

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 27 年

Annual Report on Research Activity

by

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

2015

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：英文または欧文で国際的な一流誌に掲載された論文や、版を重ね定評のある教科書の章など。また、権威のある受賞の対象となった業績や一流のレビュー誌に引用されたり、学会の特別講演に招請された業績など。
- B：国際的な一流誌に掲載されたものではないが、レフリー制度の確立した内外の雑誌に掲載された論文や、学会誌や評価の確立した雑誌から依頼を受けて執筆した総説など。
- C：業績として評価は高くないが、公刊、発表されたもの。レフリー制のない雑誌に掲載された原著論文や、一般の商業誌から依頼を受けて執筆した総説など。

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	28
眼科学講座	40
育成医学講座	43
耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座	49
精神病態医学講座	57
先進ゲノム検査医学講座	67
再生医学講座	69
分子解剖学講座	71
ゲノム医科学講座	77
人体解剖学講座	79
分子・細胞生理学講座	86
薬理学講座	89
胸部心臓血管外科学講座	94
麻酔科学講座	100
整形外科学講座	106
腎泌尿器外科学講座	118
顎顔面口腔機能再建学講座	124
救急医学講座	130
臨床薬理学講座	134
医化学講座	139
生化学講座	141
腫瘍病理学講座	144
細胞病理学講座	149
衛生学・公衆衛生学講座	152
法医学講座	158
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座	160
循環器・腎臓・神経内科学講座	175
消化器・腫瘍外科学講座	187
女性・生殖医学講座	196
微生物学・腫瘍学講座	222
細菌学講座	227
寄生虫・免疫病因病態学講座	230
皮膚病態制御学講座	233
免疫学講座	243
感染症・呼吸器・消化器内科学講座	247
検査・輸血部	266
手術部	269
地域医療部	271
高気圧治療部	273
医療情報部	275

周産母子センター	277
病理部	291
光学医療診療部	294
リハビリテーション部	303
がんセンター	306
薬剤部	312

保健学科

疫学・健康教育学分野	315
基礎看護学分野	317
成人・がん看護学分野	321
在宅・慢性期看護学分野	327
老年看護学分野	331
母性看護・助産学分野	333
小児看護学分野	337
国際地域保健学分野	340
地域看護学分野	343
精神看護学分野	345
生体代謝学分野	347
分子遺伝学分野	353
形態病理学分野	355
病原体検査学分野	357
生理機能検査学分野	360
血液免疫検査学分野	362

附属実験実習機器センター	366
--------------	-----

附属動物実験施設	367
----------	-----

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	368
2. 厚生労働省からの受託研究	376
3. その他の研究費	
3-1. 公的機関からの補助金	378
3-2. 民間機関からの助成金	385

研究成果による産業財産権

出 願	389
取 得	390

システム生理学講座

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)

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約 1cm 四方の小さなラット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、その解析を進め、心房細動の実態を明らかにする研究をすすめている。

Matrix 型 photodiode array (PDA) と sCMOS カメラを受光素子として用いた興奮波伝播の optical mapping から、tachycardia-like excitation 発現時には標本内を小さな興奮波の旋回、すなわち “micro re-entry” と異常自動能 (abnormal automatism) を伴った複雑かつ不規則な興奮伝播 (“chaotic TE”) が発現していることを明らかにした。

2. モルモット左右一次聴覚領の FM 音変調特性へのサルチル酸の影響 (細川浩, 窪田道典, 杉本俊二, 堀川順生)

サルチル酸を人や動物に多量投与すると急性の耳鳴を生じることが知られている。サルチル酸の神経活動

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

3. 複合有用微生物抽出物 (EM-X) に関する基礎医学研究 (梁運飛)

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

B. 研究業績

総説

- RI15001: Sakai T, Kamino K. Functiogenesis of cardiac pacemaker activity. J Physiol Sci, (A) 2015.

国際学会発表

- PI15001: Sakai T. Optical mapping study of the circus movement of the excitatory waves in the rat isolated atrium preparation under the intracellular Ca^{2+} overloaded condition, 8th FAOPS (アジアオセアニア生理学会), 2015年11月, タイ国バンコック市.
- PI15002: Liang Y-F, Ke B. Molecular hydrogen medical researches and health effects of hydrogen water. Collection of 2015 World Natural Medicine Forum. Wuxi, China. 9; p30-31, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 酒井哲郎. ラット摘出心房標本において細胞内 Ca^{2+} 負荷により発現した micro re-entry 性 tachycardia-like excitation. 第66回西日本生理学会, 2015年10月, 福岡県久留米市.
- PD15002: Hosokawa Y, Kubota M, Sugimoto S, Horikawa J. Salicylate-induced neural changes of the FM function in the primary auditory cortex of guinea pigs observed by optical recording. J Physiol Sci 65 (Suppl. 1): S262, 2015.



放射線診断治療学講座

A. 研究課題の概要

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

フェーズコントラスト法とは非造影で血流を画像化できる MRI 撮影のひとつである(以下 PC-MRI)。血流の位相のずれを信号強度の変化として描出でき、血流速度や血流量といった血行動態を示す具体的な量や数値を測定できる。PC-MRI による肺血行動態評価は肺高血圧症の診断に有用である。間質性肺炎は肺の間質が線維化することで肺容量が徐々に低下し、ガス交換が障害され、呼吸機能低下をきたす慢性肺疾患である。間質性肺炎は 2 次的に肺高血圧症を合併することがあり、著しく予後を悪化させる。我々は PC-MRI を使って間質性肺炎では肺高血圧の有無にかかわらず、肺血流量が減少していることを証明したが、その病態や予後に及ぼす影響に関しては明らかとなっていない。そこで、PC-MRI 検査後に患者を追跡調査し、肺血行動態変化が間質性肺炎の急性増悪および死亡に関連しているか調べた。その結果、検査後に急性増悪を起こした群と急性増悪を起こさなかった群を比較して、急性増悪群で肺動脈の血流速度および血流量がより低下していることが分かった。また PC-MRI での肺血流解析が予後予測に役に立つか調べたところ、肺血流量低下が独立した死亡の予測因子であることが示された。この結果の一部は第 101 回北米放射線学会にて発表した。現在、論文作成中である。

2. 胸部 CT による溺水の重症度評価(土屋奈々絵, 伊良波倫, 山城恒雄, 村山貞之)

溺水とは「沈水、浸水で呼吸障害が生ずること」と定義され、臨床的な重症度は意識障害の有無、バイタルサイン、胸部の聴診によって決定される。溺水の胸部 CT 所見に関する文献は少なく、本研究では溺水患者の

胸部 CT 所見と臨床的な重症度との関連を調査することを目的とした。溺水と診断され胸部 CT を施行された症例を対象にレトロスペクティブに臨床情報および画像所見を解析した。溺水患者の胸部 CT 所見は multiple lobular opacities が最も頻度が高く 88.9% の症例でみられた。air-space consolidation と胸水は臨床的に、重症なグループで頻度が高くみられた。また air-space consolidation が肺野を占める割合が臨床的な重症度に関連していた。以上より溺水患者では胸部 CT で胸水と air-space consolidation が見られた場合、予後不良の臨床経過が示唆された。この結果は第 74 回日本医学放射線学会総会で発表した。現在、論文作成中である。

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, 村山貞之)

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

ACTIve Study では、参加の施設が共同し、AIDR3D を使用しての胸部 CT の画質改善・低線量化に関して精力的に研究を行っている。平成 27 年度の研究成果として、まず当科山城らが協力した超低線量胸部 CT での肺癌 CT 検診に関する研究が学術誌より出版された(滋

賀医科大学が主管施設。Nagatani Y, et al. Lung nodule detection performance in five observers on computed tomography (CT) with Adaptive Iterative Dose Reduction using Three-Dimensional Processing (AIDR 3D) in a Japanese multicenter study: comparison between ultra-low-dose CT and low-dose CT by receiver-operating characteristic analysis. Eur J Radiol 2015; 84: 1401-1412)。

Aquilion ONE の z 軸方向に長い撮影範囲に加えて、AIDR3D を用いることにより、従来は過剰被曝になるため行えなかったような広範囲かつ連続長時間の CT 撮影も可能になっている。当科と東芝メディカルシステムズ社が共同し、呼吸運動時の中枢気道の動きを自動解析できるソフトウェアが実用化された。このソフトウェアを用いて、ブタの摘出肺をファントム装置で疑似呼吸運動させ、それを同 CT スキャナーで連続撮影した呼吸ダイナミック CT を定量的解析した技術報告も平成 27 年度に国際的な学術誌より出版された(琉球大学が主管施設。Yamashiro T, et al. Automated continuous quantitative measurement of proximal airways on dynamic ventilation CT: Initial experience using an ex-vivo porcine lung phantom. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 2045-2054)。このソフトウェアを用いて COPD 患者を含む喫煙者の呼吸ダイナミック CT を解析した結果は、平成 27 年 5 月のアメリカ胸部学会 (American Thoracic Society) の年次総会にて山城が発表し、その後平成 28 年 1 月のアジアオセアニア呼吸機能イメージングワークショップでも口演発表を行い、優秀演題賞を受賞した(福島市の大原医療センターで撮影された画像データを共同解析。Yamashiro T, et.al. Continuous quantitative measurements of proximal airway dimensions and lung density on dynamic-ventilation CT: a novel imaging approach for obstructive diseases using a 320-row detector CT scanner)。この研究結果を論文化したものは、平成 27 年度中に国際的な学術誌にすでに受理されており、平成 28 年度初頭に公開される予定である。

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

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

現時点では 50 症例程度が蓄積されており、画像所見としては主に CT ではやや境界不明瞭で等吸収の肩甲骨下腫瘍として同定され、MRI では主に線維成分を主体とした腫瘍内に様々な程度の帯状の脂肪組織が長軸に平行にみられるという特徴を示し軽度～中等度の造影効果を示している。PET-CT においては FDG の軽度集積がみられ、時に比較的強い集積もみられるようであるが、²⁰¹Tl scintigraphy では明らかな異常集積は現時点では認められていない。今後さらなる所見の検討のため、現在さらに症例を蓄積中である。

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, 山城恒雄, 岡田真広, 村山貞之)

¹⁸F-FDG の集積程度を示す半定量的指標である SUV や MTB などの各種測定項目は、悪性腫瘍での代謝活動性や細胞密度などを複合的に表現していると考えられ、予後との相関があるとの報告が散見される。通常の FDG-PET/CT は自由呼吸下で画像の収集を行うため、肺など呼吸による動きの加わる部位では動きによる画像のずれが生じるが、呼吸同期撮影法を行うことでより高い精度で評価できる。

また、CT 値とは CT 画像における濃度を相対的に数値化した値であるが、CT 値の高い肺腫瘍は充実部分の

多い病変と考える事ができ、空気を多く含む肺という構造体の中で腫瘍細胞の多寡をある程度反映した数値を示すと考えられる。腫瘍内部の CT 値に関してヒストグラム解析を行うことで、腫瘍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。

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

そこで、今回の研究においては肺結節の術前診断の症例を対象に、通常の PET-CT, 呼吸同期 PET-CT や同時に撮影する病変部のみ HRCT から計算した CT 値ヒストグラム等のパラメーターと予後の相関の有無を前向きに検討する。その他副検討項目としては、CT 値ヒストグラムを用いた組織型の鑑別などを考えている。2015 年 8 月から症例の収集を開始しており、目標症例数は約 100 例である。

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

副腎静脈サンプリングは両側副腎静脈にカテーテルを挿入し、副腎静脈を採取し、副腎静脈血中ホルモンを測定することで、副腎からのホルモン分泌能を評価する検査法であり、原発性アルドステロン症においてアルドステロン過剰分泌の原因となっている副腎病変部位を決定する機能的局在診断として有用な検査法である。近年、¹³¹I-アルドステロール副腎シンチグラフィや CT などでの画像診断がアルドステロン過剰分泌部位診断法として限界があることが明らかになってきており、AVS はアルドステロン過剰分泌部位診断に必須の検査法となっている。多くの症例で、左副腎静脈は下横隔静脈と合流し、その共通幹が左腎静脈に合流する。左副腎静脈をサンプリングする際に、カテーテルを左副腎中心静脈に留置し採血している報告と共通幹に留置し採血している報告が見られるが、臨床検査として左副腎静脈サンプリングを施行する場合、どちらに留置し採血をするべきかという検討は重要である。そこで左副腎中心静脈

と共通幹での採血を行い、両者を比較検討して左副腎静脈サンプリングの最適化を行う。

7. 腎癌や前立腺癌を含めた泌尿器系腫瘍の病期診断における FDG-PET 検査の有用性の検討;造影 CT との対比(岡田真広, 西蔵盛由紀子, 安座間喜明, 渡口真史, 伊良波裕子, 千葉至, 飯田行, 村山貞之)

近年 PET 検査が普及し、癌の病期診断や再発の診断に有用性があることが認知されているが、泌尿器科の癌における PET 検査は、尿の排泄経路であることや、腎癌や前立腺癌原発巣の集積が弱いことなどもあり、さほど使用されてはこなかった。しかし Safaei らは腎癌術後に FDG-PET を用いて re-staging をおこない、20 例、25 カ所の PET で転移が疑われる箇所を生検により組織学的に診断した。その結果、PET による転移巣の診断は 89% という高い正確性であったと報告している。また Aide らは術前後に FDG-PET を施行し、遠隔転移巣の検索においては CT と同等かそれ以上の正診率があったと報告しているが、Kang らは 66 例の腎癌において原発巣および転移巣での FDG-PET と CT の感度、特異度について比較し、FDG-PET は CT に比較して感度は低いが、特異度は高いと報告している。以上のように FDG を用いた PET 診断には有用性と限界が存在しているが、今後、症例の再検討を行い、腎癌や前立腺癌における PET の有用性を検討していきたい。さらにその他の泌尿器系腫瘍、たとえば尿管癌、膀胱癌などは FDG-PET による原発巣の評価は尿の排泄経路となるため困難であるが、転移病変の評価には有用性が期待されるため、転移の診断能について検討したい。

8. 前立腺癌診断・効果判定のための MRI における T2 強調画像の再検討(伊良波裕子, 岡田真広, 安座間喜明, 伊良波史朗, 村山貞之)

放射線治療は前立腺がんの治療法として需要が高まっているが、放射線治療後の前立腺 MRI 検査では腫瘍と正常組織の縮小効果により病変同定が困難となることが多い。临床上は PSA の測定が重要であり、画像検査としては MRI における拡散強調画像の有用性も知られているが、MRI の基本的シーケンスである T2 強調

像について、放射線治療前後で詳細に評価した報告は乏しい。そこで前立腺がんの放射線治療が行われる症例で、前立腺 MRI における T2 強調画像の評価を行い、放射線治療前後の前立腺の体積変化についても検討する。

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

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

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

近年 PET 検査が普及してきており、婦人科系腫瘍における PET 検査の有用性は報告されてきているが、原発巣の評価、遠隔転移の検索、さらに経過観察における再発の診断における PET 検査の役割はまだ確率して

いるとは言い難い。骨盤腔内の婦人科系腫瘍にとって欠かすことができない検査は MRI である。また造影 MRI は病変コントラストを非造影 MRI に比べて増加させるため有用である。しかし临床上は撮像時間の関係で MRI は撮像範囲が限定されるため、全身の検索はできない。よって PET-CT における全身検索は遠隔転移の検索にとって重要な役割を担う。ただし造影 CT は時間分解能が高く、空間分解能も高い検査であるため、転移検索には造影 CT が使用されることが多い。まずこの遠隔転移の検索における PET-CT と造影 CT の比較を行う。また原発巣の評価・骨盤腔内のリンパ節転移の診断における PET-CT と造影 MRI の比較を行う。

11. 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(與儀彰, 平田容子, Ilana Neuberger, Patrick Pan, Joyce Y Wu, Michael Linetsky, Gary W Mathern, Noriko Salamon)

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

大脳皮質結節に比べて小脳皮質結節は比較的にまれな病態で、その臨床像はまだ明らかではない。今回我々は、当院の TSC 患者を対象に小脳皮質結節の画像所見と経時的変化, 他の臨床像との関連について検討した。2001~2014 年の間に UCLA を受診した TSC 患者 75 名(0.2-26.4 歳; 平均年齢 7.4 歳; 女性 43 名, 男性 32 名)を対象に小脳皮質結節の有無を確認した結果、25 名の患者に 28 個の小脳皮質結節が認められた。さらに患者 22 名, 25 個の皮質結節でフォローアップ撮影が施行されていた。

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

も作成した。異常血管の有無は、小脳皮質結節に隣接する拡張した flow void の有無にて判断した。

TSC 患者の臨床像との関連について調べるため、全 TSC 症例を対象に SEGA、内部変性を来した大脳皮質結節の有無も確認し、またカルテから IS、ASD の有無を確認した。画像および臨床情報の解析は 2 名の検者の合議にて行われた。

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

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

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

小脳皮質結節の有無と他の臨床像との間に相関は認めなかった。経時的変化の有無と結節の画像所見については、造影増強効果の有無と間に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。また主な発生部位であった小脳半球外側域は、fMRI を用いた報告で高次機能との関連が報告されており、ASD やてん

かんとは別に高次機能に影響を与えている可能性もあり得る。結節の経時的変化と造影増強効果との相関は、結節の活動性を反映している可能性がある。また経時的変化の有無と SEGA との間に相関を認めたことから、結節の経時的変化に SEGA 発生の主要経路である哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)経路の関与が示唆される。

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

今回の結果は original article として *Neuroradiology* に投稿中である。

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

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

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

Functional MR Imaging of the Brain Software
Library toolbox Version 5.0

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

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

またてんかんの臨床像(発症年齢,発症時の頻度,持続時間,全般性てんかんや意識障害の有無,乳幼児ス

パズムの有無,status epilepticusの有無)を共変量として解析に加え,左右差との関連の有無について調べた。

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

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

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

本研究はoriginal articleとしてAmerican journal of neuroradiology(AJNR)に投稿予定である。

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

皮質結節は結節性硬化症(TSC)患者に一般的にみられる中枢神経病変のひとつである。しばしば両側大脳半球に多発し,その一部が難治性てんかんの原因となる。その場合はてんかんの原因となる皮質結節を外科的に切除する必要があるが,責任病変を同定すること

はしばしば困難で、侵襲的な検査が必要となることや、そもそも手術そのものが非適応となることも多い。

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

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

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

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

標準偏差値はサンプルデータの散布度を示す代表的な指標だが, 各ピクセルの位置情報は含まれないため, 空間的不均一の評価をすることは出来ない。よって, T1 強調像, T2 強調像, FLAIR を用い, 以下に示す 5 段階評価にて皮質結節内部の空間的不均一を定性的に評

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

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

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

ROC 解析では, 空間的不均一評価がてんかん原性の予測において最も高い AUC 値を示し (AUC: 0.75), その有用性が示された。最大 ADC 値 (AUC: 0.72), ADC 標準偏差値 (AUC: 0.72) がこれに続いた。

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

てんかんは結節性硬化症患者の約 90% に発症し、さらにその約 30% が難治性である。難治性てんかんに対する外科的治療の予後は、術前のでんかん領域評価に大きく左右される。今後はさらに多くの患者群をもとに、病理組織像との比較、定量評価による空間的不均一の評価を行い、てんかん原性予測の精度を向上させていく必要がある。

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

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

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

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

TI や FDG-PET が示す情報は、それぞれ顕微鏡的構造や代謝など生物学的な一面に過ぎない。てんかん原性

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

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

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

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

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

それぞれに対応する感度，特異度を計算した。訓練データでのモデル作成時に L2 正則化を行い，モデルの overfitting を回避した。

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

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

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

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

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

【核医学部門】

1. FDG および FAZA-PET による治療前悪性腫瘍の糖代謝活性や低酸素状態の評価と，低酸素状態に関連する

遺伝子群の発現状態，および治療効果との関連性についての検討(千葉至，小川和彦，村山貞之)

fluorodeoxy glucose (FDG) はグルコースと同様に膜蛋白質の GLUT-1 を介して細胞内に取り込まれる一般的な PET 検査薬である。悪性腫瘍では増殖能が亢進しているために正常細胞よりも 3~8 倍の FDG 取込みがみられるが，さらに低酸素状態では，悪性腫瘍組織のエネルギー代謝が嫌気性解糖に傾きグルコース代謝が亢進するため，細胞膜への GLUT 発現が過剰になり FDG の集積増加が促進されるといわれている。

一方，FAZA (1-(5-[¹⁸F]Fluoro-5-deoxy- α -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazol, [¹⁸F] FAZA) は，低酸素腫瘍診断薬剤として近年開発された PET 検査薬で，直接悪性腫瘍内の低酸素組織を描出することができる。これまでの研究は基礎的なものが多く，食道癌や頭頸部癌における，腫瘍糖代謝や腫瘍低酸素の PET 画像および免疫染色による評価と CCRT 後の治療効果との関連性については現在まで報告がない。したがって，これらの関連性を明らかにすることで，CCRT の治療効果を予測できる治療前検査としてこれらの PET 検査や免疫染色検査が活用できるかどうかを示唆され，また CCRT を含めた様々ながん治療法の中から最適な選択が可能となることが期待される。

2. FDG-PET による脳検査の基盤構築(千葉至，岡田真広，村山貞之)

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

これまでに認知症診断に関して，神経学的/神経心理学的評価，MRI などの形態画像，PET などの機能画像，髄液中のアミロイド蛋白や τ タンパクの検出などが有用であることがわかっており，特に非侵襲的な PET 画像診断に特に期待がもたれている。PET を用いた脳核

医学の統計学的画像解析の進歩により高次脳機能を解剖学的に理解することが可能になり、脳疾患における重要な検査法として PET が位置づけられるようになった(例えば認知症患者のうち約 50-60%を占めると言われる Alzheimer 病(AD)では、典型的には後部帯状回と頭頂側頭葉皮質、そして進行期には前頭葉の糖代謝の低下が認められるとされる)。ただしこういった解剖学的な解析を PET のような機能画像検査で行うには、Normal database の作成による診断基盤の構築が必要である。

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

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

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

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

近年 Alzheimer 病の診断補助ツールとして早期アルツハイマー型認知症診断支援システム(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease, VSRAD)や easy Z-score Imaging System(eZIS)

の有用性が報告されている。しかしこれらのツールから得られる情報は Alzheimer 病のみに限定されている訳ではなく、鑑別が必要な他の脳変性性疾患の診断を補助する可能性がある。またこれらのツールは客観性、再現性に優れる事から、予後や治療効果判定の追跡に有用である可能性がある。そこで Alzheimer 病以外の脳変性性疾患において VSRAD および eZIS がどの程度診断/診療に寄与するかを検討する。

5. 沖縄県内の PET 検査における施設間 SUV 補正(千葉至)

現在、日本のがん診療では 18F-FDG(fluorodeoxy glucose)と呼ばれるグルコース(=糖)と同様に細胞内に取り込まれる PET 薬剤が、保険適用として使用されている。がん細胞では増殖能が亢進しているために、正常細胞よりも 3~8 倍のグルコースを取り込むとされており、FDG-PET/CT 検査ではこの FDG 取り込みの差を利用して悪性腫瘍を検出している。がん診療では、その原発巣、リンパ節転移、遠隔転移の有無や程度の評価が治療手段の決定において重要であるが、従来の CT や MRI などの形態画像だけでの評価には限界があった。そこで近年登場したこの PET 検査などの機能画像により、がんの糖代謝などを評価することで、がんの診断精度や治療精度が向上してきている。

このようにがん診療には欠かせない FDG-PET/CT 検査だが、装置間や施設間、撮像パラメーターなどにより SUV(Standardized Uptake Value, PET 検査にて薬剤の集積程度を示す指標)値に差が認められ、他の施設の PET/CT 検査との比較は容易ではないといった欠点がある。PET 検査は、装置や運営経費などが高額であるため、沖縄県内では 3 つの施設に設置されているのみである。したがってこの 3 ヶ所がお互いの PET/CT 装置に対して SUV の補正を行うことが出来れば、異なる施設間での SUV を比較することが可能となり、県内の全てのがん患者にとって有益と考えられる。こういった 1 県内の全ての PET 施設が共通の SUV で検査可能となれば、本邦初の自治体になると考えられる。

【放射線腫瘍学部門】

1. 放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究(戸板孝文, 有賀拓郎, 平安名常一, 前本均, 草田武朗, 垣花泰政, 臨床研究支援センター)

JCOG 放射線治療グループ参加施設として放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究に参与している。JCOG0701, 0906 に引き続き, JCOG1408 試験(臨床病期 IA 期非小細胞肺癌もしくは臨床的に原発性肺癌と診断された 3cm 以下の孤立性肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療線量増加ランダム化比較試験)に参加中である。

JCOG 放射線治療委員会委員として, JCOG 臨床試験における放射線治療プロトコルの立案, QA/QC に参与している。JCOG1402: 子宮頸癌に対する強度変調放射線治療(Intensity modulated radiotherapy: IMRT)を用いた術後同時化学放射線療法(強度変調放射線治療)の臨床試験の研究代表者として, 医学物理的品質保証(quality assurance: QA)プログラムの標準化作業とともに準備を進めている。

JCOG 婦人科腫瘍グループにおいても子宮頸がんプロトコル委員会委員として, 新規プロトコルの策定に参与している。現在 JCOG 婦人科腫瘍グループの中で早期子宮頸癌に対する縮小手術の有効性に関する臨床試験(JCOG1101)における放射線治療事務局を担当している。

以上の研究を通じて, 放射線治療法の標準化・均てん化に貢献し, 集学的治療における標準治療の確立に寄与する。

2. 婦人科腫瘍における放射線治療を含む標準的治療法確立に向けた多施設共同研究(戸板孝文, 有賀拓郎, 平安名常一, 前本均, 草田武朗, 垣花泰政, 産科婦人科学講座, 臨床研究支援センター)

婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(Japan Gynecologic Oncology Group: JGOG)の多施設共同臨床試験に参与している。JGOG は, 全国の婦人科腫瘍医, 腫瘍内科医, 放射線腫瘍医から構成された婦人科悪性腫瘍の臨床研究グループである。JGOG 放射線治療委員会委員長として, 各種治験/臨床試験における放射線治療の QA/QC を実施・統括している。

3. 質の高い放射線治療の普及と均てん化のための基盤研究(戸板孝文, 垣花泰政)

放射線治療は癌治療の 3 本柱の一つであり, 近年では三次元放射線治療, 定位放射線治療, 強度変調放射線治療といった高度先端化が進み治療成績の向上ならびに有害事象の軽減が期待されている。一方で全国的な安全性管理・精度管理体制の確立は必ずしも十分ではなく, 高精度放射線治療においては精度管理項目の飛躍的な増加もあり, これらの精度管理項目が確実に実行できる放射線治療体制の構築が重要である。また, がん診療連携拠点病院における子宮頸癌に対する小線源治療, 頭部および体幹部定位放射線治療や強度変調放射線治療などの高精度放射線治療の実施率は必ずしも高くなく, 有効性が証明されている放射線照射法が全国均一に提供できていないのが現状である。本研究班は質の高い放射線治療を実施するために初歩的な放射線治療施設から高精度放射線治療施設までの精度管理の向上を図り, 放射線治療安全管理体制を確立することを目的とする。さらに, 高精度放射線治療未施行施設においてはその安全な導入に向けて精度管理面および臨床面から実施体制の確立支援をし, 均てん化を目指すことを目的とする。放射線治療に特化したがん診療拠点病院への施設支援訪問を継続し, 施設訪問の様式を確立する。研究方法として, 1)放射線治療に特化したがん診療拠点病院への施設支援訪問を継続し, 施設訪問の様式を確立する, 2)小線源治療の品質管理体制を構築する, 3)放射線治療関連インシデント・アクシデントレポートシステムを作成する, 4)放射線安全講習会を開催する, 5)がん診療連携拠点病院における高精度放射線治療の実態を把握する, 6)高とい多精度放射線治療の安全な導入と普及にむけての医学物理士, 放射線治療品質管理士, 診療放射線技師, 医師を対象とした講習会を開催する。

特に, 放射線部門のインシデント報告についてインシデント要因, インシデントの傾向及びインシデント対策の有効性等の統計的検討を行い, 今後の業務改善やインシデント低減に役立てる。多施設でのインシデントレポートネットワークシステムの開発にも参画する予定である。

4. がん診療科データベース と Japanese National Cancer Database (JNCDB) の運用と他がん登録との連携 (戸板孝文, 有賀拓郎)

厚労省科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業(がん政策研究事業): 手島班に分担研究者として参加している。本研究は、臨床治療面を重視した全国がん診療評価システム(有効性・安全性)の構築と運用, 診療科 DB 整備, 臓器別・院内・地域がん登録との情報共有, 電子カルテ・院内情報システムへの装填等を目的とする。これまでに、臓器別がん登録との情報共有, 放射線治療基本 DB の開発(学会 HP に公開), IHE-JRO との連携, IMPAC 社との共同開発, JNCDB の試験運用, を行なった。今後の課題は、学会事業としての JNCDB の本格運用, 治療 RIS への装填開発, 臓器別・院内がん登録との連携発展である。

5. 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(医療基盤活用型クラスター形成支援事業)

放射線治療はがんの集学的治療における標準治療として重要な位置づけとされる(米国ガイドラインNCCN, NCI-PDQ ガイドライン等)。近年の急速な放射線治療装置及び周辺機器(治療計画コンピュータ等)の進歩により、正常臓器の被曝を最小にとどめ、ターゲットに高線量を投与しうる様々な「高精度放射線治療」が開発され実用化されている。本事業では沖縄県内の既存の放射線治療施設設備を活用した高精度放射線治療の開発推進と人材育成を行い、沖縄県において重粒子線治療を含めた高精度放射線治療が適応患者に適切かつ安定して実施される基盤の構築を進める。強度変調放射線治療(IMRT)・定位放射線治療(SRT)・画像誘導放射線治療(IGRT)等の高精度治療の新規治療開発, 高精度放射線治療の安定供給(均てん化)に向けたプログラム策定と実施, 専門スタッフの教育(九州がんプロ養成基盤推進プログラムと連携)を通じた沖縄県に多いがん(頭頸部がん, 子宮頸がん, 肺がん)の手術・化学療法と組み合わせた集学的治療体制を構築する。更に MRI や PET-CT 等の画像診断技術(琉球大学に既存の施設活用)

の放射線治療を中心とした集学的治療における有効利用に関する研究, 新規高精度放射線治療技術の開発研究, 多施設臨床試験の実施を進める。更に、医療関係者や市民に対するセミナー, 講演会, カンファレンスを積極的に行い、重粒子線治療を含めた高精度放射線治療の啓発活動を行い、沖縄県のがん治療における放射線治療適用の拡大をはかる。

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, 戸板孝文, 前本均)

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。昨年度から引き続き治療装置に設置されている cone beam CT(CBCT)を用いたリスク臓器, 子宮頸部, 体部の移動に伴うマージン(internal margin; IM) 算出のためのデータ収集を行い、解析を行った。現在欧州放射線腫瘍学会への発表を予定している。

7. 中高悪性度の前立腺癌におけるホルモン療法併用放射線治療(有賀拓郎)

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

8. 前立腺癌小線源治療の治療成績解析(有賀拓郎)

当院では泌尿器科と協力して 2009 年より前立腺癌に対して小線源治療を施行している。すでに 130 例を超える治療を終了しており、来年度に癌治療学会で治療成績を発表予定である。

9. T4 食道症例における当院の治療成績解析(有賀拓郎)

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

10. 早期肺癌に対する体幹部定位照射の治療成績解析 (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。治療成績と有害事象に関して解析を行い、関連学会に発表および論文執筆を予定している。平成 27 年度に第 119 回沖縄県医師会にて発表を行った。

11. 直腸癌術前/直腸癌再発症例に対する IMRT の有効性と安全性の検討 (有賀拓郎)

照射野形状の大きな IMRT も安定して供給可能になったことより、直腸癌に対して IMRT を導入している。その安全性と有効性に関して、解析を行っている。平成 27 年度に第 120 回沖縄県医師会にて発表を行った。

12. CT 画像におけるメタルアーチファクト低減 (垣花泰政, 金城優志, 戸板孝文, 平安名常一, 有賀拓郎, 前本均)

高線量率 Ir-192 線源を用いた腔内照射のアプリケーション材質は金属製がほとんどだった。現在では、CT 画像を用いた治療計画が一般的になっている。金属アプリケーションを利用した CT 画像は金属特有のアーチファクト(金属アーチファクト)の存在がある。金属アーチファクトにより CT 画質が低下し、アプリケーション自身の同定や臓器輪郭入力で支障となる。近年は、MR 撮像にも対応した非金属(カーボン製, CT/MR)アプリケーションも製品化されており、CT 画像でも金属アプリケーション使用時の様なアーチファクトは発生しない。このため、金属アプリケーションは敬遠される場合が多いが、非金属アプリケーションの普及は比較的最近であり、金属アプリケーションを利用している施設も多いと考え

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

13. 放射線部門におけるインシデントの統計的検討 (垣花泰政, 戸板孝文, 平安名常一, 村山貞之)

放射線部門に限らず医療分野全般においてインシデントは不可避の事象である。インシデント低減及び未然防止の対策は各部門・部署毎に検討されているが、対策の有効性や過去のインシデントの検討についてはほぼ皆無の状況である。

本研究では、放射線部門のインシデント報告についてインシデント要因、インシデントの傾向及びインシデント対策の有効性等の統計的検討を行い、今後の業務改善やインシデント低減に役立てる。

インシデント概要については、投稿・受理されており出版予定である。今後は、より詳細な解析を検討している。

14. IMRT 検証結果の解析 (垣花泰政, 金城優志)

IMRT において検証は必須であり、IMRT を実施している施設では、患者毎の治療条件下での検証を行うのが一般的である。琉球大学附属病院では 2012 年から IMRT を開始し、現在までに 200 名程度の実績がある。当施設でも IMRT 開始当初から、患者毎の検証を行っている。本研究では、これまでの検証結果を解析することで当施設の傾向を把握し、当施設での測定誤差の許容レベルや介入レベルを検討する。また、今後の検証作業の効率化や検証作業内容も検討する。

今後、IMRT 対象患者数は増加が予想されるので、検証作業の効率化は重要である。

15. Radiochromic フィルム線量測定におけるスキャン方向特性の検討 (垣花泰政, 金城優志)

Radiochromic フィルムは放射線線量測定に広く利用されており、特に IMRT における線量分布評価(γ 解析)

には標準的な測定器となっている。Radiochromic フィルムの特長として高分解能, 低エネルギー依存性, 取扱いの容易さがあげられるが, 欠点の一つに偏光性がある。この偏光性はフィルム濃度測定時にスキャン方向依存性として影響する。フィルムスキャン方向には Landscape と portrait の 2 方向があるが, Landscape 推奨と portrait 推奨の報告があり, あいまいな状況であり, 両者について詳細に検討した報告も見られない。

本研究では, Landscape と portrait の 2 方向での定量的な線量分布の比較をおこない, 最適なスキャン方向を見出す。

成果の一部については, 学会発表済みであり, 現在, 臨床データ取得及び投稿中である。

16. 日本放射線腫瘍学研究機構 (Japanese Radiation Oncology Study Group: JROSG)

婦人科腫瘍委員会, 緩和医療委員会の委員として (戸板, 平安名), 観察研究や臨床試験の立案と実施にあたっている。JROSG12-2 (日本人の頭頸部癌患者における Cetuximab を含む治療の観察研究) に症例を登録中である。その他, 出血コントロール不良の進行胃癌に対する緩和照射のプロトコール作成と臨床試験立案進行中である。

17. 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の検討 (平安名常一, 戸板孝文, 安座間喜明, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政, 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根治的放射線治療を行っている。この治療法が確立すれば, 患者は QOL を損なう事なく生活する事が可能となる。治療開始から 2 年が経過し, その初期治療成績・有害事象の評価を第 45 回日本 IVR 学会総会 (平成 28 年) にて

発表した。今後も症例の蓄積を行い, 論文化する予定である。

18. 多発性転移性骨腫瘍に対する Sr-89 投与と外照射同時併用療法の治療成績解析 (平安名常一, 戸板孝文, 有賀拓郎, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政, 千葉至, 飯田行, 村山貞之)

我が国では, 近年, 骨転移に対する内照射療法として Sr-89 の使用が認可されたが, その適正使用方法がまだ十分に確立されていない。一般に脊髄圧迫や病的骨折の危険性が高い緊急治療が必要な病巣には放射線外照射が適応となり, Sr-89 の内照射療法は適応とはならない。しかし, 外照射と内照射を同時に併用する事で, 緊急治療を行いつつ, 他の骨転移による癌性疼痛の緩和が得られる可能性がある。我々は緊急治療が必要な骨転移病巣を含む多発性骨転移患者に対し, Sr-89 投与と同時に外照射を行い, その安全性と有効性を検討している。同内容の論文が Annals of Nuclear Medicine (2015 年) に掲載され, TOPICS from ANM として同論文の和訳が臨床核医学 (2016 年) に掲載された。

19. 進行・再発癌に対する緩和治療法の検討 (平安名常一, 戸板孝文, 安座間喜明, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政, 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 (原発を問わず) 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。治療開始から 2 年が過ぎ, 頭頸部癌の再発症例に対する初期治療成績・有害事象の評価を第 74 回日本医学放射線学会総会 (平成 27 年) にて発表

した。今後は更に症例を蓄積し、論文化する予定である。

20. 再発骨転移に対する緩和治療の検討(平安名常一, 安座間喜明, 伊良波裕子, 戸板孝文, 有賀拓郎, 橋本成司, 前本均, 村山貞之)

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

21. 再発子宮頸癌に対する緩和治療法の検討(平安名常一, 戸板孝文, 安座間喜明, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 橋本成司, 前本均, 村山貞之)

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

B. 研究業績

原著

OI15001: Yamashiro T, Miyara T, Honda O, Tomiyama N, Ohno Y, Noma S, Murayama S. Iterative (A)

る。治療を開始し2年が経過し、その初期治療成績・有害事象の評価を第51回日本医学放射線学会秋季臨床大会にて報告した。今後も症例を蓄積し、論文化する予定である。

22. JIVROSG-1107 (RESAIC-II) 化学療法抵抗性局所進行・再発乳がんに対するエピルピシン・5-FU 併用動注化学療法による緩和的局所治療 第II相試験(平安名常一, 安座間喜明, 伊良波裕子, 村山貞之)

全身化学療法抵抗性の局所進行・再発乳がんに対する治療は困難を極めており、その緩和的局所治療としての他施設共同研究に参加している。平成25年に参加したが、当院を含めた施設も症例数の蓄積に苦戦している状況である。引き続き、症例登録を待ちたい。

23. JIVROSG-1302 肝細胞がんに対する選択的エピルピシン含浸ビーズの肝動脈化学塞栓療法と選択的エピルピシン/リピオドール/ゼラチン塞栓剤の肝動脈化学塞栓療法の局所治癒割合に関するランダム化比較試験(平安名常一, 安座間喜明, 伊良波裕子, 村山貞之)

肝細胞癌に対する治療は多岐にわたるものの、その中でもTACEは確立化しつつある。しかし、塞栓物質の違いによる治療成績は研究されておらず、その他施設共同研究が平成28年より開始された。我々もその共同研究に参加している。

24. JIVROSG-1106 有痛性骨腫瘍に対する球状塞栓物質を用いた動脈塞栓療法についての第II相試験(平安名常一, 安座間喜明, 伊良波裕子, 村山貞之)

多発骨転移に対する治療の他施設共同研究が本年度内に開始される予定であり、我々もその共同研究に参加予定である。

- reconstruction for quantitative computed tomography analysis of emphysema: consistent results using different tube currents. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10: 321-7, 2015.
- OI15002: Okada M, Murakami T, Yada N, Numata K, Onoda M, Hyodo T, Inoue T, Ishii K, Kudo M. Comparison between T1 relaxation time of Gd-E0B-DTPA enhanced MRI and liver stiffness measurement of US elastography in the evaluation of cirrhotic liver. *J Magn Reson Imaging* 41: 329-338, 2015. (A)
- OI15003: Heianna J, Toita T, Endo W, Kasuya G, Ariga T, Hashimoto S, Maemoto H, Terui K, Miura N, Togashi A, Miyauchi T, Murayama S. Concurrent use of strontium-89 with external beam radiotherapy for multiple bone metastases: early experience. *Ann Nucl Med* 29: 848-53, 2015. (A)
- OI15004: Yamashiro T, Tsubakimoto M, Nagatani Y, Moriya H, Sakuma K, Tsukagoshi S, Inokawa H, Kimoto T, Teramoto R, Murayama S. Automated continuous quantitative measurement of proximal airways on dynamic ventilation CT: initial experience using an ex vivo porcine lung phantom. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 25: 2045-54, 2015. (A)
- OI15005: Ariga T, Toita T, Kato S, Kazumoto T, Kubozono M, Tokumaru S, Eto H, Nishimura T, Niibe Y, Nakata K, Kaneyasu Y, Nonoshita T, Uno T, Ohno T, Iwata H, Harima Y, Wada H, Yoshida K, Gomi H, Numasaki H, Teshima T, Yamada S, Nakano T. Treatment outcomes of patients with FIGO Stage I/II uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy: a multi-institutional retrospective research study. *J Radiat Res* 56: 841-8, 2015. (A)
- OI15006: Yogi A, Miyara T, Ogawa K, Iraha S, Matori S, Haranaga S, Murayama S. Pulmonary metastases from angiosarcoma: a spectrum of CT findings. *Acta Radiol* 57: 41-6, 2016. 2015 Feb 22. pii: 028418511551789. (A)
- OI15007: Morita Y, Nozaki T, Starkey J, Okajima Y, Ohde Y, Matsusako M, Yoshioka H, Saida Y, Kurihara Y. Radiology of Fractures in Intoxicated Emergency Department Patients: Locations, Mechanisms, Presentation, and Initial Interpretation Accuracy. *Medicine (Baltimore)* 94: e980, 2015. (A)
- OI15008: Nagatani Y, Takahashi M, Murata K, Ikeda M, Yamashiro T, Miyara T, Koyama H, Koyama M, Sato Y, Moriya H, Noma S, Tomiyama N, Ohno Y, Murayama S; investigators of ACTIve study group. Lung nodule detection performance in five observers on computed tomography (CT) with adaptive iterative dose reduction using three-dimensional processing (AIDR 3D) in a Japanese multicenter study: Comparison between ultra-low-dose CT and low-dose CT by receiver-operating characteristic analysis. *Eur J Radiol* 84: 1401-12, 2015. (A)
- OI15009: Shiroma A, Nishimura M, Nagamine H, Miyagi T, Hokama Y, Watanabe T, Murayama S, Tsutsui M, Tominaga D, Ishiuchi S. Cerebellar Contribution to Pattern Separation of Human Hippocampal Memory Circuits. *Cerebellum*. 2015 Oct 6. [Epub

ahead of print]

- OI15010: Matsuoka S, Yamashiro T, Matsushita S, Fujikawa A, Kotoku A, Yagihashi K, Kurihara Y, Nakajima Y. Morphological disease progression of combined pulmonary fibrosis and emphysema: comparison with emphysema alone and pulmonary fibrosis alone. *J Comput Assist Tomogr* 39: 153-9, 2015. (A)
- OI15011: Matsuoka S, Yamashiro T, Matsushita S, Kotoku A, Fujikawa A, Yagihashi K, Nakajima Y. Quantitative CT evaluation in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlation with pulmonary function. *Acad Radiol* 22: 626-31, 2015. (A)
- OI15012: Tomita H, Yamashiro T, Matsuoka S, Matsushita S, Fujikawa A, Kurihara Y, Nakajima Y. Changes in cross-sectional area and transverse diameter of the heart on inspiratory and expiratory chest CT: correlation with changes in lung size and influence on cardiothoracic ratio measurement. *PLoS One* 10: e0131902, 2015. (A)
- OI15013: Sakamoto S, Matsushita S, Kotoku A, Tomita H, Saito Y, Saruya S, Matsuoka S, Yamashiro T, Fujikawa A, Yagihashi K, Nakajima Y. Optimal minimum number of CT slices required to measure cross sectional areas of small pulmonary vessels. *Open Journal of Medical Imaging* 5: 71-77, 2015. (A)
- OI15014: Saito Y, Matsuoka S, Yamashiro T, Matsushita S, Kotoku A, Yagihashi K, Tomita H, Sakamoto S, Saruya S, Nakajima Y. Quantitative assessment of air trapping using inspiratory and expiratory low-dose computed tomography. *Open Journal of Medical Imaging* 5: 199-203, 2015. (A)
- OI15015: Usuba A, Yamashiro T, Handa H, Matsuoka S, Yamano Y, Mineshita M, Miyazawa T. Quantitative computed tomography measurement of tracheal cross-sectional areas in relapsing polychondritis: correlations with spirometric values. *Respiration* D342015: 90: 468-473, 2015. (A)
- OI15016: Onoda M, Hyodo T, Murakami T, Okada M, Uto T, Hori M, Miyati T. Optimizing signal intensity correction during evaluation of hepatic parenchymal enhancement on gadoxetate disodium-enhanced MRI: Comparison of three methods. *Eur J Radiol* 84: 339-345, 2015. (A)
- OI15017: Numata K, Morimoto M, Takizawa K, Kondo M, Nozaki A, Moriya S, Ishii T, Oshima T, Fukuda H, Okada M, Takebayashi S, Maeda S, Tanaka K. Use of vessel patterns on contrast-enhanced ultrasonography using a perflubutane-based contrast agent for the differential diagnosis of regenerative nodules from early hepatocellular carcinoma or high-grade dysplastic nodules in patients with chronic liver disease. *Abd Imaging* 40: 2372-2383, 2015. (A)
- OI15018: Ohno T, Toita T, Tsujino K, Uchida N, Hatano K, Nishimura T, Ishikura S. A questionnaire-based survey on 3D image-guided brachytherapy for cervical cancer in Japan: advances and obstacles. *J Radiat Res* 56: 897-903, 2015. (A)
- OI15019: Murakami N, Okamoto H, Isohashi F, Murofushi K, Ohno T, Yoshida D, Saito M, Inaba (A)

- K, Ito Y, Toita T, Itami J. A surveillance study of intensity-modulated radiation therapy for postoperative cervical cancer in Japan. *J Radiat Res* 56: 735-41, 2015.
- OI15020: Kunieda F, Kasamatsu T, Arimoto T, Onda T, Toita T, Shibata T, Fukuda H, Kamura T; Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Non-randomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with tumor diameter 2 cm or less FIGO Stage IB1 uterine cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1101). *Jpn J Clin Oncol* 45: 123-6, 2015. (A)
- OI15021: Nishio M, Matsumoto S, Tsubakimoto M, Nishii T, Koyama H, Ohno Y, Sugimura K. Paired inspiratory/expiratory volumetric CT and deformable image registration for quantitative and qualitative evaluation of airflow limitation in smokers with or without COPD. *Acad Radiol* 22: 330-6, 2015. (A)
- OI15022: Yogi A, Hirata Y, Karavaeva E, Harris RJ, Wu JY, Yudovin SL, Linetsky M, Mathern GW, Ellingson BM, Salamon N. DTI of tuber and perituberal tissue can predict epileptogenicity in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 85: 2011-5, 2015. (A)
- OI15023: Ellingson BM, Hirata Y, Yogi A, Karavaeva E, Leu K, Woodworth DC, Harris RJ, Enzmann DR, Wu JY, Mathern GW, Salamon N. Topographical Distribution of Epileptogenic Tubers in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 31: 636-45, 2016. (A)
- OI15024: Miyazawa R, Morita Y, Okajima Y, Matsusako M, Kurihara Y. Marathon-induced pulmonary edema of a patient with transient dyspnea. *Jpn J Radiol* 33: 675-77, 2016. (A)
- OI15025: Ohno Y, Nishio M, Koyama H, Seki S, Tsubakimoto M, Fujisawa Y, Yoshikawa T, Matsumoto S, Sugimura K. Solitary Pulmonary Nodules: Comparison of Dynamic First-Pass Contrast-enhanced Perfusion Area-Detector CT, Dynamic First-Pass Contrast-enhanced MR Imaging, and FDG PET/CT. *Radiology* 274: 563-75, 2015. (A)
- OD15001: 寒河江悟, 戸板孝文, 三上幹男, 岡本愛光, 万代昌紀, 落合和徳: 子宮頸がん臨床試験の最前線. GCIG 2014 Cervical Cancer Brainstorming Meeting in Melbourne の報告(1). *産婦人科の実際* 64: 549-554, 2015. (C)
- OD15002: 寒河江悟, 戸板孝文, 三上幹男, 岡本愛光, 万代昌紀, 落合和徳: 子宮頸がん臨床試験の最前線. GCIG 2014 Cervical Cancer Brainstorming Meeting in Melbourne の報告(2). *産婦人科の実際* 64: 705-711, 2015. (C)
- OD15003: 戸板孝文, 足立源樹, 伊良波史朗, 玉城稚奈, 平安名常一, 河島光彦, 垣花泰政, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 真鍋良彦, 橋本成司, 椎名秀樹, 前本均, 草田武朗, 岡田真広, 千葉至, 大城康二, 宜保昌樹, 村山貞之: 沖縄県における放射線治療の実態調査. *沖縄医学会雑誌* 54: 4-7, 2015. (C)

症例報告

- CI15001: Yamashiro T, Yonahara M, Yonaha A, Kinoshita R, Tsubakimoto M, Iraha R, Murayama S. Bilateral duplication of the abducens nerves: an incidental finding on

magnetic resonance imaging. Jpn J Radiol 33: 772-5, 2015.

- CI15002: Iraha R, Okada M, Kuniyoshi S, Arakaki S, Iraha T, Kinoshita R, Saio M, Yoshimi N, Iraha Y, Tanabe M, Numata K, Murayama S. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma: Vascular Penetration in the Tumor as a Characteristic Imaging Finding Case Report. J Liver 4: 184, 2015. (A)

総説

- RI15001: Yamashita Y, Murayama S, Okada M, Watanabe Y, Kataoka M, Kaji Y, Imamura K, Takehara Y, Hayashi H, Ohno K, Awai K, Hirai T, Kojima K, Sakai S, Matsunaga N, Murakami T, Yoshimitsu K, Gabata T, Matsuzaki K, Tohno E, Kawahara Y, Nakayama T, Monzawa S, Takahashi S. The essence of the Japan Radiological Society/Japanese College of Radiology Imaging Guideline. Jpn J Radiol. 2015 Dec 1. [Epub ahead of print] (C)
- RD15001: 大城 康二, 村山 貞之: 主たる胸部 CT 所見による鑑別診断-カテゴリー別に整理する - 孤立性結節 臨床画像 31: 1036-1050, 2015. (C)
- RD15002: 村山貞之, 宮良哲博, 宜保慎司: 急増する肺炎死亡とその対策 肺炎の診断 急性肺炎感染症の画像診断 気をつける画像所見を中心に. 臨牀と研究 92: 1508-1513, 2015. (C)
- RD15003: 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 橋本成司, 前本均, 平安名常一, 垣花泰政, 村山貞之: 子宮頸癌に対する化学放射線療法の現状と今後の展望. 癌と化学療法 42: 1156-1161, 2015. (C)
- RD15004: 戸板孝文, 粕谷吾朗, 有賀拓郎: 子宮頸がんに対する同時化学放射線療法の今後. ゲノム時代の婦人科がん診療を展望する がんの個性に応じた personalization への道. 臨床婦人科産科 69: 59-62, 2015. (C)
- RD15005: 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 橋本成司, 前本均, 平安名常一, 垣花泰政, 村山貞之: 腹部骨盤内臓器の有害事象 特に子宮癌術後照射について. 臨床放射線 60: 1225-1230, 2015. (C)
- RD15006: 平安名常一, 戸板孝文, 有賀拓郎, 橋本成司, 前本均, 村山貞之: 婦人科がん診療を支えるトータルマネジメント-各領域のエキスペートに聞く「多臓器転移への対策」骨転移. 臨床婦人科産科 69: 1185-91, 2015. (C)
- RD15007: 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: 画像で見る COPD. 画像診断 35: 389-399, 2015. (C)
- RD15008: 森谷浩史, 中川学, 佐久間光太郎, 村松駿, 林下幸生, 石田和史, 山城恒雄, 永谷幸裕, 山田徳和, 塚越伸介, 木本達也, 長田剛, 七戸金吾: 320 列面検出器 CT による呼吸動態撮影と tracking 技術の進歩. 映像情報 Medical 47: 70-78, 2015. (C)
- RD15009: 森谷浩史, 中川学, 佐久間光太郎, 山城恒雄, 永谷幸裕, 山田徳和, 塚越伸介, 木本達也, 長田剛, 七戸金吾: 呼吸器臨床に対する 320 列面検出器 CT の優位性. 呼吸 34: 1073-1082, 2015. (C)

国際学会発表

- PI15001: Yamashiro T, Moriya H, Sakuma K, Murayama S. Continuous quantitative measurements of proximal airway dimensions and lung density on

- dynamic-ventilation CT: a novel imaging approach for obstructive diseases using a 320-row detector CT scanner. International Conference of the American Thoracic Society. Denver, USA. 2015.
- PI15002: Yamashiro T, Moriya H, Sakuma K, Tsubakimoto M, Murayama S. Early-expiratory collapse of the central airways in non-COPD subjects: dynamic ventilatory CT analysis using a 320-row detector scanner. 7th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging. Edinburgh. 2015.
- PI15003: Tsuchiya N, Murayama S, Iwasawa T, Ogura T, Yamashiro T. The association between pulmonary hemodynamics measured by phase-contrast MRI and acute exacerbations of interstitial lung diseases. RSNA, Chicago, USA. 2015.
- PI15004: Iraha Y, Okada M, Iraha R, Azama K, Murayama S, Matayoshi T. CT and MR Imaging of Gynecological Emergencies: What Residents and Fellows Should Know. RSNA, Chicago, USA. 2015.
- PI15005: Iraha R, Okada M, Iraha Y, Morita Y, Toita T, Murayama S. PET-CT and MRI of Gynecological Tumors for Every Radiology Resident / Fellow: Imaging Techniques, Understanding image findings and Role in Management. RSNA, Chicago, USA. 2015.
- PI15006: Iraha T, Takara H, Higashiura W, Yasutani T, Okada M, Iraha R, Iraha Y, Azama K, Murayama S. Gastrointestinal (GI) Bleeding and Perforation: What Residents Should Understand in the Emergency Radiology. RSNA, Chicago, USA. 2015.
- PI15007: Azama K, Okada M, Iraha Y, Heianna J, Yamashiro K, Ganaha F, Murayama S. Transcatheter arterial embolization for type II endoleak after endovascular aortic repair. RSNA, Chicago, 2015.
- PI15008: Azama K, Okada M, Koga T, Iraha Y, Heianna J, Murayama S. Adrenal venous sampling in patients with primary aldosteronism; which is the best method for evaluating an indication for surgery?. RSNA, Chicago, 2015.
- PI15009: Tsubakimoto M, Iraha R, Kamiya H, Tsuchiya N, Yamashiro T, Murayama S. Bronchopleural fistulas: CT imaging features and frequency in patients with empyema-Can peripheral bronchopleural fistula demonstrated on CT be treated conservatively?. The 3rd Asian Congress of Thoracic Imaging, Taipei, 2015.
- PI15010: Gibo S, Murayama S, Tsubakimoto M, Yamashiro T. Algorithmic diagnostic approach of widespread ground glass opacity by lobular level revisited. Asian Congress of Thoracic Imagin. Taipei, Taiwan. 2015.
- PI15011: Tsubakimoto M, Yamashiro T, Okada M, Murayama S. Two Cases of Melanotic Schwannoma of the Lumbar Spine. The 42nd Annual Meeting of International Skeletal Society, Maui, USA. 2015.
- PI15012: Ariga T, Toita T, Kasuya G, Heianna J, Hashimoto S, Shiina H, Maemoto H, Kusada T, Kakinohana Y, Murayama S. Whole pelvic radiotherapy for intermediate and high risk prostate cancer patients; single institutional prospective experiences. 15th International Congress of Radiation Research. Kyoto, Japan. 2015.

- PI15013: Yogi A, Woodworth D, Hirata Y, Wu JY, Neuberger I, Pan P, Mathern GW, Michael Linetsky, Salamon N. Can tract-basis spatial statistics (TBSS) detect the white matter change due to epilepsy in tuberous sclerosis patients?: Preliminary results. 53th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology. Chicago, USA. 2015.
- PI15014: Yogi A, Hirata Y, Wu JY, Neuberger I, Pan P, Mathern GW, Salamon N. MRI characterization of cerebellar tubers in tuberous sclerosis complex: longitudinal follow up and associations with clinical manifestations. 53th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology. Chicago, USA. 2015.
- PI15015: Toita T. Clinical studies of radiotherapy for cervical cancer in Japan. Invited lecture. Seoul, Korea. 2015.
- PI15016: Toita T. Chemoradiotherapy for uterine cervical cancer. Radiation Oncology Update: Chemoradiotherapy. The 15th International Congress of Radiation Research. Kyoto. 2015.
- PI15017: Toita T, Murakami N, Isohashi F, Okamoto H, Hasumi Y, Kasamatsu T. Current status of IMRT for cervical cancer. Symposium 5- Radiation Oncology, The 4th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology. Seoul, Korea. 2015.
- PI15018: Toita T, Tamaki N, Murayama S. Future plans for carbon ion radiotherapy in Okinawa. HIMAC International Symposium 2015. Tokyo. 2015.
- PI15019: Toita T. Roles and perspectives of photon beam radiotherapy (RT) in the next era of particle RT: the personal opinions of a radiation oncologist in Okinawa. OIST mini symposium "New Medical Imaging and Advanced Cancer Therapy (BNCT) Instrumentation". Okinawa. 2015.
- PI15020: Kakinohana Y, Heianna J, Toita T, Heianna J, Murayama S. Retrospective analysis of incident reports at a radiology department: Feedback from incident reporting system. 57th Annual Meeting & Exhibition. Anaheim, USA. 2015.

国内学会発表

- PD15001: 土屋奈々絵, 村山貞之, 大野良治, 中野恭幸, 山城恒雄, 伊良波倫, 宜保慎司: 胸部CTによる溺水の重症度評価. 第74回日本医学放射線学会総会. 横浜, 2015.
- PD15002: Iraha Y, Okada M, Azama K, Iida G, Chiba I, Murayama S. Value of PET-CT for Gynecological Tumor in Addition to MRI. 第74回日本医学放射線学会総会. 横浜, 2015.
- PD15003: Kasuya G, Toita T, Nagai Y, Ariga T, Hashimoto S, Heianna J, Murayama S. The efficacy and safety of estrogen drug administration during definitive radiotherapy for postmenopausal patients with uterine cervical cancer. 第74回日本医学放射線学会総会. 横浜, 2015.
- PD15004: Heianna J, Toita T, Azama K, Iraha Y, Hashimoto S, Ariga T, Kasuya G, Murayama S. Advanced or recurrent chemoresistant head and neck cancer responding to aggressive palliative treatment. 第74回日本医学放射線学会総会. 横浜, 2015.

- PD15005: 安座間喜明, 伊良波裕子, 平安名常一, 木下亮, 伊良波朝敬, 牧野航, 喜屋武かほり, 我那覇文清, 村山貞之: 脾腎シャントに対する B-RT0 により著明な改善が得られた肝性脳症および門脈肺高血圧症の 1 例. 第 51 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 岩手, 2015.
- PD15006: 千葉至, 飯田行, 東江ゆりか, 城間勇生, 岡田真広, 平安名常一, 村山貞之: 右心室優位に FDG 集積を呈した心サルコイドーシスの 1 例. 第 51 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 岩手, 2015.
- PD15007: 伊良波朝敬, 平安名常一, 山城恒雄, 安座間喜明, 木下亮, 伊良波裕子, 椿本真穂, 村山貞之: 左肺動脈無形成に合併した主要体肺側副動脈に動脈瘤を形成した 1 成人例. 第 29 回胸部放射線研究会. 第 51 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 岩手, 2015.
- PD15008: 城間勇生, 伊良波朝敬, 伊良波倫, 椿本真穂, 山城恒雄, 伊良波裕子, 村山貞之: 頭蓋内にゴム腫を認めた神経梅毒の 1 症例. 第 51 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 岩手, 2015.
- PD15009: 平安名常一, 安座間喜明, 伊良波裕子, 木下亮, 伊良波朝敬, 橋本成司, 有賀拓郎, 前本均, 戸板孝文, 村山貞之: 進行・再発子宮頸癌の骨盤内・外病変に対する動注化学塞栓術の検討. 第 51 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 2015.
- PD15010: 木下亮, 伊良波倫, 椿本真穂, 山城恒雄, 岡田真広, 村山貞之: 肝原発類上皮血管内皮腫の一例. 第 180 回日本医学放射線学会九州地方会. 福岡, 2015.
- PD15011: 山城啓太, 安座間喜明, 平安名常一, 伊良波裕子, 戸板孝文, 當山昌那, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男, 村山貞之: 選択的動注化学放射線療法により完全寛解しえた Rouviere リンパ節転移を伴った上顎洞の一例. 第 180 回日本医学放射線学会九州地方会. 福岡, 2015.
- PD15012: 木下亮, 安座間喜明, 伊良波裕子, 村山貞之: 60 歳代で診断されたランゲルハンス細胞組織球症の一例. 第 181 回日本医学放射線学会九州地方会. 大分, 2015.
- PD15013: 山城啓太, 安座間喜明, 平安名常一, 伊良波裕子, 木下亮, 照屋孝夫: 術前動脈塞栓術を施行した胸腔内 chronic expanding hematoma の二例. 第 181 回日本医学放射線学会九州地方会. 大分, 2015.
- PD15014: 城間勇生, 椿本真穂, 安座間喜明, 山城恒雄, 村山貞之: 救急外来にて迅速に診断された大葉性乾酪性肺炎の一例. 第 181 回日本医学放射線学会九州地方会. 大分, 2015.
- PD15015: 千葉至, 飯田行, 東江ゆりか, 岡田真広, 平安名常一, 村山貞之: PD と APS の鑑別を目的としたドパミントランスポーターシンチの画像解析法の検討. 第 55 回日本核医学会学術総会. 東京, 2015.
- PD15016: 千葉至, 飯田行, 村山貞之: PD と APS の鑑別を目的としたダットスキャンの画像解析法の検討. 第 50 回日本核医学会九州地方会. 福岡, 2015.
- PD15017: 山城恒雄, 椿本真穂, 村山貞之, 永谷幸裕, 佐久間光太郎, 森谷浩史: 呼吸ダイナミック CT を用いた中枢気道の連続的な定量的解析: 呼吸運動を再現した豚肺ファントムでの初期経験. 第 7 回日本呼吸機能イメージング研究会. 東京, 2015.

- PD15018: 山城恒雄: 320 列面検出器 CT で覗く 4 次元胸部 CT の世界. 第 7 回呼吸機能イメージング研究会. 東京, 2015.
- PD15019: 山城恒雄: Synapse Vincent で創造する胸部 CT 診断の未来. Fujifilm Medical Seminar 2015. 沖縄, 2015.
- PD15020: 椿本真穂, 山城恒雄, 村山貞之: 脛骨に発生した傍骨性骨軟骨異形増生 (Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation) の 1 例. 第 26 回日本骨軟部放射線研究会. 東京, 2015.
- PD15021: Morita Y, Nozaki T, Makidono A, Hasegawa D, Manabe A, Kusakawa I, Murayama S, Kurihara Y. Comparison of cervical US and CT findings between Kawasaki disease and cervical lymphadenitis. 第 51 回日本小児放射線学会/AOSPR2015. 東京, 2015.
- PD15022: 森田有香, 加茂実武, 西山智哉, 和田武, 堀内沙矢, 京野陽子, 服部一紀, 鈴木高祐, 村山貞之, 栗原泰之: 繰り返す非外傷性出血の原因として腎細胞癌と稀な後天性出血素因の関与が示唆された一例. 第 44 回日本 IVR 学会総会. 宮崎, 2015.
- PD15023: Azama K, Ganaha F, Iraha Y, Heianna J, Yamashiro K, Kinoshita R, Murayama S. Complementary use of ethanol and NBCA-Lipiodol for transarterial embolization of AVM: A report of two cases. JSIR, ISIR & APCI0 2015, 宮崎, 2015.
- PD15024: Iraha T, Higashiura W, Takara H, Miyaji Y, Ohata N, Mase N, Kinjou K, Tamaki W, Murayama S, Yasutani T. Transcatheter embolization for perineal and pelvic hemorrhage due to hydrostatic vaginal and rectal injuries in a jet ski passenger. JSIR, ISIR & APCI0 2015, 宮崎, 2015.
- PD15025: 安座間喜明, 伊良波裕子, 平安名常一, 木下亮, 伊良波朝敬, 牧野航, 喜屋武かほり, 我那覇 文清, 村山貞之: 脾腎シャントに対する B-RT0 により著明な改善が得られた肝性脳症および門脈肺高血圧症の 1 例. 第 38 回九州 IVR 研究会. 福岡, 2015.
- PD15026: 伊良波朝敬, 平安名常一, 木下亮, 安座間喜明, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 戸板孝文, 村山貞之: 子宮頸癌による大量出血に対し, 緊急で TACE を施行し, 良好な経過を辿った 3 症例. 第 38 回九州 IVR 研究会. 福岡, 2015.
- PD15027: 木下亮, 平安名常一, 安座間喜明, 牧野航, 喜屋武かほり, 伊良波朝敬, 山城恒雄, 伊良波裕子, 村山貞之, 前田達也, 永野貴昭, 國吉幸男: コイル塞栓併用ステント留置術が奏効した左肺動脈無形成に合併した主要肺側副動脈瘤の 1 例. 第 38 回九州 IVR 研究会. 福岡, 2015.
- PD15028: Kinjyo M, Funiyu A, Kakinohana Y, Gibo S, Genka K, Miyazato T, Kiyuuna I, Nakasone S, Toita T, Murayama S. Retrospective analysis of patient-specific IMRT Quality assurance. 第 110 回日本医学物理学会学術大会, 札幌, 2015.
- PD15029: 伊良波倫, 伊良波裕子, 山城恒雄, 岡田真広, 銘苺桂子, 村山貞之: 左閉鎖領域に発生した稀少部位子宮内膜症の 1 症例. JSAWI2015, 淡路, 2015.
- PD15030: 伊良波裕子, 伊良波倫, 岡田真広, 村山貞之: 婦人科救急疾患における CT・MRI 診断. JSAWI2015, 淡路, 2015.
- PD15031: 有賀拓郎, 戸板孝文, 粕谷吾朗, 平安名常一, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政, 村山貞之: 琉球大学医学部附属病院における肺癌定位放射線治療 (SRT) の初期経験. 第

- 119 回沖縄県医師会医学会総会. 沖縄, 2015.
- PD15032: 戸板孝文, 足立源樹, 伊良波史朗, 玉城稚奈, 平安名常一, 河島光彦, 垣花泰政, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 真鍋良彦, 橋本成司, 椎名秀樹, 前本均, 草田武朗, 岡田真広, 千葉至, 大城康二, 宜保昌樹, 村山貞之: 沖縄県における放射線治療の実態調査: 平成 26 年度沖縄県医療基盤活用型クラスター形成支援事業. 第 119 回沖縄県医師会医学会総会. 南風原町, 2015.
- PD15033: 橋本成司, 戸板孝文, 平安名常一, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 椎名秀樹, 前本均, 草田武朗, 垣花泰政, 佐村博範, 村山貞之: 直腸癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の初期経験. 第 119 回沖縄県医師会医学会総会. 沖縄, 2015.
- PD15034: Ariga T, Kasuya G, Toita T, Machida N, Miyazato M, Ooshiro T, Hashimoto S, Shiina H, Kakinohana Y, Heianna J, Saito S, Murayama S. Clinical outcomes of low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer; our first series of 100 patients. 日本放射線腫瘍学会第 28 回学術大会. 群馬, 2015.
- PD15035: 橋本成司, 戸板孝文, 平安名常一, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 椎名秀樹, 前本均, 草田武朗, 垣花泰政, 村山貞之: 当院における上咽頭癌の放射線治療成績. 日本放射線腫瘍学会第 28 回学術大会. 群馬, 2015.
- PD15036: Kakinohana Y, Heianna J, Toita T, Murayama S, Kajiki Y, Nagahama K. Retrospective analysis of incident reports at a radiology department. 日本放射線腫瘍学会第 28 回学術大会. 群馬, 2015.
- PD15037: 村山貞之: びまん性肺疾患の CT 診断-読影の基本と症例から学ぶ読影技術-. 第 12 回胸部レントゲン勉強会学術講演会. 南風原, 2015.
- PD15038: 村山貞之: 日常診療でみる胸部 X 線所見: CT による解析 第 56 回人吉・球磨最新医療研究会. 人吉, 2015.
- PD15039: 岡田真広, 西蔵盛由紀子, 千葉至, 飯田行, 東江ゆりか, 村山貞之: 泌尿器悪性腫瘍の PET-CT 診断. 第 77 回沖縄県核医学懇話会. 沖縄, 2015.
- PD15040: 岡田真広: がんの画像診断最前線 PET 診断でどこまでわかる? 大学コンソーシアム沖縄第 1 回市民向け公開講座 琉大病院市民公開講座「第 7 回沖縄県民の健康公開講座」. 沖縄, 2015.
- PD15041: 平安名常一: お薬が中々効かない, がんによる辛さを少しでも楽にするために. 大学コンソーシアム沖縄第 1 回市民向け公開講座 琉大病院市民公開講座「第 7 回沖縄県民の健康公開講座」. 沖縄, 2015.
- PD15042: Yogi A, Hirata Y, Wu JY, Neuberger I, Pan P, Mathern GW, Salamon N. MRI characterization of cerebellar tubers in tuberous sclerosis complex: longitudinal follow up and associations with clinical manifestations. 第 44 回日本神経放射線学会. 名古屋, 2015.
- PD15043: 千葉至: 国内初 PPP 方式による PET センター開設から 3 年でみえてきたもの. PET サマーセミナー 2015 in 東京ベイ. 浦安, 2015.
- PD15044: 戸板孝文: 子宮頸癌ガイドライン: 放射線治療に関する記述の問題点と課題. 第 57 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 盛岡, 2015.

- PD15045: 長井裕, 久高亘, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 戸板孝文, 青木陽一: 総腸骨節/傍大動脈節腫大を伴う進行子宮頸癌に対する第2相臨床試験の成績. 第57回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 盛岡, 2015.
- PD15046: 佐藤美紀子, 宮城悦子, 馬屋原健司, 武隈宗孝, 平嶋泰之, 野田真永, 大野達也, 平田英司, 田畑務, 長井裕, 若月優, 近藤英司, 平原史樹, 青木陽一, 竹内正弘, 戸板孝文, 竹島信宏, 瀧澤憲: 局所進行子宮頸癌へのCDDP/PTX併用同時化学放射線療法の有用性に関する多施設共同第2相試験. 第57回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 盛岡, 2015.
- PD15047: 兼安祐子, 西村哲夫, 藤原久也, 大野達也, 櫻井英幸, 楮本智子, 生島仁史, 宇野隆, 徳丸直郎, 播磨洋子, 五味弘道, 戸板孝文, 喜多みどり, 高橋健夫, 加藤真吾, 中野隆史, 野田真永, 新部譲, 永田靖, 中川富夫: 子宮頸癌治療後のQOLに関する多施設共同調査(第二報)-放射線療法群と手術療法群の比較-. 第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 宇都宮, 2015.
- PD15048: 戸板孝文: 子宮頸癌治療ガイドラインが日本の子宮頸がん診療に与えたインパクト. 市民のためのがん治療の会. <http://www.com-info.org/ima/ima.html>. 2015.
- PD15049: 戸板孝文: 沖縄県の肺がん放射線治療の現状. 沖縄肺癌放射線治療シンポジウム. 那覇, 2015.
- PD15050: 平安名常一: TACE(TAE, TAI)の現状と今後を考える. 第2回南九州IVRセミナー. 那覇, 2015.
- PD15051: 平安名常一, 戸板孝文, 千葉至, 有賀拓郎, 橋本成司, 前本均, 村山貞之, 宮良球一郎, 有銘一郎, 蔵下要: 乳癌多発骨転移症例に対しメタストロン投与が効果的であった2例(SUPER RESPONDER). 第29回沖縄県乳癌研究会. 2015.

その他の刊行物

- MI15001: Kakinohana Y, Toita T, Heianna J, Murayama S. SU-E-P-07: Retrospective Analysis of Incident Reports at a Radiology Department: Feedback From Incident Reporting System. Med Phys 42: 3227, 2015.



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 27 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 27 年度 労災疾病臨床研究事業費補助金「革新的高次脳機能治療法の樹立」(継続) 27 年度事業実施経費総額 69,900 千円 研究代表 石内勝吾
- B) 平成 27 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—」 27 年度事業実施経費総額 35,550 千円 研究代表 石内勝吾
- C) 平成 27 年度 産学連携等研究経費「ローヤルゼリーの認知機能障害の予防効果に関する研究」 27 年度事業実施経費総額 2,500 千円 研究代表 石内勝吾
- D) 平成 25 年度 文部科学省科学研究費補助金 若手研究(B)「FMT-PET における悪性脳腫瘍へのトレーサーの集積機序の解析」(継続) 27 年度事業実施経費総額 910 千円 研究代表 菅原健一
- E) 平成 27 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「高気圧酸素療法による放射線感受性増感メカニズムの解明」 27 年度事業実施経費総額 1,820 千円 研究代表 長嶺英樹

- F) 平成 27 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」 27 年度事業実施経費総額 910 千円 研究代表 西村正彦
- G) 平成 26 年度 文部科学省特別経費プロジェクト「ガス分子群を用いた革新的治療法の開発をめざした橋渡し研究-ガスバイオロジー研究・治療拠点の形成-」 27 年度事業実施経費総額 2,500 千円 研究代表 石内勝吾
- H) 平成 27 年度 琉球大学若手研究者支援研究費「TRPM7 による脂質代謝制御機構の解明」 27 年度事業実施経費総額 1,050 千円 研究代表 片桐千秋
- I) 平成 27 年度 琉球大学後援財団教育研究奨励事業助成金「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開発と 3D プリンターへの応用」 27 年度事業実施経費総額 300 千円 研究代表 宮城智央

1. 革新的高次脳機能治療法

本研究の目的は労災による 1) 交通事故、転倒・転落事故等によるびまん性軸索損傷, 2) 過労により発症した心筋梗塞や脳卒中による低酸素脳症 3) 炭塵爆発事故による遷延化した一酸化中毒を対象に疾患により引き起こされた高次脳機能障害の革新的な治療法の確立を目的に平成 26 年度下半期より開始された 2 年半のプロジェクト厚生労働省労災事業の臨床研究の 2 年目である。

革新的な高次脳機能障害の診断法と治療の労災補償行政の施策等への活用の可能性を目的に抜本的な高次脳機能障害に対する治療法の樹立に向けて、大脳・小脳を含む神経回路網の機能的ネットワークの再生と同時に海馬機能の回復が重要とする我々の仮説に基づき、脳機能イメージングの手法を駆使して大規模ネットワ

ーク内での相互作用の解析と同時によりスケールダウンした海馬体に焦点を絞った研究を行った。平成27年度はfMRI対応 EEG system (EGI社)を用いて75症例(86解析)海馬課題804症例の解析を施行した。tDCS施行症例は重度及び中等度の海馬機能障害症例12例を含む40症例に行い、非競合的なNMDA受容体拮抗薬を用いた高次機能障害患者に対する薬物療法は30名に施行した。その結果、海馬神経新生能が途絶した海馬機能障害分類で重度障害(grade III)の患者においても顕著なスコアの改善が認められると同時に情報処理速度、注意機能、遂行機能などの高次脳機能の回復が随伴した。これ等の所見はヒトにおいて白質伝導速度の回復、実行系を司る複数の神経回路網のネットワーク機能の回復が示唆される。臨床研究からは、薬物療法、経頭蓋刺激療法(tDCS)ともに有害事象は発生しておらず高次機能障害患者に対するこれ等療法の効果と安全性を確認するため28年度はランダム化臨床試験を準備する。同時にfMRI-EEG解析から導き出された海馬機能の新たなバイオマーカーN1000についてもその臨床的有用性の検証を行う。

—高密度(256ch)脳波計およびfMRIを用いた解析—

高次脳機能障害に対する治療は、大脳・小脳を含む神経回路網の機能的ネットワークの再生と同時に海馬機能の回復が重要となる。我々は、小脳後葉外側領域が海馬体歯状核部と中部帯状回前部と協働しながら、海馬機能に関与するpattern separation abilityを担っていることをfMRIから明らかにした。しかし、fMRIの時間分解能は低く、脳の直接的な神経活動を反映していない。pattern separation abilityが脳内でどのような処理を経て達成されるのか、その時系列的な詳細は明らかになっていない。本研究は時間分解能に優れた高密度(256ch)脳波計およびfMRIを用いた高次脳機能障害の治療的有効性を評価する脳活動を検討した。

健常成人11名、高次脳機能障害患者2例を対象に、Lure task(似ているが細かい部分が異なる対象物の識別能力検査)を用いて、pattern separation abilityの事象関連電位(ERP)を解析した。健常者ではLureに対し、前頭部電極のERPで刺激呈示後約900ms付近に

陰性成分を惹起した。これは再認記憶研究で報告されている曖昧な記憶痕跡を評価する過程と類似している。側頭葉底部の活動を捉えることができると報告されている顔面部位電極(海馬体の電気活動を取得できる)のうち右側でのERPにおいて、Lureは同様の時間帯で陰性成分を惹起した。時間周波数分析では、記憶活動に関連する θ 帯域(4~8Hz)の活動が前頭部では弱く、右顔面部位では強く見られた。顔面部位電極の脳活動はLureに対する特異的な反応である可能性を示唆している。

より詳細な分析を行うため、fMRIデータを含めた正常範囲のLure正答率を示した健常者個別データの検討を行った。顔面部位電極でのERPにおいて、Lureは刺激呈示後約1000msに大きな陰性成分を惹起した。時間周波数分析では、同時帯で θ 帯域の活動が見られた。ERP後の時間帯の分析となるfMRIでは、右海馬の賦活を認め、initial dipが存在する正常なBOLD活動が示された。

低いLure正答率を示した両側前頭葉の神経膠腫患者(術前)では、ERPの陰性成分は惹起したものの活動が遅かった。時間周波数分析では、顕著な θ 帯域活動を認めなかった。fMRIでは、右海馬の低活動を認め、initial dipが存在しない異常なBOLD活動が示された。同患者の術後は正常範囲のLure成績を示し、ERPにおいても、1000msに大きな陰性成分を惹起した。時間周波数分析では θ 帯域活動を認めた。fMRIのデータも術前より健常者に近いデータとなっている。

脳波分析の結果から、fMRIでは検討できなかった時間分解能の高い脳の直接的な神経活動を検討することができる可能性が示唆された。これらの所見を用いることで、高次脳機能障害の治療的有効性を評価できることが見込まれる。今後、健常群と治療前後の患者データを蓄積するとともに、より簡便な脳波測定による評価の確立が望まれる。臨床評価や行動指標だけでは判断しにくい海馬機能の問題を評価できる可能性があるだろう。

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

パターン分離能(pattern separation ability: 似て非なる経験を識別する能力)は記憶に重要な役割を担っている。健常者へのパターン分離課題を課した fMRI では海馬歯状回 (DG) との関連が報告され (Bakker et al., Cancer Development International 2008), 健忘型 Mild Cognitive Impairment の被験者ではパターン分離能が低下し, DG の体積が有意な減少が報告されている (Yassa et al., Neuroimage 2010)。パターン分離能と灰白質体積との関連を海馬下位領域のみならず, 全脳を比較した報告は少ない。我々は, 若年健常者 (36 名, 26.3±4.9 歳, 男性 20 名, 女性 16 名) を対象とし, パターン分離課題成績と灰白質体積との関連を voxel based morphometry (VBM) を用いて解析を実施した。結果は海馬下位領域では有意な相関はみられず, 交絡因子として性別や年齢との影響を除外した場合でも, 右小脳外側部 (CrusI 領域) と有意な相関関連がみられた (多重比較補正無し, $p < 0.0001$)。パターン分離能と右小脳外側部とは fMRI による機能的な関連性が報告されているが (Siroma et al., The Cerebellum 2015), 小脳外側部の体積とも関連性があったことは興味深い。パターン分離能を担うネットワークを構成する領域として, 右小脳外側部が重要な関連を持っている可能性が示唆された。

—言語機能の障害メカニズムと脳の可塑性についての研究—

脳疾患に起因する言語障害の解析を行っている。脳腫瘍症例の場合, 術後の言語機能温存の為に, 術前に fMRI (functionalMRI) や DTI (Diffusion tensor imaging) を実施し, 症例の言語関連領域を推定して手術を施行している。そして術後にも神経心理学的評価と脳機能画像法による評価を継続的に実施し, 言語機能の追跡を行っている。fMRI はある認知課題と関連した血流動態反応を脳賦活領域として可視化する事が可能である。そして, DTI は白質神経線維束を視覚化し, 髄鞘性状や軸索性状について定量的な測定が可能である。言語症状との機能的な関連性を fMRI と DTI を用いて解析している。左側頭葉前方領域は言語障害を来さないという理由 (Duffau2009) から緊急減圧や生検・摘

出術の適応部位とされているが, その機能的な役割は依然不明確である。そのため左側頭葉前方領域を切除後の脳腫瘍症例について検討を行い, 健常者との比較を行っている。左側頭葉前方領域の切除後の全症例は, 固有名詞の喚語能力が有意に低下し, 左側頭葉前方領域と固有名詞の喚語には関連があることが示唆された。左側頭葉前方領域と他の脳領域との機能的な connectivity 解析を実施すると, 健常者にみられるような言語関連領域とのネットワークが崩壊し, 症例は DTI を用いた神経線維の解析からは, 左鉤状束, 左下縦束の神経損傷がみられた。

近年, 左補足運動野とブローカ野を繋ぐ Frontal aslant tracts という神経線維束が報告され (Catani 2012), 発話の流暢性, 発話量との関連性が示唆されている。先行報告より, 語列挙 (語を一定時間にできるだけ多く想起させる課題) と Frontal aslant tracts との関連が示唆されるが, 現在報告はみられない。健常者の DTI 解析においては左側の Frontal aslant tracts との FA 値 (神経線維の等方向性の強さを示す) の有意な相関が確認された。Frontal aslant tracts と語想起, 呼称能力との関連性について着目し, 健常者や前頭葉領域に脳疾患を有する症例の解析を継続していく。

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

高次機能障害をはじめ脳卒中・脳腫瘍, 慢性疼痛, 薬剤抵抗性うつ病, 双極性障害, 認知症など難治性の脳疾患に対する根本治療の樹立をめざす脳神経外科学と精神神経科学の融合による取り組みとして文部科学省の支援を得て平成 27 年度より開始された新規プロジェクトである。領域を超えた新規治療法や診断法の樹立により新しい学術領域の創生が期待されるこの取り組みは時代の要請にも合致している。さらに診断や治療法の科学的裏付けによる疾患分類に対する新しい提案や治療原理に関する入門書的な役割を果たす事業と成ることが期待される。またブレイン・ヘルス・ケアの新領域の開発や事業展開, またニューロリハビリ分野においても先駆的な役割を果たすと予想されその社

会的なインパクトは大きいといえる。若手医師育成をはじめとする教育分野への波及効果も期待される。本事業は日本が直面している超高齢化社会が抱える、高次機能障害・脳卒中・脳腫瘍・精神神経疾患・認知症を含む難治性疾患への効果的な治療法を開発することにより国民医療の向上に寄与するものである。本事業は従来の脳神経外科および精神神経科の枠を超えて明確な科学的診断根拠や根本治療を渴望されている重要な脳・精神疾患を対象に特に安静時脳の活動性 (Default mode network : DMN) という新しい切り口で脳機能を画像化しつつ同時に遺伝学的解析を併用し疾患に特異的な脳神経回路網の同定をして診断治療に役立てる取り組みである。

[平成 27 年度に実施した事業内容]

① 対象疾患患者の臨床データ収集・解析および疾患特異的神経回路網の同定

fMRI 対応高密度 EEG を用いた大域的機能的ネットワーク解析の基盤準備が完了し解析を始めている。この解析は 116 箇所の関心領域を網羅的にその相互作用を解析することで特定の機能あるいは疾患における重要な部位 (Hub) を同定することが可能となる画期的な研究である。

② 遺伝子改変動物モデルによる脳深部活動解析および行動解析

行動解析分析装置は平成 27 年 4 月に設置。複数回のデモンストレーションで実験中の全行動過程がモニタリングできまた解析も比較的容易であることを確認している。GRIA2 に関する遺伝子改変動物を用いた行動解析を開始した。脳深部活動解析は海馬 Local field potential に関する実験を行い現在データ解析中である。

③ 脳・精神疾患患者のゲノム関連情報の解析及び解析技術の統合と融合、遺伝的集団特性の解明、遺伝子変異と脳機能画像との関連解析

遺伝子解析では OIST でのメタボローム解析に加えてエクソソーム解析を準備し患者血中・髄液中のバイオマーカー探索のための基盤準備をしている。

精神科領域では、難治性気分障害に臨床応用される気分安定薬に関する基礎データとして、薬物動態学的

薬理遺伝の観点から報告を行い (Therapeutic Drug Monitoring 1 編, 2014 年), 今後は、気分障害の重症度や予後に関係する神経栄養因子 (BDNF) の遺伝子多型について、非難治性病態との比較で分布の偏りがどうか検討すべく準備を進めている。

④ 難治性の脳・精神疾患における実用的な病態マーカーの解明とニューロモデュレーションの客観評価法の確立

バイオマーカー以前の基礎データとして、薬物動態、相互作用および薬物濃度モニタリングの諸観点から 3 編の報告を行った (Therapeutic Drug Monitoring 2 編, Pharmacopsychiatry 1 編, 2014 年)。現在、うつ病および双極性障害の患者を対象に、難治性病態である混合状態やニューロモデュレーション介入前後におけるサンプリングを計画しており、proBDNF, mature BDNF, BDNF pro-peptide を包括的に測定し、それらのバイオマーカーとしての位置付けを行うための基盤準備を開始したところである。

本研究の最重要課題である遺伝子、細胞、組織、脳、行動、疾患までの階層間の垂直的統合研究により疾患特異的な脳神経回路の同定をするために以下の独創的手法を取り入れる。

- 1) 網羅的遺伝子、蛋白プロファイリングをどのように脳機能画像と結びつけるか、遺伝子および蛋白プロファイリングに加え複雑な脳機能の解明のために脳機能の多様性が機能分子間の相互作用により引き起こされていることに着目し血漿および髄液メタボローム解析を併用する。とくに髄液を対象に含める事で、脳特異的機能に関わる神経機能および疾患バイオマーカーの優れた供給源となる可能性が高く興味深い。
- 2) 機能的なネットワークの同定には、経頭蓋的直流電流刺激法 transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) を用いて陽極刺激 (機能促進) および陰極刺激 (機能抑制) を行い、継時的脳機能画像評価と認知神経学的評価を行う事で機能同定が可能となる。

3. FMT-PET における悪性脳腫瘍へのトレーサーの集積機序の解析

悪性脳腫瘍、特に神経膠腫は現在なお治療困難な疾患であり、術前に腫瘍の悪性度や進展範囲を正確に把握することは適切な治療方針を決定する上で非常に重要である。腫瘍細胞ではその活発な細胞増殖能を反映し、アミノ酸代謝が亢進していることが知られている。正常脳組織ではアミノ酸代謝は低いいため、アミノ酸をトレーサーとした positron emission tomography (PET) が腫瘍悪性度や進展範囲の把握のために利用されている。アミノ酸トレーサーとしてメチオニン (L-methyl-[11C] methionine ; 以下 MET) が代表的である。チロシン (18F- α -methyl tyrosine; 以下 FMT) は物理学的半減期が 109 分で、MET の 20 分に比べて長く、扱いやすいという特徴を有する。悪性脳腫瘍の診断での有用性を示す報告はあるが、その集積のメカニズムについては未だ不明な点が多い。アミノ酸トレーサーの集積は一般に組織悪性度と相関すると言われているが、様々な因子が集積に関わっているものと考えられる。チロシンは L 型中性アミノ酸輸送蛋白 (L-type amino acid transporter; 以下 LAT) による能動輸送で細胞内に取り込まれタンパク質合成に利用されることが知られている。LAT には LAT1~4 のアイソフォームが存在するが、このうち LAT1 が脳毛細血管の血管内皮細胞 (血液脳関門) やグリオーマ細胞に高発現していることが報告されており、悪性脳腫瘍細胞におけるチロシンの細胞内への能動輸送を担っていることが推測される。悪性脳腫瘍における LAT1 の発現と MET の集積とに相関がみられることが報告されている。また、FMT は MET よりも LAT1 特異性が高いと報告されており、その腫瘍組織への集積と腫瘍組織における LAT1 の発現との関係については非常に興味深い。FMT-PET の悪性脳腫瘍の診断における有用性とトレーサーである FMT の悪性脳腫瘍への集積機序の一端を解明するため、本研究を行った。

まず FMT-PET における腫瘍部位へのトレーサーの集積について解析を行った。腫瘍部位へのトレーサー FMT の集積の評価には半定量的評価方法である SUV (standardized uptake value) を用いた。関心領域

(region of interest ; ROI) の設定方法により SUV の値が大きく変化するため、最大値の SUVmax を用い、病変部 (T) と健側 (N) とに ROI を設定して T/N ratio (Tumor to normal ratio) を算出した。WHO グレード 2; 10 例 (星細胞腫 A; 5 例, 乏突起細胞腫・乏突起星細胞腫 0/OA; 5 例), WHO グレード 3; 10 例 (退形成性星細胞腫 AA; 5 例, 退形成性乏突起細胞腫・乏突起星細胞腫 A0/AOA; 5 例), WHO グレード 4; 10 例 (膠芽腫 GB; 10 例), 計 30 例を対象とした。まず悪性度別では T/N ratio の中央値は WHO グレード 2 で 2.8, WHO グレード 3 で 4.15, WHO grade 4 で 4.3。WHO グレード (悪性度) が高くなるほど T/N ratio は高い傾向がみられ、WHO グレード 2 と WHO グレード 4 との間で統計学的に有意な差 ($P=0.005$) を認めた。WHO グレード 3 と WHO グレード 4 との間には統計学的に有意な差は認められなかった。組織型別では T/N ratio の中央値は 0/OA で 3.36, A0/AOA で 4.4, A で 2.5, AA で 3.9, GB で 4.3 であった。星細胞系腫瘍において統計学的に有意な相関関係がみられたが、乏突起膠細胞系腫瘍ではその傾向はあるものの統計学的に有意な相関関係はみられなかった。星細胞系腫瘍に比べて乏突起膠細胞系腫瘍で高い傾向にあった。以上より FMT-PET は神経膠腫の診断において WHO グレード (悪性度) や病理組織型の推定に有用であると考えられた。

次に腫瘍組織での LAT1 発現、腫瘍増殖能、血管増生と WHO グレード (悪性度) と病理組織型との関係について解析を行った。病理組織診断用に手術摘出で得られた腫瘍組織 (既存試料) からパラフィン包埋切片を作成。免疫染色法を用い、LAT1、血管内皮細胞のマーカーである CD34、細胞増殖能のマーカーである Ki67 (MIB-1) の発現を解析した。血管増生は顕微鏡倍率 200 倍 1 視野当たりの CD34 陽性血管数を count (micro vessel count; MVC) して数値化した。また腫瘍増殖能として細胞 1000 個当たりの Ki67 (MIB-1) 陽性細胞数を count し、MIB-1 labeling index (L. I.) を算出して数値化した。WHO グレード 2; 13 例 (A; 3 例, 0/OA; 10 例), WHO グレード 3; 26 例 (AA; 15 例, A0/AOA; 11 例), WHO グレード 4; 28 例 (GBM; 28 例), 計 67 例を対象とした。腫瘍組織辺縁の正常脳組織では神経細胞と血管内皮細胞とにわずかに LAT1 の発現を認めたが、腫瘍細胞や腫瘍血管

に比して非常に低い発現であった。腫瘍組織では腫瘍細胞および血管内皮細胞の細胞質または細胞膜にLAT1の発現を認めた。個々の症例において腫瘍細胞におけるLAT1の発現強度を-, +, ++, +++, +++++の5段階に、血管内皮細胞におけるLAT1の発現強度を-, +, ++, +++の4段階に分けて解析した。腫瘍細胞におけるLAT1発現の解析では全例で腫瘍細胞にLAT-1の発現を認めた。WHOグレード(悪性度)が高くなるほど、高発現する傾向にあり、WHOグレード3とWHOグレード4ではWHOグレード2と比べて明らかに高い発現強度を示していた。病理組織型別では乏突起膠細胞系腫瘍と星細胞系腫瘍は伴に同様の傾向を示した。また、腫瘍細胞におけるLAT-1の発現強度と増殖能の指標であるMIB-1 L. I.との間には統計学的に有意な相関関係を認めた。腫瘍血管におけるLAT1の発現の解析では全例で腫瘍血管の内皮細胞にLAT1の発現を認めた。WHOグレード(悪性度)が高くなるほど血管密度(MVC)は有意に増加し、LAT1を高発現する傾向にあった。血管密度(MVC)と腫瘍血管におけるLAT1の発現との間に有意な相関関係を認めた。病理組織型別では乏突起膠細胞系腫瘍と星細胞系腫瘍は伴に同様の傾向を示し、WHOグレード(悪性度)が高くなるほどLAT1を高発現する傾向にあった。以上より、FMT-PETにおける病変部位へのトレーサーの集積(T/N ratio)はWHOグレード(悪性度)と統計学的に有意な相関関係があり、腫瘍組織(腫瘍細胞および腫瘍血管)におけるLAT1の発現とWHOグレード(悪性度)の間にも同様の傾向を認めることから、FMT-PETにおける病変部位へのトレーサーFMTの集積にも腫瘍組織(腫瘍細胞および腫瘍血管)におけるLAT-1の発現強度が強く関与するものと考えられた。

4. 高気圧酸素療法による放射線増感作用の機能解析

放射線による活性酸素の生成は酸素分圧に強く依存しているため、低酸素環境にある腫瘍では放射線治療効果が低くなる。悪性脳腫瘍の代表であるグリオブラストーマは、新生血管および偽柵状配列に取り囲まれる壊死を特徴とする。これまで高気圧酸素療法(HBO)がグリオブラストーマの放射線治療における補助治療

として有効であることを臨床研究およびマウスモデルを作成した研究において明らかにしてきた。

ヒトグリオブラストーマ細胞をマウス皮下に異種移植し、放射線単独照射およびHBO併用した放射線照射を行った腫瘍組織を用いて、網羅的遺伝子発現解析を行った結果、HBO併用群において低酸素応答転写因子HIF-1関連遺伝子が低下することを明らかにした。我々は低酸素マーカーとしてCA9に着目し、組織染色を行ったところ、CA9はグリオブラストーマ特異的な組織構造である柵状配列部位に高発現していた。この柵状配列は放射線により崩壊しCA9は腫瘍内に散在したが、高気圧酸素により酸素化されることで散在したCA9の発現が抑制された。このCA9の発現量を臨床摘出腫瘍組織、グリオブラストーマ(WHO Grade 4) 38検体およびWHO Grade 3腫瘍33検体をリアルタイムPCRで解析した結果、グリオブラストーマはWHO Grade 3腫瘍と比較して4倍以上CA9が発現していた。以上のことからグリオブラストーマにおいては低酸素マーカーであるCA9の発現量がLow Grade Gliomaよりも高く、腫瘍内が強い低酸素状態であることが示され、HBO併用療法の有効性を支持する結果となった。

5. その他の研究

ローヤルゼリーの認知機能障害の予防効果に関する研究

ローヤルゼリーはミツバチの働き蜂が分泌する物質で、女王蜂となる幼虫を生育させるための特別な食物である。本研究はローヤルゼリーの認知機能ならびに海馬機能に与える影響を検討するため本年度から開始したプロジェクトで、まずマウスを用いた行動解析を行った。マウスの食餌に1%および5%重量のローヤルゼリーを混合し8週齢から給仕した。マウスの食餌摂取量に差は見られないが、体重は5%給餌群において20週齢以降の体重増加率が優位に減少した。また回転ケージによる活動量は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。今後、行動解析において記憶

および認知機能への影響の評価を進めていく方針である。

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

脳疾患患者は様々な、認知機能の低下を示す。我々は海馬における記憶の生成の根幹を成す**パターン分離能**(pattern separation ability; 似て非なる経験を識別する能力)に着目して研究を推進している。ヒトを対照とする臨床研究では非侵襲的な評価が重要である。プロトン磁気共鳴分光法(magnetic resonance spectroscopy; MRS)で得られた海馬の代謝産物 Lip13a, N-acetyl-L-aspartate (NAA), N-acetyl-L-aspartyl-glutamate (NAAG), Glutamate (Glu), Creatine (Cr), Choline (Cho), Myo-inositol (MyoI) を LC model 解析を行い, fMRI を用いた lure task (patter separation ability を評価する task) との関係性を調べた。22~31 歳の健常者 23 人 (M:F=14:9, mean age 24.5 ± 2.2) を対象とした解析において、右海馬の新生能を反映する Lure task と各代謝産物濃度との関連では MyoI/Cr 0.90 ± 0.23 (P=0.017) で有意な正の相関を認め、Lip13a/NAA 0.23 ± 0.28 (P=0.009, n=22) と Lip13a/NAA+NAAG 0.23 ± 0.27 (P=0.005) で有意な負の相関を認めた。左海馬の各代謝産物濃度と Lure task では有意な相関は認めなかったことよりこれ等初期データはパターン分離能においては右側海馬の代謝とパターン分離能との関連の重要性が示唆された。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。さらにヒト疾患脳においても解析を推進中である。

悪性神経膠腫に対する多剤併用化学療法の確立

現在、本邦で神経膠芽腫、悪性神経膠腫に対して主に用いられている化学療法薬は、temozolomide と bevacizumab であり、これまでの治療法の進歩により、全生存期間、無増悪生存期間の延長が認められてきた

が、全生存期間は、15-17 ヶ月と限定的である。このため、新たな治療薬や治療方法の開発が切望されており、その中で分子標的療法が注目されている。近年、神経膠芽腫の浸潤・増殖・血管新生に関与する複数のシグナル伝達経路の中で、Akt を介するシグナル伝達経路 (PI3K/Akt/mTORC 経路) が重要視されてきており、他の固形癌に対しても、このシグナル伝達経路を標的とした治療法が盛んに開発されている。新たな治療薬の開発には数年以上を要するため、現在、他の固形癌で臨床試験段階の治療薬の中で、認容性が良好である治療薬の効果を検証し、多剤併用した場合の抗腫瘍効果を解析して、新たな治療法を確立することが急務である。

我々のこれまでの研究で、グルタミン酸受容体であるカルシウム透過型 AMPA 受容体が、神経膠芽腫細胞に発現し、この受容体を介する細胞内カルシウム濃度の上昇による Akt のリン酸化が神経膠芽腫の増殖、浸潤に関与することが解明され、この経路 (AMPA/Akt 経路) は、PI3K/Akt 経路とは独立した経路であることが判明した (Ishiuchi S et.al. Nat Med 8: 971-978, 2002, Ishiuchi S, Sugawara K, Watanabe T., et.al. J Neurosci 27: 7987-8001, 2007)。

Talampanel は、認容性が良好で、経口摂取が可能な、非競合性のカルシウム透過型 AMPA 受容体拮抗薬で、中枢神経への移行性も優れている薬剤であり、臨床試験で使用されている。多施設共同研究による第二相臨床試験では、新規神経膠芽腫症例に対して、標準治療に talampanel を併用投与した結果、有害事象を増加させることなく、生存期間を延長させた。しかし、再発悪性神経膠腫に対して、talampanel を単剤投与した第二相臨床試験では、有害事象は軽度であったが、有意な抗腫瘍効果を認めておらず、多数のシグナル伝達経路を有する悪性神経膠腫に対する単剤投与での治療の困難さが示された。

AMPA/Akt 経路と PI3K/Akt 経路の両シグナル伝達系を標的とした我々の最新の研究において、ヒト神経膠芽腫をヌードマウスに移植した異種移植モデルを用いた解析では、カルシウム透過型 AMPA 受容体拮抗薬である YM872 と PDGF 受容体拮抗薬である AG1296 を併用投

与した場合、AG1296 投与群、YM872 投与群、併用群で腫瘍体積の減少、壊死巣の増加及び細胞密度の減少が認められた。また、腫瘍増殖能と血管新生は、各治療群で有意に減少し、併用投与における相乗効果が認められた。このことから、異種移植モデルにおいて併用投与群の抗腫瘍効果が増強したのは、vascular niche の抑制によるものと考えられた(Watanabe T, et. al. J. Neurosurgery 118(4):838-45, 2013)。

これまでの研究結果をふまえ、本研究では AMPA 受容体拮抗薬に Akt を標的とする分子標的薬を組み合わせた多剤併用分子標的療法を確立することを目的とし、認容性が良好で、様々な悪性腫瘍に対して臨床的に使用可能となっている Akt を標的とした分子標的療法の神経膠芽腫に対する臨床応用について研究している。現在、神経膠芽腫に対する分子標的療法の標的となるシグナル伝達系として、①AMPA/Akt 経路、②PI3K/Akt/mTORC 経路、③SHH シグナル伝達経路が重要視されている。本研究では、これらのそれぞれ独立した3つの経路を阻害する治療薬を併用し、その抗腫瘍効果を解析する。

Hybrid Assistive Limb(ロボットスーツ HAL®)を利用した運動機能改善と予後予測因子の検討

脳卒中や脳腫瘍などの中枢神経疾患による運動機能障害は日常生活での上肢の動作や歩行を阻害する。近年、様々な訓練支援ロボットが開発され、ロボットを用いたリハビリテーションが普及しつつある。ロボットスーツ HAL 福祉用(CYBERDYNE 社製、以下 HAL)は歩行や上肢動作を補助する目的で山海ら(6)、(7)が開発した医工学融合による人間の意志に従う随意制御機構とロボットの自律制御機能を両立するハイブリッド制御機能を有するサイバニックロボットスーツである。当科では HAL による歩行訓練の有効性、安全性について検討を行ってきた。平成 27 年度は、脳卒中や脳腫瘍患者の HAL トレーニングの適用に着目し、研究を行った。HAL による歩行訓練において脳卒中や脳腫瘍患者の歩行機能改善に關与する要因について分析した。亜急性期の患者 15 名と慢性期の患者 16 名を対象に HAL を使用した歩行訓練を行い、年齢、疾患、病巣部位、病巣

側、下肢機能、バランス機能、トレーニング開始までの期間、訓練回数、高次脳機能障害、HAL のモデルの違い、免荷式歩行器の併用が HAL での歩行訓練後、歩行自立度に影響するかについて ADL スコアは訓練後に有意に改善した。15 例中 13 症例の患者の歩行機能が改善した。また、歩行自立度に關連する要因は下肢機能、トレーニング開始までの期間であり、歩行機能と有意($p<0.05$)に比例した。亜急性期では訓練開始時の下肢機能が高く、トレーニングの開始期間が短い患者ほど歩行自立度の予後が良いことが示唆された。慢性期の患者では歩行訓練後の歩行自立度とバランス機能が有意に($p<0.01$)比例した。慢性期の場合、訓練開始時のバランス機能が良好なものほど、歩行自立度が高くなることが分かった。重度運動麻痺に加え、全般性注意障害を合併した患者に両脚モデル HAL にて歩行訓練を実施した場合、半数の患者の歩行機能は改善を示さなかった。重度運動機能障害に全般性注意障害を合併する患者の場合、片脚モデル HAL でのトレーニングが望ましいと思われた。

また、当科では急性期の脳卒中や脳腫瘍患者などの上肢運動麻痺に対しては単関節 HAL を使用し、上肢機能訓練を行い、その安全性と有効性についても検討している。平成 27 年度は 26 名の中枢神経疾患患者(男性 13 名、女性 13 名、年齢中央値 61 歳、範囲 25-85 歳)に単関節 HAL を用いた上肢機能訓練を行った。単関節 HAL は歩行支援タイプの HAL に比べ装着にかかる時間は短く 5-10 分程度で、簡便に装着できる。生体電位信号を取得するための電極は上腕二頭筋と上腕三頭筋筋腹上の皮膚に貼り付ける。訓練プログラムは単関節 HAL を装着し、1 日 30 分/回、肘関節屈曲・伸展運動とリーチ動作を実施した。訓練後のスコアが増加した症例は 22 例(85%)であり、スコアが低下した症例はいなかった。また、有害事象等にて訓練を中断した症例はいなかった。訓練前の上肢機能スコアの平均値は 6.9 ± 5.5 点から HAL での上肢機能訓練後、 22.9 ± 21.0 点へと上肢機能スコアは有意に増加し、上肢機能の改善が見られた。また、単関節 HAL における上肢機能訓練による上肢機能の改善に關連する因子について検討したところ、訓練前的手指機能が低い患者ほど、上肢

機能の改善が得られやすい傾向にあることが分かった。対して、上肢機能に改善を認めなかった4例のうち2症例は前頭葉と頭頂葉の2つの脳葉に広範囲に病巣が存在していた。他2例は悪性リンパ腫と悪性神経膠腫の浸潤性疾患であった。広範囲な病巣または浸潤性の悪性腫瘍の患者は上肢機能の改善を妨げられる可能性がある。

本研究にて得られた知見は中枢神経疾患患者にHALトレーニングを導入する上で、有益な情報になると思われる。今後は、ロボットスーツHAL®を併用した目標志向的トレーニングの有効性について検討していく。

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

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。

現在までに神経膠腫15例に対して術中MRI，ニューロナビゲーションを用いた画像誘導手術を施行した。5-アミノレブリン酸投与下術中蛍光診断，脳機能モニタリングを併用した。まず安全な範囲で腫瘍を摘出した後，術中MRIによりナビゲーションのアップデートに利用可能なボリュームデータを撮像。残存腫瘍を把握するとともにRestore-registration法によってナビゲーション情報をアップデートして残存病変の摘出を追加し，手術を終了とした。年齢中央値51才，男女比は10:5。病理組織診断はhigh grade 13例，low grade 2例。腫瘍局在は側頭葉6例，前頭葉5例，島回3例，視床1例。左右は左10例，右5例であった。手術摘出度はgross total 6例，subtotal 2例，partial 7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で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。

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つつある。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。裸眼3D液晶モニターを用いた術前3D画像の検討を行い立体眼鏡を使用せず，裸眼にて立体像が把握できる特殊な画像モニターは有効であった。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, 目的の病変の部位, 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。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Shiroma A, Nishimura M, Nagamine H, Miyagi T, Hokama Y, Watanabe T, Murayama S, Tsutsui M, Tominaga D, Ishiuchi S. Cerebellar Contribution to Pattern Separation of Human Hippocampal Memory Circuits. *The Cerebellum*: 1-18, 2015. (A)
- OI15002: Nagaishi M, Nobusawa S, Matsumura N, Kono F, Ishiuchi S, Abe T, Ebato M, Wang Y, Hyodo A, Yokoo H, Nakazato Y. SLC44A1-PRKCA fusion in papillary and rosette-forming glioneuronal tumors. *Journal of clinical neuroscience* 23: 73-75, 2015. (A)
- OI15003: Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Ohshiro Y, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Ishiuchi S, Nakata M, Yada T, Miyazaki JI, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signalling in mouse islet. *British journal of pharmacology* 172: 4519-4534, 2015. (A)
- OI15004: Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Hamadate N, Uchida T, Kina-Tanada M, Kubota H, Nakasone J, Sakanashi M, Ueda S, Masuzaki H, Ishiuchi S, Ohya Y, Tsutsui M. Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects. *Journal of Pharmacological Sciences* 127(2): 217-222, 2015. (A)
- OI15005: Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Ishiuchi S, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Miyazaki J, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. γ -Oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology* 156(4): 1242-1250, 2015. (A)
- OI15006: Higa M, Katagiri C, Shimizu-Okabe C, Tsumuraya T, Sunagawa M, Nakamura M, Ishiuchi S, Takayama C, Kondo E, Matsushita M. Identification of a novel cell-penetrating peptide targeting human glioblastoma cell lines as cancer-homing transporter. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 457(2): 206-212, 2015. (A)
- OI15007: Iijima K, Hirato M, Miyagishima T, Horiguchi K, Sugawara K, Hirato J, Yokoo H, Yoshimoto Y. Microrecording and image-guided stereotactic biopsy of deep-seated brain tumors. *J Neurosurg* 123(4): 978-988, 2015. (A)
- OD15001: 石内勝吾: カルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体と神経膠芽腫. *Neuro-Oncology の進歩* 22-2: 1-8, 2015. (B)

- OD15002: 西村正彦, 渡邊孝, 石内勝吾: 慢性期中枢神経障害患者への経頭蓋直流電気刺激による治療介入が筋力と脳活動に及ぼす効果-シングルケースによる検討. 沖縄県作業療法研究 7: 2-8, 2015. (B)
- OD15003: 宇杉竜一, 国吉和昌, 石内勝吾: 固有名詞漢字の音読が保たれた失読失書の1例. 神経心理学 31(2): 144-154, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Katagiri C, Matsushita M, Ishiuchi S. Hyperbaric oxygenation treatment improves radioresponse in glioblastoma xenograft mouse model. The 5th International Society of Radiation Neurobiology Conference. 2015.

国内学会発表

- PD15001: 石内勝吾. Gliomagenesis and GRIA2-An Integrated vertical study from gene to disease. 第58回日本神経化学学会大会. 会長招聘講演. 2015.
- PD15002: 片桐千秋, 長嶺英樹, 松下正之, 石内勝吾. Hyperbaric oxygenation treatment effects on radioresponse in malignant glioblastoma. 第58回日本神経化学学会大会. 2015.
- PD15003: 石内勝吾. ロボットスーツ HAL を用いたニューロリハビリテーション. 第4回日本脳神経 HAL 研究会. 基調講演. 2015.
- PD15004: 西村正彦. ロボットスーツ HAL 単関節上肢タイプによる上肢機能訓練の有効性について. 第49回日本作業療法学会. 2015.
- PD15005: 片桐千秋, 石内勝吾. Hyperbaric oxygenation treatment effects on radioresponse in malignant glioblastoma. 第74回日本癌学会学術総会. 2015.
- PD15006: 渡邊孝, 外間洋平, 小林繁貴, 金城雄生, 石内勝吾. 成長ホルモン産生下垂体腺腫に対する内視鏡下経蝶形骨洞手術と薬物療法を併用した治療実績. 第25回日本間脳下垂体腫瘍学会. 2015.
- PD15007: 渡邊孝, 外間洋平, 小林繁貴, 金城雄生, 石内勝吾. 琉球大学における成長ホルモン産生下垂体腺腫に対する治療成績. 沖縄間脳下垂体腫瘍研究会. 2015.
- PD15008: 渡邊孝, 菅原健一, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾. 主要硬膜静脈洞に浸潤する髄膜種の摘出術. 日本脳神経外科学会第74回学術総会. 2015.
- PD15009: 菅原健一, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 田村貴光, 渡邊孝, 石内勝吾. 当院における低磁場術中 MRI を併用した脳腫瘍手術. 第15回日本術中画像情報学会. 2015.
- PD15010: 菅原健一, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊孝, 石内勝吾. 当院における低磁場術中 MRI を併用した画像誘導手術. 第167回琉球医学会例会. 2015.
- PD15011: 菅原健一, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊孝, 石内勝吾. 当院における低磁場術中 MRI を併用した画像誘導手術. 日本脳神経外科学会第74回学術総会. 2015.

- PD15012: 小林 繁貴, 渡邊 孝, 田村 貴光, 長嶺 英樹, 外間 洋平, 石内 勝吾. エンボスフ
ィアを併用した術前腫瘍栄養血管塞栓を行って摘出した Large torcular meningioma
の 1 例. 第 119 回日本脳神経外科学会九州支部会. 2015.
- PD15013: 小林繁貴, 渡邊孝, 菅原健一, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 石内勝吾. 術前診
断に苦慮した, 造影効果の乏しい central neurocytoma の MRS 所見. 第 74 回日本脳
神経外科学会学術総会. 2015.
- PD15014: 小林繁貴, 菅原健一, 金城雄生, 上原卓実, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊孝, 石内勝
吾. クロナゼパムが有効であった Hemiballism and hemichorea の症例. 第 107 回四
金会(沖縄県医師会医学会脳神経外科分科会). 2015.
- PD15015: 宮城智央, 小林繁貴, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 西村正彦, 田村貴光, 菅原健
一, 渡邊孝, 石内勝吾. 3次元CGと3Dプリント支援による脳神経外科. 第74回日本
脳神経外科学会学術総会. 2015.
- PD15016: 宮城智央, 小林繁貴, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 城間綾乃, 宇杉竜一, 土田
幸男, 西村正彦, 田村貴光, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 脳神経外科における3D
画像と3Dプリンタへの応用. 第25回日本シミュレーション外科学会. 2015.
- PD15017: 宮城智央, 小林繁貴, 金城雄生, 上原卓実, 長嶺英樹, 外間洋平, 城間綾乃, 宇杉
竜一, 土田幸男, 西村正彦, 田村貴光, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 琉球大学脳
神経外科における術中画像支援による手術. 第39回沖縄県IVR研究会. 2015.
- PD15018: 宮城智央, 小林繁貴, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 西村正彦, 田村貴光, 菅原
健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 琉球大学脳神経外科におけるマルチ・モーダルな手術戦
略. 第120回沖縄県医師会医学会総会. 2015.
- PD15019: 外間洋平, 石内勝吾. 聴神経腫瘍手術と顔面神経同定-3Dシミュレーションと手術所
見との検証-. 第74回日本脳神経外科学会学術総会. 2015.
- PD15020: 金城雄生, 石内勝吾. プロトン磁気共鳴分光法(MRS)を用いた悪性神経膠腫における
グルタミン酸活性の解析. 第74回日本脳神経外科学会学術総会. 2015.



眼科学講座

A. 研究課題の概要

1. 久米島における緑内障疫学調査(新垣淑邦, 酒井寛, 澤口昭一)

緑内障は40歳以上の人口の5%程度に発症している。緑内障は本邦における失明原因の第1位にランクされている。その病態は不可逆性であるため早期発見が重要となっている。

様々な種類の緑内障のうち、以前より、沖縄では臨床的に閉塞隅角緑内障が多いとされているが、そのはっきりとした全体像はつかめてなかった。

今回、沖縄全体の代表として久米島町で、40歳以上の住民約5000人全員を対象とする緑内障疫学調査が日本緑内障学会より企画され、実施した。

久米島町民にとっては緑内障の有病率を把握し、緑内障の早期発見治療を可能とする。さらに久米島町の調査結果を本邦全土の緑内障疫学調査と対比・比較することにより、日本全国の緑内障の病型分布について比較検討することを目的に、最新の緑内障診断機器を利用した調査も行っている。

2. 久米島における翼状片疫学調査(親川格, 照屋明子)

翼状片は、眼科領域疾患として非常にポピュラーな疾患の1つで、結膜から膜用物が角膜を覆うように伸展し、様々な程度の視力障害をきたす疾患である。以前より亜熱帯気候である沖縄は、有病率は高いとされていた。

今回、久米島町という特定の領域の住民全体を対象とした大規模な疫学調査を実施し、有病率を把握するとともに、涙液の性状その他眼表面疾患との関連も検討を行う予定である。

さらに久米島町の調査結果を、本邦全土の疫学調査と対比、比較することにより日本全土の翼状片の病型分布について比較検討することを目的に、大規模疫学調査を実施している。

3. 超音波生体顕微鏡(UBM)の新規ソフトウェアの開発(酒井寛, 澤口昭一)

超音波生体顕微鏡(UBM)は高周波を用い精密な前眼部画像を取得出来る機器であり緑内障診療において非常に有用である。今回、あらたな定量的解析の開発を目指して東京大学、トーマコーポレーションと共同で新規ソフトウェア作成の共同研究を行っている。

4. 機能的隅角閉塞の臨床的意義の研究(酒井寛, 澤口昭一)

原発閉塞隅角症および原発閉塞隅角緑内障は、沖縄県において頻度が高く、失明原因となり得る疾患であり重要である。今回、超音波生体顕微鏡(UBM)を用いて原発閉塞隅角症における機能的隅角閉塞の果たす役割を評価するあたらしい手法を考案した。今後、学会発表、論文の作成を行う予定である。

5. 23ゲージ, 25ゲージ硝子体手術の臨床的研究

硝子体手術では従来の20ゲージから、23ゲージおよび25ゲージへと小切開化してきている。しかし、その適応となる疾患や病態はまだ不明瞭であり、本邦でも統一されていない。今回、23ゲージ, 25ゲージシステムを導入し、手術適応、術式の問題点を明らかにしていく。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 酒井寛: 緑内障 外来診療ガイドライン, 泉孝英, 551-554, 日経メディカル開発, 東京, 2015.

総説

- RD15001: 澤口昭一: 手術決断の「to be or not to be that is the question」の過去・現在. *Frontiers in Glaucoma* (50): 72-76, 2015.
- RD15002: 酒井寛: 前眼部 UBM と AS-OCT はどのように使い分ければよいのですか?. *臨床眼科* 69: 74-77, 2015.
- RD15003: 酒井寛, 澤口昭一: 緑内障・角膜内皮-久米島スタディ-. *眼科* 57: 243-248, 2015.
- RD15004: 新垣淑邦: 日本人の原発閉塞隅角緑内障の有病率には地域差があるのですか?. *臨床眼科* 69: 20-23, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Sakai H. Mechanisms of primary angle closure. 2nd Asean Ophthalmology Society meeting, Hanoi, 2015.
- PI15002: Sakai H. 360 degree Swept Source imaging of the angle. 6th World Glaucoma Congress Hong Kong, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 與那原理子, 酒井寛, 宮平大輝, 小橋川裕子, 照屋絵厘子, 新垣淑邦, 澤口昭一: マイトマイシン, 線維柱帯切除術を併用した深層強膜切除術の術後成績. 第 26 回日本緑内障学会, 名古屋, 2015.
- PD15002: 新垣淑邦, 與那原理子, 玉城環, 小橋川裕子, 宮平大輝, 酒井寛, 澤口昭一: 急性原発閉塞隅角症眼と僚眼に対する水晶体再建術. 第 26 回日本緑内障学会, 名古屋, 2015.
- PD15003: 新垣淑邦, 與那原理子, 仲嶺盛, 玉城環, 酒井寛, 澤口昭一: 長期にわたるピロカルピン点眼により隅角閉塞をきたした 1 症例. 第 85 回九州眼科学会, 鹿児島, 2015.
- PD15004: 新垣淑邦, 與那原理子, 酒井寛, 澤口昭一: 増殖糖尿病網膜症にともなう血管新生緑内障に対する線維柱帯切除術の成績. 第 119 回日本眼科学会, 札幌, 2015.
- PD15005: 酒井寛: サブスペシャリティ 前眼部・隅角. 第 119 回日本眼科学会, 札幌, 2015.
- PD15006: 酒井寛: 教育セミナー 隅角鏡による隅角の診方. 第 119 回日本眼科学会, 札幌, 2015.
- PD15007: 酒井寛: シンポジウム 緑内障の背景. 第 85 回九州眼科学会, 鹿児島, 2015.
- PD15008: Sakai H. Tajimi study and Kumejima study. 第 26 回日本緑内障学会, 名古屋, 2015.
- PD15009: 酒井寛: 特別シンポジウム 久米島スタディの意義と考察. 第 69 回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.
- PD15010: 酒井寛: 前眼部バイオメトリーと診断. インストラクションコース 閉塞隅角緑内障の治療戦略. 第 69 回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 中村誠, 酒井寛: シンポジウム 3 病態を理解して守る - How to manage treatable

glaucoma?!. Frontiers in Glaucoma(49): 45-48, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 小児・新生児における重症呼吸循環不全に対する治療法の臨床応用と合併症予防に関する研究（吉田朝秀，呉屋英樹，太田孝男）

体外式膜型人工肺 (ECMO) は新生児遷延性肺高血圧症や重症呼吸器疾患に用いられ、予後を改善してきた。当センターでは平成 26 年度に重症呼吸障害 1 名に ECMO 導入例があり、平成 12 年以来、通算 25 例中、18 例救命となった。神経学的な予後の改善を目的として頸動脈の cut-down を必要としない V-V ECMO や頸動脈の再建を積極的に行なっている。

重症呼吸障害に対し、平成 13 年より導入した一酸化窒素 (NO) 吸入療法は、先天性横隔膜ヘルニアの他、重症感染症や新生児仮死、未熟児への導入が増えて呼吸状態の改善した症例を認めている。

2. 新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の有効性と安全性についての研究（吉田朝秀，呉屋英樹，太田孝男）

新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) は生命予後、神経学的予後の改善が遅れている疾患である。従来の循環呼吸管理では脳の低酸素虚血後の再灌流によって生じる二次的脳神経障害は回避されない。

当センターでは平成 16 年 9 月に本治療法の導入について当院倫理委員会より承認を得て以来、症例を重ねて有効性と安全性の検討を行っている。現在、新生児低温療法は ILCOR の蘇生法勧告 2010CoSTR に基づいて日本版ガイドラインが提示されており、当院においてもレジストリーへの登録を開始している。

3. 新生児における積極的栄養法とアディポサイトカインの関連解析（吉田朝秀，太田孝男）

脂肪組織由来内分泌因子であるアディポネクチン (Ad) は糖代謝、脂質代謝へ関与し動脈壁の恒常性の維持という生理作用をもつ。早産児は多量体 Ad の分画のうち、HMW-Ad が低い状態で出生しそれが修正満期まで継続し、修正満期に達した早産群の PWV は正常群より高値であることを報告した。また、出生体重へ早期に復帰した児の修正満期における HMW-Ad が比較的高値である事を報告した。近年早産児の栄養法として、胎児期体重増加を目指した積極的栄養法 (早期経腸栄養+充分な経静脈栄養) を導入し、その効果を生化学的指標や動脈壁硬化度の比較検討を行ない心血管障害発症のリスクについてさらに検討する。重症呼吸障害児においても早期に経静脈栄養の併用を実施しており、その安全性や有効性についてデータを集積している。

4. 尿中ナトリウム排泄率 (Fen) による未熟児動脈管開存症 (PDA) 発症予測の検討（呉屋英樹，太田孝男）

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

5. リツキシマブを用いた小児難治性慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する治療（浜田聡，宮本二郎，上原太一，屋冢孟，大城登喜子，百名伸之）

慢性 ITP の病態は、血小板に対する自己抗体により網内系で血小板が破壊されることによる。血小板

数が2万/ μ 1以下、または著明な出血傾向を呈する場合は治療介入の適応となる。一般的にステロイド剤投与、ガンマグロブリン大量療法が行われているが、これらに反応しない難治性の場合には脾摘が行われる。しかし、小児、とくに5歳以下では脾摘は危険であり、また脾摘後の再発もみられる。リツキシマブはヒト化抗CD20抗体で、B細胞性リンパ腫の治療に用いられている。近年、その作用機序から抗体産生抑制効果を期待して、難治性慢性ITPに試みられ、その有効性が報告されている。本研究は、小児の難治性慢性ITPに対して本剤を用い、有効性、安全性を検討する。

6. 造血細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病 (GVHD) に対するイマチニブの有効性の検討 (浜田聡, 宮本二郎, 上原太一, 屋宜孟, 大城登喜子, 百名伸之)

同種造血細胞移植は、難治性造血器腫瘍や造血機能不全症に対する有効な治療法である。しかし、移植後の合併症である慢性GVHDは、全身諸臓器の線維化を引き起こし、皮膚硬化症、関節拘縮、筋膜炎等により著しくQOLを低下させる。現在、慢性GVHDはステロイド剤単独、あるいはそれにカルシニューリン阻害剤や他の免疫抑制剤を併用する治療が一般的であるが、治療に反応しない難治性の場合、エビデンスのある第二選択薬はない。イマチニブはチロシンキナーゼ阻害作用をもつ分子標的薬剤で、*bcr-able* キメラ遺伝子をもつ慢性骨髄性白血病や急性リンパ性白血病、消化管間葉系腫瘍に有効な薬剤である。一方、イマチニブは強い線維化促進因子である血小板由来成長因子(PDGF)、TGF- β の細胞内伝達物質であるチロシンキナーゼを阻害し、線維化抑制作用をもつ。本研究では、難治性慢性GVHD症例に対してイマチニブを投与し、その安全性および有効性を検討する。

7. 進行期神経芽腫に対するKIRリガンドミスマッチ同種臍帯血移植の有効性に関する研究 (浜田聡, 宮本二郎, 上原太一, 屋宜孟, 大城登喜子, 百名伸之)

遠隔転移を伴う進行期神経芽腫の予後は不良で、特に再発例、化学療法不応例、MYCN増幅例、10歳以上発症例はこれまでの報告では3-5年無病生存率は0-20%である。近年、graft-versus-tumor (GVT)効果を期待した同種造血細胞移植が神経芽腫に対して国内外で試みられ、その有効性が報告されている。Natural killer (NK)細胞はレシピエント細胞が発現するkiller immunoglobulin-like receptor (KIR)リガンドからドナー由来NK細胞が発現するKIRsに抑制シグナルが伝達されないレシピエント/ドナー間移植を選択した場合、最大限のGVT効果を発揮することが期待される。本研究は、進行期神経芽腫患者に対して外科療法、化学療法、放射線療法、自家末梢血幹細胞移植に加えてKIRリガンドミスマッチ同種造血細胞移植を行い、その安全性、有効性を検討する。多施設共同研究として現在進行中である。

8. 同種造血幹細胞移植後合併症である慢性GVHDにおける循環血中の抗原提示細胞上に発現するNKG2Dリガンドの病態関与への役割の解明 (浜田聡, 百名伸之)

同種造血幹細胞移植を受けた患者の約30-70%が慢性移植片対宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)を発症する。慢性GVHDは再発・生存率と生活の質に関わる重要な晩期合併症であり、多臓器におよぶ多彩な自己免疫疾患に類似した臨床像を呈する。自己抗体産生B細胞における免疫応答異常が慢性GVHDの病態に関与しているという報告がなされ、それを標的とした治療が行われているが効果は十分ではない。一方、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチ患者における循環血中の抗原提示細胞(B細胞, 単球, 樹状細胞)に発現する特定のNKG2Dリガンドが疾患特異的に増加している。本研究では、自己免疫疾患に類似した症状を呈する慢性GVHDにおける抗原提示細胞表面に発現するNKG2Dリガンドの役割を明らかにする。

9. 小児における同種造血幹細胞移植後リンパ球減少期におけるT細胞サブセット動態と慢性GVHD発症への関与 (浜田聡, 百名伸之)

同種造血細胞移植後の免疫再構築におけるT細胞の回復遅延は感染症及び原疾患の再発に関与しているが、近年、T細胞サブセットにおける制御性T細胞と通常T細胞バランス不均衡が慢性GVHD発症に関与することが成人移植症例にて報告されている。このT細胞の不均衡に関与する因子として、胸腺分化の障害(移植前処置やGVHDによるもの)による制御性T細胞の減少と自己応答性の成熟T細胞の増加が考えられる。これらのT細胞サブセットは増殖機構に相違があり、制御性T細胞はIL-2により、また自己応答性T細胞はIL-7による。本研究では胸腺機能低下の影響がすくない小児例を対象に移植後リンパ球減少期における自己応答性T細胞と制御性T細胞の動態を前方視的に解析し、慢性GVHD発症への関与を明らかにする。

10. 沖縄県の新生児タンデムマス・スクリーニングによる先天代謝異常症の治療体制構築 (知念安紹)

沖縄県内の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連携をとりながら実施する。中部地区医師会と沖縄県新生児マススクリーニング協議会とともに新生児マススクリーニング事業の精度および体制を管理し、疾患検出率を上昇させ、疾患発症予防・後遺症の軽減をはかる。

11. プロピオン酸血症における血糖の動向 (仲村貞郎, 知念安紹)

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、血液透析などが必要とされる。その病態および治療方法について検討している。

12. 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に報告した。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。

13. 新生児マススクリーニングによるFabry病の検出と遺伝カウンセリング (知念安紹)

新生児マススクリーニングにより症状発症前に発見する場合、臓器の不可逆的変化の前に早期の治療介入という利点があるが、酵素活性・遺伝子変異などによる疾患重症度予測が困難であるという面がある。X連鎖性疾患という発症に男女差がある点も遺伝カウンセリングにおいても困難である。Lyso-Gb3値などによる疾患重症度予測モデルの構築など取り組む。

B. 研究業績

著書

- OI15001: Sakamoto O, Arai-Ichinoi N, Mitsubuchi H, Chinen Y, Haruna H, Maruyama H, Sugawara H, Kure S. Phenotypic Variability and Newly Identified Mutations of the IVD Gene in Japanese Patients with Isovaleric Acidemia. Tohoku J Exp Med 236: 103-106, 2015. (A)

- OI15002: Inagaki J, Moritake H, Nishikawa T, Hyakuna N, Okada M, Suenobu SI, Nagai K, Honda Y, Shimomura M, Fukano R, Noguchi M, Kurauchi K, Tanioka S, Okamura J. Long-Term Morbidity and Mortality in Children with Chronic Graft-versus-Host Disease Classified by National Institutes of Health Consensus Criteria after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. (A)
- OI15003: Moritake H, Obara M, Sameshima N, Asada Y, Komatsu H, Hyakuna N, Sugita K, Ishida Y, Kato M, Tanizawa A, Deguchi T, Imamura T, Kitanaka A, Shimoda K, Kamimura S, Nunoi H. Analysis of the molecular mechanism underlying bone marrow necrosis with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 102: 349-356, 2015. (A)

症例報告

- CI15001: Chinen Y, Kaneshi T, Kamiya T, Hata K, Nishimura G, Kaname T. Progressive hip joint subluxation in Saul-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 167: 2834-8, 2015. (A)
- CI15002: Hyakuna N, Muramatsu H, Higa T, Chinen Y, Wang X, Kojima S. Germline mutation of CBL is associated with moyamoya disease in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome-like disorder. *Pediatr Blood Cancer* 62: 542-544, 2015. (A)
- CD15001: 浜田和弥, 金城紀子, 太田孝男: 診断に難渋した小児汎発性膿疱性乾癬の11か月男児例. *日本小児皮膚科学会雑誌* 34: 207-211, 2015. (B)

総説

- RI15001: Tomatsu S, Sawamoto K, Almcéiga-Díaz CJ, Shimada T, Bober MB, Chinen Y, Yabe H, Montañó AM, Giugliani R, Kubaski F, Yasuda E, Rodríguez-López A, Espejo-Mojica AJ, Sánchez OF, Mason RW, Barrera LA, Mackenzie WG, Orii T. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. *Drug Des Devel Ther* 9: 1937-1953, 2015. (A)

国際学会発表

- PI15001: Sadao Nakamura, Akihiko Ishiyama, Takahiro Yonekawa, Hirofumi Komaki, Eri Takeshita, Takashi Saito, Eiji Nakagawa, Kenji Sugai, Masayuki Sasaki. Nerve conduction abnormalities in patients with spinal muscular atrophy. 13th Asian and Oceania Congress of Child Neurology. 2015. 5.

国内学会発表

- PD15001: 安木大地, 飯田展弘, 閑野知佳, 呉屋英樹, 吉田朝秀. 治療抵抗性の高血圧を認め, Mid-aortic Syndrome が疑われた超低出生体重児の一例. 第51回日本周産期・新生児医学会学術集会, 福岡市, 2015. 7. 10-12.
- PD15002: 吉田朝秀, 呉屋英樹, 飯田展弘, 佐辺直也. 先天性横隔膜ヘルニア(CDH)の短期・長期予後とリスク因子について~周産母子センター10年間のまとめ~. 第68回九州小児科学会, 長崎市, 2015. 11. 14-15.
- PD15003: 呉屋英樹, 吉田朝秀, 閑野知佳, 太田孝男, 飯田展弘, 新垣真弓, 安木大地. 脾臓摘出術を施行した Klippel-Trenaunay Syndrome (KTS) の1例. 第82回沖縄小児科学会

例会, 南風原町, 2015. 3. 15

- PD15004: 浜田有為子, 宮城俊雅, 閑野知佳, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀. 受血児の心筋肥厚を認めた双胎間輸血症候群の一例. 第 83 回沖繩小児科学会例会, 南風原町, 2015. 9.
- PD15005: 宮城俊雅, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 飯田展弘. 双胎第 2 子, 骨盤位, 娩出困難により腎被膜下血腫を呈した早産児の 1 例. 第 84 回沖繩小児科学会例会, 南風原町, 2015. 12. 20
- PD15006: 呉屋英樹, 吉田朝秀, 閑野知佳. 胸部消化管重複症により呼吸障害を呈した一例. 第 60 回日本新生児生育医学会, 盛岡市, 2015. 10. 23-25
- PD15007: 知念安紹, 大城あずさ, 猪口隆洋, 仲村貞夫, 玉城 邦人. イソ吉草酸血症のグリシン・カルニチン投与による変化. 日本先天代謝異常学会, 大阪市, 2015. 11. 12-14.
- PD15008: 知念安紹, 中村公俊, 丸山弘樹. 新生児マス・スクリーニングにて発見された Fabry 病新規変異の 1 家系の検討. 日本人類遺伝学会, 東京都, 2015. 10. 14-17.
- PD15009: 安木大地, 仲村貞郎, 新垣真弓, 大城あずさ, 浜田和弥, 玉城邦人, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 太田孝男, 佐辺直也. 気管支喘息発作のステロイド治療中に, 十二指腸潰瘍穿孔をきたした 21 trisomy の 1 例. 第 82 回沖繩小児科学会例会, 南風原町, 2015. 3. 15
- PD15010: 兼次拓也, 新垣真弓, 大城あずさ, 仲村貞男, 浜田和弥, 玉城邦人, 金城紀子, 知念安紹, 国島知子. 尿糖陽性を契機に診断に至った 1 型糖尿病の 6 歳女児例. 第 82 回沖繩小児科学会例会, 南風原町, 2015. 3. 15
- PD15011: 金城紀子, 浜田和弥, 太田孝男, 国島知子. 小児リウマチ・膠原病患者における移行医療について. 第 82 回沖繩小児科学会例会, 南風原町, 2015. 3. 15
- PD15012: 浜田和弥, 金城紀子, 新垣真弓, 宮本二郎, 浜田聡, 百名伸之, 太田孝男. 慢性再発性多発性骨髄炎(CRMO)が疑われ, PET-CT 検査で悪性リンパ腫の診断に至った 1 例. 日本小児リウマチ学会, 金沢市, 2015. 10.
- PD15013: 浜田和弥, 金城紀子, 太田孝男. 診断に難渋した小児汎発性膿疱性乾癬の 11 ヶ月男児例. 日本小児皮膚科学会, 鹿児島市, 2015. 12.
- PD15014: 浜田 和弥, 金城 紀子. 難治性川崎病として診断治療された, マクロファージ活性化症候群(MAS)を合併した全身型若年性特発性関節炎(sJIA)の一男児例. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウム, 名古屋市, 2015. 3.
- PD15015: 仲村貞郎, 大城あずさ, 玉城邦人. 繰り返す非痙攣性てんかん重積に対して Midazolam 持続静注が有効であった Lennox-Gastaut 症候群の 1 例. 第 81 回沖繩小児神経研究会, 南風原町, 2015. 6.
- PD15016: 仲村貞郎, 新垣真弓, 浜田和弥, 金城紀子, 太田孝男. 蛋白漏出性胃腸症を合併した尋常性天疱瘡の 1 例. 第 39 回日本小児皮膚科学会, 鹿児島市, 2015. 7.
- PD15017: 仲村貞郎, 宮城俊雅, 浜田和弥, 大城あずさ, 玉城邦人, 金城紀子, 太田孝男. 上肢の脱力と疼痛で発症し診断に苦慮した acute motor sensory axonal neuropathy の 1 例. 第 24 回日本小児リウマチ学会, 金沢市, 2015. 10.
- PD15018: 仲村貞郎, 大城あずさ, 玉城邦人. CSWS を伴った脱力発作に対して脳梁離断術を行っ

- た厚脳回症の1例, 第8回沖縄てんかん研究会, 南風原町, 2015.12.
- PD15019: 譜久原夏, 安木大地, 仲村貞郎, 大城あずさ, 浜田和弥, 玉城邦人, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 太田孝男. 帝王切開出生後に発症した遅発型新生児 GBS 髄膜炎の1例. 第84回沖縄小児科学会, 南風原町, 2015.12.
- PD15020: 浜田有為子, 仲村貞郎, 譜久原夏, 浜田和弥, 大城あずさ, 玉城邦人, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 太田孝男. 吸気性喘鳴による呼吸不全を来したムコ多糖症の11歳男児例. 第85回沖縄小児科学会. 南風原町, 2016.3.
- PD15021: 浜田聡, 宮本二郎, 上原太一, 金武有為子, 百名伸之. 当院における移植後ドナーリンパ球輸注療法の検討. 第37回日本造血細胞移植学会, 2015, 神戸市.
- PD15022: 宮本二郎, 上原太一, 浜田聡, 百名伸之, 比嘉猛. 骨髄非破壊的前処置で臍帯血移植を行い, 順調な生着が得られた Dimonad-Blackfan 貧血の1例. 第37回日本造血細胞移植学会, 2015, 神戸市.
- PD15023: Yoshiyuki Takahashi, Kanji Sugita, Hiroshi Kawaguchi, Chihaya Imai, Etsuro Ito, Masami Inoue, Nobuyuki Hyakuna, Yozo Nakazawa. KIR kigand incompatible allogeneic cord blood transplantation for high risk neuroblastoma. 第57回日本小児血液・がん学会, 2015, 甲府市.
- PD15024: 大城登喜子, 屋宜孟, 宮本二郎, 浜田聡, 百名伸之. 小児難治性慢性 ITP に対するリツキシマブ療法の有用性と問題点の検討. 第57回日本小児血液・がん学会, 2015, 甲府市.
- PD15025: 浜田聡, 糸洲倫江, 山本雄一, 宮本二郎, 屋宜孟, 大城登喜子, 百名伸之. 拘束性皮膚硬化をみとめる難治性慢性 GVHD に対し短波長紫外線照射が奏功した4症例. 第57回日本小児血液・がん学会, 2015, 甲府市.



A. 研究課題の概要

1. 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, 鄧澤義, 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, 細胞サイクルに係る蛋白を測定した。この結果 HPV 陽性内反性乳頭腫ではウイルス量が少なく, integration を示す例はなかったが, 癌化症例ではウイルス量が多く, pRb, p53 の発現低下を認めた。p16 は HPV 感染のサロゲートマーカーとして一般的に知られているが, 内反性乳頭腫, 癌化症例, 上顎癌では HPV 感染に関わらず高率に発現しており, 鼻副鼻腔疾患では p16 がサロゲートマーカーにならないことを初めて報告した。さらに, SCC 抗原測定が内反性乳頭腫の術前診断, 再発診断に有用であることを報告した。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。

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

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

HPV 関連頭頸部癌の発癌機序解明をめざし, 頭頸部癌細胞株 UM-SCC-47 と子宮頸癌細胞株 CaSki, SiHa 及び頭頸部癌臨床検体を用いて, 頭頸部癌における HPV-16 ウイルスの E2 結合部位(E2BSs)のメチル化状態, E2BSs メチル化状態の変化と癌蛋白 E6, E7 及び細胞サイクルの関係, 頭頸部癌, 正常頭頸部組織の SMG-1mRNA 発現について検討を開始した。これまでに判明したことは, 1) E2BSs のメチル化: SiHa 細胞株ではメチル化率は低かったが, UM-SCC-47 細胞株では 79.8%, CaSki 細胞株では 90.0%のメチル化を示していた。HPV-16 陽性頭頸部癌, 子宮頸癌では E2EBs のメチル化が高頻度, 低頻度の二つタイプがあることが判明した。さらに HPV-DNA 陽性の頭頸部癌臨床検体でメチル化の状態を検討中である。2) E2BSs の脱メチル化:5-aza-dc を用いて UM-SCC-47 細胞株と CaSki 細胞株の E2BSs を脱メチル化すると癌蛋白 E6, E7 の発現が低くなり, UM-SCC-47 と CaSki のアポトーシス率や G1 と G2/M の細胞は有意に増加した(P<0.05)。対照的に E2BSs 低メチル化の SiHa 細胞株では脱メチル化を行っても上記の指標は変化しなかった。3) 頭頸部癌 SMG-1mRNA 発現は正常頭頸部組織より低かった。HPV-DNA 陰性の頭頸部癌に比べて, HPV-DNA 陽性の頭頸部癌はさらに低い結果であった。この結果は国際学会, 国際誌で発表した。

科学研究費補助金(基盤 C)を引き続き 2015 年から助成獲得した。

3. 頭頸部癌発症に関与するアルコール代謝関連遺伝子, 喫煙関連遺伝子の研究(山下懐, 鄧澤義, 長谷川昌宏, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男)

頭頸部癌発症、重複癌発症にアルコール代謝に関わる ADH1B, ALDH2 の酵素活性が関係するとの報告がみられる。当科で治療をおこなった頭頸部癌新鮮例、良性疾患で手術をおこなった症例でアルコール代謝に関わる遺伝子多型、たばこ中に含まれる喫煙による有害物質排泄に関与する遺伝子多型を引き続き調査している。HPV 感染例でも喫煙者では予後が悪いとされているが、日本では ALDH2 の遺伝子多型は欧米と異なっており、喫煙よりもアルコール摂取の影響が強くみられた。治療成績との関連を検討中である。これまで健常人 129 例、頭頸部癌症例 200 例の解析を行った。

下咽頭癌、喉頭癌での解析を優先したが、下咽頭癌ではアルコール代謝遺伝子多型が有意多く、喉頭ではアルコール代謝よりタバコ関連発がん物質の代謝酵素が発がん、予後と関わっていることが明らかとなった。論文作成・学会発表予定である。

2016 年度から科研費を獲得し、さらに解析を進める予定である。

4. 高圧酸素治療を用いた頭頸部悪性腫瘍化学放射線同時併用療法副作用軽減に関する研究(山下懐, 鈴木幹男)

引き続き症例を蓄積している。現在までは有意の差を認めない。このため、本研究は今年度で終了することとなった。

5. 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 次世代シーケンサによる塩基配列の決定、② 塩基配列の解析とサンガー法による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の 3 つの部分から構成される。

研究の対象症例として約 200 症例より採血を行い、DNA, RNA の抽出をおこなった。また、次世代シーケンサによる包括的塩基配列の決定準備として日本人の難聴遺伝子として報告のある 96 遺伝子を解析候補遺伝子として選定し、そのエクソン領域をターゲットとした HaloPlex target DNA enrichment system (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) による濃縮パネルを

作製した。さらに難聴遺伝子解析プレートを用いて、次世代シーケンサによる塩基配列決定を施行中である。

同時に、臨床的に原因遺伝子の推測が可能な疾患に対してはサンガー法による直接シーケンス法により変異の解析も進めている。加えて、次世代シーケンサを活用した、プロモーター領域を含めた遺伝子全長の詳細な解析も試みている。この検討において、CHARGE association において新規変異を発見した。臨床データとともに国際誌に投稿中である。

この研究は科学研究費補助金(基盤研究 C)より助成を受け行い実施した。

6. functional MRI を用いた聴覚、前庭覚、味覚、嚥下機能、喉頭機能、顔面神経機能の研究(喜友名朝則, 新垣香太, 鈴木幹男)

functional MRI による脳機能解析は 1991 年に初めて報告され、優れた空間分解能と時間分解能、被爆がないことから急速に研究が進んでいる。頭頸部領域には感覚器が多く含まれ、感覚器障害が生じた場合の中枢での感覚受容メカニズムを解明することは临床上重要である。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。対象は健常人ボランティア及び耳鼻咽喉・頭頸部領域の感覚・運動障害を持つ患者(難聴、めまい、嚥下障害、発声障害、味覚障害、顔面神経麻痺など)で、本研究に同意をえられたヒトである。実施場所(MRI 撮像)は、当院放射線部の協力を得て医学部附属病院 MR 室でおこなう。データ解析は耳鼻咽喉・頭頸部外科に設置したワークステーションを用いておこなっている。

Resting-state fMRI を用いて、functional connectivity を検討し、国際誌に投稿中である。引き続き顔面神経麻痺患者の解析、耳鳴患者の解析を続行中である。この研究は科学研究費補助金(基盤 C)より助成を受け実施している。

7. 頭頸部癌治療における LOX-1 発現に関する検討(真栄田裕行, 赤澤幸則)

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。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。具体的にはヒト 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ている。さらに頭頸部癌細胞株あるいは組織における LOX-1 の発現解析を順次施行する。2015 年から科学研究費補助金（基盤 C）を獲得した。

8. 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、近年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, ヒト子宮脛癌細胞株 HeLa 等を用い LPA 受容体の発現様式や 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、現在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発現を検討中であるが、いまのところ有意の結果が得られてない。この研究は 2012 年度から科学研究費補助金(若手 B)から助成を受け引き続き実施し、2015 年度から基盤 C を獲得した。

B. 研究業績

著書

- BI15001: Deng Z, Hasegawa M, Suzuki M. Presence of Human papillomavirus and immunohistochemical Expression of Cell Cycle Proteins p16 (INK4A), PRB, and P53 in Sinonasal Diseases. *Recent Advances In Rhinosinusitis and Nasal Polyposis*: 177-178, 2015. (A)

原著

- OI15001: Ganaha A, Kaname T, Akazawa Y, Higa T, Shinjou A, Naritomi K, Suzuki M. Identification of two novel mutations in the NOG gene associated with congenital stapes ankylosis and symphalangism. *J Hum Genet* 60: 27-34, 2015. (A)
- OI15002: Suzuki H, Nishio M, Hanai N, Hirakawa H, Tamaki T, Hasegawa Y. Correlation between 18F-FDG-uptake and in vitro chemosensitivity of cisplatin in head and neck cancer. *Anticancer Res* 35: 1009-1016, 2015. (A)
- OI15003: Suzuki H, Hanai N, Hirakawa H, Nishikawa D, Hasegawa Y. Lymph node density is a prognostic factor in patients with major salivary gland carcinoma. *Oncol Lett* 10: 3523-3528, 2015. (A)
- OI15004: Yamashita Y, Hasegawa M, Deng Z, Maeda H, Kondo S, Kyuna A, Matayoshi S, Agena S, Uehara T, Kouzaki H, Shimizu T, Ikegami T, Ganaha A, Suzuki M. Human papillomavirus infection and immunohistochemical expression of cell cycle proteins pRb, p53, and p16 (INK4a) in sinonasal diseases. *Infect Agent Cancer*

10: 23, 2015.

- OI15005: Nishikawa D, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Suzuki H, Nakashima T, Hasegawa Y. (A)
Role of induction chemotherapy for N3 head and neck squamous cell carcinoma.
Auris Nasus Larynx 42: 150-155, 2015.
- OI15006: Zhang C, Deng Z, Pan X, Uehara T, Suzuki M, Xie M. Effects of Methylation Status (A)
of CpG Sites within the HPV16 Long Control Region on HPV16-Positive Head and
Neck Cancer Cells. PLoS One 10, 2015.
- OD15001: 安慶名信也, 上原貴行, 山下懐, 又吉宣, 長谷川昌宏, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 頭 (B)
頸部骨軟部肉腫 13 例の検討. 耳鼻咽喉科臨床 108: 145-152, 2015.
- OD15002: 上原貴行, 真栄田裕行, 山下懐, 長谷川昌宏, 安慶名信也, 鈴木幹男: 頭頸部癌に (B)
対する姑息的照射治療. 耳鼻咽喉科臨床 108: 475-481, 2015.
- OD15003: 与座要, 我那覇章, 我那覇綾乃, 東野哲也, 鈴木幹男: 小児人工内耳術後の聴覚コ (B)
ミュニケーションに影響を及ぼす因子の検討. Audiology Japan 58: 287-288, 2015.
- OD15004: 真栄田裕行, 杉田早知子, 喜瀬乗基, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 当科における下咽頭・ (B)
頸部食道癌治療の妥当性に関する検討. 口腔・咽頭科 28:165-170, 2015.

症例報告

- CD15001: 我那覇綾乃, 我那覇章, 赤澤幸則, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 内耳炎を合併した中耳放 (B)
線菌症の治療経験. 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会会誌 3: 70-75, 2015.
- CD15002: 近藤俊輔, 崎浜教之, 須藤敏, 梅木寛, 鈴木幹男: 上顎血管肉腫の 1 例. 頭頸部外科 (B)
24: 255-259, 2015.

総説

- RD15001: 我那覇章: 弛緩部型真珠腫における Canal Wall up. 頭頸部外科 25: 125-131, 2015. (B)
- RD15002: 我那覇章: 【人工内耳の知識 update】人工内耳の術前評価に必要な検査. ENTONI 181: (B)
10-17, 2015.
- RD15003: 鈴木幹男: 耳鼻咽喉科領域の痛みを考える 頸部のいたみ. 日耳鼻 118: 107-14, (B)
2015.
- RD15004: 鈴木幹男, 山下懐: 喉頭癌の発症要因. JHONS 31: 405-408, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: 安慶名信也: A Study on 13 Cases of Bone and Soft Tissue Sarcomas in the Head (B)
and Neck. 13Th Asia-Oceania Orl-Hns Congress, Taipei, Tiwan, 3/19~22, 2015.
- PI15002: 當山昌那: Multilayer Closure of Cerebrospinal Fluid Leakage in Endoscopic Sinus (B)
Surgety. 13Th Asia-Oceania Orl-Hns Congress, Taipei, Tiwan, 3/19~22, 2015.
- PI15003: 鈴木幹男: Prediction of Concurrent Chemoradiotherapy Effect in Advanced (B)
Oropharyngeal Cancer. 13Th Asia-Oceania Orl-Hns Congress, Taipei, Tiwan, 3/19
~22, 2015.
- PI15004: 鈴木幹男: Human Papillomavirus Presence And immunohistochemical Expression Of (B)
P16ink4a, Prb, And P53 in Sinonasal Diseases. COSM, Boston, USA, 4/22~26, 2015.
- PI15005: 鈴木幹男: Functional brain mapping in Otorhinolaryngology, Head and Neck Tumor (B)
and Intractable Disease Symposium of Otorhinolaryngology, Koushuu, China,

5/13, 2015.

- PI15006: 鈴木幹男: Clinical feature, diagnosis, and treatment in sinonasal inverted papilloma, Head and Neck Tumor and Intractable Disease Symposium of Otorhinolaryngology, Koushuu, Chaina, 5/13, 2015.
- PI15007: 我那覇章: Identification of a novel mutation in the CHD7 gene in a patient with CHARGE association. 30th Polizer Society Meeting, Niigata city, Japan, 7/1, 2015.
- PI15008: 真栄田裕行: A Study Regarding to Possibility of Merger Adenomatous Goiter with Follicular Thyroid Carcinoma. 1st congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery, Seoul, Korea, 11/19~20, 2015.
- PI15009: 安慶名信也: Stage IV Thyroid cancer Treatment. A Single Institute Experience. 1st congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery, Seoul, Korea, 11/19~20, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 長谷川昌宏: Sotos 症候群に合併した下咽頭静脈性血管奇形例. 第 25 回日本頭頸部外科学総会・学術講演会, 大阪. 1/29~30, 2015.
- PD15002: 山下懐: 上顎骨に発生した間葉性軟骨肉腫の 1 例. 第 25 回日本頭頸部外科学総会・学術講演会, 大阪. 1/29~30, 2015.
- PD15003: 真栄田裕行: 副咽頭間隙に発生した海綿状血管腫の一手術例. 第 25 回日本頭頸部外科学総会・学術講演会, 大阪. 1/29~30, 2015.
- PD15004: 杉田早知子, 真栄田 裕行, 新垣 香太, 鈴木 幹男: 当初肉芽腫リンパ節炎と診断された骨髄肉腫の一例. 第 33 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 東京. 2/26~28, 2015.
- PD15005: 我那覇章: 次世代シーケンサーを用いた難聴遺伝子解析の現状と課題. 第 2 回九州・沖縄 難聴支援懇話会, 宮崎. 3/1, 2015.
- PD15006: 我那覇章: 聞こえを取り戻す～人工聴覚医療の現状～市民公開講座「耳の日」講演会, 沖縄. 3/8, 2015.
- PD15007: 比嘉輝之: 中耳炎を繰り返すけど大丈夫?～正しく知れば怖くない～. 市民公開講座「耳の日」講演会, 沖縄. 3/8, 2015.
- PD15008: 我那覇綾乃: 補聴器は役に立たない?～正しく使えば難聴者の強い味方～. 市民公開講座「耳の日」講演会, 沖縄. 3/8, 2015.
- PD15009: 長谷川昌宏, 山下懐, 新垣香太, 上原貴行, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 下咽頭血管奇形に対する硬化療法の自験例. 第 56 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 3/12. 2015.
- PD15010: 石川和樹, 當山昌那, 又吉宣, 安慶名信也, 比嘉麻乃, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 治療に難渋した咽頭出血の一例. 第 56 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 3/12. 2015.
- PD15011: 鈴木幹男: 頭頸部疾患とヒト乳頭腫ウイルス感染. 第 42 回富山県耳鼻咽喉科疾患研究会. 富山. 4/5, 2015.

- PD15012: 喜友名朝則: 健常人の喉詰め発声と内転型痙攣性発声障害患者の発声における脳機能の違いの検討. 第 27 回日本喉頭科学会総会学術講演会, 東京. 4/9~10, 2015.
- PD15013: 當山昌那, 真栄田裕行, 安慶名信也, 喜友名朝則, 又吉宣, 比嘉麻乃, 鈴木幹男: Parotid-cervical approach で摘出した副咽頭間隙海綿状血管腫の手術例. 第 123 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 4/11, 2015.
- PD15014: 近藤俊輔, 安慶名信也: 小児気管異物の 1 例. 第 123 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 4/11, 2015.
- PD15015: 喜瀬乗基, 真栄田裕行: 心因反応による意識障害を来した扁桃摘後出血例に関する一考察. 第 123 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 4/11, 2015.
- PD15016: 我那覇章, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 與那覇綾乃, 鈴木幹男: 半規管瘻孔を伴う中耳真珠腫症例の検討. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 東京. 5/20~23. 2015.
- PD15017: 山下懐, 長谷川昌宏, 上原貴行, 比嘉朋代, 親川仁貴, 杉田早知子, 鈴木幹男: 鼻副鼻腔内反性乳頭腫と血中扁平上皮癌関連抗原の検討. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 東京. 5/20~23. 2015.
- PD15018: 上原貴行, 山下懐, 長谷川昌宏, 又吉宣, 安慶名信也, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 下咽頭癌症例における導入化学療法の有効性の検討. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 東京. 5/20~23. 2015.
- PD15019: 喜友名朝則, 新垣香太, 比嘉麻乃, 真栄田裕行, 又吉宣, 安慶名信也, 鈴木幹男: 内転型痙攣性発声障害の脳機能異常の検討 健常人の喉詰め発声との比較も含めて. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 東京. 5/20~23. 2015.
- PD15020: 安慶名信也: Clinical Feature and Treatment Outcome of Spindle Cell Carcinoma in Head and Neck. 第 39 回日本頭頸部癌学会・第 4 回アジア頭頸部癌学会, 兵庫. 6/3~6. 2015.
- PD15021: 上原貴行: Multiple Infection of Human Papillomavirus in Head and Neck Cancer. 第 39 回日本頭頸部癌学会・第 4 回アジア頭頸部癌学会, 兵庫. 6/3~6. 2015.
- PD15022: 真栄田裕行, 長谷川昌宏, 山下懐, 喜友名朝則, 安慶名信也, 上原貴之, 鈴木幹男: Prognosis of the Lymphoepithelial Carcinoma in Head and Neck Region. 第 39 回日本頭頸部癌学会・第 4 回アジア頭頸部癌学会, 兵庫. 6/3~6. 2015.
- PD15023: 平川仁: Prognostic Impact of Pathological Response to NAC Followed by Definitive Surgery in Oral Cancer. 第 39 回日本頭頸部癌学会・第 4 回アジア頭頸部癌学会, 兵庫. 6/3~6. 2015.
- PD15024: 山下懐, 長谷川昌宏, 上原貴之, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男: Small Cell Carcinoma in Head and Neck. 第 39 回日本頭頸部癌学会・第 4 回アジア頭頸部癌学会, 兵庫. 6/3~6. 2015.
- PD15025: 杉田早知子, 赤澤幸則, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 特発性中耳炎骨髄脳瘤の 1 例. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 静岡. 6/25~26. 2015.
- PD15026: 親川仁貴, 上原貴行, 山下懐, 長谷川昌宏, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 網膜芽細胞腫治療後に骨肉腫を発症した 1 例. 第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 静

- 岡. 6/25～26. 2015.
- PD15027: 近藤俊輔: MRSA および MDRP 感染を伴う慢性中耳炎の治療. 第 30 回日耳鼻九州連合地方部会学術講演会, 熊本. 7/12, 2015.
- PD15028: 安慶名信也: 当科における進行甲状腺癌の検討. 第 30 回日耳鼻九州連合地方部会学術講演会, 熊本. 7/12, 2015.
- PD15029: 喜瀬乗基: 副甲状腺悪性腫瘍が疑われた甲状腺内血管病変の報告. 第 30 回日耳鼻九州連合地方部会学術講演会, 熊本. 7/12, 2015.
- PD15030: 平川仁, 鈴木幹男: 口腔癌における術前化学療法の組織学的効果とその意義. 第 125 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/1, 2015.
- PD15031: 与座要, 上原恵, 比嘉涼乃, 當山真理子, 東江教恵, 我那覇章, 鈴木幹男: 小児人工内耳の術後聴覚言語獲得に関わる要因. 第 125 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/1, 2015.
- PD15032: 比嘉麻乃, 宮川浩子, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 心因的要因が疑われた発声障害症例. 第 125 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/1, 2015.
- PD15033: 饒波正史, 上原貴行, 杉田早知子, 山下懐, 平川仁, 鈴木幹男: 多彩な脳神経症状を呈した鼻性頭蓋内合併症の一例. 第 125 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/1, 2015.
- PD15034: 杉田早知子, 近藤俊輔, 比嘉輝之, 我那覇綾乃, 我那覇章, 鈴木幹男: 中耳髄膜脳瘤の一例. 第 125 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/1, 2015.
- PD15035: 我那覇章, 近藤俊輔, 比嘉輝之, 我那覇綾乃, 鈴木幹男: 半規管瘻孔を伴う中耳真珠腫症例の術後骨導閾値. 第 125 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/1, 2015.
- PD15036: 池上太郎: 基礎から臨床への貢献を目指して. 第 125 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/1, 2015.
- PD15037: 上原貴行: においの話. 市民公開講座「鼻の日」講演会, 沖縄. 8/23, 2015.
- PD15038: 山下懐: くしゃみ, 鼻みず, 鼻づまり ～アレルギー性鼻炎の話～ 市民公開講座「鼻の日」講演会, 沖縄. 8/23, 2015.
- PD15039: 平川仁: その鼻づまり, 本当にただの鼻かぜですか? ～危険な鼻づまり～ 市民公開講座「鼻の日」講演会, 沖縄. 8/23, 2015.
- PD15040: 鈴木幹男: 頭頸部癌診療と感染予防. 第 89 回がん診療連携拠点病院研修会. 石川. 8/28, 2015
- PD15041: 真栄田裕行, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: CDGP を主剤に用いたレジメンによる上咽頭癌治療の妥当性に関する検討. 第 28 回日本口腔・咽頭科学会総会およびに学術講演会, 大阪. 9/10～11, 2015.
- PD15042: 喜瀬乗基, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 治療に難渋した咽頭動静脈奇形の一例. 第 28 回日本口腔・咽頭科学会総会およびに学術講演会, 大阪. 9/10～11, 2015.
- PD15043: 上原貴行, 山下懐, 長谷川昌宏, 鈴木幹男: 当科にて眼窩減圧術を施行した甲状腺眼

- 症の5例. 第54回日本鼻科学会総会・学術講演会, 広島. 10/1~3. 2015.
- PD15044: 山下懐, 上原貴行, 鈴木幹男: 鼻副鼻腔原発小細胞癌症例の検討. 第54回日本鼻科学会総会・学術講演会, 広島. 10/1~3. 2015.
- PD15045: 我那覇章, 比嘉輝之, 東野哲也, 鈴木幹男: 側頭骨内髄膜脳瘤の3例. 第25回日本耳科学会総会学術講演会, 長崎. 10/7~10. 2015.
- PD15046: 比嘉輝之, 近藤俊輔, 我那覇綾乃, 我那覇章, 鈴木幹男: 当科における髄膜脳瘤3例の治療経験. 第57回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 10/14. 2015.
- PD15047: 照喜名玲奈, 山下懐, 饒波正史, 上原貴行, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 特発性浅側頭動脈瘤の一例. 第57回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 10/14. 2015.
- PD15048: 喜友名朝則: 痙攣性発声障害における脳領域安静時機能的MRIを用いた解析. 第60回日本音声言語医学会総会・学術講演会, 愛知. 10/15~16. 2015.
- PD15049: 真栄田裕行, 安慶名信也, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: 腺腫様甲状腺腫における甲状腺濾胞癌の合併に関する検討. 第48回日本甲状腺外科学会学術集会, 東京. 10/28~30. 2015.
- PD15050: 安慶名信也, 鈴木幹男, 真栄田裕行: 当科における甲状腺進行癌の検討. 第48回日本甲状腺外科学会学術集会, 東京. 10/28~30. 2015.
- PD15051: 鈴木幹男: 頭頸部癌におけるEpstein-Barrウイルスとヒト乳頭腫ウイルス感染と治療予後について. 第53回日本癌治療学会学術集会, 京都. 10/29~31. 2015.
- PD15052: 喜友名朝則: アレルギー性鼻炎治療の薬物療法. サノフィ社内勉強会. 沖縄. 11/9, 2015.
- PD15053: 平川仁: 口腔癌におけるセンチネルリンパ切流域郭清の検討. 第17回SNNS研究会学術集会, 神奈川. 11/13~14, 2015.
- PD15054: 鈴木幹男: 頭頸部疾患とヒト乳頭腫ウイルス感染. 第45回南大阪耳鼻咽喉科研究会. 大阪. 11/14. 2015.
- PD15055: 喜友名朝則: 一側性声帯麻痺症例における術前後の脳機能評価の検討. 第67回日本気管食道科学会総会・学術講演会, 福島. 11/19~20. 2015.
- PD15056: 上原貴行: 周術期に頸動脈破裂を来した下咽頭癌救済手術例. 第9回九州頭頸部癌フォーラム. 福岡. 11/28, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 臨床精神神経薬理学に関する研究

1) 治療抵抗性うつ病に対する薬物療法について

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

(Kagawa et al, Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics, 2010)。更に、lamotrigine の治療反応性と lamotrigine 血漿濃度との関連を検討したところ、lamotrigine 血漿濃度と治療反応性には有意な正の相関が存在し、有効血漿濃度域が存在することを明らかにした(Kagawa et al, Therapeutic Drug Monitoring, 2014)。この研究から更に一歩進め、必要な lamotrigine 投与量が投与2週間目の lamotrigine 血漿濃度で予測可能であることを報告し、この研究は Therapeutic Drug Monitoring に投稿した。

うつ病患者では年齢に関わらず血清アミロイドβ (Aβ) 蛋白が低値であり、血清 Aβ 40/42 比が高値であることが明らかにされている。In vitro あるいは動物実験ではリチウムあるいはバルプロ酸といった気分安定薬が Aβ の分泌産生を抑制すると報告されている。また、難治性双極性うつ病に対する修正型電気痙攣療法の寛解者は非寛解者に比較し、治療前の血清 Aβ 40/42 比が低値であると報告されている。そこで lamotrigine 強化療法を受けた難治性うつ病性障害の症例で、治療前後で血漿 Aβ 40, Aβ 42 濃度を測定し治

療反応性との関連も検討した。その結果、血漿 Aβ 42 濃度および Aβ 40/42 比は治療前後で変化せず、治療反応性と関連がないことが示唆された。この研究は第 25 回日本臨床精神神経薬理学会にて「難治性うつ病性障害における lamotrigine 強化療法が与える血清アミロイドβ 蛋白代謝への影響について」「難治性うつ病性障害に対するラモトリギン強化療法の治療反応性と血清アミロイドβ 蛋白との関係」の演題で発表した。

2) 精神科領域におけるバルプロ酸服用者の高アンモニア血症について

バルプロ酸は精神科領域で幅広く用いられている。しかしその副作用であるカルニチン低下を介した血漿アンモニア濃度上昇は血漿 VPA 濃度との関係が検討されているのみであった。我々はバルプロ酸を服用する精神疾患患者を対象に、血漿アンモニア濃度、血漿バルプロ酸濃度、血清カルニチン濃度、アンモニア代謝に関与する分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比との関係を検討した。併せて、高アンモニア血症に対するカルニチン補充療法の有用性についても検討した。その結果、バルプロ酸服用者では血清遊離カルニチンの濃度が正常値を下回ることが少なくなく、バルプロ酸濃度上昇が血清カルニチン濃度低下に関連することが確認された。カルニチン補充療法により 73% の症例で血漿アンモニア値が正常化し、改善しない群は分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比が低いことから、その群では分岐鎖アミノ酸の補充も高アンモニア血症に有用である可能性が示唆された。この研究は第 25 回日本臨床精神神経薬理学会にて「精神科領域におけるバルプロ酸服用者の血漿アンモニアと血清カルニチン濃度について」「バルプロ酸による高アンモニア血症に対するカルニチン補充療法について」の演題で発表した。

2. 社会精神医学分野における研究

自殺予防における介入活動が積極的に行われている北
欧諸国において、実効性のある対策の一つとして、
general practitioner の段階でうつ病の早期発見・早
期対応を行うことが重要であるとの指摘がなされてい
る。同様の対策を効率よく進めていくためには、現状
における一般医のうつ病に対する認識およびその診療
対応に対する基本的構えの実態を明らかにすることが
先決である。また、一般住民のうつ病や希死念慮に対
する認識や、効果的な啓発活動を調査した上で、将来
gate keeper になり得る属性を検討することが今後の
自殺予防対策につながると考えている。

1) 一般住民に対するうつ病啓発講演の偏見・誤解に関 する研究

対象はうつ病の偏見・誤解の改善に特化した啓発講演
(標的化講演)を受けた467名と一般的な啓発講演(非
標的化講演)を受けた360名。それぞれの講演前後でう
つ病の認識と治療に関するアンケート調査を行った。
アンケート項目は、恐怖・知識不足・性格面の弱さ・羞恥
心・罪悪感・現実逃避・自覚への過信・自己制御への過信
といったうつ病の認識に関する8項目と対応・治療に
関する認識として、自発的援助希求・家族相談・一般医
受診・精神科受診・カウンセリングの役割・薬物療法の
必要性・依存のリスク・薬物効果発現時期・再発予防効
果・家族の対応に関する10項目であり、各項目を5段
階評価した。

講演後に「自覚への過信」以外のすべての項目は有意に
改善した。各質問項目を因子分析したところ、『疾患
モデルとしての認識』(「家族の対応」「自己制御への過
信」「薬物効果発現」「再発予防効果」「知識不足」「現実
逃避」)、『援助希求行動』(「一般医受診」「家族相談」「精
神科受診」「自発的援助希求」)、『うつ病に対する否定
的な認識』(「罪悪感」「羞恥心」「恐怖」「性格面の弱さ」
、薬物療法以外の治療(「薬物療法の必要性」「カウンセリ
ングの役割」「依存のリスク」)の4因子が抽出された。
講演前後で4因子に与える年齢と性別の影響は、高齢
者(50代以上)は『疾患モデルとしての認識』、『うつ
病に対する否定的な認識』において講演前後とも低い
値であった。また若い年代(20代、30代)は『援助希求
行動』において低い値を示した。男性は女性よりも講

演後に『うつ病に対する否定的な認識』において低い
値を示した。標的化講演は非標的化講演と比較して、
『疾患モデルとしての認識』と、『薬物療法以外の治
療』、「自覚への過信」(講演後・改善度)、『うつ病に対
する否定的な認識』(改善度のみ)において有効であっ
た。講演後の4因子に影響を与える項目に関して重回
帰分析を用い調べたところ、各因子の講演後の値は
base line のそれぞれの値に影響された。『疾患モデ
ルとしての認識』の base line の得点は、講演後の『う
つ病に対する否定的な認識』と『薬物療法以外の治療』
に影響を与えた。標的化講演は『疾患モデルとしての
認識』、『うつ病に対する否定的な認識』、『薬物療
法以外の治療』の改善に有効であった。

本研究は一般住民に対する講演に基づく啓発による
介入において、うつ病を疾患として理解し、医療モデ
ルによる治療を行うということに関して認識を十分改
善しうるものであったことを示唆し、二次的にうつ病
とその治療に対する否定的な影響を改善しうる。しか
しながら、特に若い世代における援助希求行動を改善
しうる他の戦略を考慮することが必要である。

2) 一般住民の希死念慮への認識と態度:ゲートキーパ ー資質に影響する要因についての検討

【目的】一般住民を対象とした自殺予防のためのゲ
ートキーパー研修の希死念慮に対する認知や態度の変化
への影響を調査した。

【方法】493名の一般住民の希死念慮に対する認識と
態度を様々な側面から調査を行った。質問紙を用いて、
希死念慮の意識、問診の必要性、能動的な問診、言語
化の効果、問診への抵抗感、問診技術への自信という
希死念慮に対する知識についての6項目と、話題転換・
楽観教示・叱咤激励・説教・批判という項目への無効性
とリスク評価技術という対応に関する6項目の合計12
項目を調査した。各項目を1(否定的な認識・態度)から
4(肯定的な認識・態度)で自己評価し、自殺予防のため
のゲートキーパーについての講演前後で質問を実施し
た。また、対象者5つの年代(30歳まで、30歳台、40
歳台、50歳台、60歳以上)に分けられて分析が行われ
た。

【結果】実施した12項目について、因子分析を行った

ところ、*態度表出の仕方*(叱咤激励・楽観・悲観・説得)、*認知的理解*(問診の必要性・希死念慮の存在・能動的な問診・言語化の効果)、*アプローチ技術*(問診技術への自信・リスク評価技術・問診への抵抗感)と3つの因子が抽出された。すべての項目で、講演後に改善していたが、*アプローチ技術*に関しては他の因子よりも改善度が乏しかった。

属性による分析を行ったところ、60歳以上のグループでは講演後のすべての項目で、他の年代よりも改善が乏しかった。また、医療従事者は3つの因子において、医療従事者以外の有職者や無職者よりも講演前・後ともに肯定的な認識・態度を有していた。医療従事者以外の有職者は、*態度表出の仕方*において無職者よりも肯定的な認識・態度を有していた。

講演後の3つの因子に影響する要因を分析するため重回帰分析を行なったところ、講演後の3つの因子の得点は、それぞれの因子の講演前の得点に強く影響されていた。その中でも、講演前の*態度表出の仕方*の得点は、講演後の*認知的理解*、*アプローチ技術*にも影響していた。

【結論】今回の研究から希死念慮に対する効果的な介入のためには、有職者、60歳以上より若年者層の自殺予防への前向きな*態度表出*を活用して、自殺予防への知識・対応法の向上を図っていくことの有効性が示唆された。

現在論文作成中である。

3) 一般医におけるうつ病と希死念慮に対する認識・対応への啓発講演の効果に関する検討

一般医におけるうつ病と希死念慮に対する認識・対応について、ロールプレイを併用した啓発講演の効果を評価することを目的とした。以下のことを一般医に対して調査を行った。①診療場面でのうつ病への基本的な心構え(n=151)、②うつ病の認識および対応について単回の啓発講演の効果(n=139)、③希死念慮への認識および対応についてロールプレイを用いた啓発講演の効果(n=103)。

ほとんどの一般医はプライマリケア場面でのうつ病診療の必要性と重要性を理解していたが、臨床場面において、スクリーニングツールの使用(28%)、自殺のリス

ク評価(38%)、精神療法(41%)、抗うつ薬の使用(58%)に関しては馴染みがなかった。

うつ病の診断と治療に関する単回の啓発講演では、うつ病のイメージにおいてはわずかであったが有意な改善を認め、一方治療に対しては認識の改善がより促進された(p<0.05)。

希死念慮への認識および対応については、ロールプレイを用いた啓発講演によってある程度の改善がみられたが(p<0.05)、希死念慮を有している人に対する問診の技術やリスク評価に関する知識が不十分なため、啓発講演後も一般医にとっては希死念慮を尋ねることに自信が持てないことが示唆された。

50歳未満の一般医では50歳以上の群と比較して、これらの啓発講演でより高い効果が得られ(p<0.05)、自殺予防へのより能動的な参加が得られることが示唆された。

最前線で自殺予防を担っていくという意欲向上のためにも、一般医に対するより効果的な介入をさらに続けていく必要がある。

上記研究は、現在論文文化に向けて取り組んでいる。

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(Near-Infrared Spectroscopy, NIRS)、事象関連電位(Event-Related Potentials, ERPs)などの神経精神生理学的な手法を用いて、各種精神神経疾患の病態研究を行っている。

1) 気分障害研究

言語流暢性課題中の光トポグラフィ所見がうつ状態にある精神疾患の鑑別診断補助として有用とされ注目を集めているが、当科でもうつ状態を呈する各種精神疾患に対して光トポグラフィ検査(NIRS)を実施してその病態について検討を行なっている。気分障害においては、臨床症状の改善が必ずしも社会復帰に結び付かず、脳機能改善を含めた回復なしには病前水準の社会機能を取り戻すことは難しい。症例毎の光トポグラフィ所見の検討では、m-ECT後に脳血流の改善が現れ始めており、その後の社会復帰に向けての良好な反応を示したことから、脳機能の回復を示唆する先行指標であった可能性が考えられる。光トポグラフィは、うつ

病相を呈する疾患の補助診断的役割を担っているが、認知に関連した脳機能の経過による変化、回復度合いを客観的に把握する手段としても有用で、社会復帰を検討する際には重要だと考えられ報告を行っている。

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

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

2) 統合失調症研究

(1) 事象関連電位 P300 成分による検討

統合失調症の生理学的異常所見として事象関連電位 P300 成分の振幅が低下が知られているが、当講座では、統合失調症の P300 成分の頭皮上分布の異常や、事象関連電位の亜型ごとの異常を調べてきた。その結果、妄想型における左側の P300 振幅低下や解体型における N200 振幅増大がみられた。治療前後における統合失調症の事象関連電位の変化についても調べたところ、治療前統合失調症者の P300 振幅は小さく治療によって振幅が改善するものの健常者の振幅よりは小さいことが明らかになった。さらに薬物治療に伴う脳内の ERPs の発生源の変化についても Low Resolution electromagnetic tomography (LORETA) を用い、P300 cortical current density を抗精神病薬治療前後で比

較検討を行った。健常対照者では P300 電流密度は左右の前頭～側頭部にかけて広範囲にみられ、P300 の前頭・側頭部を中心とした multi-generator 説と一致したが、未治療の統合失調症群では P300 の発生は左右共に減弱していた。抗精神病薬投与により P300 発生は右・前頭～側頭部での改善を示し、P300 発生機構の局所的な回復を認めた。記録チャンネル数を大幅に増やした高密度事象関連電位 (high density ERPs recording system) を導入し、統合失調症者の ERPs 各成分の頭皮上分布の詳細な検討や、発生源分析等を行い、その結果、左側側頭部と両側前頭部に位置する電極群と、右側側頭部と両側頭頂部の電極群に特に強い P300 成分の低下とそれに関連した皮質上 P300 成分活性の低下を認めた。(尚、当教室大学院にて研究を行った Dr. Jijun Wang は、2004 年度中国国家優秀自費留学生奨学金の対象となり、当講座あてに大使館公吏参事官より感謝状が寄せられている)。これらの成果について 2007 年には、3 つの国際学会にて報告を行った。

今後、遺伝子型による薬物治療反応性の精神生理学的検討、遺伝子型の脳機能・形態に及ぼす影響など P300 成分と他のパラメーターを併せて多角的に検討を行っていきたいと考えている。

(2) 事象関連電位 N400 成分による検討

また言語を使った認知活動内で生成され文脈からの逸脱に対する精神生理学的指標と考えられ N400 成分についても検討をおこなっている。統合失調症の N400 振幅は、健常者群に比較して振幅は低下しており、これは統合失調症の文脈情報処理異常を示していると考えられる。LORETA 解析により N400 の脳表上電流密度を求めたところ健常者群では N400 は、左右両半球とも前頭前野を含む前頭連合野、頭頂連合野、側頭葉の広い範囲で発生が推定された。統合失調症では、同様の分布をとりながらも、全体的に N400 電流密度は減弱していた。これらの部位には、感覚的な言語理解に関わるウェルニッケ言語中枢が含まれており、定量的 MRI による精神分裂病の脳形態学的研究において思路障害との関連の報告が示された部位とも重なっており興味深い。

(3) P50 中潜時聴性誘発電位による検討

—Sensory gating (感覚遮断) を用いた補助診断法として—

P50 中潜時聴性誘発電位(以下 P50) は音刺激から約 50 msec 後に発生する陽性電位である。P50 は i) 睡眠レベル依存性(覚醒および REM 睡眠時に出現, 徐波睡眠時に消失); ii) 急速な慣れ現象 または感覚遮断 (sensory gating); iii) アセチルコリン阻害薬 scopolamine の静注による振幅減少または消失という 3 つの特徴を有する。REM 睡眠は中脳・橋接合部網様賦活系の一構成要素である脚橋核 (pedunculopontine nucleus, PPN) のコリン作動性ニューロンとの関連が深く、それゆえ P50 は PPN ニューロンの一部を発生源とするものと推定される。近年、網様賦活系(特に PPN) と精神疾患との関連が指摘されており (Garcia-Rill, 1997), 精神疾患を有する患者の脳内機構の非侵襲的モニター法として P50 の有用性が注目されている。

Sensory gating は正常に機能している脳の重要な特性の 1 つである。Sensory gating とは有害あるいは無意味な感覚刺激を“filtering”する働きを意味し、入力過剰を防止し、より有意義な情報に集中するための自動的機能と推定されている統合失調症患者の「刺激が洪水のように押し寄せてきてどうすることもできない」との訴えは sensory gating の障害によるものと推定され、精神症状もこの障害から派生している可能性がある (McGhie and Chapman, 1961)。一対音刺激法を用いた記録により正常者で認められる P50 の sensory gating が種々の精神疾患を有する患者では減少している(すなわち, “filtering”が十分でない)ことが判明し、その障害の程度を客観的に定量化できることが示されている (Adler et al, 1982; Buchwald et al, 1991; Skinner et al, 1999)。このように比較的単純な電気生理学的指標(P50)を用い統合失調症および種々の精神疾患の病態の一部を解明できる可能性がある。

(4) MRI 解析を用いた病態研究

統合失調症の精神症状のうち思路障害と左上側頭回の容積低下との相関が報告され、統合失調症の神経発達障害仮説との関連で注目されている。当講座でも Harvard 大学医学部と共同で研究を行い同部位の容積

低下や大脳基底核組織の容積の増加について報告を行った。文部科学省科学研究補助金として「LORETA 及び SPM 法を用いた初発統合失調症における脳機能・形態異常の検討」が採択され、SPM (Statistical Parametric Mapping) の手法を用いた MRI 解析と LORETA (Low Resolution electromagnetic tomography) による事象関連電位 P300 成分の発生源異常との関連について検討を行った (2006~2008 年)。

(5) 近赤外線分光法 (NIRS: 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。

3) 認知症研究

沖縄県は長寿な地域と考えられるが、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ている。これにより高齢に至っても、健常な認知機能を維持し続けるこの一群の神経生理学的、脳機能形態学的な特徴を明かにできるものと期待される。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。

VSRAD (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease)では、MRI脳画像を標準化した後に健常者と比較することで、海馬・海馬傍回の萎縮の度合いを表示することが可能となり、認知症補助診断としての有用性が注目されているが、当講座でも同法を用いた認知症研究がスタートしている。

4. 臨床心理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、実証的なデータによって説明することが可能となってきた。一方で、こうした臨床試験の結果のみに基づく治療法を選択では、たんにマニュアル化された治療を機械的に適用することとなり、真に効果を発揮することはできない。そこで、「どのような人に」どのような精神療法がどの程度効果的であるのかも検証するため、複数の個人差変数を用いた基礎研究を実施することが重要である。

当科では、病前気質や情報処理スタイルに焦点を当て、症状の程度や疾患との関連、因果関係について検討を進めている。

1) TEMPS-A / MPT 気質評価の臨床応用可能性に関する研究

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

最初の研究では、一般健常人とうつ病性障害・双極性障害に罹患している者との病前気質を比較した。健常群531名、大うつ病性障害(MDD)131名、双極II型障害(BD II)31名、双極I型障害(BD I)12名にTEMPS-A/MPTバッテリーを施行した。その結果、①循環、不安、メラコリー気質は、気分障害群が全般に高い、②BD IIはMDDより循環気質が高い、③BD IIとBD Iとの間には有意差が見られないことが分かった。ただし、③についてはBD Iの症例が少ないため、今後は症例数を追加して検討する必要がある。本研究は、Journal of Affective Disorders誌に投稿準備中である。

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

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

さらに、不安障害との関連を検証した研究では、社交不安障害、パニック障害、全般性不安障害が気分障害(MDD, BD II, BD I)と同様に、健常群よりも高い感情

病気質傾向を有することが示され、感情気質の評価は気分障害だけでなく、不安障害においても一定の有用性をもつことが示唆されている。

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

また、認知機能との関連では、「実行注意」の個人差と、TEMPS-A/MPT で測定される感情気質との関連を検証している。健常群 89 名を対象に、TEMPS-A/MPT バッテリー、エフォートフルコントロール尺度(実行注意)、SDS(抑うつ症状の評価)、MDQ(躁症状の評価)の 4 種類の質問票を用いた調査を行った。その結果、循環気質者について、臨床的に有益な結果が得られた。①集中力が高いと抑うつ症状を緩和できる、②罰(嫌悪的な刺激)からの注意の背けやすいほど躁病エピソードや躁症状のリスクが高くなるが、罰(嫌悪的な刺激)に向き合うよう注意を保持できる者は、そのリスクが低くなることを示された。

2) 曖昧さへの態度が抑うつ・不安症状に及ぼす影響

曖昧さへの態度とは、“曖昧な刺激の処理において生じる、認知的・情緒的反応パターン”と定義され(西村, 2007)、心理的不適応との関連が示されている。実際、心理的不適応を引き起こすストレスの多くは、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)。

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

行った。その結果、曖昧さの①享受、②不安、③排除、④無干渉という 4 因子構造が見出された。既存の ATAS の因子構造とは異なるが、認知-行動-情動的パターンの分類という観点から、より有用な因子構造が得られたと考えられた。本論文は、Current Psychology 誌に投稿中である。

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

3) 自閉症スペクトラムの心理学的病態解明に関する研究

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

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

は、年齢や性別を統制しても有意であった ($\beta = .343$, $p < .001$)。つまり、AS 特性は衝動性を予測する可能性が示された。

次に、同じく頻度の高い併存症状として、うつ・不安の問題が挙げられる。また、うつ・不安については、非 ASD 者であっても、自閉症スペクトラム傾向が、うつ・不安と有意な相関を示すことも示されている

(Kurihara et al., 2007)。こうした問題がなぜ生じるのか。ASD の認知機能の特徴として、柔軟性の乏しさ(現代社会、日常生活では適応困難のリスクファクター)があり、これ自体が、うつ・不安にも影響を与える。とくにすぐに正解の出ない「曖昧な状況」では、ASD 者の情報処理はいつそう困難になると予想される。しかし、「曖昧な状況」に対する ASD 者の認知パターンや、「曖昧な状況」に対する態度と ASD 特性との関連、およびこれらとうつ・不安との関係は明らかにされていない。そこで、上記と同様のサンプルに対して、AQ(自閉症スペク

トラム特性)、ATAS(曖昧さへの態度尺度)、SDS(うつ症状)、STAI(不安症状)を用いた質問紙調査を実施した。媒介分析の結果、AQ の下位尺度である「こだわり」が不安を強める直接効果、および「こだわり」が曖昧さへの享受に正の影響を及ぼし、曖昧さへの享受が不安を弱めるという間接効果が示された。

4) 双極性障害の心理学的メカニズムの解明

2015 年は、一般成人における(軽)躁病エピソード経験者の認知・行動プロフィールを同定することを目的にアンケート調査を行った。結果は現在解析中である。

その他、双極性障害患者に対する Mindfulness training(MT)を適用した症例(1回 60分/2-3週×12回)の報告を行った。MT の実施時間や取り組みのアドヒアランスの向上と共に、うつ・不安症状の軽減が認められた。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 三原一雄, 中村明文, 近藤毅: 他の薬剤と併用する場合(向精神薬, 身体的治療薬). 抗不安薬プラクティカルガイド, 松永寿人(編), 173-181, 中外医学社, 東京, 2015. (C)
- BD15002: 三原一雄, 中村明文, 近藤毅: 抗精神病薬. 精神疾患のバイオマーカー, 中村純(編), 215-223, 星和書店, 東京, 2015. (C)

原著

- OD15001: Takara K, Kondo T, Kuba T: How and why is autism spectrum disorder misdiagnosed in adult patients? - From diagnostic problem to management for adjustment. Mental Health in Family Medicine 11: 73-88. 2015. (A)

総説

- RD15001: 近藤毅: 向精神薬による薬物療法の現状と課題. 臨床精神薬理 18: 1375-1381, 2015. (B)
- RD15002: 中村明文: プライマリ・ケアコーナー せん妄について. 沖縄県医師会報, 51: 1386-1387, 2015. (C)
- RD15003: 兼子直, 中村明文, 長嶺敬彦, 加藤章信: 精神科治療による高アンモニア血症とカルニチン欠乏(座談会). Pharma Medica 33: 50-54, 2015. (C)

国内学会発表

- PD15001: 新里輔鷹, 斎藤里菜, 仲本讓, 永井五洋, 薬師崇, 島袋盛洋, 中村明文, 外間宏人, 三原一雄, 近藤 毅: 琉球大学医学部附属病院精神神経科における 2014 年の外来新患および新規入院患者の報告とその傾向. 第 36 回沖縄精神神経学会, 2015 年 2 月 7 日, 沖縄.
- PD15002: 高良聖治, 久場禎三, 友利陽子, 富盛宏, 斎藤里菜, 堀田洋, 島袋盛洋, 近藤毅: m-ECT が著効した, 頭蓋内にプラチナコイルを有するうつ病患者の一例. 第 36 回沖縄精神神経学会, 2015 年 2 月 7 日, 沖縄.
- PD15003: 甲田宗良, 榎木宏之, 近藤毅: 自閉症スペクトラム特性は衝動性を予測するか?. 第 36 回沖縄精神神経学会, 2015 年 2 月 7 日, 沖縄.
- PD15004: 榎木宏之, 甲田宗良, 近藤毅, 小渡敬: 自閉症的な特性は曖昧さに対してどのような態度を示すのか? ~健常成人の自閉症スペクトラム指数(AQ)と曖昧さへの態度の関係に関する予備的研究~. 第 36 回沖縄精神神経学会, 2015 年 2 月 7 日, 沖縄.
- PD15005: 斎藤里菜, 外間宏人, 金城徳明, 古波蔵健太郎, 植田真一郎, 近藤毅: ステロイドパルス療法前後の精神症状と光トポグラフィ所見の変化. 第 36 回沖縄精神神経学会, 2015 年 2 月 7 日, 沖縄.
- PD15006: 高松岳矢, 清水千草, 片桐千秋, 圓谷智之, 早川朋子, 近藤毅, 高山千利, 松下正之: 双極性障害治療の新規標的分子の同定. 第 36 回沖縄精神神経学会, 2015 年 2 月 7 日, 沖縄.
- PD15007: 高松岳矢, 要匡, 早川朋子, 近藤毅, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之: 家族集積性精神疾患罹患者のゲノム解析と iPS 細胞由来神経細胞を用いた病態研究. 第 36 回沖縄精神神経学会, 2015 年 2 月 7 日, 沖縄.
- PD15008: 斎藤里菜: 臨床研究の各ステップの課題. 第 2 回琉球大学-東京慈恵会医科大学共催シンポジウム(卒前から生涯学習に亘る総合診療能力開発~地域における臨床研究の推進を目指して~. 2015 年 3 月 6 日, 宜野湾市.
- PD15009: 榎木宏之, 甲田宗良, 近藤毅, 小渡敬: クラスタ分析を用いた曖昧さへの態度における抑うつおよび不安の分類. 九州神経精神医学 61: 61, 2015.
- PD15010: 甲田宗良, 榎木宏之, 近藤毅: Bipolar temperament と感情制御不全が抑うつ症状に及ぼす影響 TEMPS-A と ACS を用いた検討. 九州神経精神医学 61: 60, 2015.
- PD15011: 仲本讓, 新里輔鷹, 斎藤里菜, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 当科で入院した広汎性発達障害を合併した摂食障害患者の臨床的特徴および治療経過について. 九州神経精神医学 61: 55, 2015.
- PD15012: 新里輔鷹, 斎藤里菜, 仲本讓, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 自閉症スペクトラム障害を有する症例に対するステロイドパルス療法の影響について. 九州神経精神医学 61: 49, 2015.
- PD15013: 薬師崇, 三高裕, 中村明文, 近藤毅: 抗うつ薬によって誘発されたバソプレシン分泌過剰症(SIADH)を合併した仮面うつ病に対しラモトリギンが有効であった 1 例. 九州神経精神医学 61: 38, 2015.

- PD15014: 島袋盛洋, 友利陽子, 三原一雄, 近藤毅: 非定型抗精神病薬を中心とした薬物療法および電気痙攣療法(mECT)に反応せず最終的にラモトリギンと炭酸リチウムの併用が有効であった双極性感情障害 混合性エピソードの1例. 九州神経精神医学 61: 37, 2015.
- PD15015: 高松岳矢, 早川朋子, 近藤毅, 岡野ジェイムス洋尚, 要匡, 松下正之: 沖縄県内の精神疾患集積家系からのゲノム解析と iPS 細胞由来神経細胞を用いた病態研究. 日本生物学的精神医学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集 37 回・45 回 Page192, 2015.
- PD15016: 三高裕, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅: 低体重の慢性期統合失調症患者に生じた低血糖に対し, L-カルニチンとアミノ酸補充療法を行った一例. 第 68 回九州精神神経学会, 2015 年 11 月, 佐賀市.
- PD15017: 島袋盛洋, 近藤毅, 三原一雄: 神経性食思不振症(排出型)を合併するクレプトマニア(窃盗癖)にトピラマートが奏功した一女性例について. 第 68 回九州精神神経学会, 2015 年 11 月, 佐賀市.
- PD15018: 鈴木毅, 中村明文, 香川祥子, 根本健二, 永井五洋, 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が与える血漿アミロイドβ蛋白代謝への影響について. 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会. 2015 年 10 月 29-30 日, 東京.
- PD15019: 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の治療反応性と血漿アミロイドβ蛋白との関係. 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会. 2015 年 10 月 29-30 日, 東京.
- PD15020: 中村明文, 永井五洋, 鈴木毅, 根本健二, 香川祥子, 三原一雄, 福治康秀, 宮里好一, 久場禎三, 近藤毅: 精神科領域におけるバルプロ酸服用者の血漿アンモニアと血清カルニチン濃度について. 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会. 2015 年 10 月 29-30 日, 東京.
- PD15021: 中村明文, 永井五洋, 鈴木毅, 根本健二, 香川祥子, 三原一雄, 福治康秀, 宮里好一, 久場禎三, 近藤毅: バルプロ酸による高アンモニア血症に対するカルニチン補充療法について. 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会. 2015 年 10 月 29-30 日, 東京.



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

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。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。

2. 沖縄県における生活習慣病の遺伝的要因解明に向けた全ゲノム解析研究

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の血管病の罹患率が急増しており、深刻な状況を呈している。

一方、ヒトゲノムに関する情報整備、研究は今世紀に入ってから飛躍的に発展し、様々な生活習慣病のなりやすさに関わるゲノム情報、薬の効きやすさ、副作用に関わるゲノム情報等が数多く分かって来ている。現在では、このようなゲノム情報を利用した個別化医

療、個別化予防の取り組みが行われている。しかしながら、遺伝的背景には人種をよび地域による差があることから沖縄県では沖縄県民での情報を得る事が必要と考えられる。

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

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

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

B. 研究業績

総説

RD15001: 前田士郎: 腎症感受性遺伝子研究と個別化医療. 月刊糖尿病 7(12): 87-93, 2015. (B)

RD15002: Shiro Maeda: Genetic study for life-style diseases - update and future perspectives -. Ryukyu Med J 34(1,2): 1-8, 2015. (B)

国際学会発表

PI15001: Imamura M, Yamauchi T, Hara K, Iwata M, Maegawa H, Watada H, Hirose H, Tanaka Y, Tobe K, Kaku K, Ito C, Kawamori R, Yasuda K, Maeda S, Kadowaki T. A meta-analysis of Japanese genome-wide association studies identified seven novel susceptibility loci to type 2 diabetes. American Diabetes Association 75th Scientific Sessions. Boston, Massachusetts, U.S.A. June, 2015. (A)

PI15002: Imamura M, Yamauchi T, Hara K, Iwata M, Maegawa H, Watada H, Hirose H, Tanaka Y, Tobe K, Kaku K, Ito C, Kawamori R, Yasuda K, Maeda S, Kadowaki T. A meta-analysis of Japanese genome-wide association studies identified seven novel susceptibility loci to type 2 diabetes. 51th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Stockholm, Sweden, September, 2015. (A)

国内学会発表

PD15001: 今村美菜子, 前田士郎: 2型糖尿病 GWAS の現状. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム 下関, 2015. (B)

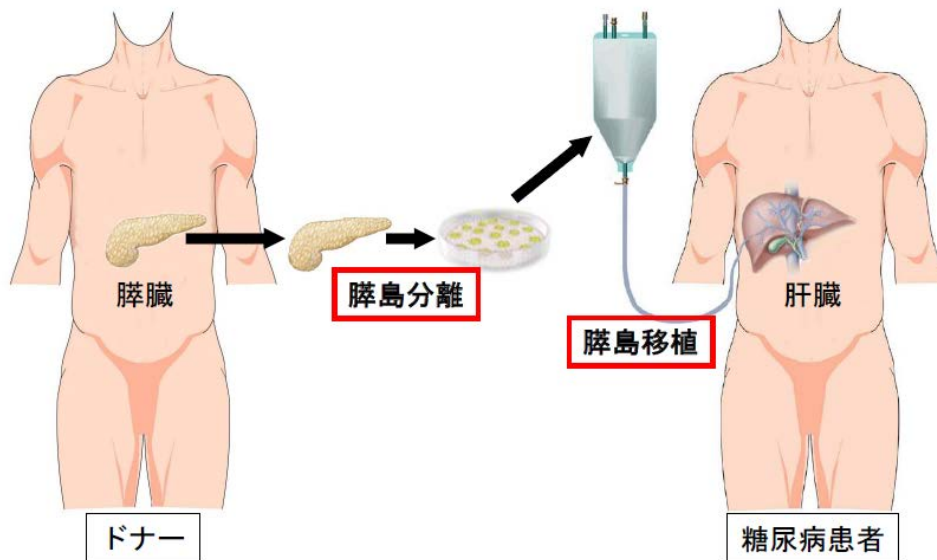


A. 研究課題の概要

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。

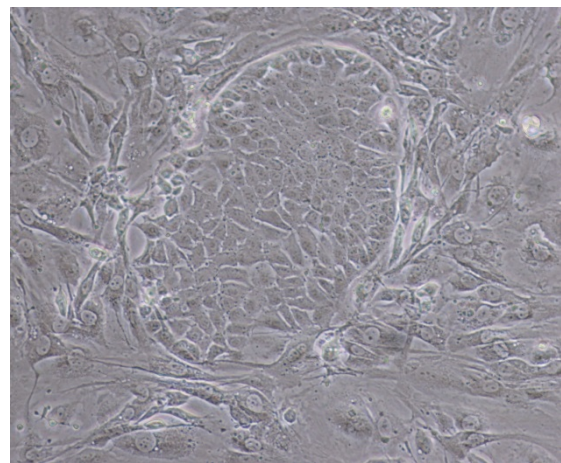
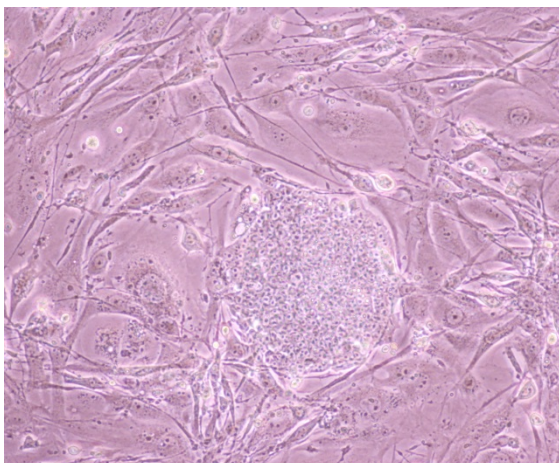


膵島移植

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。

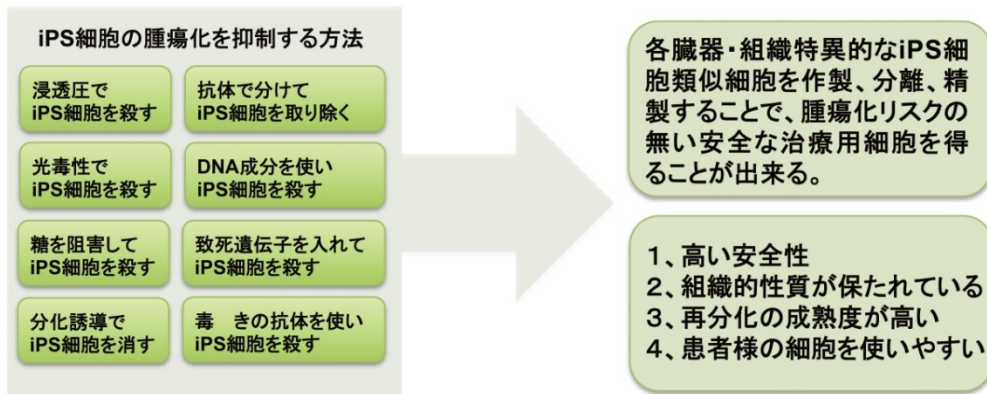


iPS 細胞(左)と iTS-P 細胞(右)

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

- OI15001: Miyamoto Y, Ikeuchi M, Noguchi H, Yagi T, Hayashi S. Spheroid Formation and Evaluation of Hepatic Cells in a Three-Dimensional Culture Device. *Cell Med* 8(1-2): 47-56, 2015. (A)
- OI15002: Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Kurima K, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M. Islet culture/preservation before islet transplantation. *Cell Med* 8(1-2): 25-29, 2015. (A)
- OI15003: Saitoh I, Inada E, Iwase Y, Noguchi H, Murakami T, Soda M, Kubota N, Hasegawa H, Akasaka E, Matsumoto Y, Oka K, Yamasaki Y, Hayasaki H, Sato M. Choice of Feeders Is Important When First Establishing iPSCs Derived From Primarily Cultured Human Deciduous Tooth Dental Pulp Cells. *Cell Med* 8(1-2): 9-23, 2015. (A)
- OI15004: Miyagi-Shiohira C, Kurima K, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M, Noguchi H. Cryopreservation of Adipose-Derived Mesenchymal Stem cells. *Cell Med* 8(1-2): 3-7, 2015. (A)
- OI15005: Noguchi H, Saitoh I, Tsugata T, Kataoka H, Watanabe M, Noguchi Y. Induction of tissue-specific stem cells by reprogramming factors, and tissue-specific selection. *Cell Death Differ* 22(1): 145-55, 2015. (A)



A. 研究課題の概要

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

GABA は成熟動物においては、抑制性神経伝達物質として神経伝達を抑制する働きがある。一方、発達期には逆に興奮性に作用し、神経系の発生・発達に関与すると考えられている。脳の様々な領域での GABA 神経伝達の発達変化を解析することにより、GABA という機能分子を通して神経系の発生機構を解明したいと考えている。2015 年は、視床下部における GABA 神経伝達の発達変化を前年に引き続き解析した。食欲調節に関与する 4 つの神経核に注目して、GABA 伝達に関与する 3 分子 {グルタミン酸脱炭酸酵(GAD), 小胞型 GABA 輸送体 (VGAT), K^+Cl^- 共輸送体 (KCC2)} の胎児期における発達変化を解析した。その結果、視床下部外側核、室傍核、腹内側核、弓状核の順に、GABA 伝達機構の形成が進行することが明らかになった。そして、前 2 核、すなわち摂食に関与する神経核(摂食中枢)は胎児期にほぼ完成し、後 2 核、すなわち摂食を抑制する(満腹中枢)が生後進行することが解明された。このことから、出生時には摂食が完成し、生後、抑制する機構が形成されると考えられた。この結果は日本神経科学学会において発表し、専門誌へ論文を投稿した。(現在再投稿中)

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

グリシンは GABA とともに主要な抑制性神経伝達物質の 1 つである。特に脊髄、脳幹においては、最も重要な抑制性神経伝達物質である。しかしながら、その回路形成過程(発生・発達)は全く明らかにされていない。そこで、我々は、グリシン神経終末に特異的に発現するグリシン輸送体 2 (GlyT2) の免疫組織化学的染色を行い、マウス脊髄でのグリシン神経回路の胎生期・

生後の発生・発達過程を解析した。合わせて、連続切片を用いて、GAD, VGAT の免疫染色を行い、GABA 神経回路、抑制性神経回路発生との時間的・空間的關係を解析した。その結果、以下の事が明らかになった。(1)GABA 終末が最初に形成され、グリシン終末の形成は 5~7 日遅れる。(2)抑制性神経回路は発生過程を通じて増加する。(3)脊髄前角では、生後 2 週目に GABA 終末が減少しグリシン終末にスイッチする。(5)脊髄後角では、GABA 終末にグリシン終末が加わる。(6)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。

この結果は、日本神経科学学会にて発表した。

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

脊髄の発達変化に伴う、各種分子の発現変化をあきらかにすることにより、脊髄の発達過程のタイム・テーブルを作成している。本年度は、運動ニューロン、痛覚線維に特異的に発現するカルシトニン遺伝子関連 (CGRP) の発達変化を明らかにした。

その結果、(1)前角においては、胎生の 13 日目から運動ニューロンに発現し、発達期には発現が上昇していた。(2)後角は胎生 14 日目から発現し、胎児期に一過性に発現が上昇した。(3)生後、全ての領域で発現が減少していた。これらのことから、(1)CGRP の発現は腹側→背側の方向に発現が広がる、(2)神経の伸びる時期に一過性に発現が上昇し、その後低下することから、神経の伸展に寄与している、可能性が示唆された。これらの結果は、学術雑誌 Neuroscience Research に受理された。

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

これまでの我々の研究室の舌下神経損傷を用いた研究から、神経損傷後 GABA は興奮性に作用することを明らかにし、GABA の興奮性作用が神経軸索の再伸長に寄与するとの仮説を立てた。そこで、この仮説を実証するために次に以下の実験を行っている。

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

その結果、以下の事が明らかになった。(1)顔面神経損傷の後、機能回復に2ヶ月を要した。(2)機能回復とコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)発現ニューロンの数が相関した。(3)再生時期に一致して、KCC2の減少、CGRPの増加が認められた。(4)ガラニンは一過性に増加するが、再生とは無関係に正常に戻った。(5)GABA伝達に関係する分子の内、プレシナプスに発現する分子には大きな変化が認められなかった。以上の事から、次の事が考察された。(1)ChATの発現が運動機能回復のマーカーとなる。(2)KCC2の減少、CGRP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の作用が興奮性に変化し、時計が幼弱期に逆戻りする。

以上の結果は、論文として纏め、学術雑誌に投稿した。

2) 神経損傷モデル(坐骨神経軸索モデル)を作成し、脊髄における GABA 神経伝達の変化を解析した。坐骨神経の本幹を50%程度の太さになるまで縫合糸で結紮し、その後の運動機能の変化、GABA 伝達関連分子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日目に向かった緩やかに回復した。(2)前角運動ニューロンにおいて、ChAT発現の急激な低下、KCC2の有為な発現が認められ、28日に向けて緩やかに回復した。(3)後角において、CGRPの発現増強、KCC2の有為な低下が認められた。これらの事から、以下の事が明らかになった。(1)結紮により、運動機能が著しく低下し、運動ニューロンにおいて GABA の作用が興奮性にシフト

する。(2)知覚ニューロンを受ける脊髄後角において GABA の作用が興奮性にシフトする。この結果を元に屋富祖司が修士課程中間発表を行った。

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

現在、そのメカニズムについて解析中である。

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

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

沖縄県知的・産業クラスター事業において、難消化性デンプンや機能性成分であるオリザノールを多く含む wx/ae 米を用いた研究を行った。その結果、wx/ae 米を配合した場合、高脂肪食を摂取しているにも関わらず、体重が減少した。また、糞への中性脂肪など脂質の排出量が増加することにより、血中中性脂肪の減少が認められた。さらに、高脂肪食を摂取し肥満状態になったマウスの飼料を wx/ae 米を配合したものに変更したところ、体重が減少し、脂肪肝が改善された。これらの結果を日本生理・解剖合同学会にて発表した(清水, 金, 小林しおり, 高山, wx/ae rice has effects of improving hyperlipemia and fatty liver induced by high-fat diet)。この事業は、第7回フード・アクション・日本アワード2015を受賞した。

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

胎児は母体を離れ外界に出たとき、オギャーと泣き、呼吸を始める。脳の延髄では、呼吸が正しく行われるよう、呼吸リズムを形成している。呼吸リズムは、胎児期から成熟期にかけて大きく変化していることが知られているが、なぜかはわかっていない。また、呼吸リズムが正しく刻まれるためには、GABAが抑制性に働くことが重要である。GABAの抑制性応答には低い細胞内Cl⁻濃度([Cl⁻]_i)が必要であり、それを担う分子としてK⁺-Cl⁻共輸送体(KCC2)が知られている。KCC2遺伝子欠損マウスは、胎児期からの呼吸リズム失調による呼吸不全で生直後に死亡することも報告されている。そこで、我々は、発達期の延髄毛様体領域における自発性リズム発火の調節機構を明らかにする目的で、呼吸リズムとKCC2蛋白質の発現変化、[Cl⁻]_iの変化、GABAに対する応答性の変化がいつ、どこで、どのようにかわっているのかを組織学的及び電気生理学的に検討している。具体的には、舌下神経核を含む延髄毛様体領域の急性スライス標本を作製し、人工脳脊髄液のK⁺を8mMにして灌流すると、舌下神経核から細胞外電極により呼吸様リズム性の発火(respiration-related rhythmically activity: RRA)が記録できる。そこで、舌下神経核で観察されるRRAは発達に伴って、そのリズム調節機構が変化するのではないかと考え、以下の点に注目して研究を行っている。周産期発達過程におけるRRAに関わる①GABA作動性の神経活動の役割、②KCC2の発現パターンとそれが担う[Cl⁻]_iについての経時的変化と相関を、電気生理学的手法及び組織学的手法を用いて検討している。現在までに、周産期の発達過程において、出生を境にしてGABAはRRAの頻度減少から増加へ、KCC2の阻害剤(DIOA)による[Cl⁻]_iの増加はRRAの頻度増加から減少へ転じることを日本解剖・生理合同学会のシンポジウムにて報告した(清水千草, 岡部明仁, 高山千利: Perinatal modulations of

the respiration-related rhythmic activities by GABA and Cl⁻ co-transporters)。また、呼吸リズムの生後発達に関する結果について、学術雑誌Brain Researchに受理され掲載された。

現在、単一細胞レベルにおいて、発達期における[Cl⁻]_iの変化とRRAとの関係について詳細なメカニズムを検討中である。

7. 受精しない異形精子の機能に関する研究(大倉信彦)

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。

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

海産の原索動物ホヤの卵は、低pHの輸卵管から高pHの海水の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。

B. 研究業績

原著

OI15001: Kim J, Son Y, Kim J, Lee S, Kang S, Park K, Kim SH, Kim JC, Kim J, Takayama C, (A)

Im HI, Yang M, Shin T, Moon C. Developmental and degenerative modulation of GABAergic transmission in the mouse hippocampus. *Int J Dev Neurosci* 47(Pt B): 320-332, 2015.

- OI15002: Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Ohshiro Y, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Ishiuchi S, Nakata M, Yada T, Miyazaki J, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signalling in mouse islet. *Br J Pharmacol* 172: 4519-4534, 2015. (A)
- OI15003: Kim J, Takayama C, Park C, Ahn M, Moon C, Shin T. Immunohistochemical localization of GABAergic key molecules in the main olfactory bulb of the Korean roe deer, *Capreolus pygargus*. *Acta Histochem* 117(7): 642-648, 2015. (A)
- OI15004: Okabe A, Shimizu-Okabe C, Arata A, Konishi S, Fukuda A, Takayama C. KCC2-mediated regulation of respiration-related rhythmic activity during postnatal development in mouse medulla oblongata. *Brain Res* 19: 1601: 31-39, 2015. (A)
- OI15005: Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Ishiuchi S, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Miyazaki J, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. γ -Oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology* 156(4): 1242-1250, 2015. (A)
- OI15006: Fukuda T, Kakinohana M, Takayama C, Matsushita M, Sugahara K. Dietary supplementation with sodium nitrite can exert neuroprotective effects on global cerebral ischemia/reperfusion in mice. *J Anesth* 29(4): 609-617, 2015. (A)
- OI15007: Higa M, Katagiri C, Shimizu-Okabe C, Tsumuraya T, Sunagawa M, Nakamura M, Ishiuchi S, Takayama C, Kondo E, Matsushita M. Identification of a novel cell-penetrating peptide targeting human glioblastoma cell lines as a cancer-homing transporter. *Biochem Biophys Res Commun* 6; 457(2): 206-212, 2015. (A)

国際学会発表

- PI15001: Jeongtae Kim, Yoshinori Kosaka, Taekyun Shin, Chitoshi Takayama: Characteristic development of GABAergic transmission in the mouse spinal cord. XXII World Congress of Neurology. チリ (サンディエゴ) 2015年10月31日-11月5日.

国内学会発表

- PD15001: 高松岳矢, 清水千草, 片桐千秋, 圓谷智之, 早川朋子, 近藤 毅, 高山千利, 松下正之: 双極性障害治療の新規標的分子の同定. 第36回沖繩精神神経学会 (沖繩) 2015年2月7日.
- PD15002: Takayama C, Shimizu C: GABAergic signaling in the developing CNS-GABAergic neurons and GABAA receptors. 日本解剖学会総会・全国学術集会 第120回大会 日本生理学会大会第92回大会 (合同学会) 神戸 2015年3月21日-23日.
- PD15003: Okabe A, Shimizu C, Takayama C: Perinatal modulations of the respiration-related rhythmic activities by GABA and Cl⁻ co-transporters. 日本解剖学会総会・全国学術集会 第120回大会 日本生理学会大会第92回大会 (合同学会) 神戸 2015年3月

- 21 日-23 日.
- PD15004: Shimizu C, Kozuka C, Kobayashi S, Miyazaki Y, Kim J, Kotamiguchi M, Nakaya M, Kitamura S, Masuzaki H, Takayama C: wx/ae rice has effects of improving hyperlipemia and fatty liver induced by high-fat diet. 日本解剖学会総会・全国学術集会 第 120 回大会 日本生理学会大会第 92 回大会 (合同学会) 神戸 2015 年 3 月 21 日-23 日.
- PD15005: Kim J, Kosaka Y, Takayama C: Characteristic development of GABA-removal system in the mouse spinal cord. 日本解剖学会総会 全国学術集会 第 120 回大会 日本生理学会大会第 92 回大会 (合同学会) 神戸 2015 年 3 月 21 日-23 日.
- PD15006: Katagiri C, Taku K, Shimizu C, Kozuka C, Konishi M, Tomizawa K, Takayama C, Mazuzaki H, Kozak A, Matsushita M: Kinase activity of TRPM7 regulates lipid metabolism. 日本解剖学会総会 全国学術集会 第 120 回大会 日本生理学会大会第 92 回大会 (合同学会) 神戸 2015 年 3 月 21 日-23 日.
- PD15007: Takamatsu G, Shimizu C, Katagiri C, Tsumuraya T, Hayakawa T, Kondo T, Takayama C, Matsushita M: Identification of novel target genes of mood stabilizer treatment. 日本解剖学会総会 全国学術集会 第 120 回大会 日本生理学会大会第 92 回大会 (合同学会) 神戸 2015 年 3 月 21 日-23 日.
- PD15008: 小塚智沙代, 砂川澄人, 比嘉盛丈, 池間朋己, 田中秀明, 清水千草, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米有効成分による膵内分泌機能改善の新たな分子機構. 第 52 回日本臨床分子医学会学術集会 (京都) 2015 年 4 月 10 日-11 日.
- PD15009: 小塚智沙代, 比嘉盛丈, 田中秀明, 砂川澄人, 植田玲, 清水千草, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米由来生理活性物質が担う新規の膵島機能 インスリン分泌調節機構の解明. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 (山口) 2015 年 5 月 21 日-24 日.
- PD15010: Shimizu-Okabe C, Kobayashi M, Kim J, Niizaki A, Matsushita M, Masuzaki H, Takayama C: Sequential embryonic development of GABAergic input the hypothalamus. 視床下部発達過程における GABA 神経回路形成過程. 第 38 回日本神経科学大会 (神戸) 2015 年 7 月 28 日-31 日.
- PD15011: 砂川昌信, 清水千草, 金正泰, 小林しおり, 高山千利: Development of glycinergic system in the mouse spinal cord. マウス脊髄におけるグリシン作動性神経回路の発達変化第 38 回日本神経科学大会 (神戸) 2015 年 7 月 28 日-31 日.
- PD15012: Taekyun SHIN, Changnam PARK, Mee jung AHN, Jeongtae KIM: A comparative study of two olfactory systems in ungulates. 日本味と匂学会第 49 回大会 (岐阜) 2015 年 9 月 24 日-26 日.
- PD15013: 金正泰, 申台均, 高山千利: 韓国野生鹿の嗅球における GABA シグナル解析. Immunohistochemical localization fo GABAergic key molecules in the main olfactory bulb of the Korean roe deer, *Capreolus pygargus*. 日本味と匂学会第 49 回大会 (岐阜) 2015 年 9 月 24 日-26 日.

PD15014: 大倉信彦: マイクロ CT スキャナを用いたカワニナの観察. 日本動物学会第 86 回大会 (新潟) 2015 年 9 月 17 日-19 日.

PD15015: 泉水奏, 大倉信彦, 廣瀬裕一: ホヤはどこにでも付いている, 海はホヤだらけ!! 日本動物学会第 86 回大会, 動物学のひろば(新潟) 2015 年 9 月 19 日.



A. 研究課題の概要

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

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

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

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

1. 細胞融合抑制タンパク・Suppressynの機能解析

我々は、胎盤での遺伝子発現を特徴とするHERV-Fb1に着目し、そのタンパクの機能解析を行った。解析の結果、HERV-Fb1タンパクは、細胞融合を負に調整する細胞融合抑制タンパクであることが明らかになった。世界でこれまでに報告のない、細胞融合を抑制する初めてのタンパクであることから、このタンパクを

Suppressyn(サブプレシン)と命名した。(Sugimoto *et al.* Sci Rep 3: 1462, 2013)

Suppressynは、胎盤組織でみられる合胞体形成に関与していることが示唆され、妊娠中の胎盤形成・維持に重要な働きを持つと考えられる。この生理学的機能をより明確にするため、現在、ヒト胎盤に由来する絨毛初代培養細胞を用いた解析を進めている。絨毛初代培養細胞の単離、培養法に関しては、当研究室独自の方法を確立した。この方法により単離された細胞は、培養96時間後に多核でシート状の融合細胞を形成する。また、細胞融合関連遺伝子の発現変化を検証したところ、細胞融合前後で変化する特徴的な遺伝子発現を確認した。現在、初代培養細胞を用いたサブプレシン遺伝子のノックダウンを試み、さらなる機能解析を進めている。今後、これら絨毛初代培養細胞を用いた解析により、合胞体形成を特徴とする胎盤の分化、形成機序がより明らかになることが予想される。

2. 核局在型HERV: HERV-HML6c14の機能・構造解析

HERV-HML6c14 mRNAには全長型とスプライス型があり、培養細胞を用いたISHおよびqRT-PCRの実験結果から全長型は核内に、スプライス型は主に細胞質に局在することが分かってきた。全長型における核内局在決定配列の同定を目的として、スプライス・コンセンサス配列の変異による非スプライスコストラクトの作成を試みたが、新規のドナーサイトまたはアクセプターサイトの出現により、スプライス型の転写物が16%程度減少するのみという結果となった。次いで、転写物領域ごとの核内局在への関与を調べるために5種類の欠損型コンストラクトを作成した。各コンストラクトを強制発現させた培養細胞でのISHでは、欠損させた領域と転写物の局在に明確な因果関係を認めなかったが、ノーザン解析をおこなったところ5'側約1/3

の領域の欠失により転写物のコピー数が顕著に減少することが観察された。同サンプルを用いた qRT-PCR による発現量解析でも、非欠損型に比べてコピー数が 0.3 ~17%程度に低下するという事が確認され、この領域が転写物の安定性に関与する可能性を示唆する結果となった。しかし、欠失の導入が転写効率に影響を及ぼした可能性は否定できず、今後 *in vitro* 転写物を細胞へ micro injection するなどの手法により半減期の検証が必須となった。

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

Syncytin 2 陽性細胞と HERV-HML6c14 陽性細胞の間に何らかの因果関係が見いだせれば、HERV-HML6c14 の機能推定につながる可能性がある。

さて、BeWo 細胞を Forskolin 処理した際に観察されるもう一つの現象はヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) やヒト胎盤アロマターゼ (CYP19) といったマーカー遺伝子の発現亢進によってとらえられる細胞の分化であり、細胞融合現象とあわせてこの細胞を合胞体性栄養膜細胞形成のモデルとして定着させている。ただ、細胞内 cAMP 濃度を上昇させる Forskolin の影響により 2 倍以上の発現変化が確認されている遺伝子数は 600 近くあり、HERV-HML6c14 の発現亢進がどちらの現象により強く関わっているかはわからない。そこで、Forskolin 処理により hCG や CYP19 の発現は亢進するものの、細胞融合はおこさない JEG-3 細胞 (絨毛癌由来) を用いることにした。好都合なことに JEG-3 は、細胞内 cAMP 濃度上昇をもたらす薬剤存在下で、ギャップ結合の構成因子である CX43 分子を強制発現させると細胞融合能が回復すると報告されていた。予備的な実験ではあるが、Forskolin 処理により hCG や CYP19 の発現が亢進した JEG-3 では HERV-HML6c14 の発現に変化はなかったものの、CX43 安定発現株では Forskolin 処理に伴って発現亢進が確認できた。また、免疫染色等による確認が必要となるが、報告通りに細胞融合能の回復を伴っているように思われる。HERV-HML6c14 転写物が有する生理機能の推定のためにも、本実験による予備実験結果の確認が急がれる。

B. 研究業績

国内学会発表

PD15001: 杉本潤, 金城忠嗣, 小田高也, Danny Schust, 青木陽一, 陣野吉廣: 絨毛初代培養細胞を用いたサブプレシンの発現・機能解析. 第 23 回日本胎盤学会, 2015.



人体解剖学講座

A. 研究課題の概要

1. デデリエ・ネアンデルタール下顎骨における前歯のサイズと配置関係(石田肇, 深瀬均(北海道大学))

現生人類のオトガイの進化的意義に関してはこれまでに生体力学や発話など様々な視点から解釈されてきた。また近年の研究からは歯牙形成期の下顎と歯との空間的条件が、成体での下顎骨形態の特徴と関連することが示唆されてきた。本研究ではデデリエ1号と2号というともに約2歳のネアンデルタールの下顎骨CT画像を用いて、その形成段階にある切歯と犬歯のサイズや配置などを解析した。デデリエの2個体は、下顎骨正中断面のサイズは同年齢帯にある現代人の範囲内だが、乳歯の歯根や内部の永久歯のサイズは現代人よりも全体的に大きいことが示された。

2. 離乳期の検討:炭素窒素同位体分析を用いたオホーツク文化人(5世紀から13世紀)の乳児食性(石田肇)

サハリン南部、北海道オホーツク沿岸、千島列島に5世紀から13世紀に繁栄した、海獣漁労民であるオホーツク文化は、北海道北部からオホーツク沿岸を急速に南下し、北海道東部にその領域を拡大した。北海道東部にあるモヨロ貝塚出土の乳児の食性復元を行った。窒素同位体解析の結果、離乳の終了は1.8歳となり、これは、他の北方の狩猟民よりも早い。離乳年齢は、出生率に影響する重要な因子であり、短い授乳期は高い出生率をもたらす。さらに、この集団は栄養が良かった可能性があり、人口増加をもとに新天地へ広がって行ったのであろう。

3. 顔面サイズと関連する遺伝子多型の探索(木村亮介, 佐藤丈寛(現金沢大学), 山口今日子(現リバプールジョンムーア大学), 石田肇)

ヒトの顔は、個体ごとに多様な形態をもち、そのサイズにも大きな個体差が存在する。本研究では、三次

元デジタルスキャナを導入して顔面形態を詳細に解析しながら顔面サイズを評価し、DNAマイクロアレイを用いたゲノムワイド関連解析によって、顔面サイズと関連する遺伝子多型の同定を試みた。沖縄在住の若年成人734名を対象として、顔面の三次元画像を得た後、1)顔面上に23の特徴点をプロットし、2)2,596点からなるポリゴンモデルを用いて、全ての顔面画像について相同モデル化を行った。そして、ポリゴンの頂点のXYZ座標をデータとして主成分分析を行うことで、共変動する形態成分を抽出し、第一主成分(PC1)として顔面サイズを表す成分を得た。PC1を従属変数、性別、年齢、身長、BMI、出身(琉球・本土を表すゲノムの主成分)の5つを説明変数として重回帰分析を行ったところ、男性、高身長、高BMIが顔面サイズを有意に大きくし、決定係数は0.60であった。つまり、顔面サイズの分散の40%はこれらの因子とは独立に変動することが示された。これら5つの因子を共変数として、PC1についてゲノムワイド関連解析を行った結果、有意水準($P < 5 \times 10^{-8}$)をクリアするSNPは観察されなかったが、P値の低いもの($P < 1 \times 10^{-6}$)の中に、*multiple epidermal growth factor-like-domains 6(MEGF6)*遺伝子の非同義多型Arg916Leu(rs7553399)などが含まれていた。

4. 成人男性の体毛の濃さと分布パターンに関連する遺伝的多型の探索(佐藤丈寛, 山口今日子, 石田肇, 木村亮介)

ヒトの体毛の濃さと分布パターンには個人差や集団差がみられる。これらの形質には性ホルモンレベルが部分的に関与しているとの報告があるが、その他の要因は完全には解明されていない。本研究では沖縄県在住の男性における体毛の濃さと分布パターンの遺伝的基盤を解明することを目的として、前腕の毛の濃さと

中指節毛の分布についてゲノムワイド関連解析を実施した。結果として、前腕の毛の濃さについては6番染色体 *ETV7* 上に、中指節毛については5番染色体 *MEGF10* 上に有意な関連を示す SNP が検出された。今後、異なるサンプルセットを用いて関連の再現性を確認する必要がある。

5. ヒトの手形態変異に関連する遺伝子とその分子機能の探索(米須学美, 木村亮介, 佐藤丈寛, 山口今日子, 石田肇)

本研究では、沖縄在住の日本人 767 名を対象としてゲノムワイド関連解析 (GWAS) により手形態の個体差に関連する SNP の探索を行った。次に手の形態の形状に関連する分子機能を明らかにするため、GWAS において $P < 1.0 \times 10^{-3}$ を示した SNP に関して、その SNP を含む遺伝子、あるいは SNP に最も近傍の遺伝子を特定し Enrichment 解析を行った。その結果、Biological process の分類で multicellular organismal development ($P = 1.1 \times 10^{-18}$), Molecular function の分類では plasma membrane ($P = 6.1 \times 10^{-21}$) において強い関連が見られた。ゲノムワイド有意水準 ($P < 1.0 \times 10^{-8}$) を満たす SNP は少数しか得られなかったが、Enrichment 解析を行うことで手の形態に関連する遺伝子群がもつ分子機能に関して知見を得ることができた。

6. CT 画像を用いたヒト頭蓋の半自動的な形状評価(伊藤毅(現京都大学), 木村亮介, 龍康殿あづさ, 石田肇, 深瀬均(北海道大学)他)

ヒト頭部形態の個人差の遺伝要因の多くは明らかにされていない。ゲノムワイド関連解析は、表現型変異の関連遺伝子を探索する強力なアプローチであるが、通常膨大なサンプルを必要とし、また検出力を高めるために高解像度の表現型タイピングが望まれる。本研究は、大サンプルを対象とした効率的な解析に向けて、CT 画像から頭蓋形状データを半自動的に取得する方法の検討とその精度の評価を行った。elastix プログラムを用いて参照個体から複数の対象個体へのボリュームデータの変形関数を計算することで、頭蓋の形状を捉えるセミランドマークを自動取得した。これを独立

に 2 回行い、得られた結果の差異を定量的に評価することで、本手法の再現性を示した。頭蓋形状の年齢差・性差・地域差(琉球一本土間)などについて解析した。

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、卵野受精能獲得においては減数分裂との関係との研究はあるもの、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海水中出され細胞外 pH が上昇することによって、卵の精子誘引能の獲得を初めとする受精能を獲得することを明らかにしてきた。今回海水中に取り出された卵において生化学的变化を調べたところ、活性が上昇する酵素を発見した、また海水中に取り出され得ることにより蛋白質の 2 次元電気泳動上でのパターンが変化することが判った。

8. 付着生物ホヤの着床後の行動観察(泉水奏)

原索動物のホヤは幼生時代には尾があり盛んに運動性しているが、変態時に尾を失い付着生活へと移行する。したがって、成体では基本的には運動をしないと考えられている。しかし、変態後のホヤ幼体の行動について長期間に渡る観察はされていなかった。そこで倒立顕微鏡とデジタルカメラのタイムラプス撮影により、ホヤ *Phallusia nigra(philipinensis)* において変態後の個体を観察した。その結果、ゆっくりではあるが、背腹軸を中心として体部を回転させていることが判った。この行動に対して、光の影響があるか否かを、撮影時間のみに照明した場合、赤色光、近赤外光照明を用いたタイムラプス撮影により観察した場合、通常光による連続照明と同様に体部を回転させることから、光の影響は少ないと考えられた。

9. 霊長類における顔面形態の多様性: 進化可能性に着目した遺伝学的研究(伊藤毅, 川本芳, 濱田穰, 若森参, 木村亮介他)

在来種ニホンザルと外来種タイワンザルの種間交雑群を対象に, ゲノムワイド SNP データに基づく集団構造推定を行った。約 300 個体を対象に RAD-Seq 解析を行い, 9 割以上の個体から 3000 以上の SNP を得た。このうち種間分化している 358SNP をもとに交雑指数と種間ヘテロ接合率を推定した。結果, 対象交雑群では少なくとも雑種第 2 世代以上の交雑が進行していたこと, 戻し交雑も起こっていたことが示唆された。

10. 新発見の沖縄更新世人頭蓋骨のデジタル復元による形態学的研究(土肥直美)

石垣島白保竿根田原洞穴遺跡から比較的保存良好な 4 個の更新世頭蓋骨が発見された。しかし, それらはいずれも一部が欠損しており, 従来の手作業による復元では, 詳細な形態学的分析を行うための資料として十分とは言えない。そこで, 新しいデジタル技術を用いることによって, より完全な頭蓋骨の復元を試みている。

現在, 国立科学博物館において 4 個の頭蓋骨すべての CT スキャンを終えており, コンピューター上で欠損部分の補完を行うなど, より精密な頭蓋骨模型の作製を進めている。今後は, 形態学的分析を行い, これまで港川 1 号人骨のみで議論されてきた日本の更新世人類について, 新たな資料を加えた議論の進展, 深化を目指している。

B. 研究業績

著書

- BI15001: Kimura R. Human migrations and adaptations in Asia inferred from genome diversity. Emergence and Diversity of Modern Human Behavior in Paleolithic Asia. Y. Kaifu, M. Izuho, T. Goebel, H. Sato and A. Ono eds., pp. 34-50. Texas: Texas A&M University Press, College Station. (A)

原著

- OI15001: Fukase H, Kondo O, Ishida H. Size and placement of developing anterior teeth in immature Neanderthal mandibles from Dederiyeh Cave, Syria: Implications for emergence of the modern human chin. American Journal of Physical Anthropology 156: 482-488, 2015. (A)
- OI15002: Kimura R, Watanabe C, Kawaguchi A, Kim YI, Ishida H, Park SB, Maki K, Yamaguchi T. Common polymorphisms in WNT10A have modest effects on tooth morphology. Human Molecular Genetics 24: 2673-2680, 2015. (A)
- OI15003: Nakagome S, Sato T, Ishida H, Hanihara T, Kimura R, Mano S, Oota H. The Asian DNA Repository Consortium. Model-based verification of hypotheses on the origin of modern Japanese revisited by Bayesian inference based on genome-wide SNP data. Molecular Biology and Evolution 32: 1533-1543, 2015. (A)
- OI15004: Tsutaya T, Ishida H, Yoneda M. Weaning age in an expansion population: stable carbon and nitrogen isotope analysis of infant feeding practices in the Okhotsk culture (5th - 13th centuries AD) in northern Japan. American Journal of Physical Anthropology 157: 544-555, 2015. (A)

- OI15005: Saw WY, Liu XY, Khor CC, Takeuchi F, Katsuya T, Kimura R, Nabika T, Ohkubo T, Tabara Y, Yamamoto K, Yokota M, Consortium JGV, Teo YY, Kato N. Mapping the genetic diversity of HLA haplotypes in the Japanese populations. *Scientific Reports* 5: 17855, 2015. (A)
- OI15006: Ito T, Nishimura TD, Hamada Y, Takai M. Contribution of the maxillary sinus to the modularity and variability of nasal cavity shape in Japanese macaques. *Primates* 56: 11-19, 2015. (A)
- OI15007: Ito T, Kawamoto Y, Hamada Y, Nishimura TD. Maxillary sinus variation in hybrid macaques: Implications for the genetic basis of craniofacial pneumatization. *Biological Journal of the Linnean Society* 115: 333-347, 2015. (A)
- OI15008: Koda H, Tokuda IT, Wakita M, Ito T, Nishimura T. The source-filter theory of whistle-like calls in marmosets: Acoustic analysis and simulation of helium-modulated voices. *The Journal of the Acoustical Society of America* 137: 3068-3076, 2015. (A)

総説

- RD15001: 木村亮介. ゲノム情報から古代人の姿を探る. *細胞工学* 34: 1172-1176. (B)

国際学会発表

- PI15001: Ishida H. A pathological study on a newly excavated skeletal individual (the Okhotsk period) from Rebun Island, Hokkaido. The 2nd Workshop of Biological Anthropologists, Place: Institute of Archaeology, University of Oxford Date: 11 Jan, 2015.
- PI15002: Ishida H. Morphological characteristics and bioarchaeology of the Asian and Japanese human populations. An International Japan-Netherlands Archaeology Workshop: Northern Hunter-Gatherers in Comparative Perspective: Identity, Technology and Transformation. University of Groningen, The Netherlands, 13 Jan 2015.
- PI15003: Ishida H. Reconstruction of life activity and subsistence in people of the prehistoric Okhotsk culture, northern Japan. Rebun International Field School Orientation, Hokkaido University, Sapporo, 25 July, 2015.
- PI15004: Kimura R. A search for genetic variants associated with 3D facial morphology in Japanese. NIG-OIST Symposium on Evolutionary Bioinformatics, OIST, Okinawa, 11 Aug, 2015.
- PI15005: Kimura R. Genomic anthropology on the Ryukyans. OIST Ancient DNA Symposium, OIST, Okinawa, 17 Jan, 2015.
- PI15006: Sensui N. "An oocyte becomes fertilizable at its release into seawater from the oviduct without meiotic progression, in an ascidian, *Phallusia nigra*" Oocyte Maturation and Fertilization Meeting IV. Research Center for Marine Biology,

Tohoku University, Asamushi, Aomori, June 15-18, 2015,

国内学会発表

- PD15001: Shinoda K, Kanzawa-Kiriyama H, Adachi N, Kakuda T, Tamae T, Doi N. DNA analysis of Kaizuka skeletal remains excavated from Ie Island in Okinawa. *Anthropol Sci* 123: 204, 2015.
- PD15002: Oota H, Gakuhari T, Schmidt R, Katsumura T, Matsumae H, Hanihara T, Ogawa M, Shibata H, Saiki K, Wakebe T, Tsurumoto T, Sato T, Kimura R, Ishida H. Technical improvement for ancient genome sequencing. *Anthropol Sci* 123: 207, 2015.
- PD15003: Kimura R, Watanabe C, Miyazato E, Yamaguchi K, Sato T, Ito T, Kawaguchi A, Ishida H, Yamaguchi T, Yamamoto K, Kouchi M, Mochimaru M. Individual variation in facial size and its influencing factors. *Anthropol Sci* 123: 211, 2015.
- PD15004: Matsumae H, Koganebuchi K, Kimura R, Tajima A, Kawamura S, Omoto K, Oota H, Shimizu K.K. Whole genome sequencing of Hokkaido Ainu by next generation sequencer. *Anthropol Sci* 123: 211, 2015.
- PD15005: Sato T, Watanabe C, Yamaguchi K, Kawaguchi A, Yamamoto K, Ishida H, Kimura R. A search for genetic polymorphisms associated with the amount and distribution pattern of androgenic hair of adult males. *Anthropol Sci* 123: 212, 2015.
- PD15006: Naka I, Nishida N, Kimura R, Yamaguchi K, furusawa T, Yamauchi T, Natsuhara K, Ataka Y, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R, Ohashi J. Analysis of polymorphisms associated with skin pigmentation in Melanesian populations. *Anthropol Sci* 123: 219, 2015.
- PD15007: Komesu M, Sato T, Yamaguchi K, Watanabe C, Kawaguchi A, Yamamoto K, Ishida H, Kimura R. Genes and their molecular functions associated with the morphological variation in the human band. *Anthropol Sci* 123: 219, 2015.
- PD15008: Ishida H, Nakasone S, Kanaya F, Nagaoka T. Several fracture cases of the Okhotsk cultural human remains from Hokkaido, Japan. *Anthropol Sci* 123: 227, 2015.
- PD15009: Ito T, Kimura R, Ryukoden A, Fukase H, Tsuchiya N, Murayama S, Ishida H. Semi-automatic evaluation of human cranial variations based on computed tomography images. *Anthropol Sci* 123: 235, 2015.
- PD15010: Kimura R. Genetic basis of human phenotypic diversity. ワークショップ Evolution of Modern Human after "Out of Africa", 日本進化学会第17回大会, 東京, 中央大学後楽園キャンパス, 2015年8月20日~23日.
- PD15011: 竹内史比古, 勝谷友宏, 木村亮介, 並河徹, 大久保孝義, 田原康玄, 山本健, SAW・Woei-Yuh, TE0・Yik-Ying, 加藤規弘. 日本人の精密な遺伝的構造の検討: アジア人の中での遺伝的由来及び遺伝的差異の起源の推定. 日本進化学会第17回大会, 東京, 中央大学後楽園キャンパス, 2015年8月20日~23日.

- PD15012: 木村亮介, 渡辺千晶, 宮里絵理, 伊藤毅, 山口今日子, 佐藤丈寛, 川口亮, 石田肇, 山口徹太郎, 山本健. 日本人における顔面形態解析と関連遺伝子多型の探索. 日本遺伝学会第 87 回大会, 仙台市, 東北大学川内北キャンパス, 2015 年 9 月 25 日.
- PD15013: 木村亮介, 渡辺千晶, 宮里絵理, 山口今日子, 佐藤丈寛, 川口亮, 山本健, 山口徹太郎, 石田肇. 顔面サイズと関連する遺伝子多型の探索. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 東京, 京王プラザホテル, 2015 年 10 月 14 日~17 日.
- PD15014: 竹内史比古, 勝谷友宏, 木村亮介, 並河徹, 大久保孝義, 田原康玄, 山本健, 横田充弘, Woei-Yuh Saw, Yik-Ying Teo, 加藤規弘. 日本人の精密な遺伝的構造の検討: アジア人の中での遺伝的由来及び遺伝的差異の起源の推定. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 東京, 京王プラザホテル, 2015 年 10 月 14 日~17 日.
- PD15015: 佐藤丈寛, 渡辺千晶, 山口今日子, 川口亮, 山本健, 石田肇, 木村亮介. Middle phalangeal hair (MPH) に関連する遺伝的多型の探索. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 東京, 京王プラザホテル, 2015 年 10 月 14 日~17 日.
- PD15016: 中伊津美, 西田奈央, 古澤拓郎, 木村亮介, 山内太郎, 夏原和美, 中澤港, 安高雄治, 稲岡司, 松村康弘, 大塚柳太郎, 大橋順. オセアニア集団における UCP1 遺伝子-3820A/G 多型と身長・体重との関連. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 東京, 京王プラザホテル, 2015 年 10 月 14 日~17 日.
- PD15017: 米須学美, 佐藤丈寛, 山口今日子, 渡辺千晶, 川口亮, 山本健, 石田肇, 木村亮介. 手形態の関連する SNP の探索とその近傍遺伝子の Enrichment 解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 東京, 京王プラザホテル, 2015 年 10 月 14 日~17 日.
- PD15018: 泉水奏. タイムラプス撮影による変態後のホヤの観察: Observation of behaviour after metamorphosis by time laps shot in an ascidian, *Phallusia. n (p)*. 日本動物学会 86 回大会, 新潟県, 新潟コンベンションセンター, 2015 年 9 月 17 日.
- PD15019: 泉水奏, 大倉信彦, 廣瀬裕一. ホヤは何処でも付いている, 海はホヤだらけ!! . 日本動物学会 86 回大会 動物学の広場, 新潟県, 新潟コンベンションセンター, 2015 年 9 月 19 日.
- PD15020: 泉水奏. 民生用のデジカメを用いた安価な顕微鏡微速度撮影と高速度撮影法. 沖縄生物学会第 52 回大会, 沖縄県, 沖縄国際大学, 2015 年 5 月 30 日.
- PD15021: 西村剛, 香田啓貴, 徳田功, 脇田真清, 伊藤毅. マーモセットの音声生成の生理学的メカニズム. 第 31 回日本霊長類学会, 京都, 京都大学百周年時計台記念館, 2015 年 7 月 18 日~20 日.
- PD15022: 山口今日子, 木村亮介. 「頭蓋サイズと認知に共通する遺伝的基盤の進化的考察」『ネアンデルタールとサピエンス交替劇の真相: 学習能力の進化に基づく実証的研究』科学研究費補助金新学術領域研究「交替劇」第 10 回研究大会, 高知, 高知会館, 2015 年 3 月 7 日~8 日.
- PD15023: 土肥直美. 「沖縄人はどこから来たか -骨からみた沖縄人の成り立ち」. 宜野湾市民図書館市民講座, 宜野湾市, 宜野湾市民図書館, 2015 年 1 月 31 日.

PD15024: 川口亮, 石田肇, 木村亮介, 桜井雄, 昆健志, 井上潤, 石森博雄. 中城湾沿岸域に出現する魚卵の種判別マーカー作成の試み. 沖縄生物学会第52回大会, 沖縄県, 沖縄国際大学, 2015年5月30日.



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11個の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。現在、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癌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のアミノ酸配列を応用した抗血小板剤の検討(中村)

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

さらに、血小板活性化機能および抑制機能を判定する
為に、PDMP(血小板由来マイクロパーテクル)の測定を

行い、断片化ハプトビン変異体の臨床応用へと繋げる
研究を検討中である。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Ohshiro Y, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Ishiuchi S, Nakata M, Yada T, Miyazaki JI, Oyadamari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signalling in mouse islet. *Br J Pharmacol*, 2015. (A)
- OI15002: Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Ishiuchi S, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Miyazaki J, Oyadamari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. γ -Oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology* 156: 1242-1250, 2015. (A)
- OI15003: Fukuda T, Kakinohana M, Takayama C, Matsushita M, Sugahara K. Dietary supplementation with sodium nitrite can exert neuroprotective effects on global cerebral ischemia/reperfusion in mice. *J Anesth* 29: 609-617, 2015. (A)
- OI15004: Higa M, Katagiri C, Shimizu-Okabe C, Tsumuraya T, Sunagawa M, Nakamura M, Ishiuchi S, Takayama C, Kondo E, Matsushita M. Identification of a novel cell-penetrating peptide targeting human glioblastoma cell lines as a cancer-homing transporter. *Biochem Biophys Res Commun* 457: 206-212, 2015. (A)

総説

- RI15001: Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Kurima K, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M. Islet Culture/Preservation Before Islet Transplantation. *Cell Med* 8: 25-29, 2015. (A)
- RI15002: Miyagi-Shiohira C, Kurima K, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M, Noguchi H. Cryopreservation of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cell Med* 8: 3-7, 2015. (A)
- RI15003: Kaitsuka T, Matsushita M. Regulation of translation factor EEF1D gene function by alternative splicing. *Int J Mol Sci* 16: 3970-3979, 2015. (A)

国内学会発表

- PD15001: Tsumuraya T, Fukushima H, Katagiri C, Okamoto F, Okabe K, Matsushita M. Expression Analysis of TRPM7 in Odontoblasts. 第92回日本生理学会大会 2015年3月21日~23日, 神戸市.

PD15002: Katagiri C, Kaitsuka T, Inoue H, Shimizu C, Kozuka C, Konishi M, Tomizawa K, Takayama C, Masuzaki H, Kozak JA, Matsushita M. Kinase activity of TRPM7 regulates lipid metabolism. 第92回日本生理学会大会 2015年3月21日~23日, 神戸市.

PD15003: Tsumuraya T, Matsushita M. COPA and SLC4A4 are required for cellular entry of CPPs. 第38回日本分子生物学会 2015年12月1日~4日, 神戸市.



A. 研究課題の概要

1. 食事中の亜硝酸塩(nitrite)/硝酸塩(nitrate)の不足は代謝症候群を惹起する(喜名美香, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 筒井正人)

【目的】一酸化窒素(NO)は代謝系の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。最近、NOの代謝産物である亜硝酸(nitrite, NO_2^-)及び硝酸(nitrate, NO_3^-)からNOが産生されることが示された。本研究では、これらの背景を踏まえて、食事中のnitrite/nitrateの不足が代謝症候群を引き起こすと仮説を立て、それをマウスにおいて検討した。【方法】通常食と、脂肪・炭水化物・蛋白質含有量、カロリー、およびL-アルギニン含有量が全く同一の低nitrite/nitrate食を準備した。生後6週齢のオスの野生型C57BL/6Jマウスに、低nitrite/nitrate食および普通食を12週間投与した(n=6~12)。【結果】食餌摂取量、摂取カロリー量、および体重は、低nitrite/nitrate食群と普通食群で差がなかった。血漿nitrite/nitrate(NO_x)レベルは、普通食群に比して低nitrite/nitrate食群で著明に低下していた。重要なことに、普通食群に比し低nitrite/nitrate食群では、内臓脂肪量および血漿総コレステロール値が有意に増加し、有意な耐糖能異常とインスリン抵抗性が認められた。さらに、普通食群に比し低nitrite/nitrate食群では、血漿アディポネクチン値が有意に低下し、腸内細菌叢が有意に変化していた。【結論】食事中のnitrite/nitrateの不足が、カロリー過多非存在下で、代謝症候群様の病態を引き起こすことを明らかにした。この機序には、低アディポネクチン血症及び腸内細菌叢の異常が関与していることが示唆された。(平成26年12月特許出願)

2. 一酸化窒素合成酵素系の遺伝子欠損はマウス中大脳動脈閉塞後の脳梗塞サイズを著明に縮小させる(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】脳梗塞は日本人の主要な死因の一つである。脳梗塞の病態では、3種類全ての一酸化窒素合成酵素(NOSs)アイソフォームが発現している。これまでに、脳梗塞におけるNOSs系の役割が、非選択的NOSs阻害薬を用いて薬理的に検討されてきた。しかし、非選択的NOSs阻害薬は中大脳動脈閉塞モデルにおける脳梗塞サイズを増大させたとする報告と、逆に縮小させたとする報告があり、結果が一致していない。この不一致は、非選択的NOSs阻害薬の非特異性に起因すると考えられている。本研究では、この点を、NOSs系完全欠損マウスを用いて検討した。【方法と結果】NOSs系完全欠損マウスを新たに作製し実験に使用した。中大脳動脈閉塞後の脳梗塞サイズは、野生型マウスに比してNOSs系完全欠損マウスで著明に縮小していた。さらに、神経学的障害の程度は野生型マウスに比してNOSs系完全欠損マウスで有意に軽く、生存率はNOSs系完全欠損マウスで有意に高かった。【結論】以上より、NOSs系は脳梗塞において傷害的な役割を果たしていることが示唆された。この結果より、NOSs系の抑制が脳梗塞の新しい治療法になりうる可能性が考えられた。

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

【目的】肺高血圧症は、治療法が確立されていない予後不良な疾患である。肺高血圧の病態では、3種類全ての一酸化窒素(NO)合成酵素(nNOS, iNOS, eNOS)が発現している。肺高血圧におけるNOSs系の役割は、非選択的NOSs阻害薬を用いて薬理的に検討されてきた。しかし、NOSs阻害薬が様々な非特異的作用を有するため、その役割は未だ十分に解明されていない。本研究では、この点をNOSs系完全欠損(triple NOSs^{-/-})マウ

スを用いて検討した。【方法と結果】オスの野生型(WT)マウス, 3種類の single NOS^{-/-}マウス, 及び triple NOSs^{-/-}マウスを, 低酸素(10% O₂)に3週間暴露させた。低酸素暴露は, 全てのマウスにおいて, 右室圧増加, 右室肥大, 及び肺血管リモデリングを引き起こしたが, その程度は全て, triple NOSs^{-/-}マウスにおいて際立って顕著であった。低酸素に暴露した triple NOSs^{-/-}マウスでは, 血中の骨髄由来血管平滑筋前駆細胞数が著明に増加していたので, 緑色蛍光蛋白質(GFP)過剰発現マウスの骨髄移植により肺血管リモデリングにおける骨髄の寄与を検討したところ, WTマウスに比して

triple NOSs^{-/-}マウスで肺血管リモデリング部における GFP 陽性細胞の著明な増加を認めた。重要なことに, triple NOSs^{-/-}マウスの骨髄移植は, WTマウスの骨髄移植に比して, WTマウスの肺高血圧の病態を有意に増悪させ, 逆に, WTマウスの骨髄移植は, triple NOSs^{-/-}マウスの骨髄移植に比して, triple NOSs^{-/-}マウスの肺高血圧の病態を有意に改善させた。【結論】骨髄 NOSs 系の欠損が, マウス低酸素性肺高血圧の病態を著明に悪化させることを明らかにした。以上より, 肺高血圧における骨髄 NOSs 系の保護的役割が初めて示唆された。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Ohshiro Y, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Ishiuchi S, Nakata M, Yada T, Miyazaki J, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet. *Brit J Pharmacol* 172: 4519-4534, 2015. (A)
- OI15002: Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Ishiuchi S, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Miyazaki J, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Gamma-oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male. *Endocrinology* 156: 1242-1250, 2015. (A)
- OI15003: Li X, Toyohira Y, Horishita T, Satoh N, Takahashi K, Zhang H, Iinuma M, Yoshinaga Y, Ueno S, Tsutsui M, Sata M, Yanagihara N. Ikarisoside A inhibits acetylcholine-induced catecholamine secretion and synthesis by suppressing nicotinic acetylcholine receptor-ion channels in cultured bovine adrenal medullary cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 388: 1259-1269, 2015. (A)
- OI15004: Noda K, Godo S, Saito H, Tsutsui M, Shimokawa H. Opposing roles of nitric oxide and rho-kinase in lipid metabolism in mice. *Tohoku J Exp Med* 235: 171-183, 2015. (A)
- OI15005: Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Hamadate M, Uchida T, Kina-Tanada M, Kubota H, Nakasone J, Sakanashi M, Ueda S, Masuzaki H, Ishiuchi S, Ohya Y, Tsutsui M. Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects. *J Pharmacol Sci* 127: 217-222, 2015. (A)

総説

- RI15001: Tsutsui M, Tanimoto A, Tamura M, Mukae H, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y. Significance of nitric oxide synthases: Lessons from triple nitric oxide

synthases null mice. *J Pharmacol Sci* 127: 42-52, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Matsuzaki T, Hattori F, Sakanashi M, Kina-Tanada M, Ishida M, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Sugahara K, Kakinohana M. Complete disruption of all nitric oxide synthases markedly reduces cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in mice. American Heart Association, Scientific Sessions 2015. Orange County Convention Center, Orlando, Florida, USA. 11/10. 2015.
- PI15002: Tsutsui M, Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y. Combined treatment with irbesartan and amlodipine potently prevents acute myocardial infarction in subtotaly nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mice. American Heart Association, Scientific Sessions 2015. Orange County Convention Center, Orlando, Florida, USA. 11/10. 2015.
- PI15003: Tsutsui M, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y. Significance of NO synthases in the cardiovascular system: Lessons from triple NO synthases null mice. Symposium. The 10th World Congress for Microcirculation. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan. 9/27. 2015.

国内学会発表

- PD15001: Tsutsui M, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y. Role of the endogenous and exogenous NO production systems in the pathogenesis of cardiovascular and metabolic diseases. Satellite Symposium. The 40th Annual Meeting of Japanese Society for Microcirculation. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan. 9/24. 2015.
- PD15002: Tsutsui M, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Sakanashi M, Kubota H, Uchida T, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Ohya Y. Long-term treatment with san' o-shashin-to, a kampo medicine, markedly ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury in ovariectomized rats via the redox-dependent mechanism. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan. 4/24. 2015.
- PD15003: Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Matsuzaki T, Hattori F, Sakanashi M, Kina-Tanada M, Uchida T, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Sugahara K, Kakinohana M. Complete disruption of all nitric oxide synthase genes markedly reduces cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in mice. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan. 4/24. 2015.
- PD15004: Tsutsui M, Uchida T, Furuno Y, Tanimoto H, Arakaki K, Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y. Development of an experimentally useful model of

spontaneous myocardial infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan. 4/25. 2015.

- PD15005: Tsutsui M. Crucial role of the endogenous and exogenous NO production systems in the pathogenesis of cardiovascular and metabolic diseases. Meeting Symposium. The Joint Meeting of the 92nd Annual Meeting of the Physiological Society of Japan and the 120th Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists. Kobe International Conference Center, Kobe, Japan. 3/21. 2015.
- PD15006: 筒井正人, 内田太郎, 谷本昭英, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻豊, 田村雅仁. イルベサルタンとアムロジピンの併用投与は2/3腎摘NO合成酵素完全欠損マウスにおける急性心筋梗塞の発症を著明に抑制する. 第25回日本循環薬理学会. 東大寺総合文化センター. 奈良. 12/4. 2015.
- PD15007: 喜名美香, 坂梨まゆ子, 要匡, 小塚智沙代, 石田昌義, 松崎俊博, 野口克彦, 久保田陽秋, 平良雄司, 益崎裕章, 砂川元, 大屋祐輔, 新崎章, 筒井正人. 食事中の亜硝酸(NO₂-)/硝酸(NO₃-)の不足はマウスにメタボリックシンドローム様の病態を惹起する. 第17回沖縄血管病態研究会. ANAクラウンプラザホテル沖縄ハーバービュー. 那覇. 11/27. 2015.
- PD15008: 筒井正人, 内田太郎, 谷本昭英, 下川宏明, 柳原延章, 田村雅仁, 尾辻豊. イルベサルタン/アムロジピン併用療法の急性心筋梗塞予防作用:2/3腎摘NO合成酵素完全欠損マウスを用いた検討. 第68回日本薬理学会西南部会. 山口県国際総合センター. 下関. 11/21. 2015.
- PD15009: 李曉佳, 豊平由美子, 掘下貴文, 高橋圭太, 張晗, 吉永有香里, 佐藤教昭, 上野晋, 筒井正人, 柳原延章. イカリソウ成分による副腎髄質細胞への影響. 第68回日本薬理学会西南部会. 山口県国際総合センター. 下関. 11/21. 2015.
- PD15010: 筒井正人. 一酸化窒素(Nitric Oxide: NO)と産業医学. 第50回職域疫学研究会. 国立国際医療研究センター. 東京. 11/14. 2015.
- PD15011: 筒井正人. 循環器・代謝病と一酸化窒素:最近の知見. 平成27年度沖縄県委託事業「医療基盤活用型クラスター形成支援事業」シンポジウム『沖縄に多く見られる疾患の分子病態解明と新規治療法の探索』. パシフィックホテル沖縄. 那覇. 10/30. 2015.
- PD15012: 筒井正人. 一酸化窒素研究の新展開. 産業医科大学呼吸器内科学 大学院講義. 北九州. 10/9. 2015.
- PD15013: 筒井正人, 亀崎文彦, 真弓俊彦, 尾辻豊. 心肥大を有する正常血圧者における心血管死リスクには一酸化窒素産生障害が関与している. 第34回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス. アクロス福岡. 福岡. 10/3. 2015.
- PD15014: 筒井正人, 内田太郎, 谷本昭英, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻豊, 田村雅仁. イルベサルタンとアムロジピンの併用投与は2/3腎摘NOSs完全欠損マウスにおける急性心筋梗塞の発症を著明に抑制する. 第15回日本NO学会学術集会. 千里ライフサイエンス

スセンター. 大阪. 6/26. 2015.

- PD15015: 筒井正人. NO と循環器疾患: 最近の知見. 第 106 回日本循環器学会 中国・四国合同
地方会 教育講演. 松山市総合コミュニティーセンター. 松山. 6/19. 2015.
- PD15016: 筒井正人. 循環器・代謝性疾患における一酸化窒素 (NO) の意義. 産業医科大学薬理学
大学院講義. 北九州. 5/22. 2015.
- PD15017: 筒井正人, 内田太郎, 古野由美, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 下川宏明, 尾
辻豊, 田村雅仁. 実験に資する急性心筋梗塞モデルの開発: 2/3 腎摘トリプル一酸化
窒素合成酵素欠損マウス. 第 112 回日本内科学会総会. みやこめっせ. 京都. 4/11.
2015.
- PD15018: 筒井正人, 内田太郎, 古野由美, 谷本昭英, 豊平由美子, 喜名美香, 久保田陽秋,
坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 仲宗根淳子, 下川宏明, 尾辻豊, 田村雅仁, 柳
原延章. 創薬に有用な急性心筋梗塞モデルの開発: 腎臓全摘トリプル一酸化窒素合
成酵素欠損マウス. 第 88 回日本薬理学会年會. 名古屋国際会議場. 名古屋. 3/20.
2015.
- PD15019: 李曉佳, 豊平由美子, 掘下貴文, 高橋圭太, 吉永有香里, 上野晋, 筒井正人, 喜多
大三, 柳原延章. アセチルコリン刺激によるカテコールアミン分泌に対するフラボ
ノール配糖体の効果: ウシ副腎髄質細胞での検討. 第 88 回日本薬理学会年會. 名古屋国
際会議場. 名古屋. 3/20. 2015.
- PD15020: 筒井正人. 一酸化窒素 (NO) の病因的意義. 大日本住友製薬講演会 招待講演. 大日本
住友製薬東京本社. 東京. 2/24. 2015.
- PD15021: 筒井正人. 生体内における NO 合成酵素系の意義. 蔵王カンファレンス 招待講演. 蔵
王四季のホテル. 山形. 1/30. 2015.



A. 研究課題の概要

1. 術中脳梗塞の迅速診断法の開発(國吉, 喜瀬, 安藤)

循環停止を要する大動脈弓部の術中脳障害の発生について、術中 MEP (motor evoked potential) を行い、脳障害を迅速に診断する方策を開発すべく本研究を行った。

1.1 確実な MEP 波形の測定が可能となった。

成犬を用いて、乳様突起と下顎軟部組織間での通電によりほぼ 100% で MEP 波形が得られることを示した。

1.2 常温から人工心肺装置にて直腸温 20 度まで低下させ、その間の MEP 波形の特徴について検討した。結論として、1) 直腸温が 20 度の低体温下においても MEP は発生した。2) 刺激波から MEP 波形までの潜時は 2.8 msec. と一定であった。3) MEP 波形電位も直腸温に拘わらず一定であった。

以上の結果より、直腸温 20 度以下の超低体温時においても脊髄の電気刺激の伝導、伝達系は常温と同様に働いていることが示され、臨床応用の可能性が示された。

2. Budd-Chiari 症候群に対する、手術術式の開発(國吉, 稲福)

Budd-Chiari 症候群に対する術式として、我々が従来から行っていた閉塞部分(器質化静脈内膜)の切除に加えて、肝組織を切除していた。しかし、その切除に際して従来の通常の剪刀による切除では、肝組織再生により再開塞する症例がみられる。そこで、他の切除

手段である電気メス、レーザーメスを使用してその効果について臨床的に検討している。

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

目的

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

全身麻酔中の脊髄機能評価は困難とされるが、近年、電気生理学的な脊髄の客観的評価法である経頭蓋運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) が術中脊髄機能の評価法として注目され臨床でも導入されている。実験および臨床で MEP が麻酔薬や筋弛緩薬の影響を強く受けることが判明しているが、低体温下での手術の際に、MEP の振幅がどの程度変化し、また脊髄虚血状態を適切に反映しているかの評価はまだ十分ではない。未だ明らかにされていない体温低下と MEP 振幅の相関について犬モデルにて実験的研究を行う。

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

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

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

B. 研究業績

原著

OI15001: Yuya Kise, Yukio Kuniyoshi, Hitoshi Inafuku, Takaaki Nagano, Tsuneo Hirayasu, (C)

Satoshi Yamashiro. Directly measuring spinal cord blood flow and spinal cord perfusion pressure via the collateral network: correlations with changes in systemic blood pressure. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery Jan 149(1): 360-366, 2015

- OD15001: 國吉幸男: 胸部大動脈瘤破裂. 胸部外科 68: 576-581, 2015.
- OD15002: 佐々木高信, 古堅智則, 照屋孝夫, 國吉幸男: 術前 CA19-9 異常高値を示した肺内気管支原性嚢胞の 1 例. 日本呼吸器外科学会雑誌 29(2): 166-170, 2015.
- OD15003: 佐々木高信, 古堅智則, 照屋孝夫, 國吉幸男: 成人の先天性食道気管支瘻の 1 例. 日本呼吸器外科学会雑誌 29(5): 673-676, 2015.
- OD15004: 佐々木高信, 照屋孝夫, 國吉幸男: 左上縦隔リンパ節転移巣に近接した弓部大動脈瘤に対し, TEVAR を先行し肺癌手術を行った一例. 日本臨床外科学会雑誌 76: 796, 2015.
- OD5005: 佐々木高信, 照屋孝夫, 國吉幸男: Transmanubrial approach を応用し切除した胸鎖関節腫瘍の 1 例. 日本呼吸器外科学会雑誌 29(3): V7-3, 2015.
- OD5006: 佐々木高信, 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, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 山城聡, 國吉幸男: 失神発作を来した心嚢内心膜嚢胞の一手術例. 沖縄医学会雑誌 54(1): 62, 2015.

症例報告

- CI15001: Satoshi Yamashiro, Ryoko Arakaki, Yuya Kise, Hitoshi Inafuku, Yukio Kuniyoshi. Management of visceral malperfusion complicated with acute type A aortic dissection. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 1-6, 2015

A

国際学会発表

- PI15001: Yukio Kuniyoshi. Direct approach for correction of Budd-Chiari syndrome (BCS)- Verification of our operative method by the postoperative course of esophageal varices (EV) -. Vascular Annula Meeting in Chicago, 2015. 6.
- PI15002: Satoshi Yamashiro, Ryoko Arakaki, Yuya Kise, Hitoshi Inahuku, Takaaki Nagano, Yukio Kuniyoshi. Effectiveness of omental wrapping to prevent infection after treatment for infectious thoracic aortic aneurysms. AATS AORTIC SYMPOSIUM WORKSHOP 2015, KOBE, Kobe, 2015. 10.
- PI15003: Satoshi Yamashiro, Ryoko Arakaki, Yuya Kise, Hitoshi Inafuku, Yukio Kuniyoshi. Staged operation for coronary artery disease and abdominal aortic aneurysm complicated with congenital dual left anterior descending coronary artery. The 11th International congress of coronary artery disease (ICCAD), Florence, 2015. 11.
- PI15004: Takaaki Nagano. Surgeon-modified fenestrated-stentgrafts for type B aortic dissections. The 2nd Asian Dissection Forum, Yokohama, 2015. 5.
- PI15005: Hitoshi Inafuku, Shotaro Higa, Yuichi Totsuka, Mizuki Ando, Ryoko Arakaki, Tatsuya Maeda, Yuya Kise, Takaaki Nagano, Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi. Changing surgical procedures for Budd-Chiari syndrome (a single center

experience of 66 cases). European Venous Forum 16th Annual Meeting, Saint Petersburg, 2015. 7.

- PI5006: Ryoko Arakaki, Takafumi Kozaki, Yuichi Totsuka, Mizuki Ando, Tatsuya Maeda, Yuya ←
Kise, Takaaki Nagano, Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi. Rapid progression of
LMT stenosis after aortic root replacement. The 11th International congress of
coronary artery disease (ICCAD), Florence, 2015. 11.
- PI5007: Mizuki Ando et al. Multiple papillary fibroelastomas involving all four heart
valves. 23rd annual meeting of the Asian society for cardiovascular and thoracic
surgery, Hong Kong, 2015. 5.
- PI5008: Mizuki Ando et al. Prevention of postoperative spinal cord ischemia in surgical
treatment of thoracoabdominal aortic aneurysm. The 9th Japan-Korea joint meeting
for vascular surgery, Yokohama, 2015. 6.

国内学会発表

- PD15001: 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: 遠位弓部大動脈瘤に対する手術戦略. 第 43 回日本血管外科学会総会, 横
浜, 2015. 6.
- PD15002: 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: A 型急性大動脈解離救命率向上のための戦略. 第 43 回日本血管外科学会総
会, 横浜, 2015. 6.
- PD15003: 山城聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 國吉幸
男: 稀な Dual LAD 奇形を伴った重症冠動脈病変と腹部大動脈瘤合併症例に対する 2
期的 EVAR 及び CABG. 第 20 回日本冠動脈外科学会総会, 京都, 2015. 7.
- PD15004: 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: 広範囲弓部大動脈瘤に対する手術戦略. 第 63 回日本胸部外科学術総会,
神戸, 2015. 10.
- PD15005: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲
福斉, 仲栄真盛保, 山城聡, 國吉幸男: 急性 B 型解離の治療戦略 Endovascular
repair in acute type B aortic dissection. 第 45 回日本心臓血管外科学会学術集
会, 京都, 2015. 2.
- PD15006: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲
福斉, 仲栄真盛保, 山城聡, 國吉幸男: EPL を使用した EVAR 治療成績の検討. 第 43
回日本血管外科学会学術集会, 横浜, 2015. 6.
- PD15007: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲
福斉, 仲栄真盛保, 山城聡, 國吉幸男: 沖縄臓器虚血を合併した急性大動脈解離に
対する大動脈ステントグラフト内挿術—デバイス開窓による工夫と今後の問題点—.
第 13 回沖縄県手術手技研究会, 沖縄, 2015. 7.
- PD15008: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲
福斉, 仲栄真盛保, 山城聡, 國吉幸男: 高齢者 (80 歳以上) 弓部大動脈瘤に対する胸
部ステントグラフト内挿術の検討. Thoracic Endovascular Aortic Repair for aortic

- arch aneurisms in the octogenarian. 第 68 回日本胸部外科学会定期学術集会, 神戸, 2015. 10.
- PD15009: 仲栄真盛保, 比嘉章太郎, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 人工血管感染の評価に FDG-PET/CT 検査が有用であった一例. 第 119 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2015. 6.
- PD15010: 仲栄真盛保, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 山城聡, 國吉幸男: 下大動脈フィルター留置の治療成績. 第 35 回日本静脈学会総会, 奈良, 2015. 7.
- PD15011: 稲福斉, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: Bentall 術後, 再 Bentall 手術症例の検討. 第 45 回日本心臓血管外科学会学術総会, 京都, 2015. 2.
- PD15012: 稲福斉, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群における術後肝容積変化と肝機能改善に関する検討. 第 115 回日本外科学会定期学術集会, 名古屋, 2015. 4.
- PD15013: 稲福斉, 比嘉章太郎, 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, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 植込み型補助人工心臓装着後の右心不全に対する間欠的 NO 吸入療法の可能性(症例報告). 第 68 回日本胸部外科学会定期学術集会, 神戸, 2015. 10.
- PD15014: 稲福斉, 小崎教史, 上門あきの, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: ハートチームによる植込み型補助人工心臓の管理. 第 53 回日本人工臓器学会大会, 東京, 2015. 11.
- PD15015: 稲福斉, 小崎教史, 上門あきの, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 動悸を主訴に診断された成人右冠動脈肺動脈起始の 1 例. 第 29 回日本冠疾患学会学術集会, 札幌, 2015. 11.
- PD15016: 喜瀬勇也, 比嘉章太郎, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 肺癒着を呈する広範囲胸腹部大動脈瘤に対して上下半身分離灌流, 超低体温法を用いた一例. 第 119 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2015. 6.
- PD15017: 喜瀬勇也, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 対麻痺, 肺障害回避を目的とした 5 期目残存胸腹部大動脈瘤に対する低体温法による手術時の工夫. 第 43 回日本血管外科学会学術総会, 横浜, 2015. 6.
- PD15018: 前田達也, 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 稲福斉, 山城聡, 國吉幸男: 胸部大動脈瘤に対する Relay plus® thoracic stent graft の使用経験. 第 119 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2015. 6.
- PD15019: 前田達也, 永野貴昭, 小崎教史, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 稲福斉, 山城聡, 國吉幸男: 主要体肺動脈側副路 (MAPCA) 瘤切迫破裂の 1 例. 第 120 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2015. 12.
- PD15020: 前田達也, 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 山城聡, 國吉幸男: ハイブリッド手術室における大動脈ステント

トグラフト内挿術. 第 43 回日本血管外科学会総会, 神奈川, 2015. 6.

- PD15021: 新垣涼子, 小崎教史, 上門あきの, 戸塚裕一, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 当院における高齢者大動脈弁狭窄症手術の検討. 第 68 回日本胸部外科学会定期学術総会, 神戸, 2015. 10.
- PD15022: 新垣涼子, 小崎教史, 上門あきの, 戸塚裕一, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 冠動脈起始異常を伴う AVR 後大動脈基部置換術の 1 例. 第 48 回日本胸部外科学会九州地方会, 佐賀, 2015. 8.
- PD15023: 安藤美月, 比嘉章太郎, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: ベーチェット病に起因する右鎖骨下動脈瘤切迫破裂に対しステントグラフト内挿術を施行した 1 例. 第 43 回日本血管外科学会学術総会, 横浜, 2015. 6.
- PD15024: 安藤美月, 比嘉章太郎, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 4 弁に発症した乳頭状線維弾性腫の 1 手術例. 第 119 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2015. 6.
- PD15025: 安藤美月, 喜久川政市郎, 上門あきの, 比嘉章太郎, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 4 弁に発症した乳頭状線維弾性腫の 1 例. 第 48 回日本胸部外科学会九州地方会総会, 佐賀, 2015. 8.
- PD15026: 安藤美月, 小崎教史, 上門あきの, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 狭心症を合併した Leriche 症候群に対して CABG 及び上行大動脈-両外腸骨動脈バイパス術を併施した一例. 第 120 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2015. 12.
- PD15027: 戸塚裕一, 稲福斉, 喜久川政市郎, 上門あきの, 比嘉章太郎, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: Flap suffocation により左冠動脈閉塞を来した I 型急性解離の救命例. 第 43 回日本血管外科学会学術総会, 横浜, 2015. 6.
- PD15028: 戸塚裕一, 稲福斉, 喜久川政市郎, 小崎教史, 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: 周産期心筋症に対する VAD 治療. 第 48 回日本胸部外科学会九州地方会, 佐賀, 2015. 8.
- PD15029: 戸塚裕一, 稲福斉, 喜久川政市郎, 小崎教史, 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: 周産期心筋症に対する VAD 治療. 第 120 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2015. 12.
- PD15030: 上門あきの, 永野貴昭, 小崎教史, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 山城聡, 國吉幸男: 急速な瘤径拡大を来した IgG4 関連炎症性腹部大動脈・総腸骨動脈瘤に対しステントグラフト内挿術を施行した 1 例. 第 105 回日本血管外科学会九州地方会, 福岡, 2015. 8.
- PD15031: 上門あきの, 永野貴昭, 小崎教史, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 山城聡, 國吉幸男: 回収型下大静脈フィルターが下

大静脈を穿通した一例. 第 56 回日本脈管学会総会, 東京, 2015. 10.

その他の刊行物

MI15001: 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群の術後肝容積変化に関する検討ーその 2ー. 門脈圧異常症に関する調査研究. 平成 26 年度 委託業務成果報告書 22-23, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 肺病変修復過程促進に関する研究 (野口信弘, 西啓亨, 和泉俊輔)

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。

2. 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, 淵上竜也, 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。人工呼吸の高濃度、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のもとに、酸素濃度、換気条件を緩和できる治療法を研究している。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。

3. 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)

【ラット虚血性脊髄障害モデル】

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

【くも膜下カテーテル埋め込み】

ラットの大槽膜から腰髄膨大部近傍のくも膜下腔にカテーテルを挿入し、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。

【モルヒネくも膜下腔投与による虚血性脊髄傷害の増悪作用のメカニズムに関する研究】

- 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)

【虚血性脊髄傷害時の神経保護作用に関する研究】

- 1) AMPA receptor antagonist の虚血性脊髄傷害の保護作用 (垣花 学)
- 2) 免疫抑制剤 (FK506) の虚血性脊髄傷害の保護作用 (垣花学)

これらの研究から、虚血後に起こる脊髄神経細胞死の成因における GABA 受容体、オピオイド受容体の役割さらに AMPA 受容体や免疫抑制剤の神経保護作用が明らかにされることが期待される。

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

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

5. 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もち、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。

6. 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。

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

脊髄虚血性障害の研究は、脊髄虚血のみならず脊髄外傷にも応用できる。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、ラット虚血性脊髄障害モデルを用い NO 吸入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、さらには臨床応用を目指している。

8. 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 (照屋孝二, 垣花学, 神里興太, 淵上竜也)

抗炎症作用を期待し、低濃度の硫化水素吸入の効果を検討している。動物モデルとしては細胞外毒素腹腔内投与モデルを用い検討している。敗血症によりもた

らされる高サイトカイン血症とそれに引き続き発症する全身性炎症症候群のコントロールのために硫化水素吸入を検討しており、至適投与のタイミングや至適吸入濃度等について生存率や肺・肝臓をはじめとした組織の細胞障害度などを指標として評価する計画である。

9. 虚血性脊髄障害に対するエピジェネティック的治療戦略(垣花 学, 照屋孝二, 中村清哉, 久保田陽秋)

虚血・再灌流という強い刺激に対し、エピジェネティック制御系は様々な修飾を受け、それにより細胞の運命が決まると考えられている。我々は、マウス脊髄虚血モデルを用いたアポトーシスが関与している遅発性対麻痺に、どのようにエピジェネティック制御系が関与しているのか、またエピジェネティック制御系に影響を及ぼす薬剤あるいは遺伝子改変マウスを用い

遅発性対麻痺の治療を試みることで、さらに遅発性神経障害に対する創薬を目的とする。

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月からは、大城匡勝が留学し、平成21年3月末帰国、研究結果をBr J Pharmaに掲載。平成24年12月末から神里が留学し平成27年3月に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と共同研究を継続している。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 瀧上竜也: 新しい人工呼吸. 麻酔科学レビュー2015, 天羽敬祐(編), 引用頁(初頁-終頁), 総合医学社, 東京, 2015. (B)

原著

- OI15001: Fukuda T, Kakinohana M, Takayama C, Matsushita M, Sugahara K. Dietary supplementation with sodium nitrite can exert neuroprotective effects on global cerebral ischemia/reperfusion in mice. J Anesth. 29: 609-17, 2015. (A)
- OI15002: Nishi H, Maeda N, Izumi S, Higa-Nakamine S, Toku S, Kakinohana M, Sugahara K, Yamamoto H. Differential regulation of epidermal growth factor receptor by hydrogen peroxide and flagellin in cultured lung alveolar epithelial cells. Eur J Pharmacol. 5: 133-42, 2015. (A)
- OI15003: Corleto JA, Bravo-Hernández M, Kamizato K, Kakinohana O, Santucci C, Navarro MR, Platoshyn O, Cizkova D, Lukacova N, Taylor J, Marsala M. Thoracic 9 Spinal Transection-Induced Model of Muscle Spasticity in the Rat: A Systematic Electrophysiological and Histopathological Characterization. PLoS One. 29: e0144642, 2015. (A)
- OD15001: 田所貴弘, 瀧辺誠, 小渡有一郎, 垣花学, 3種類のディスプレイ持続注入装置に付属するPCA装置の定量的検証. 麻酔: 64, 1206-1210, 2015. (B)

症例報告

- CD15001: 安部真教, 中村清哉, 比嘉達也, 大久保潤一, 垣花学. 有痛性糖尿病性神経障害の (B)

治療に伴い低血糖の頻度が増加した1例. 日本ペインクリニック学会誌: 22, 533-536, 2015.

- CD15002: 小池奈央, 根波朝陽, 中村清哉, 久保田陽秋, 垣花学. 手術終了後に静脈性に出血 (B)
し, 緊急開創止血術を行った頸部腫瘍患者の麻酔経験. 臨床麻酔: 39, 521-522, 2015.
- CD15003: 西啓亨, 照屋孝二, 渕上竜也, 垣花学, 須加原一博. 肺結核に罹患した妊婦に対す (B)
る心肺蘇生経験. 日本集中治療学会誌: 22, 61-62, 2015.
- CD15004: 新垣かおる, 神里興太, 照屋孝二, 渕上竜也, 伊波寛, 合志清隆, 垣花学, 須加原 (B)
一博. ブドウ糖初期分布容量(initial distribution volume of glucose, IDVG)が減
圧症の水管理に有用であった1例. 日本集中治療学会誌: 22, 141-142, 2015.
- CD15005 林美鈴, 野口信弘, 斎川仁子, 垣花学, 須加原一博. 脳動静脈奇形破裂による脳出 (B)
血をきたした妊婦の帝王切開術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会誌: 35, 177-181,
2015.

総説

- RD15001: 田所貴弘, 垣花学. [麻酔薬の薬物動態・薬力学と年齢] フェンタニルの薬物動態・薬 (B)
力学と年齢. 臨床麻酔: 39, 1255-1264, 2015.
- RD15002: 田所貴弘, 垣花学. 小児における動的指標の現在地. 臨床麻酔: 39, 579-588, 2015. (B)
- RD15003: 和泉俊輔, 垣花学. [麻酔科医に必要な脳神経モニタリング] 心臓外科領域での MEP. (B)
麻酔: 64, 486-493, 2015.
- RD15004: 渕上竜也. INTELLiVENT-ASV を用いた心臓大血管手術後の人工呼吸ウィーニング, 日 (B)
本臨床麻酔学会誌: 35, 686-693, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Marsala M, Miyanohara A, Kamizato K, Juhas S, Navarro M. R, Marsala S, Juhasova J,
Lukacova N. Potent spinal parenchymal AAV9-mediated gene delivery by subpial
injection in adult rats and pigs. Neuroscience2015, October 17-21 2015, Chicago,
USA.
- PI15002: Strnadel J, Carromeu C, Marsala S, Juhas S, Juhasova J, Kamizato K, Yoshizumi
T, Navarro M. R, Corleto J. A, Giessinger J, Alamri A. M, Platoshyn O, Miyanohara
A, Motlik J, Bui J, Muotri A. R, Kato T, Marsala M. Spinal transplantation of
porcine autologous induced pluripotent stem cell-derived neural precursors into
naïve and chronic spinal trauma-injured minipigs: Long-term survival,
differentiation and safety study. Neuroscience2015, October 17-21 2015,
Chicago, USA.
- PI15003: Yoshizumi T, Kamizato K, Platoshyn A, Strnadel J, Corleto J. A, Alamri A. M,
Navarro M. R, Giessinger J, Marsala S, Marsala M. A potent time-dependent
suppression of muscle spasticity by spinal-intrathecal delivery of glycine
transporter 1 inhibitor (sarcosine) in rat complete thoracic 9 transection
model. Neuroscience2015, October 17-21 2015, Chicago, USA.
- PI15004: Kamizato K, Kakinoahana M, Mazur C, Marsala M. Modulation of Chronic Spinal
Injury-induced Muscle Spasticity By Spinal GLYT2 Silencing. Anesthesiology2015,
October 24-28, San Diego, USA.

国内学会発表

- PD15001: 平山千佳, 神里興太, 瀧上竜也, 照屋孝二, 小田正美, 垣花学. 多種のモダリティを併用し短期集中的にサイトカイン除去を試みた幼児のマクロファージ活性化症候群(MAS). 第42回日本集中治療医学会学術集会, 2015年2月9日-11日, 東京.
- PD15002: 小池奈央, 福島聡一郎, 幾世橋美由紀, 林美鈴, 小田浩央, 真玉橋由衣子, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花学, 須加原一博. 完全クローズドシステム『INTELLiVENT-ASV (IV-ASV)』を用いた心臓大血管手術後の人工呼吸ウィーニング. 第42回日本集中治療医学会学術集会, 2015年2月9日-11日, 東京.
- PD15003: 照屋孝二, 幾世橋美由紀, 瀧上竜也, 垣花学. 沖縄型家族性神経原性筋萎縮症患者人工呼吸 weaning に横隔膜電氣的活動のモニターが有用であった一例. 第42回日本集中治療医学会学術集会, 2015年2月9日-11日, 東京.
- PD15004: 喜屋武裕治, 大嶺栄輝, 知念蛸, 上原泉, 糸嶺京子, 古謝安子, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花学. ICUにおける人工呼吸器関連肺炎予防バンドル定着への介入と評価. 第42回日本集中治療医学会学術集会, 2015年2月9日-11日, 東京.
- PD15005: 山本慧, 瀧上竜也, 桃原志穂, 照屋孝二, 池宮城秀一, 垣花学. 血管内治療後に気管支内出血を合併した末梢性肺動脈狭窄症の一症例. 第42回日本集中治療医学会学術集会, 2015年2月9日-11日, 東京.
- PD15006: 真玉橋由衣子, 神里興太, 中村清哉, 平山千佳, 垣花学. 人工呼吸器回路コンプライアンスが換気量に与える影響 人工肺シミュレーションと臨床へのフィードバック. 日本臨床麻酔学会第35回大会, 2015年10月21日-23日, 横浜.
- PD15007: 屋嘉比智麻紀, 照屋孝二, 垣花学. Ehlers-Danlos 症候群(EDS)患者の全身麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第35回大会, 2015年10月21日-23日, 横浜.
- PD15008: 日名太一, 真玉橋由衣子, 小田浩央, 瀧上竜也, 垣花学. 開頭術後の周術期人工呼吸器での動脈血中二酸化炭素管理において INTELLiVENT-ASVTM が有用だった一例. 日本臨床麻酔学会第35回大会, 2015年10月21日-23日, 横浜.
- PD15009: 垣花学. 脊髄保護の過去, 現在そして未来へ. 日本心臓血管麻酔学会第20回学術大会, 2015年10月9日-11日, 福岡.
- PD15010: 西啓亨, 垣花学, 須加原一博. 持続筋弛緩モニタリングにて管理した重症筋無力症患者の僧帽弁形成術の1症例. 日本心臓血管麻酔学会第20回学術大会, 2015年10月9日-11日, 福岡.
- PD15011: 垣花学. 心臓血管麻酔と脳脊髄低侵襲モニター その限界, ピットフォールを知り使いこなそう 経頭蓋的運動誘発電位モニタリングのピットフォール. 日本心臓血管麻酔学会第20回学術大会, 2015年10月9日-11日, 福岡.
- PD15012: 大久保潤一, 比嘉達也, 中村清哉, 安部真教, 垣花学. 脳槽シンチグラフィーで脳脊髄液減少症を疑われた18症例の精神症状, 社会的要因, 画像所見とブラッドパッチ効果の検討. 日本心臓血管麻酔学会第20回学術大会, 2015年10月9日-11日, 福岡.
- PD15013: 垣花学. 毒を以て毒を制す!生体内ガス分子の可能性. 日本小児科学会学術集会第118回, 2015年4月17日-19日, 大阪.

- PD15014: 中村清哉, 大久保潤一, 比嘉達也, 安部真教, 垣花学. 脳脊髄液減少症でブラッドパッチを行った 18 症例の検討. 日本ペインクリニック学会第 49 回大会, 2015 年 7 月 23 日-25 日, 大阪.
- PD15015: 田所貴弘, 垣花学. 循環血液量減少の検知に関する Stroke Volume Variation の小児における有用性. 第 26 回日本臨床モニター学会, 2015 年 5 月 15 日~16 日, 札幌.
- PD15016: 垣花学. 亜酸化窒素による神経保護効果. 日本麻酔学会第 62 回学術集会, 2015 年 5 月 28 日-30 日, 神戸.
- PD15017: 小田浩央, 新垣かおる, 西啓亨, 垣花学. バルーン大動脈弁形成術後 2 日目に緊急で大動脈弁置換術を行った 1 症例. 第 42 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015 年 3 月 14 日, 沖縄.
- PD15018: 田所貴弘, 垣花学. レミフェンタニルによる瞳孔径の変化. 第 42 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015 年 3 月 14 日, 沖縄.
- PD15019: 日名太一, 真玉橋由衣子, 神里興太, 照屋孝二, 淵上竜也, 垣花学. INTELLiVENT-ASV™が開頭術後の人工呼吸で動脈血中二酸化炭素管理に有用だった一例. 第 43 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015 年 8 月 29 日, 沖縄.
- PD15020: 真玉橋由衣子, 神里興太, 平山千佳, 中村清哉, 垣花学. 呼吸器回路を変更した際の換気状態シミュレーション. 第 43 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015 年 8 月 29 日, 沖縄.
- PD15021: 和泉俊輔, 西啓亨, 福地綾乃, 垣花学. 経大腿動脈アプローチによる経カテーテル大動脈弁留置術の麻酔経験. 第 43 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015 年 8 月 29 日, 沖縄.
- PD15022: 渡邊洋平. フランクフルト大学整形外科病院における神経ブロック研修の報告. 第 43 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015 年 8 月 29 日, 沖縄.
- PD15023: 中村清哉, 比嘉達也, 安部真教, 垣花学. オピオイドを導入された慢性疼痛患者にオピオイド減量を行った 3 例. 第 43 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2015 年 8 月 29 日, 沖縄.
- PD15024: 神里興太. 特別企画「ASA・ESA の楽しみ方」サンディエゴのみどころ. 日本臨床麻酔学会第 35 回大会, 2015 年 10 月 21 日-23 日, 横浜.
- PD15025: 神里興太. シンポジウム「Topics of Neuroscience in Anesthesiology」グリシンは脊髄障害後の異常運動を抑制できるか〜ラットモデルによるグリシントランスポーター遺伝子ノックダウン〜, 2015 年 4 月 10 日-11 日, 岐阜.
- PD15026: 和泉俊輔. PBLD「急性大動脈解離手術の麻酔」日本麻酔科学会第 62 回学術集会, 2015 年 5 月 28 日-30 日, 神戸.



A. 研究課題の概要

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

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

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

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

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

先天性橈尺骨癒合症は近位橈尺骨間が前腕中間位から回内位で軟骨性もしくは骨性に癒合する比較的稀な疾患である。その癒合部を解離しても高頻度に再癒合

をきたすために、機能的肢位に前腕の位置を矯正する矯正骨切り術が行われてきた。われわれは分離部への遊離血管柄付き筋膜脂肪弁移植を考案し、授動術が可能なることを報告した。本法では安定した成績が得られ、他施設からの症例報告でも同様の結果を示しているが、術後成績を反映する分類の報告はない。本疾患の特徴である前腕回内強直位、合併する橈骨湾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。われわれその癒合部の分離および分離部への脂肪弁挿入により、授動術が可能であることを報告してきた。術後成績に影響を与える因子のひとつとして、橈骨の湾曲や橈骨頭の後方脱臼、尺骨の回旋変形などの先天的な骨形態の異常があげられるが、その

計測方法は確立しておらず、病態は不明な点が多い。3DCTを用いた骨形態の検討と、授動術後の回内外運動の動態解析を行い、本症の病態を解明するとともに、より効果的な手術方法を検討していきたい。

6. アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症の治療（六角高祥）

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

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

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

7. 胸椎後縦靭帯骨化症の治療（六角高祥）

胸椎後縦靭帯骨化症に対する手術法として前方法や後方法、前方後方併用法など各種の治療法が行われているが、合併症や術後に神経症状の悪化を来すことも報告されており、確立された手術法はない。私たちはinstrument併用後方除圧固定術を行っている。術後神経症状の悪化を来した症例はなく、髄液漏を1例に生じたが他に重篤な合併症はなかった。同術式の手術成績は比較的良好で、直接骨化巣を切除する必要がないため、術後の神経症状悪化のリスクが低く、安全で有用な術式であると考えられる。今後は術後の骨化巣の増加の有無や長期成績について検討していきたい。

8. 悪性骨腫瘍に対する液体窒素処理（前原博樹，當銘保則）

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

9. 骨肉腫におけるミッドカインの抗腫瘍効果（前原博樹，當銘保則）

骨肉腫における抗腫瘍効果を示す薬剤(分子標的薬剤)の探索は重要である。これまでへパリン結合性増殖因子ミッドカインが骨肉腫で高発現しており、その発現強度が予後予測因子となりうる可能性、抗ミッドカイン抗体およびミッド

カイン siRNA による骨肉腫細胞の *in vitro* での増殖抑制効果について報告してきた。

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

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

10. 骨肉腫における新規治療標的分子の探索 (前原博樹, 當銘保則)

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

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

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

骨肉腫の転移のメカニズムを解明することは骨肉腫患者の生命予後を改善するためには重要な課題である。これまで癌細胞同士が遺伝子伝達することによって癌細胞の増殖能や薬剤耐性を獲得することが報告されていた。

私たちは骨肉腫の肺転移能の獲得においても腫瘍細胞同士の遺伝子伝達が関与しているのではないかと考

え、骨肉腫細胞同士の遺伝子伝達を、蛍光蛋白を用いた生体イメージングで解析を進めてきた。

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

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

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

細胞接着分子の一つであるインテグリンは $\alpha \cdot \beta$ のサブユニットからなり、種々の癌・肉腫で様々なサブユニットの発現が上昇しており、その発現が予後と関連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、ヌードマウスの肺転移巣におけるヒト骨肉腫細胞株の α_v インテグリンの発現様式を分子イメージングで検討する。

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

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

14. 血友病性関節症に対する人工膝関節置換術およびリハビリテーションの有用性についての検討（新垣和伸，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るが、現状では一般病院での治療が困難である。そのためか障害があるにもかかわらず、整形外科的な治療を受けていない患者が比較的多く見られる。当院では内科医の協力のもと、進行した関節症に対して手術治療を行っている。血友病患者のADL改善、高いQOLの獲得を目的とし、30～40代の患者に対して人工膝関節置換術を行い、積極的なリハビリテーションを行っている。これまで変形性膝関節症に対する人工関節置換術の有用性は確立されているが、血友病性関節症に対する人工関節置換術の評価はあまり行われておらず、問題点、疑問点も多い。そこで当科では、術前後のX線学的評価、日常生活における下肢機能評価および患者満足度評価を行い、人工関

節置換術およびリハビリテーションの有用性、問題点などにつき検討している。

15. 関節リウマチに関する抗ミッドカイン療法（東千夏，前原博樹，親川知）

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

16. 下肢人工関節の長期有用性についての検討（新垣和伸，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、使用機種の有効性について検討する。さらに、人工関節登録センターを設立し、沖縄県内で施行された人工関節置換術のすべての症例について、予後調査を施行する。

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

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

18. 3次元動作解析装置を用いた前十字靭帯損傷膝の動作解析（新垣和伸，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。

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

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

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

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

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

Guided growth(誘導成長)は膝や足関節の前額面や矢状面での変形矯正の際に利用される手法であり、プレートは骨端線に垂直に設置されるのが一般的である。その一方、Guided growthにおける戦略的なプレート設置は多面的な変形に対する矯正に利用できる可能性がある。私たちはウサギ骨端線部分閉鎖モデルを用いて、骨端線におけるプレートの設置が回旋成長へ与え

る影響を検討することを目的とし、本研究を考案した。日本白色家兎大腿骨遠位部において、骨端線を部分的にスクリューと金属プレートで固定し、設置方向(骨軸に対して並行および斜方向)による術後の大腿骨の形態学的変化を組織学的(H. E. 染色, 骨形態計測)およびX線学的(軟X線撮影, micro CT)に検討する。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 金谷文則: 変形性肘関節症-内側アプローチによる肘関節授動術. 整形外科手術イラストレイテッド 上腕・肘・前腕の手術, 金谷文則, 戸山芳昭, 井樋栄二, 黒坂昌弘, 高橋和久(編). 148-54, 株式会社 中山書店, 東京都: 2015. (B)
- BD15002: 金城政樹, 金谷文則: 先天性橈尺骨癒合症 授動術. 整形外科手術イラストレイテッド 上腕・肘・前腕の手術, 金谷文則, 戸山芳昭, 井樋栄二, 黒坂昌弘, 高橋和久(編). 284-89, 株式会社 中山書店, 東京都: 2015. (B)
- BD15003: 金谷文則: 肘周辺の骨折. 今日の診断指針(第7版), 金澤一郎, 永井良三(編). 1533-5, 医学書院, 東京: 2015. (B)

原著

- OI15001: Chinen Y, Kaneshi T, Kamiya T, Hata K, Nishimura G, Kaname T. Progressive hip joint subluxation in Saul-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A*. 167A(11): 2834-8, 2015. (A)
- OI15002: Okubo H, Kusano N, Kinjo M, Kanaya F. Influence of different length of core suture purchase among suture row on the strength of 6-strand tendon repairs. *Hand Surg*. 20(1): 19-24, 2015. (A)
- OI15003: Uehara F, Hiroshima Y, Miwa S, Tome Y, Yano S, Yamamoto M, Matsumoto Y, Maehara H, K, Bouvet M, Kanaya F, Hoffman RM. Fluorescence-Guided surgery of retroperitoneal-implanted human fibrosarcoma in nude mice delays or eliminates tumor recurrence and increases survival compared to bright-light surgery. *PLoS One*. doi: 10.1371, 2015. (A)
- OI15004: Hiroshima Y, Zhang Y, Zhang N, Maawy A, Mii S, Yamamoto M, Uehara F, Miwa S, Yano S, Murakami T, Momiyama M, Chishima T, Tanaka K, Ichikawa Y, Bouvet M, Murata T, Endo I, Hoffman RM. Establishment of a Patient-Derived orthotopic xenograft (PDOX) model of HER-2-positive cervical cancer expressing the clinical metastatic pattern. *PLoS One*. doi: 10.1371, 2015. (A)

- OI15005: Hiroshima Y, Zhang Y, Zhang N, Uehara F, Maawy A, Murakami T, Mii S, Yamamoto M, Miwa S, Yano S, Momiyama M, Mori R, Matsuyama R, Chishima T, Tanaka K, Ichikawa Y, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model of soft-tissue sarcoma more closely mimics the patient behavior in contrast to the subcutaneous ectopic model. *Anticancer Res.* 35: 697-701, 2015. (A)
- OI15006: Oh Koei, Ito Satoshi, Unno Megumi, Kobayashi Daisuke, Azuma Chinatsu, Abe Asami, Otani Hiroshi, Ishikawa Hajime, Makazono Kiyoshi, Narita Iciei, Murasawa Akira. The rate of decrease in the disease activity of rheumatoid arthritis during treatment with adalimumab depends on the dose of methotrexate. *Intern Med.* 54(9): 1035-41, 2015. (A)
- OD15001: 普天間朝上, 金城政樹, 堀切健士, 大久保宏貴, 山下泰司, 金谷文則: TFCC 小窩部断裂例に小窩部縫着に加えて尺骨短縮術の併用は必要か. *日手外科会誌* 32(3): 291-4, 2015. (B)
- OD15002: 普天間朝上, 金城政樹, 大久保宏貴, 金谷文則: 局所皮弁と graft on flap を用いた指尖部再建. *日マイクロ会誌* 28(4): 183-8, 2015. (B)
- OD15003: 儀間朝太, 仲宗根哲, 山内貴敬, 堀苑英寛, 金谷文則, 大湾一郎: 当院における metal on metal THA の短期成績. *整外と災外* 64(4): 718-20, 2015. (B)
- OD15004: 宮平誉丸, 新垣宜貞, 砂川秀之, 呉屋五十八, 松田英敏, 金城綾美, 金城幸雄, 仲宗根哲, 金谷文則: 大腿骨転子部骨折に対する 3D-CT 評価の有用性. *整外と災外* 64(4): 817-9, 2015. (B)
- OD15005: 仲宗根素子, 仲宗根哲, 金城政樹, 堀切健士, 金城忠克, 普天間朝上, 金谷文則, 村瀬剛: 先天性近位橈尺骨癒合症に対する前腕骨の 3 次元変形解析. *整外と災外* 64(2): 328-31, 2015. (B)

症例報告

- CD15001: 普天間朝上, 金城政樹, 大久保宏貴, 金谷文則: 右中指熱圧挫傷に対して twisted wrap around flap を施行した 1 例. *日マイクロ会誌* 28(4): 189-93, 2015. (B)
- CD15002: 勢理客久, 六角高祥, 大城義竹, 島袋孝尚, 金谷文則: C1/2 高位に生じた神経鞘腫の 9 例. *J Spine Res* 6(12): 1765-8, 2015. (B)
- CD15003: 堀切健士, 普天間朝上, 金城政樹, 大久保宏貴, 彼方文則: Saddle deformity の 2 例. *日手外科会誌* 32(2): 88-91, 2015. 11. (B)
- CD15004: 大城裕理, 前原博樹, 當銘保則, 上原史成, 金谷文則: 右大腿骨遠位に発生した Langerhans cell sarcoma の 1 例. *整外と災外* 64(3): 574-7, 2015. (B)
- CD15005: 比嘉勝一郎, 屋良哲也, 仲宗根朝洋, 仲間靖, 金谷文則, 大城義竹, 島袋孝尚: 神経剥離術を行った上臀皮神経障害の 1 例. *整外と災外* 64(3): 605-8, 2015. (B)
- CD15006: 金城仁, 新垣和伸, 新城宏隆, 金谷文則: 膝関節内に 2 つの結節を形成した色素性絨毛結節性滑膜炎の一例. *整外と災外* 64(4): 636-9, 2015. (B)

総説

- RD15001: 金谷文則: 【世界にインパクトを与えた日本の整形外科】 先天性橈尺骨癒合症授動術(金谷法)の開発. *臨整外* 50(12): 1159-60, 2015. (B)

- RD15002: 金谷文則: 先天性橈尺骨癒合法授動術(金谷法)の開発. 臨整外 50(12): 1159-60, 2015. (B)
- RD15003: 金城政樹, 普天間朝上, 堀切健士, 大久保宏貴, 金谷文則: 【整形外科におけるマイクロサージャリーの進歩】 骨格再建 遊離血管柄付き筋膜脂肪弁移植を用いた授動術 先天性橈尺骨癒合症. 整災外 58(5): 637-44, 2015. (B)
- RD15004: 金谷文則, 山下泰司: 橈骨遠位端骨折に伴う尺骨茎状突起骨:本当はどう扱うべきか?. 骨・関節・靭帯 5(3): 507-12, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Futenma C: Reconstruction of finger tip amputation using flaps. 6th Combined Meeting of the ASSH & JSSH, Maui, mar, 2015.
- PI15002: Kinjo M: Modified Thompson-litter procedure for correction of swan neck deformity in rheumatoid arthritis. 6th Combined meeting of the ASSH & JSSH, Maui, mar, 2015.
- PI15003: Yamashita T: Spiral fracture of the humerus during arm wrestling: clinical features of 5 cases treated with locking plate. 6th Combined meeting of the ASSH & JSSH, Maui, mar, 2015.
- PI15004: Nakasone S: Accuracy of cup alignment using a modular mechanical navigation guide based on patient-specific three-dimensional CT Imaging. 15th CAOS International 2015, Vancouver, Jun, 2015.
- PI15005: Nakasone M: Three-dimensional deformity analysis of the forearm bones in congenital proximal radioulnar synostosis. 15th CAOS International 2015, Vancouver, Jun, 2015.
- PI15006: Tome Y: Imaging the interaction of αv integrin-GFP in osteosarcoma cells with RFO-expressing host stromal cells in nude mice. 18th SOLS-MSTS, Orlando, Oct, 2015.
- PI15007: Kanaya F: PIP Joint fracture & fracture dislocation. 8th ISSH CON 2015, Indore, Sep, 2015.
- PI15008: Kanaya F: Functional reconstruction of Congenital anomaly of upper extremities. 8th ISSH CON 2015, Indore, Sep, 2015.
- PI15009: Kanaya F: Congenital radio-ulnar synostosis. 8th ISSH CON 2015, Indore, Sep, 2015.
- PI15010: Kanaya F: Mobilization of a congenital radioulnar synostosis with a vascularized fascio-fat graft - Comparison of four different techniques in 91 forearms of 77 patients. 8th WSRM, Mumbai, Mar, 2015.
- PI15011: Kanaya F: Mobilization of a radio-ulnar synostosis -Comparison of four different techniques in 104 forearms of 87 patients. 6th combined meeting of the ASSH & JSSH, Maui, Mar, 2015.
- PI15012: Kanaya F: Three-Dimensional deformity analysis of the forearm bones in congenital proximal radio-ulnar synostosis. 6th combined meeting of the ASSH

& JSSH, Maui, Mar, 2015.

PI15013: Kanaya F: Mobilization of a congenital radio-ulnar synostosis with a free vascularized fascio-fat graft and a radius osteotomy - surgical results and proposed classification. 10th World Symposium on Congenital Malformations of the Hand and Upper limb. Rotteerdam, May, 2015.

PI15014: Kanaya F: Three-Dimensional deformity analysis of the forearm bones in congenital proximal radioulnar synostosis. 10th World Symposium on Congenital Malformations of the Hand and Upper limb. Rotteerdam, May, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 神谷武志: 大腿骨遠位骨端部に発生した抗酸菌性骨髄炎に対して関節鏡下手術を行った1例. 第31回九州小児整形外科集談会, 福岡市, 2015. 1.
- PD15002: 堀切健士: 陳旧性舟状月状骨解離の1例. 第36回九州手外科学会, 久留米市, 2015. 2.
- PD15003: 山下泰司: 橈側手根伸筋腱の癒着により手関節可動域制限を来した1例. 第36回九州手外科学会, 久留米市, 2015. 2.
- PD15004: 山下泰司: 橈骨遠位端関節内変形により手関節痛と可動域制限を伴った症例. 第36回九州手外科学会, 久留米市, 2015. 2.
- PD15005: 新垣和伸: TKA術中の膝蓋骨整復・翻転位での屈曲ギャップ値の比較. 第45回日本人工関節学会, 福岡市, 2015. 2.
- PD15006: 山内貴敬: 人工股関節全置換術後に生じた鼠径部痛についての検討. 第45回日本人工関節学会, 福岡市, 2015. 2.
- PD15007: 仲宗根哲: 人工股関節置換術の患者満足度におけるJHEQスコアとJOAスコアの検討. 第45回日本人工関節学会, 福岡市, 2015. 2.
- PD15008: 石原昌人: ALM-plusシステムを用いた人工股関節置換術後にtrunnion wearが疑われた1例. 第45回日本人工関節学会, 福岡市, 2015. 2.
- PD15009: 金城仁: 前十字靭帯損傷におけるMRIでの骨挫傷部位の検討. 第41回九州膝関節研究会, 福岡市, 2015. 2.
- PD15010: 新垣和伸: TKA術中の膝蓋骨整復・翻転位での屈曲ギャップ値の比較. 第41回九州膝関節研究会, 福岡市, 2015. 2.
- PD15011: 仲宗根哲: クモの巣グラフを用いた大腿骨骨頭回転骨切り術の3次元術前計画. 第9回日本CAOS研究会, 倉敷市, 2015. 3.
- PD15012: 石原昌人: 仰臥位・前方進入法THAにおける寛骨臼ユニバーサルガイドを用いたカップ設置制度. 第9回日本CAOS研究会, 倉敷市, 2015. 3.
- PD15013: 金谷文則: 先天性橈尺骨癒合症授動術の術後成績と分類. 第58回日本手外科学会, 東京都, 2015. 4.
- PD15014: 普天間朝上: TFCC小窩部断裂例に小窩部縫着に加えて尺骨短縮術の併用は必要か. 第58回日本手外科学会, 東京都, 2015. 4.

- PD15015: 山下泰司: ロッキングプレートを用いて治療した腕相撲骨折7症例の検討. 第58回日本手外科学会, 東京都, 2015. 4.
- PD15016: 東千夏: 関節リウマチで治療中に掌蹠膿疱症を併発した1例. 第59回日本リウマチ学会, 名古屋市, 2015. 4.
- PD15017: 當銘保則: ヒト骨肉腫高肺転移株におけるmicroRNA 143/145発現の解析. 第88回日本整形外科学会学術総会, 福岡市, 2015. 6.
- PD15018: 上原史成: 後腹膜繊維肉腫マウスモデルにおける蛍光ガイドしたサージェリーの有用性の検討. 第88回日本整形外科学会学術総会, 福岡市, 2015. 6.
- PD15019: 仲宗根素子: 先天性近位尺骨癒合症における前腕骨の三次元変形解析. 第88回日本整形外科学会学術総会, 福岡市, 2015. 6.
- PD15020: 神谷武志: 大腿骨頭すべり症のin-situ pinning後に生じた大腿骨頭壊死症に対し大腿骨回転骨切り術を施行した1例. 第54回日本小児股関節研究会, 東京都, 2015. 6.
- PD15021: 金城綾美: 軽微な外傷で生じた骨軟骨腫による腋窩仮性動脈瘤の1例. 第129回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2015. 6.
- PD15022: 當銘保則: 悪性骨軟部腫瘍に対する液体窒素処理骨を用いた大腿骨再建. 第129回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2015. 6.
- PD15023: 前原博樹: 悪性軟部腫瘍広範切除術にin situ preparationを併用した手術症例. 第129回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2015. 6.
- PD15024: 當銘保則: 大腿骨骨・軟部腫瘍に対する液体窒素処理自家骨を用いた再建. 第48回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 高松市, 2015. 7.
- PD15025: 普天間朝上: 腫瘍切除術後の骨欠損に対する血管柄付き腓骨移植術. 第48回日本整形外科学会, 骨・軟部腫瘍学術集会, 高松市, 2015. 7.
- PD15026: 當銘保則: ヒト骨肉腫143B細胞の親株と高肺転移株におけるmicroRNA143/145発現の比. 第48回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 高松市, 2015. 7.
- PD15027: 山下泰司: 蔓状神経鞘腫(Plexiform schwannoma)の3例. 第48回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 高松市, 2015. 7.
- PD15028: 前原博樹: 当科における悪性骨・軟部腫瘍広範囲切除後に再建に用いた処理骨の比較検討. 第48回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 高松市, 2015. 7.
- PD15029: 當銘保則: ヒト骨肉腫親株と高肺転移株におけるmicroRNA. 第30回日本整形外科学会基礎学術集会, 富山市, 2015. 10.
- PD15030: 石原昌人: 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節全置換術の臨床成績. 第42回日本股関節学会学術集会, 大阪市, 2015. 10.
- PD15031: 仲宗根哲: 3D-MRIを用いた大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り-シミュレーション-クモの巣グラフを用いた3次元術前計画-. 第42回日本股関節学会学術集会, 大阪市, 2015. 10.
- PD15032: 仲宗根哲: MRIでの人工股関節周囲のアーチファクト軽減のための工夫. 第42回日本股関節学会学術集会, 大阪市, 2015. 10.
- PD15033: 大久保宏貴: キーンバック病に対する超遠位橈骨楔状骨切り術の治療成績. 第43回日本関節病学会, 札幌市, 2015. 11.

- PD15034: 金城政樹: 橈骨遠位端関節内骨折後変形癒合により手関節尺側部痛と前腕回外制限を伴った1例. 第43回日本関節病学会, 札幌市, 2015. 11.
- PD15035: 新垣和伸: 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43回日本関節病学会, 札幌市, 2015. 11.
- PD15036: 東千夏: Direct anterior approach (DAA) で施行した関節リウマチ人工股関節置換術 (THA) の短期成績. 第43回日本関節病学会, 札幌市, 2015. 11.
- PD15037: 神谷武志: 当院における神経筋性側弯症に対する動的脊柱装具の治療経験. 第31回日本義肢装具学会学術大会, 横浜市, 2015. 11.
- PD15038: 普天間朝上: 橈骨遠位端骨折に対する横小皮切を用いた掌側ロッキングプレート固定法. 第21回日本最小侵襲整形外科学会, 東京都, 2015. 11.
- PD15039: 又吉修子: 脛骨骨幹部に発生した傍骨性骨軟骨異形造成の1例. 第130回西日本整形・災外外科学会, 宮崎市, 2015. 11.
- PD15040: 鷺崎郁之: 左右に環軸回旋位固定を生じたダウン症児の1例. 第130回西日本整形・災外外科学会, 宮崎市, 2015. 11.
- PD15041: 當銘保則: 単発性骨嚢腫に対する搔爬とハイドロキシアパタイト製中空ピンを用いた手術成績. 第130回西日本整形・災外外科学会, 宮崎市, 2015. 11.
- PD15042: 勢理客久: 嚙下障害により骨化巣切除術を行った頸椎前十字靭帯骨化症の2例. 第130回西日本整形・災外外科学会, 宮崎市, 2015. 11.
- PD15043: 神谷武志: A case of hip joint subluxation in Saul-Wilson Syndrome. 第26回日本小児整形外科学会, 岐阜市, 2015. 12.
- PD15044: 金谷文則: 上肢外傷治療のコツとピットフォール. 第124回中部日本整形・災害外科学会, 金沢市, 2015. 4.
- PD15045: 金谷文則: 先天性橈尺骨癒合症治療の最前線. 第88回日本整形外科学会学術総会, 大阪市, 2015. 5.
- PD15046: 山内貴敬: 当科におけるPTH製剤の使用状況. 第3回沖縄PTH研究会, 那覇市, 2015. 5.
- PD15047: 金谷文則: 先天異常. 第33回新潟手の外科セミナー, 新潟市, 2015. 7.
- PD15048: 金谷文則: 四肢外傷 最新のトピックス. Bone Masters Course IV, 福岡市, 2015. 9.
- PD15049: 金谷文則: スポーツによる手・手関節の外傷・障害. 第41回日本整外スポーツ医学会学術集会, 京都市, 2015. 9.
- PD15050: 金谷文則: 整形外科外傷-最近の進歩. 第42回JCOA研修会, 那覇市, 2015. 10.
- PD15051: 金谷文則: 上肢外傷 最新のトピックス. 第125回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会, 名古屋市, 2015. 10.
- PD15052: 金谷文則: 小児四肢先天異常の治療戦略と見逃しやすい小児骨折. 第20回くにびき整形外科セミナー, 松江市, 2015. 11.
- PD15053: Kanaya F: A0 Trauma course basic & advanced principles of fracture management. AOT Trauma combined courses, Kobe, Feb, 2015.
- PD15054: Kanaya F: Distal radial fractures-which to fix? How to fix? A0 Trauma course basic principles of fracture management, Yokohama, Jul, 2015.

- PD15055: Kanaya F: Fractures in the growing skeleton - how are they different? A0 Trauma basic principles of fracture management, Yokohama, Jul, 2015.
- PD15056: Kanaya F: Compartment Syndrome. A0 Trauma course basic principles of fracture management, Yokohama, Jul, 2015.
- PD15057: Kanaya F: Demonstration of compact hand set. A0 Trauma course -hand and wrist with anatomical specimens, Sapporo, Sep, 2015.
- PD15058: Kanaya F: How to avoid complications regarding plates, bone substitute and bone graft. A0 Trauma course -hand and wrist with anatomical specimens, Sapporo, Sep, 2015.
- PD15059: Kanaya F: Orientation of cadaveric workshop. A0 Trauma course -hand and wrist with anatomical specimens, Sapporo, Sep, 2015.
- PD15060: 金谷文則: 骨と関節の日 10年. 骨と関節の日市民公開講座, 那覇市, 2015. 10.
- PD15061: 金谷文則: 整形外科外傷治療-最近の進歩. 第42回JCOA研修会, 那覇市, 2015. 10.
- PD15062: 金谷文則: 橈骨遠位端骨折の治療戦略. 大分整形外科研修会, 大分市, 2015. 10.
- PD15063: 金谷文則: 会長講演「Standing on the shoulders of giants」. 第27回日本肘関節学会, 2015. 2.

その他の刊行物

- MD15001: 大城義竹: 上位頸椎疾患-第82会西日本脊椎研究会報告-. J Spine Res, 6(12): 1680, 2015.



腎泌尿器外科学講座

A. 研究課題の概要

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

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

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

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

頻尿や排尿困難といった下部尿路機能障害は、生活の質(QOL)を損なうばかりではなく、夜間の転倒や骨折

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

3. 腎移植の臨床的研究(安次嶺聡, 松村英理, 木村隆, 斎藤誠一)

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

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

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

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

腎癌の唯一の根治的治療は、腎臓に局限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%前後で満足のいくものではなかった。近年、諸外国から転移性腎癌に対する分子標的治療薬の良好な治療効果が報告され、本邦でも2008年から分子標的治療薬の使用が可能となってきた。ただ、分子標的治療薬は様々な副作用が報告されており、副作用発現時の投与方法、副作用に対する対処が重要であり、これらについて臨床的研究を行っている。

6. 尿路結石に対する集学的外科治療の臨床的検討(呉屋真人, 斎藤誠一)

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

解析を行ない、尿路結石に対する最適な治療方法について臨床的検討を行なっている。

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

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

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

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

を反映するような新しいバイオマーカーが切に求められている。

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

ての臨床的有用性を明らかにすることを目的とする。前立腺癌組織におけるハプトグロビンベータ鎖の発現レベルも調査する。

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

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

B. 研究業績

原著

- OI15001: 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* doi: 10.1002/nau.22936, 2015. (A)
- OI15002: Miyazato M, Kitta T, Kaiho Y, Oshiro T, Saito S, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. Effects of Duloxetine on Urethral Continence Reflex and Bladder Activity in Rats with Cerebral Infarction. *J Urol* 194(3): 842-7, 2015. (A)
- OI15003: Kanda S, Tsuchiya N, Narita S, Inoue T, Huang M, Chiba S, Akihama S, Saito M, Numakura K, Tsuruta H, Satoh S, Saito S, Ohyama C, Arai Y, Ogawa O, Habuchi T. Effects of functional genetic polymorphisms in the CYP19A1 gene on prostate cancer risk and survival. *Int J Cancer* 136(1): 74-82, 2015 (A)
- OD15001: 宮里実, 與那嶺智子, 泉惠一郎, 宮城亮太, 芦刈明日香, 仲西昌太郎, 木村隆, 松村英理, 大城琢磨, 呉屋真人, 斎藤誠一. 80 歳以上の高齢者における泌尿器科手術の周術期合併症. *西日本泌尿器科* 77(12): 446 -450 2015 (B)
- OD15002: 宮里実, 芦刈明日香, 大城琢磨, 斎藤誠一. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした持続陽圧呼吸療法の夜間頻尿改善効果に関する観察研究. *日本老年泌尿器科学会誌* 28: 41-41, 2015. (B)

総説

- RD15001: 宮里実, 大城琢磨, 斎藤誠一. 加齢と排尿筋低活動. *西日本泌尿器科* 77(12): 427 -435 2015. (B)
- RD15002: 宮里実, 大城琢磨, 斎藤誠一. 【夜間頻尿を診る-これを読めば解決!】疫学 夜間頻尿の疫学. *臨床泌尿器科* 69(6): 444-447, 2015. (B)

- RD15003: 宮里実, 齋藤誠一. 手術手技 女性泌尿器関連の手術 基本手技とコツ 膀胱腔瘻閉鎖術. 臨床泌尿器科 69(2): 200-203, 2015. (B)
- RD15004: 泉恵一朗, 呉屋真人, 與那嶺智子, 宮城亮太, 芦刈明日香, 木村隆, 仲西昌太郎, 安次嶺聡, 宮里実, 齋藤誠一, 大城琢磨. さんご状結石の臨床的検討. 日本尿路結石症学会誌 14(2): 239-242, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Koji Mitsuzuka, Atsushi Kyan, Kazuhiko Orikasa, Tomonori Sato, Minoru Miyazato, Shintaro Narita, Takuya Koie, Tomonori Habuchi, Chikara Ohyama, Yoichi Arai. SARCOPENIC OBESITY ASSOCIATED WITH ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER. American Urological Association Annual Meeting. New Orleans, LA, 2015. 5. 15-20.
- PI15002: Miyazato M, Oshiro T, Ashikari A, Saito S. EFFECT OF THE CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE ON THE NOCTURNAL URINE VOLUME IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME. International Continence Society 2015, Montreal, Canada, 2015. 10. 6-9.
- PI15003: Ashikari A, Miyazato M, Oshiro T, Saito S. TRAMADOL ENHANCES URETHRAL CONTINENCE REFLEX DURING SNEEZING THROUGH M-OPIOID RECEPTORS IN THE SPINAL CORD IN RATS. International Continence Society 2015, Montreal, Canada, 2015. 10. 6-9.

国内学会発表

- PD15001: 宮里実, 有賀拓郎, 町田典子, 大城琢磨, 仲西昌太郎, 戸板孝文, 粕谷吾朗, 呉屋真人, 大城吉則, 村山貞之, 齋藤誠一. 琉球大学における密封小線源療法初期 100 例の検討. 第 103 回 日本泌尿器科学会総会, 金沢, 2015. 4. 18-21.
- PD15002: 大城琢磨, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 木村隆, 玉城光由, 松村英理, 呉屋真人, 宮里実, 大城吉則, 齋藤誠一. DIN(Docetaxel, Ifosfamide, Nedaplatin)療法を行った転移性尿路上皮癌の臨床的検討. 第 103 回 日本泌尿器科学会総会, 金沢, 2015. 4. 18-21.
- PD15003: 呉屋真人, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 木村隆, 玉城光由, 松村英理, 宮里実, 大城吉則, 齋藤誠一. 前立腺における 18F-FDG の偶発的取り込みの臨床的意義. 日本泌尿器科学会総会 103 回 Page657(2015. 04)
- PD15004: 加藤智幸, 岩村正嗣, 藤田哲夫, 今井智之, 齋藤誠一, 大城吉則, 川田望, 富田善彦. 進行性腎細胞癌に対する IL-2+IFN- α +tegafur uracil (IAT)療法第 II 相試験. 第 103 回 日本泌尿器科学会総会, 金沢, 2015. 4. 18-21.
- PD15005: 安達尚宣, 山田成幸, 三塚浩二, 海法康裕, 沼畑健司, 大久保鉄平, 神部廣一, 齋藤誠一, 荒井陽一, 東北 EBM フォーラム研究グループ. 膀胱全摘術の予後改善のために取り組むべき事は? 多施設共同研究の成績から. 第 103 回 日本泌尿器科学会総会, 金沢, 2015. 4. 18-21.
- PD15006: 木村隆, 大城吉則, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 玉城光由, 松村英理, 大城琢磨, 呉屋真人, 宮里実, 齋藤誠一. 当院における腹腔鏡下腎部分切除術と開放腎部分切除術の比較検討. 第 103 回 日本泌尿器科学会総会, 金沢, 2015. 4. 18-21.

- PD15007: 宮城亮太, 宮里実, 芦刈明日香, 仲西昌太郎, 斎藤誠一. 当院における尿道下裂に対する Tubularized incised plate urethroplasty の治療成績. 第 103 回 日本泌尿器科学会総会, 金沢, 2015. 4. 18-21.
- PD15008: 仲西昌太郎, 大城吉則, 宮城亮太, 木村隆, 玉城光由, 松村英理, 大城琢磨, 呉屋真人, 宮里実, 斎藤誠一. 当科における転移性腎細胞癌に対する分子標的療法の検討. 第 103 回 日本泌尿器科学会総会, 金沢, 2015. 4. 18-21.
- PD15009: 宮城亮太, 呉屋真人, 木村隆, 仲西昌太郎, 玉城光由, 松村英理, 大城琢磨, 宮里実, 大城吉則, 斎藤誠一. 骨転移を有する腎細胞がんに対する分子標的療法+骨吸収阻害薬併用療法の効果. 第 103 回 日本泌尿器科学会総会, 金沢, 2015. 4. 18-21.
- PD15010: 玉城光由, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 木村隆, 松村英里, 大城琢磨, 呉屋真人, 宮里実, 大城吉則, 斎藤誠一. 腫瘍塞栓を認める腎癌 T3 症例の検討. 第 103 回 日本泌尿器科学会総会, 金沢, 2015. 4. 18-21.
- PD15011: 大城吉則, 宮城亮太, 木村隆, 仲西昌太郎, 玉城光由, 松村英里, 大城琢磨, 呉屋真人, 宮里実, 斎藤誠一. T2 腎癌の予後に関連する因子の検討. 第 103 回 日本泌尿器科学会総会, 金沢, 2015. 4. 18-21.
- PD15012: 宮城亮太, 宮里実, 仲西昌太郎, 斎藤誠一. 小児 TUL 後に発症した脂肪尿の一例. 第 24 回日本小児泌尿器科学会, 東京, 2015. 7. 1-3.
- PD15013: 宮城亮太, 宮里実, 芦刈明日香, 仲西昌太郎, 斎藤誠一. 当院における尿道下裂に対する Tubularized incised plate urethroplasty の治療成績. 第 24 回日本小児泌尿器科学会, 東京, 2015. 7. 1-3.
- PD15014: 仲西昌太郎, 宮里実, 宮城亮太, 斎藤誠一. 小児精巣腫瘍の 1 例. 第 24 回日本小児泌尿器科学会, 東京, 2015. 7. 1-3.
- PD15015: 西井久枝, 宮里実, 高橋良輔, 大城琢磨, 斎藤誠一, 住野泰弘, 三股浩光, 藤本直浩. $\alpha 1$ 遮断薬未使用の前立腺肥大症患者に対するタダラフィル投与が性功能に与える効果について (KYU-PRO STUDY). 日本性功能学会 第 26 回学術総会, 福岡, 2015. 9. 18-20.
- PD15016: 泉恵一郎, 大城琢磨, 呉屋真人, 斎藤誠一. 当院で経験したサンゴ状結石の臨床的検討. 日本尿路結石症学会 第 25 回学術集会, 旭川, 2015. 8. 28-29.
- PD15017: 與那嶺智子, 泉恵一郎, 宮城亮太, 芦刈明日香, 木村隆, 仲西昌太郎, 安次嶺聡, 呉屋真人, 宮里実, 斎藤誠一, 白石祐之, 松本裕文. 腎癌多発性転移の診断におけるピットフォール 腎癌肝転移と術前診断した原発性肝癌の一例. 第 67 回西日本泌尿器科学会総会, 福岡, 2015. 11. 5-7.
- PD15018: 宮城亮太, 宮里実, 與那嶺智子, 泉恵一郎, 芦刈明日香, 木村隆, 仲西昌太郎, 安次嶺聡, 呉屋真人, 斎藤誠一. 当院における尿道下裂に対する TIP の治療成績. 第 67 回西日本泌尿器科学会総会, 福岡, 2015. 11. 5-7.
- PD15019: 芦刈明日香, 宮里実, 與那嶺智子, 泉恵一郎, 宮城亮太, 木村隆, 安次嶺聡, 呉屋真人, 斎藤誠一, 町田典子, 大城琢磨. 当院における TVM 手術導入後初期 56 例の検討. 第 67 回西日本泌尿器科学会総会, 福岡, 2015. 11. 5-7.
- PD15020: 高橋良輔, 宮里実, 住野泰弘, 西井久枝, 藤本直浩, 三股浩光, 大城琢磨, 斎藤誠

- 一. 未治療前立腺肥大症患者に対するタダラフィルの効果 (KYU-RPO STUDY). 第 22 回日本排尿機能学会, 札幌, 2015. 9. 9-11.
- PD15021: 宮里実, 大城琢磨, 斎藤誠一, 高橋良輔, 西井久枝, 藤本直浩, 住野泰弘, 三股浩光. α 遮断薬効果不十分の前立腺肥大症患者に対するタダラフィルへの切り替え効果 (KYU-PRO STUDY). 第 22 回日本排尿機能学会, 札幌, 2015. 9. 9-11.
- PD15022: 木村隆, 大城琢磨, 宮里実, 斎藤誠一. 加齢に伴う排尿筋低活動と膀胱内 connexin43 の経時的変化. 第 22 回日本排尿機能学会, 札幌, 2015. 9. 9-11.
- PD15023: 芦刈明日香, 宮里実, 大城琢磨, 斎藤誠一, 町田典子. 当院における TVM 手術 50 例の検討. 第 22 回日本排尿機能学会, 札幌, 2015. 9. 9-11.
- PD15024: 泉恵一朗, 大城琢磨, 呉屋真人, 斎藤誠一. 当院で経験したさんご状結石の臨床的検討. 日本尿路結石症学会 第 25 回学術集会, 旭川, 2015. 8. 28-29.
- PD15025: 宮里実, 與那嶺智子, 泉恵一朗, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 芦刈明日香, 木村隆, 呉屋真人, 斎藤誠一. 腎盂壁 U 字フラップを利用した腹腔鏡下左腎盂形成術の一例. 第 29 回日本泌尿器内視鏡学会総会, 東京, 2015. 11. 19-21.
- PD15026: 木村隆, 與那嶺智子, 泉恵一郎, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 大城琢磨, 呉屋真人, 宮里実, 斎藤誠一. 当院における腹腔鏡補助下 PD カテーテル留置術の工夫と検討. 第 29 回日本泌尿器内視鏡学会総会, 東京, 2015. 11. 19-21.
- PD15027: 木村隆, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 玉城光由, 松村英理, 大城琢磨, 呉屋真人, 宮里実, 大城吉則, 斎藤誠一. 生体腎移植後 13 年目でニューモシスチス肺炎を発症した 1 例. 第 31 回腎移植・血管外科研究会, 日光, 2015. 7. 10-11.
- PD15028: 安次嶺聡, 大城吉則, 木村隆, 斎藤誠一. 生体腎移植後に発症した中枢神経 PTLD. 第 31 回腎移植・血管外科研究会, 日光, 2015. 7. 10-11.
- PD15029: 木村隆, 宮城亮太, 仲西昌太郎, 玉城光由, 松村英理, 大城琢磨, 呉屋真人, 宮里実, 大城吉則, 斎藤誠一. 生体腎移植後 13 年を経てニューモシスチス肺炎を発症した 1 例. 第 35 回九州腎移植研究会, 福岡, 2015. 5. 30.
- PD15030: 木村隆. Rituximab 使用後に B 型肝炎が再燃した 1 例. 第 48 回 日本臨床腎移植学会, 名古屋, 2015. 2. 4-6.
- PD15031: 木村隆. 転移性尿路上皮癌と集学的治療-Salvage 手術の有用性-. 第 4 回沖縄県泌尿器科 EBM 研究会. 2015. 1. 10.



A. 研究課題の概要

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

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

1) 哺乳障害改善に対する臨床研究

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

2) 顎裂部骨移植術による臨床的研究

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

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

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

4) 口唇口蓋裂に関連する遺伝子と予防に関する研究

口唇口蓋裂は複雑な病因を持つ先天異常である。先天性の体表奇形として最も頻度が高く, 患者の多くが遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合って発症に至る多因子疾患と考えられている。世界各国の研究者により原因遺伝子や, 環境要因解明のための研究を行うもその全容解明には至っていない。そこで, 当科における対外的に高い評価を得てきたラオス国での口唇口蓋裂医療援助活動を通じて, ラオス人の血液試料を積極的に収集し, 遺伝的解析と疾患予防に関する研究を行っている。

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

- 1) 口腔領域悪性腫瘍のうち, 最も頻度の高い扁平上皮癌を対象に, 根治性を高め, かつ顎顔面形態と口腔機能の温存を図る目的で 1985 年より各症例の臨床病理学的悪性度と induction chemotherapy の臨床効果に応じて切除範囲を設定する体系的治療を行っており, 2013 年 12 月までにこれらの体系的治療を行った口腔扁平上皮癌 721 例の disease specific の 5 年累積生存率は 79.3% と良好な治療成績が得られている。その治療において抗癌剤を低用量頻回投与するメトロノーム化学療法は, 従来の最大耐用量に基づく (Maximum Tolerated Dose: MTD) 化学療法と比較して, 患者の生存期間の改善が認められるとする報告が出されている。頭頸部領域においても, メトロノーム化学療法の効果が確認されている。しかしながら, 術前のメトロノーム化学療法に関しては, 頭頸部領域においては報告が皆無である。当科で行われていた, 5-FU prodrug と bleomycin を用いた術前メトロノーム化学療法の効果を 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, 患者の予後に影を及ぼす重要な因子である。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. 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 年以降は, 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 年以降は上顎を含めた 2 jaw surgery (これまでもおこなっていたが, 完成度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た三次元的な咬合誘導を治療法・術式に取り入れ, 理想的な咬合平面および咬合位獲得を目指している。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に相関があるかどうか検討している。これまで下顎枝矢状分割術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(スタッフ含めて)と術式を統一した症例を 14 例渉猟し, 下顎枝下縁から下顎角までのスライスで検討したところ, 明らかな相関がないとの統計学的評価を得た。今後は症例を増やし, 年齢, 性別, 解剖学的スライス面の設定を様々に検討していく予定である。

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

口腔癌や顎骨腫瘍で広範囲な顎骨欠損を認める患者や先天性疾患の口唇口蓋裂患者における口腔内の機能回復および審美的改善に対する顎骨再建は重要な研究課題である。これまで、顎骨再建は主に、自家骨を用いた治療が行われてきたが、骨採取部の侵襲や骨量などの問題があるため、現在、多種骨、異種骨、骨補填

材などが用いられている。しかし、未だ十分に満足できる代用骨の開発に至っていないので現状である。そこで、当科では、間葉系幹細胞による代用骨による顎骨部の再生治療の臨床応用を目指して現在、研究中である。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 後藤尊広: 口腔感染症と多臓器への影響. 今日の治療指針 2015 年版. 医学書院, 東京, 2015, 1471-1472. (B)

原著

- OI15001: Kentaro Oyama, Kazuhide Nishihara, Kazuhide Matsunaga, Naoko Miura, Toshiro Kibe, Norifumi Nakamura: Perceptual-Speech, Nasometric and Cephalometric Results After Modified V-Y Palatoplasties With or Without Mucosal Graft. Cleft Palate-Craniofacial J, in press. 2015. (A)
- OI15002: Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Hamadate N, Uchida T, Kina-Tanada M, Kubota H, Nakasone J, Sakanashi M, Ueda S, Masuzaki H, Ishiuchi S, Ohya Y, Tsutsui M.: Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects. J Pharmacol Sci 127(2): 217-22, 2015. (A)
- OD15001: 田中荘子, 西原一秀, 野添悦郎, 新崎章, 中村典史: 歯科用インプラント埋入後の上顎洞関連合併症の検討. 日本口腔インプラント学会誌 28(3): 2015. (B)
- OD15002: 藪中友絵, 宮本順, 片岡恵一, 佐藤麻緒, 馬場祥行, 金田一純子, 森山啓司: Noonan 症候群患者における頭蓋底および頸部の特徴についての検討. Orthodontic Waves-Japanese Edition (1349-0303) 74(2): 100-110, 2015. (B)
- OD15003: 植野智子, 宮本順, 片岡恵一, 佐藤麻緒, 馬場祥行, 金田一純子, 森山啓司: Noonan 症候群患者における顎顔面形態および口腔内の特徴についての検討. Orthodontic Waves-Japanese Edition (1349-0303) 74(2): 86-99, 2015. (B)

症例報告

- CI15001: Hiroshi Hijioka, Kazuhide Nishihara, Hajime Suzuki, Takayuki Ishida, Kenichi Kume, Takuya Yoshimura, Kaori Shima, Ichiro Semba, Norifumi Nakamura: Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising from ameloblastoma of the mandible: A case report. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology 27(5): 693-697, 2015. (A)
- CI15002: Maruyama T, Nakasone T, Matayoshi A, Arasaki A.: Successful tongue cancer surgery under general anesthesia in a 99-year-old patient in Okinawa, Japan: A case report with a literature review. Oncology Letters, 2015 (In press). (A)

CI15003: Maruyama T, Nakasone T, Maruyama N, Matayoshi A, Arasaki A.: Synchronous (A)
quadruple multiple primary cancers of the tongue, bilateral breasts, and kidney
in a female patient with a disease-free survival time of more than 5 years: a
case report. World Journal of Surgical Oncology 13(263): 2015.

CI15004: Maruyama T, Nakasone T, Nimura F, Matayoshi A, Kawano T, Nishihara K, Arasaki (A)
A.: Low-grade myofibroblastic sarcoma of the cheek, the indolent growth mimics
benign lesions: A case report with a literature review. Oncology Letters, 2015
(In press).

国際学会発表

PI15001: Keiichi Kataoka, Kazuhide Nishihara, Keiji Moriyama, Akira Arasaki: CLINICAL (A)
INVESTIGATION OF IMPACTED TEETH AT THE DEPARTMENT OF ORAL AND MAXILLOFACIAL
SURGERY, UNIVERSITY OF RYUKYUS HOSPITAL. 91st Congress of the European
Orthodontic Conference 2015. 6 Venice, Italy.

国内学会発表

PD15001: 河野俊広, 仲宗根敏幸, 喜名振一郎, 丸山哲生, 牧志祥子, 又吉亮, 西原一秀, 新崎 (B)
章: 舌癌に対する術前化学療法について. 第34回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
平成27年年1月29日 奈良県新公会堂 奈良県奈良市.

PD15002: 丸山修幸, 丸山哲昇, 河野俊広, 又吉亮, 仲宗根敏幸, 西原一秀, 比嘉優, 新崎章: (B)
舌・両乳房・腎に発生し, 術後5年の無病生存を確認しえた同時性4重複癌の1例. 第
69回NPO法人日本口腔科学会学術集会 平成27年5月13~15日 大阪国際会議場.

PD15003: 村橋信, 仲宗根敏幸, 又吉亮, 喜名振一郎, 仁村文和, 西原一秀, 新崎章: FDG/PET-CT (B)
による頸部リンパ節転移の診断について. 第69回NPO法人日本口腔科学会学術集会
平成27年5月13~15日 大阪国際会議場.

PD15004: 牧志祥子, 西原一秀, 後藤尊広, 片岡恵一, 後藤新平, 島袋亜香里, 新崎章: 口蓋裂 (B)
未手術であった高齢患者の1例. 第39回日本口蓋裂学会総会・学術大会 5月21・22
日 2015年 東京.

PD15005: 後藤新平, 片岡恵一, 後藤尊広, 牧志祥子, 西原一秀, 新崎章: 口唇裂・口蓋裂患 (B)
者における永久歯の先天性欠如に関する臨床的観察. 第39回日本口蓋裂学会総会・
学術大会 5月21・22日 2015年 東京.

PD15006: 西原一秀, 岐部俊郎, 松永和秀, 石畑清秀, 淵上貴央, 高橋直樹, 中村典史, 夏目長 (B)
門, 新崎章: エチオピア連邦共和国における口唇口蓋裂医療援助. 第39回日本口蓋
裂学会総会・学術大会 5月21・22日 2015年 東京.

PD15007: 松本幸三, 野添悦郎, 大河内孝子, 石畑清秀, 下松孝太, 西原一秀, 中村典史: 口唇 (B)
裂患者における表情形成時の上唇の3次元形態分析. 第39回日本口蓋裂学会総会・
学術大会 5月21・22日 2015年 東京.

PD15008: 古川博雄, 井村英人, 大野摩弥, 山内楓子, 西原一秀, 中村典史, 新崎章, 夏目長 (B)
門: エチオピア連邦民主共和国における先天異常に関する研究-第1報 口唇口蓋裂治
療の実態-. 第39回日本口蓋裂学会総会・学術大会 5月21・22日 2015年 東京.

- PD15009: 岐部俊郎, 西原一秀, 古閑崇, 淵上貴央, 松本幸三, 松永和秀, 深水篤, 大牟禮治人, (B)
西山毅, 前田綾, 三浦尚子, 福重雅美, 有水尚子, 馬場輝子, 上坂博子, 宮脇正一,
中村典史: 鹿児島大学病院口唇口蓋裂専門外来における 33 年間の口唇口蓋裂一次症
例の臨床統計的観察. 第 39 回日本口蓋裂学会総会・学術大会 2015 年 5 月 21-22 日 東
京.
- PD15010: 後藤尊広, 西原一秀, 知花ゆき子, 外間妃奈, 濱川恵理子, 源河里美, 新崎 章: 日 (B)
本口腔ケア学会誌(1 巻~9 巻)における掲載論文の分析と今後の検討について. 第 39
回日本ケア学会 下関 2015 年 5 月.
- PD15011: 知花ゆき子, 濱川恵理子, 村橋信, 後藤尊広, 新崎章: 周術期における口腔粘膜炎の (B)
軽減に向けて. 第 39 回日本ケア学会 下関 2015 年 5 月.
- PD15012: 又吉亮, 光安皓平, 丸山哲昇, 河野俊広, 仲宗根敏幸, 西原一秀, 新崎章: 当科にお (B)
ける白板症の臨床統計的検討. 九州地区口腔癌研究会 第 19 回学術講演会 長崎 2015
年 6 月 26 日.
- PD15013: 光安皓平, 又吉亮, 丸山哲昇, 河野俊広, 仲宗根敏幸, 西原一秀, 新崎章: 口腔内に (B)
発生した同時性, 異時性多発癌の一例. 口腔外科学会九州地方会 長崎 2015 年 6 月
27 日.
- PD15014: 古波蔵大祐, 又吉亮, 新崎章: 当科における外傷歯の臨床的検討. 日本外傷歯学会 (B)
北九州国際会議場 2015 年 7 月 10-12 日.
- PD15015: 西原一秀, 仲宗根敏幸, 牧志祥子, 又吉亮, 後藤尊広, 新崎章: 神経芽腫発症から 24 (B)
年経過後に下顎骨に認められた神経節腫の 1 例. 第 60 回日本口腔外科学会総会・学
術大会 平成 27 年 10 月 16-18 日 名古屋国際会議場 名古屋.
- PD15016: 光安皓平, 仲宗根敏幸, 又吉亮, 河野俊広, 丸山哲昇, 西原一秀, 新崎章: 当科にお (B)
ける口腔癌治療の検討. 第 60 回日本口腔外科学会総会・学術大会 平成 27 年 10 月 16-18
日 名古屋国際会議場 名古屋.
- PD15017: 仲宗根敏幸, 又吉亮, 河野俊広, 光安皓平, 西原一秀, 新崎章: 口腔扁平上皮癌 Stage (B)
I/II 症例に対する予後因子の検討. 第 60 回日本口腔外科学会総会・学術大会 平成 27
年 10 月 16-8 日 名古屋国際会議場 名古屋
- PD15018: 丸山修幸, 比嘉優, 長島有毅, 新崎章: OK432 注入療法を行ったラヌーラの臨床的検 (B)
討. 第 60 回日本口腔外科総会・学術大会 名古屋国際会議場 2015 年 10 月 16 日.
- PD15019: 河野俊広, 片岡恵一, 後藤新平, 古波蔵大祐, 長島有毅, 組田一恵, 坂元結, 佐藤和 (B)
大, 湧田望, 西原一秀, 新崎章: 当科における顎変形症患者への顎矯正手術について
—術前評価, 術式の工夫, 術後管理まで—. 第 29 回沖縄県歯科医学会 平成 27 年 11
月 3 日 沖縄県口腔保健医療センター 沖縄県南風原町.
- PD15020: 村橋信, 仁村文和, 新崎章, 砂川元: 口腔内症状より明らかになったペットボトル症 (B)
候群の 1 例. 48 回 NPO 法人日本口腔科学会九州地方部会 平成 27 年 11 月 21 日 アク
ロス福岡.
- PD15021: 坂元結, 西原一秀, 仲宗根敏幸, 河野俊広, 牧志祥子, 又吉亮, 後藤尊広, 片岡恵一, (B)
光安皓平, 古波蔵大祐, 平野惣大, 新崎章: 当科における薬剤関連性顎骨壊死の臨床
統計的検討. 第 48 回 NPO 法人日本口腔科学会九州地方部会 平成 27 年 11 月 21 日 ア

クロス福岡.

- PD15022: 西原一秀, 健山正男, 後藤尊広, 仲村秀太, 前田サオリ, 宮城京子, 藤田次郎, 新崎章: HIV/AIDS 患者における歯科治療の現状ならびに患者の意識調査. 第 29 日本エイズ学会学術集会・総会 平成 26 年 11 月 30 日, 12 月 1 日 東京ドームホテル 東京. (B)
- PD15023: 片岡恵一, 片嶋清美, 新崎章: 多数歯の先天性欠如を認めた小頭性骨異形成性原発性小人症の一例. 第 32 回日本障害者歯科学会総会 2015 年 11 月 名古屋. (B)



救急医学講座

A. 研究課題の概要

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

沖縄県は本島が隣県からも約 600km 離れた孤島であり, かつ東西 1000km, 南北 400km の広大な海域に有人離島を 40 程持つという特殊な地理環境を持つ。特殊な環境にある沖縄県で, 自然災害, 人的災害への医療対応は救急医学において重要な研究テーマである。当分野では在沖米国海軍病院および米国災害医療システム (NDMS) との共同研究による DMEP

(Disaster Management Emergency Preparedness) の日本開催, 米国における災害マネジメントの共通基盤である ICS (Incident Command System) のシミュレーション教育のハワイ大学との共同研究開発を含め, 遠隔地対応の災害医療の研究に取り組んでいる。ICT 活用による遠隔医療, 航空医療搬送など島嶼災害医療の研究を行っている。さらに NICT との研究協力により, 災害時の超高速衛星通信の活用について研究を進めている。

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

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

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

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

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

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

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

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、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, 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

- BD15001: 近藤豊, 久木田一朗: ECLS 中の鎮痛, 鎮静, 筋弛緩薬, 体温調節 ECMO プロジェクト (B)
ト ECMO extracorporeal Cardiopulmonary. Critical Care 4: 141-153, 南江堂, 東京, 2015.
- BD15002: 玉城佑一郎: 化膿性筋炎. レジデント・当直医のための救急感染症 診療の鉄則, (B)
257-260, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15003: 近藤豊: 腹腔内圧, 膀胱内圧腹部コンパートメント症候群. LIZA, 22:26-831, メデ
ィカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2015. (B)
- BD15004: 久木田一朗: 急性救急窮迫症候群(ARDS)の輸液管理. 病態ごとの輸液管理, 741-746, (B)
総合医学社, 東京, 2015.

原著

- OD15001: Yoko Akamine, Benjamin W. Berg, Mari Nowicki, Gen Ouchi, Yukie Abe. International (A)
Faculty Development in Fundamental Simulation Methods for Japanese Healthcare
Educators. Medical Education 46: 409-418, 2015.

症例報告

- CD15001: 川瀬史恵, 山口さやか, 佐野文子, 金野俊洋, 兼島孝, 玉城佑一郎, 上里博: 野生 (B)
オオコウモリによる外傷後, 狂犬病暴露後ワクチンを接種した1事例. 獣医畜産新
報 68: 276-278, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Hiroshi Dohgomori, Jun Imamura, Shozo Saho, Kana Kamimura, Ichiro Kukita. Blood
purification therapy prolongs the duration of intensive care unit stay to 14
days or more. The 28th Annual Congress of The European Society of Intensive Care
Medicine. Berlin, Germany, 2015.10.
- PI15002: Yutaka Kondo, Hideyuki Yamamoto, Ichiro Kukita. The Association between
Bacterial Translocation and Flagellin. 12th Congress of the World Federation
of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Seoul, Korea, 2015.9.

- PI15003: G. Ouchi, B. W. Berg. International Faculty Development in Fundamental Simulation Methods for Japanese Healthcare Educators. Presented at Association of Medical Education Europe (AMEE). Scotland, UK, 2015. 9.
- PI15004: Benjamin W Berg, Gen Ouchi, Yoko Akamine, Mariko Nowicki. FunSim (International Faculty Development) Outcomes in Japan: Poster presentation: Society in Europe for Simulation applied to medicine (SESAM), Hunedoara County, Romania, 2015. 9.
- PI15005: Tristan E Knight, Jannet Lee-Jayaram, John J Chen, Len Tanaka, Gen Ouchi. Evaluating Knowledge Acquisition and Retention After a Pediatric Intern Boot Camp. Poster presentation at International Pediatric Simulation Symposia and Workshops (IPSSW). Vancouver, Canada, 2015. 5.
- PI15006: G. Ouchi, B. W. Berg. International remote-controlled simulation: Real-time Internet Enabled Training: Poster presentation at International Meeting on Simulation in Healthcare (IMSH), Neworleans, USA, 2015. 1.
- PI15007: G. Ouchi. Integrating Simulation-Based Education into Safe Health Science Education: First Patient Safety Congress among the ASEAN nations "Towards a Unified Approach to Patient Safety". Manila, Philippines, 2015. 6.

国内学会発表

- PD15001: 近藤豊, 富加見昌隆, 花城和彦, 玉城佑一郎, 久木田一朗: 診断に苦慮したシガテラ中毒の2例. 第5回中毒学会九州地方会. 福岡, 2015. 1.
- PD15002: 玉城佑一郎, 富加見昌隆, 大内元, 花城和彦, 近藤豊, 久木田一朗, 藤田次郎: 人工呼吸器関連肺炎の診断と治療. 第42回日本集中治療医学会学術集会. 東京, 2015. 2.
- PD15003: 花城和彦, 富加見昌隆, 大内元, 玉城佑一郎, 近藤豊, 久木田一朗: 敗血症治療を要した超高齢者の1例. 第18回日本臨床救急医学会総会学術集会. 富山, 2015. 6.
- PD15004: 関口浩至, 近藤豊, 久木田一朗. 表面筋電図を用いた頻呼吸時の呼吸筋の評価法. 第37回日本呼吸療法医学会学術集会. 京都, 2015. 7.
- PD15005: 堂籠博, 久木田一朗, 琉球大学医学部附属病院救急部での活動 (Medical activity in the Division of Emergency and Critical Care Medicine in Ryukyu University Hospital) 日本麻酔科学会九州麻酔科学科第53回大会. 鹿児島, 2015. 9.
- PD15006: 堂籠博, 久木田一朗: 救急科専門医も初療のみならず治療の一翼を担う. 日本麻酔科学会九州麻酔科学科第53回大会. 鹿児島, 2015. 9.
- PD15007: 大内元, 富加見昌隆, 酒井侑子, 花城和彦, 玉城佑一郎, 近藤豊, 堂籠博, 前田稔廣, 加地正人, 久木田一朗: 広域夜間急病センターが地域に果たす役割 —大隅地域3市5町の取り組み—. 救急医学会. 2015. 9.
- PD15008: 大内元: 救急科におけるクリニカルクラークシップの改善と課題 第47回日本医学教育学会大会. 2015. 7.

その他の刊行物

- MD15001: 笠次良爾, 玉城佑一郎, 蔵本浩一. アスリート・ドクターの経験的熱中症対策. LUMINA 44: 57-59, 2015.

- MD15002: 久木田一朗. 干支一巡りを迎えての新たな目標. 沖縄県医師会報 51: 82-83, 2015.
- MD15003: 近藤豊. 琉大病院が洋上救急で海上保安庁長官賞受賞. 琉球大学附属病院広報委員会. 琉大病院 HOTLINE 56: 6, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 遊離脂肪酸による炎症反応亢進メカニズムの解明と治療法の探索(文部科学省科学研究費補助金)

遊離脂肪酸による炎症反応亢進, 白血球活性化, 血管内皮機能障害のメカニズムの解明と治療法の探索。脂肪酸刺激による TLR4 活性化, 下流へのシグナル伝達を, 前述のエプレレノンやスタチン系薬剤のような caveolin-1/カベオラを modulate する薬剤介入がどのように影響するかの検証

2. ヒト血中マイクロパーティクルと血管内皮機能障害

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

また培養血管内皮細胞を用い, 内皮細胞由来 MPs を解析したところ, その中には eNOS が含まれており, さらに遊離した MPs を ATP や ionomycin のような Ca^{2+} 上昇を惹起する試薬で刺激すると NO 産生が上昇した。この NO 産生は NOS 阻害薬の処置や, 遠心による MPs 除去により消失したことから, MPs に含まれる eNOS は内皮細胞から隔離していても NO 合成能を有していることがわかった。(AHA Scientific Sessions 2013, Council on ATVB Travel Award for Young Investigators 受賞, 松下明子)。

3. 抗炎症薬コルヒチンの抗動脈硬化薬としての開発を目的とした橋渡し研究(AMED 研究費)

本研究では, コルヒチンのヒト白血球における活性化抑制作用およびヒト内皮機能改善作用を in vitro, ex vivo, in vivo 実験系で明らかにする。ハイリスク動脈硬化性疾患患者におけるイベント抑制薬候補としての科学的妥当性を検証する。薬物動態試験, 薬力学薬物動態試験, 血管内皮機能を指標とした薬理学試験を実施

4. 糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究, ランダム化臨床試験の計画作成(厚生労働省科学研究費補助金)

冠動脈疾患を合併した糖尿病患者の連続登録による患者レジストリをベースにさまざまな介入と予後の関連を解析するコホート研究と積極的降圧脂質低下と標準的治療を比較するランダム化比較試験を実施

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

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

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

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

8. 遊離脂肪酸上昇ヒト血管内皮機能低下病態モデル(擬似メタボリックシンドローム)における食塩摂取の影響および抗アルドステロン薬の影響

これまで当研究室において脂肪製剤とヘパリンの同時投与により血液中の遊離脂肪酸濃度を急速に上昇させると、若い健常者においても再現性高く血管内皮機能障害とインスリン感受性の一時的な低下が出現し、メタボリックシンドロームに類似した状態を呈することを確認してきた(Hypertension 2010)。このメタボリックシンドロームを想定した遊離脂肪酸上昇ヒト実験モデルをひとつの薬効評価モデルとしてトランスレーショナルリサーチに活用している。本研究では若年高血圧患者を対象として食塩負荷後および制限後に脂肪酸負荷を行い、食塩摂取が遊離脂肪酸による血管内皮機能低下に与える影響を検討し、さらに二重盲検法で抗アルドステロン薬の内皮機能改善作用を検討している。

9. 遊離脂肪酸による炎症反応亢進メカニズムの解明と治療法の探索

肥満が高血圧や種々の動脈硬化性疾患と関連することは多くの疫学研究で明らかであるが、その機序については解明されていない点が多い。遊離脂肪酸は内蔵脂肪から遊離され、骨格筋でのインスリンを介した糖の取り込みを抑制し、肝臓での糖新生を亢進させるなど糖尿病発症を助長するアディポサイトカインのひとつと考えられている。我々のグループはこれまで脂肪酸がヒト血管内皮機能を障害することを報告してきたが、その機序は明らかではなかった。最近脂肪酸がヒト白血球を活性化し、それが内皮機能低下に強く関連することを見だし、脂肪酸上昇による炎症反応の亢進がその後の動脈硬化の進展に関与している可能性が示唆された。脂肪酸による炎症反応亢進に関わるシグナルの解明は、病態の発症や進展を予防することにつながると考えられる。

近年、炎症、免疫のシグナル伝達に重要な役割を担っているToll-like receptor 4 (TLR4)が活性化する際、細胞膜の非カベオラ/ラフトからカベオラ/ラフトに集積し、下流(NFκB)へシグナルを伝達していることが報告されている。TLR4は血管内皮にも存在し、血管の炎症、動脈硬化への進展に深く関与していると考えられる。TLR4の代表的リガンドはリポ多糖類(LPS)が知られているが、最近の研究では血中の遊離脂肪酸がTLR4

のリガンドとして働き、脂質異常症における炎症、動脈硬化を進展することが示唆されているが詳細は分かっていない。

我々はまず新規な *in vitro* での脂肪酸投与方法を開発した。従来多く用いられる方法は、牛血清アルブミン(BSA)に脂肪酸を結合させ可溶化させている。しかしこの方法で調整した脂肪酸サンプルには、LPSが多量に含まれる、BSA自体が多く細胞のシグナリングに影響する、調整の際、アルカリで熱をかけるため、できあがったサンプルが界面活性剤になってしまう、などの重大な欠点がある。そこで我々はフォスファチジルコリンベジクルを用いた調整法を開発し、上記のBSAを用いる場合のすべての欠点をなくした脂肪酸サンプルの調整に成功した。この方法で飽和脂肪酸単独、不飽和脂肪酸単独、それらのブレンド、それぞれのサンプルを調整し、さらに不飽和脂肪酸については過酸化の度合いが低いものと高いものを調整した。これらの脂肪酸を培養血管内皮細胞へ急性投与したところ、脂肪酸がLPSのようなTLR4活性化を起こすには、過酸化が進んだ不飽和脂肪酸であることが重要なことがわかった(Life Sciences 2013)。

またカベオラ、ラフトには、NO合成酵素や成長因子受容体、Rhoなどのsmall G proteinなど、様々なシグナル伝達分子が活性化する際に集積、あるいは離散することが知られている。内皮型一酸化窒素(NO)合成酵素eNOSはカベオラに局在し、caveolin-1がeNOS活性を抑制することが知られている。我々はミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エプレレノンがMR非依存的に内皮細胞においてcaveolin-1発現を低下させ、血管内皮機能を向上する結果を得ている。

脂肪酸刺激によるTLR4活性化、下流へのシグナル伝達を、前述のエプレレノンやスタチン系薬剤のようなcaveolin-1/カベオラをmodulateする薬剤介入が及ぼす影響について研究中である。

10. ヒト血中マイクロパーティクルの機能と血管内皮機能

メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能障害のメカニズムとマイクロパーティクルの関係を解明

し、さらにマイクロパーティクルに含まれる分子が血管内皮機能のマーカーになり得るかをヒトおよび培養細胞で検証することを目的とする。真核細胞は細胞膜からマイクロパーティクル(MPs)とよばれる微少なベジクルを遊離する。MPsの量、内包物や膜上分子からは、由来細胞の状態(活性化, 分化, 癌, 炎症, 老化, アポトーシスなど)を解析でき、またMPsを介した細胞間の様々な情報伝達が起こっていることが近年分かってきた。血管内皮機能の異常は様々な心血管病の基礎病態であるため、その保護は心血管病の治療を考える上で鍵となる。

ヒトへの脂肪酸全身投与は血管内皮機能を低下させることは以前より報告されているが、その機序に関しては諸説ある。我々はヒトへの脂肪酸投与が血中MPsの量を上昇させ、さらにMPs内の分子群の存在比変化等を確認した。本研究ではMPsと血管内皮機能の関係を、ヒト脂肪酸投与実験系、培養細胞(血管内皮細胞, 単球細胞等)実験系、およびその組み合わせで明らかにし、診断・治療への応用を目指す。

11. 血管内皮由来マイクロパーティクルの内因性NOドナーとしての役割

我々は、培養血管内皮細胞を用い、内皮細胞由来MPsを解析したところ、その中にはeNOSが含まれており、さらに遊離したMPsをATPやionomycinのようなCa²⁺上昇を惹起する試薬で刺激するとNO産生が上昇した。このNO産生はNOS阻害薬の処置や、遠心によるMPs除去により消失したことから、MPsに含まれるeNOSは内皮細胞から隔離していてもNO合成能を有していることがわかった。(AHA Scientific Sessions 2013, Council on ATVB Travel Award for Young Investigators 受賞)。

これらの結果は、内皮細胞由来MPsが、内皮細胞を離れ自在に血中を循環し、末梢血管や局所的に血管内皮機能障害が生じている血管でもNOを供給しうるNOドナーとして機能している可能性を示唆する。

本結果をもとに、今後はNOドナーとしてのMPsの生理的意義、全身のNO動態への寄与の大きさを明らかにし、また、血中MPsの大部分は血球(血小板)由来MPs

であることから、血球(血小板)由来MPsと血管内皮機能および内皮由来MPsの機能との関わりを調べる。さらにレニン・アンジオテンシン系抑制薬などの薬効の発揮への関与も検討する予定である。

血管内皮の最も重要な機能であるNO産生は、健全な血管内皮細胞において産生され、血管拡張や抗血小板凝集、白血球接着抑制などの作用を発揮する。NO自体は不安定なガス分子であり、その半減期は数秒であるため、広範囲に拡散することができない。

本研究は血管内皮細胞から脱離し、全身を循環するNO合成能を保ったeNOSを有する血管内皮由来MPsが、内因性NOドナーとしての生理的意義をもつかどうかを検討する。新規の循環動態制御因子としての働きが明らかになれば、循環生理やさまざまな循環器系疾患の病態生理の解明、さらに新規治療ターゲットとして貢献できると考えられる。

12. 白血球活性化抑制による動脈硬化治療を目指した臨床薬理学研究

動脈硬化の病態は慢性炎症であるという説は広く支持されているが、この慢性炎症への効果的な介入は未だ同定されていない。コルヒチンは微小管の重合を阻害することで痛風発作(炎症)を引き起こす白血球の活性化を抑制する薬剤である。白血球活性化は動脈硬化進展に関与することが知られているが、コルヒチンによる白血球活性化抑制が動脈硬化進展をも抑制するだろうか？。

本研究では、コルヒチンのヒト白血球における活性化抑制作用およびヒト内皮機能改善作用をin vitro, ex vivo, in vivo 実験系で明らかにする。ハイリスク動脈硬化性疾患患者におけるイベント抑制薬候補としての科学的妥当性を検証する。

B. 研究業績

臨床薬理学講座

原著

- OI15001: Tomiyama H, Kohro T, Higashi Y, Takase B, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, et al.. (A)
Reliability of measurement of endothelial function across multiple institutions
and establishment of reference values in Japanese. *Atherosclerosis*
242(2):433-42, doi:10.1016 /j. atherosclerosis. 2015. 08. 001. 2015.
- OI15002: Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel (A)
oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network
meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies.
J Cardiol 66(6):466-74, doi:10.1016/j. jjcc. 2015. 05. 018. 2015.
- OI15003: Miyazato M, Kazuyo Tohyama K, Touyama M, Nakamura H, Oshiro T, Ueda S, Saito (A)
S. Effect of continuous positive airway pressure on nocturnal urine production
in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurorol Urodynam*,
DOI:10.1002/nau. 22936. 2015.
- OI15004: Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Hamadate N, Uchida T, Kina-Tanada M, Kubota (B)
H, Nakasone J, Sakanashi M, Ueda S, Masuzaki H, Ishiuchi S, Ohya Y, Tsutsui M.
Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in
healthy subjects. *J Pharmacol Sci* 127:217-222, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 植田真一郎. これからの臨床医に必要な臨床研究教育. 第44回 東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科 大学院セミナー「医療から臨床研究へのトランスレーショ
ン」2015年9月17日 東京.
- PD15002: 植田真一郎. 市販後の降圧薬臨床研究のスタディデザイン. 第38回日本高血圧学会,
2015年10月11日, 松山.
- PD15003: 植田真一郎. NOACとワルファリンの安全性と有効性に関する市販後評価. 第36回日
本臨床薬理学会, 2015年12月10日, 東京.
- PD15004: 植田真一郎. 疑問に答える臨床研究 カンファレンス 臨床研究の基本. 第38回日本
高血圧学会, 2015年10月11日, 松山.
- PD15005: 植田真一郎. 琉球大学における臨床薬理学と今後の展望 第34回阿蘇九重カンファ
ランス, 2015年10月3日, 福岡.
- PD15006: 植田真一郎. 臨床薬理からの臨床研究 バイオマーカーとアウトカムの狭間で. 第14
回瀬戸内国際臨床試験カンファレンス, 2015年9月27日, 松山.

- PD15007: 植田真一郎. Registry of CHD Patients with Diabetes: Pragmatic Platform for Sensible Clinical Research in Japan プレナリーセッション: 世界の潮流を見据えた日本型臨床研究のあり方を探る. 第79回日本循環器学会, 2015年4月24日, 大阪.
- PD15008: 宇根かおり, 池原由美, 伊志嶺忍, 澤岨純子, 安富祖仁, 植田真一郎. 大規模コホート試験のリスクマネジメント～データマネージャによるクエリからDM業務の見直しを図る～. 第36回日本臨床薬理学会学術総会. 2015年.
- PD15009: 兼島いとみ, 田邊里美, 植田真一郎. 琉球大学における研究者主導がん臨床試験実態調査. 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 2015年.

臨床研究教育管理学講座・臨床研究教育管理センター

著書

- BD15001: 松本圭司, 川崎洋平, 豊泉樹一郎, 藤原正和, 山田浩, 井出和希, 富高辰一郎, 小林章弘, 熊谷翼, 池原由美, 筒泉直樹. 12. 生物統計・臨床研究デザインテキストブック. メディカル. パブリケーションズ. 172-176. 2015.

国内学会発表

- PD15001: 藤田優子, 池原由美, 田邊里美, 植田真一郎. 医師主導臨床試験における早期モニタリングの有用性. 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 2015年, 東京.
- PD15002: 池原由美, 田邊里美, 植田真一郎. PRIZE study のモニタリングから医師主導臨床試験の品質管理を考える. 第79回日本循環器学会, 2015.



医化学講座

A. 研究課題の概要

1. 新規シグナル経路 Rap2-REK 系の機能解析

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) 結合できる立体構造に変化する。このような Ras と標的分子との物理的結合を利用し、私共は数年前に Yeast Two-Hybrid (YTH) クリーニングで線虫からヒトまで種を超えて保存された新規 Ras 標的分子 PLC-1/PLCe を見出した。PLCe は RBD に似た立体構造の Ras-associating domain (RAD) で Ras と結合し細胞質 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} を介する生理機能に關与していた [Kariya 他, *Dev Biol* 274, 1-10, 04. Hiatt 他, *MBC* 20, 88-95, 09. (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 はアミノ酸が 1 つ異なる (F39)。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/質量分析法でスクリーニングしたところ実際に複数の分子が同定された [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が Ras/Rap1 (S39) を認識しない。このドメインはヒトゲノム上他に見当たらず、私共は Rap2 effector kinases (REKs) と呼べるキナーゼ群を網羅したと考えている。この新規シグナル経路 Rap2-REK 系を線虫やハエにおいても YTH 法で見出しているが、哺乳類にのみ 3 種の REK が存在し機能の分担/相補が窺われる。例えば神経細胞では TNIK を足場に Nedd4-1 が Rap2 をユビキチン

化すると Rap2-REK 系全体が機能を失うが、TNIK をノックダウンして Nedd4-1 の足場を奪い Rap2 さえ温存すれば、TNIK が無くとも MINK により Rap2-REK 系が機能する [Kawabe 他, *Neuron* 65, 358-72, 2010. (共同研究)]。

Rap2-REK 系の特色に、Ras/Rap1 が MAP3K の Raf を介して古典的 MAPK の ERK を制御するのに対し、Rap2 が MAP4K の REK を介してストレス応答 MAPK の JNK を制御する点がある [Machida 他]。しかし Rap2-REK 系の機能はより多彩で、TNIK の細胞形態・接着制御能 [Taira 他] や、TNIK, MINK のシナプス分子 TANC1 リン酸化能 [Nonaka 他] は JNK を介さない。さらに、REK は Smad をリン酸化して TGF/BMP 系を阻害するし [Kaneko 他, *PNAS* 108, 1127-32, 2011. (共同研究)], TNIK が Wnt 経路を活性化することも報告されている。私共はエキソサイトームに關わる 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。私共も結合は見出していたが、Rap2 は一般に Ras の標的分子と結合しても活性化しない。なお、Ras と同様、Rap2 の C 末端も脂質修飾されるが、私共は Rap2 がパルミチン酸修飾依存性にリサイクリング小胞 (RE) に局在すること、この局在が TNIK による細胞形態・接着制御に必須であることを見出し [Uechi 他, *BBRC* 378, 732-7, 2009.], その後、RE への局在により Rap2 がシナプス伝達抑制や小腸上皮刷子縁形成などを制御することが報告されている。

一方、動物個体での Rap2 の生理機能は不明であったが、私共は Rap2-REK 系に關与する 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。このうち Rap2⁰ マウスには明らかな行動や学習の異常が見ら

れ、TNIKが精神疾患遺伝子産物DISC1と物理的/機能的に結合するという私共の知見[Wang他, *Mol Psychiatry* 16, 1006-23, 2011. (共同研究)]と矛盾しない。また免疫学的にはヘルパーT細胞のTh1/Th2分化の異常[Uechi他, *Ryukyu Med J* 34 45-52, 2015], 形態形成においては胎生致死ではないものの発育遅滞, 幼若死や, 生殖器, 消化器の構造異常などが認められている。TNIK KOマウスについても発育遅滞や幼若死を認めている。

2. その他の研究

Rap2-REK系のため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との間に強い相関を認め[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を用いた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]も進行中である。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Umikawa M, Umikawa A, Asato T, Takei K, Matsuzaki G, Kariya K, Zhang CC. (A)
Angiopoietin-like protein 2 induces proinflammatory responses in peritoneal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 467: 235-241, 2015.
- OI15002: Uechi Y, Matsuzaki G, Suzuki M, Asato T, Takei K, Umikawa M, Oshiro M, Maruyama I, Endo S, Kariya K. Impaired Th2 differentiation of CD4⁺ T cells from Rap2b knockout mice. *Ryukyu Med J* 34: 45-52, 2015. (A)



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

ナーゼが Src とよばれるチロシンキナーゼ系を活性化し、チロシンキナーゼ系が直接に EGF 受容体ファミリーを活性化する機構です。この後者のカスケードでは、C キナーゼとチロシンキナーゼ系との間に PKD1 とよばれるカルモデュリンキナーゼファミリーに属するタンパク質リン酸化酵素が介在するという興味深い知見を得ることができました (J. Biol. Chem., 2015)。GnRH 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。現在、ErbB4 の切断に関与する細胞膜上のタンパク質分解酵素を同定し、このタンパク質分解酵素の GnRH 受容体刺激による活性化機構を検討しています。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と考えられています。現在、ゼブラフィッシュを用いて ErbB4 の機能異常が脳形成を障害させる可能性を検討する系を開発しているところです。

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

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

薬を用いてNF- κ B系の関与について検討しました(Pulm. Pharmacol. Ther., 2010; Eur. J. Pharmacol., 2011)。さらに、Toll様受容体の刺激によるEMT様変化とEGF受容体の脱感作現象を見いだしました(Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2012; Arch. Biochem. Biophys., 2013; Eur. J. Pharmacol., 2015)。現在、これらの細胞機能の変化と感染症による肺機能障害との関係を詳細に検討しています。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Higa-Nakamine S, Maeda N, Toku S, Yamamoto H. Involvement of Protein Kinase D1 in Signal Transduction from the Protein Kinase C Pathway to the Tyrosine Kinase Pathway in Response to Gonadotropin-releasing Hormone. *J Biol Chem* 290(43): 25974-25985, 2015. (A)
- OI15002: Nishi H, Maeda N, Izumi S, Higa-Nakamine S, Toku S, Kakinohana M, Sugahara K, Yamamoto H. Differential regulation of epidermal growth factor receptor by hydrogen peroxide and flagellin in cultured lung alveolar epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 748: 133-142, 2015. (A)

国内学会発表

- PD15001: 西啓亨, 前田紀子, 和泉俊輔, 仲嶺三代美, 徳誠吉, 垣花学, 須加原一博, 山本秀幸: 培養肺胞上皮細胞での過酸化水素とフラジェリンによるEGF受容体のリン酸化反応. 平成27年度日本生化学会九州支部例会プログラム講演要旨集 58, 福岡市, 2015年5月17日.
- PD15002: 山本秀幸, 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳誠吉: Transduction from the Protein Kinase C Pathway to the tyrosine kinase pathway in cultured hypothalamic neurons. 第58回日本神経化学会大会, さいたま市, 2015年9月12日.
- PD15003: 山本秀幸, 近藤豊, 仲嶺(比嘉)三代美, 須賀原一博, 久木田一朗: 培養腸管上皮細胞でのCaMキナーゼファミリー(MAPKAPK-2)を介した細胞遊走反応. 第68回日本薬理学会西南部会, 下関市, 2015年11月21日.
- PD15004: 山本秀幸, 近藤豊, 仲嶺(比嘉)三代美, 久木田一朗: 培養腸管上皮細胞でのフラジェリンによるMAPKAPK-2を介した細胞遊走の促進反応. 第38回日本分子生物学会年会第88回日本生化学会大会合同大会, 神戸市, 2015年12月1日.
- PD15005: 仲嶺(比嘉)三代美, 山本秀幸: GnRH受容体刺激によるERKの活性化へのPKDの関与. 第38回日本分子生物学会年会第88回日本生化学会大会合同大会, 神戸市, 2015年12月2日.

その他の刊行物

MD15001: 山本秀幸: 臨床症例 (翻訳). リッピンコットシリーズ イラストレイテッド生化学
(原書 6 版) (石崎泰樹, 丸山敬 監訳) 623-659, 2015.



A. 研究課題の概要

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

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

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

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

なお、こうした結果は、下記の3に示す厚労省科研費獲得のベースとなっている。

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

私達は沖縄県とその周辺に自生する植物抽出物のがん抑制効果を検討している。現在までに私達は Terminalia catappa (モモタマナ) と Peucedanum japonicum (ボタンボウフウ) がラット大腸発がんを有意に抑制することを明らかにした (Cancer Lett 205: 133-141, 2004. Eur J Cancer Prev 14: 101-106, 2005)。これらの植物にはラット大腸前がん病変の発生を抑制する成分が含まれており、抑制効果の生物学的メカニズムとして細胞増殖の抑制と β -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)。現在、私達は米ぬか由来の ceramide・ganglioside (*Cancer Sci* 96: 876-881, 2005) と緑色野菜に含まれる indole-3-carbinol (*Int J Oncol* 27: 1391-1399, 2005) などによる発がん抑制効果と作用機序の解析を行っている。また、インド等で利用されているニーム葉 [*Azadirachta indica* (Neem)] による抑制効果に関して報告した (*Asian Pac J Cancer Prev* 7: 467-471, 2006)。さらに、琉大の中期計画実現経費の一環である「亜熱帯生物資源を活かした健康長寿と持続可能な健康バイオ資源開発に関する研究」のなかで、ベニバナボロギクによる大腸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 β -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、現在、当大学と友好大学である中国・延邊大学から大学院留学生が来ていたことから、その延邊大学医学部との共同研究をスタートするべく、張学武副教授とともに、中国漢方薬によるがん細胞増殖抑制を培養細胞系での研究を計画し、実行中で、一部は、2011 年 8 月に第 26 回発癌病理研究会で報告した。加えて、2012 年度からは、沖縄・宮古島で採取される葉草 (*Bidens pilosa*; BP) における基礎的研究を宮古島の武蔵野免疫研究所との産学共同研究として実施し、*Asian Oncology Summit 2014* (Kuala Lumpur, Malaysia) で発表している。また、2014 年からは、国立沖縄高専の平良淳誠教授が沖縄産甘藷から抽出した物質を利用したマウス大腸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) でポスター発表を予定している。

3. 化学物質の安全性と発がん性リスク評価のための短・中期バイオアッセイ系の開発 [吉見直己・齊尾征直(病理部)・高松玲佳(研究技術職員)・大学院生等]

上記の 1 の成果をベースにして、厚生労働科学研究費補助金指定研究として 2011 年度から吉見班(全国医学部病理学講座等の若手病理研究者を中心としている)が採用された。グローバル化を踏まえた厚労省行政に関連し、詳細は省略するが、課題テーマのように、社会環境における種々の化学物質に対する安全性、特に発がん性に関するリスク評価のための中短期動物モデルを用いたバイオアッセイ系の開発を目的とするものである。最終研究年度として、大腸と肺臓での中短期動物モデルでの発がん予測が可能であるマーカーを確認した(尚、本研究費は 2014 年から 3 年間の継続指定研究として認可され、継続研究中)。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

上記4の遠隔病理診断にはデジタル画像を利用して、近年、国際的にICT技術の発展により、放射線画像が、既にフィルムがデジタル化されたように、病理標本のデジタル化が進められつつある。こうした技術は既に、教育面で、顕微鏡とともに、デジタル画像での病理学実習に利用している。世界の潮流は、このデジタル化を顕微鏡診断からモニター診断に取って代われようとしている。このため、長崎大学福岡順也教授を班長に、2015年12月より、急遽、厚労省の

指定研究として「Whole Slide Imaging (WSI)による病理診断の多施設検証研究」が採択され、その実用化としてのエビデンス検証が行われることになり、当施設も班員として参画している。今後、この研究は来年度以降はAMED支援を予定している。

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

吉見が赴任した2001年からラオス国からの日本文科省国費留学生 Vienvangsay Nabandith(博士号取得)を指導し、帰国後、JICAが建設したラオス健康科学大学附属病院でもあるセタチラート病院の病理部長として活躍している。彼を支援するために、2007年から、名古屋公衆医学研究所の支援のもと、ラオス国の首都ビエンチャン地区における健常ボランティア女性を対象に自己採取型器具を用いて子宮頸がん健診を行った(Asian Pacific J Cancer Prevention 13: 4665-4667, 2012. 日本臨床細胞学会雑誌 53: 55-59, 2014)。2012年には、平和中島財団から「ラオス国における自己採取型細胞診器具による子宮頸がん健診」としてアジア地域重点学術研究助成金を獲得し、12月ビエンチャン地区の6病院での約1500人の健常ボランティア女性に対する子宮頸がん健診を実施した(尚、本研究は、本学とラオス国それぞれから、疫学調査および臨床研究倫理委員会から承認を受けている)。結果の一部は2013年5月のパリでの国際細胞学会で報告した。尚、共同研究として中部地区医師会検診センターの臨床検査技師を受け入れ、沖縄県の子宮頸がん細胞診の技術指導を実施している。特に沖縄県では初めて、世界標準である液状化検体を利用した細胞診標本作製を実施させるために、鋭意努力している。2013年には、上記の平和中島財団から、ラオス国からの招聘研究者助成金が採択され、若手病理医を10月から翌年2月にかけて、当講座に招聘するとともに、12月にはラオス国の北部地区であるウドンサイ県で300名規模での健常ボランティア女性に対する子宮頸がん健診を実施し、細胞診とHPV測定の方法論などを含めた技術指導を実施した。現在、結果をまとめているところである。加えて、2015

年に公益財団法人琉球大学後援財団のラオス国教育支援事業の助成金に採択され、Vasana Pholsena 医師(上記 Nabandith 博士の夫人)を当講座に招聘するとともに、2015 年 10 月に第 74 回日本癌学会学術総会にてポスター発表を行った。

ただ、2012 年度から、大学院生(博士課程)の国費留学生として受け入れた Phouthasone Moudisone 君が、

2014 年、3 月から、その健康状態のため、休学して帰国療養していたものの、2015 年 1 月に、吉見が状況を見るためにラオス訪問した折りに、健康状態のため、退学を希望したことは、今後の研究とともに、ラオス支援として残念なことであった。しかし、今後も、ラオス現地での研究協力はしたいという申し入れがあったことを付記しておきたい。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Morioka T, Miyoshi-Imamura T, Blyth BJ, Kaminishi M, Kokubo T, Nishimura M, Kito S, Tokairin Y, Tani S, Murakami-Murofushi K, Yoshimi N, Shimada Y, Kakinuma S. Ionizing radiation, inflammation, and their interactions in colon carcinogenesis in Mhl-deficient mice. *Cancer Sci.* 106: 217-26, 2015. (A)
- OI15002: Suzuki M, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Suzuki N, Takamatsu R, Furui T, Yoshimi N, Kozawa O, Morishige K. Regulation by heat shock protein 22 (HSPB8) of transforming growth factor- α -induced ovary cancer cell migration. *Arch Biochem Biophys.* 571: 40-49, 2015. (A)

症例報告

- CI15001: Tamaki K, Kinjo T, Aoyama H, Tomoyose T, Nakachi S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Nishi Y, Taira N, Fujita J, Yoshimi N, Fukushima T, Masuzaki H. Fatal pneumonia and viremia due to human parainfluenza virus type 1 in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma treated with mogamulizumab. *J Infect Chemother.* 21: 820-823, 2015. (A)
- CI15002: Furugen M, Uechi K, Hirai J, Aoyama H, Saio M, Yoshimi N, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. An Autopsy Case of Two Distinct, Acquired Drug Resistance Mechanisms in Epidermal Growth Factor Receptor-mutant Lung Adenocarcinoma: Small Cell Carcinoma Transformation and Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation. *Intern Med.* 54: 2491-2496, 2015. (A)
- CI15003: Nahar S, Nakamoto M, Hokama A, Kobashigawa C, Kaida M, Kinjo T, Hirata T, Kinjo N, Saio M, Yoshimi N, Ohtsuki Y, Fujita J. Peritoneal Malignant Mesothelioma with Epithelioid Type, Demonstrating High Serum and Ascitic KL-6 Levels: Immunohistochemical Analyses. *Rare Tumors.* 7: 5947, 2015. (A)

国際学会発表

- PI15001: Takamatsu R, Nakasone K, Ohtake K, Kuroshima Y, Nabandith V, Pholsena V, Mounthisone P, Yoshimi N. Cervical cytology & HPV in Vientiane, Lao PDR. HPV2015 30th International papillomavirus conference, 2015, 09.

国内学会発表

- PD15001: 齊尾征直, 熱海恵理子, 國吉真平, 青山肇, 吉見直己. Endometrial stromal nodule with prominent hyaline plaque の一例. 第 104 回日本病理学会総会, 2015, 04.
- PD15002: 熱海恵理子, 新垣和也, 松本裕文, 青山肇, 松崎晶子, 齊尾征直, 奥聰, 仲里巖, 中澤温子, 吉見直己. 乳び胸腹水・心嚢水を呈した早産児の一例. 第 104 回日本病理学会総会, 2015, 04.
- PD15003: 玉城智子, 大田多加乃, 新垣和也, 松本裕文, 青山肇, 松崎晶子, 齊尾征直, 吉見直己. 詳細な術材検討により卵巣原発悪性リンパ腫の併存が確認された両側卵巣漿液性腺癌の一例. 第 104 回日本病理学会総会, 2015, 04.
- PD15004: 松崎晶子, 玉城智子, 松本裕文, 小菅則豪, 熱海恵理子, 青山肇, 仲西貴也, 新垣和也, 齊尾征直, 吉見直己. Cardiac papillary fibroelastoma (CPFE) 3 例の病理学的検討. 第 104 回日本病理学会総会, 2015, 04.
- PD15005: 玉城智子, 齊尾征直, 比嘉美香, 瑞慶覧陽子, 西平育子, 伊原美枝子, 仲宗根克, 仲西貴也, 松崎晶子, 吉見直己. 尿細胞診で尿路上皮癌との鑑別に苦慮したウイルス性出血性膀胱炎の一例. 第 56 回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 2015, 06.
- PD15006: 伊原美枝子, 齊尾征直, 仲宗根克, 比嘉美香, 瑞慶覧陽子, 小菅則豪, 青山肇, 仲西貴也, 新垣和也, 吉見直己. 術中迅速組織検査捺印標本にて細胞像を経験した Melanotic schwannoma の一例. 第 56 回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 2015, 06.
- PD15007: 椛清美, 遠藤隆, 伊佐わかな, 村田行則, 笠原一郎, 遠藤久子, 吉見直己, 沢辺元司. ラオス国の病理検査の現状と課題— NPO 法人ラオスの病理を支援する会の活動から—. 第 56 回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 2015, 06.
- PD15008: 高松玲佳, 仲地里織, 新垣和也, ナバンディスビエンバンサイ, ポルセナヴァサナ, 吉見直己. Cervical cytology of healthy volunteers and human papillomavirus (HPV) in Lao PDR. ラオス国における子宮頸癌細胞診と HPV 感染の現状調査. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015, 10.
- PD15009: 黒島義克, 大竹賢太郎, 赤嶺奈月, 青山肇, 松崎晶子, 齊尾征直, 吉見直己. 沖縄本島中部地区市町村子宮がん検診への LBC 全面導入効果. 第 54 回日本臨床細胞学会(秋期大会), 2015, 11.
- PD15010: 平田幸也, 齊尾征直, 西平育子, 比嘉美香, 瑞慶覧陽子, 伊原美枝子, 仲宗根克, 國吉真平, 小菅則豪, 青山肇, 吉見直己. 腹水中に腫瘍細胞を認めた Proximal-type 類上皮内腫の一例. 第 54 回日本臨床細胞学会(秋期大会), 2015, 11.



A. 研究課題の概要

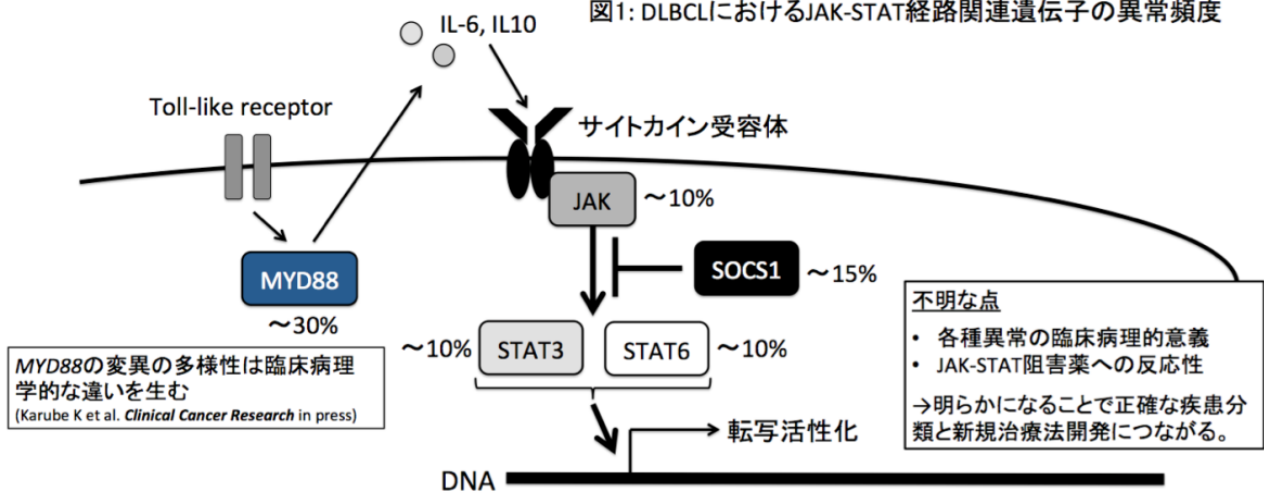
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における JAK-STAT 経路活性化の意義

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は最も頻度の高いリンパ系悪性腫瘍であり、遺伝子発現プロファイルにもとづいて予後良好群の GCB 型, 不良群の ABC 型に分類される (Alizadeh 2000)。近年、次世代シーケンスを用いた大規模解析により他の腫瘍同様、DLBCL においてもさまざまな遺伝子異常が同定されてきている。しかし、それぞれの遺伝子異常が臨床病理学的所見にどのように反映しているのか、どのようなメカニズムで発がんに関与しているのかについては、多くが未知である。本研究で注目する JAK-STAT 経路も DLBCL において近年高頻度に分子異常が認められ、その腫瘍化への影響が注目されているが、具体的な臨床病理学的、生物学的意義が明らかでない分子経路のひとつである。

JAK-STAT 経路の DLBCL への関与はこれまでにいくつかの報告がなされている。JAK-STAT 経路の活性化の間接的な所見であるリン酸化 STAT3 が陽性の DLBCL 症例

は予後不良との報告があり、その理由として JAK-STAT 経路の活性化は ABC 型と密にリンクしているためと考えられてきた (Ok 2014, Huang 2013, Ngo 2011)。実際 DLBCL の約 30% に認められ、最も頻度の高い遺伝子異常のひとつである MYD88 変異は予後不良な ABC 型に多く、IL-6 や IL-10 などのサイトカインの分泌を促進し、機能的に JAK-STAT 経路を活性化することが示されている (Ngo 2011, Ok 2014)。一方、約 15% の症例は JAK-STAT 経路を抑制する働きのある SOCS1 の機能喪失型の遺伝子変異を示すことで同経路の活性化を示すが、それらの大部分は予後良好な GCB 型であることがわかった (Mottok 2009, Schif 2013)。つまり JAK-STAT 経路が活性化していることは同じでも、活性化の原因となる遺伝子の種類により腫瘍の表現型や臨床所見が異なることがわかってきた。さらに近年、JAK-STAT 経路のエフェクター遺伝子である JAK2, STAT3, STAT6 自体にもそれぞれ約 10% の症例において遺伝子異常が同定され、MYD88 と SOCS1 以外の遺伝子の関与も強く疑われるようになった (Morin 2011, Monti 2012) (図 1)。また、

図1: DLBCLにおけるJAK-STAT経路関連遺伝子の異常頻度



申請者らは *MYD88* 変異の臨床病理学的意義について詳細に解析し、*MYD88* 遺伝子の変異が存在するドメインによって予後へのインパクトに差があることを最近報告し、同じ遺伝子の異常でも、その変異のコンテキストにより異なる生物学的影響がもたらされることを示した (Rovira J, Karube K et al. *Clinical Cancer Research* in press, 論文リスト (1))。このように DLBCL における JAK-STAT 経路は遺伝子の面でも、その脱制御機構の面でも多様であり、これらを詳細に検討しなければ正確な臨床病理学的特徴を反映し得ないと考えられる。

JAK-STAT 経路の活性化に対する各種阻害剤の開発は進んでおり、TG101348 (Hu 2013), AZD1480 (Headvat 2009), Ruxolitinib (Vannucchi 2014) などの JAK 阻害剤は主に骨髄増殖性疾患を対象に phase3 の治験が行われている。一方 STAT 阻害剤は JAK 阻害剤に比べ臨床段階への応用はまだ早期の段階である。これらの薬剤は JAK-STAT 経路の異なるステップに関与しているため標的となる遺伝子異常もそれぞれで異なる可能性があり、実際に治療法として確立された際は上記の多様な遺伝子異常との比較検討が必須になると思われる。

以上のような背景から本研究では、DLBCL における JAK-STAT 関連遺伝子異常の詳細な解析を通して、より臨床予後や疾患分類に直結する分子メカニズムおよび将来的な分子標的治療の効果判定につながるバイオマーカーを確立することを目的とする。具体的には下記の3点である。

ステップ(A): 病理組織検体を用いて免疫染色および遺伝子変異解析を行い、JAK-STAT 経路の活性化状態とその関連遺伝子異常との相関性を明らかにする。

ステップ(B): (A)で明らかになった JAK-STAT 経路異常と予後情報をはじめとした臨床病理学的特徴との関連性を明らかにする。

ステップ(C): 細胞株を用いた機能実験により DLBCL における JAK-STAT 経路活性化のメカニズムを明らかにし、さらに同経路を標的にした新規治療薬の同定につなげる。

研究の進捗状況

DLBCL 検体の収集に関しては研究協力施設の倫理審査委員会の承認を得て逐次開始しており、申請時点ですでに 100 症例近くを収集している。また、変異解析についても *MYD88* に関しては変異解析を行う条件を決定しており、本実験に取り掛かる準備ができています (図 2)。機能解析に必要な各種細胞株についても他研究機関からの受け入れが進んでおり、すでに 4 種の株について細胞病理学講座で管理している。

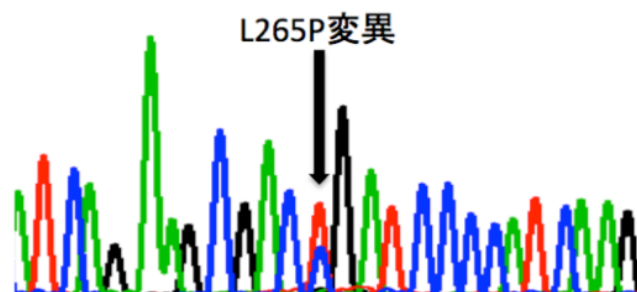


図2: 遺伝子変異の検出(*MYD88*)

B. 研究業績

原著

- OI15001: Yoshida N, Tsuzuki S, Karube K, Takahara T, Suguro M, Miyoshi H, Nishikori M, Shimoyama M, Tsukasaki K, Ohshima K, Seto M. STX11 functions as a novel tumor suppressor gene in peripheral T-cell lymphomas. *Cancer Sci.* 106(10): 1455-62, 2015. (A)
- OI15002: Karube K, Campo E. MYC alterations in diffuse large B-cell lymphomas. *Semin* (A)

Hematol. 52(2): 97-106, 2015.

国内学会発表

PD15001: 加留部謙之輔. 第55回日本リンパ網内系学会 シンポジウム3 DLBCLにおけるMYC遺伝子活性化のメカニズムおよびその臨床病理学的意義. 2015.7.9.



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れます。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	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	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い

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)ヘキサカーボン化合物類(ノルマルヘキサン・メチル-n-ブ

チルケトン・2,5-ヘキサジオン)の神経毒性とハロアルカン(四塩化炭素とトリクロロメタン)溶剤類の肝臓・腎臓毒性を増強することが知られています。また、ヘキサカーボン類の神経毒性の増強作用は、3種類のいずれのヘキサカーボン類についても動物実験で確かめられています。また、過去に個人的、あるいは職業的曝露があった場合、それまでに曝露されていた溶剤の組成が変更された後に、ヒトにおいて末梢神経障害が認められた、との報告があります。この増強作用が起こるメカニズムは明らかにされていませんが、混合有機溶剤の一つが、他の有機溶剤の関連酸化酵素を誘導することにより、有害有機溶剤による毒性が増強するのではないかとされています。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(2015年)1年間の自殺者数は24,025人で、前年より1,402人(5.5%)減少傾向ですが、特に15歳から34歳の若い世代では、男女ともに死因のトップが自殺になっています。97年と比べ20代を中心とする若者の自殺は高い水準にあるようです。これらの自殺の原因は様々ですが、リストラ、抑うつ状態、過労なども原因としてあげられ、これらの要因は仕事と密接に関係しています。したがって、種々のメンタルヘルス対策を講じることにより、これらの自殺を未然に防止し、労働者を守るとともに、事業場の労働衛生の向上に寄与することは非常に重要なことであると思われます。大企業と比較し、労働衛生活動、とりわけメンタルヘルス対策が進んでいないと思われる中小企業におけるメンタルヘルス活動

やメンタルヘルスに関する認識を調査し、中小企業におけるメンタルヘルス活動の実態を明らかにしたいと考えています。さらに、それらの資料を基に、中小企業に求められているメンタルヘルス活動を充実、実践し、それらの活動の介入効果(カウンセリング、個別ならびに集団に対するメンタルヘルス教育による介入、健診時のメンタルヘルス教育、事後措置、など)を明らかにするため、研究を推進しています。本研究は、自記式アンケート、及び聞き取りアンケート調査、事例対照研究、並びに管理者、及び一般従業員に対するメンタルヘルス教育に介入し効果判定を行うことにより実施しています。

6. 社会貢献

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, 4歳児の調査が進行中です。このような国家プロジェクトである大規模疫学調査(10万人)に本学および本講座が積極的に関わり, ヒトへの化学物質の暴露が身体発育, 先天異常, 性分化の異常, 精神神経発達障害, 免疫系の異常, 代謝・内分泌系の異常などの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. 社会経済的要因を背景とした伝統的沖縄食による食育を活用した介入研究

沖縄は, 社会疫学研究により地域の絆(ゆいまーる)などの伝統的ソーシャルキャピタルが豊かである地域である知見が得られており, 地域ネットワークへの介入が, 地域集団の食事行動変容に効果的であることが期待できます。

沖縄南部地区における学童と親(約2,000人)を対象とした小学校区単位の地域割付クロスオーバーデザインによる介入研究を行っています。介入方法は, 新規開発の食育教材やチャンプルースタディの成果を基にした学校給食などを活用し, 尿中生体指標, 野菜・食塩摂取, 栄養・食事知識などをアウトカムとしています。減塩と野菜摂取を促す介入により, 最終的に行動変容の効果を科学的に検証します。介入効果は, 本人自身が主体的に動かない限り限定的ですが, 学校における食育授業を活用して野菜摂取や減塩教育を受けた子供が家庭に戻り, 親へ働きかけることが, 親の行動変容に効果的である知見がでてきています。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Katagiri R, Asakura K, Sasaki S, Todoriki H, Fukui M, Date C. Estimation of habitual iodine intake in Japanese adults using 16 d diet records over four seasons with a newly developed food composition database for iodine. *Br J Nutr.* 22: 1-11, 2015. (A)
- OI15002: Tani Y, Asakura K, Sasaki S, Todoriki H, Date C. Higher proportion of total and (A)

8. 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

沖縄県は, 成人において全国と比較して肥満者割合や, 生活習慣病該当者が多いなどの状況が明らかになっており, 健康状態の改善を図る食育の実施が望まれています。同様に, 沖縄県児童生徒集団においても, 小児肥満率やう歯率などの健康指標の悪化といった課題を抱えており, 効果的な食育プログラムの開発が必要となっています。先行研究の結果から, 保護者だけではなく児童における栄養知識の増加と, 家庭内のコミュニケーションは, 児童の健康と食事(野菜摂取量)に関連し, 食育が児童・家族への健康改善に大きな貢献があることが示唆されました。研究対象地域と対象者数の規模を拡大した child to parent approach による層別無作為割付比較試験の介入研究を構築中です。

9. 戦後沖縄の栄養転換による健康への影響: ソーシャルキャピタル(社会関係資本)との関連性

戦後沖縄の平均寿命の伸びは近年, 大きく低下しており, その伸長の要因は社会経済的環境やソーシャルキャピタルの変化に起因するという指摘があります。沖縄の栄養と健康の変遷は, 米国統治下における脂質と, 日本復帰後の食塩に由来する栄養転換に見出されています。社会環境から由来する栄養素摂取の変化と健康との関連性について, 「島嶼地域」としての沖縄をモデルとした栄養疫学および社会疫学研究を継続しています。

fat energy intake during the morning may reduce absolute intake of energy within the day. An observational study in free-living Japanese adults. *Appetite*. 92: 66-73, 2015.

OI15003: Tani Y, Asakura K, Sasaki S, Todoriki H, Miura A, Fukui M, Date C. The influence of season and air temperature on water intake by food groups in a sample of free-living Japanese adults. *Eur J Clin Nutr*. 69(8): 907-13, 2015. (A)

OD15001: 喜瀬真雄, 玉城裕士, 安里隆: 沖縄県における障害者水泳普及活動の取り組み. 日本障害者スポーツ学会誌 23: 51-52, 2015. (B)

国内学会発表

PD15001: 等々力英美, 朝倉敬子, 佐々木敏, 金城昇, 高倉実: 沖縄県在住児童・保護者における食育介入と食事行動の考え方-八重瀬町食育スタディの事例から-. 第47回沖縄県公衆衛生学会・大会, 沖縄産業支援センター, 2015.

PD15002: 等々力英美: 「ゆいまーる(地域の絆)」と食育の視点からみた沖縄の長寿再生. 第68回九州歯科医学大会シンポジウム, 沖縄県看護研修センター, 2015.

PD15003: 喜瀬真雄, 青木一雄, 荒川雅志, 本村純, 仲本奈々, 高屋優, 友利晃, 與儀清武, 安里隆: 沖縄県内ウォーキングイベント参加者のロコモ度テスト結果. 第74回日本公衆衛生学会: 2015.

PD15004: 喜瀬真雄, 青木一雄, 荒川雅志, 本村純, 高屋優, 友利晃, 與儀清武, 安里隆: 沖縄県内ウォーキングイベント参加者の体力医学的特性, 九州理学療法士・作業療法士合同学会 2015: 71, 2015.

PD15005: 松田翼, 大城育子, 比嘉光子, 喜納聡子, 田口里美, 屋良真梨子, 久田友一郎, 青木一雄: 健診の総合評価に関連する要素における性差の検討. 日本総合健診医学会第43回大会, 2015.

PD15006: 松田翼, 上原夕乃, 仲本奈々, 喜瀬真雄, 松田葉子, 久田友一郎, 青木一雄: パーソナルコンピュータによる情報技術を活用した健康診断・人間ドックに対する受診者の期待と満足度の評価. 第10回パーソナルコンピュータ利用技術学会全国大会, 2015.

PD15007: 仲本奈々, 井上亜紀, 長井裕, 青木一雄, 増田昌人: 沖縄県における医療に関する新聞記事の評価と評価結果のフィードバック方法の検討. 日本医療マネジメント学会雑誌 16: 286, 2015.

PD15008: 仲本奈々, 増田昌人, 上原弘美, 島袋香織, 青木一雄: 沖縄県離島地域の宮古および八重山医療圏におけるがん患者会と医療関係者の意見交換会とがん医療の向上に関する取り組み. 第25回九州農村医学会プログラム・抄録集: 27, 2015.

PD15009: 仲本奈々, 増田昌人, 上原弘美, 島袋香織, 青木一雄: 沖縄県における多様なステークホルダーを交えたがん患者の就労支援イベントの取り組みと支援方法の検討. 平成27年度日本産業衛生学会九州地方会学会プログラム: 8, 2015.

PD15010: 仲本奈々, 増田昌人, 平安政子, 安里邦子, 比知屋春奈, 高橋ユカ, 青木一雄: 沖縄県における胃がんの診療の質の評価とその要因の分析. 診療情報管理 27: 183, 2015.

- PD15011: 仲本奈々, 増田昌人, 知屋春奈, 高橋ユカ, 山口元子, 平安政子, 安里邦子, 青木一雄: 診療の質指標を用いたがん医療の質評価を行うためのデータ源の妥当性に関する検討. 日本公衆衛生雑誌 74: 485, 2015.
- PD15012: 朝倉敬子, 等々力英美, 佐々木敏: 沖縄県在住児童・保護者の栄養知識の定量評価-食育において何を教えるべきか(八重瀬町食育スタディ)-. 第47回沖縄県公衆衛生学会・大会, 沖縄産業支援センター, 2015.
- PD15013: 嶺井綾乃, 加賀美絢子, 朝倉敬子, 等々力英美: 食育授業と学校給食を介した食育教材の開発と実践-八重瀬町食育スタディにおける試み-. 第47回沖縄県公衆衛生学会・大会, 沖縄産業支援センター, 2015.
- PD15014: 安仁屋文香, 崎間敦, 等々力英美, 白井こころ, 奥村耕一郎, 高倉実, 金城昇, 小浜敬子, 上原美郷, 神谷義人, 西平淳子, 武村克哉, 大屋祐輔: エネルギー産生栄養素から検討した栄養素摂取パターン: ゆい健康プロジェクト 食事栄養調査の報告. 第47回沖縄県公衆衛生学会・大会, 沖縄産業支援センター, 2015.
- PD15015: 小浜敬子, 白井こころ, 崎間敦, 高倉実, 安仁屋文香, 上原美郷, 神谷義人, 西平淳子, 金城昇, 等々力英美, 武村克哉, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 沖縄県在住の成人における主観的健康感とその背景因子の検討: ゆい健康プロジェクトベースライン調査報告. 第47回沖縄県公衆衛生学会・大会, 沖縄産業支援センター, 2015.
- PD15016: 上原美郷, 崎間敦, 安仁屋文香, 小浜敬子, 神谷義人, 西平淳子, 高倉実, 白井こころ, 金城昇, 等々力英美, 武村克哉, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 沖縄県在住の成人における食べる速さと Body Mass Index の関連について ゆい健康プロジェクトベースライン調査報告. 第47回沖縄県公衆衛生学会・大会, 沖縄産業支援センター, 2015.
- PD15017: 神谷義人, 高倉実, 金城昇, 崎間敦, 白井こころ, 安仁屋文香, 小浜敬子, 上原美郷, 西平淳子, 等々力英美, 武村克哉, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 沖縄県在住の成人における推奨身体活動と Body Mass Index との関連: ゆい健康プロジェクトベースライン調査報告. 第47回沖縄県公衆衛生学会・大会, 沖縄産業支援センター, 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 青木一雄: こころの健康を考える. 特別企画「こころの健康を考える」, ともしび 40: 5-8, 2015. (公財)沖縄県看護協会.
- MD15002: 子どもの健康と環境に関する全国調査, ちゅらちるだより 2, 2015.
- MD15003: 子どもの健康と環境に関する全国調査, ちゅらちるだより 3, 2015.
- MD15004: 子どもの健康と環境に関する全国調査, ちゅらちるだより 4, 2015.



法医学講座

A. 研究課題の概要

1. 薬毒物およびその代謝物の定量分析法の開発とその応用(福家千昭)

生体試料中の薬毒物を定量的に分析することは、中毒死例における死因の解明や中毒患者に対する治療方針の決定などに関して必要不可欠なものである。これまで、生体試料中の薬毒物やその代謝物の簡易で迅速な定量分析法を開発し、実際例に応用するとともに、それらの体内動態や体内分布について動物実験にて検討を行なってきた。また、代謝や死後分解などによって産生された化合物の生成メカニズムの解明も行ってきた。今後これらのことを継続し、データの蓄積を行なうとともに最新の分析機器である高速液体クロマトグラフ-質量分析計やガスクロマトグラフ-質量分析計、キャピラリー電気泳動-質量分析計などを用いて、より高感度で信頼できる分析法を開発し、実際例に応用することを検討する。

2. 海洋法医学的研究(井濱容子, 深沢真希, 二宮賢司, 宮崎哲次)

沖縄県は熱帯・亜熱帯の海に囲まれていることから多くのマリンスポーツやマリレジャーが盛んに行われている。マリレジャーに関連して死亡事故が発生した場合、死因や事故の原因を解明することをひとつの目的として法医解剖が施行される。一方、それら多くの症例を集積して、法医学的見地から解析を行うことで事故防止に寄与することも重要な任務であると考えている。これまで本講座において取り扱ったスキューバダイビング関連の剖検例について検討を行ったところ、近年になって高齢者の初心者ダイバーの死亡事

故が増加傾向にあることが明らかになった。また、シュノーケリング関連の剖検例においては、中高年層で既往疾患を有する人や技量未熟な初心者の死亡事故が多発していた。さらに、スクリー損傷やサメによる損傷についての報告も行っている。一方、減圧症の動物実験モデルを作製して、加圧・減圧が生体あるいは死体现象に与える影響についての研究をすすめている。

3. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究(二宮賢司, 深沢真希, 井濱容子)

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。

4. 法医病理学的研究(井濱容子, 二宮賢司, 深沢真希, 宮崎哲次)

法医学においては、様々な背景を持った症例に対して正確な死因判断を行うための幅広い研究が必要であると同時に、個々の症例について詳細な分析や検討を行うことが求められている。そのために自ら経験した特異な症例について報告することは重要であると考えており、必要に応じて専門家の助言を受けながら積極的に症例報告を行っている。

B. 研究業績

症例報告

- CD15001: 深沢真希, 二宮賢司, 井濱容子, 川上由香, 福家千昭, 宮崎哲次: 沖縄県におけるスノーケリング関連死亡事故の剖検例について. 法医学の実際と研究 58: 185-189, 2015. (B)

総説

- RD15001: 宮崎哲次, 井濱容子: 沖縄における海の事例について. 法医学の実際と研究 58: 1-12, 2015. (B)

国内学会発表

- PD15001: 福家千昭, 川上由香, 深沢真希, 二宮賢司, 井濱容子, 宮崎哲次: 合成カチノン系化合物が検出された1剖検例. 第99次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌 69: 58, 2015.
- PD15002: 深沢真希, 二宮賢司, 川上由香, 永井 匠, 井濱容子, 福家千昭, 宮崎哲次: 沖縄県におけるスノーケリング関連死亡事故の剖検例について. 第99次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌 69: 81, 2015.
- PD15003: 二宮賢司, 深沢真希, 川上由香, 永井 匠, 井濱容子, 福家千昭, 宮崎哲次: 鎧心の1剖検例. 第99次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌 69: 96, 2015.
- PD15004: 福家千昭, 二宮賢司, 深沢真希, 川上由香, 井濱容子, 宮崎哲次: ジフェニジンと5-fluoro AB-PINACAが検出された一転落死剖検例. 日本法中毒学会 第34年会. 要旨集 63, 2015.
- PD15005: 福家千昭, 川上由香, 深沢真希, 二宮賢司, 宮崎哲次: 3-Methoxy PCPが検出された1剖検例. 第65回日本法医学会学術九州地方集会. 抄録集 26, 2015.
- PD15006: 深沢真希, 二宮賢司, 川上由香, 福家千昭, 宮崎哲次: 耕運機のハンドルバーによる偶発的頸部圧迫で死亡した2例. 第65回日本法医学会学術九州地方集会. 抄録集 35, 2015.



A. 研究課題の概要

内分泌・代謝・糖尿病，血液疾患，膠原病・リウマチ性疾患の3分野を担当し，先進的な臨床介入研究と基礎研究を推進している。

1. 内分泌・糖尿病・代謝内科グループ

本土に比べ20年先行して欧米型生活習慣の洗礼を受けた沖縄県は全国屈指の肥満県，糖尿病県となっており，壮年期の致死性血管イベントが急増，65歳以前の死亡率(早逝率)は全国一位にある(沖縄クライシス)。肥満症や糖尿病の病態メカニズムを臓器間連関の中で捉え，視床下部，脂肪組織，腸内細菌叢を含む消化管，血管，膵臓，肝臓，骨格筋など臓器間ネットワークの破綻と機能異常のメカニズムを統合生理学・分子栄養学的アプローチによって解明を進めている。新規の診断法，治療法，予防法の開発・創成は沖縄クライシスの現場である沖縄でこそ出来る独創的研究であり，近未来の日本危機，東アジア危機を救う道標となる。

● 沖縄型の食・ライフスタイルがメタボリックシンドロームや肥満2型糖尿病に及ぼすインパクト

全国屈指の肥満県，糖尿病県となった要因として，沖縄型食・ライフスタイルに注目し，臨床介入試験やメタボローム解析，病態モデルマウスを用いたメカニズム解明を進め，新規の治療法の開発を進めている。

● 生体リズム障害に伴う内分泌疾患の病態解明

生体リズムの異常は内分泌疾患や生活習慣病の病態メカニズムに深く関与していることを踏まえ，難治性うつやパニック障害がアルドステロン症に伴うことに注目した新規の病態解明を進めている。

● 脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

慢性的な高脂肪食習慣が食行動を変容させる分子メカニズムを脳科学のアプローチにより詳細に解析している。また，脂肪(酸)の質的，量的異常がインスリン抵抗性や血管障害をおこす分子機構(Diabetes Care 34:

686-690, 2011)，異所性脂質蓄積のメカニズムを研究している(Intern Med 52: 1561-1571, 2013)。

● 分子栄養学研究と臨床介入試験の展開

現代沖縄型のファストフード・ジャンクフード食習慣に対する有効な介入方法を研究している。玄米食がもたらす減量効果，代謝改善効果，血管機能改善効果を介入臨床試験で明らかにし(British J Nutr 111: 310-320, 2014; Effects of Brown Rice Diet on Visceral Obesity and Endothelial Function: The BRAVO Study)，玄米に高濃度に含まれる γ -オリザノールが高脂肪食敬遠効果を持つこと，視床下部小胞体ストレスを抑制するシャペロン作用を持っていることを世界で初めて証明した(Diabetes 61: 3084-3093, 2012. Obes Res Clin Pract 7: e165-e172, 2013)。難消化米を用いた臨床介入研究(国際医療クラスター事業)， γ オリザノール含有機能性食品を用いた臨床介入試験(JST研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 産学共同推進ステージ ハイリスク挑戦タイプ(復興支援型) グラント: 玄米含有機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究開発・実用化に成功している(UMIN臨床試験登録 000017485)。研究課題名: 玄米含有 機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究・商品開発 農林水産省フードアクション ニッポン アワード (FAN)2015 研究開発・新技術部門優秀賞受賞。

また， γ -オリザノールによる膵内分泌機能の改善に関して，小胞体ストレスやドパミン受容体シグナルを介する新規の分子メカニズムを明らかにした(γ -oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice Endocrinology 156:1242-1250, 2015)，(A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -oryzanol via the suppression of local dopamine

D2 receptor signaling in mouse islet Br J Pharmacol 172:4519-4534, 2015)。

● 一連の研究に関する知的財産権の獲得(特許の公開, 出願)を精力的に推進している。

1. 高脂肪食への嗜好性を軽減させるための医薬組成物, 飲食品組成物または飲食品添加物(発明者代表, 出願人 益崎 裕章)特許公開: 2013年7月25日: 公開番号: 2013-144656

2. γ オリザノール含有機能性食品と糖尿病改善医薬(発明者代表, 出願人 益崎裕章)出願番号:

特許出願 2013-9341, 出願日: 2013年1月22日

3. 組成物及び飲食物(国際特許公開)(発明者代表, 出願人 益崎裕章)基礎出願番号: 特願 2012-280303,

国際特許公開: 2014年6月26日: 公開番号:

13F088-PCT

● **尿酸生成酵素, キサンチンオキシダーゼの分子医学的トランスレーショナル研究**

キサンチンオキシダーゼ(XO)の作用過剰が高尿酸血症のみならず血管内皮機能の悪化を惹起することに関して病態モデルマウスを用いて研究している。加えて, ヒト血中 XO 活性の測定系を樹立し, FMD で評価された血管内皮機能との関連性を新規に明らかにし, 研究成果を英文論文に発表している(Shirakura T, Masuzaki H et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol in press, 2015 (PMID27198514))

● **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)。

● **GVHD 予防・緩和を目指す新規の細胞治療・再生医療の開発研究**

骨髄移植に伴う GVHD の予防や緩和は血液悪性腫瘍の治療における大きな unmet needs となっている。脂肪組織由来間葉系幹細胞(Ad-MSC)の GVHD に対する有効性を検証するため, GVHD モデルマウス作製法及び Ad-MSC の分離培養法を確立した。現在この GVHD モデルマウスを用いて脂肪組織由来間葉系幹細胞の有効性を検討している。新しい細胞治療の確立を目指した先進的トランスレーショナル研究を進めている。

● **沖縄県における HTLV-1 キャリアおよび低悪性度成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)に関する後方視的解析**

HTLV-1 感染から ATL 発症に至る自然経過を明らかにすることは ATL の発症メカニズムを考えるうえで極めて重要である。沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL の臨床病態, ATL 発症および高悪性度 ATL への急性転化の増悪因子を明らかにすべく疫学研究を進めた。自己免疫疾患や日和見感染症合併の臨床病態も明らか

にするべく解析を進めている。さらに沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL に対する最適な予防法を検討し、生存の向上を目指す。研究参加施設で抗 HTLV-1 抗体陽性が判明した HTLV-1 キャリア、低悪性度 ATL 患者に対して、ATL の進展、生存、合併症、既往歴、家族歴などの臨床病態を調査している。

● 沖縄県における HTLV-1 キャリアおよび低悪性度成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)に関する前方視的解析

HTLV-1 感染から ATL 発症に至る自然経過を明らかにすることは ATL の発症メカニズムを考えるうえからも重要である。沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL の臨床病態、ATL 発症および高悪性度 ATL への急性転化の増悪因子を疫学調査にて明らかにする。また、自己免疫疾患や日和見感染症合併の臨床病態を明らかにする。さらに沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL に対する最適な予防法を検討し、生存の向上を目指す。研究参加施設で抗 HTLV-1 抗体陽性が判明した HTLV-1 キャリア、低悪性度 ATL 患者に対して、ウイルス量などを測定し、ATL の進展、生存、合併症、既往歴、家族歴などの臨床病態を調査している。

● 沖縄県における高悪性度成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)に関する後方視的解析

沖縄県 7 病院(県立中部病院, 中頭病院, ハートライフ病院, 那覇市立病院, 南部医療センター, 沖縄赤十字病院, 琉球大学医学部附属病院)において 2002 年～2011 年の間に発症した高悪性度 ATL659 例について調査を行い、全国調査と比較し超高齢患者の割合が高いこと・糞線虫罹患率が高いこと・治療成績が不良であることなどの沖縄県特有の臨床病態を明らかにした。また allo-HSCT 症例を抽出し、治療成績を検討するとともに、長期生存例については分子生物学的解析を行い、生体内動態を解明している。

● 悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患に対する新たな疾患単位を探索するための全体像の把握および基礎的研究

新たに診断された悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患を対象にした前向き、観察研究であり、多施設共同研究である。腫瘍細胞の表面抗原および体細胞変化の状態を分子生物学的、臨床病理学的に検討し、臨床的

特徴および予後との関連を解析することで、現在既に明確にされている疾患単位の境界病変、亜型に対する臨床病理学的特徴を明確にする。

● 再発または進行性の多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ皮下注射とシクロフォスファミド、デキサメタゾン内服を併用する治療法(sVCD)の安全性と有効性を確認する臨床研究

再発または進行性の多発性骨髄腫を対象とした sVCD 療法の安全性と有効性を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型 B リンパ腫に対する R-CHOP 療法における Rituximab の投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第 II/III 相試験(JCOG0601)

未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型 B リンパ腫を対象とした、rituximab の投与方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。

● 再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib+dexamethasone 併用(BD)療法と thalidomide+dexamethason 併用(TD)療法のランダム化第 II 相試験(JCOG0604)

難治性の多発性骨髄腫を対象とした、BD 療法と TD 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。

● 高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対するMPB導入療法のランダム化第II相試験(JCOG1105)

未治療症候性骨髄腫を対象とした、melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB)導入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。

3. 膠原病・リウマチ内科グループ

● 血液疾患，内分泌代謝疾患，膠原病リウマチ性疾患における免疫機序の臨床的解明を進めている。

● 自己免疫疾患に対する治療薬として汎用されているステロイド剤がもたらす下垂体機能不全や副腎機能不全，骨粗鬆症の病態把握，ステロイド剤がもたらす高血糖の持続ががん治療効果の減弱を引き起こす分子メカニズムの解明に取り組んでいる(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 in press, 2015) (K. Morichika, H. Masuzaki (corresponding author) et al. Thromboembolism Supervened on Eosinophilia Induced by Mycoplasma Pneumonia Intern Med in press, 2015)。

● 種々の膠原病・リウマチ疾患で汎用されている生物学的製剤(バイオ製剤)の作用機構や自己炎症症候群のメカニズム解明に取り組んでいる。また，自己免疫疾患と内分泌代謝疾患，自己免疫疾患と血液疾患との病態連関について分子医学的な解明を進めている。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 益崎裕章: 健康長寿に貢献する玄米有効成分 ~分子栄養学の最新知見~. 医師たちが認めた『玄米』のエビデンス, 177-194, キラジェンヌ社, 東京, 2015. (B)
- BD15002: 益崎裕章, 田仲秀明, 島袋充生: 肥満・メタボリックシンドローム: 治療. 糖尿病学, 307-313, 西村書店, 新潟, 2015. (B)
- BD15003: 益崎裕章, 小塚智沙代, 田仲秀明, 島袋充生: 玄米含有成分を活用した高脂肪食依存・嗜好性の制御. Annual Review 糖尿病・代謝.内分泌 2015, 38-44, 中外医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15004: 益崎裕章, 下村伊一郎: 新たな治療ターゲット: キサンチン オキシダーゼ (XO) ~高尿酸血症と関連病態におけるXOの病態的意義~. ここまで明らかになった! 尿酸代謝ワールドと高尿酸血症の病態解明 ~診療と医学の最前線~, 20-25, メディカルレビュー社, 東京, 2015. (B)
- BD15005: 益崎裕章: 11 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素(11 β -HSD1). 南山堂 医学大辞典 (B)

第 20 版, 2228, 南山堂, 東京, 2015.

- BD15006: 仲村英昭, 益崎裕章: Addison 病・急性副腎不全. 内科外来 基本処方 Navi, 125-126, (B)
中外医学社, 東京, 2015.
- BD15007: 益崎裕章: 肥満・メタボリックシンドロームに合併する高血圧特集: JSH2014 を考える: 内分泌から見た病態生理と治療. ホルモンと臨床 61: 69-72, 医学の世界社, 東京, 2015. (B)
- BD15008: 益崎裕章, 小塚智沙代: 食習慣・食の嗜好性と糖ホメオスターシス. 糖尿病診療マスター 13: 370-376, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15009: 益崎裕章: 食習慣の乱れがゲノム修飾を介して肥満症を誘発するメカニズム. 内分泌に関する最新情報: 山口内分泌疾患研究振興財団 1: 1-4, 山口内分泌疾患研究振興財団, 山口, 2015. (B)
- BD15010: 小塚智沙代, 益崎裕章: 玄米有効成分による食行動改善効果の分子機序の解明と応用. 女性健康科学研究会誌 (J Soc Wom Health Sci Res) 4: 32-35, 女性健康科学研究会, 大阪, 2015. (B)
- BD15011: 益崎裕章: メタボリック症候群. 腎と透析(特集: 糖尿病と腎疾患 2015), 28-32, 東京医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15012: 益崎裕章: 人工甘味料, 腸内細菌と糖尿病. DM Ensemble 4: 40-43, 日本糖尿病協会, 東京, 2015. (B)
- BD15013: 益崎裕章: 肥満克服を目指した食事. 日本抗加齢医学会認定テキスト 第 3 版 アンチエイジング医学の基礎と臨床: 217-218, 日本抗加齢医学会, 東京, 2015. (B)
- BD15014: 小塚智沙代, 益崎裕章: 視床下部における慢性炎症と摂食調節異常. 別刷 BIO Clinica 代謝・内分泌系の慢性炎症 4: 40-43, 北隆館, 東京, 2015. (B)
- BD15015: 益崎裕章: 玄米を食べるとやせると医師が報告: 肥満や糖尿病に効くメカニズムが明らかに. 糖質を食べてもやせられる: 74-75, マキノ出版, 東京, 2015. (B)
- BD15016: 益崎裕章: 健康長寿のためにできることを考えましょう. 生活習慣病 News & Views 36: 11, Life Science Publishing, 米国, 2015. (B)
- BD15017: 益崎裕章, 矢部大介, 大西由希子, 松澤陽子, 松田やよい: 座談会: 肥満症の日常診療: 最近のアプローチ・私の工夫 ~ 栄養・食事・運動・行動変容・心理・生活リズムの観点から ~. 日本内科学会雑誌 104: 748-762, 日本内科学会, 東京, 2015. (B)
- BD15018: 益崎裕章, 小塚智沙代, 仲村英昭, 山川房江: 肥満症の最新トピックス: 肥満とエピジェネティクス. 臨床栄養 臨時増刊号 最新エビデンスに学ぶ: 効果の上がる肥満症食事療法の実践 127: 546-549, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2015. (B)
- BD15019: 益崎裕章: 胎児・小児期の栄養指導. 日本抗加齢医学会 認定テキスト 第 3 版 アンチエイジング医学の基礎と臨床: 219-220, 日本抗加齢医学会, 東京, 2015. (B)
- BD15020: 島袋充生, 小塚智沙代, 益崎裕章: 玄米食と糖尿病. 機能性食品と薬理栄養 (JSMUFF) 日本機能性食品医用学会学会誌 9: 1-5, インフォノーツパブリッシング, 東京, 2015. (B)

原著

- OI15001: Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Ohshiro Y, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, (A)

- Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Ishiuchi S, Nakata M, Yada T, Miyazaki J, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet. *Br J Pharmacol* 172: 4519-4534, 2015.
- OI15002: Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Ishiuchi S, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Miyazaki J, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. γ -oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology* 156: 1242-1250, 2015. (A)
- OI15003: Morichika K, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tamaki K, Tedokon I, Nishi Y, Nakachi S, Tomoyose T, Fukushima T, Masuzaki H. Spontaneous intractable intra-abdominal hemorrhage in a patient with severe hemophilia A. *Am J Emerg Med* 33: 129 e1-e3, 2015. (A)
- OI15004: Tomoyose T, Nakachi S, Nishi Y, Morichika K, Tedokon I, Tamaki K, Shimabukuro N, Hanashiro T, Samura H, Fukushima T, Masuzaki H. Giant septic lymphadenitis with marked gas formation caused by *Bacteroides Fragilis* in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Intern Med* 54: 2919-2922, 2015. (A)
- OI15005: Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Hamadate N, Uchida T, Kina-Tanabe M, Kubota H, Nakasone J, Sakanashi M, Ueda S, Masuzaki H, Ishiuchi S, Ohya Y, Tsutsui M. Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects. *J Pharmacol Sci* 127: 217-222, 2015. (A)
- OI15006: Tamaki K, Kinjo T, Aoyama H, Tomoyose T, Nakachi S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Nishi Y, Taira N, Fujita J, Yoshimi N, Fukushima T, Masuzaki H. Fatal pneumonia and viremia due to human parainfluenza virus type 1 in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma treated with mogamulizumab. *J Infect Chemother* 21: 820-823, 2015. (A)
- OI15007: Shimabukuro M, Hasegawa Y, Higa M, Amano R, Yamada H, Mizushima S, Masuzaki H, Sata M. Subclinical carotid atherosclerosis burden in Japanese: Comparison between Okinawa and Nagano residents. *J Atheroscler Thromb* 22: 854-868, 2015. (A)
- OI15008: Kitamoto A, Kitamoto T, So R, Matsuo R, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Ogawa Y, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Hotta K. ADIPOQ polymorphisms are associated with insulin resistance in Japanese women. *Endocrine J* 62: 513-521, 2015. (A)
- OI15009: Miyagi T, Itonaga H, Aosai F, Taguchi J, Norose K, Mochiduki K, Fujii H, Furumoto A, Ohama M, Karimata K, Yamanoha A, Taniguchi H, Sato S, Taira N, Moriuchi Y, Fukushima T, Masuzaki H, Miyazaki Y. Successful treatment of toxoplasmic encephalitis quickly diagnosed by polymerase chain reaction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: two cases reports and review of the (A)

literature. *Transpl Infect Dis* 17: 593-598, 2015.

- OI15010: Shimabukuro M, Saito T, Higa T, Nakamura K, Masuzaki H, Sata M. Risk stratification of coronary artery disease in asymptomatic diabetic subjects using multi-detector computed tomography. *Circ J* 79: 2422-2429, 2015. (A)
- OD15001: 島尻佳典, 與那嶺正人, 友寄毅昭, 益崎裕章, 三家登喜夫, 原野恵子, 和田芳直, 古賀正史: 原因不明の修飾ヘモグロビンのためにHbA1cが偽高値を示した1例. *糖尿病* 58(12): 915-922, 2015. (B)
- OD15002: 林健太郎, 宮城拓也, 園崎哲, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造, 西由希子, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 益崎裕章, 上里博: 著明な両側眼瞼腫脹を生じた皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫の1例. *西日本皮膚科* 77(5): 487-491, 2015. (B)

症例報告

- CD15001: 上原盛幸, 砂川澄人, 仲村武裕, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 難波豊隆, 林蘭, 山城清人, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 中山良朗, 植田玲, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: 副腎遺残腫瘍(異所性副腎)より発生したと考えられた男性化徴候を伴う若年女性副腎皮質癌の一例. *日本内分泌学会雑誌* 91(1): 303, 2015. (B)
- CD15002: 竹本のぞみ, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: 若年性糖尿病・高血圧症で発見されたCushing病. *日本内分泌学会雑誌* 91(1): 313, 2015. (B)
- CD15003: 林蘭, 山城清人, 中山良朗, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 植田玲, 仲村武裕, 玉城泰太郎, 上原盛幸, 仲村英昭, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: ヒルシュスプルング病術後に短腸症候群を併発し種々の電解質異常を伴う続発性アルドステロン症と続発性副甲状腺機能亢進症を発症した一例. *日本内分泌学会雑誌* 91(1): 337, 2015. (B)
- CD15004: 仲村武裕, 仲村英昭, 砂川澄人, 玉城泰太郎, 上原盛幸, 難波豊隆, 林蘭, 山城清人, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 河本絵里子, 土井基嗣, 中山良朗, 植田玲, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: 片側副腎出血と骨髄異形成症候群を合併した一例. *日本内分泌学会雑誌* 91(1): 363, 2015. (B)
- CD15005: 山城清人, 中山良朗, 林蘭, 仲村武裕, 上原盛幸, 與那嶺正人, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 土井基嗣, 河本絵里子, 難波豊隆, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 根治外科手術に成功した神経節細胞腫・原発性アルドステロン症の合併例. *日本内分泌学会雑誌* 91(1): 396, 2015. (B)
- CD15006: 小橋川広樹, 下地英明, 森近一穂, 仲嵩緑, 金城安裕奈, 平良智恵美, 橋田律, 翁長小百合, 渡慶次梨代, 山川房江, 仲村英昭, 益崎裕章: 消化態栄養剤の活用により消化器症状が改善した1例. *外科と代謝・栄養* 49(2): 121, 2015. (B)
- CD15007: 山城清人, 中山良朗, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 被殻微小梗塞を伴う糖尿病性舞踏病の1例. *糖尿病* 58: S-197, 2015. (B)
- CD15008: 座覇明子, 島袋充生, 真境名豊文, 井口梓, 當眞武, 益崎裕章, 比嘉盛丈: 生体腎 (B)

- 移植後の肥満症に対して SGLT-2 阻害薬が無効だった一例. 糖尿病 58: S-413, 2015.
- CD15009: 島尻佳典, 與那嶺正人, 友寄毅昭, 益崎裕章, 三家登喜夫, 和田芳直, 古賀正史: (B)
原因不明の修飾ヘモグロビンのために HbA1c が異常高値を示した 1 例. 糖尿病 58:
S-433, 2015.
- CD15010: 林蘭, 山城清人, 中山良朗, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 植田玲, 仲村武 (B)
裕, 玉城泰太郎, 上原盛幸, 仲村英昭, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 池間朋
己, 益崎裕章: 有痛性神経障害を合併する 1 型糖尿病患者が肺塞栓症を発症した一
例. 糖尿病 58: S-435, 2015.
- CD15011: 玉城泰太郎, 砂川澄人, 仲村英昭, 仲村武裕, 上原盛幸, 難波豊隆, 林蘭, 竹本の (B)
ぞみ, 山城清人, 與那嶺正人, 中山良朗, 土井基嗣, 植田玲, 河本絵里子, 池間朋
己, 益崎裕章: 甲状腺中毒症の発症とともに 2 型糖尿病の増悪を認めた一例. 糖尿病
58: S-440, 2015.
- CD15012: 中山良朗, 林蘭, 山城清人, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 植田玲, 仲村武 (B)
裕, 玉城泰太郎, 上原盛幸, 仲村英昭, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 池間朋
己, 益崎裕章: L-アスパラギナーゼにより低血糖を来たした悪性リンパ腫の 1 例. 糖
尿病 58: S-451, 2015.
- CD15013: 北村紗希子, 手登根伊織, 玉城啓太, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 花城多恵子, 島袋奈 (B)
津紀, 森近一穂, 西由希子, 福島卓也, 益崎裕章: ブレンツキシマブベドチン単
独療法が奏功した難治性ホジキンリンパ腫及び未分化大細胞性リンパ腫の 2 症例. 沖縄
医学会雑誌 54(1): 111, 2015.
- CD15014: 林蘭, 山城清人, 中山良朗, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 植田玲, 仲村武 (B)
裕, 玉城泰太郎, 上原盛幸, 仲村英昭, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 仲地佐
和子, 西由希子, 益崎裕章: 繰り返す尿路感染症から診断に至った 2 型糖尿病, 大
動脈炎症候群合併の急性巣状細菌性腎炎の一例. 沖縄医学会雑誌 54(1): 118, 2015.
- CD15015: 林健太郎, 宮城拓也, 園崎哲, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造, 西由希子, 仲地 (B)
佐和子, 友寄毅昭, 益崎裕章, 上里博: 著明な両側眼瞼腫脹を生じた皮下脂肪織炎
様 T 細胞リンパ腫の 1 例. 西日本皮膚科 77(5): 487-491, 2015.
- CD15016: 新城紀子, 與那嶺正人, 照屋太輝, 國場司, 仲村武裕, 林蘭, 山城清人, 竹本のぞ (B)
み, 土井基嗣, 難波豊隆, 中山良朗, 河本絵里子, 砂川澄人, 植田玲, 益崎裕章:
アンチエイジング・ドッグで発見された ACTH 単独欠損症の 1 例. 日本内分泌学会雑誌
91(3): 808, 2015.
- CD15017: 照屋太輝, 砂川澄人, 國場司, 加藤友美, 與那嶺正人, 土井基嗣, 河本絵里子, 中 (B)
中山良朗, 植田玲, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: プロパジール無効によりメチマ
ゾール再開したバセドウ病合併妊娠. 日本内分泌学会雑誌 91(3): 810, 2015.
- CD15018: 内堀幸恵, 手登根伊織, 友利昌平, 北村紗希子, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 森近一 (B)
穂, 玉城啓太, 西由希子, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 佐々木高信, 國吉幸男, 加留部
謙之輔, 福島卓也, 益崎裕章: 診断に苦慮した原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫の
1 例. 沖縄医学会雑誌 54(3): 67, 2015.
- CD15019: 友利昌平, 手登根伊織, 内堀幸恵, 北村紗希子, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 森近一 (B)

穂, 玉城啓太, 西由希子, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 仲松正司, 藤田次郎, 益崎裕章: 同種造血幹細胞移植後に *Stenotrophomonas maltophilia* による致死性の出血性肺炎を来たしたびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫. 沖縄医学会雑誌 54(3): 67, 2015.

- CD15020: 本間健一郎, 上原盛幸, 加藤友美, 國場司, 照屋太輝, 仲村武裕, 林蘭, 山城清人, 與那嶺正人, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 笹野公伸, 益崎裕章: サブクリニカルクッシング症候群を合併した原発性アルドステロン症の一例. 沖縄医学会雑誌 54(3): 144, 2015. (B)
- CD15021: 島尻佳典, 與那嶺正人, 友寄毅昭, 益崎裕章, 三家登喜夫, 原野恵子, 和田芳直, 古賀正史: 原因不明の修飾ヘモグロビンのために HbA1c が偽高値を示した 1 例. 糖尿病 58(12): 915-922, 2015. (B)

総説

- RD15001: 益崎裕章, 小塚智沙代, 田仲秀明, 島袋充生: 糖尿病 基礎分野での進歩 玄米含有成分を活用した高脂肪食依存・嗜好性の制御. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2015: 38-44. 2015. (B)
- RD15002: 益崎裕章, 小塚智沙代, 土井基嗣, 西由希子, 中山良朗: 【肥満症診療最前線】肥満症治療の新しい考え方 太りやすい体質は変えられますか? エピゲノム研究からのヒント. Modern Physician 35(2): 141-145, 2015. (B)
- RD15003: 小塚智沙代, 益崎裕章: 【代謝・内分泌系の慢性炎症】臓器から見た慢性炎症と代謝性疾患 視床下部における慢性炎症と摂食調節異常. 別冊 Bio Clinica: 慢性炎症と疾患 4(1): 40-43, 2015. (B)
- RD15004: 友寄毅昭, 益崎裕章, 福島卓也: 【血液腫瘍診療において注意すべき病態, 有害事象と管理】ATL 診療において特筆すべき合併症, 有害事象と対策. 血液内科 70(4): 432-437, 2015. (B)
- RD15005: 小塚智沙代, 益崎裕章: 玄米由来有効成分による食行動改善効果の分子機序の解明と応用. 女性健康科学研究会受賞研究報告集 4(1): 32-35, 2015. (B)
- RD15006: 益崎裕章, 小塚智沙代: 【糖のホメオスターシス-最近の知見】食習慣・食の嗜好性と糖ホメオスターシス. 糖尿病診療マスター 13(5): 370-376, 2015. (B)
- RD15007: 益崎裕章: 【糖尿病と腎疾患 2015】糖尿病総論 メタボリックシンドローム. 腎と透析 78: 28-32, 2015. (B)
- RD15008: 益崎裕章: 糖尿病診療 update 人工甘味料, 腸内細菌と糖尿病. DM Ensemble 4(2): 40-43, 2015. (B)
- RD15009: 益崎裕章, 小塚智沙代, 仲村英昭, 山川房江: 【最新エビデンスに学ぶ 効果の上がる肥満症食事療法の実践】肥満症の最新トピックス 肥満症とエピジェネティクス. 臨床栄養 127(4): 546-549, 2015. (B)
- RD15010: 島袋充生, 小塚智沙代, 益崎裕章: 【糖尿病と機能性食品】玄米食と糖尿病. 機能性食品と薬理栄養 9(3): 135-139, 2015. (B)
- RD15011: 益崎裕章, 小塚智沙代, 島袋充生: 【いま知っておきたい! 内科最新トピックス】(第 10 章) 代謝・栄養 肥満を科学し, 臨床に活かす. 内科 116(6): 1198-1202, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Masuzaki H. Brown rice and its component, γ -oryzanol attenuate the preference for high-fat-diet. 12th Asia Congress of Nutrition (Yokohama, 17th of May, 2015)
- PI15002: Kozuka C, Higa M, Tanaka H, Takayama C, Matsushita M, Oyadamari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Unrefined Grain-derived Gamma-oryzanol Improves β -Cell Dysfunction via Suppression of Dopamine Receptor Signaling and Endoplasmic Reticulum Stress in Mice. 75th scientific sessions (Boston, 7th of June, 2015)

国内学会発表

- PD15001: 益崎裕章: 沖縄県の糖尿病・肥満症改善を目指す医学的アプローチ. 平成 26 年度 沖縄県委託事業 ライフサイエンスネットワーク形成事業 (医薬品) シンポジウム, パシフィックホテル沖縄, 2015. 1. 29.
- PD15002: 益崎裕章: 糖尿病診療: 最近のトピックス. 第 2 回 DM Basic Seminar in OKINAWA, 沖縄県医師会館, 2015. 2. 1.
- PD15003: 益崎裕章: 【特別講演】食行動の分子医学を糖尿病診療に活かす試み. Diabetes Conference: 医師・コメディカルのために, ザ・ウイングス海老名, 2015. 2. 6.
- PD15004: 益崎裕章: 【基調講演】新時代の糖尿病 療養指導: 実効性と指導者側の成長・達成感を高める仕事術. 第 10 回 九州糖尿病看護スキルアップセミナー (九州糖尿病看護研究会・日本糖尿病教育・看護学会), 九州大学 医学部 百年講堂, 2015. 2. 8.
- PD15005: 益崎裕章: 【特別講演】糖尿病診療: 近未来予測とトピックス. 第 9 回 広島糖尿病疾患研究会, リーガロイヤルホテル広島, 2015. 2. 13.
- PD15006: 益崎裕章: 【専門医単位更新のための指定講演 (AL-1-4)】2 型糖尿病とメタボリック シンドローム: 病態解明と治療の展望. 第 49 回 糖尿病学の進歩, ホテルグランヴィア岡山, 2015. 2. 20.
- PD15007: 益崎裕章: 【特別講演】糖尿病診療: 最近のトピックス. 第 13 回 天久の杜ハート連携の会講演会, かりゆしアーバンリゾート・ナハ, 2015. 2. 24.
- PD15008: 益崎裕章: 【特別講演】糖尿病診療の進化と深化 ~近未来予測~. 平成 26 年度 沖縄県中部地区 糖尿病標準治療推進委員会推奨講演会, 中部地区医師会館, 2015. 2. 26.
- PD15009: 益崎裕章: 【特別講演】脂肪食依存の脳内メカニズム. 神戸脂肪酸フォーラム, ホテルクラウンパレス神戸, 2015. 2. 28.
- PD15010: 益崎裕章: 【特別講演 (スイーツセミナー)】分子栄養学をメタボ予防に活かす試み: 沖縄クライシスからのヒント. 第 40 回 九州代謝・栄養研究会, 沖縄県市町村自治会館, 2015. 3. 7.
- PD15011: 益崎裕章: 【特別講演】沖縄クライシスと 2 型糖尿病: 慢性の高脂肪食習慣が脳機能や膵内分泌機能に及ぼすインパクト. 第 5 回 DIET Forum in Kobe, ホテルオークラ神戸, 2015. 3. 14.
- PD15012: 益崎裕章: 【特別講演】分子栄養学を糖尿病診療に活かすアプローチ. Diabetes forum in Osaka, ANA クラウンプラザホテル大阪, 2015. 5. 15.
- PD15013: 益崎裕章: 【ランチョンセミナー 30】肥満・糖尿病に合併する高血圧症: 最近の進歩. 第 58 回 日本糖尿病学会年次学術集会, シーモールパレス, 2015. 5. 22.
- PD15014: 益崎裕章: 【シンポジウム 21 はばたけ女性糖尿病医】輝く女性糖尿病医を育てる環境

- 創り. 第 58 回 日本糖尿病学会年次学術集会, ぱしふいっくびいなすメインホール, 2015. 5. 23.
- PD15015: 益崎裕章:【特別講演】糖尿病診療の動向: 選択的 SGLT2 阻害剤からのレッスン. 第 3 回 沖縄糖尿病フォーラム, ザ・ナハテラス, 2015. 6. 3.
- PD15016: 益崎裕章:【特別講演】メタボ・肥満症と高尿酸血症: 診療と医学の最近のトピックス. フェブリク 4 周年記念講演会 in 松山, ひめぎんホール, 2015. 6. 4.
- PD15017: 益崎裕章: 玄米食の可能性: γ オリザノールの役割. 一般社団法人日本肥満症予防協会 設立記念セミナー, ベルサール東京, 2015. 6. 6.
- PD15018: 益崎裕章: 臓器障害を考慮したメタボリックシンドロームの治療意義: 治療ターゲットとしての無症候性高尿酸血症. 第 58 回 日本腎臓学会学術総会, 名古屋国際会議場, 2015. 6. 7.
- PD15019: 益崎裕章:【特別講演】食の分子医学を糖尿病診療に活かす. 糖尿病 UPDATE SEMINAR 2015 in 多摩, 吉祥寺第一ホテル, 2015. 6. 19.
- PD15020: 益崎裕章:【特別講演】健康長寿の崩壊: 沖縄クライシスから糖尿病・肥満症治療を展望する. 第 8 回 Osaka 心血管フォーラム, ホテルモントレグラスミア大阪, 2015. 6. 25.
- PD15021: 益崎裕章:【特別講演】食行動と依存症の脳科学を食育に活かす. 第 75 回 臨床アレルギー研究会, アステラス製薬株式会社本社, 2015. 6. 27.
- PD15022: 益崎裕章:【特別講演】ライフスタイルと健康障害: 最近の医学の進歩. 第 18 回 タピック・リハビリテーション・ケア合同研究大会 2015 アジアに発信するリハビリテーションと医療を目指して: 生活の再建とライフスタイルの改善, 沖縄リハビリテーションセンター病院, 2015. 7. 4.
- PD15023: 益崎裕章:【特別講演】肥満 2 型糖尿病診療における DPP4 阻害剤と SGLT2 阻害剤の活かし方. Diabetes Web 講演会, ホテル ザ・ナハテラス, 2015. 7. 14.
- PD15024: 益崎裕章:【特別講演】高尿酸血症・メタボリックシンドローム診療における鍵分子. 第 5 回 新潟痛風尿酸代謝研究会, 新潟グランドホテル, 2015. 7. 16.
- PD15025: 益崎裕章:【特別講演】沖縄クライシスの脱却を目指す糖尿病診療のアプローチ. 沖縄クライシスの脱却を目指す糖尿病診療のアプローチ, 岐阜都ホテル, 2015. 7. 24.
- PD15026: 益崎裕章:【特別講演】食の嗜好性を決める脳のメカニズムを糖尿病診療に活かす. 日本医師会生涯教育協力講座: 新しいステージを迎えた糖尿病診療 糖尿病診療の光と影, かがわ国際会議場, 2015. 7. 25.
- PD15027: 益崎裕章:【特別講演】最新医学が明らかにした玄米食の肥満・糖尿病の改善効果. 沖縄食糧 創立 65 周年記念講演会, ホテル日航那覇グランドキャッスル, 2015. 8. 1.
- PD15028: 益崎裕章:【基調講演】DPP4 阻害薬 Update: 最近のトピックス. Diabetes Forum in Okinawa 2015, ホテル ザ・ナハテラス, 2015. 8. 12.
- PD15029: 益崎裕章:【特別講演】肥満症・2 型糖尿病診療における新しいアプローチ. 第 2 回 郡山糖尿病と肥満研究会, ホテル ハマツ, 2015. 8. 26.
- PD15030: 益崎裕章:【教育講演】肥満症診療の国際動向と最近の進歩. 第 15 回 日本内分泌学会九州支部学術集会, ホルトホール大分, 2015. 8. 29.

- PD15031: 益崎裕章: メタボリックシンドロームと高血圧症診療: 最近のトピックス.
Hypertension Summit in ASAHIKAWA, 旭川グランドホテル, 2015. 9. 10.
- PD15032: 益崎裕章: 【特別講演】肥満2型糖尿病診療の進歩: SGLT2 阻害剤の活かし方. 沖縄県の地域特性に基づいた SGLT2 阻害剤適正使用ミーティング, ホテルアトールエメラルド宮古島, 2015. 9. 17.
- PD15033: 益崎裕章: 【特別講演】高尿酸血症と肥満症: 診療と病態解明の最近の進歩. フェブリック発売4周年記念講演会 in 熊本, メルパルク熊本, 2015. 9. 26.
- PD15034: 益崎裕章: 【シンポジウム: 改めて肥満のリスク改善・生活習慣改善指導の意義を考える】食行動変容のメカニズムを活かした肥満症改善・生活習慣指導のアプローチ. 第36回日本肥満学会, 名古屋国際会議場, 2015. 10. 2.
- PD15035: 花城多恵子, 西由希子, 仲地佐和子, 玉城啓太, 手登根伊織, 森近一穂, 島袋奈津紀, 友寄毅昭, 益崎裕章: VAD, iPad 療法で寛解に導入しえた形質細胞白血病の1例. 第308回日本内科学会九州地方会例会, 九州大学医学部百年講堂, 2015. 1. 10.
- PD15036: 長嶺愛香, 力石幸枝, 仲嵩緑, 小橋川広樹, 山城ゆかり, 川満智代, 金城圭美, 金城安裕奈, 秀島理佳子, 山川房江, 益崎裕章: 大学病院におけるソフト食の確立と評価系の構築. 第18回日本病態栄養学会年次学術集会, 国立京都国際会館, 2015. 1. 10.
- PD15037: 小塚智沙代, 高山千利, 松下正之, 益崎裕章: 玄米有効成分を活用した肥満症・糖尿病改善の分子医学と医療応用. 第4回超異分野学会, アステラス製薬旧本社ビル, 2015. 3. 7.
- PD15038: 小塚智沙代, 砂川澄人, 比嘉盛丈, 池間朋己, 田仲秀明, 清水千草, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米有効成分による膵内分泌機能改善の新たな分子機構. 第52回日本臨床分子医学会学術集会, みやこめっせ, 2015. 4. 10.
- PD15039: 友寄毅昭, 仲地佐和子, 森近一穂, 西由希子, 手登根伊織, 玉城啓太, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 福島卓也, 益崎裕章: 沖縄県の造血幹細胞移植における c-D-index の有用性に関する後方視的解析. 第112回日本内科学会総会・講演会, みやこめっせ, 2015. 4. 11.
- PD15040: 小塚智沙代, 益崎裕章: 玄米由来有効成分を活用したメタボ・糖尿病予防の分子栄養学的アプローチ. 第88回日本内分泌学会学術総会, ホテルニューオータニ東京, 2015. 4. 25.
- PD15041: 竹本のぞみ, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: 若年性糖尿病・高血圧症で発見された Cushing 病. 第88回日本内分泌学会学術総会, ホテルニューオータニ東京, 2015. 4. 23.
- PD15042: 林蘭, 山城清人, 中山良朗, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 植田玲, 仲村武裕, 玉城泰太郎, 上原盛幸, 仲村英昭, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: ヒルシユスプルング病術後に短腸症候群を併発し, 種々の電解質異常を伴う続発性アルドステロン症と続発性副甲状腺機能亢進症を発症した一例. 第88

- 回 日本内分泌学会学術総会, ホテルニューオータニ東京, 2015. 4. 23.
- PD15043: 仲村武裕, 仲村英昭, 砂川澄人, 玉城泰太郎, 上原盛幸, 難波豊隆, 林蘭, 山城清人, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 河本絵里子, 土井基嗣, 中山良朗, 植田玲, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: 片側副腎出血と骨髄異形成症候群を合併した一例. 第88回 日本内分泌学会学術総会, ホテルニューオータニ東京, 2015. 4. 24.
- PD15044: 上原盛幸, 砂川澄人, 仲村武裕, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 難波豊隆, 林蘭, 山城清人, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 中山良朗, 植田玲, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: 副腎遺残腫瘍(異所性副腎)より発生したと考えられた男性化徴候を伴う若年女性副腎皮質癌の一例. 第88回 日本内分泌学会学術総会, ホテルニューオータニ東京, 2015. 4. 25.
- PD15045: 山城清人, 中山良朗, 林蘭, 仲村武裕, 上原盛幸, 與那嶺正人, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 土井基嗣, 河本絵里子, 難波豊隆, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 根治外科手術に成功した神経節細胞腫・原発性アルドステロン症の合併例. 第88回 日本内分泌学会学術総会, ホテルニューオータニ東京, 2015. 4. 25.
- PD15046: 小塚智沙代, 比嘉盛丈, 田仲秀明, 砂川澄人, 植田玲, 清水千草, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米由来生理活性物質が担う新規の膵島機能・インスリン分泌調節機構の解明. 第58回 日本糖尿病学会年次学術集会, 海峡メッセ下関, 2015. 5. 21.
- PD15047: 山城清人, 中山良朗, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 被殻微小梗塞を伴う糖尿病性舞蹈病の1例. 第58回 日本糖尿病学会年次学術集会, シーモールホール, 2015. 5. 21.
- PD15048: 土井基嗣, 林蘭, 仲村武裕, 上原盛幸, 與那嶺正人, 山城清人, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 難波豊隆, 河本絵里子, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 屋比久浩市, 池間朋己, 徳山清之, 益崎裕章: 関節リウマチ治療におけるMTXとBioの糖脂質代謝への影響比較. 第58回 日本糖尿病学会年次学術集会, 下関市民会館, 2015. 5. 23.
- PD15049: 林蘭, 山城清人, 中山良朗, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 植田玲, 仲村武裕, 玉城泰太郎, 上原盛幸, 仲村英昭, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 有痛性神経障害を合併する1型糖尿病患者が肺塞栓症を発症した一例. 第58回 日本糖尿病学会年次学術集会, シーモールホール, 2015. 5. 23.
- PD15050: 玉城泰太郎, 砂川澄人, 仲村英昭, 仲村武裕, 上原盛幸, 難波豊隆, 林蘭, 竹本のぞみ, 山城清人, 與那嶺正人, 中山良朗, 土井基嗣, 植田玲, 河本絵里子, 池間朋己, 益崎裕章: 甲状腺中毒症の発症とともに2型糖尿病の増悪を認めた一例. 第58回 日本糖尿病学会年次学術集会, シーモールホール, 2015. 5. 23.
- PD15051: 中山良朗, 林蘭, 山城清人, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 植田玲, 仲村武裕, 玉城泰太郎, 上原盛幸, 仲村英昭, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: L-アスパラギナーゼにより低血糖を来たした悪性リンパ腫の1例. 第58回 日本糖尿病学会年次学術集会, シーモールホール, 2015. 5. 23.

- PD15052: 北村紗希子, 手登根伊織, 玉城啓太, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 森近一穂, 西由希子, 福島卓也, 益崎裕章: ブレンツキシマブベドチン単独療法が奏功した難治性ホジキンリンパ腫及び未文化大細胞性リンパ腫の2症例. 第119回 沖縄県医師会医学会総会, 沖縄県医師会館, 2015. 6. 14.
- PD15053: 林蘭, 山城清人, 中山良朗, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 植田玲, 仲村武裕, 玉城 y 泰太郎, 上原盛幸, 仲村英昭, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 仲地佐和子, 西由希子, 益崎裕章: 繰り返す尿路感染症から診断に至った2型糖尿病, 大動脈炎症候群合併の急性巣状細菌性腎炎の一例. 第119回 沖縄県医師会医学会総会, 沖縄県医師会館, 2015. 6. 14.
- PD15054: 手登根伊織, 友利昌平, 内堀幸恵, 花城多恵子, 玉城啓太, 仲地佐和子, 健山正男, 友寄毅昭, 藤田次郎, 益崎裕章: 治療に難渋した HIV 関連形質芽球性リンパ腫の1例. 第310回 日本内科学会九州地方会, 佐賀大学医学部臨床講堂, 2015. 8. 29.
- PD15055: 國場司, 植田玲, 照屋太輝, 加藤友美, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 頭部悪性黒色腫に対する抗 PD-1 モノクローナル抗体ニボルマブ投与後潜在性甲状腺機能亢進症に引き続き機能低下症を来した一例. 第15回 日本内分泌学会九州支部学術集会, ホルトホール大分, 2015. 8. 29.
- PD15056: 小塚智沙代, 益崎裕章: 天然食品由来有効成分による高脂肪食依存性改善の分子メカニズム. 第36回 日本肥満学会, 名古屋国際会議場, 2015. 10. 2.
- PD15057: 照喜名玲奈, 與那嶺正人, 砂川澄人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 中山良朗, 植田玲, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: 腫大した顎下腺摘出1年後に対側腫大を来しステロイド投与にて縮小を認めた IgG4 関連疾患の1例. 第311回 九州地方会, 長崎大学医学部記念講堂, 2015. 11. 15.
- PD15058: 玉城泰太郎, 中山良朗, 國場司, 照屋太輝, 林蘭, 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 加藤友美, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 砂川澄人, 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: NASH 後肝硬変に対する生体肝移植後にインスリンからリラグルチドへ変更した1例. 第53回 日本糖尿病学会九州地方会, アクロス福岡, 2015. 11. 28.
- PD15059: 照屋太輝, 砂川澄人, 國場司, 加藤友美, 與那嶺正人, 土井基嗣, 河本絵里子, 中山良朗, 植田玲, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: プロパジール無効によりメチマゾール再開したバセドウ病合併妊娠. 第25回 臨床内分泌代謝 Update, 東京国際フォーラム, 2015. 11. 28.
- PD15060: 新城紀子, 與那嶺正人, 照屋太輝, 國場司, 仲村武裕, 林蘭, 山城清人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 中山良朗, 河本絵里子, 砂川澄人, 植田玲, 益崎裕章: アンチエイジング・ドッグで発見された ACTH 単独欠損症の1例. 第25回 臨床内分泌代謝 Update, 東京国際フォーラム, 2015. 11. 28.
- PD15061: 赤嶺ゆかり, 與那嶺正人, 上原盛幸, 池松智子, 小塚智沙代, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米由来有効成分, γ -オリザノールを高含有する機能性発酵飲料を用いたヒト介入

臨床研究の実施と代謝改善効果の検討. 脳心血管抗加齢研究会 2015 (併催) アンチエイジングフェスタ 2015, 大阪・梅田スカイビル, 2015. 11. 29.



A. 研究課題の概要

1. 臨床研究および臨床試験

琉球大学医学部附属病院および関連施設の外来患者と入院患者のデータベース、また、沖縄県内の高血圧を中心とした生活習慣病患者データベース、健康診断及び人間ドックのデータベースの構築を行っている。これらのデータから、前向きおよび後ろ向きの臨床研究を計画・実施し、成果を挙げている。

1) 高血圧・腎臓部門

① 生活習慣病及び心血管患者における減塩の意義とその実態・減塩システムの構築:

高血圧の予防および治療の基本は生活習慣の修正である。そのなかでも減塩は特に重要である。日本人の食塩摂取量はまだ10g/日を超えており、高血圧治療ガイドライン(JSH2014)の推奨する6g/日未満の達成には新たな減塩システムの構築が必要である。食塩摂取量の評価のゴールドスタンダードは管理栄養士による食塩摂取量の評定あるいは24時間蓄尿による定量であるが、簡便性に乏しく、これらを日常臨床の現場でルーチン化することは容易いことではない。我々は、スポット尿による推定食塩摂取量の意義を明らかにし、実臨床に即した減塩システムの構築に取り組んでいる。琉球大学医学部附属病院での調査に加え、関連施設での調査を終え、減塩意識と食塩摂取量に相関をみいだした。さらに、治療抵抗性高血圧患者における減塩意識と食塩摂取量に関して分析を開始した。

② 降圧薬配合剤の効果・副作用に関する研究:

特に降圧や副作用の短期観察結果を、国内外の学会で報告した。さらに、ARBと利尿薬併用療法からARB/利尿薬配合剤へ切り替えたときの降圧効果、服薬アドヒアランスおよび治療満足度に関する研究において、合剤に切り替えると、血圧コントロール、服薬アドヒアランスが改善すること、治療に対する満足度の改善し

た群では降圧が大きいことを明らかにし、論文発表した。また、ARBと利尿薬の配合薬からARBとカルシウム拮抗薬の配合薬への切替え臨床研究の結果を報告した。

③ アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)と利尿薬併用の効果・副作用に関する研究・ARB高用量・低用量利尿薬併用療法の血圧、尿酸ならびに腎臓に及ぼす影響:

特に降圧や副作用の短期観察結果を、国内外の学会で報告した。さらに、ARBと利尿薬併用療法からARB/利尿薬配合剤へ切り替えたときの降圧効果、服薬アドヒアランスおよび治療満足度に関する研究において、合剤に切り替えると、血圧コントロール、服薬アドヒアランスが改善すること、治療に対する満足度の改善した群では降圧が大きいことを明らかにし、論文発表した。また、ARBと利尿薬の配合薬に関する知見を総説にまとめた。

④ メタボリックシンドロームと動脈硬化に関する研究:

人間ドックのデータを解析し、高血圧と肥満、脂肪肝に相関を見いだし、関係を明らかにし学会発表した。本研究は沖縄県総合保健協会(金城幸善理事長)との共同研究である。また、高尿酸血症がメタボリックシンドローム発症の予測因子になることを4年間のフォローアップで明らかにし、論文にまとめた。

⑤ 高齢者高血圧の実態に関する臨床研究:

外来通院中の高齢高血圧者のデータを解析し、高齢者においても塩分の過剰摂取は血圧高値と降圧薬数増加と関連すること見いだし報告した。

⑥ 治療抵抗性高血圧の疫学研究:

治療抵抗性高血圧に関する知見をまとめ、学会報告および総説執筆を行った。

⑦ 末梢動脈疾患に関する研究:

人間ドック受診者を対象として、沖縄県における末梢動脈疾患の有病率を明らかにし、国内外の学会で報告した。足関節上腕血圧比(ABI)の年齢変化を明らかにし、若年女性では血管狭窄がなくてもABIが低値を示すことを論文報告した。本研究は第22回欧州高血圧学会(2012年)でBest posters awardを受賞した。さらに、ABIの5年間の経年変化を調べ、若年者のABI境界低値群は血管狭窄によるものではない可能性が高いことを国内外の学会で発表し、論文報告した。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。

⑧ ABIと動脈スティフネスに関する研究:

動脈硬化(スティフネス)は加齢が最大の危険因子で、高血圧や高血圧性臓器障害(脳、心、腎)に密接に関与している。部位別血圧(上腕血圧、足関節血圧、中心血圧)を同一対象者で測定し、その加齢変化を調べた。足関節血圧および中心血圧の加齢変化が、上腕血圧の加齢変化よりも急峻であることを明らかにし、国内外の学会で発表した。本研究は、The Pulse of Asia学会(2014年)で、Best poster presentation awardを受賞した。本研究は衛生学・公衆衛生学教室(等々力准教授)との共同研究である。

また、ABIが若年者では動脈スティフネスのパラメーターと正相関し、ABI正常高値では蛋白尿の有病率が多いことを国内外の学会で発表し、英文雑誌で発表した。さらに、ABI正常高値は脳血管障害(微小脳出血)と関連することも明らかにし国内・国際学会で発表し、論文報告した。動脈スティフネスと左室肥大との関連に関する研究も開始し、ABI正常高値が左室肥大と関連することを国内・国際学会で発表した。

ABIの動脈スティフネスおよび臓器障害の新たな指標としての可能性を、2015年日本高血圧学会総会でシンポジストとして発表した。また、第15回臨床血圧脈波研究会で最優秀演題賞を受賞した。

⑨ 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、まだ解明されていないため、人間ドックのデータベー

スを利用して、その解析を始めた。本研究は健康づくり財団との共同研究である。

⑩ 新たな動脈スティフネス指標の臨床評価研究:

新たな血管機能の指標であるAVI(arterial velocity pulse index)とAPI(arterial pressure volume index)の中心血圧および四肢血圧との関連を調べる臨床研究を、心疾患患者と透析患者を対象として開始した。

⑪ 中心血圧と動脈スティフネスの臨床評価:

収縮期血圧は脈圧増幅現象のため測定部位により異なり、心臓から遠ざかるほど高くなる。中心血圧(大動脈起始部)は上腕血圧よりも、臓器障害や薬物反応性をよりよく反映し、予後予測能が優れていることが報告されている。一般臨床で、中心血圧、Augmentation index、大動脈PWVを同時に測定し、その有用性の検討を開始した。

⑫ 食事(塩分摂取、カリウム摂取)と動脈スティフネスに関する調査:

食事(塩分・カリウム摂取)は血圧上昇と強い関連があり、塩分摂取量の極端に少ない地域(パプアニューギニアなど)では加齢に伴う血圧上昇がない。そのような「塩なし文化地域」の動脈スティフネスに関する情報はないため京都大学および高知大学と共同で現地調査を行った。社会のグローバル化に伴い食習慣が変化し、その結果、体重や塩分摂取量が増えていることがわかった。しかし、現在でも加齢に伴う収縮期血圧の変化がないにもかかわらず、動脈スティフネスの指標であるbaPWVが上昇していることがわかった。動脈スティフネスが進行しても必ずしも収縮期血圧が上昇するのではない、という新しい知見を見出し、国内・国際学会で発表した。本研究は、欧州心臓病学会(ESC2015)でBest Poster Presentationを受賞し、現在論文投稿中である。本研究は、京都大学東南アジア研究所、高知大学、インドネシア・チェンドラワシ大学との共同研究である。

⑬ リウマチ疾患の病態における慢性腎臓病やメタボリック症候群(Mets)合併の意義: 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学会発表した。そのうち，炎症の持続とCKDの発症に関して論文化しアクセプトされた(Kochi M, Kohagura K et al PLoS ONE 2016)。本研究は豊見城中央病院との共同研究である。

⑭ 非ネフローゼ性CKDにおける高血圧性腎障害の感受性と細動脈硝子化病変：古波蔵，座間味

細動脈硝子化病変合併例では血圧依存性に蛋白尿が増加することを学会発表し日本腎臓学会会長賞を受賞した。さらに論文化し最近アクセプトされた(Zamami R, Kohagura K et al J of Hypertens in press)。さらに，高尿酸血症，低ビリルビン血症の存在下で同様に血圧依存性に蛋白尿が増加することを学会報告し現在，論文準備中である。

⑮ 腎内小細動脈病変と血管内皮機能(FMD)，大動脈スティフネスとの関連：古波蔵，宮城

腎生検例でFMDと腎内小細動脈病変が腎機能低下と共にパラレルに進行すること，また両者が互いに関連しておりhs-CRPが腎内小動脈病変に関連していることを明らかにし論文報告した(Miyagi T, Kohagura K et al, Hypertens Res 2015)。また，この論文は2015年度のHypertension Research Awardを受賞した。現在，腎内RA系の関与について検討を進めているところである。さらに大動脈スティフネスと腎内小細動脈病変との間に正の相関があることを見出し，現在，論文準備中である。

⑯ 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。

⑰ 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。

⑱ 糖尿病性腎症と腎硬化症の病理所見と予後との関連：古波蔵

金沢大学を中心に全国の主要施設の腎生検例を登録しAMED関連の研究として進行中である。当科も共同研究者として研究に参加し，現在，腎硬化症の組織像と臨床所見との関連について検討を進めているところである。

⑲ 南城市におけるCKD重症化予防事業の検証：古波蔵

現在，南城市の末期腎不全は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，準備が進められている。地域レベルの重症化予防事業の有効性や課題について検討する予定である。

⑳ 老健施設入所者における低Na血症と予後：名嘉，幸地，古波蔵，大屋

老健施設入所者で低Na血症を呈する患者の生命予後が不良であることを見出し，現在，論文作成中である。

2) 循環器・心臓リハビリテーション部門

虚血性心疾患，重症心不全，大動脈弁狭窄症，肺高血圧症における臨床研究をすすめている。なかでも血管内皮機能や酸化ストレス，心血管リハビリをキーワードに研究を展開している。全国レベルで行われている大規模臨床試験にも積極的に参加し，レジストリー型臨床研究基盤をCRCの協力を得て構築中である。また，沖縄県を対象とした疫学研究や沖縄特有の疾患に関しての遺伝子解析にも取り組んでいる。当院では，植え込み型左室補助人工心臓(LVAD)や経カテーテル大動脈弁留置術(TAVI)，バルーン肺動脈形成術(BPA)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血管内皮機能関連：FMD-J (FMD多施設共同観察研究)

1) 虚血性心疾患の予後予測指標としての

FMD(flow-mediated dilatation)で計測した血管内皮機能の有用性の検討

- 2) 糖尿病あるいは高血圧症例でのFMD値が頸動脈のIMT(intima media thickness)進行を予測できるか
- 3) FMD障害と尿中微量アルブミン/クレアチニン比との関連についての前向き研究

② 虚血性心疾患関連

- 1) 虚血性心疾患患者及び末梢動脈患者の運動習慣、食生活の研究
- 2) 模擬血管モデル内での冠動脈ステント拡張時の挙動の研究
- 3) 沖縄県の慢性冠動脈疾患患者におけるクロピドグレルからプラスグレルへの変更後の血小板凝集能に及ぼす検討

③ 心不全関連

- 1) 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）

④ 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）

－疫学研究－

- ⑤ 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）
- ⑥ 沖縄の心房細動患者の予後に関する研究
- ⑦ 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

－ヒトゲノム・遺伝子解析－

- ⑧ 家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever:FMF）における遺伝子解析ならびに遺伝子診断研究

3) 神経部門

脳血管障害および神経変性疾患について積極的に診療を行っている。また、県内の神経内科、精神科および脳神経外科医と協力し、脳卒中地域連携や認知症の臨床研究・一般への啓蒙活動などへ取り組んでいる。

① 頸動脈超音波検査および大動脈脈波速度：

脳卒中患者を対象に脳血管障害と頸動脈雑音、頸動脈狭窄、大動脈脈波速度との相関について研究を引き

続き進めている。崎間は左椎骨動脈波形が左鎖骨下動脈狭窄度と関連することを見出し、その関連性を分類化し論文としてまとめ、報告した。また、比較的新しい超音波検査技法としてmicro convex probeを用いた経口腔頸部血管超音波検査法について報告した。

② 脳卒中地域連携および発症登録事業：

近年、全国各地で脳卒中における地域連携の取り組みが進められている。沖縄県においても中部保健医療圏に続き、南部保健医療圏で地域連携の取り組みが開始され、現在では北部保険医療圏や離島にまで拡大している。伊佐および渡嘉敷が脳卒中地域連携委員会のメンバーとしてITを活用したシステム作りに参画した。また、2011年7月から2012年6月までに登録された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た。その後も年度毎のデータ分析を県医学会総会で報告する事を継続している。

③ 神経変性疾患：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。沖縄県臨床痴呆研究会の活動にも積極的に参加し、臨床および社会的背景からも地域社会における啓蒙活動が重要ととらえ、現在、地域あるいは医療機関における講演会を開催している。塩酸ドネペジルが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病気の進行抑制効果を認められ、日常臨床で使用されるようになった。治療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臨床応用が可能となったMRIでの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。

④ 認知症地域連携：

地域における認知症医療連携を円滑に推進するために関係医師およびコメディカルとともに連携ツール（認知症連携パスなど）の開発に参画している。また、カンファランスの講師として講習会をはじめとした教育・啓蒙活動を推進している。

- ⑤ 脳脊髄液漏出症の診断を当科で行った症例が蓄積されつつあり、有効な診断方法の検討を行っている。

⑥ ボツリヌス治療が眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸に加え、上下肢痙縮に対する保険適用が拡大された。ボツリヌス治療の対象となる痙縮の原因疾患は脳卒中後遺症が多いが、神経変性疾患でも痙縮に対するボツリヌス治療が有効となる場合があり、今後もボツリヌス治療を継続して行い臨床的評価を進めていく。

2. 実験的研究

生化学、病理学、細胞生物学、分子生物学など複数の手法を使い、多方面から、高血圧、心臓疾患、腎臓疾患の病態とメカニズムを研究している。実験結果が臨床に結びつくような方向性で実験を行っている。

1) 中枢性循環調節に関する研究:

脳における骨髄由来細胞の分布または機能の異常が高血圧の病態に関与しているという仮説のもとに中枢性循環調節に関する検討を行っている。骨髄由来細胞の脳室内移植は高血圧ラットの血圧や心拍数へ明らかな影響を及ぼさなかったが、骨髄由来細胞は内皮細胞に比べACE2やMn-SODを多く発現しており、また、長期にわたり脳内に生着していたことから、生着局所の脳内レニン-アンジオテンシン系を調節しうる可能性が考えられ、学会報告した。また、同研究を発展させ、中枢性機序を有する高血圧モデルで検討を進めている。Ang II持続投与高血圧ラットを作成し、骨髄由来細胞の脳室内自家移植はAng II持続投与による交感神経活動の亢進をおさえ血圧上昇を抑制することを見出し、学会発表を行った。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。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 西平淳子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 認知症を考慮した高血圧治療. 認知機能とカルシウム-基礎と臨床-, 小川純人(編), 91-99, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2015. (B)
- BD15002: 中村卓人, 大屋祐輔: 高齢者高血圧治療におけるACE阻害薬の役割とそのエビデンス (B)

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国内外の学会で発表した。

2) 肺高血圧モデル動物における細胞治療:

琉球大学第一内科との共同研究である。モノクローリン誘導肺高血圧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し肺高血圧の悪化を抑制することを見出し、学会発表を行い、論文投稿中である。

3. 先進医療の開発

血管新生治療:

第二外科との共同研究で、H15年度よりバージャー病および閉塞性動脈硬化症患者を対象に血管新生治療を開始した。治療プロトコルでは、G-CSFを筋注して末梢血に骨髄から血管内皮前駆細胞を含んだ骨髄由来単核球を動員し、これをアフエレーシスにより採取し、虚血部位に筋注している。いずれの患者においても自覚、他覚症状、検査所見の改善を認めた。この結果は論文報告した。バージャー病と拡張型心筋症を合併した重症虚血肢の症例に対して行なったG-CSF併用骨髄由来単核球細胞移植の治療において心機能が改善したことを心筋シンチグラムで確認し、石原(垣花)が論文発表した。平成22年に先進医療実施機関として認定された。

に関して教えてください。実はすごい！ACE阻害薬，伊藤浩(編)，126-130，南江堂，東京，2015。

原著

- OD15001: 武村克哉，大屋祐輔：琉球大学における診療研修指導医養成セミナーの評価。医学教育 46-6: 475-481, 2015. (B)
- OD15002: 崎間洋邦，渡嘉敷崇，大屋祐輔，伊佐勝憲，岩田剛，豊見山直樹，我謝道弘，高江洲和代，上間英子，宮良富子，神谷喜一，末吉恒一郎，當銘由香，秦克之，松田優子，山本明，山本聡，仲地聡，饒波正博，比嘉靖，高良英一，石川清和，安里哲好：おきなわ脳卒中地域連携委員会パスシート分析結果 平成 24 年および 25 年度，急性期。沖縄医学会雑誌 54 (2) : 12-15, 2015. (B)
- OD15003: 川崎桂輔，名嘉地めぐみ，屋良さとみ，小宮一郎，大屋祐輔，高山千利：学生主体による選択実習先の決定 「ドラフト会議」の試み。医学教育 46: 204, 2015. (B)
- OD15004: 小宮一郎，奥村耕一郎，名嘉地めぐみ，大屋祐輔：医学教育モデル・コア・カリキュラムの「症候・病態」36 項目を取り入れた TBL の試み。医学教育 46: 159, 2015. (B)
- OD15005: Nagahama K, Inoue T, Kohagura K, Kinjo K, Ohya Y: Associations between serum uric acid levels and the incidence of hypertension and metabolic syndrome: a 4-year follow-up study of a large screened cohort in Okinawa, Japan. Hypertens Res. 2015 Mar;38(3):213-8. doi: 10.1038/hr.2014.161. Epub 2014 Nov 6. (A)

症例報告

- CD15001: 池宮城 秀一，永田春乃，呉屋薫，潮平朝洋，山里将一朗，相澤直輝，當間裕一郎，大城克彦，新里朋子，伊敷哲也，岩淵成志，大屋祐輔：経皮的肺動脈拡張術を施行した CTEPH の 3 例。Okinawan Heart Journal 32: 7-10, 2015. (B)
- CD15002: 國場和仁，崎間洋邦，金城よしの，波平幸裕，城間加奈子，伊佐勝憲，渡嘉敷崇，大屋祐輔：経時的な観察にて病態の複雑さが示唆された oscillating thrombus の 2 例。Neurosonology 28 (3): 142-145, 2015. (B)

総説

- RD15001: 岩淵成志：ショックを来した症例の心電図，これって心筋梗塞？ -左冠動脈主幹部の場合。日本医師会雑誌 143(12): 2584-2585, 2015. (B)
- RD15002: 中村卓人，大屋祐輔：中年期血圧と高齢期の生存率，合併症，QOL：ヘルシンキ・ビジネスマン試験。血圧 22(4): 270-271, 2015. (B)
- RD15003: 安仁屋文香，大屋祐輔：和食と沖縄食。血圧 22(4): 297-301, 2015. (B)
- RD15004: 長浜一史，大屋祐輔：血清尿酸値と高血圧，メタボリックシンドローム。血圧 22(10): 724-725, 2015. (B)
- RD15005: 長浜一史，大屋祐輔：人種の違いはどのようにガイドラインに反映されるのか。HeartView 19(4): 381-385, 2015. (B)
- RD15006: 又吉哲太郎，大屋祐輔：高血圧の治療 - 生活習慣の改善。心臓 47(4): 409-414, 2015. (B)
- RD15007: 相澤直輝，井関邦敏：高齢者の腎泌尿器疾患。高齢者の腎疾患の疫学。腎と透析 78; 6 :811-814. 2015. (B)

- RD15008: Kohagura K, Ohya Y. Renal tubulointerstitial damage and salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: is the tubulointerstitium relevant beyond the glomerulus?. *Hypertens Res*; 38:102-, 2015 (A)
- RD15009: 崎間敦, 大屋祐輔: 高血圧: 全ての内科医が知っておくべき高血圧治療のポイント-日本高血圧学会治療ガイドライン 2014 年をふまえて】 高血圧緊急症の診断と治療のポイント. *日本内科学会雑誌* 104(2): 268-274, 2015. (B)
- RD15010: 大屋祐輔: 【臨床医学の展望-30 領域のトピックス】 高血圧症学. *日本医事新報* 4740: 22-25, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Ishida A, Fujisawa M, Garcia Del Saz E, Okumiya K, Kimura Y, Manuaba I, Ohya Y, Matsubayashi K: Age-related change of blood pressure and brachial-ankle pulse wave velocity in native Papuan populations. ESC Congress, London, 2015.
- PI15002: Nakamura T, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y: A Role of Aminopeptidase A in the Brain on Cardiovascular Regulation of Conscious Rat. Council on Hypertension, Washington DC, 2015.
- PI15003: Miyagi T, Kohagura K, Ohya Y, Iseki K: Relationship Between Serum Bilirubin and Hyalinization of Renal Arterioles. *Kidney Week-ASN 2015, San Diego CA, 2015.*
- PI15004: Tokashiki T, Ishida A, Namihira Y, LOWER ANKLE-BRACHIAL INDEX (ABI) AS A PREDICTOR OF FUTURE COGNITIVE DECLINE AMONG COMMUNITY-DWELLING OCTOGENARIANS: THE KOCOA PROJECT. Gerontological Society of America Annual Scientific Meeting, Orlando FL, 2015.
- PI15005: Kentaro Kohagura, Hisatomi Arima, Hitoshi Miyasato, Tung-Huei Chang, Hiroyuki Kobori, Kunitoshi Iseki, Yusuke Ohya. Effects of Candesartan on Clinical Remission in IgA nephropathy Treated with Steroid Pulse Therapy and Tonsilectomy (CAST IgA study) —A Randomized Control Study, *Kidney Week-ASN 2015, San Diego CA, 2015.*

国内学会発表

- PD15001: 南部路治, 呉屋太造, 天久達二, 新里朋子, 宮城あゆみ, 相澤直輝, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 慢性腎臓病患者における腎機能障害の重症度と身体活動の関連. 第5回腎臓リハビリテーション学会学術集会, 千代田区, 2015.
- PD15002: 大屋祐輔: 心腎関連と腎臓リハビリテーション. 第5回腎臓リハビリテーション学会学術集会, 千代田区, 2015.
- PD15003: 山里正演, 崎間敦, 田名毅, 中村義人, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 外来通院中の高齢高血圧者における推定塩分摂取量と血圧コントロール状況. 第4回臨床高血圧フォーラム, 福岡市, 2015.
- PD15004: 塩田和誉, 山里正演, 石田明夫, 座間味亮, 金城孝典, 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 崎間敦, 大屋祐輔: 副腎静脈サンプリングを施行した原発性アルドステロン症 18 例の検討. 第4回臨床高血圧フォーラム, 福岡市, 2015.
- PD15005: 田名毅, 崎間敦, 山里正演, 中村義人, 古波蔵健太郎, 又吉哲太郎, 石田明夫, 大

- 屋祐輔：患者の減塩意識と食塩摂取量は医療機関ごとで異なるか。第4回臨床高血圧フォーラム，福岡市，2015。
- PD15006：石原綾乃，石田百合子，比嘉啓，田名毅，長浜一史，大屋祐輔：一般内科クリニックにおける心房細動に対する抗凝固療法，抗血小板療法と血圧管理。第4回臨床高血圧フォーラム，福岡市，2015。
- PD15007：崎間敦，仲田清剛，又吉哲太郎，古波蔵健太郎，大屋祐輔：血清尿酸値を配慮した併用療法の選択 テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤を服薬中の高血圧患者における検討。第4回臨床高血圧フォーラム，福岡市，2015。
- PD15008：崎間敦，仲田清剛，又吉哲太郎，大屋祐輔：Ca拮抗薬とスタチンの併用療法からアムロジピン/アトルバスタチン配合錠への切り替え効果に影響する背景因子。第4回臨床高血圧フォーラム，福岡市，2015。
- PD15009：平良浩菜，座間味亮，塩田和誉，金城孝典，宮城剛志，山里正演，古波蔵健太郎，石田明夫，井関邦敏，大屋祐輔：溶連菌感染後糸球体腎炎(PSAGN)からLupus腎炎への移行が疑われた1例。第309回日本内科学会九州地方会，久留米市，2015。
- PD15010：座間味亮，古波蔵健太郎，井関邦敏，大屋祐輔：非ネフローゼ性慢性腎臓病における血圧と蛋白尿の関連に及ぼす肥満の影響。第58回日本腎臓学会学術総会，名古屋市，2015。
- PD15011：塩田和誉，座間味亮，金城孝典，宮城剛志，山里正演，石田明夫，古波蔵健太郎，井関邦敏，大屋祐輔：腎内小動脈炎合併したANCA関連血管炎の臨床的特徴。第58回日本腎臓学会学術総会，名古屋市，2015。
- PD15012：宮城剛志，古波蔵健太郎，塩田和誉，座間味亮，金城孝典，山里正演，石田明夫，井関邦敏，大屋祐輔：血清ビリルビンと腎内細動脈硝子化病変との関連。第58回日本腎臓学会学術総会，名古屋市，2015。
- PD15013：宮城剛志，古波蔵健太郎，塩田和誉，座間味亮，金城孝典，山里正演，石田明夫，大屋祐輔，井関邦敏：血漿交換中に発症し重篤な転帰をたどった輸血関連急性肺障害(TRALI)の1症例。第60回日本透析医学会学術集会・総会，横浜市，2015。
- PD15014：塩田和誉，恒吉章治，座間味亮，金城孝典，宮城剛志，山里正演，石田明夫，古波蔵健太郎，井関邦敏，大屋祐輔：トランスファーチューブ内面の沈着物が原因で接合不良を起こした2例。第60回日本透析医学会学術集会・総会，横浜市，2015。
- PD15015：古波蔵健太郎，幸地政子，井関邦敏，大屋祐輔：高血圧患者の血圧および腎機能に対するアロプリノールとフェブキシスタットの短期効果。第58回日本腎臓学会学術総会，名古屋市，2015。
- PD15016：幸地政子，古波蔵健太郎，潮平芳樹，大屋祐輔：関節リウマチにおけるC反応性蛋白の高値持続と慢性腎臓病発症の関連。第58回日本腎臓学会学術総会，名古屋市，2015。
- PD15017：金城孝典，宮城剛志，野原千春，山里正演，古波蔵健太郎，石田明夫，健山正男，井関邦敏，大屋祐輔：当院のHIV患者におけるCKDの現況。第58回日本腎臓学会学術総会，名古屋市，2015。
- PD15018：金城興次郎，宮城剛志，古波蔵健太郎，井関邦敏，大屋祐輔：慢性腎臓病における

- 炎症と腎内小動脈硬化の関連と性差. 第 58 回日本腎臓学会学術総会, 名古屋市, 2015.
- PD15019: 波平幸裕, 渡嘉敷崇, 石田明夫, 東上里康司, 大屋祐輔, Hiroko Dodge: Ankle-brachial index 低値は認知機能低下の予測因子として有用である-the KOCOA project-. 第 6 回日本脳血管・認知症学会学術大会 (VAS-COG Japan 2015), 江東区, 2015.
- PD15020: 波平幸裕, 渡嘉敷崇, 西平淳子, 東上里康司, 大屋祐輔, Dodge Hiroko: 地域在住高齢者の血清 BDNF と脳萎縮, 認知機能との関連 -the KOCOA project-. 第 34 回日本認知症学会学術集会, 青森市, 2015.
- PD15021: 妹尾洋, 國場和仁, 大城咲, 名嘉太郎, 波平幸裕, 城間加奈子, 崎間洋邦, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 脳梗塞を発症した神経梅毒の 1 例. 第 211 回日本神経学会九州地方会, 長崎市, 2015.
- PD15022: 古波蔵健太郎, 宮城剛志, 渡嘉敷かおり, 照屋尚, 渡久山博也, 宮城信雄, 井関邦敏, 大屋祐輔: 血液透析患者における低アルブミン血症合併別にみた CRP 高値と心血管死亡リスク. 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜市, 2015.
- PD15023: 恒吉章治, 徳山清之, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 血液透析患者におけるデノスマブの効果と安全性の検討. 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜市, 2015.
- PD15024: 金城興次郎, 塩田和誉, 座間味亮, 金城孝典, 宮城剛志, 山里正演, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔, 井関邦敏: 食思不振, 嘔吐を契機にたこつぼ心筋症に類似した病態を呈した透析患者の 1 例. 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜市, 2015.
- PD15025: 石田明夫, 金城よしの, 當間裕一郎, 金城幸善, 井関邦敏, 大屋祐輔: 新たな動脈スティフネスの指標としての足関節上腕血圧比 (ABI)-OPAD Study-. 第 15 回臨床血圧脈波研究会, 大阪市, 2015.
- PD15026: Shiohira T, Iwabuchi M, Goya K, Zaima S, Nagata H, Yamazato S, Touma Y, Ikemiyagi H, Ohshiro K, Ishiki T, Ohya Y: Stent elongation during stent expansion from 0 to 20 atmospheric pressure; comparison between four kinds of stents. 第 24 回日本心血管インターベンション治療学会, 福岡市, 2015.
- PD15027: Shiohira T, Iwabuchi M, Goya K, Zaima S, Nagata H, Yamazato S, Touma Y, Ikemiyagi H, Ohshiro K, Ishiki T, Ohya Y: Stent longitudinal elongation during nominal and high pressure expansion; comparison between four kinds of stents. 第 24 回日本心血管インターベンション治療学会, 福岡市, 2015.
- PD15028: Toma Y, Nagata H, Shiohira T, Goya K, Ikemiyagi H, Ohshiro K, Ishiki T, Iwabuchi M: A case of aortic valve rupture after percutaneous aortic valvuloplasty. 第 24 回日本心血管インターベンション治療学会, 福岡市, 2015.
- PD15029: Ohshiro K, Nagata H, Zaima S, Shiohira T, Goya K, Yamazato S, Touma Y, Ikemiyagi H, Ishiki T, Iwabuchi M: Measurement of Fractional flow reserve by the injection of contrast media to coronary artery. 第 24 回日本心血管インターベンション治療学会, 福岡市, 2015.

- PD15030: Zaima S, Iwabuchi M, Nagata H, Shiohira T, Goya K, Toma Y, Ikemiyagi H, Oshiro K, Ishiki T, Oya Y: A case that Glider balloon caused of stent deformation, with assessment of the result in vessel model. 第24回日本心血管インターベンション治療学会, 福岡市, 2015.
- PD15031: Nagata H, Goya K, Zaima S, Shiohira T, Yamazato S, Touma Y, Ikemiyagi H, Oshiro K, Ishiki T, Iwabuchi M, Ohya Y: A case that carried out PCI and BAV to severe aortic stenosis with coronary disease. 第24回日本心血管インターベンション治療学会, 福岡市, 2015.
- PD15032: 岩元凛々子, 當間裕一郎, 山里将一郎, 池宮城秀一, 大城克彦, 新里朋子, 伊敷哲也, 岩淵成志, 大屋祐輔: 特発性亜急性滲出性収縮性心膜炎に対しステロイド投与が有効であった一例. 第118回日本循環器学会九州地方会, 福岡市, 2015.
- PD15033: Toma Y, Aizawa N, Ikemiyagi H, Shinzato T, Ohshiro K, Iwabuchi M, Totsuka Y, Inafuku H, Kuniyoshi Y, Ohya Y: LVAD 挿入後の右心不全に対しボセンタン・タダラフィル・NO 吸入が奏功した一例. 第19回日本心不全学会学術集会, 大阪市, 2015.
- PD15034: 石田明夫, 井関邦敏, 大屋祐輔: 正常高値足関節上腕血圧比(ABI)は動脈ステイフネスおよびその腎臓障害の指標となる-Okinawa Peripheral Arterial Diseases (OPAD) Study-. 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15035: 崎間敦, 大屋祐輔: 治療抵抗性高血圧への対応 治療抵抗性高血圧の治療戦略 服薬アドヒアランスと生活習慣の修正. 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15036: 大屋祐輔: 心血管保護薬としての β 遮断薬のエビデンス 高血圧における β 遮断薬の位置付け. 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15037: 中村敏子, 山下純世, 藤田恵, 荒川仁香, 田辺晶代, 市原淳弘, 神出計, 小松愛子, 野出孝一, 大屋祐輔, 男女共同参画委員会: 日本高血圧学会・男女共同参画委員会からの報告. 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15038: 大屋祐輔, 大石充: メディカルスタッフ企画 さまざまな現場での高血圧チーム医療. 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15039: 中村卓人, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: アンジオテンシン II 分解酵素であるアミノペプチダーゼ A の血圧調節に対する中枢作用の検討. 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15040: 古波蔵健太郎, 宮城剛志, 座間味亮, 大屋祐輔: 慢性腎臓病患者で高尿酸血症は血圧依存性腎障害の susceptibility 亢進に関連している. 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15041: 石原綾乃, 石田百合子, 比嘉啓, 田名毅, 長浜一史, 大屋祐輔: 糖尿病を合併した心房細動に対する降圧療法 一般内科クリニックにおける断面的検討. 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15042: 石田明夫, 大屋祐輔: インドネシア・パプア州住民における加齢に伴う血圧と脈波伝播速度の変化. 第38回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15043: 小浜敬子, 崎間敦, 安仁屋文香, 上原美郷, 山里正演, 石田明夫, 又吉哲太郎, 古波蔵健太郎, 中村義人, 田名毅, 岩淵成志, 大屋祐輔: 食塩摂取量目標値の達成状

- 況とその背景因子についての検討. 第 38 回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15044: 安仁屋文香, 崎間敦, 小浜敬子, 上原美郷, 山里正演, 古波蔵健太郎, 又吉哲太郎, 石田明夫, 中村義人, 田名毅, 岩淵成志, 大屋祐輔: 随時尿法と簡易食事調査票塩分チェックシートを用いた食塩摂取の検討. 第 38 回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15045: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 新里勇樹, 平良浩菜, 塩田和誉, 座間味亮, 金城孝典, 野原千春, 山里正演, 石田明夫, 崎間敦, 大屋祐輔: レニン-アンジオテンシン系阻害薬治療中の高度腎機能障害合併高血圧患者におけるサイアザイド系利尿薬追加後の血清尿酸値と降圧効果の関連. 第 38 回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15046: Nakamura T, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y: A Role of Aminopeptidase A in the Brain on Cardiovascular Regulation of Conscious Rat. 第 38 回日本高血圧学会総会, 松山市, 2015.
- PD15047: 塩田和誉, 座間味亮, 金城孝典, 宮城剛志, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 急性腎障害を伴う急性両側性腎盂腎炎の一例. 第 45 回日本腎臓学会西部学術大会, 金沢市, 2015.
- PD15048: 古藤雅子, 宮城剛志, 塩田和誉, 座間味亮, 金城孝典, 野原千春, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 合志清隆, 大屋祐輔: 抗菌薬不応性の多発性嚢胞腎感染に対して高気圧酸素療法が有効であった 1 例. 第 45 回日本腎臓学会西部学術大会, 金沢市, 2015.
- PD15049: 當間裕一郎: 重症大動脈弁狭窄症の大動脈弁置換術前に経皮の大動脈弁形成術が有効であった一例. Complex Cardiovascular Therapeutics 2015, 神戸市, 2015.
- PD15050: 恒吉章治: 当院における二期的導入方法の検討. 第 21 回日本腹膜透析医学会学術集会・総会, 仙台市, 2015.
- PD15051: 山城貴之, 波平幸裕, 名嘉太郎, 城間加奈子, 國場和仁, 崎間洋邦, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔, 田中恵子: 髄膜炎, 多発脳神経障害が先行発症した抗 NMDAR 抗体関連辺縁系脳炎の 1 例. 第 33 回日本神経治療学会総会, 名古屋市, 2015.
- PD15052: 呉屋薫, 大城克彦, 山本慧, 宮城文音, 永田春乃, 宮城あゆみ, 潮平朝洋, 財間智士, 山里将一郎, 當間裕一郎, 池宮城秀一, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: FFR 測定にてびまん性狭窄パターンを呈した LAD 病変に対し, iFR 測定を併用しステント留置部位を決定した一例. 第 119 回日本循環器学会九州地方会, 福岡市, 2015.
- PD15053: 波平幸裕, 宮城朋, 山城貴之, 名嘉太郎, 城間加奈子, 國場和仁, 崎間洋邦, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 慢性リンパ性白血球病の中枢神経浸潤との鑑別を要した中枢神経限局性血管炎(PCNSV)の一例. 第 209 回日本神経学会九州地方会, 福岡市, 2015.
- PD15054: 名嘉太郎, 國場和仁, 崎間洋邦, 波平幸裕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 脳梗塞の回復過程で母国語より第 2 言語の表出が先行したバイリンガル失語の 1 例. 第 210 回日本神経学会九州地方会, 熊本市, 2015.
- PD15055: 大城咲, 崎間洋邦, 國場和仁, 山城貴之, 妹尾洋, 名嘉太郎, 波平幸裕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 3D 高速スピンエコー法による MRI Black blood imaging(BBI)で経時変化を確認した前大脳動脈解離の 1 例. 第 212 回日本神経学会九州地方会, 北

九州市, 2015.

- PD15056: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 岩田剛, 豊見山直樹, 我謝道弘, 渡嘉敷崇, 山本明, 山本聡, 仲地聡, 饒波正博, 比嘉靖, 高良英一, 石川清和, 大屋祐輔, 安里哲好: おきなわ脳卒中地域連携委員会パスシート分析結果(平成25年度, 急性期). 第119回沖縄県医師会医学会総会, 南風原町, 2015.
- PD15057: 相澤直輝: “肺うっ血”から考える心不全合併透析患者に対するオートセットCSの適応. 第60回日本透析医学会学術集会. ランチョンセミナー. 横浜, 2015.
- PD15058: 相澤直輝, 恒吉章治, 金城興次郎, 城間健治, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 末期腎不全患者におけるクエン酸第二鉄水和物の貧血への影響. 第60回日本透析医学会学術集会. 横浜, 2015.
- PD15059: 相澤直輝, 宮城あゆみ, 石原綾乃, 新里朋子, 天久達二, 呉屋太造, 南部路治, 大屋祐輔: Specific Activity Scaleによる身体活動能力評価と運動耐容能の相関に関する検討. 第21回日本心臓リハビリテーション学会, 福岡, 2015.
- PD15060: 相澤直輝: “肺うっ血”から考える心不全合併透析患者に対するオートセットCSの適応. 心不全ASVリサーチフォーラム第3回学術集会. ワークショップ1, 透析患者における心不全治療～オートセットCSの位置づけ～. 大阪, 2015.
- PD15061: 宮城文音, 大城克彦, 山本慧, 呉屋薫, 潮平朝洋, 宮城あゆみ, 財間智士, 山里将一郎, 當間裕一郎, 池宮城秀一, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: Stent fractureに伴うステント内再狭窄に対し薬剤溶出性バルーンが有効であった一例. 第22回日本心血管インターベンション治療学会. 沖縄, 2015.
- PD15062: 山本慧, 當間裕一郎, 宮城文音, 呉屋薫, 潮平朝洋, 山里将一郎, 池宮城秀一, 大城克彦, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: PCIに難渋した右冠動脈左冠尖起始異常に対して3D-MIGIが有効であった一例. 第22回日本心血管インターベンション治療学会. 沖縄, 2015.
- PD15063: 永田春乃: Carotid Plaque Score is a Strong Predictor for Coronary Artery Plaques in Female Patients with Coronary Risk Factors, 第79回日本循環器学会学術集会. 大阪, 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 相澤直輝: なぜ透析患者の心不全に興味を持ったのですか? U40心不全ネットワークにDr.大西が聞いてみた いま, なぜ心不全ですか? 大西勝也(編), 95-98, メディカ出版, 大阪, 2015.
- MD15002: 相澤直輝, 大屋祐輔: 生活習慣病・代謝疾患(冠危険因子), 肥満(メタボリックシンドローム), 実践!こうすればできる心臓リハビリテーション, 池田久雄(編), 95-98, メディカルレビュー社, 東京, 2015.



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，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，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に，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，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. 進行食道癌に対するDCS療法の検討（狩俣弘幸，下地英明，西巻正）

進行食道癌は，未だに治療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。我々はStage III/IVといった進行胃癌に対する，DCS(TS-1, DOC, CDDP)療法の有効性報告してきた。現在，進行食道癌に対するDCS療法の治療効果と安全性について検討中である。

5. HER2過剰発現の治癒切除不能な進行・再発胃癌に対してトラスツズマブを含む併用化学療法を行った症例の治療成績の観察研究(KSCC1105)（下地英明，西巻正，狩俣弘幸）

国際共同第Ⅲ相臨床試験であるToGA試験の結果に基づき，2011年3月10日に「HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌」に対しトラスツズマブの適応が承認された。これまで，日本人のHER2過剰発現が確認された進行・再発胃癌に対しトラスツズマブを使用し，継続的に観察された報告はない。今回，HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発胃癌に対し，トラスツズマブを含む併用化学療法を施行した症例のデータを収集し，トラスツズマブ併用化学療法の安全性と有効性等を検討する多施設共同の観察研究に参加施行中である。

6. 食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーに関する多施設共同観察研究(KSCC1307)（下地英明，西巻正，狩俣弘幸）

進行食道癌に対してdown-staging目的で術前化学療法，あるいは術前化学照射療法が施行されることが多いが，術前化学放射線療法は術後合併症発生のリスク因子となり，また術前放射線療法例では，さまざまな免疫パラメーターが低下するため，治療前の治療効

果予測に基づく治療対象患者の選別が極めて重要であると考えられる。

食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーを明らかにすべく、多施設共同観察研究として、九州消化器癌化学療法研究会(KSCC)の参加施設において、2000年1月1日から2013年12月31日に術前治療(化学放射線療法, FP療法, DCF療法)後に食道切除術を施行した食道扁平上皮癌症例を対象に、術前治療前生検組織を用いて、抗Rad51抗体, 抗p53抗体, 抗p21抗体による免疫組織化学染色を行い、組織学的治療効果, 臨床病理学的因子との関連を解析し、治療効果予測バイオマーカーとしての意義について検討する。

7. KSCC1501A 化学療法未治療の HER2 陰性 進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1療法について検討する第II相臨床試験

本邦においては2014年9月5日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり、日本胃癌学会のそのホームページでSOX療法(オキサリプラチンの投与量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。

8. KSCC1501B 化学療法未治療の HER2 陽性 進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法について検討する第II相臨床試験

本邦においては2014年9月5日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり、日本胃癌学会のそのホームページでSOX療法(オキサリプラチンの投与量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海外からは報告されているが、SOX+トラスツズマブ併用療法

に関しては本邦および海外からも報告がない。現在、化学療法未治療のHER2陽性進行・再発胃癌を対象として、オキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

9. 進行胃癌に対するDCS療法の検討(狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正)

進行再発胃癌に対する化学療法としては、TS-1/CDDP療法(JCOG9905)やTS-1/DOC療法が主に行われているが、いまだ効果の少ない症例も多い。最近、三剤併用療法(DCS: TS-1, DOC, CDDP)の効果が期待されている。我々はStageIII/IVといった進行胃癌に対し、DCS療法を行っており、全ての症例でSD~PRの効果を認めているが、骨髄抑制が強く副作用も認めている。現在、進行胃癌に対するDCS療法の治療効果と安全性について検討中である。

10. 腹腔鏡補助下胃切除術(狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正)

近年、腹腔鏡下手術は胆嚢摘出術、大腸切除から胃切除まで適応が拡大している。腹腔鏡の利点は、術創が小さい、疼痛の軽減、術後早期の回復が早いといわれている。胃癌に関しては、ガイドライン上、StageIA, IBに対して認められており、その範囲内で手術を行い、手術時間、出血量、術中・術後合併症、術後在院日数について開腹症例との比較検討した。結果、手術時間は開腹手術より時間を要するが、その他については腹腔鏡手術の方が少ない傾向にあった。今後も、症例数を増やし、術中・術後の短期成績のみならず長期成績についても検討する。

11. 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陰式直腸切断術の適応として肛門機能を廃絶する手術が行われてきた。しかし、昨今の直腸肛門機能および下部直腸癌の病態研究よりこれまでの癌の進展様式の実情が明らかになり、その結果、これまで腹会陰

式直腸切断術の適応であった疾患が肛門機能を温存した手術でも十分治癒切除が可能である事が分かってきた。また、内肛門括約筋切除および結腸肛門吻合を中心とした手術技術の向上とあいまって根治性、安全性の確立がなされてきていた。下部直腸癌に対する肛門括約筋温存術は次第に広く普及しつつあり、専門施設ではもはや標準手術となりつつある。当初は内肛門括約筋を一部切除し、腫瘍切除する手技であったが、最近では内括約筋全切除、内肛門括約筋全切除+外肛門括約筋部分切除まで行われている。肛門機能温存手術ではどのように肛門機能を残せるのか、切除後残った括約筋の働きはどのように回復するのか、残存直腸肛門はどこまで排便機能を開腹・維持することが可能なのか、などについて、肛門内圧検査、肛門超音波検査および各種感覚検査を用いて検討する。尚、現在これらの検査については当院には肛門超音波検査しかなく、その他の検査は関連施設に依頼し検査を施行していたが、保険適応の関係で内圧検査等が出来なくなり、直腸肛門機能評価に難渋している。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。

12. 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。更に，最近では肛門機能を温存し仙骨合併切除で根治を得る手術を開発し，3年無病生存を得ている。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。

13. 大腸癌腹膜播種症例の治療（金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

大腸癌は消化器癌の中では比較的 biological behavior が良い疾患とされているが，進行再発例，特に腹膜播種症例はこれまで有効な治療法がなかった。しかし最近同疾患に対する温熱化学療法の有効であったとする報告が散見されるようになっており，国立国際医療研究センターで数多くの症例に HIPEC (腹膜内温熱化学療法) が施行され予後改善効果が確認されている。しかしながら，高率に合併症が起こりうる治療手技でもあり，効果の向上と合併症の減少に向けた方法の検討が必要である。この様な大腸癌腹膜播種症例に対し，腹膜灌流法を用いた温熱化学療法による QOL を含めた予後の改善効果の向上および合併症削減に向けての管理法および適応症例の選別に関し検討する。これまで7例に同治療を施行しており，長期生存例を認めている。今後症例を重ね，適応症例の抽出，治療効果を確認していく。

14. 腹腔鏡補助下大腸切除術（金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

内視鏡下手術は胆嚢摘出術に始まり大腸・胃の手術まで適応範囲が拡大してきている。術創が小さい事の利点は美容的な意義から術後回復期間の短縮と晩期合併症の改善まで見込める可能性があると思われるが，その安全性および長期予後，医療経済面でのメリットが実際にあるかどうかまだ十分に検討されていない。腹膜翻転部までは漿膜下浸潤までの N1 までの症例を対象に，腹膜翻転部以下では固有筋層まで，cN0 (臨床

病期でリンパ節転移なし)の症例を対象に腹腔鏡の安全性, 長期予後, 医療経済における有用性を検討した。結果, 開腹手術より時間を要するが, 出血量が少ない手術であり, 短期成績ではあるが腫瘍学的にも問題がない治療法と考えられた。現在, 隣接臓器浸潤がん以外を全て適応症例とし下部直腸癌まで適応を拡げて検討をすすめている。また, 更なる Less Invasive Surgery をめざし, 主に左側大腸癌で Reduced Port Surgery と hybrid NOTES (Normal Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) の可能性についても検討している。

15. 根治切除可能な進行直腸癌に対する術前化学療法としての SOX 療法と mFOLFOX6 療法の有用性の検討 – ランダム化第 II 相臨床試験– (金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正)

欧米では進行直腸癌に対し術前放射線化学療法が標準治療として施行されているが, 局所制御率は向上したものの, 全生存には効果を認めていない。その原因に化学療法が 5FU 単独投与で有ることが挙げられる。5FU 単独では全身治療としては弱い治療であることから, 遠隔転移再発を抑制することができていない。この研究では進行直腸癌症例に対する術前治療として強力な化学療法である SOX 療法または mFOLFOX6 療法を用い, その有効性と安全性を評価・比較し, より有望な治療法を選択する。もし同等であるなら経口剤を用いた SOX 療法は簡便かつ有効な術前治療になりうる。

16. 結腸・直腸癌症例に対するオキサリプラチン併用化学療法におけるクレスチンの血液毒性及び末梢神経障害発現抑制効果の検討 (金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正)

FOLFOX 療法の代表的な副作用として血液毒性(白血球減少・血小板減少等)がある。血液毒性とは白血球や血小板等が減少することで感染症を発症したり, 出血しやすくなるが, クレスチンを併用する事で血液毒性が減少するのではないかという報告が散見された。そこで, この試験は, 大腸がんの化学療法に対し標準的な治療法とされている FOLFOX 療法, XELOX 療法, SOX

療法にクレスチンを追加する新しい治療法が血液毒性(副作用)に対してどの程度軽減できるのかを調査する。

17. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する 1 次治療としての Tri weekly IRIS+セツキシマブ療法の第 I/II 相臨床試験 (金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正)

(目的) 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。

(詳細) 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。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。

18. 根治切除可能な進行直腸癌に対する術前化学療法としての SOX 療法と mFOLFOX6 療法の有用性の検討 – ランダム化第 II 相臨床試験– (金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正)

(目的) 進行直腸癌症例に対する SOX 療法または mFOLFOX6 療法を用いた術前化学療法の有効性と安全性を評価・比較し, より有望な治療法を選択する。他施設共同臨床第 II 相試験に参加した。

19. Stage IIIa/b 大腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としての G-SOX 療法の安全性・継続性に関する検討 (金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正)

大腸癌術後補助化学療法で有るオキサリプラチンを含む治療におけるオキサリプラチン独特の有害事象である神経障害の低減を確認する試験である。併用する 5-FU 系抗がん剤に S-1 を用い, 胃がんで有用性と安全性が報告されている L-OHP を 130mg/m² から 100mg/m²

に減量した G-SOX 療法を用いる術後補助化学療法の安全性・有効性を確認する。

20. KRAS 野生型の大腸癌肝限局転移に対する mFOLFOX6+ベバシズマブ療法と mFOLFOX6+セツキシマブ療法のランダム化第Ⅱ相臨床試験（金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

治癒切除困難大腸癌肝単独転移症例の治療成績向上を狙った試験で、治癒切除困難肝転移を有する KRAS 野生型大腸癌症例を対象に、mFOLFOX6+ベバシズマブ療法、もしくは mFOLFOX6+セツキシマブ療法を施行し、その有効性および安全性を検討する多施設共同研究に参加している。

21. SERS 法を用いた大腸癌早期診断法の確立（金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

癌治療において早期診断は予後改善に大きく寄与すると考えられ、腫瘍マーカーは血液サンプルによるがん診断法として非常に簡便な方法として広く使用されているが、その感度は一般的に低く、他の検査を併用する必要がある。レーザービームを使用した SERS (表面増強ラマン散乱: Surface Enhanced Raman Scattering) の技術は工業的マイクロ解析に広く使用されるとともに、最近ではがん診断に応用されるようになってきている。SERS 法は超微量サンプル測定に非常に有用であると報告され、計測時間も数分のみであり、患者血清の SERS スペクトラム解析が、大腸癌発症および病期診断予測に有用である可能性が高いと考えられる (Ito et al. Nanomedicine, 2014)。また、この方法により得られた血中遊離核酸には腫瘍関連核酸が網羅的に含有されていると考えられている。近い将来、特に大腸癌においては網羅的な分子生物学的情報が個別化治療において必須事項となると考えられる。本研究で SERS スペクトラム解析が、大腸癌発症および病期診断予測に有用であることが実証できれば、バイオメディカルインフォマティクスとして実臨床に用いることが可能になると考える。

我々は、平成 26 年度研究種目名:基盤研究(C), 研究課題名:「SERS 法を用いた大腸癌早期診断法の確立」で

文部科学省研究費補助金を獲得し、現在、症例を集積しているところである。

22. 骨転移がんサーボード（国仲弘一，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～

再発乳がんでは 65～80%に骨転移を合併すると言われて、乳がん診療医師はそのマネージメントに比較的詳しい。一方、他の固形がんでは頻度が低いものもあり、筆者は他の医師よりマネージメントに関して助言を求められる事も多かった。そこで我々は、沖縄県内の複数の病院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ー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、また病院・診療科を超えた医師同士の結びつきが生まれた。今回我々はこの会を発展させ、様々な固形がん骨転移症例のマネージメントに関し、複数病院・診療科及び職種がディスカッションする骨転移がんサーボードを組織した。2015 年 2 月に行われた第 1 回骨転移がんサーボードでは、基調講演として当院泌尿器科医師より、RANK/RANKL/OPG 系の詳細な講演があった。また、筆者より医療経済の観点から見た bone modifying agents の使い分けに関し示した。後半はがんサーボードとして、デノスマブが著効した肺がんの症例と、再発乳がんデノスマブ使用中後に難治性の低カルシウム血症を来した症例が示され、ディスカッションが行われた。2015 年 9 月に第 2 回がんサーボードが開催された。この回では緩和ケアと看護の観点から、それぞれ緩和ケア担当医師と看護師より講演があった。当院放射線科からは、骨転移に対する放射線治療及び IVR 治療が紹介された。また当院整形外科より、骨転移に対する整形外科的な様々なアプローチが紹介された。今

後も多職種によるディスカッションを行い、臨床上有用な提言をすべく開催を企画している。

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, 西巻正)

背景: ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌 (IRDTC) 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 IRDTC 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 IRDTC 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 (grade3:1例, grade1:4例), grade 3 hypertension 1例を認めた。

結論: ソラフェニブは IRDTC 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, 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。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つい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, 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用性の検討 (佐辺直也, 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, 西巻正)

先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの、その治療は術前の呼吸・循環管理に終止する。即ち、より安全で効果的な全身管理ののち根治手術に導入し、さらに術後の合併症をおこさずに管理を続けることが肝要である。重症の先天性横隔膜ヘルニアに対する ECMO の適応、効果は一定のコンセンサスを得ているが、最重症症例に対してはたとえ ECMO を導入してもその予後は悪い。しかし、近年全国的に

ECMO が必要な症例の減少が言われてきており、様々な呼吸循環管理が改善してきた結果と考えられている。当科では小児科と共同で ECMO 導入した重症例に対し、positioning や open lung technique を用いた治療戦略を展開し、良好な成績をおさめている。当科でも近年 ECMO 導入が必要な症例は減少しており、横隔膜ヘルニアに対する ECMO を含めた治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っていく。

B. 研究業績

原著

- OD15001: 石野信一郎, 白石祐之, 堤真吾, 西巻正: 肝切除先行 total hepatic vascular exclusion (B)
により開心術を避けえた心房内進展巨大肝細胞癌の 1 切除例. 日消外会誌 48:
111-117, 2015.
- OD15002: 石野信一郎, 白石祐之, 尾下陽大, 堤綾乃, 西巻正: 多発肝転移を伴う十二指腸カル (B)
チノイドに対して二期的肝臓同時切除を行い長期生存が得られた 1 例. 日消外会誌
48: 306-313, 2015.
- OD15003: 宮城良浩, 金城達也, 佐村博範, 伊禮靖苗, 西巻正: 大腸内視鏡検査で発見され腹腔 (C)
鏡下手術にて根治切除しえた早期虫垂癌の 1 例. 日外科系連会誌 40: 769-774, 2015.
- OD15004: 石野信一郎, 狩俣弘幸, 金城章吾, 金城達也, 白石祐之, 西巻正: 腹腔鏡が有用であ (C)
った脳室腹腔シャントチューブ横行結腸穿通による細菌性髄膜炎の 1 例. Ryukyu Med
J 34: 59-63, 2015.
- OD15005: 伊禮靖苗, 金城達也, 佐村博範, 西垣大志, 金城章吾, 西巻 正: 多重大腸癌を併発 (C)
した臍転移を伴う重複小腸癌の 1 例. Ryukyu Med J 34: 53-58, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Tamoto S, Nishimaki T, Shimoji H, Karimata H. Effectiveness of the induction
DCS therapy, for cT4 esophageal cancer. Ann. oncol 26, 2015 Suppl9 : ix58, 2015.
- PI15002: Nishimaki T, Shimoji H, Hayasaka K, Karimata H. OUTCOME OF INDUCTION TRIPLET
CHEMOTHERAPY OR CHEMORADIOTHERAPY FOLLOWED BY ESOPHAGECTOMY FOR MARGINALLY
UNRESECTABLE T4 ESOPHAGEAL CANCER. 46th WORLD CONGRECC OF SURGERY WCS 2015.
Bangkok, Thailand. Aug. 23-27. 2015.
- PI15003: Nishimaki T, Shimoji H, Hayasaka K, Karimata H. APPROPRIATE USE TRANSTHORACIC
ESOPHAGECTOMY WITH 3-FIELD OR 2-FIELD LYMPHADENECTOMY, AND TRANSHIATAL RADICAL
ESOPHAGECTOMY FOR ESOPHAGEAL CANCER. 46th WORLD CONGRECC OF SURGERY WCS 2015.
Bangkok, Thailand. Aug. 23-27. 2015.
- PI15004: Shimoji H, Nishimaki T, Karimata H, Hayasaka K. LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY OF
ORAL VITAMIN B12 REPLACEMENT FOR PATIENTS AFTER TOTAL GASTRECTOMY. 46th WORLD

- PI15005: Ken Hayasaka, Hajime Ishida*, Ryosuke Himura*, Tadashi Nishimaki. ANATOMICAL STUDY OF THE BRONCHIAL ARTERIES WITH SURGICAL IMPLICATIONS OF ESOPHAGEAL CANCER. 46th WORLD CONGRECC OF SURGERY WCS 2015. Bangkok, Thailand. Aug. 23-27. 2015.

国内学会発表

- PD15001: 藤澤重元, 白石祐之, 堤真吾, 石野信一郎, 西巻正: この症例をどうする? 両葉多発肝腫瘍に多発傍大動脈リンパ節腫脹を伴った症例に対する治療法の選択. 第36回九州肝臓外科研究会・学術集会プログラム・抄録集: 15, 2015.
- PD15002: 田本秀輔, 佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 初回急性虫垂炎と診断された盲腸癌の一例. 日腹部救急医学会誌 35: 497, 2015.
- PD15003: 妹尾洋, 佐村博範, 金城達也, 西巻正: 虫垂炎術後に発症した原発性小腸捻転移の1例. 日腹部救急医学会誌 35: 385, 2015.
- PD15004: 宮平礼, 伊禮靖苗, 狩俣弘幸, 下地英明, 藤澤重元, 堤真吾, 石野信一郎, 白石祐之, 西巻正: 魚骨の胃壁穿通による肝膿瘍の1例. 第52回九州外科学会プログラム・抄録集 20, 2015.
- PD15005: 田本秀輔, 佐辺直也, 仲村貞郎, 西巻正: 先天性十二指腸閉鎖症の術後, 十二指腸潰瘍穿孔を認めた1例. 第52回九州小児外科学会プログラム・抄録集 91, 2015.
- PD15006: 高橋遼, 國仲弘一, 西巻正: トラスツズマブ単剤が著効した男性原発不明乳がんの1例. 第51回九州内分泌外科学会プログラム・抄録集 102, 2015.
- PD15007: 佐辺直也, 西巻正, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 当院での先天性横隔膜ヘルニアに対する治療成績. 日小外会誌 51: 564, 2015.
- PD15008: 白石祐之, 石野信一郎, 堤真吾, 藤澤重元, 西巻正: 肝内胆管癌の切除後長期生存を目指して. 日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集 27回: 519, 2015.
- PD15009: 石野信一郎, 白石祐之, 宮平礼, 藤澤重元, 堤真吾, 伊禮靖苗, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: 胃から肝への魚骨穿通により肝膿瘍をきたした一例. 日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集 27回: 725, 2015.
- PD15010: 金城章吾, 石野信一郎, 白石祐之, 西巻正: 成人で発見された後腹膜奇形腫の1例. 沖繩医学会誌 54: 82, 2015.
- PD15011: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸: cT4 食道癌に対する導入DCS療法の有効性の検討. 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 69回: 146, 2015.
- PD15012: 國仲弘一, 堤綾乃, 西巻正: 骨転移キャンサーホート[®] ~病院, 診療科を超えた固形がん骨転移への取り組み~. 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 69回: 146, 2015.
- PD15013: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸: cT4 食道癌に対する導入化学療法としてのiDCS療法の有効性. 日癌治 50: 1124, 2015.
- PD15014: 國仲弘一, 西巻正: 進行甲状腺分化癌に対するソラフェニブの使用経験. 日癌治 50: 2077, 2015.

- PD15015: 國仲弘一, 西巻正: ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌に対するソラフェニブの使用経験. 日内分泌会誌 91 (2Suppl.): 87, 2015.
- PD15016: 金城達也, 佐村博範, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正: Stage IV 大腸癌における術前化学療法を前提とした bridge-to-surgery 症例の経験. 日本大腸肛門病会誌 68 : 672, 2015.
- PD15017: 西垣大志, 佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗: 直腸癌再発術後に発生した大動脈尿管瘻の一例. 日本大腸肛門病会誌 68 : 859, 2015.
- PD15018: 佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西垣大志, 西巻正: 当科における括約筋部分切除術の現状. 日本大腸肛門病会誌 68 : 705, 2015.
- PD15019: 西垣大志, 田嶋公紀, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: 咽頭癌術後の難治性瘻孔に対して食道ステント留置を施行し瘻孔閉鎖を認めた一症例. 日臨外会誌 76 増刊: 842, 2015.
- PD15020: 金城達也, 佐村博範, 西垣大志, 伊禮靖苗, 金城章吾, 西巻正: 高内臓脂肪症例において術中超音波検査が有用であったS状結腸癌の2症例. 日内視鏡外会誌 20: OS8-1, 2015.
- PD15021: 金城章吾, 金城達也, 伊禮靖苗, 西垣大志, 佐村博範: Five cases of Laparoscopic abdominoperineal resection. 日内視鏡外会誌 20: OS7-7, 2015.
- PD15022: 佐村博範, 金城省吾, 伊禮靖苗, 西垣大志, 金城達也: 腹腔鏡下大腸全摘術・回腸囊肛門吻合に於ける肛門機能温存の工夫. 日内視鏡外会誌 20: OS196-6, 2015.



A. 研究課題の概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 初期浸潤子宮頸癌に対する広汎性子宮頸部摘出術 (radical trachelectomy) による妊孕能温存と治療予後に関する研究 (久高亘, 金城忠嗣, 長井裕, 銘苺桂子, 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 (長井裕, 久高亘, 仲本朋子, 若山明彦, 青木陽一, 放射線医学講座との共同研究)

傍大動脈, 総腸骨リンパ節腫大例の予後は、極めて不良である。本学臨床研究倫理委員会の承認を得て、Taxol, CDDP による Neoadjuvant chemotherapy と主治療としての Taxol, CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) の臨床試験を開始した。2007 年から 2011 年に 22 例の治療を行ってきた (観察期間中央値 22 ヶ月)。進行期は I B1 期 1 例, I B2 期 6 例, II B 期 7 例, III B 期 8 例。NAC は Paclitaxel (175mg/m² + CDDP (50mg/m²), 21 日毎 (TP NAC) を 2 コース施行し、奏功例に CCRT (Paclitaxel 50mg/m²/week + CDDP 50mg/m²/3 weeks, 放射線外照射は拡大照射野で 45Gy 後、照射野を全骨盤とし計 50.4Gy まで施行、高線量率腔内照射は A 点線量 6Gy × 3 回) を施行した。これまで

の治療成績の概要は、(1) TP NAC の抗腫瘍効果は CR 1 例, PR 19 例, SD 1 例, PD 1 例で、奏効率 90.9%であった。(2) PD 例を除く 21 例に EF の TP-CCRT を行い、全例に予定放射線療法が完遂できた。以前の CDDP のみによる CCRT (n=23) (観察期間中央値 23 ヶ月)との比較で、2 年無病生存率は TP NAC+TP-CCRT/P-CCRT: 56.7% / 24.0%であった (p = 0.021)。また 2 年全生存率は、TP NAC+TP CCRT/P CCRT: 80.0% / 44.0%であった (p = 0.037)。子宮頸癌傍大動脈、総腸骨リンパ節腫大例に対する TP NAC-CCRT は有効と考えられ、今後もさらに症例を追加していく予定である。

3. 子宮頸部腺癌Ⅲ、Ⅳ期の初回治療・遺残/再発治療に関する研究(久高亘, 屋宜久子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一)

進行子宮頸部腺癌は初回治療で集学的治療を行っても根治が困難なことが多い。当科で治療を行った子宮頸部腺癌Ⅲ・Ⅳ期の初回治療・遺残/再発症例の治療について検討した。当科で 2000 年 1 月から 2012 年 12 月の間に子宮頸部腺癌Ⅲ・Ⅳ期の診断で診療を行った 25 症例を対象に診療録を後方視的に解析した。年齢の中央値は 58 歳, 進行期別にⅢB 期 16 例, ⅣA 期 2 例, ⅣB 期 7 例であった。腫瘍長径の中央値は 53mm, 治療法はⅢ, ⅣA 期で同時化学放射線療法が 14 例, 放射線療法が 4 例 (緩和照射 1 例), ⅣB 期は化学療法が 4 例, 放射線療法が 3 例 (緩和照射), 無治療が 1 例であった。観察期間の中央値は 32 か月, 無病生存 6 例, 担癌生存 3 例, 原病死 16 例であった。根治治療を施行したⅢ, ⅣA 期の 5 年無増悪生存率は 32.1%, 5 年全生存率は 51.9%であった。ⅣB 期および再発は 21 症例, 全生存期間中央値は 34 か月であった。抗がん治療を施行しなかったのは 13 例で全生存期間中央値は 15 か月であった。抗がん治療は 8 例で施行され, 手術療法 1 例, 放射線療法 1 例, 化学療法 6 例であった。化学療法 6 例の最良治療効果は CR2 例, PR1 例, SD2 例, PD1 例であった。CR2 例はプラチナおよびタキサン併用療法を施行し, 再燃なく長期生存 (109 か月, 92 か月)を得た。進行子宮頸部腺癌Ⅲ, Ⅳ期において, 初回治療後に寛

解とならない例や再発例に対しても, 集学的治療を行うことにより予後の改善が期待できる。

4. 進行子宮頸癌に対する同時化学放射線療法時のシスプラチン投与方法(Weekly と Tri-weekly CDDP)による治療成績, 有害事象に関する研究(金城 淑乃, 長井裕, 新垣精久, 仲宗根忠栄, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一)

1997 年以降, Tri-weekly CDDP (T 群)による concurrent chemoradiotherapy (CCRT)を開始した。2007 年以降は Weekly CDDP (W 群)を施行してきた。今回, 子宮頸癌に対する CCRT で CDDP 投与方法によって全生存率, 無再発生存率および有害事象を比較し, 有用性を検討した。当科で 2013 年までに子宮頸癌 I B1 期~ⅣA 期, 扁平上皮癌で CCRT (全骨盤照射)を施行した 313 例 (W 群 74 例, T 群 239 例)で年齢, 治療前 Hb, 腫瘍径, リンパ節腫大の有無, 治療前 SCC 値, 進行期, 早期有害事象, 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。

5. 子宮頸癌に対する広汎子宮全摘術施行例の予後因子に関する研究(仲宗根忠栄, 久高亘, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一)

子宮頸癌に対する広汎子宮全摘術症例の予後因子を明らかにする。2006 年から 2012 年に当科で広汎子宮

全摘術を施行した 101 症例を対象とし、診療録を後方視的に検討した。手術適応は原則、扁平上皮癌は臨床進行期 I B1 期で、リンパ節腫大がなく、頸部間質浸潤が 2/3 未満のものとし、腺癌は I B~II B 期の症例とした。術後療法は、頸部間質浸潤が 2/3 以上、リンパ節転移陽性、切除断端陽性のいずれかを満たすものを適応とし、原則化学療法(タキソール+カルボプラチン療法)を施行した。年齢(45 歳以上、未満)、経産回数、FIGO 進行期、組織型(扁平上皮癌(SCC)、その他(non SCC))、腫瘍径(3cm 以上、未満)、頸部間質浸潤の程度(1/2 以上、未満)、リンパ節転移の有無、脈管侵襲の有無の臨床病理学的因子と無病生存率・全生存率との関連について検討した。年齢の中央値は 43 歳。臨床進行期は I A2, I B1, I B2, II A, II B がそれぞれ 2, 75, 20, 3, 1 例で、組織型は SCC が 47 例、non SCC が 54 例。観察期間中央値は 51.5 か月で再発が 16 例(SCC 5 例、non SCC 11 例)で、局所再発が 6 例、遠隔再発が 9 例。再発例に対しては、手術、放射線、化学療法が施行され、2 例が無病生存、7 例が担癌生存、7 例が原病死であった。5 年全生存率(OS)は 90.0%、無病生存率(DFS)は 85.3%で、単変量解析では腫瘍径と進行期が DFS に強く有意な関連を示し、多変量解析では腫瘍径が OS, DFS とともに、臨床進行期が DFS に対して、独立した予後因子であった。術後補助療法を施行した再発 10 例のうち、9 例は non SCC であった。non SCC 症例の術後補助療法についての再検討が必要である。

6. 子宮頸部円錐切除術における切除断端陽性例の臨床的検討(仲本朋子, 内原知紗子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

CIN3(cervical intraepithelial neoplasia 3)に対して子宮頸部円錐切除術を行い、術後病理診断にて断端陽性であった症例の腫瘍学的予後について明らかにする。2006 年 1 月-2012 年 12 月に、当科にて CIN3 の術前診断で子宮頸部円錐切除術を行った 305 例中、術後病理診断にて切除断端陽性であった 45 例を対象とした。患者背景、術後病理、術後異常細胞診出現の有無、追加治療の有無などについて、診療録を後方視的に検討した。年齢中央値は 38 歳、観察期間中央値は

36 か月であった。全例で、CIN3 の術前診断にてレーザーを用いた子宮頸部円錐切除術を施行し、同時に頸管内のキュレットを行い遺残病巣の有無を確認した。術後病理は CIN2 1 例(2.2%)、CIN3 40 例(88.9%)、IA1 期 2 例(4.4%)、IB1 期 2 例(4.4%)であった。全例で術後病理にて切除断端に CIN 以上の病変を認め、うち内頸部断端陽性が 40 例、腔側断端陽性が 3 例、内頸部側・腔側ともに陽性が 2 例であった。IB1 期に対して広汎子宮全摘術を行った 2 例、および術後速やかに単純子宮全摘を行った 1 例を除く 42 例が経過観察となり、うち 27 例(64.3%)は術後異常細胞診の出現なく、病変は自然退縮を認めた。15 例(35.7%)で術後に子宮頸部異常細胞診が出現し、異常細胞診出現までの期間中央値は 8 か月であった。うち 9 例で子宮頸部組織診にて CIN3 以上の病変を認めたため追加治療を要した。追加治療を要した 9 例中 8 例は CIN3 の術前診断であり、治療内容は再円錐切除 5 例、腔式単純子宮全摘術 2 例、単純子宮全摘術 1 例であった。残る 1 例は、IB1 期で再発し広汎子宮全摘術を施行した。また腔式単純子宮全摘を行った 1 例、腹式単純子宮全摘を行った 1 例で、それぞれ術後に IA2 期、IB1 期の病理診断となり、さらに追加で骨盤リンパ節郭清や、術後放射線治療を要した。全例再発なく経過している。子宮頸部円錐切除術後、病理にて断端陽性であっても約 6 割は術後異常細胞診の出現なく、子宮頸部病変の自然退縮を認めた。しかし異常細胞診が出現した場合、組織診で CIN3 であっても、術後に浸潤癌と診断された症例も散見されるため、治療法の選択は慎重を要する。

7. 子宮頸がんにおける治療標的融合遺伝子の同定(久高亘, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 若山明彦, 青木陽一)(新潟大学との共同研究)

子宮頸がん検診の普及により子宮頸がんの罹患率は世界的に減少傾向にあるが、本邦では検診率の低さと若年罹患者の増加のため漸増傾向にある。また進行あるいは再発高リスク症例の予後は依然として不良であり、予後の改善を目指した新規治療薬の開発は急務である。近年シーケンス技術の進歩により、さまざまながんで大規模なゲノム解析が行われており、多くの

体細胞性遺伝子変異が同定されているが、その多くは新規治療薬の開発に結びついていないのが現状である。一方、がんゲノム異常のうち、融合遺伝子は癌化メカニズムとしてだけでなく、治療標的として注目されており、実際 EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する ALK 阻害剤は劇的な予後改善効果を示すことが第 3 相臨床試験で証明されている。しかし、子宮頸がんにおいて網羅的融合遺伝子プロファイルの作成や治療標的融合遺伝子の同定には至っていない。

以上より本研究は、子宮頸がんを対象とした RNA シークエンスにより、網羅的に融合遺伝子を同定し、子宮頸がんにおける融合遺伝子の分子生物学的意義を明らかにし、新たな治療法の開発に貢献することを目的とする。

8. 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, 青木陽一)

子宮体癌におけるリンパ管侵襲・静脈侵襲の有無と臨床病理学的関連を明らかにする。2006 年 1 月から 2011 年 12 月までに当科で手術を行った子宮体癌類内膜腺癌 127 例について、摘出物標本の D2-40 染色ならびに Victoria blue-HE 2 重染色により、それぞれリンパ管侵襲と静脈侵襲の有無を評価し他の臨床病理学的因子との関連を検討した。本研究は本学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。127 例中 50 例に脈管侵襲を認め、リンパ管侵襲(1)が 24 例、静脈侵襲(v)が 11 例、両者が 15 例であった。リンパ節転移は、1(+)³⁹ 例中 15 例(38.5%)に、v(-)¹(-)⁷⁷ 例中 4 例(5.2%)に認めたが、v(+)¹¹ 例に転移を認めず、有意に 1(+)¹ 例で高頻度であった(p<0.0001)。組織分化度、筋層浸潤の深さに関して、さらに卵巣転移は 7 例、遠隔転移は 5 例であったが有意な相関を認めなかった。再発は 17 例に認め、1(+)⁵ が 5 例(20.8%)、v(+)³ が 3 例(27.3%)、1(+)¹v(+)⁴ が 4 例(26.7%)、1(-)¹v(-)⁵ が 5 例(6.5%)で、1(+)¹、v(+)¹ 例で有意に高頻度であった(p=0.0069)が、1、v 別の有無との間に有意差を認めなかった。再発部位に関して、1(+)¹ 例は全例リンパ節再発、v(+)¹ 例は肺、膣、傍大動脈リンパ節、1(+)¹v(+)³ 例は肺が 3 例、傍大動脈リンパ

節が 1 例と特徴的な再発形式を示した。5 年生存率はそれぞれ、1(-)¹v(-)¹、1(+)¹、v(+)¹、1(+)¹v(+)¹ でそれぞれ 94.7%、75.9%、90.0%、65.0%と 1(+)¹ で有意に予後不良であった。子宮体癌の脈管侵襲検索において、リンパ管侵襲と静脈侵襲をそれぞれ別個に評価することは、転移形式、予後に関して有用な情報が提供される。

9. 子宮体癌に対する術後補助療法としてのドセタキセルとカルボプラチン併用療法の効果(久高亘, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一)

子宮体癌患者に対する術後補助療法のドセタキセルとカルボプラチン併用(DC)療法の有効性と安全性を評価すること。対象は 2006 年 7 月から 2011 年 12 月の期間に当科で治療を施行した子宮体癌(類内膜腺癌)26 症例。主な適格基準は子宮全摘および両側付属器摘出術、リンパ節郭清を施行し、進行期分類(日産婦 1995)が I c~IVb 期であること、病巣が完全摘出または optimal debulking されていること。主要評価項目を無増悪生存期間、副次的評価項目を全生存期間、有害事象の発生頻度および程度とした。薬剤投与量はドセタキセル:70mg/m²、カルボプラチン:AUC=5 とし、プロトコル治療は 6 サイクルとした。年齢中央値は 56.5 歳、進行期別に I 期 10 例、II 期 5 例、III 期 10 例、IV 期 1 例であった。プロトコル完遂率は 88.5%であった。観察期間の中央値は 50.5 ヶ月(25-101 ヶ月)、無増悪生存期間の中央値は 48.5 ヶ月(6-101 ヶ月)であった。有害事象として好中球減少 G4 を 23 例、無顆粒球性発熱を 6 例、血小板減少 G4 を 1 例に認めた。悪心/嘔吐 G3 以上は 2 例のみ、末梢神経障害 G2 を 1 例に認めた。子宮体癌術後の化学療法として DC 療法は有害事象として骨髄抑制が高頻度であるが支持療法により比較的 safely に施行でき、効果についても有効である可能性が示唆された。

10. 若年子宮体癌に対する高容量

Medroxyprogesterone acetate (MPA) を用いた妊孕性温存治療に関する研究(平良祐介, 仲宗根忠栄, 金城淑

乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

子宮体癌に対する標準治療は内性器の摘出術＋リンパ節摘出である。しかし、本邦では子宮体癌の増加傾向、また晩婚化のため挙児希望が強い若年子宮体に対する治療として妊孕性温存治療が適切な症例に対して行われることがある。若年子宮体癌に対する妊孕性温存治療としての高用量MPA療法の効果、安全性および妊娠転帰を明らかにすることを目的に、1993年から2015年1月までに当科で子宮体癌(以下EMCa) Ia期(類内膜腺癌 Grade1, MRI検査で筋層浸潤なし)、複雑型子宮内膜異型増殖症(以下AEH)に十分なインフォームドコンセントの後に高容量MPA療法を行った30例を後方視的に初回治療効果、再発、妊娠とその転帰について検討した。症例背景は、年齢中央値29歳、未経産29例、経産1例、子宮体癌Ia26例、複雑型子宮内膜増殖症4例であった。高容量MPA療法の有害事象による治療中止、中断を認めなかった。初回治療効果は、病理組織学的完全寛解(以下pCR)60%(18/30)であった。pCRとなった18例の再発率は77.8%(14/18)で、治療終了から再発までの期間中央値は16ヵ月(6-158ヵ月)であった。妊娠に関して、pCRとなった18例中5例に妊娠が成立し、4人の生児が獲得された。若年子宮体癌に対する高容量MPA療法は安全かつ病変の消失、治療後の妊娠も期待できるが、高頻度に再発を認めるため、長期にわたる慎重な経過観察が必要である。

11. 子宮平滑筋肉腫の臨床的検討(仲本朋子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

子宮平滑筋肉腫の治療方法は手術療法が原則である。しかし、術後補助療法の有効性や再発や切除不能進行例に対する治療法は確立されていない。当科で経験した子宮平滑筋肉腫8例について検討した。年齢中央値は54歳、観察期間中央値は24.5ヵ月、進行期分類は24.5ヵ月、進行期I A期1例, I B期3例, II B期1例, III B期2例, III C期1例であった。全例で初回治療として手術療法が施行された。術後化学療法は3例に行われたが、2例で治療中に病勢の進行を認めた。8例中6

例が再発し、うち3例で計6回の再発腫瘍摘出術を施行した。再発後手術療法を行った3例はいずれも孤立再発であり、再発までの期間の中央値は21ヵ月であったのに対して、切除不能の3例は多発再発であり、再発までの期間の中央値は7ヵ月と短い傾向にあった。再発後も腫瘍切除により生存期間の延長がえられた一方、I期症例4例中3例で再発を認め、I期であっても再発予防のための術後補助化学療法の適応を検討する必要があると考えられた。

12. 上皮性卵巣腫瘍の境界悪性、悪性の鑑別におけるMRI 拡散強調画像及びADC mapの有用性に関する検討(仲宗根忠栄, 伊良波裕子, 平良祐介, 新垣精久, 宮城真帆, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

上皮性卵巣腫瘍の境界悪性と悪性の鑑別における、MRI 拡散強調画像(以下DWI)及びADC mapの有用性を明らかにする。当科で手術を施行し、病理診断で上皮性卵巣腫瘍の境界悪性(以下BOT)または悪性(以下MOT)と診断された症例でMRI DWI 及びADC mapが撮影された2011年2月以降のBOT9腫瘍, MOT14腫瘍を後方視的に検討した。婦人科画像診断に精通した放射線科読影医によりMRI画像の情報のみで卵巣腫瘍の形態, DWIでの拡散低下, 及び充実部分のADC値を評価した。形態は嚢胞や充実部の有無で4群に、拡散低下Signal intensity(以下SI)は神経根の輝度と同程度のhigh, 小腸と同程度のintermediate, 小腸より低輝度のlowの3群に分類した。ADC値はRegion of interest(以下ROI)を少なくとも1cm²で3か所計測し平均値を用いた。充実部が小さな腫瘍では計測箇所を最大6点まで増やした。さらに年齢, 腫瘍径, CA125値, 組織型について検討した。統計学的検定はWelch検定及び χ^2 検定を用いた。BOT, MOTについてそれぞれ、年齢中央値は37歳, 50歳, 腫瘍径中央値は195mm, 98mm, CA125値中央値は27U/ml, 136U/ml, 組織型は漿液性が4例, 5例, 粘液性が5例, 1例, その他が0例, 8例, 形態はpurely cysticが3例, 0例, mainly cystic with papillary projectionsが5例, 3例, mixed cystic and solidが1例, 7例, mainly solidが0例, 4例であ

った。MRI DWI では、BOT, MOT のそれぞれにおいて、SI は low が 3 例(33%), 0 例, intermediate が 6 例 (67%), 4 例(27%), high が 0 例, 11 例 (73%) (p = 0.001) と MOT で有意な拡散低下を、ADC 値は 1.630 ± 0.522, 1.097 ± 0.239 (p = 0.023) と MOT で有意な ADC 値低値を示した。上皮性卵巣腫瘍の境界悪性及び悪性の鑑別において、DWI 及び ADC 値評価の有用性が示唆された。

13. 各種臨床試験・治験への登録・参加(久高亘, 長井裕, 平良祐介, 金城淑乃, 新垣精久, 若山明彦, 仲本朋子, 青木陽一)

- 1) GOG 試験(米国 Gynecologic Oncology Group が行う国際共同臨床試験): 平成 22 年に施設申請を行い平成 23 年に登録施設に認定された。以下の臨床試験の症例登録を開始した。
 - (1) A PHASE II EVALUATION OF TEMSIROLIMUS (CCI-779) (NCI SUPPLIED AGENT: NSC# 683864, IND# 61010) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL FOLLOWED BY TEMSIROLIMUS (CCI-779) CONSOLIDATION AS FIRST-LINE THERAPY IN THE TREATMENT OF STAGE III-IV CLEAR CELL CARCINOMA OF THE OVARY (GOG 0268)
 - (2) COMPARATIVE ANALYSIS OF CA-IX, p16, PROLIFERATIVE MARKERS AND HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) IN THE DIAGNOSIS OF SIGNIFICANT CERVICAL LESIONS IN PATIENTS WITH A CYTOLOGIC DIAGNOSIS OF ATYPICAL GLANDULAR CELLS (AGC) (GOG 0237)
 - (3) 低リスク妊娠性絨毛性腫瘍におけるアクチノマイシン D 単回投与対メトトレキサート複数日投与のランダム化第 III 相試験 (GOG0275)
- 2) JCOG 試験: 平成 21 年から JCOG 試験の登録施設に認定され、JCOG 試験への登録を行っている。
 - (1) JCOG GCSG UPS: 予後不良組織型子宮体がん(漿液性腺癌)についての調査研究
 - (2) 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
 - (3) 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) 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)子宮頸癌進行・再発例を対象とした S-1 の効果と安全性評価を目的とする、第 III 相試験である。現在まで 18 例の登録(登録症例数第 1 位)を行い、経過観察中である。
 - (2) 本邦における外陰癌の実態及び治療に関する調査研究(JGOG1075s)
 - (3) 再発子宮頸がんにおけるプラチナ製剤 free 期間が化学療法の効果に及ぼす影響の後方視的検討(JGOG1076s)
 - (4) 子宮体癌再発高危険群に対する術後化学療法としての AP (Doxorubicin+Cisplatin)療法, DP (Docetaxel+Cisplatin)療法, TC (Paclitaxel+Carboplatin)療法のランダム化第 III 相試験(JGOG 2043)
 - (5) 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)
 - (6) 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) 進行・再発婦人科癌患者を対象とした Perifosine の第 II 相試験。
- 5) 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。
- 6) 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)。
- 7) 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。

14. 沖縄県婦人科腫瘍登録(長井裕, 青木陽一)

沖縄県における婦人科悪性腫瘍の罹患率・予後を把握し、予防および治療に役立てることを目的とし、沖縄県婦人科腫瘍登録を立ち上げ8年目を向かえた。現在、沖縄県福祉保健部健康増進課による沖縄県のがん登録事業が行われているが、婦人科悪性腫瘍に関しては、調査方法、データ内容とも十分満足の行くものとはいえない。そこで婦人科腫瘍を取り扱う医療機関中心の正確な沖縄県婦人科悪性腫瘍登録を立ち上げた。琉球大学医学部産婦人科に登録事務局を設置し平成26年の沖縄県婦人科悪性腫瘍の治療成績データの解析を行い、日本産科婦人科学会沖縄地方部会誌第38巻に公表した。当科のホームページでも公開している。

II. 生殖内分泌学

1. 多価不飽和脂肪酸がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について(銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

わが国の社会では、晩婚化により初産年齢が高齢化の一途をたどっており、波及的な影響として望むときに子供に恵まれず、不妊治療を要するカップルが急増している。不妊治療における体外受精の実施件数も増加しており、その結果としてH22年では総出生児数に占める体外受精出生児数の割合が2.7%となるなど、こちらも増加の一途をたどっている。体外受精・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、国内外を通しても不妊と生殖に関する研究は少なく、今回の研究テーマである卵胞液や血液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質、胚発生能、妊娠成立との関連については明らかになっていない。本研究では、IVF-ET施行例の血中脂肪酸濃度と卵胞液内脂肪酸濃度を測定した。

血中脂肪酸濃度と卵胞液内濃度は相関を示した。卵胞液中のn-3多価不飽和脂肪酸/n-6多価不飽和脂肪酸比は受精率と正の相関を示し、EPAやDHAを含む魚類の摂食が受精に関連することが示唆された。しかしながらそれら脂肪酸がどのような形で存在し、どのように代謝されているのかはまだ不明である。今後の研究課題としては、受精に関わる脂肪酸の同定と代謝、受精以降の胚発生における脂肪酸の役割について明らかにする。まず、血液中と卵胞液中の脂肪酸と卵子の質、受精率の関連を検討し、受精に関わる脂肪酸を同定する。次に、同定した脂肪酸の血中、卵胞液中の代謝を明らかにする。さらに、同定した脂肪酸のIVF-ET実施者への経口投与(臨床研究)により卵子の質や受精率の向上や胚の質の向上が得られるかどうかについて明らかにする。

2. 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(銘苅桂子, 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(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, 葉酸濃度との関連を評価し、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年間の標準摂食量をfood frequency questionnaire (FFQ)により聴取し、VB12, 葉酸の摂取量と血清濃度との関連を評価した。また、血清と卵胞液中の葉酸, VB12, Hcy濃度の関連を評価した。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. 当院での凍結融解胚盤胞移植における内膜調整法別の妊娠成績の検討(糸数修, 銘苺桂子, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一)

近年、生殖補助医療の件数は上昇しており、我が国の特色として凍結融解胚移植の割合が多いことが挙げられている。その際の内膜調整方法にはホルモン補充周期と排卵周期があるが、どちらがより良い妊娠成績が得られるかのコンセンサスはない。排卵周期移植は日程の調整がきかない点や症例によって排卵まで時間がかかる点に難がある。また無排卵周期では排卵誘発剤の使用が必要になるが、クロミフェンクエン酸塩(以下C.C.)は子宮内膜の菲薄化により、逆に妊娠成績を下げてしまう可能性がある。しかし患者自身の卵巣黄体ホルモンで妊娠が維持できるためコストや副作用の面で負担が軽減できるメリットもある。

今回は当科での凍結融解胚盤胞移植において、排卵周期をさらに自然排卵周期とC.C.併用周期にわけてホルモン補充周期との妊娠成績を比較検討し、その有効性を明らかにすることを目的とした。ホルモン補充周期群に比較して排卵周期群と自然排卵周期群の妊娠反応陽性率は有意に高値であった(それぞれ37.9%, 52.2%, 52.8%, $p<0.05$)。また、着床率も同様にホルモン補充周期群に比較して排卵周期群と自然排卵周期群において有意に高値であった(それぞれ30.2%, 46.6%, 47.2%, $p<0.05$)。

臨床妊娠率, 流産率, 継続妊娠率および生産率においては有意差を認めないものの高い傾向にあり、融解胚移植の内膜調整方法はホルモン補充周期よりも排卵周期が有用である可能性がある。

6. Non-PCOS症例のインスリン抵抗性がIVF-ET治療成績に及ぼす影響(銘苺桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

PCOS (polycystic ovary syndrome) はインスリン抵抗性に起因することから、インスリン抵抗性改善薬の適応となるが、Non-PCOS 症例でインスリン抵抗性を認めた場合の病的意義については不明な点が多い。不妊治療を要する女性の高齢化により、インスリン抵抗性を有する Non-PCOS 症例の増加が推測される。そこで本研究は、Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性の IVF-ET 成績に与える影響を明らかにすることを目的とした。

2010. 1~2012. 12 に初回 IVF-ET を施行された Non-PCOS 症例 (本学会の PCOS 診断基準を充たさない症例) 116 症例を対象とし後方視的に検討した。HOMA : 空腹時血糖 x インスリン値/405 が 2.5 以上をインスリン抵抗性ありと診断し、インスリン抵抗性ありとされた 28 症例を IR(+) 群、抵抗性なしとされた 88 例を IR(-) 群として両群の IVF-ET 成績を比較検討した。IR(+) 群と IR(-) 群において、年齢 (37.3 ± 5.3 vs. 37.3 ± 4.0 歳)、FSH 基礎値 (8.4 ± 4.2 vs. 7.6 ± 2.2 mIU/ml)、LH/FSH 値 (0.62 ± 0.5 vs. 0.75 ± 0.48) に有意差はなく、IR(+) 群の BMI は高い傾向を認めた (24.9 ± 3.8 vs. 22.5 ± 2.9, $p = 0.08$)。採卵数は IR(+) 群で有意に少なかったが (6.0 ± 5.8 vs. 9.5 ± 5.8 個, $p = 0.02$)、受精卵数、良好胚数は両群に有意差を認めなかった。また、IR(+) 群と IR(-) 群における採卵あたりの臨床的妊娠率 (32.1 vs. 25%)、生児獲得率 (17.9 vs. 14.8%)、流産率 (33.3% vs. 41%) にも有意差を認めなかった。III 度以上の OHSS と妊娠糖尿病は両群において各 1 例認められた。

結論として、Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性は、IVF-ET 治療成績に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

7. IVF 妊娠における絨毛膜下血腫発生頻度とそのリスク因子 (赤嶺こずえ, 銘苅桂子, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

絨毛膜下血腫は、初期および中期流産、常位胎盤早期剥離あるいは早期破水の発生率を増加させ周産期後に影響を与えるリスク因子とされる。IVF による妊娠では絨毛膜下血腫の発生率が高い印象があり、IVF

治療が絨毛膜下血腫形成の一因である可能性を考えた。この研究の目的は、IVF 治療後妊娠では絨毛膜下血腫の発生頻度が上昇するのか、また、そのリスク因子は何かを明らかにすることとした。

2008 年 1 月~2011 年 5 月までの期間、当科で不妊治療を施行し子宮内妊娠が成立した 160 例を、治療法別に群分けし後方視的に検討した。タイミング療法による妊娠を A 群 (40 例)、AIH による妊娠を B 群 (58 例)、IVF による妊娠を C 群 (62 例) とし、各群での絨毛膜下血腫発生率を比較し、絨毛膜下血腫発生リスク因子を検討した。子宮内に胎嚢を確認した時点で妊娠成立とし、妊娠成立してから 22 週までに超音波で絨毛膜と子宮筋層との間に低輝度領域を認めた場合を絨毛膜下血腫と診断した。統計学的検討は χ^2 検定、Fisher 検定、t 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

絨毛膜下血腫発生率は、A 群 7.5% (3/40 例)、B 群 15.5% (9/58 例)、C 群 21% (13/62 例) で、C 群では A 群に比較し高い傾向を認めた (A vs. C, $p = 0.094$)。C 群における絨毛膜下血腫発生群 (13 例)、非発生群 (49 例) の患者背景は、平均年齢 (36 vs. 35 歳)、平均不妊期間 (5.4 vs. 3.8 年)、胚盤胞移植の有無 (69.2 vs. 42.9%)、移植前の平均子宮内膜厚 (11.5 vs. 11.7mm)、移植前のホルモンパラメータ (E2 1063 vs. 2144 pg/ml, LH 9.9 vs. 6.8 IU/ml, P 0.46 vs. 0.76 IU/ml, P/E 比 0.97 vs. 0.90) に有意差を認めなかった。融解胚移植による妊娠の割合は絨毛膜下血腫発生群で 69.2%、非発生群で 28.6% と血腫発生群で有意に高かった

($p = 0.011$)。さらに、新鮮胚移植と融解胚移植による妊娠での血腫発生率は、それぞれ 10.3%、39.1%

($p = 0.011$) と、融解胚移植で有意に高率であった。絨毛膜下血腫例発生 25 症例の妊娠予後は、初期流産 6 例、中期流産 2 例、早産 1 例、正期産 10 例、妊娠継続中 4 例、lost follow 6 例であった。

結論として、IVF による妊娠では絨毛膜下血腫の発生が高率となり、融解胚移植はその一因であることが示唆された。

8. 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)

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を目的に本研究を実施した。

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。

対象 119 例のうち, 単胎妊娠 86 例, VT 10 例, 双胎妊娠 23 例で, 年齢(35.7 ± 0.38 vs. 36.1 ± 1.1 vs. 34.5 ± 0.72 歳), 不妊期間(4.6 ± 3.2 vs. 4.0 ± 3.0 vs. 4.6 ± 0.76 年), 原発性不妊症(46.5 vs. 40 vs. 30.4%)の割合などの背景に有意差はなかったが, 単胎妊娠に比較し, VT, 双胎妊娠で移植胚数が多い傾向があった(2.01 ± 0.088 vs. 2.6 ± 0.26 vs. 2.61 ± 0.12 個)。また, 双胎妊娠例は全例, 新鮮初期分割胚移植による妊娠であった。妊娠予後は, VT, 単胎妊娠の出生体重 2798 ± 177 vs. 2876 ± 62g, 低出生体重児(<2500g) 30% vs. 14.8%, 極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 2.5%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 38.4 ± 0.3 週(28-41), 早産率 20% vs. 10.8%, 34 週未満の早産率 20% vs. 4.8% で, 予後は同等であった。VT と双胎妊娠を比較すると, 出生体重 2798 ± 177 vs. 2106 ± 96g, p=0.0017, 低出生体重児(<2500g) 30% vs. 71.7%, p=0.025, 極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 17.4%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 34.9 ± 0.73 週(26-39), p=0.042, 早産率 20% vs. 69.6%, p=0.02, 34 週未満の早産率 20% vs. 17.4% で, 双胎妊娠で低出生体重児, 早産の割合が高い傾向にあった。

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。

9. 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, 経腔超音波のカラー Doppler 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。

10. 当科における低刺激採卵の治療成績(平敷千晶, 銘苺桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

近年加齢による卵巣機能低下症例の増加に伴い, 低刺激採卵周期数が増加している。今回我々は, 当科における低刺激採卵の治療成績について検討した。

2013 年 1 月から 2014 年 5 月までの期間, 当科において低刺激採卵(クロミフェン単独または hMG 隔日投与併用)を予定した 81 周期を対象とし, 治療成績を後方

視的に検討した。受精卵は凍結保存し、その後ホルモン補充周期で融解胚移植を行った。主要評価項目は、治療キャンセル率、臨床的妊娠率、継続妊娠率(妊娠12週以降継続した場合)、流産率とした。

対象の平均年齢は41.7歳(33-46)、FSH基礎値中央値12mIU/mL(5.5-50.8)、81周期の内訳はクロミフェン単独59周期、hMG隔日投与併用22周期であった。採卵できた69周期において採卵数中央値2個(1-9)、受精卵を得られた55周期において受精卵数中央値2個(1-2)であった。治療を開始したものの卵胞発育がない(1周期)、採卵したが卵が得られない(11周期)、受精卵が得られない(13周期)、分割不良で凍結できない(3周期)等の理由による治療キャンセル率は治療開始周期あたり34.6%(28/81)であった。融解胚移植まで施行した42周期において、臨床的妊娠率は移植当たり11.9%(5/42)、継続妊娠率7.1%(3/42、1例はongoing、2例生児獲得)、流産率40%(2/5)であった。臨床的妊娠群は、妊娠非成立群に比較し有意に年齢が若かったが(38±2.7 vs. 43±1.9, p=0.003)、不妊期間、FSH基礎値、採卵前E2値、採卵数、受精卵数、凍結胚数、移植胚のグレードに有意差は認めなかった。43歳以上での妊娠成立は認めなかった。

卵巣機能低下症例において低刺激採卵は許容できる治療と考えられるが、治療キャンセル率が高く43歳以上では妊娠の見込みが低いことが示唆された。

11. 早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の導入とその治療成績(赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲宗根忠栄, 宮城真帆, 若山明彦, 仲本朋子, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

子宮体癌IA期、類内膜腺癌G1の術前診断で腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術を受けた症例と、同診断で開腹手術を受けた症例を比較し子宮体癌に対する腹腔鏡下手術の安全性今後の課題を検討した。

当科では、子宮体癌に対する腹腔鏡下悪性腫瘍手術を導入するため、2014年6月に当院倫理委員会の承認を受け5症例の手術を完遂後、2014年11月に実施医療施設の認可を受けた。2014年6月～3月までの期間、子宮体癌IA期(腫瘍の浸潤が子宮筋層1/2未満)、類内

膜腺癌G1と診断され腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術を受けた9例(腹腔鏡群)と、同時期にIA期で開腹下子宮悪性腫瘍手術を受けた15例(開腹群)を対象とし後方視的に検討した。

腹腔鏡群と開腹群で、年齢の平均値62±3.7 vs. 56±2.8歳、BMI24.9±2 vs. 30.1±1.5、手術時間256±13.5 vs. 179±10.5分(p=0.0002)、術中出血量102±58 vs. 313±45g(p=0.0093)、摘出リンパ節数10±2.8 vs. 12±2.3個と、腹腔鏡群で手術時間が長いものの、摘出リンパ節数に差はなく、術中出血量が有意に少ない傾向にあった。両群間にリンパ節転移や再発は認めなかった。合併症は、腹腔鏡群で鉗子による小腸穿孔を1例認め、小腸部分切除と腹腔内感染の治療を要した。合併症により入院期間が延長した1例を除くと、入院日数5.1±0.3 vs. 9.1±0.2日(p<0.0001)と腹腔鏡群で有意に短い傾向にあった。

早期子宮体癌に対する腹腔鏡下根治術は、手術時間は延長するものの、術中出血量が少なく、入院期間も短い傾向にあった。今後は長期的な予後も含めてさらに症例を蓄積し検討していきたい。

12. 子宮内容除去術のみで軽快した帝王切開癒痕部妊娠の例(赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 屋宜久子, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一)

帝王切開癒痕部妊娠(cesarean scar pregnancy; CSP)の発症頻度は、帝王切開の増加とともにその頻度は増加している。今回我々は、治療として子宮内容除去術を選択し、合併症なく軽快したCSPの1例を経験したので報告する。

症例は2回の帝王切開の既往あり。自然妊娠成立後妊娠6週0日の超音波所見で、子宮体部に胎嚢をみとめず、帝王切開癒痕部に一致して約20mm大の胎嚢を認め、CSPの疑いにて当科紹介受診となった。児心拍も認め、血中HCG22,970IU/mLと高値であったが、胎嚢は癒痕部から子宮内腔に向かって発育しており、性器出血などの症状はなく、妊娠継続の希望があったため、注意深い観察のもと経過をフォローする方針とした。しかし妊娠7週6日に心拍消失、翌日より下腹部痛と性器出血の症状が出現、進行流産の診断で入院管理と

なった。入院時 HCG 47,534, 瘢痕部から子宮内腔へ向かって 30×10mm の変形した胎嚢を認めた。治療として子宮動脈塞栓術(UAE), 腹腔鏡下瘢痕部妊娠除去術など検討したが, 胎嚢は子宮内腔に発育しており, 瘢痕部筋層は 2.6mm と比較的保たれていたことから, バルンタンポナーデや UAE バックアップのもと, 静脈麻酔下に子宮内容除去術を施行した。手術は経腹超音波ガイド下に施行, 抵抗なく内容物を除去し, 瘢痕部の欠損や大量出血は認めなかった。術後出血もなく, 経過良好で退院となった。

考察として, 瘢痕部筋層が比較的保たれている子宮内腔発育型の CSP の症例は, 子宮内容除去術を考慮してもよいと思われる。

13. 嚢胞変性をきたし術前診断が困難であった漿膜下子宮筋腫の例 (赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 平敷千晶, 青木陽一)

変性を伴った子宮筋腫は多彩な像を呈し, その他の骨盤内腫瘍との鑑別が困難な場合がある。今回我々は, 卵巣成熟奇形腫の診断で腹腔鏡手術を施行し, 嚢胞変性をきたした漿膜下筋腫の診断に至った 1 例を経験したので報告する。

症例は 40 歳。検診で右卵巣腫瘍を指摘され当科受診となった。MRI では, 脂肪を含む 2 cm 大の嚢胞と, 漿液中に hair ball を思わせる充実部を含んだ 9 cm 大の嚢胞からなる 2 房性腫瘍で, 右卵巣成熟奇形腫の術前診断であったが, 術中所見では, 右卵巣腫瘍は 2 cm 大の嚢胞のみで, 9 cm 大の嚢胞は後腹膜に発生した腫瘍であった。腫瘍と周辺臓器との関係性が不明で, 術中他科と連携をとりながら腫瘍を慎重に剥離していくと, 子宮頸部後壁に茎をもち嚢胞変性を来した頸部漿膜下筋腫であった。

骨盤内腫瘍の中には術前診断が困難な場合があり, 非生殖器系腫瘍の可能性も念頭に置き, 術中他科と連携して慎重に手術を行う事が必要であると思われた。

III. 産科・周産期医学

1. 帝王切開既往例の妊娠後期における子宮下節超音波評価に関する研究(金城忠嗣, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 青木陽一)

子宮下節は帝王切開で子宮を切開する部位であり, 次回妊娠時に“減弱部”として子宮創部離開, もしくは子宮破裂の部位となりうる。帝王切開既往例において妊娠後期に子宮下節の筋層の厚さを超音波で計測することは陣痛中の子宮筋層離開のリスク推定に有用な可能性がある。本研究の目的は帝王切開既往例における妊娠満期の経腔超音波での帝王切開創部評価の意義を明らかにすることである。当科で帝王切開を行った 37 週から 41 週の妊婦 76 例を, 既往帝王切開の単胎妊娠 57 例を A 群, 子宮手術のない 19 例を B 群に分けて, 帝王切開前に超音波による子宮下節(Lower Uterine Segment: LUS)筋層の厚さの計測を行い, 帝王切開中の子宮切開前に経子宮壁的に同計測を行った。加えて術中子宮切開前に視診による LUS grading 評価も行った。視診での LUS grading は子宮下節の術中所見によって次の 4 つに分類した。grade I ; 下部筋層に異常を認めない, grade II ; 子宮下節に子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化を認める, grade III ; 子宮内容を透見できる程度の筋層菲薄化を認める, grade IV ; 漿膜のみを残して筋層が欠損する。解析法としては, 両群の視診 LUS grading, 術中の LUS 筋層厚を比較, さらに視診 LUS grading と術中超音波 LUS 筋層厚の関連について調べ, 帝王切開既往例の子宮破裂予知に関して子宮下節超音波評価の有用性を検討した。成績として, 視診による LUS grading 評価に関しては A 群では 29 例が grade I , 22 例が grade II , 5 例が grade III , 1 例が grade IV であった。B 群は全例 grade I であった。LUS grade I , II と grade III , IV では, 子宮筋層厚(mLUS)で差があった(0.67mm vs. 2.04mm : P=0.0004)。また, LUS 厚(fLUS)でも差があった(2.48mm vs. 4.30mm : P=0.0010)。

LUS grade III , IV 予測のため, 母体年齢, 経産回数, 前回帝王切開からの期間, 分娩時週数, 新生児体重, 帝王切開回数, 前回帝王切開時の陣痛, fLUS, mLUS で単変量解析を行った。fLUS, mLUS のみが LUS grade III ,

IVに関連した危険因子として同定された。多変量ロジスティック解析では、mLUSとfLUSのみがLUS grade III, IVのリスク因子であることが示された。

mLUSとfLUSについて、LUS grade III, IVを予測する至適厚を求めるため、ROC曲線を利用した。その結果、mLUSのカットオフ値は0.97mm、fLUSのカットオフ値は3.13mmと算出された。その時のAUCはそれぞれ0.939、0.908であった。mLUSのカットオフ値を0.97mmとし、LUS grade III, IVを陽性とする、感度100%(6/6)、特異度87.1%(61/70)、陽性的中率40.0%(6/15)、陰性的中率100%(61/61)であった。fLUSのカットオフ値を3.13mmとし、LUS grade III, IVを陽性とする、感度83.3%(5/6)、特異度90.0%(63/70)、陽性的中率41.7%(5/12)、陰性的中率98.4%(63/64)であった。

結論として帝王切開前の子宮下節のエコーでの評価は、帝王切開時の子宮下節の状態と相関があり、子宮破裂、子宮筋層離開を事前に予測する有用な方法であることが示唆された。

2. 円錐切除後妊娠における流早産発生と子宮頸管顆粒球エラストラーゼ値との関連について(屋宜久子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

子宮頸部円錐切除後の妊娠は流早産のハイリスクとされているが、その機序に関しては一定の見解がない。今回我々は、円錐切除後妊娠の流早産発生と子宮頸管顆粒球エラストラーゼ値、組織学的絨毛羊膜炎の関連を調べ炎症・感染の関与について検討した。11年間で当院において、妊娠中に頸管顆粒球エラストラーゼ値が測定されていた円錐切除後妊娠の36症例について後方視的に検討し、流早産群と正期産群の2群に分け比較を行った。2群間における頸管顆粒球エラストラーゼ値に有意差は認めなかったが、妊娠18週から22週の症例においては有意差を認めた。また、頸管顆粒球エラストラーゼ値との明らかな関連は認めないが11症例中8症例に組織学的絨毛羊膜炎を認めた。今回の検討から円錐切除後妊娠例の早産リスク評価に妊娠18週から22週の頸管顆粒球エラストラーゼ値の測定が有用であると示唆された。また、円錐切除での頸管組織の欠損に

より発生した感染防御の破綻が、局所感染を介して流早産を引き起こす可能性が示唆された。

3. 円錐切除後妊娠における流早産発生と頸管長および組織学的絨毛羊膜炎との関連について(正本仁, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

子宮頸癌に対する円錐切除術は、妊孕能の温存という観点からその適応が拡大しつつあるが、子宮腔部と頸管の一部を切除し頸管長短縮や組織損傷をきたすことから、その後の妊娠において流早産のhigh riskとなることが報告されている。しかし、円切後妊娠例の頸管長と流早産の関連、流早産の機序に関して多数の症例で検討した報告は未だ少ない。円切後妊娠例における経膈超音波上の頸管長と流早産の関連を検討し、さらに流早産例への子宮局所感染の関与について検討した。

当施設で扱った円錐切除後妊娠例のうち、妊娠17週まで継続した単胎妊娠85例を対象として正期産となった65例をA群、流早産となった20例をB群に分類し診療録を後方視的に調べた。解析方法については、まず両群の妊娠17~23週の頸管長を比較し、ROC曲線を用いて流早産を予測する頸管長cut-off値を求めた。次いで、円切後流早産例であるB群について前期破水の有無と、分娩後提出した卵膜病理から組織学的絨毛膜羊膜炎の有無を評価した。これらの成績から円切後妊娠例の頸管長と流早産、子宮局所感染の関連を検討した。

成績については、全体では85例中正期産が56例(76.5%)、早産14例(20%)、流産3例(3.5%)となっていた。2群間の比較では、頸管長はA群 34.7 ± 7.4 mm、B群 23.1 ± 9.8 mmでB群が有意に短かったが($p=0.0007$)、頸管長を測定した妊娠週数に関してはそれぞれ 21.9 ± 1.9 週、 21.7 ± 2.1 週で差がなかった。17~23週の頸管長についてROC曲線を作成したところ、流早産発生に関する適正な頸管長cut-off値は26mmと算出された。B群では20例中17例が前期破水を先行しており、うち15例は頸管無力症でみられるような外子宮口開大後の破水ではなく、感染を示唆する外子宮口開

大前の破水を呈していた。卵膜病理では検査を行った14例中11例で組織学的絨毛羊膜炎の所見を認めた。

以上の成績から、円切後妊娠では妊娠17～23週の頸管長が流産リスク評価に有用であること、流産例に前期破水例、組織学的絨毛羊膜炎例が多く、頸管の感染防御の破綻に由来する子宮局所の感染が流産発生に関与する可能性が高いことが示唆された。

4. 前置癒着胎盤例における予防的大動脈 balloon 留置下帝王切開術の治療成績の検討(正本仁, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

前置胎盤を伴った癒着胎盤は産科疾患の中で最も出血リスクが高く、帝王切開時に内腸骨動脈や子宮動脈の結紮、塞栓、子宮内 balloon 留置等の併用が報告されているが、外腸骨動脈系の側副血行路が存在するためそれらでは止血困難な場合がある。本症の出血リスク低下に大動脈下部での血流遮断が有効と考えられるが、その種の報告はわずかしかない。当科で試みている前置癒着胎盤例に対する大動脈 balloon 留置下帝王切開術の治療成績について検討した。

2007年から2015年に、予防的大動脈 balloon 留置を併用し帝王切開を行った前置癒着胎盤の8例を対象とし、術後診断、術式、術中出血量を後方視的に調査した。術後診断については、子宮摘出例は摘出標本の病理所見で、子宮温存例は術中所見に基づいて行った。成績としては、術後診断に関しては穿通胎盤が3例、嵌入胎盤が4例、付着胎盤が1例であった。術式の内訳は、胎盤剥離を行わない Cesarean hysterectomy が6例、胎盤剥離を行った帝王切開が2例で、後者2例はいずれも子宮温存がなし得た。balloon カテーテルの挿入法は7例が大動脈への Seldinger 法、1例が大動脈 cut down 法であり、血流遮断時間は最短が11分間、最長90分間で、balloon の拡張回数は全て1回であった。術中出血量に関しては、胎盤剥離を行わない Cesarean hysterectomy 6例では2835g～11800gであったが、balloon による血流遮断中の出血量は1,353g～3959gであった。胎盤剥離を行い子宮温存がなし得た帝王切開2例の術中出血量は、それぞれ1556g, 1580gであった。術中 shock vital を呈した例

はなく、術後特別な治療を要した合併症も全例で認めなかった。

結論として予防的大動脈 balloon 留置は、前置癒着胎盤例の出血リスクを軽減するための選択肢になり得るが、大量出血となる症例もあり、さらなる術式の工夫、合併症発生率の検討が今後の課題である。

5. 双胎妊娠例の子宮頸管長と早産リスクの関連について(金嶺ちひろ, 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

早産のハイリスクとされる双胎妊娠において、早産リスク予知は適正な妊娠管理を行う上で重要な課題である。単胎妊娠では妊娠中期における超音波上の頸管長計測は早産予知に有用であることが報告されており、双胎妊娠においても早産予知に関する頸管長計測の有効性についていくつかの報告が散見される。双胎妊娠について正期産例と早産例の頸管長を比較し、双胎妊娠の早産リスクと頸管長の関連を検討した。

当科で妊娠管理し分娩となった双胎妊娠例のうち、妊娠16～28週間に頸管長計測がなされていた58例を対象とし、正期産となった例をA群、妊娠32～36週に分娩となった例をB群、妊娠32週未満で早産となった例をC群として、後方視的に診療録から頸管長を調べ3群間で妊娠週数別の頸管長を比較検討した。

成績としては、対象の内訳はA群が37例、B群13例、C群8例であった。妊娠16～19週の頸管長に関してはA群が 39.0 ± 6.1 mm, B群 38.2 ± 7.3 mm, C群 26.1 ± 15.2 mmで3群間に有意な差を認めなかった。20～22週の頸管長はA群 38.0 ± 8.2 mm, B群 30.9 ± 8.5 mm, C群 25.0 ± 19.5 mmで3群間に有意な差を認めなかった。23～25週の頸管長はA群 35.0 ± 8.6 mm, B群 28.4 ± 8.2 mm, C群 19.6 ± 12.1 mmとなり3群間で有意差を認めた($p < 0.05$)。26～28週の頸管長はそれぞれ 32.1 ± 9.0 mm, 33.0 ± 9.1 mm, 27.0 ± 14.5 mmで3群間に有意な差を認めなかった。

結論として、双胎妊娠において妊娠23～25週での超音波頸管長計測は早産リスクの推定に有用であることが示唆された。

6. 75g OGTT 1 point 陽性妊娠糖尿病例の予後についての検討(平良祐介, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 金城忠嗣, 青木陽一)

2009年に国際的に統一された妊娠糖尿病(GDM)の診断基準が提唱され、本邦でも2010年に75gブドウ糖負荷検査(75g OGTT)が1 pointでも陽性であればGDMと診断する新基準が導入された。しかし耐糖能異常の頻度や重症度については人種差があり、日本人を対象とした妊娠中75g OGTT 1 point 陽性例の治療後の妊娠予後に関する報告はまだ少ない。

当科で経験した、新診断基準導入前の無治療例と導入後の治療介入例の妊娠・新生児予後を比較し、本邦における75g OGTT 1 point 陽性例の治療予後について検討した。対象は新診断基準導入前である2004年1月から2010年7月までの間に妊娠中に75gOGTTを施行された例の中で、新しいGDM診断基準を1pointのみ満たし無治療で経過した妊婦40例とその出生児43例(無治療群)、GDM新診断基準導入後の2010年8月から2014年7月までの間に診断基準を1pointのみ満たし、食事療法やインスリン療法など治療介入した妊婦39例とその出生児41例(治療群)、治療介入群と同期間に当科で管理し、妊娠中に尿糖陽性を示さず、かつ75gOGTTの適応となる因子を認めなかったため耐糖能正常として扱われた妊婦40例、出生児42例(正常群)の3群とした。

その結果、分娩週数については正常群 39.2 ± 1.3 週、無治療群 38.9 ± 1.8 週、治療群 38.7 ± 2.4 週で差がなかった。帝王切開率は各々45.0%、45.0%、35.9%で有意な差がなかった。妊娠高血圧症候群発症率は各々2.5%、12.8%、15.4%で有意差がなかった。出生体重については無治療群で 3282 ± 612.8 g、治療介入群で 3154 ± 657.7 gで両群の間に差がなかった。Heavy for date(HFD)児分娩率は、正常群11.9%、無治療群32.6%、治療群で19.5%であり無治療群は正常群に比較して有意に高率であったのに対し、治療群は正常群と差がなかった。またLight for date(LFD)児分娩率は正常群16.7%、無治療群4.7%、治療群で12.2%となり3群で有意差は認めなかった。

結論として75g OGTT 1 point 陽性例のHFD児率は治療により正常例と同等となる可能性があり、1point陽性例を治療してもLFD児は増加しないことが示唆された。

7. 癒着胎盤例の胎盤MRI所見に関する検討(下地裕子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

癒着胎盤のMRI所見として子宮筋層の菲薄化や不明瞭化、胎盤後方でのT2低信号部消失が報告されているが、癒着胎盤の無い例においてもそれらの所見を認める場合があり、診断上の感度は高くないことが指摘されている。一方で最近、癒着胎盤の胎盤病変として知られるfibrin depositionや拡張血管を示唆するMRI T2 HASTE, またはT2 tse像での太い低信号bandが癒着胎盤の診断に有用との報告がある。

当科で経験した癒着胎盤例のMRI画像を後方視的に検討し癒着胎盤の診断に関するT2のHASTEまたはtse撮像での胎盤内低信号band検出の有用性を検討した。当科で癒着胎盤の疑い、または前置胎盤/低置胎盤例で癒着胎盤合併評価のためMRIを施行した20例を対象とし、前置癒着胎盤と最終診断された9例をA群、癒着胎盤を認めなかった前置胎盤または低置胎盤11例をB群とした。

研究方法としては、対象のMRI画像を検討し、T2 HASTEまたはtseにて胎盤の筋層付着部から発生し胎児面方向へと縦走する幅6mm以上の低信号bandの有無、胎盤後方子宮筋層の菲薄化像/欠損像の有無を調べた。両群間で上記の胎盤MRI所見を比較し、癒着胎盤診断に関する有用性を検討した。

成績としては、A群(癒着胎盤)9例のうち、嵌入ないし穿通胎盤であった8例に6mm以上の縦走するT2低信号bandが認められた。認めなかった残り1例は付着胎盤例であった。B群(非癒着胎盤)11例では、同bandを認めた例は無かった。子宮筋層の菲薄化/不明瞭化像は、嵌入胎盤の2例で認められず、一方で癒着胎盤の無かった11例では2例に認められた。

結論としてMRI T2 HASTE/tse撮像での胎盤内を縦走する幅6mm以上の低信号bandは、穿通胎盤と嵌入胎盤の分娩前診断に有用である可能性が示唆された。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 青木陽一: 今日の治療指針 2015年版 私はこう治療している 子宮頸癌. 山口徹, 北原光夫(監), 福井次矢, 高木誠, 小室一成(編), 1220-1221, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15002: 青木陽一: 細胞診ガイドライン 1 婦人科・泌尿器科 2015年版 子宮頸部細胞診のバイオマーカー, 37-38, 金原出版, 東京, 2015. (B)
- BD15003: 青木陽一: 今日の診断指針第7版 外陰癌・潰瘍・外陰炎, 金澤一郎, 永井良三(編), 1793-1795, 医学書院, 東京, 2015. (B)

原著

- OI15001: Otsuki A, Watanabe Y, Nomura H, Futagami M, Yokoyama Y, Shibata K, Kamoi S, Arakawa A, Nishiyama H, Katsuta T, Kudaka W, Shimada M, Sato N, Kotera K, Katabuchi H, Yaegashi N. Paclitaxel and carboplatin in patients with completely or optimally resected carcinosarcoma of the uterus: A phase II trial by the Japanese Uterine Sarcoma Group and the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Int J Gynecol Cancer* 25: 92-97, 2015. (A)
- OI15002: Satoh T, Aoki Y, Kasamatsu T, Ochiai K, Takano M, Watanabe Y, Kikkawa F, Takeshima N, Hatae M, Yokota H, Saito T, Yaegashi N, Kobayashi H, Kodama S, Saito T, Sakuragi N, Sumi T, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H. Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumor. *Eur J Cancer* 51: 340-351, 2015. (A)
- OI15003: Kinjyo Y, Kudaka W, Ooyama T, Inamine M, Nagai Y, Aoki Y. Ovarian preservation in young patients with endometrial cancer of endometrioid histology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 94; 430-434, 2015. (A)
- OI15004: Ebina Y, Yaegashi N, Katabuchi H, Nagase S, Udagawa Y, Hachisuga T, Saito T, Mikami M, Aoki Y, Yoshikawa H. Japan Society of Gynecologic Oncology guideline 2011 for the treatment of uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 20: 240-248, 2015. (A)
- OI15005: Matsumoto K, Maeda H, Oki A, Takatsuka N, Yasugi T, Furuta R, Hirata R, Mitsuhashi A, Kawana K, Fujii T, Iwata T, Hirai Y, Yokoyama M, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Yoshikawa H; Japan HPV And Cervical Cancer (JHACC) StudyGroup. Human leukocyte antigen class II DRB1*1302 allele protects against cervical cancer: at which step of multistage carcinogenesis? *Cancer Sci* 106: 1448-1454, 2015. (A)
- OD15001: 小野愛菜, 金嶺ちひろ, 仲宗根忠栄, 熊谷歩, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 当科における 75gOGTT1point 陽性妊娠糖尿病例の予後についての検討. *沖縄産婦誌* 37: 21-26, 2015. (B)

- OD15002: 上田江里子, 栗原みずき, 鎌田麻由美, 内原知紗子, 下地裕子, 前田寿里亜, 泉有紀, 北代祐三, 山下薫, 岩本真理子, 平田真由美, 高山尚子, 井上格, 大橋容子, 田村充利, 佐久本薫: 腹腔鏡におけるドライボックスの縫合・結紮練習とその成果. 沖縄産婦誌 37: 57-60, 2015. (B)
- OD15003: 鎌田麻由美, 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: 当院における若年がん患者に対する妊孕性温存療法(卵子・胚・精子凍結)の現状. 沖縄産婦誌 37: 73-77, 2015. (B)
- OD15004: 仲宗根忠栄, 平良理恵, 池宮城梢, 平川誠, 當間敬, 渡嘉敷みどり: 卵巣腫瘍茎捻転症例の臨床的検討. 沖縄産婦誌 37: 79-82, 2015. (B)
- OD15005: 大石杉子, 屋良奈七, 新垣精久, 比村美代子, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 子宮頸癌 IVB 期の臨床的検討. 沖縄産婦誌 37: 83-89, 2015. (B)
- OD15006: 宮城真帆, 鎌田麻由美, 新垣精久, 平良祐介, 平良理恵, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一: 進行子宮体癌に対する術前化学療法についての検討. 沖縄産婦誌 37: 91-96, 2015. (B)
- OD15007: 平良理恵, 平良祐介, 新垣精久, 宮城真帆, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一: 婦人科悪性腫瘍終末期における腸管閉塞に対する外科的介入に関する検討. 沖縄産婦誌 37: 97-103, 2015. (B)
- OD15008: 糸数修, 銘苺桂子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: 当院での凍結融解胚盤胞移植における内膜調整法別の妊娠成績の検討. 日本受精着床学会雑誌 32: 246-252, 2015. (B)

症例報告

- CI15001: Kinjo T, Nabeya D, Nakamura H, Haranaga S, Hirata T, Nakamoto T, Atsumi E, Fuchigami T, Aoki Y, Fujita J. Acute respiratory distress syndrome due to strongyloides stercoralis infection in a patient with cervical cancer. Intern Med 54: 83-87, 2015. (B)
- CD15001: 金城淑乃, 苺部誠子, 大城美哉, 吉秋研, 上里忠和, 白瀬春奈: 絨毛膜羊膜炎を契機に発症したと思われたアナフィラクトイド紫斑の一例. 沖縄産婦誌 37: 107-111, 2015. (B)
- CD15002: 平良理恵, 仲宗根忠栄, 池宮城梢, 平川誠, 當間敬, 渡嘉敷みどり: 骨盤結核を疑い抗結核薬が著効した1例. 沖縄産婦誌 37: 123-127, 2015. (B)
- CD15003: 座間味知子, 池宮城梢, 小崎三鶴, 金城淑乃, 平川誠, 當間敬, 渡嘉敷みどり: 悪性転化を伴う卵巣成熟嚢胞性奇形腫の1例. 沖縄産婦誌 37: 133-136, 2015. (B)
- CD15004: 熊谷歩, 稲嶺盛彦, 屋良奈七, 新垣精久, 比村美代子, 若山明彦, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 長井裕, 青木陽一: 絨毛膜羊膜炎を契機に発症したと思われたアナフィラクトイド紫斑の一例. 沖縄産婦誌 37: 137-142, 2015. (B)

総説

- RD15001: 青木陽一: がん妊孕性温存治療の適応と注意点 腫瘍学と生殖医学の接点 胚細胞腫瘍に対する妊孕性温存治療. 臨床婦人科産科 66: 867-876, 2015. (B)

- RD15002: 久高亘, 青木陽一: 子宮頸癌治療の新たな選択肢 子宮頸部腺癌に対する化学療法. (B)
産婦実際 64: 2043-2049, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Takekuma M, Hirashima Y, Umayahara K, Noda S, Ohno T, Miyagi E, Hirahara F, Hirata E, Kondo E, Tabata T, Nagai Y, Aoki Y, Wakatsuki M, Takeuchi M, Toita T, Takeshima N, Takizawa K. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with weekly CDDP/PTX in patients with locally advanced uterine cervical cancer: JACCRO-GY-01 trial. ASCO 2015 Chicago, USA.
- PI15002: Mekaru K, Asato K, Heshiki C, Masamoto H, Aoki Y. The effect of insulin resistance on in vitro fertilization-embryo transfer for women without polycystic ovary syndrome. The 21st FIGO World Congress Vancouver Canada, October 4-9, 2015.
- PI15003: Kinjo T, Masamoto H, Taira Y, Chinen Y, Nitta H, Aoki Y. Measurements of the lower uterine segment at term in women with prior cesarean delivery. The 21st FIGO World Congress Vancouver Canada, October 4-9, 2015.
- PI15004: Akamine K, Mekaru K, Heshiki C, Kinjo T, Sugiyama H, Masamoto H, Aoki Y. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. The 21st FIGO World Congress Vancouver Canada, October 4-9, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 金城忠嗣, 小野愛菜, 宮城真帆, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 青木陽一. 当科における胎児心エコー検査. 第40回沖縄産科婦人科学会, 南風原, 平成27年3月14日.
- PD15002: 知念行子, 小野愛菜, 宮城真帆, 新田迅, 金城忠嗣, 知念安紹, 正本仁, 青木陽一. 当院周産期における染色体検査の実施状況. 第40回沖縄産科婦人科学会, 南風原, 平成27年3月14日.
- PD15003: 平良祐介, 前田寿理亜, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 当科における若年子宮体癌に対する高用量 Medroxyprogesterone acetate (MPA) を用いた妊孕能温存治療の検討. 第40回沖縄産科婦人科学会, 南風原, 平成27年3月14日.
- PD15004: 金城淑乃, 前田寿理亜, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 子宮頸癌 IVA 期における膀胱腔瘻・直腸腔瘻の検討. 第40回沖縄産科婦人科学会, 南風原, 平成27年3月14日.
- PD15005: 大橋容子, 上田江里子, 鎌田麻由美, 熊谷歩, 屋良奈七, 泉有紀, 栗原みずき, 山下薫, 岩本真理子, 平田真由美, 井上格, 田村充利, 佐久本薫. 妊娠中のパルボウイルス B19 感染の4例:胎児輸血し救命した2例を含めて. 第40回沖縄産科婦人科学会, 南風原, 平成27年3月14日.
- PD15006: 苅部誠子, 吉秋研, 内原知紗子, 小崎三鶴, 大城美哉, 稲嶺盛彦, 上里忠和, 吉村和晃. 当院における骨盤臓器脱手術の現況 ~tension-free vaginal mesh (TVM) 手術導入にあたって~. 第40回沖縄産科婦人科学会, 南風原, 平成27年3月14日.

- PD15007 : 越智寛幸, 沖明典, 八杉利治, 平井康夫, 八重樫伸生, 三橋暁, 藤井多久磨, 川名敬, 渡部洋, 横山正俊, 青木陽一, 古田 玲子, 吉川 裕之. HPV16/18/31/52/58 型血清中和抗体と子宮頸部前がん病変の消失との関連. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成 27 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15008 : 平良理恵, 久高亘, 平良祐介, 新垣精久, 宮城真帆, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一. 婦人科悪性腫瘍終末期における腸管閉塞に対する外科的介入に関する検討. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成 27 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15009 : 小野愛菜, 金嶺ちひろ, 仲宗根忠栄, 熊谷歩, 知念行子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 75g OGTT 1 point 陽性妊娠糖尿病例の治療介入後の予後についての検討. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成 27 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15010 : 喜多恒和, 滝澤憲, 藤原久也, 山本嘉一郎, 坂本優, 青木陽一, 島田宗昭, 武隈宗孝, 竹島信宏, 西尾真, 松元隆, 三上幹男. 子宮頸がんに対する広汎子宮全摘術の合併症に関する全国調査. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成 27 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15011 : 若山明彦, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 長井裕, 青木陽一, 平良理恵, 宮城真帆. 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 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成 27 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15012 : 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一. IVF-ET 患者における多価不飽和脂肪酸の血清中, 卵胞液中濃度. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成 27 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15013 : 平敷千晶, 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 青木陽一. 当科における低刺激採卵の治療成績. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成 27 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15014 : 金嶺ちひろ, 知念行子, 小野愛菜, 熊谷歩, 仲宗根忠栄, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 当院における先天性胎児横隔膜ヘルニアの妊娠経過と新生児予後に関する検討. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成 27 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15015 : 仲宗根忠栄, 伊良波裕子, 平良祐介, 新垣精久, 宮城真帆, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 上皮性卵巣腫瘍の境界悪性, 悪性の鑑別における MRI 拡散強調画像及び ADC map の有用性. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成 27 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15016 : 久高亘, 平良祐介, 新垣精久, 平良理恵, 宮城真帆, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一. 進行・再発卵巣癌における化学療法ローテーションの有用性に関する検討. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成 27 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15017 : 金城忠嗣, 正本仁, 小野愛菜, 金嶺ちひろ, 熊谷歩, 仲宗根忠栄, 新田迅, 知念行子, 青木陽一. 帝王切開既往例の妊娠後期における子宮下節の超音波評価. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成 27 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15018 : 大槻愛, 渡部洋, 徳永英樹, 大槻健郎, 豊島将文, 永瀬智, 高野忠夫, 新倉仁, 八重樫伸生, 田勢 亨, 山田秀和, 西山浩, 森村豊, 横山良仁, 二神真行, 佐藤直樹, 柴田清佳, 片渕秀隆, 久高亘, 勝田隆博, 島田宗昭, 野村弘行, 青木大輔, 小寺宏平, 鴨井青龍, 荒川敦志. 子宮癌肉腫に対するパクリタキセル+カルボプラチン併用療

法の術後補助化学療法としての有効性に関する多施設共同臨床第2相試験. 第67回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成27年4月10日~12日.

- PD15019 : 石川光也, 笠松高弘, 加藤達矢, 岡田智志, 高野政志, 荷見よう子, 鈴木佳世, 谷口義実, 高橋一彰, 有本貴英, 金田容秀, 岩田卓, 小野重満, 児玉省二, 宮本強, 中西透, 水野美香, 馬場長, 松本佳也. 中井英勝, 野河孝充, 有吉和也, 井上貴史, 横山正俊, 齋藤文誉, 川畑宜代, 久高亘, 恩田貴志, 八重樫伸生. 子宮頸部神経内分泌腫瘍に対する集学的治療を探索する多施設共同観察研究. 第67回日本産科婦人科学会, 横浜, 平成27年4月10日~12日.
- PD15020 : 久高亘. アバスチン投与対象の検討: 副作用に関する考察. アバスチン卵巣癌適正使用カンファランス in 沖縄, 南風原, 平成27年4月17日.
- PD15021 : 知念行子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. ワークショップ「九州における周産期井呂宇野最前線」予防的大動脈 balloon 留置を用いて cesarean hysterectomy を施行した前置嵌入/穿通胎盤6例の検討. 第72回九州連合産科婦人科学会, 福岡, 平成27年6月6日~7日.
- PD15022 : 新田迅, 平良祐介, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 胎児水腫が増悪しながらも救命しえた先天性嚢胞性腺腫様奇形 (CCAM) の症例. 第72回九州連合産科婦人科学会, 福岡, 平成27年6月6日~7日.
- PD15023 : 銘苺桂子, 金嶺ちひろ, 宮城真帆, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一. 当院における若年がん患者に対する妊孕性温存療法 (卵子・胚・精子凍結) の現状. 第72回九州連合産科婦人科学会, 福岡, 平成27年6月6日~7日.
- PD15024 : 平良祐介, 久高亘, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一. 当科における治療抵抗性子宮頸部腺癌に対する SOX 療法の検討. 第72回九州連合産科婦人科学会, 福岡, 平成27年6月6日~7日.
- PD15025 : 新垣精久, 長井裕, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一. 腹膜神経膠腫症を認めた成熟嚢胞性奇形腫の一例. 第72回九州連合産科婦人科学会, 福岡, 平成27年6月6日~7日.
- PD15026 : 金嶺ちひろ, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一. 子宮頸管妊娠に対して MTX 療法を用いた一例. 第72回九州連合産科婦人科学会, 福岡, 平成27年6月6日~7日.
- PD15027 : 仲宗根忠栄, 久高亘, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一. 術後補助療法のドセタキセルとカルボプラチン併用化学療法の有効性および安全性. 第119回沖縄県医師会学会, 南風原, 平成27年6月14日.
- PD15028 : 新田迅, 平良祐介, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 胎児治療後にも拘わらず胎児水腫の増悪がみられたが救命しえた先天性嚢胞性腺腫様奇形 (CCAM) の1例. 第119回沖縄県医師会学会, 南風原, 平成27年6月14日.
- PD15029 : 金嶺ちひろ, 正本仁, 青木陽一. 双胎妊娠例の子宮頸管長と早産リスクの関連について. 第51回日本周産期・新生児医学会, 福岡, 平成27年7月10日~12日.
- PD15030 : 屋宜久子, 正本仁, 青木陽一. 円錐切除後妊娠における流早産発生と子宮頸管顆粒球 elastase 値の関連. 第51回日本周産期・新生児医学会, 福岡, 平成27年7月10

日～12日。

- PD15031 : 平良理恵, 渡嘉敷みどり. 当院における周産期心筋症の7例の検討. 第51回日本周産期・新生児医学会, 福岡, 平成27年7月10日～12日.
- PD15032 : 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲宗根忠栄, 宮城真帆, 若山明彦, 仲本朋子, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 当科での早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の導入とその治療成績. 第11回九州産婦人科内視鏡手術研究会, 福岡, 平成27年7月25日.
- PD15033 : 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 金城唯, 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)に対する待機療法の可能性について. 第72回九州・沖縄生殖医学会, 福岡, 平成27年7月26日.
- PD15034 : 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 金城唯, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一. 当科における妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の現状. 第72回九州・沖縄生殖医学会, 福岡, 平成27年7月26日.
- PD15035 : 宮城真帆, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 金城唯, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一. 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卵子, 胚凍結についての検討. 第72回九州・沖縄生殖医学会, 福岡, 平成27年7月26日.
- PD15036 : 青木陽一. 子宮頸がん, ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種に関する基本的知識及び最新の知見について. 平成27年度沖縄県医師会感染症・予防接種講演会 ～ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る研修～, 南風原町, 平成27年7月30日.
- PD15037 : 長井裕, 久高亘, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 金城淑乃, 仲本朋子, 若山明彦, 有賀徳郎, 粕谷吾朗, 戸板孝文, 青木陽一. 総腸骨節/傍大動脈節腫大を伴う進行子宮頸癌に対する第2相臨床試験の成績. 第57回日本婦人科腫瘍学会, 盛岡, 平成27年8月7日～8月9日.
- PD15038 : 佐藤美紀子, 宮城悦子, 馬屋原健司, 武隈宗孝, 平嶋泰之, 野田真永, 大野達也, 平田英司, 田畑務, 長井裕, 若月優, 近藤英司, 平原史樹, 青木陽一, 竹内正弘, 戸板孝文, 竹島信宏, 瀧澤憲. 局所進行子宮頸癌へのCDDP/PTX併用同時化学放射線療法の有用性に関する多施設共同第II相試験. 第57回日本婦人科腫瘍学会, 盛岡, 平成27年8月7日～8月9日.
- PD15039 : 石川光也, 笠松高弘, 中西透, 水野美香, 馬場長, 松本佳也, 中井英勝, 野河孝充, 有吉和也, 井上貴史, 横山正俊, 齋藤文誉, 川畑宜代, 久高亘, 津田均, 福永真治, 坂本穆彦, 加来恒壽, 恩田貴志, 八重樫伸生. 子宮頸部神経内分泌腫瘍に対する多施設共同観察研究 進行期症例の解析. 第57回日本婦人科腫瘍学会, 盛岡, 平成27年8月7日～8月9日.
- PD15040 : 久高亘, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一. 子宮体癌に対するドセタキセルとカルボプラチン併用療法(DC療法)の有効性と安全性について. 第57回日本婦人科腫瘍学会, 盛岡, 平成27年8月7日～8月9日.

- PD15041 : 若山明彦, 新垣精久, 平良祐介, 金城淑乃, 仲本朋子, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 子宮体癌におけるリンパ管侵襲・静脈侵襲の臨床病理学的意義. 第 57 回日本婦人科腫瘍学会, 盛岡, 平成 27 年 8 月 7 日~8 月 9 日.
- PD15042 : 新垣精久, 長井裕, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 平良祐介, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一. 術前診断が困難であった子宮海綿状血管腫の一例. 第 57 回日本婦人科腫瘍学会, 盛岡, 平成 27 年 8 月 7 日~8 月 9 日.
- PD15043 : 尾身牧子, 徳嶺辰彦, 下地裕子, 高橋美奈子, 大久保鋭子, 島袋美奈子, 諸見里秀彦, 城間肇. 子宮留血腫に対して緊急経膣ドレナージを施行した Wunderlich 症候群の 1 例. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成 27 年 9 月 6 日.
- PD15044 : 屋良奈七, 小野愛菜, 平良理恵, 池宮城梢, 當間敬, 渡嘉敷みどり, 又吉隆. 腹痛を契機に発見された OHVIRA 症候群の 1 例. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成 27 年 9 月 6 日.
- PD15045 : 大久保鋭子, 諸見里秀彦, 下地裕子, 高橋美奈子, 尾身牧子, 徳嶺辰彦, 島袋美奈子, 城間肇. 子宮漿膜から発生した serous cystadenoma の 1 例. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成 27 年 9 月 6 日.
- PD15046 : 上里忠和, 金嶺ちひろ, 苅部誠子, 大城美哉, 稲嶺盛彦, 吉秋研, 石川雅士. 若年型顆粒膜細胞腫の 1 例. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成 27 年 9 月 6 日.
- PD15047 : 新垣精久, 内原知紗子, 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. 悪性転化を来した粘液性境界悪性卵巣腫瘍の 1 例. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成 27 年 9 月 6 日.
- PD15048 : 下地裕子, 諸見里秀彦, 高橋美奈子, 尾身牧子, 大久保鋭子, 徳嶺辰彦, 島袋美奈子, 城間肇. 稀少部位子宮内膜症から発生したと思われる悪性腫瘍の 2 例. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成 27 年 9 月 6 日.
- PD15049 : 仲本朋子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 金城淑乃, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 子宮平滑筋肉腫の臨床的検討. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成 27 年 9 月 6 日.
- PD15050 : 仲宗根忠栄, 新垣精久, 金城淑乃, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 子宮体癌に対する術後補助療法のドセタキセルとカルボプラチン併用化学療法の有効性及び安全性第 II 相臨床試験. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成 27 年 9 月 6 日.
- PD15051 : 若山明彦, 内原知紗子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 金城淑乃, 仲本朋子, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 当院における外来化学療法の現況. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成 27 年 9 月 6 日.
- PD15052 : 金城淑乃, 新垣精久, 仲宗根忠栄, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 局所進行子宮頸癌に対する concurrent chemoradiotherapy の臨床的検討 -CDDP の投与方法(Tri-weekly と weekly)を比較して-. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成 27 年 9 月 6 日.
- PD15053 : 金城唯, 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 腹腔内嚢胞, 羊水過少を呈した人魚体の 1 例. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成 27 年 9 月

6日.

- PD15054 : 小崎三鶴, 金城唯, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 当科における胎児胸腔内腫瘍性病変症例の検討. 第41回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成27年9月6日.
- PD15055 : 鎌田麻由美, 中上弘茂, 藤原里紗, 平良祐介, 古賀千悠, 馬場征一. 新鮮全血輸血を要した2症例の検討. 第41回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成27年9月6日.
- PD15056 : 小野愛菜, 屋良奈七, 平良理恵, 池宮城梢, 當間敬, 渡嘉敷みどり. 妊娠19週にて早発型HELLP症候群を発症したSLE, 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の1例. 第41回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成27年9月6日.
- PD15057 : 屋宜久子, 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 円錐切除後妊娠における流早産発生と子宮頸管顆粒球エラストラーゼ値との関連について. 第41回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成27年9月6日.
- PD15058 : 徳嶺辰彦, 尾身牧子, 下地裕子, 高橋美奈子, 大久保鋭子, 島袋美奈子, 諸見里秀彦, 城間肇. 良性疾患に対する子宮摘出術 -当院における術式選択の妥当性-. 第41回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成27年9月6日.
- PD15059 : 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲宗根忠栄, 宮城真帆, 若山明彦, 仲本朋子, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 当科での早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の導入とその治療成績. 第41回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 平成27年9月6日.
- PD15060 : 銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一. TLHによる腸管合併症の2例. 第55回日本産科婦人科内視鏡学会, 横浜, 平成27年9月10日~12日.
- PD15061 : 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲宗根忠栄, 宮城真帆, 若山明彦, 仲本朋子, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 当科での早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の導入とその治療成績. 第55回日本産科婦人科内視鏡学会, 横浜, 平成27年9月10日~12日.
- PD15062 : 長井 裕, 久高 亘, 若山 明彦, 有賀 拓郎, 戸板 孝文, 青木 陽一. 子宮頸癌IB2~IIB期に対する同時化学放射線療法 - 当院における15年の経験から -. 第53回日本癌治療学会, 京都, 平成27年10月29日~31日.
- PD15063 : 仲本朋子, 内原知紗子, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一. 子宮頸部円錐切除術における切除断端陽性例の臨床的検討. 第53回日本癌治療学会, 京都, 平成27年10月29日~31日.
- PD15064 : 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 当院で広汎子宮全摘術を施行した症例の臨床病理学的検討. 第53回日本癌治療学会, 京都, 平成27年10月29日~31日.
- PD15065 : 新垣精久, 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. 当科で経験した婦人科癌治療患者における手術部位感染症. 第53回日本癌治療学会, 京都, 平成27年10月29日~31日.
- PD15066 : 大嶺靖, 友利健彦, 豊見山健, 宮城純, 稲嶺盛彦, 佐村博範, 金城達也, 西巻正, 平良祐介, 青木陽一. 盲腸癌子宮転移の1例. 第53回日本癌治療学会, 京都, 平成27年10月29日~31日.

- PD15067 : 島田宗昭, 三上幹男, 青木陽一, 喜多恒和, 坂本優, 金尾祐之, 藤原久也, 松元隆, 山口聡, 中西透, 齋藤俊章, 上浦祥司, 青木大輔, 吉川裕之, 片渕秀隆. 子宮頸癌 IB-II 期症例における組織型別予後-多施設共同後方視的検討の成績から-. 第 53 回日本癌治療学会, 京都, 平成 27 年 10 月 29 日~31 日.
- PD15068 : 杉本潤, 金城忠嗣, Danny Schust, 小田高也, 青木陽一, 陣野吉廣. 絨毛初代培養細胞を用いたサプレシンの発現・機能解析. 第 23 回日本胎盤学会, 東京, 平成 27 年 11 月 5 日.
- PD15069 : 青木陽一. 性感染症・子宮頸癌から女性を守る. 平成 27 年度日本助産師会九州・沖縄地区研修会 in 沖縄, 那覇, 平成 27 年 11 月 13 日.
- PD15070 : Noda S, Ohno T, Umayahara K, Hirashima Y, Hirahara F, Hirata E, Tabata T, Aoki Y, Wakatsuki M, Takeuchi M, Toita T, Takeshima N. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with weekly CDDP/ PTX in patients with locally advanced uterine cervical cancer: JACCRO-GY-01 trial. 第 28 回日本放射線腫瘍学会, 前橋, 平成 27 年 11 月 19 日~21 日.
- PD15071 : 久高亘. 沖縄県の制吐療法に対する取り組みについて「婦人科癌における取り組みについて」. 制吐療法を考える会, 宜野湾, 平成 27 年 11 月 21 日.
- PD15072 : 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一. 流産後に発生した子宮動静脈奇形に対する待機療法の可能性について. 第 33 回日本受精着床学会, 東京, 平成 27 年 11 月 26 日~27 日.
- PD15073 : 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 屋宜久子, 宮城真帆, 青木陽一. 子宮内容除去術のみで軽快した帝王切開癒痕部妊娠の 1 例. 第 33 回日本受精着床学会, 東京, 平成 27 年 11 月 26 日~27 日.
- PD15074 : 宮城真帆, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 屋宜久子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一. 当院における若年がん患者に対する妊孕性温存療法としての卵子, 胚凍結についての検討. 第 33 回日本受精着床学会, 東京, 平成 27 年 11 月 26 日~27 日.
- PD15075 : 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 屋宜久子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一. 当科における妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の現状. 第 33 回日本受精着床学会, 東京, 平成 27 年 11 月 26 日~27 日.
- PD15076 : 若山明彦. 第 1 回婦人科癌プロトコールコンセプトワークショップに参加して. Chugai Ovarian Cancer Conference in 沖縄, 那覇, 平成 27 年 12 月 11 日.
- PD15077 : 久高亘. 初発または再発卵巣癌におけるアバスチン投与対象について. Chugai Ovarian Cancer Conference in 沖縄, 那覇, 平成 27 年 12 月 11 日.
- PD15078 : 金城淑乃, 若山明彦, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 長井裕, 青木陽一. 術前診断で子宮内膜間質肉腫と診断された若年子宮筋腫の 2 例. 第 120 回沖縄県医師会学会, 南風原, 平成 27 年 12 月 13 日.
- PD15079 : 知念行子, 金城唯, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 妊娠 33 週子宮内胎児死亡の全前置胎盤で経膈分娩を施行した 1 例. 第 120 回沖縄県医師会学会, 南風原, 平成 27 年 12 月 13 日.



A. 研究課題の概要

当講座ではウイルスや細菌といった感染病原体を一つのツールとして捉え、「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」の発症・進展機構の解明に取り組んでいる。微生物関連疾患の研究を進展させ、最終的には「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」に共通した発症機構を解明したいと考えている。「細胞」を用いた試験管内実験で明示した結果を「動物」や「ヒト」でも確認・検証し、よりインパクトの強い研究を目指している。「研究を通じて、人類の幸福と福祉に貢献する」ために、抗ウイルス薬や悪性腫瘍の予防・治療薬の開発に取り組んでいる。それら候補薬の中には、沖縄県の天然資源も含まれ、産学官共同事業としての展開を目指している。

1. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 研究

現在、HTLV-1 感染者は全国に 108 万人存在すると試算されており、50 年以上の潜伏期間を経て 5% の感染者が予後不良の成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症する。毎年 1,000 名を超える方が全国で亡くなられており、沖縄県でも毎年 80 名の死亡が確認されている。ATL の制圧を沖縄県の医療上の重点課題と捉え、発がんや他臓器浸潤などの特徴的病態の分子機構の解明を基にした治療法や発症予防法の確立を目指している。

a. 発がん機構

HTLV-1 は CD4 陽性 T 細胞に感染し、形質転換を誘導後、ATL を発症させるが、その発がん機構の全容はいまだ解明されていない。転写因子 NF- κ B は、発がんに関連する多くの因子の遺伝子発現を誘導する。ATL 発症には NF- κ B の活性化が不可欠であり、NF- κ B 阻害剤の ATL 治療薬としての可能性を報告して以来、一貫して ATL における NF- κ B 活性化に関する研究を当講座では行っている。新型 PKC に属する PKC- δ の活性化が HTLV-1 感染 T 細胞で特異的に認められ、ウイルスの形質転換タンパク質 Tax がその活性化を誘導することを明らかにした。PKC- δ 阻害剤 rottlerin は PKC- δ のリ

ン酸化を抑制し、HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞の生存率を低下させた。rottlerin は細胞周期の G1 期→S 期進行を制御する cyclin D2, CDK4/6, c-Myc タンパク質の発現を阻害し、Rb タンパク質を脱リン酸化することで、G1 期で細胞周期を停止させた。さらに、アポトーシス阻害タンパク質である survivin, XIAP, Bcl-xL, c-FLIP の発現や Bcl-2 のリン酸化を抑制し、アポトーシス促進タンパク質 Bax を活性化することで、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。Tax による NF- κ B 活性化に PKC- δ が関与しており、rottlerin が HTLV-1 感染 T 細胞株の NF- κ B 活性化を阻害することを明らかにした。以上の結果は、PKC- δ 分子が ATL における NF- κ B 活性化に関与し、新規治療標的となりうる可能性を示唆させるものである (Mori et al. Int J Oncol 46: 1609-1618, 2015)。

また、toll-like レセプターシグナルやウイルス感染により活性化されるインターフェロン調節因子 IRF-5 の発現が HTLV-1 感染 T 細胞の核内で認められ、HTLV-1 感染や Tax によりその発現が誘導されることを見出した。HTLV-1 感染 T 細胞株や Tax 発現 T 細胞株では、選択的スプライシングによる V1/V4 と V3 の mRNA 発現が認められ、Tax は V3 プロモーターの転写を活性化した。網羅的遺伝子発現解析の結果、IRF-5 により TNF ファミリーの遺伝子発現が誘導されることを明らかにした。TNF ファミリーは ATL の発症に関与していることが知られており、Tax/IRF-5/TNF- α システムの重要性が示唆された (Ishikawa et al. Int J Oncol 47: 361-369, 2015)。

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。Pim ファミリーの中で、Pim-3 の発現が HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞に特異的であった。また、Tax 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 のノックダウンは感染 T 細胞株の増殖抑制をきたし、新規 Pim-1/3 キナーゼ阻害剤 NJC97-NH は、先行開発品 SGI-1776 に比べて、Pim-3 に対する阻害活性が極めて高く、感染 T 細胞株に G2/M 期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性アポトーシスを誘導した。NJC97-NH は M 期 cyclin である A と B1 の発現及び細胞死阻害タンパク質 XIAP や Mcl-1 の発現を抑制した。さらに、 $I\kappa B\alpha$ や NF- κB (RelA) のリン酸化を阻害することで NF- κB シグナルを抑制した。このように、Pim-3 の ATL の治療標的としての可能性を明らかにした (論文投稿中)。

その他、発がんに関与する分子として、HTLV-1 感染 T 細胞における 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。さらに Tax が ATF-3 の発現を誘導することを見出しており、その発現制御機構及び治療標的分子としての可能性を解析している。

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胞静脈の 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- κB 結合配列のうち、-62/-52 bp の NF- κB 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 法及び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

B 細胞性悪性腫瘍である BL や HL でも ATL と同様に、NF- κB は恒常的に活性化している。NF- κB は発がんに関連する多くの因子の遺伝子発現を誘導する一方で、過剰な活性化はアポトーシスや細胞老化を誘導する。したがって、発がんには NF- κB の活性化を適切なレベルに調節する正と負の制御機構が必要である。そこで、NF- κB の転写活性化を正・負に制御する NF- κB 結合補因子 $I\kappa B$ - ζ に着目した。BL や HL の原因ウイルスとして知られる EB ウイルス (EBV) は、B 細胞を不死化するが、とりわけ EBV がコードする LMP-1 が不死化には重要である。一方、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し、HL では CD30 過剰発現がリガンド CD30L に依存せず、自己活性化を起こして NF- κB を活性化することが知られている。 $I\kappa B$ - ζ の発現を検討したところ、CD30 発現 HL 細胞株や EBV 感染 BL 細胞株に恒常的に発現していた。LMP-1 や CD30 は、C 末端に存在する TRAF 結合領域を介して、NIK/IKK/NF- κB シグナルを活性化し、 $I\kappa B$ - ζ 遺伝子のプロモーター活性を増強した。興味あることに、 $I\kappa B$ - ζ は LMP-1 や CD30 依存性の NF- κB 活性化を阻害した。さらに、 $I\kappa B$ - ζ の機能ドメインの解析も行った。 $I\kappa B$ - ζ は BL や HL の NF- κB 活性を絶妙に調節する役割を担い、その発症に重要な役割を担っていると考えられた (Ishikawa et al. Int J Oncol 47: 2197-2207, 2015)。

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た。CD30 は C 末端の TRAF 結合領域を介して、NIK/IKK/NF- κB 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。

カベオリン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は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、詳細なカベオリン-1 の発現制御機構や機能について解析を行っている。

3. 白血病・悪性リンパ腫の発症予防法並びに新規治療薬の開発

HSP90 は新しく合成されたタンパク質が正しく重合するのに必須の因子であり、そのため種々の細胞シグナル伝達に関与する。そこで HSP90 阻害剤 AUY922 の抗 ATL 効果について検証した。AUY-922 は、in vitro で HTLV-1 感染 T 細胞株の生存率を低下させ、マウスモデルにおいて腫瘍増殖を濃度依存性に抑制した。さらに、サロゲートマーカーである血清可溶性 CD25 や CD30 も低下させた。AUY922 は各種悪性腫瘍に対して臨床試験が実施されており、今回の研究結果は将来の ATL に対する臨床試験実施の際に有用と思われる (Ishikawa et al. *Oncol Lett* 12: 387-392, 2016)。また、PI3K/Akt/mTOR シグナルが ATL の発症に関与することを見出し、治療標的としての可能性を検討してきたが、デュアル PI3K-mTOR 阻害剤 BEZ235 が抗 ATL 効果や抗 BL 効果を示すことを明らかにし、PI3K 阻害剤 BKM120 や mTOR 阻害剤 RAD001 単剤に比べて、より抗 ATL 効果が強いことを確認した。BEZ235 は cyclin D1/D2 や CDK2/4 の発現を阻害し、G1 期での細胞周期を停止した。ATL の動物モデルでも抗 ATL 効果を発揮し、ATL 治療薬として有望である (第 74 回日本癌学会学術総会・第 63 回日本ウイルス学会学術集会発表)。その他、分裂期セ

リン・スレオニンキナーゼ PBK/TOP の阻害剤

HI-TOPK-032 や Syk-Jak 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。

ATL の発症には長期の潜伏期間を要するため、発症予防も重要であるが、確立された方法は現在ない。予防には経口の天然物質が適切であるという考えのもと、ポリフェノールであるブテイン、カロテノイドであるペリジニンやシホナキサンチンエステル、アロマテラピーに使用される精油に選択的な抗 ATL 効果を見出し、細胞生存シグナルに及ぼす影響を詳細に解析している。ブテインは NF- κ B, AP-1, Akt シグナルを阻害し、マウスモデルでも抗 ATL 効果を認めた (論文準備中)。また、サンゴから抽出されたペリジニンは HTLV-1 感染 T 細胞株の細胞周期を G1 期で停止させ、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。NF- κ B や Akt シグナルを阻害し、G1 期を制御する cyclin D1/D2, CDK4/6, c-Myc やアポトーシス阻害タンパク質 XIAP, Bcl-2 の発現を抑制した。さらに、マウスでもその抗 ATL 効果を検証できた (Ishikawa et al. *Int J Oncol* 49: 1713-1721, 2016)。また、精油の抗 ATL 効果は NF- κ B 阻害であることを見出し、動物での効果の検証を予定している。

難治性のカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染原発性体腔液性リンパ腫 (PEL) の治療薬の開発も実施中である。前述した Syk-Jak 阻害剤 cerdulatinib や新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 LBH589, ペリジニンやオキナワモズクより抽出したフコイダン (フコースを主成分とし、このフコースに硫酸基やウロン酸がついた多糖) にも抗 PEL 作用があることを in vitro で見出し、フコイダンに関しては、マウスモデルでもその効果を検証済みである。現在、その作用機序に関して解析を進めている。

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 細胞とでは異なっており、現在、詳細なシグナル伝達経路の解析を行っている。

5. *Legionella pneumophila* 研究

L. pneumophila はエアロゾルの吸入によって肺胞内に到達し、肺胞マクロファージに貪食されるが、その殺菌機構を逃れて、細胞質内で増殖する。*L. pneumophila* を肺上皮細胞株に感染させると、マクロファージの走化性因子である MCP-1 の mRNA 発現や分泌が増強することを見出した。この増強作用は鞭毛の構成タンパク質の一つである flagellin 依存性であった。MCP-1 遺伝子発現制御機構について flagellin からのシグナル伝達経路の解析を中心に研究を進めている。

6. 骨肉腫研究

骨肉腫は骨原発性悪性腫瘍の中では最も発生頻度が高く、10 代に多発する。その治療成績は化学療法の導入により近年目覚ましく向上しているが、肺転移が予後の改善を妨げている。これまでにオキナワモズクより抽出したカロテノイドであるフコキサンチン (FX) やその代謝産物フコキサンチノール (FXOH) の骨肉腫細胞に対する *in vitro* での細胞周期停止、アポトーシス誘導、細胞浸潤・遊走の抑制効果やマウスモデルにおける FX の肺転移抑制並びに腫瘍増殖抑制効果を証明したが、その機序として Akt の不活化による細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現抑制を見出した。Akt が骨肉腫の治療標的となることが判明したため、デュアル PI3K-mTOR 阻害剤 BEZ235 の新規治療薬としての可能性について検討している。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Mori N, Ishikawa C, Senba M. Activation of PKC- δ in HTLV-1-infected T cells. (A)
Int J Oncol 46: 1609-1618, 2015.
- OD15002: Ishikawa C, Senba M, Barnes BJ, Mori N. Constitutive expression of IRF-5 in (A)
HTLV-1-infected T cells. Int J Oncol 47: 361-369, 2015.
- OD15003: Ishikawa C, Senba M, Mori N. Induction of I κ B- ζ by Epstein-Barr virus latent (A)
membrane protein-1 and CD30. Int J Oncol 47: 2197-2207, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 森直樹, 石川千恵: ATL に選択的に発現している Pim-3 を分子標的とした新たな治療法の開発. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会: 51, 2015.
- PD15002: Mori N, Ishikawa C. Pim-3 kinase as a therapeutic target for ATL. The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM-: 196, 2015.
- PD15003: Ishikawa C, Mori N. Activity of the novel dual PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 against ATL. The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM-: 143, 2015.
- PD15004: Mori N, Ishikawa C. Pim-3 kinase as a therapeutic target for ATL. 第 77 回日本血液学会学術集会プログラム・抄録集 臨床血液 56: 1490, 2015.
- PD15005: Mori N, Ishikawa C, Tanaka J. Inhibition of proliferation and survival of HTLV-1-infected T-cell lines by peridinin. THE 63RD ANNUAL MEETING OF THE JAPANESE SOCIETY FOR VIROLOGY 2015 Program and Abstracts: 277, 2015.

PD15006: Ishikawa C, Mori N. Activity of the novel dual PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 against ATL. THE 63RD ANNUAL MEETING OF THE JAPANESE SOCIETY FOR VIROLOGY 2015 Program and Abstracts: 280, 2015.



細菌学講座

A. 研究課題の概要

細菌学講座では病原細菌の感染の分子メカニズムとこれらの感染に対する宿主の応答機構を明らかにし、感染や発症の制御に必要な技術的基盤を構築するための新しい知見を取得することを目指している。病原細菌が惹き起こす疾患(感染の結果)は臨床上明らかな特徴が出るものが多くわかりやすいが、感染から発症までにいたる分子レベルでの機序は未だ不明な点が多いといえる。しかしながら、病原細菌学の最近の進展によって、グラム陰性細菌には特殊に分化した分泌装置が備わっており、これによって様々な作用を持つ機能性タンパク質(エフェクター)が宿主細胞へ注入され感染が進行するという概念が確立されてきた。これらエフェクターは単独で細胞に外側から作用させても何も起こらないが宿主細胞内へ直接注入させると細胞高次機能に直接介入していく。たとえば細胞骨格制御系に作用し細胞に貪食作用を誘導することによって細菌の細胞侵入を惹き起こす、あるいは遺伝子発現系に干渉して宿主の炎症性サイトカイン産生を抑制することによって宿主の防御システムを破綻させることが明らかになってきた。この類いの研究にはエフェクター機能と宿主標的分子の同定およびシグナル伝達系の解析といった従来の細菌学を超えた研究スキルが必要である。相手(宿主)があつて初めて病気(感染症)がおこる。したがって感染の成立を考える場合には病原体と宿主の両面から解明していく必要がある。宿主の自然免疫機構の分子機構が近年急速に明らかになるにつれ、病原細菌の感染の初期過程すなわち細菌と宿主免疫担当細胞が出会う場面における様々な事象が分子レベルで解析できるようになってきた。多くの遺伝子欠損・導入マウスが作製され、これらのマウスあるいはその細胞を使うことによって感染における宿主因子機能の解析が可能である。病原細菌の感染メカニズムを明らかにしていきながら新しい治療薬、ワクチンといった様々な手段も考えていく必要があると思われる。

1. 粘膜病原細菌の感染と宿主免疫応答の分子機構

我々の研究室では、粘膜病原細菌(ビブリオ, エロモナス, サイトロバクター等)の粘膜上皮付着, 侵入といったイベントの分子メカニズムの解明とそれに伴って惹き起こされる宿主上皮細胞の炎症誘導性反応の研究, また感染に対して最前線で戦うマクロファージや抗原提示を行う樹状細胞といった貪食細胞に対する病原細菌の攻撃・回避戦略や炎症誘導の機構を研究している。さらに、得られた知見をもとに腸管感染症マウスモデルの作成を行い、マウス及び各種遺伝子改変マウスを用いることによって、腸管感染症におけるサイトカインの誘導, 病態形成における宿主応答のメカニズムの解明を行っている。その他に新しい動物感染モデルの作成や新規ワクチン開発も視野に入れて研究に取り組んでいる。

2. 人獣共通感染症の原因菌であるレプトスピラの研究

亜熱帯地域である沖縄では、げっ歯類が宿主となり、人に感染を起こすレプトスピラ感染症が全国に比べて高頻度で報告されている。レプトスピラは遺伝子操作が難しくその感染メカニズムや病原因子については未だ不明な点が多いというのが現状である。そこで、病態形成に関与する宿主応答のメカニズムを明らかにするためにマクロファージ等各種細胞に対する感染の様式を細胞生物学的手法により解析する。また、マウス(各種遺伝子改変マウスを含む)を用いた感染実験により感染における免疫応答システムを明らかにしていく。

3. 細菌感染におけるマクロファージの細胞死制御機構

マクロファージは、感染初期の生体防御において細菌などの病原体を貪食して殺菌し、獲得免疫を誘導す

るなどの役割を果たす。その一方で、マクロファージはレジオネラやチフス菌など一部の細菌の増殖の場としても利用される。これらの細菌は、マクロファージ内の殺菌機構を回避するだけでなく、マクロファージのアポトーシス(プログラム細胞死の一つ)を抑制して、細胞を自らの増殖に有利な環境に作りかえる。これに対して、マクロファージはネクローシスやパイロプトーシスといった炎症誘導性のプログラム細胞死を惹起することで、細胞内で増殖する菌に対抗すると考えられている。我々は、細菌感染症の新たな治療法の開発基盤構築のため、細菌感染におけるマクロファージの細胞死制御機構の解明に取り組んでいる。

4. 沖縄県に生息する植物・海産物由来の細菌病原因子阻害物質の探求

世界における細菌感染症の発生率や死亡率は、衛生環境の整備・衛生教育の拡大や新治療薬の開発とともに著しく低下してきた。しかし新治療薬の開発と同時に耐性菌の出現という負のスパイラルが問題になっている。近年細菌学の急速な発展と共に、細菌の宿主細胞侵入機構、毒素作用機構、宿主免疫回避機構など新たな発見が累積してきており、耐性菌の出現を抑えかつ新薬開発費の抑制の観点から、殺菌よりも発症の機構・機序を阻害する新たな治療薬を環境に存在する活性化物質から見つけようという気運が生まれてきている。このことに関し沖縄県には他府県にはない亜熱帯独特の植物・海洋生物が豊富に生息しており、沖縄県における新治療薬発見・開発は極めて現実的である。当教室では新薬候補としての植物・海産物の探索を病原性大腸菌の病原機構を利用して研究を進めている。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Satou K, Shimoji M, Tamotsu H, Juan A, Ashimine N, Shinzato M, Toma C, Nohara T, Shiroma A, Nakano K, Teruya K, Terabayashi Y, Ohki S, Koizumi N, Okano S, Suzuki T, Hirano T. Complete Genome Sequences of Low-Passage Virulent and High-Passage Avirulent Variants of Pathogenic *Leptospira interrogans* Serovar Manilae Strain UP-MMC-NIID, Originally Isolated from a Patient with Severe Leptospirosis, Determined Using PacBio Single-Molecule Real-Time Technology. Genome Announc doi: 10.1128/genomeA, e00882-15, 2015. (A)
- OI15002: Sugiyama M, Saeki A, Hasebe A, Kamesaki R, Yoshida Y, Kitagawa Y, Suzuki T, Ken-Ichiro S. Activation of inflammasomes in dendritic cells and macrophages by *Mycoplasma salivarium*. Mol Oral Microbiol doi: 10.1111/omi.12117, 2015. (A)
- OI15003: Yamaguchi Y, Kurita-Ochiai T, Kobayashi R, Suzuki T, Ando T. Activation of the NLRP3 inflammasome in *Porphyromonas gingivalis*-accelerated atherosclerosis. Pathog Dis doi: 10.1093/femspd/ftv011, 2015. (A)
- OI15004: Yamaguchi T, Iida K, Shiota S, Nakayama H, Yoshida S. Filament formation of *Salmonella Paratyphi A* accompanied by FtsZ assembly impairment and low level ppGpp. Can J Microbiol 61: 955-64, doi: 10.1139/cjm-2015-0415, 2015. (A)
- OI15005: Yamaguchi T, Iida K, Shiota S, Nakayama H, Yoshida S. Elevated guanosine 5'-diphosphate 3'-diphosphate level inhibits bacterial growth and interferes with FtsZ assembly. FEMS Microbiol Lett doi: 10.1093/femsle/fnv187, 2015. (A)

総説

- RD15001: 鈴木敏彦: 特集<感染性胃腸炎> 赤痢菌の感染と宿主免疫応答. 最新医学, 70(11): 2395-2340, 最新医学社, 2015.
- RD15002: 鈴木敏彦: 特集<インフラマソームと消化器疾患> 細胞死とインフラマソーム. G. I. Research, 23(5): 386-390, 先端医学社, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 仲宗根昇, 比嘉直美, Claudia Toma, 高江洲義一, 野原敏次, 鈴木敏彦: グアバ葉抽出液によるⅢ分泌タンパク EspB の分泌阻害機構. 第 88 回日本細菌学会総会, 岐阜, 3/25-27, 2015.
- PD15002: Ayumi Saeki, Akira Hasebe, Futoshi Nakazawa, Toshihiko Suzuki, Ken-ichiro Shibata: Activation of NLRP3 inflammasome by *Streptococcus sanguinis* and its mechanism. 第 88 回日本細菌学会総会, 岐阜, 3/25-27, 2015.
- PD15003: 佐藤万仁, 下地真紀子, 保日奈子, ワン文香, 安次嶺典子, 新里美寿々, トーマクラウディア, 小泉信夫, 城間安紀乃, 中野和真, 照屋邦子, 大木駿, 寺林靖宣, 鈴木敏彦, 平野隆: 病原性 *Leptospira interrogans* の比較ゲノム解析. NGS 現場の会 第 4 回研究会, 筑波, 7/1-3, 2015.
- PD15004: 仲宗根昇, 比嘉直美, トーマクラウディア, 高江洲義一: エピガロカテキニンガレートによる細菌のⅢ型分泌機構の阻止. 第 68 回日本細菌学会九州支部総会, 大分, 9/4-5, 2015.
- PD15005: 亀崎良助, 佐伯歩, 阿部亜美, 長谷部晃, 北川善政, 鈴木敏彦, 柴田健一郎: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* によるインフラマソームの活性化. 第 82 回日本細菌学会北海道支部学術総会, 札幌, 9/5, 2015.
- PD15006: 佐伯歩, 長谷部晃, 亀崎良助, 中澤太, 鈴木敏彦, 柴田健一郎: *Streptococcus sanguinis* によるマウス樹状細胞ならびにマクロファージにおける IL-1 α 産生誘導活性. 第 82 回日本細菌学会北海道支部学術総会, 札幌, 9/5, 2015.
- PD15007: Takaesu Giichi, Nakasone Noboru, Toma Claudia, Higa Naomi, Suzuki Toshihiko. TAK1-binding protein 2 (TAB2) negatively regulates the processing of pro-interleukin-1 β . 第 44 回日本免疫学会総会(ワークショップ), 札幌, 11/18-20, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 免疫学的記憶の確立とマラリア感染(岸本, 眞眞, 村上, 蔵下)

記憶 T 細胞への分化について免疫学の教科書では、ナイーブ T 細胞が抗原を認識し、活性化・増殖 (Expansion) しエフェクター T 細胞に分化する。その後、活性化したエフェクター細胞のほとんどはアポトーシスを起こし死滅してしまう (Contraction)。その中で、ごく一部の T 細胞が生き残り記憶 T 細胞と分化して行く。しかし、抗原刺激を受け活性化・増殖した T 細胞が、どこで記憶 T 細胞に分化し、生存・維持されているかについては明らかになっていない。また、ウイルスや細菌感染のように皮膚や粘膜から侵入し免疫応答を起こす場合と異なり、マラリア感染は直接、血管から血液中に侵入するため、所属リンパ節が存在しない。したがって、マラリア感染における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、免疫記憶の確立が認められる。

我々は、抗原を皮下に免疫する系を用いて、抗原が侵入してから所属リンパ節においてと抗原と T 細胞が出会う時期により記憶 T 細胞に分化する効率に差が出るという知見を得ている。また、抗原特異的な T 細胞は所属リンパ節において、B 細胞は所属リンパ節以外に脾臓で増殖するという知見を得ている。この結果を基に、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する免疫応答を 4 次元 (3 次元 + 時間) に解析し、①いつ ②どこで T 細胞の免疫応答が強く起きるか？また③どこで記憶 T 細胞は維持されるかを明らかにしようとしている。

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を試みている。さらにインフルエンザウイルスやノロウイルスを標的とした実用的な VHH 抗体の開発を行いつつ、様々なスクリーニングシステムを用いて試行することで、抗体開発の短期化と標準化を目指している。

3. 免疫療法に向けた低分子抗体融合及び多量体化によるサイトカインの活性・機能付加(岸本, 村上)

サイトカインは、様々な免疫応答を制御する重要な液性機能分子である。しかしサイトカインは、比較的小さな10~20kdの低分子量のため、血中の半減期が30分~1時間と短く、高濃度の使用では副作用が出やすいため臨床での使用が困難である。本研究は、サイトカイン自身の多量体化や機能分子を付加することによりサイトカインの機能を増強し、臨床での応用を比較的容易にすることを目的としている。例えば、がんの樹状細胞療法に用いられる顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の場合、樹状細胞療法が、多

くの樹状細胞を必要とすることから、血中の単球を分離し樹状細胞に効率良く分化・増殖させる必要がある。従来の高活性化モデルとして、抗体の定常領域を用いたFc融合型サイトカインが知られているが、高分子タンパク質であり生産コストが高い。そこで本研究では安価で容易に生産可能、かつ高活性なGM-CSFの開発を目指した。その試みは、①多量体化、②ラクダ科動物由来の低分子抗体(VHH)を用いた機能分子付加、を基本として行っている。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Zako T, Yoshimoto M, Hyodo H, Kishimoto H, Ito M, Kaneko K, Soga K, Maeda M. (A)
Cancer-targeted Near Infrared imaging using rare earth ion-doped ceramic nanoparticles. *Biomate Sci* 3: 59-64, 2015.
- OI15002: Hara Y, Tashiro Y, Murakami A, Nishimura M, Shimizu T, Kubo M, Burrows PD, Azuma (A)
T: High affinity IgM+ memory B cells are generated through a germinal center-dependent pathway. *Mol Immunol* 68: 617-627, 2015.
- OI15003: Zako T, Ito M, Hyodo H, Yoshimoto M, Watanabe M, Takemura H, Kishimoto H, Kaneko (A)
K, Soga K and Maeda M. Extra-luminal detection of assumed colonic tumor site by near-infrared laparoscopy. *Surgical Endoscopy* (Epub. ahead)
- OI15004: Tashiro Y, Murakami A, Goizuka R, Shimizu T, Kishimoto H, Azuma T*. An asymmetric (A)
antibody repertoire is shaped between plasmablasts and plasma cells after secondary immunization with (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl chicken γ -globulin. *Int Immunol* 27: 609-620, 2015.
- OD15001: Shibahara D, Kinjo T, Nishiyama N, Kami W, Nabeya D, Haranaga S, Higa F, Tateyama (B)
M, Shinzato T, Toma H, Kishimoto H, Fujita J: Falciparum malaria incidentally pretreated with azithromycin. *Intern Med* 54: 2513-2516, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Murakami A, Kishimoto H: The generation of multimeric and highly active cytokine-Fc fusion protein. The 15th Annual Meeting of the Federation of Clinical Immunology Societies, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 村上明一: アルパカ H 鎖抗体ライブラリーの構築とその利用. 6th バイオメディカルインタフェース・ワークショップ, 2015.
- PD15002: 村岡仁, 若井純子, 中山浩, 村上明一, 岸本英博: インフルエンザウイルスの表面蛋白質を認識する新規バイオ材料の開発. 日本分析化学会第 64 年会, 2015.

- PD15003: 中山浩, 村岡仁, 村上明一, 岸本英博: 3-(1-ナフトイル)インドール誘導体に対する新規モノクローナル抗体の開発. 日本分析化学会第 64 年会, 2015.
- PD15004: Tsukahara N, Nakayama M, Murakami A, Nishimura M, Azuma T, Kishimoto H: The generation of multimeric and highly effective cytokines. 第 44 回日本免疫学会学術総会, 2015.
- PD15005: Tashiro Y, Murakami A, Goitsuka R, Shimizu T, Kishimoto H, Azuma T: An asymmetric antibody repertoire is shaped between plasmablast and plasma cells after secondary immunization with (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl chicken γ -globulin. 第 44 回日本免疫学会学術総会, 2015.
- PD15006: 村上明一, 吉田麻衣子, 東隆親, 中山浩, 村岡仁, 岸本英博: ユニークな戦略で多様性を創製した semi-synthetic アルパカ VHH フェージディスプレイライブラリーからの標的抗原結合性クローンの単離と解析. 第 38 回日本分子生物学会/第 88 回日本生化学会合同大会, 2015.
- PD15007: 清水俊輝, 江夏亮, 山内遵秀, 目取真興道, 中村秀夫, 當眞弘, 澤口昭一: 網膜内を移動する虫体を確認し, 眼トキシカラ症の診断に至った 1 例. 第 69 回日本臨床眼科学会, 愛知, プログラム・抄録集 20: 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 當眞弘: 蟻虫検査について. 生涯教育コーナー. 那覇市医師会報 43: 77, 2015.



皮膚病態制御学講座

A. 研究課題の概要

1. 角化症に対するカンナビノイド作動薬による治療効果の観察

先天性皮膚角化症であるダリエー病をターゲットとして、治療用の外用剤の開発を継続している。ダリエー病は思春期以降に、顔面を含めた脂漏部位に角化性の丘疹が多発する極めて難治な優性遺伝性の皮膚疾患である。ATP2A2 遺伝子の変異により、小胞体のカルシウムポンプ SERCA2 の蛋白量が低下し、表皮角化細胞が正常なプロセスより逸脱し異常角化を来すことで、特有の皮膚症を常染色体性優性に発病する。このハプロ不全の発症機序に基づき、残存する正常な ATP2A2 対立遺伝子の発現を亢進させることがダリエー病の治療になりうると考えた。

脂溶性薬剤ライブラリーの網羅的スクリーニングにより、カンナビノイドとバニロイド作動薬に属する 2 群の薬剤が、ATP2A2 遺伝子さらには SERCA 蛋白の発現を数倍に亢進することを見いだした。それぞれ表皮角化細胞に発現する CB2 受容体と TRPV3・TRPV4 受容体を介し、各々独立した機序で働く。

本研究の最終目標は、ダリエー病に対する外用薬として、カンナビノイド作動薬を確立することである。そのための医師主導治験や臨床研究へ向けて、効果的でより安全な薬剤の選定が 15 年度からの目標である。他の領域の医療用に開発されたカンナビノイド作動薬を、国内の製薬企業各社より供与頂き、培養表皮角化細胞での ATP2A2 遺伝子や SERCA2 蛋白の誘導効果を確認中である。

2. 真菌症の診断と治療、分子疫学

近年、柔道やレスリングなどの格闘技選手の間で流行がみられる *Trichophyton tonsurans* による頭部白癬、体部白癬の集団発生や、*Trichophyton violaceum* などの好人性の真菌感染症における家族内や施設内集団感染感染例が散見され、真菌症と診断するとともに、真

菌学的検査により原因菌を同定することで、治療薬の選択、投与期間、集団検診の必要性など、再発予防も含めた対策をとることができる。また、免疫抑制剤の使用、抗癌治療例の増加により、日和見感染であるさまざまな原因菌による深在性真菌症が増加してきている。致死率が高い深在性真菌症を早期に診断、原因菌を同定することは救命にとって重要である。

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 例以下となっている。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である。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、ビ

オチン欠乏症があり、近年、腸性肢端皮膚炎と壊死性遊走性紅斑でランゲルハンス細胞の減少、消失が明らかになった。

ペラグラやビオチン欠乏症の症例の皮膚病変部組織を用いて、ランゲルハンス細胞の発現、さらにランゲルハンス細胞以外の樹状細胞、皮膚構成細胞の変化について解析を行う。ニコチン欠乏症ペラグラとビオチン欠乏症のモデルマウスを作成し、臓器特異的な樹状細胞の増減・消失の有無の探索とその機序について解明したい。

5. あたまじらみ医師主導治験

これまで国内のアタマジラミ症は、ピレスロイド系殺虫剤のフェノトリンを0.4%含有するOTCであるスミスリン製剤が唯一の治療薬である。海外ではピレスロイド系薬剤への抵抗性アタマジラミの出現が報告され、本邦においても耐性化アタマジラミの存在が確認されている。沖縄県以外の耐性化率は数パーセントであるのに対し、沖縄県では96%が抵抗性であった。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。現時点では、特に沖縄においては、アタマジラミに有効な治療薬がない。

そこで、海外で使用され、スミスリン耐性アタマジラミにも有効な製剤の本邦への導入を目指して、東京理科大学、国立感染症研究所と共同で、沖縄県内のアタマジラミ症を対象とした医師主導治験を実施している。

6. カポジ肉腫の疫学調査

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ず、現在ウイルス学的、あるいは民族学的側面より高発症率につながる要素を検討している。

7. 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。

現在リアルタイムPCRを用いた皮膚組織の解析で、EGFR リガンドの発現が増加していることが分かり、本疾患で皮膚の過角化が起こる機序との関連が考えられる。

8. 悪性黒色腫における脈管増殖因子の発現と臨床予後の疫学的解析

免疫染色やダーモスコピーなど最近の診断技術の進歩や、皮膚腫瘍の一般向けの啓発などにより、ヒトの皮膚悪性腫瘍の多くの症例が早期発見されるようになってきた。

しかしヒトの皮膚悪性腫瘍の代表である悪性黒色腫

においては、依然、全身の多臓器転移による腫瘍死がさけられない症例も多い。特に悪性黒色腫においては最近センチネルリンパ節生検により早期のリンパ節転移の診断も可能となり、生命予後の改善に繋がっている。しかし、各患者個人における血行転移、リンパ行性転移の危険性や転移の可能性を予見すべきマーカーの存在はいまだ明らかでない。

これまで、悪性腫瘍における血行・リンパ行性の転移に関与しうる因子として、末梢血管、末梢リンパ管の増殖・伸展・成長因子である VEGF-A・B・C・D, PIGF, Angiopoietin1・2, HGF, bFGF, TGF β , PDGF-B, IGF-1・2, Ephrin, CXCL12, CXCR4 などの各分子が個別に検討され、予後との相関も指摘されているものの、それらの因子全体を皮膚腫瘍において網羅的に解析した検討は行われていない。

そこで、我々は悪性黒色腫患者の切除標本を用い、それらの候補因子群の腫瘍細胞における発現を免疫組織化学的に決定し、その発現パターンと臨床的な予後情報との相関を解析することで、悪性黒色腫における予後因子を見いだすことを試みる。

また、この解析により現在多様な悪性腫瘍に関し研究・臨床治験の段階である各種の血管新生因子に対する阻害剤の、これら皮膚悪性腫瘍への効果や適応の可能性を探る一助としたい。

9. 哺乳類皮膚モデルを用いた皮膚創傷治癒速度の規定因子の解明

皮膚は外側から表皮、真皮と呼ばれる構造を、さらにその下に脂肪組織をもつ。皮膚および脂肪組織は外界の温度、乾燥、摩擦などから内部環境を保護するとともに、細菌やアレルゲンの侵入を防ぐ働きをする重要な器官である。そのため、外傷などで皮膚を欠損すると、創面をすばやく元通りに戻す必要がある。止血と炎症から始まり上皮化による治癒に至るまでの一連の生体反応の過程を、「創傷治癒」という。皮膚の創傷治癒に必要な時間は、受傷した個体の年齢、栄養状態、合併症の有無などに大きく影響をうける。診療上でとくに大きな問題となるのが、寝たきりの高齢者に発生する褥瘡や、糖尿病合併患者の四肢末端などに生じる難治性の糖尿病性潰瘍である。いずれも治療

にしばしば難渋し、患者の QOL を大幅に低下させる。今後、高齢化社会の進展、糖尿病患者の増加に伴い、このような難治性潰瘍に対する有効な治療方法の発展が望まれる。

これまでに創傷治癒に関する研究の多くは、モデル動物としてマウスを用いてなされてきたものが多い。しかし、マウス皮膚は、ヒト皮膚と構造が非常に異なり、表皮は非常に菲薄であり、脂肪組織も乏しい。さらに毛包の数もヒトよりも非常に多く、ヒト皮膚に存在する汗腺はマウス皮膚には存在しない。また経験的にマウス皮膚の創傷はヒト皮膚と比較しその創傷速度が著しく速いことが知られている。このようにマウス皮膚は、様々な点でヒト皮膚とその特徴を異にしていることから、創傷治癒の研究には、よりヒトに近縁な霊長類の皮膚を用いた検討が望まれる。

野生の霊長類や研究所などで飼育下にある霊長類の観察では、闘争などで損傷を受けた個体の皮膚創傷の治癒がヒトと比較し非常に早いことが指摘されてきた。しかし、その創傷治癒速度を報告した研究はほとんどなく、1960年代に野生霊長類の皮膚は傷の修復が非常に速いという報告がある程度である。これまでに、応募者はアヌビスヒヒ、サイクスモンキー、ベルベットモンキーの3種を対象として、各種6頭の個体に実験的に傷を作成し、治癒速度を検証する実験を行ってきた。3種の創傷はいずれも創傷面積が2週間で1/4程度に縮小した。これに対しヒトの創傷治癒速度は非常に遅く、申請者が所属する大学病院の入院患者の腫瘍切除術後などで生じた皮膚欠損の治癒速度を測定し、ヒトの創傷治癒速度は霊長類と比較し6倍以上も遅いことがわかった。これらの入院患者の皮膚欠損は定期的な創傷洗浄や外用処置などを施された理想的な環境下で測定されたものであり、実際の創傷治癒速度の差は更に大きいものと考えられた。マウスに対して行った霊長類と同様の創傷実験でも、その創傷治癒速度は3種霊長類と同等であった。ブタの皮膚は、その構造がヒトと非常に類似していることから創傷治癒や再生医療の研究のモデル動物として用いられている。我々が行ったブタに対する同様の創傷実験で得られたブタ皮膚の創傷治癒速度は、3種の霊長類とマウスのもと同様であった。このことから、ヒト以外の陸生

ほ乳類の創傷治癒速度はほぼ同等で、ヒトのみが極端に遅い可能性が示唆された。霊長類はヒトと遺伝学的には非常に近縁であるが、創傷治癒の側面から見るとその差異が大きいことは非常に興味深い。

創傷治癒には大きく2つの過程がある。1つは、傷口の周縁部が中心に向かって引っ張られることで面積が小さくなる「創収縮」であり、もう1つは、再生した細胞が傷口を埋めていく「上皮化」である。これまでの研究では、モデル動物に作成されて創傷の縮小は創収縮によって得られることが観察された。創部癒痕の皮膚生検組織では稠密な線維芽細胞の集塊をしていた。また創収縮には皮膚の線維芽細胞が関与しており、創傷治癒速度の差はこの線維芽細胞の機能の差異によって生じることが推測される。皮膚線維芽細胞は培養が非常に容易である。すでに我々はヒト、ブタを含めた哺乳類の皮膚生検組織から得られた培養皮膚線維芽細胞を使用することができ、これらを用いた機能解析や遺伝子解析などは容易に行うことが可能である。

10. 食物アレルギー疾患の診断とその基準の模索、原因物質の解明

食物アレルギーは原因食物を摂取した後に免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象と定義されている。その症状は皮膚、消化器、呼吸器を含めた全身に生じる。それらのうち、食物によるアレルギー症状が生じる最も頻度が高い臓器は皮膚粘膜である。そのため、アレルギー反応が生じると高頻度に皮膚科を受診することが多い。したがって、食物アレルギー診療において皮膚科が担う役割は非常に大きい。

食物アレルギーを起こす原因を同定することは患者の治療を行うための必須事項である。一般的な即時型アレルギー検査では血液にて血中抗原特異的 IgE 抗体を調べる IgE-Capsulated hydrophilic carrier polymer Radioallergosorbent test: IgE CAP RAST 法が行われている。しかし、血中抗原特異的 IgE 抗体が陽性であっても食物アレルギーの症状が出現するとは限らないため、血液検査の結果のみによる安易な診断で食物制限を勧めることは控えるようガイドラインでも示唆されている。

血液検査以外の検査としてはプリックテストやスクラッチテスト、皮内反応テストといった皮膚を利用した検査や、実際にアレルギーの存在が疑われる食物あるいは薬剤を直接、経口的に負荷しアレルギーの有無を判定する経口内服負荷試験が挙げられる。現在の所、原因物質を特定し確定診断を得るために最も信頼性の高い検査は経口負荷試験である

特に食物アレルギーの特殊型である食物依存性運動誘発アナフィラキシー (food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) うち小麦以外の FDEIA の診断とアスピリン不耐症の診断は負荷試験が必須である。

現在、2009 年度に発表された経口負荷試験のガイドラインは存在するが、それはあくまで小児を対象としたガイドラインであるため、成人を対象とした負荷試験のガイドラインは現在のところ存在しない。そのため、当科は生活習慣病といった小児では検討されていない合併症も考慮にいれ、独自の基準を設け 2009 年 1 月より延べ 96 人の負荷試験を行ってきた。私どもはどのように蓄積された臨床データに基づき成人における経口負荷試験のガイドラインに関して提言を行っていくことを計画している。

11. 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、および臨床像に関しての調査は少ない。また、HTLV-I は HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) やぶどう膜炎 (HU) といった HTLV-I 関連疾患のみならずシェーグレン症候群といった自己免疫疾患との関連が指摘されている。そのため、当科では抗 HTLV-1 抗体陽性者における臨床像について調査することとした。2003 年から 2012 年までに琉球大学医学部附属病院受診患者の抗 HTLV-1 抗体の有無を調査し、陽性者における下記の臨床像について調査することとした。抗体陽性者数の推移、抗体陽性者における成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の発症率および、随伴した膠原病および皮膚科関連疾患について調査することとした。

その結果、2003 年から 2012 年までに抗 HTLV-I 抗体検査を行った症例のうち、抗 HTLV-I 抗体陽性率は

12. 67%で、抗体陽性者の中で ATLL は 10.3%を占めた。これから随伴した自己免疫疾患および皮膚科関連疾患について調査を続ける。

12. 免疫抑制剤使用中の HTLV-I 感染者のウイルス学的評価

HTLV-I は HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) やぶどう膜炎 (HU) といった HTLV-I 関連疾患のみならずシェーグレン症候群といった自己免疫疾患との関連が指摘されており、実際に HTLV-I 感染者が自己免疫疾患を発症し

当科外来で加療中である。現在のところ、自己免疫疾患に対して非感染者と同様の免疫抑制剤や生物学的製剤による加療を行っているが、明確なガイドラインは存在しない。

そのため、当科では抗 HTLV-1 抗体陽性者で自己免疫疾患の診断で当科外来で加療中の患者を対象に調査する。対象者の末梢血中の HTLV-I ウイルスコピー数および主要膜抗原抗体価、可溶性 IL-2R などを定期的に検査を行い、免疫抑制剤による HTLV-I への影響を評価する。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 高橋健造: チャプター1 クエスチョン1 皮膚, 爪, 毛髪, 皮脂腺と汗腺のそれぞれの働きについて教えてください. コスメマイスター・スキンケアマイスター 日本コスメティック協会, 川島眞, 宮地良樹(編), 18-19, メディカルレビュー社, 東京, 2015. (B)
- BD15002: 高橋健造: チャプター1 クエスチョン2 皮膚の構造と機能について教えてください. コスメマイスター・スキンケアマイスター 日本コスメティック協会, 川島眞, 宮地良樹(編), 20-21, メディカルレビュー社, 東京, 2015. (B)
- BD15003: 高橋健造: チャプター1 クエスチョン3 表皮を構成する細胞と重要な成分について教えてください. コスメマイスター・スキンケアマイスター 日本コスメティック協会, 川島眞, 宮地良樹(編), 22-23, メディカルレビュー社, 東京, 2015. (B)
- BD15004: 高橋健造: アミロイドーシス 皮膚疾患 最新の治療 2015-2016. 渡辺晋一, 古川福実(編) 153, 南江堂, 東京, 2015. (B)

原著

- OI15001: Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, Morio T, Ohara O, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, Yoshiura K, Kanazawa N. Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency. Clin Immunol 160: 255-260, 2015. (A)
- OI15002: Sayaka Yamaguchi, Yuko Okubo, Azusa Katano, Yuko Hannita, Ayako Sano, Hiroshi Uezato, Kenzo Takahashi. Primary cutaneous mucormycosis caused by *Mucor irregularis* in an elderly person. J Dermatol 42: 210-214, 2015. (A)
- OI15003: Nakamura I, Kariya Y, Okada E, Yasuda M, Matori S, Ishikawa O, Uezato H, Takahashi K. A Novel Chromosomal Translocation Associated With COL1A2-PDGFB Gene Fusion in Dermatofibrosarcoma Protuberans: PDGF Expression as a New Diagnostic Tool. JAMA Dermatol 151: 1330-1337, 2015. (A)

- OI15004: Horiguchi Y, Takahashi K, Tanizaki H, Miyachi Y. Case of bilateral acroangiodermatitis due to symmetrical arteriovenous fistulas of the soles. *J Dermatol* 42: 989-991, 2015. (A)
- OI15005: Shinobu Tamura, Kohei Higuchi, Masaharu Tamaki, Chizuko Inoue, Ryoko Awazawa, Noriko Mitsuki, Yuka Nakazawa, Hiroyuki Mishima, Kenzo Takahashi, Osamu Kondo, Kohsuke Imai, Tomohiro Morio, Osamu Ohara, Tomoo Ogi, Fukumi Furukawa, Masami Inoue, Koh-ichiro Yoshiura. Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol* 160: 255-260, 2015. (A)
- OD15006: 粕谷百合子, 山口さやか, 大久保優子, 高橋健造, 上里博: 輪ゴムによる絞扼性下腿潰瘍の1例. *皮膚科の臨床* 57: 1962-1963, 2015. (B)
- OD15007: 園崎哲, 山口さやか, 大久保優子, 山本雄一, 高橋健造, 上里博, 佐野文子: ウサギからの感染が疑われた *Microsporum canis* による頭部・体部白癬の小児例. *日本小児皮膚科学会雑誌* 34: 222-226, 2015. (B)
- OD15008: 大平 葵, 山口さやか, 新嘉喜長, 大久保優子, 宮城拓也, 高橋健造, 上里博: 日本人高齢者に発症した BL 型ハンセン病の1例. *西日本皮膚科* 77: 497-502, 2015. (B)
- OD15009: 栗澤剛, 栗澤遼子, 山口さやか, 宮城拓也, 荻谷嘉之, 高橋健造, 上里博: 右鼻翼部に血管拡張性肉芽腫様結節が生じた医原性カポジ肉腫の1例. *西日本皮膚科* 77: 492-496, 2015. (B)
- OD15010: 林健太郎, 宮城拓也, 園崎哲, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造, 西由希子, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 益崎裕章, 上里博: 著明な両側眼瞼腫脹を生じた皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の1例. *西日本皮膚科* 77: 487-491, 2015. (B)
- OD15011: 崎枝薫, 栗澤剛, 林健太郎, 荻谷嘉之, 眞鳥繁隆, 川畑有香, 高橋健造, 上里博: 先天性異所爪の1例. *西日本皮膚科* 77: 473-478, 2015. (B)
- OD15012: 栗澤剛, 林健太郎, 荻谷嘉之, 眞鳥繁隆, 新嘉喜長, 高橋健造, 上里博: 下肢の皮膚外科手術における伝達麻酔の有用性. *日本皮膚科学会雑誌* 125: 1409-1417, 2015. (B)
- OD15013: 大平葵, 山口さやか, 大久保優子, 佐久川裕行, 高橋健造, 上里博: 皮膚・皮下型のプロトテコーシスの1例. *西日本皮膚科* 77: 378-384, 2015. (B)
- OD15014: 山口さやか, 大久保優子, 高橋健造, 上里博, 佐野文子: 家族内に集団発生がみられた *Trichophyton violaceum* による皮膚真菌症. *西日本皮膚科* 77: 239-243, 2015. (B)
- OD15015: 栗澤剛, 栗澤遼子, 林健太郎, 眞鳥繁隆, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 進行期の肛門部有棘細胞癌に同時化学放射線療法が奏効した1例. *西日本皮膚科* 77: 230-234, 2015. (B)
- OD15016: 粕谷百合子, 大久保優子, 眞鳥繁隆, 荻谷嘉之, 高橋健造, 上里博, 浜田聡, 百名伸之, 太田 孝男: 診断に難渋した T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma の小児例. *日本小児皮膚科学会雑誌* 34: 137-142, 2015. (B)
- OD15017: 林健太郎, 仲村郁心, 眞鳥繁隆, 栗澤剛, 山本雄一, 荻谷嘉之, 高橋健造, 上里博: 先天性 Bednar 腫瘍の1例. *日本小児皮膚科学会雑誌* 34: 131-135, 2015. (B)
- OD15018: 大久保優子, 内海大介, 平良清人, 高橋健造, 上里博: サメハダテナガダコ咬症の1例. *皮膚科の臨床* 57: 480-481, 2015. (B)

- OD15019: 白瀬春奈, 栗澤遼子, 栗澤剛, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 後天性免疫不全症候群に合併した Bowen 様丘疹症の 1 例. 臨床皮膚科 69: 74-77, 2015. (B)
- OD15020: 川瀬史恵, 山口さやか, 佐野文子, 金野俊洋, 兼島孝, 玉城佑一郎, 上里博: 【人と動物の共通感染症最前線 12】 野生オオコウモリによる外傷後, 狂犬病暴露後ワクチンを接種した 1 例. 獣医畜産新報 68: 276-278, 2015. (B)
- OD15021: 内海大介, 高橋健造: 知っておきたい基礎用語「次世代シーケンサー」について 日本小児皮膚科学会雑誌 34: 151-152, 2015. (B)

総説

- RD15001: 宮城拓也, 上里博: 【日常皮膚診療に役立つアレルギー百科】 アスピリン不耐症. Derma 229 163-169, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Yuko Okubo, Daisuke Utsumi, Yu-ichi Yamamoto, Hiroshi Uezato, Kenzo Takahashi. A case of Olmsted syndrome with a L655P mutation in TRPV3 gene. 23rd World Congress of Dermatology, June8-13, Vancouver, Canada 2015.
- PI15002: Daisuke Utsumi, Tsuyoshi Awazawa, Hiroshi Uezato, Kenzo Takahashi, Hiroo Amano, Yasushi Suga. The discontinuity of hair pigments observed under a polarizing microscope can be the novel diagnostic marker of Netherton syndrome. 23rd World Congress of Dermatology, June8-13, Vancouver, Canada 2015.
- PI15003: Sayaka Yamaguchi, Hiroshi Uezato, Kenzo Takahashi. The decrease of IL-34 is the key mechanism to provoke the disappearance of Langerhans cell in the skin lesion of pellagra. 23rd World Congress of Dermatology, June8-13, Vancouver, Canada 2015.
- PI15004: Ryoko Awazawa, Harutaka Katano, Daisuke Utsumi, Kentaro Hayashi, Hiroshi Uezato, Kenzo Takahashi. High-incidence of Kaposi's sarcoma in Miyako Island can be contributed by both high prevalence of HHV8 and male specific susceptibility gene. 日本研究皮膚科学会第 40 回年次学術大会・総会, 12 月 11 日-13 日, 岡山市, 2015.
- PI15005: Daisuke Utsumi, Hiroshi Uezato, Kenzo Takahashi, Hiroo Amano, Yasushi Suga. A novel feature of hair abnormality of Netherton syndrome and other congenital keratinizing disorders under a polarizing light microscopy is a potentially useful marker for differential diagnosis. 日本研究皮膚科学会第 40 回年次学術大会・総会, 12 月 11 日-13 日, 岡山市, 2015.
- PI15006: Sayaka Yamaguchi, Hiroshi Uezato, Kenzo Takahashi. The decrease of IL-34 is the key mechanism to provoke the disappearance of Langerhans cell in the skin lesion of pellagra. 9 月 9 日-12 日 ESDR Rotterdam 2015.
- PI15007: Sayaka Yamaguchi, Yuka Kawabata, Takuya Miyagi, Tetsu Sonozaki, Yuko Okubo, Yu-ichi Yamamoto, Kenzo Takahashi, Hiroshi Uezato. Imperative role of Th17 cells in Demodex folliculitis; Analysis based on ATL patient suffered from generalized Demodex folliculitis after mogamulizumab therapy. 23rd World Congress of Dermatology, June8-13, Vancouver, Canada 2015.

PI15008: Sayaka Yamaguchi, Takuya Miyagi, Kenzo Takahashi, Hiroshi Uezato. The comparison of the microRNAs profiles as the diagnostic tool between the cutaneous type adult T-cell lymphoma and mycosis fungoides. 日本研究皮膚科学会第 40 回年次学術大会・総会, 12 月 11 日-13 日, 岡山市, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 内海大介, 須賀康, 天野博雄, 上里博, 高橋健造: ネザートン症候群の診断に有用な偏光顕微鏡とダーモスコープ観察. 第 30 回角化症研究会, 8 月 1 日, 東京都千代田区, 2015.
- PD15002: 山口さやか, 内海大介, 安里哲時, 上里博, 高橋健造: 両足底に Aquagenic keratoderma を呈した 1 例. 第 30 回角化症研究会, 8 月 1 日, 東京都千代田区, 2015.
- PD15003: 山城充士, 内海大介, 園崎哲, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 遺伝子解析を行った骨髄性プロトポルフィリン症の家族症例. 第 114 回日本皮膚科学会総会, 5 月 29 日～31 日, 横浜市, 2015.
- PD15004: 佐久川裕行, 苅谷嘉之, 栗澤剛, 高橋健造, 上里博: Acantholytic seborrheic keratosis の一例. 第 114 回日本皮膚科学会総会, 5 月 29 日～31 日, 横浜市, 2015.
- PD15005: 大嶺卓也, 與那嶺周平, 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: シクロフォスファミドパルス療法により皮膚硬化が改善した全身性強皮症の一例. 第 114 回日本皮膚科学会総会, 5 月 29 日～31 日, 横浜市, 2015.
- PD15006: 高橋健造, 石井則久: スミスリン抵抗性の沖縄のアタマジラミ症への対応. 第 114 回日本皮膚科学会総会, 5 月 29 日～31 日, 横浜市, 2015.
- PD15007: 高橋健造: 沖縄の地理と公衆衛生上の課題から再認識する, 乾癬の病態と治療選択. 第 114 回日本皮膚科学会総会, 5 月 29 日～31 日, 横浜市, 2015.
- PD15008: 高橋健造: 抗体製剤時代の乾癬の外用治療: 外用薬による長期副作用の理解. 第 114 回日本皮膚科学会総会, 5 月 29 日～31 日, 横浜市, 2015.
- PD15009: 高橋健造, 須賀康: 遺伝性角化症患者の表皮と毛, 毛包の観察. 第 114 回日本皮膚科学会総会, 5 月 29 日～31 日, 横浜市, 2015.
- PD15010: 松尾雄司, 大嶺卓也, 林健太郎, 栗澤剛, 眞鳥繁隆, 新嘉喜長, 高橋健造, 上里博: 左第 4 趾に生じた後天性被角線維腫の 1 例. 日本皮膚科学会第 73 回沖縄地方会, 2 月 8 日, 南風原町, 2015.
- PD15011: 深井恭子, 林健太郎, 苅谷嘉之, 高橋健造, 上里博: 糖尿病性浮腫性硬化症の 1 例. 日本皮膚科学会第 73 回沖縄地方会, 2 月 8 日, 南風原町, 2015.
- PD15012: 上原絵里子, 白瀬春奈, 小橋川ちはる: B 群連鎖球菌と MRSA による頸部壊死性軟部組織感染症の 1 例. 日本皮膚科学会第 73 回沖縄地方会, 2 月 8 日, 南風原町, 2015.
- PD15013: 川畑有香, 新嘉喜長, 林健太郎, 安村涼, 新垣均, 内原潤之介: ランダム皮膚生検にて診断した血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 日本皮膚科学会第 73 回沖縄地方会, 2 月 8 日, 南風原町, 2015.
- PD15014: 崎枝薫, 新嘉喜長, 高橋健造, 上里博: 指粘液嚢腫の 1 例. 日本皮膚科学会第 73 回沖縄地方会, 2 月 8 日, 南風原町, 2015.
- PD15015: 苅谷嘉之, 山城充士, 高橋健造, 上里博: 下顎に生じた Nanta 骨母斑の 1 例. 日本皮膚科学会第 73 回沖縄地方会, 2 月 8 日, 南風原町, 2015.

- PD15016: 花城ふく子, 深井恭子, 屋宜宣武, 仲里巖, 喜舎場由香: 2014年(H26/01/01/~12/31)の当科における悪性皮膚腫瘍症例. 日本皮膚科学会第73回沖縄地方会, 2月8日, 南風原町, 2015.
- PD15017: 大嶺卓也, 佐久川裕行, 松尾雄司, 與那嶺周平, 山城充土, 大平葵, 崎枝薫, 園崎哲, 苅谷嘉之, 林健太郎, 栗澤剛, 眞鳥繁隆, 高橋健造, 上里博: 琉球大学における2014年の手術症例. 日本皮膚科学会第73回沖縄地方会, 2月8日, 南風原町, 2015.
- PD15018: 佐久川裕行, 崎枝薫, 苅谷嘉之, 高橋健造, 上里博: 腓癌の腰部皮膚転移の1例日本皮膚科学会第74回沖縄地方会, 6月28日, 南風原町, 2015.
- PD15019: 深井恭子, 大嶺卓也, 山城充土, 眞鳥繁隆, 高橋健造, 上里博: パラベン含有製品による接触皮膚炎を生じた1例日本皮膚科学会第74回沖縄地方会, 6月28日, 南風原町, 2015.
- PD15020: 花城ふく子, 屋宜宣武, 西関修, 三輪志織, 仲里巖: 下眼瞼脂腺癌の一例. 日本皮膚科学会第74回沖縄地方会, 6月28日, 南風原町, 2015.
- PD15021: 安里豊: 壊疽性膿皮症の2例. 日本皮膚科学会第74回沖縄地方会, 6月28日, 南風原町, 2015.
- PD15022: 山城充土, 園崎哲, 苅谷嘉之, 山口さやか, 高橋健造, 上里博: 爪扁平苔癬の1例. 日本皮膚科学会第74回沖縄地方会, 6月28日, 南風原町, 2015.
- PD15023: 園崎哲, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 琉球大学における乾癬に対する生物学的治療について. 日本皮膚科学会第74回沖縄地方会, 6月28日, 南風原町, 2015.
- PD15024: 與那嶺周平, 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 血清学検査, 皮膚検査で陰性の小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの一例. 日本皮膚科学会第74回沖縄地方会, 6月28日, 南風原町, 2015.
- PD15025: 大平葵, 山口さやか, 高橋健造, 上里博: linear IgA bullous dermatosis の1例. 日本皮膚科学会第75回沖縄地方会, 11月29日, 南風原町, 2015.
- PD15026: 松尾雄司, 上原絵里子: 左肩に生じた眼瞼外脂腺癌の1例. 日本皮膚科学会第75回沖縄地方会, 11月29日, 南風原町, 2015.
- PD15027: 川畑有香, 安村涼: ヒドロキシカルバミド投与患者に生じた難治性下腿潰瘍の3例. 日本皮膚科学会第75回沖縄地方会, 11月29日, 南風原町, 2015.
- PD15028: 林健太郎, 溝渕貴俊, 東盛貴光: 死腔を有する仙骨部褥瘡に対する手術の工夫. 日本皮膚科学会第75回沖縄地方会, 11月29日, 南風原町, 2015.
- PD15029: 苅谷嘉之, 崎枝薫, 佐久川裕行, 仲村郁心, 高橋健造, 上里博: 高齢者の顔面に生じた紅色結節の1例. 日本皮膚科学会第75回沖縄地方会, 11月29日, 南風原町, 2015.
- PD15030: 花城ふく子, 屋宜宣武, 仲里巖: 治療に難渋した毛巣洞の2例. 日本皮膚科学会第75回沖縄地方会, 11月29日, 南風原町, 2015.
- PD15031: 安村涼, 川畑有香: TNF α 阻害剤投与中に発症した皮膚血管炎の1例. 日本皮膚科学会第75回沖縄地方会, 11月29日, 南風原町, 2015.
- PD15032: 宮城拓也, 山本雄一, 園崎哲, 高橋健造, 上里博: 非イオン性造影剤の初回使用時に生じたアナフィラキシーショックの1例. 新潟地方会第377回例会, 4月25日, 新潟市, 2015.

- PD15033: 宮城拓也, 新嘉喜長, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 蛋白漏出性胃腸症を合併した尋常性天疱瘡の小児例. 日本皮膚科学会第 373 回福岡地方会, 7 月 4 日-5 日, 久留米市, 2015.
- PD15034: 佐久川裕行, 山口さやか, 園崎哲, 山本雄一, 高橋健造, 上里博, 森脇真一: 色素性乾皮症 D 群の 2 家系 4 症例. 第 66 回中部支部学術大会, 10 月 31 日-11 月 1 日, 神戸市, 2015.
- PD15035: 山城充士, 内海大介, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 不完全な常染色体優性遺伝形式を示した骨髄性プロトポルフィリン症の 2 家系. 第 66 回中部支部学術大会, 10 月 31 日-11 月 1 日, 神戸市, 2015.
- PD15036: 宮城拓也, 山本雄一, 園崎哲, 高橋健造, 上里博: 病院間連携によるインフリキシマブを継続した尋常性乾癬の 1 例 患者サポートのための一考察. 日本皮膚科学会第 372 回福岡地方会, 3 月 14 日-15 日, 福岡市, 2015.
- PD15037: 與那嶺周平, 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 琉球大学附属病院皮膚科の小麦依存性運動誘発アナフィラキシー症例のまとめ. 第 45 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 11 月 20 日-22 日, 松江市, 2015.
- PD15038: 宮城拓也, 與那嶺周平, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 琉球大学附属病院皮膚科のアスピリン不耐症のまとめ. 第 45 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 11 月 20 日-22 日, 松江市, 2015.
- PD15039: 荻谷義之, 栗澤剛, 林健太郎, 崎枝薫, 眞鳥繁隆, 高橋健造, 上里博: 術中迅速診断における全断面評価のための新しい切出し方法についての検討. 第 31 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 7 月 3 日-4 日, 大阪市, 2015.
- PD15040: 大嶺卓也, 栗澤剛, 高橋健造, 上里博: FDG-PET 検査で心外異常集積病変の生検により診断した心臓サルコイドーシスの 3 例. 第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 10 月 17 日-18 日, 長崎市, 2015.
- PD15041: 林健太郎, 溝渕貴俊, 東盛貴光: 当科における下眼瞼内反症手術の治療経験. 第 120 回沖縄県医師会医学会総会, 12 月 13 日, 南風原町, 2015.
- PD15042: 林健太郎, 溝渕貴俊, 東盛貴光: 仙骨部褥瘡に対する上臀動脈穿通枝皮弁の有用性. 第 12 回日本褥瘡学会九州地方会学術集会, 5 月 16 日, 福岡市, 2015.
- PD15043: 園崎哲, 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造, 上里博: 体側の広範囲に生じた小児線状汗孔角化症の 1 例宮崎地方会. 日本皮膚科学会第 143 回宮崎地方会, 11 月 15 日, 宮崎市, 2015.
- PD15044: 内海大介, 上里博, 高橋健造: DSGI に変異による線状掌蹠角化症における, 皮膚科および皮丘の違い. 第 22 回分子皮膚科学フォーラム, 4 月 17 日-18 日, 高知市, 2015.
- PD15045: 内海大介, 高橋健造, Ngalla Jillani, Daniel Chai Chivastasi, Atunga Nyachieo, 松本晶子: ブタ創傷モデルによるヒトの創傷治癒が遅延する原因の検討(続報). 第 69 回日本人類学会大会, 10 月 10 日-12 日, 東京都, 2015.



免疫学講座

A. 研究課題の概要

1. HTLV-I 感染免疫に関する研究

(1) HTLV-I に関しては、エンベロープ gp46 に対する中和単クロン抗体がヒト化マウスやラットにおいて

HTLV-I 感染を抑制することを見だし、受動免疫ワクチン候補として実用化を図っている。

(2) HTLV-I 感染細胞に対する抗体依存性細胞仲介ウイルス抑制(ACVI)をみつけ、そのエフェクター細胞がマクロファージや単球であることを同定した。

(3) 生薬が、HTLV-I 感染細胞のウイルス産生と Tax 発現に影響を与える漢方医薬のスクリーニングを行った。

(4) 生体内での HTLV-I 産生を刺激する因子として、熱ショックと紫外線の影響に関して研究を進めている。赤外線による熱、UVB による炎症誘導が刺激因子として示唆された。

(5) HTLV-I 感染細胞の Tax が誘導する宿主因子として、TNF スーパーファミリー分子の一つである OX40L と OX40 以外に、CD83 を同定した。CD83 を標的とする抗体治療法の開発を試みている。

(6) その他、HTLV-I に対する単クロン抗体の供与による国内外との共同研究を進めた。

2. HIV-1 感染抑制法の開発

HIV-1 感染抑制法として、CXCR4 分子や CCR5 分子を認識する抗体が種々の HIV-1 の感染を制御することを

発見し、CCR5 指向性 HIV-1 に対する新たな感染抑制法の開発を継続している。

3. ヒト化マウスの感染免疫学への応用

後天性免疫機能の欠如によりヒトや異種動物細胞の移植を許容する免疫不全マウスヒト免疫細胞を移植することによってヒト細胞がマウス体内で生存し機能するキメラマウス(ヒト化マウス)を作製できる。本実験系は、in vivo における HIV-1 や HTLV-I のヒト感染症モデルとなることから、病原性微生物に対する薬剤やワクチンの検討、さらには感染防御機構の解明に役立つ動物モデルとして実際に前述の研究に応用した。

4. 重篤なインフルエンザウイルス肺炎における OX40 ligand に関する研究

東北大学との共同研究により、インフルエンザウイルスに感染した肺の中で起こる炎症が、非感染肺細胞に OX40ligand を発現させ、それがインフルエンザウイルスの標的となることで重篤な肺炎を引き起こす事、重篤化を抗 OX40ligand 抗体で抑制できることを証明した。

(以上、田中勇悦、藤猪英樹、高橋良明、田中礼子、および学外研究者との共同研究)

B. 研究業績

原著

OI15001: Pinto MT, Malta TM, Rodrigues ES, Takayanagui OM, Tanaka Y, Covas DT, Kashima S. (A)
T cell receptor signaling pathway is overexpressed in CD4+ T cells from HAM/TSP individuals. *Braz J Infect Dis* 19: 578-584, 2015.

OI15002: Tanaka Y, Mizuguchi M, Takahashi Y, Fujii H, Tanaka R, Fukushima T, Tomoyose T, (A)
Ansari AA, Nakamura M. Human T-cell leukemia virus type-I Tax induces the

expression of CD83 on T cells. *Retrovirology* 12: 56, 2015.

- OI15003: Takachi T, Takahashi M, Takahashi-Yoshita M, Higuchi M, Obata M, Mishima Y, Okuda S, Tanaka Y, Matsuoka M, Saitoh A, Green PL, Fujii M. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax oncoprotein represses the expression of the BCL11B tumor suppressor in T-cells. *Cancer Sci* 106: 461-465, 2015. (A)
- OI15004: Shibahara I, Saito R, Zhang R, Chonan M, Shoji T, Kanamori M, Sonoda Y, Kumabe T, Kanehira M, Kikuchi T, So T, Watanabe T, Takahashi H, Iwabuchi E, Tanaka Y, Shibahara Y, Sasano H, Ishii N, Tominaga T. OX40 ligand expressed in glioblastoma modulates adaptive immunity depending on the microenvironment: a clue for successful immunotherapy. *Mol Cancer* 14: 41, 2015. (A)
- OI15005: Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Visualization of HTLV-1-Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 74: 2-14, 2015. (A)
- OI15006: Maeda Y, Terasawa H, Tanaka Y, Mitsuura C, Nakashima K, Yusa K, Harada S. Separate Cellular Localizations of Human T-Lymphotropic Virus 1 (HTLV-1) Env and Glucose Transporter Type 1 (GLUT1) Are Required for HTLV-1 Env-Mediated Fusion and Infection. *J Virol* 89: 502-511, 2015. (A)
- OI15007: Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Mogamulizumab, an Anti-CCR4 Antibody, Targets Human T-Lymphotropic Virus Type 1-infected CD8+ and CD4+ T Cells to Treat Associated Myelopathy. *J Infect Dis* 211: 238-248, 2015. (A)

国際学会発表

- PI15001: Dai Fujikawa, Makoto Yamagishi, Shota Nakagawa, Naoya Kurokawa, Ai Soejima, Seiichirou Kobayashi, Kaoru Uchimaru, Yuetsu Tanaka, Kazumi Nakano, Toshiki Watanabe. EZH2 dependent epigenetic landscape in adult T cell leukemia and Tax immortalized cells. 17th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses, Trois Ilets, Martinique. 18-21 June 2015. *Retrovirology* 2015, 12(Suppl 1): 013, 2015.
- PI15002: Yoshihisa Yamano, Junji Yamauchi, Ariella Coler-Reilly, Tomoo Sato, Natsumi Araya, Naoko Yagishita, Yasuo Kunitomo, Katsunori Takahashi, Yuetsu Tanaka, Hisanao Akiyama, Yasuhiro Hasegawa, Atae Utsunomiya. Humanized anti CCR4 antibody KW0761 targets HTLV-1 infected CD4+ CCR4+ and CD8+CCR4+ T cells to treat HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses, Trois Ilets, Martinique. 18-21 June 2015. *Retrovirology* 2015, 12(Suppl 1): 023, 2015.
- PI15003: Natsumi Araya, Tomoo Sato, Utano Tomaru, Ariella Coler-Reilly, Naoko Yagishita, Junji Yamauchi, Atsuhiko Hasegawa, Mari Kannagi, Hisanao Akiyama, Yasuhiro Hasegawa, Katsunori Takahashi, Yasuo Kunitomo, Yuetsu Tanaka, Atae Utsunomiya,

Steven Jacobson, Yoshihisa Yamano. HTLV-1 Tax induces Th1 master regulator T-bet and thus IFN- γ in CD4+CCR4+ T-cells of virus-associated myelopathy patients. 17th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses, Trois Ilets, Martinique. 18-21 June 2015. *Retrovirology* 2015, 12(Suppl 1): P44, 2015.

国内学会発表

- PD15001: Yosuke Maeda, Kazuki Monde, Hiromi Terasawa, Yuetsu Tanaka, Keisuke Yusa: Role of HTLV-1 Gag inefficient incorporation of HTLV-1 Env into the virions. HTLV-1 Env の粒子内取り込み不全における HTLV-1 Gag の役割. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 2015. 11. 22-24, 福岡. Program and Abstracts: 110, 2015.
- PD15002: Takuya Miyagi, Yoshiaki Takahashi, Reiko Tanaka, Hideki Fujii, Hiroshi Uezato, Yuetsu Tanaka: Prostaglandin E2 stimulates HTLV-I Tax expression: A possible role for PGE2 produced by skin following UV-B irradiation in HTLV-I activation. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 2015. 11. 22-24, 福岡. Program and Abstracts: 141, 2015.
- PD15003: Hideki Fujii, Maoru Shimizu, Reiko Tanaka, Marie Kunihiro, Yoshiaki Takahashi, Takuya Fukushima, Takeaki Tomoyose, Yuetsu Tanaka: Passive immunization with HTLV-I gp46 neutralizing monoclonal antibody (LAT-27) protects newborns against infection with HTLV-I. HTLV-I gp46 中和単クローン抗体の受動免疫による新生児の HTLV-I 感染防御. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 2015. 11. 22-24, 福岡. Program and Abstracts: 170, 2015.
- PD15004: Marie Kunihiro, Reiko Tanaka, Takuya Miyagi, Yoshiaki Takahashi, Hideki Fujii, Yuetsu Tanaka: Active vitamin D3 inhibits HTLV-I Tax antigen expression and growth of Tax-positive T cells derived from adult T cell leukemia patients. HTLV-I gp46. 活性化ビタミン D3 は成人 T 細胞白血病患者由来 T 細胞株の HTLV-I の Tax 抗原の発現と増殖を阻害する. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 2015. 11. 22-24, 福岡. Program and Abstracts: 281, 2015.
- PD15005: Yuji Murakami, Satomi Ando, Yuetsu Tanaka, Reiko Tanaka, Takao Masuda, Mari Kannagi, Atsuhiko Hasegawa: The effect of passive immunization of a neutralizing antibody on various routes of HTLV-1 infection using a rat model. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 2015. 11. 22-24, 福岡. Program and Abstracts: 281, 2015.
- PD15006: TANAKA Yuetsu, TAKAHASHI Yoshiaki, FUJII Hideki, TANAKA Reiko, NAKAMURA Masataka: Human T-cell leukemia virus type-I Tax induces the expression of CD83 on T cells. 第 44 回日本免疫学会総会・学術集会記録, 2015. 11. 18-20, 札幌市. Proceedings: 65, 2015.
- PD15007: 中野和民, 西田亜季, 千原庸平, 小林誠一郎, 石垣知寛, 田中勇悦, 宇都宮與, 内丸薫, 渡邊俊樹: 造腫瘍および細胞増殖の立役者 FoxM1:ATL の新たな治療標的として. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015. 10. 8-10, 名古屋. プログラム: 61, 2015.
- PD15008: 永野佳子, Leila Sawada, 長谷川温彦, 野上開, 佐藤知雄, 山野嘉久, 田中勇悦, 神奈木真理: HTLV-I 感染細胞の増殖性とウイルス発現に対する IL-10 の役割. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015. 10. 8-10, 名古屋. プログラム: 61, 2015.

- PD15009: 森下和広, 西片一朗, 中畑新吾, 市川朝永, 藤井雅寛, 伊波英克, 田中勇悦: ATL 細胞における CADMI 高発現は P47 発現阻害に働く HTLV-1 Tax とプロモーターメチル化に依存する. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015. 10. 8-10, 名古屋. プログラム: 104, 2015.
- PD15010: 水口真理子, 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. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015. 10. 8-10, 名古屋. プログラム: 105, 2015.
- PD15011: 田中勇悦, 高橋良明, 田中礼子, 藤猪英樹, 友寄毅昭, 福島卓也: ヒト末梢血培養中に HTLV-I Tax 抗原を検出する簡便フローサイトメトリー. 第 68 回日本細菌学会九州支部総会 第 52 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2015. 9. 4-5, 大分. プログラムおよび抄録: 34, 2015.
- PD15012: 高橋良明, 清水衡, 宮城拓也, 田中礼子, 國廣真里枝, 藤猪 英樹, 田中勇悦: マクロファージとヒト化抗 gp46 抗体による HTLV-1 に対する抗体依存性ウイルス抑制 (ADCVI). 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015. 8. 22-23, 東京. 抄録集: 59, 2015.



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

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。透析患者における結核の実態について検討報告した。現在、国際ワクチン研究所との共同研究による我が国における市中肺炎疫学調査を行っている。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。また、種々の新規抗菌薬の有用性に関する臨床試験に参画している。

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病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。更に、インフルエンザ様症状で救急室を受診する患者の起病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。

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。

2) HIV 感染症に関する基礎的および臨床的研究

当院はエイズ中核拠点病院としては西日本で最も多い 300 人強の患者の診療実績がある。診療では感染症教室として日和見感染症の診断に特に注力しており、臨床検査部および外科や病理部との連携で高い確定診断率を達成し、国内初の症例も多数報告している。臨床研究では現在、HIV 領域で注目を集める HIV Associated Neurocognitive disorders (HAND) に関しては国内の嚆

矢であり、神経心理検査および画像検査、バイオマーカーの観点から数多く報告しており、その成果は国内でも高く評価されている。ニューモシ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。

呼吸器グループ

呼吸器では感染症の他に、肺癌、びまん性肺疾患(間質性肺炎)、気管支喘息、COPD(慢性閉塞性肺疾患)等さまざまな疾患に関して診療、及び研究を行っている。これまでブレオマイシン(BLM)肺炎モデルマウスを用いた間質性肺炎、肺線維症の発症病態や治療法の研究や、本邦では沖縄、九州に多い“HTLV-1”に関連する肺疾患、特に細気管支炎様陰影(DPB 様陰影)の病態・発症機序に関する研究をトランスジェニックマウスを用いた基礎研究や患者 BALF 検体を用いての臨床に即した研究等を行ってきた。今後とも臨床研究、基礎研究ともにますます発展させていく予定である。

HTLV-1 関連肺疾患に関してはさらに症例数を重ね、詳細な検討を加えていく。家族性間質性肺炎に関しては東北大学、埼玉医大、徳島大学、京都大学との共同研究(IPF/UIP の遺伝子解析のため)を行っている。また“（生体）肺移植”可能な症例を早めに見出し、患者さ

んのQOLを高める(これまでに当学症例では3症例施行済み)。その他広く“びまん性肺疾患”に関する診療、教育、研究を行っているところである。

肺癌は年々増加しており、大学病院には常に肺癌患者が入院している。当グループでは、主に進行肺癌患者を担当しており、診断及びステージの決定を行った上で第二外科(呼吸器外科)、放射線科、麻酔科、整形外科などの科と連携し、最善と考えられる治療を行っている。また、必要に応じて、地域の医療機関とも連携している。その他、県外の臨床試験グループに属し、各種臨床試験の症例集積に努めている。

抗癌剤は毒性が強いため、その使用にあたっては十分な経験を持つ医師のもとで適正に行うことが義務づけられている。最近、地方におけるがん治療成績の格差が問題となっており(実際はそのような格差は少ないと思われるが)、がん治療専門家の養成が課題となっている。将来的にはすべてのがん化学療法に精通した腫瘍内科医の養成を行うことになるが、当面は各臓器の専門家ががん診療に当たることになる。琉大病院は日本臨床腫瘍学会専門医制度認定施設であり、希望があれば臨床腫瘍学会専門医を取得できる体制を整えている。

気管支喘息においては呼気NO測定を用いた喘息や類似疾患の診断や鑑別に努め、質問紙法による鼻炎合併喘息の定期的調査の有用性の検討も行っている。

気管支内視鏡手技においては手術困難な巨大肺嚢胞や肺膿瘍に対する経気管支内視鏡的ドレナージ法を確立し、報告している。

また、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肝硬変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

- BD15001: 藤田次郎: セフェム系抗菌薬. Pocket Drugs 2015, 小松康宏, 渡邊裕司(編), (B)
727-745, 医学書院, 東京, 2015.
- BD15002: 藤田次郎: 粟粒結核. 呼吸 エッセンシャルズ 呼吸器疾患のピットフォール, 福地
義之助, 檀原高(編), 39-43, 一般社団法人呼吸研究, 東京, 2015. (B)
- BD15003: 藤田次郎: 感染症 最近の動向. 今日の治療指針 2015, 福井次矢, 高木誠, 小室一
成(編), 198-205, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15004: 健山正男: サイトメガロウイルス感染症. 今日の治療指針 2015, 福井次矢, 高木
誠, 小室一成(編), 255-256, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15005: 比嘉太: デング熱, デング出血熱. 今日の治療指針 2015, 福井次矢, 高木誠, 小室
一成(編), 218, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15006: 藤田次郎: 肺炎(市中肺炎). ガイドライン外来診療 2015, 泉 孝英(編), 39-48, 日
経メディカル開発, 東京, 2015. (B)
- BD15007: 藤田次郎, 砂川智子, 伊波義一, 比嘉 太: インフルエンザの動向. 先端医療シリ
ーズ 46 呼吸器疾患診療の最先端, 杉山幸比古, 近藤丘, 中西洋一, 奥村明之進, 高
橋弘毅, 一ノ瀬正和, 吉野一郎, 本間栄, 弦間昭彦, 池田徳彦, 須田隆文, 伊達洋
至, 永安武, 寺田弘司(編), 133-137, (株)寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 東
京, 2015. (B)
- BD15008: 原永修作, 藤田次郎: 肺の抗酸菌疾患. レックナー呼吸器学, 福治義之助, 本間生
夫(編), 349-357, 丸善出版, 東京, 2015. (B)
- BD15009: 藤田次郎: 疫学. 新呼吸器専門医テキスト, 日本呼吸器学会(編), 22-26, 南江堂,
東京, 2015. (B)
- BD15010: 藤田次郎: 転移性肺腫瘍. 呼吸器病レジデントマニュアル 第5版, 谷口博之, 藤田
次郎(編), 420-424, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15011: 藤田次郎: 放射線による肺障害. 呼吸器病レジデントマニュアル 第5版, 谷口博之,
藤田次郎(編), 512-514, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15012: 新垣伸吾, 田端そうへい, 田村次朗, 柴田大介, 前城達次, 外間昭, 藤田次郎, 仲
吉朝邦, 星野訓一, 宮里賢, 圓若修一, 城間丈二, 佐久川廣: 沖縄県における肝硬
変の成因別実態. 肝硬変の成因別実態 2014, 泉並木(編), 58-63, 医学図書出版, 東
京, 2015. (B)
- BD15013: 藤田次郎: ウイルス性肺炎. 今日の診断指針 第7版, 金澤一郎, 永井良三(編), (B)
969-970, 医学書院, 東京, 2015.
- BD15014: 藤田次郎: レジオネラ症(在郷軍人病). 今日の診断指針 第7版, 金澤一郎, 永井良
三(編), 1380-1382, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15015: 藤田次郎: 肺感染症の病理. レックナー呼吸器学, 福治義之助, 本間生夫(編), (B)
327-341, 丸善出版, 東京, 2015.

- BD15016: 宮城一也, 藤田次郎: 肺炎の治療. レックナー呼吸器学, 福治義之助, 本間生夫 (編), 342-348, 丸善出版, 東京, 2015. (B)
- BD15017: 山城信: 動脈血液ガス分析. 呼吸器病レジデントマニュアル 第5版, 谷口博之, 藤田次郎(編), 42-47, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15018: 田里大輔: 喀痰検査. 呼吸器病レジデントマニュアル 第5版, 谷口博之, 藤田次郎(編), 48-53, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15019: 原永修作: 胸腔穿刺・胸水検査. 呼吸器病レジデントマニュアル 第5版, 谷口博之, 藤田次郎(編), 54-58, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15020: 宮城一也: 気管支鏡検査. 呼吸器病レジデントマニュアル 第5版, 谷口博之, 藤田次郎(編), 59-66, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15021: 金城武士: 呼吸器感染症の迅速診断法. 呼吸器病レジデントマニュアル 第5版, 谷口博之, 藤田次郎(編), 111-116, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15022: 古堅誠: 呼吸器腫瘍における腫瘍マーカー. 呼吸器病レジデントマニュアル 第5版, 谷口博之, 藤田次郎(編), 117-121, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15023: 狩俣洋介: かぜ症候群・上気道炎, インフルエンザ. 呼吸器病レジデントマニュアル 第5版, 谷口博之, 藤田次郎(編), 264-271, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15024: 健山正男: HIV 感染症に合併する肺病変. 呼吸器病レジデントマニュアル 第5版, 谷口博之, 藤田次郎(編), 291-299, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15025: 比嘉太: 呼吸器関連の申請書を作成するのに必要な資料. 呼吸器病レジデントマニュアル 第5版, 谷口博之, 藤田次郎(編), 609-621, 医学書院, 東京, 2015. (B)
- BD15026: 原永修作: バチ指. 新呼吸器専門医テキスト, 日本呼吸器学会(編), 52-53, 南江堂, 東京, 2015. (B)
- BD15027: 藤田次郎: 序文. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 3-4, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15028: 仲松正司: 救急室診療における経路別感染対策. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 17-22, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15029: 金城武士: 微生物学的検査/培養, 迅速キット. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 23-31, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15030: 玉寄真紀: 生化学検査, マーカー. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 32-37, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15031: 原永修作: 画像検査. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 38-44, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15032: 比嘉太: 行政へ届け出が必要な感染症一覧. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 45-48, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15033: 宮城一也: 呼吸困難. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 51-57, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15034: 玉寄真紀: 咽頭痛. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 63-68, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15035: 鍋谷大二郎: 頭痛. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 69-72, 総合医学社, 東京, 2015. (B)

- BD15036: 山城信: 意識障害. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 73-78, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15037: 柴原大典: 関節痛. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 102-105, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15038: 橋岡寛恵: 耳の痛み. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 106-109, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15039: 仲松正司: 眼の痛み. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 110-113, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15040: 西山直哉: 歯の痛み. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 114-118, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15041: 田里大輔: 発疹. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 119-125, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15042: 上若生: 排尿時痛・会陰部痛. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 126-129, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15043: 屋良さとみ: かぜ症候群・急性咽頭炎・扁桃炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 133-139, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15044: 那覇唯: 急性中耳炎・急性副鼻腔炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 140-146, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15045: 狩俣洋介: 急性気管支炎・急性喉頭蓋炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 147-152, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15046: 吉田舞子: インフルエンザ. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 153-157, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15047: 山城信: 感染性心内膜炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 211-216, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15048: 山城信: 心外膜炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 217-219, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15049: 山城信: 血管内カテーテル関連感染症. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 220-222, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15050: 仲村秀太: 膀胱炎・急性腎盂腎炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 223-226, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15051: 仲村秀太: 腎膿瘍・腎周囲膿瘍. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 223-226, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15052: 玉城佑一郎: 化膿性筋炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 257-260, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15053: 玉城佑一郎: ガス壊疽. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 261-264, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15054: 宮城一也: 尿道炎を主徴とする疾患. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 265-267, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15055: 宮城一也: 子宮頸部炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 268-269, 総合医学社, 東京, 2015. (B)

- BD15056: 宮城一也: 骨盤内炎症性疾患. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, (B)
藤田次郎(編), 270-271, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15057: 宮城一也: 外陰部潰瘍性病変. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, (B)
藤田次郎(編), 272-276, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15058: 宮城一也: 外陰部と膣の炎症. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, (B)
藤田次郎(編), 277-280, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15059: 田里大輔: 骨髄炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (B)
(編), 294-298, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15060: 田里大輔: 化膿性関節炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤 (B)
田次郎(編), 299-293, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15061: 健山正男: HIV/AIDS 感染症(HIV 検査が必要な患者は?). レジデント・当直医のための (B)
救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 305-312, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15062: 平井潤: 妊婦・小児の投与上の注意. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の (B)
鉄則, 藤田次郎(編), 322-336, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15063: 古堅誠: 好中球減少時の発熱(免疫抑制剤, 抗癌剤使用時など). レジデント・当直医 (B)
のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 343-348, 総合医学社, 東京,
2015.
- BD15064: 砂川智子, 藤田次郎: 糖尿病特有の感染症. レジデント・当直医のための救急・感染 (B)
症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 354-359, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15065: 柴原大典: ステロイド・免疫抑制剤投与患者の感染症. レジデント・当直医のための (B)
救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 360-365, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15066: 比嘉太: 帰国者の発熱. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田 (B)
次郎(編), 377-379, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15067: 健山正男: 抗菌薬. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (B)
(編), 382-397, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15068: 原永修作: 市中感染症での静注抗菌薬・抗ウイルス薬. レジデント・当直医のための (B)
救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 398-406, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15069: 藤田次郎: 重症感染症・医療ケア関連感染症での抗菌薬. レジデント・当直医のため (B)
の救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), 407-414, 総合医学社, 東京, 2015.
- BD15070: 藤田次郎: 序. 目で見る感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラ (B)
ス, 原永修作, 藤田次郎(編), 3, 羊土社, 東京, 2015.
- BD15071: 原永修作: 感染症を視覚的にとらえる. 目で見る感染症 見ためでここまで診断でき (B)
る!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 8-11, 羊土社, 東京, 2015.
- BD15072: 原永修作: 感染症の口腔内所見 カンジダ, 化膿性扁桃炎, 副鼻腔炎(後鼻漏), インフ (B)
ルエンザ. 目で見る感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス,
原永修作, 藤田次郎(編), 12-18, 羊土社, 東京, 2015.
- BD15073: 健山正男: 成人ヘルパンギーナ. 目で見る感染症 見ためでここまで診断できる!感 (B)
染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 19-20, 羊土社, 東京, 2015.
- BD15074: 金城武士: 喀痰所見から紐解く呼吸器感染症① レジオネラ肺炎. 目で見る感染症 (B)
見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編),

- 21-23, 羊土社, 東京, 2015.
- BD15075: 金城武士: 喀痰所見から紐解く呼吸器感染症② 肺炎球菌性肺炎. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 24-26, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15076: 仲松正司: カテーテル関連血流感染症. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 27-30, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15077: 山城信: 爪の感染症 爪真菌症(爪白癬), 爪疥癬, 緑色爪. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 36-39, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15078: 仲村秀太: 皮膚軟部組織感染症① 帯状疱疹. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 40-42, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15079: 宮城一也: 皮膚軟部組織感染症② 丹毒. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 43-44, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15080: 宮城一也: 皮膚軟部組織感染症③ 蜂窩織炎, 壊死性筋膜炎. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 45-49, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15081: 仲松正司: 化膿性関節炎. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 63-64, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15082: 比嘉太: 結核性リンパ節炎. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 65-67, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15083: 田里大輔: 猫引っ掻き病. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 68-70, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15084: 藤田次郎: 呼吸器感染症の画像所見① マイコプラズマ肺炎. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 71-75, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15085: 原永修作: 呼吸器感染症の画像所見② アスペルギルス呼吸器感染症. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 76-80, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15086: 仲村秀太: 呼吸器感染症の画像所見③ ニューモシスチス肺炎. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 81-83, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15087: 仲村究: エキノコッカス症. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 84-87, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15088: 金城武士: ウェステルマン肺吸虫症. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 88-89, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15089: 健山正男: HIV 関連感染症① 急性 HIV 感染症. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 134-135, 羊土社, 東京, 2015. (B)

- BD15090: 仲村秀太: HIV 関連感染症② 梅毒. 目で見る感染症 見ためてここまで診断できる! (B)
感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 136-138, 羊土社, 東京, 2015.
- BD15091: 健山正男: HIV 関連感染症③ カポジ肉腫. 目で見る感染症 見ためてここまで診断できる! (B)
感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 139-141, 羊土社, 東京, 2015.
- BD15092: 仲村秀太: HIV 関連感染症④ 尖圭コンジローマ. 目で見る感染症 見ためてここまで (B)
診断できる! 感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編)C, 142-143, 羊土社, 東京, 2015.
- BD15093: 健山正男: クリプトスポリジウム症. 目で見る感染症 見ためてここまで診断でき (B)
る! 感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 144-146, 羊土社, 東京, 2015.
- BD15094: 金城武士: 目で見る寄生虫疾患① 糞線虫症(呼吸器疾患). 目で見る感染症 見ため (B)
てここまで診断できる! 感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 147-149, 羊土社, 東京, 2015.
- BD15095: 比嘉太: 目で見る寄生虫疾患⑤ マラリア. 目で見る感染症 見ためてここまで診断 (B)
できる! 感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 158-161, 羊土社, 東京, 2015.
- BD15096: 原永修作: 身体所見のとり方. 研修医・指導医のための呼吸器疾患診断 Clinical (B)
Pearls, 宮城征四郎, 藤田次郎(編), 34-56, 南江堂, 東京, 2015.
- BD15097: 藤田次郎: 間質性肺炎. 日常診療・呼吸ケアに役立つ肺機能 医師, 看護師, 検査技 (B)
師, 理学療法士のために, 井上博雅, 久良木隆繁, 藤井一彦(編), 133-136, 九州肺機能
能談話会, 東京, 2015.
- BD15098: 藤田次郎: バイオマーカー. 研修医・指導医のための呼吸器疾患診断 Clinical (B)
Pearls, 宮城征四郎, 藤田次郎(編), 80-103, 南江堂, 東京, 2015.
- BD15099: 藤田次郎: 文献の調べ方・論文の書き方. 研修医・指導医のための呼吸器疾患診断 (B)
Clinical Pearls, 宮城征四郎, 藤田次郎(編), 221-241, 南江堂, 東京, 2015.
- BD15100: 浜田幸宏, 平井潤, 山岸由佳, 三嶋廣繁: 抗真菌薬 アゾール系薬 使用の実際と留 (B)
意すべき有害事象. 侵襲性カンジダ症, 竹末芳生, 三嶋廣繁(編), 124-131, 医薬ジ
ャーナル社, 東京, 2015.
- BD15101: 三嶋廣繁, 山岸由佳, 平井潤: 今後の教育活動のあり方. 学ぶ, 取り組む, 実践す (B)
る! AST (抗菌薬適正使用支援チーム), 二木芳人(編), 59-67, 医薬ジャーナル社, 東
京, 2015.
- BD15102: 藤田次郎: 序. 非結核性抗酸菌の基礎と臨床, 藤田次郎, 阿部千代治, 一山智, 飯 (B)
沼由嗣, 森亨, 石井則久(編), i, 医薬ジャーナル社, 東京, 2015.
- BD15103: 藤田次郎: 2014 年に行われた肺非結核性抗酸菌症全国調査結果について(編者・藤田次 (B)
郎 追記). 非結核性抗酸菌の基礎と臨床, 藤田次郎, 阿部千代治, 一山智, 飯沼由
嗣, 森亨, 石井則久(編), 348, 医薬ジャーナル社, 東京, 2015.
- BD15104: 藤田次郎: 発症要因. 非結核性抗酸菌の基礎と臨床, 藤田次郎, 阿部千代治, 一山 (B)
智, 飯沼由嗣, 森亨, 石井則久(編), 360-373, 医薬ジャーナル社, 東京, 2015.

- BD15105: 藤田次郎: 臨床像. 非結核性抗酸菌の基礎と臨床, 藤田次郎, 阿部千代治, 一山智, 飯沼由嗣, 森亨, 石井則久(編), 374-394, 医薬ジャーナル社, 東京, 2015. (B)
- BD15106: 藤田次郎: 画像. 非結核性抗酸菌の基礎と臨床, 藤田次郎, 阿部千代治, 一山智, 飯沼由嗣, 森亨, 石井則久(編), 395-420, 医薬ジャーナル社, 東京, 2015. (B)
- BD15107: 藤田次郎: セフェム系抗菌薬. Pocket Drugs 2016, 小松康宏, 渡邊裕司(編), 631-646, 医学書院, 東京, 2015. (B)

原著

- OI15001: Tamayose M, Fujita J, Parrott G, Miyagi K, Maeshiro T, Hirata T, Higa F, Tateyama M, Watanabe A, Aoki N, Niki Y, Kadota J, Yanagihara K, Kaku M, Hori S, Kohno S: Correlations between extent of X-ray infiltration and levels of serum C-reactive protein in adult non-severe community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 21: 456-463, 2015. (A)
- OI15002: Ohtsuki Y, Fujita J, Yoshinouchi T, Enzan H, Iguchi M, Lee GH, Furihata M: Early stages of hyaline membrane formation detected in alveolar mouths in diffuse alveolar-damage-associated Diseases: A detailed immunohistochemical study. *Int J Surg Pathol* 23: 524-530, 2015. (A)
- OI15003: Tamaki K, Kinjo T, Aoyama H, Tomoyose T, Nakachi S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Nishi Y, Taira N, Fujita J, Yoshimi N, Fukushima T, Masuzaki H. Fatal pneumonia and viremia due to human parainfluenza virus type1 in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma treated with mogamulizumab. *J Infect Chemother* 21: 820-823, 2015. (A)
- OI15004: Kinjo T, Shibahara D, Higa F, Fujita J. Beau's lines and Mees' lines formations after chemotherapy. *Intern Med* 54: 2281, 2015. (A)
- OI15005: Shibahara D, Kinjo T, Nishiyama N, Kami W, Nabeya D, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Shinzato T, Toma H, Kishimoto H, Fujita J. Falciparum malaria incidentally pretreated with azithromycin. *Intern Med* 54: 2513-2516, 2015. (A)
- OI15006: Furugen M, Uechi K, Hirai J, Aoyama H, Saio M, Yoshimi N, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. An autopsy case of two distinct, acquired drug resistance mechanisms in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinoma: small cell carcinoma transformation and epidermal growth factor receptor T790M mutation. *Intern Med* 54: 2491-2496, 2015. (A)
- OI15007: Horita N, Otsuka T, Haranaga S, Namkoong H, Miki M, Miyashita N, Higa F, Takahashi H, Yoshida M, Kohno S, Kaneko T. Adjunctive systemic corticosteroids for hospitalized community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis 2015 update. *Sci Rep* 16: 14061, 2015. (A)
- OI15008: Hagihara M, Yamagishi Y, Hirai J, Koizumi Y, Kato H, Hamada Y, Matsuura K, Mikamo H. Drug-induced hypersensitivity syndrome by liposomal amphotericin-B: a case report. *BMC Res Notes* 30: 510, 2015. (A)
- OI15009: Kato H, Hamada Y, Hagihara M, Hirai J, Yamagishi Y, Matsuura K, Mikamo H. Bicytopenia, especially thrombocytopenia in hemodialysis and non-hemodialysis (A)

- patients treated with linezolid therapy. J Infect Chemother 21: 707-712, 2015.
- OI15010: Sunagawa S, Fujita J, Tomishima M, Mukatake S, Nakamatsu M, Higa Futoshi, (A)
Tateyama M, Owan T. Prevention of a nosocomial infection caused by influenza
virus A using prophylactic administration of oseltamivir. J Gen Fam Med 16:
143-152, 2015.
- OD15001: 國重龍太郎, 大湾知子, 富島美幸, 武加竹咲子, 久田友治, 小出道夫, 健山正男, (B)
比嘉太, 藤田次郎: 当院における院内レジオネラ感染対策部署間連携活動支援シス
テム構築の検討. 環境感染誌 30: 14-21, 2015.
- OD15002: 健山正男: 沖縄県における HIV/AIDS の現況. 南部地区医師会報: 27-31, 2015. (B)
- OD15003: 浜田幸宏, 山岸由佳, 加藤由紀子, 末松寛之, 岡前朋子, 久留宮愛, 平井潤, 川澄 (B)
紀代, 松浦克彦, 三嶋廣繁: 主成分分析を用いた MRSA 検出率の要因探索. 環境感染
誌 30: 262-267, 2015.
- OD15004: 健山正男: 沖縄県の HIV/AIDS の現況-HIV 血液曝露時の対応を中心に-. 沖縄医学会雑 (B)
誌 54: 34-35, 2015.

症例報告

- CD15001: 鍋谷大二郎, 吉松由貴, 山入和志, 澤兼士, 竹田倫世, 吉田也恵, 高田宗武, 藤原 (B)
寛, 藤田次郎: 血球貪食を伴った多中心型キャスルマン病の 1 例. 日本胸部臨床
74: 471-477, 2015.
- CD15002: 金城武士, 藤田次郎: 糞線虫過剰感染症候群による ARDS. THE LUNG 23: 113, 2015. (B)
- CD15003: 柴原大典, 大湾勤子, 知花賢治, 仲本敦, 原永修作, 藤田次郎: 嚢胞形成の経過を (B)
確認しえた成人 T 細胞白血病を背景としたニューモシスチス肺炎の 1 例. 日呼吸誌
4: 96-100, 2015.

総説

- RD15001: 藤田次郎: 発熱, および呼吸困難を呈した 75 歳男性. 総合診療 25: 76-84, 2015. (B)
- RD15002: 加藤由紀子, 岡前朋子, 久留宮愛, 高橋知子, 平井潤, 山岸由佳, 三嶋廣繁: 環境 (B)
表面素材における, 消毒薬と清掃法の適材適所-腐食性と効果性のバランス. 感染対
策 ICT ジャーナル 10: 62-68, 2015.
- RD15003: 藤田次郎: 肺結核症と非結核性抗酸菌症の画像診断. 臨床放射線 60: 10-27, 2015. (B)
- RD15004: 藤田次郎: 内科的合併症の変化. 臨床整形外科 50: 125-133, 2015. (B)
- RD15005: 藤田次郎: 肺炎球菌ワクチン. 日本医事新報: 48, 2015. (B)
- RD15006: 藤田次郎: エボラ出血熱. 日本医事新報: 51, 2015. (B)
- RD15007: 藤田次郎: 高地への旅行を契機に顕在化した呼吸不全の一例. 総合診療 25: (B)
290-298, 2015.
- RD15008: 砂川智子, 藤田次郎: キノロン剤を結核にどう使うか. Modern Physician 35: (B)
312-316, 2015.
- RD15009: 藤田次郎: ヒトメタニューモウイルス (HMPV) 感染症. 日本医事新報: 51, 2015. (B)
- RD15010: 藤田次郎, 原永修作, 比嘉太, 健山正男: 重症ウイルス性肺炎とその治療. 日本胸 (B)
部臨床 74: 522-533, 2015.

- RD15011: 金城武士, 藤田次郎: 咳を主訴とする呼吸器感染症の病原体診断. 総合診療 25: 435-438, 2015. (B)
- RD15012: 吉田舞子, 金城武士, 藤田次郎: マイコプラズマ肺炎の診断と治療. 呼吸 34: 367-371, 2015. (B)
- RD15013: 藤田次郎: わが国における重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の現況. 日本医事新報: 55, 2015. (B)
- RD15014: 藤田次郎: 「咳を聴きとり, 咳を止める」ことは, 総合診療医の腕の見せ所. 総合診療 25: 413, 2015. (B)
- RD15015: 藤田次郎: 約 2 カ月間続く激しい乾性咳嗽呈した 70 歳男性. 総合診療 25: 502-509, 2015. (B)
- RD15016: 藤田次郎: 鳥インフルエンザの動向. 日本医事新報: 47, 2015. (B)
- RD15017: 藤田次郎: 肺炎の生命予後を改善するマクロライド併用療法のエビデンス. マクロライド系薬の新しい使い方: 75-83, 2015. (B)
- RD15018: 金城福則, 仲村将泉, 内間庸文, 田中照久, 金城徹, 平田哲生, 藤田次郎, 外間昭: 糞線虫症. G. I. Research 23: 242-247, 2015. (B)
- RD15019: 藤田次郎: デング熱. 日本医事新報: 51, 2015. (B)
- RD15020: 藤田次郎: 下痢・嘔吐を主訴に入院後, 急性呼吸不全をきたした 62 歳女性. 総合診療 25: 690-699, 2015. (B)
- RD15021: 仲村秀太, 健山正男, 藤田次郎: 免疫再構築症候群. 呼吸 34: 607-611, 2015. (B)
- RD15022: 藤田次郎: ヒトメタニューモウイルス (hMPV) 感染症. CLINIC magazine: 9-12, 2015. (B)
- RD15023: 藤田次郎: 松島敏春先生. 呼吸 34: 730-732, 2015. (B)
- RD15024: 比嘉太, 藤田次郎: 肺炎球菌性肺炎の病態と臨床. 呼吸器内科 28: 13-19, 2015. (B)
- RD15025: 原永修作, 藤田次郎: 呼吸器系の身体診察 視診・触診・打診・聴診. medicina 52: 1466-1469, 2015. (B)
- RD15026: 古堅誠, 藤田次郎: 胸部 CT の異常と経過観察の仕方. 総合診療 25: 733-736, 2015. (B)
- RD15027: 平井潤, 西山直哉, 小泉祐介, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 提言 2 救命治療における感染症専門医の提言. 感染と抗菌薬 18: 193-197, 2015. (B)
- RD15028: 藤田次郎, 砂川智子: ほかの免疫抑制状態. 日本胸部臨床 74: S184-S193, 2015. (B)
- RD15029: 藤田次郎: 咳を主訴とする呼吸器感染症の診断と治療. 高崎医学 65: 71-81, 2015. (B)
- RD15030: 藤田次郎: 胸痛を伴った繰り返す肺炎と考えた 1 症例. 総合診療 25: 880-889, 2015. (B)
- RD15031: 三鴨廣繁, 平井潤, 山岸由佳: カルバペネム耐性腸内細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE) 感染症. SURGERY FRONTIER 22: 227-235, 2015. (B)
- RD15032: 平井潤, 山岸由佳, 三鴨廣繁: Pros&Cons Candida glabrata 感染症治療～キャンディン系薬かポリエン系薬か～. 感染症道場 4: 30-36, 2015. (B)
- RD15033: 藤田次郎: シュノーケリング後に呼吸困難と血痰を呈した 1 症例. 総合診療 25: 1066-1074, 2015. (B)
- RD15034: 原永修作: 重症インフルエンザ, そのメカニズムと診療 肺炎. Pharma Medica 33: 19-21, 2015. (B)

- RD15035: 藤田次郎: 呼吸器感染症の診断と治療 2013 -嫌気性菌による誤嚥性肺炎を考慮して-. (B)
日本嫌気性菌感染症学会雑誌 45: 65-76, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Hirai J, Hagihara M, Sakanashi D, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Suematsu H, Hanaki H, Mikamo H: Investigation on rifampicin administration from the point of pharmacokinetics and pharmacodynamics in a neutropenic murine thigh infection model. 第 55 回 ICAAC ICC 2015: 1, 2015.
- PI15002: Nabeya D, Haranaga A, Kinjo T, Parrott G, Uehara A, Nahar S, Tanaka T, Hirata T, Tateyama M, Fujita J: Pulmonary manifestations in severe strongyloidiasis: review of 17 cases. EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY INTERNATIONAL CONFERENCE 2015: 1, 2015.
- PI15003: Hirai J, Kinjo T, Tome T, Ishibashi K, Arakaki M, Uechi K, Nakamatsu M, Nakasone I, Owan T, Fujita J: A case of meningococcal pneumonia promptly diagnosed by MALDI TOF-MS; the utility of MALDI TOF-MS as a tool of infection control. EACIC 2015: 39, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 喜友名朋, 上若生, 古堅誠, 西山直哉, 柴原大典, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: ペメトレキセド維持療法長期継続にて画像上完全奏効が得られた進行肺腺癌の 1 例. 第 55 回日本肺癌学会九州支部学術集会・第 38 回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会: 70, 2015.
- PD15002: 池宮城七重, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 橋岡寛恵, 仲村秀太, 玉寄真紀, 金城武士, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 術後 6 年目で縦隔リンパ節に再発し緩徐に増大した肺腺癌の 1 例. 第 74 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: 76, 2015.
- PD15003: 宮城文音, 宮城一也, 上若生, 橋岡寛恵, 仲村秀太, 玉寄真紀, 金城武士, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 2 週間のプレドニゾロン投与にて発症したニューモシチス肺炎の 1 例. 第 74 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: 87, 2015.
- PD15004: 國場司, 金城武士, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 宮城一也, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 急性期の血清 HMGB-1 動態を調べた重症レジオネラ肺炎の一例. 第 74 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: 87, 2015.
- PD15005: 鍋谷大二郎, 金城武士, 上原綾子, 柴原大典, 狩俣洋介, 仲松正司, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 成人血液内科病棟で発生した RS ウイルスアウトブレイクの報告. 感染症学雑誌 臨時増刊号 89: 179, 2015.
- PD15006: 上若生, 原永修作, 仲村秀太, 比嘉太, 柴原大典, 鍋谷大二郎, 健山正男, 藤田次郎, 熱海恵理子: 外科的治療を選択した慢性進行性肺アスペルギルス症 3 例の検討. 感染症学雑誌 臨時増刊号 89: 280, 2015.
- PD15007: 砂川智子, 比嘉太, 伊波義一, 鍋谷大二郎, 金城武士, 藤田次郎: 保険薬局におけるインフルエンザの治療及び感染拡大の予防への取り組み. 感染症学雑誌 臨時増刊号 89: 76, 2015.

- PD15008: 橋岡寛恵, 仲村秀太, 玉寄真紀, 宮城一也, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 当院において血液培養から *Corynebacterium striatum* が検出された 4 例の検討. 感染症学雑誌 臨時増刊号 89: 258, 2015.
- PD15009: 柴原大典, 金城武士, 西山直哉, 上若生, 鍋谷大二郎, 原永修作, 大城雄亮, 新里敬, 比嘉太, 健山正男, 當眞弘, 藤田次郎: アジスロマイシン投与が経過に影響した熱帯熱マラリアの 1 例. 感染症学雑誌 臨時増刊号 89: 275, 2015.
- PD15010: 仲村秀太, 健山正男, 藤田次郎: The prevalence of airway obstruction among Japanese HIV-positive male patients compared with general population, case-control study of single center analysis. 日本呼吸器学会誌 増刊号 4: 344, 2015.
- PD15011: 古堅誠, 柴原大典, 西山直哉, 上若生, 橋岡寛恵, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 狩俣洋介, 玉寄真紀, 金城武士, 仲松正司, 宮城一也, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 当科における EGFR 遺伝子変異陽性肺癌診療の現状. 日本呼吸器学会誌 増刊号 4: 169, 2015.
- PD15012: 鍋谷大二郎, 原永修作, 橋岡寛恵, 上若生, 柴原大典, 狩俣洋介, 上原綾子, 金城武士, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 重症糞線虫症における胸部画像所見の検討. 日本呼吸器学会誌 増刊号 4: 250, 2015.
- PD15013: 原永修作, 西山直哉, 上若生, 橋岡寛恵, 柴原大典, 狩俣洋介, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 鼻炎合併喘息の継時的調査. 日本呼吸器学会誌 増刊号 4: 275, 2015.
- PD15014: 金城武士, 上原綾子, 鍋谷大二郎, 西山直哉, 上若生, 柴原大典, 狩俣洋介, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 非定型病原体による肺炎診断における multiplex PCR 法の有用性について. 日本呼吸器学会誌 増刊号 4: 145, 2015.
- PD15015: 宮城一也, 橋岡寛恵, 仲村秀太, 玉寄真紀, 金城武士, 鍋谷大二郎, 柴原大典, 上若生, 西山直哉, 古堅誠: 高流量鼻カニューラ下に気管支肺胞洗浄を施行した呼吸不全 9 症例の検討. 日本呼吸器学会誌 増刊号 4: 310, 2015.
- PD15016: 兼久梢, 金城武士, 山本朋子, 池宮城七重, 山里将慎, 上若生, 柴原大典, 鍋谷大二郎, 原永修作, 藤田次郎: 器質化肺炎治療中に発症した関節リウマチの 1 例. 第 309 回九州地方会: 38, 2015.
- PD15017: 翁長薫: HIV に関連した神経認知障害 (HAND) のスクリーニング検査の検討. 第 36 回 沖縄精神神経学会 プログラム: 1, 2015.
- PD15018: 上野伸行, 岩淵悠介, 佐藤陽子, 松本強, 金城武士, 藤田次郎: BAL, TBLB にて好中球有意であった器質化肺炎の 1 例. 沖縄医学会雑誌 54: 58, 2015.
- PD15019: 新垣珠代, 知花賢治, 藤田香織, 仲本敦, 久場睦夫, 比嘉太, 大湾勤子, 藤田次郎: 肺結核と非結核性抗酸菌症の混合感染で, 当初薬剤耐性結核が疑われた 1 例. 沖縄医学会雑誌 54: 58, 2015.
- PD15020: 上原博香, 仲吉博亮, 新垣珠代, 上地華代子, 名嘉山裕子, 大濱昌代, 普天間光彦, 金城武士, 比嘉太, 藤田次郎: 電解質異常, 横紋筋融解症, 急性腎不全, 肝障害, 消化器症状, 脳症を伴ったレジオネラ肺炎の 1 例. 沖縄医学会雑誌 54: 73, 2015.

- PD15021: 當銘玲央, 宮城一也, 仲村秀太, 玉寄真紀, 金城武士, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 齊藤美加, 只野昌之, 藤田次郎: 当院で経験したデングウイルス感染症の4例. 沖縄医学会雑誌 54: 74, 2015.
- PD15022: 鍋谷大二郎, 金城武士, 上原綾子, GretchenParrot, 柴原大典, 狩俣洋介, SaifunNahar, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: Nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus in adult hemato-oncology Unit. PROGRAM AT A GLANCE: 397, 2015.
- PD15023: 當銘玲央, 宮城一也, 山本朋子, 玉寄真紀, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 中和抗体の確認とウイルス学的検討が行えたデングウイルス感染症の1例. 第309回日本内科学会九州地方会: 28, 2015.
- PD15024: 仲松正司, 潮平英郎, 鍋谷大二郎, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 当院における抗菌薬適正使用活動の現状と課題. 日本化学療法学会雑誌 63: 65, 2015.
- PD15025: 鍋谷大二郎, 宮城一也, 田里大輔, 古堅誠, 原永修作, 比嘉太, 藤田次郎: 突発性側弯症に合併し8年間で7回の結石除去を行った気管支炎石の1例. 第38回日本呼吸器内視鏡学会学術集会・プログラム・抄録集 37: S233, 2015.
- PD15026: 上若生, 原永修作, 柴原大典, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 古堅誠, 比嘉太, 藤田次郎: 気管支鏡検査時に生じた陰圧性急性気管支出血と考えられる1例. 第38回日本呼吸器内視鏡学会学術集会・プログラム・抄録集 37: S221, 2015.
- PD15027: 原永修作, 鍋谷大二郎, 上若生, 宮城一也, 古堅誠, 比嘉太, 藤田次郎: 経気道的膿瘍穿刺ドレナージが著効した2症例. 第38回日本呼吸器内視鏡学会学術集会・プログラム・抄録集 37 S215, 2015.
- PD15028: 玉城佑一郎, 富加見昌隆, 大内元, 花城和彦, 近藤豊, 久木田一朗, 藤田次郎: 人工呼吸器関連肺炎の診断と治療. 第42回日本集中治療医学会学術集会プログラム・抄録集: 78, 2015.
- PD15029: 池宮城七重, 古堅誠, 山里将慎, 山本朋子, 上若生, 新里彰, 平井潤, 山内桃子, 鍋谷大二郎, 狩俣洋介, 仲村秀太, 金城武士, 仲松正司, 宮城一也, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 藤田次郎: 顔面皮膚転移を呈し発見された進展型小細胞肺癌の1例. 第75回日本呼吸器学会 日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会 プログラム・講演抄録: 110, 2015.
- PD15030: 山里将慎, 池宮城七重, 上若生, 仲村秀太, 鍋谷大二郎, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 初期悪化をきたした結核2症例の検討. 第75回日本呼吸器学会 日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会 プログラム・講演抄録: 130, 2015.
- PD15031: 兼久梢, 池宮城七重, 鍋谷大二郎, 金城武士, 仲村秀太, 玉寄真紀, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 腫瘍崩壊症候群を来した肺腺癌の一例. 第75回日本呼吸器学会 日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会 プログラム・講演抄録: 108, 2015.
- PD15032: 當銘玲央, 宮城一也, 山本朋子, 鍋谷大二郎, 金城武士, 新里彰, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 骨髄移植後15年経過して上葉優位型肺線維症を来した1症例. 第75回日本呼吸器学会 日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九

州支部秋季学術講演会 プログラム・講演抄録： 116, 2015.

- PD15033: 普久原朝規, 金城武士, 山本朋子, 池宮城七重, 山里将慎, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: PCR 法にて早期診断できたレジオネラ肺炎の一例. 第 75 回日本呼吸器学会 日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会 プログラム・講演抄録: 157, 2015.
- PD15034: 加藤秀雄, 浜田幸宏, 荻原真生, 川澄紀代, 平井潤, 山岸由佳, 松浦克彦, 三嶋廣繁: ポリコナゾール(vRcz)投与中に幻覚をきたした 3 例について臨床的経過に関する報告. 第 59 回日本医真菌学会総会・学術集会 プログラム・抄録集: 31, 2015.
- PD15035: 池宮城七重, 仲村秀太, 原永修作, 鍋谷大二郎, 金城武士, 山里将慎, 山本朋子, 上若生, 新里彰, 宮城一也, 古堅誠, 健山正男, 藤田次郎: 当施設で経験した成人侵襲性インフルエンザ桿菌感染症の臨床検討. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 196, 2015.
- PD15036: 山本朋子, 宮城一也, 玉寄真紀, 仲村秀太, 金城武士, 鍋谷大二郎, 原永修作, 古堅誠, 健山正男, 藤田次郎: 剖検にて診断に至ったアスペルギルス性心筋炎の 1 例. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 227, 2015.
- PD15037: 仲松正司, 鍋谷大二郎, 潮平英郎, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: MRSA による感染性動脈瘤に対してリネゾリド, ダプトマイシンを使用し救命し得た 1 症例. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 310, 2015.
- PD15038: 鍋谷大二郎, 武加竹咲子, 仲松正司, 上地幸平, 金城武士, 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単一種類の N95 マスクの適正使用状況の検討. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 239, 2015.
- PD15039: 新里彰, 豊平大輔, 山本朋子, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: VP シャント抜去後に腹部の冷膿腫を形成した結核性腹膜炎の 1 例. 第 75 回日本呼吸器学会 日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会 プログラム・講演抄録: 162, 2015.
- PD15040: 砂川智子, 武加竹咲子, 鍋谷大二郎, 仲松正司, 芦塚綾子, 健山正男, 藤田次郎: 2014 年度琉球大学医学部附属病院におけるインフルエンザ発生状況と抗インフルエンザ薬の予防投与実施状況. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 280, 2015.
- PD15041: 平井潤, 西山直哉, 小泉祐介, 山岸由佳, 三嶋廣繁: 当院の整形外科領域における DAP の使用経験. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 289, 2015.

- PD15042: 平井潤, 西山直哉, 小泉祐介, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 肺炎球菌と誤同定された *Streptococcus tigurinus* 感染症の一例. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 260, 2015.
- PD15043: 荻原真生, 浜田幸宏, 平井潤, 山岸由佳, 松浦克彦, 三鴨廣繁: 母集団薬物動態解析を用いた硫酸アルベカシンの至適投与方法の後方視的探索. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 201: 147, 2015.
- PD15044: 加藤秀雄, 荻原真生, 浜田幸宏, 平井潤, 小泉祐介, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 母集団薬物動態解析を用いたアミカシン (AMK) の至適投与量の後方視的探索. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 201: 184, 2015.
- PD15045: 小泉祐介, 西山直哉, 平井潤, 山岸由佳, 三鴨廣繁: インフルエンザ A ウイルス感染に続発した肺炎球菌と *Comamanas* 属による菌血症の一例. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 201: 194, 2015.
- PD15046: 松原茂規, 藤川利彦, 田中敏之, 西山直哉, 平井潤, 小泉祐介, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 呼吸器関連ウイルス 16 種同時検出キットと細菌検査による, 急性上気道炎症例の微生物学的検討. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 211, 2015.
- PD15047: 山本優, 平井潤, 西山直哉, 小泉祐介, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 複数のリスク因子を背景に発症した *Listeria monocytogenes* による感染性心内膜炎の一例. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 243, 2015.
- PD15048: 西山直哉, 平井潤, 小泉祐介, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 発熱性好中球減少患者に発症した *Granulicatella adiacens* 菌血症の一例. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 261, 2015.
- PD15049: 山岸由佳, 平井潤, 西山直哉, 小泉祐介, 三鴨廣繁: *Catabacter hongkongensis* 菌血症の一例. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 263, 2015.
- PD15050: 山岸由佳, 浜田幸宏, 川澄紀代, 平井潤, 西山直哉, 小泉祐介, 三鴨廣繁: コリスチンによる治療を必要とした多剤耐性グラム陰性菌感染症の小児例. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 333, 2015.
- PD15051: 小泉祐介, 南口仁志, 藤山佳秀, 西山直哉, 平井潤, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 重度腎障害/骨髄抑制を有する同種移植症例患者に認めた CMV 感染と HHV-6 脳症合併例〜ガシクロビルかホスカルネットか〜. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会

第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部
総会 プログラム・抄録集 2015: 344, 2015.

- PD15052: 平井潤, 坂梨大輔, 末松寛之, 西山直哉, 小泉祐介, 山岸由佳, 藤田次郎, 三鴨廣
繁: ムコイド形成性の血清型 3 肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の 1 例.
第 64 回日本感染症学会 東日本地方会学術集会 第 62 回日本化学療法学会 東日本支
部総会 合同学会 プログラム・抄録集: 141, 2015.
- PD15053: 平井潤, 西山直哉, 小泉祐介, 山岸由佳, 藤田次郎, 三鴨廣繁: ダプトマイシン使
用中に発症した好酸球性肺炎 2 例の経験と臨床症状・肺炎像の検討. 第 64 回日本感染
症学会 東日本地方会学術集会 第 62 回日本化学療法学会 東日本支部総会 合同学会
プログラム・抄録集: 149, 2015.
- PD15054: 高嶺藍, 原永修作: インフルエンザ感染を契機に入院した患者に対する理学療法の
効果の検討. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 第 25 回日本呼吸ケア・リハビ
リテーション学会学術集会プログラム・抄録集 25: 184 s, 2015.
- PD15055: 喜友名朋, 宮城一也, 山本朋子, 鍋谷大二郎, 古堅誠, 原永修作, 健山正男, 藤田
次郎: 特徴的な画像所見を呈した浸潤性粘液産生性肺腺癌の 2 例. 第 311 回九州地方
会抄録集: 49, 2015.
- PD15056: 嵩原章太, 上若生, 池宮城七重, 山里将慎, 仲村秀太, 鍋谷大二郎, 金城武士, 原
永修作, 平田哲生, 藤田次郎: 間質性肺炎急性増悪へのステロイド投与により発症
した糞線虫過重感染症候群の 1 例. 第 311 回九州地方会抄録集: 61, 2015.
- PD15057: 古堅誠, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: EGFR 陽性
肺がんの TKI 治療中に局所的病変増悪が認められ判断に苦慮した 2 例(他がん腫との
重複例). 第 56 回日本肺癌学会学術集会号 55: 605, 2015.
- PD15058: 野里栄治, 大嶺靖, 友利健彦, 田端そうへい, 大城 勝, 小橋川ちはる, クリステ
ンセンめぐみ, 赤嶺盛和: 若年ネパール人女性に発症した小腸結核の 1 例. 第 23 回
沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1, 2015.
- PD15059: 椎野禎一郎, 蜂谷敦子, 瀧永博之, 吉田繁, 石ヶ坪良明, 近藤真規子, 貞升健志,
横幕能行, 古賀道子, 中谷安宏, 田邊嘉也, 渡邊大, 森治代, 南留美, 健山正男,
杉浦互, 吉村和久: 国内感染者集団の大規模塩基配列解析に見る MSM 伝播ネットワ
ークの感染拡大パターン. 日本エイズ学会誌 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会抄
録集 17: 4, 2015.
- PD15060: 重見麗, 蜂谷敦子, 松田昌和, 今村淳治, 渡邊綱正, 健山正男, 今村顕史, 柳澤邦
雄, 矢野邦夫, 藤井輝久, 上田敦久, 横幕能行, 杉浦互, 岩谷靖雅: HIV-1 感染急性
期における病勢特異的な血中バイオマーカーの検索. 日本エイズ学会誌 第 29 回日
本エイズ学会学術集会・総会抄録集 17: 4, 2015.
- PD15061: 岡崎玲子, 蜂谷敦子, 瀧永博之, 渡邊大, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 南
留美, 吉田繁, 小島洋子, 森治代, 内田和江, 椎野貞一郎, 加藤真吾, 豊嶋崇徳,
伊藤俊広, 猪狩英俊, 上田敦久, 石ヶ坪良明, 古賀一郎, 太田康男, 山元泰之, 福
武勝幸, 古賀道子, 西澤雅子, 林田庸総, 岡慎一, 松田昌和, 服部純子, 重見麗,
保坂真澄, 横幕能行, 中谷安宏, 田邊嘉也, 白阪琢磨, 藤井輝久, 高田昇, 高田清
式, 山本政弘, 松下修三, 藤田次郎, 健山正男, 杉浦互, 岩谷靖雅, 吉村和久: 本

- 邦の新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向. 日本エイズ学会誌 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集 17: 4, 2015.
- PD15062: 石郷岡美穂, 宮城京子, 前田サオリ, 仲村秀太, 上薫, 諸見牧子, 辺土名優美子, 大城市子, 健山正男, 藤田次郎: 介護を要する HIV 陽性者の施設入所困難事例に学ぶ～ソーシャルワーカーの視点から～. 日本エイズ学会誌 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集 17: 4, 2015.
- PD15063: 宮城京子, 前田サオリ, 石郷岡美穂, 大城市子, 辺土名優美子, 上薫, 諸見牧子, 仲村秀太, 健山正男, 藤田次郎: HIV 関連 Bukitt リンパ腫, PML 疑い患者の在宅療養支援への取り組み. 日本エイズ学会誌 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集 17: 4, 2015.
- PD15064: 前田サオリ, 宮城京子, 健山正男, 仲村秀夫, 小橋川文江, 諸見牧子, 石郷岡美穂, 辺土名優美子, 大城市子, 上薫: メンタルヘルスに問題のある患者の受診支援を通して. 日本エイズ学会誌 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集 17: 4, 2015.
- PD15065: 山内恵, 伊佐和貴, 石原美紀, 島袋末美, 宮城京子, 前田サオリ, 健山正男, 藤田次郎, 前田士郎: 血液曝露時の HIV 迅速検査で偽陽性を示した 2 例の検討. 日本エイズ学会誌 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集 17: 4, 2015.
- PD15066: 西原一秀, 健山正男, 後藤尊広, 仲村秀夫, 前田サオリ, 宮城京子, 藤田次郎, 新崎章: HIV/AIDS 患者における歯科治療の現状ならびに患者の意識調査. 日本エイズ学会誌 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集 17: 4, 2015.
- PD15067: 西岡康平, 伊良波淳, 勝田充重, 仲松元二郎, 寺本彰, 普久原智史, 清水佐知子, 木村典世, 近藤章之, 松川しのぶ, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 内間庸文, 仲吉朝邦, 金城福則: 右鎖骨下動脈食道瘻により大量吐血を生じた 1 例. 第 106 回日本消化器病学会九州支部例会 第 100 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, 2015.
- PD15068: 安田雄一, 勝田充重, 仲松元二郎, 寺本彰, 清水佐知子, 普久原智史, 木村典世, 近藤章之, 伊良波淳, 松川しのぶ, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 仲吉朝邦, 金城福則: 肝硬変の経過で異所性静脈瘤破裂により腹腔内出血をきたした 1 剖検例. 第 106 回日本消化器病学会九州支部例会 第 100 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: 148, 2015.
- PD15069: 平井潤, 西山直哉, 小泉祐介, 山岸由佳, 三嶋廣繁: Raoutella ornithinolytica による菌血症の一例. 日本外科感染症学会雑誌 12: 5, 2015.
- PD15070: 健山正男, 古西満: 司会のことば. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 117, 2015.
- PD15071: 健山正男: 沖縄県の HIV/AIDS の現況-HIV 血液曝露時の対応を中心に-. 沖縄医学会雑誌 第 120 回沖縄県医師会医学会総会集會号 平成 27 年度 第 144 回日本医師会生涯教育講座 54: 3, 2015.
- PD15072: 今村恵, 下地光好, 新垣碧, 瀬名波栄信, 深町俊之, 大城敏, 兼城隆雄, 羽地周作, 玉城聡, 渡邊正俊, 赤崎満, 金城武士: VATS にて診断した結核性部分膿胸の 1 例. 沖縄医学会雑誌 第 120 回沖縄県医師会医学会総会集會号 平成 27 年度 第 144 回日本医

師会生涯教育講座 54: 3, 2015.

PD15073: 青木佑介, 赤嶺盛和, 那覇唯, 内原照仁, 上原絵里子, 藤田次郎: 治療開始4か月目に初期悪化を認めた頸部リンパ節結核の1例. 沖縄医学会雑誌 第120回沖縄県医師会医学会総会集会号 平成27年度 第144回日本医師会生涯教育講座 54: 3, 2015.

PD15074: 新垣珠代, 知花賢治, 藤田香織, 仲本敦, 比嘉太, 久場睦夫, 大湾勤子: 成人発症・難治性気管支喘息で通院中に気管支結核が判明した一例. 沖縄医学会雑誌 第120回沖縄県医師会医学会総会集会号 平成27年度 第144回日本医師会生涯教育講座 54: 3, 2015.

PD15075: 西山直哉, 上若生, 柴原大典, 金城武士, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 当院で経験した市中感染による Acinetobacter 肺炎の2例. 感染症学雑誌 89: 218, 2015.

その他の刊行物

MD15001: 藤田次郎: 沖縄県に高率に認められる HTLV-1 感染と糞線虫感染症の疫学的解析-新たな診療指針の策定の可能性も含めて-. 平成26年度 総括・分担研究報告書(厚労科研費 難治性疾患等克服研究事業): 61-64, 2015.

MD15002: 藤田次郎: インタビューコーナー『沖縄県独自の優れた医療の更なる発展を目指しつつ, 多くの医療機関と連携し, 「現代の首里城」から「未来の首里城」への道を進んでいきます。』. 沖縄県医師会報 51: 84-86, 2015.

MD15003: 藤田次郎: 一編の論文との出会いが医師人生の新たな扉を開く. 週刊 医学界新聞: 3, 2015.

MD15004: 山内桃子: 印象記. 沖縄県医師会報 51: 869, 2015.

MD15005: 藤田次郎: レジナビフェア2015 in 大阪 レジナビフェア2015 in 東京. 沖縄県医師会報 51: 42-48, 2015.

MD15006: 久手堅憲史, 藤田次郎: 夏のB型インフルエンザウイルスによる高齢者施設集団発生事例-沖縄県. 病原微生物検出情報 36: 209-210, 2015.



検査・輸血部

A. 研究課題の概要

1. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) へのテトラヒドロクルクミン含有食品の応用 (山城剛)

肝硬変や肝細胞癌を併発する NASH はメタボリックシンドロームの表現型とされ、肥満とともに増加している。酸化ストレスが原因とされるが、動物モデルを用いた基礎的研究を行い、抗酸化作用をもつテトラヒドロクルクミン (THC) の NASH への効果を確認した。臨床で使用されているアルファトコフェロールとの作用機序の違いを明らかにするため、肝組織の遺伝子発現の比較を行っている。また、THC 含有食品の臨床試験 (パイロット研究) 結果を解析、対象者数を増やした臨床試験の検討を行っている。

2. 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。

3. 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。

4. 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者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。

5. 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。

6. 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

著書

BD15001: 東上里康司: POC 曲線 他. 南山堂医学大辞典第 20 版, 秋澤忠男他 (編), 59 他, 南山堂, 東京, 2015.

総説

- RD15001: 前田士郎: 腎症感受性遺伝子研究と個別化医療. 月刊糖尿病 7(12): 87-93, 2015. (B)
- RD15002: Shiro Maeda. Genetic study for life-style diseases - update and future perspectives - Ryukyu Med. J 34 (1,2): 1-8, 2015. (B)
- RD15003: 山城剛: デルタ(D型)肝炎の診断・治療. 新ウイルス性肝炎学, 茶山一彰(編), 609-613, 日本臨牀社, 大阪, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Namihira T, Tokashiki T, Ishida A, Nishihira J, Higashiuesato Y, Ohya Y, Dodge H: LOWER ANKLE-BRACHIAL INDEX (ABI) AS A PREDICTOR OF FUTURE COGNITIVE DECLINE AMONG COMMUNITY-DWELLING OCTOGENARIANS: THE KOCOA PROJECT. Gerontological Society of America Annual Scientific Meeting, Orlando FL, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 上地幸平, 丸尾実可子, 新垣桃子, 仲宗根勇, 琉球大学医学部附属病院検査部 (2015. 1): Carbapenemases の迅速試験法の検討: 第 26 回 日本臨床微生物学会総会 (東京).
- PD15002 丸尾実可子, 上地幸平, 新垣桃子, 仲宗根勇, 琉球大学医学部附属病院検査部 (2015. 1): MALDI-TOF MS による Panton-Valentine leucocidin 産生 Staphylococcus aureus の検出評価: 第 26 回 日本臨床微生物学会総会 (東京).
- PD15003 山内恵, 伊佐和貴, 財満美希, 崎山健伸, 翁長小百合. (2015. 5): 医学部学生における B 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体価に関する検討: 第 64 回日本医学検査学会 (福岡).
- PD15004 石原美紀, 島袋末美, 宮城郁乃, 渡嘉敷良乃, 名護珠美, 前田士郎, 百名伸之 (2015. 6): 細胞の判定に苦慮した小児 AML の 1 症例: 第 116 回 沖縄県臨床血液研究会 (沖縄).
- PD15005 伊佐和貴, 財満美希, 山内恵 (2015. 6): SCC 抗原測定キット間で測定値が大きく乖離した 1 症例: 第 51 回 沖縄県医学検査学会 (沖縄).
- PD15006 當銘高明, 上地幸平, 新垣桃子, 石橋和磨, 仲宗根勇, 前田士郎. (2015. 6): Modified Hodge test で偽陽性が疑われた Enterobacteriaceae の検討: 第 51 回 沖縄県医学検査学会 (沖縄).
- PD15007 石原美紀, 島袋末美, 宮城郁乃, 渡嘉敷良乃, 名護珠美, 前田士郎, 百名伸之. (2015. 6): 細胞の判定に苦慮した小児 AML の 1 症例: 第 51 回 沖縄県医学検査学会 (沖縄).
- PD15008 山内恵, 伊佐和貴, 宮城京子, 健山正男, 前田士郎. (2015. 6): 血液曝露時の HIV 迅速検査で偽陽性を示した 1 例の検討: 第 51 回沖縄県医学検査学会 (沖縄).
- PD15009 山内恵, 伊佐和貴, 石原美紀, 島袋末美, 宮城京子, 前田サオリ, 仲村秀太, 健山正男, 藤田次郎, 前田士郎.: 血液曝露時の HIV 迅速検査で偽陽性を示した 2 例の検討: 第 29 回日本エイズ学会学術集会 (東京) [ch0]
- PD15010 健山正男, 石原美紀, 島袋末美, 宮城郁乃, 渡嘉敷良乃, 名護珠美, 仲村秀太, 上原, 藤田次郎, 宮城京子, 前田サオリ, 前田士郎. (2015. 12): 琉球大学医学部附属病院における薬剤耐性 HIV-1 に関する研究: 平成 27 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究事業「国内で流行する

HIV とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究」班（東京）.

- PD15011 石原美紀, 島袋末美, 宮城郁乃, 渡嘉敷良乃, 名護珠美, 前田士郎.
(2015.12): 過去に ITP と診断されていたメイ・ヘグリン異常症疑いの 1 例: 日本検査血液学会沖縄支部第 13 回学術集会 (沖縄).
- PD15012 上地幸平, 新垣桃子, 當銘高明, 石橋和磨, 仲宗根勇, 前田士郎. (2016.1): ESBL NDP test の有用性: 第 27 回 日本臨床微生物学会総会 (仙台).
- PD15013 波平幸裕, 渡嘉敷崇, 石田明夫, 東上里康司, 大屋祐輔, Hiroko Dodge:
Ankle-brachial index 低値は認知機能低下の予測因子として有用である-the KOCO A project-. 第 6 回日本脳血管・認知症学会学術大会 (VAS-COG Japan 2015), 江東区, 2015.
- PD15014 波平幸裕, 渡嘉敷崇, 西平淳子, 東上里康司, 大屋祐輔, Dodge Hiroko: 地域在住高齢者の血清 BDNF と脳萎縮, 認知機能との関連-the KOCO A project-. 第 34 回日本認知症学会学術集会, 青森市, 2015.



手術部

A. 研究課題の概要

1. 手術部における医療安全 (久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香)

リスクマネジメントの目的はエラーを発生させないか、エラーが発生しても事故につながらないシステムを作る事である。そのためエラー(インシデント)の報告は重要であり、また報告から改善に向かう例は少なくない。当手術部では、手術関連のインシデント分析から、より良いシステムの作成へと進めている。また、最も必要性が高い対策は教育や指導であり、更に新しい技術の開発やその導入も必要である。

研究課題は、手術関連のインシデントの全般的な検討と共に、特に単回使用医療機器とされるドリルの安全性評価、中心静脈カテーテルの安全対策についての評価を行なった。医学生の実習では沖縄シミュレーションセンターを利用した医療安全の教育を行っており、その評価について論文を提出中である。

2. 周術期の感染対策 (久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香)

周術期の感染対策が適切に行われているかを検討している。具体的には、業者貸出し手術器械のATP検査法を用いた洗浄評価および単回使用医療機器とされるドリルの洗浄評価を行なっている。また、県内急性期

病院の手術部門における感染管理の現状と課題をまとめて沖縄医報に報告した。医学生の実習ではシミュレータを用いた感染対策教育を行なっている。

3. 手術部の効率的運営について (久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香)

急性期病院では手術件数増加への対応が必須であり、手術部運営の効率化の指標について検討している。全国国立大学病院手術部会議において手術運用における時間区分の標準化について検討を進め、手術の稼働に影響を及ぼす職員数の検討を行なった。また、同会議において医療機器の耐久性・耐用期間についての検討およびロボット支援手術(ダビンチ手術)・ハイブリッド手術室に関する調査を行った。更に、当院での実績に基づき後発医療材料の経済性と安全性の評価の論文を発表した。

4. 手術部における臨床工学技士(CE)の役割 (具志堅興治, 岡山晴香, 久田友治)

手術部における日常のCE業務を行ないつつ「当院での脳外科手術における臨床工学技士の業務」、「手術室におけるCE業務の標準化」を検討して報告した。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 久田友治: 手術部位感染「レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則」. 「救急室」での特殊な患者背景の感染症診療(各論), 藤田次郎(編), P337-342, 総合医学社, 東京, 2015. (B)

原著

- OD15001: 佐伯昇, 仁井内浩, 佐藤一史, 萬家俊博, 久田友治: 手術室運用における時間区分の標準化: 本邦の全大学病院 80 施設におけるアンケート調査. 手術医学 36: (B)

121-128, 2015.

OD15002: 臼杵尚志, 安原洋, 谷口雄司, 平田哲, 南正人, 吉中平次, 久田友治, 岡野圭一, 鈴木康之: 各手術術式の収益効率の違いと施設の属性がその効率に与える影響. 日外会誌 116: 11-13, 2015. (B)

OD15003: 兼城まゆみ, 久田友治, 宮城孝徳, 内間辰也, 知名智子, 伊泊三千代: 業者貸出し手術器械のATP検査法を用いた洗浄評価. 医機学 85: 455-458, 2015. (B)

国内学会発表

PD15001: 久田友治: 医学生に対するシミュレータを用いた感染対策教育の役割. 特に標準予防策について. 第30回環境感染学会, 2015. 2. 20-21. 神戸, 神戸国際会議場.

PD15002: 臼杵尚志, 平田哲, 安原洋, 南正人, 谷口雄司, 吉中平次, 久田友治, 岡野圭一, 鈴木康之: SP-3-4 (特別企画) 各手術術式の収益効率の違いと施設の属性がその効率に与える影響. 第115回日本外科学会, 2015. 4. 16-18. 名古屋, 名古屋国際会議場.

PD15003: 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香: 中心静脈カテーテルの安全対策についての評価. 第90回日本医療機器学会, 2015. 5. 28-30. 横浜. パシフィコ横浜.

PD15004: 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香: 単回使用医療機器とされるドリルの洗浄評価と安全性評価. 第37回日本手術医学会, 2015. 10. 3. 大阪, 大阪国際会議場.

PD15005: 具志堅興治, 久田友治, 岡山晴香, 宮城孝徳: 当院での脳外科手術における臨床工学技士の業務. 第37回日本手術医学会, 2015. 10. 3. 大阪, 大阪国際会議場.

PD15006: 久田友治, 菊地龍明: パネルディスカッション3 手術室の安全管理. (司会) 第37回日本手術医学会, 2015. 10. 3. 大阪, 大阪国際会議場.

PD15007: 久田友治: 医学生に対するシミュレータを用いた医療安全教育の評価. 第10回医療の質・安全学会, 2015. 11. 23. 千葉, 幕張メッセ国際会議場.

その他の刊行物

MD15001: 久田友治: 手術部門における感染管理の現状と課題. 沖縄医報 51: 102-103, 2015.

MD15002: 久田友治: 日本外科学会 外科用語集 Web版.
<https://www.jssoc.or.jp/journal/word/index.html>.

MD15003: 高松千洋, 佐藤一史, 仁井内浩, 萬屋俊博, 久田友治: ロボット支援手術(ダビンチ手術)・ハイブリッド手術室に関する調査. 第52回全国国立大学病院手術部会議資料集: 137-150, 2015.

MD15004: 野口悟司, 久田友治: 手術室におけるCE業務の標準化. 手術医学 36: 16, 2015.



地域医療部

A. 研究課題の概要

1. 地域医療臨床実習に関する研究(武村克哉)

地域医療部では、沖縄本島内地域医療機関の協力の下、琉球大学医学部医学科4～5年次学生に地域医療臨床実習を実施している。地域医療臨床実習期間は従来2日間のみであったが、2012年度からは5日間となり、全ての学生が訪問診療に同行できるよう実習を改変した。実習期間延長による地域医療臨床実習の効果につき、検討を行なっている。

2. 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。

3. カード方式倫理事例検討法に関する研究(金城隆展)

医療従事者が自ら考えて情報を収集し、事例を再構成する能力を訓練することができる新たな倫理事例検討法が求められている。地域医療部ではカードを使って模擬的に倫理委員会や病棟カンファレンス、担当者会議、ケアカンファレンスを再現した上で、参加者が自ら考えて情報を収集し、協働して再構成した事例を倫理的に検討し、「何をなすべきか」を考える、問題解決型、チーム基盤型、シミュレーション体験型の事例検討方法の開発・精錬を行っている。今後は模擬的なカンファレンスの再現に留まらず、実際に臨床において倫理的問題が生じた際に利用することが出来る検討方式にアップグレードしていく予定である。

B. 研究業績

原著

OD15001: 武村克哉, 大屋祐輔: 琉球大学における診療研修指導医養成セミナーの評価. 医学教育 46(6): 475-481, 2015.

国内学会発表

PD15001: 武村克哉: 地域で育てる 地域医療教育のコツ. 沖縄医学会雑誌 54: 32-33, 2015.

PD15002: 石郷岡美穂: ソーシャルワーカーによる医師決定支援 ソーシャルワーカーが介入した外来がん患者の意思決定支援. 日本緩和医療学会学術大会プログラム・抄録集 20回 139, 2015.

PD15003: 金城隆展: 医療倫理教育に於けるカード方式の事例検討会方法の紹介 ジョンセンらの4分割法を越えて. 医学教育 46: 161, 2015.

- PD15004 荷川取尚樹, 増田昌人, 島袋恭子, 金城隆展, 笹良剛史, 喜納美津男, 山口元子.
沖縄県における多職種間のコミュニケーションと倫理に関する研修会による在宅医療人材育成の取り組み. ホスピスケアと在宅ケア 23(2): 203, 2015.
- PD15005 前田サオリ, 宮城京子, 健山正男, 仲村秀太, 小橋川文江, 諸見牧子, 石郷岡美穂,
辺土名優美子, 大城市子, 上薫: メンタルヘルスに問題のある患者の受診支援を通して. 日本エイズ学会誌 17(4): 490, 2015.
- PD15006 宮城京子, 前田サオリ, 石郷岡美穂, 大城市子, 辺土名優美子, 上薫, 諸見牧子,
仲村秀太, 健山正男, 藤田次郎: HIV 関連 Bukitt リンパ腫, PML 疑い患者の在宅療養支援への取り組み. 日本エイズ学会誌 17(4): 490, 2015.
- PD15007 石郷岡美穂, 宮城京子, 前田サオリ, 仲村秀太, 上薫, 諸見牧子, 辺土名優美子,
大城市子, 健山正男, 藤田次郎: 介護を要する HIV 陽性者の施設入所困難事例に学ぶ
ソーシャルワーカーの視点から. 日本エイズ学会誌 17(4): 476, 2015.
- PD15008 西平賀政, 尾原晴雄, 親富祖勝巳, 武村克哉: せん妄の診断における, 初期研修医への
Chart Stimulated Recall を用いた教育の解析について. 沖縄医学会雑誌 54: 43,
2015.
- PD15009 金城隆展: カード方式臨床倫理事例検討法とナラティブの能力. 第 34 回日本医学哲学
・倫理学会大会: 26, 2015.



高気圧治療部

A. 研究課題の概要

潜水に伴う精神神経状態の調査：息こらえ潜水では減圧障害は生じないとした認識を覆す報告を行い、このことは現在では潜水医学領域で広く認識されるに至っている。その特徴は微細な脳梗塞を起こすことであり、同時に精神神経障害を起こす可能性である。そこで米国の研究機関の Divers Alert Network の研究の一環として同種の潜水士（アマ）12名を対象として潜水前後の神経機能の調査を行った。その結果、潜水前に比べて潜水後の神経機能の1つである記憶能力においては改善傾向であることが示された。

沖縄における潜水障害のフィールド調査：レジャーダイビングで沖縄を訪れる観光客は年間50数万人にのぼっており、これをガイドするインストラクターは3,000名ほどと言われており、この両者の数から過酷なガイド業務と職業性疾患の減圧障害の発生が予測される。そこで減圧障害の実態を調査するために沖縄県安全対策協議会に所属するダイビングインストラクターを対象として減圧障害の発生状況と潜水の勤務状況を調査した。その結果では、インストラクターの15%に減圧障害を経験していることが明らかになった。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Uehara F, Hiroshima Y, Miwa S, Tome Y, Yano S, Yamamoto M, Matsumoto Y, Maehara H, Tanaka K, Bouvet M, Kanaya F, Hoffman RM: High efficacy of tumor-targeting *Salmonella typhimurium* A1-R on a doxorubicin- and dactolisib-resistant follicular dendritic-cell sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft PDOX nude mouse model. *PLoS One* 10: e0116865, 2015. (A)

症例報告

- CD15001: 大城 裕理, 前原 博樹, 當銘 保則, 田中 一広, 上原 史成, 金谷 文則: 右大腿骨遠位に発生した Langerhans cell sarcoma の1例. *整形外科と災害外科* 64: 574-577, 2015. (C)

総説

- RD15001: 合志清隆: 高気圧酸素治療に関連した医療機器使用: 国際状況と国内での使用経験. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 50: 142-145, 2015. (C)

国内学会発表

- PD15001: 合志清隆: 減圧障害の最適な治療は何か～琉球大学病院での治療の実際. 第50回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会, 前橋 2015. 11.

その他の刊行物

- MD15001: Frederic Lemaitre, 合志清隆, 玉木英樹, 中安一夫, 原田正範, 岡山雅信, 佐藤祐佳, 星子美智子, 石竹達也, Guillaume Costalat, Bernard Gardette: 日本のアマでの気泡の検出. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 50: 14-18, 2015. (C)

- MD15002: 大浦紀彦, 川島眞之, 合志清隆, 小島泰史, 鈴木一雄, 芝山正治, 丹羽康江, 野原敦, 別府高明: 会員からの質問への回答(2014年). 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 50: 19-22, 2015. (C)
- MD15003: 野原敦, 合志清隆: 【高気圧酸素治療エビデンスレポート】ガス塞栓症(gas embolism). 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 50: 91-93, 2015. (C)
- MD15004: 合志清隆, 吉田泰行: 【高気圧酸素治療エビデンスレポート】突発性難聴(sudden hearing loss). 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 50: 98-100, 2015. (C)
- MD15005: 合志清隆, 山内遵秀: 【高気圧酸素治療エビデンスレポート】網膜動脈閉塞症(retinal artery occlusion). 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 50: 106-108, 2015. (C)
- MD15006: 合志清隆, 筒井正人: 【高気圧酸素治療エビデンスレポート】急性冠症候群(acute coronary syndrome). 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 50: 150-152, 2015. (C)
- MD15007: 野原敦, 合志清隆: 【高気圧酸素治療エビデンスレポート】脳梗塞(ischemic stroke). 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 50: 153-155, 2015. (C)
- MD15008: 野原敦, 合志清隆: 【高気圧酸素治療エビデンスレポート】急性頭部外傷(脳浮腫)(acute traumatic brain injury). 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 50: 156-158, 2015. (C)
- MD15009: 合志清隆: 減圧障害の最適な治療は何か～琉球大学病院での治療の実際. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 50: 254, 2015. (C)
- MD15010: 上江洲安之, 砂川昌秀, 合志勝子, 當銘保則, 野原敦, 井上治, 合志清隆: 琉球大学医学部附属病院における高気圧酸素治療圧力と治療時間の変遷. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 50: 284, 2015. (C)



医療情報部

A. 研究課題の概要

1. Conceptual Framework in Traditional Medicine (廣瀬康行, 山本俊成)

伝統医学の再評価が注目されている今の国際情勢においては知識処理に資する研究が必要とされている。これに資するため ISO 17115 で定義された Conceptual Framework に基づいて伝統医学に関わる各種リソースから本質的な構造の Conceptual Model を表現したり、機械処理によって各種リソースを活用するための各種ユーティリティを作成したりした。同時に用語抽出の機械化も試みた。

上記手法ならびにユーティリティは ISO TC215 WG3 (用語・概念・知識) や TC249 WG5 (情報処理) での各種プロジェクトに活用した。

2. Clinical Thinking Process and Clinical Course model (廣瀬康行)

臨床思考過程モデルと診療経過モデルと融合した臨床思考診療経過モデルの研究開発を継続している。これは臨床での実践知の機械獲得と表出化、証跡性や係争対策、さらに臨床研究や臨床教育に資することを意図している。

この研究発表は途絶えているものの内実においては、paradigm どころか ontology, epistemology, 加えて logic さえ全く異なる伝統医学の「理解」とともに、表出知としての表現に不可欠である。よって前項での ISO プロジェクトの実施や今後の案件の前準備等において、これまでの成果を活用しながら改善を進めた。

3. Privilege Management and Access Control based on Attribution and Attribute Certificate in Public Key Infrastructure (廣瀬康行, 山本俊成)

診療等の個人情報の交換と共有は患者情報のプライバシー保護を確実に配慮していることが前提とされている。一方、情報ネットワークが急速に利便化すると同時に複雑化したため、業務環境のセキュリティ管理は重大となっている。

この状況に鑑みて前年来から、「病院ネットワークにおいて検出された脆弱性」について考察や対策等を整理考察してきた。

また、病院長ならびに院内各種委員会からの要請に応えながら、院内での患者個人情報保全に関わる業務システム上の基本デザインを考案設計した。

B. 研究業績

国内学会発表

PD15001: 山本俊成, 廣瀬康行, 金城克之. 事例報告:病院ネットワークにおいて検出された脆弱性. 医療情報学, 35S:880, 2015.

その他の刊行物

MI15001: Yasuyuki Hirose. ISO TC215 N1780: ISO/DTS 18062 Health informatics - Categorical structure for representation of herbal medicaments in terminological systems, 2015.



周産母子センター

A. 研究課題の概要

I. 産科・周産期医学

1. 帝王切開既往例の妊娠後期における子宮下節超音波評価に関する研究(金城忠嗣, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 青木陽一)

子宮下節は帝王切開で子宮を切開する部位であり、次回妊娠時に“減弱部”として子宮創部離開、もしくは子宮破裂の部位となりうる。帝王切開既往例において妊娠後期に子宮下節の筋層の厚さを超音波で計測することは陣痛中の子宮筋層離開のリスク推定に有用な可能性がある。本研究の目的は帝王切開既往例における妊娠満期の経腔超音波での帝王切開創部評価の意義を明らかにすることである。当科で帝王切開を行った37週から41週の妊婦76例を、既往帝王切開の単胎妊娠57例をA群、子宮手術のない19例をB群に分けて、帝王切開前に超音波による子宮下節(Lower Uterine Segment: LUS)筋層の厚さの計測を行い、帝王切開中の子宮切開前に経子宮壁的に同計測を行った。加えて術中子宮切開前に視診によるLUS grading評価も行った。視診でのLUS gradingは子宮下節の術中所見によって次の4つに分類した。grade I; 下部筋層に異常を認めない, grade II; 子宮下節に子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化を認める, grade III; 子宮内容を透見できる程度の筋層菲薄化を認める, grade IV; 漿膜のみを残して筋層が欠損する。解析法としては、両群の視診LUS grading, 術中のLUS筋層厚を比較、さらに視診LUS gradingと術中超音波LUS筋層厚の関連について調べ、帝王切開既往例の子宮破裂予知に関して子宮下節超音波評価の有用性を検討した。成績として、視診によるLUS grading評価に関してはA群では29例がgrade I, 22例がgrade II, 5例がgrade III, 1例がgrade IVであった。B群は全例grade Iであった。LUS grade I, IIとgrade III, IVでは、子宮筋層厚(mLUS)で差があった(0.67mm vs. 2.04mm : P=0.0004)。また、LUS

厚(fLUS)でも差があった(2.48mm vs. 4.30mm : P=0.0010)。

LUS grade III, IV予測のため、母体年齢、経産回数、前回帝王切開からの期間、分娩時週数、新生児体重、帝王切開回数、前回帝王切開時の陣痛、fLUS, mLUSで単変量解析を行った。fLUS, mLUSのみがLUS grade III, IVに関連した危険因子として同定された。多変量ロジスティック解析では、mLUSとfLUSのみがLUS grade III, IVのリスク因子であることが示された。

mLUSとfLUSについて、LUS grade III, IVを予測する至適厚を求めるため、ROC曲線を利用した。その結果、mLUSのカットオフ値は0.97mm, fLUSのカットオフ値は3.13mmと算出された。その時のAUCはそれぞれ0.939, 0.908であった。mLUSのカットオフ値を0.97mmとし、LUS grade III, IVを陽性とする、感度100%(6/6)、特異度87.1%(61/70)、陽性的中率40.0%(6/15)、陰性的中率100%(61/61)であった。fLUSのカットオフ値を3.13mmとし、LUS grade III, IVを陽性とする、感度83.3%(5/6)、特異度90.0%(63/70)、陽性的中率41.7%(5/12)、陰性的中率98.4%(63/64)であった。

結論として帝王切開前の子宮下節のエコーでの評価は、帝王切開時の子宮下節の状態と相関があり、子宮破裂、子宮筋層離開を事前に予測する有用な方法であることが示唆された。

2. 円錐切除後妊娠における流早産発生と子宮頸管顆粒球エラストラーゼ値との関連について(屋宜久子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

子宮頸部円錐切除後の妊娠は流早産のハイリスクとされているがその機序に関しては一定の見解がない。今回我々は円錐切除後妊娠の流早産発生と子宮頸管顆粒球エラストラーゼ値、組織学的絨毛羊膜炎の関連を調べ、炎症・感染の関与について検討した。11年間で当院で妊娠中に頸管顆粒球エラストラーゼ値が測定されて

いた円錐切除後妊娠の 36 症例について後方視的に検討し流早産群と正常産群の 2 群に分け比較を行った。2 群間における頸管顆粒球エラストラーゼ値に有意差は認めなかったが、妊娠 18 週から 22 週の症例においては有意差を認めた。また、頸管顆粒球エラストラーゼ値との明らかな関連は認めないが 11 症例中 8 症例に組織学的絨毛羊膜炎を認めた。今回の検討から円錐切除後妊娠例の早産リスク評価に妊娠 18 週から 22 週の頸管顆粒球エラストラーゼ値の測定が有用であると示唆された。また、円錐切除での頸管組織の欠損により発生した感染防御の破綻が局所感染を介して流早産を引き起こす可能性が示唆された。

3. 円錐切除後妊娠における流早産発生と頸管長および組織学的絨毛羊膜炎との関連について(正本仁, 比村美代子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

子宮頸癌に対する円錐切除術は、妊孕能の温存という観点からその適応が拡大しつつあるが、子宮陰部と頸管の一部を切除し頸管長短縮や組織損傷をきたすことから、その後の妊娠において流早産の high risk となることが報告されている。しかし円切後妊娠例の頸管長と流早産の関連、流早産の機序に関して多数の症例で検討した報告は未だ少ない。円切後妊娠例における経膈超音波上の頸管長と流早産の関連を検討し、さらに流早産例への子宮局所感染の関与について検討した。

当施設で扱った円錐切除後妊娠例のうち、妊娠 17 週まで継続した単胎妊娠 85 例を対象として正常産となった 65 例を A 群、流早産となった 20 例を B 群に分類し診療録を後方視的に調べた。解析方法については、まず両群の妊娠 17~23 週の頸管長を比較し、ROC 曲線を用いて流早産を予知する頸管長 cut-off 値を求めた。次いで円切後流早産例である B 群について前期破水の有無と、分娩後提出した卵膜病理から組織学的絨毛羊膜炎の有無を評価した。これらの成績から円切後妊娠例の頸管長と流早産、子宮局所感染の関連を検討した。

成績については、全体では 85 例中正常産が 65 例 (76.5%)、早産 14 例 (20%)、流産 3 例 (3.5%) となっていた。2 群間の比較では、頸管長は A 群 34.7 ± 7.4 mm、

B 群 23.1 ± 9.8 mm で B 群が有意に短かったが ($p=0.0007$)、頸管長を測定した妊娠週数に関してはそれぞれ 21.9 ± 1.9 週、 21.7 ± 2.1 週で差がなかった。17~23 週の頸管長について ROC 曲線を作成したところ、流早産発生に関する適正な頸管長 cut-off 値は 26 mm と算出された。B 群では 20 例中 17 例が前期破水を先行しており、うち 15 例は頸管無力症でみられるような外子宮口開大後の破水ではなく、感染を示唆する外子宮口開大前の破水を呈していた。卵膜病理では検査を行った 14 例中 11 例で組織学的絨毛羊膜炎の所見を認めた。

以上の成績から、円切後妊娠では妊娠 17~23 週の頸管長が流早産 risk 評価に有用であること、流早産例に前期破水例、組織学的絨毛羊膜炎例が多く、頸管の感染防御の破綻に由来する子宮局所の感染が流早産発生に関与する可能性が高いことが示唆された。

4. 前置癒着胎盤例における予防的大動脈 balloon 留置下帝王切開術の治療成績の検討(正本仁, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

前置胎盤を伴った癒着胎盤は産科疾患の中で最も出血リスクが高く、帝王切開時に内腸骨動脈や子宮動脈の結紮、塞栓、子宮内 balloon 留置等の併用が報告されているが、外腸骨動脈系の側副血行路が存在するためそれらでは止血困難な場合がある。本症の出血リスク低下に大動脈下部での血流遮断が有効と考えられるが、その種の報告はわずかしかない。当科で試みている前置癒着胎盤例に対する大動脈 balloon 留置下帝王切開術の治療成績について検討した。

2007 年から 2015 年に予防的大動脈 balloon 留置を併用し帝王切開を行った前置癒着胎盤の 8 例を対象とし、術後診断、術式、術中出血量を後方視的に調査した。術後診断については、子宮摘出例は摘出標本の病理所見で、子宮温存例は術中所見に基づいて行った。

成績としては、術後診断に関しては穿通胎盤が 3 例、嵌入胎盤が 4 例、付着胎盤が 1 例であった。術式の内訳は胎盤剥離を行わない Cesarean hysterectomy が 6 例、胎盤剥離を行った帝王切開が 2 例で、後者 2 例はいずれも子宮温存がなし得た。balloon カテーテルの挿入法は 7 例が大腸動脈への Seldinger 法、1 例が大腸動脈 cut down 法であり、血流遮断時間は最短が 11

分間, 最長 90 分間で, balloon の拡張回数は全て 1 回であった。術中出血量に関しては胎盤剥離を行わない Cesarean hysterectomy 6 例では 2835g~11800g であったが balloon による血流遮断中の出血量は 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, 1580 g であった。術中 shock vital を呈した例はなく, 術後特別な治療を要した合併症も全例で認めなかった。

結論として予防的大動脈 balloon 留置は, 前置癒着胎盤例の出血リスクを軽減するための選択肢になり得るが, 大量出血となる症例もあり, さらなる術式の工夫, 合併症発生率の検討が今後の課題である。

5. 双胎妊娠例の子宮頸管長と早産リスクの関連について(金嶺ちひろ, 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

早産のハイリスクとされる双胎妊娠において, 早産リスク予知は適正な妊娠管理を行う上で重要な課題である。単胎妊娠では妊娠中期における超音波上の頸管長計測は早産予知に有用であることが報告されており, 双胎妊娠においても早産予知に関する頸管長計測の有効性についていくつかの報告が散見される。双胎妊娠について正常産例と早産例の頸管長を比較し, 双胎妊娠の早産リスクと頸管長の関連を検討した。

当科で妊娠管理し分娩となった双胎妊娠例のうち, 妊娠 16~28 週の間頸管長計測がなされていた 58 例を対象とし, 正常産となった例を A 群, 妊娠 32~36 週に分娩となった例を B 群, 妊娠 32 週未満で早産となった例を C 群として, 後方視的に診療録から頸管長を調べ 3 群間で妊娠週数別の頸管長を比較検討した。

成績としては, 対象の内訳は A 群が 37 例, B 群 13 例, C 群 8 例であった。妊娠 16~19 週の頸管長に関しては A 群が $39.0 \pm 6.1\text{mm}$, B 群 $38.2 \pm 7.3\text{mm}$, C 群 $26.1 \pm 15.2\text{mm}$ で 3 群間に有意な差を認めなかった。20~22 週の頸管長は A 群 $38.0 \pm 8.2\text{mm}$, B 群 $30.9 \pm 8.5\text{mm}$, C 群 $25.0 \pm 19.5\text{mm}$ で 3 群間に有意な差を認めなかった。23~25 週の頸管長は A 群 $35.0 \pm 8.6\text{mm}$, B 群 $28.4 \pm 8.2\text{mm}$, C 群 $19.6 \pm 12.1\text{mm}$ となり 3 群間で有意差を認めた ($p < 0.05$)。26~28 週の頸管長はそれぞれ

$32.1 \pm 9.0\text{mm}$, $33.0 \pm 9.1\text{mm}$, $27.0 \pm 14.5\text{mm}$ で 3 群間に有意な差を認めなかった。

結論として, 双胎妊娠において妊娠 23~25 週での超音波頸管長計測は早産リスクの推定に有用であることが示唆された。

6. 75g OGTT 1 point 陽性妊娠糖尿病例の予後についての検討(平良祐介, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 金城忠嗣, 青木陽一)

2009 年に国際的に統一された妊娠糖尿病 (GDM) の診断基準が提唱され, 本邦でも 2010 年に 75g ブドウ糖負荷検査 (75g OGTT) が 1 point でも陽性であれば GDM と診断する新基準が導入された。しかし耐糖能異常の頻度や重症度については人種差があり, 日本人を対象とした妊娠中 75g OGTT 1 point 陽性例の治療後の妊娠予後に関する報告はまだ少ない。当科で経験した, 新診断基準導入前の無治療例と導入後の治療介入例の妊娠・新生児予後を比較し, 本邦における 75g OGTT 1 point 陽性例の治療予後について検討した。対象は新診断基準導入前である 2004 年 1 月から 2010 年 7 月までの間に妊娠中に 75gOGTT を施行された例の中で, 新しい GDM 診断基準を 1point のみ満たし無治療で経過した妊婦 40 例とその出生児 43 例 (無治療群), GDM 新診断基準導入後の 2010 年 8 月から 2014 年 7 月までの間に診断基準を 1point のみ満たし, 食事療法やインスリン療法など治療介入した妊婦 39 例とその出生児 41 例 (治療群), 治療介入群と同期間に当科で管理し, 妊娠中に尿糖陽性を示さず, かつ 75gOGTT の適応となる因子を認めなかったため耐糖能正常として扱われた妊婦 40 例, 出生児 42 例 (正常群) の 3 群とした。その結果, 分娩週数については正常群 39.2 ± 1.3 週, 無治療群 38.9 ± 1.8 週, 治療群 38.7 ± 2.4 週で差がなかった。帝王切開率は各々 45.0%, 45.0%, 35.9% で有意な差がなかった。妊娠高血圧症候群発症率は各々 2.5%, 12.8%, 15.4% で有意差がなかった。出生体重については無治療群で $3282 \pm 612.8\text{g}$, 治療介入群で $3154 \pm 657.7\text{g}$ で両群の間に差がなかった。

Heavy for date (HFD) 児分娩率は, 正常群 11.9%, 無治療群 32.6%, 治療群で 19.5% であり無治療群は正常群に比較して有意に高率であったのに対し, 治療群は

正常群と差がなかった。また Light for date (LFD) 児分娩率は正常群 16.7%，無治療群 4.7%，治療群で 12.2% となり 3 群で有意差は認めなかった。結論として 75g OGTT 1 point 陽性例の HFD 児率は治療により正常例と同等となる可能性があり，1point 陽性例を治療しても LFD 児は増加しないことが示唆された。

7. 癒着胎盤例の胎盤 MRI 所見に関する検討(下地裕子, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

癒着胎盤の MRI 所見として子宮筋層の菲薄化や不明瞭化，胎盤後方での T2 低信号部消失が報告されているが，癒着胎盤の無い例においてもそれらの所見を認める場合があり，診断上の感度は高くないことが指摘されている。一方で最近，癒着胎盤の胎盤病変として知られる fibrin deposition や拡張血管を示唆する MRI T2 HASTE，または T2 tse 像での太い低信号 band が癒着胎盤の診断に有用との報告がある。当科で経験した癒着胎盤例の MRI 画像を後方視的に検討し癒着胎盤の診断に関する T2 の HASTE または tse 撮像での胎盤内低信号 band 検出の有用性を検討した。当科で癒着胎盤の疑い，または前置胎盤/低置胎盤例で癒着胎盤合併評価のため MRI を施行した 20 例を対象とし，前置癒着胎盤と最終診断された 9 例を A 群，癒着胎盤を認めなかった前置胎盤または低置胎盤 11 例を B 群とした。研究法としては，対象の MRI 画像を検討し，T2 HASTE または tse にて胎盤の筋層付着部から発生し胎児面方向へと縦走する幅 6mm 以上の低信号 band の有無，胎盤後方子宮筋層の菲薄化像/欠損像の有無を調べた。両群間で上記の胎盤 MRI 所見を比較し，癒着胎盤診断に関する有用性を検討した。

成績としては，A 群(癒着胎盤)9 例のうち，嵌入ないし穿通胎盤であった 8 例に 6mm 以上の縦走する T2 低信号 band が認められた。認めなかった残り 1 例は付着胎盤例であった。B 群(非癒着胎盤)11 例では，同 band を認めた例は無かった。子宮筋層の菲薄化/不明瞭化像は，嵌入胎盤の 2 例で認められず，一方で癒着胎盤の無かった 11 例では 2 例に認められた。結論として MRI T2 HASTE/tse 撮像での胎盤内を縦走する幅 6mm 以上の低信号 band は，穿通胎盤と嵌入胎盤の分娩前診断に有用である可能性が示唆された。

II. 未熟児新生児

1. 小児・新生児における重症呼吸循環不全に対する治療法の臨床応用と合併症予防に関する研究(吉田朝秀, 呉屋英樹, 太田孝男)

体外式膜型人工肺(ECMO)は新生児遷延性肺高血圧症や重症呼吸器疾患に用いられ，予後を改善してきた。当センターでは平成 26 年度に重症呼吸障害 1 名に ECMO 導入例があり，平成 12 年以来，通算 25 例中，18 例救命となった。神経学的な予後の改善を目的として頸動脈の cut-down を必要としない V-V ECMO や頸動脈の再建を積極的に行なっている。

重症呼吸障害に対し，平成 13 年より導入した一酸化窒素(NO)吸入療法は，先天性横隔膜ヘルニアの他，重症感染症や新生児仮死，未熟児への導入が増えて呼吸状態の改善した症例を認めている。

2. 新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の有効性と安全性についての研究(吉田朝秀, 呉屋英樹, 太田孝男)

新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)は生命予後，神経学的予後の改善が遅れている疾患である。従来の循環呼吸管理では脳の低酸素虚血後の再灌流によって生じる二次的脳神経障害は回避されない。

当センターでは平成 16 年 9 月に本治療法の導入について当院倫理委員会より承認を得て以来，症例を重ねて有効性と安全性の検討を行っている。現在，新生児低体温療法は ILCOR の蘇生法勧告 2010CoSTR に基づいて日本版ガイドラインが提示されており，当院においてもレジストリーへの登録を開始している。

3. 新生児における積極的栄養法とアディポサイトカインの関連解析(吉田朝秀, 太田孝男)

脂肪組織由来内分泌因子であるアディポネクチン(Ad)は糖代謝，脂質代謝へ関与し動脈壁の恒常性の維持という生理作用をもつ。早産児は多量体 Ad の分画のうち，HMW-Ad が低い状態で出生しそれが修正満期まで継続し，修正満期に達した早産群の PWV は正常群より高値であることを報告した。また，出生体重へ早期に

復帰した児の修正満期における HMW-Ad が比較的高値である事を報告した。近年早産児の栄養法として、胎児期体重増加を目指した積極的栄養法(早期経腸栄養+十分な経静脈栄養)を導入し、その効果を生化学的指標や動脈壁硬化度の比較検討を行ない心血管障害発症のリスクについてさらに検討する。重症呼吸障害児においても早期に経静脈栄養の併用を実施しており、その安全性や有効性についてデータを集積している。

4. 尿中ナトリウム排泄率(Fen)による未熟児動脈管開存症(PDA)発症予測の検討(呉屋英樹, 太田孝男)

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

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(銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

わが国の社会では、晩婚化により初産年齢が高齢化の一途をたどっており、波及的な影響として望むときに子供に恵まれず、不妊治療を要するカップルが急増している。不妊治療における体外受精の実施件数も増加しており、その結果としてH22年では総出生児数に占める体外受精出生児数の割合が2.7%となるなど、こちらも増加の一途をたどっている。体外受精・胚移植(In vitro fertilization- Embryo transfer; IVF-ET)では顕微操作など技術の発展が著しいものの、最終的な妊娠成功には卵子や精子の質が重要であり、最近になって体外受精・胚移植における胚の質には食生活や生活習慣が影響を及ぼすとの報告がなされている(Braga et al. 2015 Reprod Biomed Online 31)。食生活をはじめとする生活習慣が妊娠や胚の質に及ぼす影響については社会的な関心が高まっているものの、ど

の様な因子がどの程度、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、国内外を通しても不妊と生殖に関する研究は少なく、今回の研究テーマである、卵胞液や血液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質、胚発生能、妊娠成立との関連については明らかになっていない。本研究では、IVF-ET施行例の血中脂肪酸濃度と卵胞液内脂肪酸濃度を測定した。血中脂肪酸濃度と卵胞液内濃度は相関を示した。卵胞液中のn-3多価不飽和脂肪酸/n-6多価不飽和脂肪酸比は受精率と正の相関を示し、EPAやDHAを含む魚類の摂食が受精に関連することが示唆された。しかしながらそれら脂肪酸がどのような形で存在しどのように代謝されているのかはまだ不明である。今後の研究課題としては、受精に関わる脂肪酸の同定と代謝、受精以降の胚発生における脂肪酸の役割について明らかにする。まず、血液中と卵胞液中の脂肪酸と卵子の質、受精率の関連を検討し、受精に関わる脂肪酸を同定する。次に、同定した脂肪酸の血中、卵胞液中の代謝を明らかにする。さらに、同定した脂肪酸のIVF-ET実施者への経口投与(臨床研究)により卵子の質や受精率の向上や胚の質の向上が得られるかどうかについて明らかにする。

2. 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(銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

近年、若年がん患者のQOL向上の為、治療前の妊孕性温存に対する対策が求められている。当院で経験した若年がん患者の精子、卵子、胚凍結症例を検討し、

その現状と課題について考察する。卵子・胚凍結に関しては、2012年10月～2015年4月の期間、当科で経験した卵子凍結6例、胚凍結5例を対象とし、臨床背景、採卵・凍結転帰について診療録をもとに後方視的に検討した。卵子・胚凍結は、Vitrification法で行い、乳癌症例は、アロマターゼ阻害剤を併用した。未受精卵子の採取・凍結・保存においては日本産婦人科学会ガイドラインに則り、本学の倫理審査会の承認を得て、文書同意の得られた方に実施した。患者の平均年齢は30.2歳(16～41歳)で、原疾患の内訳は乳癌7例、リンパ腫2例、脳腫瘍1例、悪性褐色細胞腫1例であった。卵子凍結例は6例中3例がカウンセリング後採卵を希望せず、4例は化学療法開始後であった。平均卵子凍結数は7.7個(3～16個)、平均胚凍結数は3個(0～7個)であった。化学療法施行後症例の採卵数中央値は5個(4～21個)で、AMHの平均値は0.47(0.35～0.59ng/ml)であった。卵巣刺激や採卵手術による合併症は認めなかった。現在全症例が原疾患治療中であり、融解胚移植に到達していない。化学療法後の症例は卵巣機能低下により採卵数は少なかった。採卵に伴う合併症は認めなかったが、妊娠分娩転帰については現時点で評価不可能であり、現状を十分説明した上で症例を重ねる必要がある。

次に、精子凍結について、対象は1998年2月～2015年6月に精子凍結を施行した39例。日本産科婦人科学会の見解に基づき文書による同意を得た。がん治療後にARTを希望する際、精液検査を実施した。化学療法前の38例、化学療法後の1例に精子凍結保存を施行された。凍結時年齢は平均29.1±7.9歳(16～48歳)で20代が最多であった。疾患別内訳は精巣腫瘍17例、悪性リンパ腫8例、急性骨髄性白血病6例、その他8例であった。凍結時精液所見は、精子量3.3±2.4ml、精子数58.2±81.2×10⁶/ml、運動率52.9±29.3%であった。また、凍結時に乏精子症を24例(61.5%)、うち精巣腫瘍患者を14例(58.3%)認めた。ICSI施行9例(13周期)、うち1例はART開始前に精子が確認でき、射出精子を使用した。使用した凍結融解精子の精液所見は、21.8±21.8×10⁶/mlであった。ICSIにて10周期(76.9%)が受精卵を得て、5周期(38.5%)で生児を獲得した。受精卵を得られなかった3周期(23.1%)は、融解

後所見が不良で運動精子を認めなかった。凍結の更新を希望しない、または治療後自然妊娠したので破棄希望が2例、連絡が取れない症例を12例(32.4%)認めた。考察として、凍結時61.5%で乏精子症が確認され、腫瘍そのものが造成機能低下の要因と考えられる。また、精子凍結は凍結・融解のダメージにより融解後所見が不良となること、化学療法後は抗がん剤の影響を受けることから、治療開始前での精子凍結が有用である。

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, 銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 平敷千晶, 杉山仁, 青木陽一)

ホモシステイン(Hcy)はメチオニンの代謝過程で生成されるアミノ酸であり、精子数や運動率の減少、卵の質の低下など、生殖に及ぼす有害作用が報告されている。Hcy代謝に必要な補酵素(VB12, 葉酸)の摂取不足がHcy上昇の一因と言われているが、食生活と不妊との関連に関する情報はほとんどない。本研究の目的は、FFQ摂食アンケートでビタミン摂取量(VB12, 葉酸)を算出し、血清や卵胞液中のHcy, VB12, 葉酸濃度との相関を評価し、ホモシステインがヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響を明らかにすることである。当科にてIVFを施行した10例を対象とし、過去1年間の標準摂取量をfood frequency questionnaire (FFQ)により聴取し、VB12, 葉酸の摂取量と血清濃度との相関を評価した。また、血清と卵胞液中の葉酸, VB12, Hcy濃度の相関を評価した。統計はピアソンの相関分析を用いて行った。10例の平均年齢は 36.2 ± 4 、平均BMIは 21.7 ± 3.2 であった。摂取VB12平均値は $4.4 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$ 、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. 当院での凍結融解胚盤胞移植における内膜調整法別の妊娠成績の検討(糸数修, 銘苅桂子, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一)

近年、生殖補助医療の件数は上昇しており、我が国の特色として凍結融解胚移植の割合が多いことが挙げられている。その際の内膜調整方法にはホルモン補充周期と排卵周期があるが、どちらがより良い妊娠成績が得られるかのコンセンサスはない。排卵周期移植は日程の調整がきかない点や症例によって排卵まで時間がかかる点に難がある。また無排卵周期では排卵誘発剤の使用が必要になるが、クロミフェン クエン酸塩(以下C.C.)は子宮内膜の菲薄化により、逆に妊娠成績を下げてしまう可能性がある。しかし患者自身の卵巣黄体ホルモンで妊娠が維持できるためコストや副作用の面で負担が軽減できるメリットもある。今回は当科での凍結融解胚盤胞移植において、排卵周期をさらに自然排卵周期とC.C.併用周期にわけてホルモン補充周期との妊娠成績を比較検討し、その有効性を明らかにすることを目的とした。ホルモン補充周期群に比較して排卵周期群と自然排卵周期群の妊娠反応陽性率は有意に高値であった(それぞれ37.9%, 52.2%, 52.8%, $p<0.05$)。また、着床率も同様にホルモン補充周期群に比較して排卵周期群と自然排卵周期群において有意に高値であった(それぞれ30.2%, 46.6%, 47.2%, $p<0.05$)。臨床妊娠率, 流産率, 継続妊娠率および生産率においては有意差を認めないものの高い傾向にあり、融解胚移植の内膜調整方法はホルモン補充周期よりも排卵周期が有用である可能性がある。

6. Non-PCOS症例のインスリン抵抗性がIVF-ET治療成績に及ぼす影響(銘苅桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

PCOS(polycystic ovary syndrome)はインスリン抵抗性に起因することから、インスリン抵抗性改善薬の適応となるが、Non-PCOS症例でインスリン抵抗性を認めた場合の病的意義については不明な点が多い。不妊治療を要する女性の高齢化により、インスリン抵抗性を

有する Non-PCOS 症例の増加が推測される。そこで本研究は、Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性の IVF-ET 成績に与える影響を明らかにすることを目的とした。2010.1~2012.12 に初回 IVF-ET を施行された Non-PCOS 症例(本学会の PCOS 診断基準を充たさない症例) 116 症例を対象とし後方視的に検討した。HOMA : 空腹時血糖 x インスリン値/405 が 2.5 以上をインスリン抵抗性ありと診断し、インスリン抵抗性ありとされた 28 症例を IR(+) 群、抵抗性なしとされた 88 例を IR(-) 群として両群の IVF-ET 成績を比較検討した。IR(+) 群と IR(-) 群において、年齢(37.3 ± 5.3 vs. 37.3 ± 4.0 歳)、FSH 基礎値(8.4 ± 4.2 vs. 7.6 ± 2.2 mIU/ml)、LH/FSH 値(0.62 ± 0.5 vs. 0.75 ± 0.48)に有意差はなく、IR(+) 群の BMI は高い傾向を認めた(24.9 ± 3.8 vs. 22.5 ± 2.9, $p = 0.08$)。採卵数は IR(+) 群で有意に少なかったが(6.0 ± 5.8 vs. 9.5 ± 5.8 個, $p = 0.02$)、受精卵数、良好胚数は両群に有意差を認めなかった。また、IR(+) 群と IR(-) 群における採卵あたりの臨床的妊娠率(32.1 vs. 25%)、生児獲得率(17.9 vs. 14.8%)、流産率(33.3% vs. 41%)にも有意差を認めなかった。III 度以上の OHSS と妊娠糖尿病は両群において各 1 例認められた。結論として、Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性は、IVF-ET 治療成績に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

7. IVF 妊娠における絨毛膜下血腫発生頻度とそのリスク因子(赤嶺こずえ, 銘苅桂子, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

絨毛膜下血腫は、初期および中期流産、常位胎盤早期剥離あるいは早期破水の発生率を増加させ周産期予後に影響を与えるリスク因子とされる。IVF による妊娠では絨毛膜下血腫の発生率が高い印象があり、IVF 治療が絨毛膜下血腫形成の一因である可能性を考えた。この研究の目的は、IVF 治療後妊娠では絨毛膜下血腫の発生頻度が上昇するのか、また、そのリスク因子は何かを明らかにすることとした。2008 年 1 月~2011 年 5 月までの期間、当科で不妊治療を施行し子宮内妊娠が成立した 160 例を、治療法別に群分けし後方視的に検討した。タイミング療法による妊娠を A 群(40 例)、AIH による妊娠を B 群(58 例)、IVF による妊娠を C 群

(62 例)とし、各群での絨毛膜下血腫発生率を比較し、絨毛膜下血腫発生のリスク因子を検討した。子宮内に胎嚢を確認した時点で妊娠成立とし、妊娠成立してから 22 週までに超音波で絨毛膜と子宮筋層との間に低輝度領域を認めた場合を絨毛膜下血腫と診断した。統計学的検討は χ^2 乗検定, Fisher 検定, t 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。絨毛膜下血腫発生率は、A 群 7.5%(3/40 例)、B 群 15.5%(9/58 例)、C 群 21%(13/62 例)で、C 群では A 群に比較し高い傾向を認めた(A vs. C, $p = 0.094$)。C 群における絨毛膜下血腫発生群(13 例)、非発生群(49 例)の患者背景は、平均年齢(36 vs. 35 歳)、平均不妊期間(5.4 vs. 3.8 年)、胚盤胞移植の有無(69.2 vs. 42.9%)、移植前の平均子宮内膜厚(11.5 vs. 11.7mm)、移植前のホルモンパラメータ(E2 1063 vs. 2144 pg/ml, LH 9.9 vs. 6.8 IU/ml, P 0.46 vs. 0.76 IU/ml, P/E 比 0.97 vs. 0.90)に有意差を認めなかった。融解胚移植による妊娠の割合は絨毛膜下血腫発生群で 69.2%、非発生群で 28.6%と血腫発生群で有意に高かった($p=0.011$)。さらに、新鮮胚移植と融解胚移植による妊娠での血腫発生率は、それぞれ 10.3%、39.1%($p=0.011$)と、融解胚移植で有意に高率であった。絨毛膜下血腫例発生 25 症例の妊娠予後は、初期流産 6 例、中期流産 2 例、早産 1 例、正期産 10 例、妊娠継続中 4 例、lost follow 6 例であった。結論として、IVF による妊娠では絨毛膜下血腫の発生が高率となり、融解胚移植はその一因であることが示唆された。

8. 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, 銘苅桂子, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

目的：IVF 妊娠における vanishing twin (VT) と単胎妊娠、双胎妊娠の妊娠転帰を比較し、VT の妊娠予後に及ぼす影響に関して検討すること。方法：2000~2012 年に当科で IVF 治療後臨床的妊娠が成立した 227 例のうち、生児獲得となった 119 例を対象とした。双胎妊娠が成立後、妊娠初期(12 週まで)に 1 子流産となった場合を VT と定義した。結果：対象 119 例のうち、単胎妊娠 86 例、VT 10 例、双胎妊娠 23 例で、年齢(35.7 ± 0.38 vs. 36.1 ± 1.1 vs. 34.5 ± 0.72 歳)、不妊期

間(4.6 ± 3.2 vs. 4.0 ± 3.0 vs. 4.6 ± 0.76 年), 原発性不妊症(46.5 vs. 40 vs. 30.4%)の割合などの背景に有意差はなかったが, 単胎妊娠に比較し, VT, 双胎妊娠で移植胚数が多い傾向があった(2.01 ± 0.088 vs. 2.6 ± 0.26 vs. 2.61 ± 0.12 個)。また, 双胎妊娠例は全例, 新鮮初期分割胚移植による妊娠であった。妊娠予後は, VT, 単胎妊娠の出生体重 2798 ± 177 vs. 2876 ± 62g, 低出生体重児(<2500g) 30% vs. 14.8%, 極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 2.5%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 38.4 ± 0.3 週(28-41), 早産率 20% vs. 10.8%, 34 週未満の早産率 20% vs. 4.8% で, 予後は同等であった。VT と双胎妊娠を比較すると, 出生体重 2798 ± 177 vs. 2106 ± 96g, p=0.0017, 低出生体重児(<2500g) 30% vs. 71.7%, p=0.025, 極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 17.4%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 34.9 ± 0.73 週(26-39), p=0.042, 早産率 20% vs. 69.6%, p=0.02, 34 週未満の早産率 20% vs. 17.4% で, 双胎妊娠で低出血体重児, 早産の割合が高い傾向にあった。結論: IVF 妊娠における VT は, 単胎妊娠と同等の周産期予後を示すと考えられる。

9. 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, 経腔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瘍像を認めたものを AVM と診断した。大量性器出血や腫瘍径が大きく血流が豊富な症例は UAE の適応とし, 症状がなく腫瘍径の小さな症例は 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。腫瘍径中央値は 21mm(11~69mm)であった。大量性器出血を認めた 5 例と腫瘍径が大きく出血のリスクが高いと判断された 2 例の計 7 例に UAE が施行され, うち 2 例は UAE 後 FSH の上昇を認め卵巣機能の低下により IVF を中断せざるを得なかった。出血がなく腫瘍径の小さかった 3 例(腫瘍径中央値 18mm)は GnRH agonist 8 週間の使用にて自然消失した。以上より, UAE により卵巣機能低下をきたす可能性を考慮し, 腫瘍径が小さく出血のない AVM 症例は GnRH agonist による待機療法を検討してもよいと考えられる。

10. 当科における低刺激採卵の治療成績(平敷千晶, 銘苅桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 青木陽一)

近年加齢による卵巣機能低下症例の増加に伴い, 低刺激採卵周期数が増加している。今回我々は, 当科における低刺激採卵の治療成績について検討した。2013 年 1 月から 2014 年 5 月までの期間, 当科において低刺激採卵(クロミフェン単独または hMG 隔日投与併用)を予定した 81 周期を対象とし, 治療成績を後方視的に検討した。受精卵は凍結保存し, その後ホルモン補充周期で融解胚移植を行った。主要評価項目は, 治療キャンセル率, 臨床的妊娠率, 継続妊娠率(妊娠 12 週以降継続した場合), 流産率とした。対象の平均年齢は 41.7 歳(33-46), FSH 基礎値中央値 12mIU/mL(5.5-50.8), 81 周期の内訳はクロミフェン単独 59 周期, hMG 隔日投与併用 22 周期であった。採卵できた 69 周期において採卵数中央値 2 個(1-9), 受精卵を得られた 55 周期において受精卵数中央値 2 個(1-2)であった。治療を開始したものの卵胞発育がない(1 周期), 採卵したが卵が得られない(11 周期), 受精卵が得られない(13 周期), 分割不良で凍結できない(3 周期), 等の理由による治療キャンセル率は治療開始周期あたり 34.6%(28/81)であった。融解胚移植まで施行した 42 周期において, 臨床的妊娠率は移植当たり 11.9%(5/42), 継続妊娠率 7.1%(3/42, 1 例は ongoing, 2 例生児獲得), 流産率 40%(2/5)であった。臨床的妊娠群は, 妊娠非成立群に比較し有意に年齢が若かったが(38 ± 2.7 vs. 43 ± 1.9, p=0.003), 不妊期間, FSH 基礎値, 採卵前 E2 値, 採卵数, 受精卵数, 凍結胚数, 移植胚のグレードに有意差

は認めなかった。43歳以上での妊娠成立は認めなかった。卵巣機能低下症例において低刺激採卵は許容できる治療と考えられるが、治療キャンセル率が高く43歳以上では妊娠の見込みが低いことが示唆された。

11. 早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の導入とその治療成績(赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲宗根忠栄, 宮城真帆, 若山明彦, 仲本朋子, 平敷千晶, 久高亘, 長井祐, 青木陽一)

子宮体癌 IA 期, 類内膜腺癌 G1 の術前診断で腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術を受けた症例と, 同診断で開腹手術を受けた症例を比較し, 子宮体癌に対する腹腔鏡下手術の安全性, 今後の課題を検討した。当科では, 子宮体癌に対する腹腔鏡下悪性腫瘍手術を導入するため, 2014年6月に当院倫理委員会の承認を受け5症例の手術を完遂後, 2014年11月に実施医療施設の認可を受けた。2014年6月~3月までの期間, 子宮体癌 IA 期(腫瘍の浸潤が子宮筋層 1/2 未満), 類内膜腺癌 G1 と診断され腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術を受けた9例(腹腔鏡群)と, 同時期に IA 期で開腹下子宮悪性腫瘍手術を受けた15例(開腹群)を対象とし後方視的に検討した。腹腔鏡群と開腹群で, 年齢の平均値 62 ± 3.7 vs. 56 ± 2.8 歳, BMI 24.9 ± 2 vs. 30.1 ± 1.5 , 手術時間 256 ± 13.5 vs. 179 ± 10.5 分 ($p=0.0002$), 術中出血量 102 ± 58 vs. 313 ± 45 g ($p=0.0093$), 摘出リンパ節数 10 ± 2.8 vs. 12 ± 2.3 個と, 腹腔鏡群で手術時間が長いものの, 摘出リンパ節数に差はなく, 術中出血量が有意に少ない傾向にあった。両群間にリンパ節転移や再発は認めなかった。合併症は, 腹腔鏡群で鉗子による小腸穿孔を1例認め, 小腸部分切除と腹腔内感染の治療を要した。合併症により入院期間が延長した1例を除くと, 入院日数 5.1 ± 0.3 vs. 9.1 ± 0.2 日 ($p<0.0001$) と腹腔鏡群で有意に短い傾向にあった。早期子宮体癌に対する腹腔鏡下根治術は, 手術時間は延長するものの, 術中出血量が少なく, 入院期間も短い傾向にあった。今後は長期的な予後も含めてさらに症例を蓄積し検討していきたい。

12. 子宮内容除去術のみで軽快した帝王切開瘢痕部妊娠の例(赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 屋宜久子, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一)

帝王切開瘢痕部妊娠 (cesarean scar pregnancy; CSP) の発症頻度は, 帝王切開の増加とともにその頻度は増加している。今回我々は, 治療として子宮内容除去術を選択し, 合併症なく軽快した CSP の1例を経験したので報告する。症例は2回の帝王切開の既往あり。自然妊娠成立後妊娠6週0日の超音波所見で, 子宮体部に胎嚢をみとめず, 帝王切開瘢痕部に一致して約20mm大の胎嚢を認め, CSPの疑いにて当科紹介受診となった。児心拍も認め, 血中 HCG $22,970$ IU/mL と高値であったが, 胎嚢は瘢痕部から子宮内腔に向かって発育しており, 性器出血などの症状はなく, 妊娠継続の希望があったため, 注意深い観察のもと経過をフォローする方針とした。しかし妊娠7週6日に心拍消失, 翌日より下腹部痛と性器出血の症状が出現, 進行流産の診断で入院管理となった。入院時 HCG $47,534$, 瘢痕部から子宮内腔へ向かって 30×10 mm の変形した胎嚢を認めた。治療として子宮動脈塞栓術 (UAE), 腹腔鏡下瘢痕部妊娠除去術など検討したが, 胎嚢は子宮内腔に発育しており, 瘢痕部筋層は 2.6 mm と比較的保たれていたことから, バルンタンポナーデや UAE バックアップのもと, 静脈麻酔下に子宮内容除去術を施行した。手術は経腹超音波ガイド下に施行, 抵抗なく内容物を除去し, 瘢痕部の欠損や大量出血は認めなかった。術後出血もなく, 経過良好で退院となった。考察として, 瘢痕部筋層が比較的保たれている子宮内腔発育型の CSP の症例は, 子宮内容除去術を考慮してもよいと思われる。

13. 嚢胞変性をきたし, 術前診断が困難であった漿膜下子宮筋腫の例(赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 平敷千晶, 青木陽一)

変性を伴った子宮筋腫は多彩な像を呈し, その他の骨盤内腫瘍との鑑別が困難な場合がある。今回我々は, 卵巣成熟奇形腫の診断で腹腔鏡手術を施行し, 嚢胞変性をきたした漿膜下筋腫の診断に至った1例を経験したので報告する。症例は40歳。検診で右卵巣腫瘍を指摘され当科受診となった。MRI では, 脂肪を含む 2 cm

大の嚢胞と、漿液中に hair ball を思わせる充実部を含んだ 9 cm 大の嚢胞からなる 2 房性腫瘍で、右卵巢成熟奇形腫の術前診断であったが、術中所見では、右卵巢腫瘍は 2 cm 大の嚢胞のみで、9 cm 大の嚢胞は後腹膜に発生した腫瘍であった。腫瘍と周辺臓器との関係性が不明で、術中他科と連携をとりながら腫瘍を慎重に

剥離していくと、子宮頸部後壁に茎をもち嚢胞変性を来した、頸部漿膜下筋腫であった。骨盤内腫瘍の中には術前診断が困難な場合があり、非生殖器系腫瘍の可能性も念頭に置き、術中他科と連携して慎重に手術を行う事が必要であると思われた。

B. 研究業績

原著

- OD15001: 小野愛菜, 金嶺ちひろ, 仲宗根忠栄, 熊谷歩, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 当科における 75gOGTT1point 陽性妊娠糖尿病例の予後についての検討. 沖縄産婦誌 37: 21-26, 2015. (B)
- OD15002: 上田江里子, 栗原みずき, 鎌田麻由美, 内原知紗子, 下地裕子, 前田寿里亜, 泉有紀, 北代祐三, 山下薫, 岩本真理子, 平田真由美, 高山尚子, 井上格, 大橋容子, 田村充利, 佐久本薫: 腹腔鏡におけるドライボックスの縫合・結紮練習とその成果. 沖縄産婦誌 37:57-60, 2015. (B)
- OD15003: 鎌田麻由美, 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: 当院における若年がん患者に対する妊孕性温存療法(卵子・胚・精子凍結)の現状. 沖縄産婦誌 37: 73-77, 2015. (B)

症例報告

- CD15001: 金城淑乃, 苺部誠子, 大城美哉, 吉秋研, 上里忠和, 白瀬春奈: 絨毛膜羊膜炎を契機に発症したと思われたアナフィラクトイド紫斑の一例. 沖縄産婦誌 37: 107-111, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Mekaru K, Asato K, Heshiki C, Masamoto H, Aoki Y. The effect of insulin resistance on in vitro fertilization-embryo transfer for women without polycystic ovary syndrome. The 21st FIGO World Congress Vancouver Canada October 4-9, 2015.
- PI15002: Kinjo T, Masamoto H, Taira Y, Chinen Y, Nitta H, Aoki Y. Measurements of the lower uterine segment at term in women with prior cesarean delivery. The 21st FIGO World Congress Vancouver Canada October 4-9, 2015.
- PI15003: Asato K, Mekaru K, Heshiki C, Kinjo T, Sugiyama H, Masamoto H, Aoki Y. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. The 21st FIGO World Congress Vancouver Canada October 4-9, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 金城忠嗣, 小野愛菜, 宮城真帆, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 青木陽一: 当科における胎児心エコー検査. 第 40 回沖縄産科婦人科学会, 南風原, 2015 年 3 月 14 日.

- PD15002: 知念行子, 小野愛菜, 宮城真帆, 新田迅, 金城忠嗣, 知念安紹, 正本仁, 青木陽一: 当院周産期における染色体検査の実施状況. 第 40 回沖縄産科婦人科学会, 南風原, 2015 年 3 月 14 日.
- PD15003: 呉屋英樹, 吉田朝秀, 閑野知佳, 太田孝男, 飯田展弘, 新垣真弓, 安木大地: 脾臓摘出術を施行した Klippel-Trenaunay Syndrome (KTS) の 1 例. 第 82 回沖縄小児科学会例会, 南風原, 2015 年 3 月 15 日.
- PD15004: 小野愛菜, 金嶺ちひろ, 仲宗根忠栄, 熊谷歩, 知念行子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 75g OGTT 1 point 陽性妊娠糖尿病例の治療介入後の予後についての検討. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 2015 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15005: 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: IVF-ET 患者における多価不飽和脂肪酸の血清中, 卵胞液中濃度. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 2015 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15006: 平敷千晶, 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 青木陽一: 当科における低刺激採卵の治療成績. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 2015 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15007: 金嶺ちひろ, 知念行子, 小野愛菜, 熊谷歩, 仲宗根忠栄, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 当院における先天性胎児横隔膜ヘルニアの妊娠経過と新生児予後に関する検討. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 2015 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15008: 金城忠嗣, 正本仁, 小野愛菜, 金嶺ちひろ, 熊谷歩, 仲宗根忠栄, 新田迅, 知念行子, 青木陽一: 帝王切開既往例の妊娠後期における子宮下節の超音波評価. 第 67 回日本産科婦人科学会, 横浜, 2015 年 4 月 10 日~12 日.
- PD15009: 知念行子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: ワークショップ「九州における周産期井呂宇野最前線」予防的大動脈 balloon 留置を用いて cesarean hysterectomy を施行した前置嵌入/穿通胎盤 6 例の検討. 第 72 回九州連合産科婦人科学会, 福岡, 2015 年 6 月 6 日~7 日.
- PD15010: 新田迅, 平良祐介, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 胎児水腫が増悪しながらも救命しえた先天性嚢胞性腺腫様奇形 (CCAM) の症例. 第 72 回九州連合産科婦人科学会, 福岡, 2015 年 6 月 6 日~7 日.
- PD15011: 銘苺桂子, 金嶺ちひろ, 宮城真帆, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: 当院における若年がん患者に対する妊孕性温存療法 (卵子・胚・精子凍結) の現状. 第 72 回九州連合産科婦人科学会, 福岡, 2015 年 6 月 6 日~7 日.
- PD15012: 金嶺ちひろ, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一: 子宮頸管妊娠に対して MTX 療法を用いた一例. 第 72 回九州連合産科婦人科学会, 福岡, 2015 年 6 月 6 日~7 日.
- PD15013: 新田迅, 平良祐介, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 胎児治療後にも拘わらず胎児水腫の増悪がみられたが救命しえた先天性嚢胞性腺腫様奇形 (CCAM) の 1 例. 第 119 回沖縄県医師会学会, 南風原, 2015 年 6 月 14 日.
- PD15014: 金嶺ちひろ, 正本仁, 青木陽一: 双胎妊娠例の子宮頸管長と早産リスクの関連について. 第 51 回日本周産期・新生児医学会, 福岡, 2015 年 7 月 10 日~12 日.

- PD15015: 屋宜久子, 正本仁, 青木陽一: 円錐切除後妊娠における流早産発生と子宮頸管顆粒球 elastase 値の関連. 第 51 回日本周産期・新生児医学会, 福岡, 2015 年 7 月 10 日～12 日.
- PD15016: 平良理恵, 渡嘉敷みどり: 当院における周産期心筋症の 7 例の検討. 第 51 回日本周産期・新生児医学会, 福岡, 2015 年 7 月 10 日～12 日.
- PD15017: 安木大地, 飯田展弘, 閑野知佳, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 治療抵抗性の高血圧を認め, Mid-aortic Syndrome が疑われた超低出生体重児の一例. 第 51 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 福岡市, 2015 年 7 月 10～12 日.
- PD15018: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲宗根忠栄, 宮城真帆, 若山明彦, 仲本朋子, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 青木陽一: 当科での早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の導入とその治療成績. 第 11 回九州産婦人科内視鏡手術研究会, 福岡, 2015 年 7 月 25 日.
- PD15019: 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 金城唯, 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) に対する待機療法の可能性について. 第 72 回九州・沖縄生殖医学会, 福岡, 2015 年 7 月 26 日.
- PD15020: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 金城唯, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: 当科における妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の現状. 第 72 回九州・沖縄生殖医学会, 福岡, 2015 年 7 月 26 日.
- PD15021: 宮城真帆, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 金城唯, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: 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卵子, 胚凍結についての検討. 第 72 回九州・沖縄生殖医学会, 福岡, 2015 年 7 月 26 日.
- PD15022: 金城唯, 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 腹腔内嚢胞, 羊水過少を呈した人魚体の 1 例. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 2015 年 9 月 6 日.
- PD15023: 小崎三鶴, 金城唯, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 当科における胎児胸腔内腫瘍性病変症例の検討. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 2015 年 9 月 6 日.
- PD15024: 小野愛菜, 屋良奈七, 平良理恵, 池宮城梢, 當間敬, 渡嘉敷みどり: 妊娠 19 週にて早発型 HELLP 症候群を発症した SLE, 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の 1 例. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 2015 年 9 月 6 日.
- PD15025: 屋宜久子, 小崎三鶴, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 円錐切除後妊娠における流早産発生と子宮頸管顆粒球エラスターゼ値との関連について. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 2015 年 9 月 6 日.
- PD15026: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲宗根忠栄, 宮城真帆, 若山明彦, 仲本朋子, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 青木陽一: 当科での早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の導入とその治療成績. 第 41 回沖縄産科婦人科学会, 那覇, 2015 年 9 月 6 日.
- PD15027: 銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: TLH による腸管合併症の 2 例. 第 55 回日本産科婦人科内視鏡学会, 横浜, 2015 年 9 月 10 日～12 日.

- PD15028: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲宗根忠栄, 宮城真帆, 若山明彦, 仲本朋子, 平敷千晶, 久高亘, 長井裕, 青木陽一: 当科での早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の導入とその治療成績. 第55回日本産科婦人科内視鏡学会, 横浜, 2015年9月10日~12日.
- PD15029: 浜田有為子, 宮城俊雅, 閑野知佳, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 受血児の心筋肥厚を認めた双胎間輸血症候群の一例. 第83回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2015年9月.
- PD15030: 呉屋英樹, 吉田朝秀, 閑野知佳: 胸部消化管重複症により呼吸障害を呈した一例. 第60回日本新生児生育医学会, 盛岡市, 2015年10月23~25日.
- PD15031: 杉本潤, 金城忠嗣, Danny Schust, 小田高也, 青木陽一, 陣野吉廣: 絨毛初代培養細胞を用いたサプレシンの発現・機能解析. 第23回日本胎盤学会, 東京, 2015年11月5日.
- PD15032: 吉田朝秀, 呉屋英樹, 飯田展弘, 佐辺直也: 先天性横隔膜ヘルニア(CDH)の短期・長期予後とリスク因子について~周産母子センター10年間のまとめ~. 第68回九州小児科学会, 長崎市, 2015年11月14~15日.
- PD15033: 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: 流産後に発生した子宮動静脈奇形に対する待機療法の可能性について. 第33回日本受精着床学会, 東京, 2015年11月26日~27日.
- PD15034: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 屋宜久子, 宮城真帆, 青木陽一: 子宮内容除去術のみで軽快した帝王切開癒痕部妊娠の1例. 第33回日本受精着床学会, 東京, 2015年11月26日~27日.
- PD15035: 宮城真帆, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 屋宜久子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: 当院における若年がん患者に対する妊孕性温存療法としての卵子, 胚凍結についての検討. 第33回日本受精着床学会, 東京, 2015年11月26日~27日.
- PD15036: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 屋宜久子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: 当科における妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の現状. 第33回日本受精着床学会, 東京, 2015年11月26日~27日.
- PD15037: 知念行子, 金城唯, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 妊娠33週子宮内胎児死亡の全前置胎盤で経膈分娩を施行した1例. 第120回沖縄県医師会学会, 南風原, 2015年12月13日.
- PD15038: 宮城俊雅, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 飯田展弘: 双胎第2子, 骨盤位, 娩出困難により腎被膜下血腫を呈した早産児の1例. 第84回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2015年12月20日.



病理部

A. 研究課題の概要

1. 分子病理診断手法の構築

現在、徐々に全国の大学病院で分子病理学的な診断手法が取り入れられつつある。そこで、病理部においても分子病理診断を行うための準備を進めている。

2. 細胞診における液状化検体細胞診の診断への導入

現在、細胞診について用手法ではあるが、平成 28 年度導入予定の自動液状化検体標本作製装置を運用し、全面的な液状化検体細胞診への移行を目指す。また、自動化に備えて液状化検体細胞診による検体処理と検鏡を非婦人科検体で一部取り入れ、従来法との比較を行い、細胞像の違いを検討している。

3. 核の形状変化の影響を及ぼす因子の臨床病理学的解析と病理診断への応用法の開発

各種癌における核の形状の Computer assisted image analysis による解析と核内物質の発現状況の相関を検討し、核の異型と各種核内因子の関連を検討する。

4. 肺癌の診断におけるセルブロック使用の有用性の検討

肺癌における細胞診と組織診の比較検討を行い、セルブロックの使用例も含めた検討を行っている。

5. 尿細胞診の診断における分子病理学の応用と核の大きさや形状の変化に影響を及ぼす因子の特定

尿細胞診における分子病理学の応用と核の大きさや形状の変化に影響を及ぼす因子の特定を目指して、細胞株を用いた検討を現在行っている。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Morioka T, Miyoshi-Imamura T, Blyth BJ, Kaminishi M, Kokubo T, Nishimura M, Kito S, Tokairin Y, Tani S, Murakami-Murofushi K, Yoshimi N, Shimada Y, Kakinuma S. Ionizing radiation, inflammation, and their interactions in colon carcinogenesis in Mlh1-deficient mice. *Cancer Sci.* 106: 217-26, 2015. (A)
- OI15002: Suzuki M, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Suzuki N, Takamatsu R, Furui T, Yoshimi N, Kozawa O, Morishige K. Regulation by heat shock protein 22 (HSPB8) of transforming growth factor- α -induced ovary cancer cell migration. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 571: 40-49, 2015. (A)

症例報告

- CI15001: Tamaki K, Kinjo T, Aoyama H, Tomoyose T, Nakachi S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Nishi Y, Taira N, Fujita J, Yoshimi N, Fukushima T, Masuzaki H. Fatal pneumonia and viremia due to human parainfluenza virus type 1 in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma treated with mogamulizumab. *J Infect Chemother.* 21: 820-3, 2015. (A)

- CI15002: Furugen M, Uechi K, Hirai J, Aoyama H, Saio M, Yoshimi N, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. An Autopsy Case of Two Distinct, Acquired Drug Resistance Mechanisms in Epidermal Growth Factor Receptor-mutant Lung Adenocarcinoma: Small Cell Carcinoma Transformation and Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation. Intern Med. 54: 2491-6. 2015. (A)
- CI15003: Nahar S, Nakamoto M, Hokama A, Kobashigawa C, Kaida M, Kinjo T, Hirata T, Kinjo N, Saio M, Yoshimi N, Ohtsuki Y, Fujita J. Peritoneal Malignant Mesothelioma with Epithelioid Type, Demonstrating High Serum and Ascitic KL-6 Levels: Immunohistochemical Analyses. Rare Tumors. 7: 5947, 2015. (A)

総説

- RI15001: Matsumoto H, Koo SL, Dent R, Tan PH, Iqbal J. Role of inflammatory infiltrates in triple negative breast cancer. J Clin Pathol. 68: 506-10, 2015. (A)

国際学会発表

- PI15001: Takamatsu R, Nakasone K, Ohtake K, Kuroshima Y, Nabandith V, Pholsena V, Mounthisone P, Yoshimi N. Cervical cytology & HPV in Vientiane, Lao PDR. HPV2015 30th International papillomavirus conference, 2015.09

国内学会発表

- PD15001: 齊尾征直, 熱海恵理子, 國吉真平, 青山肇, 吉見直己. Endometrial stromal nodule with prominent hyaline plaque の一例. 第104回日本病理学会総会, 2015, 04.
- PD15002: 熱海恵理子, 新垣和也, 松本裕文, 青山肇, 松崎晶子, 齊尾征直, 奥聰, 仲里巖, 中澤 温子, 吉見 直己. 乳び胸腹水・心嚢水を呈した早産児の一例. 第104回日本病理学会総会, 2015, 04.
- PD15003: 玉城智子, 大田多加乃, 新垣和也, 松本裕文, 青山肇, 松崎晶子, 齊尾征直, 吉見直己. 詳細な術材検討により卵巣原発悪性リンパ腫の併存が確認された両側卵巣漿液性腺癌の一例. 第104回日本病理学会総会, 2015, 04.
- PD15004: 松崎晶子, 玉城智子, 松本裕文, 小菅則豪, 熱海恵理子, 青山肇, 仲西貴也, 新垣和也, 齊尾征直, 吉見直己. Cardiac papillary fibroelastoma (CPFE) 3例の病理学的検討. 第104回日本病理学会総会, 2015, 04.
- PD15005: 玉城智子, 齊尾征直, 比嘉美香, 瑞慶覧陽子, 西平育子, 伊原美枝子, 仲宗根克, 仲西 貴也, 松崎 晶子, 吉見 直己. 尿細胞診で尿路上皮癌との鑑別に苦慮したウイルス性出血性膀胱炎の一例. 第56回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 2015, 06.
- PD15006: 伊原美枝子, 齊尾征直, 仲宗根克, 比嘉美香, 瑞慶覧陽子, 小菅則豪, 青山肇, 仲西貴也, 新垣和也, 吉見直己. 術中迅速組織検査捺印標本にて細胞像を経験した Melanotic schwannoma の一例. 第56回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 2015, 06.
- PD15007: 椋清美, 遠藤隆, 伊佐わかな, 村田行則, 笠原一郎, 遠藤久子, 吉見直己, 沢辺元司. ラオス国の病理検査の現状と課題— NPO 法人ラオスの病理を支援する会の活動から— . 第56回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 2015, 06.

- PD15008: 高松玲佳, 仲地里織, 新垣和也, ナバンディスビエンバンサイ, ポルセナヴァサナ, 吉見直己. Cervical cytology of healthy volunteers and human papillomavirus (HPV) in Lao PDR. ラオス国における子宮頸癌細胞診と HPV 感染の現状調査. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015, 10.
- PD15009: 黒島義克, 大竹賢太郎, 赤嶺奈月, 青山肇, 松崎晶子, 齊尾征直, 吉見直己. 沖縄本島中部地区市町村子宮がん検診への LBC 全面導入効果. 第 54 回日本臨床細胞学会 (秋期大会), 2015, 11.
- PD15010: 平田幸也, 齊尾征直, 西平育子, 比嘉美香, 瑞慶覧陽子, 伊原美枝子, 仲宗根克, 國吉真平, 小菅則豪, 青山肇, 吉見直己. 腹水中に腫瘍細胞を認めた Proximal-type 類上皮内腫の一例. 第 54 回日本臨床細胞学会 (秋期大会), 2015, 11.



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肝硬変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

- BD15001: 外間昭: 細菌性赤痢. 今日の治療指針 2015, 福井次矢, 高木誠, 小室一成(編), (B)
211-212, 医学書院, 東京, 2015.
- BD15002: 平田哲生: 糞線虫症. 今日の診断指針 第7版, 金澤一郎, 永井良三(編), (B)
1407-1408, 医学書院, 東京, 2015.
- BD15003: 平田哲生: 腹痛. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 79-83, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15004: 金城徹: 下痢. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎(編), (B)
84-90, 総合医学社, 東京, 2015.

- BD15005: 前城達次: 黄疸. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 91-95, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15006: 新垣伸吾: 腰背部痛. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 96-101, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15007: 金城渚: 上部消化管感染症. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 168-173, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15008: 金城徹: 下部消化管感染症. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 174-182, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15009: 外間昭: 虫垂炎・大腸憩室炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 183-188, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15010: 岸本一人: 腹膜炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 189-194, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15011: 前城達次: ウイルス性肝炎. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 195-198, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15012: 柴田大介: 肝膿瘍. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 199-203, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15013: 高木亮: 胆道系感染症(胆管炎・胆嚢炎). レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 204-210, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15014: 新垣伸吾: 脾臓摘出後の感染症. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 366-371, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15015: 柴田大介: 肝硬変患者の感染症. レジデント・当直医のための救急・感染症診療の鉄則, 藤田次郎 (編), 372-376, 総合医学社, 東京, 2015. (B)
- BD15016: 外間昭: 消化管感染症の内視鏡所見① カンピロバクター腸炎, サルモネラ腸炎, クラミジア直腸炎. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎 (編), 90-95, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15017: 外間昭: 消化管感染症の内視鏡所見② アメーバ性大腸炎, 偽膜性腸炎. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎 (編), 96-100, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15018: 金城渚: 食道の感染症 食道カンジダ症, サイトメガロウイルス食道炎, ヘルペスウイルス食道炎. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎 (編), 101-105, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15019: 岸本一人: 腸の感染症① 腸結核, 腸管 MAC 症. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎 (編), 106-109, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15020: 金城徹: 腸の感染症② サイトメガロウイルス腸炎. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎 (編), 110-115, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15021: 前城達次: 肝臓の感染症 肝腫瘍, 肝アメーバ. 目で見える感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎 (編), 116-119, 羊土社, 東京, 2015. (B)

- BD15022: 外間昭: Whipple 病. 目で見る感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 120-122, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15023: 高木亮: 胆道感染症 急性胆管炎, 急性胆嚢炎. 目で見る感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 123-129, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15024: 星野訓一: 結核性腹膜炎. 目で見る感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 130-133, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15025: 田中照久: 目で見る寄生虫疾患② 糞線虫症(消化器疾患). 目で見る感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 150-152, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15026: 平田哲生: 目で見る寄生虫疾患③ イソスポーラ症. 目で見る感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 153-154, 羊土社, 東京, 2015. (B)
- BD15027: 田中照久: 目で見る寄生虫疾患④ アニサキス症. 目で見る感染症 見ためでここまで診断できる!感染症の画像アトラス, 原永修作, 藤田次郎(編), 155-157, 羊土社, 東京, 2015. (B)

原著

- OI15001: Kinjo T, Nabeya D, Nakamura H, Haranaga S, Hirata T, Nakamoto T, Atsumi E, Fuchigami T, Aoki Y, Fujita J. Acute respiratory distress syndrome due to *Strongyloides stercoralis* infection in a patient with cervical cancer. *Intern Med* 54: 83-87, 2015. (A)
- OI15002: Hokama A, Kobashigawa C, Fujita J. Inflammatory myoglandular polyps of the rectum. *Hong Kong Med J* 21: 84. e3-4, 2015. (A)
- OI15003: Hokama A, Fujita A, Ohira T, Kaida M, Kinjo T, Fujita J. The Mercedes-Benz sign of ischemic colitis. *J Gastrointest Dig Sys* 5: 289, 2015. (A)
- OI15004: Yogi T, Hijioka S, Imaoka H, Mizuno N, Hara K, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Shimizu Y, Hosoda W, Yatabe Y, Niwa Y, Yoshimura K, Bhatia V, Fujita J, Yamao K. Risk factors for postoperative recurrence of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on a long-term follow-up study: proposals for follow-up strategies. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 22: 757-765, 2015. (A)
- OI15005: Nahar S, Nakamoto M, Hokama A, Kobashigawa C, Kaida M, Kinjo T, Hirata T, Kinjo N, Saio M, Yoshimi N, Ohtsuki Y, Fujita J. Peritoneal malignant mesothelioma with epithelioid type, demonstrating high serum and ascitic KL-6 levels: immunohistochemical analyses. *Rare Tumors* 7: 5947, 2015. (A)
- OI15006: Nahar S, Iraha A, Hokama A, Uehara A, Parrott G, Ohira T, Kaida M, Kinjo T, Kinjo T, Hirata T, Kinjo N, Fujita J. Evaluation of a multiplex PCR assay for detection of cytomegalovirus in stool samples from patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 21: 12667-12675, 2015. (A)

- OD15001: 金城渚, 大平哲也, 外間昭, 金城徹, 平田哲生, 藤田次郎, 石原淳, 仲地紀哉, 前田企能, 高橋祐一: 沖縄県における *Helicobacter pylori* の診断と除菌治療の現況 -2010年・2014年アンケート調査より-. 沖縄医学会雑誌 54: 8-11, 2015. (B)
- OD15002: 東新川実和, 田中照久, 平田哲生, 外間昭, 名嘉栄勝, 藤田次郎: 糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討. Clin Parasitol 26: 32-35, 2015. (B)
- OD15003: 田中照久, 平田哲生, 東新川実和, 外間昭, 藤田次郎: 当院におけるランブル鞭毛虫感染者の検討. Clin Parasitol 26: 93-95, 2015. (B)

症例報告

- CD15001: 田村次朗, 熱海恵理子, 島袋耕平, 金城徹, 武嶋恵理子, 金城渚, 外間昭, 加藤誠也, 大島孝一, 藤田次郎: 大腸に発症したII型腸管症関連T細胞リンパ腫の1例. Gastroenterol Endosc 57: 1378-1383, 2015. (B)

総説

- RD15001: 外間昭, 藤田次郎: 胸やけを伴う咳を見た際には?. 総合診療 25: 476-478, 2015. (B)

国内学会発表

- PD15001: 金城徹, 藤田茜, 川満美和, 溜田茂仁, 田中照久, 海田正俊, 下地耕平, 田村次朗, 新垣伸吾, 高木亮, 柴田大介, 東新川実和, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 金城渚, 外間昭, 金城福則: 当院において経験した Overt-ongoing OGIB の5例. 第8回日本カプセル内視鏡学会学術集会: 77, 2015.
- PD15002: 高木亮, 小橋川嘉泉, 伊佐勉, 国島睦意, 藤田次郎: 原始神経外胚葉性腫瘍 (Primitive neuroectodermal tumor) の1例. 第62回日本消化器画像診断研究会: 34, 2015.
- PD15003: 下地耕平, 川満美和, 大石有衣子, 溜田茂仁, 海田正俊, 田村次朗, 高木亮, 金城徹, 金城渚, 外間昭, 藤田茜, 田中照久, 新垣伸吾, 柴田大介, 東新川実和, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 藤田次郎, 金城福則: 当院における ATM 療法の経験. 第101回日本消化器病学会総会: A497, 2015.
- PD15004: 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 藤田次郎, 外間昭, 佐久川廣: 当院におけるゲノタイプ 1a C 型慢性肝炎の現状. 第51回日本肝臓学会総会・第41回日本急性肝不全研究会 56: A238, 2015.
- PD15005: 海田正俊, 藤田茜, 川満美和, 田中照久, 溜田茂仁, 下地耕平, 田村次朗, 高木亮, 新垣伸吾, 東新川実和, 柴田大介, 金城徹, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: 十二指腸生検にて診断し得た消化管非定型抗酸菌症の一例. 第89回日本消化器内視鏡学会総会 プログラム 57: 981, 2015.
- PD15006: 田村次朗, 高木亮, 前城達次, 外間昭, 新垣伸吾, 柴田大介, 川満美和, 溜田茂仁, 藤田次郎: FOLFIRINOX 療法を施行した切除不能膵癌の5例. 沖縄医学会雑誌 54: 91, 2015.
- PD15007: 金城渚: 沖縄県における *Helicobacter pylori* の診断と治療の現状. 第120回浦添市医師会学術講演会抄録: 1, 2015.

- PD15008: 金城渚, 川満美和, 藤田茜, 溜田茂仁, 海田正俊, 下地耕平, 金城徹, 外間昭, 田中照久, 東新川美和, 岸本一人, 平田哲生, 藤田次郎: 沖縄県における *Helicobacter pylori* の診断と治療の現状-2010年, 2014年アンケート調査より-. 沖縄医学会雑誌 54: 40, 2015.
- PD15009: 田村次朗, 高木亮, 與儀竜治, 川満美和, 藤田茜, 溜田茂仁, 田中照久, 海田正俊, 下地耕平, 新垣伸吾, 柴田大介, 東新川実和, 金城徹, 岸本一人, 前城達次, 平田哲生, 金城渚, 外間昭, 金城福則, 藤田次郎: FOLFIRINOX療法を施行した切除不能膵癌の5例. 第105回日本消化器病学会九州支部例会・第99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: 77, 2015.
- PD15010: 高木亮, 田村次朗, 外間昭, 平田哲生, 前城達次, 柴田大介, 新垣伸吾, 川満美和, 齋藤加奈子, 山本朋子, 藤田次郎: 膵腫瘍に対するEUS-FNA後にプレシヨックを伴う消化管出血を来した1例. 第105回日本消化器病学会九州支部例会・第99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: 113, 2015.
- PD15011: 新垣伸吾, 古賀絵莉香, 山田圭介, 武島翔, 川満美和, 藤田茜, 溜田茂仁, 星野訓一, 圓若修一, 田村次朗, 高木亮, 柴田大介, 前城達次, 藤田次郎, 外間昭, 田端そうへい, 當間智, 城間丈二, 佐久川廣: 当院および関連病院におけるアスナプレビル・ダクラタスビル併用療法の現状. 第105回日本消化器病学会九州支部例会・第99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: 81, 2015.
- PD15012: 古賀絵莉香, 山田圭介, 武島翔, 藤田茜, 川満美和, 田中照久, 星野訓一, 圓若修一, 海田正俊, 田村次朗, 高木亮, 新垣伸吾, 柴田大介, 東新川実和, 金城徹, 前城達次, 平田哲生, 金城渚, 外間昭, 藤田次郎, 田端そうへい: 薬物性肝障害との鑑別を要したE型急性肝炎の一例. 第105回日本消化器病学会九州支部例会・第99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: 132, 2015.
- PD15013: 藤田茜, 田中照久, 東新川実和, 岸本一人, 平田哲生, 藤田次郎, 川満美和, 溜田茂仁, 海田正俊, 下地耕平, 金城徹, 金城渚, 外間昭: ダカルバジンが著効した膵神経内分泌腫瘍の一例. 第105回日本消化器病学会九州支部例会・第99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: 136, 2015.
- PD15014: 與那嶺志穂, 古賀絵莉香, 武島翔, 山田圭介, 川満美和, 藤田茜, 溜田茂仁, 田中照久, 大石有衣子, 海田正俊, 下地耕平, 東新川実和, 金城徹, 岸本一人, 平田哲生, 金城渚, 外間昭, 藤田次郎: 低蛋白血症を呈したCronkhite-Canada症候群に対してステロイドパルス療法が著効した一例. 第105回日本消化器病学会九州支部例会・第99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: 155, 2015.
- PD15015: 金城渚, 金城徹, 外間昭, 田中健児, 金城福則: 沖縄県における *Helicobacter pylori* 感染, 消化性潰瘍, 胃癌の疫学的検討. 第43回日本潰瘍学会プログラム・抄録集: 41, 2015.
- PD15016: 東新川実和, 田中照久, 平田哲生, 外間昭, 名嘉栄勝, 藤田次郎: 糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較・検討. 第26回日本臨床寄生虫学会大会 プログラム・講演要旨: 31, 2015.
- PD15017: 田中照久, 東新川実和, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: 当院におけるランブル鞭毛虫感染者の検討. 第26回日本臨床寄生虫学会大会 プログラム・講演要旨: 42, 2015.

- PD15018: 與儀竜治, 肱岡範, 水野伸匡, 原和生, 今岡大, 堤英治, 佐藤高光, 吉田司, 奥野のぞみ, 稗田信弘, 田近正洋, 田中努, 石原誠, 細田和貴, 谷田部恭, 清水泰博, 丹羽康正, 山雄健次: 長期 follow-up に基づいた IPMN 再発因子の検討. 膵臓 2015 30: 279, 2015.
- PD15019: 與儀竜治, 今岡大, 水野伸匡, 原和生, 肱岡範, 堤英治, 佐藤高光, 吉田司, 奥野のぞみ, 稗田信弘, 田近正洋, 田中努, 石原誠, 細田和貴, 谷田部恭, 清水泰博, 丹羽康正, 山雄健次: 主膵管狭窄と尾側膵管の嚢状拡張を伴った膵神経内分泌腫瘍の 1 例. 膵臓 2015 30: 400, 2015.
- PD15020: 松成修, 鈴木留美子, 金城渚, 金城福則, 村上和成, 山岡吉生: 沖縄における, 胃十二指腸疾患とピロリ菌の病原性因子との関連性. 第 43 回日本潰瘍学会プログラム・抄録集: 42, 2015.
- PD15021: 伊良波淳, 寺本彰, 富里孔太, 近藤章之, 中村公子, 松川しのぶ, 簗谷亨, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 仲吉朝邦, 内間庸文, 金城福則: 黒色食道に急性十二指腸粘膜病変 (ADML) が併発した 1 例. 第 43 回日本潰瘍学会プログラム・抄録集: 60, 2015.
- PD15022: 金城徹, 外間昭, 金城福則: 当院における US 診療の現状と内視鏡検査の役割. 第 43 回日本潰瘍学会プログラム・抄録集: 137, 2015.
- PD15023: 島袋耕平, 宮里公也, 新里雅人, 大城武春, 嘉数雅也, 岸本信三, 外間昭, 藤田次郎, 石垣和祥, 伊佐山浩通: EUS-PD 後にランデブー法を用いて内瘻化に成功したアルコール性慢性膵炎の一例. 第 105 回 日本消化器病学会九州支部例会・第 99 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: 114, 2015.
- PD15024: 金城渚: 当科における *Helicobacter pylori* 除菌希望者の除菌への理解度に関するアンケート調査. 第 11 回沖縄上部消化管の炎症を考える会プログラム: 1, 2015.
- PD15025: 外間昭: 全身性疾患と消化管疾病. 北部地区 Next Lecture Meeting プログラム: 1, 2015.
- PD15026: 金城渚: 沖縄県における上部消化管疾患の疫学的特徴. 北部地区 Next Lecture Meeting プログラム: 1, 2015.
- PD15027: 田中照久, 古賀絵莉香, 山田圭介, 武島翔, 藤田茜, 川満美和, 大石有衣子, 大平哲也, 星野訓一, 圓若修一, 海田正俊, 田村次朗, 高木亮, 與儀竜治, 新垣伸吾, 東新川実和, 金城徹, 前城達次, 平田哲生, 金城渚, 外間昭, 藤田次郎, 新垣哲, 金城福則: 糞線虫の駆虫にて内視鏡的所見の改善が得られた 2 例. 第 23 回日本大腸検査学会九州支部会プログラム・抄録集: 16, 2015.
- PD15028: 仲松元二郎, 寺本彰, 普久原朝史, 清水佐知子, 木村典世, 近藤章之, 伊良波淳, 松川しのぶ, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 仲吉朝邦, 金城福則: 内科的治療で寛解した腸管嚢胞性気腫症の 1 例. 第 23 回日本大腸検査学会九州支部会プログラム・抄録集: 18, 2015.
- PD15029: 金城徹, 海田正俊, 金城渚, 外間昭, 金城福則: 蛋白漏出性胃腸症を呈した消化管アミロイドーシスの一例. 第 40 回日本大腸肛門病学会九州地方会 第 31 回九州ストーマリハビリテーション研究会 プログラム・抄録集: 40, 2015.

- PD15030: 大平哲也, 川満美和, 藤田茜, 大石有衣子, 海田正俊, 田村次朗, 金城渚, 外間昭, 東新川実和, 田中照久, 圓若修一, 金城徹, 平田哲也, 藤田次郎, 半仁田慎一, 金城福則: 沖縄県健康づくり財団の平成 26 年度胃がん検診成績について. 第 45 回日本消化器がん検診学会九州地方会 プログラム・抄録集: 28, 2015.
- PD15031: 圓若修一, 田中照久, 東新川実和, 新垣伸吾, 平田哲生, 藤田次郎, 川満美和, 藤田茜, 大石有衣子, 大平哲也, 海田正俊, 田村次朗, 金城徹, 金城渚, 外間昭, 金城福則, 半仁田慎一: 平成 26 年度の沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について. 第 45 回日本消化器がん検診学会九州地方会 プログラム・抄録集: 36, 2015.
- PD15032: 東新川実和, 大石有衣子, 田中照久, 溜田茂仁, 大平哲也, 海田正俊, 圓若修一, 星野訓一, 下地耕平, 田村次朗, 高木亮, 新垣伸吾, 柴田大介, 金城徹, 前城達次, 岸本一人, 平田哲也, 金城渚, 外間昭, 藤田次郎: 当院における HIV 感染患者と非感染者での大腸内視鏡の直腸所見の比較. 第 90 回日本消化器内視鏡学会総会 プログラム 57: 2135, 2015.
- PD15033: 金城徹, 藤田茜, 川満美和, 大石有衣子, 溜田茂仁, 田中照久, 海田正俊, 下地耕平, 田村次朗, 新垣伸吾, 高木亮, 東新川実和, 柴田大介, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 金城渚, 外間昭, 金城福則: 潰瘍性大腸炎における直腸の拡大内視鏡と病理組織学的検討. 第 57 回日本消化器病学会大会抄録集 112: A936, 2015.
- PD15034: 田村次朗, 川満美和, 藤田茜, 溜田茂仁, 田中照久, 海田正俊, 下地耕平, 高木亮, 新垣伸吾, 柴田大介, 東新川実和, 金城徹, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 金城渚, 外間昭, 金城福則, 藤田次郎: 当院通院潰瘍性大腸炎患者における高齢発症例と若年発症例の比較. 第 57 回日本消化器病学会大会 抄録集 112: A929, 2015.
- PD15035: 田中照久, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: 当院における裂頭条虫症の検討. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 2015: 216, 2015.
- PD15036: 海田正俊, 金城徹, 金城渚, 外間昭, 金城福則: 当院における下部消化管 GVHD の内視鏡画像の検討. 日本大腸肛門病学会雑誌 68: 775, 2015.
- PD15037: 前城達次, 新垣伸吾, 柴田大介, 外間昭, 圓若修一, 城間丈二, 佐久川廣, 浜比嘉一直, 石川真, 崎原正基, 吉村美優, 石原健二, 安座間欣也, 知念隆之, 石原淳, 座覇修, 石原昌清: 当院及び関連施設における HCVgenotypela の診療経験. 第 42 回沖縄肝臓研究会プログラム: 1, 2015.
- PD15038: 金城徹: 当院におけるバレット腺癌の検討. 第 8 回 OKINAWA GERD 2015 開催のご案内: 1, 2015.
- PD15039: 金城讓, 仲地紀哉, 名富久義, 城間裕子, 宮里公也, 與那嶺圭輔, 西澤万貴, 馬淵仁志, 宮里賢, 豊見山良作, 島尻博人: 大腸ポリープにおける Cold Polypectomy の可能性. 第 23 回沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1, 2015.
- PD15040: 伊良波淳, 勝田充重, 仲松元二郎, 寺本彰, 普久原朝史, 木村典世, 清水佐知子, 近藤章之, 松川しのぶ, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 内間庸文, 仲吉朝邦, 金城福則: 潰瘍性大腸炎に対するステロイド全身投与症例と再燃因子に関する検討. 第 23 回沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1, 2015.

- PD15041: 金城徹, 金城福則, 外間昭: 内視鏡検査が有用であった潰瘍性大腸炎に併発した感染性腸炎の症例. 第106回日本消化器病学会九州支部例会 第100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: 84, 2015.
- PD15042: 高木亮, 田村次朗, 與儀竜治, 外間昭, 平田哲生, 大石有衣子, 藤田茜, 川満美和, 古賀絵莉香, 武島翔, 山田圭介, 藤田次郎: FOLFIRINOX療法不応後に2nd-line治療としてnab-PTX+GEM療法を施行した切除不能膵癌の3例. 第106回日本消化器病学会九州支部例会 第100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: 112, 2015.
- PD15043: 川満美和, 武島翔, 古賀絵莉香, 山田圭介, 藤田茜, 大石有衣子, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 前城達次, 外間昭, 藤田次郎: 肝不全に陥り肝移植を施行した自己免疫性肝炎の2例. 第106回日本消化器病学会九州支部例会 第100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, 2015.
- PD15044: 古賀絵莉香, 武島翔, 山田圭介, 川満美和, 藤田茜, 大石有衣子, 田中照久, 圓若修一, 星野訓一, 大平哲也, 海田正俊, 田村次朗, 東新川実和, 金城徹, 平田哲生, 金城渚, 外間昭, 藤田次郎: クロウン病患者に発症したEBウイルス(EBV)関連血球貧食症候群の一例. 第106回日本消化器病学会九州支部例会 第100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: 129, 2015.
- PD15045: 武島翔, 高木亮, 與儀竜治, 田村次朗, 外間昭, 大石有衣子, 藤田茜, 川満美和, 古賀絵莉香, 山田圭介, 藤田次郎: 急性腹症が発見契機となったSolid-pseudopapillary neoplasm(SPN)を強く疑う膵腫瘍の一例. 第106回日本消化器病学会九州支部例会 第100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: 134, 2015.
- PD15046: 山田圭介, 高木亮, 與儀竜治, 田村次朗, 外間昭, 平田哲生, 前城達次, 金城渚, 金城徹, 新垣伸吾, 海田正俊, 大平哲也, 星野訓一, 圓若修一, 田中照久, 大石有衣子, 藤田茜, 川満美和, 古賀絵莉香, 武島翔, 藤田次郎: 当科における膵神経内分泌腫瘍に対するスニチニブの使用経験. 第106回日本消化器病学会九州支部例会 第100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: 135, 2015.
- PD15047: 大城美智子, 金城真由美, 松尾仁美, 佐久川廣美, 外間昭: 内視鏡チェックリストの作成と導入までの取り組み. 第68回九州消化器内視鏡技師研究会 プログラムのご案内: 1, 2015.
- PD15048: 金城渚, 武島翔, 古賀絵莉香, 藤田茜, 川満美和, 大石有衣子, 大平哲也, 海田正俊, 外間昭, 山田圭介, 田中照久, 東新川実和, 金城徹, 平田哲生, 藤田次郎: 当科におけるHelicobacter pylori除菌希望者の除菌への理解度に関するアンケート調査. 沖縄医学会雑誌 第120回沖縄県医師会医学会総会集會号 平成27年度 第144回日本医師会生涯教育講座 54: 3, 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 外間昭: 左大腸炎, 全大腸炎, および潰瘍性大腸炎関連 dysplasia の転写解析(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 6: 24-25, 2015.
- MD15002: 外間昭: 潰瘍性大腸炎に対する薬物療法: 系統的レビューとメタ解析(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 6: 30-31, 2015.

MD15003: 外間昭: 自己免疫異常は慢性抗菌薬耐性回腸囊炎に関連する(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 6: 36-37, 2015.



リハビリテーション部

A. 研究課題の概要

1. 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, 大城史子, 加藤貴子, 金谷文則)

ボツリヌス毒素の作用機序は神経筋接合部の遮断による筋緊張の緩和であり、痙縮のリハビリテーションにおいて、本治療を中核とする包括的アプローチが推奨されている。ボツリヌス治療が海外で既に認められているが、本邦では保険適応ではない疾患として、局所性上肢ジストニア、本態性振戦、難治性疼痛などが挙げられ、今後の適応拡大が待たれる。当部では脳性麻痺やジストニアといった難治性の小児神経領域の患児に対してボツリヌス治療を積極的に行っており、リハビリテーションの併用に取り組んでおり、その有用性について検討する。

2. 下肢人工関節置換術後の歩行解析の評価 (神谷武志, 浅見晴美, 加藤貴子, 大城史子, 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。

3. 高齢者の嚥下障害スクリーニング検査 (浅見晴美, 加藤貴子, 大城史子, 金谷文則)

肺炎はがん、心臓病、脳卒中について死亡原因の第4位であり、その死亡者の約95%が65歳以上の高齢者である。高齢者肺炎の主な原因は誤嚥性肺炎であり、加齢により嚥下機能は低下する。高齢化社会である本邦では75歳以上の約3割に誤嚥を認めたという報告があり、嚥下障害のスクリーニング検査を大学病院耳鼻

科医との協力のもと、調査および嚥下訓練を行い、肺炎の既往や新たな発生との関連との関連性の調査を予定している。

4. 慢性腎臓病患者における身体活動量に関連する因子の検討 (南部路治, 呉屋太造, 嶺井陽, 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。またCKD患者の低身体活動は心血管リスクやその予後と関連する報告があることから、CKD患者において身体活動量は心血管疾患発症を規定する重要な因子となる。一方CKD患者の身体活動量に関連する因子を検討した報告は少ない。身体活動に対する効果的な介入・指導方法を確立するためにCKD患者の身体活動量に関連する因子の横断調査を行う。

5. 虚血性心疾患患者における身体活動目標値に関連する因子の検討 (南部路治, 呉屋太造, 嶺井陽, 新里朋子)

身体活動が虚血性心疾患 (IHD) の発症ないし再発を予防し、死亡率を減少させることに関して、多くの疫学的・臨床的研究が行われ、その一次予防・二次予防における有用性は確立されている。先行研究では1022 kcal/週以上の身体活動を維持することが、IHD再発予防の目標値とされている (Hambrecht et al. 1993)。一方、我々の調査では目標値を達成していたIHD患者は約35%であり、6割以上が達していなかった (南部ら, 九州心リハ研究会 2014)。IHD患者における身体活動目標値到達の関連因子を検討する目的で横断調査を行っている。

6. 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，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。

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～（呉屋太造，南部路治，嶺井陽，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。

8. 先天性橈尺骨癒合症に対するADL評価法の開発（宮城若子，長嶺多喜児，森岡真人，渡具知かおり，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。

9. 血液幹細胞移植患者に対するリハビリテーションの効果の検討（大城直人，長嶺多喜児，高良奈津子，小山和）

血液幹細胞移植では、放射線治療及び化学療法を伴う治療により全身倦怠感、栄養障害、特に骨髄抑制による隔離状態などを誘引として臥床傾向となり廃用症候群に陥る恐れがある。我々は血液幹細胞移植患者を対象に治療前後でのリハビリテーション介入の効果について検討している。

10. 股関節術後患者における身体活動及び職場復帰についての実態調査～JHEQとの関連性～（長嶺覚子，上地一幸，知花由晃，外間明海，高良奈津子，小山和）

近年、健康意識の高まりやQOL向上の観点から趣味やスポーツ等の身体活動を術後も希望する患者は増えており、手術適応の若年化により復職に対する不安を訴えるケースも多い。背景に人工関節や骨切り術などの手術手技の発展とインプラントの改良による耐久性や可動性の向上がある。当院における股関節術後患者の手術前後の身体活動と復職の実態を把握するとともに、患者立脚型評価である日本整形外科学会股関節疾

患評価質問票(JHEQ)と身体活動・復職状況の関連を調査している。

11. 悪性骨・軟部腫瘍術後患者のリハビリテーションにおける栄養管理の効果 (長嶺覚子, 大城直人, 上地一幸, 知花由晃, 外間明海)

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。

B. 研究業績

国内学会発表

- PD15001: 南部路治: 慢性腎臓病患者における腎機能障害の重症度と身体活動との関連. 第5回 日本腎臓リハビリテーション学会, 東京, 2015. 3.
- PD15002: 呉屋太造: 心移植登録待機中から心臓リハビリテーションを実施し EVAHEART 植込みに至った症例. 第79回 日本循環器学会, 大阪, 2015. 4.
- PD15003: 南部路治: 一次予防・二次予防を目的とした運動療法(特別企画Ⅱ『高血圧・循環器病予防療養指導士の創設』). 第4回 臨床高血圧フォーラム, 福岡, 2015. 5.
- PD15004: 南部路治: 体外式補助人工心臓を要した劇症型心筋炎患者に対して早期心臓リハビリテーション介入し社会復帰に至った1例. 第21回 日本心臓リハビリテーション学会, 福岡, 2015. 7.
- PD15005: 長嶺覚子: 股関節手術後患者の身体活動実態調査. 第43回 日本股関節学会学術集会, 大阪, 2015. 10.



がんセンター

A. 研究課題の概要

1. 全国がん登録開始後のがん登録活用のための指針作りに関する研究(平成 27~29 年度厚労科研がん対策推進総合研究事業「がん登録等の推進に関する法律下におけるがん登録情報の活用の実際に関する研究」;柴田班)(増田昌人, 仲本奈々, 比知屋春奈, 高橋ユカ)

分担研究者として, 研究に参画している。

分担研究者として, 「がん登録等の推進に関する法律」施行後, 今年から始まった全国がん登録により得られるデータをどのように国民に還元していくかについての研究を行っている。また, 研究班では, 全国がん登録情報の提供に関する国民意識調査と, 全国がん登録情報等の活用モデルの構築について研究を行っている。

本研究の一部は, 第 41 回日本診療情報管理学会学術集会で報告した。

2. 全国がん登録のスムーズな導入やそのための研修会等のあり方に関する研究(平成 26 年度厚労科研厚生労働科学特別研究事業「全国がん登録のガイドライン等の準備のための研究」;柴田班)(増田昌人, 仲本奈々)

研究班終了後も, 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, 地方の都道府県がん診療連携拠点病院(以下, がん拠点病院)の視点による全国がん登録のスムーズな導入やそのための研修会等のあり方に関する研究を行っている。また, 研究班では, 「がん登録等の推進に関する法律」に関係する施行令, 施行規則, 指針, 基準に関する助言, 全国がん登録届け出マニュアル等の準備を行った。

3. がん診療連携拠点病院における苦痛のスクリーニングを導入するための条件に関する研究(平成 26~28 年度厚労科研がん対策推進総合研究事業「緩和ケアセンターを軸としたがん疼痛の評価と治療改善の統合に関する多施設研究」;的場班)(増田昌人, 山口元子)

分担研究者として, 研究に参画している。

分担研究者として, がん拠点病院における苦痛のスクリーニングとフィードバックをスムーズに導入できる条件に関する研究を行っている。また, 研究班では, 苦痛のスクリーニングの質問方法の検討と確定, 評価をフィードバック体制の構築とそのための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。

4. 科学的根拠に基づいた除痛率を用いた緩和医療の質の向上に関する研究(平成 26 年度公益財団法人笹川記念保健協力財団研究助成)(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。

沖縄県におけるがん専門病院と緩和ケア病棟を持つ病院におけるがん患者に対して痛み of スクリーニングを行い, 除痛率を測定している。さらに, 教育介入によって除痛率の改善が得られるかどうか, またオピオイドの消費量が増加するかどうかを検証している。

5. 科学的な根拠に基づいたがん診療の質指標を用いたがん医療の質の向上に関する研究(増田昌人, 仲本奈々)(平成 26 年度琉球大学科学研究費等獲得インセンティブ経費)

研究助成終了後も, 引き続き研究を継続している。

沖縄県がん診療連携拠点病院において, 標準的診療の実施率を算定し検討する事で, 診療の質を上げていく活動を行い検証することを目的としている。本研究では, 沖縄県における胃がん及び大腸がんの QI 実施率(がん診療の質指標)を明らかにした。経年変化では, 医師個人で改善が可能な分野の QI 実施率が改善して

いることが明らかとなった。一方、手術前の合併症説明などの改善が認められないQIは、組織による改善が必要なものが多かったため実施率の上昇に繋がらなかったことが今回の結果から示唆される。

本研究の一部は、2014 American Society of Clinical Oncology Quality Care Symposium, 第74回日本公衆衛生学会総会学術講演会, 第41回日本診療情報管理学会学術集会以て報告した。

6. 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) (増田昌人, 又吉未央)

平成18～20年度厚労科研がん臨床研究事業(分担研究者)で、日本全体のがんに関する情報づくりと集約と共有, 活用に関するモデルづくりを行った。その成果を基に、今回は離島・へき地における研究を行った。その成果として、「がん患者さんのための療養場所ガイド」を地域ごとに8種類作成し、①竹富町・与那国町編、②石垣市編、③多良間村編、④宮古島市編、⑤伊平屋村・伊是名村・伊江村編、⑥本島北部編、⑦本島周辺の離島村編、⑧久米島町編を発行するための情報作りと共有を行っている。

7. 二次医療圏におけるがん医療の改善に関する研究 (平成27年度公益財団法人杉浦記念財団地域医療振興助成) (増田昌人, 又吉未央, 安里君代, 仲本奈々, 井岡亜希子)

平成18～20年度厚労科研がん臨床研究事業(分担研究者)で、がん患者家族の自立的な意志決定支援を含めた、社会的支援の活用を促す取り組みを収集・検証し、自治体や医療機関を含めた関係団体向けに企画立案, 実行計画策定, 準備, 評価と検証の各フェーズに応じて参照活用できるモデルを作成した。この成果を基に、沖縄県宮古医療圏と八重山医療圏に、マルチステークホルダーを構成員とする「がん医療連携協議会」をそれぞれ設置した。現在、各地域で、それぞれのステークホルダーが考える課題について協議して、がん医療の改善につながっているかを検証している。

本研究の一部は、第53回日本癌治療学会学術集会, 第10回日本医療の質・安全学会学術集会, 第25回九州農村医学会にて報告した。

8. NCD(Non communicable Diseases)対策の企画と評価に必要な指標に関する研究 (平成27年公益財団法人健康科学財団研究助成) (井岡亜希子)

がん以外のNCD対策の企画と評価に必要な基礎資料の作成および利活用を推進するため、心臓病などの死亡統計をウェブ上で観察できるシステム「統計でみる大阪府の生活習慣病<心臓病や脳卒中など>
http://www.ccstat.jp/osaka_adinfo/」を構築した。

9. 院内がん登録業務補助のための院内がん登録管理システムの構築と運用に関する研究 (増田昌人, 仲本奈々)

本研究は、衛生学・公衆衛生学講座との共同研究である。

院内がん登録業務補助のための院内がん登録依頼データ管理システムを構築し、運用を開始した。その結果、患者リストの作成時間の短縮, 医師からの問合せ回数の激減, 作業に対する実務者のストレスの軽減, 医師からのデータの二次利用申請の増加がみられた。本システムは、院内がん登録業務の補助的役割を果たすことできた。さらに、医師の診療や研究の基礎資料として活用され、院内がん登録の本来の目的に近づくことができた。

本研究の一部は、第9回 パーソナルコンピュータ利用技術学会全国大会で報告した。本発表は、パーソナルコンピュータ利用技術学会より、第9回全国大会最優秀研究発表賞を授与された。

10. 沖縄県におけるがん患者のための就労支援カフェ, がん治療と就労の実態調査およびがん患者と事業者のための支援ツールの作成に関する研究 (増田昌人, 仲本奈々, 大久保礼子, 井上亜紀)

マルチステークホルダー(沖縄県保健医療部, 同商工労働部, 沖縄労働局, 商工会議所, 商工会連合会, 労働組合, 産業医やMSWなど)によるがん患者のための就労支援カフェを開催し、がん患者の就労について討議

した。沖縄県内のがん患者 430 人及び企業の人事労務担当者 130 人に対し、がん患者の治療と就労の両立に関する自記式アンケートを実施した。就労支援カフェでの協議結果及びアンケート結果を考慮して、沖縄県、沖縄県社会保険労務士会と琉球大学医学部附属病院がんセンターとで、がん患者の就労支援に役立つがん患者と事業者のための支援ツールであるパンフレット「事業者と働く人のためのがん治療と仕事その両立支援のポイント」を作成し、2 万部発行した。

本研究の一部は、第 88 回日本産業衛生学会にて報告した。本発表は、日本産業衛生学会より、優秀演題賞を授与された。

11. 沖縄県における医療に関する新聞記事の評価と評価結果のフィードバック方法(メディアドクターin 沖縄)に関する研究(増田昌人, 仲本奈々, 井上亜紀)

本研究は、沖縄県の医療者とメディア関係者が一同に会し医療記事について検討し、両者が医療記事に対して新たな視点を持つことによって、県内における医療記事の質が向上することを目的としている。沖縄県の医療者とメディア関係者を対象に、医療記事を検証し、治療アクセス、治療の新規性、代替性、あおり・病気作り、エビデンスの質、効果の定量化、治療の弊害、治療コスト、情報源、ヘッドラインの適正性の 10 項目から、記事が適切か評価している。

本研究の一部は、第 18 回日本医療マネジメント学会学術集会で報告した。

12. 沖縄県の養護教諭のがんに関する意識の変遷に関する研究(増田昌人, 井上亜紀)

沖縄県の養護教諭を対象に、沖縄県教育庁・県立総合教育センター主催で毎年開催されている研修会において、講義を行い、アンケート調査を行っている。参加した養護教諭のがんに関する意識の変遷について解析を行い、受講者の一部に、がんになった子供や、家族ががんになった子供に対する、学校現場でできる教育活動を考えるきっかけとなり、受け身であった本研修が、「学校で子供たちにどんな指導やケアができるか」と思慮するきっかけとなったことが示唆された。

本研究の一部は、第 18 回日本医療マネジメント学会学術集会で報告した。

13. 沖縄県のがん拠点病院におけるセカンドオピニオンの変遷に関する研究(増田昌人, 大久保礼子, 井上亜紀)

沖縄県内のがん診療を行う医療機関に勤務する医師を対象に、セカンドオピニオンに関するアンケート調査を行った。4 年前に実施した同調査との比較をもとに、セカンドオピニオンに関する医師の意識の変化や、有効に活用できない要因、それらに対する必要な情報支援および患者支援について解析を行っている。

本研究の一部は、第 18 回日本医療マネジメント学会学術集会で報告した。

14. 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(増田昌人, 山口元子)

当がんセンター主催で、沖縄県におけるがんの在宅医療人材育成のための研修会を定期開催している。研修会にて、がんの在宅医療における多職種間のコミュニケーションと意思決定支援における倫理についてのアンケート調査を実施し、その意識について解析を行っている。

本研究の一部は、第 23 回日本ホスピス・在宅ケア研究会全国大会で報告した。

15. 日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会における共同研究(増田昌人)

(1) 成人 T 細胞白血病リンパ腫ワーキンググループ(以下、WG)としての共同研究

WG 委員として、研究に参画している。

ATL 患者に対する同種骨髄破壊的移植と非破壊的移植の比較検討を行い、前処置の強度と年齢、寛解状態、一般状態などとの相互作用の関連では有意なものは存在しないことを明らかにした。ATL における臍帯血移植に関して、単変量解析による予後良好な因子として完全寛解例、ABO 血液型の minor mismatch, GVHD 予防に対しての MTX 使用などを明らかにした。臍帯血移植

においては、治療関連死が多いことが特徴であり、さらに詳細な解析を行っている。

(2) 晩期合併症と QOL WG としての共同研究

WG 委員として、研究に参画している。

TRUMP data を用いた登録研究として、膨大な死因情報の整理を行い、移植後晩期死亡に関する研究を開始した。さらに、移植後長期生存患者における QOL の横断的研究を成人・小児それぞれ開始した。

(3) ドナーの安全性(骨髄・末梢血)WG としての共同研究

WG 委員として、研究に参画している。

日本造血細胞移植学会ドナー登録センターに 2006-10 年に集積された血縁ドナー年次アンケート結果の一部であるドナーの意見(ドナーの声)を解析した。

16. 日本がんサポーターブケア学会患者・医療職部会における共同研究(増田昌人)

部会委員として、研究に参画している。

部会委員として、行動変容をもたらすがんの支持療法に関する教育・研修の企画立案に関する研究を行っている。また、部会としては、がん治療、がん治療の有害事象とマネジメント、支持療法に関する情報の収集と評価分析に関する研究、がん治療、支持療法等に関する最新の信頼できる情報の発信と普及啓発に関する研究を行っている。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 増田昌人: Oncology Emergency; 神経系. 入門腫瘍内科学改訂第 2 版, 278-280, 篠原出版新社, 東京, 2015. (C)
- BD15002: 井岡亜希子: がん登録資料の利活用-多岐にわたるがん対策での活用事例. 医学のあゆみ 254(9), 609-14, 医歯薬出版, 東京, 2015. (C)

原著

- OI15001: Kinpara S, Ito S, Takahata T, Saitoh Y, Hasegawa A, Kijiyama M, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and antisense viral RNA in the constitutive NF κ B activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leukemia*. 29(6): 1425-9, 2015. (A)
- OI15002: Chihara D, Ito H, Izutsu K, Hattori M, Nishino Y, Ioka A, Matsuda T, Ito Y. Advance and stagnation in the treatment of patients with lymphoma and myeloma: Analysis using population-based cancer registry data in Japan from 1993 to 2006. *Int J Cancer*. 137(5): 1217-23, 2015. (A)

症例報告

- CD15001: 井岡亜希子: 都道府県がん対策推進計画(第二期)における既存資料の活用状況. *JACR Monograph* 21: 48-53, 2015. (B)

国内学会発表

- PD15001: 増田昌人, 上原弘美, 島袋香織, 又吉未央, 安里君代, 仲本奈々, 井岡亜希子: 地元のがん医療に関係する全てのステークホルダーが入った宮古医療圏および八重山医療圏がん医療連携協議会の結成と, その活動による地域がん医療の質の向上. 医療の質・安全学会誌 10: 296, 2015.
- PD15002: 増田昌人, 仲本奈々, 上原弘美, 島袋香織, 大久保礼子, 井上亜紀, 高橋都, 青木一雄: 沖縄県におけるがん患者の就労支援のためのカフェの開催, がん治療と就労の実態調査およびがん患者と事業者のための支援ツールの作成. 産業衛生学雑誌 57 巻臨増: 273, 2015.
- PD15003: 増田昌人: 沖縄県八重山医療圏におけるがん患者会と医療関係者の意見交換会. 日本癌治療学会誌 50 巻 3 号: 2325, 2015.
- PD15004: 増田昌人, 荷川取尚樹, 宮城愛子, 島袋恭子, 喜納美津男, 笹良剛史: 沖縄県における在宅医療に関する研修会のアンケート結果の分析. 日本医療マネジメント学会雑誌 16: 235, 2015.
- PD15005: 仲本奈々, 増田昌人, 平安政子, 安里邦子, 比知屋春奈, 高橋ユカ, 青木一雄: 沖縄県における胃がんの診療の質の評価とその要因の分析. 診療情報管理 27 巻 2 号: 183, 2015.
- PD15006: 仲本奈々, 増田昌人, 知屋春奈, 高橋ユカ, 山口元子, 平安政子, 安里邦子, 青木一雄: 診療の質指標を用いたがん医療の質評価を行うためのデータ源の妥当性に関する検討. 日本公衆衛生雑誌 74: 485, 2015.
- PD15007: 仲本奈々, 増田昌人, 上原弘美, 島袋香織, 青木一雄: 沖縄県離島地域の宮古および八重山医療圏におけるがん患者会と医療関係者の意見交換会とがん医療の向上に関する取り組み. 第 25 回九州農村医学会プログラム・抄録集: 27, 2015.
- PD15008: 仲本奈々, 増田昌人, 上原弘美, 島袋香織, 青木一雄: 沖縄県における多様なステークホルダーを交えたがん患者の就労支援イベントの取り組みと支援方法の検討. 平成 27 年度日本産業衛生学会九州地方会学会プログラム: 8, 2015.
- PD15009: 仲本奈々, 井上亜紀, 長井裕, 青木一雄, 増田昌人: 沖縄県における医療に関する新聞記事の評価と評価結果のフィードバック方法の検討. 日本医療マネジメント学会雑誌 16: 286, 2015.
- PD15010: 大久保礼子, 井上亜紀, 増田昌人, 樋口美智子: 沖縄県のがん診療の主要病院におけるセカンドオピニオンの課題~4年前との比較から~. 日本医療マネジメント学会雑誌 16: 181, 2015.
- PD15011: 井上亜紀, 増田昌人: 沖縄県における養護教諭へのがんの教育に関するアンケート調査. 日本医療マネジメント学会雑誌 16: 275, 2015.
- PD15012: 荷川取尚樹, 増田昌人, 島袋恭子, 金城隆展, 笹良剛史, 喜納美津男, 山口元子: 沖縄県における多職種間のコミュニケーションと倫理に関する研修会による在宅医療人材育成の取り組み. ホスピスケアと在宅ケア 23 巻 2 号: 203, 2015.
- PD15013: 平安政子, 仲本奈々, 比知屋春奈, 高橋ユカ, 安里邦子, 増田昌人: 沖縄県がん診療連携協議会がん登録部会における市民目線でわかりやすい院内がん登録情報の発信に関する取り組み. 診療情報管理 27 巻 2 号: 215, 2015.

- PD15014: 仲嶺八紀, 大城奈月, 向井麻奈美, 仲本奈々, 増田昌人: 当院における胃がん大腸がん QI の測定の取り組み. 診療情報管理 27 巻 2 号: 185, 2015.
- PD15015: 井岡亜希子: 院内がん登録の支援と活用. 地域がん登録全国協議会 第 24 回学術集会. 学術委員会企画シンポジウム, 2015.
- PD15016: 井岡亜希子, 増田昌人: 都道府県がん対策推進計画(第二期)の中間評価方法—沖縄県での取り組み. 第 17 回関西がんチーム医療研究会. 教育セミナー, 2015.
- PD15017: 井岡亜希子, 中田佳世, 宮代勲: 神経芽腫マスキング検査中止後の神経芽腫の罹患及び死亡の推移に関する研究. 日本公衆衛生学会総会抄録集 74: 211, 2015.
- PD15018: 高橋ユカ, 仲本奈々, 比知屋春奈, 増田昌人: 沖縄県がん診療連携協議会がん登録部会における市民目線でわかりやすい院内がん登録情報の発信に関する取り組み. 第 47 回沖縄県公衆衛生学会雑誌: 49, 2015.
- PD15019: 比知屋春奈, 仲本奈々, 高橋ユカ, 増田昌人: 院内がん登録データからみえる沖縄県がん診療連携拠点病院の役割. 第 47 回沖縄県公衆衛生学会雑誌: 47, 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 増田昌人編: 患者必携地域の療養情報おきなわがんサポートブック第 5 版: 沖縄県: 2015.
- MD15002: 平安政子, 比嘉初枝, 当間豊, 安里邦子, 仲本奈々, 高橋ユカ, 天野明日香, 山口元子: 沖縄県がん診療連携拠点病院院内がん登録 2011 年集計報告書: 2015.



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, 外間惟夫, 与那覇房子, 橋田律, 山田智史)

近年, 分子標的薬の使用が増加しており, なかでも抗体医薬はその中心的役割を担っている。このため, 抗体医薬投与直後に発現する副作用の予測は非常に重要になってきている。現在, ヒトにおけるインフュージョンリアクションを正確に評価するインビトロ試験系は存在しない。本研究では, インフュージョンリアクション評価系の作成を目的としている。インフュージョンリアクション評価系の構築は, 抗体医薬等を最初にヒトへ投与する臨床試験前に行う前臨床試験に応用可能であることが期待される。モノクローナル抗体製剤などの分子標的薬投与後にインフュージョンリアクションを発症した患者の臨床検査データの検証を行い, 併用薬や遺伝子多型などのリスク因子を解析する。現在, インフュージョンリアクションを評価する場合には, ヒトであっても治療および予防に用いる薬物の有無・投与量, 人種差および環境因子による影響が無視できないことが予想される。本研究で, インフュージョンリアクションリスク因子をカルテ情報から調査し, 経口ステロイドの投与の有無が関係することを明らかにした。今後遺伝子解析等を進めることにより, 抗体医薬を最初にヒトへ投与する前臨床試験に応用可能であることが期待される。

2. シスプラチンによる腎機能障害予防のための硫酸マグネシウム投与量及び投与濃度の検討(石井岳夫, 鈴木毅, 難波有智, 井口菜摘, 中村克徳)

CDDP 投与患者への Mg 投与量及び, 投与濃度が腎機能障害へ及ぼす影響を検討した。機能障害は CDDP 初回投与日直前の Cre 値と投与終了後 21 日以内で最高であった Cre 値の上昇値を比較し評価した。重篤度は CTCAE ver 4.0 に基づいて分類した。調査は電子カルテを閲覧し後方視的に行った。CDDP 高用量の場合には,

Mg 投与をすることで腎保護に有用であることが考えられ, 副作用の軽減が期待できる。Mg 投与は腎保護に有用であることが示唆され, CDDP 高用量の場合は投与量及び投与濃度も考慮する必要があると考えられた。

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, 外間惟夫, 中村克徳)

抗がん剤投与前に, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることで薬物相互作用のリスクを軽減することを目的とする。CYP3A4 野生型 (WT), .2, .7, .16, .18 各 variants の酵素活性に対する阻害薬の MBI 阻害特性をミダゾラムの 1' -水酸化活性を指標に比較した。得られた酵素活性から不活性化速度定数 k_{obs} を算出し, MBI パラメータとして最大不活性化速度 $kinact, max$ 及びその 1/2 の不活性化をもたらす阻害剤濃度 KI を算出した。抗がん剤は CYP3A4 に代謝・解毒されるものが多いことから, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることにより薬物相互作用のリスクを軽減できる。

4. 糖尿病治療薬のアドヒアランスに与える諸因子の研究(砂川智子, 砂川由佳, 外間惟夫, 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, 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。

6. 医薬品の副作用に関する研究(潮平英郎, 山田智史, 上原仁, 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 伝学的な研究を行っている。
や、医薬品の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺

B. 研究業績

原著

- OI15001: Sunagawa S, Fujita J, Tomishima M, Mukatake S, Nakamatsu M, Higa F, Tateyama M, Owan T. Prevention of a nosocomial infection caused by influenza virus A using prophylactic administration of oseltamivir: An observational study with review of literatures. *Journal of General and Family Medicine* 16(3): 143-152, 2015. (B)
- OD15001: 山田智史, 伊差川サヤカ, 比嘉綾子, 玉城武範, 潮平英郎, 橋本孝夫, 外間惟夫, 植田真一郎: 胎児に及ぼす薬剤影響の説明と妊婦薬物療法の医薬品情報源のアンケート調査. *日本病院薬剤師会雑誌* 51: 311-316, 2015. (B)
- OD15002: 砂川智子, 翁長寛人, 徳嶺恵子, 垣花真紀子, 宮城英之, 山田智史, 外間登, 伊志嶺純平, 喜久山有沙, 益崎裕章, 外間惟夫, 中村克徳: 沖縄県病院薬剤師会所属施設における糖尿病教室活動の実態調査. *くすりと糖尿病* 4(2): 197-203, 2015. (B)

症例報告

- CD15001: 砂川智子, 藤田次郎: キノロン剤を結核にどう使うか. *Modern Physician* 35(3): 312-316, 2015. (C)

国内学会発表

- PD15001: 潮平英郎, 武加竹咲子, 富島美幸, 芦塚陵子, 比嘉 太, 大湾知子, 健山正男, 藤田次郎: MRSA アウトブレイク時の抗 MRSA 薬コストと手指消毒薬コストの検討. 第 30 回日本環境感染学会総会・学術集会(2015 年 2 月 20-21 日, 神戸市, 兵庫).
- PD15002: 砂川智子, 翁長寛人, 徳嶺恵子, 垣花真紀子, 宮城英之, 山田智史, 外間登, 伊志嶺純平, 喜久山有沙, 外間惟夫, 益崎裕章, 中村克徳: 沖縄県病院薬剤師の所属する施設における糖尿病教室の実態調査. 第 4 回日本くすりと糖尿病学会学術集会(2015 年 9 月 26-27 日, 新潟市, 新潟).
- PD15003: 柴田馨日, 砂川智子, 外間惟夫, 中村克徳, 藤田次郎: 腎機能検査値からみた糖尿病患者におけるペラミビル使用実態調査. 第 4 回日本くすりと糖尿病学会学術集会(2015 年 9 月 26-27 日, 新潟市, 新潟).
- PD15004: 砂川智子, 西山直哉, 上若生, 柴原大典, 金城武士, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 外間惟夫, 中村克徳, 藤田次郎: 糖尿病を基礎疾患に持つ患者の市中肺炎の検討. 第 4 回日本くすりと糖尿病学会学術集会(2015 年 9 月 26-27 日, 新潟市, 新潟).
- PD15005: 砂川智子, 武加竹咲子, 鍋谷大二郎, 仲松正司, 芦塚陵子, 健山正男, 藤田次郎: 2014 年度 琉球大学医学部附属病院におけるインフルエンザ発生状況と抗インフルエンザ薬の予防投与実施状況. 第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会(2015 年 10 月 15-17 日, 奈良市, 奈良).

- PD15006: 古波蔵直子, 佐久川卓, 外間惟夫, 中村克則: 放射線由来の口腔粘膜炎に対する半夏瀉心湯含嗽液の予防効果. 第9回日本緩和医療薬学会年会(2015年10月2日-10月4日, 横浜市, 神奈川県).
- PD15007: 鈴木毅, 中村明文, 香川祥子, 根本健二, 永井五洋, 三原一雄, 近藤毅: 難治性うつ病のラモトリギン血漿濃度とアミロイド β の関連. 第25回臨床精神神経薬理学会年会(2015年10月29日-30日, 新宿区, 東京).
- PD15008: 鈴木毅, 柴田馨日, 下地滋子, 石井岳夫, 難波有智, 若松菜摘, 外間惟夫, 中村克徳: がん化学療法-難治性吃逆に対する Pregabalin の投与. 第25回日本薬医療薬学会(2015年11月21-23日, 横浜, 神奈川県).
- PD15009: 潮平英郎, 仲松正司, 鍋谷大二郎, 健山正男, 外間惟夫, 植田真一郎, 藤田次郎: Antimicrobial Stewardship の推進に向けた当院の取り組みと課題. 第25回日本薬医療薬学会(2015年11月21-23日, 横浜, 神奈川県).



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
- 4) 児童思春期のヘルスリスク行動と関連要因について
- 5) 児童思春期のヘルスリスク行動のクラスタリングについて
- 6) 児童思春期における喫煙・飲酒・薬物乱用防止に関する介入研究
- 7) 児童思春期における心の健康に関する介入研究
- 8) 青少年のリスク性行動予防に関する行動疫学研究
- 9) 青少年の身体活動量の測定と環境要因に関する研究

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
- 10) 長期的健康情報介入により、健康行動は変化するか？(医学研究科衛生学・公衆衛生学分野 チャンプルスタディとの共同研究)
- 11) 大規模食育介入が働き世代の健康を改善させるか？(健康行動実践モデル実証事業、沖縄県との共同研究)

B. 研究業績

原著

- OI15001: Takakura M. Relations of participation in organized activities to smoking and drinking among Japanese youth: contextual effects of structural social capital in high school. *Int J Public Health* 60: 679-689, 2015. (A)
- OD15001: 新城綾乃, 高倉実, 小林稔, 和氣則江, 宮城政也, 平安名由美子: 沖縄県の小学校高学年児童における身体活動と学業成績との関連. *学校保健研究* 56: 420-426, 2015. (B)

国内学会発表

- PD15001: 高倉実, 濱畑有衣子, 上地勝, 栗原淳: 青少年の学校や近隣におけるソーシャル・キャピタル尺度の作成. 日本学校保健学会「学会賞」受賞講演. *学校保健研究* 57(Suppl): 97-98, 2015.
- PD15002: 上地勝, 高倉実, 宮城政也, 荒井信成, 栗原淳: 高校生における抑うつ症状と多重健康リスク行動の関連. *学校保健研究* 57(Suppl): 109, 2015.

- PD15003: 高倉実, 宮城政也, 上地勝, 栗原淳, 小林稔: 学校におけるソーシャル・キャピタルと健康指標に関するマルチレベル分析. 学校保健研究 57(Suppl): 227, 2015.
- PD15004: 小林稔, 高倉実, 笹澤吉明, 我那覇ゆりか: 中学生への身体活動の増強をねらった介入プログラムの効果検証: ライフスタイルと動機づけに着目して. 学校保健研究 57(Suppl): 226, 2015.
- PD15005: 神谷義人, 高倉実, 崎間敦, 白井こころ, 安仁屋文香, 小浜敬子, 上原美郷, 金城昇: 沖縄県民の健康長寿復活を目指した健康づくりプロジェクト—学校・地域・家庭の連携による取り組み—. 日本健康教育学会誌 23(Suppl): 78, 2015.
- PD15006: 等々力英美, 朝倉敬子, 佐々木敏, 金城昇, 高倉実: 沖縄県在住児童・保護者における食事介入と食事行動の考え方. 第47回沖縄県公衆衛生学会抄録集 18-19, 2015.
- PD15007: 上原美郷, 崎間敦, 安仁屋文香, 小浜敬子, 神谷義人, 西平淳子, 高倉実, 白井こころ, 金城昇, 等々力英美, 武村克哉, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 沖縄県在住の成人における食べる速さと Body Mass Index の関連について: ゆい健康プロジェクトベースライン調査報告. 第47回沖縄県公衆衛生学会抄録集 20-21, 2015.
- PD15008: 小浜敬子, 白井こころ, 崎間敦, 高倉実, 安仁屋文香, 上原美郷, 神谷義人, 西平淳子, 金城昇, 等々力英美, 奥村耕一郎, 武村克哉, 大屋祐輔: 沖縄県在住の成人における主観的健康感と関連要因の検討: ゆい健康プロジェクトベースライン調査報告. 第47回沖縄県公衆衛生学会抄録集 22-23, 2015.
- PD15009: 神谷義人, 高倉実, 金城昇, 崎間敦, 白井こころ, 安仁屋文香, 小浜敬子, 上原美郷, 西平淳子, 等々力英美, 武村克哉, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 沖縄県在住の成人における推奨身体活動量と Body Mass Index との関連: ゆい健康プロジェクトベースライン調査報告. 第47回沖縄県公衆衛生学会抄録集 32-33, 2015.
- PD15010: 安仁屋文香, 崎間敦, 等々力英美, 小浜敬子, 上原美郷, 白井こころ, 奥村耕一郎, 高倉実, 金城昇, 神谷義人, 西平淳子, 武村克哉, 大屋祐輔: 沖縄県在住の成人における年代別エネルギー産生栄養素量の比較: ゆい健康プロジェクトベースライン調査報告. 第47回沖縄県公衆衛生学会抄録集 40-41, 2015.
- PD15011: 上地勝, 高倉実, 荒井信成, 宮城政也: 高校生における多重健康リスク行動の地域比較. 日本公衆衛生雑誌 62: 319, 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 上地勝, 高倉実: 高校生の健康リスク行動. 高校保健ニュース 523: 8-9, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 看護実践能力開発をめざしたカリキュラムに関する研究

1) 看護倫理教育に関する研究

生命倫理や看護倫理に関する学生の主体的な学習を促し、かつ深く思考できるようディベートを演習に取り入れている。ペーパーシュミレーションと学生個々の体験事例を教材に使うことにより現実性を持たせ、自分自身の問題として思考し、討議が行えている。

2) 看護技術の教授方法に関する研究

看護技術を効果的に習得できるように、系統的な教育システムを構築し、その効果の実証に取り組んでいる。ビデオによる事前学習、自主練習のための看護技術演習ノート、バイタルサイン測定練習と自己の健康観察を目的とした健康記録表、授業1週間後の技術チェック、最終評価の技術テストを行っている。演習ノートは、学生同士で役割を演じながら練習し、患者役や観察者から客観的な評価やコメントを受け、看護の視点が養われるように思考した。今後は経時的な追跡調査を卒業まで行う。

3) 看護過程と看護診断の教授方法に関する研究

看護診断とは、看護問題を根拠に基づいて表現した看護の国際共通言語である。当教室は1996年から看護過程に看護診断を取り入れて教授している。学生が対象を深く包括的に捉え、看護実践能力を高めることができた事例研究結果をすでに発表した。入院日数の短縮、情報開示、電子カルテ化に伴い、看護記録に看護診断を取り入れている病院も多い。看護診断用語の難解さ、日本文化の枠組みに馴染みのない概念に対し、学生が理解しやすい教授方法について引き続き検討している。アメリカ看護診断学会への参加や看護診断・介入・成果の実証も行う。

4) 「フィジカルアセスメント」教育方法に関する研究

根拠に基づき、看護を計画的に実践する能力の構成要素は、アセスメント、計画、実施、評価である。対象の環境、心理、身体面のアセスメントは的確な看護を提供するために必要な主観的情報、客観的情報を得る手段である。当教室は、2014年度から授業科目「フィジカルアセスメント」を担当している。講義には、アクティブラーニングの手法を取り入れ、看護の対象に関わる際の視点を思考させていく教授方法を取っている。今後の課題は、教授方法の評価を行っていくことである。

2. 感染看護に関する研究

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。また、簡便かつ定量的な手指衛生の評価法として、ATP拭き取り検査法の有用性を、グローブジュース法での評価と比較し、検討している。ATP拭き取り検査法は、培養操作が不要で、設備が十分でない発展途上国等での手指衛生の評価、感染教育や啓発活動への導入が期待される。

3. 発展途上国を対象とした「感染対策技術移転」に関する研究

2001年からラオス国ビエンチャン市の病院において、MRSAを中心に院内耐性菌の動向を調査してきた。2003～2005年に行った調査「看護職の院内感染に対する意識と院内耐性菌の動向」の結果、感染看護教育の充実が緊急の課題であることが強く示唆された(科学研究費

補助金基盤研究(C)一般 15592235)。また同国では、感染対策に必要な設備や物品が日常的に不足している。従って、自国の現状の中で、いかに効果的な感染対策を実施できるかを考究できる看護師の育成が課題であった。この結果をふまえて、2006～2008年は「発展途上国を対象とした『感染看護教育プログラム』の開発」のテーマで、ラオス国の2病院をフィールドにして実践的な調査研究を実施した。内容は院内感染のエビデンス調査を看護職員が中心になって行い、その結果を教材にした感染看護教育の開発を行った(科学研究費補助金基盤研究(C)18592319)。2009年～2011年は「開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用(科学研究補助金基盤研究(C)21592699)」のテーマで、開発した感染看護教育を対象国の医療従事者と協働で実施中した。これまでの研究を進展させ、2012～2014年は「発展途上国における多施設参画型院内感染対策ネットワークシステムの構築(科学研究補助金基盤研究(C)24593203)」を実施した。2012年はラオスの3基幹病院および保健省、疫学検査センターの代表者を集めてネットワークシステム構築の基盤作り、2013年度はラオス国において複数の医療施設と協働で実施するワークショップを開催した。医療従事者および保健省(MOH)の関心は高く盛会であった。2014年度は、ワークショップの効果および「感染対策技術移転」の効果を評価した。評価は日本の「感染防止対策地域連携加算チェック項目表」(厚生労働省の感染防止対策地域連携加算施設基準)を適応して実施した。感染対策委員会が組織されて定期的に開催され

ていたが、感染対策マニュアルの周知徹底およびICTラウンドの定着の課題が残っている。今後も協働が必要である。

4. 国際看護(Global Nursing)に関する研究

Global Nursingの目標は人間の権利の擁護である。当教室では、ネパール、フィリピンの子どもと女性を対象に健康の側面から調査を行ってきた。途上国では、主体的に健康行動を実践することを阻む因子が家庭内及び社会全体に存在している。特に、出産・育児に関する意思決定が母親ではなく、家長によって行われている。さらに、伝統的な習慣が出産・育児の周囲にある。フィリピンでは女性の健康探求行動と乳がんとの関連を、先行研究をもとに展開中である。

5. 在宅療養ケアに関する研究

少子高齢化社会、入院日数の短縮、価値観の多様化等を背景に、看護が責任を負う範囲は施設内から地域社会へと広がっている。長年住み慣れた家庭で人生を全うしたい・させたいと願う患者と家族は多い。在宅療養の準備期、開始期、安定期、終末期の各期において在宅療養の継続を困難にする要因等を検討し、在宅療養者のニーズを支えていく在宅ケアをめざす。また、大学生の喫煙経験者の立場から喫煙行動と自己効力感の関連、糖尿病の自己管理能力と生活行動の関連を調査し、生活習慣病の自己管理に関する研究を行っている。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Bui MH, Hirai I, Ueda S, Bui KN, Hamamoto K, Toyosato T, Le DT, and Yamamoto Y. Characterization of Escherichia coli producing CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase carriage in healthy Vietnamese individuals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015. (A)

- OD15001: 高原大介, 高原美鈴, 豊里竹彦, 與古田孝夫: 精神科スーパー救急病棟に勤務する看護師の社会スキルが患者対応困難場面に対する認知的評価およびコーピングに及ぼす影響. Ryukyu Med. J., 34(1,2): 23-34, 2015. (B)
- OD15002: 宮城哲哉, 豊里竹彦, 高原美鈴, 與古田孝夫: 統合失調症患者を抱える家族の入退院志向に及ぼす影響要因の検討. Ryukyu Med. J., 34(1,2): 35-44, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Koja Y, Toyosato T, Hasegawa T, Kiyuna A, Takahara M, Yokota T. Nursing care and the deathbed care process in families living on small remote islands. The 47th APACPH Conference Bandung Indonesia, Proceeding book 264, 2015.
- PI15002: Uehara R, Aragaki H, Nakada T, Hamada E, Tokashiki Y, Toyosato T, Koja Y. Experience process that maternal and child health activities of municipal health nurse who aimed at lowering caries prevalence of 3-year-olds. The 2th International Conference on Caring and peace in Tokyo, Abstract 62, 2015.
- PI15003: Aragaki H, Uehara R, Nakada T, Hamada E, Tokashiki Y, Toyosato T, Koja Y. Facilitating factors and barriers to cooperation between municipal public health nurces and school nurses in Okinawa, Japan. The 2th International Conference on Caring and peace in Tokyo, Abstract 63, 2015.
- PI15004: Nakada T, Aragaki H, Uehara R, Hamada E, Tokashiki Y, Toyosato T, Koja Y. gender difference in the moderating effect of social support on the relationship between Work-family-conflict and intension to leave among nurses in Okinawa, japan. The 2th International Conference on Caring and peace in Tokyo, Abstract 73, 2015.
- PI15005: Hamada E, Aragaki H, Uehara R, Nakada T, Tokashiki Y, Toyosato T, Koja Y. The relationship between phisical and mental health, and sleep habits in 3 years old children. The 2th International Conference on Caring and peace in Tokyo, Abstract 59, 2015.
- PI15006: Tokashiki Y, Hamada E, Aragaki H, Uehara R, Nakada T, Toyosato T, Koja Y. Experience process at home end-of-life care of visiting nurses. The 2th International Conference on Caring and peace in Tokyo, Abstract 101, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 眞榮城千夏子, 遠藤由美子, 豊里竹彦, 高原美鈴, 古謝安子, 與古田孝夫, 國吉緑: 沖縄県島嶼地域における看護職の研究実践力の自己評価と臨床看護研究支援ニーズ. 日本医学看護学教育学会誌 25: 69, 2015.
- PD15002: 遠藤由美子, 眞榮城千夏子, 豊里竹彦, 高原美鈴, 古謝安子, 與古田孝夫, 國吉緑: 臨床看護師の看護研究実践力と困難感および研究支援のニーズ. 日本医学看護学教育学会誌 25: 69, 2015.
- PD15003: 眞榮城千夏子, 平安名由美子, 垣花シゲ: 授業科目『フィジカルアセスメント』におけるシミュレーション教育. 日本医学看護学教育学会誌 25: 53, 2015.
- PD15004: 喜友名綾子, 古謝安子, 豊里竹彦: 在宅で療養する大腸がん患者の治療選択のプロセス. 日本在宅看護学会誌 4(1): 60, 2015.

その他の刊行物

- MI15001: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 長寿社会を支える人材育成プログラム-「琉大ちゅら島プラン」の実践による地域貢献- 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者の介護に関連する調査 伊平屋村報告書, 1-46, 2015.
- MD15001: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 長寿社会を支える人材育成プログラム-「琉大ちゅら島プラン」の実践による地域貢献- 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者の介護に関連する調査 渡名喜村報告書, 1-46, 2015.
- MD15002: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 長寿社会を支える人材育成プログラム-「琉大ちゅら島プラン」の実践による地域貢献- 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者の介護に関連する調査 栗國村報告書, 1-46, 2015.
- MD15003: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 長寿社会を支える人材育成プログラム-「琉大ちゅら島プラン」の実践による地域貢献- 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者の介護に関連する調査 南大東村報告書, 1-46, 2015.
- MD15004: 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: 平成 26-29 年度 琉球大学「ちゅら島の未来を創る知の津梁」島嶼医療における看護職の臨床看護研究育成-平成 26 年度 事業報告書-, 1-92, 2015.
- MD15005: 伊波さやか, 眞榮城千夏子, 垣花シゲ, 伊波由美子: 看護師の職業的アイデンティティ形成に関連する要因の検討. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 41: 101-104, 2015.
- MD15006: 李健志, 眞榮城千夏子, 垣花シゲ, 伊波由美子: キャリア中期看護師の臨床実践力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 41: 105-108, 2015.
- MD15007: 新崎祥吾, 大城綾太, 垣花シゲ, 伊波由美子, 眞榮城千夏子: 看護師の異文化感受性発達と異文化体験との関連. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 41: 109-112, 2015.
- MD15008: 大城綾太, 新崎祥吾, 垣花シゲ, 伊波由美子, 眞榮城千夏子: 外国人患者への関わりと看護師の異文化感受性との関連. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 41: 113-116, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 若年世代(20歳代女性)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があること等の認知度も低いことが明らかとなった。また, 女子中高生の健康管理を担う養護教諭を対象として, 子宮頸がん予防・啓発に関する意識調査も実施した。その結果, 対象の約6割が女子生徒より子宮頸がん予防ワクチン接種に関する相談を受け, うち約半数が対応に困った経験を有していることが明らかとなった。以上のことから, 20~30歳代の若年世代の女性や女子中高生とその保護者, 養護教諭などを対象として, 子宮頸がん予防ワクチン接種に関する情報のみならず, 予防を含む子宮頸がん全般に関する正しい知識や情報について, 広く普及啓発を行っていく必要性が示唆された。調査結果をもとに, 若年世代を対象とした教育セミナーや市民公開講座を実施し, 子宮頸がんの予防・普及啓発に努めている。なお, 本研究は, 2013年度より日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究C)の助成を受けて行っており, 現在も継続中である。

2. 沖縄県内におけるがん患者の在宅療養支援ネットワーク構築に関する研究(照屋典子, 砂川洋子)

これまで, 我々は, 沖縄県全域にわたるがん患者の在宅療養移行を促進, または阻害する具体的要因を明らかにし, がん患者における在宅療養支援ネットワーク構築に向けた課題について検討することを目的とし

た調査研究に取り組んできた。その結果, がん患者の在宅緩和ケアの促進にあたっては, 在宅療養を希望する患者がより適切な時期に, かつ早期に在宅療養へ移行できるような病院-在宅間のネットワークの構築, また医療度の高い患者に対応できる在宅医療体制, 家族の介護体制を支援する環境整備を早急に行う必要性が示唆された。

今後, 家族の介護体制を支援する環境整備を整える上では, 地域における緩和ケアケアボランティアの養成の拡大をしていく必要性が示唆されたことから, 今後の課題を検討するべく, 現在, 活動している緩和ケアボランティアを対象にインタビュー調査を行った。その結果, 地域に向けた緩和ケアボランティアの意義や活動について広く情報発信していく必要性が示唆され, 養成にあたっては, 終末期にある人やその家族の理解を深めるための知識や心構えに関する講座のみならず, 病院や行政等の組織による継続的な教育・相談支援体制を整備する重要性が示唆された。本成果については, 第29回日本がん看護学会にて示説発表を行った。

3. 多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する教育共同体の構築に関する研究(砂川洋子, 照屋典子)

当教室では, 2012年度, 文部科学省大学教育推進経費「大学間連携共同教育推進プログラム」に採択された事業「多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する教育共同体の構築」(代表校: 福岡県立大学, 事業期間: 2012~2016年度)に参加している。本事業は, 九州・沖縄の看護系大学8校(福岡県立大学, 琉球大学, 沖縄県立看護大学, 名桜大学, 国際医療福祉大学, 産業医科大学, 聖マリア学院大学, 日本赤十字九州国際看護大学)とステークホルダー5団体(国立国際医療研究センター, 兵庫県災害医療センター, 福岡県看護協会, 沖縄県看護協会, 福岡看護eラーニング研究会)

が連携し、これからのグローバル社会における多様な価値観を尊重し、我が国のみならず、国際社会に寄与しうる人材を育成することを目的としている。即ち、全学生の単一価値観からの脱却を図る中で、しなやかな使命感を育成し、困難に屈することなく、継続して成長していくことのできる看護職者を養成すること、並びに、各大学における特徴科目の相互受講により国際協力や災害看護を高度に実践できる看護職を養成することを目指している。

本事業では、単一価値観からの脱却を目指した教育の『基盤的取組』として、規律性、協調性、積極性の育成を念頭に置いた「キャリア像確立講義」、卒業生や災害看護、国際協力の分野で活躍しているスペシャリストとの交流ができる「ナーシングキャリアカフェの開催」の実施、さらに、『先端的取組』として、各大学が開講している「特徴科目の単位互換・相互受講」、及び8大学合同による国内外の「短期研修」を実施することによって、多様な価値を理解し共有できる学生の養成を目指しており、現在、進行中である。

4. 新人看護師を対象とした看護技術支援プログラムの検討(砂川洋子, 照屋典子)

当教室では、2009～2011年度の3年間、九州・沖縄の看護系14大学が連携する「大学教育充実のための戦略的大学連携支援プログラム」『看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想』(代表校：福岡県立大学)に参加し、臨床と大学との協働による新人看護師教育や離職予防に対する取り組みについて模索してきた。2012年度より、本プログラムの継続事業である「卒後1年目看護師の定着率向上を目的とした広域包括支援プログラムの開発研究」(代表校：福岡県立大学)にも参加し、2013年より、新人看護師を対象として、シミュレーション教育を活用した看護技術支援セミナーを年に1～2回開催している。その結果、新人看護師の教育支援として、実際の臨床現場で起こり得る状況を設定したシミュレーションを体験することで、看護実践における思考過程トレーニング、アセスメント能力の向上が期待できることが示唆された。本取り組みについては、第2回国際ケアリング学会にて発表した。

5. 感染看護・感染制御に関する研究(大湾知子)

本学附属病院感染対策室の感染対策担当看護師 ICN(Infection Control Nurse)として併任し、感染看護・感染制御に関する教育・実践・研究活動を行っている。さらに電子メールで留学先米国のICNやエモリ一大学指導教授との通信や、海外の専門家と国際性豊かな人材育成カリキュラム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。

第31回日本環境感染学会において、保健学科学生として附属病院のレジオネラ感染対策に尽力した國重龍太郎の卒業研究論文「当院における院内レジオネラ感染対策部署間連携活動システム構築の検討. 環境感染誌, vol. 30, no. 1:14-19, 2015.」が優秀論文として第7回日本環境感染学会上田Wardを表彰された。さらに、日本・中国・韓国の感染制御の専門家が集まる国際会議、第14回東アジア感染制御カンファレンスにおいて、感染対策室 平井 潤医師の演題発表「A Case of Meningococcal Pneumonia Promptly Diagnosed by MALDI TOF-MS; The Utility of MALDI TOF-MS as a Tool of Infection Control. 14th East Asian Control Conference on Infection Control and Prevention. 39, 2015.」(MALDI-TOF MSによって迅速に診断された髄膜炎菌性肺炎の1例; MALDI-TOF MSは感染対策のツールとしても有用である)が「Best Presentation Award (最優秀演題賞)」として受賞された。<http://www.hosp.u-ryukyu.ac.jp/sga/PublicInformation/BestPresentationAward.pdf>掲載。

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、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、琉大病院 砂川智子薬剤師の調査研究「Prevention of a Nosocomial Infection Caused by Influenza Virus A Using Prophylactic Administration of Oseltamivir: An Observational Study with Review of

the Literature. Journal of General and Family Medicine vol. 16, no. 3, 143-152, 2015.」に寄与した。

本学の島嶼防災研究センターの併任教員として2月17日に天野浩博士ノーベル賞受賞者の講演会を主催し、環境シンポジウムで「自治会地域住民から発信の防災と感染症対策」研究成果を紹介した。また、同附属病院事務部と協力して感染性廃棄物処理に関する検討を行わない研究に活かしている。

6. 医療従事者の手洗い行動に関する研究(大湾知子)

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量、手洗い設備などの外的・物理的要因、理解度などの内的要因が相互に関連しており、単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望めない。そこで、看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い、手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

7. 尿失禁看護に関する研究(大湾知子)

コンチネンスアドバイザーとは、排便・排尿のコントロールを習得するプロセスに関わって、クライアントの日常生活にあった具体的な指導ができる能力(知識・技術・態度)を有する専門家である。排尿自立支援に関する人材育成のために、県内外・離島を含めた関連施設の協力を得ながら尿失禁に関する外来窓口相談、セミナー、電話相談、公開講座、勉強会、研修会を行

い、啓発活動を行なっている。沖縄県看護協会皮膚排泄ケア認定看護師教育課程主任教員として依頼されて研修生14名を対象に腎泌尿器科失禁外来において患者相談や検査、失禁ケアなど実習指導を行った。

(<http://www.hosp.u-ryukyu.ac.jp/sga/PublicInformation/WOC.pdf>)

県内の健康成人女性224人への調査では、42%(約2人に1人)の女性が何らかの尿失禁を経験していた。さらに本学附属病院の医師・看護師と連携して沖縄県内のデイサービス施設通所高齢者約1000人を対象に、尿失禁や夜間頻尿への対策として骨盤底筋体操を講演紹介して普及を行った。その後、夜間頻尿に関する研究調査を行った結果、回答した733人により、夜間排尿が3回以上のある人でも、全く生活に影響がない男性9%(6/70)、女性7%(46/663)、とても影響がある男性3%(2/70)、女性1%(8/663)であった。この研究成果を当教室主催の第20回九州・沖縄地方会学術集会で発表した。また、本学の国際沖縄研究所の併任教員として、研究助成:文部科学省特別経費プロジェクト～大学の特性を活かした多様な学術研究機能の充実～沖縄におけるジェンダー学の理論化と学術的实践—沖縄ジェンダー学の創出—の研究成果として「尿失禁ケアと女性の身体をめぐる医療の課題—沖縄の事例を中心に」、琉球大学国際沖縄研究所ライブラリ沖縄ジェンダー学第2巻 法・社会・身体の制度として著書にまとめて出版した。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 大湾知子: 尿失禁ケアと女性の身体をめぐる医療の課題—沖縄の事例を中心に. 琉球大学国際沖縄研究所ライブラリ沖縄ジェンダー学第2巻 法・社会・身体の制度, 喜納育江, 矢野恵美(編). 93-115(1-313), 第1刷, 大月書店, 東京, 2015年2月27日. (B)
- BD15002: 大湾知子: 看護師の立場から 膀胱炎/おしっこの悩み 我慢は禁物. 平成27年度薬剤師継続学習通信教育講座 第6回膀胱炎/おしっこの悩み 我慢は禁物, 越前宏俊(監修). 13-23(1-107), 初版, 一般社団法人日本女性薬剤師会, 東京, 2015年12月17日. (B)

原著

- OI15001: Satoko Sunagawa, Jiro Fujita, Miyuki Tomishima, Sakiko Mukatake, Masashi Nakamatsu, Futoshi Higa, Masao Tateyama, Tomoko Owan. Prevention of a Nosocomial Infection Caused by Influenza Virus A Using Prophylactic Administration of Oseltamivir: An Observational Study with Review of the Literature. *Journal of General and Family Medicine* 16(3): 143-152, 2015. (B)
- OD15001: 國重龍太郎, 大湾知子, 富島美幸, 武加竹咲子, 久田友治, 小出道夫, 健山正男, 比嘉太, 藤田次郎: 当院における院内レジオネラ感染対策部署間連携活動システム構築の検討. *環境感染誌* 30(1): 14-19, 2015. (B)

症例報告

- CD15001: 町田礼子, 宮城美代子, 長嶺由樹子, 赤嶺ゆかり, 山城まき子, 大湾知子: 事例から学ぶコンチネンスケア 頻尿で困っている関節リウマチの女性事例. *コンチネンスナウ* 1月号, 14-15, 2015. (C)
- CD15002: 大湾知子: 第2回事例から学ぶコンチネンスケア 排尿日誌のアセスメントはどのようにするの?—事例検討で学びましょう!. *コンチネンスナウ* 3月号, 14 - 15, 2015. (C)
- CD15003: 大湾知子: 第3回事例から学ぶコンチネンスケア 頸椎後方除圧術後からの頻尿と残尿感で悩む女性事例. *コンチネンスナウ* 5月号, 14 - 15, 2015. (C)

総説

- RD15001: 砂川洋子: わが国における緩和ケアの現状と課題. 平成27年度琉球大学公開講座 がん患者・家族を癒す緩和ケアの実際. 琉球大学 1-5, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Sunagawa Y, Teruya N, Tome S, Hirano F and Ito N. Awareness survey of cervical cancer prevention among younger generations. The 2nd International Conference on Caring and Peace Program and Abstracts: 72, 2015.
- PI15002: Teruya N and Sunagawa Y. The educational effect scenario-based simulation training for new graduate nurses to recognize and respond to a deteriorating patient, The 2nd International Conference on Caring and Peace Program and Abstracts: 79, 2015.
- PI15003: Kitagawa A, Hidaka T, Shouno I, Sunagawa Y, Nkashima E, Tsukahara H, Teruya N, Okada N, Obama S, Ishimoto S, Matsuura K and Yasukata F. Development of model that supports technical education for new nurses. The 2nd International Conference on Caring and Peace Program and Abstracts: 70, 2015.
- PI15004: Tomoko Owan, Ryutaro Kunishige, Miyuki Tomisima, Sakiko Mukatake, Tomoharu Kuda, Michio Koide, Masao Tateyama, Futoshi Higa, Jiro Fujita. Cooperative Activities Supporting System of Legionella Infection Control in the Shower Water of Hospital Bathrooms. 14th East Asian Control Conference on Infection Control and Prevention: 51, 2015. (A)

- PI15005: Jun Hirai, Takeshi Kinjo, Takaaki Tome, Kazuma Ishibashi, Momoko Arakaki, Kohei Uechi, Masashi Nakamatsu, Isamu Nakasone, Tomoko Owan, Jiro Fujita. A Case of Meningococcal Pneumonia Promptly Diagnosed by MALDI TOF-MS; The Utility of MALDI TOF-MS as a Tool of Infection Control. 14th East Asian Control Conference on Infection Control and Prevention: 39, 2015. (A)
- PI15006: Masumitsu M, Shono I, Yamana E, Shimizu K, Teruya N, Makiuchi S, Saito H, Hidaka T, Kimura H and Matsuura K., Initiatives for cultivating a “shinayakana sense of mission” : The transmission and development of the concept of Kyushu and Okinawa as “caring islands”, The 2nd International Conference on Caring and Peace Program and Abstracts: 110, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 砂川洋子, 當銘しほり, 照屋典子: 非医療系専門学校生における子宮頸がん予防・啓発に関する意識調査. 第29回日本がん看護学会学術集会講演集, 187, 横浜, 2015.
- PD15002: 多和田慎子, 伊波華, 棚原陽子, 大嶺千代美, 大城和江, 下地孝子, 砂川洋子: 緩和ケアセンター活動報告—がん患者の苦痛スクリーニングと外来支援についての実態調査—. 日本看護研究学会第20回九州・沖縄地方会学術集会抄録集, 29, 沖縄, 2015.
- PD15003: 照屋典子, 砂川洋子: 緩和ケアボランティア養成プログラムの検討—緩和ケア病棟ボランティアを対象とした半構成的面接調査結果から—. 第29回日本がん看護学会学術集会講演集, 176, 横浜, 2015.
- PD15004: 金城芳秀, 照屋典子, 松浦賢長, 久光陽子, 日高艶子, 伊藤智美: 九州・沖縄8大学&ステークホルダーによる“しなやかナース”育成の取組—臨床と大学とのHarmony—. 日本看護研究学会第20回九州・沖縄地方会学術集会抄録集, 25, 沖縄, 2015.
- PD15005: 北川明, 正野逸子, 岡田なぎさ, 児玉裕美, 日高艶子, 小浜さつき, 石本祥子, 砂川洋子, 照屋典子, 中嶋恵美子, 塚原ひとみ, 山住康恵, 安酸史子, 増満誠, 松浦賢長: 新人看護師の看護技術習得支援プログラムを考える. 第35回日本看護科学学会学術集会講演集, 202, 広島, 2015.
- PD15006: 増満誠, 日高艶子, 金城祥教, 正野逸子, 山名栄子, 秦野環, 谷多江子, 砂川洋子, 照屋典子, 金城芳秀, 牧内忍, 清水かおり, 斎藤ひさ子, 下條三和, 佐藤亜紀, 岡村純, 木村弘江, 藤野靖博, 永嶋由理子, 松浦賢長: 「しなやか使命感」育成の取組—ナーシング・キャリアカフェと単位互換制度構築の2つの取組の紹介—. 第35回日本看護科学学会学術集会講演集, 458, 広島, 2015.
- PD15007: 秦野環, 日高艶子, 松尾ミヨ子, 増満誠, 正野逸子, 山名栄子, 斎藤ひさ子, 末永陽子, 砂川洋子, 照屋典子, 大島操, 清水かおり, 牧内忍, 岡村純, 木村弘江, 原田直樹, 永嶋由理子, 松浦賢長: 大学間連携におけるVOD(video on demand)化による聴講システム構築の試み. 第35回日本看護科学学会学術集会講演集, 502, 広島, 2015.
- PD15008: 大湾知子: 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20回九州・沖縄地方会学術集会プログラム・抄録集, 39, 2015. (B)

- PD15009: 梶原由紀子, 中山晃志, 秦野環, 照屋典子, 木村弘江, 佐藤千春, 原田直樹, 松浦賢長: 看護学生を対象とした国際活動実施施設における短期研修プログラムの学生の学びと課題. 第35回日本看護科学学会学術集会講演集, 693, 広島, 2015. (B)

その他の刊行物

- MD15001: 砂川洋子, 照屋典子(分担): 福岡県立大学看護学部戦略連携室(編): 文部科学省大学間連携共同教育推進事業「多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する教育共同体の構築」平成26年度年次報告書, 2015. (C)
- MD15002: 大湾知子: 自治会地域住民から発信の防災と感染症対策. 第8回防災・環境シンポジウム, 波平宜敬, 下地麻須美(編), 15-24(1-48), 琉球大学島嶼防災研究センター, 2015年2月17日. (C)
- MD15003: 大湾知子: 国際感染症対策・防災にむけた取り組み～看護ケアの視点・琉大から発信～. 第9回防災・環境シンポジウム, 真壁朝敏, 下地麻須美, 新垣健二(編), 琉球大学島嶼防災研究センター, 35-44(1-71), 2015年12月17日. (C)
- MD15004: 大湾知子: エコクリーンデー in 上原キャンパス. 琉球大学医学部附属病院, HOT LINE, 第59号, 5, 2015. (C)
- MD15005: 大湾知子: 病院環境レジオネラ感染対策における部署間連携システムの構築. 琉球大学環境報告書2015, 32, 2015. (C)
- MD15006: 大湾知子: 第9回沖縄県ICNネットワークセミナー(第35回勉強会)開催のご挨拶「国際的な感染症対策への取り組みを沖縄県から全国へ発信!」抄録集, 西原町, 4, 2015. (C)
- MD15007: 大湾知子: 感染対策としての感染性廃棄物処理. 医療法人球陽会海邦病院研修会, 1-5, 2015年2月12日. (C)
- MD15008: 大湾知子: 排泄ケアのチームアプローチ. 大浜第二病院とよみの杜研修会, 1-9, 2015年2月25日. (C)
- MD15009: 大湾知子: 沖縄県ICNネットワーク勉強会-沖縄地域の感染対策担当看護師の取り組み-. 一般社団法人日本看護学校共済会, Willnext, 8, 2015. (C)
- MD15010: 大湾知子: 自治会から発信の災害にそなえた排泄ケアの健康まちづくり. コンチネンスナウ8月号, 6, 2015. (C)
- MD15011: 大湾知子: 第2回看護学を学び, 教育・実践・研究からの発見. 放送大学沖縄学習センター設立25周年記念企画「学び」の公開講座, 1-8, 2015. (C)
- MD15012: 大湾知子: 第4回排尿困難への自己導尿の学び看護教育・実践・研究からの発見. 放送大学沖縄学習センター設立25周年記念企画「学び」の公開講座, 1-5, 2015. (C)
- MD15013: 大湾知子: 高齢者スポーツと尿失禁について. 平成27年度九州地区2・3級普及指導員グラウンド・ゴルフ研修交歓大会, 1-10, 2015. (C)



A. 研究課題の概要

1. 沖縄県島嶼地域における伝統的地域力と介護に関する研究

沖縄県の島嶼地域では、伝統的な地域力(ユイマール)や地域愛着および親族や近隣からの介護支援によって、介護体制未整備ななか超高齢地域の介護が行われていると推測された。平成26年より運営費交付金特別経費を受け、島嶼地域4村を対象に20歳以上住民の健康観や介護支援の提供と受領、介護期の不安や暮らしについて調査を実施した。地域力や健康課題への取り組み、高齢者支援を分析し、地域社会の扶養能力向上にむけた提言を目的に4村のデータ解析を実施し報告書を作成した。

2. 島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成

琉球大学COC事業「ちゅら島の未来を創る知の津梁」の個別事業として26年度より配分を受け、八重山地区の看護職に対する集合研修及び研究病棟単位の継続的研究支援を実施し、施設内発表、県内発表等をサポートした。これら看護職の研究実践力の自己評価や困難感、研究支援に対する期待などを調査し、離島看護職への研究支援体制のあり方について検討し学会発表を行った。

3. 琉大病院看護部と看護学教員との看護研究ユニフィケーション

琉大附属病院看護部と看護学教員との看護研究ユニフィケーションは継続的に実施され、集合研修や個別支援により、院内発表はもとより、県内や全国学会での発表数が増加し質的な向上がみられている。看護師

の研究実践力の自己評価や困難感、研究支援に対する期待などを調査し、研究支援体制について検討し、臨床と教育双方から研究環境を整備する必要性を報告した。

4. 保健師および訪問看護師の看護活動における経験プロセスに関する研究

保健師と養護教諭の連携を促進させる要因や保健師の3歳児う蝕有病率低下を目指した母子保健活動のプロセス、3歳児の就寝時間と心身の健康状態との関連や看護師の離職とワーク・ライフ・ファミリー・コンフリクトとの関連と緩衝要因、さらに訪問看護師の在宅死と看取りケアの経験プロセスなど、実践している看護職の活動に関する特性を明らかにし報告した。

5. ソーシャル・キャピタルと健康関連行動についての研究

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。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 古謝安子: 看護職と連携・協働することは何か(継続看護). 新版在宅看護論, 木下由美子(編), 150-167, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2015. (B)
- BD15002: 古謝安子: 多職種と連携・協働することは何か(多職種との連携・調整・協働). 新版在宅看護論, 木下由美子(編), 170-184, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2015. (B)

原著

- OI15001: Bui MH, Hirai I, Ueda S, Bui KN, Hamamoto K, Toyosato T, Le DT, and Yamamoto Y. Characterization of Escherichia coli producing CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase carriage in healthy Vietnamese individuals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015. (A)
- OD15001: 高原大介, 高原美鈴, 豊里竹彦, 與古田孝夫: 精神科スーパー救急病棟に勤務する看護師の社会スキルが患者対応困難場面に対する認知的評価およびコーピングに及ぼす影響. Ryukyu Med. J. 34(1,2): 23-34, 2015. (B)
- OD15002: 宮城哲哉, 豊里竹彦, 高原美鈴, 與古田孝夫: 統合失調症患者を抱える家族の入退院志向に及ぼす影響要因の検討. Ryukyu Med. J. 34(1,2): 35-44, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Koja Y, Toyosato T, Hasegawa T, Kiyuna A, Takahara M, Yokota T. Nursing care and the deathbed care process in families living on small remote islands. The 47th APACPH Conference Bandung Indonesia, Proceeding book 264, 2015.
- PI15002: Uehara R, Aragaki H, Nakada T, Hamada E, Tokashiki Y, Toyosato T, Koja Y. Experience process that maternal and child health activities of municipal health nurse who aimed at lowering caries prevalence of 3-year-olds. The 2th International Conference on Caring and peace in Tokyo, Abstract 62, 2015.
- PI15003: Aragaki H, Uehara R, Nakada T, Hamada E, Tokashiki Y, Toyosato T, Koja Y. Facilitating factors and barriers to cooperation between municipal public health nurses and school nurses in Okinawa, Japan. The 2th International Conference on Caring and peace in Tokyo, Abstract 63, 2015.
- PI15004: Nakada T, Aragaki H, Uehara R, Hamada E, Tokashiki Y, Toyosato T, Koja Y. gender difference in the moderating effect of social support on the relationship between Work-family-conflict and intension to leave among nurses in Okinawa, japan. The 2th International Conference on Caring and peace in Tokyo, Abstract 73, 2015.
- PI15005: Hamada E, Aragaki H, Uehara R, Nakada T, Tokashiki Y, Toyosato T, Koja Y. The relationship between physical and mental health, and sleep habits in 3 years old children. The 2th International Conference on Caring and peace in Tokyo, Abstract 59, 2015.

- PI15006: Tokashiki Y, Hamada E, Aragaki H, Uehara R, Nakada T, Toyosato T, Koja Y.
Experience process at home end-of-life care of visiting nurses. The 2th
International Conference on Caring and peace in Tokyo, Abstract 101, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 喜屋武裕治, 大嶺栄輝, 知念蛸, 上原泉, 糸嶺京子, 古謝安子, 照屋幸二, 淵上竜也, 垣花学: ICUにおける人工呼吸器関連肺炎予防バンドル定着への介入と評価. 日本集中治療学会雑誌 22: 88, 2015.
- PD15002: 眞栄城千夏子, 遠藤由美子, 豊里竹彦, 高原美鈴, 古謝安子, 與古田孝夫, 國吉緑: 沖縄県島嶼地域における看護職の研究実践力の自己評価と臨床看護研究支援ニーズ. 日本医学看護学教育学会誌 25: 69, 2015.
- PD15003: 遠藤由美子, 眞栄城千夏子, 豊里竹彦, 高原美鈴, 古謝安子, 與古田孝夫, 國吉緑: 臨床看護師の看護研究実践力と困難感および研究支援のニーズ. 日本医学看護学教育学会誌 25: 69, 2015.
- PD15004: 喜友名綾子, 古謝安子, 豊里竹彦: 在宅で療養する大腸がん患者の治療選択のプロセス. 日本在宅看護学会誌 4(1), 60, 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者の介護に関連する調査 伊平屋村報告書, 長寿社会を支える人材育成プログラム-「琉大ちゅら島プラン」の実践による地域貢献-, 1-53, 2015.
- MD15002: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者の介護に関連する調査 渡名喜村報告書, 長寿社会を支える人材育成プログラム-「琉大ちゅら島プラン」の実践による地域貢献-, 1-53, 2015.
- MD15003: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者の介護に関連する調査 栗國村報告書, 長寿社会を支える人材育成プログラム-「琉大ちゅら島プラン」の実践による地域貢献-, 1-53, 2015.
- MD15004: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者の介護に関連する調査 南大東村報告書, 長寿社会を支える人材育成プログラム-「琉大ちゅら島プラン」の実践による地域貢献-, 1-53, 2015.
- MD15005: 濱田愛梨, 古謝安子, 豊里竹彦: 3歳児の就寝の早遅性・規則性と心身の健康状態の関連. 平成26年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 N042, 37-40, 2015.
- MD15006: 新垣博茂, 豊里竹彦, 古謝安子: 沖縄県内の市町村保健師と養護教諭の連携における促進要因と阻害要因の検討. 平成26年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 N042, 41-44, 2015.
- MD15007: 仲田卓人, 豊里竹彦, 古謝安子: 看護師における離職とワーク・ライフ・ファミリー・コンフリクトとの関連および鑑賞要因についての検討. 平成26年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 N042, 45-48, 2015.
- MD15008: 上原理子, 古謝安子, 豊里竹彦: 市町村保健師の3歳児う蝕有病率低下をめざした母子保健活動の経験プロセス. 平成26年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 N042, 49-52, 2015.

MD15009: 渡嘉敷有, 古謝安子, 豊里竹彦: 訪問看護師の在宅死と看取りケアの経験プロセス.
平成 26 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 N042, 53-56, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 沖縄県高齢者介護に関する研究(國吉緑)

沖縄県の高齢者世帯をみると単身世帯が他府県に比べて多く、家族の介護力の低下が懸念される。そこで今後の高齢者介護支援への一助とする目的で、将来高齢者介護を担うであろう大学生の老親扶養およびエイジズムに対する意識・実態調査を行い報告した。また国は喫緊の課題として認知症対策をあげ、その戦略として新オレンジプランを策定し地域住民に認知症理解への普及・啓発を推進している。そのことを踏まえ地域住民の一員である高校生を対象として認知症に関する知識と態度についての調査を行った。

2. 簡易転倒転落リスクアセスメントツールの開発(東恩納美樹)

急性期病院・大学病院の入院患者を対象とした簡易転倒転落リスクアセスメントツールの開発に取り組んでいる。2015年は、A大学病院で使用されている改変版日本看護協会転倒転落リスクアセスメントツールの構成項目から17項目を精選し、簡易転倒転落アセスメントツール(案)を作成した。この17項目の各項目を1点、カットオフ値3点以上として、2010年4月～9月の入院患者コホートで検証した結果、臨床的に有用な予測妥当性が確認された。この簡易転倒転落アセスメントツール(案)を別のコホート集団で検証する研究を実施している。

B. 研究業績

著書

- BI15001: 東恩納美樹: 嚥下障害. 症状別 病態生理とフィジカルアセスメント, 阿部幸恵 (B)
(編), 115-126, 照林社, 東京, 2015.
- BI15002: 東恩納美樹: 麻痺. 症状別 病態生理とフィジカルアセスメント, 阿部幸恵(編), (B)
153-166, 照林社, 東京, 2015.
- BI15003: 東恩納美樹: 発疹. 症状別 病態生理とフィジカルアセスメント, 阿部幸恵(編), (B)
191-202, 照林社, 東京, 2015.

原著

- OI15001: Higaonna M. The predictive validity of a modified Japanese Nursing Association (A)
fall risk assessment tool: A retrospective cohort study. International Journal
of Nursing Studies 52(9): 1484-1494, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 眞榮城千夏子, 遠藤由美子, 豊里竹彦, 高原美鈴, 古謝安子, 與古田孝夫, 國吉緑.
沖縄県島嶼地域における看護研究ニーズと研究実践力の現状. 第25回日本医学看護
学教育学会学術集会, 3月14日, 島根県立大学出雲キャンパス, 2015.

- PD15002: 遠藤由美子, 眞榮城千夏子, 豊里竹彦, 高原美鈴, 古謝安子, 與古田孝夫, 國吉緑.
臨床看護師の看護研究実践力と困難感および研究支援のニーズ. 第25回日本医学看護学教育学会学術集会, 3月14日, 島根県立大学出雲キャンパス, 2015.
- PD15003: 比嘉茜, 野村美帆, 國吉緑: A 総合大学生のエイジズムとその関連要因. 日本看護研究学会第20回九州沖縄地方会学術集会, 琉球大学医学部, 2015.
- PD15004: 野村美帆, 比嘉茜, 國吉緑: A 総合大学生の老親扶養意識とその要因について. 日本看護研究学会第20回九州沖縄地方会学術集会, 琉球大学医学部, 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 桃原かな子, 東恩納美樹: A 大学病院の入院患者による転倒・転落. 平成26年度卒業研究論文集, 42: 85-88, 2015.
- MD15002: 仲井間優志, 東恩納美樹: A 大学看護学生の卒業時看護技術到達度. 平成26年度卒業研究論文集, 42: 89-92, 2015.
- MD15003: 比嘉茜, 野村美帆, 國吉緑: A 大学生のエイジズムと介護経験の関連について. 平成26年度卒業研究論文集, 42: 93-96, 2015.
- MD15004: 野村美帆, 比嘉茜, 國吉緑: A 大学生の老親扶養意識とその要因について. 平成26年度卒業研究論文集, 42: 97-100, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 妊娠中の出産準備状況が出産後の母児のストレス状況や家族関係に与える影響 (大嶺ふじ子)

開業助産院等でお産するローリスク妊産婦における妊娠期の出産準備状態が、出産時ストレスおよび産後の抑うつ傾向との関連を検証し、産後うつ傾向と出産準備状態が寄与することを証明することを目的とする。よりよい出産経験の裏づけとなる客観的データを得るため、母児および父親を対象として、出産直後の唾液中ストレスホルモン濃度を測定する。検体採取時の侵襲が少ない唾液中ストレスマーカーであるコルチゾール濃度、およびストレスで減少するといわれるオキシトシン濃度測定とともに、心身の出産準備状態との関連を統計学的に分析する予定である。さらに、出産時の母親と父親、新生児のストレスに影響すると考えられる産科的要因との関連も含めて、産褥期の父母における育児負担感、夫婦関係尺度調査等も加え分析する予定である。

2. 沖縄県の就業看護職の健康感と補完代替医療利用状況の研究 (大嶺ふじ子)

これまでに、女性と補完代替医療に関する研究は数多くされているが、看護師自身の健康感と補完代替医療利用状況についての研究はほとんどみられない。患者・家族に対するケア・援助の効果を上げるためには、看護師自身が身体的にも、精神的にも安定していなければ、より良い看護は提供することができない。本研究では看護師自身の健康感の視点から、看護師のQOL及び未病状態の確認、補完代替療法についての認識及び利用状況との関連を横断的に調査、検討し、その関連を明らかにする。

3. 沖縄県の中学生・高校生の親性準備状態と関連する心身の健康状況調査 (大嶺ふじ子)

本分野では、親になるための準備状況を[母性準備性]としてではなく、男子も含む[親性準備性]として考察することを目的として調査を実施している。親性の形成要因の一つとして家庭環境、特に両親との関係、成育史、社会文化的な影響などがあげられており、特に、沖縄独特の養育環境、社会背景と親性準備性は何らかの関連があると思われる。沖縄は都道府県別にみると出生率・離婚率が高く、母親になることに関して、他県に比べ抵抗が少ないように見受けられる。また、高齢者と共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 9 kg 未満になると、低出生体重児のリスクが高まるといわれている。出生体重はこの 30 年来減少傾向にあり、出生体重の低下は胎内の栄養環境の悪化により生ずる現象で、成人病胎児期発症説から将来の成人病(生活習慣病)の多発が危惧されている。

2000 年の平均寿命の都道府県順位は、沖縄県の女性は 1 位であったが、男性は 26 位となり全国平均をも下回ったと 2002 年 12 月の地方紙の一面にとりあげられた。また、県別 DM 年齢調整死亡率の推移をみると、1975 年では男 47 位・女 43 位であったのが、2005 年には男女共 1 位になっている。長寿大国であった沖縄県の健康状態が危機的な状態にあることがうかがえる。

母乳栄養の効果は、従来から知られていることに加え、最近では肥満をはじめとしたメタボリック・シンドロームを予防するという観点から、注目されている。1・2 型糖尿病、高コレステロール血症等の慢性疾患のリスクを軽減するといわれている。しかし、母乳栄養率は 0 ヶ月時、1 ヶ月時それぞれ、1985 年 59.9%、49.5%、1995 年 52.0%、46.2%、2005 年 48.6%、42.4%と減少傾向にある。

そこで、母乳栄養推進の立場から、妊娠期の栄養摂取状況と出生体重および母乳分泌への影響を明らかにすることを目的として調査を実施している。

6. 女子大生の月経・基礎体温と生活習慣・食習慣との関連-生活習慣・食習慣改善プログラム作成のための事前調査-(玉城陽子)

基礎体温は、婦人体温計を用い、早朝覚醒時ただちに口腔内で体温を測定し、これを連続的に記録したものである。月経開始初日から次の月経開始前日までの測定値を結んでできる折れ線グラフのパターンから、排卵の有無およびその時期の推定が可能であるため、家族計画や避妊に用いられている。また、排卵日を境に低温相と高温相に分かれ、松本の分類により 7 型に分類され、黄体機能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 つとして臨床上に広く利用されている。月経やそれに伴う症状を認識するに留まらず、自己の身体の変化を知って行動するスキルを身につけることにつながり、女性のセルフケアには大変有用であることも示されている。

当学科では、2010 年まで、母性看護学の講義の一環として、自己の健康の意識を高めるとともに、母性機能活動、一般健康状態を評価する能力を養うことを目的として、学生自身の基礎体温測定、頸管粘液の変化を記録することを課題としていた。これらの記録は、定期的に提出してもらいコメントし、相談を受けていた。

1983~1986 年度・1998~1999 年度入学学生とその後 10 年を経過した 1998~1999 年度入学学生の基礎体温記録を比較し、年代的な差異があるのかを分析した。全周期正常のものが年々減少し、異常と正常

を繰り返している不安定な学生が増加していることがわかった。

さらに、1983～1986年度・1998～1999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いる健康管理を実践していくプログラムを作成するための基礎資料として、月経・基礎体温と生活習慣や食習慣との関連を検討することを目的に調査を実施している。

B. 研究業績

原著

- OD15001: 高山智美, 遠藤由美子, 玉城陽子, 辻野久美子, 儀間継子, 山田忍, 嵩元リカ, 大嶺ふじ子, 大城洋子, 川満恵子. 臍帯結紮時期が成熟児の生理的黄疸と乳児期早期の血中ヘモグロビン値に及ぼす影響について. 母性衛生 56(1): 77-86, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Fujita M, Yamaguchi S, Yamada Y, Miyashita R, Tubota M, Endoh Y. Do women 4 months postpartum get adequate sleep? The ICM Asia Pasific Regional Conference, Yokohama, 2015, Jul.20-23.
- PI15002: Endoh Y, Shimoji S, Tamashiro Y, Omine F. Relationship between physical activity and health-related quality of life in grandmothers in Okinawa, Japan. The ICM Asia Pasific Regional Conference, Yokohama, 2015, Jul.20-23.
- PI15003: Takemoto R, Omine F, Endoh Y, Tamashiro Y. Relationship between mothers' resilience and state of depression, attachment to the newborn, anxiety towards child rearing during one month after the discharge from neonatal intensive care unit. The ICM Asia Pasific Regional Conference, Yokohama, 2015, Jul.20-23.
- PI15004: Tamashiro Y, Endoh Y, Gima T, Takemoto R, Omine F. The relationship between the maternal nutrient intake, the psychological factors and birth weight of the term infants in Okinawa. The ICM Asia Pasific Regional Conference, Yokohama, 2015, Jul.20-23.

国内学会発表

- PD15001: 遠藤由美子, 眞栄城千夏子, 豊里竹彦, 高原美鈴, 古謝安子, 與古田孝夫, 國吉緑. 臨床看護師の看護研究実践力と困難感および研究支援のニーズ. 第25回日本医学看護学教育学会, 出雲市 2015年3月.

- PD15002: 眞榮城千夏子, 遠藤由美子, 豊里竹彦, 高原美鈴, 古謝安子, 與古田孝夫, 國吉緑. 沖縄県島嶼地域における看護職の臨床看護研究支援ニーズと研究実践力の現状. 第25回日本医学看護学教育学会, 出雲市 2015年3月.
- PD15003: 仲村愛, 屋宜亜里奈, 崎山ひさの, 仲里しのぶ, 西みゆき, 遠藤由美子. 婦人科回復術後患者への腸閉塞予防に向けた保健指導-患者の意識・行動に変化をもたらす効果的な保健指導とは-. 第20回日本看護研究学会九州・沖縄地方会学術集会, 西原町 2015年11月.
- PD15004: 西平なつき, 平安彩華, 友利あかね, 西みゆき, 遠藤由美子. 広汎子宮全摘出術を受けた患者の退院後の自己導尿に関する困難感. 第20回日本看護研究学会九州・沖縄地方会学術集会, 西原町 2015年11月.

その他の刊行物

- MD15001: 渡慶次彩, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子. 孫育児支援プログラムの参加希望に影響する要因について. 平成26年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 42: 17-20, 2015.
- MD15002: 下地志織, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子. 育児支援に関わる祖母の身体活動量と心身の健康との関連. 平成26年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 42: 21-24, 2015.
- MD15003: 入慶田本祐里子, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子. 祖母の年代別における育児支援内容と健康 QOL. 平成26年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 42: 25-28, 2015.
- MD15004: 仲吉美帆, 新里一華, 玉城陽子, 遠藤由美子, 大嶺ふじ子. 産後1カ月時栄養法と入院中に受けた支援・退院後の生活との関連. 平成26年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 42: 29-32, 2015.
- MD15005: 新里一華, 仲吉美帆, 玉城陽子, 遠藤由美子, 大嶺ふじ子. 産後1カ月における母乳育児継続に影響を及ぼす因子についての検討. 平成26年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 42: 33-36, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 自閉症スペクトラム障害のある子どもと家族への看護支援（辻野）

自閉症スペクトラム障害(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。

2015年は博士後期課程1年生が「自閉症スペクトラム障害児の母親に対するペアレント・トレーニングの個別フォローの必要性に関する研究」に着手し、学部生2名が卒業研究で以下の課題に取り組み成果を得た。

卒業論文

- ・自閉症スペクトラム障がいのある人が就労を継続していくための母親のかかわりプロセス
- ・知的障がいのある人が就労を継続していくための母親のかかわりプロセス

2. 先天異常をもつ子どもと家族への看護支援（辻野）

先天異常をもつ子どもの発達支援・育児支援には、遺伝看護の知識と実践能力が重要である。特に稀な先天異常については、症状や生育歴など医学的情報は十分とは言えず、看護に関する知識や情報は皆無に等しい。本研究室では個々の先天異常について、発達と育児に関連した問題を丁寧に分析し、看護的支援方法の確立を目指している。2015年は、博士後期課程2年生が「稀少な染色体異常症を対象とした看護支援プラン構築に関する研究」に、継続して取り組んでいる。

山口大学との共同研究を継続して行っており、複数の成果を得た。

3. 小児の睡眠に関する研究（儀間）

沖縄県は就寝時刻が全国平均の22時以降になる幼児の児の割合は多く、特に3歳児が最も多い。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が、意識の内容等を詳細に報告したものは少ない。そこで本研究では、沖縄県の3歳児の睡眠状況を調査し、児の就寝時刻と保護者の意識について検討した。1回目の調査対象地域は沖縄県の都市部2市、2回目の調査対象地域は中北部2市で、3歳児の睡眠習慣と保護者の睡眠に対する意識調査を行った。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て実行できるように、国や公的機関による啓発に加えて、沖縄県の地方のレベルでの対抗策がとられなければならないと発表した。3回目の調査は、離島の調査を追加した。3歳という年齢は基本的な生活習慣を形成する時期であり、幼児期の睡眠習慣は児童期以降も継続すると報告もあり、生活習慣を確立するための育児支援を検討する。

2015年は、学部生2名が卒業研究で以下の課題に取り組み成果を得た。

卒業論文

- ・沖縄県5市における3歳児の睡眠に関する研究 ～母親の就寝時刻、及び、昼寝、兄弟の年齢との関連～
- ・沖縄県5市における3歳児の睡眠に関する研究 ～入眠儀式及び保護者の睡眠の知識、入眠の工夫との関連～

B. 研究業績

原著

- OI15001: Murakami K, Turale S, Skirton H, Doris F, Tsujino K, Ito M, Kutsunugi S. Experiences regarding maternal age-specific risks and prenatal testing of women of advanced maternal age in Japan. Nurs Health Sci. 2015.
- OD15001: 竹内 久美子, 村上 京子, 辻野 久美子. NICU 看護者のファミリーケア実践に関する研究(第1報) 親子関係形成と先天異常が疑われる児・家族のケア. 日本遺伝看護学会誌 13 巻 2 号 Page66-74, 2015. 3 月
- OD15002: 竹内 久美子, 村上 京子, 辻野 久美子. ダウン症の診断確定を待つ新生児期の親子関係形成ケアに対する母親の認識. 山口医学 64 巻 2 号 Page87-99, 2015. 5 月
- OD15003: 高山智美, 遠藤由美子, 玉城陽子, 辻野久美子, 儀間継子, 山田忍, 嵩元リカ, 大嶺ふじ子, 大城洋子, 川満恵子. 臍帯結紮時期が成熟児の生理的黄疸と乳児期早期の血中ヘモグロビン値に及ぼす影響について. 母性衛生 56(1): 77-86, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Murakami K, Kutsunugi S, Iida K, Kinoshita M, Ito M, Tsujino K: Decision-making on Prenatal Testing among Women of Advanced Maternal Age in Japan. 12th International Family Nursing Conference, Odense, Denmark 2015. 8. 20
- PI15002: Kutsunugi S, Tsujino K, Murakami K, Iida K: Symptoms in People with Rare Chromosomal Disorders. 2015 International Society of Nurses in Genetics (ISONG) World Congress, Pittsburgh, Pennsylvania, November 6-8, 2015

国内学会発表

- PD15001: 大城ひとり, 辻野久美子, 儀間継子, 鈴木ミナ子, 親富祖彰, 狩野萌子: 看護師による発達障がい児への対応プロセス. 第35回日本看護科学学会学術集会講演集 368, 2015.
- PD15002: 鈴木ミナ子, 辻野久美子, 儀間継子, 大城ひとり, 親富祖彰, 狩野萌子: 発達障害に対する看護師の意識・知識と看護上の対応困難経験との関連性. 第35回日本看護科学学会学術集会講演集 532, 2015.
- PD15003: 狩野萌子, 親富祖彰, 辻野久美子, 儀間継子, 大城ひとり, 鈴木ミナ子: 特別支援学校卒業生の生活の実態 第1報～福祉との連携と軽度知的障がいのある人に焦点をあてて～. 第35回日本看護科学学会学術集会講演集 396, 2015.
- PD15004: 親富祖彰, 狩野萌子, 辻野久美子, 儀間継子, 大城ひとり, 鈴木ミナ子: 特別支援学校卒業生の生活の実態 第2報～障害者就業・生活支援センターとのかかわり～. 第35回日本看護科学学会学術集会講演集 396, 2015.
- PD15005: 杏脱小枝子, 辻野久美子, 村上京子, 飯田加寿子: 稀少な染色体構造異常のある児の母親における育児のプロセス—第1報—. 日本遺伝看護学会第14回学術大会, 熊本市医師会館, 2015. 10. 10

その他の刊行物

- MD15001: 大城ひとり, 辻野久美子, 儀間継子: 発達障がい児への看護師の対応プロセス. 平成 26 年度卒業論文集 NO. 42 p117-120, 2015.
- MD15002: 狩野萌子, 親富祖彰, 辻野久美子, 儀間継子: 特別支援学校卒業生の生活の実態と福祉との連携～軽度知的障がいのある人に焦点を当てて～. 平成 26 年度卒業論文集 NO. 42 p121-124, 2015.
- MD15003: 親富祖彰, 狩野萌子, 辻野久美子, 儀間継子: 特別支援学校卒業生の生活の実態と障害者就業・生活支援センターとのかかわり. 平成 26 年度卒業論文集 NO. 42 p125-128, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 学校保健の国際的普及に関する研究(小林潤)

2000年以降開発途上国において人間の安全保障のなかで保健・教育両課題にまたがるアプローチとして普及している。これは1997年に提唱された国際寄生虫対策イニシアチブ(橋本イニシアチブ)をもとに学校保健の普及の成果であるが、2008年にODA: Official Development Assistance としての大規模事業が終了後、日本のフォーカ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を置いて、事業とともに政策に反映する研究を行っているが、今年度は以下の成果を得ている。単なる感染症対策のアプローチとしてだけでなく包括的学校保健の普及とそれに関する研究を実施してきたが、ラオスにおいて設定された包括的学校保健普及に関する要因をあぶりだした。これによって、開発途上国でかかえる貧困へき地を含む地域への全国的普及に対する強化策を提言している。この研究はタイ、フィリピンでの実施し、現在分析中であり、これらの所見は2016年に開催したWHOテクニカル会議に還元している。

学校保健の新しい課題として環境教育と健康教育を融合させた、新しい環境保健教育:エコヘルス教育のコンセプト化に成果を得た。災害対策のなかでの学校での役割を単に教育機関としてだけでなく、準備・対応・復興それぞれについての役割を明示した。現在、エコヘルス教育と災害教育を融合させ、世界的に特にアジア太平洋地域で増加している災害に対する学校保健の対応に関する研究を進めている。

2. ラオスにおける学校保健のなかでの口腔保健の研究(野中大輔)

本学がラオス国にて実施しているJICA草の根プロジェクト(チャーガんじゅー学校地域歯科保健プロジェクト)から得られたデータを用いて、ラオス国小学生の齲蝕予防介入プログラムを提案するための研究を実施した。歯磨きの頻度やお菓子の摂取量を改善することによって、齲蝕が予防できることを明らかにした。さらに、これらの行動改善は、保護者の齲蝕予防に関する自己効力感を高めることで、促進されることを明らかにした。

3. ラオスにおける貧困へき地地域保健強化に関する研究(小林潤, 野中大輔)

ラオスにおいて、Japanese Consortium for Lao Health Research (JC-HR)が2006年に結成されたが現在国際地域保健学教室内に事務局を置いて、ラオスの研究能力の向上、研究者間のパートナーシップ形成を行っている。またサバナケット県の貧困へき地地域を対象に、マラリア対策、地域保健、母子保健の研究を推進している。

4. 動物媒介性感染症対策に関する研究(小林潤)

日本においても感染の蔓延が危惧されている動物媒介性疾患について、沖縄県のリソースの分析、沖縄県のリスク評価、東南アジア・近隣諸国の情報の分析を行い、有効なアプローチを提言するべく研究を開始した。また研究共同体と連携し上記分析した対策をもとに、それに有効な科学技術を見出しその実用化を促進するエコイノベーションシステムの確立もめざしている。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Asakura T, Mallee H, Tomokawa S, Moji K, Kobayashi J. The ecosystem approach to health is a promising strategy in international development: lessons from Japan and Laos. *Globalization and Health* 11: 3, 2015. A
- OI15002: Sato M, Pongvongsa T, Sanguankiat S, Yoonuan T, Kobayashi J, Boupha B, Nishimoto F, Moji K, Sato MO, Waikagul J. Patterns of trematode infections of *Opisthorchis viverrini* (Opisthorchiidae) and *Haplorchis taichui* (Heterophyidae) in human populations from two villages in Savannakhet Province, Lao PDR. *J Helminthol* 89: 439-445, 2015. A
- OI15003: Saito J, Keosada N, Tomokawa S, Akiyama T, Kaewwiset S, Nonaka D, Waikagul J, Kobayashi J, Souvanvixay M, Jimba M. Factors influencing the National School Health Policy implementation in Lao PDR: a multi-level case study. *Health Promot Int* 30: 843-854, 2015. A
- OI15004: Takahashi K, Kodama M, Ernesto R. Gregorio ERJ, Tomokawa S, Asakura T, Waikagul J, Kobayashi J. School Health: an essential strategy in promoting community resilience and preparedness for natural disasters. *Global Health Action* 8: 29106, 2015. A
- OI15005: Nonaka D, Pongvongsa T, Nishimoto F, Nansounthavong P, Sato Y, Jiang H, Takeuchi R, Moji K, Phongmany P, Kobayashi J. Households with Insufficient Bednets in a Village with Sufficient Bednets: Evaluation of Household Bednet Coverage Using Bednet Distribution Index in Xepon District, Lao PDR. *Trop Med Health* 43: 95-100, 2015. B
- OI15006: Myint KZ, Nonaka D, Jimba M, Nanishi K, Poudel KC, Yasuoka J, Miyagi M, Shinjo M, Kobayashi J. Unnecessary Dieting Intention and Behavior among Female Students in Naha City, Japan. *Trop Med Health* 43: 131-140, 2015. B
- OI15007: Takahashi K, Kobayashi J. Lessons from the Field Count more than Ever: The New Era of Global Health. *Trop Med Health* 43: 243-245, 2015. B
- OI15008: Gushiken M, Komiya I, Ueda S, Kobayashi J. Heel bone strength is related to lifestyle factors in Okinawan men with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 6: 150-157, 2015. A

国際学会発表

- PI15001: Kobayashi J. Disaster prevention education, Asian School Health Symposium: Role of the evidence base in supporting SHN policy and programming. Joint International Tropical Medicine Meeting, Bangkok, 2-4 December, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 秋山剛, Gregorio EJ, 小林潤: フィリピン, ハリケーン被災地の学校における self-esteem 介入の試み. 第 30 回日本国際保健医療学会, 金沢市, 11 月 21-22 日.
- PD15002: 具志堅美智子, 石川春美: CGMS を用いた糖尿病療養支援における患者の反応. 第 20 日本糖尿病教育・看護学会 161 頁, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 沖縄の文化に根ざした看護研究

沖縄の中高年の心の健康やユイマールに関する研究、及び方言に関連した看護援助に関する研究に取り組んでいる。

2. 看護者のキャリア開発に関する研究

保健師人材育成プログラムの開発に取り組み、沖縄県宮古島市や那覇市の保健師を対象に新任者、中堅者、管理者の3者にOJT(On the Job Training)とOff-JT(Off the Job Training)を組み合わせた現任教職プログラムを実践している。

3. 保健師と母子保健推進員との協働に関する研究

保健師が住民の力を活かした健康な地域づくりを行う技術について研究を行っている。現在は母子保健分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. 子どもの虐待予防に関する研究

「こども虐待ボーダーライン事例に対する保健師等の支援実践ーネグレクト事例に対する支援ー」について取り組み、その成果については学会発表、論文発表を行った。また、地域で生活している子ども虐待ボーダーライン事例に対する保健師の支援を充実させるための技術等についての研究に取り組んでいる。

B. 研究業績

原著

- OD15001: 赤嶺伊都子, 新城正紀, 藤本みゆき, 宇座美代子: ナースのための院内研修ガイド (A) ブック (PART:3) 中堅ナースの役割と育成 大学と病院の共同で行う院内研修 中堅看護師能力開発のための看護継続教育プログラムの活用(解説/特集). 看護実践の科学 40(7): 125-138, 2015.

国際学会発表

- PI15001: Yuko Toyama, Mako Kinjo, Chikako Hokama, Yoshiko Ozasa, Miyoko Uza: The influence of the mother's anxiety of the child-rearing to nurture infants and child care support. 2nd International Conference on Caring and Peace in Tokyo, 2015.
- PI15002: Chikage Fujimori, Miyoko Uza, Yuko Toyama, Chikako Hokama: Effective approaches toward companies to improve mental health activities by Japanese occupational health nurses. 6th International Conference on Community health nursing, Seoul, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 藤森千景, 宇座美代子, 當山裕子, 外間知香子: メンタルヘルス活動における産業保健師の快適職場づくりに関する研究. 第20回九州・沖縄地方会学術集会抄録集: 60, 2015.

- PD15002: 山口智美, 黒田裕美, 浦田秀子, 一瀬久美子, 井口悦子: 熟練看護専門職のアイデンティティと看護継承者への語りに関する研究(経過報告). 第20回九州・沖縄地方会
学術集会抄録集: 80, 2015.
- PD15003: 當山裕子, 外間知香子, 小笹美子, 宇座美代子: 母子保健推進員が行う訪問活動への行政保健師の関わり. 第46回日本看護学会ーヘルスプロモーションー学術集会抄録集: 203, 2015.
- PD15004: 外間知香子, 小笹美子, 長弘千恵, 斉藤ひさ子, 當山裕子, 宇座美代子: 新任期保健師のこども虐待の研修受講とこども虐待への対応との関連. 第46回日本看護学会ーヘルスプロモーションー学術集会抄録集: 248, 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 水野創, 宇座美代子: 沖縄県勤労者における食行動とファーストフード店・居酒屋利用頻度と肥満の関連. 平成26年度修士論文: 1-22, 2015.
- MD15002: 琉球大学医学部保健学科地域看護学教室: 地域看護学教室20周年記念誌: 1-94, 2015.



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. 地域高齢者のスピリチュアリティが身体及び心理社会的要因に及ぼす影響についての検討

高齢者が加齢のプロセスで重要となる霊性といったスピリチュアリティは、老いの受容を促進し、幸福感や自己実現へのモラルに影響することが考えられる。本研究は、地域高齢者のスピリチュアリティと高齢者の日常生活や性格、心身の状況、さらに社会活動性や性役割、地域支援ネットワークなど生活の質(Quality of life)に及ぼす影響について検討し、身体・心理・社会・霊的側面を包含したモデル構築を行うことを目的とする。

3. 統合失調症患者を抱える家族の心的外傷と認知行動療法的介入効果の検証

本研究は、統合失調症患者を抱える家族を対象に、急性期の精神症状にともなう心的外傷体験に焦点をあて、認知行動療法的介入を行う。具体的には、フォーカスグループインタビューによるカウンセリング的手法により患者の急性期精神症状や患者家族の介護上の悩みや苦悩を抽出し、SST (Social Skills Training)を活用した認知行動療法的介入を行う。本介入による、患者の疾患や症状、対処行動に対する家族の認知の歪みの矯正を通じて、主観的介護困難・負担感の軽減およびストレス脆弱性に対する耐性能力の向上を図り、患者および家族の療養・生活環境の改善や再入院・社会的入院の防止に資することを目的とする。

B. 研究業績

原著

- OD15001: 高原大介, 高原美鈴, 豊里竹彦, 與古田孝夫: 精神科スーパー救急病棟に勤務する看護師の社会スキルが患者対応困難場面に対する認知的評価およびコーピングに及ぼす影響. 琉球医学会誌 34(1,2): 23-34, 2015. (B)

- OD15002: 宮城哲哉, 豊里竹彦, 高原美鈴, 與古田孝夫: 統合失調症患者を抱える家族の入退院志向に及ぼす影響要因の検討. 琉球医学会誌 34(1,2): 35-44, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Yasuko Koja, Takehiko Toyosato, Tamayo Hasegawa, Misuzu Takahara, Takao Yokota: Nursing care and the deathbed care in families living on remote islands. The 47th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 264, Indonesia 2015.

国内学会発表

- PD15001: 眞榮城千夏子, 遠藤由美子, 豊里竹彦, 高原美鈴, 古謝安子, 國吉緑, 與古田孝夫: 沖縄県島嶼地域における看護職の臨床看護研究支援ニーズと研究実践力の現状. 第25回日本医学看護学教育学会学術学会, 島根県, 2015.
- PD15002: 遠藤由美子, 眞榮城千夏子, 豊里竹彦, 高原美鈴, 古謝安子, 與古田孝夫, 國吉緑: 臨床看護師の看護研究実践力と困難感および研究支援のニーズ. 第25回日本医学看護学教育学会学術学会, 島根県, 2015.
- PD15003: 楠木千尋, 高原美鈴, 與古田孝夫: 問題可決型・体験学習アプローチにより生活活動能力の奏効した統合失調症患者の一例. リハビリテーション・ケア合同研究大会, 神戸, 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者介護に関する調査-南大東村報告書-, 2015.
- MD15002: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者介護に関する調査-伊平屋村報告書-, 2015.
- MD15003: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者介護に関する調査-渡名喜村報告書-, 2015.
- MD15004: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 沖縄の伝統的な地域力(ユイマール)と高齢者介護に関する調査-栗国村報告書-, 2015.
- MD15005: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 島嶼地域における地域力と高齢者の介護に関連する調査報告書, 2015.
- MD15006: 與古田孝夫, 古謝安子, 豊里竹彦, 高原美鈴: 西原町における地域力と高齢者の介護に関連する調査報告書, 2015.



A. 研究課題の概要

1. *Syzygium samarangenes* の葉に含まれるポリ ADP リボースポリメラーゼ阻害物質の解析(田中)

ポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP) は、 NAD^+ の ADP リボース部分を標的タンパク質分子の特定のアミノ酸に結合させ、その ADP リボースに順次 ADP リボースを結合させポリ ADP リボース (PAR) 鎖をつくる酵素である。PARP ファミリーのなかで量的に多く、且つ DNA 断端に結合して活性化する PARP1 は、PAR 合成を介して DNA 修復過程に関与していることから、BRCA1/2 遺伝子 (breast cancer susceptibility gene 1 and 2) 変異陽性卵巣癌治療薬の標的として特に注目されている。

昨年からの研究をさらに進展させた結果、沖縄県に自生する *S. samarangenes* の葉由来の抽出液から、PARP 阻害活性を有する画分 (AQ1, AQ2 と命名) を単離し、NMR と質量分析によりその構造を明らかにした。本化合物は、*in vitro* のみならず、培養細胞の PAR 合成も有意に阻害した。現在、特許出願に向けて書類作成中である。

2. 滑膜細胞における伸展刺激依存的な COX-2 発現のグルコサミンによる抑制(田中)

最近の研究から、機械的刺激等により活性化した関節滑膜細胞が、炎症性物質の産生を介して軟骨組織の変性破壊に関与していることが明らかになりつつある。軟骨の再生・修復を目的としたグルコサミン効果説は、グルコサミンが軟骨成分であるヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸の基質である点に注目した説である。しかしながら、グルコサミンが活性化した滑膜細胞の機能を阻害するののかについては検討されてきていない。そこで、活性化滑膜細胞に対するグルコサミンについて検討した。

筆者らは、滑膜細胞に対する伸展刺激がシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の発現を著しく亢進するこ

とを報告してきた。その細胞伸展刺激システムを用い、滑膜細胞のグルコサミン前処理が、伸展刺激依存的な COX-2 発現誘導を抑制できるのかを解析した。結果、滑膜細胞への伸展刺激による COX-2 の発現亢進が、グルコサミン前処理で抑制出来ること、また、ホルボールエステル刺激を行った細胞でも、PMA 処理にともなう COX-2 の発現亢進が、グルコサミン前処理で抑えられることを見いだした。さらに、COX-2 の発現亢進をどの段階で抑制しているかをレポーターアッセイ法で調べ、グルコサミン前処理が NF- κ B の活性化を抑制することを明らかにした。これらの結果は、グルコサミンが滑膜細胞の活性化を抑えることで、機械的炎症性物質の産生、ひいては変形性関節症の予防に効果を発揮する可能性があることを示唆している。

3. ガスプラズマ処理によるアフラトキシンの不活性化効果に関する研究(作道)

我々は、これまでに SI (静電誘導) サイリスタ電源を用いた短時間高電圧パルスにより窒素ガスプラズマを発生することに成功し、カビ、細菌、ウイルスの不活性化に成功している。本研究ではこれらの研究を進展させ、窒素ガスプラズマ処理により、難分解性で知られるカビ毒であるアフラトキシンを不活性化できるのかについて、検討を行った。その結果、200ppb のアフラトキシン B₁ (AFB₁) は 15 分の窒素ガスプラズマ処理で 1/10 以下に減少していることが、Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) の解析で明らかになった。さらに、High-performance liquid chromatography (HPLC) により、窒素ガスプラズマ処理を行った AFB₁ は断片化していることが明らかとなった。さらに、HepG2 細胞を用いたアッセイで AFB₁ は窒素ガスプラズマ処理で生理活性が低下することが確認された。窒素ガスプラズマ発生時に産生する

因子を解析したところ、プラズマ発生時に産生するUV-A や熱での AFB1 不活化は不十分であり、活性種が主要な不活化因子として作用しているものと考えられた。以上の結果から、窒素ガスプラズマ処理は病原体だけでなく、それらが産生する毒素に対しても不活化効果を持つことが示唆された。

4. ローラーコンベア型プラズマ装置の開発と殺菌メカニズムの解析(作道)

青果物を選果する際に同時に殺菌する目的で、誘電体バリア放電(DBD)プラズマを発生させるための電極としてローラーを利用する装置(ローラーコンベア型プラズマ装置)を設計・製作し、その有効性を調べた。殺菌への有効性を検証するため、キャベツ黒腐病菌 *Xanthomonas campestris* p. v. *campestris* (*Xcc*)をアルミ板上にスポットし、DBDプラズマ処理を行った。そして、回収した *Xcc* の生菌数を計測し *D* 値(decimal reduction time)を求めたところ、初期菌数が 5.0×10^8 CFU/ml の時は0.90分であり、初期菌数が 9.8×10^5 CFU(colony forming unit)/ml の時は、0.34分以下であった。また、DBDプラズマ処理により、*Xcc* のリポポリサッカライド(LPS)分解やゲノムDNAの酸化損傷が確認された。これらのことから、DBDプラズマ発生時に産生する酸化ストレス物質が、LPS分解やDNA酸化を引き起こして *Xcc* を不活化しているものと考えられた。

5. アンモニアプラズマを利用し作製した抗体集積化磁性ナノ粒子を用いたデングウイルス濃縮法の開発(作道)

研究では、ガスプラズマ技術を応用して効率的にアミノ基を表面修飾した磁性ナノ粒子を作製し、デングウイルスに選択性を持った抗体を多数結合させた抗体集積化磁性ナノ粒子を用いた高感度検出系の開発を行った。直流アーク法により作製したグラフェン層でカプセル化された磁性体ナノ微粒子を用いた。アンモニアの雰囲気下で高周波プラズマ[radio-frequency (RF) plasma]を発生させることで、磁性ナノ微粒子の表面にアミノ基を修飾させた。そこに、カップリング剤である SPDP (*N*-Succinimidyl 3-(2-pyridyldithio)propionate)を反応させ、アミノ基と抗体を架橋した。このように調整したデングウイルスのエンベロープ蛋白質に対する抗体(D23-1G7C2)を結合した抗体集積化磁性ナノ粒子を希釈したデングウイルス感染 C6/36 細胞の培養上清と混和した後、磁気フィールドを用いて回収した。そして、得られた磁性ナノ粒子をデングウイルスに対するプライマーを用いた Polymerase chain reaction (PCR)で解析した。その結果、デングウイルスの DENV1 (Mochizuki 株), DENV2 (16681 株), DENV3 (80-2 株), DENV4 (H241 株)のいずれも濃縮が可能であった。これらのことから、本方法は、前処理として利用することで4種類すべての血清型のデングウイルスに対する検査法の感度や確度を上昇させることに貢献できるものと期待される。

B. 研究業績

著書

BD15001: 作道章一: 5 章 近赤外分光法の応用, 5-7 医学への応用, 「近赤外分光法」, (B)
212-228, 講談社, 東京, 2015.

原著

OI15001: Viswan A, Chou H, Sakudo A, Nagatsu M. Bioconjugation efficiency of plasma-functionalized carbon-encapsulated iron nanoparticles with biotin-avidin system. Biomed Phys Eng Express 1: 045104, 2015. (B)
OI15002: Sakudo A, Chou H, Ikuta K, Nagatsu M. Integration of antibody by surface (A)

functionalization of graphite-encapsulated magnetic beads using ammonia gas plasma technology for capturing influenza A virus. *Bioorganic Med Chem Lett* 25(9): 1876-1879, 2015.

- OI15003: Hirata A, Sakudo A, Takano K, Kanaya S, Koga Y. Effects of Surfactant and a Hyperthermostable Protease on Infectivity of Scrapie-Infected Mouse Brain Homogenate. *J Biotechnol Biomater* 5: 194, 2015. (B)
- OI15004: Maeda K, Toyokawa Y, Shimizu N, Imanishi Y, Sakudo A. Inactivation of Salmonella by nitrogen gas plasma generated by a static induction thyristor as a pulsed power supply. *Food Control* 52: 54-59, 2015. (A)
- OI15005: Sakudo A, Chou H, Nagatsu M. Antibody-integrated and functionalized graphite-encapsulated magnetic beads, produced using ammonia gas plasma technology, for capturing Salmonella. *Bioorganic Med Chem Lett* 25(5): 1012-1016, 2015. (A)

総説

- RI15001: Sakudo A, Onodera T. Prion protein (PrP) gene-knockout cell lines: insight into functions of the PrP. *Front Cell Dev Biol* 2: 75, 2015. (A)
- RD15001: 板良敷朝将, 大城盛作, 作道章一, 林信哉. プラズマを用いた医療用滅菌器開発の現状. *プラズマ・核融合学会誌* 91: 505-513, 2015. (B)

国際学会発表

- PI15001: Yoshihito Yagyū, Akikazu Sakudo, Hiroharu Kawasaki, Tamiko Ohshima, Takeshi Ihara, Shin-ichi Aoki, Fumiaki Mitsugi, Yoshiaki Suda. Disinfection of Fungal Spores on Citrus by Atmospheric Pressure Dielectric Barrier Discharge for Agricultural Applications. The 21st International Conference on Advanced Oxidation Technologies for Treatment of Water, Air and Soil, 2015. 11.16-11.19
- PI15002: Masaaki Nagatsu, Han Chou, Anchu Viswan, Tomy Abuzairi, Mitsuru Okada, Mihai A. Ciolan, Nji R. Poespawati, Retno W. Purnamaningsih, Akikazu Sakudo, and Sudeep Bhattacharjee. Plasma Surface Functionalization of Nano-structured Materials for Biomedical Applications. AVS 62nd International Symposium and Exhibition, San Jose, California, USA, 2015. 10.19-23
- PI15003: Masaaki Nagatsu, Anchu Viswan, Tomy Abuzairi, Mitsuru Okada, Kuniaki Sugiura, Retno W. Purnamaningsih, Nji R. Poespawati, and Akikazu Sakudo. High sensitive virus and bacteria detection using plasma-surface-functionalized and antibody-integrated carbon nanomaterials. 9th International Conference on Reactive Plasmas/68th Gaseous Electronics Conference/33th Symposium on Plasma Processings, Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, USA, 2015. 10.12-16
- PI15004: Masaaki Nagatsu, Akikazu Sakudo, Anchu Viswan, Tomy Abuzairi, Han Chou, Mitsuru Okada, Enbo Yang, Iuliana Motrescu, Mihai Alexandru Ciolan, Retno Wigajatri Purnamaningsih, Nji Raden Poespawati, Dumitru Luca. Plasma surface modifications of nano-structured materials and their applications to virus detection system. 32nd ICPIG, Iași, Romania, 2015. 7.26-31.

- PI15005: Masaaki Nagatsu, Mihai Alexandru Ciolan, Tomy Abuzairi, Anchu Viswan, Akikazu Sakudo, Enbo Yang, S. Yang, Han Chou, Naoya Okada, Mitsuru Okada, Nji Raden Poespawati, Retno Wigajatri, Xiangke Wang, and Dumitru Luca. Plasma Surface Functionalization of Nanostructured Materials for Bio-medical and Environmental Applications. 2015 MRS Spring Meeting & Exhibit, San Francisco, USA, 2015. 4. 6-10.
- PI15006: Akikazu Sakudo, Shogo Tamashiro, Yoichi Toyokawa, Tatsuya Misawa. Seed disinfection by low-pressure RF gas plasma. 7th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials (ISPlasma2015)/8th International Conference on Plasma-Nano Technology & Science (IC-PLANTS2015), Nagoya University, Japan, 2015. 3. 26-31.
- PI15007: Yoichi Toyokawa, Yoshito Yagy, Kei Finakoshi, Tatusya Misawa, Akikazu Sakudo. Development of DBD plasma device for disinfection of agricultural products. 7th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials (ISPlasma2015)/8th International Conference on Plasma-Nano Technology & Science (IC-PLANTS2015), Nagoya University, Japan, 2015. 3. 26-31.
- PI15008: Akikazu Sakudo, Hirotohi Miyagi, Yoichi Toyokawa, Tatsuya Misawa. Disinfection of *Helicobacter pylori* by a Dielectric Barrier Discharge Plasma Torch. 7th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials (ISPlasma2015)/8th International Conference on Plasma-Nano Technology & Science (IC-PLANTS2015), Nagoya University, Japan, 2015. 3. 26-31.
- PI15009: Akikazu Sakudo, Han Chou, Masaaki Nagatsu. Antibody-integrated graphite-encapsulated magnetic beads, produced using ammonia gas plasma technology, for capturing influenza virus. 7th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials (ISPlasma2015)/8th International Conference on Plasma-Nano Technology & Science (IC-PLANTS2015), Nagoya University, Japan, 2015. 3. 26-31.
- PI15010: Akikazu Sakudo, Han Chou, Masaaki Nagastu. Antibody-integrated graphite-encapsulated magnetic beads, produced using ammonia gas plasma technology, for capturing *Salmonella*. 7th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials (ISPlasma2015)/8th International Conference on Plasma-Nano Technology & Science (IC-PLANTS2015), Nagoya University, Japan, 2015. 3. 26~31.
- PI15011: Akikazu Sakudo, Hirotohi Miyagi, Yoichi Toyokawa, Tatsuya Misawa. Analysis of bactericidal factors of plasma against *Helicobacter pylori* using a dielectric barrier discharge plasma torch. The 2nd International Workshop on Plasma for Cancer Treatment, Nagoya, Japan, 2015. 3. 16~17.
- PI15012: Yuichi Koga, Shimizu Nami, Akikazu Sakudo, Shigenori Kanaya. Proteolysis of

abnormal prion protein with a thermostable protease from a hyper-thermophilic archaeon *Thermococcus kodakarensis* KOD1. Biophysical Society, 59th Annual Meeting, Baltimore, Maryland, USA, 2015. 2. 7~11.

PI15013: Anchu Viswan, Han Chou, Akikazu Sakudo, and Masaaki Nagatsu. Application of Plasma Functionalized Graphite Encapsulated Magnetic Nanoparticles to Biomolecule Sensing. 2015 International Symposium toward the Future of Advanced Researches in Shizuoka University, Hamamatsu, Japan, 2015. 1. 27-28.

国内学会発表

- PD15001: 屋嘉部響, 鎌田靖弘, 玉那覇歩未, 下地真里有, 加藤愛美, 前泊智恵, 照屋正映, 市場俊雄, 田中康春. *Syzygium samarangenes* の葉に含まれるポリ ADP リボースポリメラーゼ阻害物質の解析. 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会. 12/1-4, 2015.
- PD15002: 宮本大毅, 畑山雄大, 柳生義人, 川崎仁晴, 大島多美子, 猪原武士, 須田義昭, 林信哉, 作道章一. 大気圧パルス放電プラズマを用いた香辛料の殺菌, 平成 27 年度第 25 回九州沖縄地区高専フォーラム, 2015 年 12 月 19 日.
- PD15003: 畑山雄大, 宮本大毅, 柳生義人, 川崎仁晴, 大島多美子, 猪原武士, 須田義昭, 林信哉, 作道章一. 誘電体バリア放電によるウンシュウミカン殺菌装置の開発 平成 27 年度 第 25 回九州沖縄地区高専フォーラム, 2015 年 12 月 19 日.
- PD15004: 作道章一, 豊川洋一, 仲村哲二, 三沢達也, 村上朝之. 窒素ガスプラズマによるカビ毒の分解・不活化, 平成 27 年度応用物理学会九州支部学術講演, 沖縄, 2015 年 12 月 5 日~6 日.
- PD15005: 宮本大毅, 畑山雄大, 柳生義人, 川崎仁晴, 大島多美子, 猪原武士, 須田義昭, 林信哉, 作道章一. 大気圧パルス放電プラズマを用いた香辛料の殺菌 平成 27 年度応用物理学会九州支部学術講演会, 沖縄, 2015 年 12 月 5 日~6 日.
- PD15006: 豊川洋一, 仲村哲二, 作道章一, 柳生義人, 三沢達也. ローラコンベア型プラズマ装置による黒腐病菌殺菌モデルの解析, 平成 27 年度応用物理学会九州支部学術講演会, 沖縄, 2015 年 12 月 5 日~6 日.
- PD15007: 三沢達也, 柳生義人, 作道章一, 西岡輝美, 三島朋子. 低温・低ダメージのプラズマ殺菌による農産物の品質保持アグリビジネス創出フェア 2015, 東京国際展示場(東京ビッグサイト), 2015 年 11 月 18 日~20 日.
- PD15008: 宮本大毅, 畑山雄大, 柳生義人, 川崎仁晴, 大島多美子, 猪原武士, 須田義昭, 林信哉, 作道章一. 大気圧パルス放電プラズマを用いた香辛料の低温殺菌, 平成 27 年度(第 68 回)電気・情報関係学会九州支部連合大会, 福岡, 2015 年 9 月 26 日~27 日.
- PD15009: 畑山雄大, 宮本大毅, 柳生義人, 猪原武士, 大島多美子, 川崎仁晴, 須田義昭, 林信哉, 作道章一. 誘電体バリア放電によるウンシュウミカン表面の殺菌および実用装置開発の試み, 平成 27 年度(第 68 回)電気・情報関係学会九州支部連合大会, 福岡, 2015 年 9 月 26 日~27 日.
- PD15010: 作道章一, 豊川洋一, 仲村哲二, 三沢達也, 柳生義人. 選果と殺菌を同時に行うローラコンベア型プラズマ装置の評価解析, 農業環境工学関連 5 学会 2015 年合同大会, 岩手, 2015 年 9 月 14 日~18 日.

- PD15011: 作道章一, 豊川洋一, 仲村哲二, 三沢達也, 清水尚博, 今西雄一郎. ガスプラズマ処理によるアフラトキシン B1 の分解, 農業環境工学関連 5 学会 2015 年合同大会, 岩手, 2015 年 9 月 14 日~18 日.
- PD15012: 畑山雄大, 宮本大毅, 猪原武士, 柳生義人, 大島多美子, 川崎仁晴, 須田義昭, 林信哉, 作道章一. 誘電体バリア放電によるかんきつ類殺菌装置の開発, 第 33 回電気設備学会全国大会, 札幌, 2015 年 9 月 1 日~2 日.
- PD15013: 宮本大毅, 畑山雄大, 柳生義人, 川崎仁晴, 大島多美子, 猪原武士, 須田義昭, 林信哉, 作道章一. 大気圧プラズマを用いた粒状農作物殺菌装置の開発, 第 33 回電気設備学会全国大会, 札幌, 2015 年 9 月 1 日~2 日.
- PD15014: 新谷英晴, 作道章一. 窒素ガスプラズマ滅菌に於ける滅菌化学種の同定ならびに滅菌条件の最適化について, 日本防菌防黴学会 第 42 回年次大会, 大阪, 2015 年 9 月 1 日~2 日.
- PD15015: 豊川洋一, 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黒腐病菌 (*Xanthomonas*) の不活化とそのメカニズムの解析, 日本防菌防黴学会 第 42 回年次大会, 大阪, 2015 年 9 月 1 日~2 日.
- PD15016: 永津雅章, 作道章一. プラズマ高機能化磁気ナノ微粒子を用いた高感度ウイルス検出システム, イノベーションジャパン 2015, 東京国際展示場(東京ビッグサイト), 2015 年 8 月 27 日~28 日.
- PD15017: 三沢達也, 作道章一, 柳生義人, 西岡輝美, 三島朋子. JST・NEDO イノベーションジャパン 2015, プラズマを使った殺菌技術で, 農産物の品質保持を実現します, 東京国際展示場(東京ビッグサイト), 2015 年 8 月 27 日-28 日.

その他の刊行物

- MI15001: Sakudo A, Shintani H. Microbiological applications of gas plasma technology. *Appl Microbiol Open access* 1: e101, 2015.
- MI15002: Sakudo A, Shintani H. Advanced Technology in Clinical Microbiology for the Diagnosis and Prevention of Viral Diseases. *Clin Microbiol Open access* 4: e129, 2015.



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。

B. 研究業績

国内学会発表

- PD15001: 今泉直樹, 上原安紀子, 中尾浩史: 酸化ストレス性ミトコンドリア機能障害に対するジメルミ酸の影響. 第42回日本毒性学会学術年会, 金沢市, 2015. 6. 29-7. 1. J Toxicol Sci 40 Suppl: S289, 2015.



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 や EBNA1 や HPV16 の E6 や 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検討を行っている。さらに EBV と HPV 二重感染による形質転換についてヒト初代培養細胞を用いて検討を進める。

2. 沖縄県の HHV-8 感染とカポジ肉腫の発生について (金城貴夫, 上原佳里奈)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) が関与している。本土では AIDS 関連型カポジ肉腫が多いが, 沖縄県では古典型カポジ肉腫の発症頻度が高い。臨床像を比較すると AIDS 関連型は皮膚だけではなく内臓にも病変を形成するのに対し, 古典型は高齢者に多く四肢に限局し, AIDS 関連型と異なり内臓

病変はまれで, しかも自然退縮する事がある。この臨床像の違いが何故生じているかについてはよく分かっていない。AIDS 関連型と古典型カポジ肉腫について HHV-8 の塩基配列を比較したところ, 古典型では K1 遺伝子 VR2 領域に 5 アミノ酸の欠失が認められたのに対して, AIDS 関連型はこのような変異はみられなかった。この K1 遺伝子の変異の有無が病像の違いに関連していると考えられた。そこで古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子をマウス初代胚線維芽細胞に導入し, 形質転換能の違いを比較した。AIDS 関連型 K1 は古典型 K1 に比べて細胞増殖能が高く, アポトーシスへの抵抗性も強く, *in vitro* の検討では形質転換能に差がみられる。さらにヌードマウスへ古典型 K1 あるいは AIDS 関連型 K1 発現細胞を接種したところ, 腫瘍形成能に差が見られた。今後は古典型 K1 と AIDS 関連型 K1 の形質転換能の違いを明らかにするため, K1 が本来有しているリン酸化能の違いや形質転換に関わるシグナル伝達を検討する。

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

- OI15001: Tsuneki M, Nakamura Y, Kinjo T, Nakanishi R, Arakawa H. Mice suppresses murine intestinal tumor via its mitochondria quality control. *Sci Rep* 5: 12472, 2015. (A)

国際学会発表

- PI15001: Kinjo T, Ikehara F, Uehara K, Tanabe Y, Toyoda Z. Derrangement of DNA damage response associated with transformation of primary mouse embryonic fibroblasts by dual expression of EBV LMP-1 and HPV16 E6. HPV 2015, 30th International Papillomavirus Conference. Lisbon, Portugal, September 18, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 池原富基乃, 上原佳里奈, 新垣和也, 金城貴夫. Cellular angiofibroma での FOXO1 シグナル消失と酸化ストレスの関連. 第 104 回日本病理学会総会, 2015 年 4 月 30 日, 名古屋.
- PD15002: 上原佳里奈, 池原富基乃, 島袋哲也, 金城貴夫. EBV LMP-1 と HPV16 E6 の重複発現による DNA damage response の誘導の比較. 第 104 回日本病理学会総会, 2015 年 5 月 2 日, 名古屋.
- PD15003: 金城貴夫. EBV LMP-1 と HPV16 E6 の二重発現はマウス初代培養線維芽細胞に形質転換を誘導する. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015 年 10 月 8 日, 名古屋.



A. 研究課題の概要

1. 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)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。ハノイ郊外のバビ地区に居住する 200 名 (47 家族) の健康人を対象として、6 か月ごと 3 回の検便検査を行い、CTX-M 型基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌の保菌率を調査した。ベトナムにおいては約 50% と非常に高率な CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌の健康保菌率となっており、この健康保菌の役割を明らかにする必要があることが求められている。そのため、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。

2. 沖縄県における薬剤耐性菌分布状況の調査

沖縄県立南部医療センター、同県立中部病院、同県立北部病院において分離された菌株についてスクリーニング検査を行い、ESBL 産生菌の検出率を調査した。

その結果、6.8% の臨床分離株が ESBL 産生菌であることが明らかとなった。この検出率は他の都道府県と比較して同等以下であることが示唆されている。

3. 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。

4. 沖縄県内の環境水における基質拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌、AmpC 型 β ラクタマーゼ (AmpC) 産生菌および MBL 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

ESBL, AmpC および MBL 産生菌の薬剤耐性遺伝子の多くはプラスミド上に認められており、菌株菌種を超えて伝達される特性を持っている。そのため、これらの β ラクタマーゼ産生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中の ESBL, AmpC および MBL 産生菌の分布を明らかにし、沖縄の環境に伝播しているこれらの β ラクタマーゼ産生菌の微生物学的な解析を行っている。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Bui TM, Hirai I, Ueda S, Bui TK, Hamamoto K, Toyosato T, Le DT, Yamamoto Y. (A)
Characterization of Escherichia coli producing CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase carriage in healthy Vietnamese individuals. Antimicrob Agents Chemother 59(10): 6611-6614, 2015.
- OD15002: Le QP, Ueda S, Nguyen TN, Dao TV, Hoang TA, Tran TT, Hirai I, Nakayama T, Kawahara R, Do TH, Vien QM, Yamamoto Y. Characteristics of Extended-Spectrum (A)

β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Retail Meats and Shrimp at a Local Market in Vietnam. *Foodborne Pathog Dis* 12(8): 719-725, 2015.

- OD15003: Hamamoto K, Ueda S, Yamamoto Y, Hirai I. Evaluation of three-marker GIG-EM phylogenetic typing of *Escherichia coli* isolates of various genetic backgrounds. *J Clin Microbiol* 53(6): 1848-1853, 2015. (A)
- OD15004: Ueda S, Bui TK, Bui TM, Hirai I, Le DT, Yamamoto Y: Limited transmission of blaCTX-M-9-type positive *Escherichia coli* between humans and poultry in Vietnam. *Antimicrob Agents Chemother* 59(6): 3574-3577, 2015. (A)
- OD15005: Nakayama T, Ueda S, Huong BT, Tuyen le D, Komalamisra C, Kusolsuk T, Hirai I, Yamamoto Y. Wide dissemination of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in community residents in the Indochinese peninsula. *Infect Drug Resist* 8: 1-5, 2015. (A)

国際学会発表

- PI15001: PH Hoang, N Yasuda, I Hirai, Y Yamamoto, SP Awasthi, A Hinenoya, S Yamasaki. Effects of Orally Administred Ampicillin on Intestinal Colonization of ESBL-Producing *Escherichia coli* and In Vivo Horizontal Transfer of the Plasmid Conferring ESBL. American Society for Microbiology 115th General Meeting. May 30-June 2, 2015. New Orleans, Louisiana.
- PI15002: HTN Nguyen, PQ Le, S Ueda, KTV Dao, VTA Hoang, NTT Tran, I Hirai, T Nakayama, R Kawahara, HT Do, MQ Vien, Y Yamamoto. Contamination of Extended Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Poultry, Pork and Shrimp at a Local Market in Vietnam. American Society for Microbiology 115th General Meeting. May 30-June 2, 2015. New Orleans, Louisiana.
- PI15003: S Ueda, NTK Bui, I Hirai, HTM Bui, TD Le, Y Yamamoto. Limited Transmission of CTX-M-9 Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* between Humans and Poultry in Vietnam. American Society for Microbiology 115th General Meeting. May 30-June 2, 2015. New Orleans, Louisiana.

国内学会発表

- PD15001: 浜元宏太, 宮城和文, 山本容正, 平井到: GIG-EM法を用いた臨床分離 *Escherichia coli* 株の系統分類の試み. 第88回日本細菌学会総会, 岐阜. 26-28 Mar. 2015.
- PD15002: 宮城和文, 平井到: 沖縄県内の環境水中のESBL産生菌の分布と衛生指標菌との関連. 第88回日本細菌学会総会, 岐阜. 26-28 Mar. 2015.
- PD15003: 上田宗平, 山本容正, 平井到: Limited transmission of CTX-M-9-type ESBL-producing *Escherichia coli* between human and poultry. 第88回日本細菌学会総会, 岐阜. 26-28 Mar. 2015.
- PD15004: 平井到, 上田宗平, 山本容正: 健康人におけるCTX-M型基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生大腸菌の動態. 第88回日本細菌学会総会, 岐阜. 26-28 Mar. 2015.



A. 研究課題の概要

1. 今帰仁村健康長寿村プロジェクトに関するアンケート調査 (尾尻義彦)

今帰仁村健康長寿体験滞在型観光推進事業の一環として同村在住の全高齢者を対象に訪問調査による訪問面接調査を実施した。調査項目は、屋内外の住環境と身体・精神・社会的健康との関連構造、および食の質とフレイル(Frailty:虚弱)に関連する要因についてであった。その結果、屋内外の住環境が特に精神的健康に強く関連している可能性が示された。また、高齢者のフレイル予防は食の質と社会的健康を主とした健康三要因への支援を連動させた複合的支援プログラムの必要性が示唆された。

2. パン酵母由来のグルコポリサッカライド(β グルカン)を添加したもろみ酢飲用が長時間運動による免疫応答および疲労感に及ぼす影響に関する研究(尾尻義彦)

グルコポリサッカライド(β グルカン)を添加したもろみ酢の継続飲用が疲労感に及ぼす影響を、気分・感情尺度(POMS: Profile of Mood States)により解析した。その結果、 β グルカン添加もろみ酢において、「怒り-敵意」、「疲労」、「混乱」の評価は低下し、「活気」については上昇傾向を認めた。また、 β グルカン添加もろみ酢の継続飲用後において、持続的運動時の心拍数上昇と主観的運動強度(RPE: Rate of Perceived Exertion)を抑えることで疲労を軽減する効果を認めた。

B. 研究業績

原著

- OI15001: Ojiri Y, Endoh H, Okumoto T, Atsuta K, Yoshinari O, Moriyama H. Randomized, (A)
double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the effects of
beta-1,3/1,6 glucan on stress associated with daily lifestyle in healthy
subjects. Functional Foods in Health and Disease 5: 145-154, 2015.

国内学会発表

- PD15001: 高城智圭, 栗盛須雅子, 高燕, 平良一彦, 浦崎猛, 尾尻義彦, 小川寿美子, 石川清和, 藤井暢弥, 星旦二: 屋内外の住環境と身体・精神・社会的健康との関連構造—沖縄県A村在住の全高齢者を対象として—。第56回日本社会医学学会総会, 2015.
- PD15002: 児玉百合子, 栗盛須雅子, 星旦二, 平良一彦, 浦崎猛, 尾尻義彦, 小川寿美子, 石川清和: 沖縄県の農村地域に居住する高齢者の食の質とフレイルに関連する要因との関連構造。第2回日本猿子ペニア・フレイル研究会研究発表会, 2015.

その他の刊行物

- MD15001: 栗盛須雅子, 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, 又吉演, 具志川百々枝, 松田愛: なちじん長寿レシピ。今帰仁村保健センター, 沖縄, 2015.



A. 研究課題の概要

1. 沖縄県における aggressive ATL (adult T-cell leukemia-lymphoma) の臨床病態の解明

本研究課題は、沖縄県の aggressive ATL の臨床像、治療の実態を明らかにすることにより、沖縄県の ATL の治療成績向上を目指すものである。沖縄県内で血液内科を有する7病院において2002~2011年に発症した aggressive ATL 659例のデータを集積し、後方視的解析により沖縄県特有の臨床病態、治療成績を明らかにするため詳細な検討を行った。発症年齢中央値は68歳と全国調査の結果と変わらなかったが、90歳以上の発症が2.6%、最高齢が102歳と高齢発症の傾向がみられた。全症例の生存期間中央値(MST)は6.5か月とこれまでの報告の8-10か月と比較して不良な成績であった。JCOG9801の治療成績と比較するため適格条件に近い身体状態、検査所見を有する217例を抽出した。そしてCHOP施行群147例のMSTは8か月と、JCOG9801CHOP-14群の11か月と比較して不良な成績であった。同様にmLSG15施行群はJCOG9801では13か月に対して、沖縄症例22例では10か月であった。沖縄県では亜熱帯特有の感染症である寄生虫、特に糞線虫感染が多いことが知られているが、沖縄 aggressive ATL の糞線虫有病割合は12.4%と、極めて高率であった。このように沖縄県 aggressive ATL の高齢発症、治療難反応性、糞線虫有病割合という臨床的特徴を明らかにし、論文発表した(Int J Hematol in press)。

2. 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

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108検体を集積し、現在も ATL 細胞バンクは拡充中である。そしてこれらの臨床検体は、専門的なウイルス・免疫学的解析を行うためのリソースとなり、ATL の新規治療法・発症予防法の開発に資することが期待される。現在バンク検体を用いた分子生物学的解析を行っている。

3. 石垣島における HTLV-1 キャリアコホート構築と HTLV-1 genotype 解析

石垣島において HTLV-1 キャリアのコホート調査を開始し、約2,000名の住民の研究参加を得て、抗 HTLV-1 抗体陽性割合が約4%であることを明らかにした。また HTLV-1 キャリアの抗寄生虫抗体陽性状況を網羅的に解析したところ、高い陽性割合を示し、一部のキャリアは5種類以上の寄生虫に対する抗体を有している事が判明した。その中で陽性割合が高かった糞線虫とトキソプラズマについて抗体陽性割合をキャリア/非キャリア間で比較したところ、抗トキソプラズマ抗体保有割合に差は認めなかったが、抗糞線虫抗体保有割合は有意差をもってキャリアが高率であった。キャリアの細胞を用いて HTLV-1 genotype の分布を調べたところ、鹿児島県は Japanese type である *taxB* が90%、南米タイプである *taxA* が10%であるのに対し、石垣島は *taxA* が70%と HTLV-1 genotype の分布が本土と異なっていることを明らかにした。

4. indolent ATL に対する効果的治療法の開発

欧米において indolent ATL に対して高い有効性が報告されているジドブジンとインターフェロンの併用療法について、無治療経過観察との第Ⅲ相比較試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) において臨床試験として作成し、研究事務局を担当している。本研究は先進医療B制度の下、医師主導で行われる。現在国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中

央病院にて、先行して患者が登録されており、2例で安全性が確認された。琉球大学も症例登録が開始の予定である。そして本研究の成果を用いて保険承認を目指す。

5. 沖縄産生物資源の抗炎症・抗アレルギー作用に関する研究

沖縄県産生物資源の抗炎症・抗アレルギー作用について培養細胞における脱顆粒阻害試験や炎症性サイト

カイン産生試験等により評価し、有用生物資源を探索するとともに、活性物質の分離・同定、その作用機序検討を行っている。現在、田芋の水溶性粘性多糖に抗ウイルス作用の可能性が示唆されたため、培養細胞を用いて関連する酵素およびサイトカイン類の遺伝子発現量とタンパク質定量を進めている。明らかになった活性物質や植物抽出物を利用して、機能的食品素材の開発を試みる。

B. 研究業績

著書

- BD15001: 福島卓也: 化学療法による血液毒性と感染症対策のポイント. 飛内賢正, 塚崎邦弘, (B)
木下朝博 (編) 74-77, 南江堂, 東京, 2015.

原著

- OI15001: Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Honda S, Taniguchi H, Makiyama J, Matsuo E, (B)
Sato S, Ando K, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Fukushima
T, Miyazaki Y. Characteristic patterns of relapse after allogeneic hematopoietic
SCT for adult T-cell leukemia-lymphoma: a comparative study of recurrent lesions
after transplantation and chemotherapy by the Nagasaki Transplant Group. Bone
Marrow Transplant 50: 585-591, 2015.
- OI15002: Tanaka Y, Mizuguchi M, Takahashi Y, Fujii H, Tanaka R, Fukushima T, Tomoyose (B)
T, Ansari AA, Nakamura M. Human T-cell leukemia virus type-I Tax induces the
expression of CD83 on T cells. Retrovirology 12: 56, 2015.
- OI15003: Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, Fukushima N, (A)
Fukushima T, Moriuchi Y, Itoh K, Nosaka K, Choi I, Sawa M, Okamoto R, Tsujimura
H, Uchida T, Suzuki S, Okamoto M, Takahashi T, Sugiura I, Onishi Y, Kohri M,
Yoshida S, Sakai R, Kojima M, Takahashi H, Tomita A, Maruyama D, Atsuta Y, Tanaka
E, Suzuki T, Kinoshita T, Ogura M, Mizokami M, Ueda R. Monitoring of hepatitis
B virus (HBV) DNA and risk of HBV reactivation in B-cell lymphoma: a prospective
observational study. Clin Infect Dis 61: 719-729, 2015.

症例報告

- CI15001: Miyagi T, Itonaga H, Aosai F, Taguchi J, Norose K, Mochizuki K, Fujii H, Furumoto (B)
A, Ohama M, Karimata K, Yamanoha A, Taniguchi H, Sato S, Taira N, Moriuchi Y,
Fukushima T, Masuzaki H, Miyazaki Y. Successful treatment of toxoplasmic
encephalitis diagnosed early by polymerase chain reaction after allogeneic
hematopoietic stem cell transplantation: two case reports and review of the
literature. Transpl Infect Dis 17: 563-598, 2015.

CI15002: Tamaki K, Kinjo T, Aoyama H, Tomoyose T, Nakachi S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Nishi Y, Taira N, Fujita J, Yoshimi N, Fukushima T, Masuzaki H. Fatal pneumonia and viremia due to human parainfluenza virus type 1 in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma treated with mogamulizumab. *J Infect Chemother* 21: 820-823, 2015. (C)

CD15001: Tomoyose T, Nakachi S, Nishi Y, Morichika K, Tedokon I, Tamaki K, Shimabukuro N, Hanashiro T, Samura H, Fukushima T, Masuzaki H. Giant Septic Lymphadenitis with Marked Gas Formation Caused by *Bacteroides fragilis* in a Patient with Adult T-cell Leukemia/lymphoma. *Intern Med* 54: 2919-2922, 2015. (C)

総説

RD15001: 友寄毅昭, 益崎裕章, 福島卓也: ATL 診療において特に注意すべき合併症, 有害事象と対策 *血液内科* 70: 432-437, 2015. (C)

RD15002: 福島卓也: 血液毒性と感染症. *日本臨牀* 73: 435-439, 2015. (C)

国際学会発表

PI15001: Kaneshiro Y, Kuba-Miyara M, Sakihama S, Taira H, Ichikawa E, Maekouchi M, Uehara R, Hashimoto T, Fukushima T. A screening study of asymptomatic human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1) carriers and establishment of a support system for them in Ishigaki Island in Okinawa, Japan (口演). The 47th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Bandung Indonesia. 2015 年 10 月 22 日.

PI15002: Sakihama S, Kuba-Miyara M, Saito M, Tomoyose T, Taira N, Miyagi T, Hayashi M, Nakachi S, Nishi Y, Tamaki K, Morichika K, Uchihara J, Tanaka Y, Masuzaki H, Fukushima T. The distribution of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) tax genotype in Okinawa is different from mainland, Japan (ポスター). The 47th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Bandung Indonesia, 2015 年 10 月 21 日.

国内学会発表

PD15001: 福島卓也. ガイドラインに基づく ATL 治療戦略(コーポレートセミナー・口演). 第 77 回日本血液学会学術集会, 金沢, 2015 年 10 月 18 日.

PD15002: 崎浜秀悟, 宮良恵美, 齊藤峰輝, 平良直也, 宮城敬, 林正樹, 友寄毅昭, 仲地佐和子, 西由希子, 玉城啓太, 森近一穂, 内原潤之介, 田中勇悦, 益崎裕章, 福島卓也. 沖縄県における HTLV-1 の tax 遺伝子サブタイプ解析(ポスター). 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2015 年 8 月 23 日.

PD15003: 崎浜秀悟, 齊藤峰輝, 宮良恵美, 平良直也, 宮城敬, 林正樹, 友寄毅昭, 仲地佐和子, 西由希子, 玉城啓太, 森近一穂, 内原潤之介, 田中勇悦, 益崎裕章, 福島卓也. 沖縄県における human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) の tax サブタイプ解析(口演). 第 1 回日本検査血液学会九州支部学術集会・第 28 回博多シンポジウム, 福岡, 2015 年 11 月 29 日.

PD15004: 鎌田靖弘, 丸山進, 荻貴之, 眞栄平房子, 高嶺房枝, 宮良(久場)恵美, 舟田卓見, 市場俊雄. エンサイの糖尿病予防効果と有効成分に関する研究(口演). 平成 27 年度

日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部および日本食品科学工学会西日本支部合同大会,
沖縄, 平成 27 年 10 月 30 日.



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システムで、更なる完成度を目指している。

2. 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。

3. グロビン遺伝子の構造と発現調節の研究(江口幸典)

一連の研究により、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と考えられる。より詳細な解析を実施し、結合タンパク質の精製を試みている。

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. 皮膚病原真菌の電子顕微鏡による微細構造の解析(嘉陽 進)

B. 研究業績

国内学会発表

PD15001: 江口幸典, 松岡典枝, 漆原茜: モバイル端末を利用した訪問看護システムの構築, 第16回日本医療情報学会看護学術大会



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。

2. 排尿障害モデル動物を用いた下部尿路機能障害に

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。

B. 研究業績

原著

0I15001: Nishijima S, Sugaya K, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. Propiverin (A) increases urethral wall catecholamine levels and bladder leak point pressure in rats. Int J Urol 23; 93-99, 2015.



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
砂川 洋子 (代表者:福岡県立大 学・松浦賢長)	基盤研究(A)	1,500	「卒後1年目看護師の定着率向上を目的とした広域包 括支援プログラムの開発」
作道 章一 (代表者:静岡大学・永 津雅章)	基盤研究(A)	250	高選択性ウイルス検出システム開発のための先進的 バイオ・プラズマ融合科学の基盤創成
照屋 典子 (代表者:福岡県立大 学・松浦賢長)	基盤研究(A)	1,500	「卒後1年目看護師の定着率向上を目的とした広域包 括支援プログラムの開発」
上里 博 (代表者:北海道大学・ 加藤大智)	基盤研究(A)		リーシュマニア症の伝播および病態の解明に向けた 新規リスク評価システムの構築
石田 肇	基盤研究(A)	10,600	ヒト肉眼解剖形質のデジタル解析とゲノム基盤解明
石田 肇 (代表者:札幌学院大 学・臼杵勲)	基盤研究(A)	300	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(A)	100	アイヌ民族文化の形成過程の解明に向けた総合的研 究
村山 貞之 (代表者:琉球大学・石 田肇)	基盤研究(A)	300	ヒト肉眼解剖形質のデジタル解析とゲノム基盤解明
木村 亮介 (代表者:琉球大学・石 田 肇)	基盤研究(A)	300	ヒト肉眼解剖形質のデジタル解析とゲノム基盤解明
垣花 学	基盤研究(B)	4,160	硫化水素吸入による生体内ガス分子活性化とその脊 髄神経保護効果
高倉 実	基盤研究(B)	4,290	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 (代表者:琉球大学・ 等々力英美)	基盤研究(B)	50	社会経済的要因を背景とした伝統的沖縄食による3世 代への介入研究
高倉 実	基盤研究(B)	100	亜熱帯島嶼地域における思春期女子児童生徒の身体

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究活動に関する実態把握と介入調査研究

(代表者:京都教育大学・小林稔)				
砂川 洋子	基盤研究(B)	2,500	「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」	
(代表者:防衛大学校・安酸史子)				
小林 潤	基盤研究(B)	500	ヘルス・プロモーション・スクール国際版認証システムの構築	
(代表者:千葉大学・岡田加奈子)				
松下 正之	基盤研究(B)	4,420	細胞選択的侵入ペプチドを用いた神経疾患治療戦略	
松下 正之	基盤研究(B)	390	TRP 分子による歯牙石灰化機構の解明	
(代表者:福岡歯科大学・岡部幸司)				
照屋 典子	基盤研究(B)	2,500	「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」	
(代表者:防衛大学校・安酸史子)				
村上 明一	基盤研究(B)	300	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	
(代表者:琉球大学・角南寛)				
等々力 英美	基盤研究(B)	4,290	社会経済的要因を背景とした伝統的沖縄食による3世代への介入研究	
藤猪 英樹	基盤研究(B)	455	無菌性の膿疱性疾患の包括的病態解明と新規治療戦略の開拓	
(代表者:名古屋大学・杉浦一充)				
木村 亮介	基盤研究(B)	4,200	アジア人における皮膚の機能的形質および細菌叢に関する遺伝人類学研究	
野口 洋文	基盤研究(B)	100	乳歯歯髓由来ヒト iPS 細胞からの歯形成細胞への分化誘導制御	
(代表者:新潟大学・齋藤一誠)				
鈴木 敏彦	基盤研究(B)	6,630	インフラマゾーム活性化機構の新機軸	
Deng Zeyi	基盤研究(C)	1,430	DNA メチル化を指標としたヒト乳頭腫ウイルスによる発癌メカニズムの解析	
(鄧 澤義)				
トーマ クラウデア	基盤研究(C)	1,950	病原性レプトスピラによる上皮細胞感染戦略	
宇座 美代子	基盤研究(C)	195	日本型ケア文化と介護者 QOL に関する研究: 高齢, 慢性・終末期患者家族の支援	
(代表者:長崎大学・山口智美)				
益崎 裕章	基盤研究(C)	260	歯周病における細胞内グルコシルコリド活性化酵素 11 β -HSD1 の役割の解明	
(代表者:大阪歯科大学・澤井宏文)				
遠藤 由美子	基盤研究(C)	20	妊娠・授乳期の食事摂取状況の実態と母乳栄養継続	

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究
に関する全国縦断研究

(代表者:山形大学・藤田愛)			
遠藤 由美子	基盤研究(C)	30	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
(代表者:琉球大学・玉城陽子)			
加留部 謙之輔	基盤研究(C)	1,820	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
我那覇 章	基盤研究(C)	1,820	次世代シーケンサを用いた沖縄県難聴患者の網羅的遺伝子解析と臨床応用に関する研究
海川 正人	基盤研究(C)	900	ANGPTL による免疫グロブリン様受容体を介した免疫制御機構の解析
荻谷 嘉之	基盤研究(C)	1,560	悪性黒色腫における脈管増殖因子の発現と臨床予後の多施設共同による疫学的解析
岸本 英博	基盤研究(C)	1,950	赤血球型マラリア感染における免疫応答の場の可視化
喜友名 朝則	基盤研究(C)	1,300	脳機能画像による痙攣性発声障害の発声時の脳機能解析
儀間 繼子	基盤研究(C)	3,800	先天異常児をもつ妊婦・家族の意思決定支援-事例検討による教育プログラムの開発
(代表者:琉球大学・辻野久美子)			
宮里 実	基盤研究(C)	910	加齢による過活動膀胱への磁気刺激神経調整的新システムの確立 - 基礎・臨床的検討 -
宮里 実	基盤研究(C)	450	膀胱の老化は予防できるか? 加齢膀胱と膀胱血流低下
(代表者:琉球大学・大城琢磨)			
玉城 陽子	基盤研究(C)	1,200	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
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
金 正泰	基盤研究(C)	1,800	坐骨神経疼痛及びその回復過程における GABA の機能
金城 達也	基盤研究(C)	2,409	SERS 法を用いた大腸癌早期診断法の確立
金城 隆展	基盤研究(C)	200	現場に根差した医療組織倫理の構築に向けた基礎的研究
(代表者:大阪市立大学大学院・服部俊子)			
金谷 文則	基盤研究(C)	800	80歳以上の高齢者を対象とした大腿骨近位部骨折の発生要因を明らかにするための研究
戸板 孝文	基盤研究(C)	1,505	高精度放射線治療を用いた子宮頸癌根治的放射線治療の至適線量スケジュールの開発
呉屋 真人	基盤研究(C)	100	シアリル T 発現糖蛋白の腎癌血清マーカーとしての可能性
(代表者:琉球大学・斎藤誠一)			

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

高橋 健造	基盤研究(C)	2,080	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
高江洲 義一	基盤研究(C)	1,690	動脈硬化の革新的治療薬開発のための基盤研究
高山 千利	基盤研究(C)	1,200	遺伝子改変マウスを用いた GABA の神経再生・可塑性誘導に関する研究 平成 26 年度～平成 28 年度(平成 27 年度)
今村 美菜子	基盤研究(C)	1,950	ゲノムワイド関連解析で同定された新規 2 型糖尿病関連領域の疾患感受性機序の検討
佐藤 丈寛	基盤研究(C)	1,800	西日本出土古人骨に対するゲノム解析の可能性調査
砂川 洋子	基盤研究(C)	9,000	「若年女性の子宮頸がん予防・啓発に向けたピアサポーターによる教育支援」
斎藤 誠一	基盤研究(C)	1,460	シアリル T 発現糖蛋白の腎癌血清マーカーとしての可能性
坂梨 まゆ子	基盤研究(C)	1,100	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
作道 章一	基盤研究(C)	1,300	ミクログリアにおけるプリオン蛋白質の機能とプリオン感染病態に関する研究
山下 懐	基盤研究(C)	2,210	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
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
酒井 哲郎	基盤研究(C)	1,170	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
照屋 典子	基盤研究(C)	5,000	「地域住民ボランティア参加型の緩和ケアネットワークモデルの構築」
植田 真一郎	基盤研究(C)	3,800	白血球活性化抑制による動脈硬化治療を目指した臨床薬理学研究
植田 真一郎	基盤研究(C)	3,800	白血球活性化抑制による動脈硬化治療を目指した臨床薬理学研究
森 直樹	基盤研究(C)	1,560	NF- κ B 制御因子 I κ B- ζ の ATL 発症進展機構への関与
真栄田 裕行	基盤研究(C)	2,730	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
杉本 潤	基盤研究(C)	1,300	胎盤特異的発現を示す細胞融合抑制タンパク：サプレシンの in vivo 機能解析
清水 千草	基盤研究(C)	1,842	胎児期における抑制性 GABA シナプスの構築と呼吸リズム 平成 25 年度～平成 27 年度(平成 27 年度)
西原 一秀	基盤研究(C)	191	骨成長因子・骨補填材を用いた骨造成術における三次元的・病理組織学的検討
西村 正彦	基盤研究(C)	910	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

石田 肇 (代表者:防衛医科大 学・染田英利)	基盤研究(C)	240	安定同位元素比分析の身元不明遺体の出身地域の推定への応用
早川 朋子	基盤研究(C)	2, 210	Nsd1 の転写機構解明と次世代型動脈硬化治療薬の開発
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
大城 琢磨	基盤研究(C)	2, 460	膀胱の老化は予防できるか? 加齢膀胱と膀胱血流低下
大嶺 ふじ子 (代表者:琉球大学・玉 城陽子)	基盤研究(C)	30	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 城陽子)	基盤研究(C)	30	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
中村 克徳	基盤研究(C)	200	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	基盤研究(C)	500	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
中尾 浩史	基盤研究(C)	1, 170	腸炎ビブリオの鉄獲得機構・シデロフォア受容体に対する研究
長井 裕	基盤研究(C)	1, 690	子宮頸部腺癌Ⅲ・ⅣA期に対する同時化学放射線療法 の他施設前向き臨床試験
長谷川 昌宏	基盤研究(C)	1, 690	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
長嶺 英樹	基盤研究(C)	1, 820	高気圧酸素療法による放射線感受性増感メカニズム の解明
辻野 久美子	基盤研究(C)	3, 800	先天異常児をもつ妊婦・家族の意思決定支援-事例検 討による教育プログラムの開発
辻野 久美子 (代表者:山口大学・村 上京子)	基盤研究(C)	4, 940	先天異常児をもつ妊婦・家族の意思決定支援-事例検 討による教育プログラムの開発-
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
土肥 直美	基盤研究(C)	1, 000	新発見の沖縄更新世人頭蓋骨のデジタル復元による 形態学的研究
等々力 英美 (代表者:琉球大学・崎 間敦)	基盤研究(C)	78	高血圧の非薬物療法の確立を目指した伝統的沖縄食 による介入研究

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

比嘉 直美	基盤研究(C)	1,820	腸炎ビブリオエフェクターVopQによるカスパーゼ-1活性化抑制機構の解明
福家 千昭	基盤研究(C)	650	メソミル代謝物の追求-臭い成分を中心として-
福島 卓也	基盤研究(C)	1,200	沖縄県における HTLV-1 キャリア分布の解明および基礎データベースの構築
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
又吉 宣	基盤研究(C)	1,950	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
木村 亮介 (代表者:筑波大学・中伊津美)	基盤研究(C)	500	オセアニア・アジア集団の皮膚色素多様性～遺伝的基盤と進化的背景の理解～
野口 克彦	基盤研究(C)	2,210	血管内皮における dihydrofolate reductase の役割の解明
野口 洋文 (代表者:鹿児島大学・稲田絵美)	基盤研究(C)	50	独自の視点からのヒト歯髄幹細胞の同定, 選択的濃縮および特性解析
野口 洋文 (代表者:新潟大学・鹿児島暁子)	基盤研究(C)	150	次世代型標的遺伝子破壊法 CRISPR/Cas9 システムの歯学領域への応用
野口 洋文 (代表者:新潟大学・澤味規)	基盤研究(C)	150	歯髄処置にて廃棄される神経幹細胞からの神経再生の試み
野口 洋文 (代表者:岡山大学・杉本盛人)	基盤研究(C)	350	アンドロゲン分泌性幹細胞の創出とその応用基盤の確立
野中 公子	基盤研究(C)	1,200	低分子量 G 蛋白質 Rap2 の皮膚創傷治癒における機能解析
鈴木 幹男	基盤研究(C)	1,560	ウイルス感染と腫瘍の生物学的活性による頭頸部癌一次治療効果と予後予測
淵上 竜也	基盤研究(C)	910	遅発性脊髄障害と D セリン～ノックアウトマウスを用いた研究～
當山 裕子 (代表者:島根大学・小笹美子)	基盤研究(C)	150	母親側リスク要因を持つ虐待ボーダーライン事例支援スキル測定ツールの開発
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
與古田 孝夫	基盤研究(C)	4,290	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)	4,290	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
喜名 美香	研究活動スタート支援	1,560	食事中の亜硝酸/硝酸の不足にて生じる代謝症候群の分子機構の解明と新規治療法の開発
安部 真教	若手研究(B)	1,040	マウス全脳虚血後遅発性神経細胞死に対する硫化水素吸入療法の効果
久保田 陽秋	若手研究(B)	1,300	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
宮良 恵美	若手研究(B)	700	沖縄伝統食材「田芋」の疾病予防・健康増進作用
戸塚 裕一	若手研究(B)	2,340	3MST knock out マウスを用いた血圧調整機序の解明
後藤 尊広	若手研究(B)	2,600	口唇口蓋裂に関連する遺伝子と予防に関する研究-世界的に未報告のラオス人を中心に
今泉 直樹	若手研究(B)	910	酸化ストレス性ミトコンドリア障害に対するグルタチオントランスフェラーゼの役割
小塚 智沙代	若手研究(B)	1,000	玄米有効成分を活用した脳内報酬系による食嗜好制御に関わるエピゲノム構造の解明
上原 貴行	若手研究(B)	1,170	ヒト乳頭腫ウイルス 関連頭頸部癌における樹状細胞を用いた新規ワクチン療法の開発
須田 哲司	若手研究(B)	1,300	糖鎖抗原RM2に基づく糖蛋白を指標とした新規前立腺癌診断マーカーの探索
菅原 健一	若手研究(B)	910	FMT-PETにおける悪性脳腫瘍へのトレーサーの集積機序の解析
東恩納 美樹	若手研究(B)		簡易転倒転落アセスメントツールの開発
二宮 賢司	若手研究(B)	2,860	局所陰圧損傷(吸引損傷)における血行動態の解明
豊里 竹彦	若手研究(B)	800	地域住民の心身の健康とソーシャルキャピタルとの関連及び地域新介入モデルの構築
豊里 竹彦	若手研究(B)	800	地域住民の心身の健康とソーシャルキャピタルとの関連及び地域新介入モデルの構築
圓谷 智之	若手研究(B)	2,080	舌癌細胞を標的とした新規の選択的細胞膜透過性ペプチドの開発
當銘 保則	若手研究(B)	900	骨肉腫肺転移に関するマイクロRNAの検討
山内 恵	奨励研究	500	血液凝固検査の測定前変動因子の検証—血漿層の違いによる測定値への影響検討—
渡嘉敷 良乃	奨励研究	400	沖縄県におけるヒト免疫不全ウイルスおよびB型肝炎ウイルス重複感染の現状調査
田中 勇悦 (代表者:東京大学・今 井浩三)	新学術領域研究事業	3,900	がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動(HTLV-I)
高倉 実	挑戦的萌芽研究	2,080	沖縄における子どもの身体活動と学力向上に関する

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

縦断研究および介入研究

田中 康春	挑戦的萌芽研究	1, 170	滑膜細胞の活性化機構：伸展刺激にともなう p53 の機能低下
岸本 英博 (代表者:東京理科大学・曾我公平)	挑戦的萌芽研究	390	セラミックスナノ粒子を用いた OTN-NIR ナノ温度イメージング
松下 正之	挑戦的萌芽研究	1, 820	iPS 細胞からの神経誘導システムを用いた統合失調症の病態解析
上里 博	挑戦的萌芽研究	1, 950	沖縄西方に多発する弾性繊維腫をモデルとした、家族性腫瘍の原因同定へのアルゴリズム
村上 明一 (代表者:琉球大学・角南寛)	挑戦的萌芽研究	100	三次元パターンを用いた曲率認識タンパク質群の単一細胞スクリーニング
平井 到	挑戦的萌芽研究	780	組換えファージによる肺炎クラミジアを標的とした新規遺伝子導入システムの開発
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
野口 洋文	挑戦的萌芽研究	1, 400	蛋白導入ドメインと RCAN ペプチドを用いた新規免疫抑制剤の開発
野口 洋文 (代表者:新潟大学・齋藤一誠)	挑戦的萌芽研究	50	xeno-free ヒト iPS 細胞樹立のための高機能歯髄由来 feeder 細胞の開発
野口 洋文 (代表者:岡山大学・渡部昌実)	挑戦的萌芽研究	200	腎組織幹細胞の誘導・分離に基づく腎再生研究基盤の確立
伊藤 毅	特別研究員奨励費	1, 200	霊長類における顔面形態の多様性：進化可能性に着目した遺伝学的研究
佐藤 丈寛	特別研究員奨励費	1, 300	ヒトの体毛分布に関する遺伝子探索と進化学研究



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
吉見 直己	化学物質リスク研究事業	14,300	化学物質の安全性と発がん性リスク評価のための短・中期バイオアッセイ系の開発 H26-化学-指定-001
吉見 直己 (代表者:長崎大学・福岡順也)	厚生労働科学特別事業	5,355	Whole Slide Imaging (WSI)による病理診断の多施設検証研究
金倉 謙	革新的がん医療実用化研究事業	3,900	ATLL に対する recNY-ESO-1+AS15 ASCI の安全性と有用性に関する医師主導治験(第 I/II 相)
健山 正男 (代表者:名古屋市立・市川誠一)	エイズ対策研究事業(エイズ対策政策研究事業)	400	男性同性間の HIV 感染予防対策とその介入効果の評価に関する研究
戸板 孝文 (代表者:大阪府立成人病センター・手島昭樹)	がん対策推進総合研究事業	50	がん診療科データベースと Japanese National Cancer Database (JNCDB) の運用と他がん登録との連携
石内 勝吾	労災疾病臨床研究事業	69,900	革新的高次脳機能治療法の樹立
前城 達次	感染症対策特別事業	13,680	肝炎対策
増田 昌人 (代表者:日本赤十字社医療センター・的場元弘)	がん対策推進総合研究事業(がん政策研究事業)	600	緩和ケア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
増田 昌人 (代表者:国立がん研究センター・柴田亜希子)	がん対策推進総合研究事業(がん政策研究事業)	250	がん登録等の推進に関する法律下におけるがん登録情報の活用の実際
仲宗 根哲 (代表者:大阪大学・菅野伸彦)	難治性疾患政策研究事業	150	特発性大腿骨壊死症の疫学研究・診断基準・重傷度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究
塚崎 邦弘	革新的がん医療実用化研究事業	1,000	臨床試験, 発症ハイリスクコホート, ゲノム解析を統合したアプローチによる ATL 標準治療法の開発
塚崎 邦弘	革新的がん医療実用化研究事業	1,000	臨床試験, 発症ハイリスクコホート, ゲノム解析を統合したアプローチによる ATL 標準治療法の開発
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

等々力 英美 (代表者:東京大学・近藤尚己)	長寿・障害総合研究事業 長寿科学研究開発事業	172.5	データに基づき地域づくりによる介護予防対策を推進するための研究
藤田 次郎 (代表者:国立感染症研究所・大石和徳)	新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業	500	成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究
藤田 次郎 (代表者:鹿児島大学・出雲周二)	難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)	700	HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基く診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究
野口 洋文	難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)	7,233	第三世代・第四世代臍島分離法を用いた臨床臍島移植の実施
國吉 幸男 (代表者:久留米大学・鹿毛政義)	難治性疾患等実用化研究事業	115	門脈血行異常症に関する調査研究
廣瀬 康行 (代表者:東京有明医療大学・東郷俊宏)	地域医療基盤開発推進研究事業	2,320(主任分:20,000)	伝統医学の情報・用語の国際規格策定に資する調査研究(代表分:ISO/TC249 における国際規格策定に資する科学的研究と調査および統合医療の一翼としての漢方・鍼灸 の基盤研究)



3. その他の研究費

3-1. 公的機関からの補助金

研究代表者	受託事業者	助成金額 (千円)	研究課題
トーマ クラウデア イア	沖縄県 沖縄感染症研究 拠点形成促進事業(感染 症媒介生物研究分野)	7,000	「動物媒介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」
伊藤 毅	京都大学霊長類研究所	150	霊長類の種間交雑に関する集団ゲノミクスおよび数理形態解析
伊藤 毅	琉球大学 平成 27 年度研 究プロジェクト支援事業 (若手・女性・外国人研究 者支援研究費)	738	頭蓋内部の空洞構造物・副鼻腔の進化的意義の解明
益崎 裕章 (代表者:琉球大学 松下正之)	沖縄県医療基盤活用型ク ラスター形成支援事業	6,000	沖縄に多く見られる疾患の分子病態解明と新規治療法の探索
益崎 裕章	沖縄県先端医療産業 開 発拠点形成事業	2,700	脂肪幹細胞を用いた GVHD 予防・緩和に有効な新規細胞治療の開発
益崎 裕章	沖縄県知的・産業クラス ター形成推進事業	2,924	生活習慣病を予防・改善する沖縄県産高機能米開発
益崎 裕章	戦略的イノベーション創 造プログラム(次世代農 林水産業創造技術)食シ グナルの認知科学の新展 開と脳を活性化する次世 代 機能性食品開発への ブランドデザイン	20,000	脳の小胞体ストレス軽減や脳機能改善をもたらす難消化穀物由来の生理活性分子や消化管発酵代謝産物の作用機構の解明
益崎 裕章	文部科学省 特別プロジ ェクト経費(地域貢献機 能の充実;琉球大学医学 部 総合プロジェクト)	3,513	沖縄における急速な疾病構造変化の中に健康長寿社会 復興の鍵を見いだす
益崎 裕章	平成 27 年度革新的もの づくり産業創出連携促進 事業	14,458	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 (代表者:九州大学・江 頭健輔)	沖縄県ライフサイエンス ネットワーク形成事業	7,560	沖縄産玄米由来有効成分 γ オリザノール封入ナノ粒子製剤を用いた高機能・高付加価値の健康食品・医薬品の研究開発

益崎 裕章 (代表者:琉球大学 鈴木敏彦)	琉球大学 中期計画達成 プロジェクト研究経費	3,000	長寿復活を目指した生活習慣病病態解明とその制 御のための分子基盤
榎木 宏之	琉球大学後援財団 教育 研究奨励事業助成金	284	自閉症スペクトラム特性が曖昧さへの態度に与え る影響に関する予備的研究
我那覇 章 (代表者:国立成育医療 研究センター・松原洋 一)	国立研究開発法人 国立 成育医療研究センター	4,000	原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・パ ンキングと網羅的解析
垣花 学 (代表者:琉球大学・松 下正之)	文部科学省 特別経費	2,500	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-ガズバイオロジー研究・治療拠点の 形成-
垣花 学 (代表者:琉球大学・松 下正之)	文部科学省 特別経費	2,500	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-ガズバイオロジー研究・治療拠点の 形成-
苅谷 研一		1,065	新規統合失調症モデルマウスの有用性の確立
岸本 英博 (代表者:琉球大学・新 川武)	琉球大学 平成 27 年度中 期計画達成プロジェクト 経費	1,000	熱帯生物資源からのアジュバント物質探索とその 分子メカニズムの解明
吉見 直己	公益財団法人 琉球大学 後援財団	300	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	琉球大学後援財団	300	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
宮城 智央	琉球大学後援財団 教育 研究奨励事業助成金	300	術前と術中支援のための立体画像コンピュータ・シ ミュレーションの開発と 3D プリンターへの応用
健山 正男	エイズ予防財団	200	HIV 診療医師情報網支援事業
健山 正男	エイズ予防財団	800	HIV 感染者等保健福祉相談事業
健山 正男	沖縄県	690	沖縄県エイズ治療拠点病院研修委託事業
健山 正男 (代表者:国立感染症研 究所・吉村和久)	感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究事 業	1,500	国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の動向把握に 関する研究
戸板 孝文	沖縄県 医療基盤活用型 クラスター	24,075	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
戸板 孝文 (代表者:国立がん研究 センター・飛内 賢正)	国立がん研究センター がん研究開発費	400	成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤 研究-放射線治療を含む標準治療確立のための多 施設共同研究
戸板 孝文 (代表者:国立がん研究 センター・伊藤 芳紀)	国立がん研究センター がん研究開発費	400	質の高い放射線治療の普及と均てん化のための基 盤研究-小線源治療の普及と均てん化に関する研究
戸板 孝文	国立がん研究センター	1,350	早期子宮頸がんに対する機能温存低侵襲手術の確

(代表者:国立がん研究センター・石川 光也)	革新的がん医療実用化研究事業		立に関する研究
甲田 宗良	琉球大学 若手研究者支援研究費	630	双極性障害の心理学的メカニズムの解明ー認知・行動的回避に焦点を当ててー
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グランドデザイン	900	食シグナルの認知科学の新展開と脳を活性化する次世代機能性食品開発へのグランドデザイン 平成 26 年度～平成 30 年度(平成 27 年度)
高山 千利 益崎 裕章	南西地区産業活性化センター	11,853	生活習慣病を予防・改善する沖縄県産高機能米開発 平成 24 年度～平成 28 年度(平成 27 年度)
砂川 洋子 照屋 典子 (代表者:琉球大学・戸板孝文)	文部科学省「九州がんプロ養成基盤推進プラン」	4,800	がん専門医療人養成(がん看護エキスパートナース養成, 並びにがん看護専門看護師養成コース)
砂川 洋子 照屋 典子 (代表者:福岡県立大学・松浦賢長)	文部科学省「大学間共同教育連携推進事業」	4,700	「多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する教育共同体の構築」
作道 章一 (代表者:金沢大学・山田正仁)	日本医療研究開発機構(AMED)難治性疾患実用化研究事業	975	プリオン病治療戦略構築に向けてのプリオン蛋白質の性状解析
作道 章一	農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業委託事業	12,700	ガスプラズマを用いた農産物の殺菌・消毒法の開発
作道 章一	平成 27 年度静岡大学電子工学研究所共同研究プロジェクト	270	テラヘルツ分光法による病原体検知システムの開発
小西 照子 清水 千草	琉球大学 中期計画達成プロジェクト経費	1,500	農学部「フコイダンの糖尿病に関する研究」(平成 27 年度)
小林 潤	一般社団法人トロピカルテクノ(沖縄県感染症研究拠点形成事業)	10,700	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 (代表者:医療センター・溝上哲也)	国立国際医療研究センター(国際医療研究開発費)	4,200	新しい国連開発目標に寄与する学校保健の戦略策定に関する研究
小林 潤 (代表者:医療センター)	国立国際医療研究センター(国際医療研究開発費)	4,500	MDG S 達成を加速するマラリア対策フレームワークの構築に関する研究

一・狩野繁之)	費)			
小林 潤 (代表者:医療センタ 一・蜂矢正彦)	国立国際医療研究センタ 一 (国際医療研究開発 費)	1,500	アジア諸国における効果的な感染症対策を促進する ための社会医学的検討	
松下 正之	一般社団法人 沖縄総合 科学研究所	5,400	沖縄に多くみられる疾患の分子病態解明と新規治 療法の探索	
松下 正之	公益財団法人 武田科学 振興財団	10,000	人工ペプチドが拓く次世代医療技術 (2015 年度ビ ジョナリーリサーチ継続助成)	
松下 正之 (代表者:東京大学・阿 部啓子)	独立行政法人 農業・食品 産業技術総合研究所	900	食シグナルの認知科学の新展開と脳を活性化する 次世代機能性食品開発へのグランドデザイン	
松下 正之 (代表者:琉球大学・益 崎裕章)	文部科学省 特別経費	2,300	沖縄における急速な疾病構造変化の中に健康長寿 社会復興の鍵を見いだす	
松下 正之	文部科学省 特別経費	4,896	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	
松下 正之 (代表者:琉球大学・筒 井正人)	琉球大学 中期計画達成 プロジェクト経費 (戦略 的研究推進経費)	2,000	沖縄天然資源からの医薬の創成を目指した創薬基 礎研究	
植田 真一郎	日本医療研究開発機構 (AMED)	23,400	コルヒチンの抗動脈硬化薬としての適応拡大を目 的とした橋渡し研究	
植田 真一郎	日本医療研究開発機構 (AMED)	23,400	コルヒチンの抗動脈硬化薬としての適応拡大を目 的とした橋渡し研究	
植田 真一郎	文部科学省	37,500	課題解決型高度医療人養成プログラム 臨床研究 マネジメント人材育成 -臨床的疑問を解決する研 究スキルと研究の品質管理能力の涵養-	
植田 真一郎	文部科学省	37,500	課題解決型高度医療人養成プログラム 臨床研究 マネジメント人材育成 -臨床的疑問を解決する研 究スキルと研究の品質管理能力の涵養-	
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	
青木 一雄	環境省	35,333	子どもの健康と環境に関する全国調査	
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	
石内 勝吾	琉球大学 特別経費プロ ジェクト	35,550	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	琉球大学 特別経費プロ ジェクト	2,500	ガス分子群を用いた革新的治療法の開発をめざし た橋渡し研究-ガスバイオロジー研究・治療拠点の	

		形成-	
泉水 奏	マリンバイオ共同推進機構 (JAMBIO)	150	ホヤ卵からの精子活性化誘引物質の放出に関する研究
増田 昌人	沖縄県	8,440	地域統括相談支援センター設置事業
増田 昌人	沖縄県	9,712	沖縄県在宅医療人材育成・質の向上センター設置事業
増田 昌人	沖縄県	12,000	沖縄県がん対策推進計画中間評価事業
増田 昌人	沖縄県	11,000	沖縄県がん患者等支援事業
村上 明一	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	2,499	ラクダ科 VHH 抗体作成技術を活用した、低コスト・高感度・保存安定性に富む画期的新興感染症診断薬・治療薬の研究開発
村上 明一 (代表者:琉球大学・殿岡裕樹)	国立研究開発法人 科学技術振興機構	1,170	低コスト生産が可能な安定型抗体センサー分子作製法の開発
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
中村 真理子	一般財団法人 生命医学研究振興財団	1,000	沖縄本島産ハブ毒組換え蛋白体のプロリン配列を応用した新型抗血小板剤の開発(2015年ライフサイエンスプロジェクト研究助成)
中尾 浩史 (代表者:琉球大学・福島卓也)	中期計画達成プロジェクト経費 (戦略的研究推進経費)	1,000	ラオス国における基幹病院の感染制御チーム体制評価と病院間ネットワーク構築および院内感染原因菌の現状解析
潮平 知佳	琉球大学 平成 27 年度研究プロジェクト支援事業 (若手・女性・外国人研究者支援研究費)	730	マウス間葉系細胞から人工間葉系幹細胞を樹立する
筒井 正人 (代表者:琉球大学・松下正之)	医療基盤活用型クラスター形成支援事業	4,770	沖縄に多く見られる疾患の分子病態解明と新規治療法の探索
藤猪 英樹	富山大学和漢医薬学総合研究所	800	漢方方剤併用による抗 HTLV-I 中和モノクローナル抗体を用いた HTLV-I 感染・発症阻止効果の増強の試み
藤田 次郎 (代表者:ハートライフ病院・佐久川廣)	医療基盤活用クラスター形成支援事業	1,728	肝硬変進行度(改善度)の新規診山岳連携等研究
藤田 次郎	沖縄県	12,960	沖縄感染症研究拠点形成促進事業(次世代ゲノム解析技術を応用した感染症診断システムの開発による沖縄型国際感染症研究拠点の基盤形成)
福島 卓也	琉球大学 (戦略的研究推進経費)	7,500	ラオス国における基幹病院の感染制御チーム体制評価と病院間ネットワーク構築及び院内感染原因

氏名	機関	金額	内容
			菌の状況解析
平井 到	国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)	5,525	保菌者 ESBL 産生耐性菌の感染発症への関与の解明
片桐 千秋	琉球大学若手研究者支援研究費	1,050	TRPM7 による脂質代謝制御機構の解明
豊里 竹彦 (代表者:琉球大学・與古田孝夫)	琉球大学 特別経費(概算要求採択分)	5,400	長寿社会を支える人材育成プログラム-「琉大ちゅら島プラン」の実践による地域貢献-
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
野口 洋文	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	1,620	iPS 細胞作成技術を応用した体性幹細胞の人工作成
野口 洋文	琉球大学 平成 27 年度中期計画達成プロジェクト経費(科学研究費等獲得インセンティブ経費)	900	iPS 細胞作製技術を応用したヒト人工臍幹細胞, 人工肝幹細胞の樹立
鈴木 敏彦 (代表者:琉球大学・松下正之)	琉球大学 重点配分経費	2,500	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-
眞鳥 繁隆	琉球大学プロジェクト支援	1,050	宮古島でのカポジ肉腫高発症の原因としての HHV8 ウイルスの感染率とその遺伝子変異
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
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
與古田 孝夫 (代表者:琉球大学・高原美鈴)	琉球大学 女性研究者支援研究費	56	SST(Social Skills Training)を活用した統合失調症患者家族の心的外傷に及ぼす介入効果の検証
與古田 孝夫	琉球大学 特別経費	900	琉球大学 COC 事業「ちゅら島の未来を創る知の津梁」『島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成』
與古田 孝夫	琉球大学 特別経費(概算要求採択分)	5,400	長寿社会を支える人材育成プログラム-「琉大ちゅら島プラン」の実践による地域貢献-
高原 美鈴	琉球大学 女性研究者支援研究費	56	SST(Social Skills Training)を活用した統合失調症患者家族の心的外傷に及ぼす介入効果の検証
高原 美鈴 (代表者:琉球大学・與古田孝夫)	琉球大学 特別経費	900	琉球大学 COC 事業「ちゅら島の未来を創る知の津梁」『島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育



3-2. 民間機関からの助成金

研究代表者	受託事業者	助成金額 (千円)	研究課題
井岡 亜希子	公益財団法人健康科学財団	500	NCD (Non communicable Diseases) 対策の企画と評価に必要な指標に関する研究
永野 貴昭	川澄化学工業株式会社	529	カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム使用成績調査
榎木 宏之	琉球大学後援財団 教育研究奨励事業助成金	284	自閉症スペクトラム特性が曖昧さへの態度に与える影響に関する予備的研究
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
加留部 謙之輔	安田記念医学財団 若手癌研究助成	1,000	遺伝子異常に基づく成人 T 細胞白血病/リンパ腫の疾患分類再構築の試み
加留部 謙之輔	金原一郎記念医学医療振興財団 基礎医学医療研究助成金	600	遺伝子異常に基づく成人 T 細胞白血病/リンパ腫の疾患分類再構築の試み
加留部 謙之輔	日本白血病研究基金 一般研究賞	500	遺伝子異常に基づく成人 T 細胞白血病/リンパ腫の疾患分類再構築の試み
我那覇 章	一般財団法人 生命医学研究振興財団	1,000	内耳恒常性維持に関わる水電解質代謝性ペプチド研究
垣花 学 (代表者:琉球大学・筒井正人)	(財)武田科学振興財団	4,130	ガス分子群の生体制御機構の解明と医学への応用
関口 浩至	一般財団法人 救急振興財団	966.2	
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	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
久木田 一朗	旭化成ファーマ	300	
久木田 一朗	日本製薬株式会社	500	
久木田 一朗	北部地区医師会	1,000	
宮里 実	公益財団法人 磁気健康科学研究振興財団	1,000	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
金城 貴夫	臨床病態医学研究所	5,190	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)
金谷 文則	旭化成ファーマ	300	先天性近位橈尺骨癒合症の前腕骨の変形を3次元的に計測する
戸板 孝文	(株)メディカルトリビ	59	日本人の頭頸部癌患者における Cetuximab を含む治

	ユーン		療の観察研究
高原 美鈴	琉球大学 女性研究者支援事業	564	SST(Social Skill Training)を活用した統合失調症患者家族の心的外傷に及ぼす介入効果の検証
高山 千利	ひと・健康・未来研究財団	1,000	高脂肪食が引き起こす GABA 作動性神経回路の異常と玄米によるその改善(平成 25 年 11 月 1 日～平成 27 年 10 月 30 日)
根路銘 国政	東ソー株式会社	50	抗酸菌迅速好感度検査法に関する研究
坂梨 まゆ子	循環器学研究振興基金	2,000	性ホルモンによる虚血性疾患の調節機構の解明：一酸化窒素合成系の役割
作道 章一	共同研究費 (キャノンライフケアソリューションズ)	2,000	過酸化水素ガス処理によるプリオン不活化効果に関する研究
作道 章一	公益財団法人沖縄県医科学研究財団 研究奨励賞	100	プラズマを用いた殺菌・滅菌技術の開発
作道 章一	天野工業技術研究所 研究助成金	1,500	プラズマ表面改質磁性ビーズを用いた高感度ウイルス検出用デバイスの開発
作道 章一	飯島藤十郎記念 食品科学振興財団学術研究助成金	1,500	窒素プラズマによるアフラトキシン不活化メカニズムの解明
作道 章一	平成 27 年度公益信託 宇流麻学術研究助成基金	250	プラズマによるプリオン不活化の分子機構：酸化ストレス損傷の意義
山内 恵	シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社	1,300	HCV 抗体検査薬, 梅毒抗体検査薬及び HTLV 抗体検査薬の性能評価
山内 恵	東ソー株式会社	50	扁平上皮癌関連抗原 SCC 測定キットの比較検討
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
小塚 智沙代	ロッテ財団	3,000	天然食品由来成分による脳腸連関の制御を用いた新しいメタボ予防医療の開発
小塚 智沙代	日本応用酵素協会	750	玄米有効成分を活用した新しい糖尿病予防・治療法の確立
松下 明子	公益財団法人 臨床薬理研究振興財団 研究奨励金	2,000	白血球活性化抑制による動脈硬化治療を目指した臨床薬理学研究
松下 明子	田辺三菱製薬 学術研究助成奨学寄付金	500	マイクロパーティクルと血管内皮機能
神谷 武志	MSD	500	80 歳以上の高齢者を対象とした大腿骨近位部骨折の発生要因を明らかにするための研究
青木 一雄	環境省	35,333	子どもの健康と環境に関する全国調査

青木 陽一	(株)ヤクルト	512	進行・再発婦人科癌患者を対象とした Perifosine の第Ⅱ相臨床試験
青木 陽一	ゼリア新薬工業(株)	1,476	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Z-100 plus Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer-A Phase III trial
青木 陽一	一般社団法人 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
石内 勝吾	産学連携等研究経費	2,500	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
増田 昌人	一般財団法人 杉浦地域医療振興財団	2,230	沖縄県の離島及びへき地におけるがん患者を含む全てのステークホルダーによる二次医療圏におけるがん医療を考える協議会の設置と、『離島・へき地版おきなわがんサポートハンドブック』の作成
増田 昌人	公益財団法人 笹川記念保健協力財団	1,000	科学的根拠に基づいた除痛率を用いた緩和医療の質の向上に関する研究
村山 貞之	(株)ネット・メディカルセンター	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	東芝メディカルシステムズ(株)	1,900	320列エリアディテクターCTにおける被ばく低減技術/動態撮影技術を用いた研究
大久 保宏貴	エーザイ	500	屈筋腱治癒過程における分子生物学的研究
大内 元	東洋メディック株式会社	650	
知念 安紹 (代表者:国立成育医療研究センター・松原洋一)	日本医療研究開発機構 (AMED)	180	原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析
知念 安紹 (代表者:国立成育医療研究センター・松原洋一)	日本医療研究開発機構 (AMED)	180	原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析
仲本 奈々	公益財団法人 政策医療振興財団	128	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?
田中 勇悦	株式会社免疫生物研究所	1,000	ATL 治療薬及び診断薬シーズの開発研究
東 千夏	小野薬品工業	500	疾患活動性の高いリウマチにおける手指のエコーを用いた治癒効果判定
藤田 次郎	エーリア株式会社	1,080	呼吸器感染症原因微生物の遺伝子検査試薬(共同研究)

堂籠 博	日本製薬株式会社		
平井 到	公益信託 宇流麻学術研究助成基金	260	沖縄県立病院における薬剤耐性菌分布の分子疫学的解析
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
豊里 竹彦 (代表者:琉球大学・高原美鈴)	琉球大学 女性研究者支援事業	564	SST(Social Skill Training)を活用した統合失調症患者家族の心的外傷に及ぼす介入効果の検証
野口 洋文	公益財団法人 テルモ科学技術振興財団 2015年度一般研究開発助成金 II	2,000	ヒト人工臍幹細胞の作製技術の開発と臍島移植への分化誘導
野口 洋文	公益財団法人 金原一郎記念医学医療振興財団 第30回基礎医学医療研究助成金	600	iPS細胞作製技術を応用したマウス人工間葉系幹細胞(induced tissue-specific stem cells from mesenchymal cells: iTS-M細胞)の樹立
野口 洋文	上原記念生命科学財団 平成27年度研究推進特別奨励金	4,000	第四世代臍島分離法を用いた臍島移植の前臨床試験
要 匡	和光純薬株式会社	200	LタイプCK-Mbmass 試薬の基礎検討
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
國吉 幸男	Cook Japan 株式会社	136	COOK Zenith 大動脈解離用エンドバスキュラーシステム使用成績調査(全例調査)
國吉 幸男	第一三共株式会社	59	リクシアナ錠特定使用成績調査-静脈血栓塞栓症患者(長期使用)-
當銘 保則	アステラス製薬	500	筋骨格系疾患
當銘 保則	中外製薬	500	蛍光蛋白を標識とした人骨肉腫抗がん剤耐性細胞株の樹立
當眞 弘	ジャパンローヤルゼリー株式会社	2,000	シソ抽出液の抗ピロリ菌効果に関する研究



研究成果による産業財産権

【出願】 計(5)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
プラズマ殺菌装置	柳生義人, 作道章一, 三沢達也	佐世保高専, 琉球大学, 佐賀大学	特願 2015-212715	2015/10/29	国内
プラズマ殺菌滅菌装置及 びプラズマ殺菌滅菌方法	堀田栄喜, 渡邊正人, 水野彰, 栗田弘史, 作道章一, 清水尚博, 丹下正次	東京工業大学, 豊橋技術科学 大学, 琉球大学, 日本ガイシ	特願 2015-159903	2015/8/13	国内
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	佐賀大学, 琉球大学, 大阪府立環境 農林水産総合 研究所	特願 2015-109132 (PCT/JP2016/065824)	2015/5/28	国内および外国
プリオン不活化方法	作道章一, 西山普賢, 鹿島毅	琉球大学, 株式会社メデ ィエート	特願 2015-086599	2015/4/21	国内
新規抗ヒト OX40 リガンド 抗体, 及びこれを含む抗イ ンフルエンザ薬	菊池利明, 平野泰三, 一ノ瀬正 和, 石井直人, 田中勇悦	国立大学法人 東北大学, 国立大学法人 琉球大学	国際出願番号: PCT/JP2015/068920 優先権データ: JP 特願 2014-135062(2014年6 月30日)	2015/6/30	外国

【取得】 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	取得年月日	国内・外国 の別
----------	-----	-----	--------	-------	-------------

