

琉球大学医学部研究概要

平成 19 年

Annual Report on Research Activity

by

Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

2007

琉球大学医学部

FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITY OF THE RYUKYUS

本書は、旧「琉球大学医学部紀要」（1990-1997）の名称を「琉球大学医学部研究概要」に変更して刊行したものである。

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

目 次

医学科, 附属病院

解剖学第一分野	4
解剖学第二分野	8
生理学第一分野	10
生理学第二分野	16
生化学分野	14
熱帯寄生虫学分野	16
環境生態医学分野	22
法医学分野	25
免疫学分野	29
医科遺伝学分野	31
腫瘍病理学分野	34
細胞病理学分野	37
循環系総合内科学分野	42
育成医学分野	55
放射線医学分野	58
臨床検査医学分野(附属病院検査部・輸血部を含む)	68
薬理学分野	72
機能制御外科学分野	75
麻酔科学分野	79
救急医学分野	85
内分泌代謝内科学分野	87
皮膚科学分野	101
病態消化器外科学分野	109
女性・生殖医学分野	117
泌尿器科学分野	129
精神病態医学分野	147
脳神経外科学分野	154
整形外科学分野	158
視覚機能制御学分野	166
耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野	170
顎顔面口腔機能再建学分野	176
病原生物学分野	181
病原因子解析学分野	193
細胞生物学分野	196
生命統御医科学分野	198
分子病態感染症学分野	200
薬物作用制御学分野	217
手術部	220
地域医療部	222
高気圧治療部	223

血液浄化療法部	224
医療情報部	249
周産母子センター	251
病理部	256
光学医療診療部	258
リハビリテーション部	264
薬剤部	266

実験実習機器センター	269
------------	-----

動物実験施設	270
--------	-----

保健学科

基礎看護学分野	271
疫学・保健情報学分野	273
国際環境保健学分野	276
成人看護学Ⅰ分野	278
成人看護学Ⅱ分野	282
老年看護学分野	283
母性看護・助産学分野	284
小児看護学分野	287
母子・国際保健学分野	289
地域看護学分野	291
精神看護学分野	294
臨床心理・学校保健学分野	296
生体代謝学分野	298
分子遺伝学分野	299
形態病理学分野	291
病原体検査学分野	302
生理機能検査学分野	304
血液免疫検査学分野	306

受入研究費による研究課題

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究	307
2. 厚生労働省からの受託研究	309
3. その他の研究費	
3-1. 公的機関からの補助金	310
3-2. 民間機関からの助成金	311

解剖学第一分野

A. 研究課題の概要

1. 北海道における古代、中世を中心とする人々の人類史と生活誌(石田 肇)

(1) オホーツク文化人骨の頭蓋形態小変異研究

5~12世紀にかけて北海道オホーツク海沿岸からサハリン南部には、海獣狩猟や漁労を中心としたオホーツク文化が栄えた。今回、アイヌの成立へのオホーツク文化人集団の影響、さらには、北東アジア人類集団との系統関係を調べるため、頭蓋形態小変異を用い分析を行った。オホーツク文化人骨資料を、北部オホーツク群と東部オホーツク群に分けた。分析は、各集団の形質の出現頻度からMMDを計算し、多変量解析法で検討するとともに、形質の遺伝率を60%に仮定し、集団内、集団間多様性をR-matrix法および、*Fst*により検討した。オホーツク文化人骨は、眼窩上孔では、北海道アイヌ人と縄文時代人より高頻度の出現率を示し、頬骨横縫合痕跡では縄文時代人とともに高頻度を示す。頭蓋形態小変異19項目の出現頻度を用いて20集団との間でMMDsを求めた。北部オホーツク群と東部オホーツク群の間には有意差はなかった。北部オホーツク群は、サハリンアイヌとバイカル新石器時代人の距離が最も近く、東部オホーツク群からは、北部オホーツク群が近く、北海道アイヌ、サハリンアイヌと続く。北海道アイヌは、縄文時代人より、オホーツク文化人に近く、近隣結合法やR-matrix法においても、同様の結果を得た。RelethfordとBlangero法では、東部オホーツク群では、高いRii値と低い観察値を示すことから、形態的な多様性を失っている可能性を示した。オホーツク文化人は、北東アジア人類集団の中では、バイカル新石器時代人、アムール川流域の人々と類似性があることが再確認された。さらに、オホーツク文化人集団を北部と東部で分けた場合、集団内多様性に違いがあることが初めて確認された。つまり、北部では多様性が高いが、北海道東部に拡散するときに、少人数での移動のため、多様性を失っていった可能性がある。また、オホーツク文化人は、アイヌそして縄文時代人とも近い関係であることが示された。オホーツク文化人骨は、顔面が極端に扁平であり、歯も大きいなど、縄文-アイヌ系とは違った点も多い。しかし、最近のミトコンドリアDNA分析の結果等は、オホーツク文化人とアイヌとの関連を支持するものであり、本研究は日本列島の人類史を書きかえる可能性を示唆した。

(2) 同位体分析による北海道地域の食性

これまでに実施したモヨロ貝塚、浜中2遺跡、ウトロ神社山遺跡の安定同位体分析では、いずれの遺跡でもオホーツク文化集団は、海生哺乳類を主要なタンパク質源としていることが示唆され、彼らの主たる生業が海獣狩猟であると推測された。一方、浜中2遺跡と同じく礼文島に位置する香深井1遺跡では、動物遺存体の詳細な分析がなされており、その8割が魚類によって構成されると報告されている。これは、安定同位体比の結果と矛盾していることから、香深井1遺跡から出土した幼児骨と

海獣、陸獣および魚類を含む動物遺存体をサンプリングし、現在前処理を行っているところである。

(3) ストレスマーカーによる古代、中世の北海道

エナメル質減形成の出現頻度について、浜中やモヨロで高い値を示していることは、両遺跡の人々が小児期のある期間エナメル質の形成が阻害される程度の栄養障害に陥っていたことを意味する。また、米田(2006)による食性分析では、オホーツク文化人は遺跡の別を問わず海生哺乳類に特化した食性であった可能性が示唆されているが、本研究におけるエナメル質減形成の出現頻度をみる限り、地域別にみたオホーツク文化の生活環境は、食性は類似していても健康という側面においては均質的ではない可能性が考えられる。さらに、変形性関節症の調査では、壮年段階から、肘関節や腰椎部に骨棘などが見られる傾向にあり、生業との係わり合いが示唆された。

2. 琉球列島の人々の系統と生活誌の多様性(石田 肇)

(1) 久米島近世人骨の変形性関節症と下肢関節面の研究

17世紀から19世紀の農耕民と考えられる、久米島近世人骨(男性57個体、女性45個体)の変形性脊椎関節症の評価を行った。主成分分析の結果、頸椎および腰椎の変形性関節症の頻度が高く、腰椎では椎体前縁部と左右縁部に、頸椎では椎体後方と椎間関節に関節症の頻度が高い傾向を確認した。久米島近世人骨の女性は、頸椎の椎骨後方に変形性関節症の頻度が男性に比べ高いことから、民俗学者らによって示唆されている、頭上運搬による荷重の影響を受けたと思われる。女性においては腰部での重度化を認め、その要因は男女間の食性の差も示唆される。

さらに、四肢骨を観察し、変形性関節症の関節面の重症度をBridges(1991)の基準に従いScale0-4に分類した。Scale3-4の頻度を比較した結果、男女差、左右差は認められず、Scale4において女性の右肘関節に変形性関節症の頻度が高く有意差を認めた。久米島近世人骨は肩関節、肘関節、膝関節、股関節に変形性関節症の頻度が高く、その因子として加齢に加えて労働に起因するものが考えられた。久米島近世社会において農耕、機織という労働、その地方独特の耕器具の使用という生活様式が、上肢と下肢の近位関節に変形性関節症の頻度を増加させた原因であると考えられる。

また、蹲踞姿勢を示す距骨の関節面は少なく、他の日本列島の住民と異なる生活様式があった可能性がある。また、距踵関節面では、その頻度には、差異が見られなかった。

(2) 久米島近世人骨の歯科疾患と同位体分析

齲蝕、生前脱落歯、エナメル質減形成、歯石について調査した。齲蝕率は女性が男性より有意に高かった。全体の齲蝕率は18.9%であった。生前脱落歯率も女性が有意に高かった。若年成人と老年成人とに分けて比較した場合、齲蝕率、生前脱落歯率ともに若年成人より老年成人に有意に高い。男女別にみた場合、若年成人の間では有意差はなかったが、老年成人女性が有意に高かった。エナメル質減形成は3歳半から5歳半にかけて最も多く発生し、頻度は若年成人女性が男性よりも高く、早く死亡した個体では、幼児期にストレスが多かったことを示

していると思われる。齧歯率の他地域との経時的変化の比較では、北海道は近世まで本州や沖縄に比べ極端に低い。縄文時代の本州と沖縄はどちらも齧歯率が比較的高く、近世でもやはり同様に高い。沖縄では、縄文時代と近世の齧歯率には有意な差はなかった。齧歯率、生前脱落歯率が女性に有意に高かったことは、妊娠や更年期など女性特有のホルモンの変化による影響に加え、米田らの安定同位体分析では、女性が炭水化物から、男性は魚類からたんぱく質を摂取する傾向があり、文化的社会的側面からの男女間の食習慣の違いも反映していると思われる。縄文時代の狩猟採集民から近世の農耕民への変化にもかかわらず齧歯率に有意な差がないことは両時代の魚類と C3 植物の摂取率が似ていることに関連している可能性がある。

(3) 琉球列島住民の歯牙形態からみた人類史の推定

琉球列島住民の歯牙形態を調査した。北は徳之島、沖縄本島(今帰仁、嘉手納)、宮古島、石垣島の5集団である。歯冠の形態では、石垣や宮古は、幾分、北海道アイヌに近いことが分かった。Fst を調べると、琉球列島自体の地域的変異は比較的大きいが、個々の島々について、Relethford and Blangero's (1990)法を用いた分析では、幾分かの遺伝的浮動が示唆された。

さらに、歯冠近遠心・頬舌径の計測値を調べ、その地域内・地域間の多様性および他のアジア集団との比較検討を行った。歯冠サイズで琉球列島集団はアジアの中で中間値を示すとともに、歯冠形態では相対的に近遠心径が頬舌径より大きく、他の集団とは独立したまとまりを作っていた。R-matrix 法およびFst により検討した結果、琉球列島の集団間多様性は低く、集団内多様性は特に離島集団において比較的高い値であった。

3. 南西諸島人骨格の形質人類学的研究(土肥直美)

ヒト骨格の形質人類学的研究を通して、南西諸島人の形成過程および島嶼環境における適応や生活の歴史を明らかにしようとしている。昨年度までは、沖縄人研究の

ネックとなっていた先史時代からグスク時代にかけての情報を収集するために、うるま市具志川グスク崖下地区遺跡において発掘調査を行った。本年度は発掘調査によって得られた人骨や遺物の整理、分析を行い、当時の人々の生活や文化に関する多数の新しい知見を得ることができた。また、先史時代人の遺体の扱い、葬法など、死生観や精神世界の復元に繋がる貴重な発見もあった。さらに、琉球列島と南方との関係を解明するために、九州大学、京都大学、国立科学博物館との合同調査チームによる台湾大学との共同研究を進めている。

4. 受精と卵の減数分裂に関する研究(泉水 奏)

(1) 受精時の Ca^{2+} の卵内濃度の振動と細胞周期関連キナーゼとの相互作用の研究

受精時に見られる卵内 Ca^{2+} の濃度の上昇が卵の発生の引き金となる事が知られている。ホヤ卵において Ca^{2+} の濃度の振動が分裂中期キナーゼ (Cdk1)、減数分裂や卵の分裂停止に働いている MAP キナーゼの活性を制御することにより卵減数分裂の再開と進行を引き起こすことを示してきた。また逆に MAP キナーゼは、受精時の Ca^{2+} の濃度の振動に必須であり、活性の消失により卵内 Ca^{2+} の濃度の振動が終了する。さらに Cdk1 は MAP キナーゼ活性存在下においてのみ Ca^{2+} 振動の頻度を増加させる。そして MAP キナーゼ活性の人為的上昇は体細胞分裂への移行を阻害する。これらのことから受精時の減数分裂の進行は Ca^{2+} と MAP キナーゼ、Cdk1 の相互作用により進行し、減数分裂から体細胞分裂への移行には MAP キナーゼ活性の消失が必要であると考えられた。

(2) 卵精子の受精能に関する研究

ホヤでは輸卵管の卵、輸精管中の精子を採出し混合しても受精は起こらず、通常の授精環境である海水により希釈すると受精が起こる。このことは輸卵管、輸精管中の pH が低く、受精にはより pH の高い海水中に放出されることが必要であることが明らかとなった。

B. 研究業績

原 著

- OD07001: Haneji K, Hanihara T, Sunakawa H, Toma T, Ishida H. Nonmetric dental variation of Sakishima Islanders, Okinawa, Japan: a comparative study among Sakishima and neighboring populations. *Anthropol Sci* 2007; 115: 35-45. (B)
- OD07002: Toma T, Hanihara T, Sunakawa H, Haneji K, Ishida H. Metric dental diversity of Ryukyu Islanders: a comparative study among Ryukyu and other Asian populations. *Anthropol Sci* 2007; 115: 119-131. (B)
- OD07003: Sato T, Amano T, Ono H, Ishida H, Kodera H, Matsumura H, Yoneda M, Masuda R. Origin and genetic feature of the Okhotsk people, revealed by ancient mitochondrial DNA analysis. *J Hum Genet* 2007; 52: 618-627. (B)
- OD07004: 諸見里恵一, 譜久嶺忠彦, 土肥直美, 埴原恒彦, 西銘 章, 米田 穰, 石田 肇: 沖縄県久米島ヤッチのガマ・カンジン原古墓群から出土した近世人骨の変形性脊椎関節症. *Anthropol Sci (Japanese series)*, 115: 25-36, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Haneji K, Hanihara T, Sunakawa H, Toma T, Ishida H. Nonmetric dental variation of Sakishima Islanders, Okinawa, Japan: a comparative study among Sakishima and neighboring populations. 76th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists, Philadelphia, PA, March 28-31, 2007. (Am J Phys Anthropol Suppl 44: 124, 2007)
- PI07002: Komesu A, Hanihara T, Amano T, Ono H, Yoneda M, Fukumine T, Ishida H. Nonmetric cranial variation of the ancient Okhotsk cultural people around the Okhotsk Sea coast. 76th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists, Philadelphia, PA, March 28-31, 2007. (Am J Phys Anthropol Suppl 44: 146, 2007)
- PI07003: Ishida H, Hanihara T. Diversity of prehistoric and historic peoples along Okhotsk sea coast as viewed from nonmetric cranial variation. 21st Pacific Science Congress, Okinawa, Japan, June 12-18, 2007.
- PI07004: Toma T, Hanihara T, Sunakawa H, Haneji K, Ishida H. Metric dental diversity of Ryukyu Islanders: a comparative study among Ryukyu and other Asian populations. 21st Pacific Science Congress, Okinawa, Japan, June 12-18, 2007.
- PI07005: Sato T, Amano T, Ono H, Ishida H, Kodera H, Matsumura H, Yoneda M, Masuda R. Genetic structure of the Okhotsk people clarified by ancient DNA analysis. 北海道大学 21 世紀 COE プログラム国際シンポジウム 2007. The Origin and Evolution of Natural Diversity. Sapporo, Japan, Oct. 1-5, 2007.

国内学会発表

- PD07001: 石田 肇. 琉球人, アイヌ民族, そして日本人. 第 17 回日本病態生理学会特別講演 那覇 2007 年 1 月 28 日(日病生誌, 16: 29-31, 2007)
- PD07002: Matsukusa H, Oota H, Kawamura S, Haneji K, Toma T, Ishida H. mtDNA and Y-chromosome diversity in the Ryukyu (Miyako and Ishigaki islands) people. *Anthropol Sci* 2007; 115: 241.
- PD07003: Yoneda M, Ishida H, Mukai H. Dietary reconstruction of the Okhotsk Culture. *Anthropol Sci* 2007; 115: 247.
- PD07004: Komesu A, Hanihara T, Amano T, Ono H, Yoneda M, Fukumine T, Dodo Y, Ishida H. Nonmetric cranial variation in human remains associated with Okhotsk culture. *Anthropol Sci* 2007; 115: 252.
- PD07005: Kudaka M, Doi N, Fukumine T, Kuramoto S, Nishime A, Ishida H. Variation in talar joint facets of the early modern human remains and talus from Kumejima, Okinawa, Japan. *Anthropol Sci* 2007; 115: 253.
- PD07006: Kuramoto S, Doi N, Fukumine T, Kudaka M, Nishime A, Ishida H. Squatting facets on the talus and tibia in the early modern human remains from Kumejima, Okinawa. *Anthropol Sci* 2007; 115: 255.
- PD07007: Fukumoto I, Amano T, Ono H, Matsumura H, Yoneda M, Ishida H. Prevalences of dental enamel hypoplasia and cribra orbitalia in the human crania associated with the Okhotsk culture. *Anthropol Sci* 2007; 115: 256.
- PD07008: Yamauchi T, Doi N, Fukumine T, Nishime A, Hanihara T, Ishida H. Appendicular osteoarthritis of early Modern human remains from Kumejima, Okinawa. *Anthropol Sci* 2007; 115: 256.
- PD07009: Irei K, Doi N, Fukumine T, Nishime A, Hanihara T, Yoneda M, Ishida H. Dental disease of human skeletal remains of the early Modern period from Kumejima Island, Okinawa, Japan. *Anthropol Sci* 2007; 115: 257.
- PD07010: Toma T, Hanihara T, Sunakawa H, Haneji K, Ishida H. Metric dental diversity of Ryukyu Islanders: a comparative study among Ryukyu and other Asian populations. *Anthropol Sci* 2007; 115: 259.

- PD07011: Doi N, Takenaka M, Katagiri C. Additional Jomon skull excavated from the Shiitachi-nishiku site, Gushikawa Island, Okinawa. *Anthropol Sci* 2007; 115: 252.
- PD07012: Katagiri C, Kobashigawa T, Shimabukuro R, Doi N. Reexamination of human skeletal remains from the Shiitachi site, Gushikawa Island, Okinawa. *Anthropol Sci* 2007; 115: 254.
- PD07013: Takenaka M, Doi N, Katagiri C. Ritual tooth ablation in Gushikawa-gusuku people, Uruma, Okinawa. *Anthropol Sci* 2007; 115: 257.
- PD07014: 泉水奏, 吉田学, 立花和則. ホヤ卵受精時のCa²⁺オシレーションに於けるMAPK活性の必要性とサイクリンBによる調節. 社団法人日本動物学会第78回大会 2007年9月20日 弘前大学 文京町キャンパス
- PD07015: 泉水奏, 伊藤義則, 石田肇. ホヤ卵の受精には卵, 精子の海水中への放出によるpH上昇が必要. 社団法人日本動物学会第78回大会 2007年9月20日 弘前大学 文京町キャンパス
- PD07016: 森澤正昭, 平舘祐希, 吉田学, 渡邊明彦, 泉水奏. スジキレボヤ卵由来精子活性化誘引物質の部分精製. 社団法人日本動物学会第78回大会 2007年9月20日 弘前大学 文京町キャンパス
- PD07017: 平舘祐希, 吉田学, 泉水奏, 渡邊明彦, 森澤正昭. スジキレボヤ *Ascidia sydneyensis* 卵由来精子活性化誘引物質(SAAF)の部分精製. 社団法人日本動物学会第78回大会 2007年9月20日 弘前大学 文京町キャンパス

その他の刊行物

- MD07001: 土肥直美: 形質人類学から見た銘苅古墓群. 那覇市文化財調査報告書第72集「銘苅古墓群-重要遺跡確認調査報告-」, 那覇市教育委員会, 116-126, 2007.
- MD07002: 土肥直美: 人骨. 沖縄県立埋蔵文化財センター調査報告書第43集「与那国島 潮原古墓群-与那国空港拡張工事に係る緊急発掘調査報告-」, 沖縄県立埋蔵文化財センター, 248-263, 2007.

解剖学第二分野

A. 研究課題の概要

1. GABA シグナルの発達変化(高山千利)

GABA は成熟動物においては神経伝達物質として興奮性伝達を抑制する働きがあるが、発達期には逆に興奮性に作用し、神経系の発生・発達に関与すると考えられている。GABA シグナルの発達変化を解析することにより、GABA の機能発現機序を明らかにするとともに、GABA という機能分子を通して神経系の発生機構を解明したいと考えている。これまでは、構造の比較的単純な小脳を材料として解析し、GABA 伝達の発達変化を明らかにしてきたが、本年度からは、最も高次の領域である大脳(感覚運動野)を材料にして解析している。

その結果、GABA ニューロンは、出生日には既に全層に渡って広く存在していた。一方シナプス小胞のタンパク質である小胞型 GABA トランスポーター(VGAT)は、出生日にはほとんど存在せず、2 週間掛けて深層から順次発現を開始していった。このことから、GABA はシナプス形成以前から合成、放出されており、出生日には既に機能を果たしていると考えられた。さらに、VGAT の広がり方はシナプス形成を表しており、生後、細胞移動を完了した深層のニューロンから順に GABA シナプスを形成していき、2 週間掛けて GABA 入力形成されていくことが明らかになった。同じマウスを用いて GABA の興奮性・抑制性を決定する因子であるトランスポーター(KCC2)の発現変化を解析したところ、VGAT と同じ歩調で深層から浅層に向かって発現範囲を広げていた。このことから、一貫して GABA は機能を果たしているが、細胞移動、シナプス形成中の細胞に対しては興奮性に作用し、シナプス形成された細胞に対しては抑制性に作用することが明らかになった。

2. グリア細胞における GABA 関連分子の発現(高山千利)

豊橋技術大学、浜松医科大学との共同研究で、ラット胎児の小脳グリア細胞に発現する小胞型 GABA トランスポーターの解析を行っている。

3. 中枢神経系の発生分化に関する未知分子の探索(栗原一茂・高山千利)

中枢神経系の発生分化に関して重要な鍵を握ると考えられる分子の多くはいまだ発見されておらず、それらの時間的・空間的発現を検索することは神経系の分化の理解につながる。細胞融合法をもちいた免疫学的手法によって発生研究によく使われるアフリカツメガエル(*X. laevis*)初期幼生の脳と脊髄を外科的にとりだし抗原として用い、神経系に特異的に発現をしている抗原の単一抗体を作成している。

アフリカツメガエルを用いる利点は水生生物なので飼育が容易であること、多量の胚・幼生を同時に得ることが出来未知なる分子の探索に有利であること、卵・胚が大型なので実験発生学的研究が行いやすいこと、さらには同属異種の *X. borealis* とのキメラを作成することにより細胞の追跡実験が簡単に行えること等利便性がたかい。

4. 受精しない異形精子の機能に関する研究(大倉信彦)

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

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

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経時的な動態を把握することを当面の目標とし、今年はその目標達成の準備として、個体識別標識を付けた個体の飼育法と交尾を確認するための行動記録法を確立した。

B. 研究業績

原 著

OI07001: Takayama C, Inoue Y. Developmental localization of potassium chloride co-transporter 2 (KCC2) (A)
in the Purkinje cells of embryonic mouse cerebellum. *Neurosci Res* 2007; 57(2): 322-325.

OI07002: Nakanishi K, Yamada J, Takayama C, Oohira A, Fukuda A. NKCC1 activity modulates formation (A)
of functional inhibitory synapses in cultured neocortical neurons. *Synapse* 2007; 61(3):
138-149.

OD07001: Yutaka KOHATA, P.D. GUPTA, Fumioki YASUZUMI. Stereo-electron Microscopy of the Ovarian (A)
Follicles of Cat and Mouse. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2007; 83(4): 97-106.

OD07002: Yuji SHINYA, Kazuya HAMADA, P.D. GUPTA, Fumioki YASUZUMI. Significance of PAM Histochemical Reaction in Delineating Macrophages. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2007; 84(1): 11-18. (A)

OD07003: Fumioki YASUZUMI. Need Based Structural Changes in the Ductulus Efferentis During Sperm Movements in the Human Epididymis. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2007; 84(1): 25-34. (A)

国内学会発表

PD07001: 高山千利: Postnatal development of the KCC2-localization and GABA network in the mouse somatosensory cortex. 第30回日本神経科学学会, 第50回日本神経化学会, 第17回日本神経回路学会合同大会横浜, 2007/9/10-12

PD07002: 大倉信彦, 栗原一茂, 高山千利: 微速度撮影デジタルカメラを用いたカワニナの行動記録法. 淡水貝類研究会第13回研究集会 大阪教育大学柏原キャンパス, 2007/10/13

生理学第一分野

A. 研究課題の概要

1. ハプトビンによる家兔洗浄血小板の凝集・粘着抑制機序の研究

ハプトビン(ハブ毒由来のトロンビン様酵素)は、家兔 Fibrinogen を Fibrin 様物質へ変換する作用を有する。Type A-トロンビン様酵素である。近年、ある種の蛇毒由来の酵素が、検査試薬・治療薬に開発されており、また、血小板凝集・粘着を抑制する disintegrin としても注目されている。これまでの我々の実験から、家兔洗浄血小板はハプトビン単独で凝集は惹起されない。しかしながら、血小板の Collagen 凝集を抑制するのが示されている。本研究は、Collagen 凝集のハプトビンによる抑制機序を解明するのが目的である。その第一段階として、Collagen による家兔血小板内蛋白のチロシンリン酸化をハプトビンが抑制する機構の追究を試みた。その結果、血小板内蛋白のうち、細胞の粘着に関与する FAK のチロシンリン酸化を、ハプトビンが抑制するのが示された。その抑制は、ハプトビンの濃度依存性であり、また、collagen 刺激後の凝集初期に強く見られた。第二段階として、FAK のチロシンリン酸化を抑制する部位の特定を試みている。この実験から、ハプトビンによって抑制されている血小板内のシグナル伝達を追究できると考えている。文献的に知られている FAK のチロシンリン酸化を引き起こす、³⁹⁷Tyr-, ⁴⁰⁷Tyr-, ⁵⁷⁶Tyr-, ⁵⁷⁷Tyr-, ⁸⁶¹Tyr- の 5 箇所を認識する抗体を用いた Western Blotting 法により、解明した。ハプトビンは FAK³⁹⁷Tyr- のリン酸化を抑制した。FAK³⁹⁷Tyr- のリン酸化抑制は、細胞内の PI3K へのシグナル伝達が抑制され、細胞内骨格の形態変化が困難になり、その結果が、ハプトビンによる Collagen 凝集抑制の機序の 1 つであると推測される。これらの研究成果から、ハプトビンの disintegrin としての医学応用の可能性を模索している。現在、in vivo 実験に反映する目的で、培養内皮細胞への血小板の接着がハプトビン添加により抑制されるか否かをレーザー共焦点顕微鏡により観察している。

2. 組換えハプトビン蛋白変異体の作製と抗血栓活性の探索

我々はこれまでに脱線維素作用、抗血小板作用、血管内皮細胞線溶活性化作用物質の放出作用を有するハプトビンの cDNA をクローニングし、組換えハプトビン蛋白の作製に成功した。ハプトビンの蛋白構造を基盤とする新規の抗血栓剤の開発を目的として、4 種類の組換え断片化ハプトビン変異体を作製し、ハプトビンの抗血栓活性の発現に必要な機能ドメインの特定を行っている。ハプトビンの生物活性を発現する最小機能ドメイン特定のために、バキュロウイルス発現系を用いて 4 種類の組換え断片化ハプトビン変異体: habu-mut1(アミノ酸配列 1-51), habu-mut2(アミノ酸配列 32-106), habu-mut-3(アミノ酸配列 92-166), habu-mut4(アミノ酸配列 152-236) を作製した。各組換え断片化ハプトビン変異体の C 末端に His-Tag 配列を含む目的配列をトランスファーベクター

(pPSC12) に導入し、発現ベクターを作製した。発現ベクターとバキュロウイルス(AcNPV) DNA を Sf9 細胞へトランスフェクションし、断片化組換えハプトビンを発現させ、断片化組換えハプトビンを Ni アフィニティーカラムを用いて組換え断片化ハプトビン変異体を精製を行っている。組換え断片化ハプトビン変異体の生物活性として以下の測定を行う。

1) 家兔、ヒトのフィブリノーゲン(線維素原)を用いたフィブリンクロット形成活性および脱線維素作用の測定
A: フィブリノーゲン-アガロース平板法。

Maeda らの方法(J Biochem 109:632-637, 1991)に従ってフィブリノーゲン-アガロース平板を作製する。各 10 μ L の組換え断片化ハプトビン変異体をフィブリノーゲン-アガロース平板にスポットし、約 20 時間 37°C 下で反応させる。フィブリン重合反応により形成された白濁円盤の大きさを計測しフィブリンクロット形成活性を測定する。

B: フィブリン形成時間法。

小杉らの方法(*Thromb Haemost* 55:24-30, 1986)に従ってフィブリン形成時間を測定し、フィブリンクロット形成活性を評価する。1%精製家兔またはヒトフィブリノーゲン溶液 250 μ L に各 20 μ L の組換え断片化ハプトビン変異体を添加し、37°C で反応させ、濁度の上昇(フィブリン形成反応)に要する時間(フィブリン形成時間)を測定する。フィブリン形成時間の逆数をフィブリン形成活性として各サンプルの活性を比較検討する。

2) 培養血管内皮細胞からのプラスミノゲンアクチベータ(PA)放出能の測定

組換え断片化ハプトビン変異体を添加した無血清培地でラットまたはヒト由来培養血管内皮細胞を 0, 6, 12, 24 時間培養後、培養上清の回収および培養血管内皮細胞より RNA の抽出を行う。リアルタイム PCR 反応を行い、培養血管内皮細胞における t-PA および u-PA mRNA 発現量を測定する。さらに、培養上清サンプル中の t-PA および u-PA を SDS-PAGE にて分離後、フィブリンアガロースプレートに重層し、37°C 下で約 18 時間反応させる。反応後、溶解したバンドの大きさを計測し放出された PA 活性量を測定し、各種組換え断片化ハプトビン変異体の PA 放出能を評価する。

3) 洗浄血小板のコラーゲン凝集抑制活性の測定

家兔およびヒトより静脈血を採血する。Nakahodo らの方法(*アレルギー* 43: 501-510, 1994)に従い、得られた多血小板血漿 (PRP) より洗浄血小板を作製する。コラーゲン惹起洗浄血小板凝集反応に対する組換え断片化ハプトビン変異体の抑制効果の測定を行う。

4) ハプトビンの活性ドメインアミノ酸配列の決定

上記 1)~3) の組換え断片化ハプトビン変異体を用いた生物活性測定実験より、ハプトビンのフィブリンクロット活性ドメイン、血管内皮細胞からの PA 放出活性ドメイン、さらに血小板凝集抑制ドメインの存在領域を特定する。さらに各種組換え断片化ハプトビン変異体のアミノ酸数を順次減少させ、最小活性ドメインアミノ酸配列の決定を行う。

5) ラット血栓モデルを用いた組換え断片化ハプトビン変異体の抗血栓効果の確認実験

ラット動脈血栓モデルは Guarini の方法(*J Pharmacol Toxicol Methods* 35: 101-105, 1995)を一部改変して作製

する。2 mA の電流通電と動脈止血鉗子による血流阻止を 5 分間同時に行い、血管内皮細胞を障害し、動脈血栓を惹起する。動脈血栓発生後 1~6 時間後に総頸動脈を摘出し、血管内腔の血栓を実体顕微鏡で観察し、さらに血栓の湿重量と乾燥重量を測定する。各種組換え断片化ハプトビン変異体は対側の外頸静脈カニューレより投与する。投与開始は動脈血栓惹起 30~60 分前に行う。投与前、投与 15 分、30 分、60 分後さらに動脈血栓惹起後 30、60、90、120 分後に大腿動脈より採血を行う。血中 t-PA、u-PA、フィブリノーゲン濃度、フィブリノペプチド A およびフィブリノペプチド B 濃度を測定する。さらに、アンチトロンビン III 活性、 α_2 プラスミンインヒビター活性を発色性合成基質を用いて測定する。生理食塩水を投与した対照群と各種組換え断片化ハプトビン変異体投与群と比較し、生体内投与による抗血栓剤としての有効性を評価する。

3. Bound thrombin の血管内皮細胞透過機序に関する研究

Bound thrombin (B-th) は、フィブリンクロットから物理的剪断力や線溶酵素により遊離された血栓構成成分である。このような B-th は、 α -トロンビンとフィブリノーゲンの $\alpha\alpha$ 、 γ 鎖との結合物であった。さらに、B-th 刺激下での培養血管平滑筋の培養後、血管平滑筋の SMemb mRNA 発現量の増加および SMemb タンパク量の増加がみられ、形質変換を惹起する可能性が示唆された。一方、これまでに、B-th が血管内皮細胞層を通過するか否かを検討するために、培養内皮細胞を Upper chamber (up) と Lower chamber (low) で構成されている Dual chamber system に培養し、up と low 内の B-th のフィブリン形成活性および B-th の抗原量の定量を行なった。内皮細胞層を通過した B-th の定量には、我々が以前作製したトロンビンのヘパリン結合部位を認識するモノクローナル抗体 (GE12) を用いた免疫学的手法を採用した。この ELISA 法に基づく定量法では、血管内皮細胞へ添加 60 分後に、Dual chamber へ添加した B-th の約 5-10% が、血管内皮細胞層を通過するのが観察された。しかしながら、B-th 添加後の血管内皮細胞の通過機序については、未だ解明されていない。B-th の培養内皮細胞通過機序を解明するために、内皮細胞膜上のトロンビン受容体 (TR) に着目し、トロンビンレセプター抗体 (ATAP2) を用いて、蛍光法による形態学的な観察を行なった。B-th 添加後、培養内皮細胞膜上の TR は、反応時間に依存して蛍光発色の減少がみられた。これは、B-th が培養内皮細胞膜上の TR に結合しているのを示す結果であった。B-th の内皮細胞膜上 TR に結合後、細胞内へどのようなシグナル伝達を介して細胞間隙が拡大し、B-th が通過するかについてリン酸化抗体 (Ab15556) を用いてさらに解明を行った。すなわち、細胞間隙の拡大には細胞骨格を構成するアクチンの動態が関与すると考えられる。そこで、細胞内アクチン蛋白のリン酸化・脱リン酸化が細胞形態にどのように関わっているかについて検討した。その結果、B-th 刺激で TR が活性化され、細胞内アクチンの脱リン酸化がストレスファイバーを形成し、細胞間の接着を拡大するのを明らかにした。さらに、そのストレスファイバー形成は、細胞膜に存在する RhoA 活性化によるものであった。現在、B-th 刺激による RhoA の細胞内分布をレーザー共焦点顕微鏡により解析をおこなっている。

4. 血管平滑筋の胎児型 ミオシン重鎖アイソフォーム (SMemb) を標的とした RNA 干渉による粥状動脈硬化症に伴う血管狭窄の防止法開発

粥状動脈硬化症に見られる血管内膜肥厚や血管形成術後に生じる血管再狭窄は血管平滑筋細胞 (VSMC) の血管中膜から内膜への遊走及び増殖が原因とされている。遊走能及び増殖能を獲得した VSMC では収縮型から合成型への形質変換が生じている。血管平滑筋のミオシン重鎖 (MHC) には SM1、SM2 及び SMemb (胎児型) の 3 種類のアイソフォームが存在し、それらの遺伝子発現は形質変換に連動して調節されている。すなわち収縮型 VSMC では SM1 及び SM2 の遺伝子が豊富に発現し、合成型 VSMC では SMemb 遺伝子が豊富に発現している。特に、SMemb 蛋白は動脈硬化症の新生内膜血管平滑筋でも発現している。従って、VSMC の形質変換における SMemb の役割解明が動脈硬化症に伴う内膜肥厚及び血管形成術後の血管再狭窄の治療及び予防の基盤となる。我々は RNA 干渉法により SMemb 遺伝子発現を抑制する目的で、SMemb 遺伝子配列の異なる 3 つの部位 (蛋白質をコードする領域より 2 箇所および 3' 非翻訳領域より 1 箇所) を選定し、SMemb-siRNA を作製した。その結果、3 種類の SMemb-siRNA のうち 3' 非翻訳領域を標的とする SMemb-siRNA (3' UTR SMemb-siRNA) を用いると、SMemb 遺伝子発現抑制が培養 VSMC の形質変換関連標識群 (PAI-1 及び β -actin) mRNA 発現を減少し、遊走能を抑制するのが明らかとなった。

今後、3' UTR SMemb-siRNA による動脈硬化病変の進展防止を *in vivo* 実験で確認する。動脈硬化症を自然発症する家兔 (遺伝性高脂血症ウサギ) を用いて 3' UTR SMemb-siRNA が血管平滑筋細胞の SMemb 遺伝子発現を抑制し、動脈硬化病変の進展を防止するかを検討する。すなわち、3' UTR SMemb-siRNA を、1) バルーンまたはステントにコーティングし、動脈硬化症に伴う血管狭窄部位の局所に血管内腔側から浸透させて到達させる、または 2) 生体吸収性ゼラチンハイドロゲルに浸透させたものを用いて血管狭窄部の局所に血管を覆うように被覆し、血管外膜側より浸透させて到達させる。二つの方法のうち効果的に到達する方法を SMemb mRNA および蛋白発現をそれぞれ *in situ hybridization* 法および蛍光免疫組織染色法により選択する。次いで、遺伝性高脂血症ウサギを用いてバルーン障害血管内膜肥厚モデルを作製する。選択した siRNA 投与方法により、作製した疾患モデルの SMemb 遺伝子発現を抑制する。siRNA 投与 2、4、6 週間後に血管を摘出し、病理標本を作製する。ヘマトキシリンエオジン染色を施行し、血管の内膜面積および中膜面積を測定し、内膜/中膜比 (I/M ratio) および狭窄比 (Stenosis ratio = 内膜面積 / [内膜面積 + 管腔面積] × 100) を測定し、3' UTR SMemb-siRNA による動脈硬化病変の進展防止効果を評価する。

5. プロテインキナーゼによる血管平滑筋 L 型 Ca^{2+} チャネル機能調節機構の解明

L 型 Ca^{2+} チャネルを調節する因子としては 1) 血管平滑筋膜電位、2) 細胞内 $[H^+]$ 濃度 (pH)、3) 細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$)、さらに 4) 細胞内シグナル伝達物質等がある。特に、細胞内シグナル伝達物質による L 型 Ca^{2+} チャネルの調節機構については、cAMP/プロテインキナーゼ A (PKA)、

cGMP/プロテインキナーゼ G (PKG), ジアシルグリセロール (DG)/プロテインキナーゼ C (PKC), チロシンキナーゼ (Tyr-PK) 等のプロテインキナーゼ類の関与が示唆されているが、作用機序については未解明の部分が多い。血管平滑筋細胞で発現する L 型 Ca^{2+} チャンネルは、 α_{1c} , β (β_2 および β_3), α_2 - δ の四つのサブユニットにより構成されている。心臓の α_{1c} サブユニット (α_{1c-a}) と血管平滑筋の α_{1c} サブユニット (α_{1c-b}) はスプライズバリエーションであり、相違部位は 4 箇所ある。特に、リピーター I の S6 部位の相違 (心臓は IS6a, 血管平滑筋は IS6b) はジヒドロピリジン系の Ca^{2+} チャンネル拮抗薬の感受性の相違に関与するとされている。一方、その他の相違部位が心臓と血管平滑筋の L 型 Ca^{2+} チャンネルにどのような機能相違をもたらしているかは不明である。すなわち、血管平滑筋 L 型 Ca^{2+} チャンネルの調節機序、なかでもプロテインキナーゼによる調節機序を明らかにするにはプロテインキナーゼの標的サブユニットの同定とサブユニットのリン酸化部位を明らかにするのが必要である。我々はこれまで、1) 環状ヌクレオチド (cAMP, cGMP) およびその関連するプロテインキナーゼによる血管平滑筋 L 型 Ca^{2+} チャンネルの調節機序、2) アンジオテンシン II による血管平滑筋 L 型 Ca^{2+} チャンネルの調節機序についてパッチクランプ法を用いて検討してきた。

1) cAMP/PKA, cGMP/PKG による L 型 Ca^{2+} チャンネルの調節機序の解明:

cAMP/PKA, cGMP/PKG またはこれらの cross-talk 活性化による L 型 Ca^{2+} チャンネル調節機序を解明するために、既知のラット L 型 Ca^{2+} チャンネル α_{1c-b} および β (β_{2a} , β_{2b} , β_3) サブユニット遺伝子を利用する。 α_{1c-b} および各 β サブユニットはそのアミノ酸配列から PKA, PKG および Tyr-PK によりリン酸化可能部位が推定されている。現在保有する L 型 Ca^{2+} チャンネル α_{1c-b} , β_{2a} および β_3 cDNA を用いて各リン酸化可能部位に遺伝子変異を導入したプラスミドを作製し、哺乳類細胞発現用ベクターに組み込み、安定形質発現細胞を確立し、各種 cAMP, cGMP 膜透過性類似物質 (8-bromo 体, dibutyryl 体等) を細胞外に灌流し、パッチクランプ技術にて $I_{\text{Ca(L)}}$ の電流振幅の経時変化を記録する。また、PKA および PKG の活性化型触媒ドメインを細胞内に灌流し、L 型 Ca^{2+} チャンネルに対するプロテインキナーゼの直接作用を検討する。また、野生型 L 型 Ca^{2+} チャンネル α_{1c-b} および β サブユニットと変異導入した α_{1c-b} および β サブユニットの組換え蛋白を用いて、*in vitro* PKA/PKG kinase 反応を行い、セリン/スレオニンリン酸化部位を特定する。

2) アンジオテンシン II による L 型 Ca^{2+} チャンネルの調節機序の解明:

アンジオテンシン II は細胞内の非受容体型チロシンキナーゼ、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) の活性化を介して血管平滑筋細胞の L 型 Ca^{2+} チャンネル活性を上昇する。また、抗 p60^{c-src} 抗体や抗 p125^{FAK} 抗体を血管平滑筋細胞内に灌流すると、L 型 Ca^{2+} チャンネル活性が抑制されるのを見出した。すなわち非受容体型チロシンキナーゼは L 型 Ca^{2+} チャンネル活性の調節に関与すると考えられる。アミノ酸配列の解析により、 α_{1c-b} , β_3 サブユニットにはチロシンキナーゼによるリン酸化部位が想定されている。また、 β_2 および β_3 サブユニットには Src ホモロジドメインである SH-3 が存在するが、L 型 Ca^{2+} チャンネル機能との関連性は明らかにされていない。即ち、非受容体型チ

ロシンキナーゼが L 型 Ca^{2+} チャンネルのどのサブユニット、さらにどのチロシン残基のリン酸化がチャンネル活性の興奮に関与しているかは知られていない。我々の確立した α_{1c-b} 安定形質発現細胞 (クローン 9D3) を用いた研究では、チロシンリン酸化による L 型 Ca^{2+} チャンネル活性上昇に α_{1c-b} サブユニットの関与は見られなかった。また、p60^{c-src} 過剰発現安定形質発現細胞 (SRC/A7r5) を用いて、 $I_{\text{Ca(L)}}$ を測定した結果、SRC/A7r5 の $I_{\text{Ca(L)}}$ は Ctrl/A7r5 のそれに比して、電流振幅が 2 倍に増大し、 $I_{\text{Ca(L)}}$ の電位依存性の活性化特性曲線が左にシフトした。すなわち、p60^{c-src} 過剰発現により血管平滑筋膜における機能的 L 型 Ca^{2+} チャンネルの数の増加および膜電位変化に伴うチャンネルの活性亢進が示唆された。

我々は、L 型 Ca^{2+} チャンネルの β_3 サブユニットが、i) Src ホモロジドメインである SH-3 を有し、ii) チロシンキナーゼリン酸化部位が存在し、iii) α_{1c} サブユニットの G $\beta\gamma$ 結合部位 (I-II リンカー) と結合する、という事実に着目し、アンジオテンシン II による Ca^{2+} 電流増加に、 β_3 が関与するという作業仮説を立て、検証を行っている。今後の検討課題は次のとおりである。1) α_{1c-b} , β_3 の cDNA を哺乳類細胞発現用ベクターに組み込み、安定形質発現細胞を確立し、 α_{1c-b} , β_3 サブユニットのいずれが、チロシンキナーゼによる Ca^{2+} チャンネルの活性上昇に関与するかを検討する。2) 組み換え遺伝子手法により作製した組換え β_3 蛋白を用いて、チロシンリン酸化の検討を行う。また、変異導入した Ca^{2+} チャンネル β_3 サブユニットの組換え蛋白を用いて、チロシンリン酸化部位の同定を行う。3) β_3 と相互作用する細胞内蛋白を免疫沈降法および質量分析法を用いて特定する。4) β_3 サブユニット遺伝子発現を調節するプロモーター領域の配列決定と転写調節因子を同定する。

6. 血管平滑筋細胞の遊走・増殖におけるプロテインキナーゼ A の役割解明

糖尿病病態における血管平滑筋細胞 (VSM) の増殖・遊走亢進は、自律的な特性または増殖因子に対する応答性の亢進のいずれに起因するかは不明である。2 型糖尿病モデル OLETF および正常対照 LETO ラット大動脈由来培養 VSM (OVSMC および LVSMC) を無血清培地 (SFM-DMEM), 牛胎児血清加培地 (10%FBS-DMEM) または血小板由来増殖因子添加無血清培地 (SFM-PDGF) を用いて培養し、増殖・遊走を比較検討した。また、OVSMC および LVSMC で発現しているタイプ 3 フォスフォジエステラーゼに対する阻害剤である olprinone hydrochloride (OPN) 暴露による細胞内サイクリックヌクレオチドの上昇により VSM の増殖・遊走が抑制されるかを検討した。その結果、OVSMC の増殖・遊走は培養液の条件に関わらず、LVSMC に比して有意に上昇した。OVSMC と LVSMC を OPN に 72 時間曝露すると、両者とも増殖・遊走が有意に抑制された。同様に、dibutyryl-cAMP (db-cAMP), db-cGMP 72 時間曝露により OVSMC と LVSMC 共に増殖・遊走が有意に抑制された。OPN 曝露により OVSMC および LVSMC の cAMP 濃度が著明に増加した。細胞内 cAMP または cGMP の上昇は、糖尿病血管平滑筋細胞の自律的な増殖・遊走亢進および増殖因子刺激による増殖・遊走亢進の抑制に有効である。現在、cAMP による抑制機序の解明を行っている。

7. 血管内皮細胞 PAI-1 発現における peroxisome proliferators-activated receptors (PPAR) γ の役割解明

PPARs のアイソフォームの一つである PPAR γ は、血管内皮細胞での発現が確認されている。我々は、培養血管内皮細胞を作製し、PPAR γ アゴニスト (troglirazole, telmisartan) およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (olmesartan) の血管内皮細胞における PAI-1, u-PA, t-PA, thrombomodulin (TM) mRNA 発現への効果を検討している。LETO ラット大動脈由来培養血管内皮細胞 (LETO-VEC) を外植片法にて確立した。LETO-VEC を troglitazone (TRO) および telmisartan (TMS) にて 24 時間曝露後 RT-PCR 法にて u-PA, t-PA, TM, PAI-1 mRNA 発現量を測定した。コアクチベータ法による TRO および TMS の PPAR γ 活性化測定の結果、TRO は TMS に比して強い活性化能を示した (EC₅₀:TRO, 3.5 μ M; TMS, 52 μ M)。LETO-VEC では PPAR γ mRNA の恒常的発現がみられた。u-PA および TM は TRO (10 μ M) により mRNA 発現量が増加し、TMS (50 μ M) により PAI-1 mRNA 発現量が有意に減少した。TRO は血管内皮細胞の PPAR γ 活性化を介し、u-PA および TM の遺伝子発現を誘導することで、抗血栓機能を促進する可能性が示唆された。しかしながら、TMS による PAI-1 mRNA 発現量減少機序は PPAR γ 活性との関連が不明であった。そこで、PPAR γ を介する血管内皮細胞機能発現にコアクチベータ活性化以外のシグナル経路の存在およびその PAI-1 mRNA 発現量への関与について検討を行っている。

8. 摂食亢進における視床下部 cannabinoid receptor 1 発現の役割解明

視床下部の endocannabinoid は cannabinoid receptor 1 (CB1R) を介して摂食を亢進するのが知られている。CB1R の発現は cholecystikinin (CCK) の投与によって抑制されると報告されているがその機序は明らかではない。CCK による摂食抑制が CB1R を介しているかを検討するために、非絶食及び絶食状態における OLETF ラット視床下部の cannabinoid receptor 1 (CB1R) 及び 2 (CB2R), leptin receptor short type (Ob-Ra) 及び long type (Ob-Rb) の mRNA 発現を RT-PCR 法を用いて測定した。摂食量は非絶食時の夜間期, 昼間期, 絶食後の夜間期において、OLETF ラットの摂食量が対照としての LETO ラットに比して有意に上昇した。絶食状態における OLETF ラットの CB1R 発現が非絶食状態に比して有意に減少していたが、CB2R mRNA 発現量には有意の変化はみられなかった。絶食後の OLETF ラット CB2R mRNA 発現量は LETO ラットに比して有意に増加した。OLETF 及び LETO ラット間、非絶食及び絶食間において Ob-Ra 及び Ob-Rb の mRNA 発現に有意差はなかった。すなわち絶食時の CB1R の減少が OLETF ラットでの絶食後の摂食亢進に関与している可能性が示唆される。現在、CB1R 発現量と発現分布について、ウェスタンブロット法および蛍光免疫組織染色法を用いて検討中である。

B. 研究業績

原 著

- OI07001: Ohta S, Hanashiro K, Sunagawa M, Tono T, Suzuki M, Kosugi T. Involvement of Epstein-Barr virus (EBV)-encoded latent membrane protein (LMP)-1 in the Potentiation of C ϵ mRNA expression in human tonsil-derived cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 245-250. (A)
- OI07002: Shimada S, Sunagawa M, Hanashiro K, Nakamura M, Kosugi T. RNA interference targeting embryonic myosin heavy chain isoform inhibited mRNA expressions of phenotype markers in rabbit cultured vascular smooth muscle cells. *Heart Vessels* 2007; 22: 41-47. (A)
- OI07003: Hanashiro K, Sunagawa M, Nakasone T, Nakamura M, Kosugi T. Inhibition of IgE-mediated phosphorylation of Fc ϵ RI γ protein by antiallergic drugs in rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells: A novel action of antiallergic drugs. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 994-1002. (A)
- OI07004: Sunagawa M, Nakamura M, Kosugi T. Cloning of habutobin cDNA and antithrombotic activity of recombinant protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362: 899-904. (A)

総 説

- RD07001: Sunagawa M, Nakamura M, Kosugi T. Antihaemostatic dysfunctions of vascular endothelial cells in type 2 diabetes mellitus. *Jpn J Clin Physiol* 2007; 37: 145-151. (B)

国内学会発表

- PD07001: Kosugi T, Hanashiro K, Sunagawa M, Nakamura M. Involvement of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 in the potentiation of C ϵ mRNA expression in human tonsil-derived cells. The 84th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan; 2007 March 20-22; Osaka; *J Phys Sci* 2007; 57 Suppl.: S117.

- PD07002: Kimura Y, Sunagawa M, Nakamura M, Kosugi T. Elevations of intracellular cAMP and Ca²⁺ concentration inhibited cell proliferation and migration of cultured rat vascular smooth muscle cells. The 84th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan; 2007 March 20-22; Osaka; J Phys Sci 2007; 57 Suppl. : S133.
- PD07003: Uehara K, Tamaki M, Sunagawa M, Nakamura M, Hanashiro K, Suzuki M, Kosugi T. Modification of Cε mRNA expression by EBV-encoded latent membrane protein 1. The 84th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan; 2007 March 20-22; Osaka; J Phys Sci 2007; 57 Suppl. : S133.
- PD07004: Nakamura M, Yoshioka M, Nakamura K, Sunagawa M, Kosugi T. Habutobin inhibited the phosphorylation of FAK at Tyr³⁹⁷ on an early stage of collagen-induced platelet aggregation. The 84th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan; 2007 March 20-22; Osaka; J Phys Sci 2007; 57 Suppl. : S217.
- PD07005: Bae M, Sunagawa M, Nakamura M, Kosugi T. Overexpression of pp60^{src} increases L-type Ca²⁺ channel current in cultured rat vascular smooth muscle cells. The 84th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan; 2007 March 20-22; Osaka; J Phys Sci 2007; 57 Suppl. : S235.
- PD07006: Nakasone T, Sunagawa M, Nakamura M, Sunakawa H, Kosugi T. Inhibition of IgE-mediated phosphorylation of FcεRI protein by antiallergic drugs in rat basophilic leukemia cells (RBL-2H3). The 84th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan; 2007 March 20-22; Osaka; J Phys Sci 2007; 57 Suppl. : S235.
- PD07007: Tamaki M, Uehara K, Sunagawa M, Nakamura M, Suzuki M, Kosugi T. Phosphorylation of β subunit of L-type Ca²⁺ channel by protein kinase G involves cAMP-induced inhibition of Ca²⁺ channel current in cultured rat vascular smooth muscle cells. The 84th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan; 2007 March 20-22; Osaka; J Phys Sci 2007; 57 Suppl. : S235.
- PD07008: Sunagawa M, Nakamura M, Kosugi T. Bound thrombin induced phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells (Symposia: Regulation of cellular function by extra-cellular proteases). The 84th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan; 2007 March 20-22; Osaka; J Phys Sci 2007; 57 Suppl. : S60.
- PD07009: Motomura M, Sunagawa M, Nakamura M, Kosugi T. Cholecystokinin modulates effect of ghrelin and leptin on food intake and body weight in mild obese OLETF rats. The 84th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan; 2007 March 20-22; Osaka; J Phys Sci 2007; 57 Suppl. : S89.
- PD07010: 本村真, 砂川昌範, 中村真理子, 小杉忠誠. 24 時間絶食により OLETF ラット視床下部の cannabinoid receptor 1 mRNA 発現量は減少する. 第 58 回西日本生理学会; 2007 Oct. 19-20; 福岡市: 予稿集 P15.
- PD07011: 裴猛, 砂川昌範, 中村真理子, 小杉忠誠. 血管平滑筋細胞の L 型 Ca²⁺ チャネル電流は pp60^{src} 過剰発現により増加する. 第 58 回西日本生理学会; 2007 Oct. 19-20; 福岡市: 予稿集 P17.
- PD07012: 玉城三七夫, 砂川昌範, 中村真理子, 小杉忠誠. dibutyryl-cAMP により L 型 Ca²⁺ チャネル β_{2a} 過剰発現細胞の Ca²⁺ 電流は増加する. 第 58 回西日本生理学会; 2007 Oct. 19-20; 福岡市: 予稿集 P17.
- PD07013: 上原健, 砂川昌範, 中村真理子, 小杉忠誠. Troglitazone は血管内皮細胞の u-PA および thrombomodulin mRNA 発現を促進する. 第 58 回西日本生理学会; 2007 Oct. 19-20; 福岡市: 予稿集 P17.
- PD07014: 中村一直, 中村真理子, 砂川昌範, 小杉忠誠. ラット培養内皮細胞の B-th 刺激による細胞骨格変化と細胞内蛋白のリン酸化の動態. 第 58 回西日本生理学会; 2007 Oct. 19-20; 福岡市: 予稿集

P18.

PD07015: 木村安貴, 砂川昌範, 中村真理子, 小杉忠誠. 細胞内 cAMP および cGMP の上昇は 2 型糖尿病モデル OLETF ラット由来培養血管平滑筋細胞の増殖・遊走を抑制する. 第 58 回西日本生理学会; 2007 Oct. 19-20; 福岡市: 予稿集 P21.

PD07016: 砂川昌範, 中村真理子, 小杉忠誠. 組換えハプトビン蛋白は家兎フィブリンクロット形成活性および家兎洗浄血小板凝集抑制作用を有する. 第 58 回西日本生理学会; 2007 Oct. 19-20; 福岡市: 予稿集 P22.

PD07017: 本村真, 砂川昌範, 中村真理子, 小杉忠誠. コレシストキニンは OLETF ラットのレプチン抵抗性発現に関与する. 第 44 回日本臨床生理学会; 2007 Nov 21-22; 大阪市; 日本臨床生理学会雑誌 2007; 37(5): 53.

PD07018: 斐猛, 砂川昌範, 中村真理子, 小杉忠誠. 血管平滑筋細胞の L 型 Ca^{2+} チャネル電流は pp60^{src} 過剰発現により増加する. 第 44 回日本臨床生理学会; 2007 Nov 21-22; 大阪市; 日本臨床生理学会雑誌 2007; 37(5): 67.

その他の刊行物

MD07001: 中村真理子, 小杉忠誠. 血小板由来増殖因子のシグナル伝達を抑制する低分子受容体チロシンキナーゼ抑制物質(SU9518)は, 放射線照射による線維芽細胞・内皮細胞の活性化を緩和する(海外文献紹介). 緩和医療学 2007; 9: 83-84.

生理学第二分野

A. 研究課題の概要

1. 膜電位感受性色素を用いた心電活動の光学的計測による実験心房性不整脈の解析(酒井哲郎)

膜電位感受性色素を用いた膜電位の光学的多部位同時測定法(multiple-site optical recording)を心臓標本に適用することにより、標本の多数の領域から電気的活動を同時記録することが可能となり、これをもとに興奮伝播パターンのマッピング/イメージングをおこなうことができる。われわれはこの測定法をラット摘出心房標本に適用し、標本内の興奮波伝播パターンのマッピングをおこない、その解析を進める研究を進めてきた。この実験系では、電気刺激を与えることにより、実験性頻脈性不整脈(experimental tachyarrhythmia, ET)を誘発することが出来る。ET発現時には高頻度の自発興奮が発現する。心房内の興奮波伝播パターンのマッピングから、ET発現時には多くの場合、人工的に作成した孔を中心とした興奮旋回(re-entry)が標本内で発現しており、macro re-entryがこの現象の本態であることが明らかとなった。

2. 光学的測定法によるモルモット鳴き声の左右聴皮質応答解析(細川 浩, 窪田道典, 堀川順生)

左右大脳聴覚領の機能差異について、心理学的、生理

学的に多くの研究がなされてきた。最近、fNRIの測定により人間の左聴覚領は時間的処理に、右聴覚領は周波数分析に優れていることが示された。しかしながら、霊長類以外の動物では、左右聴覚領の機能差異に関する研究は少ない。齧歯類の一種であるモルモットは、音によるコミュニケーションも盛んに行い、その鳴き声は、約70種に分類されている。その泣き声は、約8Hzで繰り返し発せられることが多い。繰り返し音は、モルモットにとって重要なコミュニケーションの要素と考えられる。我々は、モルモットの左右の機能差異を調べるため、電位感受性色素を用いた光学的計測法により各動物の中心領域を同定し、その左右周波数バンドの大きさと、純音、Click音、鳴き声、合成母音の繰り返し音特性を調べた。左聴覚領が広い動物と右聴覚領が広い動物で、繰り返し音の種類により、繰り返し音特性が異なることを観察した。

3. 複合有用微生物抽出物(EM-X)に関する基礎医学研究(梁運飛)

光合成菌、乳酸菌、酵母及び真菌等60種類の複合有用微生物群(EM)からの抽出物(EM-X)は、強い抗酸化作用を持ち、人と動物のT細胞、B細胞及びNK細胞の数と活性を増強し、動物モデルに於いて高血糖症を抑え、骨代謝を調節し及び黒質と線条体のドーパミンニューロン及び網膜神経細胞を保護する等の生物学的な反応を修正する作用が知られている。我々は動物モデルを用いてEM-Xに関する基礎医学の研究を行なっている。

B. 研究業績

国際学会発表

PI07001: Kasai M, Liang Y-F. Effects of zinc supplied by food on adjuvant arthritis in Lewis rats. Soc for Neurosci Abstracts, 37th Annual Meeting, US, 2007; 496.

国内学会発表

PD07001: Sakai T. Optical mapping of circus movement of excitatory waves in the artificial circuit made of isolated rat atrium. J Physiol Sci 2007; 57 Suppl: S211.

PD07002: Hosokawa Y, Kubota M, Horikawa J. Optical imaging of neural activities of the right and left guinea pig auditory cortices evoked by the native sound. J Physiol Sci 2007; 57 Suppl: S113.

生化学分野

A. 研究課題の概要

1. 脳でのリボソーム機能の調節と神経可塑性

神経可塑性の電気生理学的モデルとして、長期増強現象(LTP)が知られています。これまで、LTPの分子機構として、シナプス機能に関与するタンパク質のリン酸化と核内での転写の促進が重要であることが明らかになってきました。しかし、LTPにタンパク質の翻訳レベルでの調節機構も関与しているかは明らかではありません。後シナプス部位には、シナプス機能に関与するタンパク質のmRNAとリボソームが存在します。そして、LTPでは、活性化されている後シナプス部位でのみこれらのタンパク質の翻訳が促進されていることが報告されています。リボソームは4種類のRNAと約80種類のリボソームタンパク質(RP)から形成されます。2006年に、後シナプス部位に20種類以上のRPのmRNAが存在することが報告されました。後シナプス部位でこれらのRPのmRNAが翻訳され、細胞体から運ばれてきたリボソームの修復や再形成が起こっていることが考えられます。本研究では、これらの知見をふまえて、LTPでは、RPが後シナプス部位でリン酸化されてリボソーム機能が促進されている可能性を検討しています。すなわち、分子生物学的手法により得られたRPや、生体から調製したリボソーム分画を用いてリン酸化されるRPを網羅的に解析しています。リン酸化酵素としては、CaMキナーゼファミリーやCキナーゼ、cAMP依存性キナーゼおよびMAPキナーゼを用いています。これらの酵素は、全てLTPへの関与が報告されています。リン酸化されるRPとリン酸化部位の同定には質量分析法を用いています。最近、RPS19がCaMキナーゼIでリン酸化されることを見だし、そのリン酸化部位を決定しました。現在、リン酸化特異抗体を作製し、培養神経細胞や脳内でのリン酸化の変化について検討しています。

2. RPS19のリン酸化によるリボソーム機能の調節とダイヤモンド・ブラックファン貧血

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。最近、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明らかになりました。興味深いことに、私達の研究からその領域がリン酸化されやすいことがわかりました。すなわち、RPS19の機能が、リン酸化によって調節されている可能性が考えられます。現在、この可能性をダイヤモンド・ブラックファン貧血の病態生理とも関連付けて検討しています。

3. 神経細胞での細胞内情報伝達系の相互作用と神経細胞の分化や生存の制御機構

神経細胞内には、様々な細胞内情報伝達系を構成するタンパク質リン酸化酵素が豊富に存在します。これらのタンパク質リン酸化酵素が正常に機能することで、神経回路が正しく形成され維持されると考えられます。視床下部神経細胞では、様々な神経伝達物質の刺激により、細胞が発現しているEGF(上皮増殖因子)活性を持つ因子が細胞外に遊離され、自己の持つEGF受容体を刺激することが明らかになりました。このEGF受容体の刺激が視床下部神経細胞の分化や生存を維持していると考えられています。最近、我々は、この反応にCaMキナーゼIIが関与することを見いだしました。EGF様因子の遊離には細胞膜に存在するタンパク質分解酵素の活性化が必要であることから、CaMキナーゼIIがタンパク質分解反応を促進させている可能性があります。現在、この可能性をsiRNAや関与する酵素の過剰発現系を用いて検討しています。

4. 赤血球形態異常の原因因子とその多様性

末梢赤血球の形態変化を呈する疾患は、何らかの原因因子が存在して、形態を球状に変形することが考えられます。その一次的原因については多くの因子が含まれていることが近年判ってきました。そこには膜タンパク間の結合因子の変化によって形態異常をもたらしているのではないかと考えられます。私共は、赤血球の膜タンパク質バンド3、P4.1及びP4.2のサイトゾル内でのタンパク質間の原因因子を知ることを目的で、二価架橋試薬で化学修飾し、変形能にどのような変化が現れたかをエクササイトメータで数量化して、膜タンパクとその架橋間の関係を生化学的に調べています。

5. 遺伝性球状赤血球症の赤血球膜成分の解析

赤血球の膜成分の変化を生化学的に検討しています。特にP4.2/4.1と膜変形能の関係、その他生化学データとの関係を検討しています。

B. 研究業績

著書

BD07001: 山本幸幸: タンパク質リン酸化研究³²Pを用いた酵素活性測定法と細胞内でのタンパク質リン酸化 (B) の検出法-. 細胞工学別冊「RIの逆襲」, 岡田誠治(監修), 70-75, 秀潤社, 2007.

原著

OI07001: Yamanaka A, Hiragami Y, Maeda N, Toku S, Kawahara M, Naito Y, Yamamoto H. Involvement of (A) CaM kinase II in gonadotropin-releasing hormone-induced activation of MAP kinase in cultured hypothalamic neurons. Arch Biochem Biophys 2007; 466: 234-241.

OI07002: Uezu A, Horiuchi A, Kanda K, Kikuchi N, Ueda K, Tsujita K, Suetsugu S, Araki N, Yamamoto H, Takenawa T, Nakanishi H. SGIP1 α is an endocytic protein that directly interacts with phospholipids and Eps15. J Biol Chem 2007; 282: 26481-26489. (A)

国際学会発表

PI07001: Yamamoto H. Physiological and pathophysiological roles of CaM kinase II in neuronal functions. OIST-Korea workshop, "Neuroscience and Beyond", Okinawa, 2007.

国内学会発表

PD07001: 山本秀幸, 山中理菜, 平上ゆかり, 前田紀子, 徳誠吉, 川原正博, 内藤康仁. GnRH ニューロン (GT1-7 細胞) での CaM キナーゼ II の生理機能. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会) 講演要旨集, 402, 2007.

PD07002: 前田紀子, 徳誠吉, 田中龍夫, 剣持直哉, 山本秀幸. リボソームタンパク質 S19 と S19 結合タンパク質 (S19BP) との相互作用. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会) 講演要旨集, 631, 2007.

熱帯寄生虫学分野

A. 研究課題の概要

1. マラリアに関する研究

1.1. 海外学術研究

本年度は、ラオス国における社会的なアプローチによる有効なマラリア対策を3つの柱で行ってきた。1) 薬剤耐性マラリアの拡散の問題は、ラオスにおいてもマラリア対策を行うなかで、大きく注目されているが、初年度より導入したアネロパック熱帯熱マラリア原虫培養システムを用いて、さらにラオス国南部における薬剤耐性マラリアの浸淫状況の把握に努めるとともに、同システムの技術移転並びにより確実な試験方法を確立することを目指した。2) 研究協力者の小林らがタイにおいて開発してきた、学校を基盤としたマラリア対策アプローチについて、学校保健基盤が脆弱であるラオスでの効果について解析を行った。3) マラリア初期治療についての調査は、昨年度はマラリア受療行動の結果を報告したが、本年度はその結果を考慮して、村落から病院や薬局などが集中している郡・県中心部までのアクセスとマラリア有病率の関係を調査し、アクセスのマラリアに対するインパクトおよびプライベートセクターの役割について考察した。

1) *In vitro* 薬剤耐性試験の実施と技術移転

ラオス国保健省の承認及びわが国の厚生労働省並びに文部科学省の共同倫理指針に定められた規範の下、*In vitro* 薬剤耐性試験対象者を選択するために、2006年9月(雨季)にマラリア集団検査を行った。検査対象者はカンボジアに国境を接するアタプー県ポボン郡の4ヵ村(雨季; ボンサンファン, ボンビライ, シェンヘン, ボンサイ)の総計422名であり、熱帯熱マラリア原虫陽性者を判定するための簡易キット(Paracheck Pf)で診断を行い、陽性となった90名の血液検体から原虫寄生率の高い8名を選んで、クロロキン及びキニーネに対する*in vitro* 薬剤感受性試験をこれまで同様に行った。評価した陽性者分離株の中、クロロキン、キニーネとも5検体(63%)において薬剤感受性の判定が可能であった。クロロキンについて、評価可能であった5検体中3検体(60%)が耐性と判定された。また、キニーネについては、1検体(20%)が耐性と判定された。多くの培養失敗例の改善に関して、採血直後での培養液への保存および冷蔵での運搬法は、過去の培養失敗率を改善する方向に繋がるものと思われる。さらに検討を行う必要性がある。

2) 学校を基盤とした対策アプローチ

ウドムサイ県ナモー郡の小学校2校において、PLAを応用したマラリア教育を行い、村落住民(既婚女性)のKAPについての評価を教育前後で比較し、学校から村落への波及効果を検討した。さらに、タイとの検討を行った。その結果、マラリア教育により、学童が村落住民の行動変容を促すことが明らかになった。一方、タイの場合は学校と村落の連携活動は学校教師が独自にプランニングしていくよう教師トレーニングを行い、行政単位(郡)を対象にした研究において、導入コストの効率性も

確認している。今回のラオスにおける研究では、村落住民の行動変容を評価することを主眼としたため、教師の自主性・プランニング能力、さらにコストの効率性は未だ見いだされていない。ラオスにおける学校保健ベースのマラリア対策の普及には、効率性を示した戦略策定が今後必要で、特に教師トレーニングによって効果的に普及を図っていくことが重要と考えられる。

3) マラリア初期治療について

セコン県ラマム郡では、郡の中心は、病院や薬局などの医療施設が集中するだけではなく、蚊帳・殺虫剤などのマラリア予防資材を販売しているマーケットも存在する。また、住民が家畜等を現金化するトレードセンターとしても重要である。そこで、我々は、単にマラリア治療へのアクセスだけではなく、昨年度明らかにした住民のマラリア受療行動やマラリア予防ツールへのアクセスなども考慮して、郡中心部から対象村落14村までのアクセスとマラリア有病率の関係を解析した。はじめに、対象村から郡中心部までのアクセス難易度を、EPIで用いられている村落アクセス評価基準(Zone 0~5)に基づき分類した。次に、住民の熱帯熱マラリア有病率を迅速検査キットを用いて調べた。解析は、対象村を3つのグループ(グループ1: Zone1と2の4村, グループ2: Zone3の4村, グループ3: Zone5の6村)に分け、マラリア有病率をグループ間で比較した。グループ1, 2そして3のマラリア有病率は、それぞれ、10.5%(104/992), 16.1%(207/1289), 14.3%(139/975)であった。これらの有病率には、統計的な有意差が検出された($P=0.004$)。従って、郡中心から各村落までのアクセスは、マラリアの有病率にインパクトを与えていることが判明した。郡中心に近い村落と僻地村落の間にある、アクセスにおける格差が住民のマラリアリスクにも影響している。格差縮小には、プライベートセクターの質の向上が、特に僻地村落では重要であり、今後の研究課題としたいと考えている。

1.2. マラリア感染により誘導される自己抗体の役割

マラリア感染では、感染防御機構の誘導と共に種々の臓器障害(貧血, 脳障害, 肺・腎機能の低下, 肝脾腫)が生じ、免疫機能の変調が起きてくることが報告されており、この免疫変調としては、多クローン性B細胞の活性化, 免疫抑制, アポトーシスの誘導, 自己免疫様病態などが知られている。また、ヒトマラリアの慢性感染では、宿主免疫反応の自己不応答性が破壊され自己免疫を誘導する機構として、pathogenic autoantibodies産性と自己応答性T細胞の誘導が起こり、溶血性貧血などの自己免疫様の病態が現れる症例が報告されている。病原体の感染による自己抗体の誘導は、病原体が保有するリンパ球活性化物質によりB細胞が非特異的活性化を起し種々の抗体を産生することによる機構と、病原体抗原のエピトープが宿主の自己抗原と分子交差性を持つことによる機構が考えられている。さらに、誘導された自己抗体に対する抗体が産生され(イディオタイプネットワーク), 免疫応答に対して正と負の制御を行うことも推察されている。しかし、感染により誘導される自己抗体の役割は、宿主にとって負の制御をもたらすだけで感染防御に対して正の制御に役立つとの論点は見られていない。我々は、一連のマラリア感染防御に対する自然免疫機構の解析から、この自己抗体は感染防御の一翼を担うとの仮説を立てて

解析を行っており、ネズミマラリア原虫 *Plasmodium yoelli* 17XNL(非致死株)感染 C57BL/6 マウスを用いて、これまでに以下の点を明らかにできた。①感染防御を担う原虫特異的 IgG 抗体及び自己抗体の 1 種である抗赤血球 IgG 抗体は、再感染時に強く誘導された。②肝臓と脾臓における抗 ssDNA 抗体、抗原虫特異的抗体及び抗赤血球抗体の産生細胞数を ELISPOT 法で計測した結果、抗原虫特異的抗体産生細胞は肝臓・脾臓とも再感染時に増加した。抗 ssDNA 抗体産生細胞に関しては、初感染及び再感染時とも脾臓で顕著な増加が認められた。一方、抗赤血球抗体産生細胞は、脾臓・肝臓とも初感染時に増加していた。これまでの成果において、初感染及び再感染時に抗 ssDNA 抗体産生が脾臓で強く誘導されることから、今年度は、血中の抗 DNA 抗体を吸収しマラリア感染防御へ関与を明らかにすることと、脾臓における自己抗体産生細胞の性状を明らかにすることに取り組んだ。

① ssDNA 結合ナノビーズ(ss-DNA-polyamidoamine (PAMAM) dendrimer complex, Diameter:6.7nm, 1mg ssDNA/100 μ l PAMAM)を、マラリア原虫感染後 2 日目より 3 日間隔で投与し、parasitemia の経時的变化を測定した。その結果、約半数のマウスが死亡し、死亡時の parasitemia は有意に上昇していた。

②近年、自己抗体産生細胞(B1-B cells)は腹腔内に存在する CD5⁺B220⁺CD21^{low}CD23^{low} 細胞と脾臓の marginal zone に見出される CD5⁺CD21^{hi}CD22^{hi}CD23^{low} の MZB 細胞に大別されている。この MZB 細胞は, Grave's diseases, Sjogren's syndrome 及び Estrogen-induced lupus model マウスにおいて、自己抗体産生に関与することが明らかになってきた。そこで、マラリア感染マウス脾臓における MZB 細胞の動態を調べたところ、感染初期から有意な増加を示し、そののち正常値に戻ることが示された。また、DNA 吸着ナノビーズを投与された感染マウス脾臓では、MZB 細胞が明らかに減少することも明らかとなった。

これらの結果から、マラリア感染初期に誘導される自己抗体の一種である抗 ssDNA 抗体が、明らかに感染防御機能を発揮していることが明確にされた。また、この抗体産生は脾臓局在の MZB 細胞により担われていることも強く示唆された。すなわち、感染により抗赤血球抗体が誘

導され、感染赤血球を破壊し原虫の排除にあたることと共に、脾臓の MZB 細胞で産生される抗 ssDNA 抗体が、直接あるいは原虫抗原と交差反応を示すことにより免疫複合体を形成し宿主の免疫応答を活性化する可能性を示唆するものと考えられる。このように感染により誘導される自己抗体は病原体抗原と交差反応を示すことが従来報告されているが、現在、この抗原交差性の程度の有無について詳細な解析を進めており、自己抗体の感染防御への役割をより明確にしたい。

2. イソギンチャク類の刺胞毒に関する研究

沖縄諸島海域に生息し、激しい刺傷被害を引き起こすことが知られているイソギンチャク類ウンバチイソギンチャク 2 種及びハナブサイソギンチャクについて、健康被害の実態についての疫学調査を行うとともに、タンパク質毒を分離・精製して、化学的性状を解明し、単離された毒素群の作用機序を探り、刺傷被害時における効果的な治療法開発の基礎となる知見を蓄積することを目的として研究を行ってきた。ところが、これまで本島各地で多数生息していたウンバチイソギンチャク類は、平成 18 年度までは、採集地であった糸満市大渡海岸において年間を通して 100 個体を越える群体で生息し確実に採集できていたが、平成 19 年 5 月より激減したためほとんど入手できなくなり、実験の続行に支障が生じることとなった。このため、平成 19 年 5 月より代替採集地を確保する必要が生じ消防署、医療機関等からの情報による海中探索を行ってきたところ、平成 19 年 12 月にこれまで生息が確認されていなかった沖縄県渡嘉敷島海域、鹿児島県奄美大島海域に当該イソギンチャク類の多数の群体が確認され、今後の採集が可能となったが、代替地の確保に 7 ヶ月を要したため、補助事業の年度内完了が困難となり、繰越し申請を行い、承認された。現在のところ、渡嘉敷島海域において採集されたウンバチイソギンチャクを使用して、新規と思われる 4 種類のタンパク毒のうち、120kDa のタンパクは強い致死性を示し、また 50kDa のものは溶血活性を確認している。現在さらに毒成分の活性機能と分子特性を解析中である。

B. 研究業績

国内学会発表

PD07001: Kaiissar Mannoor, 李長春, 谷口委代, 當眞弘, 渡部久実, 佐藤良也. Autoantibody produced by splenic and hepatic autoreactive B cells may contribute to protection against blood stage murine malaria. 第 76 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2007; 51.

PD07002: 李長春, カイサールマヌール, 渡部久実. マラリア感染防御におけるアポトーシス抑制因子による $\gamma\delta$ T 細胞の誘導と病態形成. 第 76 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2007; 51.

PD07003: マヌールカイサール, 李長春, 當眞弘, 渡部久実. マラリア患者における末梢血 $\gamma\delta$ T 細胞サブセットの解析. 第 76 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2007; 52.

PD07004: Li CC, Mannoor K, Taniguchi T, Watanabe H. Role of $\gamma\delta$ T cells in murine malaria protection

in apoptosis inhibitor factor-AIM defected mice. 第37回日本免疫学会学術集会, 2007, 日本免疫学会学術集会記録, 37: 274.

PD07005: Mannoor K, Li CC, Taniguchi T, Watanabe H. Possible role erythrocyte binding antibodies and extramedullar erythropoiesis in the protection against murine malaria infection. 第37回日本免疫学会学術集会, 2007, 日本免疫学会学術集会記録, 37: 276.

PD07006: 李長春, マヌールカイサール, 谷口委代, 渡部久実. マクロファージ由来アポトーシス抑制因子(AIM)欠損マウスでのマラリア感染防御における $\gamma\delta T$ 細胞の役割. 第18回日本生体防御学会学術総会・講演抄録集, 2007; 63.

PD07007: 谷口委代, 中澤秀介, 佐藤良也, 高木正洋, 渡部久実. ベトナムのマラリア流行地における Dengue 熱の侵淫状況. 第48回日本熱帯医学会総会・プログラム抄録集 2007: 61.

PD07008: Mannoor K, Li CC, Taniguchi T, Toma H, Watanabe H, Sato Y. Possible role of erythrocyte binding antibodies and extramedullar erythropoiesis in the protection against murine malaria infection. 第48回日本熱帯医学会総会・プログラム抄録集 2007: 83.

その他の刊行物

MD07001: 當眞弘: ラオス国におけるマラリア予防対策の総合的研究—薬剤感受性試験および治療における社会学的調査. 平成 18 年度厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集(国立国際医療センター), 開発途上国の住民に資するマラリア対策及び社会技術の開発に関する研究(主任研究者: 狩野繁之), 56-57, 2007.

環境生態医学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄型食事と沖縄野菜の組み合わせによる血圧、抗酸化栄養素への効果に関する無作為割付による食事介入研究: チャンプルースタディ(等々力英美, 勝亦百合子, 鄭奎城)

伝統的沖縄型食事が沖縄の長寿性の要因の一つとして考えられてきたが、その根拠となる科学的な根拠は十分とはいえない。伝統的沖縄型食事は、戦後、沖縄で行われた米国 GHQ による食事調査のデータを検討することにより、エネルギー、ナトリウム摂取が低く、野菜、カリウム、マグネシウム、ビタミン C, E, B₆, 葉酸が多い結果が得られ、DASH 食に近い特徴を持っていた。そこで、伝統的沖縄型食事における食事パターンおよび沖縄型野菜を中心とする沖縄特産の食材の抗酸化栄養素に焦点をあて、尿中ナトリウムの減少、血清中抗酸化栄養素の増加、酸化ストレスマーカーおよび血圧などに与える影響を、日本人と欧米人において検証した。介入研究により食行動の変容をもたらすカロリーやナトリウム摂取の低下、カリウムや抗酸化栄養素摂取の増加を促進させることが明らかとなり、高血圧予防の有効な戦略に関する公衆衛生的検討を行った。循環器系総合内科学分野、泌尿器科学分野、附属病院検査部との共同研究である。

※DASH(Dietary Approaches to Stop Hypertension)食: 食事ベースで高血圧の改善に成功した食事だが、米国人向けに作成した食事のために、必ずしも日本人向けではない。高血圧者または健康者のために作られ、野菜・果物が豊富で、低脂質乳製品を特徴としている。

2. 沖縄と米国オレゴン州における超高齢者の生活習慣、および栄養に関する ecological study(等々力英美, 勝亦百合子, 鄭奎城)

沖縄県は、現在のところ健康長寿県として知られており、過去の沖縄百歳老人の研究によると、次の2つが重要な要因ではないかとされる。1. 栄養豊富な沖縄特産の食材摂取、2. 社会交流の高頻度。今回この2点について米国オレゴン州に住む超高齢者と比較し、沖縄の超高齢者の健康長寿の要因を明らかにする。対象者は健康な85歳以上のボランティア高齢者である。米国オレゴン州のデータは既に集計されており、比較可能な沖縄のデータ集計をおこなう。日常における生活習慣と健康長寿との関連、認知力低下の予防因子を明らかにすることは今後の沖縄の長寿性を回復する大きな意味を持つ。米国オレゴン州立大学との共同研究である。

3. 公衆衛生における政策評価と戦災復興政策の評価手法の検討(等々力英美)

わが国の保健医療政策のあり方を考える上で、政策決定の評価は重要である。政策評価の問題は多くの場で取り上げられているが、その一方で、実際に有効に適用できる評価方法の開発は、余り進んでいない。この理由のひとつには、過去における政策決定の検証が十分でな

かったことが考えられる。本研究は、戦後の沖縄の戦災復興政策を事例にして、米国の統治から日本復帰の過程で政策形成プロセスについて明らかにし、公衆行政の政策化における意思決定がどのように行われたのかを検証することを目的とする。

4. 動物喘息モデルにおけるサイトカイン研究(鄭奎城)

産業医学における職業性喘息の発症メカニズムは十分に解明されていない。サイトカインは炎症、免疫、細胞の分化増殖などに関連する多彩な生物反応の発見に重要な役割を持ち、主として職業性肺疾患との関連から近年多くの研究がおこなわれている。我々はマウスを用いて、toluene diisocyanate を経鼻投与して喘息モデルを作成し、脾臓細胞および胸腺細胞におけるサイトカインの分泌状況と役割を検討した。さらにラットを用いて、喘息モデルを作成し、血液、脾臓細胞 in vitro, 気管支肺胞 (bronchoalveolar lavage) in vivo および in vitro サイトカインの分泌 profiles 及びサイトカインの mRNA の発現とその役割、免疫機能の変化、気管支肺胞の病理組織変化などの検討を進めている。さらに、化学物質の発がん性についても研究している。

5. 肺がんなど悪性腫瘍における p53 および k-ras 遺伝子変異の研究(鄭奎城)

肺がんなど悪性腫瘍の早期診断はがんの予後と繋がる。癌遺伝子 k-ras 及び癌抑制遺伝子 p53 の変異は悪性腫瘍でよく見られる。我々は肺癌など悪性腫瘍の組織や痰細胞から遺伝子を抽出し、DGGE 法や SSCP 法によって k-ras および p53 遺伝子変異の頻度、特徴などを分析している。さらに、COPD (chronic obstructive pulmonary disease) 患者の痰細胞における k-ras および p53 遺伝子変異の状況を分析している。

6. 遠赤外線健康温熱器具を用いた長期間温熱療法が免疫機能、酸化状態およびストレスホルモンに及ぼす影響(鄭奎城)

温熱療法は過去数十年間、悪性疾患に対する化学治療や放射線治療の補助として用いられている。人間や動物を対象として行われた多くの in vivo および in vitro 研究により、温熱療法は免疫、特に末梢白血球数、マイトジェンによる白血球反応、NK 細胞活性、リンパ球分画といった細胞性免疫に対して有効であることが示されている。

生活習慣病は先進国のみならず開発途上国においても死亡の主要原因となっている。これらの生活習慣病は中高年で発症し、免疫抑制、酸化ストレスの上昇、内分泌系失調と関連があることが知られている。温熱療法などによって生活習慣病の抑制や予防が行われているが、温泉サウナ療法や遠赤外線サウナ器具、岩盤浴といった多くの温熱療法は、生活習慣病を予防するための有用な方法であると期待され、アジア諸国で発展し商品化されてきた。しかしながら、一般にこれらの温熱療法の効果は十分に理解されておらず、実用上の見地から、これらの温熱療法に関する臨床的、実験的データが必要とされている。そのため、我々は遠赤外線健康温熱器具を用いて、長期間温熱療法に対する生理学的応答、免疫機能、ホル

モン生成および酸化状態への効果を検討した。

った。

7. 沖縄における超高齢者の認知機能と生活習慣に関する横断研究(勝亦百合子)

2007年11月、沖縄県宜野湾市在住の超高齢者197人を対象とした認知機能と生活習慣および血清中栄養素に関する調査を実施した。認知機能の測定はMini-Mental State Examination(MMSE)、臨床痴呆評価尺度(CDR)を用い、基本属性(年齢、性別、世帯構成、教育年数、職歴)、生活習慣(飲酒、喫煙、趣味、運動)などを個別面接法によって調査した。加えて、空腹時に13mlの静脈血を採取し、血球計数、血清脂質、電解質などを測定した。その調査結果をもとに、沖縄在住の超高齢者における長寿の要因の検討および認知機能のバイオマーカーの検討を行

8. 高齢者抑うつ症状に関するリスク要因の解析(勝亦百合子)

2004年、65歳以上の地域在宅高齢者を対象にした抑うつ症状に関する悉皆調査に実施した。抑うつ症状は高齢者抑うつ尺度(GDS)を用い測定し、加えて、抑うつに関連するリスク要因、身体機能、慢性疾患の既往歴、家族構成、教育歴、アルコール依存、ストレスフルイベントなどを調査した。ストレスフルイベントの経験が、高齢者の精神的健康にどのように影響するか、また、ストレスフルイベントの経験と個人の抑うつ症状へのアウトカムの相違を統計モデルにより検証した。

B. 研究業績

原 著

- OI07001: Zheng KC, Ariizumi M. Modulations of Immune Functions and Oxidative Status Induced by Noise Stress. *J Occup Health* 2007; 49: 32-38. (A)
- OI07002: Zheng KC, Todoriki H, Katsumata Y, Gao WM, Keohavong P. Analysis of p53 and K-ras mutations in patients with chronic bronchitis using laser capture microdissection microscope and mutation detection. *Ningen Dock* 2007; 21: 66-68. (A)
- OI07003: Katsumata Y, Arai A, Tamashiro H. Contribution of falling and being homebound status to subsequent functional changes among the Japanese elderly living in a community. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 45: 9-18. (A)
- OI07004: Arai A, Ishida K, Tomimori M, Katsumata Y, Grove JS, Tamashiro H. Association between lifestyle activity and depressed mood among home-dwelling older people: a community-based study in Japan. *Aging Ment Health* 2007; 11: 547-555. (A)
- OI07005: Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, Fujiyoshi A, Yano K, Qimei He, Curb JD, Suzuki M. Caloric Restriction, the Traditional Okinawan Diet, and Healthy Aging The Diet of the World's Longest-Lived People and Its Potential Impact on Morbidity and Life Span. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1114: 434-455. (A)
- OI07006: Harada K, Koizumi A, Saito N, Inoue K, Yoshinaga T, Date C, Fujii S, Hachiya N, Hirose I, Koda S, Kusaka Y, Murata K, Omae K, Shimbo S, Takenaka K, Takeshita T, Todoriki H, Wada Y, Watanabe T, Ikeda M. Historical and geographical aspects of the increasing perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate contamination in human serum in Japan. *Chemosphere* 2007; 66: 293-301. (A)
- OI07007: Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, Fujiyoshi A, Yano K, Qimei He J, Curb JD, Suzuki M. Caloric Restriction, energy balance and healthy aging in Okinawans and Americans: Biomarker differences in septuagenarians. *The Okinawan J. American Studies* 2007; 62-74. (A)
- OD07008: 等々力英美: 沖縄の異文化接触による食変化と長寿性. *老年歯科医学*, 21: 373-378, 2007. (B)
- OD07009: 等々力英美: 米国による戦後沖縄の保健医療政策. *保健の科学*, 49: 738-743, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Kuroda M, Todoriki H, Ohya Y, Sasaki S. Correlation between the consumption of materials

for soup stock (dashi) and vegetables with respect to intake of electrolytes: Nutritional & epidemiological study of the Okinawan residents aged 40-69 years. The 6th Asian-Pacific Congress of Hypertension 2007/11/16-19(Beijing, China)

国内学会発表

- PD07001: 等々力英美 学会長講演「沖縄野菜と沖縄型食事から健康長寿へ」 第 17 回九州農村医学会 2007. 6. 16
- PD07002: 等々力英美 食事介入と高血圧予防－沖縄型食事と沖縄野菜の組み合わせによる食事介入研究(チャンプルースタディ) 第 30 回日本高血圧学会総会 シンポジウム「栄養と高血圧」 2007. 10. 25-27
- PD07003: 等々力英美 チャンプルースタディと沖縄型食事 第 30 回日本高血圧学会総会 サテライトワークショップ 2007. 10. 25-27
- PD07004: 黒田素央, 等々力英美, 佐々木敏 各種だし素材使用量と野菜摂取量との相関: 40-60 歳代の沖縄県住民を対象とした栄養疫学研究 第 54 回日本栄養改善学会(長崎) 2008.
- PD07005: 太田千亜紀, 金城民子, 根路銘国政, 東上里康司, 等々力英美, 大屋祐輔 Radial Augmentation Index と Pulse wave velocity との相関は弱い 第 30 回日本高血圧学会総会(宜野湾) 2007. 10. 25-27
- PD07006: 真野理恵子, 石田明夫, 大屋祐輔, 等々力英美, 瀧下修一 沖縄野菜摂取の血管内皮前駆細胞(EPC)に及ぼす影響(無作為割付研究) 第 30 回日本高血圧学会総会(宜野湾) 2007. 10. 25-27
- PD07007: 等々力英美, 鄭 奎城, 佐々木 敏, 大屋祐輔 沖縄の伝統的野菜によるヒト介入研究 日本農村医学会雑誌 56(2) : 73-74, 2007.

法医学分野

A. 研究課題の概要

1. 死後体内薬物の再分布(宮崎哲次, 福家千昭)

剖検時に採取した血液中の薬物濃度は必ずしも死亡時の濃度を反映していないことが知られている。種々の薬物について、死後時間経過に伴い血中濃度が著明に増加することが明らかとなってきた。覚醒剤乱用者の剖検例において、覚醒剤の血中濃度が採取部位により大きく異なることを報告したが、生前に一定の平衡を保ちながら全身に分布していた薬物が、死後に再分布することによるものであると考えられる。このような薬物濃度の死後変化がどのように生じていくのかについて検討を行っていく。

2. 薬毒物の定量分析法の開発とその応用(福家千昭)

生体試料中の薬毒物を定量的に分析することは、中毒死例における死因の解明や中毒患者に対する治療方針の決定などに関して必要不可欠なものである。これまで、生体試料中の薬毒物やその代謝産物の簡易で迅速な定量分析法を開発し、実際例に応用するとともに、それらの

体内動態や体内分布について動物実験にて検討を行ってきた。今後これらのことを継続し、データの蓄積を行うとともに最新の分析機器である高速液体クロマトグラフィー質量分析計やガスクロマトグラフィー質量分析計を用いて、より高感度で信頼できる分析法を開発し、実際例に応用することを検討する。

3. 法医病理学的研究(宮崎哲次, 井濱容子)

法医解剖では様々な背景をもった症例に対して、正確な死因判断を行うための幅広い研究が求められると同時に、個々の症例について詳細に検討することも重要なことであり積極的に症例報告を行っている。

海に囲まれた沖縄県では水中死体を経験する機会が多いことから、特異なサメ(ダルマザメ)咬傷や様々なサメ損傷症例を報告しながら、海洋生物に関する研究を行っている。マリンレジャーに関連した死亡事故では、死因を明らかにするとともに事故原因の分析や疫学的な検討も併せて行っている。

また、これまで頭部外傷例において、頭部への外力が脳室上衣細胞を損傷することを明らかにしており、現在は外力の性状(受傷部位・方向・大きさ等)と上衣細胞損傷部位等の関係についての研究を進めている。この結果を応用して、解剖時に得られた脳病理組織から受傷時の状況を再構築することを目標として研究を継続している。

B. 研究業績

症例報告

CI07001: Yoko Ihama, Chiaki Fuke, Tetsuji Miyazaki. A two-rider motorcycle accident involving injuries around groin area in both the driver and the passenger. *Legal Medicine* 2007; 9: 274-277. (B)

CD07002: 井濱容子, 安慶田さおり, 福家千昭, 宮崎哲次: アスピリン中毒死症例におけるサリチル酸とサリチル尿酸の体内分布について. *中毒研究*, 20: 375-380, 2007. (C)

CD07003: 木下博之, 福家千昭, 粕田承吾, 西口美紀, 窪田 彬, 大内晴美, 南 貴子, 松井清司, 日當大作, 大津奈央, 吉田史絵, 足立伸行, 中山 剛, 菱田 繁: 次亜塩素酸摂取が証明された 1 剖検例. *法医学の実際と研究*, 50: 193-198, 2007. (C)

CD07004: 井濱容子, 岩政輝男, 福家千昭, 宮崎哲次: 小腸憩室穿孔による汎発性腹膜炎によって死亡した 1 剖検例. *法医学の実際と研究*, 50: 229-233, 2007. (C)

国内学会発表

PD07001: 井濱容子, 福家千昭, 宮崎哲次: アセチルサリチル酸中毒死症例におけるサリチル酸とサリチル尿酸の体内分布. *日法医誌*, 61: 59, 2007, 第 91 次日本法医学会総会, 秋田.

PD07002: 福家千昭, 井濱容子, 宮崎哲次: HPLC による生体試料中のポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテルの定量分析とその応用. *日法医誌*, 61: 67, 2007, 第 91 次日本法医学会総会, 秋田.

PD07003: 福家千昭, 井濱容子, 宮崎哲次: HPLC による生体試料中の [モノ, ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)] -アルキルトルエンの定量分析とその応用. *要旨集*, 42-43, 2007, 日本法中毒学会第 26 年会, 宮崎.

PD07004: 福家千昭, 井濱容子, 宮崎哲次: 高速液体クロマトグラフィーによる生体試料中のオセルタミビル活性代謝物の定量分析. 中毒研究, 20: 421-422, 2007, 第29回日本中毒学会総会・学術集会, 東京.

PD07005: 宮崎哲次, 井濱容子, 福家千昭: 心臓震盪によるスクーター運転者の死亡事例. 要旨集, 11, 2007, 第57回日本法医学会九州地方会, 福岡.

PD07006: 井濱容子, 福家千昭, 宮崎哲次: 通行止めの鎖による自動二輪車運転者の頸部離断事例. 要旨集, 19, 2007, 第57回日本法医学会九州地方会, 福岡.

PD07007: 福家千昭: 中毒原因物質の分析機器による確認分析. 臨床病理, 55: 101, 2007, 第54回日本臨床検査医学会学術集会・第47回日本臨床化学会年次学術集会連合大会, 大阪.

その他の刊行物

MD07001: 堀 寧, 福家千昭, 奈女良 昭, 福本真理子, 伊関 憲, 屋敷幹雄: 中毒治療におけるアナリティカル・パスの提唱 -その7- 薬毒物の体内動態. 中毒研究, 20: 71-74, 2007.

MD07002: 福家千昭, 福本真理子, 堀 寧, 伊関 憲, 奈女良 昭, 屋敷幹雄: 中毒治療におけるアナリティカル・パスの提唱 -その8- 致死濃度 -剖検データの読み方, 生体試料との違い, 文献データの解釈-. 中毒研究, 20: 155-158, 2007.

MD07003: 奈女良 昭, 屋敷幹雄, 福家千昭, 伊関 憲, 福本真理子, 堀 寧: 中毒治療におけるアナリティカル・パスの提唱 -その9- 中毒起因物質分析の抱える問題と分析すべき起因物質の再考. 中毒研究, 20: 277-279, 2007.

免疫学分野

A. 研究課題の概要

1. 免疫不全マウスのヒト感染免疫学への応用(田中勇悦, 大隈和)

免疫不全マウスは、後天性免疫機能の欠如によりヒトや異種動物細胞の移植を許容する。ヒトリンパ球を移植したキメラ状のマウスでは、HIVが増殖する。本実験系は、in vivoにおけるヒトの感染モデルとなることから、感染症に対する薬剤やワクチンの検討、さらには感染防御機構の解明に役立つと期待されている。当研究室では、このキメラマウスにおいて、樹状細胞免疫を施すことによりヒト型免疫応答を惹起させるシステムを樹立した。この方法によりワクチン開発等の高度な免疫研究への発展が期待される。すでに HIV-1 に対する感染防御応答の誘導に成功した。その防御メカニズムは、ヘルパーT細胞免疫応答に起因すると考えられ、CD4T細胞が抗原刺激で分泌する未知のサイトカイン様の因子が、ウイルスの感染防御の主要エフェクターであると考えている。本因子の遺伝子と蛋白の解明や応用方法について研究を進めている。

2. 種々の機能を持つヒト樹状細胞に関する研究(田中勇悦, 大隈和)

種々の機能を持たせたヒト樹状細胞を試験管内で分化培養する方法について検討を重ねている。特に、ケモカイン受容体の架橋や細胞外マトリックスを用いた方法、あるいは様々なサイトカインのミックス等による新たな培養法の研究を進めている。

3. 免疫応答刺激補助分子 OX40 ligand(L)とその受容体 OX40の相互分子反応とシグナル伝達, および感染免疫における役割の研究(田中勇悦, 大隈和)

TNFファミリーのOX40Lは、主に抗原提示細胞である樹状細胞, 血管内皮細胞, B細胞に発現され, 活性化T細胞に発現するOX40と特異的に結合することによって種々の免疫調節を行うことが明らかになってきた。本研

究室では、OX40L抗体を世界で初めて作製し、そのT細胞における発現調節や免疫学的な役割について明らかにした。最近、OX40Lの新たな誘導法を見出した。

4. 成人T細胞白血病ウイルス(HTLV-I)の感染免疫と発がん機構の分子機構の解明(田中勇悦, 大隈和)

HTLV-Iの各ウイルス抗原に対する単クローン抗体ライブラリーを駆使して、HTLV-Iの感染様式や感染標的分子, およびTaxと呼ばれる発がん関連分子の研究をしている。また、海外の研究施設との共同研究で、HTLV-I感染者血液中のウイルス感染CD4細胞へのCD8キラーT細胞の攻撃を試験管内で証明し、HTLV-I感染における細胞性免疫応答の生体防御機構における重要性を明らかにした。さらに、tax抗原に応答するCD4+T細胞のサイトカイン産生の特殊性についても解析を進めている。

5. HIV-1感染を抑制する化学合成薬剤の評価とメカニズムの解明(大隈和, 田中勇悦)

ヒトリンパ球を移植するマウスの改変により、CXCR4を使用するHIV-1(X4 HIV-1)がよく増殖するマウスを共同で開発した。このマウス体内では、ヒトのIL-4が分泌され、移植リンパ球をTh2型優位に誘導することによりX4 HIV-1の感染を促進させると考えられる。この系を応用して、HIV-1感染をブロックするCXCR4アンタゴニスト等の開発と評価およびそのメカニズムの解析を行っている。また、CCR5分子についても新たな抗体の作製により新たな機能の研究を進めている。

6. HIV-1感染細胞を攻撃破壊する組換えVSVに関する研究(大隈和, 田中勇悦)

HIV-1は細胞のCD4とある種のケモカイン受容体を標的として細胞に感染する。感染細胞では、ウイルスの増殖に伴い細胞表面にHIV-1エンベロープ蛋白を発現する。VSVは動物の細胞を破壊するウイルスであるが人細胞に対する病原性は極端に弱い。そこで、VSV表面にCD4とケモカイン受容体を発現させた組み換え体を作出し、それを用いてHIV-1感染者体内でウイルス産生細胞を攻撃しようという試みを米国との共同研究で進めている。OX40/OX40Lの追加発現の効果について検討を進めている。

B. 研究業績

原 著

OI07001: Hirohisa Nose, Ryuji Kubota, Nilufer P. Seth, Peter K. Goon, Yuetsu Tanaka, Shuji Izumo, Koichihiro Usuku, Yoshiro Ohara, Kai W. Wucherpfenning, Charles R.M. Bangham, Mitsuhiro Osame, Mineki Saito. Ex Vivo Analysis of Human T Lymphotropic Virus Type 1-Specific CD4+ Cells by Use of a Major Histocompatibility Complex Class II Tetramer Composed of a Neurological Disease-Susceptibility Allele and Its Immunodominant Peptide. The Journal of Infectious Diseases 2007; 196: 1761-72. (A)

OI07002: Higuchi M, Tsubata C, Konko R, Yoshida S, Takahashi M, Oie M, Tanaka Y, Mahieux R, Matsuoka M, Fujii M. Cooperation of NF-kappaB2/p100 activation and the PDZ domain binding motif signal in human T-cell leukemia virus type 1(HTLV-1) Tax1 but not HTLV-2 Tax2 is crucial for

interleukin-2-independent growth transformation of a T-cell line. *J Virol* 2007 Nov; 81(21): 11900-7.

- OI07003: Kubo Y, Yokoyama M, Yoshii H, Mitani C, Tominaga C, Tanaka Y, Sato H, Yamamoto N. Inhibitory role of CXCR4 glycan in CD4-independent X4-tropic human immunodeficiency virus type 1 infection and its abrogation in CD4-dependent infection. *J Gen Virol* 2007 Nov; 88(Pt11): 3139-44. (A)
- OI07004: Monde K, Maeda Y, Tanaka Y, Harada S, Yusa K. Gp120 V3-dependent impairment of R5 HIV-1 infectivity due to virion incorporated CCR5. *J Biol Chem* 2007 Oct30; 282(51): 36923-32. (A)
- OI07005: Miyano-Kurosaki N, Kira J, Barnor JS, Maeda N, Misawa N, Kawano Y, Tanaka Y, Yamamoto N, Koyanagi Y. Autonomous proliferation of HTLV-CD4+ T cell clones derived from human T cell leukemia virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy patients. *Microbiol Immunol* 2007; 51(2): 235-42. (A)
- OI07006: Tomita M, Semenza GL, Michiels C, Matsuda T, Uchihara JN, Okudaira T, Tanaka Y, Taira N, Ohshiro K, Mori N. Activation of hypoxia-inducible factor 1 in human T-cell leukemia virus type 1-infected cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Biochem J* 2007 Sep 1; 406(2): 317-23. (A)
- OI07007: Kondo K, Okuma K, Tanaka R, Zhang LF, Kodama A, Takahashi Y, Yamamoto N, Ansari AA, Tanaka Y. Requirements for the functional expression of OX40 ligand on human activated CD4+ and CD8+ T cells. *Hum Immunol* 2007 Jul; 68(7): 563-71. (A)
- OI07008: Asquith B, Zhang Y, Mosley AJ, de Lara CM, Wallace DL, Worth A, Kaftantzi L, Meekings K, Griffin GE, Tanaka Y, Tough DF, Beverley PC, Taylor GP, Macallan DC, Bangham CR. In vivo T lymphocyte dynamics in humans and the impact of human T-lymphotropic virus 1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 May 8; 104(19): 8035-40. (A)
- OI07009: Kawakami H, Tomita M, Okudaira T, Ishikawa C, Matsuda T, Tanaka Y, Nakazato T, Taira N, Ohshiro K, Mori N. Inhibition of heat shock protein-90 modulates multiple functions required for survival of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer* 2007 Apr 15; 120(8): 1811-20. (A)
- OI07010: Nagakubo D, Jin Z, Hieshima K, Nakayama T, Shirakawa AK, Tanaka Y, Hasegawa H, Hayashi T, Tsukasaki K, Yamada Y, Yoshie O. Expression of CCR9 in HTLV-1+ T cells and ATL cells expressing Tax. *Int J Cancer* 2007 Apr 1; 120(7): 1591-7. (A)
- OI07011: Gohda J, Irisawa M, Tanaka Y, Sato S, Ohtani K, Fujisawa J, Inoue J. HTLV-1 Tax-induced NFkappaB activation is independent of Lys-63-linked-type polyubiquitination. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 May 25; 357(1): 225-30. (A)
- OI07012: Takayanagi R, Ohashi T, Yamashita E, Kurosaki Y, Tanaka K, Hakata Y, Komoda Y, Ikeda S, Tsunetsugu-Yokota Y, Tanaka Y, Shida H. Enhanced replication of human T-cell leukemia virus type 1 in T cells from transgenic rats expressing human CRM1 that is regulated in a natural manner. *J Virol* 2007 Jun; 81(11): 5908-18. (A)
- OI07013: Kotani A, Hori T, Fujita T, Kambe N, Matsumura Y, Ishikawa T, Miyachi Y, Nagai K, Tanaka Y, Uchiyama T. Involvement of OX40 ligand+ mast cells in chronic GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007 Mar; 39(6): 373-5. (A)
- OI07014: Ishikawa C, Matsuda T, Okudaira T, Tomita M, Kawakami H, Tanaka Y, Masuda M, Ohshiro K, Ohta T, Mori N. Bisphosphonate incadronate inhibits growth of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells by interfering with the mevalonate pathway. *Br J Haematol* 2007 Feb; 136(3): 424-32. (A)

OI07015: Miyano-Kurosaki N, Kira J, Barnor JS, Maeda N, Misawa N, Kawano Y, Tanaka Y, Yamamoto N, Koyanagi Y. Autonomous proliferation of HTLV-CD4+ T cell clones derived from human T cell leukemia virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy patients. *Microbiol Immunol* 2007; 51(2): 235-42. (A)

国際学会発表

PI07001: Okuma K, Tanaka R, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Sugiura W, Nishizawa M, Yamamoto N, and Tanaka Y. An Improved Animal Model for X4 HIV-1 Infection: Human IL-4-Transgenic hu-PBL SCID Mice. 14TH Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles Convention Center, Los Angeles, California, U.S.A. 25-28 February 2007.

国内学会発表

PD07001: 久保嘉直, 吉居廣朗, 神山陽香, 田中勇悦, 佐藤裕徳, 山本直樹: HIV-1 細胞内侵入における ERM ファミリー蛋白質の関与. 日本ウイルス学会第 55 回学術集会プログラム・抄録集, 2007. 10. 21-23: 札幌. 137.

PD07002: 門出和精, 遊佐敬介, 前田洋助, 田中勇悦, 原田信志: CCR5 の取り込みによる HIV-1 の V3 loop 依存的な感染性低下の解析. 日本ウイルス学会第 55 回学術集会プログラム・抄録集, 2007. 10. 21-23: 札幌. 142.

PD07003: 大隈和, 田中礼子, 田中勇悦: HIV 受容体に加えて活性化 T 細胞接着分子 OX40L を発現する VSV の HIV-1 感染細胞の選択的殺傷. 日本ウイルス学会第 55 回学術集会プログラム・抄録集, 2007. 10. 21-23: 札幌. 143.

PD07004: 岡本実佳, 王欣, 田中勇悦, 馬場昌範: HTLV-I エンベロープ蛋白質による中枢神経細胞死に関わるレセプターの探索. 日本ウイルス学会第 55 回学術集会プログラム・抄録集, 2007. 10. 21-23: 札幌. 181.

PD07005: 篠田康彦, 田中勇悦, 鈴木陽一, 三浦義治, 小柳義夫: インターフェロンオメガ 1 による HIV-1 感染抑制. 日本ウイルス学会第 55 回学術集会プログラム・抄録集, 2007. 10. 21-23: 札幌. 256.

PD07006: 伊波英克, 川口晶, 田口慎也, 川嶋太郎, 廣瀬仁志, 池辺詠美, 村上真弓, 田中勇悦, 澤洋文, 佐多徹太郎, 後藤和代, 西園晃, Jeang Kuan-Teh, Hall William, 長谷川秀樹: 水溶性ゲルダナマイシン 17-DMAG による Tax 誘導性ガン化シグナルの遮断. 日本ウイルス学会第 55 回学術集会プログラム・抄録集, 2007. 10. 21-23: 札幌. 328.

PD07007: 高橋良明, 田中礼子, 田中勇悦: CD4 陽性 T 細胞株での OX40 (CD134) 分子の新たな機能: OX40/OX40L 系により誘導されるアポトーシスのメカニズム. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会記録, 2007. 11. 20-22: 東京. 179.

PD07008: KONDO Kayo, TANAKA Reiko, TANAKA Yuetsu: Activation of primary human T cells in DNA synthesis-arrested states rapidly induces significant amounts of functional OX40 ligands. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会記録, 2007. 11. 20-22: 東京. 179.

PD07009: 張麗峰, 児玉晃, 近藤佳代, 田中礼子, 大隈和, 田中勇悦: OX40L 抗体によるヒト制御性 T 細胞 (Treg) の誘導促進. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2007. 11. 28-30: 広島. 415.

PD07010: 田中勇悦, 田中礼子, 児玉晃, 張麗峰, 近藤佳代, 大隈和: 細胞結合 OX40 リガンドによる活性化 CD4+T 細胞における R5 HIV-1 の抑制. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2007. 11. 28-30: 広島. 416(174).

PD07011: 大隈和, 田中礼子, 田中勇悦: ヒト IL-4 産生免疫不全マウスを用いた多剤耐性 HIV-1 臨床分離株に対する薬剤評価系の確立. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2007. 11. 28-30: 広島. 457.

PD07012: 児玉晃, 近藤佳代, 張麗峰, 田中礼子, 大隈和, 田中勇悦: エイズ樹状細胞免疫療法にむけて:

未精製末梢血単核球群からの樹状細胞分化誘導. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2007. 11. 28-30: 広島. 525.

PD07013: Keiyu Yamamoto, Takaomi Ishida, Yoichi Furukawa, Yuetsu Tanaka, Yusuke Nakamura, Toshiki Watanabe. HTLV-1 Tax-histone H3K4 methyltransferase SMYD3 interacion induces cell cycle dependent subcellular distribubion of Tax. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007. 10. 3-5: 横浜. 288.

A. 研究課題の概要

1. 遺伝性疾患データベース (UR-DBMS; University of the Ryukyus-Database for Malformation Syndrome) 第14版の一般公開と第15版の作成(成富研二)

UR-DBMS は、1992年から年1回定期的に全国に向けて公開している、ほぼ全ての遺伝性疾患情報を網羅するデータベースである。現在、この分野で国内唯一のデータベースとしてその地位を確立し、全国約300の大学および関連研究施設、基幹病院、障害者支援関連施設などで、診断・治療・研究に利用されている。UR-DBMSはそのデータを最新状態に維持するため、OMIMのホームページなどを通してほぼ毎日アップデートしている。2007年は2007年6月末までを整理しUR-DBMS第14版として2007年6月にDVD-Rで公開した。第14版の遺伝子座/疾患総数は約8,750である。なお2007年4月からは第15版に向けて改定作業を継続している。

2. 遺伝性疾患診断支援ソフトウェア「Syndrome Finder 5」の一般公開(成富研二)

2003年から公開を開始した「Syndrome Finder」は、患者の全症状を入力することにより、診断候補を一致率の高い順に表示する診断支援ソフトウェアである。UR-DBMS改定に伴い、第14版の症状データを使った改訂版「Syndrome Finder 5」を作成したので、UR-DBMS第14版とあわせて2007年6月に公開を開始した。

3. Opitz 三角頭蓋症候群の責任遺伝子同定と解析

Opitz trigonocephaly C 症候群(OTCS)の原因解明のため、均衡型相互転座 [t(3;18)(q13.13; q12.1)]をもつOTCSの患児より、その切断点の同定、構造解析及び遺伝子単離を行い、染色体3q13.2の切断点より遺伝子*CD96 (TACTILE)*を特定した。遺伝子強制発現による*in vitro*での機能解析により、この産物は、細胞接着、細胞増殖に関わっていることが判明した。全国コンソーシアム協力のもと、日本人OTCS患児における遺伝子変異解析を行っている。また、海外のOTCS患児についても変異解析を行っている。現在、日本人OTCS患児2人に*CD96*発現低下を、患児1人にミスセンス変異を確認しており、ミスセンス変異により生じる変異タンパクは、*in vitro*で活性(細胞接着、細胞増殖)を消失していることを確認している。さらに日本人OTCSまたは三角頭蓋を呈する患児で、*CD96*遺伝子変異を認めなかった患児について、アレイCGH(comparative genome hybridisation)による、コピー数解析も行っている。Affymetrix社のMapping 250K Array (Nsp)を用いた解析の結果、5人に9番染色体、7番染色体、22番染色体の微細欠失または重複を見出し、新規責任領域として解析を行っている。

4. 裂手裂足(SHFM1)の責任遺伝子同定と解析

裂手裂足の原因解明のため、核型46, XY, der(3)der(7), inv ins(3;7)(q21;q32q21.1)をもつ裂手裂足患者か

ら7q21.1側の切断点同定、構造解析及び遺伝子単離を試みている。切断点をカバーするBAC contigを作成し、FISH解析で切断点を含むBACを単離、cosmid/plasmidサブクロンの構造・FISH解析、Southern blot解析、inverse PCR解析、シーケンシング解析により切断点を決定した。切断点近傍にマップされるESTのRACE法による完全長遺伝子クローニングの結果、新規遺伝子を発見した。

現在、全国コンソーシアム協力のもと、裂手裂足患児における遺伝子変異の有無、遺伝子近傍の構造異常の有無について解析を継続して行っている。

5. Aarskog 症候群の責任遺伝子解析

Aarskog 症候群(AAS)の患児の*FGDI*遺伝子変異の有無を検討している。現在までに、散发例を含む患児11人中、9人に5種類の新規変異を確認した。一部のAAS患児に、行動異常が認められることが以前より指摘されていたが、注意欠陥多動性障害(ADHD)(多動性-衝動性優勢型; DSM-IVの診断基準による)、またはAsperger 症候群(DSM-IVの診断基準による)を伴う患児にそれぞれ*FGDI*の活性中心のミスセンス変異、FYVEドメイン内のミスセンス変異を確認した。自閉様行動を呈する患児64人についても変異解析を行ったが、イントロン内多型、エクソン内のアミノ酸変異を伴わない多型を認めたものの、エクソン内のアミノ酸変化を伴う多型(変異)は、認めなかった(信州大学医学部社会予防医学講座遺伝医学分野 福嶋義光教授との共同研究)。多型と自閉様行動との関連については、解析中である。

現在、*FGDI*遺伝子変異と症状との相関関係をより詳細に解明するために、AASと診断された患児の*FGDI*遺伝子解析、変異*FGDI*の機能解析を継続している。また、*FGDI*遺伝子解析中に発見した新規エクソン(8B)とalternative formについても、HT1080などの細胞へ導入し、解析を行っている。

6. 細胞増殖因子 Midkine 発現と骨・軟部腫瘍増殖との関係解析

ヘパリン結合性増殖因子であるMidkine(MDK)は、広く腫瘍細胞の増殖に関わることが知られており、近年、その発現と生命予後との関係が注目されつつある。しかしながら、骨・軟部腫瘍においては、全く検討されていない。そこで、骨・軟部腫瘍でのMDKの役割を解明し、腫瘍マーカーとしての診断的価値、および治療のための標的分子としての関係解析を行っている。

骨肉腫患者の腫瘍細胞でのMDKの発現量と、予後との関係を検討したところ、発現量と生命予後に相関が見られた($p < 0.05$)。また、抗MDKポリクローナル抗体(ヤギ抗体)を用いて、骨肉腫細胞株(SaOS-2, 9N2, 3N1, Nos1)の増殖に与える効果を見たところ、著明な増殖阻害効果が認められた。さらに、RNA干渉によるMDKの発現抑制によって、骨肉腫細胞の増殖が*in vitro*, *in vivo*で抑制されることを確認した。MDKは骨肉腫の予後マーカーとして有望であり、骨肉腫患者の血中MDK値と悪性度、生命予後との関係について解析している。また、MDKを阻害する抗体、低分子化合物は、分子標的治療薬の候補として有望であると考え、増殖阻害効果を示すモノクローナル抗体、効果

の高い RNA 干渉分子について検討を行っている。

本研究は、整形外科学分野との共同研究である。

B. 研究業績

原 著

- BI07001: Kaname T., Yanagi K., Chinen Y., Makita Y., Okamoto N., Maehara H., Owan I., Kanaya F., Kubota Y., Oike Y., Yamamoto T., Kurosawa K., Fukushima Y., Bohring A., Opitz J.M., Yoshiura K., Niikawa N., Naritomi K. Mutations in CD96, a member of the immunoglobulin superfamily, cause a form of the C (Opitz trigonocephaly) syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 835-841. (B)
- BI07002: Maehara H., Kaname T., Yanagi K., Hanzawa H., Owan I., Kinjo T., Kadomatsu K., Ikematsu S., Iwamasa T., Kanaya F., Naritomi K. Midkine as a novel target for antibody therapy in osteosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358: 757-762. (A)

国際学会発表

- PI07001: Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Yoshiura K, Niikawa N, Naritomi K. Breakpoints analysis of a balanced de novo translocation t(3;18)(q13.13;q12.1) in a patient with Opitz C trigonocephaly syndrome. *European Human Genetics Conference 2007*; June 16-19; Nice, France.
- PI07002: Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Makita Y, Okamoto N, Maehara H, Owan I, Kanaya F, Oike Y, Yamamoto T, Kurosawa K, Fukushima Y, Bohring A, Opitz JM, Yoshiura K, Niikawa N, Naritomi K. Deficiency of a member of the immunoglobulin superfamily causes a form of C (Opitz trigonocephaly) syndrome. *57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics*; Oct. 23-27; San Diego, CA, USA.
- PI07003: Yanagi K, Kaname T, Maehara H, Chinen Y, Okamoto K, Naritomi K. Two distinctive dysfunctions of mutated FGD1 proteins found in patients with Aarskog-Scott syndrome. *57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics*; Oct. 23-27; San Diego, CA, USA.
- PI07004: Maehara H, Kaname T, Yanagi K, Hanzawa H, Owan I, Naritomi K, Kanaya F. Midkine siRNA as anti-tumor molecules against osteosarcoma. *57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics*; Oct. 23-27; San Diego, CA, USA.

国内学会発表

- PD07001: 要匡, 成富研二. 骨肉腫の予後予測因子および治療標的分子として重要な増殖因子, ミッドカイン. 第110回日本小児科学会学術集会; 4月, 京都.
- PD07002: Kaname T, Yanagi K, Maehara H, Chinen Y, Okamoto K, Naritomi K. Functional analysis of mutated FGD1 proteins in patients with Faciogenital dysplasia. *Joint meeting of the Japanese Society of Developmental Biology & the Japan Society for Cell Biology*; May 28-30; Fukuoka, Japan.
- PD07003: 要匡, 柳久美子, 前原博樹, 知念安紹, 當間隆也, 泉川良範, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二. 核型 46,XY,der(3)der(7), inv ins(3;7)(q21;q32q21.1), 裂手裂足を呈する患児の転座切断点解析. 第47回日本先天異常学会学術集会; 7月, 名古屋.
- PD07004: 前原 博樹, 半澤 浩明, 大湾一郎, 金谷 文則, 要 匡, 柳 久美子, 成富 研二. 骨肉腫における治療薬としてのミッドカイン. 第40回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会; 7月, 甲府.
- PD07005: 要匡, 柳久美子, 知念安紹, 前原博樹, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二. C 症候群を呈し, 均衡型転座 t(3;18)(q13.13;q12.1)をもつ患児の染色体切断点解析. *日本人類遺伝学会 第52回大会*; 9月, 東京.
- PD07006: 柳久美子, 要匡, 知念安紹, 蒔田芳男, 岡本伸彦, 前原博樹, 久保田義頭, 尾池雄一, 山本俊至, 黒澤健司, 福嶋義光, Axel Bohring, John Opitz M, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二. C 症候群の原因解析. *日本人類遺伝学会第52回大会*; 9月, 東京.

PD07007: 要匡, 柳久美子, 知念安紹, 蒔田芳男, 前原博樹, 岡本伸彦, 山本俊至, 黒澤健司, 福嶋義光, John .M. Opitz, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二. 染色体転座切断点解析による Opitz 三角頭蓋症候群の原因同定と病態解析. BMB2007(第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会); 12 月, 横浜.

PD07008: 柳久美子, 要匡, 前原博樹, 知念安紹, 岡本伸彦, 黒澤健司, 塚原正人, 福嶋義光, 古庄知己, 蒔田芳男, 泉川良範, 成富研二. 日本人 Aarskog-Scott 症候群患者における FGD1 遺伝子型-表現型対応. BMB2007(第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会); 12 月, 横浜.

その他の刊行物

MD07001: UR-DBMS (University of the Ryukyus-Database for Malformation Syndrome) Version 14 (Database for genetic diseases; DVD version), 2007.

MD07002: Naritomi K. Syndrome Finder 5 (Software for diagnosis of genetic diseases; DVD version), 2007.

腫瘍病理学分野

A. 研究課題の概要

1. 大腸癌における前癌病変の分子病理学的解析とその顕在化に関する研究(吉見直己・森岡孝満)

一昨年度 17 年度に学内協力講座(病態消化器外科学, 女性・生殖医学, 放射線医学, 顎顔面口腔機能再建学分野)とともに薄切標本から直接 DNA, RNA を抽出できるマイクロダイクセクション装置を購入し, これにより正確な特定の細胞から研究する事が可能となった。本装置は沖縄県では最初のものである。19 年度もこれを利用して, 従来より研究している以下の前癌病変に関する分子病理学的解析を継続研究していた。すなわち, b-catenin は細胞質内で癌抑制遺伝子 APC と結合し転写因子 TCF/LEF を介して細胞増殖に関連する分子 CyclinD1 や MYC などにシグナルを伝え, 初期発癌過程のみならず, 細胞増殖機構に重要な遺伝子の一つである。私達の研究グループは大腸化学発癌モデルにおいてもヒトと同様に b-catenin 遺伝子の変異が認められることを発見し, この変異がラットにおける大腸発癌メカニズムとして重要であることを明らかにした(Mol Carcinogen 24: 232-237, 1999, Cancer Res 58: 1127-1129, 1998)。さらに私達は b-catenin 遺伝子変異が発癌の早期に起きる新規病変を発見し b-catenin accumulated crypts(BCAC)と命名した(Cancer Res 60: 3323-3327, 2000)。私達はこれらの病変が Bird により提唱された conventional な aberrant crypt foci (ACF)とは異なった細胞集団であることを明らかにし, BCAC が大腸前癌病変の biomarker として極めて有用であることを提唱した(Cancer Res 61: 1874-1878, 2001)。現在, 私達は alcian blue(AB)染色陰性病変と BCAC との関連を解析中であり, この病変はより簡便で信頼性の高い biomarker として期待される(Cancer Sci 95: 792-797, 2004)。さらに, 私達は発癌と遺伝子変化との関連(J Exp Clin Cancer Res 25, 207-213, 2006)や, HPP1 遺伝子発現や promoter 領域のメチル化との関連を解析中であり, 特に後者に関わる 06 メチルグアニンメチルトランスフェラーゼ遺伝子の発現低下を腫瘍内に認め(Anticancer 26: 2829-2832, 2006)、こうした遺伝子変異や変動を上記の最新の解析装置を用いて, 引き続いて研究中である。

加えて, 新規に文科省科研費基盤研究 C に採択された研究内容として, Notch 遺伝子での変化を検討し始めた。また, 厚労省がん研究班においては, ヒトでの大腸粘膜での上記病変の有無の検索を始めた。

2. 天然由来のがん化学予防物質の検出とその分子病理学的作用メカニズムの解析(吉見直己・森岡孝満)

私達は沖縄県とその周辺に自生する植物抽出物の癌抑制効果を検討している。現在までに私達は Terminalia

catappa(モモタマナ)と Peucedanum japonicum(ボタンボウフウ)がラット大腸発癌を有意に抑制することを明らかにした(Cancer Lett 205: 133-141, 2004, Eur J Cancer Prev 14: 101-106, 2005)。これらの植物にはラット大腸前癌病変の発生を抑制する component が含まれており抑制効果の生物学的メカニズムとして細胞増殖の抑制と b-catenin 蓄積の抑制が考えられた。さらに私達は Chenopodium var. centrorubrum(アキノワスレ草)や Ipomoea batatas(ベニイモ)などもヒト大腸癌細胞株の増殖を抑制し apoptosis を誘導する作用を持つことを明らかにした(Asian Pac J Cancer Prev. 6, 353-358, 2005)。現在, 私達は米ぬか由来の ceramide・ganglioside (Cancer Sci. 96, 876-881, 2005)と緑色野菜に含まれる indole-3-carbinol(Int J Oncol, 27: 1391-1399, 2005)などによる発癌抑制効果と作用機序の解析を行っている。昨年度はインド等で利用されているニーム葉(Azadirachta indica (Neem))による抑制効果に関して報告した(Asian Pac J Cancer Prev. 7, 467-471, 2006)。さらに, 琉大の中期計画実現経費の一環である「亜熱帯生物資源を活かした健康長寿と持続可能な健康バイオ資源開発に関する研究」(代表者 安仁屋洋子保健学科教授)のなかで, ベニバナボロギクによる大腸発癌抑制に関わる研究として特許申請を行い(出願番号 特願 2006-287692), 現在国際特許申請を考慮している。

3. 癌の progression に関わる angiogenesis の分子病理学的解析(吉見直己・森岡孝満)

癌の progression や転移には血管新生に関与する分子群が重要な役割を果たしている。ラットあるいはマウス大腸発癌モデル・ヒト大腸癌細胞皮下移植モデル・ヒト大腸癌細胞株を用いて VEGF, HIF1 などのタンパク・mRNA 発現変化や薬剤の内皮細胞に対する影響を特に emodin をして検討し報告した(Eur. J Pharmacol. 553, 46-53, 2006)。尚, 現在, 大学院院生が不足により, 休止している。

4. IT 技術の病理診断システムへの応用とその実施(松崎晶子・吉見直己)

迅速病理診断は手術の適応範囲を決定する上で非常に重要な役割を果たしている。沖縄県は本島周囲に多くの離島地域を含むため病理医師の派遣は容易ではない。現在, NTT データとの共同研究で, セキュアな通信環境(virtual private network, VPN)での遠隔病理診断システムの開発と実施を行っている。県立宮古病院間との細胞診コンサルテーションの確立を目指している。既に当教室と独立国立病院機構長良医療センターとの間では本システムを2002年より稼働させている。加えて, 本システムを利用した遠隔病理学教育を平成 17 年度から引き続いて 5, 6 年次臨床実習の一環として県立北部病院病理科と大学間で実施し, 学生から先端の技術の利用に対して好評を得ている。将来的には離島間での遠隔教育システムの一つとしての位置づけを考えている。

B. 研究業績

著 書

- BI07001: Suzui M, Yoshimi N. Colonic preneoplastic biomarkers and colon cancer chemoprevention by herbs in the Ryukyu Islands. *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention* (ed T Tanaka). Kerala, Research Signpost, 2007: 255-266. (A)
- BI07002: Yoshimi N, Nakayama T. Telepathology in the Okinawa Area. In: *Telepathology in Japan* (Ed T Sawai). CELC, Inc., Morioka, 2007: 101-104. (A)

原 著

- OI07001: Noda T, Kumada T, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Yoshimi N, Yasuda E, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kozawa O. 253. Expression levels of heat shock protein 20 decrease in parallel with tumor progression in patients with hepatocellular carcinoma *Oncol Rep*, 2007; 27: 1309-1314. (A)

症例報告

- CD07001: 松崎晶子, 大城真理子, 中山崇, 吉見直己: 陳旧性日本住血吸虫卵が見られた穿孔性虫垂炎の一例. *臨床病理*, 24(2): 230-232, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Kinjo T, Suzui M, Morioka T, Kaneshiro T, Arakaki J, Chiba I, Sunagawa N, Morita N, Nishimaki T, Yoshimi N. Distribution of premalignant lesions and tumors, and beta-catenin gene mutations with reduced expression level of Mgmt mRNA in the colon carcinomas induced by alkylating reagent plus dextran sulfate sodium. 98th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April, 2007 Los Angeles, USA.
- PI07002: Arakaki J, Sunagawa N, Chiba I, Morita N, Kinjo T, Kaneshiro T, Morioka T, Samura H, Nishimaki T, Yoshimi N. Inhibitory effect of alpha-mangostin on colon carcinogenesis induced by azoxymethane plus Dextran Sulfate sodium in CD1 (ICR)mice. 98th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April, 2007 Los Angeles, USA.

国内学会発表

- PD07001: 森岡孝満, 新垣淳也, 砂川奈穂, 千葉至, 森田奈苗, 吉見直己. 沖縄原産の薬草であるベニバナボロギクのラット AOM 誘導大腸発癌モデルにおける修飾効果の検討. 第 23 回毒性病理学会, 2007. 1 東京
- PD07002: 青名畑美幸, 中山崇, 松崎晶子, 森岡孝満, 酒々井真澄, 吉見直己. 腺癌様細胞成分を伴った腎原発神経内分泌腫瘍の 1 例. *日本病理学会会誌*, 2007. 2
- PD07003: 大城真理子, 中山崇, 青名畑美幸, 吉見直己. テレビ電話と静止画像を用いた医学生病理実習の試み. *日本病理学会会誌*, 2007. 2
- PD07004: 砂川奈穂, 酒々井真澄, 森岡孝満, 新垣淳也, 千葉至, 森田奈苗, 吉見直己. The lesions developed in transgenic rats (Hras128) treated by 4-NQO occur via a mechanism independent of Ha-ras mutation. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007. 9 横浜
- PD07005: 松崎晶子. Papillary carcinoma, cribriform-morular variant. 第 300 回九州・沖縄スライドカンファレンス, 2007. 11 沖縄
- PD07006: 川畑圭子, 吉見直己, 青名畑美幸, 原明. 迅速テレサイト・パソロジーで推定された若年者の肺硬化性血管腫の 1 例. 第 48 回日本臨床細胞学会総会, 2007. 6 千葉
- PD07007: 直井国子, 砂川奈穂, 吉見直己, 酒々井真澄. Hras128 ラット短期舌発がんモデルの構築と COX2 阻害薬の発がん抑制効果の検討. 第 22 回発癌病理研究会, 2007. 8 箱根
- PD07008: 酒々井真澄, 直井国子, 砂川奈穂, 吉見直己. 非環式レチノイドは大腸がんを抑制する. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007. 9 横浜

- PD07009: 黒島義克, 島美恵子, 吉見直己. 集検の喀痰細胞診で検出された糞線虫症の1例. 第46回日本臨床細胞学会秋季大会, 2007. 11 仙台
- PD07010: 崎山三千代, 坂名城真由美, 知名吉江, 潮平良子, 上原道子, 吉見直己, 松本美幸. 甲状腺乳頭癌 篩状・モルラ型の一例. 第46回日本臨床細胞学会秋季大会, 2007. 11 仙台
- PD07011: 川畑圭子, 加藤禎洋, 川本典生, 原 明, 吉見直己. 巨大仙尾部未熟型奇形腫の1例. 第61回国立病院総合医学会, 2007. 11 名古屋
- PD07012: 山中理菜, 仲里和幸, 上里円佳, 金城淑乃, 山本憲吾, 稲福徹也, 吉井與志彦, 吉見直己. 離島病院実習前後の医学生の意識変化. 第39回日本医学教育学会, 2007. 7 岩手

細胞病理学分野

A. 研究課題の概要

1. 動脈硬化発症機転の細胞生物学的解明

近年の動脈硬化化学の分野では、高脂血症、高血圧や肥満等の生活習慣に関連したリスクの軽減に向けての臨床的研究、あるいは社会的な施策の展開が注目されている。一方、その基盤となるべき基礎研究はむしろ遅れており、血管壁の主な構成要素である内皮細胞、平滑筋細胞における細胞内シグナリング、転写因子等の研究は継続されているが、多因子性疾患である動脈硬化の病因病態の解明には至っていない。「動脈硬化はいつごろ、どのようにして形成されるのか?」と言う根本的な問いに対しては、明確な解答が得られていないのが現状である。当分野では、培養細胞を用いた細胞生物学的研究と動脈硬化モデルマウスを用いた免疫病理学および組織病理学的な研究、そして剖検材料における硬化性病変の解析、組織化学的探索を行っている。研究の概況および当該年度の成果は以下の通りである。

1) 血管平滑筋細胞の炎症性形質発現機構の解明

傷害を受けた血管壁においては平滑筋細胞の静止(収縮, 分化)型から増殖(合成, 脱分化)型への形質転換を示す事はよく知られていたが、近年、特に臨床面や疫学的知見を基に動脈硬化の進展に全身性に慢性かつ潜在性に存在する微小炎症 micro-inflammation が重要である事が指摘されており、基礎的な裏付けが望まれている。上述したような古典型形質転換と血管壁の炎症性カスケード中での平滑筋細胞の特性の変化、すなわち炎症性形質の存在、その意義については不明である。高脂血症の中でも特に動脈硬化のリスクとして重大な高 LDL 血症では、LDL の構成要素である LPA が増加する。低用量の LPA は、平滑筋細胞の強力な脱分化促進因子であるが、近年我々は、LPA が平滑筋細胞の Rac-1 活性、NADPH 依存性細胞内酸化ストレス (ROS) 亢進を介してケモカインである MCP-1 の発現亢進を示す事を報告した (Vasc Pharmacol, 2007)。この事は、古典的な形質転換と炎症型形質との間になんらかの関連のある事を示唆している。また経路はスタチンで抑制され薬理的な炎症シグナル制御のターゲットとしても注目しうる。動脈硬化病変では、より高濃度の LPA の蓄積が予想されるが、低用量から高用量の LPA の作用が均一かどうかは不明であり、事実、いくつかの腫瘍細胞株では LPA の 2 相性効果も指摘されている。したがって、現在は、培養ヒト平滑筋細胞を用いて、更に詳細に LPA による形質転換と炎症性シグナリング活性化機構との関連を検討中である。

2) 動脈硬化モデルマウスにおける動脈硬化制御の試み

動脈硬化の炎症性機転は、系統的な免疫機構の作用に強く影響されると予想される。獲得免疫の作用機転は、Th1, Th2 の 2 大反応に大別され、概ね拮抗する Th1/Th2 反応のバランスが、各種疾患における炎症反応の推移の規定因子となる。INF-gamma は代表的 Th1 サイトカイン

であり、ヒトや実験動物の動脈硬化性変化の背景に Th1 シフトが重視する報告も多く、動脈硬化性サイトカインとしても代表的な役割を演じていると予想されるが、反面、INF-gamma は in vitro で平滑筋細胞の増殖抑制作用を有するなど解釈の難しい報告も為されている。INF-gamma の動脈硬化性病変への関与を探索するために遺伝的動脈硬化モデルマウスである ApoE KO mouse に INF-gamma receptor の可溶性変異体を naked plasmid-mediated gene transfer 法により過剰発現させた。対照群では大動脈壁組織の MCP-1, IL-1, ICAM-1 発現の亢進と脂質沈着に富む動脈硬化性病変の形成を見たが、INF-gamma receptor の可溶性変異体を発現させた群ではこれらの炎症マーカーの発現は低下し、動脈硬化病変のサイズだけではなく、脆弱性(平滑筋層や膠原線維成分に対する脂質やマクロファージ領域の比)も改善しており、少なくともこのモデルにおいては、Th1 サイトカインの動脈硬化促進性が証明された。また、この系は遺伝子治療モデルとしての意義も有している (Hypertens Res 2007, Circ Res 2007)。Th2 シグナル改変による動脈硬化制御の試みについては、前年度より継続中である IL-4 変異体の in vitro, in vivo での遺伝子導入実験を準備中である。また心理学的ストレスと慢性炎症、動脈硬化との関連を実験的に証明した報告は乏しいため、マウス水迷路学習場面を応用したうつモデルにおける酸化ストレスや炎症性マーカーの変化、あるいは組織形態学的な動脈硬化度との関連を検討する系の準備も進め、この研究は、2008 年度からは文部科学省科学研究費(基盤 C)に採択されている。

3) 心血管病変の病理形態ないし組織化学的解析

実際のヒトの様々な病態に関連した組織像の検討は、分子生物学や遺伝学の進んだ現在においても、臨床所見と直接的に照合可能な点での利点を保っている。最近、我々も注目している新規 matricellular protein である periostin については、1993 年、Takeshita 等が、マウス骨芽細胞株 MC3T3-E1 と NIH3T3 細胞を用い、Subtraction 法により骨芽細胞特異的に発現する遺伝子 OSF-2 (osteoblast-specific factor-2) を同定、OSF-2 は、Drosophila の発生過程で神経分化に関与する接着因子 Fasciclin I と相同性があり、マウス、ヒト間でも塩基配列は高度に保存されていた。1999 年、Horiuchi 等は、OSF-2 の抗体を作製、マウス生体組織で免疫染色を施行、骨膜 periosteum や歯根周囲組織に強い発現を認め、骨及び歯牙形成・維持に潜在的な作用が予感される事より、改めて Periostin と呼称した。現在まで Periostin に関する文献は 120 報を越え、間質を構成する分泌蛋白の一つでありながら、各種の細胞の増殖、分化、細胞と細胞外マトリックスとの相互作用、組織リモデリング、癌の浸潤や転移、Epithelial-Mesenchymal Transition (上皮間葉移行) など多彩な生理活性作用を有する事が明らかになってきている。現在、我々も periostin の免疫組織染色を行い、Starry 分類を基盤とした冠動脈リモデリングとの関連を検討中であり、また稀な心臓腫瘍で心内膜の発生過程におけるリモデリングとも関連が予想される papillary fibroelastoma 症例についても、腫瘍の芯部に特徴的な発現を認め(病理学会総会にて発表、

2008), その細胞学的な意義を検討中である。

2. 非腫瘍性呼吸器疾患における炎症性機転と組織リモデリングに関する研究

動脈硬化においては、慢性持続性の炎症性機転を受けた平滑筋細胞は、筋線維芽細胞の性格を有し、病変構築に関与するが、血管壁に限らず、種々の臓器にも慢性炎症に起因する筋線維芽細胞増殖症の存在が示唆され、一部は共通するメカニズムが背景に予感される。間質性肺炎などの非腫瘍性の肺疾患においては、肺間質線維芽細胞や気管支平滑筋は、筋線維芽細胞へ形質転換する事により肺組織のリモデリングに関与している。以前、動物モデルにおける IL-18 誘導性間質性肺炎(Blood, 2002) や間質性肺炎のヒト病理組織での IL-18 発現(Am J Respir Cell Mol Biol, 2004)を検討したが、非腫瘍性肺疾患における組織リモデリング、間葉系細胞の炎症性リモデリング、酸化ストレス反応の解析に着手し、本年度は、マウス喘息モデルにおける抗酸化物質チオレドキシン産生(BBRC, 2007)、エラストラーゼ誘導肺気腫モデルにおけるチオレドキシン産生(BBRC, 2007)、さらに SPA promoter による肺特異的に IL-18 を発現する遺伝子改変マウスを作製し、肺気腫や右心系負荷などヒトの病態に類似した疾患モデル動物である事を報告した(Am J Respir Crit Care Med, 2007)。現在は、ヒトの喘息重症度による IL-18 発現の違いなど気道の慢性炎症と IL-18 をはじめとする炎症性サイトカイン、組織リモデリングとの関連を検討している。

3. 心血管、腎病理学をはじめとする病理形態学的解析と診断病理学の実践

外科病理診断は、日常業務として病院の診療基盤の一翼を担っており、また病理学の卒前卒後教育とも密接にリンクしている。本年度も院外院内の多数の外科病理症例、細胞診、剖検例を担当し、附属病院病理部の業務はもとより、一部は受託研究を介して地域医療に貢献した。コンサルテーションを介した精度管理や関連学会への参画による診断技術向上への取り組みは継続している。特に専門分野である心血管病理、腎病理については、放射線性腎症(Intern Med, 2007)、成人発症型ファンコニー症候群(Clin Nephrol, 2007)の症例報告、Cardiac Practice で連載中の症例解説として、心 Fabry 病、タコ

ツボ心筋炎、Mildly dilated CM, 心原発 MFH をそれぞれ執筆した。またレフレル症候群の心病変、ウェゲナー肉芽腫の肺病変、皮膚型 PN についてそれぞれ口述発表した。沖縄県の臨床細胞学会支部会で発表した気管乳頭腫については、コメディカルの生涯教育への参画であり、関連施設の医師、細胞検査士とも連携して、病理分野の学術、精度管理の向上を目指している。病理学分野においても若手の育成が切望されているが、このためにも院内診断業務の整備や地域医療機関との連携を進める事は急務であり、若手を惹き付ける魅了ある職場環境の構築にも努力する必要があると考える。外科病理業務を基盤とした研究については、上述した個々の症例の解析、症例報告を中心に、今後は(本地域に特色のある)症例を集積した臨床研究にも着手したいと考えている。

4. 実験腫瘍学的研究

細胞の増殖、分化は病理学的な細胞の振る舞いの中でも最も根本的な現象であり、種々の病態の根幹をなし、あるいは観察しうる病理組織像中にも重要な所見として見出される。腫瘍化はさらにこのメカニズムの破綻、脱分化を意味するが、細胞の生死や増殖、分化機構は密接な関連があり、種々の疾患や腫瘍性病態における意義を探索する事は、各疾患のみならず普遍的な細胞現象の理解にもつながる研究テーマである。HMK-45 細胞は、低分化型胃癌由来の細胞株であるが、継続してマウス腹腔内で継代する事により、より高播種性の高悪性細胞株に変化する。この系を用いて MMP 阻害物質の代表である TIMP-1 発現 adenovirus vector を投与し、間質リモデリング阻害により播種性病変形成も抑制される事を示した(Int J Clin Oncol, 2007)。現在は、動脈硬化性物質である LPA の本腫瘍の増殖、転移能への影響を検討し、生活習慣性リスク暴露下のホストにおける腫瘍病態の変化に特徴があるかどうか調べている。また現在、NIH へ留学中の金城准教授は、HPV に関連した扁平上皮系腫瘍の発症機転等の研究などウイルス発癌研究を推進してきたが、本年度は以前の国内での研究が BBRC 誌に 2 報され、また現在、米国で行っている HTLV-I の tax 遺伝子による細胞の形質転換機構についての総説を執筆した。また、同ウイルス由来の蛋白による細胞老化への影響を検討中であり、本地域に多い地域特異性の高い疾患に関する研究でもあり成果が期待される。

B. 研究業績

著 書

BD07001: 加藤誠也: 病理学. 看護師国家試験 弱点克服サブノート 基礎医学編改訂版, 片岡泰文(監), 甲斐久史(編), 200-235, メディカルレビュー社, 東京, 2007.

原 著

OI07001: Imaoka H, Hoshino T, Takei S, Sakazaki Y, Kinoshita T, Okamoto M, Kawayama T, Yodoi J, Kato S, Iwanaga T, Aizawa H. Effects of thioredoxin on established airway remodeling in a chronic antigen exposure asthma model. Biochem Biophys Res Commun 2007; 360: 525-530.

OI07002: Yokokura H, Hiromatsu S, Akashi H, Kato S, Aoyagi S. Effects of calcium channel blocker (B)

azelnidipine on experimental abdominal aortic aneurysms. *Surg Today* 2007; 37: 468-473.

- OI07003: Koga M, Kai H, Yasukawa H, Kato S, Yamamoto T, Kawai Y, Kusaba K, Seki Y, Kai M, Egashira K, Kataoka Y, Imaizumi T. Postnatal blocking of interferon-gamma function prevented atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-knockout mice. *Hypertens Res* 2007; 30: 259-267. (A)
- OI07004: Koga M, Kai H, Yasukawa H, Yamamoto T, Kawai Y, Kato S, Kusaba K, Kai M, Egashira K, Kataoka Y, Imaizumi T. Inhibition of progression and stabilization of plaques by postnatal interferon-gamma function blocking in ApoE-knockout mice. *Circ Res* 2007; 101: 348-556. (A)
- OI07005: Hoshino T, Kato S, Oka N, Imaoka H, Kinoshita T, Takei S, Kitasato Y, Kawayama T, Imaizumi T, Yamada K, Young HA, Aizawa H. Pulmonary inflammation and emphysema: role of the cytokines IL-18 and IL-13. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 49-62. (A)
- OI07006: Miyagi M, Aoyagi K, Kato S, Shirouzu K. The TIMP-1 gene transferred through adenovirus mediation shows a suppressive effect on peritoneal metastases from gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 17-24. (A)
- OI07007: Kinoshita T, Hoshino T, Imaoka H, Ichiki H, Okamoto M, Kawayama T, Yodoi J, Kato S, Aizawa H. Thioredoxin prevents the development and progression of elastase-induced emphysema. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354: 712-719. (A)
- OI07008: Kono R, Fujimoto K, Terasaki H, Müller NL, Kato S, Sadohara J, Hayabuchi N, Takamori S. Dynamic MRI of solitary pulmonary nodules: comparison of enhancement patterns of malignant and benign small peripheral lung lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 26-36. (A)
- OI07009: Kaneyuki U, Ueda S, Yamagishi S, Kato S, Fujimura T, Shibata R, Hayashida A, Yoshimura J, Kojiro M, Oshima K, Okuda S. Pitavastatin inhibits lysophosphatidic acid-induced proliferation and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic smooth muscle cells by suppressing Rac-1-mediated reactive oxygen species generation. *Vascul Pharmacol* 2007; 46: 286-292. (A)
- OI07010: Sawada S, Kinjo T, Makishi S, Tomita M, Arasaki A, Iseki K, Watanabe H, Kobayashi K, Sunakawa H, Iwamasa T, Mori N. Downregulation of citrin, a mitochondrial AGC, is associated with apoptosis of hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 364: 937-944. (A)
- OI07011: Maehara H, Kaname T, Yanagi K, Hanzawa H, Owan I, Kinjo T, Kadomatsu K, Ikematsu S, Iwamasa T, Kanaya F, Naritomi K. Midkine as a novel target for antibody therapy in osteosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358: 757-762. (A)

症例報告

- CI07001: Yoshimura J, Kato S, Tamaki K, Kohno K, Kaneyuki U, Maeda M, Saikusa-Itoh Y, Hayashida A, Iida S, Suefuji H, Okuda S. Mesangiolytic glomerulopathy after radiotherapy and chemotherapy of gastric lymphoma. *Intern Med* 2007; 46: 1861-1865. (B)
- CI07002: Koike K, Lida S, Usui M, Matsumoto Y, Fukami K, Ueda S, Tamaki K, Kato S, Okuda S. Adult-onset acute tubulointerstitial nephritis and uveitis with Fanconi syndrome. Case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2007; 67: 255-259. (B)
- CD07001: 加藤誠也: 目でみるページ・症例報告 心内膜下心筋生検で発見された心 Fabry 病. *Cardiac Practice*, 18: 317-321, 2007. (C)
- CD07002: 大下祐一, 北里裕彦, 矢野敬文, 岡元昌樹, 星野友昭, 木下正治, 藤本公則, 永田忍彦, 加藤誠也, 古賀丈晴, 岩永知秋, 相澤久道: Discordant UIP(Usual Interstitial Pneumonia)と考えられた1例. *臨牀と研究*, 84: 1122-1125, 2007. (C)

- CD07003: 加藤誠也, 杉雄介: 目でみるページ・症例報告 急性左心不全症状と心筋炎類似の生検所見を示した褐色細胞腫の1例. *Cardiac Practice*, 18: 205-209, 2007. (C)
- CD07004: 加藤誠也: 目でみるページ・症例報告 拡張型心筋症, Short-term survivor の1剖検例. *Cardiac Practice*, 18(2): 109-112, 2007. (C)
- CD07005: 加藤誠也, 金城貴夫: 目でみるページ・症例報告 10ヵ月の経過で死亡した若年女性の心臓原発肉腫. *Cardiac Practice*, 18: 12-16, 2007. (C)

総 説

- RI07001: Peloponese JM Jr, Kinjo T, Jeang KT. Human T-cell leukemia virus type 1 tax and cellular transformation. *Int J Hematol* 2007; 86: 101-106. (A)
- RD07001: 岡元昌樹, 星野友昭, 北里裕彦, 加藤誠也, 相澤久道: 【呼吸器疾患における新しい評価法】間質性肺炎. *呼吸*, 26(6): 550-554, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Shintaro Fukushima, Mizuhiko Terasaki, Kiyohiko Sakata, Naohisa Miyagi, Mitushide Maeda, Seiya Kato. Minoru Shigemori. Caspase-9 pathway activation by inhibiting endogenous fibroblast growth factor signaling in human glioma cells. The 10th Young-Honam and Kyushu Neurosurgical Joint Meeting in Fukuoka. 2007. 10 Fukuoka.

国内学会発表

- PD07001: 加藤誠也. 動脈硬化研究の歴史, 現状, これから. 第65回日本小児科学会沖縄地方会, 日本小児科学会雑誌, 111(11): 1461. 2007. 11 沖縄県西原町(琉球大学)
- PD07002: 児玉紀洋, 高城喜典, 佐々木健一郎, 梅井秀和, 武宮清子, 金谷誠司, 甲斐久史, 今泉勉, 加藤誠也. 急速に四肢末端壊死を来した皮膚型多発結節性動脈炎と考えられる一例. 第102回日本循環器学会九州地方会, *Circulation Journal* 71(Suppl. III): 1043. 2007. 10 宮崎
- PD07003: 江崎英司, 岩崎慶美, 佐藤真司, 杉原充, 中山秀, 池田次郎, 池田真介, 森井誠士, 麻生明見, 木村好邦, 横山晋二, 森超夫, 中村俊博, 松本高宏, 川村奈津美, 加藤誠也, 冷牟田浩司. 心筋逸脱酵素の上昇を認めなかった好酸球増多症に伴うLoeffler心筋炎・心膜炎の1例. 第102回日本循環器学会九州地方会, 第102回日本循環器学会九州地方会, *Circulation Journal* 71(Suppl. III): 1036. 2007. 10 宮崎
- PD07004: 大城康二, 村山貞之, 仲本敦, 大湾勤子, 宮城茂, 久場睦夫, 加藤誠也. 気管支鑄型陰影を呈した小細胞肺癌の5例. 第48回日本肺癌学会総会. *肺癌*, 47(5): 537. 2007. 10 名古屋
- PD07005: 渡口貴美子, 岸本明久, 仲本敦, 太田守雄, 金城貴夫, 加藤誠也. 多彩な間質反応を示し確定診断の困難であった肺腫瘍の1例. 第27回日本臨床細胞学会沖縄県支部総会・学術集会. 2007. 2 沖縄県南風原町(南部医療センター・こども医療センター)
- PD07006: 金城武士, 加藤誠也, 与那城秋乃, 玉寄真紀, 原永修作, 仲本敦, 大湾勤子, 宮城茂, 久場睦夫, 武村民子, 藤田次郎. 膜性腎症が先行した肺限局型肉芽腫性血管炎の一例. 第12回血管病理研究会, 2007. 10 岩手
- PD07007: 加藤誠也. 動脈硬化症における血管平滑筋細胞の炎症型形質について. 第133回琉球医学会例会, 2007. 1 沖縄県西原町(琉球大学)
- PD07008: 加藤誠也. 動脈硬化病変の形成に関与する平滑筋細胞の特徴. 久留米大学医学部同窓会沖縄県支部総会, 2007. 2 那覇
- PD07009: 金城武士, 仲松裕子, 城間留奈, 藤田香織, 仲本敦, 大湾勤子, 宮城茂, 久場睦夫, 加藤誠也. 肺に限局した肉芽腫性血管炎に膜性腎症を合併した1症例. 第59回日本呼吸器学会九州地方会総会, 2007. 11 別府

PD07010: 仲松裕子, 金城武士, 城間留奈, 藤田香織, 仲本敦, 大湾勤子, 宮城茂, 久場睦夫, 丸目美香, 加藤誠也. 右下葉に局限する肺胞出血を呈した ANCA 関連血管炎の 1 例. 第 59 回日本呼吸器学会九州地方会総会, 2007. 11 別府

循環系総合内科学分野

A. 研究課題の概要

当分野においては、循環器、腎臓・高血圧、神経・脳卒中分野に関する臨床研究・疫学研究・基礎研究を行っている。

1. 臨床研究および臨床試験

琉球大学附属病院の外来患者と入院患者のデータベース、また、沖縄県内の透析患者データベース、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、成果があがっている。

1) 腎・高血圧

- ① アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)と利尿薬併用の効果・副作用に関する研究(瀧下, 大屋, 崎間, 山里, 石田, 古波蔵ほか): ARBと利尿薬併用による降圧効果の増強および副作用の発現, また予後に関する調査を, 沖縄県内科医会との共同研究として行っている。現在, 約700名の登録を終え, 観察を行っている。現在4年目の予後調査中である。とくに降圧や副作用の短期観察結果を, 国内外の学会で報告した。
- ② 日本人本態性高血圧患者における降圧利尿薬の安全性, 降圧効果, 費用対効果に関するランダム化臨床試験(瀧下ほか): 薬物作用制御学教室の植田真一郎教授を責任者として, 全国規模の臨床試験として計画され, 日本高血圧学会の承認のもとに行われている。分担研究者として参加している。
- ③ 琉大病院内外の依頼により各種腎疾患, 腎不全患者の診療に従事している。今後, 新しい治療法の開発および治療成績の向上をめざして, 臨床疫学的研究を開始する予定である。泌尿器科, 血液浄化療法部, 第2内科と協力して血液浄化療法部にて透析療法を施行している。(井関, 古波蔵, 渡嘉敷, 富山)
- ④ ANCA関連腎炎の発症率および有病率に関する疫学的検討(井関ほか): 順天堂大学医学部, 橋本博史教授を班長とする「抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連腎炎の国際協同研究」(Human Science 財団よりの研究資金)の分担研究者(井関)として沖縄県内のANCA関連腎炎(MPO-ANCA陽性血管炎, PRO-ANCA陽性血管炎, Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss, Renal Limited Nephritis)の発症率, 有病率を調査することになった。ヨーロッパ諸国では北に行くほどPRO-ANCA, 南に行くほどMPO-ANCA血管炎が多い。わが国ではMPO-ANCA関連腎炎が多く, Wegener's granulomatosisは比較的少ないと考えられている。今回, 英国のNorwalkと共通のプロトコルを用いて発症率, 有病率の比較検討を行う。調査期間は3年間である。
- ⑤ 慢性腎疾患および各種血液浄化療法を施行した症例の検討: 沖縄県は地理的, 文化的背景より患者の県外移動が少なく, 悉皆性の高い疫学的研究が可能である。ファブリー病は典型的には50歳までに末期腎不全を発症するが, 様々な異型が存在することが明らかにされている。腎臓のみに異常をきたす腎型の1症例の経

験を機に, 県下の透析施設の協力により慢性透析患者を対象にファブリー病のスクリーニングを実施した。ライソゾーム加水分解酵素の一つである α -ガラクトシダーゼAの活性欠損または低下がみられる症例を数例発見した。女性では α -ガラクトシダーゼAの活性低下をきたさない例も発見されており, 今後さらに検討が必要である。ファブリー病の酵素補充療法治療薬として開発された遺伝子組換えヒト α -ガラクトシダーゼA製剤の臨床応用を開始した。県内で4例が実施中である。Fabry病に対する酵素補充療法の臨床効果の検討。2004年5月よりFabry病に対する酵素補充療法が保険適応となった。現在, 当科で管理している5家系のうち5症例について酵素補充療法を開始し経過を観察している。

- ⑥ 慢性透析患者のCalciphylaxisに対するthiosulfate Naの有効性の検討(渡嘉敷, 石田, 井関): 長期透析患者のまれな合併症としてCalciphylaxisという病態が知られている。副甲状腺ホルモンの過剰によって惹起されることが多いが, 副甲状腺摘除患者にも見られ, 治療抵抗性である。2004年度に従来, シアン中毒などに使用されるthiosulfate Naの静注療法が有効であったという報告がなされ注目されている。腎移植が少ないわが国では長期透析療法を余儀なくされ, 今後さらに増加すると予想される。新しい治療法として注目される。第一例を渡嘉敷がClin Nephrol誌に報告した。
- ⑦ 維持血液透析患者における血管内皮前駆細胞の動態と病態の関連(古波蔵, 石田, 大屋): 維持血液透析患者(HDPT)は心血管合併症(CVC)の発症のリスクが高い。最近, 血管内皮前駆細胞(EPC)がCVCの病態に関与している可能性が示唆されている。我々は, HDPTのEPCとCVCのリスクファクターとの関連について検討している。沖縄第一病院と琉球大学医学部付属病院で維持血液透析を施行している患者の中から20人を選び, 中2日空いた週はじめの透析直前に血液中のCD34陽性細胞/CD45陽性細胞(%)をフローサイトメトリーにて測定した。また, カルテ調査を行いCVCのリスクファクター(年齢, 性, 高血圧, 高脂血症, 糖尿病, 喫煙歴, 虚血性心疾患の家族歴)との相関を検討している。
- ⑧ 沖縄野菜摂取の酸化ストレス, 血管内皮前駆細胞に及ぼす影響(大屋, 石田, 真野): 沖縄の長寿に沖縄野菜の摂取が関係するとされている。衛生学・公衆衛生学教室の等々力准教授との共同研究より, 沖縄野菜の摂取が, 血圧, 酸化ストレスマーカー, 血管内皮前駆細胞数, 大動脈脈波(動脈硬化)などの臨床指標に影響を与えるかについて, 無作為割付介入試験を行っている。すでに, 健常若年女性, 中年男女, 沖縄在住アメリカ人中年男女, 関東在住中年男女に対して, 4週間の介入試験を行った。野菜の豊富な食事により, 体重減少, 血圧低下, 内皮前駆細胞の増加を認めており, 現在, その機序を検討中である。
- ⑨ 温熱治療による酸化ストレス, 血管内皮前駆細胞, 動脈脈波の関連に関する研究(大屋, 石田, 仲本, 渡辺): 温熱治療により, 内皮機能の改善を介して心不全の病態が改善することが報告されている。この治療が, 動

脈硬化に対して保護的に働く可能性について、またその機序として酸化ストレスが減少するかを、ボランティアを対象に検討を行っている(衛生学・公衆衛生学教室との共同研究)。

- ⑩ 大動脈 Augmentation Index (AI), 動脈脈波測定 of 再現性と病態における変化に関する研究(大屋, 東上里, 仲本): 検査部との共同研究として, 超高齢者を含む健常者やさまざまな病態における, AI や PWV の正常値や異常の場合のその要因を検討している。
- ⑪ 透析患者の高血圧治療に対してはエビデンスがなく一般住民に準じて治療がなされている。しかし依然として高血圧のコントロールは不良であり, 降圧目標値は不明である。我々は, 慢性血液透析患者における ARB(オルメサルタン)の心血管系障害, 生命予後に関する前向き調査研究(Multicenter, Randomized, Parallel Study of Angiotensin Receptor Blockade (Olmesartan) in Chronic Hemodialysis Patients Among OKIDS Group: : 略称, オルメサルタンランダム化臨床試験 OCTOPUS (Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS)を企画し, 準備を進めている(井関, 古波蔵ほか)。県内の慢性透析施設の協力を得て, 1200 名をランダム化(RAS 系抑制薬を使用しない群と ARB を追加した群の 2 群)し臨床経過を追跡する。2006 年 4 月より登録を開始し, 2008 年 6 月末で, 462 例の登録予定をオーバーし現在, 3 年間の観察期間に入っている。

2) 循環器

心臓病臨床は外来および入院患者の増加と共に, 臨床データの蓄積も確実に増加している。心臓病の基礎および臨床に両面からアプローチし, さらに全国レベルで行われている大規模疫学試験にも積極的に参加している。

- ① 心筋症の増悪因子に関する研究(武村, 神山, 長濱, 奥村, 垣花): 拡張型心筋症の症例を登録し, 臨床所見, 検査所見などの各種パラメータとの関連を解析し, また治療法による予後の差異を調査中である。
- ② 循環器画像診断に関する研究(長濱, 渡辺, 垣花, 武村): 心筋疾患(たこつぼ型心筋症, 心アミロイドーシス)に対し, 心筋シンチ, 心臓 MRI, CT などの画像的特徴および活動性との関連を検討し, その一部を日本循環器学会九州地方会で報告した。さらに症例を蓄積中である。
- ③ 心不全に関する研究(知念, 大城, 武村, 長濱, 伊敷, 神山): 心不全入院患者の拡張機能および BNP, PWV との関連を追跡中である。また, 急激な血圧上昇に伴う急性心不全発症例を日本心不全学会で報告した。
- ④ 心房細動の薬物療法に関する多施設共同無作為化比較試験を日本心電学会とタイアップし, 慢性心房細動あるいは発作性心房細動の登録を行い, 日本での心房細動患者でのリズムコントロールあるいはレートコントロールの有用性や薬物の有効性を調査中である。
- ⑤ 心疾患を有する患者で心臓において産生される活性酸素を測定し, 酸化ストレスの状態や抗酸化力を評価し心疾患の状態や重症度, 治療効果の判定などに有用であるか検討中である(伊敷, 渡辺, 東上里, 神山)。

3) 神経

外来および入院患者の増加とともに, 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, 認知症の臨床研究・一般への啓蒙活動などへ取り組んでいる。

- ① 頸動脈超音波検査および大動脈脈波速度(仲地, 伊佐, 崎間): 脳卒中患者を対象に脳卒中病と頸動脈雑音, 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。
- ② 末梢性感覚障害の評価法の検討(渡嘉敷): 末梢神経障害に伴う疼痛の評価は患者の主観的判断によるところが大きく, 客観的評価が困難であることが多いが, 神経選択的電流知覚閾値(Current Perception Threshold)による評価法を取り入れ, 疼痛および治療評価に応用を開始している。
- ③ 神経変性疾患; 認知症(渡嘉敷): 高齢化社会における社会的問題点のひとつに痴呆性老人の増加が挙げられる。痴呆の早期発見, 治療および対策が求められている。沖縄県臨床痴呆研究会の活動にも積極的に参加し, 臨床および社会的背景からも地域社会における啓蒙活動が重要ととらえ, 現在, 地域あるいは医療機関における講演会を開催している。塩酸ドネペジルが痴呆症の代表的疾患であるアルツハイマー病の治療薬として病気の進行抑制効果を認められ, 日常臨床で使用されるようになった。治療開始した症例について, 治療効果の予測および判定の一手法として治療前後における臨床応用が可能となった MRI での volumetry 法(VSRAD)や脳血流シンチグラム(ECD-SPECT)を施行し, 評価を進めている。
- ④ 厚生労働省老人保健健康増進等事業「かかりつけ医の痴呆診断技術向上に関するモデル事業」: 地域におけるかかりつけ医の認知症に対する診断治療技術向上のためにクリニカルカンファランスが開催されている。そのカンファランスの講師として沖縄県からは渡嘉敷が選出され, 講習会をはじめとした教育・啓蒙活動を推進している。
- ⑤ 近年, 疾患概念が一般的に知られるようになってきた低髄液圧症候群の診断についての取り組みを始めている。
- ⑥ 眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・性斜頸の治療として有効性が認められ, 現在保険適用のあるボツリヌス治療を継続して行っている。

2. 疫学研究

沖縄県循環器疾患発症調査(COSMO 研究), 沖縄透析研究(OKIDS), 沖縄県総合保健協会(OGHMA)検診・人間ドックコホート研究を中心に, 継続的に研究を行っている。2006 年からは, 遺伝子実験センターとの共同研究として, バイオバンク(遺伝子バンク+疫学追跡研究)を, 沖縄の地域住民および人間ドック受診者を対象に開始した。

- 1) 末期腎不全の臨床疫学的研究: 沖縄透析研究(Okinawa Dialysis Study, OKIDS)として沖縄県全体の慢性透析患者の生命予後に関する種々の因子, 特に栄養学的異常に注目し検討を進めている。さらに, 治療の詳細を検討する目的で 7 透析施設の協同研究を行っている。最近, 透析患者は一般住民と比し種々の因子の生命予後, イベントの発症に及ぼす効果が異

なることが注目されている(reverse epidemiology)。全国に先駆けて透析患者の EBCT による冠動脈石灰化指数(CACS)の虚血性心疾患、生命予後に及ぼす影響を検討し発表している。(古波蔵, 永吉, 宮里, 渡嘉敷, 富山)

① 末期腎不全の臨床疫学的研究

末期腎不全患者の予後、合併症の検討を継続している。1971 年以來の沖縄県下で管理された全ての慢性透析患者(透析導入後一ヶ月以上生存した末期腎不全症例を対象)について臨床および検査データの蓄積を継続している。沖縄透析研究(OKIDS)登録患者は 2000 年度末までに 5246 名に達した。過去 30 年間の患者背景因子の変動をふまえ、慢性透析患者の生命予後に関連する因子について総説としてまとめた(Clin Exp Nephrol, 2004 in press)。

② 慢性透析患者の生命予後を規定する因子の一つである虚血性心疾患の早期診断法として電子線 CT (EBCT)による冠動脈の石灰化指数の有用性を検討している(永吉, 渡嘉敷, 玉城, 松岡)。透析患者で経時的に冠動脈の石灰化指数を観察し, CACS 高値の患者は生命予後が不良であることを報告した(松岡)。カルシウムを含まない新たなリン結合薬であるセベラマーおよびダイドロネルの CACS に及ぼす効果を検討している。また心血管造影施行例と CACS の対比もすすめている。

③ OKIDS 協力施設中より 7 施設(患者数約 800 例)をえらび前向き協同研究を実施している。古波蔵は慢性透析患者の血清アルドステロン値に注目し, 生命予後との関連を検討している。新たに伊敷は透析患者の心エコーと血清アルドステロンとの関連を検討している。看護師の聞き取り調査により透析療法実施上の問題点(ヘマトクリット, 鉄剤静注, エリスロポエチン使用等), 生活習慣, 既往歴, シェント手術回数等に関する因子の検討を行なっている(井関, 古波蔵, 富山, 渡嘉敷)。

2) 日本透析医学会の統計資料の解析: 日本透析医学会(JSDT)の統計調査委員の 1 人として, 2000 年度および 2001 年度の資料より解析用の標準ファイル(SAF)を作成している(井関)。主な課題として慢性透析患者の高血圧の頻度, 規定因子, および生命予後, また体格(BMI)と生命予後の関連も検討している。(井関)

① 標準ファイルを用いた研究: 一昨年度より日本透析医学会の統計調査委員として登録データ(JSDT)の解析にもたずさわることになった(井関)。2000 年度末にわが国で週 3 回血液透析施行中の患者総数約 13.3 万人を対象にした SAF の完成後, JSDT と OKIDS を比較対照し, 末期腎不全登録の問題点および精度を調査する。JSDT のデータを用い慢性透析患者の高血圧, 肥満(やせ)の病態, 予後等について解析および地域差に関する検討を実施する。

② 国際協同研究: 透析患者の生命予後におよぼす人種の影響; 米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校の Dr Chertow, Dr Hall 等と「透析患者の生命予後におよぼす人種の影響」について, 日米の患者を用いて比較検討する予定である。現在, 日本透析医学会および米国腎臓財団と具体的交渉が進行中である。米国

西海岸, ハワイ諸島に多い日系米国人とわが国の透析患者の比較は貴重な資料を提供するものと期待されている。日米間で透析患者の生存率には明確な差異があり, 要因の分析には関心が深い。

3) 慢性腎疾患および末期腎不全の発症危険因子の解析: 沖縄県総合保健協会の住民検診および人間ドック受診者を対象に蛋白尿, 高血圧, および末期腎不全の発症危険因子を検討している。末期腎不全の発症は沖縄透析研究(Okinawa Dialysis Study, OKIDS)データベースとの照合によっている(井関, 当真, 井上, 長浜, 東上里)。井上は心電図のデータベースより心拍数, 心電図所見(ST, T 変化, 異常所見)と既知の心血管系危険因子との関連を検討している。長浜は高尿酸血症の意義について検討している。

① 慢性腎疾患および末期腎不全発症の危険因子の検討: 透析患者の発症率を減少させるべく, その発症危険因子の研究をすすめている。1983 年度の住民検診(約 10.7 万人), 1993 年度の住民検診(約 13.3 万人)および 1997 年度の人間ドック受診者(約 1 万人)のデータを基に解析を行っている。OKIDS と照合することにより末期腎不全の発症を検討している。検診項目(肥満度, 血圧, 検尿, 血液生化学検査, 生活習慣)ごとに腎機能障害, 末期腎不全の発症におよぼす危険度を検討している。わが国では糖尿病性腎症による透析導入が導入原因の第一位となっている。腎臓内科医の積極的関与が求められている。OGHMA の人間ドック受診者では空腹時血糖, ヘモグロビン A1c および治療歴等のデータが入力されている。現在, 糖尿病の頻度, 腎症の発症率について検討している(井関, 当真, 井上, 長浜, 東上里, 山里)。腎機能障害が新たな心血管系障害の危険因子として注目されている。1997-2001 年度の人間ドック受診者を対象に心電図所見の解析用データベース化に取り組んでいる(井上)。

② 国際協同研究: 糖尿病による末期腎不全の増加はわが国のみならず, 世界的な傾向であり, とくに発展途上国での急増が懸念されている。国際腎臓学会では末期腎不全の予防を目的に新たな研究組織(ISN-COMGAN)で検尿, 腎臓病の啓蒙活動を行っている。アメリカ腎臓学会の一環としてメキシコでサテライトシンポジウムが開催された。我々のポスター(検診における蛋白尿, 腎機能別の末期腎不全発症率の検討)は最優秀賞を受賞した。試験紙法による蛋白尿の程度と末期腎不全の発症率を示した図は, 同委員会のパンフレットに採用され, 世界中に配布されている。同委員会の委員の 1 人であるイタリアの Remuzzi 教授と試験紙法による検診の費用対効果の検討をすすめるべく準備をすすめている。とくに発展途上国において, どのような形で検診を普及させるか, 費用がどのくらいかかるのか, その予防効果について, 等々をわれわれのデータをもとに試算し, 現在論文投稿中である(井関)。

4) 沖縄県における慢性腎臓病の実態調査: 増え続ける透析導入患者に対して, 日本腎臓学会が主導する腎不全撲滅キャンペーンが 2004 年度より開始された。その企画の段階よりワーキング・グループの一員として参

画している。わが国の慢性腎疾患の実態を明らかにする目的で慢性腎疾患の登録事業を開始した。末期腎不全発症のハイリスクである高クレアチニン血症(血清クレアチニン $\geq 2\text{mg/dl}$)および腎生検施行者を登録し、経過を観察する。

5) 他施設・関連学会および国際協同研究

CKDはESRDの危険因子であるのみならず心血管系障害(CVD)の発症および生命予後の重要な因子であることが示されている。CKDの早期発見、早期治療により医療費の抑制効果が期待される。沖縄県はとくに若年者で肥満者、糖尿病性腎症が増加している。学内外および県内の医療機関と連携して各種研究会、啓蒙活動を積極的に行っている。国際的にはKidney Disease Improving Global Outcomesを中心とした委員会が用語の統一、啓蒙活動を開始している。

① Metabolic syndrome(MS)とCKDの関連：豊見城中央病院お生活習慣病、人間ドック受診者を対象にMSとCKDの関連を検討している(N=6980)。協同研究者の田仲医師は数年前より沖縄県内のMSと糖尿病の関連を調査し、腹囲の測定を施行してきた。MSの構成因子が増加するにつれてCKDの頻度も増加するがmodified NCEP基準がNCEP基準よりも相関が良好であった(Kidney Intに発表)。肥満の影響が人種によって異なることを証明した。現在、MSおよびCKDの発症率との関連を検討している。

② 睡眠障害と心血管病の関連。名嘉村医師が10数年前より施行してきた睡眠時無呼吸の検査(PSG)と生命予後、心血管系障害の発症の関連を調査している。対象患者数は4222名でこれまでに、135例の死亡を確認した。肥満とCKDの関連についても注目している。

③ Dr Remuzzi：住民検診における蛋白尿、血圧、その他の因子の経時的観察およびESRD予防の観点からの経済的効果を検討している。国際腎臓学会の組織であるCOMGANで試験紙法による蛋白尿の程度とESRDの発症率を示した図が公式に取り上げられて啓蒙活動に利用されている。

④ Dr Hall：日系米人の透析患者と生命予後を比較検討している。透析療法、人種、生活習慣の相違がどの程度生命予後に関連するのか解析している。

⑤ 日本透析医学会統計調査委員会委員としてわが国の慢性透析療法の現況報告を行っている。またJSDT2000のデータベースをもとに慢性透析患者の高血圧の規定因子および予後との関連を検討している。2007年度よりわが国の全透析患者、約65万人、のデータベースの一括化、時系列化に取り組んでいる。データベースの検証後は、「JSDT 公募研究」として会員へ広く提供する予定である。

⑥ 日本腎臓学会の慢性腎臓病対策小委員会の委員として疫学データを提供している。わが国ではアメリカの基準を用いるとGFRの低い(60ml/min/1.73m²未満)住民が多いこと2005年度のJapan Kidney Weekにて報告した。その後、2007年度に日本腎臓学会編の「CKD診療ガイド」を刊行した。現在、日本人におけるMDRD類似の推算式確定を受け、低GFR住民の予後追跡を行っている。

⑦ わが国の透析治療はDOPPS研究に明らかにされた

ように世界一の治療成績である。しかし、治療法に関するエビデンスの発信数は質量ともに米国に劣っている。ESRD予防対策は端緒についたばかりであり、すでに米国より数年遅れている。透析患者数とくに糖尿病患者が依然として増加し続けていることは、何らかの組織的対応の必要性を示している。日本腎臓学会のみならず国際的に専門家が本気で取り組む必要がある。わが国は世界に冠たる検診事業を誇っているが、その有効性や問題点について検証がなされていない。とくに無症候の住民全員を対象にしたスクリーニングの是非、経済的効果およびスクリーニングに非協力的な住民の指導をどうするか、課題が多く残されている。しかし、わが国の豊富な経験はとくに発展途上国の腎不全予防事業に寄与すると期待される。平成19年度より開始された「腎疾患重症化予防のための戦略研究」の幹事施設として県内4地区医師会(南部、那覇、浦添、中部)の「かかりつけ医」と協力を得て、事業を施行中である。なかでも「浦添市医師会」は日本腎臓学会の「検尿の効果検証委員会」のモデル事業にも採択され、「腎臓専門医」の立場から、透析導入予防の臨床的研究を開始した。

- 6) メタボリックシンドロームと動脈硬化に関する研究(大屋、宮城、洲鎌、伊佐)：人間ドック受診者および労災二次検診受診(メタボリックシンドロームが対象)を対象に、腹部CTでの内臓脂肪の測定、大動脈脈波速度や頸動脈エコーによる動脈硬化の評価などを行っている。動脈硬化のリスクファクターとしての、メタボリックシンドロームの横断的、縦断的研究を開始した。現在、大動脈脈波速度は約10,000名を超える対象者から、腹部CTは約3,000名を超える対象者からデータが得られている。昨年度の検討の結果から、内臓脂肪と大動脈脈波速度の関連、腎機能と大動脈脈波速度の関連について、学会や論文の発表が行われた。現在、アディポネクチン、高感度CRP、インスリンとの関連を評価する予定である。本研究は沖縄県総合保健協会(金城幸善理事長)との共同研究である。
- 7) 沖縄県循環器疾患発症調査(COSMO研究)(奥村、大屋、井関)：COSMO研究での脳卒中発症者の予後調査を行っている。急性期予後への関連因子として、発症時の血圧や高血圧の病歴が関連することを見出し、論文に発表した。現在、長期予後の解析について、死亡原因を含めて解析中である。
- 8) 沖縄県における循環器疾患発症の時代変化(洲鎌、奥村、大屋ほか)：男性の平均寿命が全国で26位になったことに代表されるように、沖縄県の循環器疾患の発症は以前と比べ変化している。このことを明らかにするため、地域での循環器疾患の発症調査を行った。具体的には、現在、宮古医師会と共同で宮古島における循環器疾患の発症調査を行っている。また、リスクファクターの時代変遷と発症率変化との関連について調査中である。
- 9) 慢性心不全に関する疫学共同研究(奥村、伊敷、長濱、武村、大城、東上里)：慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究(JCARE-CARD)を日本循環器学会とタイアップして患者の登録を行い、重症度、治療法、予後調査を行って

いる。

- 10) 沖縄県のベンチャー事業育成事業に関連し、バイオベンチャー企業、遺伝子実験センターと共同研究として、バイオバンクの構築およびその対象者のフォローアップシステムを構築中である。2008年6月の段階で、2,000名の遺伝子をバンク化した。今後、解析および追跡を開始する。(大屋, 東上里ほか)
- 11) 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): オレゴン大学のチームと共同で、オレゴン、沖縄宜野湾市で、80歳以上の高齢者について認知機能やそのリスクファクターについて検診を行った(渡嘉敷, 東上里, 大屋ほか)。今後、地域でのアルツハイマー病の有病率や発症を経年的に調査してゆく予定である。本研究は、琉球大学衛生学・公衆衛生学分野、オレゴン州立大学との共同研究である。

3. 実験的研究

生化学, 病理学, 細胞生物学, 分子生物学など複数の手法を使い, 多方面から, 高血圧, 心臓疾患, 腎臓疾患の病態とメカニズムを研究している。from bench-side to bed-side を実践すべく, 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(崎間, 仲本, 大屋, 瀧下ほか): 我々は, 無麻酔・無拘束ラットで, 血圧, 腎交感神経の記録, 中枢(脳室内, 延髄)への薬物投与を行い, 交感神経と循環調節に関する研究を行っている。これまでに, 中枢の α_2 受容体作用の高血圧における変化, ストレス反応における中枢レニン・アンジオテンシン系の関与の検討を行い, 学会報告, 論文化を行っている。現在, 心筋梗塞モデルラットを作成し, 交感神経と心不全の関連に関して検討中である。
- 2) 心肥大及び心不全発症に関連する遺伝子の研究(大屋, 仲本, 山里, 新里, 今井ほか): Dahl 食塩感受性高血圧ラットは, 食塩負荷により高血圧を発症し, その経過で左室肥大や心不全が出現する。東京医科歯科大学難治疾患研究所(木村彰方教授)と共同で, このラットの心臓を用い Gene chip を用いて, 左室肥大および心不全時に発現が変化する遺伝子を調べている。すでに既知および未知の遺伝子を見出ししており, これらの遺伝子がラットに降圧治療をした場合, どのように変化するかなど, より詳細な病態との関連について検討中である。
- 3) 血管機能と血管平滑筋及び内皮細胞のイオンチャネルの研究(大屋, 伊敷, 武村, 大城ほか): 大屋が前任地より継続して研究を行っている。高血圧動物の血管平滑筋や内皮細胞ではカリウムチャネルの発現や活性が変化しており, そのメカニズムを検討している。また, この内皮細胞のカリウムチャネルの変化は, 内皮機能低下と関連するが, このことがヒトにおいても生じるかについて, 前腕血流測定法を用いて検討中である。これは, 薬物作用制御学教室(植田真一郎教授)と共同で検討中である。また, Flow-mediated-dilatation 法に血管径自動計測装置を併用して非観血的に内皮機能測定を行っており, 循環器疾患や腎疾患における内皮機能の障害を調べている。

- 4) 高血圧性臓器障害と酸化ストレス, PPAR γ の関連(大屋, 新里, 仲本, 洲鎌ほか): 酸化ストレスが, 高血圧, 糖尿病, 動脈硬化, 心不全など様々な病態で亢進していることが知られている。我々は, 心臓, 腎臓, 血管における酸化ストレス産生系として重要である NAD(P)H oxidase に注目し, 高血圧の病態でのその発現, 活性, および病態への関与についてラット高血圧モデルを用いて検討している。高血圧により, 血管および心臓での NADPH oxidase の発現が亢進し, 降圧治療により抑制されることなどを見出した。現在, 論文作成中である。さらに, PPAR γ が高血圧性臓器障害に対して保護的に働いている結果を得ており, 循環器学会や高血圧学会で報告している。現在, 腎臓障害においても, 酸化ストレスや PPAR γ の関与を検討中である。本研究は, 保健学科生体機能学教室(安仁屋洋子教授)および九州大学生体防衛研究施設(住本英樹教授)との共同研究である。

- 5) ヒト腎臓における NAD(P)H oxidase 発現とその病態における役割(古波蔵, 大屋): 酸化ストレスと腎病変の関連血管を含め様々な病態において活性酸素種の産生に NAD(P)H oxidase が関与することが知られている。NAD(P)H oxidase の主要なコンポーネントである gp91 には複数のホモログ (NOX 蛋白) が存在することが報告され, このうち腎臓では NOX4 が多く存在することが明らかになった。我々は, 腎臓疾患により摘出された腎臓の手術標本を用いて免疫学的手法, 分子生物学的手法により 1) 正常腎臓における NAD(P)H oxidase の発現, 2) その発現と加齢等による腎内動脈の動脈硬化病変との関連について検討している。
- 6) 血管組織における MMP 発現および活性調節に関する研究(石田, 真野ほか): マクロファージ, 血管平滑筋, 内皮細胞では MMP が産生され, 細胞外マトリックスを分解し, 血管やブラックの脆弱化, 細胞遊走, 血管新生と関連する。また, MMP の活性化は, 急性冠症候群の発症や動脈瘤形成に関与することも報告されている。我々は, MMP 活性亢進に酸化ストレスが関与することも見出ししている。また, MMP の活性調節に, PPAR γ が関与する結果を得ており論文作成中である。
- 7) 内皮前駆細胞の分化に関する研究(石田, 大屋ほか): 我々は, 後述するように, 血管内皮前駆細胞(骨髄由来単核球)による血管新生治療を, 本学の医の倫理委員会の承認のもと行っている。安全性やさらに効率のよい治療法を開発するため, ヒト内皮前駆細胞を培養する実験系を確立し, 血管内皮前駆細胞には少なくとも分化度の異なるサブタイプが存在していることを確認した。現在, 成熟内皮細胞への分化に関する促進因子, 抑制因子などを調べている。

4. 先進医療の開発

- 1) 血管新生治療(大屋, 石田, ほか): 第二外科との共同研究で, H15 年度よりビュルガー病および閉塞性動脈硬化症患者を対象に血管新生治療を開始した。治療プロトコールでは, G-CSF を筋注して末梢血に骨髄から血管内皮前駆細胞を含んだ骨髄由来単核球を動員し, これをサイトアフェレーシスにより採取し, 虚血部位

に筋注している。いずれの患者においても自覚、他覚症状、検査所見の改善を認めた。この結果は論文報告された。これをもとに先進医療へ申請準備中である。現在また、虚血心臓への投与に関して、安全性や妥当性の確認のための予備研究を行っている。

2) 家族性地中海熱に関する遺伝子診断の先進医療申請

(富山, 東上里ほか): 家族性地中海熱は周期熱のひとつである常染色体劣勢遺伝の遺伝性疾患である。すでに10例を超える症例に対して、同遺伝子診断を行なった。現在、先進医療への申請について準備中である。本研究は大学院生命統御医科学(陣野吉廣教授)との共同研究である。

B. 研究業績

著書

- BD07001: 瀧下修一: 本態性高血圧; 予後. 杉本恒明, 矢崎義雄, 小俣政夫, 水野義邦(編) 内科学改訂第9版, 朝倉書店, 東京, pp. 624-629. (分担執筆) (A)
- BD07002: 井関邦敏: 慢性腎臓病患者および慢性腎臓病を原因とする循環器合併症の疫学. 「慢性腎臓病患者の循環器合併症」長谷弘記編, 26-33, 東京, 中外医学社, 2007. (B)
- BD07003: 井関邦敏: ガイドラインの基礎となるエビデンスの検証と格付け. ガイドラインサポートハンドブック: 慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD). 深川雅史編, 33-37, 大阪, 医薬ジャーナル社, 2007. (B)
- BD07004: 井関邦敏: CKDの疫学. 慢性腎臓病(CKD)診療ガイド. 日本腎臓学会編(協同執筆) (B)
- BD07005: 井関邦敏: 慢性腎臓病とは. 看護のための最新医学講座第6巻 腎疾患と高血圧. 佐々木成編, 371-377, 東京, 中山書店, 2007. (B)
- BD07006: 井関邦敏: 日本の透析患者の特徴. EBM 透析療法 2008-2009, 深川雅史, 秋澤忠男編, 23-26, 東京, 中外医学社, 2007. (B)
- BD07007: 井関邦敏: 透析患者の基準値(目標値)はどのようにして決まるのか. 「透析患者の検査値の読み方」深川雅史, 山田明, 秋澤忠男, 鈴木正司編集. 黒川清監修改訂第2版, 20-21, 東京, 日本メディカルセンター, 2007. (B)
- BD07008: 井関邦敏: 3. 一次・二次・三次対策. 腎不全治療マニュアル. 腎不全予防医学調査研究会編, 32-37, 東京, (社)日本透析医会, 2007. (B)
- BD07009: 井関邦敏, 永吉奈央子: Q10. シングルニードル法とはどのような方法ですか? 「これだけは知っておきたい: 透析ナーシングQ&A」富野康日己編集, 22-23, 東京, 総合医学社, 2007. (B)
- BD07010: 井関邦敏, 永吉奈央子: Q11. 除水の陰圧制御, 陽圧制御とはどういうことですか? 「これだけは知っておきたい: 透析ナーシングQ&A」富野康日己編集, 24-26, 東京, 総合医学社, 2007. (B)
- BD07011: 井関邦敏, 永吉奈央子: Q12. ダイアライザーとは何ですか? どういう構造をしているのですか? 「これだけは知っておきたい: 透析ナーシングQ&A」富野康日己編集, 26-27, 東京, 総合医学社, 2007. (B)
- BD07012: 井関邦敏: 高血圧-降圧薬の使用上の注意も含めて. 透析患者の心血管系合併症と対策(改訂第2版). 浅野泰編, 115-124, 東京, 日本メディカルセンター, 2007. (B)
- BD07013: 石田明夫, 瀧下修一: 降圧薬による新規糖尿病発症は心血管イベントを増加させるか. Modern Physician, 27(5): 667-672, 2007. (B)

原著

- OI07001: Ohtsubo T, Ohya Y, Nakamura Y, Kansui Y, Furuichi M, Matsumura K, Fujii K, Iida M, Nakabeppu Y: Accumulation of 8-oxo-deoxyguanosine in cardiovascular tissues with the development of (A)

hypertension. *DNA Repair (Amst)* 6: 760–769, 2007.

- OI07002: Akasaki T, Ohya Y, Kuroda J, Eto K, Abe I, Sumimoto H, Iida M. Increased expression of gp91phox homologues of NAD(P)H oxidase in the aortic media during chronic hypertension: Involvement of renin-angiotensin system. *Hypertens Res* 29: 813–820, 2006. (A)
- OI07003: Yamazato M, Yamazato Y, Sun C, Diez-Freire C, Raizada MK. Overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in the rostral ventrolateral medulla causes long-term decrease in blood pressure in the spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 49: 926–31, 2007. (A)
- OI07004: Iseki K, Kohagura K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, and Takishita S. Changes in demographics and the prevalence of chronic kidney disease in Okinawa, Japan (1993 to 2003). *Hypertens Res* 30: 55–62, 2007. (A)
- OI07005: Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Kinjo K, Takishita S. Risk of developing low GFR or elevated serum creatinine in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 30: 167–174, 2007. (A)
- OI07006: K Iseki, S Nakai, T Shinzato, O Morita, T Shinoda, K Kikuchi, A Wada MD, Y Nagura, and T Akiba for The Patient Registration Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Prevalence and Determinants of Hypertension in Chronic Hemodialysis Patients in Japan. *Ther Apher and Dialysis* 11: 183–188, 2007. (A)
- OI07007: Iseki K. Reverse epidemiology in chronic hemodialysis patients. *Nephrology Frontier* 6: 82–83, 2007. (A)
- OI07008: Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A and Matsuo S. Estimation of Glomerular Filtration Rate by the MDRD Equation Modified for Japanese Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin Exp Nephrol* 11: 41–50, 2007. (A)
- OI07009: Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Moriyama T, Ando Y, Nitta K, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population predicted by MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 11: 156–163, 2007. (A)
- OI07010: Kohagura K, Higashiuesato Y, Ishiki T, Ohya Y, Takishita S, Iseki K, Yoshi S. Letter to the Editor: Response to: The contribution of nutrition to the protective value of high plasma Aldosterone concentration in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 30: 752–754, 2007. (A)
- OI07011: Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Chinen S, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K: Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res* 30: 937–943, 2007. (A)
- OI07012: Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for CKD. *Kidney Int* 72: Suppl 107: S4–S9, 2007. (A)
- OI07013: Inoue T, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ohya Y, and Takishita S. Higher heart rate predicts the risk of developing hypertension in a normotensive screened cohort. *Circulation J* 71: 1755–1760, 2007. (A)
- OI07014: Sawada S, Kinjo T, Makishi S, Tomita M, Arasaki A, Iseki K, Watanabe H, Kobayashi K, Sunakawa H, Iwamasa T. Downregulation of citrn, a mitochondrial AGC, is associated with apoptosis of hepatocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 364: 937–944, 2007. (A)
- OI07015: Nakai S, Masakane I, Akiba T, Iseki K, Watanabe Y, Itami N, Kimata N, Shigematsu T, Shinoda (A)

T, Shoji T, Shoji T, Suzuki K, Tsuchida K, Nakamoto H, Hamana T, Marubayashi S, Morita O, Morozumi K, Yamagata K, Yamashita A, Wakai K, Wada A, Tsubakihara Y: Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). *Ther Apher and Dialysis* 11: 411-414, 2007.

OI07016: Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, and Matsuo S for the Japan Chronic Kidney Disease Initiatives. Modification of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation in Japan. *Am J Kidney Dis* 50: 927-937, 2007. (A)

OI07017: Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Kidney disease screening program in Japan, Outcome and Perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 1360-1366, 2007. (A)

OD07001: 中井滋, 政金生人, 秋葉隆, 井関邦敏, 渡邊有三, 伊丹儀友, 木全直樹, 重松隆, 篠田俊雄, 勝二達也, 庄司哲雄, 鈴木一之, 土田健司, 中元秀友, 濱野高行, 丸林誠二, 守田治, 両角國男, 山縣邦弘, 山下明泰, 若井建志, 和田篤志, 椿原美春: わが国の慢性透析療法の現況(2005年12月31日現在). *透析会誌* 40: 1-30, 2007. (C)

OD07002: 井関邦敏: 糖尿病による透析導入をアウトカムとする臨床疫学的研究. *透析会誌* 22: 305-310, 2007. (B)

総 説

RD07001: 瀧下修一: メタボリックシンドローム予備軍の頻度と意義. *日本医師会雑誌* 136(特別号1):300-301. (A)

RD07002: 安東克之, 築山久一郎, 木村玄次郎, 植田真一郎, 瀧下修一, 藤田敏郎: 利尿薬の種類と使い方. *血圧* 14: 438-445. (B)

RD07003: 大屋祐輔, 真野理恵子: 降圧のスピードは各種降圧薬で異なるのか. *治療* 88: 1275-1281, 2006. (B)

RD07004: 大屋祐輔: 細見記念シンポジウム「カルシウムチャネルの病態生理」心血管疾患とカルシウムチャネル. *日本病態生理学会雑誌* 16: 41-43, 2007. (B)

RD07005: 大屋祐輔, 仲本みのり: 高血圧脳症. *臨床と研究* 84: 1185-1187, 2007. (A)

RD07006: 大屋祐輔: 利尿薬と併用するのは Ca 拮抗薬か利尿薬か. *メディカルビューポイント*. 28号(2007年12月10日) p5, 2007. (B)

RD07007: 井関邦敏: 腎硬化症, 虚血性腎症. 「腎と透析」. *メタボリックシンドロームにおける慢性腎疾患の頻度*. *Annual Review* 110-115, 2007. (B)

RD07008: 井関邦敏: 慢性腎臓病心血管病: 加齢と肥満の影響. *小倉内科医会誌* 29: 81-82, 2007. (B)

RD07009: 井関邦敏: CKD の疫学の日米比較. *治療学* 41: 29-32, 2007. (B)

RD07010: 井関邦敏: 心腎連関の新たなエビデンスと総合的治療戦略. *Modern Physician* 27: 374-378, 2007. (B)

RD07011: 井関邦敏: 飲酒運転と透析医療. *臨床透析* 23: 409-410, 2007. (B)

RD07012: 井関邦敏: II 疫学. 特集「慢性腎臓病: 診断と治療の進歩」. *日内誌* 96(5): 9-14, 2007. (B)

RD07013: 井関邦敏: わが国における CKD の現状-疫学調査から-. *腎と透析*. 62: 864-867, 2007. (B)

RD07014: 井関邦敏: 明らかになってきた CKD との関連: 早期発見・早期予防がカギ. *Japan Medicine* No.1122, 4, 2007. (B)

RD07015: 井関邦敏: 慢性腎臓病患者はどのくらいいるか-沖縄の検診データから-. *Mebio* 24(7): 46-54, (B)

2007.

- RD07016: 井関邦敏: 沖縄における慢性腎臓病(CKD). 血圧 14: 8-9, 2007. (B)
- RD07017: 井関邦敏: 日本における CKD の疫学研究. 内科 100: 25-28, 2007. (B)
- RD07018: 井関邦敏: 国内各地の研究が示すこと:CKD と疫学の関連から. 臨床看護 33: 1296-1300, 2007. (B)
- RD07019: 井関邦敏: ワンポイントアドバイス「血清クレアチニンと腎機能」. Medical Practice. 24: 1270, 2007. (B)
- RD07020: 井関邦敏: CKD のわが国での現状. 実験治療 687: 36-40, 2007. (B)
- RD07021: 井関邦敏: CKD の疫学. 医学のあゆみ 222: 771-774, 2007. (B)
- RD07022: 井関邦敏: 腎不全患者の血圧管理—血液透析. 血圧 14: 800-804, 2007. (B)
- RD07023: 菱田明, 井関邦敏, 山縣邦弘: 座談会:尿蛋白結果と血清クレアチニン値の診かた—慢性腎臓病診療における基本検査の実際. Current Therapy 25: 75-83, 2007. (B)
- RD07024: 井関邦敏: CKD の早期発見と予防:検尿によるスクリーニングシステム. Medical View Point Vol. 28, No 9:2, 2007. (B)
- RD07025: 井関邦敏, 朔啓二郎: 心血管危険因子としての慢性腎臓病(CKD). Vascular Street Vol. 2. 10: 1-5, 2007. (B)
- RD07026: 井関邦敏: 沖縄スタディにおける CKD-メタボリック症候群と心血管障害. 動脈硬化予防 5: 52-56, 2007. (B)
- RD07027: 井関邦敏: CKD としてのファブリー病-酵素補充療法の実際- Therapeutic Research 28: 1743-1748, 2007. (B)
- RD07028: 井関邦敏: 疫学からみた慢性腎不全と心血管病. 分子血管病学 8: 449-454, 2007. (B)
- RD07029: 井関邦敏: 社会における CKD の位置付け:沖縄研究より. 臨床と研究 84: 1535-1538, 2007. (B)
- RD07030: 伊佐勝憲, 大屋祐輔, 瀧下修一: 血圧管理—「高血圧治療ガイドライン 2004」を踏まえ. Medicina 43: 308-310, 2006. (B)
- RD07031: 仲本みのり, 大屋祐輔: ARB に関する大規模臨床試験とその臨床的意義:脳イベント(Access 試験, MOSES 試験について). 薬局 58: 2577-1581, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Kuroda M, Todoriki H, Ohya Y, Sasaki S: Correlation between the consumption of materials for soup stock (dashi) and vegetables with respect to intake of electrolytes: Nutritional & epidemiological study of the Okinawan residents aged 40-69 years. The 6th Asian-Pacific Congress of Hypertension 2007/11/16-19 (Beijing, China), 2007.
- PI07002: Iseki K, Nakai S, Watanabe Y, Akiba T, Tsubakihara Y. Current status of blood pressure and it's effect on survival in Japanese hemodialysis patients. ISN Nexus Symposium. Hypertension and the Kidney : Final program and book of abstracts 32, 2007.
- PI07003: Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K. Sex difference in the risk of developing chronic kidney disease. ASN 40th Annual Meeting&Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 557A, 2007.

- PI07004: Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Ishikawa J, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K. Significant risks of hyperuricemia on developing chronic kidney disease in men and women. ASN 40th Annual Meeting&Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 632A-633A, 2007.
- PI07005: Iseki K, Tokashiki K, Iseki C, Kohagura K, Kinjo K, and Takishita S. Proteinuria and decrease in body mass index as significant risks of developing end-stage renal disease. ASN 40th Annual Meeting&Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 822A, 2007.
- PI07006: Iseki K, Tohyama K, Matsumoto T, and Nakamura H. ASN 40th Annual Meeting&Scientific Exposition. High prevalence of chronic kidney disease among patients with sleep apnea syndrome. J Am Soc Nephrol 18: 769A, 2007.
- PI07007: Inoue T, Iseki K, Iseki C, Ohya Y, Kinjo K, Takishita S. Heart Rate as a Risk Factor for Development of Chronic Kidney Disease-The Longitudinal Analysis of the Screened Cohort- ASN 40th Annual Meeting&Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 313A, 2007.
- PI07008: Kohagura K, Ohya Y, Takishita S, and Iseki K. ASN 40th Annual Meeting&Scientific Exposition. Association between renal function and renal vascular pathology in renal biopsy specimen. J Am Soc Nephrol 18: 774A, 2007.
- PI07009: Mase H, Matsuzaka T, Iseki K, Miyachi H, Miyata T. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japan: Potential benefits of automatic estimated GFR (eGFR) reporting from clinical laboratory. ASN 40th Annual Meeting&Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 551A, 2007.
- PI07010: Masakane I, Tsubakihara Y, Akiba T, Watanabe Y, Iseki K. Bacteriological water quality of dialysis fluid in Japan at the end of 2006. ASN 40th Annual Meeting&Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 257A-258A, 2007.
- PI07011: Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. GFR decline rate of Japanese general population: A 10 year follow up study. ASN 40th Annual Meeting&Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 558A, 2007.
- PI07012: Masakane I, Tsubakihara Y, Akiba T, Watanabe Y, Iseki K. The latest trends of peritoneal dialysis in Japan. ASN 40th Annual Meeting&Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 902A, 2007.
- PI07013: Horio M, Imai E, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Modification of the IDMS MDRD Study equation for Japanese. ASN 40th Annual Meeting&Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 932A, 2007.
- PI07014: Yamazato Y, Yamazato M, Hong K, Ferreira A, Oh P, Raizada M. ACE2 gene transfer prevents monocrotaline-induced pulmonary hypertension in mice. 61st Annual High Blood Pressure Research Conference 2007.
- PI07015: Yamazato Y, Hong K, Jang D, Ferreira A, Yamazato M, Oh P, Raizada M. Prevention of pulmonary hypertension by ACE2 gene transfer to lungs. AHA Scientific meetin 2007. Circulation 116: II_456, 2007.

国内学会発表

- PD07001: 黒田素央, 等々力英美, 大屋祐輔, 佐々木敏: 各種だし素材使用量と野菜摂取量および摂取電解質(Na, K)量との相関:40-60歳代の沖縄県住民を対象とした栄養疫学研究. 第30回日本高血圧学会総会(沖縄 平成19年10月25日~27日)抄録集 p265.
- PD07002: 井関邦敏: 沖縄県における透析療法の現況. 第24回沖縄県人工透析研究会. プログラム・抄録集 17, 14, 2007.
- PD07003: 井関邦敏: シンポジウム⑤「貧血から見た慢性腎臓病の疫学」. 日本医工学治療学会第23回学術

大会. 医工学治療 19: 62, 2007.

- PD07004: 井関邦敏, 渡嘉敷かおり, 古波蔵健太郎, 宮城めぐみ, 大屋裕輔, 瀧下修一: シンポジウム 3: 慢性腎臓病と心血管疾患「心腎連関: わが国のエビデンス」肥満, メタボリック症候群とCKDの関連: 臨床疫学的検討. 第50回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49: 211, 2007.
- PD07005: 井関邦敏, 和気亨, 徳山清之, 潮平芳樹, 上原元, 當間茂樹: 特別企画「慢性腎臓病対策を進めるために: 地域での取り組みから学ぶこと」. 長寿県から腎不全多発地域へ: 沖縄県の現状と対策. 第50回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49: 202, 2007.
- PD07006: 井関邦敏: 睡眠時無呼吸症候群における慢性腎臓病の頻度. 第50回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49: 290, 2007.
- PD07007: 渡嘉敷かおり, 戸澤雅彦, 古波蔵健太郎, 宮城めぐみ, 仲宗根亜紀, 大屋裕輔, 瀧下修一, 井関邦敏: 住民検診受診時のBMI変化(1993年から2003年への10年間)とCKD発症状況. 第50回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49: 259, 2007.
- PD07008: 古波蔵健太郎, 渡嘉敷かおり, 富山のぞみ, 大屋裕輔, 井関邦敏, 瀧下修一: 一般住民検診における貧血と慢性腎臓病発症の関係. 第50回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49: 259, 2007.
- PD07009: 戸澤雅彦, 渡嘉敷かおり, 知念さおり, 古波蔵健太郎, 瀧下修一, 井関邦敏: メタボリックシンドローム(MetS)と慢性腎臓病(CKD)発症のリスク. 第50回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49: 282, 2007.
- PD07010: Iseki K. CKD surveillance in Japan. Asian Forum of CKD Initiative 2007. 2007, 5/28, Hamamatsu.
- PD07011: 鈴木一之, 井関邦敏: 透析条件と生命予後～患者背景による検討. 第52回日本透析医学会学術集会・総会. 透析会誌 40(Suppl 1): 500, 2007.
- PD07012: 井関邦敏: 第52回日本透析医学会学術集会・総会. 統計調査委員会現況報告: 透析患者の血圧管理と降圧薬の使用状況. 透析会誌 40(Suppl 1): 294, 2007.
- PD07013: 古波蔵健太郎, 渡嘉敷かおり, 富山のぞみ, 宮城信雄, 大屋裕輔, 瀧下修一, 井関邦敏: 維持透析患者におけるエリスロポエチン使用量と末梢血CD34陽性細胞数の関係. 第52回日本透析医学会学術集会・総会. 透析会誌 40(Suppl 1): 663, 2007.
- PD07014: 新垣恵子, 玉栄幸子, 棚原恵美子, 山内由美子, 知念さおり, 小田正美, 外間実裕, 井関邦敏, 小川由英: 当施設の導入期指導のあり方を振り返って. 第52回日本透析医学会学術集会・総会. 透析会誌 40(Suppl 1): 778, 2007.
- PD07015: 戸澤雅彦, 井関邦敏, 井関ちほ, 瀧下修一, 池宮喜春, 金城幸善: Body mass index (BMI)と高血圧, 糖尿病および高脂血症合併の縦断研究. 第7回日本抗加齢医学会総会. プログラム抄録集 28, 2007.
- PD07016: 井関邦敏: ワークショップ「心臓・血管病と腎障害: 最近のトピックス」「非古典的心血管危険因子としての慢性腎臓病」第37回日本腎臓学会西部大会; 2007年10月19-20日: 福井.
- PD07017: 井関邦敏: 日本人のCKDの疫学, スクリーニング. 第30回日本高血圧学会総会シンポジウム. プログラム・抄録集 122, 2007.
- PD07018: 戸澤雅彦, 金城幸善, 瀧下修一, 井関邦敏: 血清尿酸と高血圧の発症および血圧ステージの進展: 住民検診受診者の10年間の縦断研究. 第30回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 190, 2007.
- PD07019: 垣花綾乃, 長浜一史, 井上卓, 井関邦敏, 大屋祐輔, 瀧下修一, 金城幸善: 人間ドック受診者における高尿酸血症, 高血圧と腎機能の男女差の検討. 第30回日本高血圧学会総会. プログラム・抄

- PD07020: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔, 崎間敦, 石田明夫, 井関邦敏, 瀧下修一: 腎機能と腎生検表標本上の小, 細動脈病変との関連. 第30回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 240, 2007.
- PD07021: 崎間敦, 大屋祐輔, 井関邦敏, 山里正演, 古波蔵健太郎, 石田明夫, 瀧下修一: アンジオテンシン受容体遮断薬と少量降圧利尿薬の併用療法: 血圧および代謝面への影響. 第30回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 243, 2007.
- PD07022: 井上卓, 井関邦敏, 大屋祐輔, 瀧下修一: 心拍数と慢性腎臓病との関連-人間ドック受診者における縦断解析. 第30回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 252, 2007.
- PD07023: 長浜一史, 井上卓, 井関邦敏, 大屋祐輔, 瀧下修一: 血圧上昇を伴わない高尿酸血症と腎機能の関連. 第30回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 259, 2007.
- PD07024: 仲田清剛, 崎間敦, 仲本みのり, 大屋祐輔, 井関邦敏, 瀧下修一: 降圧薬療法と血中アディポネクチン濃度: 肥満の関与. 第30回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 269, 2007.
- PD07025: 洲鎌千賀子, 伊佐勝憲, 奥村耕一郎, 大屋裕輔, 瀧下修一: 沖縄県宮古地域における脳卒中発症率および背景因子の変化 第32回日本脳卒中学会総会 日本脳卒中学会機関紙 29; 276, 2007.
- PD07026: 洲鎌千賀子, 奥村耕一郎, 伊佐勝憲, 大屋裕輔, 瀧下修一: 沖縄県宮古地域における病型別脳卒中発症率および背景因子の変化 第30回日本高血圧学会総会. 沖縄 平成18年.
- PD07027: 真野理恵子, 石田明夫, 大屋祐輔, 等々力英美, 瀧下修一: 沖縄野菜摂取の血管内皮前駆細胞(EPC)に及ぼす影響(無作為割付研究) 第30回日本高血圧学会総会, 沖縄, 2007.
- PD07028: Mano R, Ishida A, Ohya Y, and Takishita S: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibited NADPH oxidase and matrix metalloproteinase activities in human umbilical vein endothelial cells. 第15回血管生物医学会学術大会. 福岡 2007.
- PD07029: 洲鎌郁子, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔, 瀧下修一: Superoxide dismutase mimetic Tempol の高血圧性腎障害に及ぼす影響 第50回日本腎臓学会学術集会 日腎会誌 49: 350, 2007.
- PD07030: 洲鎌郁子, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔, 瀧下修一: 酸化ストレスと高血圧性腎障害 第30回日本高血圧学会総会 2007.
- PD07031: 垣花綾乃, 奥村耕一郎, 武村克哉, 東上里康司, 伊敷 哲也, 神山朝政, 大屋祐輔, 瀧下修一: 膝窩動静脈瘻に合併し, 治療に難渋した深在性真菌症の一例. 第277回内科学会九州地方会. 佐賀. 平成19年5月.
- PD07032: 垣花綾乃, 奥村耕一郎, 武村克哉, 東上里康司, 伊敷 哲也, 神山朝政, 大屋祐輔, 瀧下修一: カルベジロールで導入後, ビソプロロールへ置換し運動耐容能の改善が得られた重症虚血性心筋症の一例. 第278回内科学会九州地方会. 久留米. 平成19年8月.
- PD07033: 神山朝政, 垣花綾乃, 長浜一史, 武村克哉, 東上里康司, 伊敷 哲也, 奥村耕一郎, 大屋祐輔, 瀧下修一: 心疾患と酸化ストレスの関係. 第103回日本循環器学会九州地方会. 大分. 平成19年12月.
- PD07034: 左鎖骨下動脈狭窄性病変の椎骨動脈血流速度波形へ及ぼす影響に関する研究. 崎間洋邦, 矢坂正弘, 湧川佳幸, 緒方利安, 齋藤正樹, 嶋田裕史, 松尾美智子, 安森弘太郎, 井上 亨, 岡田 靖: 第6回日本頸部脳血管治療学会. 福岡. 平成19年6月.
- PD07035: 左鎖骨下動脈狭窄病変に対する血管内治療前後の左椎骨動脈血流速度波形の検討. 崎間洋邦, 矢坂正弘, 湧川佳幸, 緒方利安, 齋藤正樹, 嶋田裕史, 安森弘太郎, 卯田 健, 井上 亨, 岡田 靖: 第26回日本脳神経超音波学会. 横浜. 平成19年7月.

PD07036: 當間裕一郎, 伊敷哲也, 知念久美子, 大城克彦, 奥村耕一郎, 神山朝政, 大屋祐輔, 滝下修一:
ペニシリン G の投与中, 出血性膀胱炎, 尿路通過障害を伴う尿管炎, 腎後性腎不全を来たした一例. 第 279 回日本内科学会九州地方会. 長崎. 平成 19 年 11 月.

その他の刊行物

MD07001: 井関邦敏: 意外に多い慢性腎臓病～早期発見・治療の重要性～. 沖縄県医師会 CKD 対策県民公開講座パンフレット. 4-5, 2007.

MD07002: 木村健二郎, 伊藤貞嘉, 木村玄次郎, 井関邦敏. 座談会「高血圧と腎障害 Up to Date」 Nephrology Frontier 6: 14-22, 2007.

MD07003: 井関邦敏: 透析患者と生命予後:9 年間の大規模調査より. 医薬の門 47: 117-120, 2007.

MD07004: 井関邦敏, 柴垣有吾, 藤田敏郎: 座談会「CKD の現状と課題」 Pharma Medica 25: 63-69, 2007.

MD07005: 井関邦敏: 健康診断で要チェック. 慢性腎臓病. うない 7/8, 45-48, 2007.

MD07006: 井関邦敏: (社)日本透析医学会専門医制度編:専門医試験問題解説集(改訂第 5 版);心筋症 167-168, 心臓弁膜症の手術適応 165-166, 2007.

MD07007: 井関邦敏: 「健診受診者から見た加齢と腎機能」. 第 3 回腎と心血管障害研究会記録集 95-105, 2007.

育成医学分野

A. 研究課題の概要

1. 動脈硬化性心疾患の発症予防に関する研究

a) 小児期の生活習慣病発症に関する遺伝及び環境要因の研究(兼次, 太田)

最近, 肥満, 高脂血症, 高血圧, 糖尿病と云った生活習慣病発症に関連する多くの遺伝子が報告され, 生活習慣病発症における遺伝因子と環境因子の相互作用が注目されてきている。本研究では生活習慣病患者を対象に生活習慣病関連遺伝子の変異検索を行い, 小児期発症生活習慣病の遺伝的背景の解明を試みている。また, 地域差と環境因子の比較検討から小児期の生活習慣病発症要因としての遺伝因子と環境因子の関りを解明しようとしている。

b) 小児における家族性複合型高脂血症 (FCHL) の病態解析(太田)

わが国における65歳以下の心筋梗塞患者の30%がFCHL患者である事が報告されており, FCHLは高脂血症の中でも家族性高コレステロール血症 (FH) と同様な治療管理が必要である。これまで, 小児期にはFCHLは認められず, 思春期以降に発症すると考えられていた。しかし, 最近の私達の調査研究から幼児期におけるIIb型高脂血症のほとんどがFCHLであることが明らかになってきている。FCHLは未だに病因が解明されておらず, 多因子(遺伝, 環境)が関与して発症する可能性が高い。私達はFCHLの病因を明確にするため, 小児FCHL患児のリポ蛋白特に低比重リポ蛋白 (LDL) の質的な検討(粒子サイズ及び荷電, その他)から小児期におけるFCHLの病態解析を行っている。

c) 小児生活習慣病における血管機能の検討(吉田, 太田)

血管障害(動脈硬化など)は, 種々の心血管病の原因として重要である。様々な生理作用のある血管内皮の機能障害は, それらの心血管病で存在しているのみならず, 発病以前に早期機能的変化(病変)として器質的病変に先行して認められる。したがって血管機能の若年期での評価は治療のみならず, 予防的観点からも重要となる可能性がある。小児生活習慣病(肥満, 糖尿病など)及びその関連疾患(川崎病既往児, ネフローゼ症候群, 低体重で出生した小児など)において血管機能を非侵襲的に検討し, その背景因子やケミカルパラメータとの関連をも併せて検討する。また, 年長児においては動脈硬化の指標の一つである内臓中膜複合体厚の検討も行う。

2. 新生児研究

a) 周産期の体脂肪増加と生活習慣病との関連解析(吉田, 安里, 長崎, 太田)

子宮内発育不全や新生児期の体重増加が将来の肥満や虚血性心疾患の危険因子であることが報告されている。これまでの研究で早産児及び正常児では出生時点では体重は血清アディポネクチンと正相関するが, 早産児は修正満期時点では相関が認められない。この事実は子宮外

の発育では, 正常の体脂肪組織の発育が不完全であることを示唆している。そこで, 私達は周産期の体脂肪の発達異常が将来の生活習慣病発症と関係すると考え, 周産期の体重増加とアディポサイトカインの関連解析を行っている。

b) アディポサイトカインと未熟児網膜症の関連解析(安里, 吉田, 長崎, 太田)

最近の報告で, 脂肪細胞から分泌されるレプチンやアディポネクチンが血管新生に関係することが報告されている。未熟児網膜症とこれらのアディポサイトカインの関連について解析を開始している。

3. 血液・腫瘍に関する研究

a) 高度化された造血幹細胞移植の臨床応用と安全性確保に関する研究(岡村隆行, 浜田聡, 松田竹広, 糸洲倫江)

造血幹細胞移植は小児血液疾患, 悪性腫瘍, 自己免疫疾患および一部の先天性代謝疾患に対する根治療法である。本治療法は, 移植前処置(化学療法, 放射線療法)による腫瘍細胞の排除と, 移植後の π 免疫を主とする免疫学的な腫瘍排除機構(移植片対腫瘍効果)により成り立つ。移植技術の進歩とともに前処置は多様化(従来型の移植前処置からreduced-intensityの前処置まで)し, また移植ソースも多様化(骨髄, 末梢血, 臍帯血など)したため, 疾患に応じた適切な移植方法の確立が急がれている。私達は, 疾患の特異性や重症度に応じて移植方法の層別化を行い, 安全性と有効性を検討している。また, 移植後の免疫学的再構築を検討し, 移植片対腫瘍効果や腫瘍特異的免疫能の誘導能, および非特異的免疫能の再構築を検討し, 移植医療の発展に貢献している。

4. 腫瘍細胞における免疫回避機構の解析(岡村隆行, 浜田聡, 松田竹広, 糸洲倫江)

悪性腫瘍の治療は, 従来, 化学療法, 外科療法および放射線療法を中心に進歩し, 成績の向上に貢献したが, いまだ満足のいくものではない。また長期生存患者では, 特に小児科領域において二次癌や晩期障害などによるQOLの低下が問題となる。一方, 腫瘍特異的抗原を標的とした免疫細胞療法は, 理論上, 腫瘍細胞のみを障害し他の正常細胞には影響を及ぼさないため, 近年注目を浴びている治療法である。しかし, 従来の治療法を凌駕する効果を得られているものは少ない。その理由の一つとして, 腫瘍細胞自体が有する免疫回避機序の存在が考えられる。私達は, 小児期に多い疾患であるEBウイルス関連T/NK細胞増多症をモデルとして, 腫瘍細胞による抑制性T細胞の誘導を中心に免疫回避機構の解析を行い, 細胞免疫療法の開発を試みている。

5. Sanfilippo syndrome type B (MPS III B) の遺伝子解析(知念安紹)

Sanfilippo 症候群B型 (MPS III B) はリソソーム加水分解酵素の異常で, 進行性の精神運動発達遅滞などをきたし多くは20歳頃死亡する常染色体劣性遺伝病である。我々は, 沖縄県内のMPS III B患者の α -N-アセチルグルコサミニダーゼ遺伝子解析を行ない, エクソン6のR565Pホモ接

合性ミスセンス変異を認め、その他の変異を認めなかった。家系解析例では、親は変異と正常のヘテロ接合であった。現在同一変異における臨床症状の差異を検討している。

B. 研究業績

原 著

OD07001: Kaneshi T, Yoshida T, Ohshiro T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. Birth Weight and Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Japanese school children. *Pediatr Int* 2007; 49: 138-143. (B)

OI07001: Ishikawa, C., Matsuda, T., Okudaira, T., Tomita, M., Kawakami, H., Tanaka, Y., Masuda, M., Ohshiro, K., Ohta, T. & Mori, N. Bisphosphonate incadronate inhibits growth of human T-cell leukaemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukaemia cells by interfering with the mevalonate pathway. *Br J Haematol* 2007; 136: 424-432. (A)

症例報告

CD07001: 大見剛, 中川栄二, 富士川善直, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行: Dantrolene sodium 投与により発熱をきたした急性脳症後遺症の1 女児例. *脳と発達*, 39: 440-443, 2007. (B)

総 説

RD07001: 安里義秀, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 太田孝男, 大城達男: 新生児の重症呼吸循環疾患の管理 体外式膜型人工肺(Extracorporeal Membrane Oxygenation; ECMO)を中心に. *沖縄県医師会報*, 43: 1168-1174, 2007. (C)

RD07002: 太田孝男: 小児期メタボリックシンドローム. *Prdi !*, 15: 4-6, 2007. (C)

RD07003: 太田孝男, 木脇弘二: 高脂血症. *小児科*, 48: 676-681, 2007. (C)

国際学会発表

PI07001: Yasutsugu Chinen, Youhei Higa, Takeshi Higa, Nobuyuki Hyakuna and Takao Ohta: An effect of bone marrow transplantation for a 15-year-old patient with Mucopolysaccharidoses (MPS) IVA in Japan. ASHG 57th Annual Meeting San Diego, California, October 23-27, 2007.

国内学会発表

PD07001: 呉屋英樹, 飯田展弘, 吉田朝秀, 安里義秀, 太田孝男: 胎児診断された Treacher-Collins 症候群の1 例. *日児誌*, 111: 1096, 2007.

PD07002: 飯田展弘, 文田敦子, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 安里義秀, 太田孝男: 重篤な呼吸循環不全に対し ECMO を施行した新生児 A 群溶連菌感染症の1 例. *日児誌*, 111: 1096, 2007.

PD07003: 田場直彦, 飯田展弘, 文田敦子, 松田竹広, 比嘉猛, 岡村隆行, 太田孝男: 急性骨髄単球性白血病 (AML-M4) 再発症例に対する造血幹細胞移植. *日児誌*, 111: 1097, 2007.

PD07004: 文田敦子, 飯田展弘, 田場直彦, 松田竹広, 比嘉猛, 岡村隆行, 太田孝男: 臍帯血肝細胞移植を施行した急性リンパ性白血病 (ALL) 中枢神経単独再発例. *日児誌*, 111: 1097, 2007.

PD07005: 松田竹広, 比嘉猛, 文田敦子, 田場直彦, 岡村隆行, 太田孝男: 発症初期より重篤な呼吸器症状を呈した EB ウイルス関連血球貪食症候群 (EBV-HLH) の1 例. *日児誌*, 111: 1097, 2007.

PD07006: 兼次拓也, 安里義秀, 吉田朝秀, 大城達男, 長崎拓, 太田孝男: 学童児における出生時体重と心血管疾患危険因子の関連解析. *日児誌*, 111: 1097, 2007.

PD07007: 吉田朝秀, 呉屋英樹, 安里義秀, 太田孝男: 早産児における臍帯血清アディポネクチン濃度と生後の変化について. *日児誌*, 111: 1465, 2007.

PD07008: 岡村隆行, 田場直彦, 文田敦子, 松田竹広, 比嘉猛, 太田孝男: L-asparaginase 使用後に血栓症を生じ

た3例. 臨床血液, 48: 941, 2007.

PD07009: 岡村隆行, 比嘉猛, 松田竹広, 太田孝男, 百名伸之: 沖縄県外へ紹介された造血幹細胞移植症例. 日児誌, 111: 113, 2007.

PD07010: 知念安紹, 比嘉洋平, 比嘉猛, 百名伸之, 太田孝男: 骨髄移植を実施した15歳のムコ多糖症IVA型(MPS IVA)の1例. 日本先天代謝異常学会雑誌, 23: 122, 2007.

PD07011: 安里義秀, 吉田朝秀, 佐久本薫: 3年以上生存している無顎症の2例. 周産期新生児誌, 43: 467, 2007.

PD07012: 吉田朝秀, 安里義秀, 呉屋英樹: 新生児における動脈脈波伝搬速度(PWV)と高分子量アディポネクチンの関係. 周産期新生児誌, 43: 442, 2007.

PD07013: 呉屋英樹, 吉田朝秀, 安里義秀: 重篤な呼吸循環不全を呈した新生児劇症型A群溶連菌感染症の1例. 日未熟児新生児会誌, 19: 622, 2007.

放射線医学分野

A. 研究課題の概要

【放射線診断部門】

1. Cine MRI を用いた肺動脈流速測定による二次性肺高血圧の評価法の確立(村山)

MRI 装置では、phase contrast 法(PC 法)による cineMRA を撮像することでドップラーエコーと同等の Puls 血流の測定が可能である。この研究で最終目標とするところは二次性肺高血圧を有する患者の重篤度や予後と cine MRA phase contrast 法で求めた肺血流量の関係を解明することである。

最初にこの手法で研究を手掛けたのは 1999-2002 年である。「MR 肺動脈流速測定、肺血流灌流量測定による放射線肺臓炎の発症予測の確立」というテーマで研究を行った結果、ドップラーエコーでは評価できない左右分肺の肺血管抵抗を評価する方法を開発し、肺血管抵抗が亢進している症例が放射線肺臓炎を発症しやすいことを報告している。2005 年度から「cineMRI を用いた肺動脈流速測定による二次性肺高血圧の評価法の確立」というテーマで研究を再開。まず、予備研究として健常者 20 名に対し肺血流測定を行い設定するスライスによる精度や再現性の違いについて評価した。肺動脈の走行に直交する断面を決定する方法を考案し、直交断を使用して血流量を測定した方がより精度、再現性が高いことを報告した。昨年度、測定した流速から acceleration time (AT), acceleration volumes (AV), ratios M to AV (M: maximal change in flow rate during ejection) の 3 つの指標を求め、健常者と肺線維症の患者(二次性肺高血圧を有する可能性が高いと考えられる)の間に有意差があること、肺線維症の重篤度と相関があることを示した。今後はさらに研究を進め、重篤度や予後の評価法としてより有用な方法を検討していく計画である。

近年、撮影機器の進歩により PC 法でも短時間で撮影が可能となり臨床応用が現実的となっている。さらに PC 法は肺血流測定に限らず使用できる。脳外科領域では脳血流、泌尿器科領域では腎動脈血流の定量的な評価などに応用は可能である。今後は他診療科との共同研究、臨床応用も視野に入れていくつもりである。

2. 経皮的ラジオ波凝固療法前後における KL-6, SP-D と間質性肺疾患, ARDS との関連性についての検討(神谷, 村山)

近年肺癌の CT 検診の普及に伴い、早期の肺癌が高頻度に発見されるに至っている。なかでも、CT のみで描出可能なスリガラス陰影を示す肺腺癌がみられ、この型の腫瘍はリンパ節転移もほとんどみられず、予後良好であることが明らかになってきた。ところが、患者が高齢者である場合や、病変が多発する場合もあるため通常の外科的切除術が不可能な場合もしばしば経験される。現在、低侵襲の外科治療として胸腔鏡を用いた肺部分切除術が普及し、胸膜近傍の病変に対しては有効であるが、肺門側の病変に対しては、小さな病変に対しても結果として

葉切除となることが多い。肺癌では、その他非侵襲的治療法として、内視鏡下でのレーザー治療や小線源を用いた腔内照射が知られているが、内視鏡の到達可能な部位の比較的大きな気管支内もしくは気管支周囲の病変を対象に限られる。また、末梢性腫瘍に対しては放射線集光照射による治療法も普及してきているが、高価な機器が必要となる。

最近、肝腫瘍などに用いられていたラジオ波焼灼療法が、肺癌にも応用されてきており、手術不能患者に対する良好な治療効果が期待されている。我々の施設においても、施設倫理委員会の承認を得て、肺腫瘍のラジオ波焼灼療法を開始しており、数例経験しているが、現在のところ良好な結果を得ている。しかし、反面、肺は化学的、あるいは機械的刺激に反応して呼吸促拍症候群(ARDS)が引き起こされる可能性のある臓器であり、ラジオ波焼灼療法の適応となる根治的手術不能患者は ARDS を起こす危険因子を有している可能性も高い。

そこで、CT ガイド下で経皮的に肺腫瘍にラジオ波焼灼を行う患者を対象に、その術前と術後に肺線維症・ARDS の指標となる血中 KL-6 および SP-D を測定し、ARDS を引き起こす可能性のある治療法であるのかを検討する。

3. 葉間裂に接する肺結節の形状の検討(神谷, 宮良, 村山)

胸部 CT 検査において偶然発見される充実性良性結節は、肺内リンパ節、肉芽腫や器質性肺炎などが主体である。葉間裂に接する結節は、それら良性結節の頻度が高いと報告されている。また、葉間裂に接する良性結節は球状ではなく、扁平になる印象がある。そこで、葉間裂に接する良性結節が、扁平を呈する傾向があるかについて検討を行った。

2004 年 4 月から 2007 年 5 月までの期間において、当院および関連施設で thin section MDCT がなされた径 5mm 以上の葉間裂に接する肺結節で、1 年以上の経過で変化無いか、縮小・消失を認めた 29 症例、31 結節を対象とした。結節は孤立性充実性結節とし、すりガラス影の結節等は除外した。形状の評価は CT 軸位断において、長径/短径比を求め、評価を行った。計測は 2 人の放射線科専門医(7 年目, 6 年目)それぞれで行った。結果は、長径/短径比が 1.5 以上のものは全体の約 51%であった。長径/短径比は 1.8 ± 0.9 (mean \pm SD), 6.0-1.0 (max-min)であった。葉間裂に接した良性結節は、扁平になる傾向があり、葉間裂に広く接した結節ほど、扁平になる印象であった。良性結節が浸潤するような増大を来すことは少ないと考えられ、葉間裂を圧排するよりは葉間裂に沿って広がるためと推察される。

これを証明するには症例数が少なく、また悪性病変について評価していないことから、今後症例を増やし、検討を重ねていく予定である。また、2 次元の評価ではなく、3 次元での評価でさらに形状の特徴を評価できるように考えられるため、形状の評価法についても検討を進めていく。

4. negative balanced in-out flow rate 骨盤内閉鎖循環下抗癌剤灌流療法の臨床応用(宜保)

negative balanced in-out flow rate 骨盤内閉鎖循環

下抗癌剤灌流療法(Negative balanced in-out flow rate Isolated Pelvic Perfusion, 以下 NIPP)は骨盤内悪性腫瘍に対する、画期的な大量抗癌剤灌流療法である。本法は IVR テクニックでもって大動脈, 下大静脈をバルーンカテーテルで一時的に閉塞し骨盤内を閉鎖循環とし, 体外循環装置を用いて抗癌剤を骨盤内に灌流させる。最も特徴的な点は骨盤内閉鎖循環への送血量に比べて脱血量を増やすことで骨盤閉鎖循環内を骨盤循環外に比べて陰圧化させることにある。これにより骨盤閉鎖循環内からの抗癌剤の骨盤外循環への移行が劇的に減し抗癌剤の副作用が大幅に軽減できる。そのため抗癌剤の大量投与が可能となり骨盤内の抗癌剤濃度を高く保つことができる。抗癌剤灌流後に骨盤内閉鎖循環を維持したまま血液透析を行い, 抗癌剤を除去した後に閉鎖循環を解除する。当科では平成 15 年 10 月以来, 麻酔科, 泌尿器科・血液浄化部の協力の下に本法の導入を開始している。完全寛解例も現れてきており今後症例を重ねる予定である。

5. 骨盤内閉鎖循環下大量抗癌剤灌流療法における抗癌剤濃度モニターについての臨床研究(運天, 宜保)

琉球大学医学部附属病院では平成 15 年 10 月より骨盤内閉鎖循環下抗癌剤灌流療法(英語名: Negative-Balanced Isolated Pelvic Perfusion, 以下 NIPP と略す)を開始している。本法はまだ治験段階であるが, 将来的には抗癌剤のさらなる増量, 灌流時間の延長, 回路内を加温する温熱療法の併用, 放射線治療の併用など広い可能性を有している。現時点で骨盤内臓器に大量抗癌剤による障害, 閉鎖循環化による虚血症状は臨床的に認められていないが, 今後の発展性を踏まえて現在では不可能なリアルタイムでの抗癌剤濃度のモニター法を確立することを目的とする。NIPP は negative-balanced を増加させることにより閉鎖循環内に投与した抗癌剤の体循環への移行を減少させることができるが, その分失血量が増加する。ガンマ線サンプル濃度測定装置を用いることによりリアルタイムで体循環への抗癌剤の移行をモニターすることができれば, 適宜 negative-balanced を増減させることにより閉鎖循環内に投与した抗癌剤の体循環への移行をコントロールすることが可能になると考えられ, より安全に施行できると期待される。そのため購入したガンマ線サンプル濃度測定装置を用いて抗癌剤濃度をモニターする。NIPP 施行中に放射性ヨウ化人血清アルブミン注射希釈液を静注し, 適宜採血を行い抗癌剤濃度実測値と比較し, 抗癌剤の体循環への移行と, 体循環へ移行した放射能との相関を検討する。

【放射線腫瘍学部門】

1. 臨床放射線腫瘍学

A. 多施設共同研究(厚生労働省班研究等)

1) 放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究—安全管理と質の管理を含む—(厚労省がん助成金研究)(戸板)

班員として放射線治療を中心とした多施設共同臨床試験の立案と遂行に携わった。戸板が研究代表者(PI)をつとめた「I, II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療の安全性と有効性の検

討/多施設共同型前向き臨床試験(JAROG 0401)」は, 3 年間で予定 60 例の登録を終了し現在経過観察中である。放射線治療質的評価委員会を組織し, 全登録例について放射線治療の質的評価を行った。結果を欧州放射線腫瘍学会にて発表予定である。

2) 放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究(厚生労働省がん研究助成金指定研究 20 指-5 平岡班)(戸板)

本年度より組織された新しい班に班員として加わった。先進的放射線治療の導入, 放射線治療期間の短縮化の実現, 新たな集学的治療の導入の 3 つの柱を立て, それぞれ多施設共同臨床試験を通じて放射線治療を含む標準治療を確立することを目指している。またこれらを通じて, 診療ガイドラインへの反映, 先進放射線治療あるいは品質管理等の各種ガイドライン作成と合わせて, 真に有効な標準治療の確立, 標準化, 均てん化に貢献することを目標とする。子宮頸癌臨床試験に向けた外部照射臨床標的体積(CTV)設定ガイドライン策定のワーキンググループを組織し検討を開始した。

3) 日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)(戸板)

厚労省科学研究費補助金がん臨床研究事業「進行・再発子宮頸癌に対する標準的治療体系の確立に関する研究」班の班員として, JCOG 婦人科グループの活動に参画している。本年度より新たに JCOG 放射線治療委員会委員に加わり, JCOG 全体の臨床試験における放射線治療の質的管理(QA)に関与する。

4) 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(Japan Gynecologic Oncology Group: JGOG)(戸板)

JGOG は, 全国の婦人科腫瘍医, 腫瘍内科医, 放射線腫瘍医から構成された婦人科悪性腫瘍の臨床研究グループである。戸板は JGOG 放射線治療委員会委員長として, 各種治験/臨床試験における放射線治療の QA/QC を統括している。

戸板が PI を務める「局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射(High-dose-rate intracavitary brachytherapy: HDR-ICBT)を用いた同時化学放射線療法(Concurrent chemoradiotherapy: CCRT)に関する多施設共同第 II 相試験: JGOG1066」が 2008 年 2 月より開始された。全国約 40 施設が参加し当院からも症例登録中である。本試験により, 欧米の CCRT のエビデンスが我が国に外挿可能かどうかを確認し, 更に我が国の放射線治療スケジュールの CCRT における妥当性を明らかにする。特に放射線治療スケジュールの問題解決は今後の国際共同試験への参加に向けての最重要課題に位置づけられる。

JGOG では, 米国 GOG に加え欧州 EORTC やアジアオセアニアの臨床試験グループとの国際共同試験を GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup)を通じて推進している。各国参加グループの放射線治療内容の調査が行われ, 国際誌に結果が発表された。現在 EORTC 55994 (Randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy in FIGO I b2, II a>

4cm or IIb cervical cancer)への参加に向けて放射線治療内容の改正に関する交渉を進めている。

- 5) 放射線治療システムの精度管理と臨床評価に関する研究- Patterns of Care Study : PCS(厚労省がん助成金研究 : 光森班)(戸板, 小川)

Patterns of Care Study (PCS)は、米国にて1973年より開始された臨床的質的保証 QA プログラムである。わが国でも厚労省がん助成金研究として1992年に導入された(阿部班)。我々は1998年より班長協力者として(井上班, 手島班)参加している。5疾患(肺癌, 食道癌, 乳癌, 子宮頸癌, 前立腺癌)について、放射線治療症例の診療過程と治療結果を、直接施設を訪問して調査を行った。一次調査(1995~97年症例), 二次調査(1999~2001年症例)の解析結果, 米国との比較結果を多数論文発表した。現在三次調査(2003~2005年症例)が進行中である。現在, 子宮頸癌(戸板)と前立腺癌(小川)のグループに所属している。わが国の放射線治療における構造/診療過程/治療結果の相互関係を明らかにしつつある。

- 6) がん情報データベース Japanese National Cancer Database (JNCDB)の構築と運用(厚労省科学研究費第3次対がん10か年総合戦略研究事業:手島班)(戸板, 小川)

班員として研究に参画している。米国では American College of Surgeon が National Cancer Database (NCDB)を構築し、全米の医療機関の参加を得て、年間85万例のがん患者の詳細なデータを収集している。本研究(JNCDB)は、腫瘍登録士不在の我が国においても運用可能なWEBベース型のデータベースを構築しデータ収集と解析を可能にすることを目的として開始された。地域がん登録・院内がん登録や臓器別がん登録との情報共有・連結を、ハッシュ関数を用いて患者個人情報を匿名化することにより実現する。これまでにPCSデータベースフォーマットをベースにJNCDBフォーマットを完成させた。ハッシュ化による情報連結実験も開始した。現在更に、病院電子カルテ上のHIS/RISデータや放射線治療データを自動集積するシステムの共同開発を企業と開始している。

- 7) がん医療の均てん化に資するがん医療に携わる専門的な知識および技能を有する医療従事者の育成に関する研究(厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業)(戸板)

班員として研究に参画している。臨床試験のみならず、実地臨床においても放射線治療の臨床的・物理的品質管理はがん医療の均てん化の観点から極めて重要である。そのためには、放射線治療に携わるスタッフの知識と技能の向上は不可欠と考えられる。本研究班では臨床試験の放射線治療品質管理プログラムを利用した放射線治療医の育成、放射線治療の標準化・均てん化を図る研究を行っている。

B. その他の臨床研究(Prospective studies)

- 1) 悪性グリオーマに対する高圧酸素併用放射線治療:

Phase II study(小川)

悪性グリオーマは低酸素細胞を多く含むため放射線抵抗性であることが多く、局所制御不良の原因の一つとなっている。高圧酸素療法を行うことにより腫瘍細胞の酸素化を起こすことができ、放射線治療の効果を高めることが期待される。そこで、高圧酸素療法、化学療法との併用による放射線治療のプロトコルを作成し、脳外科、高圧酸素治療部と共同で2000年より症例を集積中である。現在のところ高圧酸素併用による副作用の増強は認められず、症例によっては著しい放射線治療効果を認めている。

- 2) 悪性グリオーマに対するテモゾロミド併用短期的放射線治療: Phase II study(小川)

悪性グリオーマにおいて高齢者や全身状態の悪い患者の予後は不良であり、通常の放射線治療や化学療法も施行できないことが多いのが現状である。最近の報告ではそのような高齢・全身状態の悪い患者に対しては短期的な放射線治療も有力な方法であることが指摘されている。そこで、短期的放射線治療と化学療法(テモゾロミド)との同時併用療法のプロトコルを作成し、脳外科と共同で2005年より症例を集積中である。

- 3) 頭蓋内胚腫に対する放射線単独治療に関する前向き試験(小川)

頭蓋内胚腫は脳原発の生殖細胞腫瘍であり、放射線感受性が高いことから放射線治療を中心とした治療が行われていることが多い。しかしながら若年者に多い疾患であり、放射線治療や化学療法に伴う遅発性有害事象の発生はときに大きな問題となる。脊髄照射の省略、化学療法併用による照射野の縮小や投与線量の低減など様々な試みがなされているが、いまだ標準的治療は確立しておらず、治療成績を落とさず有害事象を最小限に止める治療法の確立が求められている。そこで頭蓋内胚腫症例に対して、頭蓋内照射単独治療が有効かつ安全であるかの検討を脳外科と共同で2005年から開始している。

- 4) 上咽頭癌における化学療法と放射線治療の同時併用療法: Phase II study(小川)

上咽頭癌は放射線感受性が高いために放射線治療が第一選択の治療として行われることが多い。しかしながら他の頭頸部癌に比べ、放射線の抗腫瘍効果は良好であるものの遠隔転移が多いこともあり、その長期にわたる治療成績はまだ満足できるレベルではなかった。そのため様々な併用方法での化学放射線療法が行われてきた。最近の報告では上咽頭癌(特に進行癌)に対して化学療法と放射線療法の同時併用(+照射後化学療法)が、放射線治療単独よりも局所制御率、生存率において有意に高いことが明らかとなってきた。しかしながら化学療法と放射線治療の最適な組み合わせ方についてはまだ良くわかっていないのが現状である。そこで、上咽頭癌を対象として化学療法(Nedaplatin + 5FU)と放射線治療の併用療法の有効性及び安全性の検討を耳鼻科と共同で2005年から開始している。

5) 中咽頭癌における化学療法と放射線治療の同時併用療法: Phase II study(小川)

中咽頭癌は早期症例においては治療成績からみて手術、放射線治療のいずれも選択可能である。それに対して進行症例では通常の放射線治療法では局所制御が難しいことが多く、手術可能例では手術と術後放射線治療の併用が一般的に行われてきた。しかしながら、進行症例における手術療法では広範囲の部位を切除することになるため、発声や嚥下等の機能障害の影響が大きいのが実情である。最近の報告では進行性中咽頭癌に対して化学療法と放射線療法の同時併用が、放射線治療単独よりも局所制御率、生存率において有意に高いことが明らかとなってきた。しかしながら化学療法と放射線治療の最適な組み合わせ方についてはまだ良くわかっていないのが現状である。そこで、進行性中咽頭癌を対象として化学療法 (Nedaplatin + 5FU) と放射線治療の同時併用療法の有効性及び安全性の検討を耳鼻科と共同で2004年から開始している。

6) 下咽頭癌における化学療法と放射線治療の同時併用療法: Phase II study(小川)

下咽頭癌は早期症例においては治療成績からみて手術、放射線治療のいずれも選択可能であり、さらには放射線治療と化学療法の併用により良好な成績も報告されてきている。最近の報告では下咽頭癌に対して化学療法と放射線療法の同時併用が、放射線治療単独よりも局所制御率、生存率において有意に高いことが明らかとなってきた。しかしながら化学療法と放射線治療の最適な組み合わせ方についてはまだ良くわかっていないのが現状である。そこで、下咽頭癌を対象として化学療法 (Nedaplatin + 5FU) と放射線治療の同時併用療法の有効性及び安全性の検討を耳鼻科と共同で2005年から開始している。

7) T2-T3 喉頭癌における化学療法と放射線治療の同時併用療法: Phase II study(小川)

喉頭癌早期例特にT1症例は放射線治療による局所制御率は高く、標準的な治療法となっている。しかしながら、T2の進行例やT3症例では放射線治療単独では5-7割の局所制御率となっており、局所制御を向上させるための新たな治療法が求められている。われわれはT2-T3 喉頭癌に対して局所制御向上を目的とした化学療法と放射線治療の同時併用療法としての臨床試験を耳鼻科と共同で2005年から開始している。

8) 進行性食道癌における化学療法と放射線治療の同時併用療法: Phase II study(小川)

近年の放射線治療及び化学療法併用治療の進歩により放射線治療症例でも治療成績の改善が認められるようになってきている。現在われわれは食道癌において化学療法と放射線治療の同時併用療法の臨床試験を第一外科と共同で2004年から開始しており、治療成績の改善を目指している。

9) 中高悪性度の前立腺癌におけるホルモン療法併用放射線治療: Phase II study(小川)

中高悪性度の前立腺癌における治療としてはホルモン療法と併用した放射線治療の効果が報告されている。現在われわれは、中高悪性度の前立腺癌においてホルモン療法と放射線治療の併用療法における臨床試験を泌尿器科と共同で2004年から開始しており、治療成績の改善を目指している。

10) 悪性脳腫瘍における MRS による放射線治療効果や予後に関する有用性の検討(小川)

悪性脳腫瘍における放射線治療効果や予後を予測するために、MRS による放射線治療効果や予後に関する有用性の検討を行っている。

11) 化学放射線療法に関する臨床試験におけるデータマネージメントシステムの構築(戸板, 臨床薬理学講座, 産婦人科学講座)

臨床試験において科学的に妥当な結果を得るためには、試験計画書を遵守した正確なデータを収集することが必須であるが、臨床医の片手間では極めて困難である。そこでデータの品質保証・管理を行う臨床研究コーディネータ(clinical research coordinator: CRC)が臨床試験の適切な遂行には不可欠である。一方、放射線治療が関与する化学放射線療法の臨床試験においては、従来の化学療法が主体の臨床試験とは異なるデータマネージメントの手法が必要となる。そこで、現在進行中の多施設共同臨床試験 JGOG 1066 のマネージメントを on the job training (OJT)として、CRCがデータセンター(セントラルマネージャー)と共同でデータマネージメントを行う体制の構築を臨床薬理学講座と共同で進めている。

C. その他の臨床研究(Retrospective studies)

1) 悪性脳腫瘍における核医学的検査による放射線治療効果や予後に関する有用性の検討 (小川)

悪性脳腫瘍における放射線治療効果や予後を予測するために、核医学的検査による放射線治療効果や予後に関する有用性の検討を行っている。現在は T1 SPECT に関する遡及的な検討を悪性グリオーマ症例を対象として行っている。

2) 脳転移症例に対する放射線治療成績の検討(小川)

脳転移における放射線治療については肺癌原発の症例は多いがその他の原発における脳転移症例のついての至適な治療方針についてはまだ確立していないことが多い。現在われわれは婦人科系原発、乳癌原発、消化管原発の脳転移症例の検討を行っている。

3) 脳幹グリオーマに対する放射線治療成績の検討(小川)

脳幹グリオーマの予後は不良で治療成績向上のために治療法の開発が急務である。現在当科では脳幹グリオーマ症例の放射線治療に関する検討を行っており、よりの確な放射線治療法の確立を目指している。

4) 食道癌に対する放射線治療成績の検討(小川)

現在われわれは食道癌における放射線治療成績の解

析を行っており、化学療法と放射線治療の同時併用療法症例のみならず、放射線治療単独例における治療成績の改善のための治療法の確立を目指している。

5) 骨盤内悪性腫瘍における放射線による晩発性合併症の検討(小川)

放射線治療は悪性腫瘍に対しての主要な治療法の一つであるが、症例によっては重篤な晩発性合併症をきたすものもある。特に骨盤部腫瘍においては、放射線腸炎のような重篤な合併症をきたさないような治療法が望まれる。現在われわれは、骨盤内悪性腫瘍において重篤な晩発性合併症をきたす症例の患者背景、治療背景について分析を行っている。

6) 放射線腸炎症例における高圧酸素療法の効果における検討(小川)

現在われわれは、放射線腸炎症例における高圧酸素療法の効果について検討を行っている。高圧酸素療法における治療効果は良好であり、今後放射線腸炎に対する治療法の一つとして有効であるかどうかさらなる検討を行っている。

7) 消化器腫瘍における放射線治療の全国研究（日本放射線腫瘍学研究機構，JROSG）(小川)

わが国における消化器癌に対する放射線治療の実態を調査し、標準化をはかることは重要である。現在、JROSG 消化器腫瘍グループに参加して、消化器癌に対する放射線治療の研究を行なっている。

8) 多施設における特定の疾患における放射線治療成績の検討(小川)

他大学の先生方と共同で特定の疾患における多施設での放射線治療成績の検討を施行している。これらの検討により、比較的症例数が少ないために治療法が確立していない疾患に対する放射線治療方針の提示が可能となると考えられる。

2. 基礎研究

1) 悪性脳腫瘍に対する分子生物学的解析による放射線治療効果予測(小川)

悪性脳腫瘍に対して放射線治療は重要な役割を占めているが、個々の腫瘍に対して放射線治療に感受性があるかどうかをあらかじめ予測することはより至適な治療を行うために非常に重要なことと考えられる。酸素は放射線治療効果を規定する強力な因子であり、低酸素細胞は通常の細胞よりも放射線治療効果が著しく落ちることが指摘されている。従って、腫瘍組織内においては低酸素状態で発現する遺伝子、例えば HIF-1 α やその下流の VEGF 等の遺伝子群が放射線治療効果を予測する可能性があると考えられる。現在われわれは脳外科と共同で臨床症例における検体を集積中であり、症例集積が進みしだい遺伝子発現の解析を行っていく予定である。

2) 食道癌の分子生物学的解析による放射線治療効果予測(小川)

食道癌は進行症例が多いため手術が不能であることも多く、放射線治療は重要な役割を占めている。放射線抵抗性を増加させる主要な因子のひとつに Ras 等の oncogene の活性化の存在が示唆されている。以前より Ras-Raf-MAPK pathway の活性化が放射線耐性をもたらす可能性が指摘されていたが、最近の報告では Ras-PI3K-Akt pathway の活性化によっても放射線抵抗性がもたらされることが指摘されている。さらに Ras-Raf-MAPK や PI3K-Akt への signal 伝達にも関与している EGFR や erbB は、最近食道癌において放射線耐性に関与する可能性が指摘されている。従ってそれらの遺伝子群の臨床症例での検討を行うことは非常に重要であると考えられる。現在われわれは大地位外科と共同で臨床症例における検体を集積中であり、症例集積が進みしだい遺伝子発現の解析を行っていく予定である。

3) 頭頸部癌に対する分子生物学的解析による放射線治療効果予測(小川)

悪性脳腫瘍と同様に、低酸素細胞の割合が大きい頭頸部の腫瘍では放射線抵抗性の大きな要因であることが指摘されている。最近の報告では、中咽頭癌で HIF-1 α の発現の程度が予後と相関することが明らかになっている。また、VEGF は最近その targeting therapy の併用により放射線治療効果の増強が報告されている。低酸素状態に関連する遺伝子の発現と放射線感受性との関連性については、基礎的検討の報告が散見されるようになってきている。しかしながら、臨床症例における検討は非常に少なく、それらの遺伝子群の臨床的有用性を検討する必要があると考えられる。現在われわれは耳鼻科と共同で臨床症例における検体を集積中であり、症例集積が進みしだい遺伝子発現の解析を行っていく予定である。

4) 乳癌における分子生物学的解析による治療効果や予後を規定する因子の同定(小川)

近年乳癌における遺伝子レベルの予後を規定する因子が少しずつ明らかになってきている。現在われわれは、乳癌において治療効果や予後を規定する因子に関する分子生物学的な検討を第一外科と共同で行っている。

5) 食道癌の分子生物学的解析による放射線治療効果を規定する因子の同定(小川)

近年の放射線治療及び化学療法併用治療の進歩により放射線治療症例でも治療成績の改善が認められるようになってきている。現在われわれは食道癌における分子生物学的解析による放射線治療効果を規定する因子の同定を第一病理、第一外科と共同で行っている。

6) 肺癌の分子生物学的解析による放射線治療効果を規定する因子の同定(小川)

肺癌における治療において放射線治療は重要な位置を占めており、放射線治療効果が良好な症例はより良い予後が期待されると考えられる。現在われわれは、国立病院機構沖縄病院と共同で放射線治療効果を規定

する因子の解明するために、過去に放射線治療を行った症例の治療効果と遺伝子発現状況における検討を開始している。

7) 放射線感受性を規定する因子を明らかにするための実験的検討(小川)

悪性腫瘍における放射線感受性を規定する因子については、以前より腫瘍幹細胞自身の関与が考えられてきたが、近年血管内皮細胞等の外因性による可能性も指摘されている。現在われわれは Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School と共同で放射線感受性を規定する因子を明らかにするための検討を、培養細胞株やマウスに対して各種条件の放射線照射を用いることによって行っている

8) IP を利用した放射線線量分布測定法の開発(垣花)

放射線線量の測定方法には多くの方法がある。その一つに銀塩フィルムを利用した方法がある。銀塩フィルム法では、1回の測定で2次元情報が得られるので非常に有用な方法である。しかしながら、近年、放射線分野ではデジタル化への変化が進み、従来の銀塩フィルムも使用されなくなっている。X線写真撮影も従来のフィルムから IP(イメージングプレート)を使用した方法に代わりつつある。

従って、従来の銀塩フィルムに代わる線量測定方法の確立が望まれる。本研究では IP を利用した放射線線量測定の基礎研究を行う。

【核医学部門】

1. malignant glioma の予後予測の方法として術後 Thallium-201 SPECT の有用性の検討(飯田, 小川)

malignant glioma の予後予測因子として年齢, performance status, mental status, 組織学的 grade および腫瘍切除範囲が有用であると考えられている。一方 glioma における Tl-201 SPECT は病変の検出, 良悪性の予測, 治療効果判定および治療後残存/再発病変の検出に有用であるとされている。しかしこれまでに予後予測因子として Tl-201 SPECT の有用性を検討した報告は殆どない。そこで術後あるいは放射線療法後に Tl-201 SPECT が施行された malignant glioma 患者において、各種評価法を用いて malignant glioma の予後予測因子としての Tl-201

SPECT の有用性を検討する。

2. 小児脳血流 SPECT 用ファントムの作製および機能統計画像への応用(飯田)

脳機能・代謝画像は脳疾患の病態解明に不可欠な情報である。特に核医学的手法を用いた脳血流 SPECT (single photon emission computed tomography) は、MRI (magnetic resonance imaging) や CT (computed tomography) では得られない機能(血流)情報を得ることができ、痴呆性疾患の鑑別、脳循環予備能の評価などに日常診療として用いられている。また近年では SPM (statistical parametric mapping) や 3D-SSP (three dimensional stereotactic surface projections) という統計学的手法を用いた画像解析法が開発され、脳機能画像解析に大きく貢献している。

我々の施設では小児の頭蓋前頭縫合早期癒合症(いわゆる三角頭蓋)の頭蓋形成術前後に脳血流 SPECT 検査を施行しており、治療による脳血流変化の評価に利用している。評価の際には 3D-SSP による統計画像も参考にしているが、3D-SSP も SPM も何例かの成人の脳の形(正常テンプレート)と正常成人の脳血流 SPECT のデータより作られたものであり、小児を対象としたものではない。成人と比較し小児では頭蓋の大きさや形状も異なっているだけでなく血流分布も異なることが知られている。頭蓋形成術の治療効果予測および治療効果判定に脳血流 SPECT が有用ではないかと考えているが、比較可能な小児の正常データベースが存在しないため、得られた所見が有意な所見か否か判定に苦慮しているのが現状である。

そこで年齢別に小児の脳の形態のテンプレートを作成し、また年齢別に正常脳血流 SPECT のデータを構築することによりある疾患群における特徴的な血流異常所見を抽出することが可能となる。小児の正常なデータベースを得ることは倫理的見地からも不可能である。従って何らかの異常が疑われながらもほぼ正常と思われる症例を抽出し、正常に近いデータベースを構築していく必要がある。もしこのデータベース構築の方法が確立された後に、多施設によるデータベース構築が追加されればかなり精度の高いものができあがる。そのためには各施設で同じ方法による検査および統計処理が施行される必要がある。そこで年齢別の脳ファントムを作成する必要がある。

B. 研究業績

著書

BI07001: 戸板孝文. 1. 子宮頸癌. a. 根治照射, (1) 化学放射線療法. In: 渋谷均, 晴山雅人, 平岡眞寛, editors. エビデンス放射線治療. 東京: 中外医学社, 2007: 298-304. (C)

BI07002: 戸板孝文. 1. 子宮頸癌. a. 根治照射, (2) 放射線治療単独. In: 渋谷均, 晴山雅人, 平岡眞寛, editors. エビデンス放射線治療. 東京: 中外医学社, 2007: 305-313. (C)

原著

OI07001: Ogawa K, Boucher Y, Kashiwagi S, Fukumura D, Chen D, Gerweck L. Influence of tumor cell and stroma sensitivity on tumor response to radiation. Cancer Res 67: 4016-4021, 2007. (A)

- OI07002: Ogawa K, Nakamura K, Hatano K, Uno T, Fuwa N, Itami J, Kojya S, Nakashima T, Shinhama A, Nakagawa T, Toita T, Sakai M, Kodaira T, Suzuki M, Ito H, Murayama S. Treatment and Prognosis of Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal and Middle Ear: A Multi-Institutional Retrospective Review of 87 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 1326-1334, 2007. (A)
- OI07003: Ogawa K, Nakamura K, Hatano K, Uno T, Fuwa N, Itami J, Kojya S, Nakashima T, Shinhama A, Nakagawa T, Toita T, Sakai M, Kodaira T, Suzuki M, Ito H, Murayama S. Treatment and prognosis of squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: a multi-institutional retrospective review of 87 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 1326-34. (A)
- OI07004: Gibo M, Unten S, Yogi A, Nakayama T, Ayukawa Y, Gibo S, Murayama S, Takara M, Shiraishi M. rcutaneous ipsilateral portal vein embolization using a modified four-lumen balloon catheter with fibrin glue: initial clinical experience. *Radiat Med*. 25: 164-172, 2007. (A)
- OI07005: Nagai Y, Inamine M, Hirakawa M, Kamiyama K, Ogawa K, Toita T, Murayama S, Aoki Y. Postoperative whole abdominal radiotherapy in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2007; 107: 469-73. (A)
- OI07006: Iraha S, Ogawa K, Moromizato H, Shiraishi M, Nagai Y, Samura H, Toita T, Kakinohana Y, Adachi G, Tamaki W, Hirakawa M, Kamiyama K, Inamine M, Nishimaki T, Aoki Y, Murayama S. Radiation enterocolitis requiring surgery in patients with gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 1088-93. (A)
- OI07007: Gaffney DK, Du Bois A, Narayan K, Reed N, Toita T, Pignata S, Blake P, Portelance L, Sadoyze A, Potter R, Colombo A, Randall M, Mirza MR, Trimble EL. Practice patterns of radiotherapy in cervical cancer among member groups of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 485-90. (A)
- OI07008: Fuwa N, Shikama N, Hayashi N, Matsuzuka T, Toita T, Yuta A, Oonishi H, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Daimon T. Treatment results of alternating chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer using cisplatin and 5-fluorouracil - A phase II study. *Oral Oncol*. 2007; 43: 948-55. (A)
- OD07001: 小川和彦, 中村和正, 佐々木智成, 大西洋, 小泉雅彦, 荒屋正幸, 岡本篤, 光森通英, 手島昭樹. 前立腺癌根治的放射線治療における日米の相違点 -医療実態調査研究 (PCS)による検討-. *臨床放射線* 52: 1236-1241, 2007. (B)
- 症例報告
- CI07001: Yamashiro T, Gibo M, Utsunomiya T, Murayama S. Huge uterine leiomyoma with adenomyotic cysts mimicking uterine sarcoma on MR imaging. *Radiat Med*. 25: 127-129, 2007. (A)
- CI07002: Yamashiro T, Samura H, Kinjo M, Iida G, Gibo M, Murayama S, Nagahama M, Nishimaki T. CT of internal hernia through a defect of the perirectal fossa. *Abdom Imaging*. 32: 320-322, 2007. (A)
- 総 説
- RI07001: Ogawa K, Murayama S, Mori M. Predicting the tumor response to radiotherapy using microarray analysis: a review. *Oncol Rep* 18: 1243-1248, 2007. (A)
- RD07001: 戸板孝文, 玉城稚奈, 小川和彦, 垣花泰政, 長井裕, 青木陽一, 村山貞之. 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法. *産婦人科の実際*. 2007; 56: 587-594. (B)
- RD07002: 伊良波史朗, 小川和彦, 村山貞之. 転移性骨腫瘍と放射線治療について. *沖縄県医師会報* 43(12): 1-4, 2007. (B)

RD07003: 大城康二, 宜保昌樹, 村山貞之. 肺癌における画像診断の進歩. 癌と化学療法, 34: 1347-1351, (B)
2007.

国際学会発表

PI07001: Toita T, Nagai Y, Tamaki W, Ogawa K, Gibo S, Kakihana Y, Kamiyama K, Inamine M, Aoki Y, Murayama S. Pelvic node control in patients with locally advanced uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. J Clin Oncol. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, 2007: 16018.

PI07002: Toita T, Nakamura K. JNCDB for uterine cervix cancer and prostate cancer as a quality measure. Japan/USA NCDB Workshop. February 27-28, 2007.

PI07003: Toita T, Kitagawa R, Nagao M, Hasegawa K, Fukazawa K, Fujiwara K, Watanabe Y, Umesaki N. Guidelines for treatment of cervical cancer: Concurrent chemoradiation. 6th Japan-Korea Gynecologic Cancer Joint Meeting. August 17, 2007. Meeting Program, 23-26.

PI07004: Toita T. Special speech, Workshop 3, Chemoradiotherapy±Surgery. 5th Japan-US Cancer Therapy Symposium & 5th S. Takahashi Memorial International Joint Symposium. September 7-9, 2007.

PI07005: Toita T. QA/QC of clinical study in gynecologic cancer: Radiation. 4th Gynecologic Cancer Conference. September 8, 2007. Abstract book P56-59.

PI07006: Toita T. Patterns of Care Study of radiotherapy for uterine cervical cancer in Japan. RAS6040 IAEA/RCA Regional Training Course on Optimal Management of Locally Advanced Cervical Cancer National Institute of Radiological Sciences (NIRS), Chiba, Japan, 10-14 September 2007, P9-18.

PI07007: Toita T, Tamaki W, Nagai Y, Ogawa K, Gibo S, Kakihana Y, Hirakawa M, Kamiyama K, Aoki Y, Murayama S. Pelvic node control in locally advanced uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. Eur J Cancer Supplements 2007; 5/4: 321-322.

PI07008: Gibo M, Unten S, Yogi A, Nakayama T, Morita H, Murayama S. An improved superselective insertion "hook back" technique of microguidewire. 20th European Congress of Radiology, March 2008, in Vienna, Austria.

PI07009: Aoki Y, Nagai Y, Toita T, Hirakawa M, Toma M, Yagi C, Nashiro T, Inamine M, Kamiyama K. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: Analysis of a single institutional 10-year experience. J Clin Oncol. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, 2007: 16056.

国内学会発表

PD07001: 戸板孝文. 局所進行子宮頸癌に対する同時化学放射線療法の現状と問題点. 第9回癌治療増感研究シンポジウム. 平成19年2月10-11日, 奈良. 抄録集P35.

PD07002: 戸板孝文, 小口正彦, 大野達也, 加藤真吾, 新部譲, 古平毅, 楮本智子, 桜井英幸, 今井敦, 鹿間直人, 加賀美芳和, 早川和重. 子宮頸癌放射線治療の多施設共同前向き試験における放射線治療の質的評価の経験 (第二報). 日本放射線腫瘍学会小線源治療部会第9回研究会. 平成19年6月16日, 高崎. 抄録集P29.

PD07003: 戸板孝文, 長井裕, 小川和彦, 玉城稚奈, 垣花泰政, 青木陽一, 村山貞之. ハイリスク I, II 期子宮頸癌に対する同時化学放射線療法. シンポジウム2 子宮頸癌に対する集学的治療-標準的治療の確立を目指して-. 第45回日本癌治療学会総会. 平成19年10月24-26日, 京都.

PD07004: 戸板孝文, 玉城稚奈, 小川和彦, 宜保慎司, 垣花泰政, 長井裕, 神山和也, 稲嶺盛彦, 青木陽一, 村山貞之. 同時化学放射線療法による局所進行子宮頸癌の骨盤内リンパ節制御. 第45回日

本癌治療学会総会. 平成 19 年 10 月 24-26 日, 京都.

- PD07005: 戸板孝文, 小口正彦, 大野達也, 加藤真吾, 新部譲, 古平毅, 楮本智子, 桜井英幸, 今井敦, 早川和重. 「I, II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験」(JAROG 0401/JROSG 04-2)における放射線治療質的評価. 日本放射線腫瘍学会第 20 回学術大会. 平成 19 年 12 月 13-15 日, 福岡.
- PD07006: 戸板孝文. クリニカルディベート:子宮頸癌に対する治療-手術か放射線か?…放射線療法適応賛成の立場から. 第 44 回日本婦人科腫瘍学会学術集会. 平成 19 年 11 月 23-24 日, 米子.
- PD07007: 小川和彦(琉球大学 放), 中村和正, 大西洋, 佐々木智成, 小泉雅彦, 荒屋正幸, 大谷侑輝, 光森通英, 手島昭樹. 前立腺癌根治的放射線治療における日米の相違点 医療実態調査研究(PCS)による検討. 日本医学放射線学会雑誌 66 回抄録集 PageS246 第 66 回日本医学放射線学会学術発表会, 横浜, 2007.
- PD07008: 小川和彦, 中村和正, 佐々木智成, 大西洋, 小泉雅彦, 荒屋正幸, 岡本篤, 手島昭樹, 光森通英. 医療実態調査研究(2003-2005 PCS)による前立腺癌根治的放射線治療の現状:中間報告. 第 3 回泌尿器腫瘍放射線研究会, 京都, 2007. 第 3 回泌尿器腫瘍放射線研究会プログラム抄録集 Page 54.
- PD07009: 小川和彦, 村山貞之, Boucher Yves, Gerweck Leo. 腫瘍細胞及び間質の放射線感受性における放射線治療効果に対する影響. 第 165 回日本医学放射線学会九州地方会. 熊本. 熊本大学医学部, 2007.
- PD07010: 小川和彦, 井上治, 吉井與志彦, 伊良波史朗, 足立源樹, 戸板孝文, 垣花泰政, 玉城稚奈, 土田幸広, 村山貞之. 第 4 5 回日本がん治療学会総会, 京都, 2007. (シンポジウム)
- PD07011: 宜保昌樹, 與儀彰, 古賀友三, 運天忍, 中山格, 村山貞之. ガイドワイヤー“フックバック”法を用いたマイクロカテーテルの選択的挿入法. 第 66 回日本医学放射線学会総会, 平成 19 年 4 月, 横浜.
- PD07012: 垣花泰政, 佐方周防, 戸板孝文, 小川和彦, 村山貞之: フィルム測定法におけるスキャナー光源散乱線の影響 医学物理, 27 Sup. 2: 280-281, 2007.
- PD07013: 玉城稚奈, 小川和彦, 戸板孝文, 垣花泰政, 伊良波史朗, 足立源樹, 知花義政, 仲宗根定芳, 銘苺ひより, 村山貞之. 当院における食道癌に対する根治的放射線治療の成績. 日本医学放射線学会雑誌 66 回抄録集 PageS228 第 66 回日本医学放射線学会学術発表会, 横浜, 2007.
- PD07014: 玉城稚奈, 小川和彦, 古賀友三, 村山貞之, 戸板孝文, 垣花泰政, 村山貞之. 食道癌術後腰椎転移に対して 30 Gy 照射後に放射線腸炎をきたした症例. 第 165 回日本医学放射線学会地方会, 熊本. 熊本大学医学部, 2007.
- PD07015: 桑江常和, 垣花泰政, 戸板孝文, 小川和彦, 村山貞之: イメージングプレート(IP)を利用したルーチン出力線量チェックの検討II 医学物理, 27 Sup. 2: 276-277, 2007.
- PD07016: 桑江常和, 垣花泰政, 戸板孝文, 小川和彦, 村山貞之: イメージングプレート (IP) を利用した線量分布測定の見直し 医学物理, 27 Sup. 4: 172-173, 2007.
- PD07017: 長井裕, 平川誠, 稲嶺盛彦, 青木陽一, 戸板孝文. 卵巣明細胞腺癌に対する術後全腹部照射の長期治療成績. シンポジウム 卵巣明細胞腺癌の基礎と臨床. 第 42 回日本婦人科腫瘍学会. 平成 19 年 6 月 29 日-7 月 1 日, 東京.

その他の刊行物

- MD07001: 戸板孝文. 学会・研究会印象記 2007 ASCO Annual Meeting. JASTRO Newsletter. 2007; 84: 46-47.
- MD07002: 小川和彦. 臨床的限局性前立腺癌に対するホルモン療法併用または非併用放射線療法後における

臨床検査医学分野

(附属病院検査部・輸血部を含む)

A. 研究課題の概要

1. 結核患者における結核菌細胞集団の多様性の解析 (山根誠久, 潮平知佳)

極めて遅い菌発育という菌種特性から、結核菌は遺伝学的に不均一な菌細胞集団から構成されることになる。患者検体に含まれる個々の結核菌細胞をクローンとして単離し、その phenotype と genotype を決定することから、遺伝子上の集積していく変異を定量的かつ経時的に解析し、特に薬剤耐性を獲得する機序を解明している。

2. 微生物細胞死の解析(山根誠久)

細菌、真菌といった微生物細胞は、人工培地上に菌集落を形成するか否か、あるいは液体培地中で細胞の濃度を増加させるか否かという指標で生死を区分されてきた。しかし、微生物細胞が死に至る過程には、細胞膜の透過性の変化、細胞内酵素活性の変化など、連続した経過があるものと想定される。この連続的な生から死に至る過程を蛍光標識プローブを用いたフローサイトメトリー法で解明し、自然環境や生体内での微生物の存在様式を明らかにしている。

3. 沖縄県の伝統野菜の栄養学的評価(戸田隆義)

沖縄県産の3種類の黒糖の粥状硬化病変の発生進展に及ぼす影響について apo E 欠損マウスと日本ウズラを用いて検討した。apo E 欠損マウスでは、粥状硬化惹起食によって高度の粥状硬化病変が発生しており、黒糖には粥状硬化病変の発生進展を抑制する効果は見られなかったが、肥満を抑制効果が認められた。一方、日本ウズラでは、黒糖が粥状硬化病変の発生進展を抑制する効果が認められた。日本ウズラの大動脈における c-Jun 遺伝子 mRNA の発現が黒糖投与で有意に低下していた。現在黒糖の主要成分を分析し、各種主要成分の日本ウズラにおける粥状硬化病変の発生進展に及ぼす影響について検討中である。(本研究は琉球大学分子生命科学センター教授との共同研究である)

4. 結核菌の薬剤耐性遺伝子解析(潮平知佳)

結核は代表的な再興感染症の一つであり、治療法は抗結核薬 3~4 剤の併用療法が行われている。しかし、初回治療で使用される抗結核薬に既に薬剤耐性を獲得した多剤耐性結核菌が現在増加傾向にあり、社会的に重大な問題となっている。本研究課題では、これら併用療法で使用される抗結核薬に対する特異的な薬剤耐性遺伝子を探索し、遺伝子上の点変異の検出、解析を行うことで薬剤耐性機序の解析を行っている。

5. 沖縄県における特発性心筋症(肥大型および拡張型)の遺伝子解析に関する臨床研究(東上里康司)

沖縄県における特発性心筋症患者およびその家系構成員を対象として、原因遺伝子の同定を行なっている。本研究は、病態解析医学講座循環系総合内科学(瀧下修一教授)および東京医科歯科大学難治疾患研究所(木村彰方教授)との共同研究である。

6. 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、病態解析医学講座循環系総合内科学(瀧下修一教授)および分子感染制御学講座生命統御医科学(陣野吉廣教授)との共同研究である。

7. C 型肝炎ウイルス複製に対する HIV Protease Inhibitor の作用(山城剛)

HIV 感染者の予後が HAART 療法により改善し、HCV 重複感染が多い欧米では死亡原因として HCV による肝疾患が増加している。HIV-PI 剤により肝組織内 HCV-RNA 量が有意に低下したとの報告があり、HCV replicon system を用い、HCV に対する HIV-PI 剤の作用について検討し、重複感染者に対する IFN 治療効果を上げる検討を進めている。本研究は感染病態制御学講座(藤田次郎教授)との共同研究である。

8. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) へのテトラヒドロクルクミン (THU1) 含有食品の応用(山城剛)

NAFLD はメタボリックシンドロームの表現型とされ、その重症型である非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は脂肪性肝炎を認める疾患であり、肝硬変や発癌を併発、肥満とともに増加している。ウコンの主成分であるクルクミンの水酸化物である THU1 は強い抗酸化作用を持つが、THU1 含有食品の NAFLD への効果を実験動物、臨床的に評価を行い、肝組織における遺伝子発現についてマイクロアレイ評価を行っている。本研究は感染病態制御学講座(藤田次郎教授)、琉球バイオリソース開発、日本大学生物資源科学部、名古屋大学大学院生命農学研究科応用分子生命科学専攻食品機能科学研究室、協和発酵工業株式会社との共同研究である。

9. 自己免疫性肝疾患と HTLV-1 感染(山城剛)

自己免疫性疾患である自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変 (PBC) では調節性 T 細胞 (Treg 細胞) が病態に関与し、HTLV-1 は Treg 細胞に感染してその機能を障害する。患者 PMBC の CD4, CD25, FoxP3 抗体を用いたフローサイトメトリー法から HTLV-1 感染による病態変化の解析を行っている。本研究は感染病態制御学講座(藤田次郎教授)、感染分子生物学講座・病原生物学分野(森直樹教授)との共同研究である。

B. 研究業績

著 書

- BD07001: 山根誠久: III. ウイルス学. 臨床検査学講座 微生物学/臨床微生物学改訂第 2 版, 岡田淳他(編), 310-362, 医歯薬出版, 東京, 2007. (B)
- BD07002: 山根誠久: 微生物学で用いる手技・手法. 戸田新細菌学改訂 33 版, 吉田眞一, 柳雄介, 吉開泰信(編), 914-972, 南山堂, 東京, 2007. (A)
- BD07003: 山根誠久: 37. 感染症. 知っておきたい臨床検査値, 日本薬学会(編), 136-147, 東京化学同人, 東京, 2007. (B)
- BD07004: 山城剛: ウイルス性肝炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 144-147, 南江堂, 東京, 2007. (C)

原 著

- OI07001: Millet J, Shiohira CM, Yamane N, Sola C, Rastogi N. Assessment of mycobacterial interspersed repetitive unit-QUB markers to further discriminate the Beijing genotype in a population-based study of the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Okinawa, Ryukyu Islands, Japan. J Clin Microbiol 2007; 45: 3606-3615. (A)
- OI07002: Kohagura K, Ohya Y, Miyagi S, Ishida A, Yakabi S, Iseki K, Yamane N, Takishita S. rHuEPO dose inversely correlated with the number of circulating CD34+ cells in maintenance hemodialysis patients. Nephron Clin Pract 2007; 108: c41-c46. (A)
- OI07003: Nakasone I, Kinjo T, Yamane N, Kisanuki K, Shiohira CM. Laboratory-based evaluation of the colorimetric VITEK-2 Compact System for species identification and of the Advanced Expert System for detection of antimicrobial resistances: VITEK-2 Compact System identification and antimicrobial susceptibility testing. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 58: 191-198. (A)
- OI07004: Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Yamane N, Fujita J. Increased detection rate of *Strongyloides stercoralis* by repeated stool examinations using the agar plate culture method. Am J Trop Med Hyg 2007; 77: 683-684. (B)
- OI07005: Yamashiro T, Sakamoto N, Kurosaki M, Kanazawa N, Tanabe Y, Nakagawa M, Chen C, Itsui Y, Koyama T, Takeda Y. Negative regulation of intracellular hepatitis C virus replication by interferon regulatory factor 3. J Gastroenterol 2006; 41:750-757. (A)
- OI07006: Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Yamane N, Fujita J. Prevalence of *Blastocystis hominis* and *Strongyloides stercoralis* infection in Okinawa, Japan. Parasitol Res 2007; 101: 1717-1719. (B)
- OI07007: Oku H, Wongtangyintharn S, Iwasaki H, Inafuku M, Shimatani M, Toda T. Tumor specific cytotoxicity of glucosylceramide. Cancer Chemother Pharmacol 2007; 60: 767-775. (B)
- OI07008: Inafuku M, Toda T, Okabe T, Shinjyo A, Iwasaki H, Oku H. Expression of cell-cycle-regulating genes in the development of atherosclerosis in Japanese quail (*Coturnix japonica*) Poultry Science 2007; 86: 1166-1173. (B)
- OD07001: Koide M, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Yamane N, Fujita J. Comparative evaluation of Duopath Legionella Lateral Flow Assay against the conventional culture method using *Legionella pneumophila* and *Legionella anisa* strains. Jpn J Infect Dis 2007; 60: 214-216. (B)
- OD07002: Koide M, Owan T, Nakasone C, Yamamoto N, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Yamane N, Fujita J. Prospective monitoring study: Isolating *Legionella pneumophila* in a hospital water system located in the obstetrics and gynecology ward after eradication of *Legionella anisa* and (B)

reconstruction of shower units. Jpn J Infect Dis 2007; 60: 5-9.

- OD07003: 松川洋子, 宮部高典, 澤村治樹, 比嘉美也子, 山根誠久, 浦底愛子, 遠藤隆一: 短時間 (6時間) 前培養した *Haemophilus influenzae* を試験対象とする全自動細菌検査装置ライサスでの薬剤感受性試験の適正化-複数施設での共同評価-. 臨床病理, 55: 611-618, 2007. (B)
- OD07004: 渡嘉敷良乃, 田野口優子, 仲宗根勇, 山根誠久: Live/Dead 染色を用いたフローサイトメトリ法での酵母真菌を対象とした高圧滅菌および消毒薬処理効果の解析. 臨床病理, 55: 230-236, 2007. (B)
- OD07005: 新垣直彦, 屋嘉比静子, 山根誠久, 山内恵: Human Immunodeficiency Virus (HIV) 特異抗体検出における第4世代 HIV 抗原・抗体同時測定試薬の感度評価. 日本臨床検査自動化学会誌, 32: 215-220, 2007. (B)
- OD07006: 仲宗根勇, 潮平知佳, 山根誠久: *Clostridium difficile* Toxin A および Toxin B 検出用試薬, TOX A/B QUIK CHEK 「ニッスイ」 の一次性能評価. 臨床微生物迅速診断研究会誌, 18: 109-116, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Higa M, Matsukowa Y, Miyabe T, Sawamura H, Urasoko A, Endo R, Yamane N. Multicenter-evaluation of optimal cell density to determine antimicrobial susceptibility for *Haemophilus influenzae* by the automated RAISUS System when the early-harvested bacterial cells were used. The 107th American Society of Microbiology, General Meeting (Toronto, Canada)
- PI07002: Shiohira CM, Yamane M. Phenotypic determination of rifampicin-resistance by BrothMIC MTB in correlation with *rpoB* gene mutations in the isolates of *Mycobacterium tuberculosis* complex. The 6th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (Singapore)

国内学会発表

- PD07001: 太田千亜紀, 金城民子, 根路銘国政, 東上里康司, 等々力英美, 大屋祐輔: Radial Augmentation Index と Pulse Wave Velocity との相関は弱い. 第30回日本高血圧学会総会(宜野湾市)
- PD07002: 屋嘉比静子, 田野口優子, 下地里実, 山内恵, 長嶺辰美, 山根誠久: 沖縄県民の Lewis 遺伝子欠損型と CA19-9 極低値患者の解析. 第54回日本臨床検査医学会総会(大阪市)
- PD07003: 仲宗根勇, 木佐貫京子, 比嘉美也子, 潮平知佳, 山根誠久: 沖縄県における基質拡張型βラクタマーゼ産生菌の遺伝子型別と疫学調査. 第54回日本臨床検査医学会総会(大阪市)
- PD07004: 比嘉美也子, 木佐貫京子, 仲宗根勇, 山根誠久: 複数菌株の混在が菌種同定および薬剤感受性試験の判定結果に与える影響. 第39回日本臨床検査自動化学会 (横浜市)
- PD07005: 山内恵, 下地里実, 新垣直彦, 翁長小百合, 山根誠久: 全血前処理の自動化を可能にしたタクロリムス測定試薬「フレックスカートリッジタクロリムス TACR」の検討. 第39回日本臨床検査自動化学会 (横浜市)
- PD07014: 屋嘉比静子, 田野口優子, 長嶺辰美, 山根誠久: 24時間の安全な輸血医療を保證するための精度管理研修プログラムの構築. 第55回日本輸血・細胞治療学会総会 (名古屋市)
- PD07018: 當間智, 山城剛, 渡辺貴子, 前城達次, 金城福則, 健山正男, 藤田二郎: C型肝炎ウイルス増殖に関する HIV Protease Inhibitor の作用. 第15回日本消化器関連学会週間 (神戸市)
- PD07015: 松川洋子, 宮部高典, 澤村治樹, 比嘉美也子, 山根誠久: *Haemophilus influenzae* 前培養時間と菌液濃度による全自動細菌検査装置ライサス薬剤感受性試験への影響. 第18回日本臨床微生物学会総会 (長崎市)
- PD07016: 津波古良乃, 田野口優子, 仲宗根勇, 山根誠久: Live/Dead 染色を用いたフローサイトメトリ法での酵母真菌を対象とした高圧滅菌および消毒薬の処理効果. 第18回日本臨床微生物学会総会 (長崎市)
- PD07017: 木佐貫京子, 比嘉美也子, 金城徹, 仲宗根勇, 潮平知佳, 山根誠久: 琉球大学附属病院における

生化学的再発の定義: RTOG-ASTRO フェニックス会議における推奨内容を示した論文. *Mebio Oncol* 4(2): 114-116, 2007.

MD07003: 戸板孝文. 子宮頸癌. 特集: 癌放射線治療のいま. *メディカル朝日*. 2007. 4: 30.

Extended Spectrum β -Lactamase 産生 *Escherichia coli* の初回分離から現在までの疫学的解析. 第 18 回日本臨床微生物学会総会 (長崎市)

PD07006: 仲宗根勇: これからの微生物迅速診断の方向. 薬剤感受性検査. 第 20 回臨床微生物迅速診断研究会 (京都市)

PD07007: 仲宗根勇, 潮平知佳, 山根 誠久: *Clostridium difficile* toxin A+B 検出試薬, TOX A/B QUIK CHEK 「ニッスイ」の一次性能評価. 第 20 回臨床微生物迅速診断研究会 (京都市)

PD07008: 木佐貫京子, 比嘉美也子, 仲宗根勇, 山根 誠久: 沖縄県におけるバンコマイシン耐性腸球菌の疫学調査. 第 20 回臨床微生物迅速診断研究会 (京都市)

PD07009: 木佐貫京子, 比嘉美也子, 仲宗根勇, 沖縄耐性菌研究会: 沖縄県における基質拡張型 β ラクタマーゼ産生菌の遺伝子 typing と疫学調査. 第 44 回沖縄県医学検査学会 (那覇市)

PD07010: 桃原梓, 仲宗根勇: 各種腸管感染症, 糞線虫症における局所生体反応の解析. 第 44 回沖縄県医学検査学会 (那覇市)

PD07011: 山内恵, 又吉和哉: 患者の属性情報から性別, 年齢別に検索・表示する小児基準範囲の設定. 第 44 回沖縄県医学検査学会 (那覇市)

PD07012: 下地里実, 山内恵, 新垣直彦, 翁長小百合, 崎山健伸: 腎機能マーカーとしてのシスタチン C の有用性の検討. 第 44 回沖縄県医学検査学会 (那覇市)

PD07013: 田野口優子, 屋嘉比静子, 下地里実, 山内恵: 沖縄県におけるルイス式血液型の頻度と CA19-9 極低値患者の解析. 第 44 回沖縄県医学検査学会 (那覇市)

その他の刊行物

MD07001: 山根誠久: 感染症ハラスメント. 化学療法の領域, 23: 1245, 2007.

薬理学分野

A. 研究課題の概要

1. Methotrexate 前処置ラットにおける生体内 tetrahydrobiopterin レベルにおよぼす sepiapterin の影響 (野口克彦, 濱舘直史, 松崎俊博, 坂梨まゆ子, 仲宗根淳子, 坂梨又郎)

〔目的〕 Tetrahydrobiopterin (BH4) は一酸化窒素合成酵素 (NOS) の必須 cofactor であり, その減少が種々の循環器疾患における血管内皮機能障害の原因となることが示唆されている。私たちは, BH4 合成酵素阻害薬や遺伝性高血圧実験モデルを使ったこれまでの研究から, 血管内皮機能と BH4 含量が必ずしも連動しないことを報告してきた。最近, BH4 の減少だけでなく BH4 の酸化型 (BH2) の増加も NOS の uncoupling を引き起こし血管内皮機能障害の原因になることが示唆されている。そこで, BH4 の前駆物質である sepiapterin (Sep) と, Sep が細胞内で BH2 に代謝された後 BH4 への変換を行う dihydrofolate reductase の選択的阻害薬 methotrexate (MTX) を併用することにより, 生体内 BH2 レベルを増加させたときの循環動態への影響を麻酔ラットで検討した。

〔方法〕 雄性 Wistar ラットを使用し, MTX (5 mg/kg) またはその溶媒を実験開始 4 時間前に腹腔内投与した。Pentobarbital 麻酔後, 血圧を頸動脈に挿入したカテーテルを介して圧トランスデューサにより, 大腿動脈血流量を超音波血流計によりそれぞれ測定した。溶媒および MTX 前処置ラットに生理食塩水, または Sep (0.3 mg/kg i.v.) を投与し, それぞれ VSal 群, VSep 群, MSal 群, MSep 群とした。門脈より採血した血漿中, および胸部大動脈中の総 biopterin 含量と BH4 含量を, Fukushima & Nixon (1980) の方法に準じて測定した。【結果】 大動脈中の総 biopterin 含量は, VSep 群と MSep 群で VSal 群に比べ 3 倍の増加を示した。BH4 含量は, VSep 群で 3.8 倍の増加がみられたが, MSal 群と MSep 群では VSal 群と差はみられず BH4 の総 biopterin 含量に対する比は, MSal 群と MSep 群で有意に減少した。BH2 含量は, VSal 群に比べ VSep 群で 3.2 倍, MSep 群で 8.7 倍の著しい増加がみられた。MSep 群の血圧は有意の高値を示した。全群の血圧値は, BH4 の総 biopterin 含量に対する比と負の, BH2 含量と正のそれぞれ有意の相関が認められた。

〔結論〕 以上より, プテリジン代謝の変動は循環動態の変化と関連する可能性のあることが示唆された。

2. 脳卒中易発症高血圧自然発症ラットの血管内皮細胞機能障害と tetrahydrobiopterin の役割 (野口克彦, 濱舘直史, 松崎俊博, 坂梨まゆ子, 仲宗根淳子, 坂梨又郎)

〔背景〕 高血圧患者, および各種の高血圧実験モデルでは, 血管内皮細胞機能障害が認められ, その原因のひとつとして, 一酸化窒素 (NO) 合成酵素の必須補酵素である tetrahydrobiopterin (BH4) の不足が示唆されている。そこで, 本研究では, 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いて BH4 の急性投与が内皮依存性血管

拡張反応に影響するかどうかを調べ, さらに SHRSP の血漿中 BH4 濃度と大動脈 BH4 含量, および血漿中 NO 代謝物濃度を測定し, 正常血圧ラットである同週齢の Wistar-Kyoto ラット (WKY) と比較した。

〔材料・方法〕 実験には 19~26 週齢の雄性 WKY と SHRSP を用いた。血行動態の検討は, ペントバルビタール麻酔下で行い, 内皮依存性血管拡張薬 ACh と非依存性血管拡張薬の sodium nitroprusside (SNP) による血管拡張反応を BH4 infusion (0.48 mg/kg i.v. bolus + 0.12 mg/kg/min for 20 min) 前後で調べた。BH4 測定実験では, 動物をエーテル麻酔下, 瀉血後, 胸部および腹部大動脈を摘出した。門脈より採血した血漿中, および胸部大動脈中の総 biopterin 含量と BH4 含量を, Fukushima & Nixon (1980) の方法に準じて高速液体クロマトグラフィー法により測定した。また, 血漿中の NO 安定代謝産物である nitrite と nitrate を NO 分析装置 (ENO-20, エイコム) を用いて測定した。ACh と SNP による血管弛緩反応を, phenylephrine で拘縮させた摘出腹部大動脈リング標本を用いて, マグヌス法により検討した。

〔結果・考察〕 SHRSP のベースラインの収縮期/拡張期血圧 (245 ± 8 mm Hg / 184 ± 6 mm Hg) は WKY (135 ± 2 mm Hg / 99 ± 3 mm Hg) に比べ著明な高値を示した。SHRSP の ACh による内皮依存性血管反応は, in vivo・in vitro とともに低下していた。SHRSP では BH4 infusion による内皮依存性血管反応の改善がみられた。一方, SHRSP の血漿, および大動脈中の BH4 含量は, WKY に比べ, むしろそれぞれ 65%, 46% 高い値を示し, また, SHRSP の NO 代謝産物は, WKY に比べ有意に高値であった。以上より, SHRSP では代償性の NO 産生亢進が生じており, SHRSP の血管内皮機能障害の原因は, BH4 の絶対量の減少によるものではなく, BH4 の相対的な不足が関与していることが示唆された。

3. ラット胸部大動脈におけるアセチルコリンおよびニトロプルシッドナトリウムの弛緩反応に対するメトトレキサートの影響 (松崎俊博, 野口克彦, 坂梨まゆ子, 仲宗根淳子, 坂梨又郎)

血管内皮の nitric oxide synthase (NOS) は, L-arginine と酸素分子から L-citrulline と nitric oxide (一酸化窒素) を生成する。NOS 活性化の必須の cofactor である tetrahydrobiopterin (BH4) の欠損は, L-arginine の酸化と酸素の還元との連結を分離してしまい, その結果として, superoxide anions の生成増加を引き起こすと考えられている。また, BH4 salvage pathway で重要な役割を担っている dihydrofolate reductase を選択的に阻害する methotrexate は BH4 salvage pathway の BH4 precursor である sepiapterin と共に用いると nitric oxide の産生を低下させることが知られている。したがって, 抗悪性腫瘍薬や免疫抑制薬, 抗リウマチ薬などに広く使用されている methotrexate 投与が BH4 による nitric oxide の産生系に作用し, 血管の弛緩作用へ何らかの影響をおよぼす可能性が考えられる。そこで methotrexate と sepiapterin をラットに投与し, 血管の弛緩反応を内皮依存性血管弛緩薬の acetylcholine および内皮非依存性の血管弛緩薬 sodium nitroprusside を用いて測定す

ることによって、血管内皮の BH4 salvage pathway に対する methotrexate の影響が見られるかどうかを検討する。

実験は、Wistar 系雄性ラットを使用する。methotrexate と sepiapterin はあらかじめ投与しておき、麻酔下に弾性血管の例として胸部大動脈および筋性血管の例として腸骨動脈を摘出する。摘出されたそれぞれの血管は Magnus 装置を用い等尺性に各薬物の張力変化を測定する。現在これらの実験を継続して行っている。

4. 更年期障害に用いられる漢方薬「三黄瀉心湯」がエストロゲン減少に起因する脂質代謝異常に及ぼす影響 (坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 仲宗根淳子, 坂梨又郎)

エストロゲンの低下を主因とする更年期障害、高脂血症、骨粗鬆症等の疾患のうち、特に更年期障害では、漢方薬が奏功することが知られている。本研究は、更年期障害を適応とする漢方薬のうち、三黄瀉心湯が、エストロゲン低下に起因する脂質代謝異常による心血管系の傷害に対して、どのように影響を及ぼすのか明らかにすることを目的とする。実験には、Wistar 系雌性卵巣摘出ラ

ット(閉経モデルラット)を使用する。閉経に起因する脂質代謝異常による循環器系の変化を観察し、三黄瀉心湯を1日1回強制経口投与により4週間摂取させ、循環器系の変化に対して三黄瀉心湯が及ぼす影響について検討する。本研究は進行中であり、現在、以下の項目の実験を継続して実施している。①三黄瀉心湯が卵巣摘出ラットの心機能に及ぼす影響の検討; 麻酔下に心臓を摘出し、左室バルーンを装着後、Langendorff 灌流装置を用いて酸素化した栄養液にて灌流する。一定の灌流停止状態(虚血)を経たのち再灌流し、経時的に心機能(左室発生圧、左室拡張末期圧、左室圧一次微分、冠灌流量)を測定する。②三黄瀉心湯が卵巣摘出ラットの NO 合成に及ぼす影響の検討; 虚血再灌流実験開始前に採血した血液サンプル中の、脂質及び酸化窒素(NOx)含有量を測定し、NO 合成の状態を知る。③三黄瀉心湯が卵巣摘出ラットの心筋エネルギー代謝に及ぼす影響の検討; 虚血再灌流実験終了後、凍結保存した心臓標本の乾燥重量を測定したのち、心筋エネルギー代謝産物の抽出を、各種試薬を用いて行う。抽出試料中の過酸化脂質及びアデニンヌクレオチド、クレアチンリン酸、無機リンを測定し、心筋細胞内のエネルギー代謝状態を知る。

B. 研究業績

原 著

OI07001: Chinen I, Shimabukuro M, Yamakawa K, Higa N, Matsuzaki T, Noguchi K, Ueda S, Sakanashi M, Takasu N. Vascular lipotoxicity: endothelial dysfunction via fatty acid-induced reactive oxygen species overproduction in obese Zucker diabetic fatty rats. *Endocrinology* 2007; 148: 160-165. (A)

OI07002: Sakanashi M, Sakanashi M, Sugahara K, Sakanashi M. Effects of landiolol on mechanical and metabolic changes in rat reperfused ischaemic hearts. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 55-60. (A)

OI07003: Hokama N, Hobara N, Kameya H, Ohshiro S, Sakanashi M. Investigation of low levels of plasma valproic acid concentration following simultaneous administration of sodium valproate and rizatriptan benzoate. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59: 383-386. (A)

国際学会発表

PI07001: Noguchi K, Sakanashi M, Matsuzaki T, Nakasone J, Sakanashi M, Sakanashi M. Characteristics of fatal cardiovascular effects of box jellyfish *Chiropsalmus quadrigatus* (Habu-kurage) venom in rats. 21th Pacific Science Congress, Okinawa, 2007. 6. 14

PI07002: Sakanashi M, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Sugahara K, Sakanashi M. Landiolol improves ischemia-reperfusion cardiac injury independently of antioxidative effect. 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Amsterdam, 2007. 8. 29 *Basic & Clin Pharmacol & Toxicol*, 2007; 101(Suppl. 1): 69

国内学会発表

PD07001: 野口克彦, 濱舘直史, 松崎俊博, 坂梨まゆ子, 坂梨真木子, 仲宗根淳子, 坂梨又郎. 脳卒中易発症高血圧自然発症ラットと正常血圧ラットの血漿および血管内 tetrahydrobiopterin 含量の比較. 第 80 回日本薬理学会年会, 横浜, 2007. 3. 14 *J Pharmacol Sci*, 2007; 103: 151P

PD07002: 松崎俊博, 知念一朗, 島袋充生, 野口克彦, 坂梨まゆ子, 仲宗根淳子, 濱舘直史, 坂梨又郎. ア

セチルコリンおよびニトロプルシッドナトリウムに対する肥満糖尿病モデルラット胸部大動脈の弛緩反応におけるピタバスタチンとアポシニンの作用. 第 80 回日本薬理学会年会, 横浜, 2007. 3. 15 J Pharmacol Sci, 2007; 103: 199P

PD07003: 坂梨又郎, 糸嶺 達. 産学共同研究開発における問題点:薬理的視点から. 第71回日本循環器学会総会・学術集会, 神戸, 2007. 3. 17 Circulation J, 2007; 71: 95

PD07004: 野口克彦, 濱舘直史, 松崎俊博, 坂梨まゆ子, 仲宗根淳子, 坂梨又郎. 脳卒中易発症高血圧自然発症ラットの血管内皮細胞障害と tetrahydrobiopterin の役割. 第 21 回日本プテリジンコンファレンス&第 15 回サイトカイン・ネオプテリン研究会・第 3 回連合研究発表会, 東京, 2007. 7. 21 抄録集: 19P

PD07005: 野口克彦, 濱舘直史, 松崎俊博, 坂梨まゆ子, 仲宗根淳子, 坂梨又郎. Methotrexate 前処置ラットにおける生体内 tetrahydrobiopterin レベルにおよぼす sepiapterin の影響. 第 60 回日本薬理学会西南部会, 宮崎, 2007. 11. 22 日本薬理学会雑誌, 2008; 131: 40P

機能制御外科学分野

A. 研究課題の概要

1. MEP を用いた、弓部大動脈瘤手術時の術中脳モニター開発に関する、臨床的・実験的研究(國吉幸男, 山城聡, 新垣勝也, 永野貴昭, 稲福 斉)

1) 弓部大動脈瘤手術成績は向上してきているが、その際の体外循環使用による脳合併症の発生頻度は5~20%と報告されており術後患者のQOLの著明な低下を引き起こし、耐術したにも拘わらず不幸な転帰を辿ることとなり、弓部大動脈瘤手術時の大きな問題となっている。術中脳傷害は、その診断が術後麻酔覚醒後の意識回復を待つて判定されるために、治療までの時間的ロスが大きく、脳傷害を最大に増悪させていることも大きな要因の一つである。かかる状況を鑑みるに、体外循環中より可及的早期に診断が出来れば、遅滞なく低体温治療等を開始することができ脳傷害を最小限に抑えることが可能であると考えられる。今回、かかる体外循環中に発生する脳傷害の早期診断法を確立する目的で、運動誘発電位(Motor evoked potentials, MEP), 体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potentials, SEP)を用いて、脳傷害の発生をリアルタイムにモニターできるシステムを開発すべく本研究を行う。

2) MEP は、大脳皮質運動野→脊髄前角細胞→末梢神経→効果器(筋肉)の遠心性神経伝達ないし伝導状態を頭皮上より大脳皮質を電気刺激してテストする検査法である。また SEP は末梢神経→脊髄後索→大脳皮質感覚野の求心性神経伝達を末梢神経を電気刺激することによりテストする検査法である。現在、両検査は胸腹部大動脈瘤手術時の脊髄虚血の術中診断法として臨床応用されているが、上記神経経路のいずれの箇所における傷害もチェックすることが出来るため、術中の脳傷害発生のリアルタイムのモニターとしても応用可能である。従来より弓部大動脈瘤手術時の術中脳虚血ないし脳低灌流の指標として、近赤外線法, TCD(経頭蓋骨ドップラー)を初めとして様々なものが研究され臨床応用されてきている。しかしながら、いずれも脳組織全体の酸素化状態や一部脳内血管の血流を観察し、間接的に脳虚血を推測するものである。一方、SEP および MEP はリアルタイムに脳細胞機能をふくむ神経経路そのものを直接的にモニターすることが可能であり、したがって、体外循環中の脳傷害を早期に確定診断することが可能であると考えられる。本研究の結果として、体外循環中の脳傷害の早期診断法が確立されることにより、発生より診断およびその治療までの時間的ロスがなくなり、脳傷害の程度を可及的に縮小させることが出来ると考えられる。

2. Super FIXSORB メッシュシート 応用研究(平安恒男, 知念徹治, 兼城隆雄, 古堅智則, 國吉幸男)

骨吸収性の硬性シートである Super FIXSORB メッシュシート(SFM)を用いた骨固定の応用を検討する。同材料を目的部位(肋骨欠損部断端, 骨折部, 胸骨離断部にシーネ状に固定することにより骨化をはかり、同部の骨固定

を強化する。応用部位としては、①胸壁広範囲切除後、胸壁再建材料。②肋骨多発骨折時の骨折部の固定材料(シーネ的に使用)。③胸骨正中切開術後の骨固定材料。の3部位について検討する。これらの検討を以下に示す動物実験にて検討する。

全身麻酔下のビーグル犬の肋骨硬骨表面に SFM の小片(1.5cm×2.0cm 程度)を固定し、定期的に引きはがし圧測定と組織学的検索を行い、固定の強さ、組織変化それまでに要する時間を検討する。同様に肋軟骨上での固定能力を検討する。必要があれば、同様の実験をブタで再検討する。引き続き、ビーグル犬の肋骨および胸骨(人間の胸骨と異なり、平坦でない。SFM の変形加工が可能かどうかの検討必要)に、欠損部、骨折部、切断部を作成、イメージ図様に SFM を固定し、予備実験同様の、引きはがし圧と、組織学的検討を行う。良好な実験データが得られたら、当院倫理委員会に申請し、適切な症例を選択、臨床的検討を行う予定である。

3. 心筋虚血再灌流障害モデルにおける天然抗酸化物質(Curcumin)の有効性の検討(稲福 斉, 新垣勝也, 山城聡, 國吉幸男)

近年、食生活の欧米化にともなう生活習慣病の拡大が大きな問題となり、各種健康食品による予防や改善効果が注目されている。同時に活性酸素やフリーラジカルの生体障害が研究され、細胞の老化や癌、生活習慣病への影響が示唆されている。抗酸化物質による予防効果が期待され、殊に食品として摂取できる抗酸化物質による予防効果に関心が高まっている。ショウガ科クルクマ属のウコン(*Curcuma longa* L.)は沖縄では古くから日常生活の中で用いられてきた身近な植物である。その薬効の主成分である curcumin は肝障害の予防、胆汁分泌促進作用、血栓予防などのさまざまな効果が報告されているが、その抗酸化作用にも注目が集まっている。

心臓手術においては多くの場合、心停止下に手術が行われるが、心筋保護液の発達により、ある程度の心停止時間は安全に得られるようになった。しかし、重度心機能低下症例や、長時間手術症例においては心停止後、不整脈発生や心機能悪化により体外循環離脱が困難な症例が時にみられる。心臓虚血再灌流障害の影響は、こういった重度心機能低下症例等においては非常に重要な問題となってくる。

最近、虚血領域で産生されるフリーラジカルが心筋細胞や内皮細胞の脂質過酸化反応を惹起し、心筋細胞障害や微小循環不全を増悪させることで、心筋壊死の成立に関する可能性が示唆されている。そこで虚血再灌流障害防止に抗酸化物質の有効性の報告が散見される。

さまざまな抗酸化物質の報告があるが、今回、沖縄の生活に身近なウコンの主成分である curcumin の抗酸化作用が心筋虚血に及ぼす影響について実験する。

ラット心筋虚血再灌流モデルにおける沖縄産天然抗酸化物質;ウコン(主成分 curcumin)の効果を、心機能(LVP, LVdp/dt, HR)および生化学的物質(MDA;malondialdehyde=脂質過酸化の指標, ATP, NO 等)の測定により検討する。また、心筋保護作用のあるとされる物質(diltiazem 等)や、抗酸化作用のある mannitol との比較検討を行う。

4. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
—門脈血行異常症に関する調査研究— {稲福斉, 國吉幸男, 山口将平(九州大学), 橋爪誠(九州大学)}

門脈血行異常症に関する調査研究班の研究目的は, 原因不明で門脈血行動態の異常を来す特発性門脈圧亢進症 (IPH), 肝外門脈閉塞 (EHO), バッドキアリ症候群 (BCS) を対象疾患として, これらの疾患の病因および病態の追求とともに治療上の問題点を明らかにし, 予後の向上を目指すところにある。

門脈血行異常症に関する調査研究班は厚生省特定疾患として昭和59年に発足し, 今までに様々な観点から, IPH, EHO, BCS を対象疾患として病因・病態の解明を行ってきた。

しかし, 未だその根本的な解決には至っていない。そのため, IPH, EHO, BCS に対する治療も対症療法にとどまっているのが現況である。したがって, 門脈血行異常症の病因病態を解明することは, 根本的治療の確立につながる事ができ, 極めて意義のあるものと考えられる。当科においては, 分担研究課題として BCS に対する治療指針の作成, BCS 手術方法・治療方法の治療成績の比較を行っている。また, 新しい検体保存センターシステムが九州大学大学院医学研究院に設立され, ヒトゲノム・遺伝子解析研究が行われる予定である。今後は当院での倫理委員会承認後, 症例登録や検体保存に関して協力し, 研究の一端を担っていく予定である。

B. 研究業績

国内学会発表

PD07001: 國吉幸男: ビデオレクチャー: 上行弓部大動脈瘤手術時の合併症—脳梗塞予防と術中急性解離症例— 第40回日本胸部外科学会九州地方会 2007.

PD07002: 山城 聡, 新垣勝也, 永野貴昭, 稲福 斉, 盛島裕二, 瀬名波栄信, 喜瀬勇也, 福原直人, 國吉幸男: 胸腹部大動脈瘤手術における合併症予防を考慮した術式の工夫と成績—Adamkivicz 動脈の再建の意義について— 第35回日本血管外科学会総会 名古屋 2007. 5. 23~2.

PD07003: 山城 聡, 新垣勝也, 永野貴昭, 稲福 斉, 盛島裕二, 喜瀬勇也, 前田達也, 國吉幸男: 冠動脈バイパス術後遠隔期に発症した, 大動脈解離の手術治療例 第40回日本胸部外科学会九州地方会総会 久留米 2007. 7. 26~27.

PD07004: 山城 聡, 新垣勝也, 永野貴昭, 稲福 斉, 盛島裕二, 喜瀬勇也, 前田達也, 國吉幸男: 広範囲胸腹部大動脈瘤手術における合併症予防を考慮した術式の工夫. 第60回日本胸部外科学会総会 仙台 2007. 10. 17~20.

PD07005: 平安恒男, 上原忠大, 上原 協, 兼城隆雄, 前田達也, 中村修子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 術後に心不全及び声帯浮腫を来した浸潤型胸腺腫の1例. 第40回日本胸部外科学会総会 久留米 2007. 7. 26~27.

PD07006: 新垣勝也, 福原直人, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 瀬名波栄信, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 腹部臓器・腸管虚血を伴う A 型急性大動脈解離に対する治療戦略. 日本血管外科学会雑誌, 16(2) 295, 2007.

PD07007: 新垣勝也, 福原直人, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 瀬名波栄信, 盛島裕次, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 急性大動脈解離に伴う腸管虚血に関する臨床的および実験的検討. 日本外科学会雑誌 第108巻 臨時増刊号(2), 266, 2007.

PD07008: 新垣勝也, 福原直人, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 瀬名波栄信, 盛島裕次, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 急性大動脈解離に伴う腸管虚血に関する検討. 日本心臓血管外科学会雑誌 Vol. 36, Supp., 202, 2007.

PD07009: 兼城隆雄, 上原 協, 上原忠大, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 同時性多発肺転移に対し TS-1 が奏功した下行結腸癌の一例 第69回日本臨床外科学会総会 パシフィコ 横浜 2007. 11. 29~12. 01.

PD07010: 仲栄真盛保, 中村修子, 山城 聡, 國吉幸男: 自家静脈グラフトによる頸動脈再建術を施行した3例. 第53回沖縄県外科会. 2007. 2.

- PD07011: 仲栄真盛保, 中村修子, 山城 聡, 國吉幸男: 肺血栓塞栓症予防を考慮した深部静脈血栓症の管理と治療法 当科における深部静脈血栓症と肺塞栓症に対する診断・治療戦略: パネルディスカッション. 第35回日本血管外科学会総会. 名古屋. 2007. 5.
- PD07012: 盛島裕次, 喜瀬勇也, 福原直人, 中村修子, 仲栄真盛保, 瀬名波栄信, 稲福 斉, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 腸骨動脈瘤に伴う腹部大動脈瘤手術における術前内腸骨動脈塞栓術の意義. 口演. 第35回日本血管外科学会総会 名古屋. 2007. 5. 24.
- PD07013: 盛島裕次, 喜瀬勇也, 前田達也, 中村修子, 仲栄真盛保, 稲福 斉, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 再胸骨切開時における初回手術時に使用した Bovine pericardium の功罪. 口演. 日本血管外科九州地方会. 福岡. 2007. 8. 25.
- PD07014: 盛島裕次, 前田達也, 中村修子, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 稲福 斉, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 人工心膜使用後遠隔期に人工心膜に起因する血腫形成のため重症 TR を来した症例の経験. 日本人工臓器学会. 大阪. 2007. 10.
- PD07015: 盛島裕次, 前田達也, 中村修子, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 稲福 斉, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: AVR 術後遠隔期に初回手術時の人工心膜に起因する血腫形成のため重症 TR を来した1例. 沖縄県医師会医学会総会. 沖縄. 2007. 12. 9.
- PD07016: 稲福 斉, 福原直人, 喜瀬勇也, 瀬名波栄信, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 周術期に一時的両室ペーシングが有効であった連合弁膜症の1手術治験例. 沖縄不整脈フォーラム2007. 沖縄. 2007. 2. 16.
- PD07017: 稲福 斉, 福原直人, 喜瀬勇也, 瀬名波栄信, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群患者における下大静脈再建および閉塞肝静脈再開通の工夫と遠隔成績. 口演, 第35回日本血管外科学会総会. 名古屋. 2007. 5. 24.
- PD07018: 稲福 斉, 前田達也, 中村修子, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 急性I型解離術後(上行置換術)遠隔期, TAR を行った3例. 口演, 第91回日本血管外科学会九州地方会, 福岡, 2007. 11. 24.
- PD07019: 稲福 斉, 前田達也, 喜瀬勇也, 盛島裕次, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群の肝細胞癌に対しラジオ波焼灼を併用した外科手術症例の検討. 口演, 門脈血行異常症に関する調査研究班 平成19年度班会議. 東京. 2007. 12. 10.
- PD07020: 喜瀬勇也, 福原直人, 中村修子, 仲栄真盛保, 瀬名波栄信, 稲福 斉, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 感染性胸部大動脈瘤手術症例の検討. 口演. 第35回日本血管外科学会総会. 名古屋. 2007. 5. 24.
- PD07021: 喜瀬勇也, 前田達也, 中村修子, 仲栄真盛保, 稲福 斉, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 腎動脈再建を施行した3治験例. 口演. 日本血管外科九州地方会. 福岡. 2007. 8. 25.
- PD07022: 喜瀬勇也, 前田達也, 中村修子, 仲栄真盛保, 稲福 斉, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 開心術後頻脈性不整脈に対するランジオロールの使用経験. 口演. 沖縄周術期管理セミナー. 沖縄. 2007. 10. 20.
- PD07023: 喜瀬勇也, 前田達也, 中村修子, 仲栄真盛保, 稲福 斉, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 腎動脈再建術を併施した3手術治験例. 沖縄県医師会医学会総会. 沖縄. 2007. 12. 9.
- PD07024: 中村修子, 仲栄真盛保, 山城 聡, 國吉幸男: 高拍出性心不全をきたした膝部動静脈瘤の一手術例. 第48回日本脈管学学会. 信州. 2007. 10.

PD07025: 前田達也, 喜瀬勇也, 上原 協, 上原忠大, 稲福 斉, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 人工心膜使用後遠隔期, 重症 TR を呈した一手術治験例. 第 40 回日本胸部外科学会九州地方会総会 久留米 2007. 7. 26~27.

麻酔科学分野

A. 研究課題の概要

1. 肺病変修復過程促進に関する研究(須加原一博, 宮田裕史, 甲元文子)

重症呼吸不全の病変修復には、肺胞表面の再上皮化が不可欠であり、肺の繊維化をいかに防ぐかが重要である。肺胞Ⅱ型上皮細胞はこの再上皮化に深く関与する。肺胞上皮細胞の増殖、肺サーファクタントの産生、分泌および肺水腫液吸収促進により、肺の炎症や繊維化が抑制できるとの仮定のもとに、肺胞Ⅱ型上皮細胞の機能を研究し、多くの重要な研究成果をあげている。最近肺胞上皮細胞に特異的な増殖因子を見出し、この因子による肺障害の予防および治療の可能性を新しく展開するとともに、脳虚血障害の修復改善に関する研究へも進展させている。

2. 人工呼吸による肺傷害発生の成因而治療法に関する研究(淵上竜也, 須加原一博)

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

3. 先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia; CHD) の低形成肺に対する再生促進に関する研究(照屋孝二, 甲元文子, 須加原一博)

CHD は、新生児呼吸不全の主たる原因の一つであり、死亡率も高い。その病態は、肺の低形成による胎児循環遅延 (Persistent pulmonary hypertension of the new born; PPHN) である。本研究は、実験的 CHD に対し、胎生期早期から、肺形成促進を促すことができれば、CHD の予後を改善できるとの仮説のもとに進めている。これまでの著者らの研究成果から、肺胞上皮細胞増殖因子やビタミン A などの肺細胞促進物質を薬剤誘発 CHD に対して、その CHD 発生頻度や肺形成過程などを検索し、CHD に対する新しい治療法の開発を期待し、進めている。

4. 一過性大動脈遮断後の虚血性脊髄傷害の発生メカニズムに関する研究(垣花学, 淵上竜也, 中村清哉, 須加原一博)

[実験モデル] ラットの大動脈を、フォガティーカーテ

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 分間の大動脈遮断で両下肢の完全麻痺が生じる。
[くも膜下カテーテル埋め込み] ラットの大槽膜から腰髄膨大部近傍のくも膜下腔にカテーテルを挿入し、カテーテルの他端を頭頂部の皮下から体外に出して、慢性的くも膜下カテーテル埋め込みモデルの手技を確立している。この方法によって、自由に行動している動物に対しても、非侵襲的に薬物をくも膜下腔に投与できるようになった。

[モルヒネくも膜下腔投与による虚血性脊髄傷害の増悪作用のメカニズムに関する研究] 1) 脊髄虚血後の痙性対麻痺発症における GABA 受容体の役割(中村清哉, 垣花学, 須加原一博)

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, 淵上竜也, 中村清哉)

【虚血性脊髄傷害時の神経保護作用に関する研究】 AMPA receptor antagonist の虚血性脊髄傷害の保護作用(垣花学, 須加原一博) 免疫抑制剤 (FK506) の虚血性脊髄傷害の保護作用(垣花学, 須加原一博) これらの研究から、虚血後に起こる脊髄神経細胞死の成因における GABA 受容体、オピオイド受容体の役割さらに AMPA 受容体や免疫抑制剤の神経保護作用が明らかにされる事が期待される。

5. 脊髄幹細胞を用いた臓管障害修復に関する研究(照屋孝二, 須加原一博)

ラット骨髄より組織幹細胞を分離培養し、数日間増殖させた後、BrdU ラベルし、細胞を剥離して、静脈内投与する。数日後組織を取り出し BrdU 染色を行い、幹細胞の分布状況を検索している。傷害肺および脊髄虚血部への分布を促進し、傷害抑制や修復促進について検索している。

6. 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, 齊川仁子, 中村清哉, 須加原一博)

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

7. Freeradicals を介した乳酸値上昇の機序と臨床的意義(照屋孝二, 淵上竜也, 須加原一博)

重症患者における乳酸値の上昇は、循環不全や組織での酸素需要供給バランスの重要なパラメーターとさ

れている。しかし一方で、敗血症の hyper-dynamic state 時の乳酸値上昇など、循環不全を伴わない乳酸値上昇などがあり、乳酸値の解釈は簡単ではない。我々は、人工心肺中、十分な酸素が供給されているにも関わらず、乳酸値が上昇するという現象を発見し、その機序として Free radical が関与していることを各種 Free radical scavenger をもちいて検証してきた。現在、その機序について、解糖系の酵素を含めて検討している。

8. 海外における活動(大城匡勝)

平成10年10月から垣花脩(平成14年退職)が留学して以来、垣花学、笹良剛史、徳嶺讓芳、中村清哉、瀧上竜也が、カリフォルニア大学サンディエゴ校に留学し、それぞれ研究成果をあげてきた。平成13年12月末徳嶺讓芳が帰国し、脊髄虚血傷害に対する脊髄幹細胞の移入効果の研究を継続している。平成15年9月から平成17年6月まで中村清哉が留学し、研究を進展させた。瀧上の後11月からは、大城匡勝が留学し、カリフォルニア大学サンディエゴ校との共同研究を継続している。

B. 研究業績

著 書

- BD07001: 須加原一博: 新しい人工呼吸. 麻酔科学レビュー2007, 天羽敬祐(監修), 235-239, 総合医学社, 東京, 2007. (C)
- BD07002: 須加原一博, 徳嶺讓芳: 超音波ガイド下中心静脈穿刺法マニュアル. 株式会社総合医学社, 渡辺嘉之, 2007. (C)
- BD07003: 須加原一博, 久木田一朗(特別編集): ケース別救急診療のための緊急麻酔法-安全に!確実に!-. 救急・集中治療 2007, 19: 1289-1559, 総合医学社, 東京, 2007. (B)
- BD07004: 垣花学: 脊髄保護. デクスメトミジンの使い方-基礎と臨床-. 武田純三(監), 252-264, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2007. (B)
- BD07005: 徳嶺讓芳, 須加原一博: 大腿静脈. ビジュアル基本手技 5. 必ず上手になる!中心静脈穿刺. 森脇龍一郎, 中田一之(編集), 79-82, 羊土社, 東京, 2007. (C)

原 著

- OI07001: Kakinohana M, Oshiro M, Saikawa S, Nakamura S, Higa T, Davison KJ, Marsala M, Sugahara K. Intravenous infusion of dexmedetomidine can prevent the degeneration of spinal ventral neurons induced by intrathecal morphine after a noninjurious interval of spinal cord ischemia in rats. *Anesth Analg* 2007; 105: 1086 - 1093. (A)
- OI07002: Kakinohana M, Nakamura S, Fuchigami T, Sugahara K. Transcranial motor-evoked potentials monitoring can detect spinal cord ischemia more rapidly than spinal cord-evoked potentials monitoring during aortic occlusion in rats. *Eur Spine J* 2007; 16: 787 - 793. (A)
- OI07003: Hefferan MP, Kucharova K, Kinjo K, Kakinohana O, Sekerkova G, Nakamura S, Fuchigami T, Tomori Z, Yaksh TL, Kurtz N, Marsala M. Spinal astrocyte glutamate receptor 1 overexpression after ischemic insult facilitates behavioral signs of spasticity and rigidity. *J Neurosci* 2007; 27: 11179-91. (A)
- OI07004: Sakanashi M, Sakanashi M, Sugahara K, Sakanashi M. Effects of landiolol on mechanical and metabolic changes in rat reperfused ischaemic hearts. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 55 - 60. (A)
- OD07005: 徳嶺讓芳, 新田憲市, 比嘉達也, 具志堅興治, 岡山晴香, 須加原一博: 麻酔回路のリークの現状 1998年と2005年調査の比較. 麻酔, 56: 453 - 458, 2007. (B)

症例報告

- CD07001: 奥野栄太, 垣花学, 宮田裕史, 須加原一博: 褐色細胞腫を合併した3枝病変狭心症患者の冠動 (B)

脈バイパス術および腫瘍摘出術の麻酔経験. 麻酔, 56: 190 - 192, 2007.

CD07002: 山里真美, 中村清哉, 垣花学, 須加原一博: 上気道閉塞症状のある染色体異常児に対して自発呼吸温存下に挿管困難を評価した症例. 日本歯科麻酔学会雑誌, 35: 408 - 409, 2007. (B)

総 説

RD07001: 垣花学: 脊髄保護からみたオピオイド. 麻酔, 56: 298 - 304, 2007. (B)

RD07002: 垣花学: 血管外科緊急手術に対する麻酔と注意点 胸部下行・胸腹部大動脈瘤の麻酔. 救急・集中治療, 19: 1383-1388, 2007. (B)

RD07003: 垣花学: 徹底分析シリーズ 動脈穿刺/動脈圧測定(各論) 動脈留置専用器材 Insyte-A カテテル長の改良について カテテル留置成功の秘訣がわかった. LiSA, 14: 742 - 745, 2007. (C)

RD07004: 垣花学: 輸液管理とケア Q&A こんなとき, どうしたらよいの? おもしろい体液生理からみた輸液ケア 体液の電気的中性の法則とは何?(Q&A). ナーシングケア Q&A, 17: 10 - 11, 2007. (C)

RD07005: 垣花学: 輸液管理とケア Q&A こんなとき, どうしたらよいの? おもしろい体液生理からみた輸液ケア 浸透圧とは, 何?(Q&A). ナーシングケア Q&A, 17: 12 - 13, 2007. (C)

RD07006: 徳嶺讓芳: 心エコーを用いた治療法 エコーガイド下中心静脈穿刺. 救急・集中治療, 19: 7-8, 2007. (B)

RD07007: 宮田裕史: レミフェンタニルの実際 difficult airway に対するレミフェンタニル 気管支ファイバー挿管時のレミフェンタニルの使用法. LiSA, 14: 910 - 913, 2007. (C)

RD07008: 大城匡勝, 須加原一博: 症例検討 薬物の拮抗における注意点 呼吸抑制患者におけるナロキソンによる拮抗. LiSA, 14: 468 - 471, 2007. (C)

RD07009: 照屋孝二, 徳嶺讓芳, 須加原一博: 輸液管理とケア Q&A こんなとき, どうしたらよいの? 中心静脈ルートとケア エコーガイドの静脈路確保法とは?(Q&A). ナーシングケア Q&A, 17: 90 - 91, 2007. (C)

RD07010: 古謝宏樹, 徳嶺讓芳, 須加原一博: 中心静脈穿刺の機械的合併症. 麻酔, 56: 48 - 56, 2007. (B)

RD07011: 福元千尋, 垣花学, 須加原一博, 小倉信: 高齢者へのフェンタニル至適投与量について(Q&A). 臨床麻酔, 31: 885 - 887, 2007. (B)

国際学会発表

PI07001: M. Kakinohana, M. Oshiro, N. Noguchi, C. Fukumoto, J. Okubo, K. Sugahara. Relationship Between Intraoperative Transcranial Myogenic Motor Evoked Potentials Monitoring And Ischemic Spinal Cord Injury After Descending Thoracic Or Thoracoabdominal Aortic Surgery. Anesth Analg. 2007; 104; S-49.

PI07002: M. Kakinohana, I. Ginoza, N. Noguchi, Y. Miyata, K. Sugahara. Can Preanesthetic HRV Predict Remifentanyl-Inducing Bradycardia during the Induction of Anesthesia?. The annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Oct 14-16, 2007, Sanfransisco, CA, USA. Anesthesiology 2007; 107: A1266.

PI07003: Fuchigami T, Hefferan MP, Kakinohana O, Marsala S, Marsala M. Effect of Tizanidine on spinal ischemia-induced spasticity and rigidity in rats. 37th Neuroscience Meeting #405-12, California, 2007.

PI07004: M. Sakanashi, K. Sakanashi, T. Matsuzaka, K. Noguchi, J. Nakasone, K. Sugahara, M. Sakanashi. Landiolol improves ischemia-reperfusion cardiac injury independency of antioxidative effect. 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology

and Therapeutics, Aug 29-Sep1, Amsterdam, the Netherlands.

PI07005:A. Haga, J. Okubo, S. Izumi, Y. Miyata, M. Oshiro, S. Saikawa, T. Higa, M. Kakinohana, K. Sugahara. Central venous-arterial dioxide difference can not correlate with cardiac index in the cardiac surgery. 29th Annual Meeting of the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, April 21-25, 2007, Montreal, Quebec, Canada.

国内学会発表

PD07001:垣花学: レミフェンタニルの副作用と対策および術後鎮痛法. 日本麻酔科学会第 54 回学術集会. 2007. 5. 31-6. 2. 札幌. J Anesth 2007; 21: S42.

PD07002:垣花学, 安達康祐, 久保田陽秋, 宜野座到, 笠間麻弥子, 須加原一博: レミフェンタニル誘発徐脈は麻酔導入前の心臓交感神経活動で予測できる. 九州麻酔科学会第 45 回大会. 2007. 11. 3. 沖縄. 九州麻酔科学会第 45 回大会抄録集, 79, 2007.

PD07003:垣花学, 安達康祐, 宜野座到, 久保田陽秋, 笠間麻弥子, 須加原一博: レミフェンタニル誘発徐脈の機序. 第 27 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 09. 01.

PD07004:徳嶺讓芳, 新田憲市, 照屋孝二, 羽賀亜矢子, 大久保潤一, 須加原一博: 超音波ガイド下鎖骨下静脈穿刺～琉球大学附属病院 196 症例での検討～. 日本麻酔科学会第 54 回学術集会. 2007. 5. 31-6. 2. 札幌. J Anesth 2007; 21: S84.

PD07005:徳嶺讓芳, 新田憲市, 照屋孝二, 宜野座到, 山里真美, 須加原一博: 上腕の 90° 外転は, 腋窩静脈を直線化する. 第 27 回日本臨床麻酔学会. 2007. 10. 25 - 27. 東京. 日本臨床麻酔学会誌, 27: S297, 2007.

PD07006:徳嶺讓芳, 新田憲市, 照屋孝二, 須加原一博: 上肢の外転による鎖骨尾側腋窩静脈走行の変化. 第 27 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 09. 01.

PD07007:笹良剛史, 赤嶺智教, 比嘉達也, 須加原一博, 近藤毅: 慢性疼痛患者の自殺の検討. 日本ペインクリニック学会第 41 回大会. 2007. 7. 5 - 7. 横浜. 日本ペインクリニック学会誌, 14: S350, 2007.

PD07008:宮田裕史, 坂梨真木子, 小渡有一郎, 須加原一博: 低肺機能患者 4 例の開腹手術の麻酔経験. 日本麻酔科学会第 54 回学術集会. 2007. 5. 31-6. 2. 札幌. J Anesth 2007; 21: S70.

PD07009:中村清哉, 齊川仁子, 比嘉達也, 大久保潤一, 須加原一博: 舌癌の選択的動注化学療法後, 遅発性に上気道浮腫を来たし, 緊急気管挿管された症例. 第 27 回日本臨床麻酔学会. 2007. 10. 25 - 27. 東京. 日本臨床麻酔学会誌, 27: S244, 2007.

PD07010:中村清哉, 齊川仁子, 比嘉達也, 大久保潤一, 須加原一博: 舌癌の選択的抗癌剤動脈注入療法(選択的動注化学療法)後, 遅発性気道閉塞を来たし, 緊急気管挿管, 気管切開を行なった症例. 日本蘇生学会第 26 回大会. 2007. 10. 5-6. 岡山. 蘇生, 26: S202, 2007.

PD07011:照屋孝二, 久保田陽秋, 新田憲市, 淵上竜也, 徳嶺讓芳, 須加原一博: 術後早期抜管し非侵襲的人工呼吸 NPPV を施行した症例の検討. 第 35 回日本集中治療医学会学術集会. 2007. 3. 1-3. 神戸. 日本集中治療医学会雑誌, 15: S157, 2007.

PD07012:照屋孝二, 小渡有一郎, 徳嶺讓芳, 須加原一博: 下側肺無気肺による低酸素血症に対し腹臥位理学療法と抜管後 NPPV が有効だった 1 例. 第 26 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 03. 10.

PD07013:比嘉達也, 赤嶺智教, 中村清哉, 笹良剛史, 比嘉康敏, 須加原一博: 脊髄出血後の右下肢痛に対する脊髄刺激療法が排尿困難を改善した一症例. 日本ペインクリニック学会第 41 回大会. 2007. 7. 5 - 7. 横浜. 日本ペインクリニック学会誌, 14: S355, 2007.

PD07014:新田憲市, 羽賀亜矢子, 照屋孝二, 石森謙太, 徳嶺讓芳, 須加原一博: 超音波ガイド下穿刺ト

レーニング用シミュレーター”リアル・ベッセルR “の開発. 日本麻酔科学会第 54 回学術集会. 2007. 5. 31-6. 2. 札幌. J Anesth 2007; 21: S110.

- PD07015: 新田憲市, 大久保潤一, 和泉俊輔, 照屋孝二, 比嘉達也, 徳嶺讓芳, 須加原一博: 精巣癌の多発性肺転移による肺出血に対して NPPV で人工呼吸を行った一症例. 第 35 回日本集中治療医学会学術集会. 2007. 3. 1-3. 神戸. 日本集中治療医学会雑誌 14: S278, 2007.
- PD07016: 齊川仁子, 宮田裕史, 須加原一博: 手術中に突然 VT をきたした 1 症例. 第 26 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 03. 10.
- PD07017: 野口信弘, 垣花学, 須加原一博: 当院でのレミフェンタニルによる徐脈, 血圧低下の発生頻度およびボーラス投与により筋硬直をきたした 1 症例. 第 27 回日本臨床麻酔学会. 2007. 10. 25 - 27. 東京. 日本臨床麻酔学会誌, 27: S297, 2007.
- PD07018: 野口信弘, 垣花学, 須加原一博: フェンタニル予測効果部位濃度と自発呼吸数との関係. 第 14 回日本静脈麻酔学会. 2007. 9. 26. ベニス.
- PD07019: 野口信弘, 垣花学, 須加原一博: レミフェンタニル使用上の注意点. 第 26 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 03. 10.
- PD07020: 赤嶺智教, 比嘉達也, 伊藤義徳, 比嘉康敏, 笹良剛史, 須加原一博: 左前腕部血管確保後に発生した CRPS に, 認知行動療法(問答法)が有効であった症例. 日本ペインクリニック学会第 41 回大会. 2007. 7. 5 - 7. 横浜. 日本ペインクリニック学会誌 14: S317, 2007.
- PD07021: 神里興太, 上原真人, 須加原一博: フェンタニル硬膜外持続投与による母体後陣痛コントロールと出生児の体重変化に対する影響. 九州麻酔科学会第 45 回大会. 2007. 11. 3. 沖縄. 九州麻酔科学会第 45 回大会抄録集, 56, 2007.
- PD07022: 神里興太, 野口信弘, 垣花学, 須加原一博: 運動誘発電位測定におけるレミフェンタニルの影響-脊椎外科および脳外科手術における検討. 第 14 回日本静脈麻酔学会. 2007. 9. 26. ベニス.
- PD07023: 奥野栄太, 齊川仁子, 福元千尋, 宮田裕史, 垣花学, 須加原一博: 気管挿管後に換気困難となった巨大縦隔腫瘍の 1 症例. 第 27 回日本臨床麻酔学会. 2007. 10. 25 - 27. 東京. 日本臨床麻酔学会誌, 27: S269, 2007.
- PD07024: 奥野栄太, 齊川仁子, 福元千尋, 宮田裕史, 垣花学, 須加原一博: 気管挿管後に換気困難となった巨大縦隔腫瘍の 1 症例. 第 27 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 09. 01.
- PD07025: 奥野栄太, 林美希, 比嘉政人: 脳動脈瘤クリッピング術中に動眼神経を損傷した 1 症例. 第 26 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 03. 10.
- PD07026: 西啓亨, 瀧辺誠, 伊波寛, 中原巖, 須加原一博: セボフルランが原因と考えられた完全房室ブロックをきたした 1 症例. 第 27 回日本臨床麻酔学会. 2007. 10. 25 - 27. 東京. 日本臨床麻酔学会誌, 27: S275, 2007.
- PD07027: 山里真美, 中村清哉, 植村岳暁, 齊川仁子, 須加原一博: 鼻粘膜肥厚により経鼻挿管に注意を要した歯肉繊維腫症の麻酔経験. 第 35 回日本歯科麻酔学会総会・学術集会, 2007. 10. 3-5. 北九州市小倉. 日本歯科麻酔学会雑誌, 35: S159, 2007.
- PD07028: 山里真美, 野口信弘, 垣花学, 須加原一博: フェンタニル予測効果部位濃度と自発呼吸との関係. 第 26 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 03. 10.
- PD07029: 植村岳暁, 垣花学, 山里真美, 齊川仁子, 砂川元, 須加原一博: 気管チューブ抜去後上気道閉塞をきたした頸部郭清術施行患者の 1 症例, 第 35 回日本歯科麻酔学会総会・学術集会 2007. 10. 3-5. 北九州市小倉. 日本歯科麻酔学会雑誌, 35: S159, 2007.

- PD07030: 植村岳暁, 垣花学, 齊川仁子, 山里真美, 須加原一博: 気管チューブ抜管後上気道閉塞をきたした頸部郭清術施行患者の1症例. 第27回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 09. 01.
- PD07031: 和泉俊輔, 笹良剛史, 赤嶺智教, 比嘉達也, 比嘉康敏, 須加原一博: ペインクリニック外来における抑うつスクリーニング法の検討. 日本麻酔科学会第54回学術集会. 2007. 5. 31-6. 2. 札幌. J Anesth 2007; 21: S197.
- PD07032: 和泉俊輔, 笹良剛史, 赤嶺智教, 比嘉達也, 比嘉康敏, 須加原一博: 両肩のCRPS症例に対し脊髄刺激療法を施行し, 長期にわたり依存していたブロック治療から離脱した1症例. 日本ペインクリニック学会第41回大会. 2007. 7. 5 - 7. 横浜. 日本ペインクリニック学会誌, 14: S423-424, 2007.
- PD07033: 羽賀亜矢子, 照屋孝二, 新田憲市, 徳嶺譲芳, 須加原一博: 腹部大動脈瘤人工血管置換術後にGluteal compartment syndromeを呈した症例. 日本麻酔科学会第54回学術集会. 2007. 5. 31-6. 2. 札幌. J Anesth 2007; 21: S114.
- PD07034: 笠間麻弥子, 赤嶺智教, 中村清哉, 須加原一博: オピオイド導入された非癌性疼痛患者3症例の検討. 第27回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 09. 01.
- PD07035: 宜野座到, 安達康祐, 坂梨真木子, 垣花学, 須加原一博: 癒着胎盤合併全前置胎盤に対し大動脈バルーンを留置し麻酔管理した帝王切開および子宮全摘術の経験. 九州麻酔科学会第45回大会. 2007. 11. 3. 沖縄. 九州麻酔科学会第45回大会抄録集, 113, 2007.
- PD07036: 宜野座到, 中村清哉, 坂梨真木子, 垣花学, 須加原一博: 癒着胎盤3症例の検討. 第111回分娩と麻酔研究会. 2007. 12. 15. 横浜.
- PD07037: 宜野座到, 安達康祐, 坂梨真木子, 垣花学, 須加原一博: 癒着胎盤合併全前置胎盤に対し大動脈バルーンカテーテルを留置し麻酔管理した帝王切開および子宮全摘術の経験. 第27回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 09. 01.
- PD07038: 久保田陽秋, 垣花学, 宜野座到, 安達康祐, 笠間麻弥子, 須加原一博: 胸部下行・胸腹部大動脈人工血管置換術症例における経頭蓋的運動誘発電位モニタリング下の検討. 日本心臓血管麻酔学会第12回学術大会. 2007. 9. 15-16. 福岡.
- PD07039: 久保田陽秋, 垣花学, 須加原一博: 経頭蓋的運動誘発電位モニタリング下の胸部下行・胸腹部大動脈人工血管置換術症例の検討. 第27回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2007. 09. 01.

救急医学分野

A. 研究課題の概要

1. 救急・災害に対応する遠隔医療の研究(久木田一朗, 中村宏治, 野崎浩司)

沖縄県は東西 1000km, 南北 400km の広大な海域に有人離島を 40 程持ち, 離島にある診療所では 1 人の医師が診療にあたる。離島医師への支援と情報格差の解消をめざすテレビ会議システム等を用いた遠隔医療による支援が可能かどうか実態調査やアンケート調査で明らかにし, また災害医療での有効性について検討し, 沖縄県防災訓練等に参画し, 実用化に向けた研究を行っている。

2. 多臓器不全の病態解明に関する研究(久木田一朗)

近年, 全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)が多臓器不全(multiple organ dysfunction syndrome: MODS)と密接に関係することが明らかになった。MODS が重症患者の予後を悪くすること(J Anesth 発表), SIRS では酸素代謝が亢進すること(Crit Care Med 発表)などを明らかにし, 人工呼吸を必要とする(acute respiratory distress syndrome: ARDS)では人工呼吸による肺傷害(ventilator induced lung injury: VILI)が MODS を引き起こすという仮説(ICU と CCU 発表)の下, 低侵襲な人工呼吸の理論的解明をめざす研究を続けている。

3. ヘリコプター等航空機による患者搬送の安全性に関する研究(中村宏治, 野崎浩司, 久木田一朗)

沖縄, 鹿児島, 離島から年間 300 回にも及ぶ急患空輸が行われている。患者搬送中のヘリコプター機内で医療機器(モニター, 除細動器等)が安全に使用できるかの検証は十分でない。自衛隊と協力しながら航空機内での医療機器の安全使用に関する研究を行っている(ICU と CCU 発表, その他)。

4. 心肺蘇生法の研究および普及法に関する研究(久木田一朗)

心肺(脳)蘇生法は, 救命救急医療の重要な分野である。心肺停止患者に対する経皮的な心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)を用いた蘇生法での脳障害規定因子の研究(Resuscitation 発表), 致死的な喘息重積に対する救命手段としての PCPS(救急医学発表), 高度な人工呼吸器の機能の研究等(呼吸管理 Q & A 発表)救命救急医療に用いられる種々の人工補助療法の研究を行ってきた。さらに, 国際的なガイドラインであるガイドライン 2000, 2005 に基づく basic life support: BLS, advanced life support: ACLS コース(アメリカ心臓協会の正式コース)の開催における教育効果, 普及に関する評価と研究を行っている。

5. 外傷治療の標準化に関する研究(中村宏治, 野崎浩司)

近年, 救急医療の質の向上, 外傷の救命率向上を目的として院内および院外の外傷治療の標準化が進められた。救急医学会が主催する JPTEC, JATEC コースの全国展開のため県内外のコースでインストラクターとして参加し, 普及に努めつつ, 標準化が臨床的にどのように活用され, 効果を出しているかを研究している。

B. 研究業績

著書

BD07001: 中村宏治, 徳嶺譲芳, 玉城佑一郎, 久木田一朗, 須加原一博: 緊急時の輸液路の確保とモニタリング・リスクマネジメント. わかりやすい輸液管理, 岡元和文(編), 15-21, 総合医学社, 東京, 2007. 救急・集中治療 19(1,2), 15-21, 2007. (C)

BD07002: 野崎浩司, 久木田一朗: 多発外傷. 救急診療のための緊急麻酔法, 須加原一博, 久木田一朗(編), 1471-76, 総合医学社, 東京, 2007. 救急・集中治療 19(11,12), 1471-76, 2007. (C)

原著

OD07001: Ichiro Kukita, Kouji Nakamura, Yuichiro Tamaki, Yasunori Hanamura, Katsuhiko Yokota, Hiroshi Yasuda, Hirotsugu Matsumoto (etc). Is the telemedicine system effectively working in Okinawa? J eHealth Technology and Application 2007; 5(2): 26-28. (B)

OD07002: 中村宏治, 久木田一朗: 自衛隊ヘリコプター機内でのモニタリング機種の機能について. ICU と CCU, 31(3): 229-234, 2007. (B)

OD07003: 中村宏治, 玉城佑一郎, 野崎浩司, 井上 治, 久木田一朗: 自衛隊ヘリコプター機内での医療の安全性に関する一考察~除細動に関する実験から. 日本航空医療学会雑誌 8(2): 11-16, 2007. (B)

OD07004: 中村宏治, 野崎浩司, 久木田一朗, 横田勝彦, 安田 浩: 沖縄県離島・へき地診療所における遠隔 (B)

医療の実態と医師の遠隔医療への印象－アンケート調査から－. 日本遠隔医療学会雑誌 3(2): 264-265, 2007.

国際学会発表

PI07001: Ichiro Kukita, Kouji Nakamura, Yuichiro Tamaki, Yasunori Hanamura, Katsuhiko Yokota, Hiroshi Yasuda, Hirotsugu Matsumoto (etc): Is the telemedicine system effectively working in Okinawa? 21st Pacific Science Congress June, 2007, Okinawa.

国内学会発表

PD07001: 久木田一朗, 中村宏治, 玉城佑一郎, 花村泰範, 横田勝彦, 安田 浩: 僻地・離島の救急医療を支援する遠隔医療－沖縄県における現状と今後の可能性. 電子情報通信学会技術研究会 2007年1月, 与那国. [特別講演]

PD07002: 与那城秋乃, 伊佐勝憲, 早坂 研, 長濱正吉, 宮国孝男, 下地英明, 友利寛文, 白石祐之, 西巻正, 中村宏治, 久木田一朗: 北大東島から緊急搬送し, 外科治療を行った肝外傷の1例. 第4回沖縄クリティカルケア研究会 2007年2月, 沖縄.

PD07003: 久木田一朗, 中村宏治, 玉城佑一郎: ヘリコプター等添乗医師教育の重要性. 第34回日本集中治療医学会学術集会 2007年3月, 神戸.

PD07004: 國場和仁, 玉城佑一郎, 中村宏治, 久木田一朗, 澤岨由希子, 比嘉 聡: 発熱を契機に失神, 転倒し顔面挫創にて搬送され, その原因が Brugada 症候群と考えられる失神の1例. 第11回日本救急医学会九州地方会 2007年5月, 鹿児島.

PD07005: 久木田一朗, 中村宏治, 玉城佑一郎, 野崎浩司: 離島救急医療におけるフライング ICU の意義. 第11回日本救急医学会九州地方会 2007年5月, 鹿児島.

PD07006: 久木田一朗: シミュレーションを中心とする人工呼吸管理のための標準化された教育. 人工呼吸管理のための教育の標準化. 第29回日本呼吸療法医学会 2007年7月, 岡山. [シンポジウム]

PD07007: 久木田一朗, 中村宏治, 玉城佑一郎, 野崎浩司: 長距離救急患者航空搬送における生命を脅かす因子とフライング ICU の意義. 日本救急医学会総会 2007年10月, 大阪.

PD07008: 中村宏治, 野崎浩司, 久木田一朗, 横田勝彦, 安田 浩: 沖縄県離島・へき地診療所における遠隔医療の実態と医師の遠隔医療への印象－アンケート調査から－. 日本遠隔医療学会 2007年10月, 岡山.

内分泌代謝内科学分野

A. 研究課題の概要

内科学全般の教育，診療，研究を行っている。

臨床での問題点を臨床研究，基礎研究を通して解明する。臨床と基礎を結びつける。

内分泌・糖尿病・代謝・循環器・血液疾患の臨床・基礎研究を行っている。

1. 甲状腺（高須信行，小宮一郎，幸喜毅，大城譲，池間朋己）

a. 臨床研究

1) 甲状腺自己免疫疾患

甲状腺自己免疫疾患にはバセドウ病と橋本病がある。バセドウ病は甲状腺機能亢進症・甲状腺中毒症の原因である。橋本病は甲状腺機能低下症の原因である。甲状腺自己免疫疾患バセドウ病と橋本病の臨床，基礎研究を行う。

2) バセドウ病-甲状腺機能亢進症

バセドウ病を臨床面から追求してきた。バセドウ病の病因はTSH受容体抗体TRAbであることを明らかにした。TSH受容体抗体TRAbにはreceptor assayでみるTSH-binding inhibitory immunoglobulin (TBII)と甲状腺刺激活性をみる甲状腺刺激抗体 thyroid stimulating Ab (TSAb)がある。高感度TSAb assay (sTSAb)を開発した。現在使われているTSAb assay (sTSAb)である。

3) TSH受容体抗体病:TRAb病

TSH受容体抗体(TRAb)には，甲状腺を刺激する刺激抗体(TSAb: thyroid stimulating Ab)と甲状腺機能を抑制する抑制抗体(TSBAb: TSH-stimulation blocking Ab)とがある。前者TSAbは甲状腺を刺激し，バセドウ病の原因になる。後者TSBAbは甲状腺機能を抑制し，甲状腺機能低下症をひきおこす。しかし，患者の中には刺激抗体TSAbと抑制抗体TSBAbを同時に，あるいは経時的に持つものがある。これをTRAb病という。このTRAb病の疾患概念を確立し，病態生理を明らかにする。遺伝子レベルでも明らかにする。

4) バセドウ病寛解

バセドウ病寛解の指標を開発しつつある。現在までに報告されている寛解の指標で信頼できるものはない。寛解の指標を確立し，一般に用いられるものとする。バセドウ病の原因，成因を明らかにする。新しい治療を開発する。寛解の指標を確立する。

5) ブロッキング抗体TSBAbによる甲状腺機能低下症

TSH受容体抗体TRAbには，甲状腺を刺激する刺激抗体TSAbと甲状腺機能を抑制する抑制抗体TSBAbとがある。前者TSAbは甲状腺を刺激し，バセドウ病の原因になる。後者TSBAbは甲状腺機能を抑制し，甲状腺機能低下症をひきおこす。TSBAbは甲状腺機能低下症の原因になる。TSBAbが消失すると甲状腺機能低下症から回復する。ブロッキング抗体TSBAbによる甲状腺機能低下症の発症機序を解明した。

6) 甲状腺機能低下症から回復する例がある

(1) ブロッキング抗体TSBAb消失に伴う可逆性甲状腺機能低下症

ブロッキング抗体TSBAbによる甲状腺機能低下症の発症機序を解明した。ブロッキング抗体TSBAbは甲状腺機能低下症の原因である。ブロッキング抗体TSBAbはTSHの作用をブロックし，甲状腺機能を抑制する。TSBAbは甲状腺機能低下症を引き起こす。このTSBAb抗体が胎児に移行すると新生児一過性甲状腺機能低下症になることを明らかにした。このブロッキング抗体TSBAbが消失すると，甲状腺機能低下症から回復する。ブロッキング抗体TSBAb消失に伴う可逆性甲状腺機能低下症がある。

(2) 薬剤によるもの

リファンピシンは甲状腺機能低下症を誘発する。リファンピシンによる甲状腺機能低下症はリファンピシンを中止すると，甲状腺機能低下症から回復する。

ヨード過剰による甲状腺機能低下症はヨード制限で甲状腺機能低下症から回復する。

(3) クッシング術後甲状腺機能異常症

クッシング術後甲状腺機能異常症がある。多いのは甲状腺機能低下症である。クッシング術後甲状腺機能低下症は低下症から回復する例が多い。

(4) その他

教科書には「甲状腺機能低下症になったら，一生甲状腺ホルモンを服用する」と記載されている。しかし，甲状腺機能低下症から回復する例がある。甲状腺ホルモンを服用している患者の5人に1人は不必要に甲状腺ホルモンを服用している。甲状腺ホルモンの服用は心筋梗塞を誘発するし，骨粗鬆症をひきおこす。甲状腺機能低下症の患者は高齢化しつつある。不必要な甲状腺ホルモンの投与を中止することは大切である。

甲状腺ホルモン投与中の甲状腺機能低下症患者で甲状腺ホルモン投与を中止することができるかどうか判断する方法を開発した。

7) リファンピシンは甲状腺機能低下症を誘発

抗結核薬リファンピシンは甲状腺機能低下症を誘発する。治療薬で甲状腺機能に影響を与えるものは多い。その機序を解明する。

8) ヨード摂取と自己免疫性甲状腺疾患

尿中ヨード測定によりヨード摂取量を明らかにする。そしてヨード摂取と甲状腺自己免疫疾患の発症との関係を明らかにする。沖縄県は他県に比べ，ヨードの摂取量が多いといわれているが，大規模な疫学調査は行われていない。尿中ヨードを測定し，食事のヨード摂取量を明らかにする。ヨード摂取と甲状腺自己免疫疾患との関係を明らかにする。

9) 甲状腺自己免疫疾患と糖代謝，脂質代謝

甲状腺ホルモンは種々の代謝を調節する。また，甲状腺自己免疫疾患（バセドウ病，橋本病）と自己免疫機序による膵島の破壊性病変である1型糖尿病には関連がある。2型糖尿病との関連をも明らかにする。

10) HTLV-I感染と橋本病，バセドウ病との関連

HTLV-I感染は甲状腺自己免疫疾患である橋本病の発症に関連があるが，大規模な疫学調査はおこなわれていない。HTLV-I感染と甲状腺自己免疫疾患との関連を調査する。九州・沖縄に多いHTLV-I感染者において甲状腺機能および甲状腺自己抗体を検査し，ATL患者及びHTLV-I

キャリアに橋本病が多く発症することを明らかにする。現在 HTLV-I 感染とバセドウ病との関連を明らかにしつつある。

11) バセドウ病と CTLA-4 遺伝子多型

免疫抑制に働くシグナルに関わる CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4) の遺伝子多型は橋本病やバセドウ病の発症に関連がある。CTLA-4 蛋白の発現は自己免疫疾患で活性化している T 細胞の抑制をもたらす。この遺伝子の polymorphism (Exon 1, A/G 多型) についてバセドウ病発症・寛解との関連を明らかにした。CTLA-4 の G allele がバセドウ病の寛解を遅らせることを明らかにした。またこの G allele 患者の T 細胞活性が増加していることを見出した。この遺伝子を解明している。さらにバセドウ病の発症機序を解明する。

12) 血清 IgE とバセドウ病

血清 IgE 高値を示すバセドウ病の亜型を発見した。IgE 高値バセドウ病は治りにくい。IgE は寛解を遅らせることを明らかにした。

「バセドウ病と IL4 α -Stat6 シグナルとの関連」を明らかにした。未治療バセドウ病患者の約 30%に血清 IgE の上昇がある。IL-4 や IL-13 はリンパ球に作用して IgE 産生を刺激する。IL-4 受容体と IL-13 受容体には共通の IL-4 α 鎖があり、その拮抗薬は IL-4 および IL-13 の生物活性を抑制する。IL-4 α 鎖のアミノ酸配列 50 番目におけるバリン (Val) からイソロイシン (Ile) への変異は B 細胞上でのシグナル伝達を変化させる。さらに IL-4 α を介した後の Stat6 の活性化は転写を促進させる。IL-4 α 鎖と Stat6 の遺伝子多型をバセドウ病患者と健常人で解析し、また各多型別の血清 IgE 濃度を比較する。さらに患者の末梢血リンパ球を使用し、IL-4 α 鎖と Stat6 遺伝子多型が IL-4 α -Stat6 シグナル伝達にどのように影響しているかを解明する。さらに、IgE 産生に関与するインターロイキン受容体の遺伝子解析を行う。

13) バセドウ病におけるヨードの T 細胞への影響

甲状腺機能亢進症の患者血清中では、可溶性 IL-2R が高値を示す。バセドウ病に大量のヨードを投与すると、甲状腺機能低下とともに血中の可溶性 IL-2R も減少する。その機序を解明する。臨床応用を検討する。

14) ネフローゼ症候群と甲状腺機能低下症

糖尿病の増加とともに、糖尿病性腎症によってネフローゼ症候群をきたす患者が増えてきた。ネフローゼの場合、尿中の甲状腺ホルモン過剰排泄による甲状腺機能低下症をきたす。この病態の疫学的な調査を行う。この病態を増悪させる因子を検討する。

15) バセドウ病と PD-L1, PD-L2, PD-1 遺伝子多型

免疫制御機構や自己免疫寛容機構の 1 つに programmed cell death 1 ligand (PD-L1)/programmed cell death 1 (PD-1) を介したシグナルがある。PD-L1 は抗原提示細胞や組織実質細胞 (心臓, 脾臓, 胸腺, 腎臓など) に発現し, PD-1 は T, B 細胞に発現している。PD-L1, PD-1 は結合することにより, T 細胞活性化を抑制する。胸腺や骨髄で negative selection を行う。自己免疫性リンパ球を除く。PD-L1/PD-1 系の異常で免疫過剰状態や自己免疫疾患の発症が起こる。日本人で PD-L1/PD-1 遺伝子多型がバセドウ病発症に関与していることを示した。さらに遺伝子多型の解析をすすめるとともに, T 細胞活性化,

アポトーシスへの影響を調べ, バセドウ病発症の機序を解明する。PD-L2, PD-1 についても明らかにする。

16) BAFF とバセドウ病

BAFF (B cell-activating factor belonging to the TNF family) は B 細胞の分化, 生存, 増殖に重要な役割を果たしているサイトカインである。BAFF のノックアウトマウスでは成熟 B 細胞が減少する。これまで BAFF の受容体としては BAFF-R (BAFF receptor), TACI (transmembrane activator and CAML-interactor), BCMA (B cell maturation antigen) の 3 種類が報告されている。これらの受容体のうち BAFF に対する第 3 の受容体として最も新しく発見された BAFF-R はリガンドとして BAFF のみと結合する。BAFF のシグナルが過剰になると, 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) や関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) が発症する。また血清 BAFF 濃度は, SSc (全身性強皮症) 患者で上昇しており, 皮膚病変の広がりと同関する。BAFF と B 細胞におけるそのシグナルは B 細胞の異常反応をひきおこし, SSc における病態に関与している。バセドウ病における血中 BAFF 濃度を解析するとともに, BAFF-R の発現を調べ, バセドウ病発症の機序を解明する。

b. 基礎研究

1) 甲状腺細胞の増殖と分化と橋本病・バセドウ病病因

甲状腺細胞の増殖と分化の調節機構を cAMP, Ca²⁺, PG, pH から明らかにする。細胞の極性を形態, 電気生理, ヨード代謝から明らかにする。生化, 形態, 電気生理学的手法を駆使する。このモデルを用い, 橋本病・バセドウ病の病因, 成因を明らかにする。

2) 甲状腺ホルモンの作用機構

甲状腺ホルモンの作用機構を明らかにする。一般に甲状腺ホルモンは細胞の核に働いてその作用を発揮する。これを甲状腺ホルモンの genomic effect という。しかし, 甲状腺ホルモンは核以外でもその作用を発揮する。これを甲状腺ホルモンの nongenomic effect という。この甲状腺ホルモンの nongenomic effect を明らかにする。甲状腺ホルモンの心臓, 血管壁, 膵ラ氏島のインスリン分泌などに及ぼす nongenomic effect を明らかにする。

3) HTLV-I 感染と橋本病・バセドウ病発症機構

橋本病・バセドウ病発症には環境と遺伝が関与する。環境の一つに HTLV-I 感染がある。HTLV-I 感染は自己免疫性甲状腺疾患である橋本病そしてバセドウ病発症に関与する。橋本病そしてバセドウ病発症機構を HTLV-I 感染から明らかにする。橋本病そしてバセドウ病発症には遺伝が関与する。CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4)・PD-L1/PD1 (programmed cell death 1) 遺伝子多型と橋本病・バセドウ病発症との関係を解明する。橋本病・バセドウ病発症を CTLA-4 などの遺伝子多型と環境 HTLV-I 感染から明らかにする。橋本病・バセドウ病発症機構を遺伝と環境の相互作用から解明する。

2. 糖尿病 (高須信行, 小宮一郎, 幸喜毅, 大城譲, 池間朋己)

a. 臨床研究

1) 沖縄県人の糖尿病について

「沖縄県は糖尿病有病率が高い」ことを報告した。沖

縄県人の糖尿病とその合併症について追跡調査を行う。沖縄県人の糖尿病の特徴を研究する。

2) 先天性風疹症候群と1型糖尿病

沖縄県では1964-1965年に風疹が流行した。40年間追跡調査した。1型糖尿病が多くなったことを明らかにした。

3) 沖縄県人の糖尿病関連遺伝子の解析

現在の沖縄県人は、その地理的条件から、過去から近代までにわたり、比較的純粋な遺伝的特徴を保持している。沖縄県人の糖尿病関連遺伝子を解析する。

厚生労働省から報告された日本人の糖尿病(及び耐糖能異常)有病率の結果によると、沖縄県住民は、日本でも最も高い有病率を示した。さらに、ハワイに移住した沖縄県系住民と沖縄県住民間の糖尿病有病率には差はないが、ハワイに移住した広島県系住民が広島県住民よりはるかに高い有病率である。ハワイに移住した沖縄系と広島系は異なる。沖縄県人における高い糖尿病発症率は、環境因子とともに遺伝因子の影響を反映しているが、沖縄県人の糖尿病関連遺伝子の解析は行われていない。そこで、糖尿病関連遺伝子である glucokinase, ミトコンドリア DNA, カテコラミン受容体 $\beta 3$ 遺伝子, さらに MODY3 の原因遺伝子である HNF-1a, 肥満遺伝子 (ob 遺伝子) 等の遺伝子異常について、沖縄県の住民の解析を行う。さらに糖尿病と診断された患者の中から合併症進行の早い患者群, 母系遺伝のある患者群, 肥満歴のない患者群, 若年発症の2型糖尿病患者群, 高度肥満などの患者群を解析する。これまでに、若年発症糖尿病症例の約10%に、MODY3 の原因遺伝子である HNF-1a 変異を認めた。しかも、これまで未報告の3種類の変異を同定した。今後、HNF-1a 変異と臨床型をさらに詳しく解析する。

4) 沖縄県のメタボリック症候群実態調査と治療介入

生活習慣病, メタボリック症候群では、内臓脂肪蓄積による肥満を根本原因としてインスリン抵抗性が惹起され、その結果として高血圧, 耐糖能障害, 高脂血症などがもたらされる。沖縄県においては、男女とも肥満者の割合が全国一位であり、メタボリック症候群の比率は明らかに全国より高い。

メタボリック症候群の実態を明らかにする。県や市町村の自治体や医師会に働きかけ、健康指導を行い、県民の健康づくりに貢献する。

5) 沖縄県における小児糖尿病の実態調査

わが国における小児1型糖尿病患者の予後は悪い。しかし、系統だった調査は行われていない。過去20年間にわたり、沖縄県の小児糖尿病サマーキャンプを行ってきた。小児糖尿病患者200人のデータが蓄積されている。糖尿病性網膜症及び腎症はともに欧米の報告よりも数倍高い頻度で発症している。

小児糖尿病患者では、厳格な血糖コントロールと生活介入が重要である。小児糖尿病の予後改善にむけた介入を行う。小児糖尿病サマーキャンプは重要である。

小児糖尿病サマーキャンプへの小児2型糖尿病の参加例が増加している。この実態を調査する。

6) 1型糖尿病における免疫機構異常に関する研究

1型糖尿病は免疫機構異常により発症する。発症時には膵に対する自己抗体が出現する。日本人を含むアジア人では自己抗体の検出率が欧米人より低い。しかし、日

本人の膵自己抗体 (GAD 抗体, IA-2 抗体) の検出率は欧米とほぼ同等である。さらに、発症が高齢になるほど自己抗体の持続期間が長くなる。

また、1型糖尿病患者では高率に甲状腺自己抗体が陽性になる。約40%で陽性になる。甲状腺自己抗体の出現期間が一過性の群と恒常的な群の2群に分かれる。2群間での臨床上的相違点の有無を検討する。CTLA-4 遺伝子異常の解明を行っている。CTLA-4 蛋白の発現は自己免疫疾患で活性化しているT細胞の抑制をもたらす。この遺伝子の polymorphism (Exon 1, A/G 多型) について1型糖尿病との関連を追求している。CTLA-4 蛋白の発現はT細胞の中でもとりわけ Th2 系の T 細胞と関連がある。1型糖尿病や橋本病の自己免疫疾患と Th1/Th2 バランスとの関連を追求する。

7) 沖縄県における糖尿病患者の視力障害の実態調査

中途失明者の原因疾患の第一位は糖尿病である。沖縄県環境保健部と協力して、実態調査を行ってきた。中途失明者の約25%は糖尿病である。眼科医と連携してより詳細な臨床データを集積する。

8) 糖尿病患者における無症候性心筋虚血の機序解明

自律神経機能障害のある糖尿病患者では非糖尿病患者に比較して無症候性心筋虚血の頻度が高い。その機序については自律神経機能異常との関連が想定されている。糖尿病患者においてジピリダモール負荷心筋シンチグラフィを用いて無症候性心筋虚血の実態を調査すると同時に、末梢神経伝導速度 (特にF波潜時) や心電図の power spectrum 解析等を行い、無症候性心筋虚血の機序を解明する。発症の予防に役立てる。

9) 虚血性心疾患合併糖尿病患者における脂質代謝異常解明

糖尿病患者には虚血性心疾患の合併が多い。この合併の機序を食後の脂質上昇の観点から解明する。食後の高脂血症の検討はされていない。食後高脂血症の症例における PAI-1 遺伝子異常との関連も検討している。

10) インスリン強化療法中の糖尿病患者に対する低血糖の予防

α -glucosidase inhibitor は腸管でのブドウ糖の吸収を遅らせ、2型糖尿病の治療に用いられる。この α -glucosidase inhibitor がインスリン強化療法中の1型糖尿病患者の夜間低血糖の予防に有効である。今後多数例を検討する。インスリン療法中の2型糖尿病症例でも検討する。

11) 糖尿病患者の全県的なデータベース化

県内の主要な関連施設と協力し、同意を得られた患者の各病院共通のデータベースを構築する。この実施は患者のより良い治療と予後をもたらす。当面の目標は糖尿病合併症を調査する。

12) 「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模介入研究」 -厚生省長寿科学総合研究費の助成による多施設共同研究-

これまで行われた高齢糖尿病患者の長期追跡研究により、高血糖は糖尿病性網膜症及び糖尿病性腎症の、高脂血症、高血圧、高血糖は虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患発症や進行の危険因子であることが明らかになった。しかし、高齢糖尿病患者でそれらの危険因子をどこまでコントロールすべきかについては不明であり、意見が分

かれる。欧米では DCCT や UKPDS などの大規模介入試験研究により、血糖コントロールや血圧コントロールが糖尿病の合併症に対し予防効果があることが証明されている。それらの成績に従い、血圧値等に関しては目標値が提案されているが、高齢者糖尿病において適用される否かは不明である。

高齢者糖尿病における血糖、血圧、血清脂質などの危険因子に対する治療介入の有効性について検討する。高齢糖尿病患者を無作為に強化治療群と通常治療群に割りつけ、体重、血糖、血圧、血清脂質などの危険因子の治療効果について、前向き無作為比較対照試験で検討する。強化治療群では、体重、血糖、血圧、血清脂質などの危険因子を一定の基準を定め、それらの目標に向かってコントロールする。一方通常治療群では、特に具体的な目標を定めず通常の治療を行う。追跡中の両群における糖尿病合併症や動脈硬化性疾患の発症、進展、低血糖の頻度および QOL の変化を比較検討し、高齢者糖尿病における体重、血糖、血圧、血清脂質の治療介入の有効性および治療目標値を明らかにする。

13) 高度肥満者を対象とした肥満感受性遺伝子の解析、肥満関連腎症の遺伝子解析

沖縄県は、全国と比較して 40 歳以上で肥満者が増加している。特に男性にこの傾向が著しい。肥満は遺伝性が強い。高度肥満は遺伝である。肥満に関する遺伝子の解明は医療を大きく改善する。超肥満者を対象として遺伝子解析に取り組んできた。そしてレプチン遺伝子の 25CAG 多型が日本人の肥満に強く関連する事を発見して報告した。一方動物実験で、ラットにレプチンを高発現させると、脂肪組織の萎縮に伴う体重減少に加えて唾液腺が著明に萎縮することも明らかにした。この所見はレプチンによる摂食抑制および体重減少に合致する。しかも、レプチン高発現群と同量の食事を与えたコントロールラット群でも体重は減少するが、脂肪組織の萎縮は認めない。このことはレプチンが脂肪組織に特異的作用のあることを示している。

これまで Melanocortin-4 receptor や pro-opiomelanocortin, beta-1 adrenergic receptor 遺伝子なども既に解析を終えて報告した。現在、視床下部の摂食調整因子、脂質代謝の因子を解析している。さらに肥満を介して発症する糖尿病、腎症などへの遺伝子の解析もすすめている。特に protein kinase C (PKC) 遺伝子と肥満関連腎症との関連を明らかにする。

肥満の機序が解明され、その因子を標的とした抗肥満薬の開発が進んでいる。肥満治療の新しいアプローチをする。

14) 糖尿病早期腎症に対するウレミックトキシン吸着除去療法の検討

糖尿病腎症は、重要な糖尿病合併症の一つで、血糖コントロール、食事療法(塩分制限、蛋白制限)、降圧療法(ACEI, ARB を含む)を集学的に行っても、その進行を抑えるのは困難である。糖尿病は増加している。糖尿病腎症による腎障害や腎不全が増加している。現在透析導入の原因第 1 位は糖尿病腎症による。

これまでウレミックトキシン吸着除去療法は、進行した腎不全に行われてきた。我々は、この治療を糖尿病早期腎症に行い、有効にその進行を抑えるかを検討してい

る(OKINAWA study)。糖尿病早期腎症の新しい治療方針を確立する。

b. 基礎研究

1) 糖尿病発症機構

糖尿病発症分子機構を明らかにする。糖尿病発症の分子機構としては H^2O^2 産生-DNA 損傷が重要な役割を果たしていることを明らかにした。糖尿病発症の分子機構としては H^2O^2 産生-DNA 損傷とそのシグナル伝達を明らかにしつつある。糖尿病発症機構での NO の役割も明らかにした。糖尿病発症分子機構を DNA レベルで明らかにし、糖尿病発症を予防する。

2) インスリン分泌機構

インスリン分泌機構を膝灌流系、膵 β 細胞を用いて明らかにする。インスリン抵抗性糖尿病を呈す OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ラットはインスリン非依存型糖尿病(2 型糖尿病)のモデル動物である。このラットは高インスリン血症を呈し、40 週齢以前に顕性糖尿病を発症する。この OLETF ラットにインスリン抵抗性改善薬等を投与し、糖尿病発症抑制の有無及び *in vitro* の膵インスリン分泌能を検討する。組織学的に膵島の数、大きさ等を検討する。さらに、膵や肝の Glut 2 (糖輸送担体)の発現を検討する

3) NO (一酸化窒素)の膵 β 細胞に及ぼす影響

糖毒性 (glucotoxicity) および脂肪毒性 (lipotoxicity)の研究を行う。現在、膝灌流系において生理的な範囲の高血糖刺激が NO を産生することを明らかにしている。今までのところインスリン分泌のピークより遅れた一相性の NO の増加が認められている。特に軽度の糖尿病ラットの膵において NO 産生が高いことが明らかになっている。今後はこの NO 産生が NO 合成酵素 (cNOS) を介して起こるか否かの検討や Ca^{2+} や cGMP との関連性の検討を行う。さらには高血糖刺激による NO 産生が膵 β 細胞破壊に及ぼす影響を膝灌流系及び膵 β 細胞を用いて明らかにする。上記の一連の事項につき lipotoxicity の観点からの検討も行う。また、実際の糖尿病患者における NO と合併症との検討も行う。

4) 糖尿病性腎症にレニン-アンジオテンシン(RA)系とプロテインキナーゼ C(PKC)が及ぼす影響

糖尿病合併症において、RA 系と PKC はともに重要な役割をしている。我々はノックアウトマウスを用い、PKC の重要性を示した。培養細胞の実験では、RA 系は PKC を刺激する事が示されている。糖尿病マウスを用いて、*in-vivo* で両者の関連を明らかにする。RA 系はインスリンの作用を阻害する事がわかっている。RA 系によるインスリン阻害において PKC の役割を明らかにする。分子レベルでの解析、IRS-1, Akt, eNOS リン酸化への影響を明らかにする。さらに RA 系と PKC が酸化ストレスにどのように関与するかを明らかにする。特に NADPH オキシダーゼとの関連を解析する。

5) 脂肪肝でのインスリンシグナル変化

脂肪肝では、肝でのインスリン抵抗性が生じ全身糖代謝に悪影響を及ぼすと推測されている。アンジオテンシノーゲン受容体拮抗薬や一部のスタチン製剤は脂肪肝を改善する。現在肥満モデルマウスを用いて、これらの薬剤が脂肪肝に与える影響について解析している。脂肪肝

改善によりインスリンシグナルの変化、全身糖代謝にあたる影響について解析する。肝臓でのAktリン酸化等のインスリンシグナルの変化、さらに肝繊維化への進展抑制についても解析する。

3. 副腎 (高須信行, 小宮一郎, 幸喜毅, 大城譲, 池間朋己)

1) 副腎腫瘍の画像診断

CT-scanにより副腎腫瘍の術前組織診断が可能である。現在、エコー検査で術前診断が可能か否かの検討を行っている。さらに、最近発見頻度が増加している副腎偶発腫、特にsubclinical Cushing症候群とアルドステロン症の合併例において、CT-scanやMRIにて特異な画像を呈することを見いだしている。多数例の検討を行う。

原発性アルドステロン症は高血圧症の5-10%を占める。過形成による原発性アルドステロン症である特発性アルドステロン症 (IHA) や本態性高血圧と診断されていた症例の中に、片側腫瘍であるアルドステロン産生腫瘍 (APA) が見つかる症例があることが分かってきた。アルドステロン産生腫瘍 (APA) の症例で逆説的副腎過形成が存在することをCT-scan等により証明すれば、前述の仮説が裏づけられる。CT-scanやMRIにてこれを行う。

2) 副腎腫瘍患者の遺伝子異常の検討

先天性の高血圧症を呈する Apparent mineralocorticoid excess syndrome (AME 症候群) はアルドステロン合成に関わる *CYP11B2* とコルチゾール合成に関わる *CYP11B1* のキメラ遺伝子が原因である。ホルモン産生副腎腫瘍における、これら *CYP11B2* や *CYP11B1* 遺伝子の異常の有無 (genomic および somatic) を検討している。さらには副腎偶発腫でも検討を行う。

また、沖縄県では系統的な検索が成されていない多発性内分泌腺腫症 (MEN) の臨床的なデータを収集する。さらに上記の遺伝子異常やRET癌遺伝子異常について検討する。

4. 高血圧 (高須信行, 小宮一郎, 幸喜毅, 大城譲, 池間朋己)

本態性高血圧患者における副腎酵素遺伝子異常を解析する。血漿レニン活性 (PRA) による本態性高血圧の分類は古くから行われてきた。正レニン性本態性高血圧が50-60%、高レニン性本態性高血圧が10-20%で、低レニン性本態性高血圧が30%を占める。この低レニン性本態性高血圧に着目し、検討してきた。低レニン性本態性高血圧では、何らかの理由で循環血漿量の増加が存在すると推測され、内分泌性高血圧の代表的疾患である原発性アルドステロン症と類似する。

本態性高血圧患者の10-14%に、高ナトリウム血症 (147 mEq/l 以上)、PRAの抑制と相対的高アルドステロン血症 (Ald/PRA比300以上) がある。これらの患者では血中DOC (11-deoxycorticosterone), 18-OH-DOC (18-hydroxy-DOC) が増加する。

低レニン性本態性高血圧患者ではアルドステロン合成酵素であるチトクローム p450AS の遺伝子 (*CYP11B2*) polymorphism が存在している可能性が考えられ、これの変異について検討した。*CYP11B2* の Exon 4 の Lys¹⁷³Arg 変異の検討を行った。相対的高アルドステロン症の患者

(低レニン性高血圧症の一部) で、Lys¹⁷³ 変異が多い。さらに、*CYP11B2* の promoter 領域-344T/C polymorphism の検討も行い、-344T と Lys¹⁷³ 変異は完全に一致し linkage disequilibrium にあることがわかった。今後は renin-aldosterone-angiotensin 系に関わる他の遺伝子異常の検討を行う。さらに-344T と Lys¹⁷³ 変異の *CYP11B2* の機能解析を行う。

5. 循環器

a. 臨床研究 (比嘉聡)

(A) 不整脈疾患の新たな診断と治療法の開発

高周波カテーテルアブレーション (RFCA) とインプラントを行う。RFCA を1,000例以上、植え込み型除細動器100例以上、心室再同期療法50例以上を行ってきた。上室性頻拍症および特発性心室性頻拍症のほとんどが根治可能であった。しかし心房細動に代表されるように従来のRFCAで治療困難な頻拍症がいまだに存在する。このような難治例のため頻拍回路の正確な同定法や新たなアブレーション法の開発が必要である。2006年に国内で初めて3次元非接触性マッピング法を導入し、これら難治性頻拍症の根治に取り組んだ。

(1) 通常型心房粗動

通常型心房粗動の頻拍は三尖弁-下大静脈間の線状焼灼により根治が可能である。線状焼灼後に残存する gap が再発の原因となる。従来頻拍回路の同定のみを用いられてきた3次元マッピングシステムをブロックライン上に残存する gap を検索するツールとして応用する。

(2) 非通常型心房粗動

非通常型心房粗動の頻拍は三尖弁-下大静脈間の線状焼灼のみでは根治は不可能である。これまでに右房内で生じる頻拍として (1) upper loop reentry (分界稜に存在する gap conduction を頻拍回路の下端として右房を巡回する reentry), lower loop reentry (分界稜に存在する gap conduction を頻拍回路の上端として右房を巡回する reentry), (2) double loop reentry (通常型心房粗動と upper または lower loop reentry が同時に巡回する reentry), (3) scar related reentry (瘢痕組織の周囲を巡回する reentry), (4) figure of eight reentry (2つの興奮波が central common pathway を同時に伝導し隣接する2つの解剖学的障壁の間を巡回する reentry) が同定されている。非通常型心房粗動では発作中、興奮波が上記(1)-(4)のリエントリー間を複雑に移行することが報告されている。また心房細動の全く新しい維持機序として、非通常型心房粗動中に fibrillatory conduction を伴い、体表面心電図上心房細動様を呈する疾患群がある。従来心房細動とされていた症例のなかに非通常型心房粗動が含まれている。治療は(1)および(2)では分界稜に存在する gap conduction と三尖弁-下大静脈間の解剖学的狭路の線状焼灼、(3)および(4)では必須伝導路の線状焼灼である。このように非通常型心房粗動の詳細な研究は一部の心房細動の機序を解明していく上で重要である。これまで用いられてきた3次元マッピングシステムではこれら頻拍周期が変化する不安定な頻拍回路の解明は困難である。症例に応じて頻拍回路を同定し、至適焼灼部位を決定する不整脈のテーラーメイド治療を可能にする新しい非接触性非透視性3次元マッピン

グシステムを導入した。非接触性非透視性3次元マッピングシステムを用いたテーラーメイド治療を発展させる。

(3) 発作性心房細動

肺静脈隔離法の臨床応用を行い、良好な成績を収めた。肺静脈周囲の左心房を線状および円周状焼灼することにより不整脈トリガーおよび頻拍回路基質を同時に隔離する治療法の有用性が報告されている。線状および円周状焼灼に必要な3次元マッピングシステムおよびカテテルナビゲーションシステムを導入した。また焼灼困難例に対して新しいアブレーションシステム(冷凍凝固, レーザー, 超音波)の臨床応用をする。

(4) 慢性心房細動

慢性心房細動における不整脈源の同定は困難である。心房細動中の不整脈源同定法としてアブレーションカテテルからの高解像度マッピング局所電位波形から高頻度興奮部位を心房内で検索して治療部位を決定している。この方法はこれまで行われてきた肺静脈隔離法のように画一的なアプローチとは異なり、症例ごとに治療部位を決定し、高頻度ペーシングによる誘発が困難になるまで不整脈発生源を焼灼していく方法である。これまで40例に行ったが、約半数で洞調律を維持している。3次元非接触性マッピング法を用いた不整脈基質同定法を新たに開発する。

(5) 器室的心疾患に伴う心室頻拍

虚血性心疾患、心筋症に合併する心室頻拍は血行動態を悪化する。心室頻拍発作誘発は危険をとまなう。発作誘発による頻拍回路の同定は困難である。このような症例でも洞調律中に緩徐伝導部位の電位をマッピングすることで心筋組織内の頻拍回路を推定することが可能である。仮想の頻拍回路の解剖学的狭路を横断するブロックラインを作成することで発作を誘発することなく難治性心室頻拍の抑制が可能かを検討する。またこのような疾患群では心外膜側アプローチ法によるマッピング法およびアブレーション法が有用である。

(B) 植え込み型除細動器(ICD: implantable cardioverter defibrillator)挿入患者の疫学調査研究

ICD植え込み施設認定基準を満たし、1998年より心室細動・持続性心室頻拍など致死的不整脈例へ植え込み術を施行してきた。ICDは突然死予防に効果がある。5年生存率の不良であった致死的心室性不整脈合併症例においてもICDの有効性が確認された。また2006年からは両心室ペーシング機能を併せ持ち優れた新世代ICD(CRTD)の使用も可能になった。2002年のAHA/JACC/NASPEの適応基準拡大改訂をふまえ、植え込み後の予後や作動状況を追跡調査する。リスク層別化・危険因子を推定する。

(C) 心室再同期療法(慢性心不全に対するペーシング療法-CRT: cardiac re-synchronization therapy)のレスポンスの有効指標の開発

心室再同期療法施設認定基準を満たし、2005年から本格的に高度慢性心不全症例に対し同治療を施行してきた。高度心機能低下例では両心室の電氣的同期性が失われていることが多い。このような症例で両心室の電氣的同期性を回復させることが心拍出量増加につながる。右室および左室を同時、または時相を変えて電気刺激するCRTは、慢性心不全に対する画期的ペーシング療法として

QOLおよび予後の改善が期待できる。本治療の適応を拡大し、中等度心機能低下例での有用性を検討する。

(D) 非侵襲的心臓電気生理学的検査による不整脈基質の新たな同定法の開発

侵襲的心臓電気生理学的検査を行う前に非侵襲的方法により心房細動発症起源や機序を推定することは治療法の選択や治療効果および予後判定に重要である。PおよびQRS波加算平均心電図やホルター心電図・心拍数変動を解析する。非侵襲的心臓電気生理学的検査で解析する。

(E) 沖縄県人におけるQT延長症候群(LQTS)およびBrugada症候群の疫学調査研究

LQTSは薬剤誘発性LQTSとの関連が示唆されるLQT6、さらに最近発見されたAndersen症候群を加え、少なくとも7つの病型が、それぞれ異なる染色体部位と連鎖することが示されている。Brugada症候群でも心筋Naチャンネル(SCN5A)の遺伝子変異が報告された。今後、沖縄県人におけるLQTSおよびBrugada症候群患者の詳細な臨床データおよび遺伝子解析を行い、予後との関連を追跡する。

b. 基礎研究(比嘉聡)

(A) 内分泌・代謝性疾患における心機能、循環動態の特徴

甲状腺ホルモンと各種循環調節ペプチドが、正常および虚血再灌流心、または実験的糖尿病ラット、肥満インスリン抵抗性ラットの心機能、循環動態および実験的誘発心房細動におよぼす影響をworking heart法を用いて検討している。甲状腺中毒症ラットモデルで、体表心電図、活動電位、電位依存性 Na^+ 、L型 Ca^{2+} チャンネル電流($I(\text{Na})$ 、 $I(\text{Ca}(\text{L}))$)、内向き整流 K^+ チャンネル電流($I(\text{K}1)$)、一過性外向き K^+ チャンネル電流($I(\text{to})$)、遅延型整流 K^+ チャンネル電流($I(\text{K}(\text{delay}))$)を測定した。甲状腺中毒症ラットモデルでは、頻脈、心房細胞肥大とともに活動電位の短縮、膜容量の増大、インプットレジスタンス($R(\text{in})$)の減少がみられた。 $I(\text{Na})$ 、 $I(\text{K}1)$ は不変だったが、 $I(\text{Ca}(\text{L}))$ が低下し $I(\text{K}(\text{delay}))$ が増加していた。甲状腺中毒ラットでは、活動電位時間(APD20%, 50%, 90%)は短縮し、最大活動電位 Max dV/dt は増大した。 Na チャンネルブロッカー-pilsicainideは心拍数を変えずにP波と Qtc を増加させた。pilsicainideは最大活動電位 Max dV/dt を減少させ、ネット内向き電流を抑制することで、甲状腺中毒モデルの心房伝導速度を抑制し心房性不整脈の予防に有効な可能性がある。

(B) 不整脈

(1) 心房細動発生機序についての研究

左房-肺静脈間に存在する心筋組織から発生する巣状興奮が発作性心房細動の発生に重要である。しかし左房-肺静脈間の心筋組織がどのようにして、巣状興奮を発生させるかは不明である。従ってまず左房-肺静脈間心筋を用いた心房細動モデルを作成する。カテコールアミン、甲状腺ホルモンの自動能または撃発活動誘発に及ぼす効果と各種イオンチャンネルの関与を、パッチクランプ法を用いて検討する。インスリン抵抗性・高インスリン血症が心筋細胞イオンチャンネル動態を変化させ不整脈作用を惹起することが示唆されている。上記モデルラットを用いて機序を解明する。

(2) 心房細動維持機序についての研究

心房細動の維持に重要なのは心房筋の電氣的および構

造的リモデリングである。単離心房筋で、カテコールアミン、甲状腺ホルモン存在下電气的リモデリングの成因に関与すると考えられる膜イオン電流の測定と各種チャンネルの発現レベルの関係を検討する。

6. 血液・腫瘍

a. 臨床研究 (増田昌人, 友寄毅昭, 奥平多恵子)

1) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) に対する骨髄非破壊的移植療法

ATL に対するミニ移植の臨床研究を行った。骨髄非破壊的移植療法は、高年齢層の ATL にも実施可能であり、「有効」と判断した。臨床経過および in vitro データから、移植片対 ATL 効果の存在や特異的細胞傷害性 T 細胞の存在が示唆され、寛解例では human T-cell leukemia virus type-I (HTLV-I) プロウイルス量も減少した。本移植法は ATL に対する新規治療法として有望であり、第 2 期プロトコルを開始した。

2) ATL に対する化学療法

「ATL に対する VCAP/AMP/VECP 療法 (modified LSG15) と biweekly CHOP 療法 (modified LSG19) による第 III 相試験」を行なった。治療成績を解析中である。

3) ATL における微小残存病変 (minimum residual disease: MRD) の検討

「ATL における MRD 検査法の臨床応用についての研究」を行った。HTLV-I プロウイルス量を real-time PCR で MRD としてモニタリングし、血清中 sIL-2R 濃度等との比較により予後との関連を解析中である。

4) 末梢性 T 細胞性 NHL および ATL に対する化学療法

「末梢性 T 細胞非ホジキンリンパ腫および成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL 急性型およびリンパ腫型) に対する THP-COP 療法の有用性の検討 (K-HOT プロトコル T-ML01)」を行っている。治療成績を解析中である

5) NK/T 細胞リンパ腫に対する化学療法

「未治療限局期鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する放射線療法と DeVIC 療法との同時併用療法の第 I/II 相臨床試験」を行っている。

6) 進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する化学療法

「未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法+化学療法 [Rituximab+standard CHOP (R-S-CHOP) vs Rituximab+bi-weekly CHOP (R-Bi-CHOP)] のランダム化比較第 II/III 相試験」を行っている。

7) 再発・難治性中高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する救済療法としての超大量化学療法+自己末梢血幹細胞移植

「再発・難治性中高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する救済療法としての大量化学療法+自己末梢血幹細胞移植の有効性に関する検討 (CHASE-MCEC, CHASE-LEED randomized phase II Study)」を行っている。

8) 多発性骨髄腫に対する化学療法

「多発性骨髄腫に対する寛解導入療法有効患者を対象とした interferon- α , prednisolone による維持療法の第 III 相ランダム化比較試験」を行っている。

9) 同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の比較研究

「成人白血病に対する HLA 一致同胞ドナーからの同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の臨床第 III 相非盲検無作為割付比較試験」を行っている。

10) 好中球減少による発熱 (febrile neutropenia:FN) に対する抗菌化学療法

「FN に対する抗菌化学療法における注射用 Fluoroquinolone 薬の臨床的位置付けの検討 (K-HOT プロトコル T-ML01)」を行っている。

11) 造血器疾患における抗菌剤不応熱時の抗真菌剤の有効性と安全性

「新規抗真菌剤ミカファンギンによるエンピリックセラピー; 造血器疾患ならびに固形癌患者における抗菌剤不応熱時での有効性と安全性の検討」を行っている。

12) 進行期中悪性度 B リンパ腫に対する化学療法

「未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型 B リンパ腫に対する R-CHOP 療法における Rituximab の投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第 II/III 相試験」を行っている。

b. 基礎研究 (増田昌人, 友寄毅昭, 奥平多恵子)

1) Ras 遺伝子を導入したマウス造血前駆細胞における mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路及び phosphatidylinositol-3 kinase (PI3-K) 経路を介したアポトーシス抑制蛋白 Survivin の制御の検討

Survivin はアポトーシス抑制蛋白で細胞周期依存性にその発現が制御されており、Ras 遺伝子の活性化と Survivin の発現の関連が報告されている。Ras 経路には MAPK 経路及び PI3-K 経路が存在する。Ras 遺伝子の活性化による Survivin の発現が MAPK 及び PI3-K 経路を介するものか検討した。サイトカイン依存性マウス造血前駆細胞である Baf-3 細胞に Ras 遺伝子を導入し、MAPK 経路及び PI3-K 経路を特異的に活性化した。Survivin の細胞周期依存性発現はエルトリエーションにより各周期の細胞を分離して解析した。さらに Survivin 遺伝子のプロモータ解析を行い Ras 遺伝子の作用部位を特定した。結果: Ras 遺伝子により活性化された MAPK 及び PI3-K 経路にて Survivin が制御されていることが明らかとなった。Survivin のプロモータ解析にて Ras 遺伝子が特異的に作用する部位を同定した。各細胞周期の解析では G2/M 期の Survivin の発現が Ras 遺伝子の活性化により増強することが明かとなった。

2) 成人 T 細胞白血病 (ATL) の発症機序, 病態の解析および新規治療薬の開発

ATL はレトロウイルスである HTLV-1 が関与する T 細胞性リンパ腫である。ATL は HTLV-1 が感染したキャリアより、40 年から 60 年の潜伏期を経て発症する。病型は緩徐な経過を辿るくすぶり型、慢性型と劇症の急性型、リンパ腫型の 4 型に分類される。くすぶり型、慢性型は経過中にしばしば急性型に移行する。ATL 発症には HTLV-1 感染および宿主のゲノム、遺伝子変異、エピジェネティックな変化 (メチル化など) が関与する (「多段階発癌機構」)。ATL は難治性で、特に急性型、リンパ腫型の予後は極めて不良であり、現在まで予後を改善する治療法は確立されていない。九州・沖縄において HTLV-1 感染キャリア、ATL 患者数は際立って多く、その発癌機構、病態解明、有効な治療法開発は重要である。

(1) Death associated protein (DAP)-kinase 遺伝子のメチル化

ATL の難治性の要因として、ATL 細胞のアポトーシス耐

性が挙げられる。ATL 細胞はインターフェロン, Fas ligand, 抗腫瘍剤刺激に対しアポトーシス耐性を示す。DAP-kinase はインターフェロン, Fas ligand によって誘導されるアポトーシスを正に制御する遺伝子であり, ATL の腫瘍化, 進展, 劇症化に関与している可能性がある。HTLV-1 キャリア, ATL 患者検体を用いて DAP-kinase 遺伝子のメチル化を解析中である。加えて, ATL 細胞に対する脱メチル化剤の抗腫瘍効果についても検討を行う。

(2) ゲノム異常解析

臨床病態の異なるリンパ腫型と急性型 ATL について, ゲノム異常解析を array CGH 法を用いて行った。リンパ腫型でゲノム異常領域が多く認められた。急性型では 3 番染色体領域の増幅, リンパ腫型では 4, 7 番染色体の増幅, 13q 染色体の欠損が特徴的であった。リンパ腫型と急性型 ATL とも HTLV-1 を病因とするが, 腫瘍化に至る経路は異なると推測される。今後, 標的遺伝子の同定が, 発癌機構の解明に寄与できる。

(3) 新規合成レチノイド NIK-333 の抗腫瘍効果

レチノイドである all-trans retinoic acid は ATL に対し抗腫瘍効果を有する。また, 新規合成レチノイドである NIK-333 は C 型肝炎ウイルスによる肝細胞癌の術後再発を抑制する事が報告されている。NIK-333 の ATL に対する抗腫瘍効果を検討した。in vivo 実験において, NIK-333 は HTLV-1 感染細胞, ATL 細胞に対し, 増殖抑制, アポトーシス誘導を示した。さらに, ATL 細胞株移植 SCID マウスに対し, NIK-333 を投与したところ腫瘍の増殖が抑制された。NIK-333 は新規 ATL 治療薬あるいは発症予防薬として期待される。

3) DNA 損傷による apoptosis における Bim の関与

DNA 損傷による apoptosis は腫瘍化および化学療法抵抗性に重要な働きをもつ。Bcl-2 family の一員である Bim はサイトカイン除去による apoptosis において重要な働きを示すが, DNA 損傷による apoptosis における Bim の働きは明らかでない。そこで IL-3 依存性細胞株 Baf3 を用いて紫外線 (UVC) による apoptosis における Bim の関与を検討した。結果:IL-3 除去後に UVC を照射すると 20J/m² では相加的に apoptosis を誘導するが, 80 J/m², 200 J/m² とより高い UVC 照射量では逆に apoptosis が減少し, IL-3 除去による Bim の発現が抑制されることを見いだした。この調節が転写によるものかどうかを調べるため promoter assay を行った。Bim 遺伝子の intron-1 に UV-responsive element (URE) が存在すること, URE 依存性に Bim promoter の活性が抑制されることがわかった。さらに, ゲルシフトアッセイおよびクロマチン免疫沈降法を用いて URE に結合する転写因子が cyclic AMP response element modulator (CREM) であることが判明した。Baf3 細胞において CREM activator (t, t1, t2) と repressor (a, b, g) isoform が発現しているが UVC 照射により CREM の全ての isoform の発現が抑制された。これらのことから紫外線は CREM の発現を抑制することにより Bim の発現を抑制し apoptosis を抑制する。現在, CREMt 過剰発現, Baf3 細胞および CREMt ノックダウン Baf3 細胞を用い解析する。

4) Glucocorticoid(GC)によるアポトーシスおよび Bim 発現調節の解析

GC は正常リンパ球やリンパ系腫瘍のみならず, 一部の

骨髄系腫瘍にアポトーシスを誘導する。また, GC はリンパ系腫瘍において治療に重要な役割を占める。GC によるアポトーシスの機序に関しては多くの研究がなされてきたが, 完全には解明されていない。近年, microarray 法を用いて, GC によるアポトーシスの際に調節されている遺伝子の候補が多数報告されている。これらの遺伝子の中で, アポトーシスのメインマシナリーである Bcl-2 ファミリータンパク質としては Bim の up-regulation および Bcl-2 の down-regulation が報告されている。そこで GC による Bim の発現調節機序に関し検討した。human pro B cell line, 697 cell を用いて reporter assay を行い, GC の有無による promoter 活性の違いを調べた。これまでの報告から GC により Bim の mRNA は増加するので, GC 添加により Bim の promoter 活性は増加すると予測していたが, 逆に GC 添加により Bim の promoter 活性は約半分に低下した。GC により GILZ という転写因子が増加し Bim promoter の FHRE を介して Bim の発現を抑制することが報告されているが, FHRE mutant を用いた結果では転写活性に差はなかった。GC 依存性に転写活性を抑制する cis-element を同定する。GC による Bim の発現増加が Bim mRNA の寿命調節による可能性を検討する。

5) 原発性体腔性リンパ腫の発症機序, 病態の解析

原発性体腔性リンパ腫(primary effusion lymphoma: PEL)は腫瘍塊を形成せず, 腫瘍細胞が体腔液中で増殖する特異な非ホジキンリンパ腫である。Human herpes virus-8 (HHV-8)が病因として知られているが, HHV-8 非感染の PEL (malignant effusion lymphoma: MEL)も報告されている。PEL および MEL の発症機序, 病態は未だ不明である。予後は不良である。治療法は確立されていない。これらの細胞株は世界的にも少数であるが, HHV-8 感染 PEL 細胞株 (MEL-1) および HHV-8 非感染非感染 MEL 細胞株 (STR-428) を樹立した。SCID マウスへ MEL-1 を移植し, 体腔性にリンパ腫細胞が増殖することを確認した。MEL-1 細胞株および移植マウスは PEL の病態解析, 新規治療法の開発に有用である。STR-428 では HHV-8 以外の病因因子の検討が可能である。さらに MEL-1 と STR-428 の比較検討により HHV-8 関連あるいは非関連因子の詳細な情報が得られる事が期待される。また, STR-428 の染色体変異のひとつとして t(3;8) (q27;q24) が検出され, 遺伝子解析により C-MYC 遺伝子転座が認められた。C-MYC はリンパ腫発症に関与する重要な癌遺伝子である。免疫グロブリン遺伝子等との相互転座がリンパ腫発症に関与する事が知られているが, t(3;8) (q27;q24) はこれまでに報告のない転座である。この染色体転座の検討により, 新規の C-MYC 活性化機序が解明される可能性がある。

6) Bernard-Soulier 症候群 (BSS) の遺伝子解析

血小板膜糖蛋白 (GP) Ib/IX/V 複合体の欠損・異常に起因する先天性血小板機能異常症である BSS 患者 2 例を経験し, 患者末梢血単核球より DNA を抽出し, GPIb α GPIb β GPIX 遺伝子のシーケンスを行った。結果:2 症例の GPIX 遺伝子の同部位にナンセンス変異 (Trp126→stop) を認め, BSS 発症の原因と考えた。

7) G-band 法では検出できなかった masked type 8; 21 転座の SKY 法による解析

G-band 法で 46, XX, t(8; 17) (q22;p13) の核型異常がみられた AML (M4E0) 患者を解析した。SKY 法では 17p13

に 8q22 が転座していたが、8q22 には 17p13 ではなく 21q22 が転座し、G-band 解析では正常と判定された 21

番染色体では、SKY 法では 21q22 に 10 番染色体由来の断片が不均衡型転座していた。SKY 法の有用性を示した。

B. 研究業績

著 書

- BD07001: 高須信行: 急性・亜急性甲状腺炎. 今日の治療指針, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢(編), 540-541, 医学書院, 東京, 2007. (B)
- BD07002: 高須信行: 甲状腺疾患とヨード. 栄養予防治療学, 武田英二, 長谷部正晴(編), 337-346, 永井書店, 大阪, 2007. (A)
- BD07003: 高須信行: 甲状腺機能低下症. DATA で読み解く内科疾患, 総合臨床編集部(編), 753-762, 永井書店, 大阪, 2007. (B)
- BD07004: 高須信行: 沖縄のライフスタイルと糖尿病. 赤ちゃんから始める生活習慣病の予防, 安次嶺薫(編), 183-203, ニライ社, 那覇, 2007. (B)
- BD07005: 高須信行: 日本甲状腺学会 50 周年を記念して. 21 世紀の甲状腺診療・研究への展望, 日本甲状腺学会(編), 92-93, メディカルレビュー社, 東京, 2007. (B)

原 著

- OI07001: Takasu N, Nakamatsu T, Nakachi K: Influence of age on exophthalmos and thyrotrophin receptor antibodies in 123 untreated patients with Graves' disease and 560 normal control subjects. *Austral J Age* 2007; 26: 21-28. (A)
- OI07002: Takasu N, Yogi H, Takara M, Higa M, Kouki T, Ohshiro Y, Mimura G, Komiya I: Influence of motorization and supermarket-proliferation on the prevalence of type 2 diabetes in the inhabitants of a small town on Okinawa, Japan. *Intern Med* 2007; 46: 1899-1904. (A)
- OI07003: Takasu N, Hayashi M, Takara M, Iha T, Kouki T, Ohshiro Y, Ogawa Y: False-positive 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan in a patient with angiomyolipoma; positive MIBG scan does not necessarily indicate the presence of pheochromocytoma. *Intern Med* 2007; 46: 1717-1721. (A)
- OI07004: Chinen I, Shimabukuro M, Yamakawa K, Higa N, Matsuzaki T, Noguchi K, Ueda S, Sakanashi M, Takasu N: Vascular lipotoxicity: endothelial dysfunction via fatty-acid-induced reactive oxygen species overproduction in obese Zucker diabetic fatty rats. *Endocrinology* 2007; 148: 160-165. (A)
- OI07005: Shimabukuro M, Higa N, Oshiro Y, Asahi T, Takasu N: Diagnostic utility of brain-natriuretic peptide for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 323-329. (A)
- OI07006: Lee PC, Tai CT, Lin YJ, Liu TY, Huang BH, Higa S, Yuniadi Y, Lee KT, Hwang B, Chen SA: Noncontact three-dimensional mapping guides catheter ablation of difficult atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Int J Cardiol* 2007; 31: 154-163. (A)
- OI07007: Lin YJ, Higa S, Tai CT, Kao T, Tso HW, Tsao HM, Chang SL, Lo LW, Hsieh MH, Chen SA: Validation of the frequency spectra obtained from the noncontact unipolar electrograms during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1147-1153. (A)
- OI07008: Taira T, Nagasaki A, Tomoyose T, Miyagi JI, Kakazu N, Makino S, Shinjyo T, Taira N, Masuda M, Takasu N: Establishment of a human herpes virus-8-negative malignant effusion lymphoma cell line (STR-428) carrying concurrent translocations of BCL2 and c-MYC genes. *Leuk Res* 2007; 31: 1285-1292. (A)

- OI07009: Yabiku K, Hayashi M, Komiya I, Yamada T, Kinjo Y, Ohshiro Y, Kouki T, Takasu N: Polymorphisms of interleukin (IL)-4 receptor alpha and signal transducer and activator of transcription-6 (Stat6) are associated with increased IL-4/Ralpha-Stat6 signalling in lymphocytes and elevated serum IgE in patients with Graves' disease. *Clin Exp Immunol Clin Exp Immunol* 2007; 148: 425-431. (A)
- OI07010: Yamanoha A, Nagasaki A, Nakachi S, Kinjo S, Takasu N: Air-leak syndrome associated with bronchiolitis obliterans after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2007; 85: 95-96. (A)
- OI07011: Okudaira T, Hirashima M, Ishikawa C, Makishi S, Tomita M, Matsuda T, Kawakami H, Taira N, Ohshiro K, Masuda M, Takasu N, Mori N: A modified version of galectin-9 suppresses cell growth and induces apoptosis of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines. *Int J Cancer* 2007; 120: 2251-2261. (A)
- OI07012: Hasegawa H, Yamada Y, Komiyama K, Hayashi M, Ishibashi M, Sunazuka T, Izuhara T, Sugahara K, Tsuruda K, Masuda M, Takasu N, Tsukasaki K, Tomonaga M, Kamihiro S: A novel natural compound, a cycloanthranilylproline derivative (Fuligocandin B), sensitizes leukemia cells to apoptosis induced by tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) through 15-deoxy-Delta 12, 14 prostaglandin J2 production. *Blood* 2007; 110: 1664-1674. (A)
- OI07013: Shimabukuro M, Chinen I, Higa N, Takasu N, Yamakawa K, Ueda S: Effects of dietary composition on postprandial endothelial function and adiponectin concentrations in healthy humans: a crossover controlled study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 923-928. (A)
- OI07014: Ohshiro Y, Takasu N: Role of protein kinase C-activation in diabetic nephropathy. *Curr Med Liter-Diabetes* 2007; 24: 61-64. (A)
- OI07015: Sonoki T, Tatetsu H, Nagasaki A, Hata H: Molecular cloning of translocation breakpoint from der(8)t(3;8)(q27;q24) defines juxtaposition of downstream of C-MYC and upstream of BCL6. *Int J Hematol* 2007; 86: 196-198. (A)
- OI07016: Ishikawa C, Matsuda T, Okudaira T, Tomita M, Kawakami H, Tanaka Y, Masuda M, Ohshiro K, Ohta T, Mori N: Bisphosphonate incadronate inhibits growth of human T-cell leukaemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukaemia cells by interfering with the mevalonate pathway. *Br J Haematol* 2007; 136: 424-432. (A)
- OI07017: Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, Ikeda S, Masuda M, Nagoshi H, Ueda R, Tamura K, Sano M, Momita S, Yamaguchi K, Kawano F, Hanada S, Tobinai K, Shimoyama M, Hotta T, Tomonaga M: VCAP-AMP-VECP Compared With Biweekly CHOP for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5458-5464. (A)
- OI07018: Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T: Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2007; 25: 841-848. (A)
- OI07019: Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, Shimabukuro M, Ueda S, Funahashi T, Matsuzawa Y: A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77: 151-154. (A)
- OI07020: Nakazato T, Nagasaki A, Nakayama T, Shinhama A, Taira N, Takasu N: Sinonasal zygomycosis in a patient with myelodysplastic syndrome following non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Intern Med* 2007; 46: 1881-1882. (A)
- OI07021: Nagasaki A, Miyagi T, Taira T, Shinhama A, Kojya S, Suzuki M, Aonahata M, Yoshimi N, Takasu N: Adult T-cell leukemia/lymphoma with multiple integration of HTLV-1 provirus presenting as an isolated paranasal sinus tumor: A case report. *Head Neck.* 2007; 30: 815-820. (A)

OI07022: Tomoyose T, Nagasaki A, Uchihara JN, Kinjo S, Sugaya K, Onaga T, Ohshima K, Masuda M, Takasu N: (A)
Primary adrenal adult T-cell leukemia/lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2007; 82: 748-752.

OD07001: 湧上民雄, 砂川優, 小宮一郎, 高須信行: 沖縄県における3ヶ月間の集中的生活指導の内臓脂肪, イン (B)
スリン抵抗性に及ぼす影響. *日本体質学会雑誌*, 69: 172-177, 2007.

症例報告

CI07001: Yamanoha A, Nagasaki A, Nakachi S, Kinjo S, Takasu N: Air-leak syndrome associated with (A)
bronchiolitis obliterans after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2007; 85: 95-96.

CD07001: 宮城敬, 長崎明利, 新里脩, 大島孝一, 高須信行: 指状嵌入細胞肉腫/腫瘍の1例. *癌と科学療法*, 34: (B)
469-471, 2007.

CD07002: 山入端敦, 長崎明利, 高須信行: 急性前骨髄性白血病に対する ATRA 治療中に生じた陰囊潰瘍. *内科*, (B)
99: 556-556, 2007.

CD07003: 長崎明利, 金城祥乃, 高須信行, 渡嘉敷崇: 平山病(若年性一側上肢筋萎縮症)の1例. *内科*, 99: (B)
931-931, 2007.

CD07004: 仲地佐和子, 長崎明利, 大湾勤子, 内原照仁, 藤田次郎, 大島孝一, 宮城敬, 平良民子, 平良直也, 高 (B)
須信行: 肺原発ホジキンリンパ腫2症例報告および文献的考察. *癌と化学療法*, 34: 2279-2282, 2007.

CD07005: 飯降直男, 関根理, 山城啓子, 古家美幸, 山城小百合, 玉那覇民子, 石橋里江子, 辻井悟, 石井均: 過 (B)
去10年間に入院した甲状腺クリーゼ9症例の臨床的検討. *ホルモンと臨床*, 55: 97-102, 2007.

総説

RI07001: Ohshiro Y, Takasu N: Role of protein kinase c- β activation in diabetic nephropathy. *Current Medical (A)*
Literature; Diabetes 2007; 24: 61-64.

RD07001: 赤水尚史, 佐藤哲郎, 磯崎収, 鈴木敦詞, 脇野修, 飯降直男, 坪井久美子, 門傳剛, 幸喜毅: 甲状腺疾 (B)
患診療スタンダードと新たなチャレンジ 甲状腺クリーゼ わが国の診断基準作成. *内科*, 100: 882-885, 2007.

RD07002: 島袋充生: サロゲートマーカーを用いた臨床試験 糖尿病・メタボリックシンドローム. *臨床薬理*, 38: (B)
311-316, 2007.

RD07003: 比嘉盛丈, 島袋毅, 田仲秀明, 島袋充生: メタボリックシンドロームにおけるテルミサルタンの降圧, (B)
代謝改善作用. *Pharma Medica*, 25: 86-91, 2007.

RD07004: 島袋充生: 本邦におけるメタボリックシンドロームの実態と対策 新診断基準をうけて 沖縄における (B)
メタボリックシンドロームの実態. *人間ドック*, 21: 1116-1120, 2007.

RD07005: 島袋充生: メタボリックシンドローム up to date 脂肪毒性. *日本医師会雑誌*, 136: S100-103, 2007. (B)

RD07006: 島袋充生: インスリン分泌ならびにインスリン作用に対する遊離脂肪酸の働き. *Adiposcience*, 3: (B)
369-375, 2007.

RD07007: 島袋充生: 動脈硬化性疾患のサロゲートマーカー メタボリックシンドロームのリスク評価とサロゲー (B)
トマーカー. *循環器科*, 61: 111-115, 2007.

RD07008: 島袋充生: 食後高血糖をどう捉え, どう対処するか? 食後高血糖の血管機能に与える影響を探る. *Life (B)*
Style Medicine, 1: 26-32, 2007.

国際学会発表

PI07001: Ohshiro Y, Takasu N: The effect of high dose losartan on diabetic nephropathy and hypertension

in Japanese. Diabetes 2007; 55: A608.

PI07002: Higa S: A practical approach to noncontact mapping guided catheter ablation. Final program of the 3rd Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium. 2007; 36.

PI07003: Higa S: Atrial fibrillation: From bench to the operating theatre: Electrophysiologic mechanisms of thoracic veins for atrial fibrillation initiation and maintenance. Final program of the 10th International Workshop on Cardiac Arrhythmias 2007; 52.

PI07004: Higa S: Evening Symposium (I): Mapping and ablation of atrial fibrillation: Bi-atrial mapping. Abstract book of the 3rd Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium 2007; 32.

PI07005: Lin YJ, Higa S, Tai CT, Wongcharoen W, Chang SL, Lo LW, Chen SA: Validation of the frequency spectra obtained from the noncontact unipolar electrograms during atrial fibrillation. Heart Rhythm 2007; 4: S185.

PI07006: Higa S, Lin YJ, Tai CT, Ishigaki S, Wongcharoen W, Chang SL, Lo LW, Chen SA: Acute atrial pressure overload modulates dominant frequency in patients with atrial fibrillation: New insight from biatrial noncontact mapping in human. Heart Rhythm 2007; 4: S317.

PI07007: Higa S, Tai CT, Lin YJ, Chen SA: High density mapping of QS area to detect sinus node impulse shifting after beta-adrenergic stimulation. Heart Rhythm 2007; 4: S350.

PI07008: Ishigaki S, Higa S, Tsao HM, Maeda M, Oyakawa A, Tai CT, Lin YJ, Chen SA: Left atrial roof aneurysm with coronary artery fistula in patient with paroxysmal atrial fibrillation: A case report. Abstract book of the 3rd Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium 2007; 174.

PI07009: Ishigaki S, Higa S, Tai CT, Lin YJ, Maeda M, Oyakawa A, Chen SA: Discordance of conduction block lines in the left atrium in patients with atrial fibrillation: New insight into catheter ablation. Abstract book of the 3rd Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium 2007; 246.

PI07010: Lo LW, Tai CT, Higa S, Lin YJ, Chang SL, Wongcharoen W, Tuan TC, Udyavar AR, Chen SA: Prospective implication of waveform analysis from high-density mapping in patients with atrial fibrillation. Abstract book of the 3rd Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium 2007; 207.

PI07011: Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T: Effects of telmisartan on fat distribution and adipocytokine profiles in subjects with the metabolic syndrome. European Heart Journal 2007; 28: 348.

国内学会発表

PD07001: 高須信行: 特別講演「バセドウ病・橋本病の診断と治療」第23回甲状腺病態生理研究会プログラム(2007年1月20日 東京) 8-11, 2007.

PD07002: 高須信行: 特別講演「成人生活習慣病-沖縄の糖尿病の特徴-」第17回日本生理学会 公開シンポジウム平成18年度文部科学省科学研究費補助金研究成果公開促進費補助事業(2007年1月28日 那覇) プログラム 2-3, 2007.

PD07003: 高須信行: 教育講演「高齢者バセドウ病」第50回日本甲状腺学会(2007年11月15-17日 神戸) 日本内分泌学会雑誌 83: 265, 2007.

PD07004: 伊波多賀子, 崎山道子, 池間朋己, 高良正樹, 小宮一郎, 高須信行: MIBG集積をみた右腎血管筋脂肪腫の1例(MIBG陽性でも褐色細胞腫ではない). 日本内分泌学会雑誌, 83: 163, 2007.

PD07005: 伊波多賀子, 玉那覇民子, 高良正樹, 小宮一郎, 高須信行: 腎症合併糖尿病患者に発症し診断に苦慮した結核性リンパ節炎の1例. 糖尿病, 50: S-211, 2007.

PD07006: 崎原みち代, 金城祥乃, 伊波多賀子, 幸喜毅, 小宮一郎, 高須信行: TNF- α 値の上昇を認めた上顎洞乳頭腫合併2型糖尿病の1例. 日本内分泌学会雑誌, 83: 203, 2007.

- PD07007: 崎原みち代, 金城祥乃, 伊波多賀子, 幸喜毅, 小宮一郎, 高須信行: 上顎洞乳頭腫術後血糖値が改善した2型糖尿病の1例. 糖尿病, 50: S-219, 2007.
- PD07008: 渡辺蔵人, 池間朋己, 小宮一郎, 高須信行: 耐糖能障害患者における α -グルコシダーゼ阻害薬の効果. 糖尿病, 50: S-337, 2007.
- PD07009: 大城譲, 屋比久浩市, 山川いずみ, 仲松敬, 神谷乗史, 平良伸一郎, 池間朋己, 高良正樹, 幸喜毅, 小宮一郎, 高須信行: 糖尿病性腎症における高用量ロサルタンの効果. 糖尿病, 50: S-175, 2007.
- PD07010: 大城譲, 高須信行: 高用量ロサルタンの糖尿病性腎症における効果. 日本腎臓学会誌, 49: 725, 2007.
- PD07011: 大城譲, 屋比久浩市, 高須信行: 糖尿病性腎症における高用量ロサルタンの臨床効果と糖尿病モデル動物における protein kinase C beta 抑制作用. 第44回日本臨床分子医学会学術総会プログラム・抄録集, 66, 2007.
- PD07012: 林美奈, 幸喜毅, 砂川澄人, 小宮一郎, 高須信行: バセドウ病と PD-L1 遺伝子多型. 日本内分泌学会雑誌, 83: 335, 2007.
- PD07013: 砂川澄人, 林美奈, 幸喜毅, 小宮一郎, 高須信行: バセドウ病と PD-L1 遺伝子多型. 日本内分泌学会雑誌, 83: 137, 2007.
- PD07014: 比嘉聡, 石垣清子, 戴慶泰, 林璋, 陳適安: 心房細動患者における左房内 Functional Conduction Block Line の詳細. Journal of Arrhythmia, 23: 158, 2007.
- PD07015: Higa S, Tai CT, Lin YJ, Ishigaki S, Minetaka M, K Nakamura, Chen SA: Discordance of Conduction Block Lines in the Left Atrium in Patients with Atrial Fibrillation: New Insight Into Catheter Ablation. Circulation Journal, 71: s205, 2007.
- PD07016: Higa S, Tai CT, Lin YJ, Ishigaki S, Minetaka M, K Nakamura, Chen SA: High-Resolution QS Mapping of Premature Ventricular Ectopy Originating from the Right Ventricular Outflow Tract: A Novel Insight Into Catheter Ablation. Circulation Journal, 71: s522, 2007.
- PD07017: Nakamura K, Chinen I, Higa N, Takushi Y, Ishigaki S, Higa S, Shimabukuro M: Usefulness of three multipoint pacing in cardiac resynchronization therapy. Circulation Journal, 71: s237, 2007.
- PD07018: Nakamura K, Maezato A, Ishigaki S, Higa S, M Shimabukuro, Oba K, Wakimoto H, Azegami K, Okishige K: A new useful index of mechanical dyssynchrony by gated SPECT in cardiac resynchronization therapy. Circulation Journal, 71: s565, 2007.
- PD07019: Oba K, Azegami K, Wakimoto H, Kobayashi M, Uehara H, Zukeran T, Konishi M, Shimura T, Okishige K, Hirao K, Isobe M, Nakamura K, Higa S, Shimabukuro M: Analysis of paced QRS complex configuration to predict success of the cardiac resynchronization therapy in dilated cardiomyopathy patients (Multi-center study). Circulation Journal, 71: s674, 2007.
- PD07020: 山入端敦, 長崎明利, 友寄毅昭, 宮城敬, 奥平多恵子, 金城重子, 仲地佐和子, 内原潤之介, 増田昌人, 高須信行: 晩期発症非感染性肺合併症4例の臨床的検討. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会プログラム・抄録集, 514, 2007.
- PD07021: 奥平多恵子, 長崎明利, 友寄毅昭, 平良直也, 平良民子, 中川綾, 中里哲郎, 長谷川寛雄, 宮城敬, 金城重子, 仲宗根和佳子, 仲地佐和子, 山入端敦, 増田昌人, 高須信行: ATL に対する同種造血幹細胞移植療法: 琉球大学医学部附属病院における25例の治療成績. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会プログラム・抄録集, 314, 2007.
- PD07022: 宇都宮興, 田野崎隆二, 鶴池直邦, 増田昌人, 佐分利能生, 朝長万左男, 衛藤徹也, 菊池博, 原田実根, 日高道弘, 崔日承, 松岡雅雄, 神奈木真理, 園田俊郎, 岡村純: ATLL に対する骨髄非破壊の前処置

を用いた同種末梢血幹細胞移植後のHTLV-1プロウイルス動態. 臨床血液, 48: 9, 2007.

PD07023: 長谷川寛雄, 山田恭暉, 小宮山寛機, 石橋正己, 林正彦, 増田昌人, 上平憲: 新しい天然化合物 FCB は 15d-PGJ2 産生を介して TRAIL 誘発性アポトーシスに対する白血球細胞の感受性を亢進させる (A novel natural compound, FCB, sensitizes leukemia cells to TRAIL induced apoptosis through 15d-PGJ2 production). 第 66 回日本癌学会総会プログラム・抄録集, 210, 2007.

PD07024: 山川研, 島袋充生, 比嘉南夫, 安隆則, 田川辰也, 植田真一郎: メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能におよぼす因子の検討. 日本高血圧学会総会プログラム・抄録集, 30: 249, 2007.

PD07025: 島袋充生: 生脂肪毒性を考える. 日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集, 39: 184, 2007.

PD07026: 島袋充生: 体質医学からみた血管病 メタボリックシンドロームの視点から 循環器(基礎)の立場から. 日本体質医学会雑誌, 69: 153, 2007.

PD07027: 島袋充生: 高齢者疾患における QOL/予後改善 年齢を考慮した生活習慣病予防のストラテジー. 日本老年医学会雑誌, 44: s146, 2007.

PD07028: 島袋充生: メタボリックシンドロームの源流を探る 長寿県沖縄の危機. 産業衛生学雑誌, 49: 143, 2007.

PD07029: 藤田幸一, 西澤均, 前田法一, 船橋徹, 下村伊一郎, 島袋充生: 全身酸化ストレスと内臓脂肪蓄積・メタボリックシンドロームとの関係. 日本内分泌学会雑誌, 83: 184, 2007.

PD07030: 上江洸良尚, 當眞武, 比嘉盛丈, 島袋充生: 保存期腎不全の腎機能に及ぼす因子の検討. 糖尿病, 50: s318, 2007.

PD07031: 島袋毅, 田仲秀明, 島袋充生: メタボリック症候群(MS)におけるインスリン抵抗性, アディポネクチン分泌と内臓脂肪面積に対するテルミサルタン(T)の効果. 糖尿病, 50: s271, 2007.

PD07032: 的場ゆか, 井口登與志, 前田泰孝, 小林邦久, 島袋充生, 柳瀬敏彦, 名和田新, 高柳涼一: Pulse wave velocity(baPWV)を指標としたSU剤(Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride)の動脈硬化進展への影響に関する検討. 糖尿病, 50: s193, 2007.

PD07033: 比嘉盛丈, 上江洸良尚, 島袋充生, 田仲秀明: 肥満の指標とメタボリックシンドローム構成因子との相関関係. 糖尿病, 50: s107, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 高須信行. 甲状腺学会七條賞・三宅賞を受賞して 沖縄県医師会報 43(4): 354-354, 2007.

MD07002: 高須信行. 沖縄の長寿と糖尿病. In: (財) 沖縄県医科学研究財団 (編) 沖縄の長寿を楽しもう! (財) 沖縄県医科学研究財団, 2007: 4-11.

MD07003: 高須信行. 糖尿病週間. 沖縄県医師会報 43(10): 1058-1061, 2007.

皮膚科学分野

A. 研究課題の概要

1. 光生物学的研究

ポルフィリン症を含む光線過敏症の原因検索、作用機序の解明などの患者治療を行う一方で、その臨床的研究を積極的に進めている。生化学的には既にポルフィリン体の光毒性反応の機序は活性酸素の関与により細胞障害を起こす事が証明されている。我々は漢方剤の**大黄**、**沖縄地方に自生する月桃**(*Alpinia speciosa* K. Schum)や**ギンギン**(*Rumex japonicus* Houtt)にポルフィリン光毒性反応を抑制する物質を見出ししている。このような結果からポルフィリン症を含む光線過敏症患者の皮膚病変の治療に活性酸素抑制剤、可視光線遮断剤の使用が有効であることが示唆される。さらにヘム分解に関わる heme oxygenase の中の heme oxygenase 1 (HO-1)が紫外線照射後に表皮細胞に発現してくるのを見出した。正常皮膚では一般に HO-1 は発現していないが、中波長紫外線(UVB)や長波長紫外線(UVA)を照射すると HO-1 が発現してくる。その経時的発現は UVB と UVA では異なっている。また、Bowen 病、光線性角化症では腫瘍細胞周囲の正常と思われる表皮細胞は強く HO-1 を発現していた。しかし、異型細胞の増殖を起こした腫瘍部分ではその発現はむしろ抑制されていた。また、尋常性乾癬患者表皮細胞では強陽性に HO-1 が染まっており、このことから紫外線やその他の機械的刺激などのストレスがかかっている間は HO-1 が発現して、防御反応が成立して正常表皮構造を保っているものと推測される。紫外線、その他のストレスがどのように加わって、HO-1 が変化していくかなど検討する必要がある。また、紫外線でも UVB と UVA ではその影響が異なっているのか、活性酸素の発生と HO-1、サイトカインの関連性なども検討していきたい。その他、紫外線は種々の皮膚感染症の発症に影響を及ぼしている。一般に紫外線は免疫反応を抑制し、感染症を惹起することが報告されている。しかし、我々は少量の紫外線は INF- γ などのサイトカインを誘導し、その結果実験的皮膚リーシュマニア症の誘導を抑制することを見出した。このことは UVB、UVA 両者ともに同様の所見でサイトカインを誘導する間は感染症を抑制するが、サイトカインが誘導されなくなるほど紫外線が照射されると感染症をかえって惹起するように作用することが判明した。個々の患者で紫外線の至適量をどのように決定するかを今後検討していく必要があるものと思われる。

2. 沖縄県での皮膚悪性腫瘍の治療と実態

琉球大学医学部付属病院皮膚科の皮膚腫瘍統計をみると有棘細胞癌および光線性角化症は本土に比べても露出部の腫瘍が明らかに多く出現している。沖縄県は一方で高齢者死亡率は低く、90歳以上の皮膚癌の手術例も多い。当科においては現在まで手術を中心に腫瘍はなるべく切除する方向で治療を行ってきた。また、転移を起こしている悪性腫瘍患者の QOL を向上させる治療法の開発も検討する必要がある。高齢者の皮膚腫瘍の治療は手

術が良いのか、あるいは姑息的治療が良いか過去の手術例の予後を調査することにより、今後の治療方法の開発に役立てたい。

亜熱帯地方に属する沖縄地方の皮膚悪性腫瘍の特徴は紫外線による光線性角化症、有棘細胞癌や HTLV-1 ウィルスによる成人 T 細胞白血病(ATLL)が多いことが知られている。また毛包系腫瘍や毛囊に関わる pilonidal sinus の報告例も多い傾向がある。さらに、血管系腫瘍である Kaposi 肉腫、悪性血管内皮細胞腫(以下 MHE)なども症例が多い。特に Kaposi 肉腫などは、従来は(日本本土では)AIDS 型や免疫抑制型などが多く報告されていると思われるが、沖縄県では古典型が多く認められる。古典型は AIDS 型や免疫抑制型のように致死的不是なもの、疼痛を引き起こすため著しく QOL を損なうと考えられている。古典型は東ヨーロッパのユダヤ人や地中海沿岸の高齢者男性に好発するといわれているが、なぜ沖縄県では古典型を多く認めるのかいまだ不明であるため、カポジウイルス(ヒトヘルペスウイルス 8 型)の感染率などの実態調査が必要と考えられる。また、MHE は高齢者の頭部に出現しやすい悪性腫瘍で、特に肺に転移しやすい致死的な疾患である。この腫瘍細胞は培養が困難であり、世界でまだわずかししか報告されていないため、腫瘍培養を確立し今後の研究や治療に発展させたい。沖縄地方はヒトパピローマウイルス(HPV)の関与する腫瘍(疣贅やコンジローマ)が多い。また、稀と思われる型の HPV の関与が示唆された Bowen 病、悪性黒色腫、疣状黄色腫などの例を報告してきた。このような HPV と腫瘍の関係はデータの蓄積が今後とも必要である。さらに EB ウィルス感染の合併が疑われた T cell lymphoma や ATL などの症例がみられ EB ウィルスが多彩な病像の発現に関わっていることが推測された。ATLL 患者もなお新しい患者は発生しており、治療法の開発が必要である。

3. 皮膚免疫アレルギー的研究

1988年から1998年の琉球大学医学部付属病院皮膚科外来におけるアトピー性皮膚炎の新患者数は外来患者総数の1.80%~5.34%であった。本土大学病院における統計では10~25%に達する施設もみられている。このことは沖縄地方のアトピー性皮膚炎は本土に比べて患者数は少ない可能性を示している。しかし、最近では成人型アトピー性皮膚炎が次第に増加しつつある。また、本土では冬に増悪するアトピー性皮膚炎は比較的多いが、琉球大学病院皮膚科外来を受診するアトピー性皮膚炎患者は3月から9月に受診者が増えている。皮疹も夏期の多汗時期に増悪する例が多い。沖縄地方と本土におけるアトピー性皮膚炎では臨床像、抗原の違いがあるか否か、また沖縄在住者と本土からの移住者の皮膚反応性が異なっているかなど今後検討が必要と思われる。入浴方法に関しても沖縄はシャワーを使用する人の割合が非常に高く、本土とは習慣が異なっている。このような生活習慣の相違がアトピー性皮膚炎の発症に関連しているか否か検討する必要がある。一方、沖縄在住者の皮膚感受性をサトウキビ、ヨモギなどを用いて検討したところ約10%の患者に過敏反応を有していた。今後、接触皮膚炎、蕁麻疹などの原因についても抗原検索を行って沖縄地方の抗原の特異性の有無についても検討していきたい。また、

日常外来における接触皮膚炎や薬疹患者の治療には抗原除去が有効な治療手段となることが多い。外来における抗原検索を詳しくおこなって原因を明らかにすることが治療に役立つことを証明していきたい。

4. 熱帯皮膚病学

我々は過去 15 年間南米のエクアドル、ペルー、中東(パキスタン)に流行する皮膚型リーシュマニア症の臨床、病理組織学、治療法の検討を行ってきた。その結果、皮膚型リーシュマニア症は潰瘍型、丘疹、結節型が多く、単発型のみならず、多発型が多くみられていた。病理組織学的には肉芽腫が主体であるものの原虫の検出は意外に困難であった。診断は潰瘍縁より組織浸出液を採り、原虫を直接観察する方法が行われているが、PCR 法は容易かつ迅速、正確な方法であることが判明した。しかし、より正確に遺伝子解析を診断に役立てるためにはより良いプライマーの設定や分析法の改良が必要であり、現在 cytochrome b の部分にプライマーを設定するとリーシュマニア原虫の種の同定が可能となった。このような方法を用いて本邦各地で輸入感染症として報告された皮膚型、粘膜皮膚型リーシュマニア症の診断を行ってきた。リーシュマニア症の診断には遺伝子診断はきわめて有用であることが確認された。また、この方法を用いてリーシュマニアの系統樹を作成し、リーシュマニアの起源などの検討に使用している。現在のリーシュマニアに対する治療法はアンチモン製剤でおこなわれているものの、再発例が出たり、副作用により使用が不可能になったり、さらには耐性原虫の出現も報告されている。したがって、より安全、かつ有効な治療法の開発が早期に望まれている。抗マラリア剤内服療法は本症に対して比較的有効で、患者を治療して、その前後の臨床像、病理組織学的にも観察した。従ってその作用機序を明らかにして有効性を確かめると共にマラリア原虫耐性に影響を与えるかどうかなどについても検討していく必要がある。最近、LPS 誘導体(ON04007)が免疫学的機序で実験的リーシュマニア症に有効である事を観察し、特許を取得した。アンチモン製剤と LPS 誘導体のリーシュマニア原虫に対する作用機序は異なっていることも観察した。原虫に対する効果は直接殺虫作用と原虫に影響を与える貪食細胞を活性化させる作用など種々の作用が考えられる。この事からさらに原虫に直接作用する薬物のみならず、組織球を活性化させる薬物について実験的リーシュマニア症マウスを用いて治療法を検討していきたい。また、現在遺伝子解析による共同研究でパキスタンにおける新しい流行地の発見を行った。この新しい流行は隣国アフガニスタンからの難民が流入して流行が広がってきたと考えられているが、これが事実かどうか確認中である。これらの中東型皮膚リーシュマニア症と、過去に観察した南米型リーシュマニア症と比較検討を行い、本症の撲滅対策に役立てていきたい。

5. 西南諸島に於けるハンセン病

沖縄県地方に於けるハンセン病の臨床症状は本州等の他地域と相違点が認められ、むしろ亜熱帯～熱帯に位置する流行地域に類似し、同地方に於ける同疾患の疫学・病態・治療(特に後遺症)の検討は赤道を挟む南北 20 度

に集中する流行地に於ける対策の一助となると考えられる(平成 7～18 年版琉球大学医学部研究紀要参照)。

【疫学的検討】琉球大学医学部附属病院(琉大病院)の新患者数は昭和 57～平成 19 年(26 年間)に 149 例、他施設で化学療法施行後に再燃し受診した症例は 4 例であった。新患者数は昭和 60 年まで増加傾向であったが、その後漸減し平成元年前後に 2～6 例と一桁となり平成 15 年に始めて 0 例となった。平成 16 年の新患は 2 例、平成 17 年～18 年は 0 例であり特に平成 18 年は始めて沖縄県全体の new 患発生が 0 例となる記念すべき年となった。平成 19 年に新患が 1 例発見され(56 歳、男性、BL 型)、しばらくの期間はごく少数であるが、過去に多数の新患発生があった地域出身者を中心として、主に境界群症例が散発的に発見される可能性が推定された。近年、本邦に於ける新患の大部分が流行地域から入国する在日外国人例であるが沖縄県内ではまだ発見されていない。なお集計には与論島(鹿児島県)から来院した 5 例が含まれている。

ハンセン病に対する意識調査：ハンセン病患者に対する意識調査を医療関係者及び一般人に対しアンケート形式で調査し今後の対応を調べている(約 200 名、集計中)。これまでの集計では一般人に対する啓蒙については「必要」>「どちらかという必要」、医療関係者に対しては「必要」との回答であった。水俣病などの公害訴訟問題とは異質の課題が含まれ医療従事者側の対応について質問内容に修正を加えつつ回答数を重ね検討中である。

病型別頻度：流行地で高頻度の病型が著減した一方、境界群の占める割合の増加が目立った。なお、化学療法終了後に末梢神経炎症症状を伴う皮疹の再発がみられた 4 症例を遅発性境界反応として集計したが菌学的検査で陰性であり、病態及び病型分類に関して検討中である。

新患年齢分布：過去 10 年間の新患の年齢は 50 歳以上であり消退沈静期の分布に近づいているが過去 26 年間の集計では中年層と高齢との 2 峰性分布がみられ、今後の 60 歳以上の高齢発症の可能性が示唆された。過去 18 年間は 14 歳以下の小児例がない点と出生地別頻度が「都市型」である点は消退沈静期の疫学的徴候に一致する一方、離島出身者の割合が増加し「離島型」と称すべき特徴がみられた。

発症～診断期間：発症～受診期間が発症後 1 年以内が最も多くあったが、10 年以上など長期間経過した症例も見られた原因として、らい菌の 2 分裂時間が長く(約 10 日間)病勢が緩慢であることが考えられた。

初診の診療科：皮膚病変を主訴に皮膚科を受診する例が大部分であったが、神経痛様疼痛などを主訴に外科、診療所、内科、整形外科、眼科、耳鼻科などを受診する例もあった。なお現在でも東南アジア地域、西南アジア、南米などの流行地域では多数の新患発生があり、本邦では少数(10 例前後)だが在日外国人例を中心とした新患発生があり、鑑別疾患として念頭におく必要があると考えられた。

瘡癩を伴う症例：一般に「ハンセン病の皮疹には瘡癩を伴わない。」とされてきたが 21 症例で「搔痒」を伴っていた。瘡癩を伴う皮膚病変を薬疹、紅皮症、体部白癬、虫刺症などの皮膚疾患と誤診されるケースもあり注意が必要と思われた。

後遺症重傷度・頻度：四肢のしびれ感、知覚障害、末梢循

環障害、下腿浮腫などの軽症の後遺症を除いた集計では、顔面変形、閉眼不能、角膜潰瘍、兔眼・全盲、全頭脱毛、シャルコー関節、垂足、鷲手、猿手などの重篤な後遺症が10例において初診時～治療経過中にみられた。同疾患による後遺症の頻度及び重症度と、らい菌の低至適生息温度(30.4-32℃)と気候(緯度)との相関に言及する報告があるが確証がなく流行地域に於ける今後の調査結果と比較検討していきたい。

発症誘因(紫外線)の臨床的検討: 紫外線暴露量が多い顔面・頸部に於ける皮疹分布から紫外線が発症誘因となり得る可能性を検討した。顔面に皮膚病変が見られる症例は27例(18.2%, 27/149)、顔面や頸部が初発部位である症例は32例(21.4%, 32/149; 男性17例, 女性15例)、顔面と頸部のみに病変が見られた症例は16例(10.7%, 16/149; 男6例, 女性10例)であったが同様の資料がなく有意であるか今後の検討課題としたい。右側限局型症例, 左側限局型症例, 両側型症例を比較検討したが統計学的有意差はなかった。しかし男性では長時間車中で右側から日光を受けた4症例で炎症症状の強い皮疹が右側に限局していた。BL型では皮疹の分布が左右対称性かつ瀰漫性であるがBL型の1症例で皮疹が右側顔面～頸部に限局したことや平成19年の新患では顔面の皮疹は右頬部で発赤が強かった点等から臨床的には紫外線が発症・増悪因子と成り得る可能性が示唆されたが確証がなく流行地域に於ける調査と比較検討すると共に高血圧マウスの鼻部病変で動物実験を検討中である。なお高齢男性例に関しては本土復帰後の車線変更を考慮する必要があると思われた。

以上の臨床的・疫学的徴候が沖縄県地方に特異であるのか流行地域と共通点があるのか更に比較検討したい。

【ハンセン病の後遺症予防及び治療方法の検討】 世界の同疾患による後遺症をもつ患者数は登録患者数より遙かに多くその対策として multi drug therapy (WHO/MDT) 修正ステロイド剤少量～中等量併用療法の有用性が報告されてきたが、らい反応時の強い神経炎や関節痛及びその後生じる後遺症予防には不十分であり 125～750mg によるミニパルス療法は副作用が少なく有効であることを報告してきた。

6. 沖縄県地方に於ける真菌症

同地方が本邦に於いて唯一亜熱帯に属する地理的条件、同地方に於ける病原性真菌叢の変遷、日和見真菌感染症増加の可能性などの観点から真菌培養・同定を継続している。

A. 皮膚真菌症の疫学・菌学的検討。

1) 表在性皮膚真菌症: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *Aspergillus tamalli*, *Prototheca wickerhamii*, *Fusarium sp.*, *Hortaea werneckii*, *Trichosporon sp.*, *Exophiala jeanselmae* などが分離されている。皮膚科外来の培養株の約70～80%が *T. rubrum* と *T. mentagrophytes* とで占められていたが、獣性真菌 *Microsporum canis* や好土壌性真菌 *Microsporum gypseum* 例が増加傾向である。*Microsporum canis* の2株で、成書に記述のない菌糸が観察され分子

生物学的手法及び走査電顕による亜種の検討を予定している。その他、広範囲熱傷部位に生じた *Fusarium sp.* 感染症, *Paecilomyces lirsinus* と *Acremonium sp.* による角膜真菌症など。

***Tinea nigra*:** 昭和58年に沖縄県で本邦第1例が発見されて以来35例が発見され15例が沖縄県からの報告であった。近年、報告地域が千葉県にまで拡大(北上)しており地球温暖化の関与が推定され、他菌種についても調査が必要と思われた。また、免疫不全状態では血液や脾臓から培養された症例, 眼内レンズ挿入術後に生じた同菌による眼内炎の報告があり注意が必要と考えられた。

2) 深部皮膚真菌症: 平成19年までに *Sporotrichosis* (11例), *Chromomycosis* (3例), *Exophiala jeanselmae* による *Subcutaneous phaeophomycosis* (1例), *Cutaneous protothecosis* (2例), *Candida sp.* による眼内真菌感染症(2例), *Paracoccidioidomycosis* (1例) などが診断されている。その他 *ATL mycosis* として *カンジダ血症*, *Rizopus sp.* による副鼻腔真菌症や *Aspergillus sp.*, や *Fusarium sp.* が原因と考えられる副鼻腔(上顎洞)真菌症がみられた。なお, *Paracoccidioides brasiliensis* による *Paracoccidioidomycosis* は *South american blastomycosis* とも称される中南米地方に限局してみられるものであるが、ボリビアへ移住した男性が帰省した時に診断された症例である。

***Sporotrichosis*:** 昭和53年～平成19年の30年間にスポロトリコーシスが疑われた61例中5例で *Sporotrix shenckii* が培養陽性であった。培養陰性の2例でスポロトリキン反応行われ何れも陰性であった。本邦の年間発症患者数は数百例とされ深部皮膚真菌症の大半を占めるが沖縄県地方では他府県に比し症例数が少なかった。なお骨・関節、鼻腔・口腔・咽頭粘膜、内臓などに続発性病巣を形成した症例はなかった。病型別頻度では、昭和59年までの集計では固定型9例, リンパ管型1例, 播種型1例であった。以降は生活環境の都市化により感染源との接触が少なくなっているためか症例数が減少すると共に小児の眼周囲に生じた固定型が大部分であった。このため沖縄県内、数十の幼稚園砂場の真菌培養が行われたが *Sporotrix shenckii* は培養されなかった。同疾患は毛包炎様～皮下結節など多様な臨床症状を呈し診断が困難なケースが多く、最近経験した小児の2例は皮膚症状から同疾患が考えられたが *Chalazion* (霰粒腫) との最終診断であり *Chalazion* を鑑別診断として常に念頭におく必要があると考えられた。

***Cutaneous protothecosis*:** ステロイド製剤外用が発症誘因と考えられた右上肢例は、外用中止後に自然治癒したが、その後他側上肢に同症が発症しイトラコナゾールによる治療を行うと伴に病態を検討中である。他に、表皮から *Trichophyton mentagrophytes* が、真皮から *Prototheca wickerhamii* が培養された稀な症例を経験した。*P. wickerhamii* は systemic infection の原因菌でもあり免疫不全状態では注意が必要な真菌の一つと考えられた。

B. 病原真菌の分子生物学的検討。PCR法による分子生物学的検討が進展しており、沖縄県地方で分離された *T. tonsurans* は輸入された菌種であること, *hairbrush* 法によりイヌ体表から分離された *Aspergillus tamalli*,

及び *Microsporium gypseum*, 同地方に高頻度の *Tinea nigra* の病原真菌 *Hortaea werneckii*, 同地方では第 1 例目である phaeophomycosis の病原真菌 *Exophiala jeanselmaii* などは分子生物学的同定がなされた。

C. 爪真菌症の菌学的検討：白癬菌以外に *Candida sp.*, *Fusarium sp.*, *Malassezia sp.*, *Acremonium sp.* が分離・同定され、さらに培養を継続している。なお爪甲中 *Malassezia sp.* は角化細胞間脂質を栄養としていると考えられる。爪真菌症(特に趾爪)では培養率が低くまた雑真菌や雑細菌類が contaminant として高頻度に培養され

るため採取法と培養法の検討を継続している。肥厚・混濁した爪甲の中枢端付近をエタノールで消毒しニッパーでカット後、二分し一方を KOH 法により真菌要素陽性を確認し、陽性標本の一方を滅菌シャーレ内で細切し培養することで陽性率が次第に改善しているが更に症例を重ね検討中である。なお爪白癬(爪真菌症)は臨床症状から診断が難しいケースが多く鑑別疾患について症例を収集し、特に爪甲剥離や陥入爪に腐生する真菌を培養し、適当な治療方法を検討している。

B. 研究業績

著 書

- BD07001: 山本雄一, 平良清人, 上里博: 海洋危険生物による皮膚障害. 皮膚科診療プラクティス 20, 戸倉新樹(編), 265-277, 文光堂, 東京, 2007. (B)
- BD07002: 山本雄一, 上里博: ポルフィリン症. 看護のための最新医学講座, 皮膚科疾患 12 巻, 日野原重明, 井村裕夫(編), 257-260, 中山書店, 東京, 2007. (B)
- BD07003: 山本雄一: 皮膚・軟部組織感染症. 感染症診療ゴールドハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 195-217, 南江堂, 東京, 2007. (B)

原 著

- OD07001: 上里博, 山本雄一, 安里豊, 平良清人, 宮城秀樹, 細川篤: 皮膚真菌症の診断と治療 黒癬. 日本皮膚科学会雑誌, 117: 2122-2128, 2007. (B)
- OD07002: 上里博: リーシュマニア症. 皮膚科の臨床, 49: 913-925, 2007. (B)
- OD07003: 具志真希子, 山本雄一, 上里博, 金城紀子: 【小児の膠原病】 尋常性白斑を合併した小児の Sjoegren 症候群. 皮膚病診療, 29: 551-554, 2007. (B)
- OD07004: 細川篤, 峯嘉子, 山本雄一, 桑江朝二郎, 半仁田優子, 稲福和宏, 上里博: 琉大病院皮膚科外来に於ける漢方療法の試み. 沖縄医学会雑誌, 45: 74-78, 2007. (B)
- OD07005: Awazawa R, Yamamoto Y, Gushi M, Taira K, Yagi N, Asato Y, Hagiwara K, Uezato H: Case of pemphigus foliaceus that shifted into pemphigus vulgaris after adrenal tumor resection. Journal of Dermatology 34: 549-555, 2007. (A)
- OI07006: Kato H, Uezato H, Gomez EA, Terayama Y, Calvopiña M, Iwata H, Hashiguchi Y.: Establishment of a mass screening method of sand fly vectors for Leishmania infection by molecular biological methods. The American journal of tropical medicine and hygiene 77: 324-329, 2007. (A)

症例報告

- CD07001: 新嘉喜長, 山本雄一, 栗澤遼子, 仲松あや乃, 安里豊, 平良清人, 上里博: 運動麻痺を併発した複発性帯状疱疹の 1 例. 西日本皮膚科, 69: 624-627, 2007. (B)
- CD07002: 高橋智佐子, 新垣肇, 山本雄一, 上里博, 岩永節子: 【動物性皮膚疾患】 サメハダテナガダコ咬傷の 1 例. 皮膚科の臨床, 49: 1334-1335, 2007. (B)
- CD07003: 飯島茂子, 二藤部弘暁, 安里豊, 山本雄一, 上里博: 【動物性皮膚疾患】 アフガニスタンへの短期滞在中に罹患した皮膚型リーシュマニア症の 1 例. 皮膚科の臨床, 49: 1321-1326, 2007. (B)
- CD07004: 米須麻美, 山本雄一, 安里豊, 具志真希子, 宜保弓恵, 新垣肇, 平良清人, 半仁田優子, 上里博: (B)

皮下脂肪織炎様症状を呈した Adult T-cell Leukemia/ Lymphoma (ATLL) の 1 例. 西日本皮膚科, 69: 515-520, 2007.

CD07005: 照屋美貴, 山本雄一, 平良清人, 具志真希子, 安里豊, 米須麻美, 半仁田優子, 上里博: 皮膚サルコイドーシスの 1 例 琉球大学医学部附属病院皮膚科における皮膚サルコイドーシスの集計. 皮膚の科学, 6: 261-267, 2007. (B)

CD07006: 峯嘉子, 山本雄一, 平良清人, 栗澤遼子, 安里豊, 上里博, 宮城嗣名: 皮膚腫瘍の出没がみられた長期生存中の Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATLL) の 1 例. 西日本皮膚科, 69: 521-526, 2007. (B)

国際学会発表

PI07001: Yamamoto Y, Awazawa R, Uezato H: A case of systemic sclerosis complicated by microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. Professor E. Carwile LeRoy Memorial International workshop on scleroderma, Tokyo, Japan. 2007.

PI07002: Yamamoto Y, Taira K, Hagiwara K, Kayo S, Iwanaga S, Oba J, Uezato H: A case of skin injuries due to stings by Iramo scyphopolyp, stephanoscyphus racemosum Komai. 21st Pacific Science Congress, Okinawa Japan, 2007.

国内学会発表

PD07001: 照屋なつき, 西原実, 崎原徹裕, 釜野武誓, 松浦文昭, 西垣大志, 宮平工, 花城直次, 奥島憲彦, 喜友名正也, 平良清人, 川崎恭子, 安里豊, 上里博, 宮国孝男, 西巻正: QOL の改善を目的に大量出血を繰り返す stageIV 進行乳癌に対し, 乳房切除術を施行した一例. 沖縄医学会雑誌, 46: 98, 2007.

PD07002: 山本雄一, 上里博: 小児全身性強皮症の 1 例. 日本小児皮膚科学会雑誌, 26:162, 2007.

PD07003: 平良清人, 山本雄一, 照屋美貴, 安里豊, 稲福和宏, 新濱明彦, 上里博: 右第 2 指に発症した有棘細胞癌の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌, 117:1758, 2007.

PD07004: 高橋智佐子, 新垣肇, 上里博, 岩永節子: サメハダテナガダコ咬傷の 1 例. 西日本皮膚科, 69: 579, 2007.

PD07005: 新川博美, 宮城秀樹, 照屋美貴, 平良清人, 山本雄一, 半仁田優子, 上里博: マダニ刺症の 1 例. 西日本皮膚科, 69: 579, 2007.

PD07006: 照屋美貴, 安里豊, 栗澤遼子, 新川博美, 平良清人, 山本雄一, 上里博: バルプロ酸ナトリウム薬疹の 1 例. 西日本皮膚科, 69: 579, 2007.

PD07007: 山田英明, 照屋なつき, 半仁田優子, 山本雄一, 上里博: 直腸癌を合併した落葉状天疱瘡の 1 例. 西日本皮膚科, 69: 579, 2007.

PD07008: 安里豊, 照屋美貴, 新川博美, 稲福和宏, 平良清人, 山本雄一, 上里博, 金城実男, 長濱正吉: 腹部 MFH の 1 例. 西日本皮膚科, 69: 579, 2007.

PD07009: 仲村郁心, 山田英明, 半仁田優子, 上里博, 宮城恒雄: 多発性皮膚平滑筋腫の 1 例. 西日本皮膚科, 69: 579, 2007.

PD07010: 宮城秀樹, 細川篤, 山本雄一, 平良清人, 安里豊, チョマー, 上里博: 真菌症への取り組み 真菌の分離・同定を中心として. 西日本皮膚科, 69: 578-579, 2007.

PD07011: 新嘉喜長, 川崎恭子, 山本雄一, 上里博: 皮膚型 ATL で経過中に発熱, 下痢を認め, リンパ腫型へ移行していた 1 例. 西日本皮膚科, 69: 578, 2007.

PD07012: 新川博美, 半仁田優子, 山本雄一, 上里博, 山城一純: フッ化水素による指尖の化学損傷. 西日本皮膚科, 69: 472, 2007.

- PD07013: 山田英明, 半仁田優子, 上里博, 上原絵里子: 診断に苦慮した左頬部の紅色結節. 西日本皮膚科, 69: 472, 2007.
- PD07014: 照屋美貴, 嘉陽宗亨, 山田英明, 安里豊, 上里博: 血疱を形成した頭部悪性血管内皮細胞腫にミノマイシン局注療法を施行した1例. 西日本皮膚科, 69: 471-472, 2007.
- PD07015: 宮城秀樹, 嘉陽宗亨, 山田英明, 照屋美貴, 上里博, 長田智子: 組織学的に nodular type と infiltrative type が混じた混合型基底細胞癌の1例. 西日本皮膚科, 69: 471, 2007.
- PD07016: 峯嘉子, 山田英明, 半仁田優子, 上里博: 後頭部に生じた基底細胞癌の1例. 西日本皮膚科, 69: 471, 2007.
- PD07017: 安里豊, 上里博, 中村献: Infliximab が原因と考えられた leukocytoclasitic vasculitis の1例. 西日本皮膚科, 69: 471, 2007.
- PD07018: 新川博美, 照屋美貴, 屋宜宣武, 安里豊, 栗澤遼子, 嘉陽宗亨, 平良清人, 山本雄一, 上里博: 当院における重症褥瘡2症例. 日本褥瘡学会誌, 9: 438, 2007.
- PD07019: 栗澤遼子, 山本雄一, 上里博: コレステロール結晶塞栓症の1例. 西日本皮膚科, 69: 471, 2007.
- PD07020: 新嘉喜長, 真鳥繁隆, 山本雄一, 稲福和宏, 上里博, 具志真希子: 早期子宮頸癌に合併した皮膚筋炎患者において胸部CTで異常陰影をみた1例. 西日本皮膚科, 69: 471, 2007.
- PD07021: 具志真希子, 桑江朝二郎, 稲福和宏, 上里博, 野中薫雄, 山入端敦: 急性前骨髄球性白血病に対する all-trans-retinoic acid(ATRA)療法による陰囊潰瘍の1例. 西日本皮膚科, 69: 450, 2007.
- PD07022: 山田英明, 嘉陽宗亨, 上里博: 診断に苦慮したBリンパ球増殖性疾患の1例. 西日本皮膚科, 69: 345, 2007.
- PD07023: 嘉陽宗亨, 新嘉喜長, 安里豊, 上里博, 峯龍太郎: 丹毒様癌の転移を呈した悪性黒色腫の1例. 西日本皮膚科, 69: 341, 2007.
- PD07024: 栗澤遼子, 稲福和宏, 米須麻美, 川崎恭子, 上里博, 峯龍太郎: 当科で経験した, 血小板減少を伴った頭部血管肉腫の2例. 西日本皮膚科, 69: 340, 2007.
- PD07025: 具志真希子, 川崎恭子, 宮城秀樹, 米須麻美, 上里博: 長期間皮疹のみが先行した皮膚筋炎の1例. 西日本皮膚科, 69: 334, 2007.
- PD07026: 佐藤友隆, 吉田哲也, 天谷雅行, 小林正規, 三浦左千夫, 上里博, 中山秀夫: メキシコで感染した皮膚型リーシュマニア症の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 117: 1009, 2007.
- PD07027: 細川篤, ChomarKaung Myint, 仲松あや乃, 川崎恭子, 上里博, 近藤和代, 照屋操, 稲嶺盛磨: 診断が難しかったハンセン病の1例. 日本ハンセン病学会雑誌, 76: 129, 2007.
- PD07028: 新嘉喜長, 大久保優子, 川崎恭子, 山本雄一, 上里博: 第VIII因子インヒビター陽性の後天性血友病を合併した線状IgA水疱症の1例. 日本皮膚科学会雑誌. 117: 662, 2007.
- PD07029: 栗澤遼子, 山本雄一, 川崎恭子, 稲福和宏, 上里博: 好酸球増多症の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 117: 669, 2007.
- PD07030: 山田英明, 嘉陽宗亨, 上里博: 診断に苦慮したBリンパ球増殖性疾患の1例. 西日本皮膚科, 69: 345, 2007.
- PD07031: 寺山好美, 加藤大智, Gomez Eduardo, 上里博, Calvopina Manuel, 岩田祐之, 橋口義久: エクアドルにおけるサシチョウバエの遺伝子タイピング法の確立. 日本獣医学会学術集会講演要旨集, 143: 73, 2007.

- PD07032: 加藤大智, 上里博, Gomez Eduardo, 寺山好美, Calvopina Manuel, 岩田祐之, 橋口義久: リーシユマニア原虫感染サシチョウバエの大量スクリーニング系の確立. 日本獣医学会学術集会講演要旨集 143: 172, 2007.
- PD07033: 細川篤, 高橋智佐子, 桑江朝二郎, 栗澤遼子, 山城栄津子, 仲松あや乃, 川崎恭子, 上里博, Chomar Kaung Myint, 照屋操, 前川和代: 南西諸島のハンセン病について. 西日本皮膚科, 69: 332, 2007.
- PD07034: 上里博: 臨床からみた真菌症 沖縄県における「黒癬」. 西日本皮膚科, 69: 326, 2007.
- PD07035: 細川篤, Chomar Kaung Myint, 仲松あや乃, 川崎恭子, 上里博, 近藤和代, 照屋操: 琉球大学医学部附属病院に於けるハンセン病の集計. 日本ハンセン病学会雑誌, 76: 128, 2007.
- PD07036: 嘉陽宗亨, 山本雄一, 新嘉喜長, 半仁田優子, 上里博, 譜久山滋, 金城紀子: 緑膿菌性敗血症, 髄膜炎を契機に多発性に皮膚壊死を来した1例. 日本皮膚科学会雑誌, 117: 702, 2007.
- PD07037: 清水晶, 田村敦志, 安部万里絵, 茂木精一郎, 永井弥生, 石川治, 中谷陽子, 山本雄一, 上里博, 星野洪郎: 爪部 Bowen 病におけるヒト乳頭腫ウイルス 56 型の検出. 日本皮膚科学会雑誌, 117: 682, 2007.
- PD07038: 栗澤遼子, 山本雄一, 川崎恭子, 稲福和宏, 上里博: 好酸球増多症の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 117: 669, 2007.
- PD07039: 上里博: 皮膚真菌症の診断と治療 黒癬. 日本皮膚科学会雑誌, 117: 497, 2007.
- PD07040: Asato Y, Chomar Kaung Myint, Yamamoto Y, Uezato H, Marco JD, Kato H, Mimori T, Gomez EA, Hashiguchi Y: A STUDY ON PHYLOGENY ANALYSIS OF LEISHMANIA SPECIES BY CHYTOCHROME B GENE ANALYSIS. Tropical Medicine and Health, 2: 175-176, 2007.
- PD07041: 宮城秀樹, 稲福和宏, 嘉陽宗亨, 屋宜宣武, 具志真希子, 仲松あや乃, 半仁田優子, 上里博, 野中薫雄: 当科における 2005 年の基底細胞癌(BCC)症例, 超早期症例から考えたこと. 西日本皮膚科, 69: 215, 2007.
- PD07042: 池間出, 山田英明, 嘉陽宗亨, 上里博: 診断に苦慮した頭頂部皮下腫瘍の1例. 西日本皮膚科, 69: 215, 2007.
- PD07043: 米須麻美, 照屋美貴, 半仁田優子, 上里博, 新垣肇: 古典的カポジ肉腫の1例. 西日本皮膚科, 69: 215, 2007.
- PD07044: 照屋美貴, 米須麻美, 半仁田優子, 上里博, 中野純一郎, 廖明清, 野中薫雄: 皮膚サルコイドーシスの1例と, 当院における皮膚サルコイドーシス患者の現状. 西日本皮膚科, 69: 215, 2007.
- PD07045: 新嘉喜長, 栗澤遼子, 仲松あや乃, 山本雄一, 上里博, 野中薫雄: 複発性帯状疱疹の1例と当院における帯状疱疹の集計. 西日本皮膚科, 69: 214-215, 2007.
- PD07046: 安里豊, 野中薫雄, 上里博, 大浦孝: ムチン沈着を初発症状としてSLEに移行した1例. 西日本皮膚科, 69: 214, 2007.
- PD07047: Chomar KM, Asato Y, Kato H, Bhutto AM, Soomro FR, Matsumoto J, Marco JD, Katakura K, Uezato H, Hashiguchi Y: Identification of causative parasites of Leishmaniasis in Pakistan by cytochrome B gene analysis. 国際保健医療, 22: 283, 2007.
- PD07048: 新川博美: 沖縄県における褥瘡調査. 日本褥瘡学会誌, 9: 564, 2007.
- PD07049: Asato Y, Chomar Kaung Myint, Yamamoto Y, Uezato H, Marco JD, Kato H, Mimori T, Gomez EA, Hashiguchi Y: A STUDY ON PHYLOGENY ANALYSIS OF LEISHMANIA SPECIES BY CHYTOCHROME B GENE

ANALYSIS. 国際保健医療, 22: 283, 2007.

PD07050: Chomar KM, Asato Y, Kato H, Bhutto AM, Soomro FR, Matsumoto J, Marco JD, Katakura K, Uezato H, Hashiguchi Y: Identification of causative parasites of Leishmaniasis in Pakistan by cytochrome B gene analysis. *Tropical medicine and Health*, 35: 175, 2007.

PD07051: 安里豊, 照屋美貴, 新川博美, 稲福和宏, 平良清人, 山本雄一, 上里博, 金城実男, 長浜正吉: 腹部MFの1例. *西日本皮膚科*, 69: 579, 2007.

PD07052: 上里絵里子, 島田篤子, 上里博: 高周波ラジオ波メスを使用し治療した高齢の皮膚悪性腫瘍の2例. *西日本皮膚科*, 69: 216, 2007.

PD07053: 山田英明, 嘉陽宗亨, 上里博: 診断に苦慮した頭部皮疹の2例. *西日本皮膚科*, 69: 215, 2007.

PD07054: 平良清人, 上里博, 野中薫雄, 渡嘉敷崇, 伊集操: 背部の慢性疼痛よりNotalgia Parestheticaを疑った1例. *日本皮膚科学会雑誌*, 117: 174, 2007.

PD07055: 石井則之, 熊野公子, 杉田泰之, 並里まさ子, 野上玲子, 細川篤, 牧野正直: 2006年のハンセン病新規患者発生状況. *日本ハンセン病学会*, 76: 127, 2007.

PD07056: 屋宜宣武, 宮里肇, 仲里巖, 大城一郁, 平良直也, 高宮城敦: 頭部皮下結節の1例. *西日本皮膚科*, 69: 579-580, 2007.

PD07057: 新城憲, 佐次田保徳, 屋宜宣武, 宮里肇: 手術用顕微鏡を用い眼瞼基底細胞癌切除の試み. *西日本皮膚科*, 69: 579, 2007.

PD07058: 屋宜宣武, 宮里肇, 新城憲: 爪下ポーエン癌の1例. *西日本皮膚科*, 69: 215, 2007.

PD07059: 照屋美貴: 顔面丹毒の1例. *皮膚病診療*, 29: 493-495, 2007.

PD07060: 新嘉喜長: 脂肪組織様の臨床像を呈したATLLの1例. *皮膚病診療*, 29: 491-493, 2007.

PD07061: 宮城秀樹, 細川篤, 上里博: 成人T細胞白血病に伴った副鼻腔真菌症の1例. *日本医真菌学会雑誌*, 48: S90, 2007.

PD07062: 山城栄津子, 高橋智佐子, 新垣肇, 新垣均: Myelodysplastic syndrome (MDS)に合併した壊疽性膿皮症の1例. *西日本皮膚科*, 69: 471, 2007.

PD07063: 屋宜宣武, 大城一郁, 嘉数光一郎, 稲福和宏: 皮膚腺病の1例. *西日本皮膚科*, 69: 471, 2007.

PD07064: 屋宜宣武, 宮里肇, 仲里巖, 大城一郁, 平良直也, 高宮城敦: 腰部皮下結節の1例. *西日本皮膚科*, 69: 578, 2007.

PD07065: 山城栄津子, 山本雄一, 玉城一, 大湾朝二: 肺炎球菌による壊死性筋膜炎の1例. *西日本皮膚科*, 69: 214, 2007.

PD07066: 佐藤友隆, 吉田哲也, 天谷雅行, 小林正規, 三浦左千夫, 上里博, 中山秀夫: メキシコで感染した皮膚型リーシュマニア症の1例. *日本皮膚科学会雑誌*, 117: 1009, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 細川篤: 遺伝しないハンセン病. *琉球新報*, 声, 2007年3月30日朝刊.

MD07002: 上里博: 早期診断が大切な皮膚悪性腫瘍, *琉球新報・沖縄タイムス*, 皮膚の日, 11月12日朝刊.

MD07003: 山本雄一: 新研修制度で琉球大も苦戦医局員のきずなは強まる. *日経メディカル*, 248, 12月号.

病態消化器外科学分野

A. 研究課題の概要

1. 塩酸オルプリノンによる肝血流動態の改善 (白石祐之, 久志一朗, 豊田亮, 西巻正)

肝阻血再灌流障害において硫酸オルプリノンが改善効果を有するかどうかを、臨床モデルと実験モデルにて検討している。

2. トロンボモジュリンによる肝阻血再灌流障害の抑制 (白石祐之, 久志一朗, 豊田亮, 西巻正)

血管内皮細胞に特異的に発現するトロンボモジュリン(TM)蛋白は、肝臓においては類洞内皮細胞に発現し、この喪失が肝阻血再灌流障害機序として重要である。我々は、可溶性 TM の投与や、TM をコードするウイルスベクターによる肝臓への遺伝子導入により、阻血再灌流障害を抑制する研究を行っている。

3. 切除不能大型肝細胞癌に対するラジオ波凝固治療 (白石祐之, 久志一朗, 西巻正)

ラジオ波凝固療法(RFA)は、肝悪性腫瘍に対する低侵襲で局所治療効果の高い治療として急速に普及しつつあるが、大型の肝細胞癌に対する有効性は証明されていない。我々は肝動脈栓塞療法(TAE)を RFA の前後に組み合わせることにより、切除不能大型肝細胞癌に対しても積極的に RFA 治療を導入しその成績を検討中である。

4. 肝切除術における末梢循環改善薬の役割に関する研究(白石祐之, 久志一朗, 西巻正)

肝臓癌手術(原発性・転移性)においては、術後肝障害ひいては肝不全の発症を予防することが術中・術後管理において重要な課題である。末梢循環(血流)を保つことで術中・術後の肝障害を軽減することが知られている。現在末梢循環量を増加させ組織血液量を上昇させる薬剤として塩酸ドパミンやコアテックなどが使用されている。

肝臓癌手術において末梢循環改善薬を使用することで術中・術後で血圧・尿量・肝機能・合併症の発生頻度などを比較検討し薬剤との関連を検討する。

5. 進行・再発乳癌に対するパクリタキセルとトレミフェン 120mg 併用療法の検討(宮国孝男)

アンスラサイクリン系およびタキサン系薬剤に対する耐性機序として、P 糖タンパクの関与がいわれている。P 糖タンパクは生体内における解毒機序の一種であるが、癌細胞に発現すると薬剤排出に働き、抗癌剤の効果を減弱し耐性へと導く。乳癌細胞においてはこの P 糖タンパクが原発で 40%発現しているといわれ、さらにサイトトキシックな抗癌剤を用いるとその発現が増すともいわれている。タキサン系薬剤はこの P 糖タンパクによる排出を受ける薬剤として知られている。閉経後乳癌の治療薬である toremifene(以下 TOR)は、120mg の高用量投与において、ホルモンレセプターを介さない作用として P 糖タンパクを抑制する働きを持っていることが知られてい

る。すなわち、細胞レベルの試験では、P 糖タンパクの発現によりアドリアマイシン(以下 ADM)耐性となった乳癌細胞において、細胞内の ADM 濃度を高める効果が既に報告されている。近年、新たに paclitaxel の細胞内濃度も高めることが報告され、ADM を含む多剤併用化学療法によって耐性を獲得した乳癌細胞に対して、二次化学療法として paclitaxel を用いる場合、TOR の併用による効果増強の可能性が考えられる。今回我々は、閉経後進行・再発乳癌症例を対象として、パクリタキセル投与にて PR あるいは SD が確認された後に PD となった症例に対し、トレミフェン 120mg+パクリタキセル併用療法を施行し、その有効性及び安全性について検討する。

6. 当院における術前化学療法の検討(宮国孝男, 野村寛徳, 国仲弘一)

【目的】術前化学療法は、乳房温存率の向上や腫瘍の反応の程度により予後を予測できるなどの利点から、施行する機会が増えてきた。今回われわれは、当科で施行した術前化学療法について retrospective に検討する。

【対象と方法】1996年10月から2008年2月までに Core Needle Biopsy にて確定診断し、術前化学療法を施行した 22 を対象とした。平均 50.9 歳で、Stage II A8 例、II B9 例、III A1 例、III B4 例であった。レジメンは Epirubicin 動注 4 例、Taxane 単独 2 例、Epirubicin+Docetaxel 同時併用 4 例、Adriacin+Cyclophosphamide→Taxane 12 例であった。これらの症例を対象に臨床効果、奏効率、有害事象、予後について検討を加える。

7. 甲状腺分化癌骨転移の検討(宮国孝男, 野村寛徳, 西巻正)

【はじめに】甲状腺分化癌は予後良好であるが、遠隔転移を来す症例も散見される。今回、我々は甲状腺分化癌の骨転移症例の臨床病理学的特徴を明らかにする目的に検討を行う。【対象と方法】2004年1月から2007年12月までに骨転移で初回再発した症例もしくは診断時に骨転移を伴っていた甲状腺分化癌症例 5 例を対象とし、臨床病理学的検討を行う。対象症例は男性 2 例、女性 3 例で、初回手術時の平均年齢は 57.6 歳であった。術式は全摘 2 例、亜全摘 1 例、葉切除 2 例が施行され、手術時の病理診断は乳頭癌 2 例、濾胞癌 1 例、濾胞腺腫 2 例であった。初回手術時から骨転移確認までの期間は平均 88.6 ヶ月であった。これらの症例に関して、骨転移後の治療法、予後などについて検討を加える。

8. 食道癌生検標本の遺伝子プロファイル解析による化学放射線療法感受性予測に関する探求的研究 (下地英明, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 西巻正)

近年、食道癌に対し、化学放射線療法が従来の手術成績に匹敵する生存成績が得られることが報告されてきた。しかしながら、化学放射線療法が有効な症例は未だ不明であり、治療法の選択に明確な選択基準が存在しない。病期 II・III (T4 を除く) の食道扁平上皮癌患者を対象に化学放射線療法と高感度・高再現性 DNA チップによる食道癌治療前生検標本の発現遺伝子プロファイルを解析し、化学放射線療法治療効果を予測する可能性の高い遺伝子群を同定し、食道癌における化学放射線療法感受性予測

アルゴリズムの作成を目標に、兵庫医科大学、京都大学、がんセンター等を中心に、共同研究を施行中である。

9. 臨床病期Ⅱ-Ⅲ(T2-3, N0-3, M0)胸部食道癌に対する食道切除術と根治的化学放射線療法(RT+CDDP/5FU)の多施設共同前向き比較試験(下地英明, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 西巻正)

切除可能な中等度進行食道癌すなわち臨床病期Ⅱ-Ⅲ(T2-3, N0-3, M0)(食道癌取扱規約第10版)食道癌の標準治療は、食道癌治療ガイドラインによれば食道切除術と化学放射線療法が推奨されている。この極めて内容の異なる両治療法が標準治療とされているために、食道癌医療の現場において混乱を招いている。切除可能な中等度進行食道癌(臨床病期Ⅱ-Ⅲ:T2-3, N0-3, M0)に対する食道切除術と根治的化学放射線療法の治療成績を明らかにすべく、多施設共同前向き臨床試験 prospective trial を施行中である。

10. 進行食道癌に対する集学的治療の有用性の検討(下地英明, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 西巻正)

進行食道癌は未だ予後不良なため、多くの施設で予後を改善すべく様々な試みがなされている。これまで我々は、進行食道癌に対し化学療法・化学放射線療法・手術を組み合わせ集学的治療を行い、その有用性を報告してきた。また術前化学療法の治療効果と5-FUの標的酵素のThymidylate Synthase(TS)と分解酵素のDihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)の腫瘍内酵素活性や癌関連遺伝子の腫瘍内発現との関連を報告してきた。現在、進行食道癌に対する術前化学療法、術前化学放射線療法の治療効果予測因子を検討中である。

11. 機能温存直腸癌手術に関する研究(佐村博範, 新垣淳也, 西巻正)

下部直腸癌に対する手術は腫瘍が肛門に近い場合は腹会陰式直腸切断術の適応として肛門機能を廃絶する手術が行われてきた。しかし、昨今の直腸肛門機能および下部直腸癌の病態研究よりこれまでの癌の進展様式の実情が明らかになり、その結果、これまで腹会陰式直腸切断術の適応であった疾患が肛門機能を温存した手術でも十分治癒切除が可能である事が分かってきた。また、内肛門括約筋切除および結腸肛門吻合を中心とした手術技術の向上とあいまって根治性、安全性の確立がなされてきている。今日では一部の専門施設ではあるが、下部直腸癌に対する肛門括約筋温存術は次第に広く普及しつつあり、一部の施設ではもはや標準手術となりつつある。当初は内肛門括約筋を一部切除し、腫瘍切除する手技であったが、最近では内括約筋全切除、内肛門括約筋全切除+外肛門括約筋部分切除と言う術式まで行われている。肛門機能温存手術ではどのように肛門機能を残せるのか、切除後残った括約筋の働きはどのように回復するのか、残存直腸肛門はどこまで排便機能を開腹・維持することが可能なのかなどについて、肛門内圧検査、肛門超音波検査および各種感覚検査を用いて検討する。尚、現在これらの検査については当院には肛門超音波検査しかなく、その他の検査は関連施設に依頼し検査を施行している。

12. 直腸癌局所再発の診断と集学的治療と機能温存手術(佐村博範, 新垣淳也, 西巻正)

直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部(中心部)再発、側方再発、前方再発、後方再発に分類する事が出来る。中心部再発、前方再発、および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した場合は根治を目指した再切除術は困難であるが、後方再発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治癒切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方切除術に仙骨合併切除を行うことで再発・高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また、前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが、泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応で有った症例の合併切除を最小限にし、特に膀胱機能を温存する方法について検討している。更に、直腸癌局所再発例を詳細に検討し放射線化学療法を含めた集学的治療の可能性を検討する。

13. 大腸癌腹膜播種症例の治療(佐村博範, 新垣淳也, 西巻正)

大腸癌は消化器癌の中では比較的 biological behavior が良い疾患とされているが、進行再発例、特に腹膜播種症例はこれまで有効な治療法がなかった。しかし最近同疾患に対する温熱化学療法の有効であったとする報告が散見される様になっており、予後改善効果が期待されている。しかしながら、合併症が起こりうる治療手技でもありこの効果の向上と合併症の減少に向けた方法の検討が必要である。この様な大腸癌腹膜播種症例に対し腹膜灌流法を用いた温熱化学療法によるQOLを含めた予後の改善効果の向上および合併症削減に向けての管理法および適応症例の選別に関し検討する。

14. 腹腔鏡補助下大腸切除術(佐村博範, 新垣淳也, 西巻正)

内視鏡下手術は胆嚢摘出術に始まり大腸・胃の手術まで適応範囲が拡大してきている。術創が小さい事の利点は美容的な意義から術後回復期間の短縮と晩期合併症の改善まで見込める可能性があると思われるが、その安全性および長期予後、医療経済面でのメリットが実際に有るかどうかも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、N0の症例を対象に腹腔鏡の安全性、長期予後、医療経済に置ける有用性を検討したい。

15. 大腸癌における核酸代謝関連酵素に関する検討(佐村博範, 新垣淳也, 西巻正)

大腸癌における化学療法には5-FUが最も広く使用されているが、5-FUの標的酵素であるThymidylate synthase(TS)や分解酵素であるDehydropyrimidine dehydrogenase(DPD)の腫瘍組織内酵素活性を測定する事は腫瘍の5-FUに対する感受性を予測するのに有用であるとされており、これまで大腸癌におけるこれらの発現

を測定し検討してきたが、十分な予後予測因子と云うにはいたらなかった。今後 TS および DPD 活性に加え、5-FU 代謝経路に關与する Thymidine phosphorulase (TP), Orotate phosphoribosyl transferase (OPRT) mRNA の発現を解析し、臨床病理学的因子、抗癌剤感受性、予後との相関に關し検討する。

16. Stage II B/III 大腸癌に対する術後補助化学療法としての UFT/LV 経口療法の治療スケジュールに關する第 III 相比較臨床試験 (佐村博範, 新垣淳也, 西巻正)

大腸癌の治癒切除後の成績は向上しているが、リンパ節転移の有る場合再発の危険性が高まる事が分かっており、TMN 分類 Stage III 用例に対する 5FU+LV (葉酸製剤) の静注療法の子後改善効果が確認されている。今回、他施設共同研究として大腸癌に対する術後補助化学療法としての、ホリナート・テガフル・ウラシル (UFT/LV) 経口療法の至適な治療スケジュールを検証する目的で、治癒切除を受けた Stage II B (T4, N0, M0) および Stage III (any T, N1-2, M0) (TNM 分類) の結腸癌 (C, A, T, D, S) および直腸癌 (Rs のみ) 症例を対象に、UFT/LV を 28 日間連日投与し、その後 7 日間休薬するスケジュール (連日投与法) を 1 コースとして 5 コース (6 か月間) 投与する群 (A 群: 標準治療群) と、UFT/LV を 5 日間連日投与し、その後 2 日間休薬するスケジュール (5 投 2 休法, 土日休薬) で、1 コース 5 週として 15 コース (18 か月間) 投与する群 (B 群: 試験治療群) の 2 群にランダムに割り付け、比較試験を実施し、大腸癌術後補助化学療法の投与期間、および投与方法による効果の相違、有害事象に關し評価する。

17. 治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する mFOLFOX6 サイクル×4⇔FOLFIRI×4 サイクル交替療法 (alternative) の 1st-line における有効性と安全性の検討 (新垣淳也, 佐村博範, 西巻正)

大腸癌に対する化学療法は約 2 年前に 5-FU の持続静注療法とオキザリプラチン (以下 1-OHP) の使用が承認され、CPT-11 と 1-OHP を用いた、FOLFIRI または FOLFOX 療法が標準治療となっている。切除不能大腸癌においては化学療法がその予後を大きく左右する事となるが、薬剤感受性試験等で効果を予想して投与する事は現実的には困難である。また、有効なレジメンでも、薬剤の蓄積で発生する有害事象から治療継続が困難となり、レジメンの変更を余儀なくされる例も少なからず有る。

今回の「治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する、4 サイクルごとの mFOLFOX6 と FOLFIRI 交替療法」において使用する化学療法のレジメンは、前述のごとく現在単独では第一選択として標準的に施行されている方法である。これを 4 サイクルごとに切り替えることで、CPT-11 あるいは 1-OHP の休薬期間が設けられた事になり、それぞれのレジメンが持つ特異的な有害事象の発生を抑制できる可能性がある。また早期に効果判定をしつつレジメン変更を行うことで抗腫瘍効果の低いレジメンを早く排除出来る可能性があると考えられる。また、殺細胞性が有る薬剤 (5-FU, CPT-11, 1-OHP) を全て使用することで生存期間の延長が見込める事が知られており、この点

からも非常に合目的で効果が期待できるプログラムになっている。同じように 3 剤を早期に使用する方法で考案されたレジメンに FOLFOXIRI (3 剤同時投与) が有るが、毒性の増加が強く懸念され本邦での使用は非常に慎重にならざるを得ない状況である。今回の交替療法は 2ns-line で使用された報告が有るが、今回多施設共同研究で同療法の 1st-line での有効性と安全性を検討する。

18. FOLFOX 治療後の進行・再発 結腸・直腸癌に対する 2nd-line Irinotecan + S-1 併用療法 第 II 相臨床試験 (佐村博範, 新垣淳也, 西巻正)

現在本邦において、進行・再発 結腸・直腸癌に対する標準治療は、FOLFOX や FOLFIRI 療法とされている。また、国内においても 5-FU を経口剤である TS-1 に置き換えた治療法が積極的に検討されてきている。

進行・再発 結腸・直腸癌に対して、国立がんセンター中央病院の後藤らはイリノテカンを 3 週 1 回 (day1) / TS-1 を 2 週間 (day1-14) 投与の第 II 相試験を行った。TS-1 規定用量とイリノテカン 150mg/m² で全体の奏効率 62.5%、PFS 中央値 8.0 ヶ月であった。特に重篤な副作用は見られなかったとの本併用療法の有用性を報告している。この他にもいくつかの投与スケジュールにより、イリノテカン + TS-1 併用療法の 1st-line における有効性が検討されており、奏効率 33-62%、PFS 中央値 226-320 日との報告がなされている。しかしながら、2nd-line における本併用療法の有効性・安全性はこれまで検討されていない。特に、FOLFOX 治療抵抗例に対する 2nd-line を対象とした本併用療法の有効性・安全性は、大腸癌化学療法において 5-FU 系経口剤を使用する上で重要なエビデンスとなると考えられる。

以上のような背景から、今回我々は、FOLFOX 治療後の進行・再発 結腸・直腸癌に対する 2nd-line としてのイリノテカン + TS-1 併用療法の有効性と安全性を検討することを目的として、多施設共同第 II 相試験を計画した。

19. Stage III 結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としての UFT/Leucovorin 療法と TS-1 療法の第 III 相比較臨床試験および遺伝子発現に基づく効果予測因子の探索的研究 (新垣淳也, 佐村博範, 西巻正)

大腸癌に対しては手術治療がもっとも有効な治療法であるが、治癒切除後の再発は Stage III a では 24.1%、Stage III b では 40.8% にみとめられ、大腸癌患者の予後を改善するには、根治手術後ではあっても有効な術後補助療法が必要である。

大腸癌治療ガイドラインでは、大腸癌に対する術後補助化学療法の適応は、「治癒切除が行われた Stage III 結腸癌で、主要臓器機能が保たれている症例」と規定されている。またその治療法は、5-FU/LV 療法が標準的な治療として確立しており、海外の臨床試験における 5-FU/LV 療法の投与期間は 6 ヶ月、投与方法は RPMI の週 1 回投与方法が多いと記載されている。

一方、フッ化ピリミジン系経口抗癌剤による術後補助化学療法 (UFT/LV 療法, Capecitabine 療法) は、静注 5-FU+LV 療法による補助療法との同等性が欧米において

検証されている。また、経口抗がん剤はその簡便性、良好なQOLを維持しやすいという利点から、国内においてはUFT/LV療法が好まれている。

今回、根治度Aの切除術を受けた結腸癌および直腸S状部癌症例を対象とし、標準的治療法のひとつであるUFT/Leucovorin療法に対し、TS-1療法が非劣性であることをランダム化比較試験により検証する他施設共同研究に参加する。

主要評価項目：無病生存期間

副次的評価項目：全生存期間、有害事象の発現頻度と程度、医療経済、効果予測因子の検討

測定研究として、UFT/LV療法およびTS-1療法の効果予測因子を探索的に検討する。

mRNA発現量の検討

Danenberg Tumor Profile(DTP)法により、TS、DPD、TP、OPRT、FPGS、GGH、DHFR、MTHFR、MTHFD、FOLRAおよびGART mRNA発現量を評価する。

20. 直腸癌手術に対する術後感染予防薬の投与期間に関する比較試験(佐村博範, 新垣淳也, 西巻正)

米国のガイドラインでは手術終了後速やかに(24時間以内の)抗菌薬投与中止を推奨している。一方、わが国でも近年抗菌薬投与期間の短縮が進められ、下部消化管手術における抗菌薬の投与期間は手術日を含めて4日間が最も一般的である。

直腸癌手術における手術部位感染予防のために、経静脈投与される抗菌薬の適正な投与期間を明らかにし、本邦におけるガイドライン化の基礎となるよう、本試験では欧米の投与方法である術後24時間投与と本邦の投与方法である術後3日目までの投与にてSurgical site infection (SSI) 発生率をエンドポイントとして比較する他施設共同研究に参加する。

21. 当科における80歳以上の消化器手術症例の検討(長濱正吉, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正)

高齢化社会の到来によって高齢者の手術症例は今後増加するものと考えられる。今回私たちは80歳以上の高齢者の消化器手術症例を対象に70歳台と比較することによって外科治療の問題点を明らかにし治療成績の向上を目的に検討した。

22. 低肺機能の腹部手術症例の検討(長濱正吉, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正)

高齢者の手術症例は増加するものと思われる。高齢者は複数の基礎疾患をもつことが多く、今後低肺機能症例も増加するものと考えられる。今回私達は術前低肺機能(1秒量:1200ml以下)の開腹症例の治療成績の向上を目的に周術期管理に関して検討した。

23. 奇形腫群腫瘍の研究(佐辺直也, 伊禮靖苗, 金城達也, 西巻正)

小児外科分野において、未熟奇形腫は成熟奇形腫と同様に外科手術のみで治療は十分といわれているが、成人の未熟奇形腫に対しては組織学的分化度に応じて化学療法の追加が行われている。昨今、未熟奇形腫の術後遠隔

転移再発の報告があり、小児未熟奇形腫でも化学療法の必要性が再考される。そこで、小児および成人の奇形腫症例に対し、1. MAP-2を用いて、組織グレードの決定因子である、腫瘍内神経組織の成熟度を検討し、2. 発症年齢による神経組織の分化度、組織内分布の相違、3. および腫瘍の臨床的特徴との関係を検討することで、小児と成人の奇形腫群腫瘍の差異を明確にすることができ、小児および成人の未熟奇形腫に対する新たな治療戦略の構築につながると考える。

24. 小児消化管間質腫瘍(GIST)の遺伝子検索と、遺伝子変位による化学療法の有効性の研究(佐辺直也, 伊禮靖苗, 金城達也, 西巻正)

消化管間質腫瘍(GIST)は、成人発症例に関しては遺伝子レベルまで研究されてきており、遺伝子変位と化学療法の有効性との関係まで解ってきているが、小児発症例に関してはよく知られていない。成人例と性質が異なっていることは言われており、その病態解明には一例一例が重要であり、それぞれ遺伝子変位まで検索し、必要なら化学療法の有効性に関しても検討する。

25. 小児外科診療における心理療法の研究(佐辺直也, 伊禮靖苗, 金城達也, 西巻正)

小児における便秘症は頻度が高く、適切な治療を行わなければ肛門病変を生じ、遷延化、難治性となる。年長児では便秘に伴う下着汚染、失禁により集団生活に支障をきたし、患児自信の社会生活への積極性も阻害される事態となる。当科では鎖肛術後、ヒルシュスプルング氏病術後、慢性便秘症の患児に対して通常の排便管理に加え、積極的に心理療法を行っており、外来ではブリーフセラピーのsolution focused approachによるカウンセリング、グループセラピーとして年間定期行事のビーチパーティーを展開し、十分な効果を認めている。当科でおこなっている心理療法は、比較的容易に行うことが可能で、コミュニケーションのひとつとして位置づけている。診療枠にとらわれない、効果的な心理療法として適応の拡大を行いつつ検討をしている。

26. 乳児・学童における超音波ガイド下中心静脈カテーテル挿入術の有用性の検討(佐辺直也, 伊禮靖苗, 金城達也, 西巻正)

中心静脈カテーテル挿入法は、その安全性の向上のため、成人・小児を問わず、様々な工夫が各施設でなされている。近年超音波ガイド下にカテーテル挿入の試みがなされ、本邦に置いて、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いるのが従来穿刺法と比較し有用性を検討する。

27. 重症先天性横隔膜ヘルニアに対するECMO治療戦略の検討(佐辺直也, 伊禮靖苗, 金城達也, 西巻正)

先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの、その治療は術前の呼吸・循環管理に終了する。即ち、より安全で効果的な全身管理ののち根治

手術に導入し、さらに術後の合併症をおこさずに管理を続けることが肝要である。重症の先天性横隔膜ヘルニアに対する ECMO の適応、効果は一定のコンセンサスを得ているが、最重症症例に対してはたとえ ECMO を導入してもその予後は悪い。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。当科での治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っている。

B. 研究業績

原 著

OD07001: Kuninaka K, Yamashiro Y, Bayarjargal M, Nishimaki T, Kariya K. Proteomic Changes in a Squamous Cell Carcinoma Cell Line Induced by an Effector Kinase of a Small G Protein Rap2. *Ryukyu Med J* 2007; 26: 135-145. (B)

OD07002: 西巻正, 下地英明, 國仲弘一, 松原洋孝, 砂川宏樹, 伊佐勉: A. 食道の腫瘍性疾患 食道平滑筋腫・肉腫. 外科治療(腫瘍外科治療の最前線), 96suppl: 412-416, 2007. (C)

OD07003: 宮国孝男, 村山茂美, 西巻正: 臨床研究 V. 治療 各論 外科療法 術前化学療法施行による乳房温存術. 日本臨床 乳癌 -基礎・臨床研究のアップデート-, 65 増刊 6: 445-448, 2007. (C)

症例報告

CI07001: Oshiro T, Shimoji H, Matsuura F, Uchima N, Kinjo F, Nakayama T, Nishimaki T. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus Arising from a Melanotic Lesion: Report of a Case. *Surg Today* 2007; 37: 671-675. (B)

CI07002: Maezato K, Nishimaki T, Oshiro M, Yamashiro Y, Sasaki H, Sashida Y. Signet-Ring Cell Carcinoma of the Esophagus Associated with Barrett's Epithelium: Report of a Case. *Surg Today* 2007; 37: 1096-1101. (B)

CD07001: 狩俣弘幸, 桑原史郎, 山崎俊幸, 片柳憲雄, 松原洋孝, 小林和明, 横山直行, 大谷哲也, 斉藤英樹, 西巻正: 食道癌, 直腸癌の同時性重複癌に対し二期的に鏡視下切除を施行した 1 例. 日外科連会誌, 32: 146-149, 2007. (C)

CD07002: 狩俣弘幸, 長濱正吉, 赤松道成, 照屋淳, 高江洲裕, 西巻正: S-1/CDDP 併用療法で肺転移巣が消失した胃癌の 1 例. 癌と化学療法, 34: 925-927, 2007. (C)

CD07003: 狩俣弘幸, 山崎俊幸, 松原洋孝, 小林和明, 横山直行, 桑原史郎, 大谷哲也, 片柳憲雄, 斉藤英樹, 西巻正: 閉塞性左側大腸癌に対し経肛門的イレウス管にて減圧後腹腔鏡下大腸切除術を施行した 4 例. 日腹部救急医学会誌, 27: 873-876, 2007. (C)

総 説

RD07001: 西巻正: [生涯教育] 食道癌治療の現況とエビデンス. 沖縄医報, 43: 1-5, 2007. (C)

国際学会発表

PI07001: Arakaki J, Sunagawa N, Chiba I, Morita N, Kinjo T, Kaneshiro T, Morioka T, Nishimaki T, Yoshimi N. Inhibitory effect of α -mangostin on colon carcinogenesis induced by azoxymethane plus Dextran Sulfate sodium in CD1 (1CR) mice. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2007, Los Angeles, 2007.

PI07002: Tatsuya K, Suzui M, Morioka T, Kaneshiro T, Arakaki J, Chiba I, Sunagawa N, Morita N, Nishimaki T, Yoshimi N. Distribution of premalignant lesions and tumors, and β -catenin gene mutations with reduced expression level of Mgmt mRNA in the colon carcinomas induced by Alkylating reagent plus dextran sulfate sodium. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2007, Los Angeles, 2007.

国内学会発表

- PD07001: 豊田亮, 白石祐之, 友利寛文, 長濱正吉, 伊良波牧子, 西巻正: TAE 後に出血を繰り返し, 肝切除により救命しえた肝細胞癌腹腔内破裂の2例. 第53回沖縄県外科会プログラム・抄録集, 12, 2007.
- PD07002: 澤岷安勝, 下地英明, 長濱正吉, 西巻正: ポリープ状の形態を呈した早期胃印環細胞の1例. Gastric Cancer 第79回日本胃癌学会記事, 248, 2007.
- PD07003: 長濱正吉, 下地英明, 西巻正: 80歳以上の胃癌手術症例の検討. Gastric Cancer 第79回日本胃癌学会記事, 213, 2007.
- PD07004: 村山茂美, 宮国孝男, 西巻正: 脳転移再発を繰り返しながら, Herceptin +Taxol weekly 療法にて2度 complete response (CR) となった乳癌肝転移の1例. 第4回日本乳癌学会九州地方会, 2007. Mar. 3. 福岡.
- PD07005: 友利寛文, 野里栄治, 長濱正吉, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正, 国吉孝夫: 腹膜原発悪性中皮腫の1例. 第44回九州外科学会プログラム・抄録集, 97, 2007.
- PD07006: 豊田亮, 白石祐之, 友利寛文, 長濱正吉, 伊良波牧子, 大内元, 西巻正: 巨大肝血腫に対し拡大右葉切除術を施行した一症例. 第44回九州外科学会プログラム・抄録集, 75, 2007.
- PD07007: 佐辺直也, 早坂研, 西巻正: 先天性幽門閉鎖症の1治験例. 第44回九州小児外科学会プログラム・抄録集, 102, 2007.
- PD07008: 村山茂美, 宮国孝男, 西巻正: 甲状腺腺腫と共存合併を認めた未分化癌の1例. 第43回九州内分泌外科学会プログラム・抄録集, 112, 2007.
- PD07009: 長濱正吉, 伊良波牧子, 早坂研, 前里喜一, 金城実男, 野村寛徳, 澤岷安勝, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 友利寛文, 白石祐之, 西巻正: 当科における80歳以上の消化器手術症例の検討. 日外会誌, 108: 458, 2007.
- PD07010: 友利寛文, 白石祐之, 野里栄治, 長濱正吉, 下地英明, 佐村博範, 宮国孝男, 西巻正: 多発巨大肝腫瘍に対し分割切除を施行した1例. 第61回手術手技研究会プログラム, 23, 2007.
- PD07011: 友利寛文, 白石祐之, 豊田亮, 澤岷安勝, 野里栄治, 長濱正吉, 下地英明, 佐村博範, 西巻正: 切除不能胆管癌に対するS-1 ゲムシタビン併用療法の経験. 第19回日本肝胆膵外科学会学術集会プログラム・抄録集, 265, 2007.
- PD07012: 豊田亮, 白石祐之, 友利寛文, 長濱正吉, 伊良波牧子, 西巻正: 巨大被包血守を伴った尾状葉原発の肝細胞癌(spindle cell type). 第19回日本肝胆膵外科学会学術集会プログラム・抄録集, 173, 2007.
- PD07013: 伊良波牧子, 長濱正吉, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 友利寛文, 白石祐之, 西巻正: 画像上明らかにHCCの診断に至った偽腫瘍の1例. 第19回日本肝胆膵外科学会学術集会プログラム・抄録集, 256, 2007.
- PD07014: 長濱正吉, 白石祐之, 早坂研, 友利寛文, 西巻正: 特殊な再発形式を呈した肝門部胆管癌の1例. 第19回日本肝胆膵外科学会学術集会プログラム・抄録集, 264, 2007.
- PD07015: 白石祐之, 友利寛文, 長濱正吉, 豊田亮, 西巻正: 肝門部胆管癌に対する術前術後補助化学療法ーゲムシタビンの使用経験ー. 第19回日本肝胆膵外科学会学術集会プログラム・抄録集, 264, 2007.
- PD07016: 長濱正吉, 白石祐之, 野村寛徳, 早坂研, 友利寛文, 西巻正: 肝硬変を合併した肝細胞癌症例における腹腔鏡下脾摘術の検討. 沖縄医学会誌, 46: 82, 2007.
- PD07017: 佐村博範, 新垣淳也, 野里栄治, 豊田亮, 長濱正吉, 下地英明, 友利寛文, 白石祐之, 西巻正:

低位直腸癌に対する括約筋温存直腸切除術（括約筋間切除術(ISR))症例の検討. 沖縄医学会誌, 46: 87, 2007.

- PD07018: 下地英明, 西巻正, 長濱正吉: 胸骨下胃管の圧迫により生じた左腕頭・鎖骨下静脈血栓症の1例. 第61回日本食道学会学術集会プログラム・抄録集, 217, 2007.
- PD07019: 宮国孝男, 村山茂美, 西巻正: 当科における術前化学療法としてのAC followed by paclitaxel 療法の検討. 第15回日本乳癌学会学術総会プログラム抄録集, 421, 2007.
- PD07020: 村山茂美, 宮国孝男, 西巻正: 再発8年目に顔面皮膚リンパ管浸潤を生じた乳癌の1例. 第15回日本乳癌学会学術総会プログラム抄録集, 535, 2007.
- PD07021: 白石祐之, 友利寛文, 長濱正吉, 豊田亮, 西巻正: 胆道癌補助化学療法としてのGemcitabinの役割. 日消外会誌, 40: 1419, 2007.
- PD07022: 友利寛文, 白石祐之, 野里栄治, 長濱正吉, 下地英明, 佐村博範, 西巻正: 胆道癌に対するgemcitabin, S-1併用の経験. 日消外会誌, 40: 1419, 2007.
- PD07023: 下地英明, 西巻正, 友利寛文, 長濱正吉, 佐村博範, 野村寛徳: salvage手術を施行した食道癌3例の経験. 日消外会誌, 40: 1439, 2007.
- PD07024: 友利健彦, 西垣大志, 石田友樹, 天願敬, 宮平工, 西原実, 奥島憲彦, 西巻正: 上行結腸mixed carcinoid-adenocarcinomaの1例. 日消外会誌, 40: 1398, 2007.
- PD07025: 砂川宏樹, 川上浩司, 稲嶺進, 當山鉄男, 座波久光, 大城直人, 與那覇俊美, 武島正則, 平安山英義, 西巻正: 早期胃癌を合併した原発性食道腺癌の1例. 日消外会誌, 40: 1243, 2007.
- PD07026: 新垣淳也, 下地英明, 赤松道成, 白石祐之, 西巻正: Barrett食道癌3治療症例の経験. 第40回日本胸部外科学会九州地方会プログラム・抄録集, 42, 2007.
- PD07027: 赤松道成, 下地英明, 新垣淳也, 長濱正吉, 西巻正: 食道癌術後小腸転移によるイレウスの1例. 第40回日本胸部外科学会九州地方会プログラム・抄録集, 65, 2007.
- PD07028: 下地英明, 西巻正, 砂川宏樹, 國仲弘一: 進行食道癌に対する当科の治療方針とその成績. 第54回沖縄県外科会プログラム・抄録集, 15, 2007.
- PD07029: 長濱正吉, 白石祐之, 友利寛文, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 西巻正: 肝胆膵悪性疾患に対する当科の取り組みー最近5年間の成績ー. 第54回沖縄県外科会プログラム・抄録集, 16, 2007.
- PD07030: 長濱正吉, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 友利寛文, 岸本一人, 外間昭, 金城福則, 白石祐之, 西巻正: 腸結核症例の検討. 日消病会誌, 104: 137, 2007.
- PD07031: 新垣淳也, 下地英明, 赤松道成, 野里栄治, 野村寛徳, 長濱正吉, 佐村博範, 砂川宏樹, 松原洋孝, 西巻正: 当科で経験したBarrett食道腺癌3治療症例の検討. 日癌治, 42: 90, 2007.
- PD07032: 友利寛文, 野里栄治, 長濱正吉, 下地英明, 佐村博範, 宮国孝男, 白石祐之, 西巻正: 放射線化学療法学療法により画像上CRが得られた胃癌再発の1例. 日癌治, 42: 91, 2007.
- PD07033: 下地英明, 西巻正, 新垣淳也, 赤松道成, 野里栄治: TS-1+ドセタキセル併用療法でPET陰転化を認めた大動脈リンパ節転移胃癌の1例. 日癌治, 42: 92, 2007.
- PD07034: 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 名城嗣久, 長井裕, 青木陽一, 白石祐之, 西巻正: 高度進行原発性虫垂腺癌の1例. 日癌治, 42: 94, 2007.
- PD07035: 宮国孝男, 村山茂美, 西巻正: 傍腫瘍性神経症候群を呈した乳癌の1例. 日癌治, 42: 128, 2007.

- PD07036: 村山茂美, 宮国孝男, 西巻正: 甲状腺腺腫から転化した未分化癌の1例. 日癌治, 42: 133, 2007.
- PD07037: 長濱正吉, 白石祐之, 野村寛徳, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 友利寛文, 宮国孝男, 西巻正: 肝硬変を合併した肝細胞癌症例における腹腔鏡下脾摘術の検討. 日癌治, 42: 136, 2007.
- PD07038: 佐村博範, 野里栄治, 西巻正: 縮小手術が可能であった直腸癌局所再発の2例. 日癌治, 42: 142, 2007.
- PD07039: 長濱正吉, 伊禮靖苗, 西巻正: 糞線虫によると思われる術後胆管炎膵炎の1例. 第20回日本外科感染症学会総会プログラム・抄録集, 484, 2007.
- PD07040: 佐村博範, 野里栄治, 新垣淳也, 西巻正: 当院における内括約筋切除術施行症例の検討. 第32回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム・抄録集, 40, 2007.
- PD07041: 村林亮, 野里栄治, 伊禮靖苗, 赤松道成, 豊田亮, 久志一郎, 長濱正吉, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正: 異時性の同時性大腸癌切除例の経験. 第32回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム・抄録集, 44, 2007.
- PD07042: 赤松道成, 野里栄治, 伊禮靖苗, 村林亮, 豊田亮, 久志一郎, 佐村博範, 西巻正: 化学療法(FOLFOX)によりたこつぼ心筋症様症状をきたしたと思われる1例. 第32回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム・抄録集, 46, 2007.
- PD07043: 伊禮靖苗, 長濱正吉, 久志一郎, 野里栄治, 佐村博範, 友利寛文, 白石祐之, 西巻正: 特異な経過をたどったNSAID潰瘍の1例. 第32回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム・抄録集, 51, 2007.
- PD07044: 野里栄治, 佐村博範, 新垣淳也, 友利寛文, 白石祐之, 西巻正, 外間昭, 平田哲生, 岸本一人, 井浜康, 知念寛, 金城福則. 横行結腸脂肪腫術後11日目に播腫性糞線虫症で敗血症性ショックとなった1例. 第32回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム・抄録集, 52, 2007.
- PD07045: 白石祐之, 長濱正吉, 西巻正: 上腹部正中小切開による腹腔鏡下肝臓手術(肝右葉切除および肝嚢胞開窓術). 日鏡外会誌, 12: 485, 2007.
- PD07046: 宮国孝男, 西巻正: 高齢者非浸潤性乳管癌10例の報告. 日本乳癌検診学会誌, 16: 482, 2007.
- PD07047: 白石祐之, 友利寛文, 長濱正吉, 豊田亮, 西巻正: 胆道癌に対する(補助)化学療法—Gemcitabinの役割—. 日臨外会誌, 68, 515, 2007.
- PD07048: 佐村博範, 野里栄治, 久志一郎, 新垣淳也, 西巻正: 当科における肛門温存直腸癌手術(ISR)を施行症例の検討. 日臨外会誌, 68, 310, 2007.
- PD07049: 下地英明, 西巻正, 新垣淳也, 赤松道成, 長濱正吉, 伊禮靖苗: 当科における進行食道癌に対する集学的治療の現状. 日臨外会誌, 68, 433, 2007.
- PD07050: 長濱正吉, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 友利寛文, 白石祐之, 西巻正: 低肺機能の腹部手術症例の検討. 日臨外会誌, 68, 515, 2007.
- PD07051: 宮国孝男, 西巻正: 当科における40歳未満若年者乳癌症例の検討. 日臨外会誌, 68, 923, 2007.
- PD07052: 下地英明, 西巻正, 砂川宏樹, 國仲弘一: 進行食道癌に対する当科の治療方針と集学的治療の試み. 沖繩医学会誌, 46: 140, 2007.

A. 研究課題の概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 沖縄の子宮頸癌とHPV感染(長井裕, 平川誠, 稲嶺盛彦, 青木陽一)

琉球大学での臨床統計・HPVに関する研究統計, 沖縄県の検診統計を全国からの報告, 世界各国からの報告と比較することにより, 沖縄の子宮頸癌の発生基盤, 罹患率, 検診等の特徴・問題点について考察した。

1) 罹患率は約20数年間減少していない

琉球大学で治療した浸潤子宮頸癌(沖縄県の90%前後に相当)の推移であるが, 治療症例数の減少がみられていない。全国統計では罹患率が10万女性あたり7~8であるのに対し, 沖縄県では依然, 概算で15~18である。

2) 進行例の比率が高い

全国統計の進行期ピークはI b期であるが, 沖縄県ではII~III期にピークが見られる。

3) 子宮頸癌検診の偏り

琉球大学で治療した浸潤子宮頸癌症例において, 全くの子宮癌検診未施行者, 5年以上の未施行者が70%を占める。また沖縄県の統計では30~50才代の検診率が低く, 60, 70才代の検診率が高い。

4) 正常細胞診者のHPV陽性率が40才代以降で有意に高率である

正常細胞診者の多数例を検診し報告されている金沢市の統計と比較すると, 20才代, 30才代ではほぼ同等のHPV陽性率を示しているが, 沖縄県では40才代以降でも10%強の陽性率がみられ有意に高率である。

5) 浸潤子宮頸癌で検出されるHPVの型が異なる

最も高頻度であるのはHPV 16型で全国データと同様であるが, 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。

以上が沖縄県の子宮頸癌の特徴であるが, 罹患率を低下させるための戦略としては, 検診の啓蒙が最も大切であり, とくに30-40才代の検診率の向上させることが重要である。様々な方策による啓蒙, メディアの利用, さらに他の理由で婦人科を受診した際に積極的に検診を行うことが肝要である。第一歩として, 各診療施設に妊婦の子宮癌検診勧奨をお願いすることから戦略を開始し, 平成20年4月から開始される妊婦健診公費負担の第一回健診に子宮癌検診が組み込まれた。また, HPV検査の検診への導入について行政への働きかけ, HPV自己検診, さらに今後はHPVワクチンの積極的な導入を視野に入れておく必要がある。

2. Heparanase発現と血管新生・転移能, さらに転移抑制療法の開発(稲嶺盛彦, 青木陽一)

Heparanase (Hpa)は細胞表面, 細胞外マトリックスにおいて重要な構造の一つであるHeparan sulfate proteoglycanの分解酵素である。担癌マウス, 担癌患者の血中, 尿中においては高いHpa活性がみとめられ, また細胞株においても転移能とHpa活性との相関が報告された。最近ヒトHpa遺伝子がクローニングされ, ヒト転移好発細胞株において高いHpa活性の発現およびHpaが血管新生促進増殖因子を刺激し, 腫瘍血管の新生を促進していることが報告され, 腫瘍細胞の転移・血管新生, さらに転移抑制療法との関連において注目されている。

子宮体癌組織(類内膜型腺癌)52例を材料としRNAを抽出し, RT-PCR法によりHpaおよび β -actin mRNAを増幅し, FAS-II UV image analyzer, Quantity One Ver. 3.0により定量化し, 両者の比を臨床病理学的因子と比較検討した。52例中37例においてHpaの発現が検出された。臨床病理学的因子との比較では, 1) 臨床進行期IIIc期の全例でHpaの発現を認め, 平均発現比0.616とIa, Ic期の平均発現比0.006, 0.115と有意差 ($p=0.0351, 0.0282$)を認めた。2) リンパ節転移例においても平均発現比は0.696で, 非転移例の0.282と有意差($p=0.0197$)を認めた。3) 組織分化度, 筋層浸潤度, 脈管侵襲, 頸部浸潤, および腹腔内洗浄細胞診の各因子において有意差はないものの, 予後不良群においていずれも平均発現比が高値を示した。

次いで, Hpa peptideを抗原として, ウサギに免疫し抗Hpaポリクローナル抗体を作成した。この抗体を用いて免疫染色を行い, 子宮体癌組織におけるHpaの陽性率と局在を検討した。52例の子宮体癌症例のうち23例においてHpa陽性が免疫組織学的に確認できた。この染色結果と臨床病理学的因子を比較検討すると, 手術進行期, 組織分化度, 筋層浸潤度, 脈管侵襲の各因子において, 有意に予後不良群でHpa染色陽性率が高率であった。リンパ節転移, 頸部浸潤, 洗浄細胞診, 卵巣転移の各因子において有意差はないものの, 予後不良群においてHpa染色陽性率が高率であった。

子宮体癌においてHpaの発現は, 病巣進展の推定, リンパ節転移の推定さらには予後因子として有用な指標となりうると考えられる。

3. 子宮頸部発癌における喫煙の関与とそのしくみ HPV感染細胞への喫煙関連物質の作用(稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一)

喫煙科学研究財団から研究助成を得た特定研究である。これまでの基礎的, 臨床的研究・検討により, 子宮頸癌の発生にHPVが関与していることは間違いない。しかしながら, HPVに感染したら必ず子宮頸癌になるわけではなく, high risk HPVの持続感染の一部が子宮頸癌へ進行する。それゆえ発癌のためには, 強力なco-factorが必要と考えられ, 基礎的・疫学的研究から喫煙が重要なco-factorの一つであることが明らかにされてきた。ところが, この喫煙というco-factorが子宮頸癌の発癌過程のどの段階で, またどの分子に作用し発癌を誘導しているのか, 解明されていないというのが現状である。そこで本研究では, HPV感染細胞への喫煙関連物質の作用, 影響を明らかとするため, まず疫学研究のデータから, 喫煙が子宮

頸部発癌において、HPV因子を介し、他のどの疫学的因子と強く関連しているのかを分析し、間接的にHPV感染細胞への喫煙関連物質の作用を示す。さらに正常～異形成上皮～子宮頸癌の各段階の組織を比較検討し、子宮頸癌癌化過程に重要な役割を果たすとされる血管増生関連分子(本研究ではVEGF-C)が喫煙者と非喫煙者の組織でその発現に違いがあるかを検討する。HPV感染の情報をふまえ、喫煙によるVEGF-C発現への影響の有無を明らかにすることを目的とする。

4. 沖縄県婦人科腫瘍登録の開始(長井裕, 平川誠, 稲嶺盛彦, 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た。現在、沖縄県福祉保健部健康増進課による沖縄県のがん登録事業が行われているが、婦人科悪性腫瘍に関しては、調査方法、データ内容とも十分満足の行くものとはいえない。そこで婦人科腫瘍を取り扱う医療機関中心の正確な沖縄県婦人科悪性腫瘍登録を立ち上げた。琉球大学医学部産婦人科に登録事務局を設置し平成18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30巻に公表した。当科のホームページでも公表を行う予定である。

5. 各種臨床試験への登録(長井裕, 平川誠, 稲嶺盛彦, 屋宜千晶, 青木陽一)

1) 子宮平滑筋肉腫に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)単剤療法の臨床第Ⅱ相試験(JGOG 2042)

初発および再発の子宮平滑筋肉腫患者を対象として、塩酸イリノテカン(CPT-11)単剤での有効性および安全性を検討する。婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)が施行している臨床試験(JGOG 2042)へ登録し、臨床試験を実施する。

2) 子宮体がん再発高危険群に対する術後化学療法としてのAP(Doxorubicin+Cisplatin)療法, DP(Docetaxel+Cisplatin)療法, TC(Paclitaxel+Carboplatin)療法のランダム化第Ⅲ相試験(JGOG 2043)

子宮体がん再発高危険群を対象とし、術後化学療法としてのAP療法, DP療法, TC療法の無増悪生存期間(Progression-free survival, PFS)を比較することである。婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)が施行している臨床試験への登録・参加である。平成19年には3例の症例登録を行った。

3) 卵巣明細胞腺癌に対する術後初回化学療法としてのPaclitaxel + Carboplatin (TC) 療法と Irinotecan + Cisplatin (CPT-P) 療法のランダム化比較試験(Randomized Phase III Trial) (GCIG/JGOG 3017)

卵巣明細胞腺癌の患者(stage I-IV期)を対象に、上皮性卵巣癌の標準的初回化学療法として推奨されている「Paclitaxel / Carboplatin併用療法」と、「Irinotecan / Cisplatin併用療法」の有効性および安全性を比較検討する。婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)が施行

している臨床試験(GCIG/JGOG 3017)へ登録・実施する。平成19年には1例の症例登録を行った。

4) 子宮体癌に対するドセタキセルとカルボプラチン併用療法の臨床第Ⅱ相試験

手術により完全摘出または残存病巣が1cm未満の子宮体癌患者を対象として、パクリタキセルとカルボプラチン併用の有効性および安全性を評価する。平成19年には1例の症例登録を行った。

5) 上皮性卵巣癌の初回化学療法としてのDocetaxel + Carboplatin (DJ) 併用療法

上皮性卵巣癌の患者(stage I-IV期)を対象に、初回化学療法としてのDocetaxel + Carboplatin (DJ) 併用療法の有効性および安全性を検討する。西日本婦人科腫瘍研究会(WJGOG)が施行している臨床試験へ登録・実施する。平成19年には1例の症例登録を行った。

6) 子宮癌肉腫に対するPaclitaxel/Carboplatin併用療法の効果と安全性

子宮癌肉腫の術後症例に対し、Paclitaxel / Carboplatin併用療法の補助療法として、また治療投与としての効果および安全性を検討する。東北大学が中心となって行っている臨床試験へ登録・実施する。

7) 子宮体癌の照射後再発例に対するPaclitaxelまたはDocetaxelの効果と安全性の市販後臨床試験

子宮体癌の照射後再発例に対するPaclitaxelまたはDocetaxelの効果と安全性に対する市販後臨床試験へ登録・実施する。

6. 局所進行子宮頸癌の化学放射線同時療法(平川誠, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一, 放射線医学講座との共同研究)

Concurrent chemoradiation, CCRTは、放射線療法に化学療法を同時に併用する治療法であり、難治性の局所進行頸癌に対する第一選択の治療法として推奨されるに到っている。しかし、併用する化学療法の薬剤、投与量、投与方法および副作用に関する結論は未だ確立されていない。当科では、原発巣が著しく大きな難治性頸癌に対して、1996年より、Cisplatin 20 mg/m² x 5日間連日静注を放射線療法初日より開始し、3週間隔で繰り返し行う方法を採用してきた。これまで171例を治療し、重篤な有害事象は認めていない。治療効果としては、放射線療法単独の治療と比較して良好な無病生存率がえられており、長期生存率の改善が得られている。しかしながら、CCRTを行っても予後不良な症例が抽出されつつあり、新たな治療法の開発について検討中である。

1) Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) を行った子宮頸癌において血清SCC値は再発の予知因子となりうるか

CCRTで治療した子宮頸癌において、血清SCC値が再発の予知因子となりうるかを明らかにする。1996-2003年にCCR(外照射50-50.4Gy, 高線量率腔内照射3回, CDDP20mg/m² 5日間 2-3コース)で治療を行った子宮頸癌117例(FIGO stage IB2/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳa 2例/58例/54例/3例)

に治療前、腔内照射前、治療終了後に血清SCC値を測定し、SCCの陰性化と再発、SCC値および他の臨床病理学的因子と再発・再発部位について検討した。多変量解析はロジスティック回帰分析を用いた。CCRTにてCRとなった症例は112例(95.7%)。再発を36例(遠隔23例、局所7例、両部位6例)に認めた。SCC値は治療前において104例が陽性であったが、腔内照射前には61例、治療終了時には79例が陰性化した。血清SCC値、治療前Hb値、局所腫瘍径7cm以上、骨盤内リンパ節(PLN)腫大などの予後因子を再発に関して多変量解析すると、局所再発例ではリンパ節腫大($p=0.002$)と局所腫瘍径($p=0.02$)、遠隔再発例ではリンパ節腫大($p=0.02$)と腔内照射前SCC陽性($p=0.01$)が独立した予知因子であった。腔内照射前SCC陽性例、陰性例の遠隔再発率はそれぞれ37.5%(15/40)、13.1%(8/61)で有意差を認めた($p=0.007$)。また腔内照射前SCC値の再発に関する Sensitivity 65.2%, Specificity 67.9%, PPV37.5%, NPV86.9%であった。CCRTにて治療した子宮頸癌において、腔内照射前SCC値は遠隔再発予知因子として有用である。

2) 進行子宮頸部腺癌に対するTaxol, CDDPを用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT)

進行子宮頸部腺癌(頸部腺癌)の放射線治療(放治)成績は、満足いくものではない。頸部腺癌に対するTaxol (T)とCDDP (P)を用いたCCRTの治療成績を検討する。原発巣が40mmを超える頸部腺癌 6例(3B: 5例, 4A: 1例)を対象(CCRT-TP群)とし、過去の症例で放治のみ13例(RT群)と、PのみでのCCRT 8例(CCRT-P群)を対照とした。化学療法に関して、CCRT-TP群は、T: 50 mg/m² (weekly), P: 50 mg/m² (3 weeks interval) とし、CCRT-P群はP: 20 mg/m² x 5 days (3 weeks interval)であった。累積全生存率/無増悪生存率/骨盤内制御率(4年)は、RT群: 15%/15%/23%, CCRT-P群: 25%/25%/25%であり、有意な差は認めなかった。一方、CCRT-TP群においては、累積生存率/骨盤内制御率(3年)は100%/67%/100%であった。急性期有害事象による照射休止は、CCRT-TP群で1例も認められず、全例に予定の照射が完遂できた。現在まで、重篤な晩期有害事象は認めていない。CCRT-TPは、頸部腺癌に対する有効な治療となる可能性がある。

7. 当科で治療した腔癌症例の検討(名城嗣久, 屋宜千晶, 平川誠, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一)

当科で治療した腔癌症例の問題点を明らかとすることを目的として、1979年から2005年に当科で治療した腔癌56例(扁平上皮癌54例, 腺癌2例)を後方視的に検討した。初回治療は3例に手術療法(OP), 47例に放射線単独療法(RT), 6例に化学放射線同時療法(CCRT)が施行された。0期22例は2例にOP, 20例にRTがなされ、1例に局所再発を認めたが、手術摘出により無病生存中である。I期7例はRTが施行され全例無病生存中である。II期13例ではOP, CCRTが各1例で施行され無病生存中、また11例にRTが施行され、腺癌の1例に局所再発、またbulky massの扁平上皮癌1例に仙骨再発を認めた。III期4例は3例がRT, 1例がCCRで治療されCCRT症例(bulky mass)1例に局所制御後、局所再発を認めた。IVa期6例では2例はRTで治療され1例は局所制御できず、他の1例は局所・傍大動脈リンパ

節再発、また4例はCCRTが施行され全例で局所制御が得られたが、うち1例のみに局所再発を認めた。IVb期の4例にはpalliative RTが施行された。III, IV期の予後は不良であるが、CCRTにより局所制御ならびに予後の向上が得られる可能性が認められた。

8. アンプリコアHPVテストによる子宮頸癌早期診断の有用性に関する臨床性能試験(平川誠, 長井裕, 青木陽一)

子宮頸部組織診でCIN2(中等度異形成: moderate dysplasia)と診断された症例を2年間フォローアップし、ハイリスク型HPV(以下HR-HPV)感染の有無によりCIN3(高度異形成: severe dysplasia)へProgressionする可能性に差があるかどうかを調査することで、HR-HPV検査(アンプリコアHPVテスト)の有用性を検証する。

9. 子宮頸部癌の宿主要因としてのHLA遺伝子多型に関する民族疫学的研究(長井裕, 平川誠, 青木陽一)

文部科学省科学研究費補助金特定領域研究(班長:筑波大学吉川裕之教授)に共同研究参加。子宮頸癌は、先進国において減少傾向にあるとはいえ、全世界的には女性の罹患率、死亡率で乳癌について2位を占めている。HPVは子宮頸癌の主要なcausative agentであり、性器に感染する約40の型のHPVの中で子宮頸癌に関連するのはHPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68などである。HPV16が最も多く関与し、約40-60%を占める。HPV感染の多くは一過性の感染である。一部が持続感染、続いてCINとなる。一部のCINが存続し、子宮頸癌へと進展する。この経過にはHPV感染細胞に対する細胞免疫(ヘルパーT細胞, 細胞傷害性T細胞[CTL])が重要な鍵を握っている。抗原提示細胞の細胞膜に提示されたHPV抗原ペプチドとHLAクラスII分子の複合体を認識してヘルパーT細胞が活性化され、HPVペプチドとHLAクラスI分子の複合体を認識してCTLが活性化される。さらに、CTLによる攻撃は細胞膜上のHPV抗原ペプチドとHLAクラスI分子の複合体を認識して起こる。このようにHPV感染に対する免疫応答にはHPV抗原ペプチドとHLA分子との複合体が関係しているため、HPV感染の持続性・発がん性が個人・民族によって異なるのはHLAのちがいがその要因と考えられている。

子宮頸癌発生における遺伝子背景の関与に関するMagnussonら報告では、姉妹などにHPVの垂直感染では説明できない発生の増加がみられるとされる。この現象についての説明として、現在までの研究ではHLA型による子宮頸癌発生頻度の相違が最も有力である。子宮頸部癌とHLA型に関する検討は、現在まで様々な報告がある。1991年、WankらはクラスIIのDQ抗原の型により子宮頸癌の発生の頻度が異なることを報告した。人種や地域によって一定の見解を得ていないが、子宮頸癌で頻度が低いHLAクラスIIアレルとしてはDRB1*1302が世界的に共通している。頻度が高いアレルとしてDRB1*1501, DRB1*1502, DQB1*03032などは比較的普遍的だが、その他は民族によって差がある。子宮頸癌に検出されるHPVの型別頻度、HPV16 E6 variant別頻度には民族差があることが知られており、本邦は特に固有の分布を示している。

本研究では、HPV型別、HPV16 variant別にHPV感染の持続・消失、がんへの進展に関わるHLA遺伝子多型を解明し、民族固有のHPV型、HPV variants分布に対応した子宮頸がん予防対策を確立することを目的として、本邦における一般コントロール、CIN症例、子宮頸がん症例で、HLAクラスI/IIアレルの頻度を比較する。本邦の子宮頸がんにおける固有のHPV型、HPV16 variants分布が固有のHLA遺伝子多型分布に基づくことを立証する。他の民族(地域)にもこの法則が合致することを確認する。

10. 若年局所進行子宮頸癌の臨床的特徴(稲嶺盛彦, 屋宜千晶, 名城嗣久, 平川誠, 長井裕, 青木陽一)

近年、若年者層での子宮頸癌の増加が問題となっている。そこで当科で治療した若年局所進行子宮頸癌の臨床病理学的特徴を明らかとし、今後の治療と予後向上に役立つ事を目的として、本研究を開始した。

II. 生殖内分泌学

1. 子宮内腔エンドトキシン濃度と体外受精・胚移植法(IVF-ET)の治療成績に関する検討(銘苅桂子, 神山茂, 青木陽一)

IVF-ETにおいて、培養液中のエンドトキシン濃度が高い場合は受精率・分割率が低下し、治療成績が低くなることは広く知られている。そこで我々は、子宮内腔のエンドトキシン濃度を測るために月経血中のエンドトキシン濃度を測定し、それとIVF-ETの治療成績とが有意に関連することを報告した。その後、着床が起こる月経周期黄体期中期の子宮内腔の極微量の貯留液を採取し、それにエンドトキシンが存在することを証明した。現在、この子宮内腔のエンドトキシン濃度とIVF-ETの治療成績に関連性がある傾向をみとめており、さらに症例を集積中である。

2. 不妊症患者の疎通卵管に対する選択的卵管造影法の治療効果に関する検討(神山茂, 銘苅桂子, 青木陽一)

閉塞卵管に対する選択的卵管造影法による再疎通術の有効性は広く認められてきている。当科では、疎通がある卵管に対しても選択的卵管造影法を施行し、その疎通性が改善し妊孕能が向上することを後方視的研究にて報告した。現在、両側疎通卵管を有する不妊症患者に対して腹腔鏡を施行する際に、選択的卵管造影法施行群と非施行群の2群に分け、前述の結果を前方視的に検討している。

3. 腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術が卵巣機能に及ぼす影響に関する研究(神山茂, 銘苅桂子, 青木陽一)

腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術後に妊孕能が低下するか否かについては明確にされていない。そこで腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術の妊孕性に及ぼす影響について卵巣機能の面から検討している。患側と健側の卵巣における卵巣機能の差について、過排卵刺激周期における平均発育卵胞数、体外受精・胚移植施行周期における平均採卵数の比較検討をすることにより、腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術が卵巣機

能に影響するか否かを検討している。

4. 子宮卵管造影検査HSGが甲状腺機能に与える影響に関する検討(銘苅桂子, 神山茂, 青木陽一)

子宮卵管造影検査(HSG)は不妊症治療において一般的な検査であるが、使用される造影剤にはヨードが含まれているため甲状腺機能へ影響を与える可能性がある。我々は以前にもHSG施行前後の甲状腺機能の変化について報告したが、今回さらに症例を追加して検討した。対象は1996年6月から2004年12月までに当科でHSGを施行した不妊治療症例475例中、HSG施行前後に甲状腺機能ホルモン(TSH:甲状腺刺激ホルモン, f-T4:遊離サイロキシン)検査を施行し得た217例で、平均年齢は34.5±4.6歳、平均不妊期間は3.0±2.6年であった。HSGは油性造影剤を用いて透視下に施行した。ホルモン検査は原則としてHSG施行周期の前周期と翌周期または2周期後に施行した。症例はHSG施行前の甲状腺ホルモン値により正常群(TSH, f-T4ともに正常値)、潜在性機能低下群(TSH高値, f-T4正常値)、その他群の3群に分類した。対象症例中正常群は169例(77.9%)、潜在性機能低下群は27例(12.4%)、その他群は機能低下例6例を含む21例(9.7%)であった。HSG施行後にf-T4値も低下し機能低下となった例は正常群に5例(3.0%)、潜在性機能低下群に9例(30.0%)認め、後者が有意に高率であった(p<0.01)。機能低下となった症例に臨床症状は認めず、多くは一過性の変化であった。HSG施行後の甲状腺機能に関して、潜在的機能低下状態の患者についてはその後の機能変化についても経過観察が必要である。

5. 卵管留水症に対する腹腔鏡下卵管開口術の治療効果に関する検討(銘苅桂子, 神山茂, 青木陽一)

卵管留水症に対する不妊治療は、卵管切除施行後に体外受精(IVF)を施行することが推奨されつつある。一方、卵管開口術はその後の自然妊娠が期待でき、また、IVFを施行する上でも卵管切除術と同等の効果をもつとの報告もある。当科では卵管留水症に対して腹腔鏡下卵管開口術を施行してきており、その治療成績について検討している。1995.10-2005.12の期間に、卵管留水症に対して腹腔鏡下卵管開口術を施行した19例中17例は術後経過観察とし、2例は術直後にIVFが施行された。経過観察とした17例中5例(29.4%)に5, 5, 8, 9, 18ヵ月目で妊娠が成立し、その後、合計9回の妊娠が成立した。術直後にIVFが施行された2例はどちらも1回目で妊娠が成立した。経過観察で妊娠しなかった12例中2例はその後IVFにより、1例は1回目、1例は2回目で妊娠が成立した。IVFは都合4例、5周期に施行され、うち4周期(80%)で妊娠が成立した。IVFを含め、19例中9例(47.4%)において妊娠が成立した。妊娠予後は、10回の満期産、2回の自然流産、1回の卵管妊娠があり、卵管妊娠はIVF妊娠例であった。卵管留水症に対する腹腔鏡下卵管開口術は、IVFを施行する前の選択肢となる可能性がある。

6. HPV感染と体外受精(IVF)の治療成績の関連性に関する検討(銘苅桂子, 長井裕, 青木陽一)

HPV感染は生殖年齢婦人にみられる一般的な性感染症であるが、HPV感染のIVFの治療成績への影響に関する研

究は十分ではない。当科においてIVFを施行された患者群におけるHPV感染の頻度、型、HPV感染とIVFの治療成績の関連性について検討している。

7. Long protocol 法におけるrecombinant FSH製剤と urinary HMG製剤の使用成績 (銘苅桂子, 屋宜千晶, 青木陽一)

recombinant FSH製剤 (r-FSH) と urinary HMG製剤 (u-HMG) のIVF成績に対する比較試験は多数報告されているがその有用性に関して未だ確立したものはない。今回u-HMG使用による反復不成功例に対してr-FSHを用い、u-HMG, r-FSH使用周期のIVF成績を比較することによりr-FSHの有用性について検討した。2005年3月～2007年12月の期間に、long protocol法にてIVF-ETを施行した15症例を対象とした。u-HMG使用にて反復不成功となった22周期とその後r-FSHを使用した23周期の2群間で卵巣刺激日数、FSH使用量、HCG投与前E2値、採卵数、受精卵数、妊娠率を比較した。子宮内胎嚢の確認を以て妊娠成立とした。u-HMG群とr-FSH群間において、平均年齢: (37.9±4.4, 37.4±4.8歳), IVF既往回数: (2.6±2.5, 3.6±2.3回), FSH使用回数: (9.45±2.2, 9.8±2.3回), HCG投与前E2値: (1980.4±1260.5, 1941.2±1184.5)であり、両群で有意差を認めなかった。しかし、採卵数: (5.5±3.0, 8.7±4.3個), 受精卵数: (2.8±4.3, 4.8±5.6個), 移植胚数: (2.1±1.4, 2.9±0.9個), 妊娠率: (4.5, 26%)では有意にr-FSH群で良好な成績を示した ($p < 0.05$)。u-HMGを使用した反復不成功例に対しr-FSHを使用しIVF成績の改善を認めた。少数例の検討であるがu-HMG使用反復IVF不成功例に対してはr-FSHを使用することは選択肢の一つであると考えられた。

III. 周産期医学

1. 不育症の診断と治療成績 (正本仁, 大久保鋭子, 佐久本薫, 青木陽一)

1992年1月～2007年12月の期間に当科で扱った、3回以上の流産・死産歴を有する不育症203例の原因別割合および治療成績を検討した。治療として、抗リン脂質抗体陽性に対してはLow dose aspirin + heparin療法またはLow dose aspirin + 柴苓湯療法、黄体機能不全にはprogesterone補充療法、高prolactin血症にはbromocriptine療法、甲状腺機能亢進症および低下症にはそれぞれ抗甲状腺剤投与または甲状腺ホルモン投与を施行した。原因不明例には無治療で観察を行った。原因としては、黄体機能不全、高prolactin血症、甲状腺機能異常などの内分泌異常が35.0%で最も多く、抗リン脂質抗体陽性・凝固異常が24.1%、頸管無力症や子宮奇形など子宮因子が8.4%で続いていた。治療成績については、原因検索後180妊娠が成立し、治療対象としていない染色体異常例と原因不明例を除いた137妊娠のうち、107妊娠 (78.1%) が生児獲得し、27妊娠が流産、3妊娠が新生児死亡となった。原因別では、内分泌異常は高い生児獲得率 (87.3%) を示したが、重複した原因を持つ例 (61.5%)、原因不明例 (56.8%) は低率であった、原因の重複例や不明例は生児獲得率が低く、免疫学的手法等を用いたさらな

る解析や治療法の確立が望まれる。

2. 膠原病合併妊娠と妊娠高血圧症候群 (正本仁, 大久保鋭子, 銘苅桂子, 上原博之, 佐久本薫, 青木陽一)

膠原病は自己免疫に由来する全身性炎症性疾患であり、女性に発生率が高く妊娠との合併がしばしば経験される一方、妊娠高血圧症候群 (PIH) のhigh riskとされており、膠原病合併妊娠におけるPIHの臨床的特色を知ることは重要な課題である。当施設で取り扱った膠原病合併妊娠のPIH例について、その発生率および病型、患者背景、妊娠予後や分娩後の長期予後などの臨床的因子を解析し、その特徴を検討した。今回の検討で、対象となった妊娠22週以降まで継続した膠原病合併の45妊娠のうち、15妊娠 (33.3%) にPIHの発症を認めた。PIHの病型としては、重症型が12妊娠 (80%)、早発型が10妊娠 (66.7%) と高い割合をそれぞれ占めていた。

とくにSLE合併妊娠に関しては、32妊娠中13妊娠 (40.5%) にPIHが発症し、うち重症型が10妊娠 (76.9%)、早発型が9妊娠 (69.2%) と、PIH全体に占める重症型や早発型の率がかかなり高かった。対象PIHを発症した妊娠群 (PIH群) と発症しなかった群 (非PIH群) に分けて比較した検討では、PIH群では非PIH群に比べ腎炎既往例の占める割合が有意に高かったが、妊娠許可基準不適例、抗リン脂質抗体陽性例、妊娠前または妊娠中steroid投与例の割合には有意な差を認めなかった。

抗リン脂質抗体とPIH発症riskの関連は数多く報告されているが、膠原病患者における両者の関連性について検討した報告は少ない。先のChakravartyらの報告では、抗リン脂質抗体の有無とPIH発症riskとの間に有意な関連を認めず、今回の我々の成績と一致していた。炎症反応を介した血管内皮障害が主要な原因と考えられるようになってきたPIHの発症予知因子に関しては、さらに詳細な免疫細胞学的解析が必要だと思われた。

PIH群では非PIH群に比べ、分娩後の膠原病の再燃・増悪を示す例が多く認められ、さらに死亡や腎不全など、長期予後に関わる重篤な後障害もより多く認められた。死亡となった2例はいずれも分娩後高血圧が持続していたものの、降圧剤でcontrolが良好であった。うちSLEの1例は分娩後4年で、SLE脳症の後に心不全とDICを発症し死亡となっていた。慢性関節リウマチであった他の1例は、反復する流産の既往があり、分娩後5年で突然に再生不良性貧血を発症し死亡の転帰をとっていた。再生不良性貧血は、骨髄中の3系統すべての造血幹細胞障害により、汎血球減少症をきたす疾患で、近年、患者骨髄内に自己の造血幹細胞に対して障害作用を持つT cell cloneが証明され、その発症機序に自己免疫が関与するとの説が有力となっている。本例においては、不育症および慢性関節リウマチとして発現していた自己免疫異常が、数年後再燃し、再生不良性貧血の発症につながった可能性が示唆される。

SLE合併妊娠においては、産褥期にSLE増悪や再燃のriskが高くなることが知られているが、膠原病合併妊娠においてPIHを発症した例の分娩後の膠原病増悪・再燃やその他の続発症、長期予後について、多くの症例で検討した報告は未だない。今回の成績から、膠原病患者において、妊娠という免疫学的負荷がかかった場合に病的反

応であるPIHを発症する例は、自己免疫異常の分娩後増悪のリスクが高く、長期予後も不良である可能性が示唆された。これらの知見から、PIHを発症した膠原病患者においては、妊娠中の厳重な管理のみならず、分娩後も、継続した長期の内科的follow-upが重要であると考えられる。

3. 円錐切除後妊娠例における頸管長と流早産の関連に関する臨床的研究(正本仁, 大久保鋭子, 上原博之, 佐久本薫, 青木陽一)

子宮頸癌に対する円錐切除術は、妊孕能温存という観点から適応が拡大しつつあるが、円錐切除後の妊娠例について、頸管長と流産および早産との関連を多数例で検討した報告は未だない。円切後妊娠例の経膈超音波上の頸管長と流早産との関連を検討した。円切後妊娠例のうち、17週以降まで妊娠継続した47例について、妊娠17週から23週の頸管長、頸管縫縮術の有無、流産および早産の発生を調べた。次いで、円切後妊娠で正期産となった例をA群、流早産となった例をB群、対照として円切を受けていない正期産例をC群とし、頸管長を比較した。円切後妊娠47例中35例(74.5%)が正期産、9例(19.1%)が早産、3例(6.4%)が流産となった。頸管縫縮術は10例(予防的6例、治療的4例)に行われ、6例が正期産、1例が早産、3例が流産となった。平均頸管長はA群(35例)36.4±6.9mm, B群(12例)23.8±8.7mm, C群(32例)39.8±3.1mmで、3群で有意差を認めた。妊娠17週から23週の頸管長25mm未満をcut-offとした場合、流早産発生に関するsensitivityは9/12(75.0%), specificity 34/35(97.1%), positive predictive value 9/10(90.0%), negative predictive valueは34/37(91.9%)であった。流早産となったB群12例全例に感染に関連する検査所見または母体発熱を認めた。以上の成績より、円切後妊娠において、1) 流早産となる例の頸管長は、正期産例や正常妊娠例より有意に短い。2) 妊娠17週から23週の頸管長が25mm以上である場合は、流早産riskは高くない。3) 流早産の発生に、頸管の感染防御機構の解剖学的破綻が関与することが強く示唆された。

4. 精神疾患合併妊娠の適切な管理に関する研究(佐久本薫, 大久保鋭子, 上原博之, 正本仁, 青木陽一)

平成9年から19年末に当科で分娩管理を行った精神疾患合併妊婦(てんかん合併例は除外)は59例(のべ53妊娠)であった。これまで精神疾患合併妊婦の妊娠・分娩管理について、精神疾患のコントロールとともに細かな看護により、産科手術を減らすことが可能であること、精神科医、保健師、家族などの協力が不可欠であり、出産後も母児の長期的管理が重要であることを明らかにしてきた。出生直後の新生児に向精神薬の影響でsleeping babyとなる場合があり、分娩時の新生児科医の立会いが必要である。その後もいわゆる離脱症候群と言われる中枢神経、消化器、自律神経など多彩な症状が新生児に見られるため経時的に全身状態を観察する必要がある。当科では、向精神薬を服用している精神疾患合併妊婦から出生した児の症状を磯部らの考案したNeonatal depressionチェックリストを用いて評価している。精神疾患合併妊娠は母体および新生児にとってハイリスクである。精神科、

小児科との連携を密にすることと助産師、看護師、地域の保健師、福祉関係のスタッフとの協力が必要となる。児の長期的予後に関しては今後検討すべき課題である。

5. 福岡・沖縄母子保健研究(正本仁, 佐久本薫, 青木陽一)

アレルギー疾患に対する疫学研究で福岡大学との共同研究である。(前向きコホート研究, 班長:福岡大学三宅吉博准教授)近年の先進諸国におけるアレルギー疾患の増加は著しく、アレルギー疾患のリスク要因及び予防要因の解明は予防医学上、最も重要な課題の一つである。遺伝要因がアレルギー疾患発症に大きく関与していると考えられる。しかしながら、近年のアレルギー疾患の増加を遺伝要因のみで説明することは困難であり、環境要因もアレルギー疾患発症に重要な役割を果たしていると考えられる。特に、胎児期及び生後間もない時期の環境要因が重要である。本研究は二世代継続前向きコホート研究であり、ベースラインデータを活用して横断的に妊婦におけるアレルギー疾患有病率と関連する環境要因を評価し、さらに生まれた子供において出生前後の環境要因及び遺伝要因とアレルギー疾患発症との関連と環境要因と遺伝要因の交互作用も調べる。日本人におけるアレルギー疾患発症関連環境要因及び遺伝要因についてレベルの高い多くのエビデンスを供することができ、環境要因と遺伝要因の交互作用の存在が明らかになれば、ハイリスク・ストラテジーである個人の遺伝的素因を加味したアレルギー疾患の予防に貢献することができる。

6. 産褥期の諸障害に乳汁分泌不全を併発した産褥婦の東洋医学的臨床像とその乳児の生育状況に関する研究 -産後障害に対する当帰芍薬散料の効果の検討を通して-(上原博之, 銘苺桂子, 正本仁, 佐久本薫, 青木陽一)

産後は頻回なる授乳のため精神的にも肉体的にもかなりのストレス環境にあるといえる。妊娠中の増大子宮による消化管の機械的圧迫、産後は3時間ごとの授乳により十分な睡眠が確保されにくいいため、かなりのストレスが消化管にかかっていると推測される。しばしば産後授乳婦に見られる主な障害として代表的なものは、貧血、全身倦怠感、むくみ、冷えなどであるが、これらは東洋医学的の古典においては当帰芍薬散料の証であるとされている。産後授乳期に前記症状を呈する授乳婦には乳汁分泌不全傾向のものが多く、乳児の哺乳状況が適正でないため体重増加が阻害されたり、脂漏性皮膚炎を併発したりすることもあり得る。上記諸症状を呈する産後授乳婦の臨床背景と東洋医学的病態解析を行い、東洋医学的の古典で言われている当帰芍薬散料の証をより明確にすることにより、是正すべき点が浮き彫りにされ、その結果を踏まえた対応を講じることで産褥婦のQOLが高まり、ひいては乳児の健やかな発育発達に寄与できると考えられる。

そこで第一段階として、乳汁分泌不全を来す産褥婦の臨床背景と東洋医学的病態解析、その乳児の生育状況の把握することを目的としてアンケート調査を開始した。当院及び関連施設における産婦人科にて受診可能な産後の婦人及びその乳児を対象とした。調査項目は年齢、身長、体重、出産回数、分娩週数、出血量、母乳と人工栄

養の1日当たりの回数, 人工乳の1日量, 分娩方法, 既往歴, 妊娠・分娩・産褥期の問題点, 乳汁分泌不全のタイプ, 陥没乳頭の有無, 食事嗜好, 東洋医学的所見〔血虚症状(皮膚の乾燥・荒れ・赤ざれ, 頭髪が抜けやすい, 爪がもろい), 水滯症状(手または足のむくみ, めまい, 朝の手のこわばり), 脾虚症状(疲労倦怠感, 食欲不振, 胃もたれ, 胃の痛み, げっぷ, 下痢, 便秘不良)], 悪露, 血液検査(ヘモグロビン, 血清鉄)乳児の出生体重, 乳児の体重, 乳児の便の1日回数, 乳児のしゃっくり, 乳児の吐乳回数, 乳児の脂漏性湿疹である。今後このアンケート調査結果により, 第二段階の研究, 産後障害に対する当帰芍薬散料の効果の検討へと進む予定である。

7. HIV感染妊婦の実態調査とその解析(佐久本薫)

平成19年度厚生労働省班研究「周産期・小児・生殖医療におけるHIV感染対策に関する集学的研究」(主任研究者: 稲葉憲之, 和田裕一), その分担研究として行われた臨床的研究「HIV感染妊婦の実態調査とその解析およびHIV感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築」(分担研究者: 喜多恒和)に参加した。平成19年度産婦人科・小

児科統合データベースの更新により, 2007年3月までに報告されたHIV感染妊娠数は503例におよぶことが示された。43例の母子感染例が報告されている。関東・甲信越ブロックを中心とする地域分布に大きな変化はないが, 日本人感染妊婦の占める割合が増加しつつある。HIV母子感染予防の基本は, 妊娠早期のHIVスクリーニング検査と抗ウイルス薬投与による血中ウイルス量の良好なコントロールおよび選択的帝王切開術である。血中ウイルス量の良好なコントロール下での経膈分娩の選択の余地はあるが, 選択的帝王切開に優るものではないことが欧米の報告から示唆されている。2007年の沖縄県のHIV感染者/AIDS患者数は31例と過去最高となり, 累積数も128例になった。人口10万比を見た場合, 東京都に次いで全国2番目に高かった。HIV感染が急速に拡大しており, 緊急な対策が必要である。これまで沖縄県では母子感染予防対策が取られ, 妊娠管理されたHIV感染妊娠例は経験されていないが, 平成19年内に人工妊娠中絶例を経験した。妊婦健診におけるHIV抗体検査の公的補助の継続を働きかけるとともに, 当診療科ではHIV感染例に対する対策を立てて準備している。

B. 研究業績

著 書

- BI07001: Aoki Y, Tanaka K. Ovarian Cancer: New Research (Horizons in Cancer Research, Volume 19); (A)
Docetaxel in Combination with Carboplatin as first-line chemotherapy for Patients with Epithelial Ovarian Cancer. Ed: Bardos, A. P. Nova Science Publishers, Hauppauge, NY. USA. 2007.
- BD07001: 青木陽一, 田中憲一: 家族性卵巣癌. 診断・治療・予防よくわかる卵巣癌のすべて, 安田允(編), (B)
17-23, 永井書店, 大阪, 2007.

原 著

- OI07001: Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: Comparison of magnetic resonance imaging, Transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 23: 193-5. (A)
- OI07002: Iraha S, Ogawa K, Moromizato H, Shiraishi M, Nagai Y, Samura H, Toita T, Kakinohana Y, Adachi G, Tamaki W, Hirakawa M, Kamiyama K, Inamine M, Nishimaki T, Aoki Y, Murayama S. Radiation enterocolitis requiring surgery in patients with gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1088-93. (A)
- OI07003: Nagai Y, Kamoi S, Matsuoka T, Hashi A, Jobo T, Ogasawara T, Aoki Y, Ohira S, Okamoto T, Nakamoto T, Kanda K, Matsui H. Impact of p53 immunostaining in predicting advanced or recurrent placental site trophoblastic tumors: a study of 12 cases. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 446-52. (A)
- OI07004: Nagai Y, Inamine M, Hirakawa M, Kamiyama K, Ogawa K, Toita T, Murayama S, Aoki Y. Postoperative whole abdominal radiotherapy in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 469-473. (A)
- OI07005: Nishizawa O, Sakumoto K, Hiramatsu K, Kondo T. Effectiveness of comprehensive supports for schizophrenic women during pregnancy and puerperium: a preliminary study. *Psychiatry Clin* (A)

Neurosci 2007; 61: 665-671.

- OI07006: Aoki Y, Nagai Y, Toita T, Hirakawa M, Inamine M, Kamiyama K. Concurrent chemoradiotherapy (B)
for locally advanced cervical cancer; analysis of single institutional 10 years experience.
Proc ASCO 2007; 25: 666s.
- OI07007: Toita T, Nagai Y, Tamaki W, Ogawa K, Gibo S, Kakinohana Y, Kamiyama K, Aoki Y, Murayama S. (B)
Pelvic control in patients with locally advanced uterine cervical cancer treated with
concurrent chemoradiotherapy. Proc ASCO 2007; 25: 663s.
- OD07001: 名城嗣久, 屋宜千晶, 當間美紀, 平川誠, 稲嶺盛彦, 神山和也, 長井裕, 青木陽一: 局所進行膣扁平 (C)
上皮癌に対する化学放射線同時療法. 日産婦沖繩誌, 29: 51-55, 2007.
- OD07002: 屋宜千晶, 名城嗣久, 平川誠, 稲嶺盛彦, 神山和也, 長井裕, 青木陽一: 当科における広汎子宮全 (C)
摘術後の合併症についての検討. 日産婦沖繩誌, 29: 47-50, 2007.
- OD07003: 銘莉桂子, 神山茂, 青木陽一: 不妊症治療における子宮筋腫核出術の検討. 日産婦沖繩誌, 29: (C)
38-42, 2007.
- OD07004: 正本仁, 大久保鋭子, 石底アキ, 佐久本薫, 青木陽一: 円錐切除後妊娠における頸管長と流早産, (C)
感染所見の関連についての検討. 産婦実際, 56: 1249-1254, 2007.

症例報告

- CI07001: Shimabukuro F, Sakumoto K, Masamoto H, Asato Y, Yoshida T, Shinhama A, Okubo E, Ishisoko A, (B)
Aoki Y. A case of congenital high airway obstruction syndrome managed by ex utero intrapartum
treatment: case report and review of the literature. Am J Perinatol 2007; 24: 197-201.
- CD07001: 平川誠, 屋宜千晶, 名城嗣久, 當間美紀, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: Neoadjuvant (C)
chemotherapy後にconcurrent chemoradiationを施行しcomplete responseとなった進行子宮頸癌
3症例. 日産婦沖繩誌, 29: 43-46, 2007.
- CD07002: 生野寿史, 小幡宏昭, 加勢宏明, 藤田和之, 青木陽一, 田中憲一: 膣横中隔と処女膜閉鎖を合併し (C)
た1例. 日産婦新潟誌, 74: 93-96, 2007.

総説

- RD07001: 青木陽一: 私のコツ 次の一手. 産科と婦人科, 74: 215-217, 2007. (B)
- RD07002: 戸板孝文, 玉城稚奈, 小川和彦, 垣花泰政, 長井裕, 青木陽一, 村山貞之: 婦人科がんに対する新 (B)
しい治療法の導入 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法. 産婦実際, 56: 587-594, 2007.
- RD07003: 青木陽一: 子宮頸癌とHPV検診とワクチンと. 琉球医学会誌, 26: 1-7, 2007. (B)
- RD07004: 長井裕, 青木陽一: たばこと子宮頸癌. 産婦治療, 9: 249-253, 2007. (B)
- RD07005: 青木陽一: 婦人科腫瘍合併妊婦の取扱い 卵巣腫瘍. 日産婦誌, 59: N-556-559, 2007. (B)
- RD07006: 青木陽一: 家族性卵巣癌. 沖縄県医師会報, 43: 1066-1072, 2007. (B)
- RD07007: 青木陽一: 子宮体癌I期. 56: 1737-1742, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Nagai Y, Hirakawa M, Inamine M, Kamiyama K, Toita T, Aoki Y. Concurrent chemoradiotherapy

for advanced carcinoma of the uterine cervix; retrospective analysis of single institutional 10 years experience. International Symposium on Radical Hysterectomy Dedicated to Hidekazu Okabayashi in Kyoto, February 7-10, 2007.

PI07002: Hirakawa M, Nagai Y, Aoki Y. The prognosis of adenocarcinoma of the cervix treated with radical hysterectomy. International Symposium on Radical Hysterectomy Dedicated to Hidekazu Okabayashi in Kyoto, February 7-10, 2007.

PI07003: Masamoto H, Okubo E, Sakumoto K, Aoki y. Outcome of pregnancy after laser conization: Implications for infection as a causal link with preterm birth. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology in Tokyo, September 21-25, 2007.

PI07004: Nagai Y, Tsuguhisa Nashiro, Chiaki Yagi, Makoto Hirakawa, Morihiko Inamine, Kazuya Kamiyama, Kazuhiko Ogawa, Takafumi Toita, Yoichi Aoki. A preliminary study of concurrent chemoradiotherapy using paclitaxel nadn CDDP for locally advanced adenocarcinoma of the uterine cervix. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology in Tokyo, September 21-25, 2007.

PI07005: Hirakawa M, Nagai Y, Aoki Y. Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology in Tokyo, September 21-25, 2007.

PI07006: Mekar K, Kamiyama S, Aoki Y. Thyroid function after hysterosalpingography using iodinated contrast media. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology in Tokyo, September 21-25, 2007.

PI07007: Kamiyama S, Mekar K, Aoki Y. Successful conservative management of cesarean scar ectopic pregnancies. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology in Tokyo, September 21-25, 2007.

PI07008: Nagai Y, Yagi C, Ishimine K, Nashiro T, Inamine M, Hirakawa M, Ogawa K, Toita T, Yoshii Y, Murayama S, Aoki Y. Whole brain irradiation and high-dose MTX EMA/CO for choriocarcinoma with brain metastases. The 14th World Congress on Gestational Trophoblastic Disease in Fukuoka, November 11-14, 2007.

PI07009: Seckl MJ, Nagai Y, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Lim A, Harvey R, Newlands ES, Hancock B, Savage PM, Schmid P. An analysis of the UK experience of placental site trophoblastic tumours (PSTT). The 14th World Congress on Gestational Trophoblastic Disease in Fukuoka, November 11-14, 2007.

国内学会発表

PD07001: 青木陽一: 子宮頸癌と HPV 検診とそしてワクチンと 第 133 回琉球医学会例会 琉球大学 平成 19 年 1 月 23 日

PD07002: 青木陽一: 卵巣癌治療あれこれ 第 7 回信州卵巣腫瘍セミナー 松本ブエナビスタ 平成 19 年 2 月 3 日

PD07003: 青木陽一: 子宮頸癌と HPV 検診とワクチンと 2 月定例研修会 那覇市医師会会館 平成 19 年 2 月 19 日

PD07004: 青木陽一: 卵巣癌治療あれこれ 西日本婦人科腫瘍研究会 福岡都ホテル 平成 19 年 3 月 2 日

- PD07005: 佐久本薫: 「子宮内膜症」平成18年度日本女性薬剤師会研修講座, 診療ガイドライン薬剤コース
宜野湾市 平成19年3月4日
- PD07006: 銘苺桂子, 神山茂, 青木陽一: 腹腔鏡下手術後, 術後診断が境界悪性卵巣腫瘍であった6例の検討
第47回日本産科婦人科内視鏡学会 大阪国際会議場 平成19年3月20日
- PD07007: 神山茂, 銘苺桂子, 青木陽一: 胎芽心拍動を認めた卵管間質部妊娠に対して腹腔鏡下手術を施行し
得た2例 第47回日本産科婦人科内視鏡学会 大阪国際会議場 平成19年3月20日
- PD07008: 大久保鋭子, 石底アキ, 正本仁, 佐久本薫, 青木陽一: 向精神病薬服用妊婦から出生した新生児の
管理 第59回日産婦学会 京都国際会議場 平成19年4月14日~17日
- PD07009: 名城嗣久, 屋宜千晶, 當間美紀, 平川誠, 稲嶺盛彦, 神山和也, 長井裕, 青木陽一: 当科で治療し
た膣癌症例の検討 第59回日産婦学会 京都国際会議場 平成19年4月14日~17日
- PD07010: 銘苺桂子, 神山茂, 青木陽一: 子宮卵管造影検査が甲状腺機能に与える影響についての検討 第59回
日産婦学会 京都国際会議場平成19年4月14日~17日
- PD07011: 平川誠, 屋宜千晶, 名城嗣久, 當間美紀, 稲嶺盛彦, 神山和也, 長井裕, 青木陽一: Concurrent
chemoradiotherapy (CCR) を行った子宮頸癌において血清 SCC 値は再発の予知因子となりうるか
第59回日産婦学会 京都国際会議場 平成19年4月14日~17日
- PD07012: 長井裕, 平川誠, 稲嶺盛彦, 神山和也, 青木陽一: 子宮頸癌に対する Concurrent
chemoradiotherapy 当科における10年の経験から 第59回日産婦学会 京都国際会議場 平成19年
4月14日~17日
- PD07013: 正本仁, 大久保鋭子, 石底アキ, 佐久本薫, 青木陽一: 円錐切除切除術後妊娠例における頸管長と
流早産の関連に関する臨床的検討 第59回日産婦学会 京都国際会議場 平成19年4月14日~17日
- PD07014: 神山茂, 銘苺桂子, 青木陽一: 帝王切開瘢痕部妊娠に対して子宮温存治療に成功し得た5例の検討
第59回日産婦学会 京都国際会議場 平成19年4月14日~17日
- PD07015: 青木陽一: クリニカルカンファレンス 婦人科腫瘍合併妊婦の取扱い 卵巣腫瘍 第59回日産婦学会
京都国際会議場 平成19年4月14日~17日
- PD07016: 西野幸治, 関根正幸, 田中憲一, 青木陽一, 児玉省二, 須藤寛人: 子宮頸癌の発症に及ぼす喫煙の
影響と毒物代謝酵素遺伝子多型との関連について 第59回日産婦学会 京都国際会議場 平成19年4
月14日~17日
- PD07017: 神山茂, 銘苺桂子, 青木陽一: 子宮外妊娠の多量出血例に対する腹腔鏡下手術の経験 第3回福岡
産婦人科内視鏡手術懇話会 福岡国際医療福祉学院 平成19年4月21日
- PD07018: 銘苺桂子, 神山茂, 青木陽一: 子宮卵管造影検査が甲状腺機能異常合併不妊症例の甲状腺機能に与
える影響 第64回日本生殖医学会九州支部会 福岡エルガーラホール 平成19年4月22日
- PD07019: 銘苺桂子, 神山茂, 青木陽一: ワークショップ「産婦人科医師求人対策」若手産婦人科医師獲得の
ため: 医学生への意識調査から 第64回日産婦学会九州連合地方部会 ホテルニュー長崎 平成19
年5月27日
- PD07020: 大久保鋭子, 島袋史, 石底アキ, 正本仁, 佐久本薫, 青木陽一: サラセミア合併2絨毛膜2羊膜性
双胎の1例 第64回日産婦学会九州連合地方部会 ホテルニュー長崎 平成19年5月27日

- PD07021: 大山拓真, 神山和也, 屋宜千晶, 名城嗣久, 平川誠, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: Neoadjuvant chemotherapy (NAC)と Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) により局所制御が得られた子宮脱合併子宮頸癌の一例 第 64 回日産婦学会九州連合地方部会 ホテルニュー長崎 平成 19 年 5 月 27 日
- PD07022: 神山和也, 屋宜千晶, 名城嗣久, 平川誠, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 当科における卵巣明細胞腺癌の治療成績の検討 第 64 回日産婦学会九州連合地方部会 ホテルニュー長崎 平成 19 年 5 月 27 日
- PD07023: 名城嗣久, 屋宜千晶, 平川誠, 稲嶺盛彦, 神山和也, 長井裕, 青木陽一: 当科における巨大な局所進行腺癌 4 症例に試みた Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) 第 64 回日産婦学会九州連合地方部会 ホテルニュー長崎 平成 19 年 5 月 27 日
- PD07024: 佐久本薫: 周産期医療と耳鼻咽喉科領域との接点 第 21 回沖縄県耳鼻咽喉科懇話会 那覇市 平成 19 年 6 月 6 日
- PD07025: 稲嶺盛彦, 山城恒雄, 長井裕, 平川誠, 名城嗣久, 屋宜千晶, 神山和也, 青木陽一: 広汎性卵巣浮腫の一例 第 104 回沖縄県医師会医学会総会集会 浦添 平成 19 年 6 月 10 日
- PD07026: 銘苅桂子, 神山茂, 石底アキ, 長井裕, 佐久本薫, 青木陽一: 妊娠合併皮様嚢胞腫に対して腹腔鏡下嚢腫核出術を施行し, 悪性転化(扁平上皮癌)を認めた一例 第 104 回沖縄県医師会医学会総会集会 浦添 平成 19 年 6 月 10 日
- PD07027: 大久保鋭子, 佐久本薫, 石底アキ, 正本仁, 青木陽一: 先天性横隔膜ヘルニアの出生前診断 第 104 回沖縄県医師会医学会総会集会 浦添 平成 19 年 6 月 10 日
- PD07028: 長井裕, 平川誠, 稲嶺盛彦, 青木陽一, 戸板孝文: シンポジウム: 卵巣明細胞腺癌の基礎と臨床 卵巣明細胞腺癌に対する術後全腹部照射の長期治療成績 第 42 回日本婦人科腫瘍学会 東京 平成 19 年 6 月 29 日-7 月 1 日
- PD07029: 稲嶺盛彦, 長井裕, 平川誠, 青木陽一: 減少しない進行子宮頸癌: 自験例の臨床背景, がん検診受診歴の検討から 第 42 回日本婦人科腫瘍学会 東京 平成 19 年 6 月 29 日-7 月 1 日
- PD07030: 平川誠, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 広汎子宮全摘術にて治療した子宮頸部腺癌に関する検討 第 42 回日本婦人科腫瘍学会 東京平成 19 年 6 月 29 日-7 月 1 日
- PD07031: 長井裕: 子宮頸癌に対する放射線化学療法同時併用療法について 第 1 回沖縄県がん診療連携研修会 第 2 回琉大病院公開講演会 第 6 回地域医療教育支援セミナー 琉球大学 平成 19 年 8 月 9 日
- PD07032: 正本仁, 大久保鋭子, 上原博之, 佐久本薫, 青木陽一: 予防的大動脈 balloon 留置を併用し cesarean hysterectomy を行った placenta previa percreta の一例 第 31 回日産婦沖縄地方部会 那覇パシフィックホテル沖縄 平成 19 年 9 月 2 日
- PD07033: 大山拓真, 屋宜千晶, 伊志嶺梢, 名城嗣久, 平川誠, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 子宮頸部腺癌に対する CDDP+Paclitaxel を用いた Concurrent chemoradiotherapy の試み 第 31 回日産婦沖縄地方部会 那覇パシフィックホテル沖縄 平成 19 年 9 月 2 日
- PD07034: 伊志嶺梢, 大山拓真, 屋宜千晶, 名城嗣久, 平川誠, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 当科における子宮体部肉腫の臨床的検討 第 31 回日産婦沖縄地方部会 那覇パシフィックホテル沖縄 平成 19 年 9 月 2 日
- PD07035: 佐久本薫: 妊産褥婦のメンタルヘルスケア 沖縄うつ病・自殺予防学術講演会 那覇市 平成 19 年 9 月 21 日

PD07036: 稲嶺盛彦, 伊志嶺梢, 屋宜千晶, 名城嗣久, 平川誠, 長井裕, 青木陽一: 子宮肉腫の臨床的検討
第 45 回日本癌治療学会 京都国際会館 平成 19 年 10 月 24 日~26 日

PD07037: 屋宜千晶, 伊志嶺梢, 名城嗣久, 平川誠, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 当科における境界悪性卵
巣腫瘍, 卵巣癌に対する妊孕能温存手術についての検討 第 45 回日本癌治療学会 京都国際会館 平
成 19 年 10 月 24 日~26 日

PD07038: 平川誠, 伊志嶺梢, 屋宜千晶, 名城嗣久, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 当科で治療した Mature
cystic teratoma with malignant transformation 8 例の検討 第 45 回日本癌治療学会 京都国際会
館 平成 19 年 10 月 24 日~26 日

PD07039: 長井裕, 伊志嶺梢, 屋宜千晶, 名城嗣久, 平川誠, 稲嶺盛彦, 青木陽一: Concurrent
Chemoradiotherapy 後の子宮頸癌局所再発例の検討 第 45 回日本癌治療学会 京都国際会館 平成 19
年 10 月 24 日~26 日

PD07040: 戸板孝文, 玉城幼奈, 小川和彦, 平川誠, 稲嶺盛彦, 青木陽一, 村山貞之: 同時化学放射線療法に
よる局所進行子宮頸癌の骨盤内リンパ節制御 第 45 回日本癌治療学会 京都国際会館 平成 19 年 10
月 24 日~26 日

PD07041: 佐久本薫: ミニレクチャー「プライマリー医師の頻用薬剤と妊娠, 授乳への影響」第 105 回沖縄県
医師会医学会総会集会 浦添 平成 19 年 12 月 9 日

PD07042: 大山拓真, 伊志嶺梢, 屋宜千晶, 平川誠, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: DIC を併発した子宮頸癌
骨髄転移の 1 症例 第 105 回沖縄県医師会医学会総会集会 浦添 平成 19 年 12 月 9 日

その他の刊行物

MD07001: 青木陽一: 健康生活「子宮がん」 沖縄タイムス 平成 19 年 12 月 27 日

MD07002: 喜多恒和, 井上孝美, 岩田みさ子, 北村勝彦, 工藤一弥, 小早川あかり, 小林裕幸, 佐久本薫, 高
野政志, 中西美紗緒, 早川智, 松田秀雄, 箕浦茂樹, 吉野直人: 「HIV 感染妊婦の実態調査とその
解析および HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築」平成 18 年度報告書 厚生労働
科学研究費補助金(エイズ対策研究)「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的
研究」班(主任研究者:稲葉憲之 2007)

泌尿器科学分野

A. 研究課題の概要

泌尿科学教室は、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。特に、尿路結石の成因の研究、腎不全の病態と治療(透析と移植)、腎、膀胱、前立腺の癌の診断と治療、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。腎不全の研究は、最も歴史が古く、経験の裏付けのある地道で臨床上有用な研究が多く、安全な血液透析の監視装置の研究を主としている。前立腺癌の研究では、骨転移の機序と新免疫療法に新機軸を開いている。また沖縄で多い尿路結石の原因探求も重要なテーマであり、低侵襲性手術とともに診療上重要となっている。

1. 尿路結石の研究(小川由英, Hossain RZ, 山川健一, 西島さおり, Woottisin S)

尿中の結石形成因子の測定とその物質の過飽和状態の測定により結石形成のリスクファクターの解析を行っている。また、予防として飲料水、特にミネラルウォーターに注目して研究を進めている。現在、HPCEを用いたコンピュータ制御の全自動分析装置を用いて、多量の尿検体を分析している。尿路結石の80%は、尿酸カルシウム含有結石である。尿中の尿酸が結石形成に最も重要な役割を果たしている。ラットにおけるシュウ酸の消化管での吸収、トランスポータ、シュウ酸前駆物質投与による代謝実験などで実績を上げている。血中のシュウ酸測定は全国でも我々の実験室のみで測定され、測定依頼も多い。近々HPCEマスを導入し、生体試料の有機酸、アミノ酸の測定を試みる。

2. シュウ酸分解菌を用いた尿酸カルシウム結石の予防および治療(外間実裕, Yachantha C, Teerajetgul Y, 名嘉栄勝, 小川知英)

シュウ酸分解菌の腸内での尿酸分解能を利用し尿酸カルシウム結石の予防ができないか、あるいはまたその酵素を用いて体内に形成された尿酸カルシウム結石の治療に応用できないかを検討する。

3. 腎移植(小川由英, 内田 厚, 外間実裕, 大城吉則, 町田典子)

末期腎不全患者を対象に腎移植術(生体, 死体腎)を施行し、適切な管理法を体得しながら、新しい治療法を開発し、生着率, 生存率を向上させ、安全に透析を離脱し、quality of lifeの向上を目指している。また小児腎移植やABO血液型不適合腎移植も積極的に実施している。さらに、ラットを用いた免疫抑制実験を行い、新しい免疫抑制法の開発を模索中である。

4. 腎性貧血の研究(小川由英, 町田典子, 外間実裕, 謝花政秀, 西島さおり)

エリスロポエチンが欠乏する腎不全では貧血患者が多

かったが、エリスロポエチン注射が用いられるようになり、輸血はほとんど不要となった。しかし、その医療費は莫大なものになってしまった。エリスロポエチン不応性患者に対しアスコルビン酸投与がなされるが、血中シュウ酸が増加するために注意が必要である。そこで、少しでもその注射量を少なくするために血中シュウ酸をモニターしながらのアスコルビン酸投与を検討している。

5. 尿路結石に対する体外衝撃波結石破砕機を用いた治療方法の臨床的検討(向山秀樹, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 小川由英)

体外衝撃波結石破砕術(以下 ESWL)は尿路結石に対する非侵襲的な治療法のひとつとして確立されているが、治療効果は他の外科的治療方法に比較して劣ってしまう。そのため1症例(1結石)に対する治療が長期にわたったり、ESWLの施行回数が複数回におよんでしまったりすることは珍しくない。この問題を解決するため、ESWLにて治療した500症例を超え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, 発症時期, 治療方法等のパラメーターによる統計学的解析により、ESWLを用いた尿路結石の最適の施行方法の臨床的検討を行っている。

6. 脳脊髄障害による排尿障害とその回復に伴う神経の可塑性の研究(菅谷公男, 宮里 実, 安次富勝博, 西島さおり, 大城琢磨)

脳梗塞ラットや脊髄損傷ラットを用いて障害に伴う排尿異常とその回復過程を経時的に記録し、神経系の可塑性をアミノ酸系ニューロン活動やカテコラミン系ニューロン活動から検討している。臨床例においても血清アミノ酸分析から神経系障害の有無を検討している。また、アミノ酸を用いた排尿障害治療の可能性を検討している。

7. 尿失禁の成因と治療に関する研究(菅谷公男, 宮里 実, 西島さおり, 嘉手川豪心, 伊波 恵)

腹圧性尿失禁, 切迫性尿失禁や夜尿症の成因を動物実験や、臨床における画像診断及び排尿動態検査から検討している。前立腺全摘除術後の尿失禁や女性の真性腹圧性尿失禁の新たな診断法や手術術式を開発している。

8. 遺伝子多型解析による間質性膀胱炎の成因及び治療に関する検討(菅谷公男, 西島さおり)

間質性膀胱炎は尿貯留時の膀胱部痛と頻尿, 膀胱拡張後の点状出血を特徴とする難治性の無菌性疾患である。しばしばアレルギー疾患や自己免疫疾患を合併することから、間質性膀胱炎も一種の免疫疾患と考えられているが、その原因は未だ明らかにされていない。そこで、各種インターロイキンやその受容体, 各種アドレナリン受容体などの遺伝子多型解析を行い、遺伝子多型頻度と本症の関連や治療効果との関連を検討している。

9. 前立腺がん造骨性骨転移機序の解明及び治療法に関する検討(米納浩幸, 呉屋真人, 前田浩之, 池原 在, 安次嶺 聡)

前立腺がんの発生率は本邦においても近年増加傾向が指摘されている。前立腺がんは高率に骨に転移し、骨転

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

10. EDの診断,治療(外間実裕, 當山裕一, 島袋浩勝, 新里博, 名城文雄)

EDの原因をさまざまな角度より検討し,診断,治療に結び付ける研究を行っている。疫学的,統計的な手法を行い,いかなる因子がEDに関係するかを検討している。

11. 睡眠時体動と各種疾患との関係(小田正美, 我喜屋宗久, 与那覇博隆, 翁長朝浩, 宮里朝拒)

半導体メモリを用いたポータブル型睡眠時体動測定器を当教室で開発した。本装置を用い各種疾患と睡眠時体動との関係を調べるためデータを収集中である。現在尿路結石,透析患者のデータを収集している。現在尿路結石患者ではコントロールと比べ睡眠時体動のパターンが異なっていることが明らかになっている。

12. 泌尿生殖器癌新生血管を標的とした遺伝子治療(内田厚, 豊里友常, 田崎新資)

prostate-specific membrane antigen (PSMA) は, 前

立腺癌,特に転移巣,低分化型前立腺癌細胞で過剰発現することが知られ, glutamate carboxypeptidase 活性を有し,葉酸または他の物質の細胞内への輸送に関与していると考えられている。最近,PSMAは前立腺だけでなく,多くの癌腫の新生血管に特異的に発現することが見いだされた。(正常血管内皮,および良性血管原性腫瘍では発現は認められない。)現在まで正常血管で不活性の,いわゆる腫瘍新生血管特異的な enhancer は知られていない一方,この事実はPSMAが癌の発育に根元的な役割を担っていることが示唆され,PSMAの機能解析,ならびに発現調節のメカニズムの解明は前立腺癌のみならず普遍的な血管新生の機序を解明するために重要と考えられる。

我々が発見して報告したPSMA遺伝子の第3イントロンのPSMA enhancerは前立腺細胞特異的に活性を有することが示唆されたが,PSMAを発現する腫瘍内新生血管でも同様に活性を有するか,未だ確認されていない。もしもPSMA enhancerが血管内皮中で活性を有するならば,外来遺伝子の発現により細胞内で治療効果を発揮する遺伝子治療において,その発現調節に利用する事ができ,前立腺癌と同様に新生血管特異的な遺伝子治療が可能となり得る。転移を含めた癌腫の治療において癌の遺伝子治療の画期的な方法を確立するための材料としてPSMA enhancerは魅力的であると言え,腫瘍血管新生の解明のためにも有益であると考えられる。

13. 小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)における逆流性腎症発症機構の解明(宮里実, 川合志奈, 小川由英)

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 β 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。

14. 先天性水腎症にともなう尿管蠕動運動の研究(宮里実, 宮城友香, 川合志奈, 菅谷公男, 小川由英)

先天性水腎症にともない,尿管の蠕動運動が低下すると言われている。尿管の蠕動運動には細胞間結合(ギャップ結合)が深く関与していると言われており,水腎症にともなうギャップ結合の変化を検討している。

B. 研究業績

著書

- BD07001: 小川由英: 腎・尿管結石. 今日の治療指針2007年版, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢(編), 786-787, (B) 医学書院, 東京, 2007.
- BD07002: 菅谷公男, 西島さおり, 宮里実: 間質性膀胱炎に対する新たな取り組み. 泌尿器疾患治療の新しいストラテジー, 村井勝, 奥山明彦, 内藤誠二(編), 293-299, Medical View, 東京, 2007. (B)
- BD07003: 菅谷公男: 排尿障害と漢方治療. よくわかって役に立つ排尿障害のすべて, 西澤理(編), 177-184, (B) 永井書店, 東京, 2007.

- BD07004: 小川由英: 尿路結石. 今日の診断基準, 大田健, 奈良信雄(編), 388-390, 南江堂, 東京, 2007. (B)
- BD07005: 大城吉則: 第8章 外傷・救急医療: 膀胱出血の救急. 日本泌尿器科学会2007年卒後・生涯教育テキスト, 奥山明彦(編), 166-172, 日本泌尿器科学会, 東京, 2007. (B)
- BD07006: 小川由英: 第3章 シュウ酸. 透析患者の検査値の読み方改定第2版, 黒川清(監修), 深川雅史, 山田明, 秋澤忠男, 鈴木正司(編), 136-138, 日本メディカルセンター, 東京, 2007. (B)
- BD07007: 小川由英: 第4章 ビタミンC. 透析患者の検査値の読み方改定第2版, 黒川清(監修), 深川雅史, 山田明, 秋澤忠男, 鈴木正司(編), 185-187, 日本メディカルセンター, 東京, 2007. (B)
- BD07008: 小川由英: 第3章 検査. NEW泌尿器科学改訂第2版, 西沢理, 松田公志, 武田正之(編), 31-46, 南江堂, 東京, 2007. (B)
- BD07009: 菅谷公男: 第10章 腎不全. NEW泌尿器科学改訂第2版, 西沢理, 松田公志, 武田正之(編), 269-272, 南江堂, 東京, 2007. (B)
- BD07010: 菅谷公男: 総論:下部尿路機能障害における検査方法. 下部尿路機能障害へのアプローチ, 後藤百万(編), 9-18, 中外医学社, 東京, 2007. (B)
- BD07011: 小川由英: 第3章 診断:尿検査・飽和度測定. 新しい診断と治療のABC:腎結石・尿路結石, 小川由英(編), 123-129, 最新医学社, 大阪, 2007. (B)
- BD07012: 我喜屋宗久: 第4章 管理・治療:結石性腎盂腎炎. 新しい診断と治療のABC:腎結石・尿路結石, 小川由英(編), 236-241, 最新医学社, 大阪, 2007. (B)
- BD07013: 小川由英, 外間実裕: 第4章 管理・治療:漢方療法. 新しい診断と治療のABC:腎結石・尿路結石, 小川由英(編), 248-254, 最新医学社, 大阪, 2007. (B)
- BD07014: 秦野直, 米納浩幸: 第4章 管理・治療:結石溶解療法. 新しい診断と治療のABC:腎結石・尿路結石, 小川由英(編), 255-260, 最新医学社, 大阪, 2007. (B)
- BD07015: 外間実裕: 第4章 管理・治療:シュウ酸分解菌. 新しい診断と治療のABC:腎結石・尿路結石, 小川由英(編), 268-271, 最新医学社, 大阪, 2007. (B)
- BI07016: Nishijima S, Sugaya K, Ogawa Y. Chapter III Vitamin B6 deficiency and urinary tract stone formation. In: Lyman W. Vesler, editor. Malnutrition in the 21st century, Norway: Nova Publications, 2007: 35-51. (A)
- 原 著
- OI07001: Ogawa Y, Hossain RZ, Ogawa T, Yamakawa K, Yonou H, Oshiro Y, Hokama S, Morozumi M, Uchida A, Sugaya K. Vitamin B6 deficiency augments endogenous oxalogenesis after intravenous L-hydroxyproline loading in rats. Urol Res 2007; 35: 15-21. (A)
- OD07002: Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Owan T, Ogawa Y. Location of spinal bifida occulta and ultrasonographic bladder abnormalities predict the outcome of treatment for primary nocturnal enuresis in children. Int J Urol 2007; 14: 33-38. (A)
- OI07003: Nishijima S, Sugaya K, Miyazato M, Ogawa Y. Effect of gosha-jinki-gan, a blended herbal medicine, on bladder activity in rats. J Urol 2007; 177: 762-765. (A)
- OD07004: 藤本直浩, 松本哲郎, 内藤誠二, 入江慎一郎, 野口正典, 魚住二郎, 金武洋, 三股浩光, 濱田泰之, 諸角誠人, 他5名:九州沖縄における再燃前立腺癌治療の実態-泌尿器科医に対するアンケート調査-. 西日泌尿, 69(2): 45-54, 2007. (B)
- OI07005: Uchida A, Yonou H, Hayashi E, Iha K, Oda M, Miyazato M, Oshiro Y, Hokama S, Sugaya K, Ogawa (A)

Y. Intravesical instillation of bacille calmette-guerin for superficial bladder cancer: Cost-effectiveness analysis. *Adult Urology* 2007; 69(2): 275-279.

- OD07006: 小田正美, 外間実裕, 大城吉則, 菅谷公男, 小川由英: 閉鎖循環下抗癌剤灌流療法時の血液透析における差圧モニタリングの有用性. *日本血液浄化技術研究会会誌*, 14(1): 119-122, 2007. (C)
- OI07007: Sugaya K, Nishijima S, Owan T, Oda M, Miyazato M, Ogawa Y. Effects of walking exercise on nocturia in the elderly. *Biomed Res* 28(2): 101-105, 2007. (A)
- OD07008: 米納浩幸, 大堀理, 秦野直, 橘政昭, 呉屋真人, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英, 安次嶺聡, 池原在, 前田浩之, 落合敦志: ワークショップ: 前立腺癌基礎研究の最前線: 前立腺がん造骨性骨転移における病理形態の経時的検討ならびに破骨細胞抑制療法の効果-前立腺がん細胞と破骨細胞の関わりについて-. *西日泌尿*, 69(4): 209-220, 2007. (B)
- OD07009: 小川由英, 横山雅好, 原田隆司, 佐藤武司, 外間実裕, 中村信之, 高井公雄, 錦戸雅春, 大城吉則: シンポジウムⅡ腎不全治療の最前線~泌尿器科医の役割-司会のことば. *西日泌尿*, 69(6): 349-350, 2007. (B)
- OD07010: 外間実裕, 小田正美, 嘉手川豪心, 川合志奈, 山川健一, 町田典子, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: シンポジウムⅡ腎不全治療の最前線~泌尿器科医の役割-保存期腎不全患者に対する造影剤使用後の血液透析非施行に関する取り組み. *西日泌尿*, 69(6): 361-364, 2007. (A)
- OD07011: Sugaya K, Nishijima S, Oda M, Miyazato M, Ogawa Y. Change of blood viscosity and urinary frequency by high water intake. *Int J Urol* 2007; 14: 470-472. (A)
- OI07012: Sugaya K, Hokama A, Hayashi E, Naka H, Oda M, Nishijima S, Miyazato M, Hokama S, Ogawa Y. Prognosis of bedridden patients with end-stage renal failure after starting hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 11: 147-150, 2007. (A)
- OI07013: Teerajetgul Y, Hossain RZ, Yamakawa K, Morozumi M, Sugaya K, Ogawa Y. Oxalate synthesis from hydroxypyruvate in vitamin-B6-deficient rats. *Urol Res* 4: 173-178, 2007. (A)
- OD07014: 大城吉則, 外間実裕, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英, 當間茂樹, 新垣義孝, 小渡輝雄, 宮島隆浩: シンポジウムⅡ腎不全治療の最前線~泌尿器科医の役割-沖縄県における献腎移植の現況. *西日泌尿*, 69(6): 391-395, 2007. (B)
- OI07015: Sugaya K, de Groat WC. Bladder volume-dependent excitatory and inhibitory influence of lumbosacral dorsal and ventral roots on bladder activity in rats. *Biomed Res* 28(4): 169-175, 2007. (A)
- OI07016: Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Owan T, Oshiro Y, Uchida A, Hokama S, Ogawa Y. Investigation of biochemical factors related to non-bothersome nocturnal urination. *Biomed Res* 28(4): 213-217, 2007. (A)
- OI07017: Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Kadekawa K, Ogawa Y. Effects of melatonin and rilmafafone on nocturia in the elderly. *J Int Med Res* 35: 685-691, 2007. (A)
- OD07018: 向山秀樹, 木村貴明, 安富祖久明, 大城吉則, 小川由英: 体外衝撃波結石破碎術奏効率と年齢・肥満度との臨床的検討. *Jpn J Endourol ESWL*, 20(2): 287-290, 2007. (B)
- OI07019: Nishijima S, Sugaya K, Miyazato M, Kadekawa K, Oshiro Y, Uchida A, Hokama S, Ogawa Y. Restoration of bladder contraction by bone marrow transplantation in rats with underactive bladder. *Biomed Res* 28(5): 275-280, 2007. (A)
- OD07020: 古賀成彦・金武洋, 内藤誠二・古賀寛史, 中川昌之・川原元司, 小川由英・菅谷公男, 真崎善二郎・魚 (B)

住二郎, 上田昭一・吉田正貴, 長田幸夫・蓮井良浩, 田中正利・大島一寛, 平塚義治, 松岡啓・宮原茂・野口正典, 野村芳雄・三股浩光, 松本哲朗・藤本直浩: 九州地方における腎血管脂肪腫の臨床的検討-第14回九州泌尿器科共同研究-. 西日泌尿, 69(12): 698-706, 2007.

- OI07021: Sugaya K, Onaga T, Nishijima S, Miyazato M, Oshiro Y, Hokama S, Uchida A, Ogawa Y. Relationship between serum cholinesterase level and urinary bladder activity in patients with or without overactive bladder and/or neurogenic bladder. *Biomed Res* 28(6): 287-294, 2007. (A)
- OI07022: Sugaya K, Nishijima S, Tasaki S, Kadekawa K, Miyazato M, Ogawa Y. Effects of propiverline and naftopidil on the urinary ATP level and bladder activity after bladder stimulation in rats. *Neuroscience Letters* 429: 142-146, 2007. (A)
- OI07023: Zhong S, Yogo Y, Ogawa Y, Oshiro Y, Fujimoto K, Kunitake T, Zheng HY, Shibuya A, Kitamura T. Even distribution of BK polyomavirus subtypes and subgroups in the Japanese Archipelago. *Arch Virol* 152: 1613-1621, 2007. (A)

症例報告

- CD07001: 木村太一: Leiomyomatous angiomyolipoma. 西日泌尿, 69(増刊号), 22-23, 2007. (B)
- CD07002: 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 左腎結核 Lt-renal tuberculosis. 西日泌尿, 69(増刊号), 24-25, 2007. (B)
- CD07003: 向山秀樹, 木村貴明, 大兼剛, 大城吉則, 小川由英, 新垣義孝, 中山朝行: 交通事故により鈍的腎損傷を来した馬蹄鉄腎の1例. 西日泌尿, 69(3): 150-154, 2007. (B)
- CD07004: Kadekawa K, Sakumoto M, Sugaya K, Ogawa Y. Primary intrascrotal sclerosing lipogranuloma: a report of three cases. *Nishinippon J Urol* 2007; 69: 460-464. (B)
- CD07005: Kimura T, Miyazato M, Kawai S, Hokama S, Sugaya K, Ogawa Y. Urethral polyp in a young girl: a case report. *Acta Urol Jpn* 2007; 53: 657-659. (B)
- CI07006: Takasu N, Hayashi M, Takara M, Iha T, Kouki T, Ohshiro Y, Ogawa Y. False-positive ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan in a patient with angiomyolipoma; positive MIBG scan does not necessarily indicate the presence of pheochromocytoma. *Internal Medicine* 2007; 46(20): 1717-1721. (A)

総説

- RD07001: 菅谷公男: 高齢者の排尿障害の病態と対策:器質的疾患のない頻尿(夜間頻尿)と睡眠障害(不眠症). 排尿障害プラクティス, 14(4): 7-13, 2007. (B)
- RD07002: 菅谷公男, 西島さおり, 大湾知子: 夜間頻尿への対処法. 臨床看護, 33(2): 226-232, 2007. (B)
- RD07003: 菅谷公男: 漢方とエビデンス:牛車腎気丸と過活動膀胱. *Medical Science Digest*, 33(3): 23-26, 2007. (C)
- RD07004: 菅谷公男: 夜間頻尿. *Lower Urinary Tract Symptoms*, 2: 3-7, 2007. (C)
- RD07005: 菅谷公男, 宮里実, 西島さおり, 嘉手川豪心: 小児における夜尿症の治療成績と潜在性二部脊椎の局在および膀胱超音波異常所見の関連. *日本脊髄障害医学会雑誌*, 20(1): 202-203, 2007. (B)
- RD07006: 菅谷公男, 西島さおり, 宮里実, 小川由英: 器質的疾患のない頻尿(夜間頻尿)と睡眠障害(不眠症). 排尿障害プラクティス, 14(4): 7-13, 2007. (B)
- RD07007: 内田厚, 大城吉則, 小川由英: 手術手技-腹腔鏡下手術時代における開放手術 5 腎尿管摘除術. 臨泌, 61(6): 391-397, 2007. (B)

- RD07008: 小田正美: 腹水濾過濃縮灌流装置. 臨牀透析, 23(7): 947-950, 2007. (B)
- RD07009: 小川由英: 尿路結石症の予防-効果と限界. Urology Today, 14(2): 84-90, 2007. (B)
- RD07010: 小川由英: 高尿酸血症. 腎と透析, 63(2): 203-206, 2007. (B)
- RD07011: 小川由英, 外間実裕: 外科と漢方-漢方診療をどのように外科に応用するか-排尿異常に対する漢方診療. 外科治療, 97(5): 482-488, 2007. (B)
- RD07012: 大岡均至, 曾根淳史, 菅谷公男, 西澤理: 夜間頻尿の成因と診断・治療について. 日排尿会誌, 18(2): 307-318, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Koga S, Kanetake H, Naito S, Nakagawa M, Ogawa Y, Uozumi J, Yoshida M, Hasui Y, Tanaka M, 他 4 名. The growth rate and arterial embolization in renal angimyolipoma. American Urological Association 2007 Annual Meeting, Anaheim, CA. J Urol, 177; 4: 168, 2007.
- PI07002: Ogawa Y, Hossain RZ, Yachantha C, Teerajetgul Y, Yamakawa K, Sugaya K. Vitamin B6 deficiency causes hypocitraturia within a day or two in rats. American Urological Association 2007 Annual Meeting, Anaheim, CA. J Urol, 177; 4: 541, 2007.
- PI07003: Yachantha C, Tosukhowong P, Sasibongsbhakdi T, Hossain RZ, Tangsanga K, Ogawa Y. The effect of lime as natural source of potassium citrate on calcium oxalate crystallization, renal tubular cell injury, and oxidative stress: in vitro and in human. 5th eULIS Symposium; 2007 July 4-7: Cascais, Portugal. European Urology Meetings Abstracts, 2; 3: 78, 2007.
- PI07004: Ogawa Y, Hossain RZ, Promdee L, Yachantha C, Woottisin S, Teerajetgul Y, Yamakawa K, Sugaya K. Alkaline loading corrects hypocitraturia caused by vitamin B6 deficiency? 5th eULIS Symposium; 2007 July 4-7: Cascais, Portugal. European Urology Meetings Abstracts, 2; 3: 79, 2007.
- PI07005: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Sriboonlue P, Ogawa Y. Effect of Hibiscus sabdariffa on urolithiasis risk factors in rats. 5th eULIS Symposium; 2007 July 4-7: Cascais, Portugal. European Urology Meetings Abstracts, 2; 3: 98, 2007.
- PI07006: Nishijima S, Sugaya K, Kadekawa T, Miyazato M, Ogawa Y. Effects of an anti-muscarinic agent and alpha-1 receptor antagonist on urinary ATP levels and bladder activity after bladder stimulation in rats. 37th Annual Meeting International Continence Society; 2007 Aug 20-24: Rotterdam, The Netherlands.
- PI07007: Ogawa Y. Lectures of the specialists: Vitamin B6 deficiency and hypocitraturia. The 6th Urolithiasis Group Congress of Chinese Urological Association; 2007 Sep 7-9: Zhenjiang Shaoxing, China.
- PI07008: Ogawa Y, Hossain RZ, Machida N, Maeda T. Measurement of oxalate in human plasma & serum ultrafiltrate by HPCE and HPLC. Singapore International Chemistry Conference 5 & Asia-Pacific International Symposium on Separation and Analysis; 2007 Dec 16-19: Singapore. Program & Abstracts of SICC-5 & APCE 2007, Sym 4: 92.
- PI07009: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Ogawa Y. Determination of oxalate and citrate in plasma, serum, and urine samples by capillary electrophoresis and high-performance liquid chromatography. Singapore International Chemistry Conference 5 & Asia-Pacific International Symposium on Separation and Analysis; 2007 Dec 16-19: Singapore. Program & Abstracts of SICC-5 & APCE 2007, Sym 5: 132.

国内学会発表

- PD07001: 小川由英: 会長講演: ED と漢方. 第 17 回日本性機能学会西部総会; 2007 Jan 20: 那覇. プログラム抄録集, 10-11.
- PD07002: 外間実裕, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 両側性巢低形成に対し偽辜丸挿入およびテストステロン補充を行った 1 例. 第 17 回日本性機能学会西部総会; 2007 Jan 20: 那覇. プログラム抄録集, 24.
- PD07003: 豊里友常, 新村研二, 杠葉美樹, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 鑑別困難な腎腫瘍性病変が疑われ腎摘した 1 症例. 第 96 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム抄録集, 6.
- PD07004: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Ogawa Y, Kukongviriyapan V, Prasongwattana V, Sriboonlue P. Effect of Phyllanthus amarus on nephrolithiasis risk factors. 第 96 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム抄録集, 6.
- PD07005: 我喜屋宗久, 謝花政秀, 大城淳, 羽地周作, 金城治, 嵯峨影太, 国島睦意, 新里仁哲: 小腸へ穿破して見つかった尿管腫瘍の 1 例. 第 96 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム抄録集, 8.
- PD07006: 木村太一, 町田典子, 杠葉美樹, 田崎新資, 豊里友常, 嘉手川豪心, 川合志奈, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 陰茎に発生した Kaposi's sarcoma の 1 例. 第 96 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム抄録集, 10.
- PD07007: 當山裕一, 外間実裕, 小川由英: 両側精索結核の 1 例. 第 96 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム抄録集, 10.
- PD07008: 前田浩之, 杉江悟, 濱田理宇, 宮内武弥, 山形仁明, 新村研二: 尿道憩室内に生じた尿道 clear cell carcinoma の 1 例. 第 96 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム抄録集, 11.
- PD07009: 金子剛, 林英理, 古郷修一郎, 黒田功, 小山政史, 中平洋子, 矢内原仁, 吉村一良, 上野宗久, 出口修宏: 尿道異物により尿道皮膚瘻・膿腎症をきたした 1 例. 第 96 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム抄録集, 11.
- PD07010: 林英理, 金子剛, 古郷修一郎, 黒田功, 中平洋子, 小山政史, 矢内原仁, 吉村一良, 上野宗久, 出口修宏: 当科にて外科的処置を施行した腎感染症 10 例の検討. 第 96 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム抄録集, 12.
- PD07011: 伊波恵, 畠健一, 松本真由子, 宮地系典, 石川博通, 丸茂健, 畠亮: 精索腫瘍が疑われた鼠径ヘルニア内腫瘍の 1 例. 第 96 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム抄録集, 12.
- PD07012: 菅谷公男: ワークショップ: 夜間頻尿の治療戦略を考える「夜間頻尿の Overview」, LUTS セミナー2007in 沖縄; 2007 Jan 17: 宜野湾.
- PD07013: 小川由英: 陽萎に対する漢方療法. 日本東洋医学会平成 18 年度沖縄県部会; 2007 Feb 11: 那覇. 日本東洋医学会平成 18 年度沖縄県部会要旨集, 6.
- PD07014: 外間実裕: ED 患者に八味丸を処方した二例. 日本東洋医学会平成 18 年度沖縄県部会; 2007 Feb 11: 那覇. 日本東洋医学会平成 18 年度沖縄県部会要旨集, 7.
- PD07015: 川合志奈, 宮里実, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 小児尿管ポリープの一例. 第 4 回九州小児泌尿器科研究会; 2007 Feb 17: 福岡.
- PD07016: 小川知英: Endogenous oxalate production after intravenous loading of glyoxylate in vitamin

B6-deficient rats. 平成 18 年度大学院医学研究科(修士課程)論文発表会; 2007 Feb 22: 西原.

- PD07017: 大城吉則, 外間実裕, 田崎新資, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 抗体関連拒絶反応に対して Ritximab で治療した生体腎移植の一例. 第 40 回日本臨床腎移植学会; 2007 Feb 28-Mar 2: 石川. プログラム・抄録集, 113.
- PD07018: 宮里朝矩: 扁桃腺摘出が有効であった腎移植後再燃 IgA 腎症の一例. 第 40 回日本臨床腎移植学会; 2007 Feb 28-Mar 2: 石川. プログラム・抄録集, 132.
- PD07019: 田崎新資, 大城吉則, 外間実裕, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期透析患者に対する献腎移植後に種々の合併症を併発した一例. 第 40 回日本臨床腎移植学会; 2007 Feb 28-Mar 2: 石川. プログラム・抄録集, 144.
- PD07020: Yachantha C, Ogawa Y. Pharmacological effects of bitter melon (*Momordica charantia*) on urological diseases: A review. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 1.
- PD07021: 田崎新資, 大城吉則, 町田典子, 木村太一, 嘉手川豪心, 山川健一, 内田厚, 外間実裕, 菅谷公男, 小川由英: 生体腎移植後に腎細胞癌を発症した 1 例. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 1.
- PD07022: 木村太一, 大城吉則, 杠葉美樹, 田崎新資, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 膿腎症との鑑別が困難であった腎盂扁平上皮癌の 1 例. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 1.
- PD07023: 川合志奈, 杠葉美樹, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 小児尿管ポリープの 1 例. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 2.
- PD07024: 我喜屋宗久, 謝花政秀, 金城治, 大城淳: 肝膿瘍を併発した尿管結石の 1 例. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 2.
- PD07025: Ogawa Y, Hossain RZ: 特別講演: A brief of the collaborative research trip to Thailand and Bangladesh 2007. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾.
- PD07026: 大城吉則: 腎移植の現況(2006 年 12 月 31 日までのまとめ). 第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集, 13.
- PD07027: 中村智景, 金城政美, 喜屋武隆, 宮里朝矩: 広径 CAPD カテーテル(TM-IL)を使用した患者の QOL 向上についての一考察. 第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集, 21.
- PD07028: 外間実裕, 小田正美, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期型バスキューラーカテーテルの臨床統計: 特に bridge use 症例について. 第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集, 34.
- PD07029: 大城吉則, 外間実裕, 杠葉美樹, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 透析腎癌に対する鏡視下腎摘出術の検討. 第 25 回沖縄県人工透析研究会第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集, 36.
- PD07030: 米須功, 儀間朝次, 渡嘉敷秀夫, 渡久山博也, 照屋尚, 砂邊毅, 新川勉, 宮城信雄, 吉晋一郎: 透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する手術成績の検討. 第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集, 36.
- PD07031: 迎里陶一郎, 上原三佳, 小田正美, 外間実裕, 小川由英: 当施設における透析記録表ペーパーレス化の利点と問題点. 第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集 41.

- PD07032: 大城吉則: 抗体関連拒絶反応に対して Ritukimab で治療した生体腎移植の 1 例. 第 33 回沖縄県臓器移植臨床研究会; 2007 Mar 23: 那覇.
- PD07033: 米納浩幸, 呉屋真人, 安次嶺聡, 池原在, 前田浩之, 内田厚, 菅谷公男, 落合敦志, 秦野直, 橋政昭, 小川由英: 前立腺がん造骨性骨転移における病理形態の経時的検討ならびに新しいビスフォスフォネート製剤 YM529 の有用性について. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 216.
- PD07034: 大城吉則, 田崎新資, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 腎摘・腎部分切除を行った AML 症例の検討. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 380.
- PD07035: 内田厚, 林英理, 米納浩幸, 伊波恵, 小田正美, 宮里実, 大城吉則, 外間実裕, 菅谷公男, 小川由英: Intravesical instillation of bacillus calmette-guerin for superficial bladder cancer: cost-effectiveness analysis. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 401.
- PD07036: 外間実裕, 小田正美, 大城吉則, 町田典子, 嘉手川豪心, 田崎新資, 豊里友常, 木村太一, 山川健一, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 降圧式閉鎖循環下抗癌剤灌流療法を併用し治療した尿路上皮がんの 3 例. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 413.
- PD07037: ホサイン ライハンズバイル, ヤーチャンター チャッチャイ, ティラジェトグル ヤワラ, 山川健一, 菅谷公男, 小川由英: Administration of collagen via gastrostomy and urinary oxalate excretion in rats. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 447, 2007.
- PD07038: ティラジェトグル ヤワラ, ホサイン ライハンズバイル, ヤーチャンター チャッチャイ, 菅谷公男, 小川由英: Effects of serine loading on urinary oxalate excretion in control and vitamin B6-deficient diet fed rats. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 447, 2007.
- PD07039: ヤーチャンター チャッチャイ, ホサイン ライハンズバイル, 山川健一, 小川由英: Role of potassium deficiency on stone forming propensity. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 447, 2007.
- PD07040: ウッティシン スラチェット, プラソングワッターナー ピトウーン, タコングヴィリヤバン プィラーポル, スリプーンル ポテ: Effect of Orthosiphon grandiflorus on urinary biochemical compositions. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 448, 2007.
- PD07041: 田崎新資, 菅谷公男, 西島さおり, 宮里実, 嘉手川豪心, 小川由英: エビプロスタットによるラット頻尿改善効果の検討. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 483, 2007.
- PD07042: 西島さおり, 菅谷公男, 大湾知子, 宮里実, 田崎新資, 嘉手川豪心, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 小川由英: 夜間頻尿の苦痛の有無に関与する因子の検討. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 488, 2007.
- PD07043: 嘉手川豪心, 菅谷公男, 西島さおり, 小田正美, 大湾知子, 宮里実, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 小川由英: 前立腺全摘除術時の遊離腹膜直筋を用いた膀胱頸部形成術による術後尿失禁期間短縮効果. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 491, 2007.
- PD07044: 菅谷公男, 西島さおり, 小田正美, 大湾知子, 宮里実, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 小川由英: 飲水負荷による血液粘調度と排尿回数の変化. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 492, 2007.
- PD07045: 名城文雄, 新里博, 島袋善盛, 大山朝弘, 嶺井定紀, 嶺井定一, 小川由英: 視床下部性腺機能障害の一例. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 526, 2007.
- PD07046: 川合志奈, 宮里実, 田崎新資, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚,

菅谷公男, 小川由英: 琉球大学における小児原発性 VUR 症例の臨床的検討. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 530, 2007.

PD07047: 菅谷公男: サテライトセミナー5: 排尿障害における求心性繊維の話題: 臨床における蓄尿障害と膀胱求心路活動に影響を及ぼす因子の変化. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸.

PD07048: 菅谷公男: 教育セミナー28: 夜間頻尿と小児夜尿症-治療のコツ-. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸.

PD07049: 仲西昌太郎, 菅谷公男, 小川由英: 診断上興味ある症例: 腎. 第 91 回九州泌尿器科連合地方会; 2007 Apr 28-29: 宜野湾.

PD07050: 玉城光由, 菅谷公男, 小川由英: 診断上興味ある症例: 尿管. 第 91 回九州泌尿器科連合地方会; 2007 Apr 28-29: 宜野湾.

PD07051: 杠葉美樹, 菅谷公男, 小川由英: 診断上興味ある症例: 陰茎. 第 91 回九州泌尿器科連合地方会; 2007 Apr 28-29: 宜野湾.

PD07052: 菅谷公男: 特別講演: 前立腺肥大と夜間頻尿. 浜松ユリーフ発売 1 周年学術講演会; 2007 Apr 27: 浜松.

PD07053: 玉城光由, 杠葉美樹, 仲西昌太郎, 田崎新資, 松村英理, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 化学療法が著効した進行性精巣腫瘍の 2 例. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 1.

PD07054: 我喜屋宗久, 謝花政秀, 金城治, 大城淳, 新里仁哲: 泌尿器科を初診で受診した Colovesical fistula. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 1.

PD07055: 大城琢磨, 坂本博史, 吉村一良, 黒田功, 小山政史, 上野宗久: Malignant paraganglioma の 1 例. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 1-2.

PD07056: 杠葉美樹, 川合志奈, 宮里実, 玉城光由, 仲西昌太郎, 田崎新資, 嘉手川豪心, 松村英理, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 琉球大学における小児原発性膀胱尿管逆流症 66 例 107 尿管の臨床的検討. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 2.

PD07057: Hossain RZ, Ogawa Y. Management of hypocitraturic calcium nephrolithiasis: comparative efficacy of pharmacological therapy and dietary manipulation. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 2.

PD07058: 内田厚: 特別講演: 琉球大学医学部附属病院泌尿器科における膀胱癌治療の現況. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 2-3.

PD07059: 小川由英: 特別講演: 泌尿器科領域における漢方治療. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 3.

PD07060: 菅谷公男, 林英理, 田崎新資, 木村太一, 豊里友常, 伊波恵, 大城琢磨, 西島さおり, 小川由英: 経腹的超音波検査による下大静脈逆流と尿潜血反応の検討. 日本超音波医学会第 80 回学術集会; 2007 May 19: 鹿児島. 超音波医学, 34; Supple: S473.

PD07061: 菅谷公男, 宮里実, 小川由英: 下大静脈逆流と尿潜血反応の関連に関する検討. 第 50 回日本腎臓学会学術総会, 浜松. 日腎会誌, 49; 3: 272.

PD07062: Hossain RZ, Ogawa Y, Woottisin S, Yachantha C, Yamakawa K, Oshiro Y, Hokama S, Uchida A, Sugaya K. Experimental induction of calcium oxalate nephrolithiasis by 3% glycolate diet. 第 50 回日本腎臓学会学術総会, 浜松. 日腎会誌 49; 3: 287.

- PD07063: Yachantha C, Hossain RZ, Yamakawa K, Tosukhowong P, Ogawa Y. Glycolate increment by potassium deficiency in rats: possible phenomenon towards oxalate stone formation in patients with hypokaliuria. 第 50 回日本腎臓学会学術総会, 浜松. 日腎会誌, 49; 3: 287.
- PD07064: 小川由英, Hossain RZ, 山川健一, 菅谷公男: ビタミン B6 欠乏におけるグリオキシル酸-シュウ酸代謝. 第 50 回日本腎臓学会学術総会, 浜松. 日腎会誌, 49; 3: 339.
- PD07065: 菅谷公男: 特別講演: 排尿障害の診断と治療の実際～ここまで良くなる尿もれ, 頻尿, 尿がでにくい～. おしっこのことで悩んでいませんか? 市民公開講座; 2007 June 9: 那覇.
- PD07066: 菅谷公男: 特別講演: 夜間頻尿と早朝高血圧について. ちばなクリニック勉強会; 2007 June 12: 知花.
- PD07067: 小田正美, 迎里陶一郎, 外間実裕, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 透析中に低血圧を生じた時の血液回路内差圧変化の分析. 第 52 回日本透析医学会学術集会, 大阪. 透析会誌, 40; Supple 1: 480, 2007.
- PD07068: 川合志奈, 外間実裕, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期型バスキュラーカテーテルを右内頸静脈以外から挿入した 8 例. 第 52 回日本透析医学会学術集会, 大阪. 透析会誌, 40; Supple 1: 658, 2007.
- PD07069: 外間実裕, 小田正美, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期型バスキュラーカテーテルの先端の位置に関する考察. 第 52 回日本透析医学会学術集会, 大阪. 透析会誌, 40; Supple 1: 658, 2007.
- PD07070: 町田典子, 小川由英, 田崎新資, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 川合志奈, 山川健一, 小田正美, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 謝花政秀, 我喜屋宗久: エリスロポエチン投与量に影響を与える因子について. 第 52 回日本透析医学会学術集会, 大阪. 透析会誌, 40; Supple 1: 702, 2007.
- PD07071: 新垣恵子, 玉栄幸子, 棚原恵美子, 山内由美子, 知念さおり, 小田正美, 外間実裕, 伊関邦敏, 小川由英: 当施設の導入期指導のあり方を振り返って. 第 52 回日本透析医学会学術集会, 大阪. 透析会誌, 40; Supple 1: 778, 2007.
- PD07072: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱と排尿障害. 富山県泌尿器科木曜会; 2007 June 21: 富山.
- PD07073: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱と夜間頻尿. デトルシトール発売 1 周年記念講演会; 2007 June 26: 横浜.
- PD07074: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱の治療と病診連携のタイミング. 那覇市医師会崇元寺班会; 2007 July 2: 那覇.
- PD07075: 小川由英: 特別講演: 漢方診療三十年(大塚敬節著)解説. 第 217 回沖縄漢方医学研究会; 2008 July 2: 浦添.
- PD07076: 川合志奈, 宮里実, 菅谷公男, 小川由英: 琉球大学における停留精巣症例の臨床的検討. 日本小児泌尿器科学会第 16 回総会; 2007 July 13-15: 神戸. J. J. P. U. 16; 1: 60, 2007.
- PD07077: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱と夜間頻尿. デトルシトール発売 1 周年記念講演会; 2007 July 10: 宮崎.
- PD07078: 島袋修一, 富永芳博, 松岡慎, 佐藤哲彦, 宇野暢晃, 後藤憲彦, 長坂隆治, 打田和治: 二次性上皮小体機能亢進症の PT x において non-recurrent laryngeal neerve を経験した一例. 第 16 回腎不全外科研究会; 2007 July 13-14: 京都. プログラム・抄録集 31.
- PD07079: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱と夜間頻尿. デトルシトール発売 1 周年記念講演会; 2007 July

19: 神戸.

- PD07080: 外間実裕: 特別講演: 漢方診療三十年(大塚敬節著)解説. 第217回沖縄漢方医学研究会; 2007 July 24: 浦添.
- PD07081: 菅谷公男: 特別講演: 夜間頻尿の原因と治療. 宮崎市郡内科医会学術講演会; 2007 July 26: 宮崎.
- PD07082: 外間実裕: 陰茎異物挿入からみる男性の『性』の考察. 第4回沖縄 Aging Male 研究会; 2007 July 27: 那覇.
- PD07083: 仲西昌太郎, 川合志奈, 宮里実, 玉城光由, 杠葉美樹, 田崎新資, 豊里友常, 松村英理, 嘉手川豪心, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 停留精巢 53 例の臨床的検討. 第99回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 July 28: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07084: 玉城光由, 町田典子, 松村英理, 仲西昌太郎, 杠葉美樹, 田崎新資, 豊里友常, 嘉手川豪心, 川合志奈, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英, 島袋善盛: 再発性精索静脈瘤に対し, 再度根治術を施行した1例. 第99回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 July 28: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07085: 名城文雄, 大西広重, 新里博, 島袋善盛, 大山朝弘, 諸角誠人, 小川由英: 腎腫瘍で発見された悪性リンパ腫. 第99回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 July 28: 那覇. プログラム・抄録集, 1-2.
- PD07086: 嘉手川豪心, 西島さおり, 仲西昌太郎, 杠葉美樹, 玉城光由, 田崎新資, 豊里友常, 松村英理, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: ラット膀胱活動に及ぼすセロトニン脊髄腔内投与の効果. 第99回日本泌尿器科学会沖縄地方会第99回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 July 28: 那覇. プログラム・抄録集, 2.
- PD07087: Yachantha C, Woottisin S. 特別講演: Update from the 5th eULIS symposium and the 12th European Symposium. 第99回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 July 28: 那覇.
- PD07088: 菅谷公男: 特別講演: OABに関する最近の話題. 第8回イブニングセミナー: エビプロスタット発売40周年記念講演会; 2007 July 28: 那覇.
- PD07089: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱と夜間頻尿. 第47回NGB研究会(第12回高野山セミナー); 2007 Aug 4: 和歌山.
- PD07090: 小川由英: 特別講演: 長寿に役立つ泌尿器科. 沖縄の長寿を楽しもう!平成19年度市民公開講座; 2007 Aug 18: 那覇. 抄録集 19-21, 2007.
- PD07091: Hossain RZ, Ogawa Y, Ogawa T, Yachantha C, Woottisin S, Yamakawa K, Sugaya K. Effect of alkaline load on urinary citrate excretion in control and vitamin B6-deficient rats. 日本尿路結石症学会第17回学術集会; 2007 Aug 24-25: 久留米. 日尿結石誌, 6; 1: 62, 2007.
- PD07092: Yachantha C, Woottisin S, Hossain RZ, Ogawa Y. The effect of bitter melon and lime on calcium oxalate stone formation in vitro. 日本尿路結石症学会第17回学術集会; 2007 Aug 24-25: 久留米. 日尿結石誌, 6; 1: 64, 2007.
- PD07093: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Ogawa Y, Sriboonlue P. Effect of Phyllanthus amarus on nephrolithiasis risk factors. 日本尿路結石症学会第17回学術集会; 2007 Aug 24-25: 久留米. 日尿結石誌, 6; 1: 66, 2007.
- PD07094: 島袋修一, 富永芳博, 松岡慎, 佐藤哲彦, 宇野暢晃, 後藤憲彦, 長坂隆治, 打田和治: PTX での反回神経への対応について. 第12回副甲状腺インターベンション研究会; 2007 Sep 1: 東京. プログラム, 6, 2007.

- PD07095: 菅谷公男: 特別講演: 夜間頻尿の治療戦略. ベシケア錠発売1周年記念講演会; 2007 Sep 1: 宜野湾.
- PD07096: 小川由英: 実践漢方講座: 過活動膀胱の漢方治療. 日本東洋医学会九州支部沖縄県部会; 2007 Sep 2: 那覇.
- PD07097: 外間実裕, 大城吉則, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 勃起時に激しい痛みを生じさせた陰茎腫瘍の一例. 日本性機能学会第18回学術総会/第18回西部学術総会; 2007 Sep 14-15: 岡山. 日性会誌, 22; 2: 266, 2007.
- PD07098: 外間実裕: 特別講演: 男の更年期-男性も, 女性も知っておきたい正しい知識. 平成19年度(財)おきなわ女性財団啓発事業: 男のライフセミナー; 2007 Sep 20: 那覇.
- PD07099: 仲西昌太郎, 外間実裕, 玉城光由, 杠葉美樹, 田崎新資, 松村英理, 豊里友常, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 化学療法における中心静脈ポート(CVポート)の有用性. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07100: 杠葉美樹, 大城吉則, 松村英理, 田崎新資, 玉城光由, 仲西昌太郎, 豊里友常, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 薬剤溶出性冠動脈ステント留置例に対し腎摘手術を施行した1例. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07101: 名城文雄, 大西広重, 新里博, 島袋善盛, 大山朝弘, 安次富勝博, 諸角誠人: 回腸導管狭窄の1例. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07102: Hossain RZ, Ogawa Y. Impact of obesity on nephrolithiasis. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会抄第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇. プログラム・抄録集, 2.
- PD07103: 嘉手川豪心, 西島さおり, 菅谷公男: 特別講演: 第37回国際尿禁制学会報告. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇.
- PD07104: 小川由英: 特別講演: 中国結石症学会報告. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇.
- PD07105: 田崎新資, 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 大湾知子, 大城吉則, 外間実裕, 小川由英: 夜間頻尿に対する塩酸オキシブチニン就寝前投与の効果. 第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1:135, 2007.
- PD07106: 大湾知子, 山城千鶴, 古見智也子, 上地里佳, 川木達能, 田積あや, 里美幸, 高良武博, 宮里実, 嘉手川豪心, 菅谷公男, 小川由英: 夜尿症患者への家族の対応と夜尿についての対策. 第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 139, 2007.
- PD07107: 菅谷公男, 西島さおり, 田崎新資, 嘉手川豪心, 玉城光由, 仲西昌太郎, 川合志奈, 小川由英: 経腹的超音波検査による下大静脈逆流と泌尿器疾患の関係. 第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 141-142, 2007.
- PD07108: 伏見佳寿美, 黒澤壮平, 西島さおり, 菅谷公男, 山田静雄: ニコチン性受容体刺激薬の受容体結合活性とラット排尿機能に対する作用. 第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 168, 2007.
- PD07109: 嘉手川豪心, 菅谷公男, 西島さおり, 田崎新資, 松村英理, 小田正美, 内田厚, 小川由英: ラット膀胱活動に及ぼすセロトニン脊髄随腔内投与の効果. 第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 169, 2007.
- PD07110: 武田正之, 荒木勇雄, 本間之夫, 柿崎秀宏, 横田崇, 山西友典, 井川靖彦, 後藤百万, 関成人,

武井実根雄, 吉田正貴, 菅谷公男, 西澤理: 神経因性膀胱に伴う排尿困難を有する患者での主訴の検討-排尿筋過活動と $\alpha 1$ 受容体遮断薬ナフトピジルの有用性との関係-第 14 回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 175, 2007.

PD07111: 荒木勇雄, 武田正之, 本間之夫, 柿崎秀宏, 横田崇, 山西友典, 井川靖彦, 後藤百万, 関成人, 武井実根雄, 吉田正貴, 菅谷公男, 西澤理: 神経因性膀胱に伴う排尿困難症例におけるアルファ 1 容体遮断薬(ナフトピジル)の有用性の検討: 効果予測因子としての残尿量の意義. 第 14 回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 176, 2007.

PD07112: 西島さおり, 菅谷公男, 田崎新資, 嘉手川豪心, 杠葉美樹, 山川健一, 町田典子, 小川由英: ラットの膀胱活動性に及ぼすエビプロスタットの作用機序の検討. 第 14 回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 223, 2007.

PD07113: 菅谷公男: 特別講演: BPH/LUTS 治療薬はどこに作用して効果を発揮するのか? 第 14 回日本排尿機能学会ランチョンセミナーV; 2007 Oct 6: 福島.

PD07114: ホサイン ライハンズバイル, 小川由英, プロムディ リムトン, ヤーチャンター チャッチャイ, ティラジェトグル ヤワラ, 山川健一, 菅谷公男: Effect of vitamin B6 depletion on urinary citrate excretion and risk of urinary stone formation in rats. 第 69 回日本泌尿器科学会西日本総会, 松山. 西日泌尿, 69; 増刊号: 192, 2007.

PD07115: Yachantha C, Woottisin S, Hossain RZ, 小川由英: The effect of bitter gourd (*Momordica charantia*) on calcium oxalate crystallization in vitro. 第 69 回日本泌尿器科学会西日本総会, 松山. 西日泌尿, 69; 増刊号: 192, 2007.

PD07116: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Sriboonlue P, 小川由英: Role of orthosiphon grandiflorus on nephrolithiasis risk factors in rats. 第 69 回日本泌尿器科学会西日本総会, 松山. 西日泌尿, 69; 増刊号: 193, 2007.

PD07117: 川合志奈, 宮里実, 田崎新資, 豊里友常, 松村英理, 嘉手川豪心, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 琉球大学における小児原発性精巣腫瘍の臨床的検討. 第 69 回日本泌尿器科学会西日本総会, 松山. 西日泌尿, 69; 増刊号: 194, 2007.

PD07118: 町田典子, 大城吉則, 豊里友常, 松村英理, 嘉手川豪心, 川合志奈, 山川健一, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英, 松崎晶子, 中山崇: 腎原発が疑われた血管肉腫の一例. 第 69 回日本泌尿器科学会西日本総会, 松山. 西日泌尿, 69; 増刊号: 202, 2007.

PD07119: 玉城光由, 菅谷公男, 小川由英: 診断上興味ある症例-前立腺. 第 92 回九州泌尿器科連合地方会学術集会; 2007 Oct 20: 宮崎.

PD07120: 杠葉美樹, 菅谷公男, 小川由英: 治療に難渋した症例-膀胱. 第 92 回九州泌尿器科連合地方会学術集会; 2007 Oct 20: 宮崎.

PD07121: 小川由英: 特別講演: 腎・尿路結石の診断・治療. ラジオ NIKKEI 放送番組「医学講座」; 08:40-09:00: 2007 Oct 25.

PD07122: 菅谷公男: 特別講演: 夜間頻尿の原因と治療. 2007 年過活動膀胱治療フォーラム; 2007 Oct 26: 那覇.

PD07123: 外間実裕, 小川由英: 頻尿, 切迫性尿失禁に加味逍遙散が有効であった一例. 第 33 回日本東洋医学会九州支部総会; 2007 Nov 18: 長崎. 抄録集, 23, 2007.

PD07124: 菅谷公男: 特別講演: 前立腺肥大症と夜間頻尿. 2007 年過活動膀胱治療フォーラム~排尿障害患者のプライマリ・ケア~; 2007 Nov 22: 岡山.

PD07125: 島袋修一, 宇野暢晃, 後藤憲彦, 佐藤哲彦, 松岡慎, 長坂隆治, 富永芳博, 打田和治: 抗 CD25 抗

体導入療法化での CMV 既感染腎移植患者の再活性化; 単一施設における連続 100 症例の検討. 第 43 回日本移植学会; 2007 Nov 23-24: 仙台. 移植, 42; 総会臨時号: 198, 2007.

PD07126: 大城吉則, 外間実裕, 町田典子, 仲西昌太郎, 玉城光由, 杠葉美樹, 田崎新資, 松村英理, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 腎移植後に自己腎に腎癌が発生した 2 症例. 第 43 回日本移植学会; 2007 Nov 23-24: 仙台. 移植, 42; 総会臨時号: 372, 2007.

PD07127: 大城吉則, 内田厚, 外間実裕, 松村英理, 豊里友常, 杠葉美樹, 仲西昌太郎, 町田典子, 菅谷公男, 小川由英: 腎盂尿管腫瘍に対する腹腔鏡下腎尿管全摘出術. 第 21 回日本 Endourology・ESWL 学会; 2007 Nov 26: 東京. Jpn J Endourol ESWL, 20; 3: 118, 2007.

PD07128: 外間実裕, 小田正美, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期型バスキュラーカテーテルにおいて皮膚壊死を起こした 2 例. 第 40 回九州人工透析研究会総会; 2007 Dec 2: 長崎. 九州人工透析研究会会誌, 35; 56, 2007.

PD07129: 宮里朝矩, 館田佳貴, 雨宮直也: 腹膜透析を円滑に行うために-新型 PD カテーテル (TM-R, TM-L) の注液排液流速の基礎的実験-. 第 40 回九州人工透析研究会総会; 2007 Dec 2: 長崎. 九州人工透析研究会会誌, 35; 61, 2007.

PD07130: 小田正美, 迎里陶一郎, 外間実裕, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 透析中における除水速度の検討-一定除水と段階除水の比較-. 第 40 回九州人工透析研究会総会; 2007 Dec 2: 長崎. 九州人工透析研究会会誌, 35; 77, 2007.

PD07131: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Sriboonlue P, Ogawa Y. Effect of Hibiscus sabdariffa on urolithiasis risk factors in rats. 第 101 回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 1.

PD07132: Yachantha C, Woottisin S, Hossain RZ, Maeda T, Ogawa Y: Bitter gourd and calcium oxalate stone: an in vitro study. 第 101 回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 1.

PD07133: 仲西昌太郎, 大城吉則, 玉城光由, 杠葉美樹, 田崎新資, 豊里友常, 松村英理, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: Extraskeletal chondrosarcoma による転移性腎腫瘍の 1 例. 第 101 回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 1-2, 2007.

PD07134: 豊里友常, 大城吉則, 中西昌太郎, 杠葉美樹, 松村英理, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 内田厚, 外間実裕, 菅谷公男, 小川由英: 経尿道的尿管結石破碎術 (TUL) における stone Cone TM の臨床使用経験. 第 101 回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 2, 2007.

PD07135: 嘉手川豪心, 西島さおり, 中西昌太郎, 杠葉美樹, 豊里友常, 松村英理, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 線維筋痛症を合併した間質性膀胱炎の症例. 第 101 回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 2, 2007.

PD07136: 名城文雄, 大西弘重, 新里博, 島袋善盛, 諸角誠人: 感染性腎嚢胞の 2 例. 第 101 回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 2, 2007.

PD07137: 菅谷公男: 特別講演: Overview 夜間頻尿の概論. 第 4 回「夜間頻尿を考える会」講演会; 2007 Dec 1: 福岡.

PD07138: 杠葉美樹, 大城吉則, 外間実裕, 松村英理, 豊里友常, 嘉手川豪心, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 琉球大学泌尿器科における腎移植後サイトメガロ感染症の現状. 第 4 回沖縄ヘルペスウイルス感染症研究会; 2007 Dec 4: 那覇.

PD07139: 向山秀樹, 大城吉則, 小川由英, 下地光好, 喜友名正也, 戸田隆義: 前立腺癌に対する恥骨後式前立腺全摘術の臨床的検討. 沖縄医学会誌, 46; 3: 81. 第105回沖縄県医師会医学会総会集会; 2007 Dec 8: 浦添.

その他の刊行物

MD07001: 小川由英: 漢方診療外来-琉球大学医学部附属病院 泌尿器科漢方外来. 漢方医学, 31; 1: 37-40, 2007.

MD07002: 菅谷公男: おしっこの悩みを緩和するいい薬があります. 沖縄タイムス, 17, 2007.

MD07003: 菅谷公男: おしっこのトラブルに朗報. 琉球新報, 21, 2007.

MD07004: 小川由英: 第17回日本性機能学会西部総会会長講演: EDと漢方. Tsumura Kampo Square メールマガジン, 42号, 2007.

MD07005: Hossain RZ. Dietary oxalate and its handling in the gastrointestinal tract: an overview. 日尿結石誌, 5; 2: 45-50, 2007.

MD07006: Tosukhowong P, Boonla C, Sasivongsbhakde T, Yachantha C, Tungsanga K. Stone composition, metabolic abnormalities and preventive effect of lime powder treatment for kidney stone in Thailand. 日尿結石誌, 5; 2: 51-60, 2007.

MD07007: 諸角誠人, 外間実裕, 小川由英, 池田哲大, 横山雅好, 安井孝周, 戸澤啓一, 佐々木昌一, 郡健二郎, 奥山光彦, 山口聡, 金子茂男, 荒川孝, 馬場志郎, 奴田原紀久雄, 東原英二: 尿路結石疼痛発作に対する診療ガイドラインによる治療方法の再評価. 日尿結石誌, 5; 2: 75-78, 2007.

MD07008: Yachantha C, Woottisin S, Hossain RZ, Ogawa Y. Effect of Hibiscus sabdariffa tea extract on the ion activity product of calcium oxalate in hyperoxaluric rats. 日尿結石誌, 5; 2: 115-118, 2007.

MD07009: Hossain RZ, Promdee L, Yachantha C, Teerajetgul Y, Yamakawa K, Morozumi M, Ogawa Y. Hypocitraturia in rats fed vitamin B6-deficient diet. 日尿結石誌, 5; 2: 119-122, 2007.

MD07010: Teerajetgul Y, Hossain RZ, Yamakawa K, Morozumi M, Sugaya K, Ogawa Y. Endogenous oxalogenesis after intravenous loading of hydroxypyruvate, ethylene glycol and glycine to normal and vitamin B6-deficient rats. 日尿結石誌, 5; 2: 200-203, 2007.

MD07011: 小川由英, 町田典子, 小田正美, 外間実裕, 謝花政秀, 我喜屋宗久: 透析患者の血中シュウ酸とアスコルビン酸の長期観察. 第14回腎とエリスロポエチン研究会 Proceedings, 57-61, 2007.

MD07012: 小川由英: 論壇 信濃町医療特区. 慶應義塾大学医学部新聞, 第665号(2), 2007.

MD07013: 菅谷公男: 高齢者排尿障害に対する患者・介護者, 看護師向きの排泄ケアガイドライン作成, 一般内科向きの評価基準・治療効果判定基準の確立, 普及と高度先駆的治療法の開発. 平成18年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)総括・分担研究報告書, 48-50, 2007.

MD07014: 迎里陶一郎, 岡山晴香, 具志堅興治, 小田正美, 須加原一博: 輸液ポンプSTC-508のライン誤装着防止策に関する評価. 沖縄県臨床工学技師会会誌, 7: 40-41, 2007.

MD07015: 迎里陶一郎, 上原三佳, 岡山晴香, 具志堅興治, 小田正美, 須加原一博: 当院における電源電圧変動調査. 沖縄県臨床工学技師会会誌, 7: 46-47, 2007.

MD07016: 小田正美, 上原三佳, 迎里陶一郎, 岡山晴香, 具志堅興治: ME 機器センターの立ち上げと業務内容. 沖縄県臨床工学技師会会誌, 7: 48-52, 2007.

MD07017: 内藤誠二, 吉田正貴, 武井実根雄, 関成人, 菅谷公男: 過活動膀胱(OAB)治療における継続コント

ロールとは. ファイザー株式会社提供: Medical Tribune 特別企画, 5, 2007.

MD07018: 小川由英: 腎・尿管結石. Today's Therapy 2007 今日の治療指針 別刷, 2007.

MD07019: 小川由英: 2007 年度各種委員会: 用語委員会報告. 泌尿器科学会会報, 42: 9-11, 2007.

MD07020: 菅谷公男: 夜間頻尿と小児夜尿症-治療のコツ. (株)メディカルトリビューン編, サノフィ・アベンティス株式会社発行, 東京, 2007.

MD07021: 小川由英: 更年期の泌尿器科. 平成 19 年度琉球大学公開講座-ここが知りたい更年期の泌尿器科; 2007 July 23: 波照間島. プログラム, 3-15, 2007.

MD07022: 内田厚: 泌尿器科の検査と診断. 平成 19 年度琉球大学公開講座-ここが知りたい更年期の泌尿器科; 2007 July 23: 波照間島. プログラム, 17-19, 2007.

MD07023: 町田典子: 前立腺癌の検査をうけましょう. 平成 19 年度琉球大学公開講座-ここが知りたい更年期の泌尿器科; 2007 July 23: 波照間島. プログラム, 21-22, 2007.

MD07024: 外間実裕: 男性の性機能について. 平成 19 年度琉球大学公開講座-ここが知りたい更年期の泌尿器科; 2007 July 23: 波照間島. プログラム, 23-24, 2007.

MD07025: 菅谷公男: 尿失禁. 平成 19 年度琉球大学公開講座-ここが知りたい更年期の泌尿器科; 2007 July 23: 波照間島. プログラム, 25-28, 2007.

MD07026: 小川由英: The 6th National Urolithiasis & New Technique Meeting. 中国泌尿外科学会ホームページ, 第 6 回全国泌尿系結石最新技術学術会議, 浙江・紹興.

MD07027: 小川由英: 信州の思い出. KISSEIKUR, 25; 3: 13-14, 2007.

MD07028: 菅谷公男, Hossain RZ, Yachantha C, 外間実裕, 山川健一, 小川由英, Promdee L: 平成 17 年度研究活動報告(2): ラットにおけるシュウ酸前駆物質とシュウ酸産生に関する研究. 琉亜医交琉協会会報, 17-18 合併号: 7-10, 2007.

MD07029: 菅谷公男: 高齢者の夜間頻尿を誘発する水分過剰摂取の利点と問題点に関する研究. 財団法人 三井住友海上福祉財団 2005 年度研究助成研究結果報告書集, 11: 101-104, 2007.

MD07030: 大湾知子: 心とカラダのセルフケア(26)尿路結石. 週刊ほ一むぶらざ, 1056 号, 2007.

MD07031: 菅谷公男: 尿を知ろう研究最前線 5: 夜間頻尿. 静岡新聞, 2007.

MD07032: 菅谷公男: 過活動膀胱~病態と薬物治療~. Medicament News, 1918 号, 2007.

MD07033: 菅谷公男: 夜間頻尿の治療戦略. サノフィ・アベンティス株式会社パンフレット, 1-6, 2007.

MD07034: 田崎新資, 大城吉則, 外間実裕, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期透析患者に対する献腎移植後に種々の合併症を併発した一例. 移植, 42; 2: 204, 2007.

MD07035: 小川由英: 泌尿器科疾患と漢方 虚実を判断し冷えを手がかりに処方. Nikkei Medical, 10: 26-27, 2007.

MD07036: 西島さおり: ラットにおける膀胱刺激後の尿中 ATP 値と膀胱活動に対する抗コリン薬と $\alpha 1$ 受容体アンタゴニストの効果. 37th Annual Meeting International Continence Society トピックス他, 大鵬薬品工業(株), 2007.

MD07037: 菅谷公男: 監修のことば. 37th Annual Meeting International Continence Society トピックス

他, 大鵬薬品工業(株), 2007.

MD07038: 諸角誠人, 馬場志郎, 小川由英: 座談会 腎結石・尿路結石診療の現況と展望. 新しい診断と治療のABC: 腎結石・尿路結石, 小川由英(編), 298-304, 最新医学社, 大阪, 2007.

MD07039: 小川由英: 祝辞. ちむちゅらさ 沖腎協 30年の道のり, 13, 2007.

精神病態医学分野

A. 研究課題の概要

1. 社会精神医学分野における研究

1) 抗うつ薬治療における若年者の自殺関連事象の危険因子の検索

欧米およびわが国において、若年者の抗うつ薬使用が自殺関連事象の発生率を高めることに警鐘が鳴らされて以来、本邦においては若年者への抗うつ薬投与に対し、過度に慎重な対応がなされる傾向にある。しかしながら、通常の臨床場面においては抗うつ薬投与を必要とする若年患者は多数存在するため、実際の投与状況に即したrisk/benefitが詳細かつ正確に解明されることが必要不可欠であり、加えて、ハイリスク患者を特定する危険因子の検索がなされることが望まれている。そこで、琉球大学附属病院精神科神経科において、2004年4月以来開設した児童思春期専門外来の受診者の中から、抗うつ薬に対する過敏反応が最も懸念されている10代の患者43例を対象に、抗うつ薬投与前後の自殺関連事象の推移およびハイリスク患者における危険因子の検討を行った。

治療前における自殺関連事象 (suicide-related event: SRE) は高頻度 (27/43 : 62.7 %) に認められ、SREのうち81.5 % (22/27) が自傷または自殺企図といった自己破壊的な行動化を伴うものであった。しかし、抗うつ薬を含めた治療後3ヶ月後には、SREは62.7 %から27.9 %に減少した。SREが悪化したのは1例 (2.3%) のみであり、抗うつ薬との因果関係はなく、病状悪化に伴ったものであった。また、治療後に2例が抗うつ薬により誘発されたhypomanic switchと思われるactivation syndromeを呈したが、SREの悪化には結びつかなかった。治療期間中自殺関連事象が継続した群 (SRE (+) 群) の治療前背景因子として、女性、15歳以上、境界性人格障害の並存、家庭内・社会適応の不良および自殺関連行動の既往が挙げられ、精神症状としてはアンヒドニア、焦燥感、絶望感を抱えている点が特徴として認められた。また、SRE (+) 群においては、抗うつ薬投与量が多い一方、その薬物反応性は不良であり、気分安定薬または抗精神病薬の併用率も有意に高かった。これらは、病態の重症度を反映した結果と考えられる。前述した治療前の危険因子を基にリスク評価スコアを作成し、治療後の自殺関連事象の予測精度を検討した。その結果、感度91.6 %、特異度93.5 %、陽性的中率91.6 %、陰性的中率96.6 %をもって有用であり、本スコアリング使用により陽性尤度比は14倍に高まった。

以上の結果より、10代患者における抗うつ薬使用は全体的に自殺関連事象のリスクを減少させる方向にはたらず、これらの世代に対して自殺関連事象の悪化を恐れて抗うつ薬使用を過剰に抑制する必要性はないことが示唆された。一方、治療期間中も自殺関連事象のリスクが継続した患者が存在したが、これらは特徴的な背景因子 (15歳以上、女性、病前の自殺関連事象の行動化) および精神病理学的性質 (アンヒドニア、焦燥感、絶望感、境界性人格スペクトラム、精神病症状の合併) を予め検索しておくことにより、治療前よりハイリスク患者として同定、識

別が可能であることが示唆される。実際に、これらの危険因子のスコア化によるハイリスク患者の予測は、高い感度および特異性をもって達成が可能であり、抗うつ薬使用前の簡便なスクリーニング・ツールとしての応用が十分期待される。また、ハイリスク患者においては、抗うつ薬使用量が多くなるにもかかわらず、その治療反応性は不十分なものであり、高投与量の抗うつ薬に突出した治療をするだけでは成功に結びつかず、衝動性を改善させる気分安定薬や抗精神病薬の併用、自殺衝動の緩和に特化した認知行動療法の施行、および家族療法を含めた環境調整を組み合わせた包括的対応が必要であると考えられた。

2) 一般医のうつ病に対する認識および診療対応に対する基本的構えに関する検討

自殺予防における介入活動が積極的に行われている北欧諸国において、最も実効性のある対策の一つとして、general practitionerの段階でうつ病の早期発見・早期対応を行うことが最も重要であるとの指摘がなされている。自殺対策の面では後進国であるわが国において、同様の対策を効率よく進めていくためには、現状における一般医のうつ病に対する認識およびその診療対応に対する基本的構えの実態を明らかにすることが先決である。そこで、一般医152名を対象に、これらに関する意識調査の結果を一般市民と比較検討するとともに、うつ病診療に対する対応・構えについての実態調査を併せて行った。

152名の一般医と性別および年齢の合致する一般市民122名との間で、うつ病に関する認識を比較検討した。一般医は、恐れ、恥、罪悪感、人格的弱さ、逃避、自己制御への過信といった点では、一般市民よりも偏見・誤解が有意に少なかった。しかしながら、啓発講演を受けた後の一般市民の意識との比較では、これらの有意差は消滅した。一方、うつ病診療に対する対応・構えに関する調査において、多くの一般医は、うつ病を意識した診療を行い (91%)、うつ病の問診経験 (66%) があり、ベンゾジアゼピンを主体とした治療 (91%) を行ってはいるものの、スクリーニング・ツールの診断への使用 (28%) は少なく、自殺念慮の問診 (38%) にも消極的であった。また、抗うつ薬の使用 (58%) や小精神療法の実施 (41%) は半数前後にとどまり、プライマリーケアへの動機付け (43%) も相半ばした。

一般医は、一般市民よりも項目全般において、うつ病に対する負のイメージからは自由であったが、その一因として、一般医がうつ病を医療モデルとして知性化して捉えている可能性も考えられた。しかしながら、日常診療における対応に関する調査では、診療場面においてうつ病を意識するものの、薬物・精神療法の知識や問診スキルへの自信が十分ではなく、プライマリーケアの担い手としての肯定的動機付けと不安・抵抗感が拮抗していた。したがって、次期戦略として、一般医によるうつ病のプライマリーケアを促進するためには、診断時におけるスクリーニング・ツールの使用や、自殺念慮を含めた問診技術のシミュレーションおよび薬物・精神療法の実践的な知識を取り入れた教育・啓発活動が有効であると考えられた。

今回の結果より、プライマリーケアへのモチベーションを高め、不安を減じていくためには、患者用の自己問

診票, 簡便なうつ病問診や初期薬物治療の手順書, 患者および家族への説明書を配布しての実践的なセミナーを開催するとともに, 最も抵抗感の強い自殺念慮の問診についてはシミュレーションを取り入れた教育・啓発活動を並行して実践する形が有効と考えられ, 今後の一般医への介入にも以上の戦略をもって臨んでいきたい。

2. 神経精神生理学に関する研究

当講座では事象関連電位(Event-Related Potentials, ERPs), 近赤外線分光法(NIRS)などの神経精神生理学的な手法を用いて, 統合失調症を中心とした各種精神神経疾患の病態研究を行っている。

1) 統合失調症研究

(1) 事象関連電位P300成分による検討

統合失調症の生理学的異常所見として事象関連電位P300成分の振幅が低下が知られているが, 当講座では, 統合失調症のP300成分の頭皮上分布の異常や, 事象関連電位の亜型ごとの異常を調べてきた。その結果, 妄想型における左側のP300振幅低下や解体型におけるN200振幅増大がみられた。治療前後における統合失調症の事象関連電位の変化についても調べたところ, 治療前統合失調症者のP300振幅は小さく治療によって振幅が改善するものの健常者の振幅よりは小さいことが明らかになった。さらに薬物治療に伴う脳内のERPsの発生源の変化についても Low Resolution electromagnetic tomography (LORETA)を用い, P300 cortical current densityを抗精神病薬治療前後で比較検討を行った。健常対照者ではP300電流密度は左右の前頭～側頭部にかけて広範囲にみられ, P300の前頭・側頭部を中心としたmulti-generator説と一致したが, 未治療の統合失調症群ではP300の発生は左右共に減弱していた。抗精神病薬投与によりP300発生は右・前頭～側頭部での改善を示し, P300発生機構の局所的な回復を認めた。記録チャンネル数を大幅に増やした高密度事象関連電位(high density ERPs recording system)を導入し, 統合失調症者のERPs各成分の頭皮上分布の詳細な検討や, 発生源分析等を行い, その結果, 左側側頭部と両側前頭部に位置する電極群と, 右側側頭部と両側頭頂部の電極群に特に強いP300成分の低下とそれに関連した皮質上P300成分活性の低下を認めた。(尚, 当教室大学院にて研究を行ったDr. Jijun Wangは, 2004年度中国国家優秀自費留学生奨学金の対象となり, 当講座あてに大使館公吏参事官より感謝状が寄せられている。)これらの成果について2007年には, 3つの国際学会にて報告を行った。

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

(2) 事象関連電位N400成分による検討

また言語を使った認知活動内で生成され文脈からの逸脱に対する精神生理学的指標と考えられN400成分についても検討をおこなっている。統合失調症のN400振幅は, 健常者群に比較して振幅は低下しており, これは統合失調症の文脈情報処理異常を示していると考えられる。

LORETA解析によりN400の脳表上電流密度を求めたところ健常者群ではN400は, 左右両半球とも前頭前野を含む前頭連合野, 頭頂連合野, 側頭葉の広い範囲で発生が推定された。統合失調症では, 同様の分布をとりながらも, 全体的にN400電流密度は減弱していた。これらの部位には, 感覚的な言語理解に関わるウェルニッケ言語中枢が含まれており, 定量的MRIによる精神分裂病の脳形態学的研究において思路障害との関連の報告が示された部位とも重なっており興味深い。

(3) P50 中潜時聴性誘発電位による検討

—Sensory gating (感覚遮断)を用いた補助診断法として—

P50 中潜時聴性誘発電位(以下 P50)は音刺激から約50 msec後に発生する陽性電位である。P50は i) 睡眠レベル依存性(覚醒およびREM睡眠時に出現, 徐波睡眠時に消失); ii) 急速な慣れ現象または感覚遮断(sensory gating); iii) アセチルコリン阻害薬scopolamineの拮抗による振幅減少または消失という3つの特徴を有する。REM睡眠は中脳・橋接合部網様賦活系の一構成要素である脚橋核(pedunculopontine nucleus, PPN)のコリン作動性ニューロンとの関連が深く, それゆえP50はPPNニューロンの一部を発生源とするものと推定される。近年, 網様賦活系(特にPPN)と精神疾患との関連が指摘されており(Garcia-Rill, 1997), 精神疾患を有する患者の脳内機構の非侵襲的モニター法としてP50の有用性が注目されている。Sensory gatingは正常に機能している脳の重要な特性の1つである。Sensory gatingとは有害あるいは無意味な感覚刺激を“filtering”する働きを意味し, 入力過剰を防止し, より有意義な情報に集中するための自動的機能と推定されている統合失調症患者の「刺激が洪水のように押し寄せてきてどうすることもできない」との訴えはsensory gatingの障害によるものと推定され, 精神症状もこの障害から派生している可能性がある(McGhie and Chapman, 1961)。一対音刺激法を用いた記録により正常者で認められるP50のsensory gatingが種々の精神疾患を有する患者では減少している(すなわち, “filtering”が十分でない)ことが判明し, その障害の程度を客観的に定量化できることが示されている(Adler et al, 1982; Buchwald et al, 1991; Skinner et al, 1999)。このように比較的単純な電気生理学的指標(P50)を用い統合失調症および種々の精神疾患の病態の一部を解明できる可能性がある。

(4) MRI解析を用いた病態研究

統合失調症の精神症状のうち思路障害と左上側頭回の容積低下との相関が報告され, 統合失調症の神経発達障害仮説との関連で注目されている。当講座でもHarvard大学医学部と共同で研究を行い同部位の容積低下や大脳基底核組織の容積の増加について報告を行った。現在, 文部科学省科学研究補助金として「LORETA及びSPM法を用いた初発統合失調症における脳機能・形態異常の検討」が採択され, SPM(Statistical Parametric Mapping)の手法を用いたMRI解析とLORETA(Low Resolution electromagnetic tomography)による事象関連電位P300成分の発生源異常との関連について検討を行っているところである。

(5) 近赤外線分光法 (NIRS: Near Infra-Red Spectroscopy) による検討

NIRSは、プローブより導出された近赤外線光を頭皮に照射することにより脳表上での局所脳内酸素化度の変化を計測するもので、非侵襲的で簡便な、脳機能計測法として注目されている。当科では24ch NIRSを用いてWisconsin Card Sorting Test中の統合失調症の前頭前野機能などについて検討を進めているところである。

2) うつ病研究

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

3) 認知症研究

沖縄県は長寿な地域と考えられるが、健常高齢者における事象関連電位P300成分と各脳組織容積の変化との関連についても検討を行っている。これにより高齢に至っても、健常な認知機能を維持し続けるこの一群の神経生理学的、脳機能形態学的な特徴を明かにできるものと期待される。事象関連電位P300成分の潜時は加齢に伴って延長する。しかし、年齢とP300潜時の直線関係が、どの年齢層まで成り立つのかを、多数の高齢者で検討した報告は少ない。60歳以上92歳までの、Mini-Mental State 24点以上、頭部MRIで5mm以上の梗塞巣を含む脳器質的異常のない健常高齢者57名を対象に、聴覚オドボール課題遂行中の事象関連電位を記録し、同時に頭部MRI(1.5T)を冠状断1.5mm厚で撮像し、三次元再構成してvolumetryを行った。その結果、高齢者は若年者に比し、P300潜時が延長しているものの、高齢者群内では、年齢との相関は認められなかった。男性高齢者群では、年齢と全脳体積(頭蓋補正)との有意な負の相関が認められ、全脳体積(頭蓋補正)はP300潜時と有意な負の相関を示した。女性高齢者群では、年齢、全脳体積(頭蓋補正)、P300潜時のいずれも相互に有意な相関を示さなかった。

沖縄に在住している活動性の高い在宅の高齢者で、精神、身体疾患を認めない健常高齢者を対象とし、全脳、灰白質、前頭前野、海馬および海馬傍回の内嗅領皮質の各体積を、Statistical Parametric Mapping法を用いた自動測定と従来の定量解析の手法であるRegion of Interest法を用いた手動測定によってMRI定量解析を行った。頭蓋内腔体積で補正した全脳、灰白質、前頭前野、海馬および内嗅領皮質の各体積は年齢と有意な負の相関を示した。灰白質体積で除した海馬体積は年齢との相関を認めず、加齢による萎縮が灰白質と同等であったが、前頭前野、内嗅領皮質の各体積は年齢と負の相関を示し、灰白質に対する萎縮の割合が大きいことが示された。前頭前野、海馬では性差が認められ女性の体積が有意に大きかった。海馬、内嗅領皮質では左右差を認め、海馬の

体積は右側が、内嗅領皮質の体積は左側がそれぞれ有意に大きかった。

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

3. 臨床精神神経薬理学に関する研究

1) Dopamine D2 receptor (DRD2) 遺伝子多型による定型抗精神病薬の臨床反応の予測精度

将来的な精神科薬物療法のオーダーメイド化を念頭に置き、特に、統合失調症の合理的薬物療法を主なテーマとして、薬理遺伝学的側面から臨床反応予測の生物学的指標の検索に取り組んでいる。以下にその概要を記す。

これまでの研究より、複数のDRD2遺伝子変異において、受容体の発現や機能が遺伝的に規定される可能性が示唆されており、その中でも、TaqI A polymorphism のA1遺伝子保有者およびプロモーター領域における-141C Ins/Del polymorphismのDel遺伝子非保有者においてDRD2密度が低下することが指摘されている。このため、DRD2を主な薬理作用部位とする定型的抗精神病薬の臨床反応の予測がDRD2遺伝子多型によってどの程度可能であるかについて、その予測精度を49例の統合失調症患者において検討した。

TaqI A 遺伝子多型のA1遺伝子の保有者は30例で非保有者が19例であり、-141C Ins/Del遺伝子多型のDel遺伝子の保有者は14例で非保有者が35例であった。また、両者の組み合わせにより4つの異なる遺伝子型が形成されたが、これらはdopamine受容体の密度や機能に関する過去の報告に基づき、A1 遺伝子保有またはDel 遺伝子非保有のいずれかを満たす40例と、A1 遺伝子非保有かつDel 遺伝子保有の9例の2群に統合して分類した。

これらの各遺伝子多型についてdopamine受容体遮断薬に対する治療効果との関連を解析したが、それぞれ単独で良好な治療反応を予測する感受性は、TaqI A遺伝子多型で65.6%、-141C Ins/Del遺伝子多型で81.3%にとどまったため、2つのdopamine D2受容体遺伝子多型の組み合わせによる予測指標としての有用性を検討した。その結果、A1 遺伝子(+)またはDel 遺伝子(-)の条件を満たす群では良好な反応性が得られ、A1 遺伝子(-)かつDel 遺伝子(+)群では治療抵抗性を示すことが明確なものとなり、良好な治療反応を予測する感受性は90.6%に上昇した。なお、常用量で治療された30例においては、感受性は94.7%にさらに向上し、陽性および陰性反応適中度はそれぞれ78.3%、85.7%と高値を示しており、日常臨床の際の定型抗精神病薬の治療予測指標として実用可能な水準にあると考えられた。

2) 代謝動態学的側面からみたバルプロ酸徐放剤の安全性

バルプロ酸(VPA)は各種てんかんや双極性気分障害の治療に頻用されるが、挙児可能年齢の女性に投与する場合、催奇性の問題が無視できない。VPAの奇形発現は血中

濃度依存性に増加し、急峻な血中濃度上昇への一過性暴露も催奇性を増強すると報告されている。一方、VPAの代謝過程で生ずる4-en-VPA(4-en)は毒性を有し、VPAの催奇性への関与が示唆されている。このため、当教室では、薬物動態の異なるVPAの従来剤と徐放剤について、薬物・代謝動態学上の差異を明らかにすることより、両剤の安全性の比較検討を試みている。

健常成人を対象に、VPAの従来剤と徐放剤の単回投与(800 mg)を行い、投与後60 hまでのVPAおよび不飽和代謝産物(2-en, 3-en, 4-en)、水酸化代謝産物(3-OH, 4-OH, 5-OH)の血中動態を追跡し、両剤型の薬物・代謝動態学的指標の比較した。その結果、徐放剤投与時にはVPAの最高血中濃度の減少および最高血中濃度到達時間の延長といった親薬剤の薬物動態に呼応し、4-en, 4-OH, 5-OHの最高血中濃度の減少および最高血中濃度到達時間の延長が

認められ、AUC(0-60 h)およびAUC(0-∞)は有意に低下した。対照的に、2-en, 3-en, 3-OHの濃度曲線は両剤型でほぼ同一の軌跡を描き、動態学的指標にも差はなかった。

上述した結果より、ミトコンドリアのβ酸化代謝産物である2-en, 3-en, 3-OHへの代謝移行はVPAの血中動態から独立して一定の代謝速度・容量にて行われるため、急激なVPAの濃度上昇には対応できず、容易に代謝許容量を超えてしまうことが推察される。このような過負荷に際しては、代謝はミクロゾームでの酸化過程にシフトすることで代償され、結果として毒性代謝産物の4-enや4-OH, 5-OHの生成が増加するという機序が考えられる。このため、薬物・代謝動態学的側面からも、VPA濃度の変動幅が少ない徐放剤がより安全性が高いことが明らかとなった。

B. 研究業績

著 書

BD07001: 森園修一郎, 菊池淳宏, 近藤毅, 兼子直: 急性期における身体管理. 統合失調症の治療 —臨床と基礎— (B)
—, 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平(編), 376-382, 朝倉書店, 東京, 2007.

原 著

OI07001: Nishizawa O, Sakumoto K, Hiramatsu K, Kondo T. Effectiveness of comprehensive supports for (A)
schizophrenic women during pregnancy and puerperium: preliminary study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(6): 665-71.

OI07002: Sakumoto N, Kondo T, Mihara K, Suzuki A, Yasui-Furukori N. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms (A)
predict well the response to dopamine antagonists at therapeutic dosages in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(2): 174-80.

OD07003: 福治康秀, 田中治, 久場禎三, 薬師崇, 三原一雄, 近藤毅: 一般市民を対象としたうつ病への偏見・誤 (B)
解に関する意識調査および講演活動を通じた教育・啓発活動. *九州神経精神医学雑誌*, 53: 1-8, 2007.

OD07004: 小椋力, 仲本晴男, 大田裕一, 古謝淳, 福治康秀, 古川卓, 松岡洋一, 新垣元, 近藤毅: 精神障害の早 (B)
期発見・早期対応を目的とした大学生に対する精神保健活動. *精神医学*, 49: 855-864, 2007.

総 説

RD07001: 近藤毅: 双極性障害の薬物療法 —混合エピソードに対する薬物療法—. *臨床精神薬理*, 10: 2195-2201, (C)
2007.

RD07002: 三原一雄, 中村明文, 永井五洋, 鈴木毅, 近藤毅: 薬物相互作用. *臨床精神医学*, 36(増刊号): 48-53, (C)
2006.

RD07003: 近藤毅: 内科外来で見るウイメンズ・ヘルス —「仕事が忙しくて……」働く女性のメンタルヘルス. (C)
Medicina, 44: 2318-2320, 2007.

RD07004: 久場禎三: 思春期・青年期の自殺関連行動について. *心と社会* (C)

RD07005: 三原一雄, 近藤毅: 琉球大学医学部附属病院精神科神経科臨床研修プログラム. *九州神経精神医学*, 53: (C)
146-148, 2007.

RD07006: 薬師崇, 仲本讓, 久場禎三, 田中治, 三原一雄, 近藤毅: 開業内科医を対象としたうつ病に関する意識 (C)
調査. *精神神経学雑誌*, 2007 特別号: S144, 2007.

- RD07007: 久場禎三, 薬師崇, 譜久原弘, 仲本讓, 玉城里奈, 田中治, 三原一雄, 近藤毅: 抗うつ薬治療中の自殺関連事象 10 代患者 43 例の検討. 精神神経学雑誌, 2007 特別号: S204, 2007. (C)
- RD07008: 譜久原弘, 仲本讓, 久場禎三, 田中治, 三原一雄, 近藤毅: 医学生のうつ病およびその対応に関する認識と啓発講演による変化. 精神神経学雑誌, 2007 特別号: S204, 2007. (C)
- RD07009: 外間宏人: 不眠症について. 沖縄医学会雑誌, 46: 32, 2007. (C)

国際学会発表

- PI07001: Kuba T. Public misbelieves regarding depression and its treatment - effects of generation and gender -. International Association for Suicide Prevention, Ireland, 2007.
- PI07002: Yakushi T, Kuba T, Tanaka O, Mihara K, Kondo T. Effects of educational lectures designed to improve the recognition of depression in Japan. International Association for Suicide Prevention, Ireland, 2007.
- PI07003: Hokama H, Wang J, Kondo T. Possible Detection of Early Schizophrenia Using Event-Related Potentials as Trait and State Markers, presented at the "Symposium: Detection of Early Schizophrenia among High Risk Subjects", WPA Regional Meeting, Seoul, Korea, 2007.
- PI07004: Hokama H, Tanaka S, Toyozato A, Kondo T. P300 as biological marker for schizophrenia, International Symposium on Schizophrenia (ISOS), Taipei, Taiwan, 2007.
- PI07005: Hokama H, Wang J, Hongquan L, Toyozato A, Miyazato H, Kondo T. P300 abnormality in Schizotypal Personality Disorder and siblings of schizophrenia revealed by LORETA. WPA Regional Meeting, Shanghai, China, 2007.

国内学会発表

- PD07001: 古郡規雄, 斉藤まなぶ, 中上卓, 古郡華子, 鈴木昭仁, 三原一雄, 近藤毅, 兼子直. 統合失調症におけるリスペリドンによる治療効果と血漿薬物濃度との関係について. 第17回日本臨床精神神経薬理学会, 大阪, 2007.
- PD07002: 斉藤まなぶ, 古郡規雄, 中上卓, 古郡華子, 石田正之, 田中治, 三原一雄, 鈴木昭仁, 大谷浩一, 近藤毅, 兼子直. 急性期における risperidone と選択的 dopamine 遮断薬の治療反応性の比較. 第17回日本臨床精神神経薬理学会, 大阪, 2007.
- PD07003: 中上卓, 古郡規雄, 土嶺章子, 斉藤まなぶ, 古郡華子, 高橋一志, 樋口久, 近藤毅, 兼子直. リスペリドンの薬物応答性における主要 MDR1 遺伝子多型 C3435T の役割について. 第17回日本臨床精神神経薬理学会, 大阪, 2007.
- PD07004: 永井五洋, 三原一雄, 中村明文, 佐久本昇, 近藤毅. 抗精神病薬による遅発性ジストニアと 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} 受容体遺伝子多型との関連. 第17回日本臨床精神神経薬理学会, 大阪, 2007.
- PD07005: 楠木将人, 古郡規雄, 斉藤まなぶ, 中上卓, 古郡華子, 鈴木昭仁, 近藤毅, 兼子直. 早期治療反応性を用いたリスペリドンの急性期治療効果の予測の試み. 第17回日本臨床精神神経薬理学会, 大阪, 2007.
- PD07006: 古郡華子, 古郡規雄, 斉藤まなぶ, 中上卓, 楠木将人, 三浦淳, 近藤毅, 兼子直. 統合失調症のリスペリドンによる初期治療におけるプロラクチン反応. 第17回日本臨床精神神経薬理学会, 大阪, 2007.
- PD07007: 中村明文, 三原一雄, 佐久本昇, 永井五洋, 近藤毅. 非定型抗精神病薬による CPK 上昇と 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型および CYP2D6 遺伝子多型との関連. 第17回日本臨床精神神経薬理学会, 大阪, 2007.
- PD07008: 久場禎三, 薬師崇, 譜久原弘, 仲本讓, 玉城理奈, 堀田洋, 宮島英一, 田中治, 三原一雄, 近藤毅. 抗うつ薬治療中の自殺関連事象 -10 代患者 43 例の検討-. 第103回日本精神神経学会総会, 高知, 2006.
- PD07009: 薬師崇, 仲本讓, 田中治, 久場貞三, 三原一雄, 近藤毅. 開業内科医を対象としたうつ病に関する意識

調査. 第 103 回日本精神神経学会総会, 高知, 2006.

PD07010: 譜久原弘, 仲本謙, 久場貞三, 田中治, 三原一雄, 近藤毅. 医学生のうつ病およびその対応に関する認識と啓発講演による変化. 第 103 回日本精神神経学会総会, 高知, 2006.

PD07011: 久場禎三, 譜久原弘, 仲本謙, 田中治, 三原一雄, 近藤毅. 開業内科医を対象としたうつ病の認識に関する意識調査. 第 26 回日本社会精神神経学会, 神奈川, 2007.

PD07012: 久場禎三. 「思春期・青年期の自殺関連行動について」. 第 51 回日本衛生会, 沖縄, 2007.

PD07013: 久場禎三, 薬師崇, 譜久原弘, 仲本謙, 田中治, 近藤毅. 医学生を対象としたうつ病診療ロールプレイによる自殺リスク評価と対応. 第 60 回九州精神神経学会, 福岡, 2007.

PD07014: 仲本謙, 外間宏, 滝川有人, 久場禎三, 福治康秀, 菅野善一郎, 三原一雄, 近藤毅. 精神科領域における認知症補助診断としてのVSRADの有用性—当院での使用経験から—. 第 28 回沖縄精神神経学会, 沖縄, 2007.

PD07015: 仲本謙, 久場禎三, 譜久原弘, 田中治, 三原一雄, 近藤毅. うつ病の診療に対する開業内科医の意識動向. 第 28 回沖縄精神神経学会, 沖縄, 2007.

PD07016: 仲本謙, 福治康秀, 薬師崇, 下地達也, 外間宏, 近藤毅. ト라우マ処理にEMDRが有効であったうつ病の一例. セロトニン研究会, 沖縄, 2007.

PD07017: 仲本謙, 玉城理奈, 久場禎三, 二木志保, 田中治, 福治康秀, 三原一雄, 近藤毅. 初期統合失調症(中安)の 8 症例—その縦断的経過と治療介入—. 第 60 回九州精神神経学会, 福岡, 2007.

PD07018: 仲本謙, 久場禎三, 譜久原弘, 田中治, 三原一雄, 近藤毅. うつ病の診療に対する開業内科医の意識動向. 第 26 回日本社会精神神経学会, 横浜, 2007.

PD07019: 譜久原弘, 仲本謙, 久場禎三, 田中治, 三原一雄, 近藤毅. 医学生のうつ病およびその対応に関する認識と啓発講演による変化. 第 28 回沖縄精神神経学会, 沖縄, 2007.

PD07020: 福治康秀, 仲本謙, 薬師崇, 下地達也, 外間宏, 近藤毅. EMDRにより改善の促進をみたうつ病の 2 女性例. 第 28 回沖縄精神神経学会, 沖縄, 2007.

PD07021: 譜久原弘, 堀田洋, 田中治, 中村明文, 佐久本昇, 三原一雄, 近藤毅. 難治性強迫性障害の一例. 第 28 回沖縄精神神経学会, 沖縄, 2007.

PD07022: 福治康秀, 薬師崇, 仲本謙, 下地達也, 外間宏, 近藤毅. メンテナンス ECT 継続にて寛解へ至ったうつ病および慢性疼痛症の 1 例. 第 28 回沖縄精神神経学会, 沖縄, 2007.

PD07023: 瀧川有人, 仲本謙, 久場禎三, 薬師崇, 中村明文, 菅野善一郎, 二木志保, 外間宏, 三原一雄, 近藤毅. 琉球大学医学部附属病院精神科神経科 2006 年外来新患および入院患者統計. 第 28 回沖縄精神神経学会, 沖縄, 2007.

PD07024: 田中治, 譜久原弘, 中村明文, 佐久本昇, 三原一雄, 近藤毅. 慢性腎不全治療の血液透析導入が困難であった統合失調症の一例. 第 28 回沖縄精神神経学会, 沖縄, 2007.

PD07025: 三原一雄, 森園修一郎, 中村明文, 近藤毅. 琉球大学医学部附属病院精神科神経科の現状. シンポジウム「沖縄県における精神障害者の身体合併症対策」. 第 28 回沖縄精神神経学会, 沖縄, 2007.

PD07026: 薬師崇, 仲本謙, 久場禎三, 田中治, 三原一雄, 近藤毅. 開業内科医を対象としたうつ病に関する意識調査. 103 回日本精神神経学会, 高知, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 近藤毅. 「死にたい」気持ちを打ち明けられたら. 心と社会, 130: 21-26, 2007.

MD07002: 久場貞三. 思春期・青年期の自殺関連行動について. 心と社会, 130: 27-34, 2007.

MD07003: 田中治. 高齢者が陥りやすい自殺の危機. 心と社会, 130: 41-48, 2007.

脳神経外科学分野

A. 研究課題の概要

I) 脳腫瘍治療への臨床・基礎的研究

脳腫瘍の診療を専門にしている医局員によって、次のような先進的医療への指向で、基礎・臨床研究を行っている。

1. 悪性脳腫瘍に対するターゲッティング治療法の開発研究

(1) 画像学的診断: MR 画像での増強、非増強域の悪性度診断, Tl/MIBI-SPECT による治療前、後の腫瘍の viability 診断の可能性を明かにした。現在 MRS 解析のソフトがないが、今後はそれを利用した画像生物診断に発展させたい。

(2) 生物学的診断: 脳腫瘍の摘出組織から、免疫染色法を駆使し、組織画像解析の研究と細胞内の治療抵抗性因子との関連、さらには放射線・化学療法感受性とフリーラジカル及びその Scavenger の役割に関する研究を行い、それらを解明して個人の腫瘍組織にあった残存腫瘍への適切な治療法を選択する。現在は数種類の抗癌剤による摘出組織の第 1 世代培養細胞を使った感受性試験の結果を基に抗癌剤を使用している。将来的には腫瘍細胞内に発現する Scavenger(治療抵抗性因子)の発現機序を遺伝子レベルで解析し、遺伝子治療応用に持って行く。

(3)治療:術前の画像情報に基づいて、Neuronavigator (ステルス)を持った、正常脳機能温存を KPS70%以上に保つ radical enbloc surgery を行い、治療成績の向上に努めている。術後補助療法は、通常の放射線治療と高気圧酸素療法併用に加え、感受性試験に基づいた化学療法を追加する集学的治療を行い治療成績の向上を見ているが、さらには、1. LINAC radiosurgery と化学療法併用やカフェイン投与、EGR-1,Bax 遺伝子操作による遺伝子療法併用治療法の開発(定位的放射線・遺伝子併用療法)、2.放射線ラベルした抗癌剤の腫瘍内濃度を SPECT にて定量的に診断し、治療する効率的治療法の開発 (invivo 抗癌剤定量治療法)、3.ヒト繊維芽細胞に腫瘍細胞の P-53 変異遺伝子を導入し、繊維芽細胞が発現した抗原性を認識・記憶する CD4⁺,CD8⁻リンパ球を大量生産して患者に投与する養子免疫療法の開発(変異 P-53 誘導 CTL 療法)、4.liposome に磁性体を封入し、liposome 表面にヒト白血球モノクローナル抗体を付け腫瘍組織に取り込ませた後、MRI 診断後に、MRI 磁場と liposome から腫瘍細胞内に移行した磁性体との反応で温熱効果を得る治療法の開発(リポソーム温熱治療法)を行い、将来的には 4 種類の異なった治療法を包括的に用いるターゲッティング治療法を指向する。

2. 悪性グリオーマに対する新治療法の臨床研究

(1) 腫瘍ワクチン療法の研究

・摘出した腫瘍組織をホルマリン固定後に、特殊加工した腫瘍ワクチンを生産し、患者に皮内注射して抗腫瘍効果を期待する臨床研究を現在施行中である。(セルメデイシン株式会社、筑波大学との共同研究)

(2) 経口テモゾロマイド薬投与による治療効果の研究

・初期寛解治療後に外来通院中に本剤の投与を行い、治療効果を判定する

3. 脳腫瘍の臨床及び神経病理学的研究

原発性脳腫瘍の病理組織学的分類法は近年 WHO から発表されたが未だどの分類に入るべき不明な腫瘍も少なくない。病理診断グループでの検討により現在まで数例の、貴重な病理組織型を発表し、注目を得ている。また通常の病理診断による適切な治療法選択のためには、増殖能測定を含めた特殊染色診断法を活用し、正確な神経病理学的診断を実行している。附属病院および関連病院の症例に対して、神経病理学的検討を加えて子細に報告し、治療法をアドバイスするとともに、神経病理カンファレンスの場で成果を還元している。

4. ハブ毒素に含有される生理活性物質を用いた抗腫瘍効果に関する研究—新抗腫瘍薬開発の基礎的研究

自然界において、血管内皮細胞に target を持つ物質の代表に毒蛇がある。ハブ毒素からもそのような物質等の存在を解明し、腫瘍細胞や腫瘍血管内皮細胞に遺伝子操作により類似 CD95L を発現させたり、類似 phospholipase A2 産生させたり、また合成の類似 phospholipase A2 薬剤を全身/局所投与することによって、抗腫瘍効果を得られるものと考えられる。沖縄県衛生環境研究所と共同研究し、現在 2 種類の特定蛋白を同定し、ハブ毒素による悪性神経膠腫細胞・腫瘍血管内皮細胞のみを target にした選択的な抗腫瘍効果を得る研究を実施している。

5. X-knife による脳腫瘍治療法の臨床研究

LINAC 放射線を用いて経 3cm 以下の脳腫瘍に定位放射線治療を行う治療法を放射線治療グループと共同研究している。治療適応を厳密にした選択症例の治療成績向上に努める。

II) 脳血管障害への臨床・基礎的研究

1. 脳血管障害の外科的研究

脳動脈瘤の外科的アプローチ等治療成績を向上の臨床的研究の他に、大型の脳動脈瘤に対し、頭蓋底外科のアプローチや血管内手術を応用した suction decompression の手法を用いて治療を試みたり、また巨大脳動脈瘤に対しては、橈骨動脈を用いた high flow bypass を用いた血行再建術を組み合わせた治療を試みた。更に手術成績向上の臨床的研究を指向する。また functional MRI, 神経心理検査などを用いた高次脳機能の臨床的検討も、放射線科、教養部心理学講座等と共同で行っている。更に SPECT, XeCT による脳循環動態や

血管反応性の臨床研究も行っている。

2. 血管内視鏡の開発とその脳血管内手術への応用

近年の技術的進歩により、ファイバースコープもより細く柔軟なものが応用されるようになってきた。これを応用した血管内視鏡は近年発達した著しい脳血管内手術の分野でもより有用なツールとなる可能性があり、臨床応用に発展させることを目的として基礎的研究を行う。

3. 脳血管内手術に関する基礎的臨床的研究

日本脳血管内治療学会の指導医、認定医の医局員を中心に、以下の様な先進的治療を積極的に行い、基礎・臨床研究においてもさらなる治療成績の向上につとめている。

3-1 コイル塞栓術

現在市販のコイルを使用して、緊急破裂動脈瘤例、外科的手術の困難な例や高齢者の脳血管疾患に対して治療を行っている。既に600例以上を経験し、沖縄県下では格段の臨床例、改善例を誇っている。

3-2 スtent手術

頸部内頸動脈、椎骨・脳底動脈の狭窄例や脳内脳血管狭窄例に用いる新しい材料であるstentを臨床応用している。椎骨・脳底動脈の狭窄例の外科的手術治療は困難で手技も煩雑であったが、stentの出現により血管内から内腔を拡大した後にstentを留置し、狭窄を解除する方法で、外科的治療困難例の治療を積極的に行っている。既に200例以上を経験し、沖縄県下では格段の臨床例、改善例を誇っている。

3-3 基礎的研究

脳血管内手術に関する基礎的研究として、頸動脈stent留置術における拡張時のdebris検索を行い、その有効性について検討した。今後動物実験を通じて、脳血管内手術の更なる安全性の向上をはかっていく予定である。

4. 脳血管障害惹起危険因子としての血管内皮細胞機能評価に関する臨床研究

臨床薬理学講座との共同研究である。現在沖縄県の脳血管障害発症は問題視されているが、通常言われている

危険因子無しの脳血管障害患者の発症が少なくないことに注目し、血管内皮細胞の機能評価を検索するに至った。約30例の臨床研究を行い、その成果を基に将来的には、脳血管内皮細胞の機能評価へと進み、脳血管障害の予防へと発展させていく。

III) 頭蓋底・脊髄外科の臨床研究

1. 頭蓋底手術の臨床研究

数年前から、第一解剖学講座との共同研究で、cadaver dissectionによる頭蓋底・脊髄の正常微小解剖の検討を行い、各頭蓋底・脊髄病変に対して正常組織を損傷しないように、またその機能を温存した顕微鏡下手術法、手術アプローチの研究を行っている。キアリ奇形の大孔減圧術も増加し、良好な治療成績がえられている。

臨床研究では、頭蓋底部巨大腫瘍の手術(経錐体側頭骨亜全摘)法の研究を耳鼻咽喉科グループと共同で行っている。

2. 脊椎・脊髄手術の臨床研究

日本脊髄外科学会認定医の医局員を中心に、脊髄腫瘍、頸椎前法固定術、頸椎後方整復術、脊髄空洞症、等の治療の他、解剖学的構築を重視した手術アプローチを駆使し、最近ではインスツルメント手術法を応用した、脊椎・脊髄手術を積極的に試み、良好な治療成績を得ている。

IV) 脳外科疾患治療前・後の神経心理学的評価と臨床応用

教育学部心理学講座富永大介教授グループとの共同研究である。種々の脳外科疾患の神経心理学的検査評価を基に、病変と解剖学的脳機能野との関連性、病変とfunctional MRIとの関連性、を検討し、将来的には正常ヒト脳における脳機能マッピングを作成する。現在脳血管障害、脳腫瘍の治療前後の認知機能評価が検討されており、左脳と右脳病変との生理機能的な評価がなされつつある。

V) その他

小児脳神経外科学、外傷、奇形等についてはその都度、各医局員が一般臨床研究として対処している。

B. 研究業績

著 書

BD07001: 兵頭明夫: 脳神経血管内治療のすべて—最新症例から学ぶ—. 菊池晴彦(監修), 兵頭明夫, 坂井 (B)
信幸, 宮地茂, 瓢子敏夫, 小宮山雅樹, 松丸祐司, 根本繁(編), にゅーろん社, 東京, 2007.

BD07002: 與那覇博克, 兵頭明夫: 頸動脈と血管内エコー法(IVUS). 脳神経超音波マニュアル, P73-76, 日 (B)
本脳神経超音波学会 機関誌 Neurosonology 編集委員会, 2007.

原 著

OI07001: Yoshii Y. Histological examination of false positive tissue resectio using 5-aminolevulinic (A)

acid-induced fluorescence guidance. Commentary: Neurol Med Chir Tokyo 2007; 47: 214.

- OI07002: Nishimura M, Yoshii Y, Watanabe J. Brain activity involved in manipulation tools for the achievement of purpose: an fMRI study. BMFSA2007, International Conference of Soft Computing and Human Sciences. Aug.2-5, pp153-156, 2007, Fukuoka. (A)
- OI07003: Tsuboi K, Moritake T, Tsuchida Y, Tokue K, Matsumura A, Ando K. Cell Cycle Checkpoint and Apoptosis Induction in Glioblastoma Cells and Fibroblasts Irradiated with Carbon Beam. J. Radiat. Res. 2007; 48: 317-25. (A)
- OD07001: 兵頭明夫, 中野真一, 西徹, 平原一穂, Kwon SU: 頭蓋内動脈狭窄病変と最新治療. Nikkei Medical, 474: 5月号九州・沖縄版: 1-5, 2007. (B)
- OD07002: 兵頭明夫, 松丸祐司, 長島久, 瓢子敏夫: 座談会 専門医が語る脳神経血管内治療最前線. 第2回脳血管内治療の明日を考える. 新薬と臨床, 56.vol.7: 1065-1071, 2007. (B)
- OD07003: 兵頭明夫: 脳動脈瘤に対する血管内治療-切らずに治す脳動脈瘤の治療-. 沖縄県医師会報, 43: 691-699, 2007. (B)
- OD07004: 坂井信幸, 寺田友昭, 根本繁, 瓢子敏夫, 兵頭明夫, 松丸祐司: 脳血管内治療 Summit2007-MicroplexR を中心に一座談会. 脳神経外科速報, 17: 1300-1309, 2007. (B)
- OD07005: 西村正彦, 吉井與志彦, 兵頭明夫, 杉本耕一, 土田幸広, 與那覇博克, 伊藤公一: 合目的な道具の操作時の健常者と脳腫瘍患者の脳活動の比較. fMRI 研究. CT 研究, 29: 87-98, 2007. (B)

総 説

- RD07001: 吉井與志彦: ハブ毒蛋白を用いた悪性脳腫瘍治療応用に関する研究 平成 18 年度科学研究費補助金(基盤 C2)研究成果報告書 1-18, 2007. (C)

国際学会発表

- PI07001: A.Hyodo, H. Yonaha, H. Matsumoto, T. Shingaki, K Ito, T.Kinjyo, Y.Tsuchida, K.Sugimoto, Y. Yoshii: Stenting for atherosclerotic stenosis of the intracranial cerebral arteries. ICS 07 Kyoto, Japan April, 2007.

国内学会発表

- PD07001: 吉井與志彦: 薬剤師が知っておきたい脳神経外科疾患. 沖縄県薬剤師会女性薬剤師部会, 2007(特別講演).
- PD07002: 兵頭明夫: 脳動脈瘤に対する血管内治療. 第7回大分急性期脳卒中研究会特別講演講師, 2007.
- PD07003: 兵頭明夫: 頸動脈ステント留置術困難例の見極めと対処法. 第6回JASTNEC血管内治療ハンズオン講演講師, 2007.
- PD07004: 兵頭明夫: 脳動脈瘤の血管内治療. 第2回城山脳血管内治療セミナー特別講演講師, 2007.
- PD07005: 兵頭明夫: 頸動脈狭窄症に対するステント留置術. 学術講演会~ Carotid Artery Stent の現在と未来~ 鹿児島特別講演講師, 2007.
- PD07006: 兵頭明夫: 無症候性頸動脈狭窄病変に対する治療戦略-血管内治療の立場から-. 第5回ブレインアタックフォーラム千葉特別講演講師, 2007.
- PD07007: 兵頭明夫: 脳動脈瘤塞栓術のスタンダードと pitfall. 第27回日本脳神経外科コンgres, 2007.
- PD07008: 兵頭明夫: CAS 将来像についてステント留置術実施医の立場から: 脳血管内治療. 6th JASTNEC タウンホールミーティング, 2007.

- PD07009: 土田幸広: 特異な画像所見を呈した若年者 cystic glioblastoma の一例. 第 25 回日本脳腫瘍病理学会, 2007.
- PD07010: 土田幸広: 初回治療後再発した germinoma 5 例の臨床病理学的検討. 第 66 回日本脳神経外科学会総会, 2007.
- PD07011: 土田幸広: Supratentorial extraventricular anaplastic ependymoma の 2 小児例. 第 12 回日本脳腫瘍の外科学会, 2007.
- PD07012: 與那覇博克: 当科における頸部内頸動脈狭窄症に対するステント留置術の治療成績. 第 32 回脳卒中学会総会, 2007.
- PD07013: 與那覇博克: 当科における頸部内頸動脈狭窄症に対するステント留置術の治療成績. 第 4 回沖縄頸動脈病変診断・治療研究会, 2007.
- PD07014: 與那覇博克: 当科における頸部内頸動脈狭窄症に対するステント留置術の治療方針と治療成績. 第 6 回日本頸部血管治療学会 (JASTNEC), 2007.
- PD07015: 與那覇博克: 当科における脳動脈瘤コイル塞栓術 377 例の治療成績. 第 24 回沖縄県 IVR 研究会, 2007.
- PD07016: 與那覇博克: cervical ICA giant aneurysms. 第 8 回脳神経血管内治療琉球セミナー, 2007.
- PD07017: 與那覇博克: 当施設における脳動脈瘤塞栓術 382 例の治療成績. 第 66 回日本脳神経外科学会総会, 2007.
- PD07018: 與那覇博克: 当院における脳動脈瘤塞栓術 403 例の治療成績. 第 23 回日本脳神経血管内治療学会総会, 2007.
- PD07019: 安間伸: 超高齢者のくも膜下出血に対し脳動脈瘤塞栓術を行った 3 例. 第 4 回沖縄クリティカルケア研究会, 2007.
- PD07020: 安間伸: 脊髄腫瘍と変性疾患との鑑別に困難を要した症例. 第 104 回沖縄県医師会医学会総会, 2007.
- PD07021: 安間伸: 良性頭部外傷後脳症の症状を呈した 3 症例. 第 96 回日本脳神経外科学会九州地方会, 2007.
- PD07022: 安間伸: 脳膿瘍に対し定位的穿刺排膿術を施行した症例. 第 105 回沖縄県医師会医学会総会, 2007.

整形外科学分野

A. 研究課題の概要

1. 微小外科(マイクロサージャリー)を用いた四肢再建(金谷文則, 普天間朝上, 岳原吾一, 上原貢, 堀切健士, 赤嶺良幸)

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

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

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

3. 先天性橈尺骨癒合症の分類とその骨形態における病態の検討(金谷文則, 普天間朝上, 金城政樹, 岳原吾一, 上原貢, 堀切健士)

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

4. 特発性側弯症に対する under arm brace の治療効果の検討(野原博和, 我謝猛次, 黒島聡)

特発性側弯症の側弯進行防止を目的に装具療法が施行

される。その中で Milwaukee brace の有用性についてはその進行を防止できるとする報告が多い。しかし装具の一部が頸部に及ぶため美容上の理由で治療継続が困難な場合も少なくない。一方, under arm brace は, 装具のすべてが衣服に隠れるため, 外見上目立ちにくく, 患者の受け入れとその継続が得られやすい利点があるが, 治療効果に関してはいまだ不明な点も多い。装具療法を行った特発性側弯症患者の治療開始時年齢, Risser sign, Cobb 角, カーブパターン, 装具の種類, 装具内の最大矯正率を比較し, 変形進行の危険因子について検討したい。

5. 環軸椎亜脱臼を来した歯突起骨の病態と手術法の研究(黒島聡, 野原博和, 我謝猛次)

環軸椎亜脱臼は歯突起骨, 関節リウマチ, 歯突起骨折が原因で第一頸椎(環椎)と第二頸椎(軸椎)間で亜脱臼を来す疾患である。歯突起骨は歯突起基部と環軸椎体骨核との癒合不全の先天異常と考えられているが, 外傷後癒合不全の後天説もありいまだに定説は無い。私たちは, 歯突起骨に椎間関節の形態異常や椎骨動脈の走行異常を合併する多くの症例を経験してきた。さらに, 修復の可否, 亜脱臼の動態, 椎骨動脈走行を画像的に解析し, より効果的かつ安全な手術方法とその治療成績を検討した。その結果, 術後の頸椎可動域制限を最小限としたスクリーユーを併用した環軸椎固定術を施行し腸骨を移植する Magerl 法を第一選択とした。修復不能例, 椎骨動脈の走行異常を伴う症例に対しては後頭頸椎固定を施行した。今後は動態解析により歯突起骨や関節リウマチによる環軸椎亜脱臼の発生機序を解明していきたい。

6. 馬尾圧迫モデルラットにおける血管新生について(米嵩理, 野原博和, 我謝猛次)

腰部脊柱管狭窄症は黄色靭帯の肥厚, 椎間板ヘルニアなどによる脊柱管狭窄のため馬尾神経が圧迫され, 腰痛, 下肢痛, 間欠跛行を来す疾患である。馬尾神経と神経根における血流障害が関与していると考えられている。実験的に馬尾圧迫モデルラットが自然に機能回復することが報告されており, その原因が血管新生の発生によるものと仮定し, 当教室の米嵩らが血管新生因子である VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)が圧迫モデルにおいて有意に増加していることを報告した。しかし, 他の血管新生因子である VEGF 受容体(Flk-1, Flt-1)などについては, 不明のままである。本研究では馬尾圧迫モデルラットにおける血管新生のメカニズムを解明するため Flk-1, Flt-1 などの血管新生因子を免疫染色や PCR で研究し, 腰部脊柱管狭窄症の治療に結びつけたいと考えている。

7. 悪性骨軟部腫瘍の患肢温存術・再建法(半澤浩明, 前原博樹)

化学療法の発達と手術技術の進歩に伴い骨軟部腫瘍の治療成績が著しく向上している。切断術に代わる根治術として Rotation-plasty(患肢温存的回転骨切り形成術)または血管柄付き腓骨移植術, パスツール処理骨を用いた Canadel 法などはその代表的な患肢温存手術となっている。本邦初の Rotation-plasty は当教室で行われ(井上ら), 根治性と術後機能に優れているためこれまでに

30 例近い実績を持っている。また適応のある症例では Canadel 法により患肢の温存に努めている。

8. 骨肉腫におけるミッドカインの抗腫瘍効果(前原博樹, 半澤浩明, 大湾一郎)

腫瘍増殖因子であるミッドカインは、消化器癌、肺癌、肝癌、前立腺癌など多くの腫瘍で発現増強が認められ、近年、予後因子としても注目されている。

すでに我々は、ミッドカインが骨肉腫でも高発現しており、その発現強度が予後因子となりうる可能性、および *in vitro* において抗ミッドカイン作用による骨肉腫細胞の増殖抑制効果について報告した。また、ミッドカイン干渉 RNA による増殖抑制には apoptosis が関与していることも報告した。そこで骨肉腫細胞をヌードマウス皮下移植し、骨肉腫を誘発させ、腫瘍が適切な大きさになった後、ミッドカイン干渉 RNA を腫瘍周囲へ局注することにより、*in vivo* においても腫瘍増殖抑制効果が得られるか検討する。

9. 骨粗鬆症と大腿骨近位部骨折(大湾一郎, 新垣晴美)

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

10. 血友病性関節症に対する人工膝関節置換術およびリハビリテーションの有用性についての検討(新城宏隆, 池間康成, 久保田徹也, 仲宗根哲, 大湾一郎)

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。

11. 骨軟骨欠損部に対する、骨髄由来間葉系幹細胞を用いた再生医療(新城宏隆, 大湾一郎, 六角高祥)

スポーツによる外傷、離断性骨軟骨炎、特発性骨壊死、骨折などによって、関節軟骨の損傷や、骨軟骨欠損が起こると、軟骨組織は修復能力が乏しいために、変形性関節症へ進展することが多い。特に膝関節の障害は日常生活に高度の支障をきたすようになる。しかし軟骨損傷に対する治療法はまだ確立されていないのが現状である。当科では骨軟骨欠損に対する治療法確立のために、細胞工学的手法を用いた組織再生の基礎研究を行っている。骨髄由来の間葉系幹細胞を scaffold(コラーゲンと β -TCP(リン酸化カルシウム 3 燐酸)の複合材料)に播種、3 次元培養し、骨軟骨欠損部に充填することにより、関節軟骨である硝子軟骨へ修復されるかどうか評価、検討を行っている。

12. 関節リウマチに関する抗ミッドカイン療法(池間康成, 新城宏隆, 大湾一郎)

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

13. 下肢人工関節の長期有用性についての検討(大湾一郎, 新城宏隆, 池間康成, 久保田徹也, 仲宗根哲)

四肢関節の種々の疾患に対する人工関節置換術は整形外科的治療の中で近年著しく進歩してきた領域である。特に変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された下肢関節(主に股、膝)では、人工関節により疼痛の軽減および日常生活の改善が得られる症例が多く、さらにその需要は増加していくものと推測される。しかし、その歴史はまだ浅く、人工関節のゆるみや感染、再置換といった問題と取り組みながら長期の経過観察を要しているのが現状である。様々な機種的人工関節が登場する中で当教室では骨セメントを用いないセメントレス人工関節を股関節および膝関節の手術に使用している。術後は定期的に X 線学的評価および骨塩定量による評価を行い、ゆるみの早期発見や術式、使用機種の有用性について検討する。さらに、人工関節登録センターを設立し、沖縄

県内で施行された人工関節置換術のすべての症例について、予後調査を施行する。

14. 人工膝関節置換術後の疼痛コントロールについての検討(大湾一郎, 仲宗根哲, 新城宏隆, 池間康成, 久保田徹也)

人工膝関節置換術は、変形性膝関節症や関節リウマチに対して行われ、痛みと歩行能力を改善し、患者の生活の質の向上をもたらす手術である。近年その需要が増加

するにつれ、早期リハビリテーションに対する意識が高まっている。早期リハビリテーションには術後の疼痛コントロールが不可欠で、そのコントロール方法について様々な議論がなされている。当科では、疼痛コントロールとして硬膜外麻酔や大腿神経ブロック、クーリング、消炎鎮痛剤などを使用し、早期リハビリテーションを行っている。これらの疼痛コントロールの安全性と効果を比較し、より良い疼痛コントロールの方法について検討する。

B. 研究業績

著 書

- BD07001: 金谷文則: 骨折の装具療法. 今日の治療指針 2007, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢(編), 730-1, 医学書院, 東京, 2007. (B)
- BD07002: 金谷文則: 第4章 腱損傷 伸筋腱損傷. 最新整形外科学体系 15A 手関節・手指 I, 越智隆弘(総編集), 糸満盛憲, 越智光夫, 高岸憲二, 戸山芳昭, 中村利孝, 三浪明男, 吉川秀樹(編), 102-18, 中山書店, 東京, 2007. (B)
- BD07003: 金谷文則: 前腕骨可塑性変形. OS NOW Instruction 1 小児の骨折・外傷 手術のコツ&トラブルシューティング, 岩本幸英, 安田和則, 馬場久敏, 金谷文則(編), 66-75, メジカルビュー, 東京, 2007. (B)
- BD07004: 金谷文則: IV. 外傷 2. 脱臼治療の基本方針. Knack & Pitfalls 手の外科の要点と盲点, 岩本幸英(監), 金谷文則(編), 111-5, 文光堂, 東京, 2007. (B)
- BD07005: 金谷文則, 普天間朝上: 11章 その他の外傷 軟部組織損傷/血管損傷. 最新整形外科学体系 5 運動器の外傷学, 越智隆弘(総編集), 糸満盛憲, 越智光夫, 高岸憲二, 戸山芳昭, 中村利孝, 三浪明男, 吉川秀樹(編), 267-80, 中山書店, 東京, 2007. (B)
- BD07006: 金谷文則: 11章 その他の外傷 軟部組織損傷/末梢神経損傷. 最新整形外科学体系 5 運動器の外傷学, 越智隆弘(総編集), 糸満盛憲, 越智光夫, 高岸憲二, 戸山芳昭, 中村利孝, 三浪明男, 吉川秀樹(編), 281-94, 中山書店, 東京, 2007. (B)
- BD07007: 普天間朝上, 金谷文則: 手根管症候群に対する母指対立再建術. MB Orthop, 20: 57-63, 2007. (B)
- BD07008: 金谷文則: IV. 手術の基本 8. 血管吻合. Knack & Pitfalls 外傷の初期治療の要点と盲点, 岩本幸英(編), 286-92, 文光堂, 東京, 2007. (B)
- BD07009: 金谷文則: IV. 手術の基本 9. 末梢神経縫合. Knack & Pitfalls 外傷の初期治療の要点と盲点, 岩本幸英(編), 293-9, 文光堂, 東京, 2007. (B)
- BD07010: 金谷文則: IV. 手術の基本 10. 腱縫合. Knack & Pitfalls 外傷の初期治療の要点と盲点, 岩本幸英(編), 300-7, 文光堂, 東京, 2007. (B)
- BD07011: 金谷文則: 舟状骨偽関節に対するスクリュー固定・骨移植. OS NOW Instruction 2 上肢の骨折・脱臼 手術のコツ&トラブルシューティング, 金谷文則, 岩本幸英, 安田和則, 馬場久敏(編), 193-206, メジカルビュー, 東京, 2007. (B)
- BD07012: 金谷文則: 下腿の開放骨折に対する皮弁形成術(VAF flap, V-NAF flap). OS NOW Instruction 3 下肢の骨折・脱臼 手技のコツ&トラブルシューティング, 安田和則, 岩本幸英, 馬場久敏, 金谷文則(編), 145-154, メジカルビュー, 東京, 2007. (B)

原 著

- OI07001: Azuma C, Tohyama H, Nakamura H, Kanaya F, Yasuda K. Biodegradation of high-toughness double network hydrogels as potential materials for artificial cartilage. *J Biomed Mater Res A* 2007; 81: 373-80. (A)
- OI07002: Funakoshi Y, Hariu M, Tapper JE, Marchuk LL, Shrive NG, Kanaya F, Rattner JB, Hart DA, Frank CB. Periarticular ligament changes following ACL/MCL transection in an ovine stifle joint model of osteoarthritis. *J Orthop Res* 2007; 25: 997-1006. (A)
- OI07003: Maehara H, Kaname T, Yanagi K, Hanzawa H, Owan I, Kinjyo T, Kadomatsu K, Ikematsu S, Iwamasa T, Kanaya F, Naritomi K. Midkine as a novel target for antibody therapy in osteosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358: 757-62. (A)
- OI07004: Ikema Y, Tohyama H, Yamamoto E, Kanaya F, Yasuda K. Ex vivo infiltration of fibroblasts into the tendon deteriorates the mechanical properties of tendon fascicles but not those of tendon bundles. *Clin Biomech* 2007; 22: 120-6. (A)
- OI07005: Azuma C, Tohyama H, Nakamura H, Kanaya F, Yasuda K. Antibody neutralization of TGF-beta enhances the deterioration of collagen fascicles in a tissue-cultured tendon matrix with ex vivo fibroblast infiltration. *J Biomech* 2007; 40: 2184-90. (A)
- OI07006: Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Makita Y, Okamoto N, Maehara H, Owan I, Kanaya F, Kubota Y, Oike Y, Yamamoto T, Kurosawa K, Fukushima Y, Bohring A, Opitz JM, Yoshiura K, Niikawa N, Naritomi K. Mutations in CD96, a member of the immunoglobulin superfamily, cause a form of the C (Opitz trigonocephaly) syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 835-41. (A)
- OD07001: Horizonzo H, Owan I, Kudoh H, Arakaki H, Kanaya F. Mechanical Stress regulates Chondrocyte Proliferation and Differentiation during Endochondral Bone Formation. *Ryukyu Med J* 2007; 26: 57-67. (B)
- OD07002: Kudoh H, Owan I, Horizonzo H, Arakaki H, Kanaya F. Influence of Physical Fitness on the Quantitative Ultrasound Parameters at Calcaneus in Children. *Ryukyu Med J* 2007; 26: 47-55. (B)
- OD07003: 金城政樹, 普天間朝上, 大城互, 岳原吾一, 伊佐智博, 金谷文則: 外傷性腕神経叢麻痺に対する神経移行術による肘屈曲再建. *日本マイクロサージャリー学会会誌*, 20: 176-77, 2007. (B)
- OD07004: 新垣薫, 大湾一郎, 砂川憲政, 大嶺啓, 山口健, 城間隆史, 大城朋之, 金谷文則: 術中側臥位における骨盤傾斜の検討. *日関外誌*, 26: 29-34, 2007. (B)
- OD07005: 大嶺啓, 新城宏隆, 池間康成, 東千夏, 新垣薫, 大湾一郎, 金谷文則: 広範囲な骨欠損に対し腫瘍用人工膝関節を用いた再置換術の治療経験. *日関外誌*, 25: 481-7, 2007. (B)
- OD07006: 新垣晴美, 大湾一郎, 金谷文則: 大腿骨転子部骨折に対する CHS と髄内釘の比較検討. *骨折*, 29: 353-6, 2007. (B)
- OD07007: 三好晋爾, 佐藤栄, 野原博和, 金谷文則: 黄色靭帯囊腫手術例の検討. *整形外科と災害外科*, 56: 246-50, 2007. (B)
- OD07008: 仲宗根哲, 平川和男, 巽一郎, 高柳聡, 金谷文則: 低侵襲人工股関節置換術における入院期間に関わる条件. *臨整外*, 42: 755-8, 2007. (B)
- OD07009: 田中一広, 玉城一, 大久保宏貴, 赤嶺良幸, 大城義竹, 屋良哲也, 外間浩, 仲宗根朝洋, 金谷文則: 特発性一過性大腿骨頭萎縮症の3例. *整形外科と災害外科*, 56: 562-65, 2007. (B)
- OD07010: 仲宗根哲, 平川和男, 巽一郎, 高柳聡, 金谷文則: 人工股関節全置換術後の肺血栓栓症対策. *整形外科*, 58: 1309-12, 2007. (B)

OD07011: 我謝猛次, 野原博和, 六角高祥, 黒島聡, 三好晋爾, 金谷文則: 小児環軸椎不安定症に対する頸椎後方固定術の2手術例. 西日本脊椎研究会誌, 33: 54-8, 2007. (B)

症例報告

CD07001: 新垣薫, 大湾一郎, 砂川憲政, 大嶺啓, 山口健, 城間隆史, 池間康成, 金谷文則: 人工股関節置換術後の腸腰筋腱炎の1例. 整形外科と災害外科, 56: 228-32, 2007. (B)

総説

RD07001: 片桐岳信, 大湾一郎: 進行性化骨筋炎とは, どのような病気でしょうか. 健やか, 36: 10-12, 2007. (B)

RD07002: 岳原吾一, 金谷文則: [関節の診察法] 手・指関節(解剖, 診察法, 主な鑑別診断). リウマチ科, 37: 424-30, 2007. (B)

国際学会発表

PI07001: Yamaguchi H. Gene expression after administration of TGF- β 1 on cells derived from rotator cuff. International Congress of Shoulder and Elbow Surgery. Sep, 2007.

PI07002: Yamaguchi H. Rigid internal fixation of fractures of proximal humerus in 75 years or more old patients treated with straight nail system. International Congress of Shoulder and Elbow Surgery. Sep, 2007.

PI07003: Nakasone S. optimal acetabular and femoral component placement in THA-3D finite element analysis-. ORS combined meeting.

PI07004: Maehara H, Kaname T, Yanagi K, Hanzawa H, Owan I, Kadomatsu K, Ikematsu S. Midkine siRNA as anti-tumor molecules against osteosarcoma. 57st American Society of Human Genetics.

国内学会発表

PD07001: 伊佐智博, 普天間朝上, 大城互, 岳原吾一, 金谷文則: 橈骨遠位骨端線損傷に対し, 骨端線解離術および遊離脂肪移植術を施行した3例. 第28回九州手の外科学会抄録集. 29, 2007.

PD07002: 仲宗根素子, 新垣寛, 知念弘, 伊佐智博, 大城互, 岳原吾一, 普天間朝上, 金谷文則: 陳旧性肘関節内側側副靭帯付着部裂離骨折に対し骨接合を行った2例. 第28回九州手の外科学会抄録集. 31, 2007.

PD07003: 松田英敏, 普天間朝上, 大城互, 岳原吾一, 伊佐智博, 金谷文則: 骨端線付き骨移植を行った両側多合趾症の1例. 第28回九州手の外科学会抄録集. 14, 2007.

PD07004: 大城互, 普天間朝上, 岳原吾一, 伊佐智博, 松田英敏, 金谷文則: 針生検部より腫瘍が突出した手掌部軟部腫瘍の1例. 第28回九州手の外科学会抄録集. 23, 2007.

PD07005: 普天間朝上, 大城互, 岳原吾一, 伊佐智博, 金城政樹, 金谷文則: 上腕三頭筋枝を三角筋へ神経移行した上位型腕神経叢損傷の1例. 第28回九州手の外科学会抄録集. 36, 2007.

PD07006: 金谷文則, 普天間朝上, 伊佐智博, 大城互, 金城政樹: 血管柄付き筋膜脂肪弁移植を用いた先天性近位橈尺骨癒合症の授動術. 日本手の外科学会雑誌, 24: S117, 2007.

PD07007: 米嵩理, 関口美穂, 紺野慎一, 菊地臣一, 金谷文則: 馬尾圧迫後の虚血に対する VEGF 発現増加に伴う代償性血管新生 ラット馬尾圧迫モデルを用いて. 日本整形外科学会雑誌. 81: S1036, 2007.

PD07008: 新城宏隆, 船越雄誠, 山口健, 知花由晃, 金谷文則: ACL 損傷膝のハイスピード動作時における三次元動作解析. 日本整形外科学会雑誌. 81: S867, 2007.

PD07009: 大城義武, 屋良哲也, 仲宗根朝洋, 金谷文則: 頸髄圧迫障害を伴った成人T細胞白血病(ATL)の1例. 整形外科と災害外科. 56sup1: 126, 2007.

- PD07010: 島袋孝尚, 安里英樹, 比嘉丈矢, 金谷文則: 痙攣によって生じたと考えられた上腕骨小結節剥離骨折を伴う肩関節後方脱臼骨折の1例. 整形外科と災害外科. 56sup1: 85, 2007.
- PD07011: 岳原吾一, 普天間朝上, 大城互, 伊佐智博, 金谷文則: 橈骨神経麻痺に対し橈側手根筋腱を二分し, 母指および手指伸展を再建した1例. 整形外科と災害外科. 56sup1: 79, 2007.
- PD07012: 宮里聡, 普天間朝上, 金谷文則: 肋骨肋軟骨移植による第5CM関節再建術を施行した1例. 整形外科と災害外科. 56sup1: 75, 2007.
- PD07013: 宮里聡, 普天間朝上, 大城互, 岳原吾一, 金城政樹, 金谷文則: 腕神経叢腋窩部に弧発した骨軟骨腫の1例. 整形外科と災害外科. 56sup1: 55, 2007.
- PD07014: 普天間朝上, 岳原吾一, 伊佐智博, 金城政樹, 堀切健士, 赤嶺良幸, 金谷文則: 神経縫合術. 整形外科と災害外科. 56sup2: 105, 2007.
- PD07015: 松田英敏, 半澤浩明, 前原博樹, 田中一広, 金谷文則: 肋骨に発生した好酸球性肉芽腫の1例. 整形外科と災害外科. 56sup1: 45, 2007.
- PD07016: 赤嶺良幸, 普天間朝上, 岳原吾一, 伊佐智博, 堀切健士, 宮里聡, 金谷文則: 舟状月状骨靭帯損傷をみとめた5例の当科での治療成績. 整形外科と災害外科. 56sup2: 80, 2007.
- PD07017: 比嘉勝一郎, 新垣宜貞, 金城幸雄, 砂川秀之, 東千夏, 金谷文則: 当院における Pilon 骨折の治療経験. 整形外科と災害外科. 56sup2: 56, 2007.
- PD07018: 山川慶, 野原博和, 我謝猛次, 黒島聡, 米嵩理, 金谷文則: 胸髄硬膜外海綿状血管腫の1手術例. 整形外科と災害外科. 56sup2: 43, 2007.
- PD07019: 新城宏隆, 大嶺啓, 池間康成, 堀苑英寛, 久保田徹也, 新垣薫, 大湾一郎, 金谷文則: 当院における血友病性関節症に対する人工膝関節置換術. 日本リウマチ・関節外科学会雑誌. 26: 297, 2007.
- PD07020: 前原博樹, 要匡, 柳久美子, 半澤浩明, 大湾一郎, 成富研二, 金谷文則: 骨肉腫を標的としたミッドカインの in vivo RNA 干渉による抗腫瘍効果. 日本整形外科学会雑誌. 81: S699, 2007.
- PD07021: 金城政樹, 金谷文則, 普天間朝上, 大城互, 岳原吾一, 伊佐智博: 先天性橈尺骨癒合症 49 例の検討. 日本整形外科学会雑誌. 81: S242, 2007.
- PD07022: 船越雄誠, 新城宏隆, 山口健, 金谷文則: ACL 損傷膝のハイスピード連続動作時における三次元動作解析. 日本整形外科学会雑誌. 81: S181, 2007.
- PD07023: 勢理客久, 野原博和, 我謝猛次, 金谷文則: 腰部脊柱管狭窄症に対する棘突起還納式後除圧術の手術成績. 整形外科と災害外科. 56sup1: 136, 2007.
- PD07024: 我謝猛次, 野原博和, 六角高祥, 黒島聡, 三好晋爾, 金谷文則: 片側環軸関節螺子固定(Mager1)法の手術成績. 整形外科と災害外科. 56sup1: 129, 2007.
- PD07025: 比嘉丈矢, 安里英樹, 島袋孝尚, 金谷文則: 肩関節挙上困難な症例に対し棘下筋移行術を施行した2例. 整形外科と災害外科. 56sup1: 89, 2007.
- PD07026: 渡辺美和, 金城聡, 岳原吾一, 金谷文則: 魚の棘刺傷後に発症した屈筋腱鞘滑膜炎の2例. 整形外科と災害外科. 56sup1: 77, 2007.
- PD07027: 翁長正道, 岳原吾一, 伊佐智博, 大城互, 普天間朝上, 金谷文則: 手根骨・中手骨の骨浸食像を呈した腱鞘挙細胞腫の2例. 整形外科と災害外科. 56sup1: 51, 2007.
- PD07028: 普天間朝上, 岳原吾一, 大城互, 伊佐智博, 金城政樹, 金谷文則: VAF flap または V-NAF flap により被覆した下肢皮膚欠損例の検討. 整形外科と災害外科. 56sup1: 9, 2007.

- PD07029: 野原博和, 我謝猛次, 黒島聡, 三好晋爾, 金谷文則: 脊髄軟膜下脂肪腫の 4 手術例. 整形外科と災害外科. 56sup1: 57, 2007.
- PD07030: 岳原吾一, 普天間朝上, 大城互, 城間隆史, 伊佐智博, 金谷文則, 新垣晃, 岩田友希江, 外間浩: 母子 CM 関節不安定症に対する半裁長橈側手根伸筋腱を用いた靭帯再建術(琉大法)の成績. 日本手の外科学会雑誌. 24: 331, 2007.
- PD07031: 親川知, 岳原吾一, 堀切健士, 赤嶺良幸, 伊佐智博, 普天間朝上, 金谷文則: 翼状肩甲様変形を呈した骨軟骨腫の 2 例. 整形外科と災害外科. 56sup2: 88, 2007.
- PD07032: 島袋孝尚, 安里英樹, 比嘉丈矢, 金谷文則: 肩関節腱板修復術後に Complex Regional Pain Syndrome Type 1 を生じた 3 例. 整形外科と災害外科. 56Sup2: 68, 2007.
- PD07033: 田邊隆一, 神保武則, 相川淳, 藤田護, 内野正隆, 糸満盛憲, 金谷文則, 辺土名隆: 先天性近位橈尺骨癒合症患者に対する術後装具の工夫. 東日本整災誌. 19: 287, 2007.
- PD07034: 新垣薫: 股関節滑膜性コツ軟骨種症の 3 例. 第 34 回日本股関節学会
- PD07035: 仲宗根哲: THA 中における肺塞栓物質の循環呼吸器系に与える影響. 第 34 回日本股関節学会.
- PD07036: 池間康成, 大湾一郎, 新垣薫, 新城宏隆, 久保田徹也, 仲宗根哲, 金谷文則: 白蓋カップとポリエチレンライナーの嵌合不良が原因でライナーの摩耗を生じたと考えた 1 例. 第 34 回日本股関節学会.
- PD07037: 山口浩: 75 才以上の上腕骨近位端骨折に対するストレートネイルの固定性. 第 34 回日本肩関節学会.
- PD07038: 林宗幸, 金谷文則, 上里智美, 大嶺啓, 嘉手川啓, 城田真一, 友寄英二, 大城朋之: 膝前十字靭帯術後再断裂例における危険因子の検討. 整スポ会誌. 27: 121, 2007.
- PD07039: 平良貴志, 金谷文則: 若手整形外科医は何を考えているか 整形外科医の可能性 日本最南端の総合病院における整形外科医療. 日整会誌, 81: S341, 2007.
- PD07040: 金城政樹, 金谷文則, 普天間朝上, 大城互, 岳原吾一, 伊佐智博: 先天性橈尺骨癒合症 49 例の検討. 日整会誌, 81: S242, 2007.
- PD07041: 金谷文則: 学術プロジェクト課題の研究報告 高齢者 Colles 骨折後の変形と機能障害に関する調査. 日整会誌. 81: S27, 2007.
- PD07042: 船越雄誠, 新城宏隆, 山口健, 金谷文則: ACL 損傷膝のハイスピード連続動作時における 3 次元動作解析. 日整会誌, 81: S181, 2007.
- PD07043: 伊佐智博, 普天間朝上, 大城互, 岳原吾一, 金谷文則: 外傷性橈骨遠位骨端線早期閉鎖に対し, 骨端線解離術および遊離脂肪移植術を施行した 3 例. 日手会誌, 24: S241, 2007.
- PD07044: 金城政樹, 普天間朝上, 岳原吾一, 伊佐智博, 金谷文則: 先天性橈尺骨癒合症例の分類と術後成績. 日手会誌. 24: S21, 2007.
- PD07045: 金谷文則, 普天間朝上, 伊佐智博, 大城互, 金城正樹: 手の先天異常の治療 血管柄付き筋膜脂肪弁移植を用いた先天性近位橈尺骨癒合症の授動術. 日手会誌. 24: S117, 2007.
- PD07046: 神保武則, 田邊隆一, 相川淳, 藤田護, 内野正隆, 糸満盛憲, 金谷文則, 辺土名隆: 先天性近位橈尺骨癒合症患者の作業療法 術後アプローチの工夫について. 東日本整形災害外科学会雑誌. 19: 286, 2007.
- PD07047: 福田亨, 神田将和, 鹿又一洋, 野島淳也, 中村厚, 神菌淳司, 中島康晴, 池淵研二, 小森哲夫, 中山耕之介, 難波聡, 丸木雄一, 供田洋, 大竹明, 織田弘美, 宮園浩平, 自見英治郎, 大湾一郎, 岡

崎康司, 片桐岳信: 筋組織で異所骨形成を伴う Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) 発症メカニズムの解析. 日本生化学会大会・日本分子生物学会年会合同大会講演要旨集 80 回・30 回. 3T: 23-7, 2007.

PD07048: 福田亨, 鹿又一洋, 野島淳也, 神菌淳司, 河原啓, 織田弘美, 中山耕之介, 宮園浩平, 自見英治郎, 大湾一郎, 片桐岳信: 筋組織内で異所性骨化が起こる Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) の発症メカニズムの解析. 第 25 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集. 218, 2007.

PD07049: 奥間英一郎, 金城聡, 奥間孝, 渡辺美和, 野原博和, 當間嗣一: 下垂足を呈した腰椎椎間板ヘルニアと腰部脊柱管狭窄症の検討. 沖縄医学会雑誌. 46: 151, 2007.

PD07050: 平良進, 毛利光宏, 山口健, 金谷文則: 大腿骨遠位骨肉腫に対し人工膝関節置換術を行った 1 例の歩行分析. 理学療法学. 34sup2: 149, 2007.

PD07051: 井上治, 野原博和, 我謝猛次, 黒島聡, 六角高祥, 金谷文則, 野崎浩司, 中村宏治, 久木田一朗, 国吉幸男: 脊椎脊髄領域における高気圧酸素治療脊髄麻痺を来した脊椎・脊髄疾患に対する高気圧酸素療法 78 例 20 年の経験から. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌. 42: 191, 2007.

視覚機能制御学分野

A. 研究課題の概要

1. 久米島における緑内障疫学調査(新垣淑邦, 酒井弘, 澤口昭一)

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

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

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

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

2. 久米島における翼状片疫学調査(城間弘喜, 比嘉明子)

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

今回、久米島町という特定の領域の住民全体を対象と

した大規模な疫学調査を実施し、有病率を把握するとともに、涙液の性状その他眼表面疾患との関連も検討を行う予定である。

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

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

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

4. 機能的隅角閉塞の臨床的意義の研究(酒井寛, 澤口昭一)

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

5. 23ゲージ硝子体手術の臨床的研究

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

B. 研究業績

著書

BD07001: 酒井寛: 虹彩・隅角・前房 悪性緑内障. 眼科プラクティス 18, 338, 文光堂, 東京, 2007. (B)

BD07002: 城間弘喜: 顕微鏡下の角膜外科 羊膜移植. 眼科プラクティス 13, 142-146, 文光堂, 東京, 2007. (B)

原著

OI07001: Sakai H, Shen X, Koga T, Park BC, Noskina Y, Tibudan M, Yue BY. Mitochondrial association of myocilin, product of a glaucoma gene in human trabecular meshwork cells. J Cell Physiol 2007; 213: 775-784. (A)

OI07002: Shinzato M, Yamashiro Y, Miyara N, Iwamatsu A, Takeuchi K, Umikawa M, Bayarjargal M, Kariya K, Sawaguchi S. Proteomic analysis of the trabecular meshwork of rats in a steroid-induced ocular hypertension model: downregulation of type I collagen C-propeptides. Ophthalmic Res 2007; 39: 330-337. (A)

OD07001: 早川和久, 澤口昭一, 新城百代, 名嘉文子: 原発閉塞隅角症の予防的白内障における角膜内皮障害予測因子. 臨床眼科, 61: 319-324, 2007. (B)

OD07002: 我謝猛, 中村秀夫, 長嶺紀良, 澤口桂子, 早川和久, 澤口昭一: 硝子体手術を行った糖尿病黄斑浮腫の (B)

OCTでの検討. あたらしい眼科, 24: 955-959, 2007.

OD07003: 長嶺紀良, 友寄絵厘子, 目取真興道, 我謝猛, 中村秀夫, 早川和久, 澤口昭一: 外傷性黄斑円孔に対する硝子体手術成績. あたらしい眼科, 24: 1121-1124, 2007. (B)

症例報告

CD07001: 目取真興道, 新垣里子: 急激に光覚を失った鼻性視神経症の1例. あたらしい眼科, 24: 253-255, 2007. (B)

CD07002: 奥那原理子, 平安山市子, 仲村優子, 酒井寛, 仲村佳巳, 早川和久, 澤口昭一, 安谷仁志, 石川修作: ラタノプロストにより嚢胞様黄斑浮腫をきたした2例. あたらしい眼科, 24: 677-680, 2007. (B)

CD07003: 池原正康, 酒井寛, 石川修作, 仲村佳巳, 平安山市子, 澤口昭一: 急性原発閉塞隅角症発作緩解後のピロカルピン誘発悪性緑内障の1例. あたらしい眼科, 24: 838-840, 2007. (B)

総説

RD07001: 澤口昭一: ケアに生かす手術アトラス レーザー虹彩切開術. 眼科ケア, 9: 1027-1033, 2007. (B)

RD07002: 澤口昭一: 狭隅角に伴う緑内障の新しい考え方—New Aspect of Glaucoma Associated With Narrow Chamber Angle. 日本眼科学会雑誌, 111: 845-847, 2007. (B)

RD07003: 澤口昭一, 酒井寛, 仲村優子: 【原発閉塞隅角緑内障のカッティングエッジ】日本人と原発閉塞隅角緑内障:PAC(PACG)の人種差, 地域差. あたらしい眼科, 24: 955-959, 2007. (B)

RD07004: 酒井寛: 超音波生体顕微鏡による隅角検査. 日本の眼科, 78: 1643-1644, 2007. (B)

RD07005: 酒井寛: 緑内障セミナー 毛様体脈絡膜剥離と悪性緑内障. あたらしい眼科, 24: 627-628, 2007. (B)

国際学会発表

PI07001: Sawaguchi S: Prevalence of narrow and occludable angle in Okinawa. The 5th meeting of the asian angle-closure glaucoma club. GIFU.

PI07002: Sawaguchi S: Control of twenty-four intraocular with dorzolamide versus brinzilamide in combination with latanoprost in glaucoma patients. 6th international glaucoma symposium. Greece.

PI07003: Sakai H: Uveal Effusion in Primry Angle Closure. 4th Annual meeting of Asia Oceanic Glaucoma Society. Bangkok.

PI07004: Sakai H, Henzan I, Ishikawa S, Sawaguchi S: Appositional angle-closure determined by ultrasound biomicroscope (UBM) correlates with prone dark provocative test for primary angle closure eyes. World glaucoma congress. Singapore.

PI07005: Arakaki Y, Sakai H, Henzan I, Ishikawa S, Sawaguchi S: Bullous keratopathy following laser iridotomy in Okinawa. The 5th meeting of asian angle-closure glaucoma club. GIFU.

PI07006: Tomoyose E, Sakai H, Nakamura Y, Sinjo S, Ishikawa S, Hayakawa Kazuhisa, Sawaguchi S, Nakamura Y, Yonahara M: Changes of ciliarybody position after cataract surgery in primary angle-closure(PAC) eyes. World glaucoma congress. Singapore.

PI07007: Henzan I, Uejyo C, Ishikawa S, Nakamura Y, Sakai h, Sawaguchi S: Optical coherence tomography(OCT) and Heoderberg retina tomography II (HRT- II) imaging of superior segmental optic nerve hypoplasia(SSOH) patients. World glaucoma congress. Singapore.

PI07008: Henzan I, Uejyo C, Ishikawa S, Nakamura Y, Sakai h, Sawaguchi S: Optical coherence tomography(OCT) and Heoderberg retina tomography II (HRT- II) imaging of superior segmental optic nerve hypoplasia(SSOH) patients. 6th international glaucoma symposium. Greece.

国内学会発表

- PD07001: 澤口昭一: レーザー虹彩切開術の代替手技(PEA/IOL 他). 第 30 回日本眼科手術学会.
- PD07002: 澤口昭一: レーザー治療(レーザー虹彩切開術+レーザー線維柱帯形成術を中心に). 第 30 回日本眼科手術学会.
- PD07003: 澤口昭一: 緑内障治療の薬物療法～ミケラン LA 点眼薬の有用性. 第 18 回日本緑内障学会.
- PD07004: 澤口昭一: 隅角線維柱帯と緑内障研究. 第 18 回日本緑内障学会.
- PD07005: 澤口昭一: 翼状片有病率と閉塞隅角緑内障危険因子. 第 18 回日本緑内障学会.
- PD07006: 澤口昭一: 緑内障患者を前にして知っておきたい薬物治療の EBM, 併用療法のベストパートナー. 第 61 回日本臨床眼科学会.
- PD07007: 早川和久: 前眼部疾患に対する硝子体手術の応用. 第 77 回九州眼科学会.
- PD07008: 早川和久: 狭隅角に対する治療的白内障手術の効果と安全性. 第 18 回日本緑内障学会.
- PD07009: 中村秀夫, 早川和久, 我謝猛, 長嶺紀良: 放射状視神経乳頭切開術の長期予後. 第 30 回日本眼科手術学会.
- PD07010: 酒井寛: UBM に魅せられて. 第 18 回日本緑内障学会.
- PD07011: 酒井寛, 平安山市子, 澤口昭一, 富所敦男, 新家眞, 高田英夫: UBM の新しい定量的パラメーターによる相対的瞳孔ブロックとプラトー虹彩形状の比較. 第 61 回日本臨床眼科学会.
- PD07012: 城間弘喜, 比嘉明子, 石川修作, 仲村佳巳, 仲村優子, 酒井寛, 澤口昭一, 山本俊一, 岩瀬愛子, 富所敦男, 新家眞: 沖縄県久米島町における翼状片の有病率: 久米島スタディ. 第 11 回日本眼科学会.
- PD07013: 城間弘喜, 比嘉明子, 澤口昭一, 岩瀬愛子, 富所敦男, 新家眞: 久米島スタディにおける翼状片のリスクファクター. 第 61 回日本臨床眼科学会.
- PD07014: 長嶺紀良, 目取真興道, 中村秀夫, 早川和久, 我謝猛: 若年性増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術成績. 第 30 回日本眼科手術学会.
- PD07015: 目取真興道, 長嶺紀良, 中村秀夫, 早川和久, 澤口昭一: 琉球大学における裂孔原性網膜剥離に対するバックル手術の治療成績. 第 77 回九州眼科学会.
- PD07016: 比嘉明子, 城間弘喜, 仲村佳巳, 澤口昭一, 岩瀬愛子, 富所敦男, 新家眞: 久米島スタディ参加者の屈折異常. 第 61 回日本臨床眼科学会.
- PD07017: 新垣淑邦, 昌原英隆, 松下智弘, 森洋斎, 亀田裕介, 池原正康, 江口まゆみ, 江口秀一郎: 白内障手術直前における抗菌剤点眼の有効性. 第 30 回日本眼科手術学会.
- PD07018: 新垣淑邦, 平安山市子, 与那覇理子, 仲村佳巳, 仲村優子, 酒井寛, 澤口昭一: 線維柱帯切除術を施行した仮面症候群の 2 例. 第 18 回日本緑内障学会.
- PD07019: 新垣淑邦, 平安山市子, 池原正康, 与那覇理子, 比嘉明子, 城間弘喜, 仲村優子, 仲村佳巳, 酒井寛, 澤口昭一: レーザー虹彩切開術(LI)後の水疱性角膜症の発生. 第 61 回日本臨床眼科学会.
- PD07020: 友寄絵厘子, 酒井寛, 平安山市子, 早川和久, 澤口昭一, 仲村佳巳, 与那覇理子: 下方隅角に線維柱帯切開術を施行した発達緑内障の 7 例. 第 18 回日本緑内障学会.
- PD07021: 友寄絵厘子, 石川修作, 酒井寛, 澤口昭一, 富所敦男, 岩瀬愛子, 新家眞: 久米島スタディ参加者の眼圧の分布と関連因子. 第 61 回日本臨床眼科学会.

- PD07022: 谷地森隆二, 高江洲杉恵, 城間弘喜, 加治屋志郎, 城間千歳, 澤口昭一: 周期内斜視の1例. 第77回九州眼科学会.
- PD07023: 平安山市子, 仲村優子, 酒井寛, 澤口昭一, 岩瀬愛子, 富所敦男, 新家眞: 久米島スタディの実施概要と検診参加率. 第18回日本緑内障学会.
- PD07024: 平安山市子, 酒井寛, 中村優子, 澤口昭一, 富所敦男, 新家眞, 高田英夫: 超音波生体顕微鏡による前眼部構造測定結果の新しい定量的方法. 第61回日本臨床眼科学会.
- PD07025: 富山浩志, 仲村優子, 仲村佳巳, 酒井寛, 澤口昭一, 石川修作: DCT(Dynamic Contour Tonometer) の検討. 第77回九州眼科学会.
- PD07026: 富山浩志, 石川修作, 新垣淑邦, 酒井寛, 澤口昭一: Dynamic Contour Tonometer の検討. 第18回日本緑内障学会.
- PD07027: 江夏亮, 酒井寛, 与那覇理子, 平安山市子, 新垣淑邦, 早川和久, 澤口昭一, 仲村佳巳, 石川修作: 角膜内皮が減少している原発閉塞隅角症に対する白内障手術成績. 第18回日本緑内障学会.

その他の刊行物

- MD07001: 澤口昭一: 久米島町民眼科検診. 銀海 200, 35-42, 千寿製薬株式会社, 大阪, 2007.

耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

A. 研究課題の概要

1. 頭頸部癌における乳頭腫ウイルス、EB ウイルスの関与 (長谷川昌宏, 又吉 宣, 鈴木幹男)

良性腫瘍である鼻副鼻腔乳頭腫の再発のマーカーとして、SCC 抗原レベルが有用との報告があり、また、鼻副鼻腔乳頭腫は癌化する可能性があると考えられている。頭頸部癌における乳頭腫ウイルス、EB ウイルス感染の役割を明らかにするために、乳頭腫症例、癌症例において、SCC 抗原陽性率を検索する。また、摘出標本を用いてウイルスゲノムを測定し、それぞれ観察されるウイルスのサブタイプを同定しその差を検討する。またウイルス発現の部位と P53 発現の関係を検討する。対象は琉球大学耳鼻咽喉科を受診する頭頸部癌・頭頸部乳頭腫患者で同意の得られた症例とし、対照は炎症性疾患で手術を受ける症例(中耳炎、メニエール病、外リンパ腫、副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、慢性扁桃炎・病巣扁桃感染症、喉頭ポリープなど)で同意の得られた症例から術中に標本採取する予定としている。

2. ナトリウム利尿ペプチドによる内耳液代謝調節機構の解明(鈴木幹男, 大田重人, 又吉 宣, 我那覇 章)

近年、水代謝に関係する生理活性物質(抗利尿ホルモン、ナトリウム利尿ペプチドなど)の受容体が内耳・内リンパ嚢に存在し、内耳液代謝に関与していることが明らかになりつつある。しかし、生理的条件下及び内リンパ水腫形成時にこれらの生理活性物質が内耳や内リンパ嚢でどのように水・電解質を制御しているかについては不明の点が多い。さらに ANP family とアクアポリンの関係について神経系、腸管ではアクアポリン 3・4 を調節していることが近年報告されたが、内耳での調節機構に関する報告はみられない。本研究では特にナトリウム利尿ペプチド(ANP family)による内耳水電解質制御機構について明らかにする。

正常動物、内リンパ水腫作成動物にナトリウム利尿ペプチドを内耳、全身に投与し、内耳血流、内耳組織変化、内耳での水代謝に関係する生理活性物質の受容体遺伝子発現変化を検討している。また CNP ノックアウトマウスの聴力・内耳組織変化を検討予定である。

3. 自己免疫性内耳疾患患者における抗内耳抗体の検出(鈴木幹男, 又吉 宣, 大田重人, 我那覇 章)

自己免疫異常に基づく内耳疾患(自己免疫性内耳疾患)が提唱されているが、その抗原蛋白については一致した結論がない。また自己免疫性内耳疾患の臨床像はメニエール病と類似しており、メニエール病の中に含まれていると推定されている。本研究は内耳疾患患者において主に Western blotting 法を用いて抗内耳抗体を検出するとともに免疫組織学的検索により抗原蛋白の内耳での局在、蛋白の同定をおこなうことを目的とする。対象は自己免疫異常の関与が疑われる内耳疾患患者で同意の得られた症例とし、内耳疾患のないボランティアをコントロールとしている。これまで20例の症例から血液サンプルを集め結果を検討中である。

4. 沖縄県における内耳奇形の研究 (大田重人, 鈴木幹男, 我那覇 章)

沖縄県では内耳奇形症例が多い。系統的にその特徴を明らかにするため沖縄人の内耳の形態や奇形の頻度を集積している。方法は、retrospective に最近5年間に撮影した中内耳CTを用いる。奇形判定はJackler の分類に従い、難聴の有無や経過、家族歴などについてリストを作成し、諸家の報告と比較検討する。これまでのところ前庭水管拡大症の頻度が多いことが判明した。

5. 沖縄県における難聴遺伝子に関する研究 (我那覇 章, 大田重人, 我那覇 章, 鈴木幹男)

難聴遺伝子が1990年代から多く発見された。しかし、変異部位は多岐にわたり効率的な検索方法は確立されていない。沖縄県における難聴遺伝子異常の頻度・種類を推定し、且つ遺伝子変異検出法の確立を目的として信州大学(宇佐美教授)と共同し、信州大学で開発されたインベーター法を用いて検討している。現在まで2家系からサンプルを採取し検討中である。

6. functional MRI を用いた聴覚、前庭覚、味覚、嚥下機能、喉頭機能の研究 (喜友名朝則, 比嘉麻乃, 鈴木幹男)

functional MRI による脳機能解析は1991年に初めて報告され、優れた空間分解能と時間分解能、被爆がないことから急速に研究が進んでいる。頭頸部領域には感覚器が多く含まれ、感覚器障害が生じた場合の中枢での感覚受容メカニズムを解明することは臨床上重要である。functional MRI を用いて聴覚、嗅覚、前庭覚、嚥下機能、味覚、喉頭機能について解析を進めている。対象は健康人ボランティア及び耳鼻咽喉・頭頸部領域の感覚・運動障害を持つ患者(難聴、めまい、嚥下障害、発声障害、味覚障害など)で、本研究に同意をえられたヒトである。各20例を予定している。実施場所(MRI 撮像)は、当院放射線部の協力を得て医学部附属病院 MR 室でおこなう。データ解析は耳鼻咽喉・頭頸部外科に設置したワークステーションを用いておこなう。

7. 電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルにおける β サブユニットについての研究 (玉城三七夫, 上原 健)

心筋では、アドレナリン受容体を活性化すると、cAMP/PKA カスケードの活性化により電位依存性 Ca^{2+} チャネルがリン酸化され、 Ca^{2+} 流入がおこり、心拍数と収縮力が増加する。一方、血管平滑筋や消化管の平滑筋では、アドレナリン受容体刺激により抑制的影響を受けることが多い。平滑筋細胞において、低濃度の FSK や cAMP 類似体により、 Ca^{2+} 電流は増強する。一方、高濃度では、 Ca^{2+} 電流は抑制される。これらは、cAMP による PKG 経路への cross activation が、考えられている。過去に我々は、アンチセンス-RNA 法を用いて、 Ca^{2+} チャネル β サブユニットの発現量を低下させた細胞では、高濃度 cAMP による Ca^{2+} 電流抑制が減弱する事を報告した。

ラット血管平滑筋細胞 A7r5 細胞に $\beta 2acDNA/pcDNA3$ と、 $\beta 3cDNA/pRc/CMV$ プラスミドを Lipofectamine 法により transfection して、 β サブユニットを over expression し、ホールセルパッチクランプ法で Ca^{2+} 電流を測定する。

8. 高齢者における筋皮弁挙上後における知覚・筋力および皮膚血流の検討 (新濱明彦)

研究の目的

頭頸部悪性腫瘍患者の手術は遊離皮弁の応用により、広範な手術が可能となってきた。最近では、80才を越える高齢者における再建手術もめずらしくはない。特に、沖縄県では超高齢化社会が診察面においてすでに、現実であり、当診療部門においても痛切に感じるところである。再建組織として、腹直筋や、広背筋、大胸筋などの躯幹部上部の筋肉が主体となっているが、超高齢化社会において、筋力や、知覚変化による褥創などの合併症を生じることがないのかどうか、不明である。この研究においては、高齢者における筋皮弁採取後の筋力およびサーモグラフィ計測

により短期的、長期的筋力および皮膚血流の変化の検討により、高齢者において最も侵襲の少ない手術法の評価を行うことを目的にしている。

9. 皮弁術における各種薬剤の併用投与 (新濱明彦)

皮弁の生着において、血流の確保は重要なポイントである。このため、ヘパリンなどを初めとして、様々な薬剤が使用されてきた。我々は、皮弁術を行った臨床症例に対して、血管拡張剤などを単独または併用して用い、その効果を検討した結果、単独投与よりも併用がより皮弁の生着に対して効果があるという感触を得た。そこで、動物実験において皮弁術のモデルを作成して効果を確認し、あわせてその投与方法について更に検討する予定である。

B. 研究業績

原 著

- OI07001: Kanazawa T, Nishino H, Hasegawa M, Ohta Y, Iino Y, Ichimura K, Noda Y. Interleukin-6 directly influences proliferation and invasion potential of head and neck cancer cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 815-21. (A)
- OI07002: Kanazawa T, Iwashita T, Kommareddi P, Nair T, Misawa K, Misawa Y, Ueda Y, Tono T, Carey TE. Galanin and galanin receptor type 1 suppress proliferation in squamous carcinoma cells: activation of the extracellular signal regulated kinase pathway and induction of cyclin-dependent kinase inhibitors. *Oncogene* 2007; 26: 5762-5771. (A)
- OD07003: 小河孝夫, 花満雅一, 小川富美雄, 柴山将之, 園田聡, 鈴木幹男, 清水猛史: 頸部迷走神経鞘腫の3例. *耳鼻臨床*, 100: 467-473, 2007. (B)
- OI07004: Ogawa K, Nakamura K, Hatano K, Uno T, Fuwa N, Itami J, Kojya S, Nakashima T, Shinhama A, Nakagawa T, Toita T, Sakai M, Kodaira T, Suzuki M, Ito H, Murayama S. Treatment and prognosis of squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: a multi-institutional retrospective review of 87 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1326-34. (A)
- OI07005: Shimabukuro F, Sakumoto K, Masamoto H, Asato Y, Yoshida T, Shinhama A, Okubo E, Ishisoko A, Aoki Y. A case of congenital high airway obstruction syndrome managed by ex utero intrapartum treatment: case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24: 197-201. (A)
- OI07006: Nakazato T, Nagasaki A, Nakayama T, Shinhama A, Taira N, Yakasu N. Sinonasal Zygomycosis in a Patient with Myelodysplastic Syndrome Following Non-myeloablative Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Internal Medicine* 2007; 46: 1881-1882. (A)

総 説

- RD07001: 鈴木幹男: 内視鏡下鼻副鼻腔良性腫瘍切除術. *耳鼻と臨*, 53: 1-7, 2007. (B)
- RD07002: 鈴木幹男: 自己免疫性内耳疾患. *耳鼻免疫アレルギー*, 25: 11-16, 2007. (B)
- RD07003: 鈴木幹男: 診断がつくまで長期間を要した外耳道腺様嚢胞癌例. *耳鼻臨床*, 100: 252-253, 2007. (B)
- RD07004: 我那覇章: プライマリ・ケアコーナー 乳幼児・小児の難聴 早期発見・治療の必要性. *沖縄医師会報*, 43: 104-106, 2007. (B)
- RD07005: 鈴木幹男, 平川仁, 又吉宣, 親泊美香, 伊志嶺了: 目でみる耳鼻咽喉科 内視鏡下に修復を行った髄液鼻漏症例. *耳鼻・頭頸部外科*, 79: 712-714, 2007. (C)

- RD07006: 鈴木幹男, 喜友名朝則: 【口腔内病変をどう診るか】 特徴的な病変 真菌症. JOHNS, 23: 1795-1798, (C) 2007.
- RD07007: 鈴木幹男, 長谷川昌宏, 伊志嶺了: 耳鼻咽喉科領域の内視鏡下手術. 沖縄医師会報, 43: 1239-1245, (B) 2007.

国内学会発表

- PD07001: 平川仁, 鈴木幹男, 新濱明彦, 親泊美香, 又吉宣: 診断までに長期間を要した外耳道腺様嚢胞癌例. 第17回日本頭頸部外科学会, 松江, 2007. 2. 1~2. 2. プログラム, p40.
- PD07002: 伊志嶺了, 上原健, 我那覇章, 喜友名朝則, 平川仁, 新濱明彦, 又吉宣, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 当科におけるナビゲーション手術の評価. 第17回日本頭頸部外科学会, 松江, 2007. 2. 1~2. 2. プログラム, p33.
- PD07003: 又吉宣, 平川仁, 親泊美香, 新垣香太, 鈴木幹男: 興味ある鼻性髄液漏の1例. 第17回日本頭頸部外科学会, 松江, 2007. 2. 1~2. 2. プログラム, p20.
- PD07004: 伊志嶺了: 琉球大学におけるアレルギー性鼻副鼻腔疾患の治療. 第11回日本アレルギー協会九州支部沖縄県部会講習会, 宜野湾, 2007. 2. 23.
- PD07005: 親泊美香, 赤澤幸則, 我那覇章, 鈴木幹男: Lipo PGE1, ステロイド, 高気圧酸素療法を用いた突発性難聴治療: 第一報. 第19回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2007. 2. 28.
- PD07006: 又吉宣, 親泊美香, 我那覇章, 鈴木幹男: 当科において治療した悪性外耳道炎の4例. 第19回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2007. 2. 28.
- PD07007: 新濱明彦: 当科における小児気管切開例の検討とその問題点. 第19回日本喉頭科学会総会学術講演会, 神戸, 2007. 3. 8~3. 9
- PD07008: 上原健, 玉城三七夫, 砂川昌範, 中村真理子, 花城和彦, 鈴木幹男, 小杉忠誠: Epstein-Barr ウイルスのコードする Latent Membrane Protein 1 による C μ mRNA 発現の修飾. 第84回日本生理学会大会, 大阪, 2007. 3. 20~3. 22. J Physiological Sciences, 57: s133.
- PD07009: 玉城三七夫, 上原健, 砂川昌範, 中村真理子, 鈴木幹男, 小杉忠誠: PKG による L 型 Ca²⁺チャンネル β サブユニットのリン酸化は cAMP による Ca²⁺電流減少に関与する. 第84回日本生理学会大会, 大阪, 2007. 3. 20~3. 22. J Physiological Sciences, 57: s235.
- PD07010: 赤澤幸則, 鈴木幹男, 新垣香太, 後藤隆史: 当科における IgA 腎症扁桃症例について. 第99回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 3. 25.
- PD07011: 喜友名朝則, 比嘉麻乃, 新濱明彦, 鈴木幹男: 当科における音声外来の現況. 第99回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 3. 25.
- PD07012: 新濱明彦, 鈴木幹男, 我那覇章, 喜友名朝則, 嘉数光雄, 長谷川昌宏: 当科における小児気管切開例. 第99回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 3. 25.
- PD07013: 又吉宣, 平川仁, 親泊美香, 鈴木幹男: 髄液鼻漏の1例. 第99回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 3. 25.
- PD07014: 比嘉麻乃, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 当科における嚥下外来の現状について. 第99回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 3. 25.
- PD07015: 我那覇綾乃, 我那覇章, 鈴木幹男: 当科における小児難聴外来の統計. 第99回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 3. 25.
- PD07016: 我那覇章, 赤澤幸則, 又吉宣, 我那覇綾乃, 鈴木幹男: Nucleus24 Contour 人工内耳手術を行った6症例の検討. 第99回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 3. 25.

- PD07017: 喜友名朝則, 平川仁, 比嘉麻乃, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 喉頭気管分離術を行った嚥下障害例. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 金沢, 2007. 5. 17~5. 19. 日耳鼻会報, 110: 359, 2007.
- PD07018: 我那覇章, 又吉宣, 親泊美香, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 真珠腫性中耳炎に関する拡散強調 MRI 有用性の評価と工夫. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 金沢, 2007. 5. 17~5. 19. 日耳鼻会報, 110: 339, 2007.
- PD07019: 鈴木幹男, 平川仁, 親泊美香, 又吉宣, 新濱明彦, 中村由紀夫: 診断・治療まで長期間を要した外耳道腺様嚢胞癌症例. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 金沢, 2007. 5. 17~5. 19. 日耳鼻会報, 110: 263, 2007.
- PD07020: 親泊美香, 我那覇章, 宇良政治, 東野哲也, 鈴木幹男: 当科における悪性外耳道炎治療成績. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 金沢, 2007. 5. 17~5. 19. 日耳鼻会報, 110: 263, 2007.
- PD07021: 新濱明彦, 我那覇綾乃, 鈴木幹男, 東野哲也, 楠見彰, 幸地綾子: 当科における小耳症手術症例の検討. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 金沢, 2007. 5. 17~5. 19. 日耳鼻会報, 110: 264, 2007.
- PD07022: 伊志嶺了, 平川仁, 親泊美香, 新濱明彦, 鈴木幹男: 副鼻腔に骨肥厚を伴う症例のナビゲーション手術. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 金沢, 2007. 5. 17~5. 19. 日耳鼻会報, 110: 285, 2007.
- PD07023: 親泊美香, 又吉宣, 平川仁, 鈴木幹男: 巨大頸部fibromaの1例. 第20回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2007. 4. 19.
- PD07024: 我那覇章, 又吉宣, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 鼓室型グロームス腫瘍の2例. 第20回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2007. 4. 19.
- PD07025: 伊志嶺了: 琉球大学におけるアレルギー性鼻副鼻腔疾患の治療. 第20回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2007. 4. 19.
- PD07026: 新濱明彦, 鈴木幹男, 平川仁, 又吉宣, 古謝静男: 当科における下咽頭癌再建例の検討. 第31回日本頭頸部癌学会・第28回頭頸部手術手技研究会, 横浜, 2007. 6. 13~6. 15. 頭頸部癌, 33: 145, 2007.
- PD07027: 又吉宣, 平川仁, 新濱明彦, 鈴木幹男: 当科における80歳以上の頭頸部悪性腫瘍患者の検討. 第31回日本頭頸部癌学会・第28回頭頸部手術手技研究会, 横浜, 2007. 6. 13~6. 15. 頭頸部癌, 33: 167, 2007.
- PD07028: 我那覇章, 又吉宣, 親泊美香, 鈴木幹男, 赤澤幸則: 真珠腫性中耳炎における拡散強調 MRI 有用性の検討. 第22回日本耳鼻咽喉科学会九州連合地方部会学術講演会, 福岡, 2007. 6. 30~7. 1.
- PD07029: 又吉宣, 親泊美香, 伊志嶺了, 鈴木幹男, 平川仁: 内視鏡下に閉鎖を行った鼻性髄液漏の1例. 第22回日本耳鼻咽喉科学会九州連合地方部会学術講演会, 福岡, 2007. 6. 30~7. 1.
- PD07030: 赤澤幸則, 鈴木幹男: 当科でのIgA腎症に対する扁桃摘出術症例の検討. 第69回耳鼻咽喉科臨床学会, 東京, 2007. 7. 6~7. 7. 耳鼻臨床, s120: 105, 2007.
- PD07031: 又吉宣, 親泊美香, 我那覇章, 鈴木幹男: 悪性外耳道炎の4症例. 第69回耳鼻咽喉科臨床学会, 東京, 2007. 7. 6~7. 7. 耳鼻臨床, s120: 92, 2007.
- PD07032: 親泊美香, 平川仁, 又吉宣, 鈴木幹男: 上顎に発生したエナメル上皮腫の2症例. 第69回耳鼻咽喉科臨床学会, 東京, 2007. 7. 6~7. 7. 耳鼻臨床, s120: 99, 2007.
- PD07033: 比嘉麻乃, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 当科における喉頭気管分離術の検討. 第69回耳鼻咽喉科臨床学会, 東京, 2007. 7. 6~7. 7. 耳鼻臨床, s120: 102, 2007.
- PD07034: 伊志嶺了, 長谷川昌宏, 上原健, 鈴木幹男: 沖縄県の春期花粉飛散とアレルギー性鼻炎症例のRAST検

査結果の検討. 第 101 回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 7. 28.

- PD07035: 嘉数光雄, 神谷義雅, 名渡山愛雄, 長谷川昌宏, 平川仁: 当院における急性喉頭蓋炎の検討. 第 101 回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 7. 28.
- PD07036: 神谷義雅, 嘉数光雄, 名渡山愛雄, 長谷川昌宏, 平川仁: 当院における咽後膿瘍の統計的観察. 第 101 回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 7. 28.
- PD07037: 比嘉麻乃, 新濱明彦, 親泊美香, 長谷川昌宏, 平川仁, 鈴木幹男: 第 4-5 頸椎間板に刺入したナイフ異物症例. 第 101 回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 7. 28.
- PD07038: 又吉宣, 長谷川昌宏, 親泊美香, 新濱明彦, 鈴木幹男: 当科における高齢者頭頸部癌患者の検討. 第 101 回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 7. 28.
- PD07039: 長谷川昌宏, 親泊美香, 又吉宣, 鈴木幹男: 腎細胞癌篩骨洞転移例. 第 101 回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 7. 28.
- PD07040: 新濱明彦, 鈴木幹男, 平川仁, 又吉宣, 古謝静男: 当科における下咽頭癌再建の検討. 第 101 回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 7. 28.
- PD07041: 親泊美香, 赤澤幸則, 我那覇章, 鈴木幹男: Lipo PGE1, ステロイド, 高気圧酸素療法を用いた突発性難聴治療: 第二報. 第 101 回沖縄県地方部会, 西原, 2007. 7. 28.
- PD07042: 長谷川昌宏, 伊志嶺了, 上原健, 鈴木幹男: ナビゲーション手術症例の検討. 第 46 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 栃木, 2007. 9. 27~9. 29. 日鼻科会誌, 46: 283, 2007.
- PD07043: 伊志嶺了, 長谷川昌宏, 上原健, 鈴木幹男: 沖縄県の春期花粉飛散とアレルギー性鼻炎症例の RAST 検査結果の検討. 第 46 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 栃木, 2007. 9. 27~9. 29. 日鼻科会誌, 46: 215, 2007.
- PD07044: 鈴木幹男, 長谷川昌宏, 伊志嶺了, 上原健: 鼻副鼻腔内反性乳頭腫に内視鏡下 medial maxillectomy をおこなった症例の検討. 第 46 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 栃木, 2007. 9. 27~9. 29. 日鼻科会誌, 46: 229, 2007.
- PD07045: 新濱明彦, 與那覇綾乃, 幸地綾子, 楠見彰: ナビゲーションシステム補助下の頭蓋骨採取の経験. 日形成外会誌, 27: 602, 2007.
- PD07046: 比嘉麻乃, 新垣香太, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 当科における IgA 腎症扁桃例の検討(第 2 報). 口腔咽頭科, 20: 66, 2007.
- PD07047: 喜友名朝則, 鈴木幹男: 当科における顎下腺腫瘍症例の検討. 口腔咽頭科, 20: 77, 2007.
- PD07048: 我那覇章, 又吉宣, 親泊美香, 鈴木幹男: 真珠腫性中耳炎に関する拡散強調 MRI 有用性の評価. 第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会, 福岡, 2007. 10. 18~10. 20. Otol Jpn, 17: 413, 2007.
- PD07049: 新濱明彦, 我那覇章, 鈴木幹男, 東野哲也: 当科における耳介形成術と外耳道造設術を行った小耳症症例の経験. 第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会, 福岡, 2007. 10. 18~10. 20. Otol Jpn, 17: 360, 2007.
- PD07050: 與那覇綾乃, 我那覇章, 鈴木幹男: 当科における乳幼児難聴外来の統計. 第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会, 福岡, 2007. 10. 18~10. 20. Otol Jpn, 17: 509, 2007.
- PD07051: 鈴木幹男, 我那覇章, 又吉宣, 與那覇綾乃, 牛迫泰明, 東野哲也: 再手術をおこなった小児人工内耳症例. 第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会, 福岡, 2007. 10. 18~10. 20. Otol Jpn, 17: 468, 2007.
- PD07052: 親泊美香, 我那覇章, 又吉宣, 鈴木幹男: 指節癒合症および合指症を伴った先天性アブミ骨固着症の 1 例. 第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会, 福岡, 2007. 10. 18~10. 20. Otol Jpn, 17: 539, 2007.

- PD07053: 又吉宣, 我那覇章, 鈴木幹男: 選択的血管塞栓術により良好な出血コントロールができた鼓室型グロムス腫瘍の2症例. 第17回日本耳科学会総会・学術講演会, 福岡, 2007. 10. 18~10. 20. Otol Jpn, 17: 554, 2007.
- PD07054: 我那覇章, 鈴木幹男, 東野哲也: 診断に長期間を要したCogan症候群の1例. 第52回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 名古屋, 2007. 10. 4~10. 5. Audiol Jpn, 50: 615-616, 2007.
- PD07055: 新濱明彦, 我那覇綾乃, 鈴木幹男: 頸部刺創の1例. 第76回日本形成外科学会九州支部学術集会, 熊本, 2007. 10. 27.
- PD07056: 喜友名朝則, 鈴木幹男: 稀な食道異物の1例. 第59回日本気管食道科学会学術講演会, 前橋, 2007. 11. 1.
- PD07057: 鈴木幹男, 又吉宣, 長谷川昌宏, 喜友名朝則, 新濱明彦, 平川仁, 古謝静男: 高齢者(80歳以上)頭頸部癌症例の検討. 第59回日本気管食道科学会学術講演会, 前橋, 2007. 11. 1.
- PD07058: 比嘉麻乃, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 第4-5頸椎椎間板に刺入したナイフ異物症例. 第59回日本気管食道科学会学術講演会, 前橋, 2007. 11. 1.
- PD07059: 長谷川昌宏, 伊志嶺了, 鈴木幹男: 甲状腺眼球症による眼球突出に対し減圧術を行なった1例. 第9回耳鼻咽喉科ナビゲーション研究会—手術支援システム研究会, 山口, 2007. 11. 24. プログラム p17.
- PD07060: 我那覇章, 親泊美香, 又吉宣, 鈴木幹男: 指骨癒合症を伴う伝音難聴の1例. 第23回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2007. 12. 5.

その他の刊行物

- MD07001: 鈴木幹男: ドクターアドバイス—蓄膿症(副鼻腔炎). 沖縄タイムス〔健康生活〕9月号No. 19 p22-23.
- MD07002: 鈴木幹男: 市民公開講座・鼻の日講演会—ここまで治る鼻の病気. FREE PAPER Monthly Magazine Namakara Do 19: 21
- MD07003: 伊志嶺了: 市民公開講座・鼻の日講演会—沖縄の鼻アレルギー. FREE PAPER Monthly Magazine Namakara Do 19: 20

顎顔面口腔機能再建学分野

A. 研究課題の概要

1. 口唇口蓋裂に関する研究(砂川, 新垣, 天願, 牧志, 石川, 前川)

口唇口蓋裂児は、出生直後から審美障害のみならず種々の機能障害が認められる。特に乳幼児の哺乳障害ならびに手術の適用時期、さらに手術後の幼児、学童期における言語障害や歯列不正にともなう咀嚼障害など、各年齢において解決しなければならない様々な問題がある。そのため個々の患者に対して出生直後から成人までの長期間にわたる継続的な治療体系が重要である。当科においても、このような治療体系を確立し、口腔外科医のみならず言語療法士、歯科矯正医との協力の下に一貫治療を行っている。そこでおのおの年齢層で問題となる障害に対して、その障害を解決すべく、以下の研究を系統的に行っている。

1) 口唇口蓋裂児の周術期管理, 手術法と術後機能に関する研究

口唇口蓋裂児の出生直後より顎口蓋披裂部を口蓋床によって補綴することにより顎口腔機能を十分に引き出すことを目的に、Hotz 型口蓋床(Hotz 床)の装着を行っている。その結果、哺乳量や哺乳時間などが改善し、家族の心理的、時間的負担の軽減に大きく役立っている。また、Hotz 床は各形成手術まで装着することによって口唇形成術、口蓋形成術を容易にし、術後顎発育に良好な結果をもたらすことが明らかとなった。また、初診時より扁平化した鼻形態を修正する目的で比較的早期よりレティナを使用することで口唇修正術後、良好な形態を得ることが可能になった。口蓋形成術に関しては、顎発育抑制の少ない粘膜弁変法を採用し、従来より多くの施設で行われている粘膜骨膜弁法との比較検討を行ってきた。その結果、粘膜骨膜弁法が上顎骨の劣成長やコラプスを生じるのに対し、当科で用いている粘膜弁法を行った患児は良好な顎発育を示すことが明らかとなった。術後の言語機能に関しても、術前の披裂形態と軟口蓋の動きを考慮することにより、口蓋裂形成術の大きな目的である鼻咽腔閉鎖機能獲得時期があらかじめ予測することが可能となった。その成績に関しても概ね良好な結果が得られていることを既に報告している。また、いったん言語治療が終了したあとも顎発育抑制による新たな構音障害が出現することも示唆されており、歯列形態との関連を解析しているところである。これらのことより、口蓋部の慶孔閉鎖や比較的早期の歯列矯正による咬合改善などを積極的に行っている。その効果については現在解析中である。

2) 2 次的自家腸骨海綿骨移植術ならびに咬合改善手術に関する研究

顎裂によって分離された歯列の連続性の回復、永久歯列の形態と咬合の安定を目的として、8 歳時(犬歯萌出前)の患児に口蓋形成術後の顎裂部への二次的自家腸骨移植を行い、犬歯の誘導、歯牙欠損部へのインプラントの植

立、顎裂に伴う外鼻形態の改善について検討を行っている。また、成長発育終了後に、上顎骨の裂成長に伴う歯列不正を呈する相対的な下顎前突症の発現を認める症例には、積極的に顎矯正手術を行って咬合の改善を図るよう検討を進めている。

2. 口腔癌に関する研究(砂川, 新崎, 新垣, 仲宗根, 仁村, 牧志)

口腔領域悪性腫瘍のうち、最も頻度の高い扁平上皮癌を対象に、根治性を高め、かつ顎顔面形態と口腔機能の温存を図る目的で1985年より各症例の臨床病理学的悪性度と induction chemotherapy の臨床効果に応じて切除範囲を設定する体系的治療を行っており、良好な治療成績が得られている。

2002 年 12 月までに当科で切除手術を行った口腔扁平上皮癌 349 例の disease specific の 5 年累積生存率は 76.5%であった。UICC の TNM 分類に則ると、原発巣の進展度別では T1 19.8%, T2 45.3%, T3 8.0%, T4 27.0%, Stage 別では Stage I 18.9%, Stage II 33.5%, Stage III 16.9%, Stage IV 30.6%, と原発巣の進展、癌の進行に伴って生存率の低下がみられている。とくに、T4, または Stage IV 症例に対する強力な集学的治療の確立を目的に prospective study を継続中である。

(1) 進展・進行例に対する CBDCA 動注ならびに放射線照射を併用した術前治療

T4 および Stage IV 症例にたいして、放射線科の協力を得て原発巣の治療効果を高める目的で、選択的動注と放射線療法を併用した術前治療を行っている。術前治療の臨床効果からみた奏効率(縮小率 50%以上を有効)は historical control 群 23/69(33%)に対して 13/21(62%), 組織効果からみた奏効率(大星, 下里分類で Gr. IIb 以上を有効)でも 29/69(42%)に対して 20/21(95%)と著明に高い結果であり、本療法の有用性が期待される。

(2) 頸部リンパ節転移の診断に対する研究

頸部リンパ節転移に関し、CT・US 画像による診断に悪性度評価を加味する複合診断を取り入れ 93.9%ときわめて高い正診率を得られることが明らかになった。以上の結果をもとに、より正確な診断基準の確立と早期診断の可能性について prospective study を継続中である。

(3) 頸部リンパ節転移の診断に対する研究

口腔癌原発巣における細胞接着分子カドヘリン-カテニン複合体の発現を試験切除あるいは摘除生検組織を用いて免疫組織学的に検索し、その臨床的意義を検討している。口腔扁平上皮癌一次症例 135 例の検討を行ったところ、Cox の比例ハザード回帰分析による多変量解析で 1) 頸部リンパ節転移の有無, 2) 原発巣再発の有無, 3) 臨床病理学的悪性度が独立した予後関連因子として算出された。このなかで、臨床的に頸部リンパ節に癌が進展していないと診断された N0 症例 92 例のうち、25 例(27%)に潜在性頸部リンパ節転移に関連する因子として、conventional な病理組織標本で得られる組織所見(分化度, 核分裂像, 癌浸潤様式), 癌の発育様式, ならびにカドヘリン-カテニン複合体の発現様式のみが有意に関連していた。以上の結果から、臨床的に頸部リンパ節転

移を認めない NO 症例の潜在性リンパ節転移の予測にカドヘリン-カテニン複合体の発現様式が有用であるものと考えられ、さらに症例を集積して検討を継続している。

(4) 口腔扁平上皮癌の HPV/EBV 感染に関する研究

沖縄県男性の頭頸部癌は疫学的にみて他府県よりも発生頻度、死亡率ともに高い。当県の頭頸部癌のもう一つの特徴として組織学的に扁平上皮癌、特に高分化型扁平上皮癌の頻度が高いことが挙げられる。この点に着目し、日本最南端の当県と最北端の北海道における口腔扁平上皮癌の HPV/EBV 感染率を調べると、沖縄県の HPV 感染率は 78%であったのに対し北海道症例では 26.6%であった。EBV 感染率も当県症例では 76.6%と高いのに対し、北海道症例は 38.1%であった。以上の結果は当県の頭頸部癌の発生には HPV や EBV 感染が関与していることを示唆するものと考えられる。

3. 顎変形症の治療に関する研究(砂川, 新崎, 新垣, 天願, 比嘉)

当科では 1990 年以降、顎変形症患者に対し外科的矯正治療を施行し、臨床的検討を行い以下の結果を得た。また、1998 年以降、当科でも術前・術後矯正治療を行い症例を増やしている。

1. 1990 年 1 月から 2004 年 12 月までの 15 年間に当科で顎矯正手術を施行した症例は、114 例(男性 34 例, 女性 80 例)であった。
2. 男女比は、1.0 : 2.4 であった。
3. 手術時平均年齢は 22.7 歳で、男性 22.7 歳, 女性 22.6 歳と差は認められなかった。
4. 手術時年齢は、男女ともに 20 代に最も多く認められた。
5. 紹介元別では、歯科(歯科口腔外科, 矯正歯科, 開業歯科)では 58.7%, 無し 36.0%, 医科 5.3%であった。出身地別にみると県内 105 例, 県外 9 例であった。
6. 県内での内訳をみると中部地区で半数以上を占め、離島では宮古地方に多い傾向がみられた。
7. 主訴による内訳では、審美障害が最も多くついで不正咬合であった。
8. 病歴自覚時期では、小中学生で 72.8%と大半を占めていた。
9. 臨床診断名別では、下顎前突症 27.2%, 下顎前突症 + 下顎非対称 + 開咬症 21.9%, 下顎前突症 + 開咬症 18.4%の順であった。
10. 術式別にみると、下顎枝矢状分割術 85 例, 下顎枝矢状分割術 + Le Fort I 型骨切り術 22 例であった。
11. 下顎枝矢状分割術における入院期間は 18.3 ± 8.0 日, 顎間固定期間 8.2 ± 3.2 日, 出血量 426.0 ± 370.6ml, 手術時間 3 時間 28 分 ± 1 時間 03 分であった。
12. 下顎枝矢状分割術 + Le Fort I 型骨切り術における入院期間は 20.8 ± 5.9 日, 顎間固定期間 9.4 ± 3.2 日, 出血量 735.0 ± 410.1ml, 手術時間 6 時間 21 分 ± 1 時間 39 分であった。
13. 術後、/i e /音、/i e /列音の舌出しの改善が認め

られない症例に後戻りの傾向が認められた。

また、当科では唇顎口蓋裂患者の上顎劣成長に対し、Le Fort I 型骨切り術や上顎骨延長術を適用した外科的矯正治療や小下顎症が原因で閉塞性睡眠時無呼吸症候群を呈した症例に対して下顎骨延長術を適用し、良好な結果を得ている。一方、唇顎口蓋裂患者の上顎劣成長については、一貫治療の中で粘膜弁変法により従来に比べ上顎劣成長に対し外科矯正手術の適応となるような症例は減少し、矯正専門医による矯正治療により早期に上下顎の正常な被蓋関係を獲得したことで外科矯正を行わずに治療を終えた症例は少なくない。このように、顎変形症といっても、その病態は多岐にわたっており、より安全で確実な顎矯正手術と外科的矯正治療の確立を目指している。

4. 顎顔面外傷に関する研究(砂川, 新垣, 神農, 比嘉, 仲宗根)

女性の顎顔面骨骨折の病因と病態の特徴を明らかにする目的で臨床的研究を行い以下の結果を得た。

1. 女性の顎顔面骨骨折患者は 155 名で、顎顔面骨骨折全症例の 22.6%を占めていた。
2. 受傷時平均年齢は 29 歳で、10-30 歳代が全体の 71.0%を占めていた。
3. 受傷原因は交通事故が最も多く、以下転倒・転落、殴打、スポーツの順であった。
4. 骨折部位は下顎骨が最も多く全骨折部位の 68.3%を占め、次いで頬骨頬骨弓 24.4%の順であった。
5. 対象の 23.9%に他部位軟組織損傷ないし骨折の合併損傷が認められた。
6. 22.6%の顎顔面骨骨折は飲酒が誘因と考えられた。飲酒と受傷原因の関係では飲酒は特に殴打と関連した。
7. 男性患者と比較すると、(1)10 歳未満の幼少児と 40 歳以上の中高年者の占める比率が高く ($p=0.007$), (2)交通事故、転倒・転落による受傷頻度は男性よりも高いのに対し、殴打スポーツは低く ($p=0.001$), (3)飲酒の頻度は低く ($p<0.0001$) 結果が得られた。
8. 受傷原因別に男性患者と比較すると、(1)交通事故では自動車、歩行中の受傷頻度が高かったのに対し、バイク事故による受傷頻度 (0.002), 飲酒の比率 ($p<0.0001$) は低く、(2)殴打による受傷では 10, 30 歳代の頻度が低いのに対し、20, 40-60 歳代の頻度が高く ($p=0.009$), 頬骨頬骨弓の骨折が多い ($p=0.009$) 結果であった。

さらに、口腔顎顔面外傷を受傷原因別に解析し受傷者のライフスタイルの特徴や危険因子を予測する事で県民の口腔保健の向上に寄与するべく研究を継続する。

5. 顎関節症に関する研究(砂川, 神農)

(1) 近年、顎関節症は、若い世代を中心に増加傾向にあり、外来初診患者の 2 割程度を占める。この疾患により、開口障害に代表される口腔機能障害、急性または慢性的疼痛、社会生活が正常に行えないなどの QOL の低下をきたす。その原因および病態についてこれまで多くの研究がなされているが、まだ十分とは言えない。そこで我々は、顎関節障害のメカニズムを解明するため、顎関節症

の分子生物学的アプローチとして顎関節症患者からえられた滑液を用いて滑液解析を行っている。これまでの研究で 1) 顎関節症患者のフリーラジカルの消去作用(抗酸化作用)は健常者に比べ、低下していること。2) 関節滑液中の抗酸化作用を有するといわれるヒアルロン酸の分子量に関して、患者群は健常群に対して有意に低下していることを明らかにしてきた。これらのことは、顎関節にかかるメカニカルストレスにより、フリーラジカルが生成され、これが滑液中のヒアルロン酸の変質や滑膜組織

の障害を引き起こすことを示唆するものである。今後さらに症例を集積して研究を進めていく。b. 関節円板の変形および位置異常により、重度な機能障害をもたらす非復位性関節円板前方転位(クローズドロック)症例に対して、顎関節穿刺療法(パンピングマニピュレーション)を行い、良好な治療成績を得ている。これらの症例に対し、穿刺前後と治療前後にMR撮影を行い、初診時の臨床所見と関節円板形態が及ぼすその予後との関連に対する研究を行っている。

B. 研究業績

原 著

OD07001: 横山香里, 天願俊泉, 新垣敬一, 比嘉努, 砂川元: 当科の過去 17 年間における小児患者の臨床統計的観察. 日小口外誌, 17: 21-28, 2007. (B)

OD07002: 石川拓, 新垣敬一, 天願俊泉, 仲間錠嗣, 砂川元: 片側性唇顎口蓋裂児の乳歯列期咬合が混合歯列期咬合に及ぼす影響. 日小口外誌, 17: 90-96, 2007. (B)

OD07003: 國仲梨香, 新垣敬一, 天願俊泉, 砂川元: 琉球大学医学部附属病院歯科口腔外科における口唇口蓋裂患者の臨床統計的観察—一次症例について—. 日口蓋誌, 32: 299-306, 2007. (B)

OD07004: Joji Nakama, Keiichi Arakaki, Toshimoto Tengan, Akira Arasaki, Hajime Sunakawa. Study of Dental Arch in Children with Cleft Lip NAD Pakate-Evaluation of the Palatal Plate-. Ryukyuu Med J 2007; 26: 147-162. (B)

OI07005: Sawada S, Kinjo T, Makishi S, Tomita M, Arasaki A, Iseki K, Watanabe H, Kobayashi K, Sunakawa H, Iwamasa T, Mori N. Downregulation of citrin, a mitochondrial AGC, is associated with apoptosis of hepatocytes. Biochem Biophys Res Commun 2007; 28: 364(4): 937-44. (B)

OI07006: Okudaira T, Hirashima M, Ishikawa C, Makishi S, Tomita M, Matsuda T, Kawakami H, Taira N, Ohshiro K, Masuda M, Takasu N, Mori N. A modified version of galectin-9 suppresses cell growth and induces apoptosis of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines. Int J Cancer 2007; 120(10): 2251-61. (B)

症例報告

CD07001: 天願俊泉, 新垣敬一, 比嘉努, 新崎章, 砂川元: 上顎左側中切歯逆性埋伏歯を牽引誘導した 1 症例. 琉球医学誌, 26: 75-82, 2007. (B)

CD07002: 狩野岳史, 藤井信男, 新垣敬一, 天願俊泉, 砂川元: チャイルドシート装着にもかかわらず生じた乳児舌裂傷の 1 例. 日小児口外誌, 17: 121-123, 2007. (B)

国際学会発表

PI07001: Toshiyuki Nakasone, Keiichi Arakaki, Akira Arasaki, Gosei Ueda, Shoko Makishi: Clinico-pathological and immunohistochemical studies in squamous cell carcinoma of tongue. 52nd Annual Meeting of Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007.

PI07002: Shoko Makishi, Hajime Sunakawa, Toshiyuki Nakasone, Akira Arasaki, Akira Matayoshi, Hiroyuki Takemoto: Immunohistochemical and clinicopathological study of early tongue carcinoma after excisional biopsy. 52nd Annual Meeting of Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007.

国内学会発表

PD07001: 天願俊泉, 新垣敬一, 新崎章, 砂川元: 歯科矯正治療終了後の多発奇形を伴う両側性唇顎口蓋裂

の1例. 第31日本口蓋裂学会総会・学術集会, 2007.

PD07002: 國仲梨香, 砂川元, 新垣敬一, 夏目長門, 大関悟: ミャンマー人における口唇裂口蓋裂発症に関するMTH-FR 遺伝子(C677T)の解析第2報. 第31日本口蓋裂学会総会・学術集会, 2007.

PD07003: 新垣敬一: 当科における口蓋形成術について-特に口蓋床の効果について-. 第31回日本口蓋裂学会総会・学術集会, 2007.

PD07004: 仲間錠嗣, 天願俊泉, 新垣敬一, 砂川元: 当科におけるGoslon Yardstickによる片側性唇顎口蓋裂患児の上下顎歯列弓関係の評価. 第31回日本口蓋裂学会総会・学術集会, 2007.

PD07005: 天願俊泉, 比嘉努, 新垣敬一, 新崎章, 砂川元: 上顎骨延長術を用いた口唇口蓋裂患者の2症例. 第17回日本顎変形症学会総会, 2007.

PD07006: 比嘉努, 天願俊泉, 新垣敬一, 新崎章, 砂川元: 外科的矯正治療が構音に与える影響について. 第17回日本顎変形症学会総会, 2007.

PD07007: 張本祐貴子, 新垣敬一, 新崎章, 天願俊泉, 仁村文和: 周術期における口腔ケアの有用性についての検討. 第52回日本口腔外科学会総会, 2007.

PD07008: 新垣敬一, 天願俊泉, 石川拓, 仲間錠嗣, 砂川元: 口唇口蓋裂治療の現状-当科における一貫治療-. 第19回日本小児歯科学会総会・学術大会, 2007.

PD07009: 立津正晴, 新崎章, 砂川元, 新垣敬一, 仲宗根敏幸: 当科におけるシェーグレン症候群症例の臨床統計的検討. 第17回日本口腔粘膜学会総会・学術大会, 2007.

PD07010: 仲間錠嗣, 新垣敬一, 天願俊泉, 石川拓, 砂川元: 当科における顎裂部へ新鮮海面骨細片移植術の臨床統計的観察-犬歯萌出以降の手術施行例に対する高気圧酸素療法併用効果-. 第19回日本小児口腔外科学会総会・学術大会, 2007.

PD07011: 石川拓, 新垣敬一, 天願俊泉, 仲間錠嗣, 砂川元: 両側性唇顎口蓋裂と片側性唇顎裂を有した一卵性双生児の顎発育-5歳児での評価-. 第19回日本小児口腔外科学会総会・学術大会, 2007.

PD07012: 上田剛生, 砂川元, 新崎章, 新垣敬一: 当科における多重癌の臨床統計. 第25回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2007.

PD07013: 仁村文和, 新崎章, 新垣敬一, 仲宗根敏幸, 澤田茂樹, 砂川元: 口底部小唾液腺原発の明細胞癌の1例. 第25回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2007.

PD07014: 新崎章, 砂川元, 新垣敬一, 仲宗根敏幸, 上田剛生: 口腔領域扁平上皮癌症例についての臨床病理学的検討. 第61回日本口腔科学会総会・学術大会, 2007.

PD07015: 仁村文和, 新崎章, 新垣敬一, 仲宗根敏幸, 牧志祥子: 過去19年間に経験した顎口腔領域における悪性リンパ腫の臨床的検討. 第61回日本口腔科学会総会・学術大会, 2007.

PD07016: 丸山哲昇, 新崎章, 新垣敬一, 仲宗根敏幸, 仁村文和: エナメル上皮腫の臨床病理学的検討. 第61回日本口腔科学会総会・学術大会, 2007.

PD07017: Hajime Sunakawa: Clinical analysis of traumatized teeth in our clinic. Taipei.

PD07018: 新崎章, 張本祐貴子, 仁村文和, 新垣敬一, 仲宗根敏幸: 急性期病院における口腔ケアについて. 第4回日本口腔ケア学会総会・学術大会, 2007.

PD07019: 屋宜宣寿, 新垣敬一, 張本祐貴子, 仁村文和, 仲宗根敏幸: 当科における摂食嚥下障害の評価法と症例検討. 第24回日本障害者学会総会・学術大会, 2007.

- PD07020: 名城依理子, 新崎章, 張本祐貴子, 立津政晴, 仁村文和: 当科における障害者歯科診療実態. 第24回日本障害者学会総会・学術大会, 2007.
- PD07021: 仲宗根敏幸, 新垣敬一, 新崎章, 牧志祥子, 立津政晴: Stage I・II 舌扁平上皮癌に対する頸部郭清術の適応と郭清範囲に関する検討. 九州地区口腔癌研究会, 2007.
- PD07022: 新垣敬一, 新崎章, 比嘉努, 牧志祥子, 仲間錠嗣: 軟口蓋に発症し閉塞性睡眠時無呼吸症候群を呈した巨大な多形成腺腫の一例. 第52回日本口腔外科学会総会・学術大会, 2007.
- PD07023: 仲宗根敏幸, 新垣敬一, 新崎章, 上田剛生, 牧志祥子: 舌扁平上皮癌における後発頸部リンパ節転移に関する臨床病理学的検討. 第52回日本口腔外科学会総会・学術大会, 2007.
- PD07024: 比嘉努, 天願俊泉, 新垣敬一, 仲宗根敏幸, 砂川元: 外科的矯正治療について. 第21回沖縄県歯科医学会, 2007.
- PD07025: 棚田美香, 新垣敬一, 新崎章, 石川拓, 澤田茂樹: 当科における外傷歯の臨床的検討-歯髄処置の時期の検討-. 第7回日本外傷歯学会総会・学術大会, 2007.
- PD07026: 牧志祥子, 砂川元, 新崎章, 新垣敬一, 仲宗根敏幸: 早期舌癌滌除生検症例における免疫組織化学的・臨床病理組織学的検討. 第52回日本口腔外科学会総会・学術大会, 2007.
- PD07027: 張本祐貴子, 新垣敬一, 新崎章, 天願俊泉, 仁村文和: 周術期における口腔ケアの有用性についての検討. 第52回日本口腔外科学会総会・学術大会, 2007.
- PD07028: 嵩元裕之, 仲宗根敏幸, 新垣敬一, 牧志祥子, 仲間錠嗣: 当科における術前動注放射線化学療法の変遷. 第75回日本口腔外科学会九州地方会, 2007.
- PD07029: 牧志祥子, 砂川元, 新崎章, 新垣敬一, 仲宗根敏幸: 選択的動注化学療法を施行した口腔扁平上皮癌の臨床的検討. 第47回日本癌治療学会総会・学術大会, 2007.
- PD07030: 牧志祥子, 奥平多恵子, 石川千恵, 森直樹: 安定化ガレクチン-9のB細胞性リンパ腫に対する細胞増殖抑制とアポトーシス誘導. 第66回癌学会, 2007.
- PD07031: Shigeki Sawada, Mariko Tomita, Chie Ishikawa, Naoki Mori: Downregulation of mitochondrial aspartate glutamate carrier citrin induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2007.

病原生物学分野

A. 研究課題の概要

当分野では感染病原体を一つのツールとして捉え、「がん」と「炎症」の発症機構の解明に取り組んでいる。非感染性の「がん」の発症機構に関しても解析を進めており、「血液・腫瘍医学」教室の側面ももつ。研究対象をウイルス感染症に限定しない点も当分野の特徴である。病原生物学分野の名称の由来もそこにある。また、臨床分野からの大学院生には診療内容にマッチした研究テーマで実験を行なわせている。さらに、「細胞」を用いて試験管内実験で検証したことを「動物」や「ヒト」でも確認し、よりインパクトの強い研究を目指している。「ヒト」を含む集団社会における医学・病理学としての「疫学」の視点からの感染症研究も重要視している。感染病原体としては、発がんウイルスや新興・再興感染症ウイルスはもとより、ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) やレジオネラ (*L. pneumophila*) など取り扱っている。我々の最終目標は「感染症研究を通じて、人類の幸福と福祉に貢献する」ことであり、そのためにワクチンや抗ウイルス薬、がんの予防・治療薬の開発に取り組んでいる。それら候補薬の中には、沖縄の天然資源も含まれ、産学官共同事業としての発展を目指している。さらに、新しいウイルス関連疾患、特にヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 関連疾患を沖縄で見つきたいという野望をもって、研究を行っている。

1. 感染病原体による発がん機構の解析

a. HTLV-1

HTLV-1 は CD4⁺T 細胞を主な宿主とする成人 T 細胞白血病 (ATL) や脊髄症、ブドウ膜炎、肺胞隔炎の原因ウイルスである。HTLV-1 による発がん機構の解明は教室の中心テーマであり、世界一の研究室を目指している。現在、ISI Web of Knowledge で ATL 関連論文を検索すると、論文数で森は世界第 4 位である。内分泌代謝内科学分野、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、那覇市立病院、ハートライフ病院との共同研究である。

(1) 低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor-1: HIF-1)

HIF-1 の活性化は腫瘍細胞の低酸素環境下での増殖、治療抵抗性の獲得、臓器浸潤・転移に重要な役割を果たしている。がん細胞株では通常の酸素濃度下においても HIF-1 の活性化が認められ、これには、がん抑制遺伝子である PTEN や VHL などの欠失が関与している。我々は、HTLV-1 非感染 T 細胞株や健康人末梢血単核球 (PBMC) に比べ、HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 患者 PBMC で特異的に HIF-1 α タンパク質が過剰発現しており、この原因が HIF-1 α mRNA の翻訳効率の高さにあることを示した。また、HTLV-1 のトランスフォーミングタンパク質 Tax が CREB 経路依存性に PI3K-Akt シグナル伝達経路を活性化することで HIF-1 α タンパク質発現を亢進させ、HIF-1 の DNA 結合能および転写活性化能を増強することを明らかにした (Biochem J 2007; 406: 317-323)。

(2) Checkpoint with FHA and RING domains (CHFR)

CHFR は細胞分裂期チェックポイント遺伝子で、その遺伝子産物である CHFR タンパク質が微小管阻害剤処理に反応して染色体の凝縮や核膜の崩壊を遅延させ、細胞分裂前期から前中期への進行を遅らせる。さまざまながん細胞株やがん細胞においては CHFR 遺伝子プロモーター領域の異常メチル化や遺伝子変異により CHFR 遺伝子発現が抑制されており、細胞分裂期チェックポイントが機能していないことが示唆されている。我々は HTLV-1 感染 T 細胞株と ATL 患者 PBMC における CHFR 遺伝子発現を調べた。その結果、HTLV-1 感染 T 細胞株では非感染 T 細胞株に比べて高頻度に CHFR 遺伝子の発現が消失し、ATL 患者では健康人に比べ遺伝子発現が減弱していることを見出した。また、その原因が CHFR 遺伝子プロモーター領域のメチル化によるサイレンシングであることも見出した。CHFR は後述する Aurora A の E3 ユビキチンリガーゼであるが、HTLV-1 感染 T 細胞株に CHFR 遺伝子を導入すると、Aurora A の発現が低下し、NF- κ B 活性と細胞増殖が抑制されるという現象も発見した。

(3) Aurora キナーゼ

Aurora キナーゼは細胞分裂過程に不可欠な役割を担っているタンパク質で、ヒトでは Aurora A, B, C の 3 つの Aurora キナーゼが同定されている。これまでに、多くのがん細胞で Aurora A および B の過剰発現が報告されている。Aurora キナーゼの発現異常からがんの発生に至るまでの経路の解明は、過剰発現した Aurora に依存度の高い悪性腫瘍に対する分子標的治療薬の開発・応用の観点からも意義深い。我々は、HTLV-1 による発がん機構と Aurora キナーゼとの関連を明らかにし、最近開発された Aurora キナーゼ阻害剤の ATL 治療への応用の可能性を検討している。その結果、① HTLV-1 感染 T 細胞株では CHFR の発現抑制により Aurora A タンパク質の分解が阻害されるためその過剰発現が認められ、CHFR の発現増強および Aurora A の発現阻害はともに HTLV-1 感染 T 細胞の増殖を抑制することから、これらの分子が ATL 治療の標的となりうることを見出し、② HTLV-1 感染 T 細胞株においては、Aurora キナーゼ阻害剤により特異的に細胞死が誘導され、患者より分離した ATL 細胞においても、Aurora キナーゼ阻害剤により健康人 PBMC に比べ有意に細胞生存率が減少することを見いだした。さらに、③ Aurora A は Tax 依存性の NF- κ B 活性化を増強した。

(4) ARK5

ARK5 は新規 AMPK 関連キナーゼで栄養飢餓環境でのがん細胞の生存への関与が示唆され、その発現と大腸がんや多発性骨髄腫の浸潤性、予後との間には相関が認められる。我々は、HTLV-1 感染 T 細胞株で ARK5 が過剰発現していることを見いだした。また、Tax は転写レベルで ARK5 の発現を誘導し、これには Tax による NF- κ B の活性化が必要であることが明らかになった。siRNA を用いて HTLV-1 感染 T 細胞株の ARK5 発現をノックダウンするとグルコース非存在下での生存率が低下した。これらの結果から、ARK5 は Tax による NF- κ B 活性化によってその発現が誘導され、HTLV-1 感染 T 細胞のグルコース飢餓環境での生存維持に関与していることが明らかになった。

(5) マイクロ RNA

近年、マイクロ RNA の発現異常とがんの発生・進展と

の関連が示唆されているが、マイクロ RNA の発現制御の分子機構や標的遺伝子に関しては未知の点が多く、マイクロ RNA と ATL 発症との関連を検討した報告はない。我々は、HTLV-1 感染 T 細胞におけるマイクロ RNA 発現を網羅的に解析し、発現異常の見られるマイクロ RNA により制御される遺伝子群の HTLV-1 潜伏感染維持における機能を解析して、ATL における宿主マイクロ RNA の役割を解明することを目的として研究を開始した。現在、HTLV-1 感染および非感染 T 細胞株でのマイクロ RNA 発現をマイクロアレイにて解析中である。

(6) CD69

CD69 は膜貫通型タンパク質であり、activation inducer molecule として T または B リンパ球の活性化後、非常に早い段階で発現する。CD69 刺激は TGF- β の産生を誘導することで T 細胞の分化や抗原提示を抑制し、免疫抑制的に働くことが報告されている。ATL は免疫不全が背景にあることが知られているが、ATL 細胞や HTLV-1 感染 T 細胞株で CD69 の発現が確認された。HTLV-1 のトランスフォーミングタンパク質 Tax は転写レベルで CD69 遺伝子の発現を制御しており、プロモーター領域の -255/+16bp が必須であった。Tax 変異体や CD69 転写調節領域欠失変異体、NF- κ B シグナルに関与する分子や CREB の優性抑制変異体による解析からは、Tax 応答領域は 2 つの NF- κ B と CREB 結合配列であることがわかった。さらに、変異導入により 2 つの Egr 結合配列も Tax 応答領域であることが明らかとなった。

(7) MMP-7

ATL の特徴として、ATL 細胞の多臓器浸潤がある。MMP は細胞外マトリックスの分解に寄与し、細胞の増殖や運動、血管新生、がん細胞の転移・浸潤などと深く関わっている。我々は HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞で MMP-7 が mRNA やタンパク質レベルで発現亢進していることを見出した。さらに HTLV-1 感染が MMP-7 mRNA 発現を誘導し、Tax が AP-1、特に JunD の活性化を介して MMP-7 遺伝子の転写を亢進させることも明らかにした。現在、MMP-7 の細胞浸潤における関与について siRNA による MMP-7 のノックダウンを行い、解析を進めている。

(8) MMP-14

MMP-14 の発現に関しても HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞で亢進していることを見出した。やはり、HTLV-1 感染は MMP-14 mRNA 発現を誘導し、Tax により MMP-14 遺伝子の転写は亢進した。転写の亢進に NF- κ B 経路の関与を示唆させる結果を得ており、現在、転写調節機構を解析している。

(9) カベオリン-1

カベオラは細胞膜の陥凹構造であり、細い開口部と 50-80nm の内腔をもつ。カベオラは大半の細胞に存在するが、リンパ球には存在しない。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。我々は HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞がカベオリン-1 を強く発現していること、HTLV-1 感染や Tax がカベオリン-1 mRNA 発現を誘導することを見出した。カベオリン-1 の遺伝子発現制御機構について、現在、解析を進めている。また、カベオリン-1 は TGF- β レセプターと結合して、シグナルを

阻害することが知られている。HTLV-1 感染 T 細胞では TGF- β シグナルが阻害されており、カベオリン-1 の関与について解析を始めている。

(10) IL-6 レセプター (IL-6R)

IL-6 は HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞で恒常的に発現しており、Tax は NF- κ B 活性化を介して、IL-6 の転写を活性化する。一方、IL-6R は IL-6 と結合する分子量 80kDa の IL-6R α 鎖と、これと複合体を形成し、シグナルを伝達する gp130 分子とから構成される。我々は、RT-PCR やフローサイトメトリーによる検討の結果、HTLV-1 感染 T 細胞株は非感染 T 細胞株に比べ、IL-6R α 鎖と gp130 の発現が亢進しており、Tax の発現とも相関することを見出した。そこで、Tax によりこれらレセプターの発現が誘導されるのかを検討したところ、Tax は IL-6R α 鎖と gp130 の mRNA 発現を増強した。gp130 のプロモーター領域を含むルシフェラーゼ発現プラスミドを用いたレポーターアッセイの結果、Tax は gp130 のプロモーター活性を増強し、それには Tax による NF- κ B 活性化が必須であった。転写開始点より上流-191/+64bp に Tax 応答領域を見出し、現在、さらに詳細なプロモーター領域の解析を行っている。

(11) Activation-induced cytidine deaminase (AID)

細胞ゲノムの不安定性の誘導はがん化に必須の基盤であり、Tax タンパク質も細胞の DNA 修復機構の阻害と細胞周期のチェックポイント制御の逸脱を誘導することが知られているが、その詳細は不明である。一方、AID はシチジン脱アミノ活性をもち、ヒトの免疫グロブリン遺伝子を改変する能力を有する遺伝子編集酵素である。これまで AID は、活性化した B リンパ球でのみ発現し、生理的に機能しているものと考えられてきたが、最近の研究で抗体遺伝子だけでなく、その他の遺伝子にも変異を導入し、発がんとの関連が示唆されるようになってきた。我々は HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞に選択的に AID が発現していることを見出した。HTLV-1 感染や Tax の誘導は T 細胞に AID の発現を誘導し、NF- κ B 活性化が重要であった。現在、AID プロモーターの解析を開始している。

(12) 糞線虫と HTLV-1 の重感染

糞線虫保有者での抗 HTLV-1 抗体陽性率は高い。また、重感染者からの ATL 発症率は高い。糞線虫症という慢性持続感染が、HTLV-1 感染細胞に干渉し、白血病化のプロセスを進めている可能性がある。ネズミ糞線虫抗原は T 細胞株に IL-2R α 鎖や CD69 の発現を誘導した。現在、T 細胞活性化や増殖、ならびにウイルスの増殖に及ぼす糞線虫の影響を検討している。また、重感染者への駆虫剤投与によるリンパ球の活性化やプロウイルス量の変化も解析予定である。

b. EB ウイルス (EBV)

EBV はバーキットリンパ腫 (BL) やホジキンリンパ腫 (HL) などの原因ウイルスである。これらの腫瘍細胞は種々のサイトカイン、ケモカイン、増殖因子、増殖因子レセプター、細胞接着分子を発現しており、発がんおよび臨床病態への関与が示唆されている。我々は EBV がコードする LMP-1 による宿主細胞の遺伝子発現制御機構を中心に解析している。

(1) LMP-1 による CD69 発現誘導機構

EBV 感染不死化 B リンパ球や BL 細胞株が CD69 を発現することを見出した。EBV の LMP-1 は B 細胞の不死化に必須であり、宿主細胞の細胞膜に分布し、膜直下のシグナル伝達分子に活性化刺激を強制的に伝達する。LMP-1 が CTAR-1 および CTAR-2 領域を介して TRAF2→NIK→IKK シグナル経路を活性化し、NF- κ B を活性化することで CD69 の転写を増強することを明らかにした。現在、LMP-1 ノックダウンによる CD69 発現の変化を解析中である。

(2)LMP-1 による c-Met 発現制御機構

LMP-1 が HGF レセプター、c-Met 遺伝子の転写を活性化することを見出し、c-Met プロモーター上の LMP-1 反応領域や LMP-1 の CTAR-1 および CTAR-2 領域の関与について解析を行なっている。

(3)NK/T 細胞リンパ腫

EBV は NK/T 細胞リンパ腫の発症にも関与している。EBV 感染 T 細胞リンパ腫株や NK 細胞リンパ腫株に CD69 が高発現していることを見出し、その発現制御機構について解析を進めている。また、EBV 感染 NK/T 細胞リンパ腫はウイルス抗原の発現が少なく、宿主免疫からの回避により予後が悪いことが指摘されている。我々は、以前にヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDACI) が EBV のウイルス抗原の発現を誘導することやリンパ腫の生存シグナルである NF- κ B や AP-1 活性を抑制することを報告している。HDACI が EBV 感染 NK/T 細胞リンパ腫にアポトーシスを誘導することを見出し、作用機序について解析をしている。

(4)IL-13

IL-13 は B 細胞の生存に重要な働きをしていることが知られているが、我々は BL 細胞株で IL-13 が高発現していることを見出した。LMP-1 は IL-13 発現を転写レベルで誘導し、プロモーター上の NF-AT および AP-1 結合配列が重要であった。現在、IL-13 の BL 発症における役割について解析を行っている。

c. カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV)

KSHV はカポジ肉腫の原因ウイルスであるが、B 細胞腫瘍である原発性体腔液性リンパ腫 (PEL) の発症にも関与している。PEL 細胞株において STAT3 のリン酸化と KSHV 感染の有無に相関がみられ、STAT3 のリン酸化は IL-6 および IL-6R (α 鎖と gp130) の発現とも相関があった。KSHV 感染による IL-6/IL-6R の誘導や STAT3 リン酸化に及ぼす影響について解析を行っている。また JAK 阻害剤 AG490 は STAT3 のリン酸化を認めた PEL 細胞株にアポトーシスを誘導することを見出し、抗腫瘍効果について解析中である。

d. *H. pylori*

H. pylori の病原因子 *cag* PAI や NF- κ B の活性化は胃癌において重要なことが示されている。*H. pylori* 感染者の胃上皮細胞では Akt のリン酸化が認められることを見出した。胃上皮細胞株への *H. pylori* 感染は *cag* PAI 依存性に Akt を活性化し、Re1A をリン酸化した。PI3K 阻害剤 LY294002 で細胞を前処理すると、感染により誘導される Akt と Re1A のリン酸化が抑制され、NF- κ B の転写活性も阻害された。また IL-8 mRNA の発現や産生も抑制された。しかし、NF- κ B の DNA 結合能は変化しなかった。Akt の優性抑制変異体の導入は *H. pylori* 誘導性の NF- κ B 転写活性を抑制した。現在、Akt がリン酸化する

他の分子のリン酸化について解析を加えている。その他、p38 のリン酸化も誘導されるため、p38 阻害による Re1A のリン酸化を含む下流のシグナル伝達経路 (MSK1, CK2, ATF-2) や Re1A のアセチル化、ケモカイン発現への影響についても調べている。また、前述したカベオリン-1 の発現も *H. pylori* は *cag* PAI 依存性に誘導するため、その発現制御機構を解析している。

2. ホジキンリンパ腫 (HL) の発症機構の解析

a. CD30 による RANTES/CCL5, MIP-3 α /CCL20, c-Met 発現制御機構

CD30 は HL 細胞株、L-428 をマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体、Ki-1 抗体が認識する膜タンパク質として報告され、TNF レセプターファミリーに属する。CD30 シグナルは細胞増殖から細胞死に至る多様な作用をもたらす。HL では CD30 過剰発現がリガンド CD30L に依存せず、自己活性化を起こして NF- κ B を活性化することが知られている。CD30 の C 末端領域が RANTES/CCL5, MIP-3 α /CCL20 を TRAF2/5→NIK→IKK→NF- κ B シグナル伝達経路を介して発現誘導することを明らかにした。CD30 は c-Met の発現も亢進することを見出し、現在、その発現制御機構について解析を行っている。また、c-Met の機能解析のため、siRNA によるノックダウンを行い、増殖能の変化などを調べている。

b. CD30 による COX-2 発現制御機構

COX-2 はプロスタノイド合成の律速酵素であり、腫瘍細胞に高発現し、腫瘍細胞自身の増殖を促進するとともに、血管新生を促進することで腫瘍細胞への栄養供給を増加し、さらに生体の免疫能も低下させることが報告されている。最近、HL のリンパ節では 70% の症例で COX-2 の発現が認められることが報告された。しかしながら、その発現制御機構や役割については不明である。我々は HL 細胞株、L-428 が COX-2 を高発現していることを見出した。また、COX-2 阻害剤は G₁ 期での細胞周期停止とアポトーシスを誘導した。さらに CD30 は COX-2 の発現を誘導した。現在、HL の COX-2 発現制御機構について解析を行なっている。

c. PI3K-Akt

HL 細胞株における Akt 活性を検討したところ、B 細胞由来細胞株において Akt と Re1A のリン酸化を認めた。HL のリンパ節においても同様に Akt のリン酸化を認めた。そこで PI3K 阻害剤 LY294002 を用いて、PI3K-Akt シグナルの HL 細胞生存維持への関与を検討した。LY294002 は Akt のリン酸化を抑制し、細胞周期の G₁ 期あるいは G₂-M 期停止とアポトーシスを誘導した。現在、さらに詳細な抗腫瘍効果の分子機構について解析を進めている。

3. 生存シグナルを標的としたがんの新規治療法の開発

がん細胞の生存シグナルには、NF- κ B, AP-1, Jak-Stat, PI3K-Akt, JNK, Wnt などがあり、これら生存シグナルをスクッドミサイルのように、ピンポイントで攻撃するのが分子標的療法である。従来の絨毯爆撃のような化学療法に比べ、からだに優しいがん治療法である。教室ではこの分子標的療法の臨床応用に向けて、さまざまな取り組みを行っている。

a. Am80

芳香族アミド骨格を有する化合物 Am80 は強力なレチノイド活性を有し、レチノイド核内受容体のうち RAR α サブタイプに選択的である。一方、 β サブタイプには弱く、 γ サブタイプおよび3種の RXR には結合しない。さらに化学的に安定であり、脂溶性が軽減されていることから長期間体内に蓄積することがない。実験的には急性前骨髄球性白血病細胞株の分化誘導効果は古典的レチノイド ATRA の10倍とされており、現在、急性前骨髄球性白血病の治療薬として認可されている。この Am80 は HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞の NF- κ B や AP-1 活性を抑制し、細胞周期停止とアポトーシスを誘導した。マウスモデルでも抗 ATL 効果を認めたが、これらの作用はレチノイド核内受容体非依存性であると思われた。現在、皮膚科学分野および内分泌代謝内科学分野と共同で ATL に対する臨床試験を開始すべく準備を行っている。

b. NIK-333

非環式レチノイド NIK-333 は原発性肝がんの切除後再発予防に有効であることが報告されており、ATRA に比べ毒性や副作用が少ないことが知られている。NIK-333 の抗 ATL 効果について我々は既に報告しているが、HL 細胞株に対しても NIK-333 は抗腫瘍効果を認めており、その作用機序について解析を行っている。

c. ビスホスホネート製剤(BPs)

BPs は破骨細胞にアポトーシスを誘導することで骨吸収を抑制し、骨代謝疾患や高カルシウム血症の治療に用いられている。破骨細胞のみでなく、乳がん細胞、前立腺がん細胞、骨髄腫細胞や白血病細胞に対してもアポトーシスを誘導することが報告され、直接の抗腫瘍効果も示唆されている。BPs は ATL の高カルシウム血症の治療にも用いられているが、抗 ATL 効果については不明である。そこで第三世代 BPs の一つ、incadronate の HTLV-1 感染 T 細胞株および ATL 細胞に対する作用を検討した。incadronate はメバロン酸代謝経路を阻害した。Ras 関連タンパク質、Rap1A のプレニル化を阻害し、アポトーシス阻害タンパク質、survivin の発現抑制を起こすことで、HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞に細胞周期の S 期での停止とアポトーシスを誘導した。免疫不全マウスにおいても抗腫瘍効果がみられたことより、incadronate は直接の抗 ATL 効果も有すると考えられた(Br J Haematol 2007; 136: 424-432)。

d. 17-AAG

HSP90 はさまざまながん遺伝子産物と結合して、それらのタンパク質安定化に寄与しており、HSP90 阻害剤は HSP90 と結合することにより、こうした HSP90 とその結合タンパク質との結合を阻害し、分解を促進する。近年、HSP90 阻害剤は Akt の発現・活性抑制や survivin の分解促進により抗腫瘍活性をもたらすことが報告されている。17-AAG は HSP90 阻害剤ゲルダナマイシンの誘導体であり、臨床試験が進行中である。HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞は、HSP90 の発現がタンパク質レベルで亢進していた。17-AAG は HTLV-1 感染 T 細胞株に細胞周期の G₁ 期停止と

アポトーシスを誘導した。さらに 17-AAG は、ATL 細胞選択的にその生存率を低下させた。その分子機序は PI3K-Akt, NF- κ B, AP-1 シグナル伝達経路の抑制と survivin, XIAP, cyclin D1, CDK4, CDK6 の分解であった(Int J Cancer 2007; 120: 1811-1820)。

e. ガレクチン9(Gal-9)

Gal は β -ガラクトシドに親和性をもつレクチンファミリーであり、哺乳類では14種類の Gal が発見されている。Gal-9 は種々の細胞にアポトーシスを誘導することが知られており、T 細胞に対する影響を天然型 Gal-9 の改変体である安定化 Gal-9 を用いて検討した。Gal-9 は健康人の PBMC に比べ、HTLV-1 感染 T 細胞株および ATL 細胞の生存率を著明に低下させた。その効果は β -ガラクトシド結合性に依存しており、Gal-9 は細胞周期の G₁ 期あるいは G₂-M 期停止とアポトーシスを誘導した。Gal-9 は NF- κ B 活性を阻害し、細胞周期関連タンパク質(cyclin D1, cyclin D2, cyclin B1, CDK1, CDK4, CDK6, Cdc25C, c-Myc)およびアポトーシス阻害タンパク質(XIAP, cIAP2, survivin)の発現を抑制した。さらにマウスでも抗腫瘍効果を観察した(Int J Cancer; 120: 2251-2261) (特許出願中)。また、BL 細胞株や HL 細胞株に対しても抗腫瘍活性を有し、NF- κ B 活性に加え、AP-1 活性も阻害することを明らかにした(Br J Haematol, in press)。肝がん細胞株にも抗腫瘍活性があり、分子機構を解析中である。

f. SP600125

JNK は HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞で恒常的に活性化しているが、AP-1 活性との関連やその役割については不明である。我々の検討では、JNK 活性と AP-1 活性には関連がない。SP600125 は選択的 JNK 阻害剤であり、この薬剤を用いて JNK の役割を検討した。SP600125 は c-Jun のリン酸化は阻害したが、JunD の DNA 結合には影響しなかった。アポトーシスの誘導効果は認めず、cyclin D1 の発現を抑制することで細胞周期を G₁ 期で停止させた。現在、G₁ 期停止の分子機構についてさらに詳細に解析中である。

g. STI-571

STI-571 は慢性骨髄性白血病の原因遺伝子である Bcr-Abl のチロシンキナーゼ活性選択的阻害剤であり、治療薬として好成績を修めているが、PDGF-R のチロシンキナーゼ活性も阻害することが知られている。HTLV-1 感染 T 細胞株の一つ、MT-2 は PDGF-R を介して Stat5 が活性化しているという報告があり、STI-571 は Stat5 の活性を阻害する可能性がある。そこで、STI-571 の MT-2 細胞における Stat5 活性に及ぼす影響を検討した。STI-571 は Stat5 のリン酸化と DNA 結合を阻害した。増殖に及ぼす影響を検討すると、濃度依存性に増殖の低下を認め、アポトーシスを誘導した。アポトーシスの誘導は Bcl-xL と XIAP の発現低下によるものであった。

h. フコイダン

フコイダンはフコースを主成分とし、このフコースに硫酸基がついた多糖である。抗がん作用や抗ウイルス作用が報告されており、我々はオキナワモズク由来フコイ

ダンの抗腫瘍効果について研究している。ATL に対する治療薬や発症予防薬としての可能性を検討したところ、フコイダンには抗 ATL 効果が見られた。現在、HTLV-1 キャリアやくすぶり型 ATL 症例、HTLV-1 関連脊髄症症例にフコイダンを投与し、プロウイルス量の変化を観察しているが、プロウイルス量の低下を認める症例も散見される。また、フコイダンは *in vitro* にて胃がん細胞株にも細胞周期の G₁ 期あるいは G₂-M 期停止とアポトーシスを誘導し、抗がん剤であるシスプラチンの抗腫瘍効果を増強した。ヌードマウス移植がん細胞株に対する抗腫瘍効果も検討したが、フコイダンは単独で効果を認めた。また、シスプラチンの抗腫瘍効果も増強し、シスプラチンの副作用による体重減少を軽減した。フコイダンはマウス肉腫細胞株 S180 に対しても、ヌードマウスの移植系で抗腫瘍効果を認めた。しかしながら、*in vitro* ではフコイダンは S180 に直接の増殖抑制をもたらさなかった。興味あることに、マウスマクロファージ細胞株との共培養で、フコイダンは S180 に細胞増殖抑制をもたらした。この作用機序として、フコイダンによるマクロファージへの iNOS 発現の誘導と、その結果としての NO の産生増強による S180 への細胞増殖抑制効果を明らかにした。さらに、フコイダンによる iNOS 発現誘導は NF- κ B 活性化による iNOS 遺伝子の転写活性化であった。現在、マウスにおける NO 産生誘導の確認とこれらフコイダンの作用におけるウロン酸および硫酸基の関与を検討している。

i. ベニバナボロギク

ベニバナボロギクはアフリカ原産の帰化植物であり、抗酸化作用や抗炎症作用、抗がん作用などが知られている。ベニバナボロギクの熱水抽出物を用いて、抗 ATL 効果を検討した。ベニバナボロギク抽出物は健康人の静止期 PBMC に比べて、活性化リンパ球や ATL 細胞の生存率を低下させた。細胞株における検討でも、非感染 T 細胞株やマクロファージ細胞株に比べて HTLV-1 感染 T 細胞株の増殖を有意に抑制した。増殖抑制はアポトーシスの誘導であり、NF- κ B と AP-1 活性を抑制すること、cIAP2 の発現を抑制することを明らかにした。さらに、動物モデルにおいても抗腫瘍効果を確認した。また、ベニバナボロギク抽出物は、フコイダン同様にマウスマクロファージ細胞株において iNOS 遺伝子の転写を NF- κ B 依存性に活性化し、NO 産生を増強した。現在、ベニバナボロギク抽出物中に含有されるイソクロロゲン酸の関与について検討している。また、マウスマクロファージの NO 産生誘導効果についてはマウス肉腫細胞株 S180 への抗腫瘍効果を *in vitro* で確認しており、マウスに移植した S180 に対する増殖抑制効果や NO 産生誘導効果を検証する予定である(特許出願中)。

j. ホノキオール

マグノリア(モクレンの類)の成分、ホノキオールは最近、慢性リンパ性白血病や多発性骨髄腫の新規治療薬としての可能性が示唆されている。我々は、このホノキオールに抗 ATL 効果のあることを *in vitro* および *in vivo* で確認した。NF- κ B, AP-1, Jak-Stat, PI3K-Akt シグナ

ルに対する抑制作用を確認しており、これらシグナルの下流分子の発現を解析中である。

k. ritonavir

ritonavir は HIV のプロテアーゼ阻害剤であり、AIDS の治療薬として使用されているが、近年、HIV のプロテアーゼ阻害剤がカポジ肉腫に対して抗腫瘍効果があることが報告された。我々は ATL の新規治療薬としての可能性も検討し、*in vitro* および *in vivo* での抗 ATL 効果を確認し、作用機序が NF- κ B 活性阻害であることを明らかにした。悪性リンパ腫や PEL は AIDS 患者に合併することが知られており、これらの腫瘍細胞は恒常的に NF- κ B が活性化している。HL 細胞株、BL 細胞株、PEL 細胞株に ritonavir を作用させると、アポトーシスが誘導されることを見出した。PEL に対しては免疫不全マウスを用いて *in vivo* での抗腫瘍効果も確認した。ritonavir は PEL 細胞株の I κ B α のリン酸化を阻害し、NF- κ B 活性を抑制した。その結果、Bcl-xL と survivin の発現を抑制することがアポトーシス誘導機序の一つであると考えられた。また、EBV 感染不死化 B リンパ球に対する抗腫瘍効果も *in vitro* および *in vivo* で明らかにした。

l. バイカリン, バイカレイン, オウゴン

上記薬剤は漢方製剤、黄ごんの成分であり、NF- κ B, AP-1, NF-IL6, ERK, JNK 活性の阻害効果が報告されている。HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞に対する抗腫瘍効果を検討したところ、これらの薬剤には細胞周期の G₁ 期停止およびアポトーシス誘導効果が認められた。現在、NF- κ B や AP-1 活性、さらに細胞周期およびアポトーシス関連タンパク質の発現に及ぼす影響について解析を進めている。

m. 亜砒酸, プロテアソーム阻害剤, I κ B α リン酸化阻害剤, ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDACI), クルクミン

PEL の新規治療法を開発する目的で、上記薬剤の効果を検討している。これら 5 剤はいずれも PEL 細胞株にアポトーシスを誘導した。これら薬剤に共通の性質として、NF- κ B 阻害効果があるが、AP-1 を含めた他の生存シグナルに及ぼす影響も検討中である。また、HDACI である FR901228 の抗 ATL 効果については既に報告しているが、他の HDACI である LBH589B の抗 ATL 効果についてもマウスにおいて検証し、近く臨床試験が我が国で行われる予定である。

n. 宮古ビデンス・ピローサ(B. p.)

宮古島のタチアワユキセンダングサである宮古 B. p. には抗菌活性や抗酸化作用などが知られている。抗 ATL 活性については *in vitro* および *in vivo* で検証し、作用機序について解析を進めている。また、マウスマクロファージの NO 産生に関しても iNOS 発現を NF- κ B 依存的に誘導することを明らかにした。興味あることに、B. p. は LPS 誘導性 iNOS の発現は抑制することを見いだしている。今後は B. p. 抽出物に含有されるカフェ酸や B. p. 抽出物の分画による作用解析を行い、有効成分を同定する予定である。さらに、マウス肉腫細胞株に対する作用につい

でも検討を行う。

o. 温熱療法

43°C, 4時間の温熱刺激が HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞にアポトーシスを誘導し, 健常人の PBMC に対してはそのような効果がないことを見出した。今後は, この選択的 HTLV-1 感染 T 細胞アポトーシス誘導機構について, HSP の発現を中心に解析を行う予定である。

p. インドール 3 カルビノール (I3C)

I3C はブロッコリー, ケール, キャベツなどのアブラナ科に含まれる植物成分で, 抗がん作用の報告がみられる。I3C の抗 ATL 効果について *in vitro* および *in vivo* で検証した。また, その作用機序は NF- κ B と AP-1 の阻害であった。

q. フコキサンチン, フコキサンチノール

ワカメより抽出したカロテノイドであるフコキサンチン, フコキサンチノール(フコキサンチンの代謝産物)の抗 ATL 効果を *in vitro* および *in vivo* で明らかにした。また両カロテノイドはオキナワモズクからも抽出されることから, 現在, フコイダンの相乗効果について検討中である。さらに, B 細胞性悪性リンパ腫や胃がん細胞株に対する抗腫瘍効果も認めている(特許出願中)。また, マウスマクロファージの LPS 誘導性 NO の産生を iNOS mRNA 発現を抑制することで両カロテノイドは阻害した。現在, iNOS 遺伝子転写調節領域に及ぼす影響を検討している。

r. ヒップリスタノール

サンゴ礁生物由来ヒップリスタノールは eIF4A の活性を阻害するタンパク質翻訳阻害物質である。抗 ATL 効果を *in vitro* および *in vivo* で認め, その作用機序を解析中である。

4. 新規抗ウイルス剤の開発

a. 醗酵モモタマナ

モモタマナには抗菌活性, 抗酸化作用, 抗炎症作用などがあることが知られている。乳酸菌により醗酵処理を施したモモタマナの葉を熱水抽出し, 凍結乾燥した醗酵モモタマナの抗ウイルス活性を検討した。モモタマナは単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) および HSV-2 に対して中和活性を有し, プラーク形成抑制試験ではウイルスの吸着および侵入過程を阻害した。抽出物の XAD-2 分画を用いた検討では, 25%メタノールおよび 50%メタノール分画にプラーク形成抑制活性を認めた。現在, モモタマナの抗酸化成分であるケブラグ酸やコリラジンの抗ウイルス効果について検討している(特許出願中)。また, ポリオウイルスに対しても抗ウイルス活性を有しており, 今後, インフルエンザウイルスについても検討を行う予定である。

b. ベニバナボロギク

抗 ATL 効果を認めたベニバナボロギク抽出物は, HSV-1 および HSV-2 に対しての中和活性およびウイルス増殖抑制活性も有していた。プラーク形成抑制試験では, ウイルスの吸着および侵入過程を阻害していた。ベニバナボロギクの抗酸化成分であるイソクロロゲン酸にも HSV の

プラーク形成を抑制する作用がみられた(特許出願中)。

c. 宮古 B. p.

ウイルスの中和効果と吸着阻害による抗 HSV 活性を有することを見出した。しかし, マウス感染モデルで塗布による効果を調べたが, 無効であった。現在, 経口投与による効果を確認中である。また, C 型肝炎ウイルス (HCV) のレプリコンシステムを用いて, 抗 HCV 活性を検討したところ, 有効であった。その作用機序について解析中である。

d. Gal-9

抗 HSV 活性に関して検討したところ, 中和活性はみられなかったが, 吸着前, 吸着時, 侵入時に Gal-9 を作用させるとプラーク形成が抑制された。さらに, 抗 HCV 活性も有することを確認し, 現在, 詳細な作用機序について解析中である。

e. フコイダン

フコイダンにも抗 HCV 活性を認め, 現在, 作用機序を解析中である。また C 型肝炎症例にフコイダンを投与する臨床試験において, ウイルス量の低下と肝機能の改善を認めた症例が存在した。現在, 症例数を増やし, 生体内での作用機序についても解析中である。

f. ハンノキエキス

フランキア菌が共生している根茎を含むハンノキを発酵させて, フランキア菌を繁殖させ, この発酵物を蒸留等で抽出したハンノキエキスには *in vivo* での抗菌作用や駆虫効果が報告されている。抗 HSV 活性について検討したところ, 中和活性を認めており, 現在, プラーク形成試験や感染マウスでの抗ウイルス活性を検討している。

5. 感染症や代謝疾患の病態解析

a. デングウイルスと肝傷害

デングウイルスは肝傷害を引き起こすが, 我々は肝細胞が TRAIL/Apo2L に感受性があり, デングウイルスは肝細胞に感染後, TRAIL/Apo2L の発現を増強することにより, アポトーシスを誘導することを明らかにした。また, デングウイルスのコアタンパク質がアポトーシスを誘導することを見出しており, その分子機構を解析する予定である。

b. ウエストナイルウイルス (WNV) の脳炎発症機構

WNV は脳炎や髄膜炎などの中枢神経障害をきたし, その病態には神経細胞死の関与が示唆されている。また, 末梢血リンパ球減少と脳炎患者の予後との関連も報告されている。しかしながら, WNV 感染による神経細胞や T 細胞の細胞死に関して, その分子機構は不明である。我々は WNV が神経細胞株や T 細胞株に感染し, アポトーシスを誘導することを示した。神経細胞のアポトーシスには WNV 感染による Bcl-2 や Bcl-xL の発現低下および Bax の発現増強が関与していた。一方, T 細胞アポトーシスにおいては, XIAP および survivin の発現低下に加え, TRAIL/Apo2L, FasL, TNF- α の発現誘導もみられ, T 細胞はこれら TNF ファミリーによりアポトーシスが誘導された。以上の結果, T 細胞アポトーシスには, WNV 感染による直接の細胞傷害以外に WNV 感染 T 細胞から産生されるアポトーシス誘導因子や T 細胞相互の接触による Fas や TRAIL/Apo2L を介したアポトーシス誘導の可能性も示唆された。また, 最近, WNV の感染防御に CCR5 が関与して

いるという報告があり、そのリガンドである RANTES/CCL5 の発現も感染病態に重要な役割を担っていることが推測される。我々は WNV 感染が神経細胞に NF- κ B 依存的に RANTES/CCL5 を発現誘導することを見出した。

c. 日本脳炎ウイルス (JEV) の脳炎発症機構

JEV 感染も神経細胞に TRAIL/Apo2L の発現を誘導し、アポトーシスを誘導することを見出した。さらに日本脳炎患者の血清および脳脊髄液に高濃度の TRAIL/Apo2L を検出した。現在、TRAIL/Apo2L 以外のアポトーシス誘導シグナルについても解析を行っている。最近、WNV が脳血液関門を通過して神経症状を引き起こすためには TLR3 シグナルを介した TNF- α の発現が必要であるという報告がなされた。そこで、JEV による脳炎発症と TNF- α の関与について TNF-R p55 ノックアウトマウスを用いた感染実験を行ない、解析している。

d. HTLV-1 関連肺疾患

HTLV-1 関連肺疾患においては感染リンパ球の役割は重要である。しかし、肺の上皮細胞における HTLV-1 感染の有無やその役割については報告がない。我々は、HTLV-1 が肺上皮細胞に感染し Tax を発現することを明らかにした。感染肺上皮細胞は種々のサイトカイン、ケモカイン、細胞接着分子を発現しており、NF- κ B や AP-1 の活性化に依存していた。さらに Tax トランスジェニックマウスや肺疾患症例の肺上皮細胞に Tax の発現を確認した。今後は、肺疾患症例の肺胞洗浄液中単核球のプロウイルス定量や制御性 T 細胞の解析を行う予定である。なお、本研究は分子病態感染症学分野との共同研究である。

e. HTLV-1 の母児感染

共同研究施設である上村病院を受診した全妊婦の抗 HTLV-1 抗体陽性率は、1989 年の 7.3% に比べ、2002 年は 2.1% まで低下していた。今回の検討では、1989 年以後に出生した 13 歳以下の妊婦は存在せず、HTLV-1 感染の予防策は 2002 年までの抗体陽性率の低下には関与していない。授乳期間の短縮や人工栄養の増加が影響していると思われる、この要因の特定を今後、行う予定である。また、母親の母乳と末梢血 PBMC のプロウイルスを定量しているが、母乳中のプロウイルス量が著明に高値の婦人が存在した。4 名の母乳哺育児の抗体検査も施行し、1 名の抗体陽性者を認めた。母乳中のプロウイルス量が児のキャリア化に対する予測因子となりうるのか、さらに症例数を増やして検討を行う予定である。

f. *H. pylori* の胃炎発症機構

MIP-3 α /CCL20 は未熟樹状細胞の抗原部位への動員や腸管指向性メモリー T 細胞の遊走を誘導し、消化管の炎症に関わるケモカインである。我々は *H. pylori* 感染胃粘膜における MIP-3 α /CCL20 発現や *H. pylori* による MIP-3 α /CCL20 発現誘導機構について解析した。*H. pylori* 感染胃炎症例の胃粘膜上皮に MIP-3 α /CCL20 発現を認めた。*H. pylori* 感染により胃上皮細胞株に MIP-3 α /CCL20 mRNA の発現誘導が観察されたが、*cag* PAI 欠損株では誘導はみられなかった。*H. pylori* の MIP-3 α /CCL20 遺伝子転写活性化には -92/-83bp に存在する NF- κ B 結合配列が重要であり、NIK \rightarrow IKK \rightarrow NF- κ B というシグナル伝達経路を介することを明らかにした。また、IKK α や IKK β

と結合シタンパク質の安定化に關与する HSP90 の重要性も明らかにした (Infect Immun 2007; 75: 5223-5232)。マクロファージや樹状細胞から産生される Th1 サイトカイン IL-12 p40 の発現に関して、*H. pylori* 感染胃粘膜において発現が亢進しているという報告はあるが、発現細胞や発現誘導機構については不明である。我々は免疫染色により、*H. pylori* 慢性胃炎症例の胃粘膜ではマクロファージに加え、胃上皮細胞やリンパ球に IL-12 の発現を確認した。*cag* PAI 依存性に胃上皮細胞で IL-12 p40 mRNA が発現誘導されることを見出し、その発現制御機構を明らかにした。また、T 細胞からも IL-12 や IL-8, IL-13, IL-2R α 鎖が発現誘導されることを確認した。T 細胞において *H. pylori* は *cag* PAI 以外に VacA も利用しており、VacA の作用機序について解析を行っている。

g. *L. pneumophila* の肺炎発症機構

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。レジオネラ肺炎の発症におけるマクロファージの重要性は知られているが、肺の上皮細胞の関与は不明である。我々は *L. pneumophila* が肺上皮細胞株に感染後、NIK \rightarrow IKK \rightarrow NF- κ B 経路を活性化し、IL-8 を誘導することを明らかにした。その発現誘導には、HSP90 や *L. pneumophila* の病原因子 (Dot/Icm と flagellin) が関与していた (BMC Microbiol 2007; 7: 102)。また、レジオネラ肺炎症例の血清 MIP-3 α /CCL20 が高値であることを見出し、肺上皮細胞に MIP-3 α /CCL20 を発現誘導する分子機構を明らかにした。さらに肺上皮細胞における p38 や Akt の活性化誘導も観察しており、NF- κ B 経路との関連やアポトーシスとの関連についても解析を行っている。また、T 細胞に対する *L. pneumophila* の作用の解析を行ったところ、細胞内で増殖し IL-8, IL-13, IL-17 を発現誘導することを観察しており、これら遺伝子の発現制御機構やその役割について解析を行っている。なお、本研究は分子病態感染症学分野との共同研究である。

h. HCV の肝炎発症機構

HCV のコアタンパク質が NF- κ B を活性化することにより、RANTES/CCL5 遺伝子の転写を活性化することを明らかにした。また、このコアタンパク質の作用をクルクミンが NF- κ B 活性を阻害することで抑制することを示し、クルクミンの C 型肝炎に対する有用性を明らかにした。クルクミンの抗ウイルス作用に関して、HCV レプリコンシステムを用いて解析する予定である。

i. ヘルペス脳炎発症機構

我々は TNF-R p55 ノックアウトマウスが野生型マウスに比べ、HSV-1 の皮膚感染後に起こるヘルペス脳炎に感受性が高いことを見出した。現在、TNF のヘルペス脳炎発症における役割について解析中である。

j. シトリンとアララー

ミトコンドリア膜輸送タンパク質シトリンの欠損症は、新生児期には一過性のシトルリン血症や遷延性黄疸など多彩な症状を呈する新生児肝内胆汁うっ滞症を、成長後に成人発症 II 型シトルリン血症を引き起こす。成人発症 II 型シトルリン血症患者の肝細胞にアポトーシスが認められることを見出した。シトリンの肝細胞生存維持機能を調べるため、shRNA を用いて肝細胞がん株のシトリン

発現をノックダウンしたところ、ミトコンドリア経由のアポトーシスが誘導されることを明らかにした(Biochem Biophys Res Commun 2007; 364: 937-944)。また、シトリンと 78% 相同なタンパク質アララーの発現をノックダウンしてもアポトーシスの誘導はみられなかった。今後は、シトリン KO マウスを用いて、肝細胞におけるシトリンの役割を検討する予定である。正常肝細胞に比べて、肝がん細胞ではシトリンの発現は亢進しており、口腔がん、肺がん、ATL 細胞でも発現の亢進を認めている。現在、種々の悪性腫瘍におけるシトリン高発現の意義や発現制御機構について解析を進めている。

6. ウイルスサーベイランス

沖縄県の降水量は全国的に見て少ない方ではないが、島嶼で構成されているために地表に降り注いだ水は直ぐに海に流れて失われてしまう。このために沖縄県では地表および地下に多くのダムを建設して水資源が確保されている。しかし、自然環境への影響を考えると、さらにダム建設を行うことは困難で、全く別の観点で水資源確保の方法を模索する必要がある。アメリカ合衆国のカリフォルニア州やフロリダ州、ハワイ州では下水の再利用が積極的に行われており、我が国でも小規模に試みられている。沖縄県では那覇浄化センターで下水処理水の再処理が行われている。沖縄県の処理施設で処理される下水は看過できない量で、これらの下水を再利用できるなら、下水は大きな水資源であるとみなされる。しかし、下水処理場で処理された 2 次処理水は病原体で汚染されていることが推測され、そのままでは再利用は不可能である。そこで、本研究では下水処理場で処理された 2 次処理水の汚染状況を知るために、沖縄県都市部の下水処理場に流入する下水と 2 次処理水について大腸菌ファージの定量と培養細胞を用いたウイルス分離を行った。また、2 次処理水の再処理法を検討する目的で、あらかじめ大腸菌ファージとポリオウイルスワクチン株を添加した 2 次処理水について塩素消毒、凝集沈澱、砂濾過、および紫外線照射を研究室内で行い、各処理方法のウイルス除去あるいは不活化能を評価した。さらに、下水処理場内に設置された 2 次処理水再処理試験プラントでも大腸菌ファージを用いて各処理工程のウイルス不活化・除去能力の評価を行った。

a. 下水浄化センターの流入下水と 2 次処理水のウイルス学的モニタリング

沖縄県都市部の下水浄化センターにて浄化処理前後の下水を毎月 1 回サンプリングし、それぞれのサンプルについてウイルス汚染度の推移を調査した。大腸菌ファージによる汚染度状況であるが、流入下水は数千 pfu/ml、浄化後の 2 次処理水は多くても数十 pfu/ml の感染価で測定された。感染価の比較から調査した浄化センターのファージ除去率は 1/数百であった。また、夏期に浄化率が下がる傾向が認められた。次に、培養細胞を用いた流入下水からのウイルス分離では、用いた細胞株によって分離成績に違いが認められた。Caco-2 細胞株を用いた場合は分離成績に季節変動は認められなかったが、HEp-2 細胞株を用いた場合は秋から冬にウイルスが高頻度に分離された。また、2 次処理水からもウイルスが分離されることがあった。現在、分離ウイルスの同定を進めている。

b. 下水浄化センターから放流される 2 次処理水のウイルス除去・不活化試験

下水浄化センターの 2 次処理水に大腸菌ファージとポリオウイルス 1 型ワクチン株を添加し、凝集沈澱剤と砂濾過による除濁法と次亜塩素酸ナトリウムと紫外線照射による消毒法の各ウイルスに対するウイルス除去もしくは不活化効果を検討した。いずれの方法においてもポリオウイルスの感受性は大腸菌ファージのそれよりも高かった。また、各方法の除去・不活化率の積算値はファージで 1/数百、ポリオウイルスでは 1/数千万であった。

c. 2 次処理水再処理プラントにおけるウイルス除去・不活化試験

下水処理場内に設置された再処理プラントの除濁工程、消毒工程のウイルス除去あるいは不活化能力を大腸菌ファージを用いて評価した。5ppm の次亜塩素酸ナトリウム 10 分間の消毒工程ではファージは、ほとんど不活化されなかったが、IT 値 $140\text{mW}\cdot\text{S}/\text{cm}^2$ の紫外線照射では約 1/25,000 まで感染価が減少した。また、50mg/ml のポリ塩化アルミニウムを添加したときの凝集沈澱では約 1/3 で、砂濾過では約 1/2 に感染価が減少した。各処理工程の除去・不活化率の積算値は約 1/19,000 であった。

7. 動物用経口日本脳炎ワクチンの開発

日本脳炎ウイルス(JEV)にヒトが感染して発症すると、約 1/3 が死亡し、1/3 に重い後遺症が残る。本症はコガタアカイエカで媒介される節足動物媒介性感染症であるとともに、ブタやトリ、ウマなど多くの動物種にも感染することから人獣共通感染症でもある。特にブタの体内で病原体がよく増幅することから、ウイルスの自然環にブタは重要である。したがって、本感染症流行の対策はヒトとブタへのワクチン接種と媒介蚊駆除となる。しかし、媒介昆虫を駆除するために行われる殺虫剤散布は生態系への影響と殺虫剤耐性蚊の発生の可能性があり、緊急時以外には実施できない。また、ブタは妊娠母ブタと種ブタ以外はウイルスに感染しても発症しないので全てのブタにワクチンを接種することは現実的に困難である。これらの理由から、本症の流行対策はヒトへのワクチン接種を中心に行われてきた。本ウイルスはインド以西、東南アジアから東アジア、オセアニアと広く分布しており、流行国には経済的に困窮している発展途上国が多く含まれる。かつて日本では 1,000 例単位の発生があったが、ワクチン等の普及が功を奏して現在では 10 例以下に減少している。一方、ウイルスが常在する発展途上国ではヒトへの高価なワクチンが使えないために今でも毎年多くの患者が発生している。本研究ではブタへのワクチンを生産者に経済的負担をかけないで行える方法として、配合飼料等に混ぜて使える経口日本脳炎ワクチンの開発を目的として行っている。本年度は JEV 粒子構成成分の E タンパク質のなかで中和抗体産生可能な部分をマッピングするとともに、その部分を遺伝子工学的に作製し、マウスにおいて粘膜免疫で中和抗体が産生されることを確かめた。また、経口投与で粘膜免疫が可能な遺伝子組換え体も作製し、宿主への経口投与による免疫実験を計画している。さらに、粘膜免疫で免疫を増強できる補助剤も検討し、可能性のある候補が確認された。今後、この免疫補助剤候補についても詳細に検討する予定である。

8. JEV 等フラビウウイルスの疫学, 生態学的アプローチ
JEV, 西ナイルウイルス, デングウイルスはフラビウ
ウイルス属の蚊媒介性ウイルスであり, 公衆衛生上重要な
新興・再興感染症として認識されている。沖縄島に分布す
る主たる JEV が最近 10 余年の間に, 遺伝子型 3 から 1 に
変化し, それに伴い, 抗原性も変化していることを明らか
にした(Am J Trop Med Hyg 2007; 77: 737-746)。この

ことは, 沖縄島に外来性の JEV が何らかの移入経路, 何
らかの機序により, 侵入, 分布域拡大をした事を示すも
のである。現在, 沖縄島の外来性 JEV の移入経路, 機序
の判明を目的とし, 野生動物でのフラビウウイルス感染状
況を調べるとともに, 日本における外来性フラビウウイル
ス侵入リスクアセスメントの評価に関わっている。

B. 研究業績

著 書

- BI07001: Tomita M, Mori N. Apoptosis-inducing effects of curcumin in adult T-cell leukemia cells. In: Taylor (A)
AW, editor. Cell apoptosis and cancer. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2007: 113-133.
- BD07001: 森 直樹: Fucoidan Extracted From Cladosiphon Okamuraanus Tokida Induces Apoptosis of Human T-Cell (B)
Leukemia Virus Type 1-Infected T-Cell Lines and Primary Adult T-Cell Leukemia Cells. ファイト
ケミカル研究要覧, ファイトケミカル研究会(編), 46-60, 東洋医学舎, 東京, 2007.
- BD07002: 森 直樹: オキナワモズク由来フコイダンによる成人T細胞白血病(ATL)治療の可能性. ファイトケミカ (B)
ル研究要覧, ファイトケミカル研究会(編), 129-137, 東洋医学舎, 東京, 2007.
- BD07003: 森 直樹, 山本直樹: ヒトレトロウイルス研究の現状. HTLV-1 と疾患, 渡邊俊樹, 上平 憲, 山口一成 (B)
(編), 124-135, 文光堂, 東京, 2007.
- BD07004: 森 直樹, 富田真理子: HTLV-1 Tax による Wnt シグナル伝達経路の制御. HTLV-1 と疾患, 渡邊俊樹, 上 (B)
平 憲, 山口一成(編), 182-185, 文光堂, 東京, 2007.

原 著

- OI07001: Ishikawa C, Matsuda T, Okudaira T, Tomita M, Kawakami H, Tanaka Y, Masuda M, Ohshiro K, Ohta T, (A)
Mori N. Bisphosphonate incadronate inhibits growth of human T-cell leukaemia virus type I-infected
T-cell lines and primary adult T-cell leukaemia cells by interfering with the mevalonate pathway.
Br J Haematol 2007; 136: 424-432.
- OI07002: Kawakami H, Tomita M, Okudaira T, Ishikawa C, Matsuda T, Tanaka Y, Nakazato T, Taira N, Ohshiro (A)
K, Mori N. Inhibition of heat shock protein 90 modulates multiple functions required for survival
of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and adult T-cell leukemia cells. Int
J Cancer 2007; 120: 1811-1820.
- OI07003: Okudaira T, Hirashima M, Ishikawa C, Makishi S, Tomita M, Matsuda T, Kawakami H, Taira N, Ohshiro (A)
K, Masuda M, Takasu N, Mori N. A modified version of galectin-9 suppresses cell growth and induces
apoptosis of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines. Int J Cancer 2007; 120:
2251-2261.
- OI07004: Akamine M, Higa F, Haranaga S, Tateyama M, Mori N, Heuner K, Fujita J. Interferon-gamma reverses (A)
the evasion of *Birc1e/Naip5* gene mediated murine macrophage immunity by *Legionella pneumophila*
mutant lacking flagellin. Microbiol Immunol 2007; 51: 279-287.
- OI07005: Arakawa M, Yamashiro T, Uechi G, Tadano M, Nishizono A. Construction of human Fab ($\gamma 1/\kappa$) library (A)
and identification of human monoclonal Fab possessing neutralizing potency against Japanese
encephalitis virus. Microbiol Immunol 2007; 51: 617-625.
- OI07006: Tomita M, Semenza GL, Michiels C, Matsuda T, Uchihara J, Okudaira T, Tanaka Y, Taira N, Ohshiro (A)
K, Mori N. Activation of hypoxia-inducible factor 1 in human T-cell leukemia virus type 1-infected
cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. Biochem J 2007; 406: 317-323.

- OI07007: Saito M, Taira K, Itokazu K, Mori N. Recent change of the antigenicity and genotype of Japanese encephalitis viruses distributed on Okinawa Island, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 737-746. (A)
- OI07008: Tomimori K, Uema E, Teruya H, Ishikawa C, Okudaira T, Senba M, Yamamoto K, Matsuyama T, Kinjo F, Fujita J, Mori N. *Helicobacter pylori* induces CCL20 expression. *Infect Immun* 2007; 75: 5223-5232. (A)
- OI07009: Sawada S, Kinjo T, Makishi S, Tomita M, Arasaki A, Izeki K, Watanabe H, Kobayashi K, Sunakawa H, Iwamasa T, Mori N. Downregulation of citrin, a mitochondrial aspartate glutamate carrier, is associated with apoptosis of hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 364: 937-944. (A)
- OI07010: Teruya H, Higa F, Akamine M, Ishikawa C, Okudaira T, Tomimori K, Mukaida N, Tateyama M, Heuner K, Fujita J, Mori N. Mechanisms of *Legionella pneumophila*-induced IL-8 expression in human lung epithelial cells. *BMC Microbiol* 2007; 7: 102. (A)

総 説

- RD07001: 森 直樹: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫の分子標的療法. 『日本臨床』2007 年増刊「造血器腫瘍-基礎・臨床研究における最新の研究動向-」, 日本臨床, 65: 709-718, 2007. (B)
- RD07002: 森 直樹: ATL の分子標的療法. *VIRUS REPORT*, 4: 60-71, 2007. (B)
- RD07003: 只野昌之: デング熱. 日本内科学会雑誌, 96: 2429-2434, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Tomita M, Ishikawa C, Toyota M, Tokino T, Mori N. Dysregulation of mitotic checkpoint proteins Chfr and Aurora A in HTLV-I-infected T-cells. *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2007*, 2007; 48: 1012.
- PI07002: Nakazato T, Ishikawa C, Okudaira T, Tomita M, Mori N. Anti-ATL effects of a novel synthetic retinoid, Am80 (Tamibarotene) through inhibition of NF- κ B. *13th International Conference on Human Retrovirology. Program & Abstract*, 2007; 111.
- PI07003: Ishikawa C, Okudaira T, Nakazato T, Tomita M, Mori N. HTLV-1 Tax activates CD69 gene expression. *13th International Conference on Human Retrovirology. Program & Abstract*, 2007; 83.
- PI07004: Teruya H, Tomita M, Senba M, Higa F, Yara S, Fujita J, Mori N. HTLV-1 can infect human lung epithelial cells and induce gene expression of cytokines, chemokines, and cell adhesion molecules. *13th International Conference on Human Retrovirology. Program & Abstract*, 2007; 93.
- PI07005: Tomita M, Ishikawa C, Nakazato T, Toyota M, Tokino T, Mori N. Dysregulation of mitotic checkpoint proteins Chfr and Aurora A in HTLV-I-infected T-cells. *13th International Conference on Human Retrovirology. Program & Abstract*, 2007; 69.
- PI07006: Saito M. Japanese encephalitis virus infection in mongooses distributed on Okinawa Island, Japan. *21st Pacific Science Congress. Abstracts*, 2007; 215.

国内学会発表

- PD07001: 照屋宏充, 玉寄真紀, 東 正人, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: HTLV-1 関連呼吸器疾患における肺上皮細胞の役割. 日本呼吸器学会雑誌増刊号 第47回日本呼吸器学会学術講演会プログラム, 45: 231, 2007.
- PD07002: 吉田安彦, 喜屋武麻美, 平松鉦之介, 花城 薫, 顔 瑾, 青山みさ子, 廣瀬智弘, 根本靖久, 玉城浩, 金城幸善, 只野昌之, 森 直樹, 大屋祐輔, 渡部久実, 長嶺 勝: 沖縄県在住者を対象としたバイオバンクの構築と肥満関連遺伝子研究の現状. 第14回日本遺伝子診療学会大会プログラム・抄録集, 67, 2007.

- PD07003: 浅川満彦, 大沼 学, 吉野智生, 相澤空見子, 佐々木 均, 前田秋彦, 斉藤美加, 加藤智子, 森田 徹, 村田浩一, 桑名貴: 酪農学園大学野生動物医学センターWAMC における野鳥病原体感染のリスク評価. 第13回日本野生動物医学会大会, 岩手, 2007年9月6日-9日.
- PD07004: Tomita M, Nakazato T, Ishikawa C, Okudaira T, Uchihara J, Toyota M, Tokino T, Saya H, Mori N. Dysregulation of mitotic checkpoint proteins Chfr and Aurora kinase in HTLV-1-infected T cells. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROGRAM, 2007; 120.
- PD07005: Nakama S, Ishikawa C, Nakazato T, Okudaira T, Uchihara J, Tafuku S, Tomita M, Mori N. *Bidens pilosa* induces apoptosis of HTLV-1-infected T-cell lines and ATL cells. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROGRAM, 2007; 141.
- PD07006: Ishikawa C, Tafuku S, Okudaira T, Nakazato T, Uchihara J, Sawada S, Tomita M, Mori N. Anti-ATL effect of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROGRAM, 2007; 141.
- PD07007: Nakazato T, Ishikawa C, Tomita M, Mori N. Overexpression of MMP-7 in ATL. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROGRAM, 2007; 141.
- PD07008: Tomimori K, Kawakami H, Ishikawa C, Tomita M, Mori N. *Helicobacter pylori* induction of biologically active NF- κ B requires Akt-mediated phosphorylation of RelA/p65. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROGRAM, 2007; 142.
- PD07009: Makishi S, Okudaira T, Ishikawa C, Mori N. A modified version of galectin-9 induces growth arrest and apoptosis of human malignant B cells. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROGRAM, 2007; 196.
- PD07010: Sawada S, Tomita M, Ishikawa C, Mori N. Downregulation of mitochondrial aspartate glutamate carrier citrin induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROGRAM, 2007; 197.
- PD07011: Tafuku S, Ishikawa C, Mori N. Brown algae fucoxanthin and fucoxanthinol induce growth arrest and apoptosis of human malignant B cells. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROGRAM, 2007; 230.
- PD07012: 森 直樹: HTLV-1 による細胞死制御異常の分子機構. 臨床血液, 48: 137, 2007.
- PD07013: 森 直樹, 富田真理子, 大城一郁: ATL における M 期チェックポイント遺伝子 CHFR と Aurora キナーゼの発現制御異常. 臨床血液, 48: 174, 2007.
- PD07014: 中里哲郎, 大城一郁, 高須信行, 森 直樹: ATL における MMP-7 の発現異常. 臨床血液, 48: 319, 2007.
- PD07015: 斉藤美加, 中田勝士, 小倉 剛: 沖縄島における外来種マングース駆除事業の感染症サーベイランスへの活用. 日本熱帯医学会大会, 別府, 10月12日-13日.
- PD07016: 斉藤美加, 浅川満彦: 北海道で捕獲された野生カモ類のフラビウイルス感染に関する血清疫学的検討. 日本熱帯医学会大会, 別府, 10月12日-13日.
- PD07017: 富田真理子, 石川千恵, 森 直樹: 成人 T 細胞白血病における Chfr および Aurora A の役割. 第55回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 329, 2007.
- PD07018: 玉城和美, 只野昌之, 森 直樹: ガレクチン-9 の抗単純ヘルペスウイルス作用. 第55回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 337, 2007.
- PD07019: 町島由章, 石川千恵, 富田真理子, 森 直樹: インドール 3 カルビノールによる成人 T 細胞白血病治療の可能性. 第55回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 182, 2007.

- PD07020: 石川千恵, 森 直樹: EB ウイルス感染による CD69 遺伝子発現制御機構. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 194, 2007.
- PD07021: 照屋宏充, 比嘉 太, 森 直樹: ヒト肺上皮細胞へのレジオネラ感染における CCL20 発現の誘導機構. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会記録, 37: 167, 2007.
- PD07022: 照屋宏充, 森 直樹, 千馬正敬, 玉寄真紀, 東 正人, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: HTLV-I 関連呼吸器疾患における肺上皮細胞の役割. 第 6 回肺分子病態研究会プログラム/抄録, 9-10, 2007.
- PD07023: 森 直樹: 私の研究と今後の課題～沖縄の疾病を沖縄の天然資源を用いて治す～. 第28回沖縄研究奨励賞, 2-3, 2007.
- PD07024: 森 直樹: 沖縄の天然資源応用による新規治療法の開発. シーズ発表予稿集～第 2 回沖縄産学官連携推進フォーラム～, 1, 2007.
- PD07025: 森 直樹: JST Innovation Bridge 九州・沖縄地区 10 大学・1 高専連携シーズ発表会【資料】, ウイルス感染あるいは細菌感染誘導性がん及び炎症の治療薬の開発, 78-79, 2007.
- PD07026: 森 直樹: フコイダンの抗ウイルス効果と NO 産生誘導作用. 第 8 回ファイトケミカル研究会(沖縄記念大会), 8, 2007.

その他の刊行物

- MD07001: 森 直樹, 只野昌之: デングウイルス感染により誘導される肝細胞アポトーシスの分子生物学的機序と病原因子(平成 15 年度)蚊媒介性熱帯性ウイルス感染による神経・肝細胞死制御機構(平成 16～17 年度). 科学研究費補助金特定領域研究報告書「感染の成立と宿主応答の分子基盤」, 158, 2007.
- MD07002: 森 直樹: HTLV-1 の発がん機構の解明と成果の応用～沖縄の疾病を沖縄の天然資源で治す～. 季刊沖縄, 32: 27-30, 2007.
- MD07003: 森 直樹: 医学部陸上競技部部長に就任して. ちゅら陸人, 1: 1-2, 2007.
- MD07004: 只野昌之: 節足動物媒介性ウイルスに対する粘膜ワクチンの開発. 文部科学省特別教育研究経費「新興・再興感染に対する粘膜ワクチンの開発研究」平成 18 年度研究報告書, 19-20, 2007.
- MD07005: 森 直樹: 呼吸器及び消化器感染症における上皮細胞を中心とした粘膜反応の研究. 文部科学省特別教育研究経費「新興・再興感染に対する粘膜ワクチンの開発研究」平成 18 年度研究報告書, 65-73, 2007.
- MD07006: 森 直樹: 沖縄特有の感染症研究から発信するパラダイムシフト. 平成 18 年度内閣府委託事業 平成 18 年度亜熱帯研究プロジェクトの可能性調査, 155-168, 2007.
- MD07007: 富田真理子: 成人 T 細胞白血病における M 期チェックポイント遺伝子 CHFR 発現抑制の意義. 上原記念生命科学財団研究報告集, 21: 539-542, 2007.
- MD07008: 富田真理子: ウイルス感染による発がん機構の解明と新規治療法の開発. 社団法人大学婦人協会会報, 6, 2007.
- MD07009: 森 直樹: *H. pylori* 感染による CCL20 遺伝子発現制御機構. 平成 18 年度乳酸菌研究会に関する報告書. 560-569, 2007.

病原因子解析学分野

A. 研究課題の概要

病原因子解析学分野では病原細菌の感染の分子メカニズムとこれらの感染に対する宿主の応答機構を明らかにし、感染や発症の制御に必要な技術的基盤を構築するための新しい知見を取得することを目指している。病原細菌が惹き起こす疾患(感染の結果)は臨床で明らかな特徴が出るものが多くわかりやすいが、感染から発症までにいたる分子レベルでの機序は未だ不明な点が多いといえる。しかしながら、病原細菌学の最近の進展によって、グラム陰性細菌には特殊に分化した分泌装置が備わっており、これによって様々な作用を持つ機能性タンパク質(エフェクター)が宿主細胞へ注入され感染が進行するという概念が確立されてきた。これらエフェクターは単独で細胞に外側から作用させても何も起こらないが宿主細胞内へ直接注入させると細胞高次機能に直接介入していく。たとえば細胞骨格制御系に作用し細胞に貪食作用を誘導することによって細菌の細胞侵入を惹き起こす、あるいは遺伝子発現系に干渉して宿主の炎症性サイトカイン産生を抑制することによって宿主の防御システムを破綻させることが明らかになってきた。この類いの研究にはエフェクター機能と宿主標的分子の同定およびシグナル伝達系の解析といった従来の細菌学を超えた研究スキルが必要である。相手(宿主)があつて初めて病気(感染症)がおこる。したがって感染の成立を考える場合には病原体と宿主の両面から解明していく必要がある。宿主の自然免疫機構の分子機構が近年急速に明らかになるにつれ、病原細菌の感染の初期過程すなわち細菌と宿主免疫担当細胞が出会う場面における様々な事象が分子レベルで解析できるようになってきた。多くの遺伝子欠損・導

入マウスが作製され、これらのマウスあるいはその細胞を使うことによって感染における宿主因子機能の解析が可能である。また、年を追うごとに様々な抗生剤耐性菌が現れてきている。抗生物質に対する耐性菌の問題は今後も根本的な解決法が見つかることなく続くと思われる。なぜなら、病原細菌のほうが我々人類よりもはるかに長い歴史があり、その世代時間も圧倒的に短いからである。したがって抗生剤に対抗する手段を驚くほど早く獲得していく。もちろん抗生剤は現在もっとも強力な治療手段であることに変わりはないが、病原細菌の感染メカニズムを明らかにしていきながら新しい治療薬、ワクチンといった様々な手段も考えていく必要があると思われる。具体的に以下の2テーマがある。

1. 粘膜病原細菌の感染と宿主免疫応答の分子機構

我々の研究室では、粘膜病原細菌(ビブリオ, エロモナス, キャンピロバクター等)の粘膜上皮付着, 侵入といったイベントの分子メカニズムの解明とそれに伴って引き起こされる宿主上皮細胞の炎症誘導性反応の研究, また感染に対して最前線で戦うマクロファージや抗原提示を行う樹状細胞といった貪食細胞に対する病原細菌の攻撃・回避戦略や炎症誘導の機構を研究している。さらに、得られた知見をもとに新しい動物感染モデルの作成や新規ワクチン開発も視野に入れて研究にとりくんでいる。

2. 人獣共通感染症の原因菌であるレプトスピラの研究

亜熱帯地域である沖縄では、げっ歯類が宿主となり、人に感染を起こすレプトスピラ感染症が全国に比べて高頻度で報告されている。レプトスピラは遺伝子操作が難しくその感染メカニズムや病原因子についてまだ不明な点が多いというのが現状である。そこで、病態形成に関与する宿主応答のメカニズムを明らかにするためにマクロファージ等各種細胞に対する感染の様式を細胞生物学的手法により解析する。また、マウス(各種遺伝子改変マウスを含む)を用いた感染実験により感染における免疫応答システムを明らかにしていく。

B. 研究業績

原 著

- OI07001: Nakasone N, Toma C, Lu Y, Iwanaga M. Development of a rapid immunochromatographic test to identify enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli* by detecting EspB. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 21-5. (A)
- OI07002: Shim DH, Suzuki T, Chang SY, Park SM, Sansonetti PJ, Sasakawa C, Kweon MN. New animal model of shigellosis in the Guinea pig: its usefulness for protective efficacy studies. *J Immunol* 2007; 178: 2476-2482. (A)
- OI07003: Nagai S, Mimuro H, Yamada T, Baba Y, Moro K, Nochi T, Kiyono H, Suzuki T, Sasakawa C, Koyasu S. Role of Peyer' patches in the induction of *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 8971-8976. (A)
- OI07004: Suzuki T, Franchi L, Toma C, Ashida H, Ogawa M, Yoshikawa Y, Mimuro H, Inohara N, Sasakawa C, Nuñez G. Differential regulation of caspase-1 activation, pyroptosis and autophagy via Ipaf and ASC in *Shigella*-infected macrophages. *PLoS Pathog* 2007; 3: e111. (A)

- OI07005: Mimuro H, Suzuki T, Nagai S, Rieder G, Suzuki M, Nagai T, Fujita Y, Nagamatsu K, Ishijima N, Koyasu S, Haas R, Sasakawa C. *Helicobacter pylori* dampens gut epithelial self-renewal by inhibiting apoptosis, a bacterial strategy to enhance colonization of the stomach. *Cell Host Microb* 2007; 2: 250-263. (A)
- OI07006: Suzuki T, Núñez G. A role for Nod-like receptors in autophagy induced by *Shigella* infection. *Autophagy* 2007; 4: 73-75. (A)
- OI07007: Pan Q, Mathison J, Fearn C, Kravchenko VV, Da Silva Correia J, Hoffman HM, Kobayashi KS, Bertin J, Grant EP, Coyle AJ, Sutterwala FS, Ogura Y, Flavell RA, Ulevitch RJ. MDP-induced interleukin-1beta processing requires Nod2 and CIAS1/NALP3. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 177-83. (A)
- OI07008: Sutterwala FS, Mijares LA, Li L, Ogura Y, Kazmierczak BI, Flavell RA. Immune recognition of *Pseudomonas aeruginosa* mediated by the IPAF/NLRC4 inflammasome. *J Exp Med* 2007; 204: 3235-45. (A)
- OI07009: Pedra JH, Sutterwala FS, Sukumaran B, Ogura Y, Qian F, Montgomery RR, Flavell RA, Fikrig E. ASC/PYCARD and caspase-1 regulate the IL-18/IFN-gamma axis during *Anaplasma phagocytophilum* infection. *J Immunol* 2007; 179: 4783-91. (A)
- OI07010: Sutterwala FS, Ogura Y, Flavell RA. The inflammasome in pathogen recognition and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 259-64. (A)

国際学会発表

- PI07001: Shim DH, Suzuki T, Chang SY, Park SM, Sansonetti PJ, Sasakawa C, Kweon MN. New animal model of shigellosis in the Guinea pig: its usefulness for protective efficacy studies. 13th International Congress of Mucosal Immunology (Tokyo, July 9-12, 2007)
- PI07002: Koizumi Y, Kurita-Ochiai T, Oguchi S, Yamamoto M. Specific antibodies induced by nasal immunization with outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* decrease atherosclerotic plaque accumulation. 13th International Congress of Mucosal Immunology (Tokyo, July 9-12, 2007)
- PI07003: Koizumi Y, Kurita-Ochiai T, Oguchi S, Yamamoto M. Nasal immunization with outer membrane protein of *Porphyromonas gingivalis* elicits humoral immunity which decrease atherosclerotic plaque accumulation. 13th International Congress of Immunology (Rio de Janeiro, August 21-25, 2007)
- PI07004: Suzuki T, Franchi L, Toma C, Ashida H, Ogawa M, Yoshikawa Y, Mimuro H, Inohara N, Sasakawa C, Núñez G. Differential regulation of caspase-1 activation, pyroptosis and autophagy via Ipaf and ASC in *Shigella*-infected macrophages. The 20th Naito Conference of Innate Immunity in Medicine and Biology(III) (Hayama, October 9-12, 2007)

国内学会発表

- PD07001: 陸彦, 伊豫田淳, トーマクラウディア, 大西真, 寺島淳, 渡辺治雄. LEE 非保有型 STEC に存在する接着因子 EibG の機能解析と保有株の系統解析. 第 80 回日本細菌学会総会(大阪, 3/26-28, 2007)
- PD07002: 吉田整, 半田浩, 小川道永, 鈴木仁人, 鈴木敏彦, 笹川千尋. 赤痢菌の細胞内運動における VirA タンパク質の機能解析. 第 80 回日本細菌学会総会(大阪, 3/26-28, 2007)
- PD07003: 鈴木敏彦, 吉川悠子, 芦田浩, 祝弘樹, 豊留孝仁, 松井英則, 笹川千尋. エルシニアの invasin を利用した新規弱毒赤痢ワクチンの開発. 第 80 回日本細菌学会総会(大阪, 3/26-28, 2007)
- PD07004: 小泉由起子, 栗田智子, 大口純人, 山本正文. 歯周病原性細菌 *Porphyromonas gingivalis* の外膜タンパク質を用いた経鼻免疫は *P. gingivalis* が誘因となる動脈硬化を抑制する. 第 39 回日本動脈硬化学会総会(大阪, 7/13-14, 2007)
- PD07005: 仲宗根昇, トーマクラウディア, 比嘉直美, 鈴木敏彦. EspB 分泌における界面活性剤による影響. 第 60 回日本細菌学会九州支部総会(長崎, 10/12-13, 2007)

PD07006: Suzuki T, Franchi L, Toma C, Ashida H, Ogawa M, Yoshikawa Y, Mimuro H, Inohara N, Sasakawa C, Núñez G. 赤痢菌感染におけるマクロファージ細胞死およびオートファジー誘導におけるNLRファミリー Ipaf およびASC の役割. 第37回日本免疫学会総会(品川, 11/20-22, 2007)

PD07007: Koizumi Y, Kurita-Ochiai T, Watanabe K, Yamamoto M. Suppression of inflammatory cytokine production and induction of apoptosis in periodontal pathogen sensitized HUVEC cells. 第37回日本免疫学会総会(品川, 11/20-22, 2007)

細胞生物学分野

A. 研究課題の概要

細胞外からの種々のシグナルに対して、細胞は増殖、分化、死、分泌、運動など多彩な応答を行う。細胞外シグナルの受容と細胞応答の間を、細胞内シグナル伝達経路がリレーしている。この経路に関わるシグナル伝達分子の多くは、分子間相互作用に必要なドメイン構造を持つ。分子間相互作用に基づいてシグナル伝達分子群が多彩な複合体群を形成することで、複数のシグナル伝達ネットワークが形成され、細胞応答の時間的、空間的制御が可能となる。癌、免疫異常、感染などの病態の背後にこの制御の破綻や攪乱が見られる。私共は、主に分子間相互作用を手がかりに、未知のシグナル伝達経路とそれを構成するシグナル伝達分子を解明し、各種病態におけるそれらの役割を検討するという探索的研究を進めている。

低分子量 GTP 結合蛋白質 Ras は代表的なシグナル伝達分子であるが、*ras* 遺伝子は、ヒトの癌遺伝子として最初に発見された遺伝子である。酵母、線虫、ハエなどを用いたその後の研究から、現在では、*ras* 遺伝子が細胞増殖や分化を制御する遺伝子として真核生物で広く保存されていることが判っている。Ras はその標的分子(エフェクター)と複合体を形成し、標的分子を活性化することで下流にシグナルを伝達する。Ras の代表的な標的分子としては、いわゆる「古典的」MAP キナーゼカスケード(ERK カスケード)を制御する Raf がよく知られており、全ての多細胞生物に存在する。Raf は Ras-binding domain (RBD) と呼ばれる Ras 結合ドメインを持ち、Ras と複合体を形成して活性化される。また、私共は数年前、Ras との分子間相互作用を手がかりに(Yeast Two-Hybrid 法)、線虫 *C. elegans* から Ras の新たな標的分子 phospholipase C ϵ (PLC ϵ)を見出し、ヒトホモログも単離したが、PLC ϵ は Ras-associating domain(RAD)と呼ばれる Ras 結合ドメインを持つ。ノックアウトマウスの表現型から、PLC ϵ は発癌や心臓弁膜症に関与することが判明している。

一方近年、多くの生物種が複数の Ras 類縁分子からなる「Ras ファミリー」を持つこと、このファミリーの主要メンバーが種を越えて保存されていることも明らかになってきた。Ras に次いでよく研究されている Ras ファミリーメンバーは Rap1 であり、Ras によって癌化した細胞を正常化する分子として発見された。Rap1 の標的分子結合領域 (9 アミノ酸)は Ras のそれと全く同じであり、RBD や RAD を持つ Ras の標的分子を Ras から競合的に奪うことで Ras に拮抗すると考えられている。

しかし、Rap1 以外のメンバーには、その機能の詳細が不明なものが多く、私共は Rap1 によく似た Rap2 に着目して解析を行っている。Rap2 の標的分子結合領域は Ras や Rap1 とは 1 アミノ酸異なるため、Ras や Rap1 とは異なる標的分子と結合する可能性があると考えた。そこで、

Yeast Two-Hybrid 法で Rap2 と相互作用する分子を探索し、Raf や PLC ϵ などと共に、これらを持たない分子、mitogen-activated kinase kinase kinase kinase 4 isoform 3 (MAP4K4)を新たに発見した。MAP4K4 は N 末端にキナーゼドメインを持ち、C 末端の制御ドメインで Rap2 と結合したが、Ras や Rap1 とは結合しなかった。

MAP4K4 は p21-activated kinase (PAK) 等と共に STE20 group と呼ばれる蛋白質リン酸化酵素群に属し、いわゆる「新規/ストレス応答性」MAP キナーゼカスケードを制御する。MAP4K4 によるストレス応答性 MAP キナーゼ (JNK)の活性化を Rap2 が顕著に促進したことから、Rap2 は MAP4K4 を標的分子として JNK の活性を制御することで、Ras や Rap1 とは異なる独自のシグナル伝達機能を遂行していると考えられる。MAP4K4 は N 末端に酵母の MAP4K である STE20 に類似したキナーゼドメイン、C 末端に CNH と呼ばれる制御ドメインを持つ。Rap2 は CNH ドメインに結合するが、これは同ドメインの新規機能の発見でもあった。

一方、プロテオミクス的アプローチによる探索 (Rap2 相互作用蛋白質のアフィニティー精製とタンデム質量分析の組み合わせ)でも、MAP4K4 と共通のドメイン構造を持つキナーゼが得られた。Traf2- and Nck-interacting kinase (TNIK) と呼ばれる、この新しい Rap2 標的分子は、Rap2 によるアクチン細胞骨格と基質細胞間接着の制御に関与することが判明した。さらに、プロテオミクス的アプローチと Two-Hybrid 法の両方で、MAP4K4、TNIK に類似の第三の標的分子 Misshapen/NIK-related kinase (MINK) も見出している。TNIK、MINK も MAP4K4 と同様に Ras、Rap1 との相互作用は見られない。ヒトゲノムにこれら以外の類縁分子は無く、私共は Rap2-effector-kinases (REK) 1-3 と呼ぶべきキナーゼ群の全メンバーを網羅的に同定したと考えている。線虫 Rap2 を用いた Two-Hybrid スクリーニングで REK の線虫オルソログも見出しており、私共は Rap2-REK シグナル機構が進化を越えて保存された重要なシグナル機構として解析している。特に、Rap2-REK が JNK 以外の下流シグナル経路をも制御することを見出しており、その経路の構成分子の機能解析を進めると共に、Rap2 ノックアウトマウスの作出により遺伝学的にそれを証明し解析することを目指している。

また、上記キナーゼ群以外にも、Rap2 の第四の新規標的分子として PTPL1-associated RhoGAP1 (PARG1) という Rho ファミリー低分子量 GTP 結合蛋白質の制御因子も見出し報告した。PARG1 も、RBD や RAD とは異なるドメイン (ZPH 領域)で Rap2 とのみ結合する。ZPH 領域の機能は不明であったが、CNH ドメインに次ぐ第二の Rap2 特異的結合ドメインと考えている。

最後に、他分野との共同研究としては、リーシュマニア原虫症、ヒトパピローウイルス感染、緑内障についての分子生物学的研究やプロテオミクス研究、沖縄科学技術研究基盤整備機構(沖縄科学技術大学院大学)の先行研究ユニットとは上記ノックアウトマウスや線虫その他の共同研究を行っている。

B. 研究業績

原 著

- OI07001: Shinzato M, Yamashiro Y, Miyara N, Iwamatsu A, Takeuchi K, Umikawa M, Bayarjargal M, Kariya K, Sawaguchi S. :Proteomic analysis of the trabecular meshwork of rats in a steroid-induced ocular hypertension model: downregulation of type I collagen C-propeptides. *Ophthalmic Research* 2007; 39: 330-337. (A)

国内学会発表

- PD07001: 國仲弘一, 大城稔, 海川正人, マイツェツェグバヤルジャルガル, 山城義人, 鈴木龍雄, 苅谷研一: TNIK (Traf2- and Nck-interacting kinase) 結合蛋白質の同定と機能解析: BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会)プログラム: 1P-0365: 337, 2007: パシフィコ横浜
- PD07002: 上地悠紀子, 海川正人, 鈴木真佐子, 遠藤昌吾, 苅谷研一: Generation and characterization of specific antibodies against Rap2A, Rap2B and Rap2C small GTP-binding proteins: BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会)プログラム: 3P-0290: 585, 2007: パシフィコ横浜

A. 研究課題の概要

ヒトに関する分子遺伝学的研究のすべてが研究対象となる。この研究室の基本的ないしは特徴的な研究範疇を敢えて示せば、以下の三点となる。

- (1) ヒト内在性レトロウイルス (human endogenous retrovirus, HERV) 研究
- (2) エピジェネティクス (epigenetics) の遺伝および疾患への関連
- (3) 疾患の性差とその原因メカニズムの究明

キーワード: HERV, レトロトランスポゾン, エピジェネティクス, DNA メチル化, 性差, 精神疾患, 胎盤, 妊娠高血圧症

(ヒト)ゲノムの特徴ないしは不思議を幾つか取り上げてみる。第一は、予想外の遺伝子の数の少なさ (3 万強) と、同一遺伝子からの種々の mRNA の形成による多彩さである。蛋白質を作らない夥しい数のノンコーディング RNA の存在も興味深い不思議の一つである。次に、蛋白質を作る遺伝子配列が全体の 5% に過ぎないのに対して、転移因子であるレトロトランスポゾンがゲノムの半分を占めるということが挙げられる。一見無駄とも見えるゲノムの姿は進化の歴史の刻印であり、現在の多様性の原動力である。同時に、将来の予期せぬ変化に対応する能力の温存とも考えられる。

HERV はレトロトランスポゾンの一つである。蛋白・RNA・DNA としての機能や HERV の制御機構、更にメチル化のターゲットとしての疾患への関連や癌との関連などほとんど未解明な状態である。これらを通じて HERV の具体的な働きを明らかにし、進化上ヒトゲノム及び人体に果たした役割を知ることが HERV 研究の目的となる。

エピジェネティクス研究は DNA メチル化に始まり、ヒストンのアセチル化及びメチル化へと急激な発展を示している。この研究室では、それらのメカニズムの解明よりも遺伝の仕方や病気との関連に主眼を置く。DNA メチル化の生物学的重要性は良く認識されているが、癌を除けば疾患原因メカニズムとしての重要性は確立されていない。DNA メチル化異常による疾患を見出して、エピジェネティクス病の疾患範疇 (ないしは、概念) を確立することを目論んでいる。

また、多くの複合遺伝性疾患は遺伝要因だけで発症するものではなく、環境要因が作用して発症に至る。この 2 つの要因の間に介在して媒介的役割を果たすのがレトロトランスポゾン (と DNA メチル化) であると仮定し、その検証を行っている。

ある疾患はその罹患率において、また、ある疾患は臨床像において性別で相違が存在する。その性差の原因メ

カニズムを明らかにする。このことは、性の役割にとどまらず、疾患の発症メカニズムを解明することに役立つはずである。

以下、これまでに行ってきた研究について簡潔に述べる。

1. 発現活性型 HERV の同定と特性解析-特に、胎盤との関連について (久高, 小田, 坂本)

圧倒的多数の HERV が種々の変異 (欠失を含む) によって生物活性を失っているが、癌細胞ではしばしば発現亢進が認められる。正常組織で発現している HERV の探索・同定を行い、これまで既に論文に発表したものを含めてノーザンレベルで検出できる HERV を 4 つ (*ERVE1*, HERV-Fb1, HERV-HML6c14) 見出している。これらのうち 3 つは胎盤特異的に発現しており、胎盤での何らかの役割 (機能) が期待される。胎盤は HERV 発現においても DNA メチル化においても他の組織と異なった挙動を示す興味深い器官である。

そこで、*syncytin* (HERV-W) 及び *syncytin 2* (HERV-FRD) を加えた計 5 つの HERV について、胎盤の発育段階ごとの発現の変化を明らかにした。更に、*in situ* hybridization によって、発現細胞を特定した。また、TaqMan RT-PCR によって転写物の定量を行い、妊娠高血圧妊婦からの胎盤 (n = 22) と正常血圧妊婦からの胎盤 (n = 87) での HERV 発現量の相違の有無を調べた。その結果、*syncytin 2* は cytotrophoblasts のみで発現していること、HERV-HML6c14 は trophoblasts の核内に局在すること、*syncytin* 及び HERV-H7/F (XA34) は妊娠高血圧症胎盤で発現が低い有意の差 ($p = 0.0012$ and 0.0007 , respectively) が認められるなどの興味深い知見を得ている。現在、この 2 つの HERV の機能解明に向けて作業を続けている。

2. 臍臓及び甲状腺特異的 HERV の機能解析

整形外科出身の院生 (城間隆史) が、臍臓及び甲状腺で強く発現している HERV (*ERVE1*) を“発掘”した。これは OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) にも [*606601] のナンバーで取り上げられている。*ERVE1* は 4 種の splice variants を発現するが、主要な転写産物は 3.3 kb の env への一回スプライス型である。これは 25 kDa の蛋白をコードする読み取り枠 (open reading frame; ORF) を持っている。*in vitro* において、糖鎖付加を受けて約 30 kDa の糖蛋白を産生することを確認している。その機能解析を進めていたところであるが、助教の留学のため一時休止になっている。

3. メチル化と統合失調症-特に、性差の存在について (坂本, 小田)

長崎大学, 三重大学, 及び理化学研究所 (和光) との共同研究で統合失調症の DNA メチル化解析を行った (210 例の統合失調症患者および 237 例の健常者, 計 447 例)。精神科出身の院生 (島袋盛洋) は、男性患者のメチル

シトシン総量は健常男性に比べて低いこと ($p=0.048$), 特に, 若年男性患者 (35 才以下の比較で, $p = 0.019$), および男女差があること (男性に高い: 健常者群で $p < 0.0001$; 患者群で $p = 0.027$) を見出した。更に, ラットで行った実験から, ハロペリドールが DNA のメチル化に影響を与え得ること, とりわけ, 脳においては雌ラットで反応性が高く, プラセボ群に比べて有意 ($p = 0.026$; $n = 10$) な低下作用を持つことを発見した。バルプロ酸の低メチル化作用および統合失調症の臨床像 (発症年齢, 薬効等) に男女差があることを考えたとき, この発見は極めて重要なものであると思われる。

今後, ハロペリドールによるメチル化状態の変化を示す DNA 配列の探索と RNA の発現変化を示す遺伝子解析によって, ハロペリドールからメチル化までの経路を明

らかにして行く。発現からのアプローチは理研との共同研究で, マイクロアレイを用いて発現解析を進めた。発現変化の条件として, 1.5 倍以上 (または, $1/1.5$ 以下) で有意の差 ($p < 0.05$) を示す遺伝子としたとき, 226 遺伝子が増加を示し, 68 遺伝子が減少していた。これらの結果の検証を quantitative real-time RT-PCR で行った。現在, 40 遺伝子の検証を行い, 18 遺伝子がマイクロアレイの結果とよく一致した。

今後更に検証数を増やして, 確認の取れた遺伝子の transcriptome 解析を行い, それらの pathway (または, stratification) を明らかにするとともに, その情報に基づいてターゲットを絞り込みメチル化解析を行う予定である。

B. 研究業績

原 著

OI07001: Shimabukuro M, Sasaki T, Imamura A, Tsujita T, Fuke C, Umekage T, Tochigi M, Hiramatsu K, Miyazaki T, Oda T, Sugimoto J, Jinno Y, Okazaki Y. Global hypomethylation of peripheral leukocyte DNA in male patients with schizophrenia: a potential link between epigenetics and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; 41(12): 1042-1046. (A)

国内学会発表

PD07001: 神山聡子, 小田高也, 陣野吉廣, 岡崎祐士. ゲノム解析による活性LINE1の同定と機能性精神疾患とのかかわり. 第15回日本精神行動遺伝医学学会 2007; 東京(小平市).

分子病態感染症学分野

A. 研究課題の概要

感染症グループ

1) 病態の研究

呼吸器感染症の重症化の機序を分子レベルから解析する研究を行っている。特に重症肺炎の起炎菌である肺炎球菌やレジオネラに対する自然免疫の役割を検討しており、発症予防や重症化防止につながる研究を目指している。肺炎球菌感染におけるNKT細胞および $\gamma\delta$ T細胞の重要性を示してきた。レジオネラの防御にはToll-like receptor2 (TLR-2)が重要な役割を担うことを示してきた。さらに、他のTLRやレジオネラの病原因子に関する研究を海外の研究者と共同研究をすすめている。臨床では成人麻疹肺炎の臨床的特徴と免疫学的応答を解析し発表した。また当教室もその作成に参加した日本呼吸器学会市中肺炎治療ガイドラインを中心に欧米のガイドラインとその有用性に関する比較検討を行った。

2) 診断法、サーベイランスの研究

DNAアレイを用いた研究開発(産学共同研究)に取り組んでいる。本研究は市中肺炎の起因微生物をより詳細に明らかにすることが期待されている。

レジオネラ肺炎の迅速診断法としての尿中抗原検出法とPCR法の評価と比較を行い、その臨床的有用性と問題点を明らかにし報告した。これまではオーストラリアだけで明らかとなっている腐葉土(園芸用培養土)中のレジオネラの検出を行い、本邦におけるその分布状況を明らかにした。病院および医学部建物の環境、給湯給水中のレジオネラの生息状況を明らかにし、除菌方法に過酸化水素および高濃度塩素維持が有用であることを見出した。

当教室は九州地区において2番目に多いAIDS患者症例を有し多方面から研究をおこなっている。ニューモシスチス肺炎の重症化予測因子としてKL-6、 β -Dグルカン値、BALF中の好中球数との関連を報告した。国内においてAIDS患者の抗HIV薬の耐性ウイルスの蔓延化が危惧されているが、当院でも耐性ウイルスを検出する全国プロジェクトに参加しその早期発見に努めている。また進行性多巣性白質脳症の原因ウイルスであるJCウイルス検出プロジェクトにも参画している。

3) 治療法の研究

各種抗菌薬のレジオネラに対する基礎的および臨床的評価を行い、フルオロキノロン系抗菌薬の有用性を報告した。市中肺炎治療ガイドラインの比較検討を行った。キノロン薬の体内動態の特性から最適な投与方法の研究を当教室が主体となり、全国的な多施設共同調査を進めている。

呼吸器グループ

呼吸器では肺感染症、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。

研究の概要

これまでブレオマイシン(BLM)肺炎モデルマウスを用いた間質性肺炎、肺線維症の発症病態や治療法の研究や、本邦では沖縄、九州に多い“HTLV-1”に関連する肺疾患、特に細気管支炎様陰影(DPB様陰影)の病態・発症機序に関する研究をトランスジェニックマウスを用いた基礎研究や患者BALF検体を用いた臨床に即した研究等を行ってきた。今後とも臨床研究、基礎研究ともにますます発展させていく予定である。

HTLV-1関連肺疾患に関してはさらに症例数を重ね、詳細な検討を加えていく。当ウイルス学教室(森教授)との共同研究(HTLV-1のプロウイルス量測定など)も予定されている。家族性間質性肺炎に関しては東北大学、埼玉医大との共同研究(IPF/UIPの遺伝子解析のためのhomozygosity fingerprinting法等)、東北大学との共同研究(家族性間質性肺炎のSP-C遺伝子等)が進行中である。また“生体肺移植”可能な症例を早めに見出し、患者さんのQOLを高める。その他広く“びまん性肺疾患”に関しての診療、教育、研究を行っていく予定である。

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。

抗癌剤は毒性が強いため、その使用にあたっては十分な経験を持つ医師のもとで適正に行うことが義務づけられている。最近、地方におけるがん治療成績の較差が問題となっており(実際はそのような較差は少ないと思われるが)、がん治療専門家の養成が課題となっている。将来的にはすべてのがん化学療法に精通した腫瘍内科医の養成を行うことになるが、当面は各臓器の専門家ががん診療に当たることになる。琉大病院は日本臨床腫瘍学会専門医制度認定施設であり、希望があれば臨床腫瘍学会専門医を取得できる体制を整えている。

消化器グループ

診断においては、内視鏡検査、消化管造影検査だけでなく、超音波内視鏡検査や超音波内視鏡下穿刺術、拡大内視鏡検査を行っている。早期癌であれば内視鏡的治療(EMR, ESD)を行い、切除不能進行癌の場合は抗癌剤治療および症状緩和(がん性疼痛管理)に務めている。切除不能な進行胃癌や大腸癌に対しては日本および世界の標準的抗癌剤治療を行い、食道癌においては放射線療法・化学療法を中心に治療を行っている。また癌患者個々のニーズに応えられる診療をめざして、関連施設と連携しながら外来治療を中心とした抗癌剤の投与も行っている。標準的抗癌剤治療だけでなく、全国的な多施設共同Phase I/II studyにも参加し臨床試験薬の投与も行うなど、最先端の臨床データに基づいた医療を実践している。

1) 糞線虫症

糞線虫症は、土壌から経皮的にヒトに感染し、主として十二指腸や小腸上部の粘膜に寄生する糞線虫によっておこる寄生虫感染症である。糞線虫は熱帯、亜熱帯に広く分布しており本邦では沖縄・奄美地方に多く見られ、衛生環境の整った現在でも第一内科入院患者のうち 50 歳以上の約 10%程度は本虫を保有している。これまでに琉球大学第一内科糞線虫研究グループでは検査法の開発、疫学的調査、治療薬の臨床治験、重症例の検討などを行ってきた。以下に研究の概要を述べる。

従来の検査法では、沖縄では糞線虫の高保有者は浸淫地区でも 3%程度、一般の検診では 0.3%程度と推測されていた。しかし、私達が 1988 年に発表した普通寒天平板培地法を使用すると、それぞれ 18%、4.5%と極めて高率で、糞線虫症は沖縄の風土病ともいえる疾患であることが判明した。また、沖縄県と鹿児島県の一部を含む南西諸島は成人 T 細胞性白血病 (ATL) の原因である成人 T 細胞性白血病ウイルス (HTLV-1) が多く見られ、糞線虫との重複感染が高頻度に見られる。当科入院患者での調査では糞線虫陽性者の抗 HTLV-1 抗体陽性率は 37.1%と極めて高率で、陰性者も 16.7%であった。逆に抗 HTLV-1 抗体陽性患者では実にその 17.5%の患者が糞線虫に感染していた。

次いで、私達は本症の治療について研究を開始した。2002 年までは、糞線虫症治療薬として厚生労働省が認めているのはチアベンダゾールのみであった。しかし本薬剤は私達の検討では駆虫率は 90%程度と良好なものの副作用が 60%程度に認められ、肝機能障害が 30%に発生した。そこでこれに代わる安全な薬剤として従来オンコセルカ症に対し海外で使用されていたイベルメクチンを米国より輸入し安全性、有効性について検討した。研究の進展に伴い米国からの輸入は厚生労働省の熱帯病希用薬の研究班を通じて行えるようになり、400 例以上の患者に使用した。その結果駆虫率は約 95%と良好で、副作用は軽微なものを 5%程度に認めたのみであった。現在は当科で行った臨床治験の結果承認され市販となっている。

このようにイベルメクチンは画期的な薬剤であるが、重症、難治の症例も存在する。現在は重症例・難治例の治療法の確立に関する研究と糞線虫保有者の局所的全身的免疫学的検討を行っている。治療法に関しては具体的には通常の 2 倍の期間薬剤を使用し、その有用性を検討している。一方の免疫学的検討は、HTLV-1 と糞線虫の重複感染者がすべて免疫能が低下しているわけではなく、なぜこのように高率に感染者がいるのか、重症化するのか解明が必要であり研究を開始した。糞線虫と HTLV-1 の重複感染者は interferon- γ 、interleukin-4 のバランスが崩れて殺虫が困難となっていることが推測される結果が得られている。

以上のようにわが国では沖縄県に特有の疾患の様相を呈する糞線虫症に関する研究であるが、全世界的にみると熱帯・亜熱帯に住む多くの人々の福祉に貢献することにもなる。そして、その研究は沖縄で行いたいと私たちは考えている。

2) *H. pylori*

沖縄県における消化性潰瘍(胃潰瘍・十二指腸潰瘍)の比率は、本土とは異なり高齢者においても十二指腸潰瘍の比率が高く、欧米と同様な傾向であることが知られている。また、胃癌の死亡率、集団検診発見率においては、本土平均の半分以下であり疾患構造が異なることが指摘されている。

これらの上部消化管疾患における *H. pylori* の作用機序は全世界的に解明されつつあり、大きく関与していることは間違いない。われわれは、平成 4 年・7 年に一般住民の *H. pylori* 感染率を本土と比較し感染率には有意差が無いことを示した。感染率には差が無いのに疾患構造が異なる? *H. pylori*—宿主との免疫応答の違い・菌体側(病原因子)の違い、双方の視点から研究を進めている。

治療に関しては、消化性潰瘍に対する HP 除菌療法はもとより、MALT リンパ腫、内視鏡的粘膜切除術後・粘膜下剥離術後の胃癌症例また特発性血小板減少性紫斑病に対する除菌療法も取り組んでいる。1 次除菌失敗例に対する 2 次除菌に対しても患者さんの同意を得た上で積極的に行っており、高い成功率を維持している。

3) 下部消化管

臨床・教育重視であるが、炎症性腸疾患の厚生労働省研究班関連施設として研究活動も臨床研究を中心に活発に行っている。独自に行っている難治性潰瘍性大腸炎に対するスクラルファート混合ベクロメタゾン注腸療法や免疫抑制剤・白血球除去療法の適切な使用、クローン病に対する抗サイトカイン療法、大腸腫瘍における最新の拡大内視鏡による pit pattern 診断を用いた質的診断の向上と治療への応用などを主な研究テーマにしている。基礎研究では潰瘍性大腸炎モデルの T cell receptor knock out mouse を用いて、病因の根幹となる自己抗原が大腸上皮内に存在する糖結合蛋白の galectin-4 であることを初めて解明した。根本療法への突破口として更に病態解明を図っていきたいと考えている。

4) 肝疾患

沖縄県はウイルス性肝疾患における肝炎ウイルスの分布が日本本土と違い特徴的で、特に B 型肝炎ウイルスやデルタ肝炎ウイルスに関する調査研究が行われている。沖縄県における B 型肝炎ウイルス感染者の分布は特異的で、ウイルス感染者の割合が日本全体の平均に比べて高率であるにも関わらず、B 型慢性肝疾患(肝硬変・肝癌)の死亡率が低率である。そのため B 型肝炎ウイルス感染者におけるその自然経過や予後に関する研究を行っている。また本邦では稀とされているデルタ肝炎ウイルスの高浸淫地区も存在しているので、デルタ肝炎に関する臨床及び遺伝子検索を含めた疫学的特徴を明らかにするための調査研究などを行っている。非ウイルス性肝疾患の研究としては、非アルコール性肝炎 (NASH) や原発性胆汁性肝硬変などの臨床研究を中心に行っている。また実際の臨床としては大学病院だけでは十分な症例の経験は不足しがちであるので、多数の症例を経験できるように関連病院との連携をとりながら行っている。

B. 研究業績

著 書

- BD07001: 藤田次郎: A群レンサ球菌感染症(TSLAを含む). 今日の治療指針, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢(編), 152-153, 医学書院, 東京都, 2007. (B)
- BD07002: 藤田次郎: 市中肺炎. 今日の治療指針, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢(編), 200-202, 医学書院, 東京都, 2007. (B)
- BD07003: 藤田次郎: 行政への届出が必要な感染症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 38-44, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07004: 藤田次郎: 発育異常・形成不全. 内科学, 杉本恒明, 矢崎義雄(編), 772-774, 朝倉書店, 東京都, 2007. (B)
- BD07005: 藤田次郎: 乳糜胸. 呼吸器専門医テキスト, 工藤翔二, 中田紘一郎, 永井厚志, 大田 健(編), 357-359, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07006: 藤田次郎, 比嘉 太: レジオネラ肺炎. 呼吸器疾患最新の治療 2007-2009, 工藤翔二, 中田紘一郎, 貫和敏博(編), 235-238, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07007: 金城福則: 下部消化管感染症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 130-136, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07008: 健山正男: レプトスピラ症(ワイル症候群など). 今日の治療指針, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢(編), 147-148, 医学書院, 東京都, 2007. (B)
- BD07009: 健山正男: レジオネラ肺炎の臨床像: 臨床症状と徴候. レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), 100-109, 日本医事新報社, 東京都, 2007. (B)
- BD07010: 健山正男: 抗菌薬. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 304-336, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07011: 健山正男: 市中感染型 MRSA. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 95, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07012: 健山正男: 多剤耐性緑膿菌. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 277, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07013: 健山正男: 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 334, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07014: 健山正男: PK/PD パラメータとは—抗菌薬投与における必須の知識. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 335, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07015: 比嘉 太: 細胞内抗菌力試験. レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), 61-67, 日本医事新報社, 東京都, 2007. (B)
- BD07016: 比嘉 太: 病原遺伝子. レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), 81-85, 日本医事新報社, 東京都, 2007. (B)
- BD07017: 比嘉 太: レジオネラ肺炎の治療: 基礎データ. レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), (B)

151-155, 日本医事新報社, 東京都, 2007.

- BD07018: 比嘉 太: レジオネラ肺炎の治療: 抗菌薬療法の考え方と実際の処方(日米の相違). レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), 156-161, 日本医事新報社, 東京都, 2007. (B)
- BD07019: 比嘉 太: 抗真菌薬. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 337-347, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07020: 比嘉 太: 皮内反応. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 334, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07021: 比嘉 太, 藤田次郎: 細菌感染症 20) レジオネラ. 小児感染症学, 岡部信彦(編), 328-332, 診断と治療社, 東京都, 2007. (B)
- BD07022: 比嘉 太, 掛屋 弘, 斎藤 厚: 細菌性肺炎. 呼吸器専門医テキスト, 工藤翔二, 中田紘一郎, 永井厚志, 大田 健(編), 338-342, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07023: 外間 昭: 虫垂炎, 大腸憩室炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 137-140, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07024: 山城 剛: ウイルス性肝炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 144-148, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07025: 金城 渚: 消化性潰瘍. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 124-129, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07026: 小出道夫: レジオネラの分類. レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), 16-20, 日本医事新報社, 東京都, 2007. (B)
- BD07027: 小出道夫: 培地と培養法(人工水・腐葉土). レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), 38-42, 日本医事新報社, 東京都, 2007. (B)
- BD07028: 小出道夫: レジオネラの同定. レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), 43-53, 日本医事新報社, 東京都, 2007. (B)
- BD07029: 小出道夫: 感染症法に則った診断法の長所と短所: 尿中抗原検出. レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), 140-145, 日本医事新報社, 東京都, 2007. (B)
- BD07030: 小出道夫: 感染症法に則った診断法の長所と短所: 遺伝子診断. レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), 145-150, 日本医事新報社, 東京都, 2007. (B)
- BD07031: 小出道夫: 腐葉土からの感染症とその対策. レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), 242-246, 日本医事新報社, 東京都, 2007. (B)
- BD07032: 小出道夫: 環境からの Legionella 分離. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 96, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07033: 屋良さとみ: かぜ症候群. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 48-55, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07034: 屋良さとみ: 急性咽頭炎・扁桃炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 56-61, 南江堂, 東京都, 2007. (B)

- BD07035: 平田哲生: 胆道系感染症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 152-155, (B)
南江堂, 東京都, 2007.
- BD07036: 平田哲生: 消化管寄生虫症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 136, 南 (B)
江堂, 東京都, 2007.
- BD07037: 原永修作: 症例提示: シプロキサシン. レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), 169-175, 日本 (B)
医事新報社, 東京都, 2007.
- BD07038: 原永修作: 抗ウイルス薬. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 348-357, (B)
南江堂, 東京都, 2007.
- BD07039: 仲本 学: 腹膜炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 141-143, 南江 (B)
堂, 東京都, 2007.
- BD07040: 金森修三: 好中球減少時の発熱(免疫抑制薬, 抗癌剤使用時など). 感染症診療ゴールデンハンドブック, (B)
藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 298-302, 南江堂, 東京都, 2007.
- BD07041: 前城達次: 肝膿瘍. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 149-151, 南江 (B)
堂, 東京都, 2007.
- BD07042: 内原照仁: 急性気管支炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 78-82, 南 (B)
江堂, 東京都, 2007.
- BD07043: 井濱 康: マラリア. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 44, 南江堂, (B)
東京都, 2007.
- BD07044: 赤嶺盛和: レジオネラ感染と Toll-like receptor. レジオネラ感染症ハンドブック, 斎藤 厚(編), (B)
286-290, 日本医事新報社, 東京都, 2007.
- BD07045: 赤嶺盛和: 急性髄膜炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 240-246, 南 (B)
江堂, 東京都, 2007.
- BD07046: 赤嶺盛和: 脳膿瘍. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 247-249, 南江 (B)
堂, 東京都, 2007.
- BD07047: 赤嶺盛和: 脳炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 250-252, 南江堂, (B)
東京都, 2007.
- BD07048: 玉城佑一郎: 化膿性筋炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 218-220, (B)
南江堂, 東京都, 2007.
- BD07049: 玉城佑一郎: ガス壊疽. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 221-223, 南 (B)
江堂, 東京都, 2007.
- BD07050: 上江洲香織: 肺真菌症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 121-123, 南 (B)
江堂, 東京都, 2007.
- BD07051: 宮城一也: 尿道炎を主徴とする疾患. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和 (B)
(編), 224-227, 南江堂, 東京都, 2007.
- BD07052: 宮城一也: 子宮頸炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 228-229, 南江 (B)

堂, 東京都, 2007.

- BD07053: 宮城一也: 骨盤内炎症性疾患. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 230-231, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07054: 宮城一也: 外陰部潰瘍性病変. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 232-235, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07055: 宮城一也: 外陰部と膣の炎症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 236-239, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07056: 宮城一也: QuantiFERON. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 116, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07057: 玉寄真紀: びまん性汎細気管支炎, 気管支拡張症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 83-87, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07058: 山城 信: 感染性心内膜炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 156-162, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07059: 山城 信: 心外膜炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 163-165, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07060: 山城 信: 血管内カテーテル関連感染症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 166-168, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07061: 那覇 唯: 急性中耳炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 62-66, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07062: 那覇 唯: 急性副鼻腔炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 67-69, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07063: 那覇 唯: 急性咽頭蓋炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 70-72, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07064: 岸本華代子: 男性の尿路感染症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 181-184, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07065: 岸本華代子: 前立腺炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 185-188, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07066: 岸本華代子: 副睾丸炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 189-191, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07067: 岸本華代子: 腎実質内膿瘍. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 192-194, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07068: 田里大輔: 骨髄炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 253-259, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07069: 田里大輔: 化膿性関節炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 260-262, 南江堂, 東京都, 2007. (B)

- BD07070: 仲村秀太: 膀胱炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 169-171, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07071: 仲村秀太: 急性腎盂腎炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 172-175, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07072: 仲村秀太: 無症候性細菌尿. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 176-177, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07073: 仲村秀太: 女性の尿路感染症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 178-180, 南江堂, 東京都, 2007. (B)
- BD07074: 日比谷健司: 生物兵器としての人獣共通感染症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 278, 南江堂, 東京都, 2007. (B)

原 著

- OI07001: Fujita J, Higa F, Tateyama M. Radiological findings of mycobacterial diseases. J Infect Chemother 2007; 13: 8-17. (A)
- OI07002: Fujita J, Touyama M, Chibana K, Koide M, Haranaga S, Higa F, Tateyama M. Mechanism of formation of the orange-colored sputum in pneumonia caused by *Legionella pneumophila*. Intern Med 2007; 46: 1931-1934. (A)
- OI07003: Hokama A, Ihama Y, Kishimoto K, Yara S, Kinjo F, Fujita J. Clinical Images: Chronic intestinal pseudoobstruction and the "hide-bound" bowel sign. Arthritis Rheum 2007; 57: 1724. (A)
- OI07004: Hokama A, Ihama Y, Nakamoto M, Kinjo N, Kinjo F, Fujita J. Esophagitis dessecans superficialis associated with bisphosphonates. Endoscopy 2007; 39: E91. (A)
- OI07005: Hokama A, Shokita H, Isa T, Kinjo F, Fujita J. An unusual cause of bubbly urine. Dig Liver Dis 2007; 39: 1030. (A)
- OI07006: Koide M, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Yamane N, Fujita J. Comparative evaluation of duopath Legionella lateral flow assay against the conventional culture method using *Legionella pneumophila* and *Legionella anisa*. Jpn J Infect Dis 2007; 60: 214-216. (A)
- OI07007: Koide M, Owan T, Nakasone C, Yamamoto N, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Yamane N, Fujita J. Prospective monitoring study: isolating *Legionella pneumophila* in a hospital water system located in the obstetrics and gynecology ward after eradication of *Legionella anisa* and reconstruction of shower units. Jpn J Infect Dis 2007; 60: 5-9. (A)
- OI07008: Hirata T, Kishimoto K, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Association between *Strongyloides stercoralis* infection and biliary tract cancer. Parasitol Res 2007; 101: 1345-1348. (A)
- OI07009: Hirata T, Nakamoto M, Nakamura M, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Low prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 infection in patients with gastric cancer. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 2238-2241. (A)
- OI07010: Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Yamane N, Fujita J. Prevalence of *Blastocystis hominis* and *Strongyloides stercoralis* infection in Okinawa, Japan. Parasitol Res 2007; 101: 1717-1719. (A)

- OI07011: Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Yamane N, Fujita J. Short report: Increased detection rate of *Strongyloides stercoralis* by repeated stool examination using the agar plate culture method. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 683-684. (A)
- OI07012: Haranaga S, Tateyama M, Higa F, Miyagi K, Akamine M, Azuma M, Yara S, Koide M, Fujita J. Intravenous ciprofloxacin versus erythromycin in the treatment of *Legionella pneumoniae*. *Intern Med* 2007; 46: 353-357. (A)
- OI07013: Kishimoto K, Hokama A, Irei S, Aoyama H, Tomiyama R, Hirata T, Kinjo F, Fujita J. Chronic diarrhoea with thickening of the colonic wall. *Gut* 2007; 56: 94, 114. (A)
- OI07014: Maeshiro T, Arakaki S, Watanabe T, Aoyama H, Shiroma J, Yamashiro T, Hirata T, Hokama A, Kinjo F, Nakayoshi T, Nakayoshi T, Mizakami M, Fujita J, Sakugawa H. Different natural courses of chronic hepatitis B with genotypes B and C after the fourth decade of life. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4560-4565. (A)
- OI07015: Uchihara T, Okubo C, Tanaka R, Minami Y, Inadome Y, Iijima T, Morishita Y, Fujita J, Noguchi M. Neuronatin expression and its clinicopathological significance in pulmonary non-small cell carcinoma. *J Thoracic Oncol* 2007; 2: 796-801. (A)
- OI07016: Akamine M, Higa F, Haranaga S, Tateyama M, Mori N, Heuner K, Fujita J. Interferon-gamma reverses the evasion of Birc1b/Naip5 gene mediated murine macrophage immunity by *Legionella pneumophila* mutant lacking flagellin. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 279-287. (A)
- OI07017: Chinen H, Matsuoka K, Sato T, Kamada N, Okamoto S, Hisamatsu T, Kobayashi T, Hasegawa H, Sugita A, Kinjo F, Fujita J, Hibi T. Lamina Propria c-kit⁺ immune precursors reside in human adult intestine and differentiate into natural killer cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 559-573. (A)
- OI07018: Nakasone C, Yamamoto N, Nakamatsu M, Kinjo T, Miyagi K, Uezu K, Nakamura K, Higa F, Ishikawa H, R, L, O'Brien, Ikuta K, Kaku M, Fujita J, Kawakami K. Accumulation of gamma/delta T cells in the lungs and their roles in neutrophil-mediated host defense against pneumococcal infection. *Microbe Infect* 2007; 9: 251-258. (A)
- OI07019: Tomimori K, Rema E, Teruya H, Ishikawa C, Okudaira T, Senda M, Yamamoto K, Matsuyama T, Kinjo F, Fujita J, Mori N. *Helicobacter pylori* induces CCL20 expression. *Infect Immun* 2007; 75: 5223-5232. (A)
- OI07020: Nakamatsu M, Yamamoto N, Hatta M, Nakasone C, Kinjo T, Miyagi K, Uezu K, Nakamura K, Nakayama T, Taniguchi M, Iwakura Y, Kaku M, Fujita J, Kawakami K. Role of Interferon- γ in V α 14⁺ natural killer T cell-mediated host defense against *Streptococcus pneumoniae* infection in murine lungs. *Microbes Infect* 2007; 9: 364-374. (A)
- OI07021: Aoyama H, Tobaru Y, Tomiyama R, Maeda K, Kishimoto K, Hirata T, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Elevated carbohydrate antigen 19-9 caused by early colon cancer treated with endoscopic mucosal resection. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2221-2224. (A)
- OI07022: Aoyama H, Hirata T, Sakugawa H, Watanabe T, Miyagi S, Maeshiro T, Chinen T, Kawane M, Zaha O, Nakayoshi T, Kinjo F, Fujita J. An inverse relationship between autoimmune liver diseases and *Strongyloides stercoralis* infection. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 972-976. (A)
- OI07023: Kinjo T, Miyagi K, Nakamura K, Higa F, Gang X, Miyazato A, Kaku M, Fujita J, Kawakami K. Adjuvant effect of CpG-Oligodeoxynucleotide in anti-fungal chemotherapy against fatal infection with (A)

- Cryptococcus neoformans* in mice. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 741-746.
- OI07024: Nakamura K, Kinjo T, Saijo S, Miyazato A, Adachi Y, Ohno N, Fujita J, Kaku M, Iwakura Y, Kawakami K. Dectin-1 not required for the host defense to *Cryptococcus neoformans*. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 1115-1119. (A)
- OI07025: Teruya H, Higa F, Akamine M, Ishikawa C, Okudaira T, Tomimori K, Mukaida N, Tateyama M, Heuner K, Fujita J, Nori N. Mechanisms of *Legionella pneumophila*-induced interleukin-8 expression in human lung epithelial cells. *BMC Microbiol* 2007; 7: 1-16. (A)
- OI07026: Nakamura H, Saito M, Kinjo S, Kaneshima H, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Overwhelming pneumococcal bacteremia revealed by a peripheral blood smear in a 74-year-old healthy woman. *Intern Med* 2007; 46: 303-306. (A)
- OI07027: Noriuchi N, Fujita J, Suemitsu I, Yamasaki Y, Higa F, Tateyama M. Low-Dose Multislice CT and High-Resolution CT assessment of pulmonary emphysema in public school teachers. *Lung* 2007; 185: 25-30. (A)
- OI07028: Kanaji N, Bandoh S, Fujita J, Ishii T, Ishida T, Kubo A. Compensation of type I and type II cytokeratin pools in lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 553: 295-302. (A)
- OI07029: Sawada S, Sato Y, Aoyama H, Harada K, Nakanuma Y. Pathological study of idiopathic portal hypertension with an emphasis on cause of death based on records of Annuals of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Hepatology* 2007; 22: 204-209. (A)
- OI07030: Gatanaga H, Ibe S, Matsuda M, Yoshida S, Asagi T, Kondo M, Sadamasu K, Tsukada H, Masakane A, Mori H, Takata N, Minami R, Tateyama M, Koide T, Itoh T, Imai M, Nagashima M, Gejyo F, Ueda M, Hamaguchi M, Kojima Y, Shirasaka T, Kimura A, Yamamoto M, Fujita J, Oka S, Sugiura W. Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res* 2007; 75: 75-82. (A)
- OI07031: Shimizu S, Yoshinouchi T, Niimi T, Ohtsuki Y, Fujita J, Maeda H, Sato S, Yamadori I, Eimoto T, Ueda R. Differing distributions of CXCR3- and CCR4- positive cells among types of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Virchows Arch* 2007; 450: 51-58. (A)
- OI07032: Yoshinouchi T, Naniwa T, Shimizu S, Ohtsuki Y, Fujita J, Sato S, Eimoto T, Ueda R. Expression of chemokine receptors CXCR3 and CCR4 in lymphocytes of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Med* 2007; 101: 1258-1264. (A)
- OI07033: Okubo C, Minami Y, Tanaka R, Uchihara T, Anami Y, Furuya S, Morishita Y, Iijima T, Noguchi M. Analysis of differentially expressed genes in neuroendocrine carcinomas of the lung. *J Thoracic Oncol* 2007; 1: 780-786. (A)
- OI07034: Saijo S, Fujikado N, Furuta T, S-H Chun, Kotaki H, Seki K, Sudo K, Akira S, Adachi Y, Ohno N, Kinjo T, Nakamura K, Kawakami K, Iwakura Y. Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nat Immunol* 2007; 8: 39-46. (A)
- OI07035: Ohtsuki Y, Nakanishi N, Fujita J, Yoshinouchi T, Kobayashi M, Ueda N, GH Lee, Furihata M. Immunohistochemical distribution of SP-D, compared with that of SP-A and KL-6 in interstitial pneumonias. *Med Mol Morphol* 2007; 40: 163-167. (A)
- OI07036: Ohtsuki Y, Fujita J, Hachisuka Y, Uomoto M, Okada Y, Yoshinouchi T, GH Lee, Furihata M, Kohno N. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic studies of the localization of KL-6 and epithelial membrane antigen(EMA) in presumably normal pulmonary tissue and in interstitial

pneumonia. Med Mol Morphol 2007; 40: 198-202.

OI07037: Yamashiro T, Murayama S, Nakayama T, Akamine T, Moromizato H, Hirayasu T, Yara S. Congenital cystic adenomatoid malformation presenting as repeated pneumonia in a young adult. Radiat Med 2007; 25: 488-491. (A)

OD07001: 藤田次郎, 日比谷健司, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男: 非結核性抗酸菌症. 結核, 82: 721-727, 2007. (B)

OD07002: 藤田次郎, 比嘉 太, 健山正男: 肺 MAC 症の病態. 日本内科学会雑誌, 96: 151-156, 2007. (B)

OD07003: 原永修作, 佐久川廣美, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 百日咳院内感染対策の必要性. 環境感染, 22: 242-245, 2007. (B)

OD07004: 知花賢治, 當山真人, 藤田次郎: Helicobacter pylori 除菌が有効であったと考えられる特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併した肺癌の 1 症例. 日呼吸会誌, 45: 992-996, 2007. (B)

OD07005: 内原照仁, 原永修作, 東 正人, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: タバコ銘柄の変更が発症に関与したと思われる急性好酸球性肺炎の 1 例. 日呼吸会誌, 45: 943-946, 2007. (B)

OD07006: 那覇 唯, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: アーテスネート静注を用いて著明な改善を得た重症熱帯熱マラリアの 1 例. Clinical Parasitology, 18: 72-75, 2007. (B)

OD07007: 日比谷健司, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 人獣共通感染症としての抗酸菌症—特に Mycobacterium avium complex 症の比較病理—. 結核, 82: 539-550, 2007. (B)

OD07008: 日比谷健司, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: Mycobacterium avium complex 症の病態と進展機序. 結核, 82: 903-918, 2007. (B)

症例報告

CI07001: Ohiro T, Shimoji H, Mtsuura F, Uchima N, Kinjo F, Nakayama T, Nishimaki T. Primary malignant melanoma of the Esophagus arising from a melanotic lesion: report of a case. Surg Today 2007; 37: 671-675. (A)

CD07001: 渡辺貴子, 知念隆之, 仲地紀茂, 内間庸文, 平田哲生, 外間 昭, 金城 渚, 金城福則, 藤田次郎: TS-1 が有効であった再発食道癌の 1 例. 癌と化学療法, 34: 419-422, 2007. (B)

CD07002: 仲地佐和子, 長崎明利, 大湾勤子, 内原照仁, 藤田次郎, 大島孝一, 宮城 敬, 平良民子, 平良直也, 高須信行: 肺原発ホジキンリンパ腫. 癌と化学療法, 34: 2279-2282, 2007. (B)

総 説

RD07001: 藤田次郎: 気管・気管支の道のりから見た呼吸器感染症. 日本気管食道科学学会会報, 58: 220-222, 2007. (C)

RD07002: 藤田次郎: 肺結核の胸部画像. 呼吸器科, 11: 349-356, 2007. (C)

RD07003: 藤田次郎: 膠原病性間質性肺炎. Medical Practice, 24: 1049-1054, 2007. (C)

RD07004: 藤田次郎: 肺の感染症—診断と治療の基本. 胸部外科, 60: 565-574, 2007. (C)

RD07005: 藤田次郎: 肺病変先行型膠原病. 呼吸器科, 12: 255-260, 2007. (C)

RD07006: 藤田次郎: 感染症の基礎知識. 医療安全, 14: 44-51, 2007. (C)

RD07007: 藤田次郎, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男: 非定型肺炎の診断をめぐって. 呼と循, 55: 681-685, 2007. (C)

- RD07008: 藤田次郎, 比嘉 太, 健山正男: その他の定型肺炎. 診断と治療, 95: 47-54, 2007. (C)
- RD07009: 藤田次郎, 比嘉 太, 健山正男: 画像所見による呼吸器感染症の原因菌推定. 日本臨牀, 65: 225-230, 2007. (C)
- RD07010: 藤田次郎, 比嘉 太, 健山正男: 非定型肺炎. Medicina, 44: 274-277, 2007. (C)
- RD07011: 藤田次郎, 比嘉 太, 健山正男: 胸部単純写真による肺炎, および抗酸菌感染症の画像診断. 沖縄医報, 43: 34-43, 2007. (C)
- RD07012: 金城福則, 井濱 康, 岸本一人: 感染性腸炎の出血—赤痢アメーバを含む—. 消化器内視鏡, 19: 35-43, 2007. (C)
- RD07013: 金城福則, 金城 渚, 仲本 学, 岸本一人, 知念 寛, 井濱 康, 座覇 修, 豊見山良作, 前田企能, 宮城 聡, 城間丈二, 小橋川ちはる, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 「大腸癌」と「大腸がん検診」について. 沖縄医報, 43: 47-51, 2007. (C)
- RD07014: 健山正男: 急増する沖縄県の HIV/AIDS 患者の現状. 沖縄医報, 43: 19-21, 2007. (C)
- RD07015: 比嘉 太: 呼吸器科病棟の MDRP 対策. 感染対策 ICT ジャーナル, 2: 70-72, 2007. (C)
- RD07016: 比嘉 太: レジオネラ感染症. BIO Clinica, 22: 29-33, 2007. (C)
- RD07017: 平田哲生, 健山正男, 藤田次郎: 糞線虫. 日本胸部臨牀, 66: 297-305, 2007. (C)
- RD07018: 岸本一人, 平田哲生, 健山正男: 日本における糞線虫と糞線虫症. 化学療法の領域, 23: 135-139, 2007. (C)
- RD07019: 日比谷健司, 鹿住祐子, 菅原 勇, 藤田次郎: ブタにおける Mycobacterium avium complex 感染症流行の公衆衛生学的意義. JVM(獣医畜産新報), 60: 391-393, 2007. (C)

国際学会発表

- PI07001: Hokama A, Shirane K, Ogawa A, Nagahama K, Yoshida M, Snapper S, Blumberg RS. Inducible interaction of mucosal CD4+T Cells with galectin-4 to exacerbate chronic colitis. The international Congress of Mucosal Immunology. 2007: 1.

国内学会発表

- PD07001: 比嘉 太. 呼吸器感染症ガイドライン up to date 市中肺炎ガイドライン わが国の立場から. 第59回日本呼吸器学会九州地方会: 13.
- PD07002: 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎, 時松一成, 平松和史, 門田淳一, 柳原克紀, 河野 茂. アジスロマイシンの市中肺炎に対する有効性の検討—肺炎球菌分離症例における解析—. 日本化学療法学会雑誌: 191.
- PD07003: 外間 昭. 自己抗体が認識する腸管上皮細胞由来 Galectin-4 による腸炎発症機序. 第5回 IBD club Jr. Kyusyu プログラム集: 9.
- PD07004: 小出道夫, 仲宗根 力, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎. 琉球大学附属病院産婦人科病棟改装後の水系からのレジオネラ検出とその除菌. 第47回日本呼吸器学会プログラム・抄録集: 1.
- PD07005: 金城 渚. 消化性潰瘍の診療について—EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドラインを中心に. 那覇市医師会「日常診療に役立つ勉強会」プログラム: 1.
- PD07006: 金城 渚. 大腸癌の診療について 大腸がん検診集計報告書を中心に. 那覇市医師会「日常診療に役立つ

勉強会」プログラム: 1.

- PD07007: 金城 渚. H. Pylori 2次除菌療法についての検討. 消化器学術講演会のご案内: 1.
- PD07008: 金城 渚. 経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)について. 第16回琉大病院内科グランドラウンドのお知らせ: 1.
- PD07009: 金城 渚, クリステンセンめぐみ, 伊禮史朗, 渡辺貴子, 小橋川ちはる, 當間 智, 井濱 康, 上間恵理子, 川田晃世, 富盛 宏, 仲村将泉, 前城達次, 前田企能, 岸本一人, 山城 剛, 仲本 学, 平田哲生, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 当科における Helicobacter pylori 除菌後消化性潰瘍の臨床経過についての検討. 日本消化器病学会雑誌: A145.
- PD07010: 金城 渚, 伊禮史朗, 渡辺貴子, 小橋川ちはる, 當間 智, 井濱 康, 上間恵理子, 川田晃世, 富盛 宏, 仲村将泉, 前城達次, 前田企能, 岸本一人, 宮城 剛, 山城 剛, 仲本 学, 平田哲生, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. ラオス国セタティラート病院における上部消化管疾患の臨床的検討. 日本消化器病学会雑誌: A592.
- PD07011: 屋良さとみ, 那覇 唯, 玉寄真紀, 熱海恵理子, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎, 藤田香織, 佐藤陽子, 馬場基男, 伊達洋至, 青江 基. 全肺野のびまん性陰影を呈し, 呼吸困難増悪し生体肺移植を受けた44歳女性の一例. 日本呼吸器学会雑誌: 343.
- PD07012: 平田哲生, 伊禮史朗, 小橋川ちはる, 井濱 康, 仲村将泉, 岸本一人, 仲本 学, 内間庸文, 又吉亮二, 宮城 純, 座覇 修, 諸喜田 林, 金城 渚, 外間 昭, 上地博之, 金城福則, 藤田次郎. 大腸憩室疾患に伴う腹部症状に対するポリカルボフィルカルシウムの有用性の検討. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 85.
- PD07013: 原永修作, 仲村秀太, 岸本華代子, 那覇 唯, 玉寄真紀, 赤嶺盛和, 内原照仁, 熱海恵理子, 東 正人, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎. レジオネラ肺炎症例の重症度はA-DROPでは過小評価される可能性がある. 日本呼吸器学会雑誌: 123.
- PD07014: 内間庸文, 大城 勝, 外間雪野, 古波倉史子, 金城福則. colitic cancer の2例. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 57.
- PD07015: 豊見山良作, 外間 昭, 金城福則, 与儀竜治, 前田企能, 大城 勝, 岸本一人, 仲地紀哉, 大湾朝二, 島尻博人, 藤田次郎. 琉球大学においてPCRで確定診断した Whipple 病症例. 第15回沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1.
- PD07016: 豊見山良作, 岸本一人, 金城福則. 難治性潰瘍性大腸炎に対するスクラルファート混合ベクロメタゾン(S-BDP)注腸療法の適応. 第32回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム・抄録集: 38.
- PD07017: 岸本一人, クリステンセンめぐみ, 小橋川ちはる, 井濱 康, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 仲本学, 金城 渚, 金城福則. 当科におけるレミケードの使用成績. 日本消化器病学会雑誌: 131.
- PD07018: 岸本一人, 外間 昭, 金城福則. 当科におけるシクロスポリン持続静注療法の治療成績. 第90回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 48.
- PD07019: 岸本一人, 仲村将泉, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 伊禮史朗, クリステンセンめぐみ, 當間 智, 井濱 康, 小橋川ちはる, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎. 胃液の鏡検による重症糞線虫症の早期診断. 第73回日本消化器内視鏡学会: 946.
- PD07020: 真喜志知子, 新垣伸吾, 柴田大介, 丸岡隆二, 仲吉朝史, 金城光世, 金城福則. 当院における潰瘍性大腸炎サイトメガロウイルス感染合併症例の検討. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 99.
- PD07021: 田中健児, 間淵一壽*, 金城揚子, 仲村将泉, 又吉亮二, 金城福則, 藤田次郎. 胃粘膜下膿瘍の一例.

第 90 回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 97.

- PD07022: 田中健児, 与儀竜治, 金城揚子, 又吉亮二, 小波津 寛 1, 深町俊之, 知花知美, 島田篤子, 金城福則, 藤田次郎. 膵管内乳頭粘液性腫瘍(intraductal papillary-mucinous tumor : IPMT)の1例. 沖縄医学会雑誌: 78.
- PD07023: 前城達次, 真鍋直也, クリステンセンめぐみ, 渡辺貴子, 藤田次郎, 山城 剛, 金城福則, 佐久川 廣. HAART 療法後に EVR が得られた HIV 合併 C 型慢性肝炎の1例. 第 34 回沖縄肝臓研究会式次第: 1.
- PD07024: 仲村将泉, 田中健児, 田村次朗, 金城揚子, 又吉亮二, 金城福則, 藤田次郎. 止血目的に放射線療法を施行した切除不能進行胃癌の1例. 沖縄医学会雑誌: 164.
- PD07025: 仲村将泉, 平田哲生, 仲本 学, 渡辺貴子, 内間庸文, 金城福則, 藤田次郎. 胃癌患者に於ける HTLV-1 感染の疫学的検討. Gastric cancer: 233.
- PD07026: 内原照仁, 岸本華代子, 古堅 誠, 狩俣洋介, 玉寄真紀, 大城聡子, 那覇 唯, 玉城佑一郎, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎. 悪性経過の血管筋脂肪腫に対しラパマイシン, ドキサソルピシン, ゲフィチニブ, イマチニブを使用した1例. 第 59 回日本呼吸器学会九州地方会プログラム・抄録集: 90.
- PD07027: 内原照仁, 古堅 誠, 大城聡子, 仲村秀太, 那覇 唯, 玉寄真紀, 岸本華代子, 玉城佑一郎, 原永修作, 熱海恵理子, 東 正人, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎. 肺癌症例の臨床背景と PET 所見の比較検討. 日本呼吸器学会雑誌: 219.
- PD07028: 井濱 康, 伊禮史朗, クリステンセンめぐみ, 當間 智, 小橋川ちはる, 渡辺貴子, 仲地紀茂, 仲村将泉, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 当科にて経験した戦争イソスポーラ症6症例の検討. 日本消化器病学会雑誌: A194.
- PD07029: 井濱 康, 知念 寛, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 新垣伸吾, 當間 智, 小橋川ちはる, 上間恵理子, 富盛 宏, 城間丈二, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 宮城 修, 新垣義人, 城間盛光, 半仁田慎一. 沖縄県総合保健協会における平成 18 年度大腸がん検診成績について. 第 37 回日本消化器がん検診学会九州地方会・消化器がん検診研修会プログラム・抄録集: 11.
- PD07030: 大城 勝, 内間庸文, 外間雪野, 嘉手納啓三, 福本泰三, 宮里恵子, 金城福則, 藤田次郎. 食道原発悪性黒色腫の一例. 第 89 回日本消化器病学会九州支部例会第 83 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 102.
- PD07031: 知念 寛. インフリキシマブはクローン病の出血に有効か? ~当科における 3 例の使用経験. Infliximab Meeting for Crohn Disease ご案内: 1.
- PD07032: 知念 寛, 金城 渚, 井濱 康, 外間 昭, 岸本一人, 金城福則. インフリキシマブが奏効した大量出血をきたしたクローン病の3例. 日本大腸肛門病学会雑誌: 624.
- PD07033: 知念 寛, 小林 拓, 久松理一, 日比紀文. ヒト腸管粘膜内 NK 細胞の局所における分化. Japanese Journal of Clinical Immunology: 204 ; 367.
- PD07034: 古堅 誠, 日比谷健司, 照屋宏充, 赤嶺盛和, 内原照仁, 熱海恵理子, 原永修作, 屋良さとみ, 小出道夫, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎. レジオネラ感染に伴う肺胞上皮細胞傷害の機序に関する検討. 日本呼吸器学会雑誌: 272.
- PD07035: 城間留奈, 仲松裕子, 金城武士, 藤田香織, 仲本 敦, 大湾勤子, 宮城 茂, 久場睦夫. 運動誘発性肺胞出血と考えられる一例. 沖縄医学会雑誌: 92.
- PD07036: 富盛 宏, 川上博哉, 石川千恵, 富田真理子, 森 直樹. Helicobacter pylori induction of biologically active NF-kappa B requires Akt-mediated phosphorylation of RelA/p65. 第 66 回日本癌学会学術総会プログラム: 294.

- PD07037: 金城武士, 仲松裕子, 藤田香織, 城間留奈, 仲本 敦, 大湾勤子, 宮城 茂, 久場睦夫, 大城康二. 肺分画症の1例. 沖縄医学会雑誌: 92.
- PD07038: 金城揚子, 宮城一也, 藤田 豪, 竹内知子, 親川幸信, 又吉亮二. 抗HTLV-1抗体陰性ALTの1例. 沖縄医学会雑誌: 108.
- PD07039: 山城 信, 玉城 仁, 喜舎場朝雄. クオンティフェロン-TB2G が治療方針に与える影響. 沖縄医学会雑誌: 96.
- PD07040: 小橋川ちはる, 仲村光輝, 田村次朗, 下地耕平, 安座間欣也, クリステンセンめぐみ, 新垣伸吾, 井濱康, 城間丈二, 知念 寛, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 金城福則, 藤田次郎. 抗癌剤による薬剤性肺障害をきたした胃癌の一例. 第90回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 95.
- PD07041: 小橋川ちはる, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. BMI と逆流性食道炎の関連性の検討. 日本消化器病学会雑誌: A579.
- PD07042: 岸本華代子, 東 正人. 副腎転移を伴う肺癌症例の検討. 第5回日本臨床腫瘍学会学術集会プログラム: 1.
- PD07043: 仲松裕子. 気管支内に食物を誤嚥し軟性気管支鏡で摘出し改善できた1例. 沖縄医学会雑誌: 95.
- PD07044: 金城 徹, 大城 勝, 幸地 周, 大西弘之, 村林 亮, 藤谷健二, 松原洋孝, 照屋 淳, 高江洲 裕, 金城福則. 単純性潰瘍の一例. 日本消化器病学会雑誌: A244.
- PD07045: 柴田大介, 丸岡隆二, 峯松秀樹, 真喜志知子, 玻座真寛昭, 仲吉朝史, 金城光世. 大腸蜂窩織炎の1例. 第15回沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1.
- PD07046: 柴田大介, 金城光世, 仲吉朝史, 真喜志知子, 丸岡隆二, 新垣伸吾, 宮平守博, 佐久本 健, 金城福則, 藤田次郎. Capillary hemangioma の1例. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 128.
- PD07047: 柴田大介, 新垣伸吾, 丸岡隆二, 真喜志知子, 仲吉朝史, 金城光世, 新垣京子, 藤田次郎, 金城福則. Tamoxifen によるNASHの1例. 沖縄医学会雑誌: 75.
- PD07048: 明石 学, 新垣美貴, 大見謝秀巨, 金城福則, 藤田次郎. 潰瘍性大腸炎として治療されていたアメーバ性大腸炎の1例. 第90回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 102.
- PD07049: 當間 智, 山城 剛, 伊禮史朗, 小橋川ちはる, 渡辺貴子, 井濱 康, 上間恵理子, 富盛 宏, 仲村将泉, 前田企能, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 佐久川 廣, 金城福則, 健山正男, 藤田次郎. C型肝炎ウイルス増殖に関するHIV Protease Inhibitor の作用. 日本消化器病学会雑誌: A684.
- PD07050: 高木 亮, 小橋川嘉泉, 新村正昇, 吉田貴生, 池原 修, 金城福則. 胃原発DLBCLに対してR-CHOP療法が有効であった1例. 日本消化器病学会雑誌: A622.
- PD07051: 新垣伸吾, 當間 智, 小橋川ちはる, 上間恵理子, 富盛 宏, 城間丈二, 前城達次, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎, 知念 寛, 井濱 康, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 宮城 修, 新垣義人, 城間盛光, 半仁田慎一. 沖縄県総合保健協会における平成18年度胃がん検診成績について. 第37回日本消化器がん検診学会九州地方会・消化器がん検診研修会プログラム・抄録集: 9.
- PD07052: 田里大輔, 金森修三, 嘉数光一郎, 大城一郁*, 藤田次郎. 両側びまん性の肺病変と好酸球増多を伴ったmulticentric Castleman's disease(MCD)の一例. 沖縄医学会雑誌: 95.
- PD07053: 田里大輔, 仲村秀太, 那覇 唯, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎. ST合剤による2次予防中に再燃をきたしたAIDS合併ニューモシスチス肺炎の一例—免疫再構築症候群と日和見感染症再燃の異同

について一. 第21回日本エイズ学会学術集会・総会: 1.

- PD07054: 与儀竜治, 大城武春, 幸地昭彦 周, 眞喜屋実之, 大西弘之, 諸喜田 林, 天願 敬, 藤谷健二, 松原洋孝, 友利健彦, 高江洲 裕, 松本美幸. 壊疽型虚血性大腸炎の1例. 第15回沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1.
- PD07055: クリステンセンめぐみ, 仲村光輝, 知念 寛, 井濱 康, 岸本一人, 小橋川ちはる, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 腸間膜リンパ節の著名な腫大をきたした Whipple 病の1例. 第15回沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1.
- PD07056: 原 真紀子, 普天間光彦, 佐久川 廣. 経鼻持続陽圧気道圧法を併用し胸膜癒着術が奏効した難治性肝性胸水の1例. 沖縄医学会雑誌: 94.
- PD07057: 下地耕平, 新垣伸吾, 小橋川ちはる, 城間丈二, 前城達次, 山城 剛, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 知念 寛, 井濱 康, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 佐久川 廣. 肝動脈塞栓術後に腫瘍崩壊症候群をきたした肝細胞癌の1例. 第90回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 85.
- PD07058: 仲村光輝, 田村次郎, 下地耕平, 安座間欣也, クリステンセンめぐみ, 新垣伸吾, 小橋川ちはる, 井濱康, 城間丈二, 知念 寛, 前城達次, 岸本華代子, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間昭, 金城福則, 藤田次郎. 抗リン脂質抗体陽性SLEに合併した虚血性大腸炎の1例. 第84回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 103.
- PD07059: 田村次郎, 田中健児, 仲村将泉, 又吉亮二*, 金城福則, 藤田次郎. EMRC 法にて切除し得た直腸カルチノイドの3例. 第15回沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1.
- PD07060: 大内 元, 小橋川ちはる, 井濱 康, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 難治性イソスポーラ症に対し, ミノサイクリンが有効であった1例. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 68.
- PD07061: 喜瀬高庸, 仲村光輝, 田村次郎, 下地耕平, 安座間欣也, クリステンセンめぐみ, 新垣伸吾, 小橋川ちはる, 井濱 康, 城間丈二, 知念 寛, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. ATM療法が奏効した潰瘍性大腸炎難治例の2例. 第90回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 72.
- PD07062: 眞鍋直也, クリステンセンめぐみ, 渡辺貴子, 前城達次, 藤田次郎, 山城 剛, 金城福則, 佐久川廣. 急性肝炎との鑑別に苦慮した genotypeA, B型慢性肝炎急性増悪の1例. 第34回沖縄肝臓研究会式次第: 1.
- PD07063: 眞鍋直也, 渡辺貴子, 城間丈二, 前城達次, 藤田次郎, 山城 剛, 金城福則, 佐久川 廣. 急性肝炎との鑑別に苦慮したゲノタイプA, B型慢性肝炎急性増悪の一例. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 66.
- PD07064: 金城 讓, 豊見山良作, 仲地紀哉, 島尻博人, 大湾朝二, 金城福則. 糞線虫駆虫により軽快した潰瘍性大腸炎の一例. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 67.
- PD07065: 金城光世, 仲吉朝史, 眞喜志知子, 丸岡隆二, 柴田大介, 新垣伸吾, 宮平守博. 肝硬変に合併した phlegmonous colitis. 沖縄医学会雑誌: 76.
- PD07066: 今井千春, 上原久幸, 知念 徹, 畑 芳夫, 仲地紀茂, 仲本将人. 当院のNST回診を振替って一NST回診受診患者死亡率33%の予後予測因子について. 沖縄医学会雑誌: 80.
- PD07067: 佐久川 廣, 仲吉朝邦, 比嘉良夫, 折田 均, 渡辺貴子, 前城達次, 山城 剛. 沖縄県における無症候性PBCの疫学調査. 第34回沖縄肝臓研究会式次第: 1.
- PD07068: 佐久川陽子, 宮里 賢, 新城勇人, 比嘉良夫, 折田 均, 仲吉朝邦, 佐久川 廣, 前城達次, 金城福

則, 藤田次郎. Peg-IFN 投与にて SVR となり, 12 ヶ月後に HCV RNA が陽転化した C 型慢性肝炎の 1 例. 沖縄医学会雑誌: 73.

PD07069: 座覇 修, 石原 淳, 金城福則, 中村 献, 川根真理子, 知念隆之, 仲嶺文雄, 石原昌清. 小腸出血が疑われ小腸内視鏡検査を行った 3 症例についての検討. 日本消化器病学会雑誌: A243.

PD07070: 西盛栄太, 玉城 仁, 安谷屋 亮, 内藤 祥, 山城 信, 田場秀樹, 喜舎場朝雄. 長期的な胸腔ドレーンチューブ留置が奏効した COPD 合併難治性気胸の一例. 沖縄医学会雑誌: 93.

PD07071: 石原 淳, 中村 献, 知念隆之, 座覇 修, 仲嶺文雄, 石原昌清, 仲眞 健. 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の術前マーキングに拡大内視鏡と NBI 観察が有用であった早期胃癌の 1 例. 沖縄医学会雑誌: 71.

PD07072: 石原健二, 灰本耕基, 中村 献, 知念隆之, 石原 淳, 座覇 修, 仲嶺文雄, 石原昌清. 来院時軽症かと思われた壊死性膵炎の 1 例. 沖縄医学会雑誌: 77.

PD07073: 折田 均, 宮里 賢, 新城勇人, 仲吉朝邦, 宮里 稔, 郷 克己, 佐久川 廣, 金城福則. NBI 併用拡大内視鏡観察が有用であった早期食道癌の 5 例. 沖縄医学会雑誌: 164.

PD07074: 折田 均, 新城勇人, 比嘉良夫, 仲吉朝邦, 宮里 稔, 佐久川 廣, 金城福則, 藤田次郎. 当院における経鼻内視鏡の使用経験と実施状況について. 沖縄医学会雑誌: 78.

PD07075: 大濱昌代, 友寄毅昭, 増田昌人, 外間 昭, 知念 寛, 金城福則. 後腹膜リンパ節病変と十二指腸管腔との間に瘻孔様変化を生じたびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫の一例. 沖縄医学会雑誌: 109.

PD07076: 中村優理, 嘉数光一郎, 東 正人, 曾木美佐. トキソプラズマ脳症を発症した AIDS 患者の一例. 沖縄医学会雑誌: 131.

PD07077: 仲地紀哉, 豊見山良作, 大湾朝二, 島尻博人, 金城福則, 藤田次郎. 当院における内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の現況. 沖縄医学会雑誌: 72.

PD07078: 表 芳夫, 山城惟欣, 大城 勝, 内間庸文, 小林和哉, 澤岨安勝, 亀山眞一郎, 蔵下 要, 古波倉史子, 内間久隆. 閉塞性直腸癌に対して経肛門的イレウス管挿入を行い穿孔をきたした一例. 沖縄医学会雑誌: 162.

その他の刊行物

MD07001: 藤田次郎: わが国における恵まれた肺炎診療. 化学療法の領域, 23: 19, 2007.

MD07002: 藤田次郎: 琉球大学医学部感染病態制御学講座(第一内科). 呼吸, 26: 224, 2007.

MD07003: 藤田次郎: 世界結核デー(3月24日). 沖縄医報, 43: 28-29, 2007.

MD07004: 藤田次郎: 新型インフルの脅威. 四国新聞, 2月25日, 2007.

MD07005: 藤田次郎: 上皮細胞障害の視点からみた膠原病肺(ランチョンセミナー). Medical Tribune, 8月9日, 49, 2007.

MD07006: 藤田次郎: 結核予防週間(9/24~9/30)に向けて. 沖縄医報, 43: 93-95, 2007.

MD07007: 藤田次郎: 高齢者等のハイリスク患者におけるインフルエンザ対策. 高齢者等のハイリスク患者におけるインフルエンザ対策, 1-5, 2007.

MD07008: 金城福則: 診療教授になって. 琉大病院 HOTLINE, 32: 6, 2007.

MD07009: 健山正男: インフルエンザの予防と治療. 琉大病院 HOTLINE, 32: 3, 2007.

- MD07010: 健山正男: 「HIV とエイズ」の正しい知識について. 週間Lequio, 1143: 11, 2007.
- MD07011: 健山正男: ドクターアドバイス エイズ その他. 沖縄タイムスヤングコミュニティマガジン Peace, 14: 2-3, 2007.
- MD07012: 比嘉 太, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: レジオネラ肺炎の画像診断. 化学療法の領域, 23: 65-70, 2007.
- MD07013: 井濱 康, 知念 寛, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 新垣伸吾, 當間 智, 小橋川ちはる, 上間恵理子, 富盛 宏, 城間丈二, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 沖縄県総合保健協会における平成18年度大腸がん検診成績について. 日本消化器がん検診学会雑誌, 45: 669, 2007.
- MD07014: 新垣伸吾, 當間 智, 小橋川ちはる, 上間恵理子, 富盛 宏, 城間丈二, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 知念 寛, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 宮城 修, 新垣義人, 城間盛光, 半仁田慎一: 沖縄県総合保健協会における平成18年度胃がん検診成績について. 日本消化器がん検診学会雑誌, 45: 666-667, 2007.

A. 研究課題の概要

A-1 メタボリック症候群を想定したヒト病態モデルにおける治療薬スクリーニング法の構築

内臓肥満を有しインスリン抵抗性を呈するメタボリック症候群では、肥大した脂肪細胞由来の遊離脂肪酸, TNF α , MCP-1 の上昇とインスリン感受性ホルモンであるアディポネクチンの低下が報告されている。創薬を念頭において種々の遺伝子操作を行った実験動物を中心に実験系が構築されているが、メタボリックシンドロームそのものが病態生理学的に確立した疾患ではなく、種差が大きいいため、動物での成績をヒトに外挿することは容易ではない。私たちは、遊離脂肪酸に注目し、脂肪製剤とヘパリンの同時投与により血液中の遊離脂肪酸濃度を急速に上昇させると、若い健常者においても再現性高く血管内皮機能障害とインスリン感受性の一時的な低下が出現し、メタボリック症候群に類似した状態を呈することを確認してきた。このメタボリック症候群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新薬のトランスレーショナルリサーチに活用することが我々の研究の目的である。我々の研究では、遊離脂肪酸負荷が、血液流動性低下や酸化ストレス亢進、血球レニン-アンジオテンシン系の活性亢進を来すことが明らかになっており、このことは、メタボリック症候群と動脈硬化の関連に関しての研究の *ex vivo* 実験材料としてもこのモデルが適切であることを示唆している。本研究室では、メタボリック症候群を想定したヒト病態モデルにおける治療薬スクリーニング法の構築を目標に、一方でこれらの遊離脂肪酸がどのように白血球活性化、血管内皮機能低下、インスリン抵抗性を引き起こすか、その機序の解明を同時に進める。特にこれまでの実験結果から、メタボリック症候群の初期において、血球のレニン-アンジオテンシン系活性化が重要である可能性を考えており、この系のヒトにおける遊離脂肪酸による血管内皮機能障害、インスリン抵抗性発現、微小循環への関与を明らかにし我々が提唱する「血球による mobile RAS theory」を検証しようとして研究を継続している。他の実験系としてアセチルコリン動注および Flow mediated vasodilatation によるヒト血管内皮機能測定、Defronzo の原法によるグルコースクランプ法を用いたインスリン感受性の測定、*ex vivo* 毛細血管モデルと心筋コントラストエコーによる微小循環評価法など、再現性が高く、安全で標準的なヒト実験手法が稼働している。

A-2 日本人本態性高血圧患者における利尿薬の糖尿病発症リスクに関するランダム化臨床試験の実施と試験

B. 研究業績

著 書

利尿薬は降圧薬として、心血管イベントリスクを減少させるという多くのエビデンスを持ちながら、糖尿病発症リスク増大が懸念され、使用頻度は低い。しかし利尿薬は低用量を用いて、適切な併用を行えば糖尿病発症リスクは決して増大せず、むしろ安価に降圧を達成できる可能性がある。本研究はこの仮説を証明するための、真の医師主導型臨床試験である。日本高血圧学会が共催している。またこの試験を実施しながら、基盤となるデータセンターの設置、臨床研究コーディネーター(CRC)やデータマネジャーの育成を行っている。日本にはようやく治験の CRC は増えてきているが、純粋な医師主導型臨床試験の CRC はほとんどいない。本研究を通して6名の CRC を育成し、試験支援を推進している。大学医学部にこのような研究室は他にない。

A-3 ランダム化臨床試験の実施支援

琉球大学医学部附属病院の医師が研究代表者を務める多施設共同ランダム化臨床試験(OCTOPUS 試験, 主任研究者血液浄化療法部 井関邦敏, OKINAWA 試験 内分泌代謝内科 幸喜毅)の実施支援をおこなっている。専任 CRC を施設に派遣し、患者スクリーニング, 同意説明, 患者登録, フォローアップ, 有害事象の報告などを実施している。このような形の支援を行うことにより、試験の円滑な進捗のみならず安全性の確保, 試験の透明性の確保に貢献している。大学病院においてこのような形の臨床試験実施支援をおこなっているところは少ない。

A-3 臨床研究専門医と上級 CRC の育成

平成19年度地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム(医療人 GP)に「臨床研究専門医と上級 CRC の育成」が採択され、臨床研究の人材育成を大学院プログラムとして開始した。平成19年度はいくつかの大学院セミナーの開始, 20年度以降のカリキュラムの作成を実施した。このプログラムは将来、主任研究者として真の医師主導型臨床試験の研究計画作成, 研究体制構築, 実施, データ管理, 解析などを実施できる能力を涵養しようとするものである。治験の基盤整備の議論は活発であるが、患者の予後を改善するためには質の高い臨床試験実施が必要である。しかしそれを実施できる研究者の育成プログラムは無く、極めてオリジナリティの高い取組である。支援スタッフに関しても治験ではなく、研究者主導の臨床研究, 臨床試験を支援できる人材が必要であるが、ありふれた机上の空論の座学だけでは養成できない。本取組では極めて質の高い OJT が可能である。

- BD07001: 安 隆則: 発症時の対応: 早期認識. 野々木宏(編), 急性心筋梗塞の超急性期診療, 中山書店, 東京, 2007; 38-39. (C)
- BD07002: 安 隆則: 知っておきたい解剖・生理の知識. 松尾汎(編), 血管無侵襲診断テキスト, 東京, 南江堂, 2007; 49-51. (C)
- BD07003: 安 隆則: 基本的検査と診断: 心超音波検査. 名郷直樹(監修), ポストレジデントのためのテクニックマニュアル, 羊土社, 東京, 2007; 212-219. (C)
- BD07004: 安 隆則: 心筋コントラストエコー法. 小川誠二, 上野照剛(編), 非侵襲・可視化技術ハンドブック(ナノ・バイオ・医療から情報システムまで), NTN, 東京, 2007; 210-215. (B)
- BD07005: 安 隆則, 百村伸一: 術後症例を規定しているものは?. 新・心臓病診療プラクティスシリーズ 9, 山本一博・別府慎太郎編集「弁膜症を解く」, 東京, 2007; 106-107. (C)
- BD07006: 安 隆則, 川上正舒: 合併症における炎症. 糖尿病学: 基礎と臨床, 門脇 孝, 石橋 俊他(編), 西村書店, 東京, 2007; 1226-1229. (C)
- BD07007: 和田 浩, 安 隆則: たこつぼ型心筋障害. 心エコー図診断のための Key words, 松崎益徳(編), メジカルビュー社, Heart View, 東京, 2007; 11: 176-179. (C)
- BD07008: 和田 浩, 安 隆則: 左室緻密化障害. 心エコー図診断のための Key words, 松崎益徳(編), メジカルビュー社, Heart View, 東京, 2007; 11: 180-182. (C)
- BD07009: 和田 浩, 安 隆則: 心臓内石灰化. 一般医のためのエコー活用法, 赤石 誠, 金田 智(編), Medicina, 東京, 2007; 44: 115-119. (C)

原 著

- OI07001: Ikeda N, Yasu T, Nishikimi T, Nakamura T, Kubo N, Kawakami M, Momomura S, Saito M. N-terminal pro-atrial natriuretic peptide and exercise prescription in patients with myocardial infarction. Reg Peptide 2007; 141: 154-158. (B)
- OI07002: Miyahara S, Yasu T, Yamada Y, Kobayashi N, Saito M, Momomura. Subcutaneous Injection of heparin calcium controls chronic disseminated intravascular coagulation associated with inoperable dissecting aortic aneurysm in an outpatient clinic. Internal Med 2007; 46: 727-732. (B)
- OI07003: Katayama T, Ueba H, Tsuboi K, Kubo N, Yasu T, Kuroki M, Saito M, Momomura S, Kawakami M. Reduction of neointimal hyperplasia after coronary stenting by pioglitazone in nondiabetic patients with metabolic syndrome. Am Heart J. 2007; 153: 762.e1-7. (B)
- OI07004: Sakakura K, Kubo N, Ako J, Ikeda N, Funayama H, Hirahara T, Sugawara Y, Yasu T, Kawakami M, Momomura S. Determination of in-hospital death and rupture in patients with Stanford B aortic dissection. Circ J 2007; 71: 1521-1524. (B)
- OI07005: Chinen I, Shimabukuro M, Yamakawa K, Higa N, Matsuzaki T, Noguchi K, Ueda S, Sakanashi M, Takasu N. Vascular lipotoxicity: endothelial dysfunction via fatty-acid-induced reactive oxygen species overproduction in obese Zucker diabetic fatty rats. Endocrinology. 2007; 148: 160-165. (A)
- OI07006: Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, Shimabukuro M, Ueda S, Funahashi T, Matsuzawa Y. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77: 151-4 (B)
- OI07007: Shimabukuro M, Chinen I, Higa N, Takasu N, Yamakawa K, Ueda S. Effects of dietary composition on postprandial endothelial function and adiponectin concentrations in healthy humans: a

crossover controlled study. Am J Clin Nutr 2007; 86: 923-928.

総 説

- RD07001: 安 隆則: 末梢動脈疾患に対する薬物+運動療法. Ryukyu Med J 2007; 26: 95-98. (C)
- RD07002: 安 隆則: 主要病態の検査: 心不全, 虚血性心疾患, 高血圧. 今日の臨床検査, 2007~2008, 5-8. (C)
- RD07003: 安 隆則: 閉塞性動脈硬化症の運動療法. 心臓リハビリテーション, 2007; 12: 211-216. (C)
- RD07004: 安 隆則: 糖尿病とバスキュラー・ラボ: 薬物治療. Vascular Lab, 2007; 4: 55-59. (C)
- RD07005: 安 隆則: 末梢動脈疾患の診断と治療 内科医の立場から. Angiology Frontier, 2007; 6: 70-76. (C)
- RD07006: 安 隆則: 末梢動脈疾患(閉塞性動脈硬化症)のリハビリテーション・運動療法. CARDIAC PRACTICE, 2007; 18: 57-62. (C)
- RD07007: 安 隆則: 難治性閉塞性動脈硬化症に対するリポ PGE1 を加えたヘパリン運動療法. Angiology Frontier, 2007; 6: 91-93. (C)
- RD07008: 植田真一郎: 利尿薬との併用におけるメリット・デメリットを教えてください. 薬局, 58(9), 90-95, 2007. (C)
- RD07009: 植田真一郎: 利尿薬の心血管イベント抑制効果はもともと優れているか. Modern Physician 27(5): 627-637, 2007. (C)
- RD07010: 植田真一郎: 降圧利尿薬の位置付け. 日本内科学会雑誌, 96(1): 94-100, 2007. (B)
- RD07011: 植田真一郎: 心腎疾患と利尿薬. 血圧, 14(3): 76-80, 2007. (C)
- RD07012: 植田真一郎: なぜサロゲートマーカーが必要とされるか?. 循環器科, 61(2): 101-102, 2007. (C)
- RD07013: 植田真一郎: サロゲートマーカーの必要性と限界. 臨床薬理, 38(5), 295-298, 2007. (B)

国内学会発表

- PD07001: 日本臨床薬理学会シンポジウム 心不全に対するβ遮断薬 2007年 11月 28日 栃木
- PD07002: 日本心臓リハビリテーション学会シンポジウム 血管疾患に対する運動療法: 血管新生療法としての可能性 2007年 7月 14日 東京
- PD07003: 山川 研, 島袋 充生, 比嘉 南夫, 安 隆則, 田川 辰也, 植田 真一郎. メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能におよぼす因子の検討, 第30回日本高血圧学会 (200.10.26)
- PD07004: 植田真一郎. 日本高血圧学会, 教育講演 臨床研究のトレーニング 2007年 10月 25日 沖縄

手術部

A. 研究課題の概要

1. 手術室におけるリスクマネジメント(久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香)

リスクマネジメントの目的はエラーを発生させないか、エラーが発生しても事故につながらないシステムを作る事である。当手術部においても手術関連のインシデント(エラー)報告からシステム作成や改善へと進めており、その達成度を検討している。インシデント報告によりシステム改善に繋がる例は多いが、対策として最も必要性が高かったのは教育や指導であった。体制の見直しや新しい方法の開発も必要である。また、全国国立大学手術部会議の仕事として「手術用機器・設備の故障・事故」と「手術室における薬剤管理」の検討を行っている。

2. 周術期の感染対策(久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香)

手術部位感染サーベイランスを行い、周術期の感染対策が適切に行われているかを、院内感染対策室と協同で検討している。また、全国国立大学手術部会議の仕事として「手術室における針刺し・切創」と「手洗い水」の検討を行っている。

3. 発展途上国を対象とした「感染看護教育プログラム」の開発(基礎看護学講座との共同)

2001年からラオス国ビエンチャン市の病院において、MRSAを中心に院内耐性菌の動向を調査してきた。2003～2005年に行った調査「看護職の院内感染に対する意識と院内耐性菌の動向」の結果、感染看護教育の充実が緊急の課題であることが強く示唆された。また、同国では感染対策に必要な設備や物品が日常的に不足している。従って自国の現状の中で、いかに効果的な感染対策を実施できるかを考究できる看護師の育成が目標である。(本研究は科学研究費補助金基盤研究(C)一般 18592319の補助を受けている)

B. 研究業績

著書

BD07001: 久田友治: 手術部位感染. 感染症診療ゴールドハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 292-297, (B) 南江堂, 東京, 2007.

原著

OD07001: 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香: 手術関連のインシデントに対する対策の達成度とその課題. 日本手術医学会誌, 28: 79-82, 2007.

OD07002: 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香: 安全性と効率から見て有用であった手術部運営の経験. 日本手術医学会誌, 28: 140-141, 2007.

OD07003: 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香: 手術時手洗いの教育における評価法の比較. 日本手術医学会誌, 28: 325-326, 2007.

国際学会発表

PI07001: Kuda Tomoharu, Gushiken Koji, Okayama Haruka, Takaesu Ryoko, Ohta Mitsunori, Kakinohana Shige. Evaluation of hand hygiene using adenosine triphosphate. 6th East Asian Conference on Infection Control and Prevention, 2007.

国内学会発表

PD07001: 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香, 西巻 正: 安全性と効率から見た手術部運営の検証. 第133回琉球医学会, 2007.

PD07002: 垣花シゲ, 高江洲涼子, 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香, 西巻 正: 手洗いの効果に対する指標としてのATP測定法の意義. 第134回琉球医学会, 2007.

PD07003: 久田友治: eラーニングによる医療安全教材の開発. 第104回県医学会総会, 2007.

- PD07004: 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香, 宮城孝徳, 識名通子, 久田友治, 西巻 正: ラジオ波焼灼装置による熱傷への対策. 第 135 回琉球医学会, 2007.
- PD07005: 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香, 宮城孝徳, 識名通子: 当院手術部におけるリスクマネジメントの評価. 第 29 回日本手術医学会総会, 2007.
- PD07006: 具志堅興治, 久田友治, 岡山晴香, 宮城孝徳, 識名通子: 肝腫瘍焼灼術時の熱傷対策. 第 29 回日本手術医学会総会, 2007.
- PD07007: 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香: 手術部における学生実習の学生による評価. 第 29 回日本手術医学会総会, 2007.
- PD07008: 宮城孝徳, 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香: 1 室で 2 件の局所麻酔下眼科並列手術の有用性. 第 29 回日本手術医学会総会, 2007.
- PD07009: 久田友治: 安全な医療のため, みんなで考え, 行動しよう. 平成 19 年度リスクマネジメント研修会(球陽会海邦病院), 2007.
- PD07010: 太田光紀, 高江洲涼子, 平井雅高, 有働洋介, 垣花シゲ, 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香, 西巻正: ATP と細菌を指標とした手指衛生の評価. 第 21 回沖縄県感染管理研究会, 2007.
- PD07011: 仲松美幸, 石川章子, 下地孝子, 大湾知子, 佐久川廣美, 久田友治, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 針刺し・切創の現状と対策. 第 21 回沖縄県感染管理研究会, 2007.
- PD07012: 久田友治, 國吉ひろみ, ワーキンググループ甲斐: e ラーニングによる医療安全教材の開発と運用の課題. 第 2 回医療の質安全学会, 2007.

その他の刊行物

- MD07001: 久田友治, 河内寛治, 田中洋輔, 中田精三: 手術室における針刺し切創等に関する調査報告. 第 44 回全国国立大学病院手術部会議資料集, 2007.
- MD07002: 久田友治: 手術部看護師の針刺し・切創の調査について. 第 44 回全国国立大学病院手術部会議資料集, 2007.
- MD07003: 田中洋輔, 中田精三, 河内寛治, 久田友治: 手術部で使用する薬剤の管理についてのアンケート調査. 第 44 回全国国立大学病院手術部会議資料集, 2007.
- MD07004: 河内寛治, 久田友治, 田中洋輔, 中田精三: 手術時の手洗水について. 第 44 回全国国立大学病院手術部会議資料集, 2007.
- MD07005: 中田精三, 河内寛治, 田中洋輔, 久田友治: 手術用機器・設備の故障・事故に関する調査 '07. 第 44 回全国国立大学病院手術部会議資料集, 2007.
- MD07006: 大久保憲, David J. Weber, Cynthia Spry, 小林寛伊, 久田友治, 松田和久, 尾家重治, 高階雅紀, 上寺祐之: 米国・日本における感染制御の最前線「座談会」Meet-the-Experts. メディカルフロンティア, 2: 1-7, 2007.

地域医療部

A. 研究課題の概要

地域医療部では地域医療の充実に求められる研究活動を行っている。

1. 医学教育に関する研究(稲福徹也, 瑞慶覧涼子)

(1) 卒前プライマリ・ケア教育に関する研究

医学科学生の地域医療/プライマリ・ケアの講義と実習を担当しており、平成16年度から医学科5年次の地域実習(訪問診療, 訪問看護, 開業医の外来実習)を開始した。地域実習の効果をみる目的で、実習前後の学生のプライマリ・ケアに対する意識の変化を調査し第105回沖縄県医師会学会において発表した。平成18年度から離島医療人養成教育プロジェクト(RITO プロ)において医学科4年次の離島病院実習を開始したが、実習前後の学生の離島医療に対する意識の変化について学生自ら実施した調査研究を当部でサポートし第39回日本医学教育学会において発表した。

(2) 医師の継続教育に関する研究(共同研究)

医師の継続教育ツールとして近年インターネットの利用が増えている。プライマリ・ケア医が多く加入するメーリングリスト(ML)の参加者を対象として、多施設共同でアンケート調査を行い、MLの有用性について4年前の調査と比較して第39回日本医学教育学会において発表した。

2. 医師の進路選択に関する研究(共同研究)

地方において医師不足・偏在が大きな社会問題となっている。医学生や医師が進路選択をする場合に重視する項目は何かを明らかにしこの問題解決の糸口にする目的で、多施設共同で全国調査を開始した。全国の医学部学生を対象とした調査結果を平成20年に日本医学教育学会で発表予定である。

3. 医療連携・福祉に関する研究(國仲時子, 石郷岡美穂)

(1) HIV診療のチーム医療に関する研究(共同研究) :

HIV診療において他職種によるチーム医療が大切であり、当部のMSWは医療福祉の専門家として診療チームに参加している。離島病院での診療体制構築について日本エイズ学会において発表した。

B. 研究業績

国内学会発表

PD07001: 稲福徹也, 武田裕子, 武村克哉, 大屋祐輔, 西巻正: 琉球大学医学部附属病院初期臨床研修病院群(RyuMIC)における診療所研修. 家庭医療, 13(Suppl), 2007.

PD07002: 山中理菜, 仲里和幸, 上里円佳, 金城淑乃, 山本憲吾, 稲福徹也, 吉井與志彦, 吉見直己: 離島病院実習前後の医学生の意識変化. 医学教育, 38(Suppl), 115, 2007.

PD07003: 武田裕子, 大滝純司, 稲福徹也, 北村聖, 田坂佳千: 医師の継続教育におけるメーリングリスト(ML)の有用性. 医学教育, 38(Suppl), 82, 2007.

PD07004: 稲福徹也, 永山一郎, 豊永一隆, 金城則雄, 兵頭明夫, 吉井與志彦: 他剤からエレクトリプタン錠への変薬の臨床評価. 沖縄県頭痛研究会・多施設共同臨床研究. 日本頭痛学会誌, 34: 105, 2007.

PD07005: 宮城京子, 健山正男, 諸見牧子, 松茂良揚子, 石郷岡美穂, 大城市子, 石川章子, 田里大輔, 仲村秀太, 比嘉太, 藤田次郎: 離島病院の医療体制構築に向けて. 日本エイズ学会誌, 9: 548, 2007.

PD07006: 稲福徹也, 瑞慶覧涼子, 村山貞之: 琉球大学医学部医学科5年次の地域実習. 沖縄医学会雑誌, 46: 56, 2007.

PD07007: 稲福徹也: 離島医療人養成教育プログラム(RITOプロ). 平成19年度「大学教育改革プログラム合同フォーラム」, 2007.

PD07008: 國仲時子, 川満和枝, 石郷岡美穂, 松岡栄二, 玉城裕子, 稲福徹也: 琉大病院における医療連携・退院支援への取り組みと実績. 第5回国立大学医療連携・退院支援関連部門連絡協議会ポスタープレゼンテーション「私たちの大学における医療連携・退院支援への取り組みと実績」2007.

その他の刊行物

MD07001: 稲福徹也: ジェネラリストを目指そう. 沖縄県医師会報, 43, 66-67, 2007.

高気圧治療部

A. 研究課題の概要

1. 悪性腫瘍の放射線照射(照射)に対する高気圧酸素療法(HBO)の増感作用の研究(井上治, 小川和彦)

高気圧酸素曝露の直後に放射線を照射することにより悪性脳グリオーマに対し増感作用を及ぼす事が本邦で報告され, 当部でも 100 名以上の経験から 50%生存率が 2 倍以上に延長されるなど著明な効果を認めており, 欧州では保険適応として認められた。また HBO は脳壊死予防効果も同時に認められ, γ ナイフなどの大量一回照射にも有用性が期待される。頭頸部癌に対する照射における HBO の増感作用, および口腔外科領域における悪性腫瘍に対する照射と HBO の併用療法を評価している。

2. HBO における骨盤内照射後の臓器障害緩和作用の評価(井上治, 佐村博範, 大城吉則, 伊良波史朗)

女性性器癌の治療後の放射線性膀胱炎による出血, および放射線性腸炎による下血, イレウスなどに対し HBO は対症的効果のみならず, 長期的治療効果が得られる場合もあり, 臨床例を集積し評価している。

3. 難治性の聾型突発性難聴に対する HBO(井上治, 新浜明彦, 我那覇章)

その効果を期待されながらも十分なエビデンスが得られていないが, 多数例から HBO の有用性を評価している。

4. 網膜の動静脈閉塞症や糖尿病性網膜症に対する HBO(井上治, 加治屋志郎)

これら血行障害に基づく網膜障害は進行性で予後不良のことが多いが, HBO により視力の改善が得られることも多く, 多数例で有用性を検討している。

B. 研究業績

国際学会発表

PI07001: Inoue O, Shinhama A, Hasegawa M, Ganaha A, Suzuki M. Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO) for Idiopathic Sudden Deafness on Scaled Out Cases. Undersea Hyperbaric Medical Society (UHMS) Annual Scientific Meeting, Hawaii, Jun 2007.

国内学会発表

PD07001: 井上治, 佐村博範, 西巻正, 大城吉則, 小川由英, 伊良波史朗, 野崎浩司, 中村宏治, 久木田一朗: 遅発性放射線障害に対する高気圧酸素治療. 日本高気圧環境・潜水医学会誌 42 (3) : 186, 2007.

PD07002: 井上治, 野原博和, 我謝猛次, 黒島聡, 六角高祥, 金谷文則, 野崎浩司, 中村宏治, 久木田一朗, 国吉幸男: 脊髄麻痺を来した脊椎・脊髄疾患に対する高気圧酸素療法 ~78 例 20 年の経験から~. 日本高気圧環境・潜水医学会誌 42 (3) : 191, 2007.

PD07003: 井上治, 加治屋志郎, 澤口昭一, 野崎浩司: 網膜中心静脈閉塞症に対する高気圧酸素療法. 日本高気圧環境・潜水医学会誌 42 (3) : 222, 2007.

血液浄化療法部

A. 研究課題の概要

1985年10月琉球大学医学部附属病院に人工腎臓室(治療ベッド数6床)が設置され、1995年4月1日をもって中央診療部に昇格し、治療範囲の拡大にも適応できるように血液浄化療法部と改名された。国立大学附属病院において、8大学目の予算措置であることから過去の実績が評価された結果である。現在、国立大学血液浄化部門で、透析件数は全国1位とトップの実績を維持し、今後の期待も大きい。透析装置を更新し、10ベッドとし全てコンピュータ化し、最新の血液浄化療法部となった。その性格上、研究は臨床的な意味合いが強く、腎性貧血、腎性骨症、透析膜、シャントと寝返り、透析中の体液分布、透析患者の疫学などに関しての検討をしている。さらに、腎不全の病態と治療(透析と移植)、腎癌の成因と診断、集学的治療法、コンピュータを応用した透析浄化療法中の各種診断及び血液浄化治療技術の開発に関しては長い実績がある。腎不全の治療の研究は、最も歴史が古い。

1. 腎移植(小川由英, 内田厚, 外間実裕, 大城吉則, 町田典子)

末期腎不全患者を対象に腎移植術(生体, 死体腎)を施行している。生着率, 生存率を向上させるためのポイントは完璧な手術と, 適切な免疫抑制療法である。手術に対しては泌尿器科手術やシャント手術で腕を磨き, 免疫抑制剤に対してはステロイドを減量しその代わりプログラフやシクロスポリンの増量などの投与量の工夫, また, DST(生体腎移植のみ)も行っている。また, 特殊な腎移植として小児やABO血液型不適合移植もチャレンジしている。このようにして quality of life の向上を目指している。

2. シングルニードル透析法による透析効率の向上(外間実裕, 小田正美, 名嘉栄勝, 松村英理, 安次嶺 聡)

腎不全患者における透析療法の予後を決定するものに、シャントの寿命がある。通常透析時に、シャントに2本の針を刺している。これを1本ですむようにすると、シャントの寿命が飛躍的に延びることが期待される。そこでシングルニードルによる透析が求められている。しかしながら従来の方法では、効率がきわめて悪いことが問題になっている。そこで基礎的な問題に立ちかえり、血管内での流体力学的な解析を行い、バルブの開閉をコンピュータでコントロールすることにより、いかに効率よく透析するかを研究している。

3. シャントの開存期間を長くする研究(外間実裕, 小田正美, 山川健一, 砂邊 毅, 島袋浩勝)

透析患者の予後を決定する重要な因子の一つはシャントの寿命である。シャントの寿命には個人差が大きくその理由を解明すれば、シャントの寿命をより長くするてがかりとなる。そこで現在シャントの寿命に関与すると

思われる種々の要因を解析中である。近年シャントの開存率と寝相との関係に着目しデータを収集している。寝相測定装置は当医局により世界で始めて開発されたものであり、半導体メモリを用い、就寝中の寝相を精密に測定できる。

4. 腎性貧血に関する研究(小川由英, 外間実裕, 謝花政秀, 名嘉栄勝, 町田典子)

腎不全のため血液透析施行中の患者は、エリスロポエチン投与により、貧血にならないよう造血機能が維持されている。しかし、エリスロポエチン不応性貧血となる症例が認められる。鉄が十分に利用されないためとされ、アスコルビン酸が投与されている。その際に、アスコルビン酸が、シュウ酸に代謝され、高シュウ酸血症となることが知られているが、血中シュウ酸測定は我が国では我々の研究室しか出来ない。そこで、腎不全患者のアスコルビン酸とシュウ酸に関して日夜研究している。

5. ED の診断, 治療と勃起の脳幹神経機能の解明(外間実裕, 菅谷公男, 翁長朝浩, 玉城光由, 仲西昌太郎)

インポテンスの原因をさまざまな角度より検討し、診断、治療に結び付ける研究を行っている。特に、腎不全患者の性機能障害はしばしば問題となり、疫学的、統計的な手法を用い、いかなる因子がインポテンスに関係するかを検討している。排尿と勃起はいずれも下腹、骨盤、陰部の3つの神経を用いて行われ、勃起神経機構は中枢神経系内でも排尿神経機構と一部で重複しているので、ラットを用いて脳幹内各所を電気刺激して排尿と勃起の誘発部位を検討している。この解明により、腎不全患者の性機能にも治療の方向が開ける可能性がある。

6. 腎性骨症に関する研究(外間実裕, 小川由英, 町田典子, 米納浩幸, 島袋修一)

一般に、腎不全患者は長期透析により、二次性副甲状腺機能亢進症となる。その治療として副甲状腺全摘と自家移植が行なわれている。その際の骨形態に関し、造骨細胞と破骨細胞の変化を観察している。その際の造骨と破骨パラメータの推移も同時に検討している。シュウ酸の前駆物質と考えられるハイドロキシプロリンはコラーゲン中に多く含有され、それがミトコンドリアでグリオキシル酸に代謝され、シュウ酸となる。この辺がまだ十分に解明されておらず、更なる研究が必要である。

7. 過シュウ酸尿症に関する研究(小川由英, Hossain RZ, 前田智子, 西島さおり, Yachantha C)

原発性過シュウ酸尿症は肝臓のAGT欠損による、グリオキシル酸代謝異常であり、最終的には腎不全となり透析を要する。過シュウ酸尿症の診断は、グリコール酸産生過剰が診断根拠とされる。腎不全となった症例では、この診断が困難で、我が国では我々の研究室のみで血中のグリコール酸測定が可能である。臨床での過シュウ酸尿症の診断と経過観察のために、全国規模で研究をしている。

8. 血液浄化療法におけるモニタリング(小田正美, 内田厚, 外間実裕, 山川健一, 宮里朝矩)

血液浄化療法中に体液分布が大きく変化するため、循環動態が不安定になることがしばしばある。この体液分布の変化をリアルタイムにモニターすることで低血圧の予知が可能になる場合がある。循環血液量をモニターする方法として血液回路内抵抗をリアルタイムに測定する方法を開発し、血圧と血液回路内抵抗との関係を分析している。

9. 血液透析療法と遠隔医療(小田正美, 外間実裕, 知念善昭)

腎不全の治療である血液透析は、週3回病院に通い4-5時間の治療を一生続けなければならないため患者のQOLは低下してしまう。そこで従来から行われていた家庭透析が見直されているが、この1番の欠点が自分で穿刺しなければならないことと、複雑な機器の管理を行わねばならないことで、現在までに普及するにはいたっていない。そこで穿刺を行わずにすむ長期留置型埋込みカテーテルを利用し、機器の管理と透析中のモニタリングにはWebカメラと患者情報をリアルタイムに転送する遠隔モニタリングを現在開発中である。このことで患者のQOLをあげることができると同時に、医療費削減の一つになりえる。

10. 末期腎不全の臨床疫学的研究

① 末期腎不全の臨床疫学的研究：沖縄透析研究(Okinawa Dialysis Study, OKIDS)として沖縄県全体の慢性透析患者の生命予後に関与する種々の因子、特に栄養学的異常に注目し検討を進めている。さらに、治療の詳細を検討する目的で7透析施設の協同研究を行っている。最近、透析患者は一般住民と比し種々の因子の生命予後、イベントの発症に及ぼす効果が異なることが注目されている(reverse epidemiology)。全国に先駆けて透析患者のEBCTによる冠動脈石灰化指数(CACS)の虚血性心疾患、生命予後に及ぼす影響を検討し発表している。(古波蔵, 永吉, 宮里, 渡嘉敷, 富山)

② 日本透析医学会の統計資料の解析:日本透析医学会(JSDT)の統計調査委員の1人として、2000年度および2001年度の資料より解析用の標準ファイル(SAF)を作成している(井関)。主な課題として慢性透析患者の高血圧の頻度、規定因子、および生命予後、また体格(BMI)と生命予後の関連も検討している。(井関)

③ 慢性腎疾患および末期腎不全の発症危険因子の解析: 1) 沖縄県総合保健協会の住民検診および人間ドック受診者を対象に蛋白尿、高血圧、および末期腎不全の発症危険因子を検討している。末期腎不全の発症は沖縄透析研究(Okinawa Dialysis Study, OKIDS)データベースとの照合によっている(井関, 井上, 長浜, 東上里)。井上は心電図のデータベースより心拍数、心電図所見(ST, T変化, 異常所見)と既知の心血管系危険因子との関連を検討している。長浜は高尿酸血症の意義について検討している。2) ANCA関連腎炎の発症率および有病率に関する疫学的検討。順天堂大学医学部、橋本博史教授を班長とする「抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連腎炎の国際協同研究」(Human Science 財団よりの研究資金)の分担研究者(井関)として沖縄県内のANCA関連腎炎(MPO-ANCA陽性血管炎, PRO-ANCA陽性血管炎, Wegener's granulomatosis,

Churg-Strauss, Renal Limited Nephritis)の発症率、有病率を調査することになった。ヨーロッパ諸国では北に行くほどPRO-ANCA, 南に行くほどPRO-ANCA血管炎が多い。わが国ではMPO-ANCA関連腎炎が多く、Wegener's granulomatosisは比較的少ないと考えられている。今回、英国のNorwalkと共通のプロトコールを用いて発症率、有病率の比較検討を行う。調査期間は3年間である。3) 沖縄県における慢性腎疾患の実態調査: 増え続ける透析導入患者に対して、日本腎臓学会が主導する腎不全撲滅キャンペーンが2004年度より開始された。その企画の段階よりワーキング・グループの一員として参画している。わが国の慢性腎疾患の実態を明らかにする目的で慢性腎疾患の登録事業を開始した。末期腎不全発症のハイリスクである高クレアチニン血症(血清クレアチニン $\geq 2\text{mg/dl}$)および腎生検施行者を登録し、経過を観察する。

④ 症例研究: 琉大病院内外の依頼により各種腎疾患、腎不全患者の診療に従事している。今後、新しい治療法の開発および治療成績の向上をめざして、臨床疫学的研究を開始する予定である。泌尿器科, 第3内科, 第2内科と協力して透析療法を施行している。

⑤ 酸化ストレスと腎病変の関連: NADPH Oxidaseに着目し摘出腎、腎生検標本を用いて免疫染色による検討している(古波蔵, 大屋)。

⑥ 維持血液透析患者における血管内皮前駆細胞の動態と病態の関連に関してCD34と動脈硬化のリスクファクターとの関連について検討している(古波蔵, 石田, 大屋)。

⑦ Calciphylaxisに対するthiosulfate Naの有効性の検討。長期透析患者のまれな合併症としてCalciphylaxisという病態が知られている。副甲状腺ホルモンの過剰によって惹起されることが多いが、副甲状腺摘除患者にも見られ、治療抵抗性である。2004年度に従来、シアン中毒などに使用されるthiosulfate Naの静注療法が有効であったという報告がなされ注目されている。腎移植が少ないわが国では長期透析療法を余儀なくされる例が多く、今後増加すると予想される。第一例を渡嘉敷がClin Nephrol誌に報告した。

⑧ Fabry病に対する酵素補充療法の臨床効果の検討。2004年5月よりFabry病に対する酵素補充療法が保険適応となった。現在、当科で管理している5家系のうち5症例について酵素補充療法を開始し経過を観察している。

11. 末期腎不全の臨床疫学的研究

末期腎不全患者の予後、合併症の検討を継続している。1971年以来の沖縄県下で管理された全ての慢性透析患者(透析導入後一ヶ月以上生存した末期腎不全症例を対象)について臨床および検査データの蓄積を継続している。沖縄透析研究(OKIDS)登録患者は2000年度末までに5246名に達した。過去30年間の患者背景因子の変動をふまえ、慢性透析患者の生命予後に関連する因子について総説としてまとめた。

慢性透析患者の生命予後を規定する因子の一つである虚血性心疾患の早期診断法として電子線CT(EBCT)による冠動脈の石灰化指数の有用性を検討している(永吉, 渡嘉敷, 玉城, 松岡)。透析患者で経時的に冠動脈の石灰化指数を観察し、CACS高値の患者は生命予後が不良である

ことを報告した(松岡)。カルシウムを含まない新たなリン結合薬であるセベラマーおよびダイドロネルの CACS に及ぼす効果を検討している。また心血管造影施行例と CACS の対比もすすめている。

OKIDS 協力施設中より 7 施設(患者数約 800 例)をえらび前向き協同研究を実施している。古波蔵は慢性透析患者の血清アルドステロン値に注目し、生命予後との関連を検討している。新たに伊敷は透析患者の心エコーと血清アルドステロンとの関連を検討している。看護師の聞き取り調査により透析療法実施上の問題点(ヘマトクリット, 鉄剤静注, エリスロポエチン使用等), 生活習慣, 既往歴, シェント手術回数等に関与する因子の検討を行っている(井関, 古波蔵, 富山, 渡嘉敷)。

12. 日本透析医学会の統計資料の解析

① 標準ファイルを用いた研究。一昨年度より日本透析医学会の統計調査委員として登録データ(JSDT)の解析にもたずさわることになった(井関)。2000 年度末にわが国で週 3 回血液透析施行中の患者総数約 13.3 万人を対象にした SAF の完成後, JSDT と OKIDS を比較対照し, 末期腎不全登録の問題点および精度を調査する。JSDT のデータを用い慢性透析患者の高血圧, 肥満(やせ)の病態, 予後等について解析および地域差に関する検討を実施している。

② 国際協同研究。透析患者の生命予後におよぼす人種差の影響: 米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校の Dr. Chertow, Dr. Hall 等と「透析患者の生命予後におよぼす人種差の影響」について, 日米の患者を用いて比較検討する予定である。現在, 日本透析医学会および米国腎臓財団と具体的交渉が進行中である。米国西海岸に多いアジア系米国人とわが国の透析患者の比較は貴重な資料を提供するものと期待されている。日米間で透析患者の生存率には明確な差異があり, 要因の分析は意義深い。

13. 沖縄県総合保健協会の住民検診および人間ドック受診者を対象にした研究

① 慢性腎疾患および末期腎不全発症の危険因子の検討。透析患者の発症率を減少させるべく, その発症危険因子の研究をすすめている。1983 年度の住民検診(約 10.7 万人), 1993 年度の住民検診(約 13.3 万人)および 1997 年度の間ドック受診者(約 1 万人)のデータを基に解析を行っている。OKIDS と照合することにより末期腎不全の発症を検討している。検診項目(肥満度, 血圧, 検尿, 血液生化学検査, 生活習慣)ごとに腎機能障害, 末期腎不全の発症におよぼす危険度を検討している。わが国では糖尿病性腎症による透析導入が導入原因の第一位となっている。腎臓内科医の積極的関与が求められている。OGHMA の人間ドック受診者では空腹時血糖, ヘモグロビン A1c および治療歴等のデータが入力されている。現在, 糖尿病の頻度, 腎症の発症率について検討している(井関邦敏, 井上, 長浜, 東上里)。腎機能障害が新たな心血管系障害の危険因子として注目されている。1997-2001 年度の間ドック受診者を対象に心電図所見の解析用データベース化に取り組んでいる(井上)。

② 国際共同研究。糖尿病による末期腎不全の増加は

わが国のみならず, 世界的な傾向であり, とくに発展途上国での急増が懸念されている。国際腎臓学会では末期腎不全の予防を目的に新たな研究組織(ISN-COMGAN)で検尿, 腎臓病の啓蒙活動を行っている。アメリカ腎臓学会の一環としてメキシコでサテライトシンポジウムが開催された。我々のポスター(検診における蛋白尿, 腎機能別の末期腎不全発症率の検討)は最優秀賞を受賞した。試験紙法による蛋白尿の程度と末期腎不全の発症率を示した図は, 同委員会のパンフレットに採用され, 世界中に配布されている。同委員会の委員の 1 人であるイタリアの Remuzzi 教授と試験紙法による検診の費用対効果の検討をすすめるべく準備をすすめている。とくに発展途上国において, どのような形で検診を普及させるか, 費用がどのくらいかかるのか, その予防効果について, 等々をわれわれのデータをもとに試算し, 現在論文投稿中である。

14. 慢性腎疾患および各種血液浄化療法を施行した症例の検討

沖縄県は地理的, 文化的背景より患者の県外移動が少なく, 悉皆性の高い疫学的研究が可能である。ファブリー病は典型的には 50 歳までに末期腎不全を発症するが, 様々な異型が存在することが明らかにされている。腎臓のみに異常をきたす腎型の 1 症例の経験を機に, 県下の透析施設の協力により慢性透析患者を対象にファブリー病のスクリーニングを実施した。ライソゾーム加水分解酵素の一つである α -ガラクトシダーゼ A の活性欠損または低下がみられる症例を数例発見した。女性では α -ガラクトシダーゼ A の活性低下をきたさない例も発見されており, 今後さらに検討が必要である。ファブリー病の酵素補充療法治療薬として開発された遺伝子組換えヒト α -ガラクトシダーゼ A 製剤の臨床応用を近く開始する予定である。富山は家族性地中海熱の遺伝子診断を沖縄・アジア医学研究センターと共同して, 他大学からの依頼も受け, 解析を継続している。

15. ヒト腎臓における NAD(P)H oxidase 発現とその病態における役割

酸化ストレスと腎病変の関連血管を含め様々な病態において活性酸素種の産生に NAD(P)H oxidase が関与することが知られている。NAD(P)H oxidase の主要なコンポーネントである gp91 には複数のホモログ(NOX 蛋白)が存在することが報告され, このうち腎臓では NOX4 が多く存在することが明らかになった。我々は, 腎臓疾患により摘出された腎臓の手術標本を用いて免疫学的手法, 分子生物学的手法により 1) 正常腎臓における NAD(P)H oxidase の発現 2) その発現と加齢等による腎内動脈の動脈硬化病変との関連について検討している。(古波蔵, 大屋)

16. 維持血液透析患者における末梢血管内皮前駆細胞維持血液透析患者(HDPt)は心血管合併症(CVC)の発症のリスクが高い。最近, 血管内皮前駆細胞(EPC)が CVC の病態に関与している可能性が示唆されている。我々は, HDPt の EPC と CVC のリスクファクターとの関連について検討している。沖縄第一病院と琉球大学医学部付属病

院で維持血液透析を施行している患者の中から 20 人を選び、中 2 日空いた週はじめの透析直前に血液中の CD34 陽性細胞/CD45 陽性細胞 (%) をフローサイトメトリーにて測定した。また、カルテ調査を行い CVC のリスクファクター(年齢, 性, 高血圧, 高脂血症, 糖尿病, 喫煙歴, 虚血性心疾患の家族歴)との相関を検討している。(古波蔵, 石田, 大屋)

17. 他施設, 関連学会および国際共同研究

CKD は ESRD の危険因子であるのみならず心血管系障害 (CVD) の発症および生命予後の重要な因子であることが示されている。CKD の早期発見, 早期治療により医療費の抑制効果が期待される。沖縄県はとくに若年者で肥満者, 糖尿病性腎症が増加している。学内外および県内の医療機関と連携して各種研究会, 啓発活動を積極的に行っている。国際的には KDIGO を中心とした委員会が用語の統一, 啓発活動を開始している。

- ① Metabolic syndrome (MS) と CKD の関連: 豊見城中央病院お生活習慣病, 人間ドック受診者を対象に MS と CKD の関連を検討している (N=6980)。協同研究者の田仲医師は数年前より沖縄県内の MS と糖尿病の関連を調査し, 腹囲の測定を施行してきた。MS の構成因子が増加するにつれて CKD の頻度も増加するが modified NCEP 基準が NCEP 基準よりも相関が良好であった (Kidney Int に発表)。肥満の影響が人種によって異なることを証明した。現在, MS および CKD の発症率との関連を検討している。
- ② 睡眠障害と心血管病の関連。名嘉村医師が 10 数年前より施行してきた睡眠時無呼吸の検 (PSG) と生命予後, 心血管系障害の発症の関連を調査している。対象患者数は 4222 名でこれまでに, 135 例の死亡を確認した。肥満と CKD の関連についても注目している。
- ③ Dr. Remuzzi: 住民検診における蛋白尿, 血圧, その他の因子の経時的観察および ESRD 予防の観点からの経済的効果を検討している。国際腎臓学会の組織である COMGAN で試験紙法による蛋白尿の程度と ESRD の発症率を示した図が公式に取り上げられて啓蒙活動に利用されている。
- ④ Dr. Hall: 日系米人の透析患者と生命予後を比較検討している。透析療法, 人種, 生活習慣の相違がどの程度生命予後に関連するのか解析している。
- ⑤ 日本透析医学会統計調査委員会委員としてわが国の慢性透析療法の現況報告を行っている。また JSDT2000 のデータベースをもとに慢性透析患者の高血圧の規定因子および予後との関連を検討している。2007 年度よりわが国の全透析患者, 約 65 万人, のデータベースの一括化, 時系列化に取り組んでいる。データベースの検証後は, 「JSDT 公募研究」として会員へ広く提供する予定である。

B. 研究業績

著 書

BD07001: 小川由英: 腎・尿管結石. 今日の治療指針 2007 年版, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢総編集, (B)

- ⑥ 日本腎臓学会の慢性腎臓病対策小委員会の委員として疫学データを提供している。わが国ではアメリカの基準を用いると GFR の低い (60ml/min/1.73m²未満) 住民が多いこと 2005 年度の Japan Kidney Week にて報告した。その後, 2007 年度に日本腎臓学会編の「CKD 診療ガイド」を刊行した。現在, 日本人における MDRD 類似の推算式確定を受け, 低 GFR 住民の予後追跡を行っている。
- ⑦ 透析患者の高血圧治療に対してはエビデンスがなく一般住民に準じて治療がなされている。しかし依然として高血圧のコントロールは不良であり, 降圧目標値は不明である。我々は, 慢性血液透析患者における ARB (オルメサルタン) の心血管系障害, 生命予後に関する前向き調査研究 (Multicenter, Randomized, Parallel Study of Angiotensin Receptor Blockade (Olmesartan) in Chronic Hemodialysis Patients Among OKIDS Group: 略称, オルメサルタンランダム化臨床試験 OCTOPUS (Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS)) を企画し, 登録をすすめている。県内の慢性透析施設の協力を得て, 患者をランダム化 (RA 系抑制薬を使用しない群と ARB を追加した群の 2 群) し臨床経過を追跡する。2006 年 4 月より登録を開始し, 2008 年 6 月末で, 462 例の登録予定をオーバーし現在, 3 年間の観察期間に入っている。

今後の展望

わが国の透析治療は DOPPS 研究に明らかにされたように世界一の治療成績である。しかし, 治療法に関するエビデンスの発信数は質量ともに米国に劣っている。ESRD 予防対策は端緒についたばかりであり, すでに米国より数年遅れている。透析患者数とくに糖尿病患者が依然として増加し続けていることは, 何らかの組織的対応の必要性を示している。日本腎臓学会のみならず国際的に専門家が本気で取り組む必要がある。わが国は世界に冠たる検診事業を誇っているが, その有効性や問題点について検証がなされていない。とくに無症候の住民全員を対象にしたスクリーニングの是非, 経済的効果およびスクリーニングに非協力的な住民の指導をどうするか, 課題が多く残されている。しかし, わが国の豊富な経験はとくに発展途上国の腎不全予防事業に寄与すると期待される。

平成 19 年度より開始された「腎疾患重症化予防のための戦略研究」の幹事施設として県内 4 地区医師会 (南部, 那覇, 浦添, 中部) の「かかりつけ医」と協力を得て, 事業を施行中である。なかでも「浦添市医師会」は日本腎臓学会の「検尿の効果検証委員会」のモデル事業にも採択され, 「腎臓専門医」の立場から, 透析導入予防の臨床的研究を開始した。

786-787, 東京, 医学書院, 2007.

- BD07002: 菅谷公男, 西島さおり, 宮里実: 間質性膀胱炎に対する新たな取り組み. 泌尿器疾患治療の新しいストラテジー, 村井勝, 奥山明彦, 内藤誠二, 編集, 293-299, 東京, Medical View, 2007. (B)
- BD07003: 菅谷公男: 排尿障害と漢方治療. よくわかって役に立つ排尿障害のすべて, 西澤理編集, 177-184, 東京, 永井書店, 2007. (B)
- BD07004: 小川由英: 尿路結石. 今日の診断基準, 大田健, 奈良信雄編集, 388-390, 東京, 南江堂, 2007. (B)
- BD07005: 大城吉則: 第8章 外傷・救急医療:膀胱出血の救急. 日本泌尿器科学会 2007年卒後・生涯教育テキスト, 奥山明彦編集, 12; 1: 166-172, 2007. 日本泌尿器科学会, 東京. (B)
- BD07006: 小川由英: 第3章 シュウ酸. 透析患者の検査値の読み方. 改定第2版, 黒川清, 監修, 深川雅史, 山田明, 秋澤忠男, 鈴木正司編, 136-138, 東京, 日本メディカルセンター, 2007. (B)
- BD07007: 小川由英: 第4章 ビタミンC. 透析患者の検査値の読み方. 改定第2版, 黒川清 監修, 深川雅史, 山田明, 秋澤忠男, 鈴木正司編, 185-187, 東京, 日本メディカルセンター, 2007. (B)
- BD07008: 小川由英: 第3章 検査. NEW 泌尿器科学改訂第2版, 西沢理, 松田公志, 武田正之編, 31-46, 東京, 南江堂, 2007. (B)
- BD07009: 菅谷公男: 第10章 腎不全. NEW 泌尿器科学改訂第2版, 西沢理, 松田公志, 武田正之編, 269-272, 東京, 南江堂, 2007. (B)
- BD07010: 菅谷公男: 総論: 下部尿路機能障害における検査方法. 下部尿路機能障害へのアプローチ, 後藤百万, 編著, 9-18, 東京, 中外医学社, 2007. (B)
- BD07011: 小川由英: 第3章 診断: 尿検査・飽和度測定. 新しい診断と治療のABC: 腎結石・尿路結石, 小川由英編集, 123-129, 大阪, 最新医学社, 2007. (B)
- BD07012: 我喜屋宗久: 第4章 管理・治療: 結石性腎盂腎炎. 新しい診断と治療のABC: 腎結石・尿路結石, 小川由英編集, 236-241, 大阪, 最新医学社, 2007. (B)
- BD07013: 小川由英, 外間実裕: 第4章 管理・治療: 漢方療法. 新しい診断と治療のABC: 腎結石・尿路結石, 小川由英編集, 248-254, 大阪, 最新医学社, 2007. (B)
- BD07014: 秦野直, 米納浩幸: 第4章 管理・治療: 結石溶解療法. 新しい診断と治療のABC: 腎結石・尿路結石, 小川由英編集, 255-260, 大阪, 最新医学社, 2007. (B)
- BD07015: 外間実裕: 第4章 管理・治療: シュウ酸分解菌. 新しい診断と治療のABC: 腎結石・尿路結石, 小川由英編集, 268-271, 大阪, 最新医学社, 2007. (B)
- BI07016: Nishijima S, Sugaya K, Ogawa Y. Chapter III Vitamin B6 deficiency and urinary tract stone formation. In: Lyman W. Vesler, editors, 35-51, 2007. Malnutrition in the 21st century, Nova Publications: Norway. (A)
- BD07017: 井関邦敏: 慢性腎臓病患者および慢性腎臓病を原因とする循環器合併症の疫学. 「慢性腎臓病患者の循環器合併症」長谷弘記編, 26-33, 東京, 中外医学社, 2007. (B)
- BD07018: 井関邦敏: ガイドラインの基礎となるエビデンスの検証と格付け. ガイドラインサポートハンドブック: 慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD). 深川雅史編, 33-37, 大阪, 医薬ジャーナル社, 2007. (B)
- BD07019: 井関邦敏: CKDの疫学. 慢性腎臓病(CKD)診療ガイド. 日本腎臓学会編(協同執筆), 2007. (B)

- BD07020: 井関邦敏: 慢性腎臓病とは. 看護のための最新医学講座第 6 巻 腎疾患と高血圧. 佐々木成編, 371-377, 東京, 中山書店, 2007. (B)
- BD07021: 井関邦敏: 日本の透析患者の特徴. EBM 透析療法 2008-2009, 深川雅史, 秋澤忠男編, 23-26, 東京, 中外医学社, 2007. (B)
- BD07022: 井関邦敏: 透析患者の基準値(目標値)はどのようにして決まるのか. 「透析患者の検査値の読み方」 深川雅史, 山田明, 秋澤忠男, 鈴木正司編集. 黒川清監修改訂第 2 版, 20-21, 東京, 日本メディカルセンター, 2007. (B)
- BD07023: 井関邦敏: 3. 一次・二次・三次対策. 腎不全治療マニュアル. 腎不全予防医学調査研究会編, 32-37, 東京, (社)日本透析医会, 2007. (B)
- BD07024: 井関邦敏, 永吉奈央子: Q10. シングルニードル法とはどういう方法ですか? 「これだけは知っておきたい: 透析ナーシング Q&A」 富野康日己編集, 22-23, 東京, 総合医学社, 2007. (B)
- BD07025: 井関邦敏, 永吉奈央子: Q11. 除水の陰圧制御, 陽圧制御とはどういうことですか? 「これだけは知っておきたい: 透析ナーシング Q&A」 富野康日己編集, 24-26, 東京, 総合医学社, 2007. (B)
- BD07026: 井関邦敏, 永吉奈央子: Q12. ダイアライザーとは何ですか? どういう構造をしているのですか? 「これだけは知っておきたい: 透析ナーシング Q&A」 富野康日己編集, 26-27, 東京, 総合医学社, 2007. (B)
- BD07027: 井関邦敏: 高血圧-降圧薬の使用上の注意も含めて. 透析患者の心血管系合併症と対策(改訂第 2 版). 浅野泰編, 115-124, 東京, 日本メディカルセンター, 2007. (B)

原 著

- OI07001: Ogawa Y, Hossain RZ, Ogawa T, Yamakawa K, Yonou H, Oshiro Y, Hokama S, Morozumi M, Uchida A, Sugaya K. Vitamin B6 deficiency augments endogenous oxalogenesis after intravenous L-hydroxyproline loading in rats. *Urol Res*, 35: 15-21, 2007. (A)
- OD07002: Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Owan T, Ogawa Y. Location of spinal bifida occulta and ultrasonographic bladder abnormalities predict the outcome of treatment for primary nocturnal enuresis in children. *Int J Urol*, 14: 33-38, 2007. (A)
- OI07003: Nishijima S, Sugaya K, Miyazato M, Ogawa Y. Effect of gosha-jinki-gan, a blended herbal medicine, on bladder activity in rats. *J Urol*, 177: 762-765, 2007. (A)
- OD07004: 藤本直浩, 松本哲郎, 内藤誠二, 入江慎一郎, 野口正典, 魚住二郎, 金武洋, 三股浩光, 濱田泰之, 諸角誠人, 他 5 名: 九州沖縄における再燃前立腺癌治療の実態-泌尿器科医に対するアンケート調査-. *西日泌尿*, 69; 2: 45-54, 2007. (B)
- OI07005: Uchida A, Yonou H, Hayashi E, Iha K, Oda M, Miyazato M, Oshiro Y, Hokama S, Sugaya K, Ogawa Y. Intravesical instillation of bacille calmette-guerin for superficial bladder cancer: Cost-effectiveness analysis. *Adult Urology*, 69; 2: 275-279, 2007. (A)
- OD07006: 小田正美, 外間実裕, 大城吉則, 菅谷公男, 小川由英: 閉鎖循環下抗癌剤灌流療法時の血液透析における差圧モニタリングの有用性. *日本血液浄化技術研究会会誌*, 14; 1: 119-122, 2007. (C)
- OI07007: Sugaya K, Nishijima S, Owan T, Oda M, Miyazato M, Ogawa Y. Effects of walking exercise on nocturia in the elderly. *Biomed Res*, 28; 2: 101-105, 2007. (A)
- OD07008: 米納浩幸, 大堀理, 秦野直, 橘政昭, 呉屋真人, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英, 安次嶺聡, 池原在, 前田浩之, 落合敦志: ワークショップ: 前立腺癌基礎研究の最前線: 前立腺がん造骨性骨転移における病理形態の経時的検討ならびに破骨細胞抑制療法の効果-前立腺がん細胞と破骨細胞の関わりについて-. *西日泌尿*, 69; 4: 209-220, 2007. (B)

- OD07009: 小川由英, 横山雅好, 原田隆司, 佐藤武司, 外間実裕, 中村信之, 高井公雄, 錦戸雅春, 大城吉則: シンポジウムⅡ腎不全治療の最前線～泌尿器科医の役割-司会のことば. 西日泌尿, 69; 6: 349-350, 2007. (B)
- OD07010: 外間実裕, 小田正美, 嘉手川豪心, 川合志奈, 山川健一, 町田典子, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: シンポジウムⅡ腎不全治療の最前線～泌尿器科医の役割-保存期腎不全患者に対する造影剤使用後の血液透析非施行に関する取り組み. 西日泌尿, 69; 6: 361-364, 2007. (B)
- OD07011: Sugaya K, Nishijima S, Oda M, Miyazato M, Ogawa Y. Change of blood viscosity and urinary frequency by high water intake. *Int J Urol*, 14: 470-472, 2007. (A)
- OI07012: Sugaya K, Hokama A, Hayashi E, Naka H, Oda M, Nishijima S, Miyazato M, Hokama S, Ogawa Y. Prognosis of bedridden patients with end-stage renal failure after starting hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*, 11: 147-150, 2007. (A)
- OI07013: Teerajetgul Y, Hossain RZ, Yamakawa K, Morozumi M, Sugaya K, Ogawa Y. Oxalate synthesis from hydroxypyruvate in vitamin-B6-deficient rats. *Urol Res*, 4: 173-178, 2007. (A)
- OD07014: 大城吉則, 外間実裕, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英, 當間茂樹, 新垣義孝, 小渡輝雄, 宮島隆浩: シンポジウムⅡ腎不全治療の最前線～泌尿器科医の役割-沖縄県における献腎移植の現況. 西日泌尿, 69; 6: 391-395, 2007. (B)
- OI07015: Sugaya K, de Groat WC. Bladder volume-dependent excitatory and inhibitory influence of lumbosacral dorsal and ventral roots on bladder activity in rats. *Biomed Res*, 28;4 :169-175, 2007. (A)
- OI07016: Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Owan T, Oshiro Y, Uchida A, Hokama S, Ogawa Y. Investigation of biochemical factors related to non-bothersome nocturnal urination. *Biomed Res* 28; 4: 213-217, 2007. (A)
- OI07017: Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Kadekawa K, Ogawa Y. Effects of melatonin and rilmafone on nocturia in the elderly. *J Int Med Res*, 35: 685-691, 2007. (A)
- OD07018: 向山秀樹, 木村貴明, 安富祖久明, 大城吉則, 小川由英: 体外衝撃波結石破碎術奏効率と年齢・肥満度との臨床的検討. *Jpn J Endourol ESWL*, 20; 2: 287-290, 2007. (B)
- OI07019: Nishijima S, Sugaya K, Miyazato M, Kadekawa K, Oshiro Y, Uchida A, Hokama S, Ogawa Y. Restoration of bladder contraction by bone marrow transplantation in rats with underactive bladder. *Biomed Res*, 28; 5: 275-280, 2007. (A)
- OD07020: 古賀成彦・金武洋, 内藤誠二・古賀寛史, 中川昌之・川原元司, 小川由英・菅谷公男, 真崎善二郎・魚住二郎, 上田昭一・吉田正貴, 長田幸夫・蓮井良浩, 田中正利・大島一寛, 平塚義治, 松岡啓・宮原茂・野口正典, 野村芳雄・三股浩光, 松本哲朗・藤本直浩: 九州地方における腎血管脂肪腫の臨床的検討-第14回九州泌尿器科共同研究-. 西日泌尿, 69; 12: 698-706, 2007. (B)
- OI07021: Sugaya K, Onaga T, Nishijima S, Miyazato M, Oshiro Y, Hokama S, Uchida A, Ogawa Y. Relationship between serum cholinesterase level and urinary bladder activity in patients with or without overactive bladder and/or neurogenic bladder. *Biomed Res*, 28; 6: 287-294, 2007. (A)
- OI07022: Sugaya K, Nishijima S, Tasaki S, Kadekawa K, Miyazato M, Ogawa Y. Effects of propiverline and naftopidil on the urinary ATP level and bladder activity after bladder stimulation in rats. *Neuroscience Letters*, 429: 142-146, 2007. (A)
- OI07023: Zhong S, Yogo Y, Ogawa Y, Oshiro Y, Fujimoto K, Kunitake T, Zheng HY, Shibuya A, Kitamura T. Even distribution of BK polyomavirus subtypes and subgroups in the Japanese Archipelago. *Arch Virol*, 152: 1613-1621, 2007. (A)

- OI07024: 中井滋, 政金生人, 秋葉隆, 井関邦敏, 渡邊有三, 伊丹儀友, 木全直樹, 重松隆, 篠田俊雄, 勝二 (C)
達也, 庄司哲雄, 鈴木一之, 土田健司, 中元秀友, 濱野高行, 丸林誠二, 守田治, 両角國男, 山縣
邦弘, 山下明泰, 若井建志, 和田篤志, 椿原美春: わが国の慢性透析療法の現況(005年12月31
日現在). 透析会誌 40: 1-30, 2007.
- OI07025: 井関邦敏: 糖尿病による透析導入をアウトカムとする臨床疫学的研究. 透析会誌 22: 305-310, (B)
2007.
- OI07026: Iseki K, Kohagura K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, and Takishita S. Changes in demographics (A)
and the prevalence of chronic kidney disease in Okinawa, Japan (1993 to 2003). *Hypertens
Res* 30: 55-62, 2007.
- OI07027: Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Kinjo K, Takishita S. Risk of developing low GFR or elevated (A)
serum creatinine in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 30: 167-174, 2007.
- OI07028: K Iseki, S Nakai, T Shinzato, O Morita, T Shinoda, K Kikuchi, A Wada MD, Y Nagura, and T (A)
Akiba for The Patient Registration Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy.
Prevalence and Determinants of Hypertension in Chronic Hemodialysis Patients in Japan. *Ther
Aphe and Dialysis* 11: 183-188, 2007.
- OI07029: Iseki K. Reverse epidemiology in chronic hemodialysis patients. *Nephrology Frontier* 6: (A)
82-83, 2007.
- OI07030: Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe (A)
T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S,
Makino H, Hishida A and Matsuo S. Estimation of Glomerular Filtration Rate by the MDRD
Equation Modified for Japanese Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin Exp Nephrol*
11:41-50, 2007.
- OI07031: Kohagura K, Higashiuesato Y, Ishiki T, Ohya Y, Takishita S, Iseki K, Yoshi S. Response to: (A)
The contribution of nutrition to the effect of the protective value of high plasma Aldosterone
concentrations in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 752-753, 2007.
- OI07032: Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, (A)
Moriyama T, Ando Y, Nitta K, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y,
Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese
general population predicted by MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp
Nephrol* 11: 156-163, 2007.
- OI07033: Kohagura K, Higashiuesato Y, Ishiki T, Ohya Y, Takishita S, Iseki K, Yoshi S. Letter to the (A)
Editor: Response to: The contribution of nutrition to the protective value of high plasma
Aldosterone concentration in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 30: 752-754, 2007.
- OI07034: Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Chinen S, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K: Metabolic (A)
syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res*
30: 937-943, 2007.
- OI07035: Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for CKD. *Kidney Int* 72: Suppl 107: S4-S9, 2007. (A)
- OI07036: Inoue T, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ohya Y, and Takishita S. Higher heart rate predicts the (A)
risk of developing hypertension in a normotensive screened cohort. *Circulation J* 71:
1755-1760, 2007.
- OI07037: Sawada S, Kinjo T, Makishi S, Tomita M, Arasaki A, Iseki K, Watanabe H, Kobayashi K, Sunakawa (A)
H, Iwamasa T. Downregulation of citron, a mitochondrial AGC, is associated with apoptosis
of hepatocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 364: 937-944, 2007.

OI07038: Nakai S, Masakane I, Akiba T, Iseki K, Watanabe Y, Itami N, Kimata N, Shigematsu T, Shinoda T, Shoji T, Shoji T, Suzuki K, Tsuchida K, Nakamoto H, Hamana T, Marubayashi S, Morita O, Morozumi K, Yamagata K, Yamashita A, Wakai K, Wada A, Tsubakihara Y: Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). *Ther Apher and Dialysis* 11: 411-414, 2007. (A)

OI07039: Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, and Matsuo S for the Japan Chronic Kidney Disease Initiatives. Modification of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation in Japan. *Am J Kidney Dis* 50: 927-937, 2007. (A)

OI07040: Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Kidney disease screening program in Japan, Outcome and Perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 1360-1366, 2007. (A)

症例報告

CD07001: 木村太一: Leiomyomatous angiomyolipoma. *西日泌尿*, 69; 増刊号, 22-23, 2007. (B)

CD07002: 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 左腎結核 Lt-renal tuberculosis. *西日泌尿*, 69; 増刊号 24-25, 2007. (B)

CD07003: 向山秀樹, 木村貴明, 大兼剛, 大城吉則, 小川由英, 新垣義孝, 中山朝行: 交通事故により鈍的腎損傷を来たした馬蹄鉄腎の1例. *西日泌尿*, 69; 3: 150-154, 2007. (B)

CD07004: Kadekawa K, Sakumoto M, Sugaya K, Ogawa Y. Primary intrascrotal sclerosing lipogranuloma: a report of three cases. *Nishinohon J Urol*, 69: 460-464, 2007. (B)

CD07005: Kimura T, Miyazato M, Kawai S, Hokama S, Sugaya K, Ogawa Y. Urethral polyp in a young girl: a case report. *Acta Urol Jpn*, 53: 657-659, 2007. (B)

CI07006: Takasu N, Hayashi M, Takara M, Iha T, Kouki T, Ohshiro Y, Ogawa Y. False-positive 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan in a patient with angiomyolipoma; positive MIBG scan does not necessarily indicate the presence of pheochromocytoma. *Internal Medicine*, 46: 20: 1717-1721, 2007. (A)

総説

RD07001: 菅谷公男: 高齢者の排尿障害の病態と対策: 器質的疾患のない頻尿(夜間頻尿)と睡眠障害(不眠症). *排尿障害プラクティス*, 14; 4: 7-13, 2007. (B)

RD07002: 菅谷公男, 西島さおり, 大湾知子: 夜間頻尿への対処法. *臨床看護*, 33; 2: 226-232, 2007. (B)

RD07003: 菅谷公男: 漢方とエビデンス: 牛車腎気丸と過活動膀胱. *Medical Science Digest*, 33; 3: 23-26, 2007. (C)

RD07004: 菅谷公男: 夜間頻尿. *Lower Urinary Tract Symptoms*, 2: 3-7, 2007. (C)

RD07005: 菅谷公男, 宮里実, 西島さおり, 嘉手川豪心: 小児における夜尿症の治療成績と潜在性二部脊椎の局在および膀胱超音波異常所見の関連. *日本脊髄障害医学会雑誌*, 20; 1: 202-203, 2007. (B)

RD07006: 菅谷公男, 西島さおり, 宮里実, 小川由英: 器質的疾患のない頻尿(夜間頻尿)と睡眠障害(不眠症). *排尿障害プラクティス*, 14; 4: 7-13, 2007. (B)

RD07007: 内田厚, 大城吉則, 小川由英: 手術手技-腹腔鏡下手術時代における開放手術 5 腎尿管摘除術. *臨泌*, 61; 6: 391-397, 2007. (B)

RD07008: 小田正美: 腹水濾過濃縮灌流装置. *臨床透析*, 23; 7: 947-950, 2007. (B)

RD07009: 小川由英: 尿路結石症の予防-効果と限界. *Urology Today*, 14; 2: 84-90, 2007. (B)

- RD07010: 小川由英: 高尿酸血症. 腎と透析, 63; 2: 203-206, 2007. (B)
- RD07011: 小川由英, 外間実裕: 外科と漢方-漢方診療をどのように外科に応用するか-排尿異常に対する漢方診療. 外科治療, 97; 5: 482-488, 2007. (B)
- RD07012: 大岡均至, 曾根淳史, 菅谷公男, 西澤理: 夜間頻尿の成因と診断・治療について. 日排尿会誌, 18; 2: 307-318, 2007. (B)
- RD07013: 井関邦敏: 腎硬化症, 虚血性腎症. 「腎と透析」. メタボリックシンドロームにおける慢性腎疾患の頻度. Annual Review 110-115, 2007. (B)
- RD07014: 井関邦敏: 慢性腎臓病心血管病: 加齢と肥満の影響. 小倉内科医会誌 29: 81-82, 2007. (B)
- RD07015: 井関邦敏: CKD の疫学の日米比較. 治療学 41: 29-32, 2007. (B)
- RD07016: 井関邦敏: 心腎連関の新たなエビデンスと総合的治療戦略. Modern Physician 27: 374-378, 2007. (B)
- RD07017: 井関邦敏: 飲酒運転と透析医療. 臨床透析 23: 409-410, 2007. (B)
- RD07018: 井関邦敏: II 疫学. 特集「慢性腎臓病: 診断と治療の進歩」. 日内誌 96 (5): 9-14, 2007. (B)
- RD07019: 井関邦敏: わが国における CKD の現状-疫学調査から-. 腎と透析. 62: 864-867, 2007. (B)
- RD07020: 井関邦敏: 明らかになってきた CKD との関連: 早期発見・早期予防がカギ. Japan Medicine No. 1122, 4, 2007. (B)
- RD07021: 井関邦敏: 慢性腎臓病患者はどのくらいいるか-沖縄の検診データから-. Mebio 24(7): 46-54, 2007. (B)
- RD07022: 井関邦敏: 沖縄における慢性腎臓病(CKD). 血圧 14:8-9, 2007. (B)
- RD07023: 井関邦敏: 日本における CKD の疫学研究. 内科 100: 25-28, 2007. (B)
- RD07024: 井関邦敏: 国内各地の研究が示すこと: CKD と疫学の関連から. 臨床看護 33: 1296-1300, 2007. (B)
- RD07025: 井関邦敏: ワンポイントアドバイス「血清クレアチニンと腎機能」. Medical Practice. 24: 1270, 2007. (B)
- RD07026: 井関邦敏: CKD のわが国での現状. 実験治療 687: 36-40, 2007. (B)
- RD07027: 井関邦敏: CKD の疫学. 医学のあゆみ 222: 771-774, 2007. (B)
- RD07028: 井関邦敏: 腎不全患者の血圧管理-血液透析. 血圧 14: 800-804, 2007. (B)
- RD07029: 菱田明, 井関邦敏, 山縣邦弘: 座談会: 尿蛋白結果と血清クレアチニン値の診かた-慢性腎臓病診療における基本検査の実際. Current Therapy 25: 75-83, 2007. (B)
- RD07030: 井関邦敏: CKD の早期発見と予防: 検尿によるスクリーニングシステム. Medical View Point Vol. 28, No9: 2, 2007. (B)
- RD07031: 井関邦敏, 朔啓二郎: 心血管危険因子としての慢性腎臓病(CKD). Vascular Street Vol. 2. 10: 1-5, 2007. (B)
- RD07032: 井関邦敏: 沖縄スタディにおける CKD-メタボリック症候群と心血管障害. 動脈硬化予防 5: 52-56, 2007. (B)

- RD07033: 井関邦敏: CKD としてのファブリー病-酵素補充療法の実際-Therapeutic Research 28: 1743-1748, 2007. (B)
- RD07034: 井関邦敏: 疫学からみた慢性腎不全と心血管病. 分子血管病学 8: 449-454, 2007. (B)
- RD07035: 井関邦敏: 社会における CKD の位置付け: 沖縄研究より. 臨床と研究 84:1535-1538, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Koga S, Kanetake H, Naito S, Nakagawa M, Ogawa Y, Uozumi J, Yoshida M, Hasui Y, Tanaka M, 他 4 名. The growth rate and arterial embolization in renal angimyolipoma. American Urological Association 2007 Annual Meeting, Anaheim, CA. J Urol, 177; 4: 168, 2007.
- PI07002: Ogawa Y, Hossain RZ, Yachantha C, Teerajetgul Y, Yamakawa K, Sugaya K. Vitamin B6 deficiency causes hypocitraturia within a day or two in rats. American Urological Association 2007 Annual Meeting, Anaheim, CA. J Urol, 177; 4: 541, 2007.
- PI07003: Yachantha C, Tosukhowong P, Sasibongsbhakdi T, Hossain RZ, Tangsanga K, Ogawa Y. The effect of lime as natural source of potassium citrate on calcium oxalate crystallization, renal tubular cell injury, and oxidative stress: in vitro and in human. 5th eULIS Symposium; 2007 July 4-7: Cascais, Portugal. European Urology Meetings Abstracts, 2; 3: 78, 2007.
- PI07004: Ogawa Y, Hossain RZ, Promdee L, Yachantha C, Woottisin S, Teerajetgul Y, Yamakawa K, Sugaya K. Alkaline loading corrects hypocitraturia caused by vitamin B6 deficiency? 5th eULIS Symposium; 2007 July 4-7: Cascais, Portugal. European Urology Meetings Abstracts, 2; 3: 79, 2007.
- PI07005: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Sriboonlue P, Ogawa Y. Effect of Hibiscus sabdariffa on urolithiasis risk factors in rats. 5th eULIS Symposium; 2007 July 4-7: Cascais, Portugal. European Urology Meetings Abstracts, 2; 3: 98, 2007.
- PI07006: Nishijima S, Sugaya K, Kadekawa T, Miyazato M, Ogawa Y. Effects of an anti-muscarinic agent and alpha-1 receptor antagonist on urinary ATP levels and bladder activity after bladder stimulation in rats. 37th Annual Meeting International Continence Society; 2007 Aug 20-24: Rotterdam, The Netherlands.
- PI07007: Ogawa Y. Lectures of the specialists: Vitamin B6 deficiency and hypocitraturia. The 6th Urolithiasis Group Congress of Chinese Urological Association; 2007 Sep 7-9: Zhenjiang Shaoxing, China.
- PI07008: Ogawa Y, Hossain RZ, Machida N, Maeda T. Measurement of oxalate in human plasma & serum ultrafiltrate by HPCE and HPLC. Singapore International Chemistry Conference 5 & Asia-Pacific International Symposium on Separation and Analysis; 2007 Dec 16-19: Singapore. Program & Abstracts of SICC-5 & APCE 2007, Sym 4:92.
- PI07009: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Ogawa Y. Determination of oxalate and citrate in plasma, serum, and urine samples by capillary electrophoresis and high-performance liquid chromatography. Singapore International Chemistry Conference 5 & Asia-Pacific International Symposium on Separation and Analysis; 2007 Dec 16-19: Singapore. Program & Abstracts of SICC-5 & APCE 2007, Sym 5:132.
- PI07010: Iseki K, Nakai S, Watanabe Y, Akiba T, Tsubakihara Y. Current status of blood pressure and its effect on survival in Japanese hemodialysis patients. ISN Nexus Symposium. Hypertension and the Kidney: Final program and book of abstracts 32, 2007.
- PI07011: Masakane I, Tsubakihara Y, Akiba T, Watanabe Y, Iseki K. Bacteriological water quality of dialysis fluid in Japan at the end of 2006. ASN 40th Annual Meeting & Scientific Exposition.

J Am Soc Nephrol 18: 257A-258A, 2007.

PI07012: Inoue T, Iseki K, Iseki C, Ohya Y, Kinjo K, Takishita S. Heart Rate as a Risk Factor for Development of Chronic Kidney Disease-The Longitudinal Analysis of the Screened Cohort-ASN 40th Annual Meeting & Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 313A, 2007.

PI07013: Mase H, Matsuzaka T, Iseki*K, Miyachi H, Miyata T. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japan: Potential benefits of automatic estimated GFR (eGFR) reporting from clinical laboratory. ASN 40th Annual Meeting & Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 551A, 2007.

PI07014: Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K. Sex difference in the risk of developing chronic kidney disease. ASN 40th Annual Meeting & Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 557A, 2007.

PI07015: Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. GFR decline rate of Japanese general population: A 10 year follow up study. ASN 40th Annual Meeting & Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 558A, 2007.

PI07016: Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Ishikawa J, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K. Significant risks of hyperuricemia a on developing chronic kidney disease in men and women. ASN 40th Annual Meeting & Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 632A-633A, 2007.

PI07017: Iseki K, Tohyama K, Matsumoto T, and Nakamura H. ASN 40th Annual Meeting & Scientific Exposition. High prevalence of chronic kidney disease among patients with sleep apnea syndrome. J Am Soc Nephrol 18: 769A, 2007.

PI07018: Kohagura K, Ohya Y, Takishita S, and Iseki K. ASN 40th Annual Meeting & Scientific Exposition. Association between renal function and renal vascular pathology in renal biopsy specimen. J Am Soc Nephrol 18: 774A, 2007.

PI07019: Iseki K, Tokashiki K, Iseki C, Kohagura K, Kinjo K, and Takishita S. Proteinuria and decrease in body mass index as significant risks of developing end-stage renal disease. ASN 40th Annual Meeting & Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 822A, 2007.

PI07020: Masakane I, Tsubakihara Y, Akiba T, Watanabe Y, Iseki K. The latest trends of peritoneal dialysis in Japan. ASN 40th Annual Meeting & Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 902A, 2007.

PI07021: Horio M, Imai E, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Modification of the IDMS MDRD Study equation for Japanese. ASN 40th Annual Meeting & Scientific Exposition. J Am Soc Nephrol 18: 932A, 2007.

国内学会発表

PD07001: 小川由英: 会長講演: ED と漢方. 第 17 回日本性機能学会西部総会; 2007 Jan 20: 那覇. プログラム抄録集, 10-11.

PD07002: 外間実裕, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 両側性巣低形成に対し偽睾丸挿入およびテストステロン補充を行った 1 例. 第 17 回日本性機能学会西部総会; 2007 Jan 20: 那覇. プログラム抄録集, 24.

PD07003: 豊里友常, 新村研二, 杠葉美樹, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 鑑別困難な腎腫瘤性病変が疑われ腎摘した 1 症例. 第 96 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 6.

PD07004: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Ogawa Y, Kukongviriyapan V, Prasongwattana V, Sriboonlue

P. Effect of Phyllanthus amarus on nephrolithiasis risk factors. 第96回日本泌尿器科学会
沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 6.

- PD07005: 我喜屋宗久, 謝花政秀, 大城淳, 羽地周作, 金城治, 嵯峨影太, 国島睦意, 新里仁哲: 小腸へ穿破して見つかった尿管腫瘍の1例. 第96回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 8.
- PD07006: 木村太一, 町田典子, 杠葉美樹, 田崎新資, 豊里友常, 嘉手川豪心, 川合志奈, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 陰茎に発生した Kaposi's sarcoma の1例. 第96回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 10.
- PD07007: 當山裕一, 外間実裕, 小川由英: 両側精索結核の1例. 第96回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 10.
- PD07008: 前田浩之, 杉江悟, 濱田理宇, 宮内武弥, 山形仁明, 新村研二: 尿道憩室内に生じた尿道 clear cell carcinoma の1例. 第96回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 11.
- PD07009: 金子剛, 林英理, 古郷修一郎, 黒田功, 小山政史, 中平洋子, 矢内原仁, 吉村一良, 上野宗久, 出口修宏: 尿道異物により尿道皮膚瘻・膿腎症をきたした1例. 第96回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 11.
- PD07010: 林英理, 金子剛, 古郷修一郎, 黒田功, 中平洋子, 小山政史, 矢内原仁, 吉村一良, 上野宗久, 出口修宏: 当科にて外科的処置を施行した腎感染症10例の検討. 第96回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 12.
- PD07011: 伊波恵, 畠健一, 松本真由子, 宮地系典, 石川博通, 丸茂健, 畠亮: 精索腫瘍が疑われた鼠径ヘルニア内腫瘍の1例. 第96回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会; 2007 Jan 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 12.
- PD07012: 菅谷公男: ワークショップ: 夜間頻尿の治療戦略を考える「夜間頻尿の Overview」, LUTS セミナー 2007 in 沖縄; 2007 Jan 17: 宜野湾.
- PD07013: 小川由英: 陽萎に対する漢方療法. 日本東洋医学会平成18年度沖縄県部会; 2007 Feb 11: 那覇. 日本東洋医学会平成18年度沖縄県部会要旨集, 6.
- PD07014: 外間実裕: ED患者に八味丸を処方した二例. 日本東洋医学会平成18年度沖縄県部会; 2007 Feb 11: 那覇. 日本東洋医学会平成18年度沖縄県部会要旨集, 7.
- PD07015: 川合志奈, 宮里実, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 小児尿管ポリープの一例. 第4回九州小児泌尿器科研究会; 2007 Feb 17: 福岡.
- PD07016: 小川知英: Endogenous oxalate production after intravenous loading of glyoxylate in vitamin B6-deficient rats. 平成18年度大学院医学研究科(修士課程)論文発表会; 2007 Feb 22: 西原.
- PD07017: 大城吉則, 外間実裕, 田崎新資, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 抗体関連拒絶反応に対して Ritximab で治療した生体腎移植の一例. 第40回日本臨床腎移植学会; 2007 Feb 28-Mar 2: 石川. プログラム・抄録集, 113.
- PD07018: 宮里朝矩: 扁桃腺摘出が有効であった腎移植後再燃 IgA 腎症の一例. 第40回日本臨床腎移植学会; 2007 Feb 28-Mar 2: 石川. プログラム・抄録集, 132.
- PD07019: 田崎新資, 大城吉則, 外間実裕, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期透析患者に対する献腎移植後に種々の合併症を併発した一例. 第40回日本臨床腎移植学会; 2007 Feb 28-Mar 2: 石川. プログラム・抄録集, 144.

- PD07020: Yachantha C, Ogawa Y. Pharmacological effects of bitter melon (*Momordica charantia*) on urological diseases: A review. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 1.
- PD07021: 田崎新資, 大城吉則, 町田典子, 木村太一, 嘉手川豪心, 山川健一, 内田厚, 外間実裕, 菅谷公男, 小川由英: 生体腎移植後に腎細胞癌を発症した 1 例. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 1.
- PD07022: 木村太一, 大城吉則, 杠葉美樹, 田崎新資, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 膿腎症との鑑別が困難であった腎盂扁平上皮癌の 1 例. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 1.
- PD07023: 川合志奈, 杠葉美樹, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 小児尿管ポリープの 1 例. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 2.
- PD07024: 我喜屋宗久, 謝花政秀, 金城治, 大城淳: 肝膿瘍を併発した尿管結石の 1 例. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾. プログラム・抄録集, 2.
- PD07025: Ogawa Y, Hossain RZ: 特別講演: A brief of the collaborative research trip to Thailand and Bangladesh 2007. 第 97 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Mar 17: 宜野湾.
- PD07026: 大城吉則: 腎移植の現況(2006 年 12 月 31 日までのまとめ). 第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集, 13.
- PD07027: 中村智景, 金城政美, 喜屋武隆, 宮里朝矩: 広径 CAPD カテーテル(TM-IL)を使用した患者の QOL 向上についての一考察. 第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集, 21.
- PD07028: 外間実裕, 小田正美, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期型バスキュラーカテーテルの臨床統計: 特に bridge use 症例について. 第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集, 34.
- PD07029: 大城吉則, 外間実裕, 杠葉美樹, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 透析腎癌に対する鏡視下腎摘出術の検討. 第 25 回沖縄県人工透析研究会第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集, 36.
- PD07030: 米須功, 儀間朝次, 渡嘉敷秀夫, 渡久山博也, 照屋尚, 砂邊毅, 新川勉, 宮城信雄, 吉晋一郎: 透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する手術成績の検討. 第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集, 36.
- PD07031: 迎里陶一郎, 上原三佳, 小田正美, 外間実裕, 小川由英: 当施設における透析記録表ペーパーレス化の利点と問題点. 第 25 回沖縄県人工透析研究会; 2007 Mar 18: 宜野湾. プログラム・抄録集 41.
- PD07032: 大城吉則: 抗体関連拒絶反応に対して Ritukimab で治療した生体腎移植の 1 例. 第 33 回沖縄県臓器移植臨床研究会; 2007 Mar 23: 那覇.
- PD07033: 米納浩幸, 呉屋真人, 安次嶺聡, 池原在, 前田浩之, 内田厚, 菅谷公男, 落合敦志, 秦野直, 橋政昭, 小川由英: 前立腺がん造骨性骨転移における病理形態の経時的検討ならびに新しいビスフォスフォネート製剤 YM529 の有用性について. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 216.
- PD07034: 大城吉則, 田崎新資, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 腎摘・腎部分切除を行った AML 症例の検討. 第 95 回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 380.

- PD07035: 内田厚, 林英理, 米納浩幸, 伊波恵, 小田正美, 宮里実, 大城吉則, 外間実裕, 菅谷公男, 小川由英: Intravesical instillation of bacillus calmette-guerin for superficial bladder cancer: cost-effectiveness analysis. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 401.
- PD07036: 外間実裕, 小田正美, 大城吉則, 町田典子, 嘉手川豪心, 田崎新資, 豊里友常, 木村太一, 山川健一, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 降圧式閉鎖循環下抗癌剤灌流療法を併用し治療した尿路上皮がんの3例. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 413.
- PD07037: ホサイン ライハンズバイル, ヤーチャンター チャッチャイ, ティラジェトグル ヤワラ, 山川健一, 菅谷公男, 小川由英: Administration of collagen via gastrostomy and urinary oxalate excretion in rats. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 447, 2007.
- PD07038: ティラジェトグル ヤワラ, ホサイン ライハンズバイル, ヤーチャンター チャッチャイ, 菅谷公男, 小川由英: Effects of serine loading on urinary oxalate excretion in control and vitamin B6-deficient diet fed rats. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 447, 2007.
- PD07039: ヤーチャンター チャッチャイ, ホサイン ライハンズバイル, 山川健一, 小川由英: Role of potassium deficiency on stone forming propensity. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 447, 2007.
- PD07040: ウッティシン スラチェット, プラソングワッター プイトゥーン, タコングヴィリヤバン プィラーポール, スリプーンル ポテ: Effect of Orthosiphon grandiflorus on urinary biochemical compositions. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 448, 2007.
- PD07041: 田崎新資, 菅谷公男, 西島さおり, 宮里実, 嘉手川豪心, 小川由英: エビプロスタットによるラット頻尿改善効果の検討. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 483, 2007.
- PD07042: 西島さおり, 菅谷公男, 大湾知子, 宮里実, 田崎新資, 嘉手川豪心, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 小川由英: 夜間頻尿の苦痛の有無に関する因子の検討. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 488, 2007.
- PD07043: 嘉手川豪心, 菅谷公男, 西島さおり, 小田正美, 大湾知子, 宮里実, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 小川由英: 前立腺全摘除術時の遊離腹膜直筋を用いた膀胱頸部形成術による術後尿失禁期間短縮効果. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 491, 2007.
- PD07044: 菅谷公男, 西島さおり, 小田正美, 大湾知子, 宮里実, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 小川由英: 飲水負荷による血液粘調度と排尿回数の変化. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 492, 2007.
- PD07045: 名城文雄, 新里博, 島袋善盛, 大山朝弘, 嶺井定紀, 嶺井定一, 小川由英: 視床下部性腺機能障害の一例. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 526, 2007.
- PD07046: 川合志奈, 宮里実, 田崎新資, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 琉球大学における小児原発性VUR症例の臨床的検討. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸. 日泌尿会誌, 98; 2: 530, 2007.
- PD07047: 菅谷公男: サテライトセミナー5: 排尿障害における求心性繊維の話題: 臨床における蓄尿障害と膀胱求心路活動に影響を及ぼす因子の変化. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸.
- PD07048: 菅谷公男: 教育セミナー28: 夜間頻尿と小児夜尿症-治療のコツ-. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸.
- PD07049: 仲西昌太郎, 菅谷公男, 小川由英: 診断上興味ある症例: 腎. 第91回九州泌尿器科連合地方会; 2007 Apr 28-29: 宜野湾.

- PD07050: 玉城光由, 菅谷公男, 小川由英: 診断上興味ある症例: 尿管. 第 91 回九州泌尿器科連合地方会; 2007 Apr 28-29: 宜野湾.
- PD07051: 杠葉美樹, 菅谷公男, 小川由英: 診断上興味ある症例: 陰茎. 第 91 回九州泌尿器科連合地方会; 2007 Apr 28-29: 宜野湾.
- PD07052: 菅谷公男: 特別講演: 前立腺肥大と夜間頻尿. 浜松ユリーフ発売 1 周年学術講演会; 2007 Apr 27: 浜松.
- PD07053: 玉城光由, 杠葉美樹, 仲西昌太郎, 田崎新資, 松村英理, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 化学療法が著効した進行性精巣腫瘍の 2 例. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07054: 我喜屋宗久, 謝花政秀, 金城治, 大城淳, 新里仁哲: 泌尿器科を初診で受診した Colovesical fistula. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07055: 大城琢磨, 坂本博史, 吉村一良, 黒田功, 小山政史, 上野宗久: Malignant paraganglioma の 1 例. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 1-2.
- PD07056: 杠葉美樹, 川合志奈, 宮里実, 玉城光由, 仲西昌太郎, 田崎新資, 嘉手川豪心, 松村英理, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 琉球大学における小児原発性膀胱尿管逆流症 66 例 107 尿管の臨床的検討. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 2.
- PD07057: Hossain RZ, Ogawa Y. Management of hypocitraturic calcium nephrolithiasis: comparative efficacy of pharmacological therapy and dietary manipulation. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 2.
- PD07058: 内田厚: 特別講演: 琉球大学医学部附属病院泌尿器科における膀胱癌治療の現況. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 2-3.
- PD07059: 小川由英: 特別講演: 泌尿器科領域における漢方治療. 第 98 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 May 12: 那覇. プログラム・抄録集, 3.
- PD07060: 菅谷公男, 林英理, 田崎新資, 木村太一, 豊里友常, 伊波恵, 大城琢磨, 西島さおり, 小川由英: 経腹的超音波検査による下大静脈逆流と尿潜血反応の検討. 日本超音波医学会第 80 回学術集会; 2007 May 19: 鹿児島. 超音波医学, 34; Supple: S473.
- PD07061: 菅谷公男, 宮里実, 小川由英: 下大静脈逆流と尿潜血反応の関連に関する検討. 第 50 回日本腎臓学会学術総会, 浜松. 日腎会誌, 49; 3: 272.
- PD07062: Hossain RZ, Ogawa Y, Woottisin S, Yachantha C, Yamakawa K, Oshiro Y, Hokama S, Uchida A, Sugaya K. Experimental induction of calcium oxalate nephrolithiasis by 3% glycolate diet. 第 50 回日本腎臓学会学術総会, 浜松. 日腎会誌 49; 3: 287.
- PD07063: Yachantha C, Hossain RZ, Yamakawa K, Tosukhowong P, Ogawa Y. Glycolate increment by potassium deficiency in rats: possible phenomenon towards oxalate stone formation in patients with hypokaliuria. 第 50 回日本腎臓学会学術総会, 浜松. 日腎会誌, 49; 3: 287.
- PD07064: 小川由英, Hossain RZ, 山川健一, 菅谷公男: ビタミン B6 欠乏におけるグリオキシル酸-シュウ酸代謝. 第 50 回日本腎臓学会学術総会, 浜松. 日腎会誌, 49; 3: 339.
- PD07065: 菅谷公男: 特別講演: 排尿障害の診断と治療の実際～ここまで良くなる尿もれ, 頻尿, 尿がでにくい～. おしっこのことで悩んでいませんか? 市民公開講座; 2007 June 9: 那覇.
- PD07066: 菅谷公男: 特別講演: 夜間頻尿と早朝高血圧について. ちばなクリニック勉強会; 2007 June 12:

知花.

- PD07067: 小田正美, 迎里陶一郎, 外間実裕, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 透析中に低血圧を生じた時の血液回路内差圧変化の分析. 第 52 回日本透析医学会学術集会, 大阪. 透析会誌, 40; Supple 1: 480, 2007.
- PD07068: 川合志奈, 外間実裕, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期型バスキュラーカテーテルを右内頸静脈以外から挿入した 8 例. 第 52 回日本透析医学会学術集会, 大阪. 透析会誌, 40; Supple 1: 658, 2007.
- PD07069: 外間実裕, 小田正美, 田崎新資, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期型バスキュラーカテーテルの先端の位置に関する考察. 第 52 回日本透析医学会学術集会, 大阪. 透析会誌, 40; Supple 1: 658, 2007.
- PD07070: 町田典子, 小川由英, 田崎新資, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 川合志奈, 山川健一, 小田正美, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 謝花政秀, 我喜屋宗久: エリスロポエチン投与量に影響を与える因子について. 第 52 回日本透析医学会学術集会, 大阪. 透析会誌, 40; Supple 1: 702, 2007.
- PD07071: 新垣恵子, 玉栄幸子, 棚原恵美子, 山内由美子, 知念さおり, 小田正美, 外間実裕, 伊関邦敏, 小川由英: 当施設の導入期指導のあり方を振り返って. 第 52 回日本透析医学会学術集会, 大阪. 透析会誌, 40; Supple 1: 778, 2007.
- PD07072: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱と排尿障害. 富山県泌尿器科木曜会; 2007 June 21: 富山.
- PD07073: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱と夜間頻尿. デトルシトール発売 1 周年記念講演会; 2007 June 26: 横浜.
- PD07074: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱の治療と病診連携のタイミング. 那覇市医師会崇元寺班会; 2007 July 2: 那覇.
- PD07075: 小川由英: 特別講演: 漢方診療三十年(大塚敬節著)解説. 第 217 回沖縄漢方医学研究会; 2008 July 2: 浦添.
- PD07076: 川合志奈, 宮里実, 菅谷公男, 小川由英: 琉球大学における停留精巣症例の臨床的検討. 日本小児泌尿器科学会第 16 回総会; 2007 July 13-15: 神戸. J. J. P. U. 16; 1: 60, 2007.
- PD07077: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱と夜間頻尿. デトルシトール発売 1 周年記念講演会; 2007 July 10: 宮崎.
- PD07078: 島袋修一, 富永芳博, 松岡慎, 佐藤哲彦, 宇野暢晃, 後藤憲彦, 長坂隆治, 打田和治: 二次性上皮小体機能亢進症の PT x において non-recurrent laryngeal neerve を経験した一例. 第 16 回腎不全外科研究会; 2007 July 13-14: 京都. プログラム・抄録集 31.
- PD07079: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱と夜間頻尿. デトルシトール発売 1 周年記念講演会; 2007 July 19: 神戸.
- PD07080: 外間実裕: 特別講演: 漢方診療三十年(大塚敬節著)解説. 第 217 回沖縄漢方医学研究会; 2007 July 24: 浦添.
- PD07081: 菅谷公男: 特別講演: 夜間頻尿の原因と治療. 宮崎市郡内科医会学術講演会; 2007 July 26: 宮崎.
- PD07082: 外間実裕: 陰茎異物挿入からみる男性の『性』の考察. 第 4 回沖縄 Aging Male 研究会; 2007 July 27: 那覇.

- PD07083: 仲西昌太郎, 川合志奈, 宮里実, 玉城光由, 杠葉美樹, 田崎新資, 豊里友常, 松村英理, 嘉手川豪心, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 停留精巢 53 例の臨床的検討. 第 99 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 July 28: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07084: 玉城光由, 町田典子, 松村英理, 仲西昌太郎, 杠葉美樹, 田崎新資, 豊里友常, 嘉手川豪心, 川合志奈, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英, 島袋善盛: 再発性精索静脈瘤に対し, 再度根治術を施行した 1 例. 第 99 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 July 28: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07085: 名城文雄, 大西広重, 新里博, 島袋善盛, 大山朝弘, 諸角誠人, 小川由英: 腎腫瘍で発見された悪性リンパ腫. 第 99 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 July 28: 那覇. 抄録集, 1-2.
- PD07086: 嘉手川豪心, 西島さおり, 仲西昌太郎, 杠葉美樹, 玉城光由, 田崎新資, 豊里友常, 松村英理, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: ラット膀胱活動に及ぼすセロトニン脊髄髄腔内投与の効果. 第 99 回日本泌尿器科学会沖縄地方会第 99 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 July 28: 那覇. プログラム・抄録集, 2.
- PD07087: Yachantha C, Woottisin S. 特別講演: Update from the 5th eULIS symposium and the 12th European Symposium. 第 99 回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 July 28: 那覇.
- PD07088: 菅谷公男: 特別講演: OAB に関する最近の話題. 第 8 回イブニングセミナー: エビプロスタット発売 40 周年記念講演会; 2007 July 28: 那覇.
- PD07089: 菅谷公男: 特別講演: 過活動膀胱と夜間頻尿. 第 47 回 NGB 研究会 (第 12 回高野山セミナー); 2007 Aug 4: 和歌山.
- PD07090: 小川由英: 特別講演: 長寿に役立つ泌尿器科. 沖縄の長寿を楽しもう! 平成 19 年度市民公開講座; 2007 Aug 18: 那覇. 抄録集 19-21, 2007.
- PD07091: Hossain RZ, Ogawa Y, Ogawa T, Yachantha C, Woottisin S, Yamakawa K, Sugaya K. Effect of alkaline load on urinary citrate excretion in control and vitamin B6-deficient rats. 日本尿路結石症学会第 17 回学術集会; 2007 Aug 24-25: 久留米. 日尿結石誌, 6; 1: 62, 2007.
- PD07092: Yachantha C, Woottisin S, Hossain RZ, Ogawa Y. The effect of bitter melon and lime on calcium oxalate stone formation in vitro. 日本尿路結石症学会第 17 回学術集会; 2007 Aug 24-25: 久留米. 日尿結石誌, 6; 1: 64, 2007.
- PD07093: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Ogawa Y, Sriboonlue P. Effect of Phyllanthus amarus on nephrolithiasis risk factors. 日本尿路結石症学会第 17 回学術集会; 2007 Aug 24-25: 久留米. 日尿結石誌, 6; 1: 66, 2007.
- PD07094: 島袋修一, 富永芳博, 松岡慎, 佐藤哲彦, 宇野暢晃, 後藤憲彦, 長坂隆治, 打田和治: PTX での反回神経への対応について. 第 12 回副甲状腺インターベンション研究会; 2007 Sep 1: 東京. プログラム, 6, 2007.
- PD07095: 菅谷公男: 特別講演: 夜間頻尿の治療戦略. ベシケア錠発売 1 周年記念講演会; 2007 Sep 1: 宜野湾.
- PD07096: 小川由英: 実践漢方講座: 過活動膀胱の漢方治療. 日本東洋医学会九州支部沖縄県部会; 2007 Sep 2: 那覇.
- PD07097: 外間実裕, 大城吉則, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 勃起時に激しい痛みを生じさせた陰茎腫瘍の一例. 日本性機能学会第 18 回学術総会/第 18 回西部学術総会; 2007 Sep 14-15: 岡山. 日性会誌, 22; 2: 266, 2007.
- PD07098: 外間実裕: 特別講演: 男の更年期-男性も, 女性も知っておきたい正しい知識. 平成 19 年度(財)

おきなわ女性財団啓発事業：男のライフセミナー；2007 Sep 20：那覇.

- PD07099: 仲西昌太郎, 外間実裕, 玉城光由, 杠葉美樹, 田崎新資, 松村英理, 豊里友常, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 化学療法における中心静脈ポート(CVポート)の有用性. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇. プログラム抄録集, 1.
- PD07100: 杠葉美樹, 大城吉則, 松村英理, 田崎新資, 玉城光由, 仲西昌太郎, 豊里友常, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 薬剤溶出性冠動脈ステント留置例に対し腎摘手術を施行した1例. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07101: 名城文雄, 大西広重, 新里博, 島袋善盛, 大山朝弘, 安次富勝博, 諸角誠人: 回腸導管狭窄の1例. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07102: Hossain RZ, Ogawa Y. Impact of obesity on nephrolithiasis. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会抄第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇. プログラム・抄録集, 2.
- PD07103: 嘉手川豪心, 西島さおり, 菅谷公男: 特別講演: 第37回国際尿禁制学会報告. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇.
- PD07104: 小川由英: 特別講演: 中国結石症学会報告. 第100回日本泌尿器科学会沖縄地方会; 2007 Sep 22: 那覇.
- PD07105: 田崎新資, 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 大湾知子, 大城吉則, 外間実裕, 小川由英: 夜間頻尿に対する塩酸オキシブチニン就寝前投与の効果. 第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1:135, 2007.
- PD07106: 大湾知子, 山城千鶴, 古見智也子, 上地里佳, 川木達能, 田積あや, 里美幸, 高良武博, 宮里実, 嘉手川豪心, 菅谷公男, 小川由英: 夜尿症患者への家族の対応と夜尿についての対策. 第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 139, 2007.
- PD07107: 菅谷公男, 西島さおり, 田崎新資, 嘉手川豪心, 玉城光由, 仲西昌太郎, 川合志奈, 小川由英: 経腹超音波検査による下大静脈逆流と泌尿器疾患の関係. 第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 141-142, 2007.
- PD07108: 伏見佳寿美, 黒澤壮平, 西島さおり, 菅谷公男, 山田静雄: ニコチン性受容体刺激薬の受容体結合活性とラット排尿機能に対する作用. 第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 168, 2007.
- PD07109: 嘉手川豪心, 菅谷公男, 西島さおり, 田崎新資, 松村英理, 小田正美, 内田厚, 小川由英: ラット膀胱活動に及ぼすセロトニン脊髄随腔内投与の効果. 第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 169, 2007.
- PD07110: 武田正之, 荒木勇雄, 本間之夫, 柿崎秀宏, 横田崇, 山西友典, 井川靖彦, 後藤百万, 関成人, 武井実根雄, 吉田正貴, 菅谷公男, 西澤理: 神経因性膀胱に伴う排尿困難を有する患者での主訴の検討-排尿筋過活動と $\alpha 1$ 受容体遮断薬ナフトピジルの有用性との関係-第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 175, 2007.
- PD07111: 荒木勇雄, 武田正之, 本間之夫, 柿崎秀宏, 横田崇, 山西友典, 井川靖彦, 後藤百万, 関成人, 武井実根雄, 吉田正貴, 菅谷公男, 西澤理: 神経因性膀胱に伴う排尿困難症例におけるアルファ1受容体遮断薬(ナフトピジル)の有用性の検討: 効果予測因子としての残尿量の意義. 第14回日本排尿機能学会; 2007 Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 176, 2007.
- PD07112: 西島さおり, 菅谷公男, 田崎新資, 嘉手川豪心, 杠葉美樹, 山川健一, 町田典子, 小川由英: ラットの膀胱活動性に及ぼすエビプロスタットの作用機序の検討. 第14回日本排尿機能学会; 2007

Oct 4-6: 福島. 日排尿会誌, 18; 1: 223, 2007.

PD07113: 菅谷公男: 特別講演: BPH/LUTS 治療薬はどこに作用して効果を発揮するのか? 第 14 回日本排尿機能学会ランチョンセミナーV; 2007 Oct 6: 福島.

PD07114: ホサイン ライハンズバイル, 小川由英, プロムディリムトン, ヤーチャンター チャッチャイ, ティラジェトグル ヤワラ, 山川健一, 菅谷公男: Effect of vitamin B6 depletion on urinary citrate excretion and risk of urinary stone formation in rats. 第 69 回日本泌尿器科学会西日本総会, 松山. 西日泌尿, 69; 増刊号: 192, 2007.

PD07115: Yachantha C, Woottisin S, Hossain RZ, 小川由英: The effect of bitter gourd (*Momordica charantia*) on calcium oxalate crystallization in vitro. 第 69 回日本泌尿器科学会西日本総会, 松山. 西日泌尿, 69; 増刊号: 192, 2007.

PD07116: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Sriboonlue P, 小川由英: Role of orthosiphon grandiflorus on nephrolithiasis risk factors in rats. 第 69 回日本泌尿器科学会西日本総会, 松山. 西日泌尿, 69; 増刊号: 193, 2007.

PD07117: 川合志奈, 宮里実, 田崎新資, 豊里友常, 松村英理, 嘉手川豪心, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 琉球大学における小児原発性精巣腫瘍の臨床的検討. 第 69 回日本泌尿器科学会西日本総会, 松山. 西日泌尿, 69; 増刊号: 194, 2007.

PD07118: 町田典子, 大城吉則, 豊里友常, 松村英理, 嘉手川豪心, 川合志奈, 山川健一, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英, 松崎晶子, 中山崇: 腎原発が疑われた血管肉腫の一例. 第 69 回日本泌尿器科学会西日本総会, 松山. 西日泌尿, 69; 増刊号: 202, 2007.

PD07119: 玉城光由, 菅谷公男, 小川由英: 診断上興味ある症例-前立腺. 第 92 回九州泌尿器科連合地方会学術集会; 2007 Oct 20: 宮崎.

PD07120: 杠葉美樹, 菅谷公男, 小川由英: 治療に難渋した症例-膀胱. 第 92 回九州泌尿器科連合地方会学術集会; 2007 Oct 20: 宮崎.

PD07121: 小川由英: 特別講演: 腎・尿路結石の診断・治療. ラジオ NIKKEI 放送番組「医学講座」; 08: 40-09:00: 2007 Oct 25.

PD07122: 菅谷公男: 特別講演: 夜間頻尿の原因と治療. 2007 年過活動膀胱治療フォーラム; 2007 Oct 26: 那覇.

PD07123: 外間実裕, 小川由英: 頻尿, 切迫性尿失禁に加味逍遥散が有効であった一例. 第 33 回日本東洋医学会九州支部総会; 2007 Nov 18: 長崎. 抄録集, 23, 2007.

PD07124: 菅谷公男: 特別講演: 前立腺肥大症と夜間頻尿. 2007 年過活動膀胱治療フォーラム~排尿障害患者のプライマリ・ケア~; 2007 Nov 22: 岡山.

PD07125: 島袋修一, 宇野暢晃, 後藤憲彦, 佐藤哲彦, 松岡慎, 長坂隆治, 富永芳博, 打田和治: 抗 CD25 抗体導入療法化での CMV 既感染腎移植患者の再活性化; 単一施設における連続 100 症例の検討. 第 43 回日本移植学会; 2007 Nov 23-24: 仙台. 移植, 42; 総会臨時号: 198, 2007.

PD07126: 大城吉則, 外間実裕, 町田典子, 仲西昌太郎, 玉城光由, 杠葉美樹, 田崎新資, 松村英理, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 腎移植後に自己腎に腎癌が発生した 2 症例. 第 43 回日本移植学会; 2007 Nov 23-24: 仙台. 移植, 42; 総会臨時号: 372, 2007.

PD07127: 大城吉則, 内田厚, 外間実裕, 松村英理, 豊里友常, 杠葉美樹, 仲西昌太郎, 町田典子, 菅谷公男, 小川由英: 腎盂尿管腫瘍に対する腹腔鏡下腎尿管全摘出術. 第 21 回日本 Endourology・ESWL 学会; 2007 Nov 26: 東京. Jpn J Endourol ESWL, 20; 3: 118, 2007.

- PD07128: 外間実裕, 小田正美, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期型バスキュラーカテーテルにおいて皮膚壊死を起こした2例. 第40回九州人工透析研究会総会; 2007 Dec 2: 長崎. 九州人工透析研究会会誌, 35; 56, 2007.
- PD07129: 宮里朝矩, 館田佳貴, 雨宮直也: 腹膜透析を円滑に行うために-新型PDカテーテル(TM-R, TM-L)の注液排液流速の基礎的実験-. 第40回九州人工透析研究会総会; 2007 Dec 2: 長崎. 九州人工透析研究会会誌, 35; 61, 2007.
- PD07130: 小田正美, 迎里陶一郎, 外間実裕, 大城吉則, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 透析中における除水速度の検討-一定除水と段階除水の比較-. 第40回九州人工透析研究会総会; 2007 Dec 2: 長崎. 九州人工透析研究会会誌, 35; 77, 2007.
- PD07131: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Sriboonlue P, Ogawa Y. Effect of Hibiscus sabdariffa on urolithiasis risk factors in rats. 第101回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07132: Yachantha C, Woottisin S, Hossain RZ, Maeda T, Ogawa Y: Bitter gourd and calcium oxalate stone: an in vitro study. 第101回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 1.
- PD07133: 仲西昌太郎, 大城吉則, 玉城光由, 杠葉美樹, 田崎新資, 豊里友常, 松村英理, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: Extraskeletal chondrosarcomaによる転移性腎腫瘍の1例. 第101回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 1-2, 2007.
- PD07134: 豊里友常, 大城吉則, 中西昌太郎, 杠葉美樹, 松村英理, 嘉手川豪心, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 内田厚, 外間実裕, 菅谷公男, 小川由英: 経尿道的尿管結石破碎術(TUL)におけるstone Cone TMの臨床使用経験. 第101回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 2, 2007.
- PD07135: 嘉手川豪心, 西島さおり, 中西昌太郎, 杠葉美樹, 豊里友常, 松村英理, 川合志奈, 町田典子, 山川健一, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 線維筋痛症を合併した間質性膀胱炎の症例. 第101回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 2, 2007.
- PD07136: 名城文雄, 大西弘重, 新里博, 島袋善盛, 諸角誠人: 感染性腎嚢胞の2例. 第101回日本泌尿器科学科沖縄地方会; 2007 Nov 24: 那覇. プログラム・抄録集, 2, 2007.
- PD07137: 菅谷公男: 特別講演: Overview 夜間頻尿の概論. 第4回「夜間頻尿を考える会」講演会; 2007 Dec 1: 福岡.
- PD07138: 杠葉美樹, 大城吉則, 外間実裕, 松村英理, 豊里友常, 嘉手川豪心, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 琉球大学泌尿器科における腎移植後サイトメガロ感染症の現状. 第4回沖縄ヘルペスウイルス感染症研究会; 2007 Dec 4: 那覇.
- PD07139: 向山秀樹, 大城吉則, 小川由英, 下地光好, 喜友名正也, 戸田隆義: 前立腺癌に対する恥骨後式前立腺全摘術の臨床的検討. 沖縄医学会誌, 46; 3: 81. 第105回沖縄県医師会医学会総会集会; 2007 Dec 8: 浦添.
- PD07140: 井関邦敏: 沖縄県における透析療法の現況. 第24回沖縄県人工透析研究会. プログラム・抄録集 17, 14, 2007.
- PD07141: 井関邦敏: シンポジウム⑤「貧血から見た慢性腎臓病の疫学」. 日本医工学治療学会第23回学術大会. 医工学治療 19: 62, 2007.
- PD07142: 井関邦敏, 渡嘉敷かおり, 古波蔵健太郎, 宮城めぐみ, 大屋裕輔, 瀧下修一: シンポジウム3: 慢性腎臓病と心血管疾患「心腎連関: わが国のエビデンス」肥満, メタボリック症候群とCKDの関連:

臨床疫学的検討. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49:211, 2007.

PD07143: 井関邦敏, 和気亨, 徳山清之, 潮平芳樹, 上原元, 當間茂樹: 特別企画「慢性腎臓病対策を進めるために:地域での取り組みから学ぶこと」. 長寿県から腎不全多発地域へ:沖縄県の現状と対策. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49:202, 2007.

PD07144: 井関邦敏: 睡眠時無呼吸症候群における慢性腎臓病の頻度. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49:290, 2007.

PD07145: 渡嘉敷かおり, 戸澤雅彦, 古波蔵健太郎, 宮城めぐみ, 仲宗根亜紀, 大屋裕輔, 瀧下修一, 井関邦敏: 住民検診受診時の BMI 変化(1993 年から 2003 年への 10 年間)と CKD 発症状況. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49:259, 2007.

PI07146: 古波蔵健太郎, 渡嘉敷かおり, 富山のぞみ, 大屋裕輔, 井関邦敏, 瀧下修一: 一般住民検診における貧血と慢性腎臓病発症の関係. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49:259, 2007 .

PD07147: 戸澤雅彦, 渡嘉敷かおり, 知念さおり, 古波蔵健太郎, 瀧下修一, 井関邦敏: メタボリックシンドローム (MetS) と慢性腎臓病 (CKD) 発症のリスク. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 日腎会誌 49:282, 2007.

PD07148: Iseki K. CKD surveillance in Japan. Asian Forum of CKD Initiative 2007; 2007 May 28: Hamamatsu.

PD07149: 鈴木一之, 井関邦敏: 透析条件と生命予後~患者背景による検討. 第 52 回日本透析医学会学術集会・総会. 透析会誌 40(Suppl 1): 500, 2007.

PD07150: 井関邦敏: 第 52 回日本透析医学会学術集会・総会. 統計調査委員会現況報告:透析患者の血圧管理と降圧薬の使用状況. 透析会誌 40(Suppl 1): 294, 2007.

PD07151: 古波蔵健太郎, 渡嘉敷かおり, 富山のぞみ, 宮城信雄, 大屋裕輔, 瀧下修一, 井関邦敏: 維持透析患者におけるエリスロポエチン使用量と末梢血 CD34 陽性細胞数の関係. 第 52 回日本透析医学会学術集会・総会. 透析会誌 40 (Suppl 1): 663, 2007.

PD07152: 戸澤雅彦, 井関邦敏, 井関ちほ, 瀧下修一, 池宮喜春, 金城幸善: Body mass index (BMI) と高血圧, 糖尿病および高脂血症合併の縦断研究. 第 7 回日本抗加齢医学会総会. プログラム抄録集 28, 2007.

PD07153: 井関邦敏: ワークショップ「心臓・血管病と腎障害:最近のトピックス」「非古典的心血管危険因子としての慢性腎臓病」第 37 回日本腎臓学会西部大会; 2007 年 10 月 19-20 日: 福井.

PD07154: 井関邦敏: 日本人の CKD の疫学, スクリーニング. 第 30 回日本高血圧学会総会シンポジウム. プログラム・抄録集 122, 2007.

PD07155: 戸澤雅彦, 金城幸善, 瀧下修一, 井関邦敏: 血清尿酸と高血圧の発症および血圧ステージの進展: 住民検診受診者の 10 年間の縦断研究. 第 30 回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 190, 2007.

PD07156: 垣花綾乃, 長浜一史, 井上卓, 井関邦敏, 大屋祐輔, 瀧下修一, 金城幸善: 人間ドック受診者における高尿酸血症, 高血圧と腎機能の男女差の検討. 第 30 回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 190, 2007.

PD07157: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔, 崎間敦, 石田明夫, 井関邦敏, 瀧下修一: 腎機能と腎生検表標本上の小, 細動脈病変との関連. 第 30 回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 240, 2007.

PD07158: 崎間敦, 大屋祐輔, 井関邦敏, 山里正演, 古波蔵健太郎, 石田明夫, 瀧下修一: アンジオテンシン受容体遮断薬と少量降圧利尿薬の併用療法: 血圧および代謝面への影響. 第 30 回日本高血圧学会

総会. プログラム・抄録集 243, 2007.

PD07159: 井上卓, 井関邦敏, 大屋祐輔, 瀧下修一: 心拍数と慢性腎臓病との関連-人間ドック受診者における縦断解析. 第30回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 252, 2007.

PD07160: 長浜一史, 井上卓, 井関邦敏, 大屋祐輔, 瀧下修一: 血圧上昇を伴わない高尿酸血症と腎機能の関連. 第30回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 259, 2007.

PD07161: 仲田清剛, 崎間敦, 仲本みのり, 大屋祐輔, 井関邦敏, 瀧下修一: 降圧薬療法と血中アディポネクチン濃度: 肥満の関与. 第30回日本高血圧学会総会. プログラム・抄録集 269, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 小川由英: 漢方診療外来-琉球大学医学部附属病院 泌尿器科漢方外来. 漢方医学, 31; 1: 37-40, 2007.

MD07002: 菅谷公男: おしっこの悩みを緩和するいい薬があります. 沖縄タイムス, 17, 2007.

MD07003: 菅谷公男: おしっこのトラブルに朗報. 琉球新報, 21, 2007.

MD07004: 小川由英: 第17回日本性機能学会西部総会会長講演: EDと漢方. Tsumura Kampo Square メールマガジン, 42号, 2007.

MD07005: Hossain RZ. Dietary oxalate and its handling in the gastrointestinal tract: an overview. 日尿結石誌, 5; 2: 45-50, 2007.

MD07006: Tosukhowong P, Boonla C, Sasivongsbhakde T, Yachantha C, Tungsanga K. Stone composition, metabolic abnormalities and preventive effect of lime powder treatment for kidney stone in Thailand. 日尿結石誌, 5; 2: 51-60, 2007.

MD07007: 諸角誠人, 外間実裕, 小川由英, 池田哲大, 横山雅好, 安井孝周, 戸澤啓一, 佐々木昌一, 郡健二郎, 奥山光彦, 山口聡, 金子茂男, 荒川孝, 馬場志郎, 奴田原紀久雄, 東原英二: 尿路結石疼痛発作に対する診療ガイドラインによる治療方法の再評価. 日尿結石誌, 5; 2: 75-78, 2007.

MD07008: Yachantha C, Woottisin S, Hossain RZ, Ogawa Y. Effect of Hibiscus sabdariffa tea extract on the ion activity product of calcium oxalate in hyperoxaluric rats. 日尿結石誌, 5; 2: 115-118, 2007.

MD07009: Hossain RZ, Promdee L, Yachantha C, Teerajetgul Y, Yamakawa K, Morozumi M, Ogawa Y. Hypocitraturia in rats fed vitamin B6-deficient diet. 日尿結石誌, 5; 2: 119-122, 2007.

MD07010: Teerajetgul Y, Hossain RZ, Yamakawa K, Morozumi M, Sugaya K, Ogawa Y. Endogenous oxalogenesis after intravenous loading of hydroxypyruvate, ethylene glycol and glycine to normal and vitamin B6-deficient rats. 日尿結石誌, 5; 2: 200-203, 2007.

MD07011: 小川由英, 町田典子, 小田正美, 外間実裕, 謝花政秀, 我喜屋宗久: 透析患者の血中シュウ酸とアスコルビン酸の長期観察. 第14回腎とエリスロポエチン研究会 Proceedings, 57-61, 2007.

MD07012: 小川由英: 論壇 信濃町医療特区. 慶應義塾大学医学部新聞, 第665号(2), 2007.

MD07013: 菅谷公男: 高齢者排尿障害に対する患者・介護者, 看護師向きの排泄ケアガイドライン作成, 一般内科向きの評価基準・治療効果判定基準の確立, 普及と高度先駆的治療法の開発. 平成18年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業) 総括・分担研究報告書, 48-50, 2007.

MD07014: 迎里陶一郎, 岡山晴香, 具志堅興治, 小田正美, 須加原一博: 輸液ポンプSTC-508のライン誤装着防止策に関する評価. 沖縄県臨床工学技師会誌, 7: 40-41, 2007.

- MD07015: 迎里陶一郎, 上原三佳, 岡山晴香, 具志堅興治, 小田正美, 須加原一博: 当院における電源電圧変動調査. 沖縄県臨床工学技師会誌, 7: 46-47, 2007.
- MD07016: 小田正美, 上原三佳, 迎里陶一郎, 岡山晴香, 具志堅興治: ME 機器センターの立ち上げと業務内容. 沖縄県臨床工学技師会誌, 7: 48-52, 2007.
- MD07017: 内藤誠二, 吉田正貴, 武井実根雄, 関成人, 菅谷公男: 過活動膀胱(OAB)治療における継続コントロールとは. ファイザー株式会社提供:Medical Tribune 特別企画, 5, 2007.
- MD07018: 小川由英: 腎・尿管結石. Today's Therapy 2007 今日の治療指針 別刷, 2007.
- MD07019: 小川由英: 2007 年度各種委員会: 用語委員会報告. 泌尿器科学会会報, 42: 9-11, 2007.
- MD07020: 菅谷公男: 夜間頻尿と小児夜尿症-治療のコツ. 株)メディカルトリビューン編, サノフィ・アベンティス株式会社発行, 東京, 2007.
- MD07021: 小川由英: 更年期の泌尿器科. 平成 19 年度琉球大学公開講座-ここが知りたい更年期の泌尿器科; 2007 July 23: 波照間島. プログラム, 3-15, 2007.
- MD07022: 内田厚: 泌尿器科の検査と診断. 平成 19 年度琉球大学公開講座-ここが知りたい更年期の泌尿器科; 2007 July 23: 波照間島. プログラム, 17-19, 2007.
- MD07023: 町田典子: 前立腺癌の検査をうけましょう. 平成 19 年度琉球大学公開講座-ここが知りたい更年期の泌尿器科; 2007 July 23: 波照間島. プログラム, 21-22, 2007.
- MD07024: 外間実裕: 男性の性機能について. 平成 19 年度琉球大学公開講座-ここが知りたい更年期の泌尿器科; 2007 July 23: 波照間島. プログラム, 23-24, 2007.
- MD07025: 菅谷公男: 尿失禁. 平成 19 年度琉球大学公開講座-ここが知りたい更年期の泌尿器科; 2007 July 23: 波照間島. プログラム, 25-28, 2007.
- MD07026: 小川由英: The 6th National Urolithiasis & New Technique Meeting. 中国泌尿外科学会ホームページ, 第 6 回全国泌尿系結石最新技術学術会議, 浙江・紹興.
- MD07027: 小川由英: 信州の思い出. KISSEIKUR, 25; 3: 13-14, 2007.
- MD07028: 菅谷公男, Hossain RZ, Yachantha C, 外間実裕, 山川健一, 小川由英, Promdee L: 平成 17 年度研究活動報告(2): ラットにおけるシュウ酸前駆物質とシュウ酸産生に関する研究. 琉球医交琉協会会報, 17-18 合併号: 7-10, 2007.
- MD07029: 菅谷公男: 高齢者の夜間頻尿を誘発する水分過剰摂取の利点と問題点に関する研究. 財団法人 三井住友海上福祉財団 2005 年度研究助成研究結果報告書集, 11: 101-104, 2007.
- MD07030: 大湾知子: 心とカラダのセルフケア(26)尿路結石. 週刊ほ一むぶらざ, 1056 号, 2007.
- MD07031: 菅谷公男: 尿を知ろう研究最前線 5: 夜間頻尿. 静岡新聞, 2007.
- MD07032: 菅谷公男: 過活動膀胱～病態と薬物治療～. Medicament News, 1918 号, 2007.
- MD07033: 菅谷公男: 夜間頻尿の治療戦略. サノフィ・アベンティス株式会社パンフレット, 1-6, 2007.
- MD07034: 田崎新資, 大城吉則, 外間実裕, 豊里友常, 木村太一, 嘉手川豪心, 町田典子, 内田厚, 菅谷公男, 小川由英: 長期透析患者に対する献腎移植後に種々の合併症を併発した一例. 移植, 42; 2: 204, 2007.
- MD07035: 小川由英: 泌尿器科疾患と漢方 虚実を判断し冷えを手がかりに処方. Nikkei Medical, 10:

26-27, 2007.

- MD07036: 西島さおり: ラットにおける膀胱刺激後の尿中 ATP 値と膀胱活動に対する抗コリン薬と $\alpha 1$ 受容体アンタゴニストの効果. 37th Annual Meeting International Continence Society トピックス他, 大鵬薬品工業(株), 2007.
- MD07037: 菅谷公男: 監修のことば. 37th Annual Meeting International Continence Society トピックス他, 大鵬薬品工業(株), 2007.
- MD07038: 諸角誠人, 馬場志郎, 小川由英: 座談会 腎結石・尿路結石診療の現況と展望. 新しい診断と治療の ABC: 腎結石・尿路結石, 小川由英編集, 大阪: 最新医学社, 298-304, 2007.
- MD07039: 小川由英: 祝辞. ちむちゆらさ 沖腎協 30 年の道のり, 13, 2007.
- MD07040: 井関邦敏: 意外に多い慢性腎臓病～早期発見・治療の重要性～. 沖縄県医師会 CKD 対策県民公開講座パンフレット. 4-5, 2007.
- MD07041: 木村健二郎, 伊藤貞嘉, 木村玄次郎, 井関邦敏. 座談会「高血圧と腎障害 Up to Date」 Nephrology Frontier 6: 14-22, 2007.
- MD07042: 井関邦敏: 透析患者と生命予後: 9 年間の大規模調査より. 医薬の門 47:117-120, 2007.
- MD07043: 井関邦敏, 柴垣有吾, 藤田敏郎: 座談会「CKD の現状と課題」 Pharma Medica 25: 63-69, 2007.
- MD07044: 井関邦敏: 健康診断で要チェック. 慢性腎臓病. うない 7/8, 45-48, 2007.
- MD07045: 井関邦敏: (社)日本透析医学会専門医制度編: 専門医試験問題解説集(改訂第 5 版); 心筋症 167-168, 心臓弁膜症の手術適応 165-166, 2007.
- MD07046: 井関邦敏: 「健診受診者から見た加齢と腎機能」. 第 3 回腎と心血管障害研究会記録集 95-105, 2007.

医療情報部

A. 研究課題の概要

1. Ontological Analysis and Formulation on Clinical Knowledge Interchange with meta-Framework CSX

平成 12 年度から平成 14 年度末まで厚生労働省医療技術評価総合研究事業に端を発し、平成 15 年度からの厚生労働省医療技術評価総合研究事業では「病名変遷と病名-診療行為連関を実現する電子カルテ開発モデルに関する研究」の主任研究者として実施し、さらに平成 17 年度からは同研究事業において「診療の方向性に基づいた監査や追跡性に資する電子カルテの記述モデルに関する研究」を主任研究者として実施している。

一連の研究においては ontology 的な解析と modeling と UML modeling とを応用して XML Schema にて定式化するという独特かつ先進的な手法によって ontology 的なコアモデルを構築した。このような言わば哲学的な考察に基づくモデル化を、臨床で頻用する現実的な文書モデルに対しても配慮しつつ、加えて Cast-Character-Capacity model に基づいた XML Schema を既に策定しており、また研究の進捗において更新している。

これまでの病院情報(管理)システムは、端的に言ってしまうと伝票処理システムに過ぎず、したがって種々の data は勿論のこと特に information の抽出と再利用については利便とは言い難いものであった。然るに 21 世紀は「知の時代」と言われており、知の蓄積を初めとして、その交換と比較と活用こそ、時代はもとより本邦の経済再生においても求められているところである。

よって病院情報(管理)システムの architectural design に関して、新しい視点に基づく提案を為すこととした。すなわち診療現場におけるシステム活用に即しつつも、そのオペレーションを、暗黙知たる経験知として活用しうるような診療履歴格納構造について分析考案している。

これは、全ての静的事象を内容(substance)と関係(relation)ならびに意味役割(semantic role)とから成る単純なコア構造によって表現することを本質としている。そして単純がゆえに現実世界における様々な複雑な事象、すなわち複雑なグラフ構造をも記述しうる能力を有しているものである。

なお内容と関係ならびに意味役割はハイパーグラフ構造を呈するので、上記の substance と relation および semantic role は、それぞれ infoNode と arcScope そして infoArc なるメタ情報オブジェクト要素として扱っている。これら三つの要素名から窺い知れるように、要素に広義の視座を組み込んでいる点が特徴的かつ先進的である。

B. 研究業績

ただし現時点では、敢えて act/stakeholder を除外したモデルに留めている。また制約表現については類型整理まで終え、定式化を策定した。よって今後はこれらの要素を加味するとともに、対象とする domain に即したモデルに仕上げていく予定である。

2. Privilege Management and Access Control based on Attribution and Attribute Certificate in Public Key Infrastructure with Cast-Character-Capacity Model

診療等の個人情報の交換と共有は、当然ながら患者情報のプライバシー保護とセキュリティ管理について、十二分に配慮しなければならない。このような状況の下、平成 13 年から那覇市保健医療福祉ネットワークシステム策定委員会に参画し、認証基盤整備の仕様策定ならびにシステム導入に際する各種支援に努めた。

このシステムに関するデザインでは単に個人認証に留まらず、属性管理を活用しつつ権限管理とアクセス権を制御しようとするものであり、さらにはこれを基盤として施設認証をも視野に含めている点で新規であり、また時代性を伴っている。

平成 8 年度の発表を皮切りとして、臨床における Patient-Doctor Relation and Point-of-care Situation Model, Cascading Staff-Group Authoring ほかのシステムデザインによる柔軟かつ動的なアクセス権管理機構を考案実装し、1) システムからの要求である唯一性と・現実世界からの要求である同一人物の多様な役割の表現を同時に満たすこと、2) 個人同定に明示的な一貫性や適応性を確保すること、3) 管理コストは時間的・金銭的に現実的であること、4) これらの全部または一部を前提としつつ診療情報を臨床研究へ活用しうるアーキテクチャとシステム環境とを実現してきた。

これらは privilege management と access control において診療スタッフ等の動的な役割に応じたアクセス権限を、あるがままに動的に管理する現実的な方策を与えるものであり、その軸となる観点は「役割の固さ」としている点でユニークかつ先進的であり、欧州標準や国際標準の流れと軌を一にするものであった。

なお「役割の固さ」における役割は広い意味で用いており、国家資格等をはじめとして、施設や部署という組織としての役割の継承、そして“その臨床現場における・その患者に対する”役割をも包含するものである。

しかしこのモデルは、原則として一診療施設内において適用されることを前提としているため、広域診療においては自ずと限界を有するものであった。よって実装を現実のものとするために新たなモデルを開発策定することとした。

現段階では UML modeling の一部と XML Schema modeling の一部とによる概念設計を終えているので、引き続き今後の展開を進めていく。

国内学会発表

PD07001: 廣瀬康行, 山本隆一, 山下芳範, 山田清一, 山本聡, 与那嶺辰也, 大嶺武史. 観と場と. 情報処理学会シンポジウムシリーズ No.3 ウィンターワークショップ 2007. p91-92. 東京: 情報処理学会, 2007.

PD07002: 廣瀬康行, 山本隆一, 植田真一郎, 山下芳範, 乾健太郎, 山田清一, 与那嶺辰也, 山本聡, 村上英. 観と意図に基づく追跡性に資する電子カルテ. 医療情報学 27 Supl 2007, 749-752.

PD07003: 廣瀬康行. シンポジウム「観を考える: 知識処理を支える情報哲学」. 医療情報学 27 Supl 2007, 178-181.

PD07004: 廣瀬康行. 観によるメタ支配と要求構造. 医療情報学 27 Supl 2007, 199-202.

周産母子センター

A. 研究課題の概要

I. 周産期医学(産科部門)

1. 不育症の診断と治療成績(正本 仁, 大久保鋭子, 佐久本 薫, 青木陽一)

1992年1月～2007年12月の期間に当科で扱った、3回以上の流産・死産歴を有する不育症203例の原因別割合および治療成績を検討した。治療として、抗リン脂質抗体陽性に対してはLow dose aspirin+heparin療法またはLow dose aspirin+柴苓湯療法、黄体機能不全にはprogesterone補充療法、高prolactin血症にはbromocriptine療法、甲状腺機能亢進症および低下症にはそれぞれ抗甲状腺剤投与または甲状腺ホルモン投与を施行した。原因不明例には無治療で観察を行った。原因としては、黄体機能不全、高prolactin血症、甲状腺機能異常などの内分泌異常が35.0%で最も多く、抗リン脂質抗体陽性・凝固異常が24.1%、頸管無力症や子宮奇形など子宮因子が8.4%で続いていた。治療成績については、原因検索後180妊娠が成立し、治療対象としていない染色体異常例と原因不明例を除いた137妊娠のうち、107妊娠(78.1%)が生児獲得し、27妊娠が流産、3妊娠が新生児死亡となった。原因別では、内分泌異常は高い生児獲得率(87.3%)を示したが、重複した原因を持つ例(61.5%)、原因不明例(56.8%)は低率であった、原因の重複例や不明例は生児獲得率が低く、免疫学的手法等を用いたさらなる解析や治療法の確立が望まれる。

2. 膠原病合併妊娠と妊娠高血圧症候群(正本仁, 大久保鋭子, 銘苅桂子, 上原博之, 佐久本 薫, 青木陽一)

膠原病は自己免疫に由来する全身性炎症性疾患であり、女性に発生率が高く妊娠との合併がしばしば経験される一方、妊娠高血圧症候群(PIH)のhigh riskとされており、膠原病合併妊娠におけるPIHの臨床的特色を知ることが重要な課題である。当施設で取り扱った膠原病合併妊娠のPIH例について、その発生率および病型、患者背景、妊娠予後や分娩後の長期予後などの臨床的因子を解析し、22週以降まで継続した膠原病合併の45妊娠のうち、15妊娠(33.3%)にPIHの発症を認めた。PIHの病型としては、重症型が12妊娠(80%)、早発型が10妊娠(66.7%)と高い割合をそれぞれ占めていた。

とくにSLE合併妊娠に関しては、32妊娠中13妊娠(40.5%)にPIHが発症し、うち重症型が10妊娠(76.9%)、早発型が9妊娠(69.2%)と、PIH全体に占める重症型や早発型の率がかかなり高かった。対象PIHを発症した妊娠群(PIH群)と発症しなかった群(非PIH群)に分けて比較した検討では、PIH群では非PIH群に比べ腎炎既往例の占める割合が有意に高かったが、妊娠許可基準不適例、抗リン脂質抗体陽性例、妊娠前または妊娠中steroid投与例の割合には有意な差を認めなかった。

抗リン脂質抗体とPIH発症riskの関連は数多く報告さ

れているが、膠原病患者における両者の関連性について検討した報告は少ない。先のChakravartyらの報告では、抗リン脂質抗体の有無とPIH発症riskとの間に有意な関連を認めず、今回の我々の成績と一致していた。炎症反応を介した血管内皮障害が主要な原因と考えられるようになってきたPIHの発症予知因子に関しては、さらに詳細な免疫細胞学的解析が必要だと思われた。

PIH群では非PIH群に比べ、分娩後の膠原病の再燃・増悪を示す例が多く認められ、さらに死亡や腎不全など、長期予後に関わる重篤な後障害もより多く認められた。死亡となった2例はいずれも分娩後高血圧が持続していたものの、降圧剤でcontrolが良好であった。うちSLEの1例は分娩後4年で、SLE脳症の後に心不全とDICを発症し死亡となっていた。慢性関節リウマチであった他の1例は、反復する流産の既往があり、分娩後5年で突然に再生不良性貧血を発症し死亡の転帰をとっていた。再生不良性貧血は、骨髄中の3系統すべての造血幹細胞障害により、汎血球減少症をきたす疾患で、近年、患者骨髄内に自己の造血幹細胞に対して障害作用を持つT cell cloneが証明され、その発症機序に自己免疫が関与するとの説が有力となっている。本例においては、不育症および慢性関節リウマチとして発現していた自己免疫異常が、数年後再燃し、再生不良性貧血の発症につながった可能性が示唆される。

SLE合併妊娠においては、産褥期にSLE増悪や再燃のriskが高くなることが知られているが、膠原病合併妊娠においてPIHを発症した例の分娩後の膠原病増悪・再燃やその他の続発症、長期予後について、多くの症例で検討した報告は未だない。今回の成績から、膠原病患者において、妊娠という免疫学的負荷がかかった場合に病的反応であるPIHを発症する例は、自己免疫異常の分娩後増悪のリスクが高く、長期予後も不良である可能性が示唆された。これらの知見から、PIHを発症した膠原病患者においては、妊娠中の厳重な管理のみならず、分娩後も、継続した長期の内科的follow-upが重要であると考えられる。

3. 円錐切除後妊娠例における頸管長と流早産の関連に関する臨床的研究(正本仁, 大久保鋭子, 上原博之, 佐久本薫, 青木陽一)

子宮頸癌に対する円錐切除術は、妊孕能温存という観点から適応が拡大しつつあるが、円錐切除後の妊娠例について、頸管長と流産および早産との関連を多数例で検討した報告は未だない。円切後妊娠例の経膈超音波上の頸管長と流早産との関連を検討した。円切後妊娠例のうち、17週以降まで妊娠継続した47例について、妊娠17週から23週の頸管長、頸管縫縮術の有無、流産および早産の発生を調べた。次いで、円切後妊娠で正産となつた例をA群、流早産となつた例をB群、対照として円切を受けていない正産例をC群とし、頸管長を比較した。円切後妊娠47例中35例(74.5%)が正産、9例(19.1%)が早産、3例(6.4%)が流産となつた。頸管縫縮術は10例(予防的6例、治療的4例)に行われ、6例が正産、1例が早産、3例が流産となつた。平均頸管長はA群(35例)36.4±6.9mm、B群(12例)23.8±8.7mm、C群(32

例) 39.8±3.1mm で、3 群で有意差を認めた。妊娠 17 週から 23 週の頸管長 25mm 未満を cut-off とした場合、流産発生に関する sensitivity は 9/12 (75.0%)、specificity 34/35 (97.1%)、positive predictive value 9/10 (90.0%)、negative predictive value は 34/37 (91.9%) であった。流産となった B 群 12 例全例に感染に関連する検査所見または母体発熱を認めた。以上の成績より、円切後妊娠において、1) 流産となる例の頸管長は、正常産例や正常妊娠例より有意に短い 2) 妊娠 17 週から 23 週の頸管長が 25mm 以上である場合は、流産 risk は高くない 3) 流産の発生に、頸管の感染防御機構の解剖学的破綻が関与することが強く示唆された。

4. 精神疾患合併妊娠の適切な管理に関する研究(佐久本 薫, 大久保鋭子, 上原博之, 正本仁, 青木陽一)

平成 9 年から 19 年末に当科で分娩管理を行った精神疾患合併妊婦(てんかん合併例は除外)は 59 例(のべ 53 妊娠)であった。これまで精神疾患合併妊婦の妊娠・分娩管理について、精神疾患のコントロールとともに細かな看護により、産科手術を減らすことが可能であること、精神科医、保健師、家族などの協力が不可欠であり、出産後も母児の長期的管理が重要であることを明らかにしてきた。出生直後の新生児に向精神薬の影響で sleeping baby となる場合があり、分娩時の新生児科医の立会いが必要である。その後もいわゆる離脱症候群と言われる中枢神経、消化器、自律神経など多彩な症状が新生児に見られるため経時的に全身状態を観察する必要がある。当科では、向精神薬を服用している精神疾患合併妊婦から出生した児の症状を磯部らの考案した Neonatal depression チェックリストを用いて評価している。精神疾患合併妊娠は母体および新生児にとってハイリスクである。精神科、小児科との連携を密にすることと助産師、看護師、地域の保健師、福祉関係のスタッフとの協力が必要となる。児の長期的予後に関しては今後検討すべき課題である。

5. 福岡・沖縄母子保健研究(正本仁, 佐久本薫, 青木陽一)

アレルギー疾患に対する疫学研究で福岡大学との共同研究である。(前向きコホート研究, 班長:福岡大学三宅吉博准教授)近年の先進諸国におけるアレルギー疾患の増加は著しく、アレルギー疾患のリスク要因及び予防要因の解明は予防医学上、最も重要な課題の一つである。遺伝要因がアレルギー疾患発症に大きく関与していると考えられる。しかしながら、近年のアレルギー疾患の増加を遺伝要因のみで説明することは困難であり、環境要因もアレルギー疾患発症に重要な役割を果たしていると考えられる。特に、胎児期及び生後間もない時期の環境要因が重要である。本研究は二世代継続前向きコホート研究であり、ベースラインデータを活用して横断的に妊婦におけるアレルギー疾患有病率と関連する環境要因を評価し、さらに生まれた子供において出生前後の環境要因及び遺伝要因とアレルギー疾患発症との関連と環境要因と遺伝要因の交互作用も調べる。日本人におけるアレ

ルギー疾患発症関連環境要因及び遺伝要因についてレベルの高い多くのエビデンスを供することができ、環境要因と遺伝要因の交互作用の存在が明らかになれば、ハイリスク・ストラテジーである個人の遺伝的素因を加味したアレルギー疾患の予防に貢献することができる。

6. 産褥期の諸障害に乳汁分泌不全を併発した産褥婦の東洋医学的臨床像とその乳児の生育状況に関する研究—産後障害に対する当帰芍薬散料の効果の検討を通して—(上原博之, 銘苅桂子, 正本仁, 佐久本 薫, 青木陽一)

産後は頻回なる授乳のため精神的にも肉体的にもかなりのストレス環境にあるといえる。妊娠中の増大子宮による消化管の機械的圧迫、産後は 3 時間ごとの授乳により十分な睡眠が確保されにくいいため、かなりのストレスが消化管にかかっていると推測される。しばしば産後授乳婦に見られる主な障害として代表的なものは、貧血、全身倦怠感むくみ、冷えなどであるが、これらは東洋医学的の古典においては当帰芍薬散料の証であるとされている。産後授乳期に前記症状を呈する授乳婦には乳汁分泌不全傾向のものが多く、乳児の哺乳状況が適正でないため体重増加が阻害されたり、脂漏性皮膚炎を併発したりすることもあり得る。上記諸症状を呈する産後授乳婦の臨床背景と東洋医学的病態解析を行い、東洋医学的の古典で言われている当帰芍薬散料の証をより明確にすることにより、是正すべき点が浮き彫りにされ、その結果を踏まえた対応を講じることで産褥婦の QOL が高まり、ひいては乳児の健やかな発育発達に寄与できると考えられる。

そこで第一段階として、乳汁分泌不全を来たす産褥婦の臨床背景と東洋医学的病態解析、その乳児の生育状況の把握することを目的としてアンケート調査を開始した。当院及び関連施設における産婦人科にて受診可能な産後の婦人及びその乳児を対象とした。調査項目は年齢、身長、体重、出産回数、分娩週数、出血量、母乳と人工栄養の 1 日当たりの回数、人工乳の 1 日量、分娩方法、既往歴、妊娠・分娩・産褥期の問題点、乳汁分泌不全のタイプ、陥没乳頭の有無、食事嗜好、東洋医学的の所見〔血虚症状(皮膚の乾燥・荒れ・赤ざれ、頭髪が抜けやすい、爪がもろい)、水滯症状(手または足のむくみ、めまい、朝の手のこわばり)、脾虚症状(疲労倦怠感、食欲不振、胃もたれ、胃の痛み、げっぷ、下痢、便通不良)], 悪露、血液検査(ヘモグロビン、血清鉄)乳児の出生体重、乳児の体重、乳児の便の 1 日回数、乳児のしゃっくり、乳児の吐乳回数、乳児の脂漏性湿疹である。今後このアンケート調査結果により、第二段階の研究、産後障害に対する当帰芍薬散料の効果の検討へと進む予定である。

7. HIV 感染妊婦の実態調査とその解析(佐久本 薫)

平成 19 年度厚生労働省班研究「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」(主任研究者:稲葉憲之, 和田裕一)、その分担研究として行われた臨床的研究「HIV 感染妊婦の実態調査とその解析および HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築」(分担研究者:喜多恒和)に参加した。平成 19 年度産婦人科・

小児科統合データベースの更新により、2007年3月までに報告されたHIV感染妊娠数は503例におよぶことが示された。43例の母子感染例が報告されている。関東・甲信越ブロックを中心とする地域分布に大きな変化はないが、日本人感染妊婦の占める割合が増加しつつある。HIV母子感染予防の基本は、妊娠早期のHIVスクリーニング検査と抗ウイルス薬投与による血中ウイルス量の良好なコントロールおよび選択的帝王切開術である。血中ウイルス量の良好なコントロール下での経膈分娩の選択の余地はあるが、選択的帝王切開に優るものではないことが欧米の報告から示唆されている。2007年の沖縄県のHIV感染者/AIDS患者数は31例と過去最高となり、累積数も128例になった。人口10万比を見た場合、東京都に次いで全国2番目に高かった。HIV感染が急速に拡大しており、緊急な対策が必要である。これまで沖縄県では母子感染予防対策が取られ、妊娠管理されたHIV感染妊娠例は経験されていないが、平成19年内に人工妊娠中絶例を経験した。妊婦健診におけるHIV抗体検査の公的補助の継続を働きかけるとともに、当診療科ではHIV感染例に対する対策を立てて準備している。

II. 新生児医学(NICU部門)

1. 小児・新生児における重症呼吸循環不全に対する治療法の臨床応用と合併症予防に関する研究(安里義秀, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 太田孝男)
体外式膜型人工肺(ECMO)は新生児遷延性肺高血圧症や重症呼吸器疾患に用いられ、予後を改善してきた。当センターでは平成18年にA群溶連菌による敗血症1名にECMO導入例があり、平成12年以来、通算17例中、13例救命となった。今後、神経学的な予後の改善を目的として頸動脈のcut-downを必要としないV-V ECMOや頸動脈の再建を積極的に行なう予定である。

B. 研究業績

原 著

- OI07001: Nishizawa O, Sakumoto K, Hiramatsu K, Kondo T. Effectiveness of comprehensive supports for schizophrenic women during pregnancy and puerperium: a preliminary study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 665-671. (A)
- OD07001: 正本仁, 大久保鋭子, 石底アキ, 佐久本薫, 青木陽一: 円錐切除後妊娠における頸管長と流早産, 感染所見の関連についての検討. *産婦実録*, 56: 1249-1254, 2007. (C)

症例報告

- CI07001: Shimabukuro F, Sakumoto K, Masamoto H, Asato Y, Yoshida T, Shinhama A, Okubo E, Ishisoko A, Aoki Y. A case of congenital high airway obstruction syndrome managed by ex utero intrapartum treatment: case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24: 197-201. (B)

総 説

- RD07001: 安里義秀, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 大城達男, 太田孝男: 新生児の重症呼吸循環疾患の管理—体外式膜型人工肺(ECMO)を中心に—. *沖縄県医師会報*, 43: 1168-1174, 2007. (B)

重症呼吸障害に対し、平成13年より導入した一酸化窒素(NO)吸入療法は、先天性横隔膜ヘルニアの他、重症感染症や新生児仮死、未熟児への導入が増え(平成18年4例, 通算25例), 呼吸状態の改善した症例を認めている。

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

新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)は生命予後、神経学的予後の改善が遅れている疾患の一つである。従来の循環呼吸管理では脳の低酸素虚血後の再灌流によって生じる二次的脳神経障害は回避されない。

当センターでは平成16年9月に本治療法の導入について当院倫理委員会より承認を得て以来、重症新生児仮死の4例(胎盤早期剥離3例, 母体褐色細胞腫合併1例)に治療を行った。内3例は良好な経過をたどっており、今後さらに症例を重ねて有効性と安全性の検討を行う予定である。

3. 新生児における動脈壁硬化度(PWV)とアディポサイトカインの関連解析(吉田朝秀, 太田孝男)

脂肪組織由来内分泌因子であるアディポネクチン(Ad)は糖代謝、脂質代謝へ関与し動脈壁の恒常性の維持という生理作用をもつとされている。我々は血管内皮機能検査であるPulse wave velocity(PWV)を計測し、多量体Adとの関係を検討している。早産児は多量体Adの分画のうち、HMW-Adが低い状態で出生しそれが修正満期まで継続する。修正満期に達した早産群のPWVは正常群より高値で、早産群の修正満期におけるPWVはHMW-Adと負の相関関係を認めた。早産児と正常児では生後早期から血管性状が異なる可能性があり、その変化にはHMW-Adが低値であることが関与すると考えられた。今後は心血管障害発症のリスクの高い集団についてさらに検討する。

国際学会発表

- PI07001: Masamoto H, Okubo E, Sakumoto K, Aoki Y. Outcome of pregnancy after laser conization: Implications for infection as a causal link with preterm birth. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology in Tokyo, September 21-25, 2007.
- PI07002: Kamiyama S, Mekaru K, Aoki Y. Successful conservative management of cesarean scar ectopic pregnancies. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology in Tokyo, September 21-25, 2007.

国内学会発表

- PD07001: 佐久本薫 「子宮内膜症」平成 18 年度日本女性薬剤師会研修講座, 診療ガイドライン薬剤コース 宜野湾市 平成 19 年 3 月 4 日
- PD07002: 神山茂, 銘苺桂子, 青木陽一 胎芽心拍動を認めた卵管間質部妊娠に対して腹腔鏡下手術を施行し得た 2 例 第 47 回日本産科婦人科内視鏡学会 大阪国際会議場 平成 19 年 3 月 20 日
- PD07003: 大久保鋭子, 石底アキ, 正本仁, 佐久本薫, 青木陽一 向精神病薬服用妊婦から出生した新生児の管理 第 59 回日産婦学会 京都国際会議場 平成 19 年 4 月 14 日~17 日
- PD07004: 正本仁, 大久保鋭子, 石底アキ, 佐久本薫, 青木陽一 円錐切除切除術後妊娠例における頸管長と流早産の関連に関する臨床的検討 第 59 回日産婦学会 京都国際会議場 平成 19 年 4 月 14 日~17 日
- PD07005: 神山茂, 銘苺桂子, 青木陽一 帝王切開癒痕部妊娠に対して子宮温存治療に成功し得た 5 例の検討 第 59 回日産婦学会 京都国際会議場 平成 19 年 4 月 14 日~17 日
- PD07006: 青木陽一 クリニカルカンファレンス 婦人科腫瘍合併妊婦の取扱い 卵巣腫瘍 第 59 回日産婦学会 京都国際会議場 平成 19 年 4 月 14 日~17 日
- PD07007: 神山茂, 銘苺桂子, 青木陽一 子宮外妊娠の多量出血例に対する腹腔鏡下手術の経験 第 3 回福岡産婦人科内視鏡手術懇話会 福岡国際医療福祉学院 平成 19 年 4 月 21 日
- PD07008: 大久保鋭子, 島袋史, 石底アキ, 正本仁, 佐久本薫, 青木陽一 サラセミア合併2絨毛膜2羊膜性双胎の 1 例 第 64 回日産婦学会九州連合地方部会 ホテルニュー長崎 平成 19 年 5 月 27 日
- PD07009: 佐久本薫 周産期医療と耳鼻咽喉科領域との接点 第 21 回沖縄県耳鼻咽喉科懇話会 那覇市 平成 19 年 6 月 6 日
- PD07010: 銘苺桂子, 神山茂, 石底アキ, 長井裕, 佐久本薫, 青木陽一 妊娠合併皮様嚢胞腫に対して腹腔鏡下嚢腫核出術を施行し, 悪性転化(扁平上皮癌)を認めた一例 第 104 回沖縄県医師会医学会総会集会 浦添 平成 19 年 6 月 10 日
- PD07011: 大久保鋭子, 佐久本薫, 石底アキ, 正本仁, 青木陽一 先天性横隔膜ヘルニアの出生前診断 第 104 回沖縄県医師会医学会総会集会 浦添 平成 19 年 6 月 10 日
- PD07012: 正本仁, 大久保鋭子, 上原博之, 佐久本薫, 青木陽一 予防的大動脈 balloon 留置を併用し cesarean hysterectomy を行った placenta previa percreta の一例 第 31 回日産婦沖縄地方部会 那覇パシフィックホテル沖縄 平成 19 年 9 月 2 日
- PD07013: 佐久本薫 妊産褥婦のメンタルヘルスケア 沖縄うつ病・自殺予防学術講演会 那覇市 平成 19 年 9 月 21 日
- PD07014: 佐久本薫 ミニレクチャー「プライマリー医師の頻用薬剤と妊娠, 授乳への影響」 第 105 回沖縄県医師会医学会総会集会 浦添 平成 19 年 12 月 9 日
- PD07015: 呉屋英樹, 吉田朝秀, 安里義秀 重篤な呼吸循環不全を呈した新生児劇症型 A 群溶連菌感染症の 1 例 日本未熟児新生児学会雑誌 19, 622, 2007.

PD07016: 吉田朝秀, 呉屋英樹, 安里義秀 新生児における動脈脈波伝搬速度(PWV)と高分子量アディポネクチンの関係 日本周産期・新生児医学会雑誌 43, 442, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 喜多恒和, 井上孝美, 岩田みさ子, 北村勝彦, 工藤一弥, 小早川あかり, 小林裕幸, 佐久本薫, 高野政志, 中西美紗緒, 早川智, 松田秀雄, 箕浦茂樹, 吉野直人 「HIV 感染妊婦の実態調査とその解析および HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築」 平成 18 年度報告書 厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究)「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班(主任研究者: 稲葉憲之) 2007

病理部

A. 研究課題の概要

1. 高度診断技術，高い精度に基づいた病理診断の提供 (吉見直己，中山 崇)

病理診断は，細胞診—Papanicolaou 染色，組織診—Hematoxylin & Eosin 染色による形態学的診断を基礎としているが，時代とともにさまざまな特殊染色，免疫染色，さらには蛍光抗体法，in situ hybridization (ISH) 法，fluorescence ISH (FISH) 法，染色体・遺伝子解析などがおこなわれるようになり，診断レベルは飛躍的に向上した。本学・本院は県内唯一の医学部および附属病院として，本院病理部は県内唯一の大学病院病理部として，地域医療に果たす役割への県民の期待も大きい。高い診断技術，精度の提供はいうまでもなく，先端診断技術を県内で提供することが必要と考えられ，その期待に応えるべく技術の確立・研鑽に努めている。

また，剖検，臨床病理各種カンファレンスの開催，病理学会支部カンファレンス開催，細胞学会共催細胞診フォーラムの主催，県内外での研究会・学会への参加を通して高い診断精度の維持と提供にも努めている。

2. 遠隔病理システムの開発と応用～病理診断および病理学教育・研修～(吉見直己，中山 崇)

病理診断は専門性・特殊性が高く，病理医以外の一般の医師にはひじょうに難しい。全国的に病理専門医不足の状態にある現在，病理医を目指そうとする医学生の開拓・啓蒙は欠かせない。またせっかく病理医になっても 1 人で病理部門を担う病院が多い現状からは，いかに彼らを支援する体制がとれるかも重要な課題である。一方で，病理専門医の不足は大学といえども深刻で，医学生の開拓・啓蒙や専門医を目指す若手病理の指導にも影を落としている。このような状況で，本院病理部は医学部腫瘍病理学分野，県立北部病院等と連携し，NTT データとの共同研究でセキュアな通信環境(virtual private network, VPN)での遠隔病理診断システムの開発と実施を行い，病理学教育に成果を上げてきた。また文部科学省科学研究費の助成を受けての地域テレコミュニケーションシステム構築の研究では，もっと簡易的なシステムでのネットワーク作りを研究してきた。これらのシステムはさまざまな形での運用・応用が可能で，病理学の領域では(1)病理医間の症例コンサルテーション，(2)遠隔病理診断，(3)遠隔症例検討などをおこなうことができる。さらには病理学以外への応用も広くおこなうことが可能なシステムであり，広領域にまたがる運用も可能で，離島などの地理的特性のある本県では需要ならびに期待の高い研究と思われる。

B. 研究業績

著 書

BI07001: Suzui M, Yoshimi N. Colonic preneoplastic biomarkers and colon cancer chemoprevention by herbs in the Ryukyu Islands. *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention* (ed T Tanaka). Kerala, Research Signpost, 2007: 255-266. (A)

BI07002: Yoshimi N, Nakayama T. Telepathology in the Okinawa Area. In: *Telepathology in Jpan* (Ed T Sawai). CELC, Inc., Morioka, 2007: 101-104. (A)

原 著

OI07001: Noda T, Kumada T, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Yoshimi N, Yasuda E, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kozawa O. 253. Expression levels of heat shock protein 20 decrease in parallel with tuomr progression in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*, 2007; 27: 1309-1314. (A)

症例報告

CD07001: 松崎晶子，大城真理子，中山崇，吉見直己．陳旧性日本住血吸虫卵が見られた穿孔性虫垂炎の一例．*臨床病理* 24: No. 2, 230-232, 2007. (B)

国際学会発表

PI07001: Kinjo T, Suzui M, Morioka T, Kaneshiro T, Arakaki J, Chiba I, Sunagawa N, Morita N, Nishimaki T, Yoshimi N. Distribution of premalignant lesions and tumors, and beta-catenin gene mutations with reduced expression level of Mgmt mRNA in the colon carcinomas induced by alkylating reagent plus dextran sulfate sodium. 98th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April, 2007 Los Angeles, USA.

PI07002: Arakaki J, Sunagawa N, Chiba I, Morita N, Kinjo T, Kaneshiro T, Morioka T, Samura H, Nishimaki T, Yoshimi N. Inhibitory effect of α -mangostin on colon carcinogenesis induced by azoxymethane plus Dextran Sulfate sodium in CD1 (ICR) mice. 98th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April, 2007 Los Angeles, USA.

国内学会発表

- PD07001: 森岡孝満, 新垣淳也, 砂川奈穂, 千葉至, 森田奈苗, 吉見直己. 沖縄原産の薬草であるベニバナボロギクのラット AOM 誘導大腸発癌モデルにおける修飾効果の検討. 第 23 回毒性病理学会, 2007. 1 東京
- PD07002: 青名畑美幸, 中山崇, 松崎晶子, 森岡孝満, 酒々井真澄, 吉見直己. 腺癌様細胞成分を伴った腎原発神経内分泌腫瘍の 1 例. 日本病理学会会誌, 2007. 2
- PD07003: 大城真理子, 中山崇, 青名畑美幸, 吉見直己. テレビ電話と静止画像を用いた医学生病理実習の試み. 日本病理学会会誌, 2007. 2
- PD07004: 砂川奈穂, 酒々井真澄, 森岡孝満, 新垣淳也, 千葉至, 森田奈苗, 吉見直己. The lesions developed in transgenic rats (Hras128) treated by 4-NQO occur via a mechanism independent of Ha-ras mutation. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007. 9 横浜
- PD07005: 川畑圭子, 吉見直己, 青名畑美幸, 原明. 迅速テレサイト・パソロジーで推定された若年者の肺硬化性血管腫の 1 例. 第 48 回日本臨床細胞学会総会, 2007. 6 千葉
- PD07006: 直井国子, 砂川奈穂, 吉見直己, 酒々井真澄. Hras128 ラット短期舌発がんモデルの構築と COX2 阻害薬の発がん抑制効果の検討. 第 22 回発癌病理研究会, 2007. 8 箱根
- PD07007: 酒々井真澄, 直井国子, 砂川奈穂, 吉見直己. 非環式レチノイドは大腸がんを抑制する. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007. 9 横浜
- PD07008: 黒島義克, 島美恵子, 吉見直己. 集検の喀痰細胞診で検出された糞線虫症の 1 例. 第 46 回日本臨床細胞学会秋季大会, 2007. 11 仙台
- PD07009: 崎山三千代, 坂名城真由美, 知名吉江, 潮平良子, 上原道子, 吉見直己, 松本美幸. 甲状腺乳頭癌 篩状・モルラ型の一例. 第 46 回日本臨床細胞学会秋季大会, 2007. 11 仙台
- PD07010: 川畑圭子, 加藤禎洋, 川本典生, 原明, 吉見直己. 巨大仙尾部未熟型奇形腫の 1 例. 第 61 回国立病院総合医学会, 2007. 11 名古屋
- PD07011: 山中理菜, 仲里和幸, 上里円佳, 金城淑乃, 山本憲吾, 稲福徹也, 吉井與志彦, 吉見直己. 離島病院実習前後の医学生の意識変化. 第 39 回日本医学教育学会, 2007. 7 岩手

光学医療診療部

A. 研究課題の概要

消化器系・呼吸器系の内視鏡検査は、従来は主として診断を目的に行われていた。しかし、近年は、特に消化器系の分野においては、従来外科的手術が行われていた悪性腫瘍や前癌病変に対しても、内視鏡的治療が積極的に行われ、わが国でも症例数が著しく増加している。このような情勢下にあつて、医療施設における内視鏡部門の充実、内視鏡診断・治療の発展は、国民への高度で質の良い医療の提供のみでなく、医療費の削減にも貢献することが期待されている。そこで、1991年に、国立大学では初めて京都大学に光学医療診療部が開設されて以来、施設の収益にも貢献していることより、2001年度には当院にも21番目の国立大学医学部附属病院光学医療診療部が設置された。

B. 研究業績

著書

- BD07001: 金城福則: 下部消化管感染症. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), (B) 130-136, 南江堂, 東京都, 2007.
- BD07002: 金城 渚: 消化性潰瘍. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), (B) 124-129, 南江堂, 東京都, 2007.
- BD07003: 仲本 学: 腹膜炎. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 141-143, (B) 南江堂, 東京都, 2007.
- BD07004: 井濱 康: マラリア. 感染症診療ゴールデンハンドブック, 藤田次郎, 喜舎場朝和(編), 44, 南江堂, 東京都, 2007.

原著

- OI07001: Hokama A, Ihama Y, Kishimoto K, Yara S, Kinjo F, Fujita J. Clinical Images: Chronic intestinal pseudoobstruction and the "hide-bound" bowel sign. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1724. (A)
- OI07002: Hokama A, Ihama Y, Nakamoto M, Kinjo N, Kinjo F, Fujita J. Esophagitis dessecans superficialis associated with bisphosphonates. *Endoscopy* 2007; 39: E91. (A)
- OI07003: Hokama A, Shokita H, Isa T, Kinjo F, Fujita J. An unusual cause of bubbly urine. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1030. (A)
- OI07004: Hirata T, Kishimoto K, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Association between *Strongyloides stercoralis* infection and biliary tract cancer. *Parasitol Res* 2007; 101: 1345-1348. (A)
- OI07005: Hirata T, Nakamoto M, Nakamura M, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Low prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 infection in patients with gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2238-2241. (A)

近年の高齢化社会や疾病構造の変化に伴い、また、患者のQOLの面からも、診断・治療を目的とした内視鏡検査の需要は今後ますます増加することが予測され、当診療部の活躍が期待される。今後も、光学医療診療部の開設理念に基づき、新しい治療法の開発・研究を行いつつ診療レベルの向上をはかり、癌やその他の病気の早期発見と治療による患者のQOLの向上に努め、地域社会へ貢献したい。

また、当院は卒後教育機関でもあり、日本消化器内視鏡学会、日本消化器病学会、日本大腸肛門病学会、日本消化器がん検診学会の認定指導施設として、その役割を十分に果たしてきた。県内の消化器系認定医・専門医の育成は当施設を中心に行われている。現在は、ラオス国のセタティラート病院における消化管内視鏡診療も指導・応援しており、県内だけでなく広く東南アジアを対象とした数多くの優れた技術や知識を持った医師とコメディカルの養成を行うことも目標の一つとしている。

- OI07006: Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Yamane N, Fujita J. Prevalence of Blastocystis hominis and *Strongyloides stercoralis* infection in Okinawa, Japan. Parasitol Res 2007; 101: 1717-1719. (A)
- OI07007: Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Yamane N, Fujita J. Short report: Increased detection rate of *Strongyloides stercoralis* by repeated stool examination using the agar plate culture method. Am J Trop Med Hyg 2007; 77: 683-684. (A)
- OI07008: Kishimoto K, Hokama A, Irei S, Aoyama H, Tomiyama R, Hirata T, Kinjo F, Fujita J. Chronic diarrhoea with thickening of the colonic wall. Gut 2007; 56: 94, 114. (A)
- OI07009: Maeshiro T, Arakaki S, Watanabe T, Aoyama H, Shiroma J, Yamashiro T, Hirata T, Hokama A, Kinjo F, Nakayoshi T, Nakayoshi T, Mizakami M, Fujita J, Sakugawa H. Different natural causes of chronic hepatitis B with genotypes B and C after the fourth decade of life. World J Gastroenterol 2007; 13: 4560-4565. (A)
- OI07010: Chinen H, Matsuoka K, Sato T, Kamada N, Okamoto S, Hisamatsu T, Kobayashi T, Hasegawa H, Sugita A, Kinjo F, Fujita J, Hibi T. Lamina Propria c-kit+ immune precursors reside in human adult intestine and differentiate into natural killer cells. Gastroenterology 2007; 51: 559-573. (A)
- OI07011: Tomimori K, Rema E, Teruya H, Ishikawa C, Okudaira T, Senda M, Yamamoto K, Matsuyama T, Kinjo F, Fujita J, Mori N. *Helicobacter pylori* induces CCL20 expression. Infect Immun 2007; 75: 5223-5232. (A)
- OI07012: Aoyama H, Tobaru Y, Tomiyama R, Maeda K, Kishimoto K, Hirata T, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Elevated carbohydrate antigen 19-9 caused by early colon cancer treated with endoscopic mucosal resection. Dig Dis Sci 2007; 52: 2221-2224. (A)
- OI07013: Aoyama H, Hirata T, Sakugawa H, Watanabe T, Miyagi S, Maeshiro T, Chinen T, Kawane M, Zaha O, Nakayoshi T, Kinjo F, Fujita J. An inverse relationship between autoimmune liver diseases and *Strongyloides stercoralis* infection. Am J Trop Med Hyg 2007; 76: 972-976. (A)

症例報告

- CI07001: Ohiro T, Shimoji H, Mtsuura F, Uchima N, Kinjo F, Nakayama T, Nishimaki T. Primary malignant melanoma of the Esophagus arising from a melanotic lesion: report of a case. Surg Today 2007; 37: 671-675. (A)
- CD07001: 渡辺貴子, 知念隆之, 仲地紀茂, 内間庸文, 平田哲生, 外間 昭, 金城 渚, 金城福則, 藤田次郎: TS-1 が有効であった再発食道癌の1例. 癌と化学療法, 34: 419-422, 2007. (B)

総 説

- RD07001: 金城福則, 井濱 康, 岸本一人: 感染性腸炎の出血—赤痢アメーバを含む—. 消化器内視鏡, 19: 35-43, 2007. (C)
- RD07002: 金城福則, 金城 渚, 仲本 学, 岸本一人, 知念 寛, 井濱 康, 座覇 修, 豊見山良作, 前田 企能, 宮城 聡, 城間丈二, 小橋川ちはる, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 「大腸癌」と「大腸がん検診」について. 沖縄医報, 43: 47-51, 2007. (C)
- RD07003: 岸本一人, 平田哲生, 健山正男: 日本における糞線虫と糞線虫症. 化学療法の領域, 23: 135-139, 2007. (C)

国内学会発表

- PD07001: 金城 渚. 消化性潰瘍の診療について—EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドラインを中心に. 那覇市医師会「日常診療に役立つ勉強会」プログラム: 1.
- PD07002: 金城 渚. 大腸癌の診療について 大腸がん検診集計報告書を中心に. 那覇市医師会「日常診療に役立つ勉強会」プログラム: 1.
- PD07003: 金城 渚. H. Pylori 2次除菌療法についての検討. 消化器学術講演会のご案内: 1.
- PD07004: 金城 渚. 経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)について. 第16回琉大病院内科グランドラウンドのお知らせ: 1.
- PD07005: 金城 渚, クリステンセンめぐみ, 伊禮史朗, 渡辺貴子, 小橋川ちはる, 當間 智, 井濱 康, 上間恵理子, 川田晃世, 富盛 宏, 仲村将泉, 前城達次, 前田企能, 岸本一人, 山城 剛, 仲本学, 平田哲生, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 当科における Helicobacter pylori 除菌後消化性潰瘍の臨床経過についての検討. 日本消化器病学会雑誌: A145.
- PD07006: 金城 渚, 伊禮史朗, 渡辺貴子, 小橋川ちはる, 當間 智, 井濱 康, 上間恵理子, 川田晃世, 富盛 宏, 仲村将泉, 前城達次, 前田企能, 岸本一人, 宮城 剛, 山城 剛, 仲本学, 平田哲生, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. ラオス国セタティラート病院における上部消化管疾患の臨床的検討. 日本消化器病学会雑誌: A592.
- PD07007: 平田哲生, 伊禮史朗, 小橋川ちはる, 井濱 康, 仲村将泉, 岸本一人, 仲本学, 内間庸文, 又吉亮二, 宮城 純, 座覇 修, 諸喜田 林, 金城 渚, 外間 昭, 上地博之, 金城福則, 藤田次郎. 大腸憩室疾患に伴う腹部症状に対するポリカルボフィルカルシウム の有用性の検討. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 85.
- PD07008: 内間庸文, 大城 勝, 外間雪野, 古波倉史子, 金城福則. colitic cancer の2例. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 57.
- PD07009: 豊見山良作, 外間 昭, 金城福則, 与儀竜治, 前田企能, 大城 勝, 岸本一人, 仲地紀哉, 大湾朝二, 島尻博人, 藤田次郎. 琉球大学においてPCRで確定診断した Whipple 病事例. 第15回沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1.
- PD07010: 豊見山良作, 岸本一人, 金城福則. 難治性潰瘍性大腸炎に対するスクラルファート混合ベクロメタゾン(S-BDP)注腸療法の適応. 第32回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム・抄録集: 38.
- PD07011: 岸本一人, クリステンセンめぐみ, 小橋川ちはる, 井濱 康, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 仲本学, 金城 渚, 金城福則. 当科におけるレミケードの使用成績. 日本消化器病学会雑誌: 131.
- PD07012: 岸本一人, 外間 昭, 金城福則. 当科におけるシクロスポリン持続静注療法の治療成績. 第90回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 48.
- PD07013: 岸本一人, 仲村将泉, 仲本学, 金城 渚, 金城福則, 伊禮史朗, クリステンセンめぐみ, 當間智, 井濱 康, 小橋川ちはる, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎. 胃液の鏡検による重症糞線虫症の早期診断. 第73回日本消化器内視鏡学会: 946.
- PD07014: 真喜志知子, 新垣伸吾, 柴田大介, 丸岡隆二, 仲吉朝史, 金城光世, 金城福則. 当院における潰瘍性大腸炎サイトメガロウイルス感染合併症例の検討. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 99.
- PD07015: 田中健児, 間淵一壽*, 金城揚子, 仲村将泉, 又吉亮二, 金城福則, 藤田次郎. 胃粘膜下膿瘍の一例. 第90回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 97.

- PD07016: 田中健児, 与儀竜治, 金城揚子, 又吉亮二, 小波津 寛 1, 深町俊之, 知花知美, 島田篤子, 金城福則, 藤田次郎. 膵管内乳頭粘膜液性腫瘍(intraductal papillary-mucinous tumor : IPMT)の1例. 沖縄医学会雑誌: 78.
- PD07017: 前城達次, 真鍋直也, クリステンセンめぐみ, 渡辺貴子, 藤田次郎, 山城 剛, 金城福則, 佐久川 廣. HAART 療法後に EVR が得られた HIV 合併 C 型慢性肝炎の1例. 第34回沖縄肝臓研究会式次第: 1.
- PD07018: 仲村将泉, 田中健児, 田村次朗, 金城揚子, 又吉亮二, 金城福則, 藤田次郎. 止血目的に放射線療法を施行した切除不能進行胃癌の1例. 沖縄医学会雑誌: 164.
- PD07019: 仲村将泉, 平田哲生, 仲本 学, 渡辺貴子, 内間庸文, 金城福則, 藤田次郎. 胃癌患者に於ける HTLV-1 感染の疫学的検討. Gastric cancer: 233.
- PD07020: 井濱 康, 伊禮史朗, クリステンセンめぐみ, 當間 智, 小橋川ちはる, 渡辺貴子, 仲地紀茂, 仲村将泉, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 当科にて経験した戦争イソスポーラ症6症例の検討. 日本消化器病学会雑誌: A194.
- PD07021: 井濱 康, 知念 寛, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 新垣伸吾, 當間 智, 小橋川ちはる, 上間恵理子, 富盛 宏, 城間丈二, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 宮城修, 新垣義人, 城間盛光, 半仁田慎一. 沖縄県総合保健協会における平成18年度大腸がん検診成績について. 第37回日本消化器がん検診学会九州地方会・消化器がん検診研修会プログラム・抄録集: 11.
- PD07022: 大城 勝, 内間庸文, 外間雪野, 嘉手納啓三, 福本泰三, 宮里恵子, 金城福則, 藤田次郎. 食道原発悪性黒色腫の一例. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 102.
- PD07023: 知念 寛. インフリキシマブはクローン病の出血に有効か? ~当科における3例の使用経験. Infliximab Meeting for Crohn Disease ご案内: 1.
- PD07024: 知念 寛, 金城 渚, 井濱 康, 外間 昭, 岸本一人, 金城福則. インフリキシマブが奏効した大量出血をきたしたクローン病の3例. 日本大腸肛門病学会雑誌: 624.
- PD07025: 知念 寛, 小林 拓, 久松理一, 日比紀文. ヒト腸管粘膜内 NK 細胞の局所における分化. Japanese Journal of Clinical Immunology: 204 ; 367.
- PD07026: 小橋川ちはる, 仲村光輝, 田村次朗, 下地耕平, 安座間欣也, クリステンセンめぐみ, 新垣伸吾, 井濱 康, 城間丈二, 知念 寛, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 金城福則, 藤田次郎. 抗癌剤による薬剤性肺障害をきたした胃癌の一例. 第90回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 95.
- PD07027: 小橋川ちはる, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. BMI と逆流性食道炎の関連性の検討. 日本消化器病学会雑誌: A579.
- PD07028: 柴田大介, 金城光世, 仲吉朝史, 真喜志知子, 丸岡隆二, 新垣伸吾, 宮平守博, 佐久本 健, 金城福則, 藤田次郎. Capillary hemangioma の1例. 第89回日本消化器病学会九州支部例会第83回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 128.
- PD07029: 柴田大介, 新垣伸吾, 丸岡隆二, 真喜志知子, 仲吉朝史, 金城光世, 新垣京子, 藤田次郎, 金城福則. Tamoxifen による NASH の1例. 沖縄医学会雑誌: 75.
- PD07030: 明石 学, 新垣美貴, 大見謝秀巨, 金城福則, 藤田次郎. 潰瘍性大腸炎として治療されていたアメーバ性大腸炎の1例. 第90回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 102.

- PD07031: 當間 智, 山城 剛, 伊禮史朗, 小橋川ちはる, 渡辺貴子, 井濱 康, 上間恵理子, 富盛 宏, 仲村将泉, 前田企能, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 佐久川 廣, 金城福則, 健山正男, 藤田次郎. C型肝炎ウイルス増殖に関する HIV Protease Inhibitor の作用. 日本消化器病学会雑誌: A684.
- PD07032: 高木 亮, 小橋川嘉泉, 新村正昇, 吉田貴生, 池原 修, 金城福則. 胃原発 DLBCL に対して R-CHOP 療法が有効であった 1 例. 日本消化器病学会雑誌: A622.
- PD07033: 新垣伸吾, 當間 智, 小橋川ちはる, 上間恵理子, 富盛 宏, 城間丈二, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 知念 寛, 井濱 康, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 宮城 修, 新垣義人, 城間盛光, 半仁田慎一. 沖縄県総合保健協会における平成 18 年度胃がん検診成績について. 第 37 回日本消化器がん検診学会九州地方会・消化器がん検診研修会プログラム・抄録集: 9.
- PD07034: クリステンセンめぐみ, 仲村光輝, 知念 寛, 井濱 康, 岸本一人, 小橋川ちはる, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 腸間膜リンパ節の著名な腫大をきたした Whipple 病の 1 例. 第 15 回沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1.
- PD07035: 下地耕平, 新垣伸吾, 小橋川ちはる, 城間丈二, 前城達次, 山城 剛, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 知念 寛, 井濱 康, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 佐久川 廣. 肝動脈塞栓術後に腫瘍崩壊症候群をきたした肝細胞癌の 1 例. 第 90 回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 85.
- PD07036: 仲村光輝, 田村次朗, 下地耕平, 安座間欣也, クリステンセンめぐみ, 新垣伸吾, 小橋川ちはる, 井濱 康, 城間丈二, 知念 寛, 前城達次, 岸本華代子, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 抗リン脂質抗体陽性 SLE に合併した虚血性大腸炎の 1 例. 第 84 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 103.
- PD07037: 田村次朗, 田中健児, 仲村将泉, 又吉亮二*, 金城福則, 藤田次郎. EMRC 法にて切除し得た直腸カルチノイドの 3 例. 第 15 回沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1.
- PD07038: 大内 元, 小橋川ちはる, 井濱 康, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 難治性インスポーラ症に対し, ミノサイクリンが有効であった 1 例. 第 89 回日本消化器病学会九州支部例会第 83 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 68.
- PD07039: 喜瀬高庸, 仲村光輝, 田村次朗, 下地耕平, 安座間欣也, クリステンセンめぐみ, 新垣伸吾, 小橋川ちはる, 井濱 康, 城間丈二, 知念 寛, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. ATM 療法が奏効した潰瘍性大腸炎難治例の 2 例. 第 90 回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集: 72.
- PD07040: 真鍋直也, クリステンセンめぐみ, 渡辺貴子, 前城達次, 藤田次郎, 山城 剛, 金城福則, 佐久川 廣. 急性肝炎との鑑別に苦慮した genotype A, B 型慢性肝炎急性増悪の 1 例. 第 34 回沖縄肝臓研究会式次第: 1.
- PD07041: 真鍋直也, 渡辺貴子, 城間丈二, 前城達次, 藤田次郎, 山城 剛, 金城福則, 佐久川 廣. 急性肝炎との鑑別に苦慮したゲノタイプ A, B 型慢性肝炎急性増悪の一例. 第 89 回日本消化器病学会九州支部例会第 83 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 66.
- PD07042: 金城 讓, 豊見山良作, 仲地紀哉, 島尻博人, 大湾朝二, 金城福則. 糞線虫駆虫により軽快した潰瘍性大腸炎の一例. 第 89 回日本消化器病学会九州支部例会第 83 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 67.
- PD07043: 座覇 修, 石原 淳, 金城福則, 中村 献, 川根真理子, 知念隆之, 仲嶺文雄, 石原昌清. 小腸出血が疑われ小腸内視鏡検査を行った 3 症例についての検討. 日本消化器病学会雑誌: A243.

- PD07044: 折田 均, 宮里 賢, 新城勇人, 仲吉朝邦, 宮里 稔, 郷 克己, 佐久川 廣, 金城福則. NBI 併用拡大内視鏡観察が有用であった早期食道癌の 5 例. 沖縄医学会雑誌: 164.
- PD07045: 折田 均, 新城勇人, 比嘉良夫, 仲吉朝邦, 宮里 稔, 佐久川 廣, 金城福則, 藤田次郎. 当院における経鼻内視鏡の使用経験と実施状況について. 沖縄医学会雑誌: 78.
- PD07046: 大濱昌代, 友寄毅昭, 増田昌人, 外間 昭, 知念 寛, 金城福則. 後腹膜リンパ節病変と十二指腸管腔との間に瘻孔様変化を生じたびまん性大細胞B細胞リンパ腫の一例. 沖縄医学会雑誌: 109.
- PD07047: 仲地紀哉, 豊見山良作, 大湾朝二, 島尻博人, 金城福則, 藤田次郎. 当院における内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の現況. 沖縄医学会雑誌: 72.

その他の刊行物

- MD07001: 金城福則: 診療教授になって. 琉大病院 HOTLINE, 32: 6, 2007.
- MD07002: 井濱 康, 知念 寛, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 新垣伸吾, 當間 智, 小橋川ちはる, 上間恵理子, 富盛 宏, 城間丈二, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 沖縄県総合保健協会における平成18年度大腸がん検診成績について. 日本消化器がん検診学会雑誌, 45: 669, 2007.
- MD07003: 新垣伸吾, 當間 智, 小橋川ちはる, 上間恵理子, 富盛 宏, 城間丈二, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 知念 寛, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 宮城 修, 新垣義人, 城間盛光, 半仁田慎一: 沖縄県総合保健協会における平成 18 年度胃がん検診成績について. 日本消化器がん検診学会雑誌, 45: 666-667, 2007.

リハビリテーション部

A. 研究課題の概要

1. 麻痺による足部変形の治療効果(金谷文則, 比嘉淳, 大城史子)
脳性麻痺や脳卒中, 二分脊椎, 係留脊髄症候群などによって生じる症状の一つに足部の変形がある。足部の変形は患者の歩行能力に直接的に関与し, 日常生活動作(Activity of Daily Living: ADL)や生活の質(Quality Of Life: QOL)に影響を与える。変形に対する治療には関節可動域訓練などの理学療法や装具療法, 筋弛緩薬の内服や神経ブロックなどの薬物療法, 腱延長術や腱移行術, 関節固定術などの手術療法が代表的である。リハビリテーション部では患者の身体機能評価(関節可動域, 筋力など)を行い, リハビリテーション開始時の評価をもとにその治療効果を検討している。身体機能のみではなく, ADL や QOL の評価を行い足部変形の治療が患者の生活に及ぼす効果も同時に検討している。
2. 下肢人工関節置換術後の歩行, ADL, QOL(金谷文則, 比嘉淳, 大城史子)
股関節や膝関節の人工関節は, 関節リウマチや変形性

関節症などの関節疾患に対する治療としては一般的なものとなっている。当院でもこれまで多くの人工股関節置換術や人工膝関節置換術が行われている。リハビリテーション部では術前より関節可動域や筋力のほか歩行能力, ADL, QOL を評価し, 下肢人工関節置換術後の長期成績を評価検討している。

3. 関節リウマチ患者の人工肘関節置換術と ADL, QOL(金谷文則, 比嘉淳, 大城史子)
近年関節リウマチによる肘関節の変形や疼痛に対する治療として人工肘関節置換術が行われるようになってきている。肘関節の機能改善によりリーチ動作が改善し, 上肢機能全体の向上, ADL 動作の改善が得られる。リハビリテーション部では術前より関節可動域や筋力, 疼痛のほか上肢機能評価, ADL, QOL を評価し, 人工肘関節置換術の手術前後の変化を評価検討している。
4. 高齢者の嚥下障害スクリーニング検査(比嘉淳, 大城史子)
肺炎はがん, 心臓病, 脳卒中について死亡原因の第 4 位である。またその死亡者の約 95%が 65 歳以上の高齢者である。最近の研究では高齢者肺炎の主な原因は誤嚥性肺炎であるといわれている。嚥下障害のスクリーニング検査を老人保健施設の協力を得て行い, 肺炎の既往や新たな発生との関連を検討する。

B. 研究業績

国内学会発表

- PD07001: 長嶺覚子, 知花由晃, 上地一幸, 比嘉淳, 金谷文則. 大腿骨頭壊死症に対する THA 前後の脊柱・骨盤アライメントと AKA の効果. 第 8 回日本関節運動学的アプローチ医学会理学・作業療法学会学術集会 2007. 7. 1 福岡県
- PD07002: 知花由晃, 上地一幸, 外間明海, 長嶺覚子, 大城直人, 新垣薫, 大湾一郎, 山口健, 比嘉淳, 金谷文則. 大腿骨頭前方回転骨切り術後の理学療法. 第 34 回日本股関節学会学術集会 2007. 10. 10 石川県
- PD07003: 長嶺覚子, 知花由晃, 上地一幸, 外間明海, 大城直人, 大城史子, 比嘉淳, 新垣薫, 大湾一郎, 金谷文則. THA 前後の脊柱・骨盤アライメントと重心動揺の変化. 第 34 回日本股関節学会学術集会 2007. 10. 10 石川県
- PD07004: 外間明海, 知花由晃, 上地一幸, 長嶺覚子, 大城直人, 大城史子, 比嘉淳, 新城宏隆, 金谷文則. 血友病患者における人工膝関節全置換術後の理学療法の経験. 第 29 回九州理学療法士作業療法士合同学会 2007. 11. 18 鹿児島県
- PD07005: 森岡真人, 長嶺多喜兒, 宮里和香, 大城史子, 比嘉淳, 金城政樹, 伊佐智博, 岳原吾一, 普天間朝上, 金谷文則. 青年期の先天性橈尺骨癒合症授動術後の作業療法の経験. 第 29 回九州理学療法士作業療法士合同学会 2007. 11. 18 鹿児島県
- PD07006: 大城直人, 知花由晃, 上地一幸, 外間明海, 長嶺覚子, 大城史子, 比嘉淳, 大湾一郎, 金谷文則. 大腿骨頭前方回転骨切り術後患者の健康関連 QOL SF36 を用いて. 第 10 回沖縄県理学療法士学術集会 2007. 11. 23 沖縄県

PD07007: 外間明海, 知花由晃, 上地一幸, 長嶺覚子, 大城直人, 大城史子, 比嘉淳, 新城宏隆, 金谷文則.
血友病患者における人工膝関節全置換術後の理学療法の経験. 第 10 回沖縄県理学療法士学術集会
2007. 11. 23 沖縄県

薬剤部

A. 研究課題の概要

1. 抗潰瘍薬プロトンポンプ阻害剤(PPIs)のSNPs(一塩基変異)に関連した高感度定量と相互作用解析

プロトンポンプ阻害剤(PPIs)は胃酸分泌を抑制し、*H. Pylori*陽性の胃・十二指腸潰瘍やゾリンジャーエリソン症候群を含む消化器疾患の治療に効果的とされ、その治療効果は血中濃度下面積(AUC)に比例する。しかしながらPPIsの薬物代謝にはCYP2C19が関与し、日本人では約20%が欠損していることからAUCの個人差が大きいことも知られている。そのため、本邦で処方されている3種のPPIs(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール)について臨床効果を反映する薬物治療モニタリング(TDM)を確立するため、簡便で迅速なHPLCを検討、現在最も高感度な定量法を可能とし、PCR(polymerase chain reaction)によってCYP2C19遺伝子多型別に分類した薬物動態解析を検討した。さらに、CYP2C19を含めたCYP阻害剤が、これらPPIsを服用したCYP2C19遺伝子多型群の体内動態にどのような影響をもたらすかをまとめた。

2. P糖タンパク質(P-gp)の関連する薬物の相互作用

薬物トランスポーターはCYPとともに臨床での薬物相互作用の決定因子であることが数多く示されている。季節性アレルギー薬の第一選択薬であるフェキソフェナジン

はCYPにより代謝を受けず、その体内動態(消化管、腎、肝細胞での組織輸送)に重要な因子として、取り込みと排出の相反するトランスポーターのOATP(the organic anion transporting polypeptide)とP-gpの関与が示唆されている。そこで、フェキソフェナジンが、OATP阻害剤により腎排泄阻害をされること、またP-gp阻害剤により消化管または肝からの排泄阻害を受け、この影響は阻害剤の投与量や投与期間に依存しない可能性を示した。

3. グレープフルーツジュースと薬物との相互作用

1991年Baileyらにより報告されたDHP系Ca拮抗薬フェロジピンとグレープフルーツジュース(GFJ)との相互作用は、主にGFJ成分による肝臓ではなく消化管(小腸)の主要薬物代謝酵素cytochrome P450(CYP)3A4の阻害作用を特徴とする。これらが実際に臨床で起こる可能性を考慮し、汎用される医薬品がGFJとともに飲用した場合の薬物動態学的または薬理的解析を行い、GFJによる影響を検討することとした。

4. 抗てんかん薬バルプロ酸のラット薬物体内動態におよぼす各併用薬剤の影響

抗てんかん薬のバルプロ酸はペネム系抗菌薬とは併用禁忌であり、さらに多くの薬剤と薬物相互作用が知られる薬剤である。そこで、バルプロ酸と併用しうる薬剤のうち、薬物相互作用が予測されるコハク酸スマトリプタンおよびスマトリプタン、またマレイン酸フルボキサミンおよびパロキセチンなどSSRIについて、ラットにて併用試験を行い、まとめ報告した。

B. 研究業績

著書

BD07001: 外間惟夫, 芳原準男: 外用抗菌剤・点眼抗菌剤. 医薬ジャーナル新薬展望 2007, 政田幹夫, 佐藤博, 佐々木均, editors(編), 309-315, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2007. (B)

原著

OI07001: Norio Hobara, Nobuo Hokama, Hiromasa kameya, Susumu Ohshiro, Narumi Hobara, Matao Sakanashi. (C)
A study of low levels of plasma valproic acid following simultaneous administration of sodium valproate and imipenem/cilastatin sodium. Medical Postgraduates 2007; 45: 71-80.

OI07002: Nobuo Hokama, Norio Hobara, Hiromasa kameya, Susumu Ohshiro, Matao Sakanashi. Investigation (A)
of low levels of plasma valproic acid concentration following simultaneous administration of sodium valproate and rizatriptan benzoate. J Pharm Pharmacol 2007; 59: 383-386.

OI07003: Norio Hobara, Nobuo Hokama, Hiromasa kameya, Susumu Ohshiro, Narumi Hobara, Matao Sakanashi. (C)
Low levels of valproic acid following simultaneous administration of sodium valproate and panipenem/betamipron. Medical Postgraduates 2007; 45: 164-172.

OI07004: Niioka T, Uno T, Yasui-Furukori N, Takahata T, Shimizu M, Sugawara K, Tateishi T. (A)
Pharmacokinetics of low-dose nedaplatin and validation of AUC prediction in patients with non-small-cell lung carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59: 575-580.

- OI07005: Shimizu M, Uno T, Tamura H-I, Kanazawa H, Murakami I, Sugawara K, Tateishi T. A developed determination of midazolam and 1'-hydroxymidazolam in plasma by liquid chromatography-mass spectrometry: Application to human pharmacokinetic study for measurement of CYP3A activity. *J Chromatogr B* 2007; 847: 275-281. (A)
- OI07006: Miura M, Uno T, Tateishi T, Suzuki T. Pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers in healthy subjects. *Chirality* 2007; 19: 223-227. (A)
- OI07007: Uno T, Niioka T, Hayakari H, Yasui-Furukori N, Sugawara K, Tateishi T. Absolute bioavailability and metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotypes following single intravenous and oral administrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 143-149. (A)
- OI07008: Uno T, Niioka T, Hayakari M, Sugawara K, Tateishi T. Simultaneous determination of warfarin enantiomers and its metabolite in human plasma by column-switching high-performance liquid chromatography with chiral separation. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 333-339. (A)
- OI07009: Niioka T, Uno T, Sugimoto K, Sugawara K, Hayakari M, Tateishi T. Estimation of the CYP2C19 activity by omeprazole hydroxylation index at a single point of time after an intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 1031-8. (A)
- OD07001: Norio Hobara, Hiromasa kameya, Nobuo Hokama, Susumu Ohshiro, Narumi Hobara, Matao Sakanashi. Effect of Tando Spirone Citrare and Oxazolam on Pharmacokinetics of Valproic acid following Oral administration of sodium valproate to Rats. *医療薬学* 2007; 33: 496-501. (B)
- OD07002: 佐久本千秋, 宮城聖子, 宇野 司: 琉球大学医学部附属病院のNST薬剤師の活動. *薬事新報*, 2505: 1340-1345, 2007. (C)

国内学会発表

- PD07001: 外間惟夫, 芳原準男, 亀谷浩昌, 大城 進, 坂梨又郎: ラット血漿中バルプロ酸動態に及ぼす安息香酸リザトリプタン併用投与の影響. *日本薬学会第127年会*, 富山市, 2007.
- PD07002: 佐久本千秋, 宮城聖子, 鈴木 毅, 小島みどり, 新里 歩, 石井岳夫, 喜屋武 典, 外間惟夫, 亀谷浩昌, 大城 進, 宇野 司: NST 薬剤師との連携によって改善した抗がん剤投与後の消化器症状. 第15回クリニカルファーマシーシンポジウム, 山形, 2007.
- PD07003: 石井岳夫, 鈴木 毅, 佐久本千秋, 新里 歩, 小島みどり, 外間惟夫, 喜屋武 典, 宇野 司: がん化学療法における患者個人ファイル管理による処方鑑査の有用性. 第17回医療薬学会, 前橋市, 2007.
- PD07004: 宮城聖子, 鈴木 毅, 佐久本千秋, 小島みどり, 外間惟夫, 宇野 司: 当院における NST 薬剤師の役割. 第17回医療薬学会, 前橋市, 2007.
- PD07005: 松茂良揚子, 諸見牧子, 外間惟夫, 宇野 司: 当院 HIV 患者への薬学的フォロー. 第24回日本薬学会九州支部大会, 福岡市, 2007.
- PD07006: 宮城聖子, 鈴木 毅, 佐久本千秋, 小島みどり, 外間惟夫, 宇野 司: 当院における NST 薬剤師の役割. 第22回沖縄県薬剤師会学術大会, 那覇市, 2007.
- PD07007: 佐久本千秋, 宮城聖子, 鈴木 毅, 石井岳夫, 小島みどり, 喜屋武 典, 外間惟夫, 宇野 司: NST 薬剤師との連携によって改善した抗がん剤投与後の消化器症状. 第22回沖縄県薬剤師会学術大会, 那覇市, 2007.
- PD07008: 松茂良揚子, 諸見牧子, 外間惟夫, 宇野 司: 当院 HIV 感染症治療の現状と薬剤師の役割. 第22回沖縄県薬剤師会学術大会, 那覇市, 2007.
- PD07009: 石井岳夫, 鈴木 毅, 佐久本千秋, 新里 歩, 小島みどり, 外間惟夫, 喜屋武 典, 宇野 司:

がん化学療法における患者個人ファイル管理による処方鑑査の有用性. 第 22 回沖縄県薬剤師会学術大会, 那覇市, 2007.

実験実習機器センター

A. 研究課題の概要

1. グロビン遺伝子の構造と発現調節の研究(江口幸典)
鳥類ヘモグロビンは、多くの種が2種類のヘモグロビン(β グロビン鎖が共通で、小成分 α^D と主成分 α^A グロビンで構成される)を持っているが、ハトは成体で主成分1種類のヘモグロビンしか発現していない事が知られている。そこで、なぜ1種類のヘモグロビンしか発現しないのかを知る為に研究を進めてきた。今までの研究によりハトグロビン mRNA の安定性に影響するグロビン 3' UTR 結合タンパク質(α -complex)について検索を行い、他の鳥類では今までに見つかっていない結合タンパク質(α -complex II)が存在することを明らかにすると共に、run-off 実験などにより、この α -complex II が結合する事により α^D -globin mRNA を特異的に分解する事が推定され、 α -complex II は核内のみに特異的に存在し、また α -complex I は、核内及び細胞質に存在する事より、核

-細胞質間の輸送を担っていることを確認した。これら一連の研究により、ハト α^D -globin は核内で特異的に分解を受け、タンパク質として発現していないと考えられる。現在より詳細な解析を行うと共に結合タンパク質の精製及び解析を実施中である。

2. 研究方法の開発(江口幸典)
迅速に解析可能な遺伝子タイピングの方法として複数のプライマーを使用した RAPD-PCR 法の変法を開発した。例えば、大腸菌の系統も5回の反応で特定でき、実際に他の生物でも試みた結果、種内の遺伝子多形を確認するためでも5回の反応を行えば確認できることを確かめた。

3. 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。

動物実験施設

A. 研究課題の概要

1. 各種実験動物の赤血球の変形能に関する研究

回転によるずり応力によって赤血球を楕円形に変形させ、その楕円変形をレーザー光線の回折像を用いて調べるエクササイトメトリ法(LORCA)により各種実験動物の赤血球の変形能について基礎的な検討を行っている。また、各種の病態と変形能の関係や機能性食品が変形能に及ぼす影響についても検討している。

2. 各種実験動物の血液膜タンパクに関する研究

各種実験動物の血液膜タンパクの生化学的な特徴を明らかにすることを目的として分析を行っている。現在、ネコ、マングース、ヤギの膜タンパクを分析し、ヒトの膜タンパクとの比較を行っている。

3. 動物由来 *Helicobacter* 属菌に関する研究

ネコ由来の *H. felis* CS1 株、ラット由来 *H. muridarum* ST1 株、フェレット由来 *H. mustelae* 4298 株、そして臨床分離 *H. pylori* 株を対象として菌体タンパク質の分析等を行っている。

基礎看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 看護実践能力開発をめざしたカリキュラムに関する研究

1) 看護倫理教育に関する研究

生命倫理や看護倫理に関する学生の主体的な学習を促し、かつ深く思考できるようディベートを演習に取り入れている。ペーパーシュミレーションと学生個々の体験事例を教材に使うことにより現実性を持たせ、自分自身の問題として思考し、討議が行えている。

2) 看護技術の教授方法に関する研究

看護技術を効果的に習得できるように、系統的な教育システムを構築し、その効果の実証に取り組んでいる。ビデオによる事前学習、自主練習のための看護技術演習ノート、バイタルサイン測定練習と自己の健康観察を目的とした健康記録表、授業1週間後の技術チェック、最終評価の技術テストである。演習ノートは学生同士で役割を演じながら練習し、患者役や観察者から客観的な評価やコメントを受け、看護の視点が養われるように思考した。今後は経時的な追跡調査を卒業まで行う。

3) 看護診断の教授方法に関する研究

看護診断とは看護問題を根拠に基づいて表現した看護の国際共通言語である。当教室は1996年から看護過程に看護診断を取り入れて教授してきており、学生が対象を深く包括的に捉え、看護実践能力を高めることができた事例研究結果をすでに発表した。今後は看護診断用語の難解さ、日本文化の枠組みに馴染みのない概念を、学生が理解しやすい教授方法について検討していく。入院日数の短縮、電子カルテ化、情報開示に伴い、看護診断のIT化も進んでいる。アメリカ看護診断学会への参加や看護診断・介入・成果の実証も行う。

2. 感染看護に関する研究

1) 医療従事者の手洗い行動に関する研究

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量、手洗い設備などの外的・物理的要因、理解度などの内的要因が相互に関連

しており、単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望めない。そこで、看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い、手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

2) 発展途上国を対象とした「感染看護教育プログラム」の開発

2001年からラオス国ビエンチャン市の病院において、MRSAを中心に院内耐性菌の動向を調査してきた。2003～2005年に行った調査「看護職の院内感染に対する意識と院内耐性菌の動向」の結果、感染看護教育の充実が緊急の課題であることが強く示唆された。また、同国では、感染対策に必要な設備や物品が日常的に不足している。従って、自国の現状の中で、いかに効果的な感染対策を実施できるかを考究できる看護師の育成が目標である。(本研究は科学研究費補助金基盤研究(C)一般 18592319の補助を受けている。)

3. 緩和ケアに関する研究

近年がん患者が増加し、2003年がん患者の死亡数は約30万人で、総死亡率の31%を占めている。緩和ケア病棟は、1991年の5施設から2004年には128施設と増加してきている。しかし、緩和ケア病棟で最後を迎えるがん患者は1割にも満たない。多くの末期癌患者を看取っているのは、一般病院である。そこで、がん患者とその家族のQOLを向上させるためには、一般病棟における緩和ケアの充実をめざした看護者を含むコメディカルの人材育成が重要である。当教室では、緩和ケア病棟や一般病棟における緩和ケアの実態を患者・家族・医療者(特に看護師)の視点からWHO-QOLスケールを用い調査し、分析、検討を行っている。また、家族看護学の立場で、緩和ケア病棟の看護師の家族看護の実態を調査し、緩和ケアの質の向上を目指している。

4. 在宅療養ケアに関する研究

少子高齢社会、入院日数の短縮、価値観の多様化等を背景に、看護が責任を負う範囲は施設内から地域社会へと広がっている。長年住み慣れた家庭で人生を全うしたい・させたいと願う患者と家族は多い。在宅療養の準備期、開始期、安定期、終末期の各期において在宅療養の継続を困難にする要因等を検討し、在宅療養者のニーズを支えていく在宅ケアをめざす。

B. 研究業績

原 著

OD07001: 高江洲涼子, 平田朝香, 白金美咲, 津波初枝, 兼城悦子, 太田光紀, 垣花シゲ: 看護職員の感染リスク (B) 別標準予防策実施状況と関連要因. 第38回日本看護学会論文集-看護総合-, 321-323, 2007.

OD07002: 仲村由紀子, 垣花シゲ, 植村恵美子: 脳血管疾患患者の退院後の生活状況 -患者への面接調査-. 平成 (C) 18年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 34: 109-112, 2007.

OD07003: 白金美咲, 垣花シゲ, 植村恵美子: 看護職員の標準予防策の実施状況と関連要因. 平成 18年度琉球大 (C) 学医学部保健学科卒業研究論文集, 34: 113-116, 2007.

- OD07004: 平田朝香, 垣花シゲ, 植村恵美子: 看護職員の感染リスク別標準予防策実施状況と関連要因. 平成 18 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 34: 117-120, 2007. (C)
- OD07005: 大城美緒, 植村恵美子, 垣花シゲ: 一般病棟の終末期における家族看護実践に関する研究. 平成 18 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 34: 121-124, 2007. (C)
- OD07006: 大城小百合, 植村恵美子, 垣花シゲ: 乳がん手術を決意するまでの葛藤とその関連要因. 平成 18 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 34: 125-128, 2007. (C)

国際学会発表

- PI07001: Shige Kakinohana, Yukiko Nakamura, Mitsunori Ota, Ryoko Takaesu, Yasuko Koja, Midori Kuniyoshi, Chikako Maeshiro, Michiko Gushiken. Function, activity and participation among stroke survivors after discharge from hospital. 39th APACPH Conference. Abstract Book: P142, Saitama, Japan, 2007.
- PI07002: Yasuko Koja, Miyoko Uza, Tomiko Hokama, Yoshiko Ozasa, Norie Wake, Shige Kakinohana, Midori Kuniyoshi, Chikako Maeshiro. Looking toward the future of inhabitant on small outlying Islands of okinawa, Japan: A survey on the future elderly life issues. 39th APACPH Conference. Abstract Book: P203, Saitama, Japan, 2007.
- PI07003: 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香, 西巻正, 垣花シゲ, 太田光紀, 高江洲涼子. Adenosine triphosphate を用いた手指衛生の評価. 第 6 回東アジア感染制御カンファレンス, 2007, 9 月.

国内学会発表

- PD07001: 高江洲涼子, 平田朝香, 白金美咲, 津波初枝, 兼城悦子, 太田光紀, 垣花シゲ: 看護職員の感染リスク別標準予防策実施状況と関連要因. 第 38 回日本看護学会抄録集 -看護総合-, p241, 2007, 沖縄.
- PD07002: 太田光紀, 高江洲涼子, 平井雅高, 有働洋介, 垣花シゲ, 久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香, 西巻正. ATP と細菌を指標とした手指衛生の評価. 第 21 回沖縄県感染管理研究会, 2007, 沖縄.

疫学・保健情報学分野

A. 研究課題の概要

1. 学校保健
 - 1) 児童思春期の心理社会的学校環境と健康状態との関連についての疫学研究
 - 2) 児童思春期の不登校に関するコホート研究
 - 3) 児童思春期の抑うつ症状の実態とその関連要因に関する疫学研究
 - 4) 学校健康教育と学習指導要領に関する研究
 - 5) 児童思春期の体力と心理的関連要因に関するコホート研究(教育学部との共同研究)
2. 行動疫学
 - 1) 児童思春期のヘルスリスク行動と関連要因についての疫学研究
 - 2) 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
 - 3) 児童思春期における心の健康に関する介入研究
 - 4) 青少年のリスク性行動予防に関する行動疫学研究
 - 5) 青少年の身体活動量の測定と環境要因に関する研究

B. 研究業績

原 著

- OI07001: Takakura M, Wake N, Kobayashi M. Relationship of condom use with other sexual risk behaviors among selected Japanese adolescents. *J Adolesc Health* 2007; 40: 85-88. (A)
- OD07001: 岸本梢, 高倉実, 小林稔, 和氣則江: 小学生の心理社会的学校環境と唾液中コルチゾール濃度との関連. *学校保健研究*, 49: 117-126, 2007. (B)
- OD07002: 高倉実, 当真久美, 岸本梢, 小林稔, 和氣則江, 加藤種一: 沖縄県の高校生における危険行動の実態: 2002年と2005年の比較. *学校保健研究*, 49: 313-321, 2007. (B)
- OD07003: 小林稔, 高倉実, 原田純治, 村田義幸, 吉葉研司: 子どものライフスタイルと心理社会的学校環境およびメンタルヘルスに関する比較研究: 長崎県および沖縄県における都市部と離島部の小学5, 6年生を対象として. *琉球大学教育学部教育実践総合センター紀要*, 14: 99-108, 2007. (C)

国際学会発表

- PI07001: Sasazawa Y, Kobayashi M, Takakura M. Insomnia and Mental Health Among 3rd. Grade Junior High School Students in Japan. The 19th IUHPE World Conference on Health Promotion and Health Education. 11001-P. 2007 June 10-15; Vancouver, BC.
- PI07002: Kobayashi M, Takakura M, Kurihara A, Sasazawa Y. Influence on Junior High School Students of the Psycho-Social School Environment and Lifestyle: Focusing on 'Depression Trends', 'Interpersonal Stress', 'Feelings of Inefficiency' and 'Tempestuousness'. The 19th IUHPE World Conference on Health Promotion and Health Education. 11051-P. 2007 June 10-15; Vancouver, BC.
- PI07003: Kurihara A, Tsutsumi K, Takakura M, Kobayashi M. Promote the School Dental Health Care with the Peer Support. The 19th IUHPE World Conference on Health Promotion and Health Education. 12001-P. 2007 June 10-15; Vancouver, BC.
- PI07004: Takakura M, Kobayashi M, Kurihara A, Sasazawa Y. The Effectiveness of Interventions to Increase Physical Activity among Elementary School Children in Okinawa, Japan. The 19th IUHPE World Conference on Health Promotion and Health Education. 13001-P. 2007 June 10-15; Vancouver, BC.
- PI07005: Shingaki H, Takakura M, Kobayashi M. Implementation and teachers' thoughts of health instruction in elementary school. The 39th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference Abstract Book. 145, 2007 Nov. 21-25; Saitama.

- PI07006: Kishimoto K, Takakura M. Relationships between sleeping habits and physical and mental health in Japanese elementary school children. The 39th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference Abstract Book. 156, 2007 Nov. 21-25; Saitama.
- PI07007: Kamiya E, Takakura M, Kobayashi M, Wake N, Kishimoto K. Relationships between depressive symptoms and family structure and socioeconomic status in Japanese elementary school children. The 39th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference Abstract Book. 202, 2007 Nov. 21-25; Saitama.
- PI07008: Akamine Y, Takakura M. Psychosocial factors of sexual behavior among high school students. The 39th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference Abstract Book. 213, 2007 Nov. 21-25; Saitama.

国内学会発表

- PD07001: 高倉実. 疫学的研究・調査的研究の立場から. 「学会フォーラム」子ども・青年の未来の健康と発達を考える. 学校保健研究, 49(Suppl): 132-133, 2007.
- PD07002: 伊波由美子, 高倉実, 小林稔, 岸本梢. 小学生における運動習慣の学校ストレス緩衝効果. 学校保健研究, 49(Suppl): 158, 2007.
- PD07003: 岸本梢, 高倉実, 小林稔, 和氣則江, 新垣秀美, 伊波由美子. 児童の攻撃性と心理社会的要因との関連について. 学校保健研究, 49(Suppl): 189, 2007.
- PD07004: 新垣秀美, 小林稔, 高倉実. 小学校「保健領域」の実施状況および教員の意識:2006 年度における変化について. 学校保健研究, 49(Suppl): 207, 2007.
- PD07005: 神谷江梨加, 高倉実, 小林稔, 和氣則江, 岸本梢. 小学生の抑うつ症状とその関連要因について: 家庭の経済状況による違い. 学校保健研究, 49(Suppl): 230, 2007.
- PD07006: 新垣早和子, 高倉実, 赤嶺由美子, 神谷江梨加, 辻本しおり. 高校生の飲酒行動と心理社会的学校環境との関連. 学校保健研究, 49(Suppl): 240, 2007.
- PD07007: 小林稔, 高倉実. 沖縄県竹富町における小学生を対象とした身体活動量の増強とメンタルヘルス改善のための介入調査研究. 学校保健研究, 49(Suppl): 330, 2007.
- PD07008: 宮城政也, 高倉実, 小林稔, 青野真, 辻本しおり, 新垣秀美, 宮城明奈. 医療ケアに対する教師と保護者の意識について. 学校保健研究, 49(Suppl): 358, 2007.
- PD07009: 宮城政也, 高倉実, 伊礼優, 青野真澄. 高校生におけるストレスマネジメント教育実施による効果の持続性について. 日本健康心理学会第 20 回記念大会. 2007 Aug. 31-Sep. 1

その他の刊行物

- MI07001: Takakura M. The creation of e-learning course materials by use of learning management system. Joint Workshop for Distance Learning and PBL University of the Ryukyus and Yonsei University. 2007 January 26.
- MD07001: 高倉実: 高校生の性意識と個人および学校レベル要因との関連性について. 平成 18 年度文部科学省委嘱 性教育の実践調査研究事業報告書. 沖縄県教育委員会. 113-121, 2007.
- MD07002: 高倉実: 個人・集団レベルの心理社会的学校環境が生体的ストレス反応に及ぼす影響. 平成 16~18 年度科学研究費補助金基盤研究(B)研究成果報告書 1-120, 2007.
- MD07003: 高倉実: 学習指導要領と保健教育. 平成 19 年度第 5 回新規採用養護教諭研修. 沖縄県立総合教育センター. 1-6, 2007.
- MD07004: 小林稔, 高倉実, 水村眞由美ほか: 心と体をきたえる「ゆいまーる」e-wellness アクチベーションプラン. 平成 18 年度国民の健康・体力づくり実践活動に関する調査研究成果報告書 1-97, 2007.

MD07005: 小林稔, 高倉実, 原田純治, 村田義幸, 吉葉研司: 離島における児童期のメンタルヘルスの実態と身体活動量の向上を目的とした介入プログラムによる心身への影響. 新しい時代の要請に応える離島教育の革新 ー長崎大・鹿児島大・琉球大 三大学共同研究からー. 13-18, 2007.

国際環境保健学分野

A. 研究課題の概要

1. 日本脳炎媒介蚊 *Culex vishnui* subgroup の生息分布について

近年、外国との人的、物的交流が盛んになり、それにとともにわが国への病原体やその伝播蚊の侵入の機会が増加している。地球温暖化に伴いそれらの侵入後の日本国内への定着、繁殖の可能性も考えられる。東南アジアでは日本脳炎の媒介蚊として *Cx. tritaeniorhynchus* と同様に重要な蚊 *Cx. vishnui* の生息が、我々の調査で1990年に我国では初めて石垣島で確認された。その後、石垣、西表島、沖縄本島の水田や休耕田で蚊幼虫調査を行い、石垣島では、本種が多数生息し、すでに定着していることが明らかになった。また、西表島や沖縄本島でも生息が確認されたが、沖縄本島では水田面積も少なく、発生個体数は非常に少ないことが明らかになった。本年度は、昨年度に続いて、沖縄本島で最も水田が多い金武町で、幼虫調査を行うと共に、成虫についても調査した。

2. 東南アジアの蚊科の形態・分子分類および生態学的調査研究

H17年度から継続しているマレーシア、サラワク博物館との共同研究、特に *Armigeres* クロヤブカ属と *Topomyia* ギンモンカ属の蚊についての形態的、分子分類および生態調査研究を行った。インドネシア国カリマン

タン州との国境近くのバリオ高地(1,000m)でも蚊の調査も昨年同様行った。また、高地に分布しているサラワク特産の食虫植物(*Nepenthis* spp.)に生息する蚊の種類や、つぼの新しさや古さの違いによる蚊の生息状況についても調査した。

3. マングローブ地域とその隣接の森林地域に生息する蚊の生態と吸血源動物の検索

琉球列島の蚊相は豊富である。そのなかでも特に西表島は種類数が多く、特産種も多い。しかし、それらの蚊についての生態、特に吸血源動物についてはよくわかっていない。島の周辺部のマングローブ地域とその隣接森林地域で、ライトトラップやドライアイス、捕虫網などを用いて蚊を集め、種類や捕獲数などについてこれまで同様調査した。また、吸血源同定のための吸血蚊も採集し、分析を行い始めた。

4. 蛙の鳴き声に刺激、誘引され、吸血行動を開始する西表島の森林内に生息する蚊類の研究

文部科学省科学研究費(萌芽)による研究でH17年より、西表島で蛙の鳴き声に刺激、誘引され、吸血行動を開始する蚊について調査研究を行っている。通常、蚊は動物が発する二酸化炭素を感知し、誘引され、吸血を行うことが知られている。本研究により、まず、カエルの鳴き声に誘引され、動物に近づき、カエルを吸血する蚊が生息することが明らかになった。昨年度同様カエルの鳴き声に特異的に誘引されるマクファレンチビカ *Ur. macfarlanei* を実験室内での飼育を試み、コロニー維持に成功した。

B. 研究業績

原 著

OD07001: Higa Y, Toma T, Araki Y, Onodera I, Miyagi I. Seasonal changes in oviposition activity, hatching and embryonation rates of eggs of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) on three islands of the Ryukyu Archipelago, Japan. *Med Entomol Zool* 2007; 58: 1-10. (B)

OD07002: Toma T, Higa Y, Okazawa T, Miyagi I. Comparison of four light-trap methods for collecting mosquitoes in Iriomote Island, Ryukyu Archipelago, Japan. *Ryukyu Med J* 2007; 26: 39-45. (B)

OD07003: Miyagi I, Toma T. A new mosquito of the genus *Topomyia* (Diptera, Culicidae) from a *Nepenthes* pitcher plant in a Bario highland of Sarawak, Malaysia. *Med Entomol Zool* 2007; 58: 167-174. (B)

OD07004: Miyagi I, Toma T, Okazawa T, Leh C, Mohd SA. A redescription of *Topomyia decorabilis* Leicester, 1908 (Diptera, Culicidae) from Malaysia and Indonesia. *Med Entomol Zool* 2007; 58: 251-259. (B)

OD07005: Toma T, Miyagi I, Okazawa T, Leh C. Redescription of *Armigeres (Armigeres) setifer* Delfinado, 1966 (Diptera: Culicidae) collected from Kuching, Sarawak, Malaysia. *Med Entomol Zool* 2007; 58: 283-290. (B)

国際学会発表

PI07001: Toma T. Characteristics of Mosquito fauna and recent status of the vector-mosquitoes in the Ryukyu Archipelago, Japan. 21st Pacific Science Congress, 4-19 Response of Vector Mosquitoes

to the Environmental Change, 259, 2007.

PI07002: Miyagi I, Toma T. Behaviour of the mosquito *Geoskusea baisasi* breeding in the mound of mud lobster *Thalassina anomala* in mangrove forest, Ryukyu, Japan. 21st Pacific Science Congress, 315, 2007.

国内学会発表

PD07001: 宮城一郎, 岡澤孝雄, 當間孝子, Leh Charles. 東マレーシア・サラワク州のバリオ高地に自生する食虫植物(*Nepenthes*)のツボ内に発生するギンモンカ属(*Topomyia*)の1新種. Med Entomol Zool 58: 39, 2007.

PD07002: 當間孝子, 岡澤孝雄, 宮城一郎, Leh Charles. 東マレーシア・サラワク州, クチン近辺のココナツに発生するクロヤブカ属5種の形態. Med Entomol Zool 58: 40, 2007.

PD07003: 岡澤孝雄, 當間孝子, 宮城一郎, Leh Charles. 東マレーシア・サラワク州における蚊の発生源としてのココナツ殻. Med Entomol Zool 58: 40, 2007.

PD07004: 當間孝子, 宮城一郎. 沖縄県4島と鹿児島県奄美大島における2005年の *Culex vishnui* subgroupの蚊幼虫調査. Med Entomol Zool 58: 40, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 當間孝子: 節足動物媒介感染症の効果的な防除等の対策研究 沖縄県での日本脳炎媒介蚊とシマカ類に関する調査研究. 平成18年度厚生労働科学研究費補助金総括・分担研究報告書, 79-87, 2007.

成人看護学 I 分野

A. 研究課題の概要

1. 外来通院中の乳がん患者の心身健康状態と関連要因の検討(砂川洋子, 照屋典子)

外来通院中の乳がん患者における心身健康状態とその関連要因について検討する目的で、県内 3 ヶ所の総合病院へ外来通院中の乳がん患者へアンケート調査を行なった。その結果、乳がん患者の心身健康状態には、配偶者や子供の有無、趣味・社会活動の有無が関連していることが明らかとなった。本結果については、第 12 回日本緩和医療学会及び Second International Conference Japanese Society of Cancer Nursing において公表している。

2. 沖縄県内における在宅がん患者に関する調査研究(砂川洋子, 照屋典子)

1) 沖縄県内における在宅がん患者ケアに関する意識調査

沖縄県内の訪問看護ステーション 39 ヶ所に勤務する看護者を対象として、在宅がん患者ケアへの関心度や満足感、困難感、不足と感じる知識・技術などについて調査を行なった結果、がん患者の在宅ケアは他の疾患患者と比較して困難であると感じている者が 6~7 割を占めていた。理由として「主治医との連携が難しい」、「訪問看護で行えるケアに限界がある」、「知識や技術を学ぶ機会が少ない」などが挙げられた。とくに「がん患者についての専門的知識」、「患者・家族に対する精神的支援方法」では、看護経験年数別で差が認められた。本結果については、Second International Conference Japanese Society of Cancer Nursing において公表している。

2) 沖縄県における在宅がん患者の現状調査

県内の訪問看護ステーションに勤務する看護者が、ケアの対象(事例)として取り扱ったがん患者の現状分析を行なった結果、県内のがん患者の平均年齢は 73.5±15 歳と後期高齢者が多く、また女性より男性がやや多かった。がんの部位別頻度をもみると、肺がんが 21.8%と最も多く、次いで大腸がん 14.5%の順であった。告知率は高齢者では低かった。訪問看護で受けたケアでは服薬の管理が約 8 割、精神的ケア 7 割となっており、在宅ケアを受けるがん患者の特徴が示唆された。本結果については、Second International Conference Japanese Society of Cancer Nursing において公表している。

3. 緩和ケアに対する医療者の意識に関する研究(砂川洋子, 照屋典子)

平成 12 年、附属病院において総合診療センターの開業に伴い、緩和ケア部門が設置されたのを機に、今後の活動に役立てることを目的として、医療者(医師, 看護師)における緩和ケアの意識やニーズを把握する目的でアンケート調査を行なった。あれから 6 年が経過し、医療者のみならず、一般市民の緩和ケアに関する関心が高まりつつある中、再度、緩和ケアの現状と新たな課題を明らかにすることを目的とし、総合病院に勤務する看護職を対象として調査を実施した。その結果、調査した看護職においては、緩和ケアを提供する上で、9 割以上の者が困難やジレンマを感じており、とくに症状緩和や患者・家族への精神的支援に難しさを感じていることが明らかとなった。急性期医療を中心とする総合病院において緩和ケアを推進していくためには、とくに疼痛をはじめとした症状緩和に関する看護職員への実務研修やチーム医療体制の充実、また緩和ケア病床設置等の物的環境整備の必要性、在宅ケア移行に関するシステムの構築などが今後の課題であることが示唆された。本結果については、第 12 回日本緩和医療学会及び第 38 回日本看護学会—看護総合—において公表している。

4. 感染看護に関する研究(大湾知子)

1) 感染看護に関して、電子メールで米国の ICN(Infection Control Nurse : 感染管理看護師)との通信や、米国を訪問して国際性豊かなカリキュラムの検討を行っている。看護の知識体系と実践体系を統合し臨床指向の実践的院内感染対策における研究を行った。入院中の感染患者数の減少、病院内使用物品の有効性、病院経済の把握、専門職による質の高い感染看護の提供、新時代の実践的感染看護の専門看護師を育成する。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。

2) 医療従事者の手洗い行動に関する研究

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量、手洗い設備などの外的・物理的要因、理解度などの内的要因が相互に関連しており、単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望めない。そこで、看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い、手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

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。その育成のために、関連施設の協力を得ながら尿失禁に関する外来窓口相談、セミナー、電話相談、公開講座、勉強会、研修会を行い、啓発活動を行なっている。

B. 研究業績

著 書

BD07001: 砂川洋子: 第11章 支持的ケア:非薬理学的介入. がん看護コアカリキュラム, Joanne K. Itano, Karen N. Taoka(原著編), 小島操子, 佐藤禮子(監訳), 182-189, 医学書院, 東京, 2007. (B)

BD07002: 照屋典子: 第42章 がんの疫学と予防. がん看護コアカリキュラム, Joanne K. Itano, Karen N. Taoka(原著編), 小島操子, 佐藤禮子(監訳), 696-700, 医学書院, 東京, 2007. (B)

原 著

OI07001: Miyazato Minoru, Sugaya Kimio, Nishijima Saori, Owan Tomoko, Ogawa Yoshihide. Location of spina bifida occulta and ultrasonographic bladder abnormalities predict the outcome of treatment for primary nocturnal enuresis in children. International Journal of Urology 2007; 14(1): 33-38. (B)

OI07002: Kimio Sugaya, Saori Nishijima, Tomoko Owan, Masami Oda, Minoru Miyazato, Yoshihide Ogawa. Effects of walking exercise on nocturia in the elderly. Biomedical Research 2007; 28(2): 101-105. (B)

OI07003: Kimio Sugaya, Saori Nishijima, Minoru Miyazato, Tomoko Owan, Yoshinori Oshiro, Atsushi Uchida, Sanehiro Hokama, Yoshihide Ogawa. Investigation of biochemical factors related to non-bothersome nocturnal urination. Biomedical Research 2007; 28(4): 213-217. (B)

OI07004: Michio Koide, Tomoko Owan, Chikara Nakasone, Natsuo Yamamoto, Shusaku Haranaga, Futoshi Higa, Masao Tateyama, Nobuhisa Yamane, Jiro Hujita. Prospective Monitoring Study: Isolating *Legionella pneumophila* in a Hospital Water System Located in the Obstetrics and Gynecology Ward after Eradication of *Legionella anisa* and Reconstruction of Shower Units. Jpn. J. Infect. Dis 2007; 60: 5-9. (B)

OD07001: 照屋典子, 砂川洋子, 川満幸子, 中森えり, 翁長多代子, 西銘宣子: 沖縄県内総合病院に勤務する看護者の緩和ケアに関する意識調査. 日本看護学会論文集, 看護総合, 38: 150-152, 2007. (B)

総 説

RD07001: 砂川洋子, 門馬康二, 照屋典子, 阿岸祐幸: 沖縄県中高年者における砂中浴療法実施後の生理的及び心理的変化の検討. 南城市「歴史遺産(聖地訪問)と統合医療による地域活性化事業計画」推進に伴う活動報告書, 1-18, 2007. (B)

RD07002: 砂川洋子: 沖縄における緩和ケアの取り組み. Palliative News ヤンセンファーマ株式会社 Vol.7, 2007. (B)

RD07003: 砂川洋子: わが国における緩和ケアの現状と課題. 平成19年度琉球大学公開講座 がん患者・家族を癒す緩和ケアの実際. 琉球大学. 1-5, 2007. (B)

国際学会発表

PI07001: Sunagawa Y, Teruya N, Kimura Y, Higa M. The present state of cancer patients at home in Okinawa prefecture -An analysis of case reports in the practice of visiting nursing-. Second International Conference Japanese Society of Cancer Nursing, Tokyo, Japan. 71. 2007.

PI07002: Teruya N, Sunagawa Y, Higa M. Attitudes of visiting nurses in Okinawa towards home nursing care for cancer patients. Second International Conference Japanese Society of Cancer Nursing, Tokyo, Japan. 71. 2007.

PI07003: Kinjo M, Sunagawa Y. Stress and coping strategies of family caregivers of patients with terminal cancer. Second International Conference Japanese Society of Cancer Nursing, Tokyo, Japan. 69. 2007.

PI07004: Iha H, Sunagawa Y, Kimura Y, Nakamori E, Fujimoto M. Effects of adjuvant therapy on bone density of outpatients with breast cancer after the operation. Second International Conference Japanese Society of Cancer Nursing, Tokyo, Japan. 61. 2007.

PI07005: Higa M, Sunagawa Y, Kimura Y, Nakamori E, Fujimoto M. Investigation of the side effects of chemotherapy on the outpatients with breast cancer and its coping ways -Forcussed mainly on the change of gustatory-. Second International Conference Japanese Society of Cancer Nursing, Tokyo, Japan. 57. 2007.

PI07006: Sunagawa Y, Kimura Y, Nakamori E, Fujimoto M. A study on the change of gustatory in cancer patients undergoing chemotherapy. Second International Conference Japanese Society of Cancer Nursing, Tokyo, Japan. 47. 2007.

国内学会発表

PD07001: 砂川洋子, 照屋典子, 門馬康二: 中高年者における代替療法(砂中浴療法)実施後の生理的及び心理的变化の検討. 第6回JACT 沖縄支部大会講演集, 22-23, 2007.

PD07002: 比嘉理恵, 砂川洋子: がん告知に関する患者の意識調査(第2報). 第21回日本がん看護学会学術集会講演集, 153, 2007.

PD07003: 砂川洋子, 照屋典子, 木村安貴, 藤本みゆき, 中森えり: 沖縄県内総合病院に勤務する看護師の緩和ケア及び疼痛緩和に関する意識調査. 第12回日本緩和医療学会講演集, 202, 2007.

PD07004: 照屋典子, 砂川洋子, 中森えり, 藤本みゆき: 沖縄県内総合病院に勤務する看護師の意識調査-患者の意思決定インフォームド・コンセントに関する支援の実態-. 第12回日本緩和医療学会講演集, 204, 2007.

PD07005: 金城睦子, 伊波華, 木村安貴, 砂川洋子: 終末期がん患者を抱える家族員の心理的ストレス反応とその影響因子に関する検討. 第12回日本緩和医療学会講演集, 184, 2007.

PD07006: 伊波華, 金城睦子, 木村安貴, 砂川洋子, 照屋典子, 中森えり: 外来通院中の乳がん患者の骨密度及び関連要因の検討, 第12回日本緩和医療学会講演集, 310, 2007.

PD07007: 比嘉美夕紀, 砂川洋子, 伊波華, 木村安貴: 外来化学療法を受ける乳がん患者のコーピングとその関連要因の検討. 第12回日本緩和医療学会講演集, 183, 2007.

PD07008: 砂川洋子, 木村安貴, 小杉忠誠, 藤本みゆき, 中森えり: 化学療法を受けるがん患者の心か部不快感がQOLに及ぼす影響. 第12回日本緩和医療学会講演集, 184, 2007.

PD07009: 照屋典子, 砂川洋子, 川満幸子, 中森えり, 翁長多代子, 西銘宣子: 沖縄県内総合病院に勤務する看護師の緩和ケアに関する意識調査. 第38回日本看護学会抄録集-看護総合-, 120, 2007.

PD07010: 砂川洋子, 伊波華, 久高学, 久高弘志: 外来通院中の乳がん患者の骨密度および関連要因の検討. 第15回日本乳がん学会講演集, 310, 2007.

PD07011: 大湾知子: 琉球大学附属病院における清掃作業員の視点からみた感染性廃棄物処理, 第5回環境衛生シンポジウム, 沖縄県ビルメンテナンス協会, 那覇市, 10-13, 2007.

PD07012: 大湾知子: 第2回沖縄県ICNネットワークセミナー開催のご挨拶, 第2回沖縄県ICNネットワークセミナー(第7回勉強会)抄録集, 那覇市, 2, 2007.

PD07013: 大湾知子: 医療安全と感染経路別予防対策, 第60回九州歯科医学大会抄録集, 九州地区連合歯科医師会担当(社)沖縄県歯科医師会, 宜野湾市, 4, 2007.

PD07014: 大湾知子, 兼城緑子, 宮國早江, 佐久川廣美, 下地孝子, 仲松美幸, 大城和江, 金城 泉, 宮城和史, 佐久田斉, 平安恒男, 國吉幸男, 古堅興子, 久田友治, 健山正男, 比嘉太, 藤田次郎: 創部消毒処置環境からの接触伝搬防止を意識した経時的観察直後の感染予防対策指導の効果, 第22回日本環境感染学会総会抄録集, 横浜市, 205, 2007.

PD07015: 大湾知子, 山城千鶴, 古見智也子, 上地里佳, 川木達能, 田積あや, 里美幸, 高良武博, 宮里実, 嘉手

川豪心, 菅谷公男, 小川由英: 夜尿症患者への家族の対応と夜尿についての対策, 福島県, Vol.18, No.1, 139, 2007.

PD07016: 田崎新資, 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 大湾知子, 大城吉則, 外間実裕, 小川由英: 夜間頻尿に対する塩酸オキシブチニン就寝前投与の効果, 第14回日本排尿機能学会, 福島県, Vol.18, No.1, 135, 2007.

PD07017: 西島さおり, 菅谷公男, 大湾知子, 宮里実, 田崎新資, 嘉手川豪心, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 小川由英: 夜間頻尿の苦痛の有無に関する因子の検討, 第95回日本泌尿器科学会総会抄録集, 神戸, Vol.98, No.2, 488, 2007.

PD07018: 嘉手川豪心, 菅谷公男, 西島さおり, 小田正美, 大湾知子, 宮里実, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 小川由英: 前立腺全摘除術時の遊離腹直筋を用いた膀胱頸部形成術による術後尿失禁期間短縮効果, 第95回日本泌尿器科学会総会抄録集, 神戸, Vol.98, No.2, 491, 2007.

PD07019: 菅谷公男, 西島さおり, 小田正美, 大湾知子, 宮里実, 大城吉則, 外間実裕, 内田厚, 小川由英: 飲水負荷による血液粘調度と排尿回数の変化, 第95回日本泌尿器科学会総会抄録集, 神戸, Vol.98, No.2, 492, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 比嘉美夕紀, 砂川洋子: 外来化学療法を受ける乳がん患者の心理的適応状態とその関連要因の検討. 平成19年度保健学研究科修士論文, 1-32, 2007.

MD07002: 知念正佳, 砂川洋子, 照屋典子: 一般市民における緩和ケアに関する意識調査—公開講座受講者を対象として—. 平成19年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集No.35, 13-16, 2007.

MD07003: 知念正佳, 照屋典子, 砂川洋子, 比嘉美夕紀: 一般市民における緩和ケアに関する意識調査—公開講座受講者を対象として—. 第39回沖縄県公衆衛生学会・大会抄録集, 28-29, 2007.

MD07004: 比嘉美夕紀, 砂川洋子, 照屋典子, 知念正佳: 外来化学療法を受ける乳がん患者の心理的適応状態とその関連要因の検討. 第39回沖縄県公衆衛生学会・大会抄録集, 56-57, 2007.

MD07005: 山城千鶴, 大湾知子, 菅谷公男: 夜尿症患者への家族の対応と夜尿についての対策—成人女性1例と患児をとって—. 平成18年度卒業研究論文集No.34, 9-12, 琉球医学部保健学科, 西原町, 2007.

MD07006: 大湾知子, 岡村隆行, 健山正男, 藤田次郎: 針刺し事故感染防止対策として安全な翼状針付き採血セットの使用, ICR ニュース, 琉球大学附属病院院内感染対策室, Vol.10, No.2, 2007.

MD07007: 大湾知子: 感染制御の看護実践から教育と研究への架け橋, Circles, 福田商店, 9, Vol.9, No.2, 2007.

成人看護学Ⅱ分野

A. 研究課題の概要

1. 高齢者のセクシャリティ(性)に関する研究

高齢者人口の増加に伴い福祉施設に入居する高齢者が増加している。これまで、QOLの向上と関係の深い性について科学的に分析された研究報告が少なく、長寿県沖縄における高齢者の性についても詳細な内容を把握することは不可能であった。そこで、沖縄の老人福祉施設における高齢者の性について検討することを目的に、将来高齢者のケアスタッフとなり得る医療系大学生、老人福祉施設のケアスタッフおよび施設長を対象に性に関する調査を行った。本研究結果を概観すると、高齢者の性について学習経験がある者はない者に比べ高齢者の性に関する知識量が多く、より積極的な態度をとり好意的なイメージをもっていた。また、高齢者の性に関する知識量、積極的な態度、好意的イメージは相互に有意な関連が認められた。さらに、県内老人福祉施設における高齢者の性についての認識および問題への対応に関する実態調査で

は、全国調査と同様に高齢者の性は肯定的に捉えられていた。充実した性はQOL向上に影響すると考えられ、性に関わる問題には高齢者の意思を尊重し理解ある対応が示された。しかし、性に関わる問題の発生率には全国よりやや高い傾向にあり、高齢者福祉施設における性の問題への整備が必要であることを示唆している。

2. 高齢者の身体拘束に関する研究

平成12年4月介護保険法の実施に伴い、介護保険施設での「身体拘束の禁止規定」が施行され、沖縄県でも平成16年1月に「身体拘束ゼロおきなわ宣言」がなされた。そこで、沖縄県内の介護保険施設従事者を対象に身体拘束に関する意識と実態を明らかにするために調査を行った。療養型施設、介護老人福祉施設、介護老人保健施設、その他の施設の順で身体拘束に対する意識が低かった老年に関する専門知識・高齢者に対するいじめや虐待に関する関心の有無では、専門教育を受講し、報道や広報誌を見たり読んだりし、いじめや虐待に関心のあるものが身体拘束に対する意識が高くなっていた。また、身体拘束の経験者は63.6%であり、施設別にみると、療養型施設、介護老人福祉施設、介護老人保健施設、その他の順で身体拘束の経験者の割合が高かった。

B. 研究業績

原 著

OD07001: Kuniyoshi M, Maeshiro C, Koja Y, Yokota T. Elder Abuse and Staff Awareness in Long-term Care Insurance Facilities in Okinawa. *Ryukyu Med. J* 2007; 26(3,4): 125-133. (A)

国際学会発表

PI07001: Koja Y, Uza M, Hokama T, Ozasa Y, Wake N, Kakinohana S, Kuniyoshi M, Maeshiro C: Looking Toward The Future of Inhabitants on Small Outlying Islands of Okinawa Japan: A Survey on The Futere Elderly Life Issues. The 39th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Abstract Book, 39: 203, 2007.

PI07002: Kakinohana S, Nakamura Y, Ota M, Takaesu R, Koja Y, Kuniyoshi M, Maeshiro C, Gushiken M: Function, Activity and Participation among Stroke Survivors after Discharge from Hospital. The 39th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Abstract Book, 39: 142, 2007.

国内学会発表

PD07001: 具志堅美智子, 垣花シゲ, 眞榮城千夏子: 生活援助技術実習Ⅱにおける看護問題リスト活用の検討. 日本看護研究学会第12回九州・沖縄地方会学術集会プログラム・抄録集, 32, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 洲鎌美幸, 國吉緑, 眞榮城千夏子: 在宅要介護高齢者の転倒状況および住環境: 介護者へのアンケート調査から. 卒業研究論文集, 34, 129-132, 2007.

MD07002: 呉屋祐季, 國吉緑, 眞榮城千夏子: 介護者の介護に関する認識および生活の質との関連要因の検討. 卒業論文集, 34, 133-136, 2007.

MD07003: 岡田祐司, 國吉緑, 眞榮城千夏子: 認知高齢者の在宅介護を阻害する要因について. 卒業研究論文集, 34, 137-140, 2007.

老年看護学分野

(青年期)に対して高齢者虐待および身体拘束に関するアンケート調査と高齢者介護を経験している介護者の会に対して「高齢者虐待についてどのように考えるか」等のインタビューを行った。(平成 18, 19 年度科学研究補助金基盤研究(C))

A. 研究課題の概要

1. 高齢者虐待(身体拘束)に関する研究(國吉, 眞栄城)
沖縄における高齢者虐待に関する研究に取り組んでいる。今年度は平成 16 年度に行った沖縄県内の介護保険施設の施設従事者の高齢者虐待に対する意識と実態に関する研究を琉球医学会誌で報告した。また, 医療系大学生

2. 高齢者および介護者の QOL(國吉, 眞栄城)
在宅介護の看護・介護支援に関する示唆を得るため, 要介護高齢者を介護している介護者の介護に対する否定的・肯定的認識や介護負担, 介護の限界について介護者の QOL および高齢者の ADL の側面から調査を行った。

B. 研究業績

原 著

OD07001: 長谷川恵美子, 加藤芳郎, 田崎美弥子, 石井八重子, 海老原良典, 高山美智代, 広瀬信義, 折笠秀樹, 角間辰之, 國吉緑, Jung Won Lee, 鈴木千智, 藤井美和, 畑田恵子, 松田正巳: WHOQOL-OLD 調査票開発研究における重要性の調査票にみられる心疾患既往のある日高齢者の特徴. 心臓リハビリテーション, 12(1): 154-157, 2007. (B)

OD07002: Kuniyoshi M, Maeshiro C, Koja Y, Yokota T. Elder Abuse and Staff Awareness in Long-term Care Insurance Facilities in Okinawa. Ryukyu Med J 2007, 26(3, 4): 125-133. (B)

国際学会発表

PI07001: Kuniyoshi M, Uezu Eiko, Kadekaru Eiko, Uezu Kayoko, Asato Yoko, Nashiro Kazue, Ukai Mitsuko, Kikuchi Yuji: Sleep Duration Traveling Overseas-Disturbance In Sleep-awake (Circadian) Rhythm And Change In Blood Fluidity. 21th Pacific Science Congress, 21: 386, 2007.

PI07002: Koja Y, Uza M, Hokama T, Ozasa Y, Wake N, Kakinohana S, Kuniyoshi M, Maeshiro C: Looking Toward The Future of Inhabitants on Small Outlying Islands of Okinawa Japan: A Survey on The Futere Elderly Life Issues. The 39th Conference of Asia-Pcific Academic Consortium for Public Health Abstract Book, 39: 203, 2007.

PI07003: Kakinohana S, Nakamura Y, Ota M, Takaesu R, Koja Y, Kuniyoshi M, Maeshiro C, Gushiken M: Function, Activity and Participation among Stroke Survivors after Discharge from Hospital. The 39th Conference of Asia-Pcific Academic Consortium for Public Health Abstract Book, 39: 142, 2007.

国内学会発表

PD07001: 小笹美子, 國吉緑, 宇座美代子, 古謝安子: 看護師・保健師・養護教諭の新人が職場や大学に期待すること. 日本看護学教育学会第 17 回学術集会, 186, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 洲鎌美幸, 國吉緑, 眞栄城千夏子: 在宅要介護高齢者の転倒状況および住環境: 介護者へのアンケート調査から. 卒業研究論文集, 34, 129-132, 2007.

MD07002: 呉屋祐季, 國吉緑, 眞栄城千夏子: 介護者の介護に関する認識および生活の質との関連要因の検討. 卒業論文集, 34, 133-136, 2007.

MD07003: 岡田祐司, 國吉緑, 眞栄城千夏子: 認知高齢者の在宅介護を阻害する要因について. 卒業研究論文集, 34, 137-140, 2007.

母性看護・助産学分野

A. 研究課題の概要

1. 母性看護学の地域実践力強化としての大学生と教員による思春期健康教育の教材開発と効果測定ツールの検討

母性看護学において、思春期健康教育の分野は重要であるにもかかわらず、学生の学習到達度はあまり高くない。講義で知識の習得はできるが、在学中に思春期健康教育の実践を通して学習する機会は少ない。思春期健康教育の目的を十分に達成するためには、大学カリキュラムの枠を超えて、学校現場、地域保健関係者が連携して実施する必要があると考えている。思春期は、仲間教育による活動が最も効果があるといわれており、当教室では、中高生の仲間として性教育に関心を持つ大学生(男女5~6人程度)と教員の共同による健康教育を、小・中・高等学校(養護教諭、保健体育担当教師、校長先生など)や、地域の保健師等と連携をとりながら実施してきた。

学校で行われる性教育に社会の注目が集まる中、我が国の10代の人工妊娠中絶率は上昇の一途をたどり、2003年全国平均13.0(10代女性1000対指数)とこの5年間で倍増しており、思春期教育研究会などを立ち上げ思春期教育に対する先駆的取り組みを行っている地方においてさえも平均20.0に迫る勢いであり、その上昇は止められないのが現状である。沖縄県の10代の人工妊娠中絶率も8.9とこの5年間で倍増しており、決して他岸の石ではない。思春期の若者の性交へのハードルは年々低くなり、高校3年生男女の性交経験率は50%を超える勢いで推移している。経済至上主義の豊かさを求める社会情勢の中、10代の人工妊娠中絶やSTD、援助交際等の問題行動の増加は、マスコミや10代向け雑誌等による性情報の氾濫、過った性知識を持つ若者の増加と女生徒の自尊心の低下が要因となっているといわれ、現場の教師のジレンマも大きい。このような情勢の中、助産師が小中学校に出向いて実施する性教育「いのちの出張講座」が、教師とはひと味違う視点からの性教育として高く評価されている。命ほど知識や情報として伝えるのが難しいものはなく、沖縄県の伝統的生命観(祖先からの生命の連鎖、生命(ぬち)どう宝)を根底にすえた、助産師ならではの講話を組み入れた健康教育の試みは、ピア・エデュケーションのみの取り組みに限界を感じていたこの時期、まさに時期を得た活動といえる。

経済至上主義の豊かさ観に対して、沖縄県では、地域に根ざした文化、地域の相互扶助であるユイマール精神、祖先崇拝、高齢者を大切にする風土が価値ある「豊かさ」としてかなり前より見直されてきている。自然を大切に、自然の中に生き、自然と共に生きていくという思いがあり、これによって命にまさる大切なものはないという言葉“生命(ぬち)どう宝”という理念が生まれ出てきた。人々の生活様式や考え方の中にも、取り入れられ、自然をあがめ、祈り、自然への謙虚さを持ち、自然を食や住りに取り入れる生き方に民族的価値観、生命観をみる。

学校における性教育の充実が切実に求められている中、

この2~3年のうちに、本出張講座の展開のための教育資源の整備、効果判定方法(全県的な中高生徒の性意識・健康生活調査および養護教諭対象の生徒の生活行動実態調査)を確立し、学校現場・地域・学内へのフィードバック等の活動を続けていきたいと考えている。

2. 基礎体温と頸管粘液による女性の健康に関する研究

基礎体温の測定は、排卵の有無およびその時期の推定が可能であることから家族計画や避妊指導によく用いられている。また高温相の状態からも黄体機能のある程度判定することができるために、基礎的な卵巣機能判定法の1つとして临床上に広く利用されている。

現在、講義の一環として自己の健康意識を高めるために学生自身に基礎体温測定、頸管粘液の変化を記録することを課題としている。全周期正常な者は約4割と半数にも満たない。これらを、20代前半の女性は、まだ性成熟が完成されていないのか、または、生活環境の変化によるストレスへの適応不全により内分泌に影響をもたらしたのかを明確にする必要がある。

年代的な生活習慣の変化が20代前半の女性の健康にどのような影響があるかを分析することで、近い将来、子どもを産み育てるという大きな役割を担っている女性の健康教育に役立て、また、学生への生活指導の一助とするために基礎体温測定、頸管粘液の変化の調査を実施している。

3. 子育て支援に関する研究

平成18年度のわが国の合計特殊出生率は1.32であり、全国一を誇る沖縄県でも1.74と年々減少している。わが国の少子化は、第2子、第3子以上の出生割合の減少によるものである。要因の一つとして、女性の社会進出が進む中、依然として母親を中心とした育児体制であり、妻の負担が軽減されていないことにあると考える。そのような中で夫の育児・家事における援助は必要不可欠なものであり、少子化に歯止めをかける一助になると思われる。

そこで、夫の育児・家事の役割分担の現状を把握すると共に、今後の夫の育児・家事参画への課題を明らかにすることを目的として、調査を実施している。

また、家族のみならず社会の子育て支援に関して現状を把握するとともに、実際的な支援体制を確立するためには何が必要か検討している。

4. 沖縄県の中学生・高校生の親性準備状態と関連する心身の健康状況調査

一般に女性に求められるものの一つである「母性」は自己犠牲や自己主張抑制といった側面を多く含むものと受け取られているため、必ずしも女子にとって受容しやすいものではないと考えられる。近年、女性の高学歴化、就学率・社会進出の増加に伴い、結婚・出産後も継続して働く人が増え、また、核家族化が進んでいることから養育環境は変化してきている。したがって、本研究では、親になるための準備状況を「母性準備性」としてではなく、男子も含む「親性準備性」として考察することにした。親性の形成要因の一つとして家庭環境、特に両親との関係、成育史、社会文化的な影響などがあげられ

ており、特に、沖縄独特の養育環境、社会背景と親性準備性は何らかの関連があると思われる。沖縄は都道府県別にみると出生率・離婚率が高く、母親になることに関して、他県に比べ抵抗が少ないように見受けられる。また、長寿県であることから、高齢者とくに祖父母が果たす家族役割は高いと考えられる。そのような社会的特性と親性準備性には何らかの関連があると思われる。また、2007年度の中高生の入部率は90.8%であり、運動部が73.6%、文化部が17.2%であり、思春期の健康と大きく関連する活動である(Wikipedia)。そのため、部活動は女性の月経現象や女性としての成熟や母性発達に様々な影響を及ぼしていると考えられる。

そこで、沖縄県内の中学生・高校生を対象に、親性準備性、家庭環境(親子関係、孫-祖父母関係)、結婚・出産・乳幼児への好意感情、育児への積極性、また、女子においては、月経の状況を心身面から調査し検討している。

B. 研究業績

著 書

BD07001: 大嶺ふじ子, 古川卓, 仲村美津枝, 宮城万里子, 儀間繼子, 玉城陽子: 母性看護学の地域実践力強化としての大学生と教員による思春期健康教育の教材開発と効果測定ツールの検討. 平成18年度琉球大学中期計画実現推進経費 教育・研究・診療・学生支援プロジェクト経費 研究成果報告書: pp76, 2007. (C)

BD07002: 玉城陽子: 4年制大学の中での助産師教育を受けて-私にとっての助産師とは-. 日本助産師会機関誌 助産師, 近藤潤子(編), 18-20, 東京都, 2007. (C)

国際学会発表

PI07001: Mitsue nakamura, Tsugiko Gima, Fujiko Omine, youko Tamashiro, Mariko Miyagi: DIFFERENCES IN AWARENESS ON FAMILY PLANNING BETWEEN THE MOTHERS WITH OR WITHOUT INFERTILITY TREATMENT. The 39th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Abstract Book: 197, 2007.

PI07002: Tsugiko Gima, Mitsue nakamura, Fujiko Omine, youko Tamashiro, Mariko Miyagi: STUDY ON THE FACTOR TO INFLUENCE THE MOTHER'S SATISFACTION OF CHILDBIRTH. The 39th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Abstract Book: 198, 2007.

国内学会発表

PD07001: 玉城陽子, 儀間繼子, 大嶺ふじ子, 宮城万里子, 仲村美津枝: 夫の育児・家事行動に対する妻の評価. 第48回日本母性衛生学会総会・学術集会抄録集 Vol. 48 No. 3: 144, 2007.

PD07002: 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 仲村美津枝: 大学生と教員による高校生への健康教育介入の検討. 第26回日本思春期学会総会・学術集会抄録集: 134, 2007.

PD07003: 仲村美津枝, 儀間繼子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子, 宮城万里子: 沖縄県の助産師教育空白時代に県外で助産師免許を取得した助産師たち. 日本看護研究学会第12回九州・沖縄地方会学術集会-プログラム・抄録集-: 59, 2007.

PD07004: 仲高明甲子, 儀間繼子, 仲村美津枝, 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 宮城万里子: 幼児の絵本の読み聞かせと母親からみた児の発達評価. 第54回日本小児保健学会講演集: 315, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 眞栄城昌子, 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 宮城万里子: 中高生の性意識及び性行動・健康行動と

5. 産後1カ月の母親に対する出産体験満足度調査計画書
出産体験のとらえ方には、児に対する母親のイメージや、母親がどれだけ“母親”としての役割を受け入れているのか、産後の母親の健康状態、児の健康状態、信頼できる医療スタッフ、一対一の助産ケアの存在など、様々な事が影響を及ぼすと言われている。

現在、医療施設でのお産が一般化している中、医師不足や助産師不足などの影響で、母親たちの全てのニーズにこたえることは難しくなっている。しかし一方で、母親たちの満足のお産に近づけられるよう、お産の現場も徐々に変化してきている。

そこで、産後1カ月の母親の出産体験満足度を調査、検討し、より満足のお産のための援助のあり方を考察する。

Self-Esteem の関連. 平成 18 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 34: 33-36, 2007.

MD07002: 上地里香, 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 宮城万里子: 中高生の性教育受講経験と性意識・性行動の検討. 平成 18 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 34: 37-40, 2007.

MD07003: 石底茜, 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 宮城万里子: 男性ピア・エデュケーターの有無と中学生の性意識・健康意識との関連. 平成 18 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 34: 41-44, 2007.

MD07004: 金城愛子, 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 宮城万里子: 普通科及び専門学科高校生の性意識・性行動・健康行動に関する調査研究. 平成 18 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 34: 45-48, 2007.

MD07005: 宮里智央, 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 宮城万里子: 専門学科高校生における性意識・健康意識の研究 -介入方法の違いによる検討-. 平成 18 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 34: 49-52, 2007.

MD07006: 山脇佳織, 鎌水友美, 宮城万里子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子: 夫の育児家事行動の検討-夫の育児家事行動に焦点をあてて-. 平成 18 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 34: 53-56, 2007.

MD07007: 鎌水友美, 山脇佳織, 宮城万里子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子: 夫の育児家事行動の検討-妻の評価に焦点をあてて-. 平成 18 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 34: 57-60, 2007.

MD07008: 仲村美津枝, 森山克子, 大嶺ふじ子, 照屋美智代, 儀間繼子, 玉城陽子: 平成 18 年度流大学公開講座 母と子の月経教室テキスト 私たちの体と月経: pp43, 2007.

小児看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 低出生体重児の家族のケア支援に関する研究

沖縄県の低出生体重児の出生率は全国平均に比べ高率である。そのため当教室では、健全な低出生体重児の発育・発達の助成を図る目的で、平成5年から継続して低出生体重児に関する調査を行っている。第一段階は、平成5年から平成8年までに出生した低出生体重児について調査し報告した。第2段階として、平成9年1月から平成11年12月までに沖縄県内のNICUでケアを受けた低出生体重児の母親に対し、出生状況と入・退院後の養育実態についてアンケート調査を行った。そのアンケート調査結果を統計的に分析したり自由記載の記述内容を、分析したりしているが、今年度は、調査時現在、実際に入院している低出生体重児の母親の母乳保育状況に焦点を当てて分析を試み、母乳栄養は、出生時体重が小さいほどまた、母親の生活のゆとりがあるほど行われていることを示した。また記述式の内容から、成熟児を出生した母親たちとは異なる心情を抽出することができた。今後も、低出生体重児に関する研究を続行する。

2. 子どもの痛みに対する研究

子どもの痛みについての研究は、外国においては多くされており、未熟児・新生児を含め多くの報告があるが、我が国においてはまだ多くはない。痛みは文化の違いにより、その表現が異なると言われており、日本の子ども達の痛みの表現も外国とは異なると考えられる。病院で痛みの体験を余儀なくされている子ども達の痛みの反応を研究することで、看護ケアのあり方を考えていくは看護研究課題として必要だと考える。当教室は小児病棟や外来において、痛みの伴う処置場面を観察することで、処置を受ける小児と母親、医師、看護師などの反応、言動を分析し処置時少しでも痛みを緩和する方法について模索する調査を行っている。

3. 少子化に関する研究

少子化が続く昨今、小児に関わる教室として現在憂慮されている少子化に関する問題について調査し対策を考える調査を行っている。一般的な女子大生が子どもを持つことや子育て、育児と仕事の両立、キャリアの確立、夫・家族に対する期待等についてどのような考えを持っているか分析した。それらを基礎Dataとして高学歴時代の子育てと少子化対策について考察したものを報告した。

B. 研究業績

著 書

BD07001: 仲村美津枝: 分娩期にある人々の看護. 看護学実践-Science of nursing-母性看護学, 川野雅資 (B) (監修), 98-136, 日本放射線技師会出版会, 東京, 2007.

又、平成12年に行った家族計画実態調査の結果から有効回答のあった1165人の母親の家族計画に対する意識や現存子ども数、欲しい子ども数の分析を通しての沖縄県の少子化対策を考える研究は継続している。

4. 妊娠中の運動が分娩に及ぼす影響についての研究

合併症のない初妊婦で協力が得られた妊婦を対象に妊娠中の運動として、キーゲル体操、ウォーキング、ストレッチ等の骨盤底筋運動を指導し、分娩にどう影響を及ぼすか検討した。方法として母親学級、助産師外来等でパンフレットを渡し、スライド、ビデオ等で運動を説明し、実施した。運動の実施状況の調査表を渡し、助産師外来受診時に運動の確認を行なった。その結果、分娩の所要時間は、運動群においては非運動群と比較して有意に短縮していた。妊婦が運動をしやすい状況を考慮し、運動プログラムを作成する予定である。今後もさらに例数を増やして検討する。

5. 出産の満足に影響を及ぼす要因についての研究

近年、女性のライフサイクルへの価値観の多様化や少子化傾向を反映し、出産は、人生において、貴重な体験となっている。初めての出産体験の認知は、その後の出産に対し精神的な影響は大きいと考える。そこで、産婦にとって貴重である出産の体験が、より満足できるよう看護ケアを考えるため、出産体験尺度を用いて、出産体験の及ぼす影響を検討する。

6. 大学生の基礎体温と頸管粘液の分析に研究

近年、ライフサイクルの変化に伴い、月経異常を訴える女性が増えていると言われており、特に、実習を含め心身に大きな影響を及ぼす生活要因を多く抱える看護学生においてその影響は、多大なものであると考える。そこで、看護学生を専攻する大学生を対象に、月経、基礎体温、頸管粘液の記録を通してその月経サイクルの分析を行い、排卵の有無、高温層の期間、月経異常などを判別するとともに、月経と実習・テスト・レポート・学校行事など生活要因がどのように影響しているかを調査し、検討した。

7. 小児看護学の演習のあり方に関する研究

看護系大学を含め看護学校を卒業し、就職した新人看護婦職員の約1割が、一年以内に離職をしているという背景には、卒業時の能力と現場で求められる能力との乖離があるといわれ、看護教育での基礎教育のあり方が問われている。そこで教育現場と臨床現場でのギャップを少しでも埋める小児看護学の演習ができないかを考え、臨床現場により近い感覚で「気づき」を高める演習を思案し、その実践および効果を学会等で報告している。

- BD07002: 大嶺ふじ子, 古川卓, 仲村美津枝, 宮城万里子, 儀間繼子, 玉城陽子: 母性看護学の地域実践能力としての大学生と教員による思春期健康胸囲授の教材開発と効果測定ツールの検討. 平成 18 年度琉球大学中期計画実現推進敬意費 教育・研究・診療・学生支援プロジェクト経費 研究成果報告書, 大嶺ふじ子, 2007. (C)

総 説

- RD07001: 仲村美津枝: 沖縄県の助産師の歴史-戦前戦後の歴史の変遷から見えてきたもの-. 助産師, 61 巻 1 号: 39-50, 2007. (B)
- RD07002: 仲村美津枝: 沖縄県の少子化と市町村の少子化を計る統計資料としての家族計画実態調査の有用性. 琉球医学会雑誌 26 巻 1.2 号: 19-30, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Mitsue Nakamura, Tugiko Gima, Fujiko Omine, Youko Tamashiro, Mariko Miyagi: DIFFERENCE IN AWARENESS ON FAMILY PLANNING BETWEEN THE MOTHERS WITH OR WITHOUT INFERTILITY TREATMENT. The 39th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health: 197, 2007.
- PI07002: Tugiko Gima, Mitsue Nakamura, Fujiko Omine, Youko Tamashiro, Mariko Miyagi: STUDY ON THE FACTOR TO INFLUENCE THE MOTHER'S SATISFACTION OF CHILDBIRTH. The 39th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health: 198, 2007.

国内学会発表

- PD07001: 仲嵩明甲子, 儀間繼子, 仲村美津枝, 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 宮城万里子: 幼児の絵本の読み聞かせと母親からみた児の発達評価. 第 54 回日本小児保健学会講演集: 209, 2007.
- PD07002: 仲村美津枝, 儀間繼子, 大嶺ふじ子, 宮城万里子, 玉城陽子: 沖縄県戦後の助産師教育空白時代に県外で助産師免許を取得した助産師たち. 日本看護研究学会第 12 回九州・沖縄地方会学術集会—プログラム・抄録集: 59, 2007.
- PD07003: 玉城陽子, 儀間繼子, 大嶺ふじ子, 宮城万里子, 仲村美津枝: 夫の育児・家事行動に対する妻の評価. 母性衛生第 48 回母性衛生学科総会学術集会総会 Vol. 48 No. 3: 144, 2007.
- PD07004: 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 仲村美津枝: 大学生と教員による高校生へ健康教育介入の検討. 第 26 回日本思春期学会総会・学術集会抄録集: 134, 2007.
- PD07005: 阿嘉直美, 仲村美津枝, 儀間繼子: 在宅療養児の訪問看護時の栄養チューブ交換と吸引時の反応—観察調査から—. 沖縄県小児保健総会・学会プログラム, 3, 2007.

その他の刊行物

- MD07001: 阿嘉直美, 仲村美津枝, 儀間繼子: 先天性心疾患と発達障害をもつ児の訪問看護時の反応—栄養チューブ交換と吸引時の反応を通して—. 平成 18 年度卒業研究論文集 No. 34: 165-168, 2007.
- MD07002: 仲村美津枝, 森山克子, 大嶺ふじ子, 照屋美智代, 儀間繼子, 玉城陽子: 平成 19 年度琉球大学公開講座 母と子の月経教室テキスト 私達の体と月経, 2007.

母子・国際保健学分野

A. 研究課題の概要

- I. 母子保健の分野では母乳に関する研究の一環としてこれまで継続して咽頭、尿中、便中分泌型 IgA を測定してきた。平成 19 年度は乳幼児・学童・成人の尿中分泌型 IgA 濃度を測定し、各年齢群で比較検討した。その結果、分泌型 IgA 濃度は、乳児期後期には成人の 8 割レベルにまで増加していることが示された。
- II. 国際保健の分野ではインターネットを利用したサイバー授業の実践的研究を二国間協同研究事業「Problem/Competing-based learning (PBL/CBL) approach to online education in Public Health」を平成 18 年度より継続して行なってきた。平成 19 年度の国際小児保健学を受講した学生は 26 名であったが、その中で最終試験を受けて授業評価を回答した 19 名について Web-based 問題基盤型学習法の授業効果を分析した。授業に対する満足度を PBL 授業、事例、教授、学生自身について検討した。相関分析の結果、授業の効果は教授に対する評価と学生自身に対する評価との関連性が最も高くなっていた。サイバー授業の効果をあげるためのオフラインクラスの必要性も示唆さ

B. 研究業績

原 著

OI07001: Soo Jin Yoon, Tomiko Hokama, Seung Hee Ho, Min Kyung Kim, Young Moon Chae. Web-based PBL (Problem Based Learning) in Graduate School of Public Health Courses. Journal of Korean Society for Health Education and Promotion 2007; 24(3): 129-142. (C)

総 説

RI07001: Colin Binns, Tomiko Hokama, MK Lee. Food, Climate change and peace. Health as a Bridge for Peace. Supplementary volume of the 39th APACPH Pre-Conference Workshop, 34-43, 2007. (C)

国際学会発表

PI07001: Tomiko Hokama, Koichi Naka, Miyoko Uza: Gender and Academic Institutions of Health Sciences. 21th Pacific Sciences Congress, Okinawa, Japan: 275, 2007.

PI07002: Yuko Nakamoto, T Hokama: Village Health Workers as Alternative Health Care Providers in Rural Northern VIET NAM. 21th Pacific Sciences Congress, Okinawa, Japan: 237, 2007.

PI07003: Tomiko Hokama: A Secular Trend in the Prevalence of Low weight in Japan. 39th ASIA-PACIFIC ACADEMIC CONSORTIUM FOR PUBLIC HEALTH, 90, 2007.

PI07004: Yasuko Koja, Miyoko Uza, Tomiko Hokama, Yoshiko Ozasa, Norie Wake, Shige Kakinohana, Midori Kuniyoshi, Chikako Maeshiro: Looking toward the future of inhabitants on small outlying islands of Okinawa, Japan: A Survey on the future elderly life issues. 39th ASIA-PACIFIC ACADEMIC CONSORTIUM FOR PUBLIC HEALTH, 203, 2007.

PI07005: Shige Kakinohana, Yukiko Nakamura, Mitsunori Ota, Ryoko Takaesu, Yasuko Koja, Midori

れた。

ベトナムとネパール両国における大学院生の母子保健に関する海外調査が助成金を得て実施された。

- III. 基礎看護の分野では看護教育に関する研究を行なった。看護は通常チームで行われるため、看護問題の共通認識が重要になってくる。基礎看護教育においては、看護過程展開を通し看護問題の明確化を学ぶ。学生は卒業までに 6 回看護過程を展開する。しかしながら、明確化された看護問題を一覧表にして記載する看護問題リストはどの領域の看護実習においても教授されていない。そこで、今後の導入にあたり基礎資料を得る目的で生活援助技術実習Ⅱの受講生 27 名に問題リスト活用の検討を試みた。研究方法は、看護問題リスト用紙を実習前オリエンテーションにて説明すると共に、1 病棟の学生 5 名には実習時の活用を行い終了後にアンケートを行った。また、学生の臨床指導教育担当者からの意見を求めた。看護問題リストを作成できた学生は 11 名/27 名 (40.4%) であった。実践した学生は全員が看護問題リストはあったほうが良いと回答した。その理由として「考えていることが整理できる」「指導者からアドバイスがもらえ易い」となっていた。臨床指導者からは「学生の捉えた看護問題を短時間で把握でき指導しやすい」とのコメントが得られ、看護問題リストの実習における活用は学生と臨床指導者の双方に有効であり実習効果を高めることが示唆された。

Kuniyoshi, Chikako Maeshiro, Michiko Gushiken: Function, activity and participation among stroke survivors after discharge from hospital. 39th ASIA-PACIFIC ACADEMIC CONSORTIUM FOR PUBLIC HEALTH, 142, 2007.

PI07006: Tomiko Hokama: Child Health in Japan. Symposium on Indonesia Current Public Health Policies, Jakarta, Indonesia, 2007.

PI07007: Tomiko Hokama: e-learning n International Child Health. Symposium on e-learning and e-CRM2007, Korean Society of Health Informatics and Health Statistics, Seoul, Korea, 2007.

国内学会発表

PD07001: 與儀智枝美, 比嘉昌子, 仲里美智子, 外間登美子: 1歳6か月児健康診査未受診児の育児環境について. 沖縄県小児保健学会, 2007.

PD07002: 具志堅美智子, 垣花シゲ, 眞栄城千夏子: 生活援助技術実習Ⅱにおける看護問題リスト活用の検討. 日本看護研究学会第12回九州・沖縄地方会学術集会, 32: 2007.

その他の刊行物

MI07001: 外間登美子: Joint Workshop for Distance Learning and PBL-University of the Ryukyus and Yonsei University, 2007.

MI07002: Tomiko Hokama: Walter Patrick, International Child Health, Subnote for International Maternal and Child Health, 2007.

MI07003: Tomiko Hokama: Postwar Okinawa and Sri Lanka- A comparison Supplementary volume of the 39th APACPH Pre-Conference Workshop, 49, 2007.

MD07004: 国吉理紗, 外間登美子: 乳幼児・学童の尿中分泌型 IgA 濃度について. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 34: 1-4, 2007.

地域看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄の長寿と地域介護力(ユイマール)に関する研究
沖縄の長寿と介護の関連についてユイマールの面から研究を進めている。これまでの研究結果を踏まえて沖縄独特のユイマールを生かした地域ケアシステムの構築に向けて活動中である。琉球大学で開催された日本看護研究学会第12回九州・沖縄地方学術集会では「島嶼看護への道を拓く」をテーマに、社会資源の乏しい離島における高齢者の終末期をどう支えるかについてシンポジウムを開催し、地域の歴史や文化を考慮した地域ケアの重要性が再確認された。

2. 看護者のキャリア開発に関する研究
保健師指導者の人材育成プログラムの開発に取り組み、沖縄県宮古島市の保健師を中心に新任保健師、中堅保健師、保健師管理者の3者それぞれを対象にOJTとOff-JTを組み合わせた現任教育プログラムを実践し、特に保健師指導者に焦点をあてた報告書を作成した。

また、大学を卒業した新人看護職の不安や課題に関する追跡調査を行っている。新人看護職の成長を助けるために大学が果たすべき役割についての基礎的データをを得ることを目的に、看護職として就職した後に感じる不安や課題を、半構成的質問を用いた聞き取り調査(インタビュー)を実施した。平成18年度の研究結果を「看護師・保健師・養護教諭の新人が職場や大学に期待すること」として日本看護学教育学会の第17回学術集会で報告した。

3. 沖縄の離島における介護基盤体制と高齢者をめぐる世代間ネットワークに関する研究
本研究は、小規模離島における介護基盤体制と高齢者をめぐる世代間ネットワークについて分析し、高齢者が住み慣れた地域で暮らし、終末期を過ごすことを可能にする地域社会の扶養能力について考察することを目的としている。本年度は住民への調査及び行政の取り組み過程のデータ解析を進めつつ、要介護期の暮らしに関する4離島住民の世代間意識と介護体制との関連を分析考察し、日本地域看護学会及びAPACPHで報告した。

4. 乳児期の育児不安に関する父親と母親の比較研究
近年の母子を取り巻く情報の氾濫や、少子化等による育児不安増大への支援が叫ばれている。今回、育児支援について示唆を得るために乳児期の子をもつ親の幸福感と育児不安について調査し、父親と母親の比較を行った。育児不安は母親が有意に高かったが、父親には「育児により自分が成長していると感じられない」で不安が強かった。母親は「子どものことでどうしたらよいかわからなくなる」や「毎日同じことの繰り返し」などと鬱積す

る不安を訴えていた。育児不安に関する父母の違いを踏まえた育児支援策を提供する必要がある。本研究は沖縄県小児保健学会誌に投稿し掲載された。

5. 「まちの保健室」を継続利用する精神科通院者への支援

沖縄県看護協会の「まちの保健室」事業推進委員会を担当する関係から、その活動の意義や機能、また相談員に対する支援のあり方を検討した。訪問看護ステーションに併設する常設型「まちの保健室」を継続利用する精神科通院者2名の相談経過を把握し、看護理論を用いて相談支援について分析した。その結果、2名ともペプローが述べる看護師-患者関係の4段階(方向付け, 同一化, 開拓利用, 問題解決)を経て問題解決に至っていた。「まちの保健室」の意義・機能として、安心・癒し、話せる楽しさ、行き場所、対人能力の向上、経済効果、治療的相談の6項目が抽出され、さらに相談員に対する支援の重要性が示唆された。本研究は学会報告とともに論文投稿し掲載された。

6. 災害看護に関する研究および医療事故に対する看護職の認識に関する研究

阪神淡路大震災後に、新しい看護分野として確立しつつある災害看護について研究に取り組んでいる。平成18年6月中城村で発生した土砂崩れ災害時には、避難所の健康相談を支援し、あわせて被災者のニーズについて村の保健師と共同で調査を行った。また、沖縄県の災害として特徴的である台風災害について現地調査を行い、被災者の看護ニーズの把握について研究を継続している。

医療現場で起こる医療事故は、最終行為者となる看護師も法的責任を問われることが多くなってきた。個々の看護師の医療事故に対する認識を調査し、医療事故防止の対策に役立てるために、医療機関に勤務している看護師の法的な認識についてリスクマネージャーを設置している県内4施設の看護師に対してアンケート調査を行った。その結果、賠償保険への加入、法的責任について、管理職はスタッフよりも知識、認識ともに高かった。法的責任の認識については、リスクマネージャーによるより具体的な事例を用いた院内研修を多用している施設での認識が高かった。この研究の内容については、日本看護学会、第38回日本看護学会-看護総合-で報告し、論文を投稿した。

7. 看護実践能力育成の評価に関する研究

全国の10大学の教員と共同で学生の看護実践能力を向上させるための大学教育のあり方について議論し、評価のあり方について共同研究を行っている。各大学の現状と課題から、現在の看護教育の課題と評価の視点を明らかにすることを目指している。平成19年は、講義、演習、実習に関する教育内容をどのように評価し、その評価結果を教育にどう反映させるかについてまとめ、日本看護学教育学会で報告した。

B. 研究業績

原 著

- OI07001: Kazuko Saeki, Hisako Izumi, Miyoko Uza, Sachiyo Murashima. Factors associated with the professional competencies of public health nurses employed by local government agencies in Japan. *Public Health Nursing* 2007; 24(5): 449-457. (A)
- OD07002: 本田光, 前川美奈代, 砂川貴美, 根間京子, 盛島幸子, 宇座美代子: 沖縄県離島における県外出身保健師の地域把握方法—実践の入り口としての生活習慣の年表作成—. *日本地域看護学会誌*, 10(1): 100-105, 2007. (B)
- OD07003: Midori Kuniyoshi, Chikako Maeshiro, Yasuko Koja, Takao Yokota. Elderly Abuse and Staff Awareness in Long-term Care Insurance Facilities in Okinawa. *Ryukyu Medical Journal* 2007; 26(3,4): 125-132. (A)
- OD07004: 津乃地三和, 古謝安子, 宇座美代子, 小笹美子, 田中薫: 乳児期の育児不安に関する父親と母親の比較. *沖縄の小児保健*, 34: 19-22, 2007. (B)
- OD07005: 古謝安子, 比嘉文子, 山城昌子, 仲間ヨシ子, 大城利恵子, 宜野座妙子, 宮城圭子, 村山秀子, 下地節子: 「まちの保健室」を継続利用する精神科通院者への支援. *日本看護学会論文集—看護総合—*, 38: 282-284, 2007. (B)
- OD07006: 宮里由希子, 小笹美子, 宇座美代子, 古謝安子: 医療事故における看護職の法的責任の認識について. *日本看護学会論文集—看護総合—*, 38: 211-213, 2007. (B)

総 説

- RD07001: 宇座美代子, 佐伯和子: 保健師の教育. *保健の科学*, 49(4): 243-246, 2007. (B)

国際学会発表

- PI07001: Uza, M. Saeki, K. Izumi, H. Koja, Y. Ozasa, Y. Kasahara, D. Force field analysis toward induction of PHN continuing education program in an Okinawan island, Japan. *ICN Conference*, 2007.
- PI07002: Oosiro, T. Tukayama, M. Irei, H. Uza, M. A study of the determination of women to pursue a nursing career after the birth of their first child. *ICN Conference*, 2007.
- PI07003: Yasuko Koja, Miyoko Uza, Tomiko Hokama, Yoshiko Ozasa, Norie Wake, Shige Kakinohana, Midori Kuniyoshi, Chikako Maeshiro: Looking Toward the Future of Inhabitants on Small Outlying Islands of Okinawa, JAPAN: A Survey on the Future Elderly Life Issues. *APACPH Conference Abstract Book*, 39: 203, 2007.
- PI07004: Shige Kakinohana, Yukiko Nakamura, Mitsunori Ota, Ryoko Takaesu, Yasuko Koja, Midori Kuniyoshi, Chikako Maeshiro, Michiko Gushiken: Function, Activity and Participation among Stroke Survivors after Dis-charge from Hospital. *APACPH Conference Abstract Book*, 39: 142, 2007.

国内学会発表

- PD07001: 佐伯和子, 河原田まり子, 和泉比佐子, 関美雪, 上田泉, 宇座美代子, 平野かよ子, 宮崎美砂子, 池田信子: 保健師指導者の人材育成プログラムの評価(第1報) —職場組織の育成に焦点を当てて—. *公衆衛生雑誌*, 54(10): 379, 2007.
- PD07002: 和泉比佐子, 佐伯和子, 河原田まり子, 関美雪, 上田泉, 宇座美代子, 平野かよ子, 宮崎美砂子, 池田信子: 保健師指導者の人材育成プログラムの評価(第2報) —指導者自己効力感に焦点を当て

てー. 公衆衛生雑誌, 54(10): 379, 2007.

- PD07003: 古謝安子, 比嘉文子, 山城昌子, 仲間ヨシ子, 大城利恵子, 宜野座妙子, 宮城圭子, 村山秀子, 下地節子: 「まちの保健室」を継続利用する精神科通院者への支援. 日本看護学会抄録集－看護総合－, 38: 207, 2007.
- PD07004: 古謝安子, 宇座美代子, 小笹美子: 小規模離島における要介護期の過ごし方に関する横断的研究. 日本地域看護学会学術集会講演集, 10: 45, 2007.
- PD07005: 小笹美子, 国吉緑, 宇座美代子, 古謝安子: 看護師・保健師・養護教諭の新人が職場や大学に期待すること. 日本看護学教育学会, 第17回学術集会講演集: 186, 2007.
- PD07006: 中嶋カツエ, 大塚真理子, 北川真理子, 斉藤ひさ子, 小笹美子, 中山和美, 赤井由紀子, 石井八恵子, 平吹登代子: 学士課程における看護実践能力の育成から見た教育課程評価－実習－. 日本看護学教育学会, 第17回学術集会講演集: 132, 2007.
- PD07007: 中山和美, 大塚真理子, 北川真理子, 斉藤ひさ子, 小笹美子, 中嶋カツエ, 平吹登代子, 赤井由紀子, 石井八恵子: 学士課程における看護実践能力の育成から見た教育課程評価－授業・演習－. 日本看護学教育学会, 第17回学術集会講演集: 133, 2007.
- PD07008: 大塚真理子, 小笹美子, 北川真理子, 斉藤ひさ子, 中嶋カツエ, 中山和美, 石井八恵子, 赤井由紀子, 平吹登代子: 学士課程における看護実践能力育成のための教育課程評価の構造. 日本看護学教育学会, 第17回学術集会講演集: 176, 2007.
- PD07009: 宮里由希子, 小笹美子, 宇座美代子, 古謝安子: 医療事故における看護職の法的責任について. 日本看護学会, 第38回日本看護学会抄録集－看護総合－: 153, 2007.
- PD07010: 比嘉博人, 古謝安子, 宇座美代子, 小笹美子: 新人看護師のリアリティショックと学生時代における対応. 日本看護研究学会第12回九州沖縄地方会, 学術集会集: 55, 2007.
- PD07011: 上江洌このえ, 古謝安子, 宇座美代子, 小笹美子: 県内小規模離島町村における保健師活動のやりがい. 日本看護研究学会第12回九州沖縄地方会, 学術集会集: 64, 2007.
- PD07012: 上原しのぶ, 古謝安子, 宇座美代子, 小笹美子: 訪問看護における利用者の顧客満足と看護師の職務満足との関連. 日本看護研究学会第12回九州沖縄地方会, 学術集会集: 65, 2007.
- PD07013: 根保知寿, 宇座美代子, 古謝安子, 小笹美子: 看護学生における看護感の深まりについて. 日本看護研究学会第12回九州沖縄地方会, 学術集会集: 73, 2007.
- PD07014: 赤嶺伊都子, 新城正紀, 宇座美代子: 臨床看護師における看護継続教育の現状と課題－病床数別に見た分析－. 日本看護研究学会第12回九州沖縄地方会, 学術集会集: 35, 2007.
- PD07015: 加治木選江, 滝澤真理子, 宇座美代子: 指導者から見たクリティカルな場面における任せられる新人看護師のコンピテンシー. 日本看護研究学会第12回九州沖縄地方会, 学術集会集: 34, 2007.

その他の刊行物

- MD07001: 宇座美代子: 離島における保健師指導者育成プログラムの開発－現任教育のシステム化に向けて－. 厚生労働科学研究費補助金 地域健康危機管理研究事業 保健師指導者の育成プログラムの開発 平成18年度総括・分担報告書, 123-136, 2007.
- MD07002: 日本看護研究学会第12回九州・沖縄地方会学術集会-プログラム・抄録集-学術集会長宇座美代子, 1-79, 2007.

精神看護学分野

A. 研究課題の概要

沖縄における地域高齢者の伝統的地域支援ネットワークに関する研究

これまで沖縄の長寿関連の研究としては、食生活に関する栄養学的研究や乳幼児死亡、風土病撲滅などの保健衛生学的疫学研究、遺伝や体質などの身体医学的研究によるものが主流であり、地域を基盤とした相互扶助支援ネットワークなど、社会文化的地域特性に焦点をあてた高齢者研究は少ない。本研究では、地域における相互扶助支援ネットワークについて、高齢者の日常生活や性格、

心身の状況、あるいは社会活動性や性役割、医療圏域、地域介護力などとの関連を含め、多面的・統合的に検討を行う。さらに沖縄の島嶼性に着目し、歴史、文化、社会背景、生活習慣の様相の異なる地域において、地域支援ネットワークの普遍性と固有性について明らかにし、地域に立脚した健康長寿の方策を探ることを目的とする。

高齢者の唾液中ストレス関連物質と精神健康との関連

地域高齢者を対象に唾液中ストレスマーカによる生体内ストレスと QOL (quality of life) 及び主観的幸福感、生活満足感や、活動能力やソーシャルサポート及び沖縄の伝統的精神風土などとの関連を総合的に検討すること、さらにストレスに対する各関連要因のモデル化を行うことにより地域高齢者の心身の健康問題や健康増進の図る一助とすることを目的とする。

B. 研究業績

原 著

OD07001: 宮城眞理, 與古田孝夫: 高校生の喫煙行動と食行動と食品摂取に関する疫学的研究. 三育学院短期大学紀要, 36: 1-16, 2007. (C)

OD07002: Midori Kuniyoshi, Chikako Maeshiro, Yasuko Koja, Takao Yokota. Elder Abuse and Staff Awareness in Long-term Care Insurance Facilities in Okinawa. Ryukyu Med J 2007; 26(3,4): 125-133. (C)

国際学会発表

PI07001: Takehiko Toyosato, Takao Yokota, Hiroshi Ishizu. Stress factors by using free-MHPG in saliva among the elderly people. The 39th Conference of Asian-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH), 2007.

PI07002: Jun Motomura, Masashi Arakawa, Takao Yokota. Effects of floating in seawater on stress reduction. The 39th Conference of Asian-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH), 2007.

PI07003: Shigenobu Sawada, Takao Yokota, Hiroshi Ishizu. The traditional ancestor worship correlates with mental health among the elderly people. The 39th Conference of Asian-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH), 2007.

国内学会発表

PD07001: 本村純, 荒川雅志, 天久雅之, 與古田孝夫: 海水フローティングの睡眠に及ぼす影響～沖縄海洋性環境要素の心身の健康影響に関する総合研究(OSPA)～. 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会, 2007.

PD07002: 砂川博子, 豊里竹彦, 與古田孝夫: 総合病院に勤務する看護師のバーンアウトとストレス対処及び情緒支援に関する検討. 日本看護研究学会第 12 回九州・沖縄地方会学術地方会, 2007.

PD07003: 近藤功行, 與古田孝夫, 築瀬誠, 江崎一朗, 木ノ上高章, 安保英勇: 精神障害者, 回復者の就労を探る視点－就労: 福祉的就労, 医療的就労, 企業就労の重要性を探る視点. 第 38 回沖縄県公衆衛生学会, 2007.

PD07004: 安保英勇, 與古田孝夫, 築瀬誠, 江崎一朗, 木ノ上高章, 近藤功行: 精神障害者, 回復者の就労を探る視点－奄美大島「明りの家」訪問記録から. 第 38 回沖縄県公衆衛生学会, 2007.

PD07005: 與古田孝夫: 沖縄の高齢者と伝統的精神風土. 第4回沖縄 AgingMale 研究会, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 與古田孝夫: 小学校における健康相談活動. 第6回九州地区健康教育研究大会報告書 38, 2007.

臨床心理・学校保健学分野

A. 研究課題の概要

臨床心理・学校保健学分野が手がけてきた研究テーマは、臨床心理学、コミュニティメンタルヘルス、スクールカウンセリング、学校保健学領域など多岐にわたる。

科研の助成を受けた研究テーマとしてはここ数年間、沖縄県の自殺に関する研究、「高齢者自殺の抑制・促進にかかわる心理・社会的要因の検討」を行ってきたが、昨年度からはあらたな科学研究費の助成を得て、「中高年男性の自殺防止」について沖縄県全域での自殺率低減に向けた実践的な介入研究に取り組んでいる。また、これまで得られた知見は地域の保健医療・福祉、教育分野の啓発活動などに生かすべく、シンポジウム・講演会活動をはじめさまざまなイベントや自殺防止ネットワーク会議への参加などをこころがけている。

また、自殺問題とうつに関連する分野の研究として、あらたにメンタルヘルス不全者の職場復帰支援に関する研究にも着手した。

これまでに取り組んできた教室のテーマとしては、ターミナルケアとそれに関連するバーンアウトの研究、精神疾患へのアプローチとりわけ統合失調症の治療およびリハビリとその処遇に関する研究、コミュニティメンタルヘルスにかかわる研究や、精神障害者の援助希求行動やリハビリテーションに関する研究、さらに医療人類学的研究や比較文化精神医学的研究分野では culture-bound syndrome や沖縄のシャーマニズム、留学生の異文化適応に関する研究、多文化間カウンセリングの研究などがある。

また、学校保健学分野では養護教諭の職務ストレスに関する研究や、疫学・保健情報学分野との共同研究として、児童思春期のストレスと心理社会的背景、すなわち学校環境や家庭環境との関連や、不登校やうつなど学校不適応についての研究などをすすめているところである。

B. 研究業績

原 著

OI07001: Takakura M, Wake N, Kobayashi M. Relationship of condom use with other sexual risk behaviors among selected Japanese adolescents. *J Adolesc Health* 2007; 40: 85-88. (A)

OD07001: 岸本梢, 高倉実, 小林稔, 和氣則江: 小学生の心理社会的学校環境と唾液中コルチゾール濃度との関連. *学校保健研究*, 49(2): 117-126, 2007. (B)

OD07002: 高倉実, 当間久美, 岸本梢, 和氣則江, 加藤種一: 沖縄県の高校生における危険行動の実態— 2002年と2005年の比較. *学校保健研究*, 49(4): 313-321, 2007. (B)

国際学会発表

PI07001: Kamiya E, Takakura M, Kobayashi M, Wake N, Kishimoto K. Relationships between depressive symptoms and family structure and socioeconomic status in Japanese elementary school children. *The 39th APACPH Saitama Japan Conference Abstract Book*. 2007: 202.

PI07002: Koja Y, Hokama T, Ozasa Y, Wake N, Kakinohana S, Kuniyoshi M, Maeshiro T. Looking toward the future of inhabitants on small outlying islands of Okinawa, Japan: A survey on the future elderly life issues. *The 39th APACPH Saitama Japan Conference Abstract Book*. 2007: 203.

国内学会発表

PD07001: 岸本梢, 高倉実, 小林稔, 和氣則江, 新垣秀美, 伊波由美子: 児童の攻撃性と心理社会的要因との関連について. 第54回日本学校保健学会. [学校保健研究 49(Suppl):189], 2007. 11 千葉県市川市.

PD07002: 神谷江梨加, 高倉実, 小林稔, 和氣則江, 岸本梢: 小学生の抑うつ症状とその関連要因について— 家庭の経済状況による違い. 第54回日本学校保健学会. [学校保健研究 49(Suppl): 230-231], 2007. 11 千葉県市川市.

PD07003: 平田幹夫, 山城トシ子, 宮城俊子, 名嘉幸一: シンポジウム「沖縄のカミンチュ(シャーマン)の世界—カミンチュ(ユタ)と語るライブトーク」. 第40回日本カウンセリング学会. [カウンセリング研究 40(Suppl):29], 2007. 11 沖縄県西原町.

その他の刊行物

MI07001: Wake N: Bullying(Ijime) and suicide in elementary school and junior-high school students in Japan. 6th Inter-Departmental Collaboration Meeting between Ryukyu University and Taiwan University. March 9-10, 2007.

MD07001: 名嘉幸一 他: 自殺予防を考える-あなたの家族や友達のために. 沖縄県宮古島市&宮古島福祉保健所主催シンポジウム. 2007.1 沖縄県宮古島市.

MD07002: 名嘉幸一: 沖縄県における自殺死亡の最近の動向. 沖縄心身医学協会例会講演 2007.2 沖縄県那覇市.

MD07003: 名嘉幸一 他: 身近な問題として自殺を考える. 第 38 回沖縄県精神保健福祉大会公開シンポジウム. 2007.11 沖縄県豊見城市.

MD07004: 名嘉幸一, 高山厚子, 帰依龍照, 島袋裕美, 阿部恵一郎: 沖縄県精神保健福祉月間公開座談会「現代のこころの危機をめぐって-青少年問題を中心に」. 精神衛生 59: 13-34, 2007.

MD07005: 茂隼人, 和氣則江, 名嘉幸一. 医療機関における禁煙教室を受講した高校生の喫煙行動とエゴグラムについて. 平成 18 年度卒業研究論文集, 34: 157-160, 2007.

MD07006: 松堂舞子, 和氣則江, 名嘉幸一. 進学校における高校生のストレスとその認知構造について. 平成 18 年度卒業研究論文集, 34: 161-164, 2007.

生体代謝学分野

A. 研究課題の概要

生体代謝学分野には、筆者および上江洲助教の二名が教員として所属しており、それぞれ独立して研究を行っている。

[I] 田中 研究概要

(1) 関節リウマチ(RA)の主たる病態である滑膜組織の肥厚は、構成細胞である線維芽細胞の異常増殖に起因する。本研究目的は、我々の以前の報告を含む様々な結果から、その異常増殖の誘因因子として Hsp70 および転写因子 NFκB の関与を想定し、これら因子が滑膜線維芽細胞の増殖をもたらす機構と、RA 患者由来の滑液および滑膜線維芽細胞に Hsp70 の発現亢進がみられること、その発現亢進を抑制することが滑膜線維芽細胞の増殖制御に結びつくことを証明することにある。本年は、(1) 培養滑膜線維芽細胞に外来 Hsp70 遺伝子導入による Hsp70 の強制発現が、細胞に対していかなる作用をもたらすのか? (2) リコンビナント Hsp70 は、培養滑膜線維芽細胞に対してサイトカイン的作用を及ぼすのか?、(3) 抗炎症的に作用することで RA の治療薬になりうると考えられている 15dPGJ2 は、培養滑膜細胞に対していかなる作用を及ぼすのか?、(4) 培養滑膜線維芽細胞における熱ストレスによる Hsp70 の誘導は、炎症性転写因子の発現にどのように影響するのか?と言った点から、研究を進めた。結果、(1) 滑膜線維芽細胞での Hsp70 の強制発現は、本細

胞の NFκB の活性化には関係しない。(2) リコンビナント Hsp70 は、滑膜線維芽細胞に対して、NFκB の活性化誘導をもたらすサイトカイン的作用が現時点では検出できなかった。しかしながら、詳細な検証を要すると考えている。(3) 15dPGJ2 は、滑膜線維芽細胞に対して NFκB 依存的なレポーター遺伝子の発現を抑制する一方で、HSF-1 依存的なレポーター遺伝子の発現を亢進した。この結果は、15dPGJ2 は NFκB が関係する炎症惹起に対して抑制的に作用するが、Hsp70 の発現に対しては促進的に作用することを示唆している。(4) 熱ストレスによる Hsp70 の発現誘導は、それに先行して p53 とそのコアクチベーターである PCAF を一過性に消失させた(Tanaka Y. et al., Ryukyu Med. J. 26, 113, 2007)。この結果は、RA における滑膜線維芽細胞の異常増殖には p53 の機能異常による Hsp70 の発現亢進が関係すると考える筆者の仮説に近いものである。今後、さらに詳細に検討を加える。(2) 15dPGJ2 (15-deoxy- Δ 12, 14-prostaglandin J₂)は、抗ウイルス作用、抗炎症作用といった生理作用を有する生理活性脂質であることが知られているが、その作用機序にはいまだ不明な点も多い。筆者は奈良医大との共同研究で、本脂質が、特異的転写補助因子である PCAF を短時間に消失させること、その機序には、PCAF の 15dPGJ2 との結合と、それに続く PCAF のプロテアソームによる分解が関わっていることを明らかにした(2007年 日本生化学会大会・日本分子生物学会年会合同学会にて発表)。現在、本研究に関する論文を外国雑誌に投稿中である。

[II] 上江洲 研究概要

栄養疫学的研究

B. 研究業績

原 著

OD07001: Yasuharu Tanaka, Toshiaki Morisugi, and Asako Hironaka. Heat stress promotes the degradation of p53 and p300/CBP-associated factor in murine embryonic fibroblasts. Ryukyu Med. J. 2007; 26 (3, 4): 113-123. (A)

国内学会発表

PD07001: 広中安佐子, 田中康春, 土田澄代: Insolubilization and proteasome-dependent degradation of nuclear histone acetyltransferase, PCAF in cells treated with 15-deoxy-delta^{12, 14}-PGJ₂. 第30回日本分子生物学会年会, 第80回日本生化学会大会合同学会, 2007年.

分子遺伝学分野

A. 研究課題の概要

1. ミトコンドリアグルタチオンS-トランスフェラーゼ (MGST1) に関する研究

ラット肝ミトコンドリアのMGST1はin vitroにおいてアルキル化や酸化剤によるジスルフィド結合生成あるいはスルフェン酸生成により活性化される。このMGST1の活性化はミトコンドリアからのcytochrome cの遊離を引き起こし、アポトーシスを制御している可能性が考えられ、これについてin vitro, in vivoで検討している。また、ミトコンドリアMGST1に対する天然抗酸化剤の影響およびミトコンドリア swelling との関連性も検討している。

2. 沖縄産薬草・食材の抗酸化作用に関する研究

ジメチルニトロソアミンによるラット肝障害を沖縄産薬草および抗酸化成分が抑制するかを検討している。また、薬草の抗糖尿病作用についても糖尿病モデルラットを用いて検討している。

3. アセトアミノフェン肝毒性メカニズムの研究

解熱鎮痛剤のアセトアミノフェンは広く利用されているが、高用量ではしばしば重篤な肝毒性を生じる。このアセトアミノフェンの肝毒性に関しては、チトクロムP450による代謝産物であるNAPQIがミトコンドリア蛋白に共有結合するとされているが、詳細は解っていない。本研究では、NAPQIの結合蛋白としてミトコンドリア外膜MGST1が関与している可能性を検証する。

B. 研究業績

著 書

BI07001: Shimoji M, Aniya Y, Morgenstern R. Activation of microsomal glutathione transferase 1 in toxicology. In: Awasthi YC, editor. Toxicology of glutathione transferases. New York: Taylor & Francis, 2007: 293-319. (A)

原 著

OI07001: Kinoshita S, Inoue Y, Nakama S, Ichiba T, Aniya Y. Antioxidant and hepatoprotective actions of medicinal herb, *Terminalia catappa* L. from Okinawa Island and its tannin corilagin. Phytomedicine 2007; 14: 755-762. (A)

国際学会発表

PI07001: Lee KK, Quazi SH, Aniya Y. Activation of mitochondrial membrane bound glutathione S-transferase may concern to cytochrome C release. 8th International ISSX Meeting, Drug Metab Rev 2007; 39 (Suppl. 1): 299-300.

PI07002: Aniya Y, Kinoshita S, Takamatsu R, Lee KK. Antioxidant and hepatoprotective actions of medicinal herbs growing in Okinawa islands. 21st Pacific Science Congress, Abstracts, 97, 2007.

国内学会発表

PD07001: 高松玲佳, 安仁屋洋子, 李康広: ベニバナボロギクの肝保護作用機序. 第80回日本薬理学会年会, J Pharmacol Sci, 103 (Suppl. I): 157P, 2007.

PD07002: 李康広, Quazi SH, 安仁屋洋子: D-Galactosamine/lipopolysaccharide (GalN/LPS) 肝障害時のミトコンドリアグルタチオンS-トランスフェラーゼ (mtMGST1) の活性化. 第29回日本フリーラジカル学会学術集会・日本過酸化脂質フリーラジカル学会第31回大会合同学会, 抄録集, 39, 2007.

PD07003: Quazi SH, Aniya Y. Activation of rat liver mitochondrial glutathione S-transferase by gallic acid. 第34回日本トキシコロジー学会学術年会, J Toxicol Sci, 32 (Suppl.): S192, 2007.

PD07004: 安仁屋洋子: 特別講演: 抗酸化作用からみた沖縄産薬草・食材. 九州麻酔科学会第45回大会, 抄録集, 41, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 安仁屋洋子: 亜熱帯特性と島嶼性を考えるー植物・薬草関連ー. (財)亜熱帯総合研究所創立10周年

記念シンポジウム沖縄の亜熱帯特性と島嶼特性を考える，(財)亜熱帯総合研究所(編)，39-46，(財)亜熱帯総合研究所，那覇，2007.

形態病理学分野

A. 研究課題の概要

1. Myospherulosis の成因に関する実験的研究(島田勝政, 大城吉秀)

Myospherulosis は組織学的に Cystic space の中に多数の endo body (spherules) とそれらを取り囲む袋状構造物 (parent body) からなる特徴的な病変である。報告された最初の頃は, spherules の形態やその組織学的背景から真菌を含めた感染症が疑われ, 種々の培養が試みられたがいずれも成功しなかった。一方, 電顕を含めた形態学的検索で spherules 内部に核片様物質や filaments を認めたとの報告もあるが核そのものは未だ確認されておらず, 真菌を含めた感染症は否定的であった。我々は, Myospherulosis の成因を明らかにするために in vitro においてラノリン, オレイン酸, リノール酸, ビタミンE と, 全血, 洗浄赤血球, 血漿, あらかじめ固定した赤血球を用いて Myospherulosis を作り出すことを試み, その経時的観察より parent body の成立とその組成, 及び endobody の形成過程を解明しつつある。

2. 沖縄県における老人保健法に基づく子宮癌検診, 肺癌

検診の現状と問題点 - 特に細胞診の面から-(島田勝政, 大城吉秀)

昭和 58 年に老人保健法(老健法)が施行され子宮癌検診も細胞診を主体に実施されている。我々は昭和 58 年から平成 2 年までの 8 年間の沖縄県における子宮癌検診, 肺癌検診の現状を各市町村が行なった検診報告書を基に検討を加えている。沖縄県と全国を受診率, 要精検率, 癌発見率を比べてみると, 沖縄県は全国に比べて受診率が高く, 癌発見率も高い。また子宮癌の訂正死亡率でも高くなっている。那覇市と村部の比較では受診率では那覇市が低い, 癌発見率は那覇市が高い。沖縄県は子宮癌, 肺癌の発見率が高く, 今後那覇市の受診率の向上と子宮癌, 肺癌の早期発見に努めるとともにスタッフ(特に細胞検査士)の養成に力を入れなければならない。

3. ストレスによる AGML の発生とその抑制(島田勝政, 大城吉秀)

ラットを用いて拘束水浸ラットを付加して AGML の発現とその発現を抑制する栄養素の検討を行なっている。

4. トリプシンインヒビターによる肝癌発生の抑制(島田勝政, 大城吉秀)

化学発癌による肝癌発生をトリプシンインヒビターによって抑制可能かを検討している。

B. 研究業績

その他の刊行物

MD07001: 川口大輔: 抗骨粗鬆症微量元素を投与した糖尿病マウスの腎臓組織・形態学的及び生化学的検討.
平成 18 年度卒業研究論文集 No. 34, 89-92, 琉球大学保健学科, 西原, 2007.

MD07002: 川下ちはる, 松岡加奈, 金城辰仁: 糖尿病マウスに対する高脂肪食の影響 - 生化学的・形態学的検討 -. 平成 18 年度卒業研究論文集 No. 34, 93-96, 琉球大学保健学科, 西原, 2007.

MD07003: 松岡加奈, 金城辰仁, 川下ちはる: 高脂肪食を与えた糖尿病マウスに対するニガウリ投与の効果 - 生化学的・形態学的検討 -. 平成 18 年度卒業研究論文集 No. 34, 97-100, 琉球大学保健学科, 西原, 2007.

MD07004: 金城辰仁, 川下ちはる, 松岡加奈: 高脂肪食糖尿病マウスに対するスイゼンジナ色素抽出成分投与の影響 - 生化学的・形態学的検討 -. 平成 18 年度卒業研究論文集 No. 34, 101-104, 琉球大学保健学科, 西原, 2007.

MD07005: 仲井真優佳奈: 白血病自然発症モデルマウス(AKR/N Slc)の病態把握及びスイゼンジナ色素抽出成分投与の影響 - 病理学的・血液学的・生化学的検討 -. 平成 18 年度卒業研究論文集 No. 34, 105-108, 琉球大学保健学科, 西原, 2007.

病原体検査学分野

A. 研究課題の概要

1. 腸管内細菌の二次胆汁酸生成菌(胆汁酸 7 α -脱水酸化菌)に関する研究

ヒトの腸管には推定で500種以上、糞便1gあたり約1兆個の多種多様な細菌が生息している。胆汁酸は生理的な界面活性剤であり、脂肪や脂溶性ビタミンの消化・吸収および輸送に必須の生体内物質として知られている。近年の研究から胆汁酸はシグナル分子で核内リセプターを活性化し、胆汁酸やコレステロール代謝を調節していることが明らかにされている。シグナル分子の一つに二次胆汁酸があり、これは細菌の酵素によってのみ産生される。また、二次胆汁酸は大腸癌のプロモーター作用が示されている。従って、7 α -脱水酸化菌(二次胆汁酸生成菌)は胆汁酸やコレステロール代謝の調節および病態に関与している可能性があり、古くから多くの研究がなされているが、その関連は不明である。本年度は胆汁酸7 α -脱水酸化菌の系統分類学的研究について実施し、新菌種とすべく菌を見出した。今後、菌の記載およびこれまでの研究を継続し、腸管に生息する7 α -脱水酸化菌の全貌にせまる。

2. *Enterobacter sakazakii* の生態学的研究

Enterobacter sakazakii は腸内細菌科に属するグラム陰性、通性嫌気性桿菌であり、新興の日和見感染菌として注目を集めている。本菌種による感染症は新生児から老人にまで発生し、患者の約9割が子供で、その半数は新生児である。病型は髄膜炎や菌血症が多く、致死率は約30%と高い。一方50歳以上の成人では基礎疾患を有する易感染者、その半数は悪性腫瘍の患者であり菌血症や

骨髄炎を起こし、致死率は約50%に達する。新生児の約半数は本菌種の汚染した粉末調製粉乳を食して発症している。しかし、粉末調製粉乳を摂取しない世代の感染源や感染経路は不明である。これは自然界における本菌種の生態が不明であることが一因である。本年度は1) 本菌種の自然界における生態を解明すべく、ヒト糞便、河川水、下水における調査、2) 県下の病院より臨床由来株の収集及び環境分離株と臨床分離株の細菌学的検討、3) 病原因子の検索並びに病態の解明に向け、動物実験を用いた研究が進行中である。

3. 抗細菌・抗変異原作用に関する研究

沖縄産植物の口腔内細菌、腸管病原菌及び薬剤耐性菌に対する発育抑制物質のスクリーニング・および抗変異原作用に関する研究を産学官で実施中。また、沖縄産食品から分離した菌種が産生する抗菌物質を医薬品として開発すべくレキオファーマー社と共同研究を行っている。

4. *Vivrio vulnificus* の細菌学的研究

Vivrio vulnificus は世界中の沿岸海水中に存在し、本菌で汚染された魚介類の生食や創傷への海水曝露から感染する。本症は慢性肝疾患患者で重症化し、致死率の高い感染症として注目されている。沖縄県において肝疾患や糖尿病による死因別年齢調整死亡率はいずれも日本一高いこと、生活習慣病の増加により西洋食から和食への推奨に伴い、魚介類摂取量の増加が見込まれることから、本菌感染のリスクも高まることが懸念される。そこで、沖縄県における本菌の分布調査研究及び分離菌の細菌学的検討を行った。その結果沖縄県では一年中を通して海水から溶血遺伝子(vvh)保有の*V. vulnificus*が検出された。環境由来株の中に臨床関連株がどれ位の頻度で存在するのか分子生物学的検討を行っている。

B. 研究業績

国際学会発表

PI07001: F. Takamine, I. Oshiro: Detection and characterization of *Enterobacter sakazakii* from river and sewage water. 14th International Symposium on Health-Related Water Microbiology 2007.

国内学会発表

PD07001: 高嶺房枝, 宮城和文: 河川水および汚水からのMPN法による*Enterobacter sakazakii*の定量的検出と分離菌の性状について. 第80回日本細菌学会総会, 日本細菌学会誌 62: 82, 2007.

PD07002: 高嶺房枝: 乳幼児における胆汁酸7 α -脱水酸化活性と腸内フローラ構成菌との関連. 第60回日本細菌学会九州支部総会, プログラムおよび抄録集, 2007.

PD07003: 當山むつみ, 高嶺房枝: *Clostridium hylemonae* TN-271の胆汁酸代謝. 第29回胆汁酸研究会, たんじゅうさん 6: 2007.

その他の刊行物

MD07001: 高良祥子, 高嶺房枝: ハーブの抗細菌活性. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 35: 185-188, 2007.

MD07002: 塚原康裕, 大山千智, 高嶺房枝: 県内における *Vibrio vulnificus* の検出①—国場川・トロピカルビーチにおける季節的変動—. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 35: 189-192, 2007.

MD07003: 塚原康裕, 大山千智, 高嶺房枝: 県内における *Vibrio vulnificus* の検出②—国場川7地点における分布調査—. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 35: 193-196, 2007.

生理機能検査学分野

A. 研究課題の概要

A07001: 琉球もろみ酢飲用における医学・生理学的機能に及ぼす影響に関する研究

成人男女を対象として、もろみ酢飲用がウォーキング時のエネルギー代謝に及ぼす影響を検討した。対象者は、もろみ酢飲用後にトレッドミルでウォーキングを行い、その間の酸素摂取量と二酸化炭素排出量の測定結果から糖と脂肪の燃焼量を計算した。また、ラット高血圧モデルに対してもろみ酢を継続投与し、血圧に及ぼす影響を検討した。

A07002: 息こらえの繰り返しによる限界点の遅延と脾臓収縮に関する研究

成人男性を対象として、冷水に顔面を浸けて限界まで息をこらえることを繰り返し行った。動脈血酸素飽和度の連続測定と、息こらえの前後で超音波断層撮影装置を用いて脾臓を撮影し短径と長径を計測した。その結果、息こらえの繰り返しにより限界点の遅延と脾臓収縮が認められた。

A07003: 乗馬様他動的運動のエネルギー消費量に及ぼす影響

成人女性を対象として、前後左右に動く乗馬の動きを再現した乗馬型の運動器に乗って乗馬様他動的運動を行い、呼気ガス分析による間接的熱量測定法によりエネルギー代謝を測定し、その運動強度を検討した。

B. 研究業績

国内学会発表

PD07001: 尾尻義彦: 運動時間と酸化ストレス及び抗酸化力: フリーラジカル分析装置 FRAS4 による評価. 第 62 回日本体力医学会大会. 体力科学 56: 657, 2007.

その他の刊行物

MD07001: 尾尻義彦: 沖縄黒こうじもろみ酢の医学・生理的機能性に関する研究成果. In: 平成 18 年度健康食品品質向上総合対策事業「本場泡盛くろ工児もろみ酢の製造企画に関する研究」成果報告書. 株式会社トロピカルテクノセンター, 2007: 20-29.

MD07002: 平成 18 年度国民の健康・体力づくり実践活動に関する調査研究成果報告書: 「心と体を鍛える『ゆいまーる』E-Wellness アクチベーションプラン」. 代表者: 小林稔, 2007.

血液免疫検査学分野

A. 研究課題の概要

1. 急性骨髄性白血病の診断と分類法に関する研究

急性骨髄性白血病(AML)の治療戦略を展望するとき、画一的治療から遺伝子異常に基づいた個別化治療研究へ向かうのは必至である。したがって、従来のFAB分類(形態学的分類)から特異的染色体・遺伝子変異による分類法(WHO分類)へ転換を図っていく必要がある。成人白血病治療研究グループである Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)においても、FAB分類からWHO分類へ転換した中央診断システムを再構築して、個別化治療の本格的到来に対応すると共にWHO分類の特徴と有用性を検討し、我が国におけるAML/WHO分類のEvidence Based Medicine(EBM)を確立することを目的として多数の登録症例について解析を行っている。本年度は、AML-97プロトコルに登録された症例についてWHO分類による再分類を終了し、論文化して投稿した。またAML201プロトコルが終了したため臨床データの纏めと同時に継続的に行ってきた形態診断レビューの最終的チェックを完了させた。

2. 急性骨髄性白血病における層別化治療に関する研究

JALSGのAML治療研究において予後因子の解析から有意な因子を抽出し、これらを組み合わせて開発したJALSGスコラリングシステムを基本に置き、これらに加

えて予後因子として有用な遺伝子変異(FLT3-ITDなど)を組み込んだ新たな予後判定システムを試みた。今後はこのシステムを用いたより有用な層別化を行い、それらに対応した治療法の開発を目指す。

3. 多血球系に異形成を認める急性骨髄性白血病の検討

AMLの中で多血球系に異形成を伴うAML(AML-MLD)は、WHO分類において1つのカテゴリーとして採り上げられている。筆者らはAML-MLDが予後不良な病型であり、形態学的診断が重要かつ不可欠であること発表してきた。しかし、AML-MLDの病態、とくに分子病態に関しては殆ど解明されていない。多施設の共同研究によって症例を集積するとともに病態解明に向けて研究を進める。

4. 骨髄異形成症候群の病態研究

骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome; MDS)の診断は、今なお形態学的異形成の有無によって行われることが多い。新たに提唱されたWHO分類においても従来のFAB分類と同様診断根拠の主体は形態学的異形成であることに変わりはない。本年度は単施設におけるMDSの診断と治療成績の検討を行った結果、MDS診断の検討課題が明らかになり、今後これらの研究を進めていく。

5. 沖縄産生物資源の抗アレルギー作用に関する研究

沖縄産生物資源の中で、ツバキの葉が強力な抗アレルギー作用を有することが明らかとなっており、ツバキを利用した健康食品の開発を試みた。また、ツバキ葉エキスとそれに含まれる脱顆粒阻害物質の作用機序を、好塩基性白血病細胞株を用いて検討している。

B. 研究業績

著書

BD07001: 栗山一孝: WHO血液腫瘍分類 急性骨髄性白血病. 造血器腫瘍-基礎・臨床領域における最新の研究動向-, 大野竜三(編). 241-244, 日本臨床, 大阪, 2007. (B)

原著

OI07001: Matsuo E, Miyazaki Y, Tsutsumi C, Yoriko I, Yamasaki R, Hata T, Fukushima T, Tsushima H, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Sakai M, Ando K, Sawayama Y, Ogawa D, Kawaguchi Y, Nagai K, Tsukasaki K, Ikeda S, Moriuchi Y, Yoshida S, Honda M, Taguchi J, Onimaru Y, Tsuchiya T, Tawara M, Atogami S, Yamamura M, Soda H, Yoshida Y, Matsuo Y, Nonaka H, Joh T, Takasaki Y, Kawasaki C, Momita S, Jinnai I, Kuriyama K, Tomonaga M. Imatinib provides durable molecular and cytogenetic responses in a practical setting for both newly diagnosed previously treated chronic myelogenous leukemia : a study in Nagasaki prefecture, Japan. *Int J Hematol* 2007; 85: 132-139. (A)

OD07001: 栗山一孝: 造血器腫瘍の統合的細胞診断に向けて 総合診断. 日本検査血液学会雑誌, 8: 360-367, 2007. (B)

OD07002: 津波和代, 廣瀬(安元)美奈, 津覇恵子, 小野寺健一, 直木秀夫, 安元健, 久場恵美, 石川桂一, 比嘉淳: ツバキ属植物の抗アレルギー・抗炎症成分. 南方資源利用技術研究会誌, 23: 21-27, 2007. (C)

総説

- RD07001: 栗山一孝: 分子標的療法時代の白血病治療-絨毯爆撃から狙い撃ちへ。 <白血病の診断方法>- なぜ、今でも形態学は重要か? -. 内科, 100: 214-217. 2007. (C)
- RD07002: 田村和夫, 栗山一孝, 三浦偉久男, 阿南建一, 須田正洋, 高松泰: 第 22 回九州白血病スライドカンファランス報告. 臨床と研究, 84: 437-440, 2007. (C)
- RD07003: 田村和夫, 栗山一孝, 三浦偉久男, 阿南建一, 須田正洋, 高松泰: 第 23 回九州白血病スライドカンファランス報告. 臨床と研究, 84: 1451-1455, 2007. (C)

国際学会発表

PI07001: Ishikawa Y, Kiyoi H, Tsujimura A, Miyazaki Y, Tomonaga M, Kuriyama K, Miyawaki S, Naoe T. Comprehensive Analysis of Genetic Alterations in Acute Myeloid Leukemia According to the WHO Classification. 48th American Society of Hematology, Orland, Florida, USA, 9-12, Dec, 2007.

国内学会発表

- PD07001: 今畑友理子, 天願聖子, 具志堅善則, 仲里幸康, 仲地佐和子, 平良直也, 栗山一孝. ATLL with eosinophilia の 1 例. 第 44 回沖縄県医学検査学会, 沖縄産業支援センター, 平成 19 年 6 月 3 日.
- PD07002: 石川裕一, 清井仁, 尾関和貴, 鈴木達也, 村田誠, 宮崎泰司, 栗山一孝, 朝長万左男, 宮脇修一, 直江知樹. WHO 分類に基づく急性骨髄性白血病における網羅的遺伝子変異の解析. 第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会合同総会, 横浜, 平成 19 年 10 月 11 日～13 日.
- PD07003: 森田泰慶, 金丸昭久, 宮崎泰司, 矢ヶ崎史治, 谷本光音, 栗山一孝, 小林透, 井本しおん, 大西一功, 直江知樹, 大野竜三. ハイリスク MDS および MDS から移行の急性白血病に対する寛解導入療法の無作為比較試験 -JALSG MDS200 の解析 -. 第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会合同総会, 横浜, 平成 19 年 10 月 11 日～13 日.
- PD07004: 林由希子, 仲地佐和子, 平良直也, 栗山一孝. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATLL)の治療後, EBV 関連 B 細胞リンパ腫を認めた一例. 第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会合同総会, 横浜, 平成 19 年 10 月 11 日～13 日.
- PD07005: 仲地佐和子, 平良直也, 栗山一孝. 再発難治性急性骨髄性白血病における gentuzumab ozogamicin(GO)の治療経験. 第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会合同総会, 横浜, 平成 19 年 10 月 11 日～13 日.
- PD07006: 栗山一孝. 急性白血病の分類と最近の知見(特別講演). 第 44 回沖縄県医学検査学会, 沖縄産業支援センター, 平成 19 年 6 月 3 日.
- PD07007: 栗山一孝. 造血器腫瘍の総合的細胞診断に向けて「総合診断」(大会長シンポジウム). 第 8 回日本検査血液学会学術集会, 福井市, 平成 19 年 7 月 21 日.
- PD07008: 久場恵美, 津波和代, 廣瀬(安元)美奈, 津覇恵子, 直木秀夫, 安元健: ツバキエキスの in vivo における抗アレルギー効果と安全性検証. 日本食品科学工学会第 54 回大会, 福岡, 平成 19 年 9 月 8 日.
- PD07009: 津波和代, 久場恵美, 津覇恵子, 廣瀬(安元)美奈, 直木秀夫, 安元健: ツバキエキスに検出された強力な抗炎症作用について. 日本食品科学工学会第 54 回大会, 福岡, 平成 19 年 9 月 8 日.

その他の刊行物

MD07001: 栗山一孝: 白血病/MDS の形態学. 若手臨床血液学セミナー. 日本血液学会・日本臨床血液学会, 35-37, 2007.

1. 平成19年度文部科学省科学研究費補助金による研究

研究代表者	研究種目	助成金額(千円)	研究課題
石田 肇	特別研究促進費	6,600	中世の人々の生活誌復元ー古人骨と動物遺存体の研究ー
石田 肇	基盤研究(B)	6,240	オホーツク文化人骨の再発見と総合的研究
石田 肇(分担)	基盤研究(A)	500	奄美諸島における聖地および葬地の人類学的研究
石田 肇(分担)	基盤研究(S)	250	西アジア死海地溝帯におけるネアンデルタールと現生人類交代劇の総合的解明
土肥直美	基盤研究(C)(2)	1,000	沖縄県具志川市具志川グスク崖下地区の発掘調査
當眞 弘	基盤研究(C)	1,820	沖縄海域に生息する加害刺胞動物イソギンチャク類に関する研究
等々力英美	基盤研究(B)	6,630	沖縄特産緑黄色野菜による生体内抗酸化栄養素及び酸化ストレスマーカーに与える影響
鄭 奎城	基盤研究(C)	2,340	成人肥満における温熱療法の脂質代謝, 酸化ストレスマーカーに与える影響
福家千昭	基盤研究(C)	2,730	有機リン系農薬の体内動態ーCE-MS による代謝物分析法の開発と応用ー
成富研二	萌芽研究	1,100	奇形症候群の客観的診断法開発の試み
森岡孝満	基盤研究(C)	2,670	大腸発癌過程における Notch シグナル経路による分化制御機構の分子病理学的検討
加藤誠也	基盤研究(C)	1,170	Th1 反応優位性動脈硬化モデルマウスにおける変異性 IL-4 による治療法の開発
大屋祐輔	基盤研究(C)	1,700	沖縄産緑黄色野菜の血圧, 脈波, 腎機能, 酸化ストレスへの効果に関する無作為割付研究
松田竹広	若手研究(B)	2,000	小児白血球細胞における NF-κB 活性と細胞周期・アポトーシス関連蛋白の研究
村山貞之	基盤研究(C)	1,170	cineMRI を用いた肺動脈流速測定による二次性肺高血圧の評価法の確立
戸板孝文	基盤研究(C)(2)	1,170	子宮頸癌同時化学放射線療法における高線量率腔内照射の最適スケジュールの開発
戸板孝文(分担)	基盤研究(A)	250	早期の癌に対する標準的放射線治療方法の確立のための臨床試験
小川和彦	基盤研究(C)(2)	2,210	悪性神経膠腫の放射線治療効果予測における低酸素状態に関連する遺伝子群の意義
運天 忍	若手研究(B)	600	骨盤内閉鎖循環下大量抗癌剤灌流療法における抗癌剤濃度モニターについての臨床研究
村山貞之(分担)	基盤研究(B)	50	切除可能中等度進行食道癌の治療, 食道切除か, 根治的放射線治療か: 多施設研究
太田千亜紀	奨励研究	320	閉塞型睡眠時無呼吸症候群における動脈硬化評価法としての血圧脈波の測定
木佐貫京子	奨励研究	740	沖縄県におけるバンコマイシン耐性腸球菌の疫学調査
坂梨まゆ子	若手研究(B)	700	更年期障害に用いられる漢方薬がエストロゲン減少に起因する脂質代謝異常に及ぼす影響
須加原一博	基盤研究(B)	8,710	肺胞上皮細胞増殖因子による肺病変修復促進と転写因子によるその制御機構の解明
大城匡勝	基盤研究(C)	1,040	大血管手術における新たな脊髄機能モニタリングの開発に関する研究
齊川仁子	基盤研究(C)	1,690	酸感受性イオンチャンネルを標的とした脊髄保護法の開発
垣花 学	基盤研究(C)	1,690	脊髄虚血後モルヒネ誘発痙攣性対麻痺の機序解明に関する研究ー酸化窒素の関与ー

青木陽一(分担)	特定領域研究	200	子宮頸部発がんの宿主要因としての HLA 遺伝子多型に関する民族疫学的研究
小川由英	特別研究員奨励費	600	消化管でのシュウ酸吸収と、様々の前駆物質からの内因性シュウ酸合成について
菅谷公男	基盤研究(C) 一般	2, 210	過活動膀胱ラットの脳脊髄への骨髄間質細胞移植による下部尿路機能の再構築
町田典子	若手研究(B)	1, 600	透析患者における腎性貧血治療のためのエリスロポエチン投与量を規定する因子の検討
西島さおり	若手スタートアップ	1, 370	低活動膀胱への骨髄細胞移植による下部尿路機能の再構築
近藤 毅	基盤研究(C)	910	遺伝学および生物学的指標を用いたうつ病性障害の治療アルゴリズムの策定
外間宏人	基盤研究(C)	1, 500	LORETA 及び SPM 法を用いた初発統合失調症における脳機能・形態異常の検討
澤口昭一	基盤研究(C)	200	沖縄県における緑内障疫学調査
砂川 元	基盤研究(C)	2, 860	口腔領域早期癌予後不良症例と多発癌における HPV 関与についての分子生物学的検討
森 直樹	基盤研究(C)	2, 860	カベオリンによる HTLV- I の発がん分子機構
富田真理子	基盤研究(C)	2, 860	HTLV- I 感染による M 期チェックポイント異常と ATL 治療への応用
斉藤美加	萌芽研究	2, 400	沖縄島の外来性日本脳炎ウイルスの移入経路と増殖機序の解明
鈴木敏彦	基盤研究(B)	6, 500	粘膜病原細菌による宿主抗原提示細胞の細胞死と炎症誘導の分子機構
荻谷研一	特定領域研究	5, 900	低分子量 G 蛋白質 Rap2 とがん細胞の分化異常
荻谷研一	基盤研究(C)	1, 950	新規シグナル伝達系「Rap2-MAP4K シグナル複合体」の解析
安里 剛	基盤研究(C)	1, 430	HPV 塩基配列決定による新規ハイリスクバリエントと高齢者子宮頸癌関連型の同定
武居公子	若手研究(B)	1, 800	ケラチノサイトの接着と運動における MAPKKK キナーゼ MINK の役割
大城 稔	奨励研究	750	リーシュマニア症の分子疫学-沖縄県系移民の多い中南米における病原原虫分布
上地悠紀子	特別研究員奨励費	900	Rap2-JNK 新規シグナル伝達経路の遺伝子改変マウスを用いた機能解析
植田真一郎	基盤研究(C)	1, 200	心血管薬の薬効評価に資するヒト実験系と、臨床試験でのサラゲートマーカーの開発評価
久田友治(分担)	基盤研究(C)	1, 170	発展途上国を対象とした「感染看護教育プログラム」の開発
井関邦敏	基盤研究(C)	650	生活習慣の末期腎不全発症に及ぼす影響
垣花シゲ	基盤研究(C)	1, 100	発展途上国を対象とした「感染看護教育プログラム」の開発
高倉 実	基盤研究(C)	1, 170	マルチレベルからみた心理社会的学校環境が児童生徒の健康格差に与える影響
當間孝子	萌芽研究	700	蛙の鳴き声に刺激、誘引され、吸血行動を開始する西表島の森林内に生息する蚊類の研究
國吉 緑	基盤研究(C)	1, 040	沖縄県高齢者虐待の総合的支援体制のあり方に関する研究
宇座美代子(分担)	基盤研究(B)	100	沖縄における百歳長寿者の認知機能、体力医学的評価および生命予後に関する研究
古謝安子	基盤研究(C)	1, 040	沖縄の離島における介護基盤体制と高齢者をめぐる世代間ネットワークに関する研究

與古田孝夫(分担)	基盤研究(B)(2)	3,400	沖縄における百歳長寿者の認知機能, 体力医学的評価および生命予後に関する研究
與古田孝夫	基盤研究(C)(2)	1,690	沖縄における地域高齢者の伝統的地域支援ネットワークに関する研究
豊里竹彦(分担)	基盤研究(C)(2)	1,690	沖縄における地域高齢者の伝統的地域支援ネットワークに関する研究
名嘉幸一	基盤研究(C)	1,170	中高年男性の自殺防止に関する研究—沖縄県における自治体レベルの介入実践の試み
田中康春	奨励研究	1,900	Hsp70 の発現抑制による関節リウマチ滑膜細胞の増殖抑制
栗山一孝	基盤研究(C)	2,470	多施設共同研究における新 WHO 分類に基づいた急性骨髄性白血病の診断

2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	受託事業者	助成金額(千円)	研究課題
田中勇悦	創薬基盤推進研究事業	39,000	ヒト免疫機構を構築した新規「ヒト化マウス」を用いたエイズワクチン・治療薬評価系の開発
田中勇悦(分担)	エイズ対策研究事業	8,500	HIV 感染とエイズ発症の阻止および治療に関わる基礎研究
田中勇悦(分担)	社会保障国際協力推進研究事業	700	HIV 感染症における免疫対応の解析とその臨床応用に関する研究
吉見直己(分担)	がん研究助成金(19指-1)	1,700	大腸がんのムチン枯渴巢の分子病理学的検索
戸板孝文(分担)	がん研究助成金(16-12)	1,000	放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究—安全管理と質の管理を含む—
戸板孝文(分担)	がん臨床研究事業	1,000	がん医療の均てん化に資するがん医療に携わる専門的な知識および技能を有する医療従事者の育成に関する研究
戸板孝文(分担)	がん臨床研究事業	500	進行・再発子宮頸癌に対する標準的治療体系の確立に関する研究
戸板孝文(分担)	第3次対がん総合戦略研究事業	600	がんの診療科データベースと Japanese National Cancer Database(JNCDB)の構築と運用
小川和彦(分担)	第3次対がん総合戦略研究事業	600	がんの診療科データベースと Japanese National Cancer Database(JNCDB)の構築と運用
國吉幸男	難治性疾患克服研究事業	700	門脈血行異常症に関する調査研究
高須信行(分担)	長寿科学総合研究事業	500	高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究
島袋充生(分担)	循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業	600	保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための横断・縦断研究
増田昌人(分担)	がん臨床研究事業	500	成人T細胞性白血病(ATL)に対する同種幹細胞移植療法の開発とその HTLV-I 排除機構の解明に関する研究
佐久本薫(分担)	エイズ対策研究事業	150	周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究
新家 眞	東京大学医学部外科学専攻感覚運動機能医学眼科学	5,000	日本人と緑内障に対するより有効な予防と治療. 臨床的・基礎的エビデンスの確率
加藤忠史	独立行政法人理化学研究所(老化・精神疾患研究グループ)	19,000	双生児法による精神疾患の病態解明
功刀 浩	国立精神・神経センター神経研究所(疾病研究第三部)	39,000	統合失調症の生物学的病態解明と予防・治療法の開発

健山正男(分担)	エイズ対策研究事業「薬剤耐性 HIV の発生動向把握のための検査方法・調査体制確立に関する研究」	1,000	「沖縄における薬剤耐性検査確立のための研究」琉球大学附属病院における HIV-1 薬剤耐性検査に関する研究
健山正男(分担)	男性同性間の HIV 感染対策とその評価に関する研究	3,000	沖縄県の男性同性間感染による HIV 陽性者へのアンケート調査—急増する地方 MSM 向け予防介入プログラム作成の視点から—
廣瀬康行(分担)	厚生労働科学研究費補助金(医療安全・医療技術評価総合研究事業)	7,000	診療ガイドラインによる診療内容確認に関する研究(H18—医療—一般—031)
佐久本薫(分担)	エイズ対策研究事業	150	周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究
當間孝子(分担)	厚生労働科学研究費補助金	2,200	節足動物媒介感染症の効果的な防除等の対策研究
宇座美代子(分担)	健康科学総合研究事業	200	保健師指導者の育成プログラムの開発

3. その他の研究費 (3-1. 公的機関からの補助金)

研究代表者	受託事業者	助成金額(千円)	研究課題
土肥直美	石垣市教育委員会	525	石垣市登野城遺跡出土人骨の人類学的研究
當眞 弘(分担)	中期計画達成プロジェクト経費	1,000	沖縄に特異的なウイルス感染症の発症基盤の確立と海洋生物由来生理活性物質によるターゲット療法
當眞 弘(分担)	琉球大学亜熱帯島嶼科学超域研究推進機構	300	サンゴ礁域を軸とした亜熱帯島嶼沿岸環境における海洋生産基盤研究
等々力英美	財団法人 南西地域産業活性化センター	7,875	「食」を中核とした観光価値創造戦略—戦略的エビデンス・ベアスト・マーケティング—
等々力英美	琉球大学亜熱帯島嶼科学超域研究推進機構	750	沖縄特産野菜の健康影響に関するヒト短期介入試験(チャンプルースタディ3)
鄭 奎城	財団法人 沖縄県医科学研究財団研究助成	100	遠赤外線温熱療法の免疫機能、脂質代謝に与える影響について
成富研二	科学技術振興機構(SORST)	8,280	微細染色体欠失領域の効率的な同定
吉見直己	国立病院機構長良医療センター	1,044	遠隔病理診断
坂梨又郎	沖縄県産業振興公社	36,674	琉球もろみ酢成分の機能を活かした特定保健用食品の開発研究
青木陽一	喫煙科学財団	2,000	子宮頸部発癌における喫煙の関与とそのしくみ HPV 感染細胞への喫煙関連物質の作用
小川由英	第38回(2006年度)内藤記念科学奨励金	200	陰茎平滑筋における収縮因子(第17回日本性機能学会総会招聘)
吉井與志彦	総理府	150	重粒子線がん治療中枢神経腫瘍臨床研究
森 直樹	文部科学省特別教育研究経費	3,500	呼吸器・消化器・皮膚感染症における上皮細胞及び T 細胞を中心とした粘膜反応の研究
森 直樹	中期計画実現推進経費	8,600	沖縄に特異的なウイルス感染症の発症基盤の確立と海洋生物由来生理活性物質によるターゲット療法
森 直樹	亜熱帯島嶼科学超域研究推進機構	750	亜熱帯生物資源を活かした健康長寿と持続可能な健康バイオ資源開発に関する研究
只野昌之	沖縄総合事務局土地改良総合事務所	5,625	平成19年度島尻地区ウイルス等モニタリング調査委託事業
富田真理子	琉球大学若手研究者支援研究費	1,950	成人 T 細胞白血病におけるマイクロ RNA の役割
石川千恵	琉球大学大学院学生研究奨励金	49	13th International Conference on Human Retrovirology

鈴木敏彦	特別教育研究経費	4,000	病原細菌による抗原提示細胞への食食抑制および細胞死・炎症誘導機構
苅谷研一	亜熱帯島嶼科学超域研究機構	500	亜熱帯生物資源を活かした健康長寿と持続可能な健康バイオ資源開発に関する研究
植田真一郎	文部科学省	12,651	地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム(医療人 GP)「臨床研究専門医と上級CRCの育成」
井関邦敏	日本透析医学会	1,000	わが国の慢性血液透析患者の高血圧コントロール状況と生命予後に及ぼす影響
中山 崇	日本病理学会	300	海外派遣助成事業
高倉 実(分担)	文部科学省委嘱事業	2,990	体力向上の基礎を培うための幼児期における実践活動の在り方に関する調査研究
外間登美子	日本学術振興会	736	公衆衛生学の遠隔教育における PBL/CBE(問題/能力基盤型学習法の取り組み)
外間登美子	大学教育環境重点化経費	400	全学的に英語による授業等を推進するための経費
安仁屋洋子	平成 19 年度地域新生コンソーシアム研究開発事業	3,255	宮古ビデンス・ピローサを用いた特定保健用食品の研究開発
安仁屋洋子	平成 19 年度沖縄イノベーション創出事業	2,316	ベニバナボロギク抽出物の新規薬効の開拓及び機能性成分の研究開発
安仁屋洋子	亜熱帯島嶼科学超域研究推進機構	300	亜熱帯生物資源を活かした健康長寿と持続可能な健康バイオ資源開発に関する研究
久場恵美	平成 19 年度沖縄イノベーション創出事業	2,795	沖縄産ツバキを素材とした高機能性健康食品の開発

3. その他の研究費 (3-2. 民間機関からの助成金)

研究代表者	受託事業者	助成金額(千円)	研究課題
中村真理子	おきぎんふるさと振興基金(沖縄銀行)	500	ハブ毒由来ハプトビンの抗血小板剤への応用
等々力英美	味の素株式会社 健康基盤研究所		首都圏在住の住民における各種だし素材の使用量と身体指標との相関に関する栄養疫学研究
田中勇悦	クニエータープライズ株式会社	2,000	HIvP24 抗原定量及び抗体定性 ELISA キットの検定
小川和彦	信託宇流麻学術研究助成基金	326	難治性悪性腫瘍に対する高圧酸素療法併用放射線治療: 臨床応用の確立
村山貞之	(株)ネットメディカルセンター	315	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
山根誠久	第一三共株式会社	750	クラビット特定使用成績調査
山根誠久	萬有製薬株式会社	290	フォサマック特定調査
東上里康司	オムロン・ヘルスケア	5,000	血圧脈派測定装置 FEM-9000AI の有疾患患者における測定再現性の調査
青木陽一	サノフィ・アベンティス(株)	30	タキソテル注特定使用成績調査(放射線療法歴を有する子宮体癌患者への投与)
青木陽一	ブリストル・マイヤーズ(株)	250	タキソール注一安全性の確認
青木陽一	ロッシュ・ダイアグノスティクス	1,000	アンプリコア HPV テストによる子宮癌早期診断の有用性に関する臨床研究
長井 裕	ゼリア新薬工業(株)	1,100	Z-100 第Ⅲ相比較臨床試験 子宮頸癌患者を対象としたプラセボ対照比較試験
銘苅桂子	塩野義製薬(株)	100	セトロタイド注射用 使用成績調査
銘苅桂子	日本オルガノン(株)	260	フォリスチ注特定使用成績調査
池原 在	財団法人沖縄医科学研究財団 平成 19 年度研究助	300	前立腺がん組織中へのマクロファージ浸潤, chemokine 発現と臨床病理学的所見との関係

外間実裕	成 財団法人沖縄医科学研究 財団 平成 19 年度沖縄ア ジア諸国との交流への助 成	100	カリウム欠乏ラットとビタミンB6欠乏ラットにおける シユウ酸前駆物質投与による内因性シユウ酸産生の比 較に関する研究
琉球大学医学部 泌尿器科学分野	財団法人沖縄医科学研究 財団 平成 19 年度市民公 開講座への助成	200	ここが知りたい更年期の泌尿器科
鈴木幹男	財団法人先端医療振興財 団	603	頭頸部扁平上皮癌根治治療後の TS-1 補助化学療法 of 検 討—多施設無作為化比較試験—
森 直樹	沖縄研究奨励賞	500	ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型の発がん機構の解明と 成果の実践的応用～沖縄の疾病の新規治療と発症予防 の開発を目指して～
森 直樹	株式会社 武蔵野免疫研究 所	1,050	宮古ビデンス・ピローサ(宮古 B. p.)に関する研究
森 直樹	沖縄県地域結集型共同研 究事業	1,000	沖縄産生物資源に含まれる成分の機能性評価
森 直樹	株式会社 金秀バイオ	1,000	オキナワモズク由来フコイダンによるマクロファージ iNOS 遺伝子発現制御機構: 硫酸基及びウロン酸の作用
森 直樹	シーズ発掘試験	2,000	糖鎖結合蛋白質を用いた悪性リンパ腫治療法の開発
森 直樹	大阪癌研究会	500	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の発癌機構における遺 伝子編集酵素 AID の関与
森 直樹	株式会社 ヤクルト本社	300	新規合成レチノイド、タミバロテンによる成人 T 細胞 白血病治療
森 直樹	株式会社ノバルティスフ ーマ	650	HTLV-1 感染 T 細胞株を移入した SCID マウスにおける LBH589B の抗腫瘍効果の検討
森 直樹	株式会社 ハプロファーマ	500	ヒト B リンパ芽球細胞からの肥満関連遺伝子のクロー ニング
富田真理子	財団法人 武田科学振興財 団	2,000	HTLV- I 感染による細胞分裂チェックポイント異常の 分子機構解明と成人 T 細胞白血病治療への応用
富田真理子	財団法人 高松宮妃癌研究 基金	2,000	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の潜伏感染維持におけ るマイクロ RNA の役割
鈴木敏彦	株式会社ヤクルト本社	300	病原細菌によるマクロファージ細胞死・炎症誘導機構
トーマクラウディア	武田科学振興財団 一般研 究奨励	2,000	ビブリオ・バルニフィカスによる細胞死および炎症誘 導機構の解明
鈴木敏彦	日本ワックスマン財団 学術研究助成奨励	1,000	赤痢菌によるマクロファージ細胞死と炎症誘導機構
鈴木敏彦	内藤記念科学振興財団 特定研究助成	500	赤痢菌によるマクロファージに対する細胞死と炎症誘 導機構の解明
百村伸一	車両財団助成金	2,000	糖尿病における血管機能障害に関する基礎的および臨 床的検討
長井 裕	ゼリア新薬工業(株)	1,100	Z-100 第Ⅲ相比較臨床試験 子宮頸癌患者を対象とし たプラセボ対照比較試験
銘苺桂子	塩野義製薬(株)	100	セトロタイド注射用 使用成績調査
銘苺桂子	日本オルガノン(株)	260	フォリスチ注特定使用成績調査
高倉実(分担)	日本学校保健学会共同研 究	200	小学校体育「保健領域」の実施状況および教員の意識 とその変化について
加藤種一(分担)	喫煙研究科学財団	500 (200)	看護師の喫煙状況と医療現場における喫煙に関する意 識の構造
豊里竹彦	財団法人 沖縄県医科学研 究財団	100	地域高齢者の唾液中ストレス関連物質 free-MHPG と精 神健康及び性格特性との関連について
安仁屋洋子	レキオファーマ(株)	750	亜熱帯生物資源を利用した健康食品及び医薬品の開発

安仁屋洋子	(株)武蔵野免疫研究所	420	に関する研究 宮古ビデンス・ピローサに関する研究
高嶺房枝	株式会社 レキオファーマ	750	菌体培養液抽出物の医療用医薬品としての開発に関する研究
安仁屋洋子	レキオファーマ株式会社	4,974 (819)	ベニバナボロギク抽出物の新規薬効の開拓及び機能性成分の研究開発
久場恵美	(株)トロピカルテクノセンター	2,000	ツバキエキスとオキカメリアシドの作用機構の解明