと抗VEGF薬の投与間隔ー『抗VEGF薬による長期治療マネジメントの重要性』 第71回日本臨床眼科学会, 東京, 2017.
- PD17003: 酒井寛: 久米島スタディの超音波生体顕微鏡検査(UBM). 第28回日本緑内障学会, 広島, 2017.
- PD17004: 新垣淑邦: 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87回九州眼科学会, 宮崎, 2017.
- PD17005: 新垣淑邦: 線維柱帯切開術の眼圧下降効果と安全性について. 第28回日本緑内障学会, 広島, 2017.
- PD17006: 與那原理子: iStent[®]の術後早期成績. 第28回日本緑内障学会, 広島, 2017.

PD17007: 力石洋平, 新垣淑邦, 上原千晶, 與那原理子, 酒井寛: 超音波生体顕微鏡(UBM)によるチン小帯の評価. 第28回日本緑内障学会, 広島, 2017.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 腎炎・ネフローゼ症候群に対する臨床治療研究(中西浩一)

小児期慢性腎疾患の中でも特に重要な IgA 腎症およびネフローゼ症候群の治療法を確立するための全国多施設による臨床治療研究の中心施設として活動している(厚生労働科学研究 JSKDC01-09, 小児 IgA 腎症治療研究会, 小児難治性腎疾患治療研究会)。

2. 遺伝性, 先天性腎疾患に関する研究(中西浩一)

1) アルポート症候群に関する研究

IV 型コラーゲン α 鎖とアルポート症候群に関する研究を続け, アルポート症候群の病因や病態に関して臨床的に重要な報告をしている。それらの知見をもとに皮膚生検によるアルポート症候群の診断をおこなっている。また, 神戸大学と共同でこれまでは遺伝子変異が同定不能であった症例においても新しい方法を導入することにより変異同定率の向上を図っている。このような成果に基づき厚生労働省の競争的資金を獲得し, ガイドラインの作成, 疾患の啓発・診療援助に尽力している。

2) ネフローゼ症候群の原因遺伝子に関する研究

先天性・遺伝性ネフローゼ症候群の原因遺伝子解析をおこない, それらの知見を報告すると同時に, 熊本大学との共同研究により変異が同定された患者の iPS 細胞の解析を進め, 本疾患の病態解析を進めている。

3) 多発性嚢胞腎に関する研究

多発性嚢胞腎に関する基礎的研究を実施し, 病態に関して報告をしている。また, 多発性嚢胞腎診療ガイドラインの作成に参画し, 特に ARPKD についての記載を担当している。

3. 慢性腎疾患の発症・進展機序・管理に関する研究(中西浩一)

IgA 腎症を中心とした腎炎の発症・進展機序・管理に関する研究を継続的に実施している。

4. 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取りながら実施する。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。

5. 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一つであり, 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。

6. 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。

7. 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, 中西浩一)

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。

8. 同種造血細胞移植後における自己免疫疾患発症のメカニズム (浜田聡)

造血幹細胞移植後における免疫再構築の遅延は自己応答性リンパ球増殖の制御が不安定になりやすい。そこで制御性T細胞及び自己応答性リンパ球体の動態を解析し、移植後自己免疫疾患発症のメカニズムを明らかにする。

9. 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。

10. 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。

11. 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。

12. 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。

13. 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。

14. 尿中ナトリウム排泄率(Fen)による未熟児動脈管

B. 研究業績

著書

- BD17001 : 中西浩一 : 遺伝性糸球体疾患 小児腎臓病学改訂第2版. 日本小児腎臓病学会. (B)
214-217, 診断と治療社, 東京, 2017
- BD17002 : 中西浩一 : 13歳。血尿、蛋白尿。100症例に学ぶ小児診療. 日経メディカル. 063-064, (B)
日経BP社, 東京, 2017
- BD17003 : 中西浩一 : 抗糸球体基底膜抗体(抗GBM抗体)小児内科増刊号小児臨床検査のポイント 2017.「小児内科」「小児外科」編集委員会編. 392-395, 東京医学社, 東京, 2017 (B)
- BD17004 : 知念安紹 : Dandy-Walker奇形を伴ったムコ多糖症ⅢB型(Sanfilippo症候群B)の1例, (B)
ムコ多糖症症例集, クリエイトアール, 東京, 2017

原著

- OI17001: Yamamura T, Morisada N, Nozu K, Minamikawa S, Ishimori S, Toyoshima D, Ninchoji T, Yasui M, Taniguchi-Ikeda M, Morioka I, Nakanishi K, Nishio H, Iijima K. Rare renal ciliopathies in non-consanguineous families that were identified by targeted resequencing. Clin Exp Nephrol. 2017 Feb;21(1):136-142. doi: 10.1007/s10157-016-1256-x. Epub 2016 Mar 11. (A)
- OI17002: Kikunaga K, Ishikura K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamasaki Y, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Ando T, Ito S, Honda M. High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). Japanese Pediatric Survey Holding Information of NEphrotic syndrome (JP-SHINE) study of the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Clin Exp Nephrol. 2017 Aug;21(4):651-657. doi: 10.1007/s10157-016-1319-z. Epub 2016 Sep 2. (A)
- OI17003: Shima Y, Nakanishi K, Sato M, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Nozu K, Sako M, Iijima K, Suzuki H, Yoshikawa N. IgA nephropathy with presentation of nephrotic syndrome at onset in children. Pediatr Nephrol. 2017 Mar;32(3):457-465. doi: 10.1007/s00467-016-3502-6. Epub 2016 Oct 6. (A)
- OI17004: Nozu K, Nozu Y, Nakanishi K, Konomoto T, Horinouchi T, Shono A, Morisada N, (A)

- Minamikawa S, Yamamura T, Fujimura J, Nakanishi K, Ninchoji T, Kaito H, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Vorechovsky I, Iijima K. Cryptic exon activation in SLC12A3 in Gitelman syndrome. *J Hum Genet.* 2017 Feb;62(2):335-337. doi: 10.1038/jhg.2016.129. Epub 2016 Oct 27.
- OI17005: Yokota K, Nozu K, Minamikawa S, Yamamura T, Nakanishi K, Kaneda H, Hamada R, Nozu Y, Shono A, Ninchoji T, Morisada N, Ishimori S, Fujimura J, Horinouchi T, Kaito H, Nakanishi K, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Iijima K. Female X-linked Alport syndrome with somatic mosaicism. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Oct;21(5):877-883. doi:10.1007/s10157-016-1352-y. Epub 2016 Oct 31. (A)
- OI17006: Ninchoji T, Nozu K, Nakanishi K, Horinouchi T, Fujimura J, Yamamura T, Minamikawa S, Ishimori S, Nakanishi K, Yoshikawa N, Morioka I, Kaito H, Iijima K. Clinical characteristics and long-term outcome of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a single center experience. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Oct;21(5):889-894. doi: 10.1007/s10157-016-1376-3. Epub 2017 Jan 10. (A)
- OI17007: Horinouchi T, Nozu K, Kamiyoshi N, Kamei K, Togawa H, Shima Y, Urahama Y, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Fujimura J, Morioka I, Ninchoji T, Kaito H, Nakanishi K, Iijima K. Diagnostic strategy for inherited hypomagnesemia. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Dec;21(6):1003-1010. doi: 10.1007/s10157-017-1396-7. Epub 2017 Mar 1. (A)
- OI17008: Nozu K, Minamikawa S, Yamada S, Oka M, Yanagita M, Morisada N, Fujinaga S, Nagano C, Gotoh Y, Takahashi E, Morishita T, Yamamura T, Ninchoji T, Kaito H, Morioka I, Nakanishi K, Vorechovsky I, Iijima K. Characterization of contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5 in Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis. *J Hum Genet.* 2017 Jul;62(7):733-735. doi: 10.1038/jhg.2017.28. Epub 2017 Mar 9. (A)
- OI17009: Nozu K, Iijima K, Igarashi T, Yamada S, Kralovicova J, Nozu Y, Yamamura T, Minamikawa S, Morioka I, Ninchoji T, Kaito H, Nakanishi K, Vorechovsky I. A birth of bipartite exon by intragenic deletion. *Mol Genet Genomic Med.* 2017 Mar 1;5(3):287-294. doi: 10.1002/mgg3.277. eCollection 2017 May. (A)
- OI17010: Kamei K, Ishikura K, Sako M, Aya K, Tanaka R, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Ohtomo Y, Miura K, Takahashi S, Morimoto T, Kubota W, Ito S, Nakamura H, Iijima K. Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. Rituximab for Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. *Pediatr Nephrol.* 2017 Nov;32(11):2071-2078. doi: 10.1007/s00467-017-3718-0. Epub 2017 Jun 29. (A)
- OI17011: Nakanishi K, Nozu K, Hiramoto R, Minamikawa S, Yamamura T, Fujimura J, Horinouchi T, Ninchoji T, Kaito H, Morisada N, Ishimori S, Nakanishi K, Morioka I, Awano H, Matsuo M, Iijima K. A comparison of splicing assays to detect an intronic variant of the OCRL gene in Lowe syndrome. *Eur J Med Genet.* 2017 Dec;60(12):631-634. doi:10.1016/j.ejmg.2017.08.001. Epub 2017 Aug 9. (A)

- OI17012: Hama T, Nakanishi K, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N, Suzuki H. Aberrant Smad3 phosphoisoforms in cyst-lining epithelial cells in the cpk mouse, a model of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Dec 1;313(6):F1223–F1231. doi: 10.1152/ajprenal.00697.2016. Epub 2017 Sep 6. (A)
- OI17013: Yamamura T, Nozu K, Miyoshi Y, Nakanishi K, Fujimura J, Horinouchi T, Minamikawa S, Mori N, Fujimaru R, Nakanishi K, Ninchoji T, Kaito H, Mariko TI, Morioka I, Matsuo M, Iijima K. An in vitro splicing assay reveals the pathogenicity of a novel intronic variant in ATP6V0A4 for autosomal recessive distal renal tubular acidosis. *BMC Nephrol*. 2017 Dec 4;18(1):353. doi: 10.1186/s12882-017-0774-4. (A)
- OI17014: Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, Nozu Y, Ye MJ, Shono A, Yamanouchi S, Minamikawa S, Morisada N, Nakanishi K, Shima Y, Yoshikawa N, Ninchoji T, Morioka I, Kaito H, Iijima K. Natural History and Genotype–Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2017 May 4;2(5):850–855. doi:10.1016/j.ekir.2017.04.011. eCollection 2017 Sep. (A)
- OI17015: Chinen Y, Nakamura S, Ganaha A, Hayashi S, Inazawa J, Yanagi K, Nakanishi K, Kaname T, Naritomi K. Mild prominence of the Sylvian fissure in a Bainbridge–Ropers syndrome patient with a novel frameshift variant in ASXL3. *Clin Case Rep*. 2017 Dec 28;6(2):330–336. doi: 10.1002/ccr3.1361. eCollection 2018 Feb. (A)
- OI1716: Hamada S, Miyamoto J, Oshiro T, Yagi T, Kiyuna S, Uehara T, Matsuda T, Higa T, Hyakuna N, Nakanishi K. Possible involvement of IL-6-producing tissue-resident macrophages in early-onset pericardial effusion pathogenesis after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jun;65(6):e26982. doi: 10.1002/pbc.26982. (A)
- OI1717: Chinen Y, Nakamura S, Yoshida T, Maruyama H, Nakamura K. A new mutation found in newborn screening for Fabry disease evaluated by plasma globotriaosylsphingosine levels. *Hum Genome Var* 4: 17002, 2017. (A)
- OI1718: Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K, Sakamoto O, Tashiro K, Inokuchi T, Nakanishi K. Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, L-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 11: 2–5. 2017. (A)
- OI1719: Ganaha A, Kaname T, Shinjou A, Chinen Y, Yanagi K, Higa T, Kondo S, Suzuki M. Progressive macrothrombocytopenia and hearing loss in a large family with DIAPH1 related disease. *Am J Med Genet A* 173: 2826–2830, 2017. (A)
- OI1720: Hayashi S, Uehara DT, Tanimoto K, Mizuno S, Chinen Y, Fukumura S, Takanashi JJ, Osaka H, Okamoto N, Inazawa J. Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and (A)

microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). PLoS One 12: e0181791, 2017.

- OI1721: Hamada S, Caballero-Benitez A, Duran KL, Stevens AM, Spies T, Groh V. Soluble MICB in Plasma and Urine Explains Population Expansions of NKG2D(+)CD4 T Cells Inpatients with Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. Open J Immunol. 2017 Mar;7(1):1-17. doi: 10.4236/oji.2017.71001. (A)
- OI1722: Kinjo N, Hamada K, Jirayama C, Shimizu M. Role of plasma exchange, leukocytapheresis, and plasma diafiltration in management of refractory macrophage activation syndrome. J Clin Apher. Doi: 10.1002/jca.21570. Epub 2017 Jul 21 (A)
- OI1723: Nakano N, Mori M, Umebayashi H, Iwata N, Kobayashi N, Masunaga K, Imagawa T, Murata T, Kinjo N, Nagai K, Mioyoshi M, Takei S, Yokota S, Ishii E. Characteristics and outcome of intractable vasculitis syndrome in children: Nation-wide survey in Japan. Mod Rheumatol. doi: 10.1080/14397595.2017.1404700. Epub 2017 Dec 8. (A)

症例報告

- CI17001: Okamoto M, Yokoyama N, Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N. Crescentic IgA nephropathy in a child: Effect of a new combination therapy. Pediatr Int. 2017 Apr;59(4):501-503. doi: 10.1111/ped.13225. Epub 2017 Feb 28. No abstract available. (A)
- CI17002: Hirabayashi S, Seki M, Hasegawa D, Kato M, Hyakuna N, Shuo T, Kimura S, Yoshida K, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kiyokawa N, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Manabe A. Constitutional abnormalities of IDH1 combined with secondary mutations predispose a patient with Maffucci syndrome to acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2017 Dec;64(12). doi: 10.1002/pbc.26647. (A)
- CD17003: 大城登喜子, 浜田聡, 知念安紹, 屋亘孟, 宮本二郎, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 百名伸之. 胎児水腫にて発症した Pearson 症候群. 日本小児科学会雑誌 121:1555-1559, 2017. (B)

総説

- RD17001: 中西浩一: ADPKD/ARPKD. 腎臓内科・泌尿器科, 6(3):260-266, 2017 (B)
- RD17002: 中西浩一: エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン 2014. 小児科臨床, 70(6):846-850, 2017 (B)
- RD17003: 中西浩一: 尿検査 血液検査による腎機能検査. 小児外科 49(9):872-87, 2017 (B)
- RD17004: 中西浩一: 多発性嚢胞腎 小児腎臓病-新たな針路. 小児内科 49(4):542-545, 2017. 04 (B)
- RD17005: 中西浩一: 腎・泌尿器疾患 生殖器疾患 IgA 腎症 小児科ケースカンファレンス. 小児科診療, 80:327-330, 2017. 04 (B)
- RD17006: 中西浩一: 臨床経過 急性発症の特徴 IgA 腎症 update. 腎と透析, 82(4):538-542, (B)

2017. 04
- RD17007: 中西浩一: マイクロ RNA による多発性嚢胞腎疾患特異的治療の検討. 発達腎研究会誌, 25(1):34-36, 2017. 4 (B)
- RD17008: 中西浩一: 泌尿器・腎疾患 エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン 2014 ここがポイント-小児診療ガイドラインの使い方. 小児科臨床, 70(6):846-850, 2017. 06 (B)
- RD17009: 中西浩一: 自己抗体検査 臓器特異的自己抗体 抗糸球体基底膜抗体(抗 GBM 抗体) 小児臨床検査のポイント 2017. 小児内科, 49 増刊:392-395, 2017. 11 (B)
- RD17010: 中西浩一: 各種疾患の移行医療 現状と課題 ADPKD/ARPKD. 腎臓内科・泌尿器科, 6(3):260-266, 2017. 9 (B)

国際学会発表

- PI17001: Concurrent Session 2.2 Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Outcome of CAKUT. 口頭 Nakanishi K. 13th Asian Congress of Pediatric Nephrology in conjunction with the 39th Malaysian Paediatric Association Annual Congress Incorporating the 2nd IPNA/AsPNA Junior Masterclass, Shangri-La Hotel Kuala Lumpur, Malaysia. 6th October 2017.
- PI17002: Concurrent Session 1.8 Acute Glomerulonephritis: Henoch Schonlein Purpura. 口頭 Nakanishi K. 13th Asian Congress of Pediatric Nephrology in conjunction with the 39th Malaysian Paediatric Association Annual Congress Incorporating the 2nd IPNA/AsPNA Junior Masterclass, Shangri-La Hotel Kuala Lumpur, Malaysia. 7th October 2017
- PI17003: Norishige Yoshikawa, Yuko Shima, Masashi Sato, Hama Taketsugu, Hironobu Mukaiyam, Hiroko Togawa, Hiroyuki Suzuki, Hiroshi Kaito, Kandai Nozu, Kazumoto Iijima, Koichi Nakanishi. New combination therapy with prednisolone (PSL), mizoribine and Lisinopril for severe childhood IgA nephropathy (IGAN). 50th Anniversary Meeting of European Society for Paediatric Nephrology. September 06, 2017 to September 09, 2017 Glasgow, UK
- PI17004: Tomohiko Yamamura, Kandai Nozu, Junya Fujimura, Tomoko Horinouchi, Keita Nakanishi, Shogo Minamikawa, Akemi Shono, Takeshi Ninchoji, Hiroshi Kaito, Yuko Shima, Koichi Nakanishi, Kazumoto Iijima. A comprehensive diagnosis by targeted sequencing for clinically suspected Alport syndrome patients in Japan. 13th Asian Congress of Pediatric Nephrology in conjunction with the 39th Malaysian Paediatric Association Annual Congress Incorporating the 2nd IPNA/AsPNA Junior Masterclass, Shangri-La Hotel Kuala Lumpur, Malaysia. 5-7th October 2017
- PI17005: Taketsugu Hama, Yu Tanaka, Masashi Sato, Hironobu Mukaiyama, Hiroko Togawa, Yuko Shima, Hiroyuki Suzuki, Koichi Nakanishi, Norishige Yoshikawa. Urine Biomarkers' Efficacy as a Disease-Activity Parameter for Children with IgA Nephropathy. 50th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. 2017. 11
- PI17006: Tomohiko Yamamura, Kandai Nozu, Keita Nakanishi, Junya Fujimura, Shogo Minamikawa, Hiroaki Ueda, Rika Fujimaru, Yuko Shima, Koichi Nakanishi, Hiroshi

Kaito, Kazumoto Iijima • Functional Splicing Analysis in an Infantile Case of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Digenic Mutations in C3 and MCP Genes • 50th Annual Meeting of the American Society of Nephrology • 2017.11

PI17007: Keita Nakanishi, Kandai Nozu, Junya Fujimura, Shogo Minamikawa, Tomohiko Yamamura, Hiroshi Kaito, Yuko Shima, Koichi Nakanishi, Kazumoto Iijima • The Comprehensive Gene Screening for Congenital, Infantile, and Steroid Resistant Nephrotic Syndrome in Japan • 50th Annual Meeting of the American Society of Nephrology • 2017.11

国内学会発表

- PD17001 : 藤村 順也, 忍頂寺 毅史, 中西 啓太, 山村 智彦, 南川 将吾, 貝藤 裕史, 野津 寛大, 中西 浩一, 吉川 徳茂, 飯島 一誠: 下痢関連溶血性尿毒症症候群(D+HUS)の急性期経過と予後. 日本小児科学会雑誌, 121(2):235, 2017.02
- PD17002 : 島 友子, 中西 浩一, 佐藤 匡, 浜 武継, 向山 弘展, 戸川 寛子, 貝藤 裕史, 野津 寛大, 田中 亮二郎, 飯島 一誠, 吉川 徳茂: 小児 IgA 腎症における糸球体毛細管係蹄 (cap) IgA 沈着の臨床病理学的検討. 日本腎臓学会誌, 59(3):251, 2017.04
- PD17003 : 亀井 宏一, 石倉 健司, 佐古 まゆみ, 綾 邦彦, 田中 亮二郎, 野津 寛大, 貝藤 裕史, 中西 浩一, 大友 義之, 三浦 健一郎, 高橋 昌里, 森本 哲司, 久保田 亘, 伊藤 秀一, 飯島 一誠, RCRNS study group: 医師主導治験でリツキシマブの投与を行った小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者の長期予後. 日本腎臓学会誌, 59(3):252, 2017.04
- PD17004 : 南川 将吾, 野津 寛大, 中西 啓太, 藤村 順也, 堀之内 智子, 山村 智彦, 忍頂寺 毅史, 島 友子, 中西 浩一, 服部 益治, 神田 杏子, 田中 亮二郎, 飯島 一誠: 女性 Dent 病における遺伝学的背景. 日本腎臓学会誌, 59(3):257, 2017.04
- PD17005 : 辻本 弘, 島 友子, 神波 信次, 中西 浩一, 鈴木 啓之, 星野 顕宏, 岡野 翼, 金兼 弘和: 血球貪食症候群が XIAP 欠損症の診断契機となった難治性炎症性腸疾患の 1 例. : 日本小児血液・がん学会雑誌, 54(1):59, 2017.04
- PD17006 : 藤村 順也, 忍頂寺 毅史, 中西 啓太, 堀之内 智子, 山村 智彦, 南川 将吾, 貝藤 裕史, 野津 寛大, 中西 浩一, 吉川 徳茂, 飯島 一誠: IgA 腎症軽症例における降圧薬治療不応例に関する臨床病理学的検討. 日本小児腎臓病学会雑誌, 30 巻 1Suppl:153, 2017.05
- PD17007 : 中西 啓太, 野津 寛大, 藤村 順也, 堀之内 智子, 山村 智彦, 南川 将吾, 忍頂寺 毅史, 貝藤 裕史, 島 友子, 中西 浩一, 飯島 一誠: 先天性ネフローゼ症候群/乳児ネフローゼ症候群およびステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における網羅的遺伝子診断体制の構築. 日本小児腎臓病学会雑誌, 30 巻 1Suppl:181, 2017.05
- PD17008 : 山村 智彦, 野津 寛大, 久富 隆太郎, 上田 博章, 藤丸 季可, 藤村 順也, 堀之内 智子, 中西 啓太, 南川 将吾, 庄野 朱美, 忍頂寺 毅史, 貝藤 裕史, 中西 浩一, 飯島 一誠: minigene を用いた遺伝性腎疾患における pathogenic splicing variant の同定. 日本小児腎臓病学会雑誌, 30 巻 1Suppl:211, 2017.05
- PD17009 : 高尾 政輝, 島 友子, 佐藤 匡, 中西 浩一, 鈴木 啓之, 中尾 幸子, 重里 敏子: 短距離走後運動後急性腎不全を呈した腎性低尿酸血症の 1 例. 日本小児科学会雑誌,

121(8):1419, 2017.08

- PD17010 : 島 友子, 佐藤 匡, 中西 浩一, 吉川 徳茂: カルペリチドにより利尿が得られた巣状分節性糸球体硬化症の1例. 日本小児科学会雑誌, 121(8):1414, 2017.8
- PD17011 : 島 友子, 佐藤 匡, 中西 浩一, 渡邊 高士, 三谷 泰之, 位田 忍: 蛋白漏出性胃腸症を呈した好酸球性胃腸炎の1例. 日本小児科学会雑誌, 121(8):1411-1412, 2017.08
- PD17012 : 安木 大地, 浜田 和弥, 金城 紀子, 中西 浩一: 小児期発症の原発性中枢性血管炎2例の長期予後. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 27回 Page90, 2017.10
- PD17013 : 水谷 亮, 齊藤 真人, 西野 智彦, 掛川 大輔, 櫻谷 浩志, 櫻井 俊輔, 藤永 周一郎, 野津 寛大, 中西 浩一: 無症候性蛋白尿で発見された末期腎不全に移行した、INF2 遺伝子変異による FSGS の男児例. 日本小児 PD・HD 研究会雑誌, 29 巻 Page31, 2017.10
- PD17014 : 中西浩一. 琉球大学赴任に際して. 琉球医学会 第173回例会. 沖縄 琉球大学, 2017.4.25
- PD17015 : 中西浩一. 特発性ネフローゼ症候群~From Bedside to Evidence~第52回日本小児腎臓病学会学術集会ランチョンセミナー2. 東京, 2017.6.1
- PD17016 : 中西浩一. ARPKD の病態解析. 沖縄感染免疫シンポジウム2017. 沖縄 琉球大学, 2017.7.11
- PD17017 : 中西浩一. 小児腎臓病の研究、過去・現在・未来. 第31回九州小児ネフロロジー研究会 Short Lecture I. 教育講演. 玄海ロイヤルホテル 福岡県宗像市, 2017.07.22-23
- PD17018 : 中西浩一. 小児 IgA 腎症のエビデンスに基づく治療と最近の知見. 第89回沖縄小児科学会. 特別講演. 沖縄, 2017.09.10
- PD17019 : 中西浩一. 小児 IgA 腎症の治療と最近の知見 第143回熊本小児科学会. 特別講演. 熊本, 2017.09.24
- PD17020 : 中西浩一. 小児腎臓病. やまびこ会. 豊見城中央病院, 2017.10.19.
- PD17021 : 中西浩一. こどもの腎臓の病気. 沖縄小児科学会市民公開講座沖縄県立博物館・美術館博物館講座室. 沖縄, 2017.10.21
- PD17022 : 中西浩一. 小児腎臓病. 院内研修会宮古病院. 沖縄, 2017.11.28
- PD17023 : 中西浩一. エビデンスに基づく小児ネフローゼ症候群の治療. 第79回佐賀小児科地方会. 教育講演. 佐賀, 2017.12.9
- PD17024 : 中西浩一. 小児の腎臓病と検尿. 沖縄県小児科医会研修会. 沖縄, 2017.12.13
- PD17025 : Nobuyuki Hyakuna, Yoshiko Hashii, Hiroyuki Ishida, Katsutsugu Umeda, Yoshiyuki Takahashi, Masayuki Nagasawa, Hiromasa Yabe, Yozo Nakazawa, Katsuyoshi Koh, Hiroaki Goto, Hiroyuki Fujisaki, Kimikazu Matsumoto1, Harumi Kakuda, Michihiro Yano, Akio Tawa, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Souichi Adachi, Koji Kato. Retrospective analysis of high-risk childhood acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in AML-05 clinical trial. 日本小児血液・がん学会, 2017年, 松山
- PD17026 : 知念 安紹, 仲村 貞郎, 要 匡, 中西 浩一. CACT 欠損症児のカルニチン静注による

- バイオマーカー変化. 第 59 回日本先天代謝異常学会 2017, 10. 川越市
- PD17027 : 知念 安紹. 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)の概要 沖縄県宮古島の状況 第 66 回日本農村医学会学術集会 2017, 9. 宜野湾市
- PD17028 : 知念 安紹, 我那覇 章, 當間 隆也, 仲村 貞郎, 知念 行子, 大橋 容子, 松岡 孝, 山下 薫, 大畑 尚子, 真喜屋 智子, 泉川 良範, 當山 潤, 中西 浩一, 要 匡, 成富 研二. 沖縄県 IRUD-P(小児希少・未診断疾患イニシアチブ)体制について. 第 123 回沖縄県医師会医学会総会 2017, 6. 南風原町
- PD17029 : Chinen Y, Nakamura S, Ganaha A, Hayashi S, Inazawa J, Yanagi K, Nakanishi I, Kaname T, and Naritomi K. Mild prominence of the Sylvian fissure in a Bainbridge-Ropers syndrome patient with a novel frameshift variant in ASXL3. 第 62 回人類遺伝学会学術集会 2017, 11. 神戸市
- PD17030 : 浜田和弥, 金城紀子. 小児期発症ベーチェット病 4 例についての臨床的検討. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017, 4 福岡
- PD17031 : 浜田和弥, 金城紀子, 中西浩一. 小児期発症の慢性動脈閉塞性血管障害を呈した男児の長期予後. 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2017, 10 京都
- PD17032 : 浜田和弥, 宮城拓也. 毛孔性紅色粗糠疹に合併した難治性アトピー性皮膚炎に対してオマリズマブを使用した 1 例. 第 54 回日本小児アレルギー学会学術集会 2017. 11 栃木
- PD17033 : 仲村貞郎. 脳室拡大を呈した大田原症候群の乳児例. 第 102 回沖縄小児神経研究会 2017, 5 沖縄
- PD17034 : 仲村貞郎, 浜田有為子, 知念安紹. ケトン食療法および Vigabatrin が有効であった高血圧を伴った mid-aortic syndrome における West 症候群の一例. 第 60 回日本小児神経学会総会・学術集会 2017, 6 大阪
- PD17035 : 仲村貞郎 知念安紹 中西浩一. 四肢の脱力と哺乳不良を呈した 3 ヶ月男児 2017, 7 沖縄
- PD17036 : 仲村貞郎 金城優美 當山真紀 浜田有為子 名嘉山賀子 譜久原夏 浜田和弥 兼次拓也 金城紀子 知念安紹 中西浩一. 嚥下、消化管機能不全を主体に退行をきたす 17 歳の 1 例 2017, 11 沖縄
- PD17037 : 當山真紀 中西浩一 飯田展弘 呉屋英樹 吉田朝秀. 先天性リンパ腫の 3 例に対する越婢加朮湯の使用経験. 第 90 回沖縄小児科学会 2017, 12
- PD17038 : 吉田朝秀. OPeN(沖縄県周産期情報ネットワーク)をもちいた周産期患者搬送状況の解析. 第 88 回沖縄小児科学会 2017, 3
- PD17039 : 當山真紀 中西浩一 飯田展弘 呉屋英樹 吉田朝秀 佐辺直也. 出生直後に ECMO 導入し救命した両側横隔膜弛緩症の一例. 第 89 回沖縄小児科学会 2017, 9

その他の刊行物

- MD17001: 中西浩一: ARPKD:疾患概念・定義、診断、疫学・予後、治療、エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) . 診療ガイドライン 2017, 65-78, 2017

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. functional MRI を用いた聴覚、前庭覚、味覚、嚥下機能、喉頭機能の研究(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臨床上重要である。Functional MRI 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 functional MRI 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)で、本研究に同意を得られたヒトである。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 室で行う。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行っている。喉頭機能に関しては痙攣性発声障害、心因性音声障害、嚥下機能に関しては健常者、嚥下障害例の安静時脳機能、発声時・嚥下時脳機能について解析を進めている。さらに、頸部電気刺激、深部脳 DC 刺激による治療法の開発に取り組んでいる。この研究は科学研究費(基盤 C)より助成を受け実施した。さらに平成 30 年から新たに基盤 C を獲得した。

2. 脳機能画像を用いた顔面神経麻痺の中枢制御機構の解明と新規リハビリテーション開発(喜瀬乗基、喜友名朝則、平塚宗久、鈴木幹男)

末梢性顔面神経麻痺(Facial Palsy: FP)は自然治癒傾向があるが、高度麻痺が生じた場合、麻痺の残存や病的共同運動が生じやすいことが知られている。薬物治療や顔面神経減荷術などの手術治療と並び、リハビリテーションも病的共同運動が生じないようにするため

に重要であるが、FP 時の顔面運動の中枢制御機構やリハビリテーションによる脳活動の変化については報告が少なく、FP リハビリテーションは経験則により実施されているのが現状である。また、高度麻痺が残存する場合には、舌下神経-顔面神経吻合術が FP の動的再建手術として行われ、顔面表情筋が顔面神経と舌下神経の二重支配を受けることが動物実験で証明されている。動的再建術後では、リハビリテーションが機能回復に重要であるが、リハビリテーションの効果を脳活動から裏付ける研究は未だ無い。

本研究では、機能的核磁気共鳴画像(functional MRI:fMRI)を用いて、FP 症例の脳活動を検討することによって、顔面運動の中枢制御機構とリハビリテーションの治療効果を脳機能面から明らかにし、より有効なリハビリテーション法を新規開発することを目的としている。

左急性 FP15 例と健常人 15 例を対象とした解析では、健側(右)の脳感覚運動野に強い賦活が認められたが、その一方で、麻痺側(左)の一次運動野および健側(右)の小脳では賦活が減少していた。このことから、末梢性顔面神経麻痺の急性期には、健側の脳運動皮質においては興奮性制御が生じ、麻痺側の脳運動皮質および健側の小脳に対しては抑制性制御が生じている可能性が示唆された。今後は右急性 FP 例、慢性期 FP 例での検討を順次行っていく予定である。科学研究費(若手 B)を獲得し実施中である。

3. 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。また頭頸部癌細胞株あるいは組織における LOX-1 の発現解析を行った。今後は LOX-1 発現と頭頸部癌患者の臨床的特徴、予後との相関について検討する予定である。本研究の申請により平成 26 年度から 29 年度の期間、科学研究費(基盤 C)を獲得した。

4. DNA 修復酵素の遺伝子多型による頭頸部癌の治療効果・予後予測(平川仁, 池上太郎, 鈴木幹男)

頭頸部癌は外表に近く発生し、摂食・嚥下、音声コミュニケーション、嗅覚、味覚、形態に障害を生じ QOL 低下を来す。これまで、生存率や治療への反応は、多数例を用いて解析されてきたが、症例ごとに反応大きく異なるため、頭頸部癌治療を決定するにあたり、症例ごとの治療効果や予後予測は Precision Medicine として重要である。しかし現在、頭頸部癌の予後予測因子として HPV 関連癌以外に明確なものはない。そこで頭頸部癌症例、頭頸部癌を持たないコントロール症例から得た genomic DNA を用いて、DNA 修復酵素の多型遺伝子を調べ、治療効果・予後予測因子となるかを調査している。

2013 年 1 月から 2017 年 6 月までに琉球大学医学部耳鼻咽喉科を受診し治療を行った 280 人を対象とした。うち男性 249 例女性 31 例で年齢は中央値 67 歳(38-91 歳)であり対象疾患は喉頭癌 80 例、中咽頭癌 83 例、下咽頭癌 117 例であった。肺癌などにおいて化学療法の治療効果と相関があると報告されている ERCC1, XRCC1 の DNA 修復酵素の遺伝子多型について調べた。まず患者の血液検体から Buffer coat 採取し、DNA を抽出した。ERCC1 遺伝子と XRCC1 遺伝子を PCR 法で増幅し、続いて ERCC1 遺伝子は制限酵素 *Mbo*II, XRCC1 遺伝子は *Msp*I 処理を行い、各遺伝子の多型を調べた。ERCC1 遺伝子について C/C, C/A, A/A 頻度が喉頭癌ではそれぞれ 75%, 21%, 4%, 中咽頭癌では 65%, 33%, 2%, 下咽頭癌では 69%, 25%, 6%であった。一方、XRCC1 遺伝子については wild

type(wt), hetero, mutant (mt) 頻度が喉頭癌ではそれぞれ 42%, 48%, 10%, 中咽頭癌では 40%, 47%, 13%, 下咽頭癌では 52%, 42%, 6%であった。以上の結果から、頭頸部癌における DNA 修復酵素の遺伝子の多型頻度は腫瘍部位に関わらず同程度と考えられた。疾患予後との関連では、ERCC1 遺伝子の C/C 群は他の多型群に比べて予後が良い傾向にあり、予後予測に有用である可能性が示唆された。一方で XRCC1 遺伝子では生存曲線に差は認められなかった。症例を増やし一次治療への反応、予後との相関を明らかにする予定である。本研究は科学研究費(基盤研究 C)の助成を受け実施している。

5. 頭頸部癌罹患率が高い沖縄での飲酒・喫煙に関する遺伝子多型の解析(山下懐, 池上太郎, 鈴木幹男)

頭頸部癌の約 80%は飲酒、喫煙に関連し発症すると推定され、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である。アルコールやたばこに含まれる有害物質の代謝に関連する遺伝子には多型が報告されており、多型ではコードする酵素に活性差が見られる。欧米人、アフリカ人ではアルコール代謝に関連する遺伝子多型頻度は極めて少ない。一方、アジア人ではアルコール代謝遺伝子多型頻度が高く、多型による食道癌、下咽頭癌の発症リスクに差があることが明らかになっている。アルコール飲酒者では、同時に喫煙することが多く、たばこ代謝関連遺伝子多型との関連の解析が必要であるが、具体的な飲酒量や喫煙量とこれらの遺伝子多型の関連を調査した報告はなかった。

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。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, $p=0.017$)。さらに、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判明した。すなわちこれらの遺伝子多型が発癌に関係する生活習慣(飲酒, 喫煙)の感受性に関与し, 喉頭癌, 下咽頭癌が発症すると示唆された。一方, 予後との関連は認めなかった。沖縄では, 下咽頭癌の罹病率が他府県よりも高い。日本の他地域から報告されている遺伝子多型と比較すると, 今回のデータでは *ADH1B**1/*1, *ALDH2**1/*2 の遺伝子多型頻度が多く, 飲酒の影響を受けやすいと思われる。一方, *CYP1A1*, *GST* などでは沖縄, 国内外で大きな差は見られなかった。本データは県内での癌予防啓発に広く活用できると考えている。H27年度獲得した科学研究費(基盤C)により実施した。

6. 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(ターゲットリシーケンス, 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ス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。

これまでの研究を引き続き症例を蓄積している。蓄積したサンプルは先端医療センターのゲノムバンクへ登録予定である。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。

世界で3例目となる DIAPH1-RD など希少疾患が本解析により明らかになり, 国際誌に掲載された。この研究の一部は科学研究費(基盤C)より助成を受け行い実施した。

7. 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。この研究は科学研究費(基盤C)から助成を受け, 癌腫を広げ継続実施している。

8. 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きているが, 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(5mm以下)を検出できないという問題点がある。最近, 癌組織で特異的に蛍光を発する試薬プロテオグリーン(gGlu-HMRG)が開発された。プロテオグリーンは, 多くの癌細胞で発現が亢進している γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)の酵素反応を標的とする試薬で, 癌組織にスプレー後5分ほどで癌部が緑色の蛍光を発する。プロテオグリーンは, 癌細胞自体が蛍光を発するため, 1mm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。またそれと並行して GGT の免疫染色を行い, 癌細胞の GGT の特異的発現を解析している。さらに質量分析法を用いて, 頭頸部癌辺縁で発現するタンパクを解析し蛍光プローブの開発につなげる予定である。本研究は科学研究費(挑戦的萌芽)の助成を受けて実施している。

9. 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)

頭頸部癌の約30%にヒトパピローマウイルス(HPV)が感染していることが明らかになっている。実際に発癌機構に關与するHPV感染はこれよりも頻度が低いが、中咽頭癌ではHPV関連癌が増加し、欧米では既に子宮頸癌よりも中咽頭癌の罹患率・死亡率が高くなっている。中咽頭の中でも、扁桃癌は既に90%以上がHPV関連癌であり性行動の多様化とともに罹患率が経年増加を続けている。HPV関連頭頸部癌では、従来のアルコール・喫煙型の頭頸部癌と比較して、若年発症、飲酒・喫煙量が少ない特徴がある。放射線治療に良好な反応を示すが、生涯にわたり味覚低下、嚥下障害、各種神経麻痺、下顎骨壊死など放射線治療関連後発障害に苦しむことが多い。そこで、De-escalation治療として、HPV関連頭頸部癌に対する樹状細胞(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や臨床研究へ発展させてゆく予定である。なお本研究

の助成には、科学研究費を2014~2016年度(若手B)、2017年~(基盤C)受けて研究を継続している。

10. HPV関連頭頸部癌に対する新規分子標的薬の開発(近藤俊輔, 上原貴行)

HPV関連癌は予後が良好であり、2017年AJCC第8版では中咽頭癌はHPV関連癌、非関連癌でStage分類が変更されている。当科ではHPV関連癌の5年粗生存率は93.6%、非関連癌では52.6%であった。予後がよいHPV関連癌では、治療関連副作用やその治療後の晩期副作用を低下させるために、de-escalation治療開発が必要である。本研究ではHPV関連癌と非関連癌で活性化している経路の相違を見つけることで、よりHPV関連癌に特異的な治療を開発することを目的とした。2016年度の研究にて癌細胞株を用いてmTOR系において高リスク型HPV陽性癌細胞株と高リスク型HPV陰性癌細胞株に遺伝子発現およびタンパク発現に相違を認めた。さらにmTOR系阻害剤使用において両細胞群において増殖に差を認めた。2017年度は増殖を阻害している要因を検討するためにフローサイトメトリーを用いてアポトーシスや細胞周期解析を行い、検討を行った。その結果、細胞周期解析にて両細胞群間での阻害剤下で差を認めた。また同時に琉球大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座にて保存している中咽頭癌検体にて(倫理審査を通し同意を得られたもの)細胞研究で同定したターゲットに関してReal Time PCRを用いて遺伝子発現を評価した。高リスク型HPV陽性中咽頭癌群と陰性群での発現差の統計的解析を現在進めている。また治療反応性との関連を調査予定である。科学研究費(若手B)を獲得し実施中である。

11. 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。Senescence の解析、ウイルス機能解析、腫瘍組織の遺伝子変異解析を進め、癌化のマーカーとなるか検討中である。科学研究費(基盤 C)を 2015-17 年の間、獲得し研究を行った。

12. 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, 安慶名信也, 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ている。1)ウイルス感染: HPV の transcriptionally active infection は, p16 免疫染色と PCR/DNA *in situ* hybridization を行うことが最も良いことを各癌腫で検討し論文投稿中である。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, 症例をリクルートし継続している。2015 年から科学研究費(基盤 C)を獲得し研究継続している。

B. 研究業績

原著

- OI17001: Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(sup565):S38-S43. doi: 10.1080/00016489.2017.1297539. Epub 2017 Apr 1. (A)
- OI17002: Umesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(sup565):S17-S23. doi: 10.1080/00016489.2017.1297898. Epub 2017 Apr 1. (A)
- OI17003: Matsuda H, Sakamoto K, Matsumura T, Saito S, Shindo S, Fukushima K, Nishio SY, (A)

- Kitoh R, Shibasaki O, Ito A, Araki R, Usami SI, Suzuki M, Ogawa K, Hasegawa T, Hagiwara Y, Kase Y, Ikezono T. A nationwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(sup565):S53-S59. doi: 10.1080/00016489.2017.1300940. Epub 2017 Apr 3.
- OI17004: Wada T, Sano H, Nishio SY, Kitoh R, Ikezono T, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Hara A, Usami SI. Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(sup565):S48-S52. doi: 10.1080/00016489.2017.1297899. Epub 2017 Apr 10. Review. (A)
- OI17005: Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(sup565):S8-S16. doi: 10.1080/00016489.2017.1297537. Epub 2017 Apr 10. (A)
- OI17006: Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, Fukuda S, Nishio SY, Kitoh R, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nishizaki K, Ogawa K, Sano H, Sato H, Sone M, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(sup565):S44-S47. doi: 10.1080/00016489.2017.1290826. Epub 2017 Mar 24. (A)
- OI17007: Okada M, Hato N, Nishio SY, Kitoh R, Ogawa K, Kanzaki S, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI: The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(sup565):S30-S33. doi: 10.1080/00016489.2017.1296970. Epub 2017 Mar 31. (A)
- OI17008: Maeda H, Yamashiro T, Yamashita Y, Hirakawa H, Agena S, Uehara T, Matayoshi S, Suzuki M. Lymphoepithelial carcinoma in parotid gland related to EBV infection: A case report. *Auris Nasus Larynx.* 2018 Feb;45(1): 170-174, doi: 10.1016/j.anl.2016.12.010. Epub 2017 Jan 27. (A)
- OI17009: Miura K, Hirakawa H, Uemura H, Yoshimoto S, Shiotani A, Sugasawa M, Homma A, Yokoyama J, Tsukahara K, Yoshizaki T, Yatabe Y, Matsuo K, Ohkura Y, Kosuda S, Hasegawa Y. Sentinel node biopsy for oral cancer: A prospective multicenter Phase (A)

- II trial. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Jun;44(3): 319-326, doi: 10.1016/j.anl.2016.07.008. Epub 2016 Aug 3.
- OI17010: Ganaha A, Kaname T, Shinjou A, Chinen Y, Yanagi K, Higa T, Kondo S, Suzuki M. (A)
Progressive macrothrombocytopenia and hearing loss in a large family with DIAPH1 related disease. *Am J Med Genet A*. 2017 Oct;173(10):2826-2830, doi: 10.1002/ajmg.a.38411. Epub 2017 Aug 16.
- OI17011: Deng Z, Ikegami T, Kiyuna A, Zhang C, Zhang T, Matayoshi S, Uehara T, Maeda H, Suzuki M, Ganaha A. (A)
Methylation of CpG sites in the upstream regulatory region, physical status and mRNA expression of HPV-6 in adult-onset laryngeal papilloma. *Oncotarget*. 2017 Aug 3;8(49):85368-85377, doi: 10.18632/oncotarget.19898. eCollection 2017 Oct 17.
- OI17012: Kiyuna A, Kise N, Hiratsuka M, Kondo S, Uehara T, Maeda H, Ganaha A, Suzuki M. (A)
Brain Activity in Patients With Adductor Spasmodic Dysphonia Detected by Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Voice*. 2017 May;31(3):379.e1-379.e11. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.09.018. Epub 2016 Oct 13.
- OI17013: Hirakawa H, Hanai N, Suzuki H, Nishikawa D, Matayoshi S, Hasegawa Y, Suzuki M. (A)
Prognostic importance of pathological response to neoadjuvant chemotherapy followed by definitive surgery in advanced oral squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 Nov 1;47(11): 1038-1046, doi: 10.1093/jjco/hyx097.
- OI17014: Hasegawa Y, Goto M, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H. (A)
Predictive biomarkers for combined chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in oro- and hypopharyngeal cancers. *Mol Clin Oncol*. 2018 Feb;8(2):378-386. doi: 10.3892/mco.2017.1521. Epub 2017 Nov 29.
- OD17001: 山城拓也, 真栄田裕行, 又吉宣, 安慶名信也, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: 頭頸部臓器への同時性多発転移が見られた胃癌の1例. *耳鼻と臨床* 63: 25-31, 2017. (B)
- OD17002: 真栄田裕行: 甲状腺未分化癌の経過—個別化治療指針の妥当性—. *日本気管食道科学会会報* 68: 396-402, 2017. (B)
- OD17003: 山城拓也, 真栄田裕行, 又吉宣, 安慶名信也, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: 吸気時呼吸困難を呈した代償性舌扁桃肥大例. *耳鼻咽喉科臨床* 110: 113-117, 2017. (B)
- OD17004: 真栄田裕行, 仲宗根和究, 又吉宣, 安慶名信也, 上里迅, 金城秀俊, 饒波正史, 鈴木幹男: 中咽頭に発生した高悪性度粘表皮癌の治療例. *耳鼻と臨床* 63: 157-164, 2017. (B)
- OD17005: 真栄田裕行, 安慶名信也, 金城秀俊, 上里迅, 平川仁, 鈴木幹男: 甲状腺未分化癌の経過—個別化治療指針の妥当性—. *日本気管食道科学会会報* 68: 396-402, 2017. (B)

症例報告

- CI17001: Maeda H: How to Treat Sweat Gland Adenocarcinoma of the Eyelid: Case Report. (A)
Head and Neck Cancer Research 2: 2, 2017.
- CI17002: Ganaha A, Tono T, Kaname T, Yanagi K, Higa T, Kondo S, Maeda H, Suzuki M: (A)
Suprameatal Cochlear Implantation in a CHARGE Patient With a Novel CHD7 Variant and KALLMANN Syndrome Phenotype: A Case Report. *Otol Neurotol* 38: 990-995, 2017.

- CD17001: 山下懐, 比嘉朋代, 饒波正史, 鈴木幹男: PR3-ANCA 上昇を伴った潰瘍性大腸炎に関連し高度鼻腔粘膜腫脹をきたした一例. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー 35: 241-243, 2017. (B)
- CD17002: 真栄田裕行: 中咽頭に発生した高悪性度粘表皮癌の治癒例. 耳鼻と臨床 63: 157-164, 2017. (B)

総説

- RD17001: 真栄田裕行, 赤澤幸則, 杉田早知子: 知っておきたい救急時の処置・手技 喉頭・気管・頸部外傷. JOHNS 33: 342-344, 2017. (B)
- RD17002: 我那覇章: 外耳道後壁保存型鼓室形成術. OTOLOGY JAPAN 27: 141-148, 2017. (B)
- RD17003: 真栄田裕行, 赤澤幸則, 杉田早知子: 【研修医のための当直マニュアル】 知っておきたい救急時の処置・手技 喉頭・気管・頸部外傷. JOHNS 33: 342-344, 2017. (B)
- RD17004: 真栄田裕行: 沖縄県における頭頸部悪性腫瘍医療の動向. 琉球医学会誌 36: 17-23, 2017. (B)
- RD17005: 我那覇章: 難聴医療の最前線. 沖縄県医師会報 53: 618-624, 2017. (B)
- RD17006: 鈴木幹男, 山下懐, 真栄田裕行: 【頭頸部癌学-診断と治療の最新研究動向-】 頭頸部癌の分子生物学と発生機序 発生機序 たばこ. 日本臨床 75: 112-117, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001: 安慶名信也: VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY FOR MEDIASTINAL METASTASIS OF THYROID CANCER. Korea, 3/16~19, 2017.
- PI17002: 金城秀俊: A RARE CASE: PARATHYROID ADENOMA WITH RETROPHARYNGEAL HEMORRHAGE. Korea, 3/16~19, 2017.
- PI17003: 鈴木幹男: Clinical importance of squamous cell carcinoma antigen measurement for nasal inverted papilloma, Paris, London, 6/24~28, 2017.
- PI17004: 山下懐: Squamous cell carcinoma antigen as a diagnostic marker of nasal inverted papilloma. Paris, London, 6/24~28, 2017.
- PI17005: 真栄田裕行: Right ventricular outflow obstruction induced by tumor embolus of anaplastic thyroid carcinoma. Boston, USA, 7/27~30, 2017.
- PI17006: 真栄田裕行: A case of metastasis of anaplastic thyroid carcinoma to cardiovascular system. 2nd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery. Okinawa, 11/1~3, 2017.
- PI17007: 平川仁: Nivolumab-induced thyroid dysfunction : a case report. 2nd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery. Okinawa, 11/1~3, 2017.
- PI17008: 喜友名朝則: Evaluation of phonosurgery for unilateral vocal cord palsy by functional MRI. 2nd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery. Okinawa, 11/1~3, 2017.
- PI17009: 安慶名信也: Experience of Vandetanib for medullary thyroid carcinoma in our department. 2nd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery. Okinawa, 11/1~3, 2017.
- PI17010: 金城秀俊: Renal cell carcinoma metastasis in thyroid. 2nd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery. Okinawa, 11/1~3, 2017.

国内学会発表

- PD17001: 喜友名朝則: 診断、治療に苦慮している音声障害の2例. 第32回西日本音声外科研究会, 大阪. 1/7, 2017.
- PD17002: 山下懐: 内視鏡下に治療した鼻副鼻腔悪性腫瘍. 第27回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 新宿. 2/2~3, 2017.
- PD17003: 比嘉輝之: 鼓室型グロームス腫瘍4例の治療経験. 第27回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 新宿. 2/2~3, 2017.
- PD17004: 饒波正史: 頭頸部臓器への同時性多発転移が見られた胃癌の一例. 第27回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 新宿. 2/2~3, 2017.
- PD17005: 仲宗根和究: 中下咽頭に発生した高悪性度粘表皮癌の治療例. 第27回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 新宿. 2/2~3, 2017.
- PD17006: 又吉宣: 当科にて行った声門閉鎖術の検討. 第40回日本嚥下医学会総会ならびに学術講演会, 東京. 2/24~25, 2017.
- PD17007: 近藤俊輔: これでガッテン! 中耳炎のギモン~耳に水が入ったら中耳炎になる? 放置すると大変なことも! ~. 市民公開講座「耳の日」講演会, 沖縄. 3/5, 2017.
- PD17008: 比嘉輝之: 補聴器を味方にしよう~いろいろな補聴器とその仕組み、活用法について~. 市民公開講座「耳の日」講演会, 沖縄. 3/5, 2017.
- PD17009: 我那覇章: 聞こえを取り戻すサイボーグ技術~補聴器でも話が出来ない時に考える、次の一手~. 市民公開講座「耳の日」講演会, 沖縄. 3/5, 2017.
- PD17010: 山城拓也, 渡嘉敷光紘, 喜瀬乗基, 又吉宣, 金城秀俊: 緊急気管切開後に気管内出血を生じた一症例. 第129回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 4/1, 2017.
- PD17011: 照喜名玲奈, 我那覇章, 近藤俊輔, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 中耳腔に進展した頭蓋底髄膜腫の1例. 第129回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 4/1, 2017.
- PD17012: 我那覇章: 沖縄県における難聴遺伝子解析研究. 第129回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 4/1, 2017.
- PD17013: 上里迅: 80歳以上の高齢者頭頸部悪性腫瘍症例に対する手術治療の検討. 第129回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 4/1, 2017.
- PD17014: 喜友名朝則: Brain activity in patients with adductor spasmodic dysphonia detected by functional magnetic resonance imaging (機能的核磁気共鳴断層画像を用いた内転型痙攣性発声障害患者における脳活動). 第129回沖縄県地方部会総会・学術講演会 学位取得記念講演, 沖縄. 4/1, 2017.
- PD17015: 喜友名朝則: 歌唱時の音声障害を主訴に当科を受診した症例の検討. 第29回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 岩手. 4/6~7, 2017.
- PD17016: 喜瀬乗基: 音声障害症例における発声機能検査および音響分析検査の比較検討. 第29回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 岩手. 4/6~7, 2017.
- PD17017: 喜友名朝則: 再発性喉頭乳頭腫のウィルス感染と外科的治療. 第27回日本気管食道科学会認定気管食道科専門医大会, 仙台. 4/8~9, 2017.
- PD17018: 山下懐: 潰瘍性大腸炎によるPR3-ANCA上昇に関連したと考えられる高度鼻腔粘膜腫脹の一例. 第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 北海道. 4/13~15, 2017.
- PD17019: 饒波正史: 当科において口蓋扁桃摘出術を施行したIgA腎症症例の長期予後. 第35

- 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，北海道．4/13～15，2017．
- PD17020： 上原貴行，山下懐，近藤俊輔，真栄田裕行，鈴木幹男：喉頭乳頭腫におけるヒト乳頭腫ウイルス感染様式について．第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会，広島．5/17～20，2017．
- PD17021： 我那覇章，我那覇綾乃，比嘉輝之，近藤俊輔，鈴木幹男：DIAPH1 遺伝子変異による進行性難聴と血小板減少を認めた一家系．第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会，広島．5/17～20，2017．
- PD17022： 平川仁，山下懐，上原貴行，又吉宣，近藤俊輔，金城秀俊，真栄田裕行，鈴木幹男：当院における下咽頭癌症例のDNA修復酵素遺伝子多型頻度の解析．第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会，広島．5/17～20，2017．
- PD17023： 喜友名朝則，喜瀬乗基，又吉宣，平塚宗久，真栄田裕行，鈴木幹男：Functional MRIを用いた一側性声帯麻痺における発声時脳活動の検討．第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会，広島．5/17～20，2017．
- PD17024： 山下懐，平川仁，上原貴行，比嘉朋代，平塚宗久，喜瀬乗基，鈴木幹男：喉頭癌、下咽頭癌とアルコール、たばこ代謝関連遺伝子の検討．第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会，広島．5/17～20，2017．
- PD17025： 鈴木幹男：喉頭乳頭腫におけるヒト乳頭腫ウイルス感染様式について．第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会，広島．5/17～20，2017．
- PD17026： 花井信広，木村隆浩，澤部倫，鈴木秀典，小澤泰次郎，平川仁，福田裕次郎，長谷川泰久：頭頸部癌におけるmodified GPSおよびhigh-sensitivity modified GPSの有用性．第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会，広島．5/17～20，2017．
- PD17027： 我那覇章：Saito-Boxを用いた顔面神経麻痺の評価．第40回日本顔面神経学会，埼玉．5/31～6/1，2017．
- PD17028： 近藤俊輔：当科における乳幼児顔面神経麻痺症例の検討．第40回日本顔面神経学会，埼玉．5/31～6/1，2017．
- PD17029： 山下懐：中咽頭癌103例におけるAmerican Joint Committee on Cancer 8th Editionの病期分類と予後の検討．第41回日本頭頸部癌学会，京都．6/8～9，2017．
- PD17030： 上里迅，金城秀俊，安慶名信也，又吉宣，真栄田裕行，鈴木幹男：80歳以上の高齢者頭頸部悪性腫瘍症例に対する手術治療の検討．第41回日本頭頸部癌学会，京都．6/8～9，2017．
- PD17031： 金城秀俊：放射線併用分子標的薬により治療した唾液腺導管癌例．第41回日本頭頸部癌学会，京都．6/8～9，2017．
- PD17032： 照喜名玲奈，我那覇章，近藤俊輔，比嘉輝之，鈴木幹男：中耳腔に進展した頭蓋底髄膜腫の1例．第79回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会，山口．7/6～7，2017．
- PD17033： 平塚宗久，鈴木幹男：ステント留置後の総頸動脈切迫破裂をチーム医療で救済しえた1例．第79回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会，山口．7/6～7，2017．
- PD17034： 又吉宣，安慶名信也，上里迅，金城秀俊，真栄田裕行，鈴木幹男：当科にて行った経口的咽喉頭部分切除術(TOVS)症例の検討．第32回日耳鼻九州連合地方部会学術講演会，福岡．7/15～16，2017．
- PD17035： 上原貴行，山下懐，平塚宗久，鈴木幹男：当科における鼻副鼻腔内反性乳頭腫手術

- 症例の検討. 第 32 回日耳鼻九州連合地方部会学術講演会, 福岡. 7/15~16, 2017.
- PD17036: 座波麻耶子, 真栄田裕行, 上里迅, 嘉陽祐紀, 金城秀俊, 安慶名信也, 又吉宣, 鈴木幹男: 心・大血管系への転移により突然死を来した甲状腺未分化癌症例. 第 131 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/29, 2017.
- PD17037: 杉田早知子, 山城拓也, 真栄田裕行, 赤澤幸則: 保存的に治療した喉頭外傷の 1 例. 第 131 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/29, 2017.
- PD17038: 比嘉朋代, 山下懐, 上原貴行, 平塚宗久, 照喜名玲奈, 鈴木幹男: 視器障害をきたした鼻副鼻腔両性疾患の臨床的検討. 第 131 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/29, 2017.
- PD17039: 山下懐, 上原貴行, 比嘉朋代, 平塚宗久, 照喜名玲奈, 平川仁, 鈴木幹男: 内視鏡下手術を行った鼻副鼻腔悪性腫瘍 7 例の検討. 第 131 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/29, 2017.
- PD17040: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 我那覇章, 鈴木幹男: 乳幼児顔面神経麻痺の症例の検討. 第 131 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/29, 2017.
- PD17041: 与座要, 江橋由莉, 上原恵, 我那覇綾乃, 比嘉輝之, 近藤俊輔, 我那覇章: 当科における難聴児療育の現状. 第 131 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/29, 2017.
- PD17042: 比嘉輝之, 近藤俊輔, 我那覇章, 鈴木幹男: 中耳疾患合併例に対する人工内耳手術の検討. 第 131 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/29, 2017.
- PD17043: 金城秀俊, 真栄田裕行, 上里迅, 安慶名信也, 又吉宣, 平川仁, 鈴木幹男: 唾液腺導管癌に対し放射線併用で分子標的薬治療を施行した 3 例. 第 131 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/29, 2017.
- PD17044: 嘉陽祐紀, 真栄田裕行, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 又吉宣, 鈴木幹男: 副耳下腺基底細胞腺腫の経口アプローチによる摘出例. 第 131 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/29, 2017.
- PD17045: 喜友名朝則, 鈴木幹男: 琉球古典音楽における発声法の検討. 第 131 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/29, 2017.
- PD17046: 又吉宣, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科における声門閉鎖術の検討 (第 2 報). 第 131 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄. 7/29, 2017.
- PD17047: 比嘉朋代: アレルギー性鼻炎治療の最前線～舌下免疫療法を中心に～. 市民公開講座「鼻の日」講演会, 沖縄. 8/6, 2017.
- PD17048: 上原貴行: 好酸球性副鼻腔炎ってなに～治りにくい蓄膿症について～. 市民公開講座「鼻の日」講演会, 沖縄. 8/6, 2017.
- PD17049: 又吉宣: いつまでもおいしく食べよう!～高齢者の飲み込みと誤嚥について～. 市民公開講座「鼻の日」講演会, 沖縄. 8/6, 2017.
- PD17050: 喜友名朝則, 鈴木幹男: 内転型痙攣性発声障害における脳機能異常の検討. 第 35 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 大阪. 8/26, 2017.
- PD17051: 嘉陽祐紀, 真栄田裕行, 上里迅, 鈴木幹男: 経口法で摘出した副耳下腺基底細胞腺腫の 1 手術例. 第 30 回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会, 石川. 9/7~8, 2017.

- PD17052: 比嘉朋代, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科で経験した孤立性線維性腫瘍 Solitary Fibrous Tumor (SFT) 3 例の病理学的検討. 第 30 回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会, 石川. 9/7~8, 2017.
- PD17053: 上原貴行, 鈴木幹男: 当科における深頸部膿瘍症例の検討. 第 5 回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会, 滋賀. 9/21~22, 2017.
- PD17054: 上原貴行, 山下懐, 平塚宗久, 鈴木幹男: 当科における鼻副鼻腔内反性乳頭腫症例の検討. 第 56 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 山梨. 9/28~30, 2017.
- PD17055: 平塚宗久, 上原貴行, 山下懐, 真栄田裕行, 比嘉朋代, 鈴木幹男: 鼻副鼻腔腺様嚢胞癌に対する当科の治療経験. 第 56 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 山梨. 9/28~30, 2017.
- PD17056: 喜友名朝則: 心因性失声症における脳機能異常の検討. 第 62 回日本音声言語医学会総会・学術講演会, 仙台. 10/5~6, 2017.
- PD17057: 安慶名信也: 当科における甲状腺髄様癌の検討-Vandetanib の使用経験-. 第 50 回日本甲状腺外科学会学術集会, 福島. 10/26~27, 2017.
- PD17058: 金城秀俊: 腎細胞癌の甲状腺転移を来した一例. 第 50 回日本甲状腺外科学会学術集会, 福島. 10/26~27, 2017.
- PD17059: 鈴木幹男: 喉頭乳頭腫診療の全国実態調査. 第 69 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会. 大阪. 11/1~3, 2017.
- PD17060: 松崎洋海, 吉崎智一, 鈴木幹男, 香取幸夫, 牧山清: 喉頭乳頭腫診療の全国実態調査. 第 69 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 大阪. 11/8~9, 2017.
- PD17061: 上里迅, 金城秀俊, 安慶名信也, 又吉宣, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 肺動脈腫瘍寒栓を合併していた甲状腺未分化癌の一症例. 第 69 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 大阪. 11/8~9, 2017.
- PD17062: 近藤俊輔: 聴神経腫瘍症例の検討. 第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会, 横浜. 11/22~24, 2017.
- PD17063: 比嘉輝之: 当科における鼓膜形成術接着法の検討. 第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会, 横浜. 11/22~24, 2017.
- PD17064: 我那覇章: 当科における弛緩部型真珠腫の取り扱いと術後成績. 第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会, 横浜. 11/22~24, 2017.
- PD17065: 近藤俊輔, 我那覇章, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 当科で wait and scan を行った聴神経腫瘍症例の検討. 第 63 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 12/6, 2017.
- PD17066: 平塚宗久: 鼻アレルギー最近の話題 ~免疫療法を中心に~. 第 63 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 12/6, 2017.

[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

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。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)。以降、我々は治療抵抗性うつ病性障害に対する lamotrigine 強化療法についての研究を継続している。

a) Lamotrigine による難治性うつ病性障害の治療反応性と脳由来神経栄養因子 (BDNF) とインターロイキン-6 (IL-6) との関連について

BDNF および IL-6 がうつ病の病態生理および治療反応性と関連することが多くの研究で指摘されている。また、動物実験および in vitro の研究にてこれらが lamotrigine の抗うつ作用と関連すると報告されている。そこで、我々は BDNF と IL-6 が lamotrigine 強化療法による治療反応性との関係について検討した。しかし、治療前後で BDNF および IL-6 の値に変化はなかった。したがって、BDNF および IL-6 とともに、lamotrigine による強化療法と関連しないことが示唆された。本研究は論文化し、*Neuropsychobiology*, 2017, 75:145-150 にて「Both serum brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 levels are not associated with therapeutic response to lamotrigine augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder」として発表された。

b) 難治性うつ病性障害における lamotrigine 強化療法において治療 4 週目での症状改善率による治療反応性予測の可能性について

Lamotrigine 強化療法の治療反応性には個人差が大き

く、予測が困難である。一方、うつ病に対する抗うつ薬治療 2 週目の症状改善率と最終治療反応性との相関が報告されているが、気分安定薬によるうつ病の強化療法では検討されていない。そこで、投与初期の症状改善率が 8 週目の治療反応性を予測できるか否かを検討した。その結果、治療開始 4 週目と 8 週目の症状改善率に有意な直線関係があった。ROC 曲線にて求めた症状改善率のカットオフ値 16.1% で AUC 0.803, 感度 95%, 特異度 66%, 陽性的中立率 62%, 陰性的中立率 96% であった。以上より、lamotrigine 強化療法では投与 4 週目での症状改善率から治療反応性の予測が可能であることが示唆された。本研究は第 27 回日本臨床精神神経薬理学会にて報告し、優秀プレゼンテーション賞を授与された。また、論文化し *Neuropsychobiology*, 2017, 76:187-192 にて「A partial response at week 4 can predict subsequent outcome during lamotrigine augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder: a preliminary study」として発表された。

c) 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

Lamotrigine は薬物輸送蛋白である P 糖蛋白の基質であり、*ABCB1* 遺伝子多型がその機能を規定する。前年度に我々は *ABCB1* 遺伝子多型の C3435T, G2677T/A 多型が、lamotrigine への治療抵抗性に少なくとも部分的には関与すると報告した。今回はこれら 2 多型に加え C1236T 多型を追加して検討した。すると、3 多型のハプロタイプにおいて C-G-T キャリアは 33 例で他の遺伝子多型と比較し有意に症状改善率が高いことを見出した。よって、*ABCB1* 遺伝子多型は lamotrigine 強化療法の治療反応性に関与することが示唆された。この研究は第 27 回日本臨床精神神経薬理学会にて報告した。

d) 難治性うつ病性障害に対する lamotrigine 強化療法患者において *UGT1A4* 142T>G, *UGT2B7* -161C>T, 372A>G

が lamotrigine 血漿濃度に与える影響

Lamotrigine の代謝には UGT1A4, UGT2B7 が関与しており、てんかん患者ではその活性を規定する遺伝子多型である *UGT1A4* 142T>G, *UGT2B7* -161C>T, 372A>G が lamotrigine 血漿濃度に影響を与えると報告されている。そこで、lamotrigine 強化療法で治療中の難治性うつ病性障害を対象にこれらの遺伝子多型が lamotrigine 血漿濃度に与える影響について検討した。しかし、これらの遺伝子多型の遺伝型、ハプロタイプにおいて lamotrigine 血漿濃度に有意な差は見られなかった。従って、これらの遺伝子多型は lamotrigine 血漿濃度に影響を与えないことが判明した。その原因として、種々の向精神薬が併用されていることなどが考えられた。この研究は第 27 回日本臨床精神神経薬理学会にて報告した。

e) 統合失調症治療 1 週後の aripiprazole とその仮性代謝産物血漿濃度から至適投与量を予測する
統合失調症急性期で良好な治療反応が期待できる aripiprazole とその活性代謝産物 dehydroaripiprazole を合わせた血漿濃度は 225 ng/mL 以上であることが示唆されている。そこで治療 1 週間における薬物血漿濃度から aripiprazole 至適投与量が予測可能であるかを検討した。すると、aripiprazole と活性代謝産物 dehydroaripiprazole 血漿濃度の合計は治療開始 1 週間後(x)と 3 週間後(y)において、有意な直線関係を示した。その 1 次回帰式から aripiprazole の至適投与量を予測するノモグラムを作成した。従って、統合失調症治療の aripiprazole 指摘投与量は治療開始 1 週間後の aripiprazole と活性代謝産物 dehydroaripiprazole 血漿濃度の合計から予測可能であることが示唆された。

本研究は第 27 回日本臨床精神神経薬理学会にて報告し優秀プレゼンテーション賞を授与された。また論文化し、Therapeutic Drug Monitoring, 2017, 39 ; 62-65 にて「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」として発表された。

2. 臨床心理学・精神病理学・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の選択では、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。

平成 29 年度は、研究グループの名称を変更し(臨床心理学グループ→臨床心理学・精神病理学グループ)、精神疾患の病態特性の詳細な解明に取り組んでいる。とくに、「抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討(基盤 C)」、「うつからの回避的な認知・行動パターンによるうつ病の再分類と治療アプローチの開発(若手 B)」という二つの研究プロジェクトでは、科研費の補助を受け、体系的に研究を行っている。

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。

A. 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。

症例対照研究では、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。

さらに現在は、上記若手 B の科研費補助を受け、TEMPS-A/MPT バッテリーの短縮版を含めた複数の自記式質問紙を用いた調査研究を準備中である。一般健康成人 (600 名) およびうつ状態患者 (120 名) を対象に、病前気質、うつ症状に対する感受性、コーピング、否定的認知の内容、うつ症状を包括的に評価し、テーラーメイドを志向した治療・対応方針のガイドライン策定を計画している。現在、大規模 web 調査の整備を進めている。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。

B. 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スの多くは、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)。

平成 29 年度は、曖昧さへの態度を測定する自記式質問紙である ATAS と、抑うつ・不安症状との関連を検討した研究を実施した。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。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。

また現在、同質問紙や種々の精神病理を測定する質問紙を精神科外来患者に施行したデータについて解析中である。

C. 抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討

抑うつ性混合状態は、うつ状態に躁的な成分が一過性に混在したものとされる。その病態は極めて不安定で純粋な躁またはうつ状態よりも衝動性を孕むことが多く、シンプルな抗うつ薬使用のみの治療は、不適切であり、場合によっては自傷・自殺リスクを高める結果となる。可及的に早急な治療・保護・管理を要するにもかかわらず、患者自身はその内面の変化をうまく言語化できないことが多く、診断上の見逃しや誤診にもつながりやすい。

そこで我々は、抑うつ性混合状態の定量的評価法を開発し、それらを用いて本病態の実質的な頻度や重症度分布を明らかにする研究を実施している。本評価法の開発に引き続き、混合状態の神経免疫や神経生理などの生物学的基盤からみた特異性を併せて検討する。最終的に、抑うつ性混合状態の合理的な評価基準と治療戦略を策定することを目的とする。

昨年度は、うつ状態で来院・受診した患者 138 名を対象に、抑うつ性混合状態の定量的評価法 (Assessment for Depressive Mixed State-12: DMX-12) を施行し、DMX-12 の因子構造や症状分布、既存の混合状態の病態や診断基準との関連を検討した。その結果、DMX-12 は 3 因子構造 (内発的な不安定さ、脆弱な応答性、破壊的感情/行動) であることが示された。とくに、脆弱な

応答性は高得点者が多く、うつ状態患者に比較的非特異的に認められる症状であることが窺えた。また、破壊的感情/行動は低得点者の方が多く、うつ状態患者の症状特性としては特殊性が高いことが窺えた。

本研究の対象となったうつ状態患者は、既存の診断基準 (Benazzi, 2007; APA, 2013) によれば、5~17%が混合状態に当てはまることが示された。こうした患者は、DMX-12 の得点 (I-T 相関により抽出された 5 項目: DMX-5 得点) によって、70%程度の感受性で識別が可能であることも示され、一定のスクリーニング能も有することが示された。

今後は、臨床背景の詳細なプロフィール (自閉症スペクトラム特性など)、病前気質、精神症状、神経栄養因子 (BDNF) および炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α)、近赤外スペクトロスコピー (NIRS) のデータとの関連についても検証を予定している。

D. 自殺対策に関する社会精神医学的研究 (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。当講座では、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) や一般的な精神医学的内容の講演 (標準化講演) を複数の対象 (一般市民, 医学生, 一般内科医・かかりつけ医, ゲートキーパー) に対して実施している。そして、講演の前後に、うつ病の病態や治療に関する認識を問うアンケート調査を実施し、アンケート結果の変化から、講演の効果を検証し、より効果的・効率的なゲートキーパー養成のプログラムを検討している。

一部の成果は、すでに国際誌に発表され、学位論文を取得している (Fukuhara et al., 2012 Ryukyu Medical Journal 誌; Yakushi et al., 2017 BMC Health Services Research 誌)。他の成果についても、すでに投稿および投稿準備中である (Kuba et al., in preparation; Nakamoto et al., in preparation; Tanaka et al., in preparation)。これまでの成果を活かし、今後は、より洗練された内容のゲートキーパー養成プログラムを開発し、その普及・評価を進めていく予定である。

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つかず、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使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

NIRS 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、近红外光学脳機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の検討を各症例毎に行っている。

B. 研究業績

原著

- OI17001: Nagai G, Mihara K, Kagawa S, Nakamura A, Suzuki T, Nemoto K, Kondo T: A Partial response at week 4 can predict subsequent outcome during lamotrigine augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder: A preliminary study. *Neuropsychobiology* 76(4): 187-192, 2017. PMID: 29961057 (A)
- OI17002: Nagai G, Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Kagawa S, Suzuki 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(1): 62-65, 2017. PMID:27861318 (A)
- OI17003: Yakushi T, Kuba T, Nakamoto Y, Fukuhara H, Koda M, Tanaka O, Kondo T: Usefulness of an educational lecture focusing on improvement in public awareness of and attitudes toward depression and its treatments. *BMC Health Serv Res* 17(1): 126, 2017. PMID: 28183303 (A)
- OI17004: Kagawa S, Mihara K, Suzuki T, Nagai G, Nakamura A, Nemoto K, Kondo T: Both Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Interleukin-6 Levels Are Not Associated with Therapeutic Response to Lamotrigine Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder. *Neuropsychobiology* 75(3): 145-150, 2017. PMID:29332095 (A)
- OI17005: Enoki H, Koda M, Saito A, Nishimura S, Kondo T: Attitudes towards ambiguity in Japanese healthy volunteers. *Current Psychology* 36: 1-11, 2017. (A)

- OI17006: Takamatsu G, Katagiri C, Tomoyuki T, Shimizu-Okabe C, Nakamura W, Nakamura-Higa M, Hayakawa T, Wakabayashi S, Kondo T, Takayama C, Matsushita M: Tescalcin is a potential target of class I histone deacetylase inhibitors in neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 482: 1327-1333, 2017. PMID:27939885 (A)

症例報告

- CD17001: 三高裕, 島袋盛洋, 松隈憲吾, 高木俊輔, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 産後うつをきっかけに受診し CADASIL が疑われた 1 例. *九州神経精神医学* 63(2): 83-87, 2017. (B)

総説

- RD17001: 近藤毅: 成人にみられる自閉スペクトラム症の特徴. *九州神経精神医学* 63(1): 1-7, 2017. (B)
- RD17002: 近藤毅: 難治性うつ病の概念 —うつが治らないときに何を考え, どのように対処すべきか—. *精神科* 30(6): 463-467, 2017. (B)
- RD17003: 西澤治, 近藤毅: 統合失調症 —他科エキスパートが教える婦人科医のための合併症管理—. *産科と婦人科* 84(6): 724-728, 2017. (B)
- RD17004: 三原一雄: 自閉スペクトラム症特性を有する『subclinical な』反復性うつ病 3 症例に対するラモトリギンの効果について. *九州神経精神医学*, 63: 136-137, 2017. (B)
- RD17005: 三原一雄: せん妄の予防と対応について. *沖縄県医師会報* 53(12): 1428-1429, 2017. (B)

国内学会発表

- PD17001: 近藤毅: 気質 (Temperament) の病理が気分障害におよぼす影響. 第 38 回沖縄精神神経学会 (生涯教育講演). 南風原町. 2/4, 2017.
- PD17002: 三高裕, 玉城祐一郎, 松隈憲吾, 近藤毅: 髄液検査にて神経梅毒との鑑別診断を行った若年性アルツハイマー型認知症の一例. 第 38 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/4, 2017.
- PD17003: 玉城祐一郎, 栗原雄大, 三高裕, 松隈憲吾, 喜瀬貴則, 三原一雄, 近藤毅: 修正型電気痙攣療法後に炭酸リチウムとアリピプラゾールの投与で寛解を維持できたコタル症候群を伴う大うつ病性障害の一例. 第 38 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/4, 2017.
- PD17004: 嵩原駿平, 座間味優, 友利陽子, 三高裕, 島袋盛洋, 近藤毅: 多種の薬剤に過敏性があり入退院を繰り返した双極性障害の一例. 第 38 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/4, 2017.
- PD17005: 榎木宏之, 小渡敬: 精神科慢性期病棟から退院可能な患者の予測因子に関する後ろ向き研究~精神科リハビリテーション行動評価尺度 (Rehab) を中心に~. 第 38 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/4, 2017.
- PD17006: 高松岳矢, 片桐千秋, 圓谷智之, 清水千草, 仲村和歌子, 近藤毅, 高山千利, 松下正之: 神経細胞におけるクラス 1 ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の標的遺伝子テスカリンの同定. 第 38 回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/4, 2017.
- PD17007: 山城千絵, 栗原雄大, 松隈憲吾, 喜瀬貴則, 島袋盛洋, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: アリピプラゾールが著効した神経性無食欲症の一例. 第 38 回沖縄精神神経学会.

- 南風原町. 2/4, 2017.
- PD17008: 小林永治, 栗原雄大, 甲田宗良, 喜瀬貴則, 島袋盛洋, 近藤毅: 10歳で発症した摂食障害の一例. 第38回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/4, 2017.
- PD17009: 喜瀬貴則, 島袋盛洋, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 琉球大学医学部附属病院精神科神経科2016年外来新患および入院患者統計. 第38回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2/4, 2017.
- PD17010: 外間宏人: 認知症と運転. 第123回沖縄県医師会医学会総会. 南風原町. 6/11, 2017
- PD17011: 甲田宗良: 双極性障害の認知・行動病理のメカニズムとその治療「双極性障害に対するマインドフルネス認知療法」. 第34回日本認知・行動療法学会大会プログラム・抄録集, 111-112, 2017.
- PD17012: 外間宏人, 黒木恭子, 松隈憲吾, 近藤毅, 西村正彦, 石内勝吾, 與儀彰: うつ病に前頭側頭型認知症を合併しmECTが抑うつ及びアパシーの両方に有効だった1例. *Dementia Japan* 31(4): 600, 2017.
- PD17013: 島袋盛洋, 近藤毅: 発達特性を考慮したアプローチにより治療が奏功した回避・制限性食物摂取障害(ARFID)の10歳女児の1例. 第58回日本児童青年精神医学会. 奈良市. 10/5~7, 2017.
- PD17014: 中村明文, 永井五洋, 根本健二, 香川祥子, 鈴木毅, 三原一雄, 近藤毅: 統合失調症治療1週後のaripiprazoleと活性代謝物血漿濃度から至適投与量を予測する. 第27回日本臨床精神神経薬理学会. 松江市. 11/2-3, 2017.
- PD17015: 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ABCBI遺伝子多型との関連性について(続報). 第27回日本臨床精神神経薬理学会. 松江市. 11/2-3, 2017.
- PD17016: 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対するラモトリギン強化療法において治療4週目での症状改善率による治療反応性予測の可能性について. 第27回日本臨床精神神経薬理学会. 松江市. 11/2-3, 2017.
- PD17017: 大山達也, 甲田宗良, 近藤毅: 飲酒に寛容な沖縄のアルコール使用障害者の気質・性格特性とは?. *琉球医学会誌* 36(1-2): 60, 2017.
- PD17018: 吉本愛, 甲田宗良, 近藤毅: 境界性パーソナリティ障害の気質・性格. 双極II型障害との比較および両親の離婚の影響. *琉球医学会誌* 36(1-2): 39, 2017.
- PD17019: 三高裕, 長嶺洋大, 斉藤佳子, 渡真利龍作, 譜久原弘: 住所変更を契機に状態悪化した高齢の双極性障害患者の一例. 第21回日本精神保健・予防学会. 那覇市. 12/9-10, 2017.
- PD17020: 近藤毅. 成人の自閉スペクトラム症をめぐる最近の動向 [生涯教育講演]. *沖縄県医師会報* 53(3): 339-344, 2017.
- PD17021: 外間宏人: これからの認知症ケアにおけるIT活用の可能性について Information処理臓器としての脳とその補助, 補完の意義と問題点. *日本認知症ケア学会誌* 16(1), 76, 2017.
- PD17022: 島袋盛洋: 年齢・症状に応じたアリピプラゾールの使い分け ~症例報告を通して~. 第6回NHS精神科医会. 5/24, 2017.

- PD17023: 外間宏人: 超高齢社会での運転の問題について. 沖縄県医師会報 54(5), 526-527, 2017
- PD17024: 外間宏人, 黒木恭子, 真栄田垂矢子, 島袋盛洋, 松隈憲吾, 近藤毅: 沖縄県における改正道路交通法実施後の高齢者運転免許診断に関する各診療科の準備状況・意識等についてのアンケート調査 精神科, 神経内科, 脳神経外科を中心に. 老年精神医学雑誌 28(増刊 II): 229, 2017.
- PD17025: 松隈憲吾: 認知症と糖尿病. 宮古地区学術講演会 (認知症と糖尿病) ~高齢社会における診療の有り方を再考する~. 宮古島市. 9/8, 2017.
- PD17026: 島袋盛洋: 社交不安症等様々な併存症状を伴ううつ病の治療 ~2症例を通しての考察~. 第17回 OCEAN 研究会. 那覇市. 11/24, 2017.
- PD17027: 松隈憲吾: かかりつけ医における認知症診療 ~精神科医の立場から~. 宜野湾地区学術講演会 ~高齢者医療を考える~. 浦添市. 12/20, 2017.
- PD17028: 甲田宗良: 災害支援における臨床心理士の役割と連携の在り方ー平成28年熊本・大分地震における九州沖縄ブロックの取り組みからー「沖縄県緊急派遣 SC チーム内の連携ーUnus pro omnibus, omnes pro unoー. 九州臨床心理学会第45回宮崎大会 1/29, 2017.
- PD17029: 甲田宗良: われわれは“曖昧な世界”にいかに向き合うのか?ー“曖昧さへの態度”研究の現状と課題ー「指定討論」日本心理学会第81回大会 9/22, 2017.

[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)。2017年は糖尿病腎症に関する1領域、糖尿病網膜症に関する2領域を同定した。さらに海外共同研究により2型糖尿病、虚血性心疾患の感受性ゲノム領域同定を行った(Wei Zhao et al. Nat Genet, 2017)

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・脳梗塞などの致死性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お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

- OI17001 Wei Zhao, Asif Rasheed, Emmi Tikkanen, Jung-Jin Lee, Adam S Butterworth, Joanna M M Howson, Themistocles L Assimes, Rajiv Chowdhury, Marju Orho-Melander, Scott Damrauer, Aeron Small, Senay Asma, Minako Imamura, Toshimasa Yamauch, John C Chambers, Peng Chen, Bishwa R Sapkota, Nabi Shah, Sehrish Jabeen, Praveen Surendran, Yingchang Lu, Weihua Zhang, Atif Imran, Shahid Abbas, Faisal Majeed, Kevin Trindade, Nadeem Qamar, Nadeem Hayyat Mallick, Zia Yaqoob, Tahir Saghir, Syed Nadeem Hasan Rizvi, Anis Memon, Syed Zahed Rasheed, Fazal-ur-Rehman Memon, Khalid Mehmood, Naveeduddin Ahmed, Irshad Hussain Qureshi, Tanveer-us-Salam, Wasim Iqbal, Uzma Malik, Narinder Mehra, Jane Z Kuo, Wayne H-H Sheu, Xiuqing Guo, Chao A Hsiung, Jyh-Ming J Juang, Kent D Taylor, Yi-Jen Hung, Wen-Jane Lee, Thomas Quertermous, I-Te Lee, Chih-Cheng Hsu, Erwin P Bottinger, Sarju Ralhan, Yik Ying Teo, Tzung-Dau Wang, Dewan S Alam, Emanuele Di Angelantonio, Steve Epstein, Sune F Nielsen, Børge G Nordestgaard, Anne Tybjaerg-Hansen, Robin Young, CHD Exome+ Consortium, Marianne Benn, Ruth Frikke-Schmidt, Pia R Kamstrup, EPIC-CVD Consortium, EPIC-Interact Consortium, Michigan Biobank, J Wouter Jukema, Naveed Sattar, Roelof Smit, Ren-Hua Chung, Kae-Woei Liang, Sonia Anand, Dharambir K Sanghera, Samuli Ripatti, Ruth J F Loos, Jaspal S Kooner, E Shyong Tai, Jerome I Rotter, Yii-Der Ida Chen, Philippe Frossard, Shiro Maeda, Takashi Kadowaki, Muredach Reilly, Guillaume Pare, Olle Melander, Veikko Salomaa, Daniel J Rader, John Danesh, Benjamin F Voight & Danish Saleheen. Identification of new susceptibility loci for type 2 diabetes and shared etiological pathways with coronary heart disease. *Nat Genet* 49: 1450-1457, 2017 (A)

総説

- RD17001 前田 士郎 ゲノム情報の生活習慣病対策への応用～個別化医療から Precision Medicine へ～ 臨床病理 65(7): 802-809, 2017 (B)
- RD17002 前田 士郎 糖尿病とプレジジョン・メディシン アンチ・エイジング医学-日本抗加齢医学会雑誌 13(5): 637-650, 2017 (B)
- RD17003 前田 士郎 糖尿病合併症の遺伝素因 月刊糖尿病 9(7), 65-71, 2017 (B)
- RD17004 前田 士郎 2型糖尿病の遺伝的構成 DIABETES UPDATE 6(2), 14-16, 2017 (B)
- RD17005 前田 士郎 日本人2型糖尿病の遺伝素因の特異性 月刊糖尿病 9(6), 23-29, 2017 (B)
- RD17006 前田 士郎 糖尿病性腎症の疾患感受性遺伝子 カレントセラピー 35(1)、25-29, 2017 (B)
- RD17007 前田 士郎 これからの糖尿病一次予防・二次予防において PMI (Precision Medicine Initiative) が果たす役割と近未来展望 月刊糖尿病 9(2), 20-29, 2017 (B)

- RD17008 前田 一郎 2型糖尿病とヒトゲノム解析研究～GWAS から全ゲノムシーケンスへ～ (B)
実験医学 35(2), 325-332, 2017

国際学会発表

- PI17001 SHIRO MAEDA, Genetic study of type 2 diabetes in Japan. OIST & Univ. Ryukyus Joint Symposium 2017, October 31st, 2017
- PI17002 SHIRO MAEDA, Genetic study of type 2 diabetes in Japan. International Diabetes Federation 2017 Congress, Symposium, December 6th, 2017, Abu Dhabi, U.A.E.
- PI17003 Makiko Taira, Minako Imamura, Atsushi Takahashi, Yoichiro Kamatani, Michiaki Kubo, Momoko Horikoshi, Shiro Maeda. A Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies for Susceptibility Loci to Diabetic Nephropathy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. American Diabetes Association 77th Scientific Sessions. June 12th, 2017. San Diego, CA, U.S.A.

国内学会発表

- PD17001 今村 美菜子、平良 摩紀子¹、堀越 桃子¹、高橋 篤¹、鎌谷 洋一郎¹、久保 充明¹、前田 一郎. 日本人2型糖尿病集団における糖尿病網膜症のゲノムワイド関連解析 第60回日本糖尿病学会年次学術集会 2017年5月19日 名古屋
- PD17002 今村 美菜子、前田 一郎. 2型糖尿病ゲノム研究の現状とその臨床応用～新しいゲノム創薬の可能性～ 第55回日本糖尿病学会九州地方会シンポジウム 2017年10月13日 宮崎
- PD17003 前田 一郎 2型糖尿病のゲノム解析研究 第90回日本薬理学会年会日本薬理学会・日本臨床薬理学会共催シンポジウム 長崎、2017
- PD17004 前田 一郎 ゲノム情報の生活習慣病対策への応用 第45回九州臨床検査精度管理研究会特別講演、福岡、2017
- PD17005 前田 一郎 ゲノム情報の生活習慣病対策への応用～個別化医療から Precision Medicine へ～ 第13回合同地方会特別講演、岡山、2017

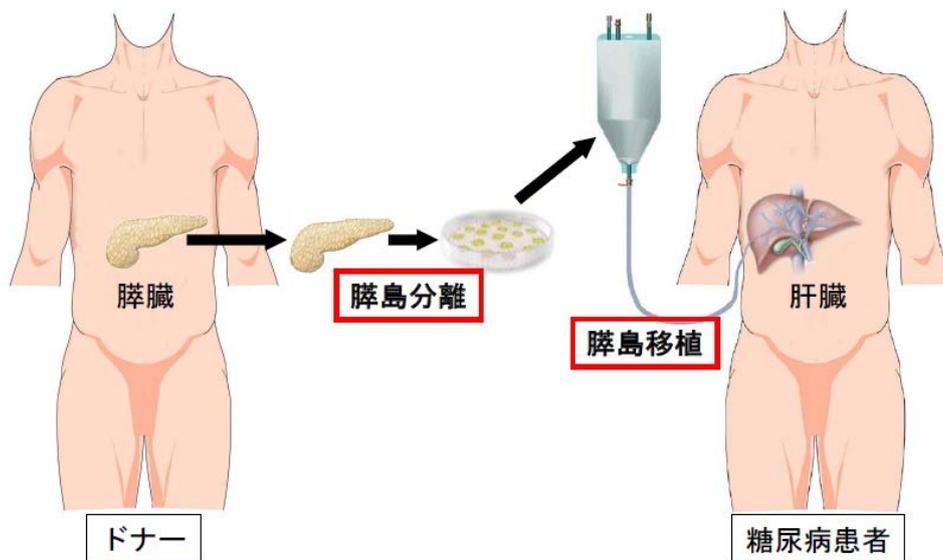
[目次へ戻る](#)

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。

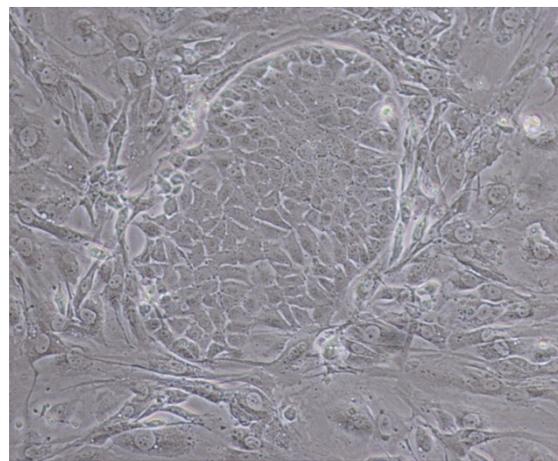
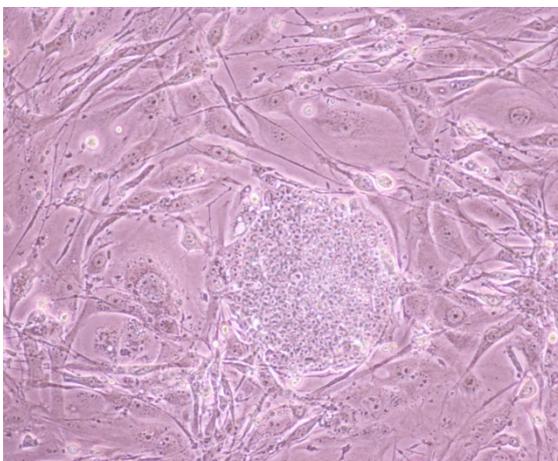


膵島移植

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。

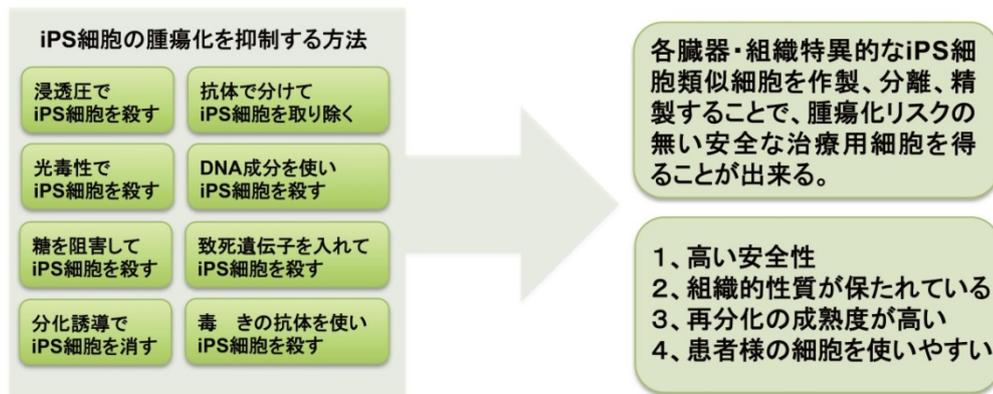


iPS 細胞(左)と iTS-P 細胞(右)

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

- OI17001: Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. (A)
A proteome analysis of pig pancreatic islets and exocrine tissue by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Islets*. 2017 Nov 2; 9(6): 159-176.
- OI17002: Xu J, Sadahira T, Kinoshita R, Li SA, Huang P, Wada K, Araki M, Ochiai K, Noguchi H, Sakaguchi M, Nasu Y, Watanabe M. Exogenous DKK-3/REIC inhibits Wnt/ β -catenin signaling and cell proliferation in human kidney cancer KPK1. *Oncol Lett*. 2017 Nov; 14(5): 5638-5642. (A)
- OI17003: Noguchi H, Sugimoto K, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y. RCAN-11R peptide provides immunosuppression for fully mismatched islet allografts in mice. *Sci Rep*. 2017 Jun 8; 7(1): 3043. (A)
- OI17004: Murakami T, Saitoh I, Sato M, Inada E, Soda M, Oda M, Domon H, Iwase Y, Sawami T, Matsueda K, Terao Y, Ohshima H, Noguchi H, Hayasaki H. Isolation and characterization of lymphoid enhancer factor-1-positive deciduous dental pulp stem-like cells after transfection with a piggyBac vector containing LEF1 promoter-driven selection markers. *Arch Oral Biol*. 2017 May 7; 81: 110-120. (A)
- OD17001: 坪 尚武, 丸山 通広, 大月 和宣, 石田 健倫, 齋藤 友永, 西郷 健一, 長谷川 正行, 青山 博道, 剣持 敬, 野口 洋文: 心停止下膵島移植に向けた持続冷却灌流保存法による膵臓保存. *Organ Biology* 24: 55-59, 2017 (B)

総説

- RD17001: 野口 洋文, 金 達也: 【膵臓・膵島移植 Up-to-Date】膵島移植の免疫抑制法 Up-to-Date. *胆と膵* 38: 859-861, 2017 (B)

- RD17002: 野口 洋文: 第四世代膵島分離法を用いた膵島移植の前臨床試験. 上原記念生命科学 財団研究報告集 31. 1-4, 2017 (B)

国内学会発表

- PD17001: 細胞加工施設(CPC)を利用した再生医療の実施. 先端医療実用化推進事業シンポジウム. 2017/1/5. 沖縄, シンポジウム
- PD17002: 膵島移植の基礎研究から臨床応用へ. 糖尿病の先端研究を臨床に応用するための研究会. 2017/1/27. 高知, 招待講演
- PD17003: 琉球大学再生医療研究センター. 再生医療サミット IN OKINAWA 2017. 2017/3/2. 沖縄, 招待講演
- PD17004: ヒトのラ島を作る: 創薬モデルから臨床応用へ. 第4回 Dialogue Professional Seminar. 2017/3/22. 東京, 招待講演
- PD17005: 細胞培養加工施設(CPC)と再生医療. 先端医療実用化推進事業シンポジウム. 2017/10/5. 沖縄, シンポジウム
- PD17006: 膵島移植研究を利用した正常細胞モデルへの応用・期待. 日本動物実験代替法学会第30回大会. 2017/11/25. 東京, シンポジウム
- PD17007: 糖尿病治療における膵島移植の現状と問題点. 人工知能学会合同研究会 2017. 2017/11/25. 東京, 招待講演

[目次へ戻る](#)

分子解剖学講座

A. 研究課題の概要

1. 視床下部における GABA 神経伝達の発達変化 (高山千利, 岡部明仁, 清水千草, 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活動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、マウス視床下部における 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 つの神経核領域に注目して、GABA 伝達に関与する 3 分子 {グルタミン酸脱炭酸酵素 (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、視床下部外側野、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。

以上の結果は、日本生理学会シンポジウムで発表するとともに、Neuroscience Research 誌に受理された。

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, 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局在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、Neuroscience 誌に掲載され、砂川昌信が博士号を取得した。

3. 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, 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では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マウスを作成し、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、時計が幼若期に逆戻りする。

以上の結果は、Journal of Chemical Neuroanatomy に受理された。

2)坐骨神経軸索モデルマウスを作成し、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 日目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。

その結果、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。

以上の結果は、沖縄県理学療法学会学術大会にて発表し、屋富祖司が修士号を取得した。

3)脛骨神経 (坐骨神経の一枝) 損傷モデルマウスを作成した。その結果、下肢疼痛閾値が、3 ヶ月にわたって有意に低下していた。1)と同様に後角における GABA

伝達に関連する分子の発現変化を明らかにした。

これらの結果は、日本解剖学会九州支部会、日本神経科学学会にて発表した。現在、その詳細なメカニズムについて解析中である。

4)GABA の神経軸索再伸長への関与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 (KCC2 の発現量が半分) 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ていた。

4. 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, 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、脂肪肝及び腸内環境が改善された。これらの結果を日本生理学会及び日本肥満学会にて発表した。

さらに、wx/ae 米を用いた麴発酵飲料の開発に着手

した。沖縄伝統の泡盛で使用される黒麹菌を用いることにより、糖度が高い麹発酵飲料を作ることに成功した。

5. 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 ($[\text{Cl}^-]_i$) 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、 $[\text{Cl}^-]_i$ 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、② KCC2 の発現パターンとそれが担う $[\text{Cl}^-]_i$ 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 $[\text{Cl}^-]_i$ 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 $[\text{Cl}^-]_i$ 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。

6. 受精しない異形精子の機能に関する研究 (大倉信彦)

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っている。

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。

7. 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。

8. 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マウスのモデルを使って示した(Toma et al, Cellular

Microbiology 13: 1783-1792, 2011)。マウスモデルにおいて、感染後のレプトスピラが臓器内でどのような動態を示すか透過型電子顕微鏡を使って解析している。

B. 研究業績

原著

- OI17001: Takamatsu G, Katagiri C, Tomoyuki T, Shimizu-Okabe C, Nakamura W, Nakamura-Higa M, Hayakawa T, Wakabayashi S, Kondo T, Takayama C, Matsushita M. Testacalmin is a potential target of class I histone deacetylase inhibitors in neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 482: 1327-1333, 2017. doi:10.1016/j.bbrc.2016.12.036. (A)
- OI17002: Sunagawa M, Shimizu-Okabe C, Kim J, Kobayashi S, Kosaka Y, Yanagawa Y, Matsushita M, Okabe A, Takayama C. Distinct development of the glycinergic terminals in the ventral and dorsal horns of the mouse cervical spinal cord. *Neuroscience* 343: 459-471, 2017. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.12.032. (A)
- OI17003: Kozuka C, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Nakano K, Morinaga H, Kinjo A, Fukuda K, Kamei A, Yasuoka A, Kondo T, Abe K, Egashira K, Masuzaki H. Marked augmentation of PLGA nanoparticle-induced metabolically beneficial impact of γ -oryzanol on fuel dyshomeostasis in genetically obese-diabetic ob/ob mice. *Drug Delivery* 24: 558-568, 2017. doi:10.1080/10717544.2017.1279237. (A)
- OI17004: Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Tsutsui M, Matsushita M, Abe K, Masuzaki H. Impact of brown rice-specific γ -oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptors in brain striatum in high-fat-diet-induced obesity in mice. *Diabetologia* 60: 1502-1511, 2017. doi:10.1007/s00125-017-4305-4. (A)
- OI17005: Kim J, Kobayashi S, Shimizu-Okabe C, Okabe A, Moon C, Shin T, Takayama C. Changes in the expression and localization of signaling molecules in mouse facial motor neurons during regeneration of facial nerves. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 88: 13-21, 2018. doi:10.1016/j.jchemneu.2017.11.002. (A)
- OI17006: Kobayashi M, Shimizu-Okabe C, Kim J, Kobayashi S, Matsushita M, Masuzaki H, Takayama C. Embryonic development of GABAergic terminals in the mouse hypothalamic nuclei involved in feeding behavior. *Neuroscience Research* 134: 39-48, 2018. doi:10.1016/j.neures.2017.11.007. (A)

国内学会発表

- PD17001: 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. 第 18 回沖縄県理学療法学会. 沖縄(沖縄県総合福祉センター). 2017 年 2 月 19 日.

- PD17002: 仲尾次未来, 棚原竜一郎, 屋富祖司, 伊集章, 宮城力士, 野原千恵, 安室真紀: 脳卒中片麻痺患者に対する低周波刺激が足関節運動に与える影響. 第 18 回沖縄県理学療法学会大会. 沖縄(沖縄県総合福祉センター). 2017 年 2 月 19 日.
- PD17003: 高山千利, 清水千草: 視床下部における GABA 神経回路の発達. 第 94 回日本生理学会大会. 浜松(アクトシティ浜松). 2017 年 3 月 28 日~30 日.
- PD17004: 岡部明仁, 清水千草, 金正泰, 小林しおり, 高山千利: 周産期舌下神経核運動ニューロンにおける細胞内 Cl⁻濃度変化の検討. 第 94 回日本生理学会大会. 浜松(アクトシティ浜松). 2017 年 3 月 28 日~30 日.
- PD17005: 清水千草, 小林しおり, 金正泰, 小塚智沙代, 宮崎悠, 新垣正悟, 岡部明仁, 益崎裕章, 高山千利: wx/ae 玄米は肝脂質代謝遺伝子群の発現を変化させ、脂質異常症を改善する. 第 94 回日本生理学会大会. 浜松(アクトシティ浜松). 2017 年 3 月 28 日~30 日.
- PD17006: Yoshinori Kosaka, Tsukasa Yafuso, Jeongtae Kim, Chigusa Shimizu, Akihito Okabe, Chitoshi Takayama. Relationship between neuropathic pain and changes in GABAergic signaling in the model of tibial nerve injury. 第 40 回日本神経科学大会. 千葉(幕張メッセ). 2017 年 7 月 20 日~23 日.
- PD17007: 清水千草, 小林しおり, 佐瀬英俊, 小塚智沙代, 宮崎悠, 新垣正悟, 小倉裕太, 益崎裕章, 高山千利: wx/ae 米は腸内環境を改善し、脂質の排泄を促進する. 第 38 回日本肥満学会. 大阪(大阪国際会議場). 2017 年 10 月 7 日~8 日.
- PD17008: 小坂祥範, 屋富祖司, 金正泰, 小林しおり, 清水千草, 高山千利: マウス脛骨神経損傷による疼痛の発生及び回復と GABA 機能の変化. 日本解剖学会第 73 回九州支部学術集会. 福岡(都久志会館). 2017 年 10 月 28 日.
- PD17009: 大倉信彦: マイクロ CT スキャナーによるカワニナの観察. 淡水貝類研究会第 23 回研究集会. 岐阜(岐阜大学). 2017 年 10 月 28 日.
- PD17010: 屋富祖司, 三笥雅史, 安室真紀: 脳卒中片麻痺患者において運動イメージが腱振動刺激による運動錯覚に及ぼす影響. 九州理学療法士・作業療法士合同学会 in 宮崎. 宮崎(シーガイアコンベンションセンター). 2017 年 11 月 11 日~12 日.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

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

HERV-HML6c14 は、レトロウイルス型レトロトランスポゾンの1つであり、14q24.2 に局在している。その転写物はヒト胎盤で特異的に検出され、ノーザンブロットでは全長型とスプライス型の存在が確認されている。また、正常胎盤を用いた ISH ではその組織学的形態から絨毛の合胞体性栄養膜細胞と思われる細胞の核の領域に一致してプローブからのシグナルが得られた。培養細胞 (COS7 と HeLa) で強制的に発現させた転写物でも胎盤組織同様な2型が存在することが確認され、ISH および qRT-PCR の実験結果から培養細胞の場合では全長型は核内に、スプライス型は主に細胞質に局在することが分かった。

正常胎盤組織での ISH では転写物が絨毛を構成する細胞の核内に局在するという解析結果と、転写物の塩基配列の構造解析では比較的短いタンパク読み取り枠しか検出されないことから HERV-HML6c14 は核内で機能する非翻訳 RNA 遺伝子であると予想されたが、NCBI の AceView (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/IEB/Research/Aceblby/>) には同転写物のタンパク翻訳能を予想する記述がみられた。そこで、同転写物のタンパク翻訳能を検証するために上記サイトで示唆されている読み取り枠2つを含めて100アミノ酸以上で構成されるタンパク質を指令する可能性のある核酸領域3箇所をクローニングした。そして、C末端に FLAG タグを付加した形で COS7 と HeLa で強制発現させ、抗 FLAG 抗体でウエスタンブロットをおこなった。いずれのコンストラクト由来のサンプルからも予想した分子量を含めてどの位置にもバンドが検出されないという結果となった。一方、同様に解析した hRluc (humanized Renilla luciferase) と GFP (green fluorescent protein) ではどちらも分子量から予想した

位置にバンドが検出されたことから、少なくとも今回検討した読み取り枠3つは蛋白翻訳能を有しない可能性が示唆された。

さて、絨毛癌由来の細胞株である BeWo 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 の転写は3倍程度亢進する事が明らかとなった。そこで、Forskolin 処理により誘発される BeWo での細胞融合と HERV-HML6c14 転写物との因果関係を検討するために、スプライス型転写物で上流のエクソンに相当する領域をターゲットにした shRNA コンストラクトを作成して、BeWo での安定発現株を樹立した。同様に作成した scrambled コンストラクト安定発現株と共に Forskolin 処理をおこなったところ、scrambled コンストラクトの方では細胞融合が確認されたが、shRNA コンストラクトの方では細胞融合は誘導されなかった。また、BeWo で全長型の安定発現株を樹立したところ、Forskolin 未処理でも細胞融合が促進するという実験結果を得た。これら2つの実験の反復確認と shRNA コンストラクトによる抑制効果および全長型安定発現株での発現解析は急務だが、その結果によっては HERV-HML6c14 転写物の胎盤絨毛での役割の解明につながる可能性があると思われる。

2. 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 (杉本 潤)

(当該年度中に他施設に異動となったため研究概要は不詳。支給されている基盤研究 (C) の中間報告によると研究は計画通りで順調との事。)

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 食道および気管・気管支との位置関係に基づいた気管支動脈の解剖学的分類(石田 肇, 木村亮介)

食道癌根治術において、リンパ節郭清を徹底することにより治療成績の向上が期待されるが、同時に気道への血流遮断による虚血から重篤な呼吸器合併症を引き起こす可能性がある。より安全で根治性の高い手術を遂行するためには、気道の栄養血管である気管支動脈の解剖学的知識が重要である。気管支動脈は非常にバリエーションが豊富な血管であり、臨床での必要性から、近年 MDCT を用いた解剖学的研究が行われている。一方、遺体を用いた肉眼解剖学的な研究は最近ではほとんど行われていない。本研究では成人遺体を用いて気管支動脈の解剖学的特徴について、特に縦隔内での走行経路に焦点を当てて検討した。

72 体の遺体において 100 本の右気管支動脈、127 本の左気管支動脈を剖出した。右気管支動脈を 1 本、左気管支動脈を 2 本持つ個体が最も多かった。右気管支動脈は肋間動脈との共通幹(60 本, 60%)、左右気管支動脈共通幹(28 本, 28%)、胸部大動脈(9 本, 9%)、右鎖骨下動脈(2 本, 2%)、左鎖骨下動脈(1 本, 1%)から分岐していた。左気管支動脈は胸部大動脈(98 本, 77.2%)、左右気管支動脈共通幹(29 本, 22.8%)から分岐していた。今回剖出された気管支動脈 227 本の縦隔内における走行経路は次の 4 型に分類された。I 型) 食道の右側を走行して気管・気管支に至るもの(61 本, 26.9%)。II 型) 食道の左側を走行して気管・気管支の背側に至るもの(98 本, 43.2%)。III 型) 食道の左側を走行して気管・気管支の腹側に至るもの(65 本, 28.6%)。IV 型) 鎖骨下動脈より分岐して気管・気管支の腹側を走行するもの(3 本, 1.3%)。I 型および IV 型はすべてが右気管支動脈であったが、食道左側を走行する II 型では 8 本(8.2%)、III 型では 28 本(43.1%)が右気管支動脈であった。今回の研究を含めた肉眼解剖学的研究と MDCT を用いた研究を比較すると、縦隔内での走行経路が短

い II 型の左気管支動脈は MDCT では十分に描出されていない可能性が示唆された。

2. *TNFSF15* が細菌叢を介してクローン病のリスクを高めている(石田 肇, 木村亮介)

本研究では、クローン病におけるヒトの遺伝子と細菌の相互作用を明らかにすることにより、予防及び治療における新たなバイオマーカーを同定することを目指した。琉球大学医学部附属病院においてクローン病患者、クローン病と同じ炎症性腸疾患に分類されている潰瘍性大腸炎患者、健常者からヒトのゲノム DNA と口腔内細菌叢の DNA を採取した。また、口腔内における細菌組成は腸内においても反映されていることがこれまでの研究から示されている。そこで、本州においてクローン病に関連することが報告されている *TNFSF15* に着目し、口腔内における細菌叢を手がかりに疾患における遺伝子と細菌の相互作用を検証した。*TNFSF15* における 6 個の SNPs に関して患者と健常者で頻度を比較したところ、クローン病患者では SNP サイトにおける一方の塩基(アレル)が健常者と比べて 10% ほど高い頻度で存在しており、沖縄におけるクローン病においてもその発症リスクを高めていることが明らかになった。その一方で、潰瘍性大腸炎患者における頻度は健常者とほとんど変わらず、*TNFSF15* は炎症性腸疾患の中でもクローン病にのみ関連することが示された。本研究グループは、2014 年に口腔内細菌叢がクローン病患者と健常者で異なることを明らかにしている。特に、*Prevotella* と呼ばれる細菌群がクローン病患者において有意に高く存在することを示した。そこで、本研究において *TNFSF15* と *Prevotella* との関連性を調べたところ、*TNFSF15* のリスクアレルをもつことにより、*Prevotella* の量が増加することが明らかになった。一方、*TNFSF15* の発症リスクは *Prevotella* の量によって異なり、*Prevotella* の量が少ない場合は発症

リスクがほとんどなくなることが示された。たとえ *TNFSF15* のリスクアレルをもっていたとしても、細菌組成を制御することによってクローン病の発症リスクを軽減させることができることを示唆しており、臨床的にも重要な知見であるといえる。

3. ヒトの光感受性の個人差と関係する時計遺伝子～祖先タイプは光感受性の低いタイプである(石田 肇, 木村亮介)

ヒトの光感受性の指標であるメラトニン分泌抑制に見られる個人差に時計遺伝子の1つである *PERIOD2* (*PER2*) 遺伝子のバリエーションが関与していることを示した。また、その *PER2* 遺伝子のバリエーションのうち、アフリカに多い祖先タイプは光感受性の低いタイプで、約7万年前のホモ・サピエンスの出アフリカ後、光感受性の高いタイプが頻度を増した可能性を示した。メラトニン分泌抑制は体内時計とは関係なく光刺激によって起こることが常識であった。本研究の新規性は、これまでのこの知見と反して、体内時計に関与する *PER2* 遺伝子の多型が、光刺激に対するメラトニン分泌抑制率の個人差と関係していることを示したことである。ホモ・サピエンスが世界中に拡散する際に様々な光環境に適応する必要があったと想像される。本研究の成果は、その光環境適応を *PER2* 遺伝子多型は担った可能性を示唆する。今後は、さまざまな光環境のもとでどのような適応進化が進んだか、その詳細を明らかにしたいと考えている。

4. 顎顔面形態および歯形成と関連する遺伝子多型の同定(木村亮介, 石田 肇)

候補遺伝子アプローチにより、顎顔面形態と関連する遺伝子多型の同定を行った。日本人216名と韓国人227名の頭部X線規格写真を用いて顎顔面形態の計測を行い、*FGFR1* 多型との関連を調べたところ、*rs13317* および *rs6996321* の二つの多型が、中顔面の突出・陥凹と関連していることを示した。また、日本人178名のコーンビームCT画像を用いて、*GHR* 多型と下顎形態との関連を調べたところ、*rs6180* が左右の筋突起間の幅と有意に関連していることを示した。

永久歯先天欠如の原因遺伝子を探索するため孤発性

患者(日本人51名, 韓国人32名)を対象にエクソーム解析を行ったところ、*PAX9*, *AXIN2*, *EDA*, *EDAR*, *WNT10A*, *BMP2*, *GREM2* など既知の遺伝子に変異が見つかった他、*FAM64*, *NFATC3*, *CDH23* など新規の候補が浮かび上がった。

5. ゲノムワイドSNP情報を用いた集団遺伝学解析(木村亮介)

アジアにおける37の集団を対象にゲノムワイドSNP情報を用いた集団遺伝学的解析により、正の自然選択の痕跡を探索した。多くの集団で観察される自然選択の痕跡は、比較的古いものであり、少数または単一の集団で観察される自然選択の痕跡は比較的新しいものであることが示唆された。また、日本における8地域集団(花巻, 東京, 名古屋, 尼崎, 島根, 愛媛, 福岡, 沖縄)1600名のゲノムワイドSNP情報を用いて、日本人の集団構造を精査した。

6. オセアニア集団における代謝および肥満関連遺伝子多型探索(木村亮介)

ソロモン諸島における3地域集団を対象に、代謝関連遺伝子多型をタイピングし、肥満や血圧、代謝関連の生化学マーカーとの関連を調べた。その結果、*ZMAT4* 遺伝子に存在する *rs2722425* 多型の派生型アリルはLDLレベルの上昇と有意な関連が見られた。

また、先行研究で肥満と強く関連することが示された *CREBRF* 遺伝子の非同義多型をオセアニア集団において調べたところ、肥満と関連する派生型アリルの頻度が、メラネシアおよびニューギニアの集団と比較してポリネシアのトンガ人で高いことが示された。また、トンガ人において、派生型アリルが肥満と有意に関連していることも示された。

7. 卵貯蔵場所から取り出された卵の受精能獲得に関する研究(泉水 奏)

配偶子(卵, 精子)が貯蔵場所から受精環境へと移った場合の変化について精子では受精能獲得として広く知られ研究が進んでいるが、卵の受精能獲得においては減数分裂との関連についての研究はあるものの、周囲の受精環境と関連に関する研究は少ない。これま

でホヤを用い、卵の貯蔵場所である輸卵管内と受精場所である海水中との環境条件の違いによる卵の生理的形態的变化を研究している。これまで輸卵管中の pH は受精環境である海水中より低く、この条件では受精は不可能であり、卵は体内から海水中に放出され細胞外 pH が上昇することによって、卵の受精能を獲得することを明らかにしてきた。またホヤでは受精に際して卵に対する精子誘引が知られているが、どの段階で精子誘引能を獲得するかは明確ではなかった。そこで、卵における精子誘引能の時間的変化を調べたところ、体内から海水中に取り出され 1-2 時間後、精子誘引能が現れた。一方、輸卵管内と同様の低い pH 条件下では精子誘引能は抑制された。したがって卵が輸卵管中の低い pH 環境から、受精場所での高い pH に曝されることにより精子誘引能を獲得すると考えられる。

8. 付着生物ホヤの付着基質に対する特異および着床後の行動に関する研究(泉水 奏)

原索動物のホヤは幼生時代には尾があり浮遊運動生活をおくっているが、変態時に環境中の何らかの基質へ付着し定着生活へと移行する。この時の基質の特性と付着変態との関係を調べている。またホヤは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連続撮影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。しかしこのようなゆっくりとした運動のメカニズムは明らかとなっていない。そこで運動力を生じると考えられる体壁と付着基質との接着部位における組織学的構造を調べた結果、細胞外基質である皮嚢と、体壁と続く扁平上皮組織の袋であるアンピュラとで基質と接着していることがわかったが、運動との関連は今後の課題である。

9. 琉球諸島ヒト集団の全ゲノム配列解析による集団形成史の解明(小金淵佳江)

琉球諸島は奄美諸島と沖縄諸島、先島諸島から成る南北約 1,200km にわたる日本列島端の島嶼地域である。琉球諸島と本土日本は、全ゲノム SNP (Single Nucleotide polymorphism) 解析より異なる遺伝的背景を示し、すなわち集団形成の歴史が異なるが明らかに

なっている。また琉球諸島内でも、島によって異なる集団形成史を持つことが示唆されている。琉球諸島でよく認められる疾患として ATL (成人 T 細胞白血病)、宮古島で報告例の多い古典的カポジ肉腫などがあり、このような地域特異的な疾患の発病にはその地域特有の遺伝要因と環境要因の双方が関与していると考えられる。そのため、琉球諸島民の詳細な遺伝的背景を明らかにすることは、疾患を理解するための基礎情報の構築に貢献できる。そこで本研究では、琉球諸島集団の全ゲノム解析を用いた集団形成史の解明を大目的とし、まず初めに祖父母 4 名が沖縄島出身 (OK) の 25 検体の全ゲノム配列解析と大規模ゲノム配列情報の解析パイプラインの構築を実施した。

HiSeq X (Illumina 社)を使用して OK の 25 検体から抽出した DNA の全ゲノム配列解読を行った。その配列解析のために琉球大学研究基盤センターに設置されている共用計算サーバに、米国ブロード研究所が公開している GATK best practices に沿った解析パイプラインを構築した。参照配列には GRCh37 を用いて、多型サイトをコールした。比較解析には全検体の 90% 以上で遺伝子型が判定されている SNP サイトを使用した。比較には 1000 ゲノムプロジェクトで公開されている日本人 (JPT) 104 検体から任意に抽出した 25 検体を使用した。その結果、OK では 8,165,866 サイトで SNP が取得できた。JPT の SNP サイト数は 10,950,213 であり、OK-JPT の共有サイト率は 76.4%、また非共有サイトの約 60% はシングルトンドで、集団特異的な多型サイトは僅かであった。今後は宮古島出身者 25 検体と石垣島出身者 25 検体の配列解析を進め、3 集団を用いた琉球諸島の集団形成史の推定を進める。また、他の島の出身者のゲノム情報の収集も実施予定である。

10. 古代ゲノム解析への応用に向けた BAC ダブルキャプチャー法の検討(小金淵佳江)

古代ゲノム解析では骨や歯などの古い異物から DNA を集中するが、その DNA は長い年月を経て 100bp 以下に断片化し、加えてバクテリアゲノムの含有率がほとんど場合 99% を超えている。そのため、目的の DNA のみを抽出することは解析の効率化・低コスト化を図る上で重要である。ターゲットキャプチャー法は次世

代シーケンサー用ゲノムライブラリーから目的の領域を選択的に濃縮する手法である。先行研究ではミトコンドリア DNA のターゲットキャプチャーのために、一般的な研究室の設備で作成できる PCR アンプリコンを濃縮に必要なベイト（釣り針）に使用している。しかし、遺伝子のような数十～数百 kbp 領域の解析では、PCR アンプリコンを使用して作成したベイトでは不適切である。また商用のキャプチャーキットはカスタムで作成する必要があるため実験コストが大きい。そこで本研究ではバクテリア人工染色体 (BAC) をベイトに使用し、条件検討と商用製品との比較を実施した。

現代人ゲノム DNA での条件検討の結果、ベイト長のピーク値は 350-700 bp、濃縮回数は 2 回、ハイブリダイゼーション温度は 65 度で実施すると高い濃縮率が得られた。そこでこの条件で行う BAC を用いたターゲットキャプチャーを BAC ダブルキャプチャー (BDC) 法と命名した。BDC 法を商用キットと比較し、同程度の濃縮効率を得ることに成功した。また、実験費用面では BDC 法が商用キットより優れていた。今後、本手法は古代ゲノム解析における常染色体遺伝子座の多型解析等、幅広い応用が期待できる。

11. パレオアジアデータベースの構築・編集(澤藤りかい, 石田 肇)

新学術領域研究パレオアジアプロジェクト (<http://paleoasia.jp/>)において、アジアの～約 2 万年前の人骨が出土した遺跡をパレオアジアデータベースに登録している。文献から遺跡情報を拾い集め、骨の種類、MIS、年代測定結果などをデータベースに登録する。また、既に登録されたデータが正しいか確認作業も行っている。その成果は 2017 年 12 月 9-10 日のパレオアジア文化史学第 4 回研究大会で一部発表を行った。

12. 江戸時代人歯石からの食物 DNA 解析(澤藤りかい)

過去の食物の多様性を復元するには、種・属レベルで食物の詳細な品目を同定することが重要である。それを可能にする新たな方法論として、DNA metabarcoding 法を用いた歯石からの植物 DNA 解析を試みた。その結果、合計で 7 科 10 属の植物の分類群を同定することができた。特にデンプン粒解析が難しいネギ属や、生薬（竜腦）由来と思われるフタバガキ科の植物が同定されたことは特筆すべき結果である。一方で動物(肉・魚)の DNA 解析はヒト DNA の影響があり、DNA metabarcoding 法を用いての解析は未だに難しいことが分かった。この成果は第 71 回日本人類学会大会で発表を行った。

13. 礼文島の浜中 2 遺跡の土壌 DNA 解析(澤藤りかい)

過去の環境を復元する方法として花粉分析など様々な手法がある。近年新たに出てきた手法として、土壌 DNA 分析がある。これは、湖の堆積物・永久凍土・遺跡の土壌などから DNA を抽出し、その DNA に含まれる植物・動物 DNA を同定することによって、その当時の植物・動物相を復元する手法である。本研究では、この手法を礼文島の浜中 2 遺跡に適用した。浜中 2 遺跡はオホーツク文化を中心として、縄文時代～アイヌ期まで連続と続く遺跡である。この遺跡の各層から土壌を採取し、DNA を抽出し、植物・動物・魚のユニバーサルプライマーを用いて DNA metabarcoding 解析を行った。その結果、植物と魚の分類群が多数同定された。遺跡の植物・動物を調べることにより、当時の生態系や、ヒトが食物や衣服などで利用していた品物を推定することが期待される。今後は浜中 2 遺跡の花粉・骨・植物遺存体の分析結果と比較し、また遺跡以外の周囲の植物相と比較することで、ヒトの植物・動物利用について探っていく予定である。

B. 研究業績

著書

BD17001: Kimura R. Global landscapes of human phenotypic variation in inherited traits. (A)

Evolution of Human Genome I, Evolutionary Studies, eds. Saitou N, Springer Japan, 217–239. 2017.

原著

- OI17001: Hayasaka K, Ishida H, Kimura R, Nishimaki T. A new anatomical classification of the bronchial arteries based on the spatial relationships to the esophagus and the tracheo-bronchus. *Surgery Today*, 47: 883–890, 2017. DOI 10.1007/s00595-016-1450-1 (A)
- OI17002: Adel M, Yamaguchi T, Tomita D, Nakawaki T, Kim YI, Hikita Y, Haga S, Takahashi M, Nadim MA, Kawaguchi A, Isa M, El-Kenany WH, El-Kad A, Park SB, Ishida H, Maki K, Kimura R. Contribution of FGFR1 Variants to Craniofacial Variations in East Asians. *PLoS ONE*, DOI:10.1371/journal.pone.0170645, 2017. (A)
- OI17003: Nakagome S, Chinen H, Iraha A, Hokama A, Takeyama Y, Sakisaka S, Matsui T, Kidd JR, Kidd KK, Said HS, Suda W, Morita H, Hattori M, Hanihara T, Kimura R, Ishida H, Fujita J, Kinjo F, Mano S, Oota H. Confounding effects of microbiome on the susceptibility of TNFSF15 to Crohn' s disease in the Ryukyu Islands. *Human Genetics*, 136: 387–397, 2017. doi:10.1007/s00439-017-1764-0 (A)
- OI17004: Akiyama T, Katsumura T, Nakagome S, Lee S, Joh K, Soejima H, Fujimoto K, Kimura R, Ishida H, Hanihara T, Yasukouchi A, Satta Y, Higuchi S, Oota H. An ancestral haplotype of the human PERIOD2 gene associated with reduced sensitivity to light-induced melatonin suppression. *PLoS ONE*, 2017. DOI: 10.1317/journal.pone.0178373. (A)
- OI17005: Liu X, Lu D, Saw WY, Shaw PJ, Wangkumhang P, Ngamphiw C, Fucharoen S, Lert-Itthiporn W, Chin-Inmanu K, Chau TN, Anders K, Kasturiratne A, de Silva HJ, Katsuya T, Kimura R, Nabika T, Ohkubo T, Tabara Y, Takeuchi F, Yamamoto K, Yokota M, Mamatyusupu D, Yang W, Chung YJ, Jin L, Hoh BP, Wickremasinghe AR, Ong RH, Khor CC, Dunstan SJ, Simmons C, Tongsima S, Suriyaphol P, Kato N, Xu S, Teo YY. Characterising private and shared signatures of positive selection in 37 Asian populations. *European Journal of Human Genetics*, 25: 499–508, 2017. (A)
- OI17006: Yamaguchi T, Hosomichi K, Yano K, Kim YI, Nakaoka H, Kimura R, Otsuka H, Nonaka N, Haga S, Takahashi M, Shiota T, Kikkawa Y, Yamada A, Kamiyo R, Park SB, Nakamura M, Maki K, Inoue I. Comprehensive genetic exploration of selective tooth agenesis of mandibular incisors by exome sequencing. *Human Genome Variation*, 4: 17005, 2017. (A)
- OI17007: Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Eddie R, Kimura R, Nakazawa M, Ishida T, Ohtsuka R, Ohashi J. Polymorphisms associated with a tropical climate and root crop diet induce susceptibility to metabolic and cardiovascular diseases in Solomon Islands. *PLoS One*, 12: e0172676. 2017. (A)
- OI17008: Nakawaki T, Yamaguchi T, Isa M, Kawaguchi A, Tomita D, Hikita Y, Suzuki-Tomoyasu (A)

- Y, Adel M, Ishida H, Maki K, Kimura R. Growth hormone receptor gene variant and three-dimensional mandibular morphology. *Angle Orthodontist*, 87: 68-73, 2017.
- OI17009: Naka I, Furusawa T, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ataka Y, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R, Ohashi J. A missense variant, rs373863828-A (p.Arg457Gln), of CREBRF and body mass index in Oceanic populations. *J Hum Genet*, 62: 847-849, 2017. (A)
- OI17010: Takeuchi F, Katsuya T, Kimura R, Nabika T, Isomura M, Ohkubo T, Tabara Y, Yamamoto K, Yokota M, Liu XY, Saw WY, Mamatyusupu D, Yang WJ, Xu SH, Teo YY, Kato N, Genome J. The fine-scale genetic structure and evolution of the Japanese population. *PLoS One*, 12: e018548, 2017. (A)
- OI17011: Sawafuji R, Cappellini E, Nagaoka T, Fotakis A K, Rakownikow R, Olsen J V, Hirata K, Ueda S. Proteomic profiling of archaeological human bone. *Royal Society Open Science*, 4(6), 161004, 2017. <http://doi.org/10.1098/rsos.161004> (A)

国際学会発表

- PI17001: Ishida H. Victims of Shimabara Rebellion in 1638 excavated from the Hara Castle site, Japan. The 4th Workshop of Biological Anthropologists, Institute of Archaeology, University of Oxford, Oxford, UK, 13 Jan 2017.
- PI17002: Sawafuji R. Diversity of food in Edo period: evidence from ancient calculus DNA analysis. The 4th Workshop of Biological Anthropologists, Institute of Archaeology, University of Oxford, Oxford, UK, 13 Jan 2017.
- PI17003: Ishida H. Victims of Shimabara Rebellion in 1638 excavated from the Hara Castle site, Japan. “Archaeologies of violence, migration and ethnicity: Perspectives from Japan and Sweden” Joint Workshop, Department of Archaeology and Ancient History, Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) Core to Core Program Campus Gotland, Uppsala University, Visby, Sweden, 16-18 Jan 2017.
- PI17004: Sawafuji R. Diversity of food in Edo period: evidence from ancient calculus DNA analysis. “Archaeologies of violence, migration and ethnicity: Perspectives from Japan and Sweden” Joint Workshop, Department of Archaeology and Ancient History, Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) Core to Core Program Campus Gotland, Uppsala University, Visby, Sweden, 16 Jan 2017.
- PI17005: Kimura R. Interpopulation differentiation and neutrality in the human face. Workshop Human evolution in Eurasia elucidated through Genetics, Archeology, and Linguistics. National Institute of Genetics, Mishima, 15-19 Mar 2017.
- PI17006: Koganebuchi K, Gakuhari T, Kasagi S, Sato T, Tajima A, Shibata H, Ogawa M, Oota H. An attempt of a new method, “BAC-double capture,” for applying to ancient genome analysis. OIST & University of the Ryukyus Joint Symposium 2017, OIST, Onna, 31 Oct 2017.
- PI17007: Ishida H. Morphological characteristics and bioarchaeology of the Asian and

Japanese human populations. The Potential and Possibility of Physical Anthropology Study in East Asia. International Symposium, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, 2-3 Dec 2017.

- PI17008: Sawafuji R. Analysis of food DNA from ancient calculus of Edo people. The Potential and Possibility of Physical Anthropology Study in East Asia. International Symposium, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, 2-3 Dec 2017. (B)

国内学会発表

- PD17001: 石田 肇, 當山武知, 石田浩太郎. 2010年以降に報告されたアジアにおけるヒト化石. 『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2回研究大会』名古屋大学博物館, 名古屋, 2017年2月11日-12日.
- PD17002: 木村亮介. 琉球列島人の起源: ゲノム研究の進展と課題. 平成28年度琉球大学学長リーダーシッププロジェクト「琉球諸語における『動的』言語系統樹システムの構築を目指して」研究シンポジウム 言語と文化と遺伝子からみた琉球列島への人の移動. 沖縄県立博物館・美術館, 那覇, 2017年3月11日.
- PD17003: 木村亮介. 日本人における三次元顔面形態解析と関連遺伝子多型探索. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会, 長崎大学医学部, 長崎, 2017年3月28日-30日.
- PD17004: 山口徹太郎, 木村亮介, 榎 宏太郎. 咬合異常に係るヒトゲノム解析. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会, 長崎大学医学部, 長崎, 2017年3月28日-30日.
- PD17005: 伊藤毅, 川本芳, 濱田穰, 若林参, 手塚あゆみ, 永野惇, 木村亮介. マカクザル交雑群の admixture mapping による頭蓋形態の種間差に関連する遺伝子多型の探索. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会, 長崎大学医学部, 長崎, 2017年3月28日-30日.
- PD17006: 石田 肇. 形態とゲノムから探る琉球列島のヒト. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会特別講演. 長崎大学医学部, 長崎, 2017年3月30日.
- PD17007: 澤藤りかい, 石田肇. 歯石から見る古代の文化——パレオアジア研究への応用. パレオアジア文化史学第3回研究大会, 民族学博物館, 吹田, 2017年5月14日.
- PD17008: 泉水 奏, 大倉信彦. 顕微鏡画像における深度(焦点)合成, Focus Stacking の検討. 沖縄生物学会第54回大会, 琉球大学理系複合棟, 西原, 2017年5月20日.
- PD17009: 木村亮介. ゲノムからわかる琉球列島人形成の歴史. 特別講演, 平成29年度沖縄ブロック国土交通研究会. 内閣府沖縄総合事務局, 那覇, 2017年7月13日.
- PD17010: Kimura R. An epistatic effect of ABCC11 and EDAR variants on skin function. International symposium: Human genetic adaptation in Asia, 日本遺伝学会第89回大会. 岡山大学, 岡山, 2017年9月13日.
- PD17011: 泉水 奏, 大倉信彦. ホヤ卵受精能獲得に於ける pH の役割. シンポジウム“卵生殖を担うシグナル伝達機構”. 日本動物学会第88回富山大会2017, 富山県民会館, 富山, 2017年9月22日.
- PD17012: 泉水 奏, 大倉 信彦. ホヤ幼体の基質付着部位 における組織学観察. 日本動物学会

第 88 回富山大会 2017, 富山県民会館. 富山, 2017 年 9 月 23 日.

- PD17013: Kimura R, Isa M, Sugimoto C, Ishida H. An interactive effect of Asian-specific nonsynonymous variants of *ABCC11* and *EDAR* on the amount of facial porphyrius. *Anthropol Sci* 125: 164, 2017.
- PD17014: Sawafuji R, Saso A, Suda W, Hattori M, Ueda S. Analysis of food DNA from ancient calculus of human teeth. *Anthropol Sci* 125: 164, 2017.
- PD17015: Kondo K, Issiki M, Naka I, Furusawa T, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ishida T, Inaoka T, Matusmura Y, Ohtsuka R, Osashi J. SNPs associated with body index and lipid metabolism in Oceanic populations. *Anthropol Sci* 125: 176, 2017.
- PD17016: Kataoka K, Kimura R, Isa M, Kawaguchi A, Gotoh J, Arasaki A, Ishida H. An association between the Asian-Specific *EDAR* 1540C allele and the morphology of mandibular molar roots. *Anthropol Sci* 125: 183, 2017.
- PD17017: Isshiki M, Naka I, Nishida N, Furusawa T, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Otsuka R, Ohashi J. Verification of height-associated in Oceanian populations. *Anthropol Sci* 125: 183, 2017.
- PD17018: Koganebuchi K, Gakuhari T, Takeshima H, Kasagi S, Sato H, Tajima A, Shibata H, Ogawa M, Oota H. A new targeted-capture method using BAC as baits exclusively developed for sequencing autosomal loci on ancient DNA. *Anthropol Sci* 125: 185, 2017.
- PD17019: 木村亮介. ヒト頭蓋顔面形態の多様性とその遺伝的基盤. シンポジウム「人類進化: 多様なアプローチ」, 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸国際会議場, 神戸, 2017 年 11 月 18 日.
- PD17020: 佐藤文寛, 安達登, 木村亮介, 米田穰, 太田博樹, 田嶋敦, 豊田敦, 松前ひろみ, 小金淵佳江, 清水健太郎, 埴原恒彦, ウェーバーアンジェイ, 加藤博文, 石田肇. 古代ゲノム解析から推定される北アジア人の人類集団史. 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸国際会議場, 神戸, 2017 年 11 月 18 日.
- PD17021: 石田 肇. 形態とゲノムから探る琉球列島のヒト. 第 55 回全国大学保健管理研究集会教育講演. 沖縄コンベンションセンター, 宜野湾, 2017 年 11 月 29 日.
- PD17022: 澤藤りかい, 木村亮介, 太田博樹, 石田肇. アジア旧石器時代人類の形質, 遺伝子にみられる地理的変異. パレオアジア文化史学第 4 回研究大会, 東京大学本郷キャンパス, 東京, 2017 年 12 月 9-10 日.
- PD17023: 木村亮介. ヒトの顔多様性の遺伝学. 金沢大学革新ゲノム情報学セミナー. 金沢大学, 金沢, 2017 年 12 月 12 日.
- PD17024: 石田 肇. オホーツク文化人と琉球人: アイヌ民族との接点を求めて. 「考古学・人類学とアイヌ民族-最新の研究成果と今後の研究のあり方-」東京大学文学部, 東京, 2017 年 12 月 18 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。そのために、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を利用した抗血小板剤の検討

1986年に、Kosugiら(Thromb Haemost 55: 24-30, 1986)によって発見された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)。組換えハプトビン蛋白変異体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-mut-3(アミノ酸配列 92-166), habu-mut4(アミノ酸配列 152-236)を作製した。しかしながら、4種の内 habu-mut2(アミノ酸配列 32-106), habu-mut-3(アミノ酸配列 92-166)の組換え断片化ハプトビン変異体のみ、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、血小板糖タンパクのGPIbに対する断片化ハプトビン変異体の影響を検討している。今後、これら結果を総括し、ハブ毒由来のハプトビン蛋白構造を基盤とする抗血小板剤の開発を目指す。

4. 小児造血細胞移植後の血小板由来マイクロパーティクル (PDMP) 測定意義の検討

小児の造血幹細胞移植は、成人と比較して移植成績が良好で長期生存率が高い。しかし、抗がん剤、放射

線照射などの前処置に伴う粘膜障害、臓器障害、免疫不全に伴う重症感染症、さらに移植片対宿主病(GVHD)などの移植関連合併症をしばしば発症する。合併症を契機として血管内皮細胞障害から播種性血管内凝固症候群(DIC)、血栓性微小血管症(TMA)、類洞閉塞症候群(SOS)などの凝固障害が発生し、移植後3か月以上経過しても生命予後に影響している。このような凝固障害を早期に検出するための検査やパラメーターの開発が期待される。本研究は、育成医学講座との共同研究で、

小児領域の造血幹細胞移植後に生じる凝固障害を早期に把握する為のパラメーターを開発するのを目的として、血中内PDMP値の動態に着目した。現在、血小板が活性化した際に上昇するPDMP値のみならず、血小板膜に存在する糖タンパクGPIbのN末端をFACS法で同時に解析することが有用であろうと推察された。今後、この有用性を論理的に証明できるよう基礎的解析を行う予定である。

B. 研究業績

原著

- OI17001 Romagnani A, Vettore V, Rezzonico-Jost T, Hampe S, Rottoli E, Nadolni W, Perotti M, Meier MA, Hermanns C, Geiger S, Wennemuth G, Recordati C, Matsushita M, Muehlich S, Proietti M, Chubanov V, Gudermann T, Grassi F, Ziegler S. TRPM7 kinase activity is essential for T cell colonization and alloreactivity in the gut. *Nature Communications* 8: 1917, 2017. doi: 10.1038/s41467-017-01960-z. (A)
- OI17002 Ogata K, Tsumuraya T, Oka K, Shin M, Okamoto F, Kajiya H, Katagiri C, Ozaki M, Matsushita M, Okabe K. The crucial role of the TRPM7 kinase domain in the early stage of amelogenesis. *Scientific Reports* 7:18099, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-18291-0. (A)
- OI17003 Kobayashi M, Shimizu-Okabe C, Kim J, Kobayashi S, Matsushita M, Masuzaki H, Takayama C. Embryonic development of GABAergic terminals in the mouse hypothalamic nuclei involved in feeding behavior. *Neurosci Res.* pii: S0168-0102(17)30313-9, 2017. doi: 10.1016/j.neures.2017.11.007. (B)
- OI17004 Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Tsutsui M, Matsushita M, Abe K, Masuzaki H. Impact of brown rice-specific γ -oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptors in brain striatum in high-fat-diet-induced obesity in mice. *Diabetologia* 60(8): 1502-1511, 2017. doi: 10.1007/s00125-017-4305-4. (A)
- OI17005 Kina-Tanada M, Sakanashi M, Tanimoto A, Kaname T, Matsuzaki T, Noguchi K, Uchida T, Nakasone J, Kozuka C, Ishida M, Kubota H, Taira Y, Totsuka Y, Kina SI, Sunakawa H, Omura J, Satoh K, Shimokawa H, Yanagihara N, Maeda S, Ohya Y, Matsushita M, Masuzaki H, Arasaki A, Tsutsui M. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular death in mice. *Diabetologia* 60(6): 1138-1151, 2017. doi: 10.1007/s00125-017-4259-6. (A)

- OI17006 Takamatsu G, Katagiri C, Tomoyuki T, Shimizu-Okabe C, Nakamura W, Nakamura-Higa M, Hayakawa T, Wakabayashi S, Kondo T, Takayama C, Matsushita M. Testacalcin is a potential target of class I histone deacetylase inhibitors in neurons. *Biochem Biophys Res Commun.* 482: 1327-1333, 2017. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.036. (A)
- OI17007 Sunagawa M, Shimizu-Okabe C, Kim J, Kobayashi S, Kosaka Y, Yanagawa Y, Matsushita M, Okabe A, Takayama C. Distinct development of the glycinergic terminals in the ventral and dorsal horns of the mouse cervical spinal cord. *Neuroscience* 20:343:459-471, 2017. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.12.032. (A)
- OD17001 Motomura J, Sunagawa M, Nakamura-Higa M, Motomura M. Effect of cholecystokinin on leptin distribution in plasma and CSF in diabetic OLETF rat. *J Clin Physiol* 47(5): 187-195, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001 Gakuya Takamatsu, Tadashi Kaname, Tomoko Hayakawa, Kumiko Yanagi, Yoko Manome, Chikako Hara-Miyauchi, Tsuyoshi Kondo, Hiroataka James Okano, Masayuki Matsushita. A survey to identify high-penetrant variants in psychiatric diseases for induced pluripotent stem cell study. 2017 INTERNATIONAL BIOMEDICAL INTERFACE SYMPOSIUM. March 5, Taipei, Taiwan.
- PI17002 Chiaki Katagiri, Hideki Nagamine, Masayuki Matsushita, Shogo Ishiuchi. Hyperbaric oxygenation treatment suppress radiotherapy induced cellular hypoxic response in glioblastoma. The 7th International Society of Radiation Neurobiology conference. Oral presentation. 2017, 2.9, Yuzawa.

国内学会発表

- PD17001 高松岳矢, 片桐千秋, 圓谷智之, 清水千草, 仲村和歌子, 近藤毅, 高山千利, 松下正之. 神経細胞におけるクラス1ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の標的遺伝子テストカルシンの同定. 第38回沖縄精神神経学会, 2017年2月4日, 南風原町.
- PD17002 Masanori Sunagawa, Mariko Nakamura-Higa. Role of β subunit of L-type Ca^{2+} channels in proliferation of vascular smooth muscle cells. 第94回日本生理学会大会, 2017年3月28日-30日, 浜松市.
- PD17003 Chiaki Katagiri, Hideki Nagamine, Tomoyuki Tsumuraya, Shogo Ishiuchi, Masayuki Matsushita. Radiation induced cellular hypoxic response is suppressed by hyperbaric oxygenation treatment. 第94回日本生理学会大会, 2017年3月28日-30日, 浜松市.
- PD17004 高松岳矢. テスカリンは神経細胞におけるクラス1ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の標的遺伝子である. 第44回日本脳科学学会, 2017年10月14日-15日, 弘前市.
- PD17005 Gakuya Takamatsu, Chiaki Katagiri, Chigusa Shimizu-Okabe, Tomoyuki Tsumuraya, Meihua Jin, Shigeo Wakabayashi, Chitoshi Takayama, Masayuki Matsushita. Testacalcin is a potential target of class I histone deacetylase inhibitors in neuron. 第40回日本分子生物学会年会, 2017年12月6日-9日, 神戸市.
- PD17006 片桐千秋, 貝塚拓, 井上華, 清水千草, 小西真人, 富沢一仁, 高山千利, コザック アシヨット, 松下正之. Kinase activity of TRPM7 involvement in the regulation of

lipid metabolism. 第40回日本分子生物学会年会, 2017年12月6日-9日, 神戸市.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. カロリー過多がなくてもメタボを引き起こす食事成分の同定に成功：硝酸塩／亜硝酸塩の不足は代謝症候群、血管不全、心臓突然死を引き起こす（喜名美香，坂梨まゆ子，松崎俊博，筒井正人）

一酸化窒素(NO)は生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。NOはNO合成酵素(NOSs)を介してL-arginineから産生されるが、最近、その代謝産物である硝酸塩(nitrate, NO₃⁻)および亜硝酸塩(nitrite, NO₂⁻)からNOが産生される経路が発見された。レタスやホウレン草などの緑葉野菜には硝酸塩が多く含有されている。しかし、硝酸塩/亜硝酸塩(NOx)の不足が病気を引き起こすか否かは知られていない。本研究では、『食事でのNOxの不足は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。私達は過去に、NOSs完全欠損マウスの血漿NOxレベルは野生型マウスに比して10%以下に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NOx食を野生型マウスに投与すると意外なことに血漿NOxレベルは通常食に比して30%以下に著明に低下した。この機序を検討したところ、低NOx食負荷マウスでは内臓脂肪組織における内皮型NOSの発現レベルが有意に低下していた。重要なことに、低NOx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NOx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NOx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。低NOx食負荷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、食事性NOxが長期に不足するとマウスに代謝症候群、血管不全、および心臓突然死が引き

起こされること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。食事からのカロリー摂取量は全経過を通じて通常食群と低NOx食群の間で差がなかった。従って私達は、カロリー過多が無くても代謝症候群を引き起こす食事成分の同定に成功したのかもしれない。本研究の結果を踏まえて、代謝症候群とその血管合併症の予防において緑葉野菜の摂取が科学的エビデンスを根拠として推奨されることが示唆された(*Diabetologia* 2017, IF 6.0)。

2. 肺高血圧の成因の解明に成功：骨髄のNO合成酵素が関与（生越貴明，坂梨まゆ子，筒井正人）

【研究の背景】肺高血圧は、心臓から肺に血液を送る肺動脈の血圧が上昇して右心不全と早期死亡をきたす疾患です。肺高血圧は、肺動脈が原因で生じるもの(第1群)、左心疾患によるもの(第2群)、呼吸器疾患/低酸素によるもの(第3群)、血栓によるもの(第4群)、および複合的要因によるもの(第5群)の5群に分類されます。第1群の肺動脈性肺高血圧は難病に指定されているまれな疾患ですが、5群すべてを含めると肺高血圧患者は世界に1億人いることが推定されており肺高血圧は患者数が多い病気です。深刻なことに、肺高血圧の予後は癌全体の予後と同等かそれよりも悪く、当該疾患の克服は喫緊の課題となっています。しかし、その成因が良く分かっていないために治療法の開発が遅々として進まず、有効な治療法はほとんどないのが現状です。

一酸化窒素(NO)はヒト生体内においてNO合成酵素(NOSs)から合成されるガス状生理活性物質です。NOSs系は3つの異なるアイソフォーム(nNOS, iNOS, eNOS)で構成されています。肺を含むほとんどすべての臓器

や組織には3つのNOSsがすべて発現しています。過去に、肺高血圧におけるNOSs系の役割がNOSs阻害薬を用いて薬理的に検討されてきましたが、NOSs阻害薬は様々な非特異的作用を有するために、肺高血圧におけるNOSs系の真の役割は未だ十分に明らかにされていません。また、過去に肺高血圧と骨髄異常に関連があることが報告されていますが、肺高血圧における骨髄NOSs系の役割は全く不明です。

【研究の目的】これらの背景を踏まえて、私達は、肺高血圧におけるNOSs系の役割、特に骨髄NOSs系の役割を、私達が独自に開発したtriple n/i/eNOSs欠損マウス(NOSs系完全欠損マウス)を用いて検討しました。

【研究の方法と結果】私達は最初に臨床研究を行いました。私達は特発性肺線維症患者においてドップラー心エコーで評価した肺動脈収縮期圧と気管支肺胞洗浄液中NOx濃度(肺のNO産生の指標)が逆相関をすることを見出しました。この結果は、第3群肺高血圧患者において肺のNO産生が低下していることを示唆する初めての知見です。この臨床の結果を踏まえて、私達は次にマウスを用いた基礎研究を行いました。

野生型, nNOS欠損, iNOS欠損, eNOS欠損, およびtriple NOSs欠損マウスに低酸素暴露を3週間行いました。低酸素暴露はすべてのマウスにおいて肺高血圧(右心室圧上昇, 右心室肥大, および肺血管病変形成)を引き起こしましたが、その程度は野生型マウスに比してtriple NOSs欠損マウスで際立って顕著でした。低酸素暴露後のtriple NOSs欠損マウスでは、血中骨髄由来血管平滑筋前駆細胞数の増加を認めました。さらに、緑色蛍光蛋白質(GFP)発現マウスの骨髄を移植したtriple NOSs欠損マウスでは、低酸素暴露後の肺血管病変にGFP陽性細胞を認めました。重要なことに、野生型マウス骨髄の移植に比してtriple NOSs欠損マウス骨髄の移植は野生型マウスの肺高血圧を悪化させ、逆に、triple NOSs欠損マウス骨髄の移植に比して野生型マウス骨髄の移植はtriple NOSs欠損マウスの肺高血圧を改善させました。野生型マウス骨髄の移植に比してtriple NOSs欠損マウス骨髄の移植は野生型マウスの肺における69個の免疫関連遺伝子および49個の炎症関連遺伝子のmRNA発現レベルを増加させました。このことから、triple NOSs欠損マウス骨髄移植

による肺高血圧の増悪には免疫や炎症を介した機序が関与していることが示唆されました。

【結論】本研究では、骨髄NOSs系がマウス低酸素性肺高血圧において重要な保護的役割を果たしていることを初めて明らかにしました。

【本研究の意義】

私達は、肺高血圧の仕組みの一端を解明することが出来ました。本研究の結果は、骨髄NOSs系が肺高血圧における重要な治療標的であることを示唆しています。今後、この知見を踏まえて、肺高血圧に対する全く新しい治療法が開発されることが期待されます。

3. 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。

B. 研究業績

原著

- OI17001: Kina-Tanada M, Sakanashi M, Tanimoto A, Kaname T, Matsuzaki T, Noguchi K, Uchida T, Nakasone J, Kozuka C, Ishida M, Kubota H, Taira Y, Totsuka Y, Kina S, Sunakawa H, Omura J, Satoh K, Shimokawa H, Yanagihara N, Maeda S, Ohya Y, Matsushita M, Masuzaki H, Arasaki A, Tsutsui M. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and cardiovascular death in mice. *Diabetologia* 60: 1138-1151, 2017. (A)
- OI17002: Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Tsutsui M, Matsushita M, Abe K, Masuzaki H. Impact of brown rice-specific γ -oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptor in brain striatum of high fat diet-induced obese mice. *Diabetologia* 60: 1502-1511, 2017. (A)
- OI17003: Satake Y, Satoh K, Nogi M, Omura J, Godo S, Miyata S, Saito H, Tanaka S, Ikumi Y, Yamashita S, Kaiho Y, Tsutsui M, Arai Y, Shimokawa H. Crucial roles of nitric oxide synthases in β -adrenoceptor-mediated bladder relaxation in mice. *Am J Physiol-Renal Physiol.* 312: F33-F42, 2017. (A)
- OI17004: Li X, Horishita T, Toyohira Y, Shao H, Bai J, Bo H, Song X, Ishikane S, Yoshinaga Y, Satoh N, Tsutsui M, Yanagihara N. Inhibitory effects of pine nodule extract and its component, SJ-2, on acetylcholine-induced catecholamine secretion and synthesis in bovine adrenal medullary cells. *J Pharmacol Sci.* 133: 268-275, 2017. (A)

国際学会発表

- PI17001: Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Sugahara K, Kakinohana M. Deleterious effect of all nitric oxide synthases in cerebral infarction in male mice: involvements of sex difference and testosterone. American Heart Association Scientific Sessions 2017. Anaheim Convention Center, Anaheim, California, USA. 11/14. 2017.
- PI17002: Tsutsui M, Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Arasaki A. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and

- cardiovascular death in mice. American Heart Association Scientific Sessions 2017. Anaheim Convention Center, Anaheim, California, USA. 11/14. 2017.
- PI17003: Tsutsui M, Ogoshi T, Kido T, Yamada 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 2017. Anaheim Convention Center, Anaheim, California, USA. 11/12. 2017.
- PI17004: Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Ohya Y, Shimokawa H, Sugawara K, Kakinohana M. Deleterious effect of all nitric oxide synthases in cerebral infarction in male mice: Involvements of sex difference and testosterone. The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine (IGM Congress 2017), Symposium. Sendai International Center, Sendai, Japan. 9/16. 2017.
- PI17005: Tsutsui M, Sakanashi M, Taira Y, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Ohya Y, Shimokawa H. Sex difference in sudden death of 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mice. IGM Congress 2017, The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine. Sendai International Center, Sendai, Japan. 9/16. 2017.
- PI17006: Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Arasaki A. Pathogenetic Roles of the Exogenous NO Production System in Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Death in Mice. The 90th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society. Symposium 28: New Paradigms for Research on Cardiovascular Active Substances. Nagasaki Brick Hall, Nagasaki, Japan. 3/17. 2017.

国内学会発表

- PD17001: 筒井正人, 喜名美香, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 仲宗根淳子, 新崎章. 代謝症候群, 血管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. 第 27 回日本循環薬理学会. ウィンクあいち. 名古屋. 12/1. 2017.
- PD17002: 筒井正人. 小動物用 CT を用いたマウス内臓肥満の解析: 硝酸塩/亜硝酸塩の不足はメタボ, 血管不全, 突然死を引き起こす. 第 12 回 in vivo イメージングフォーラム 2017 シンポジウム (招待講演). コクヨホール. 東京. 11/22. 2017.
- PD17003: 筒井正人, 喜名美香, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 仲宗根淳子, 新崎章. 硝酸塩/亜硝酸塩の不足は代謝症候群, 血管不全, および心臓突然死を引き起こす. 第 70 回日本薬理学会西南部会. かごしま県民交流センター. 鹿児島. 11/18. 2017.
- PD17004: 生越貴明, 筒井正人, 城戸貴志, 坂梨まゆ子, 小田桂士, 王克鏞, 豊平由美子, 和泉弘人, 山田壮亮, 下川宏明, 柳原延章, 迎寛, 矢寺和博. 低酸素性肺高血圧における骨髄 NO 合成酵素系の保護的役割. 第 26 回 Pneumo Forum. 経団連会館カンファレンス. 東京. 11/11. 2017.
- PD17005: 筒井正人, 喜名美香, 坂梨まゆ子, 新崎章. 硝酸塩/亜硝酸塩の不足は代謝症候群, 血管不全, 心臓突然死を惹起する. 第 2 回黒潮カンファレンス シンポジウム. 高知

県立県民文化ホール. 高知. 10/28. 2017.

- PD17006: 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. 仙台. 3/27. 2017.
- PD17007: 筒井正人, 喜名美香, 坂梨まゆ子, 新崎章. 代謝症候群, 内皮機能不全, 及び心血管死における外因性 NO 産生機構の病因的役割. 第 90 回日本薬理学会年会. 長崎ブリックホール. 長崎. 3/17. 2017.
- PD17008: 筒井正人, 戸塚裕一, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 國吉幸男. 高血圧における 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase (3MST) の役割. 第 90 回日本薬理学会年会. 長崎ブリックホール. 長崎. 3/16. 2017.
- PD17009: 李曉佳, 豊平由美子, 堀下貴文, 石兼真, 吉永有香里, 佐藤教昭, 筒井正人, 柳原延章. カテコールアミン分泌と生合成に対する松節抽出物の効果: ウシ副腎髄質細胞での検討. 第 90 回日本薬理学会年会. 長崎ブリックホール. 長崎. 3/16. 2017.
- PD17010: 筒井正人. 食事時の硝酸塩/亜硝酸塩の不足は代謝症候群、血管不全、及び突然死を惹起する. 先端医療実用化推進事業シンポジウム. パシフィックホテル那覇. 那覇. 3/10. 2017.
- PD17011: 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 46 回日本心脈管作動物質学会. 琉球大学. 西原. 2/10. 2017.
- PD17012: 戸塚裕一, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 仲宗根淳子, 國吉幸男, 筒井正人. 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase 欠損マウスにおける高血圧. 第 46 回日本心脈管作動物質学会. 琉球大学. 西原. 2/10. 2017.
- PD17013: 坂梨まゆ子, 平良雄司, 内田太郎, 松崎俊博, 野口克彦, 仲宗根淳子, 下川宏明, 筒井正人. 2/3 腎摘 NO 合成酵素完全欠損マウスの突然死における性差. 第 46 回日本心脈管作動物質学会. 琉球大学. 西原. 2/10. 2017.
- PD17014: 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. 食事時の 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. 西原. 2/10. 2017.
- PD17015: 生越貴明, 城戸貴志, 筒井正人, 矢寺和博, 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. 低酸素性肺高血圧における骨髄 NO 合成酵素系の保護的役割. 第 46 回日本心脈管作動物質学会. 琉球大学. 西原. 2/10. 2017.
- PD17016: 城戸貴志, 生越貴明, 川波由紀子, 王 克鏞, 豊平由美子, 迎 寛, 柳原延章, 矢寺和博, 筒井正人. 線毛運動における NO/NOSs の役割の検討. 第 46 回日本心脈管作動物質学会. 琉球大学. 西原. 2/10. 2017.
- PD17017: 李 曉佳, 豊平由美子, 堀下貴文, 石兼 真, 吉永有香里, 佐藤教昭, 上野 晋, 筒井正人, 柳原延章. イカリソサイド A のカテコールアミン分泌及び生合成の抑制作用. 第 46 回日本心脈管作動物質学会. 琉球大学. 西原. 2/10. 2017.

- PD17018: 野口真吾, 矢寺和博, 赤田憲太朗, 豊平由美子, 柳原延章, 筒井正人, 迎 寛. NO 合成酵素完全欠損マウスを用いたブレオマイシン肺線維化モデルにおける NO の役割の検討. 第 46 回日本心脈管作動物質学会. 琉球大学. 西原. 2/10. 2017.
- PD17019: 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. NOS 完全欠損マウスを用いたマウス喘息モデルにおける NO の気道好酸球性炎症における役割の検討. 第 46 回日本心脈管作動物質学会. 琉球大学. 西原. 2/10. 2017.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 大動脈遮断時の脊髄虚血予防法に関する研究(國吉, 喜瀬, 安藤)

(1) 低体温:常温下で大動脈瘤切除時に大動脈遮断する際、遮断部位より脊髄栄養動脈が分岐していると脊髄虚血を招来する。鼓膜温 20 度低体温時では大動脈遮断を行っても脊髄虚血は発生しない。これは、脊髄虚血時でも低体温による脊髄保護作用によるものである。臨床的には 100 分程度でも脊髄虚血による諸症状(神経症状)は現出しない。一方、常温下で Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR)により脊髄栄養動脈分岐部位を大動脈内腔より被覆しても脊髄虚血が起こることは比較的少ない。近年の研究ではこの脊髄栄養動脈が周囲の多くの側副血行動脈と結合しているためであることが明らかとなっている。したがって術前に、その結合具合を確認出来れば脊髄虚血の発生予測ないしその予防に策が出来ると考えられる。

(ア) 術前造影 CT から、脊髄周囲の動脈を描出させる。

(イ) 主要脊髄栄養動脈を同定する。

(ウ) 主要脊髄動脈と周囲動脈との連結を同定する。

(エ) 手術による TEVAR により閉塞される主要脊髄動脈および分節動脈を予測する。また、それによる脊髄虚血の程度を予測する。

(オ) 実際の手術時の TEVAR 留置時の脊髄の虚血の程度を Motor evoked potentials (MEP)の電位を指標として検討する。また、MEP 電位低下時に血圧を上昇させるがそれに対する反応についても検討する。

(カ) 上記を多くの症例で行いながら、術前の造影 CT による TEVAR 留置時の脊髄虚血の発症について考察を行う。

2. Budd-Chiari 症候群(BCS)に対する、外科治療に関する臨床研究(國吉, 稲福)

肝部下大静脈閉塞は本邦では沖縄に多発する。1979 年 11 月から 2015 年 11 月まで 70 例の BCS 患者に対して、直視下に閉塞部位を修復する術式を適応してきた。本術式の最大のメリットは、肝静脈を閉塞している閉塞物(通常は線維化した組織、線維化した静脈内皮)を切除するものであり、他手技と比較してその根治性は高い。しかしながら、本術式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。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。肝下部大静脈ないし肝上部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(琉球大学工学部教授))

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。本方式が完成すると、医療安全の向上に極めて有用であると考えられる。

4. 広範囲脊髄分節動脈遮断時の脊髄灌流圧と脊髄血流量との相関について-至適脊髄灌流圧に関する実験研究-(喜瀬勇也, 安藤美月, 山城 聡, 國吉幸男)

胸腹部大動脈瘤手術の際には Adamkiewicz arteryをはじめとした主要脊髄分節動脈(Segmental artery: SA)の血行再建, 迅速な供血開始が推奨されるが, 数か所に及ぶSA再建部位へ人工心肺血を供血する際の至適灌流圧については未だ明確な指標はない。本実験研究では, 大動脈遮断下に脊髄灌流圧(Spinal cord perfusion pressure: SCPP)と脊髄血流量(spinal

cord blood flow: SCBF)を同時に測定し, 術中の至適脊髄灌流圧を明らかにした。

方法:ビーグル犬(N=8)を用い, 胸腹部大動脈及びL1-L7のSAを剥離露出し, 遠位側灌流用の一時的バイパスを作製, 続いて laminectomy にて L5 位脊髄硬膜に SCBF 測定用のレーザー血流計を設置した。また L5 レベル大動脈に圧ラインを留置し, 大動脈遮断時の SCPP の代用とした。

実験: 腎灌流を保持するため L3-L4 間および L6-L7 間の大動脈を遮断し, さらに L2, L3, L7 の SA を個別に遮断, AKA を含む合計 6 対の SA を遮断した。本条件下で SCPP と SCBF を同時に測定しその相関を解析した。

結果: 1) 広範囲 SA 遮断下では SCPP および SCBF は低下するが, 体血圧上昇に伴い両者に有意な正の相関を認めた($r=0.803$, $r^2=0.644$, $p<0.001$)。

2) 単回帰式 ($y=0.4+1.07x$) から SA 遮断前の SCBF を得るためには SCPP は遮断前体血圧の 0.56 倍の灌流圧が必要であった。実測値として SCPP は平均 41 ± 16 mmHg (30.1-81) でもとの SCBF が得られた。

B. 研究業績

著書

- BD17001 國吉幸男: 胸部外科領域における合併症予防のため周術期管理. 下肢虚血. 胸部外科, 612-616, 南江堂, 東京, 2017. (B)
- BD17002 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群. 臨床脈管学, 重松宏編, 372-373, 日本医学出版, 東京, 2017. (B)

症例報告

- CI17001 佐々木高信, 照屋孝夫, 國吉幸男: 壊死性降下性縦隔炎との鑑別が困難であった腭仮性嚢胞頸部進展の一例. 日本呼吸器外科学会雑誌 31(3):464-469, 2017. (B)
- CI17002 佐々木高信, 稲福 斉, 照屋孝夫, 國吉幸男: 抗凝固療法中にもかかわらず, 左下肺葉切除後の肺静脈断端から左房内に広範な血栓を形成した一例. 日本呼吸器外科学会雑誌 31(7):911-915, 2017. (B)
- CI17003 上門あきの, 永野貴昭, 比嘉章太郎, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮眞盛保, 山城聡, 國吉幸男: 大動脈尿管瘻に対し緊急 EVAR にて救命した 1 治験例. 日本血管外科学会雑誌 26:14-4, 2017. (B)
- CI17004 Kise Y, Kuniyoshi Y, Ando M, Inafuku H, Nagano T, Yamashiro S. Transapical aortic perfusion using a deep hypothermic procedure to prevent dissecting lung (A)

injury during re-do thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. J Cardiothorac Surg. 2017 May 19;12(1):32. doi:10.1186/s13019-017-0601-9.

国際学会発表

PI17 Yukio Kuniyoshi, Hitoshi Inafuku, Satoshi Yamashiro, Yuya Kise, Takaaki Nagano, Ryoko Arakaki, Tatuya Maeda, Shotaro Higa, Mizuki Ando, Moriyasu Nakaema. Post-operative long-term follow-up study in Budd-Chiari syndrome-Surgical results of direct reopening of the occluded hepatic veins-The 31st annual meeting of EACTS, Vienna, Austria, 2017. 10.

国内学会発表

- PD17001: 山城 聡, 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, 國吉幸男: Redo Cardiovascular surgery の早期・遠隔期成績の検討-再手術は High risk か?. 第 47 回日本心臓血管外科学術総会, 東京, 2017. 2.
- PD17002: 山城 聡, 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, 國吉幸男: 急性 A 型大動脈解離術後遠隔期再手術治療の工夫. 第 47 回日本心臓血管外科学術総会, 東京, 2017. 2.
- PD17003: 山城 聡, 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, 國吉幸男: Malperfusion を伴う A 型急性大動脈解離救命率向上のための戦略. 第 45 回日本血管外科学会総会, 広島, 2017. 4.
- PD17004: 山城 聡, 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, 國吉幸男: Redo Vascular surgery の早・中期成績の検討: 再手術は High risk か?. 第 45 回日本血管外科学会総会, 広島, 2017. 4.
- PD17005: 山城 聡, 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, 國吉幸男: Redo Cardiovascular surgery の早期・遠隔期成績及び低侵襲化の必要性. 第 117 回日本外科学会総会, 横浜, 2017. 4.
- PD17006: 山城 聡, 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, 國吉幸男: 感染性胸部大動脈瘤手術における有茎大網被覆術の遠隔期感染予防. 第 25 回大動脈外科研究会, 横浜, 2017. 4.
- PD17007: 山城 聡, 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, 國吉幸男: CABG 術後大動脈弁置換術: 再手術は High risk か?. 第 22 回日本冠動脈外科学会総会, 大阪, 2017. 7.
- PD17008: 山城 聡, 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, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝雄, 國吉幸男: 冠動脈バイパス術後遠隔期に大動脈弁置換術を要した症例の検討 Outcome of aortic valve replacement after coronary artery bypass grafting. 第 70 回日本胸部外科学術総会, 札幌, 2017. 9.
- PD17009: 山城 聡, 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, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝雄, 國吉幸男: 感染性胸部大動脈瘤に対する治療戦略の変遷. 第 70 回日本胸部外科学術総会, 札幌, 2017. 9.
- PD17010: 山城 聡, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 永野貴昭, 國吉幸男: 冠動脈バイパス術後遠隔期に大動脈弁狭窄症外科治療を要した症例の検討

- Outcome of aortic valve replacement or TAVI after coronary artery bypass graftin.
第8回日本心臓弁膜症学会，東京，2017. 11.
- PD17011: 佐々木高信，比嘉章太郎，上門あきの，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，
稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城聡，國吉幸男:Surgical Treatment
for Pulmonary Metastasis of Head and Neck Cancer: Study of 29 Cases. 第70
回日本胸部外科学会定期学術集会，札幌，2017. 9.
- PD17012: 佐々木高信，比嘉章太郎，上門あきの，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，
稲福斉，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城聡，國吉幸男:胸部下行大動脈人工
血管置換術後の肺癌手術. 第26回日本呼吸器外科医会冬季学術集会，長野，2017.
2.
- PD17013: 佐々木 高信，照屋 孝夫，國吉 幸男:壊死性降下性縦隔炎との鑑別が困難であった腭
仮性嚢胞頸部進展の一例. 第34回日本呼吸器外科学会総会，福岡，2017. 5.
- PD17014: 永野貴昭，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:Complicated Type B Aortic
Dissection の治療戦略. 第45回日本血管外科学会学術集会，広島，2017. 4.
- PD17015: 永野貴昭，比嘉章太郎，山城 聡，國吉幸男:当院における TAVI の早期治療成績.
第50回日本胸部外科学会九州地方会総会，福岡，2017. 7.
- PD17016: 永野貴昭，比嘉章太郎，上門あきの，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:TEVAR for Mycotic Thoracic
Aortic Aneurysms- Bridging option or Permanent therapy? -Surgical strategy for
Infected Thoracic Aortic Aneurysms. 第70回日本胸部外科学会定期学術集会，札
幌，2017. 9.
- PD17017: 永野貴昭，比嘉章太郎，上門あきの，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:B型解離に対する血管内治療～
最適なタイミングと合併症回避の工夫～. 第123回日本循環器学会九州地方会総会，
久留米，2017. 12.
- PD17018: 稲福 斉，比嘉章太郎，上門あきの，安藤美月，佐々木高信，新垣涼子，前田
達也，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城 聡，國吉幸男:補助人工心臓治
療を要する劇症型心筋炎の右心不全管理. 第50回日本胸部外科九州地方会，福岡，
2017. 7.
- PD17019: 稲福 斉，比嘉章太郎，上門あきの，安藤美月，佐々木高信，新垣涼子，前田
達也，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城 聡，國吉幸男:心疾患既往のな
い若年心原性ショック症例に対する体外型補助人工心臓治療. 第55回日本人工臓器
学会，東京，2017. 9.
- PD17020: 稲福 斉，比嘉章太郎，上門あきの，安藤美月，佐々木高信，新垣涼子，前田
達也，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城 聡，國吉幸男，宮城真規子，
阿嘉直美，渡具知久子，東舟道志乃，兼城悠司，矢島真知子:当院における植え
込み型補助人工心臓患者に対する在宅医療への取り組み. 第55回日本人工臓器学会，
東京，2017. 9.
- PD17021: 稲福 斉，比嘉章太郎，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, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 山城 聡, 國吉幸男:全弓部置換術後の食道穿孔による縦隔炎に対し食道亜全摘+有茎大網被覆により救命し, 二期的に血管吻合を伴う胃管再建を行った1例. 第70回日本胸部外科学会, 札幌, 2017. 9.
- PD17022: 喜瀬勇也, 上門あきの, 比嘉章太郎, 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:超低体温上下半身灌流法を用いた胸腹部大動脈瘤手術. 第110回日本血管外科学会九州地方会, 宮崎, 2017. 8.
- PD17023: 喜瀬勇也, 上門あきの, 比嘉章太郎, 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:広範囲脊髄分節動脈遮断時の脊髄灌流圧と脊髄血流量との相関について-至適脊髄灌流圧に関する実験研究-. 第58回日本脈管学会総会, 名古屋, 2017. 10.
- PD17024: 前田達也, 永野貴昭, 河嶋基晴, 比嘉章太郎, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 山城 聡, 國吉幸男:腹部大動脈ステントグラフト内挿術後のエンドリークに対する追加治療症例の検討. 第45回日本血管外科学会, 広島, 2017. 10.
- PD17025: 前田達也, 比嘉章太郎, 安藤美月, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男, 河部 良, 森山 泰:補助人工心臓装着後も腎障害が遷延した劇症型心筋炎の1例. 第9回心不全研究会, 沖縄, 2017. 5.
- PD17026: 前田達也, 上門あきの, 安藤美月, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 稲福 斉, 山城 聡, 國吉幸男:圧排性左冠動脈狭窄および心室中隔瘤を合併した未破裂左バルサルバ洞動脈瘤の1手術症例. 第123回沖縄県医師会, 沖縄, 2017. 6.
- PD17027: 安藤美月, 喜瀬勇也, 國吉幸男:低体温時の motor evoked potential (MEP:運動誘発電位). 第46回日本心脈管作動物質学会, 沖縄, 2017. 2.
- PD17028: 安藤美月, 上門あきの, 比嘉章太郎, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 生, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男:胸腹部大動脈瘤手術時の体外循環下低体温に伴う経頭蓋誘発電位(tc-MEP)の電位変化に関する検討. 第70回日本胸部外科学会定期学術集会, 札幌, 2017. 6.
- PD17029: 安藤美月, 上門あきの, 比嘉章太郎, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 生, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男:体温変化による Moter Evoked Potential (MEP:運動誘発電位)の変動に関する基礎的実験研究. 第58回日本脈管学会総会, 名古屋, 2017. 10.
- PD17030: 安藤美月, 上門あきの, 比嘉章太郎, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 生, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男:上行大動脈石灰化の AVR 症例の検討. 第123回日本循環器学会九州地方会, 福岡, 2017. 12.
- PD17031: 安藤美月, 上門あきの, 比嘉章太郎, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 生, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男:もやもや病合併大動脈弁閉鎖不全症症例に対する1手術例. 第124回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2017. 10.
- PD17032: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 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:当院における急性期・亜急性期大動脈解離に施行した TEVAR 症例の検討. 第47回日本心臓血管外科学

会学術総会, 東京, 2017. 2.

- PD17033: 比嘉章太郎, 前田達也, 上門あきの, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 亜急性期大動脈解離に対する TEVAR 偽腔灌流となった腹部分枝への血流確保の工夫-Re-entry 拡張-. 第 109 回日本血管外科学会九州地方会, 福岡, 2017. 2.
- PD17034: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 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, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 照屋孝夫, 山城 聡, 國吉幸男: 当院における Challenging neck 症例に対する EVAR の短期および中期成績. 第 45 回日本血管外科学会学術総会, 広島, 2017. 4.
- PD17035: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 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, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 山城 聡, 國吉幸男, 岩淵成志, 池宮城秀一, 當間裕一郎, 吳屋 薫, 永田春乃, 大屋祐輔, 和泉俊輔, 西 啓享, 垣花 学: 当院における重症大動脈弁狭窄症に対する TAVI の早期治療成績. 第 123 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2017. 6.
- PD17036: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 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, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 照屋孝夫, 山城 聡, 國吉幸男: TEVAR 術後, Type I エンドリークに対して追加治療を行った症例の検討. 第 70 回日本胸部外科学会定期学術集会, 札幌, 2017. 4.
- PD17037: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男, 永田春乃, 吳屋 薫, 當間裕一郎, 池宮城秀一, 岩淵成志: TAVR 中に僧帽弁前線専攻をきたした一例. ストラクチャークラブジャパン 2017, 福岡, 2017. 11.
- PD17038: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 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, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 照屋孝夫, 山城 聡, 國吉幸男: 血管内治療 (PCI・TEVAR・EVAR・TAVR) のみによる心・血管治療を完遂した一治療例. 第 124 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2017. 12.
- PD17039: 新垣涼子他: 再 Bentall 術の検討. 第 50 回日本胸部外科学会九州地方会総会, 福岡, 2017. 7.
- PD17040: 新垣涼子他: 著明な石灰化を認めた慢性血栓性肺高血圧症に対する 1 手術例. 第 37 回日本静脈学会総会, 徳島, 2017. 6.
- PD17041: 新垣涼子他: ITP 及び APS を合併した生体弁機能不全に対する 1 手術例. 第 54 回九州外科学会, 熊本, 2017. 5.
- PD17042: 新垣涼子他: 重症虚血性心疾患を伴う下肢閉塞性動脈硬化症に対する CABG と上行大動脈-両側大腿動脈バイパス同時手術の 1 例. 第 45 回日本血管外科学会総会, 広島, 2017. 4.

[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テ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, 淵上竜也, 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る。現在進めているものとして以下のものがある。

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, 淵上竜也)

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, 淵上竜也)

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, 和泉俊輔, 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 は比較的容易に実施することができ、その感度・特異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。この原因を基礎では脊髄病理組織学的に、臨床では多施設共同研究にも参加しており、観察研究にて検討・報告している。

3. 脊髄虚血後の痙性対麻痺に及ぼす α_2 アドレナリン受容体アゴニストの鎮痙作用(淵上竜也, 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, 渡邊洋平)

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、全身性炎症モデル動物に対する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. 抗炎症性ガス分子を用いた創傷治癒促進の可能性(垣花学, 和泉俊輔, 渡邊洋平)

抗炎症作用を期待し、皮膚創傷治癒モデル動物に対する低濃度の硫化水素の効果を検討している。動物モデルとしてはマウス皮膚損傷モデルを用い検討している。至適投与時期や至適吸入濃度等について評価する計画である。その機序に関して培養細胞を用いた分子生物学的検討も推進している。

8. 肺病変修復過程促進に関する研究(和泉俊輔, 野口信弘, 新垣かおる)

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。

9. 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。

10. 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、徳嶺讓芳、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、脊髄障害とその療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

- BD17001 瀧上達也: Closed loop control は医療者と患者の未来をどう変えるか, 人工呼吸管理 (B) の「わかりません!」を 29 人の腕利きエースが解決する本, 末重美貴, 山川賢治, 奥野敬子(編), 80-89, 株式会社メディカ出版, 大阪, 2017
- BD17002 瀧上達也, 垣花学: Q10 論文はどのような構成になっていますか?. すべての医療従事者が知りたい! 医学系研究、論文投稿上の Q&A. 浅井隆, 廣田和美, 山陰道明, (編) 日本医事新報社. 東京, 27-28. 2017 (B)
- BD17003 瀧上達也, 垣花学: Q11 論文の抄録(要旨)とは何ですか? どのような役割がありますか?. すべての医療従事者が知りたい! 医学系研究、論文投稿上の Q&A. 浅井隆, 廣田和美, 山陰道明, (編) 日本医事新報社. 東京, 29-30. 2017 (B)
- BD17004 瀧上達也, 垣花学: Q12 引用文献とは何ですか? どのような意義がありますか?. すべての医療従事者が知りたい! 医学系研究、論文投稿上の Q&A. 浅井隆, 廣田和美, 山陰道明, (編) 日本医事新報社. 東京, 31-32. 2017 (B)

- BD17005 渚上達也, 垣花学:Q13 文献の表示方法はどのような仕組みになっていますか?. すべての医療従事者が知りたい!医学系研究、論文投稿上の Q&A. 浅井隆, 廣田和美, 山陰道明, (編) 日本医事新報社. 東京, 33-35. 2017 (B)

原著

- OI17001 Hayashi M, Kakinohana M, Obstetric Anesthesia for a Pregnant woman Woman With Brainstem Cavernous Malformations:A Case Report. AA Case Rep. 2017 Jul 15;9(2)54-56. (A)
- OI17002 TadokoroT, Miyanohara A, Navarro M, Kamizato K, Juhasova J, Marsala S, Platoshyn O, Curtis E, Gabel B, Lukacova K, Marsala M, Subpial Adeno-associated Virus 9 (AAV9) Vector Delivery in Adult Mice. J VisExp. 2017jul13; (125). (A)
- OD17001 小池 奈央, 福島 聡一郎, 渚上 竜也, 照屋 孝二, 垣花 学 新しい人工呼吸器『Hamilton-G5 SW2』の心臓大血管手術後人工呼吸ウィーニングへの使用経験、人工呼吸 (0910-9927)34 卷 1 号 Page82-85(2017. 05) (B)

症例報告

- CD17001 西啓亨, 垣花学, 尿道カテーテル先端が尿道に留置され術中乏尿となった 1 症例. 麻酔 66 卷 12 号 Page1316-1318(2017. 12) (B)
- CD17002 西 啓亨, 垣花学, 須加原一博, 持続筋弛緩モニタリング下で管理した重症筋無力症患者の僧帽弁形成術の麻酔経験. 麻酔 66 卷 11 号 Page1220-1223(2017. 11) (B)

総説

- RD17001 神里興太, 渚上竜也, 平山千佳, 照屋孝二, 垣花学, PDF(plasma filtration with dialysis)と high flow-volume CHDF(high flow-volume continuous hemodiafiltration)の併用療法の意義. 日本アフェレシス学会雑誌. 36 卷 3 号 Page175-179(2017. 10) (B)
- RD17002 新垣かおる, 神里興太, 垣花学, 【血液疾患患者の麻酔】再生不良性貧血 aplastic anemia いつもどおりの麻酔管理を血液内科・外科医との連携も. LiSA Vol. 24 No. 7(622-626) (2017 .7) (B)
- RD17003 垣花学, 印象記. 臨床麻酔. Vol. 41 No. 8(1173-1174) (2017 .8) (C)

国際学会発表

- PI17001 Takehiro Kinjo, Takahiro Tadokoro, Sumire Taira, Manabu Kakinohana, Abstract Title: Perioperative Administration of Acetaminophen Can Prevent Postoperative Shivering: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial. ASA Annual Meeting in Boston, Massachusetts. Oct 21, 2017

国内学会発表

- PD17001 和泉俊輔, 仲嶺三代美, 西啓亨, 鳥原英嗣, 上原綾子, 須加原一博, 垣花学, 山本秀幸, G タンパク質共役型受容体刺激による上皮成長因子受容体の 1047 番目のセリン残基のリン酸化反応. 2017 年生命科学系学会合同年次大会. 2017 年 12 月 6 日-9 日. 神戸
- PD17002 平山 千佳, 渚上 竜也, 神里 興太, 照屋 孝二, 亀山沙矢香, 山川知美, 垣花学, CBP 時のトラブルシューティング台風襲来による停電発生時における ICU 診療機能の維持. 第 28 回日本急性血液浄化学会学術集会. 2017 年 9 月 23 日-24 日. 埼玉

- PD17003 野口信弘, 宜野座到, 波平紗織, 垣花学, 摘出に難渋した小児の気道異物(魚骨)の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第37回大会. 2017年11月3-5日. 東京
- PD17004 垣花学, リサーチマインド~臨床から基礎へ基礎から臨床へ~疑問からはじまるリサーチマインド 第21回. 日本神経麻酔集中治療学会. 2017年6月30日-7月1日. 山口
- PD17005 中村清哉, 比嘉達也, 安部真教, 大久保潤一, 垣花学 子宮頸がんワクチン接種後副反応症候群患者に対する侵襲的治療の検討. 日本ペインクリニック学会第51回大会. 2017年7月20日-22日. 岐阜県
- PD17006 又吉 哲太郎, 阿部 幸恵, 原永 賀子, 知名 智子, 大城 真須美, 板橋 綾香, 佐藤直, 尾原 晴雄, 北原 佑介, 新崎 章, 垣花 学, 齋藤 誠一, 大屋 祐輔, おきなわクリニカルシミュレーションセンター開設から5年間の運営状況. 第49回日本医学教育学会大会. 2017年8月18-19日. 札幌
- PD17007 島袋大地, 瀧上竜也, 新垣かおる, 神里興太, 照屋孝二, 垣花学, 経尿道的結石破碎術後に敗血症性ショックを発症した症例の遡及的検討, 日本集中治療医学会学術集会. 2017年3月9日-11日. 札幌
- PD17008 池原寛乃, 伊徳清貴, 木村隆太, 上原泉, 山川知美, 古謝安子, 神里興太, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花学, 嚥下機能評価がICUにおける開心術患者の入室期間を短縮するか? 嚥下機能評価フローチャートを導入して. 日本集中治療医学会学術集会. 2017年3月9-11日. 札幌
- PD17009 平山 千佳, 神里 興太, 照屋 孝二, 瀧上 竜也, 垣花 学, 肝不全に対する選択的血漿分離器を用いた持続緩徐式ビリルビン吸着療法の有用性. 日本集中治療医学会学術集会. 2017年3月9日-11日. 札幌
- PD17010 和泉俊輔, 兼村大介, 渡邊洋平, 西啓亨, 垣花学, 経カテーテル大動脈弁留置術でのRapid ventricular pacing後のINVOSとBISの変化. 第28回臨床モニター学会総会 2017年6月24日-25日. 東京
- PD17011 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46回日本心脈管作動物質学会. 2017年2月10日-11日. 沖縄
- PD17012 瀧上達也, 当院集中治療部における一酸化窒素吸入療法の現状. 九州周術期iNOフォーラム. 2017年5月12日. 長崎
- PD17013 瀧上達也, 経肺熱希釈法を用いた呼吸・循環管理の実際. 大分・麻酔周術期カンファレンス. 2017年4月23日. 大分
- PD17014 林美鈴, 神里興太, 照屋孝二, 瀧上達也, 垣花学, 当院においてエンドトキシン吸着療法を施行した内科系敗血症患者の転帰:5年間の検討. 第1回日本集中治療医学会九州支部学術集会. 2017年5月13日. 長崎
- PD17015 照屋孝二, 神里興太, 瀧上達也, 垣花学, 集学的治療により救命し得た、羊水塞栓症の一例. 第1回日本集中治療医学会九州支部学術集会. 2017年5月13日. 長崎
- PD17016 神里興太, 敗血症患者のためのモニタリング~EGDTの先へ~. 第1回日本集中治療医学会九州支部学術集会. 2017年5月13日. 長崎
- PD17017 中村清哉, 比嘉達也, 安部真教, 大久保潤一, 垣花学, 開腹術後に抗血栓療法を行

- った後に硬膜外血腫をきたし、緊急椎弓切除を施行した症例。日本区域麻酔学会第4回。2017年4月14日-15日。愛知
- PD17018 和泉俊輔，偶発的脊髄くも膜下麻酔による一過性の痙性麻痺。日本区域麻酔学会第4回。2017年4月14日-15日。愛知
- PD17019 古賀 勇太，野口 信弘，垣花 学，Osler-Weber-Rendu 病患者の大動脈弁置換術の麻酔経験，日本心臓血管麻酔学会第22会学術大会，2017年9月16日-18日，栃木県
- PD17020 金城健大，平良すみれ，垣花学，アセトアミノフェンの周術期シバリング予防効果の検討。第46回沖縄県麻酔・集中治療研究会。2017年3月4日。沖縄
- PD17021 兼村大介，平良すみれ，波平紗織，新垣かおる，久保田陽秋，野口信弘，中村清哉，垣花学，耳下腺手術における手術体位と気管チューブの深さの関係。第46回沖縄県麻酔・集中治療研究会。2017年3月4日。沖縄
- PD17022 中村清哉，比嘉達也，安部真教，大久保潤一，垣花学，開腹術後に硬膜外血腫をきたし、緊急椎弓切除を施行した症例。第46回沖縄県麻酔・集中治療研究会。2017年3月4日。沖縄
- PD17023 島袋大地，瀧上竜也，神里興太，照屋孝二，垣花学，術前細菌尿かつ膿尿は経尿道的結石破碎術後の敗血症性ショックと関連する。第46回沖縄県麻酔・集中治療研究会。2017年3月4日。沖縄
- PD17024 新垣かおる，原因の異なる迷走神経反射により、麻酔中に高度徐脈となった3症例。第46回沖縄県麻酔・集中治療研究会。2017年3月4日。沖縄
- PD17025 大久保潤一，安部真教，中村清哉，垣花学，当科における硬膜外自家血注入療法への介入。沖縄疼痛研究会。2017年8月4日，沖縄
- PD17026 若田竜一，宜野座至，野口信弘，照屋孝二，垣花学，胎児頸部腫瘍に対する気道確保の為の緊急EXIT(ex uterointrapartum tretment)を施行した高度肥満患者の母体に対する麻酔経験。九州麻酔学会第55回大会。2017年9月9日。大分
- PD17027 大湾美香子，波平紗織，林美鈴，金城健大，野口信弘，垣花学，腹腔鏡下術中にアナフィラキシーを発症した症例。九州麻酔学会第55回大会。2017年9月9日。大分
- PD17028 新垣裕太，神里興太，垣花学，ヘパリン起因性血小板減少症例に対する皮弁再建術の周術期管理経験。九州麻酔学会第55回大会。2017年9月9日。大分
- PD17029 嶺井 陽，瀧上竜也，神里 興太，照屋 孝二，垣花 学，AVR 術後に呈した呼吸不全に対し陽・陰圧体外式人工呼吸器(RTX)を使用した一例。第46回沖縄県麻酔・集中治療研究会。2017年3月4日。沖縄
- PD17030 渡邊洋平，兼村大介，波照間友基，和泉俊輔，西啓亨，垣花学，経カテーテル的大動脈弁置換術後に急性硬膜下血腫を生じた一例。第46回沖縄県麻酔・集中治療研究会。2017年3月4日。沖縄
- PD17031 西啓亨，垣花学，海外での医療支援 - エチオピアでの麻酔経験 -。第46回沖縄県麻酔・集中治療研究会。2017年3月4日。沖縄
- PD17032 照屋孝二，神里興太，瀧上竜也，垣花学，心肺停止に陥った羊水塞栓症に対し、複数科との迅速な連携により救命し得た1例。第46回沖縄県麻酔・集中治療研究会。2017年3月4日。沖縄
- PD17033 比嘉達也，安部真教，中村清哉，加治佐淳，一2診断まで時間を要した非定形顔面痛

- の一例. 第 46 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2017 年 3 月 4 日. 沖縄
- PD17034 大湾美香子, 波平紗織, 林美鈴, 金城健大, 垣花学, 術中アナフィラキシーを発症した症例. 第 47 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2017 年 8 月 26 日. 沖縄
- PD17035 野口信弘, 宜野座到, 波平紗織, 垣花学, i-gelTM を用いた小児の気道異物 (魚骨) の麻酔経験. 第 47 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2017 年 8 月 26 日. 沖縄
- PD17036 新垣裕太, 神里興太, 垣花学, ヘパリン起因性血小板減少を合併した透析患者に対する皮弁再建術の周術期管理経験. 第 47 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2017 年 8 月 26 日. 沖縄

[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)骨髄炎術後の骨欠損、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による再建を行っている。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り機能的回復が得られない。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を得られる。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、橈骨の弯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。3D-CT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. 小児上肢骨折の疫学調査(大久保宏貴, 仲宗根素子, 金城政樹, 金谷文則)

小児上肢骨折、特に手関節、肘関節骨折は小児骨折の中で最も頻度の高い骨折の一つである。骨折は小児を取り巻く環境や流行するスポーツなどに影響を受け、疫学調査は骨折予防の観点から重要である。また近年、海外の肘関節骨折において骨折型によって肘関節アライメントが異なるとの報告もあり、日本でも同様の傾向があるかもしれない。沖縄県内の12病院で小児上肢骨折と診断された症例を対象に、頻度の高い骨折型、アライメント、受傷機転などを調査する。

7. 陳旧性肩腱板断裂後関節症の上腕骨頭の軟骨変化(当真孝, 當銘保則, 金谷文則)

陳旧性肩腱板断裂後関節症(cuff tear arthropathy: 以下、CTA)は様々な手術手技の報告がされているが、未だに治療に難渋する疾患である。CTAではレントゲンで上腕骨頭が肥大化し、回転中心が保たれている症例を経験する。先行研究でX線学的検討から陳旧性肩腱板断裂後関節症の上腕骨頭が肥大することを報告してきた。CTAにおける上腕骨頭の肥大はこれまで報告がなく、その病態は不明である。上腕骨頭が肥大化する病態が解明できれば、CTAに対する治療成績の向上につながると思われる。CTA、変形性肩関節症、及び上腕骨頭部骨折に対する手術の際に摘出した上腕骨頭から組織標本作製し、それぞれを比較することにより、CTAの病態を組織病理学的観点からの解明を試みる。

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

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。

9. 胸椎後縦靭帯骨化症の治療(島袋孝尚, 金城英雄, 比嘉勝一郎)

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。

10. 脊椎・脊髄手術における術中CTの有用性(島袋孝尚, 金城英雄, 比嘉勝一郎)

脊椎脊髄外科領域では2014年頃からコンピューター支援手術の臨床応用が活発となっている。当院では術中画像診断に基づく手術支援システムとして2014年からhybrid operating roomが導入された。脊柱側弯症に対する矯正固定術や頸胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方固定術など難易度の高いinstrumentationの援助として術中CTを利用している。術中にスクリー入方向や長さを確認することができ、ハイリスク手術

の精度と安全性の向上させることが可能である。術中CTを利用した手術治療成績を調査し、その有効性について検討していく。

11. 悪性骨腫瘍に対する自家液体窒素処理骨移植(當銘保則, 前原博樹, 喜友名翼)

骨肉腫に代表される悪性骨腫瘍の生存率は、化学療法の進歩により近年飛躍的に向上した。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。

12. 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, 喜友名翼)

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。

13. 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, 喜友名翼)

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。

14. 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, 喜友名翼, 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。

15. 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, 喜友名翼, 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, ノ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。

16. 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。

17. 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。

18. 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。

19. 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。

20. 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。

21. 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。

22. 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。

23. 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。

24. 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

原著

- OI17001: Tome Y, Yano S, Sugimoto N, Mii S, Bouvet M, Tsuchiya H, Kanaya F, Hoffman RM: (A)
Cover Image, Volume 118, Number 1, January 2017. J Cell Biochem. 2017 Jan. 118(1)
i: doi:10.1002/jcb.25684.
- OI17002: Kiyuna T, Murakami T, Tome Y, Igarashi K, Kawaguchi K, Russell T, Eckardt MA, (A)
Crompton J, Singh A, Bernthal N, Bukata S, Federman N, Kanaya F, Eilber FC,
Hoffman RM: Labeling the stroma of a Patient-Derived Orthotopic Xenograft (PDOX)
mouse model of undifferentiated pleomorphic soft-tissue sarcoma with red
fluorescent protein for rapid non-invasive imaging for drug screening. J Cell

- Biochem. 2017 Feb. 118(2):361-365.
- OI17003: Tome Y, Yano S, Sugimoto N, Mii S, Bouvet M, Tsuchiya H, Kanaya F, Hoffman RM: Use of αv integrin linked to GFP to image molecular dynamics in trafficking cancer-cell emboli. J Cell Biochem. 2017 Jan;118(1):26-30.
- OI17004: Kiyuna T, Murakami T, Tome Y, Kawaguchi K, Igarashi K, Miyake K, Kanaya F, Singh A, Eilber FC, Hoffman RM: Analysis of Stroma Labeling During Multiple Passage of a Sarcoma Imageable Patient-derived Orthotopic Xenograft (iPDOX) in Red Fluorescent Protein Transgenic Nude Mice. J Cell Biochem. 2017 Mar. (A)
- OI17005: Okubo H, Futenma C, Sunagawa H, Kinjo M, Kanaya F: Very Distal Radius Wedge Osteotomy for Kienböck's Disease: Case Series. J Hand Surg Asian Pac. 2017 Dec;22(4):490-496. (A)
- OI17006: Kanaya F: Importance of orthopedic research and the 32nd Annual Research Meeting of the Japanese Orthopaedic Association. J Orthop Sci. 2017 Sep;22(5):807-808. (A)
- OI17007: Kanaya F: The 20th Annual Meeting of the Japanese Research Society of Ultrasound Stimulation for Fracture Repair. J Orthop Trauma. 2017 Jul;31(7): S1. (A)
- OI17008: Higa K, Kitamura N, Goto K, Kurokawa T, Gong JP, Kanaya F, Yasuda K: Effects of osteochondral defect size on cartilage regeneration using a double-network hydrogel. BMC Musculoskelet Disord. 2017 May 22;18(1):210. (A)
- OD17001: 山下泰司, 小浜博太, 金谷文則: Heberden 結節に合併した指粘液嚢腫に対する骨棘切除術の成績. 日手外科会誌, 33(5): 804-7, 2017. 2. (B)
- OD17002: 長嶺寛子, 山内貴敬, 仲宗根哲, 神谷武志, 石原昌人, 金谷文則: 当院における股関節術後患者の就労に関する実態調査 JHEQ との関連性. 理療沖縄, 18, 10-13, 2017. 2. (B)
- OD17003: 島袋全志, 呉屋五十八, 当真孝, 山口浩, 伊佐友博, 森山朝裕, 金谷文則: 上腕骨近位端骨折術後骨頭壊死例の検討. 整外と災外. 66(2): 337-41, 2017. 3. (B)
- OD17004: 小浜博太, 新垣寛, 知念弘, 山口浩, 大城互, 森山朝裕, 金谷文則: 鎖骨遠位端骨折に対するフックプレートと非フックプレートの肩関節可動域の検討. 整外と災外. 66(2): 319-21, 2017. 3. (B)
- OD17005: 野原博和, 宮里剛成, 新垣寛, 古堅隆司, 仲間靖, 小浜博太, 知念弘, 金谷文則: 腰痛または下肢痛の原因検索目的で施行した腰椎 MRI の偶発的脊椎外病変の検討. J Spine Res, 8(3): 758, 2017. 3. (B)
- OD17006: 勢理客久, 金城英雄, 比嘉勝一郎, 六角高祥, 金谷文則: 経験と考察 80 歳以上の高齢者環軸椎亜脱臼に対する上位頸椎固定術の手術成績. 整形外科, 68(7): 607-10, 2017. 7. (B)
- OD17007: 山口浩, 呉屋五十八, 堀切健士, 金谷文則: 上腕骨近位端骨折に対する人工骨頭置換術の治療成績 44 例の検討. 肩関節, 40(3): 878-81, 2017. 3. (B)
- OD17008: 仲宗根 哲, 石原 昌人, 平良 啓之, 金谷 文則, 山内 貴敬: 前方アプローチ THA 後のカップ突出による腸腰筋インピンジメントの検討, Hip Joint, 43(1), 363-66, 2017. 08. (B)
- OD17009: 石原 昌人, 仲宗根 哲, 平良 啓之, 金谷 文則: 当院における curved (B)

- periacetabular osteotomy の術後成績, Hip Joint ,43(1), 409-12, 2017.08.
- OD17010: 平良 啓之, 仲宗根 哲, 石原 昌人, 金谷 文則: 当科における人工股関節全置換術・再置換術後感染の治療成績, Hip Joint ,43(1), 566-69, 2017.08. (B)
- OD17011: 仲宗根 哲, 石原 昌人, 平良 啓之, 神谷 武志, 東 千夏, 松田 英敏, 大城 裕理, 金谷 文則, 高江洲 美香, 宮田 佳英: 【人工股関節置換法 アプローチと最新の機器のトレンド】 仰臥位前方アプローチ人工股関節全置換術における新しいレトラクターホルダーシステム, 関節外科 , 36(11), 1183-9, 2017. 11. (B)
- OD17012: 呉屋 五十八, 末永 直樹, 大泉 尚美, 吉岡 千佳, 山根 慎太郎, 谷口 昇, 金谷 文則: 一次修復不能な腱板広範囲断裂に対する広背筋・大円筋移行術の成績, 肩関節, 41(3), 763-67, 2017. 11 (B)
- OD17013: 普天間 朝上, 金城 政樹, 大久保 宏貴, 仲宗根 素子, 川越 得弘, 金谷 文則: 【神経移行術・移植術を極める】 全型および上位型腕神経叢損傷に対する神経移行および神経移植術を用いた肩肘機能の再建, 日本マイクロサージャリー学会誌, 30(4), 167-73, 2017. 12 (B)
- OD17014: 光安 幸奈, 金城 政樹, 金谷 文則: 腱鞘巨細胞腫の再発危険因子の検討, 琉球医学会誌, 36(1-2), 46, 2017. 12
- OD17015: 桑田 涼香, 仲宗根 哲, 神谷 武志, 東 千夏, 石原 昌人, 松田 英敏, 親川 知, 金谷 文則: 人工股関節全置換術の患者満足度における他覚的評価法と主観的評価法の検討, 琉球医学会誌, 36(1-2), 46, 2017. 12 (B)
- OD17016: 前森 新大, 六角 高祥, 金城 英雄, 比嘉 勝一郎, 金谷 文則: 側彎症治療の改善度と術後満足度の関連性についての検討, 琉球医学会誌, 36(1-2), 60, 2017. 12 (B)
- OD17017: 仲宗根 哲, 石原 昌人, 仲宗根 素子, 神谷 武志, 東 千夏, 金谷 文則, 高江洲 美香, 宮田 佳英: MIS 股関節手術-最近の進歩-】 MIS 人工股関節手術と周術期管理プログラムによる早期退院とその医療経済効果, 整形外科最小侵襲手術ジャーナル, 85(35-40), 2017. 12 (B)
- OD17018: 仲宗根 哲, 石原 昌人, 平良 啓之, 金谷 文則, 宮田 佳英: 仰臥位前方アプローチ人工股関節全置換術における大腿骨挙上フックシステムの有用性, 日本人工関節学会誌, 47, 109-10, 2017. 12 (B)
- OD17019: 平良 啓之, 仲宗根 哲, 石原 昌人, 金谷 文則: VerSys Hip System を使用した人工股関節全置換術の臨床成績, 日本人工関節学会誌, 47, 605-06, 2017. 12 (B)
- OD17020: 石原 昌人, 仲宗根 哲, 平良 啓之, 金谷 文則: 特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節全置換術の臨床成績, 日本人工関節学会誌, 47, 649-50, 2017. 12 (B)
- OD17021: 石原 昌人, 仲宗根 哲, 平良 啓之, 金谷 文則: BiCONTACT stem を用いた人工股関節全置換術の短中期成績, 日本人工関節学会誌, 47, 651-52, 2017. 12 (B)
- OD17022: 仲宗根 素子, 宮城 若子, 大久保 宏貴, 金城 政樹, 普天間 朝上, 金谷 文則: 先天性近位橈尺骨癒合症の前腕骨 3 次元変形と術後成績の検討, 日本手外科学会雑誌, 34(3), 290-93, 2017. 12 (B)

- OD17023: 普天間 朝上, 金城 政樹, 大久保 宏貴, 小浜 博太, 川越 得弘, 金谷 文則: 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, 日本手外科学会雑誌, 34(3), 430-33, 2017. 12 (B)

症例報告

- CD17001: 石原昌人, 仲宗根哲, 山内貴敬, 金谷文則: 臨床室 フルポーラスシステムを用いた人工骨頭置換術後に trunnion wear が疑われた 1 例. 整形外科, 68(2): 129-33, 2017. 2. (B)
- CD17002: 比嘉浩太郎, 池間康成, 小浜博太, 島袋孝尚, 米田晋, 立花真理, 金谷文則: 解剖学的二重束前十字靭帯再建術における術中合併症を認めた 3 例について. 整外と災外, 66(2): 387-90, 2017. 3. (B)
- CD17003: 外間 敦, 當銘 保則, 前原 博樹, 金谷 文則: 悪性軟部腫瘍と鑑別を要した chronic expanding hematoma の 2 例, 整形外科と災害外科, 66(3), 643-46, 2017. 9 (B)
- CD17004: 伊藝 尚弘, 六角 高祥, 比嘉 勝一郎, 金城 英雄, 金谷 文則: 8 歳女兒の先天性第 5 腰椎すべり症 (grade IV) の 1 例, 整形外科と災害外科, 66(4), 724-27, 2017. 9 (B)
- CD17005: 喜屋武 諒子, 勢理客 久, 屋良 哲也, 金谷 文則: 骨髄浮腫を呈し高度腰痛を認めた L5 分離すべり症の 1 例, 整形外科と災害外科, 66(4), 728-30, 2017, 09 (B)
- CD17006: 比嘉 勝一郎, 金城 英雄, 六角 高祥, 伊藝 尚弘, 金谷 文則, 屋良 哲也, 勢理客 久, 仲宗根 朝洋: 超音波検査が診断に有用であった上臀皮神経障害の 2 例, 整形外科と災害外科, 66(4), 738-41, 2017. 9 (B)
- CD17007: 深瀬 昌悟, 大久保 宏貴, 川越 得弘, 金城 政樹, 普天間 朝上, 金谷 文則: 感染による皮膚・アキレス腱欠損に対して VAF flap と腓腹筋筋膜弁を用いて再建した 2 例, 整形外科と災害外科, 66(4), 904-08. 2017. 9 (B)

総説

- RD17001: 大久保 宏貴, 渡久知 かおり, 金谷 文則: 【人工関節におけるリハビリテーション】人工肘関節置換術とリハビリテーション(解説/特集), The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine (1881-3526), 54 (3), 186-90, 2017. 03 (B)
- RD17002: 普天間朝上: 手関節尺側部痛の識別のための病歴と身体所見. 関節外科, 36(8): 794-801, 2017. 8. (解説/特集) (B)
- RD17003: 普天間朝上: 【超入門! 整形外科のこんなにわかる疾患 Happy えほん 上肢・脊椎編】舟状骨骨折. 整外看, 22(4), 341-7, 2017. 4. (図説/特集) (B)
- RD17004: 川越得弘, 金谷文則: 治療効率をあげる運動器装具療法のコツ】手疾患の装具. Orthopaedics, 30(6): 35-9, 2017. 6. (解説/特集) (B)
- RD17005: 金城政樹, 金谷文則: 【小児整形外科-新たな治療法の導入-】先天性近位橈尺骨癒合症の治療 機能的予後と最近の治療体系. 関節外科, 36(6): 673-6, 2017. 6. (原著論文/特集) (B)

国際学会発表

- PI17001: Kanaya F: Soft-tissue reconstruction. 19th ISOLS (International Society of Limb Salvage General Meeting), Kanazawa, May 2017
- PI17002: Kiyuna T: Stroma of a Patient Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma Stably Labeled by a Single Orthotopic Passage in a Red Fluorescent Protein Transgenic Nude Mouse. 19th ISOLS (International Society of Limb Salvage General Meeting),

Kanazawa, May 2017

- PI17003: Maehara H: "Pedicule Joint Freezing" for Malignant Tumor Involving Joint. 19th ISOLS (International Society of Limb Salvage General Meeting), Kanazawa, May 2017
- PI17004: Tome Y: Clinical Midterm Outcome of Prosthetic Reconstruction Using KLS System with Cemented Stem for Malignant Femoral Bone Tumor. 19th ISOLS (International Society of Limb Salvage General Meeting), Kanazawa, May 2017.
- PI17005: Tome Y: Management of Local Recurrences and Distant Metastases of Soft-tissue Sarcoma. 19th ISOLS (International Society of Limb Salvage General Meeting), Kanazawa, May 2017.
- PI17006: Kinjo M: Veno-accompanying Artery Fasciocutaneous (VAF) Flaps for the Coverage of Skin and Soft Tissue Defects after Wide Excision of Malignant Musculoskeletal Tumors. 19th ISOLS (International Society of Limb Salvage General Meeting), Kanazawa, May 2017.
- PI17007: Nakasone S: Percutaneous Screw Fixation for Pelvic Fractures by Fluoroscopic Navigation with Overlay of Real-Time Robotic C-Arm Cone Beam CT. CAOS International, Germany, June 2017.
- PI17008: Oyakawa T: A case of seronegative rheumatoid arthritis associated with Sjögren syndrome responded well to Abatacept as the sixth biological therapy. 7th EAGOR2017(East Asian Group of Rheumatology), Tokyo, July 2017.
- PI17009: Kanayaya F: Clear up and Silent tribute. AOTrauma Course - Hand and Wrist Anatomical Specimens, Nagoya, 2017.
- PI17010: Kanayaya F: Demonstration of compact hand set. AOTrauma Course - Hand and Wrist Anatomical Specimens, Nagoya, 2017.
- PI17011: Kanayaya F: Revision of Day 1. AOTrauma Course - Hand and Wrist Anatomical Specimens, Nagoya, 2017.
- PI17012: Kanayaya F: How to avoid complications regarding plates, bone substitute and bone graft. AOTrauma Course - Hand and Wrist Anatomical Specimens, Nagoya, 2017.
- PI17013: Kanayaya F: PIP joint injuries and surgical exposures. AOTrauma Course - Hand and Wrist Anatomical Specimens, Nagoya, 2017.
- PI17014: Kanayaya F: Final discussion. AOTrauma Course - Hand and Wrist Anatomical Specimens, Nagoya, 2017.
- PI17015: Kanayaya F: Silent tribute. AOTrauma Course - Hand and Wrist Anatomical Specimens, Nagoya, 2017.
- PI17016: Nakasone S: Differences of perioperative management in primary THA between academic hospital in JAPAN and USA. International Congress for Joint Reconstruction Japan, Tokyo, April 2017
- PI17017: Miyagi W: Evaluation of ADL before and after Mobilization of Congenital Radio-Ulnar Synostosis. 1st Asia-Pacific Occupational Therapy, Taipei, October 2017.

国内学会発表

- PD17001: 伊藝尚弘: 先天性下腿弯曲症矯正骨切り後の偽関節に対して 4-in-1 osteosynthesis を行った 1 例. 第 33 回九州小児整形外科集談会, 福岡市, 2017. 1.
- PD17002: 東千夏: 生物学的製剤使用中に脳出血を発症した 2 例. 沖縄リウマチ・膠原病診療フォーラム, 那覇市, 2017. 1.
- PD17003: 金谷文則: 小児骨折のピットフォール・上肢を中心に. 第 2 回徳洲会外傷整形外科集談会, 八重瀬町, 2017. 1.
- PD17004: 仲根根素子: 先天性近位橈尺骨癒合症に対する尺骨回旋切り併用分離授動術の術後成績. 第 29 回日本肘関節学会, 東京, 2017. 2.
- PD17005: 武市憲英: 上腕動脈の展開を行った小児上腕骨顆上骨折 Gartland 分類 TypeIII 例. 第 29 回日本肘関節学会, 東京, 2017. 2.
- PD17006: 大久保宏貴: 小児の外傷後内反肘変形に対して Modified Step-cut Osteotomy を施行した 2 例. 第 29 回日本肘関節学会, 東京, 2017. 2.
- PD17007: 宮城若子: 先天性近位橈尺骨癒合症に対する ADL 評価の検討. 第 29 回日本肘関節学会, 東京, 2017. 2.
- PD17008: 大久保宏貴: 示指中節骨に発生した稀な骨腫瘍の 1 例. 第 38 回九州手外研究会, 北九州市, 2017. 2.
- PD17009: 川越得弘: 前腕熱圧挫傷による尺骨・皮膚欠損に対して遊離血管付き腓骨皮弁移植術を行った 1 例. 第 38 回九州手外研究会, 北九州市, 2017. 2.
- PD17010: 大久保宏貴: 右陳旧性モンテジア骨折の 1 例. 第 38 回九州手外研究会, 北九州市, 2017. 2.
- PD17011: 仲根根哲: 前方アプローチ人工股関節全置換術における大腿骨挙上フックシステムの有用性. 第 47 回日本人工関節学会, 宜野湾市, 2017. 2.
- PD17012: 石原昌人: 特発性大腿骨骨頭壊死症に対する大腿骨回転骨切り術後の人工股関節全置換術の臨床. 第 47 回日本人工関節学会, 宜野湾市, 2017. 2.
- PD17013: 石原昌人: BiCONTACTstem を用いた人工股関節全置換術の短・中期成績. 第 47 回日本人工関節学会, 宜野湾市, 2017. 2.
- PD17014: 平良啓之: VerSys Hip System を使用した人工股関節全置換術の臨床成績. 第 47 回日本人工関節学会, 宜野湾市, 2017. 2.
- PD17015: 当真孝: 70 歳以上の上腕骨近位部 3 及び 4-part 骨折に対する手術例の検討. 第 47 回日本人工関節学会, 宜野湾市, 2017. 2.
- PD17016: 呉屋五十八: 関節症性を伴う腱板修復再発断裂に対する小径人工骨頭置換術の成績不良因子. 第 47 回日本人工関節学会, 宜野湾市, 2017. 2.
- PD17017: 仲根根哲: ハイブリッド手術室における骨盤輪・寛骨臼骨折に対するスクリュー固定法. 第 11 回日本 CAOS 研究会, 新潟市, 2017. 3.
- PD17018: 東千夏: 両側リウマチ性膝関節症に対する二期的両側人工関節置換術の治療成績. 第 61 回日本リウマチ学会総会学術集会, 福岡市, 2017. 4.
- PD17019: 東千夏: 関節リウマチに対して一期的両側人工関節全置換術 (TKA) 施行した 3 例. 第 61 回日本リウマチ学会総会学術集会, 福岡市, 2017. 4.

- PD17020: 金谷文則: 末梢神経損傷の治療戦略 新たに登場した純コラーゲン製の人工神経. 第60回日本手外科学会学術集会, 名古屋市, 2017. 4.
- PD17021: 金谷文則: 遊離血管柄付き筋膜脂肪弁移植を用いた先天性橈尺骨癒合症授動術の成績と合併症. 第60回日本手外科学会学術集会, 名古屋市, 2017. 4.
- PD17022: 金谷文則: 遊離血管柄付き筋膜脂肪弁移植を用いた先天性近位橈尺骨癒合症授動術の成績. 第60回日本手外科学会学術集会, 名古屋市, 2017. 4.
- PD17023: 仲宗根素子: 先天性近位橈尺骨癒合症の前腕骨の3次元変形と術後成績の検討. 第60回日本手外科学会学術集会, 名古屋市, 2017. 4.
- PD17024: 金城政樹: 先天性近位橈尺骨癒合症に対する分離授動術について. 第60回日本手外科学会学術集会, 名古屋市, 2017. 4.
- PD17025: 普天間朝上: 橈骨近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60回日本手外科学会学術集会, 名古屋市, 2017. 4.
- PD17026: 仲宗根素子: 先天性近位尺骨癒合症における前腕骨3次元変形と術後成績の検討. 第90回日本整形外科学会学術総会, 仙台市, 2017. 5.
- PD17027: 呉屋五十八: 腱板修復後再断裂例に対する人工関節置換術の適応. 第90回日本整形外科学会学術総会, 仙台市, 2017. 5.
- PD17028: 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90回日本整形外科学会学術総会, 仙台市, 2017. 5.
- PD17029: 當銘保則: 悪性骨・軟部腫瘍に対する自家液体窒素処理骨移植の中期成績. 第90回日本整形外科学会学術総会, 仙台市, 2017. 5.
- PD17030: 神谷武志: ミトコンドリア病によるジストニアに対してバクロフェン持続髄注療法を行った一例. 第54回日本リハビリテーション医学会学術集会, 岡山市, 2017. 6.
- PD17031: 喜屋武諒子: 両側人工膝関節置換術術後、脳出血を発症した関節リウマチの1例. 第133回西日本整形・災害外科学会, 久留米市, 2017. 6.
- PD17032: 大久保宏貴: 外傷性橈尺骨癒合を伴った肘関節拘縮に対して2-stageの授動術を行った2例. 第133回西日本整形・災害外科学会, 久留米市, 2017. 6.
- PD17033: 押領司将人: 前腕熱圧挫傷による尺骨・皮膚欠損に対して遊離血管柄付き腓骨皮弁移植術を行った1例. 第133回西日本整形・災害外科学会, 久留米市, 2017. 6.
- PD17034: 當銘保則: 当科におけるアドリアシン・イホマイド併用療法の治療成績. 第133回西日本整形・災害外科学会, 久留米市, 2017. 6.
- PD17035: 大城裕理: 当科のゲムシタピン・ドセタキセル併用療法の治療成績第133回西日本整形・災害外科学会, 久留米市, 2017. 6.
- PD17036: 平良 啓之: 片側性大腿骨頭壊死症の発症9年後に反対側に生じた特発性大腿骨頭壊死症の1例. 第133回西日本整形・災害外科学会, 久留米市, 2017. 6.
- PD17037: 松田英敏: 高度内反変形の両側変形性膝関節症に対してdouble osteotomyによる矯正骨切り術を行った1症例第9回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS), 札幌市, 2017. 6.
- PD17038: 神谷武志: 右足底部褥瘡を伴う右足部外反変形に対して三次元実態モデルを作成して三関節固定術を施行した一例. 第34回日本二分脊椎研究会, 名古屋市, 2017. 7.

- PD17039: 當銘保則: 再発・転移性悪性軟部腫瘍に対する治療成績. 第 50 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会, 東京, 2017. 7.
- PD17040: 當銘保則: 自家液体室素処理骨移植を用いた四肢骨再建術の中期成績. 第 50 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会, 東京, 2017. 7.
- PD17041: 比嘉勝一郎: 脊髄麻痺を呈した 4 歳児の軸椎歯突起骨端線損傷の 1 例. 第 43 回日本骨折治療学会, 郡山市, 2017. 7.
- PD17042: 大城裕理: 悪性骨・軟部腫瘍に対するゲムシタピン・ドセタキセル併用療法の治療経験第 50 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会, 東京, 2017. 7.
- PD17043: 親川知: 生物学的製剤 6 剤目のアバタセプトが有効であったシェーグレン症候群合併関節リウマチの 1 例. 第 54 回九州リウマチ学会, 北九州市, 2017. 9.
- PD17044: 東千夏: インフリキシマブが著効した器質化肺炎先行の関節リウマチ. 第 54 回九州リウマチ学会, 北九州市, 2017. 9.
- PD17045: 仲宗根哲: DAA-THA の弱点を克服する新しい術中支援システム/デバイス. 第 44 回日本股関節学会学術集会, 東京, 2017. 10.
- PD17046: 翁長正道: CT-based navigation system を利用した仰臥位前方アプローチ THA におけるカップ位置精度. 第 44 回日本股関節学会学術集会, 東京, 2017. 10.
- PD17047: 高江洲美香: ハイブリッド手術室における骨盤骨折に対する創外固定器のピン刺入方法の検討. 第 44 回日本股関節学会学術集会, 東京, 2017. 10.
- PD17048: 石原昌人: 成人脳性麻痺患者の末期股関節症に対する dual mobility cup を用いた人工股関節全置換術の検討. 第 44 回日本股関節学会学術集会, 東京, 2017. 10.
- PD17049: 平良啓之: 当科における特発性大腿骨頭壊死症の手術成績. 第 44 回日本股関節学会学術集会, 東京, 2017. 10.
- PD17050: 神谷武志: ウサギ大腿骨 hemiepiphysiodesis モデルにおけるインプラント除去後の成長軟骨および海綿骨の骨形態評価. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会, 沖縄, 2017. 10.
- PD17051: 喜友名翼: 骨肉腫血管新生に対する腫瘍標的サルモネラの血管新生阻害作用の in vivo イメージング. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会, 沖縄, 2017. 10.
- PD17052: 喜友名翼: 赤色蛍光蛋白 (RFP) 遺伝子組み換えマウスへの継代によるヒト由来同所性移植肉腫マウスの非侵襲性イメージングモデルの樹立. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会, 沖縄, 2017. 10.
- PD17053: 喜友名翼: 濾胞樹状細胞肉腫のヒト由来同所移植マウスモデルに対する腫瘍標的的特異性サルモネラ A1-R の治療効果. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会, 沖縄, 2017. 10.
- PD17054: 米田晋: 深指屈筋腱 Zone II 断裂に対する新縫合法の検討. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会, 沖縄, 2017. 10.
- PD17055: 當銘保則: 軟部腫瘍における FDG-PET 検査の有用性. 第 134 回西日本整形・災害外科, 米子市, 2017. 11.
- PD17056: 石原昌人: 長期透析患者のアミロイド骨嚢腫を伴った大腿骨頸部骨折の 1 例. 第 134 回西日本整形・災害外科, 米子市, 2017. 11.
- PD17057: 島袋孝尚: 腰椎椎間板ヘルニアに対する MED 導入初期の手術成績. 第 134 回西日本整形・災害外科, 米子市, 2017. 11.

- PD17058: 大久保宏貴: 沖縄県における小児肘関節周囲骨折の疫学調査. 第 134 回西日本整形・災害外科, 米子市, 2017. 11.
- PD17059: 中島慶太: S1 神経根から発生した骨盤内巨大神経鞘腫の 1 例. 第 134 回西日本整形・災害外科, 米子市, 2017. 11.
- PD17060: 比嘉勝一郎: 脊椎に発生した Langerhans cell histiocytosis の 3 例. 第 134 回西日本整形・災害外科, 米子市, 2017. 11.
- PD17061: 平良啓之: 人工股関節全置換術後に座位姿勢で前方脱臼を来した 1 例. 第 134 回西日本整形・災害外科, 米子市, 2017. 11.
- PD17062: 喜屋武諒子: Giant cell-rich osteosarcoma に対して化学療法を行い著効した一例. 第 134 回西日本整形・災害外科, 米子市, 2017. 11.
- PD17063: 蛭子隼: Ollier 病による上腕骨変形に対して単支柱型創外固定器を用いて変形矯正・仮骨延長を行った 1 例. 第 134 回西日本整形・災害外科, 米子市, 2017. 11.
- PD17064: 宮平誉丸: 胸椎硬膜外膿瘍に対して後方手術を行った 2 例. 第 134 回西日本整形・災害外科, 米子市, 2017. 11.
- PD17065: 当真孝: 腱板広範囲断裂を伴う反復性肩関節脱臼の治療経験. 第 134 回西日本整形・災害外科, 米子市, 2017. 11.
- PD17066: 金谷文則: 手外科診療のピットフォールと外傷治療最近のトピックス. 第 28 回救急整形外傷シンポジウム (EOTS), 北谷町, 2017. 11.
- PD17067: 神谷武志: ウサギ大腿骨 hemiepiphysiodesis モデルにおけるインプラント除去後の成長軟骨の骨形態評価. 第 28 回日本小児整形外科学会, 東京都, 2017. 12.
- PD17068: 山中理菜: 沖縄県における乳児股関節二次検診に関するアンケート調査. 第 28 回日本小児整形外科学会, 東京都, 2017. 12.
- PD17069: 島袋孝尚: 頸椎術後の髄液漏により頭蓋内硬膜下水腫を生じた 1 例. 第 88 回西日本脊椎研究会, 福岡市, 2017. 12.
- PD17070: 比嘉勝一郎: 頸椎後方固定術・多椎間固定におけるアライメント. 第 88 回西日本脊椎研究会, 福岡市, 2017. 12.

[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6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、最も増加率が高い前立腺癌の研究では、骨転移の機序や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, 宮城亮太, 呉屋真人, 斎藤誠一)

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を用いて、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し、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、尿道機能障害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, 泉恵一朗, 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(木村隆, 仲西昌太郎, 芦刈明日香, 宮里実, 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が導入されている。鏡視下手術は開腹手術に比べ患者さんの負担が少ないものの、その手術手技は難易度

が高くなっている。琉球大学腎泌尿器外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のほか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、泌尿器科腹腔鏡下手術技術認定医が 6 名おり沖縄県内外でも有数であり、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)を行われてきたが、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,そして 2017 年からがん免疫療法薬の使用が保険適用となった。これらによる治療効果の研究を行っている。

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(SWL)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 SWL 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. ホルモン未治療進行前立腺癌(HSPC)および、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)の治療研究

HSPC の予後不良因子を琉大症例を用いて固定しつつあり,それを基に治療法の改善を目指している。

また、沖縄県内施設の CRPC に対する治療法と成績を集積し,CRPC の問題点と最適治療法を研究している。

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高く、悪性度(Gleason pattern)を反映するが、良性腺管では 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。現在、血清中で RM2 が反応する糖蛋白の同定に努めている。

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, 仲西昌太郎, 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

- OI17001: Ito J, Ito A, Shimada S, Kawasaki Y, Kakoi N, Saito H, Mitsuzuka K, Watanabe M, Satoh M, Saito S, Arai Y: Clinicopathological significance of ganglioside DSGb5 expression in renal cell carcinoma. *Glycoconj J* 34: 267-273, 2017. Doi: 10.1007/s10719-017-9763-x (A)
- OI17002: Yoshikawa S, Sumino Y, Kwon J, Suzuki T, Kitta T, Miyazato M, Yoshimura N. Effects of multiple simulated birth traumas on urethral continence function in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 313(5): F1089-F1096.
- OI17003: Miyazato M. Editorial Comment. *J Urol*. 2017 197(2):430-431.
- OI17004: Miyazato M, Tana T, Higa A, Wakugami K, Tokashiki T, Sakima H, Maehara A, Ashikari A, Oshiro T, Ohya Y, Saito S. A questionnaire survey to assess lower urinary tract symptoms in patients with chronic stroke. *Neurourol Urodyn*. 2017 36(7):1890-1895.
- OI17005: Miyazato M, Tohyama K, Touyama M, Nakamura H, Oshiro T, Ueda S, Saito S. Effect of continuous positive airway pressure on nocturnal urine production in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2017 36(2):376-379.
- OD17001: 宮里実, 斎藤誠一. 小さな工夫 U字 flap 腎盂形成術. *臨泌*. 71(12):1028-9, 2017.

総説

- RI17 Miyazato M, Kadekawa K, Kitta T, Wada N, Shimizu N, de Groat WC, Birder LA, Kanai AJ, Saito S, Yoshimura N. New Frontiers of Basic Science Research in Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2017 44(3):491-505. (B)

国際学会発表

- PI17001: Asuka Ashikari, Minoru Miyazato, Takuma Oshiro, Seiichi Saito. A potential new target for stress urinary incontinence: A μ -opioid receptor in the spinal cord by tramadol in rats. AUA. 2017. 5. 15. Boston.

国内学会発表

- PD17001: 宮里実, 第30回日本老年泌尿器科学会・イブニングセミナー. 認知機能と下部尿路症状「高齢者下部尿路症状の診療: オーバービュー」平成29年6月9日, 東京.
- PD17002: 呉屋真人, 第105回泌尿器科学会総会, 「沖縄県における新規ホルモン薬(エンザルタミド、アピラテロン)の使用経験」, 2017年4月22日発表, 鹿児島.
- PD17003: 芦刈明日香, 宮里実, 田中慧, 上間南海子, 泉恵一朗, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 安次嶺聡, 呉屋真人, 斎藤誠一. 骨盤臓器脱発生の危険因子の検討. 第8回沖縄県泌尿器科EBM研究会. 2017年1月那覇.
- PD17004: 芦刈明日香, 宮里実, 知念尚之, 田中慧, 上間南海子, 泉恵一朗, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 安次嶺聡, 呉屋真人, 斎藤誠一. 当院における骨盤臓器脱手術患者の検討. 第14回泌尿器科再生再建研究会. 2017年6月3日. 東京.
- PD17005: 芦刈明日香, 宮里実, 木村隆, 大城琢磨, 斎藤誠一. 腹圧性尿失禁薬物治療の新たな

ターゲットの可能性：tramadol によるラット脊髄内オピオイド μ 受容体と尿道機能の関連. 第 24 回日本排尿機能学会. 2017 年 9 月 29 日. 東京.

- PD17006: 芦刈明日香, 宮里実, 三輪好生, 野里英治, 伊禮靖苗, 知念尚之, 上間南海子, 與那嶺智子, 泉恵一朗, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 木村隆, 呉屋真人, 斎藤誠一. 腹腔鏡下に一次的に手術し得た高度直腸脱を合併した骨盤臓器脱の 2 例. 2017 年 10 月 17 日. 第 31 回日本泌尿器内視鏡学会. 徳島
- PD17007: 仲西昌太郎, 馬蹄腎に合併した左腎盂尿管移行部通過障害の 1 例, 第 14 回九州小児泌尿器科研究会, 2017 年 2 月 18 日. 福岡.
- PD17008: 仲西昌太郎, 当院での重複腎盂尿管症例に伴う尿路異常の検討, 第 26 回日本小児泌尿器科学会総会, 2017 年 7 月 5 日. 愛知.
- PD17009: 仲西昌太郎, 膿腎症に対して腹腔鏡下左腎摘除術を施行した 1 例, 第 31 回日本泌尿器内視鏡学会総会, 2017 年 11 月 16 日. 徳島.

その他の刊行物

- MD17 芦刈明日香, 斎藤誠一. 「まるごと ウロエマージェンシー」 その他さまざまなエマージェンシー 出血性膀胱炎, 膀胱タンポナーデ(解説/特集). Uro-Lo: 泌尿器 Care & Cure. 370-373. 2017.

[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, 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, 口蓋裂患児用の乳首の開発など行っており, 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

唇(顎)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萌出誘導を目的として, 患者の咬合再建に用いられる。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)の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

に行われ長期経過観察が必要なため, 継続的な研究を行っている。今後は, 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を開発したいと考えている。

また, これまで骨移植術後の評価は2次元的评价が多く施設で用いられてきたが, 当科ではCBCTを使用した三次元的評価によって新たな知見を得るための研究を進めており, 関連学会で多数報告しており, 今後も研究を進めていく予定である。

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评价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。また、遺伝子サンプルはアフリカ・エチオピア国でも収集されており、今後はアジア、アフリカなど多地域の解析を進めていく予定である。

2. 口腔癌に関する研究（新崎，仲宗根，仁村，又吉，喜名，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。

(4) 口腔癌からの擦過細胞を用いた臨床研究ならびに基礎的研究 (細胞レベル・動物レベル)。前研究で後発頸部リンパ節転移の予後マーカーとして見出した micro RNA-196a-5p (Oncology Letters 15: 2349-2363, 2018.) の次の段階の研究として、発現解析・機能解析を行っている。

(5) 口腔癌の頸部リンパ節に特異的にみられる良性組織迷入 (International Journal of Clinical and Experimental Pathology 9: 4027-4032, 2016.) に着目し、同疾患組織に対しマイクロアレイを用いた micro RNA の網羅的発現解析を行っている。また、細胞レベル・動物レベルでの発現解析・機能解析を進めている。

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、当科においても歯科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が、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髄質であるため、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)

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

- OI17001 Kina-Tanada M, Sakanashi M, Tanimoto A, Kaname T, Matsuzaki T, Noguchi K, Uchida T, Nakasone J, Kozuka C, Ishida M, Kubota H, Taira Y, Totsuka Y, Kina SI, Sunakawa H, Omura J, Satoh K, Shimokawa H, Yanagihara N, Maeda S, Ohya Y, Matsushita M, Masuzaki H, Arasaki A, Tsutsui M. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular death in mice. *Diabetologia*. 60(6):1138-1151, 2017. DOI 10.1007/s00125-017-4259-6. (A)
- OI17002 Maruyama T, Nishihara K, Umikawa M, Arasaki A, Nakasone T, Nimura F, Matayoshi A, Takei K, Nakachi S, Kariya K, Yoshimi N. MicroRNA-196a-5p is a potential prognostic marker of delayed lymph node metastasis in early-stage tongue squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*. 15: 2349-2363, 2018. doi: 10.3892/ol.2017.7562. (A)
- OI17003 Kazuhide Nishihara, Shin-ichiro Yoshinone, Takahiro Goto, et al. Topographic Analysis of the maxillary premolars relative to the maxillary sinus and the alveolar bone using cone-beam computed tomography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, , DOI: 10.1016 / (A)

j.oooo. 2017.01.007

- OI17004 岐部 俊郎, 西原 一秀, 澁上 貴央, 松本 幸三, 手塚 征宏, 木村 菜美子, 古閑 崇, 中村 典史. 当科における口唇裂・口蓋裂一次症例の30年間の臨床統計的観察. 日本口腔外科学会雑誌 63巻 140-147 2017 (B)

症例報告

- CI17001 Uehara K, Ikehara F, Shibuya R, Nakazato I, Oshiro M, Kiyuna M, Tanabe Y, Toyoda Z, Kurima K, Kina S, Hisaoka M, Kinjo T. Molecular Signature of Tumors with Monoallelic 13q14 Deletion: a Case Series of Spindle Cell Lipoma and Genetically-Related Tumors Demonstrating a Link Between FOXO1 Status and p38 MAPK Pathway. Uehara K, Ikehara F, Shibuya R, Nakazato I, Oshiro M, Kiyuna M, Tanabe Y, Toyoda Z, Kurima K, Kina S, Hisaoka M, Kinjo T. Pathol Oncol Res. 2017. doi: 10.1007/s12253-017-0303-6.
- CI17002 Maruyama T, Nishihara K, Saio M, Nakasone T, Nimura F, Matayoshi A, Goto T, Yoshimi N, Arasaki A. Kikuchi-Fujimoto disease in regional lymph nodes concomitant with node metastasis in a patient with tongue cancer: A case report and literature review. Oncology Letters. 2017, 14: 257-263. doi: 10.3892/ol.2017.6139.
- CI17003 Maruyama T, Saio M, Arasaki A, Nakasone T, Teruya T, Haranaga S, Nimura F, Kawano T, Matayoshi A, Yoshimi N, Kuniyoshi Y, Fujita J, Nishihara K. Sarcoidosis of mediastinal lymph nodes mimicking distant metastasis of oral squamous cell carcinoma: a case report and review of literature. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 11: 2698-2708, 2018.
- CI17004 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. 有病者歯科学会雑誌 2017

国内学会発表

- PD17001 後藤尊広, 西原一秀, 仁村文和, 又吉 亮, 河野俊広, 仲宗根敏幸, 片岡恵一, 加藤大貴, 萩原 泉, 丸山修幸, 村橋佳代子, 光安皓平, 後藤新平, 新崎 章. 小下顎症を伴った口蓋裂患者の口蓋形成術時に他診療科との綿密な連携を図った2例. 第34回日本障害者歯科学会, 福岡. 2017年10月
- PD17002 後藤尊広. 病院歯科口腔外科の取り組み. 第一回沖縄口腔ケアセミナー, シンポジウム「各施設・領域の取り組みからヒントを得よう!」, 沖縄, 2017年11月
- PD17003 西原一秀, 西 恭宏, 新崎 章, 他. 上顎前歯部欠損症例に対する骨造成術併用インプラント治療の検討. 第47回日本口腔インプラント学会総会・学術大会 2017.9.22-24 仙台国際センター 宮城県
- PD17004 西原一秀, 後藤尊広, 新崎 章, 他. 先天異常を合併した口唇裂・口蓋裂患者に関する臨床的検討. 第57回 日本先天異常学会・第6回 DOHa 学会 合同学術集会 2017.8.27 早稲田理工学部 東京都
- PD17005 西原一秀, 後藤尊広, 新崎 章, 他. エチオピア連邦共和国における口唇口蓋裂援助活動の検討. 第28回歯科保健医療国際協力協議会 (JAICOH) 総会・学術大会 2017.7.2 日本大学歯学部 東京都

- PD17006 河野俊広, 片岡恵一, 西原一秀, 新崎 章, 他. 下顎枝矢状分割術後のオトガイ部
知覚異常に関する解剖学的リスク因子検討. 第 62 回 (公社) 日本口腔外科学会総会・
学術大会 2017. 10. 20 国立京都国際会館 京都市
- PD17007 吉村卓也, 石畑清秀, 西原一秀, 中村典史, 他. 舌アミロンドーシスを契機に発見
された多発性骨髄腫の一例. 第 62 回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会
2017. 10. 20 国立京都国際会館 京都市
- PD17008 藤森香菜子, 片岡恵一, 河野俊広, 後藤新平, 新崎 章. 当科を受診した骨格性開咬
症例の特徴について. 第 27 回日本顎変形症学会総会・学術総会. 2017. 6. 15-16. 東
京
- PD17009 片岡恵一, 島袋亜香里, 後藤新平, 後藤尊広, 西原一秀, 新崎 章. 当科における口
蓋裂患者の鼻咽腔閉鎖機能の評価について. 第 41 回日本口蓋裂学会総会、学術集会.
2017. 5. 17-18. 東京
- PD17010 片岡恵一, 木村亮介, 伊佐睦実, 川口亮, 後藤新平, 新崎章, 石田肇. アジア人特
異的 *EDAR* 1540C アリルと下顎大臼歯の歯根形態との関連. 第 71 回日本人類学会大
会. 2017. 11. 3-5. 東京
- PD17011 片岡恵一. 歯科矯正用アンカースクリューを併用し大臼歯のコントロールに配慮し
た Skeletal ClassIII 開咬症例. 片岡恵一, 第 12 回九州矯正歯科学会学術大会,
2017. 3. 17-18 宮崎
- PD17012 濱川恵理子, 糸嶺京子, 城間 幸, 浜川きえこ, 知花ゆき子, 後藤尊広, 仁村文和,
西原一秀, 新崎 章. 院内口腔ケアリンクナース育成研修への取り組みと今後の課
題. 第 14 回日本口腔ケア学会総会・学術大会. 2017. 4. 22-23. 沖縄
- PD17013 比嘉くらら, 又吉 亮, 知花ゆき子, 長浜妙子, 玉那覇星, 後藤新平, 仁村文和,
濱川恵理子, 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
周術期口腔機能管理の現況. 第 14 回日本口腔ケア学会総会・学術大会.
2017. 4. 22-23. 沖縄
- PD17014 知花ゆき子, 仲宗根敏幸, 長浜妙子, 玉那覇星, 比嘉くらら, 仁村文和, 後藤尊広,
湧田 望, 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周
術期口腔機能管理の現況. 第 14 回日本口腔ケア学会総会・学術大会. 2017. 4. 22-23.
沖縄
- PD17015 玉那覇星, 片岡恵一, 知花ゆき子, 長浜妙子, 比嘉くらら, 仁村文和, 佐藤和大,
坂本 結, 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周
術期口腔機能管理の現況 -血液内科患者における口腔内の検討-. 第 14 回日本口腔ケ
ア学会総会・学術大会. 2017. 4. 22-23. 沖縄
- PD17016 長浜妙子, 仁村文和, 知花ゆき子, 比嘉くらら, 玉那覇星, 河野俊広, 長島勇毅,
平野惣大, 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周
術期口腔機能管理の現況. 第 14 回日本口腔ケア学会総会・学術大会. 2017. 4. 22-23.
沖縄
- PD17017 丸山修幸, 仲宗根敏幸, 片岡恵一, 河野俊広, 喜名振一郎, 喜名美香, 仁村文和,
又吉 亮, 丸山哲昇, 新崎章. 沖縄県における口腔がんの現状. 沖縄県歯科医学会.
2017. 11. 3 沖縄

- PD17018 別府加奈子, 西原一秀, 後藤尊広, 牧志祥子, 片岡恵一, 加藤大貴, 島袋亜香里,
後藤新平, 湧田 望, 新崎 章. 先天性多発奇形を伴った正中唇裂の2例. 第41回
日本口蓋裂学会総会・学術集会 2017. 5. 18-19 東京
- PD17019 仲宗根 敏幸, 又吉 亮, 仁村 文和, 河野俊弘, 新崎 章. 早期舌癌におけるメトロ
ノーム術前化学療法効果の検討. 第35回一般社団法人日本口腔腫瘍学会総会, 2017
年1月.
- PD17020 仲宗根敏幸, 又吉 亮, 仁村文和, 新崎 章. 口腔扁平上皮癌における Worst pattern
of invasion と頸部リンパ節転移との関連性における病理組織学的検討. 第41回 日
本頭頸部癌学会. 2017年6月
- PD17021 仲宗根敏幸, 又吉 亮, 仁村文和, 新崎 章. 口腔扁平上皮癌における Worst pattern
of invasion と頸部リンパ節転移との関連性における病理組織学的検討. 第55回 日
本癌治療学会学術集会. 2017年10月

[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, 中島重良, 玉城佑一郎, 大内 元)

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, 玉城佑一郎, 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(大内 元, 玉城佑一郎, 久木田一朗)

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, 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, 富加見 昌隆, 玉城佑一郎)

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

- BD17001 関口浩至: Post-ICU 急性期から慢性期、在宅へつなぐ呼吸器ケア. 呼吸器ケア, 15: 78-93, メディカ出版, 東京, 2017. (C)
- BD17002 関口浩至: 人工呼吸ケア1年生”できたじゃん!” , オールザッツ手技. 呼吸器ケア. 15: 6-65, メディカ出版, 東京, 2017. (C)
- BD17003 関口浩至: 計量テキストツールを用いた傷病者アセスメントデータのキーワード分析方法. プレホスピタル・ケア, 30: 50-53, 東京法令出版, 東京, 2017. (C)
- BD17004 久木田一朗: REEP (ピープ) って何ですか?, 人工呼吸器とケア Q&A 第3版. 48-49, 総合医学社, 東京, 2017. (C)
- BD17005 久木田一朗: 最高気道内圧 (PIP: ピーアイピー) はどんな意味があるの?, 人工呼吸器とケア Q&A 第3版. 48-49, 総合医学社, 東京, 2017. (C)

原著

- OI17001 Tatsuma Fukuda, Naoko Ohashi-Fukuda, Hiroaki Kobayashi, Masataka Gunshin, Toshiki Sera, Yutaka Kondo, Naoki Yahagi. Public access defibrillation and outcomes after pediatric out-of-hospital cardiac arrest. 111:1-7, 2017. Resuscitation. (A)
- OI17002 Tatsuma Fukuda, Yutaka Kondo, Hayashida K, Sekiguchi Hiroshi, Kukita Ichiro. Time to epinephrine and survival after paediatric out-of-hospital cardiac arrest. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 4:144-151, 2017. doi: 10.1093/ehjcvp/pvx023. (A)
- OD17001 関口浩至, 登川雅子, 近藤豊, 花城和彦, 久木田一朗. 吸気流量の増加を伴う頻呼吸時に置ける吸気筋活動の評価法の検討, - 表面筋電図を用いた実験的観察研究 -. 人工呼吸 34: 162-71, 2017. (B)

国際学会発表

PI17001 Tatsuma Fukuda, Naoko Ohashi-Fukuda, Yutaka Kondo, Takeshi Wada, Kei Hayashida, Ichiro Kukita. Prehospital Advanced Life Support and Survival After Traumatic Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Cohort Study From the Japanese National Registry. American Heart Association. Anaheim, USA, 2017. 11.

国内学会発表

PD17001 平良隆行, 久木田一朗, 守田誠司, 中川儀英, 猪口貞樹: 骨折・転移を伴わない頸髄損傷に対する危険因子および臨床的特徴の分析. 第45回日本救急医学会. 東京, 2017. 12.

その他の刊行物

MD17001 久木田一朗: 救急医療にへり活用—琉大構内に離着陸場—. 琉大病院 HOTLINE, 63:5, (C) 2017.

[目次へ戻る](#)

臨床薬理学講座

A. 研究課題の概要

B. 研究業績

[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 の類縁分子である。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 Ras 類縁分子 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 系の新規性の一つに、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、哺乳動物個体での 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。特に TNIK KO マウスについては JST の A-STEP 研究で多動性を報告したが、のちに TNIK 遺伝子変異を持つ患者家系に ADHD が多いことが報告された。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。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

シグナル経路研究のため自らの研究室内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

その他の刊行物

MD17001: 藤田朋宏, 丸山一郎, 苅谷研一: 線虫 *C.エレガンス* (*Caenorhabditis elegans*) の概日行動リズムの解析. 琉球医学会誌 36: 47, 2017.

[目次へ戻る](#)

生化学講座

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。GnRH の放出量や放出頻度(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過剰発現系、さらに薬理学的手法を組み合わせることで詳細に検討してきました(Arch. Biochem. Biophys., 2007; J. Cell. Physiol., 2012; J. Biol. Chem., 2015)。その結果、複雑なタンパク質リン酸化酵素カスケードが存在することを見いだしました。まず、C キナーゼとカルモデュリンキナーゼ II が活性化され、それぞれ独立して Src と PYK2 からなるチロシンキナーゼ系を活性化させます。活性化されたチロシンキナーゼ系は、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ます。放出された HB-EGF が近傍の細胞の 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。HB-EGF は、EGF 受容体ファミリーの中の EGF 受容体(ErbB1)と ErbB4 を刺激すると考えています。なお、C キナーゼの場合には、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が得られています(J. Biol. Chem., 2015)。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)。現在、この ErbB4 の分解に関与する細胞内情報伝達機構について詳細に解析しています。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可能性を考えています。

3. リボソームタンパク質(RP)の中の S19 のリン酸化とダイヤモンド・ブラックファン貧血のゼブラフィッシュを用いた解析

ダイヤモンド・ブラックファン貧血は、先天性に赤芽球の分化が障害された遺伝性疾患です。その 25%の症例の原因遺伝子が *RPS19* であることが知られていま

す。RPS19 のミスセンス変異部位とタンパク質の立体構造の解析から RPS19 の機能に重要な領域が同定されています。私達の研究から、その領域にリン酸化部位が存在することがわかりました。すなわち、RPS19 の生理機能が、リン酸化によって調節されている可能性に加えて、そのリン酸化の異常がダイヤモンド・ブラックファン貧血の病態生理に関与している可能性が考えられます。私たちは、これまでにこの部位をリン酸化するタンパク質リン酸化酵素を二種類見出しています(J. Neurochem., 2009)。ゼブラフィッシュは透明なために赤血球形成や器官形成の観察が容易であり、モデル生物としてよく使われています。私たちはゲノム編集技術を用いて、私たちが見出したタンパク質リン酸化反応の重要性について個体レベルで検討しています。

4. 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、To11 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 ;Pulm. Pharmacol. Ther., 2018)。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、To11 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いだしました(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

- OI17001: Omoto Y, Higa-Nakamine S, Higa A, Yamamoto H. ErbB4 cleavage by gonadotropin-releasing hormone receptor stimulation in cultured gonadotroph cells. *Eur J Pharmacol* 799: 171-179, 2017. doi:10.1016/j.ejphar.2017.02.006. (A)
- OI17002: 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: 604-609, 2017. doi:10.1002/nau.23028. (A)
- OI17003: Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. Naftopidil Improves Symptoms in a Rat Model of Terazosin-Induced Interstitial Cystitis. *Low Urin Tract Symptoms* 9: 107-110, 2017. doi:10.1111/luts.12113. (A)

国際学会発表

- PI17001: Yamamoto H, Higa-Nakamine S, Okitsu S, Torihara H. Activation of PYK2 by PKD and CaM kinase II in cultured hypothalamic neurons. INS-ENS meeting, Paris, August 22, 2017.
- PI17002: Higa-Nakamine S, Omoto Y, Yamamoto H. Cleavage of ErbB4 after G-protein-coupled receptor stimulation in hypothalamic neurons and anterior pituitary cells. INS-ENS meeting, Paris, August 22, 2017.

国内学会発表

- PD17001: 鳥原英嗣, 仲嶺(比嘉)三代美, 渡名喜健, 前田紀子, 上地珠代, 中島由香里, 剣持直哉, 山本秀幸: ゼブラフィッシュを用いたリボソームタンパク質 S19 のリン酸化による造血機能制御の解析. 平成 29 年度日本生化学会九州支部例会, 宮崎市, 2017 年 5 月 13 日.
- PD17002: 澳津志帆, 高橋華, 仲嶺(比嘉)三代美, 鳥原英嗣, 山本秀幸: GnRH 受容体刺激によるチロシンキナーゼ PYK2 の活性化反応への CaM キナーゼ II の関. 平成 29 年度日本生化学会九州支部例会, 宮崎市, 2017 年 5 月 14 日.
- PD17003: 山本秀幸, 仲嶺(比嘉)三代美, 澳津志帆, 鳥原英嗣: Involvement of the CaM kinase family in signal transduction that stimulates the tyrosine kinase pathway in response to gonadotropin-releasing hormone. 第 60 回日本神経化学学会大会, 仙台市, 2017 年 9 月 7 日.
- PD17004: 山本秀幸, 仲嶺(比嘉)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を介したチロシンキナーゼ PYK2 の活性化反応. 第 70 回日本薬理学会西南部会, 鹿児島市, 2017 年 11 月 18 日.
- PD17005: 喜名振一郎, 山本秀幸, 仲嶺(比嘉)三代美, 鳥原英嗣, 金城貴夫, 新崎章: 受容体型チロシンキナーゼ EphA4 の高分化型腫瘍における抗癌剤耐性能について. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸市, 2017 年 12 月 6 日.
- PD17006: 山本秀幸, 大本裕次郎, 澳津志帆, 仲嶺(比嘉)三代美: ゴナドトロピン産生細胞での GnRH 受容体刺激による ERK の活性化反応と ErbB4 の切断反応. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸市, 2017 年 12 月 7 日.
- PD17007: 和泉俊輔, 仲嶺(比嘉)三代美, 西啓亨, 鳥原英嗣, 上原綾子, 須加原一博, 垣花学, 山本秀幸: G タンパク質共役型受容体刺激による上皮成長因子受容体の 1047 番目のセリン残基のリン酸化反応. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸市, 2017 年 12 月 7 日.
- PD17008: 仲嶺(比嘉)三代美, 桑江一希, 山本秀幸: 培養視床下部神経細胞における Fyn による PYK2 の活性化機構. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸市, 2017 年 12 月 8 日.
- PD17009: 澳津志帆, 仲嶺(比嘉)三代美, 鳥原英嗣, 東山繁樹, 山本秀幸: 培養視床下部神経細胞での GnRH による PYK2 活性化反応への CaM kinase II の関与. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸市, 2017 年 12 月 8 日.
- PD17010: 鳥原英嗣, 仲嶺(比嘉)三代美, 渡名喜健, 前田紀子, 上地珠代, 中島由香里, 剣持直哉, 山本秀幸: ゼブラフィッシュ DBA モデルを用いたリボソームタンパク質 S19 のリン酸化による造血機能制御の解析. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸市, 2017 年 12 月 8 日.

その他の刊行物

- MD17001: 桑江一希, 仲嶺(比嘉)三代美, 鳥原英嗣, 山本秀幸: ゼブラフィッシュの脳形成における ErbB4 の機能解析. 琉球医学会誌 36: 49, 2017.)

- MD17002: 安次嶺僚哉, 仲嶺(比嘉)三代美, 鳥原英嗣, 山本秀幸: ゼブラフィッシュを用いた Ca^{2+} /カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ II の機能解析. 琉球医学会誌 36: 50, 2017.
- MD17003: 渡名喜健, 鳥原英嗣, 仲嶺(比嘉)三代美, 山本秀幸: ゼブラフィッシュにおけるダイヤモンド・ブラックファン貧血モデルの作成と赤血球造血機能の解析. 琉球医学会誌 36: 56, 2017.

[目次へ戻る](#)

腫瘍病理学講座

A. 研究課題の概要

1. 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・高松玲佳(研究技術職員)・大学院生・病理部細胞検査士等]

ラオス国の日本文科省国費留学生 Vienvangsay Nabandith 医師は、現講座での最初の学位取得者であるが、2005年に帰国後、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、公益財団法人平和中島財団から「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。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、共同研究者である婦人科医の Vasana Pholsena 医師(上記 Nabandith 博士の夫人)を当講座に招聘し、彼女は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年度から国費留学生(博士課程)として受け入れた Phouthasone Moudisone 医師が、2014年3月から健康状態悪化のため休学を経て退学したことは、ラオス支援の上で非常に残念なことであったが、彼の学位研究として実施した上述のラオス国の医師らとともに行った成果は、2017年に BMC Cancer 誌上に報告した(Takamatsu R et al., BMC Cancer, 17, 872-879, 2017)。現在、疫学的な面での論文を作成中である。

2. 沖縄県地域医療介護総合確保基金事業「がん医療提供体制充実強化事業」[吉見直己・松崎晶子・松本裕文(病理診断科)・青山肇(病理診断科)・大学院生等]

平成28年度から沖縄県地域医療介護総合確保基金事業として連携病理診断センターを立ち上げ、沖縄県内でのがん診療の基盤としての病理診断の有り方を模索している。

当講座では、病理医が担う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が、沖縄県の本島周囲にある多く離島地域への病理医の派遣は容易ではないため、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。この開発は本事業の基盤であり、また、バーチャルライドへの応用やICT技術を利用した地域医療の連携・支援体制の確立を模索については、厚労科学研究補助金「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としても実施した(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、本事業の学術的な基盤としては、2012年12月に第11回日本テレパソロジー・VM研究会を主宰開催もしている。実際、本島内では中頭病院において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、遠隔病理診断装置を設置して、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。県立宮古病院に加えて、県立八重山病院にも遠隔病理診断装置を配置し、宮古病院とともに迅速病理診断業務の契約を結び、連携病理診断センターの基盤の一つとして実施している。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、琉球大学医学部がん拠点病院として病理医が地域貢献している。

尚、ここでいう連携病理診断センター構想は、国策であるゲノム医療において基盤となる病理検体の重要性を確保し、地域完結を目指すことを目的としている。病理検体を用いた個別化医療の補助診断(コンパニオン診断)、例えば、肺癌を中心とする遺伝子変異や免疫チェックポイントに対する補助診断を地域完結することで、これまで県外へ送付することによる結果の遅れを解消し、迅速に診断結果を臨床に返すことにより、治療開始の短縮化が可能となっている。こうした成果を臨床研究として応用し、より良い医療を目指すことを期待している。

3. 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(病理診断科)・大学院生等]

上記2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、既に放射線画像がフィルムから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。こうした技術を教育面では、病理学実習で顕微鏡と併用してデジタル画像を利用している。世界の潮流は、顕微鏡診断からモニター診断(デジタル画像)に取って代わられようとしている。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、当講座も班員として参画している。

この研究の延長として、2016年から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」が採択・開始され、2017年の今年度も分担として実施している。

4. 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]

当講座で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きた。これまでに *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. centrorubrum* (アキノワスレ草) や *Ipomoea batatas* (ベニイモ) 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)。また、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きた。また、インド等で利用されているニーム葉 [*Azadirachta indica* (Neem)] による抑制効果についても報告した (Asian Pac J Cancer Prev 7: 467-471, 2006)。さらに、琉球大学の中期計画でもあった「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発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発がん抑制実験の報告を行った (Mol Med Reports 1:

741-746, 2008)。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)で発表してきた。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発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。

今年度に関しては、このテーマに関して成果は出ていないものの、平良教授との共同研究を継続中である。

5. 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・高松玲佳(研究技術職員)・大学院生等]

上記の4のテーマは、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を基盤としている(Cancer Res 60: 3323-3327, 2000, Cancer Res 61: 1874-1878, 2001, Cancer Sci 95: 792-797, 2004, J Exp Clin Cancer Res 25: 207-213, 2006,

Oncology Report 27: 1365-1370, 2012, Cancer Sci 103: 144-149, 2012, J Toxicol Pathol 26: 335-341, 2013)。その成果により、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。本研究は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短・中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。2016年の最終研究年度までに、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。

吉見班としては昨年度で終了したが、引き続き指定研究として5年間のフォローが義務づけられているため、経過報告を継続中である。

6. その他 量子科学技術研究開発機構の放射線医学総合研究所との共同研究[吉見直己・高松玲佳(研究技術職員)・大学院生等]

現在、2014年から上記研究所の客員研究員として協力体制にあるが、今年度での成果はない。

B. 研究業績

原著

- OI170001: Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Takamatsu R, Yasuda E, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Yoshimi N, Kumada T, Kozawa O. Heat shock protein 22 (HSPB8) reduces the migration of hepatocellular carcinoma cells through the suppression of the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1863:1629-1639, 2017. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.04.021. (A)
- OI170002: Matsuyama A, Shiba E, Umekita Y, Nosaka K, Kamio T, Yanai H, Miyasaka C, Watanabe R, Ito I, Tamaki T, Hayashi S, Hisaoka M. Clinicopathologic Diversity of Undifferentiated Sarcoma With BCOR-CCNB3 Fusion: Analysis of 11 Cases With a Reappraisal of the Utility of Immunohistochemistry for BCOR and CCNB3. *Am J Surg Pathol* 41:1713-1721, 2017. doi: 10.1097/PAS.0000000000000934. (A)
- OI170003: Tabata K, Mori I, Sasaki T, Itoh T, Shiraishi T, Yoshimi N, Maeda I, Harada O, Taniyama K, Taniyama D, Watanabe M, Mikami Y, Sato S, Kashima Y, Fujimura S, Fukuoka J. Whole-slide imaging at primary pathological diagnosis: Validation of whole-slide imaging-based primary pathological diagnosis at twelve Japanese

- academic institutes. *Pathol Int* 67: 547-554, 2017. doi: 10.1111/pin.12590.
- OI170004: Kosuge N, Saio M, Matsumoto H, Aoyama H, Matsuzaki A, Yoshimi N. Nuclear features of infiltrating urothelial carcinoma are distinguished from low-grade noninvasive papillary urothelial carcinoma by image analysis. *Oncol Lett* 14: 2715-2722, 2017. doi: 10.3892/ol.2017.6474. (A)
- OI170005: Takamatsu R, Nabandith V, Pholsena V, Mounthisone P, Nakasone K, Ohtake K, Yoshimi N. Cervical cytology and human papillomavirus among asymptomatic healthy volunteers in Vientiane, Lao PDR. *BMC Cancer* 17: 872, 2017. doi: 10.1186/s12885-017-3900-6. (A)
- OD170001: 赤嶺 奈月, 大竹 賢太郎, 黒島 義克, 高松 玲佳, 玉城 智子, 青山 肇, 吉見 直己. 沖縄中部地区医師会検診センターにおける HPV-DNA 検査併用子宮頸がん検診導入後三年での現状報告. *日本臨床細胞学会九州連合会雑誌* 48: 39-43, 2017. (B)

症例報告

- CI17001: Maruyama T, Nishihara K, Saio M, Nakasone T, Nimura F, Matayoshi A, Goto T, Yoshimi N, Arasaki A. Kikuchi-Fujimoto disease in regional lymph nodes concomitant with node metastasis in a patient with tongue cancer: A case report and literature review. *Oncol Lett* 14: 257-263, 2017. doi: 10.3892/ol.2017.6139. (A)
- CI17002: Nakachi S, Matsumoto H, Nakazato I, Yoshimi N. Botryoid Wilms tumor of the renal pelvis: A case report. *Human Pathology* 9: 10-12, 2017, doi.org/10.1016/j.ehpc.2016.11.007. (A)
- CI17003: Matsuzaki A, Saio M, Kosuge N, Aoyama H, Tamaki T, Matsumoto H, Yoshimi N. Primary villoglandular mucinous adenocarcinoma of the vulva. *Case Reports in Pathology* 2017: 2017. doi.org/10.1155/2017/1765460 (A)
- CI17004: Taira N, Kawasaki H, Koja A, Furugen T, Oshiro Y, Atsumi E, Ichi T, Kushi K, Yohena T, Kawabata T, Saio M, Yoshimi N. Giant pedunculated lipoma of the esophagus: A case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 30(2017): 55-57, 2017. doi: 10.5761/atcs.cr.17-00131. (A)
- CI17005: Wakayama A, Matsumoto H, Aoyama H, Saio M, Kumagai A, Ooyama T, Inamine M, Aoki Y. Recurrent female adnexal tumor of probable Wolffian origin treated with debulking surgery, imatinib and paclitaxel/carboplatin combination chemotherapy: A case report. *Oncol Lett* 13: 3403-3408, 2017. doi: 10.3892/ol.2017.5874. (A)
- CI17006: Hanashiro N, Yamashiro T, Iraha Y, Karube K, Matsumoto H, Murayama S. Non-traumatic rupture of the superior thyroid artery with concomitant parathyroid adenoma and multinodular goiter. *Acta Radiol Open* 6: 2017. doi: 10.1177/2058460117722813. (A)
- CI17007: Iraha Y, Okada M, Toguchi M, Azama K, Mekaru K, Kinjo T, Kudaka W, Aoki Y, Aoyama H, Matsuzaki A, Murayama S. Multimodality imaging in secondary postpartum or postabortion hemorrhage: retained products of conception and related conditions. *Jpn J Radiol* 36:12-22, 2017. doi: 10.1007/s11604-017-0687-y. (A)

- CD17001: 武田 理, 上原 博香, 喜久本 藍, 大西 勉, 玉城 智子. 奇怪核を有する子宮平滑筋腫の1例. 沖縄産科婦人科学会雑誌 40: 59-63, 2017. (B)
- CD17002: 武田 理, 上原 博香, 久本 藍, 大西 勉, 青山 肇. LEPにより子宮筋腫の増大をきたした子宮内膜症性嚢胞の1例. 日本エンドメトリオーシス会誌 38: 148-153, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001: Suzui M, Ando S, Matsumoto H, Fukamachi K, Futakuchi M, Yoshimi N. Basic and Applied Nanotechnologies and Therapeutic Approaches. American Association for Cancer Research(AACR) Annual Meeting 2017, 2017, 04.
- PI17002: Matsumoto H, Ando S, Fukamachi K, Futakuchi M, Kimura K, Yoshimi N, Suzui M. Growth inhibition of the crude extracts of Musa Basjoo in human colon carcinoma cells. American Association for Cancer Research(AACR) Annual Meeting 2017, 2017, 04.

国内学会発表

- PD17001: 照屋 結, 津波克 幸, 武島 万林, 比嘉 一廣, 北川 磨丑邦, 諸見里 真実, 神谷 乗敏, 青山 肇, 玉城 智子. 子宮頸部スメアでExodus(間質細胞)と漿液性腺癌の鑑別を要した一例. 第37回臨沖縄県床細胞学会, 2017.02.
- PD17002: 平田 幸也, 仲宗根 克, 西平 育子, 比嘉 美香, 瑞慶覧 陽子, 伊原 美枝子, 玉城 智子, 松本 裕文, 松崎 晶子, 吉見 直己. 当院における婦人科検体の液状化検体細胞診導入. 第37回臨沖縄県床細胞学会, 2017.02.
- PD17003: 池間 龍也, 仲間 美育, 金城 光幸, 砂川 悟, 吉見 直己. 沖縄県立宮古病院における「デジタル病理画像による遠隔病理診断」の現状. 第37回臨沖縄県床細胞学会, 2017.02.
- PD17004: 松崎 晶子, 青山 肇, 松本 裕文, 玉城 智子, 小菅 則豪, 小山 寛文, 亀山 真一郎, 伊佐 勉, 吉見 直己. 膵のmixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)の1例
A case of pancreatic mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC). 第106回日本病理学会総会, 2017.04.
- PD17005: 熱海 恵理子, 古堅 智則, 饒平名 知史, 河崎 英範, 川畑 勉, 知花 賢治, 平良 尚広, 新垣 和也, 松崎 晶子, 吉見 直己. 当院における犬糸状症6例の検討
Six cases of dirofilariasis in our hospital. 第106回日本病理学会総会, 2017.04.
- PD17006: 宇月 美和, 黒瀬 顕, 菅野 祐幸, 野田 裕, 坂元 和宏, 岩間 憲行, 南條 博, 猪山 賢一, 吉見 直己, 澤井 高志. いわゆる「Group 3」症例の診断におけるバーチャルスライドの活用. 第106回日本病理学会総会, 2017.04.
- PD17007: 新垣 善孝, 宮里 泰山, 池間 龍也, 多良間 隆, 仲里 巖, 吉見 直己. 地域推薦演題10_ 沖縄県立八重山病院の遠隔病理診断環境. 第58回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 2017.07.
- PD17008: 熱海 恵理子, 岸本 明久, 渡口 貴美子, 伊地 隆晴, 河崎 秀範, 川畑 勉, 齊尾 征直, 吉見 直己. 細胞診にて粘液球が目立たなかった腺様嚢胞癌の一例. 第33回日本臨床細胞学会九州連合会学会. 2017.07.
- PD17009: 玉城 智子, 青山 肇, 照屋 結, 津波 克幸, 比嘉 一廣, 武島 万林, 新垣 和也, 松

本 裕文, 松崎 晶子, 吉見 直己. 直近 1 年間に当院の腹水細胞診セルブロック法にて診断した悪性中皮腫の 2 例. 第 33 回日本臨床細胞学会九州連合会学会. 2017. 07.

PD17010: 武田 理, 上原 博香, 喜久本 藍, 大西 勉, 青山 肇. 子宮体部異型平滑筋腫の 1 例. 第 45 回 沖縄産科婦人科学会 学術集会, 2017. 09.

PD17011: 平田 幸也, 仲宗根 克, 伊原 美枝子, 瑞慶覧 陽子, 西平 育子, 功刀しのぶ, 玉城 智子, 松本 裕文, 松崎 晶子, 加留部 謙之輔, 吉見直己. 肺原発 NUT midline carcinoma の一例. 第 56 回日本臨床細胞学会 秋期大会, 2017. 11.

その他の刊行物

MD170001: 吉見 直己, 医学教育への応用(6章1節), デジタルパソロジー入門(編 東福寺幾夫), 篠原出版, 東京, pp123-126, 2017.

[目次へ戻る](#)

B. 研究業績

原著

- OI17: High serum levels of soluble interleukin-2 receptor (sIL2-R), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF) are associated with adverse clinical features and predict poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Dlouhy I, Filella X, Rovira J, Magnano L, Rivas-Delgado A, Baumann T, Martínez-Trillos A, Balagué O, Martínez A, González-Farre B, Karube K, Gine E, Delgado J, Campo E, López-Guillermo A. *Leuk Res.* 2017 Aug;59:20-25. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.014.
- OI17: Human T-cell leukemia virus type I Tax genotype analysis in Okinawa, the southernmost and remotest islands of Japan: Different distributions compared with mainland Japan and the potential value for the prognosis of aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. Sakihama S, Saito M, Kuba-Miyara M, Tomoyose T, Taira N, Miyagi T, Hayashi M, Kinjo S, Nakachi S, Tedokon I, Nishi Y, Tamaki K, Morichika K, Uchihara JN, Morishima S, Karube KN, Tanaka Y, Masuzaki H, Fukushima T. *Leuk Res.* 2017 Oct;61:18-24. doi: 10.1016/j.leukres.2017.08.006.
- OI17: Clinicobiological features and prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma component in the outcome of patients with previously untreated follicular lymphoma. Magnano L, Balagué O, Dlouhy I, Rovira J, Karube K, Pinyol M, Rivas-Delgado A, Costa D, Martínez-Trillos A, González-Farre B, Martínez-Pozo A, Giné E, Colomer D, Delgado J, Villamor N, Campo E, López-Guillermo A. *Ann Oncol.* 2017 Nov 1;28(11):2799-2805. doi: 10.1093/annonc/mdx407.
- OI17: Genetic heterogeneity of DLBCL, not otherwise specified. Karube K. *Rinsho Ketsueki.* 2017;58(6):669-675. doi: 10.11406/rinketsu.58.669.

[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か国間における胃がん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がん検診の効率化に関する研究

地域、及び職場における胃がん検診には、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、よりよい胃がん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線による胃がん検診の比較検討

一般地域集団において、血清ペプシノゲン法による胃がん検診と間接X線胃透視による胃がん検診を同時に実施し、胃がん発見率、及び上部消化管疾患の有病率を比較・検討し、従来の胃がん集団検診を評価するとともに、血液による胃がん検診の有効性、及びさらなる効率化の研究を推進しています。

表 主な胃がん検査の特徴

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、混合有機溶剤で使用する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)へ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されています。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(2017年)1年間の自殺者数は21,321人で、前年より576人(2.6%)少なく、8年連続で減少しています。年代別では、10代のみ増加に転じています。自殺の動機としては、学校問題が最も多く、これに健康問題、家庭問題などが続いています。厚労省によると、成人の自殺はピークの03年と比べて4割近く減ったのは、景気の状態に加え、自治体や関係者団体による対策が功を奏したと分析されています。がしかし、自殺をもっと減らすには年代や地域の実態に応じたきめ細かい対応が必要です。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その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その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、3.5歳児、4歳児、4.5歳児、5歳児、5.5歳児、6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こ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. 環境化学物質による発がん機序の解明—中心体過剰複製の観点から—

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到重要な役割を果たしています。細胞分裂の際には、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。一例として、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となります。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となりえます。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。

また、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考えられます。その理由の一つとしては、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だからです。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が可能になると、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となるからです。沖縄は国内で唯一の亜熱帯地域に属する県であり、広大な海域を有することから、生物の多様性が高く、生物資源が豊富に存在します。琉球大学では、亜熱帯地域に生息する動植物や微生物などの生物資源から生理活性物質を単離生成し、沖縄におけるバイオ産業の基盤となるバイオバンクや生物資源ライブラリの整備を目指しています。学内における共同研究を推進し、中心体増幅を抑制する生理活性物質を探索することにより、創薬研究等への橋渡し研究、さらには沖縄の振興に寄与できることが期待されます。このように中心体複製機序に関する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えます。

8. 沖縄県における患者救急搬送の状況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ないのですが、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が考えられます。

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%（相模原市等）程度ですが、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. 妊娠初期における正常血圧妊婦と前高血圧妊婦の生活習慣病関連因子の比較検討

「子どもの健康と環境に関する全国調査」(エコチル調査)の出産時全固定データの一部(南九州・沖縄ユニットセンター調査地域データ)を用いて、妊娠初期に前高血圧 (prehypertension: 収縮期血圧 120~139mmHg または拡張期血圧 80~89mmHg) を示した妊婦を対象に妊娠予後について解析したところ、正常血圧 (収縮期血圧 < 120mmHg かつ拡張期血圧 < 80mmHg) の妊婦と比較して、妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病の発症、子宮内胎児死亡の発生頻度が高いことがわかりました。現在解析対象を広げ、出産時全固定データの全てを用いて、初期における前高血圧妊婦について正常血圧妊婦との差異を生活習慣病関連因子の視点から明らかにすることを目的に研究を実施しております。

10. 収穫期における男性さとうきび農業従事者の筋骨格症状の検討

さとうきびは、沖縄県の基幹作物として県全体の約7割の農家により広く栽培され、耕地面積では約5割を、農業産出額では約2割を占めています。特に多くの離島を抱える本県では、さとうきびは製糖業の原料として地域経済、地域社会を支える重要な作物である一方、農業就業者人口の高齢化などにより担い手不足が問題となっています。そこで、沖縄県のさとうきび農業従事者を対象に筋骨格症状の観点からの健康特徴を把握し、さとうきび農業を持続可能とするための方策立案の基礎データを得ることを目的に研究を行っております。

B. 研究業績

原著

- OD17001: 関口浩至, 登川雅子, 近藤豊, 花城和彦, 久木田一朗: 呼気流量の増加を伴う頻呼吸時における呼気筋活動の評価法の検討 —表面筋電図を用いた実験的観察研究— 人口呼吸 34:162-71, 2017. (B)

国内学会発表

- PD17001: 青木一雄: 衛生学・公衆衛生学から農村医学を俯瞰する ~保健・医療・福祉分野へのICTの利活用を見据えた将来展望を交えて~. 第66回日本農村医学会学術総会, 沖縄コンベンションセンター, 2017年10月.

- PD17002: 青木一雄: 予防・健康づくり活動の実践者としての公衆衛生. 第 49 回沖縄県公衆衛生大会, 沖縄県看護協会, 2017 年 11 月.
- PD17003: 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: 内科的救急疾患としての色素性痒疹—国内外症例の比較から—. 第 87 回日本衛生学会学術総会, 2017 年 3 月.
- PD17004: 花城和彦: I 型アレルギー～基礎的研究結果から～. 第 66 回日本農村医学会学術総会, 沖縄コンベンションセンター, 2017 年 10 月.
- PD17005: 喜瀬真雄, 花城和彦, 青木一雄: 50 歳以上女性における運動介入による骨密度の変化の検討. 第 66 回日本農村医学会学術総会, 沖縄コンベンションセンター, 2017 年 10 月.
- PD17006: 平野惣大, 喜瀬真雄, 花城和彦, 青木一雄: 口唇裂・口蓋裂患者における永久歯の先天欠如の臨床的考察. 第 66 回日本農村医学会学術総会, 沖縄コンベンションセンター, 2017 年 10 月.
- PD17007: 喜瀬真雄, 荒川雅志, 津下一代, 村本あき子, 花城和彦, 青木一雄: 宿泊型新保健指導における運動指導方法の検討. 第 52 回日本理学療法学会学術大会, 2017 年 5 月.
- PD17008: 喜瀬真雄, 知念安紹, 吉田朝秀, 正本仁, 花城和彦, 青木一雄: にがうりの摂取が妊婦の HbA1c に与える影響～南九州・沖縄 UC エコチル調査から～, 第 87 回日本衛生学会学術総会, 2017 年 3 月.
- PD17009: 山本薫, 荒川雅志, 喜瀬真雄: 2 週間のもろみ酢飲料摂取が高強度短時間運動時発揮パワーおよび血中乳酸動態に及ぼす影響, 第 72 回日本体力医学会大会, 2017 年 9 月.
- PD17010: 田村肇, 山城伸介, 玉城遥, 金子友里, 喜瀬真雄: DCM によるドブタミン依存状態から離脱し, 自宅退院となった症例に対する心臓リハビリテーションの経験, 2017 年 7 月.

その他の刊行物

- MD17001: 青木一雄: 日本文化厚生農業協同組合連合会「文化連情報」No.474 2017 年 9 月発行 P30-36.
- MD17002: ちゅらちるだより vol. 7. 2017 年 3 月発行 (エコチル調査広報誌)
- MD17003: ちゅらちるだより vol. 8. 2017 年 9 月発行 (エコチル調査広報誌)
- MD17004: 子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) 琉球大学 (沖縄) サブユニットセンター 7 年の歩み ～宮古島でのエコチル調査 開始から今日までの 7 年を振り返る～. 2017 年 3 月発行 (エコチル調査活動報告書 2010 年～2016 年度)

[目次へ戻る](#)

法医学講座

A. 研究課題の概要

1. 海洋法医学的研究(深沢真希, 二宮賢司, 川上由香)

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などを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、スクリーン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。

2. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究(二宮賢司)

ダム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。

3. 血中メソミルの死後分解に関する実験的研究(川上由香)

メソミルはカーバメイト系農薬の一種であり、日本においては年間約60件の中毒死亡が報告されている。しかし、それらの症例において、剖検試料である血液からメソミルが検出されない、もしくは検出されても微量であるケースが報告されている。我々は、この事象が起こる原因に関して腸管内の細菌による死後の分解の可能性に着目し、*in vitro*で血液に添加したメソミルを分解する菌の検索を行っている。現在までに、メソミルを分解する細菌を二種類同定している。最終的には、実際の中毒死症例の血液試料中におけるメソミル分解細菌の存在を証明し、分解に関与する酵素を同定することを目標としている。

4. 法医病理学的研究(二宮賢司, 深沢真希, 川上由香)

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

原著

OI17001: Kawakami Y, Fuke C, Fukasawa M, Ninomiya K, Ihama Y, Miyazaki T. An experimental (A)

study of postmortem decomposition of methomyl in blood. Leg med 25: 36-42, 2017.

症例報告

- CI17001: Ninomiya K, Fukasawa M, Kawakami Y, Fuke C, Miyazaki T. Investigation of an anatomically variant isolated bicuspid pulmonary valve: A case report. Medicine 96(52): 9464, 2017. (A)

国内学会発表

- PD17001: 福家千昭: エタノール. 琉球大学での分析結果より. 日本法医学雑誌 71: 46, 2017.
- PD17002: 深沢真希, 二宮賢司, 川上由香, 福家千昭, 宮崎哲次: 高圧ウォータージェットによる致命的な大腿部損傷の一剖検例. 日本法医学雑誌 71: 82, 2017.
- PD17003: 二宮賢司, 深沢真希, 川上由香, 福家千昭, 宮崎哲次: 神経梅毒の既往を有していた一剖検例: 剖検時の感染対策を中心として. 日本法医学雑誌 71: 93, 2017.
- PD17004: 井濱容子, 宮崎哲次: 凍死 (低体温症). 法医病理 23: 89, 2017.
- PD17005: 井濱容子, 宮崎哲次: 銃創 (接射). 法医病理 23: 90, 2017.
- PD17006: 二宮賢司, 上原友人, 深沢真希, 川上由香, 福家千昭, 宮崎哲次: 高所からの水中転落による損傷: 沖縄県での解剖例 13 例の検討. 第 67 回日本法医学会学術九州地方集会. 抄録集 8, 2017.

[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，新規の治療法の開発を進め，以下のような英文学術論文を公表した(□-oryzanol protects pancreatic □-cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology* 156:1242-1250, 2015, A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived □-oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet. *Br J Pharmacol* 172:4519-4534, 2015, Impact of Brown Rice-Specific □-Oryzanol on Epigenetic Modulation of Dopamine D2 Receptor in Brain Striatum of High Fat Diet-Induced Obese Mice. *Diabetologia* 60:1502-1511, 2017, Marked Augmentation of PLGA

Nanoparticle-Induced Metabolically-Beneficial Impact of □-Oryzanol on Fuel Dyshomeostasis in Genetically Obese-Diabetic *ob/ob* Mice. *Drug Delivery* 24:558-568, 2017, Brown Rice-Specific □-Oryzanol-Based Novel Approach toward Lifestyle-Related Brain Dysfunction and Impaired Glucose Metabolism. *Glycative Stress Research* 4:58-66, 2017, Brown rice-specific □-oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investigation* in press, 2018

● 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

(□-oryzanol protects pancreatic □-cells against endoplasmic reticulum stress in male mice *Endocrinology* 156:1242-1250, 2015, A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived □-oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet *Br J Pharmacol* 172:4519-4534, 2015)。

さらに、 γ -オリザノールによる脳内報酬系エピゲノムの調節作用 (Impact of Brown Rice-Specific □-Oryzanol on Epigenetic Modulation of Dopamine D2 Receptor in Brain Striatum of High Fat Diet-Induced Obese Mice. *Diabetologia* 60:1502-1511, 2017) やナノ粒子包埋による γ -オリザノールの顕著な効果増強 (Marked Augmentation of PLGA Nanoparticle-Induced Metabolically-Beneficial Impact of □-Oryzanol on Fuel Dyshomeostasis in Genetically Obese-Diabetic *ob/ob* Mice. *Drug Delivery* 24:558-568, 2017) に関する世界初の新知見を解明した。

また、一連の研究に関して以下のような知的財産権の獲得(特許・商標登録の取得)に成功している。

特許の取得 (3 件)

■ 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：益崎 裕章)

特許：第 6098973 号 (登録日：2017 年 3 月 3 日)

■ 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：益崎 裕章)

特許：第 6143215 号 (登録日：2017 年 5 月 19 日)

■ 組成物及び飲食物 (ナノ粒子技術を活用した γ オ

リザノール効能効果の著しい増強)

(発明者代表：益崎 裕章)

特許：第 6182540 号 (登録日：2017 年 7 月 28 日)

● 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、研究成果を以下のように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, Sunagawa S, Masuzaki H et al. Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: A pilot exploratory study. *J Diabetes Investigation in press*, 2018

● 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 Dilatation, 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, *Int J Hematol* 105:526-531, 2017)。

● 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)。さらに，集積した臨床データを用いて ATL の生命予後と関連する因子を解析した。また同種造血幹細胞移植症例を抽出し，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っている。

● 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

がん細胞で糖の取り込みがさかんになる特性を利用した PET 検査が，ATL の悪性度の層別化に有用であることを報告した (*Hematology* 22:536-543, 2017)。このことから ATL においても悪性度が高いほどがん細胞特有の糖代謝が機能し，エネルギー獲得のため糖の取り込みがさかんになっていると推測された。ATL を含む血液悪性疾患の病態と糖代謝の関連性に着目し，糖代謝機構の側面から新しい治療法の可能性を探っている。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検討するため，ATL 細胞における SGLT2 の発現及び機能を解析している。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。

● 同種造血幹細胞移植における HLA の意義

同種造血幹細胞移植の合併症である移植片対宿主病 (GVHD) と HLA の関連性について、解析を行っている。HLA-DPB1 遺伝子は進化学的に構造が異なり、発現レベルが高い HLA アリルを患者が所有し、ドナーと不適合となる場合に GVHD のリスクが高くなることを見出した (*Blood* 131:808-817, 2018)。

● 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄破壊の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、同種造血幹細胞異体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自己免疫機序の臨床的解明を進めている。

● 関節リウマチにおける関節破壊や炎症を関節エコーによって評価し、治療モードの最適化に役立てる臨床研究を進めている。

● 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

- BD17001 益崎 裕章, 砂川澄人, 難波豊隆: 【診断と治療の ABC[128]肥満症】 (第 4 章)肥満症に (B)
合併する健康障害と治療 高尿酸血症(解説/特集). 116-122, 最新医学別冊肥満症.
2017.
- BD17002 益崎 裕章, 與那嶺 正人, 岡本 士毅: 【肥満は病気である】 肥満診療の今後. 成人 (B)
病と生活習慣病 47(11): 1367-1373, 2017.
- BD17003 益崎 裕章, 岡本 士毅, 小塚 智沙代: 【臓器炎症からみた糖尿病および糖尿病性合 (B)
併症】 脳における炎症と糖尿病. 糖尿病診療マスター 15(10): 825-830, 2017.
- BD17004 小塚 智沙代, 益崎 裕章: 【腸内環境や栄養による内分泌代謝調節】 代謝・内分泌 (B)
機能制御における γオリザノールの関与. 内分泌・糖尿病・代謝内科 45(1):
22-27, 2017.
- BD17005 岡本 士毅: 【エネルギー代謝調節研究の新展開】 エネルギー摂取を制御する視床下 (B)
部神経回路網. 内分泌・糖尿病・代謝内科 44(6): 463-467, 2017.
- BD17006 益崎 裕章, 與那嶺 正人, Millman Jasmine, 小塚 智沙代: 【腸内細菌-糖尿病・肥 (B)
満にまつわる 10 topics】 (トピック 4)食事と腸内細菌 全身疾患との関わり. 糖
尿病診療マスター 15(6): 484-490, 2017.
- BD17007 益崎 裕章, 河本 絵里子, 小塚 智沙代: 糖尿病と遺伝-患者さんからの質問に的確 (B)
にこたえるために】 ゲノム修飾(エピゲノム)と糖尿病. 糖尿病診療マスター 15(7):
590-596, 2017.
- BD17008 益崎 裕章, 小塚 智沙代, 島袋 充生: 【わが国の機能性食品の科学と産業の興隆を (B)
目指して②科学的エビデンスに基づいた次世代機能性食品の開発~(前編)】 玄米
機能成分による脳機能改善と糖尿病予防・実用化の取組み. 生物工学会誌 95(5):
244-247, 2017.
- BD17009 益崎 裕章: 代謝・循環器病研究の最近の進歩 ドパミン作用から紐解く臓器連関のメ (B)
カニズムと栄養機能成分を活用する肥満症治療のアプローチ. 血管 40(1):
28, 2017.
- BD17010 益崎 裕章: 腸内細菌叢による生体機能制御 米ぬか機能成分による腸内フローラ変 (B)
容効果と臨床応用の試み. 血管 40(1): 26, 2017.
- BD17011 河本 絵里子, 益崎 裕章: 胎内環境と遺伝子修飾 胎生期低栄養を中心に. 内分 (B)
泌・糖尿病・代謝内科 44(4): 319-323, 2017.
- BD17012 岡本 士毅: 【食欲と嗜好のサイエンス 体外からの味・匂いと体内の栄養情報に揺 (B)
り動かされる決断のメカニズム】 恒常的摂食調節機構と食嗜好性制御機構との関連.
実験医学 35(6), 933-938, 2017.
- BD17013 益崎 裕章, 島袋 充生: 肥満症とメタボリックシンドローム 最近の知見と展望. (B)
日本内科学会雑誌 106(3), 477-483, 2017.
- BD17014 益崎 裕章, 小塚 智沙代, 島袋 充生: 【糖尿病食事療法の指導技術パワーアップ-現 (B)

代日本人に伝えたい和食の知恵】動物脂肪の過剰摂取が誘導する視床下部の小胞体ストレスと動物脂肪依存,これに対する玄米食の改善効果. 糖尿病診療マスター 15(3), 216-221, 2017.

原著

- OD17001 山下 将平, 難波 豊隆, 益崎 裕章: ウチナーンチュの腸内フローラを探索する予備検討. 琉球医学会誌 36(1-2), 61, 2017. (C)
- OD17002 銘苅 正行, 西 由希子, 村山 裕子, 森島 聡子, 益崎 裕章: 脂肪組織由来間葉系幹細胞(Ad-MSC)の継代経過における細胞性質の変化に関する検討. 琉球医学会誌 36(1-2), 39, 2017. (C)
- OI17001 Sakihama S, Saito M, Kuba-Miyara M, Tomoyose T, Taira N, Miyagi T, Hayashi M, Kinjo S, Nakachi S, Tedokon I, Nishi Y, Tamaki K, Morichika K, Uchihara JN, Morishima S, Karube KN, Tanaka Y, Masuzaki H, Fukushima T. Human T-cell leukemia virus type I Tax genotype analysis in Okinawa, the southernmost and remotest islands of Japan: Different distributions compared with mainland Japan and the potential value for the prognosis of aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res* 61: 18-24, 2017. (A)
- OI17002 Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Tsutsui M, Matsushita M, Abe K, Masuzaki H. Impact of brown rice-specific γ -oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptors in brain striatum in high-fat-diet-induced obesity in mice. *Diabetologia* 60: 1502-1511, 2017. (A)
- OI17003 Nakachi S, Okada M, Morishima S, Agarie Y, Kitamura S, Uchibori S, Tomori S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tamaki K, Tedokon I, Morichika K, Nishi Y, Tomoyose T, Karube K, Fukushima T, Murayama S, Masuzaki H. Clinical usefulness of FDG-PET/CT for the evaluation of various types of adult T-cell leukemia. *Hematology* 22: 536-543, 2017. (A)
- OI17004 Kina-Tanada M, Sakanashi M, Tanimoto A, Kaname T, Matsuzaki T, Noguchi K, Uchida T, Nakasone J, Kozuka C, Ishida M, Kubota H, Taira Y, Totsuka Y, Kina SI, Sunakawa H, Omura J, Satoh K, Shimokawa H, Yanagihara N, Maeda S, Ohya Y, Matsushita M, Masuzaki H, Arasaki A, Tsutsui M. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular death in mice. *Diabetologia* 60: 1138-1151, 2017. (A)
- OI17005 Nabeya D, Kinjo T, Parrott GL, Uehara A, Motooka D, Nakamura S, Nahar S, Nakachi S, Nakamatsu M, Maeshiro S, Haranaga S, Tateyama M, Tomoyose T, Masuzaki H, Horii T, Fujita J. The clinical and phylogenetic investigation for a nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus infection in an adult hemato-oncology unit. *J Med Virol* 89: 1364-1372, 2017. (A)
- OI17006 Nabeya D, Kinjo T, Parrott GL, Uehara A, Motooka D, Nakamura S, Nahar S, Nakachi S, Nakamatsu M, Maeshiro S, Haranaga S, Tateyama M, Tomoyose T, Masuzaki H, Horii T, Fujita J. The clinical and phylogenetic investigation for a nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus infection in an adult hemato-oncology

unit. J Med Virol 89: 1364-1372, 2017.

- OI17007 Kozuka C, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Nakano K, Morinaga H, Kinjo A, Fukuda K, Kamei A, Yasuoka A, Kondo T, Abe K, Egashira K, Masuzaki H. Marked augmentation of PLGA nanoparticle-induced metabolically beneficial impact of γ -oryzanol on fuel dyshomeostasis in genetically obese-diabetic ob/ob mice. Drug Deliv 24: 558-568, 2017. (A)

症例報告

- CI17001 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 105: 526-531, 2017. (A)
- CD17001 安澤 由香利, 照屋 太輝, 仲村 武裕, 中山 良朗, 植田 玲, 難波 豊隆, 仲村 英昭, 砂川 澄人, 池間 朋己, 島尻 佳典, 益崎 裕章: 家族性高アルドステロン症が疑われた一家系. 日本内分泌学会雑誌 93(3), 1032, 2017. (B)
- CD17002 仲村 英昭, 新城 紀子, 屋比久 賢光, 國場 司, 仲村 武裕, 上原 盛幸, 難波 豊隆, 中山 良朗, 植田 玲, 池間 朋己, 益崎 裕章: CRH 負荷試験・高用量デキサメサゾン抑制試験で非典型的な所見を認めたクッシング病の 1 例. 日本内分泌学会雑誌 93(3), 1031, 2017. (B)
- CD17003 國場 司, 植田 玲, 本間 健一郎, 竹本 のぞみ, 仲村 英昭, 難波 豊隆, 中山 良朗, 河本 絵里子, 砂川 澄人, 池間 朋己, 益崎 裕章: 成人で発症した中隔視神経形成異常症による中枢性尿崩症の 1 例. 日本内分泌学会雑誌 93(3), 1030, 2017. (B)
- CD17004 Morishima Satoko: 非血縁者間造血幹細胞移植におけるミスマッチ HLA (GVHD: A bench-to-bedside update Impact of mismatched HLA on graft-versus-host disease in unrelated stem cell transplantation. 臨床血液 58(9), 1427, 2017. (B)
- CD17005 仲地 佐和子, 森島 聡子, 岡田 真広, 東江 ゆりか, 森近 一穂, 西 由希子, 益崎 裕章: 高悪性度成人 T 細胞白血病/リンパ腫の予後予測における FDG-PET の有用性. 日本内科学会雑誌 107Suppl, 177, 2017. (B)
- CD17006 北村 紗希子, 森島 聡子, 玉城 啓太, 仲地 佐和子, 手登根 伊織, 島袋 奈津紀, 花城 多恵子, 玉城 智子, 福島 卓也, 益崎 裕章: 孤立性脊髄硬膜外顆粒球肉腫で発症した急性骨髄性白血病の 1 例. 日本内科学会雑誌 106(10), 2214-2219, 2017. (B)
- CD17007 島袋 奈津紀, 友寄 毅昭, 新垣 和伸, 花城 多恵子, 内堀 幸恵, 北村 紗希子, 友利 昌平, 玉城 啓太, 手登根 伊織, 森近 一穂, 西 由希子, 仲地 佐和子, 森島 聡子, 益崎 裕章: ROTEM を用いたインヒビター保有血友病患者に対する関節清掃術および大腿切断術. 日本血栓止血学会誌 28(2), 251, 2017. (B)
- CD17008 與那嶺 正人, 島尻 佳典, 田仲 秀明, 土井 基嗣, 益崎 裕章: ROTEM を用いたインヒビター保有血友病患者に対する関節清掃術および大腿切断術. Diabetes Journal: 糖尿病と代謝 45(4), 138-142, 2017. (B)
- CD17009 花城 多恵子, 仲地 佐和子, 島袋 奈津紀, 内堀 幸恵, 北村 紗希子, 友利 昌平, 手登根 伊織, 玉城 啓太, 森近 一穂, 西 由希子, 玉城 智子, 加留部 謙之輔, 森

- 島 聡子, 福島 卓也, 益崎 裕章:手術療法と化学療法で寛解が得られた卵巣原発悪性リンパ腫の2例 卵巣漿液腺がんととの衝突がん例および両側発症例. 臨床血液 58(6), 694-695, 2017.
- CD17010 仲村 武裕, 中山 良朗, 池間 朋己, 木下 祐加, 伊東 伸朗, 益崎 裕章:皮下結石・尿路結石・ビタミンD欠乏・intactPTH高値・FGF23高値を認め診断に苦慮している1例. 日本内分泌学会雑誌 93(1), 372, 2017. (B)
- CD17011 照屋 太輝, 與那嶺 正人, 難波 豊隆, 屋比久 賢光, 新城 紀子, 國場 司, 林 蘭, 仲村 武裕, 山城 清人, 上原 盛幸, 竹本 のぞみ, 仲村 英昭, 中山 良朗, 河本 絵里子, 砂川 澄人, 植田 玲, 池間 朋己, 益崎 裕章:アイソトープ治療後に重篤な甲状腺中毒症状を来し、甲状腺クリーゼに準じて治療したバセドウ病の1例. 日本内分泌学会雑誌 93(1), 281, 2017. (B)
- CD17012 國場 司, 屋比久 賢光, 新城 紀子, 照屋 太輝, 林 蘭, 仲村 武裕, 上原 盛幸, 山城 清人, 與那嶺 正人, 竹本 のぞみ, 仲村 英昭, 難波 豊隆, 中山 良朗, 河本 絵里子, 砂川 澄人, 植田 玲, 池間 朋己, 益崎 裕章:頸部小体原発褐色細胞腫を合併した先端巨大症の一例. 日本内分泌学会雑誌 93(1), 278, 2017. (B)
- CD17013 植田 玲, 難波 豊隆, 河本 絵里子, 仲村 英昭, 中山 良朗, 砂川 澄人, 大嶺 卓也, 池間 朋己, 高橋 健造, 益崎 裕章:イピリムマブにより下垂体前葉機能低下症、部分型中枢性尿崩症をきたしたが、ニボルマブ変更後に尿崩症が改善した、悪性黒色腫の一例. 日本内分泌学会雑誌 93(1), 276, 2017. (B)
- CD17014 國場 司, 河本 絵里子, 中山 良朗, 照屋 太輝, 加藤 友美, 吉村 蘭, 仲村 武裕, 與那嶺 正人, 山城 清人, 上原 盛幸, 竹本 のぞみ, 難波 豊隆, 仲村 英昭, 砂川 澄人, 植田 玲, 池間 朋己, 益崎 裕章:血中カテコラミン濃度の上昇や、123I-MIBGシンチグラフィの陽性所見を認めず、鑑別診断に苦慮した頸動脈小体由来パラガングリオーマの一例. 沖縄医学会雑誌 55(4), 28-31, 2017. (B)
- CD17015 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増悪を来した2型糖尿病の1例. 糖尿病 60(2), 134-135, 2017. (B)
- CD17016 宮城 理子, 花城 多恵子, 内堀 幸恵, 北村 紗希子, 友利 昌平, 島袋 奈津紀, 手登根 伊織, 玉城 啓太, 森近 一穂, 西 由希子, 仲地 佐和子, 加留部 謙之輔, 福島 卓也, 森島 聡子, 益崎 裕章:中枢神経病変を伴うATLLの治療中にトキシプラズマ脳症を発症した1例. 沖縄医学会雑誌 56(3), 70, 2017. (B)
- CD17017 比嘉 盛丈, 座覇 明子, 澤紙 亜希子, 眞境名 豊文, 當眞 武, 益崎 裕章, 島袋 充生:胆管炎を契機に視床下部性副腎不全が顕在化した痩せの強い胃切除後男性. 肥満研究 23Suppl, 216, 2017. (B)
- CD17018 山城 清人, 照屋 太輝, 國場 司, 林 蘭, 仲村 武裕, 與那嶺 正人, 上原 盛幸, 竹本 のぞみ, 仲村 英昭, 難波 豊隆, 中山 良朗, 河本 絵里子, 砂川 澄人, 植田 玲, 池間 朋己, 益崎 裕章:世界最高齢と推定される92歳発症の劇症1型糖尿病の1例. 糖尿病 23Suppl, S-351, 2017. (B)
- CD17019 大城 譲, 新川 勉, 山川 研, 神谷 乗史, 宮城 剛志, 渡嘉敷 かおり, 新城 哲治, (B)

照屋 尚, 渡久山 博也, 知念 高志, 宮城 信雄, 屋良 朝博, 渡辺 蔵人, 城間 勲,
田仲 秀明, 益崎 裕章: イプラグリフロジンによる尿アルブミンの減少効果. 糖尿病
23Suppl, S-306, 2017.

- CD17020 稲村 靖彦, 花城 多恵子, 島袋 奈津紀, 内堀 幸恵, 北村 紗希子, 友利 昌平, 玉城 啓太, 手登根 伊織, 森近 一穂, 西 由希子, 仲地 佐和子, 森島 聡子, 加留部 謙之輔, 福島 卓也, 益崎 裕章: 術前診断が困難であった両側卵巣原発悪性リンパ腫の一例. 沖縄医学会雑誌 56(1), 71, 2017. (B)

国内学会発表

- PD17001 屋比久賢光, 山城清人, 林蘭, 上原盛幸, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 肥厚性硬膜炎の発症を契機に IgG4 関連疾患と診断できた 1 例. 日本内科学会九州支部主催第 316 回九州地方会, 九州大学医学部百年講堂, 2017. 1. 21.
- PD17002 友利昌平, 森島聡子, 西由希子, 内堀幸恵, 北村紗希子, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 玉城啓太, 手登根伊織, 森近一穂, 仲地佐和子, 福島卓也, 友寄毅昭, 益崎裕章: 非寛解期高悪性度 ATLL に対する同種造血幹細胞移植成績の検討. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会, くにびきメッセ・島根県民会館, 2017. 3. 2-4.
- PD17003 竹本のぞみ, 砂川澄人, 池間朋己, 徳山清之, 益崎裕章: 血液透析中の 2 型糖尿病症例における GLP-1 作動薬の使用経験. 第 35 回沖縄県人工透析研究会, 沖縄コンベンションセンター, 2017. 3. 12.
- PD17004 益崎裕章: 【ランチョンセミナー11】糖尿病の先制医療・精密医療. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都市勧業館みやこめッセ, 2017. 4. 21.
- PD17005 益崎裕章, 島袋充生: 【クリニカルアワー5】肥満症の内分泌学的解析: 最近の展開. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都市勧業館みやこめッセ. 2017. 4. 21.
- PD17006 岡本土毅, 佐藤達也, 箕越靖彦: 【若手中堅の会 YEC 企画】視床下部室傍核 AMPK による食物選択行動の調節機構. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, ロームシアター京都, 2017. 4. 21.
- PD17007 植田玲, 難波豊隆, 河本絵里子, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 大嶺卓也, 池間朋己, 高橋健造, 益崎裕章: イピリムマブにより下垂体前葉機能低下症、部分型中枢性尿崩症をきたしたが、ニボルマブ変更後に尿崩症が改善した、悪性黒色腫の一例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都市勧業館みやこめッセ, 2017. 4. 20-22.
- PD17008 國場司, 屋比久賢光, 新城紀子, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 上原盛幸, 山城清人, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 難波豊隆, 中山良朗, 河本絵里子, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 頸部小体原発褐色細胞腫を合併した先端巨大症の一例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都市勧業館みやこめッセ, 2017. 4. 20-22.
- PD17009 照屋太輝, 與那嶺正人, 難波豊隆, 屋比久賢光, 新城紀子, 國場司, 林蘭, 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 中山良朗, 河本絵里子, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: アイソトープ治療後に重篤な甲状腺中毒症状を来し、甲状腺クリーゼに準じて治療したバセドウ病の 1 例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都市勧業館みやこめッセ, 2017. 4. 20-22.
- PD17010 仲村武裕, 中山良朗, 池間朋己, 木下祐加, 伊東伸朗, 益崎裕章: 皮下結石・尿路結石・ビタミン D 欠乏・intactPTH 高値・FGF23 高値を認め診断に苦慮している 1 例. 第 90

- 回日本内分泌学会学術総会，京都市勧業館みやこめっせ，2017. 4. 20-22.
- PD17011 下地桐子，比嘉盛丈，座覇明子，眞境名豊文，當眞武，益崎裕章，前田士郎，島袋充生：当院におけるトルリシティの使用経験．第 90 回日本内分泌学会学術総会，京都市勧業館みやこめっせ，2017. 4. 20-22.
- PD17012 益崎裕章，島袋充生：【教育講演 3】肥満症：治療と病態解明における最近の進歩．第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，日本特殊陶業市民会館，2017. 5. 18.
- PD17013 砂川智子，中村克徳，益崎裕章：【シンポジウム 19】薬剤指導の専門性とその工夫：琉球大学(沖縄)における取り組み．第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，名古屋国際会議場，2017. 5. 19.
- PD17014 大里健作，眞境名豊文，座覇明子，當眞武，前田士郎，益崎裕章，島袋充生，比嘉盛丈：反復性低血糖発作の原因として低コレステロール血症に伴う糖質コルチコイドの合成低下の関与が疑われた胃切除例．第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，名古屋国際会議場，2017. 5. 18-20.
- PD17015 座覇明子，眞境名豊文，當眞武，前田士郎，益崎裕章，島袋充生，比嘉盛丈：コントロール不良の 2 型糖尿病に合併した稀な脾膿瘍の 1 例．第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，名古屋国際会議場，2017. 5. 18-20.
- PD17016 島尻佳典，與那嶺正人，益崎裕章：糖尿病治療における継続加療の意義．第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，名古屋国際会議場，2017. 5. 18-20.
- PD17017 大城譲，新川勉，山川研，神谷乗史，宮城剛志，渡嘉敷かおり，新城哲治，照屋尚，渡久山博也，知念高志，宮城信雄，屋良朝博，渡辺蔵人，城間勲，田仲秀明，益崎裕章：イプラグリフロジンによる尿アルブミンの減少効果．第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，名古屋国際会議場，2017. 5. 18-20.
- PD17018 仲嵩緑，金城圭美，中島貴子，小橋川広樹，山城ゆかり，長嶺愛香，金城安裕奈，源河里美，山川房江，仲村英昭，難波豊隆，益崎裕章：琉球大学医学部附属病院における玄米食導入後の現状と玄米食に対する認識調査(第 2 報)．第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，名古屋国際会議場，2017. 5. 18-20.
- PD17019 中山良朗，屋比久賢光，新城紀子，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，仲村英昭，難波豊隆，河本絵里子，砂川澄人，植田玲，池間朋己，益崎裕章：GLP-1 受容体作動薬「リラグルチド」の長期効果と有効性の検討．第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，名古屋国際会議場，2017. 5. 18-20.
- PD17020 山城清人，照屋太輝，國場司，林蘭，仲村武裕，與那嶺正人，上原盛幸，竹本のぞみ，仲村英昭，難波豊隆，中山良朗，河本絵里子，砂川澄人，植田玲，池間朋己，益崎裕章：世界最高齢と推定される 92 歳発症の劇症 1 型糖尿病の 1 例．第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，名古屋国際会議場，2017. 5. 18-20.
- PD17021 與那嶺正人，屋比久賢光，新城紀子，照屋太輝，國場司，林蘭，仲村武裕，山城清人，上原盛幸，竹本のぞみ，仲村英昭，難波豊隆，中山良朗，河本絵里子，砂川澄人，植田玲，池間朋己，益崎裕章：Sensor augmented pump (SAP) 療法で管理を行った 1 型糖尿病合併妊娠患者 4 例の検討．第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，名古屋国際会議場，2017. 5. 18-20.
- PD17022 砂川澄人，村山裕子，仲村渠睦，池松智子，小塚智沙代，池間朋己，白倉尚，田村み

- ずほ, 島袋充生, 益崎 裕章: 2型糖尿病及び肥満患者における血漿キサンチンオキシダーゼ活性の解析. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会, 名古屋国際会議場, 2017. 5. 18-20.
- PD17020 内掘幸恵, 西由希子, 手登根伊織, 友利昌平, 仲地佐和子, 森島聡子, 加留部謙之輔, 益崎裕章: 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫を首座とし、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫との composite lymphoma に対して Rituximab が著効した1例. 日本内科学会第317回九州地方会, 沖縄県医師会館, 2017. 5. 20.
- PD17021 島袋奈津紀, 友寄毅昭, 新垣和伸, 花城多恵子, 内掘幸恵, 北村紗希子, 友利昌平, 玉城啓太, 手登根伊織, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 森島聡子, 益崎裕章: ROTEM を用いたインヒビター保有血友病患者に対する関節清掃術及び大腿切断術. 第39回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋国際会議場, 2017. 6. 8-10.
- PD17022 岡本土毅, 與那嶺正人, Jasmine Millman, 難波豊隆, 益崎裕章: 肥満後に痩せさせたマウスの嗜好性変化. 第25回西日本肥満研究会, 鹿児島大学医学部鶴陵会館, 2017. 7. 15-16.
- PD17023 砂川澄人, 外間登, 村山裕子, 池松智子, 小塚智沙代, 難波豊隆, 仲地佐和子, 森島聡子, 池間朋己, 白倉尚, 田村みずほ, 長谷直樹, 島袋充生, 益崎裕章: 2型糖尿病及び肥満患者における血漿キサンチンオキシダーゼ活性の解析. 第25回西日本肥満研究会, 鹿児島大学医学部鶴陵会館, 2017. 7. 15-16.
- PD17018 照屋太輝, 難波豊隆, 屋比久賢光, 新城紀子, 國場司, 仲村武裕, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 池間朋己, 益崎裕章: 甲状腺機能の正常化が図れずアイソトープ治療後に難渋したバセドウ病の症例. 日本内科学会九州支部主催第318回九州地方会, 鹿児島大学医学部鶴陵会館, 2017. 8. 5.
- PD17019 國場司, 植田玲, 本間健一郎, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 難波豊隆, 中山良朗, 河本絵里子, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 成人で発症した中隔視神経形成異常症による中枢性尿崩症の1例. 第17回日本内分泌学会九州支部学術集会, 九州大学医学部百年講堂, 2017. 9. 2.
- PD17020 仲村英昭, 新城紀子, 屋比久賢光, 國場司, 仲村武裕, 上原盛幸, 難波豊隆, 中山良朗, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: CRH 負荷試験・高用量デキサメサゾン抑制試験で非典型的な所見を認めたクッシング病の1例. 第17回日本内分泌学会九州支部学術集会, 九州大学医学部百年講堂, 2017. 9. 2.
- PD17021 安澤由香利, 照屋太輝, 仲村武裕, 中山良朗, 植田玲, 難波豊隆, 仲村英昭, 砂川澄人, 池間朋己, 島尻佳典, 益崎裕章: 家族性高アルドステロン症が疑われた一家系. 第17回日本内分泌学会九州支部学術集会, 九州大学医学部百年講堂, 2017. 9. 2.
- PD17022 岡本土毅, 箕越靖彦, 益崎裕章: 【シンポジウム3】視床下部 AMPK は炭水化物嗜好性を制御する. 第38回日本肥満学会, 大阪国際会議場, 2017. 10. 7.
- PD17023 ジャスミンミルマン, 岡本土毅, 與那嶺正人, 難波豊隆, 益崎裕章: Impact of extra virgin olive and flaxseed oils on gut health and fuel metabolism. 第38回日本肥満学会, 大阪国際会議場, 2017. 10. 7.
- PD17024 中山良朗, 山川房江, 外間登: 【ランチョンセミナー】療養生活を幸せに変えるSAP療法〜ゼロからのチーム医療づくり〜. 第55回日本糖尿病学会九州地方会, フェニ

- ックス・シーガイア・リゾート, 2017. 10. 13.
- PD17025 岡本土毅, 與那嶺正人, Millman Jasmine, 植田玲, 砂川澄人, 難波豊隆, 益崎裕章: 肥満後の減量に伴う食嗜好性変容の脳内メカニズム. 第 55 回日本糖尿病学会九州地方会, フェニックス・シーガイア・リゾート, 2017. 10. 13.
- PD17026 屋比久賢光, 仲村英昭, 新城紀子, 仲村武裕, 上原盛幸, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: インスリン療法に対する強いストレスは糖尿病の治療効果を低下させる. 第 55 回日本糖尿病学会九州地方会, フェニックス・シーガイア・リゾート, 2017. 10. 13.
- PD17027 上原盛幸, 本間健一郎, 安澤由香利, 屋比久賢光, 新城紀子, 仲村英昭, 難波豊隆, 池間朋己, 益崎裕章, 砂川澄人, 植田玲: アナグリプチンにて類天疱瘡を発症した一例. 第 55 回日本糖尿病学会九州地方会, フェニックス・シーガイア・リゾート, 2017. 10. 14.
- PD17028 森島聡子: 【シンポジウム 10】非血縁者間造血幹細胞移植におけるミスマッチ HLA. 第 79 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 2017. 10. 22.
- PD17029 西由希子, 村上明一, 岸本英博, 村山裕子, 北村紗希子, 内掘幸恵, 友利昌平, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 手登根伊織, 玉城啓太, 森近一穂, 仲地佐和子, 森島聡子, 益崎裕章: GVHD マウスモデルにおける脂肪組織由来間葉系幹細胞の有効性. 第 79 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 2017. 10. 20-22.
- PD17030 玉城啓太, 森島聡子, 野村尚吾, 仲地佐和子, 西由希子, 森近一穂, 手登根伊織, 島袋奈津紀, 花城多恵子, 友利昌平, 内掘幸恵, 北村紗希子, 平良直也, 友寄毅昭, 宮城敬, 狩俣かおり, 大濱昌代, 山入端敦, 玉城和光, 林正樹, 内原潤之介, 大城一郁, 朝倉義崇, 宮良恵美, 加留部謙之輔, 福島卓也, 益崎裕章: 沖縄県高悪性度 ATL データベースを用いた予後指標の追加検証と糞線虫症の与える影響についての解析. 第 79 回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム, 2017. 10. 20-22.
- PD17031 友利昌平, 森島聡子, 内掘幸恵, 北村紗希子, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 玉城啓太, 仲地佐和子, 加留部謙之輔, 益崎裕章: Helicobacter pylori (HP) 除菌治療で完全寛解に到った早期胃びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL). 第 319 回日本内科学会九州地方会, 福岡大学 8 号館, 2017. 10. 29.
- PD17032 岡本土毅, 蓑越靖彦, 益崎裕章: 視床下部 AMPK は炭水化物嗜好性を制御する. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸ポートアイランド, 2017. 12. 6-9.
- PD17033 岡本土毅, 蓑越靖彦, 益崎裕章: Impact of extra virgin olive and flaxseed oils on gut health and fuel metabolism. 肥満研究 23Suppl, 131, 2017.

[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。

【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だし報告した。

③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。

④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。塩分摂取とカリウム摂取には正の相関を認めた。

⑤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。さらに、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、国際誌に論文報告した。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。

⑥動脈スティフネスに関する研究：

血管病は、粥状動脈硬化による狭窄病変と動脈スティフネス進行による動脈壁硬化病変が相重なって脳・心血管病や腎臓病の発症に関与する(脳-心臓-腎臓-血管連関)。その病態を解明し、早期発見や治療法開発のための研究を行っている。

1) 足関節上腕血圧比(ABI)の新たな動脈スティフネスおよび臓器障害の指標としての可能性：

ABIは粥状動脈硬化による下肢動脈狭窄の指標だけでなく、動脈スティフネスや反射波の指標となり、高血

圧や高血圧性臓器障害（脳-心臓-腎臓連関）の有用なマーカーであることを沖縄県の間人ドックデータベースを利用して明らかにしてきた。非高齢者（65歳未満）ではABIが動脈スティフネスのパラメータと正相関すること、ABI正常高値では蛋白尿や脳血管障害（微小脳出血）の有病率が多いことを国内外で学会発表し、国際誌に発表した。ABIと左室肥大の関連に関する研究も開始し、ABI正常高値では左室肥大の有病率が多いことを明らかにし、国内外の学会で発表した。さらに、正常血圧者において、ABIが高いほど4年後の高血圧新規発症が多く、若年者においてABIが高血圧新規発症の予測因子である可能性を明らかにし、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まとめた本研究の成果を、国際学会の招待講演で発表した（Pulse of Asia, 2018年）。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。

疫学的研究で得られた治験をもとに、臨床研究を開始した。65歳未満の非高齢者では、ABIが高いほど腎生検組織における小動脈硬化病変が重症化することを明らかにし、国内・国際学会で発表した。

2) 肥満関連指標と動脈スティフネスの関連に関する疫学研究：

沖縄県における健康・長寿復活には肥満率の改善は喫緊の課題である。Body mass index (BMI)で評価すると、軽度肥満群のほうが生命予後が良いという「肥満パラドックス」の現象が指摘されており、単なる体重過剰だけでなく肥満の質が重要と考えられている。肥満の質を異なる3つの指標(BMI, 腹囲, 内臓脂肪面積)で評価し、血圧および動脈スティフネスに与える影響を調べる研究を開始し、国内外の学会で発表した。

3) 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行っている。

4) 脈波解析の臨床評価：

外来および入院患者を対象として脈波解析を行い、中心血圧、大動脈PWV, Augmentation indexなど反射波指標を同時に測定し、その有用性の検討を開始した。

5) 食事(塩分摂取, カリウム摂取)と動脈スティフネスおよび臓器障害に関する疫学調査：

食事(塩分・カリウム摂取)は血圧上昇と強い関連がある。食事介入研究を長期間継続することは極めて困難であるため、lifelongな特殊な食習慣を有する地域の疫学研究を開始した。極端な減塩・高カリウム食スタイルを現代も維持している未開地域では、加齢に伴う血圧上昇がないことが以前の研究で報告されていた。そのような「塩なし文化地域」における血圧や動脈スティフネスなど中心血行動態の加齢変化を明らかにすることを目的として2014年に現地調査(インドネシア・パプア州)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、現在でも収縮期血圧の加齢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が加齢に伴い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高血圧を発症するのではない」という新しい知見を見出し、国内・国際学会で発表し、英文誌に発表した。

2017年に再度現地調査を行なった。2014年に実施した食事調査や中心血行動態の評価以外に心臓超音波検査を実施した。左室収縮能、拡張能、左室肥大の加齢変化、動脈スティフネスや反射波指標、中心血圧との関連を解析し、左室-血管連関の病態解明を目的とした研究を開始した。本研究は京都大学東南アジア研究所、高知大学、小倉記念病院、インドネシア共和国チェンデラワシ大学との共同研究である。

6) 認知機能と動脈スティフネスおよび粥状動脈硬化との関連調査：

北部地域の沖縄県出身者およびハワイ移住者の認知機能と動脈硬化関連指標との関連を調べ、先天的要因と後天的要因による影響を解析する共同研究を開始した。本研究は、名桜大学、国立病院機構沖縄病院との共同研究である。

⑦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、まだ明らかでは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。

⑧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, J of Cardiol2018)。本研究は豊見城中央病院との共同研究である。

⑨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

⑩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。

⑪IgA 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。

⑫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、英文誌3社に報告した。

(Clin Exp Nephrol 2018, Clin Exp Nephrol 201, Nephrol Dial Transplant 2017)。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合併と血液依存性腎障害の関連について検討し現在、論文投稿中である。

⑬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。

⑭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、英文誌に報告した。

(Naka T, Kohagura K et al. Clin Exp Nephrol 2018)

⑮IgA 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 の結果を英文誌に報告した(Kohagura K et al, Kidney Blood Press Res. 2018)

⑯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29年度 沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業の委託研究として採択された。

⑰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。論文化して報告した。

⑱腎内細動脈病変、糸球体腫大に関連する因子及び臨床的意義に関する研究：古波蔵、座間味、普久原、大城

高尿酸血症が腎細動脈硝子化病変に関連して高血圧性腎障害の susceptibility に関連する事を英文誌に報告した (Kohagura K et al, Am J Hypertens 2018)。さらに糸球体腫大に関連する因子の検討や動脈スティフネスとの interaction について検討し腎臓学会や高血圧学会で発表した。

⑲一般住民における高血圧と高尿酸血症の意義：長浜、古波蔵

腎生検症例で高尿酸血症が血圧依存性の腎障害増悪に関連している事を報告した。これを踏まえ一般住民における血圧レベルと蛋白尿の関連に対する高尿酸血症合併の影響について現在、検討を進めている。

【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行っており，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 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実験的研究

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 (CHIMU study)

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

② 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

3) 重症心不全患者の退院前の心機能評価に関する研究

③ 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

④ 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)

⑤ 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－

⑥ 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)

⑦ 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)

⑧ 沖縄の心房細動患者の予後に関する研究

⑨ 沖縄県宮古地域における循環器疾患発症調査

ーヒトゲノム・遺伝子解析ー

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

【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:

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:

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。

ー疫学研究ー

⑦宜野湾市高齢者研究

2007 年と 2011 年の先行研究の参加者を含めて、対象を 80 歳以上の地域 (宜野湾市) 在住高齢者として、継続的に調査を行い、認知機能維持にどのような因子が関与するか検索している。横断的および縦断的な調査を行うことによって、沖縄県の健康長寿の要因を探索している。今回は、2017 年より以下の調査を開始した。身体計測 (身長、体重、血圧、血管内皮機能)、歩行テスト、既往歴と現病歴、ADL、IADL、生活習慣 (趣味、身体的活動、喫煙、飲酒、睡眠)

認知機能評価: Mini-Mental State Examination (MMSE)、

MOCA 日本語版、臨床的痴呆評価尺度 (GDS)
栄養摂取量調査 (BDH-Q)
血液検査 (血算、血糖、HbA1c、 ω -3 系脂肪酸、血管内皮前駆細胞数)
頭部 MRI (機能的磁気共鳴法 (fMRI) や拡散テンソル画像法 (DTI) を含む)
これまでに認知機能と ω -3 脂肪酸との関連を見出した (Nishihira J et al. J Alzheimers Dis. 2016)。
現在も認知機能と血管内皮前駆細胞及び各血管機能指標との相関、さらに認知機能と各種バイオマーカーとの相関を検索している。

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, 腎臓疾患の病態とその関連因子の研究を行っている。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:

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, 論文発表した。骨髄由来細胞の脳室内投与では脳内レ

ニン-アンジオテンシン系と脳内炎症の調節作用がその機序として推測された。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。モノクロタ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。論文発表を行った。

B. 研究業績

原著

- OD17001: Nakamura T, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y: Excess of Aminopeptidase A in the Brain Elevates Blood Pressure via the Angiotensin II Type 1 and Bradykinin B2 Receptors without Dipsogenic Effect. International Journal of Hypertension, Volume 2017 (2017), Article ID 3967595, 8 pages.
- OD17002: Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y: Chronic kidney disease, inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. Journal of Cardiology, March 2018 Volume 71, Issue 3, Pages 277-283.
- OD17003: Matayoshi T, Kamide K, Tanaka R, Fukuda T, Horio T, Iwashima Y, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Ohya Y, Kawano Y: Factors Associated with Outcomes of

Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty in Patients with Renal Artery Stenosis: A Retrospective Analysis of 50 Consecutive Cases. International Journal of Hypertension, Volume 2018 (2018), Article ID 1952685, 8 pages

症例報告

CD17004: Toma Y, Iwabuchi M, Nagata H, Goya K, Shiohira T, Yamazato S, Ikemiyagi H, Ohshiro K, Shinzato T, Ohya Y: A case of aortic valve laceration after balloon aortic valvuloplasty with morphological features. Journal of Cardiology Cases, December 2017 Volume 16, Issue 6, Pages 210-212

総説

- RD17001: 塩田和誉, 大屋祐輔. 【ガイドラインに沿った高血圧診療】 高血圧管理の基本(解説/特集). 臨牀と研究 (0021-4965)94 巻 1 号 Page12-18(2017. 01).
- RD17002: 又吉哲太郎, 大屋祐輔: 【いま臨床医が知っておくべき高血圧のすべて】 病態に応じた治療法 高血圧の発症予防 生活習慣の改善はなぜ必要なのか 高血圧・循環器病予防療養指導士の創設と役割(解説/特集). 医学のあゆみ (0039-2359)260 巻 5 号 Page381-385(2017. 02)
- RD17003: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:慢性腎臓病における高血圧と高尿酸血症合併の意義と X0 阻害薬への期待 (特集 高尿酸血症・糖尿病の臓器(腎)障害と治療 Up to Date)(解説/特集). 尿酸と血糖 = Journal of uricemia & glycemc research 3(2), 78-81, 2017-04
- RD17004: 長浜一史, 大屋祐輔:動脈・静脈の疾患(上)-最新の診断・治療動向-】 動脈・静脈疾患の検査 動脈疾患の検査 胸腹部単純X線(解説/特集). 日本臨床 (0047-1852)75 巻増刊 4 動脈・静脈の疾患(上) Page149-153(2017. 05)
- RD17005: 大屋祐輔: 【高血圧・循環器病予防療養指導士】 高血圧・循環器病予防療養指導士に必要な知識と経験 到達目標と研修カリキュラム(解説/特集). 血圧 (1340-4598)24 巻 8 号 Page553-558(2017. 08).
- RD17006: 又吉哲太郎, 大屋祐輔: 【循環器疾患薬物療法 Trends & Topics 2017】 高血圧(解説/特集). Mebio (0910-0474)34 巻 8 号 Page23-28(2017. 08).
- RD17007: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 【高血圧の個別化医療】 CKD 合併高血圧の末期腎不全リスクと病態に基づいた個別化降圧治療(解説/特集). 血圧 (1340-4598)24 巻 9 号 Page637-641(2017. 09).
- RD17008: 長浜一史, 大屋祐輔. 【家庭血圧に基づく高血圧管理-近未来の最新高血圧診療へ】 コントロール不良 早朝高血圧への対処(解説/特集). カレントセラピー (0287-8445)36 巻 1 号 Page65-70(2018. 01).
- RD17009: 東上里康司, 塩田和誉, 大屋祐輔: 【ICT を活用した循環器遠隔医療の最前線】 ICT を活用した離島住民の健康管理(解説/特集). 循環器内科 (1884-2909)83 巻 2 号 Page155-160(2018. 02).

国際学会発表

PII7001: Aizawa N, Nagahama K, Toma Y, Ikemiyagi H, Shinzato T, Iwabuchi M, Ohya Y: Inverse relationship between hemoglobin oxygen saturation measured by pulse oximetry at rest and exercise capacity in the patients with heart failure. Heart Failure

2017, Paris, 2017.

- PI17002: Toma Y, :Usefulness of Arterial Velocity Pulse Index (AVI) as A Non-invasive Assessment for Severe Aortic Stenosis Screening. Pulse of Asia 2017, Taipei, 2017.
- PI17003: Ishida A, Kinjo K, Ohya Y:Association of the High-Normal Ankle-Brachial Index with Incident Hypertension: The Okinawa Peripheral Arterial Disease Study. Pulse of Asia 2017, Taipei, 2017.
- PI17004: Ohya Y: Association among Arterial Stiffness, Endothelial Dysfunction and Kidney Arteriosclerosis in Chronic Kidney Disease; Possible Role of Inflammation. Pulse of Asia 2017, Taipei, 2017.
- PI17005: Ishida A, Kinjo K, Ohya Y:Association of Visceral Fat Obesity with Systolic Pressure and Arterial Stiffness. ESH2017, Milano, 2017.
- PI17006: Yamazato M, Ishida A, Yamazato Y, Nakamura T, Ohya Y:Depletion of Perivascular Macrophages in the Brain Delays Blood Pressure Elevation in Angiotensin II-salt Hypertensive Rats. American Heart Association 2017, San Francisco, 2017.
- PI17007: Miyagi T, Fukuhara C, Zamami R, Kohagura K, Ohya Y:The Relationship between Renal Arteriosclerotic Lesions in CKD and the Serum Levels of Complement C3 and Uric Acid. ASN Kidney Week 2017, New Orleans, 2017.
- PI17008: Zamami R, Miyagi T, Kohagura K, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y:Augmented Effect of Blood Pressure on Renal Arteriolosclerosis via Increased Arterial Stiffness in CKD. ASN Kidney Week 2017, New Orleans, 2017.
- PI17009: Zamami R, Miyagi T, Kohagura K, Fukuhara C, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y:Even Overweight Relates to Proteinuria Accompanied with Glomerular Hypertrophy in Non-Nephrotic CKD. ASN Kidney Week 2017, New Orleans, 2017.
- PI17010: Fukuhara C, Zamami R, Miyagi T, Yamazato M, Ishida A, Kohagura K, Ohya Y:An Association of Renal Arteriopathy with Combination of Hypertriglyceridemia and Increased Serum Complement Component 3 in CKD. ASN Kidney Week 2017, New Orleans, 2017.
- PI17011: Fukuhara C, Miyagi T, Zamami R, Yamazato M, Ishida A, Kohagura K, Ohya Y:Association of Renal Artery Sclerosis with Serum Complement C3 and Triglyceride-Glucose Index in CKD. ASN Kidney Week 2017, New Orleans, 2017.
- PI17012: Kohagura K, Miyagi T, Zamami R, Ohya Y:Augmented Association between Blood Pressure and Proteinuria in Hyperuricemic Patients with Non-Nephrotic Chronic Kidney Disease. ASN Kidney Week 2017, New Orleans, 2017.
- PI17013: Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y:Metabolic syndrome, inflammation, and risk of developing chronic kidney disease in rheumatoid arthritis. Kidney Week 2017, New Orleans, 2017.
- PI17014: Miyagi T, Kohagura K, Ohya Y, Iseki K:The relationship between renal arteriosclerotic C3 and uric acid. Kidney Week 2017, New Orleans, 2017.

国内学会発表

- PD17001: 大屋祐輔:高血圧・循環器病予防療法指導士制度について. 日本高血圧学会プレスセミ

ナー, 千代田区, 2017.

- PD17002: 砂川祥頌, 古波蔵健太郎, 山里正演, 石田明夫, 崎間敦, 大屋祐輔: 低用量ロサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤使用高血圧患者におけるロサルタン増量のアルブミン尿, 尿酸代謝への影響. 第6回臨床高血圧フォーラム, 岡山市, 2017.
- PD17003: 山里正演, 崎間敦, 田名毅, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 中村義人, 大屋祐輔: 外来通院中の高血圧者における尿中カリウム排泄量と血圧のコントロール状況. 第6回臨床高血圧フォーラム, 岡山市, 2017.
- PD17004: 古波蔵健太郎, 宮城剛志, 座間味亮, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における大血管リモデリングと腎内小動脈硬化の関連. 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台市, 2017.
- PD17005: 普久原智里, 座間味亮, 新里勇樹, 塩田和誉, 宮城剛志, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 非ネフローゼ性慢性腎臓病の糸球体腫大に関連する因子. 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台市, 2017.
- PD17006: 座間味亮, 宮城剛志, 金城孝典, 山里正演, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における大血管リモデリングの血圧と腎内細動脈硝子化の関連への影響. 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台市, 2017.
- PD17007: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における腎内細動脈病変と血清補体C3, トリグリセリド-グルコース指数との関連. 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台市, 2017.
- PD17008: 平良浩菜, 渡嘉敷かおり, 砂川祥頌, 普久原智里, 許田久美子, 新里勇樹, 宮城剛志, 大城菜々子, 大城譲, 新城哲治, 照屋尚, 渡久山博也, 宮城信雄, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 難治性腹水, 低アルブミン血症に伴う透析困難症に対し腹水濾過濃縮再静注法 (CART) を施行した多発性嚢胞腎の1例. 第62回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜市, 2017.
- PD17009: 許田久美子, 宮城剛志, 砂川祥頌, 普久原智里, 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, 和氣亨, 古波蔵健太, 大屋祐輔: 1若年で末期腎不全に至りネフロン瘠と考えられた1例. 第62回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜市, 2017.
- PD17010: 赤嶺博行, 波平幸裕, 谷川健祐, 當銘大吾郎, 山田義貴, 宮城朋, 城間加奈子, 國場和仁, 石原聡, 崎間洋邦, 大屋祐輔, 菅原健一, 石内勝吾: ステロイド依存的に視神経炎再発を繰り返す抗MOG抗体陽性脳炎・視神経炎の一例. 第218回日本神経学会九州地方会, 宮崎市, 2017.
- PD17011: 永田春乃, 呉屋薫, 潮平朝洋, 當間裕一郎, 池宮城秀一, 岩淵成志: 低心機能, 狭小下肢動脈, 重症COPD合併重症大動脈弁狭窄症に対しTAVIを施行した1例; 経鎖骨下動脈アプローチ. 第26回日本心血管インターベンション治療学会学術集会, 京都市, 2017.
- PD17012: 池宮城 秀一, 呉屋薫, 永田春乃, 潮平朝洋, 當間裕一郎, 岩淵成志, 大屋祐輔: 大伏在静脈グラフト吻合部の巨大仮性瘤をカバードステントとコイル塞栓術により治療した一例. 第26回日本心血管インターベンション治療学会学術集会, 京都市, 2017.
- PD17013: 相澤直輝, 天久達二, 佐久間博明, 池宮秀一, 嶺井陽, 呉屋太造, 南部路治, 永田春乃, 宮城あゆみ, 浅田宏史, 石原綾乃, 新里朋子, 大屋祐輔: 症候限界性CPETにおける適切なRAMP負荷設定に関する検討. 第23回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 岐阜市, 2017.

- PD17014: 浅田宏史, 相澤直輝, 池宮秀一, 呉屋太造, 嶺井陽, 南部路治, 佐久間博明, 天久達二, 新里朋子, 大屋祐輔: CPX において周期性呼吸を呈する心不全患者の検討. 第 23 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 岐阜市, 2017.
- PD17015: 相澤直輝: 心不全患者における安静時 SpO₂ と運動耐容能の関係. 第 21 回日本心不全学会学術集会, 秋田市, 2017.
- PD17016: 平良浩菜, 恒吉章治, 許田久美子, 砂川祥頌, 普久原智里, 大城菜々子, 座間味亮, 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 腹膜透析カテーテル出口部感染における *Corynebacterium jeikeium* の臨床的意義. 第 23 回日本腹膜透析医学会学術集会・総会, 北九州市, 2017.
- PD17017: 大城菜々子, 座間味亮, 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 肺炎を契機に顕在化した低補体血症を伴う糸球体腎炎の一例. 第 47 回日本腎臓学会西部学術大会, 岡山市, 2017.
- PD17018: 名嘉太郎: 免疫療法に治療抵抗性であった Acute autonomic and sensory neuropathy (AASN) の 1 例. 第 35 回日本神経治療学会総会, さいたま市, 2017.
- PD17019: 池宮城秀一, 杉山諒, 湧川林, 勝連朝史, 永田春乃, 呉屋薫, 潮平朝洋, 浅田宏史, 當間裕一郎, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔, 比嘉章太郎, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: SAPIEN3 留置時に僧帽弁前尖穿孔による Severe MR を合併した 1 例. ARIA2017, 福岡市, 2017.
- PD17020: 山里正演, 崎間敦, 中村卓人, 宮城朋, 大屋祐輔: 生理実験のすすめ Physiological Approach to Assess Central Blood Pressure Control System. 第 40 回日本高血圧学会総会, 松山市, 2017.
- PD17021: 石田明夫, 大屋祐輔: 足関節上腕血圧比 (ABI) 高値は新規高血圧発症と関連する. 第 40 回日本高血圧学会総会, 松山市, 2017.
- PD17022: 呉屋薫: SVG グラフト吻合部に出現した巨大仮性瘤の一例. ARIA2017, 福岡市, 2017.
- PD17023: 石原綾乃, 石田百合子, 比嘉啓, 田名毅, 長浜一史, 大屋祐輔: 直接経口抗凝固薬を使用した心房細動患者の脳卒中リスクと血圧管理状況 一般内科クリニックにおける検討. 第 6 回日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム, 岡山市, 2017.
- PD17024: 大屋祐輔, 古波蔵健太郎: 腎機能低下に伴う病態と循環制御 慢性腎臓病における糸球体血行動態を考慮した血圧管理 高尿酸血症との関連を中心に. 第 38 回日本循環制御医学会総会, 大阪市, 2017.
- PD17025: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 降圧目標はどこまで下がるのか 慢性腎臓病合併高血圧患者の病態に基づいた至適降圧目標. 第 40 回日本高血圧学会総会, 松山市, 2017.
- PD17026: 大屋祐輔, 名嘉地めぐみ: 水銀から電子への移行期に当たって電子血圧計を評価する 医学教育における水銀血圧計から電子血圧計への移行. 第 40 回日本高血圧学会総会, 松山市, 2017.
- PD17027: 石原綾乃, 長浜一史, 石田百合子, 田名毅, 大屋祐輔: 抗凝固療法中の高血圧合併心房細動患者における血圧変動性 DOAC 群とワルファリン群の比較. 第 40 回日本高血圧学会総会, 松山市, 2017.
- PD17028: 塩田和誉, 石田明夫, 大屋祐輔: 四肢血圧左右差と臓器障害との関連. 第 40 回日本高血圧学会総会, 松山市, 2017.
- PD17029: 安仁屋文香, 崎間敦, 等々力英美, 奥村耕一郎, 白井こころ, 島袋真澄, 神谷義人, 小浜敬

- 子, 大屋祐輔: 体重の自己測定と記録を活用した地域健康づくりの取り組み. 第 40 回日本高血圧学会総会, 松山市, 2017.
- PD17030: 呉屋薫, 池宮城秀一, 永田春乃, 潮平朝洋, 榎田徹, 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九州・沖縄地方会第 1 回冬季症例検討会, 福岡市, 2017.
- PD17031: 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, つくば市, 2017.
- PD17032: 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, 福岡市, 2017.
- PD17033: 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: 外来患者における血清尿酸値と尿酸排泄 肥満の関与. 第 50 回日本痛風・核酸代謝学会総会, 東京都, 2017.
- PD17034: 大屋祐輔, 崎間敦: 沖縄における地域の社会的ネットワークの構築支援と小学校での食育を通じたライフスタイル介入プログラム. 第 81 回日本循環器学会学術集会, 金沢市, 2017.
- PD17035: 国場和仁, 崎間洋邦, 友寄龍太, 普久原朝規, 宮城朋, 波平幸裕, 城間加奈子, 石原聡, 大屋祐輔: 脳蓋内椎骨脳底動脈解離に基づく脳梗塞症例の急性期予後の検討. 第 42 回日本脳卒中学会学術集会, 大阪市, 2017.
- PD17036: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 慢性腎臓病合併高血圧患者の病態に基づいた個別化治療(会議録). 血管 (0911-4637) 40 巻 1 号 Page23 (2017. 01).
- PD17037: 中村卓人, 山里正演, 大屋祐輔: 脳内アミノペプチダーゼ A は AT1 受容体、B2 受容体を介して血圧を上昇させる(会議録). 血管 (0911-4637) 40 巻 1 号 Page60 (2017. 01).
- PD17038: 渡嘉敷かおり, 大城菜々子, 宮城剛志, 山里正演, 中村義人, 照屋尚, 渡久山博也, 宮城信雄, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 地域中規模病院における保存期 CKD 患者の腎専門外来フォロー率の検討(会議録). 日本腎臓学会誌 (0385-2385) 59 巻 3 号 Page359 (2017. 04).
- PD17039: 金城孝典, 古波蔵健太郎, 座間味亮, 野原千春, 幸地政子, 宮城剛志, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: 腎機能低下速度の速い IgA 腎症の頻度と臨床的特徴(会議録). 日本腎臓学会誌 (0385-2385) 59 巻 3 号 Page325 (2017. 04).
- PD17040: 幸地政子, 古波蔵健太郎, 潮平芳樹, 井関邦敏, 大屋祐輔: 関節リウマチにおけるメタボリック症候群、慢性炎症と慢性腎臓病発症の関連(会議録). 日本腎臓学会誌 (0385-2385) 59 巻 3 号 Page318 (2017. 04).
- PD17041: 神谷義人, 崎間敦, 等々力英美, 奥村耕一郎, 白井こころ, 島袋真澄, 安仁屋文香, 小浜敬子, 大屋祐輔: 社会環境要因、地域の健康づくり活動と地域住民の肥満(会議録). 日本高血圧学会臨床高血圧フォーラムプログラム・抄録集 6 回 Page154 (2017. 05).
- PD17042: 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, 島袋真澄, 大屋祐輔: 小学児童における塩味覚と体格および栄養状況の関係(会議録). 日本高

- 血圧学会臨床高血圧フォーラムプログラム・抄録集 6回 Page150(2017.05).
- PD17043: 大屋祐輔:高血圧緊急症(会議録). 日本高血圧学会臨床高血圧フォーラムプログラム・抄録集 6回 Page126(2017.05).
- PD17044: 金城興次郎, 當間茂樹, 徳山清之, 名嘉栄勝, 田名毅, 比嘉啓, 嘉川春生, 井関千穂, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔, 井関邦敏:血液透析患者の筋症状に対するカルニチン補充療法の効果(会議録). 日本透析医学会雑誌 (1340-3451)50 卷 Suppl. 1 Page556(2017.05).
- PD17045: 渡嘉敷かおり, 上江洲恵, 島袋愛美, 大城祥子, 大城佐智子, 大城菜々子, 砂川祥頌, 普久原智里, 新里勇樹, 宮城剛志, 新城哲治, 照屋尚, 渡久山博也, 宮城信雄, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:沖縄版リンピラミッドを用いた栄養指導におけるCKD-MBD管理(会議録). 日本透析医学会雑誌 (1340-3451)50 卷 Suppl. 1 Page745(2017.05).
- PD17046: 小浜敬子, 等々力英美, 崎間敦, 安仁屋文香, 神谷義人, 白井こころ, 高倉実, 金城昇, 大屋祐輔:沖縄県在住の小学生における清涼飲料水の摂取と栄養状況の関連(会議録). 日本健康教育学会誌 (1340-2560)25 卷 Suppl. Page121(2017.06).
- PD17047: 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, 大屋祐輔:住民主体型健康づくりシステムと野菜摂取量(会議録). 日本健康教育学会誌 (1340-2560)25 卷 Suppl. Page114(2017.06).
- PD17048: 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, 渡嘉敷崇, 金城貴夫, 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(会議録/症例報告). 臨床神経学 (0009-918X)57 卷 6号 Page317(2017.06).
- PD17049: 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, 大屋祐輔:個人レベルのソーシャル・キャピタルと主観的健康感との関連(会議録). 日本健康教育学会誌 (1340-2560)25 卷 Suppl. Page90(2017.06)
- PD17050: 谷川健祐, 國場和仁, 崎間洋邦, 波平幸裕, 城間加奈子, 石原聡, 大屋祐輔:早期肺腺癌が発症に関与したと考えられた脳梗塞の1例(会議録/症例報告). 臨床神経学 (0009-918X)57 卷 8号 Page466(2017.08).
- PD17051: 名嘉地めぐみ, 大屋祐輔, 小宮一郎, 屋良さとみ, 高山千利, 山本秀幸:琉球大学医学部における臨床実習改革の取り組みとその効果(会議録). 医学教育 (0386-9644)48 卷 Suppl. Page161(2017.08).
- PD17052: 中曽根瑞乃, 名嘉地めぐみ, 屋良さとみ, 武村克哉, 新崎章, 高山千利, 山本秀幸, 大屋祐輔:教育に関する国際交流担当専門職員配置の試み(会議録). 医学教育 (0386-9644)48 卷 Suppl. Page164(2017.08).
- PD17053: 又吉哲太郎, 阿部幸恵, 原永賀子, 知名智子, 大城真須美, 板橋綾香, 佐藤直, 尾原晴雄, 北原佑介, 新崎章, 垣花学, 齋藤誠一, 大屋祐輔:おきなわクリニカルシミュレーションセンター開設から5年間の運営状況(会議録). 医学教育 (0386-9644)48 卷 Suppl. Page188(2017.08).
- PD17054: 村山知生, 武村克哉, 尾原晴雄, 北原佑介, 入江聰五郎, 中曽根瑞乃, 大屋祐輔, 長野宏昭, 神野敦, 仲村義一, 玉城佑一郎, 榎田徹:研修医に対する関節診察教育とその効果(会議録). 医学教育 (0386-9644)48 卷 Suppl. Page203(2017.08).
- PD17055: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:血管内皮障害と腎疾患 慢性腎臓病における高尿酸血症の意義 腎細動脈症の重要性(会議録). 日本腎臓学会誌 (0385-2385)59 卷 6号

- PD17056: 中村卓人, 名嘉栄勝, 大屋祐輔:軽度の脱水を伴う SIADH 様病態に甘草が有効であった一例(会議録/症例報告). 日本腎臓学会誌 (0385-2385)59 巻 6 号 Page751(2017. 09).
- PD17057: 古謝さなえ, 潮平英郎, 上原仁, 伊差川サヤカ, 座間味丈人, 山田智史, 普久原智里, 砂川祥頌, 座間味亮, 大屋祐輔, 与那覇房子, 外間惟夫, 中村克徳:長期留置型透析用カテーテルの出口部感染治療に対して透析前にアルベカシン投与を実施した一例(会議録/症例報告). 日本腎臓病薬物療法学会誌 (2187-0411)6 巻 2 号 Page S124(2017. 09).
- PD17058: 南部路治, 呉屋太造, 嶺井陽, 平田晃己, 池宮秀一郎, 天久達二, 佐久間博明, 新里朋子, 石原綾乃, 相澤直輝, 浅田宏史, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:慢性腎臓病患者における強度別身体活動と心血管イベント発症との関連. 第 39 回九州理学療法士・作業療法士合同学会 2017/11/11 - 2017/11/12 シーガイア.
- PD17059: 安隆則(獨協医科大学日光医療センター 心臓・血管・腎臓内科), 中谷祐己, 伴場信之, 新島昭子, 田村由馬, 岩瀬利康, 植田真一郎, 大屋祐輔, 横川晃治:無作為化比較試験プロトコール Dapagliflozin 長期投与が血液流動性と白血球活性化と酸化ストレスに与える効果の検討(会議録). 臨床薬理 (0388-1601)48 巻 Suppl. Page S338(2017. 11).
- PD17060: 福山芽祝(琉球大学 医学部医学科), 宮城朋, 中村卓人, 崎間洋邦, 山里正演, 大屋祐輔:早期パーキンソン病における自律神経障害評価としての心拍変動解析の有用性の検討(会議録). 琉球医学会誌 (1346-888X)36 巻 1-2 号 Page48(2017. 12).
- PD17061: 與西涼(琉球大学 医学部医学科), 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:慢性腎臓病患者における腎内小細動脈病変へのプリン体摂取量の影響の検討(会議録). 琉球医学会誌 (1346-888X)36 巻 1-2 号 Page54(2017. 12).
- PD17062: 宮本春花(琉球大学 医学部医学科), 石田明夫, 大屋祐輔:血液透析患者における脈波解析指標の変化(会議録). 琉球医学会誌 (1346-888X)36 巻 1-2 号 Page60(2017. 12).
- PD17063: 當銘大吾郎, 國場和仁, 宮城朋, 波平幸裕, 城間加奈子, 石原聡, 崎間洋邦, 大屋祐輔:脳幹型可逆性白質脳症(PRES)を発症した透析患者の 1 例(会議録). 臨床神経学 (0009-918X)58 巻 1 号 Page64(2018. 01).
- PD17064: 比嘉リキ(琉球大学 医学部医学科), 崎間敦, 大屋祐輔. 沖縄県在住の小学生の野菜摂取についての断面調査. 琉球医学会誌 (1346-888X)36 巻 1-2 号 Page58(2017. 12).
- PD17065: 相澤直輝, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:【特集 1 血圧の基礎知識】 1-2 高血圧・低血圧はどのようなリスクがあるの?(Q&A/特集). 透析ケア 23 巻 7 号 Page613-614(2017. 07).
- PD17066: 恒吉章治, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:低いほうがいい?どう調整する?Q&A でわかる透析患者の血圧コントロール】 透析患者の血圧の特徴 透析患者さんでは、低血圧と高血圧とどちらがより問題なの?(Q&A/特集)透析ケア (1341-1489)23 巻 7 号 Page629-630(2017. 07).
- PD17067: 田港希和, 潮平朝洋, 池宮城秀一, 呉屋薫, 榎田徹, 浅田宏史, 岩淵成志, 大屋祐輔:肺高血圧症の精査にて肺静脈閉塞症の診断となった 1 例. 第 317 回日本内科学会九州地方会, 那覇市, 2017.
- PD17068: 砂川祥頌, 座間味亮, 普久原智里, 許田久美子, 金城孝典, 宮城剛志, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:神経及び腎障害を契機として見つかったサルコイドーシ

スの1例. 第317回日本内科学会九州地方会, 那覇市, 2017.

[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，上里安範，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，上里安範，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，上里安範，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. 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。現在試験終了し，本部で解析中である。

6. 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130mg/m²)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100mg/m²で、オキサリプラチンの投与量が130mg/m²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130mg/m²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。

7. 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130mg/m²)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。

8. 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回復・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も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。

9. 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癒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。

10. 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、cNO（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。

11. 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。

12. 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。

13. 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。

14. 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三次治療として施行される。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。

15. 後期高齢者低位直腸癌(高リスク pT1, 低リスク pT2)に対する標準的治療を評価する多施設共同前向き観察研究 (金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正)

局所切除で一括切除かつ側方・垂直断端陰性であった後期高齢者の早期低位直腸癌(高リスク pT1 癌および低リスク pT2 癌)に対して、標準治療である追加外科手術を行わないことの有効性、妥当性を評価する。本試験で選択されうる治療は標準治療も含め、非高齢者においては安全性が確立されており、高齢者に対しても日常臨床で行なわれている治療である。QOLを保ち

ながら一定の生存期間も獲得することを目指していくという点において、今後の高齢者医療のあり方に一石を投じるものであり、根治性とQOLの両立や、高齢者の余生の生き方などの様々なニーズに対して、その治療成績を提示するということは意義が深い。また標準治療の「オプション」として非後期高齢者にも新たな治療選択肢を確立するきっかけにもなりうる。現在、この臨床試験に参加中である。

16. 悪性腫瘍を対象としたリキッドバイオプシーの意義に関する探索的研究 (金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正)

本研究では、がん患者血液中に存在する微量ながん細胞由来cfDNA(circulating tumor DNA; ctDNA)の検出などにより得られる患者ゲノム情報を利用することで、がん再発の早期発見、遺伝子変異情報に応じた適切な治療薬選択、治療効果のモニタリングなどの臨床的実用性につながるかどうかを探索する。通常の組織生検では、腫瘍全体のごく一部分の組織からの情報しか得ることができないだけでなく、転移再発巣などから繰り返し組織を採取することは、現実的に困難な場合も少なくない。また、画像診断や既存の腫瘍マーカーを利用したがんの早期発見や再発診断では、根治治療を目指した早期(再発)発見は困難となることが少なくない。血中等に存在するctDNAを利用するリキッドバイオプシー技術は、通常のバイオプシー(組織生検)に比べると、圧倒的に生体侵襲性が低だけでなく、がん組織の一部ではなく全体のゲノム情報を取得することが可能である。さらに、画像診断、腫瘍マーカーなどによる通常の血液学的診断よりも、より早期にがんの質的、量的診断が可能となり、遺伝子変異情報などを指標とした効果的ながん治療が実現可能になるものと期待されている。現在、この臨床試験に参加中である。

17. 肥満大腸癌患者に対する腹腔鏡下手術の腫瘍学的安全性を評価する後ろ向き試験 (金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正)

本研究では、肥満患者に対する腹腔鏡下手術の短期、及び長期成績について後ろ向きにデータ解析を行い、肥満患者に対する腹腔鏡下手術の腫瘍学的安全性について検討する。腹腔鏡下手術は低侵襲手術として肥満患者に対しても日常診療では安全に施行されている手術手技である。海外ではBMI30 (kg/m²)以上の肥満患者、非肥満患者で比較した短期・長期成績では有意差を認めなかった。本邦では行われたJCOG0404(進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験)では、サブグループ解析にて、肥満患者(BMI25 (kg/m²)以上)に対する腹腔鏡群が開腹群に比べて有意に予後不良であることが示された。しかし、高度肥満患者(BMI30 (kg/m²)以上)はほとんど存在しなかったこと、不十分な症例数により再発形式等の詳細な検討が行えなかった。そのため本研究で大腸癌患者に対する腹腔鏡下手術の短期・長期成績を評価することにより腫瘍学的安全性が示すことは十分に意義があることであると考えられる。現在、この臨床試験に参加中である。

18. 腹腔鏡下直腸癌手術後の縫合不全予防に対する近赤外光観察を用いた腸管血流評価の有効性に関するランダム化比較試験(金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正)

Indocyanine green (ICG)を用いた近赤外光観察による血流評価は直腸癌に対する括約筋温存手術における縫合不全予防として有効性を検証する。以前行われたDS study studyでの縫合不全率が15.9%(Grade Aまで含む)、NCDの縫合不全率が10%(Clinical Clinicalな縫合不全)、血流評価による追加切除率が6%の切除率となっており、6%程度予防できると考えられる。現在、この臨床試験への参加準備中である。

19. 肛門管癌の病態解明とStagingに関する研究(金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正)

肛門管は発生学的には内胚葉と外胚葉組織の接合部であり多彩な組織を有している。その部位から発生する癌も多彩であるのに対し、本邦の大腸癌取扱い規約(規約)は腺癌を中心に分類されているので肛門管癌の特

殊性のために規約に合致しない事項があるのが現状である。一方、UICC, AJCCのTNM分類では肛門管癌は、大腸癌とは別に分類されている。また、欧米での肛門管癌の多くは扁平上皮癌であるのに対し、本邦における肛門管癌のアンケート調査では多くが腺癌であり、扁平上皮癌は14.7%と低率であった。さらに、肛門管腺癌に対する主な治療は手術療法であるが、肛門管扁平上皮癌に対しては放射線化学療法が主体となってきている。そのため、現在の規約では、肛門管癌の取扱いにはそぐわない可能性が考えられ、UICC, AJCCのTNM分類の妥当性、適切なStagingの提案は重要な課題である。今回の研究では、本邦における肛門管癌の病態解明とともに、肛門管扁平上皮癌の実臨床に沿ったStagingを行い、その治療方針の提案を行うことを目的としている。現在、この臨床試験に参加中である。

20. バイオチップを用いた大腸癌超早期診断法の確立(金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正)

本研究は銀ナノ錯体(nanoscale hexagonal columns)を搭載したバイオチップを使用した患者血清を用いた大腸癌の早期診断法の確立が目的である。①大腸癌においてバイオチップを用いて患者血清の大腸癌の早期迅速診断が可能である。②大腸癌においてバイオチップの結果と大腸癌の病期分類および臨床病理学的因子が相関する。これらを検証すべく、大腸癌において、原発巣切除前の末梢血血清にてバイオチップ検査法を確立する。本研究で使用するバイオチップでは少量サンプルで迅速かつ網羅的な血清スペクトラム解析を行うことが可能であり、大腸癌臨床病理学的因子、治療効果などとの相関性が実証できれば、今後の大腸癌治療において低侵襲かつ迅速に治療方針を決定できる非常に有効なツールとなり得る。

21. 当科における原発不明乳がんへの取り組み(国仲弘一, 藤澤重元, 西巻正)

原発不明乳がんは、乳がん全体の1%未満と比較的稀な病態である。MRIを含む画像診断で乳腺内病変が証明できない症例に対し、生検で得られた病変部分の免疫染色により診断される。Locoregional diseaseと

考えられる場合は、modified radical mastectomy 若しくは全乳房照射に加え、腋窩ないし鎖骨上照射が推奨されている。また、近年ではサブタイプに応じた薬物療法も積極的に行われ、予後が改善してきているとの報告もある。

我々は、2010年から2017年11月までに5例の原発不明乳がんを診断し、治療した。2例は locoregional disease と診断され、腋窩リンパ節郭清及び全乳房と領域リンパ節への照射が行われた。1例は HER2 enriched type, もう1例は triple negative の診断にて、それぞれ抗 HER2 療法を含む化学療法及び化学療法も施行された。各々3年9か月及び9か月無再発生存中である。また、advanced disease と診断された3例を経験した。1例は HER2 enriched type で、抗 HER2 療法を含めた化学療法により CR となり、現在再燃徴候なく、治療開始後7年7か月時点で生存中である。

22. 骨転移がんセンターボード（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 を使用してい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センターボードと改め，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，またがんセンター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。

23. 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，PR2例，SD1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た。

24. 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も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。

25. 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。

26. 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効性の検討(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。

27. 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。

28. 小児悪性軟部腫瘍におけるFOXO1と主要なシグナル伝達経路の標的分子としての評価(平成29年度基盤研究(C), 課題番号17K11512)(久田正昭, 佐辺直也, 西巻正)

小児がんのうち悪性軟部腫瘍は予後不良で、特に胞巣型横紋筋肉腫の5年生存率は約50%である。Forkhead

box M1 (FOXM1) は Forkhead box family に属し、細胞周期を制御する転写因子として知られていたが、現在新たな治療標的として最も注目されている分子の一つである。FOXM1 は大多数の悪性腫瘍で発現を認め、細胞増殖や細胞分化、DNA 修復、組織の恒常性、血管新生、アポトーシスへの関与を通して、腫瘍の悪性化や薬剤感受性、転移、予後などとの相関が報告されている。2016 年 9 月までに小児悪性軟部腫瘍における

FOXM1 の研究報告は少なく、特に多数の臨床検体を用いた研究は近年の我々の研究報告以外に無い。この研究では、小児悪性軟部腫瘍(横紋筋肉腫および Ewing 肉腫、滑膜肉腫、悪性ラブドイド腫瘍)における FOXM1 と主要なシグナル伝達回路について解析し、組織亜型や予後などの臨床病理学的事項との相関について検討し、小児悪性軟部腫瘍における分子標的療法の標的としての可能性を検討する。

B. 研究業績

著書

- BD17001: 久田正昭: V各小児がんの手術手技 悪性リンパ腫(前縦隔悪性リンパ腫生検を含む) (C)
スタンダード小児がん手術 臓器別アプローチと手技のポイント, 田口智章, 黒田達夫(編), 208-211, 株式会社メジカルビュー社, 東京, 2017.

著書

- CI17001: Kuninaka K, Takahashi R, Nakagawa Y, Nishimaki T. A case of HER2-positive male (B)
occult breast carcinoma with skin and lymph node metastases that exhibited complete response to trastuzumab monotherapy. *Clinical case reports* 5: 591-593, 2017. doi:10.1002/ccr3.884.
- CI17002: Hayasaka K, Ishida H, Kimura R, Nishimaki T. A new anatomical classification (A)
of the bronchial arteries based on the spatial relationships to the esophagus and the tracheobronchus. *Surg Today* 47: 883-890, 2017. doi 10.1007/s00595-016-1450-1.
- CD17001: 田本秀輔, 金城達也, 佐村博範, 金城章吾, 西巻正: 腹部造影 CT が診断に有用であった上行結腸原発性腹膜垂炎の 1 例. *日腹部救急医学会誌* 37: 65-67, 2017. (C)
doi.org/10.11231/jaem.37.065.
- CD17002: 西垣大志, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 人工肛門脱術後に CEA 値の低下を認めた S (C)
状結腸癌腹膜播腫の 1 例. *日臨外学雑誌* 78: 1855-1858, 2017.
doi.org/10.3919/jjsa.78.1855.
- CD17003: 西垣大志, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 腹腔鏡下に切除した 17 歳 GIST の 1 例. *日 (C)
臨外会誌* 78: 2076-2081, 2017. doi.org/10.3919/jjsa.78.2076.

国際学会発表

- PI17001: Nishimaki T, Shimoji H, Nakamura Y, Karimata H. Different prognostic (C)
significance of negative conversion of tumor biopsy after preoperative therapy for esophageal cancer according to the local extent of primary tumor. *Annals of Oncol* 28 Suppl 3: 32-33. 2017.
- PI17002: Nakamura Y, Nishimaki T, Shimoji H, Karimata H. Docetaxel, cisplatin and (C)

S-1 as first and second-line regimen in patients with unresectable esophageal cancer. *Annals of Oncol* 28 Suppl 3: 28. 2017.

PI17003: Shimoji H, Nishimaki T, Karimata H, Nakamura Y. Effectiveness of induction chemotherapy consisting of docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) followed by esophagectomy for cT4 esophageal cancer. *Annals of Oncol* 28 Suppl 3: 27. 2017.

国内学会発表

- PD17001: 伊禮靖苗, 佐村博範, 金城達也, 西垣大志, 西巻正: 大腸癌大動脈周囲リンパ節切除を施行した症例の検討. *日大腸肛門病会誌* 70: 127, 2017.
- PD17002: 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. *日大腸肛門病会誌* 70: 293, 2017.
- PD17003: 中川裕, 白石祐之, 西巻正: 腹腔鏡下肝切除における正確なハンギング法の重要性. 第 38 回九州肝臓外科研究会学術集会プログラム・抄録集: 13, 2017.
- PD17004: 林裕樹, 白石祐之, 田嶋公紀, 中川裕, 宮城良浩, 早坂研, 西巻正: 腎細胞癌術後 24 年目に認めた孤立性十二指腸転移の 1 切除例. 第 73 回沖縄県外科会プログラム・抄録集: 8, 2017.
- PD17005: 狩俣弘幸, 中村陽二, 下地英明, 西巻正: Review of surgery (conversion, palliative) for initially unresectable advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 第 89 回日本胃癌学会総会記事: 359, 2017.
- PD17006: 金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正: 当科での進行直腸癌に対する側方郭清の適応における治療成績の検討. *日本外科学会定期学術集会* 117 回抄録集: PS-030-1, 2017.
- PD17007: 狩俣弘幸, 中村陽二, 下地英明, 西巻正: 当院における Stage III 胃癌に対する術前化学療法の検討. *日本外科学会定期学術集会* 117 回抄録集: PS-168-5, 2017.
- PD17008: 林裕樹, 金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正: 当科における直腸癌に対する腹腔鏡下手術の治療成績. *日本外科学会定期学術集会* 117 回抄録集: PS-196-8, 2017.
- PD17009: 佐辺直也, 西巻正: 重度の家族性先天性横隔膜ヘルニアが疑われたが両側性先天性横隔膜挙上症であった 1 例. *日小外会誌* 53: 741, 2017.
- PD17010: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸, 中村陽二: 食道癌に対する術前治療後の原発巣検陰転化の意義. *日本食道学会学術集会* 71 回抄録集: 206, 2017.
- PD17011: 下地英明, 小橋川広樹, 橋田律, 長嶺愛香, 金城安裕奈, 平洋子, 平良智恵美, 翁長浩一郎, 翁長小百合, 島袋亜香里, 東江教恵, 山川房江, 竹本のぞみ, 西巻正: Refeeding syndrome の恐れがあった, 高齢者栄養不良の 2 症例の経験. *外科代栄* 51: 91, 2017.
- PD17012: 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 下部直腸癌に対する TME 単独手術の治療成績. 第 87 回大腸癌研究会プログラム・抄録集: 73, 2017.
- PD17013: 佐村博範, 金城達也, 新垣淳也, 西巻正: 当科における直腸癌局所切除症例の検討. 第 87 回大腸癌研究会プログラム・抄録集: 82, 2017.
- PD17014: 上里安範, 卸川智文, 大城直人, 西巻正: 臍頭十二指腸切除術後の非アルコール性脂肪肝発生における臨床的特徴についての検討. 第 72 回日本消化器外科学会総会:

- PK10-5, 2017.
- PD17015: 伊禮靖苗, 金城達也, 西垣大志, 西巻正: 結腸癌における再発予測因子としての術前好中球/リンパ球比, 血小板/リンパ球比の検討. 第72回日本消化器外科学会総会: PF5-2, 2017.
- PD17016: 林裕樹, 金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正: 直腸癌リンパ節転移に対する術前画像診断の検討. 第72回日本消化器外科学会総会: PE2-1, 2017.
- PD17017: 金城達也, 伊禮靖苗, 上原拓明, 西巻正: 肥満症例に対する腹腔鏡下大腸切除における当科での新たな試み. 第27回九州内視鏡下外科手術研究会プログラム・抄録集: 55, 2017.
- PD17018: 狩俣弘幸, 中村陽二, 下地英明, 西巻正: 3 mm鉗子を併用した普通のLDG. 第27回九州内視鏡下外科手術研究会プログラム・抄録集: 62, 2017.
- PD17019: 上原拓明, 白石祐之, 尾下陽大, 西巻正: 難治性肝膿瘍に対して肝切除を施工した5症例の検討. JJACS: 7: 228, 2017.
- PD17020: 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 切除不能進行再発大腸癌に対するS-1併用レジメンの治療成績. 第42回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム・抄録集: 49, 2017.
- PD17021: 伊禮靖苗, 金城達也, 西巻正: 直腸癌術後の排便機能評価導入にあたって. 第42回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム・抄録集: 53, 2017.
- PD17022: 国仲弘一, 石野信一郎, 藤澤重元, 西巻正: 沖縄県における骨転移キャンサーボードの活動報告. 第55回日本癌治療学会学術集会抄録集: WS12-5, 2017.
- PD17023: 佐村博範, 金城達也, 北園正樹, 丸山晴司, 當山鉄男, 江見泰徳, 澤井照光, 森北辰馬, 下瀬堯之, 佐伯浩司, 沖英次, 馬場秀夫, 西巻正, 前原喜彦: 大腸癌術後報告(FOLFOX/XELOX療法)の支持療法の効果と安全性(KSCC0903/1201). 第55回日本癌治療学会学術集会抄録集: WS15-1, 2017.
- PD17024: 伊禮靖苗, 金城達也, 西巻正: TAS-102による3次治療で腫瘍縮小効果の得られた切除不能進行S状結腸癌の1例. 第55回日本癌治療学会学術集会抄録集: P101-4, 2017.
- PD17025: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸, 中村陽二: DCS療法が著効した食道神経内分泌細胞癌の1例. 第55回日本癌治療学会学術集会抄録集: P118-4, 2017.
- PD17026: 上原拓明, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 虫垂杯細胞型カルチノイドに対して腹腔鏡補助下回盲部切除を施行した1例. 第55回日本癌治療学会学術集会抄録集: P144-3, 2017.
- PD17027: 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 切除不能進行再発大腸癌に対する一次治療としてのS-1併用レジメンの治療成績. 第55回日本癌治療学会学術集会抄録集: P158-2, 2017.
- PD17028: 上原拓明, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: T3以深直腸癌における治療成績と側方郭清の適応についての検討. 日大腸肛門病会誌 70(抄録号): A170, 2017.
- PD17029: 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 高BMI患者の腹腔鏡下手術における手術手技の工夫. 日本大腸肛門病会誌 70(抄録号): A87, 2017.
- PD17030: 伊禮靖苗, 金城達也, 西巻正: 当院における進行結腸直腸癌に対する腹腔鏡下手術の治療成績. 日臨外会誌 78(増刊号): 884, 2017.
- PD17031: 上里安範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 若年性小腸GISTの1例. 日臨外会誌

78(増刊号): 921, 2017.

PD17032: 伊禮靖苗, 金城達也, 西巻正: 直腸癌術後の直腸肛門機能評価導入にあたって. 沖縄医学会誌 56: 130, 2017.

PD17033: 金城達也, 伊禮靖苗, 上原拓明, 西巻正: 若手医師の手術手技早期習得を目指した腹腔鏡下大腸癌手術の定型化. 沖縄医学会誌 56: 130, 2017.

[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, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 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)(下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 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) (新垣精久, 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(西平久美子, 兼島いとみ, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 大山拓真, 久高亘, 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, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 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(l)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, l(+)/39 例中 15 例(38.5%)に, v(-)/77 例中 4 例(5.2%)に認めしたが, v(+)/11 例に転移を認めず, 有意に l(+)/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, l(+)/5 例(20.8%), v(+)/3 例(27.3%), l(+)/v(+)/4 例(26.7%), l(-)/v(-)/5 例(6.5%)で, l(+), v(+)/例で有意に高頻度であった(p=0.0069)が, l, 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, l(+)/例は全例リンパ節再発, v(+)/例は肺, 膣, 傍大動脈リンパ節, l(+)/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, l(-)/v(-), l(+), v(+), l(+)/v(+)/それぞれ 94.7%, 75.9%, 90.0%, 65.0%と l(+)/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, 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, 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, 晩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 の晩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, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 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, および化学療法奏功度が 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. 子宮頸部円錐切除術後の頸管狭窄発症のリスク因子について(金嶺ちひろ, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 若山明彦, 大山拓真, 久高 亘, 青木陽一)

子宮頸部前癌病変に子宮頸部円錐切除術(以下, 円錐切除術)が広く行われているが, 術後の子宮頸管狭窄は再発を看過する危険性がある。本研究は円錐切除術後の子宮頸部病変の再発や頸管狭窄のリスク因子について検討することを目的とした。2010年から2016年の期間に当科で円錐切除術を施行した391例の診療録を後方視的に調査した。症例の年齢中央値43歳, 観察期間中央値24ヶ月, 組織型は微小浸潤扁平上皮癌(squamous cell carcinoma: SCC)42例(10.7%), 子宮頸部上皮内病変(cervical intraepithelial neoplasm: CIN)3・上皮内腺癌(adenocarcinoma in situ: AIS)254例(65.0%), 再発は24例(6.1%), 頸管狭窄は37例(9.5%)であった。再発の検討では, 多変量解析にて「年齢45歳以上」, 「喫煙」, 「断端陽性」が独立したリスク因子であった。頸管狭窄の検討では, 多変量解析にて「年齢59歳以上」が独立したリスク因子であった。断端陽性の59歳以上の症例は, 再発リスクやフォローアップが不十分となる可能性があり, 引き続きの子宮摘出術も検討する必要があると考えられた。

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, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 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. 稀少部位子宮内膜症悪性転化の1例(大山拓真, 金嶺ちひろ, 下地裕子, 平良祐介, 新垣精久, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一)

稀少部位子宮内膜症のうち, 腹壁(皮膚, 腹直筋や皮下など腹部の軟部組織)に発生する頻度は, 子宮内膜症で手術を受ける患者の0.04~12%と言われ, 開腹手術後の創部に発生することが知られている。悪性転化は稀であるが, 1%程度に起こるとの報告もあり注意を要する。今回腹壁より発生したと考えられる子宮内膜症悪性転化の1例を経験した。腫瘍切除, および術後補助化学療法を施行中であるが, 稀な腫瘍のため過去の報告でも治療法は一定しておらず, 慎重に管理する必要があると考えられた。

12. 各種臨床試験・治験への登録・参加(西平久美子, 兼島いとみ, 大山拓真, 下地裕子, 平良祐介, 新垣精久, 若山明彦, 仲本朋子, 久高亘, 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) 進行・再発婦人科癌患者を対象とした Perifosine の第 II 相試験
 - (6) ONO4538 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
 - (7) 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

13. 沖縄県婦人科腫瘍登録(久高亘, 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9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。

14. 沖縄の子宮頸癌発生に特有の腔内マイクロバイオーム分布の解析(平良祐介, 浦添千晶, 西平久美子, 兼島いとみ, 久高亘, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精

久, 仲本朋子, 大山拓真, 青木陽一)

沖縄県の子宮頸癌の発生基盤, 罹患率, 検診等の特徴・問題点は, 1) 罹患率は約 20 数年間減少なく, 近年は全国と同様増加傾向にある。2) 進行例の比率が高い。沖縄県では進行期 II~III 期にピークが見られる。3) 子宮頸癌検診の偏りがあり, 沖縄県の統計では 30~50 才代の検診率が低く, 60, 70 才代の検診率が高い。4) 正常細胞診者の HPV 陽性癌で検出される HPV の型が異なる。HPV 31, 33, 35, 58 型の頻度が高く, HPV18 型の頻度が低いため, HPV 16 型+18 型の頻度は 52%と世界の他地域や日本全国と比べ低率である。検診率は, 全国平均上回るが, 罹患率・死亡率は高率である。この原因として, 喫煙, クラミジア感染以外に, 沖縄県に特有の co-factor の存在が推測される。腔内マイクロバイームは, 年齢, 生殖状況, 民族性, pH, および他の因子により影響を受け, 生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている (Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され, 多様性があり, 流早産 (Hyman RW, et al. 2014), 婦人科感染, がん。およびがん患者 (Chase D, et al. 2015) の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影響を与えている可能性について探索したいと考えた。通常の細菌培養では, 検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影響を与えている可能性について, 腔内マイクロバイーム解析により明らかにすることを目的として, 正常細胞診例, LSIL, HSIL, 子宮頸癌症例を対象として, 横断的観察研究を計画した。主要評価項目は, 腔内マイクロバイーム, 副次評価項目は, 1) HPV タイピング 2) クラミジア抗原とした。正常細胞診例, LSIL, HSIL, 子宮頸癌症例を対象にリクルートを行い, 文書同意を取得後, その時点で腔分泌物を採取し腔内マイクロバイーム解析, HPV タイピング検査の検体とする。現在症例登録を開始した。

15. 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法 (以下 CCRT) 前後の筋肉量の変化と予後との関連 (新垣精久,

下地裕子, 仲宗根忠榮, 平良祐介, 大山拓真, 青木陽一)

局所進行子宮頸癌について, いくつかのランダム化比較試験により CCRT が生存率を改善することが示され, 現在はシスプラチンを含むレジメンでの CCRT は, 局所進行子宮頸癌に対する標準治療と考えられている。CCRT の治療期間はおよそ 1.5~2 ヶ月であるが, その期間は治療関連の有害事象等により活動量が低下すると考えられる。局所進行子宮頸癌の予後を予測する因子として, これまで腫瘍径, リンパ節転移の有無, 子宮傍組織浸潤が知られているが, 近年, 種々の癌腫において, 癌の悪液質による骨格筋肉量の低下が, 予後を予測する因子であることが報告されている。子宮頸癌においても, 筋肉量低下が予後を予測する因子となりうるのかを検討する。当院で子宮頸癌に対して CCRT を行った患者を対象に, 治療前後の骨格筋肉量が予後に与える影響について調べることを目的として, 後方視的観察研究を計画した。琉球大学医学部附属病院で CCRT を施行し, 治療前 1 カ月以内に当院で胸腹部 CT を撮影, さらに治療後 3 カ月以内に当院で胸腹部 CT 撮影を行う。主要評価項目は, CT 画像における L3 レベルの骨格筋・腸腰筋の面積と PFS (progression free survival), OS (overall survival), 副次的評価項目は年齢, 病期, 体重変化, 血液検査, 有害事象とした診療録調査による観察研究である。

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. 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、排卵誘発剤に対しての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Veck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。

3. 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，アロマト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。

4. 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，銘苺桂子，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±9.9

ng/mL, Hcy 平均値 4.7 ± 1.3 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。

5. 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 ± 62 g, 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 ± 96 g, $p=0.0017$, 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、双胎妊娠で低出生体重児、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。

6. 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。

7. 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、診療録を元の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; $p < 0.0001$)、胚盤胞移植率(66.7% vs. 34.2%; $p = 0.0002$)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、膣錠を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膣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。

8. 甲状腺機能低下症を有する症例における体外受精・胚移植の治療成績と周産期予後(平敷千晶, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

甲状腺機能低下症は母体、胎児ともに影響を及ぼし体外受精・胚移植(IVF-ET)の治療成績と周産期予後を低下させるが、適切に治療されている甲状腺機能低下症の場合どのように影響するかはまだはっきりしない。更に近年妊婦におけるTSH正常上限を 2.5μ IU/mLと推奨するガイドラインが発表され、不妊治療を行う女性における甲状腺機能の最適な治療目標も議論されている。甲状腺機能低下症例におけるIVF-ETの治療成績および周産期予後を検討した。2009年1月から2015年12月までの期間、当科で初回のIVF-ETを施行した343症例を対象とし後方視的に検討を行った。初診時に甲状腺機能をスクリーニングし、甲状腺機能低下症を有する場合は専門医による診察および甲状腺自己抗体が測定され必要に応じてLT4治療が開始された。甲状腺機

能が正常化(TSH< 4.2μ IU/mL)した時点でIVF-ETを施行した。また、甲状腺機能低下症例の不妊治療開始時TSH値を $\geq 2.5 \mu$ IU/mLと< 2.5μ IU/mLに分けた場合、甲状腺自己抗体の有無による治療成績を比較した。対象343症例のうち甲状腺機能正常は310症例、甲状腺機能低下症を認めたのは33症例であった。甲状腺機能低下症のうち20症例はIVF-ET開始時点でTSH< 2.5μ IU/mL、13症例はTSH $\geq 2.5 \mu$ IU/mLであった。甲状腺機能正常群、TSH< 2.5 群、TSH ≥ 2.5 群の3群に分類し患者背景を比較すると、年齢、BMI、経妊回数、不妊期間、不妊因子、AMH、FSH基礎値は同等であった。初診時TSHはそれぞれ 1.7 ± 0.9 , 4.3 ± 3.4 , 5.3 ± 5.8 と有意に甲状腺機能正常群で低値($p < 0.0001$)、初診時FT4は 1.2 ± 0.2 , 1.13 ± 0.3 , 1.09 ± 0.2 と有意に甲状腺機能正常群で高値であった($p=0.0101$)。甲状腺機能低下症例では甲状腺機能正常化までの期間はTSH< 2.5 群とTSH ≥ 2.5 群で同等であったが(1.5 ± 2.2 vs. 2 ± 3.2)、甲状腺機能正常化に要したLT4投与量は 43.8 ± 29.8 vs. 0 ± 18 と有意にTSH< 2.5 群で多かった($p=0.0015$)。治療成績について、調節卵巣刺激法、受精方法、採卵前E₂値、採卵数、受精卵数、良好胚数、胚盤胞移植率、融解胚移植率、臨床的妊娠率、生児獲得率、流産率、周産期合併症、児の出生体重と合併症に関して有意差は認めなかった。次に甲状腺機能低下症33症例において甲状腺自己抗体の有無により2群に分類し治療成績、周産期予後を比較した。甲状腺自己抗体陽性群(n=15)、陰性群(n=18)の治療成績、周産期予後は同等であった。結論として、甲状腺機能低下症を有する場合も、甲状腺機能が正常化した時点でIVF-ETを施行すれば、TSHの治療目標値や甲状腺自己抗体の有無に関わらず治療成績と周産期予後は良好であった。

9. 融解後の回復培養時間が胚の選別に与える影響について(長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

融解胚移植の際に使用する融解液のプロトコールによると、初期胚・胚盤胞における回復培養の最低必要時間は3時間とされている。融解後の胚の生存性は回復培養後の細胞質の色調、体積の回復や胞胚腔の拡張

状態などの形態学所見から判断しているが、融解後の回復培養時間が推奨される時間よりも短いまま移植を行う場合があり、胚の選別が適切に行われているかが危惧される。融解後の回復時間が胚の選別に与える影響について検討した。2013年から2016年にHRT周期、単一融解胚移植を行った309周期を対象とした。初期胚はVeeck分類Gread2以上、胚盤胞はGardner分類3BB以上を良好胚とし、融解後に拡張中または完全収縮胚などの拡張不全胚、一部変性胚を回復不良胚とした。初期胚と胚盤胞を回復培養の最低必要時間未満で移植を行った群（3時間未満群）と最低必要時間後に移植をおこなった群（3時間以上群）で妊娠率を比較した。統計は χ^2 検定、 $p < 0.05$ を有意差ありとしGSの確認を持って臨床妊娠成立とした。初期胚移植（ $n=156$ ）の3時間以上群と3時間未満群の妊娠率はそれぞれ15.1%（15/99例）vs. 14.0%（8/57例） $p = 0.850$ 、胚盤胞移植（ $n=153$ ）ではそれぞれ53.8%（56/104例）vs. 34.7%（17/49例） $p = 0.027$ であり、胚盤胞移植において3時間未満群の妊娠率は有意に低率であった。胚盤胞移植153周期のうち回復不良の時点で移植されたのが27周期あり、3時間以上群と3時間未満群の移植施行率はそれぞれ16.3%（17/104例）vs. 20.4%（10/49例）、妊娠率はそれぞれ64.7%（11/17例）vs 20.0%（2/10例） $p = 0.025$ であり、3時間未満群の回復不良胚移植において妊娠率が有意に低率であった。結論として、胚盤胞において融解後培養時間が3時間未満群の妊娠率が有意に低く、3時間未満では適切に選別できていない可能性がある。回復培養時間は可能な限り推奨される3時間以上とする必要がある。

10. 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。

11. 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.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。

12. 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。

13. 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。

14. 凍結融解胚移植周期における Embryo Glue 使用成績について(宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

胚移植用培養液である Embryo Glue(Vitrolife)は、高濃度のヒアルロン酸(Hyaluronan)を含み、胚移植後の着床、妊娠率の向上に有効性が報告されている。2013年1月～2015年11月に従来の培養液Global Totalを用いて融解胚移植を行った487周期(C群)と2015年12月～2017年2月にヒアルロン酸含有胚移植用培養液Embryo Glueを用いて融解胚移植を行った333周期(EG群)を対象とした。[検討1]全周期[検討2]初期胚と胚盤胞[検討3]単一胚盤胞移植(Gardner 分類 3BB 以上の良好胚盤胞)の3つの検討項目で臨床的妊娠率および流産率を比較した。EG群およびC群の患者年齢は 39.6 ± 3.8 歳 vs. 38.9 ± 4.1 歳、移植時子宮内膜厚は 10.7 ± 1.9 mm vs. 10.7 ± 2.3 mmであった。各検討項目のEG群およびC群の臨床的妊娠率、流産率は以下の通りである。[検討1]全周期で比較：妊娠率24.6% vs. 22.4%($p=0.46$)、流産率25.6% vs. 29.4%($p=0.0005$)。[検討2]初期胚で比較：妊娠率13.6% vs. 13.1%($p=0.86$)、流産率42.3% vs. 42.1%($p=0.98$)。胚盤胞で比較：妊娠率39.4% vs. 36.2%($p=0.54$)、流産率17.9% vs. 22.5%($p=0.001$)。[検討3]単一胚盤胞移植で比較：妊娠率51.9% vs. 37.6%($p=0.06$)、流産率17.5% vs. 8.6%($p=0.25$)。EG群とC群では臨床妊娠率に有意な差は見られなかったが、良好胚の単一胚盤胞移植ではEG群で妊娠率が高い傾向であった。また複数の検討項目において流産率で有意な差を認め、EmbryoGlueと流産率低下の関連が示唆された。

15. 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。

16. 深部子宮内膜症を有する不妊症例に対する腹腔鏡手術(銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

不妊治療目的に腹腔鏡下子宮内膜除去術を施行した症例において、深部子宮内膜症を有した症例の周術期合併症と妊娠率を調査した。2013年1月から2016年8月の期間に、不妊治療目的に子宮内膜症除去術を施行した際に深部子宮内膜症を認め、術後観察期間が6か月以上の13例を対象とした。深部子宮内膜症切除は、直腸側腔を展開して尿管を剥離し、腸管を剥離してダグラス窩を解放し内膜症組織と思われる結合組織を切除した。r-ASRM 分類、Endometriosis Fertility Index (EFI) で分類し、子宮内膜症の重症度と妊娠との

関連を調査した。子宮内膜症性嚢胞は両側性が12例、片側性が1例、全例に卵巣嚢腫核出術と付属器周囲癒着剥離術、深部内膜症切除術を施行した。r-ASRM分類は全例IV期、score値の中央値は85.2点(52~122点)と高く、EFI中央値は3.3点(1~6点)と低かった。腸管や尿管損傷などの周術期合併症は認めなかった。7例(58.3%)に妊娠成立し6例が生児獲得した。妊娠例(n=7)と非妊娠例(n=6)を比較すると、平均年齢(33.9 vs. 32.9歳)、不妊期間(4.3 vs. 3.8年)、AMH値(1.73 vs. 2.56)、r-ASRM score(85.3 vs. 85点)、EFI(3.3 vs. 4点)に有意差を認めなかった。IVFは妊娠例の6例(86%)、非妊娠例の2例(33%)に施行され、平均採卵数は有意に妊娠例で多かった(5.7 vs. 3個、 $p = 0.04$)。また術後不妊治療期間は非妊娠例で有意に長く(10.1 vs. 21.3か月、 $p = 0.005$)、妊娠例では早期にIVFを施行し妊娠している一方で、非妊娠例は一般不妊治療で治療が長期化していた。不妊治療目的に深部内膜症手術を施行した症例において、妊娠例と非妊娠例の子宮内膜症重症度に大きな差はないが、IVFを早期に施行し多くの胚を得られた症例が妊娠例に多く認めた。挙児希望症例においては深部内膜症を外科的に切除できたとしても積極的なIVFの導入が必要である。

17. 卵管妊娠に対する腹腔鏡下卵管温存術の妊娠転機について(新垣精久, 銘苅桂子, 仲田みゆき, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一)

当院での管妊娠に対する腹腔鏡下卵管温存術の術後卵管疎通性及び妊娠転機について検討した。2012年6月から2016年12月までに卵管妊娠と診断し、手術療法を選択した43症例の臨床的背景や、術後の子宮卵管造影検査所見、妊娠転機について後方視的に検討した。43例のうち、卵管温存術は26例(61%)、卵管摘出術は15例(35%)、ミルキングのみでの排出は2例(5%)であった。卵管温存術を行った26例のうち、HSGは7例(27%)に行われ、患側の疎通性を認めたのは3例(43%)であった。また、26例のうちで現在もfollowできているのは9例(35%)で、うち7例(27%)は妊娠成立していた。7例のうち、タイミング療法での妊娠は4例(57%)であり、IVF-ET妊娠が3例(43%)であった。反

復した卵管妊娠(同側)を1例に認めた。

PEP(persistent ectopic pregnancy)は2例(7.6%)に認められたが、MTX単回投与でhCGの陰転化を確認できた。一方、卵管摘出術を行った15例のうち、現在もfollowできているのは4例で、うち自然妊娠は3例に認めた。卵管温存術後は、その妊孕性がどの程度保たれているのかの評価が必要であるが、当院ではHSG施行率が低い点、患側卵管の疎通率が低い点が問題点として挙げられる。妊孕性温存評価のためにHSGを積極的に行うこと、卵管疎通率向上のための卵管温存術適応の評価、術式検討が必要である。

18. 婦人科腫瘍専門医修練医が内視鏡技術認定医を目指す際の問題点について(下地裕子, 銘苅桂子, 仲田みゆき, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一)

近年、婦人科腫瘍領域において腹腔鏡手術の適応は拡大してきており、婦人科腫瘍専門医を目指す者にとっても腹腔鏡手術の技術の習得は必要不可欠である。しかし、地方大学病院において婦人科腫瘍と腹腔鏡手術の研修を両立させることは、マンパワーの不足、限られた症例数といった面で困難な現状がある。地方大学病院において、婦人科腫瘍専門医を目指す者が内視鏡技術認定医を取得するための問題点を検討した。平成28年1月~平成28年12月の期間で、婦人科担当医が腹腔鏡手術を執刀した数、内視鏡手術関連の論文数、トレーニングの現状について調査した。トレーニング方法はドライボックスにて4段階のステップアップ方式とし、助手として卵巣嚢腫核出術5例を経験した後、卵巣嚢腫核出術を執刀する流れとしている。診療は婦人科腫瘍、周産期、生殖内分泌の3グループに分かれ、各サブスペシャリティ修練医は各グループに所属し修練を積んでいる。不妊症に関連した腹腔鏡手術は主に生殖内分泌グループが担当するが、良性卵巣腫瘍、子宮体癌手術は婦人科腫瘍グループが主治医となり、その技術レベルに応じて執刀を行う。対象期間における婦人科腫瘍手術は207件であり(広汎子宮全摘術23例、子宮体癌手術49例、卵巣癌手術33例)、腹腔鏡手術件数は84件であった。対象期間における5人の婦人科専門医修練医が執刀した手術件数は15件、助手に入った手術件数は11件であった。また、腹腔鏡関連で婦人

科専門医修練医が行った学会発表は1つであり、論文はなかった。その原因として、悪性腫瘍患者の治療が優先される状況下で、良性腫瘍患者を受け持つモチベーションの低下、トレーニング不足により技術が未熟なこと、5人の婦人科専門医修練医への腹腔鏡手術症例の分散といった点が挙げられた。結論として、内視鏡技術認定医を目指す意向を明確にし、少ない症例でも技術の向上を得られるようドライボックスでのトレーニングを習慣化すること、技術内視鏡技術認定医の要件を意識しながら発表や論文執筆を行うことが必要である。

19. アッシャーマン症候群患者に術後癒着防止法としてシリコンプレート一時留置に関する研究

(宮城真帆, 銘苅桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

アッシャーマン症候群などの子宮腔癒着症は着床障害の原因となり、不妊、不育症をきたす。原因は子宮内膜の損傷によるものとされ、内訳としては子宮内膜搔爬が最も多く、1回の子宮内膜搔爬術で発症する確率は16%といわれており、搔爬術の回数が増えるにつれてその確率は上昇する。高度の子宮腔癒着を認める場合は子宮性無月経を引き起こすため、挙児希望がある場合は子宮鏡下の癒着剥離術の適応となる。しかしながら、子宮鏡下癒着剥離術後は再癒着率が高く、高度の癒着であった場合の術後再癒着率は62.5%であるとの報告がある。また、高度の癒着に限らず、アッシャーマン症候群全体の癒着剥離術後の再癒着率は27.2%とされている。これまで、術後の癒着防止として一般的には子宮内への子宮内避妊器具 (IUD: intrauterine device) の留置が行われているが、その効果は十分ではない。医療用シリコンプレートは耳鼻科領域で鼓室形成術の際に癒着防止目的に使用されており、それらを子宮内へ一時留置することで癒着防止が可能であったとの報告があり、その有用性が示唆されている。当院を受診したアッシャーマン症候群の症例に対して、再癒着防止法としてシリコンプレートの子宮内一時留置を行う臨床研究を開始し、症例を重ねて検討中である。

III. 産科・周産期医学

1. 妊娠中または産後1か月以内に悪性腫瘍と診断された症例の臨床病理学的検討(仲田みゆき, 屋宜久子, 塚本知紗子, 知念行子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

悪性腫瘍診療の進歩と妊産婦高齢化に伴い、悪性腫瘍合併妊娠の増加が予想されるが、その診療上の特色は未だ不明な点が多い。悪性腫瘍合併妊娠の診療特色を明らかにするため、当科で管理した悪性腫瘍合併妊娠例について検討した。妊娠中または産後1か月以内に悪性腫瘍と診断され当院で妊娠・分娩管理を行った13例を対象とし悪性腫瘍診断名、診断時期、治療内容と治療時期、分娩週数、出生体重、予後に関して臨床的特徴を検討した。妊娠予後に関して、流産例は3例で、うち2例は治療のための人工妊娠中絶例であった。早産例は6例で、うち4例は治療のための妊娠中断例であった。生児獲得率は10/13例(76.9%)で、児の先天異常を合併した例はなかった。妊娠中に治療を行った例は4例で、全て手術療法が施行され、全例が生児を得ていた。母体は全例生存しており、全生存期間の中央値は44か月であった。悪性腫瘍合併妊娠の治療法は多彩であり、妊娠中断のため早産率も高い。母児の予後向上には腫瘍医、産科医、新生児科医を含む多職種が連携し治療にあたることが重要である。

2. 胎児発育不全を伴い死産となった巨大絨毛膜下血腫 (Breus' mole) (古波蔵美幸, 金城忠嗣, 木全奈津子, 金嶺ちひろ, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 正本仁, 青木陽一)

超音波検査で胎盤肥厚を認めた場合、常位胎盤早期剥離や巨大胎盤等が考えられる。今回我々は胎児発育不全 (Fetal growth restriction: FGR) を伴い死産となった巨大絨毛膜下血腫の症例を経験した。症例は17歳、初産婦。自然妊娠成立し、近医で妊娠管理されていた。妊娠21週3日の妊婦健診で著明なFGR、羊水過少および胎盤肥厚を指摘され、妊娠21週6日に紹介となった。経腹超音波検査では著明な胎盤肥厚を認めた。児は著明なFGRであり、羊水はほとんど認めなかった。精査目的に入院管理としたが、入院2日目に陣痛発来

し死産となった。児は 138g, 性別不明で耳介低位以外に明らかな外表奇形は認めなかった。胎盤の肉眼的所見および病理所見から Breus' mole と診断し, FGR や羊水過少の原因と考えられた。超音波検査で胎盤肥厚を認めた際にはハイリスク因子と認識することが重要であり, 今後, 胎盤病理検査と画像検査を組み合わせることで病態把握に努める必要がある。

3. 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, 附着胎盤が 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 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。

4. 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, 新田迅, 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。

5. 初産婦経膈分娩時の疼痛・不安に対する音楽療法の

ランダム化比較試験(新田迅, 金城忠嗣, 金城唯, 屋良奈七, 兼島いとみ, 西平久美子, 正本仁, 青木陽一)

経膈分娩の経過において、妊婦、特に初産婦は分娩進行に伴い、陣痛による痛みや分娩に対する不安の増強を経験し、それは産婦と新生児の両者に悪影響を与える可能性がある。初産婦の約60%が、極めて厳しい痛みを経験し、その約半数は、鎮痛薬における痛みの軽減に満足していないと報告されている。分娩時の疼痛・不安の予防と制御に関して、多くの女性は薬剤や侵襲的な方法を回避したいと思っているため、音楽療法による疼痛管理は受け入れやすく、様々な疾患において研究されてきた。音楽療法の心理的効果は、心拍数や呼吸数および代謝を低下させるリラクゼーションにある。また、ストレスホルモンを減少させ、バイタルサインを安定化することで身体所見を改善できるとされる。これまで、分娩時の不安や痛みにおける音楽の影響を分析したいくつかの研究があり、音楽は不安を軽減し、分娩中に産婦の忍耐力を向上させることが報告されている。しかし、音楽が分娩時の疼痛緩和や不安軽減に有効であるか否かについての十分な科学的根拠は乏しい。

分娩時の痛み・不安、血行動態、胎児・新生児パラメータ、さらに産後疼痛に対する音楽療法の効果を検証するランダム比較試験、介入試験(侵襲なし)を計画した。音楽療法による介入を行い、主要評価項目は、不安・疼痛のVASポイントで、副次評価項目としては、1)母体の収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、心拍数(HR) 2)胎児心拍数、胎動数、一過性頻脈 acceleration 数、Apgar スコア、NICU 入院の有無、分娩時出血量 3)母体の鎮痛剤使用として、現在症例の集積中である。

6. 子宮頸部円錐切除後妊娠における腔内細菌叢と流早産発生に関するマイクロバイーム解析(金城忠嗣, 新田迅, 金城唯, 屋良奈七, 兼島いとみ, 西平久美子, 正本仁, 青木陽一)

腔内マイクロバイームは、年齢、生殖状況、民族性、pH、および他の因子により影響を受け、生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている(Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざま

まに分類され、多様性があり、流早産(Hyman RW, et al. 2014)、婦人科感染、がん。およびがん患者(Chase D, et al. 2015)の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが、円切後の早産発生に何らかの影響を与えている可能性について探索したいと考えた。円錐切除後妊娠の流早産発生と腔内マイクロバイームの関連を調べ、正常腔内細菌叢の破綻が流早産発生への関与を明らかにすることを目的として、前方視的コホート研究を計画した。主要評価項目は腔内マイクロバイーム、副次評価項目は 1)流早産治療の有無 2)子宮頸管長(14週~22週) 3)腔分泌物顆粒球エラスターゼ値とした。現在症例登録に向け準備中である。

7. 沖縄県における早産発生のリスクファクターに関する多施設共同ケースコントロール研究(正本仁, 金城忠嗣, 新田迅, 金城唯, 屋良奈七, 兼島いとみ, 西平久美子, 青木陽一; 本研究は県立南部医療センター, 県立中部病院との共同研究である)

我が国における早産発生率については、特に児の未熟性が問題となる妊娠35週未満での早産率に関して、厚生労働省人口動態統計によると平成24年、25年、26年で各々2.85%、2.85%、2.82%となっている。一方で、沖縄県においては同期間の35週未満早産率は平成24年3.30%、25年3.32%、26年3.36%で、いずれも全国と比べて高率となっている。また高い早産率を反映して低出生体重児の出生も多く、平成25年度の母子保健の主なる統計によると全国の低体重児出生率が9.4%であるのに対し、沖縄県は11.4%で全国一高い率を示している。早産児や低出生体重児は出生後短期の神経、呼吸器障害等の合併症リスクが高いのに加え、近年は成人期の様々な合併症のリスク因子となっていることが指摘されており、これらの予防は沖縄県の母子保健医療上の重要な課題といえる。

早産発生のリスク因子としては、過去の研究から、妊娠中の下部性器感染、絨毛膜羊膜炎、歯周病、その他母体合併症、多胎妊娠、既往早産、羊水過少、羊水過多、妊娠前の痩せや妊娠中体重増加不良、妊娠中の喫煙、子宮奇形、前期破水、胎児の先天奇形、胎児発

育不全, low socioeconomic status, などが挙げられている。これらには, 地域により発生頻度が異なるもの, 生活環境や社会状況に影響されるものがあり, その地域の妊婦を対象とした解析が望まれ, 国内でも高知県における早産発生・早産予防に関する報告, 熊本県下一地域での介入による早産予防の報告などがある。出生率全国一として知られる一方で早産率の高いわが県において, 早産発生のリスク因子を明らかにし, それらを考慮した早産予防対策を確立することは重要である。

そこで, 沖縄県の妊婦において早産発生に関するリスク因子を明らかにする事を目的として, 2001年1月から2016年12月の期間に琉球大学医学部附属病院な

らびに共同研究施設にて, 妊娠22週以降に分娩した婦人における, 早産例と正期産例の背景を比較するケースコントロール研究を計画した。主要評価項目は, 両群における各リスク因子の発生頻度, 副次的評価項目は, 早産群における妊娠高血圧症候群の発生頻度, 早産群における絨毛羊膜炎の発生頻度とした。多施設共同研究で, 各施設が毎年日本産科婦人科学会に報告している周産期登録データベースの中から, 早産発生のリスク因子とされる項目を調査し, その発生頻度について正期産群と早産群の間で比較解析を行う。目標症例数が10,000例の研究であり, 有用な情報が期待できる。

B. 研究業績

著書

- BD17001: 銘苺桂子, 青木陽一: レシピプラス 妊娠期のマイナートラブルとくすり 村島温子, 後藤美賀子(編) 要点整理! 周産期母子の解剖生理学 P8-13 Vol.13 No.3 2017年 南山堂 (A)
- BD17002: 銘苺桂子: がん・生殖医療ハンドブック 妊孕性・生殖機能温存療法の実践ガイド 大須賀 穰, 鈴木直(編) CQ15 視床下部・下垂体への放射線照射が妊孕性・生殖機能に及ぼす影響は? P112-115 メディカ出版 2017年 (A)

原著

- OI17001: Sugiyama T, Mizuno M, Aoki Y, Sakurai M, Nishikawa T, Ueda E, Tajima K, Takeshima N. A single-arm study evaluating bevacizumab, cisplatin, and paclitaxel followed by single-agent bevacizumab in Japanese patients with advanced cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 47: 39-46, 2017. doi: 10.1093/jjco/hyw143. (A)
- OI17002: Iraha Y, Okada M, Iraha R, Azama K, Yamashiro T, Murayama S, Aoki Y. CT and MR Imaging of Gynecologic Emergencies. *RadioGraphics* 37: 1569-1586, 2017. doi: 10.1148/rg.2017160170. (A)
- OI17003: Futagami M, Yokoyama Y, Shimada M, Sato S, Miyagi E, Tozawa-Ono A, Suzuki N, Fujimura M, Aoki Y, Sagae S, Sugiyama T. Contributions of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) in improving the quality of life in women with gynecological malignancies. *Curr Oncol Rep* 19: 25, 2017. doi:10.1007/s11912-017-0580-y. (A)
- OI17004: Akamine K, Mekaru K, Heshiki C, Chinen Y, Kinjo T, Masamoto H, Aoki Y. Does (A)

- a vanishing twin affect perinatal outcome? J Pregnancy Child Health S1: 001, 2017.
- OI17005: Matsuo K, Shimada M, Aoki Y, Sakamoto M, Takeshima N, Fujiwara H, Matsumoto T, Mikami M, Sugiyama T. Comparable effectiveness of postoperative systemic chemotherapy versus radiotherapy for node-positive high-risk early-stage cervical cancer. *Int J Cancer* 141: 1042-1051, 2017. doi: 10.1002/ijc.30793. (A)
- OI17006: Kinjyo Y, Nagai Y, Toita T, Kudaka W, Ariga T, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Wakayama A, Ooyama T, Maemoto H, Heianna J, Aoki Y. Concurrent weekly cisplatin versus triweekly cisplatin with radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a retrospective analysis from a single institution. *Br J Radiol* 90: 20170241, 2017. doi: 10.1259/bjr.20170241. (A)
- OI17007: Takekuma M, Mori K, Iida T, Kurihara K, Saitou M, Tokunaga H, Kawana K, Ikeda M, Satoh T, Saito T, Miyagi E, Nagai Y, Furusawa A, Kawano Y, Kawano K, Tabata T, Ota Y, Hayase R, Mikami M, Sugiyama T. The concept of platinum sensitivity could be applied to recurrent cervical cancer: a multi-institutional retrospective study from the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 80: 679-705, 2017. doi: 10.1007/s00280-017-3402-x. (A)
- OI17008: Kozaki M, Sakuma S, Kudaka W, Kinjyo Y, Taira Y, Arakaki Y, Shimoji Y, Nakasone T, Nakamoto T, Wakayama A, Ooyama T, Aoki Y. Therapy-free interval has predictive and prognostic value in patients with recurrent cervical cancer following concurrent chemoradiotherapy. *Arch Gynecol Obstet* 296: 997-1003, 2017. DOI 10.1007/s0040-017-4520-8. (A)
- OI17009: Nagayama-Urasoe C, Umikawa M, Asato T, Nagai Y, Aoki Y, Kariya K. Evaluation of candidate therapies using a patient-derived cervical cancer xenograft model. *Ryukyu Med J* 36: 25-28, 2017. (A)
- OI17010: 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 FIGO stage I-III endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 38: 917-920, 2017. doi: 10.12892/ejgo3724. 2017 (A)
- OI17011: Kinjyo Y, Kudaka W, Toita T, Nakasone T, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Wakayama A, Nagai Y, Maemoto H, Hashimoto S, Ariga T, Heianna J, Aoki Y. Vesicovaginal/rectovaginal fistula formation and outcome of stage IVA carcinoma of the cervix with radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 38: 938-942, 2017. doi: 10.12892/ejgo3701. 2017 (A)
- OD17001: 内原知紗子, 大橋容子, 大村更紗, 泉有紀, 山下薫, 岩本真理子, 平田真由美, 井上格, 田村充利, 佐久本薫: 羊水検査所見と組織学的絨毛羊膜炎の検討. *沖縄産婦誌* 39: 11-16, 2017. (B)
- OD17002: 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: 向精神薬服用妊婦から出生した新生児の薬物離脱症 (B)

候群についての検討. 沖縄産婦誌 39: 43-47, 2017.

- OD17003: 銘苅桂子, 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: 沖縄県における若年がん患者に対する妊孕性温存療法の現状. 沖縄産婦誌 39: 61-66, 2017. (B)
- OD17004: 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: 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. 沖縄産婦誌 39: 73-79, 2017. (B)
- OD17005: 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. 沖縄産婦誌 39: 81-87, 2017. (B)
- OD17006: 木全奈津子, 久高亘, 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, 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. 沖縄産婦誌 39: 89-93, 2017. (B)

症例報告

- CI17001: Mekaru K, Oishi S, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Spontaneous regression of uterine arteriovenous malformations with conservative management. Case Rep Obstet Gynaecol 2017: 6437670, 2017. doi: 10.1155/2017/6437670. (A)
- CI17002: Nakasone T, Nagai Y, Arakaki Y, Kinjyo Y, Aoki Y. Gestational choriocarcinoma complicated by infective endocarditis during chemotherapy. Gynecol Oncol Rep 20:15-17, 2017. doi: 10.1016/j.gore.2017.02.002. (A)
- CI17003: Wakayama A, Matsumoto H, Aoyama H, Saio M, Kumagai A, Ooyama T, Inamine M, Aoki Y. Recurrent female adnexal tumor of probable wolffian origin treated by debulking surgeries, imatinib, and paclitaxel/carboplatin combination chemotherapy: A case report. Oncol Lett 13: 3403-3408, 2017 (A)
- CI17004: Wakayama A, Kudaka W, Nakasone T, Taira Y, Aoki Y. Secondary uterine carcinosarcoma after concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: Case reports. Gynecol Oncol Rep 21: 81-83, 2017. doi.org/10.1016/j.gore.2017.07.008 (A)
- CI17005: Nitta H, Taira Y, Kinjo T, Chinen Y, Masamoto H, Sanabe N, Goya H, Yoshida T, Sugibayashi R, Sumie M, Wada S, Sago H, Aoki Y. Fetal thoracoamniotic shunting in a case of congenital pulmonary airway malformations with hydrops fetalis. AJP Rep 7: e185-e187, 2017. doi: 10.1055/s-0037-1606830. (A)
- CI17006: Mekaru K, Oishi S, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Rectal injury by inserting a vaginal pipe for laparoscopic hysterectomy. ARC J Gynecol Obstet 2 (2): 15-17, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.20431/2456-0561.0202004> (A)
- CD17001: 金嶺ちひろ, 伊元さやか, 仲村理恵, 宮城真帆, 池宮城梢, 當間敬, 渡嘉敷みどり: 分娩経過中に子宮破裂をきたした1例. 沖縄産婦誌 39: 103-106, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001: Matsuo K, Shimada M, Aoki Y, Sakamoto M, Fujiwara H, Takeshima N, Matsumoto T, Mikami M, Sugiyama T. Comparison of adjuvant therapy for node-positive

- high-risk early-stage cervical cancer: Systemic chemotherapy versus pelvic irradiation. SGO Annual Meeting 2017. National Harbor, MD, USA. March 12-15, 2017.
- PI17002: Tamura R, Yoshihara K, Saito T, Ishimura R, Martínez-Ledesma E, Mori Y, Yamawaki K, Suda K, Ishiguro T, Aoki Y, Sato S, Itamochi H, Komatsu M, Verhaak RG, Enomoto T. The significance of activated PI3K/AKT pathway in FGFR3-TACC3 fusion positive cervical cancer. AACR annual meeting 2017 Washington D.C., USA. April 1-5, 2017.
- PI17003: Tamura R, Yoshihara K, Mori Y, Yamawaki K, Suda K, Ishiguro T, Aoki Y, Itamochi H, Enomoto T. Identification of therapeutically targetable FGFR-fusion genes in cervical cancer through RNA sequencing. The 69th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima April 14-16, 2017.
- PI17004: Mekar K, Oishi S, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. The efficacy of oocyte retrieval at small-sized follicles for poor responders with a high risk of cycle cancelation due to premature follicle rupture. The 7th Congress of ASPIRE, Kuala Lumpur, Malaysia, March 30-April 2, 2017.
- PI17005: Heshiki C, Mekar K, Shimoji Y, Oishi S, Aoki Y. Impact of dominant follicle diameter at oocyte retrieval on the treatment outcome. The 7th Congress of ASPIRE, Kuala Lumpur, Malaysia, March 30-April 2, 2017.
- PI17006: Lim S, Ochiai K, Aoki Y, Aoki D, Kamiura S, Lin H, Fujiwara Y, Cha SD, Kim JH, Kim BG, Hirashima Y, Fujiwara K, Kim YT, Kim SM, Chung HH, Chang TC, Kamura T, Takizawa K, Takeuchi M, Kang SB. A Randomized Phase III Trial of Cisplatin with or without S-1 in patients with FIGO IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Cancer: An Asian Study. ASCO Annual Meeting 2017. Chicago, IL, USA. June 2-6, 2017.
- PI17007: Mekar K, Miyagi M, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Polyunsaturated fatty acid concentration in human follicular fluid may affect fertilisation. The 33rd Annual meeting of ESHRE, Geneva, Switzerland. July 2-5, 2017.
- PI17008: Mekar K, Arakaki Y, Shimoji Y, Miyagi M, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Fertility after laparoscopic surgery for deep infiltrating endometriosis. 18th APAGE Annual Congress 2017 Okayama, Japan. September 7-9, 2017.
- PI17009: Arakaki Y, Kohagura M, Miyagi M, Heshiki C, Mekar K, Aoki Y. Pregnant outcome after laparoscopic tubal salpingotomy for tubal pregnancy. 18th APAGE Annual Congress 2017 Okayama, Japan. September 7-9, 2017.
- PI17010: Shimoji Y, Mekar K, Nakada M, Miyagi M, Heshiki C, Aoki Y. Problem in gynecologic oncologist's aim to become endoscopic technology certified doctor. 18th APAGE Annual Congress 2017 Okayama, Japan. September 7-9, 2017.
- PI17011: Heshiki C, Mekar K, Shimoji Y, Arakaki Y, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y. A case report of Cesarean scar pregnancy: Implanted in lower uterine segment with development of placenta into Cesarean scar. 18th APAGE Annual Congress 2017

Okayama, Japan. September 7-9, 2017.

- PI17012: Miyagi M, Mekaru K, Nakada M, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. A case report of an indwelling silicon plate for preventing adhesions after Hysteroscopic adhesiolysis in an infertile patient with Asherman's syndrome. 18th APAGE Annual Congress 2017 Okayama, Japan. September 7-9, 2017.
- PI17013: 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 FIGO stage I-III endometrial cancer. The 5th biennial meeting of ASGO, Tokyo, Japan. November 30-December 2, 2017.
- PI17014: Wakayama A, Kudaka W, Nakasone T, Taira Y, Aoki Y. Secondary uterine carcinosarcoma after concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: Case reports. The 5th biennial meeting of ASGO, Tokyo, Japan. November 30-December 2, 2017.
- PI17015: Taira Y, 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. The 5th biennial meeting of ASGO, Tokyo, Japan. November 30-December 2, 2017.
- PI17016: Shimoji Y, 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. The 5th biennial meeting of ASGO, Tokyo, Japan. November 30-December 2, 2017.
- PI17017: Nagai Y, Nakasone T, Arakaki Y, Kinjyo Y, Aoki Y. Gestational choriocarcinoma complicated by infective endocarditis during chemotherapy. The 5th biennial meeting of ASGO, Tokyo, Japan. November 30-December 2, 2017.
- PI17018: Kinjyo Y, Nagai Y, Toita T, Kudaka W, Ariga T, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Wakayama A, Ooyama T, Maemoto H, Heianna J, Aoki Y. Concurrent weekly cisplatin versus triweekly cisplatin with radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a retrospective analysis from a single institution. The 5th biennial meeting of ASGO, Tokyo, Japan. November 30-December 2, 2017.
- PI17019: Nakasone T, Iraha Y, Kinjyo Y, Taira Y, Nakamoto T, Wakayama A, Kudaka W, Aoki Y. Differentiation between stage I ovarian cancer and borderline epithelial ovarian tumor by apparent diffusion coefficient value. The 5th biennial meeting of ASGO, Tokyo, Japan. November 30-December 2, 2017.

国内学会発表

- PD17001: 久高亘 当院における婦人科術後血栓症予防について 沖縄県産婦人科学術講演会 宜野湾 平成 29 年 2 月 17 日
- PD17002: 平敷千晶 女性の健康と女性ホルモン 平成 28 年度 女性の健康集会 女性の健康ケアで活力アップ 女性ホルモンを知って美しく輝く更年期を 那覇 平成 29 年 2 月 25 日

- PD17003: 銘苺桂子 美しく年を重ねるための身体ケア 平成 28 年度 女性の健康集会 女性の健康ケアで活力アップ 女性ホルモンを知って美しく輝く更年期を 那覇 平成 29 年 2 月 25 日
- PD17004: 金嶺ちひろ, 木全奈津子, 木崎三鶴, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 Cellular pseudosarcomatous fibroepithelial stromal polyp (FSP) 合併妊娠の一例 第 44 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 3 月 19 日
- PD17005: 木全奈津子, 金嶺ちひろ, 木崎三鶴, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 HELLP 症候群および肝梗塞を発症した SLE 合併妊娠の一例 第 44 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 3 月 19 日
- PD17006: 屋宜久子, 伊元さやか, 宮城真帆, 池宮城梢, 當間敬, 渡嘉敷みどり 腹膜播種性平滑筋症の一例 第 44 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 3 月 19 日
- PD17007: 平良祐介, 塚本知紗子, 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 進行・再発子宮頸癌に対するペバシズマブの使用経験 第 44 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 3 月 19 日
- PD17008: 塚本知紗子, 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 離島在住の婦人科がん患者に対する診療の現状と問題点 第 44 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 3 月 19 日
- PD17009: 大石杉子, 銘苺桂子, 本村朱里, 屋良奈七, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 大量出血を伴う卵管妊娠に対し腹腔鏡下手術を行った 4 例 第 44 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 3 月 19 日
- PD17010: 屋良奈七, 銘苺桂子, 本村朱里, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 卵管間質部妊娠に対し腹腔鏡下間質部線状切開術を施行した 2 例 第 44 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 3 月 19 日
- PD17011: 銘苺桂子, 本村朱里, 屋良奈七, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 深部子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術 第 44 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 3 月 19 日
- PD17012: 大石杉子, 銘苺桂子, 屋良奈七, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 正本仁, 青木陽一 当科における腹式広汎子宮頸部摘出術(Radical abdominal trachelectomy)施行後の妊孕性についての検討 第 69 回日本産科婦人科学会 広島 平成 29 年 4 月 14 日～16 日
- PD17013: 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 69 回日本産科婦人科学会 広島 平成 29 年 4 月 14 日～16 日
- PD17014: 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当院における胎盤ポリープ・胎盤遺残の検討 第 69 回日本産科婦人科学会 広島 平成 29 年 4 月 14 日～16 日
- PD17015: 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に関する検討 第 69 回日本産科婦人科学会 広島 平

成 29 年 4 月 14 日～16 日

- PD17016: 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 心停止に陥った羊水塞栓症を後遺症なく救命し得るために 第 69 回日本産科婦人科学会 広島 平成 29 年 4 月 14 日～16 日
- PD17017: 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 当科における高齢子宮頸癌患者の治療成績と問題点 第 69 回日本産科婦人科学会 広島 平成 29 年 4 月 14 日～16 日
- PD17018: 久高亘, 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, 長井裕, 青木陽一 同時化学放射線療法後の子宮頸癌遺残または再発例における化学療法の効果と安全性に関する検討 第 69 回日本産科婦人科学会 広島 平成 29 年 4 月 14 日～16 日
- PD17019: 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 MRI 拡散強調画像の ADC 値を用いた卵巣境界悪性腫瘍と悪性腫瘍の鑑別 第 69 回日本産科婦人科学会 広島 平成 29 年 4 月 14 日～16 日
- PD17020: 銘苺桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 安全な腹腔鏡下子宮筋腫核出術のための術前評価～子宮肉腫を除外する因子とは～ 第 69 回日本産科婦人科学会 広島 平成 29 年 4 月 14 日～16 日
- PD17021: 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 向精神薬, 抗てんかん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 69 回日本産科婦人科学会 広島 平成 29 年 4 月 14 日～16 日
- PD17022: 平良祐介 進行・再発子宮頸癌に対するベバシズマブの使用経験 アバスチン婦人科癌適正使用カンファランス 那覇 平成 29 年 5 月 19 日
- PD17023: 若山明彦 パネルディスカッション: ベバシズマブの適応基準・有害事象対策 アバスチン婦人科癌適正使用カンファランス 那覇 平成 29 年 5 月 19 日
- PD17024: 久高亘 パネルディスカッション: ベバシズマブの適応基準・有害事象対策 アバスチン婦人科癌適正使用カンファランス 那覇 平成 29 年 5 月 19 日
- PD17025: 平良祐介 *Rothia aeria* による卵巣卵管膿瘍をきたした 1 例 第 34 回日本産婦人科感染症学会 奈良 平成 29 年 5 月 20 日, 21 日
- PD17026: 久高亘, 塚本知紗子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一 ワークショップ: 増加する子宮頸癌 その問題点と対応 子宮頸部腺癌治療における問題点 第 74 回九州連合産科婦人科学会 佐賀 平成 29 年 6 月 3 日～4 日
- PD17027: 若山明彦, 塚本知紗子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 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 74 回九州連合産科婦人科学会 佐賀 平成 29 年 6 月 3 日～4 日
- PD17028: 平良祐介, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 塚本知紗子, 下地裕子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 若年子宮体癌に対する黄体ホルモンを用いた妊孕性温存治療の検討 第 74 回九州連合産科婦人科学会 佐賀 平成 29 年 6 月 3 日～4 日
- PD17029: 新垣精久, 下地裕子, 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 子宮体癌における手術部位感染症の検討 第 74 回九

州連合産科婦人科学会 佐賀 平成 29 年 6 月 3 日～4 日

- PD17030: 金嶺ちひろ, 木全奈津子, 小崎三鶴, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 両側肺低形成を伴う胎児横隔膜弛緩症の 1 例 第 74 回九州連合産科婦人科学会 佐賀 平成 29 年 6 月 3 日～4 日
- PD17031: 木全奈津子, 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 HELLP 症候群と多発性肝梗塞を発症した SLE 合併妊娠の一例 第 53 回日本周産期・新生児医学会 横浜 平成 29 年 7 月 16 日～18 日
- PD17032: 金城忠嗣, 金嶺ちひろ, 比村美代子, 小崎三鶴, 新田迅, 正本仁, 青木陽一 妊娠 14 週で治療した帝王切開瘢痕部妊娠 第 53 回日本周産期・新生児医学会 横浜 平成 29 年 7 月 16 日～18 日
- PD17033: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 凍結融解胚移植における EmbryoGlue 使用成績について 第 35 回日本受精着床学会 米子 平成 29 年 7 月 20, 21 日
- PD17034: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 融解後の回復培養時間が胚の選別に与える影響について 第 35 回日本受精着床学会 米子 平成 29 年 7 月 20, 21 日
- PD17035: 岩田卓, 青木陽一, 上浦祥司, 藤原康弘, 平嶋泰之, 藤原恵一, 嘉村敏治, 瀧澤憲, 竹内正弘, 落合和徳 IVB 期・再発子宮頸癌に対する S-1+CDDP 併用療法の第 III 相比較試験 第 59 回日本婦人科腫瘍学会 熊本 平成 29 年 7 月 28 日～30 日
- PD17036: 久高亘, 塚本知紗子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 長井裕, 青木陽一 当科における高齢者子宮体癌患者に対する治療の現状について 第 59 回日本婦人科腫瘍学会 熊本 平成 29 年 7 月 28 日～30 日
- PD17037: 平良祐介, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 塚本知紗子, 下地裕子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 若年子宮体癌に対する高用量 medroxyprogesterone acetate (MPA) を用いた妊孕性温存治療の検討 第 59 回日本婦人科腫瘍学会 熊本 平成 29 年 7 月 28 日～30 日
- PD17038: 下地裕子, 久高亘, 塚本知紗子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一, 松本裕文, 吉見直己 病理診断に苦慮した若年成熟奇形腫の一例 第 59 回日本婦人科腫瘍学会 熊本 平成 29 年 7 月 28 日～30 日
- PD17039: 銘苺桂子, 新垣精久, 下地裕子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 パネルディスカッション 深部内膜症 深部子宮内膜症を有する不妊症例に対する腹腔鏡手術 第 57 回日本産科婦人科内視鏡学会 岡山 平成 29 年 9 月 7～9 日
- PD17040: 新垣精久, 古波蔵美幸, 宮城真帆, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 卵管妊娠に対する腹腔鏡下卵管温存術の妊娠転帰について 第 57 回日本産科婦人科内視鏡学会 岡山 平成 29 年 9 月 7～9 日
- PD17041: 平敷千晶, 銘苺桂子, 下地裕子, 新垣精久, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一 子宮峡部に着床し胎盤が帝王切開瘢痕部へ発育した子宮峡部～帝王切開瘢痕部妊娠の一例 第 57 回日本産科婦人科内視鏡学会 岡山 平成 29 年 9 月 7～9 日
- PD17042: 下地裕子, 銘苺桂子, 仲田みゆき, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一 婦人科腫瘍専門医修練医が内視鏡技術認定医を目指す際の問題点について 第 57 回日本産科

婦人科内視鏡学会 岡山 平成 29 年 9 月 7～9 日

- PD17043: 宮城真帆, 銘苺桂子, 仲田みゆき, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 アッシャーマン症候群の不妊症患者における子宮内腔癒着防止法としてのシリコンプレート子宮内一時留置を行った一例 第 57 回日本産科婦人科内視鏡学会 岡山 平成 29 年 9 月 7～9 日
- PD17044: 青木陽一 琉球大学の子宮頸癌治療戦略 第 11 回千葉産婦人科臨床問題検討会 千葉 平成 29 年 9 月 21 日
- PD17045: 金城唯, 苺部誠子, 大城美哉, 稲嶺盛彦, 上里忠和, 吉秋研 インフルエンザ桿菌による骨盤内炎症性疾患から敗血症性ショックをきたした一例 第 45 回沖繩産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 9 月 23 日
- PD17046: 大山拓真, 金嶺ちひろ, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一 稀少部位子宮内膜症悪性転化の 1 例 第 45 回沖繩産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 9 月 23 日
- PD17047: 4 金嶺ちひろ, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一 子宮頸部円錐切除後の頸管狭窄発症のリスク因子について 第 45 回沖繩産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 9 月 23 日
- PD17048: 平良祐介, 金嶺ちひろ, 下地裕子, 新垣精久, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一 広汎子宮全摘術後の合併症に関する検討 第 45 回沖繩産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 9 月 23 日
- PD17049: 新垣精久, 金嶺ちひろ, 下地裕子, 平良祐介, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一 局所進行子宮頸部腺癌に対するシスプラチン・パクリタキセル併用の同時化学放射線療法の治療成績 第 45 回沖繩産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 9 月 23 日
- PD17050: 古波蔵美幸, 木全奈津子, 金嶺ちひろ, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 子宮内胎児発育遅延を伴い死産となった巨大絨毛膜下血腫(Breus' mole)の 1 例 第 45 回沖繩産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 9 月 23 日
- PD17051: 5 仲田みゆき, 屋宜久子, 塚本知紗子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科における悪性腫瘍合併妊娠例の検討 第 45 回沖繩産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 9 月 23 日
- PD17052: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 融解後の回復培養時間が胚の選別に与える影響について 第 45 回沖繩産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 9 月 23 日
- PD17053: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 凍結融解胚移植におけるEmbryoGlue使用成績について 第 45 回沖繩産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 9 月 23 日
- PD17054: 金城忠嗣 産婦人科診療ガイドライン伝達講習会 産科編 第 45 回沖繩産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 9 月 23 日
- PD17055: 平敷千晶 産婦人科診療ガイドライン伝達講習会 婦人科編 第 45 回沖繩産科婦人科学会 南風原 平成 29 年 9 月 23 日

- PD17056: 平良祐介, 金嶺ちひろ, 下地裕子, 新垣精久, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一 当科における精神疾患合併婦人科悪性腫瘍患者の検討 第55回日本癌治療学会 横浜 平成29年10月20日~22日
- PD17057: 下地裕子, 久高亘, 金嶺ちひろ, 新垣精久, 平良祐介, 若山明彦, 大山拓真, 青木陽一 播種性骨髄癌腫症を併発した婦人科腫瘍の2例 第55回日本癌治療学会 横浜 平成29年10月20日~22日
- PD17058: 吉原弘祐, 石黒竜也, 森裕太郎, 須田一暁, 山脇芳, 佐藤誠也, 板持広明, 青木陽一, 榎本隆之. 子宮頸癌における治療標的キナーゼ融合遺伝子の同定 第16回日本婦人科がん分子標的研究会 那覇 平成29年11月10日, 11日
- PD17059: 浦添千晶, 海川正人, 安里剛, 長井裕, 青木陽一, 苅谷研一 患者由来子宮頸癌異種移植 (PDX) モデルを用いた抗がん剤候補の検証と PDX より樹立した細胞株の評価 第16回日本婦人科がん分子標的研究会 那覇 平成29年11月10日, 11日
- PD17060: 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 卵胞液中の多価不飽和脂肪酸濃度と胚発生の関連について 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PD17061: 平敷千晶, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一 甲状腺機能異常を有する症例における IVF-ET の治療成績 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PD17062: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一 メチオニン代謝がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PD17063: 宮城真帆, 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 アッシュャーマン症候群の不孕症患者に対し子宮腔癒着防止法としてシリコンプレート子宮内一時留置を行った一例 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PD17064: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 融解後の回復培養時間が胚の選別に与える影響について 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PD17065: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 凍結融解胚移植周期におけるヒアルロン酸含有胚移植用培養液の使用成績について 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PD17066: 杉本潤, 金城忠嗣, 松波雅俊, 木村亮介, 青木陽一, 陣野吉廣, Schust Danny. 胎盤絨毛初代培養細胞の包括的遺伝子発現解析 第25回日本胎盤学会, 第35回日本絨毛性疾患研究会 長崎 平成29年11月24日, 25日
- PD17067: 新田迅, 仲田みゆき, 屋宜久子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 出生前に茎捻転が疑われた胎児卵巣嚢腫の1例 第124回沖縄県医師会医学会総会集会 南風原 平成29年12月10日

その他の刊行物

MI17001: Oishi S, Kudaka W, Toita T, Ariga T, Aoki Y. Stage IVB Cervical Cancer: performance status and pretreatment WBC count are significant negative prognostic factors. Atlas Sci
http://atlasofscience.org/stage-ivb-cervical-cancer-performance-status-and-pretreatment-wbc-count-are-significant-negative-prognostic-factors/#more-19107 2017.2.2

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

当該講座ではウイルスや細菌といった感染病原体を一つの研究ツールとし、「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」に共通の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、悪性腫瘍の発症予防・治療薬や抗ウイルス薬の開発に取り組んでいる。それら候補薬の中には、低分子化合物に加えて、沖縄県産の天然資源も含まれており、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、発がんや多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、トランスフォーマーを誘導後、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。転写因子 NF- κ B や AP-1 は ATL の発症や進展に重要な細胞内シグナル分子であり、核内で転写因子結合配列をそのプロモーター領域に含む遺伝子の発現を制御している。インポーチン (IMP) α/β は二量体を形成し、転写因子の核移行に関与する因子である。HTLV-1 感染 T 細胞株では IMP β 1 の発現が亢進しており、健康人末梢血単核球に HTLV-1 を感染させると、その発現が増強した。IMP β 1

遺伝子のノックダウンは細胞増殖を抑制し、*c-myc* や *cyclin D1/C2* の発現を阻害した。IMP β 1 阻害剤インポーチンや IMP α/β 1 阻害剤イベルメクチンは、NF- κ B や AP-1 の核移行を阻害し、標的遺伝子である細胞周期関連タンパク質 (*cyclin D1/D2/E*, *CDK2/4/6*, *c-Myc*) やアポトーシス阻害タンパク質 (*survivin*, *c-IAP1/2*, *XIAP*, *Bcl-xL*) の発現を抑制した。その結果、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。さらに ATL モデルマウスでもイベルメクチンの抗 ATL 効果が認められた。IMP が ATL の新規治療標的分子であることが明らかとなり、ATL で合併の見られる糞線虫症の治療薬イベルメクチンが直接的な抗腫瘍効果を有するという重要な事実が確認できた (第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会・第 76 回日本癌学会学術総会・第 79 回日本血液学会学術集会発表、論文準備中)。

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 の発現及びアポトーシス阻害タンパク質 XIAP や Mcl-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* 99: 495-504, 2017)。

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 感染は健康人末梢血単核球に 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, Mcl-1 の発現低下や Bak の発現上昇が確認された。マイクロアレイ解析の結果、HI-TOPK-032 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、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 モデルマウスにおいて、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を期待された (Ishikawa et al. *Int J Oncol* 53: 801-814, 2018)。

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ており、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

リンパ球と高内皮細静脈の 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

ATLやBL、HLに加えて、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)も含めて白血病・悪性リンパ腫の発症予防法や治療薬の開発を行っている。

前述したPBK/TOPKは、HLやPEL細胞株でも発現やリン酸化が亢進しており、CDK1/cyclin B1の発現も増強していた。HI-TOPK-032はHTLV-1感染T細胞株で認められたように、HL細胞株やPEL細胞株のPI3K-AKT、NF- κ B、AP-1、IFNシグナルに作用し、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。PELモデルマウスでもHI-TOPK-032は抗腫瘍効果を認めた(第76回日本癌学会学術総会・第65回日本ウイルス学会学術集会発表)。

シグナル伝達阻害剤は単剤での使用は限局的であるが、2剤の併用は殺細胞効果の相乗作用をもたらす。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、PI3K/mTOR二重阻害剤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/EやCDK2/4の発現を阻害し、G1期での細胞周期を停止した。ATLのモデルマウスでも抗ATL効果を発揮し、ATL治療薬として有望である(Ishikawa et al. *Oncol Lett* 15: 5311-5317, 2018)。

また、チロシンキナーゼSYK/JAK二重阻害剤cerdulatinibの抗ATL効果や抗HL効果、抗PEL効果についても検証中である。HTLV-1感染T細胞株において、SYKやJAKの単独阻害剤は併用による殺細胞効果の相乗作用を認め、単独阻害剤と比べてcerdulatinibは、より強い細胞毒性を示した。Cerdulatinibは細胞周期を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JAK-STAT、NF- κ B、AP-1、ERK、AKT活性を抑制し、CDK1やcyclin B1、Bcl-xLやsurvivin、XIAP、c-FLIP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(Ishikawa et al. *Int J Oncol* 53: 1681-1690, 2018)。

PI3K/ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の二重阻害剤CUDC-907についても抗ATL効果や抗PEL効果を検証中である。HTLV-1感染T細胞株において、PI3K阻害剤とHDAC阻害剤の併用は相乗的な殺細胞効果を示し、CUDC-907はPI3KやHDAC阻害剤の単剤使用よりも強い細胞傷害活性を示した。CUDC-907はHDAC阻害の結果、HSP90を不活化し、さらにPI3Kを阻害することでAKT、NF- κ B、AP-1シグナルを強く抑制した。その結果、アポトーシス阻害タンパク質(Bcl-xL、XIAP、survivin、c-IAP1/2)や細胞周期関連タンパク質(cyclin D1/D2、CDK4/6、c-Myc)の発現を抑制し、アポトーシス誘導タンパク質(Bax、Bak)の発現を増強した。最終的には細胞周期を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65回日本ウイルス学会学術集会発表)。

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。しかしながら、確立された発症予防法はない。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サンチンエステル、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)や紅藻抽出物に選択的な抗ATL効果や抗PEL効果を見出し、細胞生存シグナルに及ぼす影響を解析している。ブテインはHTLV-1感染T細胞株のNF- κ B、AP-1、AKTシグナルやHSP90を阻害し、G1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。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)。フコイダンの抗 PEL 効果に関しては、in vivo では消化管での吸収に優れたナノ化フコイタンより高分子のフコイタンの方が強い抗腫瘍効果を示した。フコイタンは 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 (Ishikawa et al. *Oncol Rep* 38: 3197-3204, 2017)。また、ミリン科アガーディエラ属紅藻抽出物については、水抽出物の方が熱水抽出物やサーモライシン加水分解物より抗 ATL 効果が強く、抽出物中の何らかのタンパク質が、抗腫瘍作用を有すると考えている。

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、PI3K-mTOR 二重阻害剤 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

- BI17001: Senba M, Mori N. Challenge to the threat of invisible transmission: Global health security for the control of emerging infectious disease outbreaks. In: Liang Z, Zhang B, editors. *Medicine Research Summaries*, Vol. 19. New York: Nova Science Publishers: 281-282, 2017. (A)

原著

- OI17001: Ishikawa C, Mori N. *In vitro* and *in vivo* anti-primary effusion lymphoma activities of fucoidan extracted from *Cladosiphon okamuranus* Tokida. *Oncol Rep* (A)

38: 3197-3204, 2017.

OI17002: Ishikawa C, Senba M, Hashimoto T, Imaizumi A, Mori N. Expression and significance of Pim-3 kinase in adult T-cell leukemia. *Eur J Haematol* 99: 495-504, 2017. (A)

OI17003: Ishikawa C, Senba M, Mori N. Butein inhibits NF- κ B, AP-1 and Akt activation in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Oncol* 51: 633-643, 2017. (A)

国内学会発表

PD17001: 森直樹, 石川千恵: インポートチンを標的とした ATL 治療戦略. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会: 85, 2017.

PD17002: Mori N, Ishikawa C. PBK, a serine-threonine kinase, as a therapeutic target for Hodgkin's lymphoma. The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM: 171, 2017.

PD17003: Ishikawa C, Mori N. Importin as a therapeutic target for ATL. The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM: 202, 2017.

PD17004: Mori N, Ishikawa C. Targeting importins for therapy in adult T-cell leukemia. 第 79 回日本血液学会学術集会プログラム・抄録集 臨床血液 58: 547, 2017.

PD17005: Mori N, Ishikawa C. Anti-ATL activity of dual PI3K and HDAC inhibitor CUDC-907. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology 2017 Osaka-Program and Abstract Book-: 237, 2017.

PD17006: Ishikawa C, Mori N. PBK is a therapeutic target for KSHV-related primary effusion lymphoma. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology 2017 Osaka-Program and Abstract Book-: 290, 2017.

[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, 岩下華子)

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壤があるため、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(genomic 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。

3. 沖縄県の都市河川におけるビブリオの分離および解析に関する研究(山城 哲, 比嘉直美, 岩下華子)

1980年に沖縄本島南部の都市河川の汚泥および河川水から *Vibrio cholerae* O1 生物型 El Tor 血清型イナバが分離された。これらの河川分離コレラ菌を Syncase 培地で 37°C で 20 時間振とう培養し、培養上清中のコレラ毒素 (CT) を抗 CT 感作ラテックスの逆受け凝集反応 (RPLA) 法およびウサギ結紮腸管法による De-test で検出を試みたが全て陰性で、ウサギ小腸粘膜への付着も見られなかったため、非病原性コレラ菌とされた。河川分離コレラ菌株 12 株中 5 株を選定して Illumina 社次世代型シーケンサー (NGS) にて全ゲノム配列を決定し、様々な地域で分離された *V. cholerae* 臨床由来および環境由来株のゲノム情報と合わせて合計 199 情報とし、それを用いてコア遺伝子 SNPs に基づく系統樹を作成して河川分離コレラ菌株の遺伝的背景を推定した。また、当講座で開発した AKI-SW 法を用いて同株の CT 産生性を検討し、RPLA 法, western blotting 法, RT-PCR 法で解析した。NGS で解析した河川分離コレラ菌株 5 株中 2 株 (AJ01, AJ3) は *ctxAB* 遺伝子を含む CTX-1 領域を有し、El Tor タイプ *tcpA* を有していた。同 2 株は系統樹解析の結果第 7 次コレラパンデミック wave1 株と同じグループに分類された。

4. 様々なコレラ菌株が保有する VSPII 領域および新奇的な genomic island (GI) 領域の、ゲノム挿入配列との関連に関する解析(山城 哲)

これまで第 7 次パンデミックコレラ菌株は普遍的に病原因子 VSP-II を保有するとされていたが、本研究により、保有率が 86% である事が解明された。第 7 次パンデミック初期の wave1, および wave2 株は典型的

VSP-II を保有していたが、wave3 コレラ菌においては短駆型 VSP-II に置き換わった事が確認された。これより短駆型 VSP-II を持つ *V. cholerae* 株は、標準型 VSP-II を持つ株に比べて生存に有利である可能性が示唆された。新奇な GI は VSP-II と共存する事が少ない事より、類似の機能を担う可能性が示唆された。本研究において 6 種類の新奇 *attL* 様配列を報告したが、第 7 次コレラパンデミック株においては、新奇の 13-bp *attL* 様配列を持つ 86% が VSP-II 欠落株であったことを鑑みると、同配列は *V. cholerae* にとって VSP-II の保持に不利に働く可能性が示唆された。

5. 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)

病原性レプトスピラは野生動物(ネズミ、イノシシなど)、家畜(ウシ、ウマ、ブタなど)、ペット(イヌ)などに病原性を示すほか、これらの動物は保菌動物となって腎臓に保菌し、尿中に菌が排出される。ヒトは、保菌動物の尿、または尿で汚染された水や土壤に接触することにより感染する。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。

病原性レプトスピラには 200 以上の血清型が存在し、未だに診断が困難である。現在行われているレプトスピラ症の確定診断法は、血清診断法、病原体の分離、DNA の検出等であり、いずれの方法でも結果が得られるまでに時間が要すること、簡便ではないことが欠点である。沖縄県のレプトスピラ症に関する医療現場ニーズとして、迅速診断キットの開発が期待されている。

細菌学講座では、レプトスピラの持続感染に関与している細菌因子と宿主因子を同定し、予防に有用な抗原となりうるかを評価することを一つの目的としている。また、レプトスピラ尿中抗原を検出する迅速診断法の開発を目指している。さらに、琉球大学の時空間ゲノミクス研究チームの支援を受け沖縄県におけるレプトスピラの環境 DNA の調査を行っている。

6. 下痢原性原虫の簡便な検出法に関する研究(岩下華子)

本研究は、ベトナムの農村コミュニティを基盤とした下痢症のコホート調査において回収した便サンプル(人と家畜)を用い、本調査地に存在する重要な下痢原性原虫を取りこぼしなく検出する方法を確立することを目的とした。特異性が高く、簡便かつ短時間で野外でも実施可能な原虫検査方法を構築し、機材が充分にないベトナム農村地帯のフィールドにおいても、検査を積極的に行えるようにする。具体的には、糞便からの的確な DNA 抽出後 LAMP 法による原虫(特に *Giardia* spp. と *Cryptosporidium* spp.) の検出法を確立する。この検出結果により、現地でのより詳細な原虫の暴露状況を把握し、予防策を講じることができるようになる。また、ベトナムだけでなく、我が国の原虫性下痢症の予防にも役立つ情報が得られると期待される。

7. 細菌性バイオフィーム形成およびその防止に関する研究(平良啓之, 山城 哲)

整形外科講座と共同で、生体内デバイスに発生する細菌性バイオフィームの形成過程の詳細と、それを防止する研究を行っている。現在様々な基礎的知見が集積されつつある。

B. 研究業績

原著

OI17001: Daisuke Imamura, Masatomo Morita, Tsuyoshi Sekizuka, Tamaki Mizuno, Taichiro (A) Takemura, Tetsu Yamashiro, Goutam Chowdhury, Gururaja P Pazhani, Asish K Mukhopadhyay, Thandavarayan Ramamurthy, Shin-ichi Miyoshi, Makoto Kuroda, Sumio

Shinoda, Makoto Ohnishi. Comparative genome analysis of VSP-II and SNPs reveals heterogenic variation in contemporary strains of *Vibrio cholerae* O1 isolated from cholera patients in Kolkata, India. PLoS Negl Trop Dis 11: e0005386, 2017. DOI:10.1371/journal.pntd.0005386.

- OI17002: Takemura T, Murase K, Maruyama F, Luong TT, Ota A, Nakagawa I, Nguyen Dong Tu, Ngo Tu Cuong, Nguyen Thi Hang, Asako Tokizawa, Masatomo Morita, Makoto Ohnishi, Nguyen Binh Minh, Tetsu Yamashiro. Genetic diversity of environmental *Vibrio cholerae* O1 strains isolated in Northern Vietnam. Infect Genet Evol 54: 146-151, 2017. DOI:10.1016/j.meegid.2017.06.017. (A)
- OI17003: Noboru Nakasone, Naomi Higa, Claudia Toma, Yasunori Ogura, Toshihiko Suzuki, Tetsu Yamashiro. Epigallocatechin gallate inhibits the type III secretion system of gram negative enteropathogenic bacteria under model condition. FEMS Microbiol Lett 364, 2017. doi:10.1093/femsle/fnx111. (A)
- OI17004: Satomu OBANA, Kenta SHIMIZU*, Kumiko YOSHIMATSU, Futoshi HASEBE, Kozue HOTTA, Rie ISOZUMI, Hoa Thuy NGUYEN, Mai Quynh LE, Tetsu YAMASHIRO, Yoshimi TSUDA, Jiro ARIKAWA. Epizootiological study of rodent-borne hepatitis E virus HEV-C1 in small mammals in Hanoi, Vietnam. J Vet Med Sci 79: 76-81, 2017. DOI:10.1292/jvms.16-0355. (A)

国際学会発表

- PI17001: Tetsu Yamashiro. Community based cohort study on diarrheal diseases in an agricultural village in northern Vietnam. The 51st Annual Joint Panel Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections of US-Japan Cooperative Medical Science Program (UJCMSP) Panel. 2/9-10, 2017. Novotel Ambassador Seoul Gangnam Hotel (Seoul).
- PI17002: Claudia Toma, Nobuo Koizumi, Tatsuya Kakita, Hisako Kyan, Idam Hermawan1, Naomi Higa, Tetsu Yamashiro. Evaluation of a leptospiral enzyme for diagnosis of acute leptospirosis. 10th International Leptospirosis Society Conference. 11/27-12/1, 2017. Conference & Function Center (Palmerston North, New Zealand).

国内学会発表

- PD17001: 山城哲, 岩下華子, Huong Thi Thu Vu, 時沢亜佐子, Minh Binh Nguyen, Trang Van Nguyen, Thiem Dinh Vu, 竹村太地郎, Son anh Dao, Luu Duc Do: 北部ベトナム農村における下痢症疫学研究. 第90回日本細菌学会総会, 仙台国際センター(宮城県仙台市), 3/19-21, 2017.
- PD17002: Claudia Toma, 山口孝治, 比嘉直美, 松本亜里奈, 大倉信彦, 仲宗根昇, 鈴木俊彦, 山城哲: Interaction of virulent *Leptospira interrogans* with renal epithelial cells. 第90回日本細菌学会総会, 仙台国際センター(宮城県仙台市), 3/19-21, 2017.
- PD17003: 仲宗根昇, 比嘉直美, 山口孝治, トーマクラウディア, 山城哲: エピガロカテキンガレート(EGCG)による細菌 III 型分泌装置阻止機構の解明. 第90回日本細菌学会総会, 仙台国際センター(宮城県仙台市), 3/19-21, 2017.

- PD17004: トーマクラウディア, 山口孝治, 柿田徹也, 小泉信夫, 松本亜里奈, 仲宗根昇, 比嘉直美, 村上明一, 小林潤, 山城哲: レプトスピラ症の迅速診断法の開発. 第54回レプトスピラ・シンポジウム, 仙台, 3/22, 2015.
- PD17005: Tuan Hai Nguyen, Tho Duc Pham, Hanako Iwashita, Taichiro Takemura, Kouichi Morita, Naomi Higa, Tetsu Yamashiro: Structural analysis of VSP-II and relevant genetical islands of a wide variety of *Vibrio cholerae* strains. 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), 8/8, 2017.
- PD17006: Tho Duc Pham, Tuan Hai Nguyen, Hanako Iwashita, Taichiro Takemura, Kouichi Morita, Naomi Higa, Tetsu Yamashiro: Comparative genomic analysis of CTX phage region of *Vibrio cholerae* pathogenic strains isolated in Asia in 1946-1992. 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), 8/8, 2017.
- PD17007: 山城 哲: 特別講演 おきなわのコレラ, 世界のコレラ. 第70回日本細菌学会九州支部総会 市民公開講座, 那覇市ぶんかテンプス館(那覇市), 9/9, 2017.
- PD17008: Tuan Hai Nguyen, Tho Duc Pham, Naomi Higa, Hanako Iwashita, Taichiro Takemura, Kouichi Morita, Tetsu Yamashiro: Structural analysis of VSP-II region and relevant genetic islands of a wide variety of *Vibrio cholerae* strains. 第70回日本細菌学会九州支部総会, 那覇市ぶんかテンプス館(那覇市), 9/8-9, 2017.
- PD17009: 岩下華子, Nguyen Binh Minh, Vu Thi Thu Huong, Nguyen Van Trang, Vu Dinh Thieme, 時沢亜佐子, 竹村太地郎, 山城哲: ベトナムにおける急性下痢症入院患者の下痢症起因微生物について. 第70回日本細菌学会九州支部総会, 那覇市ぶんかテンプス館(那覇市), 9/8-9, 2017.
- PD17010: Tho Duc Pham, Tuan Hai Nguyen, Hanako Iwashita, Taichiro Takemura, Kouichi Morita, Tetsu Yamashiro: Comparative genomic analysis of CTX phage regions of *Vibrio cholerae* pathogenic strains isolated in wave 1 period of the 7th cholera pandemic. 第51回ビブリオシンポジウム(SoV51), 南の美ら花ホテルミヤヒラ(石垣市, 沖縄), 10/20, 2017.
- PD17011: Claudia Toma, Takayoshi Yamaguchi, Naomi Higa, Arina Matsumoto, Nobuhiko Okura, Noboru Nakasone, Toshihiko Suzuki, Tetsu Yamashiro: Interaction of virulent *Leptospira interrogans* with renal epithelial cells. U of Ryukyus & OIST Joint Symposium 2017, OIST(Onna-son, Okinawa), 10/31, 2017.
- PD17012: Hanako Iwashita, Son Dao Anh, Tho Duc Pham, Tuan Hai Nguyen, Doan Hang, Pham Hong Quynh Anh, Vu Dinh Thiem, Taichiro Takemura, Tetsu Yamashiro: Current situation of Giardia infection among livestock and human in the agricultural area of Northern Vietnam. U of Ryukyus & OIST Joint Symposium 2017, OIST(Onna-son, Okinawa), 10/31, 2017.
- PD17013: Tuan Hai Nguyen, Tho Duc Pham, Naomi Higa, Hanako Iwashita, Taichiro Takemura, Kouichi Morita, Tetsu Yamashiro: Genetic analysis of VSP-I, VSP-II and relevant genetic islands of *Vibrio cholerae*. U of Ryukyus & OIST Joint Symposium 2017,

OIST(Onna-son, Okinawa), 10/31, 2017.

- PD17014: Tho Duc Pham, Tuan Hai Nguyen, Hanako Iwashita, Taichiro Takemura, Tetsu Yamashiro: Comparative genomic analysis of CTX phage region of *Vibrio cholerae* pathogenic strains isolated in Asia in 1956-1962. U of Ryukyus & OIST Joint Symposium 2017, OIST(Onna-son, Okinawa), 10/31, 2017.
- PD17015: 山城哲: 受賞講演, 日本熱帯医学会賞, アジアにおけるコレラ菌の分子疫学的解析. 第58回日本熱帯医学会大会, 東京大学本郷キャンパス(東京), 11/24, 2017.
- PD17016: 岩下華子, Dao Anh Son, 時沢亜沙子, Vu Dinh Thiem, Vu Thi Thu Huong, Tuan Hai Nguyen, 竹村太地郎, 山城 哲: ベトナム北部の農村地帯における下痢症の発生状況と環境要因との関連. 第58回日本熱帯医学会大会, 東京大学本郷キャンパス(東京), 11/24-26, 2017.
- PD17017: Tuan Hai Nguyen, Tho Duc Pham, Higa Naomi, Iwashita Hanako, Takemura Taichiro, Morita Kouichi, Yamashiro Tetsu. Molecular analysis of VSP-II, other genetic islands, and their attachment sites of *Vibrio cholerae* strains. 第58回日本熱帯医学会大会, 東京大学本郷キャンパス(東京), 11/24-26, 2017.

[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, 村上, 蔵下, 喜友名)

ワクチン効果の基盤である免疫記憶の構築には、記憶T細胞への分化と共に、記憶B細胞の分化誘導が必須であり、T細胞とB細胞の細胞間の時間経過ごとの統制のとれた情報伝達が重要である。そのためには免疫応答が効率よく起きる“場”が必要であり、その免疫応答の“場”を知ることがワクチン開発の重要な知見になると考える。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。

マラリア感染は直接、血管から血液中に侵入するため通常の免疫応答に見られる所属リンパ節が存在しない。

私たちの過去3年間のIFN γ -VENUS-BAC Tgマウス赤血球型マラリア感染実験の研究結果では、感染2週間後のIFN γ +の活性化T細胞は、主に脾臓に存在していた。これは、赤血球型マラリア感染の免疫応答の主戦場が脾臓であることを強く示唆している。

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どこで免疫応答が強く起きるか? また③どこで免疫記憶は維持されるかをニワトリのアルブミンとGFP蛍光タンパク質を強制発現させたマウスの赤血球型マラリアを用いて検証している。

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確立した。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、急務となってきている。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確立し、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に成功した。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. ラクダ科VHH抗体を利用した新規がん免疫療法(CAR-T細胞療法およびセラノスティクス)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、がん高発現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。

がん細胞には正常細胞と比べ高発現もしくは特異的に発現する分子が存在し、それらの分子を標的とした分子標的薬が特に注目されている。しかし、大きな課題はその高額な薬価である。当研究室では、安価に大量生産が可能な VHH 抗体を作製する技術を有し、既に HER2 や EGFR などのがん細胞特異的 VHH を作製している。近年、分子標的薬の登場とともに、診断・治療が同時に行える、効率的ながん治療であるセラノスティクス製剤の開発に大きな期待が寄せられて来た。セラノスティクス製剤を開発するためには、抗がん剤を効果的にがん患部に集積させるのと同時に画像診断可能なシグナルを持つことが必要とされる。そこで、がん患部に薬剤を集積させることを目的として抗がん VHH と細胞侵入性ペプチド(CPP)の利用し、がん細胞特異性と細胞侵入性を組み合わせ、抗がん物質を細胞内へと効果的に導入する分子の設計を試みている。

B. 研究業績

原著

- OI17001: Sunami H, Shimizu Y, Denda J, Yokota I, Yoshizawa T, Uechi Y, Nakasone H, Igarashi Y, Kishimoto H, Matsushita M. Modulation of surface stiffness and cell patterning on polymer films using micropatterns. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2017 May;7. doi: 10.1002/jbm.b.33905 (A)
- OI17002: Taniguchi T, Mannoor MK, Nonaka D, Toma H, Li C, Narita M, Vanisaveth V, Kano S, Takahashi M, Watanabe H. A unique subset of gamma delta T cells expands and produces IL-10 in falciparum malaria patients with naturally acquired immunity. *Front Microbiol* 8: 1288, 2017. (A)
- OD17001: 清水俊輝, 目取真興道, 澤口昭一, 當眞弘. 髄膜炎を併発し虫体の移動を網膜で観察できた眼トキソカラ症の 1 例. *あたらしい眼科* 34: 132-135, 2017. (C)

国内学会発表

- PD17001: 村上明一: フェージディスプレイ法を用いた医薬用分子の開発. 能動免疫療法シンポジウム, 東京, 2017 年 2 月 22 日.

- PD17002: 村上明一, 塚原成俊, 吉田麻衣子, 與那嶺周平, 岸本英博: VHH 提示ファージライブラリーからの製品化を見据えた抗体作製法. 第8回バイオメディカルインターフェース・ワークショップ, 宮古島, 2017年3月9日.
- PD17003: Murakami A, Yoshida M, Tsukahara N, Azuma T, Kishimoto H: Rapid isolation of valuable antibodies from VHH phage display library and in vitro antibody evolution. 第55回日本生物物理学会年会 2017年9月21日.
- PD17004: 當眞弘: 市民公開講座『沖縄の寄生虫病—今むかし』. (社) 沖縄県臨床検査技師会, 浦添, 2017年9月24日.
- PD17005: Murakami A, Yoshida M, Tsukahara N, Azuma T, Kishimoto H: Rapid in vitro evolution system of VHH antibodies by using target antigen specific CDR3 and natural alpaca CDR1-2 regions. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 2017年12月6日.
- PD17006: Odo Y, Yoshida M, Tsukahara N, Murakami A, Kishimoto H: Selection of alpaca mAbs specific for PD-L1/L2 for the novel immunotherapy with antagonistic decoy receptor expressed T cells. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 2017年12月6日.
- PD17007: Kawazuma K, Yoshida M, Tsukahara N, Murakami A, Kishimoto H: Isolation of alpaca VHH mAbs specific for tumor antigens for applications of CAR-T cell immunotherapy. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 2017年12月6日.
- PD17008: Yonamine S, Odo Y, Kawazuma K, Yoshida M, Tsukahara N, Murakami A, Kishimoto H: Rapid isolation of tumor antigen specific antibodies from VHH phage display library for cancer immunotherapy. 第46回日本免疫学会学術集会, 仙台, 2017年12月13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年ほどで肺転移を起し死亡する。

頭部血管肉腫の発症頻度は他県や海外では0.02-0.04人/105/年ほどと計算されるが、沖縄では5倍の0.22人/105/年の発症がある。1987年から2017年までの31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91例について、臨床症状・治療方法・予後についての検討を行った。91名の平均生存期間は430日で、5年を超えて生存する患者がわずかながら存在し、予後改善に寄与する因子について検討を行っている。

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。

これまでに腫瘍組織9検体について次世代シーケンサを用いたトランスクリプトーム解析、変異解析を行っている。カポジ肉腫の腫瘍形成に強く関連するドライバー遺伝子変異や腫瘍特異抗原の同定を試みている。

3. 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。

4. 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，ピ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。

我々はペラグラ患者の皮膚病変部組織を用いて，病変部の皮膚でランゲルハンス細胞が消失していることを明らかにした。現在，ペラグラ，亜鉛欠乏症，ピオチン欠乏症のそれぞれのモデルマウスを作成し，マイクロアレイを用いて病変部皮膚におけるランゲル細胞の減少，消失に関与する樹状細胞，ケモカインの解析を行っている。

5. アタマジラミ医師主導治験

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が報告され，本邦においても抵抗性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抵抗性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，抵抗性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，ピレスロイド抵抗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，国立感染症研究所との共同で米国では処方薬であるSklice lotionについて医師主導治験を行い，抵抗性アタマジラミに対する有効性と安全性を確認した。また，新規薬剤について製薬会社と共同で臨床試験を行い，有効性と安全性を確認した。現在，製薬会社が上市に向けて準備中である。

6. 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・遺伝子学的解析を行い，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。これまでリアルタイム 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。また次世代シーケンス，マイクロアレイを用いた皮膚組織の遺伝子発現解析では，プロスタグランジン関連遺伝子の発現の変動がみられており，本疾患の疼痛の機序との関連が考えられる。

7. ヒト・類人猿・霊長類・齧歯類の比較による，ヒトの皮膚の進化と特殊性

哺乳動物の皮膚は，表皮・真皮・皮下脂肪織の3層構造を持ち，外界の温度・乾燥や物理刺激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が求められる。このため，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。秒単位の止血から始まり，時に数ヶ月単位となる再上皮化に至るまでの過程を「創傷治癒」という。ヒトの皮膚の創傷治癒に要する時間は，年齢や受傷部位，合併症などに多少とも影響をうける。临床上問題となるのは，寝たきりの高齢者に発生する褥瘡や糖尿病患者の四肢末端に生じた難治性潰瘍である。いずれも治療は容易ではなく患者のQOLを大幅に低下させる。

創傷治癒研究の多くは，モデル動物としてマウスを用いてなされてきた。しかし，マウス皮膚はヒトと構造が異なり，表皮は非常に菲薄であり脂肪組織も乏しい。さらに毛包の数はヒトよりも圧倒的に多く，汗腺はマウス皮膚には存在しない。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。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、創傷治癒や皮膚の機能の進化の研究には、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。

これまでに皮膚科教室ではアヌビスヒヒ・サイクスモンキー、ベルベットモンキーの旧世界サルを含め、各種の哺乳動物を対象として、治癒速度を検証する実験を行ってきた。

これら動物に比較し、ヒトの創傷治癒速度は霊長類や齧歯類と比較し6倍以上も遅いことがわかった。ヒト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。

ヒト以外の陸生哺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。

ヒトの皮膚の特殊性や進化の意味合いを探る意味で、ヒトを含めた各種の哺乳動物の皮膚で発現する遺伝子群のトランスクリプトームデータの比較解析を行っている。

8. 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) のうち, 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。私どもはそ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。

9. 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した結果, 全身性強皮症, MCTD などの自己免疫疾患が多い傾向があった。

10. 組織検体のトランスクリプトーム解析による遺伝子発現情報に基づいた補助的病理診断

皮膚疾患の診断において皮膚生検組織の病理組織学的診断は重要な診断根拠である。特に皮膚腫瘍の診断においては, 病理組織学的診断が最重要である。しかし, しばしば病理組織に特徴的な所見が得られず, 確定的な診断が得られない症例を経験する。たとえば, 種々の画像検索で原発巣が特定できない転移性皮膚悪性腫

瘍において, 病理組織像からも原発巣の癌腫が推定できない場合は, 臨床的に適切な治療選択に難渋する。このように病理組織学的な診断が困難な状況においては, それに代替しうる診断方法が必要である。

組織抽出 RNA を用いた次世代シーケンサによる解析であるトランスクリプトーム解析により, 組織の網羅的遺伝子発現情報が得られる。皮膚疾患の病理組織検体はそれぞれ特有の遺伝子発現パターンを示すと考えられ, トランスクリプトーム解析により, そのパターンの同定が可能となる。また, 種々のデータベースに皮膚疾患トランスクリプトームデータが登録されている。

現在, 当科での病理組織診断で診断困難な症例について, 組織検体のトランスクリプトーム解析を行い, 既存のデータベースより得られる各種皮膚疾患のデータと比較することで補助的診断を行うアルゴリズムの構築を行っている。

B. 研究業績

著書

- | | | |
|---------|--|-----|
| BD17001 | 高橋健造: 角化症 魚鱗癬. 皮膚科エキスパートナーシング 改訂第二版, 瀧川雅浩(編), 249-251, 南江堂, 東京, 2017. | (B) |
| BD17002 | 高橋健造: 角化症 掌蹠角化症. 皮膚科エキスパートナーシング 改訂第二版, 瀧川雅浩(編), 252-254, 南江堂, 東京, 2017. | (B) |
| BD17003 | 高橋健造: 角化症 毛孔性角化症. 皮膚科エキスパートナーシング 改訂第二版, 瀧川雅浩(編), 255-256, 南江堂, 東京, 2017. | (B) |
| BD17004 | 高橋健造: 角化症 ダリエ病. 皮膚科エキスパートナーシング 改訂第二版, 瀧川雅浩(編), 257-259, 南江堂, 東京, 2017. | (B) |
| BD17005 | 高橋健造: 角化症 ベんち, 鶏眼. 皮膚科エキスパートナーシング 改訂第二版, 瀧川雅浩(編), 260-261, 南江堂, 東京, 2017. | (B) |
| BD17006 | 高橋健造: 顔面播種状粟粒性狼瘡 LMF. 皮膚疾患 最新の治療, 2017-18 2017 年 1 月 渡辺晋一, 古川福実(編), 118, 南江堂, 東京, 2017. | (B) |
| BD17007 | 高橋健造: フェニトリンの効かないアタマジラムとは?. 専門医でも聞きたい皮膚科診療の 100 の質問. 宮地良樹(編), メディカルレビュー社, 東京, 2017. | (B) |
| BD17008 | 高橋健造: ネザートン症候群 皮膚科診断トレーニング. 専門医が覚えておきたい 100 疾患. 石河晃(監修) 「診療皮膚科」編集委員会, 23-24, 医学書院, 東京, 2017. | (B) |

原著

- OI17001 Awazawa R, Utsumi D, Katano H, Awazawa T, Miyagi T, Hayashi K, Matori S, Uezato H, Takahashi K. High Prevalence of Distinct Human Herpesvirus 8 Contributes to the High Incidence of Non-acquired Immune Deficiency Syndrome-Associated Kaposi's Sarcoma in Isolated Japanese Islands. *J Infect Dis* 216: 850-858, 2017. doi:10.1093/infdis/jix424 (A)
- OI17002 Tsuneki M, Kinjo T, Mori T, Yoshida A, Kuyama K, Ohira A, Miyagi T, Takahashi K, Kawai A, Chuman H, Yamazaki N, Masuzawa M, Arakawa H. Survivin: A novel marker and potential therapeutic target for human angiosarcoma. *Cancer Sci* 108: 2295-2305, 2017. doi:10.1111/cas.13379. (A)
- OI17003 Shimizu A, Kaira K, Okubo Y, Utsumi D, Bolag A, Yasuda M, Takahashi K, Ishikawa O. Expression of thymidylate synthase (TS) and its prognostic significance in patients with cutaneous angiosarcoma. *Neoplasma* 64: 916-926, 2017. doi:10.1111/exd.13364. (A)
- OI17004 Yamaguchi S, Miyagi T, Sogabe Y, Yasuda M, Kanazawa N, Utani A, Izaki S, Uezato H, Takahashi K. Depletion of Epidermal Langerhans Cells in the Skin Lesions of Pellagra Patients. *Am J Dermatopathol* 39: 428-432, 2017. doi:10.1097/DAD.0000000000000654 (A)
- OI17005 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, Bullous Pemphigoid Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 85: 77-84, 2017. doi:10.1016/j.jdermsci.2016 (A)
- OI17006 上原絵里子, 花城ふく子: 亜鉛欠乏症と皮膚. *沖縄赤十字病院医学雑誌* 23: 21-26, 2017. (B)

症例報告

- CD17001 屋宜宣武, 山口さやか, 佐野文子, 高橋健造: 経過中に菌甲を呈した *Microsporum gypsum* による難治性ケルスス禿瘡. 79: 260-263, 2017. DOI : 10.2336/nishinohonhifu.79.260 (B)
- CD17002 岡本有香, 安村 涼, 山口 さやか, 高橋 健造: 落葉状天疱瘡が紅斑性天疱瘡へ転じた小児例. *日本小児皮膚科学会雑誌* 36: 194-198, 2017. (B)
- CD17003 深井恭子, 山口 さやか, 大嶺 卓也, 山城 充士, 眞鳥 繁隆, 高橋 健造: 下腿潰瘍に合併したパラベンによる接触皮膚炎の1例. *臨床皮膚科* 71: 393-396, 2017. DOI:10.11477/mf.1412205113 (B)
- CD17004 屋宜 宣武, 山口 さやか, 高橋 健造: 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) が著効した Hallopeau 型増殖性天疱瘡の1例. *西日本皮膚科* 79: 552-557, 2017. DOI:10.2336/nishinohonhifu.79.552 (B)

- CD17005 高井 彩也華, 安村 涼, 山口 さやか, 山本 雄一, 高橋 健造: 納豆による遅発性アナフィラキシーの1例. 西日本皮膚科 79: 455-458, 2017. (B)
DOI:10.2336/nishinohonhifu.79.455
- CD17006 山城 充土, 山口 さやか, 大嶺 卓也, 内海 大介, 山本 雄一, 高橋 健造: フェロケラターゼ遺伝子のナンセンス変異と多型との複合ヘテロ接合による骨髄性プロトポルフィリン症を認めた1家系. 日本皮膚科学会雑誌 127: 2641-2645, 2017. (B)
DOI:10.14924/dermatol.127.2641
- CD17007 荻谷 嘉之, 崎枝 薫, 眞鳥 繁隆, 佐久川 裕行, 仲村 郁心, 高橋 健造, 上里 博, 宮城 恒雄: 高齢者の顔面に発症した毛母腫の1例. 西日本皮膚科 79: 246-250, 2017. DOI:10.2336/nishinohonhifu.79.246 (B)
- CD17008 安村 涼, 大平 葵, 山口 さやか, 荻谷 嘉之, 高橋 健造: 小児に多発した皮下型環状肉芽腫の1例. 日本小児皮膚科学会雑誌 36: 143-147, 2017. (B)
- CD17009 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: 453-458, 2017. DOI:10.11412/jspho.53.453 (B)

総説

- RD17001 山本 雄一: 【痒み十人十色-がんこな痒みの仕組みと対処法】 (コラム II)生活習慣と痒み(column 7) シガテラ・itch from the sea. Visual Dermatology 16: 1095, 2017. (B)
- RD17002 山本 雄一: 【診断基準を満たさないとき、どうする?】 (Part2)非典型例をどう考えるか(case11) 抗リン脂質抗体症候群. Visual Dermatology 16: 686-689, 2017. (B)
- RD17003 山本 雄一: 【症候から考える画像診断アトラス】 (第1章)頭頸部の症状 顔の発疹と口内炎が治りません [口腔内潰瘍, 頬部紅斑]. 内科 119: 554-558, 2017. (B)
- RD17004 山本 雄一: 【ステロイドの使い方・考え方 疾患ごとに、治療の基本とコツ、具体的な処方をわかりやすく教えます!】 各疾患でどう使うか 皮膚疾患でどう使うか. レジデントノート 18: 3326-3331, 2017. (B)
- RD17005 山本 雄一: 【非専門医にもできる! リウマチ・膠原病診断】 日常診療で膠原病を疑う症候 皮疹. 内科 119: 207-212, 2017. (B)
- RD17006 高橋健造: 掌蹠膿疱症の今を知る 手掌, 足底の皮膚の特殊性. 沖縄医報 53: 38-40, 2017. (B)
- RD17007 高橋健造: 沖縄の皮膚科事情, 琉球諸島の皮膚症. 臨床皮膚科 71: 10-12, 2017. (B)
- RD17008 岡本有香, 高橋健造: ハブクラゲ皮膚炎. 皮膚病診療 39: 80, 2017. (B)
- RD17009 山城充土, 大嶺卓也, 高橋健造: サンゴ刺症. 皮膚病診療 39: 79, 2017. (B)
- RD17010 山城充土, 大嶺卓也, 高橋健造: ウニ刺症. 皮膚病診療 39: 78, 2017. (B)
- RD17011 與那嶺周平, 高橋健造: ハブ咬症. 皮膚病診療 39: 74, 2017. (B)
- RD17012 山口さやか, 高橋健造: 新・皮膚科セミナリウム 世界遺産皮膚科の旅 ピレスロイド抵抗性アタマジラミ症. 日本皮膚科学雑誌 127: 2305-2311, 2017. (B)
- RD17013 栗澤遼子, 大平葵, 高橋健造: 【フレッシューズ必読! 日本各地の皮膚病からみた皮膚科診療の醍醐味-皮膚科センスの磨き方】 (Part1)各地の皮膚病から見えてきた皮膚の世界 (Case17) 宮古・琉球諸島に多発するカポジ肉腫と血管肉腫. Visual (B)

- Dermatology 16: 362-364, 2017.
- RD17014 山口さやか, 高橋健造: 【フレッシュャーズ必読! 日本各地の皮膚病からみた皮膚科診療の醍醐味—皮膚科センスの磨き方】 (Part1)各地の皮膚病から見えてきた皮膚の世界 (Case14) 沖縄発, メラノーマと見紛う水虫?. Visual Dermatology 16: 353-354, 2017. (B)
- RD17015 山口さやか, 金澤伸雄, 高橋健造: 【フレッシュャーズ必読! 日本各地の皮膚病からみた皮膚科診療の醍醐味—皮膚科センスの磨き方】 (Part1)各地の皮膚病から見えてきた皮膚の世界 (Case13) 見逃していませんか? 21世紀でも発症するハンセン病. Visual Dermatology 16: 349-352, 2017. (B)
- RD17016 山口さやか, 高橋健造: 【フレッシュャーズ必読! 日本各地の皮膚病からみた皮膚科診療の醍醐味—皮膚科センスの磨き方】 (Part1)各地の皮膚病から見えてきた皮膚の世界 (Case11) 沖縄発, スミスリンが効かないアタマジラミ. Visual Dermatology 16: 344-345, 2017. (B)
- RD17017 内海大介, 高橋健造: 【フレッシュャーズ必読! 日本各地の皮膚病からみた皮膚科診療の醍醐味—皮膚科センスの磨き方】 (Part1)各地の皮膚病から見えてきた皮膚の世界 (Case10) さわるな危険!. 温暖化で北上する沖縄の潰瘍危険生物. Visual Dermatology 16: 341-343, 2017. (B)
- RD17018 宮城拓也: 手掌, 足底の皮膚の特殊性. PPP フロンティア 12: 9-12, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001 Miyagi Takuya, Yamaguchi Sayaka, Takahashi Yoshiaki, Fujii Hideki, Tanaka Yuetu, Takahashi Kenzo: Strong sunshine in Okinawa, the southernmost of Japan, can contribute to the survival of HTLV-I infected cells through the induction of Tax and PD-L1 expression. The 76st annual meeting of the Society for Investigative Dermatology, 4月26日-29日, Portland, 2017.
- PI17002 Daisuke Utsumi: High prevalence of originally-mutated KSHV contributes to the high incidence of non-AIDS associated Kaposi's sarcoma in isolated Japanese islands. The 47th annual ESDR meeting 2017, 9月27日-30日, Salzburg Austria, 2017.
- PI17003 Takuya Miyagi, Sayaka Yamaguchi, Yuko Okubo, Daisuke Utsumi, Reiko Tanaka, Tanaka Yuetu, Takahashi Kenzo: Sustained UV-B irradiation can impair the host immune-surveillance and exacerbate the cutaneous, gastrointestinal and lymph node lesions through the induction of PD-L1, EB13 and CCR6 expression. The 47th annual ESDR meeting 2017, 9月27日-30日, Salzburg Austria, 2017.
- PI17004 Daisuke UTSUMI, Hiroo AMANO, YASUSHI SUGA, MARIKO SEISIMA, KENZO TAKAHASHI: A novel diagnostic hair feature observed under polarizing microscope in congenital keratinizing disorders including Netherton syndrome. 10th World Congress for Hair Research, 10月31日-11月3日, Kyoto, 2017.
- PI17005 Daisuke Utsumi: Application of machine learning approach for identifying the origin of unknown primary carcinoma with transcriptome data from metastatic skin tumor. The 42st annual meeting of the Japanese society for investigative

dermatology. 12月15日-17日, Kochi, 2017.

- PI17006 Miyagi Takuya, Yamaguchi Sayaka, Tanaka Yuetu, Takahashi Kenzo. The continuous infection of HTLV-1 might contribute to the incidence of autoimmune disease. The 42st annual meeting of the Japanese society for invesitigative dermatology. 12月15日-17日, Kochi, 2017.

国内学会発表

- PD17001 宮城拓也, 與那嶺周平, 岡本有香, 山本雄一, 濱口儒人, 高橋健造: 診断に難渋した抗MDA-5抗体陽性の皮膚筋炎の1例. 第40回皮膚脈管・膠原病研究会, 1月20日-21日, 福島市, 2017.
- PD17002 大嶺卓也, 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造: 琉球大学皮膚科におけるボセンタンの使用経験. 第40回皮膚脈管・膠原病研究会, 1月20日-21日, 福島市, 2017.
- PD17003 佐久川裕行, 花城ふく子, 屋宜宣武, 三輪志織, 西関 修, 仲里 巖: 2016年の当科における悪性皮膚腫瘍症例. 第79回沖縄地方会, 1月28日-29日, 南風原町, 2017.
- PD17004 花城ふく子, 上原絵里子: 遅発性の放射線皮膚炎と思われた一例. 第79回沖縄地方会, 1月28日-29日, 南風原町, 2017.
- PD17005 山口さやか, 小松恒太郎, 大嶺卓也, 山本雄一, 谷崎英昭, 森脇真一, 高橋健造: 色素性乾皮症D群2家系の受診を受けて行った離島での皮膚科検診について. 第79回沖縄地方会, 1月28日-29日, 南風原町, 2017.
- PD17006 宮城拓也, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造: 肛門部梅毒の1例. 第460回大阪地方会, 3月11日, 和歌山市, 2017.
- PD17007 栗澤遼子, 高橋健造: 沖縄県のカポジ肉腫の臨床的特徴~出身地, 臨床症状について. 第279回東海地方, 3月12日, 会津市, 2017.
- PD17008 宮城拓也, 山口さやか, 大久保優子, 内海大介, 田中礼子, 高橋良明, 藤猪英樹, 田中勇悦, 高橋健造: 南国・沖縄の強い紫外線はTaxとPD-L1発現を増強し, HTLV-1感染細胞の長期生存に貢献する. 第24回分子皮膚科学フォーラム, 4月14日, 東京都, 2017.
- PD17009 宮城拓也: 離島でのバイオ治療ー皮膚科医は海を越えられるかー. 第33回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 4月22日-23日, 神戸市, 2017.
- PD17010 砂川文, 岡本有香, 山城充士, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造: ステロイドとメトトレキサート内服の併用が著効した剣創状強皮症の1例. 第116回日本皮膚科学会総会, 6月4日, 仙台市, 2017.
- PD17011 松尾 雄司, 安村 涼, 苅谷 嘉之, 眞鳥 繁隆, 山本 雄一, 高橋 健造: 脂漏性角化症の外観を呈した悪性黒色腫の1例. 第33回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 6月30日, 秋田市, 2017.
- PD17012 砂川 文, 山城充士, 栗澤 剛: 反復内服負荷で誘発に成功したカルボシステインによる固定薬疹の1例. 第80回日本皮膚科学会沖縄地方会, 7月20日, 西原町, 2017.
- PD17013 伊藤 誠, 松尾雄司, 林 健太郎, 眞鳥繁隆, 新嘉喜 長, 高橋健造: 琉球大学でのメラノーマ患者のBRAF変異とBRAF阻害薬の使用経験. 第80回日本皮膚科学会沖縄地方会, 7月20日, 西原町, 2017.

- PD17014 小松恒太郎, 砂川 文, 大嶺卓也, 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造: 抗 TIF1- γ 抗体陽性皮膚筋炎の 1 例. 第 80 回日本皮膚科学会沖縄地方会, 7 月 20 日, 西原町, 2017.
- PD17015 岡本有香, 安村 涼, 高橋健造: DPP-4 阻害薬の関与が疑われた水疱性類天疱瘡の 1 例. 第 80 回日本皮膚科学会沖縄地方会, 7 月 20 日, 西原町, 2017.
- PD17016 佐久川裕行, 屋宜宣武: Afatinib による難治性爪囲炎に対する治療経験. 第 80 回日本皮膚科学会沖縄地方会, 7 月 20 日, 西原町, 2017.
- PD17017 山城充士, 砂川 文, 栗澤 剛: 左膝窩部異型線維黄色腫の 1 例. 第 80 回日本皮膚科学会沖縄地方会, 7 月 20 日, 西原町, 2017.
- PD17018 宮城拓也, 伊藤 誠, 小松恒太郎, 岩元凜々子, 大嶺卓也, 松尾雄司, 岡本有香, 大平 葵, 安村 涼, 林 健太郎, 苅谷嘉之, 眞鳥繁隆, 新嘉喜 長, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造: 琉球大学附属病院皮膚科の 2016 年度の紹介患者の報告. 第 80 回日本皮膚科学会沖縄地方会, 7 月 20 日, 西原町, 2017.
- PD17019 内海大介, 高橋健造: 角化症研究会を中心とした未診断角化症データベース構築の提言〜エクソーム解析症例の蓄積をめざして〜. 第 32 回角化症研究会, 8 月 5 日, 東京都, 2017.
- PD17020 宮城 拓也, 大嶺卓也, 高橋健造: 沖縄で多い重症な化膿性汗腺炎の治療戦略. 第 32 回日本乾癬学会学術大会, 9 月 9 日, 東京都, 2017.
- PD17021 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造: 腱鞘炎・付着部炎における抗ヒストン抗体の意義に関する検討. 第 81 回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 9 月 23 日-24 日, 郡山市, 2017.
- PD17022 山口さやか, 佐野文子: 絶滅が危惧されるニワトリ由来のヒトと動物の共通真菌症. 第 61 回日本医真菌学会総会, 9 月 30 日, 金沢市, 2017.
- PD17023 小松恒太郎, 山口さやか, 内海大介, 山本雄一, 高橋健造: 栄養障害型表皮水疱症の 1 例. 第 68 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 10 月 7 日, 京都市, 2017.
- PD17024 園崎 哲: 壊死性筋膜炎を疑い試験切開を行った例 LRINEC スコアとの関連について. 第 81 回日本皮膚科学会沖縄地方会, 10 月 22 日, 南風原町, 2017.
- PD17025 砂川 文, 山城充士, 栗澤 剛: 劇症型溶血性連鎖球菌感染症の 1 例. 第 81 回日本皮膚科学会沖縄地方会, 10 月 22 日, 南風原町, 2017.
- PD17026 深井 恭子, 小松 恒太郎, 松尾 雄司, 林 健太郎, 宮城 拓也, 苅谷 嘉之, 眞鳥繁隆, 山口 さやか, 高橋 健造, 照屋 操: ハンセン病の慢性潰瘍に生じた有棘細胞癌(SCC)の 2 例. 第 81 回日本皮膚科学会沖縄地方会, 10 月 22 日, 南風原町, 2017.
- PD17027 松尾 雄司, 伊藤 誠, 米須 栞, 赤尾 圭, 小松 恒太郎, 兼島 明子, 岡本 有香, 安村 涼, 苅谷 嘉之, 林 健太郎, 眞鳥 繁隆, 新嘉喜 長, 高橋 健造第 81 回 日本皮膚科学会沖縄地方会 “沖縄県南風原町” 当科における洗浄液周期的自動注入機能付き陰圧創傷治療システム: VAC-Ultra® の使用経験 (琉球大) 2017 年 10 月 22 日 第 81 回日本皮膚科学会沖縄地方会, 10 月 22 日, 南風原町, 2017.
- PD17028 花城 ふく子, 上原 絵里子, 石川 雅士: 急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)の一例. 第 81 回日本皮膚科学会沖縄地方会, 10 月 22 日, 南風原町, 2017.
- PD17029 伊藤 誠, 宮城 拓也, 山本 雄一, 高橋 健造: オマリズマブが有効だった難治性の

特発性慢性蕁麻疹の1例. 第81回日本皮膚科学会沖縄地方会, 10月22日, 南風原町, 2017.

PD17030 岩元 凜々子, 佐久川 裕行, 屋宜 宣武: 尋常性乾癬と鑑別を要した毛孔性紅色糝糠疹の一例. 第81回日本皮膚科学会沖縄地方会, 10月22日, 南風原町, 2017.

PD17031 兼島明子, 上地聖矢, 岡本有香, 安村 涼, 苅谷嘉之, 高橋健造: 頭部原発アポクリン腺癌の1例. 第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 10月28日-29日, 熊本市, 2017.

PD17032 米須栞, 山口さやか, 宮城拓也, 高橋健造: BL型ハンセン病治療後に発症したI型らい反応. 第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 10月28日-29日, 熊本市, 2017.

PD17033 宮城 拓也, 山本雄一, 高橋健造: 膠原病治療-温故知新-. 第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 10月28日-29日, 熊本市, 2017.

PD17034 岩元凜々子, 宮城拓也, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造: 血栓性静脈炎, 環状紅斑など多彩な皮疹が先行した再発性多発軟骨炎の1例. 第47回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会学術大会, 12月9日, 鹿児島市, 2017.

PD17035 伊藤誠, 松尾雄司, 宮城拓也, 新嘉喜長, 山本雄一, 高橋健造: 食物運動負荷試験中に意識を消失し肺水腫に至った1例. 第47回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会学術大会, 12月10日, 鹿児島市, 2017.

PD17036 與那嶺周平: Rapid isolation of tumor antigen specific antibodies from semi-synthetic alpaca VHH phage display library for cancer immunotherapy. 第46回日本免疫学会学術集会, 12月12日-14日 仙台市, 2017.

その他の刊行物

MD17001 園崎 哲. 「命ぐすい耳ぐすい」沖縄タイムスくらし面 2017年7月14日.

MD17002 地域独自の皮疾患に臨床、研究で挑む 九州医事新報社 2017 12月20日号

[目次へ戻る](#)

免疫学講座

A. 研究課題の概要

1. HTLV-1 感染免疫に関する研究

(1) HTLV-1 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-1 感染実験系を作製に取り組み、この系での感染モデルの基盤を確立した。

(2) HTLV-1 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継続した。

(3) 生薬が、HTLV-1 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(担当:藤猪英樹 4-6 月)。

(4) 生体内での HTLV-1 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, ビタミン D3, 温度などを同定し、種々の細胞株でさらなる検討を行った。

(5) HTLV-1 に対する単クロン抗体の管理維持(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。

(6) 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。ヒト化マウスを使った *in vivo* での HTLV-1 感染実験系について簡素化を図った。

(7) 新規の HTLV-1 中和抗体の作出を企業との共同研究で進めた。

2. ATL 患者の免疫学的治療法を開発する目的で、企業との共同研究を進め、ATL 細胞が発現する CTL 標的ペプチド抗原のスクリーニング研究を進めた。また、ペプチドに対する免疫応答を高めるアジュバントについて、種々の候補の検討を行った。

3. OX40 と OX40 ligand に関する研究

OX40 に対する抗体を用いた免疫促進療法を開発する目的で、種々の anti-OX40 単クロン抗体クローンの機能をスクリーニングした。

4. ハブ毒を含む蛇毒抗毒素カクテル治療薬の開発

沖縄県では、ハブ類(ハブ、ヒメハブ、サキシマハブ、タイワンハブ)による咬傷患者が、毎年多数報告されている。現在、ハブ咬症には「乾燥はぶウマ抗毒素」が治療薬として使われているが、この抗毒素はウマ血清をもとに作られているため、人に対して強い副作用を引き起こすことがある。この問題を解決するため、我々は産学官連携体制を構築し、効果的かつ安全性の高い、ヒト化抗体あるいは完全ヒト抗体からなるカクテル治療薬の開発を目指している。ハブ毒素を中和するマウスモノクローナル抗体の作製を担当した(担当:高橋良明)。

(以上、田中勇悦, 高橋良明, 田中礼子, および国内外共同研究者)

B. 研究業績

原著

- OI17001: Saito M, Sejima H, Naito T, Ushirogawa H, Matsuzaki T, Matsuura E, Tanaka Y, Nakamura T, Takashima H. The CC chemokine ligand (CCL) 1, upregulated by the viral transactivator Tax, can be downregulated by minocycline: possible implications for long-term treatment of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Virology* 14: 234, 2017.
- OI17002: Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Kanai H, Nogami K, Ito S, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M. IL-10-mediated signals act as a switch for lymphoproliferation in Human T-cell leukemia virus type-1 infection by activating the STAT3 and IRF4 pathways. *PLoS Pathog* 13: e1006597(1-23), 2017.
- OI17003: Sakihama S, Saito M, Kuba-Miyara M, Tomoyose T, Taira N, Miyagi T, Hayashi M, Kinjo S, Nakachi S, Tedokon I, Nishi Y, Tamaki K, Morichika K, Uchihara JN, Morishima S, Karube KN, Tanaka Y, Masuzaki H, Fukushima T. Human T-cell leukemia virus type I Tax genotype analysis in Okinawa, the southernmost and remotest islands of Japan: Different distributions compared with mainland Japan and the potential value for the prognosis of aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res* 61: 18-24, 2017.
- OI17004: Narita T, Ishida T, Ito A, Masaki A, Kinoshita S, Suzuki S, Takino H, Yoshida T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Imada K, Tanaka Y, Takaori-Kondo A, Inagaki H, Scholz A, Lienau P, Kuroda T, Ueda R, Iida S. Cyclin-dependent kinase 9 is a novel specific molecular target in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 130: 1114-1124, 2017.
- OI17005: Shiohama Y, Naito T, Matsuzaki T, Tanaka R, Tomoyose T, Takashima H, Fukushima T, Tanaka Y, Saito M. Prevalence of plasma autoantibody against cancer testis antigen NY-ESO-1 in HTLV-1 infected individuals with different clinical status. *Virology* 14: 130(1-6), 2017.
- OI17006: Rizkallah G, Alais S, Futsch N, Tanaka Y, Journo C, Mahieux M, Dutartre H. Dendritic cell maturation, but not type I interferon exposure, restricts infection by HTLV-1, and viral transmission to T-cells. *PLOS Pathogens* 13: e1006353(1-29), 2017.
- OI17007: Shida H, Okada H, Suzuki H, Zhang X, Chen J, Tsunetsugu-Yokota Y, Tanaka Y, Yakushiji F, Hayashi Y. HIV-1 susceptibility of transgenic rat-derived primary macrophage/T cells and a T cell line that express human receptors, CyclinT1 and CRM1 genes. *Genes Cells* 22: 424-435, 2017.
- OI17008: Matsuura E, Enose-Akahata Y, Yao K, Oh U, Tanaka Y, Takashima H, Jacobson S. Dynamic acquisition of HTLV-1 tax protein by mononuclear phagocytes: Role in neurologic disease. *J Neuroimmunol* 304: 43-50, 2017.

- OI17009: Murakami Y, Hasegawa A, Ando S, Tanaka R, Masuda T, Tanaka Y, Kannagi M. Anovel mother-to-child HTLV-1 transmission model for investigating the role of maternal anti-HTLV-1 antibodies using orally infected mother rats. *J Gen Virol* 98: 835-846, 2017.
- OI17010: Shibata Y, Tokunaga F, Goto E, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi H, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K, Inoue JI. HTLV-1 Tax Induces Formation of the Active Macromolecular IKK Complex by Generating Lys63- and Met1-Linked Hybrid Polyubiquitin Chains. *PLoS Pathog* 13: e1006162(1-25), 2017.
- OI17011: Nasu K, Yamaguchi K, Takanashi T, Tamai K, Sato I, Ine S, Sasaki O, Satoh K, Tanaka N, Tanaka Y, Fukushima T, Harigae H, Sugamura K. Crucial role of carbonic anhydrase IX in tumorigenicity of xenotransplanted adult T-cell leukemia-derived cells. *Cancer Sci* 108: 435-443, 2017.
- OI17012: Turpin J, Alais S, Marçais A, Bruneau J, Melamed A, Gadot N, Tanaka Y, Hermine O, Melot S, Lacoste R, Bangham CR, Mahieux R. Whole body clonality analysis in an aggressive STLV-1 associated leukemia (ATLL) reveals an unexpected clonal complexity. *Cancer Lett* 389: 78-85, 2017.
- OI17013: Okuma K, Fukagawa K, Kohma T, Takahama Y, Hamaguchi Y, Ito M, Tanaka Y, Buonocore L, Rose JK, Hamaguchi I. A recombinant vesicular stomatitis virus encoding CCR5-tropic HIV-1 receptors targets HIV-1-infected cells and controls HIV-1 infection. *Microbes Infect* 19: 277-287, 2017.

国際学会発表

- PI17001: Yuetsu Tanaka, Reiko Tanaka, Yoshiaki Takahashi, Hideki Fujii. Toward developing antibody-drugs for prophylaxis of HTLV-I infection and onset of Adult T-cell Leukemia (ATL). III International Conference on Vaccines Research and Development. Nov 13-15, 2017. Washington DC, USA.
- PI17002: Yuetsu Tanaka, Yoshiaki Takahashi, Hideki Fujii, Reiko Tanaka, Takuya Fukushima, Mineki Saito. High Levels of Soluble OX40 in Plasma Are Associated with Acute ATL. 18th International Conference on Human Retrovirology, March 7-10, 2017. Tokyo, Japan. Program & Abstracts Book: 151.
- PI17003: Hideki Fujii, Yoshihiro Hayakawa, Yoshiaki Takahashi, Reiko Tanaka, Ikuo Saiki, Takuya Fukushima, Yuetsu Tanaka. Herbal Medicines Regulate HTLV-I Provirus Activation. 18th International Conference on Human Retrovirology, March 7-10, 2017. Tokyo, Japan. Program & Abstracts Book: 105.

国内学会発表

- PD17001: Yuetsu Tanaka, Yoshiaki Takahashi, Reiko Tanaka. The importance of fixation/permeabilization methods for flow cytometric detection of human FoxP3 antigen as examined using human Treg and non-Treg cell lines transformed by HTLV-I. 第46回日本免疫学会総会・学術集会, 2017. 12. 12-14, 仙台市. Program 46: 122.

- PD17002: 田中勇悦: 特別講演「HTLV-I 母子感染防御ワクチン開発への挑戦」. 第16回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会, 2017. 11. 10-11, 那覇市. プログラム・抄録集: 16.
- PD17003: Yosuke Maeda, Kazuaki Monde, Hiromi Terasawa, Yoshiki Honda, Yuetsu Tanaka, Keisuke Yusa, Tomohiro Sawa. Interaction of PTAP domain of retroviral Gag with TSG101 determines the incorporation of HTLV-1 Env into the virion. 第65回日本ウイルス学会学術集会, 2017. 10. 24-26, 大阪. Program and Abstract Book: 129.
- PD17004: Kazu Okuma, Kenta Tezuka, Madoka Kuramitsu, Yuetsu Tanaka, Reiko Tanaka, Isao Hamaguchi. Oncolytic recombinant vesicular stomatitis viruses encoding HTLV-1 receptor control HTLV-1 infection in vitro and in vivo. 第65回日本ウイルス学会学術集会, 2017. 10. 24-26, 大阪. Program and Abstract Book: 199.
- PD17005: Emiko Urano, Yuetsu Tanaka, Yasuhiro Yasutomi. Establishment of HTLV-1 infected non-human primate model; towards the mechanistic insights into infection and disease development. HTLV-1 感染病態研究に向けた HTLV-1 感染霊長類モデルの樹立. 第65回日本ウイルス学会学術集会, 2017. 10. 24-26, 大阪. Program and Abstract Book: 236.
- PD17006: 高橋良明, 宮城拓也, 田中礼子, 田中勇悦: HTLV-I 感染防御におけるマクロファージの役割. 第54回日本ウイルス学会九州支部総会, 2017. 9. 8-9, 那覇市. プログラムおよび抄録: 31.
- PD17007: 田中勇悦, 高橋良明, 田中礼子: ヒト制御性T細胞のHTLV-IによるIL-2依存性不死化. 第54回日本ウイルス学会九州支部総会, 2017. 9. 8-9, 那覇市. プログラムおよび抄録: 32.
- PD17008: 石崎伊純, 山岸誠, 志賀遥菜, 宇都宮與, 田中勇悦, 渡邊俊樹, 内丸薫: HTLV-1 感染細胞における JAK/STAT 経路の標的遺伝子の同定と機能的意義の検討. 第4回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017. 8. 18-20, 大阪府枚方市. 抄録集: 46.
- PD17009: Leila Sawada, Yoshiko Nagano, Atsuhiko Hasegawa, Sayaka Ito, Tomoo Sato, Yoshihisa Yamano, Yuetsu Tanaka, Takao Masuda, Mari Kannagi. Potential contribution of IL-10-mediated STAT3 signals to push HTLV-1-infected cells towards proliferation by enhancing survivin and IRF4 expression. 第4回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017. 8. 18-20, 大阪府枚方市. 抄録集: 46.
- PD17010: 水口真理子, 原敏文, 高橋真奈美, 田中勇悦, 福島卓也, 中村正孝: HTLV-1 感染細胞における hTERT 遺伝子の発現制御機構の解析. 第4回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017. 8. 18-20, 大阪府枚方市. 抄録集: 48.
- PD17011: 手塚健太, 大隈和, 倉光球, 田中勇悦, 田中礼子, 浜口功: HTLV-1 受容体をコードする組換え水疱性口内炎ウイルスを用いた HTLV-1 感染の制御. 第4回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017. 8. 18-20, 大阪府枚方市. 抄録集: 52.
- PD17012: 藤猪英樹, 早川芳弘, 高橋良明, 田中礼子, 済木育夫, 田中勇悦: 漢方方剤併用による抗 HTLV-1 中和単クローン抗体の HTLV-1 感染細胞排除効果の増強. 第4回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017. 8. 18-20, 大阪府枚方市. 抄録集: 53.
- PD17013: 田中勇悦, 高橋良明, 藤猪英樹, 田中礼子, 福島卓也: 活性化ビタミンD3による HTLV-1 Tax 発現と感染性制御. 第4回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017. 8. 18-20, 大

阪府枚方市. 抄録集: 85.

PD17014: 田中礼子, 高橋良明, 藤猪英樹, 福島卓也, 立松健司, 黒田俊一, 田中勇悦: 全自動 1 細胞解析単離装置と EBV を用いた HTLV-1 感染防御ヒト抗体の作出の試み. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017. 8. 18-20, 大阪府枚方市. 抄録集: 88.

PD17015: 西川瑞希, 大村裕樹, 上野孝治, 田中勇悦, 藤澤順一: 抗 HTLV-1 抗体による HTLV-1 感染の活性化. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017. 8. 18-20, 大阪府枚方市. 抄録集: 90.

[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 350 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。ニューモシスチス肺炎における 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。

びまん性肺疾患(間質性肺炎)の分野では、これまでブレオマイシン(BLM)肺炎モデルマウスを使つての間質性肺炎、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。今後ともさらに症例数を重ね臨床研究、

基礎研究ともますます発展させていく予定である。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”に關しての診療、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。

研究面では、肺癌薬物療法の効果・安全性・耐性機序などを中心に検討を行っている。“隆起性皮膚線維肉腫肺転移に対するイマチニブ使用”や“上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性肺腺がん薬剤耐性機序としての小細胞がんへの転化”などの臨床経験を報告している。

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

- BD17001: 藤田次郎: 感染症 最近の動向. 今日の治療指針 私はこう治療している, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 162-167, 医学書院, 東京, 2017. (B)
- BD17002: 平井 潤: ESBL, KPC, NDM などの新しい β -クラタマーゼ産生菌. 今日の治療指針 私はこう治療している, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 212-213, 医学書院, 東京, 2017. (B)
- BD17003: 平田哲生: 糞線虫症. 今日の治療指針 私はこう治療している, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 245-246, 医学書院, 東京, 2017. (B)
- BD17004: 藤田次郎: 院内肺炎. 今日の治療指針 私はこう治療している, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 278-280, 医学書院, 東京, 2017. (B)
- BD17005: 藤田次郎: セフェム系抗菌薬. Pocket Drugs 2017, 639-654, 医学書院, 東京, 2017. (B)
- BD17006: 金城武士, 藤田次郎: 上気道炎(インフルエンザふくむ). 病気とくすり 2017 基礎と実践 Expert's Guide, 1247-1249, 南山堂, 東京, 2017. (B)
- BD17007: 宮城一也, 藤田次郎: 気管支炎. 病気とくすり 2017 基礎と実践 Expert's Guide, 1250-1252, 南山堂, 東京, 2017. (B)
- BD17008: 鍋谷大二郎, 藤田次郎: 扁桃炎. 病気とくすり 2017 基礎と実践 Expert's Guide, 1253-1255, 南山堂, 東京, 2017. (B)
- BD17009: 仲本 敦, 藤田次郎: 肺結核. 病気とくすり 2017 基礎と実践 Expert's Guide, 1256-1260, 南山堂, 東京, 2017. (B)
- BD17010: 原永修作, 藤田次郎: 百日咳. 病気とくすり 2017 基礎と実践 Expert's Guide, 1261-1263, 南山堂, 東京, 2017. (B)
- BD17011: 原永修作: 胸部画像診断の基本的理解. 呼吸器疾患: Clinical Radiological Pathological アプローチ, 藤田次郎, 大舩祐治(編), 11-22, 南江堂, 東京, 2017. (B)
- BD17012: 古堅 誠, 藤田次郎: 胸部 CT の異常と経過観察の仕方. 健診データで困ったら-よくある検査異常への対応策, 伊藤澄信(編), 42-48, 医学書院, 東京, 2017. (B)
- BD17013: 藤田次郎: 院内肺炎. 感染症専門医テキスト, 日本感染症学会(編), 665-671, 南江堂, 東京, 2017. (B)
- BD17014: 藤田次郎: レジオネラ感染症. 感染症専門医テキスト, 日本感染症学会(編), 1050-1054, 南江堂, 東京, 2017. (B)
- BD17015: 健山正男: HTLV-1 感染症. 感染症専門医テキスト, 日本感染症学会(編), 892-895, 南江堂, 東京, 2017. (B)
- BD17016: 藤田次郎, 大舩祐治: 序文. 呼吸器疾患: Clinical Radiological Pathological アプローチ, 藤田次郎, 大舩祐治(編), 南江堂, 東京, 2017. (B)
- BD17017: 伊良波淳, 金城 徹: 炎症性腸疾患. 総合内科病棟マニュアル, 筒泉貴彦, 山田悠史, 小坂鎮太郎(編), 230-239, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2017. (B)

- BD17018: 藤田次郎: 肺炎・肺膿瘍. 内科学(第11版), 矢崎義雄(編), 737-744, 朝倉書店, 東京, 2017. (B)
- BD17019: 外間 昭: 大腸菌感染症. 内科学(第11版), 矢崎義雄(編), 265, 朝倉書店, 東京, 2017. (B)
- BD17020: 仲本 敦, 藤田次郎: 画像診断(X線, CT検査). 結核 改訂版, 光山正雄, 鈴木克洋(編), 233-249, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2017. (B)
- BD17021: 金城武士, 藤田次郎: インフルエンザ(成人). 1336 専門家による私の治療 2017-2018 年版, 181-182, 日本医事新報社, 東京, 2017. (B)
- BD17022: 藤田次郎: 序. 呼吸器感染症, 三鴨理晃, 藤田次郎(編), V, 中山書店, 東京, 2017. (B)
- BD17023: 原永修作: 身体所見のポイント. 呼吸器感染症, 三鴨理晃, 藤田次郎(編), 46-49, 中山書店, 東京, 2017. (B)
- BD17024: 仲松正司: 血液培養検査. 呼吸器感染症, 三鴨理晃, 藤田次郎(編), 57-61, 中山書店, 東京, 2017. (B)
- BD17025: 金城武士, 藤田次郎: ヒトメタニューモウイルス呼吸器感染症. 呼吸器感染症, 三鴨理晃, 藤田次郎(編), 138-142, 中山書店, 東京, 2017. (B)
- BD17026: 藤田次郎: 非定型肺炎の行方は?. 呼吸器感染症, 三鴨理晃, 藤田次郎(編), 174-175, 中山書店, 東京, 2017. (B)
- BD17027: 健山正男: 抗菌薬使用の原則-de-escalation therapy(DET). 呼吸器感染症, 三鴨理晃, 藤田次郎(編), 304-309, 中山書店, 東京, 2017. (B)
- BD17028: 藤田次郎: レスピラトリーキノロンの使い分け. 呼吸器感染症, 三鴨理晃, 藤田次郎(編), 328-329, 中山書店, 東京, 2017. (B)
- BD17029: 藤田次郎: 非結核性抗酸菌症. 高齢者の肺炎～治療・リハビリテーション・予防～改訂版, 山谷睦雄(編), 207-214, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2017. (B)
- BD17030: 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は?. インフルエンザ診療ガイド 2017-18, 菅谷憲夫(編), 231-233, 日本医事新報社, 東京, 2017. (B)
- BD17031: 砂川智子, 伊波義一, 藤田次郎: インフルエンザ. 薬剤師が知っておきたいチーム医療実践のための感染症検査, 岸田直樹, 望月敬浩, 山田和範(編), 118-125, 南山堂, 東京, 2017. (B)
- BD17032: 健山正男: HIV/AIDS の肺病変. 呼吸器疾患: Clinical Radiological Pathologicalアプローチ, 藤田次郎, 大舩祐治(編), 208-214, 南江堂, 東京, 2017. (B)
- BD17033: 平田哲生: 糞線虫の十二指腸病変. 十二指腸内視鏡 ATLAS, 藤城光弘, 山本頼正, 遠藤昌樹, 角嶋直美, 牛久哲男(編), 108-109, 日本メディカルセンター, 東京, 2017. (B)
- BD17034: 平田哲生: 寄生虫性肺疾患. 呼吸器感染症, 三鴨理晃, 藤田次郎(編), 232-237, 中山書店, 東京, 2017. (B)

原著

- OI17001: Sugimoto N, Yamagishi Y, Hirai J, Sakanashi D, Suematsu H, Nishiyama N, Koizumi Y, Mikamo H. Invasive pneumococcal disease caused by mucoid serotype 3 *Streptococcus pneumoniae*: a case report and literature review. BMC Res Notes 10: 21, 2017. doi: 10.1186/s13104-016-2353-3 (A)

- OI17002: Kato H, Hagihara M, Hirai J, Sakanashi D, Suematsu H, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Matsuura K, Mikamo H. Evaluation of amikacin pharmacokinetics and pharmacodynamics for optimal initial dosing regimen. *Drugs RD* 17: 177–187, 2017. doi: 10. 1007/s40268-016-0165-5 (A)
- OI17003: Hirai J, Sakanashi D, Huh JY, Suematsu H, Hagihara M, Kato H, Yamagishi Y, Fujita J, Mikamo H. The first human clinical case of chronic osteomyelitis caused by *Clostridium hydrogeniformans*. *Anaerobe* 45: 138–141, 2017. doi: 10. 1016/j. anaerobe. 2017. 02. 013 (A)
- OI17004: Higashiarakawa M, Hirata T, Tanaka T, Parrott GL, Kinjo T, Naka H, Hokama A, Fujita J. Normal serum IgE levels and eosinophil counts exhibited during *Strongyloides stercoralis* infection. *Parasitol Int* 66: 807–812, 2017. doi: 10. 1016/j. parint. 2016. 10. 004 (A)
- OI17005: Nabeya D, Kinjo T, Parrott GL, Uehara A, Motooka D, Nakamura S, Nahar S, Nakachi S, Nakamatsu M, Maeshiro S, Haranaga S, Tateyama M, Tomoyose T, Masuzaki H, Horii T, Fujita J. The clinical and phylogenetic investigation for a nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus infection in an adult hemato-oncology unit. *J Med Virol* 89: 1364–1372, 2017. doi: 10. 1002/jmv. 24800 (A)
- OI17006: Yamagishi Y, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, Sakanashi D, Suematsu H, Nakai H, Mikamo H. In vitro and in vivo pharmacodynamics of colistin and aztreonam alone and in combination against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy* 62: 105–110, 2017. doi: 10. 1159/000449367 (A)
- OI17007: Nakagome S, Chinen H, Iraha A, Hokama A, Takeyama Y, Sakisaka S, Matsui T, Kidd JR, Kidd KK, Said HS, Suda W, Morita H, Hattori M, Hanihara T, Kimura R, Ishida H, Fujita J, Kinjo F, Mano S, Oota H. Confounding effects of microbiome on the susceptibility of TNFSF15 to Crohn's disease in the Ryukyu Islands. *Hum Genet* 136: 387–397, 2017. doi: 10. 1007/s00439-017-1764-0 (A)
- OI17008: Parrott GL, Nebeya D, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Etiological analysis and epidemiological comparison among adult CAP and NHCAP patients in Okinawa, Japan. *J Infect Chemother* 23: 452–458, 2017. doi: 10. 1016/j. jiac. 2017. 03. 018 (A)
- OI17009: Nabeya D, Haranaga S, Parrott GL, Kinjo T, Nahar S, Tanaka T, Hirata T, Hokama A, Tateyama M, Fujita J. Pulmonary strongyloidiasis: assessment between manifestation and radiological findings in 16 severe strongyloidiasis cases. *BMC Infect Dis* 17: 320, 2017. doi: 10. 1186/s12879-017-2430-9 (A)
- OI17010: Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, Wakamura T, Sunakawa K, Kadota J, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, Hanaki H, Ohsaki Y, Fujiuchi S, Takahashi M, Takeuchi K, Takeda H, Ikeda H, Miki M, Nakanowatari S, Takahashi H, Utagawa M, Nishiya H, Kawakami S, Morino E, Takasaki J, Mezaki K, Chonabayashi N, Tanaka C, Sugiura H, Goto H, Saraya T, Kurai D, Katono Y, Inose R, Niki Y, Takuma T, Kudo M, Ehara S, Sato Y, Tsukada H, Watabe N, Honma Y, Mikamo H, Yamagishi (A)

- Y, Nakamura A, Ohashi M, Seki M, Hamaguchi S, Toyokawa M, Fujikawa Y, Mitsuno N, Ukimura A, Miyara T, Nakamura T, Mikasa K, Kasahara K, Ui K, Fukuda S, Nakamura A, Morimura M, Yamashita M, Takesue Y, Wada Y, Sugimoto K, Kusano N, Nose M, Mihara E, Kuwabara M, Doi M, Watanabe Y, Tokuyasu H, Hino S, Negayama K, Mukae H, Kawanami T, Ota T, Fujita M, Honda J, Hiramatsu K, Aoki Y, Fukuoka M, Magarifuchi H, Nagasawa Z, Kaku N, Fujita J, Higa F, Tateyama M. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 23: 587–597, 2017. doi: 10. 1016/j. jiac. 2017. 05. 010
- OI17011: Nagayasu E, Aung MPPTH, Hortiwakul T, Hino A, Tanaka T, Higashiarakawa M, Olia A, Taniguchi T, Win SMT, Ohashi I, Odongo-Aginya EI, Aye KM, Mon M, Win KK, Ota K, Torisu Y, Panthuwong S, Kimura E, Palacpac NMQ, Kikuchi T, Hirata T, Torisu S, Hisaeda H, Horii T, Fujita J, Htike WW, Maruyama H. A possible origin population of pathogenic intestinal nematodes, *Strongyloides stercoralis*, unveiled by molecular phylogeny. *Sci Rep* 7: 4844, 2017. doi: 10. 1038/s41598-017-05049-x (A)
- OI17012: Tada T, Uechi K, Nakasone I, Shimada K, Nakamatsu M, Kirikae T, Fujita J. Emergence of a colistin-resistant *Escherichia coli* clinical isolate harboring *mcr-1* in Japan. *Int J Infect Dis* 63: 21–22, 2017. doi: 10. 1016/j. ijid. 2017. 07. 023 (A)
- OI17013: Parrott GL, Kinjo T, Nabeya D, Uehara A, Nahar S, Miyagi K, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. Evaluation of Anyplex™ II RV16 and RB5 real-time RT-PCR compared to Seeplex® RV15 OneStep ACE and PneumoBacter ACE for the simultaneous detection of upper respiratory pathogens. *J Infect Chemother* 23: 859–861, 2017. doi: 10. 1016/j. jiac. 2017. 07. 013. (A)
- OI17014: Hibiya K, Miyagi K, Tamayose M, Nabeya D, Kinjo T, Takeshima Syo, Ikemiyagi N, Yamada K, Fujita A, Hashioka H, Kami W, Inamine M, Shibahara D, Nakamura H, Furugen M, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Do infections with disseminated *Mycobacterium avium* complex precede Sweet's syndrome? A case report and literature review. *Int J Mycobacteriol* 6: 336–343, 2017. (A)
- OI17015: Nagano H, Kinjo T, Nei Y, Yamashiro S, Fujita J, Kishaba T. Causative species of nontuberculous mycobacterial lung disease and comparative investigation on clinical features of *Mycobacterium abscessus* complex disease: A retrospective analysis for two major hospitals in a subtropical region of Japan. *PLoS One* 12: e0186826, 2017. doi: 10. 1371/journal. pone. 0186826 (A)
- OI17016: Uechi K, Tada T, Shimada K, Kuwahara-Arai K, Arakaki M, Tome T, Nakasone I, Maeda S, Kirikae T, Fujita J. A modified carbapenem inactivation method, CIMTris, for carbapenemase production in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* species. *J Clin* (A)

- Microbiol 55: 3405-3410, 2017. doi: 10. 1128/JCM. 00893-17
- OI17017: Nagao Y, Nakasone K, Maeshiro T, Nishida N, Kimura K, Kawahigashi Y, Tanaka Y, Sato M. Successful treatment of oral lichen planus with direct-acting antiviral agents after liver transplantation for hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. Case Rep Gastroenterol 11: 701-710, 2017. doi: 10. 1159/000484132 (A)
- OI17018: Nakanishi H, Doyama H, Ishikawa H, Uedo N, Gotoda T, Kato M, Nagao S, Nagami Y, Aoyagi H, Imagawa A, Kodaira J, Mitsui S, Kobayashi N, Muto M, Takatori H, Abe T, Tsujii M, Watari J, Ishiyama S, Oda I, Ono H, Kaneko K, Yokoi C, Ueo T, Uchita K, Matsumoto K, Kanesaka T, Morita Y, Katsuki S, Nishikawa J, Inamura K, Kinjo T, Yamamoto K, Yoshimura D, Araki H, Kashida H, Hosokawa A, Mori H, Yamashita H, Motohashi O, Kobayashi K, Hirayama M, Kobayashi H, Endo M, Yamano H, Murakami K, Koike T, Hirasawa K, Miyaoka Y, Hamamoto H, Hikichi T, Hanabata N, Shimoda R, Horii S, Sato T, Kodashima S, Okada H, Mannami T, Yamamoto S, Niwa Y, Yashima K, Tanabe S, Satoh H, Sasaki F, Yamazato T, Ikeda Y, Nishisaki H, Nakagawa M, Matsuda A, Tamura F, Nishiyama H, Arita K, Kawasaki K, Hoppo K, Oka M, Ishihara S, Mukasa M, Minamino H, Yao K. Evaluation of an e-learning system for diagnosis of gastric lesions using magnifying narrow-band imaging: a multicenter randomized controlled study. Endoscopy 49: 957-967, 2017. doi: 10. 1055/s-0043-111888 (A)
- OI17019: Shoji H, Masayuki M, Takuma T, Iwata S, Mikamo H, Fujita J, Okada K, Niki Y. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult respiratory tract infections in nationwide Japanese surveillances from 2006 to 2014. J Infect Chemother 23: 538-544, 2017. doi: 10. 1016/j. jiac. 2017. 12. 001 (A)
- OD17001: 平井 潤: 本邦における多剤耐性腸内細菌科細菌 (CRE/CPE と ESBL 産生菌を含めて) の疫学. 日本外科感染症学会雑誌 14: 149-157, 2017. (B)
- OD17002: 原永修作, 山内桃子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 健山正男, 藤田次郎: 琉球大学医学部附属病院における潜在性結核感染症の臨床的背景: 現状と課題. 結核 92: 581-586, 2017. (B)
- OD17003: 鍋谷大二郎, 眞榮城咲子, 仲松正司, 芦塚陵子, 池宮城七重, 山城朋子, 山里将慎, 原永修作, 健山正男, 藤田 次郎: 定量式フィットテストによる N95 マスク選択: 当院の結果とプロトコール項目別解析. 日本呼吸器学会誌 6: 410-416, 2017. (B)
- OD17004: 藤田次郎: 高齢者の誤嚥性肺炎-診断と治療, および予防まで-. 日本口腔科学会雑誌 66: 264-272, 2017. (B)
- OD17005: 田中照久, 平田哲生, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における糞線虫陽性者の内視鏡所見の検討. Clinical Parasitology 27: 39-41, 2017. (B)

症例報告

- CD17001: 新里 彰, 原永修作, 宮城一也, 健山正男, 藤田次郎: 胸膜生検組織培養で診断が確定した *Mycobacterium intracellulare* による胸膜炎の 1 例. 結核 92: 413-417, (B)

2017.

- CD17002: 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癌の一例. 沖縄医学会雑誌 55: 22-25, 2017. (B)
- CD17003: 岡本有可, 宮城一也, 當銘玲央, 喜友名朋, 新里 彰, 橋岡寛恵, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: *Streptococcus constellatus* による膿胸の 3 症例. 沖縄医学会雑誌 56: 17-20, 2017. (B)

総説

- RD17001: 藤田次郎: 呼吸器画像診断-エキスパートの視点-. 呼吸器ジャーナル 65: 4-5, 2017. (B)
- RD17002: 藤田次郎: 画像所見から病態生理を推測しうるか?-呼吸器感染症を題材に-. 呼吸器ジャーナル 65: 6-13, 2017. (B)
- RD17003: 藤田次郎: 「総合診療フェス in OKINAWA」開会宣言!なぜ沖縄が“総合診療のメッカ”なのか?. 総合診療 27: 148, 2017. (B)
- RD17004: 宮城征四郎, 藤田次郎, 徳田安春, 山中克郎: 臨床医としての実力をどう維持・向上させるか?その“秘訣”を伝授します!. 総合診療 27: 210-222, 2017. (B)
- RD17005: 藤田次郎: Try the Quiz!. INFECTION FRONT 39: 17-19, 2017. (B)
- RD17006: 藤田次郎: 文献を調べて診療に役立てるには. 呼吸器ジャーナル 65: 346-352, 2017. (B)
- RD17007: 藤田次郎: 沖縄県における夏のインフルエンザ. Modern Physician 37: 502, 2017. (B)
- RD17008: 健山正男: 沖縄県は全国 1 位-HIV 感染者に診断のポイントを中心に-. 那覇医師会報 45: 96-97, 2017. (B)
- RD17009: 藤田次郎: 細菌性肺炎と非定型肺炎. 日本内科学会雑誌 106: 1916-1922, 2017. (B)
- RD17010: 藤田次郎: 呼吸器感染症(肺炎)の画像診断. INFECTION FRONT 41: 22-24, 2017. (B)
- RD17011: 藤田次郎: 医療・介護関連肺炎(NHCAP)は市中肺炎(CAP), 院内肺炎(HAP)どちらに準じて治療を行うべきか?. 日本医事新報 4880: 56-57, 2017. (B)
- RD17012: 原永修作, 藤田次郎: 喘息の診療: 薬物療法. 臨床と研究 94: 38-44, 2017. (B)
- RD17013: 砂川智子, 藤田次郎: インフルエンザ. 薬局 68: 52-59, 2017. (B)
- RD17014: 藤田次郎: クラミドフィラ肺炎は市中肺炎としてどの程度の頻度なのか?. 日本医事新報 4883: 54, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001: Nishiyama N, Kinjo T, Nabeya D, Haranaga S, Mikamo H, Fujita J: Two case of fulminant community-acquired pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* complex. ATS 2017 INTERNATIONAL CONFERENCE: 189, 2017.
- PI17002: Grethen PL, Nabeya D, Higa Y, Yamazato Y, Kinjo T, Fujita J: Cell-mediated immunity in patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. ヨーロッパ呼吸器学会年次集会 2017, 2017.
- PI17003: Nahar S, Kinjo T: Analysis of mutation associated with macrolide resistance in *Bordetella pertussis* in Okinawa, Japan. アジア太平洋呼吸器学会 2017, 2017.

国内学会発表

- PD17001: Nishiyama N, Kinjo T, Nabeya D, Haranaga S, Mikamo H, Fujita J: Two case of fulminant community-acquired pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* complex. ATS 2017 INTERNATIONAL CONFERENCE: 189, 2017.
- PD17002: 外間 昭: 感染症腸炎の内視鏡診断. 第 30 回日本消化器内視鏡学会九州セミナープログラム, 2017.
- PD17003: 平井 潤, 當銘高明, 新垣桃子, 上地幸平, 仲宗根勇, 原永修作, 藤田次郎: *Pseudomonas (Flavimonas) oryzihabitans*による腹膜炎の1例と文献レビュー. 日本臨床微生物学雑誌 27: 435, 2017.
- PD17004: 田中照久, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭: 当院における high resolution manometry の使用経験. 第 13 回日本消化管学会総会学術集会プログラム・抄録集: 250, 2017.
- PD17005: 大平哲也, 田中照久, 伊良波淳, 金城 徹, 金城 渚, 外間 昭: OGB に対するカプセル内視鏡で発見された小腸カルチノイド腫瘍の一例. 第 10 回日本カプセル内視鏡学会学術集会プログラム・抄録集: 84, 2017.
- PD17006: 東江大樹: 当院で経験した Wilson 病の検討. 第 44 回沖繩肝臓研究会, 2017.
- PD17007: 新垣伸吾: 針刺しによる C 型急性肝炎の 1 例. 第 44 回沖繩肝臓研究会, 2017.
- PD17008: 前城達次: HCV genotype 1a の DAA 治療における非 SVR 例. 第 44 回沖繩肝臓研究会, 2017.
- PD17009: 瀬戸口倫香, 喜友名朋, 當銘玲央, 池宮城七重, 橋岡寛恵, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 藤田次郎: 気腫性肺嚢胞壁に発生した肺腺癌の一例. 第 57 回日本肺癌学会九州支部学術集会 第 40 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: 129, 2017.
- PD17010: 田港希和, 池宮城七重, 鍋谷大二郎, 當銘玲央, 喜友名朋, 橋岡寛恵, 新垣若子, 金城 武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 肺多発結節で発症した HIV 関連悪性リンパ腫の 1 例. 第 57 回日本肺癌学会九州支部学術集会 第 40 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: 122, 2017.
- PD17011: 古堅 誠, 兼久 梢, 西山真央, 喜友名朋, 當銘玲央, 山里将慎, 橋岡寛恵, 新里 彰, 新垣若子, 山内桃子, 鍋谷大二郎, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 肺扁平上皮がんとして加療開始後に, p16 免疫染色用性が判明し子宮頸がん術後再発の可能性が示唆された 1 例. 第 57 回日本肺癌学会九州支部学術集会 第 40 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: 126, 2017.
- PD17012: 平井 潤, 上地幸平, 藤田次郎: 質量分析が有用であった *Actinobaculum schaalii* による複雑性尿路感染の 1 例. 日本嫌気性菌感染症学会雑誌 47: 35, 2017.
- PD17013: 金城 徹: 当院の潰瘍性大腸炎における 5-ASA 製剤の使用状況. リアルダ錠発売記念講演会, 2017.
- PD17014: 大湾真理子, 新垣若子, 當銘玲央, 喜友名朋, 橋岡寛恵, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 藤田次郎: 両側肺野多発嚢胞性病変を呈したキャッスルマン病の一例. 第 78 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: 67, 2017.
- PD17015: 宮城泰雅, 西山真央, 山里将慎, 新里 彰, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 健山

- 正男, 藤田次郎: 舌の白苔・低K血症を契機に診断しえたACTH産生肺小細胞癌の一例. 第78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: 77, 2017.
- PD17016: 宮城理子, 橋岡寛恵, 喜友名朋, 當銘玲央, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 金城武士, 古堅 誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 集学的治療により救命したStreptococcal toxic shock syndrome(STSS)合併 *Streptococcus pyogenes* 肺炎. 第78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: 81, 2017.
- PD17017: 橋岡寛恵, 喜友名朋, 當銘玲央, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 金城武士, 古堅 誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: リツキシマブ(RTX)投与で寛解導入に至った多発血管炎性肉芽腫症(GPA)の一例. 第78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: 113, 2017.
- PD17018: 長野宏昭, 金城武士, 藤田次郎: 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. 第92回日本結核病学会総会: 308, 2017.
- PD17019: 原永修作, 橋岡寛恵, 平井 潤, 鍋谷大二郎, 金城武士, 仲松正司, 宮城一也, 健山正男, 藤田次郎: Procalcitonin異常高値症例の検討. 第91回日本感染症学会・学術講演会 91: 324, 2017.
- PD17020: 西山直哉, 萩原真生, 浅井信博, 小泉祐介, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 当院における *Clostridium difficile* 感染症に対するメトロニダゾール注射薬の使用実態と成績. 第91回日本感染症学会・学術講演会 91: 317, 2017.
- PD17021: 西山直哉, 大野智子, 浅井信博, 小泉祐介, 山岸由佳, 末松寛之, 三鴨廣繁: 莢膜血清型15A/15F肺炎球菌による電撃性紫斑病の一例. 第91回日本感染症学会・学術講演会 91: 394, 2017.
- PD17022: 橋岡寛恵, 喜友名朋, 當銘玲央, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 血液培養陽性の *Streptococcus pyogenes* 肺炎の検討. 第91回日本感染症学会・学術講演会 91: 325, 2017.
- PD17023: 藤田次郎: 細菌性肺炎と非定型肺炎. 第114回日本内科学会 106: 125, 2017
- PD17024: 山里将慎, 喜友名朋, 鍋谷大二郎, 金城武士, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 当院で経験した浸潤型粘液産生性肺腺癌7例の検討. 第57回日本呼吸器学会学術講演会 6: 160, 2017.
- PD17025: 山里将慎, 喜友名朋, 鍋谷大二郎, 金城武士, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 当院で経験した浸潤型粘液産生性肺腺癌7例の検討. 第57回日本呼吸器学会学術講演会 6: 160, 2017.
- PD17026: 鍋谷大二郎, 金城武士, Gretchen L Parrott, 山内桃子, 仲宗根真央, 兼久 梢, 喜友名朋, 當銘玲央, 山里将慎, 橋岡寛恵, 新里 彰, 新垣若子, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 気管支肺胞洗浄液から呼吸器ウイルスが検出された症例の検討: 非検出例との比較. 第57回日本呼吸器学会学術講演会 6: 227, 2017.

- PD17027: 橋岡寛恵, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 金城武士, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 当院における慢性進行性肺アスペルギルス症 16 例の検討. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会 6: 293, 2017.
- PD17028: 古堅 誠, 喜友名朋, 兼久 梢, 當銘玲央, 仲宗根真央, 山里将慎, 池宮城七重, 橋岡寛恵, 新里 彰, 新垣若子, 平井 潤, 鍋谷大二郎, 山内桃子, 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: 当科における切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌診療の現状. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会 6: 285, 2017.
- PD17029: 當銘玲央, 新垣若子, 喜友名朋, 橋岡寛恵, 鍋谷大二郎, 金城武士, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 当院における抗 ARS 抗体陽性の間質性肺炎の臨床的検討. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会 6: 279, 2017.
- PD17030: Gretchen Parrott, 金城武士, 鍋谷大二郎, 上原綾子, Saifun Nahar, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: Comparison of anyplex II RV16 and RB5 real-time RT-PCR to Seeplex RV15 OneStep ACE and PneumoBacter ACE for respiratory pathogens. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会 6: 321, 2017.
- PD17031: 大平哲也, 金城 徹, 外間 昭, 與那嶺志穂, 東江大樹, 藤田 茜, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田中照久, 宮里公也, 伊良波淳, 田村次朗, 嵩原小百合, 圓若修一, 與儀竜治, 新垣伸吾, 前城達次, 平田哲生: *H. pylori* 除菌治療後の胃 MALT リンパ腫に合併し ESD にて診断的治療を行った早期胃癌の 1 例. GASTROENTEROLOGICAL ENDOSCOPY 59: 1132, 2017.
- PD17032: 東江大樹, 嵩原小百合, 與那嶺志穂, 桑江 聡, 田中照久, 圓若修一, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 当院で経験した Wilson 病 5 例の検討. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会 第 103 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: 141, 2017.
- PD17033: 宮城康雅, 新垣伸吾, 圓若修一, 前城達次: 脳死肝移植を行った C 型肝硬変の一例. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会 第 103 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: 42, 2017.
- PD17034: 桑江 聡, 伊良波淳, 東江大樹, 嵩原小百合, 與那嶺志穂, 古賀絵莉香, 藤田 茜, 大石有衣子, 仲松元二郎, 田端そうへい, 田中照久, 宮里公也, 圓若修一, 大平哲也, 田村次朗, 新垣伸吾, 與儀竜治, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 特異な内視鏡像を呈したサイトメガロウイルス腸炎の 1 例. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会 第 103 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: 51, 2017.
- PD17035: 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: 当院の潰瘍性大腸炎患者におけるサーベイランスの現状と問題点. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会 第 103 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: 89, 2017.
- PD17036: 圓若修一, 前城達次, 新垣伸吾, 瑞慶山隆太, 古賀絵莉香, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における原発性肝癌の検討. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会 第 103 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: 125, 2017.
- PD17037: 新垣伸吾, 桑江 聡, 東江大樹, 古賀絵莉香, 圓若修一, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 肝移植を考慮した急性肝不全症例の検討. 第 35 回日本肝移植研究会プログラム・抄録集: 132, 2017.
- PD17038: 新垣伸吾, 桑江 聡, 東江大樹, 古賀絵莉香, 圓若修一, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 生体肝移植施行したが救命できなかった昏睡型急性肝不全の若年症例. 第 43 回日本急性肝不全研究会プログラム・抄録集: 25, 2017.
- PD17039: 星野訓一, 杉山真也, 伊達朋子, 庄司裕隆, 間野洋平, 土肥弘義, 由雄祥代, 前城達次, 考藤達哉, 溝上雅史: 沖縄本島における HCV 遺伝子型 1a の感染経路の推定. 第 53 回日本肝臓学会総会講演要旨: A196, 2017.
- PD17040: 當銘玲央, 喜友名朋, 橋岡寛恵, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 金城武士, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 藤田次郎: 当院におけるシングルユースビデオ気管支鏡の使用経験. 第 40 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 39: 224, 2017.
- PD17041: 喜友名朋, 當銘玲央, 橋岡寛恵, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 金城武士, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 藤田次郎: 気管支鏡検査を契機に肺膿腫を発症し膿胸に至った小細胞肺癌の一例. 第 40 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 39: 224, 2017.
- PD17042: 田中照久, 金城 徹, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における糞線虫陽性者の内視鏡所見の検討. 第 28 回日本臨床寄生虫学会大会プログラム・抄録集: 25, 2017.
- PD17043: 仲松元二郎: オルメサルタン関連スプルー様腸病変の 1 例. 第 13 回沖縄上部消化管の炎症を考える会, 2017.
- PD17044: 大田沙也加, 皿井 清, 桑江 聡, 田端そうへい, 圓若修一, 新垣伸吾, 前城達次: 高齢男性に発症した自己免疫性肝炎の 1 例. 第 17 回沖縄自己免疫性肝疾患研究会, 2017.
- PD17045: 西山直哉, 平井 潤, 上地幸平, 仲松正司, 金城武士, 健山正男, 藤田次郎: カルバペネマーゼ非産生カルバペネム耐性 *Enterobacter cloacae* に関する臨床的背景の検討. 第 20 回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会プログラム・抄録集: 36, 2017.
- PD17046: 桑江 聡: 肝移植を施行した Wilson 病の一例. 第 25 回沖縄肝不全研究会のご案内, 2017.
- PD17047: 平田哲生: 沖縄に適した FD 診療を考える. 機能性消化管疾患を考える会, 2017.
- PD17048: 上 若生, 橋岡寛恵, 西山直哉, 平井 潤, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 経静脈抗菌薬による再治療後の経口抗菌薬維持療法が奏功した肺 *M. abscessus* 症の一例, 本邦報告 49 例の検討. 第 79 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 プログラム・講演抄録: 139, 2017.
- PD17049: 田港希和, 金城武士, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 藤田次郎: 肺癌と子宮頸癌の重複癌に対しアレクチニブを使用した一症例. 第 79 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 プログラム・講演抄録: 126, 2017.
- PD17050: 兼久 梢, 新垣若子, 喜友名朋, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: トシリズマブ使用中に両側膿胸を合併した降下性壊死縦隔炎の一例. 第 79 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 プロ

グラム・講演抄録：164, 2017.

- PD17051: 新垣若子, 喜友名朋, 兼久 梢, 新里 彰, 鍋谷大二郎, 金城武士, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 抗結核薬による薬剤耐性間質性腎炎を合併し, ステロイド投与が奏功した肺結核の一例. 第79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 プログラム・講演抄録: 183, 2017.
- PD17052: 鍋谷大二郎: 成人血液内科病棟におけるRSウイルスアウトブレイクの臨床的検討と遺伝子系統樹解析. 第79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 プログラム・講演抄録: 109, 2017.
- PD17053: 宮城泰雅, 鍋谷大二郎, 喜友名朋, 兼久 梢, 西山真央, 橋岡寛恵, 上 若生, 新里 彰, 新垣若子, 金城武士, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 藤田次郎: 低栄養患者に発症した緑膿菌による敗血症・肺膿瘍の一例. 第79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 プログラム・講演抄録: 165, 2017.
- PD17054: 古堅 誠, 上 若生, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: Nab-パクリタキセル長期投与により病勢コントロールが得られている肺腺がんの2例. 肺癌第58回日本肺癌学術集会号 57: 593, 2017.
- PD17055: 上 若生, 池宮城七重, 山里将慎, 橋岡寛恵, 平井 潤, 仲村秀太, 仲松正司, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎, 上地幸平: 健常成人に発生した市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による多発膿瘍の1例. 第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会合同開催プログラム・抄録集 2017: 283, 2017.
- PD17056: 喜友名朋, 宮城一也, 健山正男, 當銘玲央, 西山直哉, 橋岡寛恵, 新里 彰, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 金城武士, 古堅 誠, 原永修作, 屋良さとみ, 藤田次郎: CD4陽性Tリンパ球数が400/ μ L以上のHIV患者に発症した重症ニューモシスチス肺炎の1例. 第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会合同開催プログラム・抄録集 2017: 323, 2017.
- PD17057: 山入端一貴, 鍋谷大二郎, 山里将慎, 宮城一也, 兼久 梢, 喜友名朋, 西山真央, 西山直哉, 橋岡寛恵, 上 若生, 新里 彰, 新垣若子, 金城武士, 古堅 誠, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 藤田次郎: ステロイドが有効であった免疫再構築症候群を生じた生物学的製剤投与中の粟粒結核の一症例. 第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会合同開催プログラム・抄録集 2017: 357, 2017.
- PD17058: 瀬戸口倫香, 兼久 梢, 鍋谷大二郎, 喜友名朋, 上 若生, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 長期維持透析患者に生じた血管肉腫の1例. 日本内科学会九州支部主催第319回九州地方会: 40, 2017.
- PD17059: 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭: バイオナイーブクローン病に対するインフリキシマブ単独投与症例における予後と背景因子に関する検討. 日本大腸肛門病学会雑誌 70: A225, 2017.
- PD17060: 健山正男, 上薫, 仲村秀太, 宮城一也, 金城武士, 鍋谷大二郎, 原永修作, 藤田次郎: HIV関連神経認知障害の病態と診断. 第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会合同開催プログラム・抄録集: 136, 2017.
- PD17061: 兼久 梢, 健山正男, 喜友名朋, 新里 彰, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 原永修作, 屋

- 良さとみ, 藤田次郎: cART 未導入, HIV 感染血友病患者における透析導入の一例. 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2017.
- PD17062: 健山正男: HIV 陽性患者アンケート解析からみた HIV 検査における課題. 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2017.
- PD17063: 健山正男: 改めて知っておきたい HIV/エイズのこと. おきなわ宵気分〜ときめきリバイバル, 2017.
- PD17064: 新垣伸吾, 田端そうへい, 圓若修一, 前城達次, 藤田次郎, 外間 昭: HCV ゲノタイプ 1a に対する Sofosbuvir/Ledipasvir の治療成績. 第 42 回日本肝臓学会西部会講演要旨, 2017.
- PD17065: 金城 徹: 胃粘膜下腫瘍に対する外科共同内視鏡治療の経験〜LECS 5 症例の報告〜. 第 1 回沖縄県治療内視鏡フォーラム開催のご案内, 2017.
- PD17066: 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭: ウステキヌマブ投与前後に炎症サイトカインを測定した難治性クローン病の 2 例. 第 8 回日本炎症性腸疾患学会学術集会プログラム・抄録集, 2017.
- PD17067: 新垣伸吾, 瑞慶山隆太, 東江大樹, 桑江 聡, 藤田 茜, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 仲松元二郎, 宮里公也, 田端そうへい, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 與儀竜治, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 肝移植を施行した非アルコール性脂肪性肝疾患症例の検討. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 85, 2017.
- PD17068: 新垣伸吾, 瑞慶山隆太, 東江大樹, 桑江 聡, 藤田 茜, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 仲松元二郎, 宮里公也, 田端そうへい, 圓若修一, 星野訓一, 大平哲也, 伊良波淳, 與儀竜治, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 針刺しによる C 型急性肝炎の 1 例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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, 2017.
- PD17069: 宮里公也, 瑞慶山隆太, 桑江 聡, 東江大樹, 古賀絵莉香, 藤田 茜, 仲松元二郎, 田端そうへい, 大平哲也, 圓若修一, 伊良波淳, 與儀竜治, 新垣伸吾, 金城 徹, 山城 剛, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 膵癌に対するゲムシタビン+ナブパクリタキセルの投与で発生した間質性肺炎の 3 例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 122, 2017.
- PD17070: 古賀絵莉香, 仲松元二郎, 宮里公也, 大平哲也, 伊良波淳, 與儀竜治, 金城 徹, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 潰瘍性大腸炎に合併した自己免疫性膵炎の一例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 128, 2017.
- PD17071: 瑞慶山隆太, 東江大樹, 桑江 聡, 古賀絵莉香, 藤田 茜, 大石有衣子, 仲松元二郎, 田端そうへい, 宮里公也, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 與儀竜治, 當間 智, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 繰り返す腸閉塞を契機に発見させた Meckel 憩室の一例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 138, 2017.
- PD17072: 狩俣弘幸, 金城 徹, 中村陽二, 下地英明, 西巻 正: 当院で経験した LECS の 4 例.

第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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：99，2017.

PD17073： 武島 翔，山田圭介，神谷雅明，川又久永，眞喜屋実之，大湾朝尚，諸喜田林，小
橋川嘉泉，赤松道成，松本美幸，外間 昭，藤田次郎：膵炎を繰り返し外科治療を
行った分枝型 IPMN の一例．第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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：142，2017.

PD17074： 大平哲也，桑江 聡，東江大樹，古賀絵莉香，仲松元二郎，伊良波淳，金城 徹，
平田哲也，外間 昭，諸喜田林：十二指腸憩室出血の 3 例．第 110 回日本消化器病学
会九州支部例会第 104 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：97，
2017.

PD17075： 與那嶺吉正，川田晃世，小橋川悟，外間 昭，金城福則：集団検診の際に実施した
胃がんリスク健診の結果と問題点についての検討．第 110 回日本消化器病学会九州支
部例会第 104 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：89，2017.

PD17076： 伊良波淳，大平哲也，金城 徹，金城福則，外間 昭：琉球大学病院における炎症
性腸疾患に合併した悪性腫瘍．第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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：75，2017.

その他の刊行物

MD17001： 藤田次郎：神の島の中の「神の島」．日本医事新報 4837：117，2017. (C)

MD17002： 外間 昭：感染性腸炎の内視鏡診断．第 30 回 日本消化器内視鏡学会九州セミナーテ
キスト：119-128，2017. (C)

MD17003： 平田哲生：糞線虫の撲滅を目指す．沖縄タイムス：25，2017. (C)

MD17004： 藤田次郎：巻頭の挨拶．琉大病院 HOTLINE：1，2017. (C)

MD17005： 健山正男：男性同性間性的接触による HIV 陽性者の予防啓発との接点および早期検
査・受診に関する研究．厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策政策研究事業 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 -平成 28 年度 総
括・分担研究報告書-：55-59，2017. (C)

MD17006： 外間 昭：サイトメガロウイルス感染を有する IBD 患者における，*Clostridium*
difficile 感染率上昇とアウトカム不良（監訳）．Inflammatory Bowel Diseases 日本
語版 8：40，2017. (C)

MD17007： 藤田次郎：私の一冊．日本医事新報 4877：73，2017. (C)

MD17008： 平田哲生：安心，安全で質の高い医療の提供を目指して．琉大病院 HOTLINE：1，
2017. (C)

MD17009： 原永修作：特命准教授就任のご挨拶．琉球大学医学部医学科同窓会 会報誌 南風
25：15，2017. (C)

MD17010： 金城 徹，金城福則：潰瘍性大腸炎の寛解期に血清ビタミン D が低い場合，再燃リス
クが向上する（監訳）．IBD Research 11：253，2017. (C)

[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(大野)

ウイルス増殖の第一段階は、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るものであり、ウイルス感染の標的となる動物・臓器・細胞を決定するうえで重要である。この相互作用が起これなければ、ウイルスは細胞に感染することができない。Epstein-Barr ウイルスやデングウイルスなどについて、cDNA ライブラリーを用いた発現クローニングにより、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(大野)

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。デングウイルスの小動物疾患モデルを、モルモット用いて作出することを試みた。しかし、ウイルスの増殖がみられず、モルモットは疾患モデルの構築には適さないことが明らかとなった。

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(大野)

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。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、麻疹ウイルスなどについて行っている。

IV. 遺伝子工学による安全安心なワクチン開発(只野)

従来型ワクチンは弱毒化された病原体を用いる弱毒生ワクチン、あるいは不活化した病原体を用いる不活化ワクチン、発症予防に有効な成分から作成したトキソイドやコンポーネントワクチンであった。近年は遺伝子工学技術により新しいタイプのワクチンが開発され、一部は実用化されている。遺伝子工学による新規ワクチン開発においても対象となる病原体からの遺伝子クローニングが求められていたが、最近では抗原タンパク質のアミノ酸配列さえわかれば発現用遺伝子を合成できるようになり、ワクチン開発がスピードアップした。また、ワクチン製造現場で病原体を扱わないことから製造工程の安全性が高まった。次世代型では、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。

沖縄感染症研究拠点形成促進事業における「遺伝子工学による安全安心なワクチン開発プロジェクト」において、当講座は「ワクチンの有効性と安全性の解析」項目の「日本脳炎ワクチンの有効性と安全性の検証」を担当した。カイコ個体(サナギ)とバキュロウイルスによる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・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、本プロジェクトが採用した系で発現した日本脳炎ウイルス及びインフルエンザウイルスの蛋白質(生

物資源研究所担当)がウイルス様粒子構造(VLPs)を形成していることが電子顕微鏡技術(産総研担当)によって明らかにされた。また、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に合わせたコドン最適化が行われた(日本医大担当)ことにより、製造工程における安全性と高発現性が確保された。さらに、試作インフルエンザワクチンに関しては現行ワクチンに比べて生産性、効果ともに数段優れていることが研究結果に示されており、成果の一部が公開された。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た。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試験などにより試作ワクチンの有効性が確認された。最近、中国と韓国で新しい遺伝子型の日本脳炎ウイルスの侵入が確認され、これまでのワクチンの予防効果が危ぶまれている。新型日本脳炎ウイルスと南米でアウトブレイクしたジカウイルスに対するワクチンの開発及び評価が向後の課題となる。

V. 次世代蚊媒介性ウイルス感染症リスク評価の開発(斉藤)

観光立県を標榜し、入域観光客数がハワイを超えた沖縄は、蚊媒介性感染症流行地から多くのヒトとモノの移入があるため、感染症対策の最前線に位置する。また、温暖化が進み、熱帯性の蚊の生息が可能となった今、蚊媒介性感染症のリスク評価は、沖縄において急務である。我々は沖縄感染症研究拠点形成促進事業において、蚊媒介性感染症とくに分布域の拡大と、患者数の増加により重要なデングのリスク評価を、気象

データ、国勢データ等の基盤データと蚊の種類と密度等の本題データを重ね合わせる事によりリスクマップを作成している。

VI. 蚊からの網羅的病原体検出(斉藤)

上記リスク評価の一貫で、PCRの温度設定および、フラビウイルス汎用性 degenerate primer の作成により、高感度、及び網羅的にかつ、安価、簡便な病原体検出を可能にした。適正技術の普及を目指している。

VII. 沖縄の日本脳炎ウイルスの分子系統解析と移入経路の推定(斉藤)

日本脳炎ウイルスの活動の低下が2000年代以降顕著であり、生態の変化、及び、異なる伝播機序経路が示唆されている。1970年代から現在までの日本脳炎ウイルス沖縄分離株の遺伝的多様性と、国内外の株との関係性の強さを系統樹解析から明らかにし、地理系統解析ソフトを用いて地図上で展開する事により、沖縄への移入経路を推定した。

VIII. 洞窟性コウモリの感染症生態学(斉藤)

新興・再興感染症の75%が動物由来であり、最近の土地利用の変化、グローバル化、及び、温暖化により、新興感染症の出現が促進されている。なかでも、MERS、エボラ、マールブルグなど重篤な感染症がコウモリ由来である事が強く示唆されている。我々は、沖縄のコウモリの感染症生態学的役割の解明を目的とし、研究をすすめている。そのため、不明な点が多い沖縄の洞窟に生息するコウモリの基本的生態、環境DNA手法を用いて、食性調査を行っている。

B. 研究業績

国際学会発表

PI17001 : Shin'ya KAWAMURA, Mika SAITO, and Masami KANEKO : Risk Assessment of Dengue Virus Infection in Humans Based on Geographical Information on Okinawa Island, Japan
The 12th KCJ Joint (3rd Asian) Conference on GEOGRAPHY2017年8月23日-26日 Jeju, Korea

PI17002 : Mika SAITO: Detection of sequences of novel insect flaviviruses from *Uranotaenia macfarlanei*, known as frog feeding mosquitoes, in Okinawa, Japan Global Applied Microbiology Conference 2017年10月18日19日 Tronto, Ontario, Canada

国内学会発表

- PD17001 : 齊藤美加 : 沖縄での蚊媒介性疾患のリスクと対策沖縄感染症シンポジウム「蚊・ダニによってかかる感染症」2017年5月20日 EM ウェルネスリゾートコスタビスタ沖縄
- PD17002 : 齊藤美加 : 沖縄における戦争マラリアとマラリア制圧の歴史[zero マラリア 2030] 世界蚊の日イベント東京開催「モスキートウィーク 2017 日本の夏。蚊と暮らす夏 2017年8月30日 Nagatacho Grid 東京
- PD17003 : 齊藤美加 : One Health と蚊媒介性ウイルス感染症八重山報告会 2017年11月6日八重山家畜保健衛生所 石垣、沖縄
- PD17004 : 川村真也、齊藤美加、金子正美 : 沖縄島における地理情報によるデングウイルス感染のリスク評価「グローバルヘルス合同大会 2017」2017年11月24日～26日東京大学本郷キャンパス。東京
- PD17005 : Ayako Ueo, Marie Kubota, Shinji Ohno, Takao Hashiguchi, Yusuke Yanagi ;Identification of host factors supporting mumps virus entry and membrane fusion ; 第65回日本ウイルス学会学術集会 (大阪市) 平成29年10月
- PD17006 : Midori Taniguchi, Shinji Ohno, Yusuke Yanagi ;Does type I or type III interferon more strongly suppress measles virus infection in epithelial cells? ; 第65回日本ウイルス学会学術集会 (大阪市) 平成29年10月

その他の刊行物

- MD17001 : 齊藤美加 蚊媒介性病原体探索-遺伝学的生物学的多様性とリスク評価 平成28年度沖縄感染症研究拠点形成促進事業 研究成果報告書 2017年4月

[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: 医療の質の向上には、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は現在提

案されていない。

本研究では、現在琉球大学として取り組んでいる「臨床研究教育プログラム」のデータをもとに臨床研究教育モデルを提案し、有効性を検証する。

B. 研究業績

原著

- OD17001 Ayako OHSHIRO, Takeo OKAZAKI and Morikazu NAKAMURA. Rule-based Assembly for Short-read Datasets Obtained with Multiple Assemblers and k-mer Sizes, Vol.10 IPSJ Transactions on Bioinformatics: 9-15, 2017

国内学会発表

- PD17001 大城絢子、植田真一郎：臨床研究教育モデルの構築のための受講者回答に基づいたADDIE 因子の分析第 49 回日本医学教育学会大会，北海道

[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)

B. 研究業績

原著

- OI17001 Uechi I K, Tada T, Shimada K. et al. Emergence of ArmA, a 16S rRNA methylase in highly aminoglycoside-resistant clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* in Okinawa, Japan. JIC. 24(1):68-70, 2017. I01 (A)
- OI17002 Uechi I K, Tada T, Shimada K. et al. A Modified Carbapenem Inactivation Method, CIMTris, for Carbapenemase Production in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* Species. JCM. 55(12):3405-3410, 2017. I02 (A)
- OI17003 Wei Zhao, Asif Rasheed, Emmi Tikkanen, Jung-Jin Lee, Adam S Butterworth, Joanna M M Howson, Themistocles L Assimes, Rajiv Chowdhury, Marju Orho-Melandar, Scott Damrauer, Aeron Small, Senay Asma, Minako Imamura, Toshimasa Yamauch, John C

- Chambers, Peng Chen, Bishwa R Sapkota, Nabi Shah, Sehrish Jabeen, Praveen Surendran, Yingchang Lu, Weihua Zhang, Atif Imran, Shahid Abbas, Faisal Majeed, Kevin Trindade, Nadeem Qamar, Nadeem Hayyat Mallick, Zia Yaqoob, Tahir Saghir, Syed Nadeem Hasan Rizvi, Anis Memon, Syed Zahed Rasheed, Fazal-ur-Rehman Memon, Khalid Mehmood, Naveeduddin Ahmed, Irshad Hussain Qureshi, Tanveer-us-Salam, Wasim Iqbal, Uzma Malik, Narinder Mehra, Jane Z Kuo, Wayne H-H Sheu, Xiuqing Guo, Chao A Hsiung, Jyh-Ming J Juang, Kent D Taylor, Yi-Jen Hung, Wen-Jane Lee, Thomas Quertermous, I-Te Lee, Chih-Cheng Hsu, Erwin P Bottinger, Sarju Ralhan, Yik Ying Teo, Tzung-Dau Wang, Dewan S Alam, Emanuele Di Angelantonio, Steve Epstein, Sune F Nielsen, Børge G Nordestgaard, Anne Tybjaerg-Hansen, Robin Young, CHD Exome+ Consortium, Marianne Benn, Ruth Frikke-Schmidt, Pia R Kamstrup, EPIC-CVD Consortium, EPIC-Interact Consortium, Michigan Biobank, J Wouter Jukema, Naveed Sattar, Roelof Smit, Ren-Hua Chung, Kae-Woei Liang, Sonia Anand, Dharambir K Sanghera, Samuli Ripatti, Ruth J F Loos, Jaspal S Kooner, E Shyong Tai, Jerome I Rotter, Yii-Der Ida Chen, Philippe Frossard, Shiro Maeda, Takashi Kadowaki, Muredach Reilly, Guillaume Pare, Olle Melander, Veikko Salomaa, Daniel J Rader, John Danesh, Benjamin F Voight & Danish Saleheen. Identification of new susceptibility loci for type 2 diabetes and shared etiological pathways with coronary heart disease. *Nat Genet* 49: 1450-1457, 2017
- OD17001 上地幸平, 仲宗根勇, 野中実可子 他:ESBLs 迅速検出法 modified ESBL NDP test の有用性に関する検討. *微生物学会誌* 28 卷 3 号, 2017. D01 (B)
- OD17002 上地幸平, 切替照雄, 藤田次郎 他:Acinetobacter baumannii における薬剤耐性とカルバペネマーゼ産生株の検出法, *微生物学会誌* 28 卷 2 号, 2017. D02 (B)

総説

- RD17001 前田 士郎 ゲノム情報の生活習慣病対策への応用～個別化医療から Precision Medicine へ～ *臨床病理* 65(7): 802-809, 2017 (B)
- RD17002 前田 士郎 糖尿病とプレジジョン・メディシン アンチ・エイジング医学-日本抗加齢医学会雑誌 13(5): 637-650, 2017 (B)
- RD17003 前田 士郎 糖尿病合併症の遺伝素因 *月刊糖尿病* 9(7), 65-71, 2017 (B)
- RD17004 前田 士郎 2型糖尿病の遺伝的構成 *DIABETES UPDATE* 6(2), 14-16, 2017 (B)
- RD17005 前田 士郎 日本人2型糖尿病の遺伝素因の特異性 *月刊糖尿病* 9(6), 23-29, 2017 (B)
- RD17006 前田 士郎 糖尿病性腎症の疾患感受性遺伝子 *カレントセラピー* 35(1)、25-29, 2017 (B)
- RD17007 前田 士郎 これからの糖尿病一次予防・二次予防において PMI (Precision Medicine Initiative) が果たす役割と近未来展望 *月刊糖尿病* 9(2), 20-29, 2017 (B)
- RD17008 前田 士郎 2型糖尿病とヒトゲノム解析研究～GWAS から全ゲノムシーケンスへ～ *実験医学* 35(2), 325-332, 2017 (B)

国際学会発表

- PI17001 SHIRO MAEDA, Genetic study of type 2 diabetes in Japan. OIST & Univ. Ryukyus Joint

Symposium 2017, October 31st, 2017

- PI17002 SHIRO MAEDA, Genetic study of type 2 diabetes in Japan. International Diabetes Federation 2017 Congress, Symposium, December 6th, 2017, Abu Dhabi, U. A. E.
- PI17003 Makiko Taira, Minako Imamura, Atsushi Takahashi, Yoichiro Kamatani, Michiaki Kubo, Momoko Horikoshi, Shiro Maeda. A Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies for Susceptibility Loci to Diabetic Nephropathy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. American Diabetes Association 77th Scientific Sessions. June 12th, 2017. San Diego, CA, U. S. A.

国内学会発表

- PD17001 今村 美菜子, 平良 摩紀子, 堀越 桃子, 高橋 篤, 鎌谷 洋一郎, 久保 充明, 前田 士郎: 日本人2型糖尿病集団における糖尿病網膜症のゲノムワイド関連解析: 第60回日本糖尿病学会年次学術集会(名古屋)(2017.5)
- PD17002 石垣永夢歌, 平敷善亮, 中村優太, 長嶺辰美. 複数年の分散をプールした外部精度管理の評価基準算出方法について. 第53回沖縄県医学検査学会(2017.6)
- PD17003 服部琴ノ, 金城和美, 又吉和哉, 中村広, 前田士郎. 当院における時間外髄液一般検査の現状. 第53回沖縄県医学検査学会(2017.6)
- PD17004 山内恵, 伊佐和貴, 伊良皆千秋, 財満美希, 前田士郎. 血液凝固検査の測定前変動因子検証—血漿層の違いによる測定値への影響検討—. 第66回日本医学検査学会(千葉)(2017.6)
- PD17005 伊佐和貴, 山内恵, 仲地佐和子, 前田士郎. 凝固能低下の原因判定に苦慮した先天性血友病Aの1症例. 第66回日本医学検査学会(千葉)(2017.6)
- PD17006 伊佐和貴, 山内恵, 翁長小百合, 名護珠美, 前田士郎. 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53回沖縄県医学検査学会(2017.6)
- PD17007 石原美紀, 饒平名聖, 島袋末美, 渡嘉敷良乃, 前田士郎. 全自動クリニカルフローサイトメーターAQUIOS CLの有用性評価. 第49回日本臨床検査自働化学会(横浜)(2017.9)
- PD17008 上地幸平. 沖縄県におけるバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の分離状況. 第31回沖縄感染管理研究会(2017.10)
- PD17009 今村 美菜子, 前田 士郎: 2型糖尿病ゲノム研究の現状とその臨床応用～新しいゲノム創薬の可能性～. 第53回日本糖尿病学会九州地方会シンポジウム(宮崎)(2017.10)
- PD17010 當銘高明, 仲宗根勇, 新垣桃子, 上地幸平, 前田士郎. TRC法における新たな喀痰前処理法・溶菌法の提案. 第64回日本臨床検査医学会学術集会(京都)(2017.11)
- PD17011 上地幸平, 當銘高明, 新垣桃子, 前田士郎, 藤田次郎. Modified Carbapenem Inactivation Methodの検討. 第27回南九州臨床微生物研究会(熊本)(2017.11)
- PD17012 上地幸平. 薬剤耐性腸内細菌科細菌～カルバペネム耐性とコリスチン耐性～. 第27回南九州臨床微生物研究会(熊本)(2017.11)
- PD17013 上地幸平, 當銘高明, 新垣桃子, 前田士郎, 藤田次郎. Acibetobacter属とPseudomonas属菌におけるmodified Carbapenem Inactivation Methodの検討. 第29回日本臨床微生物学会総会(岐阜)(2018.2)
- PD17014 上地幸平, 高橋安実, 下地真里有, 新垣桃子, 當銘高明, 前田士郎. 血液培養より

分離された *Acibetobacter baumannii* complex の解析. 第 5 回九州感染症検査フォーラム(福岡) (2018. 2)

- PD17015 今村 美菜子、前田 士郎. 2型糖尿病ゲノム研究の現状とその臨床応用～新しいゲノム創薬の可能性～ 第 55 回日本糖尿病学会九州地方会シンポジウム 2017 年 10 月 13 日 宮崎
- PD17016 前田 士郎 2型糖尿病のゲノム解析研究 第 9 0 回日本薬理学会年会日本薬理学会・日本臨床薬理学会共催シンポジウム 長崎、2017
- PD17017 前田 士郎 ゲノム情報の生活習慣病対策への応用 第 4 5 回九州臨床検査精度管理研究会特別講演、福岡、2017
- PD17018 前田 士郎 ゲノム情報の生活習慣病対策への応用～個別化医療から Precision Medicine へ～ 第 1 3 回合同地方会特別講演、岡山、2017

[目次へ戻る](#)

医療情報部

A. 研究課題の概要

B. 研究業績

[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。

3. 安全で質の高いがん薬物療法の提供体制の構築に関する研究(高橋秀徳)

近年, がん薬物療法の分野は急速に発展しており, 多くの画期的な新薬の登場が相次いでいる。特に, その代表格が免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれる薬剤であり, この副作用は既存の抗がん剤とは大きく異なることから, 安全で質の高い治療を提供するための体制について院内合同チームを立ち上げ, 継続的に検討を行っている。

また, がん薬物療法の提供の場が入院から外来治療へとシフトしていることから, 外来通院治療中の患者が安全で質の高い治療を受けるための外来化学療法室を含めた院内体制の整備に関する検討を行っている。

B. 研究業績

著書

- BD17001: 武村克哉: トリプタンが“効かない”片頭痛. 頭痛外来チャレンジケース, 稲福徹也(編), 10-17, カイ書林, 埼玉, 2017.
- BD17002: 中島信久(責任編集): がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2017年版, 中島信久(日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会委員長), 日本緩和医療学会(編), 金原出版, 東京, 2017.
- BD17003: 中島信久(責任編集): 患者さんと家族のためのがんの痛み治療ガイド増補版, 中島信久(日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会委員長), 日本緩和医療学会(編), 金原出版, 東京, 2017.

- BD17004: 中島信久: 種々の介入. Pallium Canada 緩和ケアポケットブック, 丹波嘉一郎, 大中俊宏(監訳), 1701-1715, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2017.
- BD17005: 中島信久: ギアチェンジ(バッドニュース). 今すぐ始めたい婦人科がん領域における緩和医療の実践, 鈴木直, 宮城悦子, 藤村正樹, 東口高志(編), 202-207, 金原出版, 東京, 2017.
- BD17006: 中島信久: がん終末期の輸液栄養と「輸液ガイドライン」. 総合診療医テキスト 緩和医療・終末期ケア, 長尾和宏(編), 233-239, 中山書店, 東京, 2017.

原著

- OI17001: Nakajima N. Characteristics of oral problems and effects of oral care in terminally ill patients with cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 34: 430-434, 2017. (A)
- OI17002: Amano K, Maeda I, Nakajima N, et al. C-reactive protein, symptoms and activity of daily living in patients with advanced cancer receiving palliative care. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8: 457-465, 2017. (A)
- OI17003: Takahashi H, Kawaguchi M, Kitamura K, Narumiya S, Kawamura M, Tengan I, Nishimoto S, Hanamura Y, Majima Y, Tsubura S, Teruya K, Shirahata S. An exploratory study on the anti-inflammatory effects of fucoidan in relation to quality of life in advanced cancer patients. *Integrat Cancer Ther* 2017 (in press). (A)

総説

- RD17001: 金城隆展: 臨床倫理とナラティブエシックス〜立ち止まり物語る倫理のススメ〜. *民医連医療* 542: 10-15, 2017. (C)

国際学会発表

- PI17001: Takahashi H, Satomi Y, Suzuki T, Nanba A, Ishii T, Iguchi N, Hirata T, Masuda M, Arasaki A. Retrospective analysis on the needs of early palliative care for outpatients under cancer chemotherapy. The Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting. Kobe, 28 July 2017.

国内学会発表

- PD17001: 高橋秀徳, 里見雄次, 井口菜摘, 鈴木毅, 難波有智, 石井岳夫, 比嘉達也, 中村清哉, 平田哲生, 増田昌人, 新崎章: 外来通院治療中のがん患者に対する, 早期からの緩和ケア提供体制構築に向けた後方視・探索的検討. 22回日本緩和医療学会学術大会. 横浜, 2017年6月23日.
- PD17002: 高橋秀徳, 里見雄次, 鈴木毅, 難波有智, 石井岳夫, 井口菜摘, 平田哲生, 増田昌人, 新崎章: 外来通院治療中のがん患者に対する「早期からの緩和ケア」提供体制構築に向けた後方視・探索的検討. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸, 2017年7月28日.
- PD17003: 中曽根瑞乃, 名嘉地めぐみ, 屋良さとみ, 武村克哉, 新崎章, 高山千利, 山本秀幸, 大屋祐輔: 教育に関する国際交流担当専門職員配置の試み. 第49回日本医学教育学会大会. 札幌, 2017年8月18日.
- PD17004: 村山知生, 武村克哉, 尾原晴雄, 北原佑介, 入江聰五郎, 中曽根瑞乃, 大屋祐輔, 長野宏昭, 神野敦, 仲村義一, 玉城佑一郎, 槇田徹: 研修医に対する関節診察教育

とその効果. 第 49 回日本医学教育学会大会. 札幌, 2017 年 8 月 18 日.

PD17005: 長野宏昭, 尾原晴雄, 武村克哉, 北原佑介, 中曽根瑞乃: 訪問診療が医学教育に果たす役割. 第 49 回日本医学教育学会大会. 札幌, 2017 年 8 月 18 日.

PD17006: 高橋秀徳: 腫瘍免疫と RANKL 系～がん免疫療法としてのデノスマブの可能性を探る～. 第 7 回骨転移 CancerBoard. 招聘口演: 沖縄県医師会館, 2017 年 9 月 15 日.

PD17007: 金城隆展: 倫理学(者)を背景としたコンサルテーションのメリット・デメリット. 第 29 回日本生命倫理学会. 大会企画シンポジウムⅡ倫理学のバックグラウンドを有する倫理コンサルタントの役割とその専門性の再考: 宮崎, 2017 年 12 月 16 日.

[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. 妊娠中または産後1か月以内に悪性腫瘍と診断された症例の臨床病理学的検討(仲田みゆき, 屋宜久子, 塚本知紗子, 知念行子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

悪性腫瘍診療の進歩と妊産婦高齢化に伴い、悪性腫瘍合併妊娠の増加が予想されるが、その診療上の特色は未だ不明な点が多い。悪性腫瘍合併妊娠の診療特色を明らかにするため、当科で管理した悪性腫瘍合併妊娠例について検討した。妊娠中または産後1か月以内に悪性腫瘍と診断され当院で妊娠・分娩管理を行った13例を対象とし悪性腫瘍診断名、診断時期、治療内容と治療時期、分娩週数、出生体重、予後に関して臨床的特徴を検討した。妊娠予後に関して、流産例は3例で、うち2例は治療のための人工妊娠中絶例であった。早産例は6例で、うち4例は治療のための妊娠中断例であった。生児獲得率は10/13例(76.9%)で、児の先天異常を合併した例はなかった。妊娠中に治療を行った例は4例で、全て手術療法が施行され、全例が生児を得ていた。母体は全例生存しており、全生存期間の中央値は44か月であった。悪性腫瘍合併妊娠の治療法は多彩であり、妊娠中断のため早産率も高い。母児の予後向上には腫瘍医、産科医、新生児科医を含む多職種が連携し治療にあたるのが重要である。

2. 胎児発育不全を伴い死産となった巨大絨毛膜下血腫(Breus' mole)(古波蔵美幸, 金城忠嗣, 木全奈津子, 金嶺ちひろ, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 正本仁, 青木陽一)

超音波検査で胎盤肥厚を認めた場合、常位胎盤早期剥離や巨大胎盤等が考えられる。今回我々は胎児発育不全(Fetal growth restriction: FGR)を伴い死産となった巨大絨毛膜下血腫の症例を経験した。症例は17

歳、初産婦。自然妊娠成立し、近医で妊娠管理されていた。妊娠21週3日の妊婦健診で著明なFGR、羊水過少および胎盤肥厚を指摘され、妊娠21週6日に紹介となった。経腹超音波検査では著明な胎盤肥厚を認めた。児は著明なFGRであり、羊水はほとんど認めなかった。精査目的に入院管理としたが、入院2日目に陣痛発来し死産となった。児は138g、性別不明で耳介低位以外に明らかな外表奇形は認めなかった。胎盤の肉眼的所見および病理所見からBreus' moleと診断し、FGRや羊水過少の原因と考えられた。超音波検査で胎盤肥厚を認めた際にはハイリスク因子と認識することが重要であり、今後、胎盤病理検査と画像検査を組み合わせることで病態把握に努める必要がある。

3. 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、附着

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。

4. 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, 新田迅, 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、マーキングしていない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。

5. 初産婦経膈分娩時の疼痛・不安に対する音楽療法のランダム化比較試験(新田迅, 金城忠嗣, 金城唯, 屋良奈七, 兼島いとみ, 西平久美子, 正本仁, 青木陽一)

経膈分娩の経過において、妊婦、特に初産婦は分娩進行に伴い、陣痛による痛みや分娩に対する不安の増強を経験し、それは産婦と新生児の両者に悪影響を与える可能性がある。初産婦の約60%が、極めて厳しい痛みを経験し、その約半数は、鎮痛薬における痛みの軽減に満足していないと報告されている。分娩時の疼痛・不安の予防と制御に関して、多くの女性は薬剤や侵襲的な方法を回避したいと思っているため、音楽療法による疼痛管理は受け入れやすく、様々な疾患において研究されてきた。音楽療法の心理的効果は、心拍数や呼吸数および代謝を低下させるリラクゼーションにある。また、ストレスホルモンを減少させ、バイタルサインを安定化することで身体所見を改善できるとされる。これまで、分娩時の不安や痛みにおける音楽の影響を分析したいくつかの研究があり、音楽は不安を軽減し、分娩中に産婦の忍耐力を向上させることが報告されている。しかし、音楽が分娩時の疼痛緩和や不安軽減に有効であるか否かについての十分な科学的根拠は乏しい。

分娩時の痛み・不安、血行動態、胎児・新生児パラメータ、さらに産後疼痛に対する音楽療法の効果を検証するランダム比較試験、介入試験(侵襲なし)を計画した。音楽療法による介入を行い、主要評価項目は、不安・疼痛のVASポイントで、副次評価項目としては、

1) 母体の収縮期血圧(SBP), 拡張期血圧(DBP), 心拍数(HR) 2) 胎児心拍数, 胎動数, 一過性頻脈 acceleration 数, Apgar スコア, NICU 入院の有無, 分娩時出血量 3) 母体の鎮痛剤使用として, 現在症例の集積中である。

6. 子宮頸部円錐切除後妊娠における腔内細菌叢と流早産発生に関するマイクロバイーム解析(金城忠嗣, 新田迅, 金城唯, 屋良奈七, 兼島いとみ, 西平久美子, 正本仁, 青木陽一)

腔内マイクロバイームは, 年齢, 生殖状況, 民族性, pH, および他の因子により影響を受け, 生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている(Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され, 多様性があり, 流早産(Hyman RW, et al. 2014), 婦人科感染, がん. およびがん患者(Chase D, et al. 2015) の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが, 円切後の早産発生に何らかの影響を与えている可能性について探索したいと考えた。円錐切除後妊娠の流早産発生と腔内マイクロバイームの関連を調べ, 正常腔内細菌叢の破綻が流早産発生への関与を明らかにすることを目的として, 前方視的コホート研究を計画した。主要評価項目は腔内マイクロバイーム, 副次評価項目は 1) 流早産治療の有無 2) 子宮頸管長(14 週~22 週) 3) 腔分泌物顆粒球エラスターゼ値とした。現在症例登録に向け準備中である。

7. 沖縄県における早産発生のリスクファクターに関する多施設共同ケースコントロール研究(正本仁, 金城忠嗣, 新田迅, 金城唯, 屋良奈七, 兼島いとみ, 西平久美子, 青木陽一; 本研究は県立南部医療センター, 県立中部病院との共同研究である)

我が国における早産発生率については, 特に児の未熟性が問題となる妊娠 35 週未満での早産率に関して, 厚生労働省人口動態統計によると平成 24 年, 25 年, 26 年で各々 2.85%, 2.85%, 2.82% となっている。一方で, 沖縄県においては同期間の 35 週未満早産率は平成 24 年 3.30%, 25 年 3.32%, 26 年 3.36% で, いずれも全国

と比べて高率となっている。また高い早産率を反映して低出生体重児の出生も多く, 平成 25 年度の母子保健の主なる統計によると全国の低体重児出生率が 9.4% であるのに対し, 沖縄県は 11.4% で全国一高い率を示している。早産児や低出生体重児は出生後短期の神経, 呼吸器障害等の合併症リスクが高いのに加え, 近年は成人期の様々な合併症のリスク因子となっていることが指摘されており, これらの予防は沖縄県の母子保健医療上の重要な課題といえる。

早産発生のリスク因子としては, 過去の研究から, 妊娠中の下部性器感染, 絨毛膜羊膜炎, 歯周病, その他母体合併症, 多胎妊娠, 既往早産, 羊水過少, 羊水過多, 妊娠前の痩せや妊娠中体重増加不良, 妊娠中の喫煙, 子宮奇形, 前期破水, 胎児の先天奇形, 胎児発育不全, low socioeconomic status, などが挙げられている。これらには, 地域により発生頻度が異なるもの, 生活環境や社会状況に影響されるものがあり, その地域の妊婦を対象とした解析が望まれ, 国内でも高知県における早産発生・早産予防に関する報告, 熊本県下一地域での介入による早産予防の報告などがある。出生率全国一として知られる一方で早産率の高いわが県において, 早産発生のリスク因子を明らかにし, それらを考慮した早産予防対策を確立することは重要である。

そこで, 沖縄県の妊婦において早産発生に関するリスク因子を明らかにする事を目的として, 2001 年 1 月から 2016 年 12 月の期間に琉球大学医学部附属病院ならびに共同研究施設にて, 妊娠 22 週以降に分娩した婦人における, 早産例と正期産例の背景を比較するケースコントロール研究を計画した。主要評価項目は, 両群における各リスク因子の発生頻度, 副次的評価項目は, 早産群における妊娠高血圧症候群の発生頻度, 早産群における絨毛羊膜炎の発生頻度とした。多施設共同研究で, 各施設が毎年日本産科婦人科学会に報告している周産期登録データベースの中から, 早産発生のリスク因子とされる項目を調査し, その発生頻度について正期産群と早産群の間で比較解析を行う。目標症例数が 10,000 例の研究であり, 有用な情報が期待できる。

II. 周産母子センター NICU

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 中西浩一)

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 中西浩一)

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。

III. 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. 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。

3. 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。

4. 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, 銘苺桂子, 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 $4.4 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$ 、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。

5. 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, VT10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。

6. 子宮動静脈奇形に対する待機療法の可能性について (銘苅桂子, 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り

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。

7. 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 ± 0.47 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; $p < 0.0001$), 胚盤胞移植率(66.7% vs. 34.2%; $p = 0.0002$)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。

8. 甲状腺機能低下症を有する症例における体外受精・

胚移植の治療成績と周産期予後(平敷千晶, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

甲状腺機能低下症は母体、胎児ともに影響を及ぼし体外受精・胚移植(IVF-ET)の治療成績と周産期予後を低下させるが、適切に治療されている甲状腺機能低下症の場合どのように影響するかはまだはっきりしない。更に近年妊婦におけるTSH正常上限を $2.5\mu\text{IU/mL}$ と推奨するガイドラインが発表され、不妊治療を行う女性における甲状腺機能の最適な治療目標も議論されている。甲状腺機能低下症例におけるIVF-ETの治療成績および周産期予後を検討した。2009年1月から2015年12月までの期間、当科で初回のIVF-ETを施行した343症例を対象とし後方視的検討を行った。初診時に甲状腺機能をスクリーニングし、甲状腺機能低下症を有する場合は専門医による診察および甲状腺自己抗体が測定され必要に応じてLT4治療が開始された。甲状腺機能が正常化($\text{TSH}<4.2\mu\text{IU/mL}$)した時点でIVF-ETを施行した。また、甲状腺機能低下症例の不妊治療開始時TSH値を $\geq 2.5\mu\text{IU/mL}$ と $<2.5\mu\text{IU/mL}$ に分けた場合、甲状腺自己抗体の有無による治療成績を比較した。対象343症例のうち甲状腺機能正常は310症例、甲状腺機能低下症を認めたのは33症例であった。甲状腺機能低下症のうち20症例はIVF-ET開始時点で $\text{TSH}<2.5\mu\text{IU/mL}$ 、13症例は $\text{TSH}\geq 2.5\mu\text{IU/mL}$ であった。甲状腺機能正常群、 $\text{TSH}<2.5$ 群、 $\text{TSH}\geq 2.5$ 群の3群に分類し患者背景を比較すると、年齢、BMI、経妊回数、不妊期間、不妊因子、AMH、FSH基礎値は同等であった。初診時TSHはそれぞれ 1.7 ± 0.9 、 4.3 ± 3.4 、 5.3 ± 5.8 と有意に甲状腺機能正常群で低値($p<0.0001$)、初診時FT4は 1.2 ± 0.2 、 1.13 ± 0.3 、 1.09 ± 0.2 と有意に甲状腺機能正常群で高値であった($p=0.0101$)。甲状腺機能低下症例では甲状腺機能正常化までの期間は $\text{TSH}<2.5$ 群と $\text{TSH}\geq 2.5$ 群で同等であったが(1.5 ± 2.2 vs. 2 ± 3.2)、甲状腺機能正常化に要したLT4投与量は 43.8 ± 29.8 vs. 0 ± 18 と有意に $\text{TSH}<2.5$ 群で多かった($p=0.0015$)。治療成績について、調節卵巣刺激法、受精方法、採卵前 E_2 値、採卵数、受精卵数、良好胚数、胚盤胞移植率、融解胚移植率、臨床的妊娠率、生児獲得率、流産率、周産期合併症、児の出生体重と合併症

に関して有意差は認めなかった。次に甲状腺機能低下症33症例において甲状腺自己抗体の有無により2群に分類し治療成績、周産期予後を比較した。甲状腺自己抗体陽性群($n=15$)、陰性群($n=18$)の治療成績、周産期予後は同等であった。結論として、甲状腺機能低下症を有する場合も、甲状腺機能が正常化した時点でIVF-ETを施行すれば、TSHの治療目標値や甲状腺自己抗体の有無に関わらず治療成績と周産期予後は良好であった。

9. 融解後の回復培養時間が胚の選別に与える影響について(長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

融解胚移植の際に使用する融解液のプロトコールによると、初期胚・胚盤胞における回復培養の最低必要時間は3時間とされている。融解後の胚の生存性は回復培養後の細胞質の色調、体積の回復や胞胚腔の拡張状態などの形態学所見から判断しているが、融解後の回復培養時間が推奨される時間よりも短いまま移植を行う場合があり、胚の選別が適切に行われているかが危惧される。融解後の回復時間が胚の選別に与える影響について検討した。2013年から2016年にHRT周期、単一融解胚移植を行った309周期を対象とした。初期胚はVeeck分類Gread2以上、胚盤胞はGardner分類3BB以上を良好胚とし、融解後に拡張中または完全収縮胚などの拡張不全胚、一部変性胚を回復不良胚とした。初期胚と胚盤胞を回復培養の最低必要時間未満で移植を行った群(3時間未満群)と最低必要時間後に移植をおこなった群(3時間以上群)で妊娠率を比較した。統計は χ^2 検定、 $p<0.05$ を有意差ありとしGSの確認を持って臨床妊娠成立とした。初期胚移植($n=156$)の3時間以上群と3時間未満群の妊娠率はそれぞれ 15.1% ($15/99$ 例) vs. 14.0% ($8/57$ 例) $p=0.850$ 、胚盤胞移植($n=153$)ではそれぞれ 53.8% ($56/104$ 例) vs. 34.7% ($17/49$ 例) $p=0.027$ であり、胚盤胞移植において3時間未満群の妊娠率は有意に低率であった。胚盤胞移植153周期のうち回復不良の時点で移植されたのが27周期あり、3時間以上群と3時間未満群の移植施行率はそれぞれ 16.3% ($17/104$ 例) vs. 20.4% ($10/49$ 例)、妊娠率はそれ

それぞれ 64.7% (11 / 17 例) vs 20.0% (2 / 10 例) $p = 0.025$ であり、3 時間未満群の回復不良胚移植において妊娠率が有意に低率であった。結論として、胚盤胞において融解後培養時間が 3 時間未満群の妊娠率が有意に低く、3 時間未満では適切に選別できていない可能性がある。回復培養時間は可能な限り推奨される 3 時間以上とする必要がある。

10. 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。

11. 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 ± 3.1 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。

12. 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。

13. 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。

14. 凍結融解胚移植周期におけるEmbryo Glue使用成績について(宜保敬也, 銘苅桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

胚移植用培養液であるEmbryo Glue(Vitrolife)は、高濃度のヒアルロン酸(Hyaluronan)を含み、胚移植後の着床、妊娠率の向上に有効性が報告されている。2013年1月~2015年11月に従来の培養液Global Totalを用いて融解胚移植を行った487周期(C群)と2015年12月~2017年2月にヒアルロン酸含有胚移植用培養液Embryo Glueを用いて融解胚移植を行った333周期(EG群)を対象とした。[検討1]全周期[検討2]初期胚と胚盤胞[検討3]単一胚盤胞移植(Gardner分類3BB以上の良好胚盤胞)の3つの検討項目で臨床的妊娠率および流産率を比較した。EG群およびC群の患者年齢は 39.6 ± 3.8 歳 vs. 38.9 ± 4.1 歳, 移植時子宮内膜厚は 10.7 ± 1.9 mm vs. 10.7 ± 2.3 mmであった。各検討項目のEG群およびC群の臨床的妊娠率, 流産率は以下の通りである。[検討1]全周期で比較: 妊娠率24.6% vs.

22.4%($p=0.46$), 流産率 25.6% vs. 29.4%($p=0.0005$)。[検討 2]初期胚で比較:妊娠率 13.6% vs. 13.1%($p=0.86$), 流産率 42.3% vs. 42.1%($p=0.98$)。胚盤胞で比較:妊娠率 39.4% vs. 36.2%($p=0.54$), 流産率 17.9% vs. 22.5%($p=0.001$)。[検討 3]単一胚盤胞移植で比較:妊娠率 51.9% vs. 37.6%($p=0.06$), 流産率 17.5% vs. 8.6%($p=0.25$)。EG 群と C 群では臨床妊娠率に有意な差は見られなかったが, 良好胚の単一胚盤胞移植では EG 群で妊娠率が高い傾向であった。また複数の検討項目において流産率で有意な差を認め, EmbryoGlue と流産率低下の関連が示唆された。

15. 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。

16. 深部子宮内膜症を有する不妊症例に対する腹腔鏡手術 (銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

不妊治療目的に腹腔鏡下子宮内膜除去術を施行した症例において, 深部子宮内膜症を有した症例の周術期合併症と妊娠率を調査した。2013年1月から2016年8月の期間に, 不妊治療目的に子宮内膜症除去術を施行した際に深部子宮内膜症を認め, 術後観察期間が6か月以上の13例を対象とした。深部子宮内膜症切除は, 直腸側腔を展開して尿管を剥離し, 腸管を剥離してダグラス窩を解放し内膜症組織と思われる結合組織を切除した。r-ASRM 分類, Endometriosis Fertility Index (EFI) で分類し, 子宮内膜症の重症度と妊娠との関連を調査した。子宮内膜症性嚢胞は両側性が12例, 片側性が1例, 全例に卵巣嚢腫核出術と付属器周囲癒着剥離術, 深部内膜症切除術を施行した。r-ASRM 分類は全例 IV 期, score 値の中央値は 85.2 点(52~122 点)と高く, EFI 中央値は 3.3 点(1~6 点)と低かった。腸管や尿管損傷などの周術期合併症は認めなかった。7 例(58.3%)に妊娠成立し 6 例が生児獲得した。妊娠例($n=7$)と非妊娠例($n=6$)を比較すると, 平均年齢(33.9 vs. 32.9 歳), 不妊期間(4.3 vs. 3.8 年), AMH 値(1.73 vs. 2.56), r-ASRM score(85.3 vs. 85 点), EFI(3.3 vs. 4 点)に有意差を認めなかった。IVF は妊娠例の 6 例(86%), 非妊娠例の 2 例(33%)に施行され, 平均採卵数は有意に妊娠例で多かった(5.7 vs. 3 個, $p = 0.04$)。また術後不妊治療期間は非妊娠例で有意に長く(10.1 vs. 21.3 か月, $p = 0.005$), 妊娠例では早期に IVF を施行し妊娠している一方で, 非妊娠例は一般不妊治療で治療が長期化していた。不妊治療目的に深部内膜症手術を施行した症例において, 妊娠例と非妊娠例の子宮内膜症重症度に大きな差はないが, IVF を早期に施行し多くの胚を得られた症例が妊娠例に多く認められた。挙児希望症例においては深部子宮内膜症を外科的に切除できたとしても積極的な IVF の導入が必要である。

17. 卵管妊娠に対する腹腔鏡下卵管温存術の妊娠転機について（新垣精久，銘苺桂子，仲田みゆき，宮城真帆，平敷千晶，青木陽一）

当院での管妊娠に対する腹腔鏡下卵管温存術の術後卵管疎通性及び妊娠転機について検討した。2012年6月から2016年12月までに卵管妊娠と診断し、手術療法を選択した43症例の臨床的背景や、術後の子宮卵管造影検査所見、妊娠転機について後方視的に検討した。43例のうち、卵管温存術は26例(61%)、卵管摘出術は15例(35%)、ミルキングのみでの排出は2例(5%)であった。卵管温存術を行った26例のうち、HSGは7例(27%)に行われ、患側の疎通性を認めたのは3例(43%)であった。また、26例のうちで現在もfollowできているのは9例(35%)で、うち7例(27%)は妊娠成立していた。7例のうち、タイミング療法での妊娠は4例(57%)であり、IVF-ET妊娠が3例(43%)であった。反復した卵管妊娠(同側)を1例に認めた。

PEP(persistent ectopic pregnancy)は2例(7.6%)に認められたが、MTX単回投与でhCGの陰転化を確認できた。

一方、卵管摘出術を行った15例のうち、現在もfollowできているのは4例で、うち自然妊娠は3例に認められた。卵管温存術後は、その妊孕性がどの程度保たれているのかの評価が必要であるが、当院ではHSG施行率が低い点、患側卵管の疎通率が低い点が問題点として挙げられる。妊孕性温存評価のためにHSGを積極的に行うこと、卵管疎通率向上のための卵管温存術適応の評価、術式検討が必要である。

18. 婦人科腫瘍専門医修練医が内視鏡技術認定医を目指す際の問題点について（下地裕子，銘苺桂子，仲田みゆき，宮城真帆，平敷千晶，青木陽一）

近年、婦人科腫瘍領域において腹腔鏡手術の適応は拡大してきており、婦人科腫瘍専門医を目指す者にとっても腹腔鏡手術の技術の習得は必要不可欠である。しかし、地方大学病院において婦人科腫瘍と腹腔鏡手術の研修を両立させることは、マンパワーの不足、限られた症例数といった面で困難な現状がある。地方大学病院において、婦人科腫瘍専門医を目指す者が内視鏡技術認定医を取得するための問題点を検討した。平

成28年1月～平成28年12月の期間で、婦人科担当医が腹腔鏡手術を執刀した数、内視鏡手術関連の論文数、トレーニングの現状について調査した。トレーニング方法はドライボックスにて4段階のステップアップ方式とし、助手として卵巣嚢腫核出術5例を経験した後、卵巣嚢腫核出術を執刀する流れとしている。診療は婦人科腫瘍、周産期、生殖内分泌の3グループに分かれ、各サブスペシャリティ修練医は各グループに所属し修練を積んでいる。不妊症に関連した腹腔鏡手術は主に生殖内分泌グループが担当するが、良性卵巣腫瘍、子宮体癌手術は婦人科腫瘍グループが主治医となり、その技術レベルに応じて執刀を行う。対象期間における婦人科腫瘍手術は207件であり(広汎子宮全摘術23例、子宮体癌手術49例、卵巣癌手術33例)、腹腔鏡手術件数は84件であった。対象期間における5人の婦人科専門医修練医が執刀した手術件数は15件、助手に入った手術件数は11件であった。また、腹腔鏡関連で婦人科専門医修練医が行った学会発表は1つであり、論文はなかった。その原因として、悪性腫瘍患者の治療が優先される状況下で、良性腫瘍患者を受け持つモチベーションの低下、トレーニング不足により技術が未熟なこと、5人の婦人科専門医修練医への腹腔鏡手術症例の分散といった点が挙げられた。結論として、内視鏡技術認定医を目指す意向を明確にし、少ない症例でも技術の向上を得られるようドライボックスでのトレーニングを習慣化すること、技術内視鏡技術認定医の要件を意識しながら発表や論文執筆を行うことが必要である。

19. アッシャーマン症候群患者に術後癒着防止法としてシリコンプレート一時留置に関する研究（宮城真帆，銘苺桂子，大石杉子，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一）

アッシャーマン症候群などの子宮腔癒着症は着床障害の原因となり、不妊、不育症をきたす。原因は子宮内膜の損傷によるものとされ、内訳としては子宮内膜搔爬が最も多く、1回の子宮内膜搔爬術で発症する確率は16%といわれており、搔爬術の回数が増えるにつれてその確率は上昇する。高度の子宮腔癒着を認める場合は子宮性無月経を引き起こすため、挙児希望があ

る場合は子宮鏡下の癒着剥離術の適応となる。しかしながら、子宮鏡下癒着剥離術後は再癒着率が高く、高度の癒着であった場合の術後再癒着率は62.5%であるとの報告がある。また、高度の癒着に限らず、アッシャーマン症候群全体の癒着剥離術後の再癒着率は27.2%とされている。これまで、術後の癒着防止として一般的には子宮内への子宮内避妊器具（IUD: intrauterine device）の留置が行われているが、その効果は十分ではない。医療用シリコンプレートは耳鼻

科領域で鼓室形成術の際に癒着防止目的に使用されており、それらを子宮内へ一時留置することで癒着防止が可能であったとの報告があり、その有用性が示唆されている。当院を受診したアッシャーマン症候群の症例に対して、再癒着防止法としてシリコンプレートの子宮内一時留置を行う臨床研究を開始し、症例を重ねて検討中である。

B. 研究業績

著書

- BD17001: 銘苺桂子, 青木陽一: レシピプラス 妊娠期のマイナートラブルとくすり 村島温子, 後藤美賀子(編) 要点整理! 周産期母子の解剖生理学 P8-13 Vol.13 No.3 2017年 南山堂
- BD17002: 銘苺桂子: がん・生殖医療ハンドブック 妊孕性・生殖機能温存療法の実践ガイド 大須賀 穰, 鈴木直(編) CQ15 視床下部・下垂体への放射線照射が妊孕性・生殖機能に及ぼす影響は? P112-115 メディカ出版 2017年

原著

- OI17001: Akamine K, Mekaru K, Heshiki C, Chinen Y, Kinjo T, Masamoto H, Aoki Y. Does a vanishing twin affect perinatal outcome? J Pregnancy Child Health S1: 001, 2017. (A)
- OI17002: Iraha Y, Okada M, Iraha R, Azama K, Yamashiro T, Murayama S, Aoki Y. CT and MR Imaging of Gynecologic Emergencies. RadioGraphics 37: 1569-1586, 2017. doi: 10.1148/rg.2017160170. (A)
- OD17001: 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: 沖縄県における若年がん患者に対する妊孕性温存療法の現状. 沖縄産婦誌 39: 61-66, 2017. (B)
- OD17002: 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. 沖縄産婦誌 39: 43-47, 2017. (B)

症例報告

- CI17001: Mekaru K, Oishi S, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Spontaneous regression of uterine arteriovenous malformations with conservative management. Case Rep Obstet Gynaecol 2017: 6437670, 2017. doi: 10.1155/2017/6437670. (A)
- CI17002: Nitta H, Taira Y, Kinjo T, Chinen Y, Masamoto H, Sanabe N, Goya H, Yoshida T, Sugibayashi R, Sumie M, Wada S, Sago H, Aoki Y. Fetal thoracoamniotic shunting in a case of congenital pulmonary airway malformations with hydrops fetalis. AJP Rep 7: e185-e187, 2017. doi: 10.1055/s-0037-1606830. (A)

- CI17003: Mekar K, Oishi S, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Rectal injury by inserting a vaginal pipe for laparoscopic hysterectomy. *ARC J Gynecol Obstet* 2 (2): 15-17, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.20431/2456-0561.0202004> (A)

国際学会発表

- PI17001: Mekar K, Oishi S, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. The efficacy of oocyte retrieval at small-sized follicles for poor responders with a high risk of cycle cancelation due to premature follicle rupture. The 7th Congress of ASPIRE, Kuala Lumpur, Malaysia, March 30-April 2, 2017.
- PI17002: Heshiki C, Mekar K, Shimoji Y, Oishi S, Aoki Y. Impact of dominant follicle diameter at oocyte retrieval on the treatment outcome. The 7th Congress of ASPIRE, Kuala Lumpur, Malaysia, March 30-April 2, 2017.
- PI17003: Mekar K, Miyagi M, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Polyunsaturated fatty acid concentration in human follicular fluid may affect fertilisation. The 33rd Annual meeting of ESHRE, Geneva, Switzerland. July 2-5, 2017.
- PI17004: Mekar K, Arakaki Y, Shimoji Y, Miyagi M, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Fertility after laparoscopic surgery for deep infiltrating endometriosis. 18th APAGE Annual Congress 2017 Okayama, Japan. September 7-9, 2017.
- PI17005: Arakaki Y, Kohagura M, Miyagi M, Heshiki C, Mekar K, Aoki Y. Pregnant outcome after laparoscopic tubal salpingotomy for tubal pregnancy. 18th APAGE Annual Congress 2017 Okayama, Japan. September 7-9, 2017.
- PI17006: Shimoji Y, Mekar K, Nakada M, Miyagi M, Heshiki C, Aoki Y. Problem in gynecologic oncologist's aim to become endoscopic technology certified doctor. 18th APAGE Annual Congress 2017 Okayama, Japan. September 7-9, 2017.
- PI17007: Heshiki C, Mekar K, Shimoji Y, Arakaki Y, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y. A case report of Cesarean scar pregnancy: Implanted in lower uterine segment with development of placenta into Cesarean scar. 18th APAGE Annual Congress 2017 Okayama, Japan. September 7-9, 2017.
- PI17008: Miyagi M, Mekar K, Nakada M, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. A case report of an indwelling silicon plate for preventing adhesions after Hysteroscopic adhesiolysis in an infertile patient with Asherman's syndrome. 18th APAGE Annual Congress 2017 Okayama, Japan. September 7-9, 2017.

国内学会発表

- PI17001: 平敷千晶 女性の健康と女性ホルモン 平成28年度 女性の健康集会 女性の健康ケアで活力アップ 女性ホルモンを知って美しく輝く更年期を 那覇 平成29年2月25日
- PI17002: 銘苅桂子 美しく年を重ねるための身体ケア 平成28年度 女性の健康集会 女性の健康ケアで活力アップ 女性ホルモンを知って美しく輝く更年期を 那覇 平成29年2月25日
- PI17003: 金嶺ちひろ, 木全奈津子, 木崎三鶴, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 Cellular pseudosarcomatous fibroepithelial stromal polyp

- (FSP)合併妊娠の一例 第44回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成29年3月19日
- PI17004: 木全奈津子, 金嶺ちひろ, 木崎三鶴, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 HELLP症候群および肝梗塞を発症したSLE合併妊娠の一例 第44回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成29年3月19日
- PI17005: 吉田朝秀. OPeN(沖縄県周産期情報ネットワーク)をもちいた周産期患者搬送状況の解析. 第88回沖縄小児科学会 沖縄 平成29年3月
- PI17006: 大石杉子, 銘苺桂子, 本村朱里, 屋良奈七, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 大量出血を伴う卵管妊娠に対し腹腔鏡下手術を行った4例 第44回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成29年3月19日
- PI17007: 屋良奈七, 銘苺桂子, 本村朱里, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 卵管間質部妊娠に対し腹腔鏡下間質部線状切開術を施行した2例 第44回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成29年3月19日
- PI17008: 銘苺桂子, 本村朱里, 屋良奈七, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 深部子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術 第44回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成29年3月19日
- PI17009: 大石杉子, 銘苺桂子, 屋良奈七, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 正本仁, 青木陽一 当科における腹式広汎子宮頸部摘出術(Radical abdominal trachelectomy)施行後の妊孕性についての検討 第69回日本産科婦人科学会 広島 平成29年4月14日～16日
- PI17010: 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当院における胎盤ポリープ・胎盤遺残の検討 第69回日本産科婦人科学会 広島 平成29年4月14日～16日
- PI17011: 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に関する検討 第69回日本産科婦人科学会 広島 平成29年4月14日～16日
- PI17012: 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 心停止に陥った羊水塞栓症を後遺症なく救命し得るために 第69回日本産科婦人科学会 広島 平成29年4月14日～16日
- PI17013: 銘苺桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 安全な腹腔鏡下子宮筋腫核出術のための術前評価～子宮肉腫を除外する因子とは～ 第69回日本産科婦人科学会 広島 平成29年4月14日～16日
- PI17014: 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 向精神薬, 抗てんかん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69回日本産科婦人科学会 広島 平成29年4月14日～16日
- PI17015: 金嶺ちひろ, 木全奈津子, 小崎三鶴, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 両側肺低形成を伴う胎児横隔膜弛緩症の1例 第74回九州連合産科婦人科学会 佐賀 平成29年6月3日～4日
- PI17016: 木全奈津子. 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 HELLP症候群と多発性肝梗塞を発症したSLE合併妊娠の一例 第53回日本周産期・新生児医学会 横浜 平成29年7月16日～18日

- PI17017: 金城忠嗣, 金嶺ちひろ, 比村美代子, 小崎三鶴, 新田迅, 正本仁, 青木陽一 妊娠
14週で治療した帝王切開癒痕部妊娠 第53回日本周産期・新生児医学会 横浜 平成
29年7月16日～18日
- PI17018: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 凍
結融解胚移植におけるEmbryoGlue使用成績について 第35回日本受精着床学会 米
子 平成29年7月20, 21日
- PI17019: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 融
解後の回復培養時間が胚の選別に与える影響について 第35回日本受精着床学会
米子 平成29年7月20, 21日
- PI17020: 銘苺桂子, 新垣精久, 下地裕子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 パ
ネルディスカッション 深部内膜症 深部子宮内膜症を有する不妊症例に対する腹
腔鏡手術 第57回日本産科婦人科内視鏡学会 岡山 平成29年9月7～9日
新垣精久, 古波蔵美幸, 宮城真帆, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 卵管妊娠に
対する腹腔鏡下卵管温存術の妊娠転帰について 第57回日本産科婦人科内視鏡学会
岡山 平成29年9月7～9日
- PI17021: 新垣精久, 古波蔵美幸, 宮城真帆, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 卵管妊娠に
対する腹腔鏡下卵管温存術の妊娠転帰について 第57回日本産科婦人科内視鏡学会
岡山 平成29年9月7～9日
- PI17022: 平敷千晶, 銘苺桂子, 下地裕子, 新垣精久, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一 子
宮峡部に着床し胎盤が帝王切開癒痕部へ発育した子宮峡部～帝王切開癒痕部妊娠の
一例 第57回日本産科婦人科内視鏡学会 岡山 平成29年9月7～9日
- PI17023: 下地裕子, 銘苺桂子, 仲田みゆき, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一 婦人科腫瘍専
門医修練医が内視鏡技術認定医を目指す際の問題点について 第57回日本産科婦人
科内視鏡学会 岡山 平成29年9月7～9日
- PI17024: 宮城真帆, 銘苺桂子, 仲田みゆき, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 アッシャー
マン症候群の不妊症患者における子宮内腔癒着防止法としてのシリコンプレート子
宮内一時留置を行った一例 第57回日本産科婦人科内視鏡学会 岡山 平成29年9
月7～9日
- PI17025: 古波蔵美幸, 木全奈津子, 金嶺ちひろ, 屋良奈七, 比村美代子, 新田迅, 金城忠嗣,
正本仁, 青木陽一 子宮内胎児発育遅延を伴い死産となった巨大絨毛膜下血腫
(Breus' mole)の1例 第45回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成29年9月23日
- PI17026: 仲田みゆき, 屋宜久子, 塚本知紗子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科
における悪性腫瘍合併妊娠例の検討 第45回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成29
年9月23日
- PI17027: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 融
解後の回復培養時間が胚の選別に与える影響について 第45回沖縄産科婦人科学会
南風原 平成29年9月23日
- PI17028: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 凍
結融解胚移植におけるEmbryoGlue使用成績について 第45回沖縄産科婦人科学会
南風原 平成29年9月23日

- PI17029: 金城忠嗣 産婦人科診療ガイドライン伝達講習会 産科編 第45回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成29年9月23日
- PI17030: 平敷千晶 産婦人科診療ガイドライン伝達講習会 婦人科編 第45回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成29年9月23日
- PI17031: 當山真紀 中西浩一 飯田展弘 呉屋英樹 吉田朝秀 佐辺直也. 出生直後にECMO導入し救命した両側横隔膜弛緩症の一例. 第89回沖縄小児科学会 沖縄 平成29年9月
- PI17032: 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 卵胞液中の多価不飽和脂肪酸濃度と胚発生の関連について 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PI17033: 平敷千晶, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一 甲状腺機能異常を有する症例におけるIVF-ETの治療成績 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PI17034: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一 メチオニン代謝がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PI17035: 宮城真帆, 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 アッシューマン症候群の不妊症患者に対し子宮腔癒着防止法としてシリコンプレート子宮内一時留置を行った一例 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PI17036: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 融解後の回復培養時間が胚の選別に与える影響について 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PI17037: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 凍結融解胚移植周期におけるヒアルロン酸含有胚移植用培養液の使用成績について 第62回日本生殖医学会 下関 平成29年11月16日, 17日
- PI17038: 新田迅, 仲田みゆき, 屋宜久子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 出生前に茎捻転が疑われた胎児卵巣嚢腫の1例 第124回沖縄県医師会医学会総会集会 南風原 平成29年12月10日
- PI17039: 當山真紀 中西浩一 飯田展弘 呉屋英樹 吉田朝秀. 先天性リンパ腫の3例に対する越婢加朮湯の使用経験. 第90回沖縄小児科学会 沖縄 平成29年12月

[目次へ戻る](#)

病理部

A. 研究課題の概要

B. 研究業績

[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

- BD17001: 伊良波淳, 金城 徹: 炎症性腸疾患. 総合内科病棟マニュアル, 筒泉貴彦, 山田悠史, 小坂鎮太郎(編), 230-239, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2017. (B)
- BD17002: 外間 昭: 大腸菌感染症. 内科学(第11版), 矢崎義雄(編), 265, 朝倉書店, 東京, 2017. (B)

原著

- OI17001: Higashiarakawa M, Hirata T, Tanaka T, Parrott GL, Kinjo T, Naka H, Hokama A, Fujita J. Normal serum IgE levels and eosinophil counts exhibited during *Strongyloides stercoralis* infection. *Parasitol Int* 66: 807-812, 2017. doi: 10.1016/j. parint. 2016. 10. 004 (A)

- OI17002: Nakagome S, Chinen H, Iraha A, Hokama A, Takeyama Y, Sakisaka S, Matsui T, Kidd JR, Kidd KK, Said HS, Suda W, Morita H, Hattori M, Hanihara T, Kimura R, Ishida H, Fujita J, Kinjo F, Mano S, Oota H. Confounding effects of microbiome on the susceptibility of TNFSF15 to Crohn's disease in the Ryukyu Islands. *Hum Genet* 136: 387-397, 2017. doi: 10. 1007/s00439-017-1764-0 (A)
- OI17003: Nabeya D, Haranaga S, Parrott GL, Kinjo T, Nahar S, Tanaka T, Hirata T, Hokama A, Tateyama M, Fujita J. Pulmonary strongyloidiasis: assessment between manifestation and radiological findings in 16 severe strongyloidiasis cases. *BMC Infect Dis* 17: 320, 2017. doi: 10. 1186/s12879-017-2430-9 (A)
- OI17004: Nakanishi H, Doyama H, Ishikawa H, Uedo N, Gotoda T, Kato M, Nagao S, Nagami Y, Aoyagi H, Imagawa A, Kodaira J, Mitsui S, Kobayashi N, Muto M, Takatori H, Abe T, Tsujii M, Watari J, Ishiyama S, Oda I, Ono H, Kaneko K, Yokoi C, Ueo T, Uchita K, Matsumoto K, Kanesaka T, Morita Y, Katsuki S, Nishikawa J, Inamura K, Kinjo T, Yamamoto K, Yoshimura D, Araki H, Kashida H, Hosokawa A, Mori H, Yamashita H, Motohashi O, Kobayashi K, Hirayama M, Kobayashi H, Endo M, Yamano H, Murakami K, Koike T, Hirasawa K, Miyaoka Y, Hamamoto H, Hikichi T, Hanabata N, Shimoda R, Hori S, Sato T, Kodashima S, Okada H, Mannami T, Yamamoto S, Niwa Y, Yashima K, Tanabe S, Satoh H, Sasaki F, Yamazato T, Ikeda Y, Nishisaki H, Nakagawa M, Matsuda A, Tamura F, Nishiyama H, Arita K, Kawasaki K, Hoppo K, Oka M, Ishihara S, Mukasa M, Minamino H, Yao K. Evaluation of an e-learning system for diagnosis of gastric lesions using magnifying narrow-band imaging: a multicenter randomized controlled study. *Endoscopy* 49: 957-967, 2017. doi: 10. 1055/s-0043-111888 (A)
- OD17001: 田中照久, 平田哲生, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における糞線虫陽性者の内視鏡所見の検討. *Clinical Parasitology* 27: 39-41, 2017. (B)

国内学会発表

- PD17001: 外間 昭: 感染症腸炎の内視鏡診断. 第30回日本消化器内視鏡学会九州セミナープログラム, 2017.
- PD17002: 田中照久, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭: 当院における high resolution manometry の使用経験. 第13回日本消化管学会総会学術集会プログラム・抄録集: 250, 2017.
- PD17003: 大平哲也, 田中照久, 伊良波淳, 金城 徹, 金城 渚, 外間 昭: OGIB に対するカプセル内視鏡で発見された小腸カルチノイド腫瘍の一例. 第10回日本カプセル内視鏡学会学術集会プログラム・抄録集: 84, 2017.
- PD17004: 東江大樹: 当院で経験した Wilson 病の検討. 第44回沖縄肝臓研究会, 2017.
- PD17005: 新垣伸吾: 針刺しによる C 型急性肝炎の 1 例. 第44回沖縄肝臓研究会, 2017.
- PD17006: 前城達次: HCV genotype 1a の DAA 治療における非 SVR 例. 第44回沖縄肝臓研究会, 2017.
- PD17007: 金城 徹: 当院の潰瘍性大腸炎における 5-ASA 剤の使用状況. リアルゲ錠発売記念講演会, 2017.

- PD17008: 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭, 古賀絵莉香, 田中照久, 前城達次, 平田哲生, 藤田次郎: クローン病患者におけるインフリキシマブ投与例の皮膚障害に関する検討. 第 103 回日本消化器病学会総会プログラム: 254, 2017.
- PD17009: 大平哲也, 金城 徹, 外間 昭, 與那嶺志穂, 東江大樹, 藤田 茜, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田中照久, 宮里公也, 伊良波淳, 田村次朗, 嵩原小百合, 圓若修一, 與儀竜治, 新垣伸吾, 前城達次, 平田哲生: *H. pylori* 除菌治療後の胃 MALT リンパ腫に合併し ESD にて診断的治療を行った早期胃癌の 1 例. GASTROENTEROLOGICAL ENDOSCOPY 59: 1132, 2017.
- PD17010: 東江大樹, 嵩原小百合, 與那嶺志穂, 桑江 聡, 田中照久, 圓若修一, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 当院で経験した Wilson 病 5 例の検討. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会 第 103 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: 141, 2017.
- PD17011: 宮城康雅, 新垣伸吾, 圓若修一, 前城達次: 脳死肝移植を行った C 型肝硬変の一例. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会 第 103 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: 42, 2017.
- PD17012: 桑江 聡, 伊良波淳, 東江大樹, 嵩原小百合, 與那嶺志穂, 古賀絵莉香, 藤田 茜, 大石有衣子, 仲松元二郎, 田端そうへい, 田中照久, 宮里公也, 圓若修一, 大平哲也, 田村次朗, 新垣伸吾, 與儀竜治, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 特異な内視鏡像を呈したサイトメガロウイルス腸炎の 1 例. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会 第 103 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: 51, 2017.
- PD17013: 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: 当院の潰瘍性大腸炎患者におけるサーベイランスの現状と問題点. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会 第 103 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: 89, 2017.
- PD17014: 圓若修一, 前城達次, 新垣伸吾, 瑞慶山隆太, 古賀絵莉香, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における原発性肝癌の検討. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会 第 103 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: 125, 2017.
- PD17015: 新垣伸吾, 桑江 聡, 東江大樹, 古賀絵莉香, 圓若修一, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 肝移植を考慮した急性肝不全症例の検討. 第 35 回日本肝移植研究会プログラム・抄録集: 132, 2017.
- PD17016: 新垣伸吾, 桑江 聡, 東江大樹, 古賀絵莉香, 圓若修一, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 生体肝移植施行したが救命できなかった昏睡型急性肝不全の若年症例. 第 43 回日本急性肝不全研究会プログラム・抄録集: 25, 2017.
- PD17017: 星野訓一, 杉山真也, 伊達朋子, 庄司裕隆, 間野洋平, 土肥弘義, 由雄祥代, 前城達次, 考藤達哉, 溝上雅史: 沖縄本島における HCV 遺伝子型 1a の感染経路の推定. 第 53 回日本肝臓学会総会講演要旨: A196, 2017.
- PD17018: 田中照久, 金城 徹, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における糞線虫陽性者

- の内視鏡所見の検討. 第 28 回日本臨床寄生虫学会大会プログラム・抄録集: 25, 2017.
- PD17019: 仲松元二郎: オルメサルタン関連スプルー様腸病変の 1 例. 第 13 回沖縄上部消化管の炎症を考える会, 2017.
- PD17020: 大田沙也加, 皿井 清, 桑江 聡, 田端そうへい, 圓若修一, 新垣伸吾, 前城達次: 高齢男性に発症した自己免疫性肝炎の 1 例. 第 17 回沖縄自己免疫性肝疾患研究会, 2017.
- PD17021: 桑江 聡: 肝移植を施行した Wilson 病の一例. 第 25 回沖縄肝不全研究会のご案内, 2017.
- PD17022: 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭: バイオナイーブクローン病に対するインフリキシマブ単独投与症例における予後と背景因子に関する検討. 日本大腸肛門病学会雑誌 70: A225, 2017.
- PD17023: 新垣伸吾, 田端そうへい, 圓若修一, 前城達次, 藤田次郎, 外間 昭: HCV ゲノタイプ 1a に対する Sofosbuvir/Ledipasvir の治療成績. 第 42 回日本肝臓学会西部会講演要旨, 2017.
- PD17024: 金城 徹: 胃粘膜下腫瘍に対する外科共同内視鏡治療の経験～LECS 5 症例の報告～. 第 1 回沖縄県治療内視鏡フォーラム開催のご案内, 2017.
- PD17025: 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭: ウステキヌマブ投与前後に炎症サイトカインを測定した難治性クローン病の 2 例. 第 8 回日本炎症性腸疾患学会学術集会プログラム・抄録集, 2017.
- PD17026: 新垣伸吾, 瑞慶山隆太, 東江大樹, 桑江 聡, 藤田 茜, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 仲松元二郎, 宮里公也, 田端そうへい, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 與儀竜治, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 肝移植を施行した非アルコール性脂肪性肝疾患症例の検討. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 85, 2017.
- PD17027: 新垣伸吾, 瑞慶山隆太, 東江大樹, 桑江 聡, 藤田 茜, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 仲松元二郎, 宮里公也, 田端そうへい, 圓若修一, 星野訓一, 大平哲也, 伊良波淳, 與儀竜治, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 針刺しによる C 型急性肝炎の 1 例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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, 2017.
- PD17028: 宮里公也, 瑞慶山隆太, 桑江 聡, 東江大樹, 古賀絵莉香, 藤田 茜, 仲松元二郎, 田端そうへい, 大平哲也, 圓若修一, 伊良波淳, 與儀竜治, 新垣伸吾, 金城 徹, 山城 剛, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 膵癌に対するゲムシタビン+ナブパクリタキセルの投与で発生した間質性肺炎の 3 例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 122, 2017.
- PD17029: 古賀絵莉香, 仲松元二郎, 宮里公也, 大平哲也, 伊良波淳, 與儀竜治, 金城 徹, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 潰瘍性大腸炎に合併した自己免疫性膵炎の一例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 128, 2017.
- PD17030: 瑞慶山隆太, 東江大樹, 桑江 聡, 古賀絵莉香, 藤田 茜, 大石有衣子, 仲松元二

郎, 田端そうへい, 宮里公也, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 與儀竜治, 當間 智, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 繰り返す腸閉塞を契機に発見させた Meckel 憩室の一例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 138, 2017.

PD17031: 狩俣弘幸, 金城 徹, 中村陽二, 下地英明, 西巻 正: 当院で経験した LECS の 4 例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 99, 2017.

PD17032: 武島 翔, 山田圭介, 神谷雅明, 川又久永, 眞喜屋実之, 大湾朝尚, 諸喜田林, 小橋川嘉泉, 赤松道成, 松本美幸, 外間 昭, 藤田次郎: 腭炎を繰り返し外科治療を行った分枝型 IPMN の一例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 142, 2017.

PD17033: 大平哲也, 桑江 聡, 東江大樹, 古賀絵莉香, 仲松元二郎, 伊良波淳, 金城 徹, 平田哲也, 外間 昭, 諸喜田林: 十二指腸憩室出血の 3 例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 97, 2017.

PD17034: 與那嶺吉正, 川田晃世, 小橋川悟, 外間 昭, 金城福則: 集団検診の際に実施した胃がんリスク健診の結果と問題点についての検討. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 89, 2017.

PD17035: 伊良波淳, 大平哲也, 金城 徹, 金城福則, 外間 昭: 琉球大学病院における炎症性腸疾患に合併した悪性腫瘍. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会第 104 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: 75, 2017.

その他の刊行物

外間 昭: 感染性腸炎の内視鏡診断. 第 30 回 日本消化器内視鏡学会九州セミナーテキスト: 119-128, 2017. (C)

外間 昭: サイトメガロウイルス感染を有する IBD 患者における, *Clostridium difficile* 感染率上昇とアウトカム不良 (監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 8: 40, 2017. (C)

金城 徹, 金城福則: 潰瘍性大腸炎の寛解期に血清ビタミン D が低い場合, 再燃リスクが向上する (監訳). IBD Research 11: 253, 2017. (C)

[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，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，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，石原綾乃，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。

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，石原綾乃，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～（平田晃己，南部路治，嶺井陽，池宮秀一郎，石原綾乃，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，長嶺多喜兒，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。

下肢悪性骨・軟部腫瘍患者の栄養状態と ADL の関連について（長嶺覚子，前原博樹，當銘保則，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, 伊佐奈々, 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。

2. 日本版 CHeReL の運用及びプロトタイプを検証に関する研究 (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, 伊佐奈々)

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、個人情報の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. 沖縄県におけるがん対策の進捗評価と国との連携方法に関する研究 (平成 29 年～31 年度厚生労働省科学研究がん対策推進総合研究事業「がん対策の進捗管理のための指標と特定の継続的な発展に向けた研究」; 東班) (増田昌人, 伊佐奈々)

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、沖縄県から委託されて第 2 次沖縄県がん対策推進計画の中間評価を行った経験と第 3 次沖縄県がん対策推進計画の策定に深くかかわった経験をもとに、沖縄県におけるがん対策の進捗評価を、国の第 3 期がん対策推進基本計画に準用できるかどうかについて検討を行っている。特に、ロジックモデルを用いて、国の第 3 期がん対策推進基本計画を再構築し、その上で各分野の最終アウトカムを評価できる評価指標について、沖縄県と対比させながら、指標選定を行っている。

4. 厚生労働省全国調査がん患者に対する「患者体験調査」の質問方法に関する研究 (平成 29 年～31 年度厚生労働省科学研究がん対策推進総合研究事業「がん対策の進捗管理のための指標と特定の継続的な発展に向けた研究」; 増田小班) (増田昌人, 伊佐奈々)

前述の東班の中の『増田小班』として、平成 30 年度中に厚生労働省が行う予定のがん患者に対する「患者体験調査」の質問票の作成の取りまとめを行っている。具体的には、ロジックモデルを用いて、国の第 3 期がん対策推進基本計画を再構築し、その上で各分野の最

終アウトカムをがん患者の立場から評価できる質問方法について、がんサバイバーを中心に各領域の専門家から意見を伺っている。

5. 地域統括相談支援センター事業（平成 29 年度沖縄県受託事業）（増田昌人，安里君代）

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。

沖縄県で活動するがんピアサポーター（がんに罹患した経験を持つ相談員）養成のため、がんピアサポーター養成研究会等を実施し、人材育成を行っている。また、がん患者は、身体的・精神的な苦痛のみならず、社会的な苦痛や療養生活が長期にわたることに伴う苦痛、就労や治療に伴う外見（アピランス）の変化等に対する悩みを抱えていることを踏まえ、がんピアサポーターによる相談業務を実施している。

6. がん患者等支援事業（平成 29 年度沖縄県受託事業）（増田昌人，又吉未央）

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。

沖縄県民に対し、情報取得者の視点に立ったがん医療及びがん患者支援に関する情報を提供することを目的に、がん情報に関するセミナーの開催やがん情報提供資料の作成、印刷製本及び関係機関への発送などを行い、広報活動を行っている。

本事業の実施により、がん患者及びその家族の療養生活の質の維持向上並びに身体的、精神的及び経済的な負担の軽減が期待されている。

7. 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，伊佐奈々，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。

8. 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）（増田昌人，伊佐奈々，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。

9. 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）

研究助成終了後も、引き続き研究を継続している。

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。

10. 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)

研究助成終了後も、引き続き研究を継続している。

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。

11. 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)

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、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。

12. 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)

研究助成終了後も、引き続き研究を継続している。

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。

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) 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。

(2) 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の専門部会等における共同研究(増田昌人)

(1) 患者・医療職部会としての共同研究

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。

(2) 部会調整委員会としての共同研究

部会調整委員会委員として、研究に参画している。

部会間の利害調整を行うこと以外に、新しい医療情報を収集・解析し、会員、部会・WG、患者・家族、国民に発信する役割について検討している。特に、irAE (immune-related adverse events, 免疫関連副作用)、ゲノム医療(カウンセリング)および新規薬剤情報についての検討を行っている。

B. 研究業績

国内学会発表

- PD17001 増田 昌人：データを活用したコミュニケーションで「地域の医療の質」を高める 沖縄県がん対策推進計画等のPDCAサイクルにおけるデータ活用とコミュニケーション. 医療の質・安全学会誌 12 巻：159, 2017.
- PD17002 高橋 ユカ, 増田 昌人：院内がん登録データを用いたインターネットによるがん診療情報の提供に関する取り組み 沖縄県内のがん診療情報の均てん化を目指して. 医療の質・安全学会誌 12 巻：318, 2017.
- PD17003 高橋 ユカ, 増田 昌人：沖縄県内の院内がん登録データを用いた市民目線でわかりやすいがん診療情報の発信 おきなわがん情報ウェブサイトの開設. 診療情報管理 29 巻 2 号：288, 2017.
- PD17004 高橋 ユカ, 増田 昌人：沖縄県内の院内がん登録データを用いた「おきなわがん情報ウェブサイト『みるん・しるん』」に関するアンケート調査. 診療情報管理 29 巻 2 号：212, 2017.
- PD17005 高橋 ユカ, 増田 昌人：沖縄県における院内がん登録データの精度分析について 登録精度向上を目指して. 日本医療マネジメント学会雑誌 18 巻：232, 2017.
- PD17006 平安 政子, 高橋 ユカ, 安里 邦子, 宮里 貴子, 嘉手苺 林俊, 戸倉 さおり, 増田 昌人：2014 年院内がん登録集計値からみる沖縄県のがん診療の動向と現状. 診療情報管理 29 巻 2 号：285, 2017.
- PD17007 仲嶺 八紀, 安慶名 築, 向井 麻奈美, 高橋 ユカ, 増田 昌人：院内がん登録データを用いて比較分析した子宮頸がんにおける沖縄県立中部病院の治療傾向と県内での役割. 診療情報管理 29 巻 2 号：290, 2017.
- PD17008 高橋 秀徳, 里見 雄次, 井口 菜摘, 鈴木 毅, 難波 有智, 石井 岳夫, 比嘉 達也, 中村 清哉, 平田 哲夫, 増田 昌人, 新崎 章：外来通院治療中のがん患者に対する、早期からの緩和ケア提供体制構築に向けた後方視・探索的検討. Palliative Care Research 12 巻：S450, 2017.

その他の刊行物

- MI17001 大久保 礼子：社会保険労務士によるがん患者への就労支援. 病院羅針盤 8 巻 107 号：27-31, 2017.

[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, M3 安藤泰樹)

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。医科学研究 (M3 安藤泰樹) として理化学研究所との共同研究により, 抗体医薬の安定性に関わる遺伝子の解析を開始した。

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 $k_{inact, max}$ 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とと
もに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。名
古屋市立大学(医・薬・看護学部)および高崎健康福
祉大学薬学部と協力して北部地区薬剤師会と地域医療
の見学・体験実習を実施している。

B. 研究業績

原著

- OI17001: Kim HJ, Kim IS, Rehman SU, Ha SK, Nakamura K, Yoo HH. Effects of 6-paradol, an (A)
unsaturated ketone from gingers, on cytochrome P450-mediated drug metabolism.
Bioorg Med Chem Lett 27(8): 1826-1830, 2017. doi:10.1016/j.bmcl.2017.02.047.
- OI17002: Nagai G, Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Kagawa S, Suzuki T, Kondo T. Prediction (A)
of an Optimal Dose of Aripiprazole in the Treatment of Schizophrenia From Plasma
Concentrations of Aripiprazole Plus Its Active Metabolite Dehydroaripiprazole
at Week 1. Therapeutic Drug Monitoring 39: 62-65, 2017.
- OI17003: Yu JS, Choi MS, Park JS, Rehman SU, Nakamura K, Yoo HH. Inhibitory Effects of (A)
Garcinia cambogia Extract on CYP2B6 Enzyme Activity. Planta Med. 895-900, 2017.
doi: 10.1055/s-0043-104934.
- OI17004: Kagawa S, Mihara K, Suzuki T, Nagai G, Nakamura A, Nemoto K, Kondo T, Both Serum (A)
Brain-Derived Neurotrophic Factor and Interleukin-6 Levels Are Not Associated
with Therapeutic Response to Lamotrigine Augmentation Therapy in
Treatment-Resistant Depressive Disorder. Neuropsychobiology 75: 145-150, 2017.
- OD17005: 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 (B)
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, 2017.

総説

- RD17001: 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は?. イン (C)
フルエンザ診療ガイド, 菅谷憲夫, 231-233, 日本医事新報社, 2017-18

- RD17002: 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は?. インフルエンザ診療ガイド, 菅谷憲夫, 231-233, 日本医事新報社, 2017-18 (B)
- RD17003: 砂川智子, 藤田次郎: 透析患者の感染症治療 - インフルエンザ -, 薬局 68(13): 52-59, 2017 (B)
- RD17004: 砂川智子, 亀井敬泰: 最新の診断基準に基づく妊娠糖尿病診断結果の季節変動, くすりと糖尿病 6(2): 212-213, 2017 (B)
- RD17005: 外間 登, 他: 現場の困った! をエキスパートが解決 こどもと薬のQ&A, 石川 洋一 (編), じほう. 2017 (C)

国内学会発表

- PD17001 川村 豪, 今岡鮎子, 秋好健志, 日比野英幸, 荒木拓也, 宮崎光江, F.P GUENGERICH, 中村克徳, 中村智徳, 山本康次郎, 大谷壽一: CYP3A4 genetic variants に対する各種アゾール系抗真菌薬の阻害特性の比較. 日本薬学会第 137 年会. 2017 年 3 月 24-27 日(仙台市)
- PD17002 仲松正司, 上地幸平, 潮平英郎, 鍋谷大二郎, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 当院での過去 7 年間 Candida 血症症例の検討. 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会, 第 65 回日本化学療法学会学術集会. 2017 年 4 月 6-8 日 (東京都)
- PD17003 佐久川 卓, 中村清哉, 比嘉達也, 安部真教, 平安名常一, 加藤貴子, 棚原陽子, 伊波 華, 多和田慎子, 外間惟夫, 中村克徳: ハロペリドールとフルニトラゼパムの混合点滴がせん妄を伴う睡眠障害に対して有効であった 3 症例. 第 11 回日本緩和医療薬学会年会. 2017 年 6 月 2-4 日 (札幌市)
- PD17004 潮平英郎: ベッドサイドの臨床薬理学. 日本臨床薬理学会 第 2 回九州・沖縄地方会. 2017 年 6 月 24 日 (沖縄県)
- PD17005 古謝さなえ, 潮平英郎, 砂川祥頌, 恒吉章治, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔, 与那覇房子, 外間惟夫, 中村 克徳: カテーテル出口部感染に対するアミカシン腹腔内投与の TDM 実施について. 第 23 回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. 2017 年 10 月 7-8 日 (北九州市)
- PD17006 仲松正司, 上地幸平, 潮平英郎, 眞榮城咲子, 西山直也, 仲宗根 勇, 健山正男, 切替照雄, 藤田次郎: 糞便からコリスチン耐性遺伝子 mcr-1 保持大腸菌が分離された 1 症例. 第 87 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 第 60 回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第 65 回日本化学療法学会西日本支部総会. 2017 年 10 月 26-28 日(長崎市)
- PD17007 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 と UGT2B7 372A>G, -161C>T がラモトリギン血漿濃度に与える影響. 第 27 回日本臨床精神神経薬理学会. 2017 年 11 月 2-3 日 (松江市)
- PD17008 潮平英郎, 伊差川サヤカ, 山田智史, 砂川智子, 仲松正司, 与那覇房子, 外間惟夫, 藤田次郎, 中村 克徳. 持続透析施行下でバンコマイシン薬物治療モニタリングを行った乳児の一症例. 第 27 回日本医療薬学会年会. 平成 29 年 11 月 3-5 日 (千葉県)
- PD17009 大澤友二, 潮平英郎, 伊差川サヤカ, 古謝さなえ, 中尾滋久, 玉城武範, 小島 進, 砂川智子, 外間 登, 外間惟夫, 中村克徳, 小武家優子, 大光正男, 吉武毅人, 亀谷

浩昌, 田場英治, 神村武之. 沖縄の薬剤師のための症例検討研修会 2年間のまとめ.
第 27 回日本医療薬学会年会. 2017 年 11 月 3-5 日 (千葉市)

PD17010 井口菜摘, 鈴木 毅, 石井岳夫, 難波有智, 水野いず美, 門田静明, 与那覇房子, 外間惟夫, 中村克徳: 閉鎖式薬物移送システムの使用感に関する調査 —機械式と 2 層性フィルター式の比較—. 第 27 回日本医療薬学会年会. 2017 年 11 月 3-5 日 (千葉市)

PD17011 潮平英郎: ベッドサイドの臨床薬理学の実践と必要性. 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会. シンポジウム 4 「薬剤師による医薬品適正化使用のための臨床薬理学の活用」. 2017 年 12 月 7 日 (横浜市)

PD17012 古謝さなえ, 潮平英郎, 上原 仁, 伊差川サヤカ, 座間味丈人, 山田智史, 普久原智里, 砂川祥頌, 座間味 亮, 大屋祐輔, 与那覇房子, 外間惟夫, 中村克徳: 長期留置柄透析用カテーテルの出口部感染治療に対して透析前にアルベカシン投与を実施した一例: 第 11 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会 2017. 2017 年 9 月 30-10 月 1 日 (福岡市)

[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, 糸球体腫大に関連する因子及び臨床的意義に関する研究: (古波蔵, 座間味, 普久原, 大城)

高尿酸血症が腎細動脈硝子化病変に関連して高血圧性腎障害の susceptibility に関連する事を英文誌に報告した(Kohagura K et al, Am J Hypertens 2018)。さらに糸球体腫大に関連する因子の検討や動脈ステイフネスとの interaction について検討し腎臓学会や高血圧学会で発表した。

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 CVD 発症との関連に関して英文誌に報告した(Kochi M, Kohagura K et al, J of Cardiol2018)。本研究は豊見城中央病院との共同研究である。

3. 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。

4. 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。

5. 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, 英文誌 3 本に報告した。(Clin Exp Nephrol 2018, Clin Exp Nephrol 2018, Nephrol Dial Transplant 2017)。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合併と血圧依存性腎障害の関連について検討し現在, 論文投稿中である。

6. 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。

7. 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, 英文誌に報告した。(Naka T, Kohagura K et al. Clin Exp Nephrol 2018)

8. 一般住民における高血圧と高尿酸血症の意義, (長浜, 古波蔵)

腎生検症例で高尿酸血症が血圧依存性の腎障害増悪に関連している事を報告した。これを踏まえ一般住民における血圧レベルと蛋白尿の関連に対する高尿酸血症合併の影響について現在, 検討を進めている。

9. 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 の結果を英文誌に報告した (Kohagura K et al, Kidney Blood Press Res. 2018)

10. 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 29 年度 沖縄科学技術イノベー

ションシステム構築事業の委託研究として採択された。

11. 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。論文化して報告した。

B. 研究業績

総説

- RD17001 古波蔵 健太郎: 慢性腎臓病の病態に基づいた個別化治療の実践と今後の展開. 琉球医学会誌 36 巻 1-2 号: 1-7, 2017. (B)
- RD17002 恒吉 章治, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 低いほうがいい? どう調整する? Q&A でわかる透析患者の血圧コントロール 透析患者の血圧の特徴 透析患者さんでは、低血圧と高血圧とどちらがより問題なの? 透析ケア. 23 巻 7 号. 629-630, 2017. (B)
- RD17003 恒吉 章治, 古波蔵 健太郎: おさらい腎疾患-明日から役立つアプローチの基礎 そのほか腎疾患診療ポイント維持透析患者における診療上の注意点. Medicina. 54 巻 2 号. 331-335, 2017. (B)
- RD17004 古波蔵 健太郎: 世界腎臓病デーによせて Think Local & Personal で沖縄を世界で最も透析導入の少ない地域に!. 沖縄医報. 53 巻 3 号. 46, 2017. (B)
- RD17005 座間味 亮, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病における高血圧と高尿酸血症合併の意義と X0 阻害薬への期待. 尿酸と血糖. 3 巻 2 号. 14-18, 2017. (B)
- RD17006 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: CKD 合併高血症の末期腎不全リスクと病態に基づいた個別化降圧治療. 血圧. 24 巻 9 号: 637-641, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001 Zamami R, Kohagura K, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y, Augmented effect of blood pressure on renal arteriosclerosis via increased arterial stiffness in chronic kidney disease. Kidney Week-ASN 2017, New Orleans, LA, 2017
- PI17002 Fukuhara C, Kohagura K, Miyagi T, Zamami R, Ohya Y, An association of renal arteriopathy with combination of hypertriglyceridemia and increased serum complement component 3 in chronic kidney disease. Kidney Week-ASN 2017, New Orleans, LA, 2017
- PI17003 Fukuhara C, Kohagura K, Zamami R, Ohya Y, Association of renal artery sclerosis with serum complement C3 and triglyceride-glucose index in chronic kidney disease. Kidney Week-ASN 2017, New Orleans, LA, 2017
- PI17004 Kohagura K, Miyagi T, Zamami R, Ohya Y, Augmented association between blood

pressure and proteinuria in hyperuricemic patients with non-nephrotic chronic kidney disease. Kidney Week-ASN 2017, New Orleans, LA, 2017

- PI17005 Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y, Metabolic syndrome, Inflammation, and risk of developing chronic kidney disease in rheumatoid arthritis. Kidney Week-ASN 2017, New Orleans, LA, 2017
- PI17006 Zamami , Kohagura K, An association between overweight and glomerular hypertrophy in non-nephrotic chronic kidney disease. Kidney Week-ASN 2017, New Orleans, LA, 2017
- PI17007 Miyagi T, Kohagura K ,Ohya Y, Iseki K, The relationship between renal arteriosclerotic lesions in chronic kidney disease and the serum levels of complement C3 and uric acid. Kidney Week-ASN 2017, New Orleans, LA, 2017

国内学会発表

- PD17001 金城 興次郎, 當間 茂樹, 徳山 清之, 名嘉 栄勝, 田名 毅, 比嘉 啓, 嘉川 春生, 井関 千穂, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔, 井関 邦敏: 血液透析患者の筋症状に対するカルニチン補充療法の効果. 第62回日本透析医学会学術集会. 横浜市, 2017.
- PD17002 宮坂 麻里, 間 佐千代, 佐久川 廣美, 古波蔵 健太郎: 透析患者の終末期に対する意識調査. 第62回日本透析医学会学術集会総会. 横浜市, 2017.
- PD17003 渡嘉敷 かおり, 上江洲 恵, 島袋 愛美, 大城 祥子, 大城 佐智子, 大城 菜々子, 砂川 祥頌, 普久原 智里, 新里 勇樹, 宮城 剛志, 新城 哲治, 照屋 尚, 渡久山 博也, 宮城 信雄, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 沖縄版リンピラミッドを用いた栄養指導におけるCKD-MBD管理. 第62回日本透析医学会学術集会総会. 横浜市, 2017.
- PD17004 平良 浩菜, 渡嘉敷 かおり, 砂川 祥頌, 普久原 智里, 許田 久美子, 新里 勇樹, 宮城 剛志, 大城 菜々子, 大城 譲, 新城 哲治, 照屋 尚, 渡久山 博也, 宮城 信雄, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 難治性腹水, 低アルブミン血症に伴う透析困難症に対し腹水濾過濃縮再静注法(CART)を施行した多発性嚢胞腎の1例. 第62回日本透析医学会学術集会総会. 横浜市, 2017.
- PD17005 許田 久美子, 宮城剛志, 砂川 祥頌, 普久原 智里, 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, 和氣 亨, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 若年で末期腎不全に至りネフロン瘠と考えられた1例. 第62回日本透析医学会学術集会総会. 横浜市, 2017.
- PD17006 大城 譲, 新川 勉, 宮城 剛志, 渡嘉敷 かおり, 新城 哲治, 照屋 尚, 渡久山 博也, 大城 菜々子, 内間 香苗, 知念 高志, 小渡 輝男, 宮城 信雄, 益崎 裕章: インスリン デグルデクによる血糖変動への効果～透析患者での検討～. 第62回日本透析医学会学術集会総会. 横浜市, 2017.
- PD17007 上江洲 めぐみ, 島袋 愛美, 大城 祥子, 大城 佐智子, 大城 菜々子, 渡嘉敷 かおり, 新城 哲治, 照屋 尚, 渡久山 博也, 宮城 信雄: リンピラミッドを用いたリン蛋白比の栄養指導方法の検討. 第62回日本透析医学科会学術集会総会. 横浜市, 2017.

- PD17008 砂川 祥頌, 古波蔵 健太郎, 山里 正演, 石田 明夫, 崎間 敦, 大屋 祐輔:
低用量ロサルタン/ヒドロクロチアジド配合剤使高血圧患者におけるロサルタン増
量のアルブミン尿, 尿酸代謝への影響. 第6回臨床高血圧フォーラム. 岡山市, 2017.
- PD17009 山里 正演, 崎間 敦, 田名 毅, 石田 明夫, 古波蔵 健太郎, 中村 義人, 大
屋 祐輔: 外来通院中の高血圧者における尿中カリウム排泄量と血圧のコントロー
ル状況. 第6回臨床高血圧フォーラム. 岡山市, 2017.
- PD17010 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病合併高血圧患者の病態に基づいた至適降
圧目標. 第40回日本高血圧学会総会. 松山市, 2017.
- PD17011 野原 千広, 有馬 久富, 古波蔵 健太郎, 小宮 一郎, 植田 真一郎, 徳山 清
之, 潮平 芳樹, 上原 元, 當間 茂樹, 井関 邦敏: 血液透析患者において血圧
変動が死亡に及ぼす影響: OCTOPUS 研究. 第40回日本高血圧学会総会. 松山市, 2017.
- PD17012 古波蔵 健太郎, 宮城 剛志, 座間味 亮, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病における大血
管リモデリングと腎内小動脈硬化の関連: 第60回日本腎臓学会学術総会. 仙台市,
2017.
- PD17013 普久原 智里, 座間味 亮, 新里 勇樹, 塩田 和誉, 宮城 剛志, 石田 明夫,
古波蔵 健太郎古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 非ネフローゼ性慢性腎臓病の糸球体
腫大に関連する因子. 第60回日本腎臓学会学術総会. 2017.
- PD17014 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
における腎内細動脈病変と血清補体 C3, トリグリドーグルコース指数との関連. 第
60回日本腎臓学会学術総会. 仙台市, 2017.
- PD17015 幸地 政子, 古波蔵 健太郎, 潮平 芳樹, 井関 邦敏, 大屋 祐輔: 関節リウマ
チにおけるメタボリック症候群, 慢性炎症と慢性腎臓病発症の関連. 第60回日本腎
臓学会学術総会. 仙台市, 2017.
- PD17016 金城 孝典, 古波蔵 健太郎, 座間味 亮, 野原 千春, 幸地 政子, 宮城 剛志,
山里 正演, 石田 明夫, 大屋 祐輔: 腎機能低下速度の速い IgA 腎症の頻度と臨
床的特徴. 第60回日本腎臓学会学術総会. 仙台市, 2017.
- PD17017 座間味 亮, 宮城 剛志, 金城 孝典, 山里 正演, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔:
慢性腎臓病における大血管リモデリングの血圧と腎内細動脈硝子化の関連への影響.
第60回日本腎臓学会学術総会. 仙台市, 2017.
- PD17018 渡嘉敷 かおり, 大城 菜々子, 宮城 剛志, 山里 正演, 中村 義人, 照屋 尚,
渡久山 博也, 宮城 信雄, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 地域中規模病院におけ
る保存期 CKD 患者の腎専門外来フォロー率の検討. 第60回日本腎臓学会学術総会.
仙台市, 2017.
- PD17019 古波蔵 健太郎: 慢性腎臓病における高血圧と高尿酸血症合併の臨床的意義. 第50
回日本痛風核酸代謝学会総会. 新宿区, 2017.
- PD17020 古波蔵 健太郎: 腎と尿酸 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. 新宿区, 2017.
- PD17021 興西 涼, 宮城 剛志, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病患者における腎
内小動脈へのプリン体摂取量の影響の検討. 琉球医学会誌. 36 巻 1-2 巻: 54, 2017.
- PD17022 大屋 祐輔, 古波蔵 健太郎: 腎機能低下に伴う病態と循環制御 慢性腎臓病にお

ける糸球体血行動態を考慮した血圧管理 高尿酸血症との関連を中心に. 第 38 回日本循環制御医学会総会. 大阪市, 2017.

PD17023 大城 ちか子, 大城 智里, 宮城 早織, 恒吉 章治, 熊代 理恵, 知念 さおり, 徳山 清之: 当院維持透析患者の栄養摂取状況. 日本透析医学会雑誌. 50 巻. 834, 2017.

PD17026 大城 菜々子, 座間味 亮, 宮城 剛志, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 肺炎を契機に顕在化した低補体血症を伴う糸球体腎炎の一例. 第 47 回、西部腎臓学会 岡山市, 2017.

RD17002 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 血管内皮障害と腎疾患 慢性腎臓病における高尿酸血症の意義 腎細動脈症の重要性. 第 47 回、西部腎臓学会 岡山市, 2017.

PD17027 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: 外来患者における血清尿酸値と尿酸排泄 肥満の関与. 第 50 回、日本痛風核酸代謝学会総会 新宿区, 2017.

[目次へ戻る](#)

臨床研究教育管理センター

A. 研究課題

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

(AMED 研究費, 文部科学省科研費) の支援
痛風治療薬であるコルヒチンの心血管イベント抑制役としての適応拡大を目指した第 2 相用量設定試験のプロジェクトマネジメント, 治験調整事務局およびモニタリングを担当し, 監査・治験薬製造・割付以外の全ての業務を内部で行った。2017 年 7 月に当学研究者は研究代表者となり治験届を提出し, 試験を開始した。

2. 糖尿病合併冠動脈疾患レジストリを基盤としたコルヒチン第 3 相検証的試験の実施と RCT

On Registry に向けたレジストリデータの品質管理と標準化に関する研究全国の分担施設から収集されるデータの管理を実施した。定期的なクエリの発行を行い, データの品質管理により研究の信頼性向上に努めた。

3. 医学アカデミアにおける安価かつ高性能な国際標準 EDC システム” REDCap” の我が国の臨床研究・治験促進を目指した普及に関する多施設共同研究

本年度は, 研究計画作成と研究運営体制の確立を行なった。さらに, これまで臨床研究の使用実績しかない REDCap を, 医師主導治験で利用するためのシステムバリデーションの実施, 医師主導治験用の収集データフィールドの作成, ロジカルチェックの設定等実施し運用を開始した。

4. 全国規模の多施設共同研究のモニタリング

琉球大学および他大学の研究者が代表となって実施する全国規模の多施設共同のモニタリングを実施した。110 例から最大 500 例の臨床試験に対して, リスクに基づく品質管理手法を用いて, 効果的かつ効率的な品質管理の実施により試験の科学性の確保と被験者の安全性の確保および倫理的保護を行なった。臨床研究法の施行に向け, 各試験の研究者へ品質管理状の留意点の周知を研究会を通して実施した。

5. 審査委員会の審査体制整備・申請試験のレビュー

人を対象とする医学系研究審査委員会および認定再生医療等審査委員会の体制の整備および申請試験の規制要件の適合性の確認や科学性・安全性に関する実施計画上のレビューを行い, 審査業務の円滑化と審査の質の向上, 実施研究の科学性の確保および被験者保護を行なった。

6. 琉球大学および共同研究機関の臨床研究実施基盤の整備および人材育成

当学および当学の共同研究機関となる医療機関の審査委員会および研究事務局の体制整備や研究者および研究支援者, 審査委員会事務局担当者の連絡会や勉強会を定期的に開催し, 人材育成を行なった。また, 「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」の改訂への対応として, 研究者が自己チェックできるシステムを開発し, 琉球大学および琉球大学の改訂指針への対応が速やかに行えるように支援した。

B. 研究業績

原著

OI17001: Tanaka A, Shimabukuro M, Okada Y, Taguchi I, Yamaoka-Tojo M, Tomiyama H, Teragawa (A)
H, Sugiyama S, Yoshida H, Sato Y, Kawaguchi A, Ikehara Y, Machii N, Maruhashi
T, Shima KR, Takamura T, Matsuzawa Y, Kimura K, Sakuma M, Oyama JI, Inoue T,
Higashi Y, Ueda S, Node K_Rationale and design of a multicenter
placebo-controlled double-blind randomized trial to evaluate the effect of
empagliflozin on endothelial function: the EMBLEM trial. _Cardiovasc Diabetol.
2017 Apr 12;16(1):48. doi: 10.1186/s12933-017-0532-8._2017

[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, 久場良吾, 田村健, 稲澤今日子)

顔面陥凹性病変に対する自己脂肪組織由来の培養脂肪幹細胞移植の臨床研究を継続した。

2. コードレス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のコードレス筋鈎の開発を実施し、上市させた。

3. ヒト脂肪幹細胞シート作製, 顔面神経麻痺モデルラットへの移植

(清水雄介, 栗原沙織)

被験者の脂肪組織から抽出されたヒト脂肪幹細胞を用いて脂肪幹細胞シートを作製し, これを顔面神経麻痺モデルラットに移植する再生治療研究を実施した。

4. リンパ節培養研究

(山崎俊, 清水雄介)

被験者のリンパ節から, リンパ節を構成する各細胞を分離抽出し大量培養するための研究を実施した。リンパ節を生体外で再構築することを検討中である。

5. 肝硬変治療に向けた脂肪幹細胞の培養研究

(清水雄介)

沖縄県委託事業 (国際医療拠点形成を目指した琉球大学での再生医療基盤形成) の一環で, 第一内科および再生医学講座と共同で, 脂肪幹細胞を用いた肝硬変再生治療研究を促進した。

6. ナノファイバー不織布を用いた幹細胞培養キッ

トの開発

(清水雄介)

株式会社オルソリバースと共に, ナノファイバー不織布を用いた幹細胞抽出培養キットの開発を行った。

7. 脂肪幹細胞をストックする研究

(清水雄介)

沖縄県委託事業 (再生医療産業活性化を目指した脂肪幹細胞ストック事業) の一環で, 被験者から同意を得て脂肪組織を採取し, 脂肪幹細胞を抽出, 培養してストックする研究を実施した。国立成育医療研究センター, 産業技術総合研究所, 民間企業, 民間クリニックとの共同研究である。

8. 脂肪幹細胞輸送方法調査

(清水雄介, 栗原沙織)

メディカルロジスティクス策定事業の一環として, 脂肪幹細胞の輸送方法に関する調査を行った。

9. 医療機器開発研究

(清水雄介, 野村紘史, 栗原沙織)

沖縄県型産業中核人材育成事業の一環として, 医療関係者以外に対する医療機器開発について現場指導を行い, シーズを模索した。

10. 脂肪幹細胞培養上清液の分析

(清水雄介, 野村紘史)

2017年2月14日, 再生医療研究を目的とした株式会社グランセルを設立し, 脂肪幹細胞培養上清液を分析する研究を実施した。同社は7月19日に琉球大学1号ベンチャーとして認定された。

B. 研究業績

原著

- OI17001: Kasai S, Nagasao T, Sakamoto Y, Shimizu Y, Imanishi N, Kishi K. An anatomical study on the availability of contralateral recipient vessels in hemi-mandibular reconstruction with vascularized free fibula transfer. J Plast Surg Hand Surg. 2017 Oct;51(5):358-361. doi: 10. 1080/2000656X. 2017. 1281820. Epub 2017 Feb 2. A
- OI17002: Ishii N, Shimizu Y, Oji T, Kishi K. Modified Duformental flap with superior pedicle: a useful technique for sacrococcygeal pilonidal sinus. J Plast Surg Hand Surg. 2017 Dec;51(6):453-457. doi:10. 1080/2000656X. 2017. 1310735. Epub 2017 Apr 18. A
- OI17003: Kim B, Inoue Y, Imanishi N, Chang H, Shimizu Y, Okumoto T, Kishi K. Anatomical Study of Perfusion of a Periosteal Flap with a Lateral Pedicle. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017 Sep 19;5(9):e1476. doi:10. 1097/GOX. 0000000000001476. eCollection 2017 Sep. B

国際学会発表

- PI17001: 75th Korean Society of Plastic and Reconstructive Surgeons Congress. Shimizu Y. Non-incisional blepharoptosis repair. November 11, 2017, Seoul, Korea

国内学会発表

- PD17001: 第60回 日本形成外科学会総会・学術集会 ランチョンセミナー2 清水雄介
「産官学連携を通じた手術器具開発のスタート ～私が考える要点と苦労した点～」
2017年4月12日 大阪
- PD17002: 第32回 日本整形外科基礎学術集会 教育講演
「培養ヒト脂肪組織由来幹細胞を用いた臨床研究 ―研究初心者によるゼロからのスタート―」 2017年10月27日 沖縄
- PD17003: 第35回 日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会
清水雄介、山崎俊、田村健、稲澤今日子、坂本好昭、竹丸雅志、山下懐
パネルディスカッション1 眼窩の変位・変形の治療戦略
「外傷後の眼球陥凹・突出に対する当科の手術戦略」 2017年11月16日 福岡
- PD17004: 再生医療サミット IN OKINAWA 2017 清水雄介
「培養脂肪組織由来幹細胞による陥凹性病変の治療」 2017年3月2日 沖縄
- PD17005: 第35回 日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会
田中一郎、佐久間恒、矢澤真樹、清水雄介、
シンポジウム1 顔面神経麻痺の治療アルゴリズム
「病的共同運動・顔面拘縮の治療」 2017年11月16日 福岡

[目次へ戻る](#)

B. 研究業績

著書

- BD17001: 平田哲生: 糞線虫症. 今日の治療指針 私はこう治療している, 福井次矢(編), (B)
245-246, 医学書院, 東京, 2017.
- BD17002: 平田哲生: 寄生虫性肺疾患. 呼吸器疾患診断治療アプローチ 呼吸器感染症, 三嶋理
晃(編), 232-237, 中山書店, 東京, 2017. (B)
- BD17003: 平田哲生: 糞線虫症の十二指腸病変. 十二指腸内視鏡 Atlas-観察法/拡大内視鏡/鑑
別診断, 藤城光弘(編), 108-109, 日本メディカルセンター, 東京, 2017. (B)

原著

- OI17001: Nabeya D, Haranaga S, Parrott GL, Kinjo T, Nahar S, Tanaka T, Hirata T, Hokama (A)
A, Tateyama M, Fujita J. Pulmonary strongyloidiasis: assessment between
manifestation and radiological findings in 16 severe strongyloidiasis cases.
BMC Infectious Diseases 17: 320, 2017.
- OI17002: Nagayasu E, Aung MPPTH, Hortiwakul T, Hino A, Tanaka T, Higashiarakawa M, Olia (A)
A, Taniguchi T, Win SMT, Ohashi I, Odongo-Aginya EI, Aye KM, Mon M, Win KK, Ota
K, Torisu Y, Panthuwong S, Kimura E, Palacpac NMQ, Kikuchi T, Hirata T, Torisu
S, Hisaeda H, Horii T, Fujita J, Htike WW, Maruyama H. A possible origin
population of pathogenic intestinal nematodes, *Strongyloides*
stercoralis, unveiled by molecular phylogeny. Sci Rep. 7: 4844, 2017.
- OI17003: Higashiarakawa M, Hirata T, Tanaka T, Parrott G, Kinjo T, Naka H, Hokama A, (A)
Fujita J. Normal serum IgE levels and eosinophil counts exhibited during
Strongyloides stercoralis infection. Parasitol Int. 66: 807-812, 2017.
- OD17001: 田中照久, 平田哲生, 金城徹, 外間昭, 藤田次郎: 当院における糞線虫陽性者の内 (B)
視鏡所見の検討. Clinical Parasitology 28: 38-41, 2017.

国内学会発表

- PD17001: 伊良波淳, 金城徹, 外間昭, 古賀絵莉香, 田中照久, 前城達次, 平田哲生, 藤田次
郎: クロウン病患者におけるインフリキシマブ投与例の皮膚障害に関する検討. 第
103回日本消化器病学会総会プログラム: 254, 2017.
- PD17002: 大平哲也, 金城徹, 外間昭, 與那嶺志穂, 東江大樹, 藤田茜, 古賀絵莉香, 大石有
衣子, 田中照久, 宮里公也, 伊良波淳, 田村次朗, 嵩原小百合, 圓若修一, 與儀竜
治, 新垣伸吾, 前城達次, 平田哲生: *H. pylori* 除菌治療後の胃 MALT リンパ腫に合併
し ESD にて診断的治療を行った早期胃癌の 1 例. Gastroenterological Endoscopy 59:
1132, 2017.
- PD17003: 桑江聡, 伊良波淳, 東江大樹, 嵩原小百合, 與那嶺志穂, 古賀絵莉香, 藤田 茜,
大石有衣子, 仲松元二郎, 田端そうへい, 田中照久, 宮里公也, 圓若修一, 大平哲

也, 田村次郎, 新垣伸吾, 與儀竜治, 金城徹, 前城達次, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: 特異な内視鏡像を呈したサイトメガロウイルス腸炎の1例. 第109回日本消化器病学会九州支部例会 第103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. 51, 2017.

- PD17004: 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, 田村次郎, 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: 当院の潰瘍性大腸炎患者におけるサーベイランスの現状と問題点. 第109回日本消化器病学会九州支部例会 第103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. 89, 2017.
- PD17005: 田中照久, 金城徹, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: 当院における糞線虫陽性者の内視鏡所見の検討. 第28回日本臨床寄生虫学会大会プログラム・抄録集. 25, 2017.
- PD17006: 宮里公也, 瑞慶山隆太, 桑江聡, 東江大樹, 古賀絵莉香, 藤田茜, 仲松元二郎, 田端そうへい, 大平哲也, 圓若修一, 伊良波淳, 與儀竜治, 新垣伸吾, 金城徹, 山城剛, 前城達次, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: 膵癌に対するゲムシタビン+ナブパクリタキセルの投与で発生した間質性肺炎の3例. 第110回日本消化器病学会九州支部例会第104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. 122, 2017.
- PD17007: 古賀絵莉香, 仲松元二郎, 宮里公也, 大平哲也, 伊良波淳, 與儀竜治, 金城徹, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: 潰瘍性大腸炎に合併した自己免疫性膵炎の一例. 第110回日本消化器病学会九州支部例会第104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. 128, 2017.
- PD17008: 瑞慶山隆太, 東江大樹, 桑江聡, 古賀絵莉香, 藤田茜, 大石有衣子, 仲松元二郎, 田端そうへい, 宮里公也, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 與儀竜治, 當間 智, 金城徹, 前城達次, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: 繰り返す腸閉塞を契機に発見させた Meckel 憩室の一例. 第110回日本消化器病学会九州支部例会 第104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. 138, 2017.
- PD17009: 大平哲也, 桑江聡, 東江大樹, 古賀絵莉香, 仲松元二郎, 伊良波淳, 金城徹, 平田哲生, 外間昭, 諸喜田林: 十二指腸憩室出血の3例, 第110回日本消化器病学会九州支部例会第104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. 97, 2017.

その他の刊行物

- MD17001: 平田哲生: 安心、安全で質の高い医療の提供を目指して. 琉大病院 HOTLINE 66: 1, 2017.

[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)
 - 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ーリングについて
 - 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) 食育における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)
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

B. 研究業績

原著

- OD17001 Takakura M, Miyagi M, Ueji M, Kobayashi M, Kurihara A. Development of school and neighborhood collective efficacy scales for use in Japanese adolescent health research. *School Health* 13: 11-19, 2017. (B)
- OD17002 Tanaka C, Kyan A, Takakura M, Olds T, Schranz N, Tanaka M, Tanaka S. The validity of the Japanese version of physical activity questions in the WHO Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey. *Research in Exercise Epidemiology* 19: 93-101, 2017. (B)
- OD17003 上地勝, 高倉実, 宮城政也, 荒井信成, 栗原淳, 小林稔: 高校生における多重健康 (B)

リスク行動の特徴. 学校保健研究 59: 324-332, 2017.

- OD17004 小林稔, 藤田勉, 嘉数健悟, 高倉実, 喜屋武享: 体育における学習意欲が「思考力・判断力」に及ぼす影響 - 沖縄県の中学生を対象とした調査から - . 琉球大学大学院教育学研究科高度教職実践専攻(教職大学院) 紀要 1: 17-23, 2017. (C)

総説

- RD17001 高倉実: 思春期の健康リスク行動と社会環境要因: 社会疫学の観点から. 子どもの発達発育 15: 278-284, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001 Kyan A, Takakura M, Miyagi M, Kobayashi M. Increasing aerobic fitness leads to higher academic performance in adolescents. *European Journal of Public Health* 27(suppl 3): cxx186.269, 2017. 10th European Public Health Conference. 2017 Nov. 3 (1-4); Stockholm, Sweden. DOI: 10.1093/eurpub/cxx186.269.
- PI17002 Takakura M, Miyagi M, Kobayashi M, Ueji M, Kurihara A, Kyan A. The role of collective efficacy in school and neighborhood contexts in adolescent alcohol use. *European Journal of Public Health* 27(suppl 3): cxx187.440, 2017. 10th European Public Health Conference. 2017 Nov. 3 (1-4); Stockholm, Sweden. DOI: 10.1093/eurpub/cxx187.440.
- PI17003 Kobayashi M, Takakura M, Kyan A, Fujita T, Kakazu K, Sunagawa R, Ganaha Y. Intervention study using population approach on physical education to physical activity in Japan. *European Journal of Public Health* 27(suppl 3): cxx186.282, 2017. 10th European Public Health Conference. 2017 Nov. 3 (1-4); Stockholm, Sweden. DOI: 10.1093/eurpub/cxx186.282.

国内学会発表

- PD17001 喜屋武享, 高倉実: 学校における学習活動中の身体活動プログラムによる教育的効果: システマティックレビューによる研究動向のアップデート. 第20回日本運動疫学会学術総会抄録集 53, 2017.
- PD17002 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, 大屋祐輔: 個人レベルのソーシャル・キャピタルと主観的健康感との関連. 日本健康教育学会誌 25(Suppl): 90, 2017.
- PD17003 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, 大屋祐輔: 住民主体型健康づくりシステムと野菜摂取量. 日本健康教育学会誌 25(Suppl): 114, 2017.
- PD17004 小浜敬子, 等々力英美, 崎間敦, 安仁屋文香, 神谷義人, 白井こころ, 高倉実, 金城昇, 大屋祐輔: 沖縄県在住の小学生における清涼飲料水の摂取と栄養状況の関連. 日本健康教育学会誌 25(Suppl): 121, 2017.
- PD17005 喜屋武享, 高倉実, 宮城政也: 中学生における推奨された身体活動、座位行動および睡眠時間と健康指標との関連. 日本健康教育学会誌 25(Suppl): 156, 2017.
- PD17006 宮城政也, 喜屋武享, 高倉実: 小学生における行動体力と学力の関係について. 日本健康教育学会誌 25(Suppl): 180, 2017.
- PD17007 喜屋武享, 高倉実, 宮城政也: 高校生の認知的・構造的ソーシャル・キャピタルと主

観的幸福感との関連. 第30回日本健康心理学会. 2017 Sep. 3 (2-3)

- PD17008 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 59(Suppl): 74, 2017. 日本学校保健学会奨励賞受賞講演.
- PD17009 宮城政也, 高倉実, 喜屋武享: 中学生における行動体力と学力の関係性について. 学校保健研究 59(Suppl): 142, 2017.
- PD17010 我部杏奈, 高倉実, 宮城政也, 上地勝, 小林稔, 栗原淳, 喜屋武享: 高校生における個人・集団レベルの学校連結性と主観的健康との関連について. 学校保健研究 59(Suppl): 178, 2017.
- PD17011 上地勝, 高倉実, 荒井信成, 宮城政也, 栗原淳, 喜屋武享, 小林稔: 高校生の健康行動と家庭の社会経済的要因との関連. 学校保健研究 59(Suppl): 225, 2017.
- PD17012 上地勝, 高倉実, 喜屋武享, 宮城政也, 荒井信成, 小林稔, 栗原淳: 茨城県の高校生における多重健康リスク行動の実態. 第1回日本健康学会. 2017 Nov. (10-11)
- PD17013 我部杏奈, 高倉実, 小林稔, 和氣則江, 宮城政也: 沖縄県の小学生における個人・集団レベルの学校連結性といじめとの関連. 第1回日本健康学会. 2017 Nov. (10-11)
- PD17014 等々力英美, 高倉実, 小林稔, 嘉手納一彦, 朝倉敬子. 「那覇市食育スタディ」の概要と研究デザイン-児童・保護者のベースライン調査-. 第49回沖縄県公衆衛生学会抄録集 6-7, 2017.

その他の刊行物

- MD17001 高倉実: 普天間小学校保護者講演会 「子どもの身体活動・体力と学力」. 2017 Feb. 4.
- MD17002 高倉実: 第2回ゆいけんセミナー 「身体活動のすゝめ」. 2017 Jul. 31.
- MD17003 高倉実: 第3回ゆいけんセミナー 「身体活動のすゝめ」. 2017 Oct. 27.

[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る。

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る。

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る。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」等を行なっている。

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2663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る。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る。

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る。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った。

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

新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動は明らかにされておらず、それを測定する尺度も見られないため、新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動尺度を作成した。「プリセプターのロールモデル行動尺度」は、信頼性と妥当性が確認された。管理者が新人看護師の認識するプリセプターのロールモデル行動を客観視する尺度として、使用可能性が期待できる。

B. 研究業績

原著

OI17001: Tamashiro Y, Omine F, Endoh Y, Gima T, Maeshiro C, Toyama N, Takemoto R, Takayama (B) T, Hirata M: Study of the Midwifery Care in 6 Obstetrical Facilities in

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

新人看護師の看護実践能力向上の要因の一つとしてロールモデルの存在が示されているが、新人看護師の看護実践能力の習得には、ロールモデルだけでなく、個人の制御焦点を含めた検討が必要である。そこで、ロールモデルと制御焦点が新人看護師の看護実践能力に与える影響を明らかにするため調査を行った結果、制御焦点が新人看護師の看護実践能力に影響していることが明らかになった。新人看護師の看護実践能力習得を促進するためには、個人の特性を踏まえた教育的関わりが重要であることが示された。

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。また、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。

Okinawa-Self-Completed Retrospective Questionnaires for One Month Postpartum.
Int J Nurs Clin Pract 4: 254, 2017.

- OI17002: 下地智之, 豊里竹彦, 眞榮城千夏子, 平安名由美子, 垣花シゲ: 救急・集中治療領域 (B)
の終末期における代理意思決定支援実践尺度の開発. 日本看護科学学会誌 37:
437-445, 2017.

国際学会発表

- PI17001: Henna Y, Maeshiro C, Shima Y, Toyosato T, Hiyane N, Nishizato A, Matsukawa H:
Study on critical thinking as mediation effects on the relationship between
nursing competence of preceptor nurses and organizational climate. TNMC & WANS
International Nursing Research Conference: Bangkok Thailand. Oct 2017.
- PI17002: Toyosato T, Nakada T, Maeshiro C, Henna Y, Hatabu K, Nakamoto K, Tokumoto Y,
Yokota T: The moderating effect of supervisor and coworker support on the
association between work-family conflict and psychological distress in nurses
in Japan. TNMC & WANS International Nursing Research Conference: Bangkok
Thailand. Oct 2017.
- PI17003: Maeshiro C, Shima Y, Henna Y, Toyosato T, Nishizato A, Hiyane N, Matsukawa H:
The influence of role model and regulatory focus on nursing performances of new
graduate nurses. TNMC & WANS International Nursing Research Conference: Bangkok
Thailand. Oct 2017.
- PI17004: Shima Y, Maeshiro C, Henna Y, Toyosato T, Nishizato A, Hiyane N, Matsukawa H:
Study on reliability and validity of a scale for Preceptor Role Modeling Behavior
based on the perspective of new graduate nurses. TNMC & WANS International
Nursing Research Conference: Bangkok Thailand. Oct 2017.
- PI17005: Takahara M, Miyagi T, Koja Y, Toyosato T, Yokota T: The process of mother's
response to psychiatric symptoms in schizophrenic patients and the experience
of family life. TNMC & WANS International Nursing Research Conference: Bangkok
Thailand. Oct 2017.
- PI17006: Teruya N, Sunagawa Y, Yokota T, Toyosato T: Awareness survey regarding cancer
prevention to assess the need to promote cancer education among junior high
school students. TNMC & WANS International Nursing Research Conference: Bangkok
Thailand. Oct 2017.
- PI17007: Sunagawa Y, Teruya N, Toyosato T, Yokota T: Awareness survey regarding cancer
education among high school students. TNMC & WANS International Nursing Research
Conference: Bangkok Thailand. Oct 2017.
- PI17008: Yokota T, Toyosato T, Takahara M, Maeshiro C, Henna Y, Teruya N, Inafuku S:
Relationship between dependence on Yuta(traditional shaman in Okinawa, Japan)
and family caregiver's burden of patients with schizophrenia. TNMC & WANS
International Nursing Research Conference: Bangkok Thailand. Oct 2017.

国内学会発表

- PD17001: 宮城京子, 豊里竹彦, 前田サオリ, 當山国江, 石郷岡美穂, 友利晃子, 諸見牧子,

上原 仁, 大城市子, 辺士名優美子, 上 薫, 石原美紀, 島袋奈津紀, 健山正男, 大嶺千代美, 藤田次郎: 沖縄県内訪問看護ステーションの職員が抱く HIV/AIDS 患者の受け入れに関する現状調査-第一報-. 第 31 回日本エイズ学会学術集会, 東京都, 2017.

PD17002: 眞榮城千夏子, 平安名由美子, 島唯子: ロールモデルと制御焦点が新人看護師の看護実践能力に与える影響. 第 27 回日本看護学教育学会, 沖縄県, 2017.

PD17003: 島唯子, 眞榮城千夏子, 平安名由美子: 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. 第 27 回日本看護学教育学会, 沖縄県, 2017.

PD17004: 平安名由美子, 眞榮城千夏子, 島唯子: 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. 第 27 回日本看護学教育学会, 沖縄県, 2017.

その他の刊行物

MD17001: 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-最終年度(平成 29 年度)事業報告書-, 1-126, 2017.

MD17002: 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, 2017.

MD17003: 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, 2017.

MD17004: 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, 2017.

MD17005: 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, 2017.

MD17006: 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, 2017.

MD17007: 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, 2017.

MD17008: 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, 2017.

[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に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。本研究の成果については, The 3rd International Society of Caring and Peace Conference にて示説発表を行った。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, 2016年度より, 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いる。

2. 学校教育におけるがん教育に関する調査研究(砂川洋子, 照屋典子)

国は2017年度から, 学校教育におけるがん教育の推進を目標に掲げているが, 沖縄県におけるがん教育の取り組みは始まったばかりであり, 中高生におけるがんに対する認識やがん教育に関するニーズは未だ把握されていない。そこで, 我々は, 沖縄県内の中高生を対象として, がんやがん予防に対する意識調査を行い, 今後, がん教育を進めていく上での基礎資料を得ることを目的とした。沖縄県内の中学校156校中, 無作為に抽出した17校のうち, 同意が得られた7校の中学2年生1268名, 沖縄県内の高等学校64校中, 無作為抽出にて選定した12校のうち, 同意の得られた7校の高校2年

生1858名を対象に, 無記名による自記式質問紙調査を実施した。調査内容は, がんやがん予防に関する関心度, 認知度, 情報源, がんのイメージ, がん教育に関する授業や講話の希望等である。その結果, 調査対象となった中高生の約半数以上は, がんやがん予防に対する関心を持っているが, がんに対するネガティブなイメージが大きいことやがんに関する認知度が低く, がんに関する授業やがん体験者の話を希望する者が多数いることが明らかとなった。以上のことから, 今後若い世代に対しては, 予防を含めたがんに関する情報を, 学校の授業や体験者の講話等を通して, がんに対する正しい知識を普及し, がん予防に対する意識を高めていく必要性が示唆された。本研究の成果については, TNMC & WANS International Nursing Research Conference 2017 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, 2012~2016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」採択事業「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)に参加した。本事業は, 九州・沖縄の看護系大学8校とステークホルダー5団体が連携し, 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, 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「ナーシングキ

キャリアカフェ」の開催、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」を通して、多様な価値を理解し共有できる学生の養成を目指している。本取組の成果については、The 3rd International Society of Caring and Peace Conference, 第27回日本看護学教育学会学術集会にて示説発表を行った。

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。

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。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。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て継続して尿路感染症防止対策に努めている。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。病棟回診の実施、院内研修会開催して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

- BD17001 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: (B)
399-414, 2017.

原著

- OD17001 照屋典子, 伊波華, 砂川洋子. 初発乳がん患者におけるセルフケア能力とその関連 (B)
要因. 女性心身医学 22: 87-93, 2017. doi:10.18977/jspog.22.1_87
- OD17002 伊波華, 照屋典子, 砂川洋子. 壮年期骨軟部腫瘍患者のがん告知から周手術期まで (B)
の心理的变化に対する看護介入 がん看護専門看護師が継続支援した1事例. 日本看護学会論文集:急性期看護 47:110-113, 2017.
- OD17003 比嘉智代, 大湾知子. 沖縄県内のM島における排尿障害の問題についての顕在化と対 (B)
応策. 沖縄科学防災環境学会論文集 (Health) Vol.2 no.1: 1-4, 2017.

総説

- RD17001 砂川洋子. わが国における緩和ケアの現状と課題. 平成29年度琉球大学公開講座が (B)
ん患者・家族を癒す緩和ケアの実際. 琉球大学. 1-5, 2017.
- RD17002 大湾知子. 尿路感染防止を考える! -新設の排尿自立指導料算定と排尿ケアチーム (B)
の実践活動-. INFECTION CONTROL, Vol.26, No8: 1-3, 2017.

国際学会発表

- PI17001 Sunagawa Y, Teruya N, Hokama C, Tome S, Iha H. Educational seminar of cervical (B)
prevention among nursing students. The 3rd International Society Caring and
Peace Conference Abstracts 86, 2017.
- PI17002 Teruya N, Iha H, Hokama C, Sunagawa Y. Evaluation of debrief sessions regarding (B)
overseas study tour for nursing college students. The 3rd International Society
Caring and Peace Conference Abstracts 75, 2017.
- PI17003 Hokama C, Sunagawa Y, Teruya N, Toyama Y. Evaluation of support for career (B)
development in NCC participation students. The 3rd International Society Caring
and Peace Conference Abstracts 83, 2017.
- PI17004 Iha H, Teruya N, Sunagawa Y. The case study of the psychological pain felt by a (B)
young uterine cervix cancer patient with a young child during treatment
process. The 3rd International Society Caring and Peace Conference Abstracts
71, 2017.
- PI17005 Obama S, Hidaka T, Teruya N, Sunagawa Y. Exploring attributes of caring in the (B)
practice of an expert nurse-Characteristics of intervention by an expert nurse
for stroke patients diagnosed with lower self-esteem-. The 3rd International
Society Caring and Peace Conference Abstracts 68, 2017.
- PI17006 Sunagawa Y, Teruya N, Toyosato T, Yokota T. Awareness survey regarding cancer (B)
education among high school students. TNMC & WANS International Nursing Research
Conference 2017.

- PI17007 Teruya N, Sunagawa Y, Yokota T, Toyosato T. Awareness survey regarding cancer prevention among junior high school student. TNMC & WANS International Nursing Research Conference 2017.
- PI17008 Inamine S, Toyosato T, Takahara M, Maeshiro C, Henna Y, Teruya N, Yokota T. Relationship between dependence on Yuta (traditional shama in Okinawa, Japan) and family caregiver's burden of patients with schizophrenia. TNMC & WANS International Nursing Research Conference 2017.

国内学会発表

- PD17001 伊波華, 棚原陽子, 多和田慎子, 照屋典子, 砂川洋子. 食道がん患者の治療選択の意思決定プロセスにおけるがん看護専門看護師の介入. 日本がん看護学会誌 31:288, 2017.
- PD17002 増満誠, 吉田恭子, 嘉手苺英子, 日高艶子, 正野逸子, 照屋典子, 金城祥教. 看護大学生の「しなやかな使命感」尺度開発 大学間連携共同教育推進事業の評価指標として. 日本看護学教育学会誌 27:249, 2017.
- PD17003 國重龍太郎, 大湾知子. 院内レジオネラ感染対策における部署間連携活動支援システム構築の検討. 第17回日本感染看護学会学術集会講演集: 44-45, 2017.
- PD17004 伊波義一, 大湾知子. 沖縄県におけるインフルエンザ流行状況および臨床像に関するレトロスペクトル研究-那覇地区におけるインフルエンザ抗原検査サーベイランス. 第17回日本感染看護学会学術集会講演集: 48, 2017.

その他の刊行物

- MI17001 神谷優里, 桑江光華, 照屋典子, 砂川洋子. 沖縄県の中学生を対象としたがんの予防・啓発に関する意識調査, 第49回沖縄県公衆衛生学会抄録集 4, 2017.
- MI17002 桑江光華, 神谷優里, 照屋典子, 砂川洋子. 沖縄県の高校生を対象としたがんの予防・啓発に関する意識調査, 第49回沖縄県公衆衛生学会抄録集 5, 2017.
- MI17003 大湾知子, 宮里実, 斎藤誠一, A市内デイサービスに通う高齢者における排尿に関するアンケート調査. 第129回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会プログラム・抄録集: 10, 2017.
- MI17004 大湾知子. カテーテル関連尿路感染管理を身につけよう. 学研メディカルサポート: 1-54, 2017.
- MI17005 大湾知子. エボラ出血熱等の一類感染症対策のための個人防護具に関する検討. 琉球大学環境報告書 Environmental Report 2017: 35, 2017.
- MI17006 大湾知子. 第7回沖縄県インフェクションコントロール研修会の開催にあたって. 第7回沖縄県インフェクションコントロール研修会: 2, 2017.
- MI17007 大湾知子. 在宅看護と介護の実践に役立つ感染予防アセスメント. 第7回沖縄県インフェクションコントロール研修会: 10-11, 2017.
- MI17008 大湾知子. 第11回沖縄県 ICN ネットワークセミナー (第43回勉強会) 開催のご挨拶. 第11回沖縄県 ICN ネットワークセミナー: 1, 2017.
- MI17009 大湾知子: 尿失禁予防のための骨盤底筋訓練. 第11回沖縄県 ICN ネットワークセミナー: 2, 2017.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 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)

超少子高齢化と人口減少が始まったわが国では、重度介護が必要になっても住み慣れた地域で暮らせるように医療と介護が一体的に提供し得る地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地域では、入所施設や介護サービス提供事業所がなく、ケアマネジャーが得られない島もある。

小離島高齢者が望む島内在宅介護看取りを可能にする要因を明らかにするため、小離島 T 村に続き M 村の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実施し、これら要因について解析を行っている。

2. 女性アルコール依存症患者の心理社会的葛藤とリカバリー概念の形成プロセス(古謝)

断酒目的で入院中の女性患者が抱える心理社会的葛藤や回復への希望、生きる方向性を見出して行く過程に焦点を当て、修正版グラウンデッド アプローチ (M-GTA) を用いた質的研究を行った。女性アルコール依存症患者は飲酒による心身の限界を超え、死の瀬戸際で入院し治療を開始するが、酒への渴望や再飲酒欲求を抑圧できるかの不安と闘いつつ自己の役割再獲得に向けて生きる方向性を見出そうとするプロセスが明らかとなった。支援者は、適切な距離を保ちながら、患者がリカバリー概念を強化できるよう個別の支持的・共感的な関わりを行い、自助グループ参加がもたらすストレスケアも同時に行う必要がある。

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)

琉球大学 COC 事業「ちゅら島の未来を創る知の津梁」の個別事業として八重山地区の看護職に対する集合研修及び病棟単位の継続的研究支援により、施設内発表、

県内発表等をサポートしながら、リサーチナースの育成支援を強化している。これら看護職の研究実践力や研究環境に関する調査結果を考察し、院内研究発表の成果と共に報告書を作成した。また、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、臨床現場の業務改善、看護ケアの向上に活かせる研究計画、実施、考察に関わり、公表を支援している。

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)

在宅療養支援に係る看護職の実践力養成のため、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て臨床と在宅の看護職の相互研修実践力養成事業に関わっている。その結果、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取組み、集合研修や個別支援により院内発表や県内および全国学会での発表数が増加している。

5. 看護師養成課程から始めるバーンアウト予防教育プログラム(宮城)

看護学領域においては近年、新人看護師の離職率の高さが問題となり、その原因探求と共に様々な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た。昨今、話題を集めているマインドフルネスに基づき、心理教育プログラムを計画し、トレーニングを実施した。実施後、看護師入職 1 年まで調査を行ない、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

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

- BD17001: 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), (B)
149-167, 医歯薬出版, 東京, 2017.
- BD17002: 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), (B)
169-183, 医歯薬出版, 東京, 2017.

原著

- OD17001: 旗武恭兵, 豊里竹彦, 眞榮城千夏子, 平安名由美子, 高原美鈴, 照屋典子, 玉城陽 (B)
子, 遠藤由美子, 古謝安子, 與古田孝夫. 琉球医学会誌 37, in print, 2017.

国際学会発表

- PI17001: Takahara M, Miyagi T, Koja Y, Toyosato T, Yokota T. The process of a mother's
response to psychiatric symptoms in schizophrenic patients and the experience
of family life. TNMC & WANS International Nursing Research Conference 2017,
Abstract ID 252, Bangkok 2017.

国内学会発表

- PD17001: 金城光, 古謝安子, 長谷川珠代, 稲福真生子, 國吉有子, 渡久地光, 高原美鈴: 急
性期病院中堅看護師のがん終末期患者に関わる看護介入プロセス, 日本看護科学学
会第 37 回学術集会, PA-02-10, 2017.
- PD17002: 稲福真生子, 古謝安子, 金城光, 渡久地光, 高原美鈴, 長谷川珠代: 元潜在看護師
の再就業1年未満の看護実践力と生活リズム獲得のプロセス, 日本看護科学学会第 37
回学術集会, PA-37-6, 2017.
- PD17003: 國吉緑, 古謝安子, 大嶺ふじ子, 與古田孝夫: 琉球大学医学部保健学科における看
護学教育の歴史的考察: 教員組織と看護系教員数の変遷から, 日本看護科学学会第
37 回学術集会, PA-06-10, 2017.

その他の刊行物

- MD17001: 楠木千尋, 古謝安子: 女性アルコール依存症患者の断酒入院中における心理社会的
葛藤とリカバリー概念の形成プロセス, 平成 28 年度修士論文, 1-60, 2017.
- MD17002: 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: 島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成ー平成 28 年度事業
報告書-, 1-122, 2017.
- MD17003: 稲福真生子, 古謝安子: 元潜在看護師の再就業1年未満の看護実践力と生活リズム獲
得のプロセス, 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 44, 61-64, 2017.
- MD17004: 金城光, 古謝安子: 急性期病院中堅看護師のがん終末期患者に関わる看護介入プロ
セス, 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 44, 65-68, 2017.
- MD17005: 古謝安子: 小離島で島内在宅介護看取りを可能にする要因の研究. 科学研究費助成

事業(学術研究助成基金助成金) (基盤研究(C) (一般)) 実施状況報告書(研究実施状況報告書) (平成 28 年度). 2017.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県介護保険施設における高齢者虐待に関する研究(國吉緑)

県内の介護保健施設従事者に対し高齢者虐待行為及び不適切なケアに対する認識と実態を明らかにすることを目的に、研究協力の得られた施設の看護・介護職を対象に留め置きによる無記名自記識質問紙調査を実施した。

2. 保健学科の看護学教育に関する歴史的変遷(國吉緑)

平成4年以降、看護系大学の急激化する中、本学科の看護学教育は国内において早期に始まった歴史がある。保健学部として創設されてから医学部に移管され既に半世紀近く経つが、その間、看護学教育の置かれてきた状況にも幾多の変遷があった。今年度は現存の資料を基に本学科の教員組織、看護系教員数の変化について概観した。

3. 転倒転落発生前後に実施された看護ケアに関する研究(東恩納美樹)

大学病院に入院中に転倒転落インシデントが発生した患者について、その転倒転落発生前後24時間以内に実施された転倒転落予防に関する看護ケアを明らかにするため、看護記録を用いた横断研究を実施した。

4. 看護提供方式と患者アウトカムの関連(東恩納美樹)

日本の急性期病院では、看護提供方式として固定チームナーシングやプライマリーナーシングを採用している病院が多いが、近年看護師が2名1組で患者を担当する新しい看護提供方式であるパートナーシップ・ナーシング・システム® (Partnership Nursing System®)を導入する病院が増加している。このような看護提供方式の違いと患者のアウトカムの関連を検証している。

B. 研究業績

原著

- OI17001 Higaonna M, Enobi M, Nakamura S: Development of an evidence-based fall risk assessment tool and evaluation of interrater reliability and nurses' perceptions of the tool's clarity and usability. Japan Journal of Nursing Science 14(2): 146-160, 2017. (A)

国際学会発表

- PI17001 Higaonna M: Patient safety with a focus on fall risk assessment. The 2nd Annual International Nursing Symposium: Okinawa. May 2017.

国内学会発表

- PD17001 山里瑞恵, 國吉緑: 0 県の病院外来看護師による糖尿病フットケアの現状と課題. 第22回九州・沖縄地方学会学術集会, 佐賀県, 2017.

PD17002 牧内忍, 國吉緑: 沖縄県のタクシードライバーの保健行動に関連する要因の検討. 第 82 回日本健康学会総会, 沖縄県, 2017.

PD17003 國吉緑, 古謝安子, 大嶺ふじ子, 與古田孝夫: 琉球大学医学部保健学科における看護学教育の歴史的考察-教員組織と看護系教員数の変遷から-. 第 37 回日本看護科学学会学術集会, 宮城県 仙台市, 2017.

RD17004 前田 士郎 2型糖尿病の遺伝的構成 DIABETES UPDATE 6(2), 14-16, 2017 (B)

その他の刊行物

MD17001 中山美樹, 東恩納美樹, 國吉緑: A 大学病院における転倒・転落低リスク患者のリスク因子と転倒・転落発生状況-高リスク患者との比較-. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 44:73-76, 2017.

MD17002 枝千聡, 東恩納美樹, 國吉緑: A 大学病院における看護師の「直観・予測」と転倒・転落の関連. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 44:73-76, 2017.

MD17003 山里瑞恵, 國吉緑, 東恩納美樹: 外来看護師による糖尿病フットケアの現状と課題. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 44:73-76, 2017.

MD17004 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-最終年度(平成 29 年度)事業報告書-, 1-126, 2017.

[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)

開業助産院等で出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、高齢者ととも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、黄体機能を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み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・1998~1999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ことを目的に調査を実施している。

B. 研究業績

原著

- OI17001 Yoko Tamashiro, Fujiko Omine, Yumiko Endo, Tsugiko Gima, Chikako Maeshiro, Noriko Toymz, Rica Takemoto, Tomomi Takeyama, Miki Hirata. Study of the Midwifery Care in 6 Obstetrical Facilities in Okinawa-Self-Completed Retrospective. *J Clin Psychiatry* 4: 254, 2017. doi:org/10.15344/2394-4978/2017/254. (A)
- OD17001 宮下ルリ子, 遠藤由美子, 山口咲奈枝: 東北地方在住中高年女性の生活習慣病リスクと不定愁訴の実態, *母性衛生*, 58 (1), 158-165, 2017. (B)
- OD17002 沓脱小枝子, 辻野久美子, 村上京子, 飯田加寿子, 遠藤由美子: プラダー・ウィリー症候群のある児とその家族への乳児期の看護, *日本遺伝看護学会誌*, 15 (2), 57-67, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001 Ping Liu, Fujiko Omine, Yumiko Endoh, Yoko Tamashiro, Rika Takemoto, Hanae Henzan. Health-promoting lifestyle among nurses with the “Unillness status” in Okinawa, Japan: a cross-sectional survey. The 49th APACPH Conference, Aug 17-19, 2017, Korea.
- PI17002 Ruriko Miyashita, Yumiko Endoh, Sanae Yamaguchi: Lifestyle-related disease risks and menopause symptoms among middle-aged women in the Tohoku Region of Japan. 31st ICM Triennial Congress, June 18-22, 2017, Toronto, Canada.
- PI1703 Tsugiko Gima, Kumiko Tsujino, Fujiko Omine, Yumiko Endoh, Yoko Tamashiro, and Manami Uehara. Comparison of Characteristics of Sleep Patterns Among 3-year-old Children in Five Cities in Okinawa, Japan. TNMC & WANS International Nursing Research Conference 2017: AbstractID:A182, 2017

国内学会発表

- PD17001 儀間 繼子, 上原 真名美, 辻野 久美子, 大嶺 ふじ子, 玉城 陽子, 遠藤由美子: 小児の睡眠に関する国外・国内の介入研究の動向と課題, *日本看護科学学会 第37回日本看護科学学会学術集会*, 2017.

その他の刊行物

- MD17001 倉富杏理, 大城美琴, 玉城陽子, 遠藤由美子, 大嶺ふじ子. 女子学生の月経の現状と生活習慣との関連. 平成 28 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 44: 37-40, 2017.
- MD17002 大城美琴, 倉富杏理, 玉城陽子, 遠藤由美子, 大嶺ふじ子. 女子学生の月経とメンタルヘルスおよびライフイベントとの関連. 平成 28 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 44: 41-44, 2017.
- MD17003 川満早, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子. 産後 1 か月間における褥婦の抑うつ状態に関連する社会的要因. 平成 28 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 44: 45-48, 2017.
- MD17004 松堂飛, 長田奈都子, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子. 孫育てに関わる祖母の身体活動量と心の健康. 平成 28 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 44: 49-52, 2017.
- MD17005 長田奈都子, 松堂飛, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子. 孫育てに関わる祖母の心の健康に関連する育児支援状況の検討. 平成 28 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 44: 53-56, 2017.
- MD17006 遠藤由美子, 眞榮城千夏子, 高原美鈴他 5 名: 平成 27 年度八重山地区看護研究に関するアンケート調査. 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能力育成—平成 28 年度事業報告書—, 109-115, 2017.
- MD17007 遠藤由美子: 沖縄県の子どもの食・生活習慣の現状と課題. 基盤研究 C「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調査」報告書, 55-62, 2017.

[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

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。

2. 小児の睡眠に関する研究

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2011年に調査した1市を比較検討するため調査した。2016年では3歳児の平均睡眠時間が増え、児の昼寝は15時前に終えている児が多かった。また、母親の仕事をしている割合が多く、睡眠に関する考えでは、仕事や予定と児の睡眠が別だと考える保護者、自身の睡眠時間が不足していると考えられる保護者が増えており、母親の仕事も考慮しながら、保護者の意識向上及び睡眠に関する知識の理解を深めるための啓発を継続して行っていくことが示唆された。

B. 研究業績

原著

- OI17001 Yoko Tamashiro, Fujiko Omine, Yumiko Endo, Tsugiko Gima, Chikako Maeshiro, (A)
Noriko Toymz, Rica Takemoto, Tomomi Takeyama, Miki Hirata. Study of the Midwifery
Care in 6 Obstetrical Facilities in Okinawa-Self-Completed Retrospective. J Clin
Psychiatry 4: 254, 2017. doi:org/10.15344/2394-4978/2017/254.
- OD17001 沓脱小枝子, 辻野久美子, 村上京子, 飯田加寿子, 遠藤由美子: プラダー・ウィリー (B)
症候群のある児とその家族への乳児期の看護, 日本遺伝看護学会誌, 15 (2), 57-
67, 2017.

国際学会発表

PI17001 Tsugiko Gima, Kumiko Tsujino, Fujiko Omine, Yumiko Endoh,
Yoko Tamashiro, and Manami Uehara. Comparison of Characteristics of Sleep
Patterns Among 3-year-old Children in Five Cities in Okinawa, Japan. TNMC & WANS
International Nursing Research Conference 2017: AbstractID:A182, 2017.

国内学会発表

PD17001: 儀間 繼子, 上原 真名美, 辻野 久美子, 大嶺 ふじ子, 玉城 陽子, 遠藤由美子: 小
児の睡眠に関する国外・国内の介入研究の動向と課題, 日本看護科学学会 第 37 回日
本看護科学学会学術集会. 2017.

その他の刊行物

MD17001: 佐久田 真衣, 儀間繼子, 辻野久美子: 沖縄県 A 市における 3 歳児の睡眠の睡眠習慣
に及ぼす要因の検討—年度別の比較—, H28 年度 琉球大学医学部保健学科卒業研究論
文集 No44, p 153-156. 2017.

MD17002: 大嶺 優花, 栗國 ゆりか, 辻野久美子, 儀間繼子: 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, H28 年度 琉球大学医
学部保健学科卒業研究論文集 No44, p 157-160. 2017.

MD17003: 栗國 ゆりか, 大嶺 優花, 辻野久美子, 儀間繼子: 相談支援員が発達障がいのある人
の就労を支援するプロセス, H28 年度 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No44,
p 161-164. 2017.

[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行った。さらに、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検討した。携帯電話のWIFIアクセス状況を利用して沖縄の移動人口を把握し、あわせて地理的情報システム(GIS)により媒介蚊の発生等のデータを分析することにより、リスクマップの作成に成功した。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実施した。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を使用し、沖縄及びマニラにおける教員の調査を実施した。この結果ジカ熱の性感染症としての知識、医療希求行動において改善が必要であること示唆され、提言をまとめている。

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2003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に関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

介入を開始し、さらなる関連研究を実施している。

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(SATREPS)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。

また保健改善のために重視されているプライマリ・ヘルスケアの活動原則に基づいて、非専門家でも実践できるチェックリスト形式の地域診断ツールを開発途上国(東南アジアのラオス国)にて開発・実践し、そのツールの診断結果に基づく介入活動の効果の評価研究を実施している。2017年度は、作成した地域診断チェックリストをセポン郡の2か所のヘルスセンターに導入した。

3. 学校保健の国際的普及に関する研究(小林潤)

学校保健は、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、日本のフォーカシング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明らかにし、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、システマ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學校保健プロジェクトに対して技術支援を行い、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た。また沖縄においても貧困と母子の健康課題は無視できないことは明らかな事実であることから、北部地域において母子寡婦会の役割が、母子家庭の女性の自立をサポートする上で重要であることを明らかにする研究を実施し知見を得ている。今後アジア地域の政策に反映させる同様な研究実施を模索している。

4. アジア地域における高齢者ケア政策の研究 (小林潤)

アジア地域の高齢化は急速に進んでいるが、本研究では日本、中国、韓国、タイ、フィリピン、インドネシアを対象に関連政策とその実施について比較研究を行っている。日本の地域包括ケア戦略の実施促進要因を明らかにした結果と海外との政策を比較し、日本の保健医療海外展開に関しても提言している。

5. 糖尿病患者教育に関する研究 (具志堅美智子)

持続血糖測定器の情報が糖尿病患者の療養生活にもたらす効果に関する研究を継続して行っている。持続血糖測定器の開発は目覚ましく、2009年に認可されたメドトロニックミニメド CGMS-Gold は3日間の連続測定であったが、メドトロニック Ipro2 は2014年に6日間の測定を提供した。2017年には FreeStyle リブレ フラッシュグルコースモニタリングシステムは14日間の連続測定を提供している。いずれも組織間質液中のグルコース濃度を連続測定する。FreeStyle リブレが糖尿病負担感情にどのような影響を及ぼしているのかの調査を実施している。

B. 研究業績

原著

- OI17001: Nanri A, Nakamoto K, Sakamoto N, Imai T, Akter S, Nonaka D, Mizoue T. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees. *Clin Nutr* 36: 1288-1293, 2017. doi:10.1016/j.clnu.2016.08.016. A
- OI17002: Taniguchi T, Md Mannoor K, Nonaka D, Toma H, Li C, Narita M, Vanisaveth V, Kano S, Takahashi M, Watanabe H. A Unique Subset of $\gamma\delta$ T Cells Expands and Produces IL-10 in Patients with Naturally Acquired Immunity against *Falciparum* Malaria. *Front Microbiol* 8: 1288, 2017. doi:10.3389/fmicb.2017.01288. A
- OI17003: Inthavong N, Nonaka D, Kounnavong S, Iwagami M, Phommala S, Kobayashi J, Hongvanthong B, Pongvongsa T, Brey PT, Kano S. Individual and household factors associated with incidences of village malaria in Xepon district, Savannakhet province, Lao PDR. *Tropical Medicine and Health* 45: 36, 2017. doi:10.1186/s41182-017-0077-2. B
- OI17004: Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Palmer PH, Mizoue T, Jimba M, Kobayashi J, Acharya B, Pandey BD, Oka S. Coinfection of Sexually Transmitted Infections among HIV-Positive Individuals: Cross-Sectional Results of a Community-Based Positive

Living with HIV (POLH) Study in Nepal. J Int Assoc Provid AIDS Care 16: 338-346, 2017. doi:10.1177/2325957415614644.

総説

- RI17001: Nishio A, Tomokawa S, Kobayashi J, Mizoue T, Horita T, Yamamoto M. Inclusive Education in Association of Southeast Asian Nations (ASEAN): Literature Review :from 1995-2015. School Health 13: 20-29, 2017. B

国際学会発表

- PI17001: Kodama M, Toyama N, Saito M, Takahashi K, Kobayashi J. Usefulness of human mobile data for combating tropical disease. The 49th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Inchoen, Korea, 2017.
- PI17002: Kanyasan K, Chatouphonexay A, Kounnavong S, Nonaka D, Kobayashi J. Case Study on Disaster Risk Reduction and Management Policy Implementation Associated with School Health Policy, Focus on Fire Disaster in Lao PDR. The 49th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Inchoen, Korea, 2017.
- PI17003: Henzan H, Njenga MS, Takeuchi R, Kazama H, Akiyama T, Ichinose Y, Kaneko S, Kobayashi J. Factors related to school re-entry among the adolescent pupils after chronic absenteeism: A qualitative study in Mbita, along the shore of Lake Victoria, Kenya. The 49th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Inchoen, Korea, 2017.
- PI17004: Sudo K, Takahashi K, Kobayashi J, Noda S, Chompikul J, Fukuda Y. Applicability of Japanese challenges to sustainable healthcare policy for the elderly in Thailand. The 49th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Inchoen, Korea, 2017.
- PI17005: Ernest RJ, Talaga A, Kobayashi J. Men Having Sex with Other Men (MSM) Clan Membership in the Philippines: Challenges and Opportunities Towards HIV/AIDS Prevention and Control. The 49th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Inchoen, Korea, 2017.
- PI17006: Maekawa Y, Kunaviktikul W, Nonaka D, Kobayashi J. Do migrants use a local hospital?: characteristics of Myanmar migrant factory workers. The 49th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Inchoen, Korea, 2017.
- PI17007: Nonaka D. Malaria control project evaluation in Niger. The 21st World Congress of Epidemiology, Saitama Japan, 2017.
- PI17008: Vilay P, Nonaka D, Hongvanthong B, Iwagami M, Kounnavong S, Kobayashi J, Brey TP, Kano S. Malaria epidemiology trend in Lao PDR between 2009-2016. The 11th National Health Research Forum, Vientiane Lao PDR, 2017.
- PI17009: Inthavong N, Nonaka D, Kounnavong S, Iwagami M, Phommala S, Kobayashi J, Hongvanthong B, Pongvongsa T, Brey TP, Kano S. Individual and household factors associated with incidences of village malaria in Xepon district, Savannakhet province, Lao PDR. The 11th National Health Research Forum, Vientiane Lao PDR,

2017.

- PI17010: Azuma M, Nonaka D, Iwagami M, Kobayashi J, Kounnavong S, Hongvanthong B, Pongvongsa T, Brey TP, Kano S. Active case detection of people with asymptomatic malaria using snowball sampling method in Thapangthong district, Savannakhet, Lao PDR: a pilot study. The 11th National Health Research Forum, Vientiane Lao PDR, 2017.
- PI17011: Inthavong N, Nonaka D, Kounnavong S, Iwagami M, Phommala S, Kobayashi J, Hongvanthong B, Pongvongsa T, Brey TP, Kano S. Individual and household factors associated with village malaria incidences in Xepon district, Savannakhet province, Lao PDR. Joint International Tropical Medicine Meeting 2017(JITMM2017), Bangkok Thailand, 2017.
- PI17012: Gushiken M, Omlor Y. The effectiveness of Continuous Glucose Monitoring(CGM) in self-management of people with diabetes. The 9th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, Aichi Japan, 2017.

国内学会発表

- PD17001: 小林潤, 牧野由佳, 國土将平, 城川美佳, 當山紀子. 学校保健の国際的普及における新たな局面:NCD対策と思春期保健. グローバルヘルス合同大会 2017, 東京, 2017.
- PD17002: 野中大輔, 木多村知美, 溝上哲也, 樋口倫代, 蜂矢正彦. リソースの限られたフィールドにおける疫学調査:失敗、成功、学び. グローバルヘルス合同大会 2017, 東京, 2017.
- PD17003: 石橋江里那, 小林潤, 野中大輔. 麻しん風しんワクチン接種率に関連する環境特性と社会経済特性:沖縄県内市町村を単位とした地域相関研究. グローバルヘルス合同大会 2017, 東京, 2017.
- PD17004: 小林潤. 開発途上国:少数民族・貧困僻地農村での研究と実践からみえるグローバルヘルス. 日本農村医学会, 沖縄, 2017.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 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に関する研究

こども虐待の発生予防，早期発見・早期対応を行うために保健師等が行っているこども虐待ボーダーライン事例に対する支援の現状を保健師等が支援を継続している事例を収集し，母親に対する支援の過程を「見える化」，特に保健師等が支援する機会が多いネグレクト事例に対する支援方法について明らかにした。また母親側リスク要因を持つこども虐待ボーダーライン事例支援スキル測定ツールの開発についての研究を行った。

2. 沖縄の公衆衛生看護婦の活動に関する研究

沖縄県では第二次世界大戦後の公衆衛生の荒廃や島嶼性という地域特性などから，地域保健活動の担い手として保健所保健師（当時は公衆衛生看護婦）を市町村に駐在させる，保健師の地域駐在制度を構築し公衆衛生の向上に寄与してきた。これらの保健師の感染症対策や母子保健活動における役割や制度について研究を行っている。

3. 公衆衛生看護活動における保健師と住民組織との協働に関する研究

保健師の保健活動において住民のボランティアなどから構成される住民組織との協働は欠かせない。沖縄県では，母子保健推進員が全市町村で構成され，地域の子育て支援の重要な役割を果たしている。母子保健分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。

4. ラオス国における少数民族の母子保健に関する研究

ラオス国は，近年発展が著しいアジア諸国の中で，未だ発展の遅れている後発開発途上国である。特に少数民族の多い地域では，妊婦健診，産後健診等の母子保健継続ケアの受診率が低く，自宅分娩を選択する女性が多いことから，乳幼児死亡率が高いことが課題である。現在，NGOの協力によりパイロット地域において女性ボランティアを活用した介入プロジェクトを実施しており，この地域における女性の母子保健に関する研究を行っている。

B. 研究業績

著書

- BD1701: 小笹美子, 長弘千恵, 斉藤ひさ子, 外間知香子, 屋比久加奈子: 母と子の生活に寄り添う-保健師等が支援している事例-. 小笹美子(編), 1-113, 国際印刷, 沖縄, 2017. B
- BD1702: 當山紀子: 小児科ナースから国際保健医療の道へ, 日本国際保健医療学会(編), 国際保健医療のキャリアナビ, 58-62, 南山堂, 東京, 2017. B

原著

- OI1701: Noriko Toyama, Kayoko Kurihara, Mineko Muranaka, Kiyoko Kamibeppu: Qualitative study of breastfeeding support by public health nurses in Japan. Health 9: A

451-458, 2017. DOI:10.4236/health.2017.93032

OI1702: Noriko Toyama, Kayoko Kurihara, Mineko Muranaka, Kokoro Shirai, Kiyoko Kamibeppu: Designing a scale to assess breastfeeding support among public health nurses in Japan. Health 9: 964-974, 2017. DOI:10.4236/health.2017.96069 A

OI1703: Noriko Toyama, Kayoko Kurihara, Mineko Muranaka, Kokoro Shirai, Kiyoko Kamibeppu: Designing a scale to assess family nursing practice among public health nurses in Japan. Health 9: 1019-1028, 2017. DOI:10.4236/health.2017.97074 A

国際学会発表

PI1701: Chikako Hokama, Yoko Sunagawa, Noriko Teruya, Yuko Toyama: Evaluation of support for career development in students participating in the Nursing Career Cafe in Okinawa. The 3rd International Society of Caring and Peace Conference in Fukuoka, Abstract 83, 2017.

PI1702: Yoko Sunagawa, Noriko Teruya, Chikako Hokama, Shihori Tome, Haru Iha : Educational seminar of cervical cancer prevention among nursing students. The 3rd International Society of Caring and Peace Conference in Fukuoka, Abstract 86, 2017.

PI1703: Noriko Teruya, Haru Iha, Chikako Hokama, Yoko Sunagawa, Naoki Harada, Kencho Matsuura : Evaluation of sessions regarding overseas study tour for nursing college students. The 3rd International Society of Caring and Peace Conference in Fukuoka, Abstract 75, 2017.

国内学会発表

PD17001: 外間知香子, 當山裕子, 小笹美子: 保健師がこども虐待を予防できたと思う事例の有無母子支援経験・方法. 平成30年度沖縄県小児保健学会抄録集, 7, 2017.

PD17002: 當山紀子, 上地正晃, 大角晃弘, 内村和広, 河津里沙, 泉清彦, 石川信克: 沖縄の公衆衛生看護婦の活動に関する研究—第二次大戦後から本土復帰までの結核対策に焦点を当てて—. 国際保健医療学会抄録集, 205, 2017

PD17003: 當山紀子: 学校保健と母子保健の連携<日本の取り組みとその応用可能性>. 国際保健医療学会抄録集, 158, 2017

PD17004: 小笹美子, 長弘千恵, 外間知香子, 當山裕子: 保健師が支援するこども虐待事例の特徴-母親支援-(ワークショップ). 第5回日本公衆衛生学会看護学会学術集会講演集, 203, 2017.

PD17005: 長弘千恵, 小笹美子, 外間知香子, 仲野宏子, 森脇 智秋: 妊娠届や母子手帳交付時の面接による要支援妊婦のふるい分けに関する文献検討. 第76回日本公衆衛生学会総会抄録集, 479, 2017.

PD17006: 小笹美子, 長弘千恵, 外間知香子, 當山裕子, 仲野弘子, 榊原文, 藤田真理子, 福岡理英: 保健師の子ども虐待ボーダーライン事例支援数-平成25年度-. 第76回日本公衆衛生学会, 鹿児島, 2017.

PD17007: 田場真由美, 當山裕子, 外間知香子: ソーシャルキャピタルに活かせる沖縄の文化・習慣-健康診査を受診した中高年を対象とした分析から-, 第20回日本地域看護学会,

大分, 2017.

- PD17008: 左藤美菜, 當山裕子, 外間知香子, 喜屋武尚美, 宇座美代子:未就学児を養育する母親の子どもを連れた夜間外出に関する社会経済的要因, 第20回日本地域看護学会, 大分, 2017.

その他の刊行物

- MD1701: 外間知香子: 保健師の支援によりこども虐待を予防できたと思う事例経験の有無別の母子事例支援の経験・方法. 厚生労働科学研究費補助金 平成28年度総括・分担研究報告書. 40-43, 2017.
- MD1702: 外間知香子: 支援契機別による保健師が支援しているこども虐待ボーダーライン事例. 厚生労働科学研究費補助金 平成28年度総括・分担研究報告書. 44-50, 2017.

[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みられる。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。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。次に、患者の急性期精神症状や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。本介入により、家族が患者の疾患や症状、対処行動に対する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

国際学会発表

- PI17001: Toyosato T, Nakada T, Maeshiro C, Henna Y, Hatabu K, Nakamoto K, Tokumoto Y, Yokota T: The moderating effect of supervisor and coworker support on the association between work-family conflict and psychological distress in nurses in Japan. TNMC & WANS International Nursing Research Conference: Bangkok Thailand. Oct 2017.
- PI17002: Teruya N, Sunagawa Y, Yokota T, Toyosato T: Awareness survey regarding cancer prevention to assess the need to promote cancer education among junior high school students. TNMC & WANS International Nursing Research Conference: Bangkok Thailand. Oct 2017.

- PI17003: Takahara M, Miyagi T, Koja Y, Toyosato T, Yokota T: The process of mother's response to psychiatric symptoms in schizophrenic patients and the experience of family life. TNMC & WANS International Nursing Research Conference: Bangkok Thailand. Oct 2017.
- PI17004: Yokota T, Toyosato T, Takahara M, Maeshiro C, Henna Y, Teruya N, Inafuku S: Relationship between dependence on Yuta(traditional shaman in Okinawa, Japan) and family caregiver's burden of patients with schizophrenia. TNMC & WANS International Nursing Research Conference: Bangkok Thailand. Oct 2017.
- PI17005: Sunagawa Y, Teruya N, Toyosato T, Yokota T: Awareness survey regarding cancer education among high school students. TNMC & WANS International Nursing Research Conference: Bangkok Thailand. Oct 2017.

国内学会発表

- PD17001: 金城光, 古謝安子, 長谷川珠代, 稲福真生子, 國吉有子, 渡久地光, 高原美鈴: 急性期病院中堅看護師のがん終末期患者に関わる看護介入プロセス. 日本看護科学学会. 2017
- PD17002: 稲福真生子, 古謝安子, 金城光, 渡久地光, 國吉有子, 高原美鈴, 長谷川珠代: 元潜在看護師の再就業1年未満の看護実践力と生活リズム獲得のプロセス. 日本看護科学学会. 2017

その他の刊行物

- MD17001: 眞柴城千夏子, 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-最終年度(平成 29 年度)事業報告書-, 1-126, 2017.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 学校保健活動を担う人材の養成およびキャリア形成に関する研究

メンタルヘルスやアレルギー疾患など子どもの現代的な健康課題の多様化により、その対策の重要性が増している。学童期～思春期においては、家庭はもとより学校保健活動のあり方が子どもの健康の保持増進に大きな影響をもつ。学校保健活動の推進に中核的な役割を果たす人材として、日本には「養護教諭」がおかれているが、教育職員免許制度が開放性であることから、その養成課程はさまざまであり、力量形成における課題が山積している。

島嶼を多く抱える沖縄県においては、へき地の小規模校が多く、そこで勤務する養護教諭は一人で保健・

安全・給食関係の仕事をすべて任され、学校内外の関係者と連携・協力して活動を推進する力量が求められる。そのため、養成におけるカリキュラムや現職教育における研修内容の充実をはかることが、特に必要である。

また、児童生徒の自殺防止や特別支援教育が重視される昨今、チーム学校を形成するうえで、教職員の健康教育に関する認識を高める必要もある。

これらのことから、教員免許状更新講習を提供しつつ、教育学部附属小・中学校と連携しながら、学校保健活動をより良く推進するための教職員の力量形成のあり方について、研究を進めつつある。

B. 研究業績

その他の刊行物

- MD17001: 吉田安規良, 和氣則江. 養護教諭志望学生の「まだ足りていないところ」という自己評価結果からみた教職に対する意識や自己課題と養護教諭カリキュラムの改善の方向性—琉球大学における教職実践演習受講生の自己評価から—. 琉球大学教育学部紀要 91: 195-206, 2017.

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

1. 「低酸素応答制御による免疫的細胞傷害抵抗性の克服」(原嶋奈々江, 【分担研究者】原田守(島根大学))

TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) は細胞傷害活性を有するリンパ球に発現しており, death receptors (DRs) を介するシグナルにより癌細胞選択的にアポトーシスを誘導する。Recombinant TRAIL や DRs に対するアゴニスト抗体は新規抗癌治療薬として期待されているが, 治療抵抗性を生じやすく, その克服が課題となっている。一方, 固形癌は低酸素な癌微小環境に順応することにより浸潤・転移能を高め治療抵抗性を獲得するが, その過程に HIFs (hypoxia-inducing factors) が深く関与していることが知られている。ヒト膀胱癌細胞において HIF-1 α ではなく HIF-2 α の発現を抑制すると抗アポトーシス分子である survivin の発現も低下することを新たに見出したので, それに引き続き survivin 阻害剤 YM155 と TRAIL を併用した場合のヒト膀胱癌細胞に対する抗癌効果を *in vitro* と *in vivo* で検討した。

2. 「ノビレチンによる抗腫瘍効果に関する研究」(原嶋奈々江)

柑橘類由来のフラボノイドとしてノビレチンがあり, 腫瘍血管新生阻害作用や抗ウイルス作用, 炎症作用などが報告されている。しかし, これらポリメトキシフラボノイドの抗腫瘍効果のメカニズムについてはまだ未解明な部分が多い。そこで, ノビレチン添加培養によるヒト大腸がん培養細胞株に対する抗腫瘍効果について検討する。

3. ローラーコンベア型プラズマ装置による農薬分解効果に関する研究(作道章一)

我が国ではポストハーベスト農薬使用が禁止され

ており, 農産物を収穫後に殺菌を行う有効な方法がない。一方, 収穫直前の農薬散布により, 食品に残留する農薬が健康被害をもたらす懸念が指摘されている。このため, 農薬を使用せずに, 収穫後の農産物を有効に殺菌できる技術が求められている。そのようななか, 私たちは選果・集荷中に用いることのできるガスプラズマ殺菌装置(ローラーコンベア型プラズマ装置)を開発した。本研究では, この装置の農薬分解効果について解析した。誘電体バリア放電(DBD)を基礎技術に, 円柱形の金属電極を複数対設置したローラーコンベア型プラズマ装置を作製し, プラズマ処理に用いた。農薬試料として, 農薬混合標準液PL-14-2(和光純薬)や有機りん農薬混合標準液FA-2(和光純薬)およびカルバリルやマラチオン(AccuStandard, Inc.)を使用した。農薬試料をアルミニウムプレート上で風乾し乾燥したスポットを調製後, 電極に交流高電圧電源を用いて10kV_{peak to peak}, 10kHzの条件で電圧を印加し, アルミプレートを介してプラズマを生成させることでプラズマ処理を行った。プラズマ処理後のスポットを回収後, LC-MS/MS(液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計)やGC-MS(ガスクロマトグラフ質量分析計)による質量分析, Agri-Screen kit(Neogen Europe, Ltd.)を用いたコリンエステラーゼ阻害活性測定およびCompetitive enzyme-linked immunosorbent assay(直接競合ELISA法)(SmartAssay測定キット, Horiba, Ltd.)による解析を行った。LC-MS/MSおよびGC-MSを用いた各標準液中の含有農薬の残留量の解析では, PL-14-2中の各種農薬はプラズマ処理5 minで61.9~9.5%まで減少した。さらにFA-2中の各種農薬はプラズマ処理5 minで検出限界以下となった。これらのことから, ローラーコンベア型プラズマ装置は一度のプラズマ処理で多くの種類の農薬を同時分解できることが明らかとなった。プラズマ処理が農薬に与え

る影響についてさらに詳細に解析を行うため、カルバリルやマラチオンに対しプラズマ処理を行い、SmartAssay測定キットを用いた直接競合ELISA法にて残留農薬量を解析したところ、カルバリルはプラズマ処理により 311 ± 77 ppb (0 min) から 142 ± 57 ppb (5 min) に減少した。それに対し、マラチオンは 311 ± 2 ppb (0 min) から 14 ± 2 ppb (1 min) まで大きく減少した。さらに、農薬の活性を示すコリンエステラーゼ阻害活性をAgri-Screen kitで解析したところ、プラズマ処理によりコリンエステラーゼ阻害活性が低下することが明らかとなった。以上のことからローラーコンベア型プラズマ装置は農薬の分解に有効であることが示唆された。

4. 窒素ガスプラズマ処理によるアフラトキシン

B₁(AFB₁)の分解メカニズムに関する研究 (作道章一)

これまでに、私たちは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装置BLP-TESを用いて、カビ、細菌、ウイルスの不活化に成功している。また、難分解性で知られるカビ毒であるAFB₁や腸管出血性大腸菌の志賀毒素を分解・不活化できることを明らかにしている。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るAFB₁の分解・不活化効果のメカニズム解析を行った。これまでに熱、紫外線 (UV)、酸化ストレス物質が窒素ガスプラズマ装置稼働時に発生していることが分かっている。そこで、これらの因子がAFB₁の分解・不活化に寄与している可能性について検討した。その結果、BLP-TESから発生するUVは2 min時点で 1.53 mJ/cm²、5 min時点で 6.21 mJ/cm²であり、これらのエネルギー量のUVではAFB₁を不活化できないことが明らかになった。また、サンプルBOXの温度は5 min稼働時で 42°C 、15 minで 70°C 、30 minで 75°C であった。AFB₁は乾燥状態では融点 (260°C) まで安定であることが明らかになっている。また、液体状態でも 100°C 、5 min処理に耐えられ、 150°C 以上で30 min以上の処理を行っても30%しか分解しないことが報告されている。このため、熱による効果で分解・不活化されているわけではないことが明らかとなった。そこで、酸化ストレス物

質について解析するため、広範囲の酸化ストレス物質と反応するケミカルインジケータQuantofix Active oxygen (Macherey-Nagel GmbH&Co. KG)を用いることにした。このインジケータはペルオキシモノ硫酸カリウム混合塩 ($2\text{X KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$)を酸化ストレス物質の指標として用いている。これをBLP-TESの電極上に配置して処理をおこなった。そして、酸化ストレス物質の量をケミカルインジケータの色の変化を指標に検量線と比較した。その結果、広範囲の酸化ストレス物質が大量に発生していることが示唆された。これまでの報告から、AFB₁は肝臓の薬物代謝酵素cytochrome P450を介して反応性の高いAFB₁-8, 9-epoxideに変化することが明らかになっている。そして、この化合物がDNAや蛋白質との反応などAFB₁の機能性に中心的な役割を果たしており、この化合物がBLP-TESから発生した酸化ストレス物質により酸化されることがAFB₁不活化メカニズムとして重要な働きをしているものと考えられた。

5. トーチ型プラズマ装置によるピロリ菌殺菌効果に関する研究 (作道章一)

胃腸内視鏡検査は、胃腸管障害の鑑別および治療のための重要なツールである。しかしながら、汚染された内視鏡に起因するヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) の院内感染発生の危険性も指摘されている。グルタルアルデヒド、オルトフタルアルデヒドおよび過酢酸のような消毒剤は内視鏡の再処理によく使用されているが、これらの化学物質は有害であり、医療従事者の健康障害防止のために徹底した作業環境管理が必要となる。したがって、より安全な再処理および消毒方法が必要とされている。本研究では、*H. pylori*の不活化にDBDプラズマトーチを応用し、内視鏡の消毒の可能性を検討した。10%グリセロール中の*H. pylori*の懸濁液をDBDプラズマトーチに供したところ、2 minの処理後に生存細胞数が検出限界以下に減少した。さらに、*H. pylori*のウレアーゼ活性は、2 min間のプラズマ処理後に検出限界以下となるとともに、*H. pylori*の未損傷DNAを経時的に減少させた。次に、DBDプラズマトーチにより生成されるいくつかの殺菌因子を調べた。2 min

のプラズマトーチ稼働時には、わずかな温度上昇(4°C)とともに、UVや過酸化水素が発生していた。次に、これらの因子を単独で*H. pylori*に対して処理を行い、寄与度を算出した。その結果、2 minのプラズマトーチ処理後に生成されたレベルの熱および過酸化水素による処理は、*H. pylori*を効率的に不活化しなかったが、プラズマトーチ稼働時に発生するエネルギー量のUVは有意な殺菌効果を有していた。このことから、プラズマトーチによって生成されたUVは、*H. pylori*のDNAを損傷することによって効率的な不活化に重要な役割を果たしているものと考えられた。

6. トーチ型プラズマ装置によるネコカリシウイルス不活化効果に関する研究(作道章一)

ノロウイルスは感染性胃腸炎や食中毒の原因ウイルスであり、汚染調理器具や患者の排泄物への接触感染により伝播する。現在、ノロウイルスの不活化には次亜塩素酸ナトリウムの使用が推奨されているが、有毒ガスの発生や金属腐食作用等の問題があるため、より安全な不活化法が求められている。本研究では、新たな不活化法としてプラズマ技術に着目し、プラズマによるノロウイルスの不活化効果とそのメカニズムを明らかにするための基礎的解析を行った。なお、ノロウイルスは動物細胞での培養法が確立されていないため、米国環境保護局(EPA)において代替ウイルスとして指定されているネコカリシウイルスを用いて、プラズマの不活化評価とそのメカニズムの解析を行った。ネコカリシウイルス F9 株(VR-782, ATCC)を感染させたネコ腎臓細胞 CRFK(CCL-94, ATCC)より細胞懸濁液を調整し、プラズマ処理に供した。プラズマ装置は、銅板で覆われ

たセラミックスの筒内に金属のメッシュを配置したプラズマトーチを使用した。銅板とメッシュ間に電圧 10 kV、周波数 10 kHz の高周波パルス印加し、DBDによるプラズマを発生させた。エアポンプ(水作:水心 SSPP-2S, 3.5 L/min)を用いて筒先端から大気圧プラズマジェットを放出させ、カバーガラス上の感染細胞懸濁液に対してプラズマ処理(0, 0.5, 1, 2 min)を行った。処理後、Median tissue culture infectious dose(TCID₅₀)測定による感染価の比較を行った。そして、プラズマから発生する熱、紫外線、活性種($\cdot O_2^-$, 1O_2 , $\cdot OH$, H_2O_2 , $ONOO^-$)の不活化への影響を調べた。まず、熱、紫外線、 $ONOO^-$ とウイルス液の単独処理を行い、各因子の不活化効果への寄与度を明らかにした。次に、 $\cdot O_2^-$, 1O_2 , $\cdot OH$, H_2O_2 の各ラジカルスカベンジャー(Superoxide dismutase, アジ化ナトリウム, Dimethyl sulfoxide, カタラーゼ)を加えてプラズマ処理を行うことで、各活性種消去時と非消去時の不活化効果を比較した。プラズマ処理の D 値(ウイルス感染価を 1/10 に低下させるのに要する処理時間)は 0.493 min であり、55°C の加熱処理 D 値(2.837 min)よりも顕著に良好であった。また、プラズマ 2 min 時点で発生していた量の熱(38.4°C)、紫外線(46.79 mJ/cm²)ではウイルスは不活化されなかったが、 $ONOO^-$ 処理(4.62 mM)により TCID₅₀ が 2.47log₁₀低下した。さらに活性種の消去剤を加えてプラズマ処理 2 min を行ったところ、 $\cdot O_2^-$, $\cdot OH$, H_2O_2 の消去剤は感染価に影響を与えなかったが、 1O_2 消去時は非消去時と比べて TCID₅₀ が 70%増大していた。これらのことから、大気圧プラズマジェットによる不活化効果において $ONOO^-$ と 1O_2 が重要な役割を果たしていることが示唆された。

B. 研究業績

著書

BI17001: Sakudo A, Onodera T. Chapter 12, Prions. In: White PA, Netzler NE. editor. (A)

Foodborne Viral Pathogens. Florida, USA: Taylor & Francis CRC Press: 237-256, 2017.

BI17002: Sakudo A, Onodera T. Chapter 7, Prions. In: Liu D. editor. Laboratory Models for Foodborne Infections. Florida, USA: Taylor & Francis CRC Press: 117-127, 2017. (A)

BI17003: 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, 2017. doi: 10.1016/B978-0-12-804303-5.00006-7 (A)

BD17001: 作道章一, 第3節 プラズマ殺菌技術, 『高付加価値化・生産性向上のための最先端食品加工技術』(監修 五十部誠一郎), S&T出版, 41-61, 2017. (B)

原著

OI17001: Harashima N, Takenaga K, Akimoto M, Harada M. HIF-2 α dictates the susceptibility of pancreatic cancer cells to TRAIL by regulating survivin expression. Oncotarget 8 (26): 42887-42900, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.17157 (A)

OI17002: Iida Y, Harashima N, Motoshima T, Komohara Y, Eto M, Harada M. Contrasting effects of cyclophosphamide on anti-CTL-associated protein 4 blockade therapy in two mouse tumor models. Cancer Sci 108: 1974-1984, 2017. doi: 10.1111/cas.13337 (A)

OI17003: Sakudo A, Toyokawa Y, Imanishi Y. A new roller conveyor system of non-thermal gas plasma as a potential control measure of plant pathogenic bacteria in primary food production. Food Control 72: 62-72, 2017. doi: 10.1016/j.foodcont.2016.07.031. (A)

OI17004: Sakudo A, Toyokawa Y, Imanishi Y, Murakami T.. Crucial roles of reactive chemical species in modification of respiratory syncytial virus by nitrogen gas plasma. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 74: 131-136, 2017. doi: 10.1016/j.msec.2017.02.007. (A)

OI17005: Sakudo A, Toyokawa Y, Imanishi Y, Murakami T.. Crucial roles of reactive chemical species in modification of respiratory syncytial virus by nitrogen gas plasma. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 74: 131-136, 2017. doi: 10.1016/j.msec.2017.02.007. (A)

OI17006: Sakudo A, Imanishi Y. Degradation and inactivation of Shiga toxins by nitrogen gas plasma. AMB Express 7, 77: 2017. doi: 10.1186/s13568-017-0380-7. (A)

OI17007: Sakudo A, Toyokawa Y, Nakamura T, Yagyu Y, Imanishi Y. Nitrogen gas plasma treatment of bacterial spores induces oxidative stress that damages the genomic DNA. Mol Med Rep 15: 396-402, 2017. doi: 10.3892/mmr.2016.5973. (A)

OI17008: Sakudo A, Toyokawa Y, Misawa T, Imanishi Y. Degradation and detoxification of aflatoxin B₁ using nitrogen gas plasma generated by a static induction thyristor as a pulsed power supply. Food Control 73B: 619-626, 2017. doi: 10.1016/j.foodcont.2016.09.014. (A)

OI17009: Nakashima R, Kawamoto M, Miyazaki S, Onishi R, Furusaki K, Osaki M, Kirisawa (B)

R, Sakudo A, Onodera T. Evaluation of calcium hydrogen carbonate mesoscopic crystals as a disinfectant for influenza A viruses. J Vet Med Sci. 79(5): 939-942, 2017. doi: 10.1292/jvms.16-0603.

総説

- RD17001: 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. JATAFF ジャーナル 5(5): 10-14, 2017.
- RD17002: 三沢達也, 作道章一, 柳生義人, 西岡輝美, 高井雄一郎, 三島朋子. プラズマ殺菌による農産物の品質保持技術の開発-イノベーション・ジャパン 2015 大学日本市における展示. 静電気学会誌 41(3): 139-142, 2017.

国際学会発表

- PI17001 Tanino R, Tsubata Y, Harashima N, Harada M, Isobe T. Pemetrexed-resistant non-small lung cancer cell lines have novel drug-resistant mechanisms. IASLC 18th World Conference on Lung Cancer, Yokohama, Oct 16, 2017.
- PI17002 Yagyu Y, Yamaguchi M, Sakudo A, Hayashi N, Ihara T, Ohshima T, Kawasaki H. Disinfection of fungal spores on citrus by atmospheric pressure dielectric barrier discharge for agricultural applications (International Plasma Farming Workshop). AEPSE2017, Cheju, Korea, Sep, 2017.

国内学会発表

- PD17001: 飯田雄一, 原嶋奈々江, 元島崇信, 菰原義弘, 江藤正俊, 原田守. Pros and cons of cyclophosphamide in anti-CTLA-4-antibody-treated different tumor mouse models. 第 21 回日本がん免疫学会, 幕張, 6 月 29-30 日, 2017.
- PD17002: Minami T, Sugimoto K, Shimizu N, De Velasco M, Nozawa M, Yoshimura K, Harashima N, Harada M, Uemura H. HIF-1 α -derived peptide capable of inducing cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes from HLA-A24+ patients with RCC. 第 76 回日本癌学会, 横浜, 9 月 28-30 日, 2017.
- PD17003: Harada M, Iida Y, Harashima N, Motoshima T, Komohara Y, Eto M. Contrasting interaction between cyclophosphamide and anti-CTLA-4 therapy in different mouse tumor models. 第 76 回日本癌学会, 横浜, 9 月 28-30 日, 2017.
- PD17004: 豊川洋一, 柳生義人, 作道章一, ローラーコンベアー型プラズマ装置による農薬の分解, 第 64 回応用物理学会春期学術集会, 横浜, 平成 29 年 3 月
- PD17005: 山城 梨沙, 三沢達也, 豊川洋一, 作道章一, 誘電体バリア放電プラズマトーチを用いたネコカリシウイルス不活化機構の解析, 第 64 回応用物理学会春期学術集会, 横浜, 平成 29 年 3 月
- PD17006: 作道章一, 宮腰強, 西山普賢, 新規動作プログラムを導入したホルムアルデヒドガス滅菌器による処理がプリオン病原体に与える影響の in vitro 解析, 第 92 回日本医療機器学会, 横浜, 平成 29 年 6 月
- PD17007: 三沢達也, 作道章一, 柳生義人, 西岡輝美, 三島朋子, 農産物・食品の汚染や品質劣化を防ぐプラズマ殺菌・消毒技術, アグリビジネス創出フェア 2017, 東京, 平成 29 年 10 月
- PD17008: 作道章一, 豊川洋一, 山城梨沙, 柳生義人, ローラーコンベアー型プラズマ装置によ

る殺菌と農薬分解：食品殺菌技術へ応用可能性，日本食品科学工学会年次大会，湘南，平成 29 年 8 月

- PD17009： 作道章一，豊川洋一，山城梨沙，柳生義人，ガスプラズマを用いた食品殺菌技術と応用：微生物の殺菌と農薬分解，第 18 回日本食品工学会年次大会，大阪，平成 29 年 8 月
- PD17010： 作道章一，二宮和則，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，平成 28 年度産学官金共同研究スタートアップ支援事業成果報告会，沖縄，平成 29 年 5 月
- PD17011： 作道章一，洗剤のプリオン不活化効果とプロテアーゼ添加の応用に関する研究，第 56 回日本油化学会年次大会(第 17 回油脂優秀論文賞受賞講演会)，東京，平成 29 年 9 月
- PD17012： 佐藤大輔，播谷亮，太西るみ子，古崎孝一，横山隆，作道章一，小野寺節，湯川眞嘉，炭酸水素カルシウム・メゾ構造体結晶(CAC-717)の抗プリオン作用についての解析，日本防菌防黴学会第 44 回年次大会，大阪，平成 29 年 8 月
- PD17013： 作道章一，柳生義人，豊川洋一，山城梨沙，ローラーコンベア型プラズマ装置による農薬分解効果の解析，日本防菌防黴学会第 44 回年次大会，大阪，平成 29 年 8 月
- PD17014： 作道章一，豊川洋一，山城梨沙，柳生義人，ガスプラズマの食品殺菌技術への応用と農産物に特化した装置の開発，農業食料工学会第 76 回年次大会，東京，平成 29 年 9 月
- PD17015： 照屋真吾，豊川洋一，山城梨沙，柳生義人，三沢達也，作道章一，ローラーコンベア型プラズマ装置を用いたアスペルギルスに対する殺菌効果とメカニズムの解析，第 71 回農業食料工学会九州支部例会，佐賀，平成 29 年 9 月
- PD17016： 山城梨沙，三沢達也，作道章一，誘電体バリア放電プラズマトーチを用いたプリオン感染細胞の細胞死誘導とプリオン除去，平成 29 年度応用物理学会九州支部学術講演会，宮崎，平成 29 年 12 月
- PD17017： 永津雅章，作道章一，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，生体医歯工学共同研究拠点成果報告会，東京，平成 29 年 3 月
- PD17018： 佐々木哲朗，作道章一，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，生体医歯工学共同研究拠点成果報告会，東京，平成 29 年 3 月
- PD17019： 作道章一，花田康史，三輪一博，過酸化水素ガス滅菌器による処理がプリオン病原体に与える影響の解析，第 65 回日本ウイルス学会，大阪，平成 29 年 10 月
- PD17020： 山口充洋，本村将次，柳生義人，猪原武士，大島多美子，川崎仁晴，林信哉，作道章一，農産物向けプラズマ殺菌装置の開発および実用化の検討，平成 29 年度(第 70 回)電気・情報関係学会九州支部連合大会，2017 年 9 月
- PD17021： 山城梨沙，三沢達也，作道章一，誘電体バリア放電プラズマトーチを用いたプリオン感染細胞の細胞死誘導の検討，第 78 回応用物理学会秋季学術講演会，福岡，平成 29 年 9 月

その他の刊行物

- MI17001： 作道章一，薬剤耐性菌のガスプラズマ殺菌効果とメカニズム解析，公益財団法人伊藤記念財団 平成 29 年度食肉に関する助成研究調査成果報告書，第 36 巻，Page 11-15，2017.
- MI17002： 佐々木哲朗，作道章一，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，

生体医歯工学共同研究拠点成果報告書, Page 45, 2017.

MI17003: 永津雅章, 作道章一, 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,
生体医歯工学共同研究拠点成果報告書, Page 46, 2017.

[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) 孔が開き、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) は誘導されておらず, 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。さらに当研究室では HPV 感染口腔癌が予後良好である機序について酸化ストレスとの関連に着目し検討を進めている。

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し急速に進展するのに対

し, 古典型は高齢者に多く四肢に局限し, AIDS 関連型と異なり内臓病変はまれで, しかも自然退縮する事さえある。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ところ, 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た。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, AIDS 関連型 K1 のみ腫瘍形成が見られた。さらに AIDS 関連型 K1 は古典型 K1 よりも細胞内 ITAM 活性の違いや NF- κ B 活性が高い事を見出した。K1 はオリゴマーを形成シグナルを伝える事が知られており, 現在古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子のオリゴマー形成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

- OI17 Tsuneki M, Kinjo T, Mori T, Yoshida A, Kuyama K, Ohira A, Miyagi T, Takahashi K, Kawai A, Chuman H, Yamazaki N, Masuzawa M, Arakawa H. Survivine: A novel marker and potential therapeutic target for human angiosarcoma. *Cancer Sci* 108: 2295-2305. 2017. doi:10.1111/cas.13379 (A)
- OI17 Uehara K, Ikehara F, Shibuya R, Nakazato I, Oshiro M, Kiyuna M, Tanabe Y, Toyoda Z, Kurima K, Kina S, Hisaoka M, Kinjo T. Molecular signature of tumors with monoallelic 13q14 deletion: a case series of spindle cell lipoma and genetically-related tumors demonstrating a link between FOXO1 status and p38 MAPK pathway. *Pathol Oncol Res* 2017. doi: 10.1007/s12253-017-0303-6 (A)

症例報告

- CI17 Uehara K, Iwashita H, Tanabe Y, Kurima K, Oshiro M, Kina S, Ota A, Iwashita A, Kinjo T. Esophageal xanthoma: presence of M2 macrophages suggests association with late inflammatory and reparative processes. *Open Med (Wars)* 12: 335-339. 2017. doi: 10.1515/med-2017-0048 (A)

国内学会発表

- PD17 上原佳里奈 Low-risk HPV E6/E7 と EBV LMP-1 の二重発現モデルを用いた形質転換能の評価 第 173 回 琉球医学会 2017 年 4 月 25 日

- PD17 上原佳里奈、澁谷亮、久岡正典、金城貴夫 13q14 片アレル欠失を有する軟部腫瘍の FOXO1 発現と p38 MAPK 活性の関連について 第 106 回 日本病理学会総会 2017 年 4 月 27 日
- PD17 金城貴夫 ヒトヘルペスウイルス-8 の K1 遺伝子の機能は古典型カポジ肉腫と AIDS 関連型カポジ肉腫の臨床像の違いに関与する 第 76 回 日本癌学会学術総会 2017 年 9 月 28 日
- PD17 上原佳里奈、喜名振一郎、新崎章、金城貴夫 Low-risk HPV E6/E7 と EBV LMP-1 の二重発現モデルを用いた形質転換能の評価 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 2017 年 12 月 7 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因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

- OI17001 Miyagi K, Sano K, Hirai I. Sanitary evaluation of domestic water supply facilities with storage tanks and detection of *Aeromonas*, enteric and related (A)

bacteria in domestic water facilities in Okinawa Prefecture of Japan. *Water Res.* 119: 171-177, 2017. doi: 10.1016/j.watres.2017.04.002.

- OI17002 Hoang TA, Nguyen TN, Ueda S, Le QP, Tran TT, Nguyen TN, Dao TV, Tran MT, Le TT, Le TL, Nakayama T, Hirai I, Do TH, Vien QM, Yamamoto Y, Common findings of blaCTX-M-55-encoding 104-139 kbp plasmids harbored by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in pork meat, wholesale market workers, and patients with urinary tract infection in Vietnam. *Curr Microbiol*, 74(2):203-211, 2017. doi: 10.1007/s00284-017-1395-7. (A)

国際学会発表

- PI17001 Hamamoto K, Hirai I. The role of chromosomal blaCTX-M in distribution of *Escherichia coli* producing CTX-M type extended-spectrum β -lactamase isolated from a hospital of Okinawa, Japan., ASM microbe 2017 (New Orleans, USA), June 2, 2017

国内学会発表

- PD17001 宮城和文, 下地法明, 玉城格, 上地あゆみ, 平井 到, *Aeromonas* の感染源の解明及び臨床と環境分離株の性状, 第91回日本細菌学会総会(福岡), 2017年3月27-28日
- PD17002 浜元宏太, 徳永敏郎, 屋宜宣慶, 平井 到, 大腸菌における blaCTX-M のプラスミドから染色体への転移頻度とその意義, 第91回日本細菌学会総会(福岡), 2017年3月27-28日
- PD17003 比嘉聖菜, 浜元宏太, 屋嘉比泰亮, Rosantia Sarassari, 古謝安子, 平井 到, 沖縄県の健常人由来基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌の性状解析, 第91回日本細菌学会総会(福岡), 2017年3月27-28日
- PD17004 Rosantia Sarassari, Usman Hadi, 平井 到, Kuntaman Kuntaman, The pattern of ESBL producing gut flora among hospitalized patients and community in Surabaya, 第91回日本細菌学会総会(福岡), 2017年3月27-28日

[目次へ戻る](#)

A. 研究課題の概要

A1701: 中高年齢者の運動実践が足裏観察による土踏まずと足指状態に及ぼす影響に関する研究(尾尻義彦)

運動不足や加齢による筋力低下は、全身を支え移動の中心となる脚筋に大きく影響するであろう。足裏の土踏まずを含めた各アーチと足指の状態は、運動や加齢による影響を大きく受けると考えられる。中高年齢者の運動実践が足裏のアーチや足指の状態にどのような影響を及ぼすのかを検討する。

A1702: 中高年齢者の運動実践が身体各部のアライメントと姿勢に及ぼす影響に関する研究(尾尻義彦)

加齢により姿勢が崩れることで、体軸の左右や前後の傾きが顕著になる。そうすると、腰痛や膝痛等の障害を引き起し、転倒しやすくなることが考えられる。運動実践により身体各部の前後左右のアライメントがどのような影響を及ぼすのかを検討する。

B. 研究業績

国際学会発表

PI17001: Sayuri Kodama, Sugako Kurimori, Tanji Hoshi, Yoshihiko Ojiri: Structural relationships between dietary diversity and subjective factors among healthy elderly in an Okinawan farm village, Japan. International Congress of Nutrition. 2017.

その他の刊行物

MD17001: 栗盛須雅子（分析解析統括監修），浦崎猛，石川清和，小川寿美子，尾尻義彦，喜久里忍，平良一彦，星旦二（分析解析助言監修），又吉演. 今帰仁村健康長寿体験滞在型観光促進事業 平成 28 年度今帰仁村健康長寿村プロジェクト分析解析報告書. 発行：沖縄県今帰仁村，国立大学法人琉球大学. 平成 29 年 3 月発行

[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 (宮良恵美, 福島卓也)

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。

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 (宮良恵美, 福島卓也)

石垣島において HTLV-1 キャリアのコホート調査を開始し, 2,093 名の住民の研究参加を得て, 抗 HTLV-1 抗体陽性割合が約 5.5%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 64%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-1 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 (宮良恵美, 福島卓也)

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 300 検体を集積し, 現在も ATL 細胞バンクは拡充中である。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。そして希少難治性疾患生体試料バイオバンクに参加し, さらに拡充している。

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 (宮良恵美, 福島卓也)

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 (PVL) (>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 PVL 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。HTLV-1 キャリア 10 例中 8 例で PVL の低下が観察され, CD4 陽性細胞の減少が見られたことから, フコイダンが HTLV-1 感染細胞の増殖抑制に働いた可能性が示唆された。

5. indolent ATL に対する効果的治療法の開発 (福島卓也)

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。琉球大学からも2症例が登録され、38例が登録された段階で新規登録が終了し、経過を観察している。

6. aggressive ATL に対する同種造血幹細胞移植を用いた多施設共同臨床試験 (福島卓也)

通常化学療法では50%生存期間が8-10ヵ月と極めて予後不良な aggressive ATL に対して、化学療法の治療成績に比して良好な成績が報告されている同種造血幹細胞移植を用いた多施設共同臨床試験を JCOG で行っており、研究事務局を担当している。目標症例数110例に対して80例を超える症例が登録されおり、現在も症例登録が進行中である。

7. 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 (宮良恵美)

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。

沖縄県産ツバキの葉には抗炎症・抗アレルギー作用のあるエラグ酸配糖体が含まれており、同成分をLC-MS/MS分析を用いて定量し、化粧水への利用可能性を検討した。採取時期が異なる2種類の宮古島産ツバキ葉より調製したエキスは何れもエラグ酸配糖体20 μ g/mlを含有し、化粧水に一定濃度以上で配合可能であった。In vitro試験において、ツバキ葉エキスには炎症性サイトカインの産生抑制作用のほか、美白作用の指標となるチロシナーゼ阻害作用もみられ、今後、実用化に向けた検討を行いたい。

B. 研究業績

著書

- BI17001 Toshiaki Watanabe, Takuya Fukushima, Editors. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. (A)
Tokyo: Springer Japan. 2017, doi: 10.1007/978-4-431-56523-9.
- BD17001 福島卓也: 成人T細胞白血病/リンパ腫. 血液疾患最新の治療2017-2019. 小澤敬也, (C)
中尾眞二, 松村到 (編), 188-192, 南江堂, 東京, 2017.
- BD17002 福島卓也: リツキシマブ. これだけは押さえておきたい がん化学療法の薬 抗がん (C)
剤・ホルモン剤・分子標的薬・支持療法薬 はや調ベノート 2017・2018年版, 古瀬純
司 (編), 66-68, MCメディカ出版, 大阪, 2017.
- BD17003 福島卓也: オファツムマブ. これだけは押さえておきたい がん化学療法の薬 抗がん (C)
剤・ホルモン剤・分子標的薬・支持療法薬 はや調ベノート 2017・2018年版, 古瀬
純司 (編), 70-71, MCメディカ出版, 大阪, 2017.
- BD17004 福島卓也: イブリツモマブチウキセタン. これだけは押さえておきたい がん化学療 (C)
法の薬 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・支持療法薬 はや調ベノート 2017・2018
年版, 古瀬純司 (編), 72-73, MCメディカ出版, 大阪, 2017.
- BD17005 福島卓也: ゲムツズマブオゾガマイシン. これだけは押さえておきたい がん化学療 (C)
法の薬 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・支持療法薬 はや調ベノート 2017・2018
年版, 古瀬純司 (編), 76-77, MCメディカ出版, 大阪, 2017

- BD17006 福島卓也: モガムリズマブ. これだけは押さえておきたい がん化学療法の薬 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・支持療法薬 はや調ベノート 2017・2018年版, 古瀬純司(編), 80-81, MCメディカ出版, 大阪, 2017. (C)
- BD17007 福島卓也: デノスマブ. これだけは押さえておきたい がん化学療法の薬 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・支持療法薬 はや調ベノート 2017・2018年版, 古瀬純司(編), 82-83, MCメディカ出版, 大阪, 2017. (C)
- BD17008 福島卓也: トレチノイン. これだけは押さえておきたい がん化学療法の薬 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・支持療法薬 はや調ベノート 2017・2018年版, 古瀬純司(編), 92-93, MCメディカ出版, 大阪, 2017. (C)

原著

- OI17001 Nasu K, Yamaguchi K, Takanashi T, Tamaki K, Sato I, Ine S, Sasaki O, Satoh K, Tanaka N, Tanaka Y, Fukushima T, Harigae H, Sugamura K. Crucial role of carbonic anhydrase IX in tumorigenicity of xenotransplanted adult T-cell leukemia-derived cells. *Cancer Sci* 108: 435-443, 2017. doi: 10.111/cas.13163. (A)
- OI17002 Nakachi S, Okada M, Morishima S, Agarie Y, Kitamura S, Uchibori S, Tomori S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tamaki K, Tedokon I, Morichika K, Nishi Y, Tomoyose T, Karube K, Fukushima T, Murayama S, Masuzaki H. Clinical usefulness of FDG-PET/CT for the evaluation of various types of adult T-cell leukemia. *Hamatology* 22: 536-543, 2017. doi: 10.1080/10245332.2017.1312088. (A)
- OI17003 Shiohama Y, Naito T, Matsuzaki T, Tanaka R, Tomoyose T, Takashima H, Fukushima T, Tanaka Y, Saito M. Prevalence of plasma autoantibody against cancer testis antigen NY-ESO-1 in HTLV-1 infected individuals with different clinical status. *Virology* 14: 130, 2017. doi: 10.1186/s12985-017-0802-9. (A)
- OI17004 Sakihama S, Saito M, Kuba-Miyara M, Tomoyose T, Taira N, Miyagi T, Hayashi M, Kinjo S, Nakachi S, Tedokon I, Nishi Y, Tamaki K, Morichika K, Uchihara JN, Morishima S, Karube KN, Tanaka Y, Masuzaki H, Fukushima T. Human T-cell leukemia virus type I Tax genotype analysis in Okinawa, the southernmost and remotest islands of Japan: Different distributions compared with mainland Japan and the potential value for the prognosis of aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res* 61: 18-24, 2017. doi: 10.1016/j.leukres.2017.08.006. (A)

症例報告

- CI17001 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* 105: 526-531, 2017. doi: 10.1007/s12185-016-2126-8. (A)

総説

- RD17001 福島卓也: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する造血幹細胞移植の最前線. *生物試料分析* 40: 99-104, 2017. (B)

国際学会発表

- PI17001 Fukushima T, Kuba-Miyara M, Sakihama S, Kaneshiro Y, Guerrero C, Hashimoto T: Human T-cell leukemia virus type I genotype analysis in Okinawa, the southernmost and remotest islands of Japan. T-cell Lymphoma Forum. San Francisco, CA, USA, Jan 26-28, 2017.
- PI17002 Kuba-Miyara M, Kaneshiro Y, Sakihama S, Guerrero LHC, Ichikawa E, Maekouchi M, Uehara R, Hashimoto T, Fukushima T: Screening study of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) carriers on Ishigaki island, Okinawa, Japan: Higher prevalence of Strongyloides and different distribution pattern of HTLV-1 genotype compared with other parts of Japan. 18th International Conference on Human Retrovirology HTLV-1 & Related Viruses. Tokyo. May 7, 2017.
- PI17003 Fukushima T, Ishitsuka K, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Morishima S, Yoshimitsu M, Maruyama D, Kimura S, Utsunomiya A, Nosaka K, Hidaka M, Suehiro Y, Hotta T, Shimoyama M, Tobinai K, Tsukasaki K: Past and current trials for adult T-cell leukemia-lymphoma by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). 18th International Conference on Human Retrovirology HTLV-1 & Related Viruses. Tokyo. May 7, 2017.
- PI17004 Guerrero LHC, Fukushima T, Kuba-Miyara M, Kobayashi J, Sakihama S, Gregorio JE, Ragragio E, King N: Prevalence and risk behaviors of human T-cell leukemia virus type-I among the Aeta tribe of Porac town, Pampanga, Philippines. The 49th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference. Songdo, Korea, Aug 18, 2017.

国内学会発表

- PD17001 花城多恵子, 仲地佐和子, 島袋奈津紀, 内堀幸恵, 北村紗希子, 友利昌平, 手登根伊織, 玉城啓太, 森近一穂, 西由希子, 玉城智子, 加留部謙之輔, 森島聡子, 福島卓也, 益崎裕章: 手術療法と化学療法で寛解が得られた卵巣原発悪性リンパ腫の2例—卵巣漿液腺癌との衝突癌例および両側発症例—. 第7回日本血液学会九州地方会. 福岡, 2017年3月11日.
- PD17002 水口真理子, 原敏文, 高橋真奈美, 田中勇悦, 福島卓也, 中村正孝: HTLV-1感染細胞におけるhTERT遺伝子の発現制御機構の解析. 第4回日本HTLV-1学会学術集会. 大阪, 2017年8月19日.
- PD17003 大川有希, 友利誠, 宮良恵美, 崎浜秀悟, 兼城縁子, Carmina Louise Hugo Guerrero, 上原りえ子, 橋本孝来, 福島卓也: ヒトT細胞白血病ウイルスI型キャリアに対するオキナワモズクフコイダンの抗HTLV-1効果検証のための臨床試験. 第4回日本HTLV-1学会学術集会. 大阪, 2017年8月19日.
- PD17004 田中勇悦, 高橋良明, 藤猪英樹, 田中礼子, 福島卓也: 活性化ビタミンD3によるHTLV-1 Tax発現と感染性制御. 第4回日本HTLV-1学会学術集会. 大阪, 2017年8月19日.
- PD17005 田中礼子, 高橋良明, 藤猪英樹, 福島卓也, 立松健司, 黒田俊一, 田中勇悦: 全自動1細胞解析単離装置とEBVを用いたHTLV-1感染制御ヒト抗体の作出の試み. 第4回日本HTLV-1学会学術集会. 大阪, 2017年8月19日.

- PD17006 Sawayama Y, Itonaga H, Fukushima T, Nakano N, Fujiwara H, Fukuda T, Takatsuka Y, Miyamoto T, Eto T, Nakashima Y, Kanda J, Atsuta Y, Utsunomiya A, Kato K: Prognostic value of CMV reactivation on posttransplant outcome among the patients with ATL. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 2017年10月21日.
- PD17007 Ohyama E, Yamanoha A, Ohama M, Karimata K, Tomoyose T, Fukushima T, Miyagi T: Treatment outcome for ATL in the mogamulizumab era: A single institutional study in Okinawa. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 2017年10月22日.
- PD17008 Tamaki K, Morishima S, Nomura S, Nakachi S, Nishi Y, Morichika K, Tedokon I, Shimabukuro N, Hanashiro T, Tomori S, Uchibori S, Kitamura S, Taira N, Tomoyose T, Miyagi T, Karimata K, Ohhama M, Yamanoha A, Tamaki K, Hayashi M, Uchihara J, Ohsiro K, Asakura Y, Miyara M, Karube K, Fukushima T, Masuzaki H: Validation study of prognostic indices and impact of strongyloidiasis for aggressive ATL in Okinawa. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 2017年10月22日.
- PD17009 崎浜秀悟, 宮良恵美, 兼城縁子, Carmina Louise Hugo Guerrero, 市川栄子, 前幸地美登子, 上原りえ子, 橋本孝来, 福島卓也: 石垣島における human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)スクリーニング調査—糞線虫高感染と日本本土とは異なる HTLV-1 genotype 分布. 日本検査血液学会沖縄支部第15回学術集会. 沖縄, 2017年11月25日.

[目次へ戻る](#)

附属実験実習機器センター

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

- OI17001: Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. Naftopidil (A) improves symptoms in a rat model of tranilast-induced interstitial cystitis. Low Urin Tract Symptoms. 9: 107-110, 2017. doi: 10.1111/luts.12113.

[目次へ戻る](#)

B. 研究業績

原著

- OI17 Yokoyama O, Nishizawa O, Homma Y, Takeda M, Gotoh M, Kakizaki H, Akino H, Hayashi K and Yonemoto K for the OASIS project group. Nocturnal polyuria and hypertension in patients with lifestyle-related diseases and overactive bladder, *The Journal of Urology*, 197(2):423-431, 2017, doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.087 (A)
- OI17 Shimazaki Y, Fu B, Yonemoto K, Akifusa S, Shibata Y, Takeshita T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. Stimulated salivary flow rate and oral health status, *Journal of Oral Science*, 59(1), 55-62, 2017, doi.org/10.2334/josnurd.16-0372 (A)
- OI17 Watanabe K, Sekiguchi M, Yonemoto K, Nikaido T, Kato K, Otani K, Yabuki S, Kakuma T, Kikuchi S, Konno S. Bowel/bladder dysfunction and numbness in the sole of the both feet in lumbar spinal stenosis - A multicenter cross-sectional study-, *Journal of Orthopaedic Science* 22(4):647-651, 2017, doi.org/10.1016/j.jos.2017.04.006 (A)
- OI17 Kanazawa E, Nakashima A, Yonemoto K, Otsuka M, Yoshioka N, Kuramoto T, Mitao H, Imaishi H, Komai K, Ushijima K. Injury to the endometrium prior to the frozen embryo transfer cycle improves pregnancy rates in patients with repeated implantation failure(RIF), *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43 (1): 128-134, 2017, doi:10.1111/jog.13182 (A)
- OI17 Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang J, Nakamoto N, Fujisawa T, Yonemoto K, Tanaka A, Takikawa H. Autoimmune hepatitis in Japan: Trends in a nationwide survey, *Journal of Gastroenterology*, 52:631-640, 2017, DOI 10.1007/s00535-016-1267-0 (A)
- OI17 Hata J, Fukuhara M, Sakata S, Arima H, Hirakawa Y, Yonemoto K, Mukai N, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. White-coat and masked hypertension are associated with albuminuria in a general population: the Hisayama Study, *Hypertens Res* 40(11):937-943, 2017, doi:10.1038/hr.2017.74 (A)
- OI17 Sakata S, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Mukai N, Yoshida D, Kishimoto H, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Morning and evening blood pressure are associated with intima-media thickness in a general population: the Hisayama Study, *Circulation Journal*, 81(11):1647-1653, 2017, doi:

10. 1253/circj.CJ-16-1306

- OD17 小林 洋、関口 美穂、米本 孝二、角間 辰之、加藤 欽志、渡邊 和之、二階堂 琢 (B)
也、大谷 晃司、矢吹 省司、菊地 臣一、紺野 慎一. 腰部脊柱管狭窄の特異的 QOL
尺度: JOABPEQ の性・年齢階層別基準値の測定 -多施設共同横断研究 (DISTO プロ
ジェクト) -, 臨床整形外科, 52(7), 631-637, 2017

[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) (一般)	810	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
細川 浩	基盤研究(C)	3,000	耳鳴モデル動物の皮質可視化による聴覚野の皮質過剰補正の検証
細川 浩 (代表者:豊橋技術科学 大学 堀川順生)	基盤研究(C)	200	聴覚皮質における音の時間的構造情報の抽出機構の研究
村山 貞之	基盤研究(C)	1,200	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)	1,150	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
山城 恒雄	若手研究(B)	500	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
與儀 彰	若手研究(B)	1,800	小脳歯状核へのガドリニウム沈着が、巧緻運動機能、高次脳機能へ及ぼす影響
有賀 拓郎	若手研究(B)	800	子宮頸癌における中央遮蔽、腔内照射線量を考慮したリスク臓器の耐容線量の同定
石内 勝吾	特別経費プロジェクト	18,358	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を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-
石内 勝吾	基盤研究(A)	15,080	放射線治療患者における海馬機能強化法の樹立
西村 正彦	基盤研究(C)	260	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
片桐 千秋	基盤研究(C)	1,300	放射線照射による認知機能低下における高気圧酸素併用療法の神経保護作用機序の解明
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
古泉 英貴 (代表者:東京女子医科 大学 丸子一郎)	基盤研究(C)	910	OCT angiography と LSFSG を用いた脈絡膜血流動態メカニズムの解明

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

古泉 英貴 (代表者:東京女子医科大学 飯田知弘)	基盤研究 (C)	1, 170	光感受性物質由来蛍光の可視化を応用した加齢黄斑変性の個別化医療の確立
中西浩一	基盤研究 (C)	2, 080	脂質メディエーターに着目した多発性嚢胞腎病態生理に基づく疾患特異的治療の開発
中西浩一 (代表者:和歌山県立医科大学 吉川徳茂)	基盤研究 (C)	260	マイクロ RNA に着目した IgA 腎症病態生理に基づく疾患特異的治療の開発
中西浩一 (代表者:和歌山県立医科大学 島友子)	基盤研究 (C)	130	尿バイオマーカーによる小児 IgA 腎症新規診断法の確立
中西浩一 (代表者:和歌山県立医科大学 佐藤匡)	基盤研究 (C)	260	Smad3 部位特異的リン酸化に着目した多発性嚢胞腎における病態解明と治療薬の開発
又吉 宣	基盤研究 (C)	1, 300	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
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)	910	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
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
池上 太郎	挑戦的萌芽研究	1, 690	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
鈴木 幹男	基盤研究 (C)	1, 690	ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌の診断及び予後に関与するバイオマーカーの解明
平川 仁	基盤研究 (C)	2, 080	DNA 修復酵素遺伝子多型解析による頭頸部癌治療の効果予測
我那覇 章	基盤研究 (C)	1, 430	沖縄県の難聴患者における効率的難聴遺伝子診断の構築
上原 貴行	基盤研究 (C)	1, 820	HPV 関連癌に対する新規樹状細胞ワクチン治療の有効性の検証
喜瀬 乗基	若手研究 (B)	1, 040	脳機能画像を用いた顔面神経麻痺の中核制御機構の解明と新規リハビリテーション開発
近藤 俊輔	若手研究 (B)	1, 170	HPV 関連頭頸部癌に対する新規分子標的薬の開発
近藤 毅	基盤研究 (C)	900	難治性気分障害の合理的治療戦略の策定
甲田宗良	若手研究 (B)	900	うつからの回避的な認知・行動パターンによるうつ病の再分類と治療アプローチの開発
今村 美菜子	基盤研究 (C)	5, 070	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

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

野口 洋文	基盤研究(B)	5,070	iPS細胞作製技術を応用したヒト人工膵幹細胞、人工肝幹細胞の樹立
野口 洋文 (代表者:東京工業大学・小長谷明彦)	基盤研究(A)	1,300	分子ロボティクスによる糖尿病モデルマウス血糖制御法の研究
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)	基盤研究(B)	650	前立腺癌における悪性形質およびアンドロゲン不応性の一元的制御機構の解明
野口 洋文 (代表者:岡山大学・渡部昌実)	挑戦的萌芽研究	520	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)	455	乳歯歯髄細胞由来 iPS 細胞からのインスリン分泌β細胞の再生
野口 洋文 (代表者:新潟大学・澤味規)	基盤研究(C)	130	初期胚特異抗原 SSEA-1 が高未分化 iPS 細胞を特定するマーカーであることの証明
野口 洋文 (代表者:琉球大学・潮平知佳)	基盤研究(C)	100	マウス・ヒト間葉系細胞から人工間葉系幹細胞の樹立
野口 洋文 (代表者:琉球大学・来間清人)	基盤研究(C)	147	p38MAPK 抑制ペプチドの開発と膵島移植への応用
潮平 知佳	基盤研究(C)	1,430	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 (代表者:琉球大学・来間清人)	基盤研究(C)	440	p38MAPK 抑制ペプチドの開発と膵島移植への応用
高山 千利	基盤研究(C)	1,100	GABA 伝達シグナルを介した神経障害疼痛治療への挑戦
高山 千利 (代表者:琉球大学 益崎裕章)	基盤研究(C)	100	動物脂肪依存の脳内分子機構と米ぬか由来機能成分γオリザノールの治療的意義の解明
清水 千草 (代表者:西南女学院大学 岡部 明仁)	基盤研究(C)	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	特別研究奨励費	1,300	脊髄における抑制性 GABA 及びグリシンシナプスの

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

形成と運動機能の発達

杉本 潤	基盤研究 (C)	4,810	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 (代表者：東京大学 西秋良宏)	新学術領域研究(研究領域提案型)	4,500	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の枠組み構築
石田 肇 (代表者：北海道大学 加藤博文)	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
石田 肇 (代表者：札幌学院大学 臼杵勲)	基盤研究 (A)	250	初期遊牧国家の比較考古学的研究
石田 肇 (代表者：北海道大学 加藤博文)	基盤研究 (B) (海外学術調査)	150	先住民族考古遺産の管理・保管・所有権に関する国際比較調査
石田 肇 (代表者：防衛医科大学 染田英利)	基盤研究 (B)	200	元素分析による身元不明遺体の出身地域推定の検討
木村 亮介	新学術領域研究(研究領域提案型)	2,000	バイカル古人骨のゲノム解析可能性調査
木村 亮介 (代表者：東海大学 今西 規)	基盤研究 (A)	900	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
木村 亮介 (代表者：国際沖縄研究所 狩俣繁久)	基盤研究 (S)	803	言語系統樹を用いた琉球語の比較・歴史言語学的研究
松下 正之	挑戦的研究(開拓)	9,100	人工ペプチドによる生体制御システムの開発
松下 正之 (代表者：福岡歯科大学 岡部幸司)	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
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)	1,690	細胞膜透過ペプチドによる舌癌を標的とした新規治療戦略の開発
筒井 正人	基盤研究 (C)	300	一酸化窒素合成酵素系 (NOSs) の生物学的多様性の解明
筒井 正人 (代表者：琉球大学 益崎裕章)	基盤研究 (C)	100	動物脂肪依存の脳内分子機構と米ぬか由来機能成分 γ オリザノールの治療的意義の解明
野口 克彦	基盤研究 (C)	800	血管内皮における dihydrofolatereductase の役

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

				割の解明
坂梨 まゆ子	基盤研究(C)	1,400		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
神里 興太	若手研究(B)	1,290		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)	320		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
和泉 俊輔	若手研究(B)	2,042		肺胞細胞における遠隔虚血プレコンディショニングのメカニズム
斎藤 誠一	基盤研究(C)	900		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)	600		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)	400		膀胱の老化は予防できるか? 加齢膀胱と膀胱血流低下
宮里 実 (代表者: 琉球大学 大城琢磨)	基盤研究(C)	100		膀胱の老化は予防できるか? 加齢膀胱と膀胱血流低下
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
呉屋 真人 (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
仲西 昌太郎 (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
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ー世界的に未報告のラオス人を中心にー
喜名 振一郎	基盤研究(C)	4,810		抗癌剤曝露依存的に活性化される EphA4 を標的とした新規治療戦略の構築
新崎 章	基盤研究(C)	4,290		口腔癌擦過細胞のマイクロ RNA 解析による後発頸部リンパ節転移予測マーカーの確立
丸山 哲昇	若手研究(B)	4,030		良性組織迷入に着目した口腔癌後発頸部リンパ節転移の解明
西原一秀 (代表者: 鹿児島大学 松永和秀)	基盤研究(C)	4,030		口蓋裂形成手術後のろう孔発生を防止するための多血小板血漿を用いた臨床学的研究
西原一秀 (代表者: 鹿児島大学 緒方祐子)	基盤研究(C)	5,070		口唇口蓋裂における口蓋化構音の鼻咽腔閉鎖機能の関与に関する研究
海川 正人	基盤研究(C)	1,200		Angpt12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
仲嶺 三代美	基盤研究(C)	1,300	ErbB4 受容体切断の統合失調症発症における役割の解明
加留部 謙之輔	基盤研究(C)	910,000	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
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)	1,170	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)	390	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	基盤研究(C)	4,550	動物脂肪依存の脳内分子機構と米ぬか由来機能成分 γ -オリザノールの治療的意義の解明
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)	1,820	潜伏感染ウイルスが関与するリンパ系腫瘍の発症と進展における HLA の意義の解明
森島 聡子	新学術領域	3,900	造血細胞移植に関わる新たなアロ免疫認識機構の解明
岡本 士毅	基盤研究(C)	1,300	FGF21 による食餌選択行動と脳内メカニズムの解明
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 安隆則)	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
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
久田 正昭	基盤研究(C)	1,185	小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 と主要なシグナル伝達経路の標的分子としての評価
久田 正昭 (代表者: 九州大学 木 下義晶)	基盤研究(C)	107	小児悪性腫瘍に対する、免疫学的糖鎖解析法を用いた新規診断システム法の開発
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

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

山城 哲	基盤研究(A)	10,217	ベトナムにおける下痢症の研究
トーマ クラウディア	基盤研究(C)	1,549	病原性レプトスピラによる上皮細胞感染戦略
岸本 英博 (代表者:東京理科大学 曾我公平)	基盤研究(B)	500	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:鹿児島大学 橋口周平)	基盤研究(C)	150	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
村上 明一 (代表者:琉球大学 角 南寛)	基盤研究(B)	100	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
高橋 健造	基盤研究(C)	910	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
山口 さやか	若手研究(B)	2,210	ビタミン・ミネラルによる皮膚の恒常性維持と、その欠乏による皮膚症モデルの病態
眞鳥 繁隆	若手研究(B)	780	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
山本 雄一 (代表者:自治医科大学 加藤大智)	基盤研究(A) (海外学術)	200	リーシュマニア症およびシャーガス病の感染・病態リスク評価系の構築
高橋 健造 (代表者:琉球大学 金 城貴夫)	基盤研究(C)	50	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
斉藤 美加	基盤研究(C)	900	沖縄のコウモリに關与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
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	25,719	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-
今村 美菜子	基盤研究(C)	1,820	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
金城隆展 (代表者;大阪市立大学 大学院・服部俊子)	基盤研究(B)	209	現場に根ざした医療組織倫理構築に向けた基礎的研究
増田 昌人	基盤研究(C)	1,000	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)v	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

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

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
清水 雄介	基盤研究(C)	1,560,000	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)	1,950,000	ヒト培養リンパ節の開発
高倉 実	基盤研究(B)	3,000	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 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 與 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
豊里竹彦 (代表者:琉球大学 大 嶺ふじ子)	基盤研究(C)	1,430	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価
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
砂川 洋子	基盤研究(C)	1,300	中高生への子宮頸がん予防啓発に向けた教育支援ーピアエジュケーションの実践と評価ー
照屋 典子	基盤研究(C)	1,170	親子で学ぶがん予防教育プログラムの実践と評価
古謝 安子	基盤研究(C)	1,170	小離島で在宅介護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 與 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)	180	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)	910	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
玉城 陽子	基盤研究(C)	650	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
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
大嶺ふじ子 (代表者:琉球大学 玉	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

城陽子)				
大嶺ふじ子	基盤研究 (C)	1, 430	妊娠期における心身の出産準備を支援するエルフケアアセスメントツールの開発と評価	
遠藤由美子 (代表者: 琉球大学 大嶺ふじ子)	基盤研究 (C)	30	妊娠期における心身の出産準備を支援するエルフケアアセスメントツールの開発と評価	
玉城陽子 (代表者: 琉球大学 大嶺ふじ子)	基盤研究 (C)	30	妊娠期における心身の出産準備を支援するエルフケアアセスメントツールの開発と評価	
遠藤 由美子 (代表者: 山形大学 山口咲奈枝)	基盤研究 (C)	20	父親の主体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	
野中 大輔	基盤研究 (C)	900	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	
小林 潤 (代表者: 長崎大学 竹内理恵)	基盤研究 (C)	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ー衛生教育への宗教の影響	
児玉 光也	挑戦的萌芽	1, 711	災害レジリエンス向上に向けたコミュニティの保健医療 BCP システム開発	
當山 裕子 (代表者: 島根大学・小笹美子)	基盤研究 (C)	100	母親側リスク要因を持つ子ども虐待ボーダーライン事例支援スキル測定ツールの開発	
當山 裕子 (代表者: 琉球大学・野中大輔)	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	
外間知香子	若手研究 (B)	656	母子健康手帳交付に関わる保健師の効果的な引き継ぎ方法	
外間知香子 (代表者: 徳島文理大学・長弘千恵)	基盤研究 (C)	53	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	
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 (代表者: 琉球大学 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	若手研究 (B)	500	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)	1, 649	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	
中尾 浩史	基盤研究 (C)	396	腸炎ビブリオの鉄獲得機構・シデロフォア受容体	

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

に対する研究

金城 貴夫	基盤研究 (C)	1, 690	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
金城貴夫 (代表者:琉球大学 喜名振一郎)	基盤研究 (C)	100	抗癌剤曝露依存的に活性化される EphA4 を標的とした新規治療戦略の構築
来間清人	基盤研究 (C)	1, 100	p38MAPK 抑制ペプチドの開発と膵臓移植への応用
平井 到	基盤研究 (B) 海外学術調査	3, 300	
米本孝二 (代表者:九州大学 田中昭代)	基盤研究 (B)	3, 800	インジウムナノ粒子の体内吸収と毒性メカニズム
米本孝二	基盤研究 (C)	1, 430	疫学研究において生活習慣を科学する方法論の開発
米本孝二 (代表者:徳島大学病院 船木真理)	基盤研究 (C)	1, 430	食事パターンスコアによるメタボリック症候群の革新的生活習慣改善法の開発

[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
中西浩一 (代表者: 国立成育医療 研究センター 石倉健 司)	難治性疾患等対策研究 事業(難治性疾患研究事 業)	300	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診察・研究体制 の確立
鈴木 幹男 (代表者: 国立大学法人 信州大学 宇佐美真一)	難治性疾患等政策研究 事業(難治性疾患政策研 究事業)	500	難治性聴覚障害に関する調査研究
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: 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	成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関 する研究
健山正男 (代表: 名古屋市立大学 金子典代)		1,200	MSMに対する有効なHIV検査提供とハイリスク層へ の介入方法の開発に関する研究
前城達次 (代表: 佐賀大学 江口 有一郎)	肝炎等克服政策研究事 業	500	肝炎ウイルス検査受検から受診, 治療に至る肝炎対 策の効果検証と拡充に関する研究
中島信久 (代表者: 国立がん研究 センター 高山智子)	がん対策推進総合事業	0	将来に亘って持続可能ながん情報提供と相談支援 の体制の確立に関する研究
増田 昌人 (代表者: 国立がん研究 センター長 東 尚弘)	がん対策推進総合研究 事業	500	がん対策の進捗管理のための指標と測定の継続的 な発展に向けた研究

[目次へ戻る](#)

3. 日本医療研究開発機構 (AMED)

研究代表者	研究事業	助成金額 (千円)	研究課題
中西浩一 (代表者: 神戸大学 飯 島一誠)	臨床研究・治験推進研究 事業	1,000	小児難治性ネフローゼ症候群に対する新規治療法の開発を目指した全国他施設共同臨床試験
中西浩一 (代表者: 京都大学 松 田文彦)	難治性疾患実用化研究 事業	50,000	希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築
我那覇章・知念安紹	難治性疾患実用化研究 事業	2,163	原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンクキングと網羅的解析
金城紀子 (代表者: 和歌山県立医 大 邊見弘明)	難治性疾患実用化研究 事業	1,500	中條一西村症候群様新規プロテアソーム関連自己炎症性症候群の病態解明
我那覇 章 (代表者: 国立精神・神経 医療研究センター 水澤 英洋)	難治性疾患実用化研究 事業	4,000	未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究
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	8,000	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
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膵島移植
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・人工知能実装研究事 業	800,000	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
山城 哲 (代表者: 長崎大学 森 田公一)	ベトナムにおける感染 症制御研究・開発プロジ ェクト	5,000	ベトナムにおける下痢症感染症研究
健山正男 (代表: 国立感染研究所 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	669	国内で流行する HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究
中島信久 (代表者: 名古屋大学大 学院 佐藤一樹)	日本のがん患者の終末 期の Quality Indicator	0	がん終末期の輸液治療の実態調査
植田真一郎	臨床研究・治験推進研究 事業	150,000	糖尿病合併冠動脈疾患レジストリを基盤としたコルヒチン第3相検証的試験の実施と RCT On Registry に向けたレジストリデータの品質管理と標準化に関する研究

池原由美 (研究代表者: 大阪市立大学大学院 医学研究科 新谷歩)	臨床研究・治験推進研究事業	0	医学アカデミアにおける安価かつ高性能な国際標準 EDC システム” REDCap” の我が国の臨床研究・治験促進を目指した普及に関する多施設共同研究
平井 到	医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業	5, 750	染色体性薬剤耐性遺伝子の分子疫学的解析
福島 卓也 (研究代表者: 埼玉医科大学、塚崎邦弘)	日本医療研究開発機構	110	臨床試験と全国患者実態把握による indolent ATL に対する標準治療の開発研究
米本孝二 (代表者: 関西電力病院 清野裕)	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業		

[目次へ戻る](#)

4. その他の公的機関からの研究費

研究代表者	受託事業者	助成金額 (千円)	研究課題
平安名 常一 (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研究費	7,809	先端医療実用化推進事業委託業務(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)
前田 士郎	沖縄県先端医療実用化推進事業委託研究費	160,000	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
野口 洋文	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	4,778	産業化へ向けた腓島分離技術の改変
野口 洋文 (代表者: 株式会社先端医療開発・松原 正東)	株式会社 先端医療開発	12,874	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
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	沖縄県国際医療拠点を中心としたメディカルロジスティクス構築に向けた戦略策定
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)	2,176	健康に寄与する沖縄県産麹発酵飲料の開発
清水 千草	琉球大学 先端医学研究支援事業	500	健康に寄与する沖縄県産麹発酵飲料の開発
清水 千草	琉球大学 女性研究者支援研究費	720	高脂肪食がもたらす神経損傷による GABA の機能変化と生活習慣病の発症との関連
石田 肇	沖縄県	8,789	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	久米島町	11,004	久米島デジタルヘルス事業(久米島健康増進事業 糖尿病に対する有効な方策の検討・開発業務)

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(デジタル解剖学による琉球集団に特徴的な表現型探索とその遺伝基盤解明)
石田 肇・木村亮介	琉球大学	28,078	機能強化経費(亜熱帯島嶼の時空間ゲノミクス(環境・微生物・家畜・ヒトの相互作用から疾病の内因と外因を探る-))
石田 肇・木村亮介 (代表者:琉球大学 松本晶子)	琉球大学	200	研究プロジェクト推進経費(戦略的研究推進経費)萌芽研究「なぜ、平和があるのかのか? : 道徳の進化による暴力の抑制」
木村亮介 (代表者:琉球大学 植村立)	琉球大学	200	研究プロジェクト推進経費(戦略的研究推進経費)萌芽研究「鍾乳洞の特異な環境と生態系に注目した分野融合研究」
木村亮介	琉球大学	1,000	インセンティブ経費(アジア人特異的皮膚特徴とその進化的意義の解明索)
松下 正之(代表者:琉球大学 前田士郎)	沖縄県企画部	9,045	先端医療実用化推進事業
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
加留部 謙之輔 (代表者:琉球大学 前田士郎)	沖縄県	6,340	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	1,156	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 一雄	環境省	35,101	子どもの健康と環境に関する全国調査
花城 和彦	全国共済農業協同組合連合会 委託研究	800	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
益崎 裕章	戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)	22,500	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	沖縄県 先端医療実用化推進事業	7,850	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
益崎 裕章	経済産業省 革新的ものづくり産業創出連携促進事業	8,590	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
益崎 裕章	内閣府 平成 29 年度 沖縄県 離島活性化推	111,960	久米島デジタルヘルスプロジェクト

進事業				
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	
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	8,022	「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」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」	
村上 明一	沖縄科学技術イノベーション創出事業(公益財団法人 沖縄科学技術振興センター)	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	
林 健太郎	琉球大学若手研究支援研究費	610	強皮症線維芽細胞におけるエピジェネティクス修飾とリプログラムによる治療薬の検索	
田中 勇悦	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	4,993	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	1,379	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	
高橋 良明 (代表者: 琉球大学 玉城志博)	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	1,000	ハブ毒を含む蛇毒抗毒素カクテル治療薬の開発	
藤田 次郎	沖縄県	11,564	沖縄県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県型国際感染症研究拠点の基盤形成)	
藤田 次郎	沖縄県	15,035	先端医療実用化推進事業 脂肪肝細胞を用いた肝硬変治療	
藤田 次郎	沖縄県	5,455	感染症指定医療機関運営費補助金	
健山 正男	沖縄県	900	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	750	HIV 感染者等保健福祉相談事業	
健山 正男	エイズ予防財団	199	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	12,310	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	836	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)	一般社団法人トロピカルテクノプラス	10,724	沖縄感染症研究拠点形成促進事業 媒介生物分野 蚊媒介性疾病病原体探索一遺伝学的生物学的多様性	

林潤)				とリスク評価
只野昌之 (代表者：生物資源研究所 根路銘国昭)	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	3,000	沖縄感染症研究拠点形成促進事業（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」	
高橋 秀徳 (代表者：琉球大学医学部 松下正之)	一般財団法人機械システム振興協会	500	沖縄県国際医療拠点を中心としたメディカルロジスティクス構築に向けた戦略策定	
中島 信久 (代表者：大阪大学医学部附属病院 前田一石)	NPO 法人 日本がん研究・治療機構 (JORTC)	0	緩和ケア領域における薬物・治療介入に関する多施設前向きレジストリ研究	
中島 信久 (代表者：国立がん研究センター 清水正樹)	NPO 法人 日本がん研究・治療機構 (JORTC)	0	緩和ケア介入中のがん患者におけるナルデメジンの有効性・安全性に関する多施設レジストリ研究	
増田 昌人	沖縄県	9,500	地域統括相談支援センター事業	
増田 昌人	沖縄県	8,500	がん患者等支援事業	
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	325	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開発	
清水 雄介	沖縄県	26,884,791	平成 29 年度再生医療産業活性化推進事業	
清水 雄介	一般財団法人沖縄国際メディカルアイランド機構	500,000	沖縄国際医療拠点を中心としたメディカルロジスティクス構築に向けた戦略策定	
清水 雄介	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	2,161,183	沖縄科学技術イノベーション構築事業	
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 (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	
國吉緑 (代表者：琉球大学 眞榮城千夏子)	特別経費 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	
小林 潤	一般社団法人 トロピカルテクノ	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	
小林 潤	国立国際医療研究セ	2,280	新しい国連開発目標に寄与する学校保健の戦略策定	

(代表者:国立国際医療 研究センター 溝上哲 也)	ンター		に関する研究
小林 潤 (代表者:国立国際医療 研究センター 狩野繁 之)	国立国際医療研究セ ンター	2,200	SDGs 達成に貢献する地球規模マラリア対策技術戦 略の UHC への包摂研究
小林 潤 (代表者:国立国際医療 研究センター 野田信 一郎)	国立国際医療研究セ ンター	1,650	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
具志堅 美智子 (代表者:琉球大学 小 林潤)	沖縄内科学学術研究 振興会	200	持続血糖足底器を用いた糖尿病個別療養支援効果の 検証
具志堅 美智子 (代表者:琉球大学 小 林潤)	大学COC事業	20	地域の救急および災害問題の解決に貢献する人材育 成に向けた取り組み
與古田 孝夫, 高 原 美鈴 (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
金城貴夫	沖縄県立中部病院	1,972	(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
上原佳里奈	琉球大学	840	HPV 関連口腔癌におけるポリ ADP リボースポリメラ ーゼの治療感受性に対する役割
福島 卓也	沖縄科学技術振興セ ンター	5,000	平成 29 年度沖縄科学技術イノベーションシステム 構築事業「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	琉球大学(戦略的研究 推進経費)	8,000	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
宮良 恵美	琉球大学 (H29 年度産 学官金共同研究スタ ートアップ支援事業)	54	沖縄産ツバキエキスを配合した化粧水の開発

[目次へ戻る](#)

5. その他の民間機関からの研究費

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式会社	5,500	320列アディテクターCTにおける超低線量/動態評価の研究
村山 貞之	ネットメディカル株式会社	324	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
村山 貞之	近士写真製版株式会社	1,080	腎管状嚢胞癌のCT, MRI 所見に関する後ろ向き研究
村山 貞之	近士写真製版株式会社	81	間質性肺炎合併癌の術後間質性肺炎急性増悪におけるイメージングバイオマーカーの確立
村山 貞之	富士フイルム RI ファーマ株式会社	216	オクトレオスキャン静注用セット使用成績調査
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
有賀 拓郎 (代表者:琉球大学 青木 陽一)	ゼリア新薬工業株式会社	177	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Z-100 plus Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer - A Phase III trial
安座間 喜明	琉球大学後援財団教育研究奨励事業	100	副腎静脈血サンプリングにおける左副腎静脈本幹と左下横隔静脈共通幹との採血結果の比較検討
石内 勝吾	産学連携等研究経費	646,151	JRJ 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
石内 勝吾	産学連携等研究経費	4,937,000	JRJ ローヤルゼリーによる脳機能への影響に関する研究
酒井 寛	バイエル	950	網膜剥離術後の変視量と網膜構造の検討
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
真栄田 裕行	一般財団法人 生命医学研究振興財団	1,000	沖縄県における口腔・咽頭癌の発癌への低酸素誘導タンパク質 LOX-1 の関与に関する研究
高山 千利	オーピーバイオフィクトリー株式会社 (共同研究費)	1,500	沖縄産微細藻類 OPMS30543 株の有用性評価
澤藤りかい	やずや食と健康研究所	500	土壌・歯石の植物 DNA を用いた古代人の植物利用状況の復元法の開発
國吉 幸男	大塚製薬	500	重症心不全患者に対する外科治療に関する研究
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-
垣花学	産学連携等研究経費	500	硫化物を含有する化合

宮里実	杉浦地域医療振興助成	1,320	在宅医療・地域包括ケアにおけるサルコペニア予防プログラムによる夜間頻尿を指標とした生活習慣病改善システムの確立
久木田一朗	日本製薬株式会社	300	侵襲という外科的刺激に対する生体反応の解明
久木田一朗	江洲整形外科クリニック	200	
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
吉見 直己	公益財団法人琉球大学後援財団国際交流奨励事業	100,000	ラオスにおける子宮頸がん細胞診の実態と HPV 感染の実状
吉見 直己	公益財団法人琉球大学後援財団教育研究奨励事業	70,000	第 33 回日本臨床細胞学会九州連合会学会
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
花城 和彦	平成 29 年度 九州農村医学会 学術研究費助成	100	沖縄県における高齢者施設を対象とした救急出動に関する調査
喜瀬 真雄	平成 29 年度 九州農村医学会 学術研究費助成	100	収穫期における男性さとうきび農業従事者の筋骨格症状の検討
益崎 裕章	株式会社 MiJoa	4,000	玄米に特異的に含まれる有効成分、 γ -オリザノールを含む健康飲料の開発および同商品を用いた生活習慣病予防効果・便秘改善効果・瘦身効果の医学的検証
益崎 裕章	株式会社岡安商店	2,500	γ -オリザノールを含む鶏卵の脳機能に及ぼす機能性に関する研究
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
トーマ クラウディア	公益信託 宇琉麻学術研究助成基金	260	腎臓受容体キュビリンと病原性レプトスピラの結合性の解析
山城 哲	(株)ヤクルト本社	285	コレラ菌が有する病原因子領域 CTX phage の多様性に関する研究

岩下華子	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	540	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	イノベックスサイエン ス株式会社	432	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	2,160	新規抗体作製技術の開発
山口さやか	ノバルティスファーマ 株式会社	500	ビタミンやミネラルなど必須栄養素による皮膚の恒常性維持のメカニズムと、モデル動物における欠乏症の病態解析
高橋健造	大鵬薬品工業株式会社	800	ビタミン欠乏症におけるランゲルハンス細胞消失の臨床的意義
山口さやか	大塚製薬	300	アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける原因遺伝子の同定
高橋健造	小野薬品工業	500	強皮症線維芽細胞におけるエピジェネティクス修飾とリプログラムによる治療薬の探索
高橋健造	武田リサーチレポート	300	沖縄県西方諸島に多発する家族性背部弾性線維腫の原因遺伝子の同定
高橋健造	鳥居薬品	500	エピジェネティック制御による全身性强皮症の線維化過程の追跡と治療薬の探索
高橋健造	協和発酵キリン	1,400	ビタミン・ミネラルによる皮膚の恒常性維持：欠乏マウスにおける皮膚症の病態
高橋健造	マルホ株式会社	1,000	ビタミン・ミネラルによる皮膚の恒常性維持と、その欠乏による皮膚症モデルの病態
高橋健造	エーザイ株式会社	300	沖縄県西方諸島に多発する家族性背部弾性線維腫の原因遺伝子の同定
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 (代表者:琉球大学 福島 卓也)	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	第一三共株式会社	1,167	HTLV-I 感染予防及びHTLV-I 産生細胞駆逐を可能とするヒト化 HTLV-Igp46 抗体群の開発
藤田 次郎	エーリア株式会社	1,080	呼吸器感染症迅速診断試薬に関する研究(共同研究)
大野 真治	公益財団法人 上原記 念生命科学財団	4,000	患者から得られたカポジ肉腫関連ウイルスの表現型解析

大野 真治	乳酸菌研究会	300	Epstein-Barr ウイルスの T リンパ球・NK 細胞への感染・腫瘍化機構の解明
前田 士郎	第一三共株式会社	621	抗菌薬 特定使用成績調査 -第 11 回抗菌薬感受性年次別推移の検討-
上地 幸平			
名護 珠美	ベックマン・コールター株式会社	250	全自動クリニカルフローサイトメーター AQUIOS CL の性能・有効性評価試験研究
中村 克徳	アステラス病態代謝研究会	500	インフュージョンリアクション評価系の構築
中村 克徳	タケダ・リサーチサポート	300	分子標的薬投与によるインフュージョンリアクション発症機構の解明と評価系の構築
中村 克徳	塩野義製薬株式会社	100	ポリファーマシー対策に関する研究
中村 克徳	第一三共	300	血栓塞栓症の予防治療薬の適正使用に関する研究
中村 克徳	持田製薬	100	薬物間相互作用に関する研究
中村 克徳	鳥居薬品	200	ポリファーマシー対策による医薬品の安全性の向上に関する研究
中村 克徳	大鵬薬品	300	抗がん剤の安全な使用に関する研究
中村 克徳	大塚製薬	200	薬物間相互作用の研究
中村 克徳	ファイザー国内共同研究	300	抗がん剤調製時の医療従事者の職業性曝露に関する研究
古波蔵 健太郎	琉球大学	1,980	沖縄科学技術イノベーション構築事業「慢性腎臓病重症化予防のための多職種連携ビジュアルツールの開発
古波蔵 健太郎	帝人ファーマ株式会社	5,673	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
清水 雄介	ORTHOREBIRTH 株式会社	10,800,000	再生治療用ナノファイバー素材の開発と幹細胞抽出キットの開発
清水 雄介	株式会社先端医療開発	15,336,000	平成 29 年度「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」
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
大湾知子 (代表者:琉球大学 宮里実)	平成 29 年度杉浦地域医療振興助成	1,320	在宅医療・地域包括ケアにおけるサルコペニア予防プログラムによる夜間頻尿を指標とした生活習慣病改善システムの確立
作道 章一	株式会社メディエート共同研究費	3,475	エコパルザー滅菌器によるプリオン不活化効果の in vivo 解析
作道 章一	メディア株式会社共同研究費	31	RENO プラズマ滅菌システムによるプリオン不活化効果の in vitro 解析
作道 章一	株式会社 Santa	3,000	MC ウォーターがプリオンに与える効果の解析

	Mineral		
	琉球大学医学部寄附金		
作道 章一	生体医歯工学共同研究 拠点研究所長会議 平成 29 年度生体医歯 工学共同研究	190	プラズマを応用して作製した抗体集積化ナノ微粒子を用いた高感度病原体検出法の開発
作道 章一	生体医歯工学共同研究 拠点研究所長会議 平成 29 年度生体医歯 工学共同研究	190	テラヘルツスペクトルを指標にしたウイルス感染診断技術の開発
作道 章一	公益財団法人大下財団 2017 年度大下財団研 究助成	1,000	プラズマ技術を用いたノロウイルス汚染に対する制御法に関する研究
作道 章一	琉球大学地域連携推進 機構 産学官連携部門からの 研究費支援（地域連携 推進機構研究基盤経 費）	540	ミカン搬送設備への殺菌機能付与と有効性の解析
作道 章一	公益財団法人伊藤記念 財団平成 29 年度研究 助成	1,000	薬剤耐性菌のガスプラズマ殺菌効果とメカニズム解析
作道 章一	シブヤ精機株式会社共 同研究費	300	大気圧プラズマを用いた青果物殺菌システムの開発
作道 章一	サラヤ株式会社共同研 究費	1,000	過酸化水素ガス滅菌器ステリエース 100 を用いたプリオン不活化効果の研究
金城貴夫	臨床病態医学研究所	3,290	沖縄県の疾病構造の変遷に関する病理学的解析と検討(1)
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	日本電気株式会社	500	成人 T 細胞白血病 (ATL) 発病予測バイオマーカーの探索に関する臨床研究

[目次へ戻る](#)

研究成果による産業財産権

【出願】 計(9)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
海馬機能の評価方法および海馬機能評価システム	石内 勝吾	石内 勝吾	特願 2017-188861	2017. 9. 28	国内
海馬機能の評価方法および海馬機能評価システム	石内 勝吾	石内 勝吾	特願 2017-188862	2017. 9. 28	国内
脊髄オピオイド μ 受容体を介した新規腹圧性尿失禁薬剤	宮里実, 芦刈明日香	宮里実, 芦刈明日香	特願 2017-235701	2017. 12. 8	国内
レプトスピラ症の診断に用いるレプトスピラ抗原検出用抗体	トーマ クラ ウディア	国立大学法人 琉球大学	特許権・特願 2017-226148	2017. 11. 24	日本
病原性レプトスピラ抗原検出用抗体	トーマ クラ ウディア, 山口孝治	国立大学法人 琉球大学	特許権・特願 2017-020623	2017. 2. 7	日本
プラズマ殺菌装置	柳生義人, 三沢達也, 作道章一	独立行政法人 国立高等専門 学校機構, 国 立大学法人佐 賀大学, 国立 大学法人琉球 大学	PCT/JP2016/081700 (特願 2017-547843)	平成28年10 月27日(平 成30年4月 27日)	国内・外国
プラズマ殺菌装置	三沢達也, 作道章一, 中川輝美, 高井雄一郎, 三島朋子	国立大学法人 佐賀大学, 国 立大学法人琉 球大学, 地方 独立行政法人 大阪府環境農 林水産総合研 究所	PCT/JP2016/065824 (特願 2015-109132)	平成28年5 月27日(平 成27年5月 28日)	国内・外国
プリオン不活化方法	作道章一, 西山普賢, 鹿島毅	国立大学法人 琉球大学, 株 式会社メディ エート	特願 2015-086599	平成27年4 月21日	国内
レトロウイルス増殖抑制	伊波匡彦, 友	株式会社サウ	特願 2017-113196	2017. 6. 8	国内

剤およびこれを含む
 レトロウイルス感染予
 防薬、レトロウイルス感染症
 発症予防薬

利誠, 田中勇
 悦, 福島卓也,
 宮良恵美

スプロダクト,
 国立大学法人
 琉球大学

【取得】 計(3)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
γオリザノール含有機能 性食品と糖尿病改善医薬	益崎 裕章	益崎 裕章	出願番号：特願 2013-009341 特許：第 6098973 号	2013. 1. 22 (2017. 3. 3)	国内
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	益崎 裕章	益崎 裕章	出願番号：特願 2012-005883 特許：第 6143215 号	2012. 1. 16 (2017. 5. 19)	国内
組成物及び飲食物 (ナノ粒子技術を活用し たγオリザノール効果効 能の著しい増強効果)	益崎 裕章	益崎 裕章	出願番号：特願 2014-553210 特許：第 6182540 号	2014. 12. 19 (2017. 7. 28)	国内

[目次へ戻る](#)

ベンチャー企業の立ち上げ

企業等の名称	代表者	設立年月日	業種	備考
株式会社グランセル	野村 紘史	2017.2.14	再生医療研究	

[目次へ戻る](#)