

琉球大学
大学院医学研究科・医学部・大学病院
研究概要
令和 3 年

Annual Report on Research Activity
by
Graduate School of Medicine, Faculty of Medicine,
and University Hospital,
University of the Ryukyus
2021

本書は、旧「琉球大学医学部研究概要」の名称を変更したものである。

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

A：ピアレビューを有する国際誌に掲載された原著論文や症例報告、国際誌に掲載されたreview article

(査読の有無を問わない)や、版を重ね定評のある英文教科書の章(査読の有無を問わない)、など。

B：査読のある和文誌に掲載された原著論文や症例報告、和文の学会誌や評価の確立した商業誌から依頼を

受けて執筆した総説、和文教科書の章、など。論文が英語でも、査読のある和文誌に掲載された場合

(琉球メディカルジャーナルなど)やピアレビューのある国際誌に掲載されても当該国際誌がインパクトファクターゼロの場合はBランクとする。

C：査読のない雑誌(商業誌など)に掲載された原著論文や症例報告など。

目次

大学院医学研究科, 医学部, 大学病院.....	1	臨床研究教育管理センター	252
システム生理学講座.....	1	診療情報管理センター	253
放射線診断治療学講座.....	5	総合臨床研修・教育センター	255
脳神経外科学講座.....	14	保健学科	257
眼科学講座	22	基礎看護学講座 基礎看護学分野	257
育成医学講座.....	27	基礎看護学講座 疫学・健康教育学分野	260
耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座.....	38	基礎看護学講座 生物統計学分野	262
精神病態医学講座.....	47	成人・老年看護学講座 成人・がん看護学分野	263
再生医学講座.....	54	成人・老年看護学講座 在宅・慢性期看護学分野	266
先進ゲノム検査医学講座.....	57	成人・老年看護学講座 老年看護学分野	267
分子解剖学講座.....	59	母子看護学講座 母性看護・助産学分野	269
ゲノム医科学講座.....	63	母子看護学講座 小児看護学分野	271
人体解剖学講座.....	64	母子看護学講座 国際地域保健学分野	272
分子・細胞生理学講座.....	68	地域看護学講座 地域看護学分野	278
薬理学講座	70	地域看護学講座 精神看護学分野	280
胸部心臓血管外科学講座.....	73	地域看護学講座 臨床心理・学校保健学分野	281
麻酔科学講座.....	77	生体検査学講座 生体代謝学分野	282
整形外科学講座.....	80	生体検査学講座 分子遺伝学分野	284
形成外科学講座.....	97	生体検査学講座 形態病理学分野	285
腎泌尿器外科学講座.....	99	病態検査学講座 病原体検査学分野	287
顎顔面口腔機能再建学講座.....	103	病体検査学講座 生理機能検査学分野	289
救急医学講座.....	108	病態検査学講座 血液免疫検査学分野	290
臨床薬理学講座.....	111	先端医学研究センター	293
医化学講座	116	共通機器・RI 研究支援分野	293
生化学講座	118	動物実験分野	294
腫瘍病理学講座.....	121	バイオバンク分野	295
細胞病理学講座.....	123	再生医療分野	296
衛生学・公衆衛生学講座.....	125	臨床研究総合支援分野	298
法医学講座	127	生物統計・産官学連携分野	299
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座.....	129	医学部附属施設	300
循環器・腎臓・神経内科学講座.....	142	附属実験実習機器センター	300
消化器・腫瘍外科学講座.....	150	附属動物実験施設	302
女性・生殖医学講座.....	161	受入研究費による研究課題	303
微生物学・腫瘍学講座.....	177	1. 令和3年度日本学術振興会 科学研究費補助金による研究	303
細菌学講座	182	2. 厚生労働省からの受託研究	313
免疫学・寄生虫学講座.....	185	3. 日本医療研究開発機構 (AMED) による研究.....	315
皮膚科学講座.....	187	4. その他の公的機関からの研究費	318
先進医療創成科学講座.....	195	5. その他の民間機関からの研究費	321
感染症・呼吸器・消化器内科学講座.....	198	研究成果による産業財産権	325
ウイルス学講座.....	208	【出 願】 計(8件).....	325
臨床研究教育管理学講座.....	211	【取 得】 計(2件).....	325
医学教育企画室.....	213		
検査・輸血部.....	216		
医療情報部	219		
地域・国際医療部.....	220		
高気圧治療部.....	220		
周産母子センター(産婦人科, 小児科).....	222		
病理部	236		
光学医療診療部.....	238		
リハビリテーション部.....	242		
がんセンター.....	243		
薬剤部	245		
血液浄化療法部.....	249		

A. 研究課題の概要

1. 排尿の中樞神経機構の解明(宮里実，上條中庸)

排尿には末梢神経だけではなく、仙髄、橋排尿中枢、大脳が関与するため、成熟と学習という過程を経て構築される。一日の大半は蓄尿であるため、中樞神経機構が制御の役割を果たす。このように、膀胱は、オン(排尿期)とオフ(蓄尿期)が存在する唯一の自律神経支配臓器である。我々はこれまで、排尿の中樞神経機構の中で特に脊髄抑制系ニューロン(グリシン, GABA)の働きに着目して基礎研究を行ってきた。脊髄損傷ラットにヘルペスウイルスを vector として GABA の産生酵素を遺伝子導入し、膀胱知覚(頻尿や膀胱痛)を改善させることを報告した。今後、難治性骨盤痛を標的とした新たな治療への応用を考えている。

さらに上位、大脳の役割にも着目している。ネグレクトや虐待等の幼少期ストレスは、中樞神経(大脳機能)に構造的変化を与え、排尿機能障害をもたらすことが知られている。例えば、心的外傷後ストレス障害(PTSD)は、夜尿・尿失禁等の排泄障害を誘発する。それらは社会適応に深刻な問題を引き起こしているものの、有効な治療法がない。幼若期のストレスが、大脳の神経可塑性障害をもたらす、ホルモン異常を引き起こす結果、下部尿路機能障害を誘発する可能性がある。この仮説を検証するために、生後間もない仔を母親から一時的に引離す母子隔離モデルを用い、ストレスによる大脳、下部尿路機能障害の新たな疾患発症機序の解明を目指している。

2. 膀胱機能の自然史に着目した加齢、糖尿病に伴う排尿障害機序の解明(宮里実，上條中庸，泉恵一朗，大城琢磨(那覇市立病院)，木村隆(腎泌尿器外科))

膀胱も心臓のように生涯働く臓器であり、自然史が存在する。頻尿や尿意切迫を伴う過活動膀胱と残尿や尿閉に至る低活動膀胱は相反現象ではなく、過活動膀胱という代償機転がやがて不可逆的低活動膀胱に至る過程に着目している。老齢ラットを用いて、加齢にともなう膀胱平滑筋細胞間結合蛋白(コネキシン 43)の低下、膀胱虚血と線維化、一酸化窒素の分泌低下に伴う尿道弛緩反応の減弱を報告してきた。さらに、糖尿病ラットにおける経時的膀胱、尿道の機能変化を生理学実験、病理学実験、オーガニバスによる薬理学実験で確認している。

3. 尿失禁モデル(出産、脳梗塞)を使用した腹圧性尿失禁の発生機序と創薬の開発(宮里実，長嶺覚子，芦刈明日香(腎泌尿器外科))

腹圧性尿失禁の原因はこれまで解剖学的構築の破綻が原因とされてきたが、我々の基礎研究で脳幹を中心とする尿禁制反射の障害が主因であることが明らかとなった。脳幹青斑核、縫線核からの下行経路に、尿禁

制反射に関与するノルアドレナリン、セロトニン受容体が多く存在することを報告した。セロトニン 2C 受容体を標的とした創薬開発が我々の研究をもとに始まっている。もう一つ別の経路として、オピオイド受容体の中で μ 受容体が尿禁制反射を増強することを解明し、特許出願(特願 2018-229643「脊髄オピオイド μ 受容体を介した新規腹圧性尿失禁薬剤」)を行った(宮里実，芦刈明日香)。現在、脳梗塞ラットを用いて尿禁制反射の減弱による排尿障害機序の解明を行っている。

4. セロトニンによる中樞機能調節機構の総合的理解(荒川礼行，樋口裕城)

神経伝達物質であるセロトニンは発達初期より神経系形成、調節、組織化の役割を持ち、神経発達性疾患あるいは情動性疾患において主要な役割を持つと考えられており、そのためセロトニン作動薬の治療効果が検討されている。

自閉症スペクトラム症は神経発達性疾患であり、神経発達の異常が原因となるが、症状としては行動異常が問題となる。つまり、行動異常を引き起こす神経ネットワークを導き出し、それを人為的に操作することで症状の緩和が期待できる。この方略に基づき、マウスモデルを用いて当該責任神経系を探索し、セロトニンの投射先である視床下部室傍核を起点とする神経系が自閉症マウスモデルの行動異常を引き起こすことを突き止めた。さらなる分子神経科学的分析を行うことで、自閉症の行動的症狀の治療に結びつく神経回路を解明することを目指している。

もう1つ主要なセロトニンの役割は、抗うつ薬の作用因として知られている。セロトニン作動薬はおよそ 60% のうつ患者に対して治療効果を示す。ところがこの薬理作用、特に神経回路の分子メカニズムについてはほとんど明らかとされていない。セロトニン作動薬がうつ患者だけでなく、自閉症や気分障害、摂食障害などにも効果を発することは、これら作用機序の解明によってより詳細な疾患メカニズム、薬理作用、そして大脳機能が明らかとなることが期待できる。現在、マウスモデルを用いてセロトニン作動薬が抗うつ効果をもたらす分子神経回路について検討を行っている。

5. 海馬歯状回における神経細胞活動の調節機序の解明(上條中庸，宮里実)

患者の QOL を著しく低下させる疾患であるてんかんは、その原因の一端が海馬の神経回路の変性にあるとされている。近年の研究から、海馬は記憶形成以外にも歯状回の興奮細胞が異常発火することがてんかんの原因である可能性示唆されている。しかし、異常発火が起こる顆粒細胞の発火調節機構については、具体的メカニズムの解明には至っていない。そこで、歯状

回顆粒細胞の入力部位である樹状突起の入力部位である樹状突起の細胞体近位部フィードバック回路に着目し、その性質を調べることによって、顆粒細胞の情報統合や発火調節のメカニズムを明らかにし、てんかん発生機序について解明を目指している。

6. 光学的測定法によるモルモット一次聴覚野の上行FM音応答へのサリチル酸の影響と周波数特性変化(細川浩, 杉本俊二(豊橋技科大, 情報・知能工学))

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。サルチル酸の神経系への影響を調べるため、サルチル酸を投与後の聴覚神経系(聴神経, 下丘, 内側膝状体, 聴覚皮質)の神経活動が研究された。サリチル酸により蝸牛の障害で蝸牛神経核の閾値が上昇し、下丘ではそれを補うため同調特性が変化し、皮質では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、耳鳴り周波数より高いあるいは低い同調特性を持った神経細胞の閾値が上昇し、耳鳴りの周波数に同調することが報告された。本研究では、上行FM音応答の時空間応答を用いてサリチル酸付加後の聴覚皮質の神経細胞の特性の変化を測定した。

上行FM音(From 0.5-kHz to 16-kHz)による神経活動は、0.5-kHz周波数バンドに初期活動スポットは現れて皮質全体に広がり(過渡応答成分)、その後、その時点のFM音の周波数に応じた活動スポットが現れ周波数バンドを横切る方向に移動した(FM音応答成分)。75 dB SPLでは、0.5-kHz-bandより高周波数側に活動スポットがずれるが、45 dB SPLでは、0.5-kHz-bandに出現した。0.5 kHz周波数バンド応答は一峰性だが、16kHz周波数バンド応答は二峰性になった。音圧45 dB SPLでサリチル酸付加1時間後、初期活動スポットは変調速度に関係なく0.5-kHz-Bandより高周波側にずれて出現し、出現時間も2ms遅延した。2時間後では、遅延時間も4msになった。その時の16kHz周波数バンド応答は、一峰性応

答になった。この周波数バンド応答変化は、サリチル酸による周波数特性変化を反映したものであり、光学的計測法により、サリチル酸の聴覚皮質の周波数バンドへの時間的影響を可視化できた。

7. 夜間頻尿の生活習慣病と健康寿命の延伸を目指した研究(宮里実, 鶴岡マリア, 芦刈明日香(腎泌尿器外科))

我々のこれまでの疫学調査で、高血圧、糖尿病、肥満といった生活習慣病と夜間頻尿は深く関連することが明らかとなった。食生活の欧米化、車社会の弊害として沖縄県は肥満、生活習慣病発症、平均寿命の凋落が大きな問題となっている。久米島をフィールドとして、ITとヘルスケアを融合した健康増進のための社会実証事業「久米島デジタルヘルスプロジェクト(2017-2020年)」を行った。トイレ後付型分析装置(サイマックス社との共同研究)を使用して排尿パラメーターが生活習慣病早期のサロゲートマーカーとなる新たな知見を得た。今後、排尿を指標とした行動変容と健康寿命の延伸を目指している。

8. 骨盤臓器脱の遺伝学的、後天的発症因子の同定(宮里実, 町田典子, 芦刈明日香(腎泌尿器外科))

骨盤臓器脱は、膣から膀胱、子宮、直腸といった骨盤内臓器が脱出する疾患で、排尿・性機能障害を引き起こし、著しく生活の質を損なう。合計特殊出生率が日本一を誇る沖縄県には潜在的患者が多く存在することが推定されるが、骨盤臓器脱の疾患特性は十分に解明されていない。R2年度採択されたAMED「女性の健康の包括的支援実用化研究事業」として、骨盤臓器脱の全ゲノムSNP情報を含んだ疾患レジストリを作成、発症の危険因子を同定する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	宮里実(分担). 下部尿路機能の発達と評価. 小児泌尿器科学. 日本小児泌尿器科学会編集. 診断と治療社, 東京, 2021年2月19日; 252-4.	(B)	
原著			
OI21001:	Oshiro T, Kimura R, Izumi K, Ashikari A, Saito S, <u>Miyazato M</u> . Changes in urethral smooth muscle and external urethral sphincter function with age in rats. <i>Physiol Rep</i> 8(24):e14643. 2021 doi: 10.14814/phy2.14643,	(A)	○
OI21002:	Ashikari A, Suda T, <u>Miyazato M</u> . Collagen type 1A1, type 3A1, and LOXL1/4 polymorphisms as risk factors of pelvic organ prolapse. <i>BMC Res Notes</i> . 7;14(1):15. 2021 doi: 10.1186/s13104-020-05430-6.	(A)	○
OI21003:	<u>Miyazato M</u> , Ashikari A, Nakamura K, Nakamura T, Yamashiro K, Uema T, Uehara M, Masuzaki H, Saito S, Maeda S, Ishida H, Matsushita M. Effect of a mobile digital intervention to enhance physical activity in individuals with metabolic disorders on voiding patterns measured by 24-h voided volume monitoring system: Kumejima Digital Health	(A)	○

- Project (KDHP). *Int Urol Nephrol.* 53(8):1497-1505. 2021 doi: 10.1007/s11255-021-02867-x.
- OI21004: Otsubo A, Miyazato M, Oshiro T, Kimura R, Matsuo T, Miyata Y, Sakai H. Age-associated bladder and urethral coordination impairment and changes in urethral oxidative stress in rats. *Life Sci.* 7:119690. 2021 doi: 10.1016/j.lfs.2021.119690. (A) ○
- OI21005: Chen Z, Tsytsarev V, Finfrock YZ, Antipova OA, Cai Z, Arakawa H, Lischka FW, Hooks BM, Wilton R, Wang D, Liu Y, Gaitan B, Tao Y, Chen Y, Erzurumlu RS, Yang H, Rozhkova EA. Wireless optogenetic modulation of cortical neurons enabled by radioluminescent nanoparticles. *ACS Nano*, 15(3), 5201-5208, 2021 doi:10.1021/acsnano.0c10436 (A) ○
- OI21006: Arakawa H. Implication of the social function of excessive self-grooming behavior in BTBR T+ltpr3tf/J mice as an idiopathic model of autism. *Physiology and Behavior*, 237, 113432, 2021 doi:10.1016/j.physbeh.2021.113432 (A) ○
- OI21007: FSK Thomas, Y Higuchi, S Ogawa, T Soga, IS Parhar. Acute social defeat stress upregulates gonadotrophin inhibitory hormone and its receptor but not corticotropin-releasing hormone and ACTH in the Male Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Peptides*, 138, 170504, 2021 doi:10.1016/j.peptides.2021.170504 (A) ○

症例報告

- CI20001: Nakanishi S, Miyazato M, Tanaka K, Uema N, Saito S. Coexisting congenital mid-ureteral stricture and megaureter due to ureterovesical junction obstruction: A case report. *Urol Case Rep*, 40:101877. 2021 doi: 10.1016/j.eucr.2021.101877. (A) ○

総説

- RI21001: Ozawa A, Arakawa H. Chemogenetics drives paradigm change in the investigation of behavioral circuits and neural mechanisms underlying drug action. *Behavioural Brain Research*, 406, 113234, 2021 doi: 10.1016/j.bbr.2021.113234. (A) ○
- RI21002: Arakawa H. Dynamic regulation of oxytocin neuronal circuits in the sequential processes of prosocial behavior in rodent models. *Current Research in Neurobiology*, 2, 100011. 2021 doi:10.1016/j.crneur.2021.100011 (A) ○
- RD21001: 宮里実, 芦刈明日香. 特集 朝まで待てない!夜間頻尿完全マスター 睡眠時無呼吸症候群と夜間頻尿. *臨床泌尿器科*.75(1) : 32-5, 2021. (B) ○
- RD21002: 大城琢磨, 宮里実. 特集 下部尿路症状 排尿機能の解剖生理と薬の作用メカニズム. *薬局*.72(7) : 19-26, 2021. (B) ○
- RD21003: 宮里実, 木村隆. 難治性過活動膀胱 基礎研究からみた病態・新規治療薬 排尿障害プラクティス.29(1) : 21-5, 2021. (B) ○
- RD21004: 宮里実, 木村隆, 大城琢磨. 特集 決定版!! 低活動膀胱/排尿筋低活動の State of the Art 低活動膀胱/排尿筋低活動の病態生理 泌尿器外科.34(7) : 813-16, 2021. (B) ○
- RD21005: 芦刈明日香, 宮里実, 斎藤誠一. シンポジウム4: 難治性排尿障害の治療 game changers : 女性骨盤臓器脱での排尿障害治療. *西日本泌尿器科*. 84 : 104-7, 2021. (B) ○

国際学会発表

- PI21001: Arakawa H. Excessive self-grooming behavior of BTBR T+ltpr3tf/J mice may serve a social signaling function. *International Behavioral Neuroscience Society, Annual meeting (Hybrid meeting)*, 2021. Puerto Vallarta, Mexico.
- PI21002: Higuchi Y, Arakawa H. Roles of central and peripheral vasopressin in the regulation of urinary marking behavior in male mice. *Society for Social Neuroscience, Annual Scientific meeting*. Nov. 8-11, 2021 (online)

PI21003: Nakajima N, Kamiyo T, Hayakawa H, Aihara T. Enhancement of input frequency dependent information integration in hippocampal granule cell. Society for Social Neuroscience, Annual Scientific meeting. Nov. 8-11, 2021(online)

国内学会発表

- PD21001: 宮里実. 公募シンポジウム 23. コンチネンス医学の最前線 (下部尿路機能障害の病態生理と、その治療法の最前線) Up-to date of continence medicine. 下部尿路機能の生理と病態生理 (疾患モデルの知見から、オーバービュー). 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会/第 98 回日本生理学会合同大会, 令和 3 年 3 月 30 日 (リモート開催).
- PD21002: 宮里実. シンポジウム 4. 腹圧性尿失禁の治療最前線. 解剖・生理から見た腹圧性尿失禁の基礎的バックグラウンド. 第 23 回日本女性骨盤底医学会, 令和 3 年 7 月 18 日, 宇都宮.
- PD21003: 宮里実. 第 29 回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会 ランチョンセミナー I 排泄障害 最前線「小児における排尿・排便障害の基礎的バックグラウンド」令和 3 年 2 月 1 日, Web.
- PD21004: 宮里実. 第 163 回東北泌尿器科談話会—第 37 回東北 EBM フォーラム—「基礎、臨床、橋渡し研究による排尿障害の克服を目指して」 令和 3 年 7 月 17 日, 仙台.
- PD21005: 宮里実. 第 55 回福井泌尿器科フォーラム 「高齢者の排尿障害 UPDATE」 令和 3 年 7 月 29 日, Web.
- PD21006: 宮里実, 芦刈明日香, 斎藤誠一, 三輪好生. TVM 術後の後壁メッシュ露出に対して腹腔鏡と経腔操作を併用して切除した一例. 第 14 回日本骨盤臓器脱手術学会学術集会, 令和 3 年 2 月 26 日 (オンデマンド配信)
- PD21007: 宮里実. 学童期夜尿症既往の夜間頻尿発症への影響—コホート多施設共同研究—. 第 16 回沖縄県泌尿器科 EBM 研究会. 令和 3 年 10 月 30 日, 那覇.
- PD21008: 中島直樹, 早川博章, 上條中庸, 相原威. 海馬顆粒細胞における入力周波数に依存した情報統合. 第 44 回日本神経科学大会. 令和 3 年 7 月 30 日, 神戸
- PD21009: 上條中庸, 荒川礼行, 宮里実. ラット母子隔離ストレスモデルによる行動変化と下部尿路機能障害. 第 28 回排尿機能学会. 令和 3 年 9 月 9 日, 松本.
- PD21010: N Nakajima, T Kamiyo, H Hayakawa, T Aihara. Non-linear interaction between two inputs depending on an intrinsic factor in hippocampal granule cells. The 2021 Nonlinear Science Workshop. Dec. 6-8, 2021, online
- PD21011: Y Hosokawa, S Sugimoto. Salicylate-induced changes of the upward FM sounds in AI and DC field of guinea pigs observed by optical recording. J Physiol Sci 71 (Suppl. 1): S121, 2021

A. 研究課題の概要

【放射線診断部門】

1. 肺動脈 4D-PC-MRI による肺高血圧の評価法の確立 (土屋奈々絵, 村山貞之)

4D flow MRI では渦流やらせん流など異常な血流を視覚的に評価でき、最近では渦流を定量的に評価する vorticity 解析 (渦度解析) が新たに開発されている。本研究では 4D flow MRI を用いて、ファロー四徴症 (TOF) 修復術後患者を評価するための新しい血行力学的パラメータとして、主肺動脈における渦度の積分である circulation を調査した。TOF を有する 20 人の患者に 4D flow MRI を施行し、circulation, 右心機能と肺動脈弁逆流との関係性を評価した。20 人中 15 人の患者 (75%) に 4D flow で主肺動脈に異常な渦形成を認めた。主肺動脈 circulation は右心機能と相関がみられた。肺動脈弁逆流と circulation または右室機能の関係は有意ではなかった。主肺動脈における circulation の増加は、TOF 修復術後患者における右室機能障害に関連していることが示された。本研究結果は Scientific Reports, 2021 Jun 2;11(1):11623. に掲載された。

2. 320 列 CT スキャナーを用いた胸部 CT の研究 (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, キヤノンメディカルシステムズ社) を用いた胸部疾患の多施設共同研究 'ACTIve Study (Area-detector Computed Tomography for the Investigation of Thoracic Diseases)' の主任施設になっている。同 CT には、平成 23 年秋より AIDR3D (Adaptive Iterative Dose Reduction using Three Dimensional Processing) と呼ばれる新しい画像再構成法 (逐次近似法) が搭載されている。逐次近似法を使用することにより、大幅な画像ノイズの低減が可能になり、これにより CT 撮影時の X 線被曝量の削減が可能になった。

ACTIve Study では、参加の施設が共同し、AIDR3D を使用しての胸部 CT の画質改善・低線量化に関して精力的に研究を行っている。現在、特定臨床研究として、呼吸器外科の術前精査に呼吸ダイナミック CT で良性・炎症性の胸膜癒着を検出する前向きな多施設共同研究が進んでいる (全施設での症例収集が完了し、令和 3 年度以降に読影実験を行うため準備中である)。

3. 超高精細 CT を用いた多施設共同研究：肺結節における画像学的浸潤成分の予測 (土屋奈々絵, 村山貞之, 西江昭弘)

伸展固定肺を用いた研究では、超高精細 CT では、空間分解能を大幅に向上させることで、肺の解剖構造をはじめ、病変の辺縁や内部性状に至るまで、かなり詳細な評価が可能であることが判明している。しかし超高精細 CT を用いた肺癌の詳細な画像学的検討に関

する報告はない。その超空間分解能を活かし、肺癌の形態評価、定量評価 (volumetry や texture 解析など) を詳細に検討すれば、浸潤成分を画像学的により正確に予測可能となり、肺癌の画像診断や浸潤成分を予測する上で、有益な情報になる可能性がある。本研究の目的は、主に肺腺癌を中心とした、肺癌の超高精細 CT 画像所見と病理組織所見とを対比・検討し、浸潤成分を予測する為に有用な CT 画像所見を統計学的に解析し、その臨床的有用性を検証することである。現在データ解析中である。

4. Kerley の A line に一致する解剖学的構造の同定 (土屋奈々絵, 椿本真穂, 村山貞之, 西江昭弘)

間質性肺水腫の胸部単純写真の所見として Kerley ラインはよく知られている。B ライン, C ラインはそれぞれ肺の末梢、肺の内部の小葉間隔壁の浮腫による肥厚が所見の本態であることが示されており、一般的な知見として浸透している。一方で A ラインに関しては、“拡張した深部リンパ管”説と“連続した小葉間隔壁”説の A ラインの本態となる解剖学的構造に関して 2 つの説があり、決着は得られていない。本研究では CT を利用して、現在の発達した科学技術によって、未決着となっている古典的な Kerley A ラインの謎を解くことが目的である。我々は癌性リンパ管症の胸部画像を解析し、胸部単純写真上の Kerley A ラインと一致する、CT 上の解剖学的構造を検討した。結果は胸部単純写真で A ラインと判断された 7 割のラインは 3D 肺区域解析で示された肺区域間隔壁と一致することを発見した。残りの 3 割は気管支壁や静脈、葉間裂に一致していた。すなわち、Kerley A ラインは、リンパドレナージの不足によって引き起こされる間質性浮腫または静脈うっ血を反映していることを改めて証明した。日本医学放射線学会総会にて発表を行い、学会誌である Japanese Journal of Radiology に掲載された。

5. 縦隔気腫患者における胸膜下肺実質内気腫 (Subpleural PIE (pulmonary interstitial emphysema)) に関する後方視的研究 (中俣彰裕, 土屋奈々絵, 塩谷紫, 村山貞之)

縦隔気腫患者において認められる気管支血管束周囲肺実質内気腫 (peribronchovascular PIE (Pulmonary interstitial emphysema)) は、縦隔の air が肺に由来することを示唆する所見 (Macklin effect) として良く知られている。この所見は胸部 CT 検査によって得られる所見で、縦隔気腫の原因と特定するのに非常に重要な所見である。高分解能 CT の発達により、この所見はより明瞭に観察されるようになった。この所見に加えて、2016 年に特発性縦隔気腫患者において胸膜下にも肺実質内気腫 (Subpleural PIE) が 17% に認められることが報告され、こちらも肺胞損傷に起因する air

であると考察されているが、その後の追従研究は無い。また鈍的外傷やその他の二次性縦隔気腫患者において Subpleural PIE の有無を検討した報告も存在しない。本研究で、その頻度に有意差は見られなかったものの、Subpleural PIE は特発性縦隔気腫患者と鈍的胸部外傷患者では認められたが、肺胞損傷以外の原因による二次性縦隔気腫患者では認められなかった。この結果から Subpleural PIE は肺胞損傷に由来する air であることが推察された。研究結果は Acta Radiologica Open 2021 Jul 30 に掲載された。

6. 子宮動脈に対する4D-flow MRIの有効性と臨床的有用性の検討(伊良波裕子, 土屋奈々絵, 西江昭弘)

妊娠時の子宮動脈血流の異常は、妊娠高血圧症候群の発症に密接に関わることが知られている。また、癒着胎盤では胎盤内部や胎盤周囲の血流が異常に増加し、術中出血量と相関すると報告されている。妊娠が成立すると子宮動脈の血流量は増加し、ドプラ超音波の血流評価で子宮動脈の血管抵抗は有意に低下する。しかし妊娠高血圧症候群では血管抵抗が高いまま推移する。一方、癒着胎盤では胎盤内部や癒着部位における血流が増加する。

本研究は妊娠時の子宮動脈を4D-flow MRIで評価し、妊娠高血圧症候群発症や癒着胎盤との関連性を明らかにしようとするものである。妊娠高血圧症候群を早期に予知できれば治療の早期介入によるoutcomeの向上につながる可能性が高い。また、骨盤血流を評価することによって癒着胎盤における術中出血量の正確な予測が可能となれば、最適な治療法を選択して胎児や母体の生命保護に貢献できる可能性がある。

7. 超高精細CT装置での頭部CTアンギオグラフィにおける細動脈の描出能の検討(與儀彰, 比嘉大地, 伊藤純二, 中俣彰宏, 石神康生, 村山貞之, 西江昭弘)

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

2016年10月～2021年12月の期間、320列CT Aquilion ONE(Canon Medical Systems, Tokyo, Japan)および超高精細CT Aquilion Precision(Canon Medical Systems, Tokyo, Japan)の両機で頭部CTAが施行された24例を対象に、眼動脈、全脈絡動脈、レンズ核線条体動脈、内側線条体動脈、視床穿通動脈の起始部および末梢の描出について、five-point scaleで評価した。またMIP像に対してline profile methodを用い、中大脳動脈および前大脳動脈の終末枝の本数を計測した。得られた結果を撮影機器に応じてONE群、Precision群に分類し、paired t testおよびWilcoxon signed rank testで比較した。その結果、Precision群が全ての頭蓋内細動脈の起始部および末梢の描出において有意に高い点数を示した($p < 0.01$)。また中大脳動脈および前大脳動脈の終末枝もPrecision群で有

意に多く描出された(それぞれ、 $p = 0.01, 0.001$)。本検討の結果を第48回日本神経放射線学会(2019年2月)、第78回日本医学放射線学会総会(2019年4月)、57th. Annual meeting of American Society of Neuroradiology(2019年5月)で発表した。その後ファントム実験を行い、特定の濃度における空間分解能を示すtask-based modulation transfer index(MTF_{task})の測定を行い、CTAでの細動脈内の濃度と仮定した340HUの描出において、Precisionが高い分解能を示すことが判明した。本結果はRadiology誌またはEuropean Radiology誌への投稿に向けて執筆中。

8. SafeCTの逐次近似再構成法によるノイズ除去処理が、early CT signの描出能に与える影響の検討(與儀彰, 石神康生, 比嘉大地, 中俣彰宏, 與那嶺恵里, 嘉陽安美子, 塩谷紫, 村山貞之, 西江昭弘)

Safe CTは低線量X線で撮影されたCT画像のノイズを除去し、コントラスト雑音比(CNR)や信号雑音比(SNR)を向上させるノイズ低減ソフトで、低線量で撮影されたCT画像を通常線量の画像と同等の画質に引き上げることが出来る。ファントムを用いた実験により、このSafeCTを通常線量で撮影された頭部CTに処理を施すと、CNRやSNRの上昇によって、灰白質-白質のコントラストが大きく上昇することが判明した。そこで我々は、急性期脳梗塞によって撮影された頭部CT画像に対してSafeCTによるノイズ除去を行い、early CT signの描出に与える影響の検討を開始した。急性期脳梗塞によって頭部CTおよび拡散強調像(DWI)が施行された27名を対象とした初期検討では、0.625-mm slice (this-slice群)、5-mm slice (5-mm群)のCT画像、thin-slice群に対してSafeCTによるノイズ除去を行ったCT画像(SafeCT群)に対し、2名の放射線科医が合議で後方視的にearly CT signの有無、範囲について評価を行ったところ(DWIにおける拡散制限域がreference standard)、合致率は3群間で有意差を認めた(Friedman検定、 $p < 0.03$)。その他、評価の自信度(5段階)では有意差はなかったが、判定に要した時間は、SafeCT群が5-mm群、thin-slice群に対しても有意に判定時間が短かった(Turkey検定、 $p < 0.03, p < 0.0001$)。

今回の結果は第49回神経放射線学会、ASNR 58th. Annual meetingで発表した。現在は令和3年、4年度の文部科学省科学研究費若手研究を獲得し、さらなる症例の拡大と他施設共同研究による検討を計画している。

9. Arterial spin labeling (ASL)を用いたMRAによる外頸動脈系の描出能の検討(與儀彰, 伊藤純二, 石川和樹, 嵩原章太, 平安名常一, 村山貞之, 西江昭弘)

頭頸部癌に対する動注化学放射線療法は重要な治療法のひとつである。安全かつ正確に手技を行うために術前の頭頸部CTAが施行されるが、腎機能障害にて造影剤が使用不可能な症例や、インプラントによる金属アーチファクトで動脈の描出が不良となる症例にもしばしば遭遇する。代替法としてtime of flight (TOF)

法を用いた MRA が挙げられるが、外頸動脈の分枝は 3 方向に複雑に走行するため十分な inflow 効果が得られず、末梢の描出は困難である。本研究の目的は、ASL-MRA が一般的な time-of-flight 法の MRA (TOF-MRA) よりも良好に外頸動脈系の動脈を描出できるか検討することである。

2020 年 4 月から 2021 年 11 月の期間に琉球大学病院において頭頸部がんで超選択的動注化学放射線治療 (IACRT) が施行され、術前に TOF-MRA, ASL-MRA が施行された 32 例を対象とした。登録した症例の画像を、「TOF-MRA 群」、「ASL-MRA 群」の 2 群に分類し、血管造影検査の画像を reference standard に各群における外頸動脈系の各動脈の描出を 5 段階で評価した。その結果、舌動脈、顔面動脈、上行口蓋動脈、オトガイ下動脈、眼角動脈、顎動脈、中硬膜動脈、顔面横動脈は ASL-MRA 群でより良好に描出された (Wilcoxon signed rank test, $p < 0.001$)。上行口蓋動脈は TOF-MRA でより良好に描出された (Wilcoxon signed rank test, $p < 0.001$)。本研究結果は第 81 回日本医学放射線学会総会で発表し、英文誌に投稿する予定である。

10. 超高精細 CT を用いたリウマチ患者の CT 所見の検討 (土屋奈々絵, 西江昭弘)

琉球大学に 2017 年 8 月より導入された超高精細 CT は、肺末梢構造の描出に優れ、従来の CT では観察不可能だった末梢の細気管支レベルの気道の異常を検出できる可能性がある。我々の研究グループの先行研究では、超高精細 CT は、従来の CT と比較して、より末梢の気管支の自動気道セグメンテーションを大幅に改善することを証明した。関節リウマチでは、約 30% の症例で気道病変、約 15% で間質性肺炎が見られることが知られている。先行研究で間質性肺炎を有する関節リウマチにおける超高精細 CT の気道所見と呼吸機能などの相関が良好であることがわかっているが、肺病変のないリウマチ患者に関してはデータが不足しており、多施設共同研究により、関節リウマチの患者の気道病変と臨床所見の関連についてさらなる調査を行うことが本研究の目的である。現在データ収集中である。

11. 4D Flow MRI を用いたバッド・キアリ症候群の血流定量解析 (土屋奈々絵, 西江昭弘)

本研究は、バッド・キアリ症候群の新たなイメージングバイオマーカーを見つけることを目指したプレリミナリ研究であり、4D Flow MRI を利用して、バッド・キアリ症候群の複雑な血流異常の新たな視覚的・定量的な解析法を開発する。本年度はこれまでの蓄積症例の分析を行った。2018 年から 2020 年にかけて 4 症例、全 7 検査の実施があり、術前検査が 2 件、術後検査が 5 件となっている。男性 3 例、女性 1 例で 30-40 歳代が含まれる。いずれも非造影検査であるが、下大静脈の描出は良好であった。ただし、狭窄部や側副路、肝静脈の描出は症例毎に異なり、VENC の設定でも描出の程度が異なっていた。VENC は 5-80cm/s の範囲で設定し、症例毎に撮影を進めながら最適な VENC の推定・追加撮影の有無を判断していた。低い VENC での撮影は遅い血流の描出を改善するが、同時にノイズが高くなり、

かつ撮影時間も長くなる。静脈系の 4D flow は動脈系に比べて、VENC が低く、撮影時間が長くなるので、非造影の非侵襲的な検査ではあるが、何度も VENC を変えての再撮影が時間的に制約されていることがわかった。患者の分析に加えて、正常者 3 名の 4D flow 撮影を行った。いずれも肝動脈・肝静脈・下大静脈・門脈を良好に描出することができた。また門脈狭窄を有する患者でも 4D flow MRI を施行し、門脈狭窄が良好に描出されることを確認した。現在、さらなる症例蓄積中である。

12. 副腎静脈血サンプリング検査における左副腎静脈本幹と左下横隔静脈共通幹との採血結果の比較検討 (安座間喜明, 與儀彰)

原発性アルドステロン症患者の病変の局在診断に必須な検査である副腎静脈血サンプリングに関し、左副腎静脈からの採血部位として副腎静脈本幹 (以下、本幹) が推奨されているが、左下横隔静脈合流部より近位側 (以下、共通幹) からの採血でも可能か検討した報告は少ない。われわれは過去 5 年間に琉球大学病院で副腎静脈血サンプリング検査を施行した 111 症例において、本幹と共通幹からの採血結果を後方視的に比較検討した。各々の検体から得られた評価項目の値をピアソンの相関係数を用いて比較したところ、共通幹と本幹とで有意な差は見られなかった。また過剰分泌側の一致性について kappa 検定を用いて評価したところ、高い一致率を認めた。採血を本幹ではなく共通幹で行うことが可能であれば、患者の負担軽減や、マイクロカテーテルを使用しないことによるコスト削減が期待できる。研究結果を第 46 回日本 IVR 学会総会にて発表しており、今後はさらなる症例の蓄積や検討を行い、国際学会への発表や論文化を行う予定である。

13. AI 技術を用いた読影ソフトウェアによる肺結節検出機能の肺動静脈瘻への臨床応用研究 (安座間喜明, 土屋奈々絵, 豊里 駿, 西江昭弘)

人工知能 (AI) の進歩に伴い昨今の医療業界では様々な分野への応用が進みつつあり、琉球大学病院放射線科では、2021 年 5 月より AI 技術を設計に用いたソフトウェアである富士フイルム社製「SYNAPSE SAI viewer」(SAI viewer) を導入して日常の読影業務を行っている。

SAI viewer の特徴の一つである肺結節検出 CAD 機能は、胸部 CT 画像上から肺結節候補を自動抽出し表示することが出来、日常診療の効率化において非常に有益な機能となっている。一方、肺動静脈瘻 (pulmonary arteriovenous fistula: PAVF) に関しても日常の読影において偶発的に発見されることが少なくないが、見落とされる可能性を秘めている。PAVF の検出においても同機能が有用か検討した報告は今まで見られない。本研究では AI を用いた CAD 機能による肺 AVF の検出率やサイズの計測に関して評価を行った。

2009 年 7 月から 2021 年 7 月の 12 年間において当院で撮影された単純または造影 CT にて PAVF を指摘された 25 症例 31 病変のうち、非典型的な形態を呈する病変や、単純 CT のため流入・流出血管の区別が困難な 5 病

変を除外した 26 病変を検討の対象とし、これらの症例の CT 画像に CAD 機能を使用した。単純・造影、肺野条件・縦隔条件に関係なく、常に CAD 機能が PAVF を検出するものを A 判定、画像の条件によって検出する場合と検出しない場合が見られるものを B 判定、検出しない場合を C 判定とした。また検出成功/非成功に対し、PAVF が存在する肺葉の部位、PAVF の構造による分類 (simple type または complex type)、治療適応の有無 (流入動脈径 3mm 以上/以下) をカイ 2 乗検定で評価した。さらに CAD 機能による PAVF の最大径と、実測値の相関の有無について検討した。

26 症例中、A 判定は 58%、B 判定は 8%、C 判定は 35% であった。A 判定と B 判定の和は 66% であり、通常の肺結節における検出率 (感度 78.4%) からはやや劣る結果であった。CAD 機能で検出しなかった症例としては、肺動脈相ではない造影 CT で撮影されたもの、治療適応では無いもの、心臓や胸膜などに隣接しているものに多い傾向が見られた。カイ 2 乗検定を行ったところ、PAVF が存在する肺葉の部位、PAVF の構造による分類 (simple type または complex type)、治療適応の有無に対する検出の成功/非成功には明らかな関連は見られなかった。ただし治療適応の病変については、統計学的有意差は無いものの見つけやすい傾向が見られた。また、CAD 機能による径の測定と実測値には有意な相関が見られた。

肺結節検出 CAD 機能は、PAVF においても 66% の検出率があり、単発の肺結節の検出率と比較してやや劣るものの拾い上げにある程度有用であることがわかった。さらに PAVF のフォローアップにおいても径の測定に有用であり、日常診療における PAVF の評価にも十分に応用し得る機能と考えられた。

今後、本研究の結果について学会発表や論文文化を進めているところである。

14. 頭頸部 CT angiography における超高精細 CT の有用性 (伊藤純二, 西江昭弘)

超高精細 CT では従来の CT と比較して末梢構造の描出に優れており、血管においてもより末梢側まで CT で描出することが可能である。過去の報告では冠動脈やアダムキューピツ動脈の描出における超高精細 CT の有用性が示されているが、頭頸部血管における報告はない。今回、われわれは phantom モデルおよび臨床患者 44 症例について頭頸部血管における超高精細 CT の有用性を検討し、証明できた。現在は海外英文雑誌への投稿に向けて執筆中である。

【核医学部門】

核医学画像と神経心理検査データを用いたパーキンソン症候群の診断・予後予測技術の開発 (飯田行)

本研究は生体機能イメージングであるドパミントランスポート (dopamine transporter: DAT) SPECT 画像 (DAT-SPECT) などの核医学画像および神経心理検査データを用いたパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) および非典型的パーキンソン症候群 (atypical parkinsonian syndrome: APS) の診断・予後予測支援システムを開発することが目的である。近年、放射線医

学分野では疾患の分類や予後予測などに対して機械学習や深層学習の応用が試みられている。これまでに PD と正常群の分類では、DAT-SPECT 画像のボクセル値を特徴量とした機械学習により高い分類精度が得られることがわかっている (*J Neural Eng.* 2015; 12: 2)。しかし DAT-SPECT 画像の線条体への集積形状パターンを定量化し、PD や APS の分類に利用する研究報告はなされていない。DAT-SPECT 画像特徴量および神経心理検査データを用いた診断・予後予測支援システムを構築することで、早期における PD と APS の画像診断精度の向上や予後の予測が可能になると見込まれる。さらに、早期に正確な診断を行い、治療を開始することで PD と APS 患者の生活の質の維持に貢献できると考えられ、医療資源の適切な利用にもつながると期待できる。

【放射線腫瘍学部門】

1. 進行上顎洞(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, 牧野航, 有賀拓郎, 石川和樹, 渡口真史, 草田武朗, 富田隼人, 伊良波裕子, 村山貞之)

我が国では、局所進行上顎洞(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。局所進行上顎洞(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進行上顎洞(副鼻腔)癌に対する選択的動注療法を併用した放射線治療により根治を目指している。この治療法が確立すれば、患者の QOL を損なう事なく生活する事が可能となる。その解析結果が *International journal of oral maxillofacial surgery* にアクセプトされ 2021 年 12 月にオンライン掲載となっている (Therapeutic efficacy of intracranial docetaxel and nedaplatin infusion concomitant with radiotherapy for T4 maxillary sinus squamous cell carcinoma)。

2. 進行中咽頭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, 牧野航, 有賀拓郎, 石川和樹, 渡口真史, 草田武朗, 富田隼人, 伊良波裕子, 村山貞之)

中咽頭癌は HPV (ヒトパピローマ・ウイルス) の感染の有無により治療成績が異なる。HPV 陰性のものは、HPV 陽性の中咽頭癌に比較して治療成績が極めて不良なものとなっている。HPV 陰性の局所進行中咽頭癌に対しては化学放射線治療により根治を得られない事が多く、わが国では、未だ外科的治療を行う施設が主流となっている。局所進行中咽頭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 2014 年より耳鼻科と共同で進行中咽頭癌に対する選択的動注療法を併用した放射線治療により根治を目指している。この治療法が確立すれば、患者の QOL を損なう事なく生活する事が可能となる。その解析結果がまとまり、2021 年 11 月に *Auris nasus larynx* にアクセプトされ 12 月にオンライン掲載された (Therapeutic efficacy of selective intraarterial chemoradiotherapy with docetaxel and nedaplatin for human papilloma virus-negative

oropharyngeal cancer)。

3. 進行・再発癌に対する緩和治療法の検討(平安名常一, 牧野航, 渡口真史, 有賀拓郎, 石川和樹, 草田武朗, 伊藤純二, 村山貞之)

根治治療を目指して手術(+術後全身化学療法, 放射線治療), 化学放射線療法を施行したのちに再発を来した症例, あるいは, 全身化学療法, 放射線治療に抵抗性の進行癌症例に対し, その後の有効な追加治療が無いのが現実となっている。追加照射を検討する場合も重篤な合併症の危険性が高まるため, なかなか施行する事ができない。当科では2013年より, このような進行・再発癌に対して選択的動注化学塞栓療法を開始した。まだ症例数はわずかであるが, 今までにない患者のQOLの改善が見られており, 選択的動注化学塞栓術は新たな緩和治療として期待が持てるものと思われる。今回, 集積された症例より原発不明癌のみを抽出して結果解析を行った。その解析結果がまとめ, 2021年9月にEuropean archives of oto-rhino-laryngologyにアクセプトされ11月にオンライン掲載された(Therapeutic efficacy of selective intra-arterial chemoradiotherapy with docetaxel and nedaplatin for fixed bulky nodal disease in head and neck cancer of unknown primary)。

4. 再発骨転移の症状緩和に対する動注化学塞栓療法(TACE)の検討(平安名常一, 牧野航, 渡口真史, 有賀拓郎, 石川和樹, 伊藤純二, 伊良波裕子, 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TACEを開始した(低骨髄機能症例, 腎機能不良症例に関してはTAEのみ)。多くの症例で疼痛コントロールが再度得られてきており, 新たな治療法として期待が持てるものと考え。現在は症例患者を蓄積中であり, 初期治療成績の蓄積が概ね終了した。成績報告として第46回日本IVR学会総会, 第55回日本癌治療学会にて発表した。研究結果を英語論文化し2021年にJournal of Vascular and Interventional Radiologyに掲載された(Transarterial Chemoembolization for the Palliation of Painful Bone Metastases Refractory to First-Line Radiotherapy. J Vasc Interv Radiol. 2021 Mar;32:384-392.)。

5. 再発骨転移による転移性脊髄圧迫症候群(MSCC)に対する動注化学塞栓療法(TACE)の検討(平安名常一, 牧野航, 渡口真史, 有賀拓郎, 石川和樹, 前本均, 草田武朗, 伊藤純二, 伊良波裕子, 村山貞之)

骨転移によるMSCCの標準的治療は手術不能例に対しては放射線治療となっている。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MSCC再燃を来した場合, 救済手術が困難な場合には救済治療に関し

ては有効な治療がなく, 多くの患者は脊髄麻痺を余儀なくされる。当科ではそのような放射線治療後のMSCC再燃症例に対し2014年よりTACEを開始した(低骨髄機能症例, 腎機能不良症例に関してはTAEのみ)。多くの症例で症状の改善が得られ, 脊髄圧迫を回避できる症例が得られている。MSCC再燃症例に対する新たな治療法として期待が持てるものとする。現在は症例患者を蓄積中であり, 初期成績報告として第7回緩和IVR研究会, 第48回日本IVR学会総会にて発表した。IVR学会総会では優秀研究発表賞を受賞した。研究結果を英語論文化し, 2021年にCardiovascular interventional radiologyに掲載された(Chemoembolization for Symptomatic Metastatic Epidural Spinal Cord Compression Refractory to Re-radiotherapy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 44:1945-1953.)。

6. 再発子宮頸癌に対する緩和的動注化学塞栓法(TACE)の検討(平安名常一, 牧野航, 渡口真史, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 草田武朗, 前本均, 石川和樹, 伊藤純二, 村山貞之)

我々の施設では子宮頸癌に対する根治治療として化学放射線療法にて国内外を問わず, 非常に良好な治療成績を出している。しかしながら, 治療抵抗性の子宮頸癌や, 再発を来してしまう症例が少なからず存在する。そのような症例で救済手術が不可能な場合は次なる治療法に苦慮するのが現実である。当科ではそのような追加治療困難である再発子宮頸癌に対し平成26年より選択的動注化学塞栓療法を開始した。まだ症例数はわずかであるが, 再発病変の消失例を経験しており, 新たな治療選択肢として期待が持てるものとする。現在は症例患者の治療成績, 有害事象の解析を行っている。初期治療成績を第48回日本IVR総会にて牧野航が発表した。

7. 子宮頸癌の画像誘導小線源治療における経口腸管造影剤使用についての研究(前本均, 戸板孝文, 有賀拓郎, 橋本成司, 石川和樹, 嵩原章太, 川上由香, 平安名常一, 西江昭弘)

水溶性ヨード造影剤(ガストログラフィン)の経口投与は, CTを用いた放射線治療計画において, 小腸の適切な輪郭形成を補助することが報告されている。本研究では子宮頸癌に対するCT-based 3D-IGBTにおいて, 前処置として少量(50 ml)のガストログラフィンを投与することの有効性を後ろ向きに解析した。本研究では137名の患者に対する計422回のCT-based 3D-IGBTを対象とした。子宮・付属器と接する部位で小腸が造影されていた場合にガストログラフィンが有効と判定した。422回中約287回(68%)が有効と判定された。有効でなかった135回の内訳は以下の通りだった。小腸の造影が確認できなかった(n=36), 小腸の造影が確認できたが子宮・付属器と接触していなかった(n=34), 子宮・付属器と接触していない部分の小腸にガストログラフィンが認められたが接触部分の小腸に存在しなかった(n=65)であった。本研究で, 子宮頸癌に対するCT-based 3D-IGBTにおいて, 前処置とし

て少量のガストログラフィンを経口投与することで、子宮・付属器近傍の小腸の正確な輪郭形成に中程度の効果が得られることがわかった。

本研究は既に終了し、研究結果は英語論文として Journal of Radiation Research 誌に採択された (Small dose of oral gastrografin for computed tomography-based image-guided brachytherapy in patients with uterine cervical cancer. J Radiat Res 2021)

8. 次世代シーケンサーを用いて子宮頸癌の遺伝子変異情報を網羅的に解析し、新たな治療戦略の開発を目指す研究(前本均, 豊平大輔, 石川和樹, 有賀拓郎, 西江昭弘)

本研究は前向き観察研究として、細胞病理学講座、女性・生殖医学講座の協力を得て、新鮮凍結検体を材料に次世代シーケンサーで子宮頸癌の網羅的遺伝子変異解析を行い、遺伝子変異と放射線治療の効果や予後との関連を解析し、最終的には遺伝子変異情報に基づいて個別化した新たな治療戦略の開発を目指している。今後、解析が終了次第、研究成果を公表する予定である。本研究は、令和2-5年度までの日本学術振興会科学研究費補助金事業に採択されている。

9. 高齢者の子宮頸癌に対する根治的放射線治療の治療成績と晩期有害事象に関する後ろ向き観察試験(草田武朗, 有賀拓郎, 平安名常一)

放射線治療は手術とともに子宮頸癌に対する根治治療の1つであり、Stage I~IVの症例に適応がある。日本では子宮頸癌患者の約30%が65歳以上の高齢者であると推定されており、耐術能の低下が予測されることから高齢者の子宮頸癌に対しては根治的放射線治療が第一選択とされる機会は若年者よりも多かった。高齢者の癌治療において放射線治療は安全に施行できるとする報告がある一方で、高齢者では有害事象の割合が大きかったとする報告や、高齢者に放射線治療を行う際は照射部位に配慮すべきとの報告もある。そこで、高齢者の子宮頸癌に対する根治的放射線治療における治療成績および晩期有害事象の実態を後ろ向きに調査し、治療成績の予後良好因子や有害事象の危険因子について明らかにすることを目的として本研究を行うこととした。高齢者の子宮頸癌に対する根治的放射線治療の方針については臨床上議論されることも多く、本研究は高齢者の子宮頸癌の治療方針を決定する上で重要な研究になると思われる。

10. 前立腺癌の根治的放射線治療の治療期間内におけるハイドロゲルの体積と直腸線量低減効果の変化に関する後ろ向き観察研究(草田武朗, 有賀拓郎, 平安名常一)

前立腺癌に対する根治的放射線治療は良好な治療成績が報告されており、標準治療の1つとされてきた。近年では小線源治療やIMRTの導入により直腸線量を低減することが可能となっている。しかし、前立腺に近接している直腸の線量は照射方法の工夫だけでは線量低減が不十分となることもあった。当院では根治的

放射線治療の際に直腸と前立腺の間にハイドロゲルを刺入し、直腸の線量を低減させることがある。そこで、前立腺癌の根治的放射線治療の治療期間内におけるハイドロゲルの体積と直腸線量低減効果の変化について明らかにすることを目的として本研究を行うこととした。ハイドロゲルの体積や効果の治療期間内における経時変化を明らかにすることで、より適切なハイドロゲルの使用方法を確立することができると思われる。

11. 頭頸部癌における術前または術後の放射線治療の治療成績についての後方視的横断研究(牧野航, 平安名常一, 有賀拓郎, 前本均, 石川和樹, 草田武朗, 村山貞之)

頭頸部癌では外科的切除後に断端陽性やリンパ節外浸潤陽性など再発のリスクが高い症例に対して、術後に化学放射線療法または放射線療法を行うことが推奨されている。一般に予防リンパ節領域には45~50Gy相当の線量が必要で、高リスク領域には60~66Gy相当の線量が必要とされている。しかし頭頸部癌の中でも口腔癌ではとりわけ再発のリスクが高く、その至適線量がわかっていないのが現状である。そこで2009年4月から2017年の期間に琉球大学医学部附属病院において口腔を含む頭頸部癌に対して根治的切除術の術後に放射線治療を行なった全ての症例についてその治療成績や有害事象を後方視的に検討する。これまで治療した頭頸部癌患者の治療成績をまとめることで、癌の発生部位ごとの至適線量を決定できる可能性がある。初期経験報告として第77回日本医学放射線学会総会にて発表した。またさらに解析を加えて、第32回日本放射線腫瘍学会にも発表した。本研究は既に終了し、英文誌で公表されている。Makino, Wataru, Joichi Heianna, Kazuki Ishikawa, Takeaki Kusada, Hitoshi Maemoto, Takuro Ariga, Akira Matayoshi, et al. 2021. "Patterns of Recurrence after Low-Dose Postoperative Radiotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma." Journal of the Egyptian National Cancer Institute 33 (1). <https://doi.org/10.1186/s43046-021-00098-w>.

12. 密封小線源治療における簡易的QAの検討(金城優志, 垣花泰政, 石川和樹, 前本均, 有賀拓郎, 西江昭弘)

密封小線源治療は、腫瘍の中や近傍に放射線源を配置して放射線治療を実施する方法であり、外部照射と比較して腫瘍のみに大線量を投与することが可能である。子宮頸がんの治療では、密封小線源治療の一種である遠隔操作式後充填法(Rals)がある。Ralsは、患者の体内に放射線源を挿入するため、外部照射と比較して器具の故障や装置の不具合が事故に直結する可能性が高い。

当院では、県内では唯一当院で実施することが出来るため全国的にも症例数が多く、器具の使用年数も長い。そのため品質管理に時間を割いている。実際に治療前に破損が疑われる器具を確認したが、密封小線源治療QAガイドラインの方法では破損個所の同定が不可能であった。本研究では、Ralsに使用する器具の破損の有無

を確認する新しい QA 方法を用いて、治療の質向上を 目指す。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	伊良波裕子, 我那覇文清: 産婦人科画像診断の勘ドコロNEO. 171-181, メジカルビュー社, 東京, 2021.	(B)	
BD21002:	與儀彰, 中俣彰宏ら: 「破裂皮様囊腫」, 「Isolated 4th. Ventricle」, 「水無脳症」, 「Shunt malfunction」. 即戦力が身につく脳の画像診断. 三木幸雄・山田恵 編. メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2021年4月16日発行. p354~356, 371~373, 470~473, 492~495.	(B)	
原著			
OI21001:	Tsuchiya N, Nagao M, Shiina Y, Miyazaki S, Inai K, Murayama S, Sakai S. Circulation derived from 4D flow MRI correlates with right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot. Sci Rep. 2021 Jun 2;11(1):11623. doi: 10.1038/s41598-021-91125-2.	(A)	○
OI21002:	Nakamata A, Tsuchiya N, Miyara T, Shiotani M, Gibo S, Murayama S. Computed tomography findings, temporal course, and clinical relevance of subpleural pulmonary interstitial emphysema in patients with pneumomediastinum. Acta Radiol Open. 2021 Jul 30;10(7):20584601211034264. doi: 10.1177/20584601211034264. eCollection 2021 Jul.	(A)	○
OI21003:	Tsuchiya N, Tsubakimoto M, Nishie A, Murayama S. Kerley A-lines represent thickened septal plates between lung segments in patients with lymphangitic carcinomatosis: confirmation using 3D-CT lung segmentation analysis. Jpn J Radiol. Published online doi: org/10.1007/s11604-021-01215-4.	(A)	○
OI21004:	Maemoto H, Ogura T, Toita T, Ariga T, Hashimoto S, Kawakami Y, Ishikawa K, Takehara S, Heianna J, Kudaka W, Aoki Y, Nishie A. Small dose of oral gastrografin for computed tomography-based image-guided brachytherapy in patients with uterine cervical cancer. Journal of Radiation Research. 2021 Oct 29;rrab102. doi:10.1093/jrr/rrab102. Online ahead of print.	(A)	○
OI21005:	Heianna J, Makino W, Toguchi M, Iraha T, Ishikawa K, Kusada T, Maemoto H, Takehara S, Ariga T, Murayama S. Transarterial Chemoembolization for the Palliation of Painful Bone Metastases Refractory to First-Line Radiotherapy. J Vasc Interv Radiol. 2021 Mar;32:384-392.	(A)	○
OI21006:	Heianna J, Makino W, Toguchi M, Kusada T, Iraha T, Ishikawa K, Takehara S, Maemoto, Ariga T, Murayama S. Chemoembolization for Symptomatic Metastatic Epidural Spinal Cord Compression Refractory to Radiotherapy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 44:1945-1953.	(A)	○
OI21007:	Nishie A, Ushijima Y, Takayama Y, Fujita N, Kubo Y, Ishimatsu K, Tsurumaru D, Kohjima M, Ishigami K. Hemodynamic Alteration in the Liver in Acute Hepatitis: A Quantitative Evaluation Using Computed Tomographic Perfusion. In Vivo. Nov-Dec 2021;35(6):3537-3545.	(A)	○
OI21008:	Hamasaki H, Shirasaka T, Ushijima Y, Akamine H, Takayama Y, Kubo Y, Ishimatsu K, Nishie A, Kato T. Improvement of Image Quality Using Hybrid Iterative Reconstruction with Noise Power Spectrum Model in Computed Tomography During Hepatic Arteriography. J Belg Soc Radiol. 2021 Sep 14;105(1):43.	(A)	○
OI21009:	Takao S, Ushijima Y, Motomura Y, Sakamoto K, Hirakawa M, Nishie A, Mimori K, Yamashita Y, Tsutsumi T, Ishigami K. Radiology- and gene-	(A)	○

- based risk stratification in small renal cell carcinoma: A preliminary study. PLoS One. 2021 Sep 7;16(9):e0256471.
- OI21010: Itoh S, Yoshizumi T, Tomiyama T, Iseda N, Morinaga A, Shimagaki T, Wang H, Kurihara T, Nagao Y, Toshima T, Harada N, Nishie A, Ishigami K, Mori M. Impact and risk factors for skeletal muscle mass loss after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma. JGH Open. 2021 Jun 10;5(7):785-792. (A) ○
- OI21011: Shirasaka T, Kojima T, Funama Y, Sakai Y, Kondo M, Mikayama R, Hamasaki H, Kato T, Ushijima Y, Asayama Y, Nishie A. Image quality improvement with deep learning-based reconstruction on abdominal ultrahigh-resolution CT: A phantom study. J Appl Clin Med Phys. 2021 Jul;22(7):286-296. (A) ○
- OI21012: Morita K, Nishie A, Asayama Y, Ushijima Y, Takayama Y, Okamoto D, Fujita N, Ikegami T, Yoshizumi T, Ishigami K. Congestion Area of the Right Lobe Graft in Living Donor Liver Transplantation: Quantitative Evaluation of Hemodynamics Using Computed Tomography Perfusion. Transplant Proc. 2021 Jun;53(5):1653-1658. (A) ○
- OI21013: Morita K, Nishie A, Ushijima Y, Takayama Y, Fujita N, Kubo Y, Ishimatsu K, Yoshizumi T, Maehara J, Ishigami K. Noninvasive assessment of liver fibrosis by dual-layer spectral detector CT. Eur J Radiol. 2021 Mar;136:109575. (A) ○
- OI21014: Kojima T, Shirasaka T, Kondo M, Kato T, Nishie A, Ishigami K, Yabuuchi H. A novel fast kilovoltage switching dual-energy CT with deep learning: Accuracy of CT number on virtual monochromatic imaging and iodine quantification. Phys Med. 2021 Jan;81:253-261. (A) ○
- OI21015: Ushijima Y, Asayama Y, Nishie A, Takayama Y, Kubo Y, Ishimatsu K, Ishigami K. Cryoablation for Secondary Renal Cell Carcinoma After Surgical Nephrectomy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 Mar;44(3):414-420. (A) ○

症例報告

- CI21001: Kusada T, Yogi A, Hirakawa H, Yasutomi Y, Aoyama H, Matuso Y, Ota Y, Zaha M, Ariga T, Heanna J, Murayama S. Different Indocyanine Green Fluorescence Patterns of Two Skin Metastases of Hypopharyngeal Squamous Carcinoma: A Case Report. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2021. 34:102211. (A) ○
- CI21002: Wang H, Itoh S, Matsumoto Y, Nishie A, Kurihara T, Shimagaki T, Nagao Y, Toshima T, Harada N, Kohashi K, Oda Y, Ishigami K, Maruyama H, Yoshizumi T, Mori M. Surgically resected hepatic mass caused by fascioliasis. Clin J Gastroenterol. 2021 Apr;14(2):662-667. (A) ○
- CD21001: 土屋奈々絵, 宮城一也, 藤田次郎, 熱海恵理子, 青山 肇, 安富由衣子, 草田武朗, 村山貞之. 石灰化を伴った腸型肺腺癌の1例. 肺癌. 2021;61:979-984 (B) ○

総説

- RD21001: 土屋奈々絵. 押さえておくべき注目の疾患 2021:新型コロナウイルス感染症. 画像診断. 2021;41(5):416-418. (B) ×
- RD21002: 土屋奈々絵. 押さえておくべき注目の疾患 2021:進行性線維化を伴う間質性肺疾患. 画像診断. 2021;41(5):419-421. (B) ×
- RD21003: 土屋奈々絵, 石神康生, 金城秀人, 村山貞之. ガーゼ遺残の画像診断. 臨床画像 2021;37(4):520-526. (B) ×
- RD21004: 安座間喜明, 與儀彰. 脊髄長大病変-視神経脊髄炎関連疾患, HTLV-1 関連脊髄症と脊髄硬膜動静脈瘻-. 臨床放射線. 2021. 66(11):1271-1278. (B) ○
- RD21005: 西江昭弘, 牛島泰宏, 高山幸久, 藤田展宏, 久保雄一郎, 石松慶祐, 石神康生. 2021年. II. 消化器癌の診断・病期分類・治療・成績 9. 肝細胞癌 2)画像診断. 消化器外科 44(6):837-845. (B) ○

国内学会発表

- PD21001: 伊良波裕子: 各領域研究の進歩 3 婦人科. SAMI 2021(第 6 回 Advanced Medical Imaging 研究会). 山形. Hybrid 開催. 2021.
- PD21002: 伊良波裕子: 癒着胎盤の画像診断. 第 53 回 Radiology Update Fukuoka 学術講演会. WEB 開催. 2021.
- PD21003: 土屋奈々絵, 椿本真穂, 村山貞之: 3D-CT 肺区域解析を用いた Kerley A line が肺区域間隔壁を示すことの証明. 第 80 回日本医学放射線学会総会. Hybrid 開催. 2021.
- PD21004: 土屋奈々絵: 胸部 MRA による肺血栓塞栓症の画像診断. 第 55 回福岡胸部放射線研究会ミニレクチャー. WEB 開催. 2021.
- PD21005: 土屋奈々絵: イメージ・インタープリテーション 胸部. 第 57 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. WEB 開催. 2021.
- PD21006: 平安名常一: どうする?難治性疼痛の診断・治療: がんの難治性疼痛に対する動注化学塞栓療法. 第 3 回日本緩和医療学会九州支部会. 2021.
- PD21007: 中俣彰宏, 與儀彰: CASK 遺伝子異常による小頭症・橋小脳低形成の一例. 第 288 回九州神経放射線研究会. 2021.
- PD21008: 中俣彰宏, 與儀彰ら: CASK 遺伝子異常による小頭症・橋小脳低形成の一例. 第 57 回日本小児放射線学会学術集会. 2021.
- PD21009: 與儀彰: Primary diffuse leptomeningeal AT/RT の 1 例. 第 291 回九州神経放射線研究会. 2021.
- PD21010: 豊里駿, 與儀彰: 胸髄胚腫の 1 例. 第 41 回神経放射線ワークショップ. 2021.
- PD21011: 大久保宏貴, 大中敬子, 與儀彰, 仲宗根素子, 金城政樹, 西田康太郎: 四肢発生末梢神経鞘腫に対する高精細 3D-T2*強調像を用いた術前画像評価. 第 32 回日本末梢神経学会学術集会. 2021 年 09 月 10 日~2021 年 09 月 11 日.
- PD21012: 與儀彰: Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia:ALSP の 1 例. 第 294 回九州神経放射線研究会. 2021.
- PD21013: 知念由真, 土屋奈々絵, 與儀彰, 玉城智子, 古堅智則, 照屋孝夫: Ciliated muconodular papillary tumor の 1 例. 第 35 回 胸部放射線研究会. 2021.
- PD21014: 西江昭弘: 脂肪を含有する肝病変の鑑別. 第 57 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. WEB 開催. 2021.
- PD21015: 川上由香, 伊良波裕子, 下地裕子, 青木陽一, 加留部謙之輔. 子宮体癌との鑑別に難渋した異型ポリープ状腺筋腫の 1 例. 第 57 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. WEB 開催. 2021.
- PD21016: 伊藤純二, 安座間喜明, 中俣彰裕, 宜保慎司, 宮良哲博, 西江昭弘. 置換右肝動脈の感染性動脈瘤に対し, SMA の VIABAHN VBX 留置および瘤内の NBCA 塞栓が奏功した一例. 第 43 回九州 IVR 研究会. WEB 開催. 2021.
- PD21017: 西江昭弘. 2021 年. Radiological estimation of liver function and pathology using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI:current state and prospect. 第 80 回日本医学放射線学会総会.

その他の刊行物

- MD21001: 土屋奈々絵. エキスパートがみた RSNA2020-「胸部」. Rad Fan. 2021 Jan; 19(2):29-32. (B) ×
- MD21002: 土屋奈々絵. 女性放射線科医のリアルライフ Part2「私のバランス」. Rad Fan. 2021 Sep;19(9):73-75. (B) ×
- ☆MD21003: 比嘉大地, 與儀彰. 【画像診断クイズ】 Question 2. CI 研究. 43(2):113-116. (B) ×
- ☆MD21004: 安座間喜明. AI 技術を搭載した PACS ビューワ活用の意義とその有用性~診断及び業務支援の視点から~. 月刊新医療. 2021 年 9 月号: 46-49. (B) ○

A. 研究課題の概要

-悪性神経膠腫における AMPA 型グルタミン酸受容体 GluA2 の発現制御機構の解明-

AMPA 型グルタミン酸受容体は中枢神経に広く分布するイオンチャネル共益型受容体である。4 つのサブユニット (GluA1, GluA2, GluA3, GluA4) があり、それらがホモ、ヘテロの 4 量体を形成する。このうち GluA2 は Ca^{2+} 非透過性の性質を持ち、サブユニット内に GluA2 をもつ AMPA 受容体は Ca^{2+} 非透過性となる。神経膠芽腫において細胞内への Ca^{2+} の流入は下流のシグナルを活性化させ、増殖性、浸潤性、遊走性を亢進させる。ゆえに Ca^{2+} の透過性、非透過性を担う GluA2 の転写調節機構の解明は重要である。転写調節機構には転写因子の結合や、ヒストンの修飾、DNA のプロモーター領域のメチル化などがある。DNA メチル化は CpG アイランドというシトシン (C) とグアニン (G) が連続した CG 配列の C 残基がメチル化修飾を受けることにより、転写因子複合体の結合が阻害され転写効率の減少が起こる。これまでに GluA2 プロモーター領域のメチル化を種々の神経膠芽腫細胞株で解析してきた。GluA2 の発現調節機構において転写開始点のメチル化が極めて重要な働きをしていること、上流 70bp の範囲内に存在する転写因子結合領域 Sp1 および NRSE 配列を用いた転写が行われていることを明らかにしている。転写因子による調節機構について探索するために、ターゲット DNA 配列を免疫沈降で回収し DNA に結合している転写因子を解析する enChIP システムを用いることにした。種々のグリオブラストーマ細胞株に FLAG タグ融合 dCas9 タンパク質 (FLAG-dCas9) とガイド RNA (gRNA) を恒常的に発現する細胞株を樹立したが経代とともに細胞死を起こすことが判明した。そこで FLAG-dCas9 のみが恒常的に発現する細胞株にガイド RNA を一過性に発現させる手法に切り替え抗 FLAG 抗体を用いて免疫沈降を行った。沈降物を SDS-PAGE 電気泳動し gRNA なしのサンプルと比較して gRNA でのみ存在するバンドを切り出し質量分析を行った。結果はタンパク量不足で同定には至らなかった。今後とも enChIP アッセイを行い GluA2 の発現調節に寄与するタンパク質を解析していく予定である。

光線力学療法と画像誘導手術を併用した悪性脳腫瘍に対する手術療法の開発と有用性の検討 -光線力学療法の効果および再発様式についての解析-

【背景】周囲脳組織への高い浸潤能を特徴とする神経膠腫であるが、その再発様式はほとんどが局所再発であり、神経膠腫患者の生命予後は如何に局所制御できるかによる。光線力学療法 (PDT; photodynamic therapy) は腫瘍親和性の光感受性物質とレーザー光との光化学反応で発生した一重項酸素などの活性酸素種 (ROS) を利用して腫瘍細胞を選択的に変性、壊死させる治療法である。悪性脳腫瘍では 2013 年に光感受性物質 Talaporfin sodium (NP6) と PDT 半導体レーザーを用いた光線力学療法が認可され、腫瘍切除断端に対する術

中の局所療法として、その上乗せ効果が期待される。レーザー光の切除断端への透過深度は 5~10mm 程度であることから、光線力学療法の効果を最大限に得るためには腫瘍を最大限摘出し、その切除断端の腫瘍浸潤部位に対して光線力学療法を行うことが求められる。しかしながら腫瘍を可視化して腫瘍の最大限の摘出を可能とする 5-アミノレブリン酸投与下術中蛍光診断は安全性の問題から光線力学療法と併用できないという問題点がある。この問題を克服するため当科では術中 MRI とナビゲーションを併用した画像誘導手術と光線力学療法とを組み合わせた手術療法を開発した。局所制御率の向上が期待されるが、一方で遠隔部位での再発の増加が懸念される。今回、自験例における光線力学療法の効果および再発様式について検討を行った。

【方法】80%以上の摘出が可能と判断される WHO グレード 3 以上の神経膠腫の摘出術に PDT を併用した。レーザー照射の約 24 (22~26) 時間前にレザフィリン 40mg/m² を静注し、遮光管理 (500 lux 以下) を開始した術中 MRI とナビゲーションを併用して病変を最大限摘出した後、光線力学療法として切除断端へレーザー照射を行った。レザフィリン投与後 1 週間、500 lux 以下の遮光管理を行った。レーザー照射部位については術中 MRI 撮影にてナビゲーション情報をアップデートし、ナビゲーションにてレーザー照射部位を記録した。造影領域の新たな出現、部分摘出例では造影領域の拡大を再発と定義し、再発様式について解析を行った。

【結果】2016 年 11 月~2021 年 12 月に初発 26 例、再発 16 例、計 42 例の摘出術に PDT を併用した。再発 16 例の年齢中央値は 45 才 (20 - 64)。再発回数は 1 回目: 5 例、2 回目: 5 例、3 回目: 1 例、4 回目: 1 例。病理組織診断は glioblastoma (IDH-wild type: 10 例, IDH-mutant: 2 例), anaplastic astrocytoma (IDH-wild type: 1 例, IDH-mutant: 1 例), anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted: 2 例。無再発期間 (PFS) は中央値 3.5 ヵ月 (95%CI: 1.6 - 5.4), 局所無再発期間 (local PFS) は中央値 3.5 ヵ月 (95%CI: 0.9 - 6.1), 生存期間 (OS) は中央値 12.5 ヵ月 (95%CI: 8.8 - 16.1) であった。再発例では大部分がレーザー照射部位またはその近傍への再発であり、光線力学療法による効果は限定的であった。

初発 26 例の年齢中央値は 60 才 (23 - 79)。病理組織診断は glioblastoma (IDH-wild type: 23 例, IDH-mutant: 1 例), anaplastic astrocytoma (IDH-wild type: 1 例, IDH-mutant: 1 例)。手術摘出度は肉眼的全摘出: 12 例, 亜全摘出: 7 例, 部分摘出: 7 例。無再発期間 (PFS) は中央値 14.5 ヵ月 (95%CI: 9.7 - 19.4), 局所無再発期間 (local PFS) は中央値 14.5 ヵ月 (95%CI: 9.7 - 19.4), 生存期間 (OS) は中央値 20.9 ヵ月 (95%CI: 12.0 - 29.8) であった。定期的な画像検査による 6 ヵ月以上の追跡調査が可能であった初発症例 16 例を対象とし再発様式について検討を行った。年齢は中央値 55 才 (19-76)。病理組織診断は glioblastoma, (IDH-wild

type:11例, IDH-mutant:1例), anaplastic astrocytoma, (IDH-wild type:1例, IDH-mutant:1例)。手術摘出度は肉眼的全摘出:10例, 亜全摘出:4例, 部分摘出:2例。術後補助療法としてテモゾロミド併用放射線治療を全例に行い, ベバシズマブは8例に併用した。追跡期間は中央値21.8ヵ月(6.5 - 46.4ヵ月)であった。初発例では再発を16例中13例(81%)に認め, 10例(77%)は局所再発, 3例(23%)は遠隔再発であった。無再発期間(PFS)は中央値12.6ヵ月(95%CI:8.8 - 16.4ヵ月), 局所無再発期間(local-PFS)は中央値12.6ヵ月(95%CI:8.8 - 16.4ヵ月)であった。再発の69%は非照射部位または摘出腔深部への局所再発であった。レーザー照射部位への再発は13例中1例(8%)であり, 部分摘出症例であった。生存期間(OS)は中央値34.4ヵ月(95%CI:15.0 - 53.8ヵ月)であった。

【考察および結論】

自験例ではレーザー照射部位の再発や遠隔の再発は少ない傾向にあった。光線力学療法の効果を最大限引き出すためには腫瘍を最大限摘出し, 切除断端全体をカバーするようにレーザー照射を行うことが重要である。今回, 光線力学療法を行った各症例における再発様式を解析することによって光線力学療法の効果を間接的に検討した。光線力学療法単独の効果を評価することはなかなか難しく, 光線力学療法の効果をより明らかにするためにはランダム化比較試験が必要と考えられた。

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

脳疾患患者は様々な, 認知機能の低下を示す。我々は海馬における記憶の生成の根幹を成すパターン分離能(pattern separation ability; 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; ¹H-MRS)で得られた海馬の代謝産物 Lip13a(1.28 ± 0.02 ppm), N-acetyl-L-aspartate(NAA), N-acetyl-L-aspartyl-glutamate(NAAG), Glutamate(Glu), Choline(Cho), Myo-inositol(MyoI)に対する Creatine(Cr)比と, fMRIを用いたLure task(pattern separation abilityを評価する task)との関係を調べた。各種代謝産物はLCModel解析を用いて解析した。LCModel解析における算出値の信頼度(Cramer-Rao Lower Bounds)として, %SD<50%のものを有効値とした。Lip13aは濃度が低く, %SD<50%であるものは数例しか存在せず, SAGE解析で評価した。

22~31歳の若年健常者22人(M:F=14:8, mean age 24.8 ± 2.6)を対象とした解析において, 右海馬の新生能を反映するLure taskと各代謝産物濃度との関連ではMyoI/Cr 0.95 ± 0.15(r=0.47, P<0.05)で有意な正の相関を認め, Lip13a/Cr 0.09 ± 0.15(r=-0.42, P=0.052)で負の相関の傾向が見られた。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つ

たことより, パターン分離においては右側海馬の代謝とパターン分離能との関連が示唆された。

1.28ppmのpeakは1価不飽和脂肪酸の一種であり, 当初神経幹細胞および神経前駆細胞を反映するマーカーとして注目されたが¹⁾, 神経発生母地におけるapoptosisのマーカーという報告²⁾もあり, 意義はcontroversialである。MyoI(3.56ppm)はグリア細胞の一種であるastrocyteにおいて濃度が高く, astrocyteの増殖を反映する。MyoI/Crの亢進は海馬astrocyteへの分化を反映していると考えられるが, 海馬神経新生能が高い程Lip13a/Crは低下し, NAA/Cr, NAAG/Crの上昇は認めず, その解釈は不明である。

胎児脳では神経幹細胞および神経前駆細胞が豊富に含まれている。ICRマウス胎児脳の溶解液の¹H-MRSでは, 全脳(N=3), 大脳(N=5)ではLip13a(1.28 ± 0.02 ppm)が検出されるものの, 小脳・脳幹(N=5)では検出されなかった。glioblastoma患者21名において, Lip13a/Cr 32.27 ± 103.33と著明な上昇を認めた。また, glioblastoma患者の摘出検体の溶解液における¹H-MRSでもLip13a(1.28 ± 0.02 ppm)の著明な上昇が見られ, 術前に撮像した¹H-MRSと同様のパターンを呈した。放射線化学療法の直後のglioblastoma患者5名では, Lip13a/Cr 0.03 ± 0.07と低下傾向(P=0.057)が見られた。グリオーマ腫瘍塊には神経幹細胞(CD133およびnestin陽性)が豊富に含まれており¹³⁾, Lip13a(1.28 ± 0.02 ppm)は未熟な細胞成分, とりわけ神経幹細胞および神経前駆細胞を反映している可能性がある。放射線治療中のグリオーマ患者における海馬解析を推進し, 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。

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

悪性脳腫瘍, 特に神経膠腫の手術において最大限の腫瘍摘出と脳機能の温存とを両立するため画像誘導手術は必要不可欠と考えられる。術中MRIは画像誘導手術の中心的な役割を担い, 近年, その有用性が数多く報告されている。当院では2014年度に既設の手術室の限られた面積に設置可能な小型低磁場MRIを導入した。術中MRIと並んで画像誘導手術の核となるニューロナビゲーションにおいては術中のブレインシフトによるナビゲーション精度の低下が問題となるが, 術中MRIを併用することにより術中に補正してナビゲーションの精度を維持できることが利点であり, より正確で安全な手術が可能となる。悪性脳腫瘍112例(2014年8月から2021年12月)に対して術中MRI, ニューロナビゲーションを用いた画像誘導手術を施行した。脳機能モニタリングを併用した。まず安全な範囲で腫瘍を摘出した後, 術中MRIによりナビゲーションのアップデートに利用可能なボリュームデータを撮像。残存腫瘍を把握するとともにRestore-registration法によってナビゲーション情報をアップデートして残存病変の摘出を追加し, 手術を終了とした。年令中央値51才, 男女比は71:41。病理組織診断は神経上皮性腫瘍109例(high grade 84例, low grade 25

例), 転移性 3 例。腫瘍局在は前頭葉 55 例, 側頭葉 35 例, 頭頂葉 8 例, 島回 6 例, 側脳室 5 例, 視床 2 例, 鞍上部 1 例。左右は右 60 例, 左 51 例, 正中 1 例であった。手術摘出度は肉眼的全摘出 55 例, 亜全摘出 18 例, 部分摘出 39 例。術前検討で肉眼的全摘出が可能と判断された症例において, 予定通りの摘出が達成された。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はより確実でより安全な手術が可能であり, 有用と考えられた。

—前頭蓋底髄膜腫切除術後の視機能温存のための術中視覚誘発電位の有用性についての解析—

髄膜腫は原発性脳腫瘍の約 30% を占め, 中高年女性に好発する良性腫瘍である。良性腫瘍であっても腫瘍が増大すれば, 正常な神経機能を障害する。特に, 視神経鞘髄膜腫や前床突起髄膜腫, 鞍結節髄膜腫は視神経を圧排し, その半数の患者は視機能障害を合併する。治療は開頭による腫瘍切除術であるが, 腫瘍と正常構造物間に境界が認められない場合, 全摘出することは困難である。

術後の視機能障害を回避する目的で術中に高輝度 LED を用いた視覚誘発電位 (VEP) モニタリングが利用される。鞍結節部髄膜腫や前床突起髄膜腫はしばしば視神経を圧排し, 視束管内に進展するため約半数の症例に視機能障害が見られる 1, 2。腫瘍切除の際には VEP による視機能モニタリングは必須となる。VEP にて得られる 100ms 前後の陰性波と陽性波の振幅を観察する。腫瘍切除前の波形と比較して振幅比が 50% 以上低下した場合, 術後の恒久的な視野欠損を引き起こすとされているが, 偽陽性または偽陰性率も高く, 現在の方法は感度並びに特異度が低く, 術中の VEP 所見では術後の視機能の予後を予測できないことが問題である。また, 鞍結節部髄膜腫や前床突起髄膜腫の術後合併症にて視力障害が 10~20% と報告されている。術中 VEP では潜時 100msec 前後の波形の振幅変化をもって視機能評価を行う。従来方法の観察指標は生理学的な背景がなく, 疑陽性や偽陰性が多く報告されているのが現状で, 術後の視機能の予後を予測することが難しい。

本研究では術中の VEP 所見を用いて, 術後視機能を予測するための誘発電位について解析を行った。具体的には 1) 陰性波及び陽性波の振幅電位と視機能との関連について, 2) 陰性波と陽性波の潜時と視機能との関連について解析し, 術中の VEP 所見から術後の視機能の予後を予測する要因を明らかにすることを目指した。

対象者は 2009 年 4 月から 2020 年 3 月 31 日の期間に前床突起髄膜腫および鞍結節髄膜腫と診断され, 琉球大学医学部脳神経外科にて腫瘍切除術を受けた症例 11 例(女性 9 例, 男性 2 例, 平均年齢 63.6 ± 11.9 歳, 39 歳-78 歳)である。本研究は琉球大学臨床研究倫理審査委員会にて承認され, 対象者には書面にて説明し, 同意を得た。

術中の VEP 記録には LED 光刺激装置は LFS-101 II

(ユニークメディカル社, 東京)を用いた。麻酔導入後, 閉眼した両側眼瞼に透明なアイパッチを貼付け, シリコン性の光刺激用 LED パッド(直径約 2cm)を置き, さらに透明フィルムで固定した。誘発電位記録には, ニューロパック MEB(日本光電, 東京)を用いた。

VEP 導出電極は後頭部の O1, O2 で基準電極は両側耳朶の A1 と A2(ともに国際 10/20 法)で直針電極を用いて行った。光刺激の刺激頻度は 1Hz, 加算回数は 50~100 回, 低周波域フィルターは 2Hz, 高周波域フィルターを 100Hz とした。VEP の潜時 100 ミリ秒前後の最大陽性波(の振幅変化に着目し, 50% の振幅低下を危険域とした。

解析は 100 ミリ秒前後の最大陽性波の振幅頂点潜時と電位変化と術後視機能について感度, 特異度, 精度, 正確度を算出した。

術後の視力は 5 例(45%)が改善し, 維持が 5 例(45%), 1 例(9%)は低下した。VEP 振幅が改善したのが 1 例で(9%), 変化なしが 9 例(82%), 低下したものが 1 例(9%)であった。振幅変化の感度は 0%, 特異度 70%, 正確度は 64%であった。潜時変化では改善したのが 6 例(55%), 変化なしが 3 例(27%), 遅延が 2 例(18%)であった。潜時変化の感度は 100%, 特異度 90%, 正確度は 91%であった。術後に視力が悪化した症例は 100 ミリ秒前後の最大陽性波の振幅は減弱しなかったが, 潜時は O1, O2 導出ともに 10 ミリ秒の遅延を認めた。

VEP モニタリングは視機能温存に有用であるが, 従来の 100 ミリ秒前後の最大陽性波の振幅変化だけでなく, 潜時の遅延にも注意することが視機能悪化を回避する上で重要であると思われる。

—装着型サイボーグを利用した慢性期脳血管障害患者の歩行トレーニングが海馬機能に与える影響についての解析—

歩行による移動は日常生活や社会生活上で重要な能力です。近年, 歩行が認知症予防に貢献する報告が増えています。1 週間に 90 分以上歩く高齢者は歩行時間が 40 分未満の者より認知機能成績が良いことが報告されています。また, 通常の歩行速度での歩行は早くまたは遅く歩くよりも海馬内のアセチルコリン量が増加し, 海馬の血流が増加することが分かっている。歩行は海馬の血流を増加させ, 認知機能の維持に関与している可能性があるが, 歩行することが海馬機能を維持するのにはよく分っていない。

脳血管疾患はその後遺症により歩行障害を引き起こすことが知られている。脳血管障害の発症率は人口 10 万人あたり 166 人であり, 日本国内には約 111 万人の脳血管疾患の患者がいるとされており, 決して少なくない患者数である。脳血管疾患による歩行障害は認知機能の低下を引き起こすことが容易に予想される。認知機能を維持するには歩行能力の向上が重要である。

当科では装着型サイボーグ HAL (CYBERDYNE 社製, 以下 HAL)を用いたリハビリテーションを周術期の患者に行い, 良好な成果を上げている。装着型サイボーグ HAL は歩行動作を補助する目的で山海らが開発した

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。HALは患者自身の生体電位信号(BES)を読み取り信号の強弱に合わせて、HALの関節部に内蔵されたモーターが関節運動を補助する。関節運動を補助するモーターのトルクは患者のBESに合わせて調整することが出来る。また、筋収縮がほとんど感じられない脊髄損傷患者であってもセンサーの感度を調整することで、BESを読み取ることができる。歩行動作を補助するHALとともにバランス機能の安定、転倒などの事故予防するために免荷式歩行器を併用している。

慢性期脳血管障害患者を対象にHALと免荷式歩行器による歩行トレーニングが海馬機能に与える影響について機能的MRIによる海馬機能検査を用いて検討した。

海馬機能検査は、MRIコイル上に固定された液晶ディスプレイに表示される写真が新規なもの(New)であるか、似て非なる写真(Lure)、前に呈示された写真と同じものか(Same)をそれぞれ示指、中指、環指にてボタンを押して回答してもらう。被験者の回答はパーソナルコンピューターに記録され、各課題(New, Lure, Same)の正答率が算出される。

対象は発症から半年以上経過した脳血管疾患患者でHALでの歩行トレーニング前に機能的MRIを実施できた8例の患者(男性4例、女性4例、平均年齢65歳±7歳、56歳~74歳)である。

HALによる歩行トレーニングを実施した患者の疾患の内訳は被殻出血3例、視床出血1例、放線冠梗塞2例、脳幹出血1例、皮質下出血1例であった。

HALトレーニング前の海馬機能検査の結果は、new: 90 ± 11 %, lure: 13 ± 14 %, same: 81 ± 18 %であった。歩行機能分類の中央値は3(監視下での歩行可能、範囲:2-4)で、歩行に介助を必要とする患者が8例中6例であった。

HALでの歩行トレーニングでは、HAL及び免荷式歩行器を併用しての立位バランス訓練、歩行訓練を30分~40分 週3回の頻度で実施し、週2回は従来方法のリハビリテーションを行った。

全て患者の歩行トレーニング後の歩行機能は改善もしくは維持できた。また、歩行8例中6例の患者において歩容の変化を認めた。HALでの歩行トレーニング後の海馬機能検査の結果はnew: 97 ± 5%, lure: 28 ± 18%, same: 82 ± 12%となり、全ての課題において平均正答率が上昇し、lure正答率はHALトレーニング前に比べて有意な改善を示した(p<0.05)。lure正答率が改善した症例は8例中6例に見られたが、2例の患者はそれぞれの正答率は0%と6%と低い値で、HALトレーニング前と変化がなかった。lure正答率に変化のなかった症例はそれぞれ被殻出血と皮質下出血の患者であったが、麻痺側上下肢に重度の痙縮を呈しており、HALトレーニングでの歩容の変化がみられなかったことが共通していた。

今回の検討により、HALトレーニングが慢性期脳血管障害患者の海馬機能を改善させるために有用であることが分かった。脳血管疾患によって身体半身の麻痺

を呈し、歩行障害を合併することが少なくない。歩行障害によって自力での歩行は難しくともHALを利用することで、歩行トレーニングが可能となる。HALによる歩行トレーニングは高齢者の認知機能を改善、維持することができる有効なツールであると思われる。

-小脳橋角部腫瘍の患者の海馬機能課題時のθ波 Total power-

【背景】疾患脳における認知機能の評価及び治療有効性を評価するために、機能的MRIと同時計測できる高密度脳波計を利用してBOLD活動の背景にあるシナプス後電位、ローカルフィールドポテンシャル(LFP)を解析した。海馬機能課題中の脳波計測を行い、事象関連電位(Event related potential: ERP)と時間周波数解析(Time Frequency wavelet analysis:TFA)を行った。2015~2020年に海馬機能課題を施行した小脳橋角部腫瘍(髄膜腫、神経鞘腫)の患者25名について時間周波数解析を行い、記憶課題時に関連しているとされるθ波のみを抽出した。使用電極は海馬の評価に利用している電極の中から個別に選定した。

【方法】2015~2020年に海馬記憶課題を施行した小脳橋角部腫瘍(髄膜腫、神経鞘腫)の患者25名。高密度脳波計を利用し、海馬機能課題施行時の脳波を計測した。時間周波数解析を行い、そこからθ波のみを抽出した。課題遂行時間の-100ms~499msまでをベースライン期(A期)、500ms~1499msまでを課題遂行早期(B期)、1500ms~2000msまでを課題遂行後期(C期)とし、θ波のTotal powerを比較した。また、修正Lureの成績によって課題成績の高い群と低い群に分け、Total powerについて比較した。

【結果】課題遂行時期について、カイ二乗検定をしたところ、p=0.0046と有意な差が認められた。多重比較の結果、A期とB期(p=0.0018)、A期とC期(p=0.0153)の間に有意な差が認められた。修正Lureの成績(-1SDの低下の有無)によって成績の高い群(n=18)、課題成績の低い群(n=7)に分け、修正Lureの成績×時間(A期、B期、C期)×Total powerについて二元配置分散分析を行ったところ修正Lureの成績の主効果が有意に認められた(p<0.001)。多重比較の結果、交互作用は認められなかった。

【考察】ベースライン期(A期)と比較して課題遂行中(B期、C期)のθ波のTotal powerは上昇することが示唆された。また、修正Lureの成績が低い群ではθ波のTotal powerがより大きく、過活動であることが示唆された。また、課題の遂行にあたってθ波の賦活が起こるが、より成績のいい群は、成績の悪い群より必要最小限の活動にとどまることが示唆された。今後はベースラインの調整と健常人との比較を行う予定である。

-認知機能と気分状態の関連-

【背景】脳腫瘍の神経生理学的合併症に高次脳機能障害が存在する。我々は、長年に渡って脳腫瘍患者の認知機能評価を神経心理学的手法で行ってきた。脳腫瘍患者は告知後の精神状態の悪化から、しばしば不安やうつ状態、不眠などの精神症状を訴えることがある。

今回、気分状態を測定する尺度である POMS2 を利用し、神経心理検査と気分状態の関連について検討した。

【方法】脳疾患により当科外来通院中、もしくは入院中の患者 68 名、そのうち、fMRI を実施し海馬機能課題まで完遂できた人数 33 名、または神経心理検査施行した人数 56 名を対象とした。使用した神経心理検査は MMSE, HDS-R, DST, DS, TMT-A, TMT-B, Stroop。fMRI にて海馬機能課題を実施しているものはその課題成績も解析に加えた。心理尺度は気分状態を測定する POMS 2 を使用し、AH(怒り__敵意)、CB(混乱__当惑)、DD(抑うつ__落ち込み)、FI(疲労__無気力)、TA(緊張__不安)、VA(活気__活力)、F(友好)、TMD(ネガティブな気分状態を表す得点)を下位尺度として利用した。神経心理検査、海馬機能課題の結果と POMS2 下位尺度について相関分析をおこなった。

【結果】Lure の低さと CB(混乱-当惑)尺度に中等度の相関($r = -0.469$, $p = 0.0059$)が認められた。Same の低さと AH(怒り-敵意)尺度に弱い相関($r = -0.295$, $p = 0.095$)が認められた。情報処理速度の低さと AH(怒り-敵意)尺度($r = -0.28642$, $p = 0.0416$)、CB(混乱-当惑)尺度($r = -0.29315$, $p = 0.0368$)に弱い相関が認められた。実行機能系(Stroop)の低さと CB(混乱-当惑)に弱い相関($r = -0.29504$, $p = 0.0288$)、TMT-A の低さと CB(混乱-当惑)に弱い相関($r = -0.28073$, $p = 0.0379$)、DS の高さと FI(疲労-無気力)尺度($r = 0.240515$, $p = 0.0742$)、TA(緊張-不安)尺度($r = 0.277607$, $p = 0.0383$)に弱い相関が認められた。

【考察】認知機能の低さと気分状態には相関が認められた。多くの認知機能は CB(混乱-当惑)、AH(怒り-敵意)の高さと負の相関がみとめられたが、ワーキングメモリについては DS の評価点の高さと FI(疲労-無気力)、TA(緊張-不安)の高さと正の相関が認められた。認知機能の低い患者は告知後、現状の把握や気持ちの整理が困難で、混乱状態にあることが推測される。また、ワーキングメモリの高い患者は告知後、過緊張の状態であることが推測される。

-放射線療法における高気圧酸素併用の分子機構の解明-

脳腫瘍の治療における放射線照射療法は副作用として認知機能の低下が避けられない。放射線照射は細胞内の DNA に二重切断を生じさせる。切断された DNA は通常細胞の修復プログラムにより修復されるが、増殖を行っている細胞では修復不可能になり細胞死を引き起こす。ゆえに強い増殖性を示す腫瘍に適した治療法といえるが、脳には増殖を行う正常部位も存在する。海馬には神経幹細胞が並び日々神経新生を行っている。海馬の神経新生は認知や記憶に必要であることが近年急速に明らかになっており、放射線による認知機能低下は神経新生の低下が原因と考えられるようになった。我々が行った臨床研究では機能的磁気共鳴画像(functional magnetic resonance imaging:fMRI)を用いて装置内で課題を行う海馬機能評価画像解析では、放射線 4Gy-12Gy 相当を海馬領域に被曝した患者の海馬機能評価が放射線照射前と比較して著しく低下していた(Shiroma et al. Cerebellum, 2016)。故に、放

射線照射による認知機能の低下防止には放射線照射療法による海馬への影響を軽減させることが重要である。放射線照射による脳神経の損傷、それに続く認知機能低下に対して高気圧酸素療法併用法が神経に対して保護作用を示し認知機能低下を予防するメカニズムをモデル動物を用いて神経科学的に検討した。

健常マウス全脳に 5Gy の放射線を照射したところ、放射線により海馬歯状回における Doublecortin 陽性の中間神経前駆細胞が減少した。これに対しマウス用高気圧酸素チャンバーを用いて 2.5 気圧、100%酸素 40 分飼育した後に放射線を照射した HBO 併用群では中間神経前駆細胞の減少が抑制されていた。この結果は、放射線照射による認知機能低下の予防に HBO が効果的であることを示唆した。

総運動量および情動性の評価としてオープンフィールドテスト、不安行動の評価として高架式十字迷路、認知機能の評価として新規物体認識試験、フィアコンディショニングテストを行った。放射線照射単独群は非照射群と比較し高架式十字迷路における不安行動が抑制され、高所で壁のないアームへの滞在時間が有意に増加したが、HBO 併用群では非照射群と比較して変化がなかった。また、海馬依存的な記憶を評価するフィアコンディショニングテストでは放射線単独群と比較して HBO 併用群の方が有意に記憶を保持している結果となった。ゆえに放射線照射による認知機能の低下および情動の変化に対して高気圧酸素療法を併用することで放射線障害を低減させる効果があることが示された。

海馬神経新生評価は DNA 合成の指標である BrdU とリン酸化ヒストン抗体の免疫染色法により行った。BrdU 陽性細胞は非照射群と比較して放射線単独群、HBO 併用群ともに減少した。しかしリン酸化ヒストン陽性細胞は放射線単独群では減少したが HBO 放射線併用群は非照射群と同程度を維持した。白質における神経細胞の影響をニューロフィラメントタンパク質抗体、オリゴデンドロサイトへの影響をミエリン抗体を用いて検討した。放射線照射によりニューロフィラメント陽性細胞及びオリゴデンドロサイト陽性細胞が減少したが HBO 併用群では非照射群と同程度に維持された。これらの結果から高気圧酸素療法の併用では放射線障害による海馬の神経新生の減少には保護効果はないが、すでに分化した成熟神経細胞の減少を抑制することが示された。

海馬スライス標本を用いて CA1 および DG 領域の NMDA 作動性の神経活動をカルシウムイメージング解析により観察した。CA1 領域では放射線単独群および HBO 併用群どちらも NMDA 投与後もカルシウムの神経細胞内への流入が観察されず神経機能が低下していた。DG 領域において放射線単独照射群は NMDA 投与後もカルシウムの流入が観察されなかったが、HBO 併用群では NMDA 投与後の神経細胞へのカルシウム流入が観察され神経機能が保持されていることが明らかとなった。これらマウスを用いた一連の結果から HBO による放射線障害からの神経保護作用は成熟神経細胞の細胞死抑制および海馬 DG 領域における神経機能の保護効果によることが明らかとなった。

-脳腫瘍放射線化学療法における高気圧酸素療法とメマンチン併用療法の神経保護作用についての検討-
 悪性グリオーマの放射線治療抵抗性の克服を目的として化学療法に加えて HBO とメマンチン併用療法を実施している。2017 年 4 月から 2020 年 3 月までに当科にて放射線治療を実施した悪性グリオーマ 30 例(male23, female7, 54.8Y, GBM19, anaplastic astrocytoma5, anaplastic oligodendroglioma4, atypical meningioma1, Unclassified1)を対象として HBO とメマンチン併用療法群(N=10, 59.6Y, male9, female1)と非併用群(N=20, 55.3Y, male14, female6)に MRI-DTI(Diffusion tensor imaging)データを使用し、白質微細構造について比較検討した。放射線治療前、中、後の 3 時点で MRI-DTI を撮像し、腫瘍を中心とした半径 50mm の白質領域を関心領域として白質統合性指標である FA(Fractional anisotropy)と MD(mean diffusivity)を求めた。FA は白質線維の統合性の異常検出に鋭敏と考えられ 0 ~ 1 の値で示される。MD は平均拡散値といわれ、値が大きい程、白質微細構造内の脱髄や浮腫など構造的な異常を示す指標として用いられる。

結果は、HBO メマンチン併用群の放射線治療前 FA0.301±0.055, MD1.120⁻³ ±0.169⁻³, 放射線治療中 FA0.3220±0.066, MD1.042±0.192, 放射線治療後 FA0.320±0.06, MD1.030⁻³ ±0.184⁻³であった。非併用群は放射線治療前 FA0.304±0.041, MD1.082⁻³±0.171⁻³放射線治療中 FA0.304±0.035, MD1.062⁻³±0.134⁻³, 放射線治療後 FA0.295±0.031, MD 1.091⁻³±0.112⁻³であった。HBO とメマンチン治療併用群は FA が放射線治療前から治療後にかけて維持され、非併用群は放射線治療後に FA の低下がみられた。放射線治療前と治療後の FA と MD 値の変化量において HBO メマンチン併用群は有意に FA 値が高く(p=0.022), MD が低い値(p=0.013)を示し、非併用群と比較し白質統合性の保護作用があることが示唆された。今後神経心理学的指標との関連性について検討を行う予定である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
症例報告			
CI21001:	Kiyotaka Miyazato, Yohei Hokama, Hideki Nagamine, Akira Ganaha, Mikio Suzuki, Shogo Ishiuchi. Combined transmastoid/middle fossa approach for a petrous bone cholesteatoma: A case report and literature review. Acta Oto-Laryngologica Case Report 6(1): 104-109, 2021. doi.org/10.1080/23772484.2021.2008799	(A)	○
CI21002:	Amiko Kayo, Akira Yogi, Satoru Hamada, Koichi Nakanishi, Shota Kinjo, Kenichi Sugawara, Shogo Ishiuchi, Akihiro Nishie. Primary diffuse leptomenigeal atypical teratoid rhabdoid tumor (AT/RT) demonstrating atypical imaging findings in an adolescent patient. Radiology Case Reports 17(3): 485-488, 2021. doi: 10.1016/j.radcr.2021.11.026.	(A)	○

-高脂肪食摂取マウスで観察されるグルタミン酸受容体の機能変化-

肥満と認知症の因果関係を明らかにするために、高脂肪食を摂取したマウスの海馬体のグルタミン酸受容体の機能変化を解析した。

高脂肪食を長期摂取した、マウス海馬体ではグルタミン酸受容体の変容が観察され、グルタミン酸受容体の機能の減弱も誘導された。グルタミン酸受容体の機能変化は薬剤により回復した。グルタミン酸受容体の機能変化の因果律も明らかにした。

同様のグルタミン酸受容体の機能変化は、肥満症状を呈する II 型糖尿病のモデル動物である ob/ob マウスでも観察され、薬剤投与により回復を見せた。

高脂肪食を与えたマウス、ob/ob マウスでは認知機能の低下が行動解析実験より認められ、更には認知機能の低下は薬剤投与により回復した。

これらの結果は、グルタミン酸受容体の機能変化が、認知機能の低下を引き起こしていることを示唆するものであることを、明らかにした (論文投稿中)。

-アルツハイマー病モデルマウスで観察されるグルタミン酸受容体の機能変化-

アルツハイマー病の根本的な原因を明らかにするために、アルツハイマー病のモデルマウスの海馬体のグルタミン酸受容体の機能変化を解析した。

アルツハイマー病のモデルマウス海馬体ではグルタミン酸受容体の変容が観察され、さらにグルタミン酸受容体の機能の減弱も誘導された。グルタミン酸受容体の機能変化は薬剤により回復した。

このマウスでは認知機能の低下が行動解析実験より認められ、更には認知機能の低下は薬剤投与により回復した。

これらの結果は、グルタミン酸受容体の機能変化こそが、アルツハイマー病における認知機能の低下を引き起こす主たる要因であることを示唆するものである (投稿準備中)。

国内学会発表

- PD21001: 石内勝吾: AMPA 型グルタミン酸受容体の構造と機能—脳腫瘍関連てんかんと
の関連. 第 25 回北九州脳神経外科フォーラム. 特別講演(Web). 2021. 7. 9.
- PD21002: 菅原健一, 友利壮志, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋
平, 宮城智央, 石内勝吾: 初発神経膠腫に対する光線力学療法後の再発様式
についての解析 -The pattern of recurrence after photodynamic therapy
of primary gliomas-. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 80 回学術総会.
ポスター(Web). 2021. 10. 27.
- PD21003: 菅原健一, 石内勝吾: 神経膠腫に対する光線力学療法 -Photodynamic
Therapy for the Treatment of Gliomas-. 第 24 回日本臨床脳神経外科学会.
シンポジウム 4. 沖縄県. 2021. 11. 11.
- PD21004: 宮城智央, 友利壮志, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋
平, 上薫, 宇杉竜一, 片桐千秋, 西村正彦, 菅原健一, 高木博, 石内勝吾:
多様な手術支援システムを用いた脳神経外科手術の臨床経験 -Clinical
experience of neurosurgery using various surgical support systems-.
一般社団法人日本脳神経外科学会第 80 回学術総会. ポスター(Web).
2021. 10. 27.
- PD21005: 宮城智央, 友利壮志, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋
平, 上薫, 宇杉竜一, 西村正彦, 菅原健一, 高木博, 石内勝吾: 手術支援シ
ステムと暗号化遠隔通信バーチャル・リアリティ・手術シミュレーションを
用いた脳神経外科手術. 第 24 回日本臨床脳神経外科学会. 一般講演(Web).
沖縄県. 2021. 11. 11.
- PD21006: 外間洋平, 友利壮志, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 宮城智
央, 菅原健一, 百次仁, 石内勝吾: 髄膜腫に対する術前塞栓術の適応 -
Indication of preoperative embolization of meningioma-. 一般社団法人
日本脳神経外科学会第 80 回学術総会. ポスター(Web). 2021. 10. 27.
- PD21007: 外間洋平, 石内勝吾: 大学病院での診療. 第 24 回日本臨床脳神経外科学会.
特別企画 3. 沖縄県. 2021. 11. 12.
- PD21008: 長嶺英樹, 友利壮志, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 外間洋平, 宮城智
央, 菅原健一, 石内勝吾: 尿崩症を主訴に指摘された、鞍上部病変を伴うラ
ンゲルハンス組織球症の一例 -Langerhans cell histiocytosis of the
hypothalamic pituitary axis-. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 80 回
学術総会. ポスター(Web). 2021. 10. 27.
- PD21009: 長嶺英樹, 友利壮志, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 外間洋平, 菅原健
一, 石内勝吾: 脳腫瘍患者に於けるペランパネルの使用経験. 第 24 回日本
臨床脳神経外科学会. 一般講演. 沖縄県. 2021. 11. 11.
- PD21010: 小林繁貴, 西村正彦, 友利壮志, 國仲倫史, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋
平, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾: Glioblastoma における ¹H-MR
spectroscopy を用いた成分解析. -Component analysis using ¹H-MR
spectroscopy in Glioblastoma-. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 80 回
学術総会. ポスター(Web). 2021. 10. 27.
- PD21011: 小林繁貴, 西村正彦, 友利壮志, 國仲倫史, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋
平, 菅原健一, 石内勝吾: LCModel ソフトウェアを用いた、¹H-MRS におけ
る膠芽腫および悪性リンパ腫の鑑別. 第 24 回日本臨床脳神経外科学会. 一
般講演. 沖縄県. 2021. 11. 11.
- PD21012: 金城雄生, 外間洋平, 友利壮志, 國仲倫史, 小林繁貴, 長嶺英樹, 菅原健
一, 石内勝吾: 出産を機に発覚した巨大舌下神経鞘腫の一例. 第 138 回日本
脳神経外科学会九州支部会. 一般講演(Web). 2021. 9. 4.
- PD21013: 國仲倫史, 菅原健一, 原国毅, 石内勝吾: 胸髄 intramedullary spinal
cord germinoma の 1 例. 第 138 回日本脳神経外科学会九州支部会. 一般講
演(Web). 2021. 6. 12.

- PD21014: 國仲倫史, 友利壮志, 金城雄生, 小林繁貴, 外間洋平, 長嶺英樹, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾: 1H-MR spectroscopy、血清・髄液検査を用いた術後髄膜腫の経過推定 -Estimation of postoperative meningioma course using 1H-MR spectroscopy & serum, cerebrospinal fluid examination-. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 80 回学術総会. ポスター(Web). 2021.10.27.
- PD21015: 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 外間洋平, 長嶺英樹, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾: 1H-MR spectroscopy を用いた再発髄膜腫症例検討. 第 24 回日本臨床脳神経外科学会. 一般講演. 沖縄県. 2021.11.11.
- PD21016: 友利壮志, 國仲倫史, 小林繁貴, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾: 胚細胞腫瘍 9 例の検討 - 9 cases of germ cell tumor-. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 80 回学術総会. ポスター(Web). 2021.10.27.
- PD21017: 友利壮志, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 菅原健一, 石内勝吾: 胚細胞腫瘍 9 例の検討. 第 24 回日本臨床脳神経外科学会. 一般講演. 沖縄県. 2021.11.11.
- PD21018: 西村正彦, 友利壮志, 金城雄生, 國仲倫史, 小林繁貴, 長嶺英樹, 宮城智央, 外間洋平, 菅原健一, 石内勝吾: 脳内出血患者に対するロボットスーツ HAL による上肢機能トレーニングが錐体路に与える影響について. 第 24 回日本臨床脳神経外科学会. 一般講演. 沖縄県. 2021.11.12.
- PD21019: 西村正彦, 石内勝吾: 作業療法士って、どんなリハビリをするの?. 女子中高生の理系進路選択支援プログラム 命を救う! 守る! ~いっしょに考えよう! 医療職への道~. 一般講演. 宮城県. 2021.11.28.
- PD21020: 西村正彦, 友利壮志, 國仲倫史, 小林繁貴, 金城雄生, 宮城智央, 長嶺英樹, 外間洋平, 菅原健一, 石内勝吾: 前頭蓋底髄膜腫切除術後の視機能温存のための術中視覚誘発電位 (VEP) の有用性. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 一般講演. 宮城県. 2021.12.18.

その他の刊行物

- MD21001: 上地彩斗, 宮良一生, 高木博: 効率よく学習するには. 2021年3月2・3日 (C)
次世代産業システム研究会-1, 1-4, 電気学会, 2021.
- MD21002: 高木博: かなり実用的な統計学. キャンパスニライ (放送大学沖縄学習センター) 100号, 2021. (C)

A. 研究課題の概要

1. 沖縄における加齢黄斑変性の臨床的特徴の検討(古泉英貴, 寺尾信宏)

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

2. 強膜断層像に着目した黄斑疾患の病態解明(古泉英貴, 寺尾信宏, 今永直也)

近年、pachychoroid と呼ばれる脈絡膜異常(脈絡膜肥厚, 脈絡膜血管拡張, 脈絡膜血管透過性亢進などの臨床所見)が提唱され、網膜色素上皮異常, 漿液性網膜剥離, さらに脈絡膜新生血管発症に関与することが注目されている。しかし、pachychoroid を来す原因は全く解明されておらず、その検証は不十分である。我々は pachychoroid 関連疾患である中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)の強膜厚を測定、CSC 眼の強膜が正常と比較して厚いことを世界に先駆けて発表している。そこで我々は、pachychoroid の病態の本質が強膜に由来する可能性を想定、pachychoroid 関連疾患の強膜構造や脈絡膜流出路である渦静脈の解剖学的な解析を行い、病態解明を行うとともに病態に即した最適治療の開発を目標とする。

3. 包括的眼球イメージングを駆使したパキコロイド関連疾患の病態解明(古泉英貴, 山内遵秀, 寺尾信宏, 澤口翔太)

近年、脈絡膜の異常をもとに視機能異常をきたす Pachychoroid Spectrum Disease (PSD) という疾患概念が注目されている。脈絡膜異常として脈絡膜肥厚や血管拡張, 透過性亢進をおこすことが良く知られているものの、その詳細な機序は不明なままであり、治療法は現在でも対症療法が主体である。また疫学的にはアジア人に多く、PSD の病態解明は急務と言える。本研究ではヒト正常眼における脈絡膜循環に焦点を当ててデータベースを構築し、各種検査所見を解析することで、正常な脈絡膜循環を定義し、さらには異常所見を定量的に評価できるパラメーターを増やし、PSD 病態との関連性を検討する。

4. 糖尿病黄斑浮腫に対する OCT angiography ガイド下でのナビゲーションレーザー光凝固(古泉英貴, 寺尾信宏, 澤口翔太)

糖尿病黄斑浮腫(DME)は糖尿病網膜症に伴う黄斑部網膜の肥厚であり、視力予後不良となりえる主要な病因の一つである。DME に対する主な治療は抗 VEGF 療法であり、毛細血管瘤(MA)に対するレーザー光凝固は補

助的な治療となっている。近年開発されたナビゲーション光凝固装置(Navilas 577s PRO)は、事前に眼底画像に各種画像検査所見をオーバーレイすることで、低エネルギーかつ最低限の照射回数での治療計画を立てることができるため、従来の光凝固よりも、より正確かつ低侵襲な治療が可能である。本研究では、DME の原因として網膜内層に存在する MA に注目し、非侵襲的に MA を検出可能な OCT angiography (OCTA) をオーバーレイ画像として使用することで、より低侵襲に DME を治療することを目的とする。

5. 光干渉断層計を用いた閉塞隅角緑内障の脈絡膜病変の探索(古泉英貴, 新垣淑邦, 力石洋平)

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

6. 網膜剥離手術後の網膜黄斑部の機能と構造の関連解析(今永直也, 山内遵秀, 寺尾信宏, 古泉英貴)

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

7. 人工知能による静的視野計による緑内障病型の鑑別診断法の開発(新垣淑邦, 力石洋平)

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

8. あたらしい緑内障手術手技の評価(新垣淑邦, 力石洋平)

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

法の選択方法を開発する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	湧川空子, 古泉英貴: 第4章 網膜・脈絡膜 10. OCTで脈絡膜の肥厚を認める. 専門医必携 眼科鑑別診断実力アップ Q & A, 山田昌和, 平塚義宗(編), 136-137, 南江堂, 東京, 2021.	B	
BD21002:	玉城環, 古泉英貴: 第4章 網膜・脈絡膜 11. OCTで脈絡膜の菲薄化を認める. 専門医必携 眼科鑑別診断実力アップ Q & A, 山田昌和, 平塚義宗(編), 138-139, 南江堂, 東京, 2021.	B	
BD21003:	今永直也, 古泉英貴: 7章 網膜硝子体手術 抗 VEGF 抗体薬硝子体内注射. 眼科レジデントのためのベーシック手術, 谷戸正樹(編), 293-298, 日本医事新報社, 東京, 2021.	B	
原著			
OI21001:	Imanaga N, Terao N, Nakamine S, Tamashiro T, Wakugawa S, Sawaguchi K, Koizumi H: Scleral Thickness in Central Serous Chorioretinopathy. <i>Ophthalmol Retina</i> , 5(3):285-291, 2021.	A	○
OI21002:	Maruko I, Okada AA, Iida T, Hasegawa T, Izumi T, Kawai M, Maruko R, Nakayama M, Yamamoto A, Koizumi H, Tamashiro T, Terao N, Wakugawa S, Mori R, Onoe H, Tanaka K, Wakatsuki Y, Itagaki K, Kasai A, Ogasawara M, Sekiryu T, Shintake H, Sugano Y, Japan AMD Research Consortium. Brolucizumab-related intraocular inflammation in Japanese patients with age-related macular degeneration: a short-term multicenter study. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> , 259(9): 2857-2859, 2021.	A	○
OI21003:	Chikaraishi Y, Arakaki Y, Koizumi H: Temporary changes of visual outcomes and anterior chamber parameters after phacoemulsification and low-add-power segmented intraocular lens implantation for primary angle closure disease. <i>Int Ophthalmol</i> , 41(7): 2485-2494, 2021.	A	○
OI21004:	Nakayama Y, Yamaguchi S, Sinzato Y, Okamoto S, F Millman J, Yamashiro K, Takemoto N, Uema T, Arakaki K, Higa M, Koizumi H, Shimabukuro M and Masuzaki H: Retrospective exploratory analyses on gender differences in determinants for incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Endocrine Journal</i> , 68(6): 655-669, 2021.	A	○
OI21005:	Honda S, Yanagi Y, Koizumi H, Chen Y, Tanaka S, Arimoto M, Imai K: Impact of neovascular age-related macular degeneration: burden of patients receiving therapies in Japan. <i>Sci Rep</i> , 11(1):13152, 2021.	A	○
OI21006:	Izumi T, Koizumi H, Maruko I, Hasegawa T, Iida T: Optical Coherence Tomography Angiography Findings of Classic Choroidal Neovascularization in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. <i>Retina</i> , Jul 16. Doi:10.1097/IAE. 0000000000003264. Online ahead of print, 2021.	A	○
OI21007:	Imanaga N, Terao N, Sawaguchi S, Tamashiro T, Wakugawa S, Yamauchi Y, Koizumi H: Clinical Factors Related to Loculation of Fluid in Central Serous Chorioretinopathy. <i>Am J Ophthalmol</i> , 2021 Sep 18: S0002-9394(21)00464-5. Doi: 10.1016/j. ajo. 2021.09.009. Online ahead of print, 2021.	A	○
OI21008:	Tsujikawa A, Takahashi K, Obata R, Iida T, Yanagi Y, Koizumi H, Yamashita H, Shiraga F, Sakamoto T: Dry age-related macular degeneration in the Japanese population. <i>Jpn J Ophthalmol</i> , Published online; 27 December 2021.	A	○
OI21009:	Hirooka K, Saito M, Yamashita Y, Hashimoto Y, Terao N, Koizumi H,	A	○

	Noda K, Ishida S: Imbalanced choroidal circulation in eyes with asymmetric dilated vortex vein. Jpn J Ophthalmol, 2021 Dec 3. doi: 10.1007/s10384-021-00889-7. Online ahead of print.		
OI21010:	Terao N, Imanaga N, Wakugawa S, Sawaguchi S, Tamashiro T, Yamauchi Y, Koizumi H: Short Axial Length Is Related to Asymmetric Vortex Veins in Central Serous Chorioretinopathy. Ophthalmology Science, 1(4), December 2021, 100071. Doi.org/10.1016/j.xops.2021.100071. Online ahead of print, 2021.	A	○
OI21011:	Terao N, Imanaga N, Wakugawa S, Sawaguchi S, Tamashiro T, Yamauchi Y, Koizumi H: Ciliochoroidal effusion in central serous chorioretinopathy. Retina, 2021 Dec 1. doi: 10.1097/IAE.0000000000003376. Online ahead of print.	A	○
OD21001:	宮平大輝, 酒井寛, 大橋和広, 力石洋平, 新垣淑邦, 酒井美也子, 古泉英貴: 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対するオミデネパグイソプロピル単剤投与短期成績. あたらしい眼科 38巻2号, 202-205, 2021.	B	○
症例報告			
CI21001:	Oshiro A, Imanaga N, Koizumi H: Rapid formation of macular pucker following intravitreal ranibizumab injection for branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol Case Rep, 2021 Aug 10;23:101192. Doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101192. eCollection 2021 Sep.	A	○
CD21001:	湧川空子, 今永直也, 山内遵秀, 古泉英貴: Gaucher 病者に発症した牽引性網膜剥離の1例. 日本眼科学会雑誌 125巻6号, 591-595, 2021.	B	○
CD21002:	大城綾乃, 今永直也, 谷地森隆二, 大城あずさ, 仲村貞郎, 高橋利幸, 古泉英貴: ステロイドパルス療法後に追加治療を要した抗 MOG 抗体陽性小児視神経炎の2症例. 臨床眼科 75巻9号, 1259-1265, 2021.	B	○
総説			
RD21001:	玉城環, 古泉英貴: 待望の新規抗 VEGF 薬, ブロルシズマブ (ベオビュ) の加齢黄斑変性に対する使い方. 眼科手術 34巻1号, 74-78, 2021.	B	×
RD21002:	力石洋平: 緑内障セミナー 原発閉塞隅角病 最近の話題. あたらしい眼科 38巻3号, 327-328, 2021.	B	×
RD21003:	寺尾信宏, 古泉英貴: 抗 VEGF 療法をマスターする: 患者への説明と具体的な治療法のポイント解説 加齢黄斑変性(PCV と RAP). 眼科グラフィック 10巻4号, 382-395, 2021.	B	×
RD21004:	寺尾信宏: 抗 VEGF 治療セミナー 91. Pachychoroid と抗 VEGF 治療. あたらしい眼科 38巻9号, 1075-1076, 2021.	B	×
RD21005:	澤口翔太, 古泉英貴: 生理機能検査を使いこなす 最近の考え方 眼底自発蛍光. 眼科 63巻9号, 811-821, 2021.	B	×
国際学会発表			
PI21001:	Koizumi H: Brazilian Society of Retina and Vitreous Meet the Professor Brolucizumab Case Report. Web Seminar, Brazil, 3/3/2021.		
PI21002:	Koizumi H: My experience of brolucizumab in PCV patients. Web Seminar, Hong Kong, China, 7/9/2021.		
PI21003:	Imanaga N, Terao N, Sawaguchi S, Tamashiro T, Wakugawa S, Yamauchi Y, Koizumi H: Young Ophthalmologists session I, Scleral Contribution in Central Serous Chorioretinopathy. 2021 Asia Retina Congress, Seoul Republic of Korea, 9/3/2021.		
PI21004:	Koizumi H, Holz FG, Lin H, Basu K, Ruiz CQ, Wong TY: Faricimab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 1-Year Results from the Phase 3 TENAYA and LUCERNE Trials. APAO 2021, Web: Ryukyuu Univ, 9/6/2021.		
PI21005:	Koizumi H: New Treatment Option for PCV - How and when to consider Beovu-. APAO 2021 Virtual Symposium, 9/8/2021.		
PI21006:	Koizumi H: Groundbreaking Research on Choroid - Is CSC a scleral disease? Euretina 2021 JRVs Virtual Symposium, 9/10/2021.		

- PI21007: Koizumi H: Is CSC a Scleral disease? Euretina Symposium Session 7: Groundbreaking Research On Choroid, Invited lecture Web: Ryukyu Univ, 9/10/2021.
- PI21008: Koizumi H: New insights into CSC-What we have learned from swept-source OCT-. Evening Seminar: Deeper Imaging into Choriorretinal Circulation with Swept Source OCT. The 2nd International Ocular Circulation Society Meeting, Kyoto, Japan, 9/24/2021.

国内学会発表

- PD21001: 今永直也, 寺尾信宏, 澤口翔太, 仲嶺盛, 玉城環, 湧川空子, 園田祥三, 坂本泰二, 古泉英貴: 一般講演 中心性漿液性脈絡網膜症における強膜厚と脈絡膜構造の関連性. 第125回日本眼科学会総会, 大阪, (2021.4.8)
- PD21002: 大山泰司, 渡辺彰英, 古澤祐貴, 中山知倫, 古泉英貴, 外園千恵: 一般講演 瞬目高速解析装置を用いた上眼瞼後退を有する甲状腺眼症患者における瞬目動態の検討. 第125回日本眼科学会, 大阪, (2021.4.8)
- PD21003: 寺尾信宏: シンポジウム15 Pachychoroid を科学する Pachychoroid とサイトカイン動態. 第125回日本眼科学会総会, 大阪, (2021.4.9)
- PD21004: 丸子一郎, 田中公二, 板垣可奈子, 山本亜希子, 玉城環, 中山真紀子, 湧川空子, 寺尾信宏, 若月優, 小野江元, 小笠原雅, 菅野幸紀, 笠井暁仁, 新竹広晃, 和泉雅彦, 河合萌子, 丸子留佳, 長谷川泰司, 森隆三郎, 古泉英貴, 石龍鉄樹, 岡田アナベルあやめ, 飯田知弘: 一般講演 滲出型加齢黄斑変性に対する brolocizumab 硝子体内注射切替え症例の短期経過. 第125回日本眼科学会, 大阪, (2021.4.9)
- PD21005: 田中公二, 丸子一郎, 板垣可奈子, 山本亜希子, 中山真紀子, 玉城環, 湧川空子, 寺尾信宏, 若月優, 小野江元, 小笠原雅, 菅野幸紀, 笠井暁仁, 新竹広晃, 和泉雅彦, 河合萌子, 丸子留佳, 長谷川泰司, 森隆三郎, 古泉英貴, 石龍鉄樹, 岡田アナベルあやめ, 飯田知弘: 一般講演 治験歴のない滲出型加齢黄斑変性に対する brolocizumab 硝子体内注射の短期成績. 第125回日本眼科学会, 大阪, (2021.4.9)
- PD21006: 古泉英貴: モーニングセミナー23 DME/nAMD の血管と病態について考える 滲出型加齢黄斑変性の病態と治療を再考する. 第125回日本眼科学会, 大阪, (2021.4.11)
- PD21007: 北村優佳, 今永直也, 山内遵秀, 古泉英貴: 一般講演 琉球大学病院における若年者外傷性黄斑円孔の臨床転帰. 第91回九州眼科学会, 佐賀, (2021.5.28)
- PD21008: 根本蒼, 新垣淑邦, 力石洋平, 今永直也, 古泉英貴: 一般講演 超音波生体顕微鏡検査が有用であった特発性悪性緑内障の1例. 第91回九州眼科学会, 佐賀, (2021.5.28)
- PD21009: 宮良安宣, 澤口翔太, 寺尾信宏, 古泉英貴: 一般講演 多発性の網膜下出血に脈絡膜破裂を合併した網膜色素線条の1例. 第91回九州眼科学会, 佐賀, (2021.5.28)
- PD21010: 古泉英貴: ランチョンセミナー4 nAMD 治療戦略 Update AMD 治療アップデート2021. 第91回九州眼科学会, 佐賀, (2021.5.29)
- PD21011: 大城綾乃, 今永直也, 仲村貞郎, 石川均, 古泉英貴: 一般講演 再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチーに後部強膜炎を合併した1例. 第46回小児眼科学会総会, 福岡, (2021.6.5)
- PD21012: 北村優佳: 一般講演 網膜血管密度に対する水晶体再建術の影響. 第32回日本緑内障学会, 京都, (2021.9.10)
- PD21013: 玉城環, 田中公二, 板垣可奈子, 中山真紀子, 丸子一郎, 湧川空子, 寺尾信宏, 森隆三郎, 石龍鉄樹, 岡田アナベルあやめ, 飯田知弘, 古泉英貴: 一般講演 滲出型加齢黄斑変性に対するブルルシズマブ治療後の脈絡膜厚短期変化. 第37回日本眼循環学会, 京都, (2021.9.25)
- PD21014: 古泉英貴: 特別講演 沖縄から地域医療と眼科学への貢献を考える. 第37回日本視機能看護学会学術総会, 沖縄, WEB 配信(2021.10.1~10.7)
- PD21015: 今永直也: 共催セミナー I 安全な抗 VEGF 薬硝子体内注射. 第37回日本視機能看護学会学術総会, 沖縄, (2021.10.3)

- PD21016: 丸子一朗, 田中公二, 板垣可奈子, 山本亜希子, 玉城環, 中山真紀子, 片岡恵子, 湧川空子, 寺尾信宏, 若月優, 小野江元, 小笠原雅, 菅野幸紀, 笠井暁仁, 新竹広晃, 和泉雄彦, 河合萌子, 丸子留佳, 長谷川泰司, 森隆三郎, 古泉英貴, 石龍鉄樹, 岡田アナベルあやめ, 飯田知弘: 一般講演 brolucizumab 硝子体内注射切替え症例における網膜フルイド. 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, (2021. 10. 28)
- PD21017: 今永直也, 寺尾信宏, 澤口翔太, 古泉英貴: 一般講演 中心性漿液性脈絡網膜症における choroidal effusion に関わる臨床的特徴. 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, (2021. 10. 28)
- PD21018: 大城綾乃, 今永直也, 寺尾信宏, 古泉英貴: 一般講演 急性期フォークト・小柳・原田病における強膜厚変化. 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, (2021. 10. 28)
- PD21019: 古泉英貴: シンポジウム 抗 VEGF 薬治療の多施設研究. 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, (2021. 10. 29)
- PD21020: 石龍鉄樹, 飯田知弘, 角田和繁, 古泉英貴, 丸子一朗: インストラクションコース 眼底自発蛍光を使いこなす. 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, (2021. 10. 30)
- PD21021: 我謝朱莉, 今永直也, 寺尾信宏, 古泉英貴: 一般講演 網膜色素線条に発症したフォークト・小柳・原田病の 1 例. 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, (2021. 10. 31)
- PD21022: 愛知高明, 親川格, 古泉英貴: 一般演題(学術展示) 翼状片, 偽翼状片に対する無切除 Z 形成術の術後成績. 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, (2021. 10. 28~31)
- PD21023: 大山泰司, 寺尾信宏, 澤口翔太, 今永直也, 山内遵秀, 古泉英貴: 一般演題(学術展示) 強膜内陥術後 25 年以上の長期経過で MIRAge1R (マイラゲル) に高度石灰化を伴った 2 例. 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, (2021. 10. 28~31)
- PD21024: 今永直也, 寺尾信宏, 澤口翔太, 玉城環, 山内遵秀, 古泉英貴: 一般講演 中心性漿液性脈絡網膜症に対する光線力学療法前後の強膜厚変化. 第 60 回網膜硝子体学会, 東京, (2021. 12. 3)
- PD21025: 愛知高明, 今永直也, 寺尾信宏, 澤口翔太, 玉城環, 山内遵秀, 古泉英貴: 一般演題 片眼性中心性漿液性脈絡網膜症の発症眼・未発症僚眼の強膜厚. 第 60 回網膜硝子体学会, 東京, (2021. 12. 3)
- PD21026: 古泉英貴: モーニングセミナー3 Xephithio OCT-S1 ~臨床で実感した魅力と可能性~. 第 60 回日本網膜硝子体学会, 東京, (2021. 12. 4)
- PD21027: 田中公二, 丸子一朗, 玉城環, 板垣可奈子, 中山真紀子, 若月優, 小野江元, 和泉雅彦, 河合萌子, 丸子留佳, 長谷川泰司, 湧川空子, 寺尾信宏, 小笠原雅, 菅野幸紀, 笠井暁仁, 新竹広晃, 山本亜希子, 片岡恵子, 森隆三郎, 古泉英貴, 石龍鉄樹, 岡田アナベルあやめ, 飯田知弘: 一般講演 治療歴のない滲出型加齢黄斑変性に対する brolucizumab 硝子体内注射の 6 ヶ月成績. 第 60 回日本網膜硝子体学会総会, 東京, (2021. 12. 4)
- PD21028: 草田夏樹, 寺尾信宏, 古泉英貴, 外園千恵: 一般演題(学術展示) benign concentric annular macular dystrophy の 1 例. 第 60 回日本網膜硝子体学会総会, 東京, (2021. 12. 3~5)
- PD21029: 眞榮平茉莉奈, 今永直也, 山内遵秀, 古泉英貴: 一般演題(学術展示) 漿液性網膜剥離に著明な左右差が見られた Vogt-小柳-原田病の 1 例. 第 60 回網膜硝子体学会, 東京, (2021. 12. 3~5)

その他の刊行物

- MD21001: 古泉英貴: 新しい抗 VEGF 薬の問題点. JRVS Times, 2021.

×

A. 研究課題の概要

小児腎臓病分野

1. 腎炎・ネフローゼ症候群に対する臨床治療研究 (中西浩一, 島袋渡)

小児期慢性腎疾患の中でも特に重要な IgA 腎症およびネフローゼ症候群の治療法を確立するための全国多施設による臨床治療研究の中心施設として活動している (厚生労働科学研究 JSKDC01-11, 小児 IgA 腎症治療研究会, 小児難治性腎疾患治療研究会)。

2. 遺伝性, 先天性腎疾患に関する研究 (中西浩一, 島袋渡)

1) アルポート症候群に関する研究

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

2) ネフローゼ症候群の原因遺伝子に関する研究

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

3) 多発性嚢胞腎に関する研究

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

3. 慢性腎疾患の発症・進展機序・管理に関する研究 (中西浩一, 島袋渡)

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

小児免疫・リウマチ・膠原病分野

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

若年性特発性関節炎 (JIA) に対して使用を認められている生物学的製剤は, 成人に比較してかなり少ない。抗 IL-6 阻害薬や抗 TNF 阻害薬が中心となるが, 病型によって生物学的製剤の選択が決定される。さらに, これらの薬剤の有効性には個人差があり薬剤の変更を余儀なくされる事がある。関節破壊のない寛解を目指すため, これらの薬剤の有効性と JIA の病型の関連性を明らかにする。

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

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

3. 自己炎症性疾患の病態解明 (金城紀子, 浜田和弥)

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

小児アレルギー分野

1. 腸内細菌叢に着目した食物アレルギー寛解機序の解明 (浜田和弥)

本研究では小児期に頻度が高く, 自然寛解率が比較的高い, 鶏卵, 小麦, 牛乳に関して診断時と 3 歳時に腸内細菌叢の分析比較を行い 3 歳までに寛解に至った児と至らなかった児の分析比較を行い, 寛解群, 非寛解群の間で Clostridium 属などの酪酸産生菌群をはじめとする腸内細菌叢の傾向を比較する。併せて細菌叢に影響を及ぼすと考えられる, 食事習慣 (母乳・人工乳栄養, 発酵食品) や抗生剤, 整腸剤の投与についても比較検討を行い, 幼少期の食行動, 生活習慣, 既往症が腸内細菌叢に与える影響を検討する。

小児神経内分泌代謝分野

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

沖縄県の内分泌異常症・先天代謝異常症について県内病院と関係を取り新生児マススクリーニング事業の体制と精度管理を維持し, 疾患検出率上昇, 疾患発症予防・後遺症の軽減をはかる。

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

ムコ多糖症における造血幹細胞移植の効果は限定的である。知能障害のないムコ多糖症 IVA 型においては造血幹細胞移植がある程度効果ある。ことを我々は報告した。ムコ多糖症における酵素補充療法や線維芽細胞を用いた基礎研究を行う。

3. 小児難治性神経疾患の診断と治療 (仲村貞郎, 知念安紹)

點頭てんかんの難治例や不随意運動症について診断およびSTN-DBS(視床下核電気刺激)やGPi-DBS(淡蒼球内節電気刺激)など適応や管理について継続的に実施している。

4. 原因不明遺伝子関連疾患の網羅的解析(知念安紹, 仲村貞郎, 中西浩一)

原因不明の稀少難治性疾患に対して遺伝子解析等により病気の原因を解明し, 治療に役立てるプロジェクト「未診断疾患イニシアチブ[Initiative on Rare and Undiagnosed Disease(IRUD)]: 希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」の事業で, 沖縄 IRUD 診断委員会にて毎月地域担当医に参加し検討し新しい疾患の確立と治療の手がかりを目指す。

5. フマラーゼ欠損症に対するアスパラギン酸投与による臨床経過の検討(仲村貞郎, 知念安紹)

フマラーゼ欠損症(OMIM: 252011)は, フマル酸をリンゴ酸に変換する TCA 回路の主要構成酵素であるフマラーゼの遺伝的欠損に基づく先天性代謝異常症である。脳奇形, 精神運動発達遅滞, けいれんなどの重篤な中枢神経症状と, フマル酸の尿中排泄増加を特徴とする。世界で 46 例が報告されているのみの, 非常に希な疾患である。本症に対する有効な治療は確立されておらず, ほとんどの症例が生後数年以内に死亡するか, 生存したとしても重度の精神運動発達遅滞を呈する予後不良な疾患である。フマラーゼ欠損症に対してアスパラギン酸を補充することで TCA 回路の機能を回復し, 電子伝達系における ATP 産生を促しフマラーゼ欠損症の予後を改善する可能性がある。ヒト心臓細胞を利用したミトコンドリアモデルにてフマラーゼ欠損症に対してアスパラギン酸を投与し ATP 産生の増加を認めた報告がある。(Anthony C Smithら, 2011) 治療法がなく予後不良な本疾患に対して有効性の検討を行う。

周産母子センター分野

1. 新生児重症呼吸循環不全症例の予後の改善をめざした集学的治療戦略の検討(吉田朝秀, 呉屋英樹, 津嘉山真弓)

近年, NICU では先天性横隔膜ヘルニアや新生児仮死, 胎便吸引症候群などの重度呼吸循環不全症例に対して HF0, NO 吸入療法などの呼吸補助療法が導入され, 急性期予後が著しく改善してきた。当院ではさらに ECMO(体外式膜型人工肺) を治療戦略に組み入れて重症例の救命を可能としてきたが, 呼吸循環の強力なサポートにもかかわらず急性腎不全, 肝不全, 代謝機能障害, 敗血症, DIC 等から改善せず, 多臓器障害の末に死亡する症例が散見される。低酸素虚血と再灌流によって機能不全に陥った腎臓, 肝臓, 腸管, 代謝機能などの“その他の多臓器”については, 各臓器の自己回復能力に予後を任せているのが実情であり, ダメージ評価や適切な治療戦略について新生児期の知見は乏しい。我々は重症呼吸循環不全症例について, ECMO に併用する臓器代替療法(人工透析, 吸着療法など)の治療戦略や代謝栄養障害への適切なサポート方法について検討し, 短期・中・長期的予後の更なる改善をめざしている。

2. 未熟児の子宮外発育遅延(EUGR)を回避するための治療戦略の検討(吉田朝秀, 呉屋英樹, 津嘉山真弓)

超, 極低出生体重児の短期予後の改善は著しいが, 生存例の 7 割以上は子宮外発育遅延(EUGR)に陥る。EUGR は将来の中枢神経発達遅滞のリスクであり回避する事が望ましい。一方, EUGR は将来の生活習慣病発症リスクの 1 つとして知られており, EUGR を回避するための NICU における適切な栄養サポートのあり方は重要である。我々は DOHaD 仮説に関連した未熟児のアディポサイトカインを検討し, 未熟児の脂肪組織の発育が, 従来の標準的 NICU の栄養管理においては十分に得られない事を明らかにしてきた。近年は経静脈栄養と経腸栄養を早期にしかも十分に行うことにより, EUGR の回避をめざす積極的栄養法を導入しその効果と安全性を検討している。

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

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。

4. 早産児における制御性 T 細胞とビタミン C との関連性の検討(津嘉山真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 浜田聡, 中西浩一)

免疫寛容を誘導する制御性 T 細胞は妊娠維持に重要な役割を担うことが知られている。近年, 制御性 T 細胞の分化誘導および維持にビタミン C が重要であることが報告されている。母児間免疫寛容の破綻が原因となりうる早産のリスク因子を明らかにするため, 母体末梢血中および臍帯血中の制御性 T 細胞数およびビタミン C 濃度との関連を検討している。

小児血液腫瘍分野

1. 小児同種造血細胞移植における血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)および GP I b α 測定の意義(百名伸之, 比嘉(中村)真理子)

同種造血細胞移植における TMA や SOS など特有の凝固障害症候群は, 移植の予後に影響する重要な合併症である。我々は小児同種造血細胞移植において血小板活性化の指標である PDMP を経時的に測定し, 移植後に上昇することを報告した(第 41 回造血細胞移植学会)。今回, さらに GP I b α を同時に測定しその臨床的意義を検討した。

2017 年 5 月から 2020 年 2 月に行った 17 回(15 例)の同種造血細胞移植を対象とした。移植時年齢の中央値は 8 歳(1-14), 男女比は 11:4。原疾患は血液腫瘍 8 例, 固形腫瘍 4 例, 再生不良性貧血 1 例, CD40L 欠損症 1 例, ムコ多糖症 1 例。全例とも移植時に感染症, 臓器障害は認めなかった。PDMP, GP I b α 測定は, ACD-A 液採血検体を遠心(8000g \times 5 min)し, 上清を回収してそれぞれ ELISA, フローサイトメトリーで行った。測定日は, 移植前, 移植時, 移植後 1 週, 2 週, 3 週, 4 週, 8 週, 12 週とした。なお, 移植前処置以後は血小板減少が著しいた

め、PDMP は ELISA による測定値を血小板数で除した補正値を用いた。

結果：正常コントロール (n=4) の PDMP 補正値の平均は 0.3 (x10⁻⁴U/mL) であり、これを基準値とした。なお、移植後 2 週目に早期死亡した 1 例は解析から除外した。PDMP 補正値は全例で移植時から上昇傾向を示し、一方 GP I b α は低下する傾向にあった。そこで PDMP と GP I b α の変動を評価する為に、PDMP-high/low と GP I b α-high/low の 4 分画しデータを解析した。合併症のない例は移植後 1-2 週は PDMP-high かつ GP I b α-high/low 分画内にあり、4 週までに PDMP-low, GP I b α-high/low 分画に移行した。これに対し、重症感染症や SOS を発症した 2 例では 3~4 週においても PDMP-high かつ GP I b α-low 分画に留まっていた。

以上の結果より、PDMP 補正値は、血管内皮細胞障害、血小板活性化を反映しており、一方、GP I b α 減少は凝固因子活性化によるトロンビン生成の指標と考えられ、この両者を測定することで移植後早期の凝固障害の病態把握が可能となることが示唆された。したがって、同種造血細胞移植における PDMP, GP I b α の測定とその解析は、凝固異常症候群の早期評価に有用と思われる。今後とも症例を蓄積して臨床上的有効性を明らかにしたい。

2. 慢性 GVHD 病態における自己応答性 T 細胞の解析 (浜田聡)

造血細胞移植後合併症である慢性 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。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することが知られている。また近年、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移植後リンパ球減少期において胸腺分化の障害(移植前処置や GVHD によるもの)による naïve T 細胞より分化する制御性 T 細胞の減少と自己応答性の成熟 T 細胞が homeostatic proliferation による増加することが考えられる。またウイルス感染や加齢によって生じるリンパ球減少は、自己免疫の素因をもった個体において自己免疫発症の危険性を内在するとともに、制御性 T 細胞による制御機構の存在が報告されている。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。そこで IL-2 阻害剤である免疫抑制剤の介入が病態発症に寄与している可能性がある。本研究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。

3. IRAK4 欠損症の早期診断体制の構築に関する研究 (浜田聡)

先天性免疫不全症の一つである、IRAK4 欠損症は獲得免疫が未熟である乳幼児期に、肺炎球菌などによる侵襲性感染症を起こしやすく、早期から適切な治療をしているにもかかわらず急速に進行し約半数が死亡する。国内に 10 家系程度が報告されており、そのうち 5 家系は沖縄県内に認められることが報告されている。IRAK4 欠損症は新生児期に臍帯脱落遅延を認める例が多く、よって臍帯落遅延者を対象にフローサイトメトリー法を用いた迅速スクリーニングを行うことにより早期診断を行うことで、肺炎球菌に対する予防抗菌薬投与などの介入により救命することを目的とする。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ラン ク	査読 有無
著書			
BD21001:	中西浩一, 6) Alport 症候群 Alport 症候群患者の腎不全進行拍子に有効な治療法はありますか? 腎機能障害進行抑制のため、レニン・アンジオテンシン系阻害薬を投与することを推奨する, AKI~CKD~腎臓病まで 腎臓病診療 Q&A. 臼井丈一(編), 斎藤知栄(編), pp230-231, 東京医学社, 東京, 2021.	(B)	
BD21002:	吉田朝秀, 無呼吸発作. 小児科レジデントマニュアル第 4 版. 安次嶺馨(編)・我那覇仁(編), pp 481-484, 医学書院, 東京, 2021.	(B)	
BD21003:	吉田朝秀, 胎便吸引症候群. 小児科レジデントマニュアル第 4 版. 安次嶺馨(編)・我那覇仁(編), pp 487-489, 医学書院, 東京, 2021.	(B)	
原著			
OI21001:	Ohmori T, De S, Tanigawa S, Miike K, Islam M, Soga M, Era T, Shiona S, Miyazono A, Nakanishi K, Nakazato H, Nishinakaura R. Impaired NEPHRIN localization in kidney organoids derived from nephrotic patient iPS cells. Sci Rep. 2021 Feb 17;11(1):3982	(A)	○
OI21002:	Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, Ishimori S, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M. Prognosis and acute	(A)	○

- complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 20;36(3):475-481
- OI21003: Tsuji Y, Yamamura T, Nagano C, Horinouchi T, Sakakibara N, Ishiko S, Aoto Y, Rossanti R, Okada E, Tanaka E, Tsugawa K, Okamoto T, Sawai T, Araki Y, Shima Y, Nakanishi K, Nagase H, Matsuo M, Iijima K, Nozu K. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Frasier Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2021 Jul 16;6(10):2585-2593. (A) ○
- OI21004: Ishiko S, Tanaka A, Takeda A, Hara M, Hamano N, Koizumi M, Ueno T, Hayashi H, Kondo A, Nagai S, Aoto Y, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ninchoji T, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Nozu K. Utility of glomerular Gd-IgA1 staining for indistinguishable cases of IgA nephropathy or Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Jul;25(7):779-787. (A) ○
- OI21005: Kondo A, Nagano C, Ishiko S, Omori T, Aoto Y, Rossanti R, Sakakibara N, Horinouchi T, Yamamura T, Nagai S, Okada E, Shima Y, Nakanishi K, Ninchoji T, Kaito H, Takeda H, Nagase H, Morisada N, Iijima K, Nozu K. Examination of the predicted prevalence of Gitelman syndrome by ethnicity based on genome databases. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16099. (A) ○
- OI21006: Ishiko S, Morisada N, Kondo A, Nagai S, Aoto Y, Okada E, Rossanti R, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ninchoji T, Kaito H, Hamada R, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Iijima K, Nozu K. Clinical features of autosomal recessive polycystic kidney disease in the Japanese population and analysis of splicing in PKHD1 gene for determination of phenotypes. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Sep 18. Epub ahead of print. (A) ○
- OI21007: Murakoshi M, Kamei K, Ogura M, Sato M, Nada T, Suzuki R, Kamae C, Nishi K, Kanamori T, Nagano C, Nozu K, Nakanishi K, Iijima K. Unilateral nephrectomy for young infants with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Sep 28. Epub ahead of print. (A) ○
- OI21008: Rossanti R, Horinouchi T, Yamamura T, Nagano C, Sakakibara N, Ishiko S, Aoto Y, Kondo A, Nagai S, Okada E, Ishimori S, Nagase H, Matsui S, Tamagaki K, Ubara Y, Nagahama M, Shima Y, Nakanishi K, Ninchoji T, Matsuo M, Iijima K, Nozu K. Evaluation of suspected autosomal Alport Syndrome synonymous variants. *Kidney360* published on October 14, Publish Ahead of Print. (A) ○
- OI21009: Sakiyama H, Hamada S, Hyakuna N, Yagi T, Oshiro T, Uehara T, Kiyuna S, Miyamoto J, Matsuda T, Higa T, Nakanishi K. High-dose melphalan-based chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk osteosarcoma in children: a single-institute experience and review of the literature. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 2021.6(4):171-174, doi: <https://doi.org/10.1016/j.phoj.2021.11.002>. (A) ○
- OI210010: Hari P, Alhasan K, Bagga A, Bonilla-Felix M, Coccia PA, Duzova A, Ha IS, Montini G, Nakanishi K, Samuel S, Xu H, Boyer O, Haffner D. Importance of clinical practice guidelines to practicing pediatric nephrologists and IPNA survey. *Pediatr Nephrol*. 2021 Nov;36(11):3493-3497. (A) ○
- OI210011: Nagai S, Horinouchi T, Ninchoji T, Kondo A, Aoto Y, Ishiko S, Sakakibara N, Nagano C, Yamamura T, Kaito H, Tanaka R, Shima Y, Fujimura J, Kamiyoshi N, Ishimori S, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Nozu K. Initial treatment with RAS inhibitors for childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis cases with moderate severity. *Pediatr Nephrol*. 2022 Jan 11. doi: 10.1007/s00467-021-05395-z. Online ahead of print. (A) ○

- OI210012: Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Riku H, Sakai T, Ohwada Y, Ninchoji T, Yamamura T, Machida H, Shima Y, Tanaka T, Kaito H, Araki Y, Morohashi T, Kumagai N, Gotoh Y, Ikezumi Y, Kubota T, Kamei K, Fujita N, Ohtsuka Y, Okamoto T, Yamada T, Tanaka E, Shimizu M, Horinouchi T, Konishi A, Omori R, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Nozu K, on behalf of Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Mycophenolate mofetil after rituximab for childhood-onset complicated frequently-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2021. Dec 8 PMID: 34880074 DOI: 10.1681/ASN.2021050643 (A) ○
- OI210013: Kayo A, Yogi A, Hamada S, Nakanishi K, Sugawara K, Ishiuchi S, Kinjo S, Nishie A. Primary diffuse leptomenigeal atypical teratoid rhabdoid tumor (AT/RT) demonstrating atypical imaging findings in an adolescent patient. *Radiology Case Reports*. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.11.026> (A) ○
- OI210014: Ishimori S, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamada R, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M, Ishikura K. Influenza virus vaccination in pediatric nephrotic syndrome significantly reduces rate of relapse and influenza virus infection as assessed in a nationwide survey. *Sci Rep*. PMID: 34857817 PMCID: PMC8640023 doi: 10.1038/s41598-021-02644-x. 2021 Dec 2;11(1):23305. (A) ○
- OI210015: Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kadowaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Tsumura M, Yamashita Y, Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Inaba Y, Kunimoto K, Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura K, Kaisho T. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. *Nature Communications*. PMID: 34819510 PMCID: PMC8613290 doi: 10.1038/s41467-021-27085-y. 2021 Nov 24;12(1):6819. (A) ○
- OI210016: Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Correction: Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant* 56:1218-1219. 2021. (A) ○
- OI210017: Kada A, Kikuta A, Saito AM, Kato K, Iguchi A, Yabe H, Ishida H, Hyakuna N, Takahashi Y, Nagasawa M, Hashii Y, Umeda K, Matsumoto K, Fujisaki H, Yano M, Nakazawa Y, Sano H. Single-Arm Non-Blinded Multicenter Clinical Trial on T-Cell-Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Low-Dose Antithymocyte Globulin for Relapsed and Refractory Pediatric Acute Leukemia. *Kurume Med J*. 6; 161-168. 2021. (A) ○
- OI210018: Takachi T, Watanabe T, Miyamura T, Moriya Saito A, Deguchi T, Hori T, Yamada T, Ohmori S, Haba M, Aoki Y, Ishimaru S, Sasaki S, Ohshima J, Iguchi A, Takahashi Y, Hyakuna N, Manabe A, Horibe K, Ishii E, Koh K, Tomizawa D. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 12: 3891-3899. 2021. (A) ○

- OI210019: Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, Hamada K, Sugiura S, Ito K. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. 147(1):224-232, 202 (A) ○

症例報告

- CI21001: Yoshida T, Uchihara S, Goya H, Arakaki M, Kuda M. A giant omphalocele neonate supported by extra-corporeal membrane oxygenation. Pediatrics International 0: 1-3, 2021. <https://doi.org/10.1111/ped.14682> (A) ○
- CI21002: Hamada S, Uehara T, Miyamoto J, Kiyuna S, Oshiro T, Yagi T, Kurokawa S, Hyakuna N, Nakanishi K. Domino donor lymphocyte infusion for secondary poor graft function after HLA-mismatched allogeneic stem cell transplantation between HLA-identical sibling pairs with congenital immunodeficiency. Pediatr Blood Cancer. 2021 May;68(5):e28851 (A) ○
- CI21003: Kayo A, Yogi A, Hamada S, Nakanishi K, Kinjo S, Sugawara K, Ishiuchi S, Nishie A. Primary diffuse leptomeningeal atypical teratoid rhabdoid tumor (AT/RT) demonstrating atypical imaging findings in an adolescent patient. Radiol Case Rep. 2021 Dec 11;17(3):485-488. (A) ○
- CD21001: 仲西大輔, 浜田和弥, 渡久地愛梨, 金城紀子, 上原正嗣, 譜久山滋, 喜瀬智郎, 野津寛大, 飯島一誠, 中西浩一: リシノプリル内服中に急性腎障害をきたした染色体劣性型アルポート症候群の一例. 日本小児腎不全学会雑誌. 41: 63-66. 2021. (B) ○
- CD21002: 大城彩乃, 今永直也, 谷地森隆二, 大城あずさ, 仲村貞郎, 高橋利幸, 古泉英貴. ステロイドパルス療法後に追加治療を要した抗 MOG 抗体陽性小児視神経炎の 2 症例. 臨床眼科. 75 ; 1259-1265, 2021. (B) ○

総説

- RD21001: 中西浩一. 特集 腎疾患の移行期医療 多発性嚢胞腎と移行期医療. 腎臓内科, 14(2) : 184-191, 2021. (B) ○
- RD21002: 中西浩一. 特集 嚢胞性腎疾患 ARPKD 1) 病態生理と治療. 腎臓内科, 14(5) : 560-566, 2021. (B) ○
- RD21003: 中西浩一. 増刊 VII. 腎・泌尿疾患の処方, 2. IgA 腎症・紫斑病性腎炎. 小児科臨床 増刊号 私の処方 2021. 74: 1877-1882, 2021 (B) ○
- RD21004: 中西浩一. V. 腎・泌尿器疾患-15 Alport 症候群, 小児内科 増刊号 2021, 小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 6 版, 53 : 555-560. 2021. 12. 24 (B) ○

国際学会発表

- PI21001: Wada T, Shima Y, Tanaka Y, Mukaiyama H, Morisada N, Nozu K, Iijima K, Nakanishi K. Two male relatives with *OFDI* mutations. The 18th Japan-Korea-China pediatric Nephrology Seminar 2021. 2021/4/25 Online Fukuoka (Japan)
- PI21002: Nakanishi D, Shimabukuro W, Hamada K, Nakada S, Uehara M, Fukuyama S, Kise T, Nozu K, Iijima K, Kinjo N, Nakanishi K. A Case of Autosomal Recessive Alport Syndrome with Acute Kidney Injury on Lisinopril medication. The 18th Japan-Korea-China pediatric Nephrology Seminar 2021 2021/4/25 Online Fukuoka (Japan)
- PI21003: Nagai S, Ishiko S, Hara S, Kondo A, Aoto Y, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ninchoji T, Shima Y, Yoshikawa N, Nakanishi K, Nozu K, Iijima K. A case of glomerulonephritis with the glomerular basement membrane abnormality and mesangial IgA deposition. The 18th Japan-Korea-China pediatric Nephrology Seminar 2021 2021/4/25 Online Fukuoka (Japan)
- PI21004: Kiyota K, Kuwakado K, Otuka Y, Kawano T, Konomoto T, Saimiya M, Sirakawa T, Tanaka S, Teramachi M, Nakazato H, Nakanishi K, Nishiyama K, Hatae K, Miyazono A, and Kaku Y. The role of school urinalysis in the discovery of IgA nephropathy in the Kyushu /

- Okinawa area. The 18th Japan-Korea-China pediatric Nephrology Seminar 2021 2021/4/25 Online Fukuoka (Japan)
- PI21005: Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Tanaka Y, Wada T, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Comparison of clinicopathological findings between childhood IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis using Oxford Classification. The 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Taipei, Taiwan, March 2021 2021/3/29-4/2 Taipei City (Taiwan)
- PI21006: Aoto Y, Iijima K, Iijima K, Kaito H, Inaguma Y, Yoshikawa N, Kondo A, Nagai S, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishiki S, Minamikawa S, Nakanishi K, Shima Y, Ishimori S, Kamiyoshi N, Fujimura J, Ninchoji T. The combination therapy for pathologically mild childhood IgA nephropathy. The 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Taipei, Taiwan, March 2021 2021/3/29-4/2 Taipei City (Taiwan)
- PI21007: Hamada R, Hamasaki Y, Uemura O, Hattori M, Nakanishi K, Maruyama S, Ito S, Morisada N, Nozu K, Harita Y, Harada R, Kaneko T, Honda M, Ishikura K. A nationwide survey of the timing and occasion of diagnosis of rare and intractable pediatric kidney diseases in Japan. The 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Taipei, Taiwan, March 2021 2021/3/29-4/2 Taipei City (Taiwan)
- PI21008: Rossanti R, Horinouchi T, Yamamura T, Nagano C, Sakakibara N, Ishiko S, Aoto Y, Kondo A, Nagai S, Okada E, Ishimori S, Nagase H, Matsui S, Tamagaki K, Ubara Y, Nagahama M, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Ninchoji T, Kandai N, Iijima K. Evaluation of synonymous variants of *COL4A3* and *COL4A4* in suspected autosomal Alport syndrome patients using an in vitro splicing assay. The 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Taipei, Taiwan, March 2021 2021/3/29-4/2 Taipei City (Taiwan)
- PI21009: Shimabukuro W, Yoshino M, Takeichi M, Omura J, Yokota C, Yamamoto J, Takahashi Y, Nozu K, Morisada N, Iijima K, Nakanishi K. A case of Potter sequence with *WT1* gene mutation. The 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Taipei, Taiwan, March 2021 2021/3/29-4/2 Taipei City (Taiwan)
- PI21010: Shima Y, Mukaiyama H, Tanaka Y, Wada T, Kaito H, Tanaka R, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N, Nakanishi K. Efficacy of New Combination Therapy with Prednisolone, Mizoribine, and Lisinopril for Severe Childhood IgA Nephropath. 54th Annual Meeting of the American Society of Nephrology (Web) 2021. On-Demand, Virtual Only 2021/11/2-11/7. San Diego Convention Center
- PI21011: Inoguchi T, Hamada R, Num Y, Anno A, Shimabukuro W, Shirane S, Tomari K, Akamine K, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Honda M. Indication of voiding cystourethrography for children with first febrile urinary tract infection based on risk factors for therapeutic intervention. 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology (Web) 2021.

国内学会発表

- PD21001: 中西浩一, 腎疾患におけるゲノム医療と新規薬剤~IgA 腎症とアルポート症候群の最近の話題~. 第40回金沢腎セミナー. 金沢 (WEB 発表). 1, 2021.
- PD21002: 中西浩一, ARPKD—今できること,そして今後の課題—. シンポジウム5「嚢胞性腎疾患: 今後の課題を認識し未来におけるより良い診療を創造するためのシンポジウム」第64回日本腎臓学会学術集会. 神奈川. 6, 2021.
- PD21003: 中西浩一, 3歳児検尿・学校検尿の子ども腎臓病検診における役割. 第68回日本小児保健協会学術集会. 沖縄 (オンデマンド配信). 6, 2021.

- PD21004: 中西浩一, 腎臓病の克服を目指して - 総力を決して腎臓病を克服する. 理事長企画「Japan Kidney Summit」第 64 回日本腎臓学会学術集会. 神奈川. 6, 2021.
- PD21005: 中西浩一, 小児腎臓病研究の現状と展望—「根拠に基づく最良の医療を腎臓病の全ての子ども達に」—. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会. 高知 (WEB 発表). 7, 2021.
- PD21006: 中西浩一, 小児の腎臓病と検尿. 第 65 回九州ブロック学校保健・学校医大会並びに九州学校検診協議会 (年次大会). 令和 3 年度九州学校検診協議会 (年次大会). 沖縄. 8, 2021.
- PD21007: 中西浩一, IgA と粘膜免疫. 久留米大学医学部小児科 Grand Rounds. 久留米. 12, 2021.
- PD21008: 野津寛大, 三浦健一郎, 中西浩一, 西山慶, 井藤奈央子, 三上直朗, 田中一樹: レジストリ委員会の役割と意義. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会. 高知 (WEB 発表). 7, 2021.
- PD21009: 吉田朝秀, 沖縄県周産期情報ネットワークの働き～OPeN による搬送症例の検討～. 第 68 回日本小児保健協会学術集会. web 開催. 6, 2021
- PD21010: 島袋渡, 金城紀子, 浜田和弥, 中西浩一: 小児期発症全身性エリテマトーデスに対するステロイドパルス療法後のミコフェノール酸モフェチル維持療法の有効性について. 第 55 回日本小児腎臓病学会学術集会. 金沢 (WEB 発表). 1, 2021.
- PD21011: 島袋渡, 井口智洋, 案納あつこ, 白根正一郎, 泊弘毅, 赤峰敬治, 寺野千香子, 原田涼子, 濱田陸, 山形知慧, 大木寛生, 河野達夫, 荒畑幸絵, 竹下絵里, 幡谷浩史, 本田雅敬: 内科的管理が困難な腹部大動脈縮窄症, 腎血管性高血圧の 1 歳男児例. 第 55 回日本小児腎臓病学会学術集会. 金沢 (WEB 発表). 1, 2021.
- PD21012: 井口智洋, 濱田陸, 南裕佳, 案納あつこ, 島袋渡, 白根正一郎, 泊弘毅, 赤峰敬治, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: 小児初発有熱性尿路感染症における排尿時膀胱尿道造影の適応に関する検討. 第 55 回日本小児腎臓病学会学術集会. 金沢 (WEB 発表). 1, 2021
- PD21013: 白根正一郎, 濱田陸, 森川和彦, 案納あつこ, 島袋渡, 泊弘毅, 赤峰敬治, 井口智洋, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: 小児救急疾患ごとの低ナトリウム血症の頻度と程度. 第 55 回日本小児腎臓病学会学術集会. 金沢 (WEB 発表). 1, 2021.
- PD21014: 芳野三和, 武市実奈, 島袋渡, 久野敏, 高橋保彦: ステロイドパルス療法とシクロスポリンで寛解維持している C3 腎炎. 第 55 回日本小児腎臓病学会学術集会. 金沢 (WEB 発表). 1, 2021.
- PD21015: 島田浩平, 仲村貞郎, 小谷実華子, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 岩井剛史, 荒木かほる, 中西浩一: 右上肢の不随意運動症を呈した 1 歳 9 か月男児例. 第 90 回日本小児神経学会九州地方会. 宮崎. 1, 2021.
- PD21016: 百名伸之, 玉寄千咲, 貴島ちあき, 黒川慎吾, 阿部仁美, 喜友名しのぶ, 大城登喜子, 浜田聡, 比嘉(中村)真理子, 松下正之, 中西浩一: 小児同種造血細胞移植における血小板由来マイクロパーティクル (PDMP) および GP I b α 測定の意味. 第 43 回日本造血細胞移植学会. 東京 (ハイブリット開催). 3, 2021.
- PD21017: 兼次拓也, 小谷実華子, 島田浩平, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 仲村貞郎, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一, 長崎拓: 先天性高インスリン性低血糖症を呈した歌舞伎症候群の 1 例. 第 100 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 3, 2021.
- PD21018: 東映月, 大城一輝, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 知念安紹, 中西浩一, 新垣真弓, 崎山秀樹: MRI による新生児脳障害と脳発達の総合評価 (城所スコア) の有効性について～在胎 22-25 週群と在胎 32-33 週群の比較による検討～. 第 100 回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 3, 2021.
- PD21019: 大城一輝, 東映月, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 知念安紹, 中西浩一, 新垣真弓, 崎山秀樹: MRI による新生児脳障害と脳発達の総合評価 (城所スコア) の有

- 効性について～超早産児の脳サイズと重症度評価に影響を与える臨床的指標の検討～. 第100回沖繩小児科学会. 沖繩 (WEB 発表). 3, 2021.
- PD21020: 島袋渡, 仲田昌吾, 金城紀子, 浜田和弥, 島田浩平, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 兼次拓也, 知念安紹, 中西浩一: 感染に伴う急性増悪を契機に診断したIgA腎症の1例. 第100回沖繩小児科学会. 沖繩 (WEB 発表). 3, 2021.
- PD21021: 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 島田浩平, 大城彩乃, 今永直也, 松岡剛司, 知念安紹, 中西浩一: 複数の脳神経に発症した再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチーの一例. 第63回日本小児神経学会学術集会. 福岡 (Web 開催) 5, 2021.
- PD21022: 島田浩平, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 知念安紹, 中西浩一: ACTH療法が有効であったepileptic spasms without hypsarrhythmia (ESWoH)の一例. 第63回日本小児神経学会学術集会. 福岡 (Web 開催) 5, 2021.
- PD21023: 仲村貞郎, 知念安紹, 島田浩平, 名嘉山賀子, 大城あずさ, 中西浩一: 重篤な経過をたどったフマル酸代謝異常症と考えられた同胞2例の臨床経過. 第63回日本小児神経学会学術集会. 福岡 (Web 開催) 5, 2021.
- PD21024: 中俣彰裕, 與儀彰, 塩谷紫, 仲村貞郎, 知念安紹, 要匡, 名嘉山賀子, 岡本伸彦, 村山貞之: CASK遺伝子異常による小頭症・橋小脳低形成の1例. 第57回日本小児放射線学会学術集会. 埼玉 (Web 開催) 6, 2021.
- PD21025: 亀浜郁佳, 仲村貞郎, 島田浩平, 名嘉山賀子, 島袋渡, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 高山朝匡, 松岡孝, 中西浩一: 21トリソミーに発症し治療に難渋したWest症候群の1例. 第131回沖繩県医師会医学会. 沖繩 6, 2021.
- PD21026: 島袋渡, 金城紀子, 仲田昌吾, 浜田和弥, 中西浩一: 間質性腎炎, 虹彩炎で発症したサルコイドーシスの1例. 第12回KOCs小児リウマチ研究会. 佐賀 (WEB 発表). 6, 2021.
- PD21027: 忍頂寺毅史, 堀之内智子, 近藤淳, 永井貞行, 青砥悠哉, 榊原菜々, 石森真吾, 藤村順也, 神吉直宙, 貝藤裕史, 田中亮二郎, 島友子, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠, 野津寛大: ネフローゼ症候群で発症した重症紫斑病性腎炎に対する治療反応性と予後に関する検討. 第56回日本小児腎臓病学会学術集会. 高知 (WEB 発表). 7, 2021.
- PD21028: 永井貞行, 堀之内智子, 近藤淳, 青砥悠哉, 榊原菜々, 忍頂寺毅史, 石森真吾, 藤村順也, 神吉直宙, 貝藤裕史, 田中亮二郎, 島友子, 中西浩一, 吉川徳茂, 野津寛大, 飯島一誠: 尿蛋白再熱を認め追加治療を要した組織学的軽症紫斑病性腎炎症例における臨床病理学的検討. 第56回日本小児腎臓病学会学術集会. 高知 (WEB 発表.) 7, 2021.
- PD21029: 島友子, 向山弘展, 田中侑, 和田卓三, 野津寛大, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂, 中西浩一: IgA腎症Oxford分類を用いた病理学的重症度スコアリングの開発と検証. 第56回日本小児腎臓病学会学術集会. 高知 (WEB 発表). 7, 2021.
- PD21030: 島袋渡, 金城紀子, 仲田昌吾, 浜田和弥, 中西浩一: 小児自己免疫疾患におけるミコフェノール酸モフェチルAUC₀₋₁₂の少数採血による予測法の検討. 第56回日本小児腎臓病学会学術集会. 高知 (WEB 発表). 7, 2021.
- PD21031: 清田今日子, 桑門克治, 大塚泰史, 河野智康, 此元隆雄, 齊宮真理, 白川利彦, 田中征治, 寺町昌史, 仲里仁史, 中西浩一, 西山慶, 波多江健, 宮園明典, 郭義胤: 九州・沖繩地区のIgA腎症の発見契機における学校検尿の役割. 第56回日本小児腎臓病学会学術集会. 高知 (WEB 発表). 7, 2021.
- PD21032: 仲田昌吾, 島袋渡, 金城紀子, 浜田聡, 浜田和弥, 當山真紀, 島田浩平, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 兼次拓也, 知念安紹, 中西浩一: 小児原発性シューグレン症候群に合併した膜性腎症における長寿メモリー形質細胞の関与. 第56回日本小児腎臓病学会学術集会. 高知 (WEB 発表). 7, 2021.
- PD21034: 島袋渡, 兼次拓也, 仲田昌吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一: 当科へ通院中の高血圧合併症肥満児の検討. 第27回日本小児高血圧研究会. 岡山 (WEB 発表). 8, 2021.
- PD21035: 島友子, 島袋渡, 向山弘展, 田中侑, 和田卓三, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠, 中西浩一: 遺伝子解析で診断しえた軽症常染色体劣性多発性嚢胞腎の長期経過. 第29回発達腎研究会. 徳島 (WEB 発表). 8, 2021.

- PD21036: 崎山秀樹, 浜田聡, 大城登喜子, 百名伸之, 中西浩一: 重症高血圧をみとめた小児の悪性傍糸球体細胞腫の1例. 第101回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 9, 2021.
- PD21037: 仲田昌吾, 金城紀子, 浜田和弥, 島袋渡, 仲村貞郎, 中西浩一, 阿部聖, 内川俊毅: マクロファージ活性化症候群を合併した全身型若年性特発性関節炎の1例. 第101回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 9, 2021.
- PD21038: 小谷実華子, 津嘉山真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 黒川慎吾, 知念安紹, 中西浩一: Non-Invasive Prenatal genetic Testing (NIPT) による性別判定に母体の生体肝移植が影響したと考えられた1例. 第101回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 9, 2021.
- PD21039: ヘイター令子, 知念安紹, 中西浩一, 津嘉山真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 在胎22~25週の超早産児における経口摂取遅延の要因分析. 第101回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 9, 2021.
- PD21040: 島袋渡, 金城紀子, 仲田昌吾, 浜田和弥, 谷地森隆二, 利根川直也, 宮里智子, 中西浩一: 尿細管間質性腎炎, 虹彩炎で発症しサルコイドーシスが強く疑われた小児例. 第51回日本腎臓学会西武学術集会. 福井 (WEB 発表). 10, 2021.
- PD21041: 島袋渡, 金城紀子, 浜田和弥, 仲田昌吾, 中西浩一: 若年性皮膚筋炎の臨床的特徴・予後と筋炎関連抗体の検討. 第30回日本小児リウマチ学会学術集会. 東京 (WEB 発表). 10, 2021.
- PD21042: 浜田和弥, 金城紀子, 仲田昌吾, 島袋渡, 中西浩一: マクロファージ活性化症候群 (MAS) と EB ウイルス関連血球貪食症候群 (EB-VAHS) の鑑別に苦慮した全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) の2例. 第30回日本小児リウマチ学会学術集会. 東京 (WEB 発表). 10, 2021.
- PD21043: 仲田昌吾, 金城紀子, 島袋渡, 浜田和弥, 中西浩一: 原発性シェーグレン症候群に菊池病を合併した1例. 第30回日本小児リウマチ学会学術集会. 東京 (WEB 発表). 10, 2021.
- PD21044: 仲村貞郎, 知念安紹, 大城あずさ, 湊川真理, 要匡, 中西浩一: 先天性多関節拘縮症を呈した SMALED2A の一例. 第66回日本人類遺伝学会. 横浜 (現地・Web 開催). 10, 2021.
- PD21045: 仲村貞郎, 嶺間博隆, 黒川慎吾, 當山真紀, 浜田有為子, 名賀山賀子, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 本田涼子, 小野智憲, 水口剛, 松本直通, 中西浩一: 8か月時に発症し診断に難渋した PLPBP 遺伝子変異によるビタミンB6依存性てんかんの一例. 第54回日本てんかん学会学術集会. 名古屋 (現地・Web 開催). 11, 2021.
- PD21046: 島袋渡, 仲田昌吾, 大城登喜子, 浜田和弥, 浜田聡, 金城紀子, 百名伸之, 中西浩一: 血清シスタチンCが異常高値を示した若年性骨髄単球性白血病の1例. 第42回日本小児腎不全学会学術集会. 東京 (WEB 発表). 12, 2021.
- PD21047: 島田浩平, 渡慶次綾香, 中西浩一, 津嘉山真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 腹部コンパートメント症候群管理のため, サイロ形成術を施行した先天性横隔膜ヘルニア2症例. 第102回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 12, 2021.
- PD21048: 渡慶次綾香, 島袋渡, 仲田昌吾, 浜田和弥, 津嘉山真弓, 呉屋英樹, 金城紀子, 吉田朝秀, 中西浩一, 飯田展弘, 仲宗根一彦: 経母乳感染が考えられた遅発型B群溶連菌感染症の兄妹例. 第102回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 12, 2021.
- PD21049: 喜友名しのぶ, 浜田聡, 大城登喜子, 百名伸之, 中西浩一, 石原美紀: CML-like ALL 様の病態を呈した乳児急性リンパ性白血病. 第102回沖縄小児科学会. 沖縄 (WEB 発表). 12, 2021.
- PD21050: 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 吉田朝秀, 高山良野, 原圭一, 但馬剛, 柳久美子, 要匡, 中西浩一: 沖縄県の新生児タンデムマススクリーニング前後の脂肪酸代謝異常症. 第48回日本マススクリーニング学会学術集会. 千葉市 (WEB 発表). 9, 2021.
- PD21051: 知念安紹, 仲村貞郎, 柳久美子, 要匡, 成富研二, 中西浩一: Kabuki 症候群に類似した Renpenning 症候群の症例について. 第66回日本人類遺伝学会・第28回日本遺伝子診療学会大会. 東京 (WEB 発表). 10, 2021.

PD21052: 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 深水泰宏, 髙原駿平, 要匡, 中西浩一:PTPS 欠損症における思春期以降の精神症状について. 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会. 名古屋市 (WEB 発表). 11, 2021.

その他の刊行物

- MD21001: 中西浩一. エコチル調査のさらなる発展を目指して～沖縄県宮古島市でのエコチル調査の概要 (2019 年度) ～, エコチル調査 2019 年度活動報告書, エコチル調査 南九州・沖縄ユニットセンター琉球大学 (沖縄) サブユニットセンター. p 1, 1, 2021. (B) ○
- MD21002: 金城紀子. 9 章リウマチ, 膠原病, 免疫不全 「全身性エリテマトーデス」. In: 水口雅, 市橋光, 崎山弘, 伊藤秀一. 今日の小児の治療指針. 東京. 医学書院. p271-p273. 2021. (B) ○
- MD21003: 金城紀子. VIII. リウマチ性疾患とその周辺疾患-10, 混合性結合組織病, In: 清水俊明, 小児内科 Vol. 53 増刊号 2021 小児疾患診療のための病態生理 2. 東京. 東京医学社. 932-937. 12, 2021. (B) ○

A. 研究課題の概要

1. 頭頸部領域のヒト乳頭腫ウイルス受容体の解析 (金城秀俊, 池上太郎, 長谷川成海, 小杉隆誠, 平川仁, 鈴木幹男)

中咽頭癌では約50%でヒト乳頭腫ウイルス(以下: HPV)が検出され, HPV感染が発癌に関わっていることが明らかになってきた。HPVは200種類以上同定されているが, 中咽頭から検出されるHPVは約90%が16型である。一方喉頭では低リスク型6/11型が多い。このようにHPVは型ごとに感染しやすい組織が異なるが, 組織特異的感染のメカニズムはわかっていない。そこで本研究はHPV16及びHPV6/11型の感染の鍵となっているHPV受容体を同定し, 組織特異的な感染メカニズムの解明をめざす。

まずはHPV16及びHPV6/11型のVLPを作製した。次にVirus overlay protein binding assayを用いてVLPと結合するタンパク質の検討を行った。しかしCBB染色で確認するとゲルのバンドが多いため, 結合部位のみを切り出して質量分析にかけることは困難であると判断した。そのため免疫沈降法を用いて扁桃の膜タンパクとVLPとの結合を評価した。いくつか沈降するタンパクは同定できたが, 明らかな受容体タンパクは同定できなかった。しかし, その課程でHPVの持続感染のメカニズムとして, Toll like receptor (以降TLR)の関与が示唆された。TLRは1996年にHoffmanが発見し, 自然免疫で重要な役割を担っている。細菌, ウイルスなどに対する自然免疫はTLRを介してIFNやサイトカインなどを分泌することで成り立っている。現在はHPVとTLRの関わりを調べている。TRLとウイルス蛋白発現の関係, 細胞株を用いてウイルス遺伝子を発現させた際のTRLの解析, 臨床サンプルを用いたTRL発現の解析を実施中である。

本研究は若手研究(B)の研究助成を受け実施中である。

2. 脳機能画像を応用した経頭蓋直流刺激による音声障害・嚥下障害の治療(喜友名朝則)

声帯に器質的異常のない音声障害(痙攣性発声障害, 心因性失声症, 本態性音声振戦症)では脳活動の異常がその病態として推定されているが, 対症療法のみ存在し病態に応じた治療法は確立されていない。経頭蓋直流刺激(transcranial direct current stimulation; 以下tDCSと略す)は経皮的に脳組織へ弱い直流電流を流す事で脳神経の活動を修飾するもので, 脳卒中回復期リハビリ, 鬱病などの治療として臨床で用いられつつある。

本研究の目的は, 声帯に器質的異常のない音声障害の脳活動を計測し, その結果に基づいてtDCSをリハビリテーションに併用し, より効果を上げる治療法を確立することである。今回tDCSを器質的異常のない音声障害5例(痙攣性発声障害3例, 心因性発声障害1例, 本態性音声振戦症1例)に対して音声訓練と併用

して行った。

痙攣性発声障害症例において一時的に他覚的・自覚的に症状の改善がみられる症例も認めたものの, 症例によるばらつきや再現性に乏しく, 客観的に有意な改善までには至らなかった。研究期間中にボツリヌス治療や甲状軟骨形成術Ⅱ型などの痙攣性発声障害に対して有効とされる治療が保険適応になったこともあり, 本研究の継続は困難であった。心因性発声障害, 本態性音声振戦症においては有効性を示せなかった。tDCSの臨床使用に関する安全性については確保できたため, 今後方向性を変えて研究を継続する予定である。なお, 本研究の助成として, 2018年度~2021年度(若手B)の科学研究費助成金を受けている。

3. HPVによる喉頭乳頭腫形成機構: 増殖制御と免疫回避システムからのアプローチ(池上太郎, 喜瀬乗基, 鈴木幹男)

喉頭乳頭腫(以下, 乳頭腫)は, ヒトパピローマウイルス6型または11型(以下, HPV-6, HPV-11)が喉頭に感染することで形成される腫瘍で, 多発性かつ再発性であり, 難治性の疾患である。HPVは9つの遺伝子(E6, E7, E1, E2, E4, E5a, E5b, L2, L1)を持つが, 乳頭腫におけるHPVの各遺伝子の詳細な機能はまだよくわかっていなかった。我々は, これまでHPV-6関連喉頭乳頭腫およびHPV-11関連喉頭乳頭腫において9つの遺伝子の発現を, リアルタイムPCR法を確立し, 明らかにしてきた。HPV-6およびHPV-11ともにE4遺伝子が最も高く発現しており, つづいてE5b, E5aの順に高い発現がみられた。一方, この3遺伝子に比べ, E6, E7, E1, E2, L2およびL1の発現は有意に低かった。さらにRNA in situ hybridization(RNA ISH)法を用いてこのE4, E5aおよびE5bの遺伝子の発現局在を調べたところ, 3遺伝子は乳頭腫の中層から上層に限定されて発現することがわかった。さらにE4, E5aおよびE5bが同一の細胞内で働いているのかを明らかにするため, 蛍光RNAプローブを用いて多重RNA ISHを行った。その結果, 3遺伝子は同一の細胞に発現することが明らかとなった。さらに最も発現していたE4の機能解析を目指し, 抗E4抗体の作製を行い, 抗HPV-6 E4抗体はファージディスプレイ法で作製し, 抗HPV-11E4抗体はウサギに免疫して作製した。作製した抗HPV-6 E4抗体, 抗HPV-11E4抗体はウエスタンブロット法, ELISA法および免疫染色法においてそれぞれHPV-6 E4, HPV-11 E4のタンパク質に対して特異的に結合した。これらの抗体を用いた免疫染色の結果, E4タンパク質が発現する細胞は細胞構造が壊れており, 喉頭乳頭腫においてHPV-6およびHPV-11のE4タンパク質が子ウイルスの放出に関与することが示唆された(Ikegami et al., Microorganisms 9:520, 2021; Ikegami et al., Viruses 13:2024, 2021)。

今後, E4, E5a, E5bの機能の解明を行う予定であ

る。また喉頭乳頭腫のモデルとなる細胞株が求められていることから、HPV-6 または HPV-11 の感染細胞株を作製し、in vitro で喉頭乳頭腫の再現も今後行っていく予定である。

本研究は基盤 (C) の研究助成を受け実施中である。

4. 頭頸部癌における癌幹細胞研究(近藤俊輔, 池上太郎, 平川 仁)

口腔咽頭癌の罹患率は HPV 関連癌の増加に伴い年々増加傾向にある。分子標的薬や免疫チェックポイント薬を中心とした新規の薬物療法の開発に伴い、予後の改善が期待されるが、いまだに口腔咽頭癌の5年生存率は60%前後である。加療後にCRの評価となった症例においても再発が多く見られる。このような再発や転移の要因の一つが癌幹細胞の存在である。白血病等の血液腫瘍分野では癌幹細胞の研究は進展しており、既に癌幹細胞の生着に必要な分子の同定などめざましい進展を遂げている。

しかし頭頸部癌の分野ではまだ十分な癌幹細胞研究の進展は見られていない。その為、我々は頭頸部癌に特化した癌幹細胞研究が必要と考え、本研究を立案した。

現在組織検体を用いて、頭頸部癌に特異的な癌幹細胞マーカーを各種免疫染色を用いて検討している。

本研究は科学研究費補助金(若手)の研究助成を受け実施中である。

5. 鼻副鼻腔内反性乳頭腫の診断, 再発, 悪性転化のバイオマーカー探索と機序の解明(山下懐, 平川 仁, 池上太郎)

鼻副鼻腔内反性乳頭腫(以下 IP)は良性腫瘍であるが、1. 正確な術前診断が困難、2. 易再発性(手術切除による再発率:10%)、3. 悪性転化(同時性+異時性:10%)の3つの問題点があり、IPの早期診断、再発、悪性転化のバイオマーカー探索および悪性転化の機序の解明は重要である。

IPは血中扁平上皮癌抗原(以下 SCCA)を強く発現することがわかってきており、IPではSCCAのサブタイプであるSCCA1、SCCA2のうちSCCA1の発現が強く、一方で、上顎洞扁平上皮癌(以下 SCC)ではSCCA2の発現が強いことがわかってきている。血中SCCA値およびSCCA2/SCCA1比は炎症、IP、IP+SCCの鑑別を可能とするバイオマーカーと推定され、有用性が証明されればIP、IP+SCCの術前診断、再発病変の早期診断において臨床的価値は高いと考えられる。コホート研究で証明をしていく。

IPの悪性転化にはヒト乳頭腫ウイルス(以下 HPV)の感染が示唆されている。中咽頭癌の一部はHPV関連癌とされ、中咽頭癌におけるHPV感染のサロゲートマーカーであるp16をIPで検討したが、IPではp16がHPV感染と関係なく高発現しており、IPではp16はHPV感染のサロゲートマーカーにならないことがわかった。p16は前癌病変において癌抑制の一つとされるcellular senescence(細胞老化)のマーカーでもあり、IPは悪性転化する腫瘍であり、IPでのp16発現がcellular senescenceの誘導によるものとも考えられ、IPにお

るp16発現はcellular senescenceとHPV感染によるものが混在していることが予測された。cellular senescenceではp21とsenescence-associated beta-galactosidase(SA-β-gal)の発現も重要で、IPをcellular senescenceの観点からも検討することにより、IPの悪性化機序の解明、バイオマーカーの推定をしていく。また悪性化にEGFRの変異が関与することが研究中に明らかになり、次世代シーケンサを用いた解析につなげる予定である。

本研究の申請によりH31年度科学研究費補助金(基盤C)を獲得している。

6. 頭頸部癌におけるリキッドバイオプシーの臨床応用(平川仁, 池上太郎, 鈴木幹男)

【背景】癌細胞は血流、リンパ流に乗って遠隔転移し、上皮間葉転換することにより遠隔転移が成立しやすくなる。また癌細胞は宿主免疫や治療から逃れるため、分子プロファイルを変えている。Liquid biopsyは血液や唾液などの体液からこのような循環癌細胞(circulating tumor cells; CTCs)、循環癌細胞由来DNA(circulating tumor DNA; ctDNA)、エクソソーム(micorRNAなど)などの分子生物学的情報を抽出する技術であり、症例に応じた癌治療を行える利点がある。近年癌研究分野で急速に進歩しているが、頭頸部領域ではまだ報告が少なく、その有用性は確立されていない。

【方法】口腔、上中下咽頭、喉頭扁平上皮癌、ステージⅢ、Ⅳ例を対象とする。いずれも临床上必要な採血スケジュールのタイミングに合わせて実施する。

ctDNAはTaqManプローブ法を用いてゲノムコピー数を測定する。指標ゲノム変異を真の腫瘍ゲノム変異として血液から採取したctDNAの結果を比較する。Pilot studyでHPV16 DNAを本方法で検出できることを確認した。さらに高感度のdroplet digital PCR(Bio-Rad)を用いて検出条件を検討中である。

【結果】現時点で151検体を採取しDNA抽出を行っている。下咽頭癌63例、中咽頭癌21例、喉頭癌12例、口腔癌34例、上顎癌12例、眼瞼扁平上皮癌1例、甲状腺癌4例、原発不明癌4例に対し血漿DNAを抽出できることを確認した。引き続き検体を集積していく。

【今後の展望】ctDNAは腫瘍由来ゲノム情報を含むため、癌の予後予測、微小残存癌測定による再発リスク判定、分子標的薬を含めた薬物療法の効果予測などへの応用が期待できる。今後のprecision medicineへ近づき、不要な治療を減らし、医療費の削減や患者さんのQOL向上につながると想定している。さらに光免疫療法やロボット手術などの新規頭頸部癌治療もふくめ研究対象を広げていきたい。

本研究は科学研究費補助金(基盤C)を用いて実施中である。

7. 先天性頸部疾患におけるヒト乳頭腫ウイルス感染(上里迅, 平川仁, 池上太郎, 鈴木幹男)

【研究概要】粘膜型ヒト乳頭腫ウイルス感染(HPV)は、扁桃・喉頭や子宮頸部に生じやすい。持続的なHPV感染からヒト宿主遺伝子への組み込みが生じると

異形成や癌化へのステップへ進む。頭頸部領域に生じる代表的な先天性頸部腫瘍には、鰓性嚢胞、正中頸嚢胞、嚢胞性リンパ管腫がある。近年、鰓性嚢胞(第2鰓弓性嚢胞)のHPV感染が初めて報告がされた。HPV感染を伴ったまま長期間経過すると癌化する可能性もありHPV感染の有無、感染様式を調査することは重要である。本研究の目的は、先天性頸部嚢胞性疾患におけるヒト乳頭腫ウイルス感染を解明することである。

【研究目的】粘膜型ヒト乳頭腫ウイルス感染(HPV)は、扁桃・喉頭や子宮頸部に生じやすい。持続的なHPV感染からヒト宿主遺伝子への組み込みが生じると異形成や癌化へのステップへ進む。女性の70%は一度はHPV感染する。1990年頃から羊水や胎盤にHPVが検出され、産道にHPV感染がある女性から生まれた新生児の口腔からHPVが検出されることが報告されている。頭頸部領域に生じる代表的な先天性頸部腫瘍には、鰓性嚢胞、正中頸嚢胞、嚢胞性リンパ管腫がある。この中で鰓性嚢胞は鰓性組織に当たるため、胎生期には羊水と接触するが、他の2者は通常接触しない。近年、鰓性嚢胞(第2鰓弓性嚢胞)のHPV感染が初めて報告がされた。HPV感染を伴ったまま長期間経過すると癌化する可能性もありHPV感染の有無、感染様式を調査することは重要である。本研究の目的は、先天性頸部嚢胞性疾患におけるヒト乳頭腫ウイルス感染を解明することである。倫理委員会の承認を受けた。先天性嚢胞症例については、継続して標本集積をしているが、胎盤の感染解析は同意を得られず標本解析は行っていない。

本研究は科学研究費補助金(若手)の助成を受け実施中である。

8. Novel viral noncoding RNAs in head and neck cancers (Takayoshi Kosugi)

High-risk types of human papillomaviruses (HR-HPVs) such as HPV16 and HPV18, are a significant causing agent of oropharyngeal cancers and understanding how their oncoproteins E6/E7 control multiple intracellular molecules for cellular transformation is vitally important. In short, the viral gene expression is the central trait of HPV-positive squamous cell carcinomas (SCCs) and therapeutic targeting of E6/E7 has been foremost pursued. However, what specific intracellular contexts in acquired cancer phenotypes are required for HPV oncoprotein function such as what control their expression in SCCs has been relatively undefined. To answer this question will be demanded particularly for advanced clinical treatments such as developing more efficient and precise targeting of HPV oncoproteins in SCCs. Uncovering structure and function of newly identified HPV-derived lncRNA in this research is expected to provide a significant clue for this type of issue. Expression analyses demonstrated that differential HPV16 lncRNA sequences exist in

squamous cell carcinomas and their subcellular distribution patterns suggest that they function in the nucleus and are associated with certain phenotypes of HPV-positive SCCs. Cell-based assays mimicking in vivo cancer environments such as nutrition deprivation, hypoxic condition and genotoxic stress of HPV-positive SCCs indicated differential expression patterns in distinct cellular conditions, suggesting that the lncRNAs may provide a certain environment inclined toward functional oncoprotein expression in SCCs. Further analyses will identify the details and specific functions of the viral lncRNAs.

本研究は科学研究費補助金(若手)を用いて実施中である。

9. 研究課題：HPV 関連頭頸部癌における mTOR 経路 Raptor, mTOR 経路阻害を標的とした新規治療の開発 (上原貴行, 近藤俊輔, 池上太郎, 平川仁, 鈴木幹男)

研究の背景・目的：HPV 関連頭頸部癌は疫学的に本邦や全世界的に増加傾向にあり、従来治療で予後良好とされる一方で、治療抵抗性や治療後の再発転移に対する治療は確立されていない。我々は過去に HPV 関連癌の細胞実験で、重要な細胞内シグナル伝達経路の一つである PI3K/Akt/mTOR 経路に関連して、mTOR 阻害剤の効果が HPV 非関連癌より有意に高く、かつ mTOR の腫瘍促進効果において重要な mTORC1 の構成因子である Raptor の発現が亢進していることを同定した。これを踏まえ、今回我々は mTOR および Raptor を標的とし、関連した細胞内シグナル伝達経路の解析と阻害剤や Raptor に対する直接の遺伝子ノックダウンの手法を用いて関連する特異的なシグナル伝達系の解析および将来的に新規の分子標的治療の開発を目的に研究を計画した。

研究方法の計画・進捗：研究 1. HPV 関連頭頸部癌における mTOR/Raptor に関連した細胞内シグナル伝達系の解析

先行研究から Raptor が高発現している HPV16 感染頭頸部癌細胞株 UMSCC047 と子宮頸癌細胞株 Caski 細胞に mTOR 阻害剤(temsirolimus 等)および Raptor に対する siRNA を用いノックダウンを行い、mTOR の下流シグナル(p-mTOR, S6K/p-S6K, 4EBP1 等)の発現および活性化を Western blotting アッセイにて解析し、併せて細胞増殖やアポトーシスに関する解析を予定している。併せて、頭頸部癌細胞株において免疫染色(あるいは免疫蛍光染色)の手法で Raptor や mTOR の細胞内における局在や阻害剤使用時における分子の動向についての解析を検討している。細胞株において有用な結果が得られれば、当科で所有している頭頸部癌組織検体(HPV 感染陽性例 vs 感染陰性例)を用いて同様の免疫染色(免疫蛍光染色)についても同様の解析を行う。現状 Raptor の siRNA と Lipofectamine などの試薬購入を行い実験準備を整えている。研究 2. 従来治療薬(EGFR 阻害薬や Cisplatin)併用における mTOR/Raptor 阻害における抗腫瘍作用増強についての検討

また研究 1 の進捗に追加する予定として、mTOR 阻害

剤および Raptor の siRNA に併せて Cisplatin および EGFR 阻害剤を併用し、細胞株における細胞増殖およびアポトーシスに関する解析を行い抗腫瘍効果について検討することも予定している。

本研究は科学研究費補助金(基盤 C)の研究助成を受け実施中である。

10. ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌の低酸素状態の分子機構に着目した低侵襲治療開発(安慶名信也, 鈴木幹男)

ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 関連中咽頭癌は、予後が良いことから治療強度を下げ、治療による副作用を減じる臨床研究(de-escalation 試験)が国内外で進行している。本邦では HPV ワクチンの重篤な副反応から積極的な接種が行われず、さらに副反応の少ない新規ワクチンが今後開発されても初感染から発癌には数十年を要することから、HPV 関連中咽頭癌の増加は続くと予測される。

また頻度は少ないが副鼻腔癌、喉頭癌、口腔癌に HPV 関連癌が存在することが報告され、予後が良いことが示唆されている。HPV 関連癌は比較的低年齢で発症することから、より低侵襲な治療開発は喫緊の課題である。一方、癌組織は低酸素状態にあり、低酸素状態と治療抵抗性が関連していることが明らかになっている。特に頭頸部癌では低酸素状態に起因する低酸素誘導因子(HIF-1 α)の発現と予後との関連性がみられている。HPV 関連頭頸部癌における低酸素状態下の分子機構は報告が少ない。

本研究では低酸素状態下の HPV 関連癌の分子機構を解明し、これを応用した新規治療法の開発を最終目標とする。

研究項目としては研究 1 として低酸素状態の頭頸部癌細胞株における HIF1-1 α 発現の解析、研究 2 として凍結頭頸部癌組織を用いた HIF-1 α と各因子の発現の解析である。

現在研究 1 に関して研究を進めている。予備実験として HPV 陰性株、HPV 陽性株を用いた HPV16 の感染ウイルス数や E2 (E6/E7 発現を調整する遺伝子) についてはすでに基礎解析を終了している。現在 1.5%濃度の低酸素状態をインキュベーターで作成し、HPV 陽性細胞株と HPV 陰性細胞株において HIF-1 α の発現が亢進するか比較検討する実験を行っている。予備実験で低酸素の条件を決めるために Real-time PCR における HIF-1 α の遺伝子発現を確認し条件検討したうえで、再度細胞培養し HIF-1 α の発現を Western blot 確認する予定である。

11. 頭頸部癌発症に関する遺伝子多型と生活習慣(比嘉朋代, 山下懐, 池上太郎, 平川仁)

沖縄県では頭頸部癌、頭頸部重複癌が多いことがわかっている。先行研究において、アルコール代謝や喫煙に関する遺伝子多型と交絡因子を解析することにより、下咽頭癌、喉頭癌の予後因子としての遺伝子多型が判明している。症例の追加、口腔・中咽頭癌例の検討、コントロール群の充実により遺伝子多型と生活習慣が頭頸部癌および重複癌発症リスクに与える影響、予後への影響を明らかにし、頭頸部癌予防つなげるデータとして生活指導に活かすことを目的とする。

【研究の目的】研究代表者の施設では、アルコール代

謝遺伝子として①Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) ②Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)、たばこに含まれる有害物質の活性や代謝にかかわる遺伝子として③Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1)

④Glutathion-S-transferase (GST) に着目し、遺伝子多型と交絡因子を解析した。下咽頭癌では ADH1B *1/*1, ALDH2 *1/*2 が、喉頭癌では GSTM1 null が有意の予後因子となっていることが判明した。そこで本研究では、コントロール数を大きくし信頼性を高めるとともに、下咽頭癌・喉頭癌に加え、口腔癌、中咽頭癌の解析を行う。

本研究により頭頸部癌の発生リスクを明らかにし、頭頸部癌予防のデータとして生活指導に活かすことを目的とする。

【研究実施計画】2009 年から倫理委員会の承認を受け頭頸部癌症例から同意を得た上で、DNA の抽出、ゲノム解析を行ってきた(600 検体以上)。このサンプル及び交絡因子データ(年齢、性別、飲酒習慣、喫煙習慣)、重複癌有無データ、予後データを用いて、上記遺伝子多型が頭頸部癌発症に与える影響を明らかにする。コントロールには症例にマッチさせた沖縄バイオバンクに保存されている試料を用いる。1. 研究に同意を得た頭頸部癌患者、コントロールから全血を採取し、DNA 抽出。コントロールは既に DNA 抽出が終了している。2. アルコール代謝遺伝子 (ADH1B, ALDH2) の遺伝子多型を PCR-RFLP 法で解析する。3. たばこに含まれる有害物質の代謝活性化にかかわる遺伝子 CYP1A1 の CYP1A1 MSP I と CYP1A1 Ile462Val の遺伝子多型は ARKRAY 社の i-densy IS -5310 システム(全自動 SNPs 解析装置)を用い解析し、たばこに含まれる有害物質の解毒にかかわる遺伝子 GST の GSTM1, GSTT1, GSTP1 の遺伝子多型は GSTM1, GSTT1 を Multiplex-PCR 法、GSTP1 を PCR-RFLP 法で解析する。

4. 口腔癌、喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌の各癌の群、他臓器重複癌のある頭頸部癌患者群、コントロール群を遺伝子多型のパターン、交絡因子、予後について多変量解析を行い、遺伝子多型、生活習慣と頭頸部癌発症、重複癌発症リスクを明らかにする。

本研究は科学研究費(基盤 C)の助成を受け実施中である。

12. 好酸球性副鼻腔炎と短鎖脂肪酸による炎症制御機構(當山昌那, 鈴木幹男)

好酸球性副鼻腔炎は、著明な好酸球浸潤と多発性・再発性の鼻茸形成を特徴とし、2015 年に難病指定された原因不明の難治性疾患である。手術を行っても再発することが多く、ステロイド以外に有効な薬物療法がないため、新たな治療法の開発が求められている。好酸球性副鼻腔炎患者の鼻腔内細菌叢では Clostridium 属が少ないことが報告されているが、Clostridium 属が作り出す短鎖脂肪酸の酪酸は、制御性 T 細胞を誘導し自然リンパ球の機能を抑制して、炎症の制御に関わっている可能性がある。しかしながら、上気道炎症の制御における短鎖脂肪酸の役割についてはわかっていない。

本研究の目的は、好酸球性副鼻腔炎の病態における炎

症制御因子としての短鎖脂肪酸の役割を明らかにし、短鎖脂肪酸を利用した新たな薬物療法の可能性を探究することにある。短鎖脂肪酸は腸内や鼻腔内の細菌叢で産生され生体内に存在し、副作用がほとんどないため、臨床応用が容易である利点がある。

初めに非副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎の患者の鼻汁を採取しそれぞれの酪酸の濃度を比較したところ、好酸球性副鼻腔炎患者において酪酸

の濃度が低い傾向が見られた。次に、好酸球性副鼻腔炎のモデルマウスを作成し、酪酸点鼻による2型炎症の抑制効果を確認した。また、患者の末梢血好酸球(PBMCs)、ポリープ組織に上皮性サイトカインと酪酸を投与した結果、2型炎症の抑制効果が見られた。現在、これらの結果をデータとしてまとめている。

本研究は科学研究費(若手研究)の研究助成を受け実施中である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	山城恒雄, 我那覇章, 鈴木幹男: 外リンパ漏, 外耳道閉鎖, 上半規管裂隙症候群, 耳硬化症, 前庭水管拡大症/Pendred 症候群, 耳小骨奇形. 即戦力が身につく頭頸部の画像診断, 尾尻博也(編), 加藤博基(編), 久野博文(編), 132, 208, 229, 239, 336, 359, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2021.	B	
原著			
OI21001:	Yokokawa T, Ariizumi Y, Hiramatsu M, Kato Y, Endo K, Obata K, Kawashima K, Sakata T, Hirano S, Nakashima T, Sekine T, Kiyuna A, Uemura S, Okubo K, Sugimoto T, Tateya I, Fujimoto Y, Horii A, Kimura Y, Hyodo M, Homma A. Management of tracheostomy in COVID-19 patients: The Japanese experience. <i>Auris Nasus Larynx</i> 48: 525-529, 2021.	A	○
OI21002:	Kondo S, Hirakawa H, Ikegami T, Uehara T, Agena S, Uezato J, Kinjyo H, Kise N, Yamashita Y, Tanaka K, Hasegawa N, Kiyuna A, Maeda H, Suzuki M, Gahana A. Raptor and rictor expression in patients with human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. <i>BMC Cancer</i> 21: 87, 2021.	A	○
OI21003:	Ikegami T, Hirakawa H, Tsukahara N, Murakami A, Kise N, Kiyuna A, Kosugi T, Agena S, Kinjyo H, Hasegawa N, Touyama M, Kondo S, Maeda H, Suzuki M, Ganaha A. Coordinated Expression of HPV-6 Genes with Predominant E4 and E5 Expression in Laryngeal Papilloma. <i>Microorganisms</i> 9: 520, 2021.	A	○
OI21004:	Kariya S, Shimizu Y, Hanai N, Yasumatsu R, Yokota T, Fujii T, Tsukahara K, Yoshida M, Hanyu K, Ueda T, Hirakawa H, Takahashi S, Ono T, Sano D, Yamauchi M, Watanabe A, Omori K, Yamazaki T, Monden N, Kudo N, Arai M, Yonekura S, Asakage T, Fujiwara A, Yamada T, Homma A. Effectiveness of nivolumab affected by prior cetuximab use and neck dissection in Japanese patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: results from a retrospective observational study in a real-world setting. <i>Int J Clin Oncol</i> 26: 1049-1056, 2021.	A	○
OI21005:	Hanai N, Shimizu Y, Kariya S, Yasumatsu R, Yokota T, Fujii T, Tsukahara K, Yoshida M, Hanyu K, Ueda T, Hirakawa H, Takahashi S, Ono T, Sano D, Yamauchi M, Watanabe A, Omori K, Yamazaki T, Monden N, Kudo N, Arai M, Sakurai D, Asakage T, Doi I, Yamada T, Homma A. Correction to: Effectiveness and safety of nivolumab in patients with head and neck cancer in Japanese real-world clinical practice: a multicentre retrospective clinical study. <i>Int J Clin Oncol</i> 26: 1005-1006, 2021.	A	○
OI21006:	Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, Uemura H, Sugasawa M, Yoshizaki T, Homma A, Chikamatsu K, Suzuki M, Shiotani A, Matsuzuka T, Kohno N, Miyazaki M, Oze I, Matsuo K,	A	○

- Kosuda S, Yatabe Y; HNCMM Research Group. Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers: A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial. *J Clin Oncol* 39: 2025-2036, 2021.
- OI21007: Agena S, Hirakawa H, Ikegami T, Kinjyo H, Kise N, Maeda H, Uezato J, Kondo S, Kiyuna A, Yamashita Y, Hasegawa N, Suzuki M, Ganaha A. Prognostic significance of hypoxia-inducible factor-1 α expression in advanced pharyngeal cancer without human papillomavirus infection. *J Laryngol Otol* 135: 625-633, 2021. A ○
- OI21008: Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, Uemura H, Sugasawa M, Yoshizaki T, Homma A, Chikamatsu K, Suzuki M, Shiotani A, Matsuzuka T, Kohno N, Miyazaki M, Oze I, Matsuo K, Kosuda S, Yatabe Y. Reply to P. Kaul et al. *J Clin Oncol* 39: 3518-3519, 2021. A ○
- OI21009: Ikegami T, Kise N, Kinjyo H, Kondo S, Suzuki M, Tsukahara N, Murakami A, Kiyuna A, Agena S, Tanaka K, Hasegawa N, Kawakami J, Ganaha A, Maeda H, Hirakawa H. Development of Antibodies against HPV-6 and HPV-11 for the Study of Laryngeal Papilloma. *Viruses* 13: 2024, 2021. A ○
- OI21010: Heianna J, Makino W, Hirakawa H, Agena S, Tomita H, Ariga T, Ishikawa K, Takehara S, Maemoto H, Murayama S. Therapeutic efficacy of selective intra-arterial chemoradiotherapy with docetaxel and nedaplatin for fixed bulky nodal disease in head and neck cancer of unknown primary. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021. Online ahead of print. doi: 10.1007/s00405-021-07121-9. A ○
- OI21011: Heianna J, Makino W, Hirakawa H, Agena S, Tomita H, Ariga T, Ishikawa K, Takehara S, Kusada T, Maemoto H, Maeda H, Murayama S. Therapeutic efficacy of selective intraarterial chemoradiotherapy with docetaxel and nedaplatin for human papilloma virus-negative oropharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx*, 2021. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.anl.2021.10.014. A ○
- OI21012: Hanai N, Shimizu Y, Kariya S, Yasumatsu R, Yokota T, Fujii T, Tsukahara K, Yoshida M, Hanyu K, Ueda T, Hirakawa H, Takahashi S, Ono T, Sano D, Yamauchi M, Watanabe A, Omori K, Yamazaki T, Monden N, Kudo N, Arai M, Sakurai D, Asakage T, Doi I, Yamada T, Homma A. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with head and neck cancer in Japanese real-world clinical practice: a multicenter retrospective clinical study. *Int J Clin Oncol* 26: 494-506, 2021. A ○
- OI21013: Hirakawa H, Matsuzuka T, Uemura H, Yoshimoto S, Miura K, Shiotani A, Sugasawa M, Homma A, Yokoyama J, Tsukahara K, Yoshizaki T, Hanai N, Suzuki H, Suzuki M, Hasegawa Y. Distribution pattern and pathologic analysis of metastatic sentinel and non-sentinel lymph nodes in lymphatic basin dissection for clinical T2/T3 oral cancer with clinical N0 status. *Auris Nasus Larynx*, 2021. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.anl.2021.11.010. A ○
- OI21014: Makino W, Heianna J, Ishikawa K, Kusada T, Maemoto H, Ariga T, Matayoshi A, Nakasone T, Hirakawa H, Agena S, Yamashita Y, Maeda H, Murayama S. Patterns of recurrence after low-dose postoperative radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *J Egypt Natl Canc Inst* 33: 40, 2021. A ○
- OI21015: Heianna J, Makino W, Hirakawa H, Yamashita Y, Tomita H, Murayama S. Therapeutic efficacy of intra-arterial docetaxel and nedaplatin infusion concomitant with radiotherapy for T4 maxillary sinus squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2021. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.ijom.2021.12.006. A ○

- OD21001: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 鈴木幹男, 我那覇章: Saito-Box を用いた顔面神経麻痺の評価(第2報). Facial Nerve Research 40: 121-123, 2021. B ○
- OD21002: 比嘉輝之, 我那覇章, 近藤俊輔, 親川仁貴, 安慶名信也, 平川仁, 鈴木幹男: 癒着性中耳炎に対する一期的人工内耳手術. 耳鼻咽喉科臨床 114: 909-916, 2021. B ○

症例報告

- CI21001: Kusada T, Yogi A, Hirakawa H, Yasutomi Y, Aoyama H, Matsuo Y, Oota Y, Zaha M, Ariga T, Heianna J, Murayama S. Different indocyanine green fluorescence patterns of two skin metastases of hypopharyngeal squamous carcinoma: A case report. Photodiagnosis Photodyn Ther 34: 102211, 2021. A ○
- CD21001: 嘉陽祐紀, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 咽頭違和感を契機に発見された頸動脈 Dolichoectasia 症例. 口腔・咽頭科 34: 97-101, 2021. B ○
- CD21002: Maeda H, Sugita S, Kise N, Kayou Y, Agena S, Kiyuna A, Suzuki M: Availability of beaver-knife for intra-capsular enucleation of facial nerve schwannoma. 口腔・咽頭科 34: 103-107, 2021. A ○
- CD21003: 與那原由里加, 真栄田裕行, 杉田早知子, 嘉陽祐紀, 鈴木幹男: 舌根部に発生した粘表皮癌の1例. 耳鼻と臨床 67: 98-104, 2021. B ○
- CD21004: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 親川仁貴, 平川仁, 我那覇章, 鈴木幹男: 中耳腔に進展した髄膜腫の2例. 耳鼻と臨床 67: 175-182, 2021. B ○
- CD21005: 真栄田裕行, 安田大成, 仲宗根和究, 島袋拓也, 上里迅, 鈴木幹男: 振子様扁桃像を呈した fibroepithelial polyp の1例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 93: 744-748, 2021. B ○
- CD21006: 照喜名玲奈, 平塚宗久, 上原貴行, 山下懐, 鈴木幹男: 眼窩より発生したランゲルハンス細胞組織球症の1例. 耳鼻と臨床 67: 329-333, 2021. B ○
- CD21007: 真栄田裕行: 舌根に生じた骨性分離腫の1例. 耳鼻咽喉科展望 64: 292-296, 2021. B ○

総説(解説)

- RD21001: 兼本怜子, 与座要, 比嘉輝之, 近藤俊輔, 鈴木幹男: 「きこえの支援センター」立ち上げへの思い. 沖縄の小児保健 48: 54-56, 2021. B ×
- RD21002: 鈴木幹男: 鼻副鼻腔内反性乳頭腫の診断と治療. 日本鼻科学会誌 60: 127-130, 2021. B ×
- RD21003: 鈴木幹男, 平川仁: 頸部郭清術における副損傷の予防と対応. 日本耳鼻咽喉科学会会報 124: 974-981, 2021. B ×
- RD21004: 真栄田裕行: 【チャートでみる耳鼻咽喉科診療】症状から診断へ 口腔・咽喉頭・頸部領域 喀血, 血痰. JOHNS 37: 1017-1020, 2021. B ×

国際学会発表

- PI21001: Hiroyuki Maeda, Masatomo Touyama, Taro Ikegami, Yukashi Yamashita, Mikio Suzuki: Chronic active EB virus infection with rapid nasal congestion and rhinorrhea. 19th International Symposium on Epstein - Barr Virus and associated diseases . WEB. 7/29~10/10. 2021.

国内学会発表

- PD21001: 池上太郎, 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: 喉頭乳頭腫における HPV の時空間的遺伝子発現. 第33回日本喉頭科学会総会ならびに学術講演会, WEB. 3/5~3/6. 2021.
- PD21002: 喜友名朝則: 当科における両側声帯麻痺症例の検討. 第33回日本喉頭科学会総会ならびに学術講演会, WEB. 3/5~3/26. 2021.
- PD21003: 喜友名朝則, 田中克典, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: COVID 19 患者における気管切開術の治療経験. 第139回沖縄県地方部会総会・学術講演会, WEB. 4/10. 2021.
- PD21004: 武田翔吾, 喜瀬乗基, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 田中克典, 喜友名朝則, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 口内法にて摘出に難渋した咽頭金属異物の一例. 第139回沖縄県地方部会総会・学術講演会, WEB. 4/10. 2021.
- PD21005: 宮平貴裕, 喜瀬乗基, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 中心静脈カテーテル誤挿入を頸部外切開法で摘出した1例. 第139回沖縄県地方部会総会・学術講演会, WEB. 4/10. 2021.

- PD21006: Shinya Akena, Taro Ikegami, Hidetoshi Kinjyo, Noritomo Kise, Hiroyuki Maeda, Jin Uezato, Shunsuke Kondo, Asanori Kiyuna, Yukashi Yamashita, Narumi Hasegawa, Mikio Suzuki, Akira Ganaha: Prognostic significance of hypoxia-inducible factor-1 α expression in advanced pharyngeal cancer without human papillomavirus infection (HPV 非関連進行咽頭癌における HIF-1 α 発現と予後) . 第 139 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, WEB. 4/10. 2021.
- PD21007: 鈴木幹男: 鼻科学の進歩. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, WEB. 5/12~5/15. 2021.
- PD21008: 安慶名信也, 金城秀俊, 上里迅, 田中克典, 平川仁, 真栄田裕行, 長谷川成海, 池上太郎, 鈴木幹男: HPV 非関連進行咽頭癌における HIF-1 α 発現と予後. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, WEB. 5/12~5/15. 2021.
- PD21009: 近藤俊輔, 池上太郎, 鈴木幹男: HPV 関連頭頸部癌における標的分子の探索. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, WEB. 5/12~5/15. 2021.
- PD21010: 金城秀俊, 安慶名信也, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科で経験した巨大成熟奇形腫の 1 例. 第 36 回九州連合地方部会学術講演会, WEB. 5/30. 2021.
- PD21011: 仲宗根和究, 喜瀬乗基, 田中克典, 鈴木幹男: 新型コロナウイルス肺炎患者の気管切開の現状と感染対策. 第 36 回九州連合地方部会学術講演会, WEB. 5/30. 2021.
- PD21012: 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 田中克典, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科で経験した TOVS (Transoral Videolaryngoscopic Surgery) 症例について. 第 45 回日本頭頸部癌学会, WEB. 6/17~18. 2021.
- PD21013: 武田翔吾, 喜瀬乗基, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 田中克典, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 摘出に難渋した咽頭微小金属物の 1 例. 第 83 回耳鼻咽喉科臨床学会 総会・学術講演会, 北海道. 6/26~6/27. 2021
- PD21014: 宮平貴裕, 鈴木幹男, 真栄田裕行, 安慶名信也, 喜瀬乗基: 総頸動脈への中心静脈カテーテル誤挿入例. 第 83 回耳鼻咽喉科臨床学会 総会・学術講演会, 北海道. 6/26~6/27. 2021.
- PD21015: 真栄田裕行, 嘉陽祐樹, 金城秀俊, 安慶名信也, 鈴木幹男: 悪性転化した口腔咽頭異時性多発 EB ウイルス関連皮膚粘膜潰瘍の一例. 第 1 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会 総会・学術講演会, 石川県. 6/30~7/2. 2021.
- PD21016: 嘉陽祐樹, 真栄田裕行, 上里迅, 田中克典, 鈴木幹男: 喉頭蓋にカポジ肉腫が発生した AIDS 患者の一例. 第 1 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会 総会・学術講演会, 石川県. 6/30~7/2. 2021.
- PD21017: 新城正太, 真栄田裕行, 田中克典, 上里迅, 嘉陽祐樹, 武田翔吾, 鈴木幹男: 下咽頭に発生した紡錘細胞癌の手術例. 第 141 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, WEB. 7/31. 2021.
- PD21018: 伊藝真樹, 安慶名信也, 平川仁, 金城秀俊, 仲宗根和究, 宮平貴裕, 鈴木幹男: 孔道癌と診断された 1 例. 第 141 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, WEB. 7/31. 2021.
- PD21019: 比嘉航希, 當山昌那, 嘉陽祐樹, 比嘉朋代, 鈴木幹男: 当院でポリウレタンフォーム(ナゾポアレジスタードマーク)を使用した経験. 第 141 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, WEB. 7/31. 2021.
- PD21020: 比嘉朋代, 山下懐, 當山昌那, 嘉陽祐樹, 鈴木幹男: 当科における, ダニアルアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法患者の検討. 第 141 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, WEB. 7/31. 2021.
- PD21021: 真喜志康孝, 比嘉輝之, 近藤俊輔, 親川仁貴, 鈴木幹男: 外耳道症状に乏しい頭蓋底骨髄炎の 1 例. 第 141 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, WEB. 7/31. 2021.
- PD21022: Shunsuke Kondo, Hitoshi Hirakawa, Taro Ikegami, Takayuki Uehara, Shinya Akena, Jin Uezato, Hidetoshi Kinjyo, Noritomo Kise, Yukashi Yamashita, Katsunori Tanaka, Narumi Hasegawa, Asanori Kiyuna, Hiroyuki Maeda, Mikio Suzuki: Raptor and rictor expression in patients

- with human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma
(ヒト乳頭腫ウイルス関連中咽頭癌における Raptor と Rictor の発現). 第 141 回沖縄県地方部会総会・学術講演会, WEB. 7/31. 2021.
- PD21023: 平川仁, 金城秀俊, 安慶名信也, 田中克典, 上里迅, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 舌癌に対するセンチネルリンパ節生検の有用性 —舌骨傍リンパ節の検出例を通して. 第 23 回 SNNS 研究会学術集会, WEB. 9/3. 2021.
- PD21024: 平川仁, 當山昌那, 鈴木幹男: 鼻副鼻腔内反性乳頭腫の基礎と臨床. 第 60 回 日本鼻科学会 総会・学術講演会, WEB. 9/23~9/25. 2021.
- PD21025: 比嘉朋代, 真栄田裕行, 山下懐, 當山昌那, 宮平貴裕, 鈴木幹男: 鼻副鼻腔神経鞘腫の 1 症例. 第 60 回 日本鼻科学会 総会・学術講演会, WEB. 9/23~9/25. 2021.
- PD21026: 鈴木幹男, 當山昌那, 比嘉朋代, 山下懐: 好酸球性副鼻腔炎の経過中, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫を発症した 2 症例. 第 70 回日本アレルギー学会学術大会, 神奈川県. 10/8~10/10. 2021.
- PD21027: 親川仁貴, 近藤俊輔, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 当科で経験した前庭水管拡大症例の臨床経過について. 第 31 回日本耳科学会総会・学術講演会, 東京都. 10/13~10/16. 2021.
- PD21028: 比嘉輝之, 近藤俊輔, 親川仁貴, 我那覇章, 鈴木幹男: 当科での浅在化鼓膜症例の検討. 第 31 回日本耳科学会総会・学術講演会, WEB. 10/13~10/16. 2021.
- PD21029: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 親川仁貴, 鈴木幹男: 病的共同運動評価における Saito-Box の有用性. 第 31 回日本耳科学会総会・学術講演会, WEB. 10/13~10/16. 2021.
- PD21030: 安慶名信也, 近藤俊輔, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男: HPV 非関連進行咽頭癌における HIF-1 α の発現と予後. 第 59 回日本癌治療学会学術集会, WEB. 10/21~10/23. 2021.
- PD21031: 近藤俊輔, 平川仁, 安慶名信也, 鈴木幹男: HPV 関連頭頸部癌における mTOR 経路の検討. 第 59 回日本癌治療学会学術集会, WEB. 10/21~10/23. 2021.
- PD21032: 喜瀬乗基, 喜友名朝則, 仲宗根和究, 近藤俊輔, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 超高精細 CT を用いた喉頭領域の画像的検討. 第 22 回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会, 東京都. 10/23. 2021.
- PD21033: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 親川仁貴, 鈴木幹男: ウィルス性顔面神経麻痺における好中球/リンパ球比の臨床的意義の検討. 第 44 回日本顔面神経学会, 東京都. 11/6~11/7. 2021.
- PD21034: 喜瀬乗基, 近藤俊輔, 比嘉輝之, 鈴木幹男, 我那覇章: fMRI を用いた急性期顔面神経麻痺の解析. 第 44 回日本顔面神経学会, 東京都. 11/6~11/7. 2021.
- PD21035: 喜友名朝則, 上里迅, 喜瀬乗基, 真栄田裕行, 仲宗根和究, 鈴木幹男: 当科における気管食道シャント発声の現状. 第 72 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, WEB. 11/11~11/12. 2021.
- PD21036: 仲宗根和究, 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: 当科における輪状軟骨鉗除による気管切開術. 第 72 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, WEB. 11/11~11/12. 2021.
- PD21037: 田中克典, 真栄田裕行, 嘉陽祐紀, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 平川仁, 鈴木幹男: 当科におけるニボルマブ使用症例の検討. 第 68 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄県. 12/1. 2021.
- PD21038: 喜友名朝則, 仲宗根和究, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: 当科におけるプロボックス®使用例の検討. 第 68 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄県. 12/1. 2021.

A. 研究課題の概要

1. 抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討(座間味)

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

そこで、われわれは、2019年に抑うつ性混合状態の定量的評価法を開発し、それらを用いて本病態の実質的な頻度や重症度分類を明らかにする研究を行い、一定の感度の抑うつ性混合状態を識別すべく頻度の高い非特異的症状を含む12項目の評価票であるAssessment for Depressive Mixed State-12 (DMX-12)を開発した。その結果、本評価表を用いて定量化された抑うつ性混合状態が、若年、重症うつ病、双極性でより高い頻度および重症度をもって出現しやすいことを示した (Shinzato et al, Neuropsychiatr Dis Treatment, 2019)。2020年にはDMX-12にさらに改良を加え、識別度の高い8症状を基に抑うつ性混合状態のスクリーニングツールとしての妥当性を検証し、カットオフ値 ≥ 13 で抑うつ性混合状態のカテゴリカル診断との高い相関を見出した (Shinzato et al, Brain Science, 2020)。

2021年はDMX-12を用いて、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) のうつ病エピソードにおける抑うつ性混合状態の頻度、重症度および臨床的特徴を解明する研究を行った。対象は大うつ病性エピソードを有する182名 (ASD患者36名、非ASD患者146名)であり、ASD患者は非ASD患者よりも抑うつ性混合状態の頻度および重症度が高かった。抑うつ性混合状態の症状群において、ASD患者は非ASD患者よりも気分の易変性、注意散漫、衝動性、攻撃性、易怒性、不快気分、危険行為の頻度が高く、DMX-12の総得点およびその下位項目である破壊的な感情/行動でも高得点を示した。これらの結果より、ASDが定量的および定性的な面で抑うつ性混合状態を呈しやすい危険因子であることが明らかとなり、ASDではうつ病の治療においてより慎重な対応を要することが示唆された (Zamami et al, Psychiatry Res, 2021)。

さらに、2021年には抑うつ性混合状態の生物学的基盤についても解析を進めており、特にうつ病の保護的/攻撃的バイオマーカーとの関連では、DMX-12総得点と保護的マーカーである神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) が正の相関を

示し、攻撃的マーカーであるIL-6との間には負の相関を示すことを見出している。一般にうつ病の重症度とBDNFは負の相関を示し、逆にInterleukin-6 (IL-6)を含む炎症性サイトカインとは正の相関を認めることが多く、今回の結果は抑うつ性混合状態が通常のうつ病とは異なる生物学的基盤を示唆する点で興味深い。これらの知見は、2021年度の日本精神神経学会において発表され、今後国際誌への投稿を予定している。さらに、抑うつ混合状態は自殺/自傷行為のリスクも高いことから、現在、自殺関連事象とDMX-12との関連を統計的に解析中であり、今後、それらの成果を学会発表や論文投稿を進めていく予定である。

2. 睡眠医学における臨床研究

(1) 双極性障害における概日リズム障害と認知・社会機能障害の複合的相互関係の検討(高江洲)

双極性障害は病相の再燃・再発を繰り返す疾患であり、認知機能や社会機能の低下をきたすことが指摘されている。これまで双極性障害の長期的な認知機能の低下や社会機能の低下に対する詳細な検討や、その改善のための方策は十分な検討がなされていない。双極性障害の病態に概日リズム障害が密接に関連しており、概日リズム睡眠障害の合併が、双極性障害の再燃・再発の予測因子となることが示されている。近年の研究では、双極性障害における概日リズム障害が認知・社会機能障害に影響を与えていることが示唆されている。しかしながら、双極性障害患者の概日リズム障害と長期的な認知・社会機能障害との関連について生物学的、心理学的、社会学的側面を同時に検討した臨床研究は存在しない。そこで本研究では、双極性障害における概日リズム障害に着目し、認知機能障害や社会機能障害に与える複合的な相互関係を検討する。また、概日リズム障害に着目した併用心理社会療法の認知・社会機能障害に対する改善効果を検討する。

(2) 睡眠薬・抗不安薬の処方実態調査ならびに共同意思決定による適正使用・出口戦略のための研修プログラムの開発と効果検証研究(高江洲)

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の睡眠薬・抗不安薬の多剤併用・長期処方による依存形成のリスク、認知機能低下、転倒リスクの増大などが指摘されており、医療者、当事者共に大きな懸念点であることが認識されている。しかしながら、実臨床においていったん多剤併用・長期処方に陥ると、身体依存により減薬は容易ではなく、長期処方から脱却できないケースも少なくない。そのため、睡眠薬・抗不安薬の適正使用なら

びに出口戦略の確立とその普及・実装化は喫緊の課題となっている。

本研究事業においては、先行研究を基に、具体的な出口戦略の実践のために全国の医療者・当事者双方から睡眠薬・抗不安薬の減薬・継続の是非や、減薬・継続を判断する基準や具体的な方法について調査を行う。並行して日本睡眠学会、日本不安症学会、日本プライマリ・ケア連合学会の専門医を対象に睡眠薬・抗不安薬の減薬に向けたエキスパートコンセンサスを作成することにより、精神科医のみならずプライマリ・ケア医でも実施可能な実践的なwebプログラムを開発する。また、webプログラムを実施し、その効果の検証を行う。これらの成果を元に、睡眠薬・抗不安薬の適正使用・出口戦略の普及・実装化に資することを本研究の目的とする。

(3) 社会的ジェットラグが沖縄県の中学生に与える負の影響とその対応策に関する検討(普天間)

社会的ジェットラグは平日と休日で睡眠時刻が変動することで生体リズムの位相に変調をきたし心身の不調を呈する状態像である。前方視的な研究は少なく健康被害への影響は不明な点も多いが、思春期から青年期にかけて生じやすく、心身の発育に深刻な影響を及ぼす可能性が懸念されている。特に夜型のライフスタイルが広く浸透している沖縄県では社会的ジェットラグが青少年の発育に与える負の影響を明らかにし、その対策を講じていくことが急務である。本研究では、(1) 沖縄県における中学生の社会的ジェットラグの実態調査を行い、(2) 中学生の社会的ジェットラグがその後の学業成績や出席状況に与える影響を明らかにし、(3) 社会的ジェットラグ改善のための睡眠教育の有効性を検討することで青少年の発育や健康を向上させるための対応策を提起する。

3. アルコール症の飲酒動機および気質や気分障害との関連についての研究(栗原)

飲酒動機とは我々がお酒を飲む理由とされ、これまで数多くの研究が行われてきている。

しかし、飲酒動機モデル研究の多くは、健常人を対象としたものであり、多量飲酒を長期間繰り返し、脳内神経系の障害をきたしたアルコール依存症患者の病的な飲酒行動を理解するには十分とは言えない。そこで我々は、アルコール依存症患者に特徴的な飲酒行動を定量的に評価するスケール、DBP-20 (20-item Questionnaire for Drinking Behavior Pattern) を開発した。また、アルコール依存症者はうつ症状や、躁とうつが交じり合った抑うつ混合状態といった気分症状を呈することが多いと知られており、DBP-20 と気質や気分症状との関連性を検討することにより、患者の飲酒行動を多面的に理解し、治療介入を効果的に行おうとする事を目的とする研究を行っている。

我々はアルコール依存症患者を対象とした半構造化面接法により、DBP-20 (20-item Questionnaire for Drinking Behavior Pattern) を開発した。アルコー

ル依存症患者 232 例を対象に探索的因子分析を行い、健常人 227 例とアルコール依存症患者と比較した。飲酒行動パターンの探索的因子分析の結果、「対処」、「自動性」、「強化」、「社会的使用」という 4 因子に分類された。それぞれのスコアを健常人と比較すると、「悪影響への対処」、「自動性」、「強化」の 3 因子で、有意差が認められた。「自動性」とは、従来の研究では、制御や意識の欠如、無意識性などといった概念で構成されており、習慣行動を形成する要因と考えられ、依存症者の特徴的な飲酒行動と考えられた。

また、アルコール依存症 232 例において、気質の質問票である TEMPS-MPT、抑うつ性混合状態を測定する DMX-12 (12-item Questionnaire for Quantitative Assessment of Depressive Mixed State)、うつ状態の重症度を示す QIDS-SR (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report) そして、今回開発した飲酒行動パターンの DBP-20 に関して、重回帰分析および共分散構造分析を実施した。その結果、「ネガティブな感情へ対処するための飲酒」は混合状態の指標である DMX-12 と有意な関連を示した (重回帰分析, $p < 0.001$)。また、TEMPS-MPT の発揚スコアは、「自動性 (依存的な飲酒)」と負の関連、「気分高揚 (気分を高める飲酒)」および「社会的使用 (コミュニケーションの為の飲酒)」と正の関連を示した。また、共分散構造分析の結果、「循環気質」と「焦燥気質」は、混合状態や抑うつ状態と因果関係があり、さらに抑うつ性混合状態が「ネガティブな感情へ対処するための飲酒」に影響することが明らかになった。

本研究からは、快活さやリーダーシップを特徴とする「発揚気質」の患者は、依存的な飲酒との関連が低く、気分高揚や社交目的といった適応的な飲酒行動をとりやすく、気分が変動しやすい「循環気質」および不安耐性が低い「焦燥気質」の患者は抑うつ混合状態を介したネガティブな飲酒行動をとりやすいと考えられた。上記の一部の成果は現在論文投稿中であり、日本精神神経学会にて発表を行っている。

4. 前駆期統合失調症病理の研究(石橋)

児童思春期外来において精神病症状を前景とする初診患者は少数派ではあるものの、その後の予後を考慮すると早期にその徴候を捉えて適切に介入していく必要がある。その中でも、統合失調症は顕在発症前の早期介入の重要性が示唆されている。その前駆期には、at risk mental state (ARMS) や初期統合失調症 (中安, 1990) と呼称される症状群の単位が存在する。しかしながら、若年層を対象とした前駆状態を含めた統合失調症スペクトラムを有する病態に関して、その精神病理学や症候学的分布の詳細にはまだ不明な点が多く、診断、治療反応、経過や予後を含めた包括的な研究もまだ少ないのが現状である (Tiffin & Welsh, 2013)。

そこで、本研究では 2012 年 1 月から 5 年間の期間に当科を初診した 45 例の臨床背景・診断・症候・適

心・経過・治療反応を検討した後方視的調査の結果を検討した。前述した期間に初診した20歳未満の初診患者のうち、診療録より統合失調症、精神病、at risk mental state (ARMS), psychotic-like experience (PLEs)の関連語を含む症例を抽出し、該当した45例の臨床背景、初診時所見および治療経過について調査・解析を行った。

対象の年齢は14歳をピークとし、女性が優位(67%)であり、52%が精神科からの紹介であり、発症から当院初診までの期間は約12か月であった。最終診断は、顕在発症の統合失調症が全体の39%にとどまり、ARMS(24%)と中安(1990)が定義する初期統合失調症(9%)が続くも、これらは前医との診断一致率が著しく低かった(6%)。ARMSおよび初期統合失調症を中心に病識(20%)や病感(46%)を有する例が少なくなく、症候面では初期症状/微弱陽性症状と抑うつ症状を前景とした。初期症状/微弱陽性症状としては被注察感(35%)、関係念慮(26%)、気付き亢進(24%)、自生体験(20%)などが認められ、過半数が不登校(61%)となっていた。病識を有する群では、有意に治療前の全般機能が高く、初期症状や不安-抑うつ症状を呈することが多かった。一方、その他の非特異的精神症状として、抑うつ(39%)、対人過敏

(28%)、自殺関連行動(24%)がみられ、併存精神疾患としては自閉スペクトラム症(39%)が最も多かった。経過中、ARMSの36%および初期統合失調症の25%が顕在化した統合失調症に移行した。抗精神病薬の投与量は顕在発症例に比して非発症ARMS例で有意に少なかった。全般機能の改善は6か月以降は頭打ちで推移した。

児童思春期外来で精神病症状を呈する症例においては、prodromal~early stageの病態が一定の割合で存在し、初期症状や不安抑うつを呈しながら、一定の病識・病感を持って援助希求される例が少なくなかった。このため、本年度においては被注察感、関係念慮、気付き亢進、自生体験について治療者側から能動的な聴取を行う必要があるかもしれない。また、抑うつ基調の中で対人緊張を抱え、自殺関連行動のリスクを伴うため、治療の中で不安定な内面を抱えつつ積極的な環境調整を行うことが重要と考えられた。特に、ARMS/初期統合失調症の例においては、顕在発症への移行に注意しながら、再適応に向けて6か月を目安に可能な限りの機能改善を図るべきと考えられた。

なお、本内容については第115回日本精神神経学会および第60回日本児童青年精神医学会において発表を行い、国内英文誌に投稿した。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	普天間国博: レム睡眠行動障害, 概日リズム睡眠・覚醒障害群. 今日の治療指針(2021年度版), 水野雅文(編), 1088-1089, 医学書院, 東京, 2021.	(B)	
BD21002:	神田優太, 高江洲義和: 鎮静睡眠薬. 専門医のための臨床精神神経薬理学テキスト, 日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会(編), 251-259, 星和書店, 東京, 2021.	(B)	
原著			
OI21001:	Kanda Y, <u>Takaesu Y</u> , Kobayashi M, Komada Y, <u>Futenma K</u> , Okajima I, Watanabe K, Inoue Y. Reliability and validity of the Japanese version of the Biological Rhythms Interview of assessment in neuropsychiatry-self report for delayed sleep-wake phase disorder. Sleep medicine 81:288-293, 2021.	(A)	○
OI21002:	<u>Takaesu Y</u> , Shimura A, Komada Y, <u>Futenma K</u> , Ishii M, Sugiura K, Watanabe K, Inoue Y. Association of sleep duration on workdays or free days and social jetlag with job stress. Psychiatry and Clinical Neurosciences 75(8):244-249, 2021.	(A)	○
OI21003:	Furihata R, Otsuki R, Hasegawa N, Tsuboi T, Numata S, Yasui-Furukori N, Kashiwagi H, Hori H, Ochi S, Muraoka H, Onitsuka T, Komatsu H, Takeshima M, Hishimoto A, Nagasawa T, <u>Takaesu Y</u> , Nakamura T, Asami T, Miura K, Matsumoto J, Ohi K, Yasuda Y, Iida H, Ogasawara K, Hashimoto N, Ichihashi K, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Hashimoto R. Hypnotic medication use among inpatients with schizophrenia and major depressive disorder: results of a nationwide study. Sleep Med 89:23-30, 2021.	(A)	○
OI21004:	Takeshima M, Otsubo T, Funada D, Murakami M, Usami T, Maeda Y, Yamamoto T, Matsumoto T, Shimane T, Aoki Y, Otowa T, Tani M, Yamanaka G, Sakai Y, Murao T, Inada K, Yamada H, Kikuchi T, Sasaki T, Mishima K, and <u>Takaesu Y</u> . Does cognitive behavioral therapy for anxiety disorders	(A)	○

- assist the discontinuation of benzodiazepines among patients with anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 75(4):119-127, 2021.
- OI21005: Aoki Y, Takaesu Y, Suzuki M, Okajima I, Takeshima M, Shimura A, Utsumi T, Kotorii N, Yamashita H, Kuriyama K, Watanabe N, Mishima K. Development and acceptability of a decision aid for chronic insomnia considering discontinuation of benzodiazepine hypnotics. 2021 Nov 22. *Neuropsychopharmacol Rep Online* ahead of print. (A) ○
- OI21006: Inoue Y, Takaesu Y, Koebis M. Prevalence of and factors associated with acute withdrawal symptoms after 24 weeks of eszopiclone treatment in patients with chronic insomnia: a prospective, interventional study. *BMC Psychiatry* 21(1):193, 2021 Apr 14. (A) ○
- OI21007: Kayaba M, Sasai-Sakuma T, Takaesu Y, Inoue Y. The relationship between insomnia symptoms and work productivity among blue-collar and white-collar Japanese workers engaged in construction/civil engineering work: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 21(1):1244, 2021 Jun 28. (A) ○
- OI21008: Aoki Y, Tsuboi T, Takaesu Y, Watanabe K, Nakayama K, Kinoshita Y, Kayama M. Development and field testing of a decision aid to facilitate shared decision making for adults newly diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder: *Health Expect*. 2021; doi: 10.1111/hex.13393. (A) ○
- OI21009: Hayasaka T, Takaesu Y, Nagashima I, Futada M, Nozaki K, Katagiri T, Imamura Y, Kurihara M, Oe Y, Tsuboi T, Watanabe K. Factors Associated With Time to Achieve Employment Through Occupational Support Programs in Patients With Mood Disorders: 1 Year Naturalistic Study. *Front Psychiatry* 12:617640, 2021 Mar 16. (A) ○
- OI21010: Matsui K, Komada Y, Okajima I, Takaesu Y, Kuriyama K, Inoue Y. A Cross-Sectional Study of Evening Hyperphagia and Nocturnal Ingestion: Core Constituents of Night Eating Syndrome with Different Background Factors. *Nutrients* 13(11):4179, 2021 Nov 22. (A) ○
- OI21011: Futenma K, Inoue Y, Saso A, Takaesu Y, Yamashiro Y, Matsuura M. Three cases of parasomnias similar to sleep terrors occurring during sleep-wake transitions from REM sleep. *J Clin Sleep Med*. 2021 Sep 28. Online ahead of print. (A) ○
- OI21012: Yasui-Furukori N, Muraoka H, Hasegawa N, Ochi S, Numata S, Hori H, Hishimoto A, Onitsuka T, Ohi K, Hashimoto N, Nagasawa T, Takaesu Y, Inagaki T, Tagata H, Tsuboi T, Kubota C, Furihata R, Iga JI, Iida H, Miura K, Matsumoto J, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Shimoda K, Hashimoto R. Association between the examination rate of treatment-resistant schizophrenia and the clozapine prescription rate in a nationwide dissemination and implementation study. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021 Dec 2. Online ahead of print. (A) ○
- OI21013: Hashimoto N, Yasui-Furukori N, Hasegawa N, Ishikawa S, Numata S, Hori H, Iida H, Ichihashi K, Furihata R, Murata A, Tsuboi T, Takeshima M, Kyou Y, Komatsu H, Kubota C, Ochi S, Takaesu Y, Usami M, Nagasawa T, Hishimoto A, Miura K, Matsumoto J, Ohi K, Yamada H, Inada K, Watanabe K, Shimoda K, Hashimoto R. Characteristics of discharge prescriptions for patients with schizophrenia or major depressive disorder: Real-world evidence from the Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education (EGUIDE) psychiatric treatment project. *Asian J Psychiatr* 63:102744, 2021 Sep. (A) ○
- OI21014: Aoki Y, Tsuboi T, Takaesu Y, Watanabe K, Nakayama K, Kinoshita Y, Kayama M. Development and field testing of a decision aid to facilitate shared decision making for adults newly diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Health Expect*. 2021 Dec 2. (A) ○

- Online ahead of print.
- OI21015: Numata S, Nakataki M, Hasegawa N, Takaesu Y, Takeshima M, Onitsuka T, Nakamura T, Edagawa R, Edo H, Miura K, Matsumoto J, Yasui-Furukori, Kishimoto T, Hori H, Tsuboi T, Yasuda Y, Furihata R, Muraoka H, Ochi S, Nagasawa T, Kyou T, Murata A, Katsumoto E, Ohi K, Hishimoto A, Inada K, Watanabe K and Hashimoto R. Improvements in the degree of understanding the treatment guidelines for Schizophrenia and Major Depressive Disorder in a nationwide dissemination and implementation study. *Neuropsychopharmacol Rep* 41(2):199-206, 2021 Jun. (A) ○
- OI21016: Zamami Y, Shinzato H, Kurihara K, Koda M, Nakamura A, Kondo T. Prevalence and profile of depressive mixed state in patients with autism spectrum disorder. *Psychiatry Research Brain Sci.* 2021 Jun;300:113932. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113932. Epub 2021 Apr 19. (A) ○
- 久保彩子, 木田直也, 三原一雄, 高江洲慶, 大鶴卓, 近藤毅: 医療観察法医療における治療抵抗性統合失調症の Clozapine による治療反応. *臨床精神医学* 50: 177-183. 2021. (A) ○
- OD21001: 久保彩子, 木田直也, 三原一雄, 高江洲慶, 大鶴卓, 近藤毅: 医療観察法医療における治療抵抗性統合失調症の Clozapine による治療反応. *臨床精神医学* 50: 177-183. 2021. (A) ○

症例報告

- CI21001: Kunihiro Futenma, Yuichi Inoue, Ayano Saso, Yoshikazu Takaesu, Yoshihiro Yamashiro, Masato Matsuura. Three cases of parasomnias similar to sleep terrors occurring during sleep-wake transitions from REM sleep. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2021 Sep 28. doi: 10.5664/jcsm.9666. Online ahead of print. (A) ○
- CI21002: Katagiri T, Takaesu Y, Kurihara M, Oe Y, Ishii M, Onoda N, Hayasaka T, Kanda Y, Imamura Y, Watanabe K. Improving Employment Through Interpersonal Psychotherapy: A Case Series of Patients With Treatment-Refractory Depression. *Front Psychiatry* 12:617305, 2021 Apr 23. (A) ○
- CD21001: 比嘉大, 新里輔鷹, 深水泰宏, 近藤毅: 私のカルテから～青年期発症のいわゆる広汎性拒絶症候群と考えられた一例. *九州神経精神医学* 66: 124-127, 2021. (B) ○

総説

- RD21001: 普天間国博, 高江洲義和: 閉塞性睡眠時無呼吸. *精神科治療学* (第36巻増刊号「今日の精神科治療ハンドブック」), 256-257, 星和書店, 東京, 2021. (B) ×
- RD21002: 石井美穂, 高江洲義和: 不眠症に対する認知行動療法(CBT-I) CBI-Iのエビデンス. *睡眠医療* 15(4):404-407, 2021. (B) ×
- RD21003: 高江洲義和: 不眠症に対する認知行動療法(CBT-I) 睡眠薬減薬のためのCBT-I. *睡眠医療* 15(4):421-425, 2021. (B) ×
- RD21004: 高江洲義和: 向精神薬の出口戦略 向精神薬の出口戦略-睡眠薬. *臨床精神薬理* 24(9):943-949, 2021. (B) ×
- RD21005: 神田優太, 高江洲義和: 薬物治療の維持治療:実践的な続け方とやめ方 睡眠障害における薬物療法:実践的な続け方とやめ方. *臨床精神薬理* 24(7):725-730, 2021. (B) ×
- RD21006: 高江洲義和: 「実感と納得」に向けた病気と治療の伝え方 不眠症. *精神医学* 63(11):1721-1727, 2021. (B) ×
- RD21007: 高江洲義和: 産業精神保健の現状と課題 COVID-19 流行下におけるライフスタイルと体内時計の変化. *精神医学* 63(9):1383-1390, 2021. (B) ×
- RD21008: 高江洲義和: 不眠・過眠性障害-病態に即した治療戦略と薬剤の使用法- Key words 睡眠薬適正使用を目指した不眠症治療戦略. *Current Therapy* 39(3):85, 2021. (B) ×
- RD21009: 高江洲義和: 睡眠障害と認知症 認知症予防の観点からの不眠症治療. *Dementia Japan* 35(2):203-209, 2021. (B) ×
- RD21010: 高江洲義和: Psychiatric Lecture 病態 双極性障害における睡眠・覚醒リズム障害. *精神科臨床 Legato* 7(3):22-26, 2021. (B) ×
- RD21011: 田中彰人, 高江洲義和: ピットフォールから学ぶ 睡眠薬の適正使用 不眠症の薬物療法. *月刊薬事* 63(6):20-24, 2021. (B) ×
- RD21012: 高江洲義和: 双極性障害の再発予測因子としての概日リズム睡眠・覚醒障害. (B) ×

- DEPRESSION JOURNAL 9(2):26-27, 2021.
- RD21013: 稲田健, 高江洲義和: 睡眠薬・抗不安薬等 ベンゾ系薬剤とのつきあい方 ベンゾ系薬剤 7 つの Q&A. メンタルヘルスマガジン こころの元気+15(12):14-17, 2021. (B) ×
- RD21014: 稲田健, 高江洲義和: 睡眠薬・抗不安薬等 ベンゾ系薬剤とのつきあい方 ベンゾ系薬剤の減らし方. メンタルヘルスマガジン こころの元気+15(12):22-23, 2021. (B) ×
- RD21015: 高江洲義和: 睡眠・覚醒リズム障害に着目した双極性障害の診断と治療. 九州神経精神医学 67(1):3-8, 2021. (B) ×
- RD21016: 近藤毅: 成人の注意欠如多動症 (ADHD) の診断と対応. 沖縄県医師会報 57, 376-380, 2021. (B) ×

国内学会発表

- PD21001: 高江洲義和: 双極性障害に対する多面的な治療 概日リズムをコントロールすることの有用性. 第 17 回日本うつ病学会総会 シンポジウム 13, 2021.
- PD21002: 高江洲義和: アリピプラゾールを睡眠医療に有効活用する 気分障害に併存する概日リズム睡眠・覚醒障害に対するアリピプラゾールの適用と限界. 日本睡眠学会第 46 回定期学術集会 シンポジウム 8, 2021.
- PD21003: 高江洲義和: 精神疾患併存不眠症における早期睡眠マネジメント介入の意義 精神疾患に伴う不眠症状の評価とその対応. 日本睡眠学会第 46 回定期学術集会 共催シンポジウム 2, 2021.
- PD21004: 高江洲義和: うつ病に併存する不眠症に対する治療戦略. 日本睡眠学会第 46 回定期学術集会 ランチョンセミナー4, 2021.
- PD21005: 高江洲義和: 睡眠・覚醒リズムに着目した気分障害の診断と治療. 日本睡眠学会第 46 回定期学術集会 ランチョンセミナー13, 2021.
- PD21006: 中島亨, 神田優太, 高江洲義和: アクチグラフの活動量情報のパターンについて. 日本睡眠学会第 46 回定期学術集会 一般演題, 2021.
- PD21007: 石井美穂, 伊東若子, 頸部雄輝, 小川祐子, 田川杏那, 前田駿太, 佐藤秀樹, 高橋徹, 猪俣菜津美, 成澤元, 高江洲義和, 渡邊衡一郎, 岡島義: 成人 ADHD・ASD の睡眠問題に対する診断横断的グループ介入の効果:パイロットスタディ. 日本睡眠学会第 46 回定期学術集会 一般演題, 2021.
- PD21008: 高江洲義和: 双極性障害の最新の薬物療法 双極性障害抑うつエピソードの治療は変わったのか? 第 177 回日本精神神経学会学術総会 シンポジウム 22, 2021.
- PD21009: 高江洲義和: 精神疾患に併存する睡眠障害の診断と治療を考える 双極性障害に併存する睡眠・覚醒リズム障害の診断と治療を考える. 第 177 回日本精神神経学会学術総会 シンポジウム 25, 2021.
- PD21010: 高江洲義和: 精神科治療の批判から今後の精神科医療を考える ベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期処方中止すべきか? 第 177 回日本精神神経学会学術総会 シンポジウム 38, 2021.
- PD21011: 高江洲義和: 社会実装化や当事者の視点などを踏まえた Shared Decision Making (SDM) の今後の可能性 SDM の普及と実装化に向けて. 第 177 回日本精神神経学会学術総会 シンポジウム 43, 2021.
- PD21012: 高江洲義和: クエチアピンを再考する 不眠症治療にクエチアピンは有用か? 第 31 回日本臨床精神神経薬理学会 シンポジウム 4, 2021.
- PD21013: 高江洲義和, 嶋泰一, 萩勝彦: 双極 I 型障害患者の抑うつ症状に対するルラシドン単剤療法の有効性評価:双極性障害の発病年齢別の事後解析第 31 回日本臨床精神神経薬理学会 一般演題, 2021.
- PD21014: 高江洲義和: 共同意思決定(Shared Decision Making)による不眠症治療戦略. 第 17 回日本うつ病学会総会 共催セミナー11, 2021.
- PD21015: 大塚直亮, 新里輔鷹, 南里美和子, 甲田宗良, 座間味優, 栗原雄大, 石橋孝勇, 中村明文, 近藤毅: 抑うつ性混合状態の重症度と血清バイオマーカーの関連. 精神神経学雑誌 2021 特別号 S548, 2021.
- PD21016: 栗原雄大, 新里輔鷹, 甲田宗良, 榎木宏之, 大鶴卓, 近藤毅: アルコール使用障害者の気質が飲酒行動パターンに与える影響と個別性アプローチの検討. 精神神経学雑誌 2021 特別号 S586, 2021.

- PD21017: 座間味優: 当科における透析患者の長期入院問題に関する統計評価. 第 42 回沖縄精神神経学会, 2/6, 2021.
- PD21018: 上原敬生: 右片側性超短パルス波電気けいれん療法が発作誘発に有効であった 1 例. 第 42 回沖縄精神神経学会, 2/6, 2021.
- PD21019: 大塚直亮: せん妄との鑑別に難渋し, ドネペジルが有効であったレビー小体型認知症の一例. 第 42 回沖縄精神神経学会, 2/6, 2021.
- PD21020: 與那原可琳: 統合失調症が疑われた若年性認知症の一例. 第 42 回沖縄精神神経学会, 2/6, 2021.
- PD21021: 須田和桂子: イソ吉草酸血症に合併しバウムテストが診断の一助となった統合失調症の一例. 第 42 回沖縄精神神経学会, 2/6, 2021.
- PD21022: 寺師春菜: 自我漏洩症状が前景に立ち, 統合失調症と強迫性障害との鑑別を要した児童思春期の一例. 第 42 回沖縄精神神経学会, 2/6, 2021.

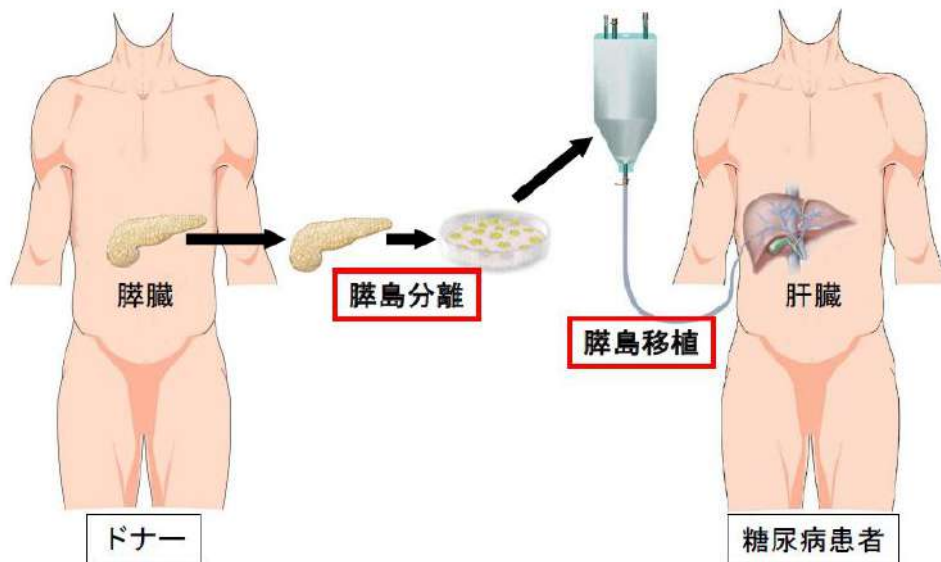
再生医学講座

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。

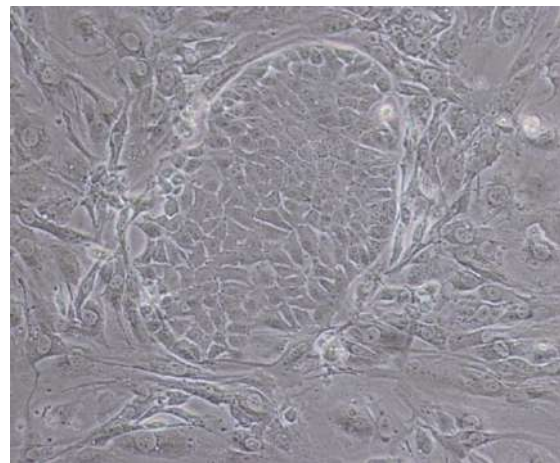
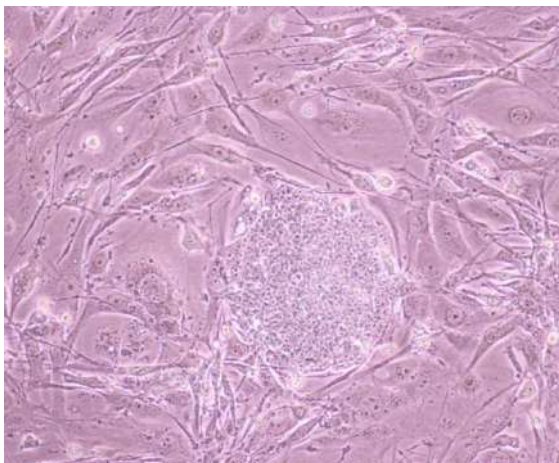


膵島移植

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。

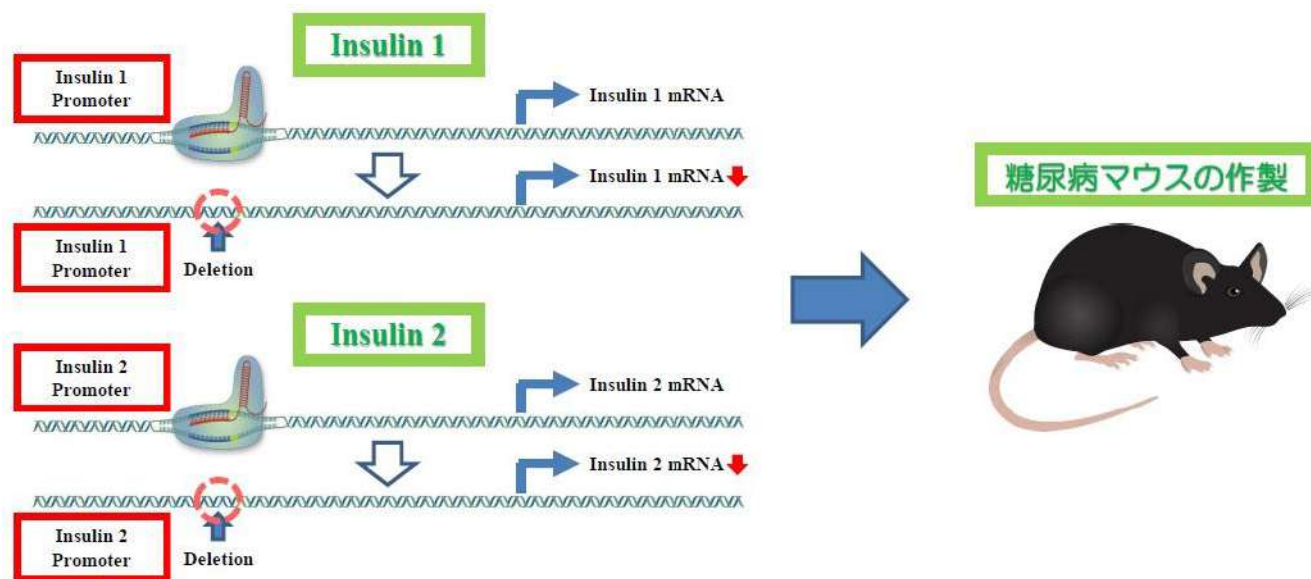


iPS細胞(左)とiTS-P細胞(右)

3. CRISPR-Cas9 技術を用いた糖尿病マウスの作製

CRISPR-Cas9 技術を用いて、インスリン遺伝子の解析を行うとともに、1型糖尿病モデルマウスおよび2型糖尿病モデルマウスの作製を行っております。

この糖尿病マウスは膵島移植研究や再生医療研究のモデルマウスとしても使用されています。



B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Miyagi-Shiohira C, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. Gene Expression in Pancreatic Cancer-Like Cells and Induced Pancreatic Stem Cells Generated by Transient Overexpression of Reprogramming Factors. J Clin Med. 2021 Jan 25;10(3):454.	A	○
OI21002:	Yonaha T, Miyagi-Shiohira C, Kuwae K, Tamaki Y, Nishime K, Sakai-Yonaha M, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. Pancreas preservation in extracellular-type p38 inhibitor-containing solution improves islet yield for porcine islet isolation. Xenotransplantation. 2021 Mar;28(2):e12661.	A	○
OI21003:	Inada E, Saitoh I, Kubota N, Iwase Y, Kiyokawa Y, Noguchi H, Yamasaki Y, Sato M. RNA analysis based on a small number of manually isolated fixed cells (RNA-snMIFxC) to profile stem cells from human deciduous tooth-derived dental pulp cells. Biol Proced Online. 2021 Jun 11;23(1):12.	A	○
OI21004:	Nishime K, Miyagi-Shiohira C, Kuwae K, Tamaki Y, Yonaha T, Sakai-Yonaha M, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. Preservation of pancreas in the University of Wisconsin solution supplemented with AP39 reduces reactive oxygen species production and improves islet graft function. Am J Transplant. 2021 Aug;21(8):2698-2708.	A	○
OI21005:	Sawada S, Miyagi-Shiohira C, Kuwae K, Tamaki Y, Nishime K, Sakai-Yonaha M, Yonaha T, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. Pancreas preservation with amphotericin B deteriorates islet yield for porcine islet isolation. Xenotransplantation. 2021 Apr 2:e12690.	A	○
OI21006:	Sakai-Yonaha M, Miyagi-Shiohira C, Kuwae K, Tamaki Y, Nishime K, Yonaha T, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. Pancreas preservation in modified histidine-lactobionate solution is superior to that in	A	○

- University of Wisconsin solution for porcine islet isolation. Transplantation. in press
- 0I21007: Sawada S, Miyagi-Shiohira C, Kuwae K, Tamaki Y, Nishime K, Sakai-Yonaha M, Yonaha T, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. Pancreas preservation with amphotericin B deteriorates islet yield for porcine islet isolation. Xenotransplantation. 2021 Apr 2:e12690. A ○
- 総説**
- RI21001: Saitoh I, Sato M, Kiyokawa Y, Inada E, Iwase Y, Imano N, Noguchi H. Induced Tissue-Specific Stem Cells (iTSCs): Their Generation and Possible Use in Regenerative Medicine. Pharmaceutics. 2021 May 23;13(6):780. A ○
- RI21002: Sato M, Saitoh I, Kiyokawa Y, Iwase Y, Kubota N, Imano N, Noguchi H, Yamasaki Y, Inada E. Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase, a Possible Mediator of Cell Maturation: Towards a New Paradigm. Cells. 2021 Nov 28;10(12):3338. A ○
- 国際学会発表**
- PI21001: Noguchi H. Novel cell-permeable inhibitor of p38 MAPK improves islet graft function. The 2nd Congress of Asian Pancreas and Islet Transplant Association. March, 2021, Aichi, Japan

A. 研究課題の概要

1. 生活習慣病の感受性遺伝子探索(前田士郎, 今村美菜子, 松波雅俊, 内里開, 大山紹子)

バイオバンクジャパンの試料を用いて、理化学研究所において2型糖尿病, 糖尿病腎症, 糖尿病網膜症のゲノムワイド関連解析を行っている。2型糖尿病患者約1.5万人, 対照約2.5万人について700万カ所以上の1塩基多型(SNP)を解析し, 2型糖尿病に関しては既報の25領域を含む42候補領域を同定しさらに検証を進めた結果7カ所の新規2型糖尿病感受性領域を同定した。より大規模な解析により28領域を同定し, さらに東アジア諸国との共同研究により20万人以上の解析規模とし61領域を同定した(Nature, 2020)。糖尿病網膜症, 糖尿病腎症についても腎症に関する1領域, 糖尿病網膜症に関する2領域(Hum Mol Genet, 2021)を同定した。さらに海外共同研究によりスタチン服用者における冠動脈疾患, 糖尿病腎症, 糖尿病網膜症の感受性ゲノム領域同定を行った

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(前田士郎, 今村美菜子, 松波雅俊, 内里開, 大山紹子)

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

しかしながら, 現在の沖縄県では特に若年~壮年者の肥満傾向が強く, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧症, 心筋梗塞・脳梗塞などの致死性血管病の罹患率が急増しており, 深刻な状況を呈している。一方, ヒトゲノムに関する情報整備, 研究は今世紀に

入ってから飛躍的に発展し, 様々な生活習慣病のなりやすさに関わるゲノム情報, 薬の効きやすさ, 副作用に関わるゲノム情報等が数多く分かって来ている。現在では, このようなゲノム情報を利用した個別化医療, 個別化予防の取り組みが行われている。しかしながら, 遺伝的背景には人種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子因子の解明, 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

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	松波 雅俊. (2021) 『ヒトゲノム事典』 (分担執筆), ヒトゲノム事典編集 編著, 一色出版	(B)	
原著			
OI21001:	Imamura M, Takahashi A, Matsunami M, Horikoshi M, Iwata M, Araki SI, Toyoda M, Susarla G, Ahn J, Park KH, Kong J, Moon S, Sobrin L; International Diabetic Retinopathy and Genetics CONsortium (iDRAGON), Yamauchi T, Tobe K, Maegawa H, Kadowaki T, Maeda S. Hum Mol Genet. 2021 May 17;30(8):716-726.	(A)	○
OI21002:	Matsunami M, Koganebuchi K, Imamura M, Ishida H, Kimura R, Maeda S. Fine-Scale Genetic Structure and Demographic History in the Miyako Islands of the Ryukyu Archipelago. Mol Biol Evol. 2021 May 4;38(5):2045-2056.	(A)	○
OI21003:	Mandagi IF, Kakioka R, Montenegro J, Kobayashi H, Masengi KWA, Inomata	(A)	○

- N, Nagano AJ, Toyoda A, Ansai S, Matsunami M, Kimura R, Kitano J, Kusumi J, Yamahira K. 2021. Species divergence and repeated ancient admixture hybridization in a Sulawesi lake system. *Journal of Evolutionary Biology*, 34:1767-1780.
- OI21004: Komaki S, Matsunami M, Lin JW, Lee KH, Lin YP, Lee Y, Lin SM, Igawa T. 2021. Transcriptomic changes in hot spring frog tadpoles (*Buergeria otai*) in response to heat stress. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 9:706887. (A) ○
- OI21005: Palomar G, Dudek K, Migalska M, Arntzen JW, Ficetola GF, Jelić D, Jockusch EL, Martínez-Solano I, Matsunami M, Shaffer HB, Vörös J, Waldman B, Wielstra B, Babik W. 2021. Coevolution between MHC class I and Antigen Processing Genes in salamanders. *Molecular Biology and Evolution*, 38:5092-5106. (A) ○

総説

- RD21001: 松波 雅俊、前田 士郎 Polygenic Risk Score-Precision Medicine 実現における有用性 *実験医学* 39(5): 133-138, 2021 (B)
- RD21002: 前田 士郎 糖尿病性腎臓病 (腎症) と遺伝 中外医学社、2021 (B)

国内学会発表

- PD21001: 前田 士郎 糖尿病と遺伝子 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会、教育講演 主催 富山大学、WEB 開催 (2021/5/20-22)
- PD21002: 今村 美菜子、前田 士郎 日本人 2 型糖尿病集団における糖尿病網膜症および腎症のゲノムワイド関連解析 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 女性研究者セッション Web 開催 (LIVE+オンデマンド配信) 2021/5/20-22)
- PD21003: 前田 士郎 個を知るためのヒトゲノム解析研究～2 型糖尿病の個別化医療を目指して～ 日本臨床栄養学会 2021 年度認定臨床栄養医研修会、主催 筑波大学、WEB 開催 (2021/9/6-27)
- PD21004: 前田 士郎 糖尿病・糖尿病合併症と遺伝子 UPDATE 第 36 回日本糖尿病合併症学会、教育講演 主催 滋賀医科大学、WEB 開催 (2021/10/8-9)
- PD21005: 前田 士郎、日本史上最古の全身麻酔手術 第 51 回日本臨床化学会年次学術集会、シンポジウム 主催 九州大学、福岡 (2021/11/5-7)
- PD21006: 今村美菜子、大山紹子、前田 士郎 沖縄県民を対象とした血清トランスアミン値のゲノムワイド相関解析第 51 回日本臨床化学会年次学術集会、シンポジウム 主催 九州大学、福岡 (2021/11/5-7)
- PD21007: 今村 美菜子 2 型糖尿病ゲノム研究の現状と先制医療への応用 第 71 回日本体質医学会総会 シンポジウム 1 体質医学からみたこれからの先制医療 Web 開催 (LIVE+オンデマンド配信) (2021/9/5)
- PD21008: 松波 雅俊、今村 美菜子、小金渕 佳江、堀越 桃子、寺尾 知可史、植田 真一郎、石田 肇、木村 亮介、前田 士郎 沖縄県での精密医療を目指したヒトゲノム研究 第 59 回日本糖尿病学会九州地方会 シンポジウム 4 次世代医療を目指した糖尿病研究の最前線 主催 琉球大学 (2021/11/19-20)
- PD21009: 内里 開、松波 雅俊、今村 美菜子、前田 士郎 沖縄県民を対象としたゲノムワイド相関解析 (GWAS) による BMI 関連領域の探索 第 59 回日本糖尿病学会九州地方会 主催 琉球大学 (2021/11/19-20)
- PD21010: 松波 雅俊、今村 美菜子、小金渕 佳江、木村 亮介、堀越 桃子、寺尾 知可史、石田 肇、前田 士郎 沖縄バイオインフォメーションバンクのゲノム情報を用いた自然選択の検出 日本進化学会第 23 回大会、WEB 開催 (2021/8)
- PD21011: 松波 雅俊 ゲノム解析で明らかになった琉球列島の宮古諸島の人々の由来 国立遺伝学研究所研究会「日本列島人の起源と成立をゲノム情報から探る」招待公演、WEB 開催 (2021/3)
- PD21012: 松波 雅俊、小金渕 佳江、今村 美菜子、石田 肇、木村 亮介、前田 士郎 集団ゲノミクス解析による琉球列島人の歴史の復元 第 75 回日本人類学会大会、シンポジウム WEB 開催 (2021/10)

A. 研究課題の概要

1. 脳幹における抑制性神経細胞の発生 (小林しおり, 高山千利)

GABA とグリシンは脳幹において主要な抑制性伝達物質として知られている。近年, これら2つの伝達物質は異なる働きを持つことが明らかになってきた。これまでの研究により, これらの機能を担う GABA 作動性及びグリシン作動性神経終末の脊髄における発生についても時期が異なることが示されてきた。しかし, 発生初期から生後発達にかけて, GABA 及びグリシン作動性ニューロンがどのように分化し, 移動するのか, また両者の関係性については詳細がわかっていない。本研究では, 遺伝子改変マウスを用いて GABA ニューロンとグリシンニューロンを可視化することで, 生命維持活動に必須の領域である脳幹におけるこれらのニューロンの胎生期から出生後にかけての発生・移動を調べ, 抑制性神経回路の発達過程を明らかにする。

GlyT2-cre マウスと VGAT-stop-tdTomato マウスを作成し両者のヘテロマウスを交配させ, GlyT2-tdTomato マウスを作成した。GlyT2-tdTomato マウスでは, GlyT2 の遺伝子が発現すると蛍光タンパク質である Tomato で発色し, グリシンニューロンの運命を辿ることができる。結果, 胎齢 15 日目まで脊髄の後角 3-5 層と前角, 脳幹に発現がみられた。現在, 胎生発達と生後発達におけるグリシンニューロンの発現を解析している。

2. アストロサイトにおけるグリシン除去システムの構築 (清水千草, 高山千利)

シナプス間隙に開口放出された抑制性神経伝達物質グリシンは, 神経終末にあるグリシントランスポーター2 (GlyT2) により, GABA は GABA トランスポーター1 (GAT-1) により再取り込みされる。一方, アストロサイトにはグリシントランスポーター1 (GlyT1) や GABA トランスポーター3 (GAT-3) が局在し, それぞれの抑制性伝達物質が除去される。これまで我々は, ①脊髄の発達期において GABA 作動性神経終末が先に形成され, グリシンを共放出する神経終末へと変化すること, ②運動情報を出力する前角においては生後2週で主にグリシンのみを放出する神経終末へと, さらに変化すること, ③GAT-3 は放射状グリアに見られ, 分化を経る過程でアストロサイトに発現し, 発達に伴い前角から後角に広がることなどを明らかにしてきた。しかし, 脊髄において, アストロサイトが担うグリシンの除去システムの発達変化については不明な点が多い。

マウス脊髄の発達過程における GlyT1 の発現変化を免疫組織化学法により検討し, 神経終末及びアストロサイトにおける抑制性神経伝達物質の除去システムを総合的に解明することを試みた。その結果, 胎齢 12 日では GlyT1 は, 外套層に局在する放射状グリアに認められたが, 前索に見られる GAT-3 とは異なっていた。胎齢 14 日には GlyT1 は, 放射状グリアの突起に

見られたが, GAT-3 は横方向に走る線維に見られた。胎齢 18 日以降には, GlyT1 と GAT-3 はアストロサイトに発現し, 脊髄全体に見られた。GlyT2 との2重染色より, グリシン作動性神経終末が形成される以前に, GlyT1 が発現していた。これらの結果から, ①グリシンと GABA のグリア細胞への取り込みは, 放射状グリア上の異なる場所で行われ始める, ②アストロサイトへの分化に伴い, アストロサイトの同じ場所に, グリシンも GABA も取り込まれるようになること, ③グリシン作動性神経終末の形成以前にグリシン除去システムは準備されていることが示唆された。

以上の結果は, 第 126 回日本解剖学会・第 98 回日本生理学会合同学会にて発表した。

3. 神経系の再生と GABA 伝達との関係 (小林しおり, 安藤博之, 小坂祥範, 屋富祖司, 清水千草, 大倉信彦, 高山千利)

本講座では, 舌下ならびに顔面神経を切断・縫合したモデルマウスを用いた研究から, 神経損傷後, GABA の作用が興奮性に変化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 (立津ら 2012, Kim ら 2018)。この仮説を実証するために以下の実験を行っている。

1) 舌下神経, 顔面神経損傷マウスを用いた解析

GABA の作用を抑制性に導く K^+Cl^- 共輸送体 (KCC2) をノックアウトしたマウスのヘテロ接合体 (発現量がおよそ半分) を用いて, 舌下神経の切断・縫合モデルマウスを作製し, 再生過程を解析した。その結果, 術後 14 日に, 神経損傷により減少する運動機能のマーカーである ChAT の発現がヘテロマウスで有意に高かった。また, 軸索損傷後に発現が増加する galanin はヘテロマウスで有意に低かった。このことから, KCC2 ノックアウトヘテロマウスでは, 神経再生を促進する可能性が示唆された。

以上の結果は, 第 44 回日本神経科学大会にて発表した。

2) 脛骨神経損傷マウスを用いた解析

1) と類似の実験で, KCC2 ノックアウトマウスのヘテロ接合体を用いて, 脛骨神経の切断・縫合モデルマウスを作製し, ①運動機能の変化, ②脛骨神経軸索の再生経過を, 野生型マウスと比較検討している。脛骨神経の運動評価は Sciatic Function Index (SFI) を用いた。その結果, ヘテロ接合体では運動機能障害の程度が有意に低く, 切断後 14 日目において, 再生有髄軸索の密度が有意に高値であった。このことから, GABA の興奮性が, 切断された末梢神経の再生を加速する可能性が示唆された。

4. 坐骨神経結紮モデルマウスにおける組織学的変化と GABA シグナルの解析 (小林しおり, 安藤博之, 小坂祥範, 屋富祖司, 清水千草, 大倉信彦, 高山千利)

坐骨神経軸索を緩く結紮した(50%程度)マウスを作製し、①運動機能(SFI)、②坐骨神経の組織、③脊髄前角における GABA 伝達を含む様々なマーカー分子の発現、④脊髄前角におけるミクログリアの時間的・空間的变化を解析した。その結果、以下の事が明らかになった。坐骨神経結紮後、下肢運動機能(SFI)は急激に低下し、術後7日で最低値を示し、21~28日の間で有意に改善するが、以後変化せず、56日でも有意に低値であった。坐骨神経は7日ですべての軸索が変性し、14日に無髄軸索が現れ、28日からは軸索の再生・髄鞘化が進行し、56日には有髄軸索の密度が結紮前と同程度に回復した。坐骨神経が変性する7日までに、ChATの減少、ガラニンの出現、ミクログリアの活性化、KCC2の減少が見られた。軸索が変性している間、ガラニンの発現は継続した。低下したChATは、無髄線維の再生とその髄鞘化に伴い徐々に増加し、56日までに回復した。神経変性・再生時、ミクログリアが活性化され、その期間、KCC2の発現は低下したままであった。ミクログリアの活性化が終了すると、KCC2の発現は増加に転じ、神経再生が終了するタイミングで回復した。これらの変化は、我々がこれまでに報告した神経切断後の変化と比べ、緩徐に進行していた。以上の結果から、①坐骨神経の緩い結紮は、切断と比較して緩徐な神経変性・再生を誘導する。②ミクログリアの活性化及びKCC2の発現低下によるGABA/グリシンの興奮性作用が神経の再生に寄与することが示唆された。また、坐骨神経の軸索は速やかに再生されるが、運動機能の回復は十分ではなく、筋萎縮なども含めた他の要因が影響していると考えられた。

以上の結果は、Neuroscience Research 誌に受理された。

5. 神経障害性疼痛と GABA 伝達との関係に関する研究 神経障害性疼痛モデルにおける GABA 伝達機構 (小林しおり、花城範行、安藤博之、小坂祥範、 屋富祖司、清水千草、大倉信彦、高山千利)

坐骨神経の1枝である脛骨神経を緩く結紮したマウスと切断したマウスを作製し、①機械的刺激の閾値、②脛骨神経の組織学的変化、③脊髄後角における GABA シグナル、④脊髄後角におけるミクログリア、4点について、時間的・空間的变化を詳細に解析した。その結果、神経損傷後には、損傷を受けた知覚神経の中枢性軸索終末から放出される因子によりミクログリアが活性化し、GABAの働きを抑制性に導くKCC2が低下し、GABAの抑制性作用が減弱することにより痛覚閾値が低下することが明らかになった。さらに、疼痛が持続する結紮モデルでは、ミクログリアの活性化、KCC2の低下が持続するが、疼痛が回復する切断モデルではミクログリア、KCC2ともに正常化した。このことから、疼痛の長期間の持続には、別の機構によりミクログリアの活性化、KCC2の低下を介した経路が関与することが明らかになった。

さらに、小坂らの確立した長期間にわたって疼痛閾値が低い状態が持続する慢性疼痛モデルを用いて、2つの介入研究を行っている。1つめは、運動療法を加

える研究。2つめは、疼痛発症のカギを握るミクログリアの活性化を抑制すると期待される硫化水素の吸入である。前者は術後56日以降、後者は21日以降疼痛閾値が有意に改善され、90日後にはいずれも、非手術側と同程度の疼痛閾値に回復していた。このことから、運動療法、硫化水素の吸入いずれも慢性疼痛の改善に有効である可能性が示唆された。現在、改善のメカニズムを解析中である。

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 (清水千草、岡部明仁)

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作製し、人工脳脊髄液のK⁺を8mMにして灌流すると、舌下神経核から細胞外電極により呼吸様リズム性の発火(respiration-related rhythmically activity: RRA)が記録できる。そこで、舌下神経核で観察されるRRAは発達に伴って、そのリズム調節機構が変化するのではないかと考え、以下の点に注目して研究を行っている。周産期発達過程におけるRRAに関わる①GABA作動性の神経活動の役割、②KCC2の発現パターンとそれが担う[Cl⁻]_iについての経時的変化と相関を、電気生理学的手法及び組織学的手法を用いて検討している。現在までに、周産期の発達過程において、出生を境にしてGABAはRRAの頻度減少から増加へ、KCC2の阻害剤(DIOA)による[Cl⁻]_iの増加はRRAの頻度増加から減少へ転じることを明らかにした。

7. 膵島における GABA 合成酵素及び KCC2 の局在と糖尿病モデルマウスでの発現変化 (清水千草、高山千利)

GABAは成熟動物の脳・脊髄における抑制性伝達物質であるが、発達期等では興奮性に作用する。この違いはK⁺-Cl⁻共輸送体(KCC2)により調節される細胞内Cl⁻濃度に依存する。GABAは膵島にも局在することから、血糖値の調節におけるGABAの機能を明らかにすることを研究目的とした。GABA合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)やKCC2を発現する細胞種を同定したところ、GADはβ細胞に、KCC2はα細胞に

局在していた。ストレプトゾシン誘発糖尿病モデルマウスにおける GAD や KCC2 の発現を調べた結果、GAD は著しく減少したが、KCC2 の発現は変化しなかった。以上の結果から、β 細胞で合成された GABA は、KCC2 が発現する α 細胞に対して抑制性に働き、グルカゴン分泌を抑制すると考えられた。糖尿病モデルマウスでは GABA の減少によりグルカゴンの放出を抑制できず、血糖値の調節がさらに困難になることが示唆された。

以上の結果は、第 41 回日本肥満学会及び第 59 回日本糖尿病学会九州支部会にて発表し、Acta Histochemica et Cytochemica 誌に受理された。

8. 細菌レプトスピラの腎尿管腔への感染経路の解析 (大倉信彦, 細菌学講座 トーマ・クラウディア 准教授らとの共同)

病原性レプトスピラは腎臓の尿管腔で増殖することが知られているが、尿管腔への詳細な移動経路は未だ知られていない。そこで、この移動経路とメカニズムを明らかにするために、尿管上皮培養・感染系における菌と上皮の相互作用を電子顕微鏡を使って調べている。

9. 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、受精しない其他大勢の精子とが存在する。体内受精種における其他大勢の精子は、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、受精しない其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。

雌性生殖道における二型精子の識別が特に容易な、淡水性巻き貝カワニナを用いて、交尾後の二型精子の動態を把握し、正型精子が雌の貯蔵部位で約半年間貯蔵されることを明らかにした。そこで、正型精子の長期生存に関与する正型精子貯蔵部位の微小環境の解析を試みている。

10. 有機フッ素化合物汚染水域の水棲生物組織における元素分析を用いた汚染評価法の検討 (大倉信彦)

沖縄県の米軍嘉手納基地や普天間基地の周辺では、航空機用の泡消火剤の成分である有機フッ素化合物が流出して生じる水環境汚染が問題となっている。しかし、この有機フッ素化合物汚染の簡便な評価方法は未だ確立されていない。

この化合物は生物蓄積性が高いことが知られている。そこで、汚染水域に生息する水棲生物の組織を試料として、走査型電子顕微鏡-エネルギー分散型 X 線分光(SEM-EDX)や波長分散型蛍光 X 線分析(WDA)による元素分析を使ってフッ素濃度測定を行い、簡便な汚染の評価法の確立を試みている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI21001:	Kobayashi S, Shimizu-Okabe C, Kim J, Kosaka Y, Sunagawa M, Okabe A, Takayama C. Development of the GABAergic network in the mouse spinal cord. In: Martin RC, Preedy RV, Rajendram R, editors. Factors Affecting Neurodevelopment - Genetics, Neurology, Behavior, and Diet -. London: Academic Press: 273-286, 2021. DOI: 10.1016/B978-0-12-817986-4.00024-9	(A)	
原著			
OI21001:	Sebastián I, Okura N, Humbel MB, Xu J, Hermawan I, Matsuura C, Hall M, Takayama C, Yamashiro T, Nakamura S, Toma C. Disassembly of the apical junctional complex during the transmigration of Leptospira interrogans across polarized renal proximal tubule epithelial cells. Cell Microbiol Sep23(9): e13343, 2021. DOI: 10.1111/cmi.13343	(A)	○
OI21002:	Yafuso T, Kosaka Y, Shimizu-Okabe C, Okura N, Kobayashi S, Kim J, Matsuda K, Kinjo D, Okabe A, Takayama C. Slow progression of sciatic nerve degeneration and regeneration after loose ligation through microglial activation and decreased KCC2 levels in the mouse spinal cord ventral horn. Neurosci Research, 2021. DOI: 10.1016/j.neures.2021.10.009	(A)	○

OI21003: Shimizu-Okabe C, Okada S, Okamoto S, Masuzaki H, Takayama C. Specific expression of KCC2 in the α cells of normal and type 1 diabetes model mouse pancreatic islets. Acta Histochem Cytochem (in press) (A) ○

国内学会発表

- PD21001: 清水千草, 岡田滋喜, 岡本土毅, 益崎裕章, 片岡あかり, 高山千利: GABA 伝達関連分子の膵臓ランゲルハンス島における局在と糖尿病モデルマウスにおける発現変化. 第 41 回日本肥満学会. hybrid 形式, 2021.
- PD21002: 高山千利: Multifunctional GABA and neuro-psychiatric diseases. 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術大会, 第 98 回日本生理学会 合同大会. Web 開催, 2021.
- PD21003: 清水千草, 小橋川晃広, 小俣大輔, 友寄竜司, 岡野貴江, 高山千利: Development of the glycine uptake system in astrocytes of the spinal cord. 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術大会, 第 98 回日本生理学会 合同大会. Web 開催, 2021.
- PD21004: Shiori Kobayashi, Jeongtae Kim, Chitoshi Takayama: Contribution of reduced KCC2 to nerve regeneration. 第 44 回日本神経科学大会. Hybrid 形式, 2021.
- PD21005: 清水千草, 岡田滋喜, 岡本土毅, 益崎裕章, 高山千利: 膵島における GABA 合成酵素及び KCC2 の局在と糖尿病モデルマウスでの発現変化. 第 59 回日本糖尿病学会九州地方会. 沖縄, 2021.

A. 研究課題の概要

核局在型ヒト内在性レトロウイルス: HERV-HML6c14の機能解析(小田高也)

HERV-HML6c14(以下 HML6c14)はレトロウイルス型レトロトランスポゾンの一つであり 14q24.2 に局在している。その発現はヒト胎盤で特異的に検出され、全長型とスプライス型の2種類が確認されている。正常胎盤を用いた ISH ではその組織学的形態から絨毛の合胞体性栄養膜細胞と思われる細胞の核領域に転写物のシグナルが得られた。また、転写物上に検出された 100 アミノ酸以上で構成されるタンパク読み取り枠は FLAG タグを指標とした COS7 および HeLa での発現解析で融合タンパクとして検出されなかった。これらの結果より HML6c14 は核内で機能する非翻訳 RNA 遺伝子であると予想している。一方、絨毛癌由来の細胞株 BeWo は Forskolin 処理により細胞融合が促進される事が知られており、それには Syncytin-1 というヒト胎盤で特異的な発現を示す別のレトロウイルス型レト

ロトランスポゾンが作り出す細胞融合作用を有する機能タンパクが関与する。Forskolin が促進するこの細胞融合に伴って HML6c14 の転写が亢進する事が分かったことで、HML6c14 も BeWo での細胞融合に関与しているとの仮説を立てた。Forskolin 処理に伴う Syncytin-1 の発現亢進には-38 および-2526 に結合部位を持つ転写因子 GCM1 の関与が大きいとされ、HML6c14 の 5' 側隣接領域 25kb 内には GCM1-binding site (GBS) が 5 箇所検出された。しかし、GCM1 を BeWo で強制発現させた予備実験では、HML6c14 の転写亢進は顕著ではなく、今後 N 末端に付した FLAG タグによる融合タンパクの確認およびトランスフェクション効率の最適化を含めた検証が必要になる。また、現在 GCM1 以外の転写因子の関与を Dual Luciferase Reporter Assay で検証するために、-6704 までの領域をクローニング中である。

A. 研究課題の概要

ゲノム解析によって明らかになった宮古諸島の人々の由来 (木村亮介, 石田 肇)

内閣府, 文部科学省, 沖縄県の支援を受けた沖縄バイオインフォメーションバンクプロジェクトの一環として宮古諸島住民の協力を得て 1240 名のゲノムワイド SNP 解析を行った。集団遺伝解析により, 宮古諸島出身者は, 宮古島北東部・宮古島南西部・池間/伊良部島の 3 つの集団に分類されることがわかった。宮古諸島のような比較的狭い地域の住民が複数の集団に分類される例は世界的にも類を見ない。池間/伊良部集団は, グスク時代における移住に由来し, 過去に急激な人口の減少を経験していることが示された。この減少は明和の大津波による被害を反映している可能性がある。宮古島北東部および宮古島南西部集団は, 沖縄本島から近世に移住し, 宮古島在来の集団と混血したと推定される。これらの成果は, 琉球列島出身者の由来や過去の歴史を考える上で重要であるだけでなく, 沖縄県民の個別化医療を推進するためにも有益な情報となる。

ヒト EDAR 370V/A 多型は反応-拡散系を調節することで歯根の形態に影響する (片岡恵一, 木村亮介, 石田 肇)

コンピューター断層撮影 (CT) 画像を分析することにより, アジア型の EDAR 370A アリルが, 単一根の上顎第一小臼歯, 3 根の下顎第一大臼歯, 槌状 (C 字) 根の下顎第二大臼歯などシノドントにおける歯根の表現型と有意に関連することを示した。また, シミュレーション解析を行い, 反応拡散モデルによって C 字根を含む様々な歯根の形状が形成できることが示した。EDAR が反応拡散ダイナミクスで機能する複数の関連分子の誘導と関連すると仮定すれば, EDAR 多型の複雑な効果を説明できることが示された。本研究は, 歯冠の形態形成と比較してあまり理解されていない歯根の形態形成の分子メカニズムを解明する鍵のひとつになる。今後の更なる研究によって, 今回シミュレーションによって示された歯根の形態形成のメカニズムが実験的に証明されることが期待される。

もやもや病のリスク遺伝子 *RNF213* の遺伝的特徴と拡散経路の推定 (石田 肇)

もやもや病は東アジアの人類集団で有病率が高い脳血管障害である。この疾患には *RNF213* 遺伝子にあるリスク変異 R4810K が存在し, このリスク変異は東アジアでのみ観察される。日本では約 9 割の患者がリスク変異を持つという共通性がある一方で, その症状は多様である。もやもや病患者の *RNF213* 遺伝子の配列をもとに集団遺伝学解析を行った。リスク変異を持つ *RNF213* 遺伝子が互いにほぼ同じ配列で, このリスク変異が比較的最近, 東アジアで誕生し, リスク変異は先史時代に東アジアの大陸部で誕生し, おそらく縄文時代晩期頃 (約 3 千年前) に起こった渡来 (大陸から列島への移

住) に伴って列島内に広がったと示唆された。もやもや病の症状の多様性が高いにもかかわらず, 患者の *RNF213* 配列が均質であったことは, 症状の多様性が環境要因の影響によることを示唆する。またこのリスク変異の分布は人類の移住史と関連する。このような進化学的分析は, もやもや病の病態の理解に貢献する。

900 年前の人骨の全ゲノム配列は, 過去 2 回ロシア極東から北日本へヒトが移動したことを支持する (木村亮介, 石田 肇)

新石器時代以降に北海道に移住してきた 900 年前, 先史オホーツク文化期の成人女性人骨のゲノム配列を報告した。この NAT900 という個体は現代のアムール河下流域の集団と近い関係にあり, アムール, 縄文およびカムチャッカ地域の祖先集団と過去に混血したことを見出した。アムール祖先集団はおよそ 1,600 年前に移動していて, これはオホーツク文化集団の移住に着的の考古学的証拠と一致する。また, カムチャッカ祖先集団が約 2,000 年前に移動して来たことも示した。加えて, 彼女のヒト白血球抗原 (HLA) 型は HLA-B*40 アレルであり, これは関節症のリスクを増加させると報告されていて, 鎖骨を含む胸部に観察された骨肥厚症を患っていたこの個体の遺伝的受感性 (脆弱性) を示唆する。

トランスユーラシア諸語が農耕に伴って拡散したことを「三角測量」が支持する (木村亮介, 石田 肇)

トランスユーラシア諸語 (すなわち, 日本語, 韓国語, ツングース語, モンゴル語, およびチュルク語) の起源およびその話者の初期拡散は, ユーラシア集団史の中で極めて大きな争点となっている。重要な問題となっているのは, 言語の拡散, 農耕の広がり, 集団の移動の相互関係である。

本研究では, 統一的な視点で遺伝学, 考古学, および言語学の「三角測量」を行うことによってこの問題に取り組んだ。本論文では各研究分野の広範なデータセットを報告している。それには網羅的なトランスユーラシアの農耕牧畜語彙および基本語彙, 北東アジアの新石器~青銅器時代の 255 遺跡の考古学的データベース, そして朝鮮半島および琉球列島の古代人ならびに日本の初期の穀類農耕民の古代ゲノムのコレクションが含まれ, その古代ゲノムはこれまでに発表されている東アジアのゲノムを補完するものとなった。

従来の「遊牧民仮説」に反して, トランスユーラシア諸語の共通起源および初期拡散は前期新石器時代以降に北東アジアをまたいで移動した最初期の農耕民までさかのぼれることが明らかになったが, この共通の伝統は青銅器時代以降の大規模な文化的相互作用によって覆い隠されていることが分かった。当該 3 研究分野のそれぞれで大きな進歩が得られたのみならず, その収斂的な証拠を組み合わせることによって, トラン

スーラシア諸語話者の初期拡散が農耕によって促進されたことが示された。

小児下顎骨髄炎:北日本のオホーツク文化期(5-13世紀)のほぼ確実な症例(石田 肇)

この論文は、日本の北海道東部オホーツク(西暦5~13世紀)のモヨロ遺跡から出土したほぼ確実な小児下顎骨髄炎(OM)の症例について論じている。この4歳の幼児人骨には、二つの特徴的な下顎病変が見られた:(1)骨膜性骨新生による皮質骨肥厚,および(2)生前歯牙喪失を伴う歯槽骨の破壊。病変は肉眼的、顕微鏡的,およびコンピューター断層撮影画像を用いて検査された。病変の状態,部位,子供の年齢を考慮すると鑑別診断としては骨髄炎が最も当てはまる。

双極性障害のポリジェニックリスクスコアは発散的思考と前頭前皮質の脳構造と関連(木村亮介)

これまでの双極性障害を対象としたゲノムワイド関連解析により,ゲノムワイドSNPデータから個人個人のポリジェニックスコアを算出することが可能となった。本研究では,東北大学との共同研究により,1558人の健常者に対して発散的思考に関する測定と脳のMRI撮影を行い,ゲノムワイドSNPデータから得たポリジェニックスコアとの関連を調べた。その結果,双極性障害のポリジェニックリスクスコアは発散的思考および前頭前皮質の脳構造と関連することが示された。

オセアニア集団に働いた自然選択の解析(木村亮介)

東京大学との共同研究により,ポリネシア人集団におけるゲノムワイドSNPデータを集団遺伝学解析することで,東アジア人で正の選択が働いた*ABCC11*変異に,ポリネシア人では負の選択が働いたことが明らかとなった。

野生生物の集団遺伝学解析(木村亮介)

学内の研究者との共同研究で,チョウやメダカといった野生生物の集団遺伝学解析を進めた。

琉球諸語の系統解析(木村亮介)

学内の研究者との共同研究で,琉球諸語の系統に関する研究を行った。

付着生物ホヤにおける付着基質の物性と付着および変態に関する研究(泉水 奏)

原索動物のホヤは幼生時代には尾があり浮遊運動生活をおくっているが,変態時に環境中の何らかの基質へ付着し定着生活へと移行する。この時の基質の物性と付着変態との関係を調べている。様々な基質を用いて幼生の付着選択性と基質の疎水性と親水性の関係を調べた結果,ホヤ幼生は親水性より疎水性の基質を選んで付着変態する傾向があることが明らかとなった。さらに,幼生の付着変態過程と基質の疎水性親水性の関係を調べた結果,幼生を覆っている外皮は疎水性の

基質にも親水性の基質にも接着性を持たないことが示された。しかし,変態時に幼生の外皮を脱ぎ捨て,露出された幼体の外皮は疎水性基質に対して強い接着性を持つようになり,親水性基質に対して接着性をもたない。その後,表皮が伸長して形成される突起物(アンプラ)によっても基質と接着するようになる。そして,この時期になると親水性基質への接着も可能となった。このように外皮を脱ぐことにより接着性を獲得するという,これまで知られていない付着生物における接着様式が明らかとなった。今後,幼生の外皮,幼体外皮,アンプラの性質の違いと基質の物性の関係を調べる予定である。

紫外線硬化樹脂の毒性に関する研究(泉水 奏)

現在,UV接着剤や3Dプリンターのために数多くの種類の紫外線により硬化する樹脂(UV硬化樹脂)が販売されている。海産動物のホヤに対するこれらの樹脂の毒性を調べた。発生時(卵割期),付着変態時(遊泳している幼生から付着生活移行時に大きな形態変化)に於けるUV硬化樹脂の毒性を調べたところ,10ppm程度で卵割や変態を阻害することがわかった。さらに興味深いことに,これらの樹脂は紫外線による硬化の後にも同様に卵割や変態を阻害することが明らかとなった。UV硬化樹脂は医療用を含め様々な場面で使用されていることから,さらに多様なUV硬化樹脂の毒性に関して調べる予定である。

多様な生物群におけるヘマトキシリン-エオシン(HE)染色標本の様々な顕微鏡観察法を用いた観察(泉水 奏)

ヘマトキシリン-エオシン(HE)染色組織標本は,一世紀以上前に開発され改良が重ねられた結果,組織学,病理学の標準標本として位置づけられ世界中に様々な種の標本が莫大な数存在している。ヒトや家畜などの哺乳類ではHE染色標本を蛍光観察することにより結合組織などがより明瞭に観察できることが知られていた。これまでに哺乳類以外の動物に於いても結合組織や筋肉などが蛍光観察により,より明瞭に観察されることを明らかにしてきた。本研究では,蛍光観察時にどのような染色や構造が蛍光観察時の画像となって現れるのかを明らかにするため,ヒラムシ,ウミシダ,巻き貝,鶏胎仔,等の動物に於いて無染色,ヘマトキシリン-エオシン染色,ヘマトキシリンのみでの染色,エオシンのみでの染色標本の蛍光観察を行った。その結果,いずれの動物種においても無染色標本の組織は相当の自家蛍光を発した。また,エオシン染色標本では組織の自家蛍光に加えエオシンからの蛍光が加わるためさらに蛍光が強くなり,色調としてはB励起観察において緑色の自家蛍光に加えエオシンの黄色みのかかった励起光が観察された。一方,ヘマトキシリン染色は標本の自家蛍光及びエオシンの蛍光を共に抑える(遮光する)。したがって微細構造を観察するためにはヘマトキシリンによる蛍光の減衰のない無染色標本,褪色した標本での自家蛍光の観察や,エオシンのみの染色による標本での蛍光観察も有用な方法であると考えられた。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	狩俣繁久, 和智仲是, 木村亮介. 琉球諸語研究における方言系統地理学の可能性. フィールドと文献からみる日琉諸語の系統と歴史, 林由華, 衣畑智秀, 木部暢子編, 開拓社, p129-162, 2021.	(B)	
原著			
OI21001:	Koganebuchi K, Sato K, Fujii K, Kumabe T, Haneji K, Toma T, Ishida H, Joh K, Soejima H, Mano S, Ogawa M, Oota H. An analysis of the demographic history of the risk allele R4810K in RNF213 of moyamoya disease. <i>Ann Hum Genet</i> 85: 166-177, 2021.	(A)	○
OI21002:	Sato Y, Tsurui-Sato K, Katoh M, Kimura R, Tatsuta H, Tsuji K. Population genetic structure and evolution of Batesian mimicry in <i>Papilio polytes</i> from the Ryukyu Islands, Japan, analyzed by genotyping-by-sequencing. <i>Ecol Evol</i> 11: 872-886, 2021.	(A)	○
OI21003:	Kataoka K, Fujita H, Isa M, Gotoh S, Arasaki A, Ishida H, Kimura R. The human EDAR 370V/A polymorphism affects tooth root morphology potentially through the modification of a reaction-diffusion system. <i>Sci Rep</i> 11: 5143, 2021.	(A)	○
OI21004:	Matsunami M, Koganebuchi K, Imamura M, Ishida H, Kimura R, Maeda S. Fine-Scale Genetic Structure and Demographic History in the Miyako Islands of the Ryukyu Archipelago. <i>Mol Biol Evol</i> 38: 2045-2056, 2021.	(A)	○
OI21005:	Yamahira K, Ansai S, Kakioka R, Yaguchi H, Kon T, Montenegro J, Kobayashi H, Fujimoto S, Kimura R, Takehana Y, Setiamarga DHE, Takami Y, Tanaka R, Maeda K, Tran HD, Koizumi N, Morioka S, Bounsong V, Watanabe K, Musikasinthorn P, Tun S, Yun LKC, Masengi KWA, Anoop VK, Raghavan R, Kitano J. Mesozoic origin and 'out-of-India' radiation of ricefishes (Adrianichthyidae). <i>Biol Lett</i> 17, 2021.	(A)	○
OI21006:	Sato T, Adachi N, Kimura R, Hosomichi K, Yoneda M, Oota H, Tajima A, Toyoda A, Kanzawa-Kiriyama H, Matsumae H, Koganebuchi K, Shimizu KK, Shinoda K, Hanihara T, Weber A, Kato H, Ishida I. Whole Genome Sequencing of a 900-year-old Human Skeleton Supports Two Past Migration Events from the Russian Far East to Northern Japan. <i>Genome Biol Evol</i> 13: evab192, 2021.	(A)	○
OI21007:	Isshiki M, Naka I, Kimura R, Nishida N, Furusawa T, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R, Ohashi J. Admixture with indigenous people helps local adaptation: admixture-enabled 1 selection in Polynesians. <i>BMC Ecol Evol</i> 21, 2021.	(A)	○
OI21008:	Mandagi IF, Kakioka R, Montenegro J, Kobayashi H, Masengi KWA, Inomata N, Nagano AJ, Toyoda A, Ansai S, Matsunami M, Kimura R, Kitano J, Kusumi J, Yamahira K. Species divergence and repeated ancient hybridization in a Sulawesi lake system. <i>J Evol Biol</i> 34: 1767-1780, 2021.	(A)	○
OI21009:	Takeuchi H, Kimura R, Tomita H, Taki Y, Kikuchi Y, Ono C, Yu Z, Matsudaira I, Nouchi R, Yokoyama R, Kotozaki Y, Nakagawa S, Hanawa S, Iizuka K, Sekiguchi A, Araki T, Miyauchi CM, Ikeda S, Sakaki K, Kawata KHS, Nozawa T, Yokota S, Daniele M, Imanishi T, Kawashima R. Polygenic risk score for bipolar disorder associates with divergent thinking and brain structures in the prefrontal cortex. <i>Hum Brain Mapp</i> 42: 6028-6037, 2021.	(A)	○
OI21010:	Robbeets M, Bouckaert R, Conte M, Savelyev A, Li T, An DI, Shinoda K, Cui YQ, Kawashima T, Kim G, Uchiyama J, Dolinska J, Oskolskaya	(A)	○

S, Yamano KY, Seguchi N, Tomita H, Takamiya H, Kanzawa-Kiriyama H, Oota H, Ishida H, Kimura R, Sato T, Kim JH, Deng BC, Bjorn R, Rhee S, Ahn KD, Gruntov I, Mazo O, Bentley JR, Fernandes R, Roberts P, Bausch IR, Gilaizeau L, Yoneda M, Kugai M, Bianco RA, Zhang F, Himmel M, Hudson MJ, Ning C. Triangulation supports agricultural spread of the Transeurasian languages. *Nature* 599: 616–621, 2021.

OI21011: Hirose E, Sensui N. Substrate selection of ascidian larva: wettability and nano-structures. *J Mar Sci Eng*, 9(6), 634, 2021. (A) ○

総説

RI21001: Koganebuchi K, Oota H. Paleogenomics of human remains in East Asia and Yaponesia focusing on current advances and future directions. *Anthropol Sci* 129: 59–69, 2021. (A) ○

RD21001: 木村亮介. 個体間・集団間のゲノムの「違い」を理解する. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 42: 199–206, 2021. (B) ×

国際学会発表

PI21001: Kimura R. Molecular understanding of morphological variations in humans. Symposium: New Approaches in Evolutionary Anthropology, The 2nd AsiaEvo Conference. Tokyo, Japan. Aug 18, 2021.

国内学会発表

PD21001: 石田 肇. 日本列島の人類史解明. アイヌ文化フェスティバル基調講演. 下関市生涯学習プラザ, 下関. 2021年1月9日.

PD21002: 石田 肇. 日本列島の人類史解明. 第17回Craniosynostosis研究会特別講演. サン・ピーチOKAYAMA, 岡山. 2021年6月26日.

PD21003: 石田 肇. 形態とゲノムから探る琉球列島のヒト. 第24回日本脳神経外科学会特別企画. 沖縄コンベンションセンター, 宜野湾. 2021年11月12日.

PD21004: 木村亮介. ヒトの進化と多様性. 高校生のための日本進化学会東京大会プレ講座. オンライン. 2021年8月5日.

PD21005: 木村亮介. ヒトの遺伝的多様性と表現型多様性を理解する. 第75回日本人類学会大会公開シンポジウム「人類進化史から理解するヒトの遺伝的多様性」. オンライン. 2021年10月9日.

PD21006: 木村亮介. Human genetic adaptations in East Asia 東アジアにおける人類の遺伝的適応. 第28回日本時間生物学会学術大会, 特別講演1. 沖縄県市町村自治会館, 那覇. 2021年11月20日.

PD21007: 泉水奏, 大倉信彦, 大森紹仁, 大矢佑基, 瑞慶覧朝盛, 柳研介. ヘマトキシリン-エオシン染色組織標本の蛍光観察における, 自家蛍光とエオシン蛍光について. 沖縄生物学会第58回大会, 口演. オンライン. 2021年5月29日.

PD21008: 泉水奏, 広瀬裕一. ホヤ幼生における尾部吸収後の付着と付着基質の濡れ性の関係. 日本動物学会第92回米子大会, ポスター発表. オンライン. 2021年9月4日.

PD21009: 紫藤拓巳, 長谷川尚弘, 泉水奏, 広瀬祐一, 岡浩太郎, 堀田耕司. ホヤ卵透明性の進化と紫外線透過率の測定. 日本動物学会第92回米子大会, ポスター発表. オンライン. 2021年9月4日.

A. 研究課題の概要

1. 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、健康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。

2. 炎症・感染症により生じるヒストンと血小板膜糖タンパク GPIb α の推移

これまで、育成医学講座との共同研究で、小児領域の造血幹細胞移植後に生じる凝固障害を早期に把握する為のパラメーターを追究する目的から、血中血小板マイクロパーティクル(PDMP)値の上昇動態と同時測定した FACS 法による GPIb α 発現減少に着目した。その結果、PDMP 値と GPIb α の両因子を同時に解析すると凝固障害の早期検出に有用と結論づけた。一方、小児の造血幹細胞移植は、抗がん剤、放射線照射などの前処置に伴う粘膜障害、臓器障害、免疫不全に伴う重症

感染症、さらに移植片対宿主病(GVHD)などの移植関連合併症をしばしば発症する。これら感染症・合併症と血小板膜糖タンパク GPIb α との関係性は未だ解明されていない。本研究は、感染症・移植関連合併症・炎症時に、血中に増えるヒストンに着目し、ヒストンの増加と血小板膜糖タンパク GPIb α の変動を追究するのを目的とした。麻酔科学講座との共同研究で、マウス腹腔内にヒストン注入後、循環血中の血小板膜糖タンパク GPIb α を抗 GPIb α 抗体を用いて、FACS 法により測定した。その結果、ヒストン投与前に比較して、ヒストン腹腔内投与後、血小板膜から離れた GPIb α は、減少する傾向にみられた。一般に、生体内から採取された血小板は、活性化され、そのため、血小板膜から GPIb α は離れる。よって、ヒストン投与前、血中に血小板から離れた GPIb α は多く存在する。しかしながら、ヒストン投与後、血中 GPIb α は減少した。すなわち、血中ヒストンの上昇により、NETs が形成され、血小板から離れた GPIb α は、NETs に取り込まれて、減少したと推測される。炎症時、炎症を誘引する菌が NETs に取り込まれ、生体内では抗菌作用が発揮できるが、抗菌・殺菌作用は、周辺の血管内皮細胞や組織を傷害し、その結果、臓器障害から敗血症へ発展する可能性も考えられる。よって、小児の造血幹細胞移植に伴う粘膜障害、臓器障害、免疫不全に伴う重症感染症、さらに移植片対宿主病(GVHD)などの移植関連合併症では、生体内ヒストンの存在から NETs 形成により、血中 GPIb α の急激な減少を招いたと推測される。今後、炎症・感染症による血中ヒストン上昇と NETs 形成、血小板膜から離れた GPIb α の関係性を明らかにしたい。

B. 研究業績

原著

- OI21001: Nadolni W, Immler R, Hoelting K, Fraticelli M, Rippahn M, Rothmiller S, Matsushita M, Boekhoff I, Gudermann T, Sperandio M, Zierler S. TRPM7 Kinase Is Essential for Neutrophil Recruitment and Function via Regulation of Akt/mTOR Signaling. *Front Immunol.* 11:606893. doi:10.3389/fimmu.2020.606893. 2021 (A) ○
- OI21002: Kaitsuka T, Tomizawa K, Matsushita M. Heat Shock-Induced Dephosphorylation of Eukaryotic Elongation Factor 1B δ L by Protein Phosphatase 1. *Front Mol Biosci.* 7:598578. doi:10.3389/fmolb.2020.598578. 2021 (A) ○
- OI21003: Beesetty P, Rockwood J, Kaitsuka T, Zhelay T, Hourani S, Matsushita M, Kozak JA. Phagocytic activity of splenic macrophages is enhanced and accompanied by cytosolic alkalinization in TRPM7 kinase-dead mice. *FEBS J.* 288(11):3585-3601. doi: 10.1111/febs.15683. 2021 (A) ○
- OI21004: Miyazato M, Ashikari A, Nakamura K, Nakamura T, Yamashiro K, Uema T, Uehara M, Masuzaki H, Saito S, Maeda S, Ishida H, Matsushita M. Effect of a mobile digital intervention to enhance physical activity in individuals with metabolic disorders on voiding patterns measured (A) ○

by 24-h voided volume monitoring system: Kumejima Digital Health Project (KDHP). *Int Urol Nephrol.* 53(8):1497-1505. doi: 10.1007/s11255-021-02867-x. 2021

国内学会発表

- PD21001: 高松岳矢, 柳久美子, 馬目陽子, 小金渕佳江, 李俊錫, 當山奏子, 原(宮内)央子, 長谷川実奈美, 近藤毅, 要匡, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 松下正之. 多発家系 iPS 細胞とアレル特異的発現解析による双極性障害の病態研究. 第 42 回沖縄精神神経学会. 2021 年 2 月 6 日. 那覇市 (web 開催).
- PD21002: 高松岳矢, 馬目陽子, 柳久美子, 李俊錫, 小金渕佳江, Dimitrov Dimitar, 服部功太郎, 長谷川実奈美, 高橋智幸, 近藤毅, 要匡, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 松下正之. 双極性障害家系 iPS ニューロンにおけるミトコンドリア機能遺伝子のアレル特異的発現低下. 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会/第 98 回日本生理学会大会合同大会. 2021 年 3 月 30 日. 名古屋市 (web 開催).
- PD21003: 高松岳矢, 柳久美子, 馬目陽子, 小金渕佳江, 李俊錫, 當山奏子, Dimitar Dimitrov, 長谷川実奈美, 早川朋子, 服部功太郎, 功刀浩, 近藤毅, 高橋智幸, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 要匡, 松下正之. 双極性障害家系におけるミトコンドリア機能遺伝子の患者アレル特異的発現低下. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会. 2021 年 7 月 14 日. 京都市.
- PD21004: 高松岳矢, 柳久美子, 馬目陽子, 小金渕佳江, 李俊錫, 當山奏子, Dimitar Dimitrov, 長谷川実奈美, 早川朋子, 服部功太郎, 功刀浩, 近藤毅, 高橋智幸, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 要匡, 松下正之. Down-regulation of a mitochondrial gene in the affected haplotype of bipolar disorder family: Allele-specific expression analysis using iPSC-derived neurons. 第 44 回日本神経科学大会/CJK 第 1 回国際会議. 2021 年 7 月 31 日. 神戸市.
- PD21005: 高松岳矢, 馬目陽子, 柳久美子, 小金渕佳江, 當山奏子, 李俊錫, 長谷川実奈美, 服部功太郎, 功刀浩, 近藤毅, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 要匡, 松下正之. 双極性障害の病態メカニズムの探索: ハプロタイプフェージングと RNA シーケンスによるミトコンドリア代謝制御遺伝子 X の発現異常の発見. 第 72 回西日本生理学会. 2021 年 11 月 6 日. 熊本市 (web 開催).
- PD21006: 高松岳矢, 馬目陽子, 柳久美子, 小金渕佳江, 當山奏子, 李俊錫, 長谷川実奈美, 服部功太郎, 功刀浩, 近藤毅, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 要匡, 松下正之. 双極性障害家系ハプロタイプにおけるミトコンドリア代謝制御遺伝子 X の発現低下. 第 48 回日本脳科学学会. 2021 年 12 月 5 日. 浜松市.

A. 研究課題の概要

1. 3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素 (3MST) 欠損マウスに見られた高血圧 (戸塚裕一, 筒井正人)

心血管系における 3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素 (3-mercaptopyruvate sulfurtransferase: 3MST) の役割は不明である。本研究では、この点を、3MST 欠損マウスを用いて検討した。Tail-cuff 法および Telemetry 法で測定した血圧値は、野生型 (WT) マウスに比して 3MST 欠損マウスで有意に高値であった。観血的に評価した末梢血管抵抗は、WT マウスに比して 3MST 欠損マウスで有意に増加していた。WT マウスに比して 3MST 欠損マウスでは、単離腸管膜動脈におけるフェニレフリンおよび KCl による収縮反応が有意に増強し、さらに、アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応が有意に低下していた。アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応における PGI₂, NO, および EDHF のコンポーネントを薬理的に検討したところ、WT マウスに比して 3MST 欠損マウスにおいて、PGI₂ のコンポーネントが有意に減少していた。加えて、血漿 PGI₂ レベルも、WT マウスに比して 3MST 欠損マウスで有意に低下していた。3MST 欠損マウスは高血圧を呈することを明らかにした。この機序には、PGI₂ を介した内皮依存性弛緩反応の低下が一部に関与することが示唆された。

2. テストステロンは NO 産生障害下では有害な心血管作用を示す (比嘉章太郎, 筒井正人)

過去の大規模臨床試験において高齢男性の冠動脈疾患患者におけるテストステロン補充療法は仮説に反して心血管死を増加させたことが報告されている (NEJM 2010)。しかし、その機序は不明である。高齢男性の冠動脈疾患患者では一酸化窒素 (NO) の産生が低下している。これらの背景を踏まえて、本研究では、「テストステロンによる心血管死の増加の機序には NO 産生障害が関与している」と仮説を立て、その点を心筋梗塞死を引き起こす 2/3 腎摘 NO 合成酵素完全欠損マウス (MI マウス) を用いて検討した。オスの野生型 (WT) マウスと MI マウスを実験に使用した。MI マウスの死因の約 90% は心筋梗塞死であることから (JMCC 2014)、死亡率を心筋梗塞発症率の大まかな指標とした。死亡率は WT マウスに比して MI マウスで著明に高かった。精巣摘除術 (ORX) は WT マウスの死亡率を悪化させる傾向を示したが、MI マウスの死亡率は逆に有意に改善させた。テストステロン受容体拮抗薬ビカルタミドの長期投与も同様に MI マウスの死亡率を有意に改善させた。ORX を施した MI マウスにテストステロンを長期投与すると死亡率は有意に悪化した。MI マウスにおいて、ORX は高血圧、高コレステロール血症、および空腹時高血糖をすべて有意に改善させ、

テストステロンの長期投与はこれらの ORX の作用を有意に悪化させた。MI マウスの心臓の RNA sequencing 解析では、ORX に比して ORX+テストステロン同時投与において、ACE, MCP1, MMP3 の発現増加および adiponectin の発現低下が認められた。以上の結果から、テストステロンは NO 産生障害下では有害な心血管作用を示すことが示唆された。本研究の結果は、テストステロン補充療法が高齢男性冠動脈疾患患者の心血管死を増加させた機序を一部説明しうるのかもしれない。

3. NO 合成酵素系完全欠損マウスに認められた自然発症肺気腫 (加藤香織, 筒井正人)

肺気腫病変には 3 種類の一酸化窒素 (NO) 合成酵素アイソフォーム (nNOS, iNOS, eNOS) がすべて発現している。しかし、肺気腫の成因における NOSs 系の役割は不明である。私達は、この点を、私達の NOSs 系完全欠損マウス (triple n/i/eNOSs^{-/-}マウス) を用いて検討した。本研究では、野生型 (WT), single nNOS^{-/-}, iNOS^{-/-}, eNOS^{-/-}, double n/iNOSs^{-/-}, n/eNOSs^{-/-}, i/eNOSs^{-/-}, および triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスの 8 系統のマウスを使用した。これらのマウスにおいて、肺の病理組織学的解析、マイクロ CT 解析, CAGE sequencing 解析, および ELISA 解析を行った。WT マウスと比較して triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスでは、肺胞隔壁間距離の増大、肺胞破壊指数 (destructive index) の増加、エラスチン線維量の減少、肺野 CT 値の低下、呼期終末肺容量の増加を認めた。一方、他の single NOS^{-/-}マウスおよび double NOSs^{-/-}マウスには、これらの所見は見られなかった。triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスの上記異常所見は、生後 4 週齢の早期から認められた。肺の mRNA 発現レベルを CAGE sequencing によって網羅的・定量的に解析したところ、WT マウスに比して triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスにおいて、3 つの Wnt リガンドおよび 10 の Wnt/ β -catenin 経路関連遺伝子が有意に down regulate していた。また、肺の ELISA 解析においても、WT マウスに比して triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスにおいて、GSK-3 β と LEF1 の発現レベルの低下が認められた。NOSs 遺伝子を完全に欠損させるとマウスに自然発症の肺気腫が引き起こされた。その機序の一部には、Wnt/ β -catenin 経路の down regulation が関与していることが示唆された。

4. マウス食物アレルギーモデルを用いた経口免疫寛容に対する経皮的な食物抗原暴露の影響 (山下弘高, 筒井正人)

食物アレルギーは、「食物によって引き起こされる抗原特異的な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」と定義される。本来、栄養となるべき食べ物に対しては、経口免疫寛容と呼ばれる免疫調整システムが働き、アレルギーは誘導されない。しかしながら、食物アレルギー患者では、食べた物に対してアレルギー症状が惹起される。この栄養となるべき食べ物に対してアレルギー症状が引き起こされる機序は不明確である。近年、経口的に摂取した食物に対しては免疫寛容が誘導され、皮膚を介して暴露された場合にはアレルギーが引き起こされる可能性が示唆されている。そこで本研究では、マウス食物アレルギーモデルと経口免疫寛容モデルを用いて、経口免疫寛容と経皮的感作の関係性を検討した。従来の私たちのモデルでは、雌性 BALB/c マウスに、卵の代表的な抗原である卵白アルブミン (ovalbumin, OVA) を腹腔内注射し、OVA を経口投与することで食物アレルギー様症状を誘導した。また、腹腔内注射による感作

前に、OVA を経口投与することで、経口免疫寛容を誘導した。経皮的感作モデルでは、マウスの後背部を剃毛し、OVA を含有させたろ紙を貼付し感作した。経皮的感作モデルにおいても、感作に先立ち OVA を経口投与することで経口免疫寛容を誘導した。腹腔内注射による食物アレルギーモデルでは、血中の OVA 特異的 IgE 値が上昇し、OVA の経口投与によって体温低下や下痢症状が確認された。このモデルに経口免疫寛容を誘導すると、抗原特異的 IgE 値の上昇が完全に抑制され、アレルギー症状が誘導されなかった。経皮的な感作のモデルにおいても、顕著な抗原特異的 IgE 値の上昇が確認され、食物アレルギー症状が惹起された。経皮感作モデルにおいて経口免疫寛容を誘導すると、軽微ではあるが抗原特異的 IgE 値の上昇が確認され、一部のマウスでは食物アレルギー症状が観察された。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Kato K, Tsutsui M, Noguchi S, Iha Y, Naito K, Ogoshi T, Nishida C, Tahara M, Yamashita H, Wang KY, Toyohira Y, Yanagihara N, Masuzaki H, Shimokawa H, Tanimoto A, Yatera K. Spontaneous Pulmonary Emphysema in Mice Lacking All Three Nitric Oxide Synthase Isoforms. <i>Scientific Reports</i> 11(1):22088, 2021.	(A)	○
OI21002:	Furuzono S, Kubota T, Taura J, Konishi M, Naito A, Tsutsui M, Karasawa H, Kubota N, Kadowaki T. A Xanthene derivatives, DS20060511, attenuates Glucose Tolerance by Inducing Skeletal Muscle-Specific GLUT4 Translocation in Mice. <i>Communication Biology</i> 4(1): 994, 2021.	(A)	○
OI21003:	Yamashita H, Shigemori A, Murata M, Tanaka H, Inagaki H, Tsutsui M, Kimura M. Impact of orally-administered oligosaccharides in murine model of food allergy. <i>Journal of Functional Foods</i> 85: 104643, 2021.	(A)	○
OI21004:	Shimamori Y, Mitsunaka S, Yamashita H, Suzuki T, Kitao T, Kubori T, Nagai H, Takeda S, and Ando H. Staphylococcal Phage in Combination with Staphylococcus epidermidis as a Potential Treatment for Staphylococcus aureus-Associated Atopic Dermatitis and Suppressor of Phage-Resistant Mutants. <i>Viruses</i> 13(1): 7, 2021.	(A)	○
国際学会発表			
PI21001:	Kato K, Tsutsui M, Noguchi S, Naito K, Ogoshi T, Tahara M, Yatera K. Spontaneous pulmonary emphysema in mice lacking all three nitric oxide synthase isoforms. The 25 th Annual Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR 2021). The Kyoto International Conference Center. Japan. 2021.		
PI21002:	Tsutsui M, Kato K, Ogoshi T, Noguchi S, Yatera K. Diversity of roles of nitric oxide synthases in the pathogenesis of lung diseases. The 94th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society. Symposium 4: Cutting edge of respiratory research: COVID-19, pulmonary hypertension, and molecular mechanisms. Sapporo Convection Center, Sapporo, Japan. 2021.		
国内学会発表			
PD21001:	筒井正人, 戸塚裕一, 伊波幸紀, 比嘉章太郎, 坂梨まゆ子, 山下弘高, 稲福斉, 国吉幸男, 古川浩二郎. 3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素 (3MST) 欠損マウスに見られた高血圧. 第 31 回日本循環薬理学会. WEB 開催. 2021.		

- PD21002: 筒井正人, 加藤香織, 豊平由美子, 柳原延章, 下川宏明, 矢寺和博. NO 合成酵素系完全欠損マウスに認められた自然発症肺気腫. 第 74 回日本薬理学会西南部会. 久留米大学筑水会館. 久留米. 2021. 日
- PD21003: 平良雄司, 比嘉章太郎, 伊波幸紀, 山下弘高, 下川宏明, 筒井正人. 糞便移植の心筋梗塞発症抑制作用: 2/3 腎摘 NO 合成酵素系完全欠損マウスにおける検討. 第 74 回日本薬理学会西南部会. 久留米大学筑水会館. 久留米. 2021.
- PD21004: 比嘉章太郎, 坂梨まゆ子, 伊波幸紀, 山下弘高, 平良雄司, 下川宏明, 古川浩二郎, 筒井正人. テストステロンは NO 産生障害下では有害な心血管作用を示す. 第 74 回日本薬理学会西南部会. 久留米大学筑水会館. 久留米. 2021.
- PD21005: 山下弘高, 田中宏幸, 稲垣直樹, 筒井正人. マウス食物アレルギーモデルを用いた経口免疫寛容に対する経皮的な食物抗原暴露の影響. 第 74 回日本薬理学会西南部会. 久留米大学筑水会館. 久留米. 2021.
- PD21006: 戸塚裕一, 比嘉章太郎, 坂梨まゆ子, 伊波幸紀, 山下弘高, 稲福 斉, 国吉幸男, 古川浩二郎, 筒井正人. 3-メルカプトビルビン酸硫黄転移酵素 (3MST) 欠損マウスにおける高血圧. 第 74 回日本薬理学会西南部会. 久留米大学筑水会館. 久留米. 2021.
- PD21007: 筒井正人. 臓器連関における NO 合成酵素系の保護的役割. 第 5 回黒潮カンファレンス. シンポジウム. シンフォニーテクノロジー響ホール伊勢. 伊勢. 2021.
- PD21008: 笹田歩佳, 山本勇, 吉田和利, 前田恵, 荒木作彩, 木村吉伸, 山下弘高, 木村万里子. 豆煮汁に含まれる機能性オリゴ糖とそれらのビフィズス菌増殖促進活性. 第 60 回日本栄養食糧学会近畿支部会. 神戸女子大学. 神戸. 2021.

A. 研究課題の概要

血管抵抗値を用いたノルアドレナリンによる脊髄血流増加のメカニズムの解明

【目的】胸腹部大動脈手術の際には、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。大動脈遮断時の脊髄血流量 (SCBF) 低下に対して、collateral network を介した供血が重要で、循環作動薬を用いた平均体血圧 (mBP) 上昇が効果的とされる。

当科ではこれまでの基礎研究にて、広範囲胸腹部大動脈遮断で低下した SCBF を増加させるために NOA 投与が効果的であることを報告してきた。遮断前の SCBF を得るためには、1) 遠位側灌流がある場合に約 1.3 倍の mBP 上昇が必要である事、2) 遠位側灌流が無い場合は 1.66 倍の mBP 上昇が必要である事が示された。

いずれの条件下でも SCBF 増加を促進する循環作動薬としてノルアドレナリン (NOA) は最も効果的であった。一方、NOA による脊髄微小循環への作用機序は不明な点が多く、NOA 投与によって SCBF が増加するメカニズムについてはまだ十分に説明されていない。

本研究では、NOA による体血管および脊髄血管の反応性の相違について比較し、NOA による SCBF 増加のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

【実験・方法】中型犬を用いて、胸腹部大動脈及び L2-L7 の脊髄分節動脈 (SAs) を露出し、臨床に模して遠位側灌流用バイパスを作成した。SCBF は L5 位硬膜でレーザー血流計にて測定し、脊髄灌流圧 (SCPP) は遮断した大動脈内圧測定にて行った。L2 から L7 までの SAs 計 6 対を遮断し、遮断前後および NOA 0.5 μ g/Kg/min 持続投与後の mBP, SCBF および SCPP を測定し、測定項目より体血管抵抗値 (SVR) および脊髄血管抵抗値 (SaR) の変化率を算出する。以上の実験結果を解析し、体血管抵抗値 (SVR) と脊髄血管抵抗値 (SaR) の変化率を比較し、生体を閉鎖循環回路内とした臓器血流分布の傾向を示す。

【結果】【結論】以上の研究成果は現在論文にまとめられ、国際ジャーナルに投稿中である。

脊髄供血環境の新たな評価法と脊髄虚血障害予防への応用

胸腹部大動脈手術 (open surgery および血管内ステントグラフト治療) 時の脊髄虚血障害 (対麻痺) 予防は未だ解決できていない重要な課題である。近年大動脈遮断時の脊髄供血路として側副血行路

(collateral network) の重要性が認識されるようになった。私たちはこれまで大動脈手術に模したビーグル犬を用いた脊髄虚血モデルを作成し、体血圧と側副血行路を介した脊髄血流量の間に強い正の相関があることを発見し、また脊髄血流維持に必要な至適脊髄灌流圧を示す事に成功した。実臨床においては脊髄供血環境を推定する術中検査法として経頭蓋運動誘発電位 (trans cranial motor evoked potential: tc-

MEP) や近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy: NIRS) による脊椎周囲筋の組織酸素飽和度の測定が用いられているが、実臨床に即した形で、脊髄血流量や脊髄灌流圧との相関を示した研究はいまだ報告されていない。本研究では私たちのこれまでの研究成果を応用し、動物実験を用いて tc-MEP と NIRS を同時測定し、脊髄血流量および脊髄灌流圧との相関を明らかにすることで、tc-MEP と NIRS の臨床での実用性を高める事を目的として開始した。本研究は科学研究費助成事業「若手研究」(21K16498) より助成を受けすすめている。

J-ORCHESTRA Study

J-Open caRdiac aortic arCH disEase replacement Surgical TheRApy Study

弓部大動脈を含む大動脈疾患の標準的治療法は、全弓部大動脈人工血管置換術 (TAR 術) であるが、手術侵襲が極めて大きく、二期的手術を選択することが多い。実際には二期的手術を施行できる例は限られる。低侵襲治療として、OSG 術というオープン型ステントグラフトを用いて、下行大動脈の固定を簡便にする治療が行われるようになった。本研究では、本邦における弓部大動脈疾患に対する OSG 術並びに TAR 術を受けた被験者を対象として、propensity score (PS) 解析を基に評価するとともに OSG 術と TAR 術の有効性および安全性を評価する。

逆漏斗型中枢ネックを有する腹部大動脈瘤に対するAFXステントグラフトシステムの有用性を検討する多施設後ろ向き観察研究

多施設後ろ向き観察研究で、逆漏斗型の中枢ネックを有する腹部大動脈瘤に対するAFXステントグラフトの有用性を検討し、現時点では長期成績が劣るとされている逆漏斗型中枢ネックを有する腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の治療成績の向上をはかりたい。2016年1月1日から2019年8月31日まで、共同研究機関で経験した、逆漏斗型の中枢ネックを有する腹部大動脈瘤に使用されたAFXステントグラフトの症例を共通した台帳に記録し、そこに記載された情報を解析し、報告する。

縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫の発症における胸腺内B細胞の意義の解明

本研究は病理組織、細胞標本を用いた解析を中心とした、介入と侵襲を伴わない研究である。沖縄県2病院(琉球大学医学部附属病院、国立沖縄病院)において、2000年~2018年の間に治療を行った胸腺腫、重症

筋無力症症例のうち、診断に用いられた病理組織標本に残余検体があるものに加えて、通常の診療業務の範囲内で行った手術から得た新鮮検体を対象とする。パラフィンブロックを対象とした酵素免疫染色法に加え

て、さらに新鮮検体を対象として蛍光免疫染色法およびフローサイトメトリーを行う。症例全体として臨床病理学的解析を行う。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	稲福 斉, 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群に対する直達手術 71 例の検討. 日本門脈圧亢進症学会雑誌. 27. 28-33. 2021.	(B)	○
症例報告			
CI21001:	Shotaro Higa, Takaaki Nagano, Junji Ito, Akino Uejo, Moriyasu Nakaema, Yuya Kise, Satoshi Yamashiro : Three Arterial Ruptures in a Patient with Neurofibromatosis Type 1. Ann Vasc Dis. 2021 Jun 25;14(2):168-172. doi: 10.3400/avd.cr.20-00174.	A	○
CI21002:	Yuya Kise, MD, PhD,1 Yukio Kuniyoshi, MD, PhD,2 Syotaro Higa, MD,1 Mizuki Ando, MD,1 Tatuya Maeda, MD,1 Hitoshi Inafuku, MD, PhD,1 and Moriyasu Nakaema, MD1: Open Repair for Patent Ductus Arteriosus Aneurysm in an Adult. Ann Vasc Dis. 2021 Dec 25;14(4): 415-418.		
CD21001:	比嘉 章太郎, 永野 貴昭, 安藤 美月, 喜瀬 勇也, 仲榮眞 盛保, 古川 浩二郎: 偽腔破裂を伴う急性 B 型大動脈解離に対する TEVAR において対麻痺回避に運動誘発電位モニターが有用であった 1 例. 2021 年 30 巻 5 号 p. 291-294. DOI https://doi.org/10.11401/jsvs.21-00042	B	○
国内学会発表			
PD21001:	Shotaro Higa, Takaaki Nagano, Masahiro Touyama, Akino Uejo, Mizuki Ando, Tatuya Maeda, Yuya Kise, Inafuku Hitoshi, Moriyasu Nakaema, Kojiro Furukawa : Is TEVAR safe after Y-graft replacement / EVAR?. 第 74 回日本胸部外科学会定期学術集会. 東京, 2021.		
PD21002:	比嘉章太郎, 永野貴昭, 當山昌大, 上門あきの, 安藤美月, 喜瀬勇也, 仲榮眞盛保, 稲福斉, 古川浩二郎, 西島功, 瀬名波栄信, 下地光好, 赤崎満: 慢性大動脈解離において Re-entry 閉鎖に小口径ステントグラフトを使用した 2 例. 第 62 回日本脈管学会総会. 北海道, 2021.		
PD21003:	比嘉章太郎, 坂梨まゆ子, 平良雄司, 下川宏明, 古川浩二郎, 筒井正人: テストステロンは NO 産生障害下では有害な心血管作用を示す, 第 130 回日本循環器学会九州地方会. 沖縄, 2021.		
PD21004:	比嘉章太郎, 坂梨まゆ子, 伊波幸紀, 山下弘高, 平良雄司, 下川宏明 古川浩二郎, 筒井正人: テストステロンは NO 産生障害下では有害な心血管作用を示す. 第 74 回日本薬理学会西南部会. 福岡, 2021.		
PD21005:	古川浩二郎. emodeling 法による自己弁温存大動脈基部置換術. 第 24 回九州心臓血管外科セミナー. 沖縄, 2021.		
PD21006:	古川浩二郎, 稲福 斉, 喜瀬勇也, 前田達也, 安藤美月, 當山昌大. 末梢吻合部狭窄を回避するために ~2 点支持・連続縫合による端側吻合~. 第 26 回日本冠動脈外科学会学術大会. 山口, 2021.		
PD21007:	古川浩二郎. 10 年後の沖縄における心臓・血管・呼吸器外科のために今何をやるべきか? 琉球医学会総会・第 188 回例会. 沖縄, 2021.		
PD21008:	古川浩二郎. 心臓外科医が行う心不全治療. 第 14 回 沖縄心不全研究会. 沖縄, 2021.		
PD21009:	古川浩二郎, 矢島あゆむ. 広範囲心筋肥厚を呈する HOCM に対する経大動脈+経心尖アプローチによる心筋切除術. 東京 HOCM フォーラム 2021 in 札幌. 札幌, 2021.		
PD21010:	古川浩二郎, 稲福 斉, 喜瀬勇也, 前田達也, 安藤美月, 當山昌大. 広範囲心筋肥厚を呈する HOCM に対する経大動脈+経心尖アプローチによる心筋切除術. 第 74 回 日本胸部外科学会学術総会. 東京, 2021.		

- PD21011: 古川浩二郎. 10年後の沖縄における心臓・血管・呼吸器外科のために今何をやるべきか?. 第82回 沖縄県外科会. 沖縄, 2021.
- PD21012: 古川浩二郎. 糖尿病合併冠動脈疾患に対する冠動脈バイパス術の現況と将来展望. 第59回 日本糖尿病学会九州地方会. 沖縄, 2021.
- PD21013: 喜瀬勇也, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 古堅智則, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 古川浩二郎: Marfan 症候群 AAE に対する Remodeling 手術-術中内視鏡を用いた弁接合面の評価-. 第81回 沖縄県外科会. 沖縄, 2021.
- PD21014: 喜瀬勇也, 當山昌大, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 古堅智則, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 古川浩二郎: 自己弁温存基部再建術における4DCTの意義. 第74回 日本胸部外科学会定期学術集会. 東京, 2021.
- PD21015: 喜瀬勇也, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 大動脈基部再建時の術中内視鏡を用いた弁接合面評価. 第130回 日本循環器学会九州地方会. 2021.
- PD21016: 喜瀬勇也, 當山昌大, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 胸部下行置換後の CrawfordⅢ型胸腹部大動脈瘤手術-肺損傷回避と脊髄保護の工夫-. 第1回 OKINAWA Aortic Conference. 2021.
- PD21017: 葛原 怜, 喜瀬 勇也, 兼城 悠司, 古川 浩二郎: 体外循環時間と溶血量の相関、腎機能への影響について. 第54回 日本胸部外科学会九州地方会. 2021.
- PD21017: 安藤美月, 當山昌大, 比嘉章太郎, 上門あきの, 喜瀬勇也, 古堅智則, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 古川浩二郎: MVR 術後遠隔期 PVL に対するパッチ修復術の一例. 第54回 胸部外科九州地方会. 2021.
- PD21018: 安藤美月, 喜瀬勇也, 當山昌大, 比嘉章太郎, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 三浦 崇, 江石清行, 古川浩二郎: 重症二次性三尖弁閉鎖不全症に対し spiral suspension 法を施行した一例. 第261回 沖縄ハート. 2021.
- PD21019: 安藤美月, 喜瀬勇也, 當山昌大, 比嘉章太郎, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 三浦 崇, 江石清行, 古川浩二郎: 重症二次性三尖弁閉鎖不全症に対し spiral suspension 法を施行した一例. 第130回 日本循環器学会九州地方会. 2021.
- PD21020: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 山城 聡, 古川浩二郎: Shaggy Aorta を伴う大動脈瘤に対する Stent Graft 内挿術の工夫~頸部・腹部分枝プロテクションの有用性~. 第49回 日本血管外科学会学術総会. 2021.
- PD21021: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 山城聡, 古川浩二郎: Recent Successful TEVAR cases for complex thoracic aortic aneurysms using Zenith Alpha Thoracic Endovascular graft. The 3rd Z-Conference on the Web. 2021.
- PD21022: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 古川浩二郎, 岩淵成志, 池宮城秀一, 當間裕一郎: 同時に弁輪破裂・冠動脈塞栓併発した TAVI の1例. 第130回 日本循環器学会九州地方会. 2021.
- PD21023: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 古川浩二郎: Recent Successful TEVAR cases for complex thoracic aortic aneurysms using Zenith Alpha Thoracic Endovascular graft. The 27th Annual Meeting of the Japanese Society of Endovascular Intervention. 2021.
- PD21024: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 古川 浩二郎. Real and Appropriate IFU of the AFX2 with VELATM Bifurcated Endograft System The 27th Annual Meeting of the Japanese Society of Endovascular Intervention. 2021.
- PD21025: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 古川 浩二郎: TAVI 治療の新たな適応拡大-外科弁への Valve in Valve・透析患者への TAVI 治療の拡大介-. 那覇市医師会学術講演. 2021.

- PD21026: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 古川浩二郎, 當間裕一郎, 池宮城修一, 岩淵成志: 低左心機能、Shaggy Aorta を伴う重症 AS に対する TF-TAVI の工夫～腹部分枝プロテクションの有用性～. 第 11 回日本経カテーテル心臓弁治療学会学術総会. 2021.
- PD21027: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 齊, 古川 浩二郎: Real and Appropriate IFU of the AFX2 with VELA™ Bifurcated Endograft System. AFX Forum ONLINE. 2021.
- PD21028: Takaaki Nagano, Syotaro Higa, Masahiro Toyama, Mizuki Ando, Tatsuya Maeda, Yuya Kise, Hitoshi Inafuku, Kojiro Furukawa: Thoracic Endovascular Aortic Repair for chronic type B Aortic dissection with patent false lumen. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Association for Thoracic Surgery. 2021.
- PD21029: 安藤美月, 當山昌大, 比嘉章太郎, 上門あきの, 喜瀬勇也, 稲福 齊, 仲栄眞盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 大動脈弁に多発した乳頭状背に弾性腫の 1 手術例. 第 130 回循環器学会九州地方会. 2021.
- PD21030: 稲福 齊, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄眞盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 古川浩二郎: 閉塞肝静脈の診断に MRI が有用であった Budd-Chiari 症候群の 1 手術例. 第 57 回九州外科学会. 2021.
- PD21031: 稲福 齊, 當山昌大, 比嘉章太郎, 安藤美月, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄眞盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 古川浩二郎: Long segment の肝部下大静脈閉塞に対して肝下部大静脈-右心房バイパスを施行した Budd-Chiari 症候群の 1 例. 第 28 回日本門脈圧亢進症学会. 2021.
- PD21032: 稲福 齊: Budd-Chiari 症候群に対する直達手術 72 例の検討. 第 118 回日本消化器病学会九州支部例会. 2021.
- PD21033: 稲福 齊, 當山昌大, 比嘉章太郎, 安藤美月, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄眞盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 古川浩二郎: 当院における大動脈弁尖再建術 (AVNeo) の検討. 第 131 回日本循環器学会九州地方会. 2021.
- PD21034: 古堅智則, 照屋孝夫, 古堅 誠: 妊娠を契機に発見された germ cell tumor with somatic type solid malignancy の 1 手術例. 第 62 回日本肺癌学会学術総会. 2021.
- PD21035: 古堅智則, 照屋孝夫, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 齊, 仲栄眞盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 上大静脈合併切除を伴う胸腺癌摘出術を施行した 1 例. 第 54 回日本胸部外科学会九州地方会総会. 2021.

A. 研究課題の概要

当講座は脊髄を中心とした中枢神経研究を推進しており、ラット・マウス動物モデルを使用し中枢神経障害とその保護に関して検討を進めている。保有する代表的な動物モデルは以下のものである。

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

[虚血性脊髄障害モデル (ラット)] ラットの大動脈を、バルーン付きカテーテルを用いて遮断する独自の脊髄虚血モデルを開発した。このモデルでは、10 分間の動脈遮断と低血圧を同時に生じさせることで両下肢の完全麻痺を生じる。

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

[くも膜下腔カテーテル埋め込み (ラット)] ラットの大槽膜から挿入したカテーテルを腰髄膨大部近傍に留置し、カテーテルの他端を頭頂部の皮下から体外に出して、慢性的くも膜下カテーテル埋め込みモデルの手法を確立している。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可能である。

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

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

心臓血管外科術後の鎮痛で投与されたくも膜下モルヒネに起因する対麻痺が報告されたことを受け、虚血性脊髄障害のメカニズムとその増悪因子・保護因子に関して検討を進めている。現在進めているものとして以下のものがある。

1) 脊髄虚血後の痙性対麻痺発症における GABA 受容体の役割 (垣花学, 大城匡勝, 瀧上竜也)

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

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

術中の脊髄機能モニタリングとして、運動機能を反映しているといわれる運動誘発電位 (MEP) は比較的容易に実施することができ、その感度・特異度ともに従来のモニタリングと比較し優れていると報告されて

いる。しかしながら、周術期に使用される薬剤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薬剤の影響を検討している。

また、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が、偽陰性が生じうる。我々はラット脊髄虚血モデルを用いた研究で 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 (偽陰性) があることを示した。この原因を基礎研究として脊髄病理組織学的に検討している。

また臨床では脊髄機能モニタリングに関する多施設共同研究にも参加しており、観察研究にて検討・報告している。

3. 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, 瀧上竜也, 照屋孝二)

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と考えられるため、脊髄運動神経障害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。

4. ラット虚血性脊髄障害への一酸化窒素吸入の治療効果 (垣花学, 神里興太, 渡邊洋平, 羽賀亜矢子)

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

5. 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 (林美鈴, 照屋孝二, 垣花学, 神里興太, 瀧上竜也, 久保田陽秋)

抗炎症作用を期待し、全身性炎症モデル動物に対する低-中等量の硫化水素吸入あるいはドナー投与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・腹腔内虚血再灌流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による保護効果を検討しており、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している。

6. 脊髄障害に対する脊髄脂肪幹細胞の試み（神里興太，垣花学）

脊髄運動障害の緩和を期待し、虚血性脊髄障害ラットおよびマウスを用い細胞移植による運動異常緩和を検討している。脂肪幹細胞は腫瘍化するリスクが低く、安全性が高いことから、近年臨床研究が進んでいる細胞である。脂肪幹細胞の効率的な採取と培養法を確立した琉球大学形成外科学講座と共同研究を推進しており、脂肪幹細胞移植の安全性やその効果に関して検討を進めている。

7. 抗炎症性ガス分子を用いた創傷治癒促進の可能性（垣花学，渡邊洋平）

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

8. 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。人工呼吸中の高濃度酸素投与や過大な換気が全身性に過剰な炎症反応を惹起し、肺傷害や他の臓器障害の成因となっているとの仮説をもとに、酸素濃度、換気条件を緩和できる治療法を研究している。人工呼吸換気法の変更以外にも一酸化窒素(Nitric oxide: NO)の吸入療法や、体外式肺補助法(Extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)により、換気・血流比不均等の改善、換気条件の緩和などにより、酸素化を改善すると共に、圧傷害などの予防と炎症の抑制を期待して、これら特殊治療法の安全な実施法の研究、効果発現機序の基礎的研究を進めている。

9. 海外における活動

平成7年に平良豊が留学して以来、垣花学，垣花脩，笹良剛史，徳嶺譲芳，中村清哉，淵上竜也，大城匡勝，神里興太，和泉俊輔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。帰国後も脊髄損傷後の異常運動抑制と機能回復に関してUCSDと共同研究を当大学で継続している。また田所貴弘が平成27年12月より留学し、脊髄障害とその治療に関する共同研究を米国で推進している。

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21002:	Arashiro A, Shinzato H, Kamizato K, Kakinohana M. Medicine (Baltimore). Spinal fusion with motor evoked potential monitoring using remimazolam in Alström syndrome: A case report. Medicine. 100:47: (e27990). 2021	(A)	
OI21001:	Yoshitani K, Kawaguchi M, Kawamata M, Kakinohana M, Kato S, Hasuwa K, Yamakage M, Yoshikawa Y, Nishiwaki K, Hasegawa K, Inagaki Y, Funaki K, Matsumoto M, Ishida K, Yamashita A, Seo K, Kakumoto S, Tsubaki K, Tanaka S, Ishida T, Uchino H, Kakinuma T, Yamada Y, Mori Y, Izumi S, Shimizu J, Furuichi Y, Kin N, Uezono S, Kida K, Nishimura K, Nakai M, Ohnishi Y. Cerebrospinal fluid drainage to prevent postoperative spinal cord injury in thoracic aortic repair. J Anesth. 35:43-50. 2021	(A)	
OD21001:	野口信弘，垣花学：麻酔関連合併症(PONV，嘔声，シバリング，術後痛)の発生頻度の推移 合併症発生率調査の効果. 麻酔 70: 1054-1058. 2021.	(B)	
症例報告			
CD21001:	富田寛生，神里興太，照屋孝二，淵上竜也，垣花学:N-methyl-tetrahydrothiol (NMTT)基を有する抗菌薬によるビタミンK欠乏症が疑われた骨盤内臓全摘術後の1症例・麻酔 70 629-632. 2021.	(B)	○ ○

総説

- RD21001: 照屋孝二, 垣花学: 【ショック管理 2021-'22-ガイドライン, スタンダード, 論点そして私見-】 知っておきたいショック時の対処法 循環作動薬の使い方. 救急・集中治療 33: 893-899. 2021. (B) ○

国内学会発表

- PD21001: 神里興太, 久保田陽秋, 比嘉章太郎, 知念巧, 梅村武寛, 古川浩二郎, 垣花学: 退院後に生じた TypeIII エンドリークに対して複数診療科の連携により救命した 1 例. 日本蘇生学会第 40 回大会. 2021 年 11 月 12 日-11 月 13 日. ハイブリッド開催. 奈良
- PD21002: 神里興太: 血液浄化療法, 今わかっていること. 日本蘇生学会第 40 回大会. 2021 年 11 月 12 日-11 月 13 日. WEB 配信 (ハイブリッド開催). 奈良
- PD21003: 古賀勇太, 中村清哉, 安部真教, 大久保潤一, 垣花学: 右上肢複合性局所疼痛症候群(CRPS)に持続腕神経叢ブロックを施行した小児の一症例. 日本ペインクリニック学会第 55 回大会. 2021 年 7 月 22 日-7 月 23 日. ハイブリッド開催. 富山
- PD21004: 大久保潤一, 安部真教, 中村清哉, 垣花学: 肝移植術後の頸椎神経根症患者に対し, 超音波ガイド下 C6 神経根パルス高周波治療(PRF)を繰り返し試行した 1 例. 日本ペインクリニック学会第 55 回大会. 2021 年 7 月 22 日-7 月 23 日. ハイブリッド開催. 富山
- PD21005: 木村 祥子, 宜野座 到, 垣花学: 脊椎固定術中に高度低体温をきたした症例. 日本臨床麻酔学会第 41 回大会. 2011 年 11 月 5 日-6 日. ハイブリッド開催. 札幌
- PD21006: 高橋裕花, 新海良祐, 垣花学: 創傷治癒における硫化水素の役割. 琉球医学会. 2021
- PD21007: 中村智哉, 神里興太, 垣花学: 軟膜下モルヒネ投与の鎮痛効果:熱刺激逃避反応による評価. 琉球医学会. 2021
- PD21008: 垣花学, 和泉俊輔: 心臓麻酔領域における中枢神経指向型麻酔管理:10 年の進歩 胸腹部大動脈瘤. 日本心臓血管麻酔学会第 25 会学術大会. 2021 年 9 月 20 日-11 月 14 日. 札幌. WEB 開催.
- PD21009: 田垣翔伍, 渡邊洋平, 垣花学: 開心術後に不随意運動をみとめたパーキンソン病の 1 例. 第 25 回日本神経麻酔集中治療学会. 2021 年 6 月 19 日-7 月 20 日. 札幌. WEB 開催.
- PD21010: 伊良部加那子, 野口信弘, 垣花学: 腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術後に下肢の局所酸素飽和度(rsO2)低下を認め, 下肢虚血に対する緊急血行再建術を要した症例. 第 32 回臨床モニター学会総会. 2021 年 4 月 23 日-24 日. 佐賀. WEB 開催.
- PD21011: 木村祥子, 大久保潤一, 渡邊洋平, 垣花学: 閉塞性動脈硬化症患者の下肢切断術中に心室頻拍をきたし高度冠動脈狭窄が見つかった一例. 第 42 回日本循環制御医学会総会. 学術集会. 2021 年 7 月 9 日-10 日. 大阪. WEB 開催.
- PD21012: 瀧上竜也, 神里興太, 照屋孝二, 阿部京介, 平山千佳, 垣花学: 肺胞出血, 低酸素症に対し早期のステロイドパルス療法と血漿交換療法が奏功した Goodpasture 症候群の 1 例. 第 43 回日本呼吸療法医学会学術集会. 2021 年 7 月 3 日-4 日. 横浜

その他の刊行物

- MD21001: 瀧上竜也: 重症呼吸不全に対する人工呼吸管理～新型コロナウイルスを含む最近の話題～ 沖縄医報 Vol.57 No10.11 2021

A. 研究課題の概要

1. 頸椎由来の頸肩腕症状に対する薬物治療の臨床経済研究, 日本脊椎脊髄病学会多施設共同研究 (西田康太郎, 島袋孝尚, 金城英雄, 山川慶)

頸椎由来の頸肩腕症状を呈する主な疾患としては、変形性頸椎症、頸椎症性脊髄症、頸椎症性神経根症、頸椎椎間板ヘルニアが挙げられるが、頸部筋・筋膜疾患や胸郭出口症候群、肩関節疾患など類似した症状を呈する疾患は多岐にわたる。理想的には、病歴や理学所見、画像所見をもとに系統的な診断を行い、診断に応じた特異的治療を行うべきであるが、心理社会的要因などさまざまな要因が絡みあい、多様な病態を呈することも本症状の特徴といえ、短時間で効率的な診療が要求される日常診療では要因の特定に至らずに非特異的治療が選択される機会が多い。非特異的治療としては薬物治療が代表的であり、系統的診断後に行う特異的治療と比較して非特異的治療の成績が劣るとする報告はないものの、エビデンスに基づく治療標準化には至っていない。特に昨今の少子高齢化の進展を背景に本邦の医療財源を取り巻く環境は厳しさを増しており、より費用対効果の優れた治療法の普及が望まれるなか、薬物療法が有する社会経済的な価値 (Value of medicine) に見合う評価が診療報酬制度上で適切に行われているのか、十分な検証はなされていない。本研究は、頸椎由来の頸肩腕症状を有する症例に対する薬物療法 (疼痛管理) について、臨床経済的な有効性の評価を目的とする。評価の視点は、頸椎由来の頸肩腕症状の治療において有効な薬物療法を積極的に選択するためのエビデンスの構築、または薬物療法が有する価値に見合った適正な医療資源投入を促すための検討に資することにある。

2. 沖縄県における脊髄損傷の疫学・治療調査 (西田康太郎, 金城英雄, 島袋孝尚, 山川慶)

脊髄損傷は重篤な脊椎・脊髄外傷の一つである。従来、脊髄損傷は若年者に多く発生し、その原因は交通事故やスポーツなどの高エネルギー外傷であった。しかし、その患者背景は、わが国の人口の高齢化により大きく変化している。高齢者では、びまん性特発性骨増殖症 (DISH) や靭帯骨化症を合併し、比較的低エネルギー外傷で起きることが多い非骨傷性脊髄損傷の割合が増えている。脊髄損傷は quality of life (QOL) を低下させ、寝たきりや要介護になる大きな原因の一つである。また、近年損傷した脊髄に対する新規治療法の可能性が大きくなっているが、実臨床での応用の道のりはいまだ遠い。本研究の目的は、沖縄県における脊髄損傷の疫学・治療調査を行い、より多くのデータを集約し、この結果を解析することにより最終的には予防から治療に至る包括的な知見の集積から本邦における脊損治療の礎となることを目標とする。本研究内容に同意し、承諾を得られた沖縄県の医療機関で入院治療が行われた脊髄損傷症例を対象とする。

脊髄損傷の発生数、脊椎骨骨折の合併の有無、骨折部位、骨折型、骨密度、脊髄損傷の程度、神経症状の経過、治療法、治療期間、既往、靭帯骨化の有無、合併症を調査する。初診時、単純レントゲン像・CT・MRIでの合併症発症および神経予後予側の可能性を検討する。受傷形態と脊椎骨骨折有無の関係、靭帯骨化合併との関連の有無、その後の麻痺症状を含めた日常生活障害度を調べ、障害度を確認する。全体合併症や予後不良の傾向を確認する。

3. 神経原性側弯症の実態調査と治療指針の作成 (西田康太郎, 島袋孝尚, 金城英雄, 山川慶)

脳性麻痺患者は、重度な運動障害に加えて呼吸機能障害、摂食障害など様々な重複障害や二次障害を有している。脳性麻痺に伴う神経筋原性側弯症は 20~25% と高率に発症し、側弯症の進行により呼吸機能は悪化、最終的には生命に関わる。神経筋原性側弯症は、保存治療の有効性は低いとされているが、重複障害による合併症から積極的な手術治療は行われていない。神経筋原性側弯症に対する手術治療の有効性・予後、あるいは手術を行わない場合の自然経過・特異性がいまだに明らかになっていないことがひとつの原因と思われる。本研究の目的は、ある程度移動が制限された沖縄県における神経筋原性側弯症の実態調査、側弯評価を行い、予後不良因子を明らかにし、側弯症手術の適応・指標作成を行うことである。本研究によって神経筋原性側弯症の自然経過や予後不良となりうるパラメーターの解析、側弯症手術治療加入の指標作成を行い、神経筋原性側弯症の早期治療指標を作成する。

4. 沖縄県における骨粗鬆症性椎体骨折の疫学調査と治療指標の作成 (西田康太郎, 島袋孝尚, 金城英雄, 山川慶)

超高齢社会に伴い、骨粗鬆症性椎体骨折が増加している。脊椎椎体骨折は、高齢者の QOL を低下させ寝たきりや要介護になる大きな原因の一つである。現時点で骨粗鬆症性椎体骨折の標準的治療法は確立されておらず、合併症 (偽関節、遅発性麻痺、後弯変形) に進行する前に治療することが求められている。本研究の目的は沖縄県における骨粗鬆症性椎体骨折の疫学・治療調査を行い、この結果を解析することにより手術の要・不要の早期判断の為の指標作成である。そこで我々は、沖縄県内における入院治療が行われた骨粗鬆症性椎体骨折の発生率、骨折部位、骨折型、骨密度、治療法、治療期間、合併症 (偽関節、遅発性麻痺、後弯変形) を調査する。初診時、単純レントゲン像・MRIでの合併症 (偽関節、遅発性麻痺、後弯変形) 発症の予側の可能性を検討する。さらに、姿勢異常と骨折の関係、麻痺症状を含めた日常生活障害度を調べ、障害度を簡略化および点数化し、治療介入の指標、作成を目標とする。

5. 脊椎・脊髄手術における術中 CT の有用性 (西田康太郎, 島袋孝尚, 金城英雄, 山川慶)

脊椎脊髄外科領域では 2014 年頃からコンピュータ支援手術の臨床応用が活発となっている。当院では術中画像診断に基づく手術支援システムとして 2014 年から hybrid operating room が導入された。脊柱側弯症に対する矯正固定術や頸胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方固定術など難易度の高い instrumentation の援助として術中 CT を利用している。術中にスクリュー刺入方向や長さを確認することができ、ハイリスク手術の精度と安全性の向上させることが可能である。術中 CT を利用した手術治療成績を調査し、その有効性について検討していく。

6. 悪性骨腫瘍に対する自家液体窒素処理骨移植 (當銘保則, 大城裕理, 青木佑介, 勝木亮)

骨肉腫に代表される悪性骨腫瘍の生存率は、化学療法法の進歩により近年飛躍的に向上した。しかし化学療法のみによる治療だけでは完治させることは難しく、手術療法が不可欠である。術式としては、1970 年以前は切断術が主流であったが、1980 年以降患肢温存術が積極的に行われるようになった。患肢温存を行うためには、腫瘍用人工関節や処理骨を用いた手術が必要である。腫瘍用人工関節においては、耐久性や感染の問題があり、再置換術を余儀なくされる事が多い。処理骨とは、罹患骨に腫瘍細胞を死滅させる処理を施し、再度骨欠損部へ戻す方法である。罹患骨を処理する方法には、放射線処理、オートクレーブ処理、パストゥール処理(切除した罹患骨を熱処理することにより腫瘍細胞を死滅させてから患部に戻す)などの方法が試みられてきた。これらの処理では、感染が多く、またオートクレーブ処理やパストゥール処理では骨伝導能(処理骨が新生骨に置換されるための骨形成の足場)は温存されるものの、加熱により骨形成因子の失活が生じ骨誘導能(処理骨へ骨形成細胞を誘導する)の消失が起こ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。

7. 大腿骨遠位部転移性骨腫瘍に対する modular 型腫瘍用人工関節の長期治療成績 (當銘保則, 大城裕理, 青木佑介, 勝木亮)

近年、がん治療の発展に伴い転移性骨腫瘍の罹患数が増加傾向にある。四肢転移性骨腫瘍の病的骨折は疼痛だけでなく、運動機能の障害や寝たきりの原因にもなり著しく ADL や QOL の低下をきたす。その結果、がん原発巣の治療に対して制限が生じ、間接的に生命予後に悪影響を及ぼす。大腿骨は転移性骨腫瘍の好発部位で、切迫骨折や病的骨折に観血的手術が行われている

ことが多い。大腿骨遠位部の手術に対しては姑息的手術として髓内釘固定や搔爬後に骨セメント充填およびプレート固定などが行われるが、がんの進行により経時的に固定が破綻することがしばしばおこる。長期予後が見込まれる場合は、病巣を根治的に切除して腫瘍用人工関節に置換する手術が行われる。しかし、大腿骨遠位部の末広がり形状は、腫瘍用人工関節ステムのゆるみが好発する部位であり、非セメント固定とセメント固定の術式があるが、両術式の優劣はいまだはっきりしていない。当科では全例セメント固定を行っているが、その有効性を明らかにしたい。本研究では、非特定営利活動法人 骨軟部肉腫治療研究会 (Japanese Musculoskeletal Oncology Group: JMOG) の多施設共同研究に参画し、非セメント固定とセメント固定に対する長期成績を明らかにする。

8. 下腿における悪性骨・軟部腫瘍広範切除後に生じる軟部組織欠損に対する veno-accompanying fascio-cutaneous (VAF) flap の治療成績の検討 (青木佑介, 當銘保則, 大城裕理, 勝木亮)

悪性骨・軟部腫瘍における広範切除術では、悪性腫瘍を健全な組織に包んで切除するため、切除後には広範な組織欠損が生じる。下腿においては、皮膚や筋肉などの軟部組織に乏しく、広範切除後に生じる軟部組織欠損に対しては、何らかの組織再建が必要になる。組織再建には、植皮、局所皮弁、遊離皮弁などの種々の再建方法がある。植皮は最も簡便に行える再建方法であるが、下腿の軟部組織欠損では骨や腱の露出が多く、植皮が定着しないことが多くある。遊離皮弁は健全な筋皮弁を血管柄付きで挙上するが、その再建には、主要な動脈の犠牲を伴い、マイクロサージャリーの技術を要する。Veno-accompanying fascio-cutaneous (VAF) flap は静脈を伴走する小動脈を栄養血管とする有茎局所皮弁で下腿では、大伏在静脈と小伏在静脈を用いた VAF flap の挙上が可能である。本研究では、下腿における悪性骨・軟部腫瘍広範切除後に生じる軟部組織欠損に対する VAF flap の有用性に対して検討を行っていく。

9. 転移性骨腫瘍におけるデノスマブの骨有害事象に対する治療効果の検討 (勝木亮, 當銘保則, 大城裕理, 青木佑介)

近年、がん治療の発展に伴い転移性骨腫瘍の罹患数が増加傾向にある。脊椎転移性骨腫瘍の病的骨折による脊髄損傷・神経障害や四肢転移性骨腫瘍の病的骨折は疼痛だけでなく、運動機能の障害や寝たきりの原因にもなり著しく ADL や QOL の低下をきたす。これらの骨有害事象の予防は非常に重要と考えられる。ビスフォスフォネート製剤のゾレンドロン酸や RANKL 抗体製剤のデノスマブが転移性骨腫瘍に対する骨修飾剤として登場し、有効性が報告されている。しかし、骨修飾剤の骨関連事象 (Skeletal Related Event: SRE) の予防効果に関する報告はいまだ少ない。本研究では転移性骨腫瘍に対してデノスマブを使用した症例を後方指摘に検討し、脊椎転移と四肢骨転移におけるデノスマブの SRE 予防効果を明らかにしたい。脊椎転移では

Spinal Instability Neoplastic Score: SINS を用いて、四肢骨転移に関しては Mirel's score を評価し、デノスマブ治療下においても SRE が発生した重症度を明らかにし、転移性骨腫瘍に対する予防的な手術の指標を明らかにしていきたい。

10. 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, 大城裕理, 青木佑介, 勝木亮)

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。

11. 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, 大城裕理, 青木佑介, 勝木亮)

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

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

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

緑色蛍光蛋白 (GFP) で標識した α_v インテグリン発現ベクターをヒト骨肉腫細胞株へ形質導入して、 α_v インテグリン-GFP を恒常的に発現するヒト骨肉腫細胞株を樹立する。コンフォーカルレーザー走査型顕微鏡を用いて 2 次元培養, 3 次元培養, ノードマウスの肺転移巣におけるヒト骨肉腫細胞株の α_v インテグリンの発現様式を分子イメージングで検討する。

12. 悪性骨・軟部腫瘍におけるヒト由来同所性移植マ

ウスモデルを用いた新規薬剤の探索および感受性試験 (大城裕理, 當銘保則, 青木佑介, 勝木亮)

悪性骨・軟部腫瘍の発生頻度は極めて稀であるため、新規薬剤の開発が困難である。これまで数々の細胞株を用いた動物実験モデルが存在するが、実際の臨床での腫瘍動態と乖離することが多い。そこで我々は生検や手術で切除した腫瘍から腫瘍片を採取してヌードマウスへ同所性移植を行い、ヒト由来同所性移植マウスモデル (Patient-Derived Orthotopic Xenograft: PDOX モデル) の作成を試みている。PDOX モデルは患者の腫瘍細胞のみならず、患者の腫瘍微小環境も含むため、より生体内に近い環境を有していると考えられる。樹立した PDOX モデルを用いて既存の薬剤の感受性試験や保険承認外の新規薬剤の感受性試験を行い、抗腫瘍効果の検討を行う。

13. 微小外科 (マイクロサージャリー) を用いた四肢再建 (金城政樹, 大久保宏貴, 仲宗根素子, 大中敬子, 知念修子)

微小外科の進歩により小径血管の吻合も可能になり、四肢欠損への修復に応用が可能となった。本教室では

1) 外傷性, 2) 腫瘍切除後, 3) 骨髄炎術後の骨欠損, 4) 先天異常などによる四肢欠損や機能障害などの再建が極めて困難な症例に対して、マイクロサージャリーを用いた血管柄付き腓骨移植や遊離広背筋皮弁などの組織移植術による再建を行っている。組織移植術を用いて機能的ばかりでなく整容的にも良好な四肢再建が可能となった。このうち 1) 外傷性に対する四肢欠損修復には骨関節の再建と軟部組織の再建が重要であり、これら再建の成否は、受傷後の骨髄炎など合併症のみならず、運動機能の回復に大きな影響を及ぼす。しかし、受傷から骨接合のタイミング、被覆する局所皮弁、筋弁や遊離皮弁の選択、その際の吻合する血管の選択などその判断は経験値によるところが大きい。症例を蓄積し、治療方針を示す分類やストラテジーの構築を行っていきたい。

14. 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, 金城政樹, 大久保宏貴, 大中敬子, 知念修子)

先天性橈尺骨癒合症に対して私たちは有茎筋膜脂肪弁を用いた分離授動術をおこない、再癒合率が少なく、比較的安定した成績が得られた。しかし、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。3D-CT を用いた骨形態の検討と、授動術後の回内外運動の動態解析を行い、本症の病態を解明するとともに、より効果的な手術方法を検討していきたい。

15. 沖縄県における橈骨遠位端骨折患者に対する骨粗鬆症治療の現状 (金城政樹, 知念修子, 大久保宏貴, 仲宗根素子, 大中敬子)

沖縄県は骨脆弱性骨折の頻度が他県に比べて高く、

骨粗鬆症治療の積極的な介入が課題である。ADLの低下を来す大腿骨近位部骨折や椎体圧迫骨折と比較して若年で発生することの多い橈骨遠位端骨折患者において、受傷後の積極的な介入は二次骨折予防に有効と考えられる。本骨折の受傷前および受傷後の治療介入の現状を疫学調査し、沖縄県における問題点・改善点を解明する。

16. 三角線維軟骨複合体損傷を来す骨形態の検討(大久保宏貴, 大中敬子, 仲宗根素子, 知念修子, 金城政樹)

手関節尺側部痛を来す三角線維軟骨複合体損傷は尺骨が橈骨に比べて長い症例に多く発症する。しかし、尺骨が長くない症例での発症も稀ではない。三角線維軟骨複合体損傷における骨形態をレントゲン, CT, MRIなどで他に発症に関与しうる骨形態を探索する。これにより新たな治療法(保存療法・手術療法)の開発につなげていきたい。

17. MRIを用いた末梢神経損傷の質的評価(大中敬子, 大久保宏貴, 仲宗根素子, 知念修子, 金城政樹)

末梢神経損傷は損傷の程度が軽ければ自然回復が期待でき、神経周膜断裂以上の損傷であれば回復は期待できず神経縫合などの外科的治療を要する。受傷早期に神経損傷の程度を把握できれば適切な治療方法の選択の一助になる。頻度の高い手根管症候群患者におけるMRI画像(拡散強調画像, T2 mapping)の各パラメータと神経伝導速度検査を比較する。MRIを用いた神経損傷の質的評価を行う。

18. 骨粗鬆症と大腿骨近位部骨折(神谷武志, 東千夏, 仲宗根哲, 翁長正道, 上原史成, 比嘉浩太郎)

沖縄県は、全国でも骨粗鬆症に伴う大腿骨近位部骨折の患者数が男性は1位、女性は2位と他県と比し、非常に多い。大腿骨近位部骨折は高齢者に多く、脳卒中に次ぐ寝たきりの原因疾患である。大腿骨近位部骨折は大腿骨頸部骨折と大腿骨転子部骨折に分類され、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。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。沖縄県内での2020年の1年間に発生した大腿骨近位部骨折は2,747例で、このうち頸部骨折は1,412例、転子部骨折は1,110例であった。また以前の調査と比し、男性の増加が目立ってきている。このような沖縄県の特徴が沖縄県の高齢者における骨粗鬆症の罹患率やその程度、治療の有無との関連について検討する必要がある。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を行い、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。

19. Guided growth(誘導成長)における骨端線周辺部の骨成長に与える影響の検討(神谷武志, 大中敬子, 知念修子, 仲宗根素子, 大久保宏貴, 金城政樹)

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る。プ

レートを固定するためのスクリューの長さや角度により、変形矯正の効果が変化する可能性がある。私たちは日本白色家兎大腿骨遠位部骨端線にプレートを設置するモデルを作成した。本モデルを用いて、大腿骨の成長へ与える影響を検討することを目的とした研究を行っている。術後の形態学的評価は、組織学的(H.E.染色, 骨形態計測)およびX線学的(micro CT)で行う。

20. 重症心身障害児(者)の骨密度評価について(神谷武志, 大中敬子, 知念修子, 仲宗根素子, 大久保宏貴, 金城政樹)

重症心身障害児(者)の骨粗鬆症の有病率は高く、施設入所者の骨折発生率は年間約2-3%と報告されている。重症心身障害児(者)では骨代謝回転が亢進し、骨吸収は低下すると言われている。骨密度低下の大きな要因は非荷重による廃用である。本研究の目的は重症心身障害児(者)の骨粗鬆症の疫学およびその特徴を明らかにすることである。沖縄県内の肢体不自由児施設に入所・外来患者を対象とし、年齢や性別、臨床診断、発症時期、栄養状態、薬剤(抗てんかん薬, 骨粗しょう症治療薬)、活動性(寝たきり, 車いす, 歩行など)、骨代謝マーカー(P1NP, TRACP-5b)やカルシウム, リン, 副甲状腺ホルモン, 定量的超音波測定法を評価する。本研究は重症心身障害児(者)施設での骨粗鬆症治療の標準化を図り、適切な骨折予防治療を行うことを目標とする。

21. 先天性上肢欠損児に対する義手装用者の調査(神谷武志, 大中敬子, 知念修子, 仲宗根素子, 大久保宏貴, 金城政樹)

先天性前腕欠損児の義手治療は、幼少期からの導入が理想的である。しかし義手訓練が実施できる施設が限られていること、装用機器の購入(レンタル)の負担や装用訓練に係る人材不足などが問題となり、十分に普及しているとは言えない。当院では小児義手の治療体制の構築を目的に義手体験のイベントや講習会などを行い、義手の普及や人材育成に取り組んでいる。本研究では先天性上肢欠損児の義手装用に関する調査を行い、沖縄県の現状を明らかにする。今後は医工連携への取り組みを視野に入れ、両手動作の獲得や活動機会の増加、装飾性に優れる筋電義手の先天性欠損児への装用へとつなげていくことを目標とする。

22. 下肢人工関節の長期有用性についての検討(仲宗根哲, 翁長正道, 伊藝尚弘, 與那嶺隆則)

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る。しかし、その歴史はまだ浅く、人工関節のゆるみや感染、再置換といった問題と取り組みながら長期の経過観察を要してい

るのが現状である。様々な機種的人工関節が登場する中で当教室では骨セメントを用いないセメントレス人工関節を股関節および膝関節の手術に使用している。術後は定期的にX線学的評価および骨塩定量による評価を行い、ゆるみの早期発見や術式、使用機種の有用性について検討する。

23. 人工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, 翁長正道, 伊藝尚弘, 與那嶺隆則)

人工関節置換術は、変形性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、術中の関節周囲への注射、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。

24. 骨盤骨折に対するナビゲーション治療の有用性(仲宗根哲, 翁長正道, 伊藝尚弘, 與那嶺隆則)

骨盤骨折は、体幹深部に存在する骨折であり、触知しにくく、内固定することも困難である。また、周囲の強大な筋・軟部組織の影響を受けるため、手にしている場合は整復操作も難しい、さらにその上、血管や神経・内臓も近接し、合併損傷もあり、治療は非常に高度な技術が必要である。そこで、ナビゲーションを用いることで、術中に3次元評価を行い、スクリュウの刺入点や方向を確認しながら刺入することができる。低侵襲で安全な手術方法を検討したい。

25. 人工関節置換術における術中支援デバイスによる人工関節設置精度の検討(仲宗根哲, 翁長正道, 伊藝尚弘, 與那嶺隆則)

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。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、術中支援デバイスを導入し、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、術中支援デバイスの有効性について検討していく。

26. 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の三次元術前計画(翁長正道, 仲宗根哲, 伊藝尚弘, 平良啓之, 與那嶺隆則)

大腿骨頭壊死症とは、大腿骨頭の骨が壊死する疾患である。壊死の範囲や部位によっては壊死部に荷重がかかり、骨頭の圧潰を来し、歩行障害を来す。その

ため、大腿骨近位部を骨切りし、荷重部に健常領域を移動させる手術がある。そのため大腿骨骨切り術において健常領域をできるだけ荷重部に移動させる必要がある。しかし、どの方向に、どの程度移動させたら良いかの三次元的な術前計画は確立されていない。今回、術前術後のCTを用いて大腿骨頭壊死症における壊死領域の三次元評価を行い、術前計画方法を検討する。

27. 大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節置換術のピットフォール(翁長正道, 仲宗根哲, 伊藝尚弘, 平良啓之, 與那嶺隆則)

大腿骨頭回転骨切り術は、大腿骨頭壊死症における大腿骨頭の健常領域を荷重部に移動させ、変形性関節症を予防する手術である。しかし、骨頭の圧潰が進行し、変形性股関節症になり、人工股関節置換術を余儀なくされることがある。一度骨切りされた大腿骨近位部の形状は複雑で、軟部組織が肥厚しているため、大腿骨コンポーネントの正確な設置やインピンジメントによる脱臼を来すことがある。今回、三次元ソフトウェアを用いて、大腿骨回転骨切り術後の大腿骨形状と軟部組織を計測し、大腿骨コンポーネント至適設置のための骨性指標や軟部組織の処置などの手術のピットフォールについて検討する。

28. 人工股関節大腿骨コンポーネントを正確に入れるための骨性特徴(翁長正道, 仲宗根哲, 伊藝尚弘, 平良啓之, 與那嶺隆則)

人工股関節置換術は、変形性股関節症に多く適応され、除痛、可動域が拡大し、日常生活動作が改善する術式である。一方、重大な合併症の一つに術後の脱臼がある。脱臼の一因には人工関節臼蓋コンポーネントと大腿骨コンポーネントがインピンジメントすることが挙げられる。そのため、人工関節を至適位置に設置することは重要である。近年、さまざまな人工関節の開発や改良がなされ、とくに大腿骨コンポーネントは、固定性が向上し、薄い形状になっている。そのため薄い形状の大腿骨コンポーネントは大腿骨頸部骨切り部からの挿入位置や角度にある程度自由な設置が可能である。今回、薄い形状の大腿骨コンポーネントを正確に入れるための大腿骨頸部骨切り面の骨性特徴を検討する。

29. 前方アプローチ人工股関節における大腿挙上デバイスの有用性(翁長正道, 仲宗根哲, 伊藝尚弘, 平良啓之, 與那嶺隆則)

人工股関節置換術の重大な合併症の一つに術後の脱臼がある。そのリスクを低減するためにいくつかのアプローチが考案されている。そのなかで前方アプローチは筋腱を切らずに股関節へ到達し、また仰臥位での手術のため術中支援デバイスや透視を使用でき、より正確なコンポーネント設置が可能である。そのため脱臼リスクを低減でき術後疼痛を抑え筋力回復も早く当院でもこの前方アプローチを採用している。しかし前方アプローチでは大腿骨にコンポーネントを入れるためには大腿骨頸部骨切り部の挙上が必要であり、通常

ベッドを折って股関節を過伸展しなければならない。股関節を過伸展することで大腿神経麻痺や筋損傷のリスクがある。当院ではベッドを折らずに大腿骨にフックをかけて挙上する大腿骨挙上デバイスを用いて大腿骨コンポーネント設置を行っている。今回、大腿骨挙上デバイスを使用した大腿骨コンポーネントの設置誤差を検討する。

30. 通電刺激が人工関節インプラント上に形成される細菌性バイオフィームに与える影響（平良啓之，仲宗根哲，伊藝尚弘，翁長正道）

細菌性バイオフィーム(BF)は主に細菌細胞，細菌が産生する分泌物(EPS)で構成される。整形外科領域においては人工関節周囲感染症(PJI)が問題となるが，BFが形成されると治療に難渋する。本研究では，手術用金属片上に形成されるBFに対して通電刺激が与える影響を検討し，治療に難渋するPJIの新たな治療方針を検討する。

31. クモの巣グラフを用いた寛骨臼回転骨切り術前後の骨性被覆の検討（伊藝尚弘，仲宗根哲，翁長正道，與那嶺隆則）

寛骨臼回転骨切り術は，大腿骨頭に対する寛骨臼の被覆を改善させるために寛骨臼を球状に骨切りして回転移動させる術式で，寛骨臼形成不全症が適応とされる。寛骨臼形成不全症は，寛骨臼の形成不全のため大腿骨頭と寛骨臼の接触面積が小さくなり，荷重時に骨頭から寛骨臼への応力が部分的に集中し，変形性股関節症へと至る疾患である。本疾患は寛骨臼荷重部の形成不全だけでなく，前方や後方の形成不全を伴うことがあり，その程度は様々とされている。そのため，手術前後の骨性被覆の評価は，単純レントゲン画像の荷重部の評価だけではなく，3次元CTなどで寛骨臼を全周性に評価する必要がある。今回，クモの巣グラフを用いて寛骨臼回転骨切り術前後の寛骨臼の骨性被覆を検討する。

32. 寛骨臼形成不全症と健常股における骨盤形態の比較（伊藝尚弘，仲宗根哲，翁長正道，與那嶺隆則）

寛骨臼形成不全症は荷重部（上方）だけでなく，前上方，後上方，全周性タイプなど様々なタイプの形成不全がある。また寛骨臼の形成不全以外にも，腸骨傾斜角が大きい（うちすぼまり型）など，骨盤全体の骨形態が健常者と異なるという報告がある。このような臼蓋形成不全を含む骨盤形態の違いは，寛骨臼回転骨切り術や人工股関節置換術などの手術計画に大きく関係する。今回，寛骨臼形成不全症のタイプを全周性の被覆角が視認できるクモの巣グラフを用いて分類し，それぞれの骨盤形態を健常股と比較検討する。

33. 有限要素解析を用いた寛骨臼回転骨切り術計画手法の検討（伊藝尚弘，仲宗根哲，翁長正道，與那嶺隆則）

有限要素解析とは物体を小さな領域（有限要素）に分割し，その要素内で数値解析を行うことである。CTデータより骨モデルを作成しこれを有限要素に分割

（メッシュを作成）し材料特性を設定し，境界条件を設定することで，椎体，股関節，膝関節などの応力集中などを評価することが可能となる。寛骨臼形成不全症は荷重時に寛骨臼への応力が集中することで変形性股関節症に進行するため，寛骨臼回転骨切り術の適応となるが，術前に寛骨臼を全周性に評価し，荷重時の応力を調査している研究は少ない。今回，寛骨臼形成不全のタイプに応じて，有限要素解析を用いて寛骨臼回転骨切り術の術前後の応力を調査し，術前計画の手法を検討する。

34. 有限要素解析を用いた脊柱後方矯正術前後の股関節に対する応力の検討（伊藝尚弘，仲宗根哲，翁長正道，與那嶺隆則）

有限要素解析とは物体を小さな領域（有限要素）に分割し，その要素内で数値解析を行うことである。CTデータより骨モデルを作成しこれを有限要素に分割（メッシュを作成）し材料特性を設定し，境界条件を設定することで，椎体，股関節，膝関節などにおける荷重時の脊椎や人工股関節，人工膝関節インプラント周囲への応力集中などを評価することが可能となる。脊柱の変形は，骨盤を介して股関節のアライメントに影響し，股関節のアライメントは，膝関節のアライメントに互いに影響する。互いのアライメントを考慮しないと，インプラントに応力が集中し，早期の破損につながるため，適切なアライメントでインプラント設置は重要である。今回，各脊椎，股関節，膝関節の手術に応じて有限要素解析を用いてインプラントにかかる応力を調査し，適切なアライメントを検討する。

35. 大腿骨頭壊死症に対する疫学調査（仲宗根哲，翁長正道，伊藝尚弘，鷲崎郁之）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）の疫学調査では，沖縄県はアルコール関連の大腿骨頭壊死症の割合が全国で最も多いと報告されている。そこで2010年1月から2020年6月までに琉球大学病院で大腿骨頭壊死症関連の手術を行った88例117関節の患者背景を調べると，男性だけでなく，女性もアルコール関連の大腿骨頭壊死症の手術の割合が全国平均よりも高かった。沖縄県では，年齢別のアルコール多量飲酒者の割合が男性20歳から50歳までは多量飲酒量の割合が10%を超えており，また，生活習慣病のリスクを高める量の飲酒をしている割合は男女ともに全国より高いと報告されている。さらに，アルコール性肝疾患の死亡率は男女とも全国より高く，男性は全国平均の約2倍と報告されている。これらの報告のように，沖縄県ではアルコール飲酒を背景として重大な疾患の割合が多くなっている可能性がある。大腿骨頭壊死症の誘因の一つであるアルコール飲酒量や頻度を調査することで，大腿骨頭壊死症を予防するためのアルコール飲酒量のリスクを検討し，具体的な生活習慣指導を検討する。

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

夏, 上原史成, 当真孝, 比嘉浩太郎, 屋比久博己)

血友病性関節症は膝・足・肘関節に多く見られ、中でも膝関節の障害は日常生活に高度な支障を来しやすい。本疾患は、整形外科に加え内科を含めた複数の診療科体制で治療を行う必要があり、現状では一般病院での治療が困難である。そのためか障害があるにもかかわらず、整形外科的な治療を受けていない患者が比較的多く見られる。当院では内科医の協力のもと、進行した関節症に対して手術治療を行っている。血友病患者のADL改善、高いQOLの獲得を目的とし、30~40代の患者に対して人工膝関節置換術を行い、積極的なリハビリテーションを行っている。これまで変形性膝関節症に対する人工関節置換術の有用性は確立されているが、血友病性関節症に対する人工関節置換術の評価はあまり行われておらず、問題点、疑問点も多い。そこで当科では、術前後のX線学的評価、日常生活における下肢機能評価および患者満足度評価を行い、人工関節置換術およびリハビリテーションの有用性、問題点などにつき検討している。

37. バイオ3Dプリンターを用いたスポーツ障害に対する再生医療の技術開発 一前十字靭帯再建術時の骨靭帯結合部の再生一 (東千夏, 比嘉浩太郎, 屋比久博己, 上原史成, 当真孝)

スポーツにおける膝前十字靭帯損傷は頻度が多く、本邦では年間2~3万例と推測されている。自然治癒が望めないため膝屈筋腱を使用した再建術が一般的に行われている。再建靭帯不全の主な原因の一つに骨孔拡大があり、その発生率は大腿骨で6~94%、脛骨で0~58%と報告されている。脂肪由来幹細胞(ADSC)は、局所麻酔下の吸引で容易かつ大量に採取可能で、単位組織重量に含まれる幹細胞数が骨髄の500倍と報告されており、成熟動物から採取しても高い増殖率を保つことが知られている。バイオ3Dプリンターは、分離した細胞が凝集する現象を利用して細胞凝集塊を剣山に積層する技術及び灌流装置を用いた熟成技術で、細胞のみからなる三次元構造体を作製することができる。この技術を用いて、移植腱と骨孔の間にソケット状に形成したADSCの3D構造体(ADSC-3Dソケット)を移植することで、腱と骨の癒合を促進し骨孔拡大を防ぐことができるのではないかと考えている。将来的な臨床応用実現に向け、動物実験を行っている。

38. 琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築 (東千夏, 屋比久博己, 比嘉浩太郎, 上原史成, 当真孝)

現在、国内の幹細胞や製薬開発のための細胞は海外からの購入がほとんどである。本研究の目的は、企業が細胞原料を琉球大学より入手できる体制の整備である。沖縄県は本州における地政学的リスク(地震、大規模停電)が比較的少なく、またアジアに開けた立地条件があるため、沖縄県から細胞供給できる支援体制の整備は今後必須と考えられる。そのために、商用利用可能な細胞・組織提供を審議するための新たな倫理委員会の設置、インフォームドコンセント実施体制の整

備・長期情報管理体制を構築した。現在は臨床診療科(形成外科, 整形外科, 口腔外科)が協働して、インフォームドコンセントに基づいた「脂肪」「皮膚」「滑膜・軟骨」「歯髄」「骨髄」の組織採取を行う実施体制を構築し、当科では滑膜, 軟骨, 骨髄について担当している。また、本事業の最大の目的は、持続性ある自立運営可能な細胞・組織提供体制の検討と構築である。

39. 陳旧性肩腱板断裂後関節症の上腕骨頭の軟骨変化 (当真孝, 東千夏, 上原史成, 比嘉浩太郎, 屋比久博己)

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

40. 大学野球選手の投球障害に対する追跡調査 (当真孝, 東千夏, 上原史成, 比嘉浩太郎, 屋比久博己)

投球動作の繰り返しによって肩に痛みを生じ、投球が困難な状態を投球障害というが、その原因は肩関節の障害だけに限らず、投球フォームや体幹・下肢の柔軟性や機能の低下が原因である場合もある。本研究では大学医学部野球部の選手を対象に、肩関節機能やエコーでの評価、また投球フォームや体幹・下肢の柔軟性や機能を解析し、投球障害の原因となる因子を明らかにすることである。大学入学から卒業するまで縦断的に調査し、投球障害の因子の解明を試みる。

41. 沖縄県における下肢疲労骨折の疫学調査 (後ろ向き観察研究) (上原史成, 東千夏, 当真孝, 比嘉浩太郎, 屋比久博己)

疲労骨折の定義は「繰り返し加えられた小さな外力によって生じる骨折」とされている。スポーツ活動における疲労骨折は下肢に好発する。原因は、内因性(選手の体格, 可動域の低下), 外因性(練習強度, 練習環境)を指摘されており¹⁾, 疲労骨折に伴う、競技休止期間は数ヶ月に及び、その予防は重要である。本研究の目的は近年の沖縄県における下肢疲労骨折の疫学調査から骨折の後発年齢, 骨折型, 重症度, 受傷機転を明らかにし、疲労骨折のリスクファクターを減らすことである。

42. 本邦における外反母趾の頻度に関する全国規模の横断研究 (東千夏, 上原史成, 当真孝, 比嘉浩太郎, 屋比久博己)

外反母趾は母趾が外側に曲がる変形であり、最も頻度の多い足部・足関節疾患である。外反母趾は足の痛

みや履物の制限の原因となり、生活の質 (QOL) を低下させる。また、変形が進行するほど QOL の障害が大きくなるため、変形の程度に応じた適切な治療が必要である。外反母趾の発生には、様々な内的、外的因子が関わっている。外反母趾により足の荷重分布が変化するため、足底や足趾の痛みも引き起こす。また、足

背の痛みなど様々な部位に痛みを生じる。変形の程度と痛みの頻度との関連に関しては、一定の見解がない。本研究の目的は本邦における、①外反母趾の年齢別頻度、②外反母趾と研究対象者背景との関連、③外反母趾と痛み、足部関連 QOL との関連を全国規模の調査で明らかにすることである。(千葉大学はじめ全国の施設との共同研究)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	當銘保則. 第 5 章 骨・軟部腫瘍および腫瘍類似疾患. 今日の整形外科治療指針 (第 8 版), 土屋弘行, 紺野慎一, 田中康仁, 田中栄, 岩崎倫政, 松田修一(編). 185-186. 株式会社 医学書院. 東京都. 2021.	B	
BD21002:	當銘保則. 第 2 章 外傷 圧座症候群. 今日の整形外科治療指針 (第 8 版), 土屋弘行, 紺野慎一, 田中康仁, 田中栄, 岩崎倫政, 松田修一(編). 46-47. 株式会社 医学書院. 東京都. 2021.	B	
原著			
OI21001:	Shuko Chinen, Hirotaka Okubo, Nozomu Kusano, Masaki Kinjo, Fuminori Kanaya, Kotaro Nishida. Effects of Different Core Suture Lengths on Tensile Strength of Multiple-Strand Sutures for Flexor Tendon Repair. Journal of Hand Surgery Global Online 3(1): 41-46, 2021. (2021.1) doi: 10.1016/j.jhsg.2020.10.006	A	○
OI21002:	Hiromichi Oshiro, Yasunori Tome, Kentaro Miyake, Takashi Higuchi, Norihiko Sugisawa, Jun Ho Park, Zhing Zhang, Sahar Razmjooei, Fuminari Kanaya, Kotaro Nishida, and Robert M. Hoffman. A novel orthotopic mouse model of lung metastasis using fluorescent patient-derived osteosarcoma cells. Anticancer Research 2021 Feb 41(2): 635-640, 2021. (2021.2) doi: 10.21873/anticancerres.14814.	A	○
OI21003:	Hiromichi Oshiro, Yasunori Tome, Kentaro Miyake, Takashi Higuchi, Norihiko Sugisawa, Fuminori Kanaya, Kotaro Nishida, and Robert M. Hoffman. An mTOR and VEGFR inhibitor combination arrest a doxorubicin resistant lung metastatic osteosarcoma in a PDOX mouse model. Scientific Reports 2021 Apr 21 11(1): 8583, 2021. (2021.4) doi: 10.1038/s41598-021-87553-9.	A	○
OI21004:	Yusuke Aoki, Yasunori Tome, Nathaniel F. Wu, Qinghong Han, Jun Yamamoto, Kazuyuki Hamada, Michael Bouvet, Kotaro Nishida, and Robert M. Hoffman. Oral-recombinant methioninase converts an osteosarcoma from docetaxel resistant to sensitive in a clinically relevant patient-derived orthotopic xenograft mouse model. Anticancer Research 2021 Apr 41(4): 1745-1751, 2021. (2021.4) doi: 10.21873/anticancerres.14939.	A	○
OI21005:	Hiromichi Oshiro, Yasunori Tome, Kentaro Miyake, Takashi Higuchi, Norihiko Sugisawa, Fuminori Kanaya, Kotaro Nishida, and Robert M. Hoffman. Combination of CDK4/6 and mTOR inhibitors suppressed doxorubicin-resistant osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model: A translatable strategy for recalcitrant disease. Anticancer Research 2021 Jul 41(7): 3287-3292, 2021. doi: 10.21873/anticancerres.15115.	A	○
OI21006:	Yusuke Aoki, Jun Yamamoto, Yasunori Tome, Kazuyuki Hamada, Sachiko Inubushi, Yoshihiko Tashiro, Michael Bouvet, Itaru Endo, Kotaro Nishida, and Robert M. Hoffman. Over-methylation of histone H3 lysines is a common molecular change among the three major types of soft-tissue sarcoma in patient-derived xenograft (PDX) mouse models. Cancer	A	○

- Genomics and Proteomics** 2021 Nov-Dec 18(6): 715-721,2021. doi: 10.21873/cgp.20292.
- OI21007: **Yusuke Aoki, Yasunori Tome, Hiromichi Oshiro, Masaki Kinjo, Hirotaka Okubo, Motoko Nakasone, and Kotaro Nishida.** Veno-accompanying artery fasciocutaneous flaps following wide excision of soft tissue tumors in the lower legs. **Journal of Orthopaedic Science** 2021: online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.hos.2021.06.013>.
- OI21008: **Yusuke Aoki, Yasunori Tome,** Qinghong Han, Jun Yamamoto, Kazuyuki Hamada, Noriyuki Masaki, Michael Bouvet, **Kotaro Nishida,** Robert M. Hoffman. Histone H3 lysine-trimethylation markers are decreased by recombinant methioninase and increased by methotrexate at concentrations which inhibit methionine-addicted osteosarcoma cell proliferation. **Biochemistry and Biophysics Reports** 2021 Nov 26 28: 101177. doi: 10.1016/j.bbrep.2021.101177. eCollection 2021 Dec.
- OI21009: Yamamoto J, **Aoki Y,** Han Q, Sugisawa N, Sun YU, Hamada K, Nishino H, Inubushi S, Miyake K, Matsuyama R, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Reversion from methionine addiction to methionine independence results in loss of tumorigenic potential of highly-malignant lung-cancer cells. **Anticancer Res.** 2021 Feb; 41(2): 641-643. doi: 10.21873/anticancer.14815.
- OI21010: Wu NF, Yamamoto J, **Aoki Y,** Bouvet M, Hoffman RM. Eribulin inhibits osteosarcoma in a clinically-accurate bone-tumor-insertion PDOX mouse model. **Anticancer Res.** 2021 Apr; 41(4): 1779-1784. doi: 10.21873/anticancer.14943.
- OI21011: Wu NF, Wu J, Yamamoto J, **Aoki Y,** Hozumi C, Bouvet M, Hoffman RM. The first mouse model of primary osteosarcoma of the breast. **In Vivo.** 2021 Jul-Aug; 35(4): 1979-1983. doi: 10.21873/invivo.12466.
- OI21012: Wu NF, Yamamoto J, **Aoki Y,** Masaki N, Samonte C, Wu J, Bouvet M, Hoffman RM. The combination of cisplatin and doxorubicin regressed primary osteosarcoma of the breast in a PDOX mouse model. **Anticancer Res** 2021 Oct;41(10):4715-4718. doi: 10.21873/anticancer.15285.
- OI21013: Hamada K, **Aoki Y,** Yamamoto J, Hozumi C, Zhao M, Murata T, Sugisawa N, Bouvet M, Tsunoda T, Hoffman RM. Salmonella typhimurium A1-R exquisitely targets and arrests a matrix-producing triple-negative breast carcinoma in a PDOX model. **In Vivo** 2021 Nov-Dec;35(6):3067-3071. doi: 10.21873/invivo.12602.
- OI21014: Masaki N, Wu NF, **Aoki Y,** Yamamoto J, Miyazaki J, Hoffman RM. Osteosarcoma of the breast in a patient derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model is arrested by both cisplatin and eribulin. **In Vivo** 2021 Nov-Dec;35(6):3107-3110. doi: 10.21873/invivo.12605.
- OI21015: Hikata T, Ishii K, Matsumoto M, Kobayashi K, Imagama S, Ando K, Ishiguro N, Yamashita M, Seki S, Terai H, Suzuki A, Tamai K, Aramomi M, Ishikawa T, Kimura A, Inoue H, Inoue G, Miyagi M, Saito W, Yamada K, Hongo M, Endo K, Suzuki H, Nakano A, Watanabe K, Ohya J, Chikuda H, Aoki Y, Shimizu M, Futatsugi T, Mukaiyama K, Hasegawa M, Kiyasu K, Iizuka H, Kobayashi R, Iizuka Y, **Nishida K,** Kakutani K, Nakajima H, Murakami H, Demura S, Kato S, Yoshioka K, Namikawa T, Watanabe K, Nakanishi K, Nakagawa Y, Yoshimoto M, Fujiwara H, Nishida N, Imajo Y, Yamazaki M, Abe T, Fujii K, Kaito T, Eguchi Y, Furuya T, Orita S, Ohtori S. Risk Factor for Poor Patient Satisfaction After Lumbar Spine Surgery in Elderly Patients Aged Over 80 years. **Clin Spine Surg.** 2021 May 1;34(4):E223-E228. doi: 10.1097/BSJ.0000000000001101.
- OI21016: Otomo N, Lu HF, Koido M, Kou I, Takeda K, Momozawa Y, Kubo M, Kamatani Y, Ogura Y, Takahashi Y, Nakajima M, Minami S, Uno K, Kawakami N, Ito M, Sato T, Watanabe K, Kaito T, Yanagida H, Taneichi H, Harimaya K, Taniguchi Y, Shigematsu H, Iida T, Demura S, Sugawara R, Fujita N,

- Yagi M, Okada E, Hosogane N, Kono K, Nakamura M, Chiba K, Kotani T, Sakuma T, Akazawa T, Suzuki T, **Nishida K**, Kakutani K, Tsuji T, Sudo H, Iwata A, Kaneko K, Inami S, Kochi Y, Chang WC, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa S, Terao C. Polygenic Risk Score of Adolescent Idiopathic Scoliosis for Potential Clinical Use. **J Bone Miner Res.** 2021 Aug;36(8):1481-1491. doi: 10.1002/jbmr.4324. Epub 2021 Jun 22.
- OI21017: Inoue G, Kaito T, Matsuyama Y, Yamashita T, Kawakami M, Takahashi K, Yoshida M, Imagama S, Ohtori S, Taguchi T, Haro H, Taneichi H, Yamazaki M, **Nishida K**, Yamada H, Kabata D, Shintani A, Iwasaki M, Ito M, Miyakoshi N, Murakami H, Yonenobu K, Takura T, Mochida J. Comparison of the Effectiveness of Pharmacological Treatments for Patients with Chronic Low Back Pain: A Nationwide, Multicenter Study in Japan. **Spine Surg Relat Res.** 2020 Nov 20;5(4):252-263. doi: 10.22603/ssrr.2020-0083. **eCollection 2021.** A ○
- OI21018: Inoue G, Kaito T, Matsuyama Y, Yamashita T, Kawakami M, Takahashi K, Yoshida M, Imagama S, Ohtori S, Taguchi T, Haro H, Taneichi H, Yamazaki M, **Nishida K**, Yamada H, Kabata D, Shintani A, Iwasaki M, Ito M, Miyakoshi N, Murakami H, Yonenobu K, Takura T, Mochida J. Comparison of the Effectiveness of Pharmacological Treatments for Patients with Chronic Low Back Pain: A Nationwide, Multicenter Study in Japan. **Spine Surg Relat Res.** 2020 Nov 20;5(4):252-263. doi: 10.22603/ssrr.2020-0083. **eCollection 2021.** A ○
- OD21001: 高江洲美香, 大槻健太, 宮田佳英, 仲宗根哲, 西田康太郎: 当院における大腿骨近位部骨折患者に対する多職種連携骨粗鬆症治療. **骨折** 43(2): 296-299, 2021. (2021.03) B ○
- OD21002: 大久保宏貴, 大中敬子, 仲宗根素子, 金城政樹, 西田康太郎: 上腕二頭筋腱遠位皮下断裂の治療経験. **日本肘関節学会雑誌** 27(2): 189-192, 2021. (2021.03) B ○
- OD21003: 大中敬子, 大久保宏貴, 金城政樹, 仲宗根素子, 池間正英, 西田康太郎: 小児内反肘変形に対する患者適合型変形矯正カッティングガイドの治療経験 従来法との比較. **日本肘関節学会雑誌** 27(2): 208-211, 2021. (2021.03) B ○
- OD21004: 儀間朝太, 小浜博太, 大久保宏貴, 仲宗根素子, 金城政樹, 西田康太郎: Complex Elbow Instability の治療成績. **日本手外科学会雑誌** 37(5): 732-737, 2021. (2021.03) B ○
- OD21005: 仲宗根素子, 金谷文則, 大久保宏貴, 金城政樹, 金城忠克, 西田康太郎: 当科における Wassel 分類 4 型の母指多指症の術後成績. **日本手外科学会雑誌** 37(5): 653-656, 2021. (2021.03) B ○
- OD21006: 金城政樹, 仲宗根素子, 金城忠克, 大久保宏貴, 西田康太郎, 金谷文則: 重症手根管症候群に対する Camitz 変法の術後成績 WALANT と腋窩ブロックにおける比較. **日本手外科学会雑誌** 37(6): 842-845, 2021. (2021.04) B ○
- OD21007: 金谷文則: <FRONT ESSAY 整形外科医の軌跡> 沖縄在住 30 年 一所懸命, Chance favors the prepared mind. **整形外科 SURGICAL TECHNIQUE** 11(4): 418-423, 2021. (2021.4) B ○
- OD21008: 大槻健太, 高江洲美香, 宮田佳英, 仲宗根素子, 仲宗根哲, 西田康太郎: 尺骨茎状突起骨折を伴う橈骨遠位端骨折に対する術中 DRUJ 不安定性評価の有用性. **骨折** 43(3): 485-488, 2021. (2021.05) B ○
- OD21009: 屋比久博己, 西田康太郎, 熊井司: 【外来で役立つ 足部・足関節の超音波診療】 足部・足関節の外来超音波治療. **臨床整形外科** 56(8): 1069-1075, 2021. (2021.8) B ○
- OD21010: 今井さくら, 高江洲美香, 大槻健太, 池間正英, 仲宗根哲, 西田康太郎: 大腿骨頸基部骨折に対する髄内釘と前方支持スクリューを用いた手術成績. **骨折** 43(4): 959-963, 2021. (2021.08) B ○
- OD21011: 仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道, 平良啓之, 西田康太郎, 高江洲美香: 側臥位 THA におけるデバイス固定のための腸骨スクリュー挿入メカニカルナビゲーションの検討. **Hip Joint** 47(1): 492-495, 2021. (2021.08) B ○

OD21012:	石原昌人, 仲宗根哲, 翁長正道, 平良啓之, 西田康太郎: 診断に難渋した股関節結核に対して二期的セメントレス人工股関節全置換術を行った1例. Hip Joint 47(1) 302-306, 2021. (2021.08)	B	○
OD21013:	翁長正道, 仲宗根哲, 石原昌人, 平良啓之, 西田康太郎: 変形性股関節症における冠状面骨盤傾斜と下肢アライメントの検討. Hip Joint 47(1): 282-285, 2021. (2021.08)	B	○
OD21014:	高江洲美香, 仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道, 平良啓之, 西田康太郎: 高齢者の大腿骨ステム周囲骨折 Vancouver Type B1 に対する骨接合術の治療経験(原著論文). Hip Joint 47(2): 672-676, 2021. (2021.08)	B	○
OD21015:	西田康太郎: 遺伝子治療リバイバル. 臨床整形外科 56(8): 975, 2021. (2021.8)	B	○
OD21016:	島袋全志, 新垣和伸, 東江拓海, 川越得弘, 渡慶次学, 上原史成, 比嘉浩太郎, 西田康太郎: DLO の大腿骨 Anterior flange に CCS 固定を追加し、早期荷重を行った症例の検討. 整形外科と災害外科 70(4): 663-665, 2021. (2021.9)	B	○
OD21017:	石川樹, 當銘保則, 大城裕理, 青木佑介, 山城正一郎, 西田康太郎: 当院における骨原発 Langerhans cell histiocytosis の検討. 整形外科と災害外科 70(4): 765-768, 2021. (2021.9)	B	○

症例報告

CI21001:	Yuta Hashimoto, Yasunori Tome, Hiromichi Oshiro, Yusuke Aoki, Hiroki Maehara, Kotaro Nishida. Reconstruction of the elbow using pedicle joint freezing after wide excision for soft tissue sarcoma: A case report. Molecular and Clinical Oncology 2021 Jun 14(6): 115, 2021. Published online on: 2021 Apr 8. (2021.6) doi: 10.3892/mco.2021.2277	A	○
CD21001:	橋本雄太, 石原昌人, 仲宗根哲, 翁長正道, 平良啓之, 東千夏, 当真孝, 上原史成, 比嘉浩太郎, 西田康太郎: コラーゲンタイプ2異常症に対してセメントレス人工股関節置換術を行った一例. 整形外科と災害外科 70(1): 30-33, 2021. (2021.03)	B	○
CD21002:	翁長正道, 仲宗根哲, 石原昌人, 平良啓之, 比嘉浩太郎, 上原史成, 当真孝, 東千夏, 西田康太郎: 人工股関節置換術後に座位で前方脱臼を生じた1例. 整形外科と災害外科 70(1): 38-41, 2021. (2021.03)	B	○
CD21003:	水田康平, 高江洲美香, 宮田佳英, 仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道, 平良啓之, 東千夏, 上原史成, 比嘉浩太郎, 西田康太郎: 化膿性股関節炎と鑑別を要した副腎不全の一例. 整形外科と災害外科 70(1): 54-57, 2021. (2021.03)	B	○
CD21004:	山城正一郎, 金城政樹, 金城忠克, 仲宗根素子, 大久保宏貴, 西田康太郎: 両側特発性母指ボタンホール変形の1例. 整形外科と災害外科 70(1): 111-114, 2021. (2021.03)	B	○
CD21005:	水田康平, 高江洲美香, 宮田佳英, 仲宗根哲, 西田康太郎: 高度彎曲を有する大腿骨骨幹部骨折に対し矯正骨切りを併用した髓内釘固定術を施行した1例. 整形外科と災害外科 70(1): 131-136, 2021. (2021.03)	B	○
CD21006:	仲宗根素子, 金城政樹, 大中敬子, 大久保宏貴, 西田康太郎: 先天性内反肘に伴う後外側回旋不安定症に対して上腕骨矯正骨切り術と靭帯再建術を行った1例. 日本肘関節学会雑誌 27(2): 8-11, 2021. (2021.03)	B	○
CD21007:	金城政樹, 大久保宏貴, 大中敬子, 仲宗根素子, 西田康太郎: 上腕骨の穿孔、骨欠損に対して腸骨移植を併用して人工肘関節再置換術を施行したRA肘の3例. 日本肘関節学会雑誌 27(2): 345-349, 2021. (2021.03)	B	○
CD21008:	山中理菜, 神谷武志, 西川正修, 西田康太郎: 左大腿骨遠位骨肉腫治療後の脚長差に対して脚延長術を施行した1例. 日本創外固定・骨延長学会雑誌 32: 55-60, 2021. (2021.4)	B	○
CD21009:	神谷武志, 山中理菜, 西田康太郎: Ollier 病の下肢変形に対して創外固定器を用いて治療し、成長終了まで経過観察した2例の経験. 日本創外固定・骨延長学会雑誌 32: 61-67, 2021. (2021.4)	B	○

- CD21010: 大中敬子, 普天間朝上, 米田晋, 西田康太郎: Composite graft 法施行 12 日後に graft on flap 法を行った指尖部切断の 1 例. 日本マイクロサージャリー学会会誌 34(3): 167-171, 2021. (2021.9) B ○
- CD21011: 金城英樹, 勢理客ひさし, 比嘉勝一郎, 屋良哲也, 西田康太郎: 術後プロレスラーに復帰した C5/6 高位神経鞘腫の一例. 整形外科と災害外科 70(3): 382-385, 2021. (2021.9) B ○
- CD21012: 大中敬子, 普天間朝上, 米田晋, 西田康太郎: 尺骨遠位端骨折後に前腕回旋障害を来した 3 例. 整形外科と災害外科 70(3): 426-429, 2021. (2021.9) B ○
- CD21013: 当真孝, 山口浩, 呉屋五十八, 森山朝裕, 比嘉浩太郎, 上原史成, 東千夏, 西田康太郎: 腱板断裂性肩関節症に対し腱板修復及び大胸筋移行術を併用したリバー型肩関節置換術を行った 2 例. 整形外科と災害外科 70(3): 557-561, 2021. (2021.9) B ○
- CD21014: 津覇雄一, 山口浩, 当真孝, 呉屋五十八, 森山朝裕, 大湾一郎, 西田康太郎: 変形性肩関節症に対して人工肩関節置換術を施行し 8 年以上経過した 2 例. 整形外科と災害外科 70(3): 565-569, 2021. (2021.9) B ○
- CD21015: 東江拓海, 上原史成, 島袋全志, 渡慶次学, 西田康太郎: 野球のプレー中に受傷した距骨脱臼骨折の 1 例. 整形外科と災害外科 70(3): 578-581, 2021. (2021.9) B ○
- CD21016: 山城正一郎, 當銘保則, 大城裕理, 青木佑介, 石川樹, 西田康太郎: 下肢悪性軟部腫瘍に対して片側皮質骨切除後に自家液体窒素処理骨移植を用いて再建した 4 例. 整形外科と災害外科 70(4): 734-737, 2021. (2021.9) B ○
- CD21017: 山川慶, 金城英雄, 島袋孝尚, 西田康太郎: 広範囲脊柱管狭窄および黄色靭帯骨化症を合併した軟骨無形成症の 1 例. 整形外科と災害外科 70(4): 813-817, 2021. (2021.9) B ○
- CD21018: 大中 敬子(与那原中央病院/整形外科), 普天間 朝上, 米田 晋, 西田 康太郎: 肘頭骨折後肘関節拘縮に対し観血的関節授動術を行った 1 例(原著論文). 日本肘関節学会雑誌 28(2) 90-93, 2021. (2021.11) B ○

総説

- RI21001: Higuchi T, Igarashi K, **Oshiro H**, Miyake K, Sugisawa N, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Duan Z, Hornicek FJ, Tsuchiya H, Hoffman RM. Patient-derived orthotopic xenograft models for osteosarcoma individualized precision treatment and effective drug discovery. **Ann Joint 2021**; 6: 31. **Review**. doi: 10.21037/aoj.2020.02.08. A ○

国際学会発表

- PI21001: **Yasunori Tome**. Comparison of the clinical outcomes between frozen autograft and Pasteur autograft after resection of musculoskeletal tumors in lower extremities. **13th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society 2021 (APMSTS), 2021.**
- PI21002: **Hiromichi Oshiro**. Detection of pulmonary metastases using GFP transfected patient-derived osteosarcoma cells in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model. **13th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society 2021 (APMSTS), 2021.**
- PI21003: **Hiromichi Oshiro**. Combination therapy of mTOR inhibitor and VEGFR inhibitor can regress a doxorubicin-resistant osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model and in vivo angiogenesis assay. **13th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society 2021 (APMSTS), 2021.**
- PI21004: **Kotaro Nishida**. How to prevent the implant failure in osteoporotic patients? **13th Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society & Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society, 2021.**
- PI21005: **Kotaro Nishida**. Epidemiology and burden of osteoporotic patients with spine fusion procedures with pedicle screws in Japan: a nationwide claim database analysis. **13th Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society & Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society, 2021.**
- PI21006: **Hiromichi Oshiro**. Combination therapy of mammalian target of rapamycin (mTOR) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)

inhibitors regressed a doxorubicin-resistant osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model and inhibited angiogenesis in an angiogenesis assay mouse model. **American Academy of Orthopaedic Surgeons, Annual Meeting 2021 (AAOS), 2021.**

国内学会発表

- PD21001: 宮城若子. 先天性近位橈尺骨癒合症のリハビリテーションについて. 第 33 回日本肘関節学会学術集会, 2021.
- PD21002: 金城政樹. 上腕骨顆上骨折に合併した橈骨神経損傷・橈骨頭前方脱臼に対して神経縫合・Bell-Tawse 変法を施行した 1 例. 第 33 回日本肘関節学会学術集会, 2021.
- PD21003: 仲宗根素子. 先天性近位橈尺骨癒合症の授動術における橈骨矯正骨切りの検討. 第 33 回日本肘関節学会学術集会, 2021.
- PD21004: 大中敬子. 肘頭骨折後肘関節拘縮に対し観血的関節授動術を行った 1 例. 第 33 回日本肘関節学会学術集会, 2021.
- PD21005: 比嘉浩太郎. バイオ 3D プリンターで作製した脂肪由来幹細胞構造体が ACL 再建術の骨孔内骨 - 移植腱結合部治癒に与える効果. 第 20 回日本再生医療学会総会, 2021.
- PD21006: 知念修子. 特発性尺骨突き上げ症候群における X 線学的骨形態の検討. 第 64 回日本手外科学会学術集会, 2021.
- PD21007: 仲宗根素子. 先天性近位橈尺骨癒合症の分離授動術における 3 次元解析を用いた橈骨骨切り計画の検討. 第 64 回日本手外科学会学術集会, 2021.
- PD21008: 米田晋. Dorsal wrist syndrome に対して不安定性に応じて手術療法を行った 2 例. 第 64 回日本手外科学会学術集会, 2021.
- PD21009: 宮城若子. 先天性近位橈尺骨癒合症に対する 5 項目による患者立脚型 ADL 評価法. 第 64 回日本手外科学会学術集会, 2021.
- PD21010: 親川知. 強膜炎が先行して発症した関節リウマチの 1 例. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2021.
- PD21011: 西田康太郎. 転移性骨腫瘍-過去・現在・未来- 転移性脊椎腫瘍に対する治療戦略 一過去・現在・未来-. 第 94 回日本整形外科学会学術総会記事, 2021.
- PD21012: 大城裕理. 当院における骨巨細胞腫の治療経験. 第 94 回日本整形外科学会学術総会記事, 2021.
- PD21013: 仲宗根素子. 女性手外科医としてのキャリア形成の問題点と将来. 第 94 回日本整形外科学会学術総会記事, 2021.
- PD21014: 大久保宏貴. 特発性尺骨突き上げ症候群における骨形態の検討. 第 94 回日本整形外科学会学術総会記事, 2021.
- PD21015: 青木佑介. 大腿骨悪性腫瘍に対する腫瘍用人工関節の治療成績と aseptic loosening の検討. 第 94 回日本整形外科学会学術総会記事, 2021.
- PD21016: 青木佑介. 70 歳以上の軟部肉腫患者に対する広範切除術単独療法の治療成績. 第 94 回日本整形外科学会学術総会記事, 2021.
- PD21017: 當銘保則. 脂肪系腫瘍に対する画像診断 一画像診断による術前の鑑別は可能か-. 第 94 回日本整形外科学会学術総会記事, 2021.
- PD21018: 翁長正道. DAA-THA における大腿骨挙上デバイスをを用いたテーパーウェッジ型ステムアライメント. 第 94 回日本整形外科学会学術総会記事, 2021.
- PD21019: 仲宗根哲. 脆弱性骨盤骨折に対する経皮的スクリュー固定の臨床成績. 第 94 回日本整形外科学会学術総会記事, 2021.
- PD21020: 当真孝. 上腕骨近位端骨折に対する保存治療の成績 一多施設研究一. 第 94 回日本整形外科学会学術総会記事, 2021.
- PD21021: 知念修子. 特発性尺骨突き上げ症候群における骨形態の検討. 第 94 回日本整形外科学会学術総会記事, 2021.
- PD21022: 赤嶺尚里. はじめての肘関節内側部エコー. 日本超音波医学会第 94 回学術集会, 2021.
- PD21023: 島袋孝尚. 選択的胸椎固定術後に生じた冠状面代償不全が改善した Lenke type 1C 思春期特発性側弯症の 2 例. 第 93 回西日本脊椎研究会, 2021.
- PD21024: 金城英雄. 歯突起後方偽腫瘍による C2 神経根症を生じた 1 例. 第 141 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.

- PD21025: 山川慶. ダウン症に伴う環軸椎亜脱臼に対し環軸椎後方固定術を行った小児の1例. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21026: 当真孝. 上腕骨大結節骨折における結節転位が肩関節可動域に与える影響. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21027: 橋本雄太. 上腕骨近位端骨折骨接合術後に骨頭壊死を起こした3例. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21028: 吉川誉士郎. 橈骨遠位骨端線早期閉鎖後の高度尺骨突き上げ症候群に対して観血的治療を行った1例. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21029: 翁長正道. 高度変形を伴うCrowe3 脱臼股のTHAに対して実物大立体模型による術前シミュレーションが有用であった1例. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21030: 山城正一郎. Crowe group1 の左変形性股関節症に対して大腿骨短縮骨切り併用THAを行った1例. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21031: 水田康平. Pulseless pink hand を伴う小児上腕骨顆上骨折に対し観血的手術を行った1例. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21032: 大城裕理. 切除不能な進行性あるいは転移性軟部肉腫に対する化学療法の治療成績. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21033: 津覇雄一. 骨盤骨折に合併したモレル・ラバリー病変の1例. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21034: 津覇雄一. 肩関節脱臼骨折における骨頭-腋窩動脈間距離. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21035: 伊波優輝. ステロイド使用患者の全身性非定型抗酸菌関節炎に対して複数回外科的介入を行った一例. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21036: 宮平誉丸. 腰椎部巨大硬膜内髄外腫瘍によって水頭症を呈した1例. 第141回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21037: 名嘉太郎. ロボットスーツHALの歩行訓練を8クール行った肢体型筋ジストロフィーの一例. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2021.
- PD21038: 金谷文則. 四肢先天異常のリハビリテーション医療 —上肢体表奇形を中心に—. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2021.
- PD21039: 上原史成. 沖縄県における下肢疲労骨折の疫学調査. 第131回沖縄県医師会医学会総会 (WEB開催), 2021.
- PD21040: 大城裕理. デノスマブを用いた転移性骨腫瘍に対する当院の治療成績. 第131回沖縄県医師会医学会総会 (WEB開催), 2021.
- PD21041: 神谷武志. 療養型病棟におけるボツリヌス治療の治療経験. 第131回沖縄県医師会医学会総会 (WEB開催), 2021.
- PD21042: 島袋孝尚. 当科における大腿骨近位部骨折後の骨粗鬆症治療の現状と取り組み. 第131回沖縄県医師会医学会総会 (WEB開催), 2021.
- PD21043: 仲宗根哲. 沖縄県におけるロコモティブシンドロームの現状と課題 通称「ロコモ」を知っていますか?. 第131回沖縄県医師会医学会総会 (WEB開催), 2021.
- PD21044: 翁長正道. 琉球大学病院における特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査. 第131回沖縄県医師会医学会総会 (WEB開催), 2021.
- PD21045: 橋本璃緒. 沖縄県における下肢疲労骨折の疫学調査(後ろ向き観察研究). JOSKAS/JOSSM meeting 2021, 2021.
- PD21046: 上原史成. MOWD10における骨切りパラメーターと固定スクリュー、脛骨 anterior flange の骨癒合との関係. JOSKAS/JOSSM meeting 2021, 2021.
- PD21047: 赤嶺尚里. 柔道の試合で生じた大胸筋停止部皮下断裂の1例. JOSKAS/JOSSM meeting 2021, 2021.
- PD21048: 屋比久博己. 足関節前方骨性インピンジメントにおける骨棘のサイズ、形状と軟骨損傷との関連. JOSKAS/JOSSM meeting 2021, 2021.
- PD21049: 平良啓之. 通電刺激による細菌性バイオフィームへの影響. 第44回日本骨・関節感染症学会, 2021.

- PD21050: 國吉さくら. Sinus tarsi アプローチを用いた踵骨関節内骨折に対する手術: ロッキングプレートはスクリューより有用か?. 第 47 回日本骨折治療学会, 2021.
- PD21051: 伊藝尚弘. 肩甲骨頸部・体部骨折の治療経験. 第 47 回日本骨折治療学会学術集会, 2021.
- PD21052: 高江洲美香. ハイブリッド手術室における transiliac/transsacral screw 挿入可能な corridor の検討. 第 47 回日本骨折治療学会学術集会, 2021.
- PD21053: 山城正一郎. 別々の時期に生じた左右の大腿骨転子部不顕性骨折に対して保存療法と手術療法を行った 1 例. 第 47 回日本骨折治療学会学術集会, 2021.
- PD21054: 水田康平. 大腿骨頸基部骨折に対する骨接合術と人工骨頭挿入術の治療成績の検討. 第 47 回日本骨折治療学会学術集会, 2021.
- PD21055: 翁長正道. THA における適切なステム設置のための大腿骨頸部骨切り面の骨性特徴 —テーパーウエッジ型ステムに対する術前計画—. 第 51 回日本人工関節学会, 2021.
- PD21056: 伊藝尚弘. 人工骨頭・股関節置換術後感染の治療成績. 第 51 回日本人工関節学会, 2021.
- PD21057: 高江洲美香. 大腿骨ステム周囲骨折に対し超高分子量ポリエチレン繊維テープによる骨接合術を行った 2 例. 第 51 回日本人工関節学会, 2021.
- PD21058: 外間敦. 側方アプローチ (Mini-one アプローチ) THA における大転子骨折の検討. 第 51 回日本人工関節学会
- PD21059: 大城裕理. 当院における脂肪性腫瘍に対する FDG PET-CT の解析. 第 54 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2021.
- PD21060: 當銘保則. 当院における転移性骨腫瘍に対するデノスマブの治療成績. 第 54 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2021.
- PD21061: 大中敬子. 受傷 12 か月を経過した上位型腕神経叢損傷に対して神経移行術を施行した 1 例. 第 32 回日本末梢神経学会学術集会, 2021.
- PD21062: 大久保宏貴. 四肢発生神経鞘腫に対する高精細 3D-T2* 強調像を用いた術前画像評価. 第 32 回日本末梢神経学会学術集会, 2021.
- PD21063: 神谷武志. 食いしばりに対しボツリヌス治療を行った脳性麻痺の一例. 第 8 回日本ボツリヌス治療学会, 2021.
- PD21064: 西田康太郎. 日本国内における脊椎固定術の実情と術後合併症 - 国内医療データベースによる 22,932 例の解析. 第 30 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会, 2021.
- PD21065: 金城英雄. 中下位レベル腰椎化膿性脊椎炎に対し SAI screw を併用し腰仙椎・骨盤固定術を施行した 4 例. 第 30 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会, 2021.
- PD21066: 仲宗根哲. 当科における大腿骨近位部骨折後の骨粗鬆症治療の現状と取り組み. 第 23 回日本骨粗鬆症学会, 2021.
- PD21067: 高江洲美香. 脆弱性骨盤骨折に対する低侵襲経皮的スクリュー固定法の有用性. 第 23 回日本骨粗鬆症学会, 2021.
- PD21068: 比嘉浩太郎. バイオ 3D プリンターで作製した脂肪由来幹細胞構造体が ACL 再建術の骨孔内骨 —移植腱結合部治癒に与える効果—. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2021.
- PD21069: 平良啓之. 金属片上に形成された細菌性バイオフィームへの通電刺激の影響. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2021.
- PD21070: 外間敦. 大腿骨骨切り術後の変形性股関節症に対して、S-ROM を用い矯正骨切り併用 THA を施行した 2 例. 第 48 回日本股関節学会学術集会, 2021.
- PD21071: 高江洲美香. 痙攣によって生じた寛骨臼骨折の 1 例. 第 48 回日本股関節学会学術集会, 2021.
- PD21072: 翁長正道. DAA-THA における 3D テンプレートと 2D テンプレートのカップ設置位置の違い—DRR 画像を用いた調査—. 第 48 回日本股関節学会学術集会, 2021.
- PD21073: 伊藝尚弘. 脊髄損傷後の股関節異所性骨化切除術に塞栓術を併用した 1 例. 第 48 回日本股関節学会学術集会, 2021.
- PD21074: 大槻健太. 両側 THA 後遅発性感染に対してそれぞれに二期的再置換術を行った一例. 第 48 回日本股関節学会学術集会, 2021.

- PD21075: 鷺崎郁之. 人工骨頭置換術における上方アプローチと後方アプローチの術後成績. 第 48 回日本股関節学会学術集会, 2021.
- PD21076: 上杉裕子. 特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 患者の術後 5 年の追跡調査: 経過、QOL、就業の実態. 第 48 回日本股関節学会学術集会, 2021.
- PD21077: 島袋孝尚. 還納式椎弓形成術を行った胸腰椎硬膜内髄外腫瘍の 5 例. 第 29 回日本腰痛学会, 2021.
- PD21078: 山川慶. 尾骨部に発生した慢性拡張性血腫の一例. 第 29 回日本腰痛学会, 2021.
- PD21079: 津覇雄一. 変形性肩関節症に対する解剖学的人工肩関節置換術の治療成績. 第 48 回日本肩関節学会, 2021.
- PD21080: 当真孝. 内反変形が上腕骨近位端骨折の予後に与える影響(上腕骨近位端骨折に対する内反変形の検討). 第 48 回日本肩関節学会, 2021.
- PD21081: 呉屋五十八. 乳がん術後の肩関節機能障害のリハビリテーションの治療成績. 第 48 回日本肩関節学会, 2021.
- PD21082: 島袋孝尚. 特発性側弯症手術における術中 CT 支援下椎弓根スクリュー刺入精度の検討. 第 55 回日本側弯症学会学術集会, 2021.
- PD21083: 武市憲英. 糖尿病性末梢神経障害および難治性皮膚潰瘍を伴う足部変形に対して二期的手術を行った 1 例. 第 46 回日本足の外科学会学術集会, 2021.
- PD21084: 東千夏. RA 前足部変形を学ぶ~ReiwA の屈趾はこう治す!~ 関節リウマチの前足部変形に対する MTP 関節温存手術前後の立位・歩行評価. 第 46 回日本足の外科学会学術集会, 2021.
- PD21085: 島袋孝尚. 腫瘍脊椎骨全摘出術 (TES) を施行した胸椎軟骨肉腫再発の 1 例. 第 94 回西日本脊椎研究会, 2021.
- PD21086: 金谷文則. 四肢先天異常児のリハビリテーション. 第 121 回九州医師会総会・医学会 第 6 分科会リハビリテーション医学会, 2021.
- PD21087: 伊波優輝. 沖縄県における乳児股関節健診推奨項目導入前後の DDH 診断遅延の検討. 第 32 回日本小児整形外科学会学術集会, 2021.
- PD21088: 神谷武志. (周産期良性型) の成人期低ホスファターゼ症の自然経過および治療導入時の運動機能評価. 第 32 回日本小児整形外科学会学術集会, 2021.
- PD21089: 仲宗根素子. 前腕熱圧挫傷に対して遊離組織移植を施行した 2 例. 第 48 回日本マイクロサージャリー学会学術集会, 2021.
- PD21090: 橋本雄太. COVID-19 を合併した大腿骨転子部骨折に対して 待機的に骨折観血的手術を行った一例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21091: 津覇雄一. 陳旧性肩鎖関節脱臼に対する Cadenat 変法の治療経験. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21092: 当真孝. 片側上肢切断後の対側腱板断裂性関節症の 1 例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21093: 山口浩. 町医者が診る肩関節疾患. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21094: 仲宗根哲. Hip Spine Syndrome に対して脊柱後方矯正固定術後に Dual mobility cup を用いた THA を行った 1 例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21095: 國吉さくら. 徒手整復が困難であった膝関節後外側脱臼の 1 例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21096: 當山全哉. 歯突起後方偽腫瘍に後弓切除術を施行した一例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21097: 山川慶. 腰椎椎体内に進展発育した巨大神経鞘腫の 1 例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21098: 金城英雄. C1 高位圧迫性脊髄・神経症に対して固定術を併用しない環椎後弓切除を施行した 9 例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21099: 勢理客久. 対麻痺に対して手術を行った胸椎高位悪性リンパ腫の 4 例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21100: 親富祖徹. 骨粗鬆症を有する成人脊柱変形に対して Fenestrated screw を用いた後方除圧固定術を行った 1 例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.

- PD21101: 赤嶺尚里. 車いすバスケットボール選手の肩関節障害. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21102: 大城裕理. 足部に発生した胞巣状軟部肉腫の一例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21103: 勝木亮. In situ preparation を用いて患肢温存が可能であった上腕部未分化多形肉腫の 1 例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21104: 水田康平. 多発性軟骨性外骨腫症による足関節外反変形に対して、骨端線成長抑制術を行った 1 例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21105: 金城英樹. 上腕骨近位端骨折偽関節の治療経験. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21106: 國吉さくら. 副甲状腺ホルモン製剤を用いて保存療法を行った上腕骨近位端骨折の 3 例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21107: 國吉さくら. 症例報告 柔道練習中に受傷した転位型大腿骨頸部骨折の一例. 第 142 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2021.
- PD21108: 上原史成. 内側開大式粗面下骨切り術後に創部壊死を来し、下腿筋皮弁を要した 1 例. 第 9 回日本 Knee Osteotomy フォーラム, 2021.
- PD21109: 平良匡識. キーンバック病における骨形態の検討. 令和 2 年度 医学科医科学研究ポスター発表会, 2021.
- PD21110: 呉屋絵梨. 当院の転移性骨腫瘍に対するデノスマブの治療成績. 令和 2 年度 医学科医科学研究ポスター発表会, 2021.
- PD21111: 橋本璃緒. 沖縄県における下肢疲労骨折の疫学調査(後ろ向き観察研究). 令和 2 年度 医学科医科学研究ポスター発表会, 2021.
- PD21112: 佐和田雄軌. 三次元 CT 画像を用いた腸骨スクリーシミュレーション 三次元術前計画および三次元実物大モデルによる検証. 令和 2 年度 医学科医科学研究ポスター発表会, 2021.

その他の刊行物

形成外科学講座

A. 研究課題の概要

1. **ラット脊髄軟膜下への脂肪幹細胞注入 (清水雄介、高原英作)**
 麻酔科学教室と共同してラットの脊髄軟膜下に脂肪幹細胞の注射を行い、その分布を確認する研究を実施した。
2. **ナノファイバー不織布を用いた幹細胞培養キットの開発、臨床応用のための非臨床研究準備 (先端医療技術実用化促進事業) (清水雄介)**
 株式会社オルソリバースと共に開発して上市した生体吸収性の幹細胞抽出キットを臨床応用するための非臨床研究を進めた。
3. **細胞ストック基盤実用化事業 (清水雄介)**
 琉球大学医学部に保存された脂肪幹細胞の活用方法を模索する事業を継続中である。
4. **再生医療研究を目的とした株式会社 Gracnell との共同研究 (清水雄介)**
 2017年7月19日に琉球大学1号ベンチャーとして認定された株式会社 Gracnell がスキンケア製品「COSME ACADEMIA」を2018年3月から発売した。その際の培養上清液を供給し分析する共同研究を実施中である。
5. **細胞原料供給事業 (AMED 事業) (清水雄介)**
 「琉球大学を起点としたヒト同種体性幹細胞原料の安定供給システムの構築」を推進し、学内での基盤構築に努め、複数の企業との共同研究を開始した。産業利用倫理審査委員会設立、みらいバンク設立に繋がった。
6. **エクソソーム大量生産技術開発 (成長分野リーディングプロジェクト創出事業) (清水雄介)**
 Human Metabolome Technology 株式会社と共に脂肪幹細胞培養上清液からエクソソームの大量生産技術・精製技術を開発した。
7. **再生医療に係る治験実施体制の構築 (先端医療産業技術事業家推進事業) (清水雄介)**
 第二外科、臨床薬理学講座、ロート製薬株式会社と共に、下肢虚血に対する同種脂肪組織由来幹細胞移植の治験準備を行い、PMDA の事前面談・対面助言を行った。
8. **沖縄型医療機器製造基盤創出事業 (清水雄介)**
 2017年に上市したLEDで発光する電池内蔵の筋鈎「koplight」の販路を拡大した。また指輪型ライトの開発を進めた。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
	<u>Shimizu Y</u> , Ntege E, Sunami H Adipose tissue-derived regenerative cell-based therapies: Current optimisation strategies for effective Treatment in aesthetic surgery. Handbook of Stem Cell Therapy. Springer Nature. 2021 in press.	A	
BI21001:			
BD21001:	<u>清水雄介</u> 形成外科医として Noma を知ろう 形成外科 増刊号 vol. 64. 形成外科専攻医への推奨論文 166 選 135. 2021.	B	
原著			
OI21001:	Kasai S, <u>Shimizu Y</u> , Ohara H, Kiuchi T, Ihara J, Kishi K Use of an Orbital Septum Flap for Correcting Severe Blepharoptosis. Aesthetic Plastic Surgery. 45: 1593-1600, 2021.	A	○
OD21001:	井家益和、長村登紀子、 <u>清水雄介</u> 、梅澤明弘 ヒト同種体性幹細胞原料の安定供給モデル事業 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol. 52: 554-556, 2021.	A	○
症例報告			
CI21001:	Gotoh S, Nakasone T, Matayoshi A, Makishi S, Hirano F, Ntege E, <u>Shimizu Y</u> , Nakamura H. Mucoepidermoid carcinoma of the anterior lingual salivary gland: A rare case report. Molecular and Clinical Oncology. 2021 in press.	A	○

CI21002: Kuba R, Kasai S, Katsuren K, Miyagi M, Mae T, Hattori S, Shimizu Y
Efficacy of intrathecal drug delivery system in controlling pain
caused by skin defect in Fournier's gangrene
Inter Surg Wound Care. 2022 in press.

A

○

国内学会発表

PD21001: 第20 岡山大学形成外科同門会 特別講演 2021年7月3日
産官学連携を通じたイノベーションを目指して
～臨床医の私が大切にしているポイント～

清水雄介

PD21002: 第34 回日本口腔・咽頭科学会 特別講演1(倫理共通講習) 2021年9月2日
医師によるベンチャー起業と倫理
-産官学連携を通じた医療の発展-

清水雄介

PD21003: 日本抗加齢医学会 研修講習会 応用実践編 2021年9月26日
再生医療をからめた見た目のアンチエイジング

清水雄介

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。対象は癌(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、最も増加率が高い前立腺癌の研究では、骨転移の機序や腫瘍マーカーと糖鎖研究など新機軸の展開へ向け、準備をしている。

1. 泌尿器系癌における新たなバイオマーカーの探索とその生物学的役割に関する研究

泌尿器系癌のなかでも尿路上皮癌や腎癌には、前立腺癌におけるPSAのような臨床的に有用なマーカーが存在しない。われわれは、糖鎖を認識するモノクローナル抗体を用いて、血清・尿マーカーとしての可能性を研究している。さらに、癌治療への応用を視野に入れ、当該マーカーの悪性形質発現における役割について研究している。

2. 下部尿路機能障害メカニズムの解明

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

3. 腎移植の臨床的研究

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、デオキシススバ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

近年、あらゆる外科領域において低侵襲の鏡視下手術が導入されている。鏡視下手術は開腹手術に比べ患者さんの負担が少ないものの、その手術手技は難易度が高くなっている。琉球大学腎泌尿器外科でも主に副腎腫瘍、腎腫瘍に対して鏡視下手術を行っており、症例数も増加し、技術も向上している。最近では術中の血圧や脈拍の変動が激しい開腹手術のほか難易度の高い褐色細胞腫や、腫瘍サイズの大きいT2の腎腫瘍に対しても適応を広げている。さらに2008年からは、より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。泌尿器科腹腔鏡下手術技術認定医が4名おり沖縄県内外でも有数であり、後進の指導および技術の向上の研究を行っている。

また、前立腺癌および小径腎癌に対してはロボット支援下手術を導入し積極的に取り組んでいる。

5. 転移性腎癌の臨床的研究

腎癌の唯一の根治的治療は、腎臓に限局した腫瘍の完全な切除(根治的腎摘出術または腎部分切除)のみである。一方、転移を有する腎癌の場合はこれまで免疫療法(インターフェロン療法、IL-2療法)を行われてきたが、奏効率は10%前後で満足のものではなかった。近年、諸外国から転移性腎癌に対する分子標的治療薬の良好な治療効果が報告され、本邦でも2008年から分子標的治療薬の使用、そして2017年から免疫チェックポイント阻害薬の使用が保険適用となった。これらによる治療効果の研究を行っている。

6. 尿路結石に対する集学的外科治療の臨床的検討

現在当科では体外衝撃波結石破砕術(ESWL)は実施しておらず、その治療に抵抗性の尿路結石に対して、積極的に経尿道的結石破砕術、経皮的腎結石破砕術を行なっている。尿路結石患者のデータベースを用いて、患者背景、結石部位・大きさ・成分、治療方法等のパラメーターによる統計学的解析を行ない、尿路結石に対する最適な治療方法について臨床的検討を行なっている。

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

琉大症例におけるHSPCの予後不良因子を固定しつつあり、それを基に治療法の改善を目指している。また、沖縄県内施設のCRPCに対する治療法と成績を集積し、CRPCの問題点と最適治療法を研究している。

8. 新しい前立腺癌マーカーRM2抗原の前立腺癌組織・血清における発現とRM2抗原発現の意義

前立腺特異抗原(PSA:prostate-specific antigen)は、現在前立腺癌の早期発見・早期診断に汎用されて

いるが、特異性・感度に問題があり悪性度を反映しない。このように PSA は早期診断のマーカーとしての限界を露呈しており、今後、感度や特異度がより高く、悪性度を反映するような新しいバイオマーカーが切に求められている。われわれが作成したモノクローナル抗体 RM2 の前立腺癌細胞に対する反応レベルは高く、悪性度 (Gleason pattern) を反映するが、良性腺管では RM2 が反映しないか、反応レベルが極めて低いことが判明した。現在、血清中で RM2 が反応する糖蛋白の同定に努めている。

9. 小児原発性膀胱尿管逆流症 (VUR) における逆流性腎症発症機構の解明

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。

10. 女性骨盤底機能障害のレジストリ作成に基づいた予防・先端治療の確立

当科では中高年女性に潜在的に多く存在する骨盤臓器脱の発症リスク因子の同定に関する研究を、システム生理学講座宮里教授と協力して行っている。発症リスクに関与する過去の出産情報や身体情報、既往歴、生活歴、骨盤臓器脱の家族歴などをデータベース化し、骨盤臓器脱のない対照群と比較し発症の高リスク因子を特定する。またゲノム解析を行い、骨盤臓器脱発症に関する因子の研究を行っている。それらを元に、骨盤臓器脱発症の予防や早期治療介入のために個別治療を確立することを目標としている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Ashikari A, Suda T, Miyazato M. Collagen type 1A1, type 3A1, and LOXL1/4 polymorphisms as risk factors of pelvic organ prolapse. BMC Res Notes 14(1):15. doi: 10.1186/s13104-020-05430-6, 2021	(A)	○
OI21002:	Asato Otsubo, Minoru Miyazato, Takuma Oshiro, Ryu Kimura, Tomohiro Matsuo, Yasuyoshi Miyata, Hideki Sakai. Age-associated bladder and urethral coordination impairment and changes in urethral oxidative stress in rats. Life Sci 279:119690, 2021. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119690.	(A)	○
OI21003:	Junki Harada, Yasuyoshi Miyata, Takenobu Taima, Tsuyoshi Matsuda, Yuta Mukae, Kensuke Mitsunari, Tomohiro Matsuo, Kojiro Ohba, Tetsuji Suda, Hideki Sakai, Akihiro Ito, Seiichi Saito. Stage-specific Embryogenic Antigen-4 Expression in Castration-resistant Prostate Cancer and its Correlation with the Androgen Receptor. Anticancer Res. 2021;41(7):3327-3335. doi: 10.21873/anticancer.15120.	(A)	○
OI21004:	Kobayashi T, Ito K, Kojima T, Kato M, Kanda S, Hatakeyama S, Matsui Y, Matsushita Y, Naito S, Shiga M, Miyake M, Muro Y, Nakanishi S, Kato Y, Shibuya T, Hayashi T, Yasumoto H, Yoshida T, Uemura M, Taoka R, Kamiyama M, Ogawa O, Kitamura H, Nishiyama H; Japan Urological Oncology Group. Risk stratification for the prognosis of patients with chemoresistant urothelial cancer treated with pembrolizumab. Cancer Sci 112(2), 2021.	(A)	○
OI21005:	Kobayashi M, Narita S, Matsui Y, Kanda S, Hidaka Y, Abe H, Tsuzuki T, Ito K, Kojima T, Kato M, Hatakeyama S, Matsushita Y, Naito S, Shiga M, Miyake M, Muro Y, Nakanishi S, Kato Y, Shibuya T, Hayashi T, Yasumoto H, Yoshida T, Uemura M, Taoka R, Kamiyama M, Morita S, Habuchi T, Ogawa O, Nishiyama H, Kitamura H, Kobayashi T; Japan Urological Oncology Group. Impact of histological variants on outcomes in patients with urothelial carcinoma treated with pembrolizumab: a propensity score matching analysis. BJU Int, 2021. doi.org/10.1111/bju.15510.	(A)	○
OI21006:	Minoru Miyazato, Asuka Ashikari, Koshi Nakamura, Takehiro Nakamura, Kiyoto Yamashiro, Tsugumi Uema, Moriyuki Uehara, Hiroaki Masuzaki, Seiichi Saito, Shiro Maeda, Hajime Ishida, Masayuki Matsushita. Effect of a mobile digital intervention to enhance physical activity	(A)	○

- in individuals with metabolic disorders on voiding patterns measured by 24-h voided volume monitoring system: Kumejima Digital Health Project (KDHP). *Int Urol Nephrol* 53(8):1497-1505, 2021. doi: 10.1007/s11255-021-02867-x.
- OI21007: Nakanishi S, Goya M, Tamaki M, Oshiro T, Saito S. Three-month early change in prostate-specific antigen levels as a predictive marker for overall survival during hormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *BMC Res Notes* 14(1), 2021. (A) ○
- OI21008: Shohei Tobu, Kazuma Udo, Kiyoaki Nishihara, Shigero Miyajima, Tadasuke Ando, Chie Onizuka, Toshihiko Itesako, Asuka Ashikari, Tomoaki Hakariya, Tsukasa Igawa, Masatoshi Tanaka, Toshitaka Shin, Toshiyuki Kamoto, Masayuki Nakagawa, Seiichi Saito, Hideki Sakai, Masatoshi Eto, Tomomi Kamba, Naohiro Fujimoto, Mitsuru Noguchi. Surveillance of urachal abscess in the Kyushu-Okinawa area of Japan. *Int J Urol* 28(10):1008-1011, 2021. doi: 10.1111/iju.14637. (A) ○
- OI21009: Taoka R, Kobayashi T, Hidaka Y, Abe H, Ito K, Kojima T, Kato M, Kanda S, Hatakeyama S, Matsui Y, Matsushita Y, Naito S, Shiga M, Miyake M, Muro Y, Nakanishi S, Kato Y, Shibuya T, Hayashi T, Yasumoto H, Yoshida T, Uemura M, Kamiyama M, Morita S, Ogawa O, Nishiyama H, Kitamura H, Sugimoto M; Japan Urological Oncology Group. Impact of prior intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy on the effectiveness of pembrolizumab for patients with metastatic urothelial carcinoma. *Urol Oncol* S1078-1439(21)00361-6, 2021. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.08.002. (A)
- OI21010: Takuma Oshiro, Ryu Kimura, Keiichiro Izumi, Asuka Ashikari, Seiichi Saito, Minoru Miyazato. Changes in urethral smooth muscle and external urethral sphincter function with age in rats *Physiol Rep* 8(24):e14643, 2021. doi: 10.14814/phy2.14643. (A) ○
- OI21011: Tsuzuki S, Nakanishi S, Tamaki M, Oshiro T, Miki J, Yamada H, Shimomura T, Kimura T, Furuta N, Saito S, Egawa S. Initial dose reduction of enzalutamide does not decrease the incidence of adverse events in castration-resistant prostate cancer. *PLoS One* 16(10), 2021. (A) ○
- OD21001: 松岡弘文, 坪内和女, 田中正利, 羽賀宣博, 山口孝則, 鯉川弥須宏, 宮里実, 斎藤誠一, 木原敏晴, 宮田康好, 望月保志, 酒井英樹, 榎田英樹, 速見浩士, 中川昌之, 森健一, 秦聡孝, 上村敏雄, 向井尚一郎, 賀本敏行, 猪口淳一, 江藤正俊, 藤本直浩, 末金茂高, 松尾光哲, 井川掌, 東武昇平, 野口満, 西一彦, 神波大己, 石井龍. 逆流性腎症の術後長期予後に関わる要因の検討 - 第18回九州泌尿器科連合地方会共同研究 - 西日本泌尿器科 *82(6):570-578*, 2021. (B) ○
- OD21002: 芦刈明日香, 宮里実. 【泌尿器科当直医マニュアル】入院編 処方・処置に伴う合併症・トラブル 尿道カテーテルによる膀胱刺激症状. *臨床泌尿器科* 54(4):247-250, 2021. (B) ×
- OD21003: 宮里実, 芦刈明日香. 睡眠時無呼吸症候群と夜間頻尿. *臨床泌尿器科* 54(1):32-25, 2021. (B) ×
- OD21004: 大湾知子, 渡真利絹江, 宮里実, 當山悦子, 新崎真由美, 高良奈津子, 長嶺覚子, 南部路治, 泉恵一朗, 芦刈明日香, 斎藤誠一. 多職種で取り組む排尿ケア-看護師の立場から-. *日本排尿機能学会誌* 31(2):28-334, 2021. (B) ×
- 症例報告**
- CI21001: Nakanishi S, Miyazato M, Tanaka K, Uema N, Saito S. Coexisting congenital mid-ureteral stricture and megaureter due to ureterovesical junction obstruction. *Urol Case Rep* 40, 2021. (A) ○
- CI21002: Koike S, Nakanishi S, Nohara S, Miyahira H, Tamaki T, Saito S. Large adrenocortical adenoma with malignant features on imaging. *Urol Case Rep* 41, 2021. (A) ○

- CI21003: Aoi Motonaga, Shotaro Nakanishi, Kei Tanaka, Sho Nishida, Keiichiro Izumi, Seiichi Saito. Hypophysitis induced by ipilimumab and nivolumab combination therapy for advanced renal cell carcinoma. Urol Case Rep 38:101661, 2021. doi: 10.1016/j.eucr.2021.101661. (A) ○

国内学会発表

- PD21001: 仲西昌太郎: 持続的な膿尿を契機に診断された尿膜管憩室の1例. 第30回日本小児泌尿器科学会総会. 大阪市ハイブリッド開催, 2021.
- PD21002: 仲西昌太郎: 尿中ラクトフェリン～膀胱癌マーカーとしての有用性について～. 第109回日本泌尿器科学会総会. 横浜市, 2021.
- PD21003: 仲西昌太郎: 陰嚢水腫の治療. 第73回西日本泌尿器科学会総会. 宮崎市, 2021.
- PD21004: 仲西昌太郎: 転移のある腎癌に対するNivolumab + ipilimumab療法の初期使用経験. 第73回西日本泌尿器科学会総会. 宮崎市, 2021.
- PD21005: 田中慧: 免疫チェックポイント阻害薬による複数のirAEを発症したが, 治療中断後も治療効果の継続を認めた転移性腎癌の一例. 第73回西日本泌尿器科学会. 宮崎市, 2021.
- PD21006: 仲西昌太郎: Salvage RARPを施行した1例～治療戦略と手術手技を中心に～. 第35回日本泌尿器内視鏡学会. 横浜市ハイブリッド開催, 2021.
- PD21007: 芦刈明日香, 知念尚之, 木村隆, 仲西昌太郎, 斎藤誠一: 両側中部尿管狭窄症に対して膀胱尿管新吻合, 腹腔鏡下尿管形成術を施行した1例. 第35回日本泌尿器内視鏡学会. 横浜市ハイブリッド開催, 2021.
- PD21008: 木村隆: 当院におけるロボット支援下腎部分切除術(RAPN)の検討: 第35回日本泌尿器内視鏡学会, 横浜市ハイブリッド開催, 2021.
- PD21009: 芦刈明日香: 閉塞性イレウスを来したS状結腸子宮内膜症と膀胱子宮内膜症に対して腹腔鏡下同時手術を行った1例. 第22回日本女性骨盤底医学会. web開催, 2021.
- PD21010: 西田翔: 80代ドナーから70代レシピエントへの夫婦間生体腎移植の一例. 第54回日本臨床腎移植学会. WEB開催, 2021.

A. 研究課題の概要

1. 口腔癌に関する研究（中村，仲宗根，又吉，後藤（新））

1) 術前メトロノーム化学療法の有用性の検討

顎口腔領域における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年から2013年12月まで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の有効性を検証し，口腔扁平上皮癌721例の5年累積生存率において79.3%と良好な治療成績を得た。また，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，頭頸部領域を含め生存期間の改善が報告されている。しかし，これまで頭頸部領域における術前メトロノーム化学療法に関する報告はない。そこで，現在当科で行われた，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その有用性を検討している。

2) 抗癌剤感受性の指標となるバイオマーカーの探索

抗癌剤治療後の予後は，患者間で数ヵ月から数十年と非常に大きな開きがある。このような開きが生じる原因を解明することは，治療戦略を講じる上で非常に重要である。抗癌剤感受性は，重要な予後因子であり，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を報告した。現在，抗癌剤感受性に影響を与える新たな因子としてEphA4に着目している。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，子宮頸癌細胞の抗癌剤感受性に関わることが報告されている。口腔癌細胞においてEphA4を阻害した結果，分子標的薬を含む抗癌剤曝露により生じる細胞死が抑制されたことから，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が示唆された。今後，患者血液サンプルと癌細胞内のEphA4発現の相関を検討することで，EphA4の抗癌剤治療のバイオマーカーとしての可能性を検討する。

3) 新規TNM分類の予後判定における有用性の検討

2017年1月より頭頸部癌においてもClassification of Malignant Tumors (TNM分類)が大きく改訂された。そこで早期舌癌における後発頸部リンパ節転移の指標として，本邦において最も一般的であるY-K分類(癌浸潤様式)がWorst pattern of invasion (WPOI)と比較して後発頸部リンパ節転移の指標に成り得るかを検討している。

2. 顎変形症に関する研究（中村，仲宗根，片岡，後藤（新））

当科では顎変形症患者に対して術前・術後歯科矯正治療及び外科的矯正治療を行っている。外科的矯正治療の1つであ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対する研究の多くは外側皮質骨から下顎管までの距離を計測し検討している。しかし，

実際に骨切りが行われる骨の大部分が髄質であることから，下顎骨側皮質骨の内側から下顎管までの距離がより重要であると考えた。そこで当科では，顎骨の形態とオトガイ神経知覚鈍麻発生頻度及び程度の相関について術者と術式を統一し再現性のある計測スライス面を設定して手術を行うことにより検討した。その結果，「遠位骨片移動距離」「下顎管直径」「内側皮質骨から下顎管距離」の項目と「術後オトガイ神経領域知覚鈍麻」の間に相関関係が認められた。今後は症例を増やし，統計学的な傾向が捉えられるかどうかの検討を行う。

3. 口唇口蓋裂に関する研究（中村，後藤（尊），片岡）

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。当科では，これらを解決するために以下の研究を遂行している。

1) 術前顎矯正・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。これまで，管栄養を用いずに良好な体重増加が見込まれる哺乳床ならびに哺乳床に鼻を持ち上げる装置を付与したNAM (Nasoalveolar Molding Plate)に，顎や鼻の形態を矯正するいわば術前顎矯正の効果があることを多数報告してきた。今後は，術前顎矯正による手術前後の3次元的な形態評価やNAMを使用することによる術後変形の抑制効果等の検証を行う予定である。

2) 顎裂部骨移植術による臨床的研究

唇(顎)口蓋裂患者に対する顎裂部骨移植術は，顎裂側の永久犬歯及び側切歯の萌出誘導による咬合再建を目的とするが，しばしば術後早期の移植骨吸収が認められる。これまで，移植後の予後に関わる因子として手術時期・手術法・移植材料(自家骨と成長因子の混合)の関連及び有用性などを検証報告してきた。今後は，移植材に着目し自家腸骨海綿骨を使用しない人工骨移植材，さらに再生医療による造成骨を用いた新たな手術法を開発したいと考えている。

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。しかし客観的な鼻咽腔閉鎖不全の評価法は確立されていない。そこで，現在当科ではナゾメータを用いた客観的な評価法の有用性について検討を行っている。

4. 口腔癌における新規融合遺伝子の検索（中村，河野，白川，宮本）

本来ヒトの免疫系は，免疫賦活新抗原やT細胞を介した細胞傷害性の応答を介して，癌細胞を拒絶する能

力を持っている。抗腫瘍免疫は自己対非自己の識別により進行することから、癌に対する多くの免疫療法では、体細胞変異に由来する腫瘍新抗原を利用してきた。このアプローチは、免疫チェックポイント阻害薬や遺伝子改変T細胞療法(CAR-T療法)など、癌免疫療法の基盤となっている。さらに、mRNAベースの個別化癌ワクチンやペプチドワクチンは腫瘍細胞に対する宿主免疫をプライミングすることが示されている。しかし、これらの治療が有効である頭頸部癌患者はごく一部に限定されることから、持続的で強力なT細胞応答を誘導する腫瘍新抗原の同定が必要である。本研究では、突然変異負荷(Tumor Mutational Load; TMB)が低く、免疫細胞の浸潤がわずかにもかかわらず、免疫チェックポイント阻害薬療法に奏効を示した再発転移性頭頸部癌症例に着目し、全ゲノム及びびトランスクリプトーム解析により新規融合遺伝子を同定し、遺伝子の融合が抗腫瘍免疫を誘導する免疫原性新抗原の供給源となり得るかを検討する。さらに、同定された融合遺伝子由来のペプチドの中から、細胞傷害性T細胞応答を誘導するネオ抗原の同定を試みる。腫瘍特異的抗原のうち融合遺伝子由来の抗原が抗腫瘍免疫において重要な役割をもつことが明らかとなれば、一般的に変異負荷が低く免疫療法への応答が乏しいとされる頭頸部癌であっても、免疫治療の標的として望ましい抗原となることが期待される。

5. 無症候性成人低ホスファターゼ症 (HPP) の意義 (中村, 河野, 白川, 宮本)

低ホスファターゼ症 (HPP) は、血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性の低下による骨石灰化障害を特徴とする遺伝性の代謝性疾患でありその症状には、ALPの基質(ピロリン酸)の蓄積による骨格障害と、ALPによる活性型ビタミン B6 の脱リン酸化が減少により引き起こされるてんかんや痙攣発作などがある。HPPは、組織の非特異的アルカリホスファターゼ (TNSALP) をコードする遺伝子である ALPL の機能喪失型変異によって引き起こされ、現在、390 を超える変異体がデータベースに登録されている。HPP患者は、ALPL変異体のホモ接合体または複合ヘテロ接合体であるが、ヘテロ接合体ではALP活性低下が比較的少なく無症候性である。よって、ヘテロ接合体キャリアは病院を受診することがほとんどなく、血清ALP活性や臨床症状について詳細に検討されていない。近年、効果的な酵素補充療法の導入により、遺伝子解析が頻繁に行われるようになったことから、ヘテロ接合体の無症候性キャリアが多く特定されている。しかしながら、これらヘテロ接合体キャリアの臨床的意義は不明である。本研究では、65歳以上の高齢者集団において、ALPL変異体と血清ALP活性および認知症、うつを含む精神疾患との関連を分析する。これにより、高齢者のヘテロ接合体キャリアの臨床的意義を明らかにするとともに、HPPに関連した認知症やうつを治療するためのヘルスケア戦略の開発に必要な情報を提供する。

6. 口腔がん再発予防ワクチンの樹立 (中村, 河野, 白川, 宮本)

口腔癌の5年生存率はStageIで90%と、早期発見が完治に繋がる可能性の高い悪性腫瘍であるが、リンパ節転移を起こすと5年生存率は50%以下と急激に低下し予後不良となる。現在、その再発・転移・浸潤の原因となっているのは癌幹細胞と考えられている。癌の三大治療法といわれる手術・放射線療法・化学療法に加え、第四の治療として免疫療法が定着し、その選択肢も多様化している。しかし、癌の治療法は多数確立されている一方、再発予防法に関してはほぼ皆無である。再発予防を考えるにあたり重要なのは、癌幹細胞理論である。癌は大多数の非癌幹細胞と、ごく少数の癌幹細胞から構成され、癌幹細胞は、自己複製能、多分化能、腫瘍形成能、更に化学療法、放射線療法に対する治療抵抗性を有することが明らかになっている。つまり癌幹細胞は、再発・転移・浸潤の根源、且つアプローチ方法が非常に限定された癌細胞の亜集団であり、最も優先的に排除すべき細胞である。我々は、癌幹細胞を標的とすることで従来の治療と比較して効果的に癌を制御できると考え、これまで、「HLA-A24陽性口腔癌細胞株に対しALDH法が口腔癌幹細胞の分離に有効である」、「癌幹細胞「のみ」を標的とする治療法が癌の抑制に有効であり、かつ十分な条件である」、「癌幹細胞を標的とする細胞障害性T細胞(CTL)免疫療法が再発予防に有効である」、そして「癌発生前に癌幹細胞特異的なCTLが体内にあることでその後の腫瘍形成が抑制される」ことを報告した。現在、癌の再発予防法としてペプチドワクチンに着目し標的に対するペプチドワクチンの再発予防効果を検証している。

7. 口腔癌細胞由来分泌型Flrt2の機能解析 (中村, 河野, 白川, 宮本)

口腔癌は初期に発見できれば外科手術が有効だが実際には早期に顎骨への浸潤がみられる。進展例ではその浸潤範囲を同定するのに難渋し、その結果外科的切除範囲の拡大や組織再建に加え、放射線療法・化学療法などの術後補助療法が必要となり、患者のQOLは急激に低下する。骨浸潤・転移において癌細胞は骨面に到達すると周囲の細胞に働きかけ骨基質を分解して内部へと浸潤していくとされているが未だ完全には明らかにされていない。癌細胞が骨浸潤・転移するうえで骨代謝細胞に作用する新たな機序を解明することは、有効な癌骨浸潤・転移治療法を確立するうえで最重要課題である。Flrt2は細胞膜タンパク質であり、細胞表面に生成された後プロテアーゼによって切断され分泌型となることで周囲の細胞に作用する。これまで、破骨細胞の成熟がFlrt2により調節されることを報告した。他方でその発現が重度の疼痛を伴う口腔癌患者の癌細胞で増加していることが報告されたことから、局所の癌細胞が骨へ浸潤・転移する機構として『癌細胞がFlrt2を発現・分泌することにより骨代謝細胞に働きかけ、骨浸潤及び骨転移に都合の良い環境を作り出す』という新規病態仮説を立てた。その検証のため現在、骨芽細胞及び口腔癌細胞におけるFlrt2の機能解析を行っている。今後、早期に顎骨浸潤を示す口腔癌

細胞と破骨細胞及び骨芽細胞の分泌型 Flrt2 を介した 3 細胞間相互作用に着目して検討することにより癌骨浸潤・転移のマーカー及び分子標的治療薬の候補としてその可能性を検証する。

8. 歯髄幹細胞による MRONJ 治療の検討 (中村, 河野, 白川, 宮本)

高齢化により罹患数の増加が著しい骨粗鬆症や癌骨転移の治療薬として頻用される骨吸収阻害薬は、顎骨の感染を契機とする薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) を誘発する。MRONJ は典型的な顎骨骨髄炎とは異なり、難治性かつ易再発性であり治療に難渋することが多い。近年、様々な疾患の治療に体性幹細胞の応用が試みられており、例えば骨髄由来幹細胞による脳梗塞治療、脂肪組織由来幹細胞・骨髄幹細胞から成る細胞シートの熱傷や褥瘡への応用などがある。歯科領域においても歯、

歯槽骨、歯根膜、歯肉などの歯周組織再生が試みられている。その幹細胞の供給源として歯髄組織が注目され、歯髄幹細胞の精製及び臨床応用が検討されている。歯髄幹細胞も他の幹細胞と同様に多分化能を有し、血管内皮細胞、骨芽細胞、線維芽細胞、軟骨芽細胞、神経細胞などへの分化能が報告されている。昨今、骨髄幹細胞末梢投与の脳梗塞治療としての有効性が報告されたことから、我々は、歯科口腔領域における慢性難治性疾患である MRONJ に対し、歯髄幹細胞の末梢投与療法の可能性及び歯髄幹細胞由来「幹細胞培養シート」を骨損傷部に骨新生促進の足場剤として用いることで既存の外科治療に代用し得る保存治療となり得るかを検討する。それにより歯髄幹細胞の外科治療との併用が処置の侵襲を減じ、かつ治癒を促進する補助治療法として有用であるかを検証する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Hayato Tomita, Tsuneo Yamashiro, Joichi Heianna, Toshiyuki Nakasone, Tatsuaki Kobayashi, Sono Mishiro, Daisuke Hirahara, Eichi Takaya, Hidefumi Mimura, Sadayuki Murayama, Yasuyuki Kobayashi : Deep Learning for the Preoperative Diagnosis of Metastatic Cervical Lymph Nodes on Contrast-Enhanced Computed Tomography in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. <i>Cancers (Basel)</i> 13(4):600, 2021. DOI: 10.3390/cancers13040600.	(A)	○
OI21002:	Hayato Tomita, Tsuneo Yamashiro, Joichi Heianna, Toshiyuki Nakasone, Yusuke Kimura, Hidefumi Mimura, Sadayuki Murayama : Nodal-based radiomics analysis for identifying cervical lymph node metastasis at levels I and II in patients with oral squamous cell carcinoma using contrast-enhanced computed tomography. <i>Eur Radiol</i> 31(10):7440-7449, 2021. DOI: 10.1007/s00330-021-07758-4.	(A)	○
OI21003:	Koji Hayashi, Moeko Noguchi-Shinohara, Takehiro Sato, Kazuyoshi Hosomichi, Takayuki Kannon, Chiemi Abe, Chiaki Domoto, Sohshi Yuki-Nozaki, Ayaka Mori, Mai Horimoto, Masami Yokogawa, Kenji Sakai, Kazuo Iwasa, Kiyonobu Komai, Mai Ishimiya, Hiroyuki Nakamura, Natsuko Ishida, Yukio Suga, Junko Ishizaki, Akihito Ishigami, Atsushi Tajima, Masahito Yamada : Effects of functional variants of vitamin C transporter genes on apolipoprotein E E4-associated risk of cognitive decline: The Nakajima study. <i>PLoS One</i> 16(11):e0259663, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0259663.	(A)	○
OI21004:	Moeko Noguchi-Shinohara, Sohshi Yuki-Nozaki, Chiemi Abe, Ayaka Mori, Mai Horimoto, Masami Yokogawa, Natsuko Ishida, Yukio Suga, Junko Ishizaki, Mai Ishimiya, Hiroyuki Nakamura, Kiyonobu Komai, Hiroyuki Nakamura, Mao Shibata, Tomoyuki Ohara, Jun Hata, Toshiharu Ninomiya, Masahito Yamada, Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD) study group : Diabetes Mellitus, Elevated Hemoglobin A1c, and Glycated Albumin Are Associated with the Presence of All-Cause Dementia and Alzheimer's Disease: The JPSC-AD Study. <i>J Alzheimers Dis.</i> 2021. DOI: 10.3233/JAD-215153. Online ahead of print.	(A)	○
OI21005:	Yoko Yamashita-Futani, Rei Jokaji, Kazuhiro Ooi, Kazuhiko Kobayashi, Ioannis Kanakis, Ke Liu, Shuichi Kawashiri, George Bou-Gharios,	(A)	○

- Hiroyuki Nakamura : Metalloelastase-12 is involved in the temporomandibular joint inflammatory response as well as cartilage degradation by aggrecanases in STR/Ort mice. Biomed Rep 14(6): 51, 2021. DOI: 10.3892/br.2021.1427.
- OI21006: Keiichi Kataoka, Hironori Fujita, Mutsumi Isa, Shimpei Gotoh , Akira Arasaki, Hajime Ishida, Ryosuke Kimura : The human EDAR 370V/A polymorphism affects tooth root morphology potentially through the modification of a reaction-diffusion system. Sci Rep 11(1): 5143, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-84653-4. (A) ○
- OD21001: Natsuko Ishida, Yurina Tokumoto, Yukio Suga, Moeko Noguchi-Shinohara, Chiemi Abe, Sohshi Yuki-Nozaki, Ayaka Mori, Mai Horimoto, Koji Hayashi, Kazuo Iwasa, Masami Yokogawa, Mai Ishimiya, Hiroyuki Nakamura, Kiyonobu Komai, Ryo Matsushita, Junko Ishizaki, Masahito Yamada (B) ○
Yakugaku Zasshi : Factors Associated with Self-reported Medication Adherence in Japanese Community-dwelling Elderly Individuals: The Nakajima Study. YAKUGAKU ZASSHI 141(5): 751-759, 2021. DOI: 10.1248/yakushi.20-00254.
- OD21002: 西原一秀, 後藤尊広, 宮本昇, 佐藤範幸: 琉球大学病院歯科口腔外科における口唇裂・口蓋裂患者の臨床統計的観察. 日本口蓋裂学誌 46(1): 33-40, 2021. (B) ○

症例報告

- CI21001: Akira Matayoshi, Toshiyuki Nakasone, Shoko Makishi, Shimpei Goto, Fusahiro Hirano, Nobuyuki Maruyama, Hiroyuki Nakamura : Plunging Ranula Extended to the Inferior Lingual Segment of the Left Lung. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery Medicine and Pathology 33(2), 2021. DOI:10.1016/j.ajoms.2020.09.013 (A) ○
- CI21002: Toshiyuki Nakasone, Akiko Matsuzaki, Koichi Tamasiro, Nao Sunagawa, Shimpei Goto, Fusahiro Hirano, Shoko Makishi, Akira Matayoshi : Polymorphous adenocarcinoma of the sublingual gland: A case report and literature review. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology 33(5), 2021. DOI:10.1016/j.ajoms.2021.02.014 (A) ○
- CI21003: Shimpei Gotoh, Toshiyuki Nakasone, Akira Matayoshi, Shoko Makishi, Fusahiro Hirano, Edward H. Ntege, Yusuke Shimizu, Hiroyuki Nakamura : Mucoepidermoid carcinoma of the anterior lingual salivary gland: A rare case report 16(7), 2021. DOI: 10.3892/mco.2021.2444 (A) ○
- CD21001: 牧志祥子, 又吉亮, 宮本昇, 平野惣大, 仲宗根敏幸, 中村博幸: 下顎歯肉に発生した悪性末梢神経鞘腫瘍の1例. 日口外誌 67(3):194-199, 2021. (B) ○
- CD21002: 仲宗根敏幸, 又吉亮, 宮本昇, 後藤新平, 平野惣大, 牧志祥子, 中村博幸: 長期経過を経て両側下顎骨に発生した転移性神経節細胞腫の1例. 口腔腫瘍 33(3):151-158, 2021. (B) ○

国際学会発表

- PI21001: Jumpei Shirakawa, Edward Hosea Ntege, Sho Miyamoto, Toshihiro Kawano, Hiroyuki Nakamura : Flrt2 in the Bone Microenvironment: A Potentially Multifunctional Molecule in Cancer Invasion and Metastasis. The American Society of Bone and Mineral Research 2021 Annual Meeting. 2021年10月. San Diego, California, USA

国内学会発表

- PD21001: 岩坂友里恵, 仲宗根敏幸, 又吉亮, 後藤尊広, 河野俊広, 白川純平, 宮本昇, 後藤新平, 中村博幸: 大学病院歯科口腔外科の全身麻酔の12年間の動向. 第89回(公社)日本口腔外科学会九州支部学術集会. 2021年5月 福岡
- PD21002: 照屋大貴, 宮本昇, 牧志祥子, 又吉亮, 仲宗根敏幸, 後藤新平, 白川純平, 後藤尊広, 中村博幸: 下顎骨隆起の刺激によって発生した舌癌の1例. 第89回(公社)日本口腔外科学会九州支部学術集会. 2021年5月 福岡

- PD21003: 後藤新平, 宮本昇, 村橋信, 河野俊広, 中村博幸: 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に起因した壊死性軟部組織感染症の1例. 第30回日本有病者歯科医療学会学術大会. 2021年7月 東京
- PD21004: 白川純平, 江面陽一, 中村博幸: 骨微小環境におけるFlrt2細胞間相互作用の可能性と癌骨浸潤の解明. 第23回日本骨粗鬆症学会・第39回日本骨代謝学会学術集会. 2021年10月 兵庫
- PD21005: 白川純平, 中村博幸: 慢性皮膚粘膜カンジダ症に続発した重複自己免疫疾患患者の多数歯抜歯の経験. 日本口腔感染症学会第30回記念学術大会・総会. 2021年10月 兵庫
- PD21006: 白川純平, 江面陽一, 中村博幸: 頭蓋顔面骨の発達異常を伴う骨Paget病の原因遺伝子と病態の解明. 第66回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会. 2021年11月 千葉
- PD21007: 白川純平, 照屋大貴, 宮本昇, 又吉亮, 河野俊広, 後藤尊広, 仲宗根敏幸, 中村博幸: SLEに続発した後天性赤芽球癆患者の多数歯抜歯の経験. 第66回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会. 2021年11月 千葉
- PD21008: 宮本昇, 河野俊広, 後藤新平, 村橋信, 中村博幸: イソ吉草酸血症有病患者の口腔外科手術に関する報告. 第30回日本有病者歯科医療学会学術大会. 2021年7月 東京
- PD21009: 宮本昇, 長谷川博雅, 又吉亮, 後藤尊広, 白川純平, 後藤新平, 仲宗根敏幸, 中村博幸: 下顎前歯部に発生した周辺性象牙質形成性幻影細胞腫の一例. 第66回(公社)日本口腔外科学会総会・学術集会. 2021年11月 千葉
- PD21010: 後藤尊広, 笠井昭吾, 片岡恵一, 島袋亜香里, 牧志祥子, 宮本昇, 後藤新平, 清水雄介, 中村博幸: 小下顎症を伴った口蓋裂患者に対する口蓋形成術時に他科との綿密な連携を図った3例. 第45回日本口蓋裂学会 2021年5月 兵庫
- PD21011: 仲宗根敏幸, 片岡恵一, 後藤新平, 又吉亮, 藤森香奈子, 照屋大貴, 中村博幸: 上顎骨延長術を応用し著しい骨格性の不調和を改善した骨格性下顎前突の一例. 第31回顎変形症学会 2021年6月 宮城
- PD21012: 外間明美, 新垣智子, 仲程尚子, 清水孝宏, 砂川祥子, 仲宗根敏幸, 久田研二, 眞境名尚子, 與儀淳子, 前田信也, 砂川元: 介護現場の職員に対する口腔ケアの実践指導. 第18回日本口腔ケア学会総会・学術大会&第1回国際口腔ケア学会合同会議 2021年4月 愛知

その他の刊行物

- MD21001: 編者: 柵木寿男, 天川由美子, 亀山淳史, 古地美佳一 執筆: 井出幹哉, 伊藤修一, 遠藤敏哉, 片岡恵一, 他: 研磨のすべて. 一般財団法人 口腔保健協会 2021年

(B) ○

A. 研究課題の概要

1. 救急外来で細菌感染が疑われるも感染源不明で血液培養検査を実施後に帰宅させた患者において、血液培養検査が陽性になりやすいプロファイルの探索に関する研究（富加見昌隆，関口浩至，米本孝二，久木田一朗，梅村武寛）

救急外来で細菌感染が疑われるも感染源不明で血液培養検査を実施後に帰宅させた患者様において、血液培養検査が陽性になった群のプロファイルを分析し、その特徴を明らかにする。

2. 消防庁救急蘇生統計データベースを用いた院外心肺停止患者の予後に関する因子の検討（福田龍将，関口浩至，久木田一朗，梅村武寛）

消防庁救急蘇生統計データベースを用いて、院外心肺停止に関するより質の高い疫学調査を行うことを目的としている。バイアスの少ない大規模データに基づいて心肺停止患者の予後に関する因子を特定出来れば、心肺停止患者の予後改善につながる可能性がある。

3. 集中治療室における 2019 新型コロナウイルスによる急性呼吸不全の実態調査（ECMOCARD Study）

（関口浩至，福田龍将，久木田一朗，梅村武寛）

本研究は COVID-19 に感染し集中治療室に入室した患者の臨床的特徴、肺傷害の重症度、ICU 入室率と人工呼吸器・体外式膜型人工肺（ECMO）の使用状況、ECMO の管理上の特徴、使用期間、合併症、感染者の生存率などを明らかにすることで COVID-19 による重症呼吸不全患者の救命率改善・予後向上に貢献することを目的としている。

4. 急性期機能医療施設における医療者間コミュニケーションツール活用による 連携促進を実証するための観察研究（中島重良，関口浩至，久木田一朗，梅村武寛）

急性期医療施設で医療体制の向上や質の高い医療の提供を目指すため、患者情報が医師間でスムーズに伝達・共有され、連携を図るシステムの構築が重要である。そこで医療者間コミュニケーションツールを導入することで、医師間の情報の伝達・共有、連携の促進が達成されたのか評価するために、医療者間コミュニケーションツールの使用状況などを調査する。

5. 病院外心停止に対する包括的治療体制の構築に関する研究（日本救急医学会多施設共同院外心停止レジストリ）（知念巧，福田龍将，久木田一朗，梅村武寛）

院外心停止患者が搬送される病院を、救急隊が選ぶ適切な基準の確立や、搬送された後の集中治療の内容を調査し、院外心停止患者の社会復帰率がさらに向上するための治療方法を検討することを目的とする。

6. 熱中症患者の医学情報等に関する疫学調査

（Heatstroke STUDY）（知念巧，福田龍将，寺田泰蔵，久木田一朗，梅村武寛）

琉球大学病院における熱中症治療のデータを全国データと比較することにより琉球大学病院における熱中症治療の現状を明らかにし、診療の質向上に寄与する。さらに、集積された全国データを分析することで、診断の向上、どの治療が有効なのか、予後予測指標の作成など熱中症治療の向上に寄与する。

7. 日本外傷データバンクへの外傷患者登録と登録データを用いた臨床研究（知念巧，平良隆行，福田龍将，寺田泰蔵，久木田一朗，梅村武寛）

琉球大学病院における外傷診療のデータを全国データと比較することにより琉球大学病院における診療の現状を明らかにし、診断の向上、どの治療が有効なのか、予後予測指標の作成など外傷診療の質向上に寄与することを目的とする。

8. 琉球大学病院救急科患者の長期入院に至る要因の検討 - カルテを用いた後ろ向きコホート研究 - （関口浩至，比嘉友也，中村まゆみ，西村佐智子，久木田一朗，梅村武寛）

琉球大学病院救急科に入院した患者の長期入院を引き起こす要因を明らかにするために、在院日数を引き延ばすと推測される要因を電子カルテから情報収集し、統計学的に検証する。

9. COVID-19 に伴う下側肺障害に対する人工呼吸管理中の比較的短時間の腹臥位療法が有用である患者の特徴の検討（関口浩至，土屋奈々絵，藤田次郎，久木田一朗，梅村武寛）

COVID-19 陽性患者で人工呼吸器が必要となった患者の中から ECMO は導入せず、比較的短時間な 2 時間から 6 時間程度の腹臥位療法を実施した者の臨床的特徴や、その効果・有害事象等を明らかにすることで、COVID-19 による重症呼吸不全患者の救命率改善・予後向上に貢献することを目的としている。

10. 入院期間を引き延ばす要因に着目したアセスメントシートを用いた退院支援介入効果の検証

（中村まゆみ，比嘉友也，関口浩至，梅村武寛）

入院期間を引き延ばす要因に着目した新たなアセスメントシートを導入することで、それらの要因をもつ患者を早期に認識することができ、救急専属の社会福祉士が支援を開始するまでの日数の短縮が図られることで退院支援が促進されるか検証する。

11. 訪問看護で医療介入を必要とする療養者を受け入れる体制に関する調査研究（関口浩至，比嘉友也，中村まゆみ，梅村武寛）

沖縄県内の訪問看護ステーションの看護師を対象に、訪問看護で医療介入を必要とする療養者を受け入れる体制の現状と課題を明らかにすることで、沖縄県全体として考え解決していくべき問題や進むべき方向

性を示す。また、「地域における切れ目のない支援」を実現する医療体制の構築を図るために琉球大学が果たすべき役割を考察する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	関口浩至, 29. 敗血症に対するプレホスピタル研究の有効性と限界. 敗血症 controversy. (304-314). 中外医学社, 東京, 2021.	(B)	
BD21002:	寺田泰蔵, 動物毒による食中毒 シガテラ. 救急医学, 45:1528-1533, ヘルス出版, 東京, 2021.	(B)	
原著			
OI21001:	Yutaka Kondo, Tatsuma Fukuda, Ryo Uchimido, Masahiro Kashiura, Soichiro Kato, Hiroshi Sekiguchi, Yoshito Zamami, Toru Hifumi, Kei Hayashida. Advanced Life Support vs. Basic Life Support for Patients with Trauma in Prehospital Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2021. doi: 10.3389/fmed.2021.660367.	(A)	○
OI21002:	Tatsuma Fukuda, Naoko Ohashi-Fukuda, Hiroshi Sekiguchi, Ryota Inokuchi, Ichiro Kukita. Association of nights and weekends with survival of traumatic out-of-hospital cardiac arrest following traffic collisions: Japanese registry-based study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 18(23),2021.	(A)	○
OI21003:	Fukuda T, Kaneshima H, Matsudaira A, Chinen T, Sekiguchi H, Ohashi-Fukuda N, Inokuchi R, Kukita I. Epinephrine dosing interval and neurological outcome in out-of-hospital cardiac arrest. Perfusion. 2021. http://doi.org/10.1177/02676591211025163	(A)	○
OI21004:	Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Inokuchi R, Kondo Y, Sekiguchi H, Taira T, Kukita I. Association between time to advanced airway management and neurologically favourable survival during out-of-hospital cardiac arrest. Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine. (40)4. 2021.	(A)	○
国際学会発表			
PI21001:	T. Chinen, T. Fukuda, H. Sekiguchi, A. Matsudaira, H. Kaneshima, I. Kukita; Department of Emergency and Critical Care Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan. Association of Prehospital Advanced Airway Management by Physician or Emergency Medical Service Personnel with Return of Spontaneous Circulation After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Due to Drowning. American Thoracic Society 2021 International Conference. San Diego, USA. 2021. 5		
国内学会発表			
PD21001:	関口浩至: ワークショップ5 努力呼吸の評価 WK5-4 努力呼吸と呼吸補助筋. 第43回日本呼吸療法医学会学術集会. 横浜. 2021. 7		
PD21002:	関口浩至: ワークショップ8 多職種で行う人工呼吸器の離脱 WK8-3 看護師として貢献できること～これまで, そしてこれから～. 第43回日本呼吸療法医学会学術集会. 横浜. 2021. 7		
PD21003:	梅村武寛: シンポジウム 新型コロナ禍の集中治療を考える. 日本集中治療学会 第5回九州支部学術集会. 熊本. 2021. 7		
PD21004:	梅村武寛: 臨床現場と臨床検査技師の関わり ～バイオマーカー (presepsin) 測定意義を考える～. 日本臨床衛生検査技師会九州支部医学検査学会 第55回共催セミナー. オンデマンド配信. 2021. 11		

- PD21005: 梅村武寛:教育講演 6 救急領域で行うランダム化比較試験 座長. 第 49 回日本救急医学会学術集会. 東京. 2021. 11
- PD21006: 梅村武寛:ランチョンセミナー 26 ICT を活用したコロナ禍における遠隔診療支援システムの構築とその効果 座長. 第 49 回日本救急医学会学術集会. 東京. 2021. 11
- PD21007: 平良隆行:減圧症疑いで当院紹介され, 縦郭気腫の診断となった一例. 第 49 回日本救急医学会学術集会. 東京. 2021. 11

A. 研究課題の概要

1. コルヒチン医師主導治験 第2相用量設定試験 (AMED 研究費)

炎症反応の亢進した2型糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象としたコルヒチンの用量設定試験。これまでのコルヒチンの臨床研究(薬物動態試験, 薬物動態・薬力学試験, FMDパイロット試験)の結果を踏まえ, PMDAでの薬事戦略相談を受け, 第2相用量設定試験を医師主導治験として実施。

2. コルヒチン医師主導治験 第2相試験 (AMED 研究費) 重症化因子を有する軽症及び中等症の COVID-19 患者を対象としたコルヒチンの医師主導治験 (AMED 研究費, 感染症呼吸器内科との共同研究)

3. 2型糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究

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

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

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

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. 循環器疾患の次世代型精密医療を実現する冠動脈疾患コホートゲノム研究

ゲノム情報に基づいた精密医療の実現と患者の予後の改善のために, CHDコホートならびにランダム化比較試験, 心房細動コホート登録症例を対象にゲノム解析を実施する。同一患者のメタボローム情報も取得し, 本コホートを用いて国立循環器病研究センターが作成したリスクスコアの有効性を検証する。得られた結果からゲノム薬理学研究やゲノム情報に基づいた診療のアルゴリズムを作成する。またそれに付随して, 沖縄県民の特徴的な遺伝的背景ならびに疾患感受性機構解明のためのヒトゲノムDNA, 血漿(あるいは血清)および臨床情報を統合した資源バンクの構築を行う。そして, 心血管疾患の病態解明, ゲノム治療法開発のためのゲノムコホートを構築することを目的とする。

7. 抗がん剤心血管毒性の克服とがんサバイバーの心血管リスク低減を目指した臨床研究(文部科学省科学研究費補助金 基盤C)

生物統計家, 臨床薬理学者, 乳腺外科, 循環器内科

医のチームで抗がん剤治療を受けた乳がん患者のデータベース解析, 後ろ向きコホート研究およびがんサバイバーを含む冠動脈疾患患者のレジストリでの後ろ向きコホート研究を行い, 予後に関連する因子を明らかにし, 短期, 長期の抗がん剤治療に関連する心血管系有害事象の克服の方策を提案する。

8. 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)

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, まず健常者においてコルヒチンの血中および白血球中の薬物動態試験を実施し, 日本人でのデータの無い白血球でのコルヒチン動態を明らかにする。そして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。

9. 抗がん薬心血管毒性低減のための薬物治療の探索(松下明子)

慢性炎症は, 動脈硬化発生, 進展において重要と考えられているが, がんも古くから炎症や感染症との関連が疫学的に報告されている。病理学的にもがん細胞からは多くの炎症性サイトカインの分泌があり免疫細胞の浸潤, 炎症の存在によるがんの浸潤も見られる。おそらく抗腫瘍的な炎症とむしろがんの浸潤を誘導するような炎症があり, 実際に抗PD-1抗体薬ニボルマブはがんが抑制する抗腫瘍的な免疫機構(抗腫瘍的炎症)を活性化する。前者に影響しない後者を抑制する抗炎症治療は補助的にせよがん患者の予後の改善につながる可能性がある。

一方動脈硬化性疾患では炎症と心血管イベントの関連は疫学的, 病理学的に強く示唆されてきたが有効な抗炎症治療は確立していなかった。しかし最近発表されたCANTOS研究では炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)1 β のモノクローナル抗体カナキマブが炎症反応の亢進した患者で心血管イベントリスクを抑制し, 慢性炎症の抑制が予後を改善できることが初めて示された。興味深いことにこの試験ではカナキマブ高用量投与群で肺がんの死亡率が77%, 発生率が67%減少している。すなわちIL-1 β が強く関与する炎症の抑制は抗動脈硬化的, 抗腫瘍的に働く可能性がある。

我々の薬物動態試験、薬物動態・薬力学試験からコルヒチン低用量投与でも好中球など細胞中に長時間留まり、細胞の形態変化(運動)を抑制することが観察されている。これらは基礎的な実験で示唆されている培養がん細胞、動物がんモデルにおけるコルヒチンのがん転移、浸潤抑制作用と関連する可能性があり、また先述したカナキヌマブと同様、インフラマゾーム形成抑制やIL-1 β 抑制作用を持つことからがんによる死亡リスク、がん発生にも抑制的に働く可能性がある。また、強い心毒性を持つアントラサイクリン系抗がん薬の毒性発揮の機序は諸説あるが同定されておらず、その治療法も定まっていない。従って培養細胞モデルを作成し、機序の探索、有効な薬物治療法を探索する。

10. 白血球細胞外トラップに対するコルヒチンの影響について (松下明子)

COVID-19による臓器障害の大きな原因は血栓である。特に白血球やマクロファージが細胞外トラップを生成することによる血栓が多い。白血球をターゲットのコルヒチンが細胞外トラップ生成を抑制するかを細胞実験で検証し、コルヒチンのCOVID-19重症化抑制効果の可能性を探る。

11. 遊離脂肪酸上昇ヒト血管内皮機能低下病態モデル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 (松下明子)

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、若い健康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。

12. 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(松下明子)

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(NF κ B)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、従来のBSAを用いる場合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した。

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。

13. ヒト血中マイクロパーティクルの機能と血管内皮機能(松下明子)

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き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。

14. 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(松下明子)

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検討する。

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る。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OD21001:	Wakabayashi T, Iwata H. Outcome, diagnosis, and microbiological profile comparison of community- and hospital-acquired bacteremia: A retrospective cohort study. <i>J Gen Fam Med.</i> 2021;22: 327-333.	(A)	○
OI21002:	Hibiya K, Iwata H, Kinjo T, Shinzato A, Tateyama M, Ueda S, Fujita J. Incidence of common infectious diseases in Japan during the COVID-19 pandemic. <i>PLoS One</i> 2022. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261332	(A)	○
OI21003:	Nitta M, Shimizu S, Kaneko M, Fushimi K, Ueda S. Outcomes of women with congenital heart disease admitted to acute-care hospitals for delivery in Japan: a retrospective cohort study using nationwide Japanese diagnosis procedure combination database. <i>BMC Cardiovascular Disorders</i> 2021;21:409 https://doi.org/10.1186/s12872-021-02222-z	(A)	○
OI21004:	Kawabe A, Yasu T, Morimoto T, Tokushige A, Momomura S, Sakakura T, Node K, Inoue T, Ueda S. (9/9) WBC Count Predicts Heart Failure in Diabetes and Coronary Artery Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. <i>ESC Heart Failure</i> 2021 DOI: 10.1002/ehf2.13513	(A)	○
OI21005:	Tanaka A, Shimabukuro M, Teragawa H, Okada Y, Takamura T, Taguchi T, Toyoda S, Tomiyama H, Ueda S, Higashi Y, Node K. on behalf of the EMBLEM Investigators. (9/11) Comparison of the clinical effect of empagliflozin on glycemic and non-glycemic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease treated with or without baseline metformin. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2021 20:160 https://doi.org/10.1186/s12933-021-01352-0	(A)	○
OI21006:	Morimoto T, Uchida K, Sakakibara F, Kinjo N, Ueda S. Effect of concomitant antiplatelet therapy on ischemic and hemorrhagic events in patients taking oral anticoagulants for nonvalvular atrial	(A)	○

- fibrillation in daily clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2021 <https://doi.org/10.1002/pds.5228>
- OI21007: Moromizato T, Kohagura K, Tokuyama K, Shiohira Y, Toma S, Uehara H, Arima H, Ueda S, Iseki K. (8/9) Predictors of Survival in Chronic Hemodialysis Patients: A 10-Year Longitudinal Follow-Up Analysis. *Am J Nephrol* 2021;52:108-118 <https://doi.org/10.1159/000513951> (A) ○
- OI21008: Tanaka A, Shimabukuro A, Teragawa H, Okada Y, Takamura T, Taguchi I, Toyoda S, Tomiyama H, Ueda S, Higashi Y, Node K. (9/11) EMBLEM Investigators. Reduction of estimated fluid volumes following initiation of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis of the placebo-controlled, randomized EMBLEM trial. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:105 <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01295-6> (A) ○
- OI21009: Shoji T, Nakatani S, Kabata D, Mori K, Shintani A, Yoshida H, Takahashi K, Ota K, Fujii H, Ueda S, Nishi S, Nakatani T, Yoshiyama M, Goto K, Hamada T, Imanishi M, Ishimura E, Kagitani S, Kato Y, Kumeda Y, Maekawa K, Matsumura T, Nagayama H, Obi Y, Ohno Y, Sai Y, Sakurai M, Sasaki S, Shidara K, Shoji S, Tsujimoto Y, Yamakawa K, Yasuda H, Yodoi S, Inaba M, Emoto M. The VICTORY Investigators Comparative effects of etelcalcetide and maxacalcitol on serum calcification propensity in secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. *VICTORY Clin J Am Soc Nephrol* 2021 doi: 10.2215/CJN.16601020 (A) ○
- OI21010: Furuhashi M, Sakuma I, Morimoto T, Higashiura Y, Sakai A, Matsumoto M, Sakuma M, Shimabukuro M, Nomiyama T, Arasaki O, Node K, Ueda S. (12/12) Differential Effects of DPP-4 Inhibitors, Anagliptin and Sitagliptin, on PCSK9 Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus who are Receiving Statin Therapy. *J Atheroscler Thromb* 2021;28 <http://doi.org/10.5551/jat.58396> (A) ○

国内学会発表

- PD21001: 岩田啓芳：臨床医にとっての海外公衆衛生大学院留学。米国内科学会日本支部 年次総会, Web 開催, 2021.
- PD21002: 岩田啓芳：臨床研究初学者のための無料統計ソフト R 基礎講座。Primary Care Research (PCR) Connect 第 3 回年次集会, Web 開催, 2021.
- PD21003: 三輪宜一：医療安全研修「Multimorbidity 時代の降圧治療を考える」ポリファーマシーの観点から見た高齢者薬物治療。第 43 回日本高血圧学会総会, Web 開催, 2021.
- PD21004: 松下明子, 金城衣良, 脇田夏鈴, 植田真一郎：ウイルス・細菌感染による細胞外トラップ生成に対するコルヒチンの効果。第 130 回日本循環器学会九州地方会, Web 開催, 女性研究者奨励賞セッション優秀賞, 2021.
- PD21005: 金城衣良, 脇田夏鈴, 植田真一郎, 松下明子：コルヒチンは感染症における白血球細胞外トラップ生成を抑制する。第 42 回日本臨床薬理学会学術総会, 仙台, 2021.
- PD21006: 脇田夏鈴, 金城衣良, 植田真一郎, 松下明子：SARS-CoV-2 の細胞内侵入に対するコルヒチンの効果。第 42 回日本臨床薬理学会学術総会, 仙台, 2021.
- PD21007: 植田真一郎：Clinical Trialist と臨床研究専門職の育成。第 42 回日本臨床薬理学会学術総会, 仙台, 2021.
- PD21008: 植田真一郎：臨床的に重要な問題を解決する Pragmatic trial の実現に向けて。第 42 回日本臨床薬理学会学術総会, 仙台, 2021.
- PD21009: 植田真一郎：非拠点 ARO での医師主導治験・特定臨床研究の実施と人材育成。第 42 回日本臨床薬理学会学術総会, 仙台, 2021.
- PD21010: 植田真一郎：臨床研究法下の糖尿病臨床試験推進。第 59 回日本糖尿病学会九州地方会 in 沖縄, 2021.
- PD21011: 植田真一郎：新規降圧薬 (ARNIDNRB など) はファーストチョイスになり得るか？。第 43 回日本高血圧学会総会, Web 開催, 2021.

PD21012: 植田真一郎：臨床研究の実施における課題. 第43回日本高血圧学会総会,
Web開催, 2021.

A. 研究課題の概要

1. Rap2-REK シグナル伝達経路の機能解析

低分子量 G 蛋白質 Rap2 は癌遺伝子産物 Ras の類縁分子である。Ras は GTP 結合により標的分子結合ドメインの立体構造が変化し、代表的な標的分子 Raf の Ras-binding domain (RBD) の立体構造を認識して物理的に結合する。この Ras と標的分子との物理的結合を利用し、私共は数年前に出芽酵母を用いた Yeast Two-Hybrid (YTH) スクリーニングで新規 Ras 標的分子 PLC-1/PLCepsilon (以下 PLCe) を見出した。PLCe は線虫 *C. elegans* からヒトまで種を越えて保存され、RBD に似た立体構造の Ras-associating domain (RAD) で Ras と結合し細胞質 Ca²⁺ 動員を引き起こす。マウスに先がけて PLC-1/PLCe ノックアウト線虫を作成したところ、PLCe が平滑筋収縮や遺伝子転写制御など細胞内 Ca²⁺ を介する生理機能に関与することを示すことが出来た [Kariya 他, *Dev Biol* 274, 201-10, 2004. Hiatt 他, *MBC* 20, 3888-95, 2009.]。

一方、代表的 Ras 類縁分子 Rap1 の標的結合ドメインが Ras と同じであるのに対し、Rap2 は重要なアミノ酸が 1 つ異なる (F39)。このことから私共は Rap2 が Ras/Rap1 と結合しない独自の標的分子を持ちうるとの仮説を立て、YTH 法およびアフィニティー精製と LC-MS/MS 質量分析の組み合わせでマウス脳をスクリーニングし、その結果複数の分子を同定した [Machida 他, *JBC* 279, 15711-4, 2004. Taira 他, *JBC* 279, 49488-96, 2004. Myagmar 他, *BBRC* 329, 1046-52, 2005. Nonaka 他, *BBRC* 377, 573-8, 2008.]。このうち 3 種の類縁キナーゼ (NIK, TNIK, MINK) に共有する Rap2 結合ドメインは Ras/Rap1 の RBD/RAD と相同性が無く、Rap2 の F39 を認識して結合するものの Ras/Rap1 (S39) を認識しない。類似のドメインはヒトゲノム上でもこの 3 キナーゼにしか見当たらず、私共は Rap2 effector kinases (REKs) とも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 が存在することから機能の分担/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.]。

Rap2-REK 系の新規性として、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 を制御するという 2 点が挙げられる [Machida 他]。さらに Rap2-REK 系には JNK を介さない機能もあり、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。また、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.], TNIK が Wnt 経路を活性化することも他のグループにより報告されている。Rap2 が Ras と同様 PLCe を活性化することも報告されているが、私共も当初から PLCe との結合を見出していた。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により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た [Uechi 他, *BBRC* 378, 732-7, 2009.]。その後、RE への局在により Rap2 がシナプス伝達を抑制することが報告されているが、いずれの現象も Rap2 が TNIK を介してインテグリンやグルタミン酸受容体を RE にトラップすることで細胞膜への露出を制御するためと考えられている。さらに私共はエキソサイトーシスに関わる exocyst 複合体の sec5 と REK の結合も確認しており、Rap2-REK 系の細胞機能は今後も解析を要する。

一方、哺乳動物個体での Rap2 の生理機能は不明であったが、私共は Rap2-REK 系に関与する 4 種の分子 (Rap2a, Rap2b, Rap2c, TNIK) についてコンディショナルノックアウト (cKO) マウスを作成し解析を進めている。すべての Rap2 KO マウスに明らかな行動や学習の異常が見られ、TNIK が精神疾患遺伝子産物 DISC1 と物理的/機能的に結合するという私共の知見 [Wang 他, *Mol Psychiatry* 16, 1006-23, 2011.] と矛盾しない。特に TNIK KO マウスについては JST 研究で多動性を報告したが、のちに TNIK 遺伝子変異を持つ患者家系に ADHD が多いことが報告された。また免疫学的には Th1/Th2 ヘルパー T 細胞の分化の異常 [Uechi 他, *Ryukyuu Med J* 2015], 形態形成においては胎生致死ではないものの発育遅滞、幼若死、生殖器・消化器の構造異常などを認めている。さらに、Rap2 ホモログ間で各 KO マウスにおける他のホモログの代償性変動、ダブル KO マウスの特定発育段階での合成致死も見出し、原因検索を進めている。

2. その他の研究

シグナル経路研究のため自らの研究室に確立したプロテオーム・トランスクリプトーム解析法は、臨床講座等との共同研究にも応用してきた (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)。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

移すが、この浸潤・転移機構の詳細は未だ不明である。そこで、マウスに移植しても浸潤・転移能の低い低転移株とこの低転移株から *in vivo* セレクションにより樹立された高転移株を 2 次元電気泳動 (2D-DIGE) と MALDI-TOF/TOF によるプロテオーム解析で比較し、高転移株のみで単層上皮ケラチンペア (Krt8/18) の異所性共発現を見出し、実験的に基底膜浸潤能への関与を示した。さらに、本学附属病院症例を免疫組織染色で検討して Krt8/18 の異所性共発現と基底膜浸潤の間に有意の相関を認め [Yamashiro 他, *BBRC* 399, 365-72, 2010.], 浸潤癌症例では転移との間にも有意な相

関を認めた。同様に、トランスクリプトーム解析による比較から浸潤癌症例の転移と相関する microRNA ペアも見出し、本学症例での cSCC 転移との間に有意な相関を認めている。この他にも、子宮頸癌患者由来異種移植マウス実験系と同腫瘍由来頸癌細胞株の樹立を行う一方、教室独自の研究としてアンギオポエチン様蛋白質や受容体の機能解析 [Umikawa 他, *BBRC* 467, 235-41, 2015] や腫瘍微小環境におけるマクロファージの機能について Rap2 のノックアウトマウスを用いた解析も進めている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD21001:	Kimiko Takei, Masato Umikawa, Tsuyoshi Asato, Ken-ichi Kariya: Functional analysis of Rap2 in tumor microenvironment. 第 46 回日本研究皮膚科学会年次学術大会・総会 P03-18[010-10], p.204, 2021		

A. 研究課題の概要

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

視床下部には、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)を放出する神経細胞(GnRH ニューロン)が存在します。GnRH ニューロンから放出される GnRH は下垂体前葉のゴナドトロピン産生細胞に作用して、FSH と LH とよばれる二種類のゴナドトロピンの産生と放出を促進させます。GnRH の放出量や放出頻度(放出パターン)の変化に応じて、ゴナドトロピン産生細胞からは、FSH か LH のどちらかが放出されます。FSH と LH の血中の濃度変化が女性の性周期を形成しますので、GnRH の放出パターンの変化は、女性の性周期の決定に極めて重要です。このために、GnRH ニューロンには、様々な神経伝達物質やホルモンの受容体が存在し、GnRH の放出パターンが制御されています。GnRH ニューロンには、GnRH に対する自己受容体も存在します。この GnRH 受容体は G タンパク質共役型受容体に属しており、Gq/11 蛋白質を活性化させます。さらに MAP キナーゼ系が活性化されて 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 ニューロンの培養細胞株を用いて、GnRH 受容体刺激から MAP キナーゼ系の活性化に至る細胞内情報伝達機構を、ノックダウン実験や過剰発現系、さらに薬理学的手法を組み合わせることで詳細に検討してきました。その結果、複雑なタンパク質リン酸化酵素カスケードが存在することを見いだしました。まず、C キナーゼとカルモデュリンキナーゼ II が活性化され、それぞれ独立して Fyn と Pyk2 からなるチロシンキナーゼ系を活性化させます(J. Biol. Chem., 2015; J. Cell. Physiol., 2018; FEBS J., 2020)。最近、活性化された Pyk2 が MAP キナーゼ系を活性化する分子機構を解明することができました(J. Cell. Physiol., 2020)。なお、C キナーゼの場合には、D キナーゼとよばれるカルモデュリンキナーゼグループ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も得られています(J. Biol. Chem., 2015)。Gq/11 蛋白質はアドレナリンの $\alpha 1$ 受容体やアセチルコリンのムスカリン 1 受容体など様々な受容体刺激で活性化されることが知られており、私達の研究はこれらの受容体刺激後の細胞内情報伝達機構の解明にも貢献すると考えています。

2. GnRH 受容体刺激による EGF(上皮細胞増殖因子)受容体ファミリー(ErbB4)の脱感作現象

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、EGF 受容体ファミリーの中の 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 ニューロンの機能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株でも起こることを見いだしました

(Eur. J. Pharmacol., 2017)。現在、この ErbB4 の分解に関与する細胞内情報伝達機構について詳細に解析しています。なお、ErbB4 遺伝子は、統合失調症の関連遺伝子であることが知られています。すなわち、大脳皮質の神経細胞での ErbB4 の機能低下が脳の形成を障害させ、環境因子等の影響も加わって、統合失調症を発症する可能性も考えられ、この点でも興味を持って研究を進めています。

3. リボソームタンパク質(RP)の中の RPS19 のリン酸化とダイヤモンド・ブラックファン貧血のゼブラフィッシュを用いた解析

ダイヤモンド・ブラックファン貧血は、先天性に赤芽球の分化が障害された遺伝性疾患です。その 25% の症例の原因遺伝子が *RPS19* であることが知られています。私たちの研究以前に *RPS19* のミスセンス変異部位とタンパク質の立体構造の解析から *RPS19* の機能に重要な領域が同定されていました。私達の研究から、その領域がリン酸化されることがわかりました。すなわち、*RPS19* の生理機能が、リン酸化によって調節されている可能性に加えて、そのリン酸化の異常がダイヤモンド・ブラックファン貧血の病態生理に関与している可能性が考えられます。私たちは、これまでにこの部位をリン酸化するタンパク質リン酸化酵素を二種類見出しています(J. Neurochem., 2009)。ゼブラフィッシュ胚は透明なために赤血球形成や器官形成の観察が容易であり、モデル生物としてよく使われています。私たちもゼブラフィッシュを飼育してゲノム編集技術を駆使して、私たちが見いだしたタンパク質リン酸化反応の重要性について個体レベルで検討しています。

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

Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT, 上皮間葉移行)は、上皮細胞が間葉系細胞に変化する現象です。EMT は発生の過程において重要ですが、炎症時の肺の線維化や、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 型細胞の培養細胞株を用いて検討しています。これまでに、Toll 様受容体 5 の刺激による EMT 様変化と EGF 受容体のリン酸化による脱感作現象を見だし、報告してきました(Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2012; Arch. Biochem. Biophys., 2013; Eur. J. Pharmacol., 2015; Pulm. Pharmacol. Ther., 2018, J. Biochem., 2020)。また、腸管上皮細胞では、Toll 様受容体 5 の刺激により EMT は起こらずに遊走が促進されるという意外な結果が得られました(J. Cell. Biochem., 2016)。この反応の分子機構と病態生理学的意義についても興味を持っています。

5. 転写後プロセッシングパターンの個体レベルでの可視化と制御機構の解明

真核生物では、転写された RNA がプロセッシングを経て成熟 mRNA となるが、転写後プロセッシングの選択的な制御により、ひとつの遺伝子からでも必要に応じて多様なタンパク質が産生されます。例えば、ヒトではタンパク質遺伝子の実に 9 割が複数の成熟 mRNA を産生することが明らかになっています。また、ヒトの疾患の原因として報告される変異のうちタンパク質の機能に影響しないものには、mRNA の転写後プロセッシングに大きく影響するものが多いことが報告されています。したがって、転写後プロセッシング制御機構の解明は、これまでによく研究されてきた転写調節に勝るとも劣らない重要な遺伝子発現制御機構であり、個人ゲノムの解読が進む今後の疾患研究において重要性がますます高まっていくと予想されています。生化学講座では、DNA から転写された mRNA 前駆体が組織特異的・発生段階依存的に多様な成熟 mRNA となるための転写後プロセッシングの「細胞暗号」の解明と、転写後プロセッシング制御因子の異常に起因する疾患の病態解明を目指して研究を展開しています。

mRNA プロセッシングの制御機構を生体内で解析するために、黒柳らは複数の蛍光タンパク質を用いてミニ遺伝子を構築し選択的プロセッシングパターンを 1 細胞レベルで可視化するレポーター系を開発しました (Nat Meth, 2006; Nat Protoc, 2010)。そして、線虫 *Caenorhabditis elegans* をモデル生物として、遺伝学的解析、生化学的解析、生物情報学的解析、構造生物学的解析などを組み合わせて、複数の制御因子が協働して転写後プロセッシングを制御する分子機構やその生物学的意義を個体レベルで明らかにしてきました (Mol Cell Biol, 2007; Genes Dev, 2008; PLoS Genet, 2012, 2013; Nucleic Acids Res, 2013, 2016; Worm, 2013, 2014; Nat Struct Mol Biol, 2014; Nat Commun, 2016; WIREs RNA, 2017; Mol Biol Cell, 2018; Cytoskeleton, 2018; Genetics, 2020)。現在も引き続き、新しい制御因子による新しい制御機構の解明を進めています。

6. 塩基のメチル化によりスプライシングがフィードバック制御される SAM 合成酵素遺伝子

mRNA 前駆体の選択的スプライシング制御の一部には、中途に終止コドンを持ち品質管理機構 (NMD) で速やかに分解されるスプライスバリエントをあえて産生することで遺伝子発現量を調整する選択的スプライシングが存在します。NMD の必須因子である UPF1 の相同遺伝子 *smg-2* の変異体が致死でない線虫を材料として、mRNA の全長配列を Nanopore の直接 RNA シーケンシングにより解析した結果、8,028 遺伝子から 12,517 種類のスプライスバリエントが検出されました。このうち 259 遺伝子の 289 種類のバリエントが中途終止コドンを持ち、かつ *smg-2* 変異体で比率が増加していたことから、選択的スプライシングにより発現制御される遺伝子群だと推定されました。これらの遺伝子群には、スプライシングを自己制御可能な RNA 結合タンパク質の他に、代謝に関連する遺伝子群が有意に濃縮してい

ました (EMBO J, 2021)。

選択的スプライシングにより発現制御される代謝関連遺伝子である *S*-アデノシルメチオニン (SAM) 合成酵素遺伝子 *sams-3* と *sams-4* は、SAM 合成酵素活性による間接的なフィードバック制御を受けていました。SAM は、タンパク質、DNA、RNA、脂質などの生体分子のメチル化反応でメチル基の主要な供与体としてはたきまきま。そこで、何らかのメチル化を介した間接的制御の可能性を探索した結果、メチル化酵素 METT-10 が *sams-3* と *sams-4* の摂食による選択的スプライシング制御に必須であり、組換え METT-10 タンパク質が試験管内で *sams-3* と *sams-4* で選択的スプライシングを受ける 3' スプライス部位の AG の A を特異的に N^6 メチル化 (m^6A) 修飾すること、内在性の *sams-3* と *sams-4* のバリエントのほとんどでその 3' スプライス部位が m^6A 修飾されていることを見出しました。以上の結果から、METT-10 による *sams-3*, *sams-4* 遺伝子 mRNA 前駆体の 3' スプライス部位の特異的な m^6A 修飾により選択的スプライシングが制御され、SAM 合成酵素の発現量がフィードバック制御される、という、代謝産物による間接的なスプライシング制御を介した代謝酵素の恒常性維持機構が明らかとなりました (EMBO J, 2021)。3' スプライス部位の m^6A 修飾によるスプライシング制御は知られておらず、全生物を通じて初めての例となりました。

7. 拡張型心筋症で変異が見られるスプライシング制御因子 RBM20

拡張型心筋症は、心筋壁が薄く伸展することによって心室の内腔が拡大しポンプ機能が障害されて機能不全に陥るものであり、根本的な治療法が確立されていません。近年、拡張型心筋症患者の遺伝子解析により、さまざまなタンパク質の遺伝子変異が相次いで報告されていますが、心筋特異的選択的スプライシングの制御因子をコードする *RBM20* 遺伝子もそのうちの 1 つでした。黒柳らは、拡張型心筋症の原因となる *RBM20* 変異が集中する RSRSP という 5 アミノ酸残基からなる配列中の Ser635 残基と Ser637 残基がともにリン酸化されること、そのリン酸化が *RBM20* の核移行に必須であることを発見した (Sci Rep, 2018; Front Mol Biosci, 2018)。さらに、*Rbm20* 遺伝子のノックアウトマウスと、拡張型心筋症患者の S635A 変異を模したノックインマウスを作製したところ、ノックアウトマウスはほとんど拡張型心筋症様の表現型を軽度を示すのみである一方、ノックインマウスは若齢から心機能の低下や心室腔の拡大のほか、心房細動や心室頻拍など、拡張型心筋症とそれに合併する不整脈の表現型を再現する希少な疾患モデルマウスであることが明らかとなりました (Sci Rep, 2020)。黒柳は米国 Mayo Clinic が作製した *RBM20* 変異モデルブタの病態形成機構の解析にも参画しており、RSRSP 配列の変異によりいわゆる液-液相分離を介して細胞質に異常な RNA 結合タンパク質顆粒を形成することで心筋症の病態を引き起こす、という新しい疾患概念を提唱しています (Nat Med, 2020)。現在も引き続き、*RBM20* 変異による拡張型心筋症の病態発現機構と治療法の探索を進めています。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	黒柳秀人: 第3章 分子と遺伝学「スプライシング」. 遺伝学の百科事典 継承と多様性の源 (日本遺伝学会編), 丸善出版, 2022. ISBN: 978-4-621-30660-4	(B)	×
原著			
OI21001:	Eichi Watabe, Marina Togo-Ohno, Yuma Ishigami, Shotaro Wani, Keiko Hirota, Mariko Kimura-Asami, Sharmin Hasan, Satomi Takei, Akiyoshi Fukamizu, Yutaka Suzuki, Tsutomu Suzuki, Hidehito Kuroyanagi: m ⁶ A-mediated alternative splicing coupled with nonsense-mediated mRNA decay regulates SAM synthetase homeostasis. <i>The EMBO Journal</i> 40: e106434, 2021. DOI:10.15252/embj.2020106434	(A)	○
OI21002:	Momotaj Jahan, Hiroaki Iwasa, Hidehito Kuroyanagi, Yutaka Hata: Loss of <i>Caenorhabditis elegans</i> homologue of human MOB4 compromises life span, health life span and thermotolerance. <i>Genes to Cells</i> 26: 798-806, 2021. DOI:10.1111/gtc.12891	(B)	○
OI21003:	Tatsuya Fujikawa, Fumihiro Sanada, Yoshiaki Taniyama, Kana Shibata, Naruto Katsuragi, Nobutaka Koibuchi, Kaori Akazawa, Yuko Kanemoto, Hidehito Kuroyanagi, Kenzo Shimazu, Hiromi Rakugi and Ryuichi Morishita: Periostin Exon-21 Antibody Neutralization of Triple-Negative Breast Cancer Cell-Derived Periostin Regulates Tumor-Associated Macrophage Polarization and Angiogenesis. <i>Cancers</i> 13: 5072, 2021. DOI:10.3390/cancers13205072	(B)	○
国際学会発表			
PI21001:	Eichi Watabe, Marina Togo-Ohno, Yuma Ishigami, Keiko Hirota, Akiyoshi Fukamizu, Yutaka Suzuki, Tsutomu Suzuki and Hidehito Kuroyanagi: Alternative splicing through m ⁶ A modification at a 3' splice site for SAM synthetase homeostasis. The 26th Annual Meeting of the RNA Society. On-line. May 25-June 4, 2021.	(B)	×
PI21002:	Eichi Watabe, Marina Togo-Ohno, Yuma Ishigami, Keiko Hirota, Akiyoshi Fukamizu, Yutaka Suzuki, Tsutomu Suzuki and Hidehito Kuroyanagi: Alternative splicing through m ⁶ A modification at a 3' splice site for SAM synthetase homeostasis. The 23rd International <i>C. elegans</i> Conference. Online. June 21-24, 2021.	(C)	×

A. 研究課題の概要

1. リンパ腫幹細胞を標的とした新規治療法の開発

研究者：富田真理子，和田直樹

がん治療において、がん細胞は化学療法や放射線療法に最初は反応しても、次第に治療抵抗性を示すようになることが多く、予後不良の原因の一つとなっている。がん細胞の治療抵抗性の発現には、未熟で自己複製能と腫瘍形成能を有する腫瘍幹細胞が重要な役割を担っている。すなわち、化学療法や放射線療法に脆弱な腫瘍細胞を死滅させても、生き残った腫瘍幹細胞から新たな腫瘍細胞が生成され、腫瘍が再発するのである。さらに、腫瘍幹細胞は、上皮間葉転換により原発巣を離れ、血管やリンパ管に侵入して遠隔地に転移巣を形成する能力を持っている。このことから、腫瘍幹細胞はがん治療のターゲットであり、腫瘍幹細胞を根絶することで再発・転移を防ぎ、がんを治癒させることができると考えられる。

腫瘍幹細胞は、白血病に存在することが最初に報告され、その後、乳がん・前立腺がん・膵臓がんなど、多くの腫瘍で報告されている。しかし、リンパ腫における腫瘍幹細胞の解析は、これまであまり行われていない。その理由の一つは、リンパ腫の中で最も多いびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫は、B リンパ球マーカーが瀰漫性陽性となる他に表面マーカーの多様性は乏しく、腫瘍細胞の形態も大型で比較的揃っているため、この組織型で腫瘍細胞を分画して解析するのは難しいからである。そこで、和田直樹らは、B リンパ球と形質細胞の両方の特徴を持ち、表面マーカーの発現が比較的多様なリンパ形質細胞性リンパ腫に着目した。B リンパ球と形質細胞それぞれを認識する抗体を用いて、B リンパ球または形質細胞の特徴を持つ細胞と、両方の特徴が乏しい未熟な細胞に分けて解析したところ、両方の特徴が乏しい未熟な細胞が腫瘍幹細胞の候補であることを明らかにしてきた。

腫瘍幹細胞に関連するバイオマーカーの発現は、腫瘍の維持に重要であり、これらの分子が治療抵抗性を媒介することが報告されている。リンパ形質細胞性リンパ腫を分画し、リンパ腫幹細胞を特定するバイオマーカーの同定を行い、今後、どのバイオマーカーが腫瘍幹細胞の性質の獲得と維持に関与しているかを明らかにする研究を行う予定である。リンパ腫幹細胞の性質を理解することは第一歩であり、最終的にはリンパ腫幹細胞がなぜ治療を逃れ、保持され、新たな腫瘍を形成できるのかを明らかにし、リンパ腫の新規治療法開発につなげたいと考えている。

2. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の病理組織学的形態および免疫表現型に関する検討

研究者：玉城智子，和田直樹

ATLL は他の地域に比べ九州・沖縄地方を主とする西南日本に多発する T 細胞性腫瘍であるため、沖縄で ATLL を適切に診断することは重要である。

ATLL の免疫表現型は、通常 CD2・CD3・CD5 を発現し、CD7 の発現は消失することが多く、ほとんどの症例は CD4 陽性・CD8 陰性であるなどが教科書的な記載である。しかし、これら以外のマーカーを含め種々のマーカーについて、ATLL 症例のうち陽性となる頻度、個々の症例で腫瘍細胞のうち陽性となる割合、また、免疫表現型と病理組織学的形態との関連を詳細かつ網羅的に調べた研究は乏しい。

沖縄県の ATLL の病理組織学的形態と免疫表現型を明らかにすることにより、ATLL の病理組織学的診断の一助となる。また、病理組織学的形態と免疫表現型との関係を調べることで、従来は他の組織型のリンパ腫に用いられていた治療法を ATLL に適応することにつながる可能性がある。

沖縄県内の ATLL 症例についての病理組織学的形態および免疫表現型の評価を行うことに関して、今後、120 症例を目標に評価・解析を行い、2022 年度内での論文投稿を予定している。

3. Sebaceous borderline neoplasm の症例報告

和田直樹(腫瘍病理学講座)は琉球大学病院病理診断科長を併任している。2020 年・2019 年、病理診断科専任医師の成果は腫瘍病理学講座の研究概要に記載されている。2021 年も 2020 年・2019 年の慣例にならない、腫瘍病理学講座の研究概要で病理診断科専任医師の成果を記載する。

Sebaceous borderline neoplasm は脂腺腫と脂腺癌の中間に位置する腫瘍として、新しく提唱されている。今回の症例では、脂腺への明瞭な分化はごく一部であるが認めること、境界明瞭で浸潤性発育は認められないこと、核異型や分裂像など細胞異型を認めることから、脂腺腫と脂腺癌の中間に位置する中間悪性の Sebaceous borderline neoplasm とした。今回、特に既往歴のない高齢男性に発症した症例で Sebaceous borderline neoplasm とした症例を新城沙彩(病理診断科)らが経験した。

[症例] 60 代男性、既往歴は特記事項なし。3, 4 年前から徐々に拡大する後頭部に出現した紅色、部分的に黄色調を呈する有茎性の病変。当院の生検にて脂腺系腫瘍中間悪性の結果となり切除目的で当院皮膚科にて切除術施行された。術前、術後 2 ヶ月後のフォローの CT では遠隔転移等は認めなかった。

[病理所見] 真皮内に上皮様の腫瘍細胞で構成される結節を認める。腫瘍細胞は類円形から短紡錘形の核を有し、複雑な索状構造をとり増殖し、部分的に明るい細胞質を有し、少数の脂腺細胞様細胞を認める。腫瘍細胞の核はやや大型で多形性を示すものもあり、核分裂像が散見され多いところでは 10 視野中 7 視野認める領域もあった。脂腺系腫瘍で鑑別疾患としては良性の脂腺腫、悪性の脂腺癌があげられた。Adipophilin, Androgen receptor が陽性の脂腺細胞を一部認め、境

界明瞭で浸潤性発育が認められないこと，大型の病変であり核腫大や多形性，核分裂像が散見されることから，Sebaceous borderline neoplasm の診断となった。

以上について文献的考察を含めた症例報告の発表

[第 383 回日本病理学会九州沖縄支部学術集会スライドコンファレンス] が新城沙彩（病理診断科）らにより行われた。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
症例報告			
CI21001:	Akira Hokama, Shingo Arakaki, Shinichiro Ishino, Yutaka Nakagawa, Souhei Tabata, Daiki Agarie, Satoshi Kuwae, Ryuta Zukeyama, Tatsuji Maeshiro, Yuma Tsuruta, Akiko Matsuzaki, Naoki Wada, Mitsuhisa Takatsuki, Jiro Fujita. Hepatocellular Carcinoma in a Patient With Crohn's Disease. Cureus 13(7): e16570, 2021.	(A)	○
CI21002:	Mizuki Asako, Hitomi Matsunaga, Wataru Nakahara, Mako Ikeda, Fuka Mima, Ryota Minami, Masahiro Sekiguchi, Kazumasa Oka, Naoki Wada, Katsuhiko Suzuki, Kazutaka Yoshizawa, Takuro Sakagami, Shuji Ueda. Mycobacterial lymphadenitis without granuloma formation in a patient with anti-interferon-gamma antibodies. Int J Hematol 114(5): 630-635, 2021.	(A)	○
国内学会発表			
PD21001:	平田幸也, 国島文史, 西平育子, 西平紀介, 津波克幸, 玉城真太, 渡久地千夏, 石川晴菜, 仲宗根克, 瑞慶覧陽子, 和田直樹, 加留部謙之輔: 当院における口腔粘膜擦過細胞診の現状と問題点, 第 41 回沖縄県臨床細胞学会学術集会		
PD21002:	田中一輝, 大村朝泰, 下地光好, 西島功, 瀬名波栄信, 大城敏, 兼城隆雄, 玉城聡, 赤崎満, 和田直樹: 孤立性肺転移を契機に発見された微小甲状腺癌の 2 例, 第 131 回沖縄県医師会医学会総会		
PD21003:	大平哲也, 和田直樹: 十二指腸狭窄をきたし, 手術を要したクローン病の一例, 第 18 回 IBD Club Jr. Kyushu		
PD21004:	新城沙彩, 加留部謙之輔: 383-07/後頭部腫瘍, 第 383 回日本病理学会九州沖縄支部学術集会スライドコンファレンス		

究課題の概要

1. 成人T細胞白血病・リンパ腫における遺伝子異常

研究者：加留部 謙之輔，崎浜 秀悟

成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) はヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-1) が原因となって発症する血液悪性腫瘍である。ATLLにおける遺伝子異常と病態・予後との関連を解析した研究は依然として少数であり，また一部の変異遺伝子は地域間で検出頻度に差が見られる。そこで，我々の研究グループは次世代シーケンサーおよびSNPアレイを用いてATLL患者89例の遺伝子異常を調べ，遺伝子異常と臨床経過，およびHTLV-1のウイルスタイプ (*taxA*/*taxB*) との関連を解析した。*GATA3* および *RHOA* 遺伝子の変異は *taxA* 型 HTLV-1 に感染した患者に偏っており ($P < 0.05$)，一部の変異遺伝子の頻度は HTLV-1 のウイルスタイプの違いにより異なる可能性が示唆された。また，生存解析では *PRKCB*，*CD58*，および *PRDM1* といった遺伝子の異常が患者の予後に関連することが示唆された ($P < 0.05$)。本研究成果は学術的価値が認められ，第61回日本リンパ網内系学会総会における優秀演題賞に採択された。また，本研究は *Cancer Science* (IF: 6.716) に掲載された。

現在，本研究で見いだされた ATLL における重要な分子経路について機能実験を実施するとともに，未だ研究が不十分な ATLL における皮膚病変の遺伝子異常解析に取り組んでいる。

2. ATLL における新規診断アルゴリズムの開発

研究者：加留部 謙之輔，高鳥 光徳，崎浜 秀悟

ATLL の診断には，サザンブロット法による腫瘍細胞における HTLV-1 の単一な組み込みを確認する必要がある。しかし，この検査には新鮮生もしくは凍結の末梢血または組織が用いられ，大量の DNA が必要となる。そのため，少量検体や病理診断で汎用されるホルマリン固定標本では検査を実施できず，診断に難渋する場合がある。そこで，我々の研究グループはウイルス関連遺伝子である *HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ)* に対する RNA in situ hybridization (HBZ-ISH) 法，および *tax* を標的としたリアルタイム PCR (*tax*-qPCR) 法を併用し，サザンブロット法を行わずに ATLL の診断を可能とするアルゴリズムを開発した。本研究では 62 例の ATLL 患者および 41 例の HTLV-1 キャリアを含む非 ATLL 例のホルマリン固定パラフィン包埋標本を解析し，各症例のサザンブロット法の結果と比較することで，その有用性を検討した。結果として，本研究対象

119 例中 112 例 (94%) が評価可能で，感度および特異度ともに 100% で ATLL と非 ATLL を鑑別することができた。この診断法は最短 1 日で結果を報告することができ，ATLL のより迅速で正確な診断に寄与することが期待される。本研究成果は *Modern Pathology* (IF: 5.662) に掲載され，第 61 回日本リンパ網内系学会総会において高い評価を受け優秀演題賞に採択された。

3. HTLV-1 感染ホジキン細胞および Reed-Sternberg 様細胞を有する成人T細胞白血病/リンパ腫の臨床病理学的特徴

研究者：加留部 謙之輔，高鳥 光徳，崎浜 秀悟

古典的ホジキンリンパ腫 (CHL) の特徴である Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) 細胞は，ATLL などの非ホジキンリンパ腫においても検出される。ATLL に関連する HRS 様細胞は B 細胞系であり，HTLV-1 ではなく Epstein-Barr virus に感染していると報告されている。本研究では，8 例の ATLL 患者に対する *HBZ*-ISH 法を用いた詳細な臨床病理学的解析を実施し，HTLV-1 感染 HRS 様細胞を同定した。本研究は *Blood Advances* (IF: 6.799) に掲載された。

4. 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，遺伝子発現プロファイルの違いにより germinal center B-cell (GCB) 型および non-GCB 型に分類される。近年，DLBCL の分子病態における JAK-STAT3 経路の重要性が明らかになってきたが，臨床病態との関連性については依然として不明な点が多い。そこで，DLBCL 患者 294 例について，腫瘍細胞におけるリン酸化 STAT3 (pSTAT3) を免疫組織化学染色により検出し，pSTAT3 と臨床病理学的所見との関連性を評価した。pSTAT3 は 122 例 (42%) で検出され，GCB 型より non-GCB 型に高頻度であった (28% vs. 57%, $P < 0.001$)。pSTAT3 陽性の non-GCB 型では，STAT3 を活性化させる MYD88^{L265P} 変異および Epstein-Barr virus-encoded small RNA が確認された。一方，pSTAT3 陽性の GCB 型では STAT3 変異が多く検出されたが，*EZH2* 変異や *BCL2* および *MYC* の転座は認められなかった。多変量解析の結果，pSTAT3 陽性の GCB 型患者の予後は良好であり (HR, 0.17; 95%CI, 0.04-0.7; $P = 0.014$)，pSTAT3 が GCB 型 DLBCL 患者の予後予測マーカーとなり得ることが示唆された。本研究は *American Journal of Surgical Pathology* (IF: 6.394) に掲載された。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	<u>Shugo Sakihama</u> , Kazuho Morichika, Rumiko Saito, Megumi Miyara, Takashi Miyagi, Masaki Hayashi, Junnosuke Uchihara, Takeaki Tomoyose, Kazuiku Ohshiro, Shingo Nakayama, Sawako Nakachi, Satoko Morishima, Kazuko Sakai, Kazuto Nishio, Hiroaki Masuzaki, Takuya Fukushima, <u>Kennosuke Karube</u> . Genetic profile of adult T-cell leukemia/lymphoma in Okinawa: Association with prognosis, ethnicity, and HTLV-1 strains. <i>Cancer Science</i> 112, 1300-1309, 2021.	(A)	○
OI21002:	<u>Kennosuke Karube</u> , <u>Mitsuyoshi Takatori</u> , <u>Shugo Sakihama</u> , Yuma Tsuruta, Takashi Miyagi, Kazuho Morichika, Sakiko Kitamura, Norihiro Nakada, Masaki Hayashi, Shohei Tomori, Iwao Nakazato, Kazuiku Ohshiro, Naoki Imaizumi, Yara Yukie Kikuti, Naoya Nakamura, Satoko Morishima, Hiroaki Masuzaki, and Takuya Fukushima. Clinicopathological features of adult T-cell leukemia/lymphoma with HTLV-1-infected Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells. <i>Blood Advances</i> 5 (1), 198-206, 2021.	(A)	○
OI21003:	Morichika Kazuho, <u>Karube Kennosuke</u> , <u>Sakihama Shugo</u> , Watanabe Risa, Kawaki Mamoru, Nishi Yukiko, Nakachi Sawako, Okamoto Shiki, Takahara Taishi, Satou Akira, Shimada Satoko, Shimada Kazuyuki, Tsuzuki Toyonori, Fukushima Takuya, Morishima Satoko, Masuzaki Hiroaki. <i>American Journal of Surgical Pathology</i> 45, 832-840, 2021.	(A)	○
国際学会発表			
PI21001:	<u>Takatori M</u> , <u>Sakihama S</u> , Miyara M, Imaizumi N, Miyagi T, Ohshiro K, Nakazato I, Hayashi M, Todoroki J, Morishima S, Masuzaki H, Fukushima T, <u>Karube K</u> . A new diagnostic algorithm using biopsy specimens in adult T-cell leukemia/lymphoma: combination of RNA in situ hybridization and quantitative PCR for HTLV-1. 20th Meeting of the European Association for Haematopathology, WEB, 2021.		
国内学会発表			
PD21001:	<u>崎浜 秀悟</u> , <u>森近 一穂</u> , <u>齋藤 るみ子</u> , <u>坂井 和子</u> , <u>西尾 和人</u> , <u>益崎 裕章</u> , <u>福島 卓也</u> , <u>加留部 謙之輔</u> : 沖縄県における成人T細胞白血病・リンパ腫における遺伝子異常: HTLV-1- <i>tax</i> 遺伝子型に注目した解析. 第61回日本リンパ網内系学会総会 (優秀演題賞, 学術奨励賞候補演題), 岡山, 2021.		
PD21002:	<u>高鳥 光徳</u> , <u>崎浜 秀悟</u> , <u>福島 卓也</u> , <u>加留部 謙之輔</u> : FFPE組織中HTLV-1関連遺伝子の直接検出による成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の新規診断アルゴリズムの確立. 第61回日本リンパ網内系学会総会 (優秀演題賞, 学術奨励賞候補演題), 岡山, 2021.		
	<u>高鳥 光徳</u> , <u>崎浜 秀悟</u> , <u>福島 卓也</u> , <u>加留部 謙之輔</u> : FFPE組織中HTLV-1関連遺伝子の直接検出による成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の新規診断アルゴリズムの確立. 第17回日本病理学会カンファレンス, WEB, 2021.		

A. 研究課題の概要

1. 一般人での生活習慣・バイオマーカーと非感染性疾患(特に循環器系領域)

非感染性疾患の危険因子・予測因子を探り、予防法を確立するため、一般人集団を対象に生活習慣・バイオマーカーと疾患との関連をマクロレベルで検証する研究(疫学研究)を推進しています。非感染性疾患の中でも循環器系領域(虚血性心疾患, 脳卒中, それらの危険因子である高血圧, 代謝異常)を中心に取り組んでいます。また, 複数の疾患の相互関連, 包括的予防の重要性などを鑑みて, 他の領域にも関心を持っています。このような研究は, 疾病予防につながる生活習慣の推奨, 病態の解明などに寄与します。

沖縄の健康課題に着目して, 学内外の関係組織と連携しながら沖縄で新たな研究基盤を構築する準備を進める一方, 中村の旧所属大学などで進めている研究を共同研究として本学でも継続(主に, データ解析および論文化)しています。

2. 公衆衛生の立場での生活習慣病予防対策

公衆衛生は人集団と環境への組織的アプローチによって疾病予防を推し進めるものです。臨床が担う個人を対象にした予防はハイリスクアプローチと称されるのに対し, 公衆衛生が担う集団全体への働きかけはポピュレーションアプローチと称されています。また, ハイリスク者の臨床への橋渡しや臨床が担う予防の体制整備なども公衆衛生の重要な役割です。特定健康診査・特定保健指導をはじめとする地域・職域での生活習慣病予防対策を評価し, 効果的な対策の確立につながる疫学研究を進めます。

沖縄の健康長寿県復活のため, 学内外の関係組織と連携しながら沖縄で新たな研究基盤を構築する準備を進める一方, 中村の旧所属大学などで進めている研究を共同研究として本学でも継続(主に, データ解析および論文化)しています。

3. 妊婦の生活習慣や環境と子どもの成長発達

妊婦の生活習慣や環境(化学物質の曝露など)が子どもの成長・発達(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)に影響を及ぼす可能性があります。その影響を明らかにする研究は, 子どもが健やかに成長できる環境, 安心して子育てができる環境の実現につながります。

環境省プロジェクト「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」に, 本学の育成医学講座(小児科)および周産母子センターとともに参画し, 宮古島市を対象地域として, 全国調査の一翼を担っています(南九州・沖縄ユニットセンター, 琉球大学サブユニットセンター)。妊婦の妊娠初期から開始した調査は, 子どもの出生を経て, 13歳の誕生日を迎えるまで定期的に実施する一方, データ解析および論文化を進めています。

4. 臨床研究への疫学専門家としての協力

疫学は人を対象とする研究の基礎をなす学問であり, 臨床研究にも通じるものです。疫学専門家として培った人対象研究のノウハウを活かし, 臨床医が実施する患者集団を対象とする臨床研究(主に観察型)のデザイン設計, 質問票推敲, 調査の諸作業, データ解析などに協力することが可能です。その協力を通じて, 人対象研究のノウハウの研鑽や臨床の知見と考え方を深め, 当講座が目指す「臨床を意識した疫学研究」に活かしていきます。

厚生労働科学研究班や本学医学研究科臨床系講座などの臨床研究に参画しています。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	中村幸志: 喫煙と循環器病. 循環器病予防エビデンスブック Vol.1, 三浦克之, 大久保孝義(編), 76-86, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2021.	(B)	
原著			
OI21001:	Nakamura A, Miyoshi H, Ukawa S, Nakamura K, Nakagawa T, Terauchi Y, Tamakoshi A, Atsumi T. Inverse correlation between serum high-molecular-weight adiponectin and proinsulin level in a Japanese population: The Dynamics of Lifestyle and Neighborhood Community on Health Study. J Diabetes Investig 12: 63-66, 2021.	(A)	○
OI21002:	Amagasa S, Inoue S, Ukawa S, Sasaki S, Nakamura K, Yoshimura A, Tanaka A, Kimura T, Nakagawa T, Imae A, Ding D, Kikuchi H, Tamakoshi	(A)	○

- A. Are Japanese women less physically active than men? Findings from the DOSANCO Health Study. *J Epidemiol* 31: 530-536, 2021.
- OI21003: Yaegashi A, Kimura T, Hirata T, Ukawa S, Nakamura K, Okada E, Nakagawa T, Imae A, Tamakoshi A. Association between protein intake and skeletal muscle mass among community-dwelling older Japanese: Results from the DOSANCO Health Study: A cross-sectional study. *Nutrients* 13: 187, 2021. (A) ○
- OI21004: Shrestha R, Chen Z, Gao Z, Chen Y, Okada E, Ukawa S, Nakagawa T, Nakamura K, Tamakoshi A, Chiba H, Hui SP. HPLC with spectrophotometric or mass spectrometric detection for quantifying very-long chain fatty acids in human plasma and its association with cardiac risk factors. *Ann Clin Biochem* 58: 400-410, 2021. (A) ○
- OI21005: Chen Y, Miura Y, Sakurai T, Chen Z, Shrestha R, Kato S, Okada E, Ukawa S, Nakagawa T, Nakamura K, Tamakoshi A, Chiba H, Imai H, Minami H, Mizuta M, Hui SP. Comparison of dimension reduction methods on fatty acids food source study. *Sci Rep* 11: 18748, 2021. (A) ○
- OI21006: Yamamura R, Nakamura K, Ukawa S, Okada E, Nakagawa T, Imae A, Kunihiro T, Kimura T, Hirata T, Tamakoshi A. Fecal short-chain fatty acids and obesity in a community-based Japanese population: The DOSANCO Health Study. *Obes Res Clin Pract* 15: 345-350, 2021. (A) ○
- OI21007: Miyazato M, Ashikari A, Nakamura K, Nakamura T, Yamashiro K, Uema T, Uehara M, Masuzaki H, Saito S, Maeda S, Ishida H, Matsushita M. Effect of a mobile digital intervention to enhance physical activity in individuals with metabolic disorders on voiding patterns measured by 24-h voided volume monitoring system: Kumejima Digital Health Project (KDHP). *Int Urol Nephrol* 53: 1497-1505, 2021. (A) ○
- OI21008: Sumimoto Y, Yanagita M, Miyamatsu N, Okuda N, Nishi N, Nakamura Y, Nakamura K, Miyagawa N, Miyachi M, Kadota A, Ohkubo T, Okamura T, Ueshima H, Okayama A, Miura K; for NIPPON DATA2010 Research Group. Association between socioeconomic status and prolonged television viewing time in a general Japanese population: NIPPON DATA2010. *Environ Health Prev Med* 26: 57, 2021. (A) ○
- OI21009: Sumimoto Y, Yanagita M, Miyamatsu N, Okuda N, Nishi N, Nakamura Y, Nakamura K, Miyagawa N, Miyachi M, Kadota A, Ohkubo T, Okamura T, Ueshima H, Okayama A, Miura K; for NIPPON DATA2010 Research Group. Association between socioeconomic status and physical inactivity in a general Japanese population: NIPPON DATA2010. *PLoS One* 16: e0254706, 2021. (A) ○
- OI21010: Tanabe R, Hisamatsu T, Fukuda M, Tsumura H, Tsuchie R, Suzuki M, Sugaya N, Nakamura K, Takahashi K, Kanda H. The association between problematic internet use and neck pain among Japanese schoolteachers. *J Occup Health* 63: e12298, 2021. (A) ○

その他の刊行物

- MD21001: 中村幸志: 高尿酸血症を予防しましょう。DVD クイックメディアシリーズ 37. 日本家族計画協会, 東京, 2021. (B)
- MD21002: 中村幸志: たばこが健康に与える影響。DVD クイックメディアシリーズ 38. 日本家族計画協会, 東京, 2021. (B)

法医学講座

A. 研究課題の概要

1. 海洋法医学的研究(深沢真希, 二宮賢司)

沖縄県は熱帯・亜熱帯の海に囲まれていることから、多くのマリンスポーツやマリレジャーが盛んに行われている。マリレジャーに関連して死亡事故が発生した場合、死因や事故の原因を解明することなどを目的として法医解剖が施行される。一方、それら多くの症例を集積して、法医学的見地から解析を行うことで事故防止に寄与することも重要な任務であると考えている。これまで本講座において取り扱ったスキューバダイビング関連の剖検例について検討を行ったところ、近年になって高齢者の初心者ダイバーの死亡事故が増加傾向にあることが明らかになった。また、シュノーケリング関連の剖検例においては、中高年層で既往疾患を有する人や技量未熟な初心者の死亡事故が多発していた。さらに、スクリーン損傷やサメによる損傷についての報告も行っている。一方、減圧症の動物実験モデルを作製して、加圧・減圧が生体あるいは死体現象に与える影響についての研究をすすめている。

2. 腐敗剖検試料におけるエタノール死後産生の評価に有用な揮発性成分の定量解析(池松夏紀)

法医剖検試料中のエタノール濃度は死因を鑑定する上で極めて重要な情報で、腐敗事例においても同様である。しかし腐敗事例では死後のエタノール産生を考慮せねばならず、定説として、腐敗の指標にn-プロパノールがよく用いられている。しかし腐敗事例であっても必ずしもn-プロパノールが検出されないなど、n-プロパノールだけで死後産生を判断することは難しい。死後産生の揮発成分を網羅的に定量、統計学的解析し、n-プロパノールの再評価と、より指標に適した代替成分がないかを探索する。そしてどのような事例でどのような成分が検出されたかなどをまとめることで、エタノール死後産生の評価に有用な情報を還元できるものとする。

3. 尿毒素としての腸内細菌産生フェニルアセチルグルタミンの法医剖検診断の意義の解明(池松夏紀)

フェニルアセチルグルタミン (PAG) は、アミノ酸であるフェニルアラニンから腸内細菌が産生する物質で、慢性腎不全の際に尿中、血中に出現することから尿毒素の一種として知られている。死後 48 時間以内の剖検症例について、尿から PAG が検出された症例を集積し、これらの症例の血中、尿中、臓器中 PAG 濃度を測定する。その結果と症例の基礎データ (性別、年齢、死後経過時間等)、死因、解剖所見、病理検査、薬毒物分析、その他の検査結果をまとめてデータベースを作成、統計学的に検討し、法医解剖例における PAG の病態生理、診断意義の解明と、PAG の剖検診断への応用を図る。

4. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究(二宮賢司)

ダム取水口に上肢を吸引されて死亡した特異事例を経験したことから、その死のメカニズムを明らかにするため動物実験モデルを作製して研究を行っている。死に至る機序には高度な陰圧が関与したと考えられ、ラットの四肢に陰圧を負荷することによって生じる生理学的・形態学的変化を中心に検討を行うことで、局所への高度な陰圧負荷が生体に与える影響を明らかにし、自験例の死のメカニズムを解明する。

5. 法医病理学的研究(二宮賢司, 深沢真希)

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

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
症例報告			
CI21001:	Ninomiya K, Yamashiro T, Fukasawa M, Kawakami Y, Ikematsu N. Milk of calcium pericardial effusion confirmed with postmortem computed tomography and autopsy findings: A case report. Leg Med 49:101837 2021.	A	○
国際学会発表			
PI21001:	Ikematsu N, Waters B, Matsusue A, Takayama M, Kashiwagi M, Kubo S. Urinary phenylacetylglutamine as a possible biomarker for central nervous		

system disorders. 100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin. Rechtsmedizin 31: 383, 2021.

国内学会発表

- PD21001: 池松夏紀, 嘉数一路, 二宮賢司, 深沢真希, 長間華衣: エタノール分析における腐敗指標の探索: 第一報. 日本法中毒学会第40年会 要旨集 30, 2021.
- PD21002: 二宮賢司, 深沢真希, 池松夏紀, 嘉数一路, 柴田愛花, 久貝拓寿: 巨大子宮筋腫による成人臍ヘルニアの1例. 第105次日本法医学会学術全国集会 講演要旨集 65, 2021.
- PD21003: 長間華衣, 二宮賢司, 深沢真希, 池松夏紀, 柴田愛花: 塩酸飲用後に死亡した一剖検例. 第71回日本法医学会学術九州地方集会 抄録集 6, 2021.

内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座

A. 研究課題の概要

内分泌・代謝疾患，血液疾患，膠原病・リウマチ性疾患の3分野を担当し，先進的な臨床研究と基礎研究を推進している。

1. 内分泌・糖尿病・代謝内科グループ

本土に比べ20年先行して欧米型生活習慣の洗礼を受けた沖縄県は全国屈指の肥満県，糖尿病県となっており，壮年期の致死性血管イベントが急増，65歳以前の死亡率(早逝率)は全国一位にある(沖縄クライシス)。肥満症や糖尿病の病態メカニズムを臓器間連関の中で捉え，視床下部，脂肪組織，腸内細菌叢を含む消化管，血管，膵臓，肝臓，骨格筋など臓器間ネットワークの破綻と機能異常のメカニズムを統合生理学・分子栄養学的アプローチによって解明を進めている。新規の診断法，治療法，予防法の開発・創成は沖縄クライシスの現場である沖縄でこそ出来る独創的研究であり，近未来の日本危機，東アジア危機を救う道標となる。

● 沖縄型の食・ライフスタイルがメタボリックシンドロームや肥満2型糖尿病に及ぼすインパクト

全国屈指の肥満県，糖尿病県となった要因として，沖縄型食・ライフスタイルに注目し，臨床介入試験やメタボローム解析，病態モデルマウスを用いたメカニズム解明，新規の治療法の開発を進め，以下のような英文学術論文を発表してきた (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, Impact of Brown Rice-Specific γ -Oryzanol on Epigenetic Modulation of Dopamine D2 Receptor in Brain Striatum of High Fat Diet-Induced Obese Mice. *Diabetologia* 60:1502-1511, 2017, Marked Augmentation of PLGA Nanoparticle-Induced Metabolically-Beneficial Impact of γ -Oryzanol on Fuel Dyshomeostasis in Genetically Obese-Diabetic *ob/ob* Mice. *Drug Delivery* 24:558-568, 2017, Brown Rice-Specific γ -Oryzanol-Based Novel Approach toward Lifestyle-Related Brain Dysfunction and Impaired Glucose Metabolism. *Glycative Stress Research* 4:58-66, 2017, Brown rice-specific γ -Oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investigation* 10:18-25, 2019

● 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)。

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

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

特許の取得(5件)

■ γ -オリザノール含有機能性食品と糖尿病改善医薬

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6098973 号 (登録日: 2017 年 3 月 3 日)

■ 高脂肪食への嗜好性を軽減させるための医薬組成物, 飲食品組成物または飲食品添加物

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6143215 号 (登録日: 2017 年 5 月 19 日)

特許: 第 6281919 号 (登録日: 2018 年 2 月 22 日)

■ 組成物及び飲食物 (ナノ粒子技術を活用した γ オリザノール効能効果の著しい増強)

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6182540 号 (登録日: 2017 年 7 月 28 日)

国際特許 13F088-PCT-EP (中華人民共和国 登録日: 2018 年 5 月 11 日: ZL 201380067472.2, 米国・欧州・韓国・シンガポール: 審査中)

■ 代謝改善剤

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6792848 号 (登録日: 2020 年 11 月 11 日)

■ 腸内細菌叢 構成比率改善剤

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6895656 号 (登録日: 2021 年 6 月 10 日)

特願 2016-193748 出願日: 2016 年 9 月 30 日

商標登録の取得 (1 件)

■ Metabolic Oncology (がんの糖脂質代謝特性を活用する新規の がん予防・改善戦略)

(発明者代表: 益崎 裕章)

商標登録番号: 第 6015034 号 (登録日: 2018 年 1 月 26 日)

● 尿酸生成酵素, キサンチンオキシダーゼの分子医学的研究

キサンチンオキシダーゼ (XO) の作用過剰が高尿酸血症のみならず血管内皮機能の悪化を惹起することに関して病態モデルマウスを用いて研究している。加えて, ヒト血中 XO 活性の測定系を樹立し, FMD で評価された血管内皮機能との関連性を新規に明らかにし, 研究成果を以下のように英文論文に発表している

(Shirakura T, Masuzaki H et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 389:831-838, 2016, Sunagawa S, Masuzaki H et al. Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: A pilot exploratory study. *J Diabetes Investigation*

10(1):94-103, 2019, Hokama N, Masuzaki H et al. A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with hematological malignancies using a highly sensitive assay. *Hematol Oncol* 37(4):527-530, 2019)

● 久米島デジタルヘルスプロジェクト

IoT (デジタルヘルスデバイス) や AI (人工知能) を活用して生活習慣の改善に及ぼすインパクトを解析し, 2 型糖尿病などの予防・進展阻止に資するアルゴリズムを開発する介入研究と, 代謝データ・メタボローム・発酵代謝産物・腸内フローラ分析とプロファイリングにより 2 型糖尿病などの予防・進展阻止に役立てる観察研究を行っている。

● 糖尿病性網膜症に関する後方視的解析

琉球大学第二内科と豊見城中央病院の共同研究で, 糖尿病性網膜症におけるリスク因子の性差に関する論文を報告した (*Endocr J.* 68:655-669, 2021)。治療中断が網膜症に及ぼすインパクトについての研究も進めている。

2. 血液内科グループ

● 血液悪性腫瘍における臨床研究

白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫を中心に, 新規の治療法や診断法の開発を視野に入れた分子医学的な臨床研究を進めている (*Transfus Apher Sci* 49: 367-369, 2013, *Intern Med* 53: 1215-1220, 2014, *Am J Emerg Med* 33:129 e1-e3, 2015, *Int J Hematol* 105:526-531, 2017)。

● GVHD 予防・緩和を目指す新規の細胞治療・再生医療の開発研究

骨髄移植に伴う GVHD の予防や緩和は血液悪性腫瘍の治療における大きな unmet needs となっている。脂肪組織由来間葉系幹細胞 (Ad-MSC) の GVHD に対する有効性を検証するため, GVHD モデルマウス作製法及び Ad-MSC の分離培養法を確立し, 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, 英文論文として報告した (*Transpl Immunol.* 2019;55:101205)。新しい細胞治療の確立を目指した先進的トランスレーショナル研究を進めている。

● 沖縄県における HTLV-1 キャリアおよび低悪性度成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) に関する前方視的解析

HTLV-1 感染から ATL 発症に至る自然経過を明らかにすることは ATL の発症メカニズムを考えるうえからも重要である。沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL の臨床病態, ATL 発症および高悪性度 ATL への急性転化の増悪因子を疫学調査にて明らかにする。また, 自己免疫疾患や日和見感染症合併の臨床病態を明らかにする。さらに沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL に対する最適な予防法を検討し, 生存の向上を目指す。研究参加施設で抗 HTLV-1 抗体陽性が判明した HTLV-1 キャリア, 低悪性度 ATL 患者に対して, ウイルス量などを測定し, ATL の進展, 生存, 合併症, 既往歴, 家族歴などの臨床病態を調査している。

● 沖縄県における高悪性度成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) に関する後方視的解析

沖縄県 7 病院 (県立中部病院, 中頭病院, ハートライフ

病院, 那覇市立病院, 南部医療センター, 沖縄赤十字病院, 琉球大学医学部附属病院)において2002年~2011年の間に発症した高悪性度ATL659例について調査を行い, 全国調査と比較し超高齢患者の割合が高いこと・糞線虫罹患率が高いこと・治療成績が不良であることなどの沖縄県特有の臨床病態を明らかにした (*Int J Hematol.* 104:468-475, 2016)。さらに, 集積した臨床データを用いてATLの生命予後と関連する因子を解析し, 沖縄県のATL患者における既存の予後予測モデルでの層別化を検証して英文論文として報告した (*Cancer Sci.* 2018;109:2286-2293)。また同種造血幹細胞移植症例を抽出し, 治療成績を検討するとともに, 長期生存例については分子生物学的解析を行っている。

● 悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患に対する新たな疾患単位を探索するための全体像の把握および基礎的研究

新たに診断された悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患を対象にした前向き, 観察研究であり, 多施設共同研究である。腫瘍細胞の表面抗原および体細胞変化の状態を分子生物学的, 臨床病理学的に検討し, 臨床的特徴および予後との関連を解析することで, 現在既に明確にされている疾患単位の境界病変, 亜型に対する臨床病理学的特徴を明確にすることを進めている。特に沖縄に多発する成人 T 細胞白血病・リンパ腫におけるリン酸化 STAT3 の発現の意義を検証し, 英文論文として報告した (*Cancer Sci.* 110:2982-2991, 2019)。さらにびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫におけるリン酸化 STAT3 の意義を検証し, 胚中心細胞型では予後良好なマーカーとなる新たな知見を見出した (*Am J Surg Pathol.* 45:832-840, 2021)。

●成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)の糖代謝における sodium-glucose transporters (SGLTs) の役割と発現機能解析 がん細胞で糖の取り込みがさかんになる特性を利用した PET 検査が, ATL の悪性度の層別化に有用であることを報告した (*Hematology* 22:536-543, 2017)。このことから ATL においても悪性度が高いほど がん細胞特有の糖代謝が機能し, エネルギー獲得のため糖の取り込みがさかんになっていると推測された。ATL を含む血液悪性疾患の病態と糖代謝の関連性に着目し, 糖代謝機構の側面から新しい治療法の可能性を探っている。新規糖尿病治療薬として注目されている SGLT2 阻害薬による ATL を含む血液悪性腫瘍の治療の可能性を検討するため, ATL 細胞における SGLT2 の発現及び機能を解析している。さらに, SGLT2 阻害薬による抗腫瘍効果を細胞実験及びマウスを用いた実験で検証する。

●成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)に生じる HLA 遺伝子異常及び発症と進行に関連する HLA を含む免疫遺伝学的背景因子と遺伝子異常の解明

ATLL 患者の発症・進展リスクに基づく新たな治療法・診断法の開発への基盤となる基礎的データを構築するために, HLA を含んだ免疫遺伝学的背景因子, ならびにそれらの遺伝子異常について検索する。沖縄県内の HTLV-I キャリア及び ATLL 患者の検体を継時的に集積し, 解析を進めている。ATL 細胞の HLA 遺伝子全領域

の解析を実施し, 多彩な遺伝子異常が生じていることを明らかにした (*Leukemia.* 35:2998-3001, 2021)。

● 同種造血幹細胞移植における HLA の意義

同種造血幹細胞移植の合併症である移植片対宿主病 (GVHD) と HLA の関連性について, 解析を行っている。HLA-DPB1 遺伝子は進化的に構造が異なり, 発現レベルが高い HLA アリルを患者が所有し, ドナーと不適合となる場合に GVHD のリスクが高くなることを見出した (*Blood* 131:808-817, 2018)。HLA 適合同胞間造血幹細胞移植において, 個人の HLA が急性 GVHD や白血病再発のリスクと関連する可能性を報告した (*Bone Marrow Transplant.* 56(3): 646-654, 2021)。

● 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, 同種造血幹細胞異色療法を評価する前向き, 治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 高リスクびまん性大細胞型 B リンパ腫に対する導入化学療法と大量化学療法 (LEED) の有用性に関するランダム化第 II 相試験 (JCOG0908)

未治療高リスク群びまん性大細胞型 B リンパ腫を対象とした, bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法を評価する前向き, 治療介入の多施設共同研究を展開し解析結果を英文論文として報告した (*Cancer Sci.* 111:3770-3779, 2020)。

● 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法と Watchful waiting 療法の第 III 相ランダム化比較試験 (JCOG1111)

低悪性度成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした, 前向き, 治療介入の多施設共同研究を展開している。

● Interim PET に基づく初発進行期ホジキンリンパ腫に対する ABVD 療法および ABVD/増量 BEACOPP 療法の非ランダム化検証的試験 (JCOG1305)

初発進行期ホジキンリンパ腫を対象とした, interim PET に基づく治療法を評価する前向き, 治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ療法早期介入に関するランダム化比較第 III 相試験 (JCOG1411)

未治療の低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ早期介入の臨床的有用性を標準治療である watchful waiting とのランダム化比較にて検証する多施設共同研究を展開している。

● 成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) における同種造血幹細胞移植成績に及ぼす因子の解析

非寛解期の ATLL の同種造血幹細胞移植において, 移植後合併症が移植成績に大きく関与することを明らかにした (*Bone Marrow Transplant* 55:233-241, 2020)。

● 高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫患者に対するダラツムマブ+メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ (D-MPB) 導入療法後のダラツムマブ単独療法とダラツムマブ+ボルテゾミブ併用維持療法のランダム化第 III 相試験 (JCOG1911) を他施設共同研究として展開している。

● 未治療高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対するオビヌツズマブ+ベンダムスチン療法後のオビヌツズマブ維持療法の省略に関するランダム化第 III 相試験 (JCOG2008) を多施設共同研究として展開している。

3. 膠原病・リウマチ内科グループ

● 血液疾患, 内分泌代謝疾患, 膠原病リウマチ性疾患における自己免疫機序の臨床的解明を進めている。

● 関節リウマチにおける関節破壊や炎症を関節エコーによって評価し, 治療モードの最適化に役立てる臨床研究を進めている。また, 生物学的製剤の治療効果や有害事象について産業医科大学とともに臨床研究を進めている。

● 自己免疫疾患に対する治療薬として汎用されているステロイド剤がもたらす下垂体機能不全や副腎機能不全, 骨粗鬆症の病態把握, ステロイド剤がもたらす高血糖の持続ががん治療効果の減弱を引き起こす分子メカニズムの解明に取り組んでいる。

● 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。

4. リサーチグループ

内分泌・代謝・糖尿病, 血液疾患, 膠原病・リウマチ性疾患の各 3 分野間の研究を包括的に統合し推進するリサーチ部門では, 分子生物学と動物行動学を駆使した基礎研究と先進的な臨床介入研究を実施している。

● 食による脳機能低下の改善と回復の脳内メカニズム解析—玄米機能成分 γ -オリザノールによる依存症並びに認知機能改善の作用機序の解明

玄米に高濃度に含まれる γ -オリザノールの幅広い有効性を検討するため, 各種依存症 (アルコール, ニコチン, 動物性脂肪) や認知機能障害に対する有効性を検討している。 γ -オリザノール含有飼料摂取によってアルコール嗜好性軽減効果や高齢マウスの認知機能回復効果を見出し, その脳内分子メカニズムの解明を進めている。

● 機能性食品油による認知機能の改善と腸脳連関メカニズム解析

地中海食のベースをなすエクストラバージンオリーブオイル (EVOO) や栄養サプリメントに用いられる亜麻仁油 (FO) を多く含む飼料を摂取させたマウスは, ラード含有飼料により肥満したマウスに比べ, 高血糖が緩和

され, 腸内細菌叢のアンバランス是正, 血漿中短鎖脂肪酸濃度の上昇 (発酵力の改善) がもたらされることを見出した。その分子基盤として, 腸管における制御性 T 細胞の機能が高まり, タイトジャンクション (TJ) プロテインの発現亢進により腸管バリア機能が強化されることを解明した (Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. *Eur J Nutr.* 2020, 59(6):2411-2425. doi: 10.1007/s00394-019-02088-0, Extra-virgin olive oil and the gut-brain axis: influence on gut microbiota, mucosal immunity, and cardiometabolic and cognitive health. *Nutr Rev.* 2021, 79(12):1362-1374.)。さらに腸と脳に発現する共通分子に着目し, EVOO や FO による認知機能回復効果の検証と分子メカニズムの解明を進めている。老化促進マウス (SAMP8) を用いて認知機能行動解析を行い, EVOO または FO を多く含む飼料を摂取させたマウスの血液脳関門及び腸内バリア機能改善効果に着目し, 解析を進めている。

● 食嗜好性の脳内制御機構の解明と機能解析

高脂肪食と高炭水化物食の食べ分けを制御する食嗜好性制御中枢に着目し, 様々な栄養状態, 系統差, 性差, ストレス負荷時における適切な栄養素を選択摂取する食嗜好性の脳内制御機序を解析し, 以下の英文レビューを発表した。(Homeostatic versus hedonic control of carbohydrate selection. *J Physiol.* (2020) Jul 9. doi: 10.1113/JP280066.)。さらに動物性脂肪食の食べ過ぎを特異的に抑える脳内制御法の確立を目指し, 光遺伝学的手法を用いて摂食制御回路の最適化を試みている。

● 肥満外科手術後の減量効果維持に関わる責任因子解析

高度肥満者に実施される肥満外科手術後の減量効果維持に関わる因子を探索している。医療法人おもと会大浜第一病院と共同研究を行い, 肥満の再発を防ぐ最も効果的な事象を施術前後における様々な要因から探索し, 介入試験を計画している。

● 血液悪性腫瘍患者におけるキサンチンオキシダーゼ (XO) 活性の意義

血液悪性腫瘍患者の治療経過中のサンプルを用いて, 血漿 XO 活性が化学療法や造血細胞移植療法に伴う肝機能障害と関連することを世界で初めて明らかにした。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Takatori M, Sakihama S, Miyara M, Imaizumi N, Miyagi T, Ohshiro K, Nakazato I, Hayashi M, Todoroki J, Morishima S, Masuzaki H. A new diagnostic algorithm using biopsy specimens in adult T-cell leukemia/lymphoma: combination of RNA in situ hybridization and	(A)	○

- quantitative PCR for HTLV-1. *Mod Pathol.* 2021 Jan; 34(1):51-58. doi: 10.1038/s41379-020-0635-8. PMID: 32801340.
- OI21002: Yokoyama H, Kanda J, Kawahara Y, Uchida N, Tanaka M, Takahashi S, Onizuka M, Noguchi Y, Ozawa Y, Katsuoka Y, Ota S, Ohta T, Kimura T, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Nakasone H, Morishima S. Reduced leukemia relapse through cytomegalovirus reactivation in killer cell immunoglobulin-like receptor-ligand-mismatched cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Jan 8. doi: 10.1038/s41409-020-01203-8. Online ahead of print. PMID: 33420393. (A) ○
- OI21003: Karube K, Takatori M, Sakihama S, Tsuruta Y, Miyagi T, Morichika K, Kitamura S, Nakada N, Hayashi M, Tomori S, Nakazato I, Ohshiro K, Imaizumi N, Kikuti YY, Nakamura N, Morishima S, Masuzaki H, Fukushima T. Clinicopathological features of adult T-cell leukemia/lymphoma with HTLV-1-infected Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells. *Blood Adv.* 2021 Jan 12; 5(1):198-206. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003201. PMID: 33570645. (A) ○
- OI21004: Maimaituxun G, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, Yagi S, Torii Y, Yamada N, Soeki T, Masuzaki H, Sata M, Shimabukuro M. Deleterious Effects of Epicardial Adipose Tissue Volume on Global Longitudinal Strain in Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jan 15; 7:607825. doi: 10.3389/fcvm.2020.607825. PMID: 33521062. (A) ○
- OI21005: Higa M, Zaha A, Takushi A, Morishima N, Majikina T, Touma T, Shimabukuro M, Masuzaki H, Honda M, Hasegawa T. Novel STAR gene variant in a patient with classic lipoid congenital adrenal hyperplasia and combined pituitary hormone deficiency. *Hum Genome Var.* 2021 Feb 3; 8(1):6. doi: 10.1038/s41439-021-00138-w. PMID: 33536409. (A) ○
- OI21006: Nakayama Y, Yamaguchi S, Shinzato Y, Okamoto S, Millman JF, Yamashiro K, Takemoto N, Uema T, Arakaki K, Higa M, Koizumi H, Shimabukuro M, Masuzaki H. Retrospective exploratory analyses on gender differences in determinants for incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2021 Jun 28; 68(6):655-669. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0630. PMID: 33551433. (A) ○
- OI21007: Millman JF, Okamoto S, Teruya T, Uema T, Ikematsu S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Extra-virgin olive oil and the gut-brain axis: influence on gut microbiota, mucosal immunity, and cardiometabolic and cognitive health. *Nutr Rev.* 2021 Feb 12; nuaa148. doi: 10.1093/nutrit/nuaa148. Online ahead of print. PMID: 33576418. (A) ○
- OI21008: Sakihama S, Morichika K, Saito R, Miyara M, Miyagi T, Hayashi M, Uchihara J, Tomoyose T, Ohshiro K, Nakayama S, Nakachi S, Morishima S, Sakai K, Nishio K, Masuzaki H, Fukushima T, Karube K. Genetic profile of adult T-cell leukemia/lymphoma in Okinawa: Association with prognosis, ethnicity, and HTLV-1 strains. *Cancer Sci.* 2021 Mar; 112(3):1300-1309. doi: 10.1111/cas.14806. PMID: 33426772. (A) ○
- OI21009: Morishima S, Fukuda T, Doki N, Mori T, Onizuka M, Kawakita T, Kato C, Ozawa Y, Tanaka M, Kurokawa M, Kamimura T, Inoue M, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima Y. Individual HLAs influence immunological events in allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Mar; 56(3):646-654. doi: 10.1038/s41409-020-01070-3. PMID: 33037403. (A) ○
- OI21010: Watanabe K, Higa M, Hasegawa Y, Kudo A, Allsopp RC, Willcox BJ, Willcox DC, Sata M, Masuzaki H, Shimabukuro M. Regional Variations of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Japanese (A) ○

- Participants With Normal Glucose Tolerance. *Front Nutr.* 2021 Mar 22; 8:632422. doi: 10.3389/fnut.2021.632422. PMID: 33829033.
- OI21011: Miyazato M, Ashikari A, Nakamura K, Nakamura T, Yamashiro K, Uema T, Uehara M, Masuzaki H, Saito S, Maeda S, Ishida H, Matsushita M. Effect of a mobile digital intervention to enhance physical activity in individuals with metabolic disorders on voiding patterns measured by 24-h voided volume monitoring system: Kumejima Digital Health Project (KDHP). *Int Urol Nephrol.* 2021 Apr 28. doi: 10.1007/s11255-021-02867-x. Online ahead of print. PMID: 33909235. (A) ○
- OI21012: Shiratori S, Sugita J, Fuji S, Aoki J, Sawa M, Ozawa Y, Hashimoto D, Matsuoka K, Imada K, Doki N, Ashida T, Ueda Y, Tanaka M, Sawayama Y, Ichinohe T, Terakura S, Morishima S, Atsuta Y, Fukuda T, Teshima T. Low-dose antithymocyte globulin inhibits chronic graft-versus-host disease in peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2021 May 7. doi: 10.1038/s41409-021-01314-w. Online ahead of print. PMID: 33963304. (A) ○
- OI21013: Morichika K, Karube K, Sakihama S, Watanabe R, Kawaki M, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Takahara T, Satou A, Shimada S, Shimada K, Tsuzuki T, Fukushima T, Morishima S, Masuzaki H. The Positivity of Phosphorylated STAT3 Is a Novel Marker for Favorable Prognosis in Germinal Center B-Cell Type of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2021 Jun 1; 45(6):832-840. doi: 10.1097/PAS.0000000000001691. PMID: 33899787. (A) ○
- OI21014: Tamaki K, Morishima S, Suzuki S, Shigenari A, Nomura I, Yokota Y, Morichika K, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Fukushima T, Shiina T, Masuzaki H. Full-length HLA sequencing in adult T cell leukemia-lymphoma uncovers multiple gene alterations. *Leukemia.* 2021 Oct; 35(10):2998-3001. doi: 10.1038/s41375-021-01403-1. PMID: 34518643. (A) ○
- OI21015: Sasaki A, Yokote K, Naitoh T, Fujikura J, Hayashi K, Hirota Y, Inagaki N, Ishigaki Y, Kasama K, Kikkawa E, Koyama H, Masuzaki H, Miyatsuka T, Nozaki T, Ogawa W, Ohta M, Okazumi S, Shimabukuro M, Shimomura I, Nishizawa H, Saiki A, Seki Y, Shojima N, Tsujino M, Ugi S, Watada H, Yamauchi T, Yamaguchi T, Ueki K, Kadowaki T, Tatsuno I; Joint Committee in the Japanese Society for Treatment of Obesity, the Japan Diabetes Society, the Japan Society for the Study of Obesity. Metabolic surgery in treatment of obese Japanese patients with type 2 diabetes: a joint consensus statement from the Japanese Society for Treatment of Obesity, the Japan Diabetes Society, and the Japan Society for the Study of Obesity. *Diabetol Int.* 2021 Nov 8; 1-30. doi: 10.1007/s13340-021-00551-0. Online ahead of print. PMID: 34777929. (A) ○
- OI21016: Millman JF, Okamoto S, Teruya T, Uema T, Ikematsu S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Extra-virgin olive oil and the gut-brain axis: influence on gut microbiota, mucosal immunity, and cardiometabolic and cognitive health. *Nutr Rev.* 2021 Nov 10; 79(12):1362-1374. doi: 10.1093/nutrit/nuaa148. PMID: 33576418. (A) ○
- OD21001: 中山良朗, 益崎裕章: 【ダウンロードで今すぐ使える! 初診・再診・重症化予防の3ステップ 最高で最強の糖尿病患者説明シート57】(第2章) 糖尿病のリスク・合併症の患者説明シート(ステップ3) 「サルコペニア」「フレイル」って何? 糖尿病との関係は? 糖尿病ケア 2021 春季増刊: 106-109, 2021. (B) ○
- OD21002: 中山良朗, 益崎裕章: 【ダウンロードで今すぐ使える! 初診・再診・重症化予防の3ステップ 最高で最強の糖尿病患者説明シート57】(第2章) 糖尿病のリスク・合併症の患者説明シート(ステップ3) 糖尿病とがんは関係があるの? 糖尿病ケア 2021 春季増刊: 110-113, 2021. (B) ○
- OD21003: 益崎裕章: 【令和時代の総合内科学】 コモンディージーズの治療の進歩 IoT・AI を活用する生活習慣病診療. *日本内科学会雑誌* 110(3): 427-434, 2021. (B) ○

- OD21004: 中山良朗, 益崎裕章: 糖尿病のくすり 徹底ナビゲート BOOK 第4章 糖尿病合併症・関連疾患の治療薬 4 脂質異常症 糖尿病ケア 2021 秋季増刊: 211-219, 2021. (B) ○
- OD21005: 益崎裕章, 本間健一郎, 照屋太輝: 高尿酸血症と心腎連関. 月刊糖尿病 13(5): 60-67, 2021. (B) ○
- OD21006: 益崎裕章, 照屋太輝, ジャスミン・F・ミルマン, 岡本土毅: 運動療法のサイエンス・エビデンス・プラクティス. カレントセラピー 39: 60-65, 2021. (B) ○
- OD21007: 益崎裕章: 生活習慣病の病態形成におけるアルドステロン作用の役割と受容体(ミネラルコルチコイド受容体: MR)シグナリング遮断の臨床的意義. 新潟市医師会報 601: 2-7, 2021. (B) ○
- OD21008: 益崎裕章: 【生涯教育シリーズ 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患診療のエッセンス】体重減少. 日本医師会雑誌: 35-37, 2021. (B) ○
- OD21009: 益崎裕章, 上間次己, 岡本土毅: 【特集: 高齢者肥満症と循環器疾患】運動と食事に関する分子医学. 循環器内科 90: 270-276, 2021. (B) ○
- OD21010: 益崎裕章, 上間次己, 仲村武裕, 山城清人, 岡本土毅: 【特集: 糖尿病性腎臓病(DKD)】AI・IoT活用による肥満症予防とDKD: 沖縄県久米島デジタルヘルス・プロジェクトの試み. 腎と透析 91(4): 737-742, 2021. (B) ○
- OD21011: 益崎裕章: 私達はなぜ, 動物性脂肪にハマってしまうのか? ~質の高い健康長寿社会を目指す食・行動科学の進歩~. 新潟市医師会報 604: 2-7, 2021. (B) ○
- OD21012: 本間健一郎, 益崎裕章: 抗精神病薬と糖尿病. 月刊糖尿病 13(8): 63-69, 2021. (B) ○
- OD21013: 益崎裕章, 根本雄飛, 照屋太輝, 島袋康貴, 上間次己, 仲地佐和子, 島袋充生, 岡本土毅: 加齢に伴う摂食低下のメカニズム. 老年内科 4: 261-266, 2021. (B) ○
- OD21014: 仲村武裕, 益崎裕章: インスリン抵抗性. 月刊糖尿病 13(10): 11-17, 2021. (B) ○

症例報告

- CD21001: 玉城敦子, 中山良朗, 久高将太, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 吉村蘭, 上原盛幸, 山城清人, 益崎裕章: sIL-2R と LDH の高値にて副腎原発の悪性リンパ腫が疑われたが病理で確定診断に到った副腎皮質がんの一例. 日本内分泌学会雑誌 96(3): 856, 2021. (B) ○
- CD21002: 座覇明子, 澤紙亜希子, 盛島菜美, 眞境名豊文, 當眞武, 井口梓, 益崎裕章, 島袋充生, 比嘉盛丈: メラトニン受容体作動薬が有効であった高血圧緊急症の若年女性例. 日本内分泌学会雑誌 96(3): 858, 2021. (B) ○
- CD21003: 照屋理子, 吉村蘭, 久高将太, 玉城敦子, 屋比久賢光, 照屋太輝, 上原盛幸, 山城清人, 中山良朗, 益崎裕章: 高Ca血症を契機に明らかになった破壊性甲状腺炎後の甲状腺機能低下症・ACTH単独欠損症の合併例. 日本内分泌学会雑誌 96(3): 864, 2021. (B) ○
- CD21004: 屋比久賢光, 中山良朗, 久高将太, 玉城敦子, 照屋太輝, 吉村蘭, 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 竹本のぞみ, 益崎裕章: 術式に工夫を要したFGF23産生腫瘍性骨軟化症. 日本内分泌学会雑誌 96(3): 865, 2021. (B) ○
- CD21005: 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 上原盛幸, 山城清人, 中山良朗, 益崎裕章: Subclinical Cushing 症候群(SCS)を合併したサルコイドーシスの一例. 日本内科学会雑誌 110: 146, 2021. (B) ○
- CD21006: 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 上間次己, 宮里実, 中村幸志, 松下正之, 石田肇, 益崎裕章: 沖縄県久米島デジタルヘルスプロジェクト IoTと機械学習を用いた体重減少と糖尿病予防効果の検討. 日本遠隔医療学会学術大会プログラム・抄録集 24: 175, 2021. (B) ○

総説

- RD21001: 益崎裕章, 山城清人, 上原盛幸, 仲村武裕, 本間健一郎, 岡本土毅: 人生100年時代の糖尿病診療 行動変容の脳科学とAI・IoTの活用. 糖尿病 64(3): 193, 2021. (B) ○
- RD21002: 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 上間次己, 宮里実, 中村幸志, 松下正之, 石田肇, 益崎裕章: 沖縄県久米島デジタルヘルスプロジェクト IoTとAIによる体重減少・HbA1c改善効果. 糖尿病 64(3): 259, 2021. (B) ○

- RD21003: 益崎裕章, 岡本土毅: 人生 100 年時代の健康脳を創る: 脳科学・分子栄養学からの学び. 麻酔 70: S138-S148, 2021. (B) ○
- RD21004: 益崎裕章, 根本雄飛, 照屋太輝, 島袋康貴, 上間次己, 仲地佐和子, 島袋充生, 岡本土毅: 加齢に伴う摂食低下のメカニズム. 老化内科 4(3): 1-6, 2021. (B) ○
- RD21005: 益崎裕章, 上間次己, 岡本土毅: 運動と食事に関する分子医学. 特集「高齢者肥満症と循環器疾患」循環器内科 90(3): 1-7, 2021. (B) ○
- RD21006: 益崎裕章, 上間次己, 仲村武裕, 山城清人, 岡本土毅: AI・IoT 活用による肥満症予防と DKD: 沖縄県久米島デジタルヘルスプロジェクトの試み. 腎と透析 2021 年 10 月増大号 糖尿病性腎臓病 (DKD) 91(4): 737-742, 2021. (B) ○
- RD21007: 岡本土毅, 益崎裕章: アルコール依存症の予防・改善に貢献する玄米機能成分～脳報酬系に対する γ -オリザノールの新しい作用機構の解明～. 医と食 13(6): 67-70, 2021. (B) ○
- RD21008: 益崎裕章, 照屋太輝, ジャスミン・F・ミルマン, 岡本土毅: 運動療法のサイエンス・エビデンス・プラクティス. カレントセラピー 特集企画: 最近の糖尿病治療薬の展望 39(5): 456-461, 2021. (B) ○

国内学会発表

- PD21001: 益崎裕章: 2 型糖尿病・肥満症の薬物療法・運動療法をめぐる最近の知見 運動嫌いを解決する脳内メカニズムとエクササイズ・メタボリズムを含めて. 第 19 回糖尿病運動療法研究会 (WEB), 1 月 21 日, 沖縄, 2021.
- PD21002: 益崎裕章: 糖尿病診療における SGLT2 阻害剤の早期介入の意義と有用性. 明日からの糖尿病治療を考える会 (WEB), 1 月 25 日, 沖縄, 2021.
- PD21003: 益崎裕章: 糖尿病診療における SGLT2 阻害剤の早期介入の意義と有用性. Consideration of Diabetes Treatment Seminar (WEB), 1 月 27 日, 沖縄, 2021.
- PD21004: 益崎裕章: 糖尿病薬物療法の効果を高める食事・運動療法: 脳科学の視点. 糖尿病領域 WEB セミナー in 北陸 (WEB), 1 月 29 日, 沖縄, 2021.
- PD21005: 益崎裕章: 糖尿病診療における SGLT2 阻害剤の早期介入の意義と有用性. 糖尿病治療アップデート講演会 (WEB), 2 月 3 日, 沖縄, 2021.
- PD21006: 益崎裕章: 実践的な糖尿病食事・運動療法のエビデンスとプラクティス. 糖尿病領域 WEB セミナー 稲敷 (WEB), 2 月 9 日, 沖縄, 2021.
- PD21007: 益崎裕章: 肥満 2 型糖尿病診療をめぐる最近のトピックス. 第 5 回 Total Care for Diabetes Seminar (WEB), 2 月 18 日, 沖縄, 2021.
- PD21008: 益崎裕章: 2 型糖尿病診療における GLP-1 受容体作動薬の活かし方. Trulicity Online Seminar (WEB), 2 月 19 日, 沖縄, 2021.
- PD21009: 益崎裕章: With コロナ時代の糖尿病診療はこう変わる!. 沖縄県中部地区医師会糖尿病診療ネットワーク委員会推奨講演会 (WEB), 2 月 25 日, 沖縄, 2021.
- PD21010: 益崎裕章: 糖尿病診療における SGLT2 阻害剤の早期介入の意義と有用性. 糖尿病セミナー in 岡山 (WEB), 2 月 26 日, 沖縄, 2021.
- PD21011: 益崎裕章: 人生 100 年時代を見据えた糖尿病合併症の進展阻止と予防戦略: SPPAR α ・SGLT-2 阻害剤の有用性. 第 55 回糖尿病学の進歩 (日本糖尿病学会) 共催セミナー (WEB), 3 月 5 日, 沖縄, 2021.
- PD21012: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体 (MR) シグナル遮断の意義と有用性. 第 55 回糖尿病学の進歩 (日本糖尿病学会) 共催セミナー (WEB), 3 月 5 日, 沖縄, 2021.
- PD21013: 益崎裕章: 運動療法のサイエンス・エビデンス・プラクティス. 第 55 回糖尿病学の進歩 (日本糖尿病学会) 共催セミナー (WEB), 3 月 5 日, 沖縄, 2021.
- PD21014: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体 (MR) シグナル遮断の意義と有用性. 高血圧 WEB セミナー (WEB), 3 月 11 日, 沖縄, 2021.
- PD21015: 益崎裕章: 食・運動の内分泌学と 2 型糖尿病診療. 第 4 回埼玉 EM エキスパートセミナー (WEB), 3 月 17 日, 沖縄, 2021.
- PD21016: 益崎裕章: 運動・食事療法が内臓脂肪・異所性脂肪に及ぼすインパクトと中枢性制御. 第 41 回日本肥満学会・第 38 回日本肥満症治療学会学術集会 JASSO シンポジウム 2 (WEB), 3 月 20 日, 沖縄, 2021.

- PD21017: 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 上間次己, 宮里実, 中村幸志, 松下正之, 石田肇, 益崎裕章: 沖縄県久米島デジタルヘルスプロジェクト: IoT と AI を用いた体重減少効果の検討. 第 41 回日本肥満学会・第 38 回日本肥満症治療学会学術集会 (WEB), 3 月 20 日~21 日, 沖縄, 2021.
- PD21018: 久場美鈴, 末長拓也, 安里恵美子, 山里由香里, 前田睦子, 新垣朋子, 前里琉子, 高橋隆, 稲嶺進, 益崎裕章: 日常生活が自立している血糖コントロール不良患者の身体機能, 血糖値, 体組成の検討. 第 41 回日本肥満学会・第 38 回日本肥満症治療学会学術集会 (WEB), 3 月 20 日~21 日, 沖縄, 2021.
- PD21019: 稲嶺進, 仲里秀次, 加島ひとみ, 久場美鈴, 益崎裕章: BMI<35 かつ HbA1c >8.4 の 2 型糖尿病の病態改善にスリーブ状胃切除術は有効か. 第 41 回日本肥満学会・第 38 回日本肥満症治療学会学術集会 (WEB), 3 月 20 日~21 日, 沖縄, 2021.
- PD21020: 上間次己, 山城清人, 仲村武裕, 上原盛幸, 吉村蘭, 本間健一郎, 竹本のぞみ, ミルマンジャスミン, 岡本土毅, 中村幸志, 益崎裕章: 体重減少と関連する腸内細菌群のスクリーニング解析: 久米島コホートにおける縦断的観察研究. 第 41 回日本肥満学会・第 38 回日本肥満症治療学会学術集会 (WEB), 3 月 20 日~21 日, 沖縄, 2021.
- PD21021: 清水千草, 岡田滋喜, 岡本土毅, 益崎裕章, 片岡あかり, 高山千利: GABA 伝達関連分子の膵臓ランゲルハンス島における局在と糖尿病モデルマウスにおける発現変化. 第 41 回日本肥満学会・第 38 回日本肥満症治療学会学術集会 (WEB), 3 月 20 日~21 日, 沖縄, 2021.
- PD21022: 竹本のぞみ, 山川房江, 上間次己, 池松智子, 岡本土毅, 森真理, 森英樹, 家森幸男, 中村幸志, 益崎裕章: スポット尿解析による沖縄県小学 3 年生児童の食習慣・肥満の実態調査. 第 41 回日本肥満学会・第 38 回日本肥満症治療学会学術集会 (WEB), 3 月 20 日~21 日, 沖縄, 2021.
- PD21023: 岡本土毅, 島袋充生, 益崎裕章: γ -オリザノールに関連する 機能性食品開発と基礎研究の新展開. 第 41 回日本肥満学会・第 38 回日本肥満症治療学会学術集会 (WEB), 3 月 21 日, 富山, 2021.
- PD21024: 益崎裕章: 腸と脳を操る糖尿病診療の可能性. 糖尿病と腸内細菌講演会 (WEB), 3 月 24 日, 沖縄, 2021.
- PD21025: 益崎裕章: 糖尿病・肥満症診療の脳科学的アプローチ. 糖尿病と肥満フォーラム in Nagoya 講演会 (WEB), 3 月 25 日, 沖縄, 2021.
- PD21026: 益崎裕章: メトホルミンの多面的作用と 2 型糖尿病診療. Metformin Expert Seminar 講演会 (WEB), 3 月 26 日, 沖縄, 2021.
- PD21027: 益崎裕章: 質の高い糖尿病診療を目指す薬物療法と運動・食事療法のハーモニー. Diabetes Oline Seminar 2021 講演会 (WEB), 4 月 6 日, 沖縄, 2021.
- PD21028: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体(MR)シグナル遮断の意義と有用性. 生活習慣病を考える Online Seminar 講演会 (WEB), 4 月 7 日, 沖縄, 2021.
- PD21029: 益崎裕章: 人生 100 年時代を支える行動変容の科学. 日本医療検査科学会 第 35 回春季セミナー, 4 月 18 日, 沖縄, 2021.
- PD21030: 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 上間次己, 宮里実, 中村幸志, 松下正之, 石田肇, 益崎裕章: 沖縄県久米島デジタルヘルスプロジェクト:IoT と AI による体重減少・HbA1c 改善効果. 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (WEB), 4 月 22 日-24 日, 沖縄, 2021.
- PD21031: 岡本土毅, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米機能成分 γ -オリザノールによるアルコール依存軽減の新規脳内メカニズム. 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (WEB), 4 月 22 日-24 日, 群馬, 2021.
- PD21032: 仲地佐和子, 岡本土毅, 野村育美, 富浜真美子, 玉城啓太, 森近一穂, 西由希子, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章: グルコース要求性が高い難治性血液腫瘍に対する糖代謝制御を介する SGLT2 阻害剤の新たな治療的意義. 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (WEB), 4 月 22 日-24 日, 沖縄, 2021.
- PD21033: 玉城敦子, 中山良朗, 久高将太, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 上原盛幸, 山城清人, 益崎裕章: 琉球大病院における免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による劇症 1 型糖尿病発症例と 1 型糖尿病発症例の考察. 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (WEB), 4 月 22 日-24 日, 沖縄, 2021.

- PD21034: 中山良朗, 玉城敦子, 久高将太, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 上原盛幸, 山城清人, 益崎裕章: 日本人 2 型糖尿病 (T2DM) 患者における糖尿病性網膜症 (DR) リスク因子の性差. 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (WEB), 4 月 22 日-24 日, 沖縄, 2021.
- PD21035: 竹本のぞみ, 山川房江, 森真理, 森英樹, 家森幸男, 中村幸志, 益崎裕章: スポット尿解析による沖縄県小学 3 年生児童の食習慣・肥満の実態調査. 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (WEB), 4 月 22 日-24 日, 沖縄, 2021.
- PD21036: 屋比久賢光, 中山良朗, 本間健一郎, 上原盛幸, 山城清人, 益崎裕章: 若年発症の子宮体がんを併発した高度肥満症の一例. 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (WEB), 4 月 22 日-24 日, 沖縄, 2021.
- PD21037: 本間健一郎, 上原盛幸, 玉城敦子, 久高将太, 照屋理子, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 山城清人, 中山良朗, 益崎裕章: サルコイドーシスを合併したサブクリニカルクッシング症候群 (SCS) の一例. 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (WEB), 4 月 22 日-24 日, 沖縄, 2021.
- PD21038: 益崎裕章: 肥満 2 型糖尿病診療における新たなアプローチ. 肥満症・糖尿病治療を考える会, 4 月 27 日, 沖縄, 2021.
- PD21039: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体 (MR) シグナル遮断の意義と有用性. 高血圧 Web Seminar 講演会 (WEB), 5 月 10 日, 沖縄, 2021.
- PD21040: 益崎裕章: 玄米由来機能成分のアンチメタボ効果・ブレインヘルス向上効果. 第 22 回糖化ストレス研究会～医食同源から健康長寿を考える～ (WEB), 5 月 14 日, 神奈川, 2021.
- PD21041: 益崎裕章: 食と運動の分子医学: 肥満症治療への応用. 第 12 回肥満症総合治療セミナー日本肥満症治療学会 (WEB), 5 月 15 日, 沖縄, 2021.
- PD21042: 益崎裕章: 一寸, 先は光! ライフコースと行動変容科学から考える糖尿病予防. 第 35 回北海道小児糖尿病研究会講演会 (WEB), 5 月 15 日, 沖縄, 2021.
- PD21043: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体 (MR) シグナル遮断の意義と有用性. 高血圧治療フォーラム 講演会 (WEB), 5 月 17 日, 沖縄, 2021.
- PD21044: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体 (MR) シグナル遮断の意義と有用性. かかりつけ医のための高血圧セミナー講演会 (WEB), 5 月 20 日, 沖縄, 2021.
- PD21045: 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 上間次己, 宮里実, 中村幸志, 松下正之, 石田肇, 益崎裕章: 沖縄県久米島デジタルヘルスプロジェクト: IoT と AI による体重減少・HbA1c 改善効果. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会 (WEB), 5 月 20 日-22 日, 沖縄, 2021.
- PD21046: 新里幸子, 中山良朗, 玉城敦子, 久高将太, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 竹本のぞみ, 上原盛幸, 山城清人, 益崎裕章: 糖尿病の治療中断が日本人非高齢 2 型糖尿病患者の糖尿病性網膜症 (DR) に与えるインパクト. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会 (WEB), 5 月 20 日-22 日, 沖縄, 2021.
- PD21047: 中山良朗, 新里幸子, 玉城敦子, 久高将太, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 竹本のぞみ, 上原盛幸, 山城清人, 益崎裕章: 日本人 2 型糖尿病患者における糖尿病性網膜症の発症, 増悪に関連する因子の性差. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会 (WEB), 5 月 20 日-22 日, 沖縄, 2021.
- PD21048: 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 上原盛幸, 山城清人, 中山良朗, 益崎裕章: アンドロゲン産生卵巣腫瘍により閉経後の男性化をきたした 69 歳女性. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会 (WEB), 5 月 20 日-22 日, 沖縄, 2021.
- PD21049: 呉屋秀憲, 具志堅美智子, 赤嶺須賀子, 花城貴子, 大城瑠香, 喜友名真由美, 徳元裕子, 野村美帆, 比嘉泉, 益崎裕章: ペン型インスリン注射器への血液逆流リスクに関する看護師の認識調査. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会 (WEB), 5 月 20 日-22 日, 沖縄, 2021.
- PD21050: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体 (MR) シグナル遮断の意義と有用性. なかすぎタウン Web Seminar 講演会 (WEB), 5 月 25 日, 沖縄, 2021.

- PD21051: 益崎裕章: 人生 100 年時代の健康脳を創る: 脳科学・分子栄養学からの学び. 日本麻酔科学会第 68 回学術集会 (WEB), 6 月 3 日, 兵庫, 2021.
- PD21052: 益崎裕章: 行動変容の科学と糖尿病診療: 久米島デジタルヘルスプロジェクトの取り組み. 第 15 回横浜生活習慣病フォーラム講演会 (WEB), 6 月 5 日, 沖縄, 2021.
- PD21053: 益崎裕章: 2 型糖尿病診療における GLP-1 受容体作動薬の新たな意義と有用性. 静岡中部糖尿病治療講演会 (WEB), 6 月 11 日, 沖縄, 2021.
- PD21054: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体(MR)シグナル遮断の意義と有用性. 糖尿病アカデミー2021 講演会 (WEB), 6 月 15 日, 沖縄, 2021.
- PD21055: 益崎裕章: 腸と脳を操る糖尿病診療の可能性: 腸内フローラをめぐる最近の展開. Medical Science Online Seminar 講演会 (WEB), 6 月 17 日, 沖縄, 2021.
- PD21056: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体(MR)シグナル遮断の意義と有用性. Total Care Support Web Seminar (WEB), 6 月 30 日, 沖縄, 2021.
- PD21057: 益崎裕章: 食の嗜好性と依存的食行動をめぐる脳科学・食品機能性科学: 肥満症診療の最前線. 全国保健活動を考える自主的研究会 (WEB), 7 月 3 日, 滋賀, 2021.
- PD21058: 益崎裕章: 日本肥満学会教育委員会の活動報告: 食事・運動療法の最近のトピックス. 日本肥満学会第 18 回肥満症サマーセミナースポンサーセミナー (WEB), 7 月 10 日, 沖縄, 2021.
- PD21059: 益崎裕章: 2 型糖尿病における最近のトピックスと GLP-1 受容体作動薬の活かし方. GLP-1 Online Seminar (WEB), 7 月 13 日, 沖縄, 2021.
- PD21060: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体(MR)シグナル遮断の意義と有用性. DS Medical Web Seminar: 糖尿病 (WEB), 7 月 15 日, 沖縄, 2021.
- PD21061: 益崎裕章: 運動・食事のプチ改善が人生を変える! ~肥満症・2 型糖尿病診療をめぐる最近の話題~. 第 28 回西日本肥満研究会ランチョンセミナー (WEB), 7 月 17 日, 沖縄, 2021.
- PD21062: 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 上間次己, 宮里実, 中村幸志, 松下正之, 石田肇, 益崎裕章: 沖縄県久米島デジタルヘルスプロジェクト: IoT と AI による体重減少・HbA1c 改善効果. 第 28 回西日本肥満研究会 (WEB), 7 月 17 日-18 日, 沖縄, 2021.
- PD21063: 竹本のぞみ, 山川房江, 上間次己, Millman Jasmine, 岡本土毅, 森真理, 森英樹, 家森幸男, 中村幸志, 益崎裕章: 早朝スポット尿解析による沖縄県小学 3 年生児童の食習慣・肥満の実態調査. 第 28 回西日本肥満研究会 (WEB), 7 月 17 日-18 日, 沖縄, 2021.
- PD21064: 益崎裕章: 2 型糖尿病の運動・食事・薬物療法をめぐる最新のエヴィデンス・プラクティス. 2021 年度さいたま市岩槻医師会学術講演会 (WEB), 7 月 21 日, 埼玉, 2021.
- PD21065: 益崎裕章: 2 型糖尿病治療薬の存在感を高めるメトホルミンの作用機構と臨床的有用性. 糖尿病ライブ配信講演会 (WEB), 7 月 27 日, 沖縄, 2021.
- PD21066: 益崎裕章: 人生 100 年時代の糖尿病診療: 早期かつ持続可能な介入のヒント. DiaMond Seminar 学術講演会 (WEB), 7 月 28 日, 沖縄, 2021.
- PD21067: 益崎裕章: 令和時代の糖尿病診療: 近未来展望と新たな視点. 第 7 回東大阪糖尿病研究会 (WEB), 7 月 31 日, 大阪, 2021.
- PD21068: 益崎裕章: 高尿酸血症をめぐる温故知新. 代謝疾患と高尿酸血症治療を考える会 (WEB), 8 月 5 日, 沖縄, 2021.
- PD21069: 益崎裕章: 明日から使える! 糖尿病療養指導をめぐる最近のトピックス. 沖縄県北部地域糖尿病連携パス研修会 (WEB), 8 月 17 日, 沖縄, 2021.
- PD21070: 益崎裕章: 沖縄県久米島デジタルヘルス・プロジェクトの取り組み. 第 21 回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会 (WEB), 8 月 28 日, 沖縄, 2021.
- PD21071: 益崎裕章: 高尿酸血症をめぐる温故知新. 高尿酸血症治療を考える会 (WEB), 8 月 31 日, 沖縄, 2021.

- PD21072: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体(MR)シグナル遮断の意義と有用性. 生活習慣病 Web Seminar (WEB), 9月2日, 沖縄, 2021.
- PD21073: 森島聡子: TRUMP データを用いた造血細胞移植における HLA 研究. 第 29 回日本組織適合性学会大会 (WEB), 9月3日-5日, 沖縄, 2021.
- PD21074: 益崎裕章: 体質医学からみたこれからの先制医療. 第 71 回日本体質医学会総会シンポジウム (WEB), 9月5日, 沖縄, 2021.
- PD21075: 益崎裕章: 人生 100 年時代を見据えた糖尿病診療: 最近のトピックス・エビデンス. 尼崎市内科医会学術講演会第 5 回尼崎糖尿病医療セミナー (WEB), 9月9日, 沖縄, 2021.
- PD21076: 益崎裕章: 2 型糖尿病診療における先制医療の意義と新規アプローチ. 糖尿病スキルアップセミナー (WEB), 9月13日, 沖縄, 2021.
- PD21077: 益崎裕章: 新たにわかってきた肥満症のメカニズムと効果的な予防対策. 熊本県国民健康保険団体連合特別講演会 (WEB), 9月16日, 沖縄, 2021.
- PD21078: 益崎裕章: 肥満脳の分子病態解明と臨床応用: 沖縄クライシスからの学びと展望. 第 34 回日本臨床内科医学会 (WEB), 9月20日, 沖縄, 2021.
- PD21079: 玉城啓太, 森島聡子, 鈴木進悟, 重成敦子, 野村育美, 横田雄太郎, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 岡本土毅, 福島卓也, 椎名隆, 益崎裕章: A NGS-based high resolution typing elucidates novel perspectives on the HLA gene mutations in ATL. 第 83 回日本血液学会学術集会 (WEB), 9月23日, 仙台, 2021.
- PD21080: 益崎裕章: Immuno-Metabolic Disease としての肥満症と乾癬: 分子メカニズム解明と治療展望. UCB Psoriasis WEB Seminar (WEB), 9月24日, 沖縄, 2021.
- PD21081: 中島知, 宮城理子, 北村紗希子, 花城多恵子, 友利昌平, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 森島聡子, 益崎裕章: Nivolumab を用いた HLA 半合致移植後に免疫関連有害事象による筋炎を合併した難治性ホジキンリンパ腫の一例. 第 83 回日本血液学会学術集会 (WEB), 9月24日, 仙台, 2021.
- PD21082: 益崎裕章: アンチエンジミングに貢献する食品機能成分研究と臨床応用. 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会応用・実践編講演会 (WEB), 9月26日, 沖縄, 2021.
- PD21083: 益崎裕章: 人生 100 年時代を見据えた糖尿病診療～食事・運動療法をめぐる最近のトピックス～. 東京杉並中野糖尿病フォーラム (WEB), 9月28日, 沖縄, 2021.
- PD21084: 益崎裕章: 生活習慣病における MRB 投与の意義と有用性. 茨城県下妻市民の血圧を下げる会～高血圧パラドックスに挑む～ (WEB), 9月29日, 沖縄, 2021.
- PD21085: 益崎裕章: 生活習慣病におけるミネラルコルチコイド受容体(MR)シグナル遮断の意義と有用性. 栄生塾循環器疾患 WEB セミナー～高血圧治療の新たな流れ～ (WEB), 10月7日, 沖縄, 2021.
- PD21086: 益崎裕章: 行動変容の脳科学と糖尿病診療. 第 41 回藤田医科大学内分泌セミナー特別講演会 (WEB), 10月14日, 沖縄, 2021.
- PD21087: 益崎裕章: 高齢者糖尿病における運動・食事療法の新たなアプローチ. Diabetes Update Web Seminar (WEB), 10月23日, 沖縄, 2021.
- PD21088: 益崎裕章: エビデンスから推奨する結果に繋げる治療食. 2021 年度日本臨床栄養協会栄養相談専門士 (LENC) スキルアップセミナー (WEB), 10月24日, 大阪, 2021.
- PD21089: 森島聡子, 玉城啓太, 鈴木進悟, 重成敦子, 野村育美, 横田雄太郎, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 岡本土毅, 福島卓也, 椎名隆, 益崎裕章: 遺伝子全領域の解析により明らかとなった ATL に生じる多彩な HLA 遺伝子異常. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会 (WEB), 11月5日-7日, 熊本, 2021.
- PD21090: 森近一穂, 森島聡子, 北村紗希子, 友利昌平, 玉城啓太, 西由希子, 仲地佐和子, 宮城敬, 大城一郁, 福島卓也, 加留部謙之輔, 益崎裕章: Indolent ATL における診断時血清 sIL-2R 値の 2 倍化は優れた急性転化予測指標である. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会 (WEB), 11月5日-7日, 熊本, 2021.

- PD21091: 益崎裕章: 日本が目指すライフスタイル医学の展望: 沖縄クライシスとIoT・AIを活用する生活習慣病診療. 第1回日本ライフスタイル医学会学術集会 (WEB), 11月13日, 沖縄, 2021.
- PD21092: 益崎裕章: 人生100年時代の健康脳を創る: 内分泌代謝学からのアプローチ. 第22回日本内分泌学会近畿支部学術集会 (WEB), 11月13日, 兵庫, 2021.
- PD21093: 上原盛幸, 伊敷洋平, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 山城清人, 中山良朗, 益崎裕章: MMI経静脈投与への切り替えが奏功したIgA腎症合併甲状腺クリーゼの1例. 第335回日本内科学会九州地方会 (WEB), 11月14日, 沖縄, 2021.
- PD21094: 玉城泰太郎, 土井基嗣, 益崎裕章: 急性呼吸促拍症候群(ARDS)と合併した全身性エリテマトーデス(SLE)に血漿交換療法(PE)が著効を示した1例. 第335回日本内科学会九州地方会 (WEB), 11月14日, 沖縄, 2021.
- PD21095: 中島知, 宮城理子, 北村紗希子, 花城多恵子, 友利昌平, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 森島聡子, 益崎裕章: 肉食主義による巨赤芽球性貧血によって診断に苦慮した骨髓異形成症候群の1例. 第335回日本内科学会九州地方会 (WEB), 11月14日, 沖縄, 2021.
- PD21096: 岡本土毅, 島袋充生, 葦越靖彦, 益崎裕章: 「肥満する脳」と「肥満した脳」: 糖尿病・肥満症の病態における新しい脳の役割. 第59回日本糖尿病学会九州地方会 (WEB), 11月19日, 沖縄, 2021.
- PD21097: 屋比久賢光, 伊敷洋平, 照屋理子, 本間健一郎, 山城清人, 上原盛幸, 中山良朗, 益崎裕章: 緩徐進行型1型糖尿病と膵がんを同時期に合併した1例. 第59回日本糖尿病学会九州地方会 (WEB), 11月19日, 沖縄, 2021.
- PD21098: 益崎裕章: 2型糖尿病診療をめぐる最近の知見とGLP-1受容体作動薬の新展開. 第59回日本糖尿病学会九州地方会 (WEB), 11月20日, 沖縄, 2021.
- PD21099: 清水千草, 岡田滋喜, 岡本土毅, 益崎裕章, 高山千利: 膝島におけるGABA合成酵素及びKCC2の局在と糖尿病モデルマウスでの発現変化. 第59回日本糖尿病学会九州地方会 (WEB), 11月20日, 沖縄, 2021.
- PD21100: 花城貴子, 呉屋秀憲, 具志堅美智子, 徳元裕子, 喜友名真由美, 野村美帆, 島袋優子, 中山良朗, 益崎裕章: ペン型インスリン注射器を介した血液曝露リスクに関する当院看護師の認識調査. 第59回日本糖尿病学会九州地方会 (WEB), 11月20日, 沖縄, 2021.
- PD21101: 呉屋秀憲, 花城貴子, 具志堅美智子, 徳元裕子, 喜友名真由美, 野村美帆, 島袋優子, 中山良朗, 益崎裕章: ペン型インスリン注射器を介した血液曝露リスクに関する周知活動報告. 第59回日本糖尿病学会九州地方会 (WEB), 11月20日, 沖縄, 2021.
- PD21102: 岡本土毅: 「食習慣から考える心身医学」～脳科学的観点からの考察～. 令和3年度第20回沖縄心身医学会生活習慣から考える心身医学～食事・運動・睡眠の観点から～ (WEB), 12月15日, 沖縄, 2021.

A. 研究課題の概要

1. 臨床研究および臨床試験

琉球大学病院および関連施設の外来患者と入院患者のデータベース、また、沖縄県内の高血圧を中心とした生活習慣病患者データベース、健康診断及び人間ドックのデータベースの構築を行っている。これらのデータから、前向きおよび後ろ向きの臨床研究を計画・実施し、成果を挙げている。

【高血圧・腎臓部門】

①生活習慣病及び心血管患者における減塩の意義とその実態・減塩システムの構築：

高血圧の予防および治療の基本は生活習慣の修正である。そのなかでも減塩は特に重要である。日本人の食塩摂取量はまだ10g/日を超えており、高血圧治療ガイドライン(JSH2019)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デン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なことではない。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。琉球大学病院での調査に加え、関連施設での調査を加え、食塩摂取過多と血圧コントロール不良に関連をみだし論文化した。さらに、治療抵抗性高血圧患者における減塩意識と食塩摂取量に関して分析を開始した。

②高齢者高血圧の実態に関する臨床研究：

外来通院中の高齢高血圧者のデータを解析し、高齢者においても塩分の過剰摂取は血圧高値と降圧薬数増加と関連することを見だし報告した。一方、高齢者でBMI 25以上の高血圧者では塩分摂取量は変わらないがカリウム摂取量が多いことがわかった。

③治療抵抗性高血圧の疫学研究：

治療抵抗性高血圧に関する知見をまとめ、学会報告および総説執筆を行った。

④高血圧者のカリウム摂取量と血圧コントロール状況：

カリウム摂取を増やすことは減塩とともに高血圧者の生活習慣修正項目の一つである。沖縄県は他府県に比べ野菜摂取量が少ない。外来通院中高血圧者の尿中カリウム排泄量を調べ、カリウム摂取量を評価した。高血圧者のカリウム摂取量は推奨摂取量に比べ低かった。塩分摂取とカリウム摂取には正の相関を認めた。

⑤末梢動脈疾患に関する研究：

人間ドック受診者を対象として、沖縄県における末梢動脈疾患の有病率を明らかにし、国内外の学会で報告

した。さらに、足関節上腕血圧比(ABI)の年齢変化を明らかにし、若年女性では血管狭窄がなくてもABIが低値を示すことを国際誌に論文報告した。ABIの5年間の経年変化を調べ、若年者のABI境界低値群は血管狭窄によるものではない可能性が高いことを国内外の学会で発表し、国際誌に論文報告した。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。

⑥動脈スティフネスに関する研究：

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

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

ABIは粥状動脈硬化による下肢動脈狭窄の指標だけでなく、動脈スティフネスや反射波の指標となり、高血圧や高血圧性臓器障害(脳-心臓-腎臓連関)の有用なマーカーであることを沖縄県の間人ドックデータベースを利用して明らかにしてきた。さらに、若年者においてABIが高血圧新規発症の予測因子である可能性を明らかにし、国際誌に論文報告した。ABIの動脈スティフネスおよび臓器障害の新たな指標としての可能性をまとめた本研究の成果を、国際学会の招待講演で発表した(Pulse of Asia, 2018年)。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。疫学的研究で得られた治験をもとに臨床研究を行い、腎生検組織における小動脈硬化病変とABIの関連を明らかにし、国際誌に論文報告した。

2) 肥満関連指標と動脈スティフネスの関連に関する疫学研究：

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

3) 新たな動脈スティフネス指標の臨床評価研究：

新たな血管機能の指標であるAVI(arterial velocity pulse index)とAPI(arterial pressure volume index)の中心血圧および四肢血圧との関連を調べる臨床研究を、心疾患患者と透析患者を対象として行っている。

4) 脈波解析の臨床評価：

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

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

食事(塩分・カリウム摂取)は血圧上昇と強い関連がある。食事介入研究を長期間継続することは極めて困難であるため、lifelongな特殊な食習慣を有する地域の疫学研究を開始した。「塩なし文化地域」における血圧や動脈スティフネスなど中心血行動態の加齢変化を明らかにすることを目的として2014年に現地調査(インドネシア・パプア州)を行った。社会のグローバル化に伴い食習慣が変化し、その結果、体重や塩分摂取量が増えてきていることがわかった。しかし、現在でも収縮期血圧の加齢変化がないにもかかわらず、動脈スティフネスが加齢に伴い上昇していることを明らかにし、国際誌に論文報告した。2017年に再度現地調査を行なった。2014年に実施した食事調査や中心血行動態の評価以外に心臓超音波検査を実施した。左室収縮機能は加齢による変化はやや増加していたが、左室拡張機能は低下し、動脈スティフネスと強い関連を示した。動脈スティフネスと左室拡張障害が関連し、減塩だけでは十分な改善が図れない可能性を国際誌で発表した。本研究の成果をまとめ、国際学会で招待講演を行った(ISA 2021)。本研究は京都大学東南アジア研究所、高知大学、小倉記念病院、インドネシア共和国チェンデラワシ大学との共同研究である。

6) 臓器障害の指標としての四肢血圧差:

血圧は粥状動脈硬化による動脈狭窄の指標となり、上腕血圧の左右差がバイオマーカーとして有用であることが示されている。しかし、四肢血圧差(上腕血圧左右差、下肢血圧左右差、ABI左右差)に関しては、まだ明らかではないため人間ドックのデータベースを利用した解析を進めている。

7) baPWVと臓器障害の関連:

脳ドック受診者を対象として、上腕血圧とbaPWVの関連を明らかにすることを目的に解析を進めている。正常血圧者においてもbaPWV高値は脳小血管病と関連し、上腕血圧よりもbaPWVが脳小血管病の鋭敏な指標である可能性を明らかにし、学会発表を予定している。一方、左室肥大に関してはbaPWVよりも血圧の影響が大きいことを明らかにし、現在解析を進めている。臓器により血圧および動脈スティフネスの及ぼす影響が異なる可能性がある。

8) 動脈スティフネスの治療: 高血圧治療薬は機能的動脈スティフネスを改善するため、ほぼ全ての降圧薬がPWVを改善するが、器質的動脈スティフネスの変化を改善させる効果は十分ではない。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が動脈スティフネスや反射波、血管内皮機能を改善させることをメタアナリシスにより明らかにし、論文発表した。

⑦ 沖縄およびハワイのウチナーンチュの腸内細菌叢および認知・血管機能との関連に関する他施設国際共同研究:

沖縄およびハワイ在住のウチナーンチュおよびその子孫を対象とし、腸内細菌叢、認知機能、血管機能を比較し、その関連を明らかにするための研究を計画し、令和2年度沖縄・ハワイ協力推進事業として採択され、認知機能評価のためのアプリケーションを作成した。宜野湾市における調査を準備している。本研究は、名桜大学、琉球大学、ハワイ大学のコンソーシアム協定に基づく連携および国立病院機構沖縄病院、国立沖縄工業高等専門学校との共同研究である。本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業による基盤研究C、令和2年度沖縄・ハワイ協力推進事業による研究助成を受けている。

⑧ FMDの臨床的有効性についての多施設共同研究B: 高血圧患者における尿中Na排泄量と血圧(家庭と診察室)および血管機能(血流介在性血管拡張反応と脈波伝播速度)の関連を明らかにするための解析を進め、国際学会で発表した。

⑨慢性腎臓病、高血圧症の高尿酸血症との関連

1) 蛋白尿、腎機能低下の有病率に対する血圧レベルと高尿酸血症の交互作用の検討:

沖縄健康づくり財団の人間ドックデータを用いて血圧レベルの上昇に関連した蛋白尿、腎機能低下の有病率増加に対する高尿酸血症の交互作用について検討し高血圧学会総会にて発表し、論文投稿を予定している。

2) URIC CKD スタディ

慢性腎臓病ステージ3の患者に対する尿酸降下薬の腎障害進展抑制効果を明らかにする目的でフェブキソスタットとベンズプロマロンの群間並行無作為化前向き介入研究を実施しその結果を高血圧学会総会にて発表した。現在、論文作成中である

3) FREED 研究サブ解析

フェブキソスタットの心腎予後への影響を検討した全国多施設共同研究である FREED 研究のサブ解析を行っている。現在、解析を進め、論文作成中である。

⑩腎細動脈の臨床的意義に関する臨床、病理学的検討

1) リモデリングと腎内レニン・アンジオテンシン系の関連

腎細動脈リモデリングに尿中アンジオテンシノゲンに関連することを明らかにして国際誌に報告した。現在、尿中アンジオテンシノゲンに腎細動脈リモデリングが逆に関連していることを明らかにし論文作成中である。

2) 糸球体密度、糸球体腫大に関連する因子の検討:

二次性巣状糸球体硬化症に関連する糸球体サイズの閾値を検討し国際誌に報告した。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。

3) 加齢に伴う腎小細動脈硬化病変に関連する因子の検討

加齢に伴う腎細動脈硝子化, リモデリング, 小動脈内膜肥厚病変の合併率, 程度を検討し, 現在, 論文投稿中である

4) 身体活動量, 運動習慣と腎微小循環との関連と腎予後への影響

腎生検患者を対象に身体活動量, 運動習慣と腎微小循環との関連と腎予後への影響について病理学的な横断研究と eGFR への影響を検討する縦断的研究を予定している。本研究は厚生労働科学研究費補助金 基盤研究 C に採択された。

⑪南城市における CKD 重症化予防事業のモデル化

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業が南部医師会の協力の下行っている。本事業導入後, 新規透析導入患者数が半減し, 透析医療費の大幅な削減につながっている。R4 年度から厚労省腎疾患政策研究事業のメンバーとして同事業の取り組みに関して全国的に紹介し, 地域自治体レベルにおける CKD 重症化予防事業のモデル化を目指している。

⑫SGLT2 阻害薬の腎保護効果に関する研究

ルセオグリフロジンの第Ⅲ相試験の統合解析を行い SGLT2 阻害薬の降圧や腎保護がどのような患者でより期待されるのか現在, 解析を進めている

⑬維持血液透析患者における倦怠感と筋症状の関連

維持血液透析患者の倦怠感と筋症状や細胞外水分/細胞内水分比との関連との関連について検討している。

【循環器・心臓リハビリテーション部門】

虚血性心疾患, 重症心不全, 大動脈弁狭窄症, 肺高血圧症における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する遺伝子解析にも取り組んでいる。当院では, 植え込み型左室補助人工心臓 (LVAD) や経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI), バルーン肺動脈形成術 (BPA), 経カテーテル人工弁周囲逆流閉鎖術といった治療を行っており, 今後もこれらに関連した研究をすすめていく予定である。

—臨床研究—

①虚血性心疾患関連

1) 虚血性心疾患患者及び末梢動脈患者の運動習慣, 生活の研究

2) 模擬冠動脈病変(琉大モデル)による冠動脈治療デバイスに関する実験的研究

3) 沖縄県の慢性冠動脈疾患患者におけるクロピドグレルからプラスグレルへの変更後の血小板凝集能に及ぼす検討 (CHIMU study)

4) 沖縄県と北九州市の冠動脈疾患の EPA/AA 比と予後の比較に関する研究

5) 心血管イベントのバイオマーカーとしてのアキレス腱肥厚の有用性に関する横断研究

6) 血管疾患および心臓疾患の診断評価のための自動画像処理システム

②心不全, 心臓リハビリテーション関連

1) 心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行に関連する因子の検討

2) 遺伝性心血管疾患の感受性遺伝子解析研究 (全国多施設共同研究)

3) 心サルコイドーシスにおける多施設後向きレジストリー研究

4) 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)

③大動脈弁狭窄症, カテーテル治療関連

1) 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)

2) 経カテーテル的大動脈弁置換術前後における非侵襲的脈波指標 (AVI) と左室大動脈弁圧較差の変化との比較

3) ハイリスク症候性人工弁周囲逆流に対して経カテーテル逆流閉鎖術を施行した症例の予後調査のための前向きレジストリー研究 (全国他施設研究: RESEALD Registry)

4) 超音波腎デナビレーションシステムを用いた治療抵抗性高血圧を対象とした臨床試験

④不整脈関連

非弁膜症性心房細動を有する後期高齢患者を対象とした前向き観察研究 (全国多施設共同研究: ANAFIE REGISTRY)

⑤肺高血圧症

1) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) を対象としたセレキシパグの有効性及び安全性の検証試験 (第三相)

2) CTEPH レジストリー: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する多施設共同レジストリー研究

3) BPA レジストリー: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する balloon pulmonary angioplasty (BPA) の有効性と安全性に関するレジストリー

—疫学研究—

⑥重症大動脈弁狭窄症患者の予後に関する前向き研究 (沖縄県: AS レジストリー)

⑦高齢心不全患者における身体的・社会的フレイルに関する疫学・予後調査 (多施設前向きコホート研究)

⑧沖縄の心房細動患者の予後に関する研究

⑨沖縄県宮古地域における循環器疾患発症調査

⑩レセプト及び DPC データを用いた心疾患における医

療の質に関する研究

ーヒトゲノム・遺伝子解析ー

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean Fever : FMF) における遺伝子解析ならびに遺伝子診断研究

1) 家族性地中海熱における遺伝素因の同定と遺伝子診断およびその家系研究 (東上里康司)

家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多くみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが、近年、原因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患であるために遺伝子解析の報告が少ないが、当院での症例をはじめとして、他施設からの依頼も合わせて解析を行なっている。

【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沖縄県医師会を中心としたおきなわ脳卒中地域連携委員会のメンバーとしてシステム作りに参画した。2011年度以降は毎年度、「おきなわ脳卒中地域連携パス」の脳卒中急性期のデータについて分析し、県医学会総会で報告している。データ解析は連携パス開始時は伊佐が担当し、2014年度から崎間が引継ぎ継続しており、2019年からは國場が加わった。2011年度分、2014年度分は県医学会誌へ投稿し掲載されている。おきなわ脳卒中地域連携委員会は沖縄県の脳卒中の現状を明らかにしその予防に役立てる事を目的に、2018年度から連携パスのデータ解析に加えて県内 DPC 病院のデータを全施設より承諾を得て活用している。その結果から沖縄県では脳出血が全国に比べて多く、男性の 50 代から 60 代の働き盛り世代で特に目立っていることが明らかになった。脳出血の大きな原因である高血圧対策は今後重要である。この結果を一般市民への脳卒中予防啓発活動に役立てていく。

②宮古島研究 (沖縄県宮古地区における脳卒中罹患率経年変化の要因研究)

沖縄県宮古地区で発症した脳卒中は全例に近い症例数が中核病院に搬送されるため悉皆性のある調査に適しており、これまで第 1 回 (1988~1991 年)、第 2 回 (2002 年~2005 年) の 2 度の調査で宮古島地区の初回脳卒中の罹患率の経年的変化を明らかにしてきた。現在、國場が第 3 期調査として 2012 年~2015 年の期間にかけての発症登録を行い初回脳卒中罹患率の経年変化を評価中である。

③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、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。

④認知症:

高齢化社会における社会的問題点のひとつに認知症老人の増加が挙げられる。認知症の早期発見、治療および対策が求められている。琉球大学病院は沖縄県における基幹型の認知症疾患医療センターに指定されており、診断や治療に関して当科も協力態勢を取っている。認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病の治療薬として、ドネペジルに加え、ガラントミン、リバスチグミン、メマンチンが日常臨床で使用可能となった。治療を開始した症例について、治療効果の予測および判定の一手法として治療前後における MRI による volumetry 法 (VSRAD) や脳血流シンチグラム (ECD-SPECT) を施行し、評価を進めている。

⑤HTLV-1 関連脊髄症:

沖縄・九州地方に多い HTLV-1 関連脊髄症に対する治療法はその希少性から治療方針が確立されていなかったが、ステロイドおよび成人 T リンパ球性白血病の治療薬であるモガムリズマブによる治療効果および安全性を評価するための多施設共同研究に参加している。

⑥脳脊髄液漏出症:

脳脊髄液漏出症の診断を当科で行った症例が蓄積されつつあり、有効な診断方法の検討を行っている。

⑦ボツリヌス治療:

ボツリヌス治療が眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸に加え、上下肢痙縮に対する保険適用が拡大された。ボツリヌス治療の対象となる痙縮の原因疾患は脳卒中後遺症が多いが、神経変性疾患でも痙縮に対するボツリヌス治療が有効となる場合があり、今後もボツリヌス治療を継続して行い臨床的評価を進めていく。

⑧宜野湾市高齢者研究

2007 年と 2011 年の先行研究の参加者を含めて、対象を 80 歳以上の地域 (宜野湾市) 在住高齢者として、継続的に調査を行い、認知機能維持にどのような因子が関与するか検討している。

身体計測 (身長、体重、血圧、血管内皮機能)、歩行テスト、既往歴と現病歴、ADL、IADL、生活習慣 (趣味、身体的活動、喫煙、飲酒、睡眠)、認知機能評価: Mini-Mental State Examination (MMSE)、MOCA 日本語版、老年期うつ病評価尺度 (GDS)、栄養摂取量調査 (BDH-Q)、血液検査 (血算、血糖、HbA1c、 ω -3 系脂肪酸、血管内皮前駆細胞数)、頭部 MRI (機能的磁気共鳴法 (fMRI) や拡散テンソル画像法 (DTI) を含む) など評価し、沖縄県の健康長寿の要因を探求している。これまでに認知機能と ω -3 脂肪酸との関連 (Nishihira J et al. J Alzheimers Dis. 2016) や血中 Cu や HbA1c と大脳履灰

白質容積の減少との関連 (Lisa S et al. J Alzheimers Dis. 2018) を見出し発表した。現在も引き続き、認知機能と各血管機能指標との相関、さらに認知機能と各種バイオマーカーとの相関を検討している。

2. 実験的研究

生化学、病理学、細胞生物学、分子生物学など複数の手法を使い、多方面から、高血圧、心臓疾患、腎臓疾患の病態とその関連因子の研究を行っている。実験結果が臨床に結びつくような方向性で実験を行っている。

1) 中枢性循環調節に関する研究:

Ang II 持続投与と高血圧ラットを作成し、骨髄由来細胞の脳室内自家移植は Ang II 持続投与による交感神経活動の亢進をおさえ血圧上昇を抑制することを見出し、論文発表した。骨髄由来細胞の脳室内投与では脳内レニン-アンジオテンシン系と脳内炎症の調節作用がその機序として推測された。本論文は日本高血圧学会誌の 10th Hypertension Research Award を受賞した。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、論文投稿予定である。また、骨髄由来細胞脳室内移植の効果に関連し、脳室内マクロファージが脳内への炎症の増幅波及に重要な役割を担っているという仮説で解析を進めている。アミノペプチダーゼ A (APA) はペプチド鎖 N 末端の酸

性アミノ酸を切断する酵素で Ang II の分解酵素として知られている。高血圧動物の脳内で APA が増加していることより脳内 APA の循環調節作用について検討を進めている。外因性の APA の脳室内投与が血圧を上昇させ、アンジオテンシン受容体拮抗薬の前投与でその作用の一部が抑制されることを見出し論文発表した。高血圧自然発症ラットの血管運動中枢である吻側延髄腹外側野において、交感神経活動および血圧調節に対する $\alpha 2/11$ イミダズリン受容体の反応性が亢進していることを見出し論文発表した。

2) 肺高血圧モデル動物における細胞治療:

琉球大学第一内科との共同研究である。モノクローリン誘導肺障害ラットへの自家骨髄由来細胞の経気道移植は血管壁肥厚と炎症細胞浸潤を抑制することを見出した、その機序に骨髄由来細胞移植に伴うマクロファージの M2 転化が関与する可能性を確認した。論文発表を行った。

3) 糸球体過剰濾過モデル動物における ENaC の役割の検討:

ラットに片腎摘処置を行い、腎臓のサイズ、蛋白尿、糸球体径と腎組織の ENaC の発現の評価を進めている。評価法が安定したのち、ENaC ブロッカーをラットに投与してその役割の検討を試みる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	池宮城 秀一, 石田 明夫, 大屋 祐輔: 【糖尿病診療の最前線】糖尿病の合併症 大血管症. 臨牀と研究 (0021-4965)98 巻 1 号 Page40-44	(B)	
BD21002:	又吉 哲太郎, 大屋 祐輔: 【高齢者外来診療のトレンドと対策】高齢者に多い疾患とその外来診療 高血圧. 臨牀と研究 (0021-4965)98 巻 4 号 Page403-407		
BD21003:	古波蔵健太郎: 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 腎硬化症. 日本医事新報 5066 号: 40-41, 2021.	(B)	
BD21004:	古波蔵健太郎, 座間味亮: 各論 高尿酸血症・尿酸腎症. 腎・透析 診療指針: 202-207, 2021.	(B)	
BD21005:	座間味亮, 古波蔵健太郎: 第 4 章 症例に学ぶ! CKD 患者の薬剤の使い方 降下薬. 月刊薬事 7 月増刊号 CKD・薬剤性腎障害・特殊な患者背景への実践的アプローチ! 腎臓病薬物療法コンサルテーション: 191-196, 2021.	(B)	
BD21006:	座間味亮: 糸球体肥大による二次性巣状分節性糸球体硬化症の発症閾値の検討. 医科学応用研究財団研究報告 38 巻: 346-349, 2021.	(B)	
原著			
OI21001:	Sakima A, Arima H, Matayoshi T, Ishida A, Ohya, Yusuke. Effect of Mineralocorticoid Receptor Blockade on Arterial Stiffness and Endothelial Function. Hypertension. 2021;77:929-937. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16397	(A)	○
OI21002:	Yamazato M, Sakima A, Ishida A, Kohagura K, Matayoshi T, Tana T, Tamashiro M, Hata Y, Naka T, Nakamura Y, Ohya Y. Salt and potassium intake evaluated with spot urine and brief questionnaires in combination with blood pressure control status in hypertensive	(A)	○

- outpatients in a real-world setting. *Hypertens Res.* 2021;44:1316-1325.
- OI21003: Ishida A; Isotani A; Fujisawa M; del Saz, EG; Okumiya K; Kimura Y; Manuaba IIB; Rantetampang AL; Ohya Y; Matsubayashi K. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10:e021789. DOI: 10.1161/JAHA.121.021789 (A) ○
- OI21004: Taira H, Noguchi H, Ueki K, Kaku K, Tsuchimoto A, Okabe Y, Ohya Y, Nakamura M: Initiation of dialysis for kidney graft failure:A retrospective single-center cohort study. *Ther Apher Dial*, 2021 nov 14. DOI 10.1111/1744-9987.13756. (A) ○
- OI21005: Moromizato T, Kohagura K, Tokuyama K, Shiohira Y, Toma S, Uehara H, Arima H, Ueda S, Iseki K: Predictors of Survival in Chronic Hemodialysis Patients : A 10-Year Longitudinal follow-Up Analysis. *American Journal of Nephrology*:52(2):108-118. 2021 Mar 23. DOI 10.1159/000513951 (A) ○
- OI21006: Zamami R, Kohagura K, Kinjo T, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y: The Association between Glomerular and Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis in Chronic Kinney Disease. *kidney Blood Press Res*:46(4):433-440, 2021 Jul 27. DOI 10.1159/000515528 (A) ○
- OI21007: Yamanouchi M, furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Shimizu M, Yamamura Y, Oshima M, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Oba Y, Matsuoka S, Ikuma D, Mizuno H, Suwabe T, Sawa N, Yuzawa Y, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Samejima K, Kohagura K, Shibagaki Y, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Wada T: Two-year longitudinal trajectory patterns of albuminuria and subsequent rates of end-stage kidney disease and all-cause death: a nationwide cohort study of biopsy-proven diabetic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Case*: 9(1): e002241, 2021 Aug. DOI:10.1136/bmjdr-2021-002241 (A) ○
- OI21008: Yamauchi M, Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Yamamura Y, Oshima M, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Oba Y, Matsuoka S, Ikuma D, Mizino H, Suwane T, Hoshino J, Sawa N, Yuzawa Y, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishi T, Samejima K, Kohagura K, Shibagaki Y, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Wada T: Serum hemoglobin concentration, as a reflection of renal fibrosis, and risk of renal decline in early-stagetetic of diabetic kidney disease:a nationwide, biopsy-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant*: 2021 May 24:gab185. DOI:10.1093/ndt/gfab185 (A) ○

症例報告

- CD21001: 池宮城 秀一: 心不全の診断と評価. 日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 43回 187-187
- CD21002: 山城 貴之, 崎間 洋邦, 神崎 佑佳, 玉城 浩平, 照屋 翔二郎, 渡慶次 裕也, 水田 若菜, 金城 史彦, 山田 義貴, 宮城 朋, 波平 幸裕, 城間 加奈子, 石原 聡, 大屋 祐輔: 脳梗塞再発を繰り返した原発性中枢神経系血管炎の一例. *沖繩医学会雑誌* 59巻4号 26-29 ○

国際学会発表

- PI21001: Ishida A, Ishiki T, Tomiyama H, Yamashina A, Hoshide S, Kabutoya T, Kario, K, Hano T, Takase B, Furumoto T, Ohya Y. ASSOCIATION of URINARY SODIUM EXCRETION, HOME and OFFICE BLOOD PRESSURE, AND VASCULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION: FLOW-MEDIATED DILATATION JAPAN STUDY (FMD-J) STUDY B, Pulse of Asia 2021 Seoul [Best Abstract awards]
- PI21002: Ishida A, Ohya Y. Effects of lifelong low-salt and high-potassium diet on blood pressure, arterial stiffness, and left ventricular function. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA2021). [Invited symposist]

国内学会発表

- PD21001: 宮城 朋, 中村 卓人, 波平 幸裕, 山里 正演, 渡嘉敷 崇, 大屋 祐輔: Parkinson 病(PD)の自律神経評価における心拍変動解析(HRV)の有用性. 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
- PD21002: 池宮城 秀一: どこまでできる? Stentless strategy の現在. ARIA2021
- PD21003: 池宮城 秀一: 小血管に対するステントレス治療. 日本循環器学会地方会 2021
- PD21004: 永田 春乃: 特発性拡張型心筋症による急性心不全に薬剤過敏性心筋炎を合併し好酸球性心筋炎との鑑別に難渋した一例. 第130回日本循環器学会九州地方会
- PD21005: 永田 春乃: 人工股関節再置換術中に心肺停止となり画像診断で脂肪塞栓症の診断となった一例. 第131回日本循環器学会九州地方会
- PD21006: 永田 春乃: 実地医療とコメディカルのための「これだけは知っておきたい心不全の知識」心不全の薬物治療. 第43回日本高血圧学会総会
- PD21007: 石田 明夫, 伊敷 哲也, 富山 博史, 山科 章, 星出 聡, 甲谷 友幸, 苅尾 七臣, 羽野 卓三, 高瀬 凡平, 古本 智夫, 大屋 祐輔: 高血圧患者における尿中Na排泄量, 血圧, 血管機能の関連 -Flow-mediated dilatation (FMD)-J B 研究- 第43回日本高血圧学会総会
- PD21008: 石田 明夫, 大屋祐 輔: 実臨床における動脈スティフネス評価の意義と活用 第43回日本高血圧学会総会, [シンポジウム(招聘)]
- PD21009: Ishida A, Ohya Y. Blood pressure and arterial stiffness in populations with lifelong low-salt and high-potassium diet. JSH2021 - ISH2022 - HOPE Asia Network - Joint Session
- PD21010: 照屋 翔二郎, 金城 よしの, 山城 貴之, 國場 和仁, 崎間 洋邦, 大屋 祐輔: レンズ核線条体動脈外側枝の脳梗塞の臨床的特徴. 第46回日本脳卒中学会学術集会
- PD21011: 崎間 洋邦, 大屋 祐輔: 教育講演 34 知っておくべきその他の脳血管障害 (凝固亢進状態・遺伝性脳血管障害・線維筋性形成異常症・大動脈炎症候群・高血圧性脳症・血管性認知症・妊娠分娩と脳血管障害). 第46回日本脳卒中学会学術集会
- PD21012: 神崎 佑佳: 先行する認知機能低下により診断が困難であったクリプトコッカス髄膜炎の一例. 第231回日本神経学会九州地方会
- PD21013: 神崎 佑佳: 嚥下障害を呈した抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の一例. 第234回日本神経学会九州地方会
- PD21014: 名嘉 太郎, 普久原 朝規, 神谷 武志, 南部 路治: ロボットスーツ HAL の歩行訓練を8クール行った肢体型筋ジストロフィーの一例. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会(2021年6月10~13日 京都)
- PD21015: 山里 正演: 次世代高血圧学委員会合同企画2, 治療抵抗性高血圧を制圧する: プライマリーケア医と高血圧専門医のコラボレーション, コメンテーター: 第43回日本高血圧学会総会
- PD21016: 妹尾 洋, 渡嘉敷 崇, 神崎 佑佳, 玉城 浩平, 谷川 健佑, 當銘 大吾郎, 波平 幸裕, 金城 よしの, 國場 和仁, 石原 聡, 崎間 洋邦, 大屋 祐輔: 前腕の疼痛と下腿浮腫で発症した好酸球性筋膜炎の1例. 第232回日本神経学会九州地方会
- PD21017: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 多様性が「腎臓」をまもる-高血圧診療の智慧と工夫 CKD 合併高血圧のPDCA 個別化治療. 第9回臨床高血圧フォーラム, 2021.
- PD21018: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: IgA 腎症患者における糸球体径と二次性巢状分節性糸球体硬化症の関連. 第64回日本腎臓学会学術総会, 2021.
- PD21019: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 超高齢化社会における腎硬化症に対する戦略的アプローチ: 今, 密かに増加中の腎硬化症にどう対応すべきか? 腎微小循環を考慮した腎硬化治療の個別最適化. 第64回日本腎臓学会学術総会, 2021.
- PD21020: 金城興次郎, 大城菜々子, 座間味亮, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 維持血液透析患者における倦怠感と筋症状の相互関連. 第66回日本透析医学会学術集会・総会, 2021.
- PD21021: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 非結核性抗酸菌による出口部艦船再燃予防に常時ドレッシングフィルム剤貼付が有用であった一例. 第66回日本透析医学会学術集会・総会, 2021.

- PD21022: 普久原智里, 古波蔵健太郎, 井関邦敏: 沖縄県における末期腎不全発生の性差の動向とその背景因子. 第 66 回日本透析医学会学術集会・総会, 2021.
- PD21023: 古波蔵健太郎: CKD 合併糖尿病のアンメットニーズ SGLT2 阻害薬の特徴をどういかにするか. 日本糖尿病学会 九州地方会, 2021.
- PD21024: 植木研次, 平良浩菜, 土本晃裕, 中川兼康, 岡部安博, 中野敏, 北園孝成: 代謝拮抗薬の中止との関連が示唆された移植後再発 IgA 腎症の一例. 第 54 回日本臨床腎移植学会, 2021.
- PD21025: 平良浩菜, 岡部安博, 土本晃裕, 佐藤優, 久留裕, 目井孝典, 野口浩司, 加来啓三, 中野敏昭, 北園孝成, 中村雅史: 腎臓移植内科医と移植外科医との協働 腎移植外科研修の経験から考えること. 第 54 回日本臨床腎移植学会, 2021.
- PD21026: 平良浩菜, 土本晃裕, 岡部安博生, 生島泰宏, 中野敏昭, 北園孝成: 腎梗塞をきたした生体腎移植ドナーの一例. 第 54 回日本臨床腎移植学会: 135, 2021.
- PD21027: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 多様性が「腎臓」をまもる-高血圧診療の智慧と工夫 CKD 合併高血圧の PDCA 個別化治療. 第 9 回臨床高血圧フォーラム, 2021.

A. 研究課題の概要

1. 不可逆性肝疾患に対する肝移植の成績改善のための研究 (石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 高槻光寿)

非代償性肝硬変や劇症肝不全などの不可逆性肝疾患に対し、肝移植は有効な治療であるが、1年生存率は85%程度であり、改善の余地がある。また、長期経過症例における免疫抑制療法についても確立されたものはなく、腎機能障害や発癌などが問題となっている。沖縄においても相当数の肝移植適応患者がいるが、現在まで他県に手術を依頼する状況が続いている。「沖縄で完結」を目標に琉球大学でも生体肝移植を導入するとともに、短期および長期成績改善のため、拒絶反応の制御・感染症予防・免疫寛容の導入などについての研究を進めていく。

2. 膵癌の治療成績向上のための研究 (石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 高槻光寿)

癌に対する治療成績が全体的に向上している現代においても、膵癌は根治切除後の5年生存率20%程度と極めて予後不良な疾患である。成績改善のためには、早期発見と化学放射線療法を組み合わせた集学的治療が必要であるが、手術適応についても再考すべきであろう。膵癌の予後規定因子を過去の画像診断や切除症例の病理所見から解析し、最善の治療法と手術適応を明らかにする。

3. 大腸癌肝転移に対する治療法についての研究 (石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 高槻光寿)

大腸癌は肺癌とともに近年増加傾向にあり、それに伴って転移性肝癌症例も増えている。「大腸癌治療ガイドライン2019年度版」において、大腸癌肝転移の治療の第一選択は肝切除とされているが、転移巣の数や大きさにより化学療法の併用が必要な症例も多い。しかしその適応と具体的な併用法についてのエビデンスはないため、最善の治療法についてのプロトコルを確立する。

4. 肝胆膵領域の癌に対する低侵襲手術についての研究 (石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 高槻光寿)

消化器外科領域において腹腔鏡やロボットを用いた低侵襲手術の発展はめざましいが、肝胆膵領域では消化管領域ほど確立されていないのが現状である。右葉切除や左葉切除などのいわゆる大肝切除も保険収載されたが、その効果や有用性についてはまだ明らかでない。進行癌に対する低侵襲手術はその後の補助療法導入のためにも有用である可能性があるがこれも十分なエビデンスがなく、肝胆膵領域癌の進行度に応じた低侵襲手術の適応を明らかにする。

5. 膵癌における hCG β および Integrin $\alpha v \beta 8$ 高

発現の意義 (上里安範, 川俣太, 大野慎一郎, 高槻光寿)

膵癌は予後不良の疾患であり新たな治療薬が求められている。そのためには膵癌の発生や伸展の機序を解明する必要がある。膵癌の伸展には TGF β シグナルが重要な役割を担っていることがわかっており、今回我々が注目したのは TGF β と構造的類似性をもつ hCG β と、TGF β 受容体の上流に位置する Integrin $\alpha v \beta 8$ という分子である。過去に手術を施行した症例の病理標本をこれらの抗体を用いて免疫染色し、その発現量と臨床学的因子との関連を調べる。

6. 生体肝移植周術期の腸内フローラ解析と肝再生メカニズムの新規解明 (石野信一郎, 上里安範, 川俣太, 大野慎一郎, 高槻光寿)

ヒトの腸管には多種多様な腸内細菌が生息し、生体の恒常性維持に重要な役割を担っている。特に近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子レベルの網羅的解析が行われるようになり、様々な疾患患者の腸内細菌叢の解析が行われ、疾患と腸内細菌叢の関連の解明が進められている。近年、この dysbiosis(腸内細菌叢の菌種構成の変化や菌種数・菌種の異常)により生じた蛋白質や細菌・ウイルスなどの異物が消化管粘膜上皮から血流に入り、門脈を經由して肝臓にたどり着くことで、肝疾患の増悪(肝不全、肝硬変)を引き起こすという Liver-gut axis という概念が提唱されている。特に末期肝不全、肝硬変に対する唯一の治療法である肝移植手術においても、肝移植患者においては、術前からいわゆる免疫不全状態であり、術後はさらに侵襲の大きい手術と免疫抑制療法により多剤耐性菌に感染し、術後の合併症や死亡率が増加する。また、感染症と並行して問題となるのが急性拒絶反応であり、これらの病態の解明には、生体肝移植周術期の腸内フローラ解析と肝再生メカニズムの解明が非常に重要である可能性がある。従って、「生体肝移植のレシピエント患者の周術期の腸内フローラがどのように生体肝移植後の周術期合併症、急性拒絶反応に関与しているのか? またどのような肝再生メカニズムが引き起こされるのか」が本研究の研究課題である。腸内細菌叢の変化と肝移植患者の臨床経過を詳細に検討することで、移植成績を向上させるための新たな介入戦略を構築できる可能性がある。具体的には Microbiome の変化を観察するため、各時期(定期的及び急性拒絶時)に患者から取れた便からゲノム DNA を抽出する。16S rRNA 遺伝子の hypervariable regions (V3-4) を PCR 増幅し、Multiplexed amplicon pyrosequencing を行い、それらを GLSEARCH ソフトウェアにて解析する。また、経時的な腸内細菌叢の構成の変化を分析し、シャノン・ウィーナーの多様度指数 (SDI: Shannon Diversity Index) を算出する。さらには 133 に、急性拒絶群と非拒絶群において、腸内細菌叢の構成と SDI を比較検討し、

生体肝移植のレシピエント患者の周術期の腸内フローラがどのように生体肝移植後の肝再生メカニズムや急性拒絶反応に関与しているかを明らかにする。

7. 再発食道癌に対する DCS 療法の検討 (下地英明, 高槻光寿, 狩俣弘幸)

再発食道癌は、治癒困難で予後不良の癌の一つである。これまで、我々は進行食道癌の予後改善を目的に、集学的治療を行い、その有用性を報告してきた。一方、最近 JCOG9907 の結果より Stage II/III 食道癌に対する術前化学療法の有用性が明らかにされ、術前化学療法が食道癌の標準治療とされている。食道癌に対する化学療法としては、FP 療法や FAN 療法が代表的だが、いまだ効果の少ない症例も多く、最近三剤併用療法の効果が期待されている。これまで、我々は進行食道癌に対する、DCS (TS-1, DOC, CDDP) 療法の有効性を報告してきた。現在、再発食道癌に対する DCS 療法の治療効果と安全性について検討中である。

8. 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, 高槻光寿, 狩俣弘幸)

進行食道癌に対して down-staging 目的で術前化学療法、あるいは術前化学照射療法が施行されることが多いが、術前化学放射線療法は術後合併症発生のリスク因子となり、また術前放射線療法例では、さまざまな免疫パラメーターが低下するため、治療前の治療効果予測に基づく治療対象患者の選別が極めて重要であると考えられる。食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーを明らかにすべく、多施設共同観察研究として、九州消化器癌化学療法研究会 (KSCC) の参加施設において、2000 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日に術前治療 (化学放射線療法, FP 療法, DCF 療法) 後に食道切除術を施行した食道扁平上皮癌症例を対象に、術前治療前生検組織を用いて、抗 Rad51 抗体, 抗 p53 抗体, 抗 p21 抗体による免疫組織化学染色を行い、組織学的治療効果, 臨床病理学的因子との関連を解析し、治療効果予測バイオマーカーとしての意義について検討する。現在試験終了し、本部で解析中である。

9. 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 (下地英明, 高槻光寿, 狩俣弘幸)

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。

10. 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 (下地英明, 高槻光寿, 狩俣弘幸)

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。

11. 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, 宮城良浩, 高槻光寿)

直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部 (中心部) 再発, 側方再発, 前方再発, 後方再発に分類する事が出来る。中心部再発, 前方再発, および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した場合は根治を目指した再切除術は困難であるが、後方再発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治癒切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方切除術に仙骨合併切除を行うことで再発・高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また、前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが、泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応であった症例の合併切除を最小限にし、特に膀胱機能を温存する方法について検討している。また、根治不能直腸癌局所再発例を詳細に検討し放射線化学療法, 重粒子線治療を含めた集学的治療の可能性を検討している。

12. 腹腔鏡補助下大腸切除術 (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

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。

13. 肥満大腸癌患者に対する腹腔鏡下手術の腫瘍学的安全性を評価する後ろ向き試験（金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿）

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

14. 腹腔鏡下直腸癌手術後の縫合不全予防に対する近赤外光観察を用いた腸管血流評価の有効性に関するランダム化比較試験（金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿）

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

15. 肛門管癌の病態解明と Staging に関する研究（金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿）

肛門管は発生学的には内胚葉と外胚葉組織の接合部であり多彩な組織を有している。その部位から発生する癌も多彩であるのに対し、本邦の大腸癌取扱い規約（規約）は腺癌を中心に分類されているので肛門管癌の特殊性のために規約に合致しない事項があるのが現状である。一方、UICC, AJCC の TNM 分類では肛門管癌は、大腸癌とは別に分類されている。また、欧米での肛門管癌の多くは扁平上皮癌であるのに対し、本邦における肛門癌のアンケート調査では多くが腺癌であり、扁平上皮癌は 14.7% と低率であった。さらに、肛門管腺癌に対する主な治療は手術療法であるが、肛門管扁平上皮癌に対しては放射線化学療法が主体となってきている。そのため、現在の規約では、肛門管癌の取扱いにはそぐわない可能性が考えられ、UICC, AJCC の TNM 分類の妥当性、適切な Staging の提案は重要な課題である。今回の研究では、本邦における肛門管癌の病態解明とともに、肛門管扁平上皮癌の実臨床に沿った

Staging を行い、その治療方針の提案を行うことを目的としている。現在、この臨床試験に参加中である。

16. バイオチップを用いた大腸癌超早期診断法の確立（金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿）

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

17. RAS 野生型進行大腸癌患者における FOLFOXIRI+セツキシマブと FOLFOXIRI+ベバシズマブの最大腫瘍縮小率 (DpR) を検討する無作為化第 II 相臨床試験 (JACCRO CC-13) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

最近、GONO の行った FOLFOXIRI+ (セツキシマブ, パニツムマブ) 療法と FOLFOXIRI+ベバシズマブ療法を比較したレトロスペクティブ解析研究において RAS/BRAF 野生型において 4ヶ月時点での最大腫瘍縮小率 (DpR) では 48.6%, 37.8% と有意な差が得られ、8週時点における早期腫瘍縮小率 (ETS) 中央値でも 40.8%, 26.4% と FOLFOXIRI+抗 EGFR 抗体療法が有意に優れていた。生存期間の新しい Surrogate endpoint として ETS および DpR が適切である可能性を示唆する報告は、FIRE-3 試験以外に TRIBE 試験のサブグループ解析でも報告されており、さらに CRYSTAL 試験と OPUS 試験における、一次治療後の増悪生存期間 (PPS) と DpR の影響について解析した報告では、DpR は PPS と相関し、OS と直接相関することが示されており、今後の前向き試験において検討していくことは科学的に興味が高い。これまでに FOLFOXIRI 療法をプラットフォームとして場合におけるセツキシマブとベバシズマブの比較検討はまだされて十分にされておらず、腫瘍縮小効果が高いセツキシマブを有力なオプションレジメンである FOLFOXIRI と併用した場合にベバシズマブよりも効果が優れるのかどうかを検証することは意義が高い。

18. FOLFOXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療例に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討 臨床第 II 相試験 (KSCC1901) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

大腸癌治療ガイドラインでは一次療法に FOLFOXIRI+bevacizumab 療法が掲載されている。しかし、本治療法を行った後の二次療法については明確な答えはない。

現在、二次療法の分子標的薬の選択は抗 VEGF 抗体が中

心となる。TML 試験では Bevacizumab beyond progression (BBP)が証明された。また、RAISE 試験では抗 VEGF 抗体である Ramucirumab の FOLFIR 療法 I への上乗せ効果が証明された。されには、VELOUR 試験で、aflibercept の FOLFIRI 療法への上乗せ効果が証明された。それぞれ別の試験であるため、直接の比較はできないが、これら三剤の中で一番 response rate が高かったのは aflibercept であった。FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の二次療法として用いる抗 VEGF 抗体は aflibercept が適しているのではないかと考える。本研究を行うことで、FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の後の二次治療に何を行えばいいのか、一つの回答が得られるのではないかと考える。本試験を行う意義としては FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の二次療法の明確な位置づけの証明ができるものと考えられる。

19. RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第II相試験 (JACCRO CC-16) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌に対して本研究では一次治療で抗 EGFR 抗体薬併用療法を行い、不応または不耐となった症例および一次治療で抗 EGFR 抗体薬併用療法を受けた症例で ETS を得られなかった症例に対する二次治療としての FOLFIRI+ラムシルマブ療法の有効性と安全性を探索する。さらに FOLFOXIRI 療法後の二次治療について前向きに検証した研究が少ないことから、一次治療で FOLFOXIRI+抗 EGFR 抗体薬治療を実施した症例も対象とする。本研究を行うことで、世界で初めて一次治療で抗 EGFR 抗体薬後の二次治療での VEGF 阻害薬の治療効果が前向きに探索でき、さらに一次治療で FOLFOXIRI 療法を行った症例において二次治療でベバシズマブ以外の VEGF 阻害薬が有効であるかを探索できるとともに、イリノテカン再導入の意義を確認することができる。

20. 「RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第II相試験 (JACCRO CC-16)」におけるバイオマーカー研究 (JACCRO CC-16AR) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

本研究では、JACCRO CC-16 試験に登録された症例を対象として、RAISE 試験のバイオマーカー研究で示された血中 VEGF-D タンパクをラムシルマブの効果予測因子として再評価し、血液生検・ctDNA 解析など用いてラムシルマブの新たなバイオマーカーを探索する。

21. RAS 遺伝子変異型腫瘍を有する切除不能進行・再発大腸癌患者における化学療法後の血液中 RAS 遺伝子変異を評価する観察研究 (JACCRO CC-17) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

本研究では、RAS 遺伝子変異型腫瘍を有する切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法後の ctDNA における RAS 遺伝子野生型の頻度と変異の MAF (Mutation Allele Frequency), および RAS 遺伝子変異の有無による治療効果や予後を評価する。

本研究の意義は、わが国での RAS 遺伝子変異型腫瘍を有する大腸癌患者における化学療法後の血液中の RAS 遺伝子野生型の頻度、ならびに RAS 遺伝子変異の MAF が明確となる。また、血液中の RAS 遺伝子変異や MAF と臨床的效果や予後との関連性について明らかとなる。血液中の RAS 遺伝子野生型となった患者が存在することが示されれば、RAS 遺伝子変異型腫瘍を有する大腸癌患者に対して、抗 EGFR 抗体薬を用いた治療開発に繋がる可能性があり、切除不能・進行再発大腸癌に対する新たな治療選択肢の創出が期待できる。

22. BRAF 変異型大腸癌に対する BRAF 阻害薬併用療法のバイオマーカー探索を含めた観察研究 (BEETS 試験) : (JACCRO CC-18) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

本研究では、登切除不能進行再発大腸癌で BRAF 変異を認める症例を対象に、本邦で行われる実地医療の BRAF 阻害薬併用療法の有効性・安全性を前向きに観察する。定期的な画像評価により、腫瘍増大をどれくらいコントロールできるかを解析する。また、3 剤併用療法、2 剤併用療法の臨床データを比較検討し、それぞれの治療の有用性に関連する因子を同定する。治療の前で血液を採取し、次世代シーケンサー等を用いた ctDNA, RNA 解析を行うことにより、BRAF 阻害薬併用療法の効果予測因子ならびに耐性機構を探索する。本研究の意義は、本邦で行われる BRAF 阻害薬併用療法のリアルワールドデータが蓄積され、日常臨床に即した様々なデータ解析が可能となる。また、3 剤併用療法が最適な患者の評価が行われ、ならびに効果を予測できるバイオマーカーが同定されれば、効果が期待できる BRAF 変異型大腸癌患者への的確な薬剤の投与へ繋がり、わが国以外でも 3 剤併用療法の臨床的意義が見直されるきっかけになる。そのような患者群またはバイオマーカーのデータは、切除不能進行再発 BRAF 変異型大腸癌の 1 次治療の開発に有用な知見となることは明らかである。BRAF 阻害薬併用療法の耐性機構が解明されれば、BRAF 変異型大腸癌に対する創薬に繋がるであろう。

23. 直腸癌術後骨盤内再発に対する術前治療および術式に関する後ろ向き研究 (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

直腸癌術後骨盤内再発症例における術前治療の必要性および有用性の評価と適切な切除範囲に関する検討を行う。直腸癌術後再発には局所再発が最も多く、再発巣の完全切除により長期予後が期待される。一方で局所再発に対する手術は侵襲度が高く、術後合併症発生率も高く、術後の QOL も損なわれることが多く、手術適応は慎重に判断する必要がある。また、手術適応と判断された場合でも根治性をあげるため、術前治療の必要性や切除範囲についての検討が必要であるが、いまだ標準化された方法がない。今回の研究では当施設における直腸癌術後に発生した骨盤内再発症例について後ろ向き研究として、臨床病理学的因子と治療成績の解析を行い、最適な治療法を検討していくことを目的としている。再発時の評価は術前治療の必要性や

切除範囲の決定に不可欠であり、術後病理所見や予後と比較することで最適な治療法が確立できれば今後の直腸癌術後再発症例における治療として意義のある研究となる。

24. 経肛門的内視鏡下直腸切除術 (TaTME: Trans anal total mesorectal excision) の Feasibility および Safety に関する前向き研究 (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

TaTME は直腸癌に対して会陰から直腸間膜剥離 (TME: Total Mesorectal Excision) をおこなう手術手技である。TaTME は従来の腹腔鏡アプローチと比較し、TME の剥離面における腫瘍陽性率 (CRM: circumferential radial margin) が有意に優れていると報告されている。完全 TME および CRM は直腸癌の局所再発に深く関与する因子であり、最近では腫瘍肛門側の TME 剥離は TaTME が優れていると報告されている。ほかにも従来法と比較し、周術期合併症が有意に少ない、術後在院日数が少ない、開腹移行率が低い、術後排尿機能が良好などの報告がみられる。TaTME は特に男性狭骨盤症例や巨大腫瘍症例では有用性と報告されている。一方で従来法では認められなかった合併症で尿道損傷が報告されており、尿道近傍の剥離を要する括約筋間直腸切除 (ISR) 及び直腸切断 (APR) 症例では TaTME をおこなう際には十分な注意を要する。現在、欧州において従来の腹腔鏡アプローチ法と TaTME のランダム化比較試験が行われている (COLOR III 試験)。世界的にも術中および術後合併症が多く報告されており、近年では International TaTME Educational Collaborative Group で TaTME におけるトレーニングカリキュラムのコンセンサスメETINGが行われ、この術式を安全に広めるための教育システム整備が開始されている。本邦においてはいまだこのような導入基準は未だ検討されていない。TaTME 手術に関して前向きに症例を集積し、Feasibility と Safety に関する研究を行う。

25. 腹腔鏡下直腸癌切除における技術認定医手術参加の有用性に関する検討 The Study investigating the Impact of Endoscopic Surgical Skill Qualification in Laparoscopic Resection for Rectal Cancer in Japan (EnSSURE study) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

結腸癌における腹腔鏡手術は、開腹術と比較して、短期成績でより優れ、長期成績で劣らず、今日では世界的に広がりを見せている。本邦に於いても、エキスパートによる腹腔鏡下結腸切除の短期長期的有用性が示されている。また、直腸癌においても、腫瘍学的あるいは長期的安全性において結論が出ていないものの、短期成績においての優越性を示唆する報告を多く認め、本邦に於ける 30%以上の直腸癌手術が腹腔鏡下に行われている。一方、2004年に日本内視鏡外科学会により制定された内視鏡外科学会技術認定制度は、技術基準及び、後進を指導するにたる所定の基準を満たした者の技術を認定している。この技術認定制度はこれまで、日本の腹腔鏡下大腸切除の普及や発展に貢献してきたと考えられ、技術の伝承および質の担保に有用と考え

られる。しかしながら、技術認定医による手術指導の有用性などを示した小報告を認めるものの、多施設大規模研究の報告は未だ存在せず、その文献的根拠は乏しい。そこで、今回、年代を新しくし、対象集団を一地方に限定せず、対象認定医数を増やし、術式を絞った検討を行う。

26. 腹腔鏡下直腸癌術後性機能障害に関する多施設前向き観察研究 The Comprehensive Multi Center Survey on Sexual Dysfunction following Conventional Laparoscopic and Modern Minimally Invasive Approaches for Rectal Cancer (the LANDMARC Study) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

男性の性機能障害 (Sexual Dysfunction: SD) は、勃起や射精の障害により性的行為を満足に達成出来ない状態と定義され、肉体的、精神的、社会的な影響を及ぼすことにより生活の質の低下につながる。直腸癌術後の SD (術後 SD) は、術中の骨盤内自律神経損傷に起因し、その割合は 25-75% と比較的頻度が高いとされる。一方、術後 SD には術前から SD (術前 SD) を有している症例が含まれるため、合併症として発生した SD (合併症 SD) と術後 SD とは明確に区別すべきものであるが、合併症 SD の頻度を明らかにしている報告は少ない。昨今、直腸癌に対する腹腔鏡下手術は、従来型腹腔鏡下直腸間膜切除術 (Laparoscopic total mesorectal excision: Lap-TME) のみならず、ロボット支援下直腸間膜切除術 (Robotic total mesorectal excision: Ro-TME)、経肛門的腹腔鏡下直腸間膜切除術 (Transanal laparoscopic total mesorectal excision: taTME) など、多様化が進み、それぞれのアプローチにおいて安全性や長期成績に関するエビデンスが構築されつつある。今後、これらの腹腔鏡下手術が拡大される中で、安全性や長期成績と同様に、機能温存率も向上させる事が重要である。縫合不全や局所再発については、近年の大規模試験でその発生率が概ね近似しており、これらをランドマークとして、各施設の成績評価が可能である。一方、腹腔鏡下直腸癌術後の合併症 SD 割合に関しては、エビデンスが乏しい。本研究は、本邦における腹腔鏡下手術の熟練施設から成る腹腔鏡下大腸切除研究会で、合併症 SD 発生割合を示し、ランドマークデータを形成することを主な目的とする。また、現時点で存在する 3 つの腹腔鏡下アプローチ (Lap-TME, Ro-TME, taTME) において、合併症 SD 発生割合に差があるかを同時に検討する。

27. 根治的外科治療可能の結腸・直腸癌を対象としたレジストリ研究 GALAXY trial (Genetic Alterations and clinical record in radically resected colorectal cancer revealed by Liquid biopsy And whole eXome analysis) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

根治的外科治療を予定している結腸・直腸癌患者を対象に、腫瘍検体を用いた全エクソーム解析 (Whole-exome sequencing: WES) を実施し、腫瘍組織及び血液検体で検出される遺伝子変化と臨床経過との関連についてレジストリを構築する。バイオマーカーに基づく

治療開発は、今後根治的外科治療が行われる結腸・直腸癌に対する周術期治療（薬物療法）に展開する。しかしながら、希少フラクションを対象とした治療開発は、切除不能例と同様に、極めて少ない患者を対象としたものとなり、ランダム化比較試験による有効の検証が不可能であることが想定される。その際に、本研究において、全エクソーム解析（Whole-exome sequencing: WES）を実施し、かつ、希少な遺伝子異常をもつ患者の自然歴を追跡し、経過を明らかにしておくことは、将来、治療開発試験が実施された際の対照群として活用することができ、患者の利益に繋がることと期待される。

28. 血液循環腫瘍 DNA 陰性の高リスク Stage II 及び低リスク Stage III 結腸癌治療切除例に対する術後補助化学療法としての CAPOX 療法と手術単独を比較するランダム化第 III 相比較試験 VEGA trial (Vanished ctDNA Evaluation for MRD-Guided Adjuvant chemotherapy for colon cancer) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

術後 ctDNA 陰性の高リスク Stage II 及び低リスク Stage III 結腸癌（直腸 S 状部癌含む）治療切除症例を対象に、術後補助化学療法としての CAPOX 療法の 3 か月間投与方法（対照群：S 群）に対する手術単独（試験群：T 群）の登録 3 か月時点の ctDNA 陰性率及び無病生存期間における非劣性を前向き国際プロジェクト CIRCULATE-IDEA collaboration*にて統合解析する予定である。本研究の目的は CIRCULATE-IDEA collaboration に参加し、日本からの（又はアジアからの）データを提供することにある。

*CIRCULATE-IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy colon cancer prospective pooled analysis) collaboration は、日本・米国・欧州・オーストラリアの臨床試験グループで進行中のランダム化第 III 相試験のデータを統合解析し、上記の結果を検証する試験である。

29. 血中循環腫瘍 DNA 陽性の治療切除後結腸・直腸がん患者を対象とした FTD/TPI 療法とプラセボとを比較する無作為化二重盲検第 II I 相試験 ALTAIR study (Initial attack on latent metastasis using TAS-102 for circulating tumor DNA identified colorectal cancer patients after curative resection) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

結腸・直腸がん患者に対し、治療切除が施行されたのち Natera 社の残存腫瘍検出用血液循環腫瘍 DNA (ctDNA) 検出システム Signatera™ によるモニタリングにより ctDNA 陽性と判定された画像上の明らかな再発のない患者を対象とする。標準治療である経過観察と比較し、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (FTD/TPI) による先制治療を行うことの有効性と安全性を検証する。

30. 直腸癌手術における適切な Circumferential resection margin (CRM) と Distal Margin (DM) に関する多施設前向き観察研究 (Japanese Prospect

Multicenter Observational Study to Evaluate the Optimal Circumferential Resection Margin (CRM) and Distal Margin (DM) of Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

本研究では、腫瘍下縁が肛門縁から 15cm 以下の直腸癌患者で、原発巣を切除予定の cStage I-IV の直腸癌手術を対象として、適切な撮像条件下で MRI を撮影し、病期や術前治療を考慮した局所再発割合を低下させる適切な CRM と DM の距離を明らかにすることを目的とする。MERCURY Group は術前治療を行っていない cStage I-III の直腸癌症例において①CRM 陰性、②EMD 5mm 以下、③EMVI 陰性の全てを満たす症例の 5 年局所再発割合は 3.3%、5 年無再発生存割合は 84.7%であったと報告し、この結果から ESMO ガイドライン 2017 では、①CRM 陰性、②EMD 5mm 以下、③EMVI 陰性の全てを満たす直腸癌症例では術前 CRT の省略が可能としている。しかし、本邦のガイドラインでは前述の通り、進行直腸癌症例の術前治療は推奨されていない。術後の再発を懸念し、各施設の判断や臨床試験として術前 CRT や術前 CT が行われているのが実情であり、進行直腸癌に対する術前治療に関するガイドラインの作成は急務である。また、術前治療の可否を判断するためには直腸癌の MRI 画像診断は重要であり、その評価を正確に行うためには適切な MRI 撮像条件下で質の高い画像を用いて評価することが不可欠である。本研究では、適切な条件下で撮像された術前 MRI 画像の情報に基づき、直腸癌手術における局所再発割合を低下させる適切な CRM や DM を決定することを目的とする。

31. 当科における原発不明乳がんへの取り組み (野村寛徳, 高槻光寿)

原発不明乳がんは、乳がん全体の 1%未満と比較的稀な病態である。MRI を含む画像診断で乳腺内病変が証明できない症例に対し、生検で得られた病変部分の免疫染色により診断される。Locoregional disease と考えられる場合は、modified radical mastectomy 若しくは全乳房照射に加え、腋窩ないし鎖骨上照射が推奨されている。また、近年ではサブタイプに応じた薬物療法も積極的に行われ、予後が改善してきているとの報告もある。我々は、2010 年から 2017 年 11 月までに 5 例の原発不明乳がんを診断し、治療した。2 例は locoregional disease と診断され、腋窩リンパ節郭清及び全乳房と領域リンパ節への照射が行われた。1 例は HER2 enriched type、もう 1 例は triple negative の診断にて、それぞれ抗 HER2 療法を含む化学療法及び化学療法も施行された。各々 3 年 9 か月及び 9 か月無再発生存中である。また、advanced disease と診断された 3 例を経験した。1 例は HER2 enriched type で、抗 HER2 療法を含めた化学療法により CR となり、現在再燃徴候なく、治療開始後 7 年 7 か月時点で生存中である。

32. 骨転移がんボード (野村寛徳, 高槻光寿) ~病院、診療科を超えた固形がん骨転移への取り組み~ 当科では消化器がん、乳がん、甲状腺がんを主

に診療している。特に再発乳がんでは 65~80%に骨転移を合併すると言われ、実際乳がん担当医師は骨転移診療を多く経験している。その中で、bone modifying agents を使用していてもマネジメントに難渋する症例を多く経験する。そこで我々は、沖縄県内の複数の施設より複数の診療科の医師が参加し、固形がん骨転移のマネジメントを学ぶ目的で、2013 年 11 月に骨転移カンファレンスを開催した。そこでは、まず放射線科医師が骨転移の診断に関して、また筆者が bone modifying agents の変遷についての総論を提示した 138。次いで消化器外科・泌尿器科・整形外科・呼吸器内科医師より各科で扱っている固形がん骨転移に関するエビデンス及び実際の診療各論が示された。固形がん骨転移という一つのテーマを通して各科の診療内容に接するのは大変興味深いものであり、また施設・診療科を超えた医師同士の結びつきが生まれた。その後会の名称を骨転移がんボードと改め、半年おきに開催している。基調講演ではさまざまがん種での骨転移診療に関する基礎的・臨床的情報提供を、またがんボードセッションでは骨転移症例に関し参加者全員でのディスカッションを行っている。これまでテーマとして、骨転移の診断や治療に加え、緩和ケア的アプローチやリハビリに関して も取り上げられた。直近では 2017 年 2 月に開催され、歯科口腔外科医師より顎骨壊死に関する基調講演があり、沖縄県歯科医師会の呼び掛けにより、歯科医師も多く参加した。現在、乳腺外科医師と整形外科医師が中心となり、様々な施設・科の医師、歯科医師、薬剤師、看護師、理学療法士が集まり、実臨床に役立つディスカッションが行われている。また、急ぎの症例に関してはメールでの相談も受け付けている。

33. 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（野村寛徳，高槻光寿）

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（grade 3:1 例、grade 1:4 例）、grade 3 hypertension 1 例を認めた。結論：ソラフェニブは 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。

34. 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（久田正昭，高槻光寿）

小児外科分野において、最も多い疾患が鼠径ヘルニアである。その術式は長期間にわたり、完成された方法であり何十年も変わらずに行われてきた。近年腹腔鏡手術が様々な手術に用いられるようになり、小児鼠径ヘルニアに対して経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術が開発された。まだ全国的に標準治療までは至っていないが、従来の術式（従来法）と比べ、片側性の場合、対側の内鼠径輪も同時に確認することが可能であり、術後に対側が発症するのを予防することが可能などの有効性が考えられる。両側生の場合にも同じ手術を二回繰り返す従来手術に比べると明らかに短時間で手術を行うことが可能です。また従来法では鼠径管を開放し、鼠径管内の精索から、精管や精巣動静脈、更にヘルニア嚢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嚢の結紮が可能と考えられる。このことから鼠径管の構造を壊すことで生じる患側精巣の萎縮や挙上などの合併症に関しても予防できるのではないかと期待される。当科では 2007 年 12 月から LPEC 法を導入し、従来法での臨床結果と比較しその有効性を検討する。

35. 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（久田正昭，高槻光寿）

消化管間質腫瘍（GIST）は、成人発症例に関しては遺伝子レベルまで研究されてきており、遺伝子変位と化学療法の有効性との関係まで解ってきているが、小児発症例に関してはよく知られていない。成人例と性質が異なっていることは言われており、その病態解明には一例一例が重要であり、それぞれ遺伝子変位まで検索し、更に小児 GIST 術後再発症例に対する化学療法の有効性についても検討する。

36. 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（久田正昭，高槻光寿）

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。

37. 重症先天性横隔膜ヘルニアに対する ECMO 治療戦略の検討（久田正昭，高槻光寿）

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 139 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。

38. 小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 と主要なシグナル伝達経路の標的分子としての評価（平成 29 年度基盤研究(C), 課題番号 17K11512) (久田正昭, 高槻光寿)

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

Forkhead box M1 (FOXM1) は Forkhead box family に属し、細胞周期を制御する転写因子として知られているが、現在新たな治療標的として最も注目されている分子の一つである。FOXM1 は大多数の悪性腫瘍で発現を認め、細胞増殖や細胞分化、DNA 修復、組織の恒常性、血管新生、アポトーシスへの関与を通して、腫瘍の悪性化や薬剤感受性、転移、予後などとの相関が報告されている。2016 年 9 月までに小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 の研究報告は少なく、特に多数の臨床検体を用いた研究は近年の我々の研究報告以外に無い。この研究では、小児悪性軟部腫瘍(横紋筋肉腫および Ewing 肉腫、滑膜肉腫、悪性ラドイド腫瘍)における FOXM1 と主要なシグナル伝達回路について解析し、組織型や予後などの臨床病理学的事項との相関について検討し、小児悪性軟部腫瘍における分子標的療法の標的としての可能性を検討する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿: 【消化器癌; 診断と治療のすべて】臨床症状からの癌診断プロセス 下腹部痛(解説/特集). 消化器外科 44: 1038-1041, 2021.	(B)	
原著			
OI21001:	Takatsuki M, Eguchi S: Clinical liver transplant tolerance: Recent topics. J Hepatobiliary Pancreat Sci. Nov 10. 2021. doi: 10.1002/jhbp.1077.	(A)	○
OI21002:	Takatsuki M, Hidaka M, Natsuda K, Adachi T, Ono S, Hamada T, Kugiyama T, Ito S, Kanetaka K, Eguchi S: Prevention of delayed gastric emptying after living donor left hepatectomy. Asian J Surg. 44: 1274-1277, 2021. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.02.006.	(A)	○
OI21003:	Takatsuki M, Natsuda K, Hidaka M, Sawada K, Shindo M, Endo T, Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Koibuchi T, Tsukada K, Uemura H, Hayashi K, Uehira T, Mita E, Yamamoto M, Takahama S, Eguchi S: The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan. J Gastrointest Oncol. 12: 2952-2959, 2021. doi:10.21037/jgo-21-157.	(A)	○
症例報告			
CD21001:	林裕樹, 金城達也, 西垣大志, 宮城良浩, 中川裕, 高槻光寿: 神経内分泌腫瘍を併存した後腹膜成熟嚢胞性奇形腫の 1 例. 日消外会誌 54: 293-301, 2021.	(B)	○
CD21002:	知念徹, 金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿: 腹腔鏡下に切除した子宮円靭帯平滑筋腫の 1 例. 日臨外会誌 82: 972-976, 2021.	(B)	○
CD21003:	中川裕, 石野信一郎, 金城達也, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 妊娠出産後の腹直筋離開に対して腹腔鏡下修復術を行った 1 例. 日鏡外会誌 26: 20-24, 2021.	(B)	○

- CD21004: 中村陽二, 桑原史郎, 高槻光寿: 胃切除空腸パウチ再建後の排出障害に対しパウチ切除が有効であった1例. 日外系連会誌 46: 126-132, 2021. (B) ○
- CD21005: 中村陽二, 島袋鮎美, 狩俣弘幸, 下地英明, 田本秀輔, 中川裕, 宮城良浩, 上里安範, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 金城達也, 高槻光寿: 原発不明扁平上皮癌胃周囲リンパ節転移に対し腹腔鏡下切除術が有用であった1例. Ryukyu. Med. J., 40: 25-30, 2021. (B) ○

国際学会発表

- PI21001: Kinjo T, Miyagi Y, Ishino S, Kawamata F, Ono S, Karimata H, Shimoji H, Takatsuki M. Management of intra-pelvic abscess after total pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer with adjacent organ invasion. 17th IFSES World Congress of Endoscopic Surgery- hosted by the EAES. Barcelona, Spain. Nov.24-27, 2021.

国内学会発表

- PD21001: 宮城良浩, 金城達也, 田本秀輔, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 腹腔鏡下結腸癌手術における体腔内吻合のピットフォール腹腔鏡下結腸切除におけるOverlap法による体腔内吻合の利点の最大化とリスクの最小化の工夫. 日消化器外科学会総会 76回: 035-6, 2021.
- PD21002: 田本秀輔, 金城達也, 宮城良浩, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 人工肛門閉鎖術の工夫 直腸癌手術のCovering ileostomyに対する腹腔鏡下人工肛門閉鎖術の工夫. 日本消化器外科学会総会 76回: S3-4, 2021.
- PD21003: 金城達也, 宮城良浩, 田本秀輔, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 横行結腸癌手術におけるアプローチ法と至適郭清範囲 横行結腸癌手術における安全な内側アプローチとICGによるリンパ節郭清範囲決定についての検討. 日本消化器外科学会総会 76回: WS13-3, 2021.
- PD21004: 玉城頼人, 金城達也, 宮城良浩, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 神経内分泌腫瘍を併存した成人後腹膜成熟嚢胞性奇形腫の1例. 日本外科学会定期学術集会抄録集 121回: RS-04-10, 2021.
- PD21005: 亀浜郁佳, 金城達也, 宮城良浩, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 潰瘍性大腸炎に対する大腸全摘・回腸嚢肛門吻合術後の一時的回腸人工肛門閉鎖後に生じたAfferent limb syndromeによる横隔膜傍裂孔ヘルニアの1例. 日本外科学会定期学術集会抄録集 121回 Page RS-01-4, 2021.
- PD21006: 宮城良浩, 金城達也, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 腹腔鏡下右側結腸手術における体腔内吻合の導入と手術成績. 日本外科学会定期学術集会抄録集 121回: PS-068-5, 2021.
- PD21007: 知念徹, 金城達也, 宮城良浩, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: T2以深の上行結腸癌におけるSurgical trunkに沿った#223郭清についての検討. 日本外科学会定期学術集会抄録集 121回: PS-023-6, 2021.
- PD21008: 中川裕, 金城達也, 宮城良弘, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: Crohn病に対するKono-S吻合は機能的端端吻合を凌駕するのか? 外科的再発に関する長期成績の検討. 日本外科学会定期学術集会抄録集 121回: PS-020-3, 2021.
- PD21009: 仲本正哉, 金城達也, 宮城良浩, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: Crohn病に対する自動縫合器を使用したmodified Kono-S吻合の吻合部狭窄再発についての検討. 日本外科学会定期学術集会抄録集 121回: SF-093-2, 2021.
- PD21010: 金城達也, 宮城良浩, 中川裕, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 下部進行直腸癌に対する術前化学放射線療法+選択的側方郭清術における側方郭清範囲の検討. 日本外科学会定期学術集会抄録集 121回: SF-018-8, 2021.

- PD21011: 上里安範, 川俣太, 大野慎一郎, 石野信一郎, 狩俣弘幸, 金城達也, 下地英明, 高槻光寿, 玉城剛一, 小山寛文: 膵癌における Human chorionic gonadotropin β 発現の意義. 日本外科学会定期学術集会抄録集 121 回: SF-018-8, 2021.
- PD21012: 大野慎一郎, 川俣太, 石野信一郎, 下地英明, 狩俣弘幸, 金城達也, 高槻光寿: 沖縄県における肝臓移植の現状と今後の展望. 日本外科学会定期学術集会抄録集 121 回: PS-026-6, 2021.
- PD21013: 川俣太, 大野慎一郎, 石野信一郎, 上里安範, 狩俣弘幸, 下地英明, 金城達也, 高槻光寿: 当科における膵全摘の治療成績. 日本外科学会定期学術集会抄録集 121 回: PS-134-6, 2021.
- PD21014: 金城達也, 西垣大志, 中川裕, 宮城良浩, 林裕樹, 高槻光寿: 下部直腸癌における側方リンパ節郭清の適応と治療成績の検討: 日本大腸肛門病学会誌 74: 333, 2021.
- PD21015: 金城達也, 宮城良浩, 知念徹, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 右側結腸癌手術における術中 ICG リンパ流評価を併用した尾側アプローチの検討. 第 34 回日本内視鏡外科学会総会, 神戸, 2021.
- PD21016: 宮城良浩, 金城達也, 知念徹, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 傍ストマヘルニアに対する癒着防止加工メッシュを使用した腹腔鏡下ヘルニア修復術(Sugarbaker 法)の工夫: 第 34 回日本内視鏡外科学会総会, 神戸. 2021.
- PD21017: 知念徹, 金城達也, 宮城良浩, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 潰瘍性大腸炎に対する大腸全摘・J 型回腸囊肛門吻合術後に発症した輸入脚症候群に対する治療方針, 第 34 回日本内視鏡外科学会総会. 神戸. 2021.
- PD21018: 石嶺伝羽, 金城達也, 宮城良浩, 田本秀輔, 知念徹, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 右前腕原発粘性性脂肪肉腫の小腸腸間膜転移に対して腹腔鏡補助下切除を施行した 1 例: 日本消化器病学会九州支部第 118 回例会, 長崎, 2021
- PD21019: 宮城良浩, 金城達也, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: A case of leiomyoma originating from the round ligament of the uterus resected laparoscopically. 第 33 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 2021.
- PD21020: 宮城良浩, 金城達也, 田本秀輔, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 腹腔鏡下大腸切除に対する体腔内吻合の導入と短期成績. 第 81 回沖縄県外科会, 沖縄, 2021.
- PD21021: 石嶺伝羽, 大野慎一郎, 川俣太, 石野信一郎, 田本秀輔, 上里安範, 狩俣弘幸, 金城達也, 下地英明, 高槻光寿. 大網原発巨大 solitary fibrous tumor の 1 例. 第 81 回沖縄県外科会. 沖縄. 2021.
- PD21022: 上里安範, 久田正昭, 石嶺伝羽, 田本秀輔, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 金城達也, 下地英明, 高槻光寿: Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS)にて切除しえた巨大肝 Rhabdoid 腫瘍の一例. 第 81 回沖縄県外科会. 沖縄. 2021.
- PD21023: 田本秀輔, 金城達也, 宮城良浩, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 術前診断可能であった仙骨前面骨髓脂肪腫の 1 例. 第 57 回九州外科学会. オンライン開催. 2021.
- PD21024: 金城達也, 宮城良浩, 田本秀輔, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 久田正昭, 狩俣弘幸, 野村寛徳, 下地英明, 高槻光寿: GRIT (Grand Ryukyu Inter-hospital Team) による技術認定取得の取り組みについて: 2021 Virtual Surgical Education Summit. オンライン開催. 2021.
- PD21025: 宮平礼, 中村陽二, 石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 金城達也, 高槻光寿. 妊娠合併虫垂炎に対して腹腔鏡下虫垂切除術を施行した 2 症例. : 第 34 回日本内視鏡外科学会総会. 神戸. 2021.
- PD21026: 大野慎一郎, 川俣太, 石野信一郎, 上里安範, 久田正昭, 金城達也, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 琉球大学における生体肝移植の導入. 第 39 回日本肝移植学会学術集会 プログラム・抄録集: 114, 2021.

- PD21027: 石野信一郎, 大野慎一郎, 上里安範, 川俣太, 久田正昭, 金城達也, 狩俣弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 緊急生体部分肝移植により救命しえた小児急性肝不全型 Wilson 病疑いの 1 例. 第 39 回日本肝移植学会学術集会プログラム・抄録集: 119, 2021.
- PD21028: 川俣太, 大野慎一郎, 石野信一郎, 上里安範, 高槻光寿: 生体肝移植周術期の腸内細菌層の解析とその臨床応用. 日本移植学会雑誌(プログラム集) 第 57 回日本移植学会総会臨時号 56: 79, 2021.
- PD21029: Arakaki S, Ono S, Kawamata F, Ishino S, Takatsuki M. Acquired coagulation factor deficiency suspiciously associated with Atezolizumab and Bevacizumab in a patient after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. IASGO-CME Advanced Post-Graduate Course in Nagasaki 2021, Program & Abstracts, 61, 2021.

A. 研究課題の概要

I. 婦人科・腫瘍学

1. 初期浸潤子宮頸癌に対する広汎性子宮頸部摘出術 (radical trachelectomy) による妊孕能温存と治療予後に関する研究 (久高亘, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 金城忠嗣, 銘苅桂子, 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。近年、本邦でも初期の浸潤子宮頸癌 (臨床進行期 IA2 期, IB1 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た。当科でも本学臨床研究倫理委員会の承認を得て、2009 年から、これまで 37 例に RAT を施行した。2013 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、2014 年 1 月、妊娠 38 週に帝王切開で無事健常児を得た。当科ではこれまで妊娠中の RAT は計 3 例に治療を行なっている。

2. 沖縄の子宮頸癌発生に特有の腔内マイクロバイオーーム分布の解析 (平良祐介, 西平久美子, 兼島いとみ, 久高亘, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 青木陽一)

沖縄県の子宮頸癌の発生基盤、罹患率、検診等の特徴・問題点は、1) 罹患率は約 20 数年間減少なく、近年は全国と同様増加傾向にある。2) 進行例の比率が高い。沖縄県では進行期 II~III 期にピークが見られる。3) 子宮頸癌検診の偏りがあり、沖縄県の統計では 30~50 歳代の検診率が低く、60, 70 歳代の検診率が高い。4) 正常細胞診者の HPV 陽性癌で検出される HPV の型が異なる。HPV 31, 33, 35, 58 型の頻度が高く、HPV18 型の頻度が低いため、HPV 16 型+18 型の頻度は 52%と世界の他地域や日本全国と比べ低率である。検診率は全国平均上回るが、罹患率・死亡率は高率である。この原因として、喫煙、クラミジア感染以外に沖縄県に特有の co-factor の存在が推測される。腔内マイクロバイオーームは、年齢、生殖状況、民族性、pH、および他の因子により影響を受け、生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている (Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され、多様性があり、流早産 (Hyman RW, et al. 2014)、婦人科感染およびがん患者 (Chase D, et al. 2015) の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影響を与えている可能性について探索したいと考えた。通常の細菌培養では、検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影

響を与えている可能性について腔内マイクロバイオーーム解析により明らかにすることを目的として横断的観察研究を計画した。正常細胞診例, LSIL, HSIL, 子宮頸癌症例を対象とし、文書同意を取得後、腔分泌物を採取し腔内マイクロバイオーーム解析, HPV タイピング検査を行う。主要評価項目は、腔内マイクロバイオーーム, 副次評価項目は、1) HPV タイピング, 2) クラミジア抗原とした。

3. 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法 (以下 CCRT) 前後の筋肉量の変化と予後との関連 (喜瀬真雄, 新垣精久, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 青木陽一)

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

4. 子宮頸癌に対する卵巣温存子宮全摘出症例の予後および卵巣機能について (仲村和歌子, 知念柊子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一)

若年子宮頸癌患者の手術による外科的閉経は、長期的な健康障害をきたし、治療後 QOL に負の影響が懸念され、再発リスク因子を評価した上での卵巣温存を考慮すべきとされている。2006 年~2020 年に当科で子宮頸癌に対して卵巣温存子宮全摘術を施行した 77 例を対象に予後および術後の卵巣機能の評価、検討を行った。5 年全生存率は 90.9%, 5 年無病生存期間は 85.3%であり、卵巣摘出例と同等の成績であった。術後に卵巣機能の評価が行われたのは 34/77 例

(44.2%)であった。卵巣機能は30/34例(88.2%)で保持されており、40歳以上でも11/13例(84.6%)で卵巣機能は高率に保持されていた。卵巣機能低下のリスク因子についての統計学的検討は、対象症例が少数のため行えなかった。

5. 黄体ホルモン療法後の再発子宮内膜異型増殖症および子宮体癌に対する黄体ホルモン再投与の検討(知念終子, 仲本朋子, 仲村和歌子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 久高亘, 青木陽一)

黄体ホルモン療法後に再発した子宮内膜異型増殖症および子宮体癌 IA 期 類内膜癌 Grade1 に対する黄体ホルモン再投与の治療成績を明らかにするため、当科で治療した32例の患者背景, 病理診断, 病理学的CR率, 再発率, 有害事象, 妊娠予後を後方視的に検討した。初回治療の病理学的CR率は87.5%(28/32), 再発率は39.3%(11/28), 再発までの期間中央値は17か月であった。再発した11例中2例には手術を施行し, 卵巣癌 IA 期の併発および類内膜癌 Grade3 を認めた。他の9例には黄体ホルモン投与による再治療を行い, 現在治療継続中の1例を除く8例の病理学的CR率は100%(8/8), 再々発率は62.5%(5/8)であった。再治療例では初回治療例より病理学的CRまでの期間が有意に短かったが, 再発までの期間, 再発率に有意差はなかった。初回治療後に8例で12妊娠を認めたが, 再治療後は2例で2妊娠のみであった。治療中に問題となる副作用はなく, 再発時の黄体ホルモン再投与は許容可能と考えられた。

6. 広汎子宮全摘出術を行った骨盤リンパ節転移陽性子宮頸部腺癌の治療成績(渡部俊陽, 平良祐介, 友寄江梨佳, 高江洲朋子, 柱本真, 下地裕子, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 銘苅桂子, 青木陽一)

子宮頸部腺癌の診断で, 広汎子宮全摘出術(RH: Radical Hysterectomy)が施行された骨盤リンパ節転移陽性例の治療成績を明らかにするため, 2004年3月~2021年7月に当院で治療を行った子宮頸部腺癌(TNM分類 UICC 第8版: T1, T2)190例の内, 病理学的に骨盤リンパ節転移が証明された19例について, 診療録を後方視的に検討した。臨床進行期分類(日産婦2011)はIB1期12例(63.1%), IB2期4例(21%), IIB期3例(15.7%), 骨盤リンパ節転移個数は1個7例, 複数個12例であった。19例(100%)で術後補助療法(化学療法18例, 放射線療法1例)が施行され, 3年全生存率82.5%, 3年無病生存率42.9%であった。リンパ節転移が複数個では, 3年全生存率45.8%($p=0.02$), 3年無病生存率19.4%($p=0.009$)で予後不良であった。再発は12例(56.5%)で, 部位別に骨盤リンパ節6例, 膣断端3例, 肺2例, 骨, 腹腔内が各1例であった。再発後治療は放射線療法が7例に施行され, 2例がそれぞれ12, 24ヶ月間無病生存, 担癌生存1例, 原病死4例であった。手術療法は骨盤内リンパ節再発1例に施行され, 26ヶ月無病生存であった。化学療法は3例に施行され, 9~23ヶ月で原病死であった。リンパ節転移複数個は予後不良因子だったが, 再発治療として

放射線療法や手術療法が選択可能であれば, 予後の向上が期待できると思われた。

7. 各種臨床試験・治験への登録・参加(兼島いとみ, 西平久美子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一)

1) JCOG 試験: 2009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) JCOG1402: 子宮頸癌術後再発高リスクに対する強度変調放射線療法(IMRT)を用いた術後同時化学放射線療法が多施設共同非ランダム化検証的試験

(2) JCOG1412: リンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化第III相試験

(3) JCOG1203: 上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化比較試験

(4) JCOG1311: 初発子宮頸癌 IVB 期および再発・増悪・残存子宮頸癌に対するTC併用療法 vs. Dose-dense TC併用療法のランダム化第II/III相比較試験

2) JGOG 試験: 婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)が施行している臨床試験への登録・参加を行っている。

(1) ステージングが行われた上皮性卵巣癌I期における補助化学療法の必要性に関するランダム化第III相試験(JGOG3020)

(2) 子宮頸部扁平上皮癌Ia2期における縮小手術の可能性を検討するための観察研究(JGOG1071S)

(3) 卵巣癌における相同組換え修復異常の頻度とその臨床的意義を明らかにする前向き観察研究(JGOG3025)

(4) 初発子宮頸がん患者を対象とした治療後のセクシュアリティの変化に関する前向きコホート研究(JGOG9004)

(5) 術後化学療法を受けた子宮体癌における新たな予後因子の検討(JGOG2043-A2)

(6) 卵巣高異型度漿液性癌の病理組織学的細分類における診断再現性の検討(JGOG3022-A1)

(7) 子宮頸部すりガラス細胞癌の臨床病理学的調査研究(JGOG1086S)

(8) IB2-IIB期の子宮頸部通常型腺癌における術前化学療法の有効性についての後方視的検討(JGOG1072S-A1)

(9) 卵巣癌初回治療後オラパリブ維持療法の安全性と有効性を検討するヒストリカルコホート研究(JGOG3027)

4) 治験:

(1) 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)

(2) 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

(3) 治療抵抗性, 再発又は転移性子宮頸癌の未治療患者を対象としたペムブロリズマブ(MK-3475)及

び化学療法併用投与とプラセボ及び化学療法併用投与を比較する二重盲検プラセボ対照無作為化第Ⅲ相試験

(4) 進行又は再発の子宮体癌患者を対象としたペムブロリズマブ(MK-3475)とレンパチニブ(E7080/MK-7902)の併用療法と化学療法を比較する第Ⅲ相無作為化多施設共同非盲検試験

(5) BRCA 変異陰性の進行上皮性卵巣癌の未治療患者を対象としたペムブロリズマブ及び化学療法併用投与後に維持療法としてペムブロリズマブ及びオラパリブの併用投与群とペムブロリズマブ及び化学療法併用投与後に維持療法としてペムブロリズマブ単独投与群を化学療法投与群と比較する二重盲検無作為化第Ⅲ相試験

(6) A Phase III, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With and following Chemoradiotherapy Compared to Chemoradiotherapy Alone for Treatment in Women with Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA)

(7) シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の嘔気・嘔吐に対する六君子湯の効果 - プラセボ対照無作為化二重盲検比較検証試験

(8) プラチナ系化学療法の実施中又は実施後に病勢進行が認められた切除不能進行子宮頸癌患者を対象とした bintrafusp alfa (M7824) 単剤療法の第Ⅱ相多施設共同非盲検試験

(9) Study of chemoradiotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) for the treatment of locally advanced cervical cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047)

(10) 新たに診断された進行子宮内膜癌又は再発子宮内膜癌患者を対象に一次治療としてのカルボプラチン+パクリタキセルとデュルバルマブの併用療法及びその後のオラパリブ併用又は非併用下でのデュルバルマブ維持療法を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験 (DUO-E)

(11) 根治手術後の初発高リスク子宮体癌患者を対象とした術後化学療法+MK-3475 と術後化学療法+プラセボを比較する第Ⅲ相無作為化二重盲検試験

(KEYNOTE-B21/ENGOT-en11/GOG-3053)

(12) 二次又は三次治療の再発又は転移を有する子宮頸癌を対象に tisotumab vedotin と治験担当医師が選択した化学療法とを比較検討する第Ⅲ相無作為化非盲検試験

5) AMED 研究 (分担) :

(1) 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)

(2) シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の嘔気・嘔吐に対する六君子湯の効果 - プラセボ対照無作為化二重盲検比較検証試験

(3) JCOG1203: 上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化比較試験

9. 沖縄県婦人科腫瘍登録(久高亘, 青木陽一)

沖縄県における婦人科悪性腫瘍の罹患率・予後を把握し、予防および治療に役立てることを目的とし、沖縄県婦人科腫瘍登録を立ち上げ 14 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、2019 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 43 巻に公表した。当科のホームページでも公開している。

II. 産科周産期医学

1. 子宮頸部円錐切除後妊娠における腔内細菌叢と流早産発生に関するマイクロバイオーム解析 (柱本真, 金城忠嗣, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 銘苺桂子, 青木陽一)

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

2. 胎児発育不全に対するタダラフィルの経母体投与の有効性・安全性に関する臨床試験 プラセボ対照ランダム化比較第Ⅱ相多施設共同研究- TADAFER II b - (金城忠嗣, 金城淑乃, 知念行子, 青木陽一)

子宮内で胎児の発育が制限される胎児発育不全 (Fetal growth restriction: FGR) は、周産期領域における重要な疾患である。理由は、FGR は胎児・新生児・乳児死亡の生命予後を悪化させ、生存した場合においても運動発達遅延、知的障害、自閉症スペクトラム、注意欠如・多動症などの神経学的後遺症を増加させるからである。加えて、胎内で制限された発育に起因したプログラミングにより、成人以降の糖尿病、高血圧などの生活習慣病のハイリスク群となる。しかし、FGR に対する有効な治療法はなく、胎児の発育が限界を迎えた時点で仮に早産であっても、胎外へ娩出することが唯一の対応手段である。

FGRの原因として、胎盤が形成される段階で子宮らせん動脈のリモデリングが障害され、虚血胎盤が形成されることが示されている。近年、このような虚血に陥った胎盤の機能を改善させるための1つの治療薬として、ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬が注目されている。PDE5阻害薬は、一酸化窒素(NO)の経路を介して血管平滑筋の弛緩および血管拡張作用を有する。三重大学のグループは、PDE5阻害薬の1つであるタダラフィルを用いて、胎児発育不全症例を対象としたタダラフィル療法の有効性および安全性をプラセボを用いた二重盲検ランダム化比較試験にて行う、という多施設共同研究を実施している。琉球大学産婦人科も研究協力施設として症例登録中である。

3. 当科における胎児発育不全に対する管理の検討 (玉城夏季, 金城忠嗣, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一)

胎児発育不全(Fetal growth restriction; FGR)は、胎児のwell-beingを経時的に評価し、適切なタイミングでの娩出が重要である。当科で管理したFGR 109例を対象とし、FGR管理と出生した児の合併症や神経学的予後について後方視的に検討した。母体年齢中央値は33歳、初産婦は46例であった。妊娠最終決定は早産例では胎児心拍陣痛図異常が26%、正常産では産科適応が76%と多かった。胎児発育停滞による妊娠最終は34週以降の11例のみであった。新生児予後はEarly onset FGR症例の妊娠34週未満での出生例は、胎内死亡、新生児死亡、神経発達症群、未熟児網膜症、SGA性低身長が認められ、明らかに不良であった。この症例群では、羊水過少と臍帯動脈血流異常を認めた症例が有意に高頻度であり、これらを有した症例では新生児予後が不良であり、予後不良の予知因子と考えられた。

4. 1型糖尿病合併妊娠における妊娠中の血糖コントロールが周産期予後に与える影響(上原園美, 金城淑乃, 大木悠司, 小崎三鶴, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一)

当科では耐糖能異常を有する妊婦を多く管理している。中でも1型糖尿病合併妊婦は先天異常、死産、周産期死亡のリスクが2-5倍であり、児に関しても形態異常、巨大児、新生児低血糖、新生児高ビリルビン血症を起しやすい。それを踏まえ、当科における1型糖尿病合併妊婦の周産期・新生児予後と、妊娠中の血糖コントロールが周産期予後に与える影響について検討した。2016年1月から2020年12月までに当科で管理した1型糖尿病合併妊娠34例を対象とし、周産期合併症の頻度について診療録を用いて後方視的に調査した。また、妊娠期間を通じて血糖コントロール良好であった群(n=14)、血糖コントロール不良であった群を(n=10)を比較検討した。妊娠初期で血糖管理目標であるHbA1c: 6.2%以上の症例が24例(71%)、妊娠許容基準であるHbA1c: 7.0%以上の症例が13例(38.2%)とコントロール不良例が多かった。早産12例(35.3%)、帝王切開16例(47.1%)、妊娠高血圧症10例(29.4%)、Heavy-For-Date児9例

(26.5%)、胎児形態異常5例(14.7%)であった。妊娠期間を通じて血糖コントロール良好であった群と、血糖コントロール不良であった群において、糖尿病罹患年数、合併症(網膜症・腎症・神経症)、血糖コントロール方法(インスリン頻回注射、持続皮下注射)に関して有意差はなかったが、肥満例(BMI:25 kg/m²以上)が有意に血糖コントロール不良が多かった(P=0.004)。早産率、分娩方法および周産期合併症(妊娠高血圧症、胎児発育不全、胎児機能不全)に関して有意差は認めなかった。児に関しては、形態異常が有意に多く(P=0.015)、うち1例は心血管奇形を含む多発奇形であった。

1型糖尿病合併妊娠は周産期および新生児合併症の発症率が高い。さらに、妊娠期間を通じて血糖コントロール不良な症例は有意に肥満症例が多く、児の形態異常が有意に高率になることが示された。

5. 沖縄県における早産リスク因子の検討(金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一)

沖縄県では出生率は全国1位であるが、35週未満の早産率は全国2.82%に対し3.36%と高率である。高い早産率を反映して低出生体重児の出生率も全国9.4%に対し11.0%と高率である。沖縄県では平成11年度に低出生体重児出生要因調査を実施、それを受け母子手帳交付時の「妊娠期における保健指導マニュアル」「医療機関での保健指導マニュアル」等を作成し働きかけてきた。依然として低出生体重時は改善できず、更なる要因分析を進めるために、平成26年度から「妊婦健診・乳幼児健診等データ活用による妊産婦・乳幼児支援体制設備事業」を実施した。低出生体重児出生に影響を与える因子について、37週未満の出生、妊娠後期の高血圧、BMI 18.5未満、身長150cm、妊娠中の喫煙が挙げられた。これまでの背景をふまえ、沖縄県のNICUを有する主な周産期医療センター3施設における早産のリスク因子を検討し、沖縄県における早産発生のリスク因子を明らかにすることを目的とした。

2013年1月から2019年12月の期間に沖縄県の周産期医療センター3施設において出産した13468人のうち、妊娠22週以降の単胎妊娠症例で死産を除いた12023人を対象とした。倫理委員会での承認を得た。解析はJMP, Stataを使用しANOVA, multinomial logistic regressionで行った。早産率はそれぞれ22-27週(330例, 2.7%)、28-33週未満(828例, 6.8%)、34-36週(1434例, 11.9%)であった。単変量解析では母体背景のうち母体の年齢40歳以上、150cm未満の低身長、BMI<18.5(kg/m²)、初産、不妊治療歴、早産既往、帝王切開歴、母の妊娠中喫煙、母の妊娠中飲酒、父の妊娠中喫煙、父の妊娠中飲酒で有意差を認めた。単変量解析で有意差を認めた項目のうち多変量解析では150cm未満の低身長(p=0.02)、初産(p=0.01)、早産既往(p<0.0001)で有意差を認めた。次にmultinomial logistic regressionで22-27週、28-33週、34-36週におけるそれぞれのリスク因子について検討した。22-27週では母の妊娠中喫煙(受動喫煙)、28-33週では早産既往および円錐切除

の既往、34-36週では早産既往でそれぞれ有意差を認めた。沖縄県の早産のリスク因子として、150cm未満の低身長、初産、早産既往が挙げられ、週数別ではより週数の早い22-27週では母の妊娠中喫煙（特に受動喫煙）、28-33週では早産既往および円錐切除の既往、正期産に近い34-36週では早産既往がリスク因子であると考えられた。

6. 当科におけるジノプロストン腔剤の使用経験について～従来の器械的子宮頸管拡張との比較検討～（金城淑乃、銘苺桂子、屋良奈七、知念行子、金城忠嗣、正本仁、青木陽一）

PGE2（ジノプロストン）の作用には子宮収縮作用と頸管熟化作用があるがPGE2腔内投与では頸管熟化作用が主体となる。分娩誘発に新たな選択肢が導入されたことから、従来の器械的熟化法とPGE2腔剤の使用成績を比較し、その効果と安全性について検討する。2019年4月から2020年8月の期間に頸管熟化目的にPGE2腔剤（プロウペス）を使用した23例のうち、初産かつ未破水例15例をDino群、器械的熟化処置を行った初産23例を器械群とし、診療録を後方視的に検討した。両群の誘発分娩週数、処置前Bishop score、母体合併症に有意差を認めなかった。経腔分娩率はDino群で有意に高かった（67% vs 22% $p=0.005$ ）。また、両群において、胎児機能不全の発症率、Induction failureによる帝王切開率、臨床的絨毛膜炎の頻度、NICU入室率、出生時の状態に有意差を認めなかった。PGE2腔剤は器械的熟化処置と比較し、頸管熟化不全の初産において経腔分娩に至る成功率が高く、安全に使用できることが示唆された。

7. 先天性横隔膜ヘルニアの出生前診断と出生児の予後について

（屋良奈七 大木悠司 小崎三鶴 金城淑乃 知念行子 金城忠嗣 銘苺桂子 青木陽一）

先生横隔膜ヘルニアの重症度予測の正診率を検討することと、生存児の合併症について調査することを目的とした。方法は、2009年から2021年までに当院でCDHと診断された37例を後方視的に検討した。出生後の重症度予測は、肺胸郭断面積比（以下LT比）比と肝脱出の有無で分類した。LT比 ≥ 0.08 かつ肝脱出なしをA群、LT比 ≥ 0.08 かつ肝脱出ありB群、LT比 < 0.08 かつ肝脱出なしをC群、LT比 < 0.08 かつ肝脱出ありをD群とした。またCDH生存児の合併症を調査することとした。分娩は原則経腔分娩としている。結果として、出生前にCDHと診断された症例からIUFD1例、死産1例、横隔膜弛緩症3例、重症度分類されていない2例を除く30例中、A群が16例（53.3%）、B群が8例（26.7%）、C群は0例、D群が6例（20%）であった。出生前の90日以内の死亡症例が5例（16.7%）であり、A群が3例、B群が2例であった。A群で死亡した2症例は、Cornelia de Lange症候群、脊髄髄膜瘤の合併であり、A群の1例、B群の1例、D群の2例の計4例（13.3%）にECMOを要した。A群の1例、B群の3例、D群の全例、計10例（33.3%）に在宅酸素療法を要した。CDHの生存例24例（80%）のう

ち、CDH再発4例、発達障害3例、停留精巣5例（男児16例）、漏斗胸3例、胸郭変形3例、胃食道逆流症2例を認めた。結論として、重症度が高いと考えられたD群では死亡症例がなかったが、呼吸状態の予測は可能であった。軽症と予測されたA、B群から死亡例があり、CDH以外の合併奇形を加味した予測が重要である。さらに、生存児の54%にCDH特有の慢性合併症を認め、児は長期的な経過観察が必要である。

8. 精神疾患合併妊婦の医学的・社会的リスクに関する検討

（小崎三鶴、銘苺桂子、大木悠司、屋良奈七、金城淑乃、知念行子、金城忠嗣、青木陽一）

精神疾患合併妊婦は妊娠中から分娩、育児期間を通して医学的・社会的支援を要する症例が多く、多職種が関わった連携を必要とされる。当院における精神疾患合併妊婦の医学的・社会的リスクについて検討を行なった。

2020年10月から2021年9月の期間で、当院で妊娠分娩管理を行った精神疾患合併妊婦41例を対象に、疾患背景、分娩予後、地域連携介入の有無について診療録から後方視的に検討した。地域連携は、産科医・助産師・精神科医・小児科医・心理士などが関わり、必要な症例については地域と共に養育環境などの確認や訪問調整を行った。精神疾患の内訳は、統合失調症10例、うつ病8例、パニック障害7例、不安神経症6例、その他10例であった。妊娠中の産科合併症は18例（43.9%；切迫早産10例、妊娠糖尿病5例、妊娠高血圧症候群3例）に認め、うち5例（12.2%）が早産となった。精神状態に関して、妊娠中増悪を13例（31.7%）に認め、9例（22.0%）が精神科入院を要した。産後増悪を5例（12.2%）に認め、1例は産後2ヶ月時に抑うつ状態悪化に伴う投身行為を行い、救急病院へ搬送となった。妊娠中の抗精神病薬内服を32例（78.0%）に認め、9例（46.3%）は2剤以上の多剤内服患者であった。妊娠中および産後から訪問看護導入となった症例は15例（36.6%）あり、地域への情報提供を行なったものが19例（46.3%）であった。9例（22.0%）は妊娠中に要保護児童対策地域協議会を行い、4例（9.8%；全例一時保護同意あり）が分娩後に乳児院へ退院となった。

精神疾患合併妊婦は妊娠中から産後にかけて精神状態の増悪を約44%に認め、約83%に社会的支援を要するため、医学的・社会的ハイリスクに対する多職種の連携が重要であると考えられる。

9. 日本における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染妊婦の実態把握のための多施設共同レジストリ研究（金城忠嗣、大木悠司、小崎三鶴、屋良奈七、金城淑乃、知念行子、銘苺桂子、青木陽一）

2019年末に発生した新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2）による新しい感染症である新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は全世界に拡散し、2020年3月11日にWHOはパンデミックを宣言、感染者の増加

に対し、日本国政府も2020年4月7日に新型コロナウイルス非常事態宣言を発出した。妊婦の感染予防対策、ならびに胎児・新生児への母子感染の可能性があるため、周産期管理法の確立は産婦人科医と新生児科医にとって喫緊の課題である。新たに出現した感染症であるため、妊婦感染のリスクと胎児新生児への影響について科学的エビデンスが乏しいのが現状である。妊婦以外の集団でも感染率や重症化率の報告は国や地域によりかなりの差がある。我が国における、妊娠中に新型コロナウイルスに感染した妊婦の頻度と重症度、感染妊婦からの出生児のうち、先天性新型コロナウイルス感染の頻度と症状および重症度は明らかではない。また、どのような臨床症状、検査所見が先天性感染のリスク因子となるかは不明である。

本研究では全国多施設研究として、妊娠中に新型コロナウイルスに感染した妊婦（新型コロナウイルスRNAが陽性ないし特異的IgG、IgM陽性の方など）の臨床情報を収集し、解析を行う。我が国における妊娠中の新型コロナウイルス感染の頻度と重症化の要因、先天性感染の頻度と重症度など、妊娠に関わる新型コロナウイルス感染の実態を明らかにし、妊婦感染と母子感染の予防のための対策を講じること、ならびに周産期管理指針を作成することを目的とする、という多施設共同研究を実施している。琉球大学産婦人科も研究協力施設として症例登録中である。

III. 不妊・内分泌学

1. 若年の抗ミュラーリアンホルモン低値症例のIVF治療における生児獲得転帰（宮城真帆，銘苺桂子，仲村理恵，大石杉子，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一）

抗ミュラーリアンホルモン（AMH）は体外受精の結果を予測するために用いられる。しかし、AMHが低い若年症例の生児獲得の予測は困難である。そこで本研究では、AMHが低い若年層の患者から生児獲得率を求めることを目的とした。AMHを測定した296名の不妊患者（若年層：25～38歳，高齢層：39～42歳）を対象とし、AMH値が1.0ng/mL未満の患者と1.0ng/mL以上の患者の体外受精の成績を比較した。AMH値が1.0ng/mL未満の若年者（若年低AMH群）は、AMH値が1.0ng/mL以上の若年者（若年正常AMH群）に比べて、採取した卵子の数が少なかった。しかし、累積妊娠率や累積出生率には有意な差はなかった。AMH値が1.0ng/mL以上の高齢者（高齢正常AMH群）は、AMH値が1.0ng/mL未満の高齢者（高齢低AMH群）に比べて、採卵数、累積妊娠率、累積出生率で有意に良好な結果が得られた。若年低AMH群では、生児獲得した患者の採卵数は有意に多かった。また、生児獲得例において、胚盤胞移植率が有意に高かった。AMHは、高齢層の不妊症例において生児出産の予測因子であった。若年低AMH群においては、複数回の採卵で胚盤胞を得た場合、生児獲得の可能性がある。

2. 当院のIVF出生児の性比に関する検討（長田千夏，銘苺桂子，宜保敬也，宮城真帆，大石杉子，赤嶺こずえ，青木陽一）

胚盤胞移植は、初期胚移植と比較して、男児の出生率が女児よりも高いと報告されている。一方で、細胞質内精子注入（ICSI）では、媒精法や自然妊娠と比較して男児の出生率が女児よりも低いという報告がある。本研究は当院でIVF-ETにより出生した児の性比を明らかにすることを目的とした。ICSIによる男児の出生率は57.1%（72/126）、媒精法による男児の出生率は56%（70/125）であり、ICSIでも男児の出生率が高かった。盤胞移植による男児の出生率は55.5%（96/173）、初期胚移植による男児の出生率59.0%（46/78）であり、移植時期による性比に有意差は認めなかった。多変量解析においても、ICSI、胚盤胞移植、新鮮胚移植による性比に統計的有意性は見出されなかった。我が国における出生時の人口性比は、おおむね1.05～1.07で推移しており、出生は男児の比率が高い。生殖補助医療では人為的な介入がさけられず、それにより出生時の性比に影響を与えうるということは、非常に重要な問題である。今回の検討では、受精方法、移植時期、ICSIの手技者による違いがIVF出生児の性比に影響を与えていなかったが、ICSI周期や胚盤胞移植周期が年々増加していることから、どのような要因が性差に影響を与えるのか、さらなる検討が必要であると考えられる。

3. 沖縄県内の生殖医療施設における里親制度・特別養子縁組に関する取り組みから見えてきたもの（長田千夏，銘苺桂子，宜保敬也，仲村理恵，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一）

不妊症患者が子どもを得る手段として里親制度・特別養子縁組を利用することは一つの選択肢といえるが、沖縄県の生殖医療施設における里親制度・特別養子縁組の情報提供の実施状況は明らかでない。そこで、沖縄県内の生殖医療施設が里親制度・特別養子縁組について、患者に対しどのような活動を行っているか、現状を把握するためにアンケート調査を実施し見えてきたものについて考察した。沖縄県内の不妊治療/相談を診療内容に掲げている沖縄県内の産婦人科病院、クリニックなど24施設を対象として里親制度・特別養子縁組について、患者に対し情報提供の実施状況のアンケート調査表を郵送した。各施設で回答後、郵送またはFAXにて調査表の回収を行った。アンケート調査は2019年6月から8月に実施された。アンケート回収率は24施設に対し21施設87.5%（21/24）であった。

里親制度・特別養子縁組について情報提供を行っている施設は19.0%（4/21施設）、行っていない施設は81.0%（17/21施設）であった（図1）。情報提供を行っている4施設（以下施設A、B、C、D）の情報提供実施年数は施設A:9年 B:2年 C:5年 D:2年、平均実施年数は4.5年であった。4施設中、民間あっせん機関の紹介を実施した施設は0%（0/4施設）だった。現代の多様化している家族の在り方を鑑みれば、これらの制度を利用したいと望む人だけではなく、多くの人々が社会で子どもを守り、育てる一員として、不妊治療施設において里親制度・特別養子縁組の情報提供を推進していくことが望ましいと考えられる。

4. 当科における Testicular sperm extraction (TESE) について (河野智徳, 宮城真帆, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

当科における無精子症患者の Testicular sperm extraction (以下 TESE) 成績と精子回収の予知因子について検討した。2017 年 1 月から 2020 年 9 月に、当院で TESE を施行した 20~45 歳の無精子症患者 19 例を対象とし、精子回収群 13 例と精子非回収群 6 例の 2 群にわけた。両群間における年齢, BMI, 喫煙の有無, FSH 値, テストステロン値, 精巣容量等の有無を比較し, TESE における精子回収の予知因子について検討した。精子回収群, 精子非回収群の平均年齢と BMI の平均値はいずれも有意差は認めなかった。FSH 値 (U/L) の中央値は精子回収群と精子非回収群でそれぞれ 5.0 U/L と 29.1 U/L ($p=0.032$) であり, 精子非回収群では有意に FSH は高値であった。また, TESE を施行した 19 例のうち 2 例で染色体異常を認め, 1 例は AFZc 領域微小欠失, 1 例は 47, XXY (クラインフェルター症候群) であった。今回の検討では FSH 高値の症例で精子回収率が低い結果となった。また患者に対する十分なインフォームドコンセントを行うため TESE 施行前に染色体検査を追加することも検討する必要がある。

5. 当科における筋腫核出術後妊娠の周産期予後 (屋比久彩, 赤嶺こずえ, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一)

筋腫核出術後妊娠の合併症として, 子宮破裂, 癒着胎盤, 創部妊娠, 早産, 流産, 胎位異常などが報告されている。当院での筋腫核出術後妊娠の周産期予後とその安全性について検討した。2014 年 7 月~2019 年 12 月の期間, 当院で妊娠分娩管理を行った筋腫核出術の既往がある妊婦 31 症例を対象とし, 診療録を後方視的に検討した。

年齢の平均 38 歳, 初産が 20 例 (64.5%), 核出した筋腫が複数個であった症例は 38.7%, 最大筋腫径の平均値は 8 (2-16) cm であった。筋腫核出術から妊娠までの期間の平均値は 25 か月, 45.1% が IVF-ET による妊娠であった。周産期予後に関しては, 後期流産 1 例 (3.2%), 早産 2 例 (6.5%), 骨盤位 4 例 (12.9%), 癒着胎盤 1 例 (3.2%) で, 常位胎盤早期剥離や子宮破裂の症例は認めなかった。流産・早産の 3 例について, 1 例目は妊娠 36 週に陣痛発来し緊急帝王切開となったが, 早産との関係性は不明であった。2 例目は妊娠 31 週の早産であり, 子宮頸癌に対する 2 回の円錐切除術の既往が強く影響した可能性があった。3 例目はびまん性多発子宮筋腫に対して 3 回の筋腫核出術の既往と, さらに子宮中隔切除術と術後の子宮内腔癒着に対する癒着剥離術の既往がある症例であった。当科で管理した筋腫核出術後妊娠 31 症例中 28 例で安全に妊娠管理し得たが, 頻回の子宮内操作と筋腫核出術が重篤な周産期転機の原因と考えられた症例を認めた。筋腫核出術を行う際はその後の妊娠を

含めた適応の検討と妊娠後の合併症についての十分な説明が必要である。

6. 子宮内膜・腔マイクロバイオームが IVF 成績に及ぼす影響について

(宮城真帆, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

近年, 着床不全の原因として子宮内膜細菌叢の関連が指摘されている。体外受精-胚移植において, 子宮内膜細菌叢が妊娠に及ぼす影響について明らかにする。

2019 年 2 月から 2020 年 3 月の期間, IVF にて良好胚移植を行った 35 例を対象とし, 妊娠群と非妊娠群の子宮内膜と腔の細菌叢マイクロバイオームを比較検討した。良好胚の定義は胚盤胞の Gardner 分類 3 BB 以上とした。子宮内膜と腔の検体は移植前の月経周期 8~10 日目で採取し, 次世代シーケンサーを用いて, 16S rRNA 解析を行った。統計的手法として, χ^2 検定と t 検定を用いた。妊娠群 21 例, 非妊娠群 14 例の平均年齢はそれぞれ 35.6 歳 vs. 36.7 歳 ($p=0.36$), AMH 値は 3.53ng/mL vs. 3.63ng/mL ($p=0.925$), BMI は 22.7 vs. 22.2 ($p=0.681$) と両群の臨床背景に有意差はなかった。妊娠群と非妊娠群の子宮内膜マイクロバイオームの解析において, Lactobacillus 属の占有率が 90%以上を LDM, 90%未満を NLDM とし, 妊娠群と非妊娠群で LDM は 75% (15/20 例) vs. 25% (5/20 例) ($p=0.04$) と有意に妊娠群で高率であった。また, Lactobacillus 属と同様に妊娠に良好な作用を示すとされる Bifidobacterium 属を含めた良好菌群の占有率は両群間で 87% vs. 61% ($p=0.02$) と妊娠群で有意に高率であった。一方, 子宮内感染や, 絨毛膜羊膜炎の原因菌とされる Gardnerella 属, Prevotella 属, Streptococcus 属, Ureaplasma 属等の不良菌群の占有率は両群間で 10.6% vs. 27% ($p=0.116$) であった。また, 生児獲得群と非生児獲得群において, 内膜 LDM は 77.7% (14/18 例) vs. 35.3% (6/17 例) ($p=0.01$) と有意に生児獲得群で高率であった。また, 内膜と同様に妊娠群と非妊娠群の腔マイクロバイオームにおいて, LDM は 75% (15/20 例) vs. 25% (5/20 例) ($p=0.04$) と有意に妊娠群で高率であった。さらに, 妊娠群と非妊娠群で, 内膜の優位菌分布を比較したところ非妊娠群においては Lactobacillus 属について Gardnerella 属の占有率が高く (21.4%), 妊娠群では認めなかった。結論として, 子宮内膜において, Lactobacillus 属の高い占有率が妊娠と生児獲得と有意に関連することが示唆された。

7. 子宮内膜症患者のマイクロバイオーム解析 (大石杉子, 銘苺桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

子宮内膜症は骨盤内に好発する慢性炎症性疾患であるが, 腹水に細菌叢の存在が確認された報告はない。子宮内膜症患者の腹水や子宮内膜症性嚢胞内容液の細菌叢の存在を確認すること, 腔, 子宮内膜, 腹水, 卵巣嚢腫の細菌叢と比較することで, 子宮内膜症と生殖器細菌叢の関連を明らかにすることを目的とする。

【対象・方法】2019年7月から2020年4月の期間に、腹腔鏡手術を行った子宮内膜症症例17例(Endo群)と非子宮内膜症の良性卵巣腫瘍症例18例(Non-Endo群)を対象とした。手術時に腔分泌物、子宮内膜、腹水、卵巣嚢腫内容液を同時に採取し、16S rRNA遺伝子のV1-V2領域を増幅し次世代シーケンサーを用いて細菌種を同定した。対象となる患者全てから同意を得、研究倫理審査委員会にて研究の承認を得た。Endo群は両側9例、片側8例、R-ASRM分類ステージはⅢ期5例、Ⅳ期12例、スコア中央値は62であった。Non-Endo群の良性卵巣嚢腫は成熟奇形腫14例(1例カルチノイドを含む)、粘液性腺腫2例、甲状腺腫1例、傍卵巣嚢腫1例であった。腹水といずれの卵巣嚢腫内容液からも、有意な菌は検出されなかった。腔と子宮内膜におけるLactobacillusとBifidobacteriumの合計占有率は両群で差はなかった。GardnerellaやUreaplasma等の生殖器の炎症に関連すると考えられる菌群(BAD菌群)の子宮内膜細菌叢における占有率をROC曲線により40%をcut off値としたところ、Endo群で有意にBAD菌群40%以上の症例が多かった(58.8% vs 22.2%, $p=0.02$)。

【結論】子宮内膜症の有無や嚢腫の種類に関わらず、腹水や嚢腫はほぼ無菌と考えてよい結果であった。子宮内膜症症例では子宮内膜細菌叢で炎症関連の細菌群の占有率が上昇している可能性が示唆された。

8. 乳癌症例に対し妊孕性温存目的にアロマターゼ阻害薬併用調節卵巣刺激を施行し卵巣過剰刺激症候群を発症した多嚢胞性卵巣症候群の2例(大石杉子, 銘苺桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

乳癌患者の妊孕性温存目的の調節卵巣刺激において、アロマターゼ阻害薬(Aromatase Inhibitor, 以下AI)を併用しE2値が低かったにも関わらず、卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome, 以下OHSS)を発症した多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic ovarian syndrome: PCOS)の症例を経験した。1例は、PCOSにて経過観察中に乳癌Ⅱ期の診断となり左乳房部分切除術を施行した。術後療法前の妊孕性温存目的にAI併用のantagonist法にて卵巣刺激を行い胚盤胞凍結保存を行った。採卵後もAI内服を継続したが採卵後6日目に重症OHSSを発症し入院とした。入院時のE2値は139.1 pg/mLであった。補液のみで改善した。2例目も多嚢胞性卵巣症候群症例。乳がんに対する術後療法前の妊孕性温存目的にAI併用のantagonist法にて卵巣刺激を行い胚盤胞の凍結保存を行った。採卵後4日目に重症OHSSを発症し入院管理とした。入院時のE2値は429 pg/mLであった。また採卵8日目のVEGF(血管内皮増殖因子)は62 pg/mL(38.3以下)と高値であった。補液、低用量ドパミン、低分子ヘパリンを投与で改善した。AIを投与により血中E2値は低下したが、VEGFの影響によりOHSSを発症したと考えられた。乳がん症例においては、後療法開始の遅れを避けるためにも、特にリスク

の高いPCOS症例では予防と早期の対策を講じる必要がある。

9. 当院におけるPOI症例の現状と課題

(宮里寛奈 宮城真帆 仲村理恵 大石杉子 赤嶺こずえ 銘苺桂子 青木陽一)

早発卵巣不全(Premature ovarian insufficiency以下POI)の臨床的問題点として不妊症や骨密度低下が挙げられる。当院におけるPOI患者のART成績および骨密度結果について検討した。2014年4月から2021年5月に、ESHREガイドライン診断基準に基づき診断されたPOIと診断された34例を対象とした。①挙児希望があり採卵を試みた15例において、採卵可能例($n=5$)と採卵不可例($n=10$)の患者背景、採卵可能であった5例(14周期)のART成績の検討、②HRT前にDEXA法にて骨密度測定を行った12人の骨密度評価、および骨密度低下群(大腿骨/腰椎YAM値 $<80\%$)と非低下群($\geq 80\%$)におけるリスク因子の検討を行った。①採卵可能例は採卵不可例群と比較し、FSH値が有意に低く、月経異常から診断までの期間が有意に短かった。採卵可能であった5例(33%)ART施行14周期のうち、卵子獲得率は50%(7/14周期)、凍結卵子・胚獲得率は28.6%(4/14周期)であったが、挙児希望のある症例あたり妊娠率は6.6%(1/15)と低値であった。卵子獲得周期($n=7$)と非獲得周期($n=7$)では採卵前のE2値が卵子獲得周期で有意に高かった($p=0.03$)。②HRT前に骨密度測定を施行したのは35%(12/34例)と少なかった。月経異常から診断までの期間の平均は30.5か月vs. 9.1か月($p=0.03$)と骨密度低下群で有意に長く、平均FSH値は105.6 IU/L vs. 81.2 IU/L($p=0.09$)と骨密度低下群で高い傾向があった。POI患者では採卵を試みても採卵に至る症例は少なく、ARTを用いても妊娠率は低かった。また、POI診断の遅れは、更なる骨密度低下を引き起こす可能性があり、積極的な骨密度測定と早期のHRT導入が望まれる。

10. 卵管間質部妊娠に対する腹腔鏡下術後の切迫子宮破裂について(新垣精久, 銘苺桂子, 下地裕子, 仲村理恵, 宮城真帆, 青木陽一)

子宮切開後の妊娠は子宮破裂のリスク因子であり一定期間の避妊が推奨されるが、どの位の期間を要するかコンセンサスは得られていない。卵管間質部妊娠の破裂に対する腹腔鏡下術後に短期間で妊娠し分娩に至った症例について考察した。左卵管間質部妊娠破裂が疑われ緊急腹腔鏡下手術を施行。破裂した左卵管間質部に線状切開を入れ、妊娠産物を除去。菲薄化した筋層をトリミングし、3層縫合を施行した。腹腔内出血は1900mlでRCC6単位を輸血した。避妊を指導していたものの術後一か月半で妊娠成立。妊娠16週のMRIでは卵管間質部近くの絨毛膜下血腫と血性羊水を認めた為、縫合部からの出血が疑われ、切迫子宮破裂として妊娠の中断も考慮した。妊娠21週のMRIでは血腫の縮小・血性羊水の消失を認めたため、子宮破裂のリスクを十分理解頂いた上で妊娠継続となった。妊娠37週5日に予定帝王切開術を実施し、肉

眼的に左卵管角部の軽度菲薄化を認めたが子宮破裂所見はなく、生児を得られた。子宮切開後の推奨される避妊期間は明らかではないが、術後短期間の妊娠は子宮破裂のリスクであると考えられ、切迫子宮破裂の評価はMRIが有用である可能性がある。

11. 妊孕性温存目的に卵子凍結を行い、がん治療後に胚移植に至った症例について（高江洲朋子，銘苺桂子，赤嶺こずえ，大石杉子，宮城真帆，浦添千晶，宜保敬也，長田千夏，青木陽一）

若年がん患者の妊孕性温存療法としての卵子凍結は広く行われるようになったが、がん克服後に胚移植に至った症例は未だ少ない。当院で凍結卵子を融解後、胚移植に至った症例について報告する。症例1は末梢性T細胞性リンパ腫、血液内科医との連携により、今後造血幹細胞移植が予定され妊孕性消失の可能性が高いこと、全身状態は比較的良好であり採卵が可能であることを確認し、Antagonist法にて採卵、MII卵を凍

結した。造血幹細胞移植後は再発所見なく、4年後に挙児希望にて再診。リンパ腫の治療に伴う晩期合併症（風疹、麻疹抗体の消失、心筋障害や内分泌異常）が無いことを確認した上で凍結卵子を融解し、ICSI施行。初期胚を移植したが妊娠に至らなかった。症例2は乳癌の術後。進行期I期、ルミナルAタイプの診断で、5年間のタモキシフェンによるホルモン療法が予定されており、終了時高齢となることから、妊孕性温存目的の卵子凍結を希望された。Antagonist法にて採卵、MII卵を凍結した。2年後に乳がん治療医より妊娠許可が得られ、凍結卵を融解し、ICSI施行。単一良好胚盤胞移植を行い、妊娠成立した。疾患の進行が急速で、治療開始前の妊孕性温存が困難である場合には、寛解後に妊孕性温存療法の適応を考慮する必要がある。また、胚移植時期の決定はがん治療医との連携の上で慎重に検討し、がん治療の内容に応じて全身評価を行う必要がある。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	青木陽一 婦人科がん薬物療法 標準産科婦人科学 第5版 綾部琢哉, 板倉敦夫編 医学書院 東京 2021.3.15	(B)	
BD21002:	銘苺桂子:凍結生物学 Cryobiology (臨床). 新版 卵巣凍結・移植 -新しい妊孕性温存療法の実践 鈴木 直編 P46-50 2021, 医歯薬出版株式会社	(B)	
BD21003:	銘苺桂子: 腹腔鏡検. Science and Practice 産科婦人科臨床 4 不妊症 藤井知行 編 P30-34 2021, 中山出版	(B)	
BD21004:	銘苺桂子: FQ1 挙児希望の乳がん患者が胚移植を行う場合に、女性ホルモンの補充は安全か 乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン 2021年版 一般社団法人 日本がん・生殖医療学会編 P49, 2021, 金原出版株式会社	(B)	
BD21005:	銘苺桂子, 宮城真帆, 大石杉子: システマティックレビュー委員 乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン 2021年版 一般社団法人 日本がん・生殖医療学会編 2021	(B)	
原著			
OI21001:	Yamamoto M, Kurata K, Asai-Sato M, Shiomi M, Ueda Y, Aoki Y, Yoshida Y. Low surgical Apgar score in older patients with gynecological cancer is a risk factor for postoperative complications and 1-year mortality: A multicenter retrospective cohort study. Mol Clin Oncol. 2021 Jan;14(1):21. doi: 10.3892/mco.2020.2183. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33363731; PMCID: PMC7725209.	(A)	○
OI21002:	Ishikawa K, Yamashiro T, Ariga T, Toita T, Kudaka W, Heianna J, Maemoto H, Kusada T, Makino W, Aoki Y, Murayama S. Predictive factors of posttreatment fracture by definitive radiotherapy for uterine cervical cancer. Jpn J Radiol. 2021 Jan;39(1):93-99. doi: 10.1007/s11604-020-01039-8. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32894410; PMCID: PMC7813741.	(A)	○
OI21003:	Nakamura R, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Mekaru K, Aoki Y. Relative dose intensity and overall treatment time in older patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. J Geriatr Oncol 2021	(A)	○

- Mar;12(2):332-334. doi: 10.1016/j.jgo.2020.09.007. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32938543.
- OI21004: Miyagi M, Mekaru K, Nakamura R, Oishi S, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Live birth outcomes from IVF treatments in younger patients with low AMH. *JBRA Assist Reprod.* 2021 Jul 21;25(3):417-421. doi: 10.5935/1518-0557.20210006. PMID: 34105924; PMCID: PMC8312305. (A) ○
- OI21005: Nagata C, Mekaru K, Gibo K, Nakamura R, Oishi S, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y. Sex ratio of infants born through in vitro fertilization and embryo transfer: Results of a single-institution study and literature review. *JBRA Assist Reprod.* 2021 Jul 21;25(3):337-340. doi: 10.5935/1518-0557.20200096. PMID: 33507723; PMCID: PMC8312283. (A) ○
- OI21006: Ishikawa M, Shibata T, Iwata T, Nishio S, Takada T, Suzuki S, Horie K, Kudaka W, Kagabu M, Tanikawa M, Kitagawa R, Takekuma M, Kobayashi H, Yaegashi N; Japan Clinical Oncology Group. A randomized phase II/III trial of conventional paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab versus dose-dense paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab, in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma (JCOG1311): Primary analysis. *Gynecol Oncol.* 2021 Aug;162(2):292-298. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.05.007. Epub 2021 May 18. PMID: 34016453. (A) ○
- OI21007: Hamanishi J, Takeshima N, Katsumata N, Ushijima K, Kimura T, Takeuchi S, Matsumoto K, Ito K, Mandai M, Nakai H, Sakuragi N, Watari H, Takahashi N, Kato H, Hasegawa K, Yonemori K, Mizuno M, Takehara K, Niikura H, Sawasaki T, Nakao S, Saito T, Enomoto T, Nagase S, Suzuki N, Matsumoto T, Kondo E, Sonoda K, Aihara S, Aoki Y, Okamoto A, Takano H, Kobayashi H, Kato H, Terai Y, Takazawa A, Takahashi Y, Namba Y, Aoki D, Fujiwara K, Sugiyama T, Konishi I. Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). *J Clin Oncol.* 2021 Nov 20;39(33):3671-3681. doi: 10.1200/JCO.21.00334. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34473544; PMCID: PMC8601279. (A) ○
- OI21008: Maemoto H, Ogura T, Toita T, Ariga T, Hashimoto S, Kawakami Y, Ishikawa K, Takehara S, Heianna J, Kudaka W, Aoki Y, Nishie A. Small dose of oral gastrografin for computed tomography-based image-guided brachytherapy in patients with uterine cervical cancer. *J Radiat Res.* 2021 Oct 29: rrab102. doi: 10.1093/jrr/rrab102. Epub ahead of print. PMID: 34718687. (A) ○
- OD21001 仲村和歌子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 子宮頸癌に対する卵巢温存子宮全摘出症例の予後および卵巣機能について. *沖縄産科婦人科学会誌* 2021 Mar; 43: 5-12. (B) ○
- OD21002 知念柊子, 仲本朋子, 仲村和歌子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 久高亘, 青木陽一 黄体ホルモン療法後の再発子宮内膜異型増殖症および子宮体癌に対する黄体ホルモン再投与の検討. *沖縄産科婦人科学会誌* 2021 Mar; 43: 13-18. (B) ○
- OD21003 仲村理恵, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 当院における卵巣癌患者のコンパニオン診断として行われるBRCA1/2 遺伝子検査の現況について. *沖縄産科婦人科学会誌* 2021 Mar; 43: 19-25. (B) ○

- OD21004 河野智穂, 宮城真帆, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における Testicular sperm extraction (TESE)について 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43: 26-31. (B) ○
- OD21005 屋比久彩, 赤嶺こずえ, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における筋腫核出術後の周産期予後について 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43:45-50. (B) ○
- OD21006 玉城夏季, 金城忠嗣, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における胎児発育不全に対する管理の検討 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43: 59-57. (B) ○
- OD21007 池村晶子, 正本仁, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一, 大畑尚子, 金城国仁, 橋口幹夫, 山下薫, 長井裕, 佐久本薫 妊娠糖尿病合併双胎妊娠における Small for gestational age 児発生率の検討 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43: 75-79. (B) ○
- OD21008 金城淑乃, 銘苺桂子, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科におけるジノプロストン腔用剤の使用経験について ~重体の器械的子宮頸管拡張との比較検討~ 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43: 87-93. (B) ○
- OD21009 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ. 沖縄県内の生殖医療施設における里親制度・特別養子縁組に関する情報提供から見えてきたこと ~なぜ, 生殖医療現場では里親制度・特別養子縁組が進まないのか?~ 日本受精着床学会雑誌 38(2):247-252, 2021 (B) ○

症例報告

- CI21001: Taira Y, Shimoji Y, Nakasone T, Arakaki Y, Nakamoto T, Kudaka W, Aoki Y. A case of nasal septal perforation caused by bevacizumab for advanced cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2021 Feb;47(2):833-837. doi: 10.1111/jog.14589. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33300217. (A) ○
- CI21002: Arakaki Y, Mekaru K, Shimoji Y, Nakamura R, Miyagi M, Aoki Y. Threatened uterine rupture following laparoscopic surgery in interstitial tubal pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2021 Feb;47(2):818-821. doi: 10.1111/jog.14557. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33145884. (A) ○
- CI21003: Watanabe T, Kinjo T, Kinjyo Y, Nitta H, Masamoto H, Mekaru K, Aoki Y. Sigmoid Volvulus in Pregnancy Assessed by Contrast-Enhanced Computed Tomography Scanning. Case Rep Obstet Gynecol 2021 Mar 3; 2021: 6692483. doi: 10.1155/2021/6692483. PMID: 33747587; PMCID: PMC7952176. (A) ○
- CI21004: Yara N, Kinjo T, Ohki Y, Kinjyo Y, Chinen Y, Nitta H, Masamoto H, Mekaru K, Aoki Y. Usefulness of magnetic resonance imaging in antenatal diagnosis of vasa previa: A Case Report. Gynecol Obstet Case Rep 2021 Mar 31; 7: No. 3:9. (A) ○
- CI21005: Chinen Y, Kinjyo Y, Mekaru K, Kinjo T, Higure Y, Kinjo T, Miyagi K, Yamada H, Masamoto H, Goya H, Yoshida T, Maeshiro S, Nakamatsu M, Fujita J, Aoki Y. Critical respiratory failure in pregnancy complicated with COVID-19: A case report. Case Rep Womens Health. 2021 Apr; 30: e00309. doi: 10.1016/j.crwh. 2021. e00309. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33777708; PMCID: PMC7986466. (A) ○
- CI21006: Kinjyo Y, Nana Y, Chinen Y, Kinjo T, Mekaru K, Aoki Y. Transabdominal cerclage in early pregnancy for cervical shortening after radical trachelectomy: A case report. Case Rep Womens Health. 2021 May 20; 31: e00323. doi: 10.1016/j.crwh. 2021. e00323. PMID: 34094886; PMCID: PMC8150902. (A) ○

- CI21007: Taira Y, Shimoji Y, Nakasone T, Arakaki Y, Nakamoto T, Kinjo T, Kudaka W, Mekaru K, Aoki Y. A high-risk gestational trophoblastic neoplasia derived from a complete hydatidiform mole with coexisting fetus identified by short tandem repeats analysis: A case report. Case Rep Womens Health. 2021 Jun 17; 31: e00336. doi: 10.1016/j.crwh.2021.e00336. PMID: 34195021; PMCID: PMC8233190. (A) ○
- CI21008: Oishi S, Mekaru K, Nakamura R, Miyagi M, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Two cases of polycystic ovary syndrome with onset of severe ovarian hyperstimulation syndrome following controlled ovarian stimulation with aromatase inhibitors for fertility preservation before breast cancer treatment. Taiwan J Obstet Gynecol 2021 Sep;60(5):931-934. doi: 10.1016/j.tjog.2021.07.028. PMID: 34507678. (A) ○
- CI21009: Arakaki Y, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Nakamoto T, Kudaka W, Mekaru K, Aoki Y. Hyperbaric Oxygen Therapy for Suburethral Vaginal Mucosal Necrosis after Interstitial Irradiation for Recurrent Cervical Cancer. Case Rep Obstet Gynecol. 2021 Sep 9; 2021: 1737975. doi: 10.1155/2021/1737975. PMID: 34540299; PMCID: PMC8448613. (A) ○
- CD21001: 高江洲朋子, 大石杉子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 妊孕性温存目的に卵子凍結を行いがん治療後に胚移植に至った2例 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43: 115-118. (B) ○

総説

- RD21001: 銘苺桂子: 女性に求められているリーダー像の追求. 月刊小児歯科臨床 P62-65, 2021. 東京臨床出版株式会社 (B) ○

国際学会発表

- PI21001: Yonemori K, Nishio S, Usami T, Minobe S, Yunokawa M, Iwata T, Okamoto A, Aoki Y, Itamochi H, Takekuma M, Harano K, Yamamoto K, Ugai H, Tekin C, Toker S, Colombo N, Fujiwara K, Hasegawa K. Pembrolizumab + Chemotherapy in Japanese Patients with Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: KEYNOTE-826. Japanese Society of Medical Oncology (JSMO) Annual Meeting; February 17-19, 2022; Kyoto, Japan

国内学会発表

- PD21001: 戸板孝文, 草田武朗, 有賀拓郎, 久高亘, 青木陽一, 牧野航, 石川和樹, 平安名常一, 村山貞之 子宮頸癌に対する中央遮蔽なしの全骨盤照射による根治的放射線治療 日本人女性の安全性と有効性 第62回日本婦人科腫瘍学会 仙台・WEB 開催 令和3年1月29日~1月30日
- PD21002: 仲宗根忠栄, 下地裕子, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一 進行卵巣癌に対して neoadjuvant chemotherapy (NAC) を行い経過観察した症例の後方視的観察 第62回日本婦人科腫瘍学会 仙台・WEB 開催 令和3年1月29日~1月30日
- PD21003: 平良祐介, 下地裕子, 新垣精久, 仲宗根忠栄, 仲本朋子, 大山拓真, 兼島いとみ, 西平久美子, 久高亘, 青木陽一 沖縄の子宮頸癌発生に特有の腔内マイクロバイーム分布の解析 第62回日本婦人科腫瘍学会 WEB 開催 令和3年1月29日~1月30日
- PD21004: 赤嶺こずえ, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 銘苺桂子, 青木陽一 内膜症術後に妊娠成立したが, 癒着胎盤による産後大量出血となった1例 第42回日本エンドメトリオーシス学会 WEB 開催 令和3年2月11日~2月17日

- PD21005: 大石杉子, 銘苺桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一 腸管切除と膀胱切除を要した腸管・膀胱内膜症の1例 第42回日本エンドメトリーオーシス学会 WEB 開催 令和3年2月11日~2月17日
- PD21006: 宮城真帆, 銘苺桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一 当科における深部子宮内膜症切除術症例の妊娠予後の検討. 第42回日本エンドメトリーオーシス学会学術講演会 大阪 令和3年2月11日~17日 web 開催
- PD21007: 仲村理恵, 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 月経困難症に対し腹腔鏡下患側子宮摘出を要した Wunderlich 症候群の1例 第42回 日本エンドメトリーオーシス学会学術講演会 大阪 令和3年2月11日~2月17日 web 開催
- PD21008: 銘苺桂子 女性のライフデザインとリプロダクティブヘルス 今こそ考えたいトータルヘルスケア~更年期を乗り越えるための備え~ 女性の健康週間市民公開講座 令和3年3月6日 web 開催
- PD21009: 平良祐介, 屋比久彩, 知念佟子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 経卵管的な卵巣転移をきたした子宮頸部腺扁平上皮癌の一例 第51回沖縄産科婦人科学会 西原町 Hybrid 開催 令和3年3月13日
- PD21010: 知念行子, 屋良奈七, 金城淑乃, 金城忠嗣, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 骨形成不全 II 型の一例 第51回沖縄産科婦人科学会 西原町 Hybrid 開催 令和3年3月13日
- PD21011: 大畑尚子, 小松泰生, 銘苺桂子, 金城忠嗣, 濱川伯楽, 仲本剛, 石川裕子, 中上弘茂, 長井裕, 佐久本薫 県内で発生した新型コロナウイルス感染妊婦の診療について 第51回沖縄産科婦人科学会 西原町 Hybrid 開催 令和3年3月13日
- PD21012: 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 当院における流産に対する手動真空吸引法(MVA)の経験 第51回沖縄産科婦人科学会 西原町 Hybrid 開催 令和3年3月13日
- PD21013: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一 沖縄県内の生殖医療施設における里親制度・特別養子縁組に関する取り組みについて 第51回沖縄産科婦人科学会 西原町 Hybrid 開催 令和3年3月13日
- PD21014: 河野智穂, 宮城真帆, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一. 当科における Testicular sperm extraction (TESE)について 第51回沖縄産科婦人科学会 Hybrid 開催 令和3年3月13日
- PD21015: 金城淑乃, 銘苺桂子, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 当科におけるジノプロストン腔溶剤の使用経験について 従来の器械的子宮頸管拡張との比較検討. 51回沖縄産科婦人科学会 Hybrid 開催 令和3年3月13日
- PD21016: 玉城夏季, 金城忠嗣, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一. 当科における胎児発育不全に対する管理の検討 第51回沖縄産科婦人科学会 Hybrid 開催 令和3年3月13日
- PD21017: 仲本朋子 遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) の新たな対応 HBOC の産婦人科の対応 遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) の院内勉強会 西原町 令和3年3月18日
- PD21018: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 沖縄県内の生殖医療施設における里親制度・特別養子縁組に

- 関する取り組みについて 第 77 回 九州・沖縄生殖医学会 福岡県 WEB
開催 令和 3 年 4 月 11 日～17 日
- PD21019: 銘苺桂子 スポンサードセミナー10 周産期 プロウペスの使用経験について
～従来の器械的子宮頸管拡張との比較検討 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟
令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21020: 銘苺桂子 ランチョンセミナー23 不妊症から子宮内膜症, 早産まで多様な疾
患に影響を及ぼす生殖器内細菌叢の可能性 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟
令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21021: 金城淑乃, 銘苺桂子, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科におけ
るジノプロストン腔剤の使用経験について 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟
令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21022: 玉城夏季, 金城忠嗣, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 銘苺桂子,
青木陽一 当科における胎児発育不全 (Fetal growth restriction) に対す
る管理の検討 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日
Hybrid 開催
- PD21023: 大石杉子, 銘苺桂子, 長井陽子, 新井渉, 田中克, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤
嶺こずえ, 青木陽一 子宮内膜症患者のマイクロバイオーム解析 第 73 回日
本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21024: 横山智穂, 宮城真帆, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽
一 当科における Testicular sperm extraction (TESE) について 第 73 回
日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21025: 金城忠嗣, 銘苺桂子, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 青木陽一
当科における外陰血腫, 腔壁血腫の対応 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟
令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21026: 平良祐介, 玉城夏季, 屋比久彩, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋
子, 久高亘, 青木陽一 卵巣未熟奇形腫 I 期における妊孕性温存術後の化学
療法の省略の可能性についての検討 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和
3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21027: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 青木陽一 One
carbon metabolism がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について 第
73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21028: 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 妊孕性
温存療法目的の卵巣凍結におけるカウンセリングの問題点～6 症例の経験か
ら～ 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid
開催
- PD21029: 知念行子, 銘苺桂子, 金城淑乃, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 COVID-19 感
染の重症化により緊急帝王切開術と挿管を要した妊婦の 1 例 第 73 回日本
産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21030: 池村晶子, 正本仁, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一,
大畑尚子, 橋口幹夫, 山下薫, 長井裕 双胎妊娠 GDM における small for
gestational age 児発生率の検討 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3
年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21031: 仲村和歌子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 久高
亘, 青木陽一 子宮頸癌に対する卵巣温存子宮全摘出症例の予後および卵巣
機能について 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日
Hybrid 開催
- PD21032: 宮城真帆, 銘苺桂子, 糸数修, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一
子宮内膜・腔マイクロバイオームが IVF 成績に及ぼす影響について 第 73
回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21033: 屋比久彩, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 仲村理恵, 宮城真帆, 正本仁, 銘苺桂
子, 青木陽一 当科における筋腫核出術後妊娠の周産期予後 第 73 回日本
産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21034: 銘苺桂子. 小児・AYA 世代における妊孕性温存療法 ～癌克服後に子どもを
授かる可能性を残すために何ができるか～ 妊孕性温存研修会 令和 3 年 5
月 20 日 沖縄病院

- PD21035: 銘苺桂子 AYA 世代における妊孕性温存療法 ～癌克服後に子どもを授かる可能性を残すために何ができるか～ 第 77 回日本助産師学会 令和 3 年 5 月 24 日～6 月 21 日 web 開催
- PD21036: 仲宗根忠栄, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 右心室転移の診断が難しかった再発子宮頸癌の 1 例 第 78 回九州連合産科婦人科学会 鹿児島 令和 3 年 5 月 31 日～6 月 6 日 WEB 開催
- PD21037: 金城淑乃, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 子宮頸部摘出術後の頸管短縮に対して妊娠初期に経腹的頸管縫縮を施行した 1 例 第 78 回九州連合産科婦人科学会 鹿児島 令和 3 年 5 月 31 日～6 月 6 日 WEB 開催
- PD21038: 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 コントロール不良のバセドウ病合併妊娠の 2 例 第 78 回九州連合産科婦人科学会 鹿児島 令和 3 年 5 月 31 日～6 月 6 日 WEB 開催
- PD21039: 銘苺桂子 女性医師支援から働き方改革へ ～ダイバーシティの実現は組織を変えるか～ 第 130 回 日本循環器学会九州地方会 第 14 回ダイバーシティ講演 令和 3 年 6 月 26 日 web 開催
- PD21040: 銘苺桂子 若年妊娠・予期しない妊娠・計画しない妊娠の課題と克服にむけた取り組み シンポジウム全体のまとめについて 令和 3 年 7 月 5 日～7 月 26 日 web 開催
- PD21041: 銘苺桂子 帝王切開癒着部妊娠による癒着胎盤は尿管への癒着も想定して望む 第 43 回日本母体胎児医学会学術集会 パネルディスカッション「難治例からみた癒着部妊娠に帯する帝王切開時の周産期対応」 令和 3 年 8 月 27 日 web 開催
- PD21042: 銘苺桂子 生殖医療が周産期予後に及ぼす影響とは？～生殖医療と周産期医療の連携～ web 座談会 生殖医療が周産期予後に及ぼす影響とは 令和 3 年 8 月 31 日 web 開催
- PD21043: 銘苺桂子 今, 女性に求められているリーダーとしての役割 第 143 回 沖縄眼科集団会 令和 3 年 9 月 5 日 web 開催
- PD21044: 宮城真帆, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 子宮鏡下手術後, 子宮内腔癒着防止法としてのシリコンプレート一時留置の有効性について 第 61 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜 令和 3 年 9 月 11 日～13 日 web 開催
- PD21045: 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 着床部位の同定に難渋した異所性妊娠の症例 第 61 回日本産科婦人科内視鏡学会 横浜 令和 3 年 9 月 11 日～13 日 web 開催
- PD21046: 金城忠嗣, 銘苺桂子, 小崎三鶴, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 青木陽一 心肺虚脱型羊水塞栓症に対する救命処置について 第 44 回日本産科婦人科手術学会 鹿児島 令和 3 年 9 月 25 日～10 月 8 日 WEB 開催
- PD21047: 銘苺桂子. 女性医師支援から働き方改革へ ～ダイバーシティの実現は組織を変えるか～ 第 24 回 日本臨床脳神経外科学会 令和 3 年 11 月 11 日～12 日 沖縄
- PD21048: 赤嶺こずえ, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 銘苺桂子, 青木陽一. 内膜症術後に妊娠生率したが, 癒着胎盤による産後大量出血となった 1 例 第 66 回日本生殖医学会学術講演会 Hybrid 開催 令和 3 年 11 月 11 日～11 月 12 日 鳥取
- PD21049: 大石杉子, 赤嶺こずえ, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 銘苺桂子, 青木陽一. 子宮内膜症患者の腹水は無菌か? 子宮内膜症患者のマイクロバイオーム解析 第 66 回日本生殖医学会学術講演会 Hybrid 開催 令和 3 年 11 月 11 日～11 月 12 日 鳥取
- PD21050: 宮城真帆, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ. 子宮鏡下手術の術後癒着防止法としてのシリコンプレート子宮内一時留置の有用性について 第 66 回日本生殖医学会学術講演会 米子 令和 3 年 11 月 11 日～12 日 Hybrid 開催

- PD21051: 渡部俊陽, 平良祐介, 高江洲朋子, 大木悠司, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 骨盤リンパ節腫大を伴う子宮頸部腺癌 (T1, T2 症例)における治療戦略の検討 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11月14日 Hybrid 開催
- PD21052: 仲本朋子, 渡部俊陽, 高江洲朋子, 大木悠司, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 久高亘, 青木陽一 PET/CT によるリンパ節転移の診断精度と影響因子についての検討 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11月14日 Hybrid 開催
- PD21053: 友寄江梨佳, 仲本朋子, 金城淑乃, 渡部俊陽, 高江洲朋子, 大木悠司, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 久高亘, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 妊娠中に先行化学療法を行った子宮頸癌の 1 例 ~過去の症例と比較して~ 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11月14日 Hybrid 開催
- PD21054: 上原園美, 金城淑乃, 小崎三鶴, 屋良奈七, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における I 型糖尿病合併妊娠の検討 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11 月 14 日 Hybrid 開催
- PD21055: 金城忠嗣, 銘苺桂子, 仲村和歌子, 井坂亮司, 小崎三鶴, 屋良奈七, 金城淑乃, 青木 陽一 羊水塞栓症で心肺停止し, 救急搬送された妊婦に帝王切開術を施行した一例 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11月14日 Hybrid 開催
- PD21056: 宮里寛奈, 宮城真帆, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における POI 症例の現状と課題 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11月14日 Hybrid 開催
- PD21057: 仲村理恵, 山田久子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 Gartner 嚢胞を合併したアンドロゲン不応症の一例 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11月14日 Hybrid 開催
- PD21058: 下地裕子, 銘苺桂子, 高江洲朋子, 渡部俊陽, 大木悠司, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 仲本朋子, 赤嶺こずえ, 久高亘, 青木陽一 腹腔鏡下子宮体癌手術における合併症の検討 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11 月 14 日 Hybrid 開催
- PD21059: 銘苺桂子. 小児・AYA 世代における妊孕性温存療法 ~癌克服後に子どもを授かる可能性を残すために何が出来るか~ 沖縄臨床血液研究会 令和 3 年 11 月 19 日 web 開催
- PD21060: 銘苺桂子. 小児・AYA 世代における妊孕性温存療法 ~癌克服後に子どもを授かる可能性を残すために何が出来るか~ 妊孕性温存研修会 令和 3 年 11 月 24 日 web 開催
- PD21061: 銘苺桂子. With コロナ・私たちが支える母と子 第 22 回香川母性衛生学会 総会・学術集会 令和 3 年 12 月 4 日 Web 開催
- PD21062: 銘苺桂子. 女性内視鏡外科医の本音 第 34 回日本内視鏡外科学会総会 令和 3 年 12 月 2 日~4 日 神戸

その他の刊行物

- MD21001: 銘苺桂子:若年妊娠・予期しない妊娠/計画しない妊娠の課題と克服にむけた取り組み 上間陽子教授と語る p53-57 第 43 回日本産婦人科医会性教育指導セミナー全国大会収録集 2021 (B) ○

A. 研究課題の概要

当該講座ではウイルスや細菌などの感染病原体を原因とする「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。微生物関連疾患の特殊性を活用し、最終的には「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」に共通の発症機構を解明したい。「細胞」を用いて試験管内で提示した結果を「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。「医学研究を通じて、人類の幸福と福祉に貢献する」ために、悪性腫瘍の発症予防・治療薬や抗ウイルス薬、抗炎症薬の開発も実施している。これら候補薬の中には、低分子化合物に加え、沖縄県産天然資源も含まれており、産学官共同事業としての展開を目指し、特許取得も行っている。

1. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 研究

最新の推計では、HTLV-1 感染者は全国に約 80~100 万人存在し、60 年以上の潜伏期間を経て 5% の感染者が予後不良の成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症する。毎年 1,000 名を超える方が全国で亡くなられており、沖縄県でも毎年 80 名の死亡が確認されている。ATL の制圧を沖縄県の医療上の重点課題と捉え、発がんや多臓器浸潤などの特徴的病態の分子機構の解明を基にした治療法や発症予防法の確立を目指している。

(1) 発がん機構

a. インポーチン (IMP)

HTLV-1 は CD4 陽性 T 細胞に感染し、ウイルスタンパク質 Tax が形質転換を誘導後、ATL を発症させるが、その発がん機構の全貌は解明されていない。また、多くの ATL 細胞は *tax* 遺伝子の変異や *tax* のプロモーターの欠失、メチル化により、*tax* 遺伝子の発現を欠く。転写因子 NF- κ B や AP-1 は ATL の発症や進展に重要な細胞内シグナル分子であり、核内で上記転写因子の結合配列をそのプロモーター領域に含む遺伝子の発現を制御している。IMP α/β は二量体を形成し、転写因子の核内移行に関与する因子である。感染 T 細胞株では IMP β 1 の発現が亢進しており、健康人末梢血単核球 (PBMC) に HTLV-1 を感染させると、その発現が増強した。IMP β 1 遺伝子のノックダウンは細胞増殖を抑制し、*c-myc* や *cyclin D1/C2* の発現を阻害した。IMP β 1 阻害剤インポータゾルや IMP α/β 1 阻害剤イベルメクチンは、NF- κ B や AP-1 の核内移行を阻害し、標的遺伝子である細胞周期関連タンパク質 (*cyclin D1/D2/E*, *CDK2/4/6*, *c-Myc*) やアポトーシス阻害タンパク質 (*survivin*, *c-IAP1/2*, *XIAP*, *Bcl-xL*) の発現を抑制した。その結果、細胞周期を G1 期で停止させ、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに ATL モデルマウスでもイベルメクチンの抗 ATL 効果が認められた。IMP が ATL の新規治療標的分子であることが明らかとなり、ATL で合併の見られる糞線虫症の治療薬イベルメクチンが直接的な抗腫瘍効果を発揮するという興味深い結果が得られた

(Ishikawa et al. Invest New Drugs 39: 317-329, 2021)。

b. エクスポーチン (XPO)

がん抑制因子や細胞増殖制御因子を核から細胞質へ搬出するタンパク質である XPO も多くの腫瘍細胞で過剰発現を起こしていることが知られている。HTLV-1 感染により XPO1 も発現が誘導され、XPO1 のノックダウンは、感染 T 細胞の増殖を阻害した。XPO1 阻害剤 KPT-330 (Selinexor) は多発性骨髄腫の治療に用いられているが、KPT-330 は選択的に感染 T 細胞株の細胞生存率を抑制した。同薬は DNA 損傷を誘導し、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。KPT-330 はがん抑制因子や細胞増殖制御因子などの XPO1 の積荷タンパク質を核内に蓄積させ、その結果、NF- κ B, AKT, STAT3/5 のシグナルを抑制した (第 83 回日本血液学会学術集会・第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会発表, 論文投稿中)。

c. SENP1

転写因子はタンパク質の翻訳後修飾であるユビキチン化に加え、SUMO 化・脱 SUMO 化により制御されている。SUMO はタンパク質安定性、タンパク質間相互作用、細胞核-細胞質の輸送や転写制御に作用する。SUMO 化は可逆的反応であり、SENP と呼ばれる脱 SUMO 化酵素によりタンパク質から除去される。SENP ファミリーの一つ、SENP1 の HTLV-1 感染 T 細胞株での過剰発現を見出した。健康人 PBMC に HTLV-1 を感染させると SENP1 の発現が誘導された。SENP1 阻害剤 momordin Ic (Mc) は感染 T 細胞株の SENP1 の発現を抑制し、細胞生存率を時間・濃度依存性に阻害した。Mc はカスパーゼ依存性アポトーシスと G1 期での細胞周期停止を誘導した。さらに、Mc は NF- κ B, AP-1, STAT5 の DNA 結合を阻害した。NF- κ B や AP-1 シグナルの阻害は、I κ B α のリン酸化や JunD 発現の抑制によるものであった。これらの生存シグナルに制御され、G1 期から S 期への移行に重要な *cyclin D2* や抗アポトーシスタンパク質 (*c-IAP1/2*, *XIAP*, *survivin*, *Bcl-xL*, *Mcl-1*) の発現を Mc は抑制し、アポトーシス促進性タンパク質 (*Bax*, *Bak*) の発現を増強した。

d. BCL6

BCL6 はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の染色体転座部位から同定されたがん遺伝子であり、核内で遺伝子の転写抑制因子として機能する。*BCL6* の標的遺伝子としては、がん抑制遺伝子 *ARF*, *p27* や遺伝毒性ストレスに対応して細胞周期停止や細胞死をもたらす ATR-Chk1-p53-p21 活性化経路の各因子が知られている。T 細胞株で *BCL6* の発現を検討したところ、ATL 由来 T 細胞株や HTLV-1 感染 T 細胞株の核内で恒常的な発現を認めた。Tax により *BCL6* の発現は誘導され、*BCL6* のノックダウンは感染 T 細胞株の増殖を阻害

し、BCL6 阻害剤 FX1 は感染 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。FX1 は BCL6 の標的である p53, p21, p27 の発現を増強し、p53 の標的である Bak の発現誘導や AKT, NF- κ B の不活化を起こした。BCL6 阻害は p53 などチェックポイント制御因子の機能を活性化することで抗 ATL 作用を發揮することが示唆された (Ishikawa & Mori. Invest New Drugs doi:10.1007/s10637-021-01196-1. [Epub ahead of print])。]

e. HSF1

熱ショック転写因子 (HSF) は、HSP の発現制御に関わる転写因子群である。HSF1 の発現が HTLV-1 感染 T 細胞株で増強しており、HSF1 のノックダウンは感染 T 細胞株の増殖を抑制した。HSF1 阻害剤 KRIBB11 は、HSF1, HSP70, HSP27 の発現や HSF1 のリン酸化を低下させた。KRIBB11 は、HSP90 のシャペロン機能を抑制することも知られており、その結果 HSP90 のクライアントタンパク質 (AKT, XIAP, c-IAP1/2, survivin, Mcl-1, CDK4, c-Myc) の発現を低下させ、AKT, NF- κ B 及び AP-1 シグナルの阻害や p53 シグナルの活性化を誘導し、カスパーゼ依存性アポトーシスや G 期での細胞周期停止をもたらすことがわかった。KRIBB11 をマウスに投与すると、ATL 腫瘍の増殖が抑制された。さらに、KRIBB11 は HSP90 阻害剤 AUY922 処理による HSP70 や HSP90 の発現誘導を阻止し、AUY922 の細胞毒性効果を増強したことから、HSP90 阻害剤耐性の克服も可能なことが明らかになった (第 80 回日本癌学会学術総会発表)。

f. DHODH

DHODH は核酸の構成成分であるピリミジンスクレオチドの生合成の *de novo* 経路に関与するリンパ球における律速酵素である。DHODH の発現は健康人 PBMC や HTLV-1 非感染 T 細胞株より感染 T 細胞株で増強しており、PBMC にウイルスを感染させると DHODH の発現が誘導された。DHODH 阻害剤 BAY2402234 は S 期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。現在、詳細な作用機序について解析中である。

g. Nrf2

ストレス応答転写因子 Nrf2 は抗酸化酵素群の遺伝子発現を誘導し、生体防御機構を担うとともに、がんの発症においてはがん抑制遺伝子とがん遺伝子という二面性を持つ。Nrf2 タンパク質の発現は感染 T 細胞株で増強していた。Nrf2 阻害薬 ML385 は G1 期での細胞周期を停止し、カスパーゼ依存性アポトーシスを誘導した。また、Nrf2 はグルコース代謝機構を制御しており、ML385 はグルコース取り込みを抑制した。現在、Nrf2 タンパク質の発現を制御する Keap1 の発現や酸化-抗酸化機構に及ぼす ML385 の影響を検討中である。

h. GLUT8

グルコースの輸送を担う GLUT の発現を検討したところ、GLUT8 の発現が感染 T 細胞株で亢進していた。解糖系の阻害剤 2-DG はアポトーシスを誘導し、ROS

の産生を増強した。解糖系は NF- κ B を制御することも知られているため、今後、2-DG の NF- κ B シグナルに及ぼす影響を検討する予定である。

i. MUC1

ムチンはコアタンパク質 (MUC) が、糖鎖により修飾されてきた巨大分子であり、MUC をコードする遺伝子は 20 数種が同定されている。ムチンは分泌型と膜結合型に分類され、前者は粘膜層を構成し、保護作用を担う。一方、後者に属する MUC1 は上皮がんが発現が増加している。MUC1 阻害剤 GO-203 を HTLV-1 感染 T 細胞株に作用させたところ、濃度依存性の細胞生存率の低下を観察した。今後、膜結合型 MUC の HTLV-1 感染 T 細胞株での発現を検討し、その発現制御機構や ATL の発症・進展における役割を明らかにし、治療標的の可能性についても検討する予定である。

j. その他

発がんに関与する分子として、HTLV-1 感染 T 細胞株における bZip 型転写因子 ATF-3 や LIM ドメイン及びホメオドメインを有する転写因子 ISL-1 の選択的発現を確認した。Tax が ATF-3 や ISL-1 の発現を誘導することを見出しており、その発現制御機構を解析している。また ATF-3 の遺伝子ノックダウンは感染 T 細胞株の増殖を抑制し、ISL-1 を非感染 T 細胞株に過剰発現させると増殖が促進した。以上の結果から、ATF-3 や ISL-1 も治療標的の候補と考えられた。

(2) 臓器浸潤の分子機構

ATL の特徴として多臓器浸潤があり、予後にも影響している。また、ATL 細胞の遊走にはケモカインの重要性が知られている。ケモカイン CCL19 は ATL 細胞のリンパ組織浸潤への関与が報告されている CCR7 のリガンドであり、LFA-1 を活性化し、ローリング状態のリンパ球と高内皮細静脈の ICAM-1 との強固な結合を誘導する。CCL19 は HTLV-1 感染 T 細胞株で特異的に発現がみられ、リンパ節及び皮膚へ浸潤した ATL 細胞に CCL19 発現が認められた。Tax による CCL19 の発現誘導が観察され、CCL19 遺伝子プロモーターの Tax 応答領域を解析したところ、-363/-354 bp と -62/-52 bp にある二つの NF- κ B 結合配列のうち、-62/-52 bp の NF- κ B 結合配列が Tax 応答領域であった。

(3) ATL のバイオマーカーの探索

CD150 は麻疹ウイルスレセプターであり、未熟胸腺細胞、成熟樹状細胞、活性化 T 細胞、B 細胞、単球などの免疫系細胞に発現している。HTLV-1 感染 T 細胞株の一部で RT-PCR 法や抗体を用いたフローサイトメトリー法にて CD150 の発現が確認できた。また、Tax により 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) の発症機構の解析

CCL20 は種々の免疫担当細胞を動員し、感染防御や腫瘍免疫、発がんへの関与が知られているケモカイン

である。HL のリンパ節に CCL20 の発現が見られたため、その発現制御機構について解析している。TNF レセプターファミリーに属する CD30 のシグナルは細胞増殖から細胞死に至る多様な作用をもたらす、HL ではリガンド CD30L に依存せず、CD30 過剰発現が自己活性化を起こして NF- κ B を活性化することが知られている。CD30 は C 末端の TRAF 結合領域を介して、NIK-IKK-NF- κ B を活性化し、CCL20 遺伝子のプロモーターを活性化した(論文準備中)。

また、HL 細胞は転写因子 ATF-3 を過剰発現しており、ATF-3 は細胞増殖にも関与しているが、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。さらに BL 細胞株や BL リンパ節における ATF-3 の過剰発現も見出し、その発現制御機構や機能について解析中である。

カベオラの主要構成タンパク質として同定されたカベオリン-1 は scaffolding domain を介してさまざまなシグナル伝達分子と結合し、細胞増殖などの機能制御を行っている。HL 細胞株や HL リンパ節ではカベオリン-1 が高発現していたが、BL ではそのような現象が見られなかった。CD30 が NF- κ B 経路を介してカベオリン-1 遺伝子の転写を活性化することを確認しており、カベオリン-1 の発現制御機構や機能について詳細な解析を行っている。

3. 白血病・悪性リンパ腫の発症予防法並びに新規治療薬の開発

ATL や BL, HL に加え、難治性のカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染原発性体腔液性リンパ腫(PEL)も含めた白血病・悪性リンパ腫の発症予防法や治療薬の開発を実施している。

(1) PBK/TOPK 阻害剤 HI-TOPK-032

細胞分裂期に発現が亢進し、細胞周期依存的に活性化される PBK/TOPK (PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase) は、HL や PEL 細胞株で発現やリン酸化が亢進しており、PBK/TOPK をリン酸化する CDK1/cyclin B1 の発現も増強していた。PBK/TOPK 阻害剤 HI-TOPK-032 は HTLV-1 感染 T 細胞株で認められたように (Int J Oncol 53, 801-814, 2018), HL 細胞株や PEL 細胞株の PBK/TOPK の基質として知られる PTEN, その下流に位置する AKT や IKK α/β , I κ B α の脱リン酸化や AP-1 ファミリータンパク質 JunB, JunD の発現低下を誘導した。さらに、インターフェロン(IFN)誘導遺伝子である IFIT1-3 の発現を誘導した。このように、HI-TOPK-032 は PI3K-AKT, NF- κ B, AP-1, IFN シグナルに作用し、G1 期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。PEL モデルマウスでも HI-TOPK-032 は抗腫瘍効果を確認した。

(2) IMP 阻害剤

転写因子の核内移行に重要な IMP β 1 に関しても HTLV-1 感染 T 細胞株と同様に PEL 細胞株での発現増強を見出し、インポータゾルとイベルメクチンの in

vitro 及び in vivo での抗腫瘍効果を検証し、その作用機序を解析した(論文準備中)。

(3) XP01 阻害剤 KPT-330

KPT-330 の抗 PEL 効果についても解析しており、PEL モデルマウスでの抗腫瘍効果を検証予定である。

(4) PI3K/mTOR 二重阻害剤 BEZ235

シグナル伝達阻害剤は単剤での使用は限局的であるが、2 剤の併用は殺細胞効果の相乗作用をもたらす。これまで PI3K-AKT-mTOR シグナルが ATL の発症・進展に関与することを見出し、PI3K/mTOR 二重阻害剤 BEZ235 が PI3K 阻害剤 BKM120 や mTOR 阻害剤 RAD001 単剤に比べて、より抗 ATL 効果が強いことを発表した (Oncol Lett 15, 5311-5317, 2018)。BEZ235 の抗 BL 効果も確認しており、現在その分子機構を解析中である。

(5) SYK/JAK 二重阻害剤 cerdulatinib

チロシンキナーゼ SYK/JAK 二重阻害剤 cerdulatinib の抗 ATL 効果についても発表しており (Int J Oncol 53, 1681-1690, 2018), 抗 HL 効果や抗 PEL 効果についても検証中である。

(6) PI3K/ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 二重阻害剤 CUDC-907

PI3K/HDAC の二重阻害剤 CUDC-907 について抗 ATL 効果やその作用機序を昨年度報告したが (Eur J Haematol 105, 763-772, 2020), PEL 細胞株においても、PI3K 阻害剤と HDAC 阻害剤の併用は相乗的な殺細胞効果を示し、CUDC-907 は PI3K や HDAC 阻害剤の単剤使用よりも強い細胞傷害活性を示した。現在、PEL 細胞株における作用機序も解析中である。

(7) アルテスネイト (ART)

キク科ヨモギ属の植物から分離されたアルテミシエンとその誘導体アルテスネイト (ART) は、マラリアの治療薬として使用されているが、抗腫瘍効果も報告されている。ART の抗 ATL 効果や作用機序は昨年度報告したが (Eur J Pharmacol 872, 172953, 2020), PEL 細胞株に対する作用も解析した。ART は健康人 PBMC と比べて、強力に PEL 細胞株の増殖/生存を阻害した。G1 期での細胞周期停止、カスパーゼ 3/8/9 の活性化、アポトーシスの誘導が観察され、ROS の発生と DNA 損傷を検出する H2AX の活性化も見られた。ROS スカベンジャーや鉄キレート剤、ネクロトーシス、フェロトーシス阻害剤により ART の殺細胞効果は部分的に抑制された。細胞周期関連タンパク質 (CDK2/6, cyclin D1/D2, c-Myc) やアポトーシス阻害タンパク質 (Bcl-xL, survivin, XIAP, c-IAP1/2) の発現抑制が観察され、IKK α/β , I κ B α の脱リン酸化や JunB の発現抑制、NF- κ B や AP-1 の DNA 結合の阻害も認められた。In vivo でも ART は重篤な副作用を認めず、抗腫瘍効果を発揮した (Ishikawa & Mori, Invest New Drugs 39: 111-121, 2021)。

(8) ピモジド

抗精神病薬ピモジドには抗がん作用もあることが知られている。そこで、抗 ATL 効果について検討したところ、感染 T 細胞株に選択的に G1 期での細胞周期停止とアポトーシスやネクロトーシスを誘導した。ピモジドはドーパミン D2 様受容体ファミリー (D2, D3, D4) の拮抗薬であるが、感染 T 細胞株では非感染 T 細胞株と比べてドーパミン D2 様受容体ファミリーの発現が増強していた。ピモジドは ROS の産生も増強し、DNA 損傷や小胞体ストレスも誘導した。ピモジドは STAT3/5 を阻害する作用が知られているが、NF- κ B, AP-1, AKT シグナルも阻害することを明らかにし、マウスでも抗 ATL 効果が確認できた (Ishikawa & Mori N. Eur J Pharmacol 908: 174373, 2021)。ピモジドには抗 PEL 効果も認められており、その作用機序やマウスでの抗 PEL 効果も検証した (第 68 回日本ウイルス学会学術集会発表)。

(9) ミリン科アガーディエラ属紅藻抽出物

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、確立された発症予防法はない。予防には長期に経口投与が可能であり、副作用の少ない天然物質が適切であると考え、天然物質の抗 ATL 効果や抗 PEL 効果を検証し、作用機序を解析している。ミリン科アガーディエラ属紅藻抽出物について、選択的な抗 ATL 効果や抗 PEL 効果を認めた。本抽出物は光合成色素タンパク質の一種である赤色のフィコエリスリン (タンパク質とフィコエリスロピリン色素の共有結合体) を含むが、水抽出物の方が熱水抽出物やサーモライシン加水分解物より抗 ATL 効果が強く、活性本体は抽出物中のフィコエリスロピリン色素ではなくフィコエリスリンである可能性が高い。抽出物は PBK/TOPK の発現を阻害し、その標的である AKT の脱リン酸化、さらに下流のシグナルである IKK α/β や NF- κ B の脱リン酸化を誘導した。さらに JunB の発現抑制や STAT3/5 の脱リン酸化も認めた。その結果、アポトーシス阻害タンパク質 (survivin, XIAP, c-IAP1/2) の発現を阻害し、アポトーシス誘導タンパク質 (Bax, Bak) の発現を増強することで、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに、ROS の産生誘導も確認できた。ATL 動物モデルでの抗腫瘍効果も検証でき、発症予防に利用できると考えられた。現在、PEL 細胞株での作用機序も検討しており、PEL のマウスモデルでも抗腫瘍効果を検証する予定である。本抽出物は商品化を計画しており、大量生産に向けて乾燥方法 (スプレードライ製法とフリーズドライ製法) による抗腫瘍効果の違いも検討したが、フリーズドライ製法により乾燥させたサンプルのほうが、抗腫瘍効果は若干強かった。

(10) その他

白血病・悪性リンパ腫の新規治療標的候補として、NF- κ B 活性を制御するリン酸化タンパク質 NIK や PKC

β , アセチル化ヒストンを認識し、転写因子の動員を介して遺伝子の転写を調節する BET タンパク質, キュリン-RING 型ユビキチンリガーゼの活性を制御する NEDD8 活性化酵素 NAE, 紡錘体チェックポイント制御因子 TRIP13 を見出し、阻害剤の抗腫瘍効果を検証中である。また、PI3K δ と CK1 ϵ の二重阻害剤 TGR-1202 やマルチキナーゼ阻害剤 AT9283 の抗腫瘍効果についても検証中である。

4. *Helicobacter pylori* 研究

H. pylori は胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃がんの原因細菌である。前述した発がんに関連すると思われる ATF-3 やカベオリン-1 の発現が *H. pylori* 感染により胃上皮細胞に誘導されることを見出し、*H. pylori* の病原因子 *cag* PAI, CagA, VacA との関連や、発現制御機構並びに機能の解析を行っている。また、胃炎の発症機構の解析のため、胃上皮細胞と T 細胞における *H. pylori* 感染に対する細胞応答の相違を *H. pylori* の病原因子とシグナル伝達経路の解析から検討している。*H. pylori* によるケモカイン IL-8 の発現誘導に関しては、胃上皮細胞と T 細胞とでは異なっており、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 (Int J Oncol 43, 1176-1186, 2013)。AKT が骨肉腫の治療標的となることが判明したため、PI3K-mTOR 二重阻害剤 BEZ235 の新規治療薬としての可能性について検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Ishikawa C, Mori N. The anti-malaria agent artesunate exhibits cytotoxic effects in primary effusion lymphoma. Invest New Drugs 39: 111-121, 2021.	(A)	○
OI21002:	Ishikawa C, Senba M, Mori N. Importin β 1 regulates cell growth and survival during adult T cell leukemia/lymphoma therapy. Invest New Drugs 39: 317-329, 2021.	(A)	○
OI21003:	Ishikawa C, Mori N. The antipsychotic drug pimozide is effective against human T-cell leukemia virus type 1-infected T cells. Eur J Pharmacol 908: 174373, 2021.	(A)	○
国内学会発表			
PD21001:	Mori N, Ishikawa C. Exportin-1 is critical for cell survival and proliferation in adult T-cell leukemia. The 83rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology-PROGRAM: 30, 2021.		
PD21002:	Mori N, Ishikawa C. HSF1 is a promising therapeutic target in adult T-cell leukemia. The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM: 205, 2021.		
PD21003:	森直樹, 石川千恵: 成人 T 細胞白血病における KPT-330 によるエクスポーチン 1 阻害の有効性について. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会: 94, 2021.		
PD21004:	森直樹, 石川千恵: 抗精神病薬ピモジドの KSHV 感染 PEL 細胞に対する有効性. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会プログラム抄録集: 189, 2021.		

A. 研究課題の概要

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

1980年に沖縄本島南部の都市河川の汚泥および河川水から *Vibrio cholerae* O1 生物型 E1 Tor 血清型イナバが分離された。これらの河川分離 *Vibrio cholerae* O1 を Syncase 培地で 37°C, 20 時間振とう培養し, 培養上清中のコレラ毒素 (CTx) を抗 CTx 感作ラテックスの逆受け凝集反応 (RPLA) 法およびウサギ結紮腸管法による De-test で検出を試みたが全て陰性で, ウサギ小腸粘膜への付着も見られなかったため, 非病原性 *Vibrio cholerae* O1 とされた。河川分離 *Vibrio cholerae* O1 の 12 株中 5 株を選定して次世代型シーケンサー (NGS) にて全ゲノム配列を決定し, 様々な地域で分離された *V. cholerae* 臨床由来および環境由来株のゲノム情報と合わせて合計 199 情報とし, それを用いてコア遺伝子 SNPs に基づく系統樹を作成して河川分離コレラ菌株の遺伝的背景を推定した。また, 当講座で開発した AKI-SW 法を用いて同株の CT 産生性を検討し, RPLA 法, Western blotting 法で解析した。都市河川分離 *Vibrio cholerae* O1 の 12 株中 5 株は典型的な活性を持つ CT を産生した。NGS 解析の結果, 沖縄の都市河川に生息していた毒素産生性コレラ菌を含む *Vibrio cholerae* O1 は, 非常に多様な遺伝子背景を有する事が判明した。

2. 病原性レプトスピラの上皮細胞の感染メカニズムの解明(トーマ クラウディア)

病原性レプトスピラは野生動物(ネズミ, イノシシなど), 家畜(ウシ, ウマ, ブタなど), ペット(イヌ)などに病原性を示すほか, これらの動物は保菌動物となって腎臓に保菌し, 尿中に菌が排出される。ヒトは, 保菌動物の尿, または尿で汚染された水や土壌に接触することにより感染する。沖縄県での患者発生は他県に比べて多く, 河川でのレジャー等により集団発生が起きており, 本県の生命線である観光産業へ大きく影響するものとして懸念されている。

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

細菌学講座では, レプトスピラの上皮細胞の感染に関与している細菌因子と宿主因子を同定し, 診断・予防に有用な抗原となりうるかを評価することを一つの目的としている。また, 琉球大学の時空間ゲ

ノミクス研究チームの支援を受けスリランカにおけるレプトスピラの環境 DNA の調査を行っている。

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

医学研究科整形外科学講座, および本学工学部と共同で, 手術用インプラントに発生する細菌性バイオフィーム (BF) を効果的に除去する方法の研究を行っている。細菌感染に係る BF とは, 微生物細胞 (生菌または死菌) および細菌が産生する EPS (extra cellular polymeric substances) で構成されている。BF は人工関節置換術後の重大な合併症である。このほど *in vitro* における効果的な条件の検討をほぼ終了し, 引き続き, 効果的な BF 除去の機序の解明, 実験動物を用いた検討を行っている。

4. 紅麹菌抽出物によるコレラ毒素の病原性に及ぼす影響(許駿, 山城 哲)

紅麹菌 (*Monascus* 属) は, 東南アジアおよび沖縄県において発酵食品や天然着色料に活用される食用糸状菌である。近年, 紅麹菌発酵抽出物が多様な生物活性を示すことが示されている。コレラ菌は経口的に人に感染し, 宿主腸粘膜細胞表面に接着した後増殖してコレラ毒素 (CTx) を産生することで致死的な下痢症を誘発する。我々は紅麹菌発酵抽出物を用いて, コレラ菌の示す病原性に及ぼす影響について検討している。本研究は, 琉球大学農学部橘信二郎博士との共同研究である。

5. 紅麹菌代謝産物によるコレラ菌の持つ病原性の抑制作用に関する研究(許駿, 山城 哲)

コレラ菌は一本の極べん毛を持ち, その回転によっておよそ 100 μ m/s の速度で液体中を運動するとされている。経口的にヒトに感染したコレラ菌は, 活発な運動能で小腸上部に達しそこで付着・増殖し CTx を分泌する。CTx および付着因子である GbpA 等の制御に関する研究は盛んに行われているが, コレラ菌の運動性の制御を視野に入れた総合的なコレラ菌の病原性制御に関する研究は少ない。一方, 糸状菌である紅麹菌 (*Monascus* 属) は, 東アジア, 東南アジアおよび沖縄県において発酵食品や天然着色料として活用されている。本研究では, コレラ菌主要病原因子である CTx 分泌, 運動性および細胞付着能に対する紅麹菌代謝産物の抑制効果を検討し, その機序を生物学・生物物理学的手法で解明することを試みる。本研究は, 細胞エネルギーとそれに関連する生理活動の視点, いわゆる生物・物理学的観点からコレラ菌の病原性を解析しようとする点で新規性があると思われる。将来的には紅麹菌から当該コンパウンドを精製し, コレラによる下痢の有効な治療法の開発に発展する可能性がある独自性および創造

性がある研究だと思われる。本研究は、琉球大学農学部橋信二郎博士との共同研究である。

い、臨床株が隣り合う細胞の接着装置を破壊することを証明した(国際学術誌に論文を投稿中)。

6. コレラ菌の Viable But Not Culturable (VBNC) の研究(荒木かほる, 許駿, 山城 哲)

VBNC(Viable But Not Culturable)状態とは、その細菌が文字通り生存はしているものの増殖できない状態の事であり、生存・増殖に適さない環境における細菌の適応戦略のひとつとされている。コレラ菌でも VBNC に移行する事が知られているが、特殊条件下におけるコレラ菌の状態変化の機序等の解明を行っている。

7. コリスチン等各種薬剤に耐性を示す菌の研究(高橋安実, 山城哲)

感染症法で7種類の薬剤耐性菌が5類感染症に分類されており、バンコマイシンやカルバペネム系薬剤に対する耐性菌の報告も増えてきている。そのような状況でコリスチンは切り札的な存在とされているが、近年そのコリスチンに対する耐性菌の報告が国内でもなされつつある。プラスミド性コリスチン耐性遺伝子の報告が中国でなされ、その世界的な拡散が危惧されている。我々の講座ではそのプラスミド性コリスチン耐性遺伝子の分布等の調査を始めつつある。

8. 病原性レプトスピラによる細胞間接着装置の破壊戦略の解明(トーマ クラウディア, 分子解剖学講座 との共同研究)

レプトスピラ症の病原体レプトスピラは、皮膚・粘膜から血流に入り、細胞間接着装置を破壊することによって全身へと広がる。本研究では、尿細管上皮細胞を用いた実験系を立ち上げ、病原性レプトスピラの細胞間接着装置の破壊には、カドヘリンの細胞内輸送と細胞骨格の再編成が誘導されることを見出した(Sebastián *et al.*, *Cell Microbiol.*, 2021)。今後は、細胞間接着装置の破壊がどのような分子やシグナルを介して行われているかを明らかにする予定である。

9. 西表島における環境レプトスピラの調査(トーマ クラウディア, 時空間ゲノミクスプロジェクトチームとの共同研究)

本学の「時空間ゲノミクスプロジェクトチーム」との共同研究として西表島における環境レプトスピラの分離培養と環境 DNA の解析を進めた。また、八重山の臨床株と環境レプトスピラ株の比較解析を行

10. レプトスピラ症の診断法の開発(トーマ クラウディア)

「レプトスピラ症」の早期診断のため、「レプトスピラ」由来の酵素である 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (3-HADH) に対する特異的抗体を作成した。3-HADH は、レプトスピラ患者の尿に感染初期から排出されるため、レプトスピラ症の診断に有用であることが期待できる。この抗体は発明として特許原簿に登録された。

11. 繊維状コレラ菌の運動性に関する研究(許駿, 山城 哲, 東北大学工学研究科生物物理分野, OIST 電子顕微鏡ユニットとの共同研究)

コレラ菌(毒素産生性 *Vibrio cholerae* O1 または O139) は、飢餓状態や、ストレスなどの条件下でコンマ状から細長い繊維状菌体に変形することが知られている。最近我々の観察で、繊維状コレラ菌が独特な運動を示す事を見出した。本研究は、生物・物理学的アプローチにより、繊維状コレラ菌の持つ独特な運動様式の解明を目的とする。被検菌株として、*V. cholerae* O1 El Tor N16961, *V. cholerae* O1 classical 569B を用いた。コレラ菌の運動性を保持しながら、コンマ状から繊維状へ誘導する方法を確立した。厚さ 90 μm の両面テープとカバーガラスで作製したチャンバーにコレラ菌浮遊液を注入し、菌体運動を記録した。運動の観察には暗視野顕微鏡を用い、高速度 CMOS ビデオカメラで遊泳菌体を記録した。回転しながら遊泳する動きと変形を計測するため、斜光暗視野照明法を用いた。以上のような運動を ImageJ, VBA-Macro, LabVIEW などを用いて解析した。繊維状コレラ菌の菌体はコンマ状の 10 倍に伸長した。さらに繊維状コレラ菌は、コンマ状とは異なる独特な運動様式を示した。即ち、10 $\mu\text{m}/\text{s}$ と比較的低い運動速度(測定値)でありながら強いトルク(計算値)を産み出すこと、周囲の液体粘度の影響を受けにくいこと、であった。このような運動様式の発現にはロードセンシングに関わる 2nd メッセンジャーが介在する可能性が示唆された。運動性はコレラ菌の病原性の重要な因子とされている。本研究は、これまでのコレラ菌の運動様式とは異なる、新奇な運動様式とその機序の解明に繋がるものと思われる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Xu J, Koizumi N, Morimoto Y. V, Ozuru R, Masuzawa T, Nakamura T. Light-dependent synthesis of a nucleotide second messenger controls bacterial motility. bioRxiv 2021.	(A)	○
OI21002:	Sebastián I, Okura N, Humbel BM, Xu J, Hermawan I, Matsuura C, Hall M, Takayama C, Yamashiro T, Nakamura S, Toma C. Disassembly of the apical junctional complex during the transmigration of <i>Leptospira interrogans</i> across polarized renal proximal tubule epithelial cells. Cell Microbiol. 23:e13343, 2021.	(A)	○
OI21003:	Yasuda S. P, Shimizu K, Koma T, Hoa N. T, Le M. Q, Wei Z, Muthusinghe D. S, Lokupathirage S. M. W, Hasebe F, Yamashiro T, Arikawa J, Yoshimatsu K. Immunological Responses to Seoul Orthohantavirus in Experimentally and Naturally Infected Brown Rats (<i>Rattus norvegicus</i>) Viruses. 13: 665, 2021.	(A)	○
OI21004:	Iwashita H, Sugamoto T, Takemura T, Tokizawa A, Vu T. D, Nguyen T. H, Pham T. D, Tran N. L, Doan H. T, Pham A. H. Q, Yamashiro T. Molecular epidemiology of <i>Giardia</i> spp. in northern Vietnam: Potential transmission between animals and humans. Parasite Epidemiol Control. 12: e00193, 2021.	(A)	○
OI21005:	Iwashita H, Takemura T, Tokizawa A, Sugamoto T, Thiem V. D, Nguyen T. H, Pham T. D, Pham A. H. Q, Doan H. T, Tran N. L, Yamashiro T. Molecular epidemiology of <i>Cryptosporidium</i> spp. in an agricultural area of northern Vietnam: A community survey. Parasitol Int. 83: 102341. 2021.	(A)	○
国内学会発表			
PD21001:	許駿, 中村修一, 山城哲: 繊維状コレラ菌の運動性に関する研究. 九州微生物研究フォーラム, 鹿児島 ハイブリッド開催, 2021.		
PD21002:	金城麗菜, 橘信二郎, 山城哲: 紅麹抽出物が CHO 細胞のコレラ毒素感受性に及ぼす影響. 九州微生物研究フォーラム, 鹿児島 ハイブリッド開催, 2021.		
PD21003:	平良啓之, 仲宗根哲, 屋我実, 西田康太郎, 山城哲: 細菌性バイオフィルムに対する通電刺激の影響について. 九州微生物研究フォーラム, 鹿児島 ハイブリッド開催, 2021.		
PD21004:	Jun Xu, Rino Aragaki, Shinjiro Tachibana, Tetsu Yamashiro. Inhibitory effect of fermentation products of <i>Monascus</i> spp. on the virulence of cholera toxin-producing <i>Vibrio</i> . Cholerae 第94回日本細菌学会総会, WEB開催, 2021.		
PD21005:	新垣梨乃, 比嘉直美, 許駿, 橘信二郎, 山城哲: 紅麹菌発酵抽出物のコレラ菌の毒素産生に及ぼす影響について. 第94回日本細菌学会総会, WEB開催, 2021.		
PD21006:	平良啓之, 屋我実, 山城哲: 金属片上に形成された細菌性バイオフィルムに対する通電刺激の影響. 第94回日本細菌学会総会, WEB開催, 2021.		
PD21007:	Sebastián I, Okura N, Humbel BM, Xu J, Hermawan I, Matsuura C, Hall M, Takayama C, Yamashiro T, Nakamura S, Toma C. Strategies used by <i>Leptospira interrogans</i> to disassemble the epithelial apical junctional complex. 第94回日本細菌学会, WEB開催, 2021.		
PD21008:	Rena Kinjo, Shinjiro Tachibana, Tetsu Yamashiro. Effects of <i>Monascus</i> Fermentation extract on cholera toxin sensitivity of CHO cells. 第62回日本熱帯医学会大会, 仙台 WEB開催, 2021.		

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(岸本英博, 當眞弘, 村上明一, 蔵下一枝, 喜友名しのぶ)

ワクチン効果の基盤である免疫記憶の構築には、記憶 T 細胞への分化と共に、記憶 B 細胞への分化誘導が必須であり、T 細胞と B 細胞の細胞間の時間経過ごとの統制のとれた情報伝達が重要である。そのためには免疫応答が効率よく起きる“場”が必要であり、その免疫応答の“場”を知ることがワクチン開発の重要な知見になると考える。マラリア感染においての重要な免疫応答に関わる“場”，すなわち T 細胞が活性化・増殖する組織を可視化した研究は他に殆ど見られない。スポロゾイトやメロゾイトを利用した感染実験やワクチン研究では、ワクチン効果による再感染に対する予防効果を認めている事から、マラリア感染においても免疫記憶の確立が認められる。マラリア感染では直接、血管から血液中にマラリア原虫が侵入するため通常の免疫応答に見られる免疫応答の“場”である所属リンパ節が存在しない。

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

私たちは、マラリア感染のように直接血管から血液中に侵入する抗原に対しての免疫応答を4次元(3次元+時間)に解析し、①いつ ②どこで免疫応答が強く起きるか?また③どこで免疫記憶は維持されるかをニワトリのアルブミンとGFP蛍光タンパク質を強制発現させたマウスの赤血球型マラリアを用いて検証し、効率の良いワクチン接種法の開発につなげることを目指している。

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(岸本英博, 村上明一)

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。私たちは、ラクダ科動物が有する H 鎖のみで構成される抗体の研究を行い、ラクダ科アルパカ由来の H 鎖抗体可変領域(VHH)遺伝子を基に VHH 抗体提示ファージライブラリーの構築技術を確認した。VHH 抗体は 15kDa 以下の低分子抗体であり、大腸菌などの下等生物を用いた生産が可能であることから安価に製造できる。さらに、VHH 抗体は独特な分子構造を進化的に得ており非常に安定な抗体が作製しやすく、保存安定性も高い。

沖縄県の地理的環境、物流拠点としての要因や、観光・基地などによる人の流入の多さから懸念されている「新興感染症」に対する画期的診断・治療薬の迅速開発法の確立は、急務となってきている。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。

私たちは、既に抗体ライブラリーの構築技術を確認し、多種多様な標的抗原に特異的に結合する抗体開発に成功した。現在、いかなる抗原に対しても VHH 抗体の取得を可能にする高性能なファージライブラリーの構築に成功した。さらにインフルエンザウイルスやノロウイルスを標的とした実用的な VHH 抗体の開発を行う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. アフリカ豚熱(ASF)に対するワクチン開発(岸本英博, 村上明一, 喜友名しのぶ)

アフリカ豚熱(ASF)は、アフリカ豚熱ウイルスによる豚やイノシシの熱性伝染病で、強い伝染性と高い致死率を特徴とする。特に甚急性や急性では、感染後 1 週間程度で発熱、食欲不振および粘血便を呈し、その致死率は 100%近くに達する。ASF はアジア諸国において感染の拡大が続いており、隣国である中国や韓国まで感染が広がっているが、治療法やワクチンがまだ開発されていない。沖縄県に ASF が持ち込まれた場合、沖縄在来固有種・沖縄アグー豚の感染等により甚大な打撃を受ける可能性が高い。したがって発生に備え、早急なワクチン開発が求められていることから、沖縄県のベンチャー企業と宮崎大学と共同で候補となる複数の ASF 抗原タンパク質を沖縄産エリ蚕サナギで発現・精製し、ワクチン候補製剤を開発している。マウス実験により抗体産生が確認された候補抗原をベトナムにて安全性、有効性を検証する予定である。

4. 人体寄生虫および動物由来寄生虫症の研究(當眞弘, 岸本英博)

2020-21 年には虫体同定依頼が裂頭条虫類 5 件、回虫類 2 件、およびリンパ系糸状虫類の検査依頼が 1 件あった。

裂頭条虫類に関しては形態的に全て日本海裂頭条虫と思われるが、今後分子同定を行って精査・発表を行う予定である。回虫類に関してはそれぞれ外部医療機関から持ち込まれたヒト回虫と思われる雄単独寄生の症例であり、近年では稀で時々持ち込まれることがある。最近注目されているブタ回虫との関連もあり、これまでに保存されてきたヒトからの検体も含めて分子同定を行う予定である。リンパ系糸状虫類に関しては、バンクロフト糸状虫が流行するフィリピン出身の男児において陰嚢水腫様の症状が観察されることでバンクロフト糸状虫を疑い夜間に採血して Knott 法による血液検査を行ったがマイクロフィラリアは検出されなかった。再度イベルメクチンを使用した誘発法で血液検査を行っても陰性であった。

また近年ツツガムシ病が続発している宮古池間島において媒介動物のツツガムシを調査する機会を得て、

4月に行ったところツツガムシは検出出来なかった。調査がツツガムシの発生時期には早かったか、既に消失した可能性がある。

5. 新規がん免疫療法(CAR-T細胞療法およびセラノスティクス)の開発(岸本英博, 村上明一, 奥那嶺周平)

がんの三大療法は、手術療法、化学療法、放射線療法であるが、第4の新たながん治療法として免疫療法が注目されている。第一に免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫応答の賦活であり、第二は、最も新しい免疫細胞であるキメラ抗原受容体 T 細胞療法(CAR-T 細胞療法)である。がん細胞は免疫細胞上の免疫チェックポイント分子に対するリガンドをしばしば高発現しており、これら分子間の結合により制御性シグナルを伝達することで免疫応答を不活化し回避する。免疫チェックポイント阻害剤として働く抗体は免疫チェックポイント関連分子に結合してこの経路を阻害し、がんに対する免疫を高めて治療効果を発揮する。CAR-T細胞療法は、腫瘍抗原に対する抗体の可変領域(一本鎖抗体, scFV)と T 細胞受容体と鎖とを融合させたキメラ抗原受容体(CAR)を患者由来の T 細胞に発現させて、患者体内に戻す免疫細胞療法で、がん高原特異的なキメラ抗原受容体を発現した T 細胞は、非常に効率よくがん細胞をターゲットとして免疫応答を起こし、がん細胞を死滅させていく。私たちは、ラクダ科 VHH 抗体をキメラ抗原受容体の抗原結合部に使用し、免疫チェックポイント関連分子に競合的に拮抗する抗体を「デコイ」として細胞表面に発現させた新規の CAR-T 細胞

の作製を計画した。腫瘍抗原は、細胞増殖や細胞分化に関与し、乳がんや脳のグリオーマなどで過剰発現が見られることがある human epidermal growth factor receptor 2(HER2) と epidermal growth factor receptor(EGFR)を用いた。また、免疫チェックポイント分子 PD-1 のリガンドとして働く PD-L1, L2 を標的として VHH 抗体を得ることに成功した。今回得た VHH 抗体を治療用抗体として使用できる可能性もあるが、これらのクローンを用いて CAR-T の作製を進めている。がん細胞には正常細胞と比べ高発現もしくは特異的に発現する分子が存在し、それらの分子を標的とした分子標的薬が特に注目されている。しかし、大きな課題はその高額な薬価である。当研究室では、安価に大量生産が可能な VHH 抗体を作製する技術を有し、既に HER2 や EGFR などのがん細胞特異的 VHH を作製している。近年、分子標的薬の登場とともに、診断・治療が同時に行える、効率的ながん治療であるセラノスティクス製剤の開発に大きな期待が寄せられて来た。セラノスティクス製剤を開発するためには、抗がん剤を効果的にがん患部に集積させるのと同時に画像診断可能なシグナルを持つことが必要とされる。そこで、がん患部に薬剤を集積させることを目的として抗がん VHH と細胞侵入性ペプチド(CPP)の利用し、がん細胞特異性と細胞侵入性を組み合わせ、抗がん物質や放射性同位元素のうち最もエネルギーの高いアルファ線を放出する核種を細胞内へと効果的に導入する分子の設計を試みている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD21001:	岸本英博: 経皮的感染って-糞線虫症. 第12回バイオメディカル・インターフェイス・ワークショップ, 宮古島, 2021年3月26日.		
PD21002:	當眞弘: 沖縄におけるツツガムシ病について. 第12回バイオメディカル・インターフェイス・ワークショップ, 宮古島, 2021年3月26日.		
PD21003:	Kiyuna S, Tsukahara N, Fujii H, Kishimoto H. Analysis of the contribution of VHH antibody framework regions to antigen binding. The 50 th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, 奈良, 2021年12月9日.		

A. 研究課題の概要

1. 頭部血管肉腫の疫学調査

頭部血管肉腫は高齢者の頭部、顔面に好発する皮膚科領域で最も予後の悪い悪性腫瘍である。手術、放射線療法、化学療法などを組み合わせた集学的治療が行われるが、患者の多くは2年以内に局所進展や肺転移のために死亡する。海外、県外の地域を通して血管肉腫の年間の発症率は0.5人/100万人であるにも関わらず、沖縄県では患者が多いことが指摘されていた。我々が行った県内の頭部血管肉腫症例の疫学調査

(1987-2019年, 97症例)では、県内の発症率は2.2人/100万人であり、他地域と比較し4倍以上高いことがわかった。また、初診から死亡までの生存期間中央値は約450日、5年生存率は11%と、改めて、予後の悪い疾患であることも明らかになった。我々は、この疫学調査で明らかになった長期生存者に焦点を当て、生存期間が1272日以上の子後良好群5症例と281日以下の予後不良群4症例の患者腫瘍組織(ホルマリン固定パラフィン包埋組織)を用いてトランスクリプトーム解析を行い、2群の遺伝子発現の違いを比較することで、長期生存に重要な因子の同定を行っている。さらに、上記のトランスクリプトーム解析データに、エクソーム解析データを加え、治療標的となる腫瘍ドライバー変異の検索を行っている。

2. 沖縄県におけるカポジ肉腫高発症の原因解明

カポジ肉腫はHHV-8(Human herpesvirus8)によって生じる血管系腫瘍であり、古典型、アフリカ型、医原性型、AIDS型といった4つの臨床型に分類される。最近の日本国内ではカポジ肉腫の大部分がAIDS型であり、古典型および医原性カポジ肉腫、すなわち非AIDS関連カポジ肉腫は非常に稀である。しかし沖縄県では、当科が把握する症例に限っても1984年から2014年までの31年間で非AIDS関連カポジ肉腫を61例経験している。症例の半数は宮古諸島出身者であり、宮古諸島における非AIDS関連カポジ肉腫の発症率は、カポジ肉腫の世界的な好発地域として知られる地中海諸島における発症率に匹敵する値であった。

我々は宮古諸島におけるHHV-8感染率調査を行い、宮古諸島では日本本土、沖縄諸島に比べ1.1倍ほど高いウイルス感染率を確認してきた。しかし、沖縄県民におけるカポジ肉腫の高い発症率は、得られたHHV-8感染率のみでは説明がつかなかった。我々は当地に流布するHHV-8の全ウイルス配列を同定し、沖縄県および宮古諸島由来のHHV-8にはこれまで世界的に報告されていない独自のウイルス蛋白変異が複数あることを突き止めた。これらの変異が実際の病原性に影響しているのか、これらの変異と臨床症状や予後、治療反応性との関連について調査している。また沖縄におけるカポジ肉腫の好発に民族学的側面が関与している可能性も考え、患者ゲノムの解析を進めている。

これまでに腫瘍組織について次世代シーケンサを用

いたトランスクリプトーム解析と変異解析を行っている。カポジ肉腫の腫瘍形成に強く関連するドライバー遺伝子変異や腫瘍特異抗原の同定を試みている。現在、カポジ肉腫に対して保険適応を有する薬剤はパクリタキセルのみである。そのため、抵抗性を示す症例や、副作用で使用できない症例では適応外の治療法しかない。また、必ずしも副作用の多い治療を必要としない症例もある。沖縄県の症例の集積データから、臨床に即した新しい治療を提言したいと考えている。

3. 抗酸菌感染症

抗酸菌感染症の原因菌は、結核菌群、*M. ulcerans*を含む非結核性抗酸菌、らい菌の3つに分類される。結核、非結核性抗酸菌症のいずれも好発臓器は肺であり、その他、リンパ節、関節や皮膚、さらに全身臓器に限局性、もしくは播種性の病変を生じる。一方、らい菌は、皮膚の真皮マクロファージと末梢神経を感染巣とする。

近年、後天性免疫不全症候群(AIDS)をはじめ、ステロイドや免疫抑制剤、抗がん剤等の使用による易感染性患者での非結核性抗酸菌症が増加している。非結核性抗酸菌の多くは土壌や川などの自然環境中に生息しており、そこからヒトに感染する。ヒトに病原性を持つ非結核性抗酸菌は約30種類が知られ、皮膚領域では、*Mycobacterium marinum*による感染症の報告が最も多い。紅斑、結節、皮下膿瘍、潰瘍、瘻孔など多彩な皮疹を呈し緩徐に進行する。

*M. ulcerans*は、深く大きな皮膚潰瘍を形成し、重症例では関節拘縮などの後遺症を残す。コートジボワールやガーナなどの西アフリカや中央アフリカに多く、年間約5000例以上の新規患者が報告されている。日本では1980年から2015年までに57例の報告があり、全て、*M. ulcerans* subsp. *Shinshuense*が同定されている。アフリカ諸国では5-15歳と若年発症が多いが、日本では2-87歳(平均44才)で50歳以上に多い。我々は、コートジボワールやガーナにおける、米国、日本の4カ国の研究協力体制を通して、ブルーリ潰瘍と皮膚NTDsのサーベイランスおよび診断・治療体制強化を目指し、活動を行っている。現在、コートジボワールの中南部に位置するOume周囲の集落を中心に現地研究者および医療従事者と連携し、ブルーリ潰瘍患者の臨床症状、皮膚病変画像、治療経過などの臨床情報の集積を進めている。さらに、感染経路の解明を進め、ブルーリ潰瘍に対する予防策の確立に貢献したい。

日本におけるハンセン病の新規発症は、年間10例に満たない。そのうち、日本人は0-2例であり、そのほとんどが沖縄からの報告となっている。琉球大学医学部附属病院における新患集計記録は昭和57年から開始され、以降29年間に151名の新患発生があった。今後も散発的にみられる可能性がある。一方、世界で

は東南アジアを中心に年間 22 万人以上の新規発症があり、世界的に未だ問題の多い疾患である。ハンセン病は末梢神経障害を生じ、手足や鼻の変形や脱落、四肢の運動機能障害、麻痺性兔眼や顔面神経麻痺による顔面変形などの症状を生じる。大きく多菌型と少菌型に分けられ、宿主側の免疫機能や状態により、らい菌感染への反応が異なる特徴がある。抗酸菌感染症は、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い。現在、ハンセン病の病態解明のため、琉球大学に蓄積された臨床データと臨床検体をもとに、遺伝子発現解析を行っている。

4. アタマジラミ医師主導治験

国内のアタマジラミ症は、ピレスロイド系殺虫剤のフェノトリンを 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が報告され、本邦においても抵抗性アタマジラミの存在が確認されている。実際に沖縄県以外の抵抗性率は数パーセントであるのに対し、沖縄県では 96%であった。沖縄県においては、欧米由来のピレスロイド抵抗性アタマジラミが早期に侵入し、市販薬が無効であったため全てのアタマジラミが抵抗性を示すまでに蔓延したと考えられる。現時点で、抵抗性のすすんだ沖縄においてアタマジラミに有効な治療薬がない。さらに、全国各地より、治療抵抗性のアタマジラミ検体を送付してもらい、耐性遺伝子の有無を調べているが、100%の確率で抵抗遺伝子を持っており、沖縄のみならず、全国的にも耐性化が進んでいると予想される。

ピレスロイド抵抗性アタマジラミにも有効な製剤の導入を目指し、琉球大学皮膚科では、東京理科大学、国立感染症研究所と共同で米国では処方薬 (Sklice lotion) の医師主導治験を行い、抵抗性アタマジラミに対する有効性と安全性を確認した。現在、Sklice lotion は日本への導入に向けて、治験が予定されている。また、琉球大学皮膚科と製薬会社の共同研究として、新規薬剤の臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認した。2021 年 8 月にアース製薬から「アースシラミとりローション」として発売された。

5. 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とともに、口囲、鼻腔、臍、外陰部、肛門周囲にも過角化を伴う。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 症候群の症例では、これらの典型的な症状とともに、手指末節骨の骨融解像と著明な疼痛があり、他の掌蹠角化症ではみられない Olmsted 症候群に特異的な所見と考えられた。

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を目的とし、リアルタイム PCR や次世代シーケンス、マイクロアレイを用いた患者検体皮膚組織の解析で、EGFR リガンドの発現やプロスタグランジン関連遺伝子の発現の変動がみられている。本疾患におけ

る皮膚の過角化や疼痛が起こる機序との関連が考えられ、現在は更に培養細胞を用いて解析を行っている。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げたい。

6. ヒト・類人猿・霊長類・齧歯類の比較による、ヒトの皮膚の進化と特殊性

哺乳動物の皮膚は、表皮・真皮・皮下脂肪織の 3 層構造を持ち、外界の温度・乾燥や物理刺激から内部環境を保護するとともに、細菌やアレルゲンの侵入を防ぐ働きが求められる。このため、外傷などで皮膚を欠損すると、創面をすばやく元通りに戻す必要がある。秒単位の止血から始まり、時に数ヶ月単位となる再上皮化に至るまでの過程を「創傷治癒」という。ヒトの皮膚の創傷治癒に要する時間は、年齢や受傷部位、合併症などに多少とも影響をうける。臨床上問題となるのは、寝たきりの高齢者に発生する褥瘡や糖尿病患者の四肢末端に生じた難治性潰瘍である。いずれも治療は容易ではなく患者の QOL を大幅に低下させる。

創傷治癒研究の多くは、モデル動物としてマウスを用いてなされてきた。しかし、マウス皮膚はヒトと構造が異なり、表皮は非常に菲薄であり脂肪組織も乏しい。さらに毛包の数はヒトよりも圧倒的に多く、汗腺はマウス皮膚には存在しない。経験的にマウス皮膚の創傷はヒト皮膚と比較しその創傷速度が著しく速いことが知られている。マウス皮膚は様々な点でヒト皮膚とその特徴を異にしていることから、創傷治癒や皮膚の機能の進化の研究には、よりヒトに近縁な霊長類の皮膚を用いた検討が望まれる。

これまでに皮膚科学教室では、ケニアの霊長類研究所においてアヌビスヒヒ・サイクスモンキー、ベルベットモンキーの旧世界サルを含め、各種の哺乳動物を対象として、治癒速度を検証する実験を行ってきた。これら動物に比較し、ヒトの創傷治癒速度は霊長類や齧歯類と比較し 6 倍以上も遅いことがわかった。ヒトの入院患者の皮膚欠損は定期的な創傷洗浄や外用処置などを施された理想的な環境下で測定されてものであり、実際の創傷治癒速度の差は更に大きいものと考えられた。

ヒト以外の陸生哺乳類の創傷治癒速度はほぼ同等で、ヒトのみが極端に遅い可能性が示唆された。霊長類はヒトと遺伝学的には非常に近縁であるが、創傷治癒の側面から見るとその差異が大きいことは非常に興味深い。ヒトの皮膚の特殊性や進化の意味合いを探る意味で、ヒトを含めた各種の哺乳動物の皮膚で発現する遺伝子群のトランスクリプトームデータの比較解析を行っている。そのため、霊長類の創傷モデルとしてアカゲザルの背部に人工的な皮膚欠損を作成し、皮膚欠損作成時および創傷治癒経過中の皮膚組織を採取した。これらの皮膚組織のトランスクリプトームデータをもとに、各動物の創傷治癒過程における遺伝子発現変動解析を行っている。

7. 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

状況とその発症率とその動向、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した結果、全身性強皮症、MCTD などの自己免疫疾患が多い傾向があった。HTLV-I 感染細胞は、紫外線曝露を受けた表皮の角化細胞が分泌する PGE2 により、IL-6 などの炎症性サイトカインを分泌することを同定した。IL-6 は、全身性強皮症の病態形成に関与していると考えられており、現在、このサイトカインに関連した治療薬の治療が国内外で行われている。強固な紫外線を含め、沖縄県の自然環境が、HTLV-I 感染者にどのような影響を及ぼしているか検討している。

8. 遺伝子発現情報に基づいた補助的病理診断

皮膚疾患の診断において皮膚生検組織の病理組織学的診断は重要な診断根拠である。特に皮膚腫瘍の診断においては、病理組織学的診断が最重要である。しかし、しばしば病理組織に特徴的な所見が得られず、確定的な診断が得られない症例を経験する。たとえば、種々の画像検索で原発巣が特定できない転移性皮膚悪性腫瘍において、病理組織像からも原発巣の癌腫が推定できない場合は、臨床的に適切な治療選択に難渋する。このように病理組織学的な診断が困難な状況においては、それに代替しうる診断方法が必要である。

組織抽出 RNA を用いた次世代シーケンサによる解析であるトランスクリプトーム解析により、組織の網羅的遺伝子発現情報が得られる。皮膚疾患の病理組織検体はそれぞれ特有の遺伝子発現パターンを示すと考えられ、トランスクリプトーム解析により、そのパターンの同定が可能となる。また、種々のデータベースに皮膚疾患トランスクリプトームデータが登録されている。現在、当科での病理組織診断で診断困難な症例について、組織検体のトランスクリプトーム解析を行い、既存のデータベースより得られる各種皮膚疾患のデータと比較することで補助的診断を行うアルゴリズムの構築を行っている。

また腫瘍組織の診断補助以外にも、培養、特殊染色、免疫染色を用いても検出が困難な皮膚感染症組織の RNA シーケンスデータから病原体の RNA 配列断片を検出することにより、疾患の原因となる病原体の存在を確認する手法を構築中である。

沖縄県においては他県と比較し血管肉腫、カポジ肉

腫の発症率が高い。これらの疾患は病理組織学的に診断がなされるが、非典型的な病理組織像を呈する症例では確定診断が困難な場合もある。トランスクリプトーム解析による血管肉腫、カポジ肉腫の遺伝子発現パターンが明らかになれば、診断困難な症例において診断の補助となる可能性が考えられる。当科で経験した血管肉腫、カポジ肉腫のトランスクリプトーム解析を行った。解析を進めこれらの皮膚腫瘍の特徴的遺伝子発現パターンを見出したい。

9. 掌蹠と体部皮膚の違い

皮膚は一見単純な構造物に見えるが、実際は解剖学的部位において形態学的にも生理学的にも異質である。特に、掌蹠と体幹で比較すると、角質の厚さ、毛や汗腺、脂腺などの付属器の構造や機能に大きな違いがあるが、どのような遺伝子制御メカニズムによってその違いが生み出されるのかは未だ解明されていない。掌蹠および体幹の正常皮膚組織を用いてトランスクリプトーム解析を行い両者での遺伝子発現の差を比較した。掌蹠の皮膚の特徴である皮膚の厚さ、中でも角層の肥厚を説明しうる特異的な角化メカニズムとしては、セリンプロテアーゼである Kallikrein-related peptidase (KLKs) と、これを可逆的に阻害する Kazal 型セリンプロテアーゼインヒビター (SPINKs)、不可逆に阻害するセルピンスーパーファミリー (SERPINs) の各遺伝子群の発現バランスが大きく異なっていた。また、自然免疫を担う抗菌ペプチドの mRNA 発現が掌蹠では体幹と異なり、皮膚マイクロバイオームの部位による違いを説明する事象であると思われる。表皮を構成するケラチノサイトの部位特異性は、真皮の線維芽細胞によって分泌される可溶性因子によって支配されると考えられている。実際に、掌蹠の線維芽細胞は、掌蹠由来ではないケラチノサイトに掌蹠のみで発現するケラチン 9 を誘導できることが報告されている。我々は掌蹠型表皮を誘導する因子についても、遺伝子差異発現解析を用いて特定しようと試みている。

10. 化膿性汗腺炎患者を対象とした疫学研究、病変部皮膚における遺伝子発現解析

化膿性汗腺炎は、腋窩や鼠径部、臀部などに、結節や膿瘍、瘻孔を多発し瘢痕を形成する慢性炎症性の皮膚疾患である。思春期以降に発症し慢性に経過し醜形を残すため、生涯に亘り患者の QOL を著しく損なう。

沖縄県は他県と比較して化膿性汗腺炎患者が多いことが知られている。琉球大学皮膚科では、その中でも重症例に対して生物学的製剤による治療や手術療法を行なっている。2010 年から 2019 年までの 10 年間で琉球大学皮膚科に通院した化膿性汗腺炎患者 58 人について、生活歴、重症度、合併症などについての検討を行なった。また、過去の欧米やアジアの報告と比較することにより、沖縄やアジアにおける患者の特徴を見出した。

また、病変部の遺伝子発現解析を行い乾癬などの他の炎症性皮膚疾患と比較することで、化膿性汗腺炎に特徴的な炎症細胞や、線維化マーカーを見出した。今後

は病変部や患者血球のシングルセル解析, 空間トランスクリプトーム解析, マイクロバイオームの解析や患者血清を用いたバイオマーカーの探索を行い, 病態の

解明や治療対象となるサイトカインの特定を目指している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	山口さやか, 高橋健造: エビデンスに基づく皮膚科新薬の治療指針「ピレスロイド抵抗性アタマジラミ」. 梶島健治(編), 236-241, 中山書店, 東京, 2021.	(B)	×
原著			
OI21001:	Yamaguchi S, Yasumura R, Okamoto Y, Okubo Y, Miyagi T, Kawada H, Takahashi K. Efficacy and safety of a dimethicone lotion in patients with pyrethroid-resistant head lice in an epidemic area, Okinawa, Japan. <i>J Dermatol</i> 48: 1343-1349 2021. doi: 10.1111/1346-8138.15966. Epub 2021 May 28.	(A)	○
OI21002:	Tsuruta N, Imafuku S; Western Japan Inflammatory Disease Research Group. Establishment of the Western Japan Psoriasis Registry and first cross-sectional analysis of registered patients. <i>J Dermatol</i> 48: 1709-1718 2021. doi: 10.1111/1346-8138.16092.	(A)	○
OI21003:	Morita A, Takahashi H, Ozawa K, Imafuku S, Takekuni N, Takahashi K, Matsuyama T, Okubo Y, Zhao Y, Kitamura S, Takei K, Yokoyama M, Hayashi N, Terui T. Long-term analysis of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Open-label phase 3 results. <i>J Dermatol</i> . 48: 3-13 2021. doi: 10.1111/1346-8138.15605. Epub 2020 Oct 7.	(A)	○
OI21004:	Imafuku S, Kanai Y, Murotani K, Nomura T, Ito K, Ohata C, Yamazaki F, Miyagi T, Takahashi H, Okubo Y, Saeki H, Honma M, Tada Y, Mabuchi T, Higashiyama M, Kobayashi S, Hashimoto Y, Seishima M, Kakuma T. Utility of the Dermatology Life Quality Index at initiation or switching of biologics in real-life Japanese patients with plaque psoriasis: Results from the ProLOGUE study. <i>J Dermatol Sci</i> . 2021 Mar;101(3):185-193. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.01.002. Epub 2021 Jan 7.	(A)	○
OI21005:	Shuhei Yonamine MD, Takuya Omine MD, PhD, Takuya Miyagi MD, Yuichi Yamamoto MD, PhD, Sayaka Yamaguchi MD, PhD, Yasuhito Hamaguchi MD, PhD, Kenzo Takahashi MD, PhD. Myocarditis in a patient with anti-OJ and Th/To autoantibody-positive overlap syndrome First published: 26 May 2021. https://doi.org/10.1002/cia2.12187	(A)	○
OD21006:	宮城拓也, 高橋健造: 今日の治療指針 2022 年度版 膿皮症: 皮膚疾患最新の治療 化膿性汗腺炎. 153. 2021.	(B)	×
OD21007:	伊藤 誠, 山口 さやか, 皆川 智子, 竹尾 直子, 新屋 明美, 松下 幸世, 高橋 健造: 小児の難治性アタマジラミ症におけるピレスロイド抵抗性の獲得. 日本小児皮膚科学会雑誌 40: 135-139, 2021.	(B)	○
OD21008:	岩元 凜々子, 佐久川 裕行, 宮城 拓也, 山口 さやか, 山本 雄一, 高橋 健造: 多彩な皮膚症状を呈し, 多剤免疫抑制剤による治療を要した再発性多発軟骨炎. 西日本皮膚科 83: 22-25 2021. https://doi.org/10.2336/nishinihonhifu.83.22 .	(B)	○
OD21009:	松尾 雄司, 内海 大介, 荻谷 嘉之, 林 健太郎, 宮城 拓也, 山口 さやか, 高橋 健造: 右大腿部に生じた進行性アポクリン腺癌の 1 例. 皮膚科の臨床 63: 1942-1946 2021.	(B)	○
OD21010:	堀川 知久, 松尾 雄司, 内海 大介, 宮城 拓也, 高橋 健造: 【高齢者の皮膚疾患】ダブルフェニブ・トラメチニブ併用療法により横紋筋融解症をきたした悪性黒色腫. 皮膚病診療 43: 1044-1048 2021.	(B)	×

- OD21011: 松尾 雄司, 内海 大介, 荻谷 嘉之, 山口 さやか, 高橋 健造: 乳児に生じた多発皮膚筋線維腫の1例. 日本小児皮膚科学会雑誌 40: 71-75 2021. (B) ○
- OD21012: 金子 栄, 鶴田 紀子, 伊藤 宏太郎, 山口 和記, 宮城 拓也, 高橋 健造, 東裕子, 森実 真, 野村 隼人, 山口 道也, 日野 亮介, 澤田 雄宇, 中村 元信, 大山 文悟, 大畑 千佳, 米倉 健太郎, 林 宏明, 柳瀬 哲至, 松阪 由紀, 杉田 和成, 菊池 智子, 三苫 千景, 中原 剛士, 古江 増隆, 岡崎 布佐子, 小池 雄太, 今福 信一, 西日本炎症性皮膚疾患研究会: 乾癬の生物学的製剤治療に対する結核対策実態の多施設共同調査. 日本皮膚科学会雑誌 131: 1525-1532 2021. (B) ○

症例報告

- CD21001: 岩元 凜々子, 山口 さやか, 荻谷 嘉之, 高橋 健造, 仲里 巖, 屋宜 宣: 武乳児線維性過誤腫の1例. 日本小児皮膚科学会雑誌 40: 172-175, 2021. (B) ○
- CD21002: 岩元 凜々子, 大平 葵, 荻谷 嘉之, 宮城 拓也, 山口 さやか, 屋宜 宣武, 仲里 巖, 高橋 健造: 小児の足背に生じた皮下型環状肉芽腫の1例. 日本小児皮膚科学会雑誌 40: 149-155, 2021. (B) ○
- CD21003: 新城 愛, 與那嶺 周平, 荻谷 嘉之, 山口 さやか, 高橋 健造: 【脱毛症】病理検査とトリコスコピーが診断に有効であった小児の抜毛症. 皮膚病診療 43: 908-911, 2021. (B) ○
- CD21004: 與那嶺 周平, 宮城 拓也, 新城 愛, 下地 志月, 山城 充士, 高橋 健造: 血疱を伴う紫斑から診断した成人T細胞白血病・リンパ腫急性型の1例. 西日本皮膚科 83: 351-356, 2021. (B) ○
- CD21005: 小松 恒太郎, 山口 さやか, 内海 大介, 山本 雄一, 高橋 健造: 優性栄養障害型表皮水疱症の患児での皮膚症状の経年変化. 日本小児皮膚科学会雑誌 40: 76-80, 2021. (B) ○

総説

- RD21001: 高橋健造: 慢性炎症と疾患 特集: 皮膚の恒常性破綻と慢性皮膚疾患 各論「魚鱗癬と掌蹠角化症」. BIO Clinica 10: 85-89, 2021. (B) ×
- RD21002: 高橋健造: 【角化症診療マニュアル】ダリエー病とヘイリー・ヘイリー病. Derma 312: 53-58 2021. (B) ×
- RD21003: 大平 葵, 山口 さやか, 高橋 健造: 【皮膚悪性腫瘍(第2版)下-基礎と臨床の最新研究動向-】血管肉腫 治療 薬物療法. 日本臨床 79: 379-385 2021. (B) ×
- RD21004: 大平 葵, 山口 さやか, 高橋 健造. 【皮膚悪性腫瘍(第2版)下-基礎と臨床の最新研究動向-】血管肉腫 頭部血管肉腫の臨床的特徴. 日本臨床 79: 366-370 2021. (B) ×
- RD21005: 大嶺 卓也, 高橋 健造: 【好中球が関与する皮膚病】化膿性汗腺炎, 乾癬, 壞疽性膿皮症 TNF- α が関与する好中球性皮膚症の相違. 皮膚病診療 43: 390-396 2021. (B) ×
- RD21007: 葉山 惟大, 井上 里佳, 大槻 マミ太郎, 大嶺 卓也, 門野 岳史, 黒川 一郎, 佐藤 伸一, 清水 宏, 高橋 健造, 鳥居 秀嗣, 乃村 俊史, 林 健太郎, 林 伸和, 藤田 英樹, 前川 武雄, 森田 明理, 吉崎 歩, 照井 正, 化膿性汗腺炎診療の手引き策定委員会: 化膿性汗腺炎診療の手引き 2020. 日本皮膚科学会雑誌 131: 1-28 2021. (B) ○

国際学会発表

- PI21001: Aoi Ohira, Takuya Omine, Daisuke Utsumi, Sayaka Yamaguchi, Kenzo Takahashi. Spatial distribution of KLK, SPINK, and SERPIN family proteins contributes to dense stratum corneum of normal sole skin and PPK phenotypes. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID) 12月3日~12/5日 Web開催 2021.
- PI21002: Takuya Miyagi, Kenzo Takahashi, Noriko Tsuruta, Shinichi Imafuku, Western Japan psoriasis registry : Prevalence of malignancies in Japanese psoriasis patients and selected treatments in the West Japan Psoriasis Registry. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID) 12月3日~12/5日 Web開催 2021.

国内学会発表

- PD21001: 高橋健造, 山口さやか, 松尾雄司, 與那嶺周平, 内海大介: 基底細胞母斑症候群患者の年代別の観察. 第 484 回大阪地方会, 神戸市, 3 月 14 日, 2021.
- PD21002: 堀川 知久, 大久保 優子, 宮城 拓也, 山口 さやか, 高橋 健造: デュピルマブに抵抗性の顔面紅斑にバリシチニブが有効であったアトピー性皮膚炎の 4 例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21003: 下地 志月, 兼島 明子, 砂川 文, 白瀬 春奈, 栗澤 剛: 局所皮弁にて再建した再発毛巣洞の 2 例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21004: 新城 愛, 安村 涼: 当院で経験した COVID-19 ワクチン接種後に生じた皮膚症状. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21005: 花城 ふく子, 上原 絵里子, 高橋 桜子, 佐々木 秀章, 垣花 一慶, 吉見 直己: メトヘモグロビン血症を生じた水疱性類天疱瘡の一例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21006: 工藤 真未, 大久保 優子, 山口 さやか, 高橋 健造: 限局性リンパ管腫の 1 例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21007: 兼島 明子, 屋宜 宣武, 南部 順一, 仲里 巖: 下腿に発症した皮下腫瘍の一例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21008: 松尾 雄司, 宮城 拓也, 高橋 健造: 左大腿屈側に生じた原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫の 1 例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21009: 林 健太郎: 琉球大学病院における化膿性汗腺炎の治療. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21010: 下地 志月, 兼島 明子, 砂川 文, 白瀬 春奈, 栗澤 剛: Hughes 法で再建した右下眼瞼 Bowen 病の一例. 第 93 回沖縄地方会, 浦添市, 7 月 31 日, 2021.
- PD21011: 兼島 明子, 下地 志月, 白瀬 春奈, 栗澤 剛: L-アルギニン塩酸塩の血管外漏出による皮膚潰瘍の 1 例. 第 93 回沖縄地方会, 浦添市, 7 月 31 日, 2021.
- PD21012: 佐久川 裕行, 工藤 真未, 宮城 拓也, 高橋 健造: ペムプロリズマブ投与後に発症した重症筋無力症・筋炎・心筋炎合併の 1 例. 第 93 回沖縄地方会, 浦添市, 7 月 31 日, 2021.
- PD21013: 砂川 文: 2021 年宮古島での常勤皮膚科医の日々. 第 93 回沖縄地方会, 浦添市, 7 月 31 日, 2021.
- PD21014: 新城 愛, 安村 涼: 進行胃癌に伴った Bazex 症候群の 1 例. 第 93 回沖縄地方会, 浦添市, 7 月 31 日, 2021.
- PD21015: 上原 絵里子, 花城 ふく子, 儀間 香南子, 新城 治: 壊死性筋膜炎, 敗血症, 腎不全を発症し, 急速な転帰をとった劇症型 G 群溶連菌感染症の 1 例. 第 93 回沖縄地方会, 浦添市, 7 月 31 日, 2021.
- PD21016: 高橋 健造: 最近の紹介患者から: 指趾末端のメラノーマと, PVL 陽性ブドウ球菌による皮膚感染症. 第 93 回沖縄地方会, 浦添市, 7 月 31 日, 2021.
- PD21017: 工藤 真未, 佐久川 裕行, 荻谷 嘉之, 宮城 拓也, 高橋 健造: 背部に生じた Desmoplastic malignant melanoma の 1 例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21018: 下地 志月, 大嶺 卓也, 林 健太郎, 山城 充士, 高橋 健造: センチネルリンパ節生検が有用であった前胸部有棘細胞癌の一例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21019: 上原 遥, 屋宜 宣武, 仲里 巖: 2020 年の当科における悪性皮膚腫瘍症例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21020: 兼島 明子, 砂川 文, 白瀬 春奈, 栗澤 剛: 業務用アイロンプレス機による手のヒートプレス損傷の 2 例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21021: 新城 愛, 與那嶺 周平, 宮城 拓也, 高橋 健造: 成人黄色ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群の一例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21022: 山城 充士, 松尾 雄司, 伊藤 誠, 宮城 拓也, 高橋 健造: 令和 2 年度 印象に残った 2 症例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21023: 上原 絵里子, 花城 ふく子: アミド型麻酔薬に即時型アレルギーを生じた 2 例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.
- PD21024: 園崎 哲: 治療に難渋した臀部尋常性疣贅の 1 例. 第 94 回沖縄地方会, 北谷町, 12 月 11 日, 2021.

- PD21025: 工藤 真未, 宮城 拓也, 伊藤 誠, 山城 充士, 高橋 健造: HTLV-1 キャリアに生じた原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症の 1 例. 第 120 回日本皮膚科学会総会, 横浜市, 6 月 10 日~13 日, 2021.
- PD21026: 下地 志月, 大久保 優子, 山口 さやか, 荻谷 嘉之, 宮城 拓也, 高橋 健造: 直腸癌に対する化学療法中に緑膿菌による敗血症性ショックと壊疽性膿瘡を合併した 1 例. 第 120 回日本皮膚科学会総会, 横浜市, 6 月 10 日~13 日, 2021.
- PD21027: 堀川 知久, 松尾 雄司, 山城 充士, 宮城 拓也, 高橋 健造: 乳頭状汗管嚢胞腺癌の 1 例. 第 120 回日本皮膚科学会総会, 横浜市, 6 月 10 日~13 日, 2021.
- PD21028: 大嶺 卓也, 林 健太郎, 山口 さやか, 高橋 健造: 化膿性汗腺炎の疫学 沖縄と日本, アジアと欧米との比較で見えてきた地域特異性など. 第 120 回日本皮膚科学会総会, 横浜市, 6 月 10 日~13 日, 2021.
- PD21029: 新城 愛, 岩元 凜々子, 山城 充士, 宮城 拓也, 上原 絵里子, 高橋 健造: 四肢の広範囲に血疱を呈した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の 1 例. 第 120 回日本皮膚科学会総会, 横浜市, 6 月 10 日~13 日, 2021.
- PD21030: 内海 大介, 高橋 健造, 安田 正人, 天野 博雄, 須賀 康, 清島 真理子: 偏光顕微鏡下に見いだされたネザートン症候群の特徴的毛髪所見. 第 295 回東海地方会, Web 開催, 3 月 21 日, 2021.
- PD21031: 高橋 健造, 山口 さやか: 沖縄のスミスリン抵抗性アタマジラミ症におけるジメチコン製剤の臨床試験. 第 394 回東北 6 県合同地方会, 仙台市, 3 月 20 日~21 日, 2021.
- PD21032: 林 健太郎, 高橋健造: ニボルマブでの術後補助療法後に多発肺結節が出現し, サルコイド様反応と診断した病期 III の悪性黒色腫の 1 例. 第 37 回皮膚悪性腫瘍学会, 松本市, 7 月 9 日, 2021.
- PD21033: 山口 さやか, 松尾 雄司, 與那嶺 周平, 内海 大介, 高橋 健造: 基底細胞母斑症候群患者の年代別の観察. 第 17 回加齢皮膚医学研究会, 名古屋市, 8 月 21 日, 2021.
- PD21034: 山口 さやか: 日本皮膚科学会総会 教育講演 16 非結核性抗酸菌症の診断と治療. 第 120 回日本皮膚科学会総会, 横浜市, 6 月 11 日, 2021.
- PD21035: 新城愛, 宮城拓也, 大久保優子, 山口さやか, 平良清人, 高橋健造: 掌蹠に生じた黒癬のダーモスコープ所見と悪性黒色腫との鑑別. 第 47 回 皮膚かたち研究学会, 久留米市, 7 月 10 日, 2021.
- PD21036: 宮城拓也, 高橋健造: イクセキズマブとアプレミラストが腰椎の掌蹠膿疱症関連骨関節炎に有効であった 1 例. 第 36 回乾癬学会, 浦安市, 9 月 3 日~4 日, 2021.
- PD21037: 工藤真未, 宮城拓也, 高橋健造: 掌蹠膿疱症関連骨関節炎に対する抗 IL23 抗体治療中に, 肉芽腫を伴う血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫を発症した 1 例. 第 85 回日本皮膚科学会東部支部会, 札幌市, 9 月 18 日~9 月 19 日, 2021.
- PD21038: 大嶺卓也, 與那嶺周平, 宮城拓也, 高橋健造: NSAID 不耐症様の経過と症状を呈した成人 T 細胞白血病リンパ腫の 1 例. 第 73 回日本皮膚科学会西部支部会, 宮崎市, 10 月 30 日~31 日, 2021.
- PD21039: 宮城拓也: Is this a ○○? No!! It's ATLL!! 第 73 回日本皮膚科学会西部支部会, 宮崎市, 10 月 30 日~31 日, 2021.
- PD21040: 宮城拓也, 高橋健造, 鶴田紀子, 今福信一: 西日本炎症性皮膚疾患研究疾患会: 悪性腫瘍が乾癬の治療選択に与える影響. 第 120 回日本皮膚科学会西部支部会, 横浜市, 6 月 11 日, 2021.
- PD21041: 宮城拓也, 大嶺卓也, 山口さやか, 高橋健造: 頭部毛包周囲炎, 嚢腫性ざ瘡にアダリムマブが著効した 1 例. 第 85 回日本皮膚科学会東京支部会, 東京都, 11 月 13 日~14 日, 2021.
- PD21042: 宮城拓也, 下地志月, 高橋健造: 骨髄移植後の抗 MDA-5 抗体陽性の皮膚筋炎 - 手指診察の重要性 -. 第 72 回日本皮膚科学会中部支部会, 奈良市, 11 月 20 日~21 日, 2021.
- PD21043: 宮城拓也, 與那嶺周平, 工藤真未, 高橋健造: 尋常性乾癬と乾癬性関節炎, 心筋炎を合併した抗ミトコンドリア M2 抗体陽性の多発性筋炎の 1 例. 第 70 回日本皮膚免疫アレルギー学会, 横浜市, 10 月 8 日~10 日, 2021.

その他の刊行物

- MD21001: 高橋健造: 京都大学皮膚科年報 2021年度版 141-144, 2021年
- MD21002: 高橋健造: かりゆし-サー 医学科長の巻頭言
- MD21003: 高橋健造: 皮膚疾患最新の治療 序文 2021-2022.

A. 研究課題の概要

1. がん免疫，転写後制御の視点からの生体内ネットワーク解析と創薬開発(山下暁朗，今井大達)

免疫チェックポイント阻害薬による治療の根幹となる，がん抗原の主体がフレームシフト変異遺伝子由来の mRNA がコードする非天然ペプチドであることが分かってきた (Turajlic ら Lancet Oncology, 2017)。一方，フレームシフト変異が生じると，すぐに異常終止コドンが出現し，mRNA 監視機構である NMD

(Nonsense-mediated mRNA decay) により mRNA が分解されるため，がん抗原の発現は低く抑えられている。そのため，がん抗原の発現促進によるがん免疫賦活化には NMD の阻害が重要である。一方，免疫チェックポイント阻害剤が効く症例の存在は，がんの発症段階のどこかで NMD が阻害されていることを示唆していた。我々は，最近の解析により，細胞ストレスにより NMD が阻害されることを発見した。本研究課題では，この発見を基に，がん微小環境における細胞ストレス環境下で NMD が阻害 (がん抗原発現促進) されることを示すと共に，その分子機構を解明する。これにより，がん免疫回避によるがん化機構をターゲットとした新たな治療コンセプトを創出することを目的とし研究を行った。

今年度は，新規合成トランスクリプトーム・トランスレートーム・次世代シーケンス解析プラットフォームの構築を進めた。

2. HTLV-1 ワクチンに関する研究(高橋良明)

HTLV-1 感染が原因の成人 T 細胞白血病 (ATL) は，未だ根治療法が無いために，その予防法や治療法の開発が求められている。そこで我々は，安全な HTLV-1 感染防御ワクチンの開発を目指して，新たな HTLV-1 エンベロープ高発現型弱毒組換えワクシニアウイルスを作製した。これをラットに接種したところ，in vitro において HTLV-1 感染を阻止する液性免疫の誘導を確認

した。(北海道大学との共同研究)

3. 新たな ATL 抗体療法に関する研究(高橋良明)

ATL 細胞が高発現する CADM1 分子を標的にして，新たな治療法を開発するために，ラット由来抗 CADM1 モノクローナル抗体を作製した。さらに，本抗体の遺伝子をクローニングしてキメラ抗体を作出した。このキメラ抗体に細胞毒性薬剤を結合させた後，CADM1 陽性 ATL 細胞に処理したところ，ATL 細胞を特異的に死滅させることができた。そこで，この成果を特許出願した。(東京大学との共同出願)

4. ハブ咬傷時に投与する安全な抗毒素抗体の開発(高橋良明)

効果的かつ安全性の高い，ハブ毒に対する抗体カクテル治療薬の開発を目指し，毒素中和能を有する複数のマウス由来モノクローナル抗体を作製した。さらに実用化を目指して，これらのマウス抗体からヒト化抗体を作製した。(県内外の企業との共同開発)

5. Kruppel-like factor 2 (KLF2) による T 細胞の増殖制御機構の解析 (水口真理子)

多くのがん細胞では，テロメアの伸長に関わる Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) が高発現しており，そのプロモーター領域はメチル化されている。私たちは，休止期に誘導した T 細胞株において，hTERT プロモーターのメチル化が，遺伝子発現抑制因子である KLF2 の結合を阻害し，hTERT 遺伝子の発現を促進することを明らかにした。

6. Adult T-cell leukemia (ATL) 細胞の増殖機構の解析 (水口真理子)

急性型 ATL 患者の末梢血中では，ATL 細胞が著しく増加しているものの，どこで増殖しているのかは明らかになっていない。私たちは，急性型患者の ATL 細胞がリンパ節で増殖し，末梢血中では増殖していないことを明らかにした。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Guo Y, Kawaguchi A, Takeshita M, Sekiya T, Hirohama M, <u>Yamashita A</u> , Siomi H, Murano K. :Potent mouse monoclonal antibodies that block SARS-CoV-2 infection. J Biol Chem. 296: 100346, 2021. doi:10.1016/j.jbc.2021.100346.	(A)	○
OI21002:	Miyatake S, Kato M, Kumamoto T, Hirose T, Koshimizu E, Matsui T, Takeuchi H, Doi H, Hamada K, Nakashima M, Sasaki K, <u>Yamashita A</u> , Takata A, Hamanaka K, Satoh M, Miyama T, Sonoda Y, Sasazuki M, Torisu H, Hara T, Sakai Y, Noguchi Y, Miura M, Nishimura Y, Nakamura K, Asai H, Hinokuma N, Miya F, Tsunoda T, Togawa M, Ikeda Y, Kimura N, Amemiya K, Horino A, Fukuoka M, Ikeda H, Merhav G, Ekhilevitch N, Miura M, Mizuguchi T, Miyake N, Suzuki A, Ohga S, Saitsu H, Takahashi H, Tanaka F, Ogata K, Ohtaka-Maruyama C, Matsumoto N. : De	(A)	○

- novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria. *Sci Adv.* 7(13): eabd2368, 2021. doi:10.1126/sciadv.abd2368.
- OI21003: Tsukamoto S, Wakui H, Azushima K, Yamaji T, Urate S, Suzuki T, Abe E, Tanaka S, Taguchi S, Yamada T, Kinguchi S, Kamimura D, Yamashita A, Sano D, Nakano M, Hashimoto T, Tamura K.: Tissue-specific expression of the SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, in mouse models of chronic kidney disease. *Sci Rep.* 11(1): 16843, 2021. doi:10.1038/s41598-021-96294-8. (A) ○
- OI21004: Mannen T, Goto M, Yoshizawa T, Yamashita A, Hirose T, Hayano T.: Distinct RNA polymerase transcripts direct the assembly of phase-separated DBC1 nuclear bodies in different cell lines. *Mol Biol Cell.* 32(21): ar33, 2021. doi: 10.1091/mbc.E21-02-0081. (A) ○
- OI21005: Urate S, Wakui H, Azushima K, Yamaji T, Suzuki T, Abe E, Tanaka S, Taguchi S, Tsukamoto S, Kinguchi S, Uneda K, Kanaoka T, Atobe Y, Funakoshi K, Yamashita A, Tamura K.: Aristolochic Acid Induces Renal Fibrosis and Senescence in Mice. *Int J Mol Sci.* 22(22): 12432, 2021. doi:10.3390/ijms222212432. (A) ○
- OI21006: Taguchi S, Azushima K, Yamaji T, Urate S, Suzuki T, Abe E, Tanaka S, Tsukamoto S, Kamimura D, Kinguchi S, Yamashita A, Wakui H, Tamura K.: Effects of tumor necrosis factor- α inhibition on kidney fibrosis and inflammation in a mouse model of aristolochic acid nephropathy. *Sci Rep.* 11(1):23587, 2021. doi:10.1038/s41598-021-02864-1. (A) ○
- OI21007: Mizuguchi M, Hara T, Yoshita-Takahashi M, Kohda T, Tanaka Y, Nakamura M.: Promoter CpG methylation inhibits Krüppel-like factor 2 (KLF2)-Mediated repression of hTERT gene expression in human T-cells. *Biochem Biophys Rep.* 26: 100984, 2021. doi: 10.1016/j.bbrep.2021.100984. (A) ○
- RI21001: Ura T, Yamashita A, Mizuki N, Okuda K, Shimada M.: New vaccine production platforms used in developing SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Vaccine.* 39(2):197-201, 2021. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.054. (A) ○

総説

国内学会発表

- PD21001: 山下暁朗, 藤原俊伸: 翻訳による生命現象制御の新展開. 第44回日本分子生物学会年会. 横浜市. 2021.
- PD21002: 山下暁朗: mRNA 監視機構制御因子 SMG1 キナーゼによる酸化ストレス応答制御機構. 第44回日本分子生物学会年会. 横浜市. 2021.
- PD21003: 山下暁朗: mRNA ワクチンやってみよう. 第10回さきがけ「RNAと生体機能」懇話会. 和歌山県. 2021.
- PD21004: 高橋良明, 志田壽利, 宮城拓也, 田中礼子, 水口真理子, 田中勇悦: 新規 HTLV-1 中和モノクローナル抗体の作製. 第7回日本 HTLV-1 学術集会. 熊本市. 2021.
- PD21005: 田部亜季, 那須智博, 高橋良明, 田中勇悦, 内丸薫, 渡邊俊樹, 津本浩平, 中野和民: HTLV-1 感染細胞と indolent ATL を標的とする抗 OX40 抗体薬物複合体開発. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会, 熊本市. 2021.
- PD21006: 田中勇悦, 田中礼子, 水口真理子, 高橋良明, 浦野恵美子, 保富康宏, 福島卓也: 新規 HTLV-1 中和モノクローナル抗体の作製. 第7回日本 HTLV-1 学術集会, 熊本市. 2021.
- PD21007: 水口真理子, 高鳥光徳, 崎浜秀悟, 高橋愛美, 今泉直樹, 高橋良明, 長谷川寛雄, 加留部謙之輔, 福島卓也, 中村正孝, 田中勇悦: 急性型 ATL 患者の末梢 ATL 細胞は増殖しない. 第7回日本 HTLV-1 学術集会, 熊本市. 2021.
- PD21008: 加藤愛美, 田中礼子, 水口真理子, 今泉直樹, 田中勇悦, 福島卓也: ATL バイオマーカーとしての可溶性 TNF 受容体 2 型抗原: 可溶性 CD25・OX40 量との相関性と自然免疫系からの放出. 第7回日本 HTLV-1 学術集会, 熊本市. 2021.
- PD21009: 今井大達, 内海利男, 古寺哲幸: Direct visualization of translational

GTPase factor pool formed around the archaeal ribosomal P-stalk by high-speed AFM. 第 22 回日本 RNA 学会年会. 鶴岡市. 2021.

PD21010: 九笹 加菜, 今井 大達, 古寺 哲幸, 稲津 明広, 遠藤 斗志也, 荒磯 裕平: 高速原子間力顕微鏡解析から示唆されたミトコンドリアタンパク質搬入ゲート TOM 複合体の不均衡な三量体構造. 第 44 回日本分子生物学学会年会. 横浜市. 2021.

研究課題の概要

感染症グループ

1) 呼吸器感染症の病態・疫学・治療に関する研究

当科では全ての感染症において起炎菌の確定診断に注力しているが、特に呼吸器感染症の起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。

インフルエンザについては、沖縄県内の重症インフルエンザ症例を集積し解析し、インフルエンザ様症状で救急室を受診する患者の起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。また、那覇市医師会などと連携し、亜熱帯におけるインフルエンザの疫学調査を継続的に実施している。

沖縄特有の感染症である糞線虫の過剰感染症の肺病変症例については沖縄県内の症例を蓄積し臨床背景や、画像の特徴を明らかにした。また沖縄県における市中肺炎の疫学調査から HTLV-1 感染が、危険因子となることを示した。

結核、非結核性抗酸菌 (NTM) に関する臨床研究も行っており、前者に関しては関連病院と共同で活動性肺結核の診断に有用な血清マーカーの探索的研究を行い論文化した。また、後者についても沖縄県全体の肺 NTM 症の原因菌種を調査する疫学研究、臨床像・画像所見を検討する臨床研究を進めている。

新型コロナウイルス感染症については、海外企業の試薬を用いた変異株検査、そして遺伝子解析を行い、変異株の疫学、臨床像、遺伝子学的特徴の解析などを行っている。

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 400 人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、日本における、未だ診断されていない潜在的感染者数を推定するため、国立感染研究所と共同研究を行い、解析を進めている。また、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。

3) 院内感染対策

感染対策室と共同して、インフルエンザ対策や種々の院内感染対策について、その有効性を検証している。インフルエンザでは予防内服の評価、百日咳では難し

いとされる抗体診断法を論文報告した。また、レジオネラの病院内環境汚染調査も定期的に論文報告している。血液内科病棟での RS ウイルスの集団感染についても、PCR や抗原検査を用いて対応した。

呼吸器グループ

呼吸器では感染症の他に、肺癌、びまん性肺疾患(間質性肺炎)、気管支喘息、COPD(慢性閉塞性肺疾患)等さまざまな疾患に関して診療、及び研究を行っている。

びまん性肺疾患(間質性肺炎)の分野では、これまでブレオマイシン(BLM)肺炎モデルマウスを使っての間質性肺炎、肺線維症の発症病態や治療法の研究や、本邦では沖縄、九州に多い“HTLV-1”に関連する肺疾患、特に細気管支炎様陰影(DPB様陰影)の病態・発症機序に関する研究をトランスジェニックマウスを用いた基礎研究や患者 BALF 検体を用いての臨床に即した研究等を行ってきた。今後ともさらに症例数を重ね臨床研究、基礎研究ともますます発展させていく予定である。

また現在、長崎大学を主幹とする早期肺線維症の治療薬に関する共同研究にも参加している。

家族性間質性肺炎に関しては東北大学、埼玉医大、徳島大学、京都大学との共同研究(IPF/UIP の遺伝子解析のため)を行っている。また“(生体)肺移植”可能な症例を早めに見出し、患者さんの QOL を高めていく(これまでに当学症例では 4 症例施行済み)。その他広く“びまん性肺疾患”に関しての診療、教育、研究を行っているところである。

肺癌は年々増加しており、大学病院には常に肺癌患者が入院している。当グループでは、主に進行肺癌患者を担当しており、診断及びステージの決定を行った上で第二外科(呼吸器外科)、放射線科、麻酔科、整形外科などの科と連携し、最善と考えられる治療を行っている。また、必要に応じて、地域の医療機関とも連携している。その他、県外の臨床試験グループに属し、各種臨床試験の症例集積に努めている。

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

気管支喘息においては呼気 NO 測定を用いた喘息や類似疾患の診断や鑑別に努め、質問紙法による鼻炎合併喘息の定期的調査の有用性の検討も行っている。

気管支内視鏡手技においては手術困難な巨大肺嚢胞や肺膿瘍に対する経気管支内視鏡的ドレナージ法を確

立し、報告している。呼吸不全症例に対する High Flow Nasal Cannula 使用下の、気管支鏡の有用性も検証し報告している。

消化器グループ

消化管グループ:

診療においては、超音波内視鏡検査や拡大内視鏡検査を駆使して消化管腫瘍の早期診断に努めている。消化管の早期癌に対する内視鏡的治療を積極的に行い、切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に務めている。また、カプセル内視鏡やバルーン内視鏡による小腸検査、炎症性腸疾患に対する生物学的製剤による治療を推進している。

研究においては、糞線虫症の疫学調査、ピロリ菌の薬剤耐性と新型コロナウイルス感染症の消化器合併症の病態解析に取り組んでいる。

肝胆膵グループ:

肝臓病領域では、診療面では、B型及びC型肝炎などにおける抗ウイルス療法や、近年増加が著しい脂肪性肝疾患の進行予防対策、また合併する肝硬変や肝癌の治療を中心に行っている。高次機能病院として、急

性肝不全の内科的治療を集中的に行っているが、それでも救命が困難と思われる症例に関しては肝移植が速やかに施行できるよう外科的要素も加えながら診療を行っている。加えて慢性的な肝硬変症例でも肝移植適応症例では肝移植前後の内科的管理を行っている。

また、肝疾患診療拠点病院として、肝炎情報センターや沖縄県と連携して市民公開講座や講演会を開催し、一般の方々や、医療従事者への情報提供を行っている。さらに沖縄県内の肝炎診療ネットワークを構築し、県内の肝炎診療の底上げを目的として活動している。

胆膵領域で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、術後腸管に対しての小腸内視鏡を用いての検査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。

研究面においては、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスだけでなく、沖縄県に特有のD型肝炎ウイルスにおけるゲノム解析と臨床経過を検討する分子疫学研究を継続しながら、さらに近年注目されている非アルコール性脂肪肝炎、自己免疫性肝疾患などの疫学研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
BD21001:	藤田次郎: セフェム系抗菌薬. Pocket Drugs 2021, 小松康宏, 渡邊裕司 (編), 675-690, 医学書院, 東京, 2021.	(B)	
BD21002:	藤田次郎: 感染症 最近の動向. 今日の治療指針 2021年版 (Volume63), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編), 172-178, 医学書院, 東京, 2021.	(B)	
BD21003:	外間 昭: 細菌性赤痢. 今日の治療指針 2021年版 (Volume63), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編), 187-188, 医学書院, 東京, 2021.	(B)	
BD21004:	原永修作: レプトスピラ症 (ワイル病など). 今日の治療指針 2021年版 (Volume63), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編), 199-200, 医学書院, 東京, 2021.	(B)	
BD21005:	健山正男: 梅毒. 今日の治療指針 2021年版 (Volume63), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編), 203-204, 医学書院, 東京, 2021.	(B)	
BD21006:	田中照久: 糞線虫症. 今日の治療指針 2021年版 (Volume63), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編), 260, 医学書院, 東京, 2021.	(B)	
BD21007:	藤田次郎: 呼吸器を病変の場とする非 HIV 免疫再構築症候群—呼吸器感染症を中心に—. MB Derma, 末木博彦 (編), 39-47, 全日本病院出版会, 東京, 2021.	(B)	
BD21008:	藤田次郎: クラミドフィラ・ニューモニエ肺炎. 呼吸器疾患最新の治療 2021-2022, 門田淳一, 弦間昭彦, 西岡安彦 (編), 210-212, 南江堂, 東京, 2021.	(B)	

- BD21009: 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 6 版, 藤田次郎(編), 219-226, 医学書院, 東京, 2021. (B)
- BD21010: 藤田次郎: 第 6 版序. 呼吸器レジデントマニュアル第 6 版, 藤田次郎(編), vii-viii, 医学書院, 東京, 2021. (B)
- BD21011: 伊良波淳, 金城 徹: 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎, Crohn 病). 総合内科病棟マニュアル 疾患ごとの管理, 筒泉貴彦, 山田悠史, 小坂鎮太郎(編), 303-312, 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2021. (B)
- BD21012: 藤田次郎: 4. 非定型肺炎. 見る診るわかる! 胸部画像診断, 瀧川奈義夫(編), 24-31, 中外医学社, 東京, 2021. (B)
- BD21013: 藤田次郎: 7. 細菌性肺炎. 見る診るわかる! 胸部画像診断, 瀧川奈義夫(編), 44-50, 中外医学社, 東京, 2021. (B)
- BD21014: 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 6 版, 藤田次郎(編), 90-91, 医学書院, 東京, 2021. (B)

原著

- OI21001: Hokama A, Omija H, Kishimoto K, Kinjo T, Kinjo T, Fujita J. Response to "Histopathological Mimics of Inflammatory Bowel Disease". *Inflamm Bowel Dis* 27: e5-e6, 2021. doi: 10.1093/ibd/izaa222. (A) ○
- OI21002: Fujita J. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and respiratory syncytial virus infection in Japan during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. *Respir Investig* 59: 5-7, 2021. doi: 10.1016/j.resinv.2020.11.002. (A) ○
- OI21003: Sunagawa S, Iha Y, Kinjo T, Nakamura K, Fujita J. Role of zanamivir is likely to end in Okinawa, Japan. *Respir Investig* 59: 159-161, 2021. doi: 10.1016/j.resinv.2020.10.006. (A) ○
- OI21004: Sunagawa S, Iha Y, Kinjo T, Nakamura K, Fujita J. Disappearance of summer influenza in the Okinawa prefecture during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic. *Respir Investig* 59: 149-152, 2021. doi: 10.1016/j.resinv.2020.10.010. (A) ○
- OI21005: Tatsuki M, Ishige T, Igarashi Y, Hatori R, Hokama A, Hirato J, Muise A, Takizawa T, Arakawa H. Whipple disease mimicking inflammatory bowel disease. *Intest Res* 19: 119-125, 2021. doi: 10.5217/ir.2019.09177. (A) ○
- OI21006: Ishida T, Seki M, Oishi K, Tateda K, Fujita J, Kadota JI, Kawana A, Izumikawa K, Kikuchi T, Ohmagari N, Yamada M, Maruyama T, Takazono T, Miki M, Miyazaki Y, Yamazaki Y, Takeya H, Ogawa K, Nagai H, Watanabe A. Clinical manifestations of adult patients requiring influenza-associated hospitalization: A prospective multicenter cohort study in Japan via internet surveillance. *J Infect Chemother* 27: 480-485, 2021. doi: 10.1016/j.jiac.2020.10.021. (A) ○
- OI21007: Nakamura H, Miyagi K, Otsuki M, Higure Y, Nishiyama N, Kinjo T, Nakamatsu M, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. Serum KL-6 can distinguish between different phenotypes of severe COVID-19. *J Med Virol* 93: 158-160, 2021. doi: 10.1002/jmv.26268. (A) ○

- OI21008: Tohya M, Uechi K, Tada T, Hishinuma T, Kinjo T, Ohshiro T, Maeda S, Kirikae T, Fujita J. Emergence of clinical isolates of *Pseudomonas asiatica* and *Pseudomonas monteilli* from Japan harbouring an acquired gene encoding a carbapenemase VIM-2. *J Med Microbiol* 70: 1258 2021. doi: 10.1099/jmm.0.001258. (A) ○
- OI21009: Hokama A, Kishimoto K. Image of the Month: Target the bugs: *Strongyloides stercoralis* hyperinfection. *Clin Med (Lond)* 21: e239-e240, 2021. doi: 10.7861/clinmed.2020-1000. (A) ○
- OI21010: Hokama A, Nakada Y, Yanagida A, Koga E, Hoshino K, Fujita J. Bloating in a supine position. *Intest Res* 19: 252-253. 2021. doi: 10.5217/ir.2020.00019. (A) ○
- OI21011: Toyé RM, Cohen D, Pujol FH, Sow-Sall A, Lô G, Hoshino K, Mizokami M, Zoulim F, Lemoine M, Touré-Kane C, Chemin I. Hepatitis B virus genotype study in west africa reveals an expanding clade of subgenotype A4. *Microorganisms* 9: 623, 2021. doi: 10.3390/microorganisms9030623. (A) ○
- OI21012: Nakamura H, Ouchi G, Miyagi K, Higure Y, Otsuki M, Nishiyama N, Kinjo T, Nakamatsu M, Tateyama M, Kukita I, Fujita J. Case report: Iliopsoas hematoma during the clinical course of severe COVID-19 in two male patients. *Am J Trop Med Hyg* 104: 1018-1021, 2021. doi: 10.4269/ajtmh.20-1507. (A) ○
- OI21013: Hoshino K, Maeshiro T, Nishida N, Sugiyama M, Fujita J, Gojobori T, Mizokami M. Transmission dynamics of SARS-CoV-2 on the Diamond Princess uncovered using viral genome sequence analysis. *Gene* 779: 145496, 2021. doi: 10.1016/j.gene.2021.145496. (A) ○
- OI21014: Chinen Y, Kinjyo Y, Mekaru K, Kinjo T, Higure Y, Kinjo T, Miyagi K, Yamada H, Masamoto H, Goya H, Yoshida T, Maeshiro S, Nakamatsu M, Fujita J, Aoki Y. Critical respiratory failure in pregnancy complicated with COVID-19: A case report. *Case Rep Womens Health* 30: e00309, 2021. doi: 10.1016/j.crwh.2021.e00309. (A) ○
- OI21015: Chang B, Kinjo Y, Morita M, Tamura K, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Ohnishi M, Suga S, Oishi K. Distribution and variation of serotypes and pneumococcal surface protein A clades of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from adult patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Front Cell Infect Microbiol* 11: 617573, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.617573. (A) ○
- OI21016: Yamaniha K, Kinjo T, Akamine M, Setoguchi M, Tateyama M, Fujita J. False-positive for SARS-CoV-2 antigen test in a man with acute HIV infection. *J Infect Chemother* 27: 1112-1114, 2021. doi: 10.1016/j.jiac.2021.04.011. (A) ○
- OI21017: Hokama A, Kishimoto K, Fujita J. *Campylobacter* enterocolitis: a characteristic shallow and large ulcer on the ileocecal valve. *Chonnam Med J* 57: 156-157, 2021. doi: 10.4068/cmj.2021.57.2.156. (A) ○
- OI21018: Fujita J, Nakamura H, Miyagi K, Tateyama M. Subpleural curvilinear shadows associated with COVID-19. *Intern Med* 60: 2505-2506, 2021. doi: 10.2169/internalmedicine.7183-21. (A) ○

- OI21019: Kami W, Kinjo T, Arakaki W, Oki H, Motooka D, Nakamura S, Fujita J. (A) ○
 Rapid and simultaneous identification of three mutations by the
 Novaplex™ SARS-CoV-2 variants I assay kit. J Clin Virol 141: 104877,
 2021. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104877.
- OI21020: Zamami T, Shiohira H, Nakamatsu M, Nishiyama N, Tateyama M, Fujita (A) ○
 J, Nakamura K. Revised hospital antibiotic formulary reduces
 antimicrobial consumption and promotes a shift towards narrow-
 spectrum antibiotic usage. Int J Clin Pract 75: e14523, 2021. doi:
 10.1111/ijcp.14523.
- OI21021: Kinjo T, Hokama A, Nakamura H, Miyagi K, Higure Y, Otsuki M, (A) ○
 Nishiyama N, Nakamatsu M, Kinjo T, Tateyama M, Fujita J. Case
 report: Ischemic enterocolitis associated with coronavirus disease
 2019: two case reports and a review of the literature. Am J Trop Med
 Hyg 104: 1655-1658, 2021. doi: 10.4269/ajtmh.20-1084.
- OI21022: Hokama A, Arakaki S, Ishino S, Nakagawa Y, Tabata S, Agarie D, Kuwae (A) ○
 S, Zukeyama R, Maeshiro T, Tsuruta Y, Matsuzaki A, Wada N, Takatsuki
 M, Fujita J. Hepatocellular carcinoma in a patient with Crohn's
 disease. Cureus 13: e16570, 2021. doi: 10.7759/cureus.16570.
- OI21023: Uechi K, Tohya M, Tada T, Tome T, Takahashi A, Kinjo T, Maeda S, (A) ○
 Kirikae T, Fujita J. Emergence of a multidrug-resistant plasmid
 encoding *bla*_{NDM-1}, *bla*_{OXA-420} and *armA* in a clinical isolate of
Acinetobacter variabilis in Japan. J Med Microbiol 70: doi:
 10.1099/jmm.0.001395.
- OI21024: Hokama A, Ohira T, Fujita J. Anorectal amelanotic melanoma. GE Port (A) ○
 J Gastroenterol 28: 372-373, 2021. doi: 10.1159/000512090.
- OI21025: Hokama A. Clover sign of Crohn's disease. JGH Open 5: 1097-1098, (A) ○
 2021. doi: 10.1002/jgh3.12619.
- OI21026: Hokama A, Chinen H, Fujita J. *Tropheryma whipplei*: an unusual cause (A) ○
 of the accumulation in positron emission tomography. Clin Microbiol
 Infect 27: 1271-1272, 2021. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.012.
- OI21027: Kinjo T, Hanaki Y, Nakamoto A, Fujita J. Tuberculous shadow in (A) ○
Klebsiella oxytoca pneumonia: An unexpected denouement. Clin Case
 Rep 9: e05053, 2021. doi: 10.1002/ccr3.5053.
- OI21028: Kinjo T, Uechi K, Kami W, Fujita J. Spontaneously shrinking lung (A) ○
 mass due to *Mycobacterium avium* mimicking lung cancer. Clin Case Rep
 9: e05006, 2021. doi: 10.1002/ccr3.5006.
- OI21029: Sunagawa S, Iha Y, Kinjo T, Nakamura K, Fujita J. Successive (A) ○
 disappearance of summer influenza in the Okinawa prefecture during
 the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. Respir
 Investig S2212-5345: 00186-6, 2021. doi:
 10.1016/j.resinv.2021.10.006.
- OI21030: Hokama A, Fujita J. Features of gastrointestinal amyloidosis. Lancet (A) ○
 Gastroenterol Hepatol 6: 987, 2021. doi: 10.1016/S2468-
 1253(21)00370-8.

- OI21031: Kishaba T, Maeda A, Yamazato S, Nabeya D, Yamashiro S, Nagano H. Radiological and physiological predictors of IPF mortality. *Medicina(Kaunas)* 57: 1121, 2021. doi: 10.3390/medicina57101121. (A) ○
- OI21032: Takeshima E, Hokama A, Fujita J. Pseudomembranous enteritis presenting protein-losing enteropathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 19: e126-e127, 2021. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.021. (A) ○
- OI21033: Ishii N, Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kawagishi K, Matsushashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Omata F, Shiratori Y, Imamura N, Yano T, Kaise M. Outcomes in high and low volume hospitals in patients with acute hematochezia in a cohort study. *Sci Rep* 11: 20373, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-99832-6. (A) ○
- OI21034: Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kawagishi K, Matsushashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Fukuzawa M, Itoi T, Uemura N, Kawai T, Kaise M. Identifying bleeding etiologies by endoscopy affected outcomes in 10,342 cases with hematochezia: CODE BLUE-J Study. *Am J Gastroenterol* 116: 2222-2234, 2021. doi: 10.14309/ajg.0000000000001413. (A) ○
- OD21001: 三木誠, 三笠桂一, 門田淳一, 迎 寛, 藤田次郎, 柳原克紀, 館田一博, 戸塚恭一, 永楽智彦, 河野 茂: 慢性呼吸器病変の二次感染, 誤嚥性肺炎および肺膿瘍患者における lascufloxacin 注射剤の一般臨床試験. *日本化学療法学会雑誌* 69: 270-285, 2021. (B) ○
- OD21002: 三笠桂一, 門田淳一, 迎 寛, 藤田次郎, 柳原克紀, 館田一博, 戸塚恭一, 梅本恭子, 谷岡幸代子, 河野 茂: 市中肺炎患者における lascufloxacin 注射剤と levofloxacin 注射剤の第Ⅲ相二重盲検比較試験. *日本化学療法学会雑誌* 69: 255-269, 2021. (B) ○
- OD20003: 兼久梢, 鍋谷大二郎, 金城武士, 上野志穂, 瀬戸口倫香, 宮城一也, 原永修作, 藤田次郎: 50%ブドウ糖液による胸膜癒着術を施行した難治性気胸・胸水8症例の報告. *呼吸臨床* 5: e00140, 2021. doi: 10.24557/kokyurinsho.5.e00140. (B) ○
- 症例報告**
- CD21001: 土屋 奈々絵, 宮城 一也, 藤田 次郎, 熱海 恵理子, 青山 肇, 安富 由衣子, 草田 武朗, 村山 貞之: 石灰化を伴った腸型肺腺癌の1例. *肺癌* 61: 979-984, 2021. (B) ○
- 総説**
- RD21001: 日比谷健司, 藤田次郎: 第3節 結核症・非結核性抗酸菌症・ハンセン病. 創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術 115-125, 2021. (B) ×

RD21002:	外間昭, 大平哲也, 伊良波淳, 金城徹, 藤田次郎: Whipple 病. 別冊日本臨牀 呼吸器症候群(第3版)Ⅲ 381-384, 2021.	(B)	×
RD21003:	金城武士, 平田哲生, 藤田次郎: 糞線虫症. 別冊日本臨牀 領域別症候群 シリーズ No. 20, 240-244 2021.	(B)	×
RD21004:	外間昭: 便検査所見. 診断と治療 109: 144-145, 2021.	(B)	×
RD21005:	藤田次郎: ウイルス肺炎. 内科 127: 543, 2021.	(B)	×
RD21006:	金城武士, 藤田次郎: 上気道炎(インフルエンザを含む). 病気とくすり 2021 72: 1318-1320, 2021.	(B)	×
RD21007:	宮城一也, 藤田次郎: 気管支炎. 病気とくすり 2021 72: 1321-1323, 2021.	(B)	×
RD21008:	鍋谷大二郎, 藤田次郎: 扁桃炎. 病気とくすり 2021 72: 1324-1326, 2021.	(B)	×
RD21009:	仲本 淳, 藤田次郎: 肺結核. 病気とくすり 2021 72: 1327-1331, 2021.	(B)	×
RD21010:	原永修作, 藤田次郎: 百日咳. 病気とくすり 2021 72: 1332-1335, 2021.	(B)	×
RD21011:	藤田次郎: 結核症の基礎知識(改訂第5版). 結核 96: 93-123, 2021.	(B)	×
RD21012:	藤田次郎: 肺非結核性抗酸菌症の多彩な臨床・病理像-肉芽腫形成の視点から. 結核 96: 63-66, 2021.	(B)	×
RD21013:	金城武士: ヒトメタニューモ(hMPV). 日本医師会雑誌 「臨床検査を使いこなす」 150: 283-284, 2021.	(B)	×
RD21014:	藤田次郎: COVID-19 の臨床像と感染症対策-インフルエンザと対比して. 沖縄医報 6-7: 45-46, 2021.	(B)	×
RD21015:	藤田次郎: 2. 肺を病変の場とする非 HIV 免疫再構築症候群-呼吸器感染症を中心に. 日本皮膚科学会雑誌 131: 1691-1699, 2021.	(B)	×
RD21016:	藤田次郎: 今冬のインフルエンザと COVID-19 に備えて. 内科医誌 168: 11-15, 2021.	(B)	×
RD21017:	藤田次郎: 肺結核の画像診断のコツ. 結核 96: 161-167, 2021.	(B)	×
RD21018:	藤田次郎: COVID-19 流行の趨勢. アレルギー 2-7, 2021.	(B)	×
RD21019:	藤田次郎: 沖縄でのインフルエンザと COVID-19 流行の特徴について. インフルエンザ/新型コロナウイルス感染症 診療ガイド 2021-2022 280-284, 2021.	(B)	×
RD21020:	藤田次郎, 仲村秀太: ウイルス性肺炎. 月間 臨牀と研究 別冊 98: 57-(1333)-63-(1339), 2021.	(B)	×

国内学会発表

PD21001:	田中貴英, 藤岡 審, 鳥巢剛弘, 永井俊太郎, 酒見亮介, 宗 祐人, 都甲和美, 古田陽輝, 佛坂正幸, 鮫島由規則, 西俣伸亮, 上村修司, 田中啓仁, 伊良波淳, 金城 徹, 鶴岡ななえ, 江崎幹宏: 高齢発症潰瘍性大腸炎における悪性腫瘍発症状況の検討~IBD Quality team データベースより~. 第17回日本消化管学会総合学術集会(オンライン開催), 2021.
----------	--

- PD21002: 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭, 池村明仁, 田中安香, 柳田明希, 宮城泰雅, 嵩原小百合, 桑江 総, 古賀絵莉香, 溜田茂仁, 田端そうへい, 大石有衣子, 田中照久, 宮里公也, 星野訓一, 大平哲也, 新垣伸吾, 前城達次, 平田哲生: 当院における免疫チェックポイント阻害薬関連下痢症 (大腸炎) の検討. 第 107 回日本消化器病学会総会(オンライン開催), 2021.
- PD21003: 星野訓一, 藤田次郎, 溝上雅史: ダイヤモンド・プリンセス号における SARS-CoV-2 ゲノムを用いた分子系統解析. 第 95 回日本感染症学会総会(オンライン発表), 2021.
- PD21004: 金城武士: 指定医療機関での変異ウイルス迅速検出法. 第 95 回日本感染症学会学術講演会 第 69 回日本化学療法学会総会, 2021.
- PD21005: 健山正男, 仲村秀太, 宮城一也, 西山直哉, 上 若生, 平井 潤, 仲松正司, 金城武士, 上地幸平, 藤田次郎: COVID-19 流行下における急性 HIV 感染症の増加の検討. 第 95 回日本感染症学会学術講演会 第 69 回日本化学療法学会総会, 2021.
- PD21006: 東江大樹, 新里雅人, 神田修平, 岩泉守哉, 山田英孝, 梶村春彦, 外間 昭: 内視鏡所見上 4 年間進行を認めなかった遺伝性びまん性胃癌の 1 例. 第 2 回 *Helicobacter pylori* 未感染と除菌後時代の胃癌発見に役立つ内視鏡判断の構築研究会, 2021.
- PD21007: 古賀絵莉香, 伊良波 淳, 池村明仁, 中田安香, 柳田明希, 宮城泰雅, 嵩原小百合, 大石有衣子, 田中照久, 田端そうへい, 溜田茂仁, 宮里公也, 星野訓一, 大平哲也, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: アバタセプト投与後に重症潰瘍性大腸炎に類似した大腸炎を発症した関節リウマチの 1 例. 第 101 回日本消化器内視鏡学会総会, 2021.
- PD21008: 田中照久, 金城 徹, 金城福則, 外間 昭: 難治性潰瘍性大腸炎に対する生物学的製剤の治療効果に関する検討. 第 111 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会(WEB 開催), 2021.
- PD21009: 田端そうへい, 池村明仁, 中田安香, 古賀絵莉香, 星野訓一, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 沖縄県におけるアルコール性肝硬変患者の予後についての検討. 第 117 回日本消化器病学会九州支部例会(WEB 開催), 2021.
- PD21010: 兼元萌実, 折田 均, 佐久川廣, 宮城 純, 仲本 学, 圓若修一, 仲舂拓, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 初診から 6 年後に診断し得た高齢者クローン病の 1 例. 第 117 回日本消化器病学会九州支部例会(WEB 開催), 2021.
- PD21011: 池村明仁, 中田安香, 柳田明希, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田中照久, 田端そうへい, 溜田茂仁, 宮里公也, 星野訓一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 抗 TNF α 抗体製剤投与中のクローン病患者に生じた膵体部癌の一例. 第 117 回日本消化器病学会九州支部例会(WEB 開催), 2021.
- PD21012: 古賀絵莉香: 抗リウマチ薬による腸炎の 1 例. 第 29 回沖縄大腸疾患研究会, 2021.
- PD21013: 宮城一也: Never give up -勧誘をあきらめない-. 第 87 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, 2021.

- PD21014: 宮城一也: ピンチをチャンスに-コロナ禍でもできる教育, コロナ禍だからできる教育-. 第 87 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, 2021.
- PD21015: 金城 徹, 大平哲也, 伊良波淳, 座覇 修, 豊見山良作, 外間 昭, 金城福則: 沖縄県における高齢者潰瘍性大腸炎の現状. 第 29 回日本消化器関連学会週間, 2021.
- PD21016: 古堅 誠, 平井 潤, 山入端一貴, 兼久 梢, 山城朋子, 池宮城七重, 日暮悠璃, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 宮城一也, 藤田次郎: 骨移転・脳移転を伴う縦隔原発平滑筋肉腫に対し化学療法を施行した 1 例. 第 62 回日本肺癌学会学術集会, 2021.
- PD21017: 大石有衣子, 新垣伸吾, 金城 徹, 伊良波淳, 外間 昭: 琉球大学病院消化器内科における女性医師の働き方. 第 118 回日本消化器病学会九州支部例会 第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2021.
- PD21018: 兼元萌実, 新垣伸吾, 池村明仁, 嵩原小百合, 田端そうへい, 溜田茂仁, 宮里公也, 星野訓一, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 抗菌薬動注療法が奏功した過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* による難治性多発肝膿瘍の一例. 第 118 回日本消化器病学会九州支部例会 第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2021.
- PD21019: 金城 徹, 兼元萌実, 萩原啓太, 桑江 聡, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 池村明仁, 大石有衣子, 田中照久, 宮里公也, 溜田茂仁, 大平哲也, 星野訓一, 伊良波淳, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭: 原発性硬化性胆管炎合併潰瘍性大腸炎の個別化医療 (9 例の検討から). 第 118 回日本消化器病学会九州支部例会 第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2021.

その他の刊行物

- | | | | |
|----------|---|-----|---|
| MD21001: | 藤田次郎: 感染症領域における新年の展望. DOCTOR-SALON 1月号 65: 17-27, 2022. | (C) | × |
| MD21002: | 藤田次郎: COVID-19 の病態・診断・治療 現場の知恵とこれからの羅針盤 書評. 週刊 医学界新聞 6, 2022. | (C) | × |
| MD21003: | 藤田次郎: 感染症の専門家の役割. 感染対策 Online 2022. | (C) | × |
| MD21004: | 藤田次郎: 呼吸器・感染症専門医としての集大成-COVID-19 が教えてくれたもの-. 感染症 Pro 2022. | (C) | × |
| MD21005: | 藤田次郎: 新型コロナ第 4 波 沖縄県の現状 患者数の抑制か経済(観光)の推進か. 感染対策 Online 2022. | (C) | × |
| MD21006: | 藤田次郎: 「コロナ禍におけるインフルエンザの診療」. 感染症 TODAY 2022. | (C) | × |
| MD21007: | 藤田次郎: 今冬のインフルエンザと COVID-19 に備えて. 佐賀県小児科医報 2-5, 2022. | (C) | × |
| MD21008: | 藤田次郎: 令和 2 年度第 1 回マスコミとの懇談会「COVID-19 の臨床像と感染症-インフルエンザと対比して-」. 沖縄医報 57: 44(352)-49(357), 2022. | (C) | × |
| MD21009: | 藤田次郎: 新型コロナウイルス感染症と泌尿器科領域とのかかわり. Urology Today 28: 9(137)-15(143), 2022. | (C) | × |

MD21010:	外間昭: 回盲部切除断端炎症によるクローン病術後再燃の予測能: コホート研究(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 12: 10-11, 2022.	(C)	×
MD21011:	外間昭: 炎症性腸疾患患者における退院後の静脈血栓塞栓症発症リスク: 集団ベース研究(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 12: 14-15, 2022.	(C)	×
MD21012:	健山正男: 沖縄に流入する外国人 MSM の予防行動に関する研究. R3 年度厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業 分担報告書 67-71, 2022.	(C)	×
MD21013:	健山正男: 沖縄における MSM に対する検査提供と介入の効果評価. R3 年度厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業 分担報告書 81-87, 2022.	(C)	×
MD21014:	健山正男, 新里尚美: エイズと就労問題提起. 沖縄タイムス 17, 2022.	(C)	×
MD21015:	健山正男, 新里尚美: HIV 検査・相談 沖縄ゼロ. 琉球新報 1, 2022.	(C)	×
MD21016:	健山正男, 新里尚美: 早期発見へ対策急務. 琉球新報 1, 2022.	(C)	×
MD21017:	金城武士: 感染力強いコロナ変異株の流行実態把握を. Medical Tribune 54: 6, 2022.	(C)	×
MD21018:	金城武士: 新型コロナ「CV 検査」で2分で判定. MTJ 7, 2022.	(C)	×
MD21019:	金城武士: 2分で新型コロナウイルスを可視化する新規検査法を開発. さんみん 琉球大学 12, 2022.	(C)	×
MD21020:	金城武士: 沖縄から COVID-19 の治療薬開発へ. さんみん 琉球大学 17, 2022.	(C)	×

A. 研究課題の概要

I. ウイルス感染メカニズムの解明(大野, 渡部)

ウイルスがもつタンパク質と細胞表面の受容体分子の結合により、細胞内にウイルスが侵入する。この結合は、臓器や細胞指向性を決定するうえで重要である。

日本脳炎ウイルスの侵入に関わる受容体分子は、候補分子はいくつかあるが決定的なものは不明である。安全な受容体探索を可能とするために、子孫粒子を作らない一回感染型ウイルスの作成系を樹立中である。また、Epstein-Barr ウイルスの T 細胞への侵入メカニズムを明らかにするために、Fusion assay に用いることができる細胞株を作成中である。

II. ウイルスの増殖・感染維持・病原性にかかわるウイルス遺伝子・宿主因子の研究(大野, 渡部)

ウイルスは宿主細胞のタンパク質と結合し、細胞が持つ様々な機構を乗っ取ることにより自己複製を行う。ウイルスと宿主のタンパク質との相互作用を阻害できれば、治療薬としての応用が期待できる。

宮古島に多発する古典型カポジ肉腫に特徴的にみられるアミノ酸変異が、ウイルスや細胞の増殖性に影響を与えるかどうかについて、安定発現細胞や遺伝子組換えウイルスを作成して検討中である。

麻疹ウイルスやセンダイウイルスなどのパラミクソウイルスの RNA 複製と mRNA 産生の制御についてはよくわかっていない。ゲノムの末端にあるリーダー・トレーラー配列が重要な役割を果たしているが、転写・ゲノム複製のいずれに作用するのかがよくわかっていない。ミニゲノム法を用いて、転写・複製のメカニズムを検討中である。また、粒子形成に

パルボウイルス B19 にも注目し、病態解明や基礎的ワクチン研究に向けてウイルスゲノム、ウイルス遺伝子のクローニングを進めている。

また、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスがコードしているウイルスタンパク質の性状解析、日本脳炎ウイルスの増殖に関わる宿主タンパク質の探索についても引き続き検討を行っている。

III. シチズンサイエンスアプローチによる蚊媒介性感染症のリスク評価(斉藤)

科学者と市民が協働し科学の成果を生み出す「シチズンサイエンス」が、新しい研究の潮流として注目されている。急速に変革する科学技術と市民参加が、多くの社会課題を解決する可能性があり、SDGs 目標達成へ実践研究を行う。現在、沖縄県宜野座村松田小学校において、松田ガジャンサイエンスクラブを月 1 回実施し、住民参加型媒介蚊モニタリングシステム構築を行なっている。具体的には①多言語版：日本語、英語、タガログ語版、ボウフラ調査用アプリケーション開発、②児童によるデータ収集、③地図情報システムとの連携によるリスク地図作成と、分析によるリスク評価研究を行なっている。また、松田ガジャンサイエンスクラブでの実践をとおり、科学リタラシー向上による感染症対策への地域レジリエンスへの貢献の検証を行う。(琉球大学保健学研究科、博物館、農学部、酪農学園大学、フィリピン大学、との共同研究)

IV. 沖縄の蚊媒介性感染症及び対策の歴史的考察(斉藤)

亜熱帯である沖縄には、マラリア、フィラリア、日本脳炎、デングなど蚊媒介性感染症に苦しみ、それらと闘い撲滅あるいは制御してきた対策の歴史がある。現在地球上の問題である災害、戦争による土地利用の変化、グローバル化による人との移動、地球温暖化は蚊媒介性新興再興感染症発生リスクを高めている。新しい感染症時代に突入し、歴史の教訓を現在に生かすこと、伝統の知恵や習慣を集積することが求められている。特に 1962 年に八重山でゼロマラリアを達成して、60 周年を迎える 2022 年、八重山のゼロマラリアに至る道のりにおける科学の役割を掘り下げ、研究アウトリーチとして、歴史を地域に根ざし、次世代に伝える実践をおこなう。(酪農学園大学、琉球大学農学部、保健学科、島嶼地域科学研究所との共同研究)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I21001:	Pax5 mediates the transcriptional activation of the CD81 gene. Hosokawa K, Ishimaru H, <u>Watanabe T</u> , Fujimuro M. Sci. Rep. 11: 22919., 2021 doi: 10.1038/s41598-021-02082-9.	(A)	○
0I21002:	Human hepatitis B virus-derived virus-like particle as a drug and DNA delivery carrier. Sakai C, Hosokawa K, <u>Watanabe T</u> , Suzuki Y, Nakano T, Ueda K, Fujimuro M. Biochem. Biophys. Res. Commun. 581: 103-109., 2021 doi:	(A)	○

- 10.1016/j.bbrc.2021.10.009.
- OI21003: Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus ORF7 Is Essential for Virus Production. (A) ○
Iwaisako Y, Watanabe T, Hanajiri M, Sekine Y, Fujimuro M. Microorganisms 9: 1169., 2021 doi: 10.3390/microorganisms9061169.
- OI21004: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF17 plays a key role in capsid maturation. (A) ○
Tsurumi S, Watanabe T, Iwaisako Y, Suzuki Y, Nakano T, Fujimuro M. Virology 558: 76-85., 2021 doi: 10.1016/j.virol.2021.02.009.
- OI21005: The FAT10 post-translational modification is involved in the lytic replication of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. (A) ○
Sugimoto A, Abe Y, Watanabe T, Hosokawa K, Adachi J, Tomonaga T, Iwatani Y, Murata T, Fujimuro M. J. Virol. 95: e02194-20., 2021 doi: 10.1128/JVI.02194-20.

国際学会発表

- PI21001: Mika SAITO: Lessons Learned from the History of the Malaria Elimination in Yaeyama, Okinawa, Japan-in Order to Overcome the Era of Infectious Diseases, Joint International Tropical Medicine Meeting, Bangkok, Thailand (Web meeting), 2021. 12. 15-17.

国内学会発表

- PD21001: 斉藤 美加: 蚊媒介性感染症対策における市民科学の実践と可能性 d-lab2020(第38回開発教育全国研究会), 沖縄, 2021年2月20~21日.
- PD21002: 山口 達生, 渡部 匡史, 関根 勇一, 藤室 雅弘: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV) ORF21の機能解析, 日本薬学会第141年会. 広島(オンライン開催). 2021年3月26~29日.
- PD21003: 酒井 智帆, 細川 晃平, 大川 浩史, 渡部 匡史, 関根 勇一, 中野 隆史, 鈴木 陽一, 上田 啓次, 藤室 雅弘: B型肝炎ウイルスを模した肝臓を標的とする薬物・遺伝子送達キャリアの開発, 日本薬学会第141年会. 広島(オンライン開催). 2021年3月26~29日.
- PD21004: 井上 絵美子, 黒澤 まどか, 岩部 あい, 日紫喜 隆行, 加藤 文博, 田良島 典子, 南川 典明, 松本 崇宏, 渡辺 徹志, 渡部 匡史, 関根 勇一, 藤室 雅弘: 核酸誘導体及び植物由来化合物を用いた抗 Dengue 化合物の探索, 日本薬学会第141年会. 広島(オンライン開催). 2021年3月26~29日.
- PD21005: 山口 達生, 渡部 匡史, 関根 勇一, 藤室 雅弘: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)複製におけるウイルス性キナーゼ ORF21の機能解析, 第34回ヘルペスウイルス研究会. 仙台(オンライン開催). 2021年6月5~6日.
- PD21006: 石丸 華子, 細川 晃平, 渡部 匡史, 藤室 雅弘: CD81含有エクソソームはKSHVの感染効率を上昇する, 第34回ヘルペスウイルス研究会. 仙台(オンライン開催). 2021年6月5~6日.
- PD21007: 斉藤 美加: 八重山のマラリア対策とレジリエンス-感染症時代を共に乗り越えるために-, RIIS レジリエンスプロジェクト, 沖縄, 2021年8月31日.
- PD21008: 斉藤 美加, 島袋美由紀, 関根健太郎, 及川環奈, 金子正美: シチズンサイエンスの実践による蚊媒介性感染症対策の事例紹介-ポストコロナに向けて-第55回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 東京(Web meeting), 2021年9月10~11日.
- PD21009: 斉藤 美加: 沖縄のマラリア史からの教訓-コロナ禍に伝えたいこと, 令和3年度琉球大学図書館・琉球大学博物館(風樹館)企画展, 企画展開関連講座, 沖縄, 2021年10月31日.
- PD21010: 斉藤 美加: 沖縄に学ぶ感染症対策-自助・互助・公助の果たす役割, ZEROマラリア2030キャンペーン基調講演, 第62回日本熱帯医学会, 仙台(Web Meeting), 2021年11月3~5日.
- PD21011: 祝迫 佑紀, 渡部 匡史, 鈴木 陽一, 中野 隆史, 藤室 雅弘: KSHV ORF7は成熟カプシドの形成に重要である, 第68回日本ウイルス学会学術集会. 神戸(ハイブリッド開催). 2021年11月16~18日.

- PD21012: 山口 達生, 渡部 匡史, 関根 勇一, 藤室 雅弘: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)複製におけるウイルス性キナーゼ ORF21 の機能解析, 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (ハイブリッド開催). 2021 年 11 月 16~18 日.
- PD21013: 石丸 華子, 細川 晃平, 渡部 匡史, 藤室 雅弘: CD81 含有エクソソームは KSHV 感染を促進する, 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (ハイブリッド開催). 2021 年 11 月 16~18 日.
- PD21014: 栗山 和志, 渡部 匡史, 大野 真治: 沖縄県宮古島地方の KSHV がコードする ORF72 の機能解析, 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (ハイブリッド開催). 2021 年 11 月 16~18 日.
- PD21015: 渡部 匡史, 栗山 和志, 藤室 雅弘, 大野 真治: ウイルス性転写開始前複合体形成における KSHV ORF34 機能性領域の探索, 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (ハイブリッド開催). 2021 年 11 月 16~18 日.
- PD21016: 斉藤 美加, 佐伯 光子, 島袋 美由紀: 八重山のマラリアの歴史からの教訓—平和教育の試み, d-lab2021(第 39 回開発教育全国研究会)オンライン 2021 年 12 月 3 日 6~7 日.
- PD21017: 渡部 匡史, 大野 真治: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスがコードするウイルス性転写開始前複合体の機能解析, 2021 年度九州微生物研究会総会, 博多. 2021 年 12 月 10 日.
- PD21018: 斉藤 美加: 「八重山ゼロマラリア達成から 60 年—今だから伝えたい—, 第 7 回琉球大学農学部地域貢献シンポジウム—ウィズコロナ時代における沖縄の作目保護と地域農業振興—, 沖縄, 2021 年 12 月 27 日.

その他の刊行物

- MD21001: 斉藤 美加, 科学を政策の中心に, 東京新聞, もう一つの沖縄戦 戦争マラリア, 東京新聞(日曜版), 2021 年 6 月 21 日. (C) 無
- MD21002: Mika SAITO, Malaria History in Yaeyama, Wartime Malaria and Malaria Elimination in Yaeyama Area, Esri, Multilingual version, <https://arcg.is/1y0qHC> 2021 年 4 月 25 日. (B) 無

臨床研究教育管理学講座

A. 研究課題の概要

臨床研究教育管理学講座では基本的に大学院生一人一人のクリニカルエクシジョンや研究支援などの業務上生じる臨床研究の品質や一般化可能性、収集したデータの解析に関する研究を指導している。

1. 離島診療における多併存疾患, 多剤併用患者に関する後ろ向きコホート研究
沖縄県離島診療所の診療録から 65 歳以上の慢性疾患患者のデータを抽出し, 多併存疾患, 多剤併用, 島外移送, 死亡などのアウトカムを記述する。現在 1500 名の患者が登録され今後解析を行う。
2. コホート研究による抗凝固薬の第 3 相臨床試験の一般化可能性の検討
全国から抗凝固薬を服用中の非弁膜症性心房細動患者を登録し, DOACs の第 3 相試験での適格性を評価, 除外される患者と登録可能な患者の予後の違いを解析
3. ワルファリン服用者とリバーロキサバン服用者における抗凝固療法に対する満足度調査
いわゆる Patinets Reported Outcome を抗凝固薬服用中の非弁膜症性心房細動患者において評価, 薬剤間の差を解析する。
4. 治験以外の医師主導臨床研究におけるエラーの発生と試験への影響, 対策
治験以外の医師主導臨床試験においてリスクに応じたモニタリングを実施し, エラーの発生とその分類, 重篤なエラーの抽出, 対策などを提案した。
5. 小児における抜管前リークテスト
小児集中治療における 3 種類のリークテストによる抜管後機動浮腫の診断について
6. 2:1 実習と 1:1 実習の教育効果の比較研究
リハビリテーション領域の教育における実習方法とアウトカムの関連 (
7. 前十字靭帯再建術後の膝蓋下脂肪体の変化量とスクワット動作との関係
超音波エコーによる定量的評価-
8. 治療抵抗性統合失調症患者に対するクロザピンの治療効果と入院期間への影響についての観察研究
クロザピン導入後における入院回数, 期間の改善について
9. 高齢重度要介護者における変化の捉え方に対するご家族と職員間での相違について

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I21001:	The VICTORY Investigators Comparative effects of etelcalcetide and maxacalcitol on serum calcification propensity in secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial VICTORY <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2021 doi: 10.2215/CJN.16601020	(A)	
0I21002:	Yodoshi T, Orkin S, Trout AT, et al. Non-Invasive Approaches to Estimate Liver Steatosis and Stiffness in Children with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2021 Dec 14. [in printing]	(A)	○
0I21003:	. Yodoshi T, Orkin S, Romantic E, et al. Impedance-based measures of muscle mass can be used to predict severity of	(A)	○
0I21004:	Makiyama J, Momosaki R, Yodoshi T, et al. RE: Progression of Frailty in Survivors of Childhood Cancer: A St. Jude Lifetime Cohort Report. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2022 Jan 12:djac001. [in printing]	(A)	○
0I21005:	Niimura M, Motomura K, Kaneko M, Tsuji T, Yodoshi T (corresponding author, last author). Another Challenge of Family Medicine Residency Training in Japan. <i>Fam Med.</i> 2021 Sep;53(8):730-731.	(A)	
症例報告			
CI21001:	Toguchi Y, Fukuoka-Araki K, Matayoshi K, Kinjo S, Yodoshi T (corresponding author, last author). 5-Aminosalicylic acid-induced pericarditis in pediatric Crohn's disease. <i>Pediatr Int.</i> 2022 Jan;64(1):e14710	(A)	○

国際学会発表

- PI21001: Toshifumi Yodoshi. (Platform) 「Sarcopenia is associated with liver disease severity in pediatric non-alcoholic fatty liver disease」 Pediatric Academic Society 2021. 2021年5月
- PI21002: Toshifumi Yodshi (Platform) 「A study of chronic liver disease detection rates in the evaluation of the overweight/obese child with suspected NAFLD」 World conference of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition 2021. 2021年6月
- PI21003: Toshifumi Yodoshi (Poster) 「Muscle mass is associated with liver disease severity in paediatric non-alcoholic fatty liver disease」 World conference of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition 2021. 2021年6月

国内学会発表

- PD21001: 吉年俊文. シンポジウム (口演) 「アメリカにおける小児 NAFLD/NASH 臨床研究を通じた本邦ガイドラインに対する小児科医の視点」 第107回日本消化器病学会総会. 2021年4月
- PD21002: 吉年俊文. ワークショップ (口演) 「小児 NAFLD/NASH の診断と診療-成人への移行期医療のために小児科でできることは何か-」 第57回日本肝臓学会総会. 2021年6月
- PD21003: 吉年俊文. 口演. 「小児期サルコペニア研究のフロンティア:非アルコール性脂肪性肝疾患における 筋肉量と肝傷害程度に関連」 第36回日本臨床栄養代謝学会学術集会. 2021年6月
- PD21004: 池原由美 臨床研究品質管理絡みた研究公正 第43回日本臨床薬理学会 学術大会 2021 12月 仙台

医学教育企画室

A. 研究課題の概要

【医学教育】

1. 琉球大学医学部医学科の正規カリキュラムにおける早期体験実習としての外来患者付添い実習(1年次)、体験学習(2年次)、離島地域病院実習(3年次)の医学生教育に対する効果(屋良さとみ、名嘉地めぐみ)

琉球大学医学部医学科では、1年次から外来患者付添い実習が実施され、体験学習(2年次)、離島地域病院実習(3年次)と、毎年学年全員が正規実習として、患者さんとコミュニケーションを取ることに可能な実習を行っている。(当医学科では4年次から臨床実習が始まるので、6年間毎年対患者の実習を行えていることとなる)。

医学科早期から対患者の実習を行うことにより、教科書紙面上では学べない多くの実体験ができ、将来の目標とする医師像に結び付く。毎年の実習の効果を確認していくことにより、更なる効果のある実習に発展させていくことが出来ると思われる。

但し令和3年度はコロナ禍のため、1年次外来患者付添い実習は中止となり代替課題・レポートとなり、体験学習(2年次)は遠隔講義となり、離島地域病院実習(3年次)も複数の病院が遠隔講義に変更となった。

2. 琉球大学医学部医学科の進級・卒業試験としての総合試験の効果と成果(屋良さとみ)

医学教育企画室が設立後、平成25年1月に総合試験Ⅰ(5年次)、9月にⅡ、11月にⅢ(6年次)が本格的に実施され、5年次から進級試験を実施することにより、学生達の医師国家試験勉強への取り組みが早まった。併せて6年次では、11月に国家試験対策集中講義を実施し、国家試験の合格率(全国医科大学80校中の順位)が第108回(平成26年2月)からは上昇してきている。総合試験Ⅱ・Ⅲの結果は国家試験の結果にほぼ相関しており、総合試験の有用性を示している。また、総合試験ⅠとⅡの後に毎年、成績下位者(希望者)に個人面談を行い、助言および指導をしている。国家試験の合格率を上昇させるため、国家試験に則した総合試験となるよう、さらなる改善をしていく。

3. 4年次TBL(Team based learning)における教授法・講義方法の検討(屋良さとみ)

教育方法の中のアクティブラーニングの1つであるTBLを当医学科では臨床系TBLとして臨床実習移行前の4年次前期の正課として、“student doctor”として臨床実習を行うことができ、医師にとって重要な“臨床推論力”の育成を目指し、全30講義を学内各講座・学外講師に依頼、分担し実施している。TBLオーガナイザーの屋良は、学生へのTBLのオリエンテーションを兼ねて第1回目の講義を担当している。TBLの内容は「医学教育モデル・コア・カリキュラム」の「診療の基本:症候・病態からのアプローチ」の中の37種の症候・病態から選んでいる。4年次全学生を対象とし、毎回の講義で以下の①～⑥を実施している。

①事前学習:担当科より提示された資料により各自事前学習。

②IRAT(個別導入試験):設問を個人で解き提出(出席票兼ねる)。

③GRAT(班別導入試験):IRATと同じ設問を班で話し合っ

て解答する。

④IRAT・GRATの教員からの解説。

⑤応用課題:具体的症例を提示し、各班間での討議や教員との双方向討議を行う。

⑥省察レポート(ポートフォリオ)提出:講義後Webclassにて記載。

毎年、上記の教授法の向上を目指し、改善の検討を重ねている。

令和3年度はコロナ禍のため、遠隔講義形式(Microsoft Teams)にて行った。

4. 琉球大学における臨床実習の取組(名嘉地めぐみ)

本学部は、卒前の臨床教育に力を注いでおり、本学の学生は卒業時に研修医3か月の診療能力を修得することを目標に掲げ、平成24年度～平成28年度文部科学省の「基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成」事業を通して、臨床実習を改革してきた

(http://www.mext.go.jp/component/a_menu/education/detail/_icsFiles/afieldfile/2018/03/29/1402818_15.pdf)。本事業では、①グローバルな基準を満たすカリキュラムの実現、②地域・離島医療の充実に繋がる教育(ローカル)の導入を2つの柱とし、臨床実習期間(72週間以上)の確保、県内外の先進的リソースの取り込み(沖縄県立中部病院やハワイ大学など)、シミュレーション教育と臨床倫理教育の充実を図った。

また地域・離島病院での臨床実習を導入し、学生が総合診療、救急、プライマリ・ケア等の地域医療を学ぶ機会を提供してきた。本事業の中間評価は、5段階のうちの2番目に評価が高い「A」と認められ

(http://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/kaikaku/_icsFiles/afieldfile/2015/05/29/1358376_01.pdf)、

また、大学機関別認証評価(平成29年度)では、優れた点として、「本事業が新たな診療参加型臨床実習モデルを構築している。」として評価された

(http://www.old.niad.ac.jp/n_hyouka/daigaku/hyouka/h_29/no6_1_1_u-ryukyu_d201803.pdf)。

上記のような取組を実施し、卒業時コンピテンスの策定、臨床実習で臨床現場での形成的評価も導入し、卒前のカリキュラム改革で一定の成果を上げてきた。

新型コロナウイルス感染症の流行で、学生の安全確保のために対面での実習ができなくなった。そのため、本学部は臨床実習に代わるオンラインを活用した教材[医学教育2020, 51(3): 252-254]を利用して、5, 6年生を対象にコロナ禍におけるオンライン実習を試みた。

【目的】オンライン実習終了時に学生にアンケート調査を実施し、同意を得た学生の回答結果を分析し、オ

ンライン実習の有用性について検討した。

【方法】令和2年5月11日から10日間、本学部医学科の5年生(115名)と6年生(120名)を対象に、YouTubeJPにアップロードした動画を視聴後、課題に取り組んでもらった。オンラインツールとしてMicrosoft Teamsを利用した。1日目はオリエンテーション・プレテスト、2日目～8日目は担当患者の模擬診察、9日目は確認テスト、10日目は総括とアンケートを行った。5年生は2日目～8日目の午後、ポリクリ班で課題を討論した後、教員からフィードバックを行った。6年生は自己学習で課題に取り組んでもらい、最終日に振り返りを行った。アンケート調査の回収率は、5年生95.7%、6年生90.0%であった。

【結果】実習の設計について、教材の分量(5年生81.8%、6年生80.6%)、設定された実習期間(5年生89.1%、6年生88.9%)ともに8割以上が適切と回答していた。また、満足度：5年生8.0 vs 6年生8.5(p=0.023)、惹きつけられたか：5年生8.0 vs 6年生8.5(p=0.031)、自信が芽生えたか：5年生6.6 vs 6年生7.2(p=0.020)の3項目を10点満点で評価してもらったところ、6年生が5年生より有意に高く評価していた。オンライン実習の感想をUserLocalテキストマイニングで解析したところ、5、6年生ともにカルテの記載方法が勉強になった、フィードバックが良かった、今後の臨床実習に活かしたいという意見が抽出された。また、5年生はポリクリ班で話し合うことで精神的にも落ち着いたという意見も挙がった。

【結語】初めての試みでオンライン構築に手間取ったが、学生のアンケートより、本教材を利用したオンライン実習は有用であったと考えられる。

今後、withコロナ時代を視野に、臨床実習のオンライン教材の構築と環境整備を図っていく。

【内科系】

5. 早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ投与の有効性と安全性に関する解析(長崎大学との共同研究:屋良さとみ)

特発性肺線維症(IPF)は肺の間質に原因不明の線維化をきたす疾患である。IPFの主要病態としては、肺胞上皮細胞に対する慢性的な障害から、慢性の線維化が生じてくる過程が考えられている。原因不明の間質性肺炎である特発性間質性肺炎のなかでも、IPFは50～60%を占める代表的な疾患であり、北海道におけるIPFの年間発症率は10万人あたり2.23人、有病率は10万人あたり10.0人と報告されており、この値に基づくと、日本におけるIPFの推定患者数は1万数千人と考えられ、指定難病に指定されている。

IPFの予後は不良であり、生存期間中央値は約3年と報告されており、経年的な呼吸機能低下、呼吸器症状悪化、身体活動度悪化、急性増悪発症などが、予後不良因子とされている。

ニンテダニブに関しては、各種臨床試験において、呼吸機能低下の抑制に加え、予後不良因子として報告されている急性増悪発症や健康関連QOL悪化の抑制効果についても期待できる結果が報告されている。

本研究では、早期IPF患者に対してニンテダニブ投

与が行われた際の安全性と有効性を評価する。日本の重症度基準におけるI、II期IPF症例に対するニンテダニブの安全性と忍容性および臨床経過を前向き観察し、IPF早期症例に対してニンテダニブが安全かつ有用な治療法であるかを検討する。ニンテダニブの安全性と有効性が示されれば、より早期のIPF治療介入の促進、及び予後の改善につながるものと考えられる。

6. 沖縄の保育所健診データを活用した親子の食事摂取の向上を目指す無作為化介入試験(名嘉地めぐみ)

沖縄県は、成人において全国と比較して肥満が高く、生活習慣病該当者が多い。また、学校保健統計(平成30年度)によると、沖縄県の肥満傾向児の割合が6歳の時点ですでに全国よりも高く、沖縄県の肥満改善のための食育活用が急務となっている。今回、保護者と幼児の食事摂取の質向上を目指し、食育プログラム(20分の講義と10分のカウンセリング)を開発し、研究2年目に食育プログラムを用いて、3～5歳幼児と保護者(100組程度)を対象に無作為化介入試験(4週間毎に4回)を実施する。介入前後で体重の変化、エネルギー・栄養素摂取量、肥満と関係すると報告されている腸内細菌叢との関連を縦断調査し、食育プログラムの有効性を検証する。

【令和3年度】研究フィールドと無作為割り付けの確立、生活に関する質問票の作成、保護者と幼児を対象とした食育プログラムの開発①食育プログラム開発に協力可能な保育所(4～5カ所)を選定する。②生活に関する質問票の作成：種々の交絡因子を含み、健康指標として自覚症状および主観的健康感、家庭内コミュニケーション、家族構造などの人口統計学的要因、社会経済状態、生活習慣などの内容を検討する。10名程度の保護者を対象に質問票に回答してもらい、理解が困難な部分は語句を修正し、10分程度で回答可能な質問票を作成する。③食事摂取に関する質問票調査：すでに妥当性の確認されている自記式食事歴法質問票(幼児用BDHQ3yおよび成人用BDHQ)を用いる。④食育プログラムの開発：食育基本法の重点課題で「食文化の伝承に向けた食育の推進」が掲げられており、栄養学の専門家を交えて、長寿復活を期待する沖縄の伝統野菜を取り入れたレシピの考案や紹介を食育プログラムの中に盛り込むことを検討している

(<https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-21K02328/>)。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表 PD21001:	名嘉地めぐみ, 大内元, 民谷健太郎, 屋良さとみ, 大野真治, 山本秀幸: コロナ禍におけるオンライン臨床実習の試み. 第53回日本医学教育学会大会, オンデマンド発表, 2021年7月23日~8月31日 (WEB公開).		

検査・輸血部

A. 研究課題の概要

1. 家族性地中海熱における遺伝素因の同定と遺伝子診断およびその家系研究(東上里康司)

家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多くみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが、近年、原因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患であるために遺伝子解析の報告が少ないが、当院での症例をはじめとして、他施設からの依頼も合わせて解析を行なっている。本研究は、循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)およびゲノム医科学講座との共同研究である。

2. 地域におけるアルツハイマー病発症のリスク因子の検討(国際共同研究)(東上里康司)

米国オレゴン州と沖縄宜野湾市で、アルツハイマー病の有病率や発症を経年的に調査している。80歳以上の高齢者に検診を行い、認知機能の評価及びその危険因子について検討している。本研究はオレゴン州立大学、琉球大学循環器・腎臓・神経内科学講座との共同研究である。

3. 離島・僻地に対する遠隔医療支援の検討(東上里康司)

琉球大学循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)との共同研究で家庭血圧転送システムを利用した離島在住高齢者の生活の質および健康への影響についての調査を実施している。また、生理機能検査の遠隔診断支援として、心電図、ホルター心電図、超音波検査等を検討している。

4. 沖縄県における特発性心筋症(肥大型および拡張型)の遺伝子解析に関する臨床研究(東上里康司)

沖縄県における特発性心筋症患者およびその家系構成員を対象として、原因遺伝子の同定を行なっている。本研究は、循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)との共同研究である。

5. 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(西由希子)

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。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、更にAD-MSC 由来エクソソームの有効性や有効性の機序を検討する。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。

6. 老化細胞除去で有害事象軽減と治療効果増強を実現する高齢血液悪性疾患の新治療戦略(西由希子)

グルタミン代謝阻害薬を利用した老化細胞除去(senolysis)により、老化に伴う様々な臓器障害・代謝障害が改善することがマウスモデルにおいて報告されている。高齢者血液悪性疾患に抗がん剤治療とグルタミン代謝阻害薬を併用することにより、化学療法の有害事象軽減と抗腫瘍効果を増強できる可能性をマウスモデルを用いて検証する。

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

県内職員健診、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、血漿、健診情報を収集するとともに試料、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、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

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
OI21001:	Imamura M, Takahashi A, Matsunami M, Horikoshi M, Iwata M, Araki SI, Toyoda M, Susarla G, Ahn J, Park KH, Kong J, Moon S, Sobrin L; International Diabetic Retinopathy and Genetics Consortium (iDRAGON), Yamauchi T, Tobe K, Maegawa H, Kadowaki T, Maeda S. Hum Mol Genet. 2021 May 17;30(8):716-726.	(A)	○
OI21002:	Matsunami M, Koganebuchi K, Imamura M, Ishida H, Kimura R, Maeda S. Fine-Scale Genetic Structure and Demographic History in the Miyako	(A)	○

- Islands of the Ryukyu Archipelago. *Mol Biol Evol.* 2021 May 4;38(5):2045-2056.
- OI21003: Uechi K, Tohya M, Tada T, Tome T, Takahashi A, Kinjo T, Maeda S, Kirikae T, Fujita J Emergence of a multidrug-resistant plasmid encoding bla NDM-1, bla OXA-420 and armA in a clinical isolate of *Acinetobacter variabilis* in Japan. *J Med Microbiol.* 2021 Aug;70(8). doi: 10.1099/jmm.0.001395 (A) ○
- OI21004: Tohya M, Uechi K, Tada T, Hishinuma T, Kinjo T, Ohshiro T, Maeda S, Kirikae T, Fujita J. Emergence of clinical isolates of *Pseudomonas asiatica* and *Pseudomonas monteilii* from Japan harbouring an acquired gene encoding a carbapenemase VIM-2. *J Med Microbiol.* 2021 Jan;70(1). doi: 10.1099/jmm.0.001258 (A) ○
- OD21001: 服部 琴ノ, 高橋 安美, 金城 和美, 又吉 和哉, 上地 幸平, 前田 士郎 尿路感染症診療におけるフローサイトメトリー方式全自動尿中有形成分分析装置の有用性 日本医療検査科学会誌『医療検査と自動化』 第46巻 第1号: 13-18, 2021 (B) ○

総説

- RD21001: 松波 雅俊、前田 士郎 Polygenic Risk Score-Precision Medicine 実現における有用性 実験医学 39(5): 133-138, 2021 (B)
- RD21002: 前田 士郎 糖尿病性腎臓病(腎症)と遺伝 中外医学社、2021 (B)

国内学会発表

- PD21001: 前田 士郎 糖尿病と遺伝子 第64回日本糖尿病学会年次学術集会、教育講演 主催 富山大学、WEB配信 (2021/5/20-22)
- PD21002: 前田 士郎 個を知るためのヒトゲノム解析研究～2型糖尿病の個別化医療を目指して～ 日本臨床栄養学会2021年度認定臨床栄養医研修会、主催 筑波大学、WEB配信 (2021/9/6-27)
- PD21003: 前田 士郎 糖尿病・糖尿病合併症と遺伝子 UPDATE 第36回日本糖尿病合併症学会、教育講演 主催 滋賀医科大学、WEB配信 (2021/10/8-9)
- PD21004: 前田 士郎, 日本史上最古の全身麻酔手術 第51回日本臨床化学学会年次学術集会、シンポジウム 主催 九州大学、(2021/11/5-7)
- PD21005: 今村美菜子、大山紹子、前田 士郎 沖縄県民を対象とした血清トランスアミン値のゲノムワイド相関解析第51回日本臨床化学学会年次学術集会、シンポジウム 主催 九州大学、(2021/11/5-7)
- PD21006: 松波 雅俊、今村 美菜子、小金渕 佳江、堀越 桃子、寺尾 知可史、植田 真一郎、石田 肇、木村 亮介、前田 士郎 沖縄県での精密医療を目指したヒトゲノム研究 第59回日本糖尿病学会九州地方会 シンポジウム4 次世代医療を目指した糖尿病研究の最前線 主催 琉球大学 (2021/11/19-20)
- PD21007: 内里 開、松波 雅俊、今村 美菜子、前田 士郎 沖縄県民を対象としたゲノムワイド相関解析(GWAS)によるBMI関連領域の探索 第59回日本糖尿病学会九州地方会 主催 琉球大学 (2021/11/19-20)
- PD21008: 高橋 安美、上地 幸平、渡嘉敷 良乃、石原 美紀、饒平名 聖、与儀 翔平、山内 恵、前田士郎 新型コロナウイルス遺伝子検査の性能評価 第70回日本医学検査学会 福岡, WEB開催 2021/5/15-6/14
- PD21009: 石原 美紀, 饒平名 聖, 島袋 末美, 渡嘉敷 良乃, 名護 珠美、浜田 聡、百名 伸之, 前田 士郎 初診時慢性骨髄性白血病からの急性転化が示唆された乳児 ALL の一例 日臨技九州支部学会 沖縄, WEB開催 2021/11/6-7
- PD21010: 島袋綾子, 野中実可子, 伊佐和貴, 川上麻世, 東上里康司, 安藤美月, 喜瀬勇也, 稲福齊, 古川浩二郎 心エコーによる自己弁温存大動脈基部置換術の術前後における大動脈基部形態および弁接合の検討 日本超音波医学会第31回九州地方会学術集会 宮崎, WEB開催 2021/10/3
- PD21011: 川上 麻世、伊佐 和貴、島袋 綾子、野中 実可子、新垣 知里、山内 恵 COVID-19 流行下での当院における呼吸機能検査の感染対策について 日臨技九州支部学会 沖縄, WEB開催 2021/11/6-7

- PD21012: 高橋 安実、上地 幸平、与儀 翔平、上地 あゆみ、下地 真里有、前田 士郎
当院における POT 法を用いた MRSA の分子疫学解析結果の報告 日臨技九州支部学会 沖縄, WEB 開催 2021/11/6-7
- PD21013: 當銘高明, 金城和美, 服部琴ノ, 又吉和哉, 前田士郎 全自動尿中有形成成分
分析装置による穿刺液中核細胞数測定 of 検討 日臨技九州支部学会 沖縄, WEB 開催 2021/11/6-7
- PD21014: 伊良皆千秋、川尻洋行、新垣直彦、山内恵、前田士郎 アルカリフォスファ
ターゼ (ALP) の IFCC 法換算値による小児基準範囲の検証 第 51 回日本臨床
化学会年次学術集会、主催 九州大学、(2021/11/5-7)
- PD21015: 高橋 安実、上地 幸平、許 駿、山城 哲 臨床検体由来 *Acinetobacter* spp.
および *Pseudomonas* spp. における Colistin 耐性遺伝子 *mcr* の検索 第
33 回 日本臨床微生物学会総会・学術集会 仙台 2022/1/28-30
- PD21016: 饒平名聖、山川奈津子、崎浜美紀、渡嘉敷良乃、名護珠美、前田士郎 多項
目自動血球分析装置 XN-9100 の FRC 値と目視法の比較検討 第 33 回 日本臨
床化学会九州支部総会、第 67 回 日本臨床検査医学会九州地方会、第 2 回 日
本医療検査科学会九州地方会 合同総会 大分 WEB 開催 2022/3/5
- PD21017: 上地あゆみ, 上地幸平, 高橋安実, 与儀翔平, 下地真里有, 前田士郎 血液
培養における EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST)
の評価と rapid DDST の有用性の検討 第 33 回 日本臨床微生物学会総会・学
術集会 仙台 2022/1/28-30
- PD21018: 上地幸平、与儀翔平、下地真里有、前田士郎 PCR-based ORF Typing (POT 法)
を用いた *Clostridioides difficile* の分子疫学解析の現状 第 67 回 日本
臨床検査医学会九州地方会、第 2 回 日本医療検査科学会九州地方会 合同
総会 大分 WEB 開催 2022/3/5
- PD21019: 上地幸平、高橋安実、与儀翔平、下地真里有、上地あゆみ、名護珠美、渡嘉
敷良乃、石原美紀、饒平名聖、前田士郎 結核菌群核酸増幅検査における
GeneXpert® システムの有用性 日本医療検査科学会 第 53 回大会 横浜
2021/10/8-10
- PD21020: 金城 和美, 又吉 和哉, 服部 琴ノ、當銘 高明, 前田 士郎 FCM 方式尿中有形
成分分析装置における赤血球形態情報の検討 日本医療検査科学会 第 53 回
大会 横浜 2021/10/8-10
- PD21021: 金城 和美 尿沈渣検査から尿中有形成成分情報へ 日本医療検査科学会第
35 回春季セミナー シンポジウム 那覇 2021/4/18
- PD21022: 上地幸平、下地真里有、高橋安実、与儀翔平、上地あゆみ、前田士郎 琉球
大学病院における血液培養検査体制の構築 第 32 回臨床微生物迅速診断研
究会総会 2021/8/1-30 WEB 開催
- PD21023: 上地あゆみ、上地幸平、高橋安実、与儀翔平、下地真里有、前田士郎 血液
培養における EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST)
の評価 第 32 回臨床微生物迅速診断研究会総会 2021/8/1-30 WEB 開催
- PD21024: 石原 美紀, 山川 奈津子, 饒平名 聖, 渡嘉敷 良乃, 名護 珠美, 浜田 聡,
百名 伸之, 前田 士郎 CML 様の病態を呈した乳児急性リンパ芽球性白血病
の一例: 日本検査血液学会沖縄支部 第 18 回学術集会 2021/12 WEB 開催
- PD21025: 金城 和美, 大城 春奈, 東江 賢吾, 森山 武志 沖縄県内の一般検査の現状
について 第 2 報 ~アンケート調査結果の比較から~ 日臨技九州支部学
会 沖縄, WEB 開催 2021/11/6-7
- PD21026: 宮城あゆみ、東上里康司、當間裕一郎、永野貴明、岩淵成志、大屋祐輔 経
カテーテル大動脈弁留置後、僧帽弁輪石灰化領域に可動性の構造物が出現し
た三症例 日本超音波医学会第 94 回学術集会 神戸 (2021/5/12-23)

医療情報部

A. 研究課題の概要

1. 緩和ケア・支持療法領域の研究(中島信久)

標記タイトルの内容に関連して行っている研究を以下に記す。

(1) がん診療連携拠点病院において「がん治療と緩和ケアの統合(Integration of Oncology and Palliative care:IOP)」を実践・普及させるための取り組み—ESMO—DCに基づく made in Japan モデルの作成

(笹川保健財団研究助成 2021-2022:研究代表者)

(2) クリニカル・オーディットツールの活用による質の高い緩和ケア提供体制確立のための研究

IPOS(Integrated Palliative care Outcome Scale)日本語版の沖縄県内医療機関への普及ならびにこれを用いた緩和ケアの質の向上に関する検討

(笹川保健財団研究助成 2020-2021:研究代表者)

(3) 科学的根拠に基づくがん情報の迅速な作成と提供のための体制整備のあり方に関する研究

(厚生労働科学研究 2020-2022:分担研究者)

国立がん研究センターを中心に、関連学術団体、患者団体、製薬企業などが参画して All Japan のコンソーシアムを構築し、その有用性を検証することを目的としている。

(4) 終末期がん患者に対するリハビリテーションの有効性検証のための多施設共同ランダム化比較試験

(国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)

2019-2021:分担研究者)

緩和ケア病棟に入院中の終末期がん患者を対象として、構造化されたリハビリテーションプログラムを用いたランダム化比較試験を行い、その有用性を検証する。

(5) 診療ガイドライン関連に関する研究

緩和ケア・支持療法領域における診療ガイドラインの有用性に関する研究

研究成果を、これまでに J Palliat Med, Cur Opin Support Palliat Care, Eur J Palliat Med, Am J Hosp Palliat Care などに筆頭著者として掲載してきた。

2021年に掲載された論文を下記に示す。

Nakajima N. Difficulties in addressing artificial hydration and nutrition therapy for terminal cancer patients: what to do if patients/families' wishes differ from the medically appropriate treatment plans?

Am J Hosp Palliat Med. 2021. Dec. 24. PMID: 34951547.

(6) 包括的緩和ケアシステム構築に関する研究

島嶼県沖縄における包括的緩和ケア提供体制の確立に

向けて、緩和ケアを「広める」「高める」「深める」「繋げる」の4つの柱をもとに取り組んでいる。

その概要について、2020年に第25回日本緩和医療学会学術集会(2020年8月)において「最優秀演題賞」を受賞したことに続き、2021年は日本癌治療学会の医療連携推進事業の助成を受け(2021-2022:助成額420万円)、本研究のさらなる発展に向けた取り組みを行っている。

(7) がん悪液質の病期診断と栄養治療の有効性に関する研究

悪液質と不可逆性悪液質の鑑別診断ならびに悪液質症例に対する栄養学的介入の効果や予後へのインパクトについて、国内外の研究者と共同で研究している。

2021年に掲載された論文を下記に示す。

Nakajima N. Differential diagnosis of cachexia and refractory cachexia and the impact of appropriate nutritional intervention for cachexia on survival in terminal cancer patients. Nutrients. 2021. Mar. 12.

PMID:33808957.

2. 臨床研修指導医養成に関する研究(武村克哉)

地域・国際医療部は、地域医療を担う医療人の育成に寄与するため、当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ウシップに関わっている。ハワイ-沖縄医学教育フェロウシップは、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・国際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、「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。医療従事者間の連携のみならず、医療者と患者の間の協働連携の機会として、カード方式事例検討の有用性を検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Nakajima N. Difficulties in addressing artificial hydration and nutrition therapy for terminal cancer patients: what to do if patients/families' wishes differ from the medically appropriate treatment plans? Am J Hosp Palliat Med. 2021. Dec. 24. PMID: 34951547. DOI: 10.1177/10499091211058029.	(A)	○
OI21002:	Nakajima N. Differential diagnosis of cachexia and refractory cachexia and the impact of appropriate nutritional intervention for cachexia on survival in terminal cancer patients. Nutrients. 2021. Mar. 12. PMID: 33808957. DOI: 10.3390/nu13030915.	(A)	○
OI21003:	Nakajima N. Challenges of dental hygienists in a multidisciplinary team approach during palliative care for patients with advanced cancer: A nationwide study. Am J Hosp Palliat Med 38: 794-799, 2021. DOI: 10.1177/1049909120960708.	(A)	○
OD21001:	金城隆展: 共同著作の理論と実践～臨床倫理の観点から. N:ナラティブとケア 12: 79-91, 2021.	(B)	×
総説			
RD21001:	中島信久: 「がん患者の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版」の解説. 日本病院薬剤師会雑誌 57: 1053-1056, 2021.	(B)	×
国内学会発表			
PD21001:	Nakajima N. Problems in palliative care arising in the COVID-19 pandemic and responses to them. The 59 th Japanese Society of Clinical Oncology. [Workshop] 2021.		
PD21002:	中島信久: 終末期がん患者における Cachexia / Refractory cachexia の鑑別と栄養治療の効果. 第 36 回日本臨床栄養代謝学会学術集会 [パネルディスカッション] 2021.		
PD21003:	中島信久: がん終末期における輸液栄養治療の問題とその対応患者・家族ケアならびにコミュニケーションの観点から. 第 36 回日本臨床栄養代謝学会学術集会 [ワークショップ] 2021.		
PD21004:	金城隆展: 患者の価値観やケアの思考を支えるための臨床倫理. 第 5 回日本老年薬学会学術大会. 2021.		
PD21005:	金城隆展: 小児医療と医療倫理. 第 68 回日本小児保健協会学術集会. 2021.		
PD21006:	金城隆展: 立ち止まって考える, それが臨床倫理. 第 43 回日本高血圧学会総会. 2021.		
その他の刊行物			
MD21001:	尾原晴雄, 武村克哉, 北原佑介, 入江聡五郎, 上里瑞乃, Kori-jo Kochi, Jill Omori, Richard Kasuya, 大屋祐輔: 沖縄の研修医教育におけるリーダーを育てる通年型 FD プログラム - ハワイ-沖縄医学教育フェローシップ-. 医学教育 52(6): 533-542, 2021.	(C)	○
MD21002:	金城隆展: 小児医療の倫理を再考する-立ち止まり, 選択を意識し, 中間で悩む. 沖縄県小児科医会会報 39: 4-8, 2021.	(C)	×

高気圧治療部

A. 研究課題の概要

高気圧酸素治療では専用の装置を使用して治療を行う。その際、高気圧環境下で高濃度の酸素を吸入しながら行うが、高気圧環境下である事や溶存酸素が増加する効果等でその治療効果が得られる。琉球大学病院高気圧治療部では各診療科からの紹介をいただき、それぞれの症例に対しての治療を実施している。高気圧治療部の活動としてはこれらの日々の診療と同

時に、高気圧酸素治療に関しての、その実施体制の更なる充実のための研究も行ってきており、その成果の学会発表などを行っている。同時に、高気圧酸素治療の悪影響を少しでも抑える意味からの水素投与の研究も行っている。

今後とも、各科との連携をさらに強化して、診療体制と研究体制のさらなる整備を計画・実施中である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
0I21001:	Shogenova LV, Truong TT, Maehara Het al. Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021:20:2986. I01	(A)	○
国内学会発表			
PD21001:	堂籠博, 高気圧酸素治療に関与する医師育成についての個人的な意見(シンポジウムS 2-4), 第55回日本高気圧環境医学会学術総会, 沖縄, 2021年 D01		

周産母子センター(産婦人科, 小児科)

A. 研究課題の概要

I. 産科周産期医学

1. 子宮頸部円錐切除後妊娠における腔内細菌叢と流早産発生に関するマイクロバイオーーム解析 (柱本真, 金城忠嗣, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 銘苺桂子, 青木陽一)

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

2. 胎児発育不全に対するタダラフィルの経母体投与の有効性・安全性に関する臨床試験 プラセボ対照ランダム化比較第Ⅱ相多施設共同研究- TADAFER II b - (金城忠嗣, 金城淑乃, 知念行子, 青木陽一)

子宮内で胎児の発育が制限される胎児発育不全(Fetal growth restriction: FGR)は、周産期領域における重要な疾患である。理由は、FGRは胎児・新生児・乳児死亡の生命予後を悪化させ、生存した場合においても運動発達遅延、知的障害、自閉症スペクトラム、注意欠如・多動症などの神経学的後遺症を増加させるからである。加えて、胎内で制限された発育に起因したプログラミングにより、成人以降の糖尿病、高血圧などの生活習慣病のハイリスク群となる。しかし、FGRに対する有効な治療法はなく、胎児の発育が限界を迎えた時点で仮に早産であっても、胎外へ娩出することが唯一の対応手段である。

FGRの原因として、胎盤が形成される段階で子宮らせん動脈のリモデリングが障害され、虚血胎盤が形成されることが示されている。近年、このような虚血に陥った胎盤の機能を改善させるための1つの治療薬として、ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬が注目されている。PDE5阻害薬は、一酸化窒素(NO)の経路を介して血管平滑筋の弛緩および血管拡張作用を有する。三重大大学のグループは、PDE5阻害薬の1つであるタダラフィルを用いて、胎児発育不全症例を対象とした

タダラフィル療法の有効性および安全性をプラセボを用いた二重盲検ランダム化比較試験にて行う、という多施設共同研究を実施している。琉球大学産婦人科も研究協力施設として症例登録中である。

3. 当科における胎児発育不全に対する管理の検討 (玉城夏季, 金城忠嗣, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一)

胎児発育不全(Fetal growth restriction; FGR)は、胎児のwell-beingを経時的に評価し、適切なタイミングでの娩出が重要である。当科で管理したFGR 109例を対象とし、FGR管理と出生した児の合併症や神経学的予後について後方視的に検討した。母体年齢中央値は33歳、初産婦は46例であった。妊娠終結決定は早産例では胎児心拍陣痛図異常が26%、正常産では産科適応が76%と多かった。胎児発育停滞による妊娠終結は34週以降の11例のみであった。新生児予後はEarly onset FGR症例の妊娠34週未満での出生例は、胎内死亡、新生児死亡、神経発達症群、未熟児網膜症、SGA性低身長が認められ、明らかに不良であった。この症例群では、羊水過少と臍帯動脈血流異常を認めた症例が有意に高頻度であり、これらを有した症例では新生児予後が不良であり、予後不良の予知因子と考えられた。

4. 1型糖尿病合併妊娠における妊娠中の血糖コントロールが周産期予後に与える影響(上原園美, 金城淑乃, 大木悠司, 小崎三鶴, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一)

当科では耐糖能異常を有する妊婦を多く管理している。中でもI型糖尿病合併妊婦は先天異常、死産、周産期死亡のリスクが2-5倍であり、児に関しても形態異常、巨大児、新生児低血糖、新生児高ビリルビン血症を起こしやすい。それを踏まえ、当科における1型糖尿病合併妊婦の周産期・新生児予後と、妊娠中の血糖コントロールが周産期予後に与える影響について検討した。2016年1月から2020年12月までに当科で管理した1型糖尿病合併妊娠34例を対象とし、周産期合併症の頻度について診療録を用いて後方視的に調査した。また、妊娠期間を通じて血糖コントロール良好であった群(n=14)、血糖コントロール不良であった群を(n=10)を比較検討した。妊娠初期で血糖管理目標であるHbA1c: 6.2%以上の症例が24例(71%)、妊娠許容基準であるHbA1c: 7.0%以上の症例が13例(38.2%)とコントロール不良例が多かった。早産12例(35.3%)、帝王切開16例(47.1%)、妊娠高血圧症10例(29.4%)、Heavy-For-Date児9例(26.5%)、胎児形態異常5例(14.7%)であった。妊

娠期間を通じて血糖コントロール良好であった群と、血糖コントロール不良であった群において、糖尿病罹患年数、合併症（網膜症・腎症・神経症）、血糖コントロール方法（インスリン頻回注射、持続皮下注射）に関して有意差はなかったが、肥満例（BMI:25 kg/m²以上）が有意に血糖コントロール不良が多かった（P=0.004）。早産率、分娩方法および周産期合併症（妊娠高血圧症、胎児発育不全、胎児機能不全）に関して有意差は認めなかった。児に関しては、形態異常が有意に多く（P=0.015）、うち1例は心血管奇形を含む多発奇形であった。

1型糖尿病合併妊娠は周産期および新生児合併症の発症率が高い。さらに、妊娠期間を通じて血糖コントロール不良な症例は有意に肥満症例が多く、児の形態異常が有意に高率になることが示された。

5. 沖縄県における早産リスク因子の検討（金城淑乃、知念行子、金城忠嗣、銘苺桂子、青木陽一）

沖縄県では出生率は全国1位であるが、35週未満の早産率は全国2.82%に対し3.36%と高率である。高い早産率を反映して低出生体重児の出生率も全国9.4%に対し11.0%と高率である。沖縄県では平成11年度に低出生体重児出生要因調査を実施、それを受け母子手帳交付時の「妊娠期における保健指導マニュアル」「医療機関での保健指導マニュアル」等を作成し働きかけてきた。依然として低出生体重時は改善できず、更なる要因分析を進めるために、平成26年度から「妊婦健診・乳幼児健診等データ活用による妊産婦・乳幼児支援体制設備事業」を実施した。低出生体重児出生に影響を与える因子について、37週未満の出生、妊娠後期の高血圧、BMI 18.5未満、身長150cm、妊娠中の喫煙が挙げられた。これまでの背景をふまえ、沖縄県のNICUを有する主な周産期医療センター3施設における早産のリスク因子を検討し、沖縄県における早産発生のリスク因子を明らかにすることを目的とした。

2013年1月から2019年12月の期間に沖縄県の周産期医療センター3施設において出産した13468人のうち、妊娠22週以降の単胎妊娠症例で死産を除いた12023人を対象とした。倫理委員会での承認を得た。解析はJMP、Stataを使用しANOVA、multinomial logistic regressionで行った。早産率はそれぞれ22-27週(330例, 2.7%)、28-33週未満(828例, 6.8%)、34-36週(1434例, 11.9%)であった。単変量解析では母体背景のうち母体の年齢40歳以上、150cm未満の低身長、BMI<18.5(kg/m²)、初産、不妊治療歴、早産既往、帝王切開歴、母の妊娠中喫煙、母の妊娠中飲酒、父の妊娠中喫煙、父の妊娠中飲酒で有意差を認めた。単変量解析で有意差を認めた項目のうち多変量解析では150cm未満の低身長（p=0.02）、初産（p=0.01）、早産既往（p<0.0001）で有意差を認めた。次にmultinomial logistic regressionで22-27週、28-33週、34-36週におけるそれぞれのリスク因子について検討した。22-27週では母の妊娠中喫煙（受動喫煙）、28-33週では早産既往および円錐切除の既往、34-36週では早産既往でそれぞれ有意差を認

めた。沖縄県の早産のリスク因子として、150cm未満の低身長、初産、早産既往が挙げられ、週数別ではより週数の早い22-27週では母の妊娠中喫煙（特に受動喫煙）、28-33週では早産既往および円錐切除の既往、正期産に近い34-36週では早産既往がリスク因子であると考えられた。

6. 当科におけるジノプロストン腔剤の使用経験について～従来の器械的子宮頸管拡張との比較検討～（金城淑乃、銘苺桂子、屋良奈七、知念行子、金城忠嗣、正本仁、青木陽一）

PGE₂（ジノプロストン）の作用には子宮収縮作用と頸管熟化作用があるがPGE₂腔内投与では頸管熟化作用が主体となる。分娩誘発に新たな選択肢が導入されたことから、従来の器械的熟化法とPGE₂腔剤の使用成績を比較し、その効果と安全性について検討する。2019年4月から2020年8月の期間に頸管熟化目的にPGE₂腔用剤（プロウペス）を使用した23例のうち、初産かつ未破水例15例をDino群、器械的熟化処置を行った初産23例を器械群とし、診療録を後方視的に検討した。両群の誘発分娩週数、処置前Bishop score、母体合併症に有意差を認めなかった。経腔分娩率はDino群で有意に高かった（67% vs 22% p=0.005）。また、両群において、胎児機能不全の発症率、Induction failureによる帝王切開率、臨床的絨毛膜炎の頻度、NICU入室率、出生時の状態に有意差を認めなかった。PGE₂腔剤は器械的熟化処置と比較し、頸管熟化不全の初産において経腔分娩に至る成功率が高く、安全に使用できることが示唆された。

7. 先天性横隔膜ヘルニアの出生前診断と出生児の予後について

（屋良奈七 大木悠司 小崎三鶴 金城淑乃 知念行子 金城忠嗣 銘苺桂子 青木陽一）

先生横隔膜ヘルニアの重症度予測の正診率を検討することと、生存児の合併症について調査することを目的とした。方法は、2009年から2021年までに当院でCDHと診断された37例を後方視的に検討した。出生後の重症度予測は、肺胸郭断面積比（以下LT比）比と肝脱出の有無で分類した。LT比 \geq 0.08かつ肝脱出なしをA群、LT比 \geq 0.08かつ肝脱出ありB群、LT比<0.08かつ肝脱出なしをC群、LT比<0.08かつ肝脱出ありをD群とした。またCDH生存児の合併症を調査することとした。分娩は原則経腔分娩としている。結果として、出生前にCDHと診断された症例からIUFD1例、死産1例、横隔膜弛緩症3例、重症度分類されていない2例を除く30例中、A群が16例（53.3%）、B群が8例（26.7%）、C群は0例、D群が6例（20%）であった。出生前の90日以内の死亡症例が5例（16.7%）であり、A群が3例、B群が2例であった。A群で死亡した2症例は、Cornelia de Lange症候群、脊髄髄膜瘤の合併であり、A群の1例、B群の1例、D群の2例の計4例（13.3%）にECMOを要した。A群の1例、B群の3例、D群の全例、計10例（33.3%）に在宅酸素療法を要した。CDHの生存例24例（80%）のうち、CDH再発4例、発達障害3例、停留精巣5例（男

児 16 例), 漏斗胸 3 例, 胸郭変形 3 例, 胃食道逆流症 2 例を認めた。結論として, 重症度が高いと考えられた D 群では死亡症例がなかったが, 呼吸状態の予測は可能であった。軽症と予測された A, B 群から死亡例があり, CDH 以外の合併奇形を加味した予測が重要である。さらに, 生存児の 54%に CDH 特有の慢性合併症を認め, 児は長期的な経過観察が必要である。

8. 精神疾患合併妊婦の医学的・社会的リスクに関する検討

(小崎三鶴, 銘苺桂子, 大木悠司, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

精神疾患合併妊婦は妊娠中から分娩, 育児期間を通して医学的・社会的支援を要する症例が多く, 多職種が関わった連携を必要とされる。当院における精神疾患合併妊婦の医学的・社会的リスクについて検討を行なった。

2020 年 10 月から 2021 年 9 月の期間で, 当院で妊娠分娩管理を行った精神疾患合併妊婦 41 例を対象に, 疾患背景, 分娩予後, 地域連携介入の有無について診療録から後方視的に検討した。地域連携は, 産科医・助産師・精神科医・小児科医・心理士などが関わり, 必要な症例については地域と共に養育環境などの確認や訪問調整を行った。精神疾患の内訳は, 統合失調症 10 例, うつ病 8 例, パニック障害 7 例, 不安神経症 6 例, その他 10 例であった。妊娠中の産科合併症は 18 例(43.9%; 切迫早産 10 例, 妊娠糖尿病 5 例, 妊娠高血圧症候群 3 例)に認め, うち 5 例(12.2%)が早産となった。精神状態に関して, 妊娠中増悪を 13 例(31.7%)に認め, 9 例(22.0%)が精神科入院を要した。産後増悪を 5 例(12.2%)に認め, 1 例は産後 2 ヶ月時に抑うつ状態悪化に伴う投身行為を行い, 救急病院へ搬送となった。妊娠中の抗精神病薬内服を 32 例(78.0%)に認め, 9 例(46.3%)は 2 剤以上の多剤内服患者であった。妊娠中および産後から訪問看護導入となった症例は 15 例(36.6%)あり, 地域への情報提供を行なったものが 19 例(46.3%)であった。9 例(22.0%)は妊娠中に要保護児童対策地域協議会を行い, 4 例(9.8%; 全例一時保護同意あり)が分娩後に乳児院へ退院となった。

精神疾患合併妊婦は妊娠中から産後にかけて精神状態の増悪を約 44%に認め, 約 83%に社会的支援を要するため, 医学的・社会的ハイリスクに対する多職種の連携が重要であると考えられる。

9. 日本における新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染妊婦の実態把握のための多施設共同レジストリ研究 (金城忠嗣, 大木悠司, 小崎三鶴, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 銘苺桂子, 青木陽一)

2019 年末に発生した新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) による新しい感染症である新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は全世界に拡散し, 2020 年 3 月 11 日に WHO はパンデミックを宣言, 感染者の増加に対し, 日本国政府も 2020 年 4 月 7 日に新型コロナウイルス非常事態宣言を発出した。妊婦の感染予防対

策, ならびに胎児・新生児への母子感染の可能性があるため, 周産期管理法の確立は産婦人科医と新生児科医にとって喫緊の課題である。新たに出現した感染症であるため, 妊婦感染のリスクと胎児新生児への影響について科学的エビデンスが乏しいのが現状である。妊婦以外の集団でも感染率や重症化率の報告は国や地域によりかなりの差がある。我が国における, 妊娠中に新型コロナウイルスに感染した妊婦の頻度と重症度, 感染妊婦からの出生児のうち, 先天性新型コロナウイルス感染の頻度と症状および重症度は明らかではない。また, どのような臨床症状, 検査所見が先天性感染のリスク因子となるかは不明である。

本研究では全国多施設研究として, 妊娠中に新型コロナウイルスに感染した妊婦 (新型コロナウイルス RNA が陽性ないし特異的 IgG, IgM 陽性の方など) の臨床情報を収集し, 解析を行う。我が国における妊娠中の新型コロナウイルス感染の頻度と重症化の要因, 先天性感染の頻度と重症度など, 妊娠に関わる新型コロナウイルス感染の実態を明らかにし, 妊婦感染と母子感染の予防のための対策を講じること, ならびに周産期管理指針を作成することを目的とする, という多施設共同研究を実施している。琉球大学産婦人科も研究協力施設として症例登録中である。

II. 不妊・内分泌学

1. 若年の抗ミュラーリアンホルモン低値症例の IVF 治療における生児獲得転帰 (宮城真帆, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

抗ミュラーリアンホルモン (AMH) は体外受精の結果を予測するために用いられる。しかし, AMH が低い若年症例の生児獲得の予測は困難である。そこで本研究では, AMH が低い若年層の患者から生児獲得率を求めることを目的とした。AMH を測定した 296 名の不妊患者 (若年層: 25~38 歳, 高齢層: 39~42 歳) を対象とし, AMH 値が 1.0ng/mL 未満の患者と 1.0ng/mL 以上の患者の体外受精の成績を比較した。AMH 値が 1.0ng/mL 未満の若年者 (若年低 AMH 群) は, AMH 値が 1.0ng/mL 以上の若年者 (若年正常 AMH 群) に比べて, 採取した卵子の数が少なかった。しかし, 累積妊娠率や累積出生率には有意な差はなかった。AMH 値が 1.0ng/mL 以上の高齢者 (高齢正常 AMH 群) は, AMH 値が 1.0ng/mL 未満の高齢者 (高齢低 AMH 群) に比べて, 採卵数, 累積妊娠率, 累積出生率で有意に良好な結果が得られた。若年低 AMH 群では, 生児獲得した患者の採卵数は有意に多かった。また, 生児獲得例において, 胚盤胞移植率が有意に高かった。AMH は, 高齢層の不妊症例において生児出産の予測因子であった。若年低 AMH 群においては, 複数回の採卵で胚盤胞を得た場合, 生児獲得の可能性はある。

2. 当院の IVF 出生児の性比に関する検討 (長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 宮城真帆, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

胚盤胞移植は、初期胚移植と比較して、男児の出生率が女児よりも高いと報告されている。一方で、細胞質内精子注入（ICSI）では、媒精法や自然妊娠と比較して男児の出生率が女児よりも低いという報告がある。本研究は当院でIVF-ETにより出生した児の性比を明らかにすることを目的とした。ICSIによる男児の出生率は57.1%（72/126）、媒精法による男児の出生率は56%（70/125）であり、ICSIでも男児の出生率が高かった。盤胞移植による男児の出生率は55.5%（96/173）、初期胚移植による男児の出生率59.0%（46/78）であり、移植時期による性比に有意差は認めなかった。多変量解析においても、ICSI、胚盤胞移植、新鮮胚移植による性比に統計的有意性は見出されなかった。我が国における出生時の人口性比は、おおむね1.05～1.07で推移しており、出生は男児の比率が高い。生殖補助医療では人為的な介入がさけられず、それにより出生時の性比に影響を与えるということは、非常に重要な問題である。今回の検討では、受精方法、移植時期、ICSIの手技者による違いがIVF出生児の性比に影響を与えていなかったが、ICSI周期や胚盤胞移植周期が年々増加していることから、どのような要因が性差に影響を与えるのか、さらなる検討が必要であると考えられる。

3. 沖縄県内の生殖医療施設における里親制度・特別養子縁組に関する取り組みから見てきたもの（長田千夏、銘苺桂子、宜保敬也、仲村理恵、大石杉子、宮城真帆、赤嶺 暁こずえ、青木 陽一）

不妊症患者が子どもを得る手段として里親制度・特別養子縁組を利用することは一つの選択肢といえるが、沖縄県の生殖医療施設における里親制度・特別養子縁組の情報提供の実施状況は明らかでない。そこで、沖縄県内の生殖医療施設が里親制度・特別養子縁組について、患者に対しどのような活動を行っているか、現状を把握するためにアンケート調査を実施し見えてきたものについて考察した。沖縄県内の不妊治療/相談を診療内容に掲げている沖縄県内の産婦人科病院、クリニックなど24施設を対象として里親制度・特別養子縁組について、患者に対し情報提供の実施状況のアンケート調査表を郵送した。各施設で回答後、郵送またはFAXにて調査表の回収を行った。アンケート調査は2019年6月から8月に実施された。アンケート回収率は24施設に対し21施設87.5%（21 / 24）であった。

里親制度・特別養子縁組について情報提供を行っている施設は19.0%（4/21施設）、行っていない施設は81.0%（17/21施設）であった（図1）。情報提供を行っている4施設（以下施設A、B、C、D）の情報提供実施年数は施設A:9年 B:2年 C:5年 D:2年、平均実施年数は4.5年であった。4施設中、民間あっせん機関の紹介を実施した施設は0%（0/4施設）だった。現代の多様化している家族の在り方を鑑みれば、これらの制度を利用したいと望む人だけでなく、多くの人々が社会で子どもを守り、育てる一員として、不妊治療施設において里親制度・特別養子縁組の情報提供を推進していくことが望ましいと考えられる。

4. 当科における Testicular sperm extraction (TESE) について（河野智穂、宮城真帆、宜保敬也、長田千夏、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こずえ、銘苺桂子、青木陽一）

当科における無精子症患者の Testicular sperm extraction (以下 TESE) 成績と精子回収の予知因子について検討した。2017年1月から2020年9月に、当院で TESE を施行した 20～45 歳の無精子症患者 19 例を対象とし、精子回収群 13 例と精子非回収群 6 例の 2 群にわけた。両群間における年齢、BMI、喫煙の有無、FSH 値、テストステロン値、精巣容量等の有無を比較し、TESE における精子回収の予知因子について検討した。精子回収群、精子非回収群の平均年齢と BMI の平均値はいずれも有意差は認めなかった。FSH 値 (U/L) の中央値は精子回収群と精子非回収群でそれぞれ 5.0 U/L と 29.1 U/L (p=0.032) であり、精子非回収群では有意に FSH は高値であった。また、TESE を施行した 19 例のうち 2 例で染色体異常を認め、1 例は AFZc 領域微小欠失、1 例は 47, XXY (クラインフェルター症候群) であった。今回の検討では FSH 高値の症例で精子回収率が低い結果となった。また患者に対する十分なインフォームドコンセントを行うため TESE 施行前に染色体検査を追加することも検討する必要がある。

5. 当科における筋腫核出術後妊娠の周産期予後（屋比久彩、赤嶺こずえ、仲村理恵、大石杉子、宮城真帆、正本仁、銘苺桂子、青木陽一）

筋腫核出術後妊娠の合併症として、子宮破裂、癒着胎盤、創部妊娠、早産、流産、胎位異常などが報告されている。当院での筋腫核出術後妊娠の周産期予後とその安全性について検討した。2014年7月～2019年12月の期間、当院で妊娠分娩管理を行った筋腫核出術の既往がある妊婦 31 症例を対象とし、診療録を後方視的に検討した。

年齢の平均 38 歳、初産が 20 例 (64.5%)、核出した筋腫が複数個であった症例は 38.7%、最大筋腫径の平均値は 8 (2-16) cm であった。筋腫核出術から妊娠までの期間の平均値は 25 か月、45.1% が IVF-ET による妊娠であった。周産期予後に関しては、後期流産 1 例 (3.2%)、早産 2 例 (6.5%)、骨盤位 4 例 (12.9%)、癒着胎盤 1 例 (3.2%) で、常位胎盤早期剥離や子宮破裂の症例は認めなかった。流産・早産の 3 例について、1 例目は妊娠 36 週に陣痛発来し緊急帝王切開となったが、早産との関係性は不明であった。2 例目は妊娠 31 週の早産であり、子宮頸癌に対する 2 回の円錐切除術の既往が強く影響した可能性があった。3 例目はびまん性多発子宮筋腫に対して 3 回の筋腫核出術の既往と、さらに子宮中隔切除術と術後の子宮内腔癒着に対する癒着剥離術の既往がある症例であった。当科で管理した筋腫核出術後妊娠 31 症例中 28 例で安全に妊娠管理し得たが、頻回の子宮内操作と筋腫核出術が重篤な周産期転機の原因と考えられた症例を認めた。筋腫核出術を行う際はその後の妊娠を

含めた適応の検討と妊娠後の合併症についての十分な説明が必要である。

6. 子宮内膜・腔マイクロバイオームが IVF 成績に及ぼす影響について

(宮城真帆, 銘苅桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苅桂子, 青木陽一)

近年, 着床不全の原因として子宮内膜細菌叢の関連が指摘されている。体外受精-胚移植において, 子宮内膜細菌叢が妊娠に及ぼす影響について明らかにする。2019年2月から2020年3月の期間, IVFにて良好胚移植を行った35例を対象とし, 妊娠群と非妊娠群の子宮内膜と腔の細菌叢マイクロバイオームを比較検討した。良好胚の定義は胚盤胞の Gardner 分類 3BB 以上とした。子宮内膜と腔の検体は移植前の月経周期 8~10 日目にて採取し, 次世代シーケンサーを用いて, 16S rRNA 解析を行った。統計的手法として, χ^2 検定と t 検定を用いた。妊娠群 21 例, 非妊娠群 14 例の平均年齢はそれぞれ 35.6 歳 vs. 36.7 歳

($p=0.36$), AMH 値は 3.53ng/mL vs. 3.63ng/mL

($p=0.925$), BMI は 22.7 vs. 22.2 ($p=0.681$) と両群の臨床背景に有意差はなかった。妊娠群と非妊娠群の子宮内膜マイクロバイオームの解析において,

Lactobacillus 属の占有率が 90%以上を LDM, 90%未満を NLDM とし, 妊娠群と非妊娠群で LDM は 75%

(15/20 例) vs. 25% (5/20 例) ($p=0.04$) と有意に妊娠群で高率であった。また, Lactobacillus 属と同様に妊娠に良好な作用を示すとされる

Bifidobacterium 属を含めた良好菌群の占有率は両群間で 87% vs. 61% ($p=0.02$) と妊娠群で有意に高率であった。一方, 子宮内感染や, 絨毛膜羊膜炎の原因菌とされる Gardnerella 属, Prevotella 属, Streptococcus 属, Ureaplasma 属等の不良菌群の占有率は両群間で 10.6% vs. 27% ($p=0.116$) であった。また, 生児獲得群と非生児獲得群において, 内膜 LDM は 77.7% (14/18 例) vs. 35.3% (6/17 例) ($p=0.01$) と有意に生児獲得群で高値であった。また, 内膜と同様に妊娠群と非妊娠群の腔マイクロバイオームにおいて,

LDM は 75% (15/20 例) vs. 25% (5/20 例) ($p=0.04$) と有意に妊娠群で高率であった。さらに, 妊娠群と非妊娠群で, 内膜の優位菌分布を比較したところ非妊娠群においては Lactobacillus 属について

Gardnerella 属の占有率が高く (21.4%), 妊娠群では認めなかった。結論として, 子宮内膜において, Lactobacillus 属の高い占有率が妊娠と生児獲得と有意に関連することが示唆された。

7. 子宮内膜症患者のマイクロバイオーム解析

(大石杉子, 銘苅桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

子宮内膜症は骨盤内に好発する慢性炎症性疾患であるが, 腹水に細菌叢の存在が確認された報告はない。子宮内膜症患者の腹水や子宮内膜症性嚢胞内容液の細菌叢の存在を確認すること, 腔, 子宮内膜, 腹水, 卵巣嚢腫の細菌叢と比較することで, 子宮内膜症と生殖器細菌叢の関連を明らかにすることを目的とする。

【対象・方法】2019年7月から2020年4月の期間に, 腹腔鏡手術を行った子宮内膜症症例 17 例 (Endo 群) と非子宮内膜症の良性卵巣嚢腫症例 18 例 (Non-Endo 群) を対象とした。手術時に腔分泌物, 子宮内膜, 腹水, 卵巣嚢腫内容液を同時に採取し, 16S rRNA 遺伝子の V1-V2 領域を増幅し次世代シーケンサーを用いて細菌種を同定した。対象となる患者全てから同意を得, 研究倫理審査委員会にて研究の承認を得た。Endo 群は両側 9 例, 片側 8 例, R-ASRM 分類ステージは III 期 5 例, IV 期 12 例, スコア中央値は 62 であった。Non-Endo 群の良性卵巣嚢腫は成熟奇形腫 14 例 (1 例カルチノイドを含む), 粘液性腺腫 2 例, 甲状腺腫 1 例, 傍卵巣嚢腫 1 例であった。腹水といずれの卵巣嚢腫内容液からも, 有意な菌は検出されなかった。腔と子宮内膜における Lactobacillus と Bifidobacterium の合計占有率は両群で差はなかった。Gardnerella や Ureaplasma 等の生殖器の炎症に関連すると考えられる菌群 (BAD 菌群) の子宮内膜細菌叢における占有率を ROC 曲線により 40% を cut off 値としたところ, Endo 群で有意に BAD 菌群 40% 以上の症例が多かった (58.8% vs 22.2%, $p=0.02$)。

【結論】子宮内膜症の有無や嚢腫の種類に関わらず, 腹水や嚢腫はほぼ無菌と考えてよい結果であった。子宮内膜症症例では子宮内膜細菌叢で炎症関連の細菌群の占有率が上昇している可能性が示唆された。

8. 乳癌症例に対し妊孕性温存目的にアロマターゼ阻害薬併用調節卵巣刺激を施行し卵巣過剰刺激症候群を発症した多嚢胞性卵巣症候群の 2 例 (大石杉子, 銘苅桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

乳癌患者の妊孕性温存目的の調節卵巣刺激において, アロマターゼ阻害薬 (Aromatase Inhibitor, 以下 AI) を併用し E2 値が低かったにも関わらず, 卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome, 以下 OHSS) を発症した多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic ovarian syndrome : PCOS) の症例を経験した。1 例は, PCOS にて経過観察中に乳癌 II 期の診断となり左乳房部分切除術を施行した。術後療法前の妊孕性温存目的に AI 併用の antagonist 法にて卵巣刺激を行い胚盤胞凍結保存を行った。採卵後も AI 内服を継続したが採卵後 6 日目に重症 OHSS を発症し入院とした。入院時の E2 値は 139.1 pg/mL であった。補液のみで改善した。2 例目も多嚢胞性卵巣症候群症例。乳がんに対する術後療法前の妊孕性温存目的に AI 併用の antagonist 法にて卵巣刺激を行い胚盤胞の凍結保存を行った。採卵後 4 日目に重症 OHSS を発症し入院管理とした。入院時の E2 値は 429 pg/mL であった。また採卵 8 日目の VEGF (血管内皮増殖因子) は 62 pg/mL (38.3 以下) と高値であった。補液, 低用量ドパミン, 低分子ヘパリンを投与で改善した。AI を投与により血中 E2 値は低下したが, VEGF の影響により OHSS を発症したと考えられた。乳がん症例においては, 後療法開始の遅れを避けるためにも, 特にリスクの高い PCOS 症例では予防と早期の対策を講じる必要がある。

9. 当院における POI 症例の現状と課題

(宮里寛奈 宮城真帆 仲村理恵 大石杉子 赤嶺こずえ 銘苺桂子 青木陽一)

早発卵巣不全 (Premature ovarian insufficiency 以下 POI) の臨床的問題点として不妊症や骨密度低下が挙げられる。当院における POI 患者の ART 成績および骨密度結果について検討した。2014 年 4 月から 2021 年 5 月に、ESHRE ガイドライン診断基準に基づき診断された POI と診断された 34 例を対象とした。① 挙児希望があり採卵を試みた 15 例において、採卵可能例 (n=5) と採卵不可例 (n=10) の患者背景、採卵可能であった 5 例 (14 周期) の ART 成績の検討、② HRT 前に DEXA 法にて骨密度測定を行った 12 人の骨密度評価、および骨密度低下群 (大腿骨/腰椎 YAM 値 < 80%) と非低下群 (≥ 80%) におけるリスク因子の検討を行った。① 採卵可能例は採卵不可例群と比較し、FSH 値が有意に低く、月経異常から診断までの期間が有意に短かった。採卵可能であった 5 例 (33%) ART 施行 14 周期のうち、卵子獲得率は 50% (7/14 周期)、凍結卵子・胚獲得率は 28.6% (4/14 周期) であったが、挙児希望のある症例あたり妊娠率は 6.6% (1/15) と低値であった。卵子獲得周期 (n=7) と非獲得周期 (n=7) では採卵前の E2 値が卵子獲得周期で有意に高かった

(p=0.03)。② HRT 前に骨密度測定を施行したのは 35% (12/34 例) と少なかった。月経異常から診断までの期間の平均は 30.5 か月 vs. 9.1 か月 (p=0.03) と骨密度低下群で有意に長く、平均 FSH 値は 105.6 IU/L vs. 81.2 IU/L (p=0.09) と骨密度低下群で高い傾向があった。POI 患者では採卵を試みても採卵に至る症例は少なく、ART を用いても妊娠率は低かった。また、POI 診断の遅れは、更なる骨密度低下を引き起こす可能性があり、積極的な骨密度測定と早期の HRT 導入が望まれる。

10. 卵管間質部妊娠に対する腹腔鏡下術後の切迫子宮破裂について (新垣精久, 銘苺桂子, 下地裕子, 仲村理恵, 宮城真帆, 青木陽一)

子宮切開後の妊娠は子宮破裂のリスク因子であり一定期間の避妊が推奨されるが、どの位の期間を要するかコンセンサスは得られていない。卵管間質部妊娠の破裂に対する腹腔鏡下術後に短期間で妊娠し分娩に至った症例について考察した。左卵管間質部妊娠破裂が疑われ緊急腹腔鏡下手術を施行。破裂した左卵管間質部に線状切開を入れ、妊娠産物を除去。菲薄化した筋層をトリミングし、3 層縫合を施行した。腹腔内出血は 1900 ml で RCC 6 単位を輸血した。避妊を指導していたものの術後一か月半で妊娠成立。妊娠 16 週の MRI では卵管間質部近くの絨毛膜下血腫と血性羊水を認めた為、縫合部からの出血が疑われ、切迫子宮破裂として妊娠の中断も考慮した。妊娠 21 週の MRI では血腫の縮小・血性羊水の消失を認めたため、子宮破裂のリスクを十分理解頂いた上で妊娠継続となった。妊娠 37 週 5 日に予定帝王切開術を実施し、肉眼的に左卵管角部の軽度菲薄化を認めたが子宮破裂所見はなく、生児を得られた。子宮切開後の推奨される避妊期間は明らかではないが、術後短期間の妊娠は子

宮破裂のリスクであると考えられ、切迫子宮破裂の評価は MRI が有用である可能性がある。

11. 妊孕性温存目的に卵子凍結を行い、がん治療後に胚移植に至った症例について (高江洲朋子, 銘苺桂子, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 宮城真帆, 浦添千晶, 宜保敬也, 長田千夏, 青木陽一)

若年がん患者の妊孕性温存療法としての卵子凍結は広く行われるようになったが、がん克服後に胚移植に至った症例は未だ少ない。当院で凍結卵子を融解後、胚移植に至った症例について報告する。症例 1 は末梢性 T 細胞性リンパ腫、血液内科医との連携により、今後造血幹細胞移植が予定され妊孕性消失の可能性が高いこと、全身状態は比較的良好であり採卵が可能であることを確認し、Antagonist 法にて採卵、MII 卵を凍結した。造血幹細胞移植後は再発所見なく、4 年後に挙児希望にて再診。リンパ腫の治療に伴う晩期合併症 (風疹、麻疹抗体の消失、心筋障害や内分泌異常) が無いことを確認した上で凍結卵子を融解し、ICSI 施行。初期胚を移植したが妊娠に至らなかった。症例 2 は乳癌の術後。進行期 I 期、ルミナル A タイプの診断で、5 年間のタモキシフェンによるホルモン療法が予定されており、終了時高齢となることから、妊孕性温存目的の卵子凍結を希望された。Antagonist 法にて採卵、MII 卵を凍結した。2 年後に乳がん治療医より妊娠許可が得られ、凍結卵を融解し、ICSI 施行。単一良好胚盤胞移植を行い、妊娠成立した。疾患の進行が急速で、治療開始前の妊孕性温存が困難である場合には、寛解後に妊孕性温存療法の適応を考慮する必要がある。また、胚移植時期の決定はがん治療医との連携の上で慎重に検討し、がん治療の内容に応じて全身評価を行う必要がある。

III. 未熟児・新生児学

1. 新生児重症呼吸循環不全症例の予後の改善をめざした集学的治療戦略の検討

(吉田朝秀, 呉屋英樹, 津嘉山真弓)

近年、NICU では先天性横隔膜ヘルニアや新生児仮死、胎便吸引症候群などの重度呼吸循環不全症例に対して HF0, NO 吸入療法などの呼吸補助療法が導入され、急性期予後が著しく改善してきた。当院ではさらに ECMO (体外式膜型人工肺) を治療戦略に組み入れて重症例の救命を可能としてきたが、呼吸循環の強力なサポートにもかかわらず急性腎不全、肝不全、代謝機能障害、敗血症、DIC 等から改善せず、多臓器障害の末に死亡する症例が散見される。低酸素虚血と再灌流によって機能不全に陥った腎臓、肝臓、腸管、代謝機能などの“その他の多臓器”については、各臓器の自己回復能力に予後を任せているのが実情であり、ダメージ評価や適切な治療戦略について新生児期の知見は乏しい。我々は重症呼吸循環不全症例について、ECMO に併用する臓器代替療法 (人工透析、吸着療法など) の治療戦略や代謝栄養障害への適切なサポート方法について検討し、短期・中・長期的予後の更なる改善をめざしている。

2. 未熟児の子宮外発育遅延 (EUGR) を回避するための治療戦略の検討

(吉田朝秀, 呉屋英樹, 津嘉山真弓)

超, 極低出生体重児の短期予後の改善は著しいが, 生存例の7割以上は子宮外発育遅延 (EUGR) に陥る。

EUGR は

将来の中樞神経発達遅滞のリスクであり回避する事が望ましい。一方, EUGR は将来の生活習慣病発症リスクの1つとして知られており, EUGR を回避するためのNICUにおける適切な栄養サポートのあり方は重要である。我々はDOHaD仮説に関連した未熟児のアドイポサイトカインを検討し, 未熟児の脂肪組織の発育が, 従来の標準的NICUの栄養管理においては十分に得られない事を明らかにしてきた。近年は経静脈栄養と経腸栄養を早期にしかも十分に行うことにより, EUGRの回避をめざす積極的栄養法を導入しその効果と安全性を検討している。

3. 尿中ナトリウム排泄率(FEN)による未熟児動脈管閉存症 (PDA) 発症予測の検討

(呉屋英樹)

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。

4. 早産児における制御性T細胞とビタミンCとの関連性の検討

(津嘉山真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 浜田聡, 中西浩一)

免疫寛容を誘導する制御性T細胞は妊娠維持に重要な役割を担うことが知られている。近年, 制御性T細胞の分化誘導および維持にビタミンCが重要であることが報告されている。母児間免疫寛容の破綻が原因となりうる早産のリスク因子を明らかにするため, 母体末梢血中および臍帯血中の制御性T細胞数およびビタミンC濃度との関連を検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	銘苺桂子:凍結生物学 Cryobiology (臨床). 新版 卵巣凍結・移植 -新しい妊孕性温存療法の実践 鈴木 直編 P46-50 2021, 医歯薬出版株式会社	(B)	
BD21002:	銘苺桂子:腹腔鏡検. Science and Practice 産科婦人科臨床 4 不妊症 藤井知行 編 P30-34 2021, 中山出版	(B)	
BD21003:	銘苺桂子: FQ1 挙児希望の乳がん患者が胚移植を行う場合に、女性ホルモンの補充は安全か 乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン 2021 年版 一般社団法人 日本がん・生殖医療学会編 P49, 2021, 金原出版株式会社	(B)	
BD21004:	銘苺桂子, 宮城真帆, 大石杉子: システムティックレビュー委員 乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン 2021 年版 一般社団法人 日本がん・生殖医療学会編 2021	(B)	
BD21005:	吉田朝秀, 安次嶺馨, 我那覇仁: 無呼吸発作. 小児科レジデントマニュアル第4版, 医学書院, 東京, pp 481-484, 2021	(B)	
BD21006:	吉田朝秀, 安次嶺馨, 我那覇仁: 胎便吸引症候群. 安次嶺馨・我那覇仁編, 小児科レジデントマニュアル第4版, 医学書院, 東京, pp 487-489, 2021	(B)	
原著			
OI21001:	Miyagi M, Mekaru K, Nakamura R, Oishi S, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Live birth outcomes from IVF treatments in younger patients with low AMH. JBRA Assist Reprod. 2021 Jul 21;25(3):417-421. doi: 10.5935/1518-0557.20210006. PMID: 34105924; PMCID: PMC8312305.	(A)	○
OI21002:	Nagata C, Mekaru K, Gibo K, Nakamura R, Oishi S, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y. Sex ratio of infants born through in vitro fertilization and embryo transfer: Results of a single-institution study and literature review. JBRA Assist Reprod. 2021 Jul 21;25(3):337-340. doi:10.5935/1518-0557.20200096. PMID: 33507723; PMCID: PMC8312283.	(A)	○

- OD21001: 河野智穂, 宮城真帆, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における Testicular sperm extraction (TESE)について 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43: 26-31. (B) ○
- OD21002: 屋比久彩, 赤嶺こずえ, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における筋腫核出術後の周産期予後について 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43:45-50. (B) ○
- OD21003: 玉城夏季, 金城忠嗣, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における胎児発育不全に対する管理の検討 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43: 59-57. (B) ○
- OD21004: 池村晶子, 正本仁, 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一, 大畑尚子, 金城国仁, 橋口幹夫, 山下薫, 長井裕, 佐久本薫 妊娠糖尿病合併双胎妊娠における Small for gestational age 児発生率の検討 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43: 75-79. (B) ○
- OD21005: 金城淑乃, 銘苺桂子, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科におけるジノプロストン腔用剤の使用経験について ~重体の器械的子宮頸管拡張との比較検討~ 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43: 87-93. (B) ○
- OD21006: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ. 沖縄県内の生殖医療施設における里親制度・特別養子縁組に関する情報提供から見えてきたこと ~なぜ, 生殖医療現場では里親制度・特別養子縁組が進まないのか?~ 日本受精着床学会雑誌 38(2):247-252, 2021 (B) ○

症例報告

- CI21001: Arakaki Y, Mekar K, Shimoji Y, Nakamura R, Miyagi M, Aoki Y. Threatened uterine rupture following laparoscopic surgery in interstitial tubal pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2021 Feb;47(2):818-821. doi: 10.1111/jog.14557. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33145884. (A) ○
- CI21002: Watanabe T, Kinjo T, Kinjyo Y, Nitta H, Masamoto H, Mekar K, Aoki Y. Sigmoid Volvulus in Pregnancy Assessed by Contrast-Enhanced Computed Tomography Scanning. Case Rep Obstet Gynecol 2021 Mar 3; 2021: 6692483. doi: 10.1155/2021/6692483. PMID: 33747587; PMCID: PMC7952176. (A) ○
- CI21003: Yara N, Kinjo T, Ohki Y, Kinjyo Y, Chinen Y, Nitta H, Masamoto H, Mekar K, Aoki Y. Usefulness of magnetic resonance imaging in antenatal diagnosis of vasa previa: A Case Report. Gynecol Obstet Case Rep 2021 Mar 31; 7: No.3:9. (A) ○
- CI21004: Chinen Y, Kinjyo Y, Mekar K, Kinjo T, Higure Y, Kinjo T, Miyagi K, Yamada H, Masamoto H, Goya H, Yoshida T, Maeshiro S, Nakamatsu M, Fujita J, Aoki Y. Critical respiratory failure in pregnancy complicated with COVID-19: A case report. Case Rep Womens Health. 2021 Apr; 30: e00309. doi: 10.1016/j.crwh. 2021. e00309. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33777708; PMCID: PMC7986466. (A) ○
- CI21005: Kinjyo Y, Nana Y, Chinen Y, Kinjo T, Mekar K, Aoki Y. Transabdominal cerclage in early pregnancy for cervical shortening after radical trachelectomy: A case report. Case Rep Womens Health. 2021 May 20; 31: e00323. doi: 10. 1016/j. crwh. 2021. e00323. PMID: 34094886; PMCID: PMC8150902. (A) ○
- CI21006: Taira Y, Shimoji Y, Nakasone T, Arakaki Y, Nakamoto T, Kinjo T, Kudaka W, Mekar K, Aoki Y. A high-risk gestational trophoblastic neoplasia derived from a complete hydatidiform mole with coexisting fetus identified by short tandem repeats analysis: A case report. (A) ○

- Case Rep Womens Health. 2021 Jun 17; 31: e00336. doi: 10. 1016/j. crwh. 2021. e00336. PMID: 34195021; PMCID: PMC8233190.
- CI21007: Oishi S, Mekaru K, Nakamura R, Miyagi M, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Two cases of polycystic ovary syndrome with onset of severe ovarian hyperstimulation syndrome following controlled ovarian stimulation with aromatase inhibitors for fertility preservation before breast cancer treatment. Taiwan J Obstet Gynecol 2021 Sep;60(5):931-934. doi: 10.1016/j.tjog.2021.07.028. PMID: 34507678. (A) ○
- CI21008: Yoshida T, Uchihara S, Goya H, Arakaki M, Kuda M. A giant omphalocele neonate supported by extra-corporeal membrane oxygenation. Pediatrics International 0: 1-3, 2021. https://doi.org/10.1111/ped.14682 (A) ○
- CD21001: 高江洲朋子, 大石杉子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 妊孕性温存目的に卵子凍結を行いがん治療後に胚移植に至った2例 沖縄産科婦人科学会誌 2021 Mar; 43: 115-118. (B) ○

総説

- RD21001: 銘苺桂子: 女性に求められているリーダー像の追求. 月刊小児歯科臨床 P62-65, 2021. 東京臨床出版株式会社 (B) ○

国内学会発表

- PD21001: 赤嶺こずえ, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 銘苺桂子, 青木陽一 内膜症術後に妊娠成立したが, 癒着胎盤による産後大量出血となった1例 第42回日本エンドメトリオーシス学会 WEB 開催 令和3年2月11日~2月17日
- PD21002: 大石杉子, 銘苺桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一 腸管切除と膀胱切除を要した腸管・膀胱内膜症の1例 第42回日本エンドメトリオーシス学会 WEB 開催 令和3年2月11日~2月17日
- PD21003: 宮城真帆, 銘苺桂子, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一 当科における深部子宮内膜症切除術症例の妊娠予後の検討. 第42回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会 大阪 令和3年2月11日~17日 web 開催
- PD21004: 仲村理恵, 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 月経困難症に対し腹腔鏡下患側子宮摘出を要したWunderlich症候群の1例 第42回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会 大阪 令和3年2月11日~2月17日 web 開催
- PD21005: 銘苺桂子 女性のライフデザインとリプロダクティブヘルス 今こそ考えたいトータルヘルスケア~更年期を乗り越えるための備え~ 女性の健康週間市民公開講座 令和3年3月6日 web 開催
- PD21006: MRIによる新生児脳障害と脳発達の総合的評価(城所スコア)の有用性について~在胎22-25週群と32-33週群の比較による検討~東映月, 大城一輝, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 知念安紹, 中西浩一, 新垣真弓, 崎山秀樹. 第100回沖縄小児科学会. WEB 開催. 3, 2021.
- PD21007: MRIによる新生児脳障害と脳発達の総合的評価(城所スコア)の有用性について~超早産児の脳サイズと重症度評価に影響を与える臨床的指標の検討~. 大城一輝, 東映月, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 知念安紹, 中西浩一, 新垣真弓, 崎山秀樹. 第100回沖縄小児科学会. WEB 開催. 3, 2021.
- PD21008: 知念行子, 屋良奈七, 金城淑乃, 金城忠嗣, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 骨形成不全II型の一例 第51回沖縄産科婦人科学会 西原町 Hybrid 開催 令和3年3月13日
- PD21009: 大畑尚子, 小松泰生, 銘苺桂子, 金城忠嗣, 濱川伯楽, 仲本剛, 石川裕子, 中上弘茂, 長井裕, 佐久本薫 県内で発生した新型コロナウイルス感染妊婦の診療について 第51回沖縄産科婦人科学会 西原町 Hybrid 開催 令和3年3月13日

- PD21010: 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 当院における流産に対する手動真空吸引法(MVA)の経験 第 51 回沖縄産科婦人科学会 西原町 Hybrid 開催 令和 3 年 3 月 13 日
- PD21011: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一 沖縄県内の生殖医療施設における里親制度・特別養子縁組に関する取り組みについて 第 51 回沖縄産科婦人科学会 西原町 Hybrid 開催 令和 3 年 3 月 13 日
- PD21012: 河野智穂, 宮城真帆, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一. 当科における Testicular sperm extraction (TESE)について 第 51 回沖縄産科婦人科学会 Hybrid 開催 令和 3 年 3 月 13 日
- PD21013: 金城淑乃, 銘苺桂子, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一. 当科におけるジノプロストン腔溶剤の使用経験について 従来の器械的子宮頸管拡張との比較検討. 51 回沖縄産科婦人科学会 Hybrid 開催 令和 3 年 3 月 13 日
- PD21014: 玉城夏季, 金城忠嗣, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一. 当科における胎児発育不全に対する管理の検討 第 51 回沖縄産科婦人科学会 Hybrid 開催 令和 3 年 3 月 13 日
- PD21015: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 沖縄県内の生殖医療施設における里親制度・特別養子縁組に関する取り組みについて 第 77 回九州・沖縄生殖医学会 福岡県 WEB 開催 令和 3 年 4 月 11 日~17 日
- PD21016: 銘苺桂子 スポンサードセミナー10 周産期 プロウペスの使用経験について ~従来の器械的子宮頸管拡張との比較検討 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日~25 日 Hybrid 開催
- PD21017: 銘苺桂子 ランチョンセミナー23 不妊症から子宮内膜症, 早産まで多様な疾患に影響を及ぼす生殖器内細菌叢の可能性 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日~25 日 Hybrid 開催
- PD21018: 金城淑乃, 銘苺桂子, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科におけるジノプロストン腔剤の使用経験について 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日~25 日 Hybrid 開催
- PD21019: 玉城夏季, 金城忠嗣, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における胎児発育不全 (Fetal growth restriction) に対する管理の検討 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日~25 日 Hybrid 開催
- PD21020: 大石杉子, 銘苺桂子, 長井陽子, 新井渉, 田中克, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一 子宮内膜症患者のマイクロバイオーム解析 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日~25 日 Hybrid 開催
- PD21021: 横山智穂, 宮城真帆, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における Testicular sperm extraction (TESE) について 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日~25 日 Hybrid 開催
- PD21022: 金城忠嗣, 銘苺桂子, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 青木陽一 当科における外陰血腫, 腔壁血腫の対応 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日~25 日 Hybrid 開催
- PD21023: 平良祐介, 玉城夏季, 屋比久彩, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 卵巣未熟奇形腫 I 期における妊孕性温存術後の化学療法の省略の可能性についての検討 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日~25 日 Hybrid 開催
- PD21024: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 青木陽一 One carbon metabolism がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日~25 日 Hybrid 開催

- PD21025: 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 妊孕性温存療法目的の卵巣凍結におけるカウンセリングの問題点～6 症例の経験から～ 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21026: 知念行子, 銘苺桂子, 金城淑乃, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 COVID-19 感染の重症化により緊急帝王切開術と挿管を要した妊婦の 1 例 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21027: 池村晶子, 正本仁, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一, 大畑尚子, 橋口幹夫, 山下薫, 長井裕 双胎妊娠 GDM における small for gestational age 児発生率の検討 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21028: 宮城真帆, 銘苺桂子, 糸数修, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一 子宮内膜・腔マイクロバイオームが IVF 成績に及ぼす影響について 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21029: 屋比久彩, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 仲村理恵, 宮城真帆, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における筋腫核出術後妊娠の周産期予後 第 73 回日本産科婦人科学会 新潟 令和 3 年 4 月 22 日～25 日 Hybrid 開催
- PD21030: 銘苺桂子. 小児・AYA 世代における妊孕性温存療法 ～癌克服後に子どもを授かる可能性を残すために何が出来るか～ 妊孕性温存研修会 令和 3 年 5 月 20 日 沖縄病院
- PD21031: 銘苺桂子 AYA 世代における妊孕性温存療法 ～癌克服後に子どもを授かる可能性を残すために何が出来るか～ 第 77 回日本助産師学会 令和 3 年 5 月 24 日～6 月 21 日 web 開催
- PD21032: 仲宗根忠栄, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 右心室転移の診断が難しかった再発子宮頸癌の 1 例 第 78 回九州連合産科婦人科学会 鹿児島 令和 3 年 5 月 31 日～6 月 6 日 WEB 開催
- PD21033: 金城淑乃, 屋良奈七, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 子宮頸部摘出術後の頸管短縮に対して妊娠初期に経腹的頸管縫縮を施行した 1 例 第 78 回九州連合産科婦人科学会 鹿児島 令和 3 年 5 月 31 日～6 月 6 日 WEB 開催
- PD21034: 屋良奈七, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一 コントロール不良のバセドウ病合併妊娠の 2 例 第 78 回九州連合産科婦人科学会 鹿児島 令和 3 年 5 月 31 日～6 月 6 日 WEB 開催
- PD21035: 銘苺桂子 女性医師支援から働き方改革へ ～ダイバーシティの実現は組織を変えるか～ 第 130 回 日本循環器学会九州地方会 第 14 回ダイバーシティ講演 令和 3 年 6 月 26 日 web 開催
- PD21036: 吉田朝秀: 沖縄県周産期情報ネットワークの働き～OPeNによる搬送症例の検討～. 第 68 回日本小児保健協会学術集会. web 開催. 6, 2021
- PD21037: 銘苺桂子 若年妊娠・予期しない妊娠・計画しない妊娠の課題と克服にむけた取り組み シンポジウム全体のまとめについて 令和 3 年 7 月 5 日～7 月 26 日 web 開催
- PD21038: 銘苺桂子 帝王切開癒痕部妊娠による癒着胎盤は尿管への癒着も想定して望む 第 43 回日本母体胎児医学会学術集会 パネルディスカッション「難治例からみた癒痕部妊娠に帯する帝王切開時の周産期対応」 令和 3 年 8 月 27 日 web 開催
- PD21039: 銘苺桂子 生殖医療が周産期予後に及ぼす影響とは?～生殖医療と周産期医療の連携～ web 座談会 生殖医療が周産期予後に及ぼす影響とは 令和 3 年 8 月 31 日 web 開催
- PD21040: 銘苺桂子 今、女性に求められているリーダーとしての役割 第 143 回 沖縄眼科集団会 令和 3 年 9 月 5 日 web 開催
- PD21041: 宮城真帆, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 子宮鏡下手術後、子宮内腔癒着防止法としてのシリコンプレート一時留置の有効性について 第 61 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 横浜 令和 3 年 9 月 11 日～13 日 web 開催

- PD21042: 仲村理恵、大石杉子、宮城真帆、赤嶺こずえ、銘苺桂子、青木陽一 着床部位の同定に難渋した異所性妊娠の症例 第 61 回日本産科婦人科内視鏡学会 横浜 令和 3 年 9 月 11 日～13 日 web 開催
- PD21043: 金城忠嗣、銘苺桂子、小崎三鶴、屋良奈七、金城淑乃、知念行子、青木陽一 心肺虚脱型羊水塞栓症に対する救命処置について 第 44 回日本産婦人科手術学会 鹿児島 令和 3 年 9 月 25 日～10月8日 WEB 開催
- PD21044: Non-Invasive Prenatal genetic Testing (NIPT)による性別判定に母体の生体肝移植が影響したと考えられた 1 例. 小谷実華子, 津嘉山真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 黒川慎吾, 知念安紹, 中西浩一. 第 101 回沖縄小児科学会. WEB 開催. 9, 2021.
- PD21045: 銘苺桂子. 女性医師支援から働き方改革へ ～ダイバーシティの実現は組織を変えるか～ 第 24 回 日本臨床脳神経外科学会 令和 3 年 11 月 11 日～12 日 沖縄
- PD21046: 赤嶺こずえ, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 銘苺桂子, 青木陽一. 内膜症術後に妊娠生率したが, 癒着胎盤による産後大量出血となった 1 例 第 66 回日本生殖医学会学術講演会 Hybrid 開催 令和 3 年 11 月 11 日～11 月 12 日 鳥取
- PD21047: 大石杉子, 赤嶺こずえ, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 銘苺桂子, 青木陽一. 子宮内膜症患者の腹水は無菌か? 子宮内膜症患者のマイクロバイオーム解析 第 66 回日本生殖医学会学術講演会 Hybrid 開催 令和 3 年 11 月 11 日～11 月 12 日 鳥取
- PD21048: 宮城真帆, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ. 子宮鏡下手術の術後癒着防止法としてのシリコンプレート子宮内一時留置の有用性について 第 66 回日本生殖医学会学術講演会 米子 令和 3 年 11 月 11 日～12 日 Hybrid 開催
- PD21049: 友寄江梨佳, 仲本朋子, 金城淑乃, 渡部俊陽, 高江洲朋子, 大木悠司, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 久高亘, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 妊娠中に先行化学療法を行った子宮頸癌の 1 例 ～過去の症例と比較して～ 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11 月 14 日 Hybrid 開催
- PD21050: 上原園美, 金城淑乃, 小崎三鶴, 屋良奈七, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における I 型糖尿病合併妊娠の検討 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11 月 14 日 Hybrid 開催
- PD21051: 金城忠嗣, 銘苺桂子, 仲村和歌子, 井坂亮司, 小崎三鶴, 屋良奈七, 金城淑乃, 青木 陽一 羊水塞栓症で心肺停止し、救急搬送された妊婦に帝王切開術を施行した一例 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11 月 14 日 Hybrid 開催
- PD21052: 宮里寛奈, 宮城真帆, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 当科における POI 症例の現状と課題 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11 月 14 日 Hybrid 開催
- PD21053: 仲村理恵, 山田久子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一 Gartner 嚢胞を合併したアンドロゲン不応症の一例 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11 月 14 日 Hybrid 開催
- PD21054: 下地裕子, 銘苺桂子, 高江洲朋子, 渡部俊陽, 大木悠司, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 仲本朋子, 赤嶺こずえ, 久高亘, 青木陽一 腹腔鏡下子宮体癌手術における合併症の検討 第 52 回沖縄産科婦人科学会 南風原 令和 3 年 11 月 14 日 Hybrid 開催
- PD21055: 銘苺桂子. 小児・AYA 世代における妊孕性温存療法 ～癌克服後に子どもを授かる可能性を残すために何が出来るか～ 沖縄臨床血液研究会 令和 3 年 11 月 19 日 web 開催
- PD21056: 銘苺桂子. 小児・AYA 世代における妊孕性温存療法 ～癌克服後に子どもを授かる可能性を残すために何が出来るか～ 妊孕性温存研修会 令和 3 年 11 月 24 日 web 開催

- PD21057: 銘苺桂子. With コロナ・私たちが支える母と子 第22回香川母性衛生学会
総会・学術集会 令和3年12月4日 Web開催
- PD21058: 銘苺桂子. 女性内視鏡外科医の本音 第34回日本内視鏡外科学会総会 令
和3年12月2日～4日 神戸
- PD21059: 腹部コンパートメント症候群管理のため, サイロ形成術を施行した先天性横
隔膜ヘルニア2症例. 島田浩平, 渡慶次綾香, 中西浩一, 津嘉山真弓, 呉屋
英樹, 吉田朝秀. 第102回沖縄小児科学会. WEB開催. 12, 2021.

その他の刊行物

- MD21001: 銘苺桂子: 若年妊娠・予期しない妊娠/計画しない妊娠の課題と克服にむけた
取り組み 上間陽子教授と語る p53-57 第43回日本産婦人科医学会性教育指
導セミナー全国大会収録集 2021

病理部

A. 研究課題の概要

1. Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC) [論文発表] First

author : 平田幸也

MSRSGC は、近年、新たに発表された唾液腺穿刺吸引 (FNA: fine-needle aspiration) のエビデンスに基づく分類システムである。平田幸也らは、MSRSGC を日本人の症例に適用し、その有用性を評価した。組織学的検索を行った 216 例の FNA 症例をレビューした。各症例を MSRSGC の 7 つのカテゴリーに再分類した。MSRSGC の各診断カテゴリー [non-diagnostic, non-neoplastic, atypia of undetermined significance, benign neoplasm, salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential, suspect of malignancy, malignant] における悪性腫瘍のリスク (ROM: risk of malignancy) と、悪性腫瘍および腫瘍性病変に対する感度、特異度、正確度、陽性的中率、陰性的中率を算出した。ROM は、non-diagnostic 5.1%, non-neoplastic 0%, atypia of undetermined significance (AUS) 12.9%, benign neoplasm 0%, salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential 32.1%, suspect of malignancy 85.7%, malignant 100% であった。AUS を含む (含まない) 場合の感度、特異度、正確度は、65% (100%), 99% (99%), 92% (99%) であった。陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 96%, 100% であった。また、腫瘍性病変に対する感度、特異度、正確度、陽性的中率、陰性的中率は、それぞれ 84% (100% [AUS を含まない場合]), 100% (100% [AUS を含まない場合]), 85% (100% [AUS を含まない場合]), 100%, 100% であった。

MSRSGC は、ROM の層別化や唾液腺 FNA の実施促進に有用であり、臨床情報、画像所見や他の検査所見と併せて、不確定と分類される症例を減少させる可能性がある。この成果について論文発表が行われた。

2. 当院における口腔粘膜擦過細胞診の現状と問題点 [学会発表] First presenter : 平田幸也

近年、口腔がん検診や診察時のスクリーニング検査として、低侵襲で反復検査が可能な口腔粘膜擦過細胞診を行う機会が増えている。しかし、施設により判定

やその扱いに差がみられると言われている。当院でも口腔細胞診検体は増加傾向にあるが、当院における口腔粘膜擦過細胞診の現状と問題点について学会発表が行われた。

[検討内容] 口腔癌取扱い規約に準じた新報告様式 (NILM: negative for intraepithelial lesion or malignancy, IFN: indefinite for neoplasia, OLSIL: oral low-grade squamous intraepithelial lesion, OHSIL: oral high-grade squamous intraepithelial lesion, SCC: squamous cell carcinoma) を用いて細胞判定を行い、各区分別の細胞所見と組織診断結果との比較・検討を行った。

[対象] 2017 年 4 月～2020 年 9 月の期間に、当院で口腔粘膜擦過細胞診を施行した 132 件のうち、組織診による確定診断がついた 68 件を対象とした。細胞診検体は綿棒により病変とその周囲より擦過し、スライドガラスへ塗抹・固定 (95%エタノール) 後のパパニコロウ染色標本を用いた。

[結果] 採取部位は舌 32 例 (47.1%), 歯肉 23 例 (33.8%), 頬粘膜 8 例 (11.8%), 口底部 3 例 (4.4%), 硬口蓋 1 例 (1.5%), 唇 1 例 (1.5%) であった。細胞診断の内訳は不適正 3 例 (4.4%), NILM 27 例 (39.7%), IFN 2 例 (2.9%), OLSIL 11 例 (16.2%), OHSIL 14 例 (20.6%), SCC 11 例 (16.2%) であった。また各区分における悪性の割合は不適正 66.7%, NILM 11.1%, IFN 0%, OLSIL 90.9%, OHSIL 100%, SCC 100% であった。

以上の結果に加えて補足すると、口腔粘膜擦過細胞診は、婦人科細胞診検体と比較して細胞採取量の少ないことが多く、当院においても細胞採取量が全体的に少ない印象であった。また、適正とした検体の中にも、乾燥による変性などのため判定困難な箇所が少なからずみられた。適正な標本採取方法・採取器具 (ブラシ等) の見直しや LBC の併用について検討する必要があると考える。細胞診で OLSIL や OHSIL と判定した症例のなかには最終組織診断で squamous cell carcinoma となっていたものが比較的含まれていた。口腔粘膜擦過細胞診では腫瘍構築の影響などにより under judgement になる可能性を考慮にいて、症例ごとに臨床医とのコミュニケーションを取る必要があると考える。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Hirata Y, Higuchi K, Tamashiro K, Koja K, Yasutomi Y, Matsuzaki A, Yoshimi N. Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A 10-Year Experience in a Single Japanese Institution. Acta Cytol 65(2): 123-131, 2021.	(A)	○

症例報告

- CI21001: Akira Hokama, Shingo Arakaki, Shinichiro Ishino, Yutaka Nakagawa, Souhei Tabata, Daiki Agarie, Satoshi Kuwae, Ryuta Zukeyama, Tatsuji Maeshiro, Yuma Tsuruta, Akiko Matsuzaki, Naoki Wada, Mitsuhisa Takatsuki, Jiro Fujita. Hepatocellular Carcinoma in a Patient With Crohn's Disease. *Cureus* 13(7): e16570, 2021. (A) ○
- CI21002: Mizuki Asako, Hitomi Matsunaga, Wataru Nakahara, Mako Ikeda, Fuka Mima, Ryota Minami, Masahiro Sekiguchi, Kazumasa Oka, Naoki Wada, Katsuhiro Suzuki, Kazutaka Yoshizawa, Takuro Sakagami, Shuji Ueda. Mycobacterial lymphadenitis without granuloma formation in a patient with anti-interferon-gamma antibodies. *Int J Hematol* 114(5): 630-635, 2021. (A) ○

国内学会発表

- PD21001: 平田幸也, 国島文史, 西平育子, 西平紀介, 津波克幸, 玉城真太, 渡久地千夏, 石川晴菜, 仲宗根克, 瑞慶覧陽子, 和田直樹, 加留部謙之輔: 当院における口腔粘膜擦過細胞診の現状と問題点, 第41回沖縄県臨床細胞学会学術集会
- PD21002: 平田幸也, 西平育子, 西平紀介, 津波克幸, 玉城真太, 渡久地千夏, 仲宗根克, 瑞慶覧陽子, 加留部謙之輔: ミラノシステムを用いた細胞診断の実例, 第62回日本臨床細胞学会総会(春期大会)
- PD21003: 田中一輝, 大村朝泰, 下地光好, 西島功, 瀬名波栄信, 大城敏, 兼城隆雄, 玉城聡, 赤崎満, 和田直樹: 孤立性肺転移を契機に発見された微小甲状腺癌の2例, 第131回沖縄県医師会医学会総会
- PD21004: 大平哲也, 和田直樹: 十二指腸狭窄をきたし, 手術を要したクローン病の一例, 第18回 IBD Club Jr. Kyushu

光学医療診療部

A. 研究課題の概要

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努めている。また、カプセル内視鏡やバルーン内視鏡による小腸検査、炎症性腸疾患に対する生物学的製剤による治療を推進している。

研究においては、糞線虫症の疫学調査、ピロリ菌の薬剤耐性と新型コロナウイルス感染症の消化器合併症の病態解析に取り組んでいる。

肝胆膵グループ:

肝臓病領域では、診療面では、B型及びC型肝炎などにおける抗ウイルス療法や、近年増加が著しい脂肪性肝疾患の進行予防対策、また合併する肝硬変や肝癌の治療を中心に行っている。高次機能病院として、急性肝不全の内科的治療を集中的に行っているが、それでも救命が困難と思われる症例に関しては肝移植が速

やかに施行できるよう外科的要素も加えながら診療を行っている。加えて慢性的な肝硬変症例でも肝移植適応症例では肝移植前後の内科的管理を行っている。

また、肝疾患診療拠点病院として、肝炎情報センターや沖縄県と連携して市民公開講座や講演会を開催し、一般の方々や、医療従事者への情報提供を行っている。さらに沖縄県内の肝炎診療ネットワークを構築し、県内の肝炎診療の底上げを目的として活動している。

胆膵領域で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、術後腸管に対しての小腸内視鏡を用いての検査治療を推進している。胆膵領域の切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に努めている。

研究面においては、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスだけでなく、沖縄県に特有のD型肝炎ウイルスにおけるゲノム解析と臨床経過を検討する分子疫学研究を継続しながら、さらに近年注目されている非アルコール性脂肪肝炎、自己免疫性肝疾患などの疫学研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	外間 昭: 細菌性赤痢. 今日の治療指針 2021年版 (Volume63), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編), 187-188, 医学書院, 東京, 2021.	(B)	
BD21002:	田中照久: 糞線虫症. 今日の治療指針 2021年版 (Volume63), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編), 260, 医学書院, 東京, 2021.	(B)	
BD21003:	伊良波淳, 金城 徹: 炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎, Crohn 病). 総合内科病棟マニュアル 疾患ごとの管理, 筒泉貴彦, 山田悠史, 小坂鎮太郎 (編), 303-312, 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2021.	(B)	
原著			
OI21001:	Hokama A, Omija H, Kishimoto K, Kinjo T, Kinjo T, Fujita J. Response to "Histopathological Mimics of Inflammatory Bowel Disease". <i>Inflamm Bowel Dis</i> 27: e5-e6, 2021. doi: 10.1093/ibd/izaa222.	(A)	○
OI21002:	Tatsuki M, Ishige T, Igarashi Y, Hatori R, Hokama A, Hirato J, Muise A, Takizawa T, Arakawa H. Whipple disease mimicking inflammatory bowel disease. <i>Intest Res</i> 19: 119-125, 2021. doi: 10.5217/ir.2019.09177.	(A)	○
OI21003:	Hokama A, Kishimoto K. Image of the Month: Target the bugs: <i>Strongyloides stercoralis</i> hyperinfection. <i>Clin Med (Lond)</i> 21: e239-e240, 2021. doi: 10.7861/clinmed.2020-1000.	(A)	○

- OI21004: Hokama A, Nakada Y, Yanagida A, Koga E, Hoshino K, Fujita J. (A) ○
Bloating in a supine position. *Intest Res* 19: 252-253. 2021. doi:
10.5217/ir.2020.00019.
- OI21005: Toyé RM, Cohen D, Pujol FH, Sow-Sall A, Lô G, Hoshino K, Mizokami M, (A) ○
Zoulim F, Lemoine M, Touré-Kane C, Chemin I. Hepatitis B virus
genotype study in west africa reveals an expanding clade of
subgenotype A4. *Microorganisms* 9: 623, 2021. doi:
10.3390/microorganisms9030623.
- OI21006: Hoshino K, Maeshiro T, Nishida N, Sugiyama M, Fujita J, Gojobori T, (A) ○
Mizokami M. Transmission dynamics of SARS-CoV-2 on the Diamond
Princess uncovered using viral genome sequence analysis. *Gene* 779:
145496, 2021. doi: 10.1016/j.gene.2021.145496.
- OI21007: Hokama A, Kishimoto K, Fujita J. *Campylobacter* enterocolitis: a (A) ○
characteristic shallow and large ulcer on the ileocecal valve.
Chonnam Med J 57: 156-157, 2021. doi: 10.4068/cmj.2021.57.2.156.
- OI21008: Kinjo T, Hokama A, Nakamura H, Miyagi K, Higure Y, Otsuki M, (A) ○
Nishiyama N, Nakamatsu M, Kinjo T, Tateyama M, Fujita J. Case
report: Ischemic enterocolitis associated with coronavirus disease
2019: two case reports and a review of the literature. *Am J Trop Med
Hyg* 104: 1655-1658, 2021. doi: 10.4269/ajtmh.20-1084.
- OI21009: Hokama A, Arakaki S, Ishino S, Nakagawa Y, Tabata S, Agarie D, Kuwae (A) ○
S, Zukeyama R, Maeshiro T, Tsuruta Y, Matsuzaki A, Wada N, Takatsuki
M, Fujita J. Hepatocellular carcinoma in a patient with Crohn's
disease. *Cureus* 13: e16570, 2021. doi: 10.7759/cureus.16570.
- OI21010: Hokama A, Ohira T, Fujita J. Anorectal amelanotic melanoma. *GE Port (A) ○
J Gastroenterol* 28: 372-373, 2021. doi: 10.1159/000512090.
- OI21011: Hokama A. Clover sign of Crohn's disease. *JGH Open* 5: 1097-1098, (A) ○
2021. doi: 10.1002/jgh3.12619.
- OI21012: Hokama A, Chinen H, Fujita J. *Tropheryma whipplei*: an unusual cause (A) ○
of the accumulation in positron emission tomography. *Clin Microbiol
Infect* 27: 1271-1272, 2021. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.012.
- OI21013: Hokama A, Fujita J. Features of gastrointestinal amyloidosis. *Lancet (A) ○
Gastroenterol Hepatol* 6: 987, 2021. doi: 10.1016/S2468-
1253(21)00370-8.
- OI21014: Takeshima E, Hokama A, Fujita J. Pseudomembranous enteritis (A) ○
presenting protein-losing enteropathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*
19: e126-e127, 2021. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.021.
- OI21015: Ishii N, Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya (A) ○
T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Sawada T, Murata M,
Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato
H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A,
Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y,
Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S,
Kawagishi K, Matsushashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Omata F,

Shiratori Y, Imamura N, Yano T, Kaise M. Outcomes in high and low volume hospitals in patients with acute hematochezia in a cohort study. *Sci Rep* 11: 20373, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-99832-6.

- OI21016: Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kawagishi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Fukuzawa M, Itoi T, Uemura N, Kawai T, Kaise M. Identifying bleeding etiologies by endoscopy affected outcomes in 10,342 cases with hematochezia: CODE BLUE-J Study. *Am J Gastroenterol* 116: 2222-2234, 2021. doi: 10.14309/ajg.0000000000001413. (A) ○

総説

- RD21001: 外間昭, 大平哲也, 伊良波淳, 金城徹, 藤田次郎: Whipple 病. 別冊日本臨牀 呼吸器症候群(第3版) III 381-384, 2021. (B) ×
- RD21002: 外間昭: 便検査所見. 診断と治療 109: 144-145, 2021. (B) ×

国内学会発表

- PD21001: 田中貴英, 藤岡 審, 鳥巢剛弘, 永井俊太郎, 酒見亮介, 宗 祐人, 都甲和美, 古田陽輝, 佛坂正幸, 鮫島由規則, 西俣伸亮, 上村修司, 田中啓仁, 伊良波淳, 金城 徹, 鶴岡ななえ, 江崎幹宏: 高齢発症潰瘍性大腸炎における悪性腫瘍発症状況の検討~IBD Quality team データベースより~. 第17回日本消化管学会総合学術集会(オンライン開催), 2021.
- PD21002: 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭, 池村明仁, 田中安香, 柳田明希, 宮城泰雅, 嵩原小百合, 桑江 総, 古賀絵莉香, 溜田茂仁, 田端そうへい, 大石有衣子, 田中照久, 宮里公也, 星野訓一, 大平哲也, 新垣伸吾, 前城達次, 平田哲生: 当院における免疫チェックポイント阻害薬関連下痢症(大腸炎)の検討. 第107回日本消化器病学会総会(オンライン開催), 2021.
- PD21003: 星野訓一, 藤田次郎, 溝上雅史: ダイヤモンド・プリンセス号における SARS-CoV-2 ゲノムを用いた分子系統解析. 第95回日本感染症学会総会(オンライン発表), 2021.
- PD21004: 東江大樹, 新里雅人, 神田修平, 岩泉守哉, 山田英孝, 梶村春彦, 外間昭: 内視鏡所見上4年間進行を認めなかった遺伝性びまん性胃癌の1例. 第2回 *Helicobacter pylori* 未感染と除菌後時代の胃癌発見に役立つ内視鏡判断の構築研究会, 2021.
- PD21005: 古賀絵莉香, 伊良波 淳, 池村明仁, 中田安香, 柳田明希, 宮城泰雅, 嵩原小百合, 大石有衣子, 田中照久, 田端そうへい, 溜田茂仁, 宮里公也, 星野訓一, 大平哲也, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: アバタセプト投与後に重症潰瘍性大腸炎に類似した大腸炎を発症した関節リウマチの1例. 第101回日本消化器内視鏡学会総会, 2021.
- PD21006: 田中照久, 金城 徹, 金城福則, 外間 昭: 難治性潰瘍性大腸炎に対する生物学的製剤の治療効果に関する検討. 第111回日本消化器内視鏡学会九州支部例会(WEB 開催), 2021.
- PD21007: 田端そうへい, 池村明仁, 中田安香, 古賀絵莉香, 星野訓一, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 沖縄県におけるアルコール性肝硬変患者の予

- 後についての検討. 第 117 回日本消化器病学会九州支部例会 (WEB 開催), 2021.
- PD21008: 兼元萌実, 折田 均, 佐久川廣, 宮城 純, 仲本 学, 圓若修一, 仲舛拓, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: 初診から 6 年後に診断し得た高齢者クローン病の 1 例. 第 117 回日本消化器病学会九州支部例会 (WEB 開催), 2021.
- PD21009: 池村明仁, 中田安香, 柳田明希, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田中照久, 田端そうへい, 溜田茂仁, 宮里公也, 星野訓一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 抗 TNF α 抗体製剤投与中のクローン病患者に生じた腓体部癌の一例. 第 117 回日本消化器病学会九州支部例会 (WEB 開催), 2021.
- PD21010: 古賀絵莉香: 抗リウマチ薬による腸炎の 1 例. 第 29 回沖縄大腸疾患研究会, 2021.
- PD21011: 金城 徹, 大平哲也, 伊良波淳, 座覇 修, 豊見山良作, 外間 昭, 金城福則: 沖縄県における高齢者潰瘍性大腸炎の現状. 第 29 回日本消化器関連学会週間, 2021.
- PD21012: 大石有衣子, 新垣伸吾, 金城 徹, 伊良波淳, 外間 昭: 琉球大学病院消化器内科における女性医師の働き方. 第 118 回日本消化器病学会九州支部例会 第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2021.
- PD21013: 兼元萌実, 新垣伸吾, 池村明仁, 嵩原小百合, 田端そうへい, 溜田茂仁, 宮里公也, 星野訓一, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 抗菌薬動注療法が奏功した過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* による難治性多発肝膿瘍の一例. 第 118 回日本消化器病学会九州支部例会 第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2021.
- PD21014: 金城 徹, 兼元萌実, 萩原啓太, 桑江 聡, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 池村明仁, 大石有衣子, 田中照久, 宮里公也, 溜田茂仁, 大平哲也, 星野訓一, 伊良波淳, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭: 原発性硬化性胆管炎合併潰瘍性大腸炎の個別化医療 (9 例の検討から). 第 118 回日本消化器病学会九州支部例会 第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2021.

その他の刊行物

- MD21001: 外間昭: 回盲部切除断端炎症によるクローン病術後再燃の予測能: コホート研究 (監訳). *Inflammatory Bowel Diseases* 日本語版 12: 10-11, 2022. (C) ×
- MD21002: 外間昭: 炎症性腸疾患患者における退院後の静脈血栓塞栓症発症リスク: 集団ベース研究 (監訳). *Inflammatory Bowel Diseases* 日本語版 12: 14-15, 2022. (C) ×

リハビリテーション部

A. 研究課題の概要

1. 科学的根拠に基づいたがん診療の質指標(Quality Indicator; QI)を用いて、がん診療の質指標の評価結果を測定し、フィードバックすることで、診療の質の向上を図れるかに関する研究(令和元～3年度文科科研基盤研究「診療の質指標の評価結果のフィードバックで、大腸がん診療の質の格差を解消できるか?」; 増田班)(増田昌人, 伊佐奈々)

主任研究者として、研究を主宰した。

北米ではがん医療の質の評価を行うことが一般的であるが、我が国ではがん診療連携拠点病院においてさえも、がん医療の質がどの程度の水準なのかどうかはほとんど分かっていない。また、がん医療の均てん化、質の向上に何が必要なのかも明らかになっていない。本研究によって、大腸がん診療について、これらの医療機関のがん医療の質に差があるのかを検証している。また、標準診療がどの程度行われているのかについて明らかにしている。さらに、個々の臨床医および医療機関への QI の実施率の測定結果に基づくフィードバックが、がん医療の均てん化、質の向上につながり、がん患者の生存率の向上に寄与するかどうかを明らかにしている。

2. 日本版 CHeReL の運用及びプロトタイプを検証に関する研究(令和 2～4 年度文科科研基盤研究「医療施策の評価を目的とした保健医療情報のレコード・リンクージュに関する研究」; 井岡班)(増田昌人, 伊佐奈々)

分担研究者として、研究に参画している。

分担研究者として、医療施策の成果(アウトカム)を評価するために、様々な機関で保有されているデータ間の連結(=レコード・リンクージュ)を、個人情報の取り扱いを最小限にして行う新技術を開発する。オーストラリアでは、施策の評価を正確に捉えることを目的に、各機関が保有する保健医療関連情報のレコード・リンクージュのみを行う組織(Centre for Health Record Linkage (CHeReL))が組織されているが、このような事例を踏まえて、各保険者が有するレセプト情報と特定健診等情報を、1カ所に集めることなく連結する方法を提案する。さらに、この技術を用いて、連結された情報に住居基本台帳ネットワークシステム(住基ネット)が保有する生死情報を連結させ、医療施策を生存率や死亡リスク等を用いて評価する。

3. 沖縄県におけるがん対策の進捗評価と国との連携方法の検討(令和 2～4 年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「次期がん対策推進基本計画に向けた新たな指標及び評価方法の開発のための研究」班; 東班)(増田昌人, 伊佐奈々)

分担研究者として、研究に参画している。

特に沖縄県がん診療連携協議会における第3次沖縄

県がん対策推進計画の中間評価の経験をもとに、国のがん対策推進基本計画の指標の開発とその評価を行っている。

4. 我が国のがん対策におけるがん教育の進捗評価方法の検討(令和 2～4 年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「次期がん対策推進基本計画に向けた新たな指標及び評価方法の開発のための研究」班; 教育小班)(増田昌人)

前述の東班の中の『教育小班』として、我が国におけるがん教育の進捗評価の方法及び指標について検討を行っている。

特に沖縄県教育庁の沖縄県がん教育協議会会長として沖縄県での実践を基に指標等についての提案を行っている。また、沖縄県の3つの高等学校を対象に指標評価のためのパイロットスタディを行った。

5. がん診療拠点病院の指定要件に関する検討(令和 2～4 年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「がん診療連携拠点病院等の実態把握とがん医療提供体制における均てん化と集約化のバランスに関する研究」班; 若尾班)(増田昌人)

厚生労働省「がん診療連携拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ」構成員として、研究に参画している。

特に沖縄県がん診療連携協議会等の活動をベースに、次期がん診療連携拠点病院等の指定要件に関する提言を積極的に行っている。

6. 地域統括相談支援センター事業(令和3年度沖縄県受託事業)(増田昌人)

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。

沖縄県で活動するがんピアサポーター(がんに罹患した経験を持つ相談員)養成のため、がんピアサポーター養成研究会等を実施し、人材育成を行っている。また、がん患者は、身体的・精神的な苦痛のみならず、社会的な苦痛や療養生活が長期にわたることに伴う苦痛、就労や治療に伴う外見(アピアランス)の変化等に対する悩みを抱えていることを踏まえ、がんピアサポーターによる相談業務を実施している。

7. がん患者等支援事業(令和3年度沖縄県受託事業)(増田昌人)

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。沖縄県民に対し、情報取得者の視点に立ったがん医療及びがん患者支援に関する情報を提供することを目的に、がん情報に関するセミナーの開催やがん情報提供資料の作成、印刷製本及び関係機関への発送などを行い、広報活動を行っている。

本事業の実施により、がん患者及びその家族の療養生活の質の維持向上並びに身体的、精神的及び経済的な負担の軽減が期待されている。

8. 日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会における共同研究 (増田昌人)

(1) 晩期合併症と QOL WG としての共同研究

WG 委員として、研究に参画している。

TRUMP data を用いた登録研究として、膨大な死因

情報の整理を行い、移植後晩期死亡に関する研究を開始した。さらに、移植後長期生存患者における QOL の横断的研究を成人・小児それぞれ開始した。

(2) ドナーの安全性(骨髄・末梢血)WG としての共同研究

WG 委員として、研究に参画している。

日本造血細胞移植学会ドナー登録センターで集積し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。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD21001:	埴岡健一, 増田昌人: (会議録)院内がん登録データによるがん診療拠点病院の診療差の検討 医療の質の均てん化に資するために. JACR Monograph(2189-0579)26: 18, 2021.		
PD21002:	伊佐奈々: (会議録)院内がん登録情報ウェブサイトの開設の取り組み. JACR Monograph(2189-0579)26: 21, 2021		
PD21003:	伊佐奈々: 沖縄県におけるがん登録等のデータを基にしたベンチマーク分析とその活用と成果. 日本医療情報学会九州・沖縄支部会 2021 年度秋季大会. 2021.		
PD21004:	伊佐奈々: 沖縄県がん登録データを基にした女性の妊孕性温存に関する試算と妊孕性温存応報の増加に向けた活動. 日本がん登録協議会 第 30 回学術集会～がん登録を支える技術. 3-02, 2021. 伊佐奈々: 沖縄県がん登録データを基にした女性の妊孕性温存に関する試算と妊孕性温存両方の増加に向けた活動. 日本がん登録協会 NEWSLETTER: 4, 2021.		
その他の刊行物			
MD21001:	琉球大学病院がんセンター: Quality Indicator を用いた琉球大学病院のがんの質の評価 2009-2017. 1-270, 2021.		
MD21002:	琉球大学病院がんセンター: 沖縄県院内がん登録集計報告書 2019 年症例～院内がん登録データからみる沖縄県のがん診療の現状～. 1-192, 2021.		
MD21003:	琉球大学病院がんセンター: 地域の療養情報 おきなわがんサポートハンドブック. 1-103, 2021.		

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, 潮平英郎, 大田久美子, 与那覇房子, 橋田律, 山田智史, 安藤泰樹)

近年, 分子標的薬の使用が増加しており, なかでも抗体医薬はその中心的役割を担っている。このため, 抗体医薬投与直後に発現する副作用の予測は非常に重要になってきている。現在, ヒトにおけるインフュージョンリアクションを正確に評価するインビトロ試験系は存在しない。本研究では, インフュージョンリアクション評価系の作成を目的としている。インフュージョンリアクション評価系の構築は, 抗体医薬等を最初にヒトへ投与する臨床試験前に行う前臨床試験に応用可能であることが期待される。モノクローナル抗体製剤などの分子標的薬投与後にインフュージョンリアクションを発症した患者の臨床検査データの検証を行い, 併用薬や遺伝子多型などのリスク因子を解析する。現在, インフュージョンリアクションを評価する場合には, ヒトであっても治療および予防に用いる薬物の有無, 投与量, 人種差および環境因子による影響が無視できないことが予想される。本研究で, インフュージョンリアクションリスク因子をカルテ情報から調査し, 経口ステロイドの投与の有無が関係することを明らかにした。今後遺伝子解析等を進めることにより, 抗体医薬を最初にヒトへ投与する前臨床試験に応用可能であることが期待される。安藤泰樹が理化学研究所で, 抗体医薬の安定性に関わる遺伝子の解析を実施した結果 FcRn 遺伝子多型による影響が示唆された。現在さらに詳細について研究中である。

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, 潮平英郎, 中村克徳)

シスプラチン (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 高用量の場合には投与量及び投与濃度も考慮する必要があると考えられた。また, 抗がん剤調製者の暴露防止についても研究している。

3. 薬物代謝酵素によって mechanism-based inhibition (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, 中村克徳)

抗がん剤投与前に, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることで薬物相互作用のリスクを軽減することを目的とする。CYP3A4 野生型 (WT), *2, *7, *16, *18 各 variants の酵素活性に対する阻害薬の MBI 阻害特性をミダゾラムの 1' -水酸化活性を

指標に比較した。得られた酵素活性から不活性化速度定数 k_{obs} を算出し, MBI パラメータとして最大不活性化速度 $k_{inact, max}$ 及びその 1/2 の不活性化をもたらす阻害剤濃度 KI を算出した。抗がん剤は CYP3A4 に代謝・解毒されるものが多いことから, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることにより薬物相互作用のリスクを軽減できる。また, CYP2C19 遺伝的 variants についても検討を開始している。

4. 糖尿病治療薬のアドヒアランスに与える諸因子の研究(砂川智子, 砂川由佳, 外間登, 潮平英郎, 中村克徳)

糖尿病治療薬アドヒアランスの向上を目指した患者指導や多職種による医療従事者の連携推進する活動を行っている。

5. 抗生物質の TDM による適正使用の研究(潮平英郎, 古謝さなえ, 山田智史, 上原仁, 中村克徳)

抗生物質の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。特に, 腎機能低下患者について, 抗生物質の TDM による適正使用の研究を行っている。

6. 医薬品の副作用に関する研究(潮平英郎, 有本諭司, 小島みどり, 古波蔵直子, 山田智史, 上原仁, 与那覇房子, 外間惟夫, 中村克徳)

いわゆる健康食品と医薬品の相互作用に関する研究や, 医薬品の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。新規医薬品の適正使用について, カルテ調査から CYP3A を介した薬物相互作用の有無を検討している。また, 後発医薬品 (ジェネリック医薬品) については, 先発医薬品と治療学的に同等であるとされており, 先発医薬品に比べて薬価が安くなっている。しかし, 先発医薬品と比較して効果が低下しているとの患者からの訴えを聞くことも多い。先発品から後発品への切り替えの際に問題になることが多い後発医薬品を調査し, その原因を明確にするとともに対応策を確立する研究を行っている。先発品から後発品への切り替えの際にどの程度病院の利益・患者利益につながるかを公平な立場で研究している。

7. 島嶼・地域医療に関する研究(潮平英郎, 山田智史, 潮平英郎, 中村克徳)

島嶼・地域医療におけるお薬手帳の有効利用に関する研究や, 島嶼・地域医療での医薬品適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。名古屋市立大学 (医・薬・看護学部) および高崎健康福祉大学薬学部と協力して北部地区薬剤師会と地域医療の見学・体験実習を実施している。

8. アンチドーピングに関する研究(潮平英郎, ホセ・カルロス・タヤグ, 山本亮平, 中村克徳)

漢方薬やのど飴などに含まれる禁止薬物ヒゲナミンの検出方法確立に関する研究や, アンチドーピングの

普及に関する活動・研究を行っている。さらにエフェドリンとの同時分析法も開発中である。

9. 精神疾患合併妊婦における向精神薬の処方実態調査 (伊差川サヤカ, 大田久美子, 中村克徳)

精神神経疾患は、妊娠・出産が可能な年齢において発症率が高い。精神科疾患合併妊娠は増加傾向にあり、薬物療法の進歩や認知行動療法の発展により、患者の地域社会への復帰も早くなっている。向精神薬の中には副作用モニタリングのために血中濃度測定を必要とするものや、相互作用に注意が必要なものが含まれている。また、妊娠中は、薬物の体内動態が可逆的に変化し、向精神薬の血中濃度が変化することから、妊娠期・産褥期に投与量の見直しが必要となることが報告されている。実臨床での妊婦への向精神薬使用の実態を把握し、適正なタイミングでの血中濃度確認を提案していくことが、安全な薬物療法の支援につながるかと考えられるが、現時点で処方動向や血中濃度測定がどの程度行われているか調査した報告は少ない。本研究で妊娠期の向精神薬の処方動向と適切な血中濃度測定が行われているかを明らかにする。

10. 病棟薬剤業務開始による塩酸バンコマイシン TDM 実施率および血中濃度コントロール変動の検討 (潮平英郎, 伊差川サヤカ, 座間味丈人, 中村克徳)

従来は数人の薬物治療モニタリング (TDM) 解析担当薬剤師が依頼を受けて実施していた塩酸バンコマイシ

ン (VCM) TDM であるが、VCM 使用患者への積極的な TDM 実施提案等は担当者からは行われていなかった。各病棟一人の担当薬剤師が実施する体制になったことにより、日常的な治療経過のフォローが可能となり、TDM 実施率の向上が期待される。また、医師への TDM 実施提案等も積極的に実施する体制となったことから、VCM 血中濃度コントロールの向上も期待されることから、血中濃度コントロールおよび MRSA 感受性の変動を検討する。また、VCM 適正使用が、MRSA の MIC にもたらす影響についても検討を行う。

11. 5-fluorouracil による薬物代謝酵素阻害作用を介した薬物相互作用研究 (潮平英郎, ホセ・カルロス・タヤグ, 國場訓, 石井岳夫, 中村克徳)

フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬である 5-fluorouracil (5-FU) は胃、肝、結腸、直腸を始めとする幅広い癌腫の治療薬として用いられている。これまでに、5-FU は薬物代謝酵素の直接阻害作用を有しないという報告があるにも関わらず、cytochrome 450 (CYP)2C9 および CYP3A4 基質であるワルファリンとの相互作用が数例レベルの報告で多数なされているが、相互作用機序は未だ未解明である。本研究では、ワルファリンを含め複数の CYP2C9 基質を対象とし、統計学的比較検討が可能な集団を対象に PK/PD パラメータを用いた薬物代謝酵素を介した相互作用を検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Zamami T, Shiohira H, Nakamatsu M, Nishiyama N, Tateyama M, Fujita J, Nakamura K. Revised hospital antibiotic formulary reduces antimicrobial consumption and promotes a shift towards narrow-spectrum antibiotic usage. <i>Int J Clin Pract.</i> 2021; 13: e14523. doi: 10.1111/ijcp.14523.	(A)	○
OI21002:	Shiohira H, Fukunaga K, Tayag JC S, Tamashiro Y, Mushiroda T, Nakamura K. Effect of 5-fluorouracil on mRNA expression of drug metabolizing enzyme and transporter genes in human hepatoma cell lines. <i>Biomed. Res.</i> 2021; 42: 121-127. doi:10.2220/biomedres.42.121.	(A)	○
OI21003:	Satoko Sunagawa, Yoshikazu Iha, Takeshi Kinjo, Katsunori Nakamura, Jiro Fujita. Role of zanamivir is likely to end in Okinawa, Japan. <i>Respir Investig.</i> 2021; 59 : 159-161. DOI : 10.1016/j.resinv.2020.10.006. Epub 2020 Nov 26.	(A)	○
OI21004:	Satoko Sunagawa, Yoshikazu Iha, Takeshi Kinjo, Katsunori Nakamura, Jiro Fujita. Disappearance of summer influenza in the Okinawa prefecture during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic. 2021; 59: 149-152. DOI: 10.1016/j.resinv.2020.10.010. Epub 2020 Nov 16.	(A)	○
OI21005:	Takeshi Akiyoshi, Rina Naitou, Ayuko Imaoka, Mitsue Miyazaki, FP. Guengerich, Katsunori Nakamura, Koujiro Yamamoto, Hisakazu Ohtani. Time-dependent inhibition of CYP3A4-mediated midazolam metabolism by macrolide antibiotics in CYP3A4 genetic variants - comparison with testosterone metabolism. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2021 Dec;59(12):745-752. DOI: 10.5414/CP203896.	(A)	○

総説

- RD21001: 砂川智子, 伊波義一, 藤田次郎: 沖縄でのインフルエンザと COVID-19 流行の特徴について. インフルエンザ診療ガイド 2021-22, 菅谷 憲夫 (著), 280-284, 日本医事新報社, 東京 (C)

国内学会発表

- PD21001: 砂川智子, 藤田次郎, 日比谷健司, 伊波義一, 座間味丈人, 潮平英郎, 中村克徳. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が他の感染症に与えた影響: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21002: 有本 諭司, 国場 訓, 潮平 英郎, 石井 岳夫, 諸見 牧子, 与那覇 房子, 中村克徳: リファンピシンによる相互作用が引き起こした顕著なシクロスポリン濃度低下の一症例: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21003: 安里 さくら, 有本 諭司, 砂川 智子, 潮平 英郎, 石井 岳夫, 諸見 牧子, 与那覇 房子, 中村克徳: 腹膜透析患者のカテーテル関連感染症に対して, TDM による薬物投与設計を実施しアミカシン投与を行った一症例: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21004: 比嘉万里奈, 瑞慶山にいな, 伊差川サヤカ, 砂川智子, 大田美香, 石井岳夫, 潮平英郎, 与那覇房子, 中村克徳: 新生児集中治療室で使用される注射剤の pH 依存性配合変化の検討: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21005: 古波藏直子, 石井岳夫, 瑞慶山にいな, 諸見牧子, 山里将士, 上田博史, 三田井菜菜子, 翁長卓司, 照屋雄一, 姫野さやか, 中村克徳. 薬学部長期実務実習における沖縄県の取り組み〜リモート合同発表会の開催について〜: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21006: 銘苅奈緒, 瑞慶山にいな, 砂川由佳, 伊差川サヤカ, 石井岳夫, 与那覇房子, 中村克徳. NICU/GCU 病棟における病棟薬剤業務開始前後の薬剤関連インシデント内容の調査: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21007: 関 博行, 秋好 健志, 下地 みゆき, 今岡 鮎子, 山崎 浩史, 中村 克徳, 大谷 壽一. CYP2C19 遺伝的 variants に対する天然果実成分の時間依存的阻害特性: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21008: 安藤 泰樹, 大関 健志, 蒔田 泰誠, 木村 和哲, 飯田 真介, 満間 綾子, 安藤 雄一, 玉城 啓太, 益崎 裕章, 松永 民秀, タヤグ ホセ カルロス, 潮平英郎, 中村 克徳. リツキシマブ投与によるインフュージョンリアクションと FCGR2 遺伝子多型に関する研究: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21009: 池田 理紗, 秋好 健志, 関 博行, 今岡 鮎子, 山崎 浩史, 下地 みゆき, 中村 克徳, 大谷 壽一. CYP2C19 variants の酵素活性に及ぼす pH の影響: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21010: 渡辺 大智, 栗田 祐作, 秋好 健志, 関 博行, 今岡 鮎子, 村山 典恵, 山崎浩史, 下地 みゆき, 中村 克徳, 大谷 壽一. CYP2C19 の代謝キネティクスにおける *23 変異アレルの影響と, その基質間差の要因: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21011: タヤグ ホセ カルロス, 石井 岳夫, 国場 訓, 平田 哲生, 潮平 英郎, 中村 克徳. Drug interactions in 5-FU chemotherapy: A study on co-administration with warfarin and other CYP3A4 and 2C9 substrates: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21012: 菅原 康佑, 石井 岳夫, 潮平 英郎, 中村 克徳. プロバイオティクス製剤の投与が免疫チェックポイント阻害薬の副作用である irAE 発症

- に及ぼす影響に関する研究：医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21013: 座間味 丈人, 潮平 英郎, 小杉 卓大, 新垣 淑大, 玉城 知香, 伊波 寛史, 入月 健, 與那原 希, 小橋川 健枝, 高良 秀史, 新崎 さや乃, 宜保 潤, 浜元 善仁, 平田 やよい, 戸北 浩志, 玉城 哲子, 城間 盛彦, 仲原 大介, 川平 浩子, 中村 克徳. 沖縄県下における抗菌薬使用密度および使用日数サーベイランス 2015-2019 年 ~病院薬剤師会感染症分科会 多施設共同研究 ~: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21014: 石井 岳夫, 座間味 丈人, 潮平 英郎, 諸見 牧子, 与那覇 房子, 中村 克徳. 沖縄県小規模離島における新型コロナワクチン接種体制への薬剤師の関わり. 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21015: 奥村 悠, 金城 武士, タヤグ ホセ カルロス, 藤田 次郎, 潮平 英郎, 中村 克徳. COVID-19 患者に対するファビピラビル使用時の副作用調査: 医療薬学フォーラム 2021/第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム (2021 年 7 月 25 日, web 配信, 沖縄. ポスター)
- PD21016: 比嘉万里奈, 勝連英亮, Jose Carlos S Tayag, 岩淵成志, 潮平英郎, 中村克徳. 発作性心房細動患者におけるワルファリンとアミオダロン薬物相互作用の一例. 第 36 回日本薬物動態学会年会. オンライン. 2021 年 11 月 16 日 ~11 月 19 日.
- PD21017: 潮平 英郎, 上原 仁, 山本 亮平, 國場 訓, 池村 憲明. ハンズオンセミナー 6: 移植症例対応: 第 37 回日本 TDM 学会・学術大会, WEB 開催. 2021 年 5 月 29~30 日.
- PD21018: 潮平英郎. 共催セミナー 8: COVID-19 に関する消毒薬とワクチン接種への薬剤師としての関わり: 医療薬学フォーラム 2021 第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム. WEB 開催. 2021 年 7 月 24~25 日.

血液浄化療法部

A. 研究課題の概要

①慢性腎臓病、高血圧症の高尿酸血症との関連

1) 蛋白尿、腎機能低下の有病率に対する血圧レベルと高尿酸血症の交互作用の検討：
沖縄健康づくり財団の人間ドックデータを用いて血圧レベルの上昇に関連した蛋白、腎機能低下の有病率増加に対する高尿酸血症の交互作用について検討し高血圧学会総会にて発表し、論文投稿を予定している。

2) URIC CKD スタディ：

慢性腎臓病ステージ3の患者に対する尿酸降下薬の腎障害進展抑制効果を明らかにする目的でフェブキソスタットとベンズブロマロンの群間並行無作為化前向き介入研究を実施しその結果を高血圧学会総会にて発表した。現在、論文作成中である。

3) FREED 研究サブ解析：

フェブキソスタットの心腎予後への影響を検討した全国多施設共同研究である FREED 研究のサブ解析を行っている。現在、解析を進め、論文作成中である。

②腎細動脈の臨床的意義に関する臨床、病理学的検討

1) リモデリングと腎内レニン・アンジオテンシン系の関連：

腎細動脈リモデリングに尿中アンジオテンシノゲンに関連することを明らかにして国際誌に報告した。現在、尿中アンジオテンシノゲンに腎細動脈リモデリングが逆に関連していることを明らかにし論文作成中である。

2) 糸球体密度、糸球体腫大に関連する因子の検討：
二次性巣状糸球体硬化症に関連する糸球体サイズの閾値を検討し国際誌に報告した。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陣営賢例を用いて検討を進めている。

3) 加齢に伴う腎小細動脈硬化病変に関する因子の検討：

加齢に伴う腎細動脈硝子化、リモデリング、小動脈内膜肥厚病変の合併率、程度を検討し、現在、論文投稿中である。

4) 身体活動量、運動習慣と腎微小循環との関連と腎予後への影響：

腎生検患者を対象に身体活動量、運動習慣と腎微小循環との関連と腎予後への影響について病理学的な横断研究と eGFR への影響を検討する縦断的研究を予定している。本研究は厚生労働科学研究費補助金 基盤研究 C に採択された。

③南城市における CKD 重症化予防事業のモデル化

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業が南部医師会の協力の下行っている。本事業導入後、新規透析導入患者数が半減し、透析医療費の大幅な削減につながっている。R4 年度から厚労省腎疾患政策研究事業のメンバーとして同事業の取り組みに関して全国的に紹介し、地域自治体レベルにおける CKD 重症化予防事業のモデル化を目指している。

④SGLT2 阻害薬の腎保護効果に関する研究

ルセオグリフロジンの第Ⅲ相試験の統合解析を行い SGLT2 阻害薬の降圧や腎保護がどのような患者でより期待されるのか現在、解析を進めている。

⑤維持血液透析患者における倦怠感と筋症状の関連
維持血液透析患者の倦怠感と筋症状や細胞外水分/細胞内水分比との関連について検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	古波蔵健太郎：治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 腎硬化症. 日本医事新報 5066 号：40-41, 2021.	(B)	
BD21002:	古波蔵健太郎, 座間味亮：各論 高尿酸血症・尿酸腎症. 腎・透析 診療指針：202-207, 2021.	(B)	
BD21003:	座間味亮, 古波蔵健太郎：第 4 章 症例に学ぶ！CKD 患者の薬剤の使い方 降下薬. 月刊薬事 7 月増刊号 CKD・薬剤性腎障害・特殊な患者背景への実践的アプローチ！腎臓病薬物療法コンサルテーション：191-196, 2021.	(B)	
BD21004:	座間味亮：糸球体肥大による二次性巣状分節性糸球体硬化症の発症閾値の検討. 医科学応用研究財団研究報告 38 巻：346-349, 2021.	(B)	
BD21005:	座間味亮：【腎疾患の診察・検査できますか？診断精度からポイント・落とし穴・本音・限界まで現場で活躍中の指導医たちがやさしく語る！】（第 3 章）腎疾患の診断に必要、または関連する画像検査 腎臓の画像検査 エコー. レジデントノート 23 巻 14 号：2314-2318, 2021.	(B)	

原著

- OI21001: Taira H, Noguchi H, Ueki K, Kaku K, Tsuchimoto A, Okabe Y, Ohya Y, Nakamura M: Initiation of dialysis for kidney graft failure:A retrospective single-center cohort study. Ther Apher Dial, 2021 nov 14. DOI 10.1111/1744-9987.13756. (A) ○
- OI21002: Moromizato T, Kohagura K, Tokuyama K, Shiohira Y, Toma S, Uehara H, Arima H, Ueda S, Iseki K: Predictors of Survival in Chronic Hemodialysis Patients : A 10-Year Longitudinal follow-Up Analysis. American Journal of Nephrology:52(2):108-118. 2021 Mar 23. DOI 10.1159/000513951 (A) ○
- OI21003: Zamami R, Kohagura K, Kinjo T, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y: The Association between Glomerular and Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis in Chronic Kinney Disease. kidney Blood Press Res:46(4):433-440, 2021 Jul 27. DOI 10.1159/000515528 (A) ○
- OI21004: Yamanouchi M, furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Shimizu M, Yamamura Y, Oshima M, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Oba Y, Matsuoka S, Ikuma D, Mizuno H, Suwabe T, Sawa N, Yuzawa Y, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Samejima K, Kohagura K, Shibagaki Y, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Wada T: Two-year longitudinal trajectory patterns of albuminuria and subsequent rates of end-stage kidney disease and all-cause death: a nationwide cohort study of biopsy-proven diabetic kidney disease. BMJ Open Diabetes Res Case: 9(1): e002241, 2021 Aug. DOI:10.1136/bmjdr-2021-002241 (A) ○
- OI21005: Yamauchi M, Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Yamamura Y, Oshima M, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Oba Y, Matsuoka S, Ikuma D, Mizuno H, Suwane T, Hoshino J, Sawa N, Yuzawa Y, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishi T, Samejima K, Kohagura K, Shibagaki Y, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Wada T: Serum hemoglobin concentration, as a reflection of renal fibrosis, and risk of renal decline in early-stage of diabetic kidney disease: a nationwide, biopsy-based cohort study. Nephrol Dial Transplant: 2021 May 24:gab185. DOI:10.1093/ndt/gfab185 (A) ○
- OI21006: Yamazato M, Sakima A, Ishida A, Kohagura K, Matayoshi T, Tana T, Tamashiro M, Hata Y, Naka T, Nakamura Y, Ohya Y: Salt and potassium intake evaluated with spot urine and brief questionnaires in combination with blood pressure control status in hypertensive outpatients in a real-world setting. Hypertens Res. 2021 Oct;44(10):1316-1325, 2021 Aug3, DOI:10.1038/s41440-021-00707-0 (A) ○

国内学会発表

- PD21001: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 多様性が「腎臓」をまもる-高血圧診療の智慧と工夫 CKD 合併高血圧の PDCA 個別化治療. 第 9 回臨床高血圧フォーラム, 2021.
- PD21002: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: IgA 腎症患者における糸球体径と二次性巣状分節性糸球体硬化症の関連. 第 64 回日本腎臓学会学術総会, 2021.
- PD21003: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 超高齢化社会における腎硬化症に対する戦略的アプローチ: 今, 密かに増加中の腎硬化症にどう対応すべきか? 腎微小循環を考慮した腎硬化治療の個別最適化. 第 64 回日本腎臓学会学術総会, 2021.
- PD21004: 金城興次郎, 大城菜々子, 座間味亮, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 維持血液透析患者における倦怠感と筋症状の相互関連. 第 66 回日本透析医学会学術集会・総会, 2021.
- PD21005: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 非結核性抗酸菌による出口部艦船再燃予防に常時ドレッシングフィルム剤貼付が有用であった一例. 第 66 回日本透析医学会学術集会・総会, 2021.
- PD21006: 普久原智里, 古波蔵健太郎, 井関邦敏: 沖縄県における末期腎不全発生の性差の動向とその背景因子. 第 66 回日本透析医学会学術集会・総会, 2021.

- PD21007: 古波蔵健太郎:CKD 合併糖尿病のアンメットニーズ SGLT2 阻害薬の特徴をどういかすか. 日本糖尿病学会 九州地方会, 2021.
- PD21008: 植木研次, 平良浩菜, 土本晃裕, 中川兼康, 岡部安博, 中野敏, 北園孝成:代謝拮抗薬の中止との関連が示唆された移植後再発 IgA 腎症の一例. 第 54 回日本臨床腎移植学会, 2021.
- PD21009: 平良浩菜, 岡部安博, 土本晃裕, 佐藤優, 久留裕, 目井孝典, 野口浩司, 加来啓三, 中野敏昭, 北園孝成, 中村雅史: 腎臓移植内科医と移植外科医との協働 腎移植外科研修の経験から考えること. 第 54 回日本臨床腎移植学会, 2021.
- PD21010: 平良浩菜, 土本晃裕, 岡部安博, 生島泰宏, 中野敏昭, 北園孝成: 腎梗塞をきたした生体腎移植ドナーの一例. 第 54 回日本臨床腎移植学会: 135, 2021.

臨床研究教育管理センター

A. 研究課題の概要

琉球大学および他大学の実施する医師主導治験や特定臨床研究等の大型臨床試験のプロジェクトマネジメント、計画立案支援、モニタリング・監査などの品質管理、データマネジメント等を実施している。各種規制を遵守した質の高い研究および研究支援のあり方を研究している。

1. 医師主導治験

- 炎症反応の亢進した2型糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象としたコルヒチン(DRC3633)の白血球機能への効果を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験：植田真一郎・比嘉真由美・池原由美

当学が主幹となる初めての多施設共同医師主導治験である。本研究では、プロジェクトマネジメント・データマネジメント・モニタリング・試験事務局を担当している。今年度で登録を終了し、現在解析に向けた作業を進めている。コルヒチンの心血管イベント抑制薬としての適応拡大のため、本試験の結果を見て第3相試験を行う予定である。

- 重症化因子を有する軽症および中等症 I の新型コロナウイルス感染症患者を対象としたコルヒチン(DRC3633)の炎症反応抑制作用を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(第2相試験)：植田真一郎・池原由美

本学が主幹となる多施設共同医師主導治験である。計画立案・プロジェクトマネジメント・モニタリング・試験事務局等を担当した。2022年1月に試験を終了し、現在解析中である。

- 包括的高度慢性下肢虚血(CLTI)患者を対象としたADR-001の安全性および有効性を検討する第I相試験：植田真一郎・池原由美

当学が実施する初めての再生医療等製品の医師主導治験である。本研究では計画立案・プロジェクトマネジメント・データマネジメントを担当し、試験の立ち上げから規制当局との計画合意まで実施し、今後試験が開始される。

- ヨード造影剤投与予定の腎機能障害患者を対象としたSUN4936cの安全性及び造影剤腎症予防効果の探索的臨床試験：植田真一郎・池原由美
奈良県立医科大学が主幹となり実施する医師主導治験で、監査により信頼性保証を行った。

2. 特定臨床研究

- 病院外療養の軽症から中等症のCOVID-19患者を対象とした、コルヒチンの重症化抑制作用評価を目的とする第3相二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験：植田真一郎・池原由美(計画立案・プロジェクトマネジメント・試験事務局)
- SGLT2阻害薬による動脈硬化予防の多施設共同ランダム化比較試験：植田真一郎・池原由美
- びまん性またはタンデム病変の中等度狭窄を有する冠動脈疾患患者におけるiFR及びFFRプルバックガイダンス血行再建術の残存虚血心筋量を比較評価する前向き多施設共同患者及び評価者盲検ランダム化比較試験：植田真一郎・池原由美
- 脂質異常症患者におけるペマフィブラートの有効性に関する検討～アポB48の改善効果に関する検討～：多施設共同非盲検ランダム化並行群間比較試験(PROUD48)：植田真一郎・池原由美

3. その他の臨床研究

- 外来高血圧患者における自動診察室血圧・家庭血圧・通常診察室血圧の関連の検討(プロジェクトマネジメント・データマネジメント・試験事務局)：植田真一郎・池原由美

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価 ランク

査読 有無

その他の刊行物

MD21001: 池原由美, 大庭幸治, 岡崎 愛, 加藤久美子, 小出恵子, 鈴木 穰, 長坂律子, 秦友美, 林 優子, 樋掛民樹, 両馬良樹, 日野優子, 吉田浩輔 : 臨床研究ポケット資料集 2021年版

C

×

診療情報管理センター

A. 研究課題の概要

1. 診療記録記載改善に向けた診療記録監査方法の確立

診療記録の監査の目的は、診療記録の整備により医療の安全性と質の向上を図ることである。当院では2015年4月より診療情報管理士による全入院患者の診療記録量的監査を行い、診療記録の記載改善を行ってきた。更に同年9月には診療記録の記載内容の妥当性を検討するため、診療科間相互チェックによる診療記録の質的監査を開始し、各診療科に結果をフィードバックしてきた。しかし、その後の診療記録記載内容の改善効果に関しては十分に把握していないのが実情である。そこで、診療科間相互監査による診療記録改善効果に関して有効性の検証を行い診療記録監査方法の確立を目指す。

2. 画像等レポート見落とし防止を目的としたアラートシステムの構築と検証

放射線、病理レポートの見落としは、重要所見があった場合には重大なインシデントとなる。当院では現在、ToDoシステムを使用しアラートシステムを構築中である。更に、未読をリストアップする機能を実装し、当センターで確認漏れを防ぐ運用とし本システムの有効性の検証を行い安全なシステムの構築を目指す。

3. 診療録におけるデータ抽出の自動化およびデータクオリティーマイニングに関する方法の確立

日々診療業務によって生成された情報は電子

カルテ、部門システム等に格納されたものもあれば、紙に書かれた文書をスキャンして管理されているものもある。それらの情報の一元管理が望ましいが、効率よく統合された一つのシステムに完結できることは困難である。当院では、診療端末の自動操作によって異なる複数のシステムからデータを抽出し、データクオリティーマイニングを行い、記載漏れや記載ミスの対策に参考できる情報提供の方法を確立する。

4. クリニカルパスにおけるAIを用いたバリエーション解析

クリニカルパスは医療の標準化、質の改善において非常に重要なツールであり、運用上バリエーションの入力やその解析、および得られた知見をパスの改変へとフィードバックすることによって初めて最大限の効果をえられる。しかし、当院ではバリエーションの入力が行われているクリニカルパスは1%程度にとどまり、入力されたバリエーションデータのみでの解析ではクリニカルパスの真価を発揮出来ない。実臨床では、バイタルデータや処方、注射、処置等の入力膨大に発生しており、これらのデータを解析することで臨床的に起こりえたイベントを数値化し、解析できる可能性がある。そこでAIを使用して、得られた入力値をパラメータ化し、臨床的な経過およびアウトカムのDecision tree analysisが可能となる。本研究を通してバリエーションの入力が少なくとも、クリニカルパスを有効活用することが可能になると考えられる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Ishikawa K, Yamashiro T, Ariga T, Toita T, Kudaka W, Heianna J, Maemoto H, Kusada T, Makino W, Aoki Y, Murayama S. Predictive factors of posttreatment fracture by definitive radiotherapy for uterine cervical cancer. <i>Jpn J Radiol.</i> 2021 Jan;39(1):93-99. doi: 10.1007/s11604-020-01039-8. Epub 2020 Sep 7. PMID:32894410; PMCID: PMC7813741.	(A)	○
OI21002:	Heianna J, Makino W, Toguchi M, Iraha T, Ishikawa K, Kusada T, Maemoto H, Takehara S, Ariga T, Murayama S. Transarterial Chemoembolization for the Palliation of Painful Bone Metastases Refractory to First-Line Radiotherapy. <i>J Vasc Interv Radiol.</i> 2021 Mar;32(3):384-392. doi: 10.1016/j.jvir.2020.10.031. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33323324.	(A)	○
OI21003:	Kusada T, Yogi A, Hirakawa H, Yasutomi Y, Aoyama H, Matsuo Y, Oota Y, Zaha M, Ariga T, Heianna J, Murayama S. Different indocyanine green fluorescence patterns of two skin metastases of hypopharyngeal squamous carcinoma: A case	(A)	○

- report. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021 Jun;34:102211. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102211. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33588057.
- OI21004: Heianna J, Makino W, Hirakawa H, Agena S, Tomita H, Ariga T, Ishikawa K, Takehara S, Maemoto H, Murayama S. Therapeutic efficacy of selective intra-arterial chemoradiotherapy with docetaxel and nedaplatin for fixed bulky nodal disease in head and neck cancer of unknown primary. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 Oct 10. doi: 0.1007/s00405-021-07121-9. Epub ahead of print. PMID:34628548. (A) ○
- OI21005: Harima Y, Ariga T, Kaneyasu Y, Ikushima H, Tokumaru S, Shimamoto S, Takahashi T, Ii N, Tsujino K, Saito AI, Ushijima H, Toita T, Ohno T. Clinical value of serum biomarkers, squamous cell carcinoma antigen and apolipoprotein C-II in follow-up of patients with locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated with radiation: A multicenter prospective cohort study. PLoS One. 2021 Nov 2;16(11):e0259235. doi: 10.1371/journal.pone.0259235. PMID:34727105; PMCID: PMC8562853. (A) ○
- OI21006: Heianna J, Makino W, Hirakawa H, Agena S, Tomita H, Ariga T, Ishikawa K, Takehara S, Kusada T, Maemoto H, Maeda H, Murayama S. Therapeutic efficacy of selective intraarterial chemoradiotherapy with docetaxel and nedaplatin for human papilloma virus-negative oropharyngeal cancer. Auris Nasus Larynx. 2021 Nov 8:S0385-8146(21)00258-3. doi: 10.1016/j.anl.2021.10.014. Epub ahead of print. PMID: 34763986. (A) ○
- OI21007: Heianna J, Makino W, Toguchi M, Kusada T, Iraha T, Ishikawa K, Takehara S, Maemoto H, Ariga T, Murayama S. Chemoembolization for Symptomatic Metastatic Epidural Spinal Cord Compression Refractory to Re-radiotherapy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 Dec;44(12):1945-1953. doi: 10.1007/s00270-021-02930-1. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34341875. (A) ○
- OI2108: Makino W, Heianna J, Ishikawa K, Kusada T, Maemoto H, Ariga T, Matayoshi A, Nakasone T, Hirakawa H, Agena S, Yamashita Y, Maeda H, Murayama S. Patterns of recurrence after low-dose postoperative radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. J Egypt Natl Canc Inst. 2021 Dec 20;33(1):40. doi:10.1186/s43046-021-00098-w. PMID: 34927227. (A) ○
- 総説**
- RD21001: 金城武士, 平田哲生, 藤田次郎: IX 呼吸器感染症 糞線虫症. 別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ 呼吸器症候群(第3版)VI-その他の呼吸器疾患を含めて- 20号: 240-244, 2021. (B) ×

A. 研究課題の概要

1. 初期臨床研修医の教育効果を高めるための評価を重視した共通研修カリキュラムの教育効果の検証

初期研修医は2年間でそれぞれが異なったローテーションで研修を行っており、臨床現場では症例や各種手技を経験するタイミングや、その数に偏りが見られることがある。特に大学病院ではその傾向が強いため、臨床研修センターでは初期臨床研修医を対象とした、症候、疾患・病態に関する知識および基本的臨床手技を研修医の1年目に年間を通じて学習する共通研修カリキュラムを行ってきた。しかしながら、これまでのカリキュラムを検証したところ①具体的目標、学習者に期待される学習効果が設定されておらず、教育担当者に対して、学習者の支援のために何をすべきか十分伝えられていない。②学習の成果が適切に評価できていない。習得した知識や技術について客観的に評価できていない。③本カリキュラムが診療現場でどのように役立っているかについて評価できていない。などの問題点があきらかとなった。これを踏まえ、以下の点の変更を行い、新カリキュラムの開発を行っている。

1) 本カリキュラムの包括的目的を実現するため具体的な目標を設定し、研修医、教育担当者、関連するスタッフと共有する。到達目標を、「経験が必要な、症候、疾患・病態の知識を列挙できる。」「基本的な手技・処置が適切かつ安全にできる」「初期対応するための基本的能力を取得する。」とする

2) 各コンピテンシーについてマイルストーンを設定し、それが達成できるように教育方略を用意し、学習者評価法を設定する。

3) 研修医、担当者へのアンケートに加え、カリキュラムを終了した研修医へのフォーカスグループ、教育担当者へのインタビューを行う。今後は診療現場の指導医やメディカルスタッフに対し、研修医の知識や

技能におけるカリキュラムの効果についてのアンケート調査を行うことも検討する。

2. 研修医の継続的な学習をサポートするための e-learning システムの開発

臨床研修センターでは、従来、研修医に必要な病態、疾患のレクチャーや日常診療に必要な手技のトレーニングを定期的に開催し、手技マニュアルは冊子で作成していた。2020年度に臨床研修制度が改訂となり、研修医が経験すべき、疾病、症候、手技などの大幅な変更があった。また、新型コロナウイルス感染症流行があり、対面での手技指導が制限される状況がみられた。研修医が、継続的に知識や技術の向上に向けた学習に取り組めるように、さらにはコロナ禍で減少した学習機会を補填することも狙って、e-learning システムを開発した。研修医が、空いた時間に学習することで、継続的かつ、効率的な研修につながることを期待できる。

レクチャー動画：これまで担当診療科に依頼して、行っていたレクチャーの記録動画のライブラリーを作成し、研修医専用ページから、オンデマンドで視聴できるようにした。

各種手技動画：研修医が経験すべき手技に関して、ワーキンググループで担当診療科を設定し、各診療科と連携して、多方向からの視点で撮影された手技動画のコンテンツを作成した。動画は制限公開の youtube にアップロードし、研修医のみが視聴できる環境を整えた。研修医が実際の臨床手技の経験の前後に視聴することで、技能の向上・維持につながることを期待できる。

今後は、毎年さらにコンテンツの種類を増やして、知識確認テストを組み込むなど、研修医の継続的な学習をサポートする体制を、整備していく予定である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	原永修作: レプトスピラ症(ワイル病など) 今日の治療指針 2021 199-200, 医学書院 東京, 2021	(B)	
BD21002:	原永修作: 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019. 今日の治療指針 2021 1951-1957, 医学書院 東京, 2021	(B)	
BD21003:	原永修作: 百日咳. 薬局 72:1868-4871 南山堂 東京, 2021	(B)	
BD21004:	原永修作: 抗菌薬不応性肺炎へのアプローチはこうする. 内科 128:359-362, 2021	(B)	
BD21005:	原永修作: 「結核予防週間(9/24~9/30)」に因んで. 沖縄県医師会報 57:486-487, 2021	(B)	
BD21006:	原永修作: グラム陽性細菌による肺炎. 呼吸器感染症 呼吸器症候群(第3版)IV 別冊日本臨牀 18-22, 日本臨牀社、東京、2021	(B)	
BD21007:	原永修作: モラクセラ・カタラーリス肺炎. 呼吸器感染症 呼吸器症候群(第3版)IV 別冊日本臨牀 18-22, 日本臨牀社、東京、2021	(B)	

原著

- OI21001: Sakima A, Arima H, Matayoshi T et al. Effect of Mineralocorticoid Receptor Blockade on Arterial Stiffness and Endothelial Function: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Hypertens* 2021;77:929-937 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16397. (A) ○
- OD21001: Yamazato M, Sakima A, Ishida A, Kohagura K, Matayoshi T et al. Salt and potassium intake evaluated with spot urine and brief questionnaires in combination with blood pressure control status in hypertensive outpatients in a real-world setting. *Hypertens Res* 2021;44:1316-1325. doi: 10.1038/s41440-021-00707-0. (A) ○

症例報告

- CI21001: Nakamura H, Miyagi K, Otsuki M, Higure Y, Nishiyama N, Kinjo T, Nakamatsu M, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. Serum KL-6 can distinguish between different phenotypes of severe COVID-19. *J Med Virol*. 93:158-160. 2021 (A) ○

総説

- RI21001: Mukae H, Kaneko T, Obase Y, Shinkai M, Katsunuma T, Takeyama K, Terada J, Niimi A, Matsuse H, Yatera K, Yamamoto Y, Azuma A, Arakawa H, Iwanaga T, Ogawa H, Kurahashi K, Gon Y, Sakamoto H, Shibata Y, Tamada T, Nishioka Y, Haranaga S, Fujieda S, Miyashita N, Mochizuki H, Yokoyama A, Yoshihara S, Tamaoki J; JRS guidelines committee for the management of cough and sputum. The Japanese respiratory society guidelines for the management of cough and sputum (digest edition). *Respir Investig* 59:270-290, 2021 (A) ○
- RI21002: 又吉哲太郎、大屋祐輔：高齢者に多い疾患とその外来診療 高血圧 臨牀と研究 98:403-407, 2021 (C) ×

保健学科

基礎看護学講座 基礎看護学分野

A. 研究課題の概要

日本は諸外国に例をみない速さで高齢化が進行しており、団塊の世代が75歳以上となる平成37年(2025年)以降は、国民の医療・介護を必要とする人が現在より300万人以上増加し、入院患者数は2008年度の3倍以上、年間死亡患者数は1.5倍の約160万人と予想され、地域包括ケアシステムの構築が急務の課題となっている。さらに、慣れ親しんだ地で最期までその人らしく生きることを支えるには、対象の多様な医療・健康ニーズに適切に対応できる能力と、対象を全人的に理解し包括的にケアを展開できる能力を備える看護師の育成が求められている。

このような時代の要請に対応すべく、保健学科基礎看護学分野では、地域(家族)の受け入れ体制の構築、看護師不足の解消および看護教育のあり方など地域包括ケアシステムの構築に対する課題に対し、教育・研究を通し積極的に取り組んでいる。

看護師のワークライフバランスと精神健康との関連及び職場内信頼感による緩衝作用

看護師不足の解消については、沖縄県内の看護師2595名を対象に調査を行った結果、看護師の職場内信頼感(Work-place social capital)はワークファミリーコンフリクトに伴う精神健康の悪化を有意に緩衝することが明らかになり、職場内信頼感の向上に向けた取り組みを推進している。

看護師の死生観とターミナルケア態度や有益性との関連及び看護教育との関連

看護教育のあり方については、沖縄県内の看護師1470名を対象に死生観とターミナルケア態度の積極性について検討した結果、「死の恐怖」、「死の回避」および「逃避型受容」がターミナルケア態度の積極性に対して負の影響を与えること、「死の回避」は学生時代と臨床での教育や研修により改善することを明らかにし、死生観の醸成に向けた系統的に学習できる教育プログラムの構築に向けた取り組みを継続して行っている。また、看護現任教育として、琉球大学医学部附属病院看護部と協働して在宅療養支援における実践能力養成プログラムの構築を目指し、「急性期医療を担う病院看護師と在宅医療を担う訪問看護師の相互研修」等を行なっている。

地域住民の親扶養意識と経済状況との関連及びソーシャルキャピタル(地域愛着)による緩衝作用

地域(家族)の受け入れ体制については、沖縄県の20歳以上の地域住民2663名を対象とした調査の結果、経済状況の低さが親扶養意識の低さに影響を及ぼすこと、経済状況が低い状況においても地域愛着(ソ

ーシャルキャピタル)の向上によって親扶養意識は高まることを明らかにし、地域の物理的な環境整備とともに地域住民のネットワーク形成につながるような施策を取り入れた地域づくりの重要性を示した。

地域住民の主観的健康とソーシャルキャピタルとの関連及び健康関連行動による媒介モデルの検証

地域社会における人々の信頼関係や結びつきを表すソーシャルキャピタルは、健康を支え、守るための社会環境整備目標の一つに挙げられている。当研究室における市街地および農村地の地域住民を対象とした研究結果より、ソーシャルキャピタルが健康関連行動に良好に作用し、その関連の大きさ(強さ)は性別や年代で異なることを明らかにし、国内外の学会等で報告している。ソーシャルキャピタルを基盤とした地域全体の健康づくりを推進していくシステムの構築は、地域住民の心身の健康問題を改善する有効なアプローチとなることが示唆された。

琉球大学医学部附属病院看護部との看護研究ユニフィケーション

琉球大学医学部保健学科と琉球大学医学部附属病院看護部との「看護研究ユニフィケーション」は、平成24年度に「ユニフィケーション委員会」の設置を機に現在まで継続的に取り組まれている。基礎看護学分野では「継続看護に向けた心不全患者の看護サマリーのあり方について」「経口栄養開始訓練に伴い経鼻胃チューブへ変更による呼吸機能への影響の検証」「放射性ヨード内用療法を受ける患者に対するオリエンテーション用DVD導入による不安軽減効果の検証」「脳の障害部位および高次脳機能障害と転倒・転落の関連」「PET-CTにおける看護師の被ばく線量と看護行為との関連」など臨床看護の質の向上に取り組んでいる。

新人看護師の臨床実践能力向上に向けたプリセプターシップの教育効果に関する研究

本研究室では、新人看護師の臨床実践能力に関連するプリセプターシップの教育効果に関する研究に取り組んでいる。沖縄県内の新人看護師252名、プリセプター看護師254名を対象に調査を行った。

新人看護師の臨床実践能力に関連する要因の整理・測定ツールの開発

新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動は明らかにされておらず、それを測定する尺度も見られないため、新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動尺度を作成した。「プリセプター

のロールモデル行動尺度」は、信頼性と妥当性が確認された。管理者が新人看護師の認識するプリセプターのロールモデル行動を客観視する尺度として、使用可能性が期待できる。

新人看護師の成長促進因子となる「ロールモデル」としてのプリセプターの存在

新人看護師の看護実践能力の習得には、ロールモデルだけでなく、個人の制御焦点を含めた検討が必要である。そこで、ロールモデルと制御焦点が新人看護師の看護実践能力に与える影響を明らかにするため調査を行った結果、制御焦点が新人看護師の看護実践能力に影響していることが明らかになった。新人看護師の看護実践能力習得を促進するためには、個人の特性を踏まえた教育的関わりが重要であることが示された。

プリセプターの看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果

プリセプター看護師を対象とした、看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果について検証した結果、管理的な組織風土と看護実践能力との有意な関連が認められ、その関連性には批判的思考態度が媒介していることが明らかとなった。看護師長や教育担当部門の管理者による、管理の行き届いた

組織風土を構築することで、プリセプター看護師の批判的思考が育成され、看護実践能力向上につながることを示唆された。

看護学生における SPS (Sensory-Processing Sensitivity) が精神的健康に及ぼす影響

看護学生の SPS が精神的健康へ及ぼす影響について検討するため、沖縄県内の看護学生 1,153 名を対象に調査を行った結果、易興奮性高群および低感覚閾・易興奮性・美的感受性の全高群において、有意に心理的ストレスが高いことが明らかとなった。このことから、低感覚閾（繊細に感じやすい）よりも、易興奮性（情報処理過程）の個人差が心理的ストレスの決定に影響している可能性が示唆された。

看護学生における SPS 個人特性による精神的健康に対するソーシャルサポートの影響

看護学生における SPS の下位概念ごとに心理的ストレスに及ぼすソーシャルサポートの影響について検討するため、沖縄県内の看護学生を対象に調査を行った。低感覚閾・易興奮性の得点が高い学生は、心理的ストレスが高いことが示されたが、ソーシャルサポートによる心理的ストレスに対する影響をみられなかった。今後は、どのようなサポートが適切であるか、詳細検討を行う必要がある。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI21001:	沖縄の看護活動 75 年間の歩み- 副読本 - 玉城清子, 具志篤子, 國吉緑, 豊里竹彦, 中野和加子, 並里玲子, 比嘉憲枝, 宮城恵子, 宮里智子, 吉川千恵子 (担当:共著) 2021 年 5 月		
原著			
OI21001:	Child-rearing assistance enhances physical activity and health-related quality of life among Japanese grandmothers Hiroschi Endoh, Yumiko Endoh, Yoko Tamashiro, Takehiko Toyosato, Fujiko Omine, Masaki Takeda, Minoru Kobayashi Journal of Intergenerational Relationships 2021 年 8 月 査読有り	B	○
OI21002:	The moderating effect of place attachment on the relationship between economic status and well-being among the older adults in Japan Shigenobu Sawada, Takehiko Toyosato Geriatric Nursing 42(3) 721-726 2021 年 3 月	B	○
国際学会発表			
PI21001:	Chikako Maeshiro, Yumiko Endo, Yoko Tamashiro Relationship between recognition of job-related stress, coping and subjective health in the Japanese nursing profession 52th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health 2021 Conference		
PI21002:	Yumiko Endo, Yoko Tamashiro, Chikako Maeshiro Working Situations of Japanese Nurses under the COVID-19 Pandemic 52th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health 2021 Conference		
PI21002:	Yoko Tamashiro, Yumiko Endo, Chikako Maeshiro, Manami Uehara Study on the Association between Individual Factors/Occupational Stressors and Perceived Occupational Stress in Nurses		

国内学会発表

- PD21001: 我那覇綾子, 豊里竹彦, 眞榮城千夏子. 看護職のワーク・ファミリー・コンフリクトとソーシャル・キャピタルが離職願望に及ぼす影響. 第5回沖縄看護卒業研究発表会. 2021年2月16日(火)

A. 研究課題の概要

- | | |
|--|---|
| 1. 学校保健学 | 因の時間的变化について |
| 1) 青少年の健康と社会的決定要因に関する社会疫学研究 | 4) 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 |
| 2) 児童生徒の心理社会的学校環境と健康に関する疫学研究 | 5) 児童思春期のヘルスリスク行動と社会経済的格差について |
| 3) 児童生徒の身体活動・体力と学力向上に関する横断・縦断研究 | 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 |
| 4) 学校健康教育とライフスキルに関する研究 | 7) 児童思春期における心の健康に関する介入研究 |
| 5) 児童思春期の身体活動量質問項目に関する validation study (神戸大学, 東京家政学院大学, 女子栄養大学との共同研究) | 8) 青少年のリスク性行動予防に関する行動疫学研究 |
| | 9) 青少年の身体活動および座位行動の測定と環境要因に関する研究 |
| 2. 社会疫学・行動疫学 | 10) 加速度計を用いた青少年の身体活動量測定とその決定要因について |
| 1) 地域住民の健康に関する社会的決定要因に関する社会疫学研究 | 11) 幼児・児童思春期の WH024 時間生活行動ガイドラインに関わる国際研究 (神戸大学, 東京家政学院大学, 女子栄養大学, 豪州 University of Wollongong との共同研究) |
| 2) 地域住民の身体活動と近隣環境に関する疫学研究 | |
| 3) 沖縄県の青少年のヘルスリスク行動および関連要 | |

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I21001:	Takakura M, Miyagi M, Kyan A. Time trends of socioeconomic inequalities in adolescent smoking in Okinawa, Japan, 2008–2016: a repeated cross-sectional study. <i>Environ Health Prev Med</i> 26: 24, 2021. DOI: 10.1186/s12199-021-00948-y	A	○
0I21002:	Tanaka C, Kyan A, Takakura M, Olds T, Schranz N, Tanaka S. Validation of the Physical Activity Questions in the WHO Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey using accelerometer data in Japanese Children and Adolescents. <i>J Phys Act Health</i> 18: 151-156, 2021. DOI: 10.1123/jpah.2019-0671	A	○
0I21003:	Kyan A, Tanaka S, Takakura M, Olds T, Schranz N, Tanaka C. Validity of Japanese version of a two-item 60-minute moderate to vigorous physical activity screening tool for compliance with WHO physical activity recommendation. <i>J Phys Fit Sport Med</i> 10: 99-107, 2021. DOI: 10.7600/jpfs.10.99	A	○
0I21004:	Kobayashi J, Takeuchi R, Toyama Y, Gregorio Jr E, Kadriyan H, Estrada CA, Motomura M, Wake N, Yamada K, Ishikawa R, Takakura M. Urgent need to strengthen school health in Asia and the Pacific Islands. <i>Pediatr Int</i> 63: 1419-1423, 2021. DOI: 10.1111/ped.14921	A	○
0D21001:	神谷義人, 喜屋武享, 高倉実, 金城昇, 仲宗根正. 世帯の経済状態と幼児の生活習慣との関連: A 市子どもの生活等に関する調査. <i>沖縄の小児保健</i> 48: 2-10, 2021.	B	○
国際学会発表			
PI21001:	Takakura M, Kyan A, Miyagi M, Kobayashi M. Trends in alcohol use among Japanese adolescents by sociodemographic groups. <i>Eur J Public Health</i> 31(Supplement_3): ckab165.373, 2021. DOI: 10.1093/eurpub/ckab165.373 . 14th European Public Health Conference 2021 Nov. 10-12; Virtual Edition.		
PI21002:	Kyan A, Takakura M, Miyagi M, Kobayashi M. Adherence to 24-hour movement guidelines among Japanese elementary and junior high school students. <i>Eur J Public Health</i> 31(Supplement_3): ckab165.390. DOI: 10.1093/eurpub/ckab165.390		

- [10.1093/eurpub/ckab165.390](https://doi.org/10.1093/eurpub/ckab165.390). 14th European Public Health Conference 2021 Nov. 10-12; Virtual Edition.
- PI21003: Takakura M. Health inequalities in school children in Okinawa and the school's role to improve their health and well-being: before and after the COVID-19 pandemic. JICA Workshop "Building Stronger Partnerships in the New Normal: Post-COVID-19 in Asia and the Pacific Islands". 2021 Mar. 18; Okinawa, Zoom.

国内学会発表

- PD21001: 神谷義人, 喜屋武享, 高倉実, 金城昇, 仲宗根正: 育児中の女性における社会経済状態と自尊感情との関連. 第 52 回沖縄県公衆衛生学会抄録 2021; <https://koeikyo.com/opho-abstracts/#52>. 第 52 回沖縄県公衆衛生学会 2021 Mar.; (沖縄県) Web 発表
- PD21002: 友利直子, 高倉実: 沖縄県における夏季の熱中症救急搬送者数と暑さ指数 (WBGT) の関連. 第 52 回沖縄県公衆衛生学会抄録 2021; <https://koeikyo.com/opho-abstracts/#52>. 第 52 回沖縄県公衆衛生学会 2021 Mar.; (沖縄県) Web 発表
- PD21003: 神谷義人, 喜屋武享, 金城昇, 仲宗根正, 高倉実: 沖縄県 A 市における乳幼児を育てる世帯の経済状態と子育てにおいて気になることとの関連: 自由記述の分析. 第 68 回日本小児保健協会学術集会 1P32 2021 June 18-20; (沖縄県) Web 発表
- PD21004: 喜屋武享, 神谷義人, 金城昇, 仲宗根正, 高倉実: 乳幼児における社会経済的状況と歯磨き行動との関連: 沖縄県 A 市こどもの生活等に関する調査. 第 68 回日本小児保健協会学術集会 1P125 2021 June 18-20; (沖縄県) Web 発表
- PD21005: 神谷義人, 喜屋武享, 金城昇, 仲宗根正, 高倉実: 育児中の女性における中学 3 年時の家庭の経済状況と現在の自尊感情との関連. 日本健康教育学会誌 29(Suppl.): 74, 2021. 第 29 回日本健康教育学会学術大会 2021 Sep. 12 (Sep. 11-12); 青森県立保健大学 (青森県青森市) Web 発表 【第 29 回日本健康教育学会学術大会優秀演題賞受賞】
- PD21006: 安仁屋文香, 崎間敦, 高倉実, 白井こころ, 島袋真澄, 等々力英美, 奥村耕一郎, 武村克哉, 金城昇, 大屋祐輔: 地域健康づくりにおける野菜摂取量増加の取り組み. 第 43 回日本高血圧学会総会 2021 Oct. 15-17; 沖縄コンベンションセンター (沖縄県宜野湾市)
- PD21007: 崎間敦, 高倉実, 安仁屋文香, 白井こころ, 島袋真澄, 等々力英美, 奥村耕一郎, 武村克哉, 金城昇, 大屋祐輔: 家庭の味付けと小学生の肥満. 第 43 回日本高血圧学会総会 2021 Oct. 15-17; 沖縄コンベンションセンター (沖縄県宜野湾市)
- PD21008: 我部杏奈, 高倉実, 宮城政也, 喜屋武享: 永久歯齲蝕と社会経済因子および学校給食後の歯みがき時間設定状況との関連. 学校保健研究 63(Suppl.): 69, 2021. 第 67 回日本学校保健学会学術大会 2021 Nov. 5-7; 愛知学院大学日進キャンパス (愛知県日進市) Web 発表 【2020 年度日本学校保健学会賞受賞講演】
- PD21009: 永山愛, 我部杏奈, 宮城政也, 喜屋武享, 高倉実: 格差指標からみた沖縄県の小学生における歯科保健の実態. 学校保健研究 63(Suppl.): 150, 2021. 第 67 回日本学校保健学会学術大会 2021 Nov. 5-7; 愛知学院大学日進キャンパス (愛知県日進市) Web 発表

その他の刊行物

- MD21001: 喜屋武享: WHOによる身体活動の推奨値達成状況評価を目的とした2項目による60分中高強度身体活動のスクリーニング尺度日本語版の妥当性. 日本健康教育学会メールマガジン: 学会員の英語論文紹介 2021. <http://nkkge.iyo.ac.jp/profile/pg451.html#English>

C

A. 研究課題の概要

1. 生物統計家としてかかわっている主な研究（米本）

- (ア) 沖縄バイオインフォメーションバンク
- (イ) 3軸活動量計による身体活動量評価を用いた臨床研究
- (ウ) 徳島大学病院糖尿病対策センター実施の栄養疫学研究
- (エ) 健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究
- (オ) 日本細胞移植研究会実施の臨床研究
- (カ) 福岡血液骨髄移植グループ実施の臨床研究
- (キ) 関東造血幹細胞移植共同研究グループ実施の臨床研究

2. 生物統計学者として実施している研究（米本）

- (ア) 栄養疫学研究における食事パターン抽出手法の研究

徳島大学病院糖尿病対策センターとの共同研究として、実際の栄養疫学データをベースに、データからより有益な情報を抽出する統計手法の研究を実施している。

(イ) Real World Data を用いた臨床研究および統計解析手法の研究

実際の臨床情報が蓄積された big data である Real World Data を用いた臨床研究および統計手法の研究について、本年度より着手している。

3. 医学研究コンサルテーション（米本）

毎年50件前後の医学研究コンサルテーションを実施している。

A. 研究課題の概要

1. 学校教育におけるがん教育に関する研究(照屋典子)

2016年12月、改正がん対策基本法において、がん教育に関する条文が新たに盛り込まれ、第3期がん対策基本計画で、国は、全国での実施状況を把握した上で、地域の実情に応じて、外部講師の活用体制を整備し、がん教育の充実に努めることが示された。全国の小学校におけるがん教育の実施率56.3%に対して、沖縄県は24.5%であり(文科省, 2018年度)、がん体験者等の退部講師を活用したがん教育の取り組みが未だ進んでいない状況である。そこで、2020年2月、小学校6年生に、がん体験者による授業を行うプログラムを提供し、その学びに関する評価を検討し、本研究成果については、第35回日本がん看護学会学術集会(2021.2月)にて発表を行った。本研究は、科研費補助金基盤研究(C)「親子で学ぶがん予防教育プログラムの実践と評価」(H29-R1)の助成を受けて実施した。

また、令和3年度は文部科学省委託事業の沖縄県「がん教育総合支援事業」外部講師養成プログラム策定委員となり、がん教育モデル授業検証や外部講師養成研修会にファシリテーターとして参加し、沖縄県の学校教育におけるがん教育推進に向けた情報収集を行った。R3年度～科研費基盤研究(C)「がん体験者を活用した児童へのがん教育普及のための授業支援プログラムの構築」が採択となったので、今後は外部講師(がん体験者)を養成し、がん教育に関わるがん体験者のネットワークづくりを行いながら、がん教育の授業支援プログラムの構築を図りたい。

2. 緩和ケア、看取りに関する研究(照屋, 前田)

これからの多死社会に向けて、住み慣れた地域で最期までその人らしい生活ができるよう地域包括ケアシステムが推進されているが、中でも高齢者ケア施設における看取りのニーズが高まっている。そこで、沖縄県内で看取りに積極的に取り組んでいる高齢者ケア施設の看護師、介護職を対象に質的、量的調査を実施した。その結果、看取りに関わる介護職、看護職は、〈看取りへの精神的負担〉や〈利用者や家族へアドバンスケアプランニング(ACP)を実践する難しさ〉、〈看取りを行う施設の体制が不十分〉と感じながらも、〈その人らしさを尊重した看取りケア〉にチームで取り組み、〈死や看取りに対する肯定的変化の経験〉、〈自身の成長やケアの満足感〉を感じていた。今後は、高齢者ケア施設においても本人の希望に沿った最期が過ごせるよう〈施設における看取り教育〉や〈介護職員に対する心理的支援体制〉、〈地域における医療連携体制の充実〉、〈利用者、家族、地域におけるACPの推進〉の必要性が示唆された。また、介護老人保健施設職員を対象とした量的調査においては、施設におけるACPや看取りの取り組みには、介護職自身のACP実践、看護職-介護職間のチーム連携に有意に関連し、看取りケアに対する満足度には、職員自身の人生の目的意識、職種

の関連性が認められた。本研究成果については、14th Asia Pacific Hospice Palliative Care Conferenceにてポスター発表を行った。

3. 感染看護・感染制御に関する研究(大湾知子)

本学病院感染対策室の感染対策担当看護師として併任し、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。JICK(独立行政法人国際協力機構)と米国そして沖縄県内外の専門家と国際性豊かな感染対策の人材育成の検討を行っている。

JICA 国別研修「医療関連感染予防・管理」コース、沖縄県看護協会感染管理認定看護師教育課程、島嶼防災研究センターでは、特にCOVID-19に関する看護の知識体系と実践体系を統合し臨床指向の実践的院内感染対策における研究を行った。

入院中の感染患者数の減少、病院内使用物品の有効性、病院経済の把握、専門職による質の高い感染看護の提供、新時代の実践的感染看護の専門家を育成する。

看護の人材育成と研究を進めるシステムの開発をめざし、個性、自主性を伸長することを重視した教育・研究を行っている。沖縄県ICNネットワーク世話人代表としてCOVID-19コロナ禍での県内看護師の協力を得て感染対策の地域連携を行っている。

4. 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、大学生や臨床医療従事者における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。

5. 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、電話相談、オンラインを活用したセミナー、公開講座、勉強会、研修会開催にて啓発活動を行なっている。

本学病院長と看護部長の支援を得て、2016年に排尿ケアチームを発足して継続して尿路感染症防止対策に努めている。排尿ケアチームによる排尿自立指導の目的は、患者に使用された尿道カテーテルを1日でも早く抜去し、尿路感染を防ぐとともに、排尿自立「排尿管理方法は問わず、自力で排尿管理が完結でき

ること」の方向に導く研究成果をまとめた。チームのメンバーは、専任の腎泌尿器外科医師、産婦人科医師、皮膚排泄ケア認定看護師、理学療法士、腎泌尿器外科・消化器外科・産婦人科の病棟看護師、医療支援課事務職員、コンチネンスアドバイザーから成る。

病棟回診の実施、院内研修会開催して排尿ケアチームとして病棟の医師・看護師と包括ケアを行い排尿に関する悩みを抱えている患者を支援している。

6. 空手に関する研究 (大湾知子)

2021年4月から本学共通教育「体育」で、全国国

立大学教員では初の「空手」の授業を開始した。沖縄伝統空手国指定無形文化財・ユネスコ世界遺産登録推進協会の空手家の協力を得て、空手に関する研究を推進している。

「沖縄の生活文化における伝統空手の国指定無形文化財への取り組みと健康教育への普及」を行い、世界遺産登録を行う基礎データとして活用する。また、体育教育の取組の改善に反映し、学生の気運・生活文化力を向上させる空手手法の導入により、地域住民の健康的生活文化の質向上を目指している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	源河朝徳, 儀間朝昭, 仲里朝豪, 宜野座朝美, 邊土名朝功, 浦添健, 源河朝福, 仲里朝勝, 仲里哲雄, 大湾朝史, <u>大湾知子</u> , 豊平朝安, 辺土名朝二郎, 識名朝徳, 板良敷朝計, 木村信教, 識名朝友, 仲里豪: 元祖第二尚氏尚清王之第八男読谷山王子朝苗改訂玉川門中系図. (有)ヤマダスピード製版: 1-425. 2021.		
原著			
OD21001:	上原千里, 木村安貴, 玉井なおみ, <u>照屋典子</u> : 外来血液透析患者の夕食における苦悩と工夫-質的研究手法を用いて-. 日本腎不全看護学会; 23号(2), 38-48. 2021.	B	
OD21002:	木村安貴, 中村聡美, 玉井なおみ, <u>照屋典子</u> , 他: 大学生の進行がん告知に対する認識と終末期ケアに関する教育の受講経験との関連. 名桜大学紀要; 26号, 77-88. 2021.	B	
総説			
RD21001:	<u>大湾知子</u> , 渡真利絹江, 宮里実, 當山悦子, 新崎真由美, 高良奈津子, 長嶺寛子, 南部路治, 泉恵一朗, 芦刈明日香, 斎藤誠一: 多職種で取り組む排尿ケア-看護師の立場から-, 日排尿会誌. 31巻. 2号: 1~7, 2021.	(B)	○
RD21002:	<u>大湾知子</u> : 新型コロナウイルス感染症対策としての個人防護具提供と感染性廃棄物処理. 琉球大学環境報告書 Environmental Report 2021: 25, 2021.	(B)	×
RD21003:	<u>大湾知子</u> , 知花史明, 當山悦子, 新垣薫, 山下明美, 仲西めぐみ, 大湾朝成: 沖縄県支部活動 ing コンチネンスリーダーとしての私. コンチネンス Now: 2, 2021.	(B)	×
RD21004:	東恩納盛男, 島袋善保, 比嘉稔, 仲程力, 蔵元雅一, 砂川正木, 比嘉康雄, <u>大湾知子</u> : DVD VIDEO UNESCO 2017年沖縄伝統空手のユネスコ無形文化遺産登録に向けて講演会報告書: 1-11, 2021.	(B)	×
国際学会発表			
PI21001:	<u>Noriko Teruya</u> , <u>Yukako Kaneshiro-Maeda</u> : Care providers perspectives on the promotion of providing EOL care for older adults in long-term care facilities in Okinawa, Japan. 14th Asia Pacific Hospice Palliative Care Conference. Nov, 2021.		
PI21002:	<u>Yukako Kaneshiro-Maeda</u> , <u>Noriko Teruya</u> : Awareness Regarding Advance Care Planning During End-of-life Care Among Nurses and Caregivers Working at Long-term Care Facilities. 14th Asia Pacific Hospice Palliative Care Conference. Nov, 2021.		
国内学会発表			
PD21001:	<u>照屋典子</u> , <u>兼城縁子</u> , 木村安貴: がん体験者を活用した小学6年生児童へのがん教育授業による教育効果の検討. 第35回日本がん看護学会学術集会. 2021年2月.		
PD21002:	木村安貴, 玉井なおみ, <u>照屋典子</u> : がん患者における就労関連スティグマの様相に関する文献検討. 第35回日本がん看護学会学術集会. 2021年2月.		

- PD21003: 兼城縁子, 照屋典子, 木村安貴: HTLV-1 キャリアが自らの感染を知り、悩みを抱える心理プロセス 専門外来で抑うつと判定された HTLV-1 キャリアの面接調査から. 第 35 回日本がん看護学会学術集会. 2021 年 2 月.
- PD21004: 中島信久, 笹良剛史, 照屋典子, 木村安貴, 兼城縁子: Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS) 日本語版の沖縄県全体への普及を目指した取り組み. 第 26 回日本緩和医療学会学術大会. 2021 年 6 月.
- PD21005: 仲西めぐみ, 桃原千賀子, 比嘉奈美, 久場川潤, 照屋勝士, 祖慶武之, 嵩西玲奈, 湧川朝矢, 城間麻美, 新田秋平, 嘉手川豪心, 大湾知子, 西村かおる: 沖縄協同病院における排尿ケアチームの活動報告と今後の課題. 第 133 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会プログラム・抄録集: 11-12. 2021.

その他の刊行物

- MD21001: 大湾知子: 文芸投稿コーナー: 琉歌の部. 琉球大学同窓会会報第 43 号. (B) ×
30. 2021.
- MD21002: 大湾知子: 臨床検査技師講師の先生方の御尽力に感謝! ~沖縄県看護協会感染管理認定看護師教育課程微生物検査演習~. 琉球大学医学部保健学科ホームページ: 1-9, 2021 年 11 月 4 日. (B) ×

成人・老年看護学講座 在宅・慢性期看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県介護保険施設における高齢者虐待に関する研究(国吉緑)

沖縄県の介護保険施設従事者における高齢者虐待及び不適切なケアに関する実態調査から施設における虐待防止についての課題・取り組みについて検証している。

2. 孤立離島に居住する糖尿病患者の心理的自己管理促進要因の探索的研究(国吉緑)

沖縄県は糖尿病患者の割合が全国で最も高く、また遠隔の島である孤立離島の高血糖者の割合は本島に比べ多い傾向にある。本研究は離島の暮らし・文化的特性を強みにしながら糖尿病患者の療養支援について探索することを目的としており、研究分担者(沖縄看護大学宮城代表)として、公表されている島嶼の医療・保健・福祉データを収集し島々の特徴をリスト化し課題

について検討している。

3. 看護提供方式と患者アウトカム(東恩納美樹)

DPC情報を用いて、看護提供方(Partnership Nursing System®, 固定チームナーシングなど)と患者アウトカムの関連を検証している。

4. 臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラムの開発(東恩納美樹)

兵庫医科大学のAMED研究の分担研究者として、臨床研究を行うすべての医療人を対象とした研究公正・研究倫理を能動的に学習するためのプログラム開発に取り組んでいる。その一環として、看護師が主導する研究における研究公正の現状を出版された論文から分析し、看護研究における研究公正の課題について研究している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI21001:	玉城清子, 久志篤子, 国吉緑, 豊里竹彦, 中野和加子, 並里玲子, 比嘉憲枝, 宮城恵子, 宮里智子, 吉川千恵子: 副読本第2版 沖縄の看護活動75年間の歩み—1945(昭和20)年~2019(平成31)年—。沖縄の看護教育研究会編, 2021年5月。		
原著			
OI21001:	Nishimura R, Takeuchi J, Sakuma M, Uchida K, Higaonna M, Kinjo N, Sakakibara F, Nakamura T, Kosaka S, Yoshimura S, Ueda S, Morimoto T: Experience and awareness of research integrity among Japanese physicians: A nationwide cross-sectional study. BMJ Open, e052351, 2021. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052351.	(A)	○
国内学会発表			
PD21001:	東恩納美樹, 西村理恵, 森本剛: 看護師が主導する研究における研究公正の現状—看護研究論文における研究公正, 第52回日本看護学会学術集会。		
PD21002:	東恩納美樹: 看護師の研究公正に関する意識(シンポジウム: 研究公正・研究倫理のセンスを身につけた臨床薬理研究者の育成), 第42回日本臨床薬理学会学術総会。		
PD21003:	西村理恵, 武内治郎, 作間未織, 根津麻里, 内田和孝, 金城典人, 榊原史啓, 東恩納美樹, 中村 嗣, 小阪真二, 吉村紳一, 植田真一郎, 森本 剛: 臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラム—研究を実践する診療現場の医療従事者を対象とした教育実践, 第12回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会。		
PD21004:	森本剛, 西村理恵, 武内治郎, 作間未織, 根津麻里, 内田和孝, 金城典人, 榊原史啓, 東恩納美樹, 中村 嗣, 小阪真二, 吉村紳一, 植田真一郎: 臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラム—臨床研究を実践する医療従事者を対象とした研究公正教育, 第69回日本心臓病学会学術集会。		
PD21005:	森本剛, 西村理恵, 武内治郎, 作間未織, 根津麻里, 内田和孝, 金城典人, 榊原史啓, 東恩納美樹, 中村嗣, 小阪真二, 吉村紳一, 植田真一郎: 臨床医が		

- 臨床研究公正を身につけるためにー臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラム，第43回日本高血圧学会総会シンポジウム.
- PD21006: 内田和孝, 西村理恵, 武内治郎, 作間未織, 根津麻里, 金城典人, 榊原史啓, 東恩納美樹, 中村嗣, 小坂真, 植田真一郎, 吉村紳一, 森本剛: 臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラムー臨床研究を実践する医療従事者を対象とした研究公正教育, 第80回日本脳神経外科学会学術総会.
- PD21007: 根津麻里, 西村理恵, 武内治郎, 作間未織, 内田和孝, 金城典人, 榊原史啓, 東恩納美樹, 中村嗣, 小坂真二, 植田真一郎, 吉村紳一, 森本剛: 臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラムー研究を実践する診療現場の医療従事者を対象とした教育実践, 第58回日本小児アレルギー学会学術大会.
- PD21008: 榊原史啓, 西村理恵, 武内治郎, 作間未織, 根津麻里, 内田和孝, 金城典人, 東恩納美樹, 中村嗣, 小坂真二, 植田真一郎, 吉村紳一, 森本剛: 臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラムー研究を実践する診療現場の医療従事者を対象とした教育実践, 第37回日本脳神経血管内治療学会学術総会シンポジウム.

その他の刊行物

- MD21001: 照屋寛太郎, 山城宗侑, 國吉緑: 介護保険施設従事者のエイジズムと高齢者に対する不適切な行為の認識との関連. 地域ケアリング 23 (5) : 81-85, 2021.
- MD21002: フレッチャー美希, 國吉緑: 臨地実習で経験した学生の認知症高齢者に対する看護の再考. 令和2年度卒業研究論文集, 48: 113-118, 2021.
- MD21003: 比嘉樹, 國吉緑: 国内の看護分野における高齢者ソーシャル・キャピタルの関連要因: 文献検討. 令和2年度卒業研究論文集, 48: 119-122, 2021.
- MD21004: 新本綾乃, 國吉緑: 認知症高齢者を抱える家族の介護への肯定的評価に関する文献検討. 令和2年度卒業研究論文集, 48: 123-126, 2021.
- MD21005: 與座希, 東恩納美樹: 高齢者の認知症に伴う行動・心理症状に対するバリエーションの効果: 文献レビュー. 令和2年度卒業研究論文集, 48: 127-131, 2021.
- MD21006: 比嘉和真, 東恩納美樹: パートナーシップ・ナーシング・システム®と看護の質アウトカムの関連: 文献レビュー. 令和2年度卒業研究論文集, 48: 133-137, 2021.

A. 研究課題の概要

1. へき地に勤務する看護職のストレス要因、対処行動および健康に関する研究

離島を含むへき地に勤務する看護職はマンパワー不足による多重役割や超過、時間外勤務への対応等、厳しい勤務体制にあり、それらに関連したストレスや負担感を有している。看護職は一般職と比較して高ストレス集団で不定愁訴有訴率が高く、職能団体である日本看護協会は、組織と個人の双方からメンタルヘルスケアに取り組む必要性を指摘している。都市部に勤務する日本人看護職のストレス反応(心身の健康)を左右する要因として、仕事の量的負担や役割ストレス、常に注意や緊張を強いられる環境等があげられている。それらストレスに対し、看護職自身の物事の受け止め方を変える視点の転換や上司の支援が、ストレス反応の低減に有効である。しかし、都市部とは異なる厳しい環境下で職務に従事するへき地勤務看護職のストレス要因とその対処、健康に関する実態は明らかではない。

そこで本研究では、量的および質的研究法を用いてこれらの関連を探索的に明らかにし、へき地に勤務する看護職のストレスマネジメントあり方を検討する。

2. 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

少子高齢化が叫ばれる中、孫に複数の祖父母が関わる時代を迎えている今日の祖父母役割は変化し、自分の個としての生き方と、孫を育て、子世代を支えるということをバランス良く叶えることが求められている。しかし、それは必ずしも容易なことではない。祖父母にとって子や孫の存在は大きな心の支えとなるが、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。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。自身の子育て以来、孫の育児支援にあたる祖父母は、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祖父母は重要なサポート源であり、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。

3. 妊娠期におけるコミュニケーションツールとしてのポータブル超音波機器の有効性の検討

男女雇用機会均等法が制定された1985年から女性の大学進学率や就業率が上昇し、それに伴い晩婚化・晩産化の傾向が顕著になっている。また結婚したカップルは平均的にふたり以上の子どもを望んでいるが、実際には経済的理由や年齢、心身の疲労などの理由で希望どおりには子どもを持っていないのが現状である。少子化社会は女性たちが子どもを産み育てることに困難を感じている社会であり、時代的な家族関係の変化も加わって妊産婦メンタルヘルスの問題が生じやすい要因が存在している。

親の人格的発達に関連する要因は、母親では、「胎児存在の実感」と「夫婦間のコミュニケーション」であり、父親においては「胎児存在の実感」と「胎児への関わり行動」であると報告している。妊娠期のケアとして、胎動を触知することを促し、超音波断層法で胎児の様子を観察できる機会を提供するなど、子どもの存在を実感できるように援助することが必要である。特に、父親では胎児への関わりを促し、母親では夫とのコミュニケーションを良好に保持できるよう支援することが重要である。

本研究の目的は、非医療用ポータブル超音波機器のコミュニケーションツールとしての機能に着目し、医師の診断としてのツールとは別の見地から、妊娠期における夫婦間のコミュニケーションツールとして使用しポータブルエコー使用による、夫婦間のコミュニケーション促進、母性・父性の獲得、妊婦・褥婦のメンタルヘルスへもたらす影響等について探索的に検証することである。本研究は父性に着目し、胎児の存在を自覚できる母親とポータブルエコーを使用して胎児存在の実感を視覚で感じ取り、夫婦で共通の体験を行うことでコミュニケーションをはかり、胎児期からの父性獲得促進が可能であるかを検証することが特色である。父性を早期に獲得することで児との愛着形成がはかられ、出生後の育児参加を積極的に実施することで、社会問題となっている産後うつを減少させることが可能であると考えられる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I21001:	Endoh Y, Tamashiro Y, Toyosato T, Omine F, Takeda M, Kobayashi M, Endoh H. Child-rearing assistance enhances physical activity and	(A)	○

health-related quality of life among Japanese grandmothers. *Journal of Intergenerational Relationships* 21(1): Aug, 2021.
doi: 10.1080/15350770.2021.1965064

- OI21002: Toyama N, Vongphoumy I, Uehara M, Sato C, Nishimoto F, Moji K, Pongvongsa T, Shirai K, Takayama T, Takahara M, Tamashiro Y, Endo Y, Kounnavong S, Kobayashi J. Impact of village health volunteer support on postnatal depressive symptoms in the remote rural areas of Lao People's Democratic Republic: A cross-sectional study. *Tropical Medicine and Health* 49 (1): 1-9, 2021. doi: 10.1186/s41182-021-00316-0

(A) ○

国際学会発表

- PI21001: Endoh Y, Tamashiro Y, Maeshiro C. Working Situations of Japanese Nurses under the COVID-19 Pandemic. The 52nd APACPH, Surabaya, Indonesia, Oct.27-28, 2021.
- PI21002: Tamashiro Y, Endoh Y, Maeshiro C. Study on the Association between Individual Factors/Occupational Stressors and Perceived Occupational Stress in Nurses. The 52nd APACPH, Surabaya, Indonesia, Oct.27-28, 2021.
- PI21003: Maeshiro C, Endoh Y, Tamashiro Y. Relationship between recognition of job-related stress, coping and subjective health in the Japanese nursing profession. The 52nd APACPH, Surabaya, Indonesia, Oct.27-28, 2021.

A. 研究課題の概要

1. 小児の睡眠に関する研究

沖縄県は就寝時刻が 22 時以降になる幼児の割合が全国平均より多く、特に 3 歳児の割合が最も多い。子どもの睡眠習慣形成には親の睡眠への意識が関係すると考えられる。当分野では、2011 年より沖縄県の 3 歳児の睡眠状況を調査している。2011 年は都市部 2 市、2013 年は中北部 2 市、2015 年は離島 1 市を意識調査した。遅寝をしている子どもは、テレビの視聴時間を制限している親が少なく、子どもの生活リズムの乱れが推察された。子どもの健全な睡眠習慣を確立するためには、保護者が睡眠の大切さを理解し、実行できるように、国や公的機関による啓発に加えて、沖縄県の地方レベルでの対抗策をとらなければならないと発表した。2016 年は 2011 年に調査した 1 市を比較検討するため調査した。2016 年では 3 歳児の平均睡眠時間が増え、児の昼寝は 15 時前に終えている児が多かった。また、母親の仕事をしている割合が多く、睡眠に関する考えでは、仕事や予定と児の睡眠が別だと考える保護者、自身の睡眠時間が不足していると考え保護者が増えており、母親の仕事も考慮しながら、保護者の意識向上及び睡眠に関する知識の理解を深めるための啓発を継続して行っていくことが示唆された。

2. 幼児の間食習慣及び間食内容と保護者の間食に対する意識調査

これまで、食欲不振やむら食いの要因として、間食の量や不規則な間食が関連していると報告されている。また、子どもが欲しがるときに間食を与えれば、食事時の食欲に影響を及ぼし、夜食をとる習慣にもつながり、その結果、生活リズムの乱れを引き起こす要因になる。このように、間食は生活に影響するものとなっており、生活を整えるうえで重要な役割があると考えられる。保護者の基本属性(年代、経済状況、就労状況等)、保護者の間食に対する実際の取り組みと子どもの間食状況の関連性を明らかにし、保護者の間食に対する意識の改善につながる資料とすることを目的とし、2019 年度に調査した。おやつ の 1 日必要なエネルギー量について、約 43%の保護者が正確なエネルギー量を認識していなかった。経済状況によらず、保護者はおやつ の 1 日必要エネルギー量を把握し、適切な量のおやつを与える必要がある。保護者及び家族は間食の正確な知識を把握し、児への間食内容や与え方を考慮することを示唆された。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OD21001:	儀間繼子, 仲村美津枝, 辻野久美子: 60 歳以上の出産体験者が行った産育風習の聞き取り調査. 沖縄の小児保健 48: 37-45, 2021.		○
OD21002:	儀間繼子, 上原真名美, 辻野久美子: 小児の睡眠に関する国外・国内の介入研究の動向と課題. 沖縄の小児保健 48: 46-53, 2021.		○
国内学会発表			
PD21001:	儀間繼子, 上原真名美, 辻野久美子, 遠藤由美子, 玉城陽子: 沖縄県 5 市における 3 歳児の早寝である保護者の児の睡眠に関する自由記述の分析. 第 68 回日本小児保健協会学術集会講演集. WEB 開催, 2021 年 6 月 18 日-20 日		
PD21002:	儀間繼子, 遠藤由美子, 玉城陽子, 鈴木ミナ子: 通園児の保護者の間食に対する意識調査. 第 41 回日本看護科学学会学術集会. WEB 開催, 2021 年 12 月 4 日-5 日		
その他の刊行物			
MD21001:	山田芽衣, 儀間繼子: 大学生の食物アレルギーの知識に関する文献レビュー, 令和 2 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No. 48, 85-90, 2021.	(C)	
MD21002:	安谷屋美優, 儀間繼子: 児童虐待(疑い)への病院における具体的な介入についての文献レビュー, 令和 2 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No. 48, 91-95, 2021.	(C)	
MD21003:	新屋朱莉, 儀間繼子: 沖縄県 A 市における通園している幼児の間食習慣及び間食内容と保護者の間食に対する意識調査, 令和 2 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No. 48, 97-101, 2021.	(C)	
MD21004:	安泉里紗, 儀間繼子: 沖縄県 5 市における 3 歳児の睡眠習慣と睡眠に対する保護者の意識調査～児が早寝である保護者の児の睡眠に関する自由記述の分析～, 令和 2 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No. 48, 103-106, 2021.	(C)	

A. 研究課題の概要

1. 低中所得国への応用できる日本型学校保健の検討と国際的普及に関する日本の貢献に関する研究 (小林)

国際地域保健学教室に事務局を置く国際学校保健コンソーシアムは日本小児科学会の国際誌である *International Pediatrics* 誌に特別号 “School Health Promotion in Japan and its Contribution to Asia and Africa” を発刊しゲストエディターとしてまとめた。令和元年から OPEN にし、今年度までに日本の学校保健のシステム及び、日本の貢献による低中所得国への普及について、論文 18 篇を掲載し、6 篇の論文達筆に関わった。またエディターとしてエディトリアルを学校保健の国際的普及に関して 3 篇掲載し、継続性の担保、次世代の学校保健の普及、政策研究・質的研究の重要性について意見をまとめた。

この特別号は日本の知見を英語で国際的に発信することになり、現在学校保健のさらなる普及を検討している WHO をはじめとした国際的パートナーが参照することになっている。

世界的に学校保健の普及は、学童期を中心とした普及から思春期と幼少期への普及への拡大しており、これに対応した学校保健の普及が必要になっている。WHO 西太平洋地域が作成する思春期保健のガイドライン作成に参画をした。さらにインドネシア国マタラム大学を中心に初等教育から高等教育への学校保健の普及における課題を取り上げて研究を開始した。そのなかで新たにそのコンセプトが重要視されている Health Promoting School の普及において重要なエレメントである、地域との連携に着眼し、学校のリーダーシップ、包括的性教育実施における課題と克服に関する質的研究を実施した。新型コロナウイルス感染症の影響で現地渡航ができなかったため、オンラインによる質的研究実施を導入しデータ収集を行った。これらのオンラインでの質的研究実施の経験は論文としてまとめた。

2. 新型コロナウイルス感染症対策に関する政策研究 (小林, 竹内, レイエス)

琉球大学島嶼地域科学研究所が実施する「レジリエンス」と「バイタリティ」に着目した共同研究の一分野として、COVID-19 パンデミックにおける島嶼のレジリエンスに関しての研究を実施し、フィリピンにおける新型コロナウイルス感染症において地域のレジリエンスに注目し情報を収集し “Resilience of community in the early phase of the COVID-19 pandemic in the Philippines” としてまとめられ RIIS が出版する *Okinawan Journal of Island Studies (OJIS)* に投稿し採択された。また併せて島嶼研究の教科書発刊に協力し Health island のチャプターを達筆した。

琉球大学ポストコロナ社会実現研究プロジェクトに採択され「ポストコロナ：太平洋島嶼における健康・

安全な社会・学校づくりに関する研究」を実施した。まず学内他学部（人文社会学部、国際地域創造学部、グローバル教育機構）と連携し沖縄での対応として海外に発信すべきものがあるか検討を始めた。この中で学校閉鎖を最小限に収めたこと、教育と福祉の連携による対応、観光セクターとのバランスをあぶりだしデータを分析した。この結果を島嶼に位置する共同研究機関である、フィリピン大学公衆衛生学部、インドネシア・マタラム大学、グアム大学とともに共有し、アジア太平洋地域での学校保健の強化が必要なことを論文として発刊した。その後新型コロナウイルス感染症デルタ株の流入がアジア太平洋地域に置き、子供達への感染への対応が求められることになり、新たに文献レビューを行い、子供達へのワクチン接種の拡大とワクチン拒否を防ぐ上での学校保健を基盤とした対策が重要であることを論文としてまとめ発刊した。

これらの成果を基盤に文部科学省の Eduport（日本型教育の海外展開）公衆衛生教育等の海外展開に関する調査研究に応募し採択された。これはアジア・太平洋島嶼の新興感染症に対応すべき学校保健の政策を詳細に分析するもので、海外共同研究機関だけでなく WHO 西太平洋事務局の協力のもと事業が展開されている。

また医学研究科救急医学講座のもと、感染率が高いにもかかわらず死亡率を低く抑えられた沖縄において保健システム点から何が影響したのかを検討を始めた。この結果はすでに論文として投稿し査読中となっている。

3. フィリピンにおける、学校の参画による市民科学アプローチを導入した新型コロナウイルス感染症パンデミック下におけるデング熱発生の地理学的疫学研究 (小林)

科研費国際共同研究として採択され、共同研究機関であるフィリピン大学公衆衛生学部他とオンラインによる研究開始に向けて用意を進めた。現在フィリピン側の倫理委員会の承認待ちであるが、現在すでに収集しているデング熱発生データの地理学的解析を論文としてまとめるとともに、市民参画アプローチに使用するアプリケーションの開発を行っている。

4. ラオス貧困僻地農村部における母子保健に関する研究 (小林, 野中)

ラオスでは保健省熱帯公衆衛生研究所とタイアップして、少数民族が居住する貧困僻地郡であるサバナケット県セボン郡において地域保健を基盤とした研究を 2008 年より展開している。2021 年に JICA 草の根パートナー型プロジェクト「貧困僻地郡における女性のエンパワメントによる母子保健強化プロジェクト」を 5 年間実施予定である。このプロジェクトと平行して、女性ボランティア活用のスケールアップ評価、産後ケアの導入効果、母子栄養、早期妊娠対策等の課題につ

いての関連フィールド研究を実施予定であるが、今年度は2006年、2012年、2017年に実施された国家社会指標調査のデータを使用し、産前ケア、施設分娩、産後ケアへのアクセスにおける不平等を、富裕度指標、母親の年齢、居住地域に基づいての検討を開始した。

1. 低中所得国への学校保健普及に関する研究

国際地域保健学教室に事務局を置く国際学校保健コンソーシアムは日本小児科学会の国際誌である *International Pediatrics* 誌に特別号 “School Health Promotion in Japan and its Contribution to Asia and Africa” を発刊しゲストエディターとしてまとめている。日本の学校保健のシステム及び、日本の貢献による低中所得国への普及について、現在まで論文8篇の掲載を行ってきた。国際地域保健分野では、4篇の論文を投稿し、日本の貢献による東南アジアへの学校保健の普及と、インドネシアのいじめ予防に関する研究についての2篇が採択され掲載された。また国際学校保健コンソーシアムは大阪大学 UNESCO チェア (Global Health and Education) と連携して Health Promoting School のアジアでの普及について研究を進めているとともに、UN 機関等各開発パートナーと連携して研究を進めている。

低中所得国での精神保健導入として宗教教育・道徳教育の有効性についての研究を進め、その有効性を論文としてまとめ2019年に発刊した。さらにインドネシア・ロンボク島中高等学校においてケーススタディを実施し、宗教教育がいじめ予防に有効に働いていることについて明らかにし論文として掲載した。また東南アジア教育大臣機構 (SEAMEO) 公衆衛生熱帯医学ネットワークと連携し、学校保健における精神保健導入のためのアクションリサーチを実施し、東南アジア地域の現状を明らかにし論文として掲載し、東南アジア地域への導入マニュアルを作成した。

ケニア国ビクトリア湖畔ビタ地区において2017年度まで5年間にわたって JICA と長崎大学が展開した包括的學校保健普及のための草の根プロジェクトに対して技術支援を行ってきた。これに関連して観察研究を展開してきた。包括的學校保健の妥当性と、導入が欠席率、学業成績への影響について明らかにしそれぞれ論文として掲載した。

5. 石鹸を用いた手洗い普及のための研究 (野中)

多くの低・中所得国において、下痢症は5歳未満児の主な死亡原因の一つである。石鹸を用いた手洗いは、下痢症などの感染症の予防に効果的であるものの、多くの低・中所得国において普及していない。我々は、低・中所得国の一つであるラオス国の全世帯を代表する世帯調査データを入手し、データ解析を進めてきた。第一に、水質やトイレの有無など様々な要因を調整しながら、5歳未満児の下痢症罹患エピソードと世帯における手洗い施設 (石鹸、水) の関連を解析した。その結果、手洗い場に石鹸が置かれている世帯と比べて、手洗い場に石鹸が置かれていない世帯ほど、5歳未満児の下痢症罹患エピソードが有意に多いことを確認した。この研究は、乳幼児のいる世帯に石鹸の設置・利用を促すことで、乳幼児の死亡を減少で

きる可能性を示した。

第二に、石鹸を所持していない理由を明らかにするために、石鹸が手洗い場に置かれている世帯と置かれていない世帯の特性を乳幼児の有無や居住地など様々な要因を統計的に調整しながら比較した。その結果、経済的に裕福でない世帯や世帯主の学歴が低い世帯ほど、手洗い場に石鹸が置かれていないことを確認した。従って、本研究は、石鹸を用いた手洗いを普及させるためには、単に健康教育を提供するだけでなく、安価な石鹸の導入など石鹸の入手を容易にする対策が必要であることを示した。

6. COVID-19 の感染拡大予防に関する研究 (野中)

COVID-19 の感染拡大予防に関して二つの研究を行っている。第一に、厚生労働省や地方自治体が提示する「新しい生活様式」は、症状がある人の自宅隔離を促すため、毎日の検温を推奨している。しかしながら、先行研究によると、定期的に検温している人々は多くはない。本研究は、インターネット調査会社に登録しているモニター (東京都在住の成人) から、匿名のアンケートによって情報を集める。その情報を解析することによって、1) 定期的に検温している人の人口動態的・社会経済的な特徴ならびに検温に対する認識等を明らかにする。加えて、2) 定期的に検温していることと発熱または風邪症状の発症時における自主隔離 (自宅療養) 行動に関連があるかどうかを調べる。本研究は、毎日の検温を普及させるため、ならびに新型コロナウイルス感染症の感染拡大予防のために有益な情報を提供することができる。

第二に、沖縄県が公表している匿名の罹患患者データを用いた研究を基礎看護学分野と共同して行っている。新型コロナウイルス感染症を疑う症状を発症した場合は、なるべく早く検査を受けて、感染拡大を予防するために自宅隔離等を開始することが推奨されている。そこで、本研究は、検査受診の遅延に関連している要因を生存時間解析によって解析した。その結果、発症した曜日 (平日と比べ土日は遅延)、年代 (20代と比べ60代は遅延)、職業 (オフィスワーカーと比べサービス業は遅延) などが検査受診の遅延と関連していた。本研究は、土日の検査体制を強化することや年代や職業を考慮したメッセージを送ることの重要性を示唆した。

7. 持続血糖測定器に関する研究 (具志堅)

2009年に我が国に認可された持続血糖測定器は糖尿病治療の適正化に期待されている。2019年には intermittent-scanning continuous glucose monitoring (isCGM) と用語が統一された。isCGM のが糖尿病の心理的負担感に及ぼす影響を調査した結果、isCGM 後に有意に低下することが示された。‘治療’ ‘疾患’ ‘社会的サポート’ の領域でも減少が認められた。負担感減少への関連因子に ‘年齢’ ‘男性’ ‘網膜症’ が抽出された。本論文は日本糖尿病学術誌に採択された。

8. 糖尿病患者教育に関する研究 (具志堅)

日本糖尿病協会は2017年に糖尿病療養指導カードシステム教育法を開発した。この教材は日本糖尿病協会が開発し、糖尿病療養に必要な知識や技術項目がカード化され、それぞれのカードに対応した指導リーフレットが用意されている。これらのカードを用いた療養支援法が全国的に活用されることで、異なった施設であっても医療者間で支援された教育内容を共有でき、継続した支援を展開できる等のメリットが期待されている。

本カードシステムが療養支援を提供する医療者側に有効であることの報告が増加しているが、療養支援を受ける側のメリットを検討した報告は数少ない。そこで、本支援法により支援を受けた対象患者の心理状態を観察した結果、患者の心理的負担感情が減少することが示唆された。本論文は学術誌に投稿後に査読を受け、現在再投稿予定である。

9. ペン型注射器の血液逆流リスクに関する研究(具志堅)

ペン型インスリン注射器内には血液逆流リスクがある。他患者に誤注射した際は「血液交差事故」となる。琉球大学病院全看護師を対象にWebにて暴露認識調査をした結果、「薬液曝露のみ」49.7%と回答し看護師の約半数が誤注射の際に血液曝露を考慮した対処をしない可能性が示された。これらの結果は院内感染対策室や医療安全対策室のスタッフとディスカッションを重ね、3部署連名での注意喚起ポスター及び電子カルテ内のマニュアルに組みこまれた。現在は本課題に関する日米取り組みの文献比較を加えて学術誌投稿を準備中である。

10. 災害時の大学間看護教育援助に関する研究(具志堅)

日本看護系大学協議会(JANPU)は、災害の広域化・複合化・甚大化を鑑み、全国の看護系大学を広域ブロック・小ブロックに分け、災害発生時の教育継続支援体制づくりを進めている。

広域ブロックは、JANPU参加の197課程を北海道東北・関東(東京以外)・東京・中部・関西近畿・中国四国・九州沖縄の7ブロックに分けている。担当教員は、災害看護の授業科目を担当している教員が担う。小ブロックは、災害時の大学間の自助共助、情報集約と共有、平時からの交流を目的に各大学の担当者がキーパーソンとなり都道府県単位の連携を図るものである。九州・沖縄ブロックは、看護系大学26校で構成されており、小ブロックとして九州北部ブロック16校、九州南部ブロック7校、沖縄ブロック3校に分けられている。沖縄ブロックは、琉球大学・沖縄県立看護大学・名桜大学で構成され2か月に1回会議を開催している。

2020年度3月、2021年度4・9・11月の計4回の沖縄ブロック会議を1時間程度Zoomで開催した。会義では、各大学のコロナ禍での講義や実習への対応や疫学調査・ホテル療養・新型コロナワクチン集団接種への看護教員の派遣状況等の地域貢献活動の情報交換を行った。次に、沖縄ブロックSNSを作成し手軽にスピーディに連絡・情報発信ができるようにした。これは、台風発生時の被害状況の確認や会議調整等の連絡に活用している。今後は、実際に被災経験のある大学から、被災時の課題や対処方法、求める支援等について具体的に聴けるよう調整中である。それらを踏まえ、3大学での方向性を検討していく。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI21001:	Gregorio ERJ, Kobayashi J Chapter 7. Health promotion, health education and risk communication for Zika virus disease Zika Virus Biology, Transmission and Pathways: The Neuroscience of Zika Virus, Martin CR et al ed. London UK, ELSEVIER 2021 31-39	(A)	
原著			
OI21001:	Henzan H, Takeuchi R, Njenga SM, Gregorio ERG, Ichinose Y, Nonaka D, Kobayashi J. Factors influencing school re-entry among adolescents in Kenya. 0, 1-11, 2021 <i>Pediatr Int.</i> doi: 10.1111/ped.14866	(A)	○
OI21002:	Toyama N, Vongphoumy I, Uehara M, Sato C, Nishimoto F, Moji K, Pongvongsa T, Shirai K, Takayama T, Takahara M, Tamashiro Y, Endo Y, Kounnavong S, Kobayashi J Impact of village health volunteer support on postnatal depressive symptoms in the remote rural areas of Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional study. 49(1)28, 2021 <i>Trop Med Health.</i> doi: 10.1186/s41182-021-00316-0	(A)	○
OI21003:	Noda S, Hernandez PMR, Sudo K, Takahashi K, Woo EN, Chen H, Inaoka K, Tateishi E, Affarah WS, Kadriyan H, Kobayashi J	(A)	○

- Service Delivery Reforms for Asian Ageing Societies: A Cross-Country Study Between Japan, South Korea, China, Thailand, Indonesia, and the Philippines 21(2):1 2021. Int J Integr Care. doi: 10.5334/ijic.4739
- OI21004: Takeuchi R, Njomo DW, Njenga SM, Tomokawa S, Mutua A, Kazama H, Barnette W, Akiyama T, Asakura T, Kamiya Y, Kobayashi J (A) ○
Has the double burden of malnutrition reached pupils in rural Western Kenya? 0:1-7, 2021 Pediatr Int doi: 10.1111/ped.14729
- OI21005: Noguchi Y, Nonaka D, Kounnavong S, Kobayashi J (A) ○
Effects of Hand-Washing Facilities with Water and Soap on Diarrhea Incidence among Children under Five Years in Lao People's Democratic Republic: A Cross-Sectional Study. 18(2):687. 2021 Int J Environ Res Public Health doi: 10.3390/ijerph18020687.
- OI21006: Mochida K, Nonaka D, Wamulume J, Kobayashi J (A) ○
Supply-Side Barriers to the Use of Public Healthcare Facilities for Childhood Illness Care in Rural Zambia: A Cross-Sectional Study Linking Data from a Healthcare Facility Census to a Household Survey 18(10):5409. 2021 Int J Environ Res Public Health doi: 10.3390/ijerph18105409.
- OI21007: Takahashi E, Vilay P, Chanthakoummane K, Pongvongsa T, Kounnavong S, Kano S, Kobayashi J, Nonaka D (A) ○
Adherence to antihypertensive medications in rural Lao PDR: a prospective observational study 49:88. 2021 Trop Med Health doi: 10.1186/s41182-021-00374-4
- OD21001: 辻和歌子, 野中大輔, 小林潤 (B) ○
沖縄県分娩施設で早期母子接触は実施されているのか? 62(1) 188-196 2021 母性衛生
- OD21002: 具志堅美智子, 小宮一郎, 小林潤 (B) ○
isCGMが糖尿病負担感情に及ぼす効果 64(5) 333-335 2021 糖尿病

総説

- RI21001: (A) ○
Kobayashi J, Takeuchi R, Toyama Y, Gregorio ERJ, Kadriyan H, Estrada CAM, Motomura M, Wake N, Yamada K, Ishikawa R, Takakura M
Urgent need to strengthen school health in Asia and the Pacific Islands 63, 1419-1423, 2021 Pediatrics International 2021
<https://doi.org/10.1111/ped.14921>

国際学会発表

- PI21001: Fumiko Shibuya, Dian Puspita Sari, Cut Warnaini, Arina Windri Rivarti, Rie Takeuchi, Daisuke Nonaka, Hamsu Kadriyan, Jun Kobayashi. Teachers' Effort to Cope with Conflict in Implementing Comprehensive Sexuality Education at Secondary Schools in Mataram City, Indonesia: A Qualitative Study. 2nd Global Health and Innovation Conference. July 30, 2021 Online.
- PI21002: Fumiko Shibuya, Hirono Sasaki, Rie Takeuchi, John Thumbiko Kaunda, Jun Kobayashi. Systematic Review of Comprehensive Sexuality Education Focusing on Teacher's Conflict: A Qualitative Study. 52nd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference. October 26-28, 2021 Online.
- PI21003: Hisami Shimonaka, Matsuyo Inoue, Masaki Shinjo. Factors that promote midwifery practice to support women with perinatal mental health needs: qualitative research in three medical facilities. The 17th WAIMH World Congress. June 22 - 26, 2021. Hybrid.
- PI21004: Yuko Muramatsu Noguchi, Daisuke Nonaka, Sengchanh Kounnavong, Jun Kobayashi. Association between Socio-Economic Status and the Presence of Soap at Handwashing Place in Lao People's Democratic Republic: A

- Cross-Sectional Study. 52nd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference. October 27-28, 2021 Online.
- PI21005: de los Reyes, Calvin S., Crisostomo, Marilyn E., Hernandez, Laufred I., Imperial, Reynaldo H. Public Health Education amidst the Pandemic: The Philippine Experience. Indonesian Public Health Higher Education Network (AIPTKMI) with Asia Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH)'s Parallel Symposium: Adaptation and Innovation on Public Health Education during the Disruption Era. October 27, 2021
- PI21006: de los Reyes, Calvin S., Crisostomo, Marilyn E., Hernandez, Laufred I., Imperial, Reynaldo H. Public Health Education amidst the Pandemic: The Philippine Experience. Indonesian Public Health Higher Education Network (AIPTKMI) with Asia Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH)'s Parallel Symposium: Adaptation and Innovation on Public Health Education during the Disruption Era. October 27, 2021
- PI21007: de los Reyes, Calvin S., Crisostomo, Marilyn E., Maminta, Geraldine C., Labina, Charlie. Profiling Survey of Traditional and Alternative Health Care Practitioners in the Philippines. 3rd Ecosystem Services Partnership Asia (ESP Asia) Conference. December 14 to 17, 2021

国内学会発表

- PD21001: 小林潤. シンポジウム「ウイズ・ポストコロナ時代における学校保健の国際的普及強化の必要性」日本国際保健医療学会 2021年11月28日
- PD21002: Jun Kobayashi. The urgent need to strengthen school health and vaccinate school-aged and adolescent children against COVID-19 in the Asia-Pacific region. 日本熱帯医学会 2021年11月3-4日
- PD21003: 小林潤. 沖縄のマラリアの歴史を読み解く
シンポジウム「沖縄に学ぶ感染症対策～公助・互助・自助の果たす役割」
日本熱帯医学会 2021年11月3-4日
- PD21004: 渋谷 文子, OUEDRAOGO Berthe, 野中 大輔, 竹内 理恵, 小林 潤. ブルキナファソ・クドゥグ市の家政職業訓練校における現地で入手可能な廃材を使用した生理用ナプキンの普及活動. 日本国際保健医療学会 第35回東日本地方会. 2021年6月5日 オンライン.
- PD21005: 渋谷 文子, Dian Puspita Sari, Cut Warnaini, Arina Windri Rivarti, 竹内 理恵, 野中 大輔, Hamsu Kadriyan, 小林 潤. インドネシアの高等学校での包括的性教育の実施における教師の葛藤; テーマ分析による質的研究. 日本学校保健学会 第67回学術大会. 2021年11月5-7日 オンライン.
- PD21006: 下中 壽美, 井上 松代. 医療機関の産科管理者からみた周産期メンタルヘルス支援～インタビュー調査より～. 第68回日本小児保健協会学術集会. 2021年6月18日～20日 オンライン
- PD21007: 白井 千恵子, 野中 大輔, 竹内 理恵, 小林 潤. 医療従事者のための異文化間能力測定尺度の日本語版作成とその信頼性・妥当性の検討. 第36回日本国際保健医療学会学術大会. 2021年11月27日, 28日 オンライン.
- PD21008: 持田 敬司, 中山 祐介, 西張 由希子, El Hadji Souleymane NDOYE, 清水利恭. セネガルにおける保健共済組合の加入者規模についての考察—財務状況の安定化と必要な管理費確保の観点から. 第36回日本国際保健医療学大会. 2021年11月27-28日 オンライン
- PD21009: Keiji Mochida, Daisuke Nonaka, Jun Kobayashi, Jason Wamulume. Supply-Side Barriers to the Use of Public Healthcare Facilities for Childhood Illness Care in Rural Zambia: A Study Linking Cross-Sectional Surveys. The 62nd Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine. November 3 - 5, 2021 Online.
- PD210010: 持田 敬司, 清水 利恭, 中山 祐介, 西張 由希子. セネガル国におけるコミュニティ保健共済組合の運営に対する COVID-19 の影響—監理・運営組織へのアンケート調査. 日本国際保健医療学会第35回東日本地方会. 2021年6月5日 オンライン.
- PD210011: 呉屋秀憲, 具志堅美智子, 赤嶺須賀子, 花城貴子, 大城瑠香, 喜友名真由美, 徳元裕子, 野村美帆, 比嘉泉, 益崎裕章. ペン型インスリン注射器への

血液逆流リスクに関する看護師の認識調査. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2021 年 5 月 20-22 日オンライン

PD210012: 呉屋秀憲, 具志堅美智子, 花城貴子, 徳元裕子, 野村美帆, 喜友名真由美, 赤嶺須賀子, 島袋優子, 中山良朗, 益崎裕章. ペン型インスリン注射器を介した血液曝露リスクに関する注意喚起の活動と意義. 第 59 回日本糖尿病学会九州地方会. 2021 年 11 月 19 日, 20 日オンライン

PD210013 花城貴子, 呉屋秀憲. 具志堅美智子, 徳元裕子, 野村美帆, 喜友名真由美, 赤嶺須賀子, 島袋優子, 中山良朗, 益崎裕章. ペン型インスリン注射器を介した血液曝露リスクに関する琉球大学病院看護師の認識調査. 第 59 回日本糖尿病学会九州地方会. 2021 年 11 月 19 日, 20 日オンライン

その他の刊行物

- | | | | |
|----------|---|-----|---|
| | Kobayashi J, Aritaka N, Nozaki I, Tabata A, Noda S | (A) | ○ |
| MI21001: | COVID-19 control during a humanitarian crisis; the need for emergency response at the Thai-Myanmar border as an alternative channel. 49(1):33 2021Trop Med Health doi:10.1186/s41182-021-00323-1 | | |
| MI21002: | Kobayashi J, Takeuchi R, Shibuya F, Murata Y, Takahashi K
Recommendations for the urgent need to vaccinate school-aged and adolescent children against COVID-19 in the Asia-Pacific region 49:74 2021 Trop Med Health doi:10.1186/s41182-021-00365-5 | (A) | ○ |
| MI21003: | Kobayashi J, Takahashi K
Perspectives of sustainable global school health promotion in Asia and Africa 0:1-3 2021 Pediatr Int doi: 10.1111/ped.14867 | (A) | ○ |
| | Takahashi K, Kobayashi J | (A) | ○ |
| MI21004: | Quantitative or qualitative? Both types of research matter for establishing a voice from field evidence 0:1-3 2021 Pediatr Int doi: 10.1111/ped.14988 | | |
| | Kobayashi J, Takahashi K | (A) | ○ |
| MI21005: | “Reverse innovation” and “child rights” in further school health promotion 0:1-3 2021 Pediatr Int doi:10.1111/ped.15002 | | |

A. 研究課題の概要

1. 沖縄の公衆衛生看護婦の活動及び育成に関する研究

沖縄県では第二次世界大戦後の公衆衛生の荒廃や島嶼性という地域特性などから、地域保健活動の担い手として保健所保健師(当時は公衆衛生看護婦)を市町村に駐在させ、保健師の地域駐在制度を構築し公衆衛生の向上に寄与してきた。これらの保健師の感染症対策や母子保健活動における役割や制度及び保健師の育成について研究を行っている。

2. ラオス国における貧困へき地、少数民族の保健に関する研究

ラオス国は、近年発展が著しいアジア諸国の中で、未だ発展の遅れている後発開発途上国である。特に少数民族の多い地域では、妊婦健診、産後健診等の母子保健継続ケアの受診率が低く、自宅分娩を選択する女性が多いことから、乳幼児死亡率が高いことが課題である。現在、NGOの協力によりパイロット地域において女性ボランティアを活用した介入プロジェクトを実施しており、この地域における女性を対象に母子保健に関する研究を行っている。

3. 母子健康手帳に関する研究

母子健康手帳に関する研究として、母子手帳の内容に関する調査研究及び母子手帳交付時の保健師の支援に関する研究を行っている。母子健康手帳交付時に保健師や助産師等の専門職が面接することが多くなっており、相談支援のきっかけになっている。そこで、母子健康手帳交付時の面接内容及びその後の支援を含む母子健康手帳交付の実態と引継ぎ方法のプロセスを明らかにすることを目的とし、保健師を対象とした調査研究を実施している。

また、日本語を母国語としない家族の増加により母

子健康手帳の多言語化が必要とされているため、全国の市町村における外国人親子への支援に関する質問紙調査と支援事例のインタビュー等を行った。現在は、母子健康手帳の効果に関する国内外の研究のレビュー及び日本国内において母子健康手帳ユーザーを対象に調査を行っている。

4. 地域ケアシステムに関する研究

公衆衛生看護活動において住民のボランティアなどから構成される住民組織との協働は欠かせない。沖縄県で活動している母子保健のボランティアである母子保健推進員と保健師の協働について研究を行っている。また、病棟看護師の退院支援に関する研究及び高齢期、慢性・虚弱化、終末期患者家族支援としての介護者QOLに関する研究や看護師の沖縄の文化に関連した看護体験の実態に関する研究を行っている。

5. 沖縄県における母親の精神保健に関する研究

沖縄県内で子育てを行っている母親の精神保健や育児ストレスと関連要因に関する調査研究を実施している。また、Covid19流行下の母親の育児不安や育児負担感とソーシャルサポートの関連に関する研究を行っている。

6. ポストコロナ：太平洋島嶼における健康・安全な社会・学校づくりに関する研究

沖縄・グアム・フィリピン・インドネシアでの保健・教育・経済の分野での新型コロナウイルス感染症の影響と対策における知見をまとめ、それを基に太平洋島嶼国との専門家との討議によって、島嶼地域のポストコロナの健康な社会・学校づくりに対して提言を行う事も目的とした研究プロジェクトへ参加している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	當山裕子. 第9章地域で暮らす<人びと><個人><家族>への公衆衛生看護技術. In: 佐伯和子, 麻原きよみ, 荒木田美香子, 岡本玲子, editors. 公衆衛生看護学テキスト②公衆衛生看護の方法と技術第2版. 東京都: 医歯薬出版株式会社: 191-207, 2021.		
原著			
OI21001:	Kobayashi J, Takeuchi R, Toyama Y, Gregorio ER Jr, Kadriyan H, Estrada CAM, Motomura M, Wake N, Yamada K, Ishikawa R, Takakura M.: Urgent need to strengthen school health in Asia and the Pacific Islands. Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society. 2021.	A	○
OI21002:	Noriko Toyama, Inthanomchanh Vongphoumy, Manami Uehara, Chika Sato, Futoshi Nishimoto, Kazuhiko Moji, Tiengkham Pongvongsa, Kokoro	A	○

Shirai, Tomomi Takayama, Misuzu Takahara, Yoko Tamashiro, Yumiko Endo, Sengchanh Kounnavong, Jun Kobayashi. Impact of village health volunteer support on postnatal depressive symptoms in the remote rural areas of Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional study. *Tropical Medicine and Health* 2021

OD21001: 金城李郎, 當山裕子, 當山紀子, 外間知香子: 病棟看護師が実践する退院支援とその関連要因. *琉球医学会誌* 40: 17-24, 2021. B ○

国内学会発表

PD21001: 當山紀子, 外間知香子, 當山裕子: 沖縄県において3歳児を育てる母親の育児ストレスと父親の家事育児協力の関連. 第80回日本公衆衛生学会総会, 2021.

PD21002: 富山綾乃, 當山裕子, 當山紀子, 外間知香子: 高齢期住民の終末期における医療の希望伝達の状況. 第80回日本公衆衛生学会総会, 2021.

PD21003: 當山紀子, 渡嘉敷幸緒, 川村麻乃, 外間知香子, 當山裕子: 沖縄県において3歳児を育てる母親の育児ストレス. 第9回日本公衆衛生看護学会学術集会, 2021.

PD21004: 川村麻乃, 當山裕子, 當山紀子, 外間知香子: 看護師の沖縄の文化に関連した看護体験の実態. 第9回日本公衆衛生看護学会学術集会, 2021.

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県島嶼地域における地域力と介護に関する調査研究

島嶼県沖縄では、小離島でありながら島独自の慣習や伝統文化を維持伝承しつつ、高齢者の“生”を島で全うさせ得るような介護体制を構築した自治体が見られる。その基盤をなす重要な要因として、地域の基層にある“シマ”意識、住民の高齢者支援や親族ネットワーク機能等の“シマ”特有の伝統型地域力がきわめて有機的に紐帯していることが明らかにされている。地域密着型の伝統型地域力を活用した地域包括ケア体制構築の取組みは、高齢者の介護や看取りのみならず、地域の連携・協働を高め、地域力の強化および活性化につながることで、さらに医療経済への波及効果も大きく、地域貢献への大きな成果が期待できる。その一方で、高齢者の入所施設や在宅サービスが未整備な島ほど親族支援も乏しい実情も指摘されており、親族ネットワーク機能が乏しくサービスが少ない地域に対する高齢者支援の地域づくりや施策化が課題としてあげられる。そこで、本研究は島嶼地域における地域力と介護に関

連する調査研究により、地域社会の扶養能力獲得の向上、高齢者介護を包含した地域密着型保健医療サービスの充実に向けた、地域包括ケア体制構築の取組みに資することを目的とする。

2. 統合失調症患者を抱える家族の心的外傷と認知行動療法的介入効果の検証

本研究は、統合失調症患者を抱える家族を対象に、急性期の精神症状にともなう心的外傷体験に焦点を当て、認知行動療法的介入を行う。対象者に対して質問紙調査と半構造化面接、フォーカスグループインタビューを実施する。次に、患者の急性期精神症状や家族の介護上の悩みや苦悩を抽出し、SST (Social Skills Training) を活用した認知行動療法的介入を行う。本介入により、家族が患者の疾患や症状、対処行動に対する認知の歪みの矯正を通じて、主観的介護困難・負担感の軽減およびストレス脆弱性に対する耐性能力の向上を図り、患者および家族の療養・生活環境の改善や再入院・社会的入院の防止に資することを目的とする。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著 OI21001:	Noriko Toyama, Inthanomchanh Vongphoumy, Manami Uehara, Chika Sato, Futoshi Nishimoto, Kazuhiko Moji, Tiengkham Pongvongsa, Kokoro Shirai, Tomomi Takayama, Misuzu Takahara, Yoko Tamashiro, Yumiko Endo, Sengchanh Kounnavong, Jun Kobayashi: Impact of village health volunteer support on postnatal depressive symptoms in the remote rural areas of Lao People's Democratic Republic: A cross-sectional study. Tropical Medicine and Health volume 49, Article number: 28 2021. DOI:10.1186/s41182-021-00316-0	A	○

A. 研究課題の概要

1. アジア太平洋島嶼地域におけるポストコロナの健康・安全な学校に関する研究（国際地域保健学分野等との共同）

アジア・太平洋島嶼地域では、2020年のコロナウイルス症2019(COVID-19)の発生率が比較的良かったため、多くの国で学校閉鎖の長期化を回避することができたが、世界各地で学校閉鎖によるこどもの学力や健康にさまざまな悪影響が報告されている。今後、ワクチン接種が拡大し、パンデミックが収束傾向になったとしても、SARS-CoV-2 亜種が子どもたちの間で蔓延するリスクが高まり、再び学校閉鎖を余儀なくされる可能性が高いことを予想し、2021年のCOVID-19パンデミックの継続による潜在的な学校閉鎖のリスク増大の影響に対処するため、島嶼地域における学校保健

活動・対策の強化が必要であることを提言した。

2. スクールリーガルマインドの育成と養護教諭と協働できる教諭の養成を志向した教師教育実践—教職大学院における特別授業—（教職大学院との共同）

教職大学院において、さまざまな専門スタッフと協働できる中核的人材の養成を行うにあたり、法科大学院および医学部保健学科の教員による特別授業を実践した。受講生からは、方法・内容面で肯定的な評価が得られ、授業実践者側にも学校文化に関する理解を深める必要性が認識される等、双方にとってのメリットが確認され、専門性の異なる者が交わる合同授業の意義を報告した。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Jun Kobayashi, Rie Takeuchi, Yuko Toyama, Ernesto R. Gregorio Jr., Hamsu Kadriyan, Crystal Amiel M. Estrada, Makoto Motomura, Norie Wake, Kyoko Yamada, Ryuji Ishikawa, Minoru Takakura. Urgent need to strengthen school health in Asia and the Pacific Islands. <i>Pediatrics International</i> 2021 First published: 14 July 2021.	(A)	○
OD21002:	吉田安規良, 和氣則江, 武田昌則, 田中洋, 下地敏洋, 西山千絵, 横井理人: スクールリーガルマインドの育成と養護教諭と協働できる教諭の養成を志向した教師教育実践—教職大学院授業科目「学校安全管理」における法科大学院教員や医学部保健学科教員による特別授業—. 琉球大学大学院教育学研究科高度教職実践専攻紀要 5: 155-169, 2021.	(C)	×

A. 研究課題の概要

1. フラボノイドによる抗腫瘍効果に関する研究 (原嶋奈々江)

ポリフェノールやフラボノイドが種々単離され、抗酸化作用の他に、腫瘍血管新生阻害作用や抗腫瘍効果を発揮する次世代のがん治療薬候補としても注目されている。柑橘類由来フラボノイドであるノビレチンやタンゲレチンは、なかでもシークワーサー果皮に多く含まれる希少なポリメトキシフラボノイドのがん細胞に対する作用機序について検討した。

ノビレチン添加培養により大腸がん細胞死を誘導し、それはミトコンドリアを介した内因性アポトーシスや細胞周期のG2/M期停止を経由したことが判明した。一方タンゲレチンは、6種類のヒト大腸がん細胞において細胞増殖抑制がみられ、ミトコンドリア膜電位低下からアポトーシスを誘導したことがわかった。

さらに大腸がんおよび乳がん細胞において、アピゲニンのがん細胞死を誘導し、がん転移促進及び血管新生関連因子(MMP9, CXCR4)の発現を抑制することがわかり、さらに詳細な検討を行う。

2. 沖縄自生植物由来新規抗がん治療薬候補探索に関する研究 (原嶋奈々江)

新規抗がん治療薬候補となりうる成分や植物を探索するため、沖縄県内に自生する毒性が報告されていない植物複数種類を採取、花、葉や根からメタノール抽出後凍結乾燥したものを植物抽出物として用いた。植物抽出物の抗がん効果は、ヒト大腸がんおよびヒト乳がん細胞株を使用し、生体内での反応を予測し評価できるセルベースアッセイによるスクリーニングにて検証した。

細胞の形態学的変化、DAPI染色による死細胞検出、蛍光二重染色によるアポトーシス検出を行い、それぞれの植物抽出物によるがん細胞死についての解析も行った。さらに、細胞死機序を解明するためreal-time RT-PCRによるmRNAレベルとウェスタンブロット法によるタンパク質レベルでの各種細胞死関連分子の発現調節を調べている。ミトコンドリアを経由した内因性アポトーシスを誘導して細胞死が実行されてい

ることが明らかとなった。その他細胞周期や他の経路での細胞死誘導機序について解析予定である。

3. 保育所に通う幼児の体格に関連する要因の探索(伊藤早苗)

児童福祉施設における栄養管理方法を検討することを目的として、2019年または2020年に全国7市の保育所に通う幼児を対象とし、栄養素等摂取量や食品群別摂取状況の調査を実施した。伊藤はこの研究において、研究協力者として参加している。これまでに、母子手帳からの転記および保育所の記録より、幼児の出生時および現在までに測定された身長および体重を得た。さらに、(公財)日本学校保健学会推奨 応用版子供の健康管理プログラム 令和3年度版を用いて、約800名の対象幼児の成長曲線を個人毎に作成した。

今後、作成した成長曲線を小児科専門医が確認し、成長障害がみられた児を把握する。休日・平日非連続の4日間にわたり実施した食事調査結果および食生活に関するアンケート結果から、成長障害がみられた児に共通する特徴を見出す予定である。これらの結果より、データに基づいた保育所における幼児の栄養管理方法を提示することが期待される。

4. 出生前後の栄養状態とその後の健康に関する研究(伊藤早苗)

「小さく生まれ大きく育つ」と将来の肥満や生活習慣病のリスクが高まることが明らかとなってきた。この現象が我が国で最も顕在化しているのが沖縄県である。本研究は、将来の肥満や生活習慣病のリスクとなる「小さく生まれ大きく育つ」現象の要因を解明することを目的として、現在、①食行動などの生活習慣、②母親の食知識・態度、③家庭状況・社会経済的状況を問う調査の準備を行っている。また、沖縄県の子どもの発育状況を時系列的に理解するため、過去の学校保健統計、出生に関するデータおよび健康・栄養調査等のデータを収集している。現在までに、出生年代ごとの5歳から70歳までの身長および体重、体格の推移を視覚化した。今後、出生データおよび疾病等のデータと突合させる予定である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD21001:	渡邊早苗, 旭久美子, 増野弥生, 松本洋子, 府川則子, 井ノ上恭子, 加藤理津子, 伊藤早苗, 平岡真実, 守田真里子, 上杉幸世, 増田尚, 於保祐子, 吉野陽子, 山田哲雄, 築館香澄, 近藤浩代: スタンダード人間栄養学 応用栄養学第3版. 48-55頁, 朝倉書店, 東京, 2021.	(B)	
原著			
OI21001:	Ito S, Takara K, Shiroma K, Namihira C, Todoriki H. Comparison of analyzed and calculated values of gamma-aminobutyric acid (GABA) intake from Hospital Diet. J Nutr Sci Vitaminol 67(2): 39-42, 2021.	(A)	○
OD21001:	野澤美樹, 伊藤早苗, 佐藤理恵子, 石田裕美, 上西一弘: 思春期男子における骨指標値とカルシウム摂取量およびビタミンK摂取量の関連. 日本成長学会雑誌 27(1), 5-13, 2021.	(B)	○
OD21002:	山中沙紀, 佐藤理恵子, 伊藤早苗, 上西一弘, 小林正子, 石田裕美: 都内私立A中高一貫校の身体計測データに基づく思春期の子どもの体脂肪率 第1報. 2005~2019年の間の変化の検証. 日本成長学会雑誌 27(1): 14-22, 2021.	(B)	○
OD21003:	山中沙紀, 佐藤理恵子, 伊藤早苗, 上西一弘, 小林正子, 石田裕美: 都内私立A中高一貫校の身体計測データに基づく思春期の子どもの体脂肪率 第2報. 体脂肪率パーセントイル曲線の作成. 日本成長学会雑誌 27(1), 23-28, 2021.	(B)	○
国内学会発表			
PD21001:	武島龍希, 原嶋奈々江: Nobiletin suppresses the growth of human colon cancer cells through inducing G2 cell cycle arrest and apoptosis. 日本癌学会, 2021.		
PD21002:	原嶋奈々江, 武島龍: Anticancer and antimetastatic effect through mitochondrial-mediated intrinsic pathway in flavone-treated cancer cells. 日本癌学会, 2021.		
PD21003:	伊藤早苗, 城間かおり, 高良健作, 等々力英美: 沖縄県の病院で提供された食事からのγ-アミノ酪酸(GABA)摂取量の分析値と計算値. 第68回日本栄養改善学会学術総会, A-03, 2021.		

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)

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はわずかな種類数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, 腫瘍発生の関連が示唆された。そこで EBV と HPV 重複感染による腫瘍発生を検討する為, EBV の LMP1, EBNA1 や HPV16 の E6, E7 を様々な組み合わせでマウス胚線維芽細胞に発現させ, 形質転換の誘導について解析した。ウイルス遺伝子を単独で発現させても形質転換は起こらないが, EBV と HPV 遺伝子を共発現させると形質転換が誘導された。EBV と HPV 遺伝子の共発現による形質転換のメカニズムについては, EBV と HPV 遺伝子共発現では DNA damage は発生するが DNA damage response(DDR)は誘導されておらず, DDR の破綻が形質転換に関与する事を明らかにした。沖縄県の口腔癌では low risk HPV と EBV の二重感染が見られる症例があり, この組み合わせでも形質転換が誘導されるか検討したところ, 発癌は誘導しないが, 前癌状態となる事が明らかになった。さらに当研究室では HPV 感染口腔癌が予後良好である機序について酸化ストレスとの関連に着目し検討を進めている。

2. 沖縄県の HHV-8 感染とカポジ肉腫の発生について(金城貴夫)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス 8 型(HHV-8)が関与している。本土では AIDS 関連型カポジ肉腫が多いが, 沖縄県では古典型カポジ肉腫の発症頻度が高い。臨床像を比較すると AIDS 関連型は皮膚だけではなく内臓にも病変を形成し急速に進展するのに対し, 古典型は高齢者に多く四肢に限局し, 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さえある。この臨床像の違いが何故生じているのかについてはよく分かっていない。AIDS 関連型と古典型カポジ肉腫について HHV-8 の塩基配列を比較したところ, 古典型では K1 遺伝子 VR2 領域に 5 アミノ酸の欠失が認められたのに対して, AIDS 関連型はこのような変異はみられなかった。この K1 遺伝子の変異の有無が病像の違いに関連していると考えられた。そこで古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子をマウス初代胚線維芽細胞に導入し, 形質転換能の違いを比較したところ, AIDS 関連型 K1 は古典型 K1 に比べて細胞増殖能が高く, アポトーシスへの抵抗性も強く, *in vitro* の検討では形質転換能に差がみられた。ヌードマウスへ古典型 K1 あるいは AIDS 関連型 K1 発現細胞を接種したところ,

AIDS 関連型 K1 のみ腫瘍形成が見られた。さらに AIDS 関連型 K1 は古典型 K1 よりも細胞内 ITAM 活性の違いや NF- κ B 活性が高い事を見出した。K1 はオリゴマーを形成しシグナルを伝える事が知られており, 現在古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子のオリゴマー形成能の違いについて検討を行っている。

3. 扁平上皮化生発生のメカニズムについて(金城貴夫)

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)

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

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Kina S, Kawabata-Iwakawa R, Miyamoto S, Arasaki A, Sunakawa H, Kinjo T. A molecular signature of well-differentiated oral squamous cell carcinoma reveals a resistance mechanism to metronomic chemotherapy and novel therapeutic candidates. <i>J Drug Target.</i> 29: 1118-1127. 2021. doi: 10.1080/1061186X.2021.1929256.	A	○
OI21002:	Uehara K, Tanabe Y, Hirota S, Higa S, Toyoda Z, Kurima K, Kina S, Nakasone T, Arasaki A, Kinjo T. Co-expression of low-risk HPV E6/E7 and EBV LMP-1 leads to precancerous lesions by DNA damage. <i>BMC Cancer.</i> 21: 688. 2021. doi: 10.1186/s12885-021-08397-0.	A	○
OI21003:	Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Saitoh I, Watanabe M. In vivo evaluation of GG2-GG1/A2 element activity in the insulin promoter region using the CRISPR-Cas9 system. <i>Sci Rep.</i> 11: 20290. 2021. doi: 10.1038/s41598-021-99808-6.	A	○
症例報告			
CI21001:	Nakasone T, Yamaguchi S, Kinjo T, Matayoshi A, Makishi S, Nakamura H. Early invasive squamous cell carcinoma arising from pemphigus vulgaris in the tongue: A case report. <i>J Oral maxillofac Surg Med & Pathol</i> 33: 366-370. 2021. doi.org/10.1016/j.ajoms.2020.12.004	B	○
国内学会発表			
PD21001:	金城光世, 新垣京子, 金城貴夫. 自己免疫性胃炎 (AIG) の自験例 高い亜鉛欠乏合併率. 第16回沖縄消化管の炎症を考える会 2021年7月1日.		
PD21002:	金城貴夫. AIDS 関連型カポジ肉腫と古典型カポジ肉腫に由来する HHV-8 K1 遺伝子の形質転換能の違いについて. 第80回日本癌学会学術総会 2021年10月1日.		

A. 研究課題の概要

1. 臨床と環境から分離された *Aeromonas* 属菌の運動性と *flaA* 遺伝子の病原性の違いに関する研究 (宮城和文)

Aeromonas 属菌は、河川水、海水、土壌、野生動物などの自然環境や病院患者から分離されている水系細菌である。本菌属は食中毒や創傷感染症などの疾患を惹起し、特に基礎疾患を持つ人や免疫力の低下した人への感染では重症化することが知られている。また、本菌属は *aer*, *hlyA*, *fla* 遺伝子などの多くの病原遺伝子を保有することが分かっているが、実際にはどの病原遺伝子が最も疾病に深く関与しているのかは明らかになっていない。そこで、本研究では極鞭毛による運動性と *flaA* 遺伝子に着目し、2016~2018年に沖縄県内で分離された臨床と環境由来菌株について、運動性と *flaA* 遺伝子の塩基配列を調べた。そして、運動性の強弱と *flaA* 遺伝子が菌種や菌株で違いがあるかどうか検討した。

運動性は *A. hydrophila* と *A. veronii* bv. *sobria* において環境株よりも臨床株のほうが有意に弱かった。臨床及び環境由来株の *flaA* サイズは 894~945bp の範囲であり、*A. caviae* と *A. veronii* bv. *sobria* は由来に関係なく菌株間で長さバラつきが大きかった。しかし、*A. dhakensis* は両由来ともほとんど 912bp で、*A. hydrophila* は環境株だけが 912bp の長さだった。*flaA* のアライメントでは、遺伝子中央部分の変領域において各菌株間で多数の間隙が見られたが、反復配列などの特別な塩基配列は確認できなかった。しかし、*A. veronii* bv. *sobria* の臨床と環境株のアミノ酸配列においては、N末端領域の6カ所で両者のアミノ酸残基が異なっていた。さらに、本種の *flaA* の無根系統樹においても、臨床と環境株のクラスターが明確に分かれており、これらは *A. veronii* bv. *sobria* の病原性を判断する指標になりえると思われた。

2. CTX-M型拡張スペクトルβ-ラクタマーゼ遺伝子 *bla_{CTX-M}* をモデルとした、薬剤耐性遺伝子挿入位置解析法の確立 (平井 到)

CTX-M型拡張スペクトルβ-ラクタマーゼ (ESBL) 遺伝子 *bla_{CTX-M}* は、これまで主に薬剤耐性プラスミドによって運ばれていると考えられてきた。しかしながら *bla_{CTX-M}* は挿入配列 *ISEcpI* によって細菌ゲノム中を複製されながら移動するために、薬剤耐性プラスミドに加えて、染色体にも位置する *bla_{CTX-M}* を保有する大腸菌の存在確認されている。

一般的に、薬剤耐性遺伝子が細菌ゲノムのどこに挿入されているかについては、薬剤耐性菌の伝播に関する分子疫学的解析には重要な指標となる。しかしながら、次世代シーケンサーが発達し細菌の全ゲノム解析が比較的安価にできる現在においても、細菌ゲノム中に複数コピー存在する *bla_{CTX-M}* など一部の薬剤耐性遺伝子の細菌ゲノム中の挿入位置を特定することは容易ではない。

本研究では、ベトナムおよびインドネシアの健常人から分離された CTX-M型 ESBL 産生大腸菌を対象として *bla_{CTX-M}* の挿入位置解析法の確立と CTX-M型 ESBL 産生菌の分類法への応用を検討した。

CTX-M型 ESBL 産生菌から抽出した DNA を制限酵素により消化し、バーコードアダプターを付加した後に、*ISEcpI-bla_{CTX-M}* の上流部分の遺伝子配列を含む部分を PCR 法により増幅し、Nanopore シーケンサーにより遺伝子配列解析を行った。その結果、ベトナムの健常人由来の 160 株を対象として行った検討では、これらの細菌株は *ISEcpI-bla_{CTX-M}* の上流部分の遺伝子配列によって 9 種類に分類することができ、そのうち 8 種類はプラスミド上に、残りの 1 種類は *ISEcpI-bla_{CTX-M}* の存在が確認された。これらの存在位置は、キャピラリーシーケンサーやパルスフィールド電気泳動法などの従来の解析方法によって確認され、本研究で確立した解析方法が、少なくとも *bla_{CTX-M}* の細菌ゲノムにおける挿入位置の正しい解析に用いることができることが示唆された。

また、確立した解析方法によって得られた遺伝子配列をもとに、ベトナムおよびインドネシアの健常人から分離された約 500 菌株の CTX-M型 ESBL 産生大腸菌をもちいた検討では、ベトナムおよび、インドネシアの 2 国間で共通の遺伝子配列が得られ、これら二国間で共通の薬剤耐性プラスミドが分布している可能性を示したものの、大部分の CTX-M型 ESBL 産生大腸菌はそれぞれの国で、薬剤耐性プラスミド上に *bla_{CTX-M}* を保持していることが示唆された。

現在、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析が進んでおり、それに伴って GenBank などの公的なデータベースが拡充されている。我々が確立した薬剤耐性遺伝子の細菌ゲノム中の挿入位置特定法は、これら公的なデータベースのさらなる拡充に伴い、より精度の高い解析に資するも可能性がある。

B. 研究業績

原著

- OI21001: Miyagi K, Shimoji N, Shimoji S, Tahara R, Uechi A, Tamaki I, Oshiro H, Komiyama A, Tedokon M, Hirai I: Comparison of species, virulence genes and clones of *Aeromonas* isolates from clinical specimens and well water in Okinawa Prefecture, Japan. *J Appl Microbiol* 131: 1515-1530, 2021. DOI: 10.1111/jam.15038. (A) ○
- OD21002: Yang YM, Osawa K, Kitagawa K, Hosoya S, Onishi R, Ishii A, Shirakawa T, Hirai I, Kuntaman K, Tanimoto H, Shigemura K, Fujisawa M: Differential effects of chromosome and plasmid *bla*_{CTX-M-15} genes on antibiotic susceptibilities in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates from patients with urinary tract infection. *Int J Urol*, 2021, 8(6), 623-628. DOI: 10.1111/iju.14498. (A) ○
- OD21003: Yagi N, Hamamoto K, Bui KGT, Ueda S, Tawata S, Le DY, Bui MHT, Hirai I: A high-throughput sequencing determination method for upstream genetic structure (UGS) of *ISEcpI-bla*_{CTX-M} transposition unit and application of the UGS to classification of bacterial isolates possessing *bla*_{CTX-M}. *J Infect Chemother.*, 2021, 27(9), 1288-1294. DOI: 10.1016/j.jiac.2021.04.001. (A) ○
- OD21004: Widyatama FS, Yagi N, Sarassari R, Shirakawa T, Le DT, Bui MHT, Kuntaman K, Hirai I: Analysis of the upstream genetic structures of the *ISEcpI-bla*_{CTX-M} transposition units in *Escherichia coli* isolates carrying *bla*_{CTX-M} obtained from the Indonesian and Vietnamese communities. *Microbiol Immunol.*, 2021, 65(12), 542-550. doi: 10.1111/1348-0421.12938. (A) ○

国内学会発表

- PD21001: 宮城和文, 平井到: *Aeromonas* 属菌の *flaA* 遺伝子の病原性に関する遺伝子学的解析. 第94回日本細菌学会総会, オンライン開催. 23-25 Mar. 2021.
- PD21002: 屋宜 宣慶, 多和田 早紀, 平井 到: ESBL 遺伝子の 上流遺伝子構造 (ESBL-UGS) の解析によるプラスミドの遺伝学的背景の推定. 第94回日本細菌学会総会, オンライン開催. 23-25 Mar. 2021
- PD21003: Fikri Sasongko Widyatama, Rosantia Sarassari, 屋宜 宣慶, Kuntaman Kuntaman, 平井 到: Upstream Gene Sequences of *ISEcpI* in ESBL-Producing *E. coli* collected from Indonesia and Vietnam. 第94回日本細菌学会総会, オンライン開催. 23-25 Mar. 2021

A. 研究課題の概要

1. 沖縄 ATL/HTLV-1 バイオバンクの運営 (福島卓也)

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) の病因の解明、沖縄県のヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) キャリアの実態調査とウイルス撲滅を目指した研究を進めるために、ATL 患者および HTLV-1 患者から得た末梢血単核球、リンパ節、皮膚などから得た腫瘍細胞、血漿などを収集、凍結保存する沖縄 ATL/HTLV-1 バイオバンクを構築し、現在も拡充中である。さらに希少難治性疾患生体試料バイオバンクに参加し発展中である。現在収集した生体試料は 700 強となっている。また東南アジアでもキャリア調査を行い、検体を採取・保存している。これらの生体試料は、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、これを用いた研究が次々と発表されている (後述)。

2. aggressive ATL に対する同種造血幹細胞移植を用いた多施設共同臨床試験 (福島卓也)

通常化学療法では 50% 生存期間が 8-10 ヶ月と極めて予後不良な aggressive ATL に対して、化学療法の治療成績に比して良好な成績が報告されている同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性を検証するための第Ⅲ相多施設共同臨床試験を JCOG で行っており、研究事務局を担当している。目標症例数 110 例を 1 例上回る 111 例が登録され、2020 年 6 月 19 日に症例登録が終了した。現在 3 年間の経過追跡期間である。

3. indolent ATL に対する効果的治療法の開発 (福島卓也)

欧米において indolent ATL に対して高い有効性が報告されているジドブジンとインターフェロンの併用療法について、無治療経過観察との第Ⅲ相比較試験を

Japan Clinical Oncology Group (JCOG) において実行中で、研究事務局を担当している。本研究は先進医療 B 制度の下、医師主導で行われる。琉球大学からも 2 症例が登録され、38 例が登録された段階で新規登録が終了し、経過追跡期間である。

4. HTLV-1 キャリアから ATL 発症を予測するバイオマーカーの探索 (福島卓也)

HTLV-1 キャリアから ATL 発症を早期に予測するバイオマーカーは同定されていない。そこで NEC 社との共同研究で沖縄 ATL/HTLV-1 バイオバンクの血漿試料を用いて網羅的蛋白解析を行い、HTLV-1 キャリアと ATL 患者との間で比較検討した。1,305 の蛋白を解析し、631 に両者間で有意差を認めていた。そして HTLV-1 キャリアと比べ ATL 患者で有意に上昇していた 333 蛋白のうち、トップ 10 の蛋白について ELISA 法による検証を行い、ATL 発症予測新規バイオマーカーとして soluble tumor necrosis factor receptor 2 (sTNFR2) を同定した。本研究成果は Blood Advances (IF=4.910) に採択されるとともに、特許申請、そしてプレスリリースを行った。

5. HTLV-1 および ATL に対する新規免疫療法としての抗体薬の開発 (福島卓也)

琉球大学名誉教授 田中勇悦先生を研究代表者とする AMED 研究班で抗 HTLV-1 抗体薬の開発研究を行っており、研究分担者として参画している。

また先に紹介した新規バイオマーカー sTNFR2 の発見を基に、TNFR2 を標的とした抗 TNFR2 抗体の開発を進めている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Karube K, Takatori M, Sakihama S, Tsuruta Y, Miyagi T, Morichika K, Kitamura S, Nakada N, Hayashi M, Tomori S, Nakazato I, Ohshiro K, Imaizumi N, Kikuti YY, Nakamura N, Morishima S, Masuzaki H, <u>Fukushima T</u> . Clinicopathological features of adult T-cell leukemia/lymphoma with HTLV-1-infected Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells. <i>Blood Adv.</i> 2021; 5(1): 198-206. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003201.	(A)	○
OI21002:	Tamaki K, Morishima S, Suzuki S, Shigenari A, Nomura I, Yokota Y, Morichika K, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, <u>Fukushima T</u> , Shiina T, Masuzaki H. Full-length HLA sequencing in adult T-cell leukemia-lymphoma uncovers multiple gene alterations. <i>Leukemia</i> 2021; 35(10): 2998-3001. DOI: 10.1038/s41375-021-01403-1.	(A)	○

- OI21003: Sakihama S, Morichika K, Saito R, Miyara M, Miyagi T, Hayashi M, Uchihara J, Tomoyose T, Ohshiro K, Nakayama S, Nakachi S, Morishima S, Sakai K, Nishio K, Masuzaki H, Fukushima T, Karube K. Genetic profile of adult T-cell leukemia/lymphoma in Okinawa: Association with prognosis, ethnicity, and HTLV-1 strains. *Cancer Sci* 2021; 112(3): 1300-9. DOI: 10.1111/cas.14806. (A) ○
- OI21004: Nagata Y, Ezoe S, Fujita J, Okuzaki D, Motooka D, Ishibashi T, Ichii M, Tanimura A, Kurashige M, Morii E, Fukushima T, Suehiro Y, Yokota T, Shibayama H, Oritani K, Kanakura Y. Ectonucleotidase CD39 is highly expressed on ATL cells and is responsible for their immunosuppressive function. *Leukemia* 2021; 35(1): 107-18. DOI: 10.1038/s41375-020-0788-y. (A) ○
- OI21005: Takatori M, Sakihama S, Miyara M, Imaizumi N, Miyagi T, Ohshiro K, Nakazato I, Hayashi M, Todoroki J, Morishima S, Masuzaki H, Fukushima T, Karube K. A new diagnostic algorithm using biopsy specimens in adult T-cell leukemia/lymphoma: combination of RNA in situ hybridization and quantitative PCR for HTLV-1. *Mod Pathol* 2021; 34(1): 51-8. DOI: 10.1038/s41379-020-0635-8. (A) ○
- OI21006: Morichika K, Karube K, Sakihama S, Watanabe R, Kawaki M, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Takahara T, Satou A, Shimada S, Shimada K, Tsuzuki T, Fukushima T, Morishima S, Masuzaki H. The positivity of phosphorylated STAT3 is a novel marker for favorable prognosis in germinal center B-cell type of diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2021; 45(6): 832-40. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001691. (A) ○
- OI21007: Uchida Y, Yoshimitsu M, Hachiman M, Kusano S, Arima N, Shima K, Hayashida M, Kamada Y, Nakamura D, Arai A, Tanaka Y, Hara H, Ishitsuka K. A novel recurrent gain-of-function mutation in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Eur J Haematol* 2021;Feb;106(2):221-229. DOI:10.1111 (A) ○
- OI21008: Hiyoshi M, Takahashi N, Eltalkhawy YM, Noyori O, Lotfi S, Panaampon J, Okada S, Tanaka Y, Ueno T, Fujisawa JI, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Tokunaga M, Satou Y, Yasunaga JI, Matsuoka M, Utsunomiya A, Suzu. M-Sec induced by HTLV-1 mediates an efficient viral transmission. *PLoS Pathog.* 2021; Nov 29;17(11): DOI:10.1371 (A) ○

国内学会発表

- PD21001: 「Adult T-cell leukemia/lymphoma: HTLV-1 associated malignancy」 in Asian Joint Panel Discussion: Virus-Associated Lymphoid Malignancies in Asian Countries. Takuya Fukushima. 第83回日本血液学会学術集会, Web開催, 2021年9月23日
- PD21002 A NGS-based high resolution typing elucidates novel perspectives on the HLA gene mutations in ATL. Keita Tamaki, Satoko Morishima, Shingo Suzuki, Atsuko Shigenari, Ikumi Nomura, Yutaro Yokota, Kazuho Morichika, Yukiko Nishi, Sawako Nakachi, Shiki Okamoto, Takuya Fukushima, Takashi Shiina, Hiroaki Masuzaki. 第83回日本血液学会学術集会(口演), Web開催, 2021年9月23日
- PD21003 遺伝子全領域の解析により明らかとなったATLに生じる多彩なHLA遺伝子異常. 森島聡子, 玉城啓太, 鈴木進悟, 重成敦子, 野村育美, 横田雄太郎, 森近一穂, 西由希子, 仲地佐和子, 岡本土毅, 福島卓也, 椎名隆, 益崎裕章. 第7回日本HTLV-1学会学術集会(口演), 熊本, 2021年11月5-7日
- PD21004 Indolent ATLにおける診断時血清sIL-2R値の2倍化は優れた急性転化予測指標である. 森近一穂, 森島聡子, 北村紗希子, 友利昌平, 玉城啓太, 西由希子, 仲地佐和子, 宮城敬, 大城一郁, 福島卓也, 加留部謙之輔, 益崎裕章. 第7回日本HTLV-1学会学術集会(ポスター), 熊本, 2021年11月5-7日
- PD21005 ATLバイオマーカーとしての可溶性TNF受容体2型抗原: 可溶性CD25・OX40値との相関性と自然免疫系からの放出. 加藤愛美, 田中礼子, 水口真理子,

- 今泉直樹, 田中勇悦, 福島卓也. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 熊本, 2021年11月5-7日
- PD21006 拡大培養 NK 細胞とヒト化 HTLV-1 中和単クローン抗体を介した ADCC による自家 HTLV-1 産生細胞の駆逐. 田中勇悦, 田中礼子, 水口真理子, 高橋良明, 浦野恵美子, 保富康宏, 福島卓也. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 熊本, 2021年11月5-7日
- PD21007 急性型 ATL 患者の末梢血 ATL 細胞は増殖しない. 水口真理子, 高鳥光徳, 崎浜秀悟, 高橋真奈美, 今泉直樹, 高橋良明, 長谷川寛雄, 加留部謙之輔, 福島卓也, 中村正孝, 田中勇悦. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 熊本, 2021年11月5-7日
- PD21008 HTLV-1 特異的 ADCC による自家 HTLV-1 産生細胞駆逐能を促進する漢方製剤. 田中礼子, 中村克徳, 福島卓也, 田中勇悦. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 熊本, 2021年11月5-7日
- PD21009 HTLV-1 感染細胞と indolent ATL を標的とする抗 OX40 抗体薬物複合体開発. 田部亜季, 那須智博, 高橋良明, 田中勇悦, 内丸薫, 渡辺俊樹, 津本浩平, 中野和民. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会 (口演), 熊本, 2021年11月5-7日
- PD21010 HAM 患者 HTLV-1 感染 CD4+T 細胞における TCR シグナルの低下. 久保田龍二, 田中正和, 児玉大介, 野妻知嗣, 松浦英治, 田中勇悦, 高嶋博. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 熊本, 2021年11月5-7日
- PD21011 新規 HTLV-1 中和モノクローナル抗体の作製. 高橋良明, 志田壽利, 宮城拓也, 田中礼子, 水口真理子, 田中勇悦. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 熊本, 2021年11月5-7日
- PD21012 HTLV-1 Tax による標的遺伝子制御機構と感染細胞の遺伝子発現パターン形成. 水池潤, 山岸誠, 大高時文, 中嶋伸介, 登坂充, 小林誠一郎, 中島誠, 牧山純也, 田中勇悦, 渡邊俊樹, 鈴木讓, 藤澤順一, 内丸薫. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会 (口演), 熊本, 2021年11月5-7日
- PD21013 霊長類モデルを用いた抗ヒト化 HTLV-1 中和単クローン抗体による HTLV-1 感染予防効果の評価. 浦野恵美子, 田中勇悦, 安富康宏. 第68回日本ウイルス学会学術集会 (口演), 神戸, 2021年11月16-18日

先端医学研究センター

共通機器・RI 研究支援分野

[\(実験実習機器センターの頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

動物実験分野

A. 研究課題の概要

1. 表皮ケラチノサイトにおけるCBP/p300の機能解析 (市瀬 広武, 市瀬 多恵子)

CBP/p300は、ヒストンや転写因子などのリシン残基をアセチル化することでクロマチン構造の弛緩や転写活性化に寄与する、エピジェネティック制御因子である。CBP/p300は細胞増殖やがん化シグナル下流の転写活性化を促進すると考えられているが、がん、たとえばヒト皮膚扁平上皮癌でCREBBP/EP300の機能喪失変異が高頻度に見つかることから、機能喪失変異ががん化を促進する可能性も示唆されている。そこでわれわれは、Ras/Erk MAPキナーゼ経路の活性化に起因するマウスの表現型異常を指標にして、表皮ケラチノサイトにおけるCBP/p300の役割を解析している。

2. マウスおよび動物細胞の遺伝子改変技術の開発 (市瀬 広武, 市瀬 多恵子)

初代細胞の本来の性質を保持した不死化細胞の作製や、時期・組織特異的な遺伝子発現誘導・遺伝子欠損などの技術の開発を進めている。

3. 生殖工学研究支援(中島竜之)

マウス胚および精子の凍結保存、凍結胚からの個体作出などの生殖工学技術を活用し、学内における遺伝子改変マウスの効率的な系統維持や保存、および輸送を支援している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Goto F, Kiyama Y, Ogawa I, Okuno H, Ichise T, Ichise H, Anai M, Kodama T, Yoshida N, Bito H, Manabe T. Gastrin-releasing peptide regulates fear learning under stressed conditions via activation of the amygdalostriatal transition area. <i>Mol Psychiatry</i> . 2022 Jan 8. doi: 10.1038/s41380-021-01408-3.	(A)	○
その他の刊行物			
MD21001:	市瀬 広武 教育・研究・試験目的で爬虫類・両生類・魚類を扱う際の、ハンドリング、麻酔方法および安楽死方法についてのガイドラインの紹介. 九州実験動物雑誌. 37:33-35, 2021	(B)	○

バイオバンク分野

[\(皮膚科学講座の頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

再生医療分野

A. 研究課題の概要

1. 強固な骨接合を促進する軟骨再生マイクロパターン基材の開発 [科研費基盤 B] (代表:角南 寛)

本研究は、軟骨と骨を強固に接合させるマイクロパターン基材を開発するものである。関節軟骨の欠損部を再生治療する場合、軟骨と骨を強固に接合させることが重要である。我々はこれまでに基材のマイクロパターン形状を調節することにより、単層に播種された脂肪幹細胞から 2 週間の分化誘導で 100 μm を超える厚さの軟骨組織を形成させることに成功している。適切な形状を持ったマイクロパターン基材上で脂肪幹細胞を培養すれば、軟骨と骨が強固に接合した軟骨-骨組織を作製できると考えられる。本研究では、この軟骨-骨組織の強固な接合を創出する、軟骨再生マイクロパターン基材を開発する。将来的には、関節軟骨欠損部の骨表面を直接マイクロパターン化し、軟骨と骨を強固に接合させる新しい軟骨再生治療技術の開発を目指す。こういった骨接合を重視した新しい軟骨再生治療技術は、腱や靭帯と骨を強固に接合させる再生治療にも応用できると期待される。

2. 機能性および汎用性の高い培養容器の開発 [沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業] (代表:角南 寛)

これまでに、我々は、ストライプ状の凹凸構造を有する培養容器を試作し、細胞の形態や増殖、遊走、代謝、分化、組織形成などを促進させる技術を開発してきた。この独自技術を武器に、我々は、機能性および汎用性の高い培養容器(ストライプシャーレ)の開発を目指す。ストライプシャーレは、そのストライプ状構造を調節すれば、細胞の形態や増殖、遊走、代謝、分化、組織形成を制御できる。つまり、用途に応じたストライプ状構造をラインナップすることで、あらゆる培養系に対応した機能性の高い製品を提供できる見込みである。既に、新規性および進歩性の高い研究成果が得られており、琉球大学特許発明委員会の審査承認を得て、令和 3 年度中に特許出願することが決定している。共同研究先の阪神化成工業(株)は、既にシャーレの製造と販売を行っており、本研究課題で開発されるストライプシャーレは、スムーズに阪神化成工業(株)で商品化され令和 4 年度中に販売開始される予定である。

3. 琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築 [AMED・再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業] (分担:角南 寛)

本事業の中で、臍帯、羊膜、臍帯血、歯髄、滑膜、骨髄、骨髄液、脂肪、皮膚などの採取組織の処理技

術の開発とこれらから体性幹細胞の抽出および培養技術の開発を実施し、その技術をまとめた標準操作手順書(SOP)の作成を担当している。また、各組織で採取される細胞原料情報を管理するための原料管理システム(琉球大学細胞原料管理システム)の構築を担当し、これを琉球大学医学部附属病院の電子カルテサーバールームに設置して運用可能な状態にした。これらのシステムの運用を担う培養士の教育も担当した。

4. 幹細胞抽出培養シートの臨床応用に向けた研究開発 [先端医療技術実用化促進事業再委託業務] (分担:角南 寛)

我々は、ORTHOREBIRTH(株)と「生分解性を有する幹細胞抽出培養シート(特許登録済み)」の開発に成功した。このシートは、既にフナコシ(株)より研究用に販売されている。この幹細胞抽出培養シートを用いて患者の脂肪組織から脂肪幹細胞を非常に簡便かつ低コストに抽出培養できることは、既に実証されている。そこで、次のステップとして、本シートを用いて様々な組織から幹細胞を抽出培養し細胞シートを作製する検討を行っている。現在、皮膚のシート、毛髪のシート、血管のシート、骨のシート、軟骨のシート、神経のシート、肝臓のシート、膵臓のシート、癌治療用の免疫細胞シートなどの研究開発も進めている。本研究成果の論文発表は、令和 3 年度に 1 報アクセプトされ、更に 1 報投稿中の状態である。このシートは医療グレードの生分解性高分子を用いて作製されており、医療機器として認可を受けることを目指している。

5. 体性幹細胞を安全かつ高品質にストックし企業や研究機関に供給する技術の開発 [細胞ストック基盤実用化事業] (分担:角南 寛)

体性幹細胞の収集および保管を継続し、その技術を改良することで、品質の担保された体性幹細胞を確実に企業に供給できる体制を構築する。本事業は、脂肪幹細胞だけでなく、企業ニーズの高い歯髄や臍帯由来の体性幹細胞の収集および品質評価、保管技術を開発する。品質評価技術としては、メタボローム解析や DNA 発現解析を中心に研究開発中である。更に、製薬企業や医療機器関連企業、バイオ産業関連企業に対して積極的にアプローチし、体性幹細胞を用いた共同研究を実施する。この共同研究は、収集から品質評価、輸送までの企業に体性幹細胞を供給する一連の流れを対象にする。最後に輸送試験までを実施することで、琉球大学から企業へ対して企業が望む品質の体性幹細胞を供給する一連の技術を確立する。この共同研究は

企業に対するプロモーションを兼ねている。

本事業の最終的な目的は産業利用倫理審査委員会の承認の後、体性幹細胞を有償で企業に供給する新しい試みを開始するものである。これは、品質の担保された多種類の体性幹細胞を正しい手続きを踏んで安定的に企業に供給し、医療機器や再生医療等製品の開発を促進すると共に、再生医療の産業化に大きく貢献するものである。

琉球大学が開発するエクソソーム大量生産技術とヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ(株)が開発するエクソソーム精製技術を併せて、高純度のエクソソームを迅速かつ低コストに大量生産するシステムを開発する。エクソソームの将来的な臨床応用および化粧品原料として生産も見据えて研究を実施する。研究実施期間内に知的財産権化を行うとともに、エクソソームを大量生産および高純度精製する新しいキットとしてサンプル提供を開始し、研究期間終了後に販売開始を目指す。既に十分な研究成果が得られており、現在、特許の共同出願に向けて準備を行っている段階である。

6. 高純度エクソソーム(細胞外小胞)の生産技術の開発と医療・化粧品産業への応用 [成長分野リーディングプロジェクト創出事業](分担:角南 寛)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	<u>Sunami H</u> , Shimizu Y, Futenma N, Denda J, Nakasone H, Yokota S, Kishimoto H, Makita M, Nishikawa Y. Rapid Stem Cell Extraction and Culture Device for Regenerative Therapy Using Biodegradable Nonwoven Fabrics with Strongly Oriented Fiber, Advanced Materials Interfaces, (published on line 2022-03-15), 2022. DOI: 10.1002/admi.2021	(A)	○
OI21002:	Fuku A, Taki Y, Nakamura Y, Kitajima H, Takaki T, Koya T, Tanida I, Nozaki K, <u>Sunami H</u> , Hirata H, Tachi Y, Masauji T, Yamamoto N, Ishigaki Y, Shimodaira S, Shimizu Y, Ichiseki T, Kaneuji A, Osawa S, Kawahara N. Evaluation of the Usefulness of Human Adipose-Derived Stem Cell Spheroids Formed Using SphereRing((R)) and the Lethal Damage Sensitivity to Synovial Fluid In Vitro, Cells. 2022 Jan 20;11(3). DOI: 10.3390/cells11030337.	(A)	○
総説			
RD21001:	<u>角南 寛</u> , 細胞の遊走方向をコントロールする足場の形, 生物物理, 2022年, Vol. 62 No. 1, 62-65. DOI: 10.2142/biophys.62.62	(B)	○
国内学会発表			
PD21001:	春川 慧, <u>角南 寛</u> , 牧谷 修治, 土田 龍太郎, 井浦 陽介, 石田 肇, 凹凸表面を有する培養基材の開発とそれを用いた細胞機能制御, 第21回日本再生医療学会総会, 2022年3月17日.		
PD21002:	<u>角南 寛</u> , 清水 雄介, 播種から移植まで使い勝手重視の細胞シート, 13th バイオメディカルインタフェース・ワークショップ, 2022年3月6日.		

臨床研究総合支援分野

[\(臨床薬理学講座の頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

生物統計・産官学連携分野

[\(生物統計学分野の頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

医学部附属施設

附属実験実習機器センター

A. 研究課題の概要

1. 環境 DNA 解析に基づく人獣共通感染症の病原体および宿主動物の生態疫学研究 (佐藤行人, トーマ・クラウディア, 梶田忠, 櫻井雅浩, 鈴木良)

沖縄県などの亜熱帯および熱帯地域に分布する人獣共通感染症の病原体レプトスピラ, 三陸沿岸で食用カキから検出されるノロウイルス, パラオ共和国の米軍訓練地で流行するレプトスピラについて, 環境 DNA 解析に基づく病原体検出や宿主動物の推定を主とした生態疫学研究を実施している。レプトスピラやヘリコバクター・ピロリなどの細菌類については, 河川水・灌漑用水などから抽出した環境 DNA による直接検出に成功している。ノロウイルスについては, 抗原検査による検出パターンと, 環境 DNA による宿主候補動物の検出パターンに基づいて, 相互相関解析による宿主推定を行っている。自然界には多くの潜在的病原体があり, その宿主動物は未知であることが多い。そのため本研究のように, 病原体の宿主動物を推定する手法を開発し, 実践することには, 学術的・応用的意義があると考えられる。

2. 国内の希少両生類・爬虫類を対象としたゲノム脆弱性・多様性評価解析 (戸田守, 栗田隆気, 佐藤行人, 鈴木大, 西川完途)

沖縄県を始めとする日本列島は, 東アジア地域でも南北に長い島嶼として独特な生物相を保持しており, 多くの在来希少種を擁する。そうした国内の希少生物のうち, 両生類・爬虫類について, 環境省のレッドリスト (レッドデータブック) による絶滅危惧種の指定や保全優先度の評価・提示がなされてきた。しかしこれらの評価に, 遺伝的な多様性や脆弱性のようなゲノム評価基準を取り入れる試みは, 未だなされていない。本研究では, ここ数年の間に実現してきた, 次世代シーケンシングの普及と大出力化・低コスト化に立脚し, 国内の希少両生類・爬虫類の数十から百数十種について, ショートリードシーケンスを主体とした大量 DNA 配列決定と大規模計算によるゲノムアセンブリーのワークフロー化を進めている。これによ

り, 国内希少種の遺伝的多様性・脆弱性の評価をゲノムレベルで実現する手法・プロトコルの開発と定型化を試みている。その検討・改良によって, 近い将来の希少種評価や保全へと応用していくことを目指している。同時に, 取得したデータからミトコンドリアゲノム配列の全長も簡便・高速に推定する手法開発を行っており, 分子系統解析や雑種判別, 迅速な種判定による違法取り引き抑制などへと応用する試みを進めている。

3. アグー豚の腸内細菌叢分析とエコフィード改良および畜産環境中の薬剤耐性分布の研究 (平良東紀, 平井到, 佐藤行人, 伊村嘉美, 和智仲是)

琉球在来の豚品種アグーは, 第二次世界大戦によって失われたとされるものの, 戦後に行われた残存品種の交配などの努力によって再品種化され流通している。アグー豚は, 粗食によって良好に発育する点, アミノ酸や脂肪酸の組成・芳香などの点に特徴があるとされ, それらが実際に, 本研究のメンバーにより定量化されている。本研究では, 上記のような特質と腸内細菌叢の関連性について分析を進めている。また, メンバーによってすでに開発が進められている泡盛蒸留粕の再活用餌 (エコフィード) による腸内細菌叢の変化・改善についても解析している。さらに, 豚舎浄化槽や周辺河川などの畜産関連環境を対象とした薬剤耐性菌の培養, 薬剤耐性遺伝子の検出・評価についても研究開発を進めている。以上から, 沖縄県アグー豚に関連する持続可能な生産および環境衛生管理を目指した総合的研究を進めている。

4. 電子顕微鏡等による組織細胞化学 (嘉陽 進)

細胞内外の構造と機能, 生理的病理的な種々の反応の機構を把握, 解明するために必要な組織細胞の形態, 超微細構造等を保持し, それらを可視化する方法・技術についての研究。

5. 真菌の電子顕微鏡による微細構造の解析 (嘉陽 進)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI21001:	Sato Y, Tsurui-Sato K, Katoh M, Kimura R, Tatsuta H, Tsuji K. Population genetic structure and evolution of Batesian mimicry in <i>Papilio polytes</i> from the Ryukyu Islands, Japan, analyzed by genotyping-by-sequencing. <i>Ecology and Evolution</i> 11: 872-886, 2021.	(A)	○
OI21002:	Suzuki T, Nishikawa K, Sato Y, Toda M. Development and evaluation of Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) assay for quick	(A)	○

identification of Japanese salamander, *Hynobius tokyoensis*. Genes and Genetic Systems 96: 1-6, 2021.

国内学会発表

- PD21001: 富永篤, 吉川夏彦, 松井正文, 長太伸章, 佐藤行人. MIG-seq 解析によるアカハライモリの北日本系統と南伊豆系統の進化プロセスの解明. 日本動物学会・第 92 回オンライン米子大会 (一般口演発表), 2021.
- PD21002: 岡本康汰, 栗田隆気, 佐藤行人, 陶善達, 山本拓海, 廖珠宏, 戸田守. ミトコンドリア DNA 全周配列に基づく琉球列島産トカゲモドキ属の系統関係. 日本爬虫両棲類学会・第 60 回大会 (一般口演発表), 2021.
- PD21003: 許斐有希, 佐藤行人, 松井正文, 富永篤, 吉川夏彦, 西川完途, 戸田守. 日本産有尾類全種のミトコンドリア全塩基配列の決定. 日本爬虫両棲類学会・第 60 回大会 (一般口演発表), 2021.
- PD21004: 鈴木智也, 西川完途, 佐藤行人, 戸田守. LAMP 法を用いたトウキョウサンショウウオの簡易分子同定法の確立. 日本爬虫両棲類学会・第 60 回大会 (一般口演発表), 2021.

附属動物実験施設

[\(先端医学研究センター 動物実験分野の頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

受入研究費による研究課題

1. 令和3年度日本学術振興会 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
荒川礼行	国際共同研究加速基金 (帰国発展研究)	41,400	向社会行動を制御する視床—扁桃体神経回路の 社会行動発達への役割
上條中庸	研究活動スタート支援	1,430	母子隔離ストレスモデルによる海馬可塑性変化 と下部尿路機能障害発症機序の解明
宮里実(代表者: 腎泌尿器外科 芦 刈明日香)	基盤研究(C)	400	女性骨盤底機能障害のレジストリ作成に基づい た予防・先端治療の確立
宮里実(代表者: 腎泌尿器外科 大 城琢磨)	基盤研究(C)	100	低出力体外衝撃波治療による膀胱アンチエイジ ング効果—排尿障害への新しい展望—
樋口裕城	若手研究	1,100	Prickle2 の発現を制御する miRNA のマウスを 用いた遺伝学的解析
西江 昭弘	基盤研究(C)	1,075	APT イメージングに基づく肝細胞癌の悪性度お よび予後推定法の確立
村山 貞之	基盤研究(C)	860	4D-flow MRI による肺高血圧症の早期発見と治 療効果判定法の開発
戸板 孝文	基盤研究(C)	1,182	高精度放射線治療を用いた子宮頸癌最適治療ス ケジュールの開発
平安名 常一	基盤研究(C)	1,075	腎癌骨転移の骨関連有害事象(SRE)低減に向け た治療法の開発
伊良波 裕子	若手研究(B)	537	子宮動脈に対する 4D-flow MRI の有効性と臨床 的有用性の検討
興儀 彰	若手研究(A)	1,720	SafeCT のノイズ除去処理による early CT sign の描出改善の検討
土屋 奈々絵	若手研究(B)	430	4D-flow MRI を用いたバッド・キアリ症候群の 血流量解析
前本 均	若手研究(B)	107	子宮頸癌の網羅的ゲノム解析による放射線治療 効果の予測因子の探索
前本 均 (代表者:琉球大学 戸板孝文)	基盤研究(C)	50	高精度放射線治療を用いた子宮頸癌最適治療ス ケジュールの開発
草田 武朗 (代表者:琉球大学 戸板孝文)	基盤研究(C)	50	高精度放射線治療を用いた子宮頸癌最適治療ス ケジュールの開発
片桐 千秋	基盤研究(C)	1,300	放射線療法における高気圧酸素併用の分子機構 の解明
宮城 智央	基盤研究(C)	650	手術のためのバーチャルリアリティ変形性物理 シミュレーション・システムの開発
西村 正彦	基盤研究(C)	520	脳機能ネットワークの観点から行う Pusher 現 象の病態解析と新規治療法の開発
小林 繁貴	若手研究	390	ヒト海馬神経新生能の非侵襲的測定
上 薫	若手研究	390	小脳腫瘍摘出前後での fMRI と脳波の同時計測 によるバイオマーカー同定
古泉英貴	基盤研究(C)	3,640	加齢黄斑変性の病態メカニズム解明～沖縄固有 因子からの臨床的・遺伝学的アプローチ～
中西 浩一	基盤研究(C)	4,290	組織トランスグルタミナーゼに着目した多発性 嚢胞腎病態に基づく疾患特異的治療の開発
金城 紀子	基盤研究(C)	3,900	小児期シェーグレン症候群における CD38 によ る腺外組織障害への進展機序の解明
浜田 和弥	若手研究	4,030	腸内細菌叢に着目した食物アレルギー寛解機序 の解明

中西 浩一 (代表者:琉球大学 金城 紀子)	基盤研究(C)	50	小児期シェーグレン症候群における CD38 による腺外組織障害への進展機序の解明
浜田 聡 (代表者:琉球大学 金城 紀子)	基盤研究(C)	250	小児期シェーグレン症候群における CD38 による腺外組織障害への進展機序の解明
吉田 朝秀 (代表者:千葉大学 野呂瀬 一美)	基盤研究(C)	30	全ゲノム配列を用いたトキソプラズマ分子疫学情報の解明と病原性関連遺伝子の同定
山下 懐	基盤研究(C)	780	鼻副鼻腔内反性乳頭腫の診断, 再発, 悪性転化のバイオマーカー探索と機序の解明
平川 仁	基盤研究(C)	1, 170	頭頸部癌における ctDNA 検出法の確立および臨床応用
喜友名 朝則	若手研究	1, 040	脳機能画像を応用した経頭蓋直流刺激による音声障害・嚥下障害の治療
上原 貴行	若手研究	1, 040	H P V 関連頭頸部癌における m T O R 経路 R a p t o r を標的とした新規治療の開発
上里 迅	若手研究	1, 560	先天性頸部疾患におけるヒト乳頭腫ウイルス感染
近藤 俊輔	若手研究	1, 560	頭頸部癌における癌幹細胞マーカーの同定
金城 秀俊	若手研究	1, 040	頭頸部領域のヒト乳頭腫ウイルス受容体の解析
小杉 隆誠	若手研究	1, 690	Novel viral noncoding RNAs in head and neck cancers
安慶名 信也	若手研究	1, 560	ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌の低酸素上体の分子機構に着目した低侵襲治療の開発
池上 太郎	基盤研究(C)	1, 170	喉頭乳頭腫形成機構の解明
鈴木 幹男	基盤研究(C)	1, 170	PI3K/Akt/mTOR 経路を標的とした頭頸部癌低侵襲治療の開発
比嘉 朋代	基盤研究(C)	1, 690	頭頸部癌発症に関する遺伝子多型と生活習慣
池上 太郎 (代表者:国立大学法人 長崎大学 及川大地)	基盤研究(C)	260	ツバキ油の経口摂取は皮膚の脂質代謝に影響を与えるのか?
普天間 国博	若手研究	4, 040	社会的ジェットラグが沖縄県の中学生に与える負の影響とその対応策に関する検討
高江洲 義和	若手研究	3, 200	双極性障害における概日リズム障害と認知・社会機能障害の複合的相互関係の検討
城間 綾乃	若手研究	215	安静時機能的 MRI との対応による認知症の包括的認知機能評価システムの構築
三原 一雄	基盤研究(C)	899	腫瘍壊死因子から見た難治性うつ病性障害の病態解明とその治療戦略について
近藤 毅	基盤研究(C)	1, 430	抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討
高江洲 義和 (代表者:聖路加国際大学 青木裕見)	基盤研究(C)	4, 420	出口を見据えた不眠医療の確立をめざす SDM の臨床実装と普及にむけた検討
高江洲 義和 (代表者:杏林大学 早坂友成)	基盤研究(C)	1, 950	難治性うつ状態の治療における多職種チーム医療を用いた再発の予測と予防に関する検討
野口 洋文	基盤研究(B)	5, 070	ブタを in vivo bioreactor として用いた, ヒト臍島再生療法の開発
野口 洋文	挑戦的研究(萌芽)	1, 950	新規遺伝子や低分子化合物を用いた組織特異的幹細胞の人工作製
野口 洋文	基盤研究(A)	1, 300	細胞骨格ダイナミクスに基づく分子輸送制御システムの解明と革新的癌創薬への新展開

(代表者:岡山大学・渡部昌実)				
野口 洋文	基盤研究(C)	130	低ホスファターゼ症の遺伝子治療へ向けた分子生物学的アプローチ	
(代表者:朝日大学・齊藤陽子)				
野口 洋文	基盤研究(C)	130	幹細胞マーカーであるアルカリホスファターゼのヒト乳歯歯髄細胞における機能的解析	
(代表者:鹿児島大学・窪田直子)				
野口 洋文	基盤研究(C)	195	歯の再生を目指したヒト乳歯歯髄管細胞濃縮と機能解析	
(代表者:鹿児島大学・稲田絵美)				
野口 洋文	基盤研究(C)	70	TASCL を用いた人工膵幹細胞からインスリン分泌細胞への分化誘導法の開発	
(代表者:琉球大学・潮平知佳)				
潮平 知佳	基盤研究(C)	1, 430	TASCL を用いた人工膵幹細胞からインスリン分泌細胞への分化誘導法の開発	
今村 美菜子	基盤研究(C)	1, 430	新たなゲノム創薬手法による新規 2 型糖尿病治療標的の同定	
松波 雅俊	新学術領域研究	3, 000	現代人ゲノム配列解析にもとづくヤポネシア人進化の解明	
(代表者:国立遺伝学研究所 齋藤成也)				
松波 雅俊	基盤研究(C)	150	複数の小規模・大規模交雑がもたらすイモリの網状進化とモザイク的な集団構造の検証	
(代表:富永 篤)				
高山 千利	基盤研究(C)	1, 400	GABA/グリシンの興奮性応答を介した神経再生カスケードの解析と治療法への応用	
清水 千草	基盤研究(C)	914	脊髄における GABA の放出及びその抑制性応答と胎児期の運動機能発達との関連	
小坂 祥範	若手研究	1, 126	脛骨神経損傷マウスを用いた神経障害性疼痛の慢性化メカニズムと改善する運動療法の開発	
小林 しおり	若手研究	1, 100	脳幹における抑制性神経細胞の発生	
高山 千利	基盤研究(C)	100	脊髄における GABA の放出及びその抑制性応答と胎児期の運動機能発達との関連	
(代表者:琉球大学清水千草)				
清水 千草	基盤研究(C)	100	GABA/グリシンの興奮性応答を介した神経再生カスケードの解析と治療法への応用	
(代表者:琉球大学高山千利)				
木村 亮介	基盤研究(B)	4, 600	顔面形態関連遺伝子多型の探索および人類学的応用	
木村 亮介	新学術領域研究(研究領域提案型)	3, 400	琉球列島集団における遺伝的および言語的近縁性の比較	
木村 亮介	新学術領域研究(研究領域提案型)	4, 200	アジア太平洋地域におけるヒト皮膚形質の環境適応	
石田 肇	基盤研究(A)	900	先住性と集団帰属意識の歴史的形成過程の検討	
(代表者:北海道大学 加藤博文)				
木村 亮介	基盤研究(B)	300	機械学習を駆使したゲノム多型ビッグデータからのヒト顔形状の予測	
(代表者:東海大学今西規)				
木村 亮介	基盤研究(S)	600	言語系統樹を用いた琉球語の比較・歴史言語学的研究	
(代表者:琉球大学狩俣繁久)				

高松 岳矢	若手研究	1, 300	細胞内カルシウム動態に着目した双極性障害病態モデル iPS 細胞の作成
松下 正之 (代表者: 福岡歯科大学 岡部幸司)	基盤研究(B)	130	チャンネルキナーゼ TRPM7 による骨格形成制御機構の解明
筒井 正人	基盤研究(C)	1, 170	呼吸器疾患における一酸化窒素合成酵素系の役割の多様性の解明
山下 弘高	基盤研究(C)	1, 125	「消化管からはじまるアレルギー」と「皮膚からはじまるアレルギー」
山下 弘高 (代表者: 神戸女子大学 木村万里子)	基盤研究(C)	30	新規食品素材「アクアファバ」に含まれる遊離型オリゴ糖・ペプチドの構造と機能解析
喜瀬勇也	若手研究	4, 680	脊髄供血環境の新たな評価法と脊髄虚血障害予防への応用
垣花学	基盤研究(B)	2, 042	硫化水素ガス吸入療法による脊髄虚血後運動神経保護効果のプロテオーム解析
神里興太	基盤(C)	905	新規ウイルス投与方法による ALS 局所モデルと治療法の探索:TDP43 断片化の病理
神里興太 (代表者: 琉球大学 清水雄介)	基盤(C)	400	脂肪幹細胞由来神経細胞による胸腹部大動脈術後虚血
林 美鈴	基盤(C)	1, 505	血管内皮細胞機能の補完は腸管虚血の予後を改善するか:新規マウス虚血モデルでの検討。
淵上竜也	基盤(C)	1, 720	抑制性伝達物質発現調整によるジストニア改善のみ試み:GAD65 と VGAT 過剰発現。
當銘 保則	基盤研究(C)	767. 5	骨肉腫における抗がん剤耐性や肺転移に関するマイクロ RNA の解析
西田 康太郎 (代表者: 琉球大学 當銘 保則)	基盤研究(C)	100	骨肉腫における抗がん剤耐性や肺転移に関するマイクロ RNA の解析
大城 裕理 (代表者: 琉球大学 當銘 保則)	基盤研究(C)	100	骨肉腫における抗がん剤耐性や肺転移に関するマイクロ RNA の解析
東 千夏 (代表者: 琉球大学 角南 寛)	基盤研究(B)	200	強固な骨接合を促進する軟骨再生マイクロパターン基材の開発
清水 雄介	基盤研究(C)	1, 251	脂肪幹細胞由来神経細胞による胸腹部大動脈術後虚血性対麻痺に対する新規治療法の開発
笠井 昭吾	若手研究(B)	1, 035	磁性アタッチメントを用いた簡単かつ低侵襲なエビテラーゼ装着法開発
清水雄介・ (代表者: 先端医学研究センター 角南 博)	研究基盤 (B)	200	強固な骨接合を促進する軟骨再生マイクロパターン基材の開発
芦刈 明日香	基盤研究(C)	500	女性骨盤底機能障害のレジストリ作成に基づいた予防・先端治療の確立
木村 隆	基盤研究(C)	400	糖尿病性膀胱機能障害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
須田 哲司	基盤研究(C)	1, 200	前立腺癌の悪性度に関わる幹細胞マーカー SSEA-4 の役割
斎藤 誠一 (代表者: 琉球大学 須田 哲司)	基盤研究(C)	150	前立腺癌の悪性度に関わる幹細胞マーカー SSEA-4 の役割

大城 琢磨	基盤研究 (C)	2,000	低出力体外衝撃波治療による膀胱アンチエイジング効果—排尿障害への新しい展望—
宮本昇	若手研究 (B)	4,030	ナチュラルペプチドの網羅的解析による口腔がん幹細胞特異的再発予防ワクチンの開発
白川純平	スタートアップ	3,120	FLRT2 を介した癌骨浸潤・転移機構の解明とその制御による骨転移予防の可能性
平井真理子	若手研究	4,160	高浸潤口腔癌微小環境での免疫寛容調節機構の解明
植田 真一郎	基盤研究 (C)	1,960	抗がん剤心血管毒性の克服とがんサバイバーの心血管リスク低減を目指した臨床研究
武居 公子	基盤研究 (C)	850	有棘細胞癌の新規癌幹細胞マーカーの探索
海川 正人 (代表者：琉球大学 武居公子)	基盤研究 (C)	340	有棘細胞癌の新規癌幹細胞マーカーの探索
黒柳 秀人	基盤研究 (C)	4,300	動物の生体における組織特異的 mRNA プロセシングの進行過程の解明
黒柳 秀人	新学術領域研究 (研究領域提案型)	3,900	線虫の幼虫期発生プログラムを起動する栄養シグナルと遺伝子発現ネットワークの解明
黒柳 秀人	挑戦的研究 (萌芽)	2,500	拡張型心筋症で変異が見られるスプライシング制御因子 RBM20 の機能の解明
鳥原 英嗣	基盤研究 (C)	800	リボソームタンパク質のリン酸化を介した先天性貧血における造血制御機構の解析
黒柳 秀人 (代表者：大阪大学 眞田 文博)	基盤研究 (C)	200	疾患特異的スプライシングバリエントをターゲットにした乳がん治療・診断法の確立
加留部 謙之輔	基盤研究 (C)	4,290	HTLV-1 ウイルス遺伝子産物の組織内同定法の開発とその病理学的意義の解明
中村 幸志	基盤研究 (B)	994	血中低比重リポ蛋白の性質と生活習慣・代謝異常・動脈硬化に関する地域疫学研究
中村 幸志 (代表者：北海道文教大学 佐々木幸子)	基盤研究 (C)	100	慢性腎臓病の予防対策として推奨される身体活動量の検討
中村 幸志 (代表者：琉球大学 井岡亜希子)	基盤研究 (C)	100	保健医療情報のレコード・リンケージからデータ提供までの自動処理化に関する研究
池松 夏紀	若手研究	752	腐敗剖検試料におけるエタノール死後産生の評価に有用な揮発性成分の定量解析
池松 夏紀 (代表者：福岡大学 久保真一)	基盤研究 (C)	161	尿毒素としての腸内細菌産生フェニルアセチルグルタミンの法医剖検診断の意義の解明
益崎 裕章	基盤研究 (C)	1,430	玄米機能成分による脳内アセチルコリンシグナル制御と依存症・認知症改善の分子機構
岡本 士毅	基盤研究 (C)	1,400	動物性脂肪の過剰摂取を抑制する『足る知る脳』の構築
森島 聡子	基盤研究 (C)	1,690	HLA の異常に基づく成人 T 細胞白血病リンパ腫の個別化免疫療法を目指した基礎的研究
西 由希子	若手研究	1,820	GVHD 関連骨髄不全の脂肪組織由来間葉系幹細胞エクソソームによる治療開発
森近 一穂	若手研究	260	成人 T 細胞性白血病リンパ腫における STAT3 活性化とインターフェロン療法との関連性

Millman Jasmine	若手研究	2,000	Neuroprotective effect of extra virgin olive oil (EVOO) in a genetic murine model of accelerated senescence and cognitive impairment
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 岡本 士毅)	基盤研究 (C)	100	動物性脂肪の過剰摂取を抑制する『足る知る脳』の構築
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 森島 聡子)	基盤研究 (C)	200	HLA の異常に基づく成人 T 細胞白血病リンパ腫の個別化免疫療法を目指した基礎的研究
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 中村 克徳)	基盤研究 (C)	150	バイオ医薬品の有効性・安全性に関わる因子の検討
石田 明夫	基盤研究 (C)	910	環境要因による腸内フローラの変化が認知機能に影響するか
山里 正演	基盤研究 (C)	1,200	肥満高血圧の中枢性機序における脳脊髄液中マクロファージの役割の検討
古波蔵 健太郎	基盤研究 (C)	1,400	慢性腎臓病における運動、身体活動量と腎微小循環の関連に関する探索的研究
池原由美 (代表：東京都健康長寿医療センター 上野悟)	基盤研究 (C)	150	臨床試験の効率化に向けた中央モニタリング手法の開発
川俣 太	研究活動スタート支援	1100	ゲノム解析を応用した膀胱癌遠隔転移制御の解明とその新規治療戦略
金城 達也	基盤研究 (C)	500	銀ナノ錯体バイオチップを活用したヌクレオソーム解析による新規大腸癌診断法の確立
山城 哲	基盤研究 (A)	535	ベトナムにおける下痢症の研究
トーマ	基盤研究 (B)	6,500	病原性レプトスピラによる細胞間接着装置の破壊戦略の解明
クラウディア	研究活動スタート	1,430	紅麹菌代謝産物によるコレラ菌の持つ病原性の抑制作用に関する研究
許 駿	研究活動スタート	1,430	紅麹菌代謝産物によるコレラ菌の持つ病原性の抑制作用に関する研究
岸本 英博 (代表者：東京理科大学 曾我公平)	基盤研究 (A)	325	OTN-NIR 蛍光による DDS ナノキャリアの動的三次元追跡
村上 明一	基盤研究 (C)	1,170	VHH 抗体の欠点を克服するヘテロ 2 量体化「挟み込み」抗体の研究
宮城 拓也	若手研究	2210	新規 AI による病態関連遺伝子群の複合的抽出による皮膚型 ATL の鑑別アルゴリズム
大嶺 卓也	若手研究	2470	沖縄に多発する化膿性汗腺炎に生じる線維化や疼痛の理解と治療標的の網羅的探索
高橋 健造	基盤研究 (C)	1000	皮膚の内因性老化が促進する個体老化の実態と、炎症抑制介入による可逆性の探索
山口さやか	若手研究	2470	アテロームの 2 病型をモデルとした、表皮一毛包上皮間の相互分化機序の理解
内海大介	若手研究	2210	頭部血管肉腫の病態に迫る複層的な腫瘍ゲノム変異パターンの解析から治療戦略の構築へ
山口さやか (代表者：琉球大学 高橋健造)	基盤研究 (C)	150	皮膚の内因性老化が促進する個体老化の実態と、炎症抑制介入による可逆性の探索

内海大介 (代表者: 琉球大学 高橋健造)	基盤研究 (C)	150	皮膚の内因性老化が促進する個体老化の実態と, 炎症抑制介入による可逆性の探索
高橋健造 (代表者: 琉球大学 金城貴夫)	基盤研究 (C)	50	古典型カポジ肉腫の自然消退のメカニズムの解明と治療への応用について
山下 暁朗	挑戦的研究(萌芽)	2,500	がん抗原の発現増強の新技术としての mRNA 監視機構阻害
山下 暁朗	基盤研究(B)	4,200	ポスト翻訳終結イベントの調節機構及びその生理病理的意義の解明
山下 暁朗	挑戦的研究(萌芽)	2,500	希少遺伝性疾患モデルマウスを用いた患治療薬開発基盤技術創出
水口 真理子	基盤研究(C)	1,170	ATL における制御性 T 細胞の選択的な増殖機構: OX40L/OX40 に着目して
今井 大達	若手研究	1,690	リボソームストークをハブとする翻訳関連因子プールの機能動態解明
今井 大達	特別研究員奨励費	1,820	高速原子間力顕微鏡で解き明かすリボソームの機能ダイナミクス
山下 暁朗 (代表者: 横浜市立大学 田村功一)	基盤研究(B)	100	受容体結合性機能選択的制御蛋白の新機能に着目した腎性老化の機序解明と制御治療開発
山下 暁朗 (代表者: 横浜市立大学 涌井広道)	基盤研究(C)	100	老化関連脳心血管病における受容体結合因子の病態生理学的意義
山下 暁朗 (代表者: 横浜市立大学 島田勝)	基盤研究(C)	100	ゲノム編集法を用いたヒトパピローマウイルスの細胞感染機構の解明
藤田次郎	基盤研究(C)	300	沖縄県における夏のインフルエンザ流行パターンとウイルスのゲノム解析
健山正男 (代表者: 琉球大学 藤田次郎)	基盤研究(C)	100	沖縄県における夏のインフルエンザ流行パターンとウイルスのゲノム解析
金城武士 (代表者: 琉球大学 藤田次郎)	基盤研究(C)	123	沖縄県における夏のインフルエンザ流行パターンとウイルスのゲノム解析
原永修作 (代表者: 琉球大学 藤田次郎)	基盤研究(C)	100	沖縄県における夏のインフルエンザ流行パターンとウイルスのゲノム解析
宮城一也 (代表者: 琉球大学 藤田次郎)	基盤研究(C)	100	沖縄県における夏のインフルエンザ流行パターンとウイルスのゲノム解析
金城武士 (代表者: 微生物病研究所 中村昇太)	国際共同研究加速機器 (国際共同研究強化(B))	1,000	インドネシアに流行する抗酸菌のゲノム疫学研究
大野 真治	基盤研究(C)	1,430	宮古島の HHV8 にみられる遺伝子変異の意義
渡部 匡史	基盤研究(C)	1,170	がんウイルスが形成するハイブリッド転写開始前複合体の全体構成解明と創薬シーズ探索
斉藤 美加	基盤研究(C)	47.955	沖縄のコウモリに関与する感染症生態学の高感度網羅的遺伝子探索による解析
斉藤 美加	挑戦的研究(萌芽)	800	八重山のマラリア撲滅に果たした「サイエンス」の役割の社会的調査と検証

渡部 匡史 (代表者:京都薬科大学 松本崇宏)	基盤研究(B)	100	がん化学療法抵抗性改善機能に基づく天然由来新規医薬品シーズの開拓
斉藤 美加(代表者:琉球大学 小林潤)	国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B))	700	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時の Dengue 熱発生リスク評価の研究
吉年 俊文 (客員研究員)	研究活動スタート支援	2,860	幼児肥満を規定する医学・社会経済的因子の解明
今村 美菜子	基盤研究(C)	1,430	新たなゲノム創薬手法による新規 2 型糖尿病治療標的の同定
西 由希子	若手研究(B)	1,820	GVHD 関連骨髄不全の脂肪組織由来間葉系幹細胞エクソソームによる治療開発
金城 隆展 (代表者:大阪市立大学 服部俊子)	基盤研究(C)	4,290	医療組織倫理学の構築に向けて
増田 昌人	基盤研究(C)	800	診療の質指標の評価結果のフィードバックで、大腸がん診療の質の格差を解消できるか?
増田 昌人 (代表者:琉球大学 井岡 亜希子)	基盤研究(C)	100	医療施策の評価を目的とした保健医療情報のレコード・リンケージに関する研究
中村 克徳	基盤研究(C)	1,300	バイオ医薬品の有効性・安全性に関わる因子の検討
古波蔵 健太郎	基盤研究(C)	1,400	慢性腎臓病における運動、身体活動量と腎微小循環の関連に関する探索的研究
豊里 竹彦	基盤研究(C)	1160	ソーシャルキャピタルを基盤とした看護師のワークライフバランス推進モデルの構築
眞榮城 千夏子 (代表者:琉球大学 遠藤由美子)	基盤研究(C)	400	離島で働く看護師の未病およびストレスコーピングに関する研究
眞榮城 千夏子 (代表者:琉球大学 豊里竹彦)	基盤研究(C)	300	ソーシャルキャピタルを基盤とした看護師のワークライフバランス推進モデルの構築
高倉 実	基盤研究(C)	1,300	青少年の社会経済的不利と健康の関係に対する学校・地域の集積的効力の同時的修飾効果
高倉 実 (代表者:文教大学 小林 稔)	国際共同研究強化(B)	215	健康・学力格差の是正をねらった幼少期教育プログラム(沖縄-マオリ)モデルの開発
照屋 典子	基盤研究(C)	780	がん体験者を活用した児童へのがん教育普及のための授業支援プログラムの構築
照屋 典子 (代表者:名桜大学 木村安貴)	基盤研究(C)	50	がん化学療法患者の離職予防に向けた就労関連スティグマ低減の双方向支援ツールの開発
國吉 緑	基盤研究(C)	351	介護施設の高齢者虐待行為及び不適切なケアに対する予防実践プログラムの開発
國吉 緑 (代表者 沖縄県立看護大学 宮城裕子)	基盤研究(C)	215	孤立離島に居住する糖尿病患者の心理的自己管理促進要因の探索的研究
東恩納 美樹	若手研究(B)	1556	パートナーシップ・ナーシング・システムと患者アウトカムの関連
遠藤 由美子	基盤研究(C)	800	離島で働く看護師の未病およびストレスコーピングに関する研究

遠藤 由美子 (代表者：山形大学 山口 咲奈枝)	基盤研究(C)	20	成人学習理論に基づく父親の育児行動促進のための周産期の看護介入プログラムの開発
玉城 陽子 (代表者：琉球大学 遠藤 由美子)	基盤研究(C)	40	離島で働く看護師の未病およびストレスコーピングに関する研究
小林 潤	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	8, 100	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時のデング熱発生リスク評価の研究
野中 大輔	基盤研究(C)	1, 160	途上国における石鹸を用いた手洗い行動普及のためのポジティブデビエンス・アプローチ
小林 潤 (代表者：帝京大学 高橋謙造)	基盤研究(C)	200	日本の乳幼児死亡率等改善の歴史を活用した国際保健教材の開発
小林 潤 (代表者：信州大学 友川幸)	基盤研究(C)	200	ケイパビリティ(潜在能力)の保障のためのアジアの就学前児の発育発達評価方法の開発
竹内 理恵 (代表者：信州大学 友川幸)	基盤研究(C)	300	ケイパビリティ(潜在能力)の保障のためのアジアの就学前児の発育発達評価方法の開発
竹内 理恵 (代表者：琉球大学 小林 潤)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	100	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時のデング熱発生リスク評価の研究
カラベオ・メディナ・ジョンロバート (代表者：琉球大学 小林 潤)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	100	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時のデング熱発生リスク評価の研究
小林 潤 (代表者：琉球大学 斉藤美加)	挑戦的研究(萌芽)	0	八重山のマラリア撲滅に果たした「サイエンス」の役割の社会的調査と検証
當山裕子	基盤研究(C)	1, 230	沖縄県における母子保健推進員の組織化と駐在保健婦の機能
當山紀子	基盤研究(C)	745	ラオス国少数民族の母子保健継続ケアの利用と関連する要因に関する介入研究
當山裕子 (代表者：活水女子大学・山口智美)	基盤研究(C)	242	高齢期、慢性・虚弱化、終末期患者家族支援としての介護者 QOL の定量化に関する研究
當山紀子 (代表者：帝京大学・高橋謙造)	基盤研究(C)	268	日本の乳幼児死亡率等改善の歴史を活用した国際保健教材の開発の研究
當山紀子	基盤研究(C)	600	沖縄県における新型コロナウイルス流行後の母親の育児ストレスと精神保健に関する研究
當山裕子 (代表者：琉球大学・當山紀子)	基盤研究(C)	50	沖縄県における新型コロナウイルス流行後の母親の育児ストレスと精神保健に関する研究
外間知香子 (代表者：琉球大学・當山紀子)	基盤研究(C)	50	沖縄県における新型コロナウイルス流行後の母親の育児ストレスと精神保健に関する研究
高原 美鈴 (代表者：琉球大学 當山紀子)	基盤研究(C)	0	沖縄県における新型コロナウイルス流行後の母親の育児ストレスと精神保健に関する研究
伊藤 早苗	若手研究	650	将来の肥満・生活習慣病のリスク「小さく生まれ大きく育つ」要因の解明

金城貴夫	基盤研究(C)	1,531	古典型カポジ肉腫の自然消退のメカニズムの解明と治療への応用について
金城貴夫 (代表者：琉球大学 仲宗根敏幸)	基盤研究(C)	53	抗癌剤耐性高分化型口腔癌に対する EphA4 を標的とした分子生学的メカニズムの解明
福島卓也	基盤研究(C)	1,000	アジア・太平洋地域の HTLV-1 分布調査および genotype 解析
福島卓也 (代表者：沖縄大学 宮良恵美)	基盤研究(C)	100	機能性食品素材フコイダンの HTLV-1 感染抑制作用機構と腸管吸収
佐藤 行人	基盤研究(C)	4,290	環境 DNA バンク：動植物相から病原細菌までトランスキングダムな DNA 同時分析試行
佐藤 行人 (代表者：琉球大学 斉藤 美加)	基盤研究(C)	4,680	沖縄のコウモリに關与する感染症生態学の高感度網羅的遺伝子探索による解析
市瀬 広武 (代表者：琉球大学 市瀬多恵子)	基盤研究(C)	800	CBP/p300 依存性 EGFR シグナリングを利用した皮膚恒常性維持制御法の開発
角南寛	基盤研究(B)	5,070	強固な骨接合を促進する軟骨再生マイクロパターン基材の開発
角南寛 (代表者：琉球大学 清水雄介)	基盤研究(C)	200	脂肪幹細胞由来神経細胞による胸腹部大動脈術後虚血性対麻痺に対する新規治療法の開発
名嘉地 めぐみ	基盤研究(C)	4,030	沖縄の保育所健診データを活用した親子の食事摂取の向上を目指す無作為化介入試験
名嘉地 めぐみ (代表者：琉球大学 等々力英美)	基盤研究(C)	4,160	沖縄の母子の食習慣が腸内環境に与える影響：家庭・地域の側面から

2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	研究事業名	助成金額 (千円)	研究課題
伊良波 裕子(研究協力者) (分担者:順天堂大学 富澤信夫, 代表者:倉敷中央病院 福岡敏雄)	地域医療基盤開発推進研究事業	150	「横断的課題に広く対応し医療 ICT 基盤上で活用される診療ガイドラインの作成・編集・導入を推進するための研究」
古泉英貴 (代表者:鹿児島大学 坂本泰二)	難治性疾患政策研究事業		網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究
中西 浩一 (代表者:北里大学 石倉健司)	難治性疾患等対策研究事業	500	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診察・研究体制の発展
鈴木 幹男 (代表者:国立大学法人 信州大学 宇佐美真一)	難治性疾患政策研究事業	500	難治性聴覚障害に関する調査研究
高江洲 義和	障害者政策総合研究事業	19,000	睡眠薬・抗不安薬の処方実態調査ならびに共同意思決定による適正使用・出口戦略のための研修プログラムの開発と効果検証研究
石田 肇	厚生労働省 社会・援護局	561	沖縄県内において収容された遺骨の鑑定
仲宗根 哲 (代表者:大阪大学 菅野伸彦)	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)	200	特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者の QOL 向上に関する大規模多施設研究
加留部 謙之輔 (代表者:九州大学 赤司 浩一)	厚生労働省科学研究費補助金	500	造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築およびガイドライン作成に資する研究
大屋 祐輔 (代表者:国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・センター長 宮本 恵宏)	・・循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業	4,693	循環器病に係る急性期から回復期・慢性期へのシームレスな医療提供体制の構築のための研究
高槻 光寿 (代表者:長崎大学 江口 晋)	厚生労働行政推進調査事業費	200	血液製剤による HIV/HC 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
藤田次郎 (代表者:富山県衛生研究所 大石 和徳)	振興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業	400	成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
健山正男 (代表者:大阪青山大学 塩野徳史)	エイズ対策政策研究事業	900	MSM に対する有効な HIV 検査提供とハイリスク層への介入に関する研究
前城達次 (代表者:ロコモディカル総合研究所 江口有一郎)	肝炎等克服政策研究事業	1500	肝炎 C0 の配置と効果検証の全国展開および非ウイルス性肝疾患に対するトータルケアに資する人材育成等に関する研究
中島 信久 (代表者:国立がん研究センター中央病院 若尾文彦)	厚生労働科学研究	代表者一括経理	科学的根拠に基づくがん情報の迅速な作成と提供のための体制整備のあり方に関する研究

前城達次 (代表者：ロコモデ ィカル総合研究所 江口有一郎)	肝炎等克服政策研究事 業	1500	肝炎 C0 の配置と効果検証の全国展開および非ウ イルス性肝疾患に対するトータルケアに資する人 材育成等などに関する研究
増田 昌人 (代表者：国立がん 研究センター長 東 尚弘)	がん対策推進総合研究 事業	300	次期がん対策推進基本計画に向けた新たな指標及 び評価方法の開発のための研究
當山紀子 (代表者：甲南女子 大学・中村安秀)	健やか次世代育成基盤 研究事業	0	母子健康手帳のグローバルな視点を加味した再評 価と切れ目のない母子保健サービスに係る研究

3. 日本医療研究開発機構 (AMED) による研究

研究代表者	研究事業名	助成金額 (千円)	研究課題
宮里実	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	10,000	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
知念 安紹 (代表者：国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋)	難治性疾患実用化研究事業	3,900	未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD)) : 希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究
前田 士郎 (代表者：独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 浅原 哲子)	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業	1,000	肥満症における減量治療反応性・抵抗性に関連する遺伝素因の同定と精密医療の確立
前田 士郎 (代表者：琉球大学 宮里 実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	3,000	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
垣花学(代表者：京都大学 井上治久)	難治性疾患実用化研究事業	650	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する遺伝子治療法の開発
西田康太郎 (代表者：琉球大学 宮里実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	200	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
清水 雄介	再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生医療等製品用ヒト (同種) 体性幹細胞原料の安定供給促進事業)	36,400	琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実証
芦刈 明日香 (代表者：琉球大学 システム生理学講座 宮里実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	0	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
中村博幸 (代表者：清水雄介)	再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生医療等製品用ヒト (同種) 体性幹細胞原料の安定供給促進事業)	117,000	琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装
植田 真一郎	臨床研究・治験推進研究事業	10,899	糖尿病合併冠動脈疾患レジストリを基盤としたコルヒチン第3相検証的試験の実施と RCT On Registry に向けたレジストリデータの品質管理と標準化に関する研究
植田 真一郎	臨床研究・治験推進研究事業	5,057	病院外療養患者に対応可能なハイブリッド型バーチャル試験の手法を取り入れた COVID-19 患者におけるコルヒチン第3相試験プロトコルコンセプト作成
植田 真一郎 (代表者：東京大学・小室一成)	ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム	9,200	マルチオミックス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現
植田 真一郎 (代表者：兵庫医科大学・森本剛)	研究公正高度化モデル開発支援事業	3,900	臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラムの開発

岩田 啓芳 (代表者：琉球大学 宮里 実)	女性の健康の包括的支 援実用化研究事業	100	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
益崎 裕章 (代表者：千葉大学 横手幸太郎)	難治性疾患実用化研究 事業（希少難治性疾患 に対する画期的な再 生・細胞医療・遺伝子 治療の実用化に関する 研究分野）	1,950	家族性 LCAT 欠損症を対象とした LCAT-GMAC 治療 実用化に向けた医師主導治験
森島 聡子 (代表者：名古屋 大学 村田誠)	移植医療技術開発研究 事業	650	ゲノム情報により造血幹細胞移植の最適化を目指す研究
青木 陽一（代表 者：昭和大学 松本 光司）	新興・再興感染症に対 する革新的医薬品等開 発推進研究事業	260	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 関する疫学研究
青木 陽一（代表 者：北海道大学 渡 利英道）	革新的がん医療実用化 研究事業/領域 5: 新た な標準治療を創るた めの研究/科学的根拠に 基づくがんの支持療法/ 緩和療法の開発に 関する研究	520	シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮 がん患者の嘔気・嘔吐に対する六君子湯の効果— プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験
青木 陽一（代表 者：筑波大学 佐藤 豊実）	革新的がん医療実用化 研究事業	975	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検証試験
銘苺桂子 (代表者：琉球大学 宮里 実)	女性の健康の包括的支 援実用化研究事業	200	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
銘苺桂子 (代表者：琉球大学 清水 雄介)	AMED 研究事業	300	臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方法の 検討
高橋健造（代表 者：帝京大学 鈴 木幸一）	医療分野国際科学技術 共同研究開発推進事業	2,600	西アフリカにおけるブルーリ潰瘍とその他の皮膚 NTDs 対策のための統合的介入
健山正男 (代表者：国立感染 研究所 菊池 正)	感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究 事業	517	国内流行 HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向 把握に関する研究
金城武士	学校法人慶應義塾大学	115	COVID-19 ウィルスゲノムシーケンシングによる ワクチン・薬剤耐性関連変異株・海外変異株の 予防的国内監視システムの構築
前田 士郎 (代表者：独立行政 法人国立病院機構 京都医療センター 浅原 哲子)	循環器疾患・糖尿病等 生活習慣病対策実用化 研究事業	1,000	肥満症における減量治療反応性・抵抗性に 関連する遺伝素因の同定と精密医療の確立
前田 士郎 (代表者：琉球大学 宮里 実)	女性の健康の包括的支 援実用化研究事業	3,000	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
中島 信久 (代表者：大阪府立 大学 西山菜々子)	統合医療に係る医療の 質向上・科学的根拠収 集研究事業	代表者一 括経理	終末期がん患者に対するリハビリテーションの 有効性検証のための多施設共同ランダム化比較 試験
銘苺桂子 (代表者：琉球大学 宮里 実)	女性の健康の包括的支 援実用化研究事業	200	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略

銘苅桂子 (代表者：琉球大学 清水 雄介)	AMED 研究事業	300	臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方法の検討
池原由美 (代表： 琉球大学 植田真一 郎)	臨床研究・治験推進事業	代表一括 計上	糖尿病合併冠動脈疾患レジストリを基盤としたコ ルヒチン第3相検証的試験の実施と RCT on Registry に向けたレジストリデータの品質管理と 標準化に関する研究
植田真一郎・池原 由美 (代表：琉球 大学 清水雄介)	再生医療の産業化に向 けた評価基盤技術開発 事業	12000	琉球大学を起点としたヒト (同種) 体性幹細胞原 料の安定供給システムの構築
植田真一郎・池原 由美 (代表：琉球 大学 金城武士)	新興・再興感染症に対 する革新的医薬品等開 発推進研究事業	14950	新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者にお ける低用量コルヒチンによる宿主過剰炎症反応予 防に向けた抗炎症治療の医師主導治験による開発
植田真一郎・池原 由美 (代表：琉球 大学 植田真一 郎)	病院外療養の軽症から 中等症の COVID-19 患者 を対象とした、コルヒ チンの重症化抑制作用 評価を目的とする第3 相二重盲検プラセボ対 照ランダム化比較試験 AMED	5060	病院外療養の軽症から中等症の COVID-19 患者を 対象とした、コルヒチンの重症化抑制作用評価を 目的とする第3相二重盲検プラセボ対照ランダム 化比較試験 AMED
東恩納 美樹 (代表者：兵庫医科 大学 森本剛)	研究公正高度化モデル 開発支援事業	650	臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的研 究倫理学習プログラムの開発
田中勇悦 (代表者：聖マリ アーナ医科大学 山 野嘉久)	難治性疾患実用化研究 事業	2,990	新規 HTLV-1 感染モデルを用いた HAM の発症予防 法・治療法の開発
角南寛 (代表者：琉球大学 清水雄介)	AMED・再生医療の産業化 に向けた評価基盤技術 開発事業	1,500	琉球大学を起点としたヒト (同種) 体性幹細胞原 料の安定供給システムの構築

4. その他の公的機関からの研究費

研究代表者	助成事業者名	助成金額 (千円)	研究課題
宮里実	令和3年度先端医学研究支援事業	1,400	マルチセンシングネットワークの統合的理解と排尿制御機構の解明による革新的医療技術開発
石内 勝吾	令和3年度琉球大学先端医学研究支援事業	1,400	革新的次世代型医療技術開発・最先端リハビリテーションの診断および治療技術の創出・PARTIII 記憶痕跡の脳内機序解明をめざして
古泉英貴 (代表者：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 山中行人)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター	200	視機能/加齢性疾患が高齢者の身体機能に与える影響および予防・治療法の開発に関する研究
中西 浩一	環境省	45,485	子どもの健康と環境に関する全国調査
池上 太郎	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	4,000	ヒトパピローマウイルス関連腫瘍の病理組織診断薬開発の研究
鈴木 幹男	沖縄県	6,300	沖縄県新生児聴覚検査体制整備事業
野口 洋文	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	4,000	マイクロデバイスを用いたインスリン分泌細胞の作製
前田 士郎	沖縄県先端医療技術実用化促進事業委託業務	30,000	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究
石田 肇 (代表者：琉球大学 前田士郎)	沖縄県	188	先端医療実用化推進事業(沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成事業)
筒井 正人	琉球大学先端医学研究支援事業	1,600	代謝症候群における活性硫黄合成系の意義の解明
山下 弘高	公益財団法人ニッポンハム食の未来財団	2,000	食物アレルギーにおける経皮感作と経口免疫寛容のバランスの解明(継続)
山下 弘高	公益信託 宇流麻学術研究助成基金	240	カリクレイン様タンパク質の食物アレルギー発症への関与の検討
垣花学	沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業(出口志向型研究支援業務)	4,000	皮膚創傷治癒促進を目指した硫化水素ガスの新基材開発とその効果に関する研究。
神谷 武志	厚生労働省	3,206	令和3年度障害者総合支援事業費補助金(補装具装用訓練等支援事業)
東 千夏 (代表者：佐賀大学 中山功一)	沖縄県	17,383	「先端医療産業開発拠点実用化事業」(バイオ3Dプリンターを用いたスポーツ損傷に対する再生医療技術開発等)
清水 雄介 (中山 功一 佐賀大学)	沖縄県商工労働部ものづくり振興課	4,454	令和3年度先端医療産業開発拠点実用化事業(バイオ3Dプリンターを用いたスポーツ損傷に対する再生医療の技術開発等)
梅村 武寛	地域医療介護総合確保基金	12,066	救急から提案する地域包括医療
大内 元	重点配分経費	500	令和3年度ポストコロナ社会実現研究プロジェクト
植田 真一郎 (代表者：琉球大学・清水雄介)	沖縄県	11,386	先端医療技術実用化促進事業(再生医療に係る治験等実施体制の構築)
植田 真一郎 (代表者：琉球大学・前田士郎)	沖縄県	7,854	先端医療技術実用化促進事業(沖縄県の健康長寿復興に向けた疾患ゲノム研究)
崎浜 秀悟	令和3年度琉球大学先端医学研究支援事業	1,050	沖縄県における成人T細胞白血病/リンパ腫の皮膚病変に対する遺伝子変異解析

益崎 裕章	令和3年度 沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業	4,000	過度なアルコール嗜好性および軽度認知機能障害を緩和する機能性食品の試作品開発と実用化・学術基盤の構築
岡本 士毅	先端医学研究支援事業(琉球大学)	1,400	「脂肪を嫌う脳」を創り肥満を防ぐ
森島 聡子	先端医学研究支援事業(琉球大学)	1,050	遺伝的に規定されるNK細胞免疫応答性がATL発症リスクに影響する可能性
高槻 光寿	琉球大学(令和3年度先端医学研究支援事業)	1050	生体移植レシピエントにおけるドナー腸内細菌移植(便移植)併用の有無性についての探査的研究
岸本 英博	成長分野リーディングプロジェクト創出事業	2,200	沖縄産エリ蚕サナギを用いた産学官・国際連携によるアフリカ豚熱経口ワクチンおよび簡易診断キットの開発
村上 明一	沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業(公益財団法人 沖縄科学技術振興センター)	4,000	迅速な至適タンパク質作製プラットフォームの開発研究
林 健太郎	琉球大学プロジェクト若手支援	800	モルフィア型や非色素型毛芽腫との違いにみる基底細胞癌の分子多様性
栗澤 遼子	琉球大学プロジェクト女性	800	沖縄に好発する血管肉腫の免疫微小環境の理解と、治療標的となる腫瘍ゲノム変異の探索
山下 暁朗	内閣府	11,000	難治性がんにおけるがん抗原の発現制御機構の理解と医療開発
高橋 良明 (代表者:イーベック株式会社 寅嶋崇)	沖縄県	210	ハブ咬傷時に投与する安全な抗毒素抗体の開発
健山正男	沖縄県	917	沖縄県エイズ治療拠点病院研修委託事業
健山正男	沖縄県	6,006	沖縄県感染症診療ネットワーク事業
健山正男	エイズ予防財団	750	HIV感染者等保健福祉相談事業
健山正男	国立病院機構九州医療センター	198	HIV診療医師情報網支援事業
前城達次	沖縄県	11,534	肝疾患診療連携拠点病院事業
前城達次	国立国際医療研究センター	833	肝炎情報センター戦略的強化事業
金城武士	沖縄県	536	新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症行政検査委託
渡部 匡史	琉球大学先端医学研究支援センター(先端医学研究支援事業)	1,400	ウイルス性複合体が宿主内で形成するゲノム高次構造体の解明
前田 士郎	沖縄県先端医療技術実用化促進事業委託業務	30,000	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究
中島 信久	笹川保健財団研究助成	500	がん診療連携拠点病院において「がん治療と緩和ケアの統合(Integration of Oncology and Palliative care: IOP)」を实践・普及させるための取り組みーESMO-DCに基づくmade in Japanモデルの作成
中島 信久	笹川保健財団研究助成	510	クリニカル・オーディットツールの活用による質の高い緩和ケア提供体制確立のための研究ーIPOS(Integrated Palliative care Outcome Scale)日本語版の沖縄県内医療機関への普及ならびにこれを用いた緩和ケアの質の向上に関する検討
前城達次	沖縄県	11,534	肝疾患診療連携拠点病院事業
前城達次	国立国際医療研究センター	833	肝炎情報センター戦略的強化事業
増田 昌人	沖縄県	8,800	地域統括相談支援センター事業

増田 昌人	沖縄県	9,200	がん患者等支援事業
植田真一郎・池原由美（清水雄介）	沖縄県 先端医療産業技術事業化推進事業	195	再生医療に係る治験等実施体制の構築
大湾知子	島嶼防災研究センター 研究・活動助成	250	沖縄県内病院における看護師による新型コロナウイルス感染症対策
大湾知子	令和3年度地域志向トライアル経費による正課科目における地域志向取組:域志向活動トライアル経費	100	沖縄の生活文化における伝統空手の国指定無形文化財への取り組みと健康教育への普及
大湾知子	ジェンダー協働推進室:オーガナイザー養成支援	100	排尿・排便の管理～悩みを解決しよう！～
小林 潤	文部科学省・日本型教育の海外展開	5,000	アジア太平洋島嶼のポストコロナの健康・安全な学校に関する研究
小林 潤	琉球大学・ポストコロナ社会実現研究プロジェクト	1,000	太平洋島嶼における健康・安全な社会・学校づくりに関する研究
具志堅美智子	社団法人沖縄内科学学術研究振興会	200	IsCGM が糖尿病負担感情に及ぼす効果
佐藤 行人 (代表者:琉球大学戸田 守)	環境再生保全機構 (ERCA)	120,000	両生爬虫類をモデルとした希少種選定の基礎資料整備と保全対象種の簡易同定法の確立およびそれらのワークフローの提案
角南寛	沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業	4,000	機能性および汎用性の高い培養容器の開発

5. その他の民間機関からの研究費

研究代表者	助成事業者名	助成金額 (千円)	研究課題
西江 昭弘	キヤノンメディカルシステムズ株式会社	10,000	面検出器 CT 及び超高精細 CT を用いた動態画像/高分解画像の研究
西江 昭弘	株式会社ネット・メディカルセンター	330	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
石内 勝吾	大塚製薬株式会社	1,000	非開示
石内 勝吾	エーザイ株式会社	1,000	非開示
石内 勝吾	中外製薬株式会社	300	非開示
石内 勝吾	塩野義製薬株式会社	300	非開示
石内 勝吾	帝人ファーマ株式会社	250	非開示
石内 勝吾	株式会社ベアーメディック	250	非開示
石内 勝吾	株式会社ツムラ	100	非開示
古泉英貴	エイエムオー・ジャパン	2,000	Pachychoroid 関連疾患の適正医療を目指した診断・治療開発
古泉英貴	大塚製薬株式会社	500	中心性漿液性脈絡膜網症固有の脈絡膜異常に係る分子病態解明
古泉英貴	日本アルコン株式会社	500	加齢黄斑変性の病態メカニズム解明～沖縄固有因子からのアプローチ～
古泉英貴	(有)ファーストメディカル	432	狭隅角眼への眼内レンズ挿入術前後の屈折
今永直也	バイエル薬品株式会社	500	前眼部 OCT を用いた強膜断層像と脈絡膜循環との関連の検討
寺尾信宏	日本アルコン株式会社	100	血管新生および血管新生抑制因子に絞った pachychoroid 関連疾患の前房水解析
山内遵秀	日本アルコン株式会社	100	包括的眼球イメージングを駆使したパキコロイド関連疾患の病態解明
力石洋平	日本アルコン株式会社	100	外科的侵襲が網膜血流に及ぼす影響の解明
今永直也	日本アルコン株式会社	100	強膜断層像に着目した黄斑疾患の病態解明
古泉英貴 (代表者：高齢者眼疾患研究財団・佐伯 宏三)	高齢者眼疾患研究財団	1,000	強膜断層撮影を応用した黄斑疾患の病態解明と最適治療開発
鈴木 幹男	公益社団法人琉球耳鼻咽喉科学振興会	440	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
池上 太郎	グラクソ・スミスクライン株式会社	2,000	喉頭乳頭腫におけるヒトパピローマウイルス E4 および E5 の機能の解明
鈴木 幹男 (代表者：国立大学法人 大阪大学 猪原秀典)	一般社団法人 九州臨床研究支援センター	330	再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する modified PFE 療法と modified TPEx 療法を比較するランダム化第 II 相多施設共同試験 (TEMPER Study)
大倉 信彦	日本科学者会議 (研究助成)	78	有機フッ素化合物(perfluorinated compounds:PFCs)汚染水域に生息する水棲動物の様々な組織における元素分析を用いた汚染評価法の検討
松下 正之	小野薬品工業株式会社	6,500	統合失調症双子家系 iPS 細胞を用いた病態解析
稲福 斉	株式会社カタリスト琉球	5,500	健常人を対象とした発酵シークワサー [シンジムン] の末梢血流改善効果を評価する二重盲検ランダム化クロスオーバー試験
西田康太郎	ジンマーバイオメット	1,000	人工関節置換術における術中支援デバイスによる人工関節設置精度の検討
西田康太郎	中外製薬 (株)	500	骨・軟部腫瘍疾患に関する研究

西田康太郎	日本臓器製薬 (株)	500	人工関節置換術後の脊椎—股関節アライメント変化
西田康太郎	旭化成ファーマ	500	Green fluorescent protein(GFP)を形質導入したEwing肉腫の高肺転移細胞株を用いた肺転移能の解析と新規治療薬の探索
西田康太郎	祐徳薬品工業 (株)	100	沖縄県における大腿骨頭壊死症の疫学調査
西田康太郎	メドトロニックソファ	2,000	沖縄県における脊髄損傷の疫学・治療調査
西田康太郎	モアダネック (株)		
西田康太郎	大正製薬 (株)	300	「脊椎・股関節動態解析」についての検討
清水雄介	一般社団法人トロピカルテクノプラス	24,228	令和3年度先端医療産業技術事業化推進事業(再生医療に係る治験等実施体制の構築)
清水雄介	一般社団法人トロピカルテクノプラス	738	令和3年度沖縄型医療機器製造基盤創出事業委託業務
清水雄介	一般社団法人トロピカルテクノプラス	7,000	令和3年度成長分野リーディングプロジェクト創出事業(高純度エクソソーム(細胞外小胞)生産技術の開発と医療・化粧品産業への応用)
清水雄介	一般社団法人トロピカルテクノプラス	55,000	令和3年度細胞ストック基盤実用化事業
清水雄介	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	19,646	令和3年度先端医療技術実用化促進事業委託業務(幹細胞抽出培養シートの臨床応用に向けた研究開発)
清水雄介	株式会社グランセル	1,887	脂肪組織由来幹細胞を用いた再生医療の産業化研究
清水雄介	タカラバイオ株式会社	884	研究用製品・受託研究サービへの利用を目的とした日本人由来ヒト初代細胞の品質および機能の評価
清水雄介	株式会社生命科学インスティテュート/東北大学	3,857	体性幹細胞 Muse 細胞の単離とその性質及び輸送による影響に関する研究
清水雄介	JCR ファーマ株式会社	650	歯髄組織由来葉系幹細胞の抽出培養技術および輸送技術の開発
清水雄介	ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社	587	中胚葉性幹細胞由来エクソソームの産生量工場およびエクソソーム精製技術確立に向けた研究
清水雄介	第一三共株式会社	2,640	臍帯・臍帯血・羊膜(臍帯関連組織)からの各種細胞の単離と輸送による影響に関する研究
清水雄介	ロート製薬株式会社	2,722	「包括的高度慢性下肢虚血患者を対象とするADR-001の第I/II相試験(仮)」の準備業務
清水雄介	株式会社金太郎 CellsPower	1,320	間葉系幹細胞を用いた再生治療の事業化研究
清水雄介	株式会社ニコン	1,000	ライブセル経時観察と非染色画像を用いた画像解析の活用

清水雄介	京セラ株式会社	4,290	ヒト脂肪組織の採取、有効性および安全性に係る研究
斎藤 誠一	武田薬品工業株式会社	400	幹細胞マーカーStage-specific embryonic antigen-4 (SSEA-4) の前立腺癌細胞における役割と血清マーカーの研究
田中 慧	バイエル薬品株式会社	1,000	幹細胞マーカーStage-specific embryonic antigen-4 (SSEA-4) の前立腺癌細胞における生物学的役割と血清マーカーの研究
斎藤 誠一	日本新薬	300	前立腺癌のマーカー探索研究
梅村 武寛	旭化成ファーマ	1,000	
梅村 武寛	コビディエンジャパン	300	一次救命処置中の胸骨圧迫時間比を低下させる要因の検討
梅村 武寛	江洲整形外科クリニック	200	
植田 真一郎	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	9,000	プライマリ・ケア領域での非弁膜症心房細動患者における多剤併用と潜在的不適切処方
加留部 謙之輔	高松宮妃癌研究基金	2,000	空間的多様性を伴う病変の網羅的遺伝子解析による成人 T 細胞性白血病/リンパ腫の病態解明
崎浜 秀悟	公益信託 宇流麻学術研究助成基金	240	成人 T 細胞白血病/リンパ腫における CARD11 異常および PRKCB 変異の意義
高鳥 光徳	公益財団法人 黒住医学研究振興財団	900	シングルセル由来の微量ゲノム DNA を用いた Ig/TCR クローナリティ検査法の開発
益崎 裕章	鈴木謙三財団	1,000	2 型糖尿病患者の ICT リテラシー測定によりセルフケアアプリ導入可能性を予測するモデルの開発
益崎 裕章	公益財団法人 上原記念生命科学財団	5,000	動物性脂肪の過剰を制御する『足るを知る脳』の再構築
岡本 士毅	第一回 日本肥満学会・ノボ ノルディスク ファーマ研究助成	1,000	動物性脂肪の過食を抑制する『足るを知る脳』の再構築
岡本 士毅	エリザベス・アーノルド富士財団	1,000	全身アセチルコリンバランスを改変する玄米機能成分 γ-オリザノール肥満改善ターゲット解析
森島 聡子	公益財団法人 上原記念生命科学財団	5,000	遺伝的に規定される NK 細胞免疫応答性が ATL 発症リスクに影響する可能性
Millman Jasmine	ロッテ財団	1,000	エクストラバージンオリーブオイルによる新規の老化関連障害予防メカニズム解析
益崎 裕章	H.U 財団	2,000	①沖縄県久米島デジタルヘルス介入研究の長期フォローアップ ②先進的 ICT システム活用による減量・代謝改善手術の術前・術後の肥満者の体重管理
中山 良朗			
石田 明夫	大塚製薬株式会社	500	環境要因は腸内細菌叢の変化をさせ、認知症に影響を及ぼすか
石田 明夫	協和キリン株式会社	200	環境要因による腸内フローラの変化が認知機能に影響するか
大屋 祐輔	鳥居薬品株式会社	1000	血管病変モデルの開発とステントおよびバルーン特性の研究
大屋 祐輔	日本新薬株式会社	200	肺高血圧症に対する幹細胞治療の開発
青木 陽一	科研製薬株式会社	200	子宮頸癌放射線療法後の局所遺残・再発症例に対する子宮摘出が予後に及ぼす影響
青木 陽一	中外製薬株式会社	300	卵巣腫瘍良・悪性鑑別における ROMA 値に関する検討
青木 陽一	大鵬薬品工業株式会社	100	高齢子宮頸癌患者における同時化学放射線療法の relative dose intensity および overall treatment time に関する検討

青木 陽一	あすか製薬株式会社	300	根治的放射線療法で治療した子宮頸癌患者における治療前後の骨格筋肉量と治療成績との関連
岸本 英博	RePHAGEN 株式会社	900	抗体性能向上システムの開発
岸本 英博	RePHAGEN 株式会社	100	マウスを使用したバクテリオファージの薬効評価試験のセットアップ
山下 暁朗	横浜市立大学 (企業共同研究委託)	1,980	SMG1 阻害薬の開発
金城武士	Seegene Inc.	2,000	COVID-19 流行期における他の呼吸器ウイルス流行状況の検討および各種検査法の性能を評価する観察研究
金城武士	有限会社マイテック	100	患者由来検体を用いた新型コロナウイルス新規検出法の性能評価
大野 真治	乳酸菌研究会	300	フラビウイルスのインターフェロン抵抗性に関する研究
斉藤 美加 (代表者：琉球大学 諏訪竜一)	トヨタ財団研究助成プログラム	1,946.2	蚊媒介性感染症対策における伝統知と科学知の融合—おばあちゃんの知恵が高める災害後のレジリエンス
玉城 陽子	レキオ・パワー・テクノロジー株式会社	1,000	妊娠期におけるコミュニケーションツールとしてのポータブル超音波機器使用効果研修のための縦断的調査研究
遠藤由美子 (代表者：琉球大学 玉城陽子)	レキオ・パワー・テクノロジー株式会社	0	妊娠期におけるコミュニケーションツールとしてのポータブル超音波機器使用効果研修のための縦断的調査研究
金城貴夫	臨床病態医学研究所	6,274	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)
平井 到	公益財団 宇流麻学術 研究助成金基金	260	薬剤耐性菌モニタリングに応用可能な新規薬剤耐性遺伝子検出システムの確立
福島卓也	第一三共株式会社	2,750	HTLV-1 既感染者血液検体を用いた免疫応答評価に関する臨床研究と HTLV-1 に対する試作ワクチンの非臨床薬理評価
市瀬 広武	公益信託 宇流麻学術研 究助成基金	260	沖縄県での研究に適した代謝疾患モデルマウスの作製および共有リソース化
屋良さとみ (代表者：長崎大学 迎 寛)	日本ベーリンガーイン ゲルハイム株式会社	1 症例あ たり 100	早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ投与の有効性と安全性に関する解析

研究成果による産業財産権

【出 願】 計(8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
脊髄オピオイドμ受容体を介した新規腹圧性尿失禁薬剤	宮里実, 芦刈明日香	琉球大学	特願 2018-229643	平成 30 年 12 月 7 日 (R3.9.23 審査請求決定)	国内
認知機能低下、または過体重もしくは肥満症を処置することに用いるための医薬組成物	石内 勝吾	石内 勝吾	特願 2021-150246	2021 年 12 月 7 日	国内
認知機能低下、または過体重もしくは肥満症を処置することに用いるための医薬組成物	石内 勝吾	石内 勝吾	特願 2021-150271	2021 年 12 月 7 日	国内
情動障害評価システム、データ作成方法およびスクリーニング方法	石内 勝吾	石内 勝吾	特願 2021-210944	2021 年 12 月 24 日	国内
認知機能改善剤, 神経新生促進剤及び認知機能改善用経口組成物	益崎 裕章, 岡本土毅	琉球大学	特願, 2021-208891	2021 年 12 月 23 日	国内
トレーニング装置, カテーテル, 画像処理法, プログラム, および情報記録媒体	横田秀夫, 大屋祐輔, 岩淵成志	国立研究開発法人理化学研究所, 国立大学法人琉球大学	特願 2018-077822	2018 年 4 月 13 日	国内・国外
抗 CADM1 抗体	高橋良明, 中野和民, 田部亜季, 渡邊俊樹, 津本浩平	琉球大学, 東京大学	特願 2021-080133	2021 年 5 月 11 日	国内
フラビウイルスに対する月桃由来の抗ウイルス剤	斉藤 美加, 関根 健太郎, 鳴坂 義弘, 鳴坂 真理, 畑中 唯史	国立大学法人琉球大学 岡山県	特願 2021-072738	2021 年 04 月 22 日	国内

【取 得】 計(2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
腸内細菌叢 構成比率改善剤	益崎 裕章	琉球大学	特許, 第 6895656 号	2021 年 6 月 10 日	国内
レプトスピラ症の診断に用いるレプトスピラ抗原検出用抗体	トーマ クラウディア	国立大学法人琉球大学	特許第 6979200 号	令和 3 年 11 月 17 日	国内