

琉球大学
大学院医学研究科・医学部・附属病院
研究概要

平成 23年

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

2011

本書は、旧「琉球大学医学部研究概要」の名称を変更したものである。

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

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

目 次

大学院医学研究科，医学部，附属病院

人体解剖学講座	4
分子解剖学講座	7
分子・細胞生理学講座	10
システム生理学講座	12
生化学講座	14
寄生虫学・国際保健学講座	16
衛生学・公衆衛生学講座	18
法医学講座	22
免疫学講座	24
遺伝医学講座	28
腫瘍病理学講座	31
細胞病理学講座	35
循環器・腎臓・神経内科学講座	42
育成医学講座	53
放射線診断治療学講座	57
先進検査医学講座(附属病院検査部・輸血部を含む)	72
薬理学講座	75
胸部心臓血管外科学講座	79
麻酔科学講座	83
救急医学講座	89
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座	93
皮膚病態制御学講座	103
消化器・腫瘍外科学講座	114
女性・生殖医学講座	124
泌尿器科学講座	142
精神病態医学講座	150
脳神経外科学講座	157
整形外科学講座	162
眼科学講座	172
耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座	175
顎顔面口腔機能再建学講座	183
微生物学・腫瘍学講座	187
細菌学講座	195
医化学講座	197
ゲノム医科学講座	199
感染症・呼吸器・消化器内科学講座	201
臨床薬理学講座	216
手術部	219
地域医療部	221
医療情報部	223
周産母子センター	225
病理部	237

光学医療診療部	241
リハビリテーション部	246
薬剤部	247

保健学科

基礎看護学分野	251
疫学・健康教育学分野	254
国際環境保健学分野	256
成人看護学Ⅰ分野	258
老年看護学分野	262
母性看護・助産学分野	264
小児看護学分野	268
母子・国際保健学分野	272
地域看護学分野	274
精神看護学分野	277
臨床心理・学校保健学分野	279
生体代謝学分野	280
分子遺伝学分野	285
形態病理学分野	287
病原体検査学分野	289
生理機能検査学分野	291
血液免疫検査学分野	292

附属実験実習機器センター	294
--------------	-----

附属動物実験施設	295
----------	-----

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	296
2. 厚生労働省からの受託研究	300
3. その他の研究費	
3-1. 公的機関からの補助金	302
3-2. 民間機関からの助成金	305

研究成果による産業財産権

出 願	308
取 得	308

人体解剖学講座

A. 研究課題の概要

1. 頭蓋形態小変異とCT画像（石田 肇）

頭蓋形態の3次元CT画像を構築し、人類学領域でもこのような画像を使って、頭蓋形態小変異を明らかに出来ることを証明した。

2. 日本列島の南と北の人類学（石田 肇）

日本における古代人骨集団の脊椎関節症性変化を調査した。海獣狩猟・漁撈に特化した生業をもつオホーツク文化集団は、船の上の活動などが腰椎の関節症性変化発症に関与したものと思われる。久米島近世集団は、男女とも腰椎の関節症の頻度が高く、とくに椎体前縁部に関節症を多く認め、前かがみになるような農作業などの習慣的労働があったことを示した。オホーツク文化集団の寿命を調査した。その結果、50歳以上の長生きの個体も30%程度を占め、これまでのようにすべての個体が早く亡くなるわけではないことが示された。

沖縄の縄文時代人の特徴をまとめた。それによると、沖縄の縄文時代人は、本土の縄文時代人と違うところはほとんどなく、やはり、縄文文化を持つ人々として同じ形質を持っている。ただ、沖縄の縄文時代人は、目と目の間が平たいという特徴が見つかり、これは近世にも繋がる形質のようである。成人男性の平均身長が約153cmと、低身長で、全国的に見ても157cmと身長が低いが、南低北高の傾向がはっきりみえた。

現代人のY染色体の遺伝子を比較すると、アイヌ民族19人の持つ10つのタイプのうち、2つが沖縄本島と宮古島の人と同じであった。これは、琉球人とアイヌ民族との強い類似を示すものと思われる。

古代DNA分析として、耳垢遺伝子ABCC11の単一塩基多型分析を行った。乾型対立遺伝子の頻度は、北海道縄文、続縄文、アイヌ集団、オホーツク文化人の順に高くなることが明らかとなった。この結果は、縄文時代より後に、乾型対立遺伝子を高頻度にもつオホーツク文化人から北海道へ遺伝子が緩やかに流れたこと、または、遺伝的浮動により北海道集団において遺伝子頻度が変動したことを示唆する。これらの研究は、アイヌ集団は形質的に北海道の縄文時代人の末裔であるものの、縄文時代の後の過程でオホーツク文化人集団がアイヌ民族の成立に深く関わっていることを示した。また、沖縄の人々は、独特な形質を持ち、琉球-アイヌ同系説がほぼ確定できたと考える。

3. 減数分裂と連動していない卵成熟（卵受精能獲得）の研究（泉水 奏）

卵の減数分裂のことが成熟分裂と呼ばれるように、これまで卵の受精能獲得、即ち卵成熟は受精を引き起こさ

れる減数分裂段階に達することと関連して研究が進められてきた。またホヤの未受精卵は輸卵管内、また海水中に放卵された後も第一減数分裂中期であり媒精すると受精発生することから、輸卵管内の卵も受精可能であると考えられていた。しかし、我々の研究からホヤ輸卵管内のpHは低くこの環境下では卵は受精困難であり、pHの高い海水中に放出されることにより受精可能な状態へと不可逆的に変化しており、このことから減数分裂と連動していない卵の成熟機構が存在することが明らかとなった。この間、海水中の高いpHに曝された卵が受精可能になるときの生理学的形態学的変化を調べている。ホヤでは効率的に受精が引き起こされるように卵から精子誘引物質が放出されると報告されている。卵がpHの輸卵管内からpHの高い海水中にでることでこの精子誘引物質の放出が始まるか否かを確かめるため、輸卵管から取り出された卵を輸卵管内と同じ低いpHの海水中に置いた場合、正常なpHの海水中に置いた場合とで、それぞれの海水中の精子誘引活性が異なるかを画像解析ソフトにより定量的に解析した。その結果、輸卵管と同じ低いpHの海水の場合は誘引活性を示さず、正常なpHの海水の場合は誘引活性を示した。したがって、卵はpHの高い海水中に出されることにより精子誘引物質の放出が始まると考えられた。またこの時の卵の形態変化を調べたところ、輸卵管中ではヘマトキシリンに染まる顆粒集合体が卵細胞質に点在しており、海水中に出されると、この顆粒集合体は急速に消失する。しかし輸卵管内と同じ低pH条件下に置かれた卵では顆粒集合体の消失は見られない。したがってこの現象も、海水中に出され高いpHに曝されることにより引き起こされると考えられた。この形態変化と受精能獲得との関連を調べるのが今後の課題である。

4. ヒトの体毛分布差異に関連する遺伝子の探索（佐藤 文寛）

人類学研究においては古くから、耳垢の乾湿、耳たぶや頬の形状、血液型、指紋・手掌紋等の形質が注目され、様々な観点から議論が重ねられてきた。このような生理形質や軟部組織形態形質は骨から表現型が判断できないために、古代人がどのような表現型をもっていたかについては現代人のデータから間接的に憶測されるだけであった。しかし、近年発展してきた古代DNA分析技術を応用すれば古代人の表現型の直接推定も可能となってきた。特に次世代シーケンサーの登場が古代DNA分析に与える影響は絶大で、古代人の全ゲノム配列の大部分を決定した研究例も報告されており、ゲノム情報に基づく古代人の姿の詳細な復元が現実のものになりつつある。このような研究の発展には形質の関連遺伝子多型が同定されていることが不可欠であるが、現在のところ疾患ではない多くの正常形質について関連遺伝子多型は解明されていない。

骨形態からは推定できない形質のうち集団間に顕著な差がみられるものの一つが「体毛の分布」である。北東アジア人は他の地域の集団に比べて体毛が少ない。また、

日本列島においては本土の人々に比べ、アイヌや沖縄の人々は体毛が多い人の割合が高い。これらに関連して、昔から多くの推論がなされてきた。例えば、北東アジアにおける体毛の減少は寒冷地適応の一種で、鼻下や口周りの髭が多いと自身の呼気に含まれる水分が凍結し、凍傷を引き起こすためであるとの推測や、縄文人は体毛が多く、本土日本人は渡来系弥生人の影響で体毛が少なくなったとの推測である。しかし、実際に体毛の分布に何らかの選択圧が作用したかは明らかにされておらず、日本列島の古代人における体毛の分布についての科学的な知見もほとんど無い。

本研究では、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) によりヒトの体毛の多さに関連する遺伝子を同定することを目的とした。約 300 人の日本人男性について、体の各部位の体毛の多さを 5 段階に分類した。また、HumanOmni

Express BeadChip (イルミナ) を用いて約 70 万個の単一塩基多型 (SNP) の遺伝子型を決定し、国際 HapMap 計画の東アジア人 (JPT+CHB) のデータを参照パネルとして遺伝子型のインビューテーションを行った。約 200 万個の SNPs を用いて体毛の多さと遺伝子型の関連解析を行ったところ、14 番染色体の *SYT16* 遺伝子近傍にある SNP (rs4902119) や 8 番染色体の *CSMD1* 遺伝子上の SNP (rs2616991) 等が体毛の多さに関連することを示唆する結果が得られた。これらの遺伝子は表皮等の外肺葉由来組織の発達に関与することが示唆されており、体毛分布関連遺伝子の有力な候補となり得る。今後、検体数を増やして再現性を確認することで統計学的な有意性をもって体毛分布とこれらの遺伝子との関連を証明できるはずである。

B. 研究業績

著 書

- BD11001: 石田 肇, 山内貴之, 譜久嶺 忠彦: 日本列島の北と南の人々の生活誌復元 形質人類学からの研究. (B)
In: 中條 利一郎, 酒井英男, 石田 肇 編. 考古学を科学する. 京都: 臨川書店. 2011: 116-132.

原 著

- OD11001: Kazuta H, Sato T, Dodo Y, Matsumura H, Amano T, Ishida H, Masuda R. Genotype frequencies of the *ABCC11* gene in 2000-3000-year-old human bones from the Epi-Jomon and Jomon sites in Hokkaido, Japan. *Anthropol Sci* 2011;119:81-86. DOI:10.1537/ase100416. (B)
- OD11002: Saitou N, Kimura R, Fukase H, Yogi A, Murayama S, Ishida H. Advanced CT images reveal nonmetric cranial variations in living humans. *Anthropol Sci* 2011;119:231-237. DOI:10.1537/ase.100928. (B)

国内学会発表

- PD11001: Ishizaki N, Shirai Y, Fukuyo Y, Ishida H, K.K. Kidd, Oota H, Kawamura S. Toward understanding evolutionary force behind color vision polymorphism in Humans. The Society for Molecular Biology and Evolution, Annual Meeting Kyoto 2011. 6.26-30.
- PD11002: Akamatsu M, Kikuchi T, Ogiwara N, Kondo O, Tanabe H, Fukase H, Ishida H, Yogi A, Murayama S. Preliminary analysis of morphological correspondence between human cranial endocast and brain surface. *Anthropol Sci* 2011;119:274.
- PD11003: Fukase H, Wakebe T, Tsurumoto T, Saiki K, Fujita M, Ishida H. Facial characteristics of the prehistoric and early-modern inhabitants of the Okinawa islands. *Anthropol Sci* 2011;119:280.
- PD11004: Ishizaki N, Shirai Y, Fukuyo Y, Ishida H, Kidd K, Oota H, Kawamura S. A preliminary analysis of L/M opsin gene polymorphism toward understanding evolutionary origin and significance of color vision variation in humans. *Anthropol Sci* 2011;119:287.
- PD11005: Kawaguchi A, Watanabe T, Park J, Kim Y, Tomoyasu Y, Watanabe M, Takeda M, Hanihara T, Oota H, Ishida H, Park S, Maki K, Yamaguchi T, Kimura R. The Asian-specific *EDAR* 1540C allele is associated with the presence of hypoconulids in lower 2nd molars. *Anthropol Sci* 2011;119:290.

- PD11006: Kikuchi T, Ogihara N, Suzuki H, Michikawa T, Kondo O, Ishida H, Akazawa T. Assembling fossil cranial fragments based on local shape information. *Anthropol Sci* 2011: 119:291.
- PD11007: Kondo O, Kanjou Y, Ishida H, Ishii M, Oguchi T, Nishiaki Y, Nakata H, Akazawa T. New infant human bones discovered from Dederiyeh Cave, Syria. *Anthropol Sci* 2011:119:293.
- PD11008: Kudaka M, Fukase H, Kimura R, Hanihara T, Matsumura H, Saso A, Fukumine T, Ishida H. Human limb bone characteristics in northeast Asian and Japanese populations. *Anthropol Sci* 2011:119:294.
- PD11009: Kuramoto S, Fukumine T, Kudaka M, Ishida H. Influence of squatting posture on the talus and tibia in early-modern human remains from Kumejima, Okinawa, Japan. *Anthropol Sci* 2011:119:295.
- PD11010: Miyazato E, Yamaguchi K, Fukase H, Ishida H, Kimura R. Discrimination between Ryukyu Islanders and mainland Japanese using landmarks of 3D facial date. *Anthropol Sci*, 119:299, 2011.
- PD11011: Moromizato K, Yamaguchi K, Fukase H, Ishida H, Kimura R. Relationship between right and left dominance and generalized joint laxity of young adults. *Anthropol Sci* 2011: 119:300.
- PD11012: Nakashima A, Ishida H, Shigematsu M, Goto M, Hanihara T. Nonmetric cranial variation of Jomon Japan: implication for the evolution of eastern Asian diversity. *Anthropol Sci* 2011:119:303.
- PD11013: Nonaka K, Xu X, Nakagawa Y, Kondo O, Ishida H, Akazawa T, Li Q.H. The reappearance experiment to analyze the skull's fossil deformation process. *Anthropol Sci*, 119:306, 2011.
- PD11014: Ogihara N, Kikuchi T, Morita Y, Suzuki H, Michikawa T, Moriguchi M, Kondo O, Kubo D, Ishida H, Fukase H, Akazawa T. Restoration of fossil crania using reference database. *Anthropol Sci* 2011:119:308.
- PD11015: Sato T, Yamaguchi K, Kawaguchi A, Ishida H, Kimura R. Statistical evaluation of differences in distribution patterns of androgenic hairs between mainland Japanese and Ryukyu Islanders. *Anthropol Sci* 2011:119:313.
- PD11016: Yamaguchi K, Miyazato E, Kawaguchi A, Ishida H, Aoki K, Kimura R. Variation in skin pigmentation of Japanese in Okinawa and its genetic component. *Anthropol Sci* 2011:119:326.
- PD11017: 泉水 奏, 柴 小菊, 馬場昭次, 稲葉一男, 吉田 学: カタユウレイボヤ卵に於ける細胞外 pH 上昇による精子誘因物質の放出. 日本動物学会第 82 回旭川大会, 大雪クリスタルホール, 2011. 9. 21-23.
- PD11018: 大倉信彦, 泉水 奏, 高山千利: 海水中に取り出されたホヤ *Phallusia nigra* 卵の形態変化. 日本動物学会第 82 回旭川大会, 大雪クリスタルホール, 2011. 9. 21-23.

分子解剖学講座

A. 研究課題の概要

1. GABA シグナルの発達変化 (高山千利, 小坂祥範, 金武秀道, 上間一樹)

GABA は成熟動物においては抑制性神経伝達物質として興奮性伝達を制御する働きがあるが、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。脳の様々な領域での GABA シグナルの発達変化を解析することにより、GABA という機能分子を通して神経系の発生機構を解明したいと考えている。解析の結果、部位により多少の差はあるものの、いずれの部位でも 2-3 日間 GABA は興奮性に作用し形態形成に関与すると考えられた (高山, 小坂, 金武)。

感覚入力と可塑的变化のモデルとしてよく用いられる脳幹三叉神経核を材料として、三叉神経核の形成と、GABA シグナル関連分子の発現・局在の発達変化を解析した。この研究結果は現在、英文雑誌投稿に向けて論文作成中である。(金武, 高山)

原始的な形態を維持する脊髄を用いて GABA シグナルの形成過程を解析した。本年度は新たに、GABA ニューロンが 4 つのグループに分類され特徴的な発達・成熟過程をとることをあきらかにした。現在、英文雑誌への投稿目前である (小坂, 上間, 高山)。また、誕生日にはまだ未成熟である GABA シグナルの生後発生過程を解析した。その結果、生後 3 週頃に GABA シグナルが完成することを明らかにした。この結果をもとに修士論文を作成し、上間一樹が修士 (医科学) を取得した。

2. 神経系の変性・再生過程における GABA シグナルの変化 (立津政晴, 高山千利)

舌下神経の切断および縫合による、神経の変性・再生のモデルを用いて、舌下神経核における GABA シグナルの変化を解析した。その結果、ポストシナプスである舌下神経核ニューロンにおいて、4 つの大きな変化が観察された。(1) コリンアセチルトランスフェラーゼの発現が消失することより、伝達物質であるアセチルコリンの合成が停止することが明らかになった。(2) GABA 受容体・グリシン受容体の足場タンパク質 gephyrin が細胞体に広く局在するように変化することから、受容体タンパク質が細胞体全体に拡散分布することが明らかになった。(3) GABA の抑制性作用を決定する KCC2 の発現が 20% 程度に減少することから、GABA が興奮性に作用することが明らかになった。(4) シナプス間隙が不規則に拡大していたことから、シナプスが乖離することが明らかになった。以上の事から、軸索切断が契機となって、舌下神経核ニューロンにおける GABA シグナルが幼弱期に逆戻りし、その結果、軸索の再伸長が促進されることが明らかになった。この研究は、Brain Research に受理され、立津政晴

が博士 (医学) を取得した。

3. 脊髄発生過程における Tau タンパクのリン酸化 (仲宗根, 山本秀幸教授=生化学講座, 高山)

Tau は微小管関連タンパク質 (MAP s) の一種で、微小管の構成要素であるチューブリンの重合・安定化に寄与している。Tau は様々なキナーゼの作用でリン酸化され、軸索、樹状突起の形態や、軸索輸送に変化をもたらすことが知られている。我々は、数あるキナーゼの中で、中枢神経系の発生・可塑性に強く関与するカルシウム・カルモジュリン・キナーゼ II に注目し、特異的にリン酸化される 416 リン酸化 Tau 特異抗体を使って免疫組織化学的手法によりリン酸化を解析した。その結果、リン酸化は全て中枢神経系内で起こり、前角から後角にリン酸化領域が移動し、生後は主として後角のみでリン酸化が行われていた。この結果をもとに修士論文を作成し、仲宗根綾乃が修士 (医科学) を取得した。

4. 脊髄損傷後の GABA シグナルの変化 (Kim, 高山)

下部胸髄のレベルでマウス脊髄を完全横断し、腰髄レベルでの GABA シグナルの変化を解析した。その結果、GABA 受容体の足場タンパク質 gepyrin, GABA の合成酵素である GAD の増加を認めた。現在、再現性を検討中である。

5. GABA シグナルに関与する分子をノックアウトしたマウスの解析 (砂川, Kim, 高山)

GABA の形態形成への関与を明らかにする目的で、GABA シグナルに関与する分子の 1 つである KCC2 のノックアウトマウス脊髄の解析を行っている。一般染色、マーカーによる免疫染色を行っているが、今のところ異常は発見されていない。

6. 受精しない異形精子の機能に関する研究 (大倉信彦)

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

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。

態変化を透過型電子顕微鏡を使って調べている。

7. レプトスピラのマクロファージへの感染機構 (大倉信彦)

細菌学講座のトーマ・クラウディア博士らと共同で、レプトスピラがマクロファージに感染した後の詳細な形

8. 家禽精子の成熟変化(大倉信彦)

農学部畜産学科仲田研究室と共同研究で、家禽の精子が、輸精管や雌性生殖道を通過する間に、成熟変化(運動性や受精能獲得)をどの様に引き起こすかを調べている。

B. 研究業績

原 著

- OI11001: Muslah U. Ahammad, C. Nishino, H. Tatemoto, N. Okura, Y. Kawamoto, S. Okamoto, T. Nakada: (A)
Maturational changes in the survivability and fertility of fowl sperm during their passage through the male reproductive tract. *Animal Reproduction Science*, ume 128: 129-136, 2011.
- OI11002: Muslah U. Ahammad, C. Nishino, H. Tatemoto, N. Okura, Y. Kawamoto, S. Okamoto, T. Nakada: (A)
Maturational changes in motility, acrosomal proteolytic activity, and penetrability of the inner perivitelline layer of fowl sperm, during their passage through the male genital tract. *Theriogenology*, 76: 1100-1109, 2011.
- OI11003: Toma C, Okura N, Takayama C, Suzuki T: Characteristic features of intracellular pathogenic (A)
Leptospira in infected murine macrophages. *Cellular Microbiology*, 13: 1783-1792, 2011.

国際学会発表

- PI11001: Shiori Kobayashi, Chitoshi Takayama and Yuzuru Ikeda: Distribution of glutamic acid decarboxylase(GAD) immunoreactivity in oval squid brain. International ethological conference, Indiana University, 2011. 7. 27.
- PI11002: Tomohide Matsuo, Nobuhiko Okura, Hiroyuki Kakuda and Yasuhiro Yano: Reproduction in a *Metastriata* tick, *Haemaphysalis longicornis*. 7th International Conference on Ticks and Tick-borne Pathogens, Spain. Saragoza, 2011. 08. 29-30.

国内学会発表

- PD11001: 岡部 明仁, 荒田 晶子, 清水-岡部 千草, 高山 千利, 小西 史朗, 福田 敦夫: マウス舌下神経核における呼吸様リズム発火におけるCl-ホメオスタシスの生後発達変化. 第34回日本神経科学大会, パシフィコ横浜, 2011. 9. 14-17.
- PD11002: 栗本 侑依, 米澤 優, 小林 和人, 穂積 直裕, 高山 千利, 福田 敦夫, 山本 清二, 吉田 祥子: 培養小脳グリア細胞におけるGABA制御にはトランスポータータンパク質が関与している. 第34回日本神経科学大会, パシフィコ横浜, 2011. 9. 14-17.
- PD11003: Jeongtae Kim, 高山千利: 脊髄損傷後のマウスにおけるGABAシグナルの変化 The changes in GABA signaling after spinal cord injury. 第34回日本神経科学大会, パシフィコ横浜, 2011. 9. 14-17.
- PD11004: 大倉 信彦, 泉水 奏, 高山 千利: 海水中に取り出されたホヤ *Phallusia nigra* 卵の形態変化. 日本動物学会第82回大会, 旭川市大雪クリスタルホール, 2011. 9. 21-23.
- PD11005: 仲宗根 綾乃, 高山 千利: 脊髄発達過程における416セリンリン酸化Tau (PS416-Tau)の局在変化. 本解剖学会第67回九州支部学術集会, 宮崎大学, 2011. 10. 22.

PD11006: 上間 一樹, 高山 千利: マウス脊髄における GABA シナプスの生後発達. 日本解剖学会第 67 回九州支部学術集会, 宮崎大学, 2011. 10. 22.

A. 研究課題の概要

1. 人工ペプチドを用いた疾患治療戦略 (松下)

先進医療としての標的治療は、抗体医薬、ウイルスを用いた遺伝子治療、低分子化合物、およびRNA干渉薬 (siRNA) の開発によって目覚ましい展開を示しつつあります。これらは、従来医学の欠点を補う、より副作用の少ない有望な先進医薬であることから今後の発展が一層期待されています。しかし、標的治療研究においては最大の難関として、目的とする細胞にのみ必要な効果を及ぼす、という“選択的な細胞標的システムの構築”が依然世界的に大きな課題として取り残されています。私たちは、これまで11個のアルギニンからなるペプチドに機能性ペプチドやタンパク質を融合することにより、目的の分子を直接細胞内に導入し、細胞内情報伝達を制御する方法の開発を行ってきました。現在、私たちが長年に渡り研究開発を行ってきた細胞侵入ペプチドを応用することにより開発に成功した癌細胞選択的侵入ペプチド技術を展開することによって、我が国発信の先進医療技術に貢献することを目的として研究を行っています。

2. 酸素応答機構の解明 (松下)

多細胞生物は、酸素を利用したエネルギー変換と、その結果生じる酸化ストレスの均衡状態により生命を維持しています。そのため、酸素濃度の変化や、酸素適応不全は、生物に重篤な障害を引き起こします。多細胞生物の低酸素応答機構については、国内外で研究がなされ詳細な分子機構が提唱されています。鍵となる酸素センサー分子はPHDで、この分子が酸素濃度依存的にHIF1 α を水酸化することにより、低酸素に適応するよう血管新生因子などの多彩な分子の転写を調節しています。私たちは、世界最大の「Drosophila Transgenic RNAi Library」を用い、低酸素におけるハエ個体の生死を指標としたスクリーニングを開始し、低酸素環境下でも生存する系統を発見しています。これらの遺伝子の中には、酸素応答の中心的役割を担う転写因子HIF1 α を制御する酵素やHIF1 α シグナルとは独立して機能し、低酸素応答を制御する遺伝子が含まれています。これらの遺伝子の機能解析を変異ハエで行い、その結果より得られた知見をもとに遺伝子改変マウスを作成し、新たな低酸素応答シグナルの発見や虚血性疾患などの治療標的分子を明らかにする事を目標として研究を行っています。

3. 組換えハプトビン蛋白変異体を用いた抗血小板剤の開発 (中村)

1986年に、Kosugiらによって発見されたハプトビン (ハブ毒由来トロンビン様酵素) は、家兎フィブリノーゲンをフィブリン様物質へ変換する Type-A トロンビン様

酵素である (Thromb Haemost 55:24-30, 1986)。我々は、これまでに脱線酵素作用、抗血小板作用、血管内皮細胞からの線溶活性化物質の放出作用を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 (Biochem Biophys Res Commun. 3;362(4):899-904, 2007)。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、さらに4種類の組換え断片化ハプトビン変異体: habu-mut1 (アミノ酸配列 1-51), habu-mut2 (アミノ酸配列 32-106), habu-mut3 (アミノ酸配列 92-166), habu-mut4 (アミノ酸配列 152-236) を作製し、ハプトビンの抗血栓活性の発現に必要な機能ドメインの特定を行ってきた。特に、habu-mut2 (アミノ酸配列 32-106), habu-mut3 (アミノ酸配列 92-166) の組換え断片化ハプトビン変異体の血小板コラーゲン凝集への抑制効果が観察された。断片化ハプトビン変異体を血小板に暴露することで、血小板活性化状態を示す膜上タンパクであるP-セレクチンの出現抑制やGPIIb/IIIa (インテグリン) の活性化抑制が明らかとなった。そこで、臨床応用への先駆けに、*ex vivo* の実験で、生化学的手法や画像解析を評価し、ハプトビンの蛋白構造を基盤とする生体内での抗血小板剤の開発を目指している。

4. 血管平滑筋の形質変換における電位依存性カルシウムチャネルの役割 (砂川)

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。合成型 VSMC の増殖亢進は絶え間ない細胞周期の回転により支えられている。また細胞周期、特に律速段階であるG1期からS期への移行および細胞分裂を行うM期では細胞外からのCa²⁺流入が不可欠であることが知られている。VSMC内へのCa²⁺流入方法は数多く存在する。しかしながらCa²⁺流入量、流入経路および時期の相異が細胞周期調節にどのようなインパクトを与えるかは不明である。細胞外からのVSMC内への主なCa²⁺流入経路の一つに、電位依存性Ca²⁺チャネルがある。血管平滑筋に発現する電位依存性Ca²⁺チャネルにはL型 (CaV1.2) とT型 (CaV3.2) があり、遺伝子座、蛋白構造、電気生理学的特性さらに薬剤感受性などに大きな相違がある。これらの電位依存性Ca²⁺チャネルでは膜電位の変化に伴いチャネルが開口し、Ca²⁺流入が生じる。また、Ca²⁺流入量の時間的空間的变化を決定するのはCa²⁺チャネルのスプライスバリエーションの種類とその発現割合であると予想される。本研究では、1) 血管平滑筋の形質変換における電位依存性Ca²⁺チャネルの役割、2) 形質変換に伴うスプライスバリエーションの発現様式の変化、3) 各バリエーションの電気生理学的特徴およびプロテインキナーゼによる調節作用の有無を検証する。

B. 研究業績

原 著

- OI11001: Renault-Mihara F, Katoh H, Ikegami T, Iwanami A, Mukaino M, Yasuda A, Nori S, Mabuchi Y, Tada H, Shibata S, Saito K, Matsushita M, Kaibuchi K, Okada S, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Beneficial compaction of spinal cord lesion by migrating astrocytes through glycogen synthase kinase-3 inhibition. *EMBO Molecular Medicine* 2011;3:682-696. (A)
- OI11002: Kaitsuka T, Sheng-Tian L, Nakamura K, Takao K, Miyakawa T, Matsushita M. Forebrain-specific constitutively active CaMKK α transgenic mice show deficits in hippocampus-dependent long-term memory. *Neurobiology of Learning and Memory* 2011;96:238-247. (B)
- OI11003: Kaitsuka T, Tomizawa K, Matsushita M. Transformation of eEF1Bd into heat shock response transcription factor by alternative splicing. *EMBO reports* 2011;12:673-681. (A)
- OI11004: Saito K, Kondo E, Matsushita M. MicroRNA 130 Family Regulates the Hypoxia Response Signal through the P-body Protein DDX6. *Nucleic Acids Research* 2011;39:6086-6099. (A)

システム生理学講座

A. 研究課題の概要

1. 膜電位感受性色素を用いた心電活動の光学的計測による心房内興奮伝播パターンの解析(酒井哲郎)

膜電位感受性色素を用いた膜電位の光学的多部位同時測定法(multiple-site optical recording/optical imaging method)を心臓標本に適用することにより、標本の多数の領域から電気的活動を同時記録することが可能となり、これをもとに興奮伝播パターンのマッピング/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いる。この研究を進めるに当たり光学測定空間分解能を高めることは極めて重要である。そこで今年度は受光素子とし CCD カメラを用いて摘出心房標本における興奮波の伝播パターンのマッピングをおこなった。CCD カメラは活動電位由来の光学シグナルを極めて弱い透過光量においても検出することが出来たが、その S/N 比は悪く一回の測定ではマップを作成することは不可能であった。そのため、シグナルのオンライン加算平均処理をおこない S/N 比を上昇させ、さらにこれにオフラインのデジタルフィルタ処理を加えてマップ作成可能な品位のシグナルを得ることに成功した。得られたマップを従来使用してきたフォトダイオードアレイ(PDA)によって得られたシグナルと比較すると、伝播パターンの全体の傾向は空間分解能の劣る PDA によって得られたマップでも把握できていることがわかった。CCD は前述のとおり加算平均処理を必要とすることから、刺激によ

って誘発された再現性のある現象に対しては適用できるが、自発興奮や不整脈のような同期していない現象を記録することは現状では不可能であることが明らかになった。

2. モルモット左右聴覚皮質の周波数バンド内活動のイメージング(細川 浩, 窪田道典, 堀川順生)

ほ乳類の聴覚領には同じ特徴周波数を持ったニューロンが周波数バンドという構造を形成することがよく知られている。しかし、そのバンド内でどのような情報処理がされているかは、十分に研究されていない。本研究では、音圧を変化させたとき左右の一次聴覚野に出現する活動を光学的計測法で可視化することにより、周波数バンド内の情報処理を解析した。その結果、左聴覚領では、音圧が低い場合活動が周波数バンドの腹側側に出現し、音圧が高いと背側側に出現する傾向にあった。右聴覚領では、音圧による周波数バンド内の出現位置の変化は、観察されず背側に出現する傾向であった。この観察は、周波数バンド内での左右聴覚野の情報処理を考察する上で非常に興味深い。今後左右聴覚領の周波数バンド内の情報処理の違いを統計的に調べていきたい。

3. 複合有用微生物抽出物(EM-X)に関する基礎医学研究(梁 運飛)

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

B. 研究業績

原 著

OD11001: 柯 彬, 梁 運飛: 抗加齢と亜健康人間ドック. 医と食, 3:137-140, 2011. (B)

OD11002: 柯 彬, 梁 運飛: 四季の食養生と薬膳. 医と食, 6:297-300, 2011. (B)

国内学会発表

PD11001: Sakai T: Optical mapping study of re-entry of the excitatory waves in the rat isolated atrium preparation under the intracellular Ca²⁺ over loaded condition. J Physiol Sci 61 (Suppl.): S204, 2011.

PD11002: Hosokawa Y, Kubota M, Horikawa J: Sound pressure sensitivities along the frequency band in the primary auditory cortex of guinea pigs observed by optical recording. J Physiol Sci 61(Suppl.): S179, 2011.

PD11003: Kasai M, Yoshida R, Arimura T, Liang Y-F. Menthol effects on serum zinc level and

anxiety-related behaviors in adjuvant arthritis Lewis rats. 7th FAOPS Congress, Abstract Book 2011;396.

PD11004: Kasai M, Hososhima S, Kawano H, Kawazoe H, Hirochi T, Liang Y-F. Effects of menthol on physiological function in goldfish. 7th FAOPS Congress, Abstract Book 2011;352.

PD11005: Ke B, Liang Y-F, Higa T. Progresses of Sub-health Checkup and Dealings in Japan. 5th World Natural Medicine Conference, Kuala Lumpur, Abstract Book 2011;13-14, 2011.

A. 研究課題の概要

1. 視床下部神経細胞での、GnRH 受容体刺激により活性化される細胞内情報伝達機構

視床下部には、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)を放出する神経細胞(GnRHニューロン)が存在します。GnRHニューロンから放出されるGnRHは下垂体前葉のゴナドトロピン産生細胞に作用して、FSHとLHとよばれる二種類のゴナドトロピンの産生と放出を促進させます。GnRHの放出パターンの変化により、ゴナドトロピン産生細胞からのFSHかLHのどちらかの放出が増加します。FSHとLHの血中の濃度変化が女性の性周期を形成しますので、GnRHの放出パターンの変化は、女性の性周期の決定に極めて重要です。このために、GnRHニューロンには、様々な神経伝達物質やホルモンの受容体が存在し、GnRHの放出パターンが制御されています。GnRHニューロンには、GnRHに対する自己受容体も存在します。このGnRH受容体はGタンパク質共役型受容体に属します。GnRH受容体の刺激により、細胞膜に存在するEGF(上皮増殖因子)活性を持つHB-EGFが細胞膜からタンパク質分解酵素により切り出され、細胞外に遊離された後に、自己の持つEGF受容体を刺激することが知られています。私達は、GnRH受容体刺激からHB-EGFの遊離に至る細胞内情報伝達機構を検討してきました。その過程で、GnRHニューロンにはErbB4も存在し、EGF受容体とErbB4の両方がHB-EGFにより刺激されることを見いだしました。さらに、GnRH受容体の強い刺激により、ErbB4が細胞膜上で限定分解を受け、脱感作されることを見いだしました。見いだした反応は、GnRHの放出パターンに大きな影響を持つ可能性が考えられます。現在、これらの分子機構をsiRNAを用いたノックダウン法や複数の酵素の過剰発現系を用いて詳細に検討しています。また、*ErbB4*の遺伝子異常は、統合失調症のリスクファクターであることが知られています。すなわち、大脳皮質の神経細胞でのErbB4の分解異常が、統合失調症の病態生理に関与している可能性も考えられ、新しい研究の発展も期待されます。

B. 研究業績

原 著

OI11001: Mizutani A, Maeda N, Toku S, Higa-Nakamine S, Isohama Y, Sunakawa H, Sugahara K, Yamamoto H. (A) Interaction of ethyl pyruvate *in vitro* with NF- κ B subunits, RelA and p50. *Eur J Pharmacol* 2011;650:151-156.

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

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。RPの中のRPS19やRPS24などの変異により、ダイヤモンド・ブラックファン貧血が起こることが知られています。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。さらに、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っています。私達は、RPの直接のリン酸化によるリボソーム機能の調節機構を検討してきました。その中で、RPS19が、CaMキナーゼI α により強くリン酸化されることを見だし、リン酸化部位を決定しました。興味深いことに、そのリン酸化部位は、RPS19の機能に重要な領域に存在する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に加えて、そのリン酸化の異常がダイヤモンド・ブラックファン貧血の病態生理に関与している可能性も考えられます。そこで、赤芽球系の培養細胞を用いて、RPS19のリン酸化の細胞分化に対する影響を検討しています。また、様々な培養細胞を用いて、細胞周期に応じた核内タンパク質のリン酸化の変化についても検討しています。

3. 肺胞細胞のEMTへのMAPキナーゼ系の関与

Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT, 上皮間葉移行)は、上皮細胞が間葉系細胞に変化する現象です。EMTは発生の過程において重要ですが、肺や腎臓の線維化や、癌細胞の浸潤との関連でも注目されています。私達は、本学の麻酔科学講座と救急医学講座との共同研究で、肺胞細胞のEMTの分子機構について、肺胞II型細胞の培養細胞を用いて検討しています。まず、NF- κ B系の新しい阻害薬を見だし、この阻害薬を用いてNF- κ B系の関与について検討しました。現在、EMTの指標である上皮細胞マーカータンパク質の遺伝子発現抑制と間葉系細胞マーカータンパク質の遺伝子発現増加の分子機構についても検討しています。さらに、本細胞でのEGF受容体の脱感作現象を見だし、その分子機構についても検討しています。

OI11002: Nishijima S, Sugaya K, Kadekawa K, Ashitomi K, Yamamoto H. Efficacy of propiverine, an (A) anticholinergic agent, in young and old rats. *Life Sci* 2011;89:456-459.

国内学会発表

- PD11001: 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳 誠吉, 山本秀幸: GnRH 受容体刺激による EGF 受容体の切断反応. 日本生化学会九州支部例会プログラム講演要旨集, 50, 2011.
- PD11002: 山本秀幸, 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳 誠吉: 視床下部神経細胞での GnRH 受容体刺激による ErbB4 の切断反応. *生化学*, 83:89, 2011.
- PD11003: 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳 誠吉, 山本秀幸: GnRH 受容体刺激による EGF 受容体の活性化と切断反応の分子機構. 第 38 回日本脳科学会抄録, 25, 2011.
- PD11004: 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳 誠吉, 山本秀幸: 神経細胞における G タンパク質共役型受容体による ErbB ファミリーの制御. *BMB2011* (第 34 回日本分子生物学会年会)プログラム, 356, 2011.

A. 研究課題の概要

1. ラオスにおけるマラリアに関する研究

a) マラリア等のサーベイランス強化に関する研究

本研究は、国立国際医療研究センターの国際医療研究開発費を用いた、ラオス国保健セクターとの共同研究である。ラオスのマラリア流行地域では、マラリア患者数や出産、死亡などのバイタルイベントについて、保健ボランティアからヘルスセンター等に対するコミュニティベースのサーベイランスが行われているが、そのサーベイランスの completeness や timeliness に問題があることが分かっている。これらの問題は、マラリアのアウトブレイクに迅速に対応することやマラリアの morbidity や mortality, さらに出生数や死亡数全体を正確に把握することを困難にしている。そこで我々は、サバナケット県セボン郡の保健ボランティアを対象に、保健ボランティアのサーベイランス活動に影響している因子を解析した。結果として、物理的アクセス(保健ボランティアの村と報告を受けるヘルスセンターとの距離)や保健ボランティアがこれまで受けたトレーニングの回数、さらに保健ボランティアの学歴(識字)が阻害因子として特定された。そこで我々は、物理的アクセスを解消するために、保健ボランティアとヘルスセンター間に携帯電話による情報ネットワーク網を形成し、サーベイランス強化のための介入研究を進めている。

b) 熱帯熱マラリア患者に対するメフロキン治療成績

ラオスでは薬剤耐性熱帯熱マラリアが急速に進行しつつあり、クロロキン、ファンシダールに対する薬剤耐性原虫の出現状況は、周辺国と比べてそれ程変わらなくなってきた。一方、メフロキンに対する薬剤耐性の調査はほとんど行われておらず、その実態は明らかではない。今回我々はラオス南部において熱帯熱マラリア患者に対してメフロキン治療を行った。調査は、まず 2004 年 8 月(雨季)にカンボジアに国境を接するアタプー県ポボン郡の住民を対象にマラリア集団検査を行った。熱帯熱マラリア(Pf)患者の中から、Pf 単独感染、Prasitemia 1000/マイクロ l 以上、臨床症状軽微または無し、抗マラリア薬服用無しという基準で対象者を選択し、28 日間の *in*

vivo 感受性試験を行った。メフロキンは標準量(25mg/Kg)を3日に分け連続投与し、Day2, 3, 7, 14, 21, 28の6回にわたって経過観察を行った。また、メフロキン薬剤耐性に関与すると言われる *pfmdr1* 遺伝子の変異(N86Y, D1246Y)について調査した。検査を行った 887 名中 164 名(18.5%)がマラリア原虫陽性、122 名(13.8%)が Pf 単独感染であった。そのうちの 20 名について *in vivo* 試験を実施し、最後まで追跡できたのは 17 名であった。その結果、メフロキンに対してすべて感受性であった。また、遺伝子解析を行った 7 例中、*pfmdr1*86 において N→Y の置換が認められた 1 例を除き、すべてが野生型であった。今回、*in vivo* 試験においてメフロキンに対する耐性が認められなかったことは予想外であったが、これまでラオス南部はメフロキンが殆んど使用されてこなかった地域であり、このことは使用頻度と耐性との関係を反映しているものと推測された。

2. アジア・アフリカの小・中学校における寄生虫対策教育に関する研究

本研究は、厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業の一環として行われた多国間共同研究である。開発途上国では、10 億人以上の人々がマラリアや土壌伝播寄生虫(回虫、鉤虫、鞭虫等)に感染していると推定されている。殺虫剤処理蚊帳や集団駆虫の導入、衛生設備の改善等による寄生虫対策は進んでいるが、健康教育が普及していないため、駆虫後すぐに再感染してしまう事例や蚊帳や衛生設備が適切に使用されていない事例が報告されている。途上国における小・中学生用の学習教科書は、最も身近にあり、かつ信頼できる情報を提供し得る健康教育教材として重要な役割を担うことが期待されている。我々は、小・中学生用の学習教科書に記載されている保健情報が寄生虫対策や健康増進のために必要な知識や生活技術に触れているかどうか、さらに国内外のヘルス・ポリシーや戦略に相反していないかどうかを調べ、健康教育教材としての教科書の役割強化に寄与する知見を導くため研究を行っている。本研究は、アジア・アフリカの 9 カ国(カンボジア、ラオス、スリランカ、ネパール、バングラデシュ、ガーナ、ニジェール、ベニン、ザンビア)の小学校や中学校で使われている学習教科書(全教科・全学年)を対象とし、対象国の保健戦略と教科書の記載情報との乖離・相反や国連機関が推奨する教育項目(寄生虫感染予防に必要な知識や技術)が教科書中に包含されているかどうかを調べている。

B. 研究業績

著書

OI11001: Toma H, Hatabu T, Vanisaveth V, Mannoor MK, Watanabe H, Li C, Kobayashi J, Phompida S, Kano S, Sato Y: Efficacy of mefloquine treatment and genetic profiles in uncomplicated *Plasmodium*

falciparum malaria in southern Lao PDR. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 42: 759-763, 2011.

- OI11002: Uechi G, Toma H, Arakawa T, Sato Y: Characterization of a novel proteinous toxin from sea anemone *ActinERIA villosa*. Protein J, 30: 422-428, 2011. (A)
- OI11003: Pongvongsa T, Nonaka D, Kobayashi J, Mizoue T, Phongmany P, Moji K: Determinants of monthly reporting by village health volunteers in a poor rural district of Lao PDR. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 42: 1269-1281, 2011. (B)
- OI11004: Yi S, Nonaka D, Nomoto M, Kobayashi J, Mizoue T: Predictors of the uptake of A (H1N1) influenza vaccine: findings from a population-based longitudinal study in Tokyo. PLoS One, 6: e18893, 2011. (A)
- OI11005: Nonaka D, Morikawa H, Arioka H, Kobayashi J, Shoda R, Mizoue T: Behavior of Adult Influenza Patients during the 2009 Pandemic after Outpatient Clinic Presentations at a Hospital in Tokyo, Japan. Trop Med Health, 39: 83-85, 2011. (B)
- OD11001: 當眞 弘, 松本美幸, 長谷川 英男, 友利健彦, 佐藤良也: 肝内胆管癌が疑われた肝毛頭虫症の1例. 臨床寄生虫誌, 22: 59-62, 2011. (B)

総 説

- RI11001: Nomoto M, Nonaka D, Mizoue T, Kobayashi J, Jimba M: Content analysis of school textbooks on health topics: a systematic review. Biosci Trends, 5: 61-68, 2011. (A)

国際学会発表

- PI11001: Tokiwa T, Toma H, Harunari T, Tanikawa T, Komatsu N, Suzuki J, Kumagai T, Akao N, Ohta N: Current situation of *Angiostrongylus cantonensis* and angiostrongyliasis in Japan: from geographic distribution to genotypic diversity. The 45th U.S.-Japan Joint Conference on Parasitic Diseases U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program, 2011.

国内学会発表

- PD11001: 石上盛敏, Susomboon P, Tangpukdee N, Wilairatana P, Krudsood S, Dao LD, 中澤秀介, Sinuon M, Socheat D, 安岡潤子, 神馬征峰, 當眞 弘, 渡部久実, 小林 潤, Vanisaveth V, Phompida S, 狩野繁之: 熱帯熱マラリア原虫 *pfprt* 遺伝子とその近傍マイクロサテライトDNA多型解析に基づく東南アジアのクロロキン耐性マラリアの拡散様式の違い. 第80回日本寄生虫学会大会・第22回日本臨床寄生虫学会大会プログラム抄録集, 63, 2011.
- PD11002: 當眞 弘, 松本美幸, 長谷川 英男, 友利健彦, 佐藤良也: 肝内胆管癌が疑われた肝毛頭虫症の1例. 第80回日本寄生虫学会大会・第22回日本臨床寄生虫学会大会プログラム抄録集, 75, 2011.
- PD11003: 野中大輔, 溝上哲也, 小林 潤, 神馬征峰: 教科書の中のマラリア情報: アジア・アフリカ9か国の小・中学生用教科書による健康増進のために. 第26回日本国際保健医療学会学術大会, 2011.

A. 研究課題の概要

1. ヘリコバクタ・ピロリ感染率と慢性萎縮性胃炎有病率の国際比較研究

日本、中国、中米(ドミニカ共和国)、及び東アフリカ(タンザニア)の胃癌死亡率(/100,000)は、それぞれ、38.5、29.3、8.2 及び5.5 と異なっており、この胃癌死亡率の差が、人種、あるいは環境や国に起因するのかを研究することは、胃癌の発生要因を解明し、ひいては胃癌を予防するためには不可欠です。従来より、胃癌発生には、食生活や食習慣、及び環境などが関与しているといわれていますが、人種による違いもこれらの諸要因と交絡しており、胃癌の発生要因を解明するためには民族疫学的アプローチも有用な方法と思われます。これまで、胃癌の発生要因を解明するため、胃癌の前病変であると考えられている慢性萎縮性胃炎や慢性萎縮性胃炎と深く関係している、H. pylori 感染に関して、日本、中国、タンザニア連合共和国、及びドミニカ共和国の4か国で健康調査を実施し、比較検討を行ってきました。直近の調査結果は、以下の通りです。

1-1 H. pylori感染率および慢性萎縮性胃炎(CAG)有病率

(1) 小児(15歳未満)調査

0~5歳においては、H. pylori感染率及び慢性萎縮性胃炎有病率にドミニカ共和国(ド国)及びタンザニアの2国間において有意な差は認められなかったが、5~10歳においては、H. pylori感染率は、ドミニカ共和国、及びタンザニアにおいてそれぞれ45.1%、及び63.2%であり、10~15歳においては、58.4%及び75.2%であり、小児の同年齢階級におけるH. pylori感染率はタンザニアにおいて有意に高かった。同様に、慢性萎縮性胃炎も、ドミニカ共和国とタンザニア間で、5~10歳において9.1%及び28.6%、また10~15歳において15.8%及び24.3%とタンザニアでの慢性萎縮性胃炎の有病が高い傾向を示していました。

(2) 成人(高齢者を含む)調査

ド国での追加調査におけるH. pylori感染率は、男性(40歳未満、40歳以上)及び女性(40歳未満、40歳以上)において、それぞれ(47.0%、68.8%)、及び(42.3%、43.8%)であり、男性においてのみ年齢階級間で有意な差が見られた。一方、同調査における慢性萎縮性胃炎有病率は、男性(40歳未満、40歳以上)及び女性(40歳未満、40歳以上)において、それぞれ(8.2%、20.0%)及び(13.4%、10.0%)であり、ともに有意な差は認められませんでした。一方、中国福建省の地域住民(平均年齢46.5歳)における調査において、H. pylori感染率は、長楽市では、33.0%であり、廈門市同安区では、23.9%($p < 0.05$)でありました。また、CAG有病率は、長楽市では、7.1%、廈門市同安区では4.9%(N.S.)

でありました。本研究のH. pylori感染率は、著者らが1996~1997年に中国河北省で実施した調査(H. pylori感染率; ~70%)と大きく異なっており、これらの成因を食生活、食習慣を含めた生活習慣及び生活環境より精査しましたが、差異の成因は明らかにすることができませんでした。

1-2 CagA抗体陽性率

H. pylori菌の病原性の指標になるCagA抗体の測定を保存血清(タンザニア(2001年)、中国(1996年)、日本(1993年))を用いて実施しました。その結果、CagA抗体陽性率は、タンザニア(2001年)においては、89.8%、及び中国(1996年)においては、54.0%、並びに日本(1993年)においては、63.8%と大きく異なっていました。

1-3 慢性萎縮性胃炎に及ぼす生活習慣、生活環境、上部消化管疾患症状および既往歴、血清ガストリン値、などの寄与度ロジスティック回帰分析を実施した結果、調査対象国(人種・民族)、年齢、H. pylori 感染、及び血清ガストリン値の4因子が慢性萎縮性胃炎の罹患に関与していることが示唆されました。今後さらに詳細に4か国間で検討を加え、これら4か国間における胃癌と関連していると考えられている、H. pylori 感染率や慢性萎縮性胃炎有病率の差異が、人種、社会経済環境、及び食生活、食習慣を含む生活習慣などの要因とどのように関連しているかを明らかにしていくとともに、これら4か国の他に、ベトナム、タイ、モンゴルなどにおいても健康調査を実施し、これまで得られたデータをより信頼性の高いものにしたと考えております。

2. 地域、及び職場における胃癌検診の効率化に関する研究

地域、及び職場における胃癌検診には、バリウムを使用した胃透視(直接X線撮影、間接X線撮影)、内視鏡による胃検診、さらに血清ペプシノゲン法による血液による胃検診などが実施されています。それぞれ一長一短ありますが、これらのうち、集団検診に適していると考えられているX線(胃透視)と血液(血清ペプシノゲン)による胃検診を比較、検討することにより、よりよい胃癌集団検診を確立することを目的に研究を進めております。

3. 血清ペプシノゲン法と間接X線による胃癌検診の比較検討

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

主な胃がん検査の特徴

検査	集団検診	費用(O 健診センター)	検査時間	検査精度
X 線(胃透視)	適している	比較的安い (直接:10000 円、間接:4000 円)	5~10 分	一次検査として優れている
内視鏡(胃カメラ)	適さない	高い(13400 円)	10~30 分	精密検査として優れている
血清ペプシノゲン測定	適している	安い(2500 円)	採血のみ	単独でも有効であるが、X 線検査や内視鏡検査と組み合わせ実施や検診間隔の工夫でさらにより

4. 混合有機溶剤の神経毒性増強メカニズムの解明

混合有機溶剤である塗料や接着剤には、ほとんどの場合、多くの有害化学物質が入っていますが、これらの混合有機溶剤の毒性は、相加的、あるいは相乗的に増強されることがあります。しかし、これらの混合有機溶剤による労災認定においては、「塗料中毒」「シンナー中毒」として認定されることはなく、「トルエン中毒」、「キシレン中毒」等の単独有機溶剤名で認定される傾向があります。しかし、上述しましたように、実際の産業職場においては、混合有機溶剤で使用するものがほとんどです。これらの現状を考慮しますと、単独有機溶剤曝露と混合有機溶剤曝露の神経毒性増強メカニズムを解明することは、有機溶剤中毒の予防に寄与するばかりでなく、より生体影響の少ない有機溶剤の組み合わせによる塗料や接着剤の新製品の開発にもつながるものと思われます。混合有機溶剤の神経増強作用の一例をあげますと、メチルエチルケトン(MEK)へキサカーボン化合物類(ノルマルヘキサン・メチル-n-ブチルケトン・2,5-ヘキサジオン)の神経毒性とハロアルカン(四塩化炭素とトリクロロメタン)溶剤類の肝臓・腎臓毒性を増強することが知られています。また、へキサカーボン類の神経毒性の増強作用は、3種類のいずれのへキサカーボン類についても動物実験で確かめられています。また、過去に個人的、あるいは職業的曝露があった場合、それまでに曝露されていた溶剤の組成が変更された後に、ヒトにおいて末梢神経障害が認められた、との報告があります。この増強作用が起こるメカニズムは明らかにされていませんが、混合有機溶剤の一つが、他の有機溶剤の関連酸化酵素を誘導することにより、有害有機溶剤による毒性が増強するのではないかと、いわれています。単独で使用する場合には、比較的毒性が低い溶剤であっても、それらが混合して使用されるときには、毒性が増強されることがあることを産業現場や事業場に十分に周知し、衛生教育の充実を図ることも有機溶剤中毒の予防には重要です。

5. 中小事業場におけるメンタルヘルス活動の実態解明及びそれらの事業場におけるメンタルヘルス活動の進め方に関する研究

一般に、中小企業は、大企業に比べ労働衛生管理は、遅れていますが、とりわけメンタルヘルス分野の活動は、これらの中小企業においては、なおざりにされていることが多いと言われています。悲しいことに、昨年(2010

年)1年間の自殺者数は31,690人に達し、1998年にはじめて年間の自殺者数が3万人を超えて以来、13年連続で毎年3万人以上の方が自ら命を絶っています。これらの自殺の原因は様々ですが、リストラ、抑うつ状態、過労なども原因としてあげられ、これらの要因は仕事と密接に関係しています。したがって、種々のメンタルヘルス対策を講じることにより、これらの自殺を未然に防止し、労働者を守るとともに、事業場の労働衛生の向上に寄与することは非常に重要なことであると思われます。大企業と比較し、労働衛生活動、とりわけメンタルヘルス対策が進んでいないと思われる中小企業におけるメンタルヘルス活動やメンタルヘルスに関する認識を調査し、中小企業におけるメンタルヘルス活動の実態を明らかにしたいと考えています。さらに、それらの資料を基に、中小企業に求められているメンタルヘルス活動を充実、実践し、それらの活動の介入効果(カウンセリング、個別ならびに集団に対するメンタルヘルス教育による介入、健診時のメンタルヘルス教育、事後措置、など)を明らかにするため、研究を推進しています。本研究は、自記式アンケート、及び聞き取りアンケート調査、事例対照研究、並びに管理者、及び一般従業員に対するメンタルヘルス教育に介入し効果判定を行うことにより実施しています。

6. 社会貢献

本講座は、育成医学講座および女性・生殖医学講座と協力して、平成22年度より環境省が実施している子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)を行なっております。本調査は、全国で10万組の子どもたちとそのご両親に参加していただく大規模な疫学調査であり、全国15ユニットセンター(本学は、南九州・沖縄ユニットセンターに属しています)において、妊娠初期、中期、分娩時、お子さんの誕生後、小児が13歳の誕生日を迎えるまで、定期的に健康状態を確認させていただき、環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的に実施されています。本調査は、10万組の子どもたちとそのご両親をリクルートするのに3年、リクルートした母親から生まれたお子さんが13歳の誕生日を迎えるまでフォローアップを行い、その後、データの分析、解析を行なった後、研究成果を公表する計画になっております。したがって、調査開始から調査終了まで20年以上を要することになりま

す。

平成 22 年度に開始されたエコチル調査は、平成 23 年 1 月から全国で順次リクルートが開始され、平成 23 年度末(平成 24 年 3 月 31 日)現在、30,046 人の母親が参加しています。琉球大学が担当している調査地域は宮古島市であり、これまで順調にリクルートが行われ、平成 23 年度末現在、324 人の母親の協力を得て、調査を進めております。同時に、調査開始後に誕生したお子さんの生後 1 か月調査、生後 6 か月調査、生後 1 歳時の調査が進行中です。

このような国家プロジェクトである大規模疫学調査(10 万人)に本学および本講座が積極的に関わり、ヒトへの化学物質の曝露が身体発育、先天異常、性分化の異常、精神神経発達障害、免疫系の異常、代謝・内分泌系の異常などの子どもへの健康影響があるかを明らかにし、未来の子どもの健康の保持・増進と良質な環境の醸成に寄与できる調査研究にするために鋭意努力しているところです。

7. 地域住民の行動変容を目指した沖縄型食事による介入研究：チャンプルスタディ

伝統的沖縄型食事パターンに焦点をあて、地域住民の食事行動の変容を目指している。アウトカムとして、体重、血圧などに焦点をあて、減塩・野菜摂取による食事行動の変容が与える効果と有効性について地域住民を対象に無作為割付比較試験による介入研究を実施している。

本研究は、沖縄県住民の循環器疾患のリスクの低減を介して、沖縄県の健康長寿の再生を最終的な目標にし

ている。

本研究は、琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学講座、附属病院検査部、東京大学大学院医学系研究科との共同研究である。

8. 戦後沖縄の栄養転換による健康への影響 -島嶼環境に着目して-

戦後沖縄の平均寿命の伸びは近年、大きく低下しているが、その伸長の要因は社会経済的環境やソーシャルキャピタルの著しい変化に起因するという指摘がある。1948-1964 年の沖縄県住民の出生コホート群の学童期(6 歳-12 歳)に体重増加が急進し、栄養転換期の脂質摂取の増加時期(1966-1972)とほぼ重なっていることが見いだされた。社会経済的環境の変化により、低栄養の状態から過栄養の状態に、「栄養転換」が起こるという概念が国際保健学分野の研究者から提唱されており、この概念に基づく世界レベルでの実証研究がなされている。

近年、沖縄における栄養転換は、脂質だけではなく食塩摂取においても存在する可能性があり、沖縄若年者の食塩摂取が全国に接近傾向にある。沖縄県民の食塩摂取量は全国で最も低い水準にあるが、若年者の上昇は健康面における懸念要因である。若年者の食塩摂取の上昇は、日本復帰後に見いだされているが、このような外的な社会環境から由来する栄養素摂取の変化と健康との関連性について、「島嶼地域」としての沖縄をモデルとした実証研究を継続している。

本研究は、琉球大学国際沖縄研究所との共同研究である。

B. 研究業績

原 著

OI11001 : Katsumata Y, Todoriki H, Yasura S, Dodge HH. Timed up and go test predicts cognitive decline (A) in healthy adults aged 80 and older in Okinawa: Keys to Optimal Cognitive Aging (KOCO) Project. J Am Geriatr Soc 2011;59:2188-9.

OD11001 : Kusunoki M, Misumi J, Shimada T, Aoki K, Matsuo N, Sumiyoshi H, Yamaguchi T, Yoshioka H. (B) Long-term administration of the fungus toxin, sterigmatocystin, induces intestinal metaplasia and increases the proliferative activity of PCNA, p53, and MDM2 in the gastric mucosa of aged Mongolian gerbils. EHPM 2011;16:224-31.

総 説

RD11001: 青木一雄: 有機溶剤中毒による末梢神経障害を防止に向けて. 末梢神経, 22:132-141, 2011. (B)

国内学会発表

PD11001: 等々力 英美: 地域変遷から沖縄の魅力を考える - 沖縄は日本の未来の鏡?-. 第 1 回地域医療を学ぶための学生セミナー2011 in おきなわ, 2011.

PD11002: 等々力 英美: 地域農産物に指向したソーシャルマーケティングと 地域の健康再生・創造ネットワーク

クの可能性 (チャンプルースタディのエビデンスを基礎に), 平成 23 年度ワーキンググループ研究助成事業報告書, 那覇市, 2011.

PD11003: 大屋祐輔, 等々力 英美: 栄養指導の取り組みと成果 パターン食の介入は有効か? チャンプルースタディの経験より. 日本高血圧学会総会, 宇都宮市, 2011.

PD11004: 等々力 英美, 大屋祐輔, 佐々木 敏: 短期的食事介入に継続した長期的情報介入による介入効果は持続するか? -血圧および体重変動:チャンプルースタディ 4 の結果より-. 沖縄県公衆衛生学会, 那覇市, 2011.

PD11005: 白井こころ, 等々力 英美, 菖蒲川 由郷, Ichiro Kawachi, 三澤仁平, 近藤克則: 沖縄地域におけるソーシャル・キャピタル (SC) と主観的健康状態との関係. 沖縄県公衆衛生学会, 那覇市, 2011.

PD11006: 等々力 英美, 大屋祐輔, 佐々木 敏: 短期的食事介入に継続した長期的情報介入による介入効果は持続するか? -血圧および体重変動:チャンプルースタディの結果より-. 沖縄県公衆衛生学会, 那覇市, 2011.

その他の刊行物

MD11001: 等々力 英美: 沖縄野菜をふんだんに使用した伝統食による「チャンプルースタディ」と「ソーシャルマーケティング」, 野菜情報, 2-3, 2011.

MD11002: 白井こころ, 等々力 英美: 沖縄地域における調査分析のための地域基礎検討と認知症の社会的決定要因の検討, 厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業・介護ベンチマーク指定研究事業) 介護保険の総合的政策評価ベンチマーク・システムの開発 分担研究報告書, 179-183, 2011.

MD11003: 等々力 英美, 白井こころ: 今帰仁, 南城市の基本特性と調査方法, 介護保険の総合的政策評価ベンチマーク・システムの開発 分担研究報告書, 厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業・介護ベンチマーク指定研究事業), 184-185, 2011.

MD11004: 等々力 英美: チャンプルースタディ 沖縄伝統的食事パターンの血圧への影響 (解説). 日本医事新報, 4544:48-49, 2011.

法医学講座

A. 研究課題の概要

1. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究 (井濱容子)

ダムの取水口に上肢を吸引されて死亡した症例を経験し、現在、その死のメカニズムを明らかにするために動物実験モデルを作製して研究を行っている。研究の第一段階としてラットの下肢に強い陰圧を負荷したところ、30分程度の短い陰圧負荷にもかかわらず組織学的に筋細胞に変性が確認された。一般に、虚血による筋変性が組織学的に確認されるのは1時間程度以降であるとされており、虚血モデルに比較して陰圧負荷モデルにおいて早期から組織学的変化が認められた理由として、陰圧そのものが直接的に筋細胞に傷害を与えている可能性が考えられる。今後は、局所への陰圧負荷が循環動態に与える影響について研究をすすめていく。

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、データの蓄積を行なうとともに最新の分析機器である高速液体クロマトグ

ラフ - 質量分析計やガスクロマトグラフ - 質量分析計、キャピラリー電気泳動 - 質量分析計などを用いて、より高感度で信頼できる分析法を開発し、実際例に応用することを検討する。

3. 海洋法医学的研究 (井濱容子, 宮崎哲次)

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

4. 法医病理学的研究 (井濱容子, 宮崎哲次)

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

B. 研究業績

原 著

OD11001: 井濱容子, 二宮賢司, 深沢真希, 永井 匠, 福家千昭, 宮崎哲次: 沖縄県における他殺事例の検討. (B)
Acta Crim. Japon, 77: 114-122, 2011.

症 例 報 告

CD11001: 石川恵理, 伊関 憲, 清野慶子, 林田昌子, 岩下義明, 福家千昭: 塩化カルシウムが著効したジルチアゼムなどの大量服薬の2症例. 日本救急医学会雑誌, 22: 236-242, 2011.

CD11002: 榎戸正則, 伊関 憲, 福家千昭, 佐多晶子, 高橋徹也, 林田昌子, 清野慶子, 篠崎克洋, 大谷浩一: (B)
低容量のドパミン投与により治療したクレゾール中毒の一例. 山形医学, 29: 63-69, 2011.

CD11003: 中村雄太, 井濱容子, 二宮賢司, 深沢真希, 永井 匠, 福家千昭, 宮崎哲次: 大型貨物船と小型漁船 (B)
の衝突事故によって死亡した3例. 法医学の実際と研究, 54: 241-245, 2011.

総 説

RD11001: 三瀬雅史, 波多野 弥生, 遠藤容子, 黒木 由美子, 福家千昭, 白川洋一, 吉岡敏治: グリホサート (B)
製剤による急性中毒症例の疫学的解析. 中毒研究, 24: 69-72, 2011.

国際学会発表

- PI11001: Ihama Y, Ninomiya K, Fukasawa M, Nagai T, Fuke C, Miyazaki T. Pregnancy-related maternal deaths in Okinawa, Japan, from 2002 to 2010. The 8th International Symposium Advances in Legal Medicine (ISALM). September 26-30, 2011. Frankfurt, Germany.
- PI11002: Ninomiya K, Ihama Y, Fukasawa M, Nagai T, Fuke C, Miyazaki T. Experimental study of injury caused by locally applied negative pressure. The 8th International Symposium Advances in Legal Medicine (ISALM). September 26-30, 2011. Frankfurt, Germany.
- PI11003: Hayashi T, Ikematsu K, Ihama Y, Ago K, Ago M, Miyazaki T, Nakasono I, Ogata M. Child abuse induces changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. The 8th International Symposium Advances in Legal Medicine (ISALM). September 26-30, 2011. Frankfurt, Germany.

国内学会発表

- PD11001: 宮崎哲次: 特別講演 I 沖縄における海の事例について. 第 95 次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌, 65:38-41, 2011.
- PD11002: 二宮賢司, 井濱容子, 深沢真希, 永井 匠, 福家千昭, 宮崎哲次: An autopsy case of decompression sickness. 第 95 次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌, 65:100, 2011.
- PD11003: 深沢真希, 井濱容子, 二宮賢司, 永井 匠, 福家千昭, 宮崎哲次: An autopsy case of spontaneous coronary artery dissection during postpartum period. 第 95 次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌, 65:101, 2011.
- PD11004: 林 敬人, 井濱容子, 久保秀通, 吾郷一利, 吾郷 美保子, 宮崎哲次, 池松和哉, 安部優樹, 中園一郎, 小片 守: 副腎糖質コルチコイド系の変化に基づく虐待の法医病理学的証明と虐待期間推定. 第 95 次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌, 65:52, 2011.
- PD11005: 吾郷 美保子, 福家千昭, 林 敬人, 吾郷一利, 中島弘志, 宮崎哲次, 小片 守: トリクロロホン乳剤摂取による中毒死事例の中毒学的・組織病理学的分析. 第 95 次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌, 65:65, 2011.
- PD11006: 福家千昭, 伊関 憲, 二宮賢司, 深沢真希, 井濱容子, 宮崎哲次: キャピラリー電気泳動分析法によるメトホルミンの定量分析と応用. 第 33 回日本中毒学会総会・学術集会. 中毒研究, 24:364, 2011.
- PD11007: 福家千昭, 永井 匠, 深沢真希, 二宮賢司, 井濱容子, 宮崎哲次: スミバッサ中毒の一例. 第 61 回日本法医学会学術九州地方集会. 要旨集, 32, 2011.
- PD11008: 永井 匠, 福家千昭, 深沢真希, 二宮賢司, 井濱容子, 宮崎哲次: メソミル中毒試料より発せられる臭気に関する研究. 第 61 回日本法医学会学術九州地方集会. 要旨集, 35, 2011.
- PD11009: 健山正男, 井濱容子, 深沢真希, 錦戸雅春, 田里大介, 仲村秀太, 原永修作, 比嘉 太, 藤田次郎, 宮崎哲次: 剖検例における長期 ART 患者の動脈硬化の病理学的検討. 日本エイズ学会. 日本エイズ学会誌, 13(4):359, 2011.

免疫学講座

A. 研究課題の概要

1. 抗体医薬開発に関する研究(田中勇悦, 齊藤峰輝)

HIV-1 や HTLV-I 感染症に対応するための治療抗体開発を進めている。HIV 感染に対しては, CXCR4 分子を認識する抗体が CXCR4 親和性 HIV のみならず CCR5 親和性 HIV 感染をも阻止することを発見し, 特許を申請している。また, OX40 抗体が HTLV-I 感染細胞の制御を目的として有用であることをつかんでいる。さらに, HTLV-I 中和抗体が *in vitro* ではあるが, 初感染のみならず, 感染後の HTLV-I 抑制にも働いていることを発見し, そのメカニズムを検討している。

2. 新たなヒト樹状細胞の分化誘導に関する研究(田中勇悦, 齊藤峰輝)

試験管内でヒト単球から樹状細胞を分化培養する方法について, より機能的な樹状細胞の培養方法の検討を重ねている。独自に開発した最新の方法は, 未精製末梢血単核球(PBMC)そのままを IL-4, GM-CSF と IFN- β の混合サイトカインを用いて培養する方法であり, 2 日以内に成熟樹状細胞を調製することが可能となった。特許申請中であり, 今後癌治療や感染症治療における臨床への応用を期待している。

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, 齊藤峰輝)

TNF スーパーファミリー分子の一つである 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 細胞に発現する副刺激分子である 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, ヒトの OX40L に対する特異的抗体を世界で初めて作製し, OX40L 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, OX40 と OX40L の高感度定量 ELISA を開発した。一方, HIV-1 感染において, OX40L の刺激は活性化 T 細胞集団に β ケモカインを誘導し, その結果 CCR5 指向性 HIV-1 の感染増殖を効率的に阻止することを見いだしている。OX40L をどのように調製するか, その誘導法についても検討を重ねている。

4. HTLV-I の感染免疫ワクチンと HTLV-I 関連発がんや HAM/TSP 発症の分子機構の解明(齊藤峰輝, 田中勇悦)

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や Tax と呼ばれる発がん関連分子について, 国内外の共同研究を行っている。また, HTLV-I プロウイルスマイナス鎖によってコードされる HTLV-I bZIP factor (HBZ) が HTLV-I 関連疾患発症にどのように関与するのかについて詳細に検討するため, 抗 HBZ 単クローン抗体の作製を継続し病態との関連を解析している。

5. ヒト化マウスの感染免疫学への応用(田中勇悦, 齊藤峰輝)

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。このマウスにヒト免疫細胞を移植することによってヒト細胞がマウス体内で生存し機能するキメラマウス(ヒト化マウス)を作製できる。本実験系は, *in vivo* における HIV-1 や HTLV-I のヒト感染症モデルとなることから, 病原性微生物に対する薬剤やワクチンの検討, さらに感染防御機構の解明に役立つ動物モデルと期待されている。本研究室では, このヒト化マウスにおいて, ヒトの機能的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すでに樹立した。この方法によりワクチン開発など新しい高度な免疫学研究への発展が期待される。このヒト化マウスに樹状細胞を用いて HIV-1 を免疫すると HIV-1 抗原に対するヒト感染防御応答が誘導できる。その主な防御メカニズムは, ヘルパー T 細胞免疫応答に起因する。この免疫応答に関与する因子の解明や応用方法について研究を進めている。また, ヒト化マウスを用いた HTLV-I 感染モデルも作製が可能であり, 感染実験に成功している。

B. 研究業績

原 著

OI11001: Kitazono T, Okazaki T, Araya N, Yamano Y, Yamada Y, Nakamura T, Tanaka Y, Inoue M, Ozaki S. (A)
Advantage of higher-avidity CTL specific for Tax against human T-lymphotropic virus-1 infected cells and tumors. *Cell Immunol.* 2011; 272(1): 11-17.

OI11002: Adachi T, Tanaka R, Kodama A, Saito M, Takahashi Y, Ansari AA, Tanaka Y. Identification of (A)
an unique CXCR4 epitope whose ligation inhibits infection by both CXCR4 and CCR5 tropic human immunodeficiency type-I viruses. *Retrovirology.* 2011; 8: 84.

- OI11003: Shibata Y, Tanaka Y, Gohda J, Inoue J. Activation of the I κ B kinase complex by HTLV-1 Tax requires cytosolic factors involved in Tax-induced polyubiquitination. *J Biochem.* 2011; 150(6): 679-686. (A)
- OI11004: Alberti C, Cartier L, Valenzuela MA, Puente J, Tanaka Y, Ramirez E. Molecular and Clinical Effects of Betamethasone in Human T-cell Lymphotropic Virus Type-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Patients. *J Med Virol.* 2011; 83(9): 1641-1649. (A)
- OI11005: Ndhlovu LC, Leal FE, Hasenkrug AM, Jha AR, Carvalho KI, Eccles-James IG, Bruno FR, Vieira RG, Tork VA, Chew GM, Jones RB, Tanaka Y, Neto WK, Sanabani SS, Ostrowski MA, Segurado AC, Nixon DF, Kallas EG. HTLV-1 Tax Specific CD8+ T Cells Express Low Levels of Tim-3 in HTLV-1 Infection: Implications for Progression to Neurological Complications. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5(4): e1030. (A)
- OI11006: Belrose G, Gross A, Olindo S, Lezin A, Dueymes M, Komla-Soukha I, Smadja D, Tanaka Y, Willeams L, Mesnard JM, Peloponese JM Jr, Cesaire R. Effects of valproate on Tax and HBZ expression in HTLV-1 and HAM/TSP T lymphocytes. *Blood.* 2011; 118(9): 2483-2491. (A)
- OI11007: Rende F, Cavallari I, Corradin A, Silic-Benussi M, Toulza F, Toffolo GM, Tanaka Y, Jacobson S, Taylor GP, D'Agostino DM, Bangham CR, Ciminale V. Kinetics and intracellular compartmentalization of HTLV-1 gene expression: nuclear retention of HBZ mRNA. *Blood.* 2011; 117(18): 4855-4859. (A)
- OI11008: Yoshii H, Kamiyama H, Goto K, Oishi K, Katunuma N, Tanaka Y, Hayashi H, Matsuyama T, Sato H, Yamamoto N, Kubo Y. CD4-independent human immunodeficiency virus infection involves participation of endocytosis and cathepsin B. *PLoS One.* 2011; 6(4): e19352. (A)
- OI11009: Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Reduced Tim-3 Expression on Human T-lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Tax-specific Cytotoxic T Lymphocytes in HTLV-I Infection. *J Infect Dis.* 2011; 203(7): 948-959. (A)
- OI11010: Pedroza-Gonzalez A, Xu K, Wu TC, Asporid C, Tindle S, Marches F, Gallegos M, Burton EC, Savino D, Hori T, Tanaka Y, Zurawski S, Zurawski G, Bover L, Liu YJ, Banchereau J, Palucka AK. Thymic stromal lymphopoietin fosters human breast tumor growth by promoting type 2 inflammation. *J Exp Med.* 2011; 208(3): 479-490. (A)
- OI11011: Oh U, McCormick MJ, Datta D, Turner RV, Bobb K, Monie DD, Sliskovic DR, Tanaka Y, Zhang J, Meshulam J, Jacobson S. Inhibition of immune activation by a novel nuclear factor-kappa B inhibitor in HTLV-1 associated neurologic disease. *Blood.* 2011; 117(12): 3363-3369. (A)
- OI11012: Tsuruno C, Okuma K, Takahashi Y, Tanaka R, Tanaka Y, Takahama Y, Hamaguchi Y, Hamaguchi I, Yamaguchi K. A recombinant vesicular stomatitis virus encoding HIV-1 receptors and human OX40 ligand efficiently eliminates HIV-1-infected CD4-positive T cells expressing OX40. *Human Immunology.* 2011; 72(4): 295-304. (A)
- OI11013: Hieshima K, Nagakubo D, Shigeta A, Tanaka Y, Hoshino H, Tsukasaki K, Yamada Y, Yoshie O. c-Maf suppresses human T-cell leukemia virus type 1 Tax by competing for CREB-binding protein. *Cancer Sci.* 2011; 102(4): 890-894. (A)
- OI11014: Yamamoto K, Ishida T, Nakano K, Yamagishi M, Yamochi T, Tanaka Y, Furukawa Y, Nakamura Y, Watanabe T. SMYD3 interacts with HTLV-1 Tax and regulates subcellular localization of Tax. *Cancer Sci.* 2011; 102(1): 260-266. (A)

国際学会発表

- PI11001: R. Cesaire, G. Belrose, A. Gross, S. Olindo, A. Lezin, M. Dueymes, D. Smadja, Y. Tanaka, L. Willems, J. Mesnard, J. Peloponese. OPPOSITE EFFECT OF VALPROATE ON TAX AND HBZ EXPRESSION IN T-LYMPHOCYTES FROM HTLV-1 ASYMPTOMATIC CARRIERS AND HAM/TSP PATIENTS. The Unlimited World of Microbes. XV International Congress of Virology. Sapporo, Japan. September 11-16, 2011:56.
- PI11002: K. Nakano, T. Ando, T. Ishida, T. Ohsugi, Y. Tanaka, T. Watanabe. A NOVEL FUNCTION OF HTLV-1 REX IN INHIBITION OF THE HOST MRNA SURVEILLANCE MECHANISM(NMD) FOR PROTECTION OF THE VIRAL GENOMIC MRNA. The Unlimited World of Microbes. XV International Congress of Virology. Sapporo, Japan. September 11-16, 2011:113.
- PI11003: H. Iha, E. Ikebe, A. Kawaguchi, S. Taguchi, A. Nishizono, Y. Tanaka, H. Sawa, M. Ogata, M. Hori, J. Fujisawa, H. Hasegawa. MOLECULAR CHAPERON INHIBITR-BASED TREATMENT AGAINST ATL:ITS IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION. The Unlimited World of Microbes. XV International Congress of Virology. Sapporo, Japan. September 11-16, 2011:151.
- PI11004: M. Saito, R. Tanaka, A. Kodama, T. Matsuzaki, M. Suehara, Y. Tanaka. Successful development of novel monoclonal antibodies against HTLV-1 bZIP factor and their applications in studying the pathogenesis of HAM/TSP. Proceeding: 15th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses. Leuven, Belgium. Jan 5-8, 2011:81.

国内学会発表

- PD11001: 田中 勇悦, 児玉 晃, 西澤 雅子, 杉浦 互, 田中 礼子: CXCR4 架橋による CXCR4 および CCR5 親和性 HIV-1 の感染制御. 第 25 回エイズ学会学術集会・総会抄録集, 340(164), 東京, 2011. 11. 30-12. 2.
- PD11002: 大隈 和, 深川 耕次, 高馬 卓也, 渡辺 哲, 田中 勇悦, 山本 直樹, 浜口 功: ヒト化 NOG マウスを用いた R5 HIV-1 標的組換え VSV の薬効性評価. 第 25 回エイズ学会学術集会・総会抄録集, 365(189), 東京, 2011. 11. 30-12. 2.
- PD11003: 久保 嘉直, 神山 陽香, 鹿子木 桂, 田中 勇悦, 林 日出喜, 松山 俊文, 佐藤 裕徳, 山本 直樹: エンドソームに局在する宿主自然免疫因子による HIV-1 増殖抑制. 第 25 回エイズ学会学術集会・総会抄録集, 369(193), 東京, 2011. 11. 30-12. 2.
- PD11004: 今村 志穂子, 田中 礼子, 田中 勇悦: HIV-1 感染診断用 p24 抗原イムノクロマトの高感度化. 第 25 回エイズ学会学術集会・総会抄録集, 336(160), 東京, 2011. 11. 30-12. 2.
- PD11005: 田中 勇悦, 田中 礼子, 齊藤 峰輝, 神奈木 真理: HTLV-I 中和抗体による HTLV-I 感染阻害と細胞不死化の監視: 予防ワクチン開発の基盤. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会記録, 149, 千葉, 2011. 11. 27-29.
- PD11006: 齊藤 峰輝, 田中 礼子, 松崎 敏男, 末原 雅人, 田中 勇悦: HTLV-1 マイナス鎖にコードされる HBZ の HTLV-1 関連脊髄症における病因的意義. 第 52 回日本神経学会学術大会, プログラム・抄録集, 272, 名古屋, 2011. 5. 18-20.
- PD11007: 齊藤 峰輝, 田中 礼子, 児玉 晃, 田中 勇悦: HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における OX40 陽性細胞の解析と HTLV-1 感染ヒト化マウス作製の試み. 第 64 回日本細菌学会九州支部総会・第 48 回日本ウイルス学会九州支部総会, プログラム・抄録集, 28, 北九州, 2011. 8. 26-27.
- PD11008: 齊藤 峰輝, 田中 礼子, 児玉 晃, 田中 勇悦: ヒトリンパ球移植免疫不全マウス (hu-PBL-SCID) を用いた新規 HTLV-1 感染動物モデル作製の試み. 第 4 回 HTLV-1 研究会, プログラム・抄録集, 37, 東京, 2011. 9. 18-19.

PD11009: 齊藤 峰輝, 田中 礼子, 田中 勇悦: HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における HBZ 遺伝子発現の意義. 第 23 回日本神経免疫学会学術集会, プログラム・抄録集, 70, 東京, 2011. 9. 15-17.

遺伝医学講座

A. 研究課題の概要

1) 三角頭蓋を呈する症候群の原因解析

Opitz trigonocephaly C 症候群 (OTCS) の原因において、遺伝子 CD96 (TACTILE) を特定し、解析を行っている。遺伝子機能解析により、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、また、ラミニンなどの細胞外基質タンパクと反応することが判明した。日本人 OTCS 患児のミスセンス変異により生じる変異タンパクについても局在、in vitro での機能変化の解析を行った。

日本人 OTCS 患児、海外 OTCS 患児についてダイレクトシーケンス法による CD96 遺伝子解析を継続して行ったが、新たな変異解析法として高精度融解曲線分析法による CD96 遺伝子スキニングシステムを構築した。また、新規原因遺伝子同定を目的として、次世代シーケンサ (SOLiD4, GAIIX) を使用したホールエクソーム解析を行い、OpitzC 様症候群 (Bohring-Opitz 症候群) の新たな原因遺伝子 ASXL1 の欠失変異等を同定した。加えて、両遺伝子変異を認めない患児のホールエクソーム解析を継続して行った。

2) 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行っている。切断点をカバーする BAC contig より、FISH 解析、cosmid/plasmid サブクローンの構造・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、切断点近傍にマップされる新規遺伝子を発見した。

他の染色体切断点解析に関して、微小な欠失等の有無を確認するためアレイ CGH を行い、コピー数解析を行ったところ、欠失等は検出できなかったが、SKY 法による網羅的染色体転座解析において、新たに 8 番染色体への転座が確認されたため、BAC クローンをを用いた詳細な切断点解析を行っている。

3) Aarskog 症候群および自閉症スペクトラム、広汎性発達障害の遺伝子解析

Aarskog 症候群および自閉症スペクトラム患児での遺伝子変異を効率良く検出することを目的として、高精度融解曲線分析法を用いた遺伝子スキニングシステムを構築している。

Aarskog 症候群 (AAS) では散発例を含む患児 18 人を解析し、8 種類の新規変異を FGD1 遺伝子に確認した。一部の AAS 患児では行動異常が認められることが以前より指摘されているが、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)、Asperger

症候群 (DSM-IV の診断基準による) を伴う Aarskog 症候群患児にも FGD1 の変異を確認している。現在、FGD1 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 FGD1 遺伝子解析、変異 FGD1 の機能解析を継続している。

自閉症スペクトラムと診断された患児 62 人について自閉症スペクトラム感受性遺伝子の変異解析を行い、これまでに、多数のイントロン内多型、エクソン内多型を認めている。エクソン内多型には患児にしか検出されない新規の多型が複数含まれている。現在、多型と自閉様行動との関連について解析中である。(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)。

4) 効率の良い遺伝子変異スクリーニング法の開発

遺伝子の変異、多型を効率よく、かつ再現性高く検出できる系の構築を行っている。既知、未知の変異/多型を問わず検出できることを目的として、高精度融解曲線分析法 (HRM 法) を用いて全エクソンをスキニング出来る系を構築している。対象として、FGD1 遺伝子に加え、NLGN3, NLGN4X, CD96, cMet, Reelin 遺伝子についてスキニングシステム構築を行った。

5) 次世代シーケンサーを用いた疾患原因・病態解析

次世代シーケンサー (SOLiD4 等) を用い、原因不明の遺伝性疾患の原因特定を行っている。Long-PCR やカスタムアレイを用いた候補領域濃縮後の paired-end 解析による SNP, indel, 構造異常検出に加え、Agilent, Roche (Nimblegen), illumina が提供するエクソキャプチャーシステムを使用したホールエクソーム解析も行った。また、次世代シーケンサーを効率よく使用するための新しい方法の開発や次世代データの 3 次解析用プログラムの作成も行った。

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いる。骨・軟部腫瘍において MDK の役割を解明し、腫瘍マーカーとしての診断的価値、治療のための標的分子としての有用性について検討を行っている。抗体、siRNA、低分子化合物を用いた MDK の機能、発現阻害により、骨肉腫細胞株 SaOS2 の細胞増殖抑制を引き起こすことをそれぞれの分子で確認した。(本研究は、整形外科学分野との共同研究である)

7) 遺伝性疾患データベース (UR-DBMS; University of the Ryukyus- Database for Malformation Syndrome) と遺伝性疾患診断支援ソフトウェア「Syndrome Finder」の改定とWEB公開

1992年から公開を開始した UR-DBMS と2003年から公開を開始した「Syndrome Finder」の日本語版を、2010

年4月から附属図書館のサーバーから公開を開始した。疾患名、症状、疾患解説などのデータ内容は、主にOMIMの最新情報をもとにほぼ毎日アップデートした(2012

年6月現在 Syndrome Finder 利用登録医師数は1500名である)。平均アクセス数は3,800/月である。

B. 研究業績

原 著

- OI11001: Okada I, Hamanoue H, Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura Ki, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, Saitu H: SMOC1 Is Essential for Ocular and Limb Development in Humans and Mice. *Am J Hum Genet*, 88:30-41, 2011. (A)
- OI11002: Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K-i, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou J-W, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, Bamshad MJ: Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet*, 155A:1511-1516, 2011. (A)
- OI11003: Hatin WI, Nur-Shafawati AR, Zahri MK, Xu S, Jin L, Tan SG, Rizman-Idid M, Zilfalil BA; HUGO Pan-Asian SNP Consortium: Population genetic structure of peninsular Malaysia Malay sub-ethnic groups. *PLoS One*, 6:e18312, 2011. (A)
- OI11004: Yang X, Xu S; HUGO Pan-Asian SNP Consortium; Indian Genome Variation Consortium: Identification of close relatives in the HUGO Pan-Asian SNP database. *PLoS One*, 6:e29502, 2011. (A)

総 説

- RD11001: 成富研二: オピッツ症候群「症候群ハンドブック」中山書店, 674, 2011. (B)
- RD11002: 要 匡: オピッツC症候群「症候群ハンドブック」中山書店, 666, 2011. (B)

国際学会発表

- PI11001: Kaname T, et al., Detection of a mutation in Lenz microphthalmia family by exome sequencing. 61st American Society of Human Genetics Annual Meeting, 18-21 October 2011, Montreal, Canad.

国内学会発表

- PD11001: 要 匡: 次世代シーケンサが拓く医療・医学の新時代. OKINAWA ライフサイエンスシンポジウムⅢ, 那覇, 2011. 1. 20.
- PD11002: 要 匡: 医学研究とバイオインフォマティクス. バイオインフォマティクス・フォーラム in 沖縄, 那覇, 2011, 2011. 6. 26.
- PD11003: 要 匡, 森田この美, 柳 久美子, 花房宏昭, 吉浦 孝一郎, 池松真也, 成富研二: Opitz 三角頭蓋症候群原因遺伝子 CD96 の PCR-HRM 法による変異スキニングシステム, 第 51 回日本先天異常学会学術集会, 東京, 2011. 7. 22-24.
- PD11004: 要 匡, 柳 久美子, 森田この美, 池松真也, 成富研二: 免疫グロブリンスーパーファミリーCD96 の

細胞外マトリックスタンパク質との反応性の検討. 第84回日本生化学会大会, 京都, 2011.9.21-24.

PD11005: 要 匡, 他: Lenz 小眼球症候群を呈する一家系の原因遺伝子解析, 第18回出生前診断研究会, 佐賀, 2011.10.1.

PD11006: 要 匡, 柳 久美子, 福嶋義光, 水野誠司, 吉浦 孝一郎, 新川詔夫, 成富研二: Opitz C 様症候群 (Bohring-Opitz 症候群 9) における ASXL1 遺伝子変異. 日本人類遺伝学会第56回大会, 千葉, 2011, 11.10-12.

PD11007: 柳 久美子, 要 匡, 岡本伸彦, 塚原正人, 黒澤健司, 泉川良範, 福嶋義光, 蒔田芳男, 近藤郁子, Ayca Altincik, 水野誠司, 伊藤靖典, 成富研二: Aarskog-Scott 症候群患児における FGD1 遺伝子変異(続報). 日本人類遺伝学会第56回大会, 千葉, 2011.11.10-12.

PD11008: 我那覇 章, 鈴木幹男, 成富研二, 要 匡, 柳 久美子, 宇佐美 真一: 沖縄県における前庭水管拡大症の遺伝学的検討. 日本人類遺伝学会第56回大会, 千葉, 2011.11.10-12.

PD11009: Kaname T: The practice of whole exome sequencing in two genetic diseases, X-linked recessive and autosomal dominant disorders. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011.12.13-16.

その他の刊行物

MD11001: Naritomi K: UR-DBMS (University of the Ryukyus-Database for Malformation Syndrome) Version 18. (Database for genetic diseases; electric publication), 2011.

MD11002: Naritomi K: Syndrome Finder 9. (Software for diagnosis of genetic diseases; electric publication), 2011.

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・高松玲佳(研究技官)・大学院生等)

これまで、数回の文科省基盤研究費を獲得し、また、厚労省からのがん研究費に関与する研究である。

薄切標本から直接 DNA, RNA を抽出できるマイクロダイセクション装置を利用して、従来より研究している以下の前癌病変に関する分子病理学的解析を継続研究している。すなわち、beta-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 c-Myc などシグナルを伝え、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 beta-catenin 遺伝子の変異が認められることを発見し、この変異がラットにおける大腸発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 beta-catenin 遺伝子変異が発癌の早期に起きる新規病変を発見し、beta-catenin accumulated crypts(BCAC)と命名した(Cancer Res 60: 3323-3327, 2000)。私達はこれらの病変が Bird により提唱された conventional な aberrant crypt foci (ACF) とは異なった細胞集団であることを明らかにし、BCAC が大腸前癌病変の 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、alcian blue(AB)染色陰性病変(mucin depleted foci, MDF)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 O6-メチルグアニンメチルトランスフェラーゼ遺伝子の発現低下を腫瘍内に認めている(Anticancer 26: 2829-2832, 2006)。こうした病変は Morson や Vologelstein らの提唱する大腸発癌過程が腺腫・癌連鎖仮説とは別に、de novo で発生していく仮説を呈した(On cology Report, 27, 1365-1370, 2012)。

また、特にヒト大腸癌におけるこうした前癌病変は今まで ACF は同定されているものの、MDF はいまだ報告はなく、病態消化器外科学分野との共同研究として手術材料で得られ、病理診断された残存の大腸組織からの同定を施行し(本学倫理委員会にて申請許可済み)、発表した(Cancer Sci. 103, 144-149, 2012)。

上記の最後のものは、2012年3月末から4月上旬に開催される米国癌学会に発表予定である。

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

私達は沖縄県とその周辺に自生する植物抽出物の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 beta-catenin 蓄積の抑制が考えられた。さらに Chenopodium var. centrorubrum(アキノワスレ草)、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。インド等で利用されているニーム葉(Azadirachta indica(Neem))による抑制効果に関して報告した(Asian Pac J Cancer Prev. 7, 467-471, 2006)。さらに、琉大の中期計画実現経費の一環である「亜熱帯生物資源を活かした健康長寿と持続可能な健康バイオ資源開発に関する研究」のなかで、ベニバナボロギクによる大腸発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)、登録された(特許番号 第 4649617 号)。

また、米国テキサス大学との共同研究では beta-グルクロニダーゼ阻害剤での大腸発癌抑制実験の報告を行っている(Mol. Med. Reports, 1: 741-746 2008)。

加えて、現在、当大学と友好大学である中国・延邊大学から大学院留学生が来ていることから、その延邊大学医学部との共同研究をスタートするべく、張学武教授とともに、中国漢方薬によるがん細胞増殖抑制を培養細胞系での研究を計画し、実行中で、一部は、日本発がん研究会で発表した(2011年8月、札幌)。

現在、沖縄産、またラオス産の薬草を検討している。

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

厚生労働科学研究費補助金の指定研究として2011年度から吉見班として採用された研究である。詳細は、現在進行中であり、公募型研究ではなく、指定研究のため、ここでは省略するが、題目のように、社会環境における種々の化学物質に対する安全性、特に発がん性に関するアッセイ系の開発を目的とするものである。

4. 沖縄県における難治性悪性腫瘍の地域的特性・治療抵抗性機序の解明と新規診断法・治療法の開発(吉見直己・齊尾征直(病理部)・高松玲佳(研究技官)・大学院生)

等)

2011年度から2013年度の予定で琉球大学概算要求で採択された研究課題である。放射線医学講座を主体とする研究に対して分担者として参加している。特に、高圧酸素存在下での発がん過程への影響を皮膚発癌モデルないし舌癌モデル等の動物モデルでの反応を現在検討実施中である。

5. 沖縄県地域医療再生事業 「遠隔読影支援システム構築事業」(吉見直己・松崎晶子・齊尾征直(病理部))

2011年度から3年間の事業であり、従前より、実施していたIT技術を利用したテレパソロジーを沖縄県の離島医療を補完するために立ち上げた事業のなかで、病理部門として分担・参加した。

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

連携・支援体制を確立する」, 計画36)の一環でもある。

6. IT技術の病理診断システムへの応用とその実施および、病理教育への応用(吉見直己・松崎晶子)

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が、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。また、バーチャルスライドへの利用を模索している。

加えて、IT技術に関わり、昨今ではバーチャルスライド島嶼県としての沖縄における完結型拠点病院機能を強化するとともに、地域医療の連携・支援体制を確立する。

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

B. 研究業績

著 書

BD11001: 吉見直己: 感染症の一般病理学(第9章) ロビンス基礎病理学(原著8版)(豊國伸哉, 高橋雅英 監訳): pp377-401, 丸善出版(エルセビア・ジャパン), 東京, 2011. (B)

原 著

OI11001: Kowalczyk MC, Spears E, Narog M, Zoltaszek R, Kowalczyk P, Hanaustek M, Yoshimi N, Slaga TJ, Walaszek Z. Modulation of biomarkers related to tumor initiation and promotion in mouse skin by a natural β -glucuronidase inhibitor and its precursors. *Oncol Rep.* 26(3): 551-556, 2011. (B)

OI11002: Itaru Chiba, Kazuhiko Ogawa, Takamitsu Morioka, Hideaki Shimoji, Nao Sunagawa, Shiro Iraha, Tadashi Nishimaki, Naoki Yoshimi, Sadayuki Murayama. Clinical significance of GLUT-1 expression in patients with esophageal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Oncology Lett.* 2(1):21-28, 2011. (B)

OI11003: KAZUHIKO OGAWA, ITARU CHIBA, TAKAMITSU MORIOKA, HIDEAKI SHIMOJI, WAKANA TAMAKI, REIKA TAKAMATSU, TADASHI NISHIMAKI, NAOKI YOSHIMI and SADAYUKI MURAYAMA. Clinical Significance of HIF-1 α Expression in Patients with Esophageal Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *AntiCancer Res.* 31(6):2351-2359, 2011. (B)

症 例 報 告

CD11001: 松崎晶子, 川上智子, 青山 肇, 林 昭伸, 齋尾征直, 加治屋 志郎, 谷地森 隆二, 新濱明彦, 澤口昭一, 吉見直己: 涙腺の粘表皮癌の1例. *診断病理*, 28(2):90-93, 2011. 04. (C)

CD11002: 林 昭伸, 宮里朝矩, 松崎晶子, 小菅則豪, 青山 肇, 齋尾征直, 吉見直己: 腎門部 extra-adrenal myelolipoma の1例. *診断病理*, 28(3):195-197, 2011. 07. (C)

国際学会発表

- PI11001: Masanao Saio, Hirofumi Matsumoto, Katsu Nakasone, Yoko Zukeran, Mika Kawasaki, Ikuko Nishihira, Zensei Toyoda, Akiko Matsuzaki, Naoki Yoshimi. A Case of Low-grade Cribriform Cystadenocarcinoma of Salivary Gland. 2011. 10th Korea- Japan joint meeting for diagnostic cytopathology, 2011. 11.
- PI11002: Masumi Suzui, Kenta Moriwaki, Naoki Yoshimi, Munekazu Iinuma. Growth inhibition of human colon carcinoma cells by the ethanol extract of propolis and 10-hydroxy-2-decenoic acid. 102nd AACR meeting, Orlando, Florida, April 2-6, 2011.

国内学会発表

- PD11001: 堂口裕士, 崔 長旭, 高松玲佳, 林 昭伸, 富田 真理子, 齋尾征直, 吉見直己: 漢方薬オウゴンの成分 Baicalin の AOM/DSS 誘発マウス大腸発癌モデルへの影響. 第 27 回日本毒性病理学会, 大阪, 2011. 01.
- PD11002: 千葉 至, 小川和彦, 森岡孝満, 下地英明, 砂川奈穂, 伊良波 史朗, 西巻 正, 吉見直己, 村山 貞之: 食道癌に対する化学放射線療法同時併用における GLUT-1 発現の臨床的意義. 第 70 回日本医学放射線学会総会, 大阪, 2011. 04.
- PD11003: 笠原一郎, 沢辺元司, 遠藤久子, 椋 清美, 吉見直己: ラオスの病理に対する病理診断研修の提供および物的支援「ラオスの病理を支援する会」の活動紹介. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11004: 椋 清美, 沢辺元司, 笠原一郎, 遠藤久子, 吉見直己. ラオスにおける病理検査の現状調査 「ラオスの病理を支援する会」の活動紹介. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11005: 林 昭伸, 松崎晶子, 小菅則豪, 青山 肇, 齋尾征直, 吉見直己: Extra-adrenal myelolipoma の二例. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11006: 小菅則豪, 齋尾征直, 林 昭伸, 松崎晶子, 吉見直己: 動脈硬化症を背景とした椎骨脳底動脈解離から脳幹梗塞を来した 1 剖検例. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11007: 青山 肇, 割栢健史, 吉見直己, 末松直美: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の経過中に発症した全身性サイトメガロウイルス感染症の一剖検例. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11008: 遠藤久子, 椋 清美, 沢辺元司, 笠原一郎, 吉見直己: 「母国(ラオス)語による細胞診断効率の変化」が目的の細胞診アトラスを通してラオスの病理を支援する. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11009: 吉見直己, 齋尾征直, 椋 清美, 笠原一郎, 遠藤久子, 沢辺元司: ラオス国での自己採取型子宮頸癌細胞診検診教育の試み ラオスの病理を支援する会の活動紹介. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11010: 澤井高志, 長村義之, 吉見直己, 中尾正博, 小川 恵美子, 熊谷一広, 笠井啓之: 超高速インターネット衛星を利用した遠隔病理診断(テレパソロジー)の実証実験について. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11011: 三浦康宏, 松村 翼, 佐藤 聡, 吉見直己, 澤井 高: VS を利用した遠隔教育システムの開発. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.

- PD11012: 大竹 賢太郎, 黒島義克, 遠藤理子, 齊尾征直, 吉見直己: 液状細胞診(LBC)の判定にセルブロット作製による組織診が有用であった1症例. 第52回日本臨床細胞学会, 福岡, 2011.05.
- PD11013: 青山 肇, 岡 和一朗, 高橋和成, 笹野幹雄, 伊志嶺 朝彦, 島袋善盛, 藤田次郎, 吉見直己, 末松直美: 前立腺癌に対する Maximum Androgen Blockade 療法施行中に発症した間質性肺炎の一部検例. 第112回沖縄医師会医学会, 沖縄, 2011.06.
- PD11014: 森岡孝満, 柿沼 志津子, 臺野和広, 西村まゆみ, 今岡達彦, 吉見直己, 島田義也: デキストラン硫酸誘発マウス潰瘍性大腸炎の再生過程における組織病理及び分子病理学的解析. 第70回日本癌学会総会, 名古屋, 2011.10.
- PD11015: 酒井英嗣, 森岡孝満, 崔 長旭, 高松玲佳, 日暮琢磨, 大久保 秀則, 山田英司, 遠藤宏樹, 細野邦広, 高橋宏和, 中島淳, 吉見直己: 孤発性大腸癌患者における MDF の病理学的検討. 第70回日本癌学会総会, 名古屋, 2011.10.
- PD11016: 高松玲佳, 崔 長旭, 齊尾征直, 吉見直己: オウゴンinのオートファジーによるヒト大腸癌細胞株の抗腫瘍効果に関する検討. 第70回日本癌学会総会, 名古屋, 2011.10.
- PD11017: 黒島義克, 大竹 賢太郎, 遠藤理子, 安里良子, 加藤才子, 鈴木 裕, 椋 清美, 松崎晶子, 齊尾征直, 吉見直己: ラオス国での自己採取型子宮頸癌検診の検討. 第50回日本臨床細胞学会秋期大会. 東京, 2011.10.
- PD11018: 池間龍也, 仲間美育, 比嘉 奈津美, 国島文史, 大城 真理子, 宮里泰山, 吉見直己, 仲里 巖: 地域で取り組むテレサイトロジー 今、現場では何が求められているか? 沖縄におけるテレサイトロジー・テレパソロジーの現状と展望. 第50回日本臨床細胞学会秋期大会. 東京, 2011.10.
- PD11019: 瑞慶覧 陽子, 赤嶺奈月, 宮城恵巳, 上地英朗, 松崎晶子, 齊尾征直, 吉見直己: 甲状腺硝子化索状腫瘍の一例. 第50回日本臨床細胞学会秋期大会, 東京, 2011.10.

その他の刊行物

- MD11001: 吉見直己: 発展途上国ラオスにおける子宮頸癌細胞診小規模検診の試み. 日本がん予防学会 NEWS LETTER, No.70, 1-2, 2011.

A. 研究課題の概要

1. 動脈硬化研究, 特に血管平滑筋細胞の形質転換について

動脈硬化性疾患は我が国ではがんに次いで多い死亡原因でありその病因病態の解明, 予防や治療法の解決が望まれる。種々の動脈硬化の病型の中でも特に粥状硬化症が致死的な心臓血管病の基盤となる組織病変を形成するが, 粥状硬化の早期病変は内膜での平滑筋細胞の増生に特徴づけられる。早期病変の内膜で増殖する平滑筋細胞は, 増殖能が低く, 収縮蛋白に富む中膜由来の収縮(静止)型形質の細胞と異なり, 増殖能が高く, 逆に分化形質である収縮蛋白発現レベルの低い, いわば脱分化した形質である増殖(合成)型形質を示す。このような形質転換の事実は1980年代より知られるようになり, 同時期より冠動脈形成術が普及し, かつその副作用である再狭窄が問題となると, 再狭窄の主な成因として大きな注目を集め, またその解明に多くの研究者が向き合った。ところが前世紀末より徐々に動脈硬化の炎症性側面が重視されるようになると, このような古典的な収縮型-増殖型の形質転換だけでは, 平滑筋細胞の示す多彩な細胞生物学的変化を説明するのが難しくなり, 今日, 形質転換の様相はより幅広い概念として再認識されようとしている。この点について, 加藤は, 第100回の記念すべき病理学会総会において, 鹿児島大学病理学の谷本教授と共に「循環器疾患の制圧にむけて, 心血管病理病態研究の新展開」と題するワークショップの企画, 司会を担当, 自身も「血管平滑筋細胞の古典的形質転換と炎症性形質転換」と題する基調講演を行った。現在, 教室では下記のような動脈硬化研究を推進している。

1) 動脈硬化病変の形成過程における IL-4 の役割と変異型 IL-4 を用いた病変制御の試み

IL-4は代表的なTh2サイトカインであり, リンパ球やマクロファージに対しては抗炎症性サイトカインとしての作用が期待される反面, 平滑筋細胞等の非造血系細胞もType IIのIL-4Rを発現するために, その下流のシグナリングを介して接着因子VCAM-1の発現など炎症性形質を誘導する可能性も懸念される。動脈硬化は早期病変から合併症をもたらす複雑病変まで多彩な組織像と細胞間相互作用の変化を示すが, その過程におけるIL-4の役割, あるいはIL-4シグナリングの改変により病変制御が可能かどうかについては十分な検討はなされていない。教室のLin(中国, 国費留学生, 大学院博士課程)は, 以前, Single mutant IL-4Q116E, そしてdouble mutant IL-4Q116D/Y119Dがマウスの平滑筋細胞やマクロファージの細胞株でそれぞれIL-4Rのpartial agonist, full antagonist(dominant negative mutein)として作用する

事を発表した(2010年, 第56回日本病理学会秋期特別総会他), 2011年には内皮細胞株b.End3や脾臓由来リンパ球での作用を確認, また野生型IL-4やそれぞれのmuteinを発現するadenovirus vectorを作製し, ApoE knockout mouseを用いたvivoの実験に着手した。このような研究の成果は2012年7月の第44日本動脈硬化学会総会のシンポジウムに採択され加藤が代表して発表する予定である。Single mutant IL-4Q116Eには, invitro培養系での炎症性シグナリングの抑制だけではなく, invivoの系でも病変形成を抑制しうる可能性があり, 現在, 論文文化に向けた実験データの確定を急いでいる。

2) 中性脂質代謝の細胞形質に対する影響

動脈硬化の発症病理に関する諸説のうちでも現在, もっとも臨床家に受け入れられているのはコレステロール学説と炎症説であり, 画像診断の進歩, 高感度CRPをはじめとするバイオマーカーの出現, そしてスタチンやアンジオテンシン系薬剤が汎用されるようになった影響が大きい。しかしながら, 動脈硬化は多因子性疾患であり, まだコレステロール蓄積や炎症だけでは包括できない事象が含まれている。1950年代の初期の研究においてヒトの動脈硬化病変にコレステロールと並びかなりの量のトリグリセリドTGが含まれることが指摘されていたが, その後の疫学的研究, LDLレセプターの発見などもあり, そのようなコレステロール学説のインパクトの陰でTGの意義についての解明についてはあまり興味を持たれてこなかったと言えよう。2008年, 共同研究者の阪大の平野等は, 2004年に発見された新規のリパーゼATGLの遺伝的欠損により重篤な心不全, 冠動脈硬化を呈する疾患概念として中性脂質蓄積心筋血管症TGCVを提唱した。TGCV患者の血管では多量のTGの蓄積による特徴的な動脈硬化を生じ, その場合, マクロファージではなく平滑筋の泡沫化がより顕著な所見である事が指摘されている(論文投稿中)。我々は, ATGLを発見したオーストリアのグループより提供されたATGL knockout mouseに由来する大動脈組織の供給を受け, 平滑筋細胞を分離, その細胞形質を検討した。ATGL欠損平滑筋細胞は増殖能の低下, 老化形質の増加に加え, 炎症マーカーIL-6の亢進, 膠原線維形成の低下など血管壁の炎症や脆弱性に関与する形質を示した。しかも, それらの形質はadenovirus vectorによる野生型ATGLの遺伝子導入により矯正可能であった。ATGLを介したTG代謝は細胞形質に大きな影響を与え, しかもそのような形質変化が可逆的であることを示している(形質転換が一方向性ではなく可逆的である事が, 平滑筋細胞の重要な特徴であり, その事が病理病態の形成に関与し, またかつ治療への余地も残している)(論文準備中)。またヒトの平滑筋細胞を用いた研究は, 松本が文部省科研費(基盤C)のサポートを受け推進しており, 増殖型, 収縮型の形質間でATGLを介したTGの利用, ・酸化によるエネルギー産生が異なる事を見だし, 2012年の病理学会総会(口演)に採択されている。また千葉も, ATGL欠損症患者由来のiPS細胞を用いた平滑筋細

胞への分化誘導実験に向けて、実験系の概要について京都で行われた本疾患に関する国際学会で報告した(厚労科研費 TGCV 平野班, 分担;千葉)。なお千葉は前任地である聖マリアンナ大等との共同研究の成果として Neurobiol Aging 誌に論文が掲載され、琉球医学会, 日本脳科学会, 病理学会総会での講演ないし学術発表も行っている。

3) 心理学的ストレスが動脈硬化に及ぼす影響の解析

生活習慣病における危険因子の重複と動脈硬化の増悪や心血管病発症の増加は広く知られているが、個々の危険因子がどのようなメカニズムで血管壁細胞の細胞生理学的形質に影響し病変の発症・進展を導くのか明らかではない。様々な心理学的ストレスにおかれた個体では心筋梗塞の発症率の増加、動脈硬化の進展が指摘されているが、基礎医学的な検証はほとんど進んでおらず、その一因として適切な(動物)モデルが成立していない事にある。数年前より我々は、新垣を中心に兵庫医大非常勤講師で行動医学研究所(明石市)を兼任する土江氏の協力を得て、ApoE knockout mouse を用いた行動学的ストレスモデルの作製、病理組織学的解析と脾臓、リンパ節由来のリンパ球の免疫学的解析、また代謝性マーカーの変化を検討している。現在までストレス負荷を加える事により、メタボリック症候群誘導食 HFD32 投与下で免疫学的マーカーが変化すること、あるいは高コレステロール食投与下での動脈硬化病変の増悪の可能性を見だし、現在、データの確定やメカニズムの探索に向けた追加実験を急いでいる。

2. 心筋症の成因, 病態解明のための研究

心筋症 cardiomyopathy は心機能低下を伴う心筋疾患であり、プロトタイプである肥大型-拡張型-拘束型や種々の2次性心筋症を含めると多岐にわたるが、心筋障害の成立機序や病変の増悪機転についての研究は不十分であり、末期心不全に至った症例に残された治療法は心臓移植しかないのが現状である。当教室では心筋症の病理病態を明らかにするために臨床的、あるいは基礎的な研究を行っている。

1) 臨床病理学的研究ならびに活動

加藤は以前より久留米大学(大島教授), 九州医療センター(冷牟田副院長, 中村循環器科部長)等との共同研究により多数の心筋生検の標本を解析してきたが、近年は、心筋生検の組織情報を臨床現場に還元する視点から東海心血管病理フォーラムでの招待講演などを通じて臨床家との連携を積極的に行っている。また本年度は日本循環器学会合同委員会(友池仁暢班長)の拡張型心筋症ならびに関連する2次性心筋症に関する診療ガイドラインの作製に参画、病理像の解説を担当した。2012年4月の病理学会総会では心筋生検研究会のコンパニオンミーティングで心筋生検の臨床病理相関について比較的心臓病理になじみの薄い病理医側にも解説する予定になっている。

心血管病理の意義を啓蒙し、臨床家の生涯教育をサポートする活動としては、Cardiac Practice 誌上での病理所見の解説記事の連載を続けており、本年も4報掲載した。研究に関しては、厚労省 TGCV 研究班(平野班)の活動とリンクして(分担;加藤, 協力;松本, 仲西), 剖検例における心臓への脂質の蓄積を解析し、その成果を第100回病理学会総会(仲西ほか), 心筋生検研究会ワークショップ(仲西ほか), TGCC 国際会議(仲西ほか)や同班会議で報告した。我々は過去の症例の review においては ATGL の遺伝的欠損による原発性の TGCV を発見するには至らなかったが、重度の糖尿病患者では cardiomyocyte steatosis が生じている可能性から2次性の TGCV の存在を予感している(論文準備中)。

2) 培養心筋細胞を用いた研究

米国のクレイコム博士より供与された SV40T 抗原 transgenic mouse に由来する心筋細胞 HL-1 は、収縮能を保ったまま継代可能な数少ない培養系を提供する。教室の仲西は、剖検心における脂質沈着の存在をヒントに、HL-1 細胞における TG の負荷が細胞形質に与える影響を検討している(仲西ほか。第13回沖縄血管病態研究会で発表予定)。現在まで種々の脂肪酸負荷を検討した上、オレイン酸により泡沫化心筋を誘導し、それが内因性の ATGL, CGI-58 の相互作用により代謝される事を証明、更に TG 貯留や分解の意義を明らかにするために adenovirus vector を用いた外来性の ATGL 発現の効果を検討中である。TGCV 患者 ATGL knockout mouse の心筋には著明な TG の沈着が見られるが、実際にそれが(細胞内遊離脂肪酸蓄積に対する)臓器保護的な適応なのか、直接的な細胞傷害の所見であるか結論は得られていない。この研究で解答の糸口がつかめる事に期待している。

3. リゾフォスファチジン酸 LPA シグナリングの解析

LPA は代表的な脂質メディエーターであり、様々な細胞の増殖, 遊走, 分化, 細胞死の制御等に関与している。がん患者の血清中では LPA 産生をうながすオートタキシンの発現が亢進しており、腫瘍細胞の悪性形質の発現の一因となっている。また LPA は血管平滑筋細胞においても脱分化因子として作用し動脈硬化病変の形成に関与する。この際の LPA のソースは mildly oxidized LDL であると考えられている。LPA には古典的 EDG 型レセプターである LPA1-3 と近年発見された分子学的系譜を異にする非 EDG 型の LPA4-6 のレセプターが存在し、いずれも G 蛋白に共役した 7 回膜貫通型のレセプター GPCR である。LPA はがん細胞や動脈硬化病変における平滑筋細胞においても重要な生理活性物質と考えられる反面、その作用機序、特に非 EDG 型の LPA4-6 のレセプターを介したシグナリングの意義は明らかではない。耳鼻咽喉科が専門である大学院生の又吉は、種々の喉頭癌細胞株で LPA の作用を検証した結果、SQ20B 細胞での増殖反応, 遊走反応が有意である事を見だし、千葉の指導の下、LPA4 を発現する adenovirus vector を開発、現在この細胞の増殖、

遊走の制御に LPAR-Rac を介したシグナリング経路に関与するかどうか、確認を急いでいる。又吉の研究経過は第 100 回病理学会総会でも口演に採択され発表した。2012 年からは文部科研(若手 B)の支援も頂いている。また加藤もかつて平滑筋細胞における LPA シグナリングが Rac を介した NADPH 依存性の酸化ストレス亢進に働く経路を研究しており (Vasc Pharmacol, 2007), このような又吉の研究とリンクして平滑筋細胞における非 EDG 型の LPA4-6 のレセプターの意義を解明する研究を立案, やはり 2012 年以降は, 文部科研(基盤 C)の支援を受けて研究を進める予定である。

4. 呼吸器疾患に関する研究

喘息, 間質性肺炎, 慢性閉塞性呼吸器疾患(肺気腫)は, QOL を著しく低下させるだけでなく時に致死性である。加藤は以前より久留米大学第 1 内科(星野友昭教授)との共同研究を推進し, 本年度は組織モデリングを仲介する Chitinase に関する論文, matricellular protein として注目されている periostin に関する臨床研究論文に参画した。この分野の研究推進のため 2012 年からは久留米間質性肺疾患研究会(事務局, 久留米第一病院北里医師)も発足予定で加藤は病理学的なアドバイザーとして参画する。periostin に関しては佐賀大学生化学の出原教授との共同研究も進められている。また肺癌の放射線画像と病理像の対比を解説した同じ久留米第一病院放射線科医長の寺崎医師の論文に参画し, 成果は J Thorac Imaging に掲載された。呼吸器の腫瘍については沖縄県で多数の肺癌の手術が行われている国立病院機構沖縄病院(石川清司院長)に医師を派遣し, 連携を深めており, 本年もいくつかの症例報告や臨床研究に病理の立場から参画している。教室の熱海は, 呼吸器内科医としての専門性を活かすために国内の間質性肺炎の研究会に積極的に参画しており, 本年度は腫瘍随伴血管炎に関して第 16 回血管病理研究会で口演を行った。引き続き臨床あるいは分子呼吸器学を専門とする施設と連携した研究活動を

推進し, 同じ筋線維芽細胞増殖症である動脈硬化の研究とリンクさせたいと考えている。

5. 臨床病理学の実践, 教育, 若手病理医の育成

当教室は附属病院病理部(斉尾副部長), 腫瘍病理学講座(吉見教授)と連携して医学附属病院における臨床病理業務, 剖検を担当し, あわせて医学部学生, 研修医への教育を分担している。また教室内の分担については以前より保健学科形態病理学講座(金城教授)と連携している。学内でのカンファレンス実施状況は昨年度同様であるが, 松本は骨軟部腫瘍, 熱海は呼吸器疾患のカンファレンスの病理を担当, 加藤は今年も県内の腎病理フォーラムや九大で開催されている九州沖縄腎生検フォーラムの病理コメンテーターを務めた。沖縄ウロボソセミナーには慈恵医大の鷹橋准教授による前立腺癌についての講演を拝聴した。地域連携は, 新たに県立中部病院(国島病理部長)への医師派遣が決まり, 本島内の主な国公立病院である北部病院, 中部病院, 南部医療センター, 国立沖縄病院との連携が成立, 今後は若手医師の育成だけではなく, 教育, 研究, がん診療や種々の地域医療など共有する懸案に解決に向け, これらの医療機関との協力が期待される。また与那原中央病院に続き, 宜野湾記念病院とも剖検受託に関する提携を結んだ。若手育成や病理医のリクルートに関しては, 佐賀県で行われた病理秋の学校(日本病理学会九州沖縄支部主催)に教室の新垣, 仲西が学生有志を引率して参画した。従来より 7 月に開催している腫瘍病理学講座, 県内の病理専門医の方々との合同病理科説明会も継続している。卒前教育に関してはカリキュラムの大幅な変更が行われている最中であり, 病理部に派遣される学生の延べ数も大幅に増加が見込まれる。高度な臨床病理業務に対応し, 教育の成果を上げるためにも人的あるいはハード面での整備も課題である。現在, 進められている病院の再開発計画のワーキンググループに参画し, 附属病院の各々の臨床科や学生, 研修医の高いニーズに応えられる体制の整備を意図している。

B. 研究業績

原 著

- OI11001: Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Imaoka H, Matsunaga K, Ota T, Abe Y, Miki I, Fujimoto K, Kawayama T, Kato S, Aizawa H. Overexpression of chitinase 3-like 1/YKL-40 in lung-specific IL-18-transgenic mice, smokers and COPD. PLoS One 2011;6:e24177. (A)
- OI11002: Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Ohshima K, Shiraishi H, Uchida M, Ono J, Ohta S, Kato S, Izuhara K, Aizawa H. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. Eur Respir J 2011;37:1119-1127. (A)
- OI11003: Terasaki H, Kato S, Matsuno Y, Kusumoto M, Niki T, Hayashi A, Terasaki K, Hayabuchi N. Lung adenocarcinoma, mixed subtype: histopathologic basis for high-resolution computed tomography findings. J Thorac Imaging 2011;26:74-81. (A)

- OI11004: Chiba S, Takada E, Tadokoro M, Taniguchi T, Kadoyama K, Takenokuchi M, Kato S, Suzuki N. Loss of dopaminoreceptive neuron causes L-dopa resistant parkinsonism in tauopathy. *Neurobiol Aging* 2011;12. (A)
- OD11001: Hibiya K, Tateyama M, Tasato D, Nakamura H, Atsumi E, Higa F, Tamai K, Fujita J. Mechanisms involved in the extension of pulmonary mycobacterium avium infection from the pulmonary focus to the regional lymph nodes. *結核* 2011;86(1):1-8. (B)
- OD11002: 石川清司, 饒平名 知史, 比嘉 昇, 久志一朗, 河崎英範, 川畑 勉, 国吉真行, 原 真紀子, 那覇唯, 藤田香織, 上原忠大, 仲本 敦, 大湾勤子, 宮城 茂, 久場睦夫, 新垣和也, 加藤誠也: 縦隔腫瘍 361 例の臨床的検討 縦隔腫瘍取扱い規約(第 1 版)に基づいて. *国立沖縄病院医学雑誌*, 2011;31:15-19. (C)
- OD11003: 石川清司, 饒平名 知史, 比嘉 昇, 久志一朗, 河崎英範, 川畑 勉, 国吉真行, 原 真紀子, 那覇唯, 藤田香織, 上原忠大, 仲本 敦, 大湾勤子, 宮城 茂, 久場睦夫, 新垣和也, 加藤誠也: 縦隔腫瘍 自験 361 症例の臨床的検討. *沖縄県医師会報*, 2011;47(6):692-696. (C)

症 例 報 告

- CI11001: Hokama A, Kishimoto K, Nakamoto M, Kobashigawa C, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Kato S, Fujita J. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc* 2011;3(8):157-161. (B)
- CI11002: Hiramatsu S, Komori K, Mori E, Ogo A, Maruyama S, Kato S. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus accompanied by myocarditis. *Endocr J* 2011;58(7):553-557. (B)
- CD11001: 喜瀬勇也, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 盛島裕次, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男, 新垣和也, 加藤誠也: 大動脈弁原発 papillary fibroelastoma の 1 手術症例. *日本心臓血管外科学会雑誌*, 2011;40(3):108-111. (B)

総 説

- RD11001: 加藤誠也, 新垣和也, 松本裕文: 目でみるページ Cardiovascular Pathology 心アミロイドーシスの病理. *Cardiac Practice*, 2011;22(3):190-196. (C)
- RD11002: 加藤誠也, 新垣和也, 松本裕文: 目でみるページ Cardiovascular Pathology 心臓サルコイドーシスの病理. *Cardiac Practice*, 2011, 22(4):269-274. (C)
- RD11003: 加藤誠也, 松本裕文: 目でみるページ Cardiovascular Pathology 肥大型心筋症と BMHD(Bizarre Myocardial Hypertrophy with Disorganization). *Cardiac Practice*, 2011, 22(1):6-10. (C)
- RD11004: 加藤誠也, 新垣和也, 毛利教生, 比嘉耕一: 目でみるページ Cardiovascular Pathology 成人期・遠隔期の川崎病に見い出された巨大冠動脈瘤と瘤壁の活動性肉芽腫性炎症. *Cardiac Practice*, 2011, 22(2):100-105. (C)

国際学会発表

- PI11001: Nakanishi T, Matsumoto M, Chiba S, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Zaima N, Hirano K, Kato S: Relationship between lipid deposition and ATGL expression in human myocardial tissue: A study with autopsy cases. *The First International Symposium on Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy and Neutral Lipid Storage Disease* 2011, 11. Kyoto, Japan.

PI11002: Chiba S, Hirano K, Kato S: Establishment of the Induction of Vascular Smooth Muscle Cells from the Patient-specific iPS Cells and the fibroblasts. The First International Symposium on Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy and Neutral Lipid Storage Disease. 2011, 11. Kyoto, Japan.

国内学会発表

PD11001: 河崎英範, 石川清司, 加藤誠也: 中縦隔に発生し嚢胞状を呈したカルチノイドの一手術例. 第30回日本胸腺研究会, 長崎市, 2011. 2.

PD11002: 名嘉山 裕子, 玉寄真紀, 熱海 恵理子, 山里 代利子, 屋良さとみ, 藤田次郎: 当院におけるHTLV-I関連肺疾患症例の検討. 平成22年度 文部科学省特別教育研究経費「研究推進(大学間連携経費)」による事業 HTLV-1関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究 研究成果発表会, 鹿児島市, 2011. 2.

PD11003: 仲西貴也, 松本裕文, 千葉俊明, 池田善彦, 植田初江, 平野賢一, 加藤誠也: 剖検症例における中性脂肪蓄積心筋血管症の検索と培養心筋細胞におけるATGLの機能解析. 第100回日本病理学会総会, 日本病理学会会誌, 100(1): 341, 横浜市, 2011. 4.

PD11004: 千葉俊明, 田所 衛, 鈴木 登, 加藤誠也: タウ型認知症における難治性パーキンソンニズムの組織・病理学的検討. 第100回日本病理学会総会, 日本病理学会会誌, 100(1): 348, 横浜市, 2011. 4.

PD11005: 又吉 宣, 千葉俊明, 林 艶輝, 新垣和也, 仲西貴也, 松本裕文, 加藤誠也: 喉頭扁平上皮癌細胞におけるリゾフォスファチジン酸受容体LPAR4発現の意義. 第100回日本病理学会総会, 日本病理学会会誌, 100(1): 349, 横浜市, 2011. 4.

PD11006: 加藤誠也, Lin Yanhui, 松本裕文, 新垣和也, 又吉 宣, 仲西貴也, 千葉俊明, 荒川文子, 大島孝一, 洲鎌和茂: ワークショップ14 循環器疾患の制圧に向けて 心血管病理病態研究の新展開 血管平滑筋細胞の古典的形質転換と炎症性形質転換. 第100回日本病理学会総会, 日本病理学会会誌, 100(1): 223, 横浜市, 2011. 4.

PD11007: 渡口 貴美子, 岩村正史, 新垣和也, 松本裕文, 加藤誠也: 術中迅速細胞診で肉腫と鑑別困難であった陳旧性変性所見を伴う富細胞型神経鞘腫の一例. 第52回日本臨床細胞学会総会, 日本臨床細胞学会雑誌, 50(Suppl. 1): 283, 福岡市, 2011. 5.

PD11008: 松本裕文, 仲西貴也, 千葉俊明, 加藤誠也: 剖検組織における脂質沈着とATGL発現異常の検索. 厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)研究班 第5回班会議 吹田市, 2011. 5.

PD11009: 千葉俊明: ATGL欠損患者由来iPS細胞を用いたSMC分化能の評価. 厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業, 第5回中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)研究班 第5回班会議 吹田市, 2011. 5.

PD11010: 那覇 唯, 原 真紀子, 上原忠大, 藤田香織, 仲本 敦, 大湾勤子, 宮城 茂, 久場睦夫, 加藤誠也, 渡慶次賀博: 胸水貯留をきたしたIgG4関連疾患の1例. 第112回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄医学会雑誌, 50(1): 51, 南風原, 2011. 6.

PD11011: 那覇 唯, 原 真紀子, 藤田香織, 仲本 敦, 大湾勤子, 宮城 茂, 久場睦夫, 加藤誠也: 気管支鏡にて診断した肺放線菌症の1例. 第114回沖縄県医師会医学会総会, 気管支学, 33(Suppl.): S297, 南風原町, 2011. 6.

PD11012: 那覇 唯, 原 真紀子, 藤田香織, 仲本 敦, 大湾勤子, 宮城 茂, 久場睦夫, 松本 強, 杉山圭作, 加藤誠也: 一部に腺癌の像を認めた多発GGOの1例. 第51回日本肺癌学会九州支部学術講演会, 肺癌,

51(6): 762, 熊本市, 2011.7.

PD11013: 加藤誠也: 症例報告コメンテーター. 沖縄腎フォーラム 南風原町, 2011.7.

PD11014: 酒匂哲平, 加藤誠也(病理コメンテーター): 腎生検で nodule を伴う MPGN 様の所見を認めた SLE の一例. 第6回九州沖縄腎生検フォーラム, 福岡市, 2011.8.

PD11015: 熱海 恵理子, 比嘉 昇, 川畑 勉, 大城康二, 石川清司, 松本裕文, 加藤誠也: 異型扁平上皮細胞の増生と肉芽腫性血管炎像を伴った肺末梢結節性病変. 第16回血管病理研究会 神戸市, 2011.9.

PD11016: 千葉俊明, 田所 衛, 谷口泰造, 鈴木 登, 加藤誠也: タウ型認知症モデルマウスにおける難治性パーキンソンニズムの解析. 第38回日本脳科学会, 日本脳科学会プログラム・抄録集 38, 37, 那覇市, 2011.10.

PD11017: 仲西貴也, 松本裕文, 池田善彦, 植田初江, 平野賢一, 加藤誠也: ワークショップ 剖検心組織における ATGL(adipose tissue triglyceride lipase)の発現について. 第33回心筋生検研究会, 京都市, 2011.11.

PD11018: 那覇 唯, 原 真紀子, 藤田香織, 仲本 敦, 大湾勤子, 宮城 茂, 加藤誠也, 久場睦夫: G-CSF 産生肺癌の1例. 第52回日本肺癌学会総会, 肺癌, 51(5): 617, 大阪市, 2011.11.

PD11019: 那覇 唯, 原 真紀子, 藤田香織, 仲本 敦, 大湾勤子, 宮城 茂, 久場睦夫, 河崎英範, 比嘉 昇, 加藤誠也: 特発性上葉限局型肺線維症の1例. 第113回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄医学会雑誌, 50(1): 51, 南風原町, 2011.12.

PD11020: 大浦 孝, 楠 憲夫, 赤嶺正樹, 仲座誠志, 上原和範, 和気 亨, 加藤誠也: 長期 SLE 患者に急性発症したネフローゼ症候群に対して血漿交換療法が著効した一例. 第113回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄医学会雑誌, 50(1), 51, 南風原町, 2011.12.

PD11021: 加藤誠也: 心内膜心筋生検-病理の立場から-. 東海心血管病理フォーラム 2100-winter-. (招待講演) 名古屋市, 2011.12.

PD11022: 知名吉江, 高橋 玲, 平田 美奈恵, 辻 雅子, 坂名城 真由美, 崎山 三千代, 名嘉正光, 浅黄早弓, 宮良球一郎, 蔵下 要, 長嶺由啓, 加藤誠也: 乳房 Paget 病の一例. 第48回沖縄県臨床検査技師会, 沖縄県臨床検査技師会誌, 49(1): 76, うるま市, 2011.6.

PD11023: 饒平名 知史, 比嘉 昇, 久志一朗, 河崎英範, 川畑 勉, 国吉真行, 石川清司, 佐藤陽子, 池村綾, 加藤誠也: 拳児希望者の肺 GGO 病変の2例 治療方針についての検討. 第64回国立病院総合医学会 講演抄録集 64回, 457, 福岡市, 2010.11.

その他の刊行物

MD11001: 加藤誠也: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2009-2010年度合同研究班報告)拡張型心筋症ならびに関連する2次性心筋症の診療に関するガイドライン. 班長 友池仁暢, 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 3-79, 2011. 分担執筆

MD11002: 加藤誠也, 松本裕文, 仲西貴也: 剖検組織を用いた中性脂肪蓄積心筋血管症の検索. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業, 中性脂肪蓄積心筋血管症の発見-その疾患概念の確立, 診断法, 治療法の開-. 研究代表者 平野賢一)(課題番号 H21-難治-一般-031)平成22年度総括・分担研究報告書, 32-33, 2011.

MD11003: 千葉俊明: 多能性幹細胞および神経幹細胞分化過程における受容体特異的リゾリン脂質シグナリン

グの意義: 琉球大学平成 22 年度研究プロジェクト支援事業, 若手研究者支援研究費, 研究実績報告書, 2011.

A. 研究課題の概要

1. 臨床研究および臨床試験

琉球大学附属病院および関連施設の外来患者と入院患者のデータベース、また、沖縄県内の高血圧を中心とした生活習慣病患者データベース、健康診断及び人間ドックのデータベースの構築を行っている。これらのデータから、前向きおよび後ろ向きの臨床研究を計画・実施し、成果があがっている。

1) 臨床高血圧・腎臓部門

- ① 治療抵抗性高血圧の疫学研究 (大屋, 崎間, 山里, 又吉ほか): 本邦における治療抵抗性高血圧患者の実態に関する報告は限られている。我々は、沖縄県内の関連病院と連携して治療抵抗性高血圧の実態調査についてのコホートを準備中である。断面調査の一部は国内学会で報告した。
- ② 減塩システムの構築 (大屋, 崎間, 古波蔵, 新垣, 山里, 又吉, 石田ほか): 高血圧の予防および治療の基本は生活習慣の修正である。そのなかでも減塩は特に重要である。日本人の食塩摂取量はまだ 10g/日を超えており、高血圧治療ガイドライン (JSH2009) の推奨する 6g/日未満の達成には新たな減塩システムの構築が必要である。食塩摂取量の評価のゴールドスタンダードは管理栄養士による食塩摂取量の評定あるいは 24 時間蓄尿による定量であるが、簡便性に乏しく、これらを日常臨床の現場でルーチン化することは容易なことではない。我々は、スポット尿による推定食塩摂取量の意義を明らかにし、実臨床に即した減塩システムの構築に取り組んでいる。断面調査の一部は国内学会で報告した。メタボリックシンドロームの多い中年壮年での食塩摂取量の増加が明らかとなった。今後は栄養調査を導入し減塩システムの構築を目指す。
- ③ アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) と利尿薬併用の効果・副作用に関する研究 (大屋, 崎間, 山里, 新里, 仲本, 石田, 古波蔵ほか): とくに降圧や副作用の短期観察結果を、英文誌に報告した。さらに、ARB と利尿薬併用療法から ARB/利尿薬合剤へ切り替えたときの降圧効果、服薬アドヒアランスおよび治療満足度に関する研究 (大屋, 崎間, 山里, 大城, 仲本, 古波蔵ほか) において、合剤に切り替えると、血圧コントロール、服薬アドヒアランスが改善すること、治療に対する満足度の改善した群では降圧が多きことを明らかにした。今後は配合剤間の違いについて検討する予定である。
- ④ 沖縄野菜摂取と高血圧および循環器疾患に関する研究 (大屋, 石田, 崎間, 新垣, 又吉ほか): 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、

脈波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、沖縄在住中年男女、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、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、石田らがその結果の一部を論文発表した。また、又吉を中心にワルファリンの効果と沖縄野菜の相互作用に関する研究が開始された。

⑤ 生活習慣病関連遺伝子に関する疫学研究 (大屋, 崎間, 東上里ほか): 沖縄県は地理的、文化的背景より住民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。2006 年より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、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ている。現時点で登録者数は約 4,000 人である。複数の肥満関連遺伝子多型の組み合わせにより、肥満のリスクが高まることを報告した。現在、崎間らを中心に論文投稿準備中である。

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, 崎間, 宮城, 仲本, 伊佐, 石田ほか): 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 末梢動脈疾患に関する研究 (石田, 宮城, 當間, ほか): 人間ドック受診者における沖縄県における末梢動脈疾患の頻度を明らかにし、国内外で報告した。また、足関節上腕血圧比 ABI の経年変化を明らかに、若年女性では血管狭窄がなくても ABI が低値を示すことを論文報告した。

⑧ 降圧療法と 24 時間血圧プロフィールに及ぼす影響に関する研究 (大屋, 崎間, 山里, 又吉, 新里, 仲本, 古波蔵ほか): 高血圧診療において、24 時間にわたる厳格な血圧コントロールの重要性が示されている。我々は、高血圧患者における慢性腎臓病の進行に夜間血圧のみならず、昼間血圧のコントロール状況も重要であることを、国内外の学会で報告した。また、長時間作用型カルシウム拮抗薬の分割投与は、単回投与に比較して夜間および早朝を含めた午前中の血圧コントロールに優れることも国内外の学会で報告した。さらに、宮崎大学医学部の北村和雄教授との共同研究により、ARB を標準用量から高用量 ARB へ増量したときの 24 時間血圧コントロールに関する前向き

研究も行った。利尿薬存在化で高用量 ARB への切り替え効果が増大することを明らかにし、国内外の学会で報告した。

⑨ 高齢者高血圧の実態に関する臨床研究：(大屋, 崎間, 山里, 又吉ほか)：本邦における高齢者高血圧患者の治療の実態に関する報告は限られている。我々は、沖縄県内の関連病院と連携して高齢者高血圧の治療実態についての臨床研究を開始した。

⑩ IgA 腎症に関する臨床研究 (古波蔵, 幸地, 前原, 金城孝典,)：年齢による病態の違いなどを明らかにしてきた。また病態に基づき扁桃パルス療法に加えて積極的なレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の使用を行なう事で高い尿所見以上の寛解を達成できることを報告した。さらに我々の治療戦略に関して, IgA 腎症患者への扁桃パルス+ARB (カンデサルタン) 併用療法の尿所見寛解および腎機能障害進展抑制効果に関する前向き介入研究 (Combination Therapy, Candesartan, Steroid pulse, and Tonsillectomy in IgA nephropathy) を現在行なっていて, 症例登録を終了して 2 年間の観察を行っている。

⑪ 尿酸と腎内小細動脈硬化に関する臨床研究 (古波蔵, 大屋)：我々は、高尿酸血症と心血管病や腎不全発症との関連について疫学研究を行ってきた。そのメカニズムとして尿酸の腎内小細動脈硬化に及ぼす影響に注目し、腎生検標本を用いて腎内小細動脈硬化に関連する因子、特に尿酸との関連について検討し論文投稿中である。

⑫ 慢性腎臓病における C3 の病態への関与と性差 (古波蔵, 幸地, 宮城, 金城)：アディポサイトカインである C3 が IgA 腎症患者の代謝異常に関連すること、とくに女性においては蛋白尿や半月体形成に関連することを明らかにした。さらに慢性腎臓病患者全体を対象に C3 の腎障害進展、とくに蛋白尿との関連について検討をすすめている。

⑬ リウマチ疾患の病態における慢性腎臓病やメタボリック症候群 (Mets) 合併の意義 (幸地, 古波蔵)：自己免疫疾患であるループス腎炎において Mets の合併が多いこと, Mets が尿蛋白や血清学的な活動性指標に関連していることを明らかにし論文準備中である。さらに豊見城中央病院の関節リウマチの患者のコホートを作成し、慢性腎臓病やメタボリック症候群合併の実態に関する横断研究と慢性腎臓病発症, 進展, 心血管合併症発症, それぞれの発症率と関連する因子を検討中である。本研究は豊見城中央病院との共同研究である。

⑭ 慢性腎臓病におけるサイアザイド系利尿薬の有用性 (宮城, 古波蔵, 崎間, 大屋)：一般的に腎機能が中等度以上に低下した例ではサイアザイド利尿薬は降圧に無効だとされている。しかし, ARB 内服中の腎不全患者ではサイアザイド系利尿薬の追加により有意な降圧効果が得られることを明らかにして報告した。

⑮ ARB 内服患者における eGFR 改善に関連する因子の検討 (大内, 古波蔵, 崎間, 大屋)：最近, ARB 長期内服例において eGFR が改善する例があることが報告されている。

我々も外来通院中の ARB 内服患者において 2 年間の観察期間内に約半数の例で eGFR が改善すること, そして尿酸値の改善がそれに関連することを報告した。

⑯ 血液透析患者における皮膚掻痒症の現状調査と実践的治療の取り組み (古波蔵)：沖縄第一病院の維持血液透析患者においてナース主導で皮膚掻痒症の実態調査を実施した。今後, 現状の課題に対して具体的な介入を通じて実践的な治療の有用性を検討する予定である。

⑰ 腎ドップラーエコーによる腎疾患の病態解析 (前原)：腎グループに入院した患者で腎ドップラーによる腎内血流波形の解析を行い各種病態との関連や降圧薬による変化などを検討している。

⑱ 血管内皮機能 (FMD) と腎内小細動脈病変との関連 (宮城, 古波蔵)：腎生検例で FMD と腎内小細動脈病変との関連やそれぞれに関連する因子について検討している。

⑲ CKD ビジュアルシンキングを用いた CKD 診療の啓蒙および蛋白尿撲滅キャンペーン (古波蔵, 大屋)：沖縄県の透析患者を減らすために CKD 診療の独自のノウハウを地域の一般内科医, 腎臓専門医に講演会などの機会を通じて啓蒙活動を行ってきた。さらに糖尿病性腎症における降圧薬の使用法について実践的な方法を提案, 地域毎の糖尿病性腎症の対策をサポートしている。

2) 循環器・心臓リハビリテーション部門

慢性心不全, 虚血性心疾患, 肺循環障害, 末梢動脈疾患, 血管内皮障害, 家族性高脂血症における臨床研究が進行中。血管内皮機能や酸化ストレス, 血液レオロジー, 心血管リハビリテーションをキーワードに研究を展開している。国内の多施設共同臨床試験への症例登録も順調に進行している。レジストリー型臨床研究基盤を CRC と協力し構築中である。

① 心筋症に関する研究 (楨田, 浅田, 山里, 相澤, 當間, 池宮城, 大城, 伊敷)：肥大型および拡張型心筋症症例を登録し, 疫学的解析および病態解明をめざす。

② 心疾患と酸化ストレスと血液レオロジーに関する研究：心疾患を対象とし, ヒト心臓において産生される活性酸素や抗酸化力を測定し, 各種の心疾患における酸化ストレスの違いを明らかにし, 病態解明をめざす (相澤, 池宮城, 大城, 伊敷, 安)。

③ タコツボ型心筋症, 心アミロイドーシス, 心サルコイドーシス, 心ファブリーのレジストリー型コホート研究：病態解析や臨床診断, 治療法の検討。(山里, 相澤, 當間, 池宮城, 大城, 伊敷, 安)

④ 難治性虚血性心血管疾患に対するヘパリン+運動による血管新生療法に関する検討：(南部, 新里, 山里, 大城, 伊敷)

⑤ 心疾患患者に対する外来通院型心臓リハビリの有効性を前向き登録研究により検討する J-REHAB 研究の登録が終了している。(南部, 新里, 山里, 大城, 伊敷)

⑥ 血管内皮機能関連の臨床研究；FMD-J：FMD 多施設共同研究：

(ア) 虚血性心疾患の予後予測指標としてのFMD(flow-mediated dilatation)で計測した血管内皮機能の有用性の検討。(相澤, 池宮城, 伊敷, 大屋)

(イ) FMD 障害の成因についてのプロテオミクス解析 (酸化ストレスの関与)。

(ウ) 糖尿病あるいは高血圧症例での FMD 値が頸動脈のIMT (intima media thickness) 進行を予測できるかを検討。症例登録は終了しフォローアップに入っている (相澤, 池宮城, 伊敷, 大屋)

(エ) 血管内皮機能障害におけるKチャンネルと酸化ストレスの関連 (伊敷, 大屋)

(オ) FMD 障害と尿中微量アルブミン/クレアチニン比との関連についての前向き研究 (伊敷, 大屋)

⑦ 動脈硬化関連の研究; Real CAD 大規模臨床試験 (大城, 伊敷, 大屋)

⑧ 家族性高コレステロール血症の実態解明と長期予後に関する研究; 登録が終了。(池宮城, 伊敷, 大屋)

⑨ 心不全関連の臨床研究 (楨田, 浅田, 山里, 相澤, 當間, 池宮城, 大城, 新里, 伊敷)

(ア) 心不全患者におけるサムスカ (トルバプタン) の治療効果に関する検討; Tolerance 研究 (山里, 相澤, 當間, 池宮城, 大城, 伊敷)

(イ) 慢性心不全における ASV(automated supportive ventilation)治療の心機能および循環動態系への影響および予後改善効果の検討(SAVIOR-C 研究, その他)。(山里, 相澤, 當間, 池宮城, 大城, 伊敷)

(ウ) 慢性心不全患者のβ遮断薬導入時忍容性におけるASVの役割に関する研究 (山里, 相澤, 當間, 池宮城, 大城, 伊敷)

(エ) 慢性心不全患者におけるアドヒアランスの心機能および予後との関連についての検討。(新里, 山里, 相澤, 當間, 池宮城, 大城, 伊敷)

(オ) 重症心不全患者における IA(Immunoglobulin absorption)治療の導入の検討。(山里, 相澤, 當間, 池宮城, 大城, 伊敷)

⑩ 末梢動脈疾患患者の運動習慣, 食習慣と地域特異性の研究 沖縄と本土 (東北, 関東, 九州) での比較検討を行い, 適切な地域ごとの介入ポイントを探る。(南部, 伊敷)

⑪ 包括的心血管リハビリテーションにおけるチーム医療 (南部, 新里, 相澤, 伊敷)

3) 神経

平成23年4月から呉屋よしのが3年目後期研修医として新たにグループのメンバーとして加わり, 脳血管障害および神経変性疾患について積極的に診療を行っている。また, 県内の神経内科, 精神科および脳神経外科医と協力し, 脳卒中地域連携や認知症の臨床研究・一般への啓蒙活動などへ取り組んでいる。

① 頸動脈超音波検査および大動脈脈波速度 (崎間, 伊佐): 伊佐の指導の下, 崎間らは脳卒中患者を対象に脳血管障害と頸動脈雑音, 頸動脈狭窄, 大動脈脈波速度との相関について研究を引き続き進めている。崎間は左椎骨動

脈波形が左鎖骨下動脈狭窄度と関連することを見だしその関連性を分類化し論文としてまとめた報告した。また, 比較的新しい超音波検査技法として micro convex probe を用いた経口腔頸部血管超音波検査法について報告した。

② 脳卒中地域連携および発症登録事業 (伊佐, 渡嘉敷): 近年, 全国各地で脳卒中における地域連携の取り組みが進められている。沖縄県においても中部保健医療圏に続き, 南部保健医療圏で地域連携の取り組みが開始され, 琉球大学病院として地域連携システムに参加することとなった。また, 脳卒中発症登録についても医師会と協力し, システム構築を目指している

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認知症老人の増加が挙げられる。認知症の早期発見, 治療および対策が求められている。沖縄県臨床痴呆研究会の活動にも積極的に参加し, 臨床および社会的背景からも地域社会における啓蒙活動が重要ととらえ, 現在, 地域あるいは医療機関における講演会を開催している。塩酸ドネペジルが認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病の治療薬として病気の進行抑制効果を認められ, 日常臨床で使用されるようになった。治療開始した症例について, 治療効果の予測および判定の一手法として治療前後における臨床応用が可能となったMR Iでの volumetry 法 (VSRAD) や脳血流シンチグラム (ECD-SPECT) を施行し, 評価を進めている。

④ 認知症地域連携 (渡嘉敷): 地域における認知症医療連携を円滑に推進するために関係医師およびコメディカルとともに連携ツール (認知症連携パスなど) の開発に参画している。また, カンファレンスの講師として講習会をはじめとした教育・啓蒙活動を推進している。

⑤ 低髄液圧症候群の診断を当科で行った症例が蓄積されつつあり, 有効な診断方法の検討を行っている。

⑥ ボツリヌス治療が眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸に加え, 脳性麻痺に対する保険適用が拡大された, 今後もボツリヌス治療を継続して行っている。

2. 疫学研究

1) 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名を越える対象者から, 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。

2) 沖縄県における循環器疾患発症の時代変化(洲鎌, 伊佐, 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。

3) 慢性心不全に関する疫学共同研究(伊敷, 長濱, 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。

4) 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)

5) 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(山里, 崎間, 仲本, 大屋ほか): 我々は, 無麻酔・無拘束下ラットで, 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 $\alpha 2$ 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。また, 平成20年からは脳における骨髄由来細胞の分布または機能の異常が高血圧の病態に関与しているという仮説のもとに中枢性循環調節に関する新たな検討を開始した(山里, 石田, 崎間, 大屋ほか)。骨髄由来細胞の脳室内移植は高血圧ラットの血圧や心拍数へ明らかな影響を及ぼさなかったが, 骨髄由来細胞は内皮細胞に比べACE2やMn-SODを多く発現しており, また, 長期にわたり脳内に生着していたことから, 生着局所の脳内レニン-アンジオテンシン系を調節しうる可能性が考えられ, 学会報告した。同研究は平成21年からは

科学研究費の助成を受け, ほかの高血圧モデル動物でも同様の検討を開始している。

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。新里, 仲本が論文発表した。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御研究施設(住本英樹教授)との共同研究である。

5) 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, 血管やプラックの脆弱化, 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。

6) 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, これをアフ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。平成 22 年 9 月 1 日から先進医療 (末梢血幹細胞による血管新生治療) として認定された。ビュルガー病と拡張型心筋症を合併した重症虚血肢の症例に対して行なった G-CSF 併用骨髄由

来単核球細胞移植の治療において心機能が改善したことを心筋シンチグラムを行なって確認し, 石原 (垣花) が論文発表した。現在, 虚血心臓や拡張型心筋症への投与に関して, 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高度先進医療申請 (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。

3) **チオ硫酸ナトリウムによる動脈石灰化病変 calciphylaxis 治療の臨床評価 (石田, 渡嘉敷かおり, 井関邦敏)** : 血液透析患者などにおこる細動脈の高度石灰化による虚血性疾患である calciphylaxis に対するチオ硫酸ナトリウム点滴治療を本学の倫理委員会承認のもと行い, 良好な成績を得たため学会報告し, 論文発表した。

B. 研究業績

著 書

- BD11001: 崎間 敦, 大屋祐輔: 治療抵抗性高血圧の診療に ABPM を活かす. 臨書高血圧ワークブック〜エビデンスを超えた次の一手〜第 1 巻血圧の評価と高血圧の診断. 医薬ジャーナル社, 大阪市. 印刷中. (B)
- BD11002: 崎間 敦: 治療抵抗性高血圧の診療に ABPM を活かす. 臨書高血圧ワークブック〜エビデンスを超えた次の一手〜第 2 巻高血圧患者におけるリスクの層別化. 医薬ジャーナル社, 大阪市. 印刷中. (B)

原 著

- OI11001: Isa K, Arnold AC, Westwood BM, Chappell MC, Diz DI. Angiotensin-converting enzyme inhibition, but not AT(1) receptor blockade, in the solitary tract nucleus improves baroreflex sensitivity in anesthetized transgenic hypertensive (mRen2)27 rats. *Hypertens Res*, 34: 1257-62, 2011. (A)
- OI11002: Diz DI, Arnold AC, Nautiyal M, Isa K, Shaltout HA, Tallant EA. Angiotensin peptides and central autonomic regulation. *Curr Opin Pharmacol*, 11: 131-7, 2011. (A)
- OI11003: Sakima H, Wakugawa Y, Isa K, Yasaka M, Ogata T, Saitoh M, Shimada H, Yasumori K, Inoue T, Ohya Y, Okada Y. Correlation between the degree of left subclavian artery stenosis and the left vertebral artery waveform by pulse Doppler ultrasonography. *Cerebrovasc Dis*, 31: 64-7, 2011. (A)
- OI11004: 伊佐勝憲, 大屋祐輔: 脳卒中再発予防と地域連携に関するアンケート—県内かかりつけ医からの集計—. *沖縄医学会雑誌*, 50: 20-22, 2011. (B)
- OI11005: Yamazato M, Ferreira AJ, Yamazato Y, Diez-Freire C, Yuan L, Gillies R, Raizada MK: Gene transfer of angiotensin-converting enzyme 2 in the nucleus tractus solitarius improves baroreceptor heart rate reflex in spontaneously hypertensive rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 12: 456-61, 2011. (A)
- OI11006: Inoue T, Iseki K, Iseki C, Kinjo K. Relation between increased heart rate and subclinical (A)

inflammation in subjects without apparent cardiovascular disease. *Angiology*. 2012 Oct;63(7):541-6. Epub 2011 Dec 5.

- OI11007: Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Takiuchi S, Horio T, Matsumoto S, Banno M, Matayoshi T, Yasuda H, Miwa Y, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Iwashima Y, Oguro R, Ohishi M, Rakugi H, Okamura T, Miyata T, Kawano Y. Association of intima-media thickening of carotid artery with genetic polymorphisms of the regulator of G-protein signaling 2 gene in patients with hypertension and in the general population. *Hypertens Res*, 2011 Jun;34(6):740-6. Epub 2011 Mar 31. (A)
- OI11008: Noguchi K, Hamadate N, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Uchida T, Arakaki K, Kubota H, Ishiuchi S, Masuzaki H, Sugahara K, Ohya Y, Sakanashi M, Tsutsui M. Increasing dihydrobiopterin causes dysfunction of endothelial nitric oxide synthase in rats in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Sep;301(3):H721-9. Epub 2011 May 27. (A)
- OI11009: Ohya Y. A strategy for obesity control repetition is the key. *Hypertens Res*, 2011 May;34(5):548. Epub 2011 Mar 10. (A)
- OI11010: Sakima A, Ohya Y. We Need More Evidence for Antihypertensive Treatment Guided by Home Blood Pressure. *Hypertens Res*. 印刷中. (A)
- OI11011: Arnold AC, Sakima A, Kasper SO, Vinsant S, Garcia-Espinosa MA, Diz DI. The Brain Renin-Angiotensin System and Cardiovascular Responses to Stress Insights from Transgenic Rats with Low Brain Anhiotensinogen. *J Appl Physiol*. 印刷中. (A)
- OI11012: Atsushi Sakima, Katsuhiko Ohshiro, Seigo Nakada, Masanobu Yamazato, Kentaro Kohagura, Minori Nakamoto, Takeshi Tana, Yusuke Ohya. Switching Therapy from Variable-Dose Multiple Pill to Fixed-Dose Single-Pill Combinations of Angiotensin II Receptor Blockers and Thiazides for Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 33(5):309-315, (2011). (A)
- OI11013: Katsuhiko Ohshiro, Atsushi Sakima, Seigo Nakada, Kentaro Kohagura, Masanobu Yamazato, Takeshi Tana, Yusuke Ohya. Beneficial Effect of Switching from a Combination of Angiotensin II Receptor Blockers other than Losartan and Thiazides to a Fixed Dose of Losartan/Hydrochlorothiazide on Uric Acid Metabolism in Hypertensive Patients. *Clinical and Experimental Hypertension*, 33(8):565-570, (2011). (A)

症例報告

- CI11001: Sakima H, Isa K, Kokuba K, Nakachi K, Ikemiyagi H, Shiroma K, Ishihara S, Tokashiki T, Yasu T, Ohya Y. Recurrent embolic stroke due to nonbacterial thrombotic endocarditis followed by transesophageal echocardiography. *Arch Neurol*, 68: 1604-5, 2011. (A)
- CI11002: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 仲地 耕, 長嶺英樹, 國場和仁, 城間 加奈子, 石原 聡, 渡嘉敷 崇, 石内勝吾, 大屋祐輔: Micro convex probe と B-flow imaging を用いた超音波検査が特発性内頸動脈解離の診断に有用であった 1 例脳卒中, 33: 236-240, 2011. (B)
- CI11003: 國場和仁, 崎間洋邦, 仲地 耕, 伊佐勝憲, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔, 盛島裕次, 國吉幸男, 比嘉 啓, 田名毅: 関節リウマチを背景とした非細菌性血栓性心内膜炎により脳塞栓症を発症した 1 例. *沖縄医学会雑誌*, 49: 13-15, 2011. (B)
- CI11004: 田中照久, 伊佐勝憲, 崎間洋邦, 國場和仁, 仲地 耕, 石原 聡, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔: 発症時, 脳幹梗塞が疑われた片側性前方型顎関節脱臼の 1 例. *沖縄医学会雑誌*, 49: 19-20, 2011. (B)

総 説

- RD11001: 石田明夫, 大屋祐輔: 心血管病予防からみた高血圧の最新治療戦略 大動脈疾患予防と合併時の高血圧治療. 月刊循環器 Circulation 1(1):92-100, 2011.
- RD11002: 石田明夫, 大屋祐輔: メタボリックシンドロームの薬物治療 高血圧が主体のメタボリックシンドロームの薬物療法 長時間作用型 Ca 拮抗薬. 日本臨床 69:582-586, 2011.
- RD11003: 石田明夫, 大屋祐輔: 高血圧の薬物治療 (特集 最新の高血圧薬物療法) カルシウム拮抗薬の使い方. 臨床と研究 88 (2):21-26, 2011.
- RD11004: 伊佐勝憲, 大屋祐輔: 【アンチエイジングからカルシウム拮抗薬を考える】 カルシウム拮抗薬による脳老化予防. Anti-aging Science, 3: 10-13, 2011.
- RD11005: 伊佐勝憲, 大屋祐輔: Information Up-to-date 百歳高齢者の血圧と認知機能. 血圧, 18818-819, 2011.
- RD11006: 奥寺 敬, 山岡章浩, 伊佐勝憲, 饒波正博: 【ISLS コース入門】 ISLS コースの実際 第5回沖縄 ISLS コース・第2回沖縄 ISLS-FD より. Brain Nursing, 27: 915-920, 2011.
- RD11007: Inoue T, Ohya Y, Elevated heart rate, a risk factor and risk marker of cardiovascular disease. Current Hypertension Reviews, 2011, Vol. 7, No. 1: 29-40, 2011.
- RD11008: 井上 卓, 大屋祐輔: β 遮断薬の使用上の注意点 月刊循環器 2011 Vol. 1 No. 4: 72-79, 2011.
- RD11009: 井上 卓, 植田 真一郎: 血管老化とバイオマーカー Anti-aging Science 2011: Vol. 3 No. 1: 65-69.
- RD11010: 又吉哲太郎, 大屋祐輔: 治療抵抗性高血圧の原因と治療戦略 日本臨床 69(11): 1987 -1992 2011.
- RD11011: 又吉哲太郎: 承認審査経験から考察する用法用量の妥当性と根拠の示し方について ファームステージ 10(10), 4-9, 2011-01.
- RD11012: 崎間 敦: 神経性循環調節におけるアンジオテンシン(1-7)の役割. 医学のあゆみ, 印刷中.
- RD11013: 崎間 敦, 大屋祐輔: あなたも名医!高血圧,再整理 がっちり押さえない最新の診療方法 (第6章) その他の高血圧の患者さんをどう診る? 高血圧性脳症 緊急時の対応. Jmed mook 印刷中.
- RD11014: 崎間 敦, 大屋祐輔: 配合薬時代の降圧薬療法の進め方 配合薬と服薬アドヒアランス. Medicinal 印刷中.
- RD11015: 崎間 敦, 大屋祐輔: 内科 疾患インストラクションガイド 何をどう説明するか 循環器疾患 高血圧症. Medicina 48 卷 11 号 Page84-86(2011. 11).
- RD11016: 安 隆則: PAD 油断できない下肢の痛み. Heart View 2011, 15:132-135.

国際学会発表

- PI11001: Isa K, Sakima H, Nakachi K, Kokuba K, Ishihara S, Tokashiki T, Ohya Y: High Glycated Hemoglobin Levels and Intracranial Artery Stenosis Are Predictive Factors for Early Motor Worsening Events in Patients with Penetrating Artery Infarction. XII European Stroke Conference: Hamburg, 2011.
- PI11002: Yamazato M, Ishida A, Yamazato Y, Sakima A, Yasu T, Ohya Y. Bone marrow derived cells express higher angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and its ability to attach in the brain of hypertensive rats. AHA High Blood Pressure Research 2011 Scientific Sessions, Sept 22, 2011,

Orlando, FL.

PI11003: Tsuyoshi Miyagi, Kentaro Kohagura, Kunitoshi Iseki, Yusuke Ohya : The Association of Complement 3 (C3) and Proteinuria in IgA Nephropathy. ASN 44th Annual Meeting & Scientific Exposition. (Philadelphia) J Am Soc Nephrol 22; 558A, 2011.

国内学会発表

PD11001: Inoue T, Tokuyama K, Yoshi S, Nagayoshi N, Iseki C, Iseki K: Elevated Resting Heart Rate Is an Independent Predictor of All Cause Death and Cardiovascular Event in Japanese Ambulatory Hemodialysis Patients. 第75回日本循環器学会総会, 横浜, 2011.

PD11002: 井上 卓, 新崎 修, 梶原光嗣, 大屋祐輔, 植田 真一郎: 糖尿病合併冠動脈疾患患者における予後予測因子としての心拍数の意義, 第59回日本心臓病学会, 神戸, 2011.

PD11003: 井上 卓, 新崎 修, 梶原光嗣, 大屋祐輔, 植田 真一郎: 糖尿病合併冠動脈疾患患者における血圧レベルと予後, 第34回日本高血圧学会, 宇都宮, 2011.

PD11004: 長浜一史, 大屋祐輔: 回復期リハビリテーション病院における慢性期脳卒中患者に対する降圧治療: 脳出血と脳梗塞の比較. 第34回日本高血圧学会総会, 宇都宮, 2011. 10. 22.

PD11005: 石田明夫, 宮城めぐみ, 大屋祐輔: 足関節上腕血圧比 (ABI) は年齢差および性差があり, 若年女性では動脈狭窄がなくて $ABI \leq 0.9$ となる可能性がある, 人間ドック受診者における末梢動脈疾患 (PAD) の有病率と危険因子の解析. 第34回日本高血圧学会総会, パネルディスカッション, 2011.

PD11006: 古波蔵 健太郎, 前原優一, 幸地政子, 金城孝典, 田中寿幸, 中村卓人, 崎間 敦, 井関邦敏, 大屋祐輔: 高血圧合併 CKD 患者における腎内細動脈ヒアリノーシスと尿酸の関連. 第54回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2011.

PD11007: 大内 元, 古波蔵 健太郎, 山里正演, 石田明夫, 崎間 敦, 井関邦敏, 大屋祐輔: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬治療中高血圧患者における eGFR 上昇に関連する因子. 第54回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2011.

PD11008: 宮城剛志, 古波蔵 健太郎, 山里正演, 石田明夫, 崎間 敦, 井関邦敏, 大屋祐輔: ARB 治療中の高度腎機能障害合併高血圧患者におけるサイアザイド系利尿薬追加による降圧効果. 第54回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2011.

PD11009: 種本 紅仁子, 富永真生, 稲福 香, 富名腰 美智子, 久長勝子, 内間香苗, 古波蔵 健太郎, 米須 功, 渡久山博也, 宮城信雄: 外来血液透析患者の皮膚掻痒症の現状. 第56回日本透析学会学術集会総会, 横浜市, 2011.

PD11010: 金城孝典, 古波蔵 健太郎, 奥平 多恵子, 富山のぞみ, 山里正演, 井関邦敏, 大屋祐輔: 悪性リンパ腫による腫瘍崩壊症候群・急性腎不全に対して CHDF 施行および尿酸分解酵素製剤 (ラステリック) 投与を行った一例. 第56回日本透析学会学術集会総会, 横浜市, 2011.

PD11011: 米須 功, 諸見里 智彦, 底原広明, 兼島広樹, 渡久山 博也, 照屋 尚, 島袋浩勝, 新川 勉, 大城 譲, 宮城信雄, 古波蔵 健太郎, 宮城 剛, 泉川由布, 野原 千春, 吉 晋一郎: 入院・外来血液透析患者の骨格筋量と ADL の検討. 第56回日本透析学会学術集会総会, 横浜市, 2011.

PD11012: 宮城剛志, 與那嶺 尚絵, 野原健, 和氣 亨, 上江洌 良尚, 大屋祐輔: 周産期血圧管理に難渋し超低出生体重児出産となった血液透析患者の一例. 第56回日本透析学会学術集会総会, 2011.

- PD11013: 古波蔵 健太郎: 低カリウム血症, 高カルシウム血症を合併した慢性腎不全の一例. 第 41 回日本腎臓学会西部学術大会, 学生・研修医のための教育セミナー, 2011.
- PD11014: 宮城剛志, 古波蔵 健太郎, 伊敷哲也, 山里正演, 石田明夫, 崎間 敦, 井関邦敏, 大屋祐輔: 慢性腎臓病患者における腎内小動脈病変と血管内皮機能の関連. 第 34 回日本高血圧学会総会, 宇都宮市, 2011.
- PD11015: 崎間 敦, 古波蔵 健太郎, 仲田清剛, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: 高血圧および慢性腎臓病患者の 1 日推定食塩摂取量の実態とその関連因子についての検討. 第 34 回日本高血圧学会学術総会, 宇都宮市, 2011.
- PD11016: 伊佐勝憲, 崎間洋邦, 仲地 耕, 國場和仁, 石原 聡, 城間 加奈子, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔: 進行癌に合併した脳塞栓症の頭部 MRI 所見の検討. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.
- PD11017: 伊佐勝憲, 崎間洋邦, 仲地 耕, 國場和仁, 石原 聡, 城間 加奈子, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔: 頸動脈超音波による穿通枝領域梗塞の運動機能悪化予測. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 京都, 2011.
- PD11018: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 姉川敬裕, 仲地 耕, 國場和仁, 城間 加奈子, 石原 聡, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔: Micro convex probe と B-flow imaging を併用した検査法による頭蓋外内頸動脈解離診断. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 京都, 2011.
- PD11019: 仲地 耕, 城間 加奈子, 國場和仁, 石原 聡, 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 渡嘉敷 崇, 石田明夫, 安 隆則, 大屋祐輔: 雷鳴様頭痛を伴わず脳血管攣縮によると思われる脳梗塞および脳虚血発作をきたした 5 例. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 京都, 2011.
- PD11020: 伊佐勝憲, 崎間洋邦, 仲地 耕, 國場和仁, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔: 頸動脈超音波検査による, 頸動脈ステント留置術対側の頸動脈硬化観察. 第 10 回日本頸部脳血管治療学会, 大阪, 2011.
- PD11021: 伊佐勝憲: Arnold AC, Westwood BM, Chappell MC, Diz DI: アンギオテンシン変換酵素阻害薬の孤束核への微量注入はトランスジェニック (mRen2)27 ラットの圧受容体反射感受性を改善させる. 第 9 回交感神経とアンギオテンシン II 研究会, 仙台, 2011.
- PD11022: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 呉屋よしの, 仲地 耕, 城間 加奈子, 石原 聡, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔: 頭部 MRI 矢状断撮影が診断に有用であった特発性前大脳動脈解離に基づく脳梗塞の 1 例. 第 196 回日本神経学会九州地方会, 沖縄, 臨床神経学, 52 : 280, 2012.
- PD11023: 石原 聡, 城間 加奈子, 崎間洋邦, 仲地 耕, 伊佐勝憲, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔: 抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の 1 例. 第 195 回日本神経学会九州地方会, 宮崎, 臨床神経学, 52 : 195, 2012.
- PD11024: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 仲地 耕, 國場和仁, 城間 加奈子, 石原 聡, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔: Oscillating thrombus が観察された特発性内頸動脈解離に基づく脳梗塞の 1 例. 第 194 回日本神経学会九州地方会, 久留米, 臨床神経学, 51 : 726, 2011.
- PD11025: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 仲地 耕, 國場和仁, 城間 加奈子, 石原 聡, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔: Micro convex probe (MCP) を用いた経口腔頸部血管超音波検査法 (TOCU) が特発性内頸動脈解離の診断に有用であった 1 例. 第 193 回日本神経学会九州地方会, 福岡, 臨床神経学, 51 : 726, 2011.
- PD11026: 石原 聡, 城間 加奈子, 國場和仁, 崎間洋邦, 仲地 耕, 伊佐勝憲, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: すくみ足に対して MAO-B 阻害薬が有効であった primary progressive freezing gait の 1 例. 第 29 回日本神経治療学会総会, 福井, 神経治療学, 28 : 566, 2011.
- PD11027: 呉屋よしの, 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 城間 加奈子, 石原 聡, 仲地 耕, 渡嘉敷 崇, 大城克彦, 大屋

- 祐輔：本態性血小板増多症による血栓形成から脳主幹動脈閉塞を来たし、脳梗塞を発症した一例. 第 113 回沖縄県医学会総会, 那覇, 沖縄医学会雑誌, 50 : 187, 2011.
- PD11028: 崎間洋邦, 呉屋よしの, 高宮城 陽栄, 伊佐勝憲, 仲地 耕, 城間 加奈子, 石原 聡, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔: 間歇的低酸素血症を呈した奇異性脳塞栓症の 1 例. 第 113 回沖縄県医学会総会, 那覇, 沖縄医学会雑誌, 50 : 187, 2011.
- PD11029: 伊佐勝憲, 阿部幸恵, 饒波正博, 座波智光, 中村丈洋, 安心院 康彦, 奥寺 敬, 大屋祐輔: おきなわ Immediate Stroke Life Support (ISLS) コースー開催経験の検証と今後の課題一. 第 113 回沖縄県医学会総会, 那覇, 沖縄医学会雑誌, 50 : 184, 2011.
- PD11030: 伊佐勝憲, 大屋祐輔: 脳卒中再発予防と地域連携に関するアンケートー県内かかりつけ医からの集計一. 第 112 回沖縄県医学会総会, 那覇, 沖縄医学会雑誌, 50 : 83, 2011.
- PD11031: 呉屋よしの, 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 城間 加奈子, 石原 聡, 仲地 耕, 渡嘉敷 崇, 大城克彦, 仲地佐和子, 大屋祐輔: 強固な抗血栓療法下にもかかわらず, 脳血栓症を発症した本態性血小板増多症の一例. 第 295 回日本内科学会九州地方会, 佐賀, 2011.
- PD11032: 山里正演, 石田明夫, 山里 代利子, 崎間 敦, 安 隆則, 大屋祐輔: 骨髄由来細胞のレニンーアンジオテンシン系構成要素発現の特徴と脳での循環動態に及ぼす影響. 第 34 回 日本高血圧学会総会, 栃木県宇都宮市, 2011. 10. 22.
- PD11033: 前原優一, 北野 紅美子, 幸地政子, 金城孝典, 古波蔵 健太郎, 石田明夫, 山里正演, 安 隆則, 大屋祐輔: 腎生検クリニックルパス入院で腎血流ドップラー検査をきっかけに発見された Graves 病の 1 症例. 第 294 回内科学会九州地方会, 福岡, 2011.
- PD11034: 山里 将一郎, 相澤直輝, 池宮城 秀一, 大城克彦, 伊敷哲也, 安 隆則, 大屋祐輔: ヘパリン運動療法により運動耐容性と心機能の改善を認めた重症多枝冠動脈疾患の 1 例. 第 17 回日本心臓リハビリテーション学会, 大阪, 2011.
- PD11035: 呉屋 薫, 池宮城 秀一, 浅田宏史, 相澤直輝, 新里朋子, 大城克彦, 伊敷哲也, 安 隆則, 大屋祐輔: ペースメーカー留置後慢性期にリード感染により右室穿孔を来たした一例. 第 111 回日本循環器学会九州地方会, 福岡, 2011. 12. 3.
- PD11036: 山里 将一郎, 大城克彦, 浅田宏史, 榎田 徹, 相澤直輝, 池宮城 秀一, 伊敷哲也, 安 隆則, 大屋祐輔: 右冠動脈へのステント留置直後に前胸部誘導での ST 上昇を認めた 1 例. 第 292 回日本内科学会九州地方会, 福岡, 2011.
- PD11037: 浅田宏史, 安 隆則, 榎田 徹, 山里 将一郎, 相澤直輝, 池宮城 秀一, 大城克彦, 伊敷哲也, 東上里康司, 松原広己, 大屋祐輔: 重症慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対して経皮的肺動脈バルーン拡張術を施行した 1 例, 第 110 回日本循環器学会九州地方会, 福岡, 2011. 6. 25.
- PD11038: 小林 真由美, 池宮城 秀一, 相澤直輝, 大城克彦, 伊敷哲也, 安 隆則, 大屋祐輔: 微小血管網を模した Bloody8-4-6D チップの信頼性と臨床的意義に関する検討. 第 18 回日本ヘモレオロジー学会総会, 神戸, 2011. 11. 19.
- PD11039: 城間 加奈子, 國場和仁, 崎間洋邦, 石原 聡, 仲地 耕, 伊佐勝憲, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔, 井上治, 呉屋よしの, 野妻智嗣, 末原雅人: 急速進行性脊髄障害に対し積極的な内科治療が奏効した脊髄海綿状血管腫の 1 例. 第 192 回日本神経学会九州地方会, 臨床神経学 51:7, 544, 2011. 7.
- PD11040: 東上里 康司, 安 隆則, 大城克彦, 太田 千亜紀, 菅原麻世, 大屋祐輔: 全身性 AA (続発性) アミロイドーシスによる心筋肥大一原疾患治療による 10 年経過の症例. 第 22 回日本心エコー図学会学術集

会, 鹿児島, 2011. 4. 21.

- PD11041: 崎間 敦, 大屋祐輔: 治療抵抗性高血圧 最近の話題. 第 34 回日本高血圧学会総会, 2011.
- PD11042: 崎間 敦, 古波蔵 健太郎, 仲田清剛, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: 高血圧および慢性腎臓病患者の 1 日推定食塩摂取量の実態とその関連因子についての検討. 第 34 回日本高血圧学会総会, 2011.
- PD11043: 宮城剛志, 古波蔵 健太郎, 伊敷哲也, 山里正演, 石田明夫, 崎間 敦, 井関邦敏, 大屋祐輔: 慢性腎臓病患者における腎内小動脈病変と血管内皮機能の関連. 第 34 回日本高血圧学会総会, 2011.
- PD11044: 崎間 敦, 北 俊弘, 仲田清剛, 横田直人, 玉置 昇, 江藤琢磨, 下窪 徹, 北村和雄, 瀧下修一, 大屋祐輔: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬を標準用量から高用量に切り替え時の 24 時間降圧効果に関する前向き研究. 第 34 回日本高血圧学会総会, 2011.
- PD11045: 北 俊弘, 崎間 敦, 横田直人, 玉置 昇, 江藤琢磨, 下窪 徹, 仲田清剛, 大屋祐輔, 瀧下修一, 北村和雄: 各種アンジオテンシン受容体拮抗薬の 24 時間血圧プロフィールに違いがあるか Mango 研究基礎解析. 第 34 回日本高血圧学会総会, 2011.
- PD11046: 仲田清剛, 崎間 敦, 大屋祐輔: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬/利尿薬併用療法からテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤へ切り替えたときの降圧効果に関する検討. 第 34 回日本高血圧学会総会, 2011.
- PD11047: Yasu T, Katayama: Retinopathy associated with AMI. 日本循環器学会, タイとのケースカンファレンス, 福岡, 2011. 3. 18.
- PD11048: 安 隆則: 「薬剤性心筋障害の本質に迫る」. 日本心臓病学会, 教育講演, 神戸, 2011. 9. 24.
- PD11049: 安 隆則: 「末梢動脈疾患の運動療法」. 日本心臓リハビリテーション学会教育講演, 大阪, 2011. 7. 17.
- PD11050: 安 隆則, 大城克彦, 伊敷哲也, 百村伸一, 荒尾 憲司郎, 下山博身, 植田 真一郎, 松岡 悟, 島田和典, 領家 勉, 西山安弘, 折口秀樹, 和気 稔, 石川直樹, 梶原光嗣, 新里 讓, 大屋祐輔: 日本人下肢末梢動脈疾患患者の運動習慣に関する横断研究. 心臓リハビリテーション学会, 2011. 7. 17.

A. 研究課題の概要

1. 小児・新生児における重症呼吸循環不全に対する治療法の臨床応用と合併症予防に関する研究(吉田朝秀, 呉屋英樹, 長崎拓, 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23年度に胎便吸引症候群による呼吸障害1名にECMO導入例があり、平成12年以来、通算23例中、17例救命となった。神経学的な予後の改善を目的として頸動脈のcut-downを必要としないV-V ECMOや頸動脈の再建を積極的に行なっている。重症呼吸障害に対し、平成13年より導入した一酸化窒素(NO)吸入療法は、平成22年より保健適応となった。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23年3例、通算44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, 長崎拓, 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、症例を重ねて有効性と安全性の検討を行っている。現在、新生児低温療法はILCORの蘇生法勧告2010CoSTRに基づいて日本版ガイドラインが提示されており、当院においてもレジストリーへの登録を開始している。

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

脂肪組織由来内分泌因子でアディポネクチン(Ad)は糖代謝、脂質代謝へ関与し動脈壁の恒常性の維持という生理作用をもつ。早産児は多量体Adの分画のうち、HMW-Adが低い状態で出生しそれが修正満期まで継続し、修正満期に達した早産群のPWVは正常群より高値であることを報告した。また、出生体重へ早期に復帰した児の修正満期におけるHMW-Adが比較的高値である事を報告した。近年早産児の栄養法として、胎児期体重増加を目指した積極的栄養法(早期経腸栄養+十分な経静脈栄養)を導入しており、その効果を生化学的指標や動脈壁硬化度の比較検討を行ない心血管障害発症のリスクについてさらに検討する。

4. 早産児における体重変化と未熟児網膜症(ROP)に関

する検討(長崎拓, 太田孝男)

糖尿病性網膜症(DR)の発症にアディポサイトカインが関与している可能性が示唆されており、DR研究領域で実験動物モデルとして未熟児網膜症発症要件と類似したマウスがよく用いられる。我々はROP発症にもアディポサイトカインが関係している可能性を考え、未熟児の出生後の体重変化(脂肪組織の発達)と未熟児網膜症の関連をBio-Plex 200™ suspension array system(BIO-RAD, Inc)を用いて分子生物学的機序について検討を加えている。

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

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

6. リツキシマブを用いた小児難治性慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に対する治療(糸洲倫江, 宮本二郎, 百名伸之)

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

7. リツキシマブを用いた同種造血細胞移植後の難治性慢性GVHDに対する治療(糸洲倫江, 宮本二郎, 百名伸之)

同種造血細胞移植後の慢性GVHDは、移植の予後、QOLに影響する。通常、治療として免疫抑制剤(カルシニューリンインヒビター、サリドマイド等)、ステロイド剤が用いられているが、しばしば難治性であり、この20年間には有意な予後の改善は得られていない。最近、慢性GVHDの病態にB細胞の関与が報告され、B細胞に対するヒト化抗CD20抗体(リツキシマブ)の有効性が報告されている。現在、3例の難治性慢性GVHDにリツキシマブを試み、その有用性を検討している。

8. 同種造血細胞移植後の高フェリチン血症に対する経

口除鉄剤デフェラシロクスの有用性の検討（糸洲倫江，宮本二郎，百名伸之）

同種造血細胞移植後は，移植前後の過剰輸血や感染症などの炎症にともなって鉄過剰状態に陥る。しばしば血清フェリチン値は 2000ng/ml 以上となり，MRI 画像では肝臓，脾臓，心臓に鉄沈着が認められる。この状態では，フリーラジカル産生による組織細胞障害，炎症を来し，肝障害，糖尿病，心不全を引き起こし，移植後の生命予後に影響することが報告されている。経口除鉄剤デフェラシロクスは鉄キレート剤であり，これにより血清フェリチン値を有意に低下させることで病態，予後の改善が期待できる。現在，4 例に試みており，有効性を検討している。

9. 先天性免疫不全症候群に対する骨髄非破壊的前処置を用いた造血細胞移植療法の開発（糸洲倫江，宮本二郎，百名伸之）

先天性免疫不全症候群の自然経過は，致命的感染症により予後不良であり，造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。従来，標準的移植法として骨髄破壊的前処置による移植が主に行われてきた。しかし，前処置による臓器障害，骨髄機能低下や免疫能低下に伴う感染症，GHHD

等で 1 割程度に移植関連死亡が発生する。特に，免疫不全症候群ではすでに感染病巣をもっている例があり，その死亡率はさらに上昇する。骨髄非破壊的前処置は臓器毒性が軽減され，早期死亡率の低下，晩期合併症（不妊成長障害等）の回避を目的として開発された。近年，原発性免疫不全症などの非悪性疾患に対して骨髄非破壊的造血幹細胞移植での生存率向上や良好な生着率の報告が出ており注目されてきている。しかし具体的なレジメンなどの十分なデータが乏しい。今年度は，2 例の先天性免疫不全症候群に対して骨髄非破壊的移植を行い，その有用性を検討している。

10. 沖縄県ムコ多糖症に対するイソフラボンによる治療効果（知念安紹）

ムコ多糖症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。沖縄県ではムコ多糖症 IIIB 型が多く，NAGLU 遺伝子の R565P 変異が多い。大豆イソフラボンの成分で genistein が線維芽細胞を用いた実験でグリコサミノグリカン（GAG）基質合成抑制するという報告がなされ，臨床効果も一部報告されている。イソフラボンの長期投与において効果の有無を検討する。

B. 研究業績

著 書

- BD11001: 太田孝男: 学童期の生活習慣病の現状-脂質異常, 肥満, メタボリックシンドロームについて-生物 (C) 試料分析. 34 : 302-307, 2011.
- BD11002: 太田孝男: 臨床検査の意義と限界 総コレステロール, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール. (C) 小児内科, 43:2011-2017, 2011.
- BD11003: 太田孝男: 小児の脂質異常をどう扱うか. Medicina, 48:846-849, 2011. (C)
- BD11004: 太田孝男: 脂質異常が疑われるとき. 小児科診療, 74(増刊号):389-3941, 2011. (C)
- BD11005: 太田孝男: 脂質異常症. 小児臨床栄養学, p269-273, 診断と治療社, 2011. (C)
- BD11006: 吉田朝秀: 新生児 検査・モニタリング パルスオキシメーター. 周産期医学, 853-854, 2011. (C)
- BD11007: 知念安紹: 沖縄県におけるムコ多糖症について. ムコ多糖症 UPDATE, 186-187, 2011. (C)

原 著

- OI11001: Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. Early weight changes after birth and serum (B) high-moldecular-weight adiponectin in preterm infants. *Pediatr Int* 2011;53:926-929.
- OD11002: Nagasaki H, Yoshida T, Goya H, Ohta T. Early weight changes after birth and retinopathy of (B) prematurity. *Pediatrics International Pediatr Int* 2011;53:926-929.
- OI11003: Yamaji K, Okamoto T, Yokota S, Watanabe A, Horikoshi Y, Asami K, Kikuta A, Hyakuna N, Saikawa (B)

Y, Ueyama J, Watanabe T, Okada M, Taga T, Kanegane H, Kogawa K, Chin M, Iwai A, Matsushita T, Shimomura Y, Hori T, Tsurusawa M. Minimal residual disease-based augmented therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;55:1287-95.

OI11004: Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet* 2011;56:110-24. (B)

OI11005: Shimomura Y, Baba R, Watanabe A, Horikoshi Y, Asami K, Hyakuna N, Iwai A, Matsushita T, Yamaji K, Hori T, Tsurusawa M. Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG). Assessment of late cardiotoxicity of pirarubicin (THP) in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:461-6. (B)

総 説

RI11001: Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. Tomatsu S, Montañó AM, Oikawa H, Smith M, Barrera L, Chinen Y, Thacker MM, Mackenzie WG, Suzuki Y, Orii T. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:931-45. (B)

国際学会発表

PI11001: Itosu M, Hamada S, Hyakuna N, et al. A case of JMML presenting blastic crisis of AML M6b complicated with central diabetes insipidus. The 73th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Nagoya city, 2011.

国内学会発表

PD11001: 古波藏 都秋, 飯田展弘, 糸洲倫江, 浜田 聡, 宮本二郎, 百名伸之: リツキシマブが有効であった難治性慢性 ITP の 1 例. *日本小児科学会雑誌*, 115:1969, 南風原町, 2011.

PD11002: 宮本二郎, 百名伸之, 糸洲倫江, 浜田 聡: 高 IgM 症候群に対して骨髄非破壊的前処置により非血縁者間骨髄移植を施行した 1 例. *日本小児科学会雑誌*, 115:1969, 南風原町, 2011.

PD11003: 下地 圭, 金城紀子, 仲村貞郎, 兼次拓也, 玉城邦人, 知念安紹, 矢崎 幸, 吉村仁志, 太田孝男: 発症時より間質性肺炎を合併した amyopathic dermatomyositis の男児例. *日本小児科学会雑誌*, 115:1969, 南風原町, 2011.

PD11004: 玉城邦人, 大見 剛, 知念安紹, 太田孝男: L-アルギニン内服により脳卒中様発作の改善を得た MELAS の 1 例. *日本小児科学会雑誌* 115:1966, 南風原町, 2011

PD11005: 吉田朝秀, 呉屋英樹, 長崎 拓, 真喜屋 智子, 木里頼子, 源川隆一, 小濱守安, 安里義秀, 太田孝男: 極低出生体重児の生活習慣病リスクの研究 学童期における解析. *日本小児科学会雑誌*, 115:1966, 南風原町, 2011.

PD11006: 飯田展弘, 糸洲倫江, 浜田 聡, 百名伸之: 若年性骨髄単球性白血病より赤白血病への転化が考えられた 1 例. *日本小児科学会雑誌*, 115:1346, 南風原町, 2011.

PD11007: 呉屋英樹, 安里義秀, 吉田朝秀, 長崎 拓, スプラット智恵美, 名嘉山 賀子, 太田孝男: FENa によ

る PDA 発症予測の検討. 日本小児科学会雑誌 115:1346, 南風原町, 2011.

- PD11008: 知念安紹, 大見 剛, 玉城邦人, 仲宗根 一彦, 太田孝男: 食事摂取障害と痙攣を呈したビオプテリン代謝異常(PTPS 欠損症)の 2 例. 日本小児科学会雑誌, 115:1338, 南風原町, 2011.
- PD11009: 宮本二郎, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 長崎 拓, 安里義秀, 太田孝男: 体重増加不良と胆汁うっ滞を主訴として発見された ARC 症候群の 1 例. 日本小児科学会雑誌, 115:1337, 南風原町, 2011.
- PD11010: 糸洲倫江, 太田孝男, 松田竹広, 比嘉 猛, 百名伸之: 当院で治療を行った小児軟部肉腫(非横紋筋肉腫性軟部肉腫 non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas:NRMSTs)6 例の検討. 日本小児科学会雑誌, 115:1333, 南風原町, 2011.
- PD11011: スプラット智恵美, 宮本二郎, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 長崎 拓, 安里義秀: 巨大仙尾部奇形腫の未熟児症例. 日本小児科学会雑誌, 115:1333, 南風原町, 2011.
- PD11012: 知念安紹, 要 匡, 成富研二, 神谷素子, 屋良朝雄, 太田孝男: 沖縄県内の新生児発症 CACT 欠損の 2 症例. 日本先天代謝異常学会誌, 27:182, 千葉市, 2011.
- PD11013: 宮本二郎, 糸洲倫江, 浜田 聡, 百名伸之: 高 IgM 症候群に対して骨髄非破壊的前処置により非血縁者間骨髄移植を施行した 1 例. 第 53 回日本小児血液・がん学会, 前橋市, 2011.

A. 研究課題の概要

【放射線診断部門】

1. シネ MR による肺高血圧症例の肺動脈収縮期圧・体肺循環の短絡量測定とその臨床的意義(鮎川雄一郎, 土屋奈々絵, 村山貞之)

肺高血圧症は予後不良の疾患である。原因が未解明の特発性や二次的に肺線維症や COPD の患者に生じるものが知られている。肺動脈圧はこれら患者の予後に大きくかかわっており肺動脈圧を評価することは大変重要である。

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様にパルス血流の測定が可能である。この研究で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などのデータの関係を解明することを目的としている。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症の評価法の確立」というテーマで研究を再開した。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血管に直行するスライスを設定することでより精度の高い測定が可能であることを報告した。この研究で得られたスライスの設定法などをもとに肺動脈血流やその他のデータが肺高血圧の評価に有用であるか検討した。対象は肺線維症の患者(肺動脈圧が上昇していると考えられる)と健常者で肺動脈血流を測定し得られた流速からいくつかの肺高血圧の指標を算出し, 健常者と肺線維症の患者で比較した結果, 評価したほぼすべての指標で両者に明らかな有意差が認められた。ROC curve を使用した解析でこれらの指標には高い識別能があることも判明した。これら結果は肺動脈圧の上昇を評価する有用な手法であることを示すものである。また, 呼吸機能検査を施行し指標との相関についても検討したところ, 一部の指標においては肺線維症の重篤度と良好な相関があることが示された。

2009 年度より「シネ MR による肺高血圧症例の肺動脈収縮期圧・体肺循環の短絡量測定とその臨床的意義」というテーマでさらに研究を深めている。①phase contrast MR で得られた測定項目と心エコーにより推定された肺動脈圧との関係について検討した。肺動脈本幹の最小面積, 最大面積, 平均面積と肺動脈圧には相関関係がみられた。

その中でも最小面積との相関が最も強かった。この結果から肺動脈本幹の最小面積から肺動脈圧を導くことが可能であった。CT などでも肺動脈径は測定可能であるが, MRI では収縮期, 拡張期の肺動脈径を表す最大, 最小面積を求めることができ, 最小面積が最も強い相関関係がみられることから, より有用な情報が得られると考えられる。肺容量の減少は肺血管床の減少も意味し, そのため肺血流量の減少もきたすと推測される。②これまでの研究により肺線維症の患者では肺高血圧症に至っていない段階でも肺血流量が減少している事が判明している。肺疾患に由来する肺高血圧症では低酸素血症による血管攣縮もメカニズムの一要因と考えられている。肺線維症や肺高血圧症に対する酸素投与療法は予後改善効果は明らかとなっていないが, 自覚症状の軽減や運動耐用量の改善が期待できる。これらの疾患で酸素投与は肺の血行動態になんらかの影響を与えていると思われるが, その実験的証明はなされていない。そこで肺線維症患者で酸素なしと酸素投与下(鼻カニューレで 3L)で肺血行動態に変化がみられるか調べた。肺血流量や流速などのパラメーターを評価したが, 酸素投与前後で有意差は認められなかった。今回対象としたのは在宅酸素療法を導入されていない肺線維症患者であり, 酸素投与なしでも SpO₂ は 90%以上であった。このように低酸素になっていない患者では健常者に比べ肺血流量は低下しているが, 短時間の酸素投与を行っても, phase-contrast MR 上でのパラメーターに改善はみられないことが分かった。この内容は平成 24 年 11 月末に開催される北米放射線学会に演題受理され, 発表予定である。③血管拡張術が施行される慢性肺血栓塞栓症の 2 例に術前後で PC 法による血流量の測定を行った。2 例とも MR で計測した血流量は改善がみられており, 治療の効果判定に MR は有用であると考えられる。MR の有利な点は左右の血流量をそれぞれ計測できる点である。慢性血栓肺塞栓症では血栓は本幹より末梢にあり, 末梢の血管を拡張することもあり, 左右で血流量を測定し, 拡張術を施した部位の血流量に改善が認められれば, 拡張術に効果ありと判定しやすい。また両側肺動脈の肺底区枝の走行は直交断面がえられやすく, さらに細かく分配された血流量の測定が可能かもしれない。現在, 症例を蓄積中である。

2. 椎体圧迫骨折に対する経皮的椎体形成術の臨床応用(宮良哲博, 神谷尚, 村山貞之)

骨粗鬆症に伴う圧迫骨折の治療法としては, 従来は, 数週間の安静および鎮痛剤や骨粗鬆症の進行を抑える薬の服用とコルセット装着が主体であった。また, 癌の転移による痛みの場合には放射線治療が行われてきた。整形外科的手術は, 高齢者には体力的負担が大きいばかりでなく QOL 低下の原因にもなり, 不向きであった。経皮的椎体形成術は, 1980 年代にフランスで始まり, 1990 年代後半にアメリカでも広まり, 数年前から日本でも始まり, 実施施設も徐々に増えてきている。経皮的椎体形

成術圧迫骨折した脊椎椎体に針を刺して、そこからセメントを注入することで、潰れた椎体を固める治療方法であり、骨セメントで補強することにより、除痛効果が期待できる。他の方法と比較して、手術療法とは侵襲性の点で、放射線治療とは即効性の点で、薬物療法とは確実性と持続性の点で本法は優れている。

我々の診療科においても倫理委員会の承認を得てこの治療を行うことができるようになった。対象は琉球大学附属病院受診患者で、椎体骨腫瘍、骨粗鬆症による圧迫骨折、外傷による圧迫骨折などの脊椎の病変により強い痛みを生じ、体動制限のある患者で、術前の画像診断で責任部位が同定できる患者とする。罹患部位に明らかな神経圧迫骨折症状(脊髄麻痺や神経根症)がすでに生じている症例は除外する。これまですでに、23例に対して治療を行っており良好な除痛効果が得られている。今後も症例を重ねる予定である。

3. Proton MR spectroscopy (MRS) を用いた悪性神経膠腫の治療効果判定および予後予測(與儀彰, 小川和彦, 村山貞之)

今日の医療において重要な役割を担うMRIは、水、もしくは脂肪に結合したプロトンをプローブとし、信号強度はプロトンの存在量および縦・横緩和時間で決定される。特に水の場合には流れや拡散も信号強度に影響する。優れたコントラスト分解能を利用した形態診断が中心となるが、「物質を同定する」という視点で考えると水、脂肪の他に確定できるものが少なく、水の緩和時間に影響を与える物質が間接的に推定できる程度である(鉄の沈着、高濃度蛋白や血液の含有など)。これに対し、近年積極的に臨床応用が進められているMR spectroscopy (MRS) は一般的に使用されている1.5T臨床MR装置を用いた場合でも、 ^1H 、 ^{31}P をプローブとして10以上の生体内代謝物質を非侵襲的に測定する事が可能である。それらの代謝産物の一部は生体内に普遍的に存在し、エネルギー代謝や細胞膜の代謝、浸透圧調整に関わる物質で、例としてニューロン内のN-acetylaspartate (NAA) という物質や、前立腺内のクエン酸などが挙げられる。これらの物質は特定の部位に高濃度に存在するため、これらを検出することにより代謝において特異的な知見をin vivoで得ることが出来る。

特に中枢神経領域においての有用性は高く、上記のNAA以外にも膜代謝を反映するcholine containing compounds (Cho)、エネルギー代謝との関連はないが神経細胞やグリア細胞に存在し、細胞・組織の密度と関連するcreatine and phosphocreatine (Cr)、酸素化の状況とエネルギー代謝を反映するlactate (Lac) を検出できるproton MRS (^1H -MRS) が多く用いられ、脳腫瘍や脳血管障害、脱髄・変性・代謝性疾患などを対象に研究が報告されてきた。これらの物質は135ms以上の長いTE設定にて検出されるが、短いTE設定にて上記以外にもmyo-inositol (mIns) や glutamin and glutamate complex (Glu) といった物質が検出される。前者は星細胞や髄鞘内に多く含ま

れ、後者は興奮性シナプスの神経伝達物質であるグルタミン酸の材料である。これらを解析し、MR画像のみでは診断が困難な疾患に対し新たな情報を提供することが可能であり、advanced imaging のひとつとして非常に注目されている。

過去の研究により、脳腫瘍の大部分を占める神経膠腫では正常脳に比べて ^1H -MRSのCho/Cr (Creatine) 比上昇とNAA/Cr比低下を認めることが判明しており、これまでに神経膠腫のgrading、神経膠腫治療後と放射線壊死の鑑別、神経膠腫と転移性脳腫瘍の鑑別などに対する研究がなされてきた。これらはMR画像のみでは鑑別が難しく、脳血流シンチなど他モダリティの所見を総合しても判断に窮することが多い。MRSの研究はこれらの領域に対し新たな可能性を示すものと考えられる。

われわれは2008年から当院で既設の1.5T MR装置 (AVANT, Siemens) を用い、神経膠腫症例に対する通常のMRI撮影に加えて ^1H -MRSを施行している。治療前、治療中、治療後のCho/Cr比、NAA/Cr比などの指標、さらにその後の予後を集計し、これら指標と治療効果判定および予後との相関を検討する予定である。過去に神経膠腫に対し治療前、放射線化学治療中および治療後にMRSを施行して指標の推移をまとめ、その後の経過を追跡した報告は少なく、数症例のみに限られている。また予後との相関についての報告はなされていない。まとめた症例数においてMRSの治療効果判定および予後予測因子としての有用性を評価することで、MRSの神経膠腫研究に対する有用性が確立され、また神経膠腫の臨床にも寄与するものと考えられる。

WHO grade III神経膠腫に対するMRS所見と予後との関連の報告は、これまでにない。現在、Grade III gliomaの10症例に対して放射線治療後にMRSを施行し、各peakの積分値と予後の相関関係について検討した。その結果、高Cho群(Cho>1.46)は低Cho群に比し有意に無病生存期間が短く(P<.05, logrank test)、Cho peakの積分値が予後予測因子として有用である可能性が示唆された。現時点では症例数が少なく普遍的なデータではないが、今後も症例数を重ね、予後予測に有用なパラメーターを検討していく予定である。

4. 320列area-detector CTによる逐次近似法(宮良哲博, 山城恒雄, 神谷尚, 神谷文乃, 村山貞之)

320列area-detector CTには、平成23年秋よりAIDR3D (Adaptive Iterative Dose Reduction using Three Dimensional Processing) と呼ばれる新しい画像再構成法(逐次近似法)が搭載されている。逐次近似法を使用することにより、大幅な画像ノイズの低減が可能になり、これによりCT撮影時のX線被曝量の削減が可能になった。

当研究ではACTive Study Group参加の他施設と共同し、各施設で倫理委員会の承認を経た上で、同一患者の胸部CTを3種類の線量(240mA, 120mA, 60mA)で1回ずつ撮影した。得られた画像データを、逐次近似法を使用する再構成法、使用しない従来型の再構成法の2パターンで画

像化し、合計6パターンのCT画像を得た上で、それぞれの画質を定性的に評価した。結果として、240mAで逐次近似法を使用したものが最も画質が良く、さらには逐次近似法を使用した120mAの画像は、使用しない240mAの画像と画質が同等または多少良いという結果が得られた。同様に、逐次近似法を使用した60mAの画像は、使用しない120mAの画像と画質が同等または多少良いという結果も得られた。結果として、逐次近似法を使用することで、撮影時X線量の50%削減が可能になると考えられる。

この成果は平成24年11月末の北米放射線学会に演題受理され発表予定であり、さらに定量的なデータを加えて学術誌に投稿する予定である。

5. 肺結節の volumetry(神谷文乃, 神谷尚, 村山貞之)

MDCTにより薄層の連続スライスが容易に得られるようになって以来、偶発的に発見される小結節が増加している。肺結節の良悪性を鑑別するために、臨床医は3, 6, 12, 24ヶ月毎に倍加時間を評価することが推奨されるが、その測定精度が重要になる。通常は手で横断像での直径を測定するが、異なる放射線科医もしくは同一放射線科医による測定間でも差が生じる事が報告されている。化学療法後の体積変化を検討し、volumetryは横断像での評価よりも精度が高かったというMartenらの報告がある。New England Journal of Medicineでは25%以上の体積増加を増大と定義して肺癌スクリーニングを行うことが推奨されている。

また、結節測定ソフトウェアに関しては、管電流やスライス厚、結節性状が測定精度に影響を与えることが報告されている。そこで当院にて利用できる2種類の肺結節体積自動測定ソフトウェア(AW, VINCENT)に関して、臨床応用を行う前の基礎実験を行った。気管支血管束が詳細に再現された胸部ファントム内に疑似肺結節を配置し、撮影条件(スライス厚・管電流)を変えて撮影し、ソフトウェアを用いて体積測定を行った。スライス厚2.5mm以上および5mm結節、-800HUのすりガラス濃度の結節は誤差が大きく、多くは無効であった。高い測定精度を得るには、スライス厚1.25mm以下、管電流はVincentで40mAs以上、AWでは80mAs以上が必要であった。

臨床例に関しては、低被曝かつ高精度の検査が必要になるので、呼吸変動や拍動の影響が少ないとされるvolume撮影(320列MDCT)でも検討した。同機種のhelical撮影と比して、より低電流で高精度の評価が可能であった。

以上まとめると、基礎実験上はthin slice, 40mAs以上の管電流、volume撮影を行い、VINCENTでの測定を行うことで、より低被曝、高精度の結果が得られる可能性が示唆された。今後は臨床症例でも検討していく予定である。

6. 血管肉腫肺転移のCT所見の検討(與儀彰, 宮良哲博, 村山貞之)

血管肉腫は稀な悪性血管性腫瘍で、軟部組織の肉腫の

約2%を占める。通常、高齢者の皮膚に好発するが、いかなる部位にも発生し、頭頸部特に頭蓋が好発部位である。軟部では四肢、腹腔に好発し、類上皮パターン(類上皮血管肉腫 epithelioid angiosarcoma)を示すことが多い。また、心臓、肝臓、乳房にも発生し、それぞれ100例以上の症例が報告されている。

組織学的には、一般的に浸潤性増殖を示し、吻合状、スリット状、乳頭状、管腔状の血管腔の形成、血管への分化像をみる。分け入るような浸潤パターン、内皮細胞の異型、重層化が診断のポイントとなる。壊死、核分裂像が多く、上皮様配列、充実性増殖、紡錘形細胞の増殖もしばしば認められる。

肺原発の血管肉腫はきわめて稀だが、肺外の血管肉腫は高率に肺転移を来す。次いで、骨、肝臓、リンパ節への転移が多い。画像所見は多彩で、胸部単純X線写真上は両肺野に多発する結節影や浸潤影、気胸、胸水を呈する。胸部CTでは多発する結節影の他に薄壁の嚢胞性病変がみられ、しばしば出血による広範なconsolidationやすりガラス影、または結節を取り囲むすりガラス陰影(CT halo-sign)を伴うとされる。しかし、血管肉腫肺転移の胸部単純X線写真による所見はこれまでに数多く報告されているが、本疾患が非常に稀なこともあり、胸部CTによるまとまった症例数での画像報告はこれまでなされていない。そこで我々は、当院および南部医療センターこども医療センターで血管肉腫と組織学的に診断され、肺転移を来した症例を集め、肺転移のCT所見について検討した。

全約35症例程度を対象に、当院および沖縄県立南部医療センターこども医療センターにて経過中に施行された胸部CTを全て参照し、その画像所見を検討した。転移巣の性状(consolidationやすりガラス影、気胸、胸水、リンパ節転移の有無が挙げられる。転移巣の性状については、まず結節性病変か嚢胞性病変か確認し、嚢胞性病変であれば壁の性状(整か不整)、嚢胞内の構造(air-fluid level、脈管や気管支など)の有無、転移巣からの出血を示唆するhalo signの有無について検討する。またすりガラス影やconsolidationについては、前者の場合は肺泡出血を示唆するcrazy-paving appearanceの有無についても検討する。これらの画像所見について評価した後、気胸や胸水など患者のQOLに大きく影響する病態に関連する所見の有無について検討する。画像所見の検討は2名の放射線科医の合議にて行った。

検討の結果、過去の報告と同様、転移巣は主に結節影、次いで嚢胞性病変として認められ、高率に肺泡出血によるconsolidationやGGOを伴った。ただし興味深いのは、過去の報告よりも嚢胞性病変の頻度、嚢胞性病変内の鏡面像形成が高率に認められ、おそらく撮影機器の進歩による描出能の向上がこれに寄与していると考えられた。さらに特筆すべきは、嚢胞成分内を貫通する気管支または脈管構造が同定され、これは本病態に特異的な所見と考えられた。

この内容は2011年11月27～12月2日に開催された北米

放射線学会で報告した。またoriginal researchとして執筆し、American Journal of Roentgenologyに投稿中である。

7. 胸部における成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 病変の CT 所見(與儀聡子, 山城恒雄, 赤嶺珠, 諸見里秀和, 村山貞之)

Adult T-cell lymphoma/leukemia (ATL) は種々の胸部病変を誘発することが知られており、南九州に多く見られる。ATL はしばしば下山分類を用いて臨床病型の分類がなされるが、臨床上の分類と画像所見に関しての過去の報告は存在しない。本研究では、琉球大学病院及び中頭病院で ATL と臨床診断された患者の胸部 CT を参照し、画像所見を検討する。ATL の病型は、indolent type(くすぶり型, 慢性型)と aggressive type(急性型, リンパ腫型)に分類した。画像の検討項目として、小葉中心性陰影, 結節影, 気管支血管束肥厚, スリガラス影, 気管支拡張・壁肥厚, 小葉間隔壁肥厚, consolidation, リンパ節腫脹(縦隔・腋窩・肺門・鎖骨上), 胸水などを 2 名の放射線科医にて評価する。

ATL は多彩な画像所見を呈することが知られており、また、aggressive type(急性型, リンパ腫型)は indolent type(くすぶり型, 慢性型)と比較して予後が悪いことが知られている。初診時に ATL の診断がついていない場合もあり、臨床病型別の画像所見を知ることは早期治療への一助となるものと思われる。

8. ADC 値を用いた、頭蓋内髄膜腫の硬さの検討(與儀彰, 古賀友三)

脳腫瘍を摘出する際、腫瘍自身の硬さは手技の難しさ、合併症のリスクを規定する大きな要因である。摘出前に術者が硬さを知ることが出来れば、術者はより適切な手技を選択することが可能となる。通常、下垂体腺腫に対しては経鼻的に内視鏡で摘出術が施行されるが、腫瘍が大きい場合や硬い場合は、拡大経鼻腫瘍摘出術、もしくは開頭摘出と併せて施行されることがある。また下垂体腺腫のほか髄膜腫などでは、腫瘍が硬い際には術前に経動脈腫瘍塞栓術(TAE)を施行し、腫瘍内部を壊死させて柔らかくし、摘出・吸引を容易にすることもある。

腫瘍の硬さの予測に関する研究の多くは、核磁気共鳴画像(Magnetic resonance imaging: MRI)にて報告されている。MRI 検査は日常臨床の場で多く施行される、最も主要な画像検査のひとつである。MR 画像は水、もしくは脂肪に結合したプロトンを探るプローブとし、信号強度はプロトンの存在量を基本とする。その他に信号強度を決定する因子として緩和時間、自由水の流れや拡散の状態が挙げられる。過去の報告では、柔らかい腫瘍は T2 強調像で高信号を呈し、硬い腫瘍は低信号を呈する傾向にあり、T1 強調像の信号強度は硬さと有意な相関はないと報告されているが、統一見解は得られていない。T1・T2 強調像は上述のごとく水や脂肪のプロトンの量を画像化したものであり、腫瘍組織の多彩な性状を十分に反映しきれ

ていないことが原因と考えられる。

拡散強調像は、信号強度規定因子のひとつである自由水の拡散の状態を画像化する方法で、上述の T1 強調像や T2 強調像とは撮影原理を異にする。自由水の拡散は細胞密度や組織の構造(粘稠性, 線維組織, プロトンポンプなどによる拡散制限因子)に大きく影響を受け、自由水の拡散が制限されることで固有値である見かけの拡散係数(apparent diffusion coefficient: ADC)が低下し、拡散強調像で高信号として描出される。脳組織においては急性期脳梗塞、脳膿瘍、脳腫瘍の診断において日常臨床で広く用いられている。急性期脳梗塞においては、虚血による細胞障害によりプロトンポンプの機能が低下し、自由水の拡散が制限されて虚血部位が高信号を呈する。脳膿瘍においては膿瘍自身の粘稠性により自由水の拡散が制限され、同様に拡散強調像で高信号を呈する。脳腫瘍、特に神経膠腫においては、悪性度が高ければ高いほど細胞密度が高く、よって拡散強調像で高信号を呈する。ADC の値を計測することで自由水の拡散の状態を定量化することが可能で、ADC 値と神経膠腫の悪性度、予後との相関について過去に多くの報告がなされている。

ADC 値は上述のように細胞密度と強い相関を示し、それを利用した様々な研究がなされているが、細胞密度の高さは腫瘍自身の硬さにも相関すると考えられる。また、自由水の拡散を制限する構造として線維組織の存在が挙げられ、線維組織の多寡も ADC 値と有意に相関することが脳腫瘍に限らず他の臓器に関しても報告されている。よって ADC 値は腫瘍の硬さと良好な相関を示すことが考えられ、特に下垂体腺腫において数編の報告がなされている。しかし、拡散強調像は空気や骨、ヘモジデリンによる磁場の乱れの影響を強く受けるため、ADC 値と硬さに関する統一見解は得られていない。

下垂体腺腫に比べて髄膜腫は内部構造が比較的均一で、傍矢状洞や円蓋部など空気の少ない部位にも好発する。よって ADC 値は髄膜腫の硬さと非常に良く相関すると考えられるが、髄膜腫の硬さと ADC 値との相関に関する報告はこれまでにない。

われわれは2008年から、当院にて組織学的に髄膜腫と診断され、術前MRIの拡散強調像が撮影された症例を対象とし、拡散強調像から得られた腫瘍内部の最小ADC値と術中所見上の腫瘍の硬さとの相関の有無について検討してきた。拡散強調像の撮影条件は、TR/TE = 3000/90、スライス厚5mm, matrix size; 232×256, b値 = 0, 1000。腫瘍内部にmassiveな石灰化を有する病変は、検討から除外した。約100例程度を目標とする。カルテから対象患者のプロフィール(年齢, 性別, 症状, 現病歴, 既往歴, 治療経過)や髄膜腫に関する情報(発生部位, 組織型, 病理組織所見)について確認した。

術前MRIで拡散強調像を撮影した際に得られたADC mapを基に、ワークステーション上で腫瘍の辺縁を手工的に囲み、最小ADC値を算出。腫瘍が含まれる全てのスライスにおいて同様の操作を行い、全スライス中で最小のADC値を、その腫瘍の最小ADC値とする。ADC mapでのROI作成

時には、同時に撮影されたT1強調像(TR/TE = 520/12, スライス厚5mm, matrix size 320×260), T2強調像(TR/TE = 4200/108, スライス厚5mm, matrix size 448×108)拡散強調像を参考にし, flow void, 骨, アーチファクトはROIから省くようにする。上記の操作は2名の放射線診断医にて行う。術中所見にて腫瘍の摘出の際に吸引器のみで内減圧が可能であったか, 超音波吸引器が必要となったかを基に, 腫瘍を「硬い」と「柔らかい」の2群に分類し, 両群の最小ADC値との相関についてt検定にて検討する。またROC曲線にて両群間の最小ADC値のcut-offを決定し, 感度と特異度を算出。また, ROC曲線下の面積(Area under curve: AUC)も算出する。また, 上記のcut-off値を基に, 放射線科診断医2名の測定結果からinterobserver agreementを測定する。

現時点では症例数が少なく普遍的なデータではないが, 今後も症例数を重ね, 硬さの予測に有用なパラメータを検討していく予定である。また, 脳神経外科と共同で, 組織学的所見との相関についても検討していきたい。

【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(飯田行, 小川和彦)

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. 脳変性疾患における VSRAD および eZIS の有用性の検討(飯田行, 千葉至)

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

3. 食道癌の化学放射線療法における低酸素遺伝子発現

と低酸素PETとの関連性および臨床的意義の検討(千葉至, 小川和彦, 村山貞之)

食道癌はいまだに治療困難な悪性腫瘍のひとつであり, The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) は食道癌原発巣の治療には化学放射線療法が放射線治療単独より優れていると発表した, それでもほぼ50%の症例に局所再発がみられており, 局所制御は依然困難とされている。

腫瘍組織内には, その細胞増殖のスピードに血管新生が追いつかず低酸素状態となっている部分が認められることが報告されている。放射線治療の生物学的効果は酸素が十分存在する状態で効果を発揮するものであり, 低酸素状態ではDNA損傷やフリーラジカルの産生は少なくなり腫瘍組織に対する効果は1/3程度になるとの報告がある。

従って, 放射線治療計画前に低酸素遺伝子の発現状況や低酸素PETなどを低酸素マーカーとして腫瘍内の酸素化を評価できれば, 治療抵抗性を示す低酸素腫瘍に対してより強力な放射線治療計画を立案することや, そのような適応患者を選択することが可能になる。

(1) 食道癌の治療前検体における GLUT-1 (Glucose transporter-1) 発現を評価し, 臨床病理学的特徴や CCRT (化学放射線療法同時併用 Concurrent CRT) 後の治療効果との関連の有無について, また GLUT-1 発現による CCRT 後の食道癌患者の予後予測能について検討する。

近年, 腫瘍酸素化を評価する方法として注目されるのが, 内因性低酸素マーカーとしての HIF-1 (Hypoxia induced factor-1) である。HIF-1 は低酸素状態で安定化し, HREs (Hypoxia responsive elements) に結合することで, VEGF (vascular endothelial growth factor) や GLUT-1, erythropoetin などの遺伝子群の発現を促進することが明らかになっている。特に GLUT-1 はグルコースの受動輸送を行う膜タンパクの一種で, 低酸素状態にて酸化的リン酸化の減少や HIF-1 の誘導により, その発現が増加することが明らかになっている。

これまでの研究で, 乳房, 甲状腺, 頭頸部, 膀胱, 肺などのさまざまな悪性腫瘍において GLUT-1 高発現との関連性が報告されてきたものの, 食道癌に関してはまだ報告は少ない。

(2) 治療前の食道癌に対し FDG-PET および FAZA-PET による腫瘍の糖代謝活性や低酸素状態を評価し, 低酸素状態に関連する遺伝子群の発現状態および治療効果との関連性について検討する。

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

一方, FAZA (1-(5-[¹⁸F]Fluoro-5-deoxy- α -D-

arabinofuranosyl)-2-nitroimidazol, [18F] FAZA)は、低酸素腫瘍診断薬剤として近年開発されたPET検査薬で、直接悪性腫瘍内の低酸素組織を描出することができる。これまでの研究は基礎的なものが多く、食道癌を含め臨床報告はまだ少ない。

【放射線腫瘍学部門】

1. 放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究(厚生労働省がん研究助成金指定研究 伊藤班)(戸板孝文, 粕谷吾朗, 有賀拓郎)

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す研究班に、分担研究者として参加している。これらの研究を通じて、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、標準治療の確立、放射線治療法の標準化・均てん化に貢献することを目標としている。

2. 日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)での活動(戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 臨床薬理学講座, 臨床研究支援センター)

放射線治療委員会委員としてJCOG臨床試験における放射線治療プロトコルの立案, QA/QCに関与している。JCOG婦人科グループにおける放射線治療セントラル(責任者)として、婦人科グループにおける放射線治療の理解と、相互のコミュニケーションを推進する活動を行っている。現在JCOG婦人科腫瘍グループの中で早期子宮頸癌に対する縮小手術の有効性に関する臨床試験(JCOG1101)における放射線治療事務局を担当している。更に新規CCRT試験のコンセプトを作成中である。

JCOG放射線治療グループの試験参加施設として、早期喉頭癌における Accelerated fractionation の非劣勢を検証するランダム化比較試験(JCOG0701)と、短期全乳房照射法に関する試験(JCOG0906), JCOG0701の付随研究(放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関する遺伝子多型の解析)へ症例登録中である。

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。本試験を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。

3. 婦人科腫瘍における放射線治療を含む標準的治療法確立に向けた研究(戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 産科婦人科学講座, 臨床薬理学講座, 臨床研究支援センター, JGOG)

院内プロトコルによる臨床研究とともに、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(Japan Gynecologic Oncology Group: JGOG)の多施設共同臨床試験に関与している。JGOGは、全国の婦人科腫瘍医、腫瘍内科医、放射線腫瘍医から構成された婦人科悪性腫瘍の臨床研究グループである。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。「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(Concurrent chemoradiotherapy: CCRT)に関する多施設共同第II相試験: JGOG1066(研究代表者: 戸板)」を行なった。北里大学臨床薬理研究所にデータセンターを置き2008年2月から2009年1月までに72例の登録を終了した。当院からは8例が登録された。65例(92%)で予定5コースの化学療法投与が行われ、68例(96%)で放射線治療が完遂された。グレード3以上の急性期有害事象は、好中球減少症31例(44%)、貧血10例(14%)、下痢4例(6%)であった。観察期間中央値28ヶ月にて、2年無増悪生存割合(PFS)は66%(95% CI, 54-76%)であった。2年PFSの95%信頼区間の下限が閾値2年PFS40%を越えたため、試験治療の有効性(放射線治療単独と比較してPFSを改善)が示された。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であることが確認され、更に我が国の放射線治療スケジュールのCCRTにおける妥当性が明らかになった。本試験により陽性結果が得られれば、今後新規化学療法レジメンを採用したCCRTの第III相試験を企画する際の標準アームとして、本試験のプロトコル治療を設定することが可能になる。更に、放射線治療スケジュールの差異を理由に認められていなかった米国GOG等の国際的臨床試験への参加が可能になることが期待される。

4. がん情報データベース Japanese National Cancer Database (JNCDB)の構築と運用(厚生労働省科学研究費補助金 第3次対がん10か年総合戦略研究事業:沼崎班)(戸板孝文)

分担研究者として研究に参画している。本研究は、臨床治療面を重視した全国がん診療評価システム(有効性・安全性)の構築と運用、診療科DB整備、臓器別・院内・地域がん登録との情報共有、電子カルテ・院内情報システムへの装填等を目的とする。これまでに、臓器別がん登録との情報共有、放射線治療基本DBの開発(学会HPに公開)、IHE-JROとの連携、IMPAC社との共同開発、JNCDBの試験運用を行なった。今後の課題は、学会事業としてのJNCDBの本格運用、治療RISへの装填開発、臓器別・院内がん登録との連携発展である。

5. がん医療の均てん化に資する放射線治療の推進及び品質管理に係る研究(厚生労働省科学研究費補助金 がん臨床研究事業)(戸板孝文, 垣花泰政)

がん患者が居住地によらず等しく適切ながん医療を受けるためには、診療の質の施設格差を是正し、標準化

する必要がある。本研究の目的は、拠点病院の放射線治療に関する診療機能を支援・強化し、がん医療の均てん化を推進する医療体制を整備するための方法を検討し、確立することである。

分担研究者として研究に参画し、放射線治療モダリティ別の拠点病院支援プログラムに係る研究として、子宮頸癌の腔内照射の均てん化に関する作業を行っている。JASTRO小線源治療部会のデータ集計等により、腔内照射の実施に著しい地域較差が観察された。子宮頸癌罹患率の推定から本来適応となる患者に適用されていない地域があることが示唆された。腔内照射の治療手技の均てん化を目的とした、治療手技マニュアルを作成し、DVDを完成した。今年度より腔内照射の3D計画を推進するプログラムの準備を開始した。

6. 高精度放射線治療システムの実態調査と臨床評価に関する研究(厚生労働科学研究費補助金 第3次対がん総合戦略研究事業)(戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗)

高精度放射線治療の実態、品質管理体制等の実態調査を行い、放射線治療の質向上のための研究に分担研究者として参加している。本年度Webを用いた調査を開始し、施設への訪問調査の準備も開始した。

7. 子宮頸癌に対する画像誘導腔内照射の臨床適用に向けた研究(粕谷吾朗, 戸板孝文, 有賀拓郎, 垣花泰政)

従来2次元治療計画(2D計画)にて行われてきた腔内照射を3次元治療計画(3D計画)で行う「画像誘導腔内照射: Image-guided brachytherapy (IGBT)」の臨床適用に向けた研究を進めている。アプリケーションを患者に挿入した状態で安全にCT室へ移動する独自のシステムを開発し(特許出願中)、治療計画時と実治療時のアプリケーションの座標変化(ズレ)を生じずにIGBTが行えることを確認した。次に、従来の2D計画と3D計画での点線量パラメータを比較し乖離がないことを確認し、従来の治療成績との比較可能性を検証した。更に、アプリケーション挿入時に撮影されたCT画像に、Target (high-risk CTV), Organ at risk (直腸, S状結腸, 膀胱, 小腸)の輪郭を描画し、構成された体積に対する各種3Dパラメータ(DVHパラメータ)を計算し2D計画の点線量パラメータとの比較を行った。その結果、従来の2D計画で用いられていた膀胱線量が過小評価されていたこと、2D計画では評価できなかったS状結腸や小腸の線量が無視できないことが明らかになった。今後CTにてアーチファクトを生じない専用アプリケーション(カーボン製)を用い、更に詳細で正確なDVHパラメータの計算を進める予定である。更に予後(局所制御率, 晩期合併症)との相関を検討し、最大の局所制御を最小の合併症にて達成するためのDVHパラメータを明らかにする。

8. 子宮頸癌に対する強度変調放射線治療の臨床適用に向けた研究(有賀拓郎, 戸板孝文, 粕谷吾朗, 垣花泰政)

IMRTは、全骨盤照射によるリスク臓器(OAR)線量軽減を、Target volume内の線量を損なうことなく達成するこ

とが期待できる。子宮頸癌根治照射におけるIMRTの臨床適用に向けた準備を開始している。JCOGにて作成したCTV contouringガイドラインに従いCTVを描画し、OAR線量を軽減する線量制約、各種パラメータのpriorityの標準化を進めた。骨盤内は腸管・膀胱の内容物等により臓器の座標移動が比較的大きい。そのため十分なinternal margin(IM)の設定が必要とされるが、大きなmargin設定はOARへの被ばく線量の増加につながるジレンマがある。IMの最小化に向け、On board image system (cone beam CT)を用いた座標解析を開始した。

9. 1,2期早期子宮頸癌根治的放射線治療成績遡及的解析全国集計(文科省科学研究費補助金, 山田班, JROSG)(有賀拓郎, 戸板孝文)

RCTにて早期子宮頸癌に対し手術と根治的放射線治療成績が同等の治療成績であり、世界的には手術と放射線治療は並列した第一選択であるが、本邦では手術が第一選択とされる場合が多く、放射線治療の大規模データの不足が一因と考えられる。そこで、本邦の実臨床における早期子宮頸癌の治療成績と晩期合併症を多施設により検討している。現在論文執筆中。

10. 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(與儀彰, 有賀拓郎, 飯田行, 千葉至, 小川和彦)

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。

11. 子宮頸癌 骨盤内リンパ節陽性症例に対するboost照射の検討(有賀拓郎, 戸板孝文)

骨盤内リンパ節腫大を伴う子宮頸癌に対し、リンパ節腫大部にboost照射を行うことで、予後や局所制御に寄与するか検討している。この検討により、放射線治療における有用なオプションを提示できる可能性がある。現在論文投稿中。

12. 放射線線量測定時の電離箱の熱膨張の影響(垣花泰政)

非密封形の電離箱を利用した放射線測定では、電離箱中の空気密度が測定時の気圧及び温度に依存するため、気圧・温度に対する補正が必要である。この補正では、電離箱容積は温度によらず一定であるとの仮定であり、電離箱壁材等の温度変化(熱膨張)は考慮されていない。本研究では、電離箱壁材等hの熱膨張が線量測定に及ぼす影響について検討する。これまでの予備実験では、電離箱容積が小さいほど熱膨張の影響が大きいことが分かった。研究成果は医学物理誌に受理され印刷中である。

13. IGBT(画像誘導密封小線源治療)におけるアプリケーション座標の入力精度(垣花泰政)

現在、外部放射線治療においてCT画像利用は標準的かつ必須であり、CT画像を利用することで治療計画や線量計算、患者セットアップで高い精度が保たれている。一方、Ir-192を用いた密封小線源治療は子宮がん治療に有用であるが、治療計画(アプリケーション座標入力)はX線写真を利用した方法が主流である。最近、密封小線源治療分野でもCT画像等を積極的に利用したIGBTが増えつつある。治療計画を従来のX線写真からCT画像にした場合、アプリケーション座標入力で誤差が大きくなる可能性がある。X線写真上でのアプリケーション像は連続的であるが、CT画像では体軸方向が不連続であり、特にアプリケーション先端の座標入力の問題となりやすい。スライス厚さは薄いほど体軸方向の分解能は良くなるが、画像枚数や被験者被曝量も増えるので座標入力誤差が許容できる範囲内でス

ライス幅を厚くするのが望ましい。研究では、CTスキャン時のスライス厚とアプリケーション先端の座標入力精度との関連から最適なCTスライス厚やCT撮影条件を検討する。

14. フラクタル次元によるIMRTプランの複雑性の定量化(垣花泰政)

外部放射線治療においてIMRTは標準の治療法となりつつある。一般に前立腺は制限をかける臓器が少ないので、IMRTは比較的容易で完成したプランも単純であるが、頭頸部のように制限をかける臓器が多く輪郭も複雑になっている場合のIMRTは難しく、完成したプランも複雑であるといわれている。現在、IMRTプランの複雑性についての標準的な評価方法や定量化についての報告も皆無である。研究では、複雑性の定量化の一方法であるフラクタル手法を用いて、IMRTプランの複雑性の定量化を検討する。

B. 研究業績

著 書

- BD11001: 村山貞之: II 気になる症状・所見に対する画像診断の進め方 B 呼吸器 1. 肺野結節影. 画像診断 (C) update 検査の組み立てから診断まで, 大友邦, 興梠征典, 杉村和朗, 福田邦彦, 松永尚文, 村田喜代史(編), 140:S72-74, 日本医師会, 東京, 2011.
- BD11002: 村山貞之: 円形無気肺. 病理像との対比と参考症例に学ぶ 胸部の画像診断 1. 肺 (Atlas Series CT/MRI 編), 芦澤和人(編), 102-103, ベクトル・コア, 東京, 2011.
- BD11003: 村山貞之, 加藤誠也: 肺アミロイドーシス. 病理像との対比と参考症例に学ぶ 胸部の画像診断 1. 肺 (Atlas Series CT/MRI 編), 芦澤和人(編), 170-171, ベクトル・コア, 東京, 2011.
- BD11004: 大城康二, 村山貞之, 加藤誠也: 癌性リンパ管症. 病理像との対比と参考症例に学ぶ 胸部の画像診断 1. 肺 (Atlas Series CT/MRI 編), 芦澤和人(編), 90-91, ベクトル・コア, 東京, 2011.
- BD11005: 大城康二, 村山貞之, 加藤誠也: 過誤腫. 病理像との対比と参考症例に学ぶ 胸部の画像診断 1. 肺 (Atlas Series CT/MRI 編), 芦澤和人(編), 92-93, ベクトル・コア, 東京, 2011.
- BD11006: 大城康二, 村山貞之, 加藤誠也: 硬化性血管腫. 病理像との対比と参考症例に学ぶ 胸部の画像診断 1. 肺 (Atlas Series CT/MRI 編), 芦澤和人(編), 94-95, ベクトル・コア, 東京, 2011.
- BD11007: 大城康二, 村山貞之, 加藤誠也: 限局性器質化肺炎. 病理像との対比と参考症例に学ぶ 胸部の画像診断 1. 肺 (Atlas Series CT/MRI 編), 芦澤和人(編), 98-99, ベクトル・コア, 東京, 2011.
- BD11008: 村山貞之: VI 肺感染症 はじめに, 検査法. 胸部の CT, 村田喜代史, 上甲剛, 村山貞之(編), 322, (C) メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2011.
- BD11009: 村山貞之: VI 肺感染症 1. 肺炎の画像診断の現況-日本呼吸器学会の「呼吸器感染症に関するガイドライン」を参考にして-. 胸部の CT, 村田喜代史, 上甲剛, 村山貞之(編), 323-324, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2011.
- BD11010: 村山貞之: VI 肺感染症 4. 肺真菌感染症. 胸部の CT, 村田喜代史, 上甲剛, 村山貞之(編), (C) 347-353, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2011.

BD11011: 村山貞之: VII びまん性肺疾患 14. まれなびまん性肺疾患 c. 肺胞蛋白症 alveolar proteinosis. (C)
胸部の CT, 村田喜代史, 上甲 剛, 村山貞之(編), 606-608, メディカル・サイエンス・インターナシ
ョナル, 東京, 2011.

村山貞之: VIII 血管性病変 はじめに. 胸部の CT, 村田喜代史, 上甲 剛, 村山貞之(編), 646, メデ (C)
BD11012: ィカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2011.

原 著

OI11001: Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, Oguchi M, Mikami M, Takizawa (A)
K. Cervical Cancer (Vulva Cancer) Committee of the Japanese Gynecologic Oncology Group(JGOG).
Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary
brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: Efficacy and toxicity
of a low cumulative radiation dose schedule. *Gynecol Oncol* 2012;126: 211-216.

OI11002: Toita T, Kato S, Niibe Y, Ohno T, Kazumoto T, Kodaira T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Tokumaru (A)
S, Yamauchi C, Suzuki O, Sakurai H, Numasaki H, Teshima T, Oguchi M, Kagami Y, Nakano T, Hiraoka
M, Mitsuhashi N. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with
high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II
uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82: e49-56.

OI11003: Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, Kato T, Uno T, Hatano K, Norihisa Y, Kasamatsu T, Kodaira T, (A)
Yoshimura R, Ishikura S, Hiraoka M. JCOG Radiation Therapy Study Group. A consensus-based
guideline defining clinical target volume for primary disease in external beam radiotherapy
for intact uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41: 1119-1126.

OI11004: Toita T, Kato S, Ishikura S, Tsujino K, Kodaira T, Uno T, Hatano K, Sakurai H, Niibe Y, Kazumoto (A)
T, Nishimura T, Kitagawa R, Fukutani M, Oguchi M, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, Takizawa
K. Disease Committee of Radiation Oncology, Japanese Gynecologic Oncology Group. Radiotherapy
quality assurance of the Japanese Gynecologic Oncology Group study(JGOG1066): a cooperative
phase II study of concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol*
2011;16: 379-386.

OI11005: Ogawa K, Nakamura K, Sasaki T, Onishi H, Koizumi M, Araya M, Onishi H, Koizumi M, Araya M, (A)
Mukumoto N, Teshima T, Mitsumori M. Radical External Beam Radiotherapy for Clinically Localized
Prostate Cancer in Japan: Changing Trends in the Patterns of Care Process Survey. *Int J Radiat
Oncol Biol Phys* 2011;81(5): 1310-1318.

OI11006: Ogawa K, Ishiuchi S, Inoue O, Yoshii Y, Saito A, Watanabe T, Iraha S, Toita T, Kakinohana Y, (A)
Ariga T, Kasuya G, Murayama S. Phase II trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation
with multiagent chemotherapy (procarbazine, nimustine, and vincristine) for high-grade
gliomas: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82: 732-738.

OI11007: Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, Jingu K, Onishi H, Aoki S, Wada H, Kokubo M, Ogo E, Etoh (A)
H, Kazumoto T, Takayama M, Nemoto K, Nishimura Y; JROSG Working Subgroup of Gastrointestinal
Cancers. Intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: a
multi-institutional retrospective analysis of 144 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
2011;80(1): 111-118.

OI11008: Ogawa K, Chiba I, Morioka T, Shimoji H, Tamaki W, Takamatsu R, Nishimaki T, Yoshimi N, Murayama (A)
S. Clinical significance of HIF-1 α expression in patients with esophageal cancer treated
with concurrent chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2011;31(6): 2351-2359.

- OI11009: Ogawa K, Ito Y, Hirokawa N, Shibuya K, Kokubo M, Ogo E, Shibuya H, Saito T, Onishi H, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y. Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2): 559-565. (A)
- OI11010: Chiba I, Ogawa K, Morioka T, Shimoji H, Sunagawa N, Iraha S, Nishimaki T, Yoshimi N, Murayama S. Clinical significance of GLUT-1 expression in patients with esophageal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Oncology Letters* 2011;2(1): 21-28. (A)
- OI11011: Miyara T, Oshiro Y, Yamashiro T, Kamiya H, Ogawa K, Murayama S. Bronchial Diverticula Detected by Multidetector-Row Computed Tomography: Incidence and Clinical Features. *J Thorac Imaging* 2011;26(3): 204-208. (A)
- OI11012: Iida G, Ogawa K, Ishiuchi S, Chiba I, Watanabe T, Katsuyama N, Yoshii Y, Murayama S. Clinical Significance of Thallium-201 SPECT after Postoperative Radiotherapy in Patients with Glioblastoma Multiforme. *J Neurooncol* 2011;103(2): 297-305. (A)
- OI11013: Kamiya H, Murayama S, Kakinohana Y, Miyara T. : Pulmonary nodules: a quantitative method of diagnosis by evaluating nodule perimeter difference to approximate oval using three-dimensional CT images. *Clin Imaging* 2011;35(2): 123-126. (A)
- OI11014: Kasuya G, Ogawa K, Iraha S, Nagai Y, Shiraishi M, Hirakawa M, Samura H, Toita T, Kakinohana Y, Kudaka W, Inamine M, Ariga T, Nishimaki T, Aoki Y, Murayama S. Severe late complications in patients with uterine cancer treated with postoperative radiotherapy. *Anticancer Res* 2011;31(10): 3527-3533. (A)
- OI11015: Yamashiro T, Matsuoka S, San Jose Estepar R, Bartholmai BJ, Ross JC, Diaz A, Murayama S, Silverman EK, Hatabu H, Washko GR. Kurtosis and skewness of density histograms on inspiratory and expiratory CT scans in smokers. *COPD* 2011;8(1): 13-20. (A)
- OI11016: Yamashiro T, San Jose Estepar R, Matsuoka S, Bartholmai BJ, Ross JC, Diaz A, Murayama S, Silverman EK, Hatabu H, Washko GR. Intrathoracic tracheal volume and collapsibility on inspiratory and end-expiratory CT scans: correlations with lung volume and pulmonary function in 85 smokers. *Acad Radiol* 2011;18(3): 299-305. (A)
- OI11017: Ayukawa Y, Murayama S, Tsuchiya N, Yara S, Fujita J. Estimation of pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary fibrosis by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Jpn J Radiol* 2011;29(8): 563-569. (A)
- OI11018: Tokumaru S, Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, Kazumoto T, Kodaira T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Yamauchi C, Suzuki O, Sakurai H, Teshima T, Kagami Y, Nakano T, Hiraoka M, Mitsuhashi N, Kudo S. Insufficiency Fractures After Pelvic Radiation Therapy for Uterine Cervical Cancer: An Analysis of Subjects in a Prospective Multi-institutional Trial, and Cooperative Study of the Japan Radiation Oncology Group (JAROG) and Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. In press. (A)
- OI11019: Tomita N, Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Numasaki H, Teshima T, Mitsumori M. Patterns of Radiotherapy Practice for Patients with Cervical Cancer in Japan, 2003-2005: Changing Trends in the Pattern of Care Process. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5): 1506-1513. (A)
- OI11020: Tomita N, Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Numasaki H, Teshima T, Mitsumori M. Changing trend in the patterns of pretreatment diagnostic assessment for patients with cervical cancer (A)

in Japan. *Gynecol Oncol* 2011;123: 577-580.

- OI11021: Viswanathan AN, Creutzberg CL, Craighead P, McCormack M, Toita T, Narayan K, Reed N, Long H, Kim HJ, Marth C, Lindegaard JC, Cerrotta A, Small W Jr, Trimble E. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup(GCIG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82: 250-255. (A)
- OI11022: Nishimura Y, Koike R, Ogawa K, Sasamoto R, Murakami Y, Itoh Y, Negoro Y, Itasaka S, Sakayauchi T, Tamamoto T. Clinical Practice and Outcome of Radiotherapy for Esophageal Cancer between 1999 and 2003: The Japanese Radiation Oncology Study Group(JROSG) Survey. *Int J Clin Oncol* 2012;7(1): 48-54. (A)
- OI11023: Uejima I, Matsuoka S, Yamashiro T, Yagihashi K, Kurihara Y, Nakajima Y. Quantitative computed tomographic measurement of a cross-sectional area of a small pulmonary vessel in nonsmokers without airflow limitation. *Jpn J Radiol* 2011;29(4): 251-255. (A)
- OI11024: Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, Ross JC, San José Estépar R, Lynch DA, Brehm JM, Andriole KP, Diaz AA, Khorasani R, D' Aco K, Sciruba FC, Silverman EK, Hatabu H, Rosas IO. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011;364(10): 897-906. (A)
- OI11025: Matsuoka S, Yamashiro T, Diaz A, San Jose Estepar R, Ross, JC, Silverman EK, Kobayashi Y, Dransfield MT, Bartholmai BJ, Hatabu H, Washko GR. The Relationship between Small Pulmonary Vascular Alteration and Aortic Atherosclerosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Quantitative CT Analysis. *Acad Radiol* 2011;18(1): 40-46. (A)
- OI11026: Hirakawa M, Nagai Y, Toita T, Kudaka W, Inamine M, Ogawa K, Murayama S, Aoki Y. High-risk group for locoregional recurrence in patients with stage IB-IIIB squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2011;31: 1347-1442. (A)
- OI11027: Saitou S, Kimura R, Fukase H, Yogi A, Murayama S. Advanced CT images reveal nonmetric cranial variations in living humans. *Anthropological Science* 2011;119: 231-237. (A)

総 説

- RD11001: 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 村山貞之: 子宮頸部がんの最新放射線治療. 画像誘導放射線治療と強度変調放射線治療-臨床標的体積(CTV)の標準化. *INNERVISION*, 26:68-70, 2011. (C)
- RD11002: 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 垣花泰政, 小川和彦, 村山貞之: 子宮頸癌 CCRT における放射線治療の標準化:外部照射. *日本婦人科腫瘍学会誌*, 29:200-205, 2011. (C)
- RD11003: 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 垣花泰政, 小川和彦, 村山貞之: 進行子宮頸癌:同時化学放射線療法. *婦人科疾患の診断と治療 update*. *臨床放射線*, 56:1598-1602, 2011. (C)
- RD11004: 戸板孝文: 子宮頸癌に対する CCRT:今後取り組むべき課題. *日本婦人科腫瘍学会誌*, 30:6-10, 2012. (C)
- RD11005: 宮良哲博, 村山貞之: 特集/冬季によくみる呼吸器感染症 呼吸器感染症の診断-画像診断. *臨床と研究*, 88:1498-1505, 2011. (C)
- RD11006: 西村恭昌, 小川和彦: JROSG(Japanese Radiation Oncology Study Group)の現状 消化器腫瘍委員会. *癌の臨床*, 56(7):499-504, 2011. (C)

RD11007: 合志清隆, 別府高明, 田中克之, 小川和彦, 井上 治: 悪性グリオーマに対する高気圧酸素療法 (HBO) の放射線増感作用及びその他の悪性腫瘍への応用. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌, 46(1):1-7, 2011.

国際学会発表

PI11001: Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, et al. Clinical target volume (CTV) for primary disease in external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer. The 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, 2011, Milan, Italia.

PI11002: Yamashiro T, San Jose Estepar R, Matsuoka S, Bartholmai BJ, Ross JC, Diaz A, Murayama S, Silverman EK, Hatabu H, Washko GR. Intrathoracic tracheal volume and collapsibility on inspiratory and end-expiratory CT scans: correlations with lung volume and pulmonary function in 85 smokers. Joint Meeting Combining the International Workshop for Pulmonary Functional Imaging and the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging, 2011, Awaji, Hyogo, Japan.

PI11003: Ogawa K, Ito Y, Shibuya K, Shibuya H, Onishi H, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y. Concurrent Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival. 52th Annual meeting of ASTRO, 2011, Miami, USA.

PI11004: Ariga T, Ogawa K, Shimoji H, Toita T, Kasuya G, Yoshimi N, Nishimaki T, Murayama S. Radical radiotherapy for superficial esophageal carcinoma: Impact on clinical N stage on survival. 52th Annual meeting of ASTRO, 2011, Miami, USA.

PI11005: Miyara T, Oshiro Y, Yamashiro T, Kamiya H, Ogawa K, Murayama S. Bronchial Diverticula Detected by MDCT: incidence and clinical features. The 2nd Asian Congress of Thoracic Radiology (ACTR 2011), Kyoto.

PI11006: Kamiya A, Kamiya H, Oshiro Y, Murayama S. Differential diagnosis of peripheral pulmonary nodules: CT numbers histogram analysis by three-dimensional computerized quantification. The 2nd Asian Congress of Thoracic Radiology (ACTR 2011), Kyoto.

PI11007: Yogi A, Miyara T, Yogi S, Ogawa K, Murayama S, Iraha S. Metastatic pulmonary angiosarcoma: spectrum of CT findings. RSNA 2011, Chicago, USA.

PI11008: Yogi A, Koga T, Murayama S, Watanabe T, Ishiuchi S. Usefulness of ADC value for predicting consistency of intracranial meningioma. RSNA 2011, Chicago, USA.

国内学会発表

PD11001: 山城恒雄, 神谷 尚, 宮良哲博, 宜保慎司, 小川和彦, 村山貞之, 赤嶺 珠, 諸見里 秀和: Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) キャリアの胸部 CT 所見に関する検討. 第 70 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2011.

PD11002: 與儀 彰, 小川和彦, 宜保昌樹, 古賀友三, 與儀聡子, 村山貞之, 渡邊 孝, 石内勝吾: ADC 値を用いた頭蓋内髄膜腫の硬さの予測. 第 70 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2011.

PD11003: 小川和彦, 伊藤芳紀, 唐澤克之, 小川芳弘, 大西 洋, 楮本智子, 澁谷景子, 渋谷 均, 根本建二, 西村恭昌: 膵臓癌に対する放射線治療 JROSG による全国実態調査報告. 第 70 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2011.

- PD11004: 千葉 至, 小川和彦, 森岡孝満, 下地英明, 砂川奈穂, 伊良波 史朗, 西巻 正, 吉見直己, 村山貞之: 食道癌に対する化学放射線療法同時併用における GLUT-1 発現の臨床的意義. 第 70 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2011.
- PD11005: 神谷文乃, 神谷 尚, 大城康二, 村山貞之: 末梢性肺結節内部の CT 値 histogram による良悪性の鑑別. 第 70 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2011.
- PD11006: 宮良哲博, 山城恒雄, 神谷 尚, 村山貞之, 大野良治, 松木 充, 森谷浩史, 喜久山 綾乃, 富山憲幸, 高橋雅士, 村田 喜代史, 野間恵之: 肺 CT における 320 列 Wide volume(WV) CT scan の画質評価を 64 列 helical CT scan と比較して. 第 70 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2011.
- PD11007: 小川和彦: 脳腫瘍の放射線治療 神経膠腫に対する治療戦略. 第 47 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 下関, 2011.
- PD11008: 神谷 尚, 宮良哲博, 林徳真吉, 神谷文乃, 村山貞之: 結節性サルコイドーシスの一例. 第 47 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 下関, 2011.
- PD11009: 與儀聡子, 古賀友三, 與儀 彰, 村山貞之, 前原博樹, 金谷文則, 長谷川 昌宏, 鈴木幹夫: 上顎洞骨肉腫の 2 例. 第 47 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 下関, 2011.
- PD11010: 土屋 奈々絵, 飯田行, 村山貞之, 前原博樹, 金谷文則, 松本裕文: 巨大石灰化上皮腫の 1 例. 第 47 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 下関, 2011.
- PD11011: 千葉 至, 小川和彦, 森岡孝満, 下地英明, 砂川奈穂, 伊良波 史朗, 西巻 正, 吉見直己, 村山貞之: 食道癌に対する化学放射線療法同時併用における GLUT-1 発現の臨床的意義. 第 172 回日本医学放射線学会九州地方会, 宮崎, 2011.
- PD11012: 宮城 倫, 神谷 尚, 神谷文乃, 宮良哲博, 喜友名美和, 村山貞之: 気管支胸膜瘻が明瞭に抽出された 3 例. 第 172 回日本医学放射線学会九州地方会, 宮崎, 2011.
- PD11013: 與儀 彰, 小川和彦, 宜保昌樹, 古賀友三, 與儀聡子, 村山貞之, 渡邊 孝, 石内勝吾: 頭蓋内髄膜腫の硬さの予測因子としての ADC 値の有用性について. 第 172 回日本医学放射線学会九州地方会, 宮崎, 2011.
- PD11014: 千葉 至: 後縦隔から発生し血圧上昇を来たした paraganglioma. 第 173 回日本医学放射線学会九州地方会, 那覇, 2011.
- PD11015: ALMasasriHussein, 船生 明, 垣花泰政, 村山貞之: Temperature Dependency of Ion Chamber in Radiation Dosimetry. 第 173 回日本医学放射線学会九州地方会, 那覇, 2011.
- PD11016: 神谷文乃, 神谷 尚, 大城康二, 村山貞之: 充実性末梢肺結節内部の volume histogram 解析による良悪性の鑑別. 第 52 回日本肺癌学会総会, 大阪, 2011.
- PD11017: 神谷 尚, 神谷文乃, 村山貞之: セミオート肺結節アプリケーションの肺結節選択における誤差の評価. 第 52 回日本肺癌学会総会, 大阪, 2011.
- PD11018: 山城恒雄, 與儀聡子, 神谷文乃, 神谷 尚, 宮良哲博, 小川和彦, 村山貞之, 赤嶺 珠, 諸見里 秀彦: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)患者の胸部 CT 所見. 第 51 回日本肺癌学会九州支部会, 熊本, 2011.
- PD11019: 宮良哲博, 與儀 彰, 神谷 尚, 神谷文乃, 小川和彦, 村山貞之, 伊良波 史朗: 血管肉腫肺転移の CT 所見. 第 51 回日本肺癌学会九州支部会, 熊本, 2011.

- PD11020: 戸板孝文: 子宮頸癌に対する CCRT:今後取り組むべき課題. 第 51 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 札幌, 2011.
- PD11021: 戸板孝文: 子宮頸癌及び子宮体癌取扱い規約の改訂:放射線治療. 第 51 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 札幌, 2011.
- PD11022: 長井 裕, 稲嶺盛彦, 久高 亘, 戸板孝文, 青木陽一: 総腸骨節もしくは傍大動脈節の腫大を認めた子宮頸癌に対する治療の試み. 51 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 札幌, 2011.
- PD11023: 戸板孝文: 放射線治療の標準化に向けて:子宮頸癌を中心に. 第 52 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 福岡, 2011.
- PD11024: 戸板孝文: JGOG1066:最終解析結果報告. 第 10 回 JGOG 年次会議(総会)オープンディスカッション, 東京, 2011.
- PD11025: 辻野 佳世子, 鹿間直人, 中村和正, 内田伸恵, 幡野和男, 西村哲夫, 戸板孝文, 大野達也, 遠山尚紀, 石倉 聡: 現況調査・構造調査からみたがん診療連携拠点病院の放射線治療の現状. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会, 神戸, 2011.
- PD11026: 有賀拓郎, 戸板孝文, 加藤真吾, 楮本智子, 徳丸直郎, 江藤英博, 西村哲夫, 手島昭樹, 山田章吾, 中野隆史: 1,2 期子宮頸癌根治的放射線治療成績遡及的解析 全国調査. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会, 神戸, 2011.
- PD11027: 粕谷吾朗, 小川和彦, 伊良波 史朗, 戸板孝文, 垣花泰政, 有賀拓郎, 村山貞之: 早期子宮頸癌に対する術後放射線療法. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会, 神戸, 2011.
- PD11028: 垣花泰政, 粕谷吾朗, 有賀拓郎, 小川和彦, 戸板孝文, 村山貞之: 琉球大にけるセットアップエラーの検討. 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会, 神戸, 2011.
- PD11029: 船生 明, アルマスリフセイン, 垣花泰政, 村山貞之: 線量測定における温度計測定. 医学物理, 31(S1):235, 2011.
- PD11030: Hussein A, Funyu A, Kakinohana Y, Murayama S. Educational Demonstration of Temperature Dependency of Ion Chamber Response. 医学物理, 31(S1):154, 2011.
- PD11031: Hussein A, Funyu A, Kakinohana Y, Murayama S. Temperature Dependence of Ion Chamber Response. JJMP 31(S4):179, 2011.
- PD11032: 宮良哲博, 神谷 尚, 神谷文乃, 村山貞之: 診断に苦慮した肺高血圧症の 1 例. 第 38 回福岡胸部放射線研究会, 福岡, 2011.
- PD11033: 神谷文乃, 神谷 尚, 山城恒雄, 村山貞之: How much can the radiation dose be reduced in automated volumetry of pulmonary nodules? A comparison of 16 cm volume scans and 64-row helical scans with 320-row MDCT. 第 3 回呼吸機能イメージング研究会学術集会/第 5 回肺機能イメージング国際ワークショップ, 淡路, 2011.
- PD11034: 山城恒雄, 與儀聡子, 神谷文乃, 神谷 尚, 宮良哲博, 小川和彦, 村山貞之, 赤嶺 珠, 諸見里 秀彦: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)患者の胸部 CT 所見. 平成 22 年度特別教育研究経費「HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究」研究成果発表会, 鹿児島, 2011.
- PD11035: 與儀 彰: malignant glioneuronal tumor. 第 234 回九州神経放射線研究会, 福岡, 2011.

PD11036: 與儀 彰: 中脳被蓋部の Pilocytic astrocytoma. 第 235 回九州神経放射線研究会, 福岡, 2011.

PD11037: 與儀 彰: 嚢胞状の anaplastic pilocytic astrocytoma. 第 236 回九州神経放射線研究会, 福岡, 2011.

PD11038: 町田典子, 宮城亮太, 伊波 恵, 木村太一, 豊里友常, 松村英理, 安次嶺 聡, 大城吉則, 斎藤誠一, 小川和彦, 有賀拓郎, 粕谷吾朗: 前立腺癌に対する小線源治療初期 30 例の検討. 日本泌尿器科学会雑誌, 102(2):426, 2011.

PD11039: 赤松美穂, 菊池尠夫, 荻原直道, 近藤 修, 田邊宏樹, 深瀬 均, 石田 肇, 與儀 彰, 村山貞之: 現代人における頭蓋骨と脳形態の対応関係の定量化. 第 65 回日本人類学会大会, 那覇, 2011.

その他の刊行物

MD11001: Toita T. On the past clinical trials of the JGOG Cervical Cancer (Vulva Cancer) Committee, especially JGOG1066. JGOG International. 2011;5: 3-4.

MD11002: 戸板孝文: 子宮頸癌の CTV:外部照射. Target Volume Delineation のコツとピットフォール. JASTRO Newsletter, 100:38-42, 2011.

MD11003: 戸板孝文: 放射線治療. NHK お医者さん名鑑. 主婦と生活社, 284, 2012.

先進検査医学講座

A. 研究課題の概要

1. 生育活性蛍光プローブを用いた酵母真菌細胞集団の定量的解析と臨床応用 (山根誠久・潮平知佳)

酵母真菌による深在性真菌症は、易感染状態を来たす高度先進医療の開発、応用を背景に、年々増加の傾向にある。真菌細胞は生存、増殖する周囲環境の変化に応じて多様な形態と増殖・代謝過程を示すなど高度に分化している。我々は、本来至適な生存環境ではないヒト体内臓器に感染した真菌細胞集団が、どのような形態で存在するのか、Live/Dead 染色した尿中酵母真菌をフローサイトメトリ法で定量的に測定し、viability と vitality を解析する技術を確立し、その存在様式を明らかにした。患者由来の尿検体に含まれる酵母真菌の尿中酵母真菌の存在様式は、患者の病態、易感染性、抗真菌薬を含む治療によって大きく変動し、治療終了時点での予後予測の指標ともなり得る可能性が示唆された。

2. 慢性感染症における感染微生物集団の多様性の解析 (山根誠久)

医療環境の変化に伴い、臨床の現場で取り扱う感染症の多くが慢性の病態と経過をもつようになっている。これまでの細菌微生物を取り扱う検査法では、出現したひとつの集落を、集団を代表するクローンとしてみなしてきたが、この前提が崩れつつある。臨床検体に含まれる感染微生物集団は多様性をもつポリクローナルな特性をもつものとしての認識から、検査体系の再構築を考案し、臨床応用することを試行している。

3. 沖縄県の伝統野菜の栄養学的評価 (戸田隆義)

沖縄産ボタンボウフウの抗粥状硬化作用の有無について B6. KOR-*ApoE*^{shl} マウスを用いて検討した。大動脈病変を病理組織学的に評価すると、ボタンボウフウ粉末の摂取により、粥状硬化病変の進行度は減少する傾向がみられたが、有意ではなかった。また、ボタンボウフウの投与により、B6. KOR-*ApoE*^{shl} マウスの血清および肝臓 TC 値が上昇していたが、その原因として、コレステロールの異化を促進する遺伝子 CYP7A1 の発現低下が考えられた。従って、ボタンボウフウは B6. KOR-*ApoE*^{shl} マウスにおいても、ボタンボウフウは有用な抗肥満作用成分を含んでいる事が示唆された。(本研究は琉球大学熱帯生物

B. 研究業績

著 書

BD11001: 山根 誠久: 抗酸菌培養検査. パーフェクトガイド検査値事典, 中原一彦 (監修), 477, 総合医学社, (C) 東京, 2011.

圏研究センター屋教授との共同研究である)

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

沖縄県における特発性心筋症患者およびその家系構成員を対象として、原因遺伝子の同定を行なっている。本研究は、病態解析医学講座循環系総合内科学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。

5. 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。

6. 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)へのテトラヒドロクルクミン含有食品の応用 (山城剛)

肝硬変や肝細胞癌を併発する NASH はメタボリックシンドロームの表現型とされ、肥満とともに増加している。酸化ストレスが原因とされるが、我々は動物モデルを用いた基礎的研究、および臨床的に、抗酸化作用をもつテトラヒドロクルクミン含有食品の NASH への効果を確認した。現在、その作用機所、また NASH の病態解明を目的に肝組織における酸化ストレスによる遺伝子発現の変化について、マイクロアレイを用いて解析中である。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との共同研究である。

7. C 型肝炎ウイルス(HCV)複製に対する脂肪沈着、およびアディポサイトカインの作用 (山城剛)

HCV は慢性肝炎を発症、肝硬変、肝細胞癌の原因となるウイルスであり、肝炎治療にはインターフェロン(IFN)が用いられる。臨床的に肝組織への脂肪の沈着が HCV 肝炎患者の IFN 治療効果を有意に下げることが報告されている。肥満者においては脂肪細胞からのアディポサイトカインの分泌が増加しており、本研究では脂肪沈着、アディポサイトカインによる、HCV 複製、IFN の作用に対する影響について、HCV レプリコンシステムを用いて、基礎的な分析を行っている。

- BD11002: 山根 誠久: 抗酸菌遺伝子検査. パーフェクトガイド検査値事典, 中原一彦 (監修), 478, 総合医学社, 東京, 2011. (C)
- BD11003: 山根 誠久: 結核菌群抗原精密測定. パーフェクトガイド検査値事典, 中原一彦 (監修), 479, 総合医学社, 東京, 2011. (C)
- BD11004: 山根 誠久: 抗リポアラビノマンナン抗体(抗 LAM 抗体). パーフェクトガイド検査値事典, 中原一彦 (監修), 480, 総合医学社, 東京, 2011. (C)
- BD11005: 山根 誠久: 抗コードファクター抗体(抗結核菌糖脂質抗原抗体, 抗 TBGL 抗体). パーフェクトガイド検査値事典, 中原一彦 (監修), 481, 総合医学社, 東京, 2011. (C)
- BD11006: 山根 誠久: 抗酸菌薬剤感受性試験(結核菌薬剤感受性試験). パーフェクトガイド検査値事典, 中原一彦 (監修), 482, 総合医学社, 東京, 2011. (C)
- BD11007: 山根 誠久: 結核菌群リファンピシン耐性遺伝子同定検査. パーフェクトガイド検査値事典, 中原一彦 (監修), 483, 総合医学社, 東京, 2011. (C)
- BD11008: 山根 誠久: ナイアシンテスト. パーフェクトガイド検査値事典, 中原一彦 (監修), 484, 総合医学社, 東京, 2011. (C)
- BD11009: 山根 誠久: ツベルクリン反応(ツ反). パーフェクトガイド検査値事典, 中原一彦 (監修), 485, 総合医学社, 東京, 2011. (C)
- BD11010: 山根 誠久: 結核菌特異蛋白刺激性遊離インターフェロン- γ . パーフェクトガイド検査値事典, 中原一彦 (監修), 486, 総合医学社, 東京, 2011. (C)
- BD11011: 山根 誠久: らい菌. パーフェクトガイド検査値事典, 中原一彦 (監修), 487, 総合医学社, 東京, 2011. (C)

原 著

- OD11001: Sunagawa S, Fujita J, Higa F, Tateyama M, Haranaga S, Nakasone I, Yamane N, Uno T. Comparison of drug sensitivity and genotypes of clinically isolated strains of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* obtained from Okinawa Island, the Japanese main island and Hong Kong. *J Antibiot (Tokyo)* 2011;64:539-545. (B)
- OD11002: Nuktitrangsan N, Okabe T, Toda T, Inafuku M, Iwasaki H, Yanagida T, Oku H. Effect of *Peucedanum japonicum* Thunb on the expression of obesity-related genes in mice on a high-fat diet. *J. Oleo Sci.* 2011;60:527-536. (B)
- OD11003: Okabe T, Toda T, Nukiyrangsa N, Inafuku M, Iwasaki H, Oku H. *Peucedanum japonicum* Thunb inhibits high-fat diet induced obesity in mice. *Phytother. Res.* 2011;25:870-877. (B)

国内学会発表

- PD11001: 山内 恵, 新垣 直彦, 山根 誠久: 自己抗体測定試薬クアンタライト(QUANTA Lite)シリーズの評価解析: 第 43 回日本臨床検査自動化学会大会, 横浜市, 2011. 10.
- PD11002: 伊佐 和貴, 山内 恵, 新垣 直彦, 山根 誠久: イムライト Xpi を用いたイムライズ 3g アレルギース-IgE 抗体測定試薬の基礎および臨床的検討: 第 43 回日本臨床検査自動化学会大会, 横浜市, 2011. 10.

PD11003: 照屋 絵美, 山内 恵, 仲宗根 勇, 宮城 郁乃, 名護 珠美, 東上里 康司, 山根 誠久: 外来患者での採血受付から結果報告に至る経過時間 Turnaround Time(TAT)の解析: 第 58 回日本臨床検査医学会, 岡山, 2011. 11.

PD11004: 菅原 麻世, 津波 瞳, 太田 千亜紀, 根路銘 国政, 東上里 康司, 山根 誠久: 沖縄県における夜型の生活習慣が勤労者の血圧日内変動に与える影響の研究: 第 58 回日本臨床検査医学会, 岡山, 2011. 11.

PD11005: 仲宗根 勇, 玉寄 美也子, 山根 誠久: 琉球大学医学部附属病院で分離された Extended-Spectrum β -Lactamase 産生 *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* の ESBL 耐性遺伝子の解析: 第 58 回日本臨床検査医学会, 岡山, 2011. 11.

その他の刊行物

MD11001: 宮城 郁乃, 山根 誠久: Laboratory Practice. 市中感染型 MRSA 感染症. 検査と技術;39:313-317, (C) 2011.

MD11002: 宮城 保浩: 遅発性溶血性輸血副作用 (DHTR) 症例. Med Technol; 39: 1591-1593, 2011. (C)

A. 研究課題の概要

1. 骨髄由来血管前駆細胞における一酸化窒素合成酵素の血管保護的役割の解明

近年、血液中を循環する骨髄由来血管前駆細胞が、血管壁に浸潤し血管壁細胞に分化して動脈硬化を惹起することが明らかにされた。しかし、骨髄由来血管前駆細胞における一酸化窒素合成酵素(NOSs)の役割は知られていない。我々は、この点を、NOSs完全欠損マウスを用いた骨髄移植実験において検討した。頸動脈結紮2週間後の頸動脈硬化病変形成は、野生型マウスの骨髄を移植した野生型マウスと比較して、NOSs完全欠損マウスの骨髄を移植した野生型マウスにおいて、著明に増悪していた。頸動脈硬化病変におけるNOSs活性も、野生型マウス骨髄移植後の野生型マウスに比して、NOSs完全欠損マウス骨髄移植後の野生型マウスで著明に低下していた。さらに、頸動脈結紮2週間後の頸動脈硬化病変形成およびNOSs活性は、NOSs完全欠損マウスの骨髄を移植したNOSs完全欠損マウスと比較して、野生型マウスの骨髄を移植したNOSs完全欠損マウスにおいて著明に改善していた。以上より、骨髄由来血管前駆細胞のNOSsが重要な血管保護的役割を果たしていることが初めて示唆された。

2. ヒト末梢血管機能におよぼすコーヒー摂取の影響

コーヒーをはじめとする様々なカフェイン含有飲料の摂取が、心血管疾患の危険因子になるかどうかについてはいまだに議論の余地が残されている。これまでカフェインのヒト心血管系に対する作用について調べた報告の多くが比較的高用量のカフェインを用いており、通常にカフェイン飲料で摂取する量の効果を二重盲検法で、しかも内皮機能との関連で検討した報告はない。そこで、今回我々は、通常量のコーヒーに含まれるカフェインが健康成人の末梢循環系に影響をおよぼすかどうかを検討するために、カフェイン含有(CC)、あるいはカフェイン除去(DC)のインスタントコーヒー摂取による安静時血行動態、および反応性充血に対する作用を二重盲検交叉法にて調べた。

【対象】27名の非喫煙、健康成人ボランティアを被験者とした。平均年齢は、24.0歳(22~30歳)、うち男性は13名であった。被験者には、実験の少なくとも12時間以上前からカフェイン含有飲料の摂取を禁止とした。

【方法】カップ1杯の温湯に溶解した2gのCC、またはDCの摂取前と摂取後15分ごとに120分までの各時点で、血圧(血圧監視装置BP-103i)、心拍数、親指先の組織血流量(レーザー組織血流計)を測定した。また、内皮機能の指標とされる反応性充血の程度を1分間の上腕動脈閉塞後の血流再開時にみられる血流量増加

により評価した。少なくとも2日以上あけた後、もう一方のコーヒーで同様の試験を繰り返した。コーヒー中のカフェイン含有量はHPLC法で分析した。

【結果】2gのCCとDC中のカフェイン含有量は、それぞれ55mg、1.4mgであった。CC摂取では、DC摂取に比べ、収縮期、および拡張期血圧の有意の上昇と指先組織血流量の有意の減少がみられた(それぞれ $P<0.01$)が、心拍数には有意の差はみられなかった。反応性充血の程度は、CC摂取でDC摂取時に比べ有意に増大していた($P<0.01$)。

【結語】カップ1杯のコーヒーに含まれるカフェインの摂取で、血圧上昇と末梢血管収縮作用を示したが、内皮機能はむしろ増大することが示唆された。

3. 新規n/i/eNOS triple knock-out mouseの作成とその表現型解析

nNOS/iNOS/eNOSの各single NOS KOマウスより新たなtriple NOS KOマウスの作成を行った。まず、すべてのNOS遺伝子のヘテロ型遺伝子を持つ世代を作成し、続いてこれらを掛け合わせることによってtriple NOS KOマウスを作成した。それぞれの遺伝子型の判定には、それぞれのマウスよりDNAを採取し、PCR法により目的のDNAを増幅し、それぞれのNOS遺伝子の有無を判定した。現在、triple NOS KOマウスおよびその対照となるwild typeマウスの作成を終了し、表現型の解析を進めているところである。

4. 三黄瀉心湯による虚血再灌流心機能障害改善作用の機序の解明

研究代表者らは、三黄瀉心湯が更年期モデルラットの摘出心臓の虚血再灌流傷害を軽減し、虚血性心疾患の予防もしくは改善に寄与することを明らかにした。これまでに得られた知見を基に、本研究では、三黄瀉心湯が虚血性再灌流障害を軽減する機序の解明を行った。

実験では、卵巣摘出手術あるいは偽手術を施したWistar系雌性ラットに、三黄瀉心湯エキス懸濁液または水を4週間強制経口投与した。摘出心臓のLangendorff灌流標本にて虚血再灌流実験を行い、再灌流中の冠灌流液へのnitrate/nitrite(NOx)放出量を測定した。また、再灌流後の左室心筋中の各種一酸化窒素合成酵素(NOS)の発現、ならびに、細胞傷害性のperoxynitrite産生の指標となるタンパクのニトロチロシン化をWestern blottingにより測定した。その結果、偽手術群に比して卵巣摘出群では、冠灌流液へのNOx放出が有意に増加していた。三黄瀉心湯投与は、卵巣摘出群においてNOx放出を有意に抑制した。一方、心筋中のNOS発現を検討したところ、偽手術群に比して卵巣摘出群では、内皮型NOS(eNOS)および神経型NOS(nNOS)の発現に差は認められなかったが、誘導型NOS(iNOS)の発現が有意に増加していた。これらの増加したiNOS発現は、三黄瀉心湯投与により有意に抑制された。また、偽手術群に比して卵巣摘出群では、心筋タンパクのニトロチロシン化も有意に増加していた。三黄瀉心湯投与は、卵巣摘出群においてタンパクのニトロチロシン化を有意に抑制した。

以上の結果から三黄瀉心湯は、更年期モデルラットにおいて、虚血再灌流によるiNOS発現の増加を抑制することとNOxならびに細胞傷害性のperoxynitriteの産生低

下を引き起こし、結果として虚血再灌流心機能障害を改善する可能性が推測された。

B. 研究業績

原 著

- OI11001: Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K, Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue K, Kodama T, Ueki K, Kadowaki T. : Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metabolism*, 2011; 13: 294-307 (Impact factor: 13.7). (A)
- OI11002: Wang KY, Tanimoto A, Guo X, Yamada S, Shimajiri S, Murata Y, Ding Y, Tsutsui M, Kato S, Watanabe T, Ohtsu H, Hirano K, Kohno K, Sasaguri Y. : Histamine deficiency decreases atherosclerosis and inflammatory response in apolipoprotein e knockout mice independently of serum cholesterol level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011; 31: 800-807 (Impact factor: 6.4). (A)
- OI11003: Noguchi K, Hamadate N, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Uchida T, Arakaki K, Kubota H, Ishiuchi S, Masuzaki H, Sugahara K, Ohya Y, Sakanashi M, Tsutsui M. : Increasing dihydrobiopterin causes dysfunction of endothelial nitric oxide synthase in rats in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011; 301: H721-H729 (Impact factor: 3.7). (A)
- OI11004: Furuno Y, Morishita T, Toyohira Y, Yamada S, Ueno S, Morisada N, Sugita K, Noguchi K, Sakanashi M, Miyata H, Tanimoto A, Sasaguri Y, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N, Tamura M, Tsutsui M. : Crucial vasculoprotective role of the whole nitric oxide synthase system in vascular lesion formation in mice: involvement of bone marrow-derived cells. *Nitric Oxide*, 2011; 25: 350-359 (Impact factor: 3.5). (A)
- OI11005: Kuboyama K, Tsuda M, Tsutsui M, Toyohira Y, Tozaki-Saitoh H, Shimokawa H, Yanagihara N, Inoue K. : Reduced spinal microglial activation and neuropathic pain after nerve injury in mice lacking all three nitric oxide synthases. *Molecular Pain*, 2011; 7:50-61 (Impact factor: 3.5). (A)

総 説

- RI11001 : Yanagihara N, Toyohira Y, Liu M, Ueno S, Tsutsui M, Zhang H. Insights into the pharmacological effects of soy isoflavones on catecholamine system. In: El-Shemy HA, eds. *Soybeans and Health*, Intech Open Access Publisher, 2011; 167-180. (A)

国際学会発表

- PI11001 : Yanagihara N, Zhang H, Toyohira Y, Ueno S, Tsutsui M, Takahashi K. : Effects of flavonoids on catecholamine synthesis and secretion in cultured bovine adrenal medullary cells. The 8th IBRO World Congress of Neuroscience, Florence, Italy. 2011.7.20.
- PI11002 : Morisada N, Iijima K, Matsuo M, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M. : Complete Disruption of All Nitric Oxide Synthase Genes Causes Markedly Accelerated Renal Lesion Formation in Mice in Vivo. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Japan. 2011.8.3.

- PI11003 : Furuno Y, Morishita T, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y, Tamura M, Tsutsui M. : Accelerated Vascular Lesion Formation in Mice Lacking All Nitric Oxide Synthases: Contribution of Bone Marrow Cells. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Japan. 2011.8.3.
- PI11004 : Yanagihara N, Zhang H, Toyohira Y, Ueno S, Tsutsui M, Takahashi K. : Ca²⁺-dependent effects of nobiletin, a citrus flavonoid, on catecholamine synthesis and secretion in cultured bovine adrenal medullary cells. The 7th International Forum on the Development of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, China. 2011.9.21.
- PI11005 : Tsutsui M, Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Uchida T, Arakaki K, Kubota H, Sugahara K, Ohya Y. : Increasing dihydrobiopterin causes dysfunction of endothelial nitric oxide synthase in rats in vivo. American Heart Association, Scientific Sessions 2011, Orlando, USA. 2011.11.16.

国内学会発表

- PD11001 : 筒井正人: NO 合成酵素と循環器病: OKN Summit シンポジウム, 大阪, 2011.1.8.
- PD11002 : 筒井正人: 生体内における NO 合成酵素系の意義: NOSs 系完全欠損マウスからの教訓. 琉球大学 第三内科 講演, 沖縄, 2011.2.2.
- PD11003 : 野口克彦, 松崎俊博, 坂梨まゆ子, 濱館直史, 仲宗根 淳子, 知念 久美子, 筒井正人, 坂梨又郎: ヒト末梢血管機能におよぼすコーヒー摂取の影響. 第 84 回日本薬理学会年会 シンポジウム, 横浜, 2011.3.22, J Pharmacol Sci, 2011; 115 (suppl 1): 157.
- PD11004: 坂梨まゆ子, 野口克彦, 松崎俊博, 坂梨 真木子, 仲宗根 淳子, 新垣 久美子, 坂梨又郎, 筒井正人: 三黄瀉心湯の長期経口投与は高脂肪食負荷ラットの血管内皮機能障害および高脂血症を改善する. 第 84 回日本薬理学会年会 シンポジウム, 横浜. 2011.3.22, J Pharmacol Sci, 2011; 115 (suppl 1): 280.
- PD11005: 柳原延章, 張 晗, 豊平 由美子, 上野 晋, 筒井正人, 高橋 浩二郎: カテコールアミンシグナリングにおける植物フラボノイドの新しい薬理作用. 第 84 回日本薬理学会年会 シンポジウム, 横浜, 2011.3.22, J Pharmacol Sci, 2011; 115 (suppl 1):
- PD11006: 伊藤英明, 豊平 由美子, 上野 晋, 佐伯 覚, 高橋 浩二郎, 筒井正人, 蜂須賀 研二, 柳原延章: ニコチン持続処理によりウシ副腎髄質細胞において Ca²⁺依存性にノルエピネフリントランスポーター機能が促進する. 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 2011.3.22, J Pharmacol Sci, 2011; 115 (suppl 1):
- PD11007: 張 晗, 豊平 由美子, 上野 晋, 伊藤英明, 筒井正人, 山國 徹, 高橋 浩二郎, 柳原延章: 柑橘系ポリメトキシフラボンのノビレチンによるカテコールアミン合成・分泌への 2 相性の効果. 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 2011.3.22, J Pharmacol Sci, 2011; 115 (suppl 1):
- PD11008: 筒井正人, 古野由美, 柳原延章, 尾辻 豊, 田村雅仁, 下川宏明: マウス頸動脈結紮モデルにおける全 NOSs 系の血管保護作用: 骨髄由来細胞の寄与. 第 11 回日本 NO 学会学術集会, 東京, 2011.5.13.
- PD11009: 筒井正人, 森貞直哉, 松本哲朗, 柳原延章, 楠原浩一, 下川宏明: 一側尿管結紮後の腎病変形成における 3 つの NOSs の抑制的役割. 第 11 回日本 NO 学会学術集会, 東京, 2011.5.13.
- PD11010: 筒井正人, 柴田清子, 柳原延章, 尾辻 豊, 下川宏明: NOSs 系完全欠損マウスに見られた自然発症拡張期心不全. 第 11 回日本 NO 学会学術集会, 東京, 2011.5.13.

- PD11011: 筒井正人: 一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスにおける高脂肪食負荷惹起性 重症高脂血症, 粥状硬化, および心臓突然死. 第1回合同リサーチカンファレンス, 沖縄, 2011. 5. 18.
- PD11012: 古野由美, 筒井正人, 守下 敢, 椛島成利, 芹野良太, 柴田達哉, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻 豊, 田村雅仁: 血管病変形成における一酸化窒素合成酵素システムの血管保護作用. 第54回日本腎臓学会学術集会, 横浜, 2011. 5. 16.
- PD11013: Katsuhiko Noguchi, Toshihiro Matsuzaki, Mayuko Sakanashi, Junko Nakasone, Kumiko Arakaki, Yusuke Ohya, Matao Sakanashi, Masato Tsutsui: Dihydrobiopterin Causes Endothelial Dysfunction in Rats in Vivo. 第75回日本循環器学会総会, 横浜, 2011. 8. 3, *Circ J*, 2011; 75 (suppl 1): I-2494.
- PD11014: 筒井正人: NO と循環器病: 遺伝子改変動物から得られた新知見. 日本臨床麻酔学会 招待講演, 沖縄, 2011. 11. 3.
- PD11015: 佐藤教昭, 豊平 由美子, 上野 晋, 筒井正人, 柳原延章: Rho キナーゼ阻害薬ファスジルによるノルエピネフリントランスポーター機能の促進作用について. 第64回日本薬理学会西南部会, 福岡, 2011. 11. 20, *日本薬理学雑誌*, 2012; 139:35.
- PD11016: 筒井正人, 野口克彦, 松崎俊博, 坂梨まゆ子, 仲宗根 淳子, 内田太郎, 新垣 久美子, 久保田 陽秋, 須加原 一博, 大屋祐輔: 内皮型 NO 合成酵素の新しい活性調節機構: ラット血管内 Dihydrobiopterin (BH2) 増加による eNOS uncoupling の惹起. 第64回日本薬理学会西南部会, 福岡, 2011. 11. 20, *日本薬理学雑誌*, 2012; 139:39.

胸部心臓血管外科学講座

A. 研究課題の概要

A) 胸部大動脈手術時の脊髄血行障害に関する臨床的研究 (國吉幸男, 山城聡, 永野貴昭, 喜瀬勇也)

胸部大動脈手術時(Open surgery および Stent graft aortic repair)の術後対麻痺はいまだその発症の機序は不明であり, その合併症の重篤さのために早急に解明すべき大きな課題である。手術時に MEP 電位をモニターしてその変動について諸因子の変動との関連から, MEP 電位を規定する因子に関して検討した。

B) Budd-Chiari 症候群に対する直視下手術(國吉幸男, 新垣勝也, 稲福 齊)

厚労省難治疾患克服事業の門脈血行異常症の分担研究者として, Budd-Chiari 症候群に対する外科治療の臨床研究を行った。本邦において最も症例数の多い Budd-Chiari 症候群患者の直視下手術について, 従来の術式に加えて IVC に面する肝実質を切除し, より多くの肝静脈を再開通させる目的で, 別用途の電気メスを利用して, 速く, また効率よく行っている。

動物実験(犬)における代用気管移植実験 (平安恒男, 知念徹治)

呼吸器外科領域において, 癌浸潤や炎症性気管狭窄に対する気管形成術が行われるが, 切除範囲が広範囲にわたる場合は, 代用気管を用いた気管移植が必要になる場合がある。最近では, 各臓器移植の研究, 応用はめざましい進歩を示しているが, 気管に関しては, 気管移植および人工気管の両分野において生体における生着率が極めて不良で有効な効果を見えていない。今回の動物を用いる研究によって, 自己膀胱壁を用いた気管形成術の可能性を確認する。

・脊髄分節動脈遮断下の脊髄血流の変化について一休血圧と脊髄血流の相関に関する研究一

・脊髄血流の変化と MEP 振幅の相関に関する研究 (喜瀬勇也, 國吉幸男, 山城 聡)

【目的】胸腹部大動脈手術における対麻痺予防に関しては, いまだ決定的方策が確立していない。術後対麻痺の原因は周術期の脊髄虚血であるが, 最近の collateral network concept によれば脊髄分節動脈が遮断されても脊髄血流は保たれるとされている。今回我々は, 実験的に脊髄分節動脈遮断下の脊髄血流の変化を直接測定し collateral network による脊髄への血液供給を明らかにする。

さらに臨床的に問題となる, 体血圧と脊髄血流の相関に関しても検討する。

また, 脊髄血流の変化と運動誘発電位 (motor evoked potential:MEP) 振幅の相関に関してもあわせて研究を行う。

B. 研究業績

原 著

OD11001: 新垣勝也, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真 盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 山城 聡, (B) 國吉幸男: 高度粥状硬化を伴う弓部瘤に対する術後脳合併症予防の工夫. 日血外会誌, 20:53-59, 2011.

症 例 報 告

CD11001: 新垣涼子, 山城 聡, 神谷知里, 前田達也, 喜瀬勇也, 盛島裕次, 新垣勝也, 國吉幸男: 寝台血管術 (B) 遠隔期上行大動脈仮性瘤 2 症例の検討. 日心血外会誌, 40:298-301, 2011.

CD11002: 平安恒男, 平良勝巳, 上里忠興, 玉木正人, 川畑 勉, 國吉幸男: 長期観察中の縦隔発生海綿状血管 (C) 腫の 2 例. 国立沖縄病院医学雑誌, 39-44, 2011.

CD11003: 金城 泉, 古堅智則, 照屋孝夫, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 術後 13 年目に大網再発した骨盤内 (B) 後腹膜悪性血管周囲皮腫. 日臨外会誌, 72: 1887-1893, 2011.

CD11004: 古堅智則, 照屋孝夫, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 原発性自然気胸を併発した先天性心膜欠損症 (B) の 1 例. 日臨外会誌, 72: 876-879, 2011.

CD11005: 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 血栓溶解療法抵抗性 (B) にて肺動脈血栓除去術を行った 1 手術例. 日血外会誌, 20:741-746, 2011.

CD11006: 喜瀬勇也, 仲栄真 盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 大動脈弁原発 papillary fibroelastoma の1手術症例. 日心血外会誌, 40(3):108-109, 2011. (B)

総 説

RD11001: 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群の病態と治療方針. 臨床外科, 66: 1190-1195, 2011. (C)

国際学会発表

PI11001: Satoshi Yamashiro, Chisato Kamiya, Ryoko Arakaki, Tatsuya Maeda, Yuya Kise, Hitoshi Inahuku, Takaaki Nagano, Yukio Kuniyoshi: Managements of Distal Arch Aortic Aneurysms. The 12th Asian Society for Vascular Surgery. 2011.9.28-10.1. Taipei, Taiwan.

PI11002: Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi, Ryoko Arakaki, Kiyoshi Iha, Ryo Ikemura: Emergent off-pump complete arterial revascularization in a patient with dextrocardia. The 9th International congress of coronary artery disease (ICCAD). 2011.10.23-10.26. Italy, Venice.

PI11003: Hitoshi Inafuku, Yukio Kuniyoshi, Kageharu Koja, Satoshi Yamashiro: Radical Open Endvenectomy with Pericardial Patch Graft for Correction of Budd-Chiari Syndrome. 2011.9.28-10.1. The 12th Asian Society for Vascular Surgery. Taipei, Taiwan.

PI11004: Ryoko Arakaki, Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi. Emergency operation in a patient with delayed diagnosis of aortic dissection presenting with acute ischemic stroke and undergoing thrombolytic therapy. The 12th Asian Society for Vascular Surgery. 2011.9.28-10.1. Taipei, Taiwan.

国内学会発表

PD11001: 山城 聡, 比嘉 章太郎, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真 盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 新垣勝也, 平安恒男, 國吉幸男: 順行性選択的脳灌流を使用した上行大動脈置換術の検討. 第113回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2011.12.11.

PD11002: 平安恒男, 比嘉 章太郎, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真 盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 腫瘍切除およびリンパ節生検に際して γ 線検知装置が有効であった症例. 第113回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2011.12.11.

PD11003: 盛島裕次, 戸塚裕一, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 肺動脈絞扼解除術後遠隔期に発症した肺動脈狭窄症の1手術例. 第48回九州外科学会, 宮崎, 2011.5.20-21.

PD11004: 盛島裕次, 戸塚裕一, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: LAD へのバイパスにLITA以外のグラフトを使用したCABG症例の検討. 第16回冠動脈外科学会, 長野, 2011.7.14-15.

PD11005: 永野貴昭, 戸塚裕一, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真 盛保, 盛島裕次, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: Role of preoperative detection of the Adamkiewicz artery and Motor Evoked Potentials monitoring during the TEVAR for Thoracic Aortic Aneurysm. 第41回日本心臓血管外科学会学術集会, 千葉, 2011.2.23-25.

PD11006: 永野貴昭, 戸塚裕一, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真 盛保, 盛島裕次, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 胸部下行・胸腹部大動脈瘤手術時の脊髄虚血に関する検討(Open vs SG). パネルディスカッション. 第39回日本血管外科学会学術集会, 沖縄, 2010.4.20-4.22.

- PD11007: 永野貴昭, 戸塚裕一, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真 盛保, 盛島裕次, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 感染性胸部大動脈瘤に対する胸部ステントグラフト内挿術 (TEVAR) 3 症例の検討. 第 17 回日本血管内学会総会, 沖縄, 2010. 6. 10-6. 11.
- PD11008: 永野貴昭, 比嘉 章太郎, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 深町俊之, 古堅智則, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 照屋孝夫, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 胸部大動脈緊急疾患に対する大動脈ステントグラフト治療. 第 9 回沖縄手術手技研究会, 沖縄, 2010. 8. 6.
- PD11009: 永野貴昭, 神谷知里, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真 盛保, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 胸部大動脈緊急疾患に対する大動脈ステントグラフト治療. シンポジウム. 第 49 回日本人工臓器学会総会, 東京, 2011. 11. 25-27.
- PD11010: 仲栄真 盛保, 比嘉 章太郎, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 永野貴昭, 照屋孝夫, 新垣勝也, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 下腿膿瘍を来した下肢静脈瘤の 1 手術例. 第 113 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2011. 12. 11.
- PD11011: 古堅智則, 比嘉 章太郎, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真 盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 新垣勝也, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 白血病治療中に併発した肺アスペルギルス症の 1 切除例. 第 112 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2011. 6. 12.
- PD11012: 古堅智則, 比嘉 章太郎, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真 盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 新垣勝也, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 原発性肺癌が疑われた術前未確診肺病変の検討. 第 113 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2011. 12. 11.
- PD11013: 古堅智則, 照屋孝夫, 戸塚裕一, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真 盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 金城 泉, 山城 聡, 國吉幸男: 白血病治療中に併発した肺アスペルギルス症の 1 切除例. 第 28 回日本呼吸器外科学会, 大分, 2011. 5. 12-13.
- PD11014: 古堅智則, 照屋孝夫, 戸塚裕一, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真 盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 金城 泉, 山城 聡, 國吉幸男: 骨転移が疑われた異時性重複肺癌に対し, 縮小手術を施行した 1 例. 第 48 回九州外科学会, 宮崎, 2011. 5. 20-21.
- PD11015: 古堅智則, 照屋孝夫, 比嘉 章太郎, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真 盛保, 永野貴昭, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 二次癌術前に骨転移併発が疑われた異時性重複肺癌に対し, 積極的縮小手術を施行した 1 例. 第 52 回日本肺癌学会総会, 大阪, 2011. 11. 3-4.
- PD11016: 喜瀬勇也, 戸塚裕一, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 仲栄真 盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 傍腎動脈腹部大動脈瘤の手術成績 - 主に腎保護の工夫について -. 第 41 回日本心臓血管外科学会, 千葉, 2011. 2. 23-25.
- PD11017: 喜瀬勇也, 比嘉 章太郎, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 稲福 斉, 仲栄真 盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: AAE および右鎖骨下動脈瘤を合併した Marfan 症例に対する一期的 David 手術, 解剖学的右鎖骨下動脈血行再建術の工夫. 第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会, 名古屋, 2011. 10. 9-12.
- PD11018: 喜瀬勇也, 比嘉 章太郎, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 稲福 斉, 仲栄真 盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 体外循環下低体温に伴う経頭蓋誘発筋電図 (tc-MEP) の電位変化に関する検討. 第 52 回日本脈管学会総会, 名古屋, 2011. 10. 20-22.
- PD11019: 喜瀬勇也, 戸塚裕一, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 仲栄真 盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 遠位弓部大動脈瘤に対する手術戦略. 第 39 回日本血管外科学会総会, 沖縄, 2011. 4. 20-22.

- PD11020: 前田達也, 永野貴昭: 弓部大動脈全置換術(TAR)後に発症した肺動脈血栓塞栓症に対し, 血栓溶解療法を行った2症例. 第31回日本静脈学会, 仙台, 2011. 6. 30-7. 1.
- PD11021: 前田達也, 小崎教史, 比嘉 章太郎, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 胸部ステントグラフト感染に対する1手術治験例. 九州手術手技研究会第22回学術集会, 福岡, 2011. 10. 29.
- PD11022: 新垣涼子, 山城 聡, 比嘉章太郎, 神谷知里, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 國吉幸男: Kommerell 憩室破裂に対して血管内治療を施行した右側大動脈弓の手術治験例. 第98回日本血管外科学会九州地方会, 福岡, 2011. 8. 20-21.
- PD11023: 新垣涼子, 比嘉章太郎, 上門あきの, 神谷知里, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 新垣勝也, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 腹部大動脈瘤血栓症の1手術例. 第112回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2011. 6. 12.
- PD11024: 新垣涼子, 山城 聡, 國吉幸男: rt-PA 投与後緊急手術を施行した急性大動脈瘤の1例. 第19回日本大動脈外科研究会, 名古屋, 2011. 10. 10.
- PD11025: 神谷知里, 比嘉章太郎, 上門あきの, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 新垣勝也, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: rt-PA 投与後緊急手術を施行した急性期脳梗塞を合併した急性大動脈解離症例. 第112回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2011. 6. 12.
- PD11026: 神谷知里, 比嘉章太郎, 上門あきの, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 新垣勝也, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: AAE および右鎖骨下動脈瘤を合併した Marfan 症例に対する一期的 David 手術、解剖学的右鎖骨下動脈血行再建術の工夫. 第113回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2011. 12. 11.
- PD11027: 神谷知里, 比嘉章太郎, 上門あきの, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 急性I型大動脈解離術後の遅発性対麻痺症例. 第44回日本胸部外科学会九州地方会, 福岡, 2011. 7. 15-17.
- PD11028: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 照屋孝夫, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 腹腔動脈閉鎖(CA)を伴う TEVAR 施行症例の検討. 第44回日本胸部外科学会九州地方会, 福岡, 2011. 7. 15-17.
- PD11029: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 上門あきの, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 照屋孝夫, 新垣勝也, 平安恒男, 山城 聡, 國吉幸男: 腹部大動脈ステントグラフト内挿術における Aorto-uni-iliac 法の検討. 第113回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2011. 12. 11.

その他の刊行物

- MD11001: 國吉幸男: PAD 患者のバイパス手術において, ASA とクロピドグレル併用投与の有用性に関する無作為試験. 血栓と循環. 19: 178-180, 2011.

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, 野口信弘, 西啓亨, 和泉俊輔)

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

2. 人工呼吸による肺傷害発生の成因と治療法に関する研究(瀧上竜也, 照屋孝二, 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、さらに肺傷害を起こ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. 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, 齊川仁子, 瀧上竜也, 中村清哉, 井関俊, 福田貴介, 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ールを用いて遮断する独自の脊髄虚血モデルを開発した。このモデルでは、10分間の大動脈遮断で両下肢の完全麻痺が生じる。

[くも膜下カテーテル埋め込み]ラットの大槽膜から腰髄膨大部近傍のくも膜下腔にカテーテルを挿入し、カテーテルの他端を頭頂部の皮下から体外に出して、慢性的くも膜下カテーテル埋め込みモデルの手技を確立している。この方法によって、自由に行動している動物に対しても、非侵襲的に薬物をくも膜下腔に投与できるようになった。[モルヒネくも膜下腔投与による虚血性脊髄傷害の増悪

作用のメカニズムに関する研究]

1) 脊髄虚血後の痙性対麻痺発症におけるGABA受容体の役割(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, 大城匡勝, 神里興太, 瀧上竜也, 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ことが期待される。

4. 脊髄幹細胞を用いた臓器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。

5. 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ない。そこで臨床・基礎研究を計画しMEPモニタリングに及ぼす筋弛緩薬の影響を検討している。MEPは脊椎・脊髄手術時の脊髄機能モニタリングとしてその感受性・精度が高いためfalse-negativeが少ないと考えられており、そのため大動脈手術の際の脊髄機能モニタリングにも応用されている。しかしながら、上記の脊髄虚血モデルを用いた研究ではMEP波形が正常であるにもかかわらずその下半身麻痺を来すこと(false-negative)がある。この原因を脊髄病理組織学的に検討し解明している。

6. 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, 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 newborn; 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の変化などを検索し、CHD に対する効果を報告した。

7. 脊髄虚血後の痙性対麻痺に及ぼす α 2アドレナリン受容体アゴニストの鎮痙作用(瀧上竜也, 垣花 学, 照屋孝二, 植村岳暁, 須加原一博)

強直(rigidity)と痙縮(spasticity)が特徴的な痙性対麻痺は、虚血性や外傷性の中樞神経障害の際しばしばみられる。胸部大動脈手術後対麻痺の発症率は3~30%といわれるが、従来行われてきた開胸術を伴う直達手術を必要としない大動脈ステント内挿術の普及によって、これまでは経過観察されてきたハイリスクな患者への血管内治療が急増している。ステント内挿術においても対麻痺は重要な術後合併症である。痙性対麻痺では、下肢の屈曲が困難なため車椅子や乗用車など移動手段の利用に難渋し、痙攣による痛みは日常生活に支障をきたすので鎮痙は重要である。

痙性対麻痺にチザニジン(Tiz)が有効であるとの臨床報告があるが、Tiz は α 2-アドレナリン受容体(AR)だけではなくイミダズリン受容体(IR)に対しても親和性を持ち、作用機序が十分に解明されているとは言い難い。我々は独自に開発した定量的に痙性測定を行う装置(Spasticity Meter)を用いて、脊髄虚血後に痙性対麻痺を来したラットに及ぼすTiz の鎮痙作用を確認した。免疫組織学的には、脊髄前角の α 運動ニューロンとその周囲の神経膠細胞に α 2-AR の分布を確認し、Tiz の作用機序への神経膠細胞の関与も示唆された。Tiz の作用機序をさらに解明することによって、痙性対麻痺発症機序の解明と新たな治療法の確立に寄与することを目的とする。

する。

8. マウス遅発性脊髄障害への硫化水素吸入の治療効果(垣花 学, 大城匡勝, 瀧上竜也, 照屋孝二, 須加原一博)

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

9. 虚血性脊髄障害に対するエピジェネティック的治療戦略(斉川仁子, 垣花 学, 久保田陽秋, 須加原一博)

虚血・再灌流という強い刺激に対し、エピジェネティック制御系は様々な修飾を受け、それにより細胞の運命が決まると考えられている。我々は、マウス脊髄虚血モデルを用いアポトーシスが関与している遅発性対麻痺に、どのようにエピジェネティック制御系が関与しているのか、またエピジェネティック制御系に影響を及ぼす薬剤あるいは遺伝子改変マウスを用い遅発性対麻痺の治療を試みることで、さらに遅発性神経障害に対する創薬を目的とする。

B. 研究業績

著 書

- BD11001: 垣花 学: 新しい人工呼吸. 麻酔科学レビュー2011, 天羽敬祐(編), 244-50, 総合医学社, 東京, 2011. (C)
- BD11002: 野口信弘: 麻酔と術中管理. 集中治療医学講座 13 気管切開—最新の手技と管理—, 丸川征四郎(編), 62-7, 医学図書出版, 東京, 2011. (C)
- BD11003: 安部真教, 垣花 学: PCA の合併症と禁忌. PCA 患者自己調節鎮痛法, 山陰道明(編), 42-52, 克誠堂出版, 東京, 2011. (C)

原 著

- OI11001: Kakinohana M, Kida K, Minamishima S, Atochin DN, Huang PL, Kaneki M, Ichinose F. Delayed paraplegia after spinal cord ischemic injury requires caspase-3 activation in mice. Stroke 2011 ; 42 : 2302-7. (A)
- OI11002: Fuchigami T, Kakinohana O, Hefferan MP, Lukacova N, Marsala S, Platoshyn O, Sugahara K, Yaksh TL, Marsala M. Potent suppression of stretch reflex activity after systemic or spinal delivery of tizanidine in rats with spinal ischemia-induced chronic spastic (A)

paraplegia. *Neuroscience*. 2011; 27;194:160-9.

OI11003: Mizutani A, Maeda N, Toku S, Higa-Nakamine S, Isohama Y, Sunakawa H, Sugahara K, Yamamoto H. Interaction of ethyl pyruvate in vitro with NF- κ B subunits, RelA and p50. *Eur J Pharmacol*. 2011;10;650(1):151-6. (A)

OI11004: Noguchi K, Hamadate N, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Uchida T, Arakaki K, Kubota H, Ishiuchi S, Masuzaki H, Sugahara K, Ohya Y, Sakanashi M, Tsutsui M. Increasing dihydrobiopterin causes dysfunction of endothelial nitric oxide synthase in rats in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 ;301(3):H721-9. (A)

OI11005: Kida K, Yamada M, Tokuda K, Marutani E, Kakinohana M, Kaneki M, Ichinose F. Inhaled hydrogen sulfide prevents neurodegeneration and movement disorder in amouse model of Parkinson' s disease. *Antioxid Redox Signal* 2011 ; 15 : 343 - 52. (A)

OD11001: 西 啓亨, 照屋孝二, 瀧上竜也, 伊波 寛, 垣花 学, 須加原 一博: くも膜下出血と中枢性塩類喪失症候群(cerebral salt wasting syndrome:CSWS)との関連について. *ICU と CCU*, 2011;35:577-80. (B)

症 例 報 告

CD11001: 西 啓亨, 渡慶次さやか, 伊波 寛, 中原 巖, 垣花 学, 須加原 一博:小児開胸手術におけるレミフェンタニルの使用経験 先天性嚢胞性腺腫様奇形患者の1症例. *麻酔*, 60;10:1192-4, 2011. (B)

CD11002: 中村清哉, 笹良剛史, 比嘉康敏, 須加原 一博:カルバマゼピンとブプレノルフィン投与後に洞不全症候群を呈した一症例. *日本ペインクリニック学会誌*, 18 ; 22-3, 2011. (B)

CD11003: 福田貴介, 石橋 肇, 鈴木正敏, 山口秀紀, 渋谷 鉦:下顎骨亜全摘・腹直筋皮弁再建術後の挿管困難が予測された症例に対しエアウェイスコープが有用であった1症例. *日歯麻*, 39:316-7, 2011. (B)

総 説

RD11001: 宮田裕史, 須加原 一博:高齢者の気管支ファイバー挿管について. *日臨麻会誌*, 31:150-156, 2011. (B)

RD11002: 垣花 学, 斎川仁子, 西 啓亨, 神里興太, 宮田裕史, 須加原 一博: 大動脈手術における運動誘発電位モニタリング, *臨床麻酔*, 35 巻臨:397-406, 2011. (B)

国際学会発表

PI11001: Sugahara K, Mizutani A, Yamamoto H. Ethyl pyruvate inhibited the nuclear translocation of NF- κ B through interaction with RelA and p50 in cultured lung epithelial cells. 2011 International conference of American Thoracic Society, May 13~18, 2011, Denver, CO, USA. *Am J Respir Cir Care Med* 2011; 183: A5107.

PI11002: Sugahara K. Invited Lecture: Application of inhaled anesthesia induction and maintenance in patients with difficult airway. Annual meeting of Chinese Society of Anesthesiology 2011, Sep 8~10, Shandong Hotel, Jinan, China.

国内学会発表

PD11001: 須加原 一博:臨床麻酔の新たなる飛躍 アウトカムの向上を目指して. 日本臨床麻酔学会第 31 回大会, 沖縄, 2011. 11. 3-5.

- PD11002: 垣花 学: 心臓血管麻酔専門医に必要な脊髄保護の知識. 日本心臓血管麻酔学会第 16 回大会, 旭川, 2011. 10. 8-10.
- PD11003: 垣花 学, 神里興太, 照屋孝二, 瀧上竜也, 須加原 一博: 遅発性脊髄障害には Caspase3 が必須である. 第 38 回日本集中治療医学会学術集会, 横浜, 2011. 2. 24-26.
- PD11004: 大城匡勝, 垣花 瑠美子, 須加原 一博: 心停止後の開腹術循環管理に経食道心エコーが有用であった一症例. 第 34 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2011. 3. 5.
- PD11005: 中村清哉, 比嘉達也, 安部真教, 須加原 一博: 緩和ケアにおける呼吸困難への侵襲的治療. 当院における気管内ステント 6 症例の検討. 第 16 回日本緩和医療学会学術集会札幌, 2011. 7. 29-30.
- PD11006: 照屋孝二, 淵邊 誠, 和泉俊輔, 伊波明子, 小田浩央, 瀧上竜也, 垣花 学, 須加原 一博: 心臓大血管手術後に適応補助換気 (ASV) を用いて人工呼吸管理した症例の検討. 第 38 回日本集中治療医学会学術集会, 横浜, 2011. 2-24-26.
- PD11007: 神里興太, 大城匡勝, 須加原 一博: 大量出血時の SVV の変動について. 第 34 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2011. 3. 5.
- PD11008: 神里興太, 瀧上竜也, 照屋孝二, 垣花 学, 須加原 一博: 肺動脈バルーン拡張術の術後管理経験. 第 21 回日本集中治療医学会九州地方会, 福岡, 2011. 7. 9.
- PD11009: 神里興太, 瀧上竜也, 久保田 陽秋, 照屋孝二, 垣花 学, 須加原 一博: 超急性型 B 型劇症肝炎に対して人工膵臓 STG-55 を用いて血糖管理を行った 1 症例. 九州麻酔科学会第 49 回大会, 鹿児島, 2011. 9. 17.
- PD11010: 神里興太, 瀧上竜也, 照屋孝二, 宮田裕史, 垣花 学, 須加原 一博: 蘇生後に多周波インピーダンス法とブドウ糖初期負荷容量により水分評価を行った 1 例. 第 38 回日本集中治療医学会学術集会, 横浜, 2011. 2. 24-26.
- PD11011: 神里興太, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花 学, 須加原 一博: 人工膵臓 STG-55 を用いた血糖管理経験 - 劇症肝炎の一例 - 第 35 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2011. 9. 3.
- PD11012: 西 啓亨, 小田浩央, 垣花学, 須加原 一博: 開心術後、胃管チューブによる消化管穿孔が疑われた 1 症例. 日本心臓血管麻酔学会第 16 回大会, 旭川, 2011. 10. 8-10.
- PD11013: 西 啓亨: 新しい筋弛緩回復薬 筋弛緩の拮抗は状況による. 第 31 回日本臨床麻酔学会, 沖縄, 2011. 11. 3-5.
- PD11014: 西 啓亨, 大久保 潤一, 宮田裕史, 垣花 学, 須加原 一博: 心電図だけでは、高 K 血症の有無は判断できない. 第 49 回九州麻酔科学会, 宮崎, 2011. 9. 17.
- PD11015: 西 啓亨, 大城匡勝, 垣花 学, 須加原 一博: 筋弛緩拮抗薬は、モニターし必要時に投与すればよい. 第 35 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2011. 9. 3.
- PD11016: 宜野座 到, 波照間 友基, 瀧上竜也, 照屋孝二, 垣花 学, 須加原 一博: 子宮頸癌治療中に敗血症性ショックで発症した急性食道蜂窩織炎の 1 例. 第 21 回日本集中治療医学会九州地方会, 福岡, 2011. 7. 9.
- PD11017: 宜野座 到, 瀧上竜也, 久保田 陽秋, 大久保 潤一, 照屋孝二, 垣花 学, 須加原 一博: 心肺停止 (CPA) 後早期の画像所見とは異なった治療予後を呈した低体温療法を施行した 2 症例. 第 38 回日本集中治療医学会学術集会, 横浜, 2011. 2. 24-26.

- PD11018: 田所貴弘, 猪股伸一: Airway Scope を用いて最適なサイズの Double Lumen Tube を選択できた症例. 第 35 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2011. 9. 3.
- PD11019: 新垣かおる, 安部真教, 須加原 一博: 左大腿静脈 CV カテーテル留置後の深部静脈血栓症の診断過程において巨大後腹膜腫瘍を認識した一例. 九州麻酔科学会第 49 回大会, 鹿児島, 2011. 9. 17.
- PD11020: 新垣かおる, 比嘉久栄, 福元千尋, 川端徹也, 輿座浩次: 縦隔腫瘍による高度な気管狭窄を起こした症例. 第 34 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2011. 3. 5.
- PD11021: 新垣かおる, 安部真教, 垣花 学, 須加原 一博: 左大腿静脈 CV カテーテル留置後に深部静脈血栓症を発症した症例. 第 35 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2011. 9. 3.
- PD11022: 兼村大介, 宮田裕史, 淵辺 誠, 須加原 一博: 抗生剤投与後アナフィラキシーショックにより Vt を来した症例. 日本蘇生学会第 30 回大会, 福島, 2011. 11. 18-19.
- PD11023: 兼村大介, 宮田裕史, 淵辺 誠, 平良裕子, 花城 久米夫, 垣花 学, 須加原 一博: アナフィラキシーショックにより冠動脈スパズムを誘発した症例. 第 35 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄 2011. 9. 3.
- PD11024: 居垣紗織, 神里興太, 野口信弘, 照屋孝二, 垣花 学, 須加原 一博: 褐色細胞腫術前の体液量を Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) により評価した 1 例. 九州麻酔科学会第 49 回大会, 鹿児島, 2011. 9. 17.
- PD11025: 居垣紗織, 神里興太, 野口信弘, 小田浩央, 照屋孝二, 淵上竜也, 須加原 一博: InBody による褐色細胞腫の術前体液量評価-IVC 径、体重との比較-第 35 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2011. 9. 3.
- PD11026: 福田貴介, 齊川仁子, 神里興太, 宮田裕史, 垣花 学, 須加原 一博: 頭頸部癌術後の挿管困難患者に対し、セボフルランによる自発呼吸温存下気管支ファイバー挿管が有用であった症例. 第 39 回日本歯科麻酔科学会総会・学術集会, 神戸, 2011. 10. 7-9.
- PD11027: 日名太一, 安部真教, 中村清哉, 比嘉達也, 須加原 一博: 複数回の三叉神経高周波熱凝固法における除痛期間の検討. 九州疼痛学会, 福岡, 2011. 2. 19.
- PD11028: 日名太一, 大久保 潤一, 今永直也, 斎川仁子, 中村清哉, 須加原 一博: 経ラリンジアルマスク的にファイバーガイド下気管挿管を行った小児の 1 例. 第 34 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2011. 3. 5.
- PD11029: 淵辺 誠, 平良裕子, 花城 久米夫, 須加原 一博: 新しい末梢穿刺中心静脈カテーテル(Argyle-PICC キット TM)の使用経験. 第 35 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2011. 9. 3.
- PD11030: 伊波明子, 垣花 学, 須加原 一博: 術後硬膜外鎮痛中断の頻度とその原因の調査. 第 34 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 沖縄, 2011. 3. 5.
- PD11031: 前田紀子, 水谷文子, 徳 誠吉, 磯濱 洋一郎, 須加原 一博, 山本秀幸: ヒト肺胞上皮細胞 A549 における Ethyl Pyruvate による NF- κ B 経路の抑制機構. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会. 神戸, 2011. 12. 7-10.
- PD11032: 増田昌人, 西田 悠希子, 城間駒生, 仲本奈々, 栗山登至, 樋口 美智子, 金城尚美, 喜納海里, 玉城徳正, 田名勉, 宮里達也, 村山貞之, 須加原 一博, 渡邊清高: 沖縄県における地域の療養情報「沖縄がんサポートハンドブック」の作成とがん対策. 第 48 回日本癌治療学会学術集会, 京都, 2011. 10. 28.

PD11033: 山本秀幸, 水谷文子, 前田紀子, 徳 誠吉, 磯濱 洋一郎, 香月博志, 須加原 一博: エチルピルピ
ン酸と NF- κ B の相互作用. 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 2011. 3. 22-24.

救急医学講座

A. 研究課題の概要

1. 災害医療および島嶼災害医療の研究 (久木田一朗, 近藤 豊)

沖縄県は本島が隣県からも約 600km 離れた孤島であり、かつ東西 1000km, 南北 400km の広大な海域に有人離島を 40 程持つという特殊な地理環境を持つ。特殊な環境にある沖縄県で、自然災害、人的災害への医療対応は救急医学において重要な研究テーマである。当分野では在沖米国海軍病院および米国災害医療システム (NDMS) との研究を含め、遠隔地対応の災害医療の研究に取り組んでいる。ICT 活用による遠隔医療、航空医療搬送などの研究を行っている。

2. 呼吸管理と多臓器不全の病態解明に関する研究 (久木田一朗, 近藤 豊)

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。人工呼吸を必要とする (acute respirator distress syndrome: ARDS) では人工呼吸そのものが SIRS の原因となり MODS を引き起こすという我々の仮説 (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、重症呼吸不全に対する (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) の研究を続けている。また、呼吸管理の安全性向上、ウィーニングの研究を行っている。生化学教室山本秀幸教授と共同で、重症肺炎から肺の線維化が起きる機序の解明を目指す研究を行っている。

3. ER 救急の研究 (久木田一朗, 近藤 豊)

救急部では初期から 3 次までの救急患者の初期対応を行う。臓器別医療からみれば、あらゆる分野にまたがる救急総合医療を行う必要があるため、昨今注目される熱中症などのあらゆる緊急を要する疾患の初期診断・治療から腰椎穿刺の安全な実施方法などまで学生・研修医への教育に役立つさまざまな書籍物等への還元できる臨床経験および文献研究で得た知識の研究、症例報告等を行

B. 研究業績

著 書

BD11001: 近藤 豊: 術後の麻痺で呼ばれたら? SICU pearls -外科 ICU で困ったときに開く本-. 311, 中外医学 (C) 社, 2011.

っている。

4. 心肺蘇生法の研究およびシミュレーション教育に関する研究 (久木田一朗, 近藤 豊)

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の心肺補助装 (percutaneous cardiopulmonary support: PCPS) を用いた蘇生法での脳障害規定因子の研究 (Resuscitation 発表), 致命的喘息重積に対する救命手段としての PCPS (救急医学発表), 高度な人工呼吸器の機能の研究等 (呼吸管理 Q&A 発表) 救命救急医療に用いられる種々の人工補助療法の研究を行ってきた。さらに、国際的なガイドラインであるガイドライン 2010 に基づく basic life support: BLS, advanced life support: ACLS コース (アメリカ心臓協会の正式コース), pediatric advanced life support: PALS, ACLS-experienced provider: ACLS-EP の開催における教育効果, 普及に関する評価と研究を行い, 新ガイドラインを医療従事者や一般市民へどのように普及していくか教育実践し, 研究している。

5. 高気圧酸素療法のエビデンス (合志清隆, 久木田一朗, 近藤 豊)

高気圧酸素療法は近年欧米では新たな適応疾患が見出され, 普及が進んでいる。当院では, 重症感染症や口腔外科領域, 耳鼻科領域, 整形外科領域等での術後の治癒促進効果が期待され, 急性期疾患への適応が拡大されてきた。沖縄は周囲が広大な海域のため, マリンレジャーやケイソン作業, 潜水漁業等の活動が活発である。減圧症や中毒では最も重要な CO 中毒への治療などの研究を高気圧治療専門医の救急部特任講師の合志医師を中心に進めている。

6. 外傷治療の研究 (近藤 豊, 久木田一朗)

外傷事故死は 10 代~20 代で死亡原因の第 1 位であり, 今後も医師養成機関である大学には必須の分野であり, 日本における外傷外科の質向上へむけエビデンスレベルの高い研究が必要である。この分野の先進国である米国のハーバード大学と外傷の改良型重症度評価法の開発を共同研究で行ったほか, 外傷に関連する研究を積極的に行っている。

- BD11002: 近藤 豊: 術後の不穏状態で呼ばれたら? SICU pearls -外科 ICU で困ったときに開く本-. 312, 中 (C) 外医学社, 2011.
- BD11003: 合志清隆, 久木田 一郎, 井上 治: 高気圧酸素療法はどんな病気に用いるの? ナーシングケア Q&A - (C) 全科に必要な重症患者ケア Q&A-. 岡元和文編, 126-127, 総合医学社, 東京, 2011.
- BD11004: 久木田 一郎, 吉田朝秀: 一酸化窒素(NO)吸入療法はどんな時に使うの? ナーシングケア Q&A -全科 (C) に必要な重症患者ケア Q&A-. 岡元和文編, 158-159, 総合医学社, 158-159, 2011.
- BD11005: 久木田 一郎, 近藤 豊: 体外式肺補助(ECLA)はどんなときに使うの? ナーシングケア Q&A -全科に必 (C) 要な重症患者ケア Q&A-, 160-161, 総合医学社, 2011.

原 著

- OI11001: Yutaka Kondo, Toshikazu Abe, Kiyotaka Kohshi, Yasuharu Tokuda, E. FRANCIS Cook and Ichiro (A) Kukita. Revised trauma scoring system to predict in-hospital mortality in the emergency department: Glasgow Coma Scale, age and systolic blood pressure score. *Critical Care* 2011;15(4):R191.

症 例 報 告

- CI11001: Yutaka Kondo, Kiyotaka Kohshi, and Ichiro Kukita. Symmetrical femoral vein bubble caused by (A) decompression illness. *Emergency Medicine Journal* doi:10.1136/ememed-2011-200991.
- CD11001: 近藤 豊, 久木田 一郎, 関 沙織, 安慶名 信也, 鈴木幹男: 輪状甲状靭帯切開、右顎下腺全摘出術を (B) 必要とした頸部枕創の一例. *日本外傷学会雑誌*, 25(4), 2011.

総 説

- RD11001: 合志清隆, 別府高明, 田中克之, 小川和彦, 井上 治: 悪性グリオーマに対する高気圧酸素療法(HBO) (B) の放射線増感作用及びその他の悪性腫瘍への応用. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌*, 46:1-7, 2011.
- RD11002: 別府高明, 田中克之, 合志清隆: 悪性グリオーマ治療における高気圧酸素の応用. *癌と化学療法*, (B) 38:933-936, 2011.
- RD11003: 井上 治, 加治屋 志郎, 合志清隆, 四ノ宮 成祥: 網膜動脈閉塞症, 及び黄斑浮腫を伴った網膜静脈 (B) 閉塞症, 糖尿病性網膜症などに対する高気圧酸素療法(HBO) -国内外の腫瘍な文献から-. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌*, 46:55-73, 2011.
- RD11004: 近藤 豊, 出口 宝, 乗井達守, 本間洋輔, 合志清隆, 久木田 一郎: 大規模災害時の医療支援 -東日 (B) 本大震災-. *日本蘇生学会雑誌*, 30(2)77-81, 2011.
- RD11005: 井上 治, 野原博和, 我謝猛次, 黒島 聡, 六角高祥, 金谷文則, 稲福 斉, 國吉幸男, 久木田 一郎: (B) 高気圧酸素療法(HBO)を行ったミエロパシィ(脊髄症)の検討 -78例20余年の経験から-. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌*, 46:139-151, 2011.

国際学会発表

- PI110001: Kohshi K, Lemaître F, Tamaki H, Nakayasu K, Harada M, Okayama M, Satou Y, Hoshiko M, Ishitake (A) T, Wong RM: Intravascular bubbles and diving patterns in Japanese Ama divers. *Undersea & Hyperbaric Medical Association 2011 Annual Scientific Meeting, Texas*, 2011, 6.

国内学会発表

- PD11001: 近藤 豊, 知名智子, 幸喜 美代子, 源河 崇, 久木田 一朗: 東北地方太平洋沖地震での急性期医療援助の経験. 第 150 回琉球医学会例会, 沖縄, 2011. 4.
- PD11002: 近藤 豊, 久木田 一朗: 輪状甲状靭帯切開・右顎下腺全摘を必要とした Impalement injury の一例. 第 25 回日本外傷学会, 大阪, 2011. 5.
- PD11003: 近藤 豊, 久木田 一朗: 在沖米軍海軍基地内の trauma simlation centor における外傷シミュレーション教育. 第 15 回日本救急医学会九州地方会, 長崎, 2011. 5.
- PD11004: 星子 美智子, 合志清隆, 玉木英樹, 原 邦夫, 石竹達也: 素潜り漁業者(アマ)の減圧障害 (I) -臨床的特徴と調査結果-. 第 84 回日本産業衛生学会, 東京, 2011. 5.
- PD11005: 玉木英樹, Lemaitre F, 合志清隆, 中安一夫, 原田昌範, 岡山雅信, 佐藤祐佳, 星子 美智子, 原 邦夫, 石竹達也: 素潜り漁業者(アマ)の減圧障害 (II) -潜水後の静脈性気泡の確認-. 第 84 回日本産業衛生学会, 東京, 2011. 5.
- PD11006: 関口浩至, 久木田 一朗: ウィーニングプロトコールの研究 -補助呼吸筋の活動分析から努力呼吸を評価する-. 第 33 回日本呼吸療法学会総会, 横浜, 2011. 7.
- PD11007: 久木田 一朗, 近藤 豊, 関口浩至, 迎里 陶一朗: 新型インフルエンザ流行の危機管理. 第 33 回日本呼吸療法学会総会, 横浜, 2011. 7.
- PD11008: 久木田 一朗, 近藤 豊, 合志清隆, 井上 治, 綿引奈苗, 八木正晴: 一酸化炭素中毒による心停止から蘇生し高気圧酸素療法を試みた一例. 第 21 回日本集中治療医学会九州地方会, 福岡, 2011. 7.
- PD11009: 井上 治, 合志清隆, 久木田 一朗, 砂川昌秀: 上江洲安之高気圧酸素療法(HBO)の普及活動としてのアンケート調査. 第 46 回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会, 東京, 2011. 10.
- PD11010: 町田紀昭, 高宮城 陽栄, 合志清隆, 力石洋平, 上地 華代子, 山内貴敬, 近藤 豊, 久木田 一朗, 井上 治: スクーバー潜水の直後にクモ膜下出血を発症した 1 例. 第 46 回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会, 東京, 2011. 10.
- PD11011: 近藤 豊, 合志清隆, 久木田 一朗: 急性一酸化炭素中毒による社会的損失. 第 39 回日本救急医学会総会, 東京, 2011. 10.
- PD11012: 近藤 豊, 阿部智一, 合志清隆, 久木田 一朗: 外傷死簡易予測システム:GCS, Age and systolic blood Pressure(GAP). 第 39 回日本救急医学会総会, 東京, 2011. 10.
- PD11013: 知念 澄志, 近藤 豊, 平田 哲, 田本秀輔, 山崎 信太郎, 本田 奈々瀬, 合志清隆, 久木田 一朗: 網脈中心動脈閉塞症を初発症状とした右内頸動脈解離による脳梗塞の一例. 第 39 回日本救急医学会総会, 東京, 2011. 10.
- PD11014: 合志清隆, 近藤 豊, 久木田 一朗: 脳の減圧障害による死亡が考えられた一例. 第 39 回日本救急医学会総会, 東京, 2011. 10.
- PD11015: 関口浩至, 大城清貴, 石川 美根子: 当院における気管内吸引手技の分析. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術総会, 長野, 2011. 11.
- PD11016: 近藤 豊, 合志清隆, 尾崎潤, 久木田 一朗, 淵上龍也: シートベルトによる IIb 型腸間膜損傷に緊急開腹術を施行し良好な転帰を辿った心肺停止蘇生後の一例. 第 3 回 Acute Care Surgery 研究会学術集会, 2011. 11.

- PD11017: 合志清隆: Year's Review 2010 -高気圧酸素治療-. 第46回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会, 東京, 2011.10.
- PD11018: 井上 治, 合志清隆, 久木田 一郎, 大城吉則, 佐村博範, 砂川昌秀: 遅発性放射線障害に対する HBO:エヴィデンス(医学的根拠)はあるのか?. 第46回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会, 東京, 2011.10.
- PD11019: 合志清隆, 石竹達也, 星子 美智子, 玉木英樹, 近藤 豊, 久木田 一郎, 井上 治: どのように HBO の費用対効果をみるか -急性一酸化炭素中毒における社会的損出-. 第46回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会, 東京, 2011.10.
- PD11020: 井上 治, 合志清隆, 久木田 一郎, 砂川昌秀: 高気圧酸素療法(HBO)における適正な保険診療報酬に関する提言. 第46回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会, 東京, 2011.10.
- PD11021: 井上 治, 合志清隆, 久木田 一郎, 砂川昌秀: 上江洲安之 ウイルス性抹消性顔面神経麻痺に対する HBO の検討 -過去 20 年 36 例から-. 第46回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会, 東京, 2011.10.

その他の刊行物

- MD11001: 玉木英樹, 合志清隆, 石竹達也, Robert Wong: 日本の職業性素潜りダイバー(アマ)における神経系の減圧障害の調査報告. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌, 46:8-15, 2011.
- MD11002: 合志清隆, 石竹達也, 井上 治, 近藤 豊, 久木田 一郎: “一酸化炭素中毒による社会的損失” について. 日救急医学会誌, 22:145, 2011.
- MD11003: 合志清隆, 近藤 豊, 井上 治, 久木田 一郎: “高気圧酸素による腸管気腫症の治療” について. 日救急医学会誌, 22:243, 2011.
- MD11004: 近藤 豊, 出口 宝, 富田秀司, 合志清隆, 久木田 一郎: 大規模災害時の遠隔地支援の重要性 -東北地方太平洋沖地震での被災地から最も離れた沖縄県からの医療支援の経験-. 日本集団災害医学会, 16(2)253-258, 2011.
- MD11005: 近藤 豊: 東日本大震災医療支援報告 ‘今後も医療支援は引き続き重要 ぜび, 名乗りを挙げて欲しい’ LISA(Life Support and Anesthesia), 18(8):830-831, 2011.
- MD11006: 久木田 一郎: RyuMIC について. 那覇市医師会報, 39(2)88-89, 2011.
- MD11007: 久木田 一郎: 「救急の日(9/9)・救急医療週間(9/9~9/15)」に寄せて. 沖縄県医師会報, 47(9)87-89, 2011.
- MD11008: 近藤 豊, 出口 宝, 富田秀司, 合志清隆, 久木田 一郎: 大規模災害時の遠隔地支援の重要性 -東北地方太平洋沖地震での被災地から最も離れた沖縄県からの医療支援の経験-. 日本集団災害医学会, 16(2)253-258, 2011.

A. 研究課題の概要

A. 研究課題の概要

当科では、内分泌・代謝・糖尿病、血液疾患、膠原病・リウマチ性疾患の3分野を担当し、臨床・基礎研究を行っている。

1. 内分泌・糖尿病・代謝内科

本土に比べ20年先行して欧米型生活習慣の洗礼を受けた沖縄県は現在、全国屈指の肥満県、糖尿病県となり、壮年期の致死性血管イベントが急増している(沖縄クライシス)。私たちは肥満症や糖尿病の新しい病態メカニズムを臓器連関の中で捉え、視床下部、脂肪組織、消化管、血管、膵臓、肝臓、骨格筋など臓器相互のネットワークの破綻と機能異常のしくみを統合生理学、分子栄養学的アプローチによって解明することを目指している。

新規の診断法、治療法、予防法の創造は危機の現場である沖縄でこそ出来る独創的研究であり、近未来の日本危機、東アジア危機を救う道標となることが期待される。

● 沖縄型食・ライフスタイルがメタボリックシンドローム、肥満糖尿病に及ぼすインパクトの総合的解析

全国屈指の肥満県、糖尿病県となった要因として、沖縄型食・ライフスタイルの存在があげられる。フィールド調査から実態を明らかにしていき、病態モデルでそのメカニズムを解明することで、新規の治療法開拓につなげたい。

● ライフスタイルの乱れ、リズム障害に伴う内分泌疾患の病態解明

ライフスタイルが乱れると人間が本来持っている生体リズムが乱れる。リズムの異常は、内分泌疾患や日常よくみる生活習慣病のメカニズムに深く関係することがわかってきた。抑うつ、パニック症候群が副腎疾患でみられることを初めて見出し、大変注目している。

● 脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

高脂肪食による内臓肥満症が生活習慣病をおこすメカニズムを詳細に検証している。特に脂肪酸の質的、量的異常がインスリン抵抗性や血管障害をおこす分子機構に着目している。

● 人工甘味料が視床下部機能、代謝機能に及ぼすインパクト

人工甘味料摂取が、摂食行動の変化、体重増加をおこすという大変興味深い結果が得られている。視床下部機能と生活習慣病メカニズムの解明をつなぐ新しい分野の開拓が期待されている。

● 高脂肪食、欧米型食に対する介入

沖縄型の高脂肪食に対する有効な介入方法を模索している。臨床研究で、玄米食にあきらかな減量効果、代謝

改善効果があることを明らかにした。玄米に高濃度に含まれるγ-オリザノールが高脂肪食敬遠効果を持つこと、視床下部小胞体ストレスを抑制するシャペロン作用を持っていることを世界で初めて明らかにした(2012年7月、米国糖尿病学会誌 Diabetes に論文掲載)。

● CGM continuous glucose monitoring ; 24時間持続血糖測定

糖尿病はそのコントロールされていない状況が長期持続することで全身的血管合併症を引き起こすことが問題であり、食後高血糖が合併症、特に心血管疾患のリスクファクターであることが大規模臨床研究で提唱されている。食前血糖値は正常範囲内でも食後高血糖を来すなどといった血糖変動の大きな症例の場合、1日2~6回測定する従来の自己血糖測定ではその実態を把握しきれない場合が多い。CGM continuous glucose monitoring ; 24時間持続血糖測定により連続した血糖変動の測定・記録が可能になることで食事や運動、現在投与中の経口血糖降下薬、インクレチン関連薬といった糖尿病新薬による血糖値の影響を測定、その結果を解析し血糖変動に焦点を絞った最適な治療薬の選択を実際の外来診療などで利用可能になるようデータの蓄積を行っている。将来的にはFMDやグルコースクランプ検査との連動を予定している。

● グルコースクランプ

糖尿病症例に対するDPP-IV阻害薬、GLP-1受容体作動薬、PPAR γ 作動薬などの投与による反応性をグルコースクランプによる骨格筋インスリン感受性、肝インスリン感受性を評価することによって明らかにする。

● 血流依存性血管拡張反応検査 (Flow Mediated Dilatation, FMD)

血管内皮機能を評価する検査法の一つ。血管内皮機能障害は、動脈硬化の器質的変化が起きる前の段階から現れる障害であり、それを非侵襲的に検査するFMD検査は、動脈硬化を早期に評価可能な検査として普及しつつある。糖尿病をはじめとする生活習慣病あるいはメタボリックシンドロームにおいて心血管イベントの予防は重要な臨床的課題である。FMD検査を用いて動脈硬化性疾患に影響する因子や、予防のための適切な介入について検討している。

2. 血液内科

● 日本国内における初発未治療の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした観察研究

初発未治療の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象に日本血液学会が医師主導試験として行っている多施設共同研究である。前向き観察研究で、微小残存病変を国際標準法であるQRT-PCR法で測定し海外データとの比較を行うとともに、初診時の予後因子である Sokal score、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブの血中濃度、BCR-ABL遺伝子変異などが各治療法別の予後へ及ぼす影響を評価する。

● 日本国内における2nd line以降の既治療慢性期慢性

骨髄性白血病患者を対象とした観察研究

チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)既治療 2nd line 以降の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象に日本血液学会が医師主導試験として行っている多施設共同研究である。前向き観察研究で、微小残存病変を国際標準法である QRT-PCR 法で測定し海外データとの比較を行うとともに、初診時の予後因子である Sokal score, イマチニブ, ダサチニブ, ニロチニブの血中濃度, BCR-ABL 遺伝子変異などが各治療法別の予後へ及ぼす影響を評価する。

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

新たに診断された悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患を対象にした前向き、観察研究であり、多施設共同研究である。腫瘍細胞の表面抗原および体細胞変化の状態を分子生物学的、臨床病理学的に検討し、臨床的特徴および予後との関連を解析することで、現在既に明確にされている疾患単位の境界病変、亜型に対する臨床病理学的特徴を明確にする。

● 再発または進行性の多発性骨髄腫に対するボルテゾ

ミブ皮下注射とシクロfosファミド、デキサメタゾン内服を併用する治療法(sVCD)の安全性と有効性を確認する臨床研究

再発または進行性の多発性骨髄腫を対象とした sVCD 療法の安全性と有効性を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究である。末梢神経毒性を軽減する目的で、ボルテゾミブは週 1 回皮下に注射し、注射部位の局所反応ならびに末梢神経障害の頻度・重症度を観察する。

3. 膠原病・リウマチ内科

自己免疫疾患の治療薬として汎用されているステロイド剤がもたらす糖脂質代謝異常、インスリン抵抗性、骨粗しょう症などの病態解析、分子医学的アプローチに取り組んでいる。

種々の膠原病・リウマチ疾患で汎用されつつある生物学的製剤の標的である炎症性サイトカインは糖尿病や肥満症の病態の鍵を握る分子でもあり、膠原病における糖脂質代謝異常のメカニズム解明に取り組んでいる。また、自己免疫と内分泌代謝疾患、自己免疫と血液疾患との関わりについて分子医学的解明を進めている。

B. 研究業績

著 書

- BD11001: 益崎裕章, 池間朋己: 各薬剤の副作用の知識. 2 型糖尿病の薬物治療ハンドブック: インクレチン関連薬を正しく使う, 寺内康雄(編), 128-133, 南江堂, 東京, 2011. (B)
- BD11002: 平良 伸一郎, 益崎裕章: WDHA 症候群(watery diarrhea hypokalemia achlorhydria syndrome). 症候群ハンドブック, 井村裕夫(編), 449-450, 中山書店, 東京, 2011. (B)
- BD11003: 益崎裕章: 肥満と栄養異常: 肥満症. テキスト 内分泌・糖尿病内科学, 森 昌朋(編), 254-261, シュプリンガー・ジャパン, 東京, 2011. (B)
- BD11004: 益崎裕章, 植田 玲, 平良 伸一郎: 食習慣・ライフスタイルとメタボリックシンドローム. 糖尿病の療養指導 2011(日本糖尿病学会), 11-15, 診断と治療社, 東京, 2011. (B)
- BD11005: 益崎裕章: 肥満高血圧における脂肪組織由来各種ホルモンの意義とその治療. 心血管内分泌検査から読み解く降圧薬 俺流処方, 伊藤裕(編), 34-40, 南江堂, 東京, 2011. (B)
- BD11006: 益崎裕章: 肥満症の外来診療ガイドライン: 外来診療 2011, 泉孝英(編), 日経メディカル開発, 211-215, 東京, 2011. (B)
- BD11007: 益崎裕章, 多和田 久美子, 島袋充生: 沖縄から学ぶ糖尿病発症予防. 若手看護師向け MOOK シリーズ JJN スペシャル: これだけは知っておきたい糖尿病, 榎田出(編), 8-9, 医学書院, 東京, 2011. (B)
- BD11008: 益崎裕章: 持続的な頭痛と強いふらつきを自覚して受診した 44 歳女性. New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 内分泌疾患 第 2 版, 肥塚直美(編), 290-295, 日本医事新報社, 東京, 2011. (B)
- BD11009: 益崎裕章, 山川 研, 島袋充生: 糖尿病治療薬: メトフォルミン. 糖尿病治療薬ハンドブック: 月刊糖尿病(別冊), 河盛隆造(編), 20-24, 医学出版, 東京, 2011. (B)

原 著

- OI11001: M. Shimabukuro, M. Higa, H. Tanaka, T. Shimabukuro, K. Yamakawa, H. Masuzaki. Distinct Effects of Pitavastatin and Atorvastatin on Lipoprotein Subclasses in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Med* 2011; 28: 856-864. (A)
- OI11002: M. Shimabukuro, N. Higa, T. Asahi, K. Yamakawa, Y. Oshiro, H. Masuzaki. Impaired Glucose Tolerance, but not Impaired Fasting Glucose, Underlies Left-Ventricular Diastolic Dysfunction. *Diabetes Care* 2011; 34: 686-690. (A)
- OI11003: S. Nakachi, T. Nakazato, C. Ishikawa, R. Kimura, D.A. Mann, M. Senba, H. Masuzaki, N. Mori. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Tax Transactivates the Matrix Metalloproteinase 7 Gene via JunD/AP-1 Signaling. *Biochim. Biophys. Acta. (Molecular Cell Research)* 2011; 1813: 731-741. (A)
- OI11004: K. Nakamura, M. Takami, M. Shimabukuro, A. Maesato, I. Chinen, S. Ishigaki, S. Higa, T. Keida, H. Masuzaki. Effective Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy Using a Novel Program of Gated Myocardial Perfusion SPECT. *Europace* 2011; 13: 1731-1737. (A)
- OI11005: A. Maesato, S. Higa, Y-J Lin, I. Chinen, S. Ishigaki, M. Yajima, H. Masuzaki, S. Chen. Impact of Pacing and High-Pass Filter Settings on Ventricular Bipolar Electrograms in Implantable Cardioverter Defibrillator Systems: Implication of Predictors for Inappropriate Therapy Caused By Oversensing of Repolarization Electrograms. *Circ J* 2011; 75: 2095-2104. (A)
- OI11006: S. Sunagawa, S. Taira, R. Ueda, K. Yabiku, T. Kouki, T. Ikema, A. Nakachi, C. Kozuka, M. Higa, K. Yamakawa, M. Shimabukuro, H. Masuzaki. Serum Levels of B-cell Activating Factor of TNF Family (BAFF) in Patients with Graves' Diseases: Correlation between Serum BAFF level and Disease Activity of Graves' Disease. *J Endocrinol Metab* 2011; 1: 73-78. (A)
- OI11007: K. Hotta, T. Kitamoto, A. Kitamoto, S. Mizusawa, T. Matsuo, Y. Nakata, S. Kamohara, N. Miyatake, K. Kotani, R. Komatsu, N. Itoh, I. Mineo, J. Wada, M. Yoneda, A. Nakajima, T. Funahashi, S. Miyazaki, K. Tokunaga, H. Masuzaki, T. Ueno, K. Hamaguchi, K. Tanaka, K. Yamada, T. Hanafusa, S. Oikawa, H. Yoshimatsu, T. Sakata, Y. Matsuzawa, K. Nakao, A. Sekine. Association of Variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 Genes with Metabolic Syndrome in a Japanese Population. *J Hum Genet* 2011; 56: 647-651. (A)
- OI11008: K. Noguchi, N. Hamadate, T. Matsuzaki, M. Sakanashi, J. Nakasone, T. Uchida, K. Arakaki, H. Kubota, S. Ishiuchi, H. Masuzaki, K. Sugahara, Y. Ohya, M. Sakanashi, M. Tsutsui. Increasing Dihydrobiopterin Causes Dysfunction of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Rats In Vivo. *Am. J. Physiol. (Heart and Circulatory Physiology)* 2011; 301: H721-H729. (A)
- OI11009: K. Hotta, T. Kitamoto, S. Mizusawa, T. Matsuo, Y. Nakata, H. Hyogo, H. Ochi, S. Kamohara, N. Miyatake, N. Itoh, I. Mineo, J. Wada, M. Yoneda, A. Nakajima, T. Funahashi, S. Miyazaki, K. Tokunaga, H. Masuzaki, T. Ueno, K. Hamaguchi, K. Yamada, T. Hanafusa, S. Oikawa, H. Yoshimatsu, T. Sakata, K. Tanaka, Y. Matsuzawa, K. Nakao, A. Sekine. Computed Tomography Analysis of the Association between the SH2B1 rs 7498665 Single-Nucleotide Polymorphism and Visceral Fat Area. *J Hum Genet* 2011; 56: 716-719. (A)
- OD11001: 友寄毅昭, 親川幸信, 佐藤志恒, 益崎裕章: エコーガイド下腋窩静脈アプローチ中心静脈穿刺のまれな合併症. *琉球医学会誌*, 30: 47-48, 2011. (B)
- OD11002: 小宮一郎, 平良 伸一郎, 友寄毅昭, 池間朋己, 益崎裕章: 血液悪性疾患と脂質代謝異常 低HDL-C血症合併の検討. *琉球医学会誌*, 30: 13-19, 2011. (B)

OD11003: 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 平良 伸一郎, 新川葉子, 伊波 多賀子, 神谷乗史, 大石 麻衣子, 西原 智恵子, 糸数ちえみ, 山川 研, 池間朋己, 益崎裕章: 沖縄県における DPP-4 阻害薬の使用状況とインクレチン医療の今後の展望(2011 年度調査). 沖縄県医師会報, 47: 95-99, 2011. (B)

症 例 報 告

CD11001: 大山泰司, 友寄毅昭, 奥平 多恵子, 仲地 佐和子, 益崎裕章: ラスブリカーゼにより救命できた悪性リンパ腫に合併した腫瘍崩壊症候群の一例. 沖縄医学会雑誌(沖縄県医師会), 50: 27-29, 2011. (B)

CD11002: 砂川智子, 外間惟夫, 益崎裕章, 宇野 司: 夜間低血糖の評価と治療最適化に持続血糖モニターが有効であった症例. 月刊薬事(じほう), 53: 156, 2011. (B)

CD11003: 中山良朗, 伊波 多賀子, 池間朋己, 益崎裕章: 症例検討: 高度インスリン抵抗性と特徴的な脂肪分布の異常から脂肪萎縮性糖尿病が疑われた 1 例. The Lipid, 22: 432-435, 2011. (B)

CD11004: 山川 研, 島袋充生, 比嘉盛丈, 島袋 毅, 田仲秀明, 益崎裕章: テルミサルタン内服に寄り降圧とともに内臓脂肪面積減少と糖代謝改善が得られた症例. Therapeutic Research, 32: 405-409, 2011. (B)

総 説

RD11001: 益崎裕章: 細胞内グルココルチコイド活性化酵素を標的とした治療の展望. 日本臨床増刊号 1 メタボリックシンドローム(第 2 版): 基礎・臨床の最新知見, 69: 711-715, 2011. (B)

RD11002: 益崎裕章: 肥満脂肪細胞における 11β -HSD1 活性の増大. 日本臨床増刊号 1 メタボリックシンドローム(第 2 版): 基礎・臨床の最新知見, 69: 216-220, 2011. (B)

RD11003: 荒井宏司, 南部拓央, 泰江 慎太郎, 益崎裕章, 中尾一和: アドレノメジュリン. 日本臨床増刊 肥満症(第 2 版)-基礎・臨床研究の進歩-, 346-350, 2011. (B)

RD11004: 小塚 智沙代, 屋比久 浩市, 山川 研, 比嘉盛丈, 島袋充生, 益崎裕章: 肥満の脂肪組織における炎症: 血管医学, 12: 23-29, 2011. (B)

RD11005: 益崎裕章, 平良 伸一郎, 島袋充生: 肥満感受性と脂肪組織のコルチゾール活性化. 特集: 日常的な健康問題における CRF-ACTH-コルチゾール系の重要性. 内分泌・糖尿病・代謝内科, 32: 255-260, 2011. (B)

RD11006: 益崎裕章, 植田 玲, 島袋充生: 酵素, 11β -HSD1 を介した糖・脂質代謝異常への介入: 脂肪組織機能異常に対する治療介入の意義と展望. 糖尿病, 54: 172-174, 2011. (B)

RD11007: 益崎裕章, 比嘉盛丈, 山川 研: これからの糖尿病薬物治療, 求められる理念: 予防の観点から. 月刊 Mebio, 28: 91-97, 2011. (B)

RD11008: 島袋充生, 山川 研, 益崎裕章: 海外文献紹介: 代謝領域. Angiology Frontier, 10: 76-77, 2011. (B)

RD11009: 益崎裕章: 肥満症の内分泌学的解析. 日本内科学会雑誌, 100: 95, 2011. (B)

RD11010: 島袋充生, 山川 研, 益崎裕章, 佐田政隆: 食後高血糖と血管内皮機能. 月刊 糖尿病, 3: 39-46, 2011. (B)

RD11011: 島袋充生, 山川 研, 益崎裕章, 佐田政隆: 肥満症と異所性脂肪, 脂肪毒性. 日本内科学会雑誌(特集 肥満症: 診断と治療の進歩), 100: 983-988, 2011. (B)

RD11012: 益崎裕章, 平良 伸一郎, 池間朋己: 日常臨床における脂質異常症の取り組み: 最近の考え方. 沖縄 (B)

県医師会報, 47: 788-793, 2011.

- RD11013: 益崎裕章, 池間朋己, 山川 研, 植田 玲, 島袋充生: 糖尿病合併高血圧患者への対策: ハイリスク患者へのアプローチ. Heart View, 15: 110-112, 2011. (B)
- RD11014: 益崎裕章, 平良 伸一郎, 池間朋己, 山川 研, 島袋充生: 【メタボリックシンドロームの最新知見】(PART2)メタボリックシンドローム 肥満症診療における最近のトピックス 特集: メタボリックシンドロームの最新知見. Cardiovascular Frontier, 2: 316-324, 2011. (B)
- RD11015: 益崎裕章, 山川 研, 小塚 智沙代: リスクファクター としての高尿酸血症の治療・管理: メタボリックシンドローム. 月刊Mebio, 28: 78-86, 2011. (B)
- RD11016: 益崎裕章, 山川 研, 池間朋己: 肥満・メタボリックシンドロームと尿酸 特集: 生活習慣病における尿酸の関わり. Medicament News, 2060: 21-22, 2011. (B)
- RD11017: 益崎裕章: メタボリックシンドロームの新知見と未来展望: 未病からの介入へ. メディカル・ビューポイント, 32: 1, 2011. (B)
- RD11018: 益崎裕章: 糖尿病性腎症合併高血圧におけるアルドステロンブロックの意義を考える(第5回) 糖尿病性腎症合併高血圧の夜間高血圧管理におけるアルドステロンブロッカーの有用性. 月刊糖尿病, 3: 9-12, 2011. (B)
- RD11019: 友寄毅昭, 仲地 佐和子, 西田紀子, 奥平 多恵子, 百名伸之, 益崎裕章: 発作性 夜間ヘモグロビン尿症. 沖縄県医師会報, 47: 1151-1155, 2011. (B)
- RD11020: 益崎裕章: あなたの脂肪を希望に変えるヒント: 最新医学が解き明かすメタボ・糖尿病の病態. 共済エグザミネーター通信(JA 共済 医学研究会), 29: 1-18, 2011. (B)
- RD11021: 益崎裕章: 日本屈指のメタボ県・沖縄を健康“愛”ランドへ-脂肪を希望に換えるプロジェクト! 琉球大学医学部が取り組む健康長寿社会復興のための先進的取り組み-. 琉大ニュースレター 9月号, 12: 2-3, 2011. (B)
- RD11022: 島袋充生, 塩田あすか, 山川 研, 益崎裕章, 佐田政隆: 海外文献紹介: 2型糖尿病における代謝因子, 脂肪細胞, PAI-1 レベル Look AHEAD 試験. Angiology Frontier, 10: 68-69, 2011. (B)
- RD11023: 小宮一郎, 平良 伸一郎, 友寄毅昭, 池間朋己, 益崎裕章: 悪性腫瘍に伴う脂質代謝異常. 日本体質医学会雑誌, 73: 98-105, 2011. (B)
- RD11024: 島袋充生, 山川 研, 比嘉盛丈, 屋比久 浩市, 平良 伸一郎, 植田 玲, 小塚 智沙代, 益崎裕章: 沖縄における高インスリン血症・インスリン抵抗性症候群の実態 異所性脂肪蓄積と脂肪酸シグナルのかかわり. Therapeutic Research, 32: 710-714, 2011. (B)
- RD11025: 山川 研, 島袋充生, 益崎裕章: 【最近話題の脂肪酸に強くなる】脂肪酸受容体とは? 脂肪酸の受容体と糖尿病との関係について教えてください. Q&A でわかる肥満と糖尿病, 10: 877, 2011. (B)
- RD11026: 益崎裕章: 【動脈硬化性疾患-新たな戦略】メタボリックシンドロームの Strategy 「内臓脂肪型肥満」病態解明の鍵を握る 11 β -HSD1 とその特異的阻害薬への期待. 循環 plus, 11: 2-6, 2011. (B)

国内学会発表

- PD11001: 益崎裕章: 肥満症の内分泌学的解析. 平成 23 年度日本内科学会学術総会 教育講演 講演要旨 日本内科学会雑誌, 100: 2638-2645, 2011.

- PD11002: 益崎裕章: 特別講演: ライフスタイル・食習慣からメタボリックシンドローム予防を考える. 第 12 回九州予防医学研究会学術大会 福祉社会の実現を目指して: アンチエイジングのすすめ, 沖縄, 2011. 2. 11.
- PD11003: 益崎裕章: 教育講演: CDE Lecture 3: 糖尿病療養指導に必要な知識 1: 食習慣・ライフスタイルとメタボリックシンドローム. 第 45 回糖尿病学の進歩(日本糖尿病学会), 沖縄, 2011. 2. 18.
- PD11004: 益崎裕章: 教育講演: 内分泌からみたメタボリックシンドローム. 第 11 回日本内分泌学会 関東甲信越支部学術集会(日本内分泌学会), 横浜, 2011. 3. 5.
- PD11005: 益崎裕章: 教育講演 5: 肥満とメタボリックシンドローム. 第 84 回日本内分泌学会学術総会・教育講演, 兵庫, 2011. 4. 21.
- PD11006: 益崎裕章: ランチョンセミナー21: メタボ時代における高血圧治療の新たな展開: 内臓脂肪蓄積型高血圧: エクスパティーズと治療戦略. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 北海道, 2011. 5. 20.
- PD11007: 益崎裕章: ランチョンセミナー2: 尿酸代謝とメタボリックシンドローム: 新しい知見と集積するエビデンス. 第 32 回日本肥満学会 共催セミナー, 兵庫, 2011. 9. 23.
- PD11008: 益崎裕章: 現代沖縄型 食・ライフスタイルがもたらす食の嗜好性変化のメカニズム. 第 32 回日本肥満学会 シンポジウム 9, 兵庫, 2011. 9. 24.
- PD11009: 益崎裕章: メタボリック症候群と大血管障害. 第 49 回日本糖尿病学会九州地方会 シンポジウム 1: 糖尿病合併症の克服を目指して: 基礎から臨床へ, 福岡, 2011. 10. 14.
- PD11010: 益崎裕章: ランチョンセミナー: あなたの脂肪を希望に変えるヒント: 日本屈指の肥満県・糖尿病県, 沖縄に健康長寿を復興させる私達の新しい取り組み. 第 53 回全日本病院学会年次学術集会, 沖縄, 2011. 10. 29.
- PD11011: 益崎裕章: 招待講演 13 メタボリックシンドロームの分子メカニズム: あなたの脂肪を希望に換えるヒント. 日本臨床麻酔学会第 31 回大会, 沖縄, 2011. 11. 4.
- PD11012: 益崎裕章: イブニング・セミナー: あなたの脂肪を希望に換えるヒント肥満症の内分泌学的解析. 第 11 回日本内分泌学会 北陸支部 学術講演会, 富山, 2011. 1. 5.
- PD11013: 益崎裕章: 教育講演 6: 肥満症の内分泌学的解析. 第 108 回日本内科学会講演会, 神奈川, 2011. 11. 13.
- PD11014: 益崎裕章: メタボリックシンドロームにおける肝臓の役割: 内分泌学からのアプローチ. 第 39 回日本肝臓学会西部会 特別企画講演会: 肝臓と他臓器とのクロストーク, 岡山, 2011. 12. 9.
- PD11015: 益崎裕章: 食とライフスタイルからメタボリックシンドロームを考える. 第 45 回日本内科学会 関東支部 生涯教育講演会, 東京, 2011. 12. 10.
- PD11016: 益崎裕章: 講演: 肥満と生活習慣病. 第 3 回睡眠健康市民フォーラム, 沖縄, 2011. 3. 12.
- PD11017: 益崎裕章: 特別講演: 糖尿病 治療薬は怖くない! インスリン療法・経口糖尿病薬の上手な活かし方. 薬剤師のための糖尿病プログラム 2011(日本糖尿病療養指導士認定更新のための研修会), 沖縄, 2011. 3. 18.
- PD11018: 益崎裕章: 特別講演: 健康長寿の秘訣: 最近の医学の進歩を踏まえて. 平成 23 年度琉球大学医学部 御遺体献体の会 できご会総会, 沖縄, 2011. 5. 21.

- PD11019: 益崎裕章: 特別講演: 尿酸代謝とメタボリックシンドローム: 新しい知見と集積するエヴィデンス 第7回埼玉高尿酸血症・代謝疾患フォーラム, 埼玉, 2011.6.2.
- PD11020: 益崎裕章: 特別講演: QOL(質の高い人生)を目指す新しい分子医学: 琉球大学第二内科が推進する分子栄養学・ヘルシー・エイジング研究. 第1回琉球大学医学部第二内科同門会主催講演会, 沖縄, 2011.6.4.
- PD11021: 益崎裕章: 特別講演: 食の嗜好性をめぐる新しいメカニズム: 糖尿病・肥満症診療へのインサイト・フォーサイト. 第19回糖・脂質代謝研究会, 静岡, 2011.6.9.
- PD11022: 益崎裕章: 講演: PPAR γ 活性化によるクリニカルベネフィット. Hypertension Meeting 2011 講演会, 大阪, 2011.6.12.
- PD11023: 益崎裕章: 特別講演: メタボリックシンドローム診療の新しい視点: 尿酸代謝異常をめぐる最近の話題. 第7回肥満リスクを考える会: 残された血管リスクとその治療戦略, 愛知, 2011.6.25.
- PD11024: 益崎裕章: 講演: PPAR γ 活性化によるクリニカルベネフィット. Hypertension Meeting 2011 講演会, 兵庫, 2011.6.26.
- PD11025: 益崎裕章: 特別講演: 生活習慣病における新しい治療展開: 糖尿病・高尿酸血症を中心に. 沖縄県北部地区学術講演会, 沖縄, 2011.7.14.
- PD11026: 益崎裕章: 特別講演: あなたの脂肪を希望に変えるヒント: 最新医学が解き明かすメタボ・糖尿病の病態. 第48回JA共済医学研究会講演会, 沖縄, 2011.7.16.
- PD11027: 益崎裕章: 特別講演: 尿酸代謝とメタボリックシンドローム: 新しい知見と集積するエヴィデンス. 尿酸・代謝フォーラム 2011 講演会, 千葉, 2011.7.28.
- PD11028: 益崎裕章: 招待講演: 内分泌からみたメタボリックシンドローム. 第9回世田谷 ENDO フォーラム, 東京, 2011.8.18.
- PD11029: 益崎裕章: 特別講演: 尿酸代謝とメタボリックシンドローム: 新しい知見と集積するエヴィデンス 講演会: 高尿酸血症・痛風治療の新しい時代を切り拓く, 兵庫, 2011.8.27.
- PD11030: 益崎裕章: 特別講演: メトフォルミンの多面的な作用: メタボ型糖尿病治療の新展開. 糖尿病治療学術講演会: 日本医師会生涯教育指定講座, 沖縄, 2011.9.1.
- PD11031: 益崎裕章: 特別講演: 肥満症の捉え方と臨床のトピックス. 骨・脂質・血管連関研究会, 大阪, 2011.9.10.
- PD11032: 益崎裕章: 特別講演: 食の嗜好性をめぐる新しい分子メカニズム: 糖尿病・肥満症診療へのヒント. 第5回糖尿病と高血圧を考える会, 和歌山, 2011.10.5.
- PD11033: 益崎裕章: 特別講演: メタボリックシンドロームにおける肝臓の役割: 最近の話題と日常臨床におけるヒント. 第33回IFN治療研究会, 広島, 2011.10.7.
- PD11034: 益崎裕章: 講演: 糖尿病と賢く付き合うコツ: 連続血糖モニター装置(CGM)が教えてくれること. 第47回全国糖尿病週間 沖縄県市民公開講座, 沖縄, 2011.10.22.
- PD11035: 益崎裕章: 特別講演: 食の嗜好性をめぐる分子メカニズム: あなたの脂肪を希望に変えるヒント. 第12回大阪動脈硬化性疾患フォーラム, 大阪, 2011.10.27.

- PD11036: 益崎裕章: 講演: 進化内分泌学からバソプレッシンの臨床的意義を探る. 学術講演会: バソプレッシンと心不全, 沖縄, 2011. 11. 11.
- PD11037: 益崎裕章: 講演 2: 糖尿病と肥満: 食と運動の最新医学から学ぶこと. 平成 23 年度糖尿病予防キャンペーン 西日本地区講演会 in 沖縄, 沖縄, 2011. 11. 20.
- PD11038: 益崎裕章: メタボローム解析の技術確立とヒト吸収効率の研究・沖縄長寿・肥満家系の調査と疫学ゲノム解析の研究. 知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業 平成 23 年度 第 1 回研究推進委員会講演会, 沖縄, 2011. 11. 22.
- PD11039: 益崎裕章: 生活習慣病の看護・療養指導: 最近のトピックス. 沖縄県看護協会 生涯教育講演会, 沖縄, 2011. 12. 3.
- PD11040: 益崎裕章: 食の乱れが病気を作り出すメカニズムから食育・栄養指導の重要性を考える. 平成 23 年度日本臨床栄養士研究会講演会, 沖縄, 2011. 12. 17.
- PD11041: 益崎裕章: 食の嗜好性に関わる新しい脳内メカニズム解明と肥満症に対する医学応用. 知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業 シンポジウム, 沖縄, 2011. 12. 20.
- PD11042: 益崎裕章, 屋比久 浩市, 小塚 智沙代, 砂川澄人, 植田 玲, 平良 伸一郎, 比嘉盛丈, 山川 研, 田仲秀明, 島袋充生, 柳田充弘: 肥満症の規定因子 栄養・生活習慣と民族・遺伝子 現代沖縄型食・ライフスタイルがもたらす食の嗜好性変化のメカニズム. 肥満研究, 17: 116, 2011.
- PD11043: 益崎裕章, 島袋充生, 山川 研, 屋比久浩市, 池間朋己, 比嘉盛丈: 肥満糖尿病の病態 沖縄クライシスの現場からの考察. 糖尿病, 54: 510, 2011.
- PD11044: 益崎裕章, 植田 玲, 平良伸一郎: 糖尿病療養指導に必要な知識 食習慣, ライフスタイルとメタボリックシンドローム. 糖尿病の療養指導: 糖尿病学の進歩, 45: 11, 2011.
- PD11045: 山川 研, 島袋充生, 比嘉盛丈, 田仲秀明, 島袋 毅, 益崎裕章: ピタバスタチン, アトルバスタチンの 2 型糖尿病脂質プロファイルに及ぼす効果の違い. 糖尿病, 54: S-254, 2011.
- PD11046: 屋比久 浩市, 大城 譲, 砂川澄人, 小塚智沙代, 平良伸一郎, 植田 玲, 仲本桂子, 岩渕敬子, 與那覇 恵, 山川 研, 比嘉盛丈, 島袋充生, 益崎裕章: 若齢期マウスに対する人工甘味料給餌によるレプチン抵抗性獲得と高尿酸血症の誘導. メタボリックシンドローム, 7: 26-30, 2011.
- PD11047: 平良 伸一郎, 島袋充生, 比嘉盛丈, 屋比久 浩市, 植田 玲, 山川 研, 仲村英昭, 難波豊隆, 久場 絵里子, 砂川澄人, 神谷乗史, 伊波 多賀子, 池間朋己, 益崎裕章: 異所性脂肪蓄積の糖脂質代謝に及ぼす影響 腹部 CT を用いた新規評価. 日本内分泌学会雑誌, 87: 325, 2011.
- PD11048: 仲地 佐和子, 難波 多恵子, 友寄毅昭, 比嘉敏夫, 益崎裕章: 銅欠乏性貧血の 3 例. 第 295 回九州地方会誌, 60, 2011.
- PD11049: 仲地 佐和子, 友寄毅昭, 平良直也, 益崎裕章, 百名伸之: 治療に難渋した副腎原発悪性リンパ腫の 2 例. 臨床血液, 52: 1364, 2011.
- PD11050: 平良 伸一郎, 島袋充生, 比嘉盛丈, 屋比久 浩市, 植田 玲, 山川 研, 仲村英昭, 難波豊隆, 河本 絵里子, 中山良朗, 砂川澄人, 神谷乗史, 伊波 多賀子, 池間朋己, 益崎裕章: 生活習慣改善および薬剤介入が異所性脂肪蓄積, 糖脂質代謝に及ぼす影響. 糖尿病, 54: S-355, 2011.
- PD11051: 植田 玲, 仲村英昭, 難波豊隆, 久場 絵里子, 中山良朗, 砂川澄人, 伊波 多賀子, 神谷乗史, 平良 伸一郎, 新川葉子, 屋比久 浩市, 山川 研, 池間朋己, 島袋充生, 益崎裕章: CGM による食後血糖モ

ニターを活用した糖尿病治療薬最適化の試み. 糖尿病, 54: S-341, 2011.

- PD11052: 砂川澄人, 中山良朗, 伊波 多賀子, 池間朋己, 益崎裕章, 上江洌 良尚: 当初抑うつ症と診断されていた多腺性自己免疫症候群 2 型 (Schmidt 症候群) の一例. 沖縄医学会雑誌, 50: 90, 2011.
- PD11053: 砂川澄人, 河本 絵里子, 中山良朗, 植田 玲, 伊波 多賀子, 平良 伸一郎, 屋比久 浩市, 池間朋己, 山川研, 島袋充生, 益崎裕章: 著明な高インスリン血症と異所性脂肪蓄積を伴った肥満 2 型糖尿病の一例. 糖尿病, 54: S-376, 2011.
- PD11054: 中山良朗, 伊波 多賀子, 仲村英昭, 神谷乗史, 平良 伸一郎, 屋比久 浩市, 池間朋己, 幸喜 毅, 島袋充生, 小宮一郎, 益崎裕章: 血糖コントロールの動機付けに CGM が有効であった 1 例. 糖尿病, 54: 551, 2011.
- PD11055: 中山良朗, 植田 玲, 伊波 多賀子, 仲村英昭, 久場 絵里子, 砂川澄人, 神谷乗史, 平良 伸一郎, 池間朋己, 島袋充生, 益崎裕章: 後頭部深在性膿皮症を契機に糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) を発症した 2 型糖尿病の 1 例. 糖尿病, 54: S-374, 2011.
- PD11056: 中山良朗, 植田 玲, 伊波 多賀子, 仲村英昭, 難波豊隆, 久場 絵里子, 砂川澄人, 神谷乗史, 平良 伸一郎, 池間朋己, 山川 研, 島袋充生, 益崎裕章: 脳腫瘍術後 30 年で汎下垂体機能低下症と診断された 1 例. 日本内分泌学会雑誌, 87: 363, 2011.
- PD11057: 難波豊隆: 低血糖発作を契機にインスリンノーマと診断され, 局在診断に選択的動脈刺激静脈サンプリング (ASVS) を要した 1 例. 日本内分泌学会雑誌, 87: 328, 2011.
- PD11058: 仲村英昭, 中山良朗, 伊波 多賀子, 宮良あやこ, 難波豊隆, 久場 絵里子, 砂川澄人, 植田 玲, 神谷乗史, 平良 伸一郎, 池間朋己, 小宮一郎, 菱沼 昭, 益崎裕章: 遺伝子変異 (Gln692Ter) の地域集積性が示唆されたサイログロブリン遺伝子異常症の一例. 日本内分泌学会雑誌, 87: 309, 2011.
- PD11059: 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田 玲, 伊波 多賀子, 平良 伸一郎, 屋比久 浩市, 池間朋己, 山川 研, 屋良さとみ, 益崎裕章: カテコラミン高値を契機に睡眠時無呼吸症候群と診断した一例. 沖縄医学会雑誌, 50: 184, 2011.
- PD11060: 小塚 智沙代, 屋比久 浩市, 砂川澄人, 植田 玲, 平良 伸一郎, 比嘉盛丈, 山川 研, 島袋充生, 益崎裕章: 視床下部小胞体ストレス抑制を介した玄米による新規糖尿病予防メカニズム. 高尿酸血症・メタボリックシンドロームリサーチフォーラム 第 7 回研究集会, 大阪, 2011. 7. 30.
- PD11061: 小塚 智沙代, 屋比久 浩市, 砂川澄人, 植田 玲, 平良 伸一郎, 比嘉盛丈, 山川 研, 島袋充生, 益崎裕章: 視床下部小胞体ストレス抑制を介した玄米による新規肥満症改善効果. 第 32 回日本肥満学会. 肥満研究, 17: 165, 2011.
- PD11062: 小塚 智沙代, 屋比久 浩市, 砂川澄人, 植田 玲, 平良 伸一郎, 比嘉盛丈, 山川研, 池間朋己, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米は視床下部の小胞体ストレスを抑制し, 高脂肪食の嗜好性を軽減する. 第 49 回日本糖尿病学会九州地方会, 福岡, 2011. 10. 14.
- PD11063: 小塚 智沙代, 屋比久 浩市, 砂川澄人, 植田 玲, 平良 伸一郎, 比嘉盛丈, 山川 研, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米は視床下部の小胞体ストレスを抑制し, 高脂肪食の嗜好性を軽減する. 第 23 回分子糖尿病学シンポジウム, 熊本, 2011. 11. 26.
- PD11064: 大山泰司, 友寄毅昭, 奥平 多恵子, 仲地 佐和子, 益崎裕章: ラスブリカーゼにより救命できた悪性リンパ腫に合併した腫瘍崩壊症候群の 1 例. 沖縄医学会雑誌, 50: 86, 2011.
- PD11065: 小宮一郎, 平良 伸一郎, 友寄毅昭, 池間朋己, 益崎裕章: 悪性リンパ腫および成人 T 細胞性白血病

リンパ腫に伴う低 HDL-C 血症および低 LDL-C 血症の検討. 日本体質医学会雑誌, 73: 147, 2011.

PD11066: 比嘉盛丈, 新垣 桂, 當眞 武, 高良正樹, 山川いずみ, 大城道子, 平良 伸一郎, 植田 玲, 屋比久浩市, 山川 研, 島袋充生, 益崎裕章: サブクリニカル・クッシング病による不安障害に対してカベルゴリンの内服が有効であった三例の高齢者. 日本内分泌学会雑誌, 87: 301, 2011.

PD11067: 島袋充生, 比嘉盛丈, 城間理恵, 山川 研, 屋比久 浩市, 益崎裕章: 高尿酸血症と血管内皮機能障害 内臓肥満症およびインスリン抵抗性との連関. メタボリックシンドローム, 7: 5-7, 2011.

その他の刊行物

MD11001: 神田善伸, 須永眞司, 友寄毅昭, 白石吉彦: 血液疾患診療の病診連携, 病々連携. Medicina, 48: 1810-1820, 2011.

A. 研究課題の概要

1. 日本における輸入感染症としてのリーシュマニア症の分子生物学的診断・治療

琉球大学皮膚科学教室は前任の野中薫雄教授の時代より一貫してリーシュマニア症の診断と治療についての研究を行ってきた。

世界保健機構 (WHO) はリーシュマニア症を neglected tropical disease (NTD) のひとつにあげている。リーシュマニア症患者は88国に分布し、3億5千万人が感染の危険にさらされており、現在1,200万人の患者がおり、毎年200万人の新患が発症していると報告している。WHOはリーシュマニア症をNTDの重要な疾患と位置づけ、その対策を押し進めている。しかし、リーシュマニア症は世界的規模で分布する疾患であるにも関わらず先進国、特に日本の臨床医には関心が持たれていない。

リーシュマニア症は吸血昆虫のサシチョウバエによって媒介される。サシチョウバエが吸血する時にサシチョウバエの消化管に存在するリーシュマニア原虫がヒト皮膚に感染し、皮膚に丘疹、潰瘍を形成する。リーシュマニア症の原因原虫は約20種あり、各々の原虫種と臨床病型が対応することが特徴である。臨床病型は、*L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana* などによる皮膚型、*L. braziliensis*, *L. panamensis* などによる粘膜皮膚型、*L. donovani*, *L. chagasi* による内臓型リーシュマニア症に分類されている。このことは、原因原虫種を同定しないと治療方針の決定、予後の推定が困難であることを意味する。そのため我々は原因原虫種の同定が必須と考え、日本全国から郵送された検体を原虫の maxicircle cytochrome *b* 遺伝子に consensus primer を設定し、PCR で増幅後塩基配列を決定することによって原因原虫種を同定している。ちなみに、我々が作成した primer は非病原性、病原性リーシュマニア原虫を問わず全ての原虫種を同定できることを示した (Asato Y et al, *Exp Parasitol.* 2009;121:352)。

1999年から2011年までの日本国内での症例はすべて皮膚型リーシュマニア症13例であり、流行地で罹患した日本人が7例で、6例が日系外国人であった。罹患地域は中南米9例、アフガニスタンとカタールで感染した中東アジアの2例、スーダンとブルキナファソでの感染例2例があった。それらの症例のなかで粘膜皮膚型の発症原因虫となる *L. braziliensis* 3例が含まれており、嚴重な経過観察を要する。なお昨年度の2010年ブルキナファソでの感染例では原因原虫を *L. major* と同定した。その症例は日本で初めてリポゾーマルアンフォテリシンBに投与がなされ、同薬剤の効果が認められた症例であった。

今後も日本におけるリーシュマニア症の依頼臨床検体の分子生物学的同定を行っていきたいと考えている。

現在、当教室は高知大学医学部寄生虫学教室、北海道大学大学院獣医学研究科動物疾病制御学講座寄生虫学教室との共同研究を行っているが、今後も同様にリーシュマニア症の研究を押し進めていきたいと考えている。

2. 海洋危険生物の皮膚障害についての臨床的研究

沖縄県は四方が海に囲まれており、また観光立県であることから海のレジャーを楽しむ人々が多いことが特徴である。沖縄県衛生環境研究所の平成22年度の報告によると、海洋危険生物による被害者は県内在住者が60%、沖縄県外在住者が40%であり、北海道から鹿児島までのほぼ全ての都道府県の観光客の被害があることがわかる。2010年度の海洋危険生物被害の内訳は、届けでのあった総数は250例であり、その約60%が刺胞動物によるもので、特にハブクラゲ被害が圧倒的多数を占めている。

海洋危険生物の治療方法は確立されたものではなく、現在各臨床医が経験的に刺症患者の治療を行っているのが現状である。その理由は加害生物の海洋危険生物は非常に多彩で、単純に刺す生物から刺傷をもつものなど様々であることや主な毎成分が不明なことが多いことによると思われる。

当教室は加害動物の毒器官の微細構造や刺傷部位の病理組織学的変化を解析しており、最終的なゴールは海洋危険生物による皮膚障害の治療方法をめざしている。

3. 沖縄に多発する頭部血管肉腫の原因病原体・ウイルスの探索

沖縄・宮古島地方では、ウイルスがその発症に関与すると考えられる特徴的な幾つかの皮膚腫瘍・悪性腫瘍の発症率が世界的にも顕著に高い。

1つにはよく知られた成人T細胞白血病ウイルス (HTLV-1) による皮膚型の成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATL) が挙げられる。九州南部、特に沖縄地方には HTLV 1 抗体陽性率、即ち既感染者が特に多い。

2つめの特徴として、カポシ肉腫と悪性血管内皮細胞肉腫 (血管肉腫) という、他地域では極めて稀な2つの血管性・リンパ管性の腫瘍の発症率が、非常に高いことが挙げられる。近年の HIV 依存性のカポシ肉腫にせよ、沖縄県に多い高齢者の古典型のカポシ肉腫にせよ、カポシ肉腫各型の発症にはヒトヘルペス 8 型 (HHV8) ウイルスの関与が知られている。沖縄県、特にカポシ肉腫の好発地域である宮古島での HHV8 への感染率に関しては現在、宮古島での血清学的な調査を準備中である。

今回の研究課題としている、悪性血管内皮細胞肉腫 (血管肉腫) には、HHV8 の感染は病因としては関与せず、その病因となるウイルス・病原体の存在は全く同定されていない。この悪性血管内皮細胞肉腫 (血管肉腫) は、高齢者の額部・頭部に小さな紫斑・皮下出血斑として発症し、数週から数ヶ月の経過で結節化・潰瘍化し、急速に拡大し顔貌を破壊すると共に、肺転移を頻発し肺や局所からの出血により死に至る。皮膚腫瘍、さらにはヒトの固形腫瘍の中でも最も悪性度が高く、現代医療でも手の施す

すべのない腫瘍である。

他地域との比較を念頭に置いた疫学的な解析として、当教室の近年の臨床情報を取りまとめている最中であるが、日常の臨床上の印象では、沖縄県以外の大学病院皮膚科においては、その新規患者は紹介を含め1年に1人程度であるが、琉球大学においては、1-2ヶ月に1人ほどの新規発症患者の診断・治療に当たっている。しかしながら診断確定後の平均生存日数は2年に及ばない。

この偏った地域発症性と、高齢者に多中心的に急速に発症する経過より、血管肉腫の発症に直接寄与する発癌ウイルスの存在を強く考える。本課題では、血管肉腫の原因ウイルス・外来性遺伝子の断片を発見し病態への糸口をつかみ、将来の診断法や治療法の開発にまで発展させたい。

この血管肉腫の原因究明のため、現在、倫理委員会の承認のもと、血管肉腫患者や疾患コントロールとしてのカポシ肉腫の組織を用い、

- 1: PCRによるヘルペスウイルス近縁群の探索
- 2: ゲノム上でのサブトラクションによるスクリーニング
- 3: cDNA サブトラクションによるスクリーニング
- 4: その他の手法による解析などを、順次用意し探索を進めている。

しかしながら、ウイルスを念頭に置いたスクリーニングに当たっては、想定される標的が、DNAウイルス、RNAウイルス、レトロ・ウイルスであるかにより、各々の手法に一長一短がある。

1: 一般にヘルペスウイルス一群は血管指向性が強い高腫瘍性ウイルスであることも知られている。まずこの血管肉腫の発症誘因の可能性として、ヘルペスウイルス全般のDNAを増幅しうる degenerate タイプのプライマーを数種用意し、多様なアニール温度、塩濃度の条件下で数人の血管肉腫患者の組織 DNAPCR による遺伝子増幅を行った。しかし HHV 8 を含め既知ヘルペスウイルスは全く増幅されず、新規ヘルペスウイルス群に関連する遺伝子の増幅も、数例の血管肉腫の組織遺伝子よりは検出されなかった。一方、疾患コントロールであるカポシ肉腫の腫瘍組織からは HHV8 ウイルス断片が容易に増幅・検出された。

2: ゲノム上でのサブトラクションによるスクリーニング:

ゲノム上での DNA サブトラクションクローニングは、RNA (cDNA) サブトラクションよりは遙かに困難であることは知られているが、最近では別種の皮膚腫瘍であるメルケル腫瘍において完遂され、その原因ウイルスであるメルケル細胞ポリオーマウイルス (MCV) が同定されている。

従来のゲノムサブトラクション法に若干の改良を加え解析を行っている。

具体的なゲノムサブトラクション法としては、新規血管肉腫患者の腫瘍組織より全 DNA を抽出する。沖縄地方からは遠い出身者の末梢血ゲノム DNA をコントロールと

して用いる。その全 DNA を 1-2 k b p に制限酵素により断片化した状態でゲノムサブトラクションを行う。比較数倍量をビオチンラベルしたコントロール遺伝子断片と、腫瘍由来 DNA を熱処理後にアニールしストレプトアビジンで沈降、上清のビオチンラベルされない DNA 分画を回収するという手法を数回繰り返す。サブトラクトされた DNA 断片に均一性の高い PCR 増幅をかけ、通常のプラスミドベクターにサブクローンしランダムに配列を決定している。この手法は DNA ウイルス、あるいは RNA ウイルスの時にのみ有効である。

3: cDNA サブトラクションによるスクリーニング:

ゲノムでのサブトラクションとともに、血管肉腫、カポシ肉腫、正常ヒト培養血管内皮細胞 (HUVEC) の組織、細胞より RNA を抽出し、型どおり cDNA 化しサブトラクションライブラリーを作製し、ランダムシーケンスによりヒトのゲノムシーケンスに合致しない遺伝子断片を選択する。現在はライブラリーの準備中である。

4. 稀少難治性角化症の病態解明と創薬に向けて

ダリエー病とヘイリー・ヘイリー病はともに、単一遺伝子の変異による優性遺伝性の難治性角化症であるが、生下時には症状は現れず、思春期以降の夏期に胸や顔面など脂漏部位 (ダリエー病) や、腋窩・股部・乳房下などの間擦部位 (ヘイリー・ヘイリー病) など、それぞれ特有の皮膚の部分に、角化性の丘疹やびらん・潰瘍などの醜形や悪臭として発症する。

近年の分子遺伝学の成果により、この2つの疾患の原因遺伝子 (ATP2A2, ATP2C1) が同定され、表皮角化細胞の小胞体あるいはゴルジ体に機能するカルシウムポンプである SERCA2b, SPCA1 蛋白の正常な蛋白量が、健常人に比べ半分近くに低下していることが、発症の原因であることが理解された。この発症機序はハプロ・インサフィシエンシーと呼ばれ、健常人の半分のみに低下したカルシウムポンプ蛋白の発現量では、正常な角化プロセスの制御ができずに異常な角化が亢進し、角化細胞の異常角化やデスモソームでの脆弱な細胞間接着を引き起こし、特有の皮膚症を発病すると考えられる。

この発症機序の理解に基づき、各々の疾患の原因遺伝子の表皮角化細胞での発現をより亢進し、患者皮膚の SERCA2b・SPCA1 蛋白の発現を変異体、正常蛋白ともに2倍近くに増加し、その結果、正常に機能する野生型カルシウムポンプの蛋白量を健常人の量に近づけることにより、皮膚症状を改善しようと考えた。

当科の高橋健造は、これまでに *in vitro* での広範な薬剤ライブラリーの網羅的スクリーニングの探索結果、ダリエー病の病態を改善しうる可能性のある薬剤として、カンナビノイド作動薬とバニロイド作動薬の2群を発見し国内・海外の特許申請に至った。この2つの作動薬はそれぞれ表皮角化細胞に発現する固有の受容体を介し、独立した機序で働くことを見いだした。

ダリエー病とヘイリー・ヘイリー病は、夏の暑さで著明に悪化する疾患でもあり、バニロイド作動薬が温熱感

受性受容体を介し、ATP2A2 遺伝子の発現が亢進するという発見は、これら疾患の病態をより細かに理解する上でも非常に興味深い事実であり、夏の暑さの強い沖縄県にとっても重要な研究課題であると考えられる。

今回の研究課題では、バニロイド受容体である TRPV 受容体の 6 種のアイソフォームの中でどのサブタイプが皮膚における ATP2A2 遺伝子の発現の鍵となり、治療効果をもたらすのかを、siRNA や RT-PCR 法を用いて解析する。また培養状態の角化細胞とは異なる、実際の皮膚における細胞外イオン濃度での TRPV 受容体の作動温度域も観察したい。また夏期の暑さ以外に特異な臨床症状である、思春期以降の急速な発症についてもその病態を体表温度との関係を含め解明したい。また同様の角化症であるヘイリーヘイリー病での原因遺伝子 ATP2C1 の発現調節に関しても解明したい。

さらに、今回同定したカンナビノイド作動薬が、異常角化を抑制し基底層での分裂を若干抑制するなど抗角化作用を有することから、遺伝性角化症のみならず、炎症性角化症の代表疾患である尋常性乾癬での効果を確認すべく、そのモデル動物を用いた解析も進めたい。

5. 沖縄県内におけるウイルス性疣贅の HPV (Human Papillomavirus) genotype 調査

ウイルス性疣贅は皮膚科受診患者の全国調査で患者数が第 6 位と多く、日常診療上極めて身近に経験される疾患である。尋常性疣贅はその中でも、もっとも頻度の多い疾患であるが、粘膜の疣贅と比べ、皮膚の疣贅については HPV 型の疫学調査が非常に少ない。1997 年 Rübber ンや Chan らによって、尋常性疣贅からは HPV2/27/57 が検出されることが多いと報告されたが、その後特にアジアからの報告では HPV1a の検出頻度が高く、2005 年に群馬県内の検体を用いた調査でも同様の傾向が見られた。

そこで当科では沖縄県内の尋常性疣贅から検出される HPV 型が、従来の報告と一致するのか、また地域差はあるのかを解明する目的で、県内の尋常性疣贅における HPV genotype 調査を行っている。これまでの結果では検出される HPV 型は、type 1a が半数を占めていることから、やはりヨーロッパからの報告とは異なる結果になることが予想される。また頻度は低い尋常性疣贅から粘膜 high risk 型の HPV が検出されることがある。この type の HPV は Bowen 病などの皮膚腫瘍と関連することがあり、近年承認された子宮頸癌ワクチンで感染が防げる type もある。よって、尋常性疣贅からの粘膜 high risk 型の HPV 検出率をみることは、興味深い検討といえる。今後、検体数を増やして解析を行う予定である。

6. カポジ肉腫

カポジ肉腫は HHV-8 (Human herpesvirus8) によって生じる血管系腫瘍であり、古典型、アフリカ型、医原性型、AIDS 型といった臨床型で分類されることが多い。最近の日本国内ではカポジ肉腫の大部分が AIDS 型であり、非 AIDS 型カポジ肉腫は非常に稀であるが、沖縄県では琉球

大学附属病院のみでも 1987 年から 2011 年までの 25 年間で古典型カポジ肉腫 26 例、医原性(免疫抑制型)カポジ肉腫 12 例を経験している。

HHV-8 遺伝子内には多変異領域があり、K1 遺伝子内の同領域をもとに 4 つ (I/A, IV/B, II/C, III/D) の genotype に分類することができる。それぞれの genotype は世界的分布が異なることから、県内の症例で検出され HHV-8 genotype を調べることで、ウイルス伝播の経路を推測することが可能になるのではと調べを進めている。

またこれまでに当科で経験した 38 例の古典型・免疫抑制型カポジ肉腫症例のうち、17 例 (約 45%) が宮古島出身者であった。沖縄県および宮古島におけるカポジ肉腫の高発症率が HHV-8 感染率の高さに起因するのかを解明するため、現在当科では沖縄県内各地における HHV8 疫学調査を行っている。

7. 食物アレルギー疾患の診断とその基準の模索、原因物質の解明 治療抵抗性の蕁麻疹に対する新規治療法の確立

食物アレルギーは原因食物を摂取した後に免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象と定義されている。その症状は皮膚、消化器、呼吸器を含めた全身に生じる。それらのうち、食物によるアレルギー症状が生じる最も頻度が高い臓器は皮膚粘膜である。そのため、アレルギー反応が生じると高頻度に皮膚科を受診することが多い。したがって、食物アレルギー診療において皮膚科が担う役割は非常に大きい。

食物アレルギーを起こす原因を同定することは患者の治療を行うための必須事項である。一般的な即時型アレルギー検査では血液にて血中抗原特異的 IgE 抗体を調べる IgE-Capsulated hydrophilic carrier polymer Radioallergosorbent test: IgE CAP RAST 法が行われている。しかし、血中抗原特異的 IgE 抗体が陽性であっても食物アレルギーの症状が出現するとは限らないため、血液検査の結果のみによる安易な診断で食物制限を勧めることは控えるようガイドラインでも示唆されている。

血液検査以外の検査としてはプリックテストやスクラッチテスト、皮内反応テストといった皮膚を利用した検査や、実際にアレルギーの存在が疑われる食物あるいは薬剤を直接、経口的に負荷しアレルギーの有無を判定する経口内服負荷試験が挙げられる。現在の所、原因物質を特定し確定診断を得るために最も信頼性の高い検査は経口負荷試験である。

そのため当科では食物あるいは薬剤アレルギーが疑われる症例では診断のために経口負荷試験を行っている。また当科では薬剤アレルギーを有する症例に対し被疑薬以外の安全薬を確認する目的にも経口負荷試験を行っている。また、食物アレルギーの特殊型である食物依存性運動誘発アナフィラキシー (food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) の診断のためには経口負荷試験に加え運動負荷試験が必須である。

現在、2009 年度に発表された経口負荷試験のガイドラ

インは存在するが、それはあくまで小児を対象としたガイドラインであるため、成人を対象とした負荷試験のガイドラインは現在のところ存在しない。そのため、当科は生活習慣病といった小児では検討されていない合併症も考慮にいれ、独自の基準を設け 2009 年 1 月より延べ 96 人の負荷試験を行ってきた。私どもはそのように蓄積された臨床データに基づき成人における経口負荷試験のガイドラインに関して提言を行っていくことを計画している。

近年、加水分解小麦入りの外用品によって感作された小麦による食物依存性運動誘発アナフィラキシーの症例報告が相次ぎ、現在厚労省からも注意喚起がなされ、最も流通が多い「悠香®の茶の雫石鹸」は自主回収となり、社会的問題となっている。そのような社会的な背景もあり、現在、その被害者の確定診断と今後の患者さんの QOL のために専門外来を設けている。その他、大腸癌に対する治療薬の一つであるセツキシマブにより感作されたとされる牛肉アレルギーが報告され、その抗原が同定・報告されているので、その病態生理などについても追試・研究を行っている。

このように今後も新規の外用品や薬剤によるこれまで認められなかった食物アレルギーが疑われる場合はウエスタンプロット法にて原因物質の同定を行うため精力的に研究を進めている。さらに治療抵抗性・難治性の蕁麻疹を有する症例のうち、自己汗に対するアレルギーが認められる場合、共同研究機関である広島大学皮膚科(主任:秀道広教授)と共同で自己汗による減感作療法の有用性に関する臨床研究を行っている(広島大学倫理委員会第 226 号・琉球大学倫理委員会第 380 号)。本研究により自己汗による減感作療法の有用性が証明されれば、現在、既存の治療に抵抗性の蕁麻疹患者に新しい治療法を提供することが期待される。

8. 沖縄におけるハンセン病

日本におけるハンセン病の新患は、年間10例以下となっている。そのうち、日本人は0-2例であり、ほとんどが沖縄からの報告である。琉球大学医学部附属病院(琉大病院)における新患集計記録は昭和57年から開始され、以降29年間に151名の新患発生があった。今後も、ごく少数例が散発的に発見される可能性が推定される。

一方で、東南アジアを中心に年間22万人以上の新規発症があり、世界的に未だ問題の多い疾患である。ハンセン病は末梢神経障害を生じ、手足や鼻の変形や脱落、四肢の運動機能障害、麻痺性兔眼や顔面神経麻痺による顔面変形などの症状を生じる。大きく多菌型や少菌型に分けられ、宿主側の免疫機能によりらい菌感染への反応が異なる。いまだ解明されていないことも多く、今後琉球大学に蓄積された臨床データをもとに、研究をしていきたいと考えている。

9. HTLV-1感染者におけるATLリンパ腫と菌状息肉症の鑑別

沖縄・八重山地方は日本全体の中で、成人T細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の感染率が非常に高い。一方、皮膚リンパ腫の中には、菌状息肉症とよばれる、非常に経過の長い慢性型の皮膚リンパ腫が存在する。この菌状息肉症の発症には成人T細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の関与はなく、HTLV-1感染の有無を問わず、一定の割合で罹患し、その発症は全世界にわたり地域性は見られない。

これら皮膚型ATLとHTLV-1の関与のない菌状息肉症は、早期の紅斑浸潤期、進行期の腫瘍期、白血化した段階においても、非常に類似した病理的な形態を呈する。しかしそれらの臨床的予後、治療への感受性は大きく異なる。HTLV-1キャリアーに生じた皮膚リンパ腫を、古典的な菌状息肉症か、あるいはHTLV-1による皮膚型ATLであるのかを病理学的に鑑別するアルゴリズムはいまだ確立されていない。そのために各リンパ腫瘍の発癌機序に直結するマイクロRNAの発現パターンを詳細に比較し、腫瘍形成・維持において必須の特異的マイクロRNAを決定し、その下流に制御される蛋白群の発現も解析することで、初期病変における両皮膚病変の鑑別をしたいと考えている。

10. 真菌症の診断と治療、分子疫学

柔道やレスリングなどの格闘技選手の間では*Trichophyton tonsurans*(トングランズ、真菌)による頭部白癬、体部白癬が集団発生し問題になっている。県内の一団体の集団検診をしたところ、複数の*Trichophyton tonsurans*陽性者がみつかった。定期的に培養検査を行ったところ、持続的に多数の菌が検出される群と、感染しない群に分かれていることが分かった。真菌感染には遺伝的素因と後天的要因が関与していると考えられるが、証明はなされていない。遺伝的素因を調べるため、皮膚の真菌感染症に関係すると推測される遺伝子(候補遺伝子)の一塩基多型: Single Nucleotide Polymorphism (SNP)を感染群と非感染群間で解析し、関連を調べることによって、遺伝的素因の有無を確認することができると考えている。

深在性真菌症は、診断、治療ともに困難で、特に日和見感染症として発症した場合は致死率が高い疾患であり、早期診断、早期治療が救命のかぎとなる。真菌培養などの菌学的検査や組織検体からのPCR、ダイレクトシーケンスでの原因菌の同定を行い、早期治療につなげられるようにしたい。

11. DFSPの遺伝子変異について

隆起性皮膚線維肉腫(dermatofibrosarcoma protuberans:DFSP)は間葉系肉腫の代表で、転移は少ないが局所再発の多い中等度悪性腫瘍である。近年、DFSPの多くは17番染色体上のI型コラーゲン(collagen type I, alpha 1; *COL1A1*)と22番目の血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor B-chain: *PDGFB*)との融合遺伝子が確認され、特定の増殖因子の持続的な異常活性化が病因として知られるようになった。また、この

肉腫の病理確定診断は時に困難なときがあるが、この融合遺伝子が見つかることで、隆起性皮膚線維肉腫の診断を強く確定できる症例も散見される。我々はDFSPの確定診断にCOL1A1-PDGFB遺伝子の検出を行っている。しかし、一部の症例ではこの融合遺伝子が存在せず、新規遺伝子変異の存在も病因として示唆される。今後、COL1A1-PDGFB遺伝子の見つからない症例において、新規の遺伝子変異を見つけ、腫瘍化病因を明らかにし、今後の分子標的薬などを用いた治療の導入などにも貢献していきたい。

12. HTLV1感染者における、ATLリンパ腫と菌状息肉症型T細胞リンパ腫の鑑別

沖縄県は、国内でも世界的にもHTLV1ウイルスの既感染者が多い地区である。このHTLV1ウイルスの感染により皮膚症状の1つに、皮膚リンパ腫型のATLが挙げられる。皮膚型ATLは予後の悪い皮膚リンパ腫であり、早期の介入や強めの治療が必要となるCD4細胞のリンパ腫である。

一方、従来より、菌状息肉症と呼ばれる、皮膚に限局するT細胞リンパ腫が存在し、こちらもCD4、CD25細胞がモノクローナルな増殖を遂げるT細胞の腫瘍であるが、HTLV1の関与は全くなく、全世界的にある頻度でみられる疾患である。この菌状息肉症は、表皮への親和性が非常に強く、数年-数十年にわたって皮膚症状にとどまり、リンパ節、骨髄含め、多臓器への浸潤が見られない、長期予後の良い腫瘍であり、早期の紅斑期から浸潤期の十数年間は、紫外線療法や外用、皮膚面への限局した放射線療法が選択される。

このように、予後や治療法の全く異なるATL皮膚リンパ腫と菌状息肉症であるが、どちらもCD4、CD25陽性のT細胞リンパ腫であり、病理学的にも免疫組織学にも鑑別は出来ていない。

本邦他地域のHTLV1のそれほど多くない地域では、DNAのサザン法により、HTLV1ウイルスのモノクローナルな組み込みと、T細胞受容体の再構成が求められた段階で、ATLの皮膚リンパ腫と判断され、強力な化学療法の適応と診断される。

しかし実際には、この診断法のみでは、HTLV1既感染者に発症した従来の菌状息肉症を、ATL型のリンパ腫として診断しまう。本来なら全く異なる機序による発がんであり、予後が大きく異なる疾患であるので、治療法の実施では厳密に鑑別すべきであるが、ここが現在の臨床医学の限界となっている。

そこで、これらを鑑別できる方法を探す手法の確立を模索している。

13. カボジ肉腫

カボジ肉腫はHHV-8 (Human herpesvirus8) によって生じる血管系腫瘍であり、古典型、アフリカ型、医原性型、AIDS型といった臨床型で分類されることが多い。古典型カボジ肉腫は従来地中海沿岸から東ヨーロッパに多

いと報告されていたタイプであり日本国内では極めて稀な疾患とされるが、沖縄県ではその発症が本土に比べて多い。HHV-8 遺伝子内には多変異領域があり、KI 遺伝子内の同領域をもとに4つ(I/A, IV/B, II/C, III/D)のgenotypeに分類することができる。それぞれのgenotypeは世界的分布が異なることから、県内の症例で検出されHHV-8 genotypeを調べることで、ウイルス伝播の経路を推測することが可能になるのではと調べを進めている。また1994年から今日までに当科で経験した36例の古典型・免疫抑制型カボジ肉腫症例のうち、16例(約44%)が宮古島出身者であった。このことが宮古島のHHV-8感染率の高さに起因するのか、当地の病院と共同で疫学調査を行う準備を進めている。

14. 悪性腫瘍について

亜熱帯地方に属する沖縄地方の皮膚悪性腫瘍の特徴として紫外線による光線性角化症、有棘細胞癌があげられる。また、HTLV-1ウイルス感染率の高さが示すように成人T細胞白血病も多くみられる。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。このように沖縄県における皮膚悪性腫瘍は他県にはない特徴を有する。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が、沖縄県では古典型Kaposi肉腫の症例が多い。他県からの報告はほぼ皆無であるが、1994年~2011年の間に琉球大学にて30例以上が確認されている。特に多く占めるのが離島出身者、とくに宮古島出身者であり何らかの関連があると思われる。古典型はAIDS型や免疫抑制型のように致死性ではないものの、疼痛・主決を引き起こすため著しくQOLを損なう。本来、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、なぜ沖縄県にて多く認めるのかはいまだ不明である。そのため、カボジウイルス(ヒトヘルペスウイルス8型)の感染率などの実態調査(特に宮古島での調査)が必要と考えられる。また、他にも発症に関与する因子がないか検討している。

また、同じ血管系悪性腫瘍であるMHEは高齢者の頭部に出現しやすい悪性腫瘍で肺に高率に転移する致死的な疾患である。1987年~2011年の間に琉球大学では約50例の症例を確認しており、特にここ数年は症例の増加を認めている。腫瘍の病因は不明であるが、沖縄地方に特に多く地域差があるため紫外線、感染症などが発症に関与している可能性がある。また、予後不良であり、初診から平均1年程度で死亡する。手術、化学療法、放射線療法などを組み合わせた集学的治療が行われることが多いが、その治療効果などを統計的に検討している。

15. 沖縄県での皮膚腫瘍(悪性と良性を含む)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

部位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。2010年度、当科において経験した手術症例数は総数217例であり、その中で悪性皮膚腫瘍症例は67例であった。2011年では手術症例数は257例で悪性腫瘍症例は62例であった。

皮膚良性腫瘍、悪性腫瘍において、最も重要な治療は手術である。

体表腫瘍は切除により術後の醜形をきたすことも多いため、手術では完全切除が必須であるが、必要最小限であること、術後の再建方法も検討する必要がある。術後は、病期により化学療法、放射線療法なども行っている。

悪性黒色腫においてはラジオアイソトープによるセンチネルリンパ節の同定を行っていく予定であり、センチネルリンパ節生検を行う事での治療方針決定による予後に対する効果など調査していきたい。

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では手術不能例や完全切除が困難な症例もみとめることがある。麻酔法の検討や姑息的治療を選択することもあり得る。手術例の予後を調査することにより、治療方法の選択をより明確なものとする事ができると思われる。最近海外では悪性腫瘍に対する分子標的薬の開発が進んでおり、今後は当科でも有望な薬剤を導入していきたい。

また、Angiosarcomaは高齢者の頭部に出現しやすい悪性腫瘍で肺に転移しやすい致死的な疾患である。1987年～2010年の間に琉球大学では45例の症例を確認している。この腫瘍は培養が困難であり、世界でまだ2例しか報告されていないため、腫瘍培養を確立させ今後の研究や治療に発展させたい。

16. 皮膚科領域の病理組織学的研究

亜熱帯地方に属する沖縄地方の皮膚悪性腫瘍の特徴は、強い紫外線による影響の他、離島在住のため受診が困難な地域性のため、腫瘍径の増大や転移性病変が存在し、悪性度が進行していることが考えられる。このため病理組織学的に組織型、深達度、脈管侵襲などにつき免疫組織学的検討も加え、悪性度やTNM分類による評価、治療法の選択、予後等に関する集積を行う。

またHTLV-I関連や脈管系由来の疾患に遭遇する機会が多い。病理組織学的には免疫組織化学による検討を駆使した的確な診断が必要である他、HE像による腫瘍細胞の形態、増殖パターン、浸潤様式、転移の有無等の評価が必要である。これらをもとに病期分類、予後の解析を行う。

この他、転移性皮膚腫瘍も稀にみられ、免疫組織学的検討により原発病変を推定することが可能である。これらの集積・解析を行うことで、原発病変による皮膚転移の頻度や部位との関係性、予後などについて検討をする。

B. 研究業績

著書

- BD11001: 高橋健造: ネザートン症候群. 第IX章 皮膚・粘膜 症候群ハンドブック, 井村裕夫, 福井次矢, 辻 (B) 省次(編), 497, 中山書店, 東京, 2011.
- BD11002: 高橋健造: バゼックス症候群. 第IX章 皮膚・粘膜症候群ハンドブック, 井村裕夫, 福井次矢, 辻 (C) 省次(編), 547, 中山書店, 東京, 2011.
- BD11003: 高橋健造: 第7章 四肢 後天性魚鱗癬(内臓悪性腫瘍). 皮膚で見つかる全身疾患 皮膚科フォトクリニックスシリーズ ~頭のとっぺんからつま先まで~, 宮地良樹(編), 91, メディカルレビュー社, 東京, 2011.
- BD11004: 高橋健造: 第8章 手足 Bazex 症候群(バゼックス、バゼー症候群)(内臓悪性腫瘍). 皮膚で見つかる全身疾患 皮膚科フォトクリニックスシリーズ ~頭のとっぺんからつま先まで~, 宮地良樹(編), 111, メディカルレビュー社, 東京, 2011.
- BD11005: 高橋健造: 第8章 手足 後天性掌蹠角化症(内臓悪性腫瘍). 皮膚で見つかる全身疾患 皮膚科フォトクリニックスシリーズ ~頭のとっぺんからつま先まで~, 宮地良樹(編), 114, メディカルレビュー社, 東京, 2011.
- BD11006: 高橋健造: 魚鱗癬 Ichthyosis. 今日の治療方針 私はこう治療している 2011, 山口 徹, 北原 (C) 光夫, 福井次矢(編), 1036-37, 医学書院, 東京, 2011.

- BD11007: 高橋健造: 静脈瘤性症候群. うっ滞性皮膚炎, 瀧川雅浩, 渡辺晋一(編), 79-80, 南江堂, 東京, (C) 2011.
- BD11008: 高橋健造: 高齢者の皮膚はどう違う?. 高齢者の皮膚トラブル FAQ, 宮地良樹, 北 徹 (編), 2-4, (C) 診断と治療社, 東京, 2011.
- BD11009: 高橋健造: 高齢者に後天性魚鱗癬を見つけたら?. 高齢者の皮膚トラブル FAQ, 宮地良樹, 北 徹 (編), 167-169, 診断と治療社, 東京, 2011.
- BD11010: 上里 博: 加害海洋生物. 外来皮膚科 ER 最前線, 宮地良樹(編), 98-101, メディカルレビュー社, 東京, 2011.
- BD11011: 平良清人, 上里 博: 黒癬の診断と治療. 皮膚真菌症を極める, 皮膚科臨床アセット 4, 古江増隆 (集), 177-181, 中山書店, 東京, 2011.
- BD11012: 仲村郁心, 平良清人, 山本雄一, 上里 博, 田中勇悦, 高橋健造: 皮膚浸潤を伴った ATLL と古典的な菌状息肉症の免疫組織学的な鑑別について. 平成 22 年度文部化学省特別教育研究経費「研究促進(大学間連携経費)」による事業、HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究, 61-66, 2011.
- BD11013: 内海大介, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 著明な掌蹠の角化を伴った水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症: 表皮融解性魚鱗癬の 1 例, 第 25 階角化症研究会, 小川秀興(編), 48-51, 共和企画, 東京, 2011.

原 著

- OI11001: Mine Y, Higuchi W, Taira K, Nakasone I, Tateyama M, Yamamoto T, Uezato H, Takahashi K. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing severe furuncles and carbuncles in Japan. *J Dermatol* 2011;38: 1167-1171. (A)
- OI11002: Kurokawa I, Takahashi K, Moll I, Moll R. Expression of keratins in cutaneous epithelial tumors and related disorders—distribution and clinical significance. *Exp Dermatol* 2011;20:217-218. (A)
- OI11003: Ichiro Kurokawa, Kenzo Takahashi, Ingrid Moll, Roland Moll. Expression of keratins in cutaneous epithelial tumors and related disorders – Distribution and clinical significance (review). *Experimental Dermatology* 2011;20: 17-228. (A)
- OI11004: TAMURA, Osamu ISHIKAWA and Kenzo TAKAHASHI, Masahito YASUDA, Masatoshi ABE, Mariko SUTO, Etsuko OKADA, Yayoi NAGAI, Atsushi Circumscribed palmar hypokeratosis on both hands: distinct keratin expression in multiple depressed lesions. *Br J Dermatol* 2011 ;164: 211-213. (A)
- OI11005: Kunikazu Hoshino, D. Shibata, Takuma Miyagi, Yu-ichi Yamamoto, S. Arakaki, T. Maeshiro, Akira Hokama, Fukunori Kinjo, Kenzo Takahashi, Jiro Fujita. Cytomegalovirus associated gastric ulcers in a patient with dermatomyositis treated with steroid and cyclophosphamide pulse therapy. *Endoscopy* 2011;43:277-278. (A)
- OD11006: 仲宗根 尚子, 河辺美咲, 是永正敬, 上原 絵里子, 高橋健造, 伊崎誠一, 上里 博: 【肉芽腫性疾患—その横断的理解—】(Part1)感染性肉芽腫(case 02) 寄生虫感染による肉芽腫の 2 例 皮膚爬行疹を示した Manson 孤虫症 皮膚型リーシュマニア症 アムビゾームによる治療例 *Visual Dermatology*, 10:1026-1030, 2011. (B)
- OD11007: 栗澤遼子, 山本雄一, 栗澤 剛, 安里 豊, 平良清人, 高橋健造, 上里 博: 低用量ステロイドとシクロスポリン併用が奏効した Hypereosinophilic Syndrome の 1 例. *西日本皮膚科*, 73:345-349, 2011. (B)

- OD11008: 細川 篤, 宮里仁奈, 山口さやか, 上里 博, 安里哲時:BL 型ハンセン病. 西日本皮膚科, (B)
73:343-344, 2011.
- OD11009: 山口さやか, 仲村郁心, 山本雄一, 細川 篤, 高橋健造, 上里 博:【小児の炎症性皮膚疾患】 骨髄移植後にみられた播種性フザリウム感染症. 皮膚病診療, 33:43-46, 2011. (B)
- OD11010: 山本雄一:混合性結合組織病/好酸球性筋膜炎. MB Derma, 176:62-69, 2011. (B)

症 例 報 告

- CI11001: Miyasato H, Yamaguchi S, Taira K, Hosokawa A, Kayo S, Sano A, Uezato H, Takahashi K. Tinea corporis caused by *Microsporum gallinae*:first clinical case in Japan. J Dermatol 2011;38: 473-478. (A)
- CI11002: Miyazato H, Yamaguchi S, Taira K, Asato Y, Yamamoto Y, Hagiwara K, Uezato H. Allergic contact dermatitis due to diclofenac sodium in eye drops. J Dermatol 2011;38: 276-279. (A)
- CI11003: Ono M, Takahashi K, Taira K, Uezato H, Takamura S, Izaki S. Cutaneous leishmaniasis in Japanese returnee from West Africa successfully treated with liposomal amphotericin B. J Dermatol 2011;38: 1062-1067. (A)
- CI11004: Nakamizo S, Takahashi K, Miyachi Y, Kabashima K. Seborrheic keratosis in young patient with non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. Eur J Dermatol 2011;21: 793-794. (A)
- CI11005: Takahashi A, Tokita H, Takahashi K, Takeoka T, Tomotsune D, Ohira M, Iwamatsu A, Ohara K, Yazaki K, Koda T, Nakagawara A, Tani K. A novel potent tumour promoter aberrantly overexpressed in most human cancers. Sci Rep 2011;1:15. (A)
- CI11006: Takahashi K, Ohkusa Y, Kim JY. The economic disease burden of measles in Japan and a benefit cost analysis of vaccination, a retrospective study. BMC Health Serv Res 2011;7:11. (A)

国内学会発表

- PD11001: 宮城拓也, 山口さやか, 大平 葵, 安村 涼, 仲宗根 尚子, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: アダリムマブ投与中に生じた水痘・帯状疱疹ウイルス性脳炎の1例. 琉球医学会誌, 30:70, 2011.
- PD11002: 比嘉恭子, 大平 葵, 宮城拓也, 前里春奈, 仲宗根 尚子, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 脱毛を初発とするループス腎炎を伴う全身性エリテマトーデス(SLE)の1例. 西日本皮膚科, 73:636, 2011.
- PD11003: 大平 葵, 宮城拓也, 比嘉恭子, 前里春奈, 荻谷嘉之, 仲宗根 尚子, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: ムチン沈着を認めたSLEの1例. 西日本皮膚科, 73:636, 2011.
- PD11004: 眞鳥繁隆, 高橋健造, 上里 博, 峯龍太郎: 特殊部位の熱傷、特に手指のドレッシングについて. 西日本皮膚科, 73:635, 2011.
- PD11005: 宮城拓也, 大平 葵, 仲宗根尚子, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 石鹼による感作が疑われた食物依存性運動誘発アナフィラキシー. 西日本皮膚科, 73:635, 2011.
- PD11006: 園崎 哲, 粕谷 百合子, 崎枝 薫, 眞鳥繁隆, 安里 豊, 平良清人, 高橋健造, 上里 博, 荻谷嘉之: 琉球大学附属病院皮膚科における2010年4月から12月までの手術統計. 西日本皮膚科, 73:635, 2011.

- PD11007: 粕谷 百合子, 園崎 哲, 平良清人, 高橋健造, 上里 博, 照屋 操: 下腿に境界明瞭な全周性潰瘍を認めた1例. 西日本皮膚科, 73:634, 2011.
- PD11008: 大平 葵, 宮城拓也, 仲宗根 尚子, 川崎恭子, 山元雄一, 高橋健造, 上里 博, 濱口儒人, 藤本 学: 抗 PL-12 抗体陽性皮膚筋炎の1例. 西日本皮膚科, 73:634, 2011.
- PD11009: 宮城拓也, 大平 葵, 仲宗根 尚子, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: ピリンアレルギーの1例. 西日本皮膚科, 73:634, 2011.
- PD11010: 栗澤遼子, 平良清人, 高橋健造, 上里 博, 野中薫雄: 沖縄県内における尋常性疣贅の HPV genotype 調査. 西日本皮膚科, 73:634, 2011.
- PD11011: 平良清人, 峯 嘉子, 仲村郁心, 山本雄一, 上里 博: 頭部血管肉腫の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 121:2551, 2011.
- PD11012: 平良清人, 峯 嘉子, 仲村郁心, 山本雄一, 上里 博: 頭部血管肉腫の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 121:2551, 2011.
- PD11013: 藤原作平, 伊藤 亜希子, 後藤瑞生, 甲斐宜貴, 竹尾直子, 岡本 修, 片桐一元, 清水史明, 佐藤精一, 加藤愛子, 安里 豊, 上里 博: Mycobacterium smegmatis 皮膚感染症の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 121:2550, 2011.
- PD11014: 山本雄一, 新嘉喜長, 大久保 優子, 稲福和宏, 上里 博: 小児の Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor) の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 121:2547, 2011.
- PD11015: 山本雄一, 真鳥繁隆, 川野尚子, 川崎恭子, 上里 博: CNS ループスの1例. 日本皮膚科学会雑誌, 121:2288, 2011.
- PD11016: 峯 嘉子, 安里 豊, 平良清人, 安村涼, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma の1例. 西日本皮膚科, 73:446-447, 2011.
- PD11017: 宮城拓也, 山城 剛, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: HCV によるクリオグロブリン血症の1例. 西日本皮膚科, 73:437, 2011.
- PD11018: 林 健太郎, 栗澤 剛, 栗澤遼子, 安里 豊, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 特異な外観を呈した有棘細胞癌の1例. 西日本皮膚科, 73:437, 2011.
- PD11019: 内海大介, 前里春奈, 山口さやか, 大久保 優子, 山本雄一, 上里 博: 抗セントロメア抗体陽性シェーグレン症候群. 西日本皮膚科, 73:436, 2011.
- PD11020: 前里春奈, 平良清人, 山本雄一, 上里 博: 古典型カポジ肉腫の1例. 西日本皮膚科, 73:435, 2011.
- PD11021: 安里 豊, 新嘉喜長, 平良清人, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博, 新濱明彦: 後頭部の巨大 SCC の1例. 西日本皮膚科, 73:435, 2011.
- PD11022: 栗澤 剛, 峯 嘉子, 平良清人, 上里 博: PVL 産生株の MRSA が分離された多発皮膚潰瘍の1例. 西日本皮膚科, 73:433, 2011.
- PD11023: 平良清人, 安里 豊, 高橋健造, 上里 博: 仙骨部褥瘡を発生母地とした有棘細胞癌の1例. 日本褥瘡学会誌, 13:503, 2011.

- PD11024: 内海大介, 前里春奈, 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 抗セントロメア抗体陽性シェーグレン症候群の3例. 西日本皮膚科, 73:329, 2011.
- PD11025: 宮城拓也, 高橋健造, 上里 博, 馬場基男, 松本 強, 平良勝也: 沖縄県で初めて確認された日本紅斑熱の1例. 西日本皮膚科, 73:328, 2011.
- PD11026: 山口さやか, 山本雄一, 宮城拓也, 平良清人, 細川 篤, 上里 博, 照屋 操: らい性結節性紅斑を伴ったBL型ハンセン病の1例. 西日本皮膚科, 73:327-328, 2011.
- PD11027: 石井則久, 上里 博: 抗酸菌感染症 2010 皮膚結核の診断と治療 QFT と BCG 副反応を中心に. 西日本皮膚科, 73:306-307, 2011.
- PD11028: 内海大介, 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: バンコマイシン含有骨セメントビーズによる薬疹が疑われた1例. Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology. 5:308, 2011.
- PD11029: 栗澤遼子, 山本雄一, 宮城拓也, 大平 葵, 安村涼, 仲宗根 尚子, 高橋健造, 上里 博: 小麦による食物依存性運動誘発アナフィラキシーの1例. Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology, 5:291, 2011.
- PD11030: 宮城拓也, 大久保 優子, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博, 原永修作, 秀道 広: 寒冷蕁麻疹とコリン性蕁麻疹を併発しオマリズマブを使用した1例. 日本皮膚科学会雑誌, 121:1131-1132, 2011.
- PD11031: 園崎 哲, 安里 豊, 高橋健造, 上里 博, 苅谷嘉之: 当院における過去 10 年間のグロムス腫瘍. 西日本皮膚科, 73:207, 2011.
- PD11032: 眞鳥繁隆, 苅谷喜之, 高橋健造, 上里 博: Blue rubber-bleb nevus syndrome の1例. 西日本皮膚科, 73:207, 2011.
- PD11033: 仲村郁心, 平良清人, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 古典的カポジ肉腫の1例. 西日本皮膚科, 73:206, 2011.
- PD11034: 仲宗根 尚子, 宮城拓也, 大平 葵, 川崎恭子, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: アドレナリン性蕁麻疹の1例. 西日本皮膚科, 73:206, 2011.
- PD11035: 大平 葵, 宮城拓也, 仲宗根 尚子, 川崎恭子, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 薬剤再投与によって診断できたアザチオプリンによる薬疹の1例. 西日本皮膚科, 73:206, 2011.
- PD11036: 加藤大智, ゴメス E., ヨキム R., 上里 博, ヴァレンズエラ J., 橋口義久: リーシュマニア原虫媒介サシチョウバエ *Lutozomyia ayacuchensis* の唾液腺トランスクリプトーム解析. 獣医寄生虫学会誌, 9:175, 2011.
- PD11037: 加藤大智, ゴメス E., ヨキム R., 上里 博, ヴァレンズエラ J., 橋口義久: リーシュマニア原虫媒介サシチョウバエ *Lutozomyia ayacuchensis* の唾液腺トランスクリプトーム解析. 獣医寄生虫学会誌, 9:175, 2011.
- PD11038: 内海大介, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: シェーグレン症候群に合併した深在性ループスエリテマトーデスの1例. 日本皮膚科学会雑誌, 121:750, 2011.
- PD11039: 宮城拓也, 山本雄一, 大平 葵, 仲宗根 尚子, 高橋健造, 上里 博: 両側涙腺腫脹を生じた原発性シェーグレン症候群の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 121:734, 2011.
- PD11040: 上原 絵里子, 宮里仁奈, 上里 博, 是永正敬: マンソン弧虫による creeping eruption の1例. 日本

皮膚科学会雑誌, 121:625, 2011.

- PD11041: 山口さやか, 宮城拓也, 山本雄一, 照屋 操, 細川 篤, 高橋健造, 上里 博: サリドマイド投与後に深部静脈血栓症と肺塞栓症を生じたハンセン病. 日本皮膚科学会雑誌, 121:624, 2011.
- PD11042: 苅谷嘉之, 粕谷 百合子, 園崎 哲, 眞鳥繁隆, 安里 豊, 平良清人, 上里 博: 頭部に生じた巨大腫瘍の一例. 日本皮膚科学会雑誌, 121:603, 2011.
- PD11043: 眞鳥繁隆, 苅谷嘉之, 園崎 哲, 粕谷 百合子, 安村 涼, 崎枝 薫, 安里 豊, 高橋健造, 上里 博: 未治療糖尿病に合併した足趾骨髄炎にて下腿大切除を免れた1例. 日本皮膚科学会雑誌 121:598, 2011.
- PD11044: 大平 葵, 宮城拓也, 仲宗根 尚子, 山本雄一, 高橋健造, 濱口儒人, 藤本 学, 上里 博: 抗 PL-7 抗体陽性の皮膚筋炎の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 121:590, 2011.
- PD11045: 宮城拓也, 大久保 優子, 大平 葵, 仲宗根 尚子, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 二重濾過血漿交換法により軽快した難治性下腿潰瘍の一例. 日本皮膚科学会雑誌, 121:577, 2011.
- PD11046: 細川 篤, 宮里仁奈, 山口さやか, 上里 博, 照屋 操, 高宮城 敦: 境界群ハンセン病(BL 型)の長期治療経過. 日本ハンセン病学会雑誌, 80:166, 2011.
- PD11047: 内海大介, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博: 著明な掌蹠の角化を伴った水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症表皮融解性魚鱗癬の1例. 角化症研究会記録集, 25:48-51, 2011.

その他の刊行物

- MI11001: Kenzo Takahashi. Erythrokeratodermiain 「The Color Atlas of Disorder of Keratinization 2nd Edition」 Pp102-105 Edited by Dr. Hideoki Ogawa Kyowa Kikaku 2011.
- MI11002: Kenzo Takahashi. Asian Skin and Skin Diseases:Special book of the 22 nd World Congress of Dermatology Pp97-102 2011 Medrang Inc.
- MD11001: 高橋健造: 日本皮膚科学会第 62 回西部支部学術大会印象記. 西日本皮膚科, 73:3.
- MD11002: 高橋健造: 皮膚科専門医について. 琉球大学附属病院新聞 HOTLINE.
- MD11003: 高橋健造: かりゆしーサー 新入生歓迎冊子 これからの沖縄での学生生活に向けて. 2011 年度琉球大学医学部同窓会 2011.
- MD11004: 高橋健造: 学会講演会の記録 特別講演 乾癬にたいするすごく良く効く新しい治療法. 滋賀県皮膚科医会報 第 31 号 2011.
- MD11005: 仲村郁心, 平良清人, 山本雄一, 上里 博, 田中勇悦, 高橋健造: 皮膚浸潤を伴った ATLL と古典的な菌状息肉症の免疫組織学的な鑑別について. 平成 22 年度文部化学省特別教育研究経費「研究促進(大学間連携経費)」による事業、HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究, 61-66, 2011.

A. 研究課題の概要

1. 高度進行胆道癌の切除術式の開発（白石祐之）

高度進行胆道癌に対する肝門構造の一括切除術式を独自の手術術式として開発してきたが、本年度においてはその手術成績について、術前および手術時の予後予測因子との関連、特に高齢者における成績（耐術および中長期予後）についての分析を施行した。また高度進行胆道癌に対して導入している術前後の化学療法の効果についても、その成績を臨床因子との関連などの観点から分析した。

2. 肝胆膵領域での腹腔鏡下低侵襲手術手技（白石祐之）

肝胆膵領域での腹腔鏡下手術について、その適応拡大に向けて様々な工夫をおこなってきた。専用の手術器具の開発、術式上の工夫などをおこなってきた。具体的にはこれまで導入が困難であった、一般的な肝切除術や膵手術のほか、肝右葉後区域切除や膵全摘術などのいまだ未知の分野の手術術式の確立に向けて具体的な方策を開発してきた。

3. 機能温存直腸癌手術に関する研究（佐村博範, 野里栄治, 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た。下部直腸癌に対する肛門括約筋温存術は次第に広く普及しつつあり、専門施設ではもはや標準手術となりつつある。当初は内肛門括約筋を一部切除し、腫瘍切除する手技であったが、最近では内括約筋全切除、内肛門括約筋全切除+外肛門括約筋部分切除まで行われている。肛門機能温存手術ではどのように肛門機能を残せるのか、切除後残った括約筋の働きはどのように回復するのか、残存直腸肛門はどこまで排便機能を開腹・維持することが可能なのかなどについて、肛門内圧検査、肛門超音波検査および各種感覚検査を用いて検討する。尚、現在これらの検査については当院には肛門超音波検査がなく、その他の検査は関連施設に依頼し検査を施行していたが、保険適応の関係で内圧検査等が出来なくなり、直腸肛門機能評価に難渋している。これまで40例余の症例に同手術を施行してきた結果、内括約筋全切除術での

肛門機能温存は困難だが、部分切除術では大部分が良好に機能温存できることが分かってきた。今後は自施設で内圧検査が出来る様にしたい。また、QOL 評価などを用いて研究を進めたい。

4. 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, 野里栄治, 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している。

5. 大腸癌腹膜播種症例の治療（佐村博範, 野里栄治, 西巻正）

大腸癌は消化器癌の中では比較的 biological behavior が良い疾患とされているが、進行再発例、特に腹膜播種症例はこれまで有効な治療法がなかった。しかし最近同疾患に対する温熱化学療法の有効であったとする報告が散見されるようになっており、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申し検討する。これまで6例に同治療を施行しており、長期生存例が出てきている。

6. 腹腔鏡補助下大腸切除術（佐村博範, 野里栄治, 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まだ十分に検討されていない。腹膜翻転部までは漿膜下浸潤までの N1 までの症例を対象に、腹膜翻転部以下では固有筋層まで、N0 の症例を対象に腹

腔鏡の安全性、長期予後、医療経済における有用性を検討した。結果、開腹手術より時間を要するが、出血量が少ない手術であり、短期成績ではあるが腫瘍学的にも問題がない治療法と考えられた。現在隣接臓器浸潤がん以外を全て適応症例とし下部直腸癌まで適応を拡げて検討をすすめている。

7. 大腸癌におけるオキサリプラチンの末梢神経障害に対する漢方薬：牛車腎気丸の有用性に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較検証試験（第Ⅲ相試験）（佐村博範，野里栄治，西卷正）

mFOLFOX6 療法の主な副作用である末梢神経障害（しびれ）予防に関する研究。末梢神経障害の症状は、指・足・つま先などのしびれや、口のまわり・のどのあたりなどがピリピリする、しびれるなどの症状で、場合によっては多少痛みを感じることもある。mFOLFOX6 療法をうけた約9割の患者さんに発現すると考えられている。海外からは、一時的にものが飲み込みにくくなったり、息をするのがつらい感じがしたりすることが報告されているが、息をするのがつらいと感じた場合でも、呼吸の機能は低下しないことがわかっている。これらの末梢神経障害は治療後すぐに現れる一時的な症状で、ほとんどは次の治療を行なう前に症状が回復しますが、治療をくり返すことで症状が長い期間続くようになることがある。中には、指先などがしびれて日常の行動がうまくできなくなることもある（立ちにくい、歩きにくい、物をもちにくい、ボタンがとめにくいなど）。

この試験の目的は、牛車腎気丸（ごしゃじんきがん）という漢方薬を使用することで、mFOLFOX6 療法の主な副作用である末梢神経障害の症状を和らげることができるかどうか調べるにある。特にオキサリプラチンの休薬や中止につながる機能障害（指先などがしびれて日常の行動がうまくできなくなることを軽減できるかどうかを調査する。

8. 結腸・直腸癌症例に対するオキサリプラチン併用化学療法におけるクレスチンの血液毒性及び末梢神経障害発現抑制効果の検討（佐村博範，野里栄治，西卷正）

FOLFOX 療法の代表的な副作用として血液毒性（白血球減少・血小板減少等）がある。血液毒性とは白血球や血小板等が減少することで感染症を発症したり、出血しやすくなるが、クレスチンを併用する事で血液毒性が減少するのではないかという報告が散見された。そこで、この試験は、大腸がんの化学療法に対し標準的な治療法とされている FOLFOX 療法にクレスチンを追加する新しい治療法が血液毒性（副作用）に対してどの程度軽減できるのかを調査する

9. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する1次治療としてのTri weekly XELIRI + ベバシズマブ療法の第Ⅱ相臨床試験（佐村博範，野里栄治，西卷正）

（目的）日本人の進行・再発結腸・直腸癌患者に対する1次治療としてのTri weekly XELIRI + ベバシズマブ療法の有効性、安全性を確認する。

（詳細）カペシタビン（商品名：ゼローダ、以下カペシタビン）は腫瘍組織内で選択的に5-FUを生成するようにデザインされた経口フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤である。本邦でも2009年9月18日に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の適応が追加された。国内の開発治験

（J019380）ではXELOX（カペシタビン、オキサリプラチン併用療法）+ ベバシズマブ療法について検討され、安全性・有効性について良好な成績が報告されている。現在、主にXELOX療法として実臨床下で汎用されている。

しかしながら、FOLFIRI（5-FU、I-LV、イリノテカン併用療法）療法の5-FUおよびI-LVをカペシタビンに置き換えたXELIRI（±ベバシズマブ）療法については海外で多くの報告があるものの日本人における安全性、有効性を検討したものは2次治療に対する第Ⅰ相試験のBIX studyのみある。よって本療法の有効性・安全性を確認する臨床研究が九州消化器癌化学療法研究会で計画されたので、参加した。

10. 5-FU系抗がん剤、L-OHP、CPT11 3剤の治療歴を有するKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌患者に対するパニツムマブおよびS-1 併用療法の有用性の検討 -第Ⅱ相臨床試験-

（目的）前化学療法に5-FU系抗がん剤、L-OHP、CPT-11 3剤による治療歴を有する、特に5-FU系を含むレジメに1度以上画像的あるいは臨床的増悪歴があり、KRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌患者に対するPanitumumab + S-1 併用療法の有効性と安全性を検討し、上位試験への基礎データとする。

他施設共同臨床第Ⅱ相試験に参加した。

（詳細）これまでの大腸癌治療ガイドラインに記述されていた、一次治療及び二次治療でFOLFOXとFOLFIRIを用いた治療、及びそれらにbevacizumabを併用する方法に加え、cetuximab及びpanitumumabが承認を得てからはそれらが一次及び二次治療に加わった（大腸癌治療ガイドライン 2010年版）。三次治療においては5-FU/I-LVが多く用いられているが、そのほか現在（補助化学療法を除く）大腸癌を適応症とする抗がん剤として5-FU/LV, mitomycin C, UFT/LV, 5'-DFUR, S-1などがあるが、三次治療として具体的に推奨されるレジメは明確になっておらず、個々の患者に合わせて本邦では経口剤が多く使われている。本試験は3次治療として5-FU系抗癌剤であるS1とPanitumumabを併用する事でPanitumumab単独療法を上回る治療効果を安全に得られるかどうかを検討する比較試験への基礎データ構築する研究が計画されたので、参加した。

11. 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治療が推奨されている。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。

12. 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・手術を組み合わせた集学的治療を行い、その有用性を報告してきた。現在、進行食道癌に対する術前化学療法、術前放射線療法の治療効果予測因子を検討中である。

13. 食道癌術前化学療法の治療効果予測(下地英明, 西巻正, 長濱正吉, 狩俣弘幸)

進行食道癌は、未だに治療困難で予後不良の癌の一つである。これまで、我々は進行食道癌の予後改善を目的に、集学的治療を行い、その有用性を報告してきた。一方、最近、JCOG9907の結果より Stage II/III 食道癌に対する術前化学療法の有用性が明らかにされ、術前化学療法が食道癌の標準治療とされているが、化学療法には副作用も少なからず見受けられ、さらには化学療法が無効な症例が存在するもの事実であり、治療早期の治療効果予測が不可欠である。

我々は、平成22年度 研究種目名: 基盤研究(C), 研究課題名: 「食道癌術前化学療法の治療効果予測」で文部科学省研究費補助金を獲得し、現在食道癌術前化学療法の治療効果予測に、血中 CEA および SCC 抗原のメッセンジャーRNA 量と末梢血中循環癌細胞数の推移が有効であるか検討中である。

14. S-1 術後補助化学療法後再発胃癌に対する S-1/CDDP 療法の臨床第II相試験(下地英明, 西巻正, 長濱正吉, 狩俣弘幸)

S-1/CDDP 療法は、JCOG9912 試験, SPIRITS 試験の結果から、切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療と考えられている。しかし、S-1 投与歴のある患者に対し S-1/CDDP 療法が十分な効果が得られるのかは明確ではなく、S-1 術後補助化学療法治療後に再発した胃癌患者に対する標準治療については確立されていない。今回、術後補助化学療法として S-1 治療歴のある再発胃癌に対し、S-1/CDDP 療法の効果と安全性を、Primary Endpoint: 抗腫瘍効果(奏効割合)、Secondary Endpoints: 病勢コントロール割合・無増悪生存期間・全生存期間・治療成

功期間・安全性、とし多施設共同臨床第II相試験を施行中である。

15. ヒト免疫不全ウイルス感染者の外科治療 (長濱正吉, 赤松道成, 金城達也, 狩俣弘幸, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正)

【はじめに】沖縄県における2008年のHIV(Human Immunodeficiency Virus)感染者およびAIDS(Acquired Immune Deficiency Syndrome)患者の報告数は24人を数え、人口10万人当たりの報告数は東京都、大阪府に次いで第3位と国内有数の拡大感染地域である。当院はAIDS診療拠点病院であり多数のHIV感染者・AIDS患者の診療を行っている。今回私たちは教室で行ったHIV感染者・AIDS手術例の成績を報告する。【期間と対象症例】当院感染症内科において1987年から2010年まで担当したHIV感染者・AIDS患者は述べ141例であった。内訳は男性129例・女性12例であった。全141例中、消化器外科的治療が施行された7例(9回)を対象とした。手術時年齢は27歳から58歳で中央値35歳、男性6例・女性1例であった。【結果】感染経路は同性間感染が5例、異性間感染と血液製剤がそれぞれ1例であった。また、HIV感染者(キャリアー)が1例で6例がAIDSであった。手術の適応疾患としては出血性胆嚢炎が2例、胆石症、上腸間膜静脈・門脈血栓症、肝膿瘍(胆石合併)、痔瘻、仮性脾動脈瘤がそれぞれ1例ずつであった。術式は腹腔鏡下胆嚢摘出術3例、回盲部切除・人工肛門造設・門脈切開血栓摘出術、人工肛門閉鎖術、肝部分切除・胆摘、膵体尾部・脾合併切除、seton法、がそれぞれ1例ずつと多岐にわたっていた。術後合併症は高ビリルビン血症、創感染をそれぞれ1例ずつ認めたが、手術関連死亡はなく、全例生存中であった。AIDS患者(6例)には全て術後HAART(多剤併用療法)が施行された。【まとめ】当科におけるHIV陽性手術例の手術関連死亡はなく、少数例であるが比較的安全に手術が施行されていた。外科的治療がAIDS治療の導入および継続に重要な役割を果たしていると思われた。今後も症例を集積し検討をすすめる予定である。

16. 切除不能上部消化管癌性狭窄への十二指腸ステントの有効性 (長濱正吉, 赤松道成, 金城達也, 狩俣弘幸, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正)

【はじめに】切除困難な上部消化管癌性狭窄例は食事摂取困難や嘔吐などによって著しくQOLが損なわれる。症状緩和とQOLの改善を目的として十二指腸ステントの有用性が近年報告されている。当科では2010年4月の十二指腸ステントの保険収載以後、6例に十二指腸ステントを施行した。その臨床成績を報告する。【治療期間と対象症例】2010年4月から2012年3月までの2年間に上部消化管癌性狭窄6例(男性2例・女性4例: 47~74歳・中央値63歳)に十二指腸ステントを施行した。内訳は胃癌3例(術後再発および切除不能2例)・結腸癌術後再発2例・切除不能

胆嚢癌1例であった。【結果】ステント後の経口摂取は GOOSS SCOREで5例(83%)が0から3に改善したが、1例のみ嘔吐が軽快せず経口摂取不能であった。ステント挿入による合併症は1例出血を認め、輸血を要した。穿孔例はなく手術を要するような重篤な合併症はなかった。中心静脈栄養に関しては6例中4例でステント留置後不要となり、4例は自宅へ退院、2例は近医へ転院となった。ステント後の生存期間は32から722日(中央値:77日)であった。【まとめ】切除不能な上部消化管癌性狭窄例では狭窄改善目的の十二指腸ステントによって83%は食事摂取可能となり、全例転院および退院可能となった。ステント留置による重篤な合併症はなく、BSCとしては許容できる成績であった。今後も症例を集積し検討をすすめる予定である。

17. 腹腔鏡補助下胃切除術(狩俣弘幸, 下地英明, 長浜正吉, 西巻正)

近年、腹腔鏡下手術は胆嚢摘出術、大腸切除から胃切除まで適応が拡大している。腹腔鏡の利点は、術創が小さい、疼痛の軽減、術後早期の回復が早いといわれている。胃癌に関しては、ガイドライン上、Stage I A, I B に対して認められており、その範囲内で手術を行い、手術時間、出血量、術中・術後合併症、術後在院日数について開腹症例との比較検討した。結果、手術時間は開腹手術より時間を要するが、その他については腹腔鏡手術の方が少ない傾向にあった。今後も、症例数を増やし、術中・術後の短期成績のみならず長期成績についても検討する。

18. 進行胃癌に対する DCS 療法の検討(狩俣弘幸, 下地英明, 長浜正吉, 西巻正)

進行再発胃癌に対する化学療法としては、TS-1/CDDP療法(JCOG9905)やTS-1/DOC療法が主に行われているが、いまだ効果の少ない症例も多い。最近、三剤併用療法(DCS:TS-1, DOC, CDDP)の効果が期待されている。我々はStage III/IVといった進行胃癌に対し、DCS療法を行っており、全ての症例でSD~PRの効果を確認しているが、骨髄抑制が強く副作用も認めている。現在、進行胃癌に対するDCS療法の治療効果と安全性について検討中である。

19. 乳がんサブタイプ分類における間葉系マーカーの意義に関する検討(国仲弘一, 天願敬, 西巻正)

近年乳がんはマイクロアレイ解析による intrinsic subtype の確立により、治療の個別化及び治療成績向上への期待が高まっている。現在、実臨床では症例の intrinsic subtype を同定する為に、エストロゲン及びプロゲステロン受容体、HER2 受容体、Ki-67 Labeling index の免疫染色を行い、浸潤がんを Luminal A/B・HER2 enriched・Basal Like の4つに分類している。これらを用いる事で multi gene analysis を用いるよりも比較的容易かつ安価に intrinsic subtype を知る事が出来る一方、例えば Ki-67 labeling index のカットオフ

値の設定等、未解決の問題も多く、その妥当性に関しては controversial である。このため、他の判断因子が待たれるのが現状である。その候補として、我々は間葉系マーカーに着目している。がんの転移メカニズムとして、上皮間充組織転換(以下EMT)が以前より研究されている。これは、がん細胞が細胞間の接着を喪失し、基底膜を破り、血管やリンパ管に浸潤し体循環に乗るまでの一連の変化であり、がん細胞転移の根源的な現象であると考えられる。この過程で変化する分子に関して多くが研究されてきており、生物学的マーカーの候補として有望と思われるものも多く存在する。それら多数の候補のうち、我々はこれまで乳がんでも報告のある間葉系マーカー、E-cadherin/P-cadherin・Vimentin・Matrix Metaroproteinase に着目し、乳がん手術検体での免疫染色結果に基づき、intrinsic subtype や他のマーカーとの関連、予後との関連を調査中である。

20. 再発乳がんに対する新規抗がん剤エリブリンの臨床検討(国仲弘一, 天願敬, 西巻正)

再発乳がんの完治は極めて稀であるが、再発後生存期間は延長しており、その理由として様々な新規薬剤の登場が挙げられる。ホルモン療法に用いられる選択的エストロゲン受容体モジュレーター(タモキシフェン)やアロマトラーゼ阻害薬、タキサン系抗がん剤、また分子標的薬剤であるトラスツズマブ等がその主な薬剤として考えられている。今回、新規抗悪性腫瘍薬であるエリブリンメシル酸塩が、2011年7月19日より手術不能又は再発乳がんに対し本邦でも使用可能となった。エリブリンの第3相試験で、アンストラサイクリン系及びタキサン系含有レジメン既治療例に対し、physician's choice と比較し単剤で生存期間を延長する事が明らかになった。この結果を踏まえ、当科でも HER2 陰性乳がんに関しては、アンストラサイクリン系及びタキサン系含有レジメン治療後に出来るだけ up front に使用する事とし、これまでに5例に対し治療を行っている。HER2 陽性乳がんに関しては、トラスツズマブとの併用に関する臨床試験の結果が出つつあり、当科でも検討している。今後これらの症例に関し臨床検討を行う。

21. 甲状腺未分化癌に対する palliative therapy としての weekly paclitaxel 療法の検討(国仲弘一, 天願敬, 西巻正)

甲状腺未分化癌は、その疾患特異的死亡率が100%に達し、診断からの平均予後が3カ月ないし7カ月と著しく予後不良である。急激な進行により様々な症状が出現し、特に局所進行による呼吸困難や肺転移による咳嗽・呼吸困難等に難渋する事も多い。現在甲状腺未分化癌に対し化学療法単独で予後改善のエビデンスのあるレジメンは存在しないが、一方で診断時に切除不能或いは転移を有する頻度が15ないし50%であり、全身治療しか方法が無い場合も多く存在する。このような症例に対し、近年その有効性が甲状腺未分化癌に対しても示されつつある

paclitaxel を用いた化学療法を開始した。80mg/m²で、weekly, 3投1休で施行している。現在までに2例に対して施行したが、副作用は軽微であり、また1例に関しては約半年の病勢及び症状のコントロールが可能であり、有用であると考えられた。今後更に前向き調査を行う。

22. 小児鼠径ヘルニアに対する新しいアプローチ法を用いた腹腔鏡下経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖手術 (LPEC) の有効性の研究 (佐辺直也, 西巻正)

小児外科分野において、最も多い疾患が鼠径ヘルニアである。その術式は長期間にわたり、完成された方法であり何十年も変わらずに行われてきた。近年腹腔鏡手術が様々な手術に用いられるようになり、小児鼠径ヘルニアに対して経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術が開発された。まだ全国的に標準治療までは至っていないが、従来の術式(従来法)と比べ、片側性の場合、対側の内鼠径輪も同時に確認することが可能であり、術後に対側が発症するのを予防することが可能などの有効性が考えられる。また従来法では鼠径管を開放し、鼠径管内の精索から、精管や精巣動静脈、更にヘルニア囊の剥離が必要であり、鼠径管の構造を破壊するが、LPEC法では、特殊な専用の針を用いることで、鼠径管の構造を壊すことなくヘルニア囊の結紮が可能と考えられる。このことから鼠径管の構造を壊すことで生じる患側精巣の萎縮や挙上などの合併症についても予防できるのではないかと期待される。当科では2007年12月からLPEC法を導入し、従来法での臨床結果と比較しその有効性を検討する。

23. 小児消化管間質腫瘍 (GIST) の遺伝子検索と、遺伝子変位による化学療法の有効性の研究 (佐辺直也, 西巻正)

消化管間質腫瘍 (GIST) は、成人発症例に関しては遺伝子レベルまで研究されてきており、遺伝子変位と化学療法の有効性との関係まで解ってきているが、小児発症例に関してはよく知られていない。成人例と性質が異なっていることは言われており、その病態解明には一例一例が重要であり、それぞれ遺伝子変位まで検索し、更に化学療法の有効性についても検討する。

24. 小児外科診療における心理療法の研究 (佐辺直也, 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。診療枱にとらわれない、効果的な心理療法として適応の拡大を行いつつ検討している。

25. 乳児・学童における超音波ガイド下中心静脈カテーテル挿入術の有用性の検討 (佐辺直也, 西巻正)

中心静脈カテーテル挿入法は、その安全性の向上のため、成人・小児を問わず、様々な工夫が各施設でなされている。近年超音波ガイド下にカテーテル挿入の試みが再度注目されてきている。成人の中心静脈カテーテル挿入術に超音波ガイド下に行う方法が施行され、その安全性に関して良好な報告がなされるようになってきている。現在当科において小児における中心静脈カテーテル挿入に超音波ガイド下に行っており、従来の穿刺法と比較し、有用性を検討する。

26. 重症先天性横隔膜ヘルニアに対するECMO治療戦略の検討 (佐辺直也, 西巻正)

先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの、その治療は術前の呼吸・循環管理に終了する。即ち、より安全で効果的な全身管理ののち根治手術を導入し、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獲得しているが、最重症症例に対してはたとえECMOを導入してもその予後は悪い。しかし、近年全国的にECMOが必要な症例の減少が言われてきており、様々な呼吸循環管理が改善してきた結果と考えられている。当科では小児科と共同でECMO導入した重症例に対し、positioningやopen lung technique を用いた治療戦略を展開し、良好な成績をおさめている。当科でも近年ECMO導入が必要な症例は減少しており、横隔膜ヘルニアに対するECMOを含めた治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っていく。

B. 研究業績

原 著

OD11001: 西巻 正, 下地英明, 長濱正吉, 狩俣弘幸, 早坂 研: 【食道癌-基礎・臨床研究の進歩-】 食道癌の (C) 病期(ステージ)分類とその問題点. 日本臨床, 69 増刊 6 食道癌, 101-106, 2011.

OD11002: 下地英明, 西巻 正, 狩俣弘幸, 長濱正吉: 最新 胃・腸・食道手術 III. 小腸 1. 輸入脚症候群に対 (C)

する手術. 手術, 65: 807-811, 2011.

症例報告

- CD11001: 長濱正吉, 白石祐之, 西巻 正: 【肝・胆・膵外科における感染症に対する治療戦略】 肝切除によって HIV 治療が開始できた結核性肝膿瘍の経験. 日外感染症会誌, 8:35-38, 2011. (B)
- CD11002: 赤松道成, 蔵下 要, 古波倉史子, 伊志嶺朝成, 長濱正吉, 西巻 正: 術前診断し、腹腔鏡下手術を行った子宮広間膜穿孔ヘルニアの1例. 日臨外会誌, 72: 490-493, 2011. (B)
- CD11003: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 西巻 正: 横行結腸脂肪腫術後に播種性糞線虫症を発症した1例. 日外感染症会誌, 8: 383-386, 2011. (B)

国内学会発表

- PD11001: 狩俣弘幸, 下地英明, 長濱正吉, 西巻 正: 腹腔鏡補助下胃全摘, 噴門側胃切除における吻合法の工夫. 第61回沖縄県外科会プログラム・抄録集, 14, 2011.
- PD11002: 下地英明, 西巻 正, 小橋川 広樹, 橋田 律, 翁長 小百合, 仲嵩 緑, 平良 智恵美, 平良 伸一郎, 山川房江: 周術期の乳酸アシドーシスに対し, ビタミン B1 投与が有効であった食道癌手術症例の1例. 静脈経腸栄養, 26: 375, 2011.
- PD11003: 國仲弘一, 伊良波 牧子, 西巻 正: 腫瘍非形成性管状癌の1例. 第8回日本乳癌学会九州地方会プログラム・抄録集: 35, 2011.
- PD11004: 伊良波 牧子, 國仲弘一, 西巻 正: ゴレドロン酸の抗腫瘍効果が示唆された再発乳癌の2例. 第8回日本乳癌学会九州地方会プログラム・抄録集: 34, 2011.
- PD11005: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻 正: 術後虚血性腸炎の経験. 日腹部救急医会誌, 31: 402, 2011.
- PD11006: 金城章吾, 長濱正吉, 野里栄治, 佐村博範, 西巻 正: 耐術困難と思われた直腸癌合併臍ヘルニア例を救命し得た経験. 日腹部救急医会誌, 31: 372, 2011.
- PD11007: 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 0型胃癌に骨転移を認めた2例. 日本胃癌学会総会記事 83回: 364, 2011.
- PD11008: 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 90歳以上の超高齢者胃癌に対して手術した2例の経験. 日本胃癌学会総会記事 83回: 309, 2011.
- PD11009: 下地英明, 西巻 正, 狩俣弘幸, 長濱正吉: 高齢者胃癌手術症例の検討. 日本胃癌学会総会記事 83回: 308, 2011.
- PD11010: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正: 切除不能で術後残胃血流障害が懸念された残胃癌の経験. 日本胃癌学会総会記事 83回: 303, 2011.
- PD11011: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正: 術後に肉眼型が変化した胃癌の一例. 日本胃癌学会総会記事 83回: 339, 2011.
- PD11012: 長濱正吉, 宮城 剛, 名嘉勝男, 西巻 正: 胃憩室の3例. Gastroenterological Endoscopy, 53: 835, 2011.

- PD11013: 長濱正吉, 宮城 剛, 名嘉勝男, 西巻 正: PEG 後, 交換カテーテルの検討 尿道バルーンを PEG に使用してもいいのか? Gastroenterological Endoscopy, 53: 804, 2011.
- PD11014: 長濱正吉, 石野 信一郎, 宮城 剛, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正: バリウム注腸で止血しえた大腸憩室出血の経験. 日消病会誌, 108 臨増: A258, 2011.
- PD11015: 長濱正吉, 宮城 剛, 名嘉勝男, 友利健彦, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正: 食道・胃憩室例の経験. 日消病会誌, 108 臨増: A304, 2011.
- PD11016: 野里栄治, 佐村博範, 西巻 正: 当科における大腸緊急手術症例の検討. 日本大腸肛門病学会雑誌, 64: 297, 2011.
- PD11017: 西巻 正, 下地英明, 長濱正吉, 狩俣弘幸: 予後不良因子を有する食道癌に対する集学的治療 R0 切除の意義. 日外会誌, 112 臨増 1, 2: 777, 2011.
- PD11018: 白石祐之, 赤松道成, 西垣大志, 堤 綾乃, 西巻 正: 進行肝門部胆管癌における血行再建を伴う肝門部グリソンの一括切除とその成績. 日外会誌, 112 臨増 1, 2: 502, 2011.
- PD11019: 下地英明, 西巻 正, 長濱正吉, 狩俣弘幸: T4 食道癌に対する induction CT/CRT+食道切除の意義. 日外会誌, 112 臨増 1, 2: 775, 2011.
- PD11020: 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 腹腔鏡補助下胃切除における内臓脂肪面積, BMI の関係と対策. 日外会誌, 112 臨増 1, 2: 600, 2011.
- PD11021: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正: Stage IV 進行胃癌に対する外科治療は有効か? 日外会誌, 112 臨増 1, 2: 783, 2011.
- PD11022: 佐村博範, 野里栄治, 大城清哲, 伊禮靖苗, 堤 慎吾, 長浜正吉, 西巻 正: 当科における内括約筋切除術の現状. 日外会誌, 112 臨増 1, 2: 853, 2011.
- PD11023: 長濱正吉, 宮城 剛, 名嘉勝男, 友利健彦, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正: 食道・胃憩室例の経験. 日消病会誌, 108 臨増: A304, 2011.
- PD11024: 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 原発不明の腹部リンパ節癌(扁平上皮癌)の 1 例. 日本外科系連合学会誌, 36: 564, 2011.
- PD11025: 赤松道成, 白石祐之, 長濱正吉, 西巻 正: 肝嚢胞に対して単孔式腹腔鏡下嚢胞開窓術を施行した 2 症例. 日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集 23 回, 455, 2011.
- PD11026: 佐辺直也, 呉屋英樹, 長崎 拓, 吉田朝秀: 当院における先天性横隔膜ヘルニアの治療成績. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 47: 394, 2011.06.
- PD11027: 赤松道成, 白石祐之, 高橋 遼, 藤谷健二, 大城清哲, 西巻 正: 腭混合型 IPMN に対して腹腔鏡補助下脾温存脾全摘術を施行した 1 症例. 沖縄医学会雑誌, 50: 63, 2011.
- PD11028: 下地英明, 西巻 正, 狩俣弘幸, 長濱正吉: 食道癌術後早期経腸栄養の経験. 第 97 回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集, 103, 2011.
- PD11029: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 下地英明, 白石祐之, 西巻 正: 消化器悪性疾患に対するステント治療例の検討 PEG 併用例も含めて. 第 91 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, 104, 2011.
- PD11030: 堤 綾乃, 長濱正吉, 石野 信一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正: 3 年以上の生存が得られている

胃癌臍転移(SMJ 結節)の1例. 第97回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集, 165, 2011.

- PD11031: 上里安範, 長濱正吉, 赤松道成, 大城清哲, 白石祐之, 西巻 正: 三度の腫瘍切除でコントロールされている胆道癌の1例. 第97回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集, 169, 2011.
- PD11032: 上原拓明, 長濱正吉, 赤松道成, 大城清哲, 白石祐之, 西巻 正: 二度の腫瘍切除によって5年間無再発生存が得られた子宮体癌合併内胆管癌の1例. 第97回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集, 168, 2011.
- PD11033: 井上円佳, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 骨転移を認めた0-IIc型胃癌の1例. 第97回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集, 184, 2011.
- PD11034: 上原拓明, 尾下陽大, 佐辺直也, 西巻 正: 先天性食道閉鎖症に合併した先天性食道狭窄症の1例. 日本小児外科学会雑誌, 47: 797, 2011.
- PD11035: 白石祐之, 赤松道成, 大城清哲, 西巻 正: 肝門部進行胆道癌に対する肝門構造の一括切除. 日本消化器外科学会総会 66回, 285, 2011.
- PD11036: 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 当院における高齢者胃癌手術の術後合併症の検討. 日本消化器外科学会総会 66回, 556, 2011.
- PD11037: 下地英明, 西巻 正, 長濱正吉, 狩俣弘幸: 予後不良因子を有する食道癌に対する術前化学・化学放射線療法の意義. 日本消化器外科学会総会 66回, 556, 2011.
- PD11038: 野里栄治, 佐村博範, 下地英明, 長濱正吉, 狩俣弘幸, 赤松道成, 西垣大志, 大城清哲, 白石祐之, 西巻 正: 大腸内分泌細胞癌の2症例. 日本消化器外科学会総会 66回, 724, 2011.
- PD11039: 佐村博範, 野里栄治, 伊禮靖苗, 金城章吾, 長濱正吉, 西巻 正: 当科における肛門温存直腸癌手術の現状. 日本消化器外科学会総会 66回, 639, 2011.
- PD11040: 早坂 研, 石田 肇, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 根治的右開胸食道切除術野における気管支動脈と左反回神経の解剖学的位置関係. 日本消化器外科学会総会 66回, 695, 2011.
- PD11041: 下地英明, 西巻 正, 狩俣弘幸, 長濱正吉: 化学療法の著効により根治切除を施行しえたcStage IVb食道癌の1例. 日癌治, 46: 909, 2011.
- PD11042: 長濱正吉, 藤谷健二, 狩俣弘幸, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正: 外科的切除でコントロールされている再発性MFHの2例. 日癌治, 46: 880, 2011.
- PD11043: 下地英明, 西巻 正, 狩俣弘幸, 長濱正吉: T4 食道癌に対する診断と治療 cT4 食道癌に対するinduction CRTの有用性. 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 65回, 74, 2011.
- PD11044: 早坂 研, 石田 肇, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 右開胸食道切除術野における気管支動脈の起始・走行と胸管・左反回神経との位置関係. 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 65回, 273, 2011.
- PD11045: 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 放射線化学療法施行中(子宮頸癌)に発症した食道蜂窩織炎の1例. 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 65回, 281, 2011.
- PD11046: 下地英明, 西巻 正, 狩俣弘幸, 長濱正吉: 食道癌高度リンパ節転移例に対する術前5-FU/ADM/Nedaplatin(FAN)療法の有用性. 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 65回, 331, 2011.

- PD11047: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正: 術後長期人工呼吸管理を要した食道癌の治療経験. 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 65 回, 296, 2011.
- PD11048: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正: 胸骨後経路胃管再建後に発症した鎖骨下静脈血栓症例の経験. 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 65 回, 296, 2011.
- PD11049: 佐村博範, 野里栄治: 括約筋切除を伴う直腸癌手術の功罪 当科における括約筋切除を伴う直腸癌手術の現状. 日本大腸肛門病学会雑誌, 64: 626, 2011.
- PD11050: 野里栄治, 佐村博範, 徳嶺章夫, 金城福則, 外間 昭, 西巻 正: 手術を施行した慢性特発性大腸偽性閉塞症の 1 例. 日本大腸肛門病学会雑誌, 64: 791, 2011.
- PD11051: 長濱正吉, 赤松道成, 大城清哲, 狩俣弘幸, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻 正: 緩和目的で施行した PEG 症例の現状. Gastroenterological Endoscopy, 53 臨時増(Suppl. 2): 2639, 2011.
- PD11052: 國仲弘一, 天願 敬, 西巻 正: 超音波にて拡張乳管集簇病変として認められた管状癌の一例. 日本乳癌検診学会誌, 20: 366, 2011.
- PD11053: 天願 敬, 國仲弘一, 宮国孝男, 西巻 正: 当大学病院外来の平成 20 年度における「乳癌検診の全国集計」調査結果についての検討. 日本乳癌検診学会誌, 20: 370, 2011.
- PD11054: 國仲弘一, 上里安範, 天願 敬, 西巻 正: 甲状腺未分化癌に対する palliative chemotherapy としての weekly paclitaxel の初期経験. 日本内分泌学会雑誌, 87: 545, 2011.
- PD11055: 金城達也, 佐村博範, 野里英治, 宮城良浩, 藤谷健二, 尾下陽大, 松浦文昭, 赤松道成, 大城清哲, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 白石祐之, 西巻 正: 当施設における Colitic cancer を合併した潰瘍性大腸炎の手術 4 症例の検討. 日癌治, 46: 646, 2011.
- PD11056: 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: StageIV の高度進行胃癌に対して DOC+CDDP+S-1 (DCS) 療法が有効であった 6 例の検討. 日癌治, 46: 601, 2011.
- PD11057: 佐村博範, 野里栄治, 金城達也, 西巻 正: 当科における腹腔鏡補助下 ISR. 第 36 回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム, 33, 2011.
- PD11058: 野里栄治, 佐村博範, 西巻 正: 当科における直腸腫瘍局所切除症例の検討. 第 36 回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム, 47, 2011.
- PD11059: 金城達也, 佐村博範, 野里栄治, 西巻 正: 化学療法が奏効した切除不能進行直腸癌の 1 例. 第 36 回日本大腸肛門病学会九州地方会プログラム, 38, 2011.
- PD11060: 松浦文昭, 狩俣弘幸, 中川 裕, 尾下陽大, 長濱正吉, 下地英明, 白石祐之, 西巻 正: 胃癌との鑑別が困難であった乳癌胃転移+腹膜播種の 1 例. 日臨外会誌, 72: 736. 2011.
- PD11061: 西巻 正, 下地英明, 長濱正吉, 狩俣弘幸, 早坂 研: 手術・そこが知りたい!(食道癌手術における 106recL の郭清) 環状テーピングを用いた左反回神経沿線リンパ節郭清. 日臨外会誌, 72: 401, 2011.
- PD11062: 長濱正吉, 中川 裕, 松浦文昭, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正: 術後残胃血流障害が危惧された残胃癌の経験 十二指腸ドレーンと経腸栄養管理の効果. 日臨外会誌, 72: 470, 2011.
- PD11063: 下地英明, 西巻 正, 長濱正吉, 狩俣弘幸: cT4 食道癌に対する induction CRT の意義. 日臨外会誌,

72: 531, 2011.

- PD11064: 狩俣弘幸, 尾下陽大, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 子宮頸癌の治療中(放射線化学療法)に発症した食道蜂窩織炎の治療経験. 日臨外会誌, 72: 626, 2011.
- PD11065: 中川 裕, 松浦文昭, 狩俣弘幸, 長浜正吉, 下地英明, 白石佑之, 西巻 正: 長期生存を認めた胃癌骨転移の2例. 日臨外会誌, 72: 805, 2011.
- PD11066: 赤松道成, 白石祐之, 大城清哲, 西巻 正: 肝門部良性胆道狭窄に対して肝切除を要した2症例. 日臨外会誌, 72: 863, 2011.
- PD11067: 金城達也, 佐村博範, 野里栄治, 宮城良浩, 松浦文昭, 藤谷健二, 赤松道成, 大城清哲, 狩俣弘幸, 長浜正吉, 下地英明, 白石祐之, 西巻 正: 当施設で経験した原発性虫垂癌の7例. 日臨外会誌, 72: 659, 2011.
- PD11068: 佐村博範, 金城達也, 野里栄治, 西巻 正: 当科における Stage IV 大腸癌に対する治療戦略と成績. 日臨外会誌, 72: 699, 2011.
- PD11069: 國仲弘一, 天願 敬, 上里安範, 西巻 正: 甲状腺腫瘍による気管狭窄に対する気管ステントの使用経験. 日臨外会誌, 72: 963, 2011.
- PD11070: 佐辺直也, 西巻 正, 呉屋英樹, 長崎 拓, 吉田朝秀: 当院での先天性横隔膜ヘルニアに対する治療成績. 日臨外会誌, 72: 3211, 2011.
- PD11071: 野里栄治, 佐村博範, 西巻 正: 当科における直腸腫瘍局所切除症例の検討. 日臨外会誌, 72: 3213, 2011.
- PD11072: 大城清哲, 白石祐之, 赤松道成, 藤谷健二, 島袋鮎美, 西巻 正: 術前診断が脾門部血管腫であった胃静脈瘤を呈した膵神経内分泌腫瘍の1例. 日臨外会誌, 72: 867, 2011.
- PD11073: 佐村博範, 野里栄治: 当科における括約筋切除を伴う直腸癌手術の現状. 日本大腸肛門病学会誌, 64: 626, 2011.
- PD11074: 野里栄治, 佐村博範, 徳嶺章夫, 金城福則, 外間 昭, 西巻 正: 手術を施行した慢性特発性大腸偽性閉塞症の1例. 日本大腸肛門病学会誌, 64: 791, 2011.
- PD11075: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正: CMV 感染を合併した十二指腸潰瘍出血例の経験. 日外感染症会誌, 8: 618, 2011.
- PD11076: 中川 裕, 長濱正吉, 金城達也, 狩俣弘幸, 白石祐之, 西巻 正: AIDS に合併した仮性脾動脈瘤の1手術例. 日外感染症会誌, 8: 641, 2011.

A. 研究課題の概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 局所進行子宮頸癌の化学放射線同時療法(長井裕, 若山明彦, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 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、投与方法および副障害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。2010年までにCCRTとして335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) 子宮頸部扁平上皮癌Ⅲ-Ⅳa期に対する Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) の治療成績

1997年から2007年に当科において、全骨盤照射でCCRTを施行した子宮頸癌扁平上皮癌Ⅲ-Ⅳa期88例を対象とした。CCRTの適応は、腫瘍径4cm超または所属リンパ節腫大1cm(短径)超、年齢20-70歳、PS 0-2とした。CCRTの方法は、化学療法としてCDDPを使用し、放射線治療として外照射(全骨盤照射)50Gy(40Gyより中央遮蔽)、高線量率腔内照射18Gyを行った。有意に腫大したリンパ節や子宮傍結合織に対して6Gyの追加照射を行った。生存率はKaplan-Meier curveにより算出し、多変量解析はCox proportional hazard modelを用いた。治療に際し患者本人より文書同意を得た。対象88症例中、Ⅲ期82例、Ⅳa期6例で年齢中央値は53歳であった。観察期間の中央値は44か月であった。観察期間の中央値における全生存率/無病生存率は、Ⅲ、Ⅳa期それぞれ76.3/66.7%、69.1/66.7%であった。再発は88例中26例(29.5%)、うち15例(57.7%)は照射野外の再発であった。腫瘍径、治療前SCC、CEA、Hb値、年齢、水腎・水尿管の有無、リンパ節腫大に関して多変量解析を行うと、腫瘍径5.5cm以上(p=0.010)、治療前Hb10.8g/dl未満(p=0.0084)、水腎・水尿管あり(p=0.0139)が独立した予後因子であった。急性期・晩期有害事象は十分対応可能であった。当科での子宮頸部扁平上皮癌Ⅲ、Ⅳa期に対するCCRTは、安全に施行可能で良好な治療成績が得られた。予後改善策として、治療前の貧血改善と腫瘍径

5.5cm以上、水腎・水尿管をもつ症例に対する新たな治療戦略、さらに遠隔再発に対する対策が必要である。

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(頸部腺癌)の放射線治療(放治)単独、cisplatin(CDDP)を用いた CCRT において不良であった。局所制御は放治単独で13例中3例(23.1%)、CCRTで8例中1例(12.5%)と不良であった。局所制御率を改善するため、paclitaxel(PTX)、CDDPを用いたCCRTを2003年から検討してきている。2010年までに、PTX + CDDPによるCCRTを10例に行ってきた。重篤な有害事象は認めていない。局所制御に関して、これまで10例中8例が、局所再発なく経過し、CDDPのみを用いたCCRTに比べ良好な局所制御が得られている。現在も予後ならび晩期有害事象等に関し追跡中である。今後もさらに症例を追加していく予定である。

3) 傍大動脈、総腸骨リンパ節腫大例に対する Taxol, CDDP による Neoadjuvant chemotherapy と主治療としての Taxol, CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) 傍大動脈、総腸骨リンパ節腫大例の予後は、極めて不良である。本学臨床研究倫理委員会の承認を得て、Taxol, CDDP による Neoadjuvant chemotherapy と主治療としての Taxol, CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) の臨床試験を開始した。2007年から2011年に22例の治療を行ってきた(観察期間中央値22ヵ月)。進行期はIb1期1例、Ib2期6例、IIb期7例、IIIb期8例。NACはPaclitaxel(175mg/m²+CDDP(50mg/m²), 21日毎(TP NAC)を2コース施行し、奏功例にCCRT(Paclitaxel 50mg/m²/week+CDDP 50mg/m²/3 weeks, 放射線外照射は拡大照射野で45Gy後、照射野を全骨盤とし計50.4Gyまで施行、高線量率腔内照射はA点線量6Gy×3回)を施行した。これまでの治療成績の概要は、(1)TP NACの抗腫瘍効果はCR 1例、PR 19例、SD 1例、PD 1例で、奏効率90.9%であった。(2)PD例を除く21例にEFのTP-CCRTを行い、全例に予定放射線療法が完遂できた。以前のCDDPのみによるCCRT(n=23)(観察期間中央値23ヵ月)との比較で、2年無病生存率はTP NAC+TP-CCRT/P-CCRT: 56.7% / 24.0%であった(p=0.021)。また2年全生存率は、TP NAC+TP CCRT/P CCRT: 80.0% / 44.0%であった(p=0.037)。子宮頸癌傍大動脈、総腸骨リンパ節腫大例に対するTP NAC-CCRTは有効と考えられ、今後もさらに症例を追加していく予定である。

2. 子宮頸癌に対する Concurrent Chemoradiotherapy 後の再発症例に関する検討(佐久間さき, 稲嶺盛彦, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

再発子宮頸癌に対する治療法は必ずしも一致した推奨がなく、個別に対応しているのが現状である。今回、我々が2000年1月から2009年12月までに経験した、根

治目的の CCRT を施行した子宮頸癌 I 期から IV 期の 258 例中、再発・遺残を認めた 76 例 (29.5%) の再発部位、再発後治療、治療成績に関して検討を行った。再発・遺残部位別では照射野内に 30 例、照射野外に 32 例、照射野内外に 14 例を認めた。治療別では手術療法を 10 例、化学療法を 46 例、放射線療法を 9 例、緩和医療を 11 例に施行した。生存曲線では再発部位別では有意差を認めなかったが、治療別では手術療法が予後良好であり有意差を認めた。単一臓器転移例で手術摘出可能症例では予後良好な経過を認め、積極的な手術摘出を考慮すべきであると考えられた。また、放射線療法及び化学療法はともに奏効率は不良であり、その適応に関しては十分な検討を要するが、奏効例では延命効果が期待できると考えられた。

3. 初期浸潤子宮頸癌に対する広汎性子宮頸部摘出術 (radical trachelectomy) による妊孕能温存と治療予後に関する研究 (新垣精久, 長井裕, 稲嶺盛彦, 久高亘, 青木陽一)

若年の子宮頸癌患者の増加および晩婚化という社会的背景が重なり、妊孕能温存治療を希望するケースが増えてきている。現在のところは妊孕能温存が希望される場合に臨床進行期 I a1 期までの微小浸潤扁平上皮癌に対しては、子宮頸部円錐切除術の適応が広くコンセンサスとして得られてきている。しかしながら、I a2 期以上の扁平上皮癌および 0 期を超える腺癌に対しては、標準的治療として、骨盤リンパ節廓清術を含めた根治的な子宮摘出術が行われている。近年、初期の浸潤子宮頸癌 (臨床進行期 I a2 期, I b1 期) を対象に、子宮頸部円錐切除術と広汎性子宮全摘出術との中間的な術式として、基靱帯を含めて子宮頸部を摘出し、子宮体部を残すことにより妊孕能温存をはかる広汎性子宮頸部摘出術 (Radical trachelectomy) が行われるようになってきた。本学臨床研究倫理委員会の承認を得て、平成 21 年から腹式広汎性子宮頸部摘出術を施行し、中間解析を行った。【目的】当科で施行した腹式広汎性子宮頸部摘出術 (Radical abdominal trachelectomy: RAT) 症例の問題点を明らかにする。【方法】2008 年 4 月から 2011 年 8 月までに臨床試験に登録された 14 例を対象に、患者背景、術中・術後合併症、再発の有無、術後の月経、不妊症、妊娠について診療録を後方視的に調査した。【成績】観察期間の中央値は 14 ヶ月 (1-33 ヶ月)。術中迅速検査にてリンパ節陽性であった 1 例は広汎子宮全摘出術に変更した。臨床進行期は全例 I b1 期。術後合併症として膣-子宮縫合部壊死を 1 例、頸管狭窄を 4 例に認めた。局所再発、遠隔再発は現在まで認めていない。挙児希望 2 例のうち 1 例は不妊治療を施行された。1 例に自然妊娠成立を認めたが、妊娠 8 週で自然流産となった。【結論】これまで重篤な術後合併症や再発は認めていない。根治性は現在のところ保たれているが、有害事象、妊孕能を含めて長期的な経過観察が必要である。

4. 子宮頸部発癌における喫煙の関与とそのしくみ 喫煙と VEGF-C 発現が CIN 1, 2 病変の存続に及ぼす影響 (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、臨床的研究により、子宮頸癌の発生に Human papillomavirus (HPV) が重要な役割を果たしていることが明らかにされている。しかしながら、HPV の持続感染の一部のみが子宮頸癌へと進行する。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は重要な 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。そこで本研究では、子宮頸部異形成上皮において、喫煙 VEGF-C 発現と病変の存続に及ぼす影響を明らかとすることを目的とした。[目的] 子宮頸部異形成上皮において、喫煙が VEGF-C 発現と病変の存続に及ぼす影響を明らかとする。[方法] 子宮頸部軽度～中等度異形成上皮 64 例を対象とし、診断時生検組織検体で、HE 染色、VEGF-C ならびに Ki-67 に対する免疫染色を行い、喫煙歴、CIN の経過、HPV 感染との関連を検討した。[結果] 対象 64 例の年齢中央値は 31 歳、観察期間中央値が 52.3 か月、喫煙者 30 例、非喫煙者 34 例、経過中、病変の消失は 47 例、存続は 17 例。HPV は 56 例に検出でき、8 例は陰性。VEGF-C 発現に関して、病変の経過を喫煙、非喫煙群に分けて検討すると、非喫煙消失 28 例で $19.3 \pm 19.6\%$ 、存続 6 例で $17.0 \pm 15.8\%$ 、喫煙消失 19 例で $22.1 \pm 22.5\%$ 、存続 11 例で $44.7 \pm 16.9\%$ と喫煙存続群で有意に ($p < 0.001$) 高い VEGF-C 発現を示した。VEGF 発現 33% 以上を高発現として、病変消失までの期間中央値は非喫煙・VEGF 低発現群 23 例で 10.0 か月、非喫煙・VEGF 高発現群 11 例では 7.4 か月、喫煙・VEGF 低発現群 17 例で 10.0 か月、喫煙・VEGF 高発現群 13 例では 48.3 か月と喫煙・VEGF 高発現群において、病変消失までの期間が有意に延長していた ($p = 0.0361$)。HPV 感染陽性 56 例のみの検討でも、同様の結果を得た。[結論] 子宮頸部異形成上皮において、喫煙関連物質が VEGF-C の発現増強を促し、病変の存続に関与していることが示唆された。

5. 若年者子宮体癌の卵巣転移に関する検討～卵巣温存は可能か? (金城淑乃, 久高亘, 佐久間さき, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一)

若年者子宮体癌症例で、卵巣転移・卵巣癌を有する頻度とリスク因子を明らかとし、卵巣温存の可能性を検討した。1990～2011 年に、手術施行した 45 歳以下の 95 症例を対象とした。年齢中央値は 39 歳、進行期は I 期 69 例、II 期 15 例、III 期 11 例で、分化度は G1 が 76 例、G2 が 12 例、G3 が 7 例であった。全例で子宮摘出及び両側付属器切除術が施行され、卵巣転移 4 例 (4.2%)・卵巣癌重複 7 例 (7.4%) に認めた。卵巣癌重複 7 例を除いた 88 例におけ

る卵巣転移に関する多変量解析ではリンパ節転移が、さらにリンパ節転移に関しては、深い筋層浸潤と卵巣腫大が独立した予測因子であった。リンパ節転移の術前評価は困難なことが多く、その予知因子となった深い筋層浸潤と卵巣腫大に関して検討すると、浅い筋層浸潤 71 例では卵巣転移を認めなかった。深い筋層浸潤 17 例では、卵巣腫大は 2 例で、ともに卵巣転移を認めたが、残りの 15 例では卵巣腫大を認めなかったが 2 例で卵巣転移を認めた。以上から、若年子宮体癌症例の手術において、家族歴の十分な聴取後、リンパ節腫大がなく筋層浸潤も浅い症例では卵巣温存が考慮できると考えられた。

6. 当科における子宮頸部神経内分泌腫瘍症例の検討 (宮城真帆, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一)

【目的】子宮頸部原発の神経内分泌腫瘍は稀であり、頸癌全体では 5%以下の頻度である。早期にリンパ節転移や遠隔転移を来し、予後は非常に不良である。当科で治療した子宮頸部神経内分泌腫瘍 13 症例の治療成績を検討した。【方法】1994 年 10 月～2010 年 5 月に、当科で治療した子宮頸部神経内分泌腫瘍 13 例の臨床病理学的背景と治療成績について、診療録を後方視的に検討した。

【成績】年齢は 27 歳～74 歳(中央値 43 歳)、組織型は小細胞癌 9 例, LCNEC 3 例, carcinoid 1 例で、進行期は I b1 期 4 例, I b2 期 3 例, II b 期 3 例, IV b 期 3 例であった。初回治療法は広汎子宮全摘術が 9 例, 放射線療法, 化学療法単独が各 1 例, 同時化学放射線療法 2 例であった。術後補助療法として化学療法が 8 例に施行された。全生存期間(OS)中央値は 17 カ月, 5 年生存率は 34.1%, 無病生存期間(DFS)中央値は 11 か月と予後は不良であった。II b, IV b 期の 6 例は全例原病死, I b 期の 7 例では 5 例が無病生存中で、治療は広汎子宮全摘術+化学療法の施行例であった。予後因子として、腫瘍径 65mm 以上の症例は有意に予後不良であったが、リンパ節転移の有無では OS, DFS ともに有意差を認めなかった。【結論】手術+化学療法が施行できた、腫瘍径の小さな I b 期症例に対しては、予後が期待できる可能性がある。

7. 当科で治療した卵管癌 12 症例の検討(佐久間さき, 稲嶺盛彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

【目的】卵管癌は婦人科悪性腫瘍の 0.1-0.5%にすぎず、非常に稀な腫瘍である。当科で治療した卵管癌 12 例の治療成績を検討した。【方法】1992 年 1 月から 2011 年 3 月までに卵管癌の診断で治療した 12 症例を後方視的に、年齢, 初発症状, 進行期分類, 組織型, 治療と治療後経過について検討した。【成績】対象症例の年齢中央値は 60 歳(範囲 45 歳-70 歳)であり、初発症状は閉経後出血 6 例, 腹部違和感 4 例, 腹痛 3 例であった。手術進行期は I 期 4 例(33.3%), II 期 2 例(16.7%), III 期 5 例(41.7%), IV 期 1 例(8.3%)であった。組織型は漿液性腺癌が 8 例(66.7%), 類内膜腺癌が 3 例(25%), 未分化癌が 1 例(8.3%)で、腫瘍分化度は G1 が 1 例, G2 が 1 例, そして G3 が 8 例と最も多かった。全症例で初回治療として手術

が施行され、8 例(66.7%)で腫瘍は完全摘出, 1 例(8.3%)では 1 cm 未満の残存, 3 例(25%)では 1 cm 以上の残存腫瘍となった。術後の初回化学療法は I a 期であった 1 例を除き, 10 例には TC 療法, 1 例には CAP 療法が施行された。再発は 5 例(41.7%)に認め、うち 4 例は初回手術での不完全摘出例であった。1 例では再発腫瘍の外科切除に加え化学療法を施行して、再発後、現在も生存中である。

【結論】当科で治療した卵管癌 12 症例の検討で、III, IV 期の進行癌が半数を、組織型は漿液性低分化の症例が 2/3 を占めていた。初回手術での完遂度が予後に影響すると考えられた。

8. 子宮体部浸潤を伴う進行子宮頸癌の同時化学放射線治療後の予後に関する検討 (久高亘, 平良祐介, 北條真子, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一)

【目的】同時化学放射線治療を施行した進行子宮頸癌の体部浸潤が予後に与える影響について検討する。【対象と方法】期間: 2000 年 9 月～08 年 11 月, 対象: 当科にて同時化学放射線治療を施行した進行子宮頸癌のうち診療録および治療前の骨盤部 MRI が参照可能であった 177 例の後方視的解析を行った。治療前の骨盤部 MRI で子宮頸部腫瘍が体部方向へ進展し内子宮口をこえるものを体部浸潤ありとした。【成績】解析対象 177 例のうち、再発は 50 例(再発率: 28.2%)であった。多変量解析による照射野内再発のリスク因子は組織型であり照射野外再発のリスク因子は体部浸潤であった。体部浸潤例 86 例のうち、再発は 33 例(再発率: 38.4%)であり、うち 27 例で照射野外に再発部位を認めた。5 年無病生存率は、体部浸潤あり 60.8%, 体部浸潤なし 81.7%であった。【結論】同時化学放射線治療を施行した進行子宮頸癌例において、体部浸潤は照射野外再発のリスク因子であり予後に影響する。

9. 子宮頸部の早期浸潤癌症例に対する放射線治療成績の検討(若山明彦, 稲嶺盛彦, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

本邦では子宮頸部浸潤癌のうち、bulky tumor において放射線と化学療法の同時治療(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)選択されるが、4cm 以下の症例での基準ははっきりとしていない。子宮頸部早期浸潤癌に対する放射線単独治療に関して腫瘍径 4cm 以下であれば放射線単独療法でいいか、CCRT が必要か検討した。対象は 1997～2009 年の期間に当科で根治的に放射線単独療法を行った、局所腫瘍が 4cm 以下の I b1 期および II 期の子宮頸癌症例とした。方法は、診療録より臨床病理学的項目, 治療内容, 予後について情報を収集した。原発巣が 4cm 以下の子宮頸部早期浸潤癌に対する放射線療法は、子宮頸癌 I b, II 期(リンパ節腫大なし)症例において、63 歳以下で腫瘍径 2.5cm 以上の症例に対しては、CCRT も治療の選択肢として考えられた。

10. 子宮頸癌患者に対する根治的放射線療法, 広

汎子宮全摘術後の性機能障害(ハーディング優子, 仲本朋子, 佐久間さき, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一)

婦人科癌治療に伴う, 女性性機能障害(以下FSD)は生活の質に影響を与えうる。子宮頸癌治療後の女性がどのようなFSDを有しているかを明らかにすることを目的として, 子宮頸癌に対して根治的放射線療法を受けた群と広汎子宮全摘術を受けた群とに分け, 女性性機能質問紙(FSFI日本語版)及び癌患者QOL尺度FACT-CX(日本語版)による調査を行い, FSDの現状を比較し, 子宮頸癌に対する治療後のFSDについて検討した。現在, 調査用紙のデータ解析中である。

11. 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(長井裕, 稲嶺盛彦, 久高亘, 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。子宮頸部発がん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, 子宮頸がんで頻度が低い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。子宮頸がんに検出される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。

12. 各種臨床試験への登録・参加(長井裕, 久高亘, 稲嶺盛彦, 大山拓真, 仲本朋子, 若山明彦, 青木陽一)

1) GOG試験(米国Gynecologic Oncology Groupが行う国際共同臨床試験):平成22年に施設申請を行い平成23年に登録施設に認定された。以下の臨床試験の症例登録を開始した。

(1) A PHASE II EVALUATION OF TEMSIROLIMUS (CCI-779) (NCI SUPPLIED AGENT: NSC# 683864, IND# 61010) IN

COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL FOLLOWED BY TEMSIROLIMUS (CCI-779) CONSOLIDATION AS FIRST-LINE THERAPY IN THE TREATMENT OF STAGE III-IV CLEAR CELL CARCINOMA OF THE OVARY (GOG 0268)

(2) COMPARATIVE ANALYSIS OF CA-IX, p16, PROLIFERATIVE MARKERS AND HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) IN THE DIAGNOSIS OF SIGNIFICANT CERVICAL LESIONS IN PATIENTS WITH A CYTOLOGIC DIAGNOSIS OF ATYPICAL GLANDULAR CELLS (AGC) (GOG 0237)

2) JCOG試験:平成21年からJCOG試験の登録施設に認定され, JCOG試験への登録を行っている。

(1) JCOG0602III, IV期の卵巣癌, 卵管癌, 腹膜癌に対して「化学療法先行治療」が, 現在の標準治療である「手術先行治療」より有効かどうかを検証する。これまで1例の登録を行った。

(2) 調査研究「Yolk Sac Tumor (卵黄嚢腫瘍)の治療結果に関する調査研究」, 観察研究「子宮頸部神経内分泌腫瘍に対する集学的治療を探索する観察研究」に, それぞれ17例, 13例の登録を行った。

3) JGOG試験:婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)が施行している臨床試験への登録・参加を行っている。

(1) IVB期・再発子宮頸癌に対するS-1 + CISPLATIN併用療法とCISPLATIN単剤療法の第3相比較試験(JGOG DT 104)子宮頸癌進行・再発例を対象としたS-1の効果と安全性評価を目的とする, 第III相試験である。現在まで18例の登録(登録症例数第1位)を行い, 治療・経過観察中である。

(2) 子宮体癌再発高危険群に対する術後化学療法として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)子宮体癌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。これまで10例の症例登録を行い経過観察中である。

(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 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。現在まで2例の登録を行い, 経過観察中である。

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

本学の臨床試験倫理委員会の承認を得た試験である。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, ドセタキセルとカルボプラチン

ン併用の有効性および安全性を評価する。平成 23 年には 11 例の症例登録を行った。

5) 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で現在、登録終了し現在は経過観察期間である。

13. 沖縄県婦人科腫瘍登録(長井裕, 青木陽一)

沖縄県における婦人科悪性腫瘍の罹患率・予後を把握し、予防および治療に役立てることを目的とし、沖縄県婦人科腫瘍登録を立ち上げ 5 年目を向かえた。現在、沖縄県福祉保健部健康増進課による沖縄県のがん登録事業が行われているが、婦人科悪性腫瘍に関しては、調査方法、データ内容とも十分満足の行くものとはいえない。そこで婦人科腫瘍を取り扱う医療機関中心の正確な沖縄県婦人科悪性腫瘍登録を立ち上げた。琉球大学医学部産婦人科に登録事務局を設置し平成 22 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 34 巻に公表した。当科のホームページでも公開している。

II. 生殖内分泌学

1. 体外受精・胚移植における新鮮胚移植と凍結融解胚移植のランダム比較試験(銘苺桂子, 屋宜千晶, 安里こずえ, 青木陽一)

近年の体外受精・胚移植の治療成績の向上には目覚ましいものがあるが、未だ満足した妊娠率は得られていない。胚移植は、新鮮胚を移植し余剰胚は凍結され、新鮮胚で妊娠成立しなかった場合に凍結融解胚移植を行う。しかしながら、新鮮胚移植の際の子宮内膜は過剰な卵巣刺激により高エストロゲン状態にさらされている点や、着床時期である implantation window と移植時期が同期していないことが指摘されている。融解胚移植においては、女性ホルモンを補充することで implantation window と同期させるため、卵巣刺激による着床への弊害を改善させる可能性がある。そこで、新鮮胚移植と融解胚移植をランダム比較し、融解胚移植の有用性について検討する。

適応は体外受精・胚移植適応症例の初回周期で、本治療法の利点・欠点を十分に理解し、文書によるインフォームド・コンセントを得ていることとする。その他、担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例は除外する。主評価指標(Primary endpoint)は胚移植あたり妊娠率、着床率、生産率とし、副評価指標(Secondary endpoint)は流産率、子宮外妊娠数、多胎率、有害事象の発生頻度および程度とし研究を施行する。

2. 当科における不妊新患症例の生児獲得における IVF/ICSI の貢献度に関する検討(銘苺桂子, 屋宜千晶,

安里こずえ, 青木陽一)

IVF/ICSI の成績に関しては、その多くが周期あたりの妊娠率で報告され、排卵誘発や IUI などを含めた不妊治療施行群の中で、IVF/ICSI がどの程度生児獲得に貢献しているかどうかの報告は少ない。当科を受診した不妊新患症例の 2 年間の治療成績から、IVF/ICSI による生児獲得率と、どのような症例に対して IVF/ICSI が有用であったかを明らかにする。方法は、2004 年～2008 年に当科を受診した不妊症例 289 例のうち、3 か月以上通院した 201 例について、初診から 2 年間に成立した妊娠転帰を後方視的に検討し、不妊原因別、年齢別 IVF/ICSI, non-IVF /ICSI による生児獲得率を比較した。不妊治療は、原因に応じてタイミング療法、排卵誘発、IUI、腹腔鏡・子宮鏡手術、IVF を施行し、一般不妊治療で妊娠しない症例に対しては IVF への step up を行った。

初診から 2 年間の累積妊娠率は 59.7% (120 例)、累積生児獲得率は 51.7% (104 例)であり、生児獲得に至った治療の内訳は、タイミング療法 20.2%、排卵誘発 26.0%、IUI 28.8%、IVF/ICSI 25%であった。IVF/ICSI は 71 例(35.3%)、152 周期(20%) に施行され、26 例(36.6%)が生児を獲得した。不妊原因別にみると、IVF/ICSI によって最も生児獲得率が高かったのは男性因子であり(10/32 例, 31.3%)、排卵障害と原因不明不妊はそれぞれ 10.5%(6/57 例)、5.8%(4/69 例)と低かった。年齢に関しては、40 歳未満の生児獲得率が IVF/ICSI により 41.2%(21/51 例)、non-IVF/ICSI により 67% (73/109 例)であるのに対し、40 歳以上では IVF/ICSI により 26.7%(4/15 例)、non-IVF/ICSI により 18.8%(3/16 例)であった。40 歳以上では、40 歳未満との比較で IVF/ICSI による生児獲得率が高かった。

生児獲得例の 25%が IVF/ICSI によるものであり、特に男性不妊症において IVF/ICSI が有用であり、40 歳以上の症例においても有用である可能性がある。

3. 両側卵管疎通性のある不妊症例に対する腹腔鏡手術の有用性に関する検討(銘苺桂子, 屋宜千晶, 安里こずえ, 青木陽一)

両側卵管疎通性のある不妊症症例に対し、IVF か腹腔鏡手術を行うかの明確な答えはない。子宮卵管造影検査にて、両側卵管疎通性のある不妊症症例に対する腹腔鏡手術の有用性について明らかにすることを目的として研究を行った。1998 年 1 月～2008 年 12 月の期間に、不妊症に対して腹腔鏡手術を施行した 178 例中、男性不妊、卵管性不妊、子宮内膜症例(卵巣チョコレート嚢腫を認めるもの)を除外し、両側卵管疎通性のある 95 例を対象とした。卵管造影検査にて両側卵管疎通性の確認後、排卵誘発、人工授精を含む一般不妊治療 4～6 周期施行にて妊娠成立しないものに腹腔鏡手術施行。術後も 4～6 周期一般不妊治療を追加施行した(腹腔鏡群)。また、腹腔鏡手術を施行せずに原因不明因子で IVF を施行した群(IVF 群: 2004 年～2007 年の期間に施行された 30～39 歳の 21 例, 34 周期)と同年齢層のラパロ群との妊娠率を比

較した。

腹腔鏡手術にて68.4%(65/95)に異常所見を認め、その内訳は内膜炎49例、卵管癒着43例、両側卵管閉塞4例であった(重複例あり)。術後10周期までの累積妊娠率は36.8%(35/95)で、術後6ヶ月以内に88.5%(31/35)が妊娠成立し、9例が術後2回以上の妊娠成立、計45妊娠/35分娩を認めた。IVF群(症例あたりIVF回数は 2.5 ± 1.6 回)とラパロ群の症例あたり妊娠率はそれぞれ50.0%

(9/18) vs. 41.0%(32/78)と両群に有意差は認めないものの、IVF群で高い傾向がみられたことから、両側卵管に疎通性のある不妊症に対する腹腔鏡手術は、一般不妊治療での妊娠を強く希望せず、IVFを選択する場合は省略可能であると考えられる。

4. 卵管性不妊症例に対する腹腔鏡手術+子宮鏡下選択的卵管通水の有用性に関する検討(銘苅桂子, 屋宜千晶, 安里こずえ, 青木陽一)

IVFの発展により、多くの卵管性不妊症例に対してIVFを施行されるようになってきているものの、卵管性不妊の正確な診断が行われていない症例に関しては、適応外にIVFを施行される可能性がある。また、手術とIVFの無作為比較試験は存在せず、どちらがより有用であるとのエビデンスは存在しない。当科では、卵管性不妊が疑われる症例に対して腹腔鏡手術を施行し、通水テストによる正確な卵管閉塞の診断に引き続いて、閉塞卵管に対し子宮鏡下選択的卵管通水(hysteroscopic tubal cannulation: HTCと表記する)を施行し、再疎通を試みている。腹腔鏡手術に、HTCを追加施行することの有用性を明らかにすることを目的とした。1998年1月~2008年12月の期間、HSGにて片側または両側卵管間質部閉塞を認め、腹腔鏡手術を施行した61症例を対象とした。そのうち、術中通水テストにて閉塞を確認した35例にはHTCを追加施行した。対象となった61例の平均年齢は 33.5 ± 5.4 歳(24~45歳)、平均不妊期間は 4.2 ± 2.8 年(1~13年)、原発性不妊は24例(39.3%)であった。開腹既往のある症例は10例(26.2%)、PIDの既往があるものは6例(9.8%)であった。54卵管に対しHTCを施行し、卵管あたり再疎通率は25.9%(14/54)、症例あたり再疎通率は37.1%(13/35)であった。両側閉塞であった35例中、両側再疎通を得られたのは5.3%(1/19)、片側のみ再疎通を得られたものは21.1(4/19)であった。14例(73.7%)は両側とも再疎通を得られず、術後早期にIVFへ移行した。片側閉塞であった16例中、両側疎通を得られたのは50%(8/16)であった。片側閉塞卵管の再疎通率(50%:8/16卵管)は、両側閉塞卵管の再疎通率(13.2%:6/38卵管)に比較して有意に良好であった($p = 0.02$)。両側疎通群と、HTC後両側疎通群、片側疎通群、両側閉塞群にわけ、年齢、開腹手術の既往、PIDの既往、骨盤内癒着や子宮内膜症の頻度を比較した。その結果、骨盤内癒着の頻度が両側疎通群で有意に頻度が低かったが、それ以外の妊娠に影響する因子は4群間で差は認めなかった。通水テストで両側疎通を認めた26例中9例(34.6%)

に、術後1~8周期目の妊娠を認め、正期産7例、流産2例であった。通水テストにて片側閉塞であり、HTCで両側疎通となった8例中3例(37.5%)に、1, 2, 7周期目の妊娠を認め、正期産2例、流産1例であった。HTCにて片側閉塞のままであった8例からは妊娠は認めなかった。通水テストで両側閉塞であり、HTCで両側疎通となった1例に1周期目の妊娠を認めたが、卵管妊娠であった。結論として、通水テストで両側卵管疎通性を認めた症例の妊娠率が良好であることから、腹腔鏡手術にて卵管疎通性の診断を行うことは有用である。また、閉塞卵管に対するHTC後、両側の卵管再疎通を得られれば、良好な妊娠率を得られる可能性がある。

5. 軽症子宮内膜症がIVF-ET成績に及ぼす影響に関する検討(銘苅桂子, 屋宜千晶, 安里こずえ, 青木陽一)

軽症子宮内膜症(rASRM分類, I期, II期)が、IVF-ET治療成績に及ぼす影響を検討する。方法)2004年1月~2008年12月に、40歳未満の原因不明不妊に対し腹腔鏡検査を施行した141症例のうち、一般不妊治療で妊娠成立せず、IVF-ETで治療した35例を対象とした。腹腔鏡検査で子宮内膜症が確認された場合、病巣切除術を施行した。軽症子宮内膜症を有した18例34周期をEn+群、子宮内膜症を有しない17例39周期をEn-群とし、両群の治療成績を後方視的に比較検討した。En+とEn-群における平均年齢(33.9 ± 3.5 歳 vs. 32.7 ± 4.3 歳, $p=0.3$)、不妊期間(4.5 ± 3.4 年 vs. 5.0 ± 3.0 年, $p=0.65$)、Basal FSH値(10.3 ± 4.3 mIU/ml vs. 7.7 ± 1.5 mIU/ml, $p=0.069$)、平均採卵数(7.9 ± 4.1 個 vs. 10.0 ± 5.5 個 $p=0.065$)、受精卵数(4.5 ± 2.6 個 vs. 5.2 ± 4.1 個 $p=0.44$)に有意差を認めなかった。HMG使用量はEn+群で有意に多く(2208.1 ± 407 IU vs. 1984.1 ± 338.1 IU, $p=0.017$)、受精卵あたり形態良好胚率はE-群で有意に高率であった(9.0% vs. 16.3%, $p=0.044$)。En+群、E-群の胚移植あたり妊娠率はそれぞれ29.4% vs. 41.0%($p=0.3$)、生児獲得率は23.5% vs. 33.3%($p=0.36$)であり、有意差は認めないものの、En(+)群で妊娠率、生児獲得率ともに低い傾向を認めた。また、En+群において、腹腔鏡手術から12カ月以内・以後に採卵した場合の妊娠率は、それぞれ33% vs. 27%($p=0.71$)と有意差を認めなかった。腹腔鏡下に切除された軽症子宮内膜症が、妊娠率や生児獲得率に与える影響は明らかでなかったが、卵巣反応性の低下と胚の質の低下をきたすことが示唆された。

6. 帝王切開癒着部妊娠に対するMTX局注療法(屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苅桂子, 青木陽一)

帝王切開癒着部妊娠は異所性妊娠の稀な病態であるが、近年の帝王切開率の上昇に伴い発生の報告は増加しつつある。早期に診断することにより、妊孕能を温存する治療も選択肢となり得るが、子宮破裂や大量出血などの予後不良な経過を辿る可能性もある。稀な病態ゆえに、治療法に関してはまだ統一された見解はない。当科では原

則的に、帝王切開癒痕部妊娠に対する初回治療として Methotrexate (MTX) 局注療法を選択し、初回治療後は臨床症状、血清 hCG 値の推移を注意深く観察し追加治療の必要性を判断している。これまで帝王切開癒痕部妊娠と診断した 7 例中 6 例で MTX 局注療法、血清 hCG 値が著明高値であった 1 例で腹腔鏡手術を施行した。7 例の診断時妊娠週数は 4~8 週、血清 hCG 値は 4,970~93,892mIU/mL であった。初回治療として MTX 局注療法を施行した 6 例中、血清 hCG 値が 34,165, 28,829mIU/mL であった 2 例で追加治療を要した。MTX 局注療法後の血清 hCG 値は初回治療から 41~55 日で正常化し、全例で子宮を温存することができた。全 7 例において、その後 5 例で計 7 妊娠が成立、5 妊娠が分娩に至り妊娠 36~38 週での予定帝王切開により生児を獲得した。初回治療として腹腔鏡手術を施行した症例では、妊娠経過中の子宮下部筋層の菲薄化は認めなかったが、MTX 局注療法のみで治癒した症例では子宮下部筋層は菲薄化していた。帝王切開癒痕部妊娠に対する MTX 局注療法は低侵襲であるが、治療期間が長期となり、特に血清 hCG 値が高値である症例においては追加治療を念頭においた管理が必要であると考えられる。また、帝王切開癒痕部妊娠治療後の妊娠においても、定期的な創部の観察により子宮破裂を含む癒痕部の合併症に注意が必要である。

7. 卵巣腫瘍と鑑別を要する骨盤内腫瘍の術前診断に関する検討(屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

骨盤内腫瘍を認める場合、各種画像検査による診断技術が進歩した現在においても正確な術前診断を行うことは困難な場合がある。当科において、術後診断が傍卵巣嚢胞、卵管留水症、peritoneal inclusion cyst (PIC) であった症例について術前診断の正診度を検討した。1995 年 1 月から 2009 年 12 月の期間に当科で手術を施行した症例のうち、術後診断が傍卵巣嚢胞、卵管留水症、PIC であった症例の患者背景、術前診断について診療記録を後方視的に検討した。尚、肉眼的に卵管腫大がなく術中通水テストにより診断された卵管留水症の症例は除外した。術後診断は傍卵巣嚢胞であったものが 7 例、卵管留水症が 10 例、PIC が 1 例であった。術後診断が傍卵巣嚢胞であった 7 例のうち 4 例は術前に卵巣嚢腫と診断され、2 例は両側卵巣の委縮により、1 例は 30cm を超える巨大腫瘍により、1 例は妊娠子宮の増大により、それぞれ画像検査上正常卵巣を同定することが困難であったことが、術前診断を困難とした理由であったと考えられた。術後診断が卵管留水症であった 10 例のうち 2 例は卵巣嚢腫と診断され、1 例は多発子宮筋腫のため子宮は臍高に達する大きさで正常卵巣を同定できず、1 例は正常卵巣を認めたものの、腫瘍の辺縁に引き伸ばされるように存在し卵巣由来の腫瘍と判断され、2 例とも腫瘍形態は非典型的であった。PIC であった 1 例は開腹術の既往を有さず、MRI にて多嚢胞性、内容液は血液や粘液を含むチョコレート嚢腫を疑う所見であり、正常卵巣は同定できなかった。

た。正しく術前診断された症例の術前超音波、MRI 検査においては、傍卵巣嚢胞は楕円または球形の形態を示し、腫瘍と近いが離れた位置に正常卵巣実質を認めること、卵管留水症では腫瘍の形態がソーセージ様でありまた離れた位置に正常卵巣を認めること、といった特徴的な所見を有していた。結論として、術前画像検査において正常卵巣を確認できない傍卵巣嚢胞、卵管留水症、PIC の術前診断は困難であり、術前からそれらの可能性を想定して治療方針を決定しておく必要があると考えられる。

8. IVF-ET 予定症例に対する、子宮内腔を圧排・変形させる病変の評価を目的とした子宮鏡検査の有用性についての検討(屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

2008 年 1 月から 2010 年 12 月までに、当科で初回の IVF-ET 周期前に子宮鏡検査を施行した 69 例を対象とし、経腔超音波、子宮鏡所見、指摘された異常の治療、及び IVF-ET 治療成績に関して、診療記録を後方視的に検討した。対象の年齢中央値 36 歳(27-45 歳)、不妊期間中央値 3 年(1-12 年)、原発性不妊症は 39 例(56.5%)であった。超音波検査で内膜ポリープ、粘膜下筋腫等の異常所見は 14 例(20.3%)に認められた。子宮鏡検査で、長径 10mm を超える内膜ポリープや突出度の高い粘膜下筋腫、中等度以上の子宮内腔癒着等を認めた場合、IVF-ET 前の治療が必要と判断した。14 例中 5 例(35.7%)に内膜ポリープが認められ切除術が施行された。また、9 例(64.3%)では治療を必要とする異常は認められなかった。超音波検査で異常を認めなかった 55 例中、子宮鏡検査により 2 例(3.6%)で異常を指摘されたが、サイズの小さな子宮内膜ポリープであり治療は不要と判断された。症例あたり臨床的妊娠率は、対象全体で 52.2%(36/69 例)、超音波検査正常・子宮鏡検査正常の群で 52.8%(28/53 例)、超音波検査正常・子宮鏡検査で治療不要の群で 50%(1/2 例)、超音波検査異常・子宮鏡検査で治療不要の群で 33.3%(3/9 例)、超音波検査異常・子宮鏡検査で治療を要すると判断した群で 80%(4/5 例)であった。IVF-ET 前の子宮鏡検査は、超音波検査で子宮内に異常所見を認めない場合、異常を指摘できる頻度は低く、意義は低いと思われる。一方、超音波検査で異常所見を認めた場合、治療適応の判断において有用であると考えられる。

9. 融解胚移植の治療成績と妊娠転帰に関する検討(屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

凍結融解胚移植の治療成績向上により単一胚移植が増加し、それにより多胎妊娠率は低下している。従って、凍結融解胚移植は最も重要な治療技術の一つとなり、周期数も増加の一途をたどっている。当科における新鮮胚移植と凍結融解胚移植による妊娠の周産期予後を比較検討し、胚凍結による周産期合併症や新生児予後への影響を後方視的に検討した。新鮮胚移植と凍結融解胚移植による妊娠転帰を比較すると、両群間において生児獲得率、流産率、異所性妊娠率、双胎妊娠率に有意差は認めなかつ

った。周産期予後に関しては両群間で早産、妊娠高血圧症候群、出生体重、先天奇形、子宮内胎児発育遅延、NICU入院の項目に関して有意差は認めなかったが、妊娠高血圧症候群発生率は、新鮮胚移植に比較し凍結融解胚移植群で高い傾向を認めた(8.7% vs. 25.0%)。凍結融解胚移植により、妊娠高血圧症候群発生率が上昇する可能性があるが、新生児予後は新鮮胚移植と同等で良好であった。

10. Massive ovarian edema に関する検討 (屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

Massive ovarian edema (MOE)は、卵巣皮質の間質内浮腫により卵巣が腫大する稀な病態で、ほとんどの症例ではpartialまたはintermittentな捻転が原因である。若年女性に好発し、画像上悪性腫瘍との鑑別が困難であることがあるため、適切な診断がなければ開腹手術や付属器切除などの過剰治療が行われることがある。当科で経験したMOEの3例について検討した。

症例1は15歳未経妊、下腹部痛、腰部痛を主訴に救急受診。圧痛部位と一致してMRIにてダグラス窩に11cm大の充実性腫瘍を認めるが胚細胞性腫瘍を疑わせる分葉状パターンではなく、腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。受診当初のMRI上造影効果は不良であったが、8日後の再検査時には造影効果は保たれており完全な虚血には陥っていないものと思われた。悪性腫瘍を完全には否定できず開腹手術を施行、左卵巣は捻転し暗赤色を呈しダグラス窩に存在していた。一部生検し迅速病理検査にて悪性所見がないことを確認、MOEと判断し捻転解除術を施行。術後卵巣は正常大に復した。症例2は29歳未経妊、間欠的な左下腹部痛を主訴に受診、左卵巣が7cm大に腫大し同部位に一致した圧痛を認めた。MRIで腫大した卵巣内には小嚢胞を2個認めるのみで明らかな腫瘍性病変はなく、造影効果は保たれていた。MOE、卵巣捻転の術前診断で捻転解除術を施行。一部組織を生検しMOEと診断した。症例3は30歳未経妊、前医にて融解胚移植を施行し子宮内妊娠成立となったが妊娠6週時に間欠的な下腹部痛が出現、徐々に増強するため当院受診。左卵巣が7cm大に腫大し2個の嚢胞を有するが明らかな腫瘍性病変は認めず、カラードップラーにて血流は保たれていた。腹腔鏡下卵巣捻転解除術を施行し、生検にて腫瘍性病変はなくMOEと診断した。術後、卵巣は正常大となり現在妊娠継続中である。3例とも下腹部痛を契機に卵巣捻転と診断され、超音波上複数の嚢胞を取り囲むように卵巣実質の浮腫によると思われる充実部分を認めた。捻転解除後、充実部分は消失し卵巣は正常大となった。MOEは画像上充実部分を認めることから、悪性腫瘍を疑われ開腹手術、患側付属器切除が行われることもある。若年女性に好発するため、過剰治療とならないよう術前診断の十分な検討が必要である。

11. 子宮内膜症性卵巣嚢胞悪性化疑いにて開腹手術を施行した症例の臨床的・画像的特徴の検討(安里こずえ, 屋

宜千晶 銘苺桂子, 青木陽一)

子宮内膜症性卵巣嚢胞の悪性化の頻度は0.7%と報告されている。画像的には、子宮内膜症性卵巣嚢胞に合併した造影される壁在結節が、悪性化を示唆する有用な所見と言われている。しかし、壁に付着した凝血塊と真の壁在結節との区別が困難なことがあり、良性の子宮内膜症性卵巣嚢胞に対して開腹手術を施行することも少なくない。そこで、術前診断が子宮内膜症性卵巣嚢胞悪性化の疑いで開腹手術を施行され、術後病理で良性の診断となった症例について、臨床・画像所見を再検討しその特徴を明らかにすること目的として検討を行った。6例の平均年齢は41±1.6歳(range 32-53)、前治療をうけたことがある症例は6例中1例で、低用量ピルを4か月間使用していた。CA125の平均値は119±42 IU/ml(range 25-226)、嚢胞径の平均値は58.9±12.7mm(range 39-86)、5/6例(83.3%)は片側性嚢胞であった。超音波上、嚢胞内は子宮内膜症性卵巣嚢胞に典型的なスリガラス陰影を呈しており、6例全例に嚢胞内結節を認め、結節の大きさは6-39mm大、扁平型が多く、全例高輝度な結節影として認められた。結節出現までの観察期間に関しては、6例中5例が癌検診で結節を伴う卵巣腫瘍を指摘されて当科に紹介になったケースであり、それ以前の経過が不明であったが、残りの1例は当科初診時より2年の経過観察中に嚢胞内結節影が出現した。MRIでは3/6例(50%)にshadingの欠如を認め、MRIでの嚢胞内結節の造影効果は、嚢胞内がT1高信号で結節自体が同定できなかったものが3例、結節は同定できるが造影効果が不明瞭なのが1例、造影効果を認めなかったのが1例、喘息のため造影できなかったのが1例で、6例中明らかな造影効果を認めた症例はおらず、術後病理は全例良性の子宮内膜症性卵巣嚢胞の診断であった。術前の画像検査にて結節と判断された部分は、血塊や間質の浮腫(3例)、肉芽組織(2例)、struma ovariiの合併(1例)であった。子宮内膜症性卵巣嚢胞の良悪性を区別するのに画像は鑑別の一助となるが、現時点で完全に区別しうる方法はない。造影効果のはっきりしない壁在結節は悪性の可能性が低く、Dynamic subtraction studyを利用するなどの術前診断を行い、腹腔鏡手術を含めたより低侵襲な手術を選択する必要があると思われる。

12. IVF妊娠における絨毛膜下血腫発生頻度とそのリスク因子(安里こずえ, 屋宜千晶, 銘苺桂子, 青木陽一)

絨毛膜下血腫は、初期および中期流産、常位胎盤早期剥離あるいは早期破水の発生率を増加させ、周産期予後に影響を与えるリスク因子とされる。IVFによる妊娠では絨毛膜下血腫の発生率が高い印象があり、IVF治療が絨毛膜下血腫形成の一因である可能性を考えた。そこで、IVF治療後妊娠では絨毛膜下血腫の発生頻度が上昇するのか、またそのリスク因子は何かを明らかにすることを目的とした。2008年1月～2011年5月までの期間、当科で不妊治療を施行し子宮内妊娠が成立した160例を、治療法別に群分けし後方視的に検討した。タイミング療法

による妊娠をA群(40例), AIHによる妊娠をB群(58例), IVFによる妊娠をC群(62例)とし, 各群での絨毛膜下血腫発生率を比較し, 絨毛膜下血腫発生リスク因子を検討した。子宮内に胎嚢を確認した時点で妊娠成立とし, 妊娠成立してから22週までに超音波で絨毛膜と子宮筋層との間に低輝度領域を認めた場合を絨毛膜下血腫と診断した。統計学的検討は χ^2 乗検定, Fisher検定, t検定を用い, $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。絨毛膜下血腫発生率は, A群7.5%(3/40例), B群15.5%(9/58例), C群21%(13/62例)で, C群ではA群に比較し高い傾向を認めた(A vs. C, $p = 0.094$)。C群における絨毛膜下血腫発生群(13例), 非発生群(49例)の患者背景は, 平均年齢(36 vs. 35歳), 平均不妊期間(5.4 vs. 3.8年), 胚盤胞移植の有無(69.2 vs. 42.9%), 移植前の平均子宮内膜厚(11.5 vs. 11.7mm), 移植前のホルモンパラメータ(E2 1063 vs. 2144 pg/ml, LH 9.9 vs. 6.8 IU/ml, P 0.46 vs. 0.76 IU/ml, P/E比 0.97 vs. 0.90)に有意差を認めなかった。融解胚移植による妊娠の割合は絨毛膜下血腫発生群で69.2%(9/13例), 非発生群で28.6%と血腫発生群で有意に高かった($p=0.011$)。さらに, 新鮮胚移植と融解胚移植による妊娠での血腫発生率は, それぞれ10.3%, 39.1%($p=0.011$)と融解胚移植で有意に高率であった。絨毛膜下血腫例発生25症例の妊娠予後は, 初期流産6例, 中期流産2例, 早産1例, 正期産10例, 妊娠継続中4例, lost follow 6例であった。従って, IVFによる妊娠では絨毛膜下血腫の発生が高率となり, 融解胚移植はその一因であることが示唆された。

13. 委託研究 複合型光ファイバ技術を用いた医療機器(子宮鏡・卵管鏡)による子宮内腔, 卵管腔の観察(銘苅桂子, 屋宜千晶, 安里こずえ, 青木陽一)

日本原子力研究開発機構は, 「極細複合型光ファイバを用いた内視鏡システム(特許第4521528号)」をベースとしたレーザー医療機器に対して, 画素数の増加, コンピューターによる画像処理の追加, オート調節機能のついた光源機器を追加した機器を開発した。その開発機器を子宮鏡として用い, 子宮内腔観察, 診断精度に対する評価を行い, 実地臨床での使用が可能かどうかを判定する。本医療機器は, 現行の軟性子宮鏡に類似した機器であるが, 直径が1mmと極細であること, また必要であればレーザー照射も可能な機器である。琉球大学附属病院産婦人科外来を受診した子宮粘膜下筋腫, 子宮内膜ポリープ, 子宮腔癒着症, 不妊症患者で子宮鏡検査が適応とされる患者に対し, 通常診療において外来で使用しているフジノンヒステロファイバーによる子宮鏡検査後, 当開発機器により子宮鏡検査を行い, ①子宮腔画像の解像度, ②検査時間, ③検査時合併症について比較検討する。

III. 周産期医学

1. 頭位一骨盤位双胎に対する分娩様式の検討(金城忠嗣,

新田迅, 正本仁, 佐久本薫, 青木陽一)

当科における第1子頭位一第2子骨盤位双胎の分娩方法による新生児予後を検討し, 経膈分娩の安全性と妥当性について検討した。当科では頭位一骨盤位双胎は, 妊娠36週以降であること, 両児ともに推定体重が2,000g以上であること, 両児で極端な体重差がないことを条件に経膈分娩を試みてきた。実際の経膈分娩を試みる際は, 産科医が2名以上, 新生児専門医2名以上の立会い, 緊急帝王切開術の準備を行い, 第2子娩出時の微弱陣痛に備えて陣痛促進を準備し, 胎位と心拍数確認のための超音波診断装置の準備を行いながら分娩時管理を行っている。2000年1月から2009年12月に当科で取り扱った頭位一骨盤位の双胎32例を対象に診療録を後方視的に検討した。経膈分娩と帝王切開術にて出生した新生児について, 短期予後の指標として第2子のアプガースコア, 臍帯動脈血pHを比較検討した。32例のうち, 19例(52%)が帝王切開術分娩で, 13例(41%)が経膈分娩であった。帝王切開群のうち, 12例(62%)が緊急手術であった。帝切群では, 初産が37%, 分娩週数の中央値は36週, 第2子のアプガースコア1分値の7点未満は4例, アプガースコア5分値の7点未満は1例であった。臍帯動脈血pH 7.1未満は見られなかった。経膈分娩群では, 初産婦は0%で全て経産婦であった。分娩週数の中央値は37週, 第2子のアプガースコア1分値7点未満は4例であった。アプガースコア5分値の7点未満は認めなかった。臍帯動脈血の低値例は見られなかった。当科の成績からは第2子の体重が2,000gを超えていれば経膈分娩でも新生児の短期予後は良好であり, 現時点では方針を大きく変更する必要は見いだせなかった。

2. HIV感染妊婦の実態調査とその解析(佐久本薫)

平成22年度厚生労働省班研究「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」(研究代表者:和田裕一), その分担研究として行われた臨床的研究「HIV感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築およびHIV感染妊婦の疫学的・臨床的上方解析」(研究分担者:喜多恒和)に参加した。平成22年度産婦人科・小児科統合データベースの更新により, 2010年3月までに報告されたHIV感染妊娠数は694例におよぶことが示され, 52例の母子感染例が報告されている。妊娠中も多剤によるHAART療法が行われるようになり, 血中ウィルス量が良好にコントロールされる例が増加している。このような症例にこれまで行ってきた選択的帝王切開術を行うべきか議論があるところである。沖縄県のHIV感染者/AIDS患者数は2007年31例, 2008年24例, 2009年22例, 2010年14例であった。累積数も189例になった。人口比からは東京や大阪に続く頻度であり, 緊急な対策が必要である。平成22年度はHIV感染女性の妊娠管理を経験した。当診療科では拠点病院として, HIV感染妊婦の管理体制を整え準備している。

3. 沖縄宮古島地区「子どもの健康と環境に関する全国調査」(佐久本薫, 衛生学・公衆衛生学講座青木一雄, 育成医学講座太田孝男との共同研究)

環境省は平成22年度から全国的なプロジェクトとして、「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」を計画した。全国で約10万人の母親とその子どもを対象に、環境中の化学物質や生活習慣が子どもの成長や疾病にどのような影響を及ぼすかを調査するものである。3年間はリクルート期間で、13歳まで出生児の追跡調査が行われる。データ解析5年を含め、21年間続く国家的プロジェクトである。南九州・沖縄ユニット(ユニットセンター長:遠藤文夫熊本大学教授)は、全国15か所の地域の一つとして選ばれ、熊本、宮崎、沖縄が含まれる。琉球大学はサブユニットセンター(センター長:太田孝男, 調査責任者:青木一雄, 地域責任者:佐久本薫)を立ち上げ、調査を沖縄宮古島市で行うことを決定した。研究計画を立案し、学内の疫学調査倫理委員会の承認を得た。沖縄県、宮古島市、宮古福祉保険事務所、宮古島地区医師会の協力を得て、運営協議会を立ち上げた。県立宮古病院産婦人科、奥平産婦人科で出産する妊婦を対象に調査を行うこととし、福祉保健所内に事務所を設置し、環境を整備した。コーディネーターの養成を行い、宮古島市における調査手順書を作成し、関係機関での連絡会を行った。平成23年2月1日よりリクルートを開始している。多くの妊婦、その家族の協力を得て宮古島市においてエコチル調査が開始された。小児科への引き継ぎをスムーズに行い長期的、国家的な疫学調査が軌道に乗るように努力したいと考えている。

4. 前置癒着胎盤に対する大動脈バルーン留置血流遮断術に関する臨床的検討(正本仁, 大山拓真, 金城忠嗣, 青木陽一)

前置癒着胎盤は産科疾患のなかで最も分娩時出血のリスクが高く、近年でも母体死亡の報告が散見される。癒着胎盤症例の帝王切開時の止血対策として内腸骨動脈や子宮動脈の結紮術、塞栓術、バルーンによる血流遮断が報告されているが、それらを併用しても外腸骨動脈系からの豊富な側副血行路のため出血 control が困難な症例があることが指摘されている。当科では放射線科の協力のもと、癒着胎盤例の帝王切開時に、腹部大動脈にバルーンを留置して児娩出後に一時的に総腸骨動脈以下の血流遮断を行い、術中出血量の減少を試みている。前置癒着胎盤における大動脈バルーン留置の治療成績について検討した。

対象は当院で大動脈バルーンを留置し帝王切開を行った前置癒着胎盤の5例とし、術式、術中出血量と輸血量、術後診断、合併症について調査した。成績に関して、バルーン挿入法については、4例は右大腿動脈からのSeldinger法、1例は大腿動脈 cut down を用いていた。術式は4例が cesarean hysterectomy, 1例は子宮温存の方針とし血流遮断下で胎盤用手剥離を試みた。術中のバルーンによる血流遮断時間は最高82分であった。術中出

血量の中央値は3300g、輸血に関しては、5例中2例は自己血輸血のみ行い、残り3例は同種血輸血を要した。術中所見および摘出病理所見で評価した術後の最終診断は、付着胎盤が1例、嵌入胎盤2例、穿通胎盤が2例であった。問題となる術後合併症はいずれの例にも認めなかった。結論として、大動脈バルーン留置は前置癒着胎盤に対する治療選択肢になり得ることが示唆された。今後は症例を増やし術式のさらなる工夫や合併症率に関する検討を行なう。

5. 抗リン脂質抗体症候群不育症に対する短期ヘパリン療法の試みと治療成績の検討(正本仁, 青木陽一)

抗リン脂質抗体症候群(APAS)の不育症には、heparin と低用量 aspirin 併用療法が唯一 evidence をもって有効な治療法とされているが、治療期間に一定の見解がなく、多くの施設で妊娠後期まで heparin 投与が行われている。当科では長期 heparin 注射の弊害を避けるため、2001年以降、従来妊娠28週まで行っていた heparin 投与を、既往流産が妊娠15週未満の例では妊娠16週までとし、それ以降は柴苓湯+低用量 aspirin を28週まで行っている。APASの不育症に対する heparin+aspirin 療法の成績を検討し、heparin の適正な投与期間についても考察した。

3回以上の流産の既往を有する APAS 患者39妊婦を対象とし、heparin 投与期間別の成績を検討するため、対象を28週まで heparin+aspirin 療法を行った長期 heparin 群(n=26妊婦)、16週までに heparin+aspirin 療法を終了し、以後は柴苓湯+aspirin 療法を28週まで行った短期 heparin 群(n=13妊婦)の2群に分けた。治療成績として対象全体の生児獲得、流産率を調べ、さらに長期 heparin 群、短期 heparin 群別のこれらの成績を比較した。成績としては、全体の生児獲得率は27/39妊婦で69.2%であった。流産は計12例に認められたが、うち3例は絨毛染色体核型異常、1例は胎児共存奇胎を示し、これらは胎児因子によるものと推測された。2群の生児獲得率の比較では、長期 heparin 群が18/26妊婦(69.2%)、短期 heparin 群が9/13妊婦(69.2%)となり、両群間に差を認めなかった。なお短期 heparin 群の流産は妊娠8~14週の流産で、全て heparin 投与中に発生しており、heparin 投与期間の短さが影響したものでは無かった。うち1例は絨毛染色体核型異常が判明し、胎児因子の流産であることが示唆された。

これらの成績から、APAS 不育症に対する heparin+aspirin 療法について、1)約70%の生児獲得率が見込める有用な治療法であること、2)heparin の投与は、既往流産週数の早い例では、妊娠16週で終了しても有効であることが示唆された。

6. 子宮頸管長短縮例の funneling 形態と早産リスクの関連についての検討(正本仁, 大山拓真, 青木陽一)

日本産婦人科学会の産婦人科診療ガイドラインでは、経腔超音波上の頸管長短縮は高い早産率と関連することが示されている。しかし頸管 funneling の形態について

は言及されておらず、早産率との関連についても一定の見解がない。子宮頸管長短縮例における funneling 形態と早産率の関連を検討し、経膈超音波で funneling 形態を評価することが早産リスクの推測に有効か否かを検討した。

2006年から2011年までの期間に、妊娠16~28週で頸管長が25mm以下となり入院した61例を対象とした。方法としては、入院時超音波で funneling がU字型の例をU群、V字型例をV群、funnelingを認めず頸管短縮した例をN群とし、患者背景として入院時妊娠週数、入院時の頸管培養と頸管顆粒球 elastase 値、既往早産を調べ、成績としては分娩週数を調べた。次いで3群間で患者背景、分娩週数および妊娠35週未満早産率を比較した。成績に関しては、3群の症例数は各々U群が12例、V群が14例、N群35例であった。患者背景については、既往早産例の割合がU群50%、V群14.3%、N群17.1%であり、3群で有意差を認めU群で最も高率となっていた。年齢、入院時頸管培養のGBS・腸内細菌陽性例の割合、頸管顆粒球エラストラーゼ値には有意な違いを認めなかった。入院時妊娠週数に関してはU群24.4週、V群24.5週、N群24.9週で、3群で有意な差が無く、入院時の頸管長についてもU群16.8mm、V群17.8mm、N群17.9mmで有意な差を認めなかった。平均の分娩週数に関しては、U群が33.2週、V群が35.0週、N群が36.4週で、U群はN群に比べて有意に早い週数での分娩となっており、妊娠35週未満早産例の割合についてはU群が7例58.3%、V群が4例28.6%、N群が3例8.6%であり、3群間でそれぞれ有意差を認めU群で最も高率となっていた。最も早産率の高かったU群における35週未満早産7例中、胎盤、卵膜病理にて組織学的絨毛羊膜炎所見を認めた例は2例のみであった。

結論として、超音波での頸管観察では、頸管長のみではなく funneling の形態評価も重要で、U字型はV字型や funneling の無い例に比べて早産リスクが高いこと、これらの違いは頸管炎や絨毛羊膜炎とは別の機序に由来する可能性があることが示唆された。

7. 75g OGTT 1 point 陽性例の妊娠予後に関する検討 (正本仁, 平良祐介, 金城忠嗣, 青木陽一)

2009年に国際的に統一された妊娠糖尿病(GDM)の診断基準が提唱され、本邦でも2010年に75gブドウ糖負荷検査(75g OGTT)が1 pointでも陽性であればGDMと診断する新基準が導入された。しかし耐糖能異常の頻度や重症度については人種差があり、日本人を対象とした妊娠中75g OGTT 1 point 陽性例の妊娠予後に関する報告はまだ少ない。当科で経験した妊娠中75g OGTT 1 point 陽性例の無治療下での妊娠予後を検討し、本邦におけるその臨床的特色について検討した。

GDM新診断基準導入前の期間である2004年から2010年7月までの間に、妊娠時75gOGTT施行例中、新診断基準である負荷前92mg/dl、1時間値180mg/dl、2時間値153mg/dlの基準点を1pointのみ超えた例で、栄養代謝

関連の治療を受けた例を除いた残り39例を対象とした。方法は、後方視的に対象の分娩週数、分娩様式、児出生体重、出生児の合併症について調査し、これらの成績から75g OGTT 1point 陽性妊婦の妊娠予後について検討した。成績に関しては、対象39例のうち単胎妊娠は36例、双胎妊娠は3例であった。平均分娩週数は39.0週、早産は6例に認めた。分娩様式については経膈分娩が22例、帝王切開例が17例であった。帝王切開の適応に関しては、児頭骨盤不均衡、巨大児、胎児機能不全、羊水過多といったGDMの合併症となりうる疾患が多く認められた。出生児は42例で平均出生体重は3140g、Small for date児が2例(4.8%)、Heavy for date (HFD)児が13例(31.0%)で、4000g以上の児は3例(7.1%)認められた。Apgar score 5分値7点以下は1例(2.4%)のみであった。出生児合併症は11例(26.2%)に認められ、先天異常2例(4.8%)、遷延する低血糖が3例(7.1%)、一過性多呼吸5例(11.9%)、胎便吸引症候群が1例(2.4%)となっていた。

結論として、75g OGTT 1point 陽性例でもGDMに関連する合併症の増加が認められること、特にHFD児分娩率増加との関連性が強いことが示唆された。

8. 妊娠高血圧症候群を発症したSLE合併妊娠の臨床的解析 (正本仁, 新垣精久, 金城忠嗣, 青木陽一)

systemic lupus erythematosus (SLE)は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で、妊娠高血圧症候群(PIH)のhigh riskとされている。SLE合併妊娠のPIHについて発生率、病型、患者背景、妊娠予後や分娩後長期予後を解析し、その特徴を検討した。

対象はSLE合併の単胎妊娠のうち、妊娠22週以降まで継続した25例の39妊娠とした。方法は、まず全妊娠についてPIH発症率を調べ、PIH例における重症型と軽症型、早発型と遅発型の占める割合をそれぞれ調べた。次いで対象をPIH群と非PIH群に分け、妊娠予後および母体長期予後を調べ両群で比較した。これらの成績からSLE合併妊娠におけるPIHの臨床的特色を考察した。成績として39妊娠中15妊娠(38.5%)にPIHが発症し、病型に関しては重症型が10/15妊娠(66.7%)、早発型が9/15妊娠(60%)とそれぞれ高率を占めていた。早産率はPIH群が11/15妊娠(73.3%)、非PIH群10/24妊娠(41.7%)、子宮内胎児発育不全例はPIH群が8/15妊娠(53.3%)、非PIH群5/24妊娠(20.8%)で、PIH群で有意に高かった(p<0.05)。産褥6週間以内のSLEの再燃・増悪例に関しては、非PIH群では1/24妊娠にPIHの再燃、1/24妊娠に腎炎の増悪を認めたのに対し、PIH群では再燃が3/15妊娠、腎炎の発症または増悪が5/15妊娠と、後者により多くSLE症状の再燃・増悪を認めていた。症例あたりの分娩後の長期予後については、PIH群(n=13)においては死亡が1例、腎不全2例、網膜静脈分枝閉塞による強度の視力低下が1例、steroid副作用の大腿骨頭壊死の増悪から人工関節置換術を施行した例が1例あり、13例中5例に長期予後に関わる重大な後障害を認めた。それに対し非PIH群(n=12)では腎不全を1例に認めたが、これは妊

娠前からの透析例で分娩後の増悪は認めなかった。

今回の成績から、SLE患者でPIHを発症する例は分娩後の症状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、分娩後の長期の内科的 follow up が重要と考えられた。

9. 妊娠中に内視鏡的乳頭括約筋切開術を施行した総胆管結石症の1例 (新田迅, 仲本朋子, 上里 忠和, 正

本仁, 佐久本薫, 青木陽一)

妊娠中に上腹部痛, 嘔吐, 可視黄疸を呈した総胆管結石症に対し, 内視鏡的乳頭括約筋切開術を施行した症例を経験した。安全に行うためには, 十分な鎮静下で, 放射線被曝を最小限に抑え, 術後の急性膵炎予防を含めた周術期管理の施行が重要であるが, 内視鏡的乳頭括約筋切開術は妊娠中でも安全に施行することが可能である。

B. 研究業績

著 書

- BD11001: 青木陽一: 第16章 婦人科化学療法. 標準産科婦人科学, 岡井崇・綾部琢哉(編), 279-85, 医学書院, 東京, 2011. (B)
- BD11002: 青木陽一: 婦人科がん化学療法ハンドブック 子宮体癌, 総説. 杉山徹(編著), 56-64, 中外医学社, 東京, 2011. (B)
- BD11003: 青木陽一: 絨毛性疾患取扱い規約 第3版 日本産科婦人科学会・日本病理学会(編), 金原出版, 東京, 2011. (B)

原 著

- OI11001: Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Mitsunashi A, Fujii T, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H; for Japan HPV And Cervical Cancer (JHACC) Study Group. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 2011; 128: 2898-910. (A)
- OI11002: Toita T, Kato S, Ishikura S, Tsujino K, Kodaira T, Uno T, Hatano K, Sakurai H, Niibe Y, Kazumoto T, Nishimura T, Kitagawa R, Fukutani M, Oguchi M, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, Takizawa K, and Disease Committee of Radiation Oncology, Japanese Gynecologic Oncology Group. Radiotherapy quality assurance of the Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1066): a cooperative phase II study of concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 379-386. (A)
- OI11003: Hirakawa M, Nagai Y, Toita T, Inamine M, Kudaka W, Ogawa K, Murayama S, Aoki Y. High-risk group for locoregional recurrence in patients with stage IB-IIIB squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2011; 31: 1437-1442. (A)
- OI11004: Mearu K, Yagi C, Asato K, Masamoto H, Sakumoto K, Aoki Y. Hysteroscopic tubal cannulation under laparoscopy for proximal tubal obstruction. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1573-1576. (A)
- OI11005: Kasuya G, Ogawa K, Iraha S, Nagai Y, Shiraishi M, Hirakawa M, Samura H, Toita T, Kakinohana Y, Kudaka W, Inamine M, Ariga T, Nishimaki T, Aoki Y, Murayama S. Severe late complications in patients with uterine cancer treated with postoperative radiotherapy. *Anticancer Res* 2011; 31: 3527-3533. (A)
- OD11001: 正本 仁, 上里忠和, 青木陽一: 糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病における母体の妊娠前 BMI, 妊娠中体重増加率と児出生体重との関連. 九州連合産科婦人科学会誌, 61; 25-30: 2011. (B)
- OD11002: 比村美代子, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 当科における前置胎盤症例の自己血輸血に関する検討. 沖縄産科婦人科学会誌, 33; 11-15: 2011. (B)

- OD11003: 金城忠嗣, 平良理恵, 新田 迅, 知念行子, 大山拓真, 叶 三千代, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 当科における頭位一骨盤位双胎に対する分娩様式の検討. 沖縄産科婦人科学会誌, 33; 16-19: 2011. (B)
- OD11004: 親川真帆, 永山千晶, 池宮城 梢, 當間 敬, 渡嘉敷みどり, 吉永正富, 又吉 隆: 当院における5年間の産婦人科疾患に対する経カテーテル的動脈塞栓術 (TAE) 症例についての検討. 沖縄産科婦人科学会誌, 33; 25-29: 2011. (B)
- OD11005: 安里こずえ, 屋宜千晶, 銘苺桂子, 青木陽一: 卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療成績. 沖縄産科婦人科学会誌, 33; 34-39: 2011. (B)
- OD11006: 屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一: 当科での40歳以上のIVF-ET症例における治療成績の検討. 沖縄産科婦人科学会誌, 33; 53-59: 2011. (B)
- OD11007: 仲本朋子, 長井 裕, 若山明彦, 平川 誠, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 青木陽一: 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法 (CCRT) の治療成績と貧血が及ぼす影響. 沖縄産科婦人科学会誌, 33; 65-70: 2011. (B)
- OD11008: 平良理恵, 久高 亘, 仲本朋子, 若山明彦, 大久保 鋭子, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 再発卵巣癌に対するリポソーマルドキソルビシンの使用経験. 沖縄産科婦人科学会誌, 33; 71-76: 2011. (B)
- OD11009: 林 形, 正本 仁, 青木陽一: 糖尿病合併妊娠, 妊娠糖尿病における母体の妊娠前BMI, 妊娠中インスリン量, 妊娠中体重増加率と児出生体重との相関についての検討. 臨床婦人科産科, 65; 725-729: 2011. (B)
- OD11010: 新垣精久, 正本 仁, 青木陽一: 妊娠高血圧症候群を発症したSLE合併妊娠例の検討. 日本妊娠高血圧学会誌, 19; 97-98: 2011. (B)

症 例 報 告

- CI11001: Nagayama C, Gibo M, Nitta H, Uezato T, Hirakawa M, Masamoto H, Sakumoto K, Aoki Y. Rupture of pseudoaneurysm after vaginal delivery successfully treated by selective arterial embolization. Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 37-40. (B)
- CI11002: Nagai Y, Wakayama A, Suzuki S, Asato K, Hirakawa M, Kudaka W, Inamine, M Aoki Y. Metastatic placental site trophoblastic tumor successfully treated with hysterectomy and EMA/CO chemotherapy. J Obstet Gynaecol 2011; 31: 99-101. (B)
- CI11003: Chinen Y, Kudaka W, Gibo M, Mekaru K, Masamoto H, Sakumoto K, Aoki Y. Pseudoaneurysm with arteriovenous fistula due to placenta increta following first-trimester abortion. J Obstet Gynaecol 2011; 31: 660-662. (B)
- CD11001: 銘苺桂子, 安里こずえ, 屋宜千晶, 青木陽一: 膣欠損症に対して腹腔鏡補助下造脛術 (Davydov 変法) を施行した1例. 日産婦内視鏡学会誌, 26; 418-421: 2011. (B)
- CD11002: 大石杉子, 新田 迅, 大久保 鋭子, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一, 戸塚裕一, 前田達也, 新垣勝也, 國吉幸男: 妊娠38週に急性心不全を発症した僧帽弁腱索断裂の一例. 沖縄産科婦人科学会誌, 33; 92-95: 2011. (B)

総 説

- RD11001: 稲嶺盛彦, 青木陽一: 婦人科領域における癌の病態と治療 卵管癌. 医学と薬学, 65; 41-45: (B)

2011.

- RD11002: 青木陽一: 外陰癌の新しいステージング. 癌と化学療法, 38; 220-223: 2011. (B)
- RD11003: 青木陽一: 妊婦に対する化学療法. 日産婦誌, 63; 1209-1216: 2011. (B)
- RD11004: 長井 裕, 青木陽一: 卵巣癌, 境界悪性腫瘍, 悪性胚細胞性腫瘍の妊孕能温存治療. 産婦人科治療, 102; 285-294: 2011. (B)
- RD11005: 長井 裕, 青木陽一: 【不妊診療のすべて】 合併症 卵巣癌、境界悪性腫瘍、悪性胚細胞腫瘍の妊孕能温存治療(解説/特集). 産婦人科治療, 102; 699-708: 2011. (B)

国内学会発表

- PD11001: 青木陽一: 知っていますか?子宮頸癌のあんなこと、こんなこと. 金武町公開セミナー, 金武町総合福祉センター, 2011. 1. 19.
- PD11002: 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 喫煙科学研究財団特定研究総合検討会, 東京ジョブル, 2011. 2. 17.
- PD11003: 青木陽一: 子宮頸癌発生とHPV予防ワクチン. 沖縄県医師会セミナー, 沖縄県医師会会館, 2011. 3. 3.
- PD11004: 青木陽一: 知っていますか?子宮頸癌のあんなこと、こんなこと. 宮古島市公開セミナー, 宮古島市総合福祉センター, 2011. 3. 4.
- PD11005: 青木陽一: 知っていますか?子宮頸癌のあんなこと、こんなこと. 長崎市民公開講座, 長崎大学医学部良順会館, 2011. 3. 6.
- PD11006: 青木陽一: 知っていますか?子宮頸癌のあんなこと、こんなこと. 北中城村公開セミナー, 北中城村総合福祉センター, 2011. 3. 24.
- PD11007: 青木陽一: 子宮内膜増殖症・子宮体癌の臨床的取扱い. 岩手婦人科病理セミナー, ホテル東日本盛岡, 2011. 5. 27.
- PD11008: 屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苅桂子, 青木陽一: ワークショップ「帝王切開癒痕部妊娠の管理」帝王切開癒痕部妊娠の治療方針. 第68回九州連合産科婦人科学会, 沖縄ハーバービューホテルクラウンプラザ, 2011. 6. 5.
- PD11009: 大山拓真, 金城淑乃, 正本 仁, 青木陽一: 当科で経験した治療的頸管縫縮術例の早産リスクについての検討. 第68回九州連合産科婦人科学会, 沖縄ハーバービューホテルクラウンプラザ, 2011. 6. 5.
- PD11010: 親川真帆, 金城淑乃, 佐久間さき, 金城忠嗣, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 当科における子宮頸部神経内分泌腫瘍症例の検討. 第68回九州連合産科婦人科学会, 沖縄ハーバービューホテルクラウンプラザ, 2011. 6. 5.
- PD11011: 佐久間さき, 稲嶺盛彦, 若山明彦, 仲本朋子, 大山拓真, 久高 亘, 長井 裕, 青木陽一: 当科で治療した卵管癌 12 症例. 第68回九州連合産科婦人科学会, 沖縄ハーバービューホテルクラウンプラザ, 2011. 6. 5.
- PD11012: 金城淑乃, 親川真帆, 佐久間さき, 金城忠嗣, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 卵巣腫瘍との鑑別を要した小腸由来のGastrointestinal stromal tumor (GIST) の3症例. 第112回沖縄県医師会医学会, 南風原, 2011. 6. 12.

- PD11013: 佐久本 薫, 青木一雄, 太田孝男: 沖縄宮古島地区「子どもの健康と環境に関する全国調査」の進捗状況. 第 112 回沖縄県医師会医学会, 南風原, 2011. 6. 12.
- PD11014: 青木陽一: 知ってますか? 子宮頸癌のあんなこと、こんなこと. 与那原町民子宮頸癌講演会, 与那原町コミュニティーセンター, 2011. 6. 20.
- PD11015: 青木陽一: 絨毛性疾患取扱い規約第 3 版 改訂のポイント. 香川婦人科腫瘍研究会, ロイヤルパークホテル高松, 2011. 7. 2.
- PD11016: 正本 仁, 青木陽一: 子宮頸管長短縮例の funneling 形態と早産リスクの関連についての検討. 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 札幌コンベンションセンター, 2011. 7. 10-12.
- PD11017: 金城淑乃, 正本 仁, 青木陽一: 当科で経験した治療的頸管縫縮術の早産リスクについての検討, 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 札幌コンベンションセンター, 2011. 7. 10-12.
- PD11018: 親川真帆, 金城淑乃, 佐久間さき, 金城忠嗣, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 当科における子宮頸部神経内分泌腫瘍症例の検討. 第 50 回日本婦人科腫瘍学会, 札幌コンベンションセンター, 2011. 7. 22-24.
- PD11019: 長井 裕, 稲嶺盛彦, 久高 亘, 戸板孝文, 青木陽一: 総腸骨リンパ節または傍大動脈リンパ節の腫大を認めた子宮頸癌に対する新たな治療戦略. 第 50 回日本婦人科腫瘍学会, 札幌コンベンションセンター, 2011. 7. 22-24.
- PD11020: 久高 亘, 金城淑乃, 親川真帆, 佐久間さき, 金城忠嗣, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 子宮頸部孤立性繊維性腫瘍 (solitary fibrous tumor) との鑑別に苦慮した子宮頸部腺肉腫の一例. 第 50 回日本婦人科腫瘍学会, 札幌コンベンションセンター, 2011. 7. 22-24.
- PD11021: 古平 毅, 青木陽一: 子宮頸癌治療ガイドライン解説 照射野外および未照射の骨盤外再発に対する治療. 第 50 回日本婦人科腫瘍学会, 札幌コンベンションセンター, 2011. 7. 22-24.
- PD11022: 安里こずえ, 屋宜千晶, 銘苅桂子, 稲嶺盛彦, 青木陽一: 卵巣チョコレート嚢胞悪性化疑いにて開腹術を施行した症例の臨床的・画像的特徴の検討. 第 51 回日本産科婦人科内視鏡学会, リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 4-6.
- PD11023: 屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苅桂子, 青木陽一: 当科で経験した massive ovarian edema の 3 例. 第 51 回日本産科婦人科内視鏡学会, リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 4-6.
- PD11024: 稲嶺盛彦, 長井 裕, 三橋 暁, 永瀬 智, 八重樫 伸生, 吉川裕之, 青木陽一: 子宮頸部異形成上皮における喫煙が VEGF-C 発現・病変の存続に及ぼす影響. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11025: 正本 仁, 青木陽一: 抗リン脂質抗体症候群不育症に対する短期へパリン療法を試みと治療成績. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11026: 金城忠嗣, 平良理恵, 新田 迅, 知念行子, 大山拓真, 叶 三千代, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 当院における頭位-骨盤位双胎に対する分娩方法の検討. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11027: 比村 美代子, 知念行子, 叶 三千代, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 当科における前置胎盤, 低置胎盤例の自己血輸血に関する検討. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11028: 銘苅桂子, 仲本朋子, 佐久間さき, 安里こずえ, 屋宜千晶, 青木陽一: 当科を受診した不妊症例の 2 年間の治療内容と妊娠・分娩転帰～適切な治療と妊娠率は得られたか～. 第 63 回日本産科婦

人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.

- PD11029: 大石杉子, 新田 迅, 大久保 鋭子, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 妊娠 38 週に急性心不全を発症した僧帽弁腱索断裂の一例. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11030: 仲本朋子, 若山明彦, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 子宮頸部扁平上皮癌に対する同時化学放射線療法 (CCRT) の治療成績と貧血が及ぼす影響. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11031: 長井 裕, 稲嶺盛彦, 久高 亘, 青木陽一: 局所進行子宮頸癌に対する Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) ; 当科における 14 年の経験から 第 63 回日本産科婦人科学会 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11032: 若山明彦, 稲嶺盛彦, 比村 美代子, 大石杉子, 仲本朋子, 大山拓真, 久高 亘, 長井 裕, 青木陽一: 当院における子宮体癌 IVb 期症例の検討. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11033: 平良理恵, 久高 亘, 仲本朋子, 若山明彦, 大久保 鋭子, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 薬剤抵抗性再発卵巣癌に対するリポソーマルドキシルビシンの使用経験. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11034: 親川真帆, 永山千晶, 池宮城梢, 當間 敬, 渡嘉敷みどり: 当院で施行した産婦人科出血に対する経カテーテル的動脈塞栓術 (TAE) の検討. 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11035: 喜多恒和, 中西 美紗緒, 箕浦茂樹, 松田秀雄, 高野政志, 佐久本 薫, 大井理恵, 瀬戸 裕, 塚原優己, 戸谷良造, 稲葉憲之, 和田裕一: HIV 感染妊娠に特化したエイズ拠点病院の再整備に関する提案. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11036: 沖 明典, 松本光司, 八重樫 伸生, 三橋 暁, 川名 敬, 平井康夫, 岩田 卓, 藤井 多久磨, 渡部洋, 岩坂 剛, 長井 裕, 吉川裕之: 子宮頸部発癌の宿主要因としての HLA 遺伝子多型の解析(第一報). 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11037: 松本光司, 沖 明典, 八杉利治, 平井康夫, 古田玲子, 三橋 暁, 藤井 多久磨, 岩坂 剛, 八重樫伸生, 渡部 洋, 長井 裕, 吉川裕之: ヒトパピローマウイルスのタイプと CIN3 への進展リスク. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪国際会議場・リーガロイヤル大阪, 2011. 8. 29-31.
- PD11038: 金城忠嗣, 北條真子, 新田 迅, 平良祐介, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一, 知念安紹, 太田孝男: プロピオン酸血症出生前診断の 2 例の経験. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, ラグナガーデンホテル, 2011. 9. 4.
- PD11039: 平良祐介, 北條真子, 新田 迅, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 75g OGTT 1 point 陽性例の妊娠予後に関する検討. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, ラグナガーデンホテル, 2011. 9. 4.
- PD11040: 安里こずえ, 大石杉子, 屋宜千晶, 銘苅桂子, 稲嶺盛彦, 青木陽一: 卵巣チョコレート嚢胞悪性化疑いにて開腹手術を施行した症例の臨床的・画像的特徴の検討. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, ラグナガーデンホテル, 2011. 9. 4.
- PD11041: 大山拓真, 稲嶺盛彦, 新垣精久, 金城淑乃, 仲本朋子, 佐久間さき, 若山明彦, 久高 亘, 長井裕, 青木陽一: Peritoneal keratin granuloma のため癌性腹膜炎の状態が疑われた 1 症例. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, ラグナガーデンホテル, 2011. 9. 4.
- PD11042: 平良理恵, 諸見里 秀彦, 上原博之, 島袋 美奈子, 城間 肇: 肺転移が先行して診断された微小

低悪性度子宮内膜間質肉腫の一例. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, ラグナガーデンホテル, 2011. 9. 4.

- PD11043: 佐久間さき, 稲嶺盛彦, 新垣精久, 金城淑乃, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 久高 亘, 長井裕, 青木陽一: 子宮頸癌に対する CCRT 治療後の再発症例に関する検討, 第 35 回沖縄産科婦人科学会, ラグナガーデンホテル, 2011. 9. 4.
- PD11044: 金城淑乃, 久高 亘, 新垣精久, 佐久間さき, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 若年者子宮体癌の卵巣転移に関する検討 ~若年者での卵巣温存は可能か?~. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, ラグナガーデンホテル, 2011. 9. 4.
- PD11045: 新垣精久, 長井 裕, 金城淑乃, 佐久間さき, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 稲嶺盛彦, 久高 亘, 青木陽一: 当科における Radical abdominal trachelectomy の治療成績. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, ラグナガーデンホテル, 2011. 9. 4.
- PD11046: 屋宜千晶, 安里こずえ, 大石杉子, 銘苺桂子, 青木陽一: 当科における凍結融解胚移植の治療成績. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, ラグナガーデンホテル, 2011. 9. 4.
- PD11047: 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 屋宜千晶, 青木陽一: 不妊新患症例の生児獲得における IVF/ICSI の貢献度を明らかにする ~どのような症例に IVF が貢献したか?~. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, ラグナガーデンホテル, 2011. 9. 4.
- PD11048: 上里忠和, 宮城真帆, 大城美哉, 吉秋 研: 両側卵管同時妊娠の一例. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, ラグナガーデンホテル, 2011. 9. 4.
- PD11049: 屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一: 凍結融解胚移植の治療成績に関する検討. 第 29 回日本受精着床学会, 京王プラザホテル, 2011. 9. 9, 10.
- PD11050: 銘苺桂子, 安里こずえ, 屋宜千晶, 青木陽一: 当科を受診した不妊新患症例の生児獲得における IVF/ICSI の貢献度を明らかにする. 第 29 回日本受精着床学会, 京王プラザホテル, 2011. 9. 9, 10.
- PD11051: 青木陽一: 子宮頸がん HPV 検診と HPV ワクチン. 佐世保産婦人科医会講演会, セントラルホテル佐世保, 2011. 9. 16.
- PD11052: 青木陽一: 子宮頸がん HPV 検診と HPV ワクチン. 大分県三医会合同学術講演会, 大分県医師会館, 2011. 9. 9, 17.
- PD11053: 青木陽一: 子宮頸がん HPV 検診と HPV ワクチン. 第 292 回筑後ブロック産婦人科医会講演会, ホテルニュープラザ久留米, 2011. 9. 21.
- PD11054: 新垣精久, 正本 仁, 青木陽一: 妊娠高血圧症候群を発症した SLE 合併妊娠例の検討. 第 32 回日本妊娠高血圧学会, 石川県・金沢歌劇座, 2011. 10. 21, 22.
- PD11055: 仲本朋子, 若山明彦, 佐久間さき, 大山拓真, 安里こずえ, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 当科における子宮頸部円錐切除術の臨床的検討. 第 49 回日本癌治療学会, 名古屋国際会議場, 2011. 10. 27-29.
- PD11056: 若山明彦, 稲嶺盛彦, 仲本朋子, 大山拓真, 久高 亘, 長井 裕, 戸板孝文, 青木陽一: 子宮頸部早期浸潤癌諸例に対する放射線治療成績. 第 49 回日本癌治療学会, 名古屋国際会議場, 2011. 10. 27-29.
- PD11057: 久高 亘, 平良祐介, 北條真子, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一: 子宮体部浸潤を伴う進行子宮頸癌の同時化学放射線療法後の予後に関する検討. 第 49 回日本

癌治療学会, 名古屋国際会議場, 2011. 10. 27-29.

- PD11058: 長井 裕, 稲嶺盛彦, 久高 亘, 青木陽一: Capecitabine による絨毛癌再発後長期生存の 1 例. 第 49 回日本癌治療学会, 名古屋国際会議場, 2011. 10. 27-29.
- PD11059: 青木陽一: ランチョンセミナー 再発子宮頸癌に対する治療戦略. 第 51 回日本婦人科腫瘍学会, ホテルマリタール創世, 久留米, 2011. 11. 25.
- PD11060: 稲嶺盛彦, 長井 裕, 三橋 暁, 八重樫 伸生, 吉川裕之, 青木陽一: 子宮頸部発癌における喫煙の関与とそのしくみ. 第 1 回沖縄ウイルス研究会, ナハテラス, 2011. 21. 6.
- PD11061: 銘苺桂子, 比村 美代子, 大石杉子, 安里こずえ, 屋宜千晶, 青木陽一: 当科における不妊新患症例の生児獲得における IVF/ICSI の貢献度を明らかにする. 第 56 回日本生殖医学会, パシフィコ横浜, 2011. 12. 8, 9.
- PD11062: 安里こずえ, 大石杉子, 屋宜千晶, 銘苺桂子, 青木陽一: IVF 妊娠における絨毛膜下血腫発生頻度とそのリスク因子. 第 56 回日本生殖医学会, パシフィコ横浜, 2011. 12. 8, 9.
- PD11063: 屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一: 体外受精・胚移植治療前に施行する子宮鏡検査の有用性. 第 56 回日本生殖医学会, パシフィコ横浜, 2011. 12. 8, 9.
- PD11064: 北條真子, 金城忠嗣, 新田 迅, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一, 宜野座 到, 長崎拓: 帝王切開術直前抗生剤投与後アナフィラキシーを起こした一例. 第 113 回沖縄県医師会学会, 沖縄県薬剤師会館, 2011. 12. 11.
- PD11065: 知念行子, 木村憲三, 平岡邦彦, 吉田 剛: 妊娠中に高血圧を認めず帝王切開術後に Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRLS), Preeclampsia, HELLP 症候群を発症した 1 例. 第 113 回沖縄県医師会学会, 沖縄県薬剤師会館, 2011. 12. 11.

その他の刊行物

- MD11001: 青木陽一, 稲嶺盛彦, 長井 裕, 三橋 暁, 八重樫 伸生: HPV 感染細胞への喫煙関連物質の作用 喫煙と VEGF-C 発現が CIN 1, 2 病変の存続に及ぼす影響. 平成 22 年度喫煙科学財団研究年報, 843-848: 2011.
- MD11002: 青木陽一: MindsPLUS/医療提供者向け/トピックス子宮頸癌 2011-12-15 子宮頸癌 新 FIGO 進行期分類 (FIGO 2008) とわが国の取扱い規約.

泌尿器科学講座

A. 研究課題の概要

泌尿器科学講座は、臨床に即した研究に重点をおいており、毎日の臨床活動から生ずる疑問に発した新しい治療法の開発や実験的研究を目指している。癌(前立腺癌、腎癌、膀胱癌、精巣癌など)、下部尿路機能障害(神経因性膀胱、過活動膀胱、前立腺肥大症、間質性膀胱炎など)、尿路感染症、小児泌尿器科、男性更年期障害、EDなど幅広く扱っている。尿路結石、腎不全の病態と治療(透析と移植)、膀胱機能と排尿障害などの基礎的臨床的研究に関しては長い期間に培った実績がある。また、手術治療や腎臓移植の際の、ドナー腎摘出術についても、県内唯一、琉球大学では泌尿器腹腔鏡認定医が3名おり、体に負担の少ない腹腔鏡手術を積極的に行っている。特に、癌の中では、最も増加率が高い前立腺癌の研究では、骨転移の機序と腫瘍マーカーと糖鎖研究など新機軸の展開へ向け、準備をしている。

1. 泌尿器系癌における新たなバイオマーカーの探索とその生物学的役割に関する研究(松村英理, 大城吉則, 斎藤誠一)

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

2. 腎移植の臨床的研究(大城吉則, 松村英理, 斎藤誠一)

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

3. 泌尿器科鏡視下手術の技術向上の研究(大城吉則, 安次嶺聡, 松村英理, 斎藤誠一)

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

4. 転移性腎癌の臨床的研究(大城吉則, 町田典子, 安次嶺聡, 斎藤誠一)

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

5. 尿路結石に対する集学的外科治療の臨床的検討(大城吉則, 斎藤誠一)

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

6. 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(町田典子, 松村英理, 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。

7. 新しい前立腺癌マーカーRM2抗原の前立腺癌組織・血清における発現mm抗原発現の意義(松村英理, 町田典子, 斎藤誠一)

前立腺特異抗原(PSA:prostate-specific antigen)は、現在前立腺癌の早期発見・早期診断に汎用されているが、特異性・感度に問題があり悪性度を反映しない。このようにPSAは早期診断のマーカーとしての限界を露呈しており、今後、感度や特異度がより高く、悪性度を反映するような新しいバイオマーカーが切に求められている。われわれが作成したモノクローナル抗体RM2の前立腺癌細胞に対する反応レベルは悪性度(Gleason pattern)を反映して高いが、良性腺管にはRM2が反映しないか、反応レベルが極めて低いことが判明した。後に、モノクローナル抗体RM2により認識される糖蛋白はハプトグロビンベータ鎖と判明した。モノクローナル抗体RM2により

認識されるハプトグロビンベータ鎖の検出を多数症例の前立腺癌患者および良性前立腺疾患患者血清・尿で検討するとともに、前立腺癌治療後の血清・尿レベルの変化もみることにより前立腺癌マーカーとしての臨床的有用性を明らかにすることを目的とする。前立腺癌組織におけるハプトグロビンベータ鎖の発現レベルも調査する。

8. 小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)における逆流性腎症発症機構の解明

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

9. 先天性水腎症にともなう尿管蠕動運動の研究

先天性水腎症にともない、尿管の蠕動運動が低下するといわれている。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いわれており、水腎症にともなうギャップ結合の変化を検討している。

10. 尿路結石の研究(WoottisinS)

尿路結石の80%は、陰酸カルシウム含有結石である。尿中の陰酸が結石形成に最も重要な役割を果たしている。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。ラットにおけるシュウ酸の消化管での吸収、トランスポーター、シュウ酸前駆物質投与による代謝実験などを行い、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。

B. 研究業績

著 書

BD11001: 鳥居 徹, 和久本 芳彰, 伊藤 聡, 大城吉則, 宮崎 淳, 他 27 名: 出血性膀胱炎. 1-31, 重篤副作用 (B) 疾患別対応マニュアル. 厚生労働省: 東京, 2011.

原 著

OI11001: Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Sriboonlue P, Ogawa Y, Saito S. Effects of Orthosiphon grandiflorus, Hibiscus sabdariffa and Phyllanthus amarus Extracts on Risk Factors for Urinary Calcium Oxalate Stones in Rats. J Urol, 185: 323-328, 2011.

OI11002: Arai Y, Kaiho Y, Saito H, Yamada S, Mitsuzuka K, Miyazato M, Nakagawa H, Ishidoya S, Ito A. Renal Hypothermia Using Ice-Cold Saline for Retroperitoneal Laparoscopic Partial Nephrectomy: Evaluation of Split Renal Function With Technetium-99m-Dimercaptosuccinic Acid Renal Scintigraphy. Urology, 77(4): 814-8, 2011.

OI11003: Miyazato M, Ishidoya S, Satoh F, Morimoto R, Kaiho Y, Yamada S, Ito A, Nakagawa H, Ito S, Arai (A)

Y. Surgical outcomes of laparoscopic adrenalectomy for patients with Cushing's and subclinical Cushing's syndrome: a single center experience. *Int Urol Nephrol*, 43(4): 975-81, 2011.

OI11004: Kitta T, Haworth-Ward DJ, Miyazato M, Honda M, de Groat WC, Nonomura K, Vorp DA, Yoshimura N. Surgical outcomes of laparoscopic adrenalectomy for patients with Cushing's and subclinical Cushing's syndrome: a single center experience. *J Urol*, 186(4): 1517-23, 2011. (A)

OD11001: 呉屋真人: 小切開前立腺全摘除, -解放手術の低侵襲化への試み- 沖縄県医学会雑誌, 49(4): 37-40, 2011. (B)

症例報告

CI11001: Miyazato M, Yamada S, Kaiho Y, Ito A, Ishidoya S, Arai Y. Lumbar incisional hernia of the kidney after laparoscopic adrenalectomy in a patient with Cushing's syndrome. *Urol Int*, 87(3):369-71, 2011. (B)

CD11001: 松村英理, 芦刈 明日香, 田崎新資, 豊里友常, 安次嶺 聡, 町田典子, 大城吉則, 斎藤誠一, 原永修作: 局所進行性膀胱癌に対する Gemcitabine-Cisplatin 療法中に発症した間質性肺炎の1例. 泌尿器科紀要, 57: 81-85, 2011. (B)

CD11002: 仲西 昌太郎, 斎藤亮一, 水野 桂, 松岡崇志, 北 悠希, 浅井聖史, 田岡 利宜也, 宗田 武, 井上幸治, 寺井章人: APRT 部分欠損症に合併した1歳女児両側腎結石症の治療経験. 泌尿器科紀要, 57: 551-554, 2011. (B)

CD11003: 佐藤真彦, 宮里 実, 山田成幸, 嶋田修一, 海法康裕, 石戸谷 滋人, 荒井陽一: 副腎癌との鑑別が困難だった後腹膜 Ewing 肉腫の1例. 泌尿器科紀要, 57(6): 303-7, 2011. (B)

総説

RD11001: 大城吉則, 宮城亮太, 伊波 恵, 豊里友常, 松村英理, 木村太一, 安次嶺 聡, 町田典子, 斎藤誠一: 手術指導と安全確保: 琉球大学泌尿器科における手術指導と安全確保. 西日本泌尿器科, 73: 143-146, 2011. (B)

RD11002: 斎藤誠一, 松村英理, 大城吉則: 前立腺癌(第2版) 基礎・臨床研究のアップデート-糖鎖マーカー. 日本臨牀, 69(5): 129-133, 2011. (B)

RD11003: 呉屋真人, 米納浩幸, 斎藤誠一: 前立腺癌(第2版) 基礎・臨床研究のアップデート-前立腺癌造骨性骨転移のメカニズム. 日本臨牀, 69(5): 638-644, 2011. (B)

RD11004: 呉屋真人: 尿路結石-超音波検査. 臨床検査, 56: 275-278, 2012. (B)

RD11005: 斎藤誠一, 木村 隆, 呉屋真人: V 先天性・遺伝性腎疾患 形態・位置・数などの異常: 腎外腎杯症. 腎臓症候群(第2版) 上, 日本臨牀, 新領域別症候群シリーズ No.17: 502-505, 2012. (B)

国際学会発表

PI11001: Ashimine S, Fukawa T, Hoshi A, Kubota Y, Maeda Y, Matsuta Y, Nakamura M, Oikawa T, Tanaka T, Tatsugami K. T1a renal cell carcinoma, partial vs. radical nephrectomy? *Advancements in Urology 2011, AUA/JUA Symposium; 2011 Feb 17-19: Oahu, Hawaii, USA.*

国内学会発表

- PD11001: 安次嶺 聡, 大城吉則, 斎藤誠一: 未治療糖尿病ドナーからの献腎移植 2 例の経験. 第 44 回日本臨床腎移植学会, 兵庫, 2011. 1. 26.
- PD11002: 玉城光由, 木村 隆, 真志取 智子, 宮内孝治, 前田浩之, 安富祖 久明: 腎出血を繰り返した透析患者の 1 例. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11003: 向山秀樹, 安富祖 久明, 喜友名 正也, 戸田隆義: 単腎に発症した腎細胞癌の 1 例. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11004: 小林裕章, 芦刈 明日香, 波止 亮, 矢木康人, 香野 友帆, 西山 徹, 斉藤史郎: 進行性腎細胞癌治療中に消化管穿孔を来した 2 例の経験. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11005: 吉井秀彦, 伊藤敏一, 田崎新資, 朝隈純一, 住友 誠, 早川正道, 浅野友彦: 転移巣に対する積極的な手術療法が奏効している腎細胞癌晩期再発の 1 例. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11006: 木村 隆, 上別府 豊治, 新村 友季子, 高島 博, 池原 在, 有村博史, 新村研二, 末永豊邦: 横行結腸導管を施行した膀胱腫瘍の 1 例. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11007: 伊波 恵, 宮城亮太, 木村太一, 豊里友常, 松村英理, 安次嶺 聡, 町田典子, 大城吉則, 斎藤誠一: 尿膜癌の 1 例. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11008: 芦刈 明日香, 小林裕章, 波止 亮, 矢木康人, 香野友帆, 西山 徹, 斉藤史郎: 前立腺針生検にて診断し得た再発膀胱癌の 1 例. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11009: 安次嶺 聡, 宮城亮太, 伊波 恵, 木村太一, 豊里友常, 松村英理, 町田典子, 大城吉則, 斎藤誠一: 非典型的な臨床像を呈する前立腺がんの 1 例. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11010: 山下修位, 小林裕章, 芦刈 明日香, 波止 亮, 矢木康人, 香野友帆, 西山 徹, 斉藤史郎: 前立腺癌を含む 4 重癌の 1 例. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11011: 田崎新資, 堀口明男, 吉井秀彦, 黒田健司, 佐藤全伯, 朝隈純一, 伊藤敬一, 瀬口健至, 早川正道, 住友誠, 浅野友彦: 腎細胞癌の増殖および進展におけるドコサヘキサエン酸の役割. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11012: 嘉手川 豪心, 翁長朝浩, 嘉陽真美, 島袋 隆, 伊良波 肇, 菅谷公男: TVM 手術前後の腹圧尿失禁の検討. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11013: 宮里 実, 中川晴夫, 泉 秀明, 川守田 直樹, 海法康裕, 荒井陽一: 高齢者疫学調査による緑茶摂取と夜間頻尿との関連. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11014: 呉屋真人: 特別講演: 小切開前立腺全摘除術の経験. 第 118 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 1. 29.
- PD11015: 大城吉則, 安次嶺 聡, 斎藤誠一: 現況報告 腎移植の現況. 第 29 回沖縄県人工透析研究会, 宜野湾, 2011. 3. 13.
- PD11016: 安次嶺 聡, 大城吉則, 宮城亮太, 伊波 恵, 木村大地, 豊里友常, 松村英理, 町田典子, 斎藤誠一: 琉球大学における透析腎癌の臨床的検討. 第 29 回沖縄県人工透析研究会, 宜野湾, 2011. 3. 13.

- PD11017: 大山 力, 斎藤誠一: スキルアップ企画 10: 臨床の難問を解く Part2 座長のメッセージ. 第 99 回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011. 4. 24.
- PD11018: 呉屋真人, 斎藤誠一: 左ソケイ部腫瘍を主訴とする 62 歳男性. 第 99 回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011. 4. 24.
- PD11019: 大城吉則, 安次嶺 聡, 宮里朝矩, 宮城亮太, 伊波 恵, 松村英理, 木村太一, 町田典子, 斎藤誠一: 琉球大学泌尿器科における腎移植 100 例の臨床的検討. 第 99 回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011. 4. 22.
- PD11020: 町田典子, 宮城亮太, 伊波 恵, 木村太一, 豊里友常, 松村英理, 安次嶺聡, 大城吉則, 斎藤誠一, 小川和彦, 有賀拓郎, 粕谷吾朗: 前立腺癌に対する小線源治療初期 30 例の検討. 第 99 回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011. 4. 21.
- PD11021: 大城琢磨, 宮里 実, 伊波 恵, 豊里友常, 松村英理, 木村太一, 安次嶺 聡, 町田典子, 大城吉則, 斎藤誠一, 嘉川春生: 前立腺肥大症患者に対するシロドシン使用前後の排尿症状改善度の検討. 第 99 回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011. 4. 23.
- PD11022: 安次嶺 聡, 大城吉則, 宮城亮太, 伊波 恵, 木村太一, 豊里友常, 松村英理, 町田典子, 斎藤誠一: 琉球大学における腎癌手術症例に関する臨床的検討. 第 99 回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011. 4. 24.
- PD11023: 土谷順彦, 成田 伸太郎, 井上高光, 鶴田 大, 沼倉一幸, 堀川洋平, 畠山真吾, 大山 力, 荒井陽一, 小川修, 斎藤誠一, 松井茂之, 羽瀧友則: SNP アレイを用いた転移性前立腺癌の生存期間に關与する癌関連遺伝子の探索. 第 99 回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011. 4. 24.
- PD11024: 宮里 実, 中川晴夫, 牛 凱軍, 泉 秀明, 川守田 直樹, 海法康裕, 斎藤 篤, 永富良一, 辻 一郎, 荒井陽一: 高齢者疫学調査による緑茶摂取と夜間頻尿との関連. 第 99 回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011. 4. 21.
- PD11025: 中川晴夫, 海法康裕, 新倉 仁, 川守田 直樹, 泉 秀明, 宮里 実, 荒井陽一: 神経温存広汎子宮全摘における術中の電気刺激による温存確認の結果と術後尿流動態検査所見との関連. 第 99 回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011. 4. 21.
- PD11026: 山田成幸, 斎藤英郎, 梶井成彦, 宮里 実, 海法康裕, 伊藤明宏, 中川晴夫, 石戸谷 滋人, 荒井陽一: 第 2 部: ワークショップ: 進行症例に対する導入療法と管理. 第 99 回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011. 4. 21.
- PD11027: 町田典子, 大城吉則, 斎藤誠一: I 診断上興味ある症例: 腎. 第 99 回九州泌尿器科連合地方会学術集会, 久留米, 2011. 5. 21.
- PD11028: 宮城友香, 木村太一, 呉屋真人, 山城清治: エペロリムス投与後に憎悪した間質性肺炎の 1 例. 第 119 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 6. 4.
- PD11029: 嘉手川 豪心, 翁長朝浩, 嘉陽真美, 大村 貴美子, 島袋 隆, 伊良波 肇, 菅谷公男: 骨盤臓器脱に対する TVM 手術の合併症の検討. 第 119 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 6. 4.
- PD11030: 向山秀樹, 安富祖 久明, 大城吉則, 喜友名 正也, 戸田隆義: 腎動脈瘤の 1 例. 第 119 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 6. 4.
- PD11031: 我喜屋 宗久, 名嘉栄勝: Paraneoplastic syndrome を呈した前立腺癌の 1 例. 第 119 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 6. 4.

- PD11032: 宮城亮太, 安次嶺 聡, 木村 隆, 松村英理, 町田典子, 呉屋真人, 大城吉則, 吉野 薫, 谷風三郎, 斎藤誠一: 萎縮膀胱+両側膀胱尿管逆流症(VUR)に対し両側 VUR 根治術および導尿路形成術を伴う膀胱拡大術を施行した 1 例. 第 119 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 6. 4.
- PD11033: 安次嶺 聡, 宮城亮太, 伊波 恵, 松村英理, 豊里友常, 木村太一, 町田典子, 大城吉則, 斎藤誠一: 透析腎癌の臨床的検討. 第 56 回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜, 2011. 6. 17.
- PD11034: 宮里 実, 中川晴夫, 牛 凱軍, 泉 秀明, 川守田 直樹, 海法康裕, 寶澤 篤, 永富良一, 辻 一郎, 荒井陽一, de Groat WC, 吉村直樹: 高齢者疫学調査による緑茶摂取と夜間頻尿との関連-緑茶摂取は夜間頻尿を増悪させるか、改善させるか. 第 18 回日本排尿機能学会, 福井, 2011. 9. 17.
- PD11035: 大城琢磨, 宮里 実, 宮城亮太, 木村 隆, 松村英理, 安次嶺 聡, 町田典子, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一, 嘉川春生: 琉球大学における二分脊椎症例の臨床的検討. 第 18 回日本排尿機能学会, 福井, 2011. 9. 15.
- PD11036: 安次嶺 聡, 大城吉則, 宮城亮太, 木村 隆, 松村英理, 町田典子, 呉屋真人, 斎藤誠一, 松村英理, 町田典子, 呉屋真人, 斎藤誠一: 夫婦間生体腎移植の臨床的検討. 第 47 回日本移植学会総会, 仙台市, 2011. 10. 4.
- PD11037: 土谷順彦, 松井茂之, 成田伸太郎, 神波大己, 三塚浩二, 畠山真吾, 堀川洋平, 井上高光, 斎藤誠一, 大山 力, 荒井陽一, 小川 修, 羽瀨友則: Prediction of survival in metastatic prostate cancer patients by SNP panel of cancer-associated genes 癌関連遺伝子 SNP パネルを用いた転移性前立腺癌の予後予測. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011. 10. 5.
- PD11038: 宮里 実, 大原慎也, 三塚浩二, 山田成幸, 斎藤英郎, 海法康裕, 伊藤明宏, 中川晴夫, 石戸谷 滋人, 斎藤誠一, 荒井陽一: 前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後の排尿症状改善と前立腺サイズとの関連性. 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 名古屋, 2011. 10. 27.
- PD11039: 宮城亮太, 宮里 実, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: I. 診断上興味ある症例: 膀胱. 第 100 回九州泌尿器科連合地方会学術集会, 長崎, 2011. 11. 5.
- PD11040: 安次嶺 聡, 大城吉則, 宮城亮太, 木村 隆, 松村英理, 町田典子, 呉屋真人, 斎藤誠一: 手術治療を施行した透析腎癌の臨床的検討. 第 63 回日本泌尿器科学会西日本総会, 久留米, 2011. 11. 10.
- PD11041: 町田典子, 宮城亮太, 木村 隆, 松村英理, 安次嶺 聡, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 腎原発血管肉腫の一例. 第 63 回日本泌尿器科学会西日本総会, 久留米, 2011. 11. 10.
- PD11042: 松村英理, 宮城亮太, 木村 隆, 安次嶺 聡, 町田典子, 宮里 実, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 印環細胞癌を伴う粘液産生型腺癌であった尿管癌の 2 例. 第 63 回日本泌尿器科学会西日本総会, 久留米, 2011. 11. 10.
- PD11043: 松村英理, 宮城亮太, 木村 隆, 安次嶺 聡, 町田典子, 宮里 実, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: GC 療法後に著明な低ナトリウム血症を呈し renal salt-wasting syndrome と考えられた 1 例. 第 120 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 11. 26.
- PD11044: 宮城亮太, 大城吉則, 木村 隆, 松村英理, 安次嶺 聡, 町田典子, 宮里 実, 呉屋真人, 斎藤誠一: 大きな副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘出手術の 3 例. 第 120 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 11. 26.
- PD11045: 大城琢磨, 嘉川春生: 交叉性融合腎の 1 例. 第 120 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 11. 26.

- PD11046: 我喜屋 宗久, 名嘉栄勝: 尿管がん術後 6 年経過して Rosai-Dorfman 病を併発した 1 例. 第 120 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 11. 26.
- PD11047: 宮里 実: ランダム比較試験テーマ公募について. 第 120 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2011. 11. 26.
- PD11048: 宮里 実, 石戸谷滋人, 山田成幸, 斎藤英郎, 海法康裕, 伊藤明宏, 中川晴夫, 荒井陽一: サブクリニカルクッシング症候群の手術及び内分泌学的長期成績. 第 25 回日本泌尿器内視鏡学会総会, 京都, 2011. 11. 30.
- PD11049: 安次嶺 聡, 大城吉則, 木村 隆, 松村英理, 呉屋真人, 斎藤誠一: 褐色細胞腫に対する腹腔鏡下摘除術. 第 25 回日本泌尿器内視鏡学会総会, 京都, 2011. 11. 30.
- PD11050: 呉屋真人, 安次嶺 聡, 松村英理, 大城吉則, 斎藤誠一: 摘出臓器重量の大きな腎癌に対する腹腔鏡下腎摘除術の経験. 第 25 回日本泌尿器内視鏡学会総会, 京都, 2011. 11. 30.
- PD11051: 斎藤誠一: 特別講演: 前立腺がん治療後の性機能変化. 第 16 回沖縄 ED 研究会, 那覇, 2011. 2. 18.
- PD11052: 町田典子: 琉球大学におけるテムシロリムスの使用例. 沖縄腎癌講演会, 那覇, 2011. 5. 20.
- PD11053: 島袋浩一: 豊見城中央病院におけるテムシロリムスの使用例. 沖縄腎癌講演会, 那覇, 2011. 5. 20.
- PD11054: 木村 隆, 宮城亮太, 林 英理, 安次嶺 聡, 町田典子, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 生体腎移植後 18 年目で急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を発症した一例. 第 31 回九州腎臓移植研究会, 大分, 2011. 6. 4.
- PD11055: 宮里 実: IRS-III プロトコールを用いた前立腺横紋筋肉腫の治療経験. 第 114 回東北泌尿器科談話会, 第 4 回前立腺癌セミナー, 仙台, 2011. 6. 13.
- PD11056: 松村英理: 特別講演: 膀胱尿路上皮癌 micropapillary variant の 1 例. 第 2 回沖縄ウロパソセミナー, 那覇, 2011. 6. 25.
- PD11057: 安次嶺 聡, 大城吉則, 宮城亮太, 木村 隆, 松村英理, 町田典子, 呉屋真人, 斎藤誠一: 腎門部小径腎腫瘍に対する腎部分切除術 8 例の経験. 第 27 回腎移植・血管外科研究会, 北海道, 2011. 6. 25.
- PD11058: 宮里 実: Cushing・pre-Cushing 症候群に対する腹腔鏡下副腎摘除術の成績. 第 115 回東北泌尿器科談話会-第 18 回東北 EBM フォーラム-, 仙台, 2011. 7. 9.
- PD11059: 宮里 実, 中川晴夫, 牛 凱軍, 泉 秀明, 川守田 直樹, 海法康裕, 寶澤 篤, 永富良一, 辻 一郎, 荒井陽一: 高齢者疫学調査による緑茶摂取と夜間頻尿との関連. 第 4 回排尿障害モデル動物研究会, 静岡, 2011. 11. 25.
- PD11060: 斎藤誠一: QOL からみた前立腺癌治療法の位置づけ. 秋田県泌尿器科集談会, 秋田, 2011. 12. 17.
- PD11061: 松本 航, 宮里朝矩, 知念善昭, 謝花政秀, 古澤 美由紀, 石田英樹, 田邊一成, 大城吉則: DSA 陽性レシピエント患者に術前脱感作療法施行した腎移植の 1 例. 第 121 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2012. 1. 28.
- PD11062: 宮城友香, 木村太一, 呉屋真人, 山城清治: 甲状腺癌腎転移の 1 例. 第 121 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2012. 1. 28.
- PD11063: 安次嶺 聡, 大城吉則, 宮城亮太, 木村 隆, 松村英理, 町田典子, 宮里 実, 呉屋真人, 斎藤誠一: 術

後 16 年目に肺・膝転移をきたした腎癌の 1 例. 第 121 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2012. 1. 28.

PD11064: 新村 友季子, 新村眞司, 川平 修一郎, 上別府 豊治, 高嶋 博, 池原 在, 新村研二, 秦野 直: 術前診断が困難であった膀胱後部腫瘍: Jejunal GIST の 1 例. 第 121 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2012. 1. 28.

PD11065: 木村 隆, 大城吉則, 宮城亮太, 松村英理, 安次嶺 聡, 町田典子, 呉屋真人, 宮里 実, 斎藤誠一: 夫婦間腎移植後 18 年で ARDS を発症した一例. 第 45 回日本臨床腎移植学会, 軽井沢, 2012. 2. 1-3.

PD11066: 安次嶺 聡, 大城吉則, 宮城亮太, 木村 隆, 松村英理, 町田典子, 宮里 実, 呉屋真人, 斎藤誠一: 琉球大学における献腎移植後の臨床的検討. 第 45 回日本臨床腎移植学会, 軽井沢, 2012. 2. 1-3.

PD11067: 呉屋真人: 当施設における小切開前立腺全摘術-前立腺尖部および後面処理の際の工夫. 第 10 回東北泌尿器科手術手技研究会, 2012. 2. 11.

PD11068: 安次嶺 聡: 献腎移植 4 ヶ月後に delayed graft function を示した 1 例. 第 46 回沖縄県臓器移植臨床研究会, 那覇, 2012. 3. 9.

PD11069: 大城吉則, 安次嶺 聡, 斎藤誠一: 現況報告 腎移植の現況 (2011 年 12 月 31 日までのまとめ). 第 30 回沖縄県人工透析研究会, 宜野湾, 2012. 3. 11.

精神病態医学講座

A. 研究課題の概要

1. 社会精神医学分野における研究

自殺予防における介入活動が積極的に行われている北
欧諸国において、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。同様の対策を効率よく進めていくためには、現状に
おける一般医のうつ病に対する認識およびその診療対応
に対する基本的構えの実態を明らかにすることが先決で
ある。また、一般住民や将来の gate keeper としての医
学部生におけるうつ病に関する偏見誤解や啓発講演の効
果を調査することが今後の自殺予防対策につながると考
えている。

1) 一般住民に対するうつ病啓発講演の偏見・誤解に関 する研究

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

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

演後の 4 因子に影響を与える項目に関して重回帰分析を
用い調べたところ、各因子の講演後の値は base line の
それぞれの値に影響された。『疾患モデルとしての認識』
の base line の得点は、講演後の『うつ病に対する否定的
な認識』と『薬物療法以外の治療』に影響を与えた。
標的化講演は『疾患モデルとしての認識』、『うつ病に
対する否定的な認識』、『薬物療法以外の治療』の改善
に有効であった。

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

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

493 名の一般住民の希死念慮に対する認識と態度を
様々な側面から調査を行った。質問紙を用いて、希死念
慮の意識、問診の必要性、能動的な問診、言語化の効果、
問診への抵抗感、問診技術への自信という希死念慮に対
する知識についての 6 項目と、話題転換・楽観教示・叱
咤激励・説教・批判という項目への無効性とリスク評価
技術という対応に関する 6 項目の合計 12 項目を調査した。
各項目を 1(否定的な認識・態度)から 4(肯定的な認識・
態度)で自己評価し、自殺予防のためのゲートキーパーに
ついての講演前後で質問を実施した。

実施した 12 項目について、因子分析を行ったところ、
態度表出の仕方(叱咤激励・楽観・悲観・説得)、認知的
理解(問診の必要性・希死念慮の存在・能動的な問診・言
語化の効果)、ゲートキーパー資質(問診技術への自信・
リスク評価技術・問診への抵抗感)と 3 つの因子が抽出さ
れた。すべての項目で、講演後に改善していたが、ゲー
トキーパー資質に関しては他の因子よりも改善度が乏し
かった。

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

講演後の 3 つの因子に影響する要因を分析するため重
回帰分析を行なったところ、講演後の 3 つの因子の得点
は、それぞれの因子の講演前の得点に強く影響されてい
た。その中でも、講演前の態度表出の仕方の得点は、講
演後の認知的理解、ゲートキーパー資質にも影響してい
た。

今回の研究から希死念慮に対する効果的な介入のため
には、有職者のゲートキーパー資質を活かして、知識・
対応法の向上を図っていくことの有効性が示唆された。

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

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

ほとんどの一般医はプライマリケア場面でのうつ病診療の必要性和重要性を理解していたが、臨床場面において、スクリーニングツールの使用(28%), 自殺のリスク評価(38%), 精神療法(41%), 抗うつ薬の使用(58%)に関しては馴染みがなかった。

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

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

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

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

上記研究は、現在論文化に向けて取り組んでいる。

4) 医学部1年生, 4年生および他学部生に対するうつ病啓発講演前後の意識調査

【目的】医学専門教育(気分障害に関する講義)を受講前の医学部1年生(M1), 受講済の医学部4年生(M4), および医学部以外に所属する1年次学生(X1)を対象に、同一内容のうつ病啓発講演を行い、うつ病に対する認識および対応に関する講演前後の意識の変化について調査し、比較検討を行った。

【方法】本研究に同意の得られたM1群97名, M4群89名, X1群99名を対象とし、啓発講演前後に質問紙表による調査を行った。質問項目は、恐怖, 知識不足, 性格面の弱さ, 羞恥, 罪悪感, 現実逃避, 自覚への過信, 自己制御への過信, など8項目の疾患への偏見を5段階評価し、さらに、対応・治療に関する認識として、自発的援助希求, 家族相談, 一般医受診, 精神科受診, カウンセリングの役割, 薬物療法の必要性, 依存のリスク, 薬物効果発現時期, 再発予防効果, 家族の対応, に関する10項目を5段階評価した。3群間の差異はANOVAおよび

Tukey testにより検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】講演前のうつ病への認識については、M4群で恐怖, 知識不足, 自己制御への過信の3項目の偏見が最も少なく、対応に関する認識については、薬物の効果発現時期, 再発予防効果, 家族の対応の3項目で最も優れていたが、M1-X1群間にはほとんど差はなかった。講演後も、過半数の項目においてM4群が優位な認識を保っていたが、X1群はカウンセリング, 薬物療法および家族対応などのうつ病治療に関わる項目においてM1・M4群よりも有意に啓発効果が低かった。

【考察】M4群では専門教育と啓発講演の相加作用により、うつ病の疾患認識/治療対応に関する正確な情報を獲得しやすいことが判明した。一方、X1群においては、うつ病治療の実際に対する認識が深まりにくく、同じく専門知識を持たないM1群との間にも差を認め、知識獲得への動機付けの強さの違いに起因するものと考えられた。

5) TEMPS-A / MPT 気質評価の臨床応用可能性に関する研究

今日気分障害の診断・治療は、soft bipolarityの検出が重要である。近年、soft bipolarityの指標として病前気質評価が着目されている。本研究では、気分障害の病前気質評価スケールであるTemperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-autoquestionnaire (TEMPS-A)短縮版とMunich Personality Test (MPT)の一部を使用し、気分障害の診断や抑うつ症状への影響力を検討した。

一般健常人と気分障害に罹患している者との病前気質を比較するため、健常群531名, 大うつ病性障害(MDD)131名, 双極II型障害(BP II)31名, 双極I型障害(BP I)12名にTEMPS-A/MPTバッテリーを施行した。その結果、①循環, 不安, メランコリー気質は、気分障害群が全般に高い、②双極II型はMDDより循環気質が高い、③BP IIとBP Iとの間には有意差が見られないことが分かった。ただし、③についてはBP Iの症例が少ないため、今後は症例数を追加して検討する必要があるだろう。

さらに、病前気質が実際の抑うつ症状の及ぼす影響を検討するため、大学生を対象としたアナログ研究を実施した。大学生221名に対して、TEMPS-A/MPTバッテリーと抑うつ症状を評価するSelf-Rating Depression Scale (SDS)を施行した。その結果、循環, 焦燥, 抑うつ3気質は抑うつ症状と正の関連があり、このうち、循環および焦燥気質は直接抑うつ症状を強める効果が認められた。気質と抑うつ症状との関連を媒介する認知的要因を検討したところ、「自身の感情をコントロールできないという恐れ」と定義される「感情への恐れ」の効果が認められた。このことから、抑うつ症状に対する気質脆弱性は、感情への恐れを緩和することで減じられる可能性が示された。今後は、病前気質評価によって抽出された脆弱性の高い個人に対して、感情への恐れを緩和する心理学的アプローチ(e.g., 認知療法, マインドフルネス)の効果を検証していく必要がある。

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使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 (sensory gating); iii) アセチルコリン阻害薬 scopolamine の静注による振幅減少または消失という 3 つの特徴を有する。REM 睡眠は中脳・橋接合部網様賦活系の一構成要素である脚橋核 (pedunculopontine nucleus, PPN) のコリン作動性ニューロンとの関連が深く, それゆえ P50 は PPN ニューロンの一部を発生源とするものと推定される。近年, 網様賦活系(特に PPN)と精神疾患との関連が指摘されており (Garcia-Rill, 1997), 精神疾患を有する患者の脳内機構の非侵襲的モニター法として P50 の有用性が注目されている。Sensory gating は正常に機能している脳の重要な特性の 1 つである。Sensory gating とは有害あるいは無意味な感覚刺激を "filtering" する働きを意味し, 入力過剰を防止し, より有意義な情報に集中するための自動的機能と推定されている統合失調症患者の「刺激が洪水のように押し寄せてきてどうすることもできない」との訴えは sensory gating の障害によるものと推定され, 精神症状もこの障害から派生している可能性がある (McGhie and Chapman, 1961)。一対音刺激法を用いた記録により 正常者で認められる P50 の sensory gating が種々の精神疾患を有する患者では減少している(すなわち, "filtering" が十分でない)ことが判明し, その障害の程度を客観的に定量化できることが示されている (Adler et al, 1982; Buchwald et al, 1991; Skinner et al, 1999)。このように比較的単純な電気生理学的指標 (P50) を用い統合失調症および種々の精神疾患の病態の一部を解明できる可能性がある。

(4) MRI 解析を用いた病態研究

統合失調症の精神症状のうち思路障害と左上側頭回の容積低下との相関が報告され, 統合失調症の神経発達障害仮説との関連で注目されている。当講座でも Harvard 大学医学部と共同で研究を行い同部位の容積低下や大脳基底核組織の容積の増加について報告を行った。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 Spectro-

scopy)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たことが示された。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 system stabilizer である aripiprazole に関する薬理遺伝学的研究

抗精神病薬は統合失調症の急性期における治療および慢性期の再発防止に必要な不可欠である。抗精神病薬療法の主流は、より高い有用性および安全性を示す非定型抗精神病薬あるいは dopamine system stabilizer 中心の薬物療法にシフトしつつある。しかしながら、日常臨床では薬物投与前に適切な薬物の選択および投与量の設定が困難である。結果として経験的な推論に頼らざるを得ず、副作用の出現が患者に負担となり、ノンアドヒアランスの大きな原因となるばかりか、薬物療法さらには精神科受診への忌避に直結し、デメリットがあまりに大きい。

そこで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、薬物動態学および薬力学的視点から、統合失調症の合理的薬物療法の探求を主なテーマとして取り組んでいる。以下にこれまでの概要を示す。

Dopamine system stabilizer である aripiprazole は、部分的 dopamine D2 受容体アゴニストというこれまでにない特異な薬力学的作用を特徴とすることから、最も注目を集めている抗精神病薬である。Aripiprazole は脱アルキル化、水酸化、脱水素化を受ける。うち、脱水素化により活性代謝産物である dehydroaripiprazole が生成される。これらの代謝経路には、主に肝臓の代謝酵素である cytochrome P450 (CYP) 2D6 および CYP3A4 が関与している。

CYP2D6 の活性は遺伝的に規定されており、CYP2D6 活性に影響を与える種々の遺伝子多型が明らかとなっている。CYP2D6 活性を欠損させる CYP2D6*5 は、ほぼ人種を問わず約 5% の頻度で存在するが、日本人を含む東洋人では、その活性を低下させる遺伝子 CYP2D6*10 は約 50% と高頻度である。我々は日本人統合失調症患者において aripiprazole と active moiety (aripiprazole plus dehydroaripiprazole) の定常状態血漿濃度は CYP2D6*10 を一つ有する患者群で、有さない群と比較し有意に高値であった。以上の結果より、日本人において CYP2D6 遺伝子多型は少なからず aripiprazole と active moiety の定常状態血漿濃度に影響を受けると考えられた。この研究結果は平成 23 年 2 月 Therapeutic Drug Monitoring に受理された。

統合失調症患者のうつ症状、強迫症状および陰性症状の改善目的に、抗うつ薬パロキセチンが併用されることがある。一方、paroxetineはCYP2D6活性の強力な阻害作用を有する。そこで、aripiprazoleにて治療中の統合失調症患者を対象に、paroxetineの10~20mg/日の併用を行った。Paroxetine併用で、その投与量依存性にaripiprazoleの血漿濃度が上昇し、それに伴ってactive moietyも上昇した。血漿濃度が上昇したにも関わらず、錐体外路性副作用は出現しなかった。よって、paroxetineの少量併用はaripiprazoleで治療中の統合失調症患者に用いられる可能性が示唆された。この研究結果は平成24年3月Therapeutic Drug Monitoringにacceptされた。

CYP3A4は抗てんかん薬carbamazepineによって酵素活性が誘導される。一方、carbamazepineは統合失調症の興奮状態にも用いられる。そこで、aripiprazole服用中の統合失調症患者を対象にcarbamazepineを併用し、aripiprazoleとdehydroaripiprazoleの血漿動態を追うと共に、精神症状と副作用の推移をみた。Carbamazepine併用はaripiprazoleとdehydroaripiprazoleの血漿濃度を約70%低下させたが、精神症状と副作用の両面を有意に改善させた。以上より、aripiprazole服用中の統合失調症患者へのcarbamazepine併用は有用であると考えられた。この研究結果は、平成21年6月Therapeutic Drug Monitoringに受理された。

Aripiprazole治療におけるプロラクチン反応は、他の抗精神病薬とは異なりプロラクチン値が正常より低下する場合もある。これは、部分的dopamine受容体アゴニストという薬力学的特性に起因している。そこで、aripiprazoleに対するプロラクチン反応と抗精神病薬のプロラクチン反応に関与することが報告されている薬理遺伝学的遺伝子多型との関連を検討した。しかし、Dopamine受容体の密度や機能に影響を与えるTaq1A, -141C *Ins/De1* 遺伝子多型、下垂体の薬力学的組織感受性に関与するCYP2D6遺伝子多型とも、aripiprazoleのプロラクチン反応に有意な関係はなかった。よって、これらの遺伝子多型はaripiprazoleのプロラクチン反応に影響を与えないと考えられた。この結果はPsychiatry and Clinical Neuroscienceに投稿中である。

下垂体のdopamine受容体はプロラクチン分泌に抑制

作用を有している。多くの抗精神病薬はそのdopamine受容体を遮断し、高プロラクチン血症をもたらす。高プロラクチン血症は女性に顕著であり、短期的には月経異常・乳汁分泌などをもたらす、長期的には乳がん・骨粗鬆症の危険因子となる。抗精神病薬治療により高プロラクチン血症が生じ、かつそれに関連した症状が出現している統合失調症患者を対象に、少量のaripiprazole追加投与を行った。興味深いことに、aripiprazole追加により全例でプロラクチン濃度は低下し、約半数の症例で月経異常などの症状が消失した。精神症状および副作用は出現しなかったことから、薬剤性高プロラクチン血症に治療上有用な選択肢の一つであると考えられた。この研究は、平成22年にClinical Neuropsychopharmacology & Therapeuticsに受理された。

2) 治療抵抗性うつ病に対する薬物療法について

原則的には、うつ病は病前まで回復し寛解すると言われている。しかし、標準的薬物療法に反応しないうつ病患者は少なからず存在し、その後何名かは治療抵抗性を示すに至ってしまう。実際に、いくつもの抗うつ薬を用いた包括的アルゴリズム研究であるSTAR*Dでは、2段階以上の薬物療法に反応しない患者では、その後の寛解率が劇的に低下し、寛解に至らない患者は、より頻回なうつ状態を呈してしまうことを論証した。そこで我々は、治療抵抗性うつ病に対し、新たな治療戦略開発すべく、ドーパミン作動薬であるropiniroleや気分安定薬であるlamotrigineを強化療法として用い、興味深い結果を得ている。

症例報告ではあるが、ropiniroleは抗うつ薬に治療抵抗性を示すばかりでなく、その鎮静作用に非常に過敏な患者に対し、副作用を生じずに寛解をもたらした。この研究結果は平成22年にProgress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatryに受理された。また、lamotrigineを3種類以上の抗うつ薬や気分安定薬に対し治療抵抗性を示したうつ病患者に併用したところ、治療反応者が約50%、うち寛解者が13%と好成績を収めた。この研究は、平成22年にClinical Neuropsychopharmacology & Therapeuticsに受理された。

現在、lamotrigineの特性ならびに強化療法に治療反応性を示す患者群の特徴について検討を続けている。

B. 研究業績

著 書

BD11001: 薬師 崇, 田中 治, 近藤 毅: 自殺予防・うつ病およびストレス予防の精神医学. 精神科領域から見た心身症 専門医のための精神科臨床リュミエール第27巻, 石津宏(編), 163-70, 中山書店, 東京, 2011.

原 著

OI11001: Kuba T, Yakushi T, Fukuhara H, Nakamoto Y, Singeo ST Jr, Tanaka O, Kondo T. Suicide-related (A)

events among child and adolescent patients during short-term antidepressant therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2011;65: 239-45.

- OI11002: Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, Nemoto K, Ohta I, Arakaki H, Uno T, Kondo T. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2011;33: 21-4. (A)

総 説

- RI11001: Tsuyoshi K. How can we classify “mood stabilizers” with different properties? *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics* 2011;2: 12-23. (A)
- RD11001: 喜瀬貴則, 近藤 毅: 過量服薬の現状と対応. *精神科治療学*, 26: 1217-1225, 2011. (B)
- RD11002: 三原一雄, 中村明文, 鈴木 毅, 根本健二, 香川祥子, 永井五洋, 近藤 毅: アリピプラゾールの薬物動態学及び薬理遺伝学について. *九州神経精神医学*, 57: 23-29, 2011. (B)
- RD11003: 近藤 毅: Mood stabilizer の定義と各薬剤の位置付け. *臨床精神薬理*, 14: 1445-1454, 2011. (B)
- RD11004: 近藤 毅: てんかん患者の妊娠・出産. *こころの科学*, 157号: 77-81, 2011. (B)
- RD11005: 古川 卓, 平山篤史, 中山公彦, 島袋有子, 大嶺 歩, 當間直恵, 宮城正枝, 崎間 敦, 近藤 毅, 堀田 洋: 琉球大学学生健康質問票作成の試み(第2報). *CAMPUS HEALTH*, 48: 375-377, 2011. (B)
- RD11006: 中村明文: 統合失調症患者におけるカルバマゼピンとアリピプラゾールの薬物動態学および薬力学的相互作用について. *九州神経精神医学*, 57: 2011. (B)

国内学会発表

- PD11001: 甲田宗良, 伊藤義徳, 山本和儀, 近藤 毅: うつ病の情動制御不全に関する研究 感情への恐れと循環気質に着目して. *日本行動療法学会大会発表論文集*, 第37回: 486-487, 東京都, 2011.
- PD11002: 高良聖治, 堀田 洋, 仲本 讓, 薬師 崇, 比嘉あゆみ, 中村明文, 田中 治, 外間宏人, 三原一雄, 近藤 毅: 成人の広汎性発達障害(PDD)の受診動向とその特徴. *精神神経学雑誌*, 2011 特別: S-223, 東京都, 2011.
- PD11003: 永井五洋, 三原一雄, 中村明文, 鈴木 毅, 香川祥子, 根本健二, 大田郁也, 新垣 元, 近藤 毅: アリピプラゾールによる治療を受けた統合失調症患者のプロラクチン濃度に影響を与える因子について. *日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集*, 21回・41回: 181, 東京都, 2011.
- PD11004: 近藤 毅: 大災害時における心のケア活動と医薬品供給体制の改善に向けて 災害直後およびその経過において対処すべき病態や精神疾患. *日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集*, 21回・41回: 121, 東京都, 2011.
- PD11005: 金城徳明, 薬師 崇, 近藤 毅: m-ECT 後に回復をみた双極性障害の一例 近赤外線トポグラフィーによる継時的追跡. *九州神経精神医学*, 57: 67, 南風原町, 2011.
- PD11006: 高良聖治, 伊東あかね, 喜瀬貴則, 比嘉あゆみ, 中村明文, 外間宏人, 近藤 毅: 重症かつ持続性の易刺激性および怒りの制御困難を呈した10歳女児の1例. *九州神経精神医学*, 57: 66, 南風原町, 2011.

- PD11007: 甲田宗良, 近藤 毅: Soft bipolarity の検出に焦点を当てた気質評価に関する研究 健常群と臨床群の比較. 九州神経精神医学, 57: 66, 南風原町, 2011.
- PD11008: 鈴木 毅, 三原一雄, 永井五洋, 中村明文, 香川祥子, 根本健二, 大田郁也, 新垣 元, 近藤 毅: Aripiprazole と dehydroaripiprazole の定常状態血漿濃度に及ぼす種々の要因の影響. 九州神経精神医学, 57: 62, 南風原町, 2011.
- PD11009: 宮島英一, 平良直樹, 近藤 毅: クリニックおもろまちを受診した性同一性障害 153 例について. 九州神経精神医学, 57: 60-61, 南風原町, 2011.
- PD11010: 堀田 洋, 高良聖治, 仲本 譲, 比嘉あゆみ, 薬師 崇, 中村明文, 田中 治, 外間宏人, 三原一雄, 近藤 毅: 琉球大学医学部附属病院精神科神経科における成人の広汎性発達障害の受診動向. 九州神経精神医学, 57: 58, 南風原町, 2011.
- PD11011: 喜瀬貴則, 比嘉あゆみ, 薬師 崇, 高良聖治, 中村明文, 三原一雄, 近藤 毅: 琉球大学医学部附属病院精神科神経科 2010 年外来新患および入院患者統計. 九州神経精神医学, 57: 58, 南風原町, 2011.
- PD11012: 中村明文, 香川祥子, 仲本 譲, 三原一雄, 近藤 毅: 双極スペクトラム障害(mixed depression)と診断することの意義. 九州神経精神医学, 57: 38-39, 福岡市, 2011.
- PD11013: 甲田宗良, 近藤 毅: Soft bipolarity の検出に焦点を当てた気質評価に関する研究. 九州神経精神医学, 57: 36, 福岡市, 2011.

その他の刊行物

- MD11001: 三原一雄: 琉球大学 精神病態医学講座 (精神科神経科): 大学・精神科紹介. 最新精神医学, 16:393-5, 2011.
- MD11002: 近藤 毅: なにごともほどほどに. 心身医学, 51:375, 2011.

脳神経外科学講座

A. 研究課題の概要

脳神経外科では、「脳科学を基盤とする脳神経外科学の発展」を目標に、若い研究者や医師らが脳科学の魅力を共有し、脳腫瘍・脳血管障害に関する疾患の病態生理の解明と新規治療剤の開発及び脳外科疾患に伴う脳機能障害の病態解明・障害された脳機能の賦活獲得に関する脳賦活科学の構築を研究課題として活動しています。

平成 23 年度に獲得した外部資金及び文部科学省特別経費プロジェクト課題は以下の通りです。

A) 平成 23 年度科学研究費・基盤 B「放射線抵抗性がんの克服—放射線増感性遊走阻害剤の開発」

B) 平成 23 年度科学研究費・基盤 B「がんに対する重粒子線治療の治療法確立のためのトランスレーショナル研究」

C) 平成 23 年度科学研究費・基盤 C「グリオーマ幹細胞バンクの構築と”stem cell phenotype”の構築」

D) 平成 22 年度 高松宮妃癌研究基金「神経膠芽腫の階層的構築の解明—発生母細胞から浸潤最先端細胞までの細胞系譜学的解析」

E) 平成 23 年度 文部科学省特別経費プロジェクト「沖縄県における難治性悪性腫瘍の地域特性・治療抵抗性機序の解明と新規診断法・治療法の開発」

F) 平成 23 年度 文部科学省特別経費プロジェクト「沖縄における急速な疾病構造の変化の中に健康長寿社会復興の鍵を見出す」

1. 脳腫瘍に対する放射線治療の生物学的解析の概要

放射線治療は重要ながん治療の手段であるが中枢神経系に対する副作用として、海馬歯状回の神経新生機能の低下に起因する高次脳機能障害を引き起こすことが知られている。本研究では当施設で高気圧酸素療法(HBO)を併用し放射線化学療法を施行した患者に対して(臨床第Ⅱ相試験)、認知機能および海馬神経新生能評価を行いHBOがもたらす認知と情動に関する影響について解析する。悪性神経膠腫に対する治療成績は改善の傾向を示し、神経膠芽腫では生存平均期間で見ると18ヶ月、2年生存率では40%程度である。Temozolomideを用いた放射線化学療法が標準治療となり従来と比較して5年以上の長期生存者の出現も認められている一方で根治は依然困難であり、また治療後の患者の高次脳機能障害の評価および生活の質に関しては生命予後を優先し十分に解析されていないのが現状である。当施設では、腫瘍の放射線治療抵抗性の克服を目的に高気圧酸素療法(Hyperbaric Oxygenation Therapy:HBO)を併用した臨床第Ⅱ相試験を施行している(Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2011)。HBO併用治療による安全性は確立しているものの、高次脳機能に対する影響に関しては不明である。近年、

放射線による高次脳機能障害の原因として、海馬歯状回の神経新生能との関連が示唆されている(Monjeら。Nature Med.2002, Science 2003)。当科では、HBO併用放射線化学療法施行患者の海馬神経新生能および高次脳機能に着目して解析を行い、HBOの放射線治療脳における認知と情動、神経新生に対する作用を解明したいと考えている。また中枢神経系への放射線照射によって生じる高次脳機能障害の予防法の開発をめざしている。琉球大学医学部脳神経外科で加療をしている悪性脳腫瘍患者を対象に、琉球大学教育学部神経心理学富永大介教授が開発した神経心理解析バッテリーを用いた高次脳機能の評価および非侵襲的に磁気共鳴装置(3T MRI Discovery750 GE社)を用いたプロトンMRスペクトロスコピーによる海馬歯状回の神経幹細胞の同定および機能的MRIによる海馬機能の活性動態解析をおこなった。臨床研究では、ヒトにおける放射線障害を時間軸(治療前から加療後2年間)から正確に捉え、損傷脳に対する脳賦活に関する基盤的情報を獲得した。尚、本研究はHBO併用放射線化学療法に対する臨床第Ⅱ相試験、および磁気共鳴装置を用いた脳腫瘍患者の脳機能に関する疫学研究として施設内の倫理審査を受け承認されている。

2. グリオーマに関する研究

1. 発生母細胞に関する研究

最新の研究(Sanai et al., Nature 2004)によれば脳腫瘍細胞の発生母細胞は側脳室前角の腹側外側部および側頭葉の海馬歯状回に局在する神経幹細胞と考えられている。興味深いことにこれ等の部位には霊長類では存在しマウスにはない外側脳室下帯がありここで爆発的な興奮性ニューロンが産生され神経回路網の形成に寄与している(Hansen et al., Nature 2010)。我々はイオン型グルタミン酸受容体の一つであるカルシウム透過性AMPA型受容体が悪性神経膠腫の増殖と遊走に重要な役割を担うこと解明してきたが(Nature medicine 2002)、本研究ではこのglutamatergic lineageに着目し神経膠芽腫の発生母細胞から浸潤最先端細胞までの多様性を示す腫瘍の階層的構築の細胞系譜学的解析を行いグリオーマの発生及び腫瘍形成のメカニズムの解明を継続中である。

2. 新規治療剤に関する研究

神経膠芽腫は、中枢神経系で最も悪性度が高く、治療困難な疾患である。手術、放射線治療、化学療法を組み合わせた現在の標準的治療法では、平均生存期間9-15ヶ月と極めて予後不良であり、新たな治療法の開発が切望されている。我々は、神経膠芽腫摘出術中に得られた標本を培養して、cell lineを確立し、分子標的薬を用いた治療効果を判定している。近年、神経膠芽腫の増殖、浸潤にAktが深く関与していることが解明され、Aktを標的とした分子標的療法が注目されている。チロシンキナーゼ受容体/P13K(phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway)は、腫瘍細胞の増殖、成長、生存に大きく関与しており、現在、この経路を抑制する治療薬は臨床

応用されている。神経膠芽腫の治療には、multiple signaling pathways を標的とした治療が必要であると考
えられている。グルタミン酸受容体であるカルシウム透
過型 AMPA 受容体が、神経膠芽腫細胞に発現し、カルシ
ウム透過型 AMPA 受容体を介する細胞内カルシウム濃度
の上昇による Akt のリン酸化が神経膠芽腫の増殖、浸潤
に関与することが解明され、この経路は PI3K-Akt
pathway とは独立した経路であることが判明している (J
Neurosci 2007)。我々の研究では、ヒト神経膠芽腫細胞
に AMPA 受容体拮抗薬とチロシンキナーゼ受容体拮抗薬
とを組み合わせ投与し、Akt を介する抗腫瘍効果につ
いて *in vitro* で解析し、更にヌードマウスの皮下または
脳内に移植した xenograft model を用いて、併用投与に
よる抗腫瘍効果を *in vivo* で解析している (J Neurosurg
in press)。

3. 脳賦活学構築のための試み

1. 小脳腫瘍の神経心理学的解析—大脳実行機能との関 連に着目—

人間の高次機能は大脳皮質が担っていると従来考えら
れてきたが、近年腫瘍や脳血管障害などの様々な脳疾患
による小脳損傷においても認知機能障害を呈するという
報告が続いている。しかし小脳病変を有する認知機能障
害に関するこれまでの報告には、疾患や病巣部位に統一
性がなく、経過の記載がなされていないといった問題点
を有しており、小脳病変の認知機能障害の具体的な様相
においてはコンセンサスが得られておらず、小脳の
cognitive topography は未だ不明確である。そこで現在、
神経回路の不可逆的損傷を伴わないテント下の腫瘍性病
変で尚且つ良性腫瘍に疾患を限定し、その認知様相を明
らかとすることを目的とし、解析を進めている。小脳—
大脳半球間の神経回路の一旦を担う深部小脳核の損傷を
伴わず、小脳半球を限局的に圧迫している疾患を対象と
することが、最も明白に小脳半球の認知機能への関与を
示すことを可能にすると考えている。小脳半球の機能局
在に関して検討するため、各種の認知様相を評価する神
経心理学的検査を実施しており、認知機能評価として琉
球大学版簡易神経心理検査バッテリーを使用している。
現在までのところ、右小脳半球のPosterior superior
fissure近傍のCrus I (上半月小葉)領域の腫瘍による圧
迫が実行機能の低下と関連する傾向にあり、小脳外側領
域の認知機能への関与が示唆される。本研究から得られ
る認知機能における小脳の関与に関する知見は、小脳の
機能不全が認められている統合失調症や自閉症、注意多
動性障害といった他疾患の病態メカニズムの解明にも貢
献しうると考えられる。また、本研究の脳損傷研究によ
り得られた知見は、発達過程における小脳の機能的役割
その重要性に関しても認識を新たにすると考える。

2. 内発的動機づけに関与する神経基盤メカニズムの解 明

大脳基底核や前頭眼窩野などの辺縁系の損傷は患者の

意欲的行動を減退させる (Habibi 2004)。近年の動機づ
け研究の成果により、扁桃体や線条体、帯状回、前頭眼
窩野が報酬獲得に関連した生理的・二次的動機づけ行動
に関与することが明らかとなっている (O' Doherty 2003,
2004)。扁桃体はその他に表情の評価、声の情動的抑揚な
ども関与することが報告されており (Killcross 1997,
Toyamitsu 2002) 扁桃体は外界対象の生物学的価値に関
与することが示唆されている (LeDoux 2000)。当研究室
は機能的磁気共鳴画像法(以下 fMRI)を用いヒトの内発
的動機づけ行動下における神経基盤の解明に取り組み、
特定の目標を達成するための道具使用を動機づけ行動と
して応用し、fMRI を用いてその脳活動を捉えた結果、偏
桃体・線条体・帯状回・島回の同時的活性化を確認した
(Neuroreport 2009)。この成果を踏まえ、内発的動機づ
け行動の目標の提示が、ヒトの行動を惹起する際の影響
について fMRI を用いて、脳活性化状態を調べた。内発的
動機づけ行動の目標を提示された時と目標達成に向けた
行動を実行している時の健常被験者の脳活動を比べた。
目標達成するために行動を実行している時の脳活動部位
は、中心前回、中心後回、小脳であったのに対し、目標
を提示された時の脳活動部位は、扁桃体、線条体、帯状
回、黒質、側頭頭頂接合部であり、これらの領域が目標
の提示に関連して活性化することが判明した。さらに目
標の提示によって適切な行動を選択できたことから、
これらの領域は動機づけ行動を開始する上で重要な役割
を担っていると思われる。この成果については、国際誌
への発表を準備している。さらにこれらの成果を踏まえ、
ヒトの価値判断に関する神経システムについての研究を
計画している。

3. 脳腫瘍患者の上肢運動機能・言語機能・記憶機能に対 する脳機能解析

良性・悪性脳腫瘍患者を対象に fMRI を用いた上肢運動
機能・言語機能・記憶機能に関する術前検査を行っている。
これらの機能に関する脳活性化領域の同定は、手術
戦略の構築のための情報提供だけでなく、神経可塑性の
観点からも興味深い結果が得られている。一般的に健常
者は上肢の運動に関連して運動と対側の中心前回・中心
後回が活性化するのに対し、良性・悪性脳腫瘍患者の多
くは明らかな運動麻痺を呈していないにもかかわらず、
運動している上肢と対側の中心前回・中心後回だけでな
く、運動と同側の中心前回・中心後回や小脳、前頭野な
どの様々な脳領域が活性化することが分かった。この結
果は、脳腫瘍による神経学的症候が明らかでなくとも、
脳内において従来の運動機能を補完する代償機構が働き、
運動中枢以外の脳領域が活性化していることを示唆して
いると思われる。また、言語機能に関しては、健常者の
およそ 99% が左半球に言語中枢があると言われている
が、fMRI による言語機能検査の結果、良性・悪性脳腫瘍
患者の多くは、左半球だけでなく、右半球にも活性化を
示す。この結果は、脳内において従来の言語機能を補完
する代償機構が働き、言語機能を保っているとも考えら

れる。我々は、言語優位半球同定のための独自の数理判定方法を導入し、言語課題の活性化部位から言語優位半球の言語優位半球指数を算出している。

今後は、脳領域の活性部位の機能的結合に関する解析を取り入れ、脳内の神経ネットワーク可塑性について研究を進める。

4. 急性期ニューロリハビリテーションの効果に対する神経生理学的検証

脳血管障害や脳腫瘍などの中枢神経障害性の運動機能障害に対し、急性期からニューロリハビリテーションを実施している。特に、穿通枝梗塞による内包後脚、放線冠領域の損傷による上肢運動機能障害の改善は困難であることが多く、治療に難渋する。脳への直流刺激を行うと、その刺激の極性に依りて神経細胞の発火頻度が変化する可能性があることは古くから知られている。1990年代後半から、この原理を非侵襲的に応用して、頭皮上から微弱な直流電気刺激を行うことで脳機能を変化させる手法が導入され、神経科学の研究および精神神経疾患の治療目的などに使われるようになった。経頭蓋直接電流刺激は、運動皮質を電気刺激することで、電流停止後も運動皮質の反応性を高めることが報告されている。そこで、運動機能障害の回復を促進する目的で術後早期または脳卒中発生直後から経頭蓋直接電流刺激法を用い、運動皮質を刺激し、その有効性と安全性を検討する。患側を刺激する際には陽極刺激を行い運動野の興奮を促進させ、健側を刺激する際には陰極刺激を行い、健側から患側への半球間抑制を抑制することで運動機能の回復を図っている。fMRIを用いて運動課題時の脳活性化状態と安静時の脳活動状態を評価し、上肢運動機能の回復と脳可塑性との関係を解明している。今後は下肢運動機能障害に対するニューロリハビリテーションとして、Hybrid Assistive Limb(ロボットスーツ HAL*福祉用, CYBERDYNE株式会社)を使用した下肢運動機能・歩行訓練を実施し、歩行動作の回復とその神経基盤について神経生理学的検証を計画している。

4. 臨床研究

1. 術中運動誘発電位モニタリングのための hand motor area の決定法

運動野近傍脳腫瘍摘出術や脳血流遮断を要する動脈瘤クリッピング術において、術中運動誘発電位モニタリングは、運動機能温存のため必要不可欠な手技である。術中に安定した運動誘発電位を得ることは、わずかな変化を見逃さないためにも非常に重要であり、より精度の高いモニタリングを行う上では、適切な刺激部位の決定と適切な電極の選択が必要な条件となる。現在我々は、運動野近傍脳腫瘍摘出術において、hand motor area を mapping することで、hand motor area の位置を計測し、適切な刺激部位の検出と電極の開発を行っている。

2. 髄膜腫摘出術における術中静脈温存を目的とした

venous indocyanine green(ICG)videoangiography

髄膜腫摘出術において、術後合併症を回避するために静脈を温存することは極めて重要である。特に、腫瘍が静脈洞に浸潤している症例や皮質静脈が腫瘍内を貫通している症例では、静脈を温存する手技が極めて重要となる。我々は、術中に ICG videoangiography を用いて、腫瘍周辺の静脈や静脈洞の走行を評価して静脈の温存を行っている。方法としては、手術中に摘出の前後で、ジアグノグリーン 10-15mg を静脈内投与し、Carl Zeiss 社製手術顕微鏡 OPMI Pentero INFRARED 800 system (Carl Zeiss Co., Tokyo, Japan)を用いて評価している。①静脈洞と腫瘍との関係を描出して静脈洞を温存する、②静脈洞内を含めて摘出するか否かの決定をする、③腫瘍内に皮質静脈が貫通している症例で、静脈の同定と静脈を温存するか否かの判断をするなどすることで、腫瘍周囲の皮質静脈の走行と静脈灌流の方向を確認する際に venous ICG fluorography は極めて有用あり、術後静脈梗塞が回避可能となっている。

3. 神経膠腫摘出術における ICG videoangiography

神経膠腫を摘出する際に、皮質動脈、皮質静脈の灌流方向、灌流範囲を評価することで、安全な皮質切開の範囲、部位を決定している。この方法を併用する事で腫瘍の摘出度および手術の安全性の向上の評価を解析中である。

4. HTLV1 キャリアにおける脳腫瘍の発生頻度

HTLV1(Human T Lymphotropic Virus Type I)はATL(成人T細胞白血病)の原因ウイルスとして知られており、かつては九州、沖縄に高頻度で発生したが、近年全国的な拡大が認められている。HTLV1はATL以外の様々な悪性腫瘍の病態への関与が指摘されているが、原発性脳腫瘍への関与は不明である。当科ではHTLV1キャリアの各種脳腫瘍の発生頻度の解析と腫瘍形成に関する影響を、Tax蛋白及び炎症反応の成立、維持に関与するOX40,OX40L, 制御性T細胞の特異的マーカーであるFoxp3に対する抗体を用いて免疫組織学的に解析中である。対象は2009年6月から2012年2月末日までに入院しHTLV1抗体検査を行った325人。内、脳腫瘍症例は235人、非脳腫瘍症例(外傷、血管障害その他)が90人であった。入院患者全体でのHTLV1抗体陽性率は7.4%であり、内、脳腫瘍症例では陽性率8.5%、非脳腫瘍症例では陽性率4.4%であった。腫瘍種別で見ると、Gliomaで陽性率5.8%(4/69人)、神経系腫瘍で陽性率4.5%(1/22人)、間葉系腫瘍で4.8%(1/21人)で、Meningiomaで陽性率12.0%(6/50人)、CNS Lymphomaで陽性率44.4%(4/9人)と高値を認めた。鞍上部腫瘍(下垂体腫瘍16例、頭蓋咽頭腫3例)では陽性率0%(0/27人)であった。免疫組織学的解析を行った21例において、Tax蛋白はキャリアおよび非キャリア患者の区別無く6例が陽性となり、Gliomaでは異型度の強い浸潤細胞でTax蛋白の発現を認め、腫瘍浸潤との関連が示唆された。Foxp3, OX40は全例陽性となるも、OX40L陽性例は1例であり、再発無

く経過良好で推移している症例が存在することから、T 推測される。
細胞による免疫応答が腫瘍制御に関与している可能性が

B. 研究業績

著 書

BD110001: 石内勝吾: II 臓器別外科治療最前線 脳腫瘍. がん治療レクチャー 新しい手術のモダリティ, (C)
Vol2No.4, 2011, 821-826.

原 著

OD11001: Ishiuchi S. On plasticity of the brain. No Shinkei Geka. 2011, 39:1031-2. (B)

OD11002: Ishiuchi S. Diagnosis and treatment of cognitive deficits caused by radiation in patients (B)
with brain tumours. No Shinkei Geka. 2011, 39:1127-37.

OD11003: Ito K, Kai Y, Hyodo A, Ishiuchi S. Long-term outcome of angioplasty or stent placement for (B)
stenosis of the cavernous or petrous portion of the internal carotid artery. Neurol Med Chir.
2011, 51:813-8.

OD11004: Noguchi K, Hamadate N, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Uchida T, Arakaki K, Kubota H, (A)
Ishiuchi S, Masuzaki H, Sugahara K, Ohya Y, Tsutsui M. Increasing dihydrobiopterin causes
dysfunction of endothelial nitric oxide synthase in rats in vivo. Am J Physiol Heart Circ
Physiol. 2011, 301:721-9.

総 説

RD11001: Ishiuchi S. Diagnosis and treatment of cognitive deficits caused by radiation in patients (B)
with brain tumours. No Shinkei Geka. 2011, 39:1127-37.

国内学会発表

PD11001: 石内勝吾: 重粒子線照射後のグリア細胞遊走能の活性化. 第 1 回国際放射線神経生物学会大会 シ
ンポジウム, 前橋, 2011. 1. 19.

PD11002: 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊 孝, 石内勝吾: Anaplastic glioneuronal tumor の一例. 第
107 回日本脳神経外科学会九州支部会, 一般口演, 2011. 2. 19.

PD11003: 石内勝吾: 脳科学に基づいた悪性脳腫瘍の手術戦略. 第 9 回福岡脳脊髄疾患治療懇談会 特別講演,
福岡, 2011. 2. 23.

PD11004: 宮城智央, 長嶺英樹, 外間洋平, 渡邊 孝, 石内勝吾: 能室内浸潤をした glioma(WHO II)の一例. 第
96 回沖縄県医師会医学会脳神経外科分科会, 四金会, 2011. 4.

PD11005: 宮城智央, 長嶺英樹, 外間洋平, 渡邊 孝, 石内勝吾: 巨大聴神経鞘腫の一例. 脳神経外科症例検討
会, 2011. 4.

PD11006: 石内勝吾: 脳科学に基づいた脳腫瘍・脳血管障害の治療戦略. 先島ブレインフォーラム 特別講演,
那覇, 2011. 5. 14.

PD11007: 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊 孝, 石内勝吾: Anaplastic glioneuronal tumor の一例. 第

29 回日本脳腫瘍病理学会 ポスター, 東京, 2011. 5. 21.

- PD11008: 外間洋平, 長嶺英樹, 宮城智央, 渡邊 孝, 石内勝吾: 感染原不明の懐死性髄膜脳炎の一例. 第 29 回日本脳腫瘍病理学会 一般講演, 東京, 2011. 5. 21.
- PD11009: 宮城智央, 長嶺英樹, 外間洋平, 渡邊 孝, 石内勝吾: 脳腫瘍摘出術の術前検討において 3 次元画像解析システムが有効であった一例. 第 112 回沖縄県医師会医学会総会, 2011. 6.
- PD11010: 石内勝吾: 生涯健康脳の獲得 -沖縄の百寿者に学ぶ-. 社団法人日本脳神経外科学会 教育講演, 2011. 7. 2.
- PD11011: 石内勝吾: 脳科学に基づいた脳神経外科学. 群馬大学医学部同窓会推薦特別講演, 前橋, 2011. 8. 31.
- PD11012: 渡邊 孝, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾: 経頭蓋眼窩内腫瘍摘出術における生体吸収性インプラントを用いた眼窩緑形成法. 第 16 回日本脳腫瘍の外科学会 一般口演, 横浜, 2011. 9. 9, 10.
- PD11013: 外間洋平, 長嶺英樹, 宮城智央, 渡邊 孝, 石内勝吾: 初期治療により良好な転帰を得た成人 Anaplastic pilocytic astrocytoma の一例. 第 16 回日本脳腫瘍の外科学会 一般口演, 横浜, 2011. 9. 9, 10.
- PD11014: 渡邊 孝, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾: 慢性硬膜下血腫 2. 第 70 回社団法人日本脳神経外科学会学術総会 一般口演, 横浜, 2011. 10. 12.
- PD11015: 渡邊 孝, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾: 髄膜腫における AMPA 型受容体の発現と臨床的悪性度との関係. 第 70 回社団法人日本脳神経外科学会学術総会 一般口演, 横浜, 2011. 10. 12.
- PD11016: 外間洋平, 長嶺英樹, 宮城智央, 渡邊 孝, 石内勝吾: 3.0 Telsa MRI による Tractography の臨床応用. 第 70 回社団法人日本脳神経外科学会学術総会 一般口演, 横浜, 2011. 10. 12.
- PD11017: 宮城智央, 長嶺英樹, 外間洋平, 渡邊 孝, 石内勝吾: 髄膜腫におけるグルタミンとグルタミン酸についての MR S と免疫染色の解析. 第 70 回社団法人日本脳神経外科学会学術総会 一般口演, 横浜, 2011. 10. 12.
- PD11018: 石内勝吾: 悪性神経膠腫に対する HBO, temozolomide 併用放射線療法施行患者の高次元機能解析 -Effect of Hyperbaric oxygen therapy on neurocognitive function of patients of malignant gliomas treated with chemoradiotherapy by temozolomide-. 第 70 回社団法人日本脳神経外科学会学術総会 シンポジウム, 横浜, 2011. 10. 13.
- PD11019: 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊 孝, 石内勝吾: HTLV1 キャリアにおける脳腫瘍の発生頻度. 第 70 回社団法人日本脳神経外科学会学術総会 ポスター, 横浜, 2011. 10. 14.
- PD11020: 石内勝吾: 神経幹細胞とグリオーマ. 第 38 回日本脳科学学会 特別講演, 2011. 10. 18.
- PD11021: 宮城智央, 長嶺英樹, 外間洋平, 西村正彦, 渡邊 孝, 石内勝吾: 裸眼 3D 液晶モニターを用いた術前 3D 画像の検討. 第 113 回沖縄県医師会医学会総会, 2011. 12.
- PD11022: 吉田ゆかり, 石内勝吾: 神経膠芽腫細胞における X 腺照射により誘導された遊走能の分子機構の解明. 第 2 回国際放射線神経生物学会大会, 前橋, 2011. 12. 3.

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, 堀切健士, 小浜博太)

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

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

末梢神経損傷例において神経縫合部で運動神経が知覚神経に, 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(金城政樹, 金谷文則, 普天間朝上, 堀切健士, 小浜博太)

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

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

先天性橈尺骨癒合症は近位橈尺骨間が前腕中間位から回内位で軟骨性もしくは骨性に癒合する比較的希な疾患である。われわれその癒合部の分離および分離部への脂肪弁挿入により, 授動術が可能であることを報告してきた。術後成績に影響を与える因子のひとつとして, 橈骨の湾曲や橈骨頭の後方脱臼, 尺骨の回旋変形などの先天的な骨形態の異常があげられるが, その計測方法は確立しておらず, 病態は不明な点が多い。3DCTを用いた骨形態の検討と, 授動術後の回内外運動の動態解析を行い, 本症の病態を解明するとともに, より効果的な手術方法を検討していきたい。

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

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

6. 環軸椎亜脱臼の治療(三好晋爾, 我謝猛次, 大城義竹, 米嵩理)

環軸椎亜脱臼は歯突起骨, 関節リウマチ, 外傷(歯突起骨折, 横靭帯損傷など), 特発性などの原因で環椎と軸椎間で亜脱臼を来す疾患である。亜脱臼の整復の可否, 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, 至適整復位での固定が可能な環軸関節貫通スクリューを使用する Magerl法と後方ワイヤリング(Brooks法)の併用を第一選択としてきた。2007年より環椎外側塊スクリューと軸椎椎弓根スクリューを使用した固定法も行っている。両者の術式を比較検討し, 今後は環軸椎亜脱臼の発生機序や手術のさらなる安全性, 術後の長期成績などについて解明していきたい。

7. 腰部脊柱管狭窄症手術例における黄色靭帯での TNF- α 発現(米嵩理, 三好晋爾, 大城義竹, 我謝猛次)

腰部脊柱管狭窄症(以下 LCS)は黄色靭帯の肥厚, 椎間板ヘルニアなどによる脊柱管の狭窄のため馬尾神経が圧迫され, 腰痛, 下肢痛, 間欠跛行を主な症状とする疾患である。われわれは馬尾神経モデル圧迫モデルラットを用いて, 圧迫後の馬尾神経で血管内皮増殖因子が増加することを示した(Tadashi Y et al; SPINE 2008)。痛み機序として肥厚した靭帯による後根神経節(以下 DRG)の

圧迫が考えられている。しかし、脊柱管狭窄があっても症状を呈しないことも多く、症状発現の原因は未だ明らかではない。また動物を用いた実験で後根神経節の圧迫が DRG の Tissue Necrosis Factor-1 α (TNF-1 α) の発現を増加させ、痛みを引き起こすことが報告されている (Olmaker K et al; SPINE 1993)。臨床的には手術の際、症状を起こしている当該レベルの黄色靭帯は肉眼的に変性し、硬膜外の脂肪層が消失し、硬膜との癒着を認める例も少なくなく、黄色靭帯で何らかの炎症が起こっていることも予想される。

われわれは症状を引き起こす例では DRG 内で TNF-1 α の発現が増加しており、黄色靭帯に波及し、炎症を引き起こし、黄色靭帯の変性へと進行すると仮説を立てた。通常、LCS に対する除圧術では当該レベルの黄色靭帯を全て切除する。切除した黄色靭帯を真ん中から二分し、神経症状を呈する側の黄色靭帯と反対側の黄色靭帯の TNF-1 α 発現を半定量化し、これを比較し、仮説通り症状側の黄色靭帯に TNF-1 α が多く発現しているかを調べ、明らかにする。

8. アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症の治療 (我謝猛次, 三好晋爾, 大城義竹, 米嵩理)

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

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

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

9. 胸椎後縦靭帯骨化症の治療 (大城義竹, 我謝猛次, 三好晋爾, 米嵩理)

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

あると考えられる。今後は術後の骨化巣の増加の有無や長期成績について検討していきたい。

10. 悪性骨腫瘍に対する液体窒素処理 (前原博樹, 當銘保則, 田中一広)

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

11. 高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法 (前原博樹, 當銘保則, 田中一広)

高悪性度骨軟部腫瘍に対する治療は術前化学療法が導入され、5 年生存率は概ね 70% 前後まで上昇してきたが未だ満足できる治療成績ではない。悪性骨軟部腫瘍に対する抗がん剤は 1970 年代後半から 1980 年代にかけてアドリアシン、シスプラチン、メソトレキセート、イフォマイドの 4 剤が導入され種々のプロトコールが改善されてきたが、それ以降は新薬が出現していないのが現状である。

カフェインは DNA 修復阻害作用を有し、DNA 損傷を引き起こす抗がん剤との併用で抗がん剤の殺腫瘍細胞効果を高めることが期待される。1980 年代後半より抗がん剤とカフェインを組み合わせた化学療法が考案され、現在までに初回治療時に肺転移を有しない骨肉腫の 5 年生存率は 90%、悪性軟部腫瘍の 5 年生存率は 81% と飛躍的に改善した治療成績が報告されている。

当科でもカフェイン併用による抗腫瘍効果に着目し、高悪性度骨軟部腫瘍に対してカフェイン併用化学療法を取

り入れ、さらなる治療成績の向上を目指す。

12. 骨肉腫におけるミッドカインの抗腫瘍効果 (前原博樹, 當銘保則, 田中一広)

骨肉腫における抗腫瘍効果を示す薬剤(分子標的薬剤)の探索は重要である。

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

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

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

13. 骨肉腫における新規治療標的分子の探索 (前原博樹, 當銘保則, 田中一広)

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

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

14. 骨肉腫における遺伝子伝達による肺転移能の獲得 (當銘保則, 前原博樹, 田中一広)

骨肉腫の転移のメカニズムを解明することは骨肉腫患者の生命予後を改善するためには重要な課題である。これまで癌細胞同士が遺伝子伝達することによって癌細胞の増殖能や薬剤耐性を獲得することが報告されていた。私たちは骨肉腫の肺転移能の獲得においても腫瘍細胞同士の遺伝子伝達が関与しているのではないかと考え、骨肉腫細胞同士の遺伝子伝達を、蛍光蛋白を用いた生体イメージングで解析を進めてきた。

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

こした転移能の低い細胞株には転移能の高い細胞株の遺伝子が伝達されていることを遺伝子解析で確認した。今後は、このモデルをさらに発展させてどの遺伝子が伝達されるかを網羅的に解析するとともにどの遺伝子が伝達された場合に転移能が上昇するか解析をすすめていきたい。

15. 骨肉腫肺転移における α_v インテグリンの *in vivo* 分子イメージング (當銘保則, 前原博樹, 田中一広)

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

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

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

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

16. α リン酸三カルシウム骨ペーストにおける薬剤徐放特性の検証 (田中一広, 前原博樹, 當銘保則)

骨髄炎や化膿性関節炎といった骨・関節の感染における治療に対して従来、抗生剤混入骨セメントが広く用いられているが、その徐放特性から数回にわたる骨セメントの入れ替えが必要となる場合がある。

骨セメントに代替しうる新たな drug delivery system として α リン酸三カルシウム骨ペースト (α -TCP (バイオペックス®-R アドバンスタイプ) を用いて硫酸ジベカシン等各種抗生剤の徐放特性ならびに黄色ブドウ球菌を用いた抗菌効果、組織毒性を検証する。

17. 骨粗鬆症と大腿骨近位部骨折 (堀苑英寛, 親川知, 共同研究 大湾一郎)

大腿骨近位部骨折には大腿骨頸部骨折と大腿骨転子部骨折の 2 つが含まれ、どちらも高齢者に多い骨折である。脳卒中に次ぐ寝たきりの原因疾患として注目されている。一般に 75 歳までの前期高齢者には頸部骨折が多く、80 歳以降になると転子部骨折が多くなる。沖縄県内での 2004 年の 1 年間に発生した大腿骨近位部骨折は 1,267 例で、このうち頸部骨折は 611 例、転子部骨折は 656 例で

あった。通常、転子部骨折の発生件数は頸部骨折の1.5倍程度と報告されているが、沖縄県では他の地域と比較して頸部骨折の割合が高い。このような差違がなぜ生じるのかを明らかにするために、沖縄県の高齢者における骨粗鬆症の罹患率と程度について検討する予定である。また大腿骨近位部骨折罹患後の予後調査や、罹患前後のADLやQOLの変化について調査したい。将来的には大腿骨近位部骨折を予防するために、どのような具対策が必要なのかを検討する。

18. 靭帯再建術における骨と腱との癒合に対するビスフォスフォネート製剤の影響の検討 (神谷武志, 新城宏隆, 金谷文則)

自家腱を用いた膝関節靭帯再建術において、移植腱を挿入する骨孔の拡大は臨床成績の不良因子の一つである。一方、破骨細胞に抑制的に作用するBisphosphonate (BP)が骨孔内に挿入したインプラントの固定性を上昇させることが知られている。私たちは腱挿入兔脛骨を用いて、BPが腱と骨との修復過程を促進し、骨孔拡大を抑制するという仮説を証明するため、組織学的、生化学的、生体力学およびX線学的に検討を行っている。

19. 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, 松田英敏, 新垣和伸)

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。

20. 関節リウマチに関する抗ミッドカイン療法 (堀苑英寛, 親川知, 新城宏隆, 前原博樹)

滑膜炎が主体であり多発性関節痛と腫脹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、infiximab 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。

21. 下肢人工関節の長期有用性についての検討 (新城宏隆, 堀苑英寛, 山内貴敬, 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。

22. 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 (新城宏隆, 山内貴敬, 堀苑英寛, 新垣和伸)

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。

23. 3次元動作解析装置を用いた前十字靭帯損傷膝の動作解析 (新城宏隆, 神谷武志, 新垣和伸, 松田英敏, 金谷文則)

膝前十字靭帯 (以下 ACL) 損傷はスポーツ外傷の中でもっとも多い疾患のひとつである。損傷により膝関節の不

安定性が出現し、様々な障害をきたすことが知られている。ACL 損傷に対する手術療法は年を追うごとに改良され、手術成績も安定しつつある。しかし現在の手術成績は、画像や徒手検査などについての評価であり、実際のスポーツにおけるパフォーマンスを評価する方法はほとんどない。また赤外線反射マーカールをもちいた3次元動作解析方法は、ジャンプやダッシュ、ストップやターン、カッティングなどの動作を解析することができるシステムである。本研究ではこれらの装置を用いて、膝関節の動態解析を健常膝、ACL 不全膝、ACL 再建術御膝に対して行うことである。その結果から、より成績の安定した、手術方法やリハビリテーションの改善につながると考えている。

24. 人工関節置換術におけるナビゲーションシステムの有効性についての検討 (堀苑英寛, 新城宏隆, 山内貴敬, 仲宗根哲, 新垣和伸)

変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された関節に対し、人工関節に置換することで疼痛の軽減および変形が改善されるためADLが著しく向上する。人工関節置換術は整形外科治療の中で近年著しく進歩してきた領域である。しかしその歴史は浅く、人工関節のゆるみや破損、再置換といった問題と取り組みながら経過観察を

しているのが現状である。長期成績を良好にする要因の一つに、理想的な位置に人工関節が設置されることがあげられる。当院では、理想的な位置に人工関節を設置するために、コンピュータナビゲーションシステムを導入し、手術を行うようにしている。術後はX線学的に設置角度などの詳細な評価を行い、さらに長期にわたりゆるみや破損などについて調査を続け、ナビゲーションシステムの有効性について検討していく。

25. CT osteoabsorptiometry 法を用いた関節病の病態解析 (神谷武志, 新垣和伸, 山内貴敬, 仲宗根哲, 松田英敏)

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

B. 研究業績

著 書

- BD11001 : 金谷文則: 第3編 14章 手術療法 特殊な材料, 器具を用いた手術法 C マイクロサージャリー. 標準整形外科(第11版), 内田淳正(監修), 中村利孝, 松野丈夫, 井樋栄二, 馬場久敏(編), 196-205, 医学書院, 東京, 2011. (B)
- BD11002 : 金谷文則: 第5編 26章 肘関節. 標準整形外科(第11版), 内田淳正(監修), 中村利孝, 松野丈夫, 井樋栄二, 馬場久敏(編), 425-439, 医学書院, 東京, 2011. (B)
- BD11003 : 普天間 朝上: VI. 障害 7. 前骨間神経麻痺. 肘関節外科の要点と盲点, 金谷文則(編), 250-251, 文光堂, 東京, 2011. (B)
- BD11004 : 金谷文則: VIII. 関節リウマチ 1. 関節リウマチ肘治療の原則と手術適応. 肘関節外科の要点と盲点, 金谷文則(編), 270-273, 文光堂, 東京, 2011. (B)
- BD11005 : 金谷文則: XI. 先天異常 1, 多発性関節拘縮症. 肘関節外科の要点と盲点, 金谷文則(編), 294-295, 文光堂, 東京, 2011. (B)
- BD11006 : 小浜博太, 金谷文則: III. 外傷治療・手術スキル 外傷の治療原則 5. 手の外傷の治療原則, 吉田宗人, 水田博志, 久保俊一(編), 159-162, 文光堂, 東京, 2011. (B)
- BD11007 : 金城政樹: XI. 先天異常 2, 近位橈尺骨癒合症. 肘関節外科の要点と盲点, 金谷文則(編), 296-297, 文光堂, 東京, 2011. (B)
- BD11008 : 金城政樹, 金谷文則: III. 外傷治療・手術スキル 外傷の治療原則 1. 骨折の治療原則. 整形外科基本手技, 吉田宗人, 水田博志, 久保俊一(編), 136-144, 文光堂, 東京, 2011. (B)

- BD11009 : 山口 浩, 金谷文則: Ⅲ. 外傷治療・手術スキル 外傷の治療原則 2. 脱臼の治療原則. 整形外科基本手技, 吉田宗人, 水田博志, 久保俊一(編), 145-149, 文光堂, 東京, 2011. (B)
- BD11010 : 堀切健士, 金谷文則: Ⅲ. 外傷治療・手術スキル 骨の基本手術 1. 骨折. 整形外科基本手技, 吉田宗人, 水田博志, 久保俊一(編), 167-169, 文光堂, 東京, 2011. (B)
- BD11011 : 大久保 宏貴, 金谷文則: Ⅲ. 外傷治療・手術スキル 骨の基本手術 2. 骨移植. 整形外科基本手技, 吉田宗人, 水田博志, 久保俊一(編), 177-184, 文光堂, 東京, 2011. (B)
- BD11012 : 金城政樹, 金谷文則: 【新人ナース復習号 とりあえず知っておきたい機能解剖と関節可動域】 肘関節の機能解剖. 整形外科看護, 津村弘(編), 988-993, メディカ出版, 大阪, 2011. (B)

原 著

- OI11001: Miyoshi S, Sekiguchi M, Konno S, Kikuchi S, Kanaya F. Increased expression of vascular endothelial growth factor protein in dorsal root ganglion exposed to nucleus pulposus on the nerve root in rats. Spine 2011;36:E1-6. (A)
- OI11002: Arakaki K, Kitamura N, Kurokawa T, Onodera S, Kanaya F, Gong JP, Yasuda K. Joint immobilization inhibits spontaneous hyaline cartilage regeneration induced by a novel double-network gel implantation. J Mater Sci Mater Med 2011;22:417-425. (A)
- OI11003: Hiroshi Y, Naoki S, Naomi O, Yoshihiro H, Fuminori K. Open repair for massive rotator cuff tear with a modified transosseous-equivalent procedure: preliminary results at short-term follow-up. J Orthop Sci 2011;16:398-404. (A)
- OD11001: 大久保 宏貴, 金城政樹, 草野 望, 金谷文則: 屈筋腱断裂に対するCross-Stitch法とCross-Stitch変法(Reverse Cross Stitch法)の力学的特性. 日手会誌, 27(6):795-797, 2011. (B)
- OD11002: 神谷武志, 山口 浩, 大湾一郎, 金谷文則, 永山盛隆, 新垣 晃: 臼蓋形成不全股に対する寛骨臼回転骨切り術後応力の経時的変化 -CT Osteoabsorptiometry法を用いて-. 日関病誌, 30(1):11-16, 2011. (B)
- OD11003: 神谷武志, 大湾一郎, 金谷文則, 仲宗根 聡: 1歳以降に発見された先天性股関節脱臼の治療成績. 日小児整外会誌, 20(1):143-149, 2011. (B)
- OD11004: 我謝猛次, 野原博和, 黒島 聡, 根間直人, 金谷文則, 仲村一郎: 【脊椎・脊髄損傷の診断と治療戦略】 胸腰椎損傷に対する後方固定術の手術成績. J Spine Res, 2(5):939-942, 2011. (B)
- OD11005: 普天間 朝上, 金城政樹, 堀切健士, 小浜博太, 金谷文則: 顆部欠損 RA 肘に対する人工肘関節の検討. 整外と災外, 60(3):386-390, 2011. (B)
- OD11006: 高江洲 美香, 大湾一郎, 石原昌人, 翁長正道, 当真 孝, 比嘉 勝一郎, 照屋善光, 宮田佳英, 浦崎康達, 喜友名 翼, 金城 聡, 呉屋 五十八, 山川 慶, 伊志嶺 博, 浦崎賢演, 仲間 靖, 新垣 薫, 砂辺完和, 米須寛朗, 長嶺順信, 吉川朝昭, 工藤啓久, 林かおり, 比嘉丈矢, 神谷武志, 坂元秀行, 新垣和伸, 新垣晴美, 玉那覇 裕子, 金谷文則: 沖縄県における大腿骨近位部骨折の実態. 整外と災外, 60(4):785-788, 2011. (B)
- OD11007: 喜友名 翼, 大湾一郎, 石原昌人, 高江洲 美香, 翁長正道, 当真 孝, 比嘉 勝一郎, 照屋善光, 宮田佳英, 浦崎康達, 伊佐智博, 呉屋五十八, 親川 智, 稲田 望, 島袋孝尚, 伊志嶺 博, 浦崎賢演, 仲間 靖, 渡辺美和, 砂辺完和, 米須寛朗, 長嶺順信, 吉川朝昭, 久保田 哲也, 金城忠克, 奥間 英一郎, 上原史成, 新垣晴美, 玉那覇 裕子, 金谷文則: 大腿骨近位部骨折例における受傷前 ADL と認知症の検討. 整外と災外, 60(4):789-792, 2011. (B)

- OD11008: 山内貴敬, 大湾一郎, 仲宗根 哲, 金谷文則: Curved periacetabular osteotomy 術後の坐骨枝骨折例の検討. Hip Joint, 37:720-722, 2011. (B)
- OD11009: 山口 浩, 金谷文則, 末永直樹, 大泉尚美, 福嶺紀明: 一次性変形性肩関節症の肩甲関節窩応力分布 The Stress Distribution Patterns at the Glenoid Cavity in Patients with Primary Shoulder Osteoarthritis Measured by CT Osteoabsorptiometry. 肩関節, 35(3):919-921, 2011. (B)
- OD11010: 根間直人, 野原博和, 我謝猛次, 黒島 聡, 三好晋爾, 金谷文則: 【脊柱靱帯骨化症の諸問題】胸椎後縦靱帯骨化症に対する instyument 併用広報除圧固定術の手術成績. J Spine Res, 2(12):1957-1960, 2011. (B)
- OD11011: 堀切健士, 山口 浩, 金谷文則, 末永直樹: 肩鎖関節脱臼手術例の X 線学的検討 5 術式の比較. 肩関節, 35(3):739-742, 2011. (B)

症 例 報 告

- CD11001: 稲田 望, 野原博和, 六角高祥, 我謝猛次, 黒島 聡, 米嵩 理, 大湾一郎, 金谷文則: 胸腰椎移行部の後弯変形により脊髄症を呈した SAPHO 症候群の 1 手術例. 整外と災外, 60(2):273-277, 2011. (B)
- CD11002: 山川 慶, 勢理客 久, 屋良哲也, 金谷文則: 感染症心内膜炎に広範囲硬膜外腫を合併した一例. 整外と災外, 60(4):685-688, 2011. (B)

総 説

- RD11001: 金谷文則: 骨折治療ミニマムリクワイアメント 橈骨遠位骨折. Orthopaedics, 24(10):21-31, 2011. (B)
- RD11002: 普天間 朝上: 上肢末梢神経障害. 沖縄医師会報, 47(11):1230-1236, 2011. (B)

国際学会発表

- PI11001: Tome Y: Development of A Series of Genetically Fluorescent Human Osteosarcoma Cell Lines with Increasing Spontaneous Metastatic Capability. 102th American Association of Cancer Research Annual Meeting, Apr 2011.
- PI11002: Tome Y: Effect of Echinostatin on Proliferation, Migration, Invasion and Angiogenesis of $\alpha v \beta 3$ Expressing Human Osteosarcoma. 102th American Association of Cancer Research Annual Meeting, Apr 2011.
- PI11003: Shinjo H: The Effects of Alendronate on Bone-Tendon Interface an Experimental Study. 8th International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine Congress, May 2011.
- PI11004: Yamaguchi H: Postoperative Roentgenographic Investigation For Acute Acromioclavicular Joint Dislocation Comparative Study of Five Techniques. 8th International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine Congress, May 2011.
- PI11005: Kamiya T: Treatment of talipes equinovarus accompanied with constriction band syndrome. 8th Asia Pacific Orthopaedic Association congress, Jun 2011.
- PI11006: Kohama H: Veno-accompanying artery fascio-cutaneous(VAF)flap or veno, neuro-accompanying artery fascio-cutaneous(V-NAF)flap for coverage of skin defects in legs. 6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery, Jun 2011.

- PI11007: Kanaya F: Mobilization of a congenital proximal radio-ulnar synostosis with a vascularized fascio-fat graft comparison between free and pedicle graft. 6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery, Jun 2011.
- PI11008: Kinjo M: Mobilization of a proximal radio-ulnar synostosis with use of a free vascularized fascio-fat graft and a radius osteotomy. 6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery, Jun 2011.
- PI11009: Futenma C: Vascularized fibular graft for the bone defect after resection of bone tumors. 6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery, Jun 2011.
- PI11010: Yamaguchi H: Stress Distribution Patterns at the Glenoid Cavity in Patients with Primary Shoulder Osteoarthritis measured by CT Osteoabsorptiometry. 8th Congress of the European Society for Surgery of the Shoulder and the Elbow, Sep 2011.

国内学会発表

- PD11001: 大久保 宏貴: キーンバック病に対し、橈骨超遠位楔状骨切り術を行った2例. 第32回九州手の外科研究会, 沖縄県, 2011.2.
- PD11002: 金城政樹: 変形性肘関節症による肘部管症候群に対する尺骨神経溝形成術を施行した3例4肢. 第32回九州手の外科研究会, 沖縄県, 2011.2.
- PD11003: 東 千夏: Metal on Metal 表面置換型人工股関節置換術後に前方インピンジメントを生じた1例. 第41回日本人工関節学会, 東京都, 2011.2.
- PD11004: 山内貴敬: 若年者(30歳以下)に対するBipolar型人工骨頭置換術の治療成績. 第41回日本人工関節学会, 東京都, 2011.2.
- PD11005: 金谷文則: 血管柄付き筋膜脂肪弁移植を用いた近位橈尺骨癒合症の授動術～遊離法と有茎法の比較～. 第84回日本整形外科学会学術集会, web上, 2011.5.
- PD11006: 金城政樹: ループ針を用いた屈筋腱の縫合張力に対する腱把持部距離の影響. 第54回日本手の外科学会, web上, 2011.4.
- PD11007: 大久保 宏貴: 屈筋腱縫合におけるループ針を用いたlongitudinal double locking systemの効果. 第54回日本手の外科学会, web上, 2011.4.
- PD11008: 金谷文則: 橈骨遠位骨折における掌側Locking Plate～角度可変式プレートの有用性について～. 第54回日本手の外科学会, web上, 2011.4.
- PD11009: 大久保 宏貴: キーンバック病に対し、橈骨超遠位楔状骨切りを行った2例. 第121回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2011.6.
- PD11010: 根間直人: 頸胸椎後縦靭帯肥厚症の1手術例, 第121回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2011.6.
- PD11011: 我謝猛次: 胸腰椎損傷に対する後方固定術の成績. 第40回日本脊椎脊髄病学会, 福岡市, 2011.4.
- PD11012: 山中理菜: 腰椎動脈瘤様骨嚢腫の1手術例. 第121回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2011.6.
- PD11013: 上原史成: in situ preparation及び液体窒素処理自家骨移植にて患肢温存し得た大腿部滑膜肉腫の一例. 第121回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2011.6.

- PD11014: 小浜博太: 母指CM関節症に対する関節形成術の成績 Arthroplasty for thumb carpometacarpal joint arthritis. 第121回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2011.6.
- PD11015: 鈴木浩介: 早期スポーツ復帰が可能であった上腕骨単発性骨嚢腫の2例. 第121回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2011.6.
- PD11016: 新城宏隆: 慢性労作性コンパートメント症候群に対し鏡視下筋膜切開を行った1例. 第3回JOSKAS, 札幌市, 2011.6.
- PD11017: 新垣和伸: 距骨離断性骨軟骨炎に対して2回の逆行性ドリリングを要した1症例. 第3回JOSKAS, 札幌市, 2011.6.
- PD11018: 前原博樹: 悪性骨・軟部腫瘍において有茎液体窒素処理自家骨を用い再建術を行った2例. 第44回日本整形外科学会・骨軟部腫瘍学術集会, 京都市, 2011.7.
- PD11019: 田中一広: 巨細胞修復性肉芽腫に対してゾレドロン酸を投与した2例. 第44回日本整形外科学会・骨軟部腫瘍学術集会, 京都市, 2011.7.
- PD11020: 我謝猛次: 脊柱管内外と四肢に多発した schwannomatosis の1手術例. 第22回日本末梢神経学会学術集会, 宜野湾市, 2011.9.
- PD11021: 金城正樹: 変形性肘関節症による肘部管症候群に対し尺側神経溝形成術を施行した3例4肢. 第22回日本末梢神経学会学術集会, 宜野湾市, 2011.9.
- PD11022: 堀切健士: 外傷性橈骨神経断裂に対して有茎血管柄付き神経移植術を施行した1例. 第22回日本末梢神経学会学術集会, 宜野湾市, 2011.9.
- PD11023: 小浜博太: 頸椎疾患による手指の筋力低下に対し腱移行術を行った2例. 第22回日本末梢神経学会学術集会, 宜野湾市, 2011.9.
- PD11024: 立花真理: 腱板広範囲断裂に対して大胸筋を用いて修復した3例. 第122回西日本整形・災害外科学会, 熊本市, 2011.11.
- PD11025: 堀切健士: 一次修復不能な腱板広範囲断裂に対して上腕二頭筋長頭腱移植術を施行した4例. 第122回西日本整形・災害外科学会, 熊本市, 2011.11.
- PD11026: 山中理菜: 13年後に再発した左中手骨肉腫の1例. 第122回西日本整形・災害外科学会, 熊本市, 2011.11.
- PD11027: 小浜博太: 肩関節滑膜炎性骨軟骨腫症の1例. 第122回西日本整形・災害外科学会, 熊本市, 2011.11.
- PD11028: 神谷武志: アレンドロネートは骨孔拡大を予防する -動物モデルにおける形態学的評価-. 第26回日本整形外科学会基礎学術集会, 前橋市, 2011.10.
- PD11029: 神谷武志: 骨孔拡大に対するアレンドロネートの効果-実験的検討- The effects of alendronate on tibial bone tunnel enlargement: an experimental rabbit model. 第31回日本骨形態計測学会, 岐阜市, 2011.5.
- PD11030: 神谷武志: アレンドロネートは骨孔拡大を予防する -動物モデルにおける形態学的評価-. 第29回日本骨代謝学会, 大阪市, 2011.7.
- PD11031: 東 千夏: 治療に難渋した多剤耐性の Nocardia による化膿性足関節炎の1例. 第39回日本関節病学会, 横浜市, 2011.11.

PD11032: 新城宏隆, 新垣和伸, 東 千夏, 山内貴敬, 大湾一郎, 金谷文則: 慢性労作性コンパートメント症候群に対し鏡視下筋膜切開を行った 1 例. 第 3 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 札幌市, 2011. 6.

その他の刊行物

MD11001: 金谷文則: AAOS DVD Library vol. 52 肘関節の理学検査とテスト テストのメカニズムをよりよく理解するための屍体標本との比較[DVD], 金谷文則(監修)(訳). アステラス製薬, 東京, 2011.

眼科学講座

A. 研究課題の概要

1. 久米島における緑内障疫学調査(新垣淑邦, 酒井寛, 澤口昭一)

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

様々な種類の緑内障のうち、以前より、沖縄では臨床的に閉塞隅角緑内障が多いとされているが、そのはつ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(照屋明子)

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

今回、久米島町という特定の領域の住民全体を対象とした大規模な疫学調査を実施し、有病率を把握すると

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

B. 研究業績

著 書

BD11001: 酒井 寛, 他: 眼科学(第2版). 文光堂, 2011. (B)

BD11002: 新垣淑邦, 澤口昭一: 副交感神経作動薬. 眼科診療クオリファイ 11 緑内障薬物治療ガイド, 174-177, 2011. (B)

原 著

OI11001: Sakai H, Sawaguchi S, et al. Anterior segment optical coherence tomography analysis of clinically unilateral pseudoexfoliation syndrome: evidence of bilateral involvement and morphologic factors related to asymmetry. Invest Ophthalmol Vis Sci, 29;52(8):5679-5684, 2011. (A)

OI11002: Sakai H, Sawaguchi S, et al. Comparison of ultrasound biomicroscopic configurations among primary angle closure, its suspects, and nonoccludable angles: the Kumejima Study. Am J Ophthalmol, 151(6):1065-1073, 2011. (A)

OI11003: Higa A, Sakai H, Sawaguchi S, et al. Prevalence of and risk factors for cornea guttata in a population-based study in a southwestern island of Japan: the Kumejima Study. Arch Ophthalmol, 129(3):332-336, 2011. (A)

総 説

RD11001: 澤口昭一: 日本における緑内障疫学. あたらしい眼科, 28(1):36-40, 2011. (B)

RD11002: 澤口昭一: 緑内障診療の新たな展開-眼科画像解析機器の進歩と診療への応用-. MEDICAMENT NEWS, 2011. (B)

国際学会発表

PI11001: Sawaguchi S: Long Term Efficacy and Safety of Latanoprost Mono-Therapy on PAC eyes after Laser Iridotomy. World Glaucoma Association, Paris, France, 2011.

PI11002: Sakai H: シンポジウム. ASIA ARVO, Singapore, 2011.

PI11003: Sakai H: シンポジウム. World Glaucoma Association, Paris, France, 2011.

PI11004: Sakai H: 招待講演. 香港眼科講演会, Hong Kong, China, 2011.

PI11005: Sakai H: 教育セミナー. インドネシア眼科学会, Manado, Indonesia, 2011.

PI11006: Arakaki Y: シンポジウム. World Glaucoma Association, Paris, France, 2011.

国内学会発表

PD11001: 澤口昭一: 緑内障・視神経症 最近の話題 2-OCT の緑内障への応用. 日本眼科学会, 東京, 2011.

PD11002: 澤口昭一: 久米島スタディにおける前房隅角・虹彩形状の特徴. 緑内障学会, 秋田, 2011.

PD11003: 澤口昭一: LI 後の原発閉塞隅角症(緑内障)に対するタフルプロストの有効性と安全性. 臨床眼科学会, 東京, 2011.

PD11004: 酒井 寛: 教育セミナー. 日本眼科手術学会, 京都, 2011.

PD11005: 酒井 寛: 片眼性偽落屑症候群における前眼部 OCT ; 非対称病態に関与するリスクファクターの検討. 日本眼科学会総会, 東京, 2011.

PD11006: 酒井 寛: 原発閉塞隅角と第4のメカニズム(水晶体後方因子). 日本緑内障学会, 秋田, 2011.

PD11007: 酒井 寛: 前眼部画像診断、緑内障診療への応用. 日本緑内障学会, 秋田, 2011.

PD11008: 酒井 寛: 画像診断と緑内障手術. 日本臨床眼科学会, 東京, 2011.

PD11009: 酒井 寛: 緑内障手術の落とし穴にはまらないために. 九州眼科学会, 沖縄, 2011.

PD11010: 新垣淑邦, 他: 持続性 β 遮断薬点眼液の交差比較についての検討. 日本眼科学会, 東京, 2011.

PD11011: 新垣淑邦, 他: 粘弾性物質前房置換線維柱帯切除術の術後成績. 日本緑内障学会, 秋田, 2011.

- PD11012: 與那原 理子, 他: 原発閉塞隅角症・原発閉塞隅角緑内障に対する超音波乳化吸引術の検討. 日本緑内障学会, 秋田, 2011.
- PD11013: 力石洋平, 他: スウェプトソース前眼部 OCT と超音波生体顕微鏡による隅角閉塞診断の一致性. 日本緑内障学会, 秋田, 2011.
- PD11014: 下地貴子, 他: ネット通販でコンタクトレンズを購入し末期緑内障に至った 1 例. 日本緑内障学会, 秋田, 2011.
- PD11015: 大橋和広, 他: ラタノプロスト点眼により円錐角膜の発症・進行が疑われた 1 例. 九州眼科学会, 沖縄, 2011.
- PD11016: 力石洋平, 他: Churg-Strauss 症候群に眼疾患を併発した 2 例. 九州眼科学会, 沖縄, 2011.
- PD11017: 野口宏江, 他: Pigment dispersion syndrome の 3 例. 九州眼科学会, 沖縄, 2011.

A. 研究課題の概要

1. 扁平上皮癌抗原(SCCA)を用いた鼻副鼻腔乳頭腫、上顎悪性腫瘍の診断に関する研究(長谷川昌宏, 鄧沢義, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男)

良性腫瘍である鼻副鼻腔乳頭腫は再発しやすく、約10%に癌化がみられる。また一部の例でヒト乳頭腫ウイルス(HPV)が検出され、血中 SCC 抗原が高値を示すとの報告が散見される。国内ではまとまった報告例がこれまでないため、手術治療をおこなった鼻副鼻腔内反性乳頭腫 22 例について SCC 抗原測定, SCCA 遺伝子発現測定をおこなった。81.8%の乳頭腫症例で SCC 抗原が異常高値を示した。高値を示す症例では術後 1 週間以内に正常化したことから乳頭腫では SCC 抗原を分泌していることがわかった。ROC 解析をするとカットオフ値 1.45 で感度 81.0%, 特異度 100%, 陽性的中率 100%, 陰性的中率 84.6%, area under the curve は 0.926 と SCCA 値により内反性乳頭腫を診断することができた。Real-time PCR を用いて, SCC 抗原のサブタイプである SCCA1 及び SCCA2 の発現を検討すると, 炎症性鼻腔粘膜と比べ内反性乳頭腫では 20 倍以上の遺伝子発現を示した。SCCA2/1 の比は上顎癌では 0.20 であったが, 内反性乳頭腫は 0.12, 炎症性鼻腔粘膜では 0.11 であった。すなわち内反性乳頭腫では SCCA の分泌が盛んに行われているが, SCCA2/1 比は炎症性疾患と同じであることが判明した。SCCA2/1 比を用いた ROC 解析ではカットオフ値 0.11 で感度 91.7%, 特異度 66.0%, 陽性的中率 39.3%, 97.1%, area under the curve 0.76 で上顎悪性腫瘍の同定が可能であった。この研究は科学研究費補助金(基盤 C)より助成を受け行っている。

2. 内反性乳頭腫、上顎悪性腫瘍におけるヒト乳頭腫ウイルスの感染に関する研究(長谷川昌宏, 鄧沢義, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男)

内反性乳頭腫, 上顎悪性腫瘍, 炎症性疾患の生検, 手術サンプルを用いてヒト乳頭腫ウイルスの検出を試みた。内反性乳頭腫では 41.6%, 上顎癌では 27.3%, 炎症性鼻粘膜では 7.6%で陽性であった。このことから内反性乳頭腫の形成にヒト乳頭腫ウイルスの関与が示唆された。HPV の型では HPV-16 が最も多く検出され, 上顎悪性腫瘍, 乳頭腫+上顎悪性腫瘍では, ウイルス量が多く, また, 宿主ゲノムへの integration を示した。このことから, 内反性乳頭腫の癌化のメカニズムには HPV が関与している可能性が示唆された。さらに他大学と協力して過去の内反性乳頭腫と上顎悪性腫瘍が合併している症例の手術標本を解析し, 乳頭腫ウイルス感染を調査中である。この研究は科学研究費補助金(若手 B)より助成を受け行っている。

3. 頭頸部癌発症に関与するヒト乳頭腫ウイルスの研究(長谷川昌宏, 鄧沢義, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男)

頭頸部扁平上皮癌 150 症例から採取した標本を用いて, ヒト乳頭腫ウイルス感染を検討した。鼻副鼻腔癌, 上咽頭癌, 中咽頭癌, 口腔癌(舌癌含む), 下咽頭癌のサンプルを検討すると, 29.9%で陽性であり, 特に中咽頭癌では 50%の例で陽性であった。またサブタイプでは HPV-16 が 87%を占め, 頭頸部では産婦人科領域と異なり HPV-16 が感染の中心を占めることが判明した。HPV 陽性頭頸部癌の無再発生存率を解析すると中咽頭癌だけでなく全頭頸部癌 HPV 陽性者では有意に予後が良好であった。すなわち, HPV の感染有無は頭頸部癌の予後を決める因子となりうることを見いだした。HPV 陽性頭頸部癌では P53 変異が少ないことが報告されており, 各種治療に反応しやすいと考えられた。さらに, HPV の宿主ゲノムへの integration site の研究を進めており, 予後との関連を調査している。この研究は科学研究費補助金(基盤 C)より助成を受け行っている。

4. 頭頸部癌の予後と扁平上皮癌抗原の研究(鄧沢義, 長谷川昌宏, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男)

頭頸部扁平上皮癌新鮮例 121 例を用いて, SCCA の遺伝子発現と予後のとの相関を調べ, さらに HPV 感染との関係を明らかにした。SCCA のサブクラスには SCCA1 と SCCA2 があり, SCCA1, SCCA2, SCCA2/1 比と予後の相関を調べた。この結果, SCCA2/1 比が高い症例では有意に予後が悪くなっていた。またこの予後との相関は HPV とは独立しており, 頭頸部扁平上皮癌では HPV 陽性・SCCA2/1 低値が最も予後が良く, HPV 陰性・SCCA2/1 高値が最も予後が悪いことが判明した。特に下咽頭癌では SCCA2/1 比は無再発生存率, 疾患特異的生存率に有意の影響を与えていた。この研究は科学研究費補助金(基盤 C)より助成を受け行っている。

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

頭頸部癌発症, 重複癌発症にアルコール代謝に関わる ADH1B, ALDH2 の酵素活性が関係するとの報告がみられる。当科で治療をおこなった頭頸部癌新鮮例 252 例, 良性疾患で手術をおこなった症例でアルコール代謝に関わる遺伝子多型, たばこ中に含まれる喫煙による有害物質排泄に関与する遺伝子多型を調査している。2011 年度でほぼデータ解析が終了したため, 現在臨床データとの相関を検討している。この研究は科学研究費補助金(基盤 C)より助成を受け行っている。

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

2010 年度に引き続き症例を蓄積している。現在までは有意の差を認めない。

7. 沖縄県における難聴遺伝子に関する研究(我那覇章, 鈴木幹男)

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。このため、信州大学と共同研究を行い、インベーター法による難聴遺伝子検索が有用であることを示した。高度医療として認可され、さらに2012年から保険医療に収載された。沖縄県では、内耳奇形の一つである前庭水管拡大症が多く、これまで独立した13家系の解析をおこなった。この結果、日本本土と異なり、SLC26A4 IVS15+5G>Aの遺伝子変異が多くみられた。これらの症例ではSLC26A4の遺伝子発現が、IVS15+5G>Aヘテロ症例では正常人の半分に、ホモ症例では遺伝子発現を認めず、IVS15+5G>Aが沖縄県でみられる前庭水管拡大症の原因遺伝子の多くを占めることがわかった。この研究は科学研究費補助金(若手B)より助成を受け行っている。

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

functional MRIによる脳機能解析は1991年に初めて報告され、優れた空間分解能と時間分解能、被爆がないことから急速に研究が進んでいる。頭頸部領域には感覚器が多く含まれ、感覚器障害が生じた場合の中枢での感覚受容メカニズムを解明することは临床上重要である。functional MRIを用いて聴覚、嗅覚、前庭覚、嚥下機能、味覚、喉頭機能について解析を進めている。対象は健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、顔面神経麻痺など)で、本研究に同意をえられたヒトである。実施場所(MRI撮像)は、当院放射線部の協力を得て医学部附属病院MR室でおこなう。データ解析は耳鼻咽喉・頭頸部外科に設置したワークステーションを用いておこなっている。2011年は、原因不明の音声障害である痙攣性発声障害の解析を進め、特に補足運動野、小脳、皮質下核の活動が正常人と異なることを証明した。また顔面運動にともなう脳活動を解析中である。顔面運動の解析は、2012年度には麻痺患者を対象にして実施し、正常人との差、麻痺発生時と改善時の比較を行う予定である。この研究は科学研究費補助金(若手B)より助成を受け行っている。

9. 頭頸部悪性腫瘍に対する高気圧酸素療法の効果に関する実験的研究(赤澤幸則, 真栄田裕行)

癌の増殖および抑制は腫瘍本体および周囲の環境の酸素濃度に影響を受けることが知られている。本研究はコンベンショナルラットおよび遺伝子改変ラットを用いて、高濃度酸素環境下における悪性腫瘍(舌癌)の増殖速度の変化や抑制効果の有無について検討する。また抗腫瘍薬の悪性腫瘍に対する抑制効果に及ぼす高濃度酸素環境について検討する。具体的には舌癌モデルラットにシスプ

ラチン、ドセタキセル、5-Fluorouracilを経静脈的に全身投与し、期待される抗腫瘍効果が高濃度酸素環境下におかれた状況の中でどのような抑制効果をもたらすのかを検討する。さらには高濃度酸素環境下における癌細胞と担癌個体レベルにおける癌生物学的特質の変化についての関連性を分子生物学的に検討する。たとえば低濃度酸素条件下で発癌が多くなるとされているHIF1 α やLOX-1などのタンパク質発現との関連性を明らかにする。これらの検討で高濃度酸素環境を利用した新規の頭頸部癌治療の方法を確立させるための指標を獲得する。

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

Lysyl Oxidase type-1(以下LOX-1)は低酸素濃度の環境下で誘導される遺伝子および遺伝子産物として知られている。頭頸部扁平上皮癌において高頻度に発現し、予後やリンパ節転移の予測因子になり得ることが報告されている。本研究はLOX-1の臨床応用を目指しており、最終的には頭頸部癌に有効な新規治療方法を確立することを目的としている。具体的にはヒトLOX-1のcDNAクローニングを行い、種々の方法で結合タンパク質の探索をすると共に、抗LOX-1抗体を作製してLOX-1の細胞内発現や局在を確認する予定である。さらに頭頸部癌細胞株あるいは組織におけるLOX-1の発現解析を順次施行する。この研究は科学研究費補助金(基盤C)より助成を受け行っている。

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

リゾフォスファチジン酸(LPA)は生体内において細胞の増殖能や遊走能の亢進、抗アポトーシス作用等様々な生理活性を有する脂質メディエーターである。その受容体のサブタイプは、以前より知られているLPA1-3に加え、近年遺伝的系譜を異にするLPA4-6に関する研究が進んでいる。我々は、ヒト喉頭癌細胞株SQ20B、ヒト咽頭癌細胞株Detroit562、ヒト子宮頸癌細胞株HeLa等を用いLPA受容体の発現様式やLPA刺激に対する増殖応答、遊走、抗アポトーシス作用に関する変化を調べた。SQ20Bでは増殖、遊走能においてLPA刺激に対する応答がみられ、アデノウイルスベクターを用いLPA4を過剰発現させた細胞株ではその作用が減弱した。LPA1とLPA4の下流のシグナリングが拮抗することが示唆され、現在その下流のシグナリングについて解析中である。この研究は2012年度から科学研究費補助金(若手B)から助成を受け引き続き実施する予定である。

B. 研究業績

原 著

OI11001: Deng Z, Hasegawa M, Matayoshi S, Kiyuna A, Yamashita Y, Maeda H, Suzuki M. Prevalence and (A) clinical features of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in Okinawa,

southern Japan. Eur Arch Otorhinolaryngol, 268: 1625-31, 2011.

- OI11002: Ganaha A, Outa S, Kyuuna A, Matayoshi S, Yonaha A, Oyadomari M, Miyara T, Tono T, Suzuki M. (A)
Efficacy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of middle ear
cholesteatoma. Auris Nasus Larynx, 38: 329-334, 2011.
- OD11003: 喜友名 朝則, 比嘉麻乃, 鈴木幹男: 当科における声帯麻痺症例の検討. 耳鼻と臨床, 57: 143-149, (B)
2011.
- OD11004: 真栄田 裕行, 一色信彦, 田辺正博, 松島康二, 溝口兼司, 山本一道, 折館伸彦, 福田 諭, 喜友名 (B)
朝則, 比嘉麻乃, 鈴木幹男: 声帯麻痺に対する最近の手術的治療 特に Titanium Plate を使用した
音声再建について. 日本気管食道科学会会報, 62: 377-383, 2011.
- OD11005: 喜友名 朝則, 鈴木幹男: 健常人の発声時における脳活動 functional MRI を用いた検討. 喉頭, 23: (B)
8-11, 2011.

症 例 報 告

- CD11001: 大田重人, 我那覇 章, 鈴木幹男: 顔面神経麻痺と肥厚性硬膜炎を合併した MPO-ANCA 陽性の難治性 (B)
中耳炎の 1 例. 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会, 宜野湾, 2011.11.24-26. Otol Jap, 21:
800-807, 2011.
- CD11002: 近藤 豊, 久木田 一朗, 関 沙織, 安慶名 信也, 鈴木幹男: 輪状甲状靭帯切開, 右顎下腺全摘手術 (B)
を必要とした頸部杓創の一例. 日本外傷学会雑誌, 25: 427-430, 2011.

総 説

- RD11001: 鈴木幹男, 喜友名 朝則: 【特殊疾患への対応】 アミロイドーシス. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 83: (C)
283-288, 2011.
- RD11002: 鈴木幹男, 新垣香太: 【生活習慣病と耳鼻咽喉科疾患-投薬上の注意-】 生活習慣病と深頸部感染症. (C)
ENTONI, 135: 60-66, 2011.

国際学会発表

- PI11001: Deng Z, Suzuki M: Viral load, physical status, and E6. E7 mRNA expression of human papillomavirus
in head and neck squamous cell carcinoma in Okinawa. 12th Asia-Oceania Otolaryngology Head
and Neck Congress. Auckland, New Zealand. 2011. 3. 1~3. 4.
- PI11002: Kiyuna A, Deng Z, Suzuki M: Oral candidiasis in patients receiving radiation therapy for head
and neck cancer. 12th Asia-Oceania Otolaryngology Head and Neck Congress. Auckland, New
Zealand. 2011. 3. 1~3. 4.
- PI11003: Ganaha A, Outa S, Kyuuna A, Matayoshi S, Yonaha A, Oyadomari M, Miyara T, Tono T, Suzuki M:
Efficacy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of middle ear
cholesteatoma. 12th Asia-Oceania Otolaryngology Head and Neck Congress. Auckland, New Zealand.
2011. 3. 1~3. 4.
- PI11004: Suzuki M: Viral load, physical status, and E6. 7 mRNA expression of human papillomavirus in
head and neck squamous cell carcinoma. Eurogin 2011 HPV Associated Diseases and Cancer From
Reality now to the Future. . Lisbon, Portugal. 2011. 5. 8-11.

- PI11005 : Agena S: Analysis of residual lymph node metastasis in planned neck dissection. 2011 AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO. SanFrancisco, USA. 2011.9.11~9.14.
- PI11006 : Hasegawa M: HPV E6/7 mRNA expression in oropharyngeal carcinoma. 2011AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO. SanFrancisco, USA. 2011.9.11~9.14.
- PI11007 : Suzuki M: Efficacy of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Middle Ear Cholesteatoma. 2011 AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO. San Francisco, USA.2011.9.11~9.14.
- PI11008 : Deng Z, Suzuki M: DETECTION AND PROGNOSTIC VALUE OF HPV IN HEAD NECK CANCER. 27th INTERNATIONAL PAPILOMAVIRUS CONFERENCE AND CLINICAL WOERKSHOP, Berlin Germany. 2011. 9. 17~22.
- PI11009 : Deng Z, Maeda H, Suzuki M: Viral load, physical status and prognosis value of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kobe, Japan. 2011.12.8~9.

国内学会発表

- PD11001 : 喜友名 朝則: 健常人の発声時における脳活. 第26回西日本音声外科研究会, 熊本, 2011.1.8. 音声言語医学, 52: 96, 2011.
- PD11002 : 安慶名 信也, 山下 懐, 喜友名 朝則, 長谷川 昌宏, 真栄田 裕行, 鈴木幹男: 当科にて施行した喉頭機能温存手術症例の検討. 第21回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演, 宇都宮, 2011.1.27~28.
- PD11003 : 真栄田 裕行, 田辺正博, 一色信彦, 喜友名 朝則, 鈴木幹男: 外喉頭筋群切除により改善が見られた喉頭不随意運動の一例. 第21回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演, 宇都宮, 2011.1.27~28.
- PD11004 : 新垣香太, 真栄田 裕行, 安慶名 信也, 関 沙織, 平塚宗久, 比嘉麻乃, 喜友名 朝則, 鈴木幹男: 集学的治療により救命し得た頸部壊死性筋膜炎の1例. 第39回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2011.2.5.
- PD11005 : 平塚宗久, 我那覇 章, 近藤俊輔, 鈴木幹男: 中耳放線菌症の一例. 第40回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2011.3.10.
- PD11006 : 新垣香太, 新濱明彦, 平塚宗久, 鈴木幹男: 両側前鞘付双茎腹直筋弁を利用した小腸皮膚瘻の治療経験. 日本形成外科学会九州支部学術集会第85回例会, 福岡, 2011.3.12.
- PD11007 : 関 沙織, 我那覇 章, 鈴木幹男, 宮良哲博: 真珠腫診断における拡散強調画像-SE-EPI法とFSE法の比較-. 第111回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 西原, 2011.3.26.
- PD11008 : 嘉数光雄, 近藤俊輔, 神谷義雅: Crowned dens syndrome が疑われた一症例. 第111回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 西原, 2011.3.26.
- PD11009 : 神谷義雅, 嘉数光雄, 比嘉輝之: 耳鼻咽喉科のエコーの位置づけ. 第111回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 西原, 2011.3.26.
- PD11010 : 新垣香太: 発症後早期の集学的治療により救命し得た頸部壊死性筋膜炎の1例. 第54回日本形成外科学会総会, 徳島, 2011.4.13~15.

- PD11011 : 新濱明彦: フレキシブル肋軟骨による対耳輪および耳珠形成法. 第 54 回日本形成外科学会総会, 徳島, 2011. 4. 13~15.
- PD11012 : 新垣香太, 新濱明彦, 平塚宗久, 鈴木幹男: 頭頸部再建術後に内頸静脈血栓症を発症した症例の検討, 日本形成外科学会誌, 31: 138, 2011.
- PD11013 : 喜友名 朝則: 音声獲得ができた先天性喉頭完全閉鎖症の 1 例. 第 23 回日本喉頭科学会総会学術講習会, 旭川, 2011. 4. 21~22.
- PD11014 : 比嘉麻乃, 喜友名 朝則, 真栄田 裕行, 鈴木幹男: 当科で経験した経皮的気管切開術後のカニューレ抜去困難症例. 第 23 回日本喉頭科学会総会学術講習会, 旭川, 2011. 4. 21~22.
- PD11015 : 真栄田 裕行, 喜友名 朝則, 比嘉麻乃, 鈴木幹男: 急性気道閉塞様症状を呈した甲状腺クリーゼの一例. 第 23 回日本喉頭科学会総会学術講習会, 旭川, 2011. 4. 21~22.
- PD11016 : 乾 智一, 又吉重光, 松村 純: 扁桃周囲炎から降下性壊死性縦隔炎を発症し胸腔鏡下縦隔ドレナージ術にて救命できた 1 例. 第 41 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2011. 4. 27, 耳鼻臨床, 補冊 131: 144, 2011.
- PD11017 : 渡嘉敷 光紘, 長谷川 昌宏, 山下 懐, 新垣香太, 新濱明彦, 鈴木幹男: 眼窩内に突出した前頭洞骨腫の一例. 第 41 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2011. 4. 27.
- PD11018 : 又吉 宣, 千葉俊明, 林 艶輝, 新垣和也, 仲西貴也, 松本裕文, 加藤誠也: 喉頭扁平上皮癌細胞におけるリゾフォスファチジン酸受容体 LPAR4 発現の意義. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 4. 28~30. 日本病理学会誌, 100: 349, 2011.
- PD11019 : 赤澤幸則, 中原 啓, 間 三千夫, 碓田猛真, 榎本雅夫, 鈴木幹男: 輪状軟骨に発生した喉頭軟骨腫の 1 例. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 1, 京都, 2011. 5. 19~2. 日耳鼻会報, 114: 460. 2011.
- PD11020 : 真栄田 裕行, 一色信彦, 田辺正博, 溝口兼司, 折館伸彦, 福田 諭, 喜友名 朝則, 比嘉麻乃, 鈴木幹男: 当施設における声帯麻痺の手術的治療の検討—甲状軟骨形成術 I 型再手術例を通して—. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 京都, 2011. 5. 19~21. 日耳鼻会報, 114: 347, 2011.
- PD11021 : 我那覇 章, 又吉 宣, 大田重人, 近藤俊輔, 平塚宗久: MRSA および多剤耐性緑膿菌感染を伴う慢性中耳炎手術例の検討. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 京都, 2011. 5. 19~21. 日耳鼻会報, 114: 386, 2011.
- PD11022 : 鈴木幹男, 長谷川 昌宏, 山下 懐: 鼻副鼻腔疾患におけるヒト乳頭腫ウイルスの検出. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 京都, 2011. 5. 19~21. 日耳鼻会報, 114: 438, 2011.
- PD11023 : 上里 迅, 長谷川 昌宏, 山下 懐, 近藤俊輔, 渡嘉敷 光紘, 鈴木幹男: 副鼻腔癌に対する鼻内視鏡下副鼻腔手術の検討. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 京都, 2011. 5. 19~21. 2011. 3. 26. 日耳鼻会報, 114: 426, 2011.
- PD11024 : 新垣香太, 新濱明彦, 平塚宗久, 鈴木幹男: 上顎悪性腫瘍術後変形に対する粉碎頭蓋骨移植による再建症例の検討. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 京都, 2011. 5. 19~21. 日耳鼻会報, 114: 426, 2011.
- PD11025 : 須藤 敏, 梅木 寛, 崎浜教之, 與座朝義, 中村 匡, 嘉数光雄, 安慶名 信也: 当院における小児気管切開術の検討. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 京都, 2011. 5. 19~21. 2011. 7. 23. 日耳鼻会報, 114: 453, 2011.

- PD11026 : 我那覇 章: 原発性無 γ グロブリン血症患者に発症した顔面神経麻痺の治療経験. 第 34 回日本顔面神経研究会, 東京, 2011. 6. 2~3.
- PD11027 : 新垣香太: 顔面神経麻痺を合併した耳下腺良性疾患の 2 例. 第 34 回日本顔面神経研究会, 東京, 2011. 6. 2~3.
- PD11028 : 山下 懐, 長谷川 昌宏, 喜友名 朝則, 真栄田 裕行, 新濱明彦, 鈴木幹男: 鼻副鼻腔に発生した髄外性形質細胞腫の 2 症例. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 名古屋, 2011. 6. 8~10. 頭頸部癌, 37:302, 2011.
- PD11029 : 真栄田 裕行, 折館伸彦, 福田 諭, 鈴木幹男: Mo11 腺由来眼瞼アポクリン腺癌の一手術例. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 名古屋, 2011. 6. 8~10. 頭頸部癌, 37: 279, 2011.
- PD11030 : 関 沙織, 真栄田 裕行, 平塚宗久, 安慶名 信也, 新垣香太, 比嘉麻乃, 喜友名 朝則, 鈴木幹男: 喉頭 undifferentiated pleomorphic sarcoma の一例. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 名古屋, 2011. 6. 8~10. 頭頸部癌, 37: 252, 2011.
- PD11031 : 鈴木幹男, 長谷川 昌宏, 山下 懐, 喜友名 朝則, 安慶名 信也, 真栄田 裕行: 頭頸部癌における HPV 感染の役割. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 名古屋, 2011. 6. 8~10. 頭頸部癌, 37: 249, 2011.
- PD11032 : 新濱明彦, 新垣香太, 鈴木幹男: 上顎癌切除後の頭蓋骨移植による顔面硬性修正. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 名古屋, 2011. 6. 8~10. 頭頸部癌, 37: 178, 2011.
- PD11033 : 山下 懐, 長谷川 昌宏, 喜友名 朝則, 真栄田 裕行, 新濱明彦, 鈴木幹男: 鼻副鼻腔に発生した髄外性形質細胞腫の 2 症例. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 名古屋, 2011. 6. 8~10. 頭頸部癌, 37: 302, 2011.
- PD11034 : 安慶名 信也, 新垣香太, 山下 懐, 喜友名 朝則, 長谷川 昌宏, 真栄田 裕行, 新濱明彦, 鈴木幹男: 当科にて治療を施行した聴器癌の検討. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 名古屋, 2011. 6. 8~10. 頭頸部癌, 37: 279, 2011.
- PD11035 : 鈴木幹男, 長谷川 昌宏, 山下 懐, 喜友名 朝則, 安慶名 信也, 真栄田 裕行: 頭頸部癌における HPV 感染の役割. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 名古屋, 2011. 6. 8~10. 頭頸部癌, 37: 249, 2011.
- PD11036 : 真栄田 裕行: 眼窩内に進展した眼瞼汗腺癌の一手術例. 第 23 回日本頭蓋底外科学会, 大阪, 2011. 6. 16~17.
- PD11037 : 近藤俊輔, 我那覇 章, 平塚宗久, 鈴木幹男: 中耳放線菌症の 1 例. 第 73 回耳鼻咽喉科臨床学会, 松本, 2011. 6. 23~24. 耳鼻臨床, 補冊 131: 91, 2011.
- PD11038 : 渡嘉敷 光紘, 長谷川 昌宏, 近藤俊輔, 鈴木幹男: 眼窩内に突出した前頭洞骨腫の 1 例. 第 73 回耳鼻咽喉科臨床学会, 松本, 2011. 6. 23~24. 耳鼻臨床, 補冊 131: 101, 2011.
- PD11039 : 新垣香太, 新濱明彦, 我那覇 綾乃, 鈴木幹男: 注射器シリンジを利用した低侵襲腸骨海面骨採取法の経験. 日本形成外科学会九州支部学術集会第 86 回例会, 福岡, 2011. 6. 25.
- PD11040 : 上里 迅: 頭頸部に発生した炎症性偽腫瘍の 2 例. 第 26 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, 2011. 7. 9~10.
- PD11041 : 近藤俊輔: Cogan 症候群に対し人工内耳埋め込み術を行った 1 例. 第 26 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, 2011. 7. 9~10.

- PD11042 : 長谷川 昌宏: 鼻科手術における無タンポンの試み. 第 26 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, 2011. 7. 9~10.
- PD11043 : 上里 迅, 糸数哲郎, 古謝静男: 耳介部分切除を行なった耳介悪性腫瘍の一例. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 西原, 2011. 7. 23.
- PD11044 : 金城秀俊, 長谷川 昌宏, 新垣香太, 喜友名 朝則, 新濱明彦, 真栄田 裕行, 鈴木幹男: 排膿に際し硬性内視鏡が有用であった咽後膿瘍の一例. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 西原, 2011. 7. 23.
- PD11045 : 新垣香太, 新濱明彦, 鈴木幹男: 唇顎口蓋裂顎裂骨移植における腸骨海綿骨採取手技の小工夫. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 西原, 2011. 7. 23.
- PD11046 : 比嘉麻乃, 喜友名 朝則, 鈴木幹男: 当科で経験したカニューレ抜去困難症の検討. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 西原, 2011. 7. 23.
- PD11047 : 真栄田 裕行, 一色信彦, 田辺正博, 喜友名 朝則, 比嘉麻乃, 鈴木幹男: 一色クリニックにおける研修報告喉頭枠組み手術を中心に. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 西原, 2011. 7. 23.
- PD11048 : 又吉 宣, 千葉俊明, 林 艶輝, 新垣和也, 仲西貴也, 松本裕文, 加藤誠也, 鈴木幹男: 頭頸部扁平上皮癌におけるリゾフォスファチジン酸受容体 LPAR4 の果たす役割 [第一報]. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 西原, 2011. 7. 23.
- PD11049 : 與那覇 綾乃, 我那覇 章, 関 沙織, 渡嘉敷 光紘, 近藤俊輔, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 耳科手術の術後感染予防におけるレボフロキサシンの有用性. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 西原, 2011. 7. 23.
- PD11050 : 鈴木幹男: 内反性乳頭腫の手術及び最近の知見. 第 2 回琉球・宮崎耳鼻咽喉科研究会, 宮崎, 2011. 7. 29.
- PD11051 : 山下 懐: 沖縄県のアレルギー性鼻炎の特徴. 第 2 回琉球・宮崎耳鼻咽喉科研究会, 宮崎, 2011. 7. 29.
- PD11052 : 我那覇 章: 多剤耐性菌感染を認めた中耳炎手術症例. の検討. 第 41 回日本耳鼻咽喉科感染症研究会, 東京, 2011. 9. 2~3.
- PD11053 : 渡嘉敷 光紘: 中耳に発生した放線菌症の一例. 第 41 回日本耳鼻咽喉科感染症研究会, 東京, 2011. 9. 2~3.
- PD11054 : 喜瀬乗基, 金城秀俊, 喜友名 朝則, 新濱明彦, 鈴木幹男: 当科における IgA 腎症症例に対する扁桃摘効果について. 第 24 回日本口腔・咽頭科学会, 広島, 2011. 9. 8~9. 口腔・咽頭科, 24: 318, 2011.
- PD11055 : 金城秀俊, 喜友名 朝則, 新濱明彦, 鈴木幹男: 排膿に際し硬性内視鏡が有用であった咽後膿瘍の 1 例. 第 24 回日本口腔・咽頭科学会, 広島, 2011. 9. 8~9. 口腔・咽頭科, 24: 316, 2011.
- PD11056 : 安慶名 信也, 新垣 太, 山下懐, 喜友名 朝則, 長谷川 昌宏, 真栄田 裕行, 新濱明彦, 鈴木幹男: 当科で経験した聴器癌症例の臨床的検討. 第 43 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2011. 9. 28.
- PD11057 : 上里 迅, 糸数哲郎, 古謝静男: AMPC 内服が著効した放線菌による急性扁桃炎の 2 症例. 第 43 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2011. 9. 28.
- PD11058 : 喜瀬乗基, 喜友名 朝則, 金城秀俊, 新濱明彦, 鈴木幹男: IgA 腎症に対する扁桃摘効果についての検

討. 第 43 回沖繩耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2011. 9. 28.

- PD11059 : 金城秀俊: 甲状腺混合性髄様・濾胞細胞癌の一手術例. 第 44 回日本甲状腺外科学会学術集会, 鳥取, 2011. 10. 6~10. 7.
- PD11060 : 喜友名 朝則: 痙攣性発声障害の発声時脳活動の検討. 第 56 回日本音声言語医学会総会・学術講演会, 東京, 2011. 10. 6~7. 音声言語医学, 53: 75, 2012.
- PD11061 : 我那覇 章, 我那覇 綾乃, 赤澤幸則, 鈴木幹男: Cogan 症候群に対する人工内耳. 第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 福岡, 2011. 10. 27~28. Audiology Japan, 54: 395-396, 2011.
- PD11062 : 我那覇 綾乃, 我那覇 章, 鈴木幹男: 当科にて人工内耳埋込術を行った症例の術後経過. 第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 福岡, 2011. 10. 27~28. Audiology Japan, 54: 365-366, 2011.
- PD11063 : 長谷川 昌宏: 拡大上顎全摘を行った上顎平滑筋肉腫の一例. 第 5 回九州頭頸部癌フォーラム, 福岡, 2011. 11. 5.
- PD11064 : 喜友名 朝則, 比嘉麻乃, 真栄田 裕行, 安慶名 信也, 鈴木幹男: 当科における高齢者音声障害例の検討. 第 63 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 名古屋, 2011. 11. 10~11.
- PD11065 : 比嘉麻乃, 喜友名 朝則, 安慶名 信也, 真栄田 裕行, 鈴木幹男: 成人カニューレ抜去困難症の検討. 第 63 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 名古屋, 2011. 11. 10~11.
- PD11066 : 安慶名 信也, 山下 懐, 喜友名 朝則, 長谷川 昌宏, 真栄田 裕行, 新濱明彦, 鈴木幹男: 当科における甲状腺癌気管合併切除例の検討. 第 63 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 名古屋, 2011. 11. 10~11.
- PD11067 : 我那覇 章: 沖縄県における前庭水管拡大症の遺伝学的検討. 第 56 回日本人類遺伝学会・第 11 回東アジア人類遺伝学会共同大会, 千葉, 2011. 11. 11~12.
- PD11068 : 我那覇 章: 側頭骨実習の基礎. 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会, 宜野湾, 2011. 11. 24~26. Otol Jap, 21: 321, 2011.
- PD11069 : 関 沙織, 我那覇 章, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 真珠腫診断における拡散強調 MRI 有用性の検討. 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会, 宜野湾, 2011. 11. 24~26. Otol Jap, 21: 746, 2011.
- PD11070 : 赤澤幸則, 我那覇 章, 関 沙織, 鈴木幹男: 中耳術後感染予防におけるレボフロキサシンの有効性および中耳組織移行性の検討. 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会, 宜野湾, 2011. 11. 24~26. Otol Jap, 21: 647, 2011.
- PD11071 : 長谷川 昌宏: 内視鏡下鼻内涙嚢鼻腔吻合術における粘膜弁の工夫. 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 岡山, 2011. 12. 1~03. 日本鼻科学会会誌, 50: 25, 2011.

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, 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期、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。当科においては、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、歯科矯正医の他、小児科、耳鼻科、麻酔科などの協力の下に一貫治療を行っている。そこでこ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)の装着をしている。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やNasoalveolar molding(NAM)plate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collapseを生じるのに対し、当科で用いている粘膜弁変法を行った患者に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は術前の披裂形態と軟口蓋の動きを考慮することにより、口蓋形成法の大きな目的である鼻咽腔閉鎖機能獲得時期を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後で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、口蓋部の瘻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) 二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)の患者に口蓋形成術後の顎裂部への二次的自家腸骨海綿骨移

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、上顎骨の劣成長に伴う歯列不正を呈する相対的な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, 仲宗根, 仁村, 喜名, 砂川(奈))

(1) 口腔領域悪性腫瘍のうち、最も頻度の高い扁平上皮癌を対象に、根治性を高め、かつ顎顔面形態と口腔機能の温存を図る目的で1985年より各症例の臨床病理学的悪性度とinduction chemotherapyの臨床効果に応じて切除範囲を設定する体系的治療を行っており、2011年12月までにこれらの体系的治療を行った口腔扁平上皮癌630例のdisease specificの5年累積生存率は79.3%と良好な治療成績が得られている。しかし、UICCのStage別ではStage I : 95.4%, Stage II : 85.3%, Stage III : 79.9%, Stage IV : 60.3%, と原発巣の進展、癌の進行に伴って生存率の低下が認められた。現在、更なる治療成績の向上のために、Stage IVおよび高悪性症例に対する集学的治療の確立を目指してprospective studyを継続中である。

(2) HPV感染発癌に関する研究

我々は、炎症反応が発癌や癌の進展に大きく関与していると考え、炎症反応の際に放出される過酸化水素に着目している。これまでに、過酸化水素が癌細胞にアポトーシスを誘導するのみならず、血管新生因子の放出を促すことを報告している(Regulation of Chemokine Production via Oxidative Pathway in HeLa Cells. Kina S, Toshiyuki N, Hiroyuki T, Akira M, Shoko M, Nao S, Fexin L, Thongsavanh H, Hajime S. Mediators of Inflammation Volume 2009, 1-5 (2009).)。さらに過酸化水素は癌遺伝子c-fosの発現を上昇させることを見出し、この反応にはEGFRおよびHPV(ヒトパピローマウイルス)タンパク質が関与している(HPV16E6-dependent c-fos expression contributes to AP-1 complex formation in SiHa cells. Feixin Liang, Shinichiro Kina, Hiroyuki Takemoto, Akira Matayoshi, Thongsavanh Phonaphonh, Nao Sunagawa, Keiichi Arakaki, Akira Arasaki, Hai Kuang, and Hajime Sunakawa. Mediators of Inflammation, Volume 2011, 1-7 (2011), Article ID 263216)。HPV感染癌細胞の活性酸素感受性を調べて得られた実験結果より、HPV感染の有無が分子標的薬投与の指針となる可能性について検討している。

(3) 抗癌剤治療依存的な腫瘍進展経路の解明

我々は現在、SiHa細胞に対して過酸化水素刺激を与えた際に、Metの発現上昇が誘導されることを確認している。Metの発現上昇を誘導する因子が過酸化水素依存的に癌細胞から放出されていると仮定している。過酸化水素刺激の際に様々な抗増殖因子抗体を培養液中に添加して、

Met の発現を減弱させる抗体を検討することで、Met の発現上昇に関与している細胞外分泌因子を探索する。臨床研究としては、癌治療後の血液中の PDGF の濃度を計測し、癌患者のその後の再発、後発転移との相関関係を調べる予定である。抗癌剤依存的な Met の発現上昇における PDGF-BB の寄与を検討するために、PDGFR- α を阻害して、Met の発現が減弱するか検討している。臨床分野で広く使用されている PDGFR 阻害剤 imatinib (Gleevec) (cisplatin と併用した場合には相乗的に肺癌細胞にアポトーシスを誘導することが報告されている (Molecular Cancer 2003, 2:1)) を使用して、CDDP 依存的な PDGFR のチロシン酸化活性が抑制されるか検討中である。我々は抗癌剤依存的に Met タンパクが発現上昇することを既に見出している。この発現上昇に、活性酸素が関与しているか検討した結果、抗酸化剤である NAC で前処理を行った細胞では、抗癌剤依存的な Met の発現上昇が抑制された。現在は酸化ストレス依存的に活性化される Met の発現上昇に PDGFR が関与しているか検討している。PDGF-BB は PDGFR- α に対するリガンドとして知られており、autocrine な PDGF-B シグナルは EMT に寄与することが明らかになっている (Andrae J et al. Genes Dev. 2008;22:1276-1312)。Met も同様に EMT を誘導する機能を有する (Nature Reviews Cancer 6, 392-401 (May 2006))。PDGF-BB で SiHa 細胞を刺激したところ、Met タンパクの発現が上昇することが確認された。我々は、酸化ストレス依存的な PDGFR の活性化こそが、既存の分子標的薬治療も含めた癌治療の耐性を誘導していると考え、抗癌剤依存的な PDGFR の活性化の観察、およびその後に生じる癌細胞の機能解析を行い、新規治療戦略を構築することを目的としている。

3. 顎変形症の治療に関する研究 (砂川, 新崎, 新垣, 天願, 澤田)

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。1). 1990 年 1 月から 2011 年 12 月までの 22 年間に当科で顎矯正手術を施行した症例は、249 例(男性 80 例, 女性 169 例)であった。2). 男女比は、1.0:2.1 であった。3). 当科初診時平均年齢は 22.4 歳で、男性 22.2 歳, 女性 22.5 歳であった。また、手術時平均年齢は 24.5 歳で、男性 24.2 歳, 女性 24.7 歳であった。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:15 例:8.8%、矯正歯科:81 例:47.4%、一般歯科:75 例:43.9%)では 171 例:68.7%、無し:70

例:28.1%, 医科:8 例:3.2%であった。出身地別にみると県内 226 例, 県外 23 例であった。6). 県内での内訳をみると、本島の南部地区:103 例, 中部地区:92 例, 北部地区:12 例であり、離島では宮古地方:14 例で多い傾向がみられた。7). 主訴による内訳では、審美障害:54 例が最も多く、ついで不正咬合:35 例, 咀嚼障害:15 例であった。8). 病脳自覚時期では、小学生時:115 名:46.2%, 中学生時:78 名:31.3%で合計 77.5%と大半を占めていた。ついで高校生時:23 名:9.2%, 18 歳以上:32 名:12.9%であった。9). 臨床診断名別では、多い順に下顎前突症:91 例:36.5%, 下顎前突症+非対称:46 例:18.5%, 下顎前突症+開咬症:38 例:15.3%, 下顎前突症+下顎非対称+開咬症:29 例:11.6%, 下顎非対称:27 例:10.8%などであった。10). 術式別にみると、下顎枝矢状分割:195 例:78.3%, 下顎枝矢状分割+Le Fort 1 型骨切り 40 例:16.1%であった。11). 下顎枝矢状分割術における入院期間は 12.6 \pm 6.5 日, 顎間固定期間 5.0 \pm 3.0 日, 出血量 197.3 \pm 310.4ml, 手術時間 3 時間 42 分 \pm 1 時間 23 分であった。12). 下顎枝矢状分割術+Le Fort 1 型骨切り術における入院期間は 15.9 \pm 6.7 日, 顎間固定期間 6.4 \pm 3.1 日, 出血量 351.8 \pm 323.6ml, 手術時間 5 時間 55 分 \pm 1 時間 26 分であった。13). 顎矯正手術術後、/ie/音、/ie/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 1 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的矯正治療の適応となるような症例は減少しており、矯正歯科専門医による歯科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治療を回避できた症例も少なくない。このように、顎変形症の病態は多岐にわたっており、より安全で安心な外科的矯正治療の確立を目指している。最近では、沖縄県内離島のみならず、奄美以南の離島患者を離島一般開業歯科医との連携を保ちつつ顎矯正手術の成功に導き、さらにアクロメガリーに起因する骨格性下顎前突症患者の治療に関しても、術中の困難さを工夫しながら施行してきている。このように当科では、島嶼県ならではの地理的・経済的な治療難患者への加療を工夫しながら行っている。最後に、当科では、本疾患に関し、当科ホームページや市民公開講座等、情報公開を積極的に行い周知を図っている。

B. 研究業績

原 著

OI11001: Feixin Liang, Shinichiro Kina, Hiroyuki Takemoto, Akira Matayoshi, Thongsavanh Phonaphonh, (A) Nao Sunagawa, Keiichi Arakaki, Akira Arasaki, Hai Kuang, and Hajime Sunakawa. HPV16E6-dependent c-fos expression contributes to AP-1 complex formation in SiHa cells, Mediators of

- OI11002: Mizutani A, Maeda N, Toku S, Higa-Nakamine S, Isohama Y, Sunakawa H, Sugahara K, Yamamoto H. (A)
Interaction of ethyl pyruvate in vitro with NF- κ B subunits, RelA and p50. Eur J
Pharmacol, 650(1):151-6, 2011.
- OD11001: 後藤尊広, 新垣敬一, 片嶋弘貴, 藤井 亜矢子, 幸地真人, 仲間錠嗣, 砂川 元: 琉球大学医学部附 (B)
属病院歯科口腔外科における過去 22 年間の口唇裂・口蓋裂患者の臨床統計的観察, 西日臨小児口外歯
誌, 3(1):23-27, 2011.
- OD11002: 新垣敬一, 後藤尊広, 片嶋弘貴, 仲間錠嗣, 藤井 亜矢子, 高良清美, 幸地真人, 朱 海英, 砂川 (B)
元: 口唇口蓋裂患者の顎裂部骨移植における Concentrated Growth Factor の併用効果について, 西日
臨小児口外歯誌, 3(1):15-22, 2011.
- OD11003: 藤井 亜矢子, 新垣敬一, 仁村文和, 後藤尊広, 喜名 振一郎, 砂川 元: 粘液嚢胞の臨床的検討, (B)
Hosp. Dent, 23(1):23-27, 2011.
- OD11004: GOTO Takahiro, ARAKAKI Keiichi, NAKAMA Joji, KATASHIMA Hirotaka, FUJII Ayako, SUNAKAWA (B)
Hajime. Utility of Palatal Plate after Palatoplasty in Patients with Cleft Lip and Palate, Hosp.
Dent, 23(2):97-99, 2011.

症 例 報 告

- CD11001: 新垣敬一, 仁村文和, 狩野岳史, 上田剛生, 比嘉 努, 砂川 元: Webster cheek advancement 法によ (B)
り口唇再建を行った下唇扁平上皮癌の 1 例, 日本口腔外科学会雑誌, 57(10):548-552, 2011.

国際学会発表

- PI11001: Keiichi ARAKAKI, Fumikazu NIMURA, Shigeki SAWADA, Namiko KINJYO, Hajime SUNAKAWA: Clinical study (B)
on the trauma association with soft tissue injury in infancy, 第 6 回アジア国際外傷歯学
会: 2011. 9. 3.

国内学会発表

- PD11001: 新垣敬一, 砂川 元: 口腔扁平上皮癌 YK-4D 症例の臨床病理学的検討, 第 29 回口腔腫瘍学会, 熊本 (B)
市, 2011. 1. 27-28.
- PD11002: 仁村文和, 新垣敬一, 金城 南海子, 比嘉盛敏, 和田 東洋磨, 嵩元裕之, 又吉 亮: 当科における角 (B)
化嚢胞性歯源性腫瘍の病理組織学的と臨床的検討, 第 29 回口腔腫瘍学会, 熊本市, 2011. 1. 27-28.
- PD11003: 砂川奈穂, 上田剛生, 仁村文和, 嵩元裕之, 又吉 亮, 喜名 振一郎, 新垣敬一, 砂川 元: 当科にお (B)
ける歯肉扁平上皮癌症例の臨床統計的検討, 第 29 回口腔腫瘍学会, 熊本市, 2011. 1. 27-28.
- PD11004: 和田 東洋磨, 新垣敬一, 又吉 亮, 喜名 振一郎, 仁村文和, 上田剛生, 砂川 元: 舌癌における術 (B)
前療法効果判定の検討, 第 29 回口腔腫瘍学会, 熊本市, 2011. 1. 27-28.
- PD11005: 嵩元裕之, 喜名 振一郎, 新垣敬一, 又吉 亮, 梁 飛新, トンサヴァン フォナボン (B)
上田剛生, 仁村文和, 砂川奈穂, 砂川 元: ヒトパピローマウイルス (HPV) は酸化ストレス応答性を
もち IL-8 産生を促す, 第 29 回口腔腫瘍学会, 熊本市, 2011. 1. 27-28.
- PD11006: 梁 飛新, 喜名 振一郎, 新垣敬一, 嵩元裕之, 又吉 亮, トンサヴァン フォナボン, 上田剛生, 仁 (B)
村文和, 砂川奈穂, 砂川 元: HPV16E6 は酸化ストレス依存的な c-fos の発現上昇に関与する, 第 29

回口腔腫瘍学会, 熊本市, 2011. 1. 27-28.

- PD11007: 上田剛生, 榑藤ひおこ, 高良清美, 新垣敬一, 砂川 元: Stage I, II 口腔扁平上皮癌に対する BLM/TS-1 併用術前化学療法に関する検討, 第 65 回口腔科学会, 東京, 2011. 4. 21-22.
- PD11008: 高良清美, 新垣敬一, 上田剛生, 榑藤ひおこ, 砂川 元: 口腔癌切除後粘膜欠損に対するフィブリン糊+PGA シート被覆法の適応と限界, 第 65 回口腔科学会, 東京, 2011. 4. 21-22.
- PD11009: トンサヴァン フォナン, 喜名 振一郎, 新垣敬一, 嵩元裕之, 又吉 亮, 梁 飛新, 上田剛生, 仁村文和, 砂川奈穂, 砂川 元: HPV 感染細胞の活性酸素感受性, 第 65 回口腔科学会, 東京, 2011. 4. 21-22.
- PD11010: 新垣敬一, 砂川元: 口唇口蓋裂患者の顎裂部骨移植における Concerned Growth Factor の併用効果について, 第 35 回口蓋裂学会, 新潟, 2011. 5. 25-26.
- PD11011: 天願俊泉, 新垣敬一, 石川 拓, 仲間錠嗣, 後藤尊広, 片嶋弘貴, 朱 海英, 藤井 亜矢子, 佐々木 力丸, 砂川 元: Goslom Yardstick 評価後症例の第二大臼歯萌出期における頭部 X 線規格写真分析, 第 35 回口蓋裂学会, 新潟, 2011. 5. 25-26.
- PD11012: 後藤尊広, 新垣敬一, 天願俊泉, 片嶋弘貴, 藤井 亜矢子, 朱 海英, 佐々木 力丸, 砂川 元: 家系的に再発した非症候性口唇裂・口蓋裂における臨床統計的観察, 第 35 回口蓋裂学会, 新潟, 2011. 5. 25-26.
- PD11013: 片嶋弘貴, 新垣敬一, 天願俊泉, 砂川奈穂, 後藤尊広, 藤井 亜矢子, 朱 海英, 佐々木 力丸, 仲間錠嗣, 砂川 元: 片側性唇顎口蓋裂患者の矯正治療開始前 (IVA) における顎顔面形態についての検討, 第 35 回口蓋裂学会, 新潟, 2011. 5. 25-26.
- PD11014: 朱 海英, 新垣敬一, 天願俊泉, 片嶋弘貴, 砂川奈穂, 後藤尊広, 藤井 亜矢子, 仲間錠嗣, 佐々木 力丸, 石川拓, 砂川 元: 齶蝕が片側性唇顎口蓋裂児に及ぼす顎発育への影響について—側方頭部 X 線規格写真を用いて—, 第 35 回口蓋裂学会, 新潟, 2011. 5. 25-26.
- PD11015: 佐々木 力丸, 新垣敬一, 高良清美, 後藤尊広, 藤井 亜矢子, 田村文麿, 菊谷 武, 砂川 元: 超音波診断装置による唇顎口蓋裂児の吸啜運動の様相, 第 35 回口蓋裂学会, 新潟, 2011. 5. 25-26.
- PD11016: 藤井 亜矢子, 新垣敬一, 後藤尊広, 高良清美, 砂川奈穂, 砂川 元: 口唇裂・口蓋裂患者を持つ母親の妊娠期間における生活習慣調査, 第 35 回口蓋裂学会, 新潟, 2011. 5. 25-26.
- PD11017: 澤田茂樹, 新垣敬一, 喜名 振一郎, 上田剛生, 仁村文和, 仲宗根 敏幸, 又吉 亮, 嵩元裕之, 梁 飛新, 新崎 章, 砂川 元: 当科における口底扁平上皮癌患者の臨床病理学的検討, 第 35 回頭頸部癌学会, 愛知県, 2011. 6. 9-10.
- PD11018: 梁 飛新, 喜名 振一郎, 新垣敬一, 嵩元裕之, 又吉 亮, トンサヴァン フォナボン, 上田剛生, 仁村文和, 砂川奈穂, 砂川 元: HPV16 感染細胞における活性酸素感受性の検討, 第 35 回頭頸部癌学会, 愛知県, 2011. 6. 9-10.
- PD11019: 澤田茂樹, 新崎 章, 新垣敬一, 仁村文和, 若杉好彦, 佐々木 力丸, 幸地真人, 砂川 元: 80 歳以上の高齢者口腔癌患者の臨床病理学的検討, 第 22 回日本老年歯科医学会, 2011. 6. 15-17.
- PD11020: 幸地真人, 新垣敬一, 仁村文和, 嵩元裕之, 若杉好彦, 金城 南海子, 砂川 元: 高齢者舌腫瘍患者に対する VF を用いた嚥下機能評価, 第 22 回日本老年歯科医学会, 2011. 6. 15-17.
- PD11021: 喜名 振一郎: HPV 感染癌細胞の活性酸素感受性, 第 56 回口腔外科学会, 大阪, 2011. 10. 21-23.

A. 研究課題の概要

当講座では感染病原体を一つのツールとして捉え、「がん」や「炎症」の発症や進展機構の解明に取り組んでいる。研究対象をウイルス感染症に限定せず、非感染性の「がん」の発症や進展機構に関しても解析を進めている。「細胞」を用いて試験管内実験で確認した結果を「動物」や「ヒト」でも検証し、よりインパクトの強い研究を目指している。さらに、「ヒト」や「動物」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に加え、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。最終目標は「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、沖縄県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。

1. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 研究

a. 発がん機構(森, 木村)

現在、HTLV-1 感染者は全国に 108 万人存在すると試算されており、50 年以上の潜伏期間を経て 5% の感染者が成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症する。毎年 1000 名を超える方が全国で亡くなられており、沖縄県でも毎年 80 名の死亡が確認されている。効果的な治療法が少ないことから、発がん機構の解明が望まれる。

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、HTLV-1 の Tax タンパク質も細胞の DNA 修復機構の阻害や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。Activation-induced cytidine deaminase (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。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 白血病細胞が AID を恒常的に発現していることを見出し、Tax が T 細胞に AID の発現を誘導し、その誘導には転写因子 NF- κ B や CREB の活性化が重要であることを明らかにした。NF- κ B 配列に結合しているタンパク質は転写活性化能をもたない p50 のホモ二量体であり、Bcl-3 と複合体を形成することにより、p50 は AID 遺伝子転写活性化に関与していた (Ishikawa et al. Carcinogenesis. 2011;32:110-9)。

ATL 発症には NF- κ B の活性化が極めて重要である。NF- κ B は、発がんを促進する多くの因子の遺伝子発現を誘導する一方で、発がんを抑制する因子の遺伝子発現にも

関与する。したがって、NF- κ B の活性化による発がんの誘導に、NF- κ B と協調して遺伝子発現の特異性を決定する因子の存在を予想した。そこで、NF- κ B の転写活性化を正負に制御する NF- κ B 結合補因子 I κ B- ζ に着目し、I κ B- ζ 遺伝子の発現制御機構を解析した。HTLV-1 感染 T 細胞株および ATL 細胞において、I κ B- ζ 遺伝子の発現が亢進していることを見出した。また、感染 T 細胞株では、Tax が I κ B- ζ 遺伝子を活性化することを明らかにした。Tax による I κ B- ζ 遺伝子の活性化には、NF- κ B の活性化が必須であることが分かった。I κ B- ζ 遺伝子のプロモーター領域には、NF- κ B 結合配列が 3 つ存在する。このうち Tax による遺伝子の活性化には、中央の結合領域が極めて重要であることが明らかとなった。

その他、発がんに関与する分子として、新型 PKC に属する PKC δ 、セリン/スレオニンキナーゼ Pim-3、bZip 型転写因子 ATF3、ミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸・グルタミン酸輸送体シトリン、レセプター/チロシンキナーゼファミリーの一つである Eph receptor A4 とそのリガンドである ephrin-A3 の発現異常や活性化を見出し、発現制御機構や機能の解析を行っている。

b. 臓器浸潤の分子機構(森, 木村)

ATL の特徴として多臓器浸潤があり、予後にも影響している。Matrix metalloproteinase (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。MMP の多くは間質細胞によって産生されるが、MMP-7 を含む限られた MMP はがん細胞自身に発現している。HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞で MMP-7 の発現が亢進しており、HTLV-1 感染は MMP-7 の発現を誘導した。Tax は 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た。JunD の活性化には ERK や JNK によるリン酸化が不可欠であった。HTLV-1 感染 T 細胞株は非感染 T 細胞株に比べて浸潤能が亢進しており、MMP-7 の中和抗体や JunD のノックダウンは感染 T 細胞株の浸潤能を低下させた (Nakachi et al. Biochim Biophys Acta. 2011;1813: 731-41)。

また、ATL 細胞の遊走にはケモカインの重要性が知られている。CCL19 は ATL 細胞のリンパ組織浸潤への関与が報告されている CCR7 のリガンドであり、LFA-1 を活性化し、ローリング状態のリンパ球と ICAM-1 との強固な結合を誘導する。CCL19 は HTLV-1 感染 T 細胞株で選択的に発現がみられ、ATL 患者検体においてリンパ節および皮膚へ浸潤した ATL 細胞に CCL19 発現が認められた。Tax による CCL19 の発現誘導が観察され、CCL19 遺伝子プロモーターの Tax 応答領域を解析したところ、-363/-354 bp と -62/-52 bp にある 2 つの NF- κ B 結合配列のうち、-62/-52 bp の NF- κ B 結合配列が Tax 応答領域であった。

c. ATL のバイオマーカーの探索(森)

CD150 は麻疹ウイルスレセプターであり、未熟胸腺細胞、成熟樹状細胞、活性化 T 細胞、B 細胞、単球などの免疫系細胞に発現している。HTLV-1 感染 T 細胞株の一部で RT-PCR およびフローサイトメトリーにて CD150 の発現

が確認できた。また、IL-2R α 鎖よりは遅れるものの、Tax による誘導も認められた。今後、発現制御機構や発現意義に関して検討する予定である。また、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。Tax 発現 HTLV-1 感染 T 細胞株は CD69 を細胞表面に恒常的に発現していた。Tax は NF- κ B 結合配列、EGR、CRE を介して CD69 遺伝子の転写を活性化した。リンパ節や皮膚に浸潤した ATL 細胞も表面に CD69 を発現していたが、末梢血の ATL 細胞は mRNA レベルでは CD69 を発現していたが、タンパク質レベルでの高発現を示す症例は稀であった。CD69 の発現には翻訳後のアセチル化修飾も関与していることが明らかになった。

d. HTLV-1 関連肺疾患の発症機構(森)

HTLV-1 が感染する場合、フリーのウイルスは感染効率が悪く、細胞-細胞接着が必須である。肺上皮細胞への HTLV-1 感染には、感染 T 細胞と肺上皮細胞との接着が重要であると推測される。感染 T 細胞株が分泌する IL-1 α が肺上皮細胞株の ICAM-1 発現を誘導することを見出し、ICAM-1 の感染 T 細胞と肺上皮細胞との接着への関与を認めた。ICAM-1 の発現誘導は NF- κ B 依存性であった。また、HTLV-1 は感染 T 細胞から肺上皮細胞に接着を介して感染するが、その際も肺上皮細胞に ICAM-1 の発現が誘導された。しかしながら、IL-1 α による誘導と比較すると軽微であった。関連肺疾患症例の肺胞洗浄液中細胞に、IL-1 α mRNA の発現を認め、肺胞洗浄液中の IL-1 α が高値の症例も存在した。さらに関連肺疾患症例や Tax トランスジェニックマウスの肺組織において IL-1 α や ICAM-1 の発現を確認した(Nakayama et al. J Med Microbiol. 2011;60:1750-1761)。

e. 動脈硬化と HTLV-1(森, 玉城)

動脈硬化症の成立には炎症が関与するとされる傷害反応仮説が一般に受け入れられるようになっている。炎症を引き起こす危険因子として肺炎クラミジア感染が注目されているが、HTLV-1 も炎症を引き起こすため、動脈硬化症との関連を解析した。脈派伝播速度(PWV)が 1400cm/s 以上の頸動脈硬化群では、抗 HTLV-1 抗体陽性率が高く、ロジスティック回帰分析にて HTLV-1 感染は動脈硬化症の危険因子となる確率が高いという結果を得た。一方、抗肺炎クラミジア抗体の陽性率は、頸動脈硬化群と正常群の間で差がなかった。冠状動脈由来正常ヒト平滑筋細胞や内皮細胞に HTLV-1 が感染することを証明し、NF- κ B や AP-1 の活性化の結果、種々のサイトカイン/ケモカインの産生が誘導されることを明らかにした。

2. ホジキンリンパ腫(HL)およびバーキットリンパ腫(BL)の発症機構(森)

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。HL 細胞は ATF3 を過剰発現しており、細胞増殖にも関与していることが報告されているが、ATF3 の発現制御機構は不明である。CD30 が ATF3 の発現を ATF/CRE 配列を介して誘導することを見出し、解析を進めている。また BL 細胞株や BL リンパ節における ATF3 の過剰発現も見出し、その発現制御機構や機能について解析中である。

カベオラの主要構成タンパク質として同定されたカベオリン-1 は scaffolding domain を介してさまざまなシグナル伝達分子と結合し、細胞増殖などの機能制御を行っている。HL 細胞株や HL リンパ節ではカベオリン-1 が高発現しているが、同じ B 細胞性悪性リンパ腫である BL ではそのような現象はみられないことを見出した。CD30 は NF- κ B の活性化を介してカベオリン-1 遺伝子の転写を活性化することを確認しており、詳細なカベオリン-1 の発現制御機構や機能について解析を行っている。

3. 白血病・悪性リンパ腫の発症予防法ならびに新規治療薬の開発(森, 仲間)

分裂期キナーゼの1つである Aurora キナーゼファミリーには、3つのホモログ、Aurora-A、-B、-C が存在する。HL や BL で Aurora-A、-B が異常発現し、活性化していることを明らかにし、Aurora-B 阻害剤 AZD1152 の HL および BL 細胞株に対する *in vitro* および *in vivo* での抗腫瘍効果ならびにその作用機序について解析した。そして、AZD1152 はサブイビン発現を抑制し、アポトーシスを誘導するという新規の分子機構を提唱した(Mori et al. Biochem Pharmacol. 2011;81:1106-15)。

サンゴ礁生物由来ヒップリスタノールは真核生物翻訳開始因子 eIF4A と結合し、eIF4A と mRNA の結合を阻害する翻訳阻害物質である。eIF4A の発現は、HTLV-1 感染 T 細胞株では高く、ヒップリスタノールの選択的な抗 ATL 効果を *in vitro* および *in vivo* で認めた。その作用機序として、IKK α 、IKK γ や JunB、JunD の翻訳阻害による NF- κ B と AP-1 の不活性化に加えて、carbonic anhydrase type II (CA II) の翻訳阻害が示唆された。CA 阻害剤による HTLV-1 感染 T 細胞株の増殖抑制効果も認めており、分子標的としての CA II の可能性についても検討している(Tsumuraya et al. Biochem Pharmacol. 2011;81:713-22)。また、原発性体腔液性リンパ腫(PEL)細胞に対する抗腫瘍効果も見出し、その作用機序を解析している。その他にデュアル PI3K-mTOR 阻害剤 BEZ235 が抗 ATL 効果や抗 BL 効果を示すことを明らかにし、現在、PI3K 阻害剤 BKM120 や mTOR 阻害剤 RAD001 との効果の比較や詳細な作用機構の解析を行っている。

オカダ酸は有毒渦鞭毛藻より産生される毒素であり、治療薬としての応用は不可能であるが、セリン/スレオニンホスファターゼ PP2A 阻害活性を有することから PP2A 阻害剤の ATL 治療への応用という観点からオカダ酸につ

いて検討した。オカダ酸は HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞に選択的毒性を示した。ホスファターゼ阻害作用により MAPK 活性や IKK 活性を増強したが、NF- κ B の DNA 結合を阻害し、細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現を抑制した。さらに、細胞周期停止タンパク質の発現を増強した。アポトーシスの誘導には、MST1-H2AX の活性化も関与していた。上記のオカダ酸の作用には ROS の誘導も関与しており、PP2A のノックダウンは HTLV-1 感染 T 細胞株の増殖を抑制した。以上の結果は、PP2A が ATL の新規治療標的であることを示唆している。

ATL の発症には長期の潜伏期間を要するため、発症予防も重要であるが、確立された方法はない。予防には経口の天然物質が適するという考えのもと、宮古島のタチアワユキセンダングサである宮古ビデンス・ピローサ (MMBP) の抗 ATL 活性について検証した。MMBP の熱水抽出物は *in vitro* および *in vivo* で強い抗 ATL 効果を認め、IKK β のリン酸化阻害や ROS の産生誘導による NF- κ B の不活化ならびに JunB, JunD の発現抑制による AP-1 の不活化がその作用機序であった (Nakama et al. *Int J Oncol.* 2011;38:1163-73)。天然物質としてはマグノリア (モクレンの類) の成分ホノキオール (FX) の抗 ATL 効果とその薬理作用も明らかにした (Ishikawa et al. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820:879-87)。その他、カロテノイドであるペリジニンやシホナキサンチンエステルに選択的な抗 ATL 効果を見出し、細胞生存シグナルに及ぼす影響を詳細に解析している。

また、ワカメやオキナワモズクより抽出したカロテノイドであるフコキサンチン (FX)、フコキサンチノール (FXOH:FX の消化管内での加水分解産物) の PEL 細胞株に対する効果を *in vitro* および *in vivo* で解析した。FX や FXOH は NF- κ B, AP-1, Akt の不活化により、細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現を抑制した。その結果、G1 期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。FX や FXOH により発現が抑制されたタンパク質は Hsp90 のクライアントタンパク質であり、プロテアソーム阻害剤は FXOH によるタンパク質の発現抑制を解除したことから、FX/FXOH は Hsp90 阻害作用があることが示唆された。PEL のマウスモデルで FX の効果を検証でき、予後不良の PEL の新規治療薬としての可能性を示すことができた (Yamamoto et al. *Cancer Lett.* 2011;300:225-34)。また、FX や FXOH の BL や HL に対する NF- κ B 不活化と抗腫瘍効果についても明らかにした (Tafuku et al. *Oncol Rep*, *in press*)。なお、前述したペリジニンやヒストン脱アセチル化酵素阻害剤にも抗 PEL 作用があることを見出しており、今後の解析を予定している。

4. 天然物質の抗ウイルス効果と抗腫瘍効果 (森, 玉城, 仲間, 木村)

MMBP の抗ウイルス活性を検討した。単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) および HSV-2 に対して MMBP は中和活性

を有し、プラーク形成抑制試験ではウイルスの吸着, 侵入, 複製過程を阻害した。またアシクロビルやホスホノ酢酸耐性 HSV 株にも効果を示した。マウス感染モデルで経口投与による皮膚病変の抑制効果も確認できた (特許出願中)。MMBP 抽出物に含有されるカフェ酸にも中和活性を認めた。MMBP はマウスマクロファージの iNOS 発現を NF- κ B 依存的に誘導し、抗ウイルス作用が報告されている NO 産生を増強したが、NO 産生誘導効果は抗 HSV 効果には関与しなかった (Nakama et al. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:413453)。興味あることに、MMBP は LPS 誘導性 iNOS 発現を逆に抑制することを見いだしており、この二機能性についても解析を進める予定である。後述するように、NO 産生はマウス肉腫細胞株 S180 に対する抗腫瘍効果に関与しており、MMBP の S180 に対する抗腫瘍効果についても検討を行う予定である。一方、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、有効であり、その作用機序について解析中である。今後は、MMBP 抽出物の分画による作用解析を行い、有効成分の同定も視野に入れている。

また、オキナワモズクより抽出したフコイダン (フコースを主成分とし、このフコースに硫酸基やウロン酸がついた多糖) の抗日本脳炎ウイルス (JEV) 作用についても検討した。フコイダンは JEV に対して弱い中和活性を有しており、この中和活性には硫酸基が重要であった。プラーク形成抑制試験やフォーカス形成抑制試験の結果、フコイダンの作用点は吸着過程が最も強く、侵入過程以降にも作用することが分かった。なお、この場合も硫酸基が重要であった。フコイダンには抗 HCV 活性をレプリコンシステムで認めており、HCV 感染者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一過性に認めた症例が存在した。IFN- α 誘導効果はなく、免疫学的機序を含めた生体内での作用機構について解析が待たれる (Mori et al. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2225-30)。

フコイダンの抗腫瘍効果についても検討しており、フコイダンはマウスマクロファージにおいて NF- κ B の活性化を介して iNOS 発現を誘導し、NO 産生を増強した。産生された NO はマウス肉腫細胞株 S180 に細胞周期停止やアポトーシスを誘導した。ヌードマウスに S180 を移植したモデルではフコイダン投与群で著明な腫瘍増殖抑制効果を観察した (Takeda et al. *Int J Oncol.* 2012;40:251-60)。なお、フコイダンの iNOS 誘導効果における硫酸基やウロン酸の関与について解析を行ったところ、ウロン酸の重要性を示唆する結果が得られた。一方、低分子化やナノ化の効果も検討したが、iNOS 誘導効果はむしろ減弱した。しかしながら、マウスにおける S180 の増殖抑制効果はナノ化フコイダンで増強しており、ナノ化による吸収効果を検討予定である。

アフリカ原産の帰化植物であるベニバナボロギクの熱水抽出物の S180 に対する抗腫瘍効果についても明らかにした。マクロファージから産生された NO が抗腫瘍効果

を發揮することや抽出物中に存在するイソクロゲン酸の関与を示した(Tomimori et al. BMC Complement Altern Med. 2012;12:78)。

5. *H. pylori* 研究(森)

H. pylori は胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃がんの原因細菌である。前述した発がんに関連すると思われる ATF3 やカベオリン-1 の発現が *H. pylori* 感染により胃上皮細胞に誘導されることを見出し、病原因子 *cag* PAI, CagA, VacA との関連や、発現制御機構ならびに機能の解析を行っている。

また、胃炎の発症機構の解析のため、胃上皮細胞と T 細胞における *H. pylori* 感染に対する細胞応答を *H. pylori* の病原因子とシグナル伝達経路の解析から検討している。IL-8 の発現誘導に関しては胃上皮細胞と T 細胞とは異なっており、現在、詳細なシグナル伝達経路の解析を行っている。また、CD4⁺T 細胞における *H. pylori* 感染による CD69 発現制御機構についても解析を行った。免疫組織染色を行い、*H. pylori* 陽性の慢性胃炎症例の胃粘膜組織においてリンパ球やマクロファージに CD69 の発現を検出した。*Cag* PAI 陽性 *H. pylori* や CagA の分泌に重要な *virD4* 欠失株は Jurkat 細胞株に CD69 の発現を誘導したが、*cag* PAI 欠失株は CD69 の発現を誘導できなかった。*H. pylori* は PBMC や CD4⁺T 細胞にも CD69 の発現を誘導した。*H. pylori* による CD69 遺伝子プロモーターの活性化は NF- κ B 依存性であり、プロモーター上の 2 つの NF- κ B 結合配列が重要であった。T 細胞における *cag* PAI 依存性の CD69 の発現誘導は *H. pylori* の感染の持続に関与している可能性が示唆された(Mori et al. World J Gastroenterol. 2011;17:3691-3699)。

6. *L. pneumophila* 研究(森)

L. pneumophila はエアロゾルの吸入によって肺胞内に到達し、肺胞マクロファージに貪食されるが、その殺菌機構を逃れて、細胞質内で増殖する。*L. pneumophila* を肺上皮細胞株に感染させると、マクロファージの走化性因子である MCP-1 の mRNA 発現や分泌が増強することを見出した。この増強作用は鞭毛の構成タンパク質の一つである flagellin 依存性であった。今後は MCP-1 遺伝子発現制御機構について flagellin からのシグナル伝達経路の解析を中心に研究を進めて行く予定である。

7. 骨肉腫研究(森, 木村, 六角)

a. 肺転移の分子機構

骨肉腫は骨原発性悪性腫瘍の中では最も発生頻度が高い。骨肉腫の好転移部位は肺であり、現在でも肺転移の有無が予後を大きく左右する。まず、ヒト骨肉腫細胞株 TE85 から樹立した肺高転移株 143B と肺低転移株 MNNG/HOS のマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、MNNG/HOS に比べて 143B では、MMP-1 の遺伝子発現が 100 倍以上増強していることが分

かった。MMP-1 は I 型コラーゲンを分解するコラゲナーゼ活性を有し、細胞の浸潤機構に関与する。したがって、骨肉腫の肺転移には、MMP-1 による骨肉腫細胞の浸潤、および肺への特異的転移機構の存在が示唆された。そこで本研究では、MMP-1 依存的な骨肉腫細胞の浸潤、および骨肉腫細胞における MMP-1 遺伝子発現の転写制御機構を解析した。143B の細胞浸潤は MMP-1 に依存しており、MMP-1 遺伝子の発現にはプロモーターに存在する AP-1 結合配列が重要であった。143B 細胞では AP-1 結合配列に c-Jun と Fra-1 がヘテロ二量体を形成しており、c-Jun/Fra-1 はリン酸化されていた。c-Jun/Fra-1 の上流キナーゼである JNK と ERK もリン酸化されており、各種阻害剤や c-Jun/Fra-1 のノックダウンの実験結果より、MAPK/AP-1/MMP-1 が肺高転移骨肉腫細胞の浸潤機構において重要な役割を果たしていることを明らかにした(Kimura et al. BiochimBiophysActa. 2011;1813:1543-53)。

b. 発症予防および治療薬の開発

カロテノイドである FX/FXOH, ペリジニン, β -カロテン, アスタキサンチンについて骨肉腫細胞株に対する細胞毒性を検討したところ、FX/FXOH とペリジニンに強い細胞生存率抑制効果を認めた。FXOH は G1 期での細胞周期停止とアポトーシスを誘導し、その機序は Akt の不活化による細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現抑制であった。MMP-1 の発現抑制や細胞浸潤・遊走の抑制効果も認め、マウスモデルにおける FX の肺転移抑制効果や腫瘍増殖抑制効果を検証した。Akt が治療標的となることが判明したため、デュアル PI3K-mTOR 阻害剤 BEZ235 の新規治療薬としての可能性の検討やフコイダンの抗骨肉腫効果についても解析を計画している。

8. 渡り鳥での新興感染症病原体に対する抗体反応性解析・評価(只野)

新大陸には存在しないとされていたウエストナイルウイルス(WNV)が、1999年にニューヨークに侵入したのを起点に、北米大陸では鳥類と蚊類の間で自然環を形成してしまい、中米を経て南米に分布域を拡大しつつある。これまで、マイルドであると認識され軽視される傾向のあった WNV の病原性であるが、北米大陸におけるアウトブレイクの経験から、WNV は鳥類に強い病原性を持ち、ヒトやウマに対しても脳炎などの重篤な症状をひきおこす公衆衛生学上重要な人獣共通かつ節足動物媒介性の病原ウイルスであることが再認識されるに至った。本ウイルスの日本への侵入は未だ確認されていないが、いったん侵入すれば北米同様に自然環が容易に形成され、定着してしまうことが危惧される。ウイルスの自然環で鳥類は重要な増幅動物であり、長距離を移動できる渡り鳥は侵淫地からのウイルスの運び屋となり得る。

日本に飛来してきた水鳥に WNV に対する抗体が検出されたという報告がある。しかし、調査された水鳥は蚊類が吸血活動しない冬期に捕獲されたもので、その陽性率

も極めて低かった。それに対して、蚊類が吸血活動する春から秋の時期に WNV 侵淫地から日本に飛来する渡り鳥、たとえばシギやチドリ類の WNV 感染状況を知ることが非常に重要である。また、北米における流行の経験から、鳥類における WNV 感染は種によって比較的マイルドな感染から致死的な感染まで様々であることが知られている。WNV が日本に侵入して自然環を形成してしまった場合、絶滅に瀕しているような希少鳥類に対する WNV の病原性を前もって知っておくことも重要である。

本研究では(a)日本に飛来するシギ・チドリ類を捕獲し、それらから得られる微量血液材料について、特異性と感度の点において優れている中和試験で抗体を測定し、捕獲された鳥類の WNV 感染状況を明らかにした。次に、(b)鳥類由来初代培養細胞における WNV 増殖について解析し、由来する鳥類個体に対するウイルスの病原性の指標となり得るか否かを検討した。

a. 渡り鳥(シギ・チドリ類)血液材料の中和試験

2009年から2011年の3年間の調査期間に北海道東部で捕獲されたシギ・チドリ類(2009年:152個体, 2010年:145個体, 2011年:110個体), 2010年に沖縄県に飛来したシギ・チドリ類77個体, 宮城県で2010年と2011年に捕獲されたオナガガモ(8および4個体), 北海道にて歩哨動物として飼育されたアイガモの検体が中和試験に供された。その結果, すべての検体に WNV 抗体は検出されず, 本実験で検討した渡り鳥によるウイルスの持ち込みの可能性は低いと考えられた。

b. 鳥類由来初代細胞の WNV 感受性試験

国立環境研究所から提供されたニワトリ, ハト, カラスおよびヤンバルクイナ由来細胞に WNV を接種・吸着させ, 経時的に培養上清を採取して培養液中に放出される子孫ウイルスの感染価を測定した。これまでの報告から, 他のフラビウイルスと比べて WNV の宿主域は極めて広く, 吸血性の蚊類さえ生息すれば持続可能であると思われた。本研究でもニワトリ, ハト, カラスに由来するそれぞれの初代培養細胞は WNV を効率的に増殖させ, ウイルス感染に耐過するニワトリと致死感染するカラスの間の違いを培養細胞レベルでクリアに再現することはできなかった。しかし, ヤンバルクイナに由来する細胞ではウイルスの増殖が, ほぼ制限されることが見出された。たとえば WNV が侵入してもヤンバルクイナは生き延びることができるのだろうか?そこで, 抽出精製した WNV 遺伝子を直接細胞内に導入する実験を試みたが, 結果は上記感染実験と同様に, 細胞内における増殖過程のいずれかが制限されると推察された。感染実験の結果を確認するために, 再度の実験を試みたところ, わずかに増殖可能なヴァリアントがウイルス材料中に存在することを見出した。現在, ヤンバルクイナ由来細胞で増殖可能なヴァリアントの遺伝子塩基配列の決定を急いでいる。

9. 日本脳炎ウイルス(JEV)の疫学的研究-感染, 侵入のリスク評価の一環として-(斉藤)

a. 生態学的検討

JEV は蚊媒介性フラビウイルスに属し, 近年, 分布域を拡大しているため, 新興・再興感染症の病原体として認識されている。JEV は蚊, 鳥類, 哺乳類での感染, 増殖が可能である人獣共通感染症であるため, 気候や経済活動を伴う環境要因が疾病の発生, 分布域, ウイルスの移動に大きく影響する。JEV により発症する日本脳炎には有効な治療薬はないため, サーベイランスによる現状把握や, リスク評価が大変重要である。

当講座では, 沖縄県の JEV の生態学的研究を長年に渡り行なっている。沖縄県を含む日本において, 媒介蚊の激減, 増幅動物であるブタの農場集約化, ワクチンの普及により, 日本脳炎の患者は激減した。特に沖縄県では, 日本脳炎の流行予測に用いられるブタの抗体保有率が, 2000年以降低下し, JEV の活動低下が強く示唆されていた。しかし, 2011年に13年ぶりに沖縄県での患者発生が報告され, JEV の生態変化の把握と, JEV 低活動状況下のリスク評価が沖縄県で求められている。そのため, ヒト, ブタ, 野生哺乳類, 鳥類, 蚊での調査を行ない, 生態解明と, それに基づくリスク評価を試みている。

2011年には, 沖縄県中北部在住の未就学児童189名の日本脳炎抗体保有状況と聞き取りによる疫学因子の検討を行った。ワクチン接種歴有群と無群での中和抗体の保有状況の顕著な差と, 抗原性の異なる JEV 株, 特にワクチン株と野生株に対する中和動態に差が見られた。また, 乳児における移行抗体を評価, 鑑別する方法が示された。ワクチン接種歴無群での抗体保有状況から, JEV の自然感染は低い, 存在していることが示されたため, さらに検討を加える予定である。本研究は国立感染症情報センターとの共同研究である。

b. 分子疫学的研究

当講座には長年に渡り, 沖縄島で分離した JEV の大変貴重な生物学的試料がある。現在, 多数の研究者により JEV の遺伝的検討が行なわれ, データの蓄積がある envelope タンパク質の全領域の遺伝子配列を決定し, 沖縄島の JEV の変遷, 国内外の JEV 株との分子系統上の位置関係を系統樹解析により検討している。1992年以前の検討した株全ては遺伝子型3型に属し, 2002年以降の株全ては遺伝子型1型に属していた。したがって, この間に外来性のウイルスが移入, 定着し, 沖縄島独自の分集団を形成していることが明らかになった。また, 1985年以降1992年までの株は沖縄島株に特有の分集団を形成したが, 同定点, 同日に分離された株の中で, 異なる分集団に属し, アジア株に近縁な株が存在することが確認された。JEV は RNA ウイルスであり, 進化速度が速く, また, 沖縄島が地理的に島嶼であるため, 沖縄島での解析は JEV の遺伝的多様性, 均一化を理解する手がかりになる可能性がある。また, ウイルスの移入, 移出経路, 頻度等を類推することにより, JEV を含むフラビウイルスのリスク評価も試みている。

B. 研究業績

著 書

- BI11001: Senba M, Mori N, Wada A. Outbreak control for emerging, and re-emerging infectious diseases, and challenge to threat of invisible transmission. In: Alvintzi P, Eder H, editors. Crisis Management. New York:Nova Science Publishers, 2011:159-186. (A)
- BI11002: Senba M, Mori N, Wada A. Oncogenesis of and the link between inflammation and cancer due to human papillomavirus (HPV) infection, and the forthcoming eradication for vaccination and the development of vaccine control strategies. In: Watanabe HS, editor. Horizons in Cancer Research. Volume 44. New York:Nova Science Publishers, 2011:85-115. (A)
- BI11003: Saito M, Ito T, Amano Y, Takara J, Nakata K, Tamanaha S, Osa Y, Yoshino T, Onuma M, Kuwana T, Ogura G, Tadano M, Endoh D, Asakawa M. Trials for risk assessment of Japanese encephalitis based on serologic surveys of wild animals. In: Růžek D, editor, Flavivirus Encephalitis. Rijeka:InTech Open Access Publisher, 2011:427-438. (A)
- BD11001: 森 直樹: トガウイルス科, フラビウイルス科. シンプル微生物学, 東 匡伸, 小熊恵二, 堀田博 (編), 314-320, 南江堂, 東京, 2011. (B)

原 著

- OI11001: Araya N, Takahashi K, Sato T, Nakamura T, Sawa C, Hasegawa D, Ando H, Aratani S, Yagishita N, Fujii R, Oka H, Nishioka K, Nakajima T, Mori N, Yamano Y. Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type 1-associated neurological disease. Antivir Ther 2011;16:89-98. (A)
- OI11002: Ishikawa C, Nakachi S, Senba M, Sugai M, Mori N. Activation of AID by human T-cell leukemia virus Tax oncoprotein and the possible role of its constitutive expression in ATL genesis. Carcinogenesis 2011;32:110-119. (A)
- OI11003: Yamamoto K, Ishikawa C, Katano H, Yasumoto T, Mori N. Fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol, induce apoptosis of primary effusion lymphomas. Cancer Lett 2011;300:225-234. (A)
- OI11004: Senba M, Buziba N, Mori N, Fujita S, Morimoto K, Wada A, Toriyama K. Human papillomavirus infection induces NF- κ B activation in cervical cancer: a comparison with penile cancer. Oncol Lett 2011;2:65-68. (A)
- OI11005: Fu J, Qu Z, Yan P, Ishikawa C, Aqeilan RI, Rabson AB, Xiao G. The tumor suppressor gene WWOX links the canonical and non-canonical NF- κ B pathways in HTLV-I Tax-mediated tumorigenesis. Blood 2011;117:1652-1661. (A)
- OI11006: Tsumuraya T, Ishikawa C, Machijima Y, Nakachi S, Senba M, Tanaka J, Mori N. Effects of hippuristanol, an inhibitor of eIF4A, on adult T-cell leukemia. Biochem Pharmacol 2011;81:713-722. (A)
- OI11007: Nakama S, Ishikawa C, Nakachi S, Mori N. Anti-adult T-cell leukemia effects of *Bidens pilosa*. Int J Oncol 2011;38:1163-1173. (A)
- OI11008: Hasegawa H, Yamada Y, Tsukasaki K, Mori N, Tsuruda K, Sasaki D, Usui T, Osaka A, Atogami S, Ishikawa C, Machijima Y, Sawada S, Hayashi T, Miyazaki Y, Kamihira S. LBH589, a deacetylase

inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway. *Leukemia* 2011;25:575-587.

- OI11009: Nakachi S, Nakazato T, Ishikawa C, Sawada S, Kimura R, Mann DA, Senba M, Masuzaki H, Mori N. (A)
Human T-cell leukemia virus type 1 Tax transactivates the *matrix metalloproteinase 7* gene via JunD/AP-1 signaling. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* 2011;1813:731-741.
- OI11010: Mori N, Ishikawa C, Senba M, Kimura M, Okano Y. Effects of AZD1152, a selective Aurora B kinase (A)
inhibitor, on Burkitt's and Hodgkin's lymphoma. *Biochem Pharmacol* 2011;81:1106-1115.
- OI11011: Mori N, Ishikawa C, Senba M. Induction of CD69 expression by *cagPAI*-positive-*Helicobacter* (A)
pylori infection. *World J Gastroenterol* 2011;17:3691-3699.
- OI11012: Senba M, Buziba N, Mori N, Morimoto K, Nakamura T. Increased prevalence of Kaposi's (A)
sarcoma-associated herpesvirus in the Kaposi sarcoma-endemic area of Western Kenya in 1981-2000. *Acta Virol* 2011;55:161-164.
- OI11013: Kimura R, Ishikawa C, Rokkaku T, Janknecht R, Mori N. Phosphorylated c-Jun and Fra-1 induce (A)
matrix metalloproteinase-1 and thereby regulate invasion activity of 143B osteosarcoma cells. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* 2011;1813:1543-1553.
- OI11014: Nakayama Y, Ishikawa C, Tamaki K, Senba M, Fujita J, Mori N. Interleukin-1 α produced by human (A)
T-cell leukemia virus type I-infected T cells induces ICAM-1 expression on lung epithelial cells. *J Med Microbiol* 2011;60:1750-1761.
- OD11001: 吉野智生, 遠藤大二, 大沼 学, 長 雄一, 斉藤美加, 桑名 貴, 浅川満彦: 北海道におけるアイガモ (B)
の寄生蠕虫類検査. *獣疫学会誌*, 15:106-109, 2011.

総 説

- RI11001: Senba M, Mori N. Pathogenesis of Kaposi sarcoma associated with human herpesvirus-8 infection. (A)
Cancer Res J 2011;4:101-128.

国際学会発表

- PI11001: Ishikawa C, Mori N. Activation of PKC δ in adult T-cell leukemia. IUMS 2011 Sapporo, XV
International Congress of Virology, Final Program 2011:113.
- PI11002: Saito M, Souk Aloun D, Phonsavath K, Phommasack B, Insisengmay S, Makino Y. Geographic
distribution of subclusters of Japanese Encephalitis virus genotype 1. IUMS 2011 Sapporo, XV
International Congress of Virology, Final Program 2011:161.

国内学会発表

- PD11001: 斉藤美加, 浜端宏英, 伊佐真之, 神谷 元, 砂川富正, 谷口清洲: 沖縄島在住未就学児の日本脳炎に
関する血清疫学的検討-ワクチン接種歴の有無と中和動態の差異. 2011 年度 第 52 回日本熱帯医学会
大会・第 26 回日本国際保健医療学会学術集会 合同大会 プログラム抄録集, 112, 2011.
- PD11002: Kimura R, Ishikawa C, Muta T, Mori N. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax transactivates
the NF- κ B-binding cofactor, I κ B- ζ gene. 第 34 回日本分子生物学会年会プログラム, 121, 262,
2011.

その他の刊行物

MD11001: 森 直樹: HTLV-1 の発がん機構における遺伝子編集酵素 AID の関与. 平成 21 年度 文部科学省 がん研究に係わる特定領域研究 研究報告集録, 131, 2011.

MD11002: 石川千恵: ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染による白血病発症機構の解明に基づく治療法の開発. 亜熱帯島嶼科学研究拠点を担う若手研究者育成プログラム, 31-32, 2011.

細菌学講座

A. 研究課題の概要

細菌学講座では病原細菌の感染の分子メカニズムとこれらの感染に対する宿主の応答機構を明らかにし、感染や発症の制御に必要な技術的基盤を構築するための新しい知見を取得することを目指している。病原細菌が惹き起こす疾患(感染の結果)は臨床上明らかな特徴が出るものが多くわかりやすいが、感染から発症までにいたる分子レベルでの機序は未だ不明な点が多いといえる。しかしながら、病原細菌学の最近の進展によって、グラム陰性細菌には特殊に分化した分泌装置が備わっており、これによって様々な作用を持つ機能性タンパク質(エフェクター)が宿主細胞へ注入され感染が進行するという概念が確立されてきた。これらエフェクターは単独で細胞に外側から作用させても何も起こらないが宿主細胞内へ直接注入させると細胞高次機能に直接介入していく。たとえば細胞骨格制御系に作用し細胞に貪食作用を誘導することによって細菌の細胞侵入を惹き起こす、あるいは遺伝子発現系に干渉して宿主の炎症性サイトカイン産生を抑制することによって宿主の防御システムを破綻させることが明らかになってきた。この類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

B. 研究業績

原 著

OI11001: Nakasone N, Toma C, Higa N, Koizumi Y, Ogura Y, Suzuki T. Detergents enhance EspB secretion (A) from *Escherichia coli* strains harboring the locus for the enterocyte effacement (LEE) gene. FEMS Microbiol Lett 2011;315:109-14.

OI11002: Toma C, Okura N, Takayama C, Suzuki T. Characteristic features of intracellular pathogenic (A) *Leptospira* in infected murine macrophages. Cell Microbiol 2011;13:1783-92.

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、サイトロバクター等)の粘膜上皮付着、侵入といったイベントの分子メカニズムの解明とそれに伴って惹き起こされる宿主上皮細胞の炎症誘導性反応の研究、また感染に対して最前線で戦うマクロファージや抗原提示を行う樹状細胞といった貪食細胞に対する病原細菌の攻撃・回避戦略や炎症誘導の機構を研究している。さらに、得られた知見をもとに腸管感染症マウスモデルの作成を行い、マウス及び各種遺伝子改変マウスを用いることによって、腸管感染症におけるサイトカインの誘導、病態形成における宿主応答のメカニズムの解明を行っている。その他に新しい動物感染モデルの作成や新規ワクチン開発も視野に入れて研究にとりこんでいる。

2. 人獣共通感染症の原因菌であるレプトスピラの研究

亜熱帯地域である沖縄では、げっ歯類が宿主となり、人に感染を起こすレプトスピラ感染症が全国に比べて高頻度で報告されている。レプトスピラは遺伝子操作が難しくその感染メカニズムや病原因子については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。

総 説

RD11001: 小泉由起子, 比嘉直美, 鈴木敏彦: インフラマソーム 細菌感染による NLRP3 および NLRC4 を介した (B) インフラマソーム活性化. 生体の科学, 62:182-187, 金原一郎記念医学医療振興財団, 2011.

国際学会発表

PI11001: Suzuki T. Bacterial infection and inflammasome activation mediated by NOD-like receptors. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress Symposium, Sapporo, Japan, September 6-10, 2011.

PI11002: Toma C, Koizumi Y, Okura N, Nakasone N, Higa N, Ogura Y, Takayama C, Suzuki T. *Leptospira interrogans* intracellular survival induces TRIF-dependent apoptosis in murine macrophages. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan, September 6-10, 2011.

A. 研究課題の概要

1. Ras 類縁分子 Rap2 を介する新規細胞内シグナル伝達経路の探索と解析

細胞内シグナル伝達経路の構成分子群は、分子間結合ドメインでネットワークを形成し多彩な細胞機能を時間的・空間的に制御する。私共は、分子間結合を手がかりに、未知の伝達経路と構成分子の機能を解明する探索研究を進めている。

癌遺伝子産物でもある低分子量 G 蛋白質 Ras は、代表的シグナル伝達分子として詳しく解析されている。Ras は標的分子との結合により下流にシグナルを伝達するが、標的分子 Raf は RBD と呼ばれる Ras 結合ドメインを持つ。一方、私共は数年前に Yeast Two-Hybrid (YTH) スクリーニングで線虫から Ras の新規標的 plc210/plc-1/ PLC-epsilon (PLCe) を見出し、ヒト PLCe も世界で最初に単離した。PLCe は RBD に似た立体構造の Ras 結合ドメイン (RAD) を持っていた。そこで私共は RAD を欠く遺伝子変異線虫を作成して、PLCe が実際に細胞内 Ca²⁺ を介する生体機能を制御することなどを示してきた [Kariya et al., *Dev Biol* 274, 201-10, 2004; Hiatt et al., *MBC* 20, 3888-95, 2009]。

Ras の類縁分子についても Rap1 をはじめとして機能解明が進んでいるが、Rap1 の標的結合領域は Ras と同一である。これに対し、機能不明であった Rap2 の標的結合領域はアミノ酸が 1 つ異なる (F39)。そこで私共は Rap2 結合分子を YTH やアフィニティー精製/質量分析で探索し、Rap2 の特異標的を複数同定し機能を解析してきた [Machida et al., *JBC* 279, 15711-4, 2004; Taira et al., *JBC* 279, 49488-96, 2004; Myagmar et al., *BBRC* 329, 1046-52, 2005; Nonaka et al., *BBRC* 377, 573-8, 2008]。このうち 3 つの類縁キナーゼ (NIK, TNIK, MINK) の Rap2 結合ドメインは、F39 を認識するが RBD や RAD を含まず、Ras と結合しない。この新規ドメインはヒトゲノム上 NIK, TNIK, MINK 以外に無く、私共は Rap2-effector-kinases (REK) 1-3 と呼ぶべきキナーゼ群を網羅したと考えている。線虫 YTH でも Rap2-REK 系を見出しており、進化を越えて保存された重要な系と考えているが、3 種の REK を持つのは哺乳動物のみで、機能の分担と重複が認められる。例えば海馬神経細胞で TNIK を足場とする Nedd4-1 により Rap2 がユビキチン化により不活化されると Rap2-REK 系全体が機能を失うが、TNIK を排除して Nedd4-1 による Rap2 の不活化を解除すると、TNIK が無くとも MINK により Rap2-REK 系が機能することを明らかにした [Kawabe et al., *Neuron* 65, 358-72, 2010]。

Ras が「MAP3K」である Raf を標的として「古典的」MAP キナーゼ ERK を制御するのに対し、Rap2 は「MAP4K」の REK を標的として「ストレス応答性」MAP キナーゼ JNK を制御する。これらの相違点のうち JNK の制御がよく引用されるが、私共は Rap2-REK 系の JNK 非依存的機能にも注目している。特に、TNIK による細胞形態と接着の制御や、TNIK, MINK による神経シナプス足場分子 TANC1 のリン酸化は JNK 非依存的機能と考えている。また、Rap2 が PLCe を活性化することが報告されているが、Rap2 は Ras の標的と結合出来ても活性化出来ないことが多く、PLCe は例外的な Rap2 標的かもしれない。最近では Rap2-REK 系による Wnt 経路の制御もあいついで報告されている。

一方、Rap2 は Ras と同様に C 末端が脂質修飾されるが、私共はパルミチン酸修飾を受けた Rap2 がリサイクリング小胞 (RE) と呼ばれる細胞内小胞に局在すること、この局在が細胞接着制御など TNIK の JNK 非依存的機能に必要であることを見いだした [Uechi et al., *BBRC* 378, 732-7, 2009]。RE は小胞輸送のセンターの一種として細胞膜やシナプスのシグナル伝達、細胞接着や運動など多彩な細胞機能の調節に関与するため、引きつづき解析を行っている。また、Rap2-REK 系に関与する分子群のコンディショナルノックアウト (cKO) マウスの作成も進めており、完成したものから解析を開始している。

2. 臨床講座等との研究交流

上記 Rap2-REK 系の機能解析のために確立したプロテオーム・トランスクリプトーム解析法を、緑内障 [Shinzato et al., *Ophthalmic Res* 39, 330-7, 2007; Miyara et al., *Jpn J Ophthalmol* 52 84-90, 2008]、皮膚扁平上皮癌 (cSCC)、皮膚リーシュマニア原虫症、子宮頸癌などに応用してきた。cSCC は表皮ケラチノサイトの形質転換に由来する。放置すると基底膜を超えて浸潤癌となり、転移を含む深刻な予後に結びつく例が少なくないが、形質転換ケラチノサイトの浸潤・転移機構の詳細は不明である。そこでマウスに移植しても転移能の低い「低転移株」と低転移株由来の「高転移株」をプロテオーム・トランスクリプトーム解析で比較したところ、高転移株のみで単層上皮ケラチンペア (Krt8/18) の異所性共発現が見出された。基底膜浸潤能を *in vitro* で評価すると高転移株のみが基底膜浸潤能を示したが、低転移株に Krt8/18 をレトロウイルスで共発現させると基底膜浸潤能を獲得した。また、cSCC 症例について免疫組織染色法で検討したところ、Krt8/18 の異所性共発現と基底膜浸潤との間に有意な相関が認められた [Yamashiro et al., *BBRC* 399, 365-72, 2010]。また、本学以外の施設についても、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, OIST) との交流も進めている (線虫、cKO マウス等のモデル生物についての大学院共同演習科目等)。

B. 研究業績

原 著

- OI11001: Kaneko S, Chen X, Lu P, Yao X, Wright TG, Rajurkar M, Kariya K, Mao J, Ip YT, Xu L: Smad inhibition by the Ste20 kinase Misshapen. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108, 11127–11132, 2011. (A)
- OI11002: Wang Q, Charych EI, Pulito VL, Lee JB, Graziane NM, Crozier RA, Revilla-Sanchez R, Kelly MP, Dunlop AJ, Murdoch H, Taylor N, Xie Y, Pausch M, Hayashi-Takagi A, Ishizuka K, Seshadri S, Bates B, Kariya K, Sawa A, Weinberg RJ, Moss SJ, Houslay MD, Yan Z, Brandon NJ: The psychiatric disease risk factors DISC1 and TNIK interact to regulate synapse composition and function. *Mol Psychiatry*, 16, 1006–1023, 2011. (A)
- OI11003: Huynh H, Zheng J, Umikawa M, Zhang C, Silvany R, Iizuka S, Holzenberger M, Zhang W, Zhang CC: IGF binding protein 2 supports the survival and cycling of hematopoietic stem cells. *Blood*, 118, 3236–3243, 2011. (A)
- OI11004: Zheng J, Umikawa M, Zhang S, Huynh H, Silvany R, Chen BP, Chen L, Zhang CC: Ex vivo expanded hematopoietic stem cells overcome the MHC barrier in allogeneic transplantation. *Cell Stem Cell*, 9, 119–130, 2011. (A)
- OI11005: Huynh H, Zheng J, Umikawa M, Silvany R, Xie XJ, Wu CJ, Holzenberger M, Wang Q, Zhang CC: Components of the hematopoietic compartments in tumor stroma and tumor-bearing mice. *PLoS One*, 25, e18054, 2011. (A)
- OI11006: Zheng J, Huynh H, Umikawa M, Silvany R, Zhang CC: Angiopoietin-like protein 3 supports the activity of hematopoietic stem cells in the bone marrow niche. *Blood*, 117, 470–479, 2011. (A)

A. 研究課題の概要

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

HERV はヒトゲノム中の約 8% を占めており、多くは変異や欠損により転写活性を失っているが、逆にウイルス粒子を作る能力を保持しているものも見出されている。また、これら配列が、進化の過程で宿主ゲノムに新規の機能を付与するという、重要な役割を果たしていることが明らかとなってきている。胎盤に発現する内在性レトロウイルス由来タンパク syncytin-1 はそのひとつであり、胎盤における細胞融合 (合胞体形成) に関与している。

これまで、我々は正常組織で発現している HERV の包括的な探索・解析を行い、胎盤で特異的に発現する HERV を 3 つ (HERV-Fb1, HERV-HML6c14, HERV-H7/F(XA34)) 同定した。胎盤は HERV 発現においても 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り、これら HERV の胎盤での何らかの役割 (機能) が期待された。

HERV-Fb1 に関しては、これまで報告のない新規の細胞融合抑制タンパクであることを明らかにした。現在、より詳細な機能解析を進めるとともに、胎盤の形成不全を伴うような各種疾患発症との関連を明らかにしようと考えている。HERV-HML6c14 はその転写産物が核内に局在する非常に興味深い胎盤性 HERV である。ノンコーディング RNA としての機能を推察しており、詳細な構造・機能解析を進めている。

1. 細胞融合抑制タンパク・Suppressyn の機能解析

我々は、胎盤での強い遺伝子発現を特徴とする HERV-Fb1 に着目し、そのタンパクの機能解析を行った。HERV-Fb1 の転写産物は、ウイルス配列のエンベロープ部位に由来するスプライス型の 2.7kb の遺伝子であり、ゲノム配列は 21 番染色体 (21q22.3) に座位する。また、この遺伝子はヒトといくつかの霊長類ゲノムのみが存在し、マウス、ラット、牛、など他のほ乳類にはその配列を見いだす事ができなかった。HERV 配列が霊長類の進化に寄与したと考えられる一事象であり、進化の面でも興味深い。さらに、このタンパクの発現と機能解析のため、特異的なポリ/モノクローナル抗体を作製し解析を進めた。ヒト絨毛細胞株由来の細胞を用いた発現解析から、細胞中に 14kDa の翻訳産物を確認し、また培養上清中にその存

在が確認されたことから分泌タンパクであることが明らかとなった。さらに、ヒトにおける胎盤組織内局在は、合胞体栄養膜細胞 (syncytiotrophoblast) または 絨毛外栄養膜細胞 (extravillous cytotrophoblast) に確認している。これら基礎的実験をもとに仮説をたて、いくつかの検証実験を行った結果、HERV-Fb1 タンパクは、細胞融合を抑制する細胞融合抑制タンパクであることが明らかになった。世界でこれまでに報告のない、細胞融合を抑制する初めてのタンパクであることから、このタンパクを Suppressyn と命名している。(現在投稿中)

Suppressyn は、胎盤組織でみられる合胞体形成に関与していることが示唆され、妊娠中の胎盤形成維持に重要な働きを持つと考えられる。さらに、その特徴的な機能から、胎盤の形成不全を伴う各種疾患への関与が示唆される。現在、Suppressyn タンパクの融合抑制メカニズムの詳細な解析を進めており、これら各種胎盤性疾患との関連を明らかにするため、患者解析を計画している。本研究解析は、ヒト胎盤の生理的機能だけにとどまらず、生物学全般においても学術的な価値が予想される。このタンパクに関する抗体並びに詳細な知識・解析法を有するのは世界中で本研究室のみであり、積極的な研究の推進、報告を行いたいと考えている。

2. 核局在型 HERV: HERV-HML6c14 の機能・構造解析

HERV-HML6c14 mRNA には全長型とスプライス型があり、培養細胞を用いた実験から全長型は核内に、スプライス型は主に細胞質に局在することが分かってきた。全長型における核内局在決定配列の同定を目的とし、その手始めにスプライス・コンセンサス配列の変異による非スプライスコンストラクトの作成を試みた。しかし、新規のドナーサイトまたはアクセプターサイトの出現により、16% 程度スプライス型を減少させることしかできなかった。現在は、5 種類の欠損型のコンストラクトおよびそこから作られる非スプライス型の転写物を検出できる各種プローブとの組み合わせにより、核内局在決定配列同定の作業を進めている。

内在性レトロウイルスの研究は、その解析の複雑さから非常に労力のかかる研究課題である。しかし、本講座がこれまで積み上げてきた研究成果がようやく具体的なものとなってきた。現在解析中のこれら胎盤性 HERV の生理的機能、各種疾患への関与が明らかになれば、疾患の治療法、診断法などの新しい側面への応用が可能になり、産婦人科領域のみならず医学全般への貢献は重要なものになると考える。

B. 研究業績

原 著

- OI11001: Ibane J, Schust D, Sugimoto J, Nagamatsu T, Greene S, Quayle A. Chlamydia trachomatis immune evasion via downregulation of MHC class I surface expression involves direct and indirect mechanisms. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 2011; 2011: 420905. (B)

国際学会発表

- PI11001: Danny Schust, Makiko Sugimoto, Jun Sugimoto. Identification of a potential receptor for suppressyn, a novel protein that inhibits trophoblast syncytialization. European Society of Human Reproduction & Embryology(ESHER). Stockholm 2011.
- PI11002: Jun Sugimoto, Angel A. Luciano, Nicholas Funderburg, Leila Jackson, Method Duchon, Helene Bernstein. Magnesium Sulfate Decreases Neonatal Pro-Inflammatory Cytokine Production Via Regulation of NF- κ B Activation: A Potential Mechanism for Neuroprotection. Pediatric academic societies and Asian society for pediatric research(PAS/ASPR). Denver 2011.
- PI11003: Jun Sugimoto, Angel A Luciano, Method Duchon, Nicholas Funderburg, Leila Jackson, Helene B Bernstein. Magnesium Decreases Neonatal Inflammatory Cytokine Production: A Potential Mechanism for Neuroprotection. Society for gynecologic investigation(SGI). Florida 2011.

国内学会発表

- PD11001: 杉本 潤, 吉田淑子, 岡部素典, 小池千加, 周 凱旋, 齋藤 滋, 林 篤志, 二階堂 敏雄: ヒト羊膜幹細胞の存在部位の検討. 第10回日本再生医療学会総会, 東京, 2011.
- PD11002: 竹田裕治, 小池千加, 吉田淑子, 岡部素典, 杉本 潤, 二階堂 敏雄: Oct-4 過剰発現による不死化ヒト羊膜上皮細胞のリプログラミング. 第10回日本再生医療学会総会, 東京, 2011.
- PD11003: 小池千加, 周 凱旋, 吉田淑子, 岡部素典, 杉本 潤, 齋藤 滋, 清野 透, 京 哲, 二階堂 敏雄: 不死化羊膜上皮細胞の樹立と解析. 第32回日本炎症・再生医学会, 京都, 2011.
- PD11004: 能登善弘, 吉田淑子, 小池千加, 岡部素典, 杉本 潤, 津野宏彰, 野口 誠, 二階堂 敏雄: 口腔扁平上皮癌細胞株における癌幹細胞の同定. 第32回日本炎症・再生医学会, 京都, 2011.

A. 研究課題の概要

1) 呼吸器感染症の病態・疫学・治療に関する研究

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。レジオネラ肺炎における肺胞上皮細胞障害の機序とその制御の重要性を報告した。自然免疫における肺胞上皮細胞の役割について検討をすすめている。

沖縄県における市中肺炎の疫学調査から、HTLV-1 感染が危険因子となることを示した。透析患者における結核の実態について検討報告した。現在、国際ワクチン研究所との共同研究による我が国における市中肺炎疫学調査を行っている。また、那覇市医師会などと連携し、亜熱帯におけるインフルエンザの疫学調査を継続的に実施している。また、種々の新規抗菌薬の有用性に関する臨床試験に参画している。

当科では全ての感染症において起炎菌の確定診断に注力しているが、特に呼吸器感染症の起病因原体診断のために multiplex PCR とマイクロチップ電気泳動装置を用いて各種細菌、ウイルス、非定型病原体などの検出をおこなっている。2012 年はヒト・メタニューモウイルスの大量集団感染事例を診断し、詳細が不明な同感染症の病態像を解析し報告した。

2) HIV 感染症に関する基礎的および臨床的研究

当院は都道府県単位で指定されているエイズ中核拠点病院としては西日本で最も多い 200 人強の患者の診療実績がある。診療では感染症教室として日和見感染症の診断に特に注力しており、臨床検査部および外科や病理部との連携で高い確定診断率を達成している。国内初の症例も数多く報告している。臨床研究では現在、HIV 領域で注目を集める HIV Associated Neurocognitive disorders の診断実績では国内トップであり、神経心理検査および画像検査、バイオマーカーをの観点から数多く報告しており、その成果は国内でも高く評価されている。ニューモシスチス肺炎における KL-6、 β D グルカンの血清マーカーの診断的意義も最初に報告した。基礎的研究では免疫再構築症候群の病態生理、MAC 症の進展機序を世界で初めて報告している。

3) 院内感染対策

感染対策室と共同して、インフルエンザ対策や種々の院内感染対策について、その有効性を検証している。インフルエンザでは予防内服の評価、百日咳では難しいとされる抗体診断法を論文報告した。またレジオネラの病院内環境汚染調査も定期的に論文報告している。

呼吸器グループ

呼吸器では感染症の他に、肺癌、びまん性肺疾患（間質性肺炎）、気管支喘息、COPD（慢性閉塞性肺疾患）等さまざまな疾患に関して診療、及び研究を行っている。

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 検体を用いての臨床に即した研究等を行ってきた。今後とも臨床研究、基礎研究ともにますます発展させていく予定である。

HTLV-1 関連肺疾患に関してはさらに症例数を重ね、詳細な検討を加えていく。家族性間質性肺炎に関しては東北大学、埼玉医大との共同研究 (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) を行っている。また” (生体) 肺移植” 可能な症例を早めに見出し、患者さんの QOL を高める。(これまでに 2 症例施行済み。) その他広く“びまん性肺疾患”に関する診療、教育、研究を行っているところである。

肺癌は年々増加しており、大学病院には常に肺癌患者が入院している。当グループでは、主に進行肺癌患者を担当しており、診断及びステージの決定を行った上で第二外科 (呼吸器外科)、放射線科、麻酔科、整形外科などの科と連携し、最善と考えられる治療を行っている。また、必要に応じて、地域の医療機関とも連携している。

抗癌剤は毒性が強いため、その使用にあたっては十分な経験を持つ医師のもとで適正に行うことが義務づけられている。最近、地方におけるがん治療成績の格差が問題となっており (実際はそのような格差は少ないと思われるが)、がん治療専門家の養成が課題となっている。将来的にはすべてのがん化学療法に精通した腫瘍内科医の養成を行うことになるが、当面は各臓器の専門家ががん診療に当たることになる。琉大病院は日本臨床腫瘍学会専門医制度認定施設であり、希望があれば臨床腫瘍学会専門医を取得できる体制を整えている。

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

糞線虫グループでは沖縄県における糞線虫の感染状況とヒト T 細胞向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) の関連を検討し、HTLV-1 感染者においては、非感染者と比較し、①有意に糞線虫感染率が高い、②血清 IgE 値、末梢血好酸球数が有意に低い、および③イベルメクチンによる駆虫率が有意に低いことを明らかにした。HTLV-1 感染時には Th2 型の免疫応答が低下することにより、糞線虫の駆除に重要である好酸球、および IgE の低下が引き起こされると考えられた。

このような糞線虫の疫学的検討に加え、糞線虫が寄生する十二指腸周囲の癌について検討を行い、糞線虫感染者においては非感染者と比較し 2.7 倍胆道癌に罹患するリスクがあることを明らかにした。

しかし、本来寄生虫はヒトと共存し生活するものであり、糞線虫に何らかの利点はないのであろうか。近年、自己免疫が関与した疾患は増加の一途にある。その原因として衛生環境がよくなることにより免疫状態に変化が起き自己免疫疾患、アレルギー疾患が起こるという「衛生仮説」が言われている。これまでに当グループでは肝臓における自己免疫性疾患(自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎)患者においては有意に糞線虫陽性率が低いこと、および自己免疫が関与していると推測されている炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)においても糞線虫陽性率が低い傾向にあることを明らかにしてきた。これらの結果は「衛生仮説」を支持するものである。

その他、重症および難治性糞線虫症の治療法を確立し、重症例の画像所見の解析などもこれまで行ってきた。今後は糞線虫感染時の免疫応答の性差に関し検討を行う予定である。

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

- BD11001: 知念 寛, 金城福則: シクロスポリン持続静注療法. 炎症性腸疾患を日常診療で診る, 日比紀文, 久松理一, 119-122, 羊土社, 東京, 2011. (B)
- BD11002: 藤田次郎: レスピラトリーキノロン系薬のメリットおよびデメリット. 改訂版 レスピラトリーキノロン系薬最前線, 渡辺 彰, 20-36, 株式会社ユニオンエース, 東京, 2011. (B)
- BD11003: 藤田次郎: 感染症 最近の動向. 今日の治療指針 2011, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 188-193, 医学書院, 東京, 2011. (B)
- BD11004: 金城福則: 腸チフス, パラチフス. 今日の治療指針 2011, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 202-203, 医学書院, 東京, 2011. (B)
- BD11005: 比嘉 太: デング熱, デング出血熱. 今日の治療指針 2011, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 210, 医学書院, 東京, 2011. (B)
- BD11006: 健山正男: レプトスピラ症(ワイル症候群). 今日の治療指針 2011, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 213-214, 医学書院, 東京, 2011. (B)
- BD11007: 外間 昭: 糞線虫症. 今日の治療指針 2011, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 257-258, 医学書院, 東京, 2011. (B)
- BD11008: 藤田次郎: 市中肺炎. 今日の治療指針 2011, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 279-281, 医学書院, 東京, 2011. (B)
- BD11009: 藤田次郎: インフルエンザウイルス感染による急性肺損傷(薬剤耐性を含む). Annual Review 呼吸器, 永井厚志, 巽 浩一郎, 桑野和善, 高橋和久, 97-105, 中外医学社, 東京, 2011. (B)
- BD11010: 藤田次郎: 非結核性抗酸菌症. 高齢者の肺炎, 松本慶蔵, 187-194, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2011. (B)
- BD11011: 藤田次郎: レジオネラ感染症. 感染症専門医テキスト 第 I 部解説編, 日本感染症学会, 980-984, 南江堂, 2011. (B)
- BD11012: 藤田次郎: 院内肺炎. 感染症専門医テキスト 第 I 部解説編, 日本感染症学会, 644-652, 南江堂, 2011. (B)
- BD11013: 健山正男: HTLV-1 感染症. 感染症専門医テキスト 第 I 部解説編, 日本感染症学会, 839-841, 南江堂, 2011. (B)
- BD11014: 藤田次郎: 原因菌判明時, どの抗菌薬を, どのように, いつまでつかうのか?. ガイドラインサポート ハンドブック 呼吸器感染症, 河野 茂, 205-211, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2011. (B)
- BD11015: 藤田次郎: ウィークリーマンション滞在中に発熱, 頭痛, 下痢, 呼吸困難を発症した肺病患者. 感染症専門医テキスト 第 II 部ケーススタディ編, 日本感染症学会, 218-233, 南江堂, 2011. (B)
- BD11016: 比嘉 太: 非定型肺炎の診断方法は?. ガイドラインサポート ハンドブック 呼吸器感染症, 河野 茂, 185-190, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2011. (B)
- BD11017: 藤田次郎: 肺炎・心不全で入院し, いったん軽快したものの入院後 18 日目に発熱, 膿性痰が出現し (B)

た 78 歳女性. 感染症専門医テキスト 第Ⅱ部ケーススタディ編, 日本感染症学会, 270-276, 南江堂, 2011.

- BD11018: 山城 剛: B型急性肝炎の最近の動向は?治療が必要な症例はどのようなものですか?. すべての内科医に役立つ肝疾患Q&A, 泉 並木, 黒崎雅之, 17-20, 羊土社, 2011. (B)
- BD11019: 山城 剛: 輸血によるウイルス性肝炎発症の動向はどうなっていますか?. すべての内科医に役立つ肝疾患Q&A, 泉 並木, 黒崎雅之, 101-104, 羊土社, 2011. (B)
- BD11020: 比嘉 太: レジオネラ. 小児感染症学, 291-295, 2011. (B)
- BD11021: 藤田次郎: 図表で見る肺炎. 新しい診断と治療のABC 肺炎, 藤田次郎, 最新医学社, 2011. (B)
- BD11022: 健山正男: De-escalation の昨今の話題. 新しい診断と治療のABC 肺炎, 藤田次郎, 171-173, 最新医学社, 2011. (B)
- BD11023: 比嘉 太: レジオネラ肺炎. 新しい診断と治療のABC 肺炎, 藤田次郎, 190-195, 最新医学社, 2011. (B)
- BD11024: 平田哲生: 寄生虫性肺炎. 新しい診断と治療のABC 肺炎, 藤田次郎, 205-207, 最新医学社, 2011. (B)
- BD11025: 金城 渚: PEG. 新しい診断と治療のABC 肺炎, 藤田次郎, 265-267, 最新医学社, 2011. (B)
- BD11026: 原永修作: 胸膜炎・膿胸. 新しい診断と治療のABC 肺炎, 藤田次郎, 248-251, 最新医学社, 2011. (B)
- BD11027: 比嘉 太: 重症肺炎の呼吸管理はいかにするべきか?(感染対策). 呼吸器感染症における不思議 50, 安本和正, 滝澤 始, 102-106, アトムス, 2011. (B)
- BD11028: 藤田次郎, 比嘉 太: レジオネラ(genus Legionella)カラー図表. 病原菌の今日的意味 改訂 4 版, 松本慶蔵, 116-119, 医薬ジャーナル社, 2011. (B)
- BD11029: 藤田次郎, 比嘉 太: レジオネラ(genus Legionella). 病原菌の今日的意味 改訂 4 版, 松本慶蔵, 647-671, 医薬ジャーナル社, 2011. (B)

原 著

- OI11001: Haroon A, Higa F, Hibiya K, Haranaga S, Yara S, Tateyama M, Fujita J. Organizing pneumonia pattern in the follow-up CT of *Legionella*-infected patients. J Infect Chemother 2011; 17: 493-498. (A)
- OI11002: Minematsu H, Hokama A, Makishi T, Arakaki K, Kinjo F, Fujita J. Colonoscopic findings and pathologic characteristics of *Strongyloides* colitis: a case series. Digestion 2011; 83: 320-324. (A)
- OI11003: Hibiya K, Tateyama M, Tasato D, Nakamura H, Atsumi E, Higa F, Tamai K, Fujita J. Mechanisms involved in the extension of pulmonary *Mycobacterium avium* infection from the pulmonary focus to the regional lymph nodes. Kekkaku 2011; 86: 1-8. (A)
- OI11004: Tamaki Y, Higa F, Tasato D, Nakamura H, Uechi K, Tamayose M, Haranaga S, Yara S, Tateyama M, Fujita J. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and alveolar hemorrhage in a pregnant woman with human T cell lymphotropic virus type-1 infection. Intern Med 2011; 50: 351-354. (A)
- OI11005: Abe S, Oda I, Shimazu T, Kinjo T, Tada K, Sakamoto T, Kusano C, Gotoda T. Depth-predicting (A)

score for differentiated early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2011; 14: 35-40.

- OI11006: Hibiya K, Tateyama M, Teruya H, Nakamura H, Tasato D, Kazumi Y, Hirayasu T, Tamaki Y, Haranaga S, Higa F, Maeda S, Fujita J. Immunopathological characteristics of immune reconstitution inflammatory syndrome caused by *Mycobacterium parascrofulaceum* infection in a patient with AIDS. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 262-270. (A)
- OI11007: Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, Watanabe A, Sato J, Hattori R, Koashi N, Terada M, Kozuki T, Maruo A, Morita K, Ogasawara K, Takahashi Y, Matsuda K, Nakanishi K, Sunakawa K, Takeuchi K, Fujimura S, Takeda H, Ikeda H, Sato N, Niitsuma K, Saito M, Koshiba S, Kaneko M, Miki M, Nakanowatari S, Takahashi H, Utagawa M, Nishiya H, Kawakami S, Aoki Y, Chonabayashi N, Sugiura H, Ichioka M, Goto H, Kurai D, Saraya T, Okazaki M, Yoshida K, Yoshida T, Tsukada H, Imai Y, Honma Y, Yamamoto T, Kawai A, Mikamo H, Takesue Y, Wada Y, Miyara T, Toda H, Mitsuno N, Fujikawa Y, Nakajima H, Kubo S, Ohta Y, Mikasa K, Kasahara K, Koizumi A, Sano R, Yagi S, Takaya M, Kurokawa Y, Kusano N, Mihara E, Nose M, Kuwabara M, Fujiue Y, Ishimaru T, Matsubara N, Kawasaki Y, Tokuyasu H, Masui K, Kido M, Ota T, Honda J, Kadota J, Hiramatsu K, Aoki Y, Nagasawa Z, Yanagihara K, Fujita J, Tateyama M, Totsuka K. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2008: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother*, 2011; 17: 510-523. (A)
- OI11008: Higa F, Akamine M, Furugen M, Hibiya K, Koide M, Tamayose M, Tamaki Y, Haranaga S, Arakaki N, Yara S, Tateyama M, Fujita J. Hepatocyte growth factor levels in *Legionella* pneumonia: A retrospective study. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 74. (A)
- OI11009: Sunagawa S, Fujita J, Higa F, Tateyama M, Haranaga S, Nakasone I, Yamane N, Uno T. Comparison of drug sensitivity and genotypes of clinically isolated strains of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* obtained from Okinawa Island, the Japanese main island and Hong Kong. *J Antibiot (Tokyo)* 2011; 64: 539-545. (A)
- OI11010: Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsushashi H, Watanabe H, Saitsu H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M. Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011; 41:564-571. (A)
- OI11011: Taura N, Fukushima N, Yastuhashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit* 2011; 17: PH7-11. (A)
- OI11012: Kanaji N, Bandoh S, Ishii T, Fujita J, Ishida T, Matsunaga T, Kubo A. Cytokeratins negatively regulate the invasive potential of lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 2011; 26: 763-768. (A)
- OI11013: Fujita J, Sunagawa S, Higa F, Tateyama M, Uno T. Comparison of critically ill patients between different outbreaks caused by pandemic H1N1 2009 influenza virus in Okinawa, Japan. *Influenza Other Respi Viruses* 2011; 5: e477-478. (A)
- OI11014: Furugen M, Sekine I, Tsuta K, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kubota K, Tamura T. Combination chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced thymic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1013-1016. (A)

- OI11015: Watanabe A, Tokue Y, Aoki N, Matsumoto T, Yanagihara K, Higa F, Tsuge H, Nagashima M, Matsuoka H, Sasagawa Y, Matsumoto M, Fujimaki K, Taguchi K, Ariyasu M, Yamamoto N, Kunii O, Shiba K. Criteria for safety evaluation of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 2011; 17: 139-147. (A)
- OI11016: Ihama Y, Hokama A, Iraha A, Kaida M, Kinjo F, Fujita J. Esophageal perforation by fish bone ingestion. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 921. (A)
- OI11017: Li H, Zhou Y, Fan F, Zhang Y, Li X, Yu H, Zhao L, Yi X, He G, Fujita J, Jiang D. Effect of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: retrospective study of 51 cases. *Intern Med* 2011; 50: 1663-1669. (A)
- OI11018: Hokama A, Kishimoto K, Kobashigawa C, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Kato S, Fujita J. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 157-161. (A)
- OI11019: Hokama A, Nakamura M, Kinjo F, Fujita J. The falciform ligament sign of pneumoperitoneum. *J Emerg Trauma Shock* 2011; 4: 440. (A)
- OI11020: Nakamura K, Ito A, Yara S, Haranaga S, Hibiya K, Hirayasu T, Sako Y, Fujita J. A Case of Pulmonary and hepatic cystic Echinococcosis of CE1 stage in a healthy Japanese female that was suspected to have been acquired during her Stay in the United Kingdom. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85: 456-459. (A)
- OI11021: Ayukawa Y, Murayama S, Tsuchiya N, Yara S, Fujita J. Estimation of pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary fibrosis by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Jpn J Radiol* 2011; 29: 563-569. (A)
- OI11022: Hoshino K, Shibata D, Miyagi T, Yamamoto Y, Arakaki S, Maeshiro T, Hokama A, Kinjo F, Takahashi K, Fujita J. Cytomegalovirus-associated gastric ulcers in a patient with dermatomyositis treated with steroid and cyclophosphamide pulse therapy. *Endoscopy* 2011; 43: E277-E278. (A)
- OI11023: Hibiya K, Furugen M, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Pigs as an experimental model for systemic *Mycobacterium avium* infectious disease. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2011; 34: 455-465. (A)
- OI11024: Mine Y, Higuchi W, Taira K, Nakasone I, Tateyama M, Yamamoto T, Uezato H, Takahashi K. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing severe furuncles and carbuncles in Japan. *J Dermatol* 2011; 38: 1167-1171. (A)
- OI11025: Hokama A, Arakaki S, Shibata D, Maeshiro T, Kinjo F, Fujita J. "Playboy Bunny" sign of congestive heart failure. *West J Emerg Med* 2011; 12: 433-434. (A)
- OI11026: Yamazato M, Ferreira AJ, Yamazato Y, Diez-Freire C, Yuan L, Gillies R, Raizada MK. Gene transfer of angiotensin-converting enzyme 2 in the nucleus tractus solitarius improves baroreceptor heart rate reflex in spontaneously hypertensive rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12: 456-461. (A)
- OI11027: Nakamura M, Kobashikawa K, Uchima N, Hirata T. Sarcomatoid peritoneal malignant mesothelioma. *Intern Med* 2011; 50: 2045. (A)
- OD11001: 金城福則: 島嶼沖縄県における胃・大腸がん検診の現状と今後の課題. 日本消化器がん検診学会 2011; 49: 205-217. (B)

- OD11002: 健山正男, 新里 敬, 原永修作, 比嘉 太, 那覇 唯, 仲村秀太, 田里大輔, 屋良さとみ, 小出道夫, 藤田次郎: A-DROP に基礎疾患と呼吸数を追加したシステムの 30 日死亡予測の検討. 日本呼吸器学会雑誌 別冊 2011; 49: 343-348. (B)
- OD11003: 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 仁木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 柳原克紀, 賀来満夫, 堀 誠治: 呼吸器感染症に対する levofloxacin 注射剤の臨床試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験). 日本化学療法学会雑誌 2011; 41: 564-571. (B)
- OD11004: 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 柳原克紀, 賀来満夫, 堀 誠治: 市中肺炎における levofloxacin 注射剤の ceftriaxone sodium を対象とした第Ⅲ相比較試験. 日本化学療法学会雑誌 2011; 32-45. (B)
- OD11005: 砂川智子, 比嘉 太, 神村武之, 宇野 司, 藤田次郎: 沖縄県における抗インフルエンザ薬の使用状況に関する市場調査とその要因に関するアンケート調査. 日本化学療法雑誌 2011; 59: 486-494. (B)

症 例 報 告

- CD11001: 平井 潤, 原永修作, 照屋宏充, 屋良さとみ, 比嘉 太, 藤田次郎: 治療経過中に再増悪を認めた腎移植後のニューモシスチス肺炎の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌 別冊, 49: 365-370, 2011. (B)
- CD11002: 田中照久, 伊佐勝憲, 崎間洋邦, 國場和仁, 仲地 耕, 石原 聡, 渡嘉敷 崇, 大屋祐輔: 発症時, 脳幹梗塞が疑われた片側性前方顎関節脱臼の 1 例. 沖縄医学会雑誌, 49: 19-20, 2011. (B)
- CD11003: 田里大輔, 健山正男, 稲嶺盛史, 日比谷 健司, 玉城 佑一郎, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉 太, 丸山総一, 藤田次郎: 結核性リンパ節炎と鑑別を要した高齢者 猫ひっかき病の 1 例. 日本内科学会雑誌, 100: 1969-1971, 2011. (B)
- CD11004: 砂川智子, 外間惟夫, 益崎裕章, 宇野 司: 夜間低血糖の評価と治療最適化に持続血糖モニターが有効であった症例. 月刊 薬事, 53: 156, 2011. (B)
- CD11005: 河崎啓祐, 小林広幸, 藤原晃一, 大久保 智恵, 米湊 健, 石橋英樹, 船田摩央, 青見賢明, 松本由華, 大城由美, 藤崎智明, 酒井勇二, 知念 寛, 金城福則, 淵上忠彦: 十二指腸 NBI 拡大観察とカプセル小腸内視鏡が有用であった Whipple 病の 1 例. 胃と腸, 46: 311-319, 2011. (B)

総 説

- RD11001: 田里大輔, 藤田次郎: 呼吸器感染症—市中肺炎①. レジデントノート, 12: 2269-2274, 2011. (C)
- RD11002: 藤田次郎: 院内肺炎を抗菌薬の選択. 化学療法の領域, 27: 161-170, 2011. (C)
- RD11003: 田里大輔, 藤田次郎: 呼吸器感染症—市中肺炎②. レジデントノート, 12: 2673-2679, 2011. (C)
- RD11004: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患 第 15 回. JIM, 21: 70-76, 2011. (C)
- RD11005: 仲本 学, 金城福則, 金城 徹, 小橋川ちはる, 金城 渚, 岸本一人, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: アメーバ以外の原虫, 寄生虫感染症. INTESTINE, 15: 77-80, 2011. (C)
- RD11006: 田里大輔, 藤田次郎: 呼吸器感染症—院内肺炎. レジデントノート, 12: 2838-2845, 2011. (C)
- RD11007: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患 第 16 回. JIM, 21: 232-239, 2011. (C)
- RD11008: 健山正男: 市中肺炎ガイドライン. 化学療法の領域, 27: 99-103, 2011. (C)

- RD11009: 田里大輔, 藤田次郎: 感染症診断 グラム染色の基本と実際②. レジデントノート, 13: 555-562, 2011. (C)
- RD11010: 原永修作: 肺炎球菌性肺炎の基礎的病態と臨床的問題. 医学のあゆみ, 237: 161-165, 2011. (C)
- RD11011: 前城達次: B型肝炎ウイルス感染をあらためて考える 「肝臓週間 (5/23~5/29)」に因んで. 沖縄医報, 47: 86-89, 2011. (C)
- RD11012: 比嘉 太: 糖尿病患者における感染症. 内科総合誌 Medical Practice 感染症診療実践ガイド, 28: 545-547, 2011. (C)
- RD11013: 比嘉 太: レジオネラ症. 内科総合誌 Medical Practice 感染症診療実践ガイド, 28: 291-295, 2011. (C)
- RD11014: 田里大輔, 藤田次郎: グラム染色の基本と実際③ -カテゴリーで理解する起炎菌の特徴-. レジデントノート, 13: 722-735, 2011. (C)
- RD11015: 藤田次郎, 松本 剛: 沖縄県喘息死 0, および喘息発作による救急受診 0 を目指して -第 4 報-. 沖縄医報, 47: 77-80, 2011. (C)
- RD11016: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患 第 17 回. JIM, 21: 426-433, 2011. (C)
- RD11017: 重藤えり子, 吉山 崇, 藤兼俊明, 藤井俊二, 斉藤武文, 佐藤和弘, 田野正夫, 露口一成, 小橋吉博, 藤田次郎, 尾形英雄, 永井英明, 御手洗聡: 薬剤耐性結核の医療に関する提言. 結核, 86: 523-528, 2011. (C)
- RD11018: 金城福則, 金城 徹, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 仲村将泉, 仲本 学, 金城 渚, 岸本一人, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 峯松秀樹: 糞線虫. 臨牀消化器内科, 26: 301-307, 2011. (C)
- RD11019: 藤田次郎: プライマリケア医のための抗菌薬マスター講座. 内科, 107: 1278, 2011. (C)
- RD11020: 藤田次郎: 抗菌薬治療. 呼吸, 30: 553-562, 2011. (C)
- RD11021: 田里大輔, 藤田次郎: 第 7 回尿路感染症 -単純? 複雑? それとも…?-. レジデントノート, 13: 1275-1285, 2011. (C)
- RD11022: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患第 18 回. JIM, 21: 610-617, 2011. (C)
- RD11023: 藤田次郎: 肺 MAC 症の診断と治療. 日本臨牀, 69: 1451-1457, 2011. (C)
- RD11024: 比嘉 太: 院内肺炎の診断と治療. レジデント, 4: 74-80, 2011. (C)
- RD11025: 藤田次郎: 咳が長引いたら. 季刊 Doctor's eye, 6: 24-27, 2011. (C)
- RD11026: 藤田次郎: 咳が長引いたら. 季刊 self doctor, 6: 24-27, 2011. (C)
- RD11027: 藤田次郎: 注射用ニューキノロン薬の新展開は臨床をどう変えていくか?. 感染と抗菌薬, 14: 225-234, 2011. (C)
- RD11028: 田里大輔, 藤田次郎: 第 8 回 腸管感染症. レジデントノート, 13: 1598-1605, 2011. (C)
- RD11029: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患 第 19 回. JIM, 21: 768-774, 2011. (C)

- RD11030: 藤田次郎: 咳を主訴とする呼吸器感染症の診断と治療. 日経メディカル, 6-8, 2011. (C)
- RD11031: 藤田次郎: 呼吸器の画像診断でどこまで分かるか. 呼吸, 30: 814-822, 2011. (C)
- RD11032: 藤田次郎: 市中肺炎 -外来治療の注意点と治療薬-. 化学療法の領域, 27: 40-45, 2011. (C)
- RD11033: 藤田次郎: 医療ツーリズムの功罪. 日医雑誌, 140: 1494-1495, 2011. (C)
- RD11034: 知念 寛, 藤田次郎: 旅行者下痢症に対するアプローチ. レジデント 下痢・便秘の診療, 4: 49-58, 2011. (C)
- RD11035: 藤田次郎: 咳治療におけるマクロライドの役割. 診療と新薬, 48: 3-10, 2011. (C)
- RD11036: 藤田次郎: 細菌性肺炎 (主に市中肺炎). Medicina, 48: 122-125, 2011. (C)
- RD11037: 田里大輔, 藤田次郎: 第9回 血流感染症 -疑って血培をとること!それが一番大事-. レジデントノート, 13: 2272-2280, 2011. (C)
- RD11038: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患第20回. JIM, 21: 952-959, 2011. (C)
- RD11039: 健山正男, 田里大輔, 仲村秀太, 仲里 愛, 狩俣洋介, 稲嶺盛史, 宮城一也, 仲松正司, 前城達次, 原永修作, 比嘉 太, 藤田次郎, 宮城京子, 前田さおり, 石川章子, 川満幸子: HIV 早期診断のポイント -沖縄県の現況を踏まえて-. 沖縄医報, 47: 65-71, 2011. (C)
- RD11040: 健山正男: HANDによりアドヒアランスが確立できない患者へのアプローチ -異常行動をどのように捉え, どう支援するか-. MY BODY AND MIND, 2011. (C)
- RD11041: 藤田次郎: かぜ症候群. 臨牀と研究, 88: 24-30, 2011. (C)
- RD11042: 金城 渚, 金城福則: 糞線虫症の上部消化管内視鏡所見. 消化器の臨床, 14: 623-624, 2011. (C)
- RD11043: 比嘉 太: 抗菌薬とワルファリン. Medical Practice, 28: 2233, 2011. (C)
- RD11044: 比嘉 太: 高齢者や腎障害患者の抗菌薬療法. 日本内科学雑誌, 100: 3551-3556, 2011. (C)

国内学会発表

- PD11001: 比嘉 太: 経皮肺穿刺による呼吸器感染症の起炎微生物の探索. 感染症学雑誌, 22. (C)
- PD11002: 原永修作, 平井 潤, 仲村秀太, 田里大輔, 照屋宏充, 仲村 究, 上地華代子, 古堅 誠, 玉城 佑一郎, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 悪性血管肉腫の肺病変の検討. 日呼吸器学会雑誌, 232. (C)
- PD11003: 伊良波 淳, 圓若修一, 星野訓一, 海田正俊, 新垣伸吾, 柴田大介, 金城 徹, 小橋川ちはる, 井濱康, 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: インフリキシマブ維持投与中に十二指腸サイトメガロウイルス腸炎を発症したクローン病の1例. 第97回日本消化器病学会総会プログラム及び抄録, 118. (C)
- PD11004: 海田正俊, 田端そうへい, 圓若修一, 星野訓一, 小橋川ちはる, 井濱 康, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 髄膜癌腫症に対し髄腔内化学療法が有効であった胃癌の1例. 第97回日本消化器病学会総会プログラム及び抄録, 436. (C)

- PD11005: 海田正俊, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 伊良波 淳, 金城 徹, 井濱 康, 小橋川ちはる, 知念 寛, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 半仁田慎一: 平成 21 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, 436.
- PD11006: 金城 徹, 海田正俊, 伊良波 淳, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 岸本一人, 前田企能, 川上裕子, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 半仁田慎一: 平成 21 年度沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について. 日本消化器がん検診学会雑誌, 444.
- PD11007: 砂川智子, 照屋宏充, 仲村秀太, 田里大輔, 日比谷 健司, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 当院における糖尿病合併肺結核における臨床像の検討. 結核, 3.
- PD11008: 青山 肇, 岡 和一郎, 高橋和成, 笹野幹雄, 伊志嶺 朝彦, 島袋善盛, 藤田次郎, 吉見直己, 末松直美: 前立腺癌に対する Maximum Androgen Blockade 療法施行中に発症した間質性肺炎の一部検例. 沖縄医学会雑誌, 48.
- PD11009: 圓若修一, 星野訓一, 海田正俊, 伊良波 淳, 小橋川ちはる, 仲本 学, 平田哲生, 外間 昭, 金城 渚, 金城福則, 藤田次郎: 胆管癌に合併した Trousseau 症候群の 1 例. 第 97 回日本消化器病学会九州支部例会 プログラム・抄録集, 169.
- PD11010: 宮里公也, 田端そうへい, 圓若修一, 星野訓一, 新垣伸吾, 柴田大介, 山城 剛, 前城達次, 金城福則, 藤田次郎, 佐久川 廣: 肺高血圧を呈した肝硬変症の 1 例. 第 97 回日本消化器病学会九州支部例会 プログラム・抄録集, 165.
- PD11011: 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 田中照久, 宮里公也, 藤田次郎, 金城福則, 佐久川 廣: MELD Score 高値の PBC に対して脳死肝移植を施行した一例. 第 97 回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集, 166.
- PD11012: 丸山和典, 普久原 朝史, 海田正俊, 屋嘉比 聖一, 松川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川 嘉泉, 内間庸文, 金城福則: 睪頭部仮性嚢胞内仮性動脈瘤に対し IVR 治療が有効であった 1 症例. 第 97 回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集, 171.
- PD11013: 渡辺 丞, 普久原 朝史, 海田正俊, 屋嘉比 聖一, 松川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川 嘉泉, 内間庸文, 金城福則: カルシウム、マグネシウム投与により改善を認めたオキサリプラチンによる歩行障害の 1 例. 第 97 回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集, 182.
- PD11014: 渡慶次 賀博, 原永修作, 仲村 究, 仲村秀太, 田里大輔, 照屋宏充, 上地 華代子, 玉城 佑一郎, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 迅速インフルエンザ抗原陰性であった重症インフルエンザ肺炎の 2 症例. 第 66 回日本呼吸器学会九州支部 春季学術講演会 プログラム・講演抄録, 80.
- PD11015: 稲嶺盛史, 原永修作, 照屋宏充, 仲村秀太, 田里大輔, 仲村 究, 上地 華代子, 玉城 佑一郎, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: マイコプラズマとブドウ球菌肺炎を合併した慢性肉芽腫の 1 例. 第 66 回日本呼吸器学会九州支部 春季学術講演会 プログラム・講演抄録, 84.
- PD11016: 春籐裕樹, 宮城一也, 山内桃子, 藤田次郎: インフリキシマブ投与中のニューモシチス肺炎に対し非侵襲的陽圧換気治療が有用であった 2 症例. 第 66 回日本呼吸器学会九州支部 春季学術講演会 プログラム・講演抄録, 85.
- PD11017: 仲松正司, 大湾勤子, 夾田善彦, 藤田次郎, 武村民子: 検診で発見された Multicentric Castleman's Disease (MCD) の一例. 第 66 回日本呼吸器学会九州支部 春季学術講演会 プログラム・講演抄録, 70.

- PD11018: 田中照久, 平田哲生, 岸本一人, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 糞線虫症患者における血清 IgE 値の性差に関する検討. 第 80 回日本寄生虫学会大会 プログラム・抄録集, 28.
- PD11019: 前城達次, 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 柴田大介, 城間丈二, 仲吉朝邦, 佐久川 廣: 沖縄県におけるアルコール性肝細胞癌の実態と特徴. 第 47 回日本肝癌研究会 プログラム, 86.
- PD11020: 古堅 誠, 上地華代子, 稲嶺盛史, 平井 潤, 渡慶次賀博, 田里大輔, 狩俣洋介, 照屋宏充, 玉寄真紀, 仲松正司, 宮城一也, 熱海恵理子, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 巨大肺腫瘍影を呈し発見された線維肉腫の 1 例. 第 51 回日本肺癌学会 九州支部学術講演会 プログラム, 62.
- PD11021: 金城 徹, 星野訓一, 圓若修一, 海田正俊, 伊良波 淳, 新垣伸吾, 柴田大介, 小橋川ちはる, 知念寛, 井濱 康, 岸本一人, 前城達次, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎, 田村次郎: 腸結核萎縮癒痕帯に生じた大腸腺腫の一例. 第 81 回 日本消化器内視鏡学会総会プログラム, 0-94.
- PD11022: 井濱 康, 圓若修一, 星野訓一, 海田正俊, 伊良波 淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 柴田大介, 小橋川ちはる, 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: 当院における小腸カプセル内視鏡の前処置法の比較. 第 81 回 日本消化器内視鏡学会総会プログラム, 0-568.
- PD11023: 井濱 康, 星野訓一, 圓若修一, 海田正俊, 伊良波 淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 柴田大介, 小橋川ちはる, 知念 寛, 岩下秀彦, 岸本一人, 前城達次, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 4 年間での大腸癌の細胞増殖マーカーの経時的変化. 第 81 回 日本消化器内視鏡学会総会プログラム, 0-115.
- PD11024: 田中健児, 高良朝敏, 仲吉朝史, 金城 渚, 金城福則: ABCD 検診結果と背景胃粘膜の検討. 第 41 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, 17.
- PD11025: 高木 亮, 田中照久, 田端そうへい, 星野訓一, 大平哲也, 伊良波 淳, 小橋川ちはる, 武嶋恵理子, 井濱 康, 知念 寛, 前田企能, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 宮里公也, 柴田大介, 大城武春, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 半仁田 慎一: 平成 22 年度胃がん検診成績について. 第 41 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, 20.
- PD11026: 大城武春, 柴田大介, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 高木 亮, 伊良波 淳, 大平哲也, 星野訓一, 井濱 康, 小橋川ちはる, 知念 寛, 岸本一人, 前田企能, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 半仁田 慎一: 平成 22 年度の沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について. 第 41 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, 23.
- PD11027: 伊波義一, 大湾知子: 沖縄県那覇地区におけるインフルエンザ分析と当院で経験した新型インフルエンザの集団発生状況. 第 11 回 日本感染看護学会学術集会 講演集,
- PD11028: 狩俣洋介, 健山正男, 照屋宏充, 田里大輔, 平井 潤, 仲村秀太, 宮城一也, 原永修作, 比嘉 太, 藤田次郎: Ga シンチ検査で cold spot をきたした Mycobacterium avium 培養陽性の後縦隔腫瘍の 1 例. 第 81 回 日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・講演抄録, 138.
- PD11029: 小出道夫, 比嘉 太, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: miq sequence 法を用いたレジオネラ菌株の型別. 第 81 回 日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・講演抄録, 152.
- PD11030: 比嘉 太, 健山正男, 原永修作, 宮城一也, 田里大輔, 仲村秀太, 伊波義一, 仲松正司, 藤田次郎: MRSA の VCM 感受性に関する臨床的検討. 第 81 回 日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラ

- PD11031: 伊波義一, 比嘉 太, 仲松正司, 田里大輔, 照屋宏充, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 沖縄県におけるインフルエンザ抗原検査サーベイランス: 2007年~2011年. 第81回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・講演抄録, 39.
- PD11032: 小橋川ちはる, 田中照久, 宮里公也, 田端そうへい, 大平哲也, 海田正俊, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 髄膜癌腫症を呈した胃癌の3例. 第53回日本消化器病学会大会抄録集, A820.
- PD11033: 圓若修一, 田端そうへい, 星野訓一, 海田正俊, 伊良波 淳, 新垣伸吾, 柴田大介, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 豊見山良作, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 多発性骨髄腫に続発し非典型的内視鏡所見を呈したAL型アミロイドーシスの1例. 第82回日本消化器内視鏡学会総会 プログラム, 2723.
- PD11034: 伊良波 淳, 宮里公也, 田中照久, 大平哲也, 海田正俊, 新垣伸吾, 柴田大介, 金城 徹, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 小橋川 嘉泉, 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: 内視鏡的膵管ドレナージ術が有効であった潰瘍性大腸炎合併膵炎の1例. 第82回日本消化器内視鏡学会総会 プログラム, 2686.
- PD11035: 知念隆之, 崎原正基, 笹野なつき, 石原健二, 石原 淳, 座覇 修, 石原昌清, 金城福則: 診断的治療にESDが有用であった胃IFPの1例. 第82回日本消化器内視鏡学会総会 プログラム, 2627.
- PD11036: 石原健二, 笹野なつき, 崎原正基, 知念隆之, 石原 淳, 座覇 修, 石原正清, 末松直美, 中村 献, 金城福則: 発症前後の内視鏡的、病理組織学的変化を検討し得たCronkhite-Canada症候群の1例. 第82回日本消化器内視鏡学会総会 プログラム, 2645.
- PD11037: 小出道夫: rep-PCR法とmip sequence法を用いたレジオネラ菌株の型別. 第70回日本公衆衛生学会総会抄録集, 388.
- PD11038: 上 若生, 原永修作, 平井 潤, 稲嶺盛史, 渡慶次賀博, 田里大輔, 狩俣洋介, 上地華代子, 玉寄真紀, 仲松正司, 宮城一也, 古堅 誠, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 胸郭変形が発症に関与したと思われる若年発症の肺MAC症の2例. 第67回日本呼吸器学会・日本結核病学会プログラム・講演抄録, 162.
- PD11039: 藤田 茜, 原永修作, 渡慶次賀博, 平井 潤, 稲嶺盛史, 狩俣洋介, 田里大輔, 上地華代子, 仲松正司, 玉寄真紀, 宮城一也, 古堅 誠, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: インフルエンザ肺炎後の巨大ブラに対する気管支内視鏡下嚢胞ドレナージ術. 第67回日本呼吸器学会・日本結核病学会 プログラム・講演抄録, 132.
- PD11040: 伊良波 淳, 金城 徹, 知念 寛, 岸本一人, 外間 昭, 金城 渚, 金城福則: 潰瘍性大腸炎発症30年で膵癌を合併した1例. 第36回日本大腸肛門病学会九州地方会・第27回九州ストーマリハビリテーション研究会抄録集,
- PD11041: 金城 渚: 当科におけるPRGの臨床的検討-関連施設との比較、胃瘻増設に伴う合併症について. 第7回沖縄県胃瘻研究会プログラム,
- PD11042: 田中照久, 小橋川ちはる, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: カルシトニン産生膵神経内分泌腫瘍の1例. 第98回日本消化器病学会九州支部例会・第98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, 208.
- PD11043: 知念 寛, 伊良波 淳, 与那城 拓巳, 金城福則: オキナワモズク由来フコイダンの腸管上皮保護作

用. 第 98 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 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, 104.

PD11044: 大平哲也, 岸本一人, 伊良波 淳, 金城 徹, 知念 寛, 金城福則: 潰瘍性大腸炎治療中に発症した急性型特発性血小板減少性紫斑病の一例. 第 98 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 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, 215.

PD11045: 與儀竜治, 加藤功大, 眞喜志知子, 坂座真博明, 峯松秀樹, 石原裕史, 大城拓巳, 羽根田 賢一, 金城福則: 消化管狭窄をきたした高齢者好酸球性胃腸炎の一例. 第 98 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 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, 131.

PD11046: 田端そうへい, 橋岡寛恵, 上 若生, 伊良波 淳, 武嶋 恵理子, 知念 寛, 岸本一人, 外間 昭, 金城 渚, 金城福則, 藤田次郎: 蛋白漏出性胃腸症を契機に発症した SLE の一例. 第 98 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 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, 211.

PD11047: 田村次郎, 城間丈二, 折田 均, 宮城 純, 佐久川 廣, 金城福則, 藤田次郎: 閉塞性黄疸で発症した肝細胞癌の一部検例. 第 98 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 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, 150.

PD11048: 大城武春, 星野訓一, 田中照久, 柴田大介, 前城達次, 金城福則, 藤田次郎, 本部卓也, 金城 徹, 篠浦 丞: リンパ球幼若化試験にてハーブ茶(ボルトジンユ)が原因と診断した薬物性肝障害の一例. 第 98 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 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, 146.

PD11049: クリステンセンめぐみ, 砂川 隆, 當間 智, 東新川実和, 大城 勝, 金城福則, 藤田次郎: DIC および脳出血を合併した区域性潰瘍性大腸炎の 1 例. 第 98 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集, 135.

PD11050: 稲嶺盛史: 小細胞癌の治療経過中に急速に増悪した肺結核症の 1 例. 第 67 回日本呼吸器学会・日本結核病学会 プログラム・講演抄録, 33.

PD11051: 古堅 誠, 照屋宏充, 仲村 究, 上地 華代子, 稲嶺盛史, 平井 潤, 渡慶次 賀博, 田里大輔, 狩俣洋介, 玉寄真紀, 仲松正司, 宮城一也, 熱海恵理子, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 化学療法が有効であった癌性胸水(原発不明)随伴ネフローゼ症候群の一例. 第 67 回日本呼吸器学会・日本結核病学会 プログラム・講演抄録, 131.

PD11052: 比嘉 太, 砂川智子, 宮城一也, 田里大輔, 仲村秀太, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 琉球大学附属病院における metromidazole の使用状況. 第 59 回日本化学療法学会西日本支部総会 2011 年プログラム・講演抄録集,

PD11053: 砂川智子, 比嘉 太, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 沖縄県における抗インフルエンザ薬の使用状況に関する市場調査とその要因に関するアンケート調査. 第 59 回日本化学療法学会西日本支部総会 2011 年プログラム・講演抄録集, 214.

PD11054: 砂川智子, 比嘉 太, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 抗インフルエンザ薬予防内服の意義. 59 回日本化学療法学会西日本支部総会 2011 年プログラム・講演抄録集, 214.

PD11055: 原永修作, 平井 潤, 田里大輔, 狩俣洋介, 宮城一也, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 沖縄県における重症 H1N1 インフルエンザ症例の検証. 第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 59 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・講演抄録集, 213.

PD11056: 平井 潤, 原永修作, 狩俣洋介, 田里大輔, 宮城一也, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 器質化肺炎

治療中に無症状の段階で早期診断しえた気管支侵襲性肺アスペルギルス症の1例. 第54回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第59回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・講演抄録集, 206.

- PD11057: 野里栄治, 佐村博範, 徳嶺章夫, 金城福則, 外間 昭, 西巻 正: 手術を施行した慢性特発性大腸偽性閉塞症の1例. 第66回日本大腸肛門病学会学術集会 プログラム, 791.
- PD11058: 仲里 愛, 富永大介, 田里大輔, 宮城京子, 前田サオリ, 仲村秀太, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: HIV関連神経認知障害 (HAND) の神経心理学的評価. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 プログラム・抄録集, 427.
- PD11059: 田里大輔, 健山正男, 仲里 愛, 宮城京子, 前田サオリ, 仲村秀太, 原永修作, 比嘉 太, 富永大介, 藤田次郎: 神経心理学検査にて早期に HIV 関連神経認知障害 (HAND) を捉えることができた急性 HIV 感染症の2例. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 プログラム・抄録集, 427.
- PD11060: 前城達次, 大城武春, 佐久川 廣: 沖縄県におけるB型急性肝炎に関する検討. 第39回 日本肝臓学会西部会講演要旨, A373.
- PD11061: 明石麻里, 普久原 朝史, 海田正俊, 屋嘉比聖一, 小橋川嘉泉, 内間庸文, 土屋 奈々絵, 宜保慎司: 後上脘十二指腸動脈瘤破裂に対してコイル塞栓術が有用であった1例. 沖縄県医学会雑誌, 121.
- PD11062: 石橋興介, 當間 智, クリステンセンめぐみ, 東新川 実和, 大城 勝, 砂川 隆, 金城福則, 藤田次郎: 全身転移を来したBarret 腺癌の一例. 沖縄県医学会雑誌, 122.
- PD11063: 潮平 淳, 普久原 朝史, 海田正俊, 屋嘉比 聖一, 松川しのぶ, 末吉 幸, 小橋川 嘉泉, 仲村将泉, 内間庸文: 好酸球性腸炎の1例. 沖縄県医学会雑誌, 123.
- PD11064: 金澤孝祐, 普久原 朝史, 海田正俊, 屋嘉比 聖一, 松川しのぶ, 仲村将泉, 小橋川 嘉泉, 末吉 幸, 内間庸文, 新里 誠一郎, 足立源樹: 止血目的の放射線療法が有効であった横行結腸癌術後腹膜転移巣のあった空腸浸潤の1例. 沖縄県医学会雑誌, 124.
- PD11065: 陣内駿一, 吉村美優, 笹野なつき, 崎原正基, 石原健二, 知念隆之, 石原 淳, 座覇 修, 石原昌清, 金城福則: ダブルバルーン内視鏡による治療が有用であった術後再建腸管を有する胆道結石の2例. 沖縄県医学会雑誌, 125.
- PD11066: 富里孔太, 佐久川 廣, 田村次郎, 城間丈二, 折田 均, 宮城 純: 活動性慢性肝炎を伴ったNASHの1例. 沖縄県医学会雑誌, 128.
- PD11067: 玉城 祐一郎, 金城 讓, 宮里 賢, 仲地紀哉, 豊見山 良作, 島尻博人: 当院で経験したアメーバ性肝膿瘍の2例. 沖縄県医学会雑誌, 129.

その他の刊行物

- MD11001: 玉寄真紀: 2011年を迎えて. 沖縄医報, 47: 99-100, 2011.
- MD11002: 玉寄真紀: 第4回沖縄県女性医師フォーラム報告. 沖縄医報, 47: 30-41, 2011.
- MD11003: 藤田次郎: アウトブレイクが発生する・しない病院. Japan Medicine Monthly: 20, 2011.
- MD11004: 比嘉 太: 2011年 世界保健デー(4/7)によせて. 沖縄県医師会報, 47: 102-103, 2011.
- MD11005: 健山正男, 宮川桂子, 仲村秀太, 田里大輔, 日比谷 健司, 原永修作, 比嘉 太, 藤田次郎, 宮城京

子, 仲宗根 正, 椎木創一, 仲程ひろみ, nankr, 嘉数 光一郎, 塩野徳史: 沖縄地域における男性同士間の HIV 感染予防介入研究-沖縄県の男性同性愛者の HIV 検査受検率向上のための調査-. 厚生労働科学研究費助成金 エイズ対策研究事業 (総合研究報告書) : 84-95, 2011.

MD11006: 山内桃子: 誤嚥性肺炎. 沖縄タイムス : 2011.

MD11007: 健山正男, 仲村秀太, 日比谷 健司, 前城達次, 原永修作, 比嘉 太, 藤田次郎, 木佐貫 京子, 宮城綾乃, 名護珠美, 又吉 拓, 山根誠久, 宮城京子: 沖縄における薬剤耐性 HIV の動向調査研究. 国内で流行する HIV 遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究: 100-102, 2011.

MD11008: 前城達次, 佐久川 廣: B 型急性肝炎の現況 ; 沖縄における発生状況. B 型肝炎ジェノタイプ A 型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究 (研究分担報告書) : 67-69, 2011.

MD11009: 藤田次郎: 縄文土器と弥生土器. 沖縄医報, 47: 93-96, 2011.

MD11010: 藤田次郎: 沖縄のインフルエンザ. 沖縄県医師会史 2 祖国復帰から新会館建設まで: 69, 2011.

MD11011: 金城福則: 大腸がん. 沖縄県医師会史 2 祖国復帰から新会館建設まで: 96, 2011.

MD11012: 健山正男: 沖縄県における HIV 診療の軌跡. 沖縄県医師会史 2 祖国復帰から新会館建設まで: 132, 2011.

MD11013: 金城 渚: 胃がん. 沖縄県医師会史 2 祖国復帰から新会館建設まで: 95, 2011.

MD11014: 金城福則, 知念 寛: 琉球大学医学部附属病院での IBD 治療. CCJPN, 63: 8-9, 2011.

MD11015: 健山正男: 抗 HIV 治療における認知障害の位置づけ 監修者コメント. 2011.

MD11016: 藤田次郎: 感染症 Emergency. 内科, 108: 860, 2011.

A. 研究課題の概要

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

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

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支援人材の育成

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。

3. 糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究、ランダム化臨床試験の計画作成(厚生労働省科学研究費補助金による研究、主任研究者 植田真一郎)

糖尿病合併CHD患者が増加し、日本人でも積極的なリスク管理が必要である。ハイリスクCHD患者における積極的脂質低下、降圧療法は、欧米では標準とされているが、本邦では一部適応外で、我々の調査の結果、専門医の間にも十分に浸透していないことが判明した。積極的治療の妥当性を問うRCTと、より広い範囲の患者に適用できる、真のeffectivenessを証明する観察研究が必要である。沖縄県基幹病院、県外の共同研究施設において

心臓カテーテル検査の結果から、糖尿病合併冠動脈疾患患者の治療状況に関するデータベースを作成し、その結果をふまえてコホート研究とハイリスク患者におけるランダム化臨床試験の研究計画を作成した。現在コホート研究は約3500例の症例を登録、ランダム化比較試験は2011年開始した。

4. 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。

5. がん臨床試験の支援

CRCを派遣し、臨床研究支援センターとしてJCOG、JGOGなど医師主導型のがん臨床試験を支援している。JGOGなどが主催するCRCセミナー等に積極的に派遣し、がん研究支援人材の育成に務めている

6. 医師における臨床研究のトレーニングプログラム提供(専門研修センターと共催)

初学者を対象とし、プライマリケア領域の研究に焦点をあてた春の慈恵医大との合同ワークショップ、デザイン、解析などの実践的な能力を涵養しようとする夏のワークショップ、「実際の研究をサポートするフォローアップワークショップ」を実施している。

7. 遊離脂肪酸による炎症反応亢進メカニズムの解明

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

近年、炎症、免疫のシグナル伝達に重要な役割を担っているToll-like receptor 4(TLR4)が活性化する際、

細胞膜の非カベオラ／ラフトからカベオラ／ラフトに集積し、下流（NFκB）へシグナルを伝達していることが報告されている。TLR4 は血管内皮にも存在し、血管の炎症、動脈硬化への進展に深く関与していると考えられる。TLR4 の代表的リガンドはリポ多糖類(LPS)が知られているが、最近の研究では血中の遊離脂肪酸がTLR4 のリガンドとして働き、脂質異常症における炎症、動脈硬化を進展することが示唆されているが詳細は分かっていない。

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

本研究は LPS 刺激と同様に脂肪酸刺激が TLR4 活性化を起こし、下流へのシグナル伝達が生じるか、さらに前述のエプレレノンやスタチン系薬剤のような caveolin-1／カベオラを modulate する薬剤介入が TLR4 活性化にどのように影響するかを検証することを目的とする。また、これまでに報告されている脂肪酸と炎症に関係する報告では、脂肪酸の飽和度の違いで異なる結果が示されているが、我々の脂肪酸によるヒト血管内皮機能低下モデルの場合、脂肪酸急性刺激となり、

脂肪酸の慢性的な作用とは異なることが考えられる。従って脂肪酸急性刺激の際の脂肪酸の飽和度の違い、あるいは酸化ストレス存在下における TLR4 を介するシグナル伝達を詳細に検討する。

8. ヒト血中マイクロパーティクルと血管内皮機能

メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能障害のメカニズムとマイクロパーティクルの関係を解明し、さらにマイクロパーティクルに含まれる分子が血管内皮機能のマーカーになり得るかをヒトおよび培養細胞で検証することを目的とする。真核細胞は細胞膜からマイクロパーティクル(MPs)とよばれる微少なベジクルを遊離する。MPs の量、内包物や膜上分子からは、由来細胞の状態(活性化、分化、癌、炎症、老化、アポトーシスなど)を解析でき、また MPs を介した細胞間の様々な情報伝達が起きていることが近年分かってきた。血管内皮機能の異常は様々な心血管病の基礎病態であるため、その保護は心血管病の治療を考える上で鍵となる。ヒトへの脂肪酸全身投与は血管内皮機能を低下させることは以前より報告されているが、その機序に関しては諸説ある。本研究に先立ち予備実験として、松下はヒトへの脂肪酸投与が血中 MPs の量を上昇させ、さらに MPs 内の分子群の存在比変化等を観察した。本研究では MPs と血管内皮機能の関係を、ヒト脂肪酸投与実験系、培養細胞(血管内皮細胞、単球細胞等)実験系、およびその組み合わせで明らかにし、診断・治療への応用を目指す。

B. 研究業績

著 書

- OI11001: Tomiyama H, Higashi Y, Takase B, Node K, Sata M, Inoue T, Ishibashi Y, Ueda S, Shimada K, Yamashina A. Relationships among hyperuricemia, metabolic syndrome, and endothelial function. *Am J Hypertens.* 2011;24:770-4. (A)
- OI11002: Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T; Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2011;29:1649-59. (A)
- OI11003: Kageyama S, Ueda S, Mochizuki K, Miyakawa M, Sugawara M, Nakayama M, Ohashi Y, Saito I, Saruta T; OCEAN Study Group. Optimal Combination of Effective ANtihypertensives (OCEAN) study: a prospective, randomized, open-label, blinded endpoint trial-rationale, design and results of a pilot study in Japan. *Hypertens Res.* doi: 10.1038/hr.2011.178. Epub 2011 Nov 17. (A)

原 著

- RD11001: 根津 潤, 植田 真一郎: レニン・アンジオテンシン系阻害薬と 2 型糖尿病発症予防. *ホルモンと臨床*, 73-79, 東京, 2011. (C)

- RD11002: 植田 真一郎: これからの降圧薬の使い方 臨床スタディからみた降圧薬のエビデンス *Medical Practice*, 28:832-838, 2011. (C)
- RD11003: 植田 真一郎: 臨床試験を継続すべきか中止すべきか? 中間解析の意味と問題点 *Heart View*, 2011;15:56-59, (C)
- RD11004: 植田 真一郎: EBM の基礎となる論文の落とし穴 麻酔, 60:277-84, 2011. (C)

国際学会発表

- PI11001: Mutoh-Matsushita A, Ueda S. The importance of lipid peroxidation in TLR4 activation by fatty acids in endothelial cells. *American Heart Association Scientific Sessions*. Orlando. 2011.

国内学会発表

- PD11001: Mutoh-Matsushita A, Ueda S. Fatty acids can activate Toll-like receptor 4 only when peroxidised but membrane alterative drugs inhibit the activation. *The US-Japan-Asia Dialogue on Cardiovascular Diseases and Young Investigator Competition*. Tokyo. 2011.
- PD11002: 武藤(松下)明子, 植田 真一郎: 脂肪酸による Toll-like receptor 4 活性化における脂質過酸化の重要性, 第 34 回日本高血圧学会総会, 2011, 栃木.

その他の刊行物

- MI11001: *Mutoh-Matsushita A, Ueda S. Circulation (Supplement)*, 2011; 124: A11714.

手術部

A. 研究課題の概要

1. 手術室における医療安全(久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香)

リスクマネジメントの目的はエラーを発生させないか、エラーが発生しても事故につながらないシステムを作る事である。インシデントの報告から改善に繋がる例は多く、当手術部においても手術関連のインシデントからシステムの作成へと改善を進めている。最も必要性が高かった対策は教育や指導であり、システムの見直しや新しい方法の開発やその導入も必要である。具体的には、内視鏡外科手術に用いる医療機器、手術台、無影灯の管理、体内異物の遺残対策、手術におけるタイムアウトについて検討して報告した。また、全国国立大学病院手術部会議幹事会の仕事として「手術用機器・設備の故障・事故」等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 (SSI) サーベイランスを実施して、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、アデノシン三リン酸測定を用いた手術時手洗いの評価、手洗い水、手袋のピンホール、SUD (Single Use Device) の再使用、医療機器の洗浄評価、プリオン病対策および手術室における針刺しの現状と対策の検討を行っている。

3. 手術部の効率的運営について(久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香)

急性期病院では手術件数増加への対応が必須であり、手術部運営の効率化の指標について検討して報告した。

4. 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(基礎看護学分野との共同)

感染症は開発途上国においては依然として住民の健康を脅かす極めて重要な問題の一つである。2001年からラオス国において、MRSA を中心に院内耐性菌の動向を調査してきた。2003～2005年「看護職の院内感染に対する意識と院内耐性菌の動向(科研費基盤研究(C)一般15592235)」。2006～2008年「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」(科研費基盤研究(C)18592319)。2009年より「開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用(科研費基盤研究(C)21592699)」のテーマで、開発した感染看護教育を対象国の医療従事者と協働で実施中であり、その効果を評価している。

B. 研究業績

原 著

OD11001: 久田友治, 太田光紀, 垣花シゲ: アデノシン三リン酸測定を用いた手術時手洗い評価の臨床的意義. 環境感染誌, 26(2): 83-85, 2011. (B)

OD11002: 久田友治, 佐藤一史, 畠山 登, 柴田 治, 中田精三: 手術部の医療機器故障に関する臨床工学技士の役割. 手術医学, 32: 224-229, 2011. (B)

国内学会発表

PD11001: 太田光紀, 久田友治, 眞榮城 千夏子, 垣花シゲ: 採血で使用したニトリル手袋のピンホール調査-ラテックス手袋との比較-. 第26回日本環境感染学会, 横浜市, 2011.

PD11002: 久田友治: 手術室の医療機器の故障に関する臨床工学技士の役割. 第86回日本医療機器学会, 横浜市, 2011.

PD11003: 佐藤一史, 柴田 治, 畠山 登, 仁井内 浩, 久田友治: プリオン病ハイリスク手術に使用した器材の取り扱い 国立大学病院へのアンケート結果. 第86回日本医療機器学会, 横浜市, 2011.

PD11004: 岡山晴香, 具志堅 興治, 久田友治: 内視鏡外科手術に用いる医療機器の管理. 第151回琉球医学会総会, 西原町, 2011.

PD11005: 久田友治, 具志堅 興治, 岡山晴香: 内視鏡外科手術に用いる医療機器の故障とその対応. 第33回日本手術医学会, 鹿児島市, 2011.

- PD11006: 具志堅 興治, 久田友治, 岡山晴香, 宮城孝徳: 無影灯の故障とその対応. 第 33 回日本手術医学会, 鹿児島市, 2011.
- PD11007: 柴田 治, 久田友治, 佐藤一史, 畠山 登, 仁井内浩: 業者による手術台・無影灯の定期点検についてのアンケート調査結果. 第 33 回日本手術医学会, 鹿児島市, 2011.
- PD11008: 久田友治: 手術における遺残関連のインシデント. 第 6 回医療の質・安全学会, 東京都, 2011.

その他の刊行物

- MD11001: 西村チエ子, 木村青史, 佐藤一史, 臼杵尚志, 久田友治: 第 48 回全国国立大学病院手術部会議資料集 幹事会・看護師長研修会編 地区ブロック会議報告, 2011.
- MD11002: 佐藤一史, 久田友治, 畠山 登, 柴田 治, 仁井内 浩: 手洗い水に関するアンケート調査. 第 48 回全国国立大学病院手術部会議資料集 幹事会・看護師長研修会編, 2011.
- MD11003: 仁井内 浩, 久田友治, 佐藤一史, 柴田 治, 畠山 登: 体内異物遺残防止対策についてのアンケート調査. 第 48 回全国国立大学病院手術部会議資料集 幹事会・看護師長研修会編, 2011.
- MD11004: 久田友治, 柴田 治, 畠山 登, 佐藤一史, 仁井内 浩: 手術用機器・設備の故障・事故に関する調査 2011. 第 48 回全国国立大学病院手術部会議資料集 幹事会・看護師長研修会編, 2011.
- MD11005: 柴田 治, 久田友治, 佐藤一史, 畠山 登, 仁井内 浩: SUD(single use device)の再使用についてのアンケート調査. 第 48 回全国国立大学病院手術部会議資料集 幹事会・看護師長研修会編, 2011.
- MD11006: 久田友治, 岡山晴香, 具志堅 興治, 宮城孝徳: 手術件数増加への対応と手術部運営の効率化の指標 (会議録). 日本手術医学会誌, 32(3):239-240, 2011.
- MD11007: 謝名堂 昌人, 宮城孝徳, 久田友治, 岡山晴香, 具志堅 興治: 当院におけるタイムアウトの実施状況と適正な基準. 日本手術医学会誌, 32(2): 181-183, 2011.
- MD11008: 柴田 治, 村田寛明, 三好 宏, 久田友治, 佐藤一史, 畠山 登: タイムアウトに関するアンケート調査結果. 日本手術医学会誌, 32(2): 174-176, 2011.
- MD11009: 岡山晴香, 久田友治, 具志堅 興治, 宮城孝徳, 謝名堂 昌人: アデノシン三リン酸(ATP)を用いたグローブジュース法の開発. 日本手術医学会誌, 32(1): 60-61, 2011.

地域医療部

A. 研究課題の概要

1. 地域医療教育に関する研究

(1) 地域医療，地域枠に関する大学教員・自治体員・地域現場医師の意識調査（武村克哉）

地域の医療ニーズに対応した医師育成に向けて，地域医療，地域枠制度に関する大学教員・自治体職員・地域現場医師の意識調査を行った。離島僻地において総合医，専門医が共に必要とされていることがわかったが，3者に多少意識の違いがみられた。この結果を踏まえ，今後さらに3者連携を取り合い，地域医療に貢献する医師育成のための教育・研修カリキュラム開発を実施する予定である。

(2) 地域医療教育とヘルス・プロモーションに関する調査研究（共同研究）

医師は，個人の健康行動と健康の社会的決定要因の関係を理解し，適切に対応することが求められる。ヘルス・プロモーション教育は，健康の社会的決定要因に対する学生の理解を深めることが期待される。また，地域医療現場でのヘルス・プロモーション教育は，学生と教員が地域医療現場で健康の社会的決定要因について討論する機会を増やすことが予想される。我々は，日本の医学教育におけるヘルス・プロモーション教育の現状について調査を行った。この現状を踏まえ，今後より効果的なヘルス・プロモーション教育の開発を検討する。

ヘルス・プロモーション教育の開発を検討する。

2. 医療倫理とナラティブエシックスに関する研究（金城隆展）

患者や家族の病いの経験に寄り添う倫理の研究が求められている。これまで医療倫理は伝統的な規範倫理学を中心に展開されてきたが，そのような規範倫理学は主に医療従事者の行為の正当性を示唆する役割を果たしてきたものの，患者や家族の病いの経験に寄り添う倫理ではなかった。近年，患者・家族の生活世界に根ざした，地域医療との親和性が高い倫理の方法論として，ナラティブエシックスが注目を集めている。地域医療部では，1) ナラティブエシックスの理論の研究，及び，2) ナラティブの能力に関する研究を実施しており，今後は，ナラティブエシックスの方法論を確立した上で，地域医療教育へのナラティブエシックスの導入に関する研究を継続して実施していく予定である。

3. 医療倫理教育のカリキュラム作成に関する研究（金城隆展）

医療者に対する医療倫理の継続教育のカリキュラム開発が求められている。これまでの医療従事者に対する医療倫理の教育は，外部講師による単発的な講義形式が一般的であったが，琉球大学医学部附属病院では医療倫理を専門とする専任を雇用することによって，医療倫理の教育を継続的に提供することが可能となった。今後は多忙な医療従事者に対するより効果的な医療倫理教育のカリキュラム開発の研究を実施していく予定である。

B. 研究業績

原 著

OI11001: Kinjo T, Morioka M. Narrative Responsibility and Moral Dilemma: A Case Study of a Family's Decisions about a Brain Dead Daughter. *Theoretical Medicine and Bioethics*. 2011;32(2): 91-99. (A)

総 説

RD11001: 金城隆展: 医療者が患者と共に歩むために「ナラティブコミュニケーションのすすめ」. *地域医学*, 25(6): 541-548, 2011. (B)

RD11002: 上原周悟, 座間味 知子, 武村克哉: 学生主導型地域医療実習が地域医療教育にもたらす可能性. *琉球医学会誌*, 30:55-60, 2011. (B)

RD11003: 羽柴 淳, 川木詠美, 上原周悟, 座間味 知子, 武村克哉: 学生企画のフィールドワーク型地域実習に関する報告. *琉球医学会誌*, 30:61-67, 2011. (B)

国内学会発表

PD11001: 大内 元, 金城隆展, 大屋祐輔: 初期臨床研修医が直面する臨床倫理的問題. *医学教育*, 42(Suppl):76, 2011. 第43回日本医学教育学会大会, 広島, 2011.

- PD11002: 小宮一郎, 武村克哉, 瑞慶覧 涼子, 大内 元, 山岡章浩, 金城隆展, 大屋祐輔: 沖縄の地域医療フィールドワーク参加学生の地域医療と自身のキャリアへの意識調査. 医学教育, 42(Suppl):57, 2011. 第43回日本医学教育学会大会, 広島, 2011.
- PD11003: 武村克哉, 瑞慶覧 涼子, 宮平 栄理子, 新垣 久美子, 大屋祐輔, 崎原永作, 村山貞之: 地域の医療ニーズに対応した医師育成に向けて 地域枠に関する現場医師・自治体・大学への意識調査から. 医学教育, 42(Suppl):57, 2011. 第43回日本医学教育学会大会, 広島, 2011.
- PD11004: 上原周悟, 座間味 知子, 幸喜絢子, 久田 由希子, 根間優美, 武村克哉: 学生により企画・運営された地域医療実習セミナーの試み. 医学教育, 42(Suppl):168, 2011. 第43回日本医学教育学会大会, 広島, 2011.
- PD11005: 羽柴 淳, 上原周悟, 川木詠美, 座間味 知子, 武村克哉: 学生企画によるフィールドワークがもたらす地域医療教育の新たな展開. 医学教育, 42(Suppl):166, 2011. 第43回日本医学教育学会大会, 広島, 2011.
- PD11006: 健山正男, 井濱容子, 深沢真希, 錦戸雅春, 宮城京子, 仲村秀太, 田里大輔, 原永修作, 比嘉 太, 藤田次郎, 宮崎哲次, 大城市子, 前田サオリ, 石郷岡美穂: 剖検例における長期 ART 患者の動脈硬化の病理学的検討. 日本エイズ学会誌, 13(4):359, 2011. 第25回日本エイズ学会学術集会, 東京, 2011.
- PD11007: 前田サオリ, 宮城京子, 石川章子, 田里大輔, 仲村秀太, 健山正男, 藤田次郎, 仲里 愛, 富永大介, 諸見牧子, 新江裕貴, 石郷岡 美穂, 大城市子: 食道癌併発のため嚥下困難となり認知低下した患者の看護-患者のニーズに寄り添った看護-. 日本エイズ学会誌, 13(4):404, 2011. 第25回日本エイズ学会学術集会, 東京, 2011.
- PD11008: 儀間 真由美, 栗山登至, 保坂 隆, 阿波連 愛香, 喜納海里, 金城隆展, 笹良剛史, 豊見山 喜美, 樋口 美智子: 「沖縄がん心のケア研究会」の活動、発足から、その後の展開. ホスピスケアと在宅ケア, 19(2):186, 2011. 第19回日本ホスピス・在宅ケア研究会全国大会, 沖縄, 2011.

その他の刊行物

- MD11001: Sumiko Ogawa, Eugene Boostrom, Yuko Takeda, Hideki Yamamoto, Katsuhiko Ando, Hiroki Hori, Katsuya Takemura, Takanobu Kinjo, Pattapong Kessomboon, Sauwanan Bumrerraj, Piyathida Kuhirunyaratn, Kamphanh Prabouasone, Anousavanh Sanaphay, Nahed Abdelkhalek, Anna Tengia Kessy, Simon Mamuya, Francis Fredrick Massawe. 文部科学省国際協カイニシアチブ事業: 「持続発展教育(ESD)の概念を導入した地域基盤型保健医療専門員教育単元」-学生の手引き-第3.0版
- MD11002: Sumiko Ogawa, Eugene Boostrom, Yuko Takeda, Hideki Yamamoto, Katsuhiko Ando, Hiroki Hori, Katsuya Takemura, Takanobu Kinjo, Pattapong Kessomboon, Sauwanan Bumrerraj, Piyathida Kuhirunyaratn, Kamphanh Prabouasone, Anousavanh Sanaphay, Nahed Abdelkhalek, Anna Tengia Kessy, Simon Mamuya, Francis Fredrick Massawe. 文部科学省国際協カイニシアチブ事業: 「持続発展教育(ESD)の概念を導入した地域基盤型保健医療専門員教育単元」-教員の手引き-第3.0版
- MD11003: 石郷岡 美穂. 「社会制度の活用と医療ソーシャルワーカー」院内教育用冊子ハートの一と 第3版. 2011.

医療情報部

A. 研究課題の概要

1. Conceptual Framework in Traditional Medicine

(廣瀬康行, 山本俊成)

伝統医学の再評価が注目されている今の国際情勢における知識処理に資する研究が必要とされている。

その研究を資するために ISO 17115 で定義された Conceptual Framework に基づいて、伝統医学の書籍等の情報リソースから本質とするコア構造の Conceptual Model を UML により表現する。

さらに機械処理により情報リソースから情報要素を抽出し、表現した Conceptual Model の被覆率と有用性を評価する。

この Conceptual Model および知識処理の手法は、伝統医学の国際標準化をはじめ、今後の伝統医学の知識表現に貢献すると期待される。

2. Clinical Thinking Process and Clinical Course model (廣瀬康行)

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 年度から平成 16 年度末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、また平成 17 年度から平成 18 年度末での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、そして平成 19 年度から平成 20 年度末までは厚生労働省医療安全・医療技術評価総合研究事業において「診療ガイドラインによる診療内容確認に関する研究」の分担研究者として、臨床思考過程モデルと診療経過モデルとを融合した臨床思考診療経過モデルを考案するとともに、その応用について研究を実施してきており、現在も継続している。

その特徴は、意図と事由との明示にあって、これは POMR の形式上の弱点を埋め合わせるものである。これによって証跡性や対係争対策が確保されることは言うに及ばず、臨床における実践知の獲得と表出化、ならびに臨床研究や臨床教育にも資すると期待される。

3. Privilege Management and Access Control based on Attribution and Attribute Certificate in Public Key Infrastructure (廣瀬康行, 山本俊成)

診療等の個人情報の交換と共有は、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ている。

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。

B. 研究業績

国内学会発表

PD11001: 廣瀬康行: 知識の伝達と交換と活用のために用語から概念へ. 医療情報学, 31S:146-149, 鹿児島市, 2011.

PD11002: 鳥居塚和生, 東郷俊宏, 廣瀬康行: 東アジア伝統医学(Traditional East Asian Medicine)における概念構造. 医療情報学, 31S:150-152, 鹿児島市, 2011.

PD11003: 山本俊成, 東郷俊宏, 廣瀬康行: 腧穴概念の範疇構造の被覆率の検証. 医療情報学, 31S:535-538, 鹿児島市, 2011.

その他の刊行物

MI11001: Yasuyuki Hirose, Toshihiro Togo. N533 Working draft ISO 16843-1. Health Informatics - Categorical structures for representation of acupuncture - Part 1: Acupuncture points. ISO TC215 WG3, 2011.

MI11002: Yasuyuki Hirose, Toshihiro Togo. N533 Working draft ISO 16843-2. Health Informatics - Categorical structures for representation of acupuncture - Part 2: Needling. ISO TC215 WG3, 2011.

- MI11003: Yasuyuki Hirose. WG3 Working draft. Health Informatics – Categorical structures for representation of acupuncture [Body Surface Stimulation] – Part 1: Stimulation Points and Channels. ISO TC215 WG3, 2011.
- MI11004: Yasuyuki Hirose. Working draft. Health Informatics – Categorical structures for representation of acupuncture [Body Surface Stimulation] – Part 2: Stimulation Methods. ISO TC215 WG3, 2011.
- MI11005: Yasuyuki Hirose, Kazuo Toriizuka. NP Ballot: N0934 Health Informatics: Categorical structures for representation of herbal medicaments in terminological systems. ISO TC215 WG3, 2011.

周産母子センター

A. 研究課題の概要

I. 産科・周産期医学

1. 頭位一骨盤位双胎に対する分娩様式の検討(金城忠嗣, 新田迅, 正本仁, 佐久本薫, 青木陽一)

当科における第1子頭位一第2子骨盤位双胎の分娩方法による新生児予後を検討し、経膈分娩の安全性と妥当性について検討した。当科では頭位一骨盤位双胎は、妊娠36週以降であること、両児ともに推定体重が2,000g以上であること、両児で極端な体重差がないことを条件に経膈分娩を試みてきた。実際の経膈分娩を試みる際は、産科医が2名以上、新生児専門医2名以上の立会い、緊急帝王切開術の準備を行い、第2子娩出時の微弱陣痛に備えて陣痛促進を準備し、胎位と心拍数確認のための超音波診断装置の準備を行いながら分娩時管理を行っている。2000年1月から2009年12月に当科で取り扱った頭位一骨盤位の双胎32例を対象に診療録を後方視的に検討した。経膈分娩と帝王切開術にて出生した新生児について、短期予後の指標として第2子のアプガースコア、臍帯動脈血pHを比較検討した。32例のうち、19例(52%)が帝王切開術分娩で、13例(41%)が経膈分娩であった。帝王切開群のうち、12例(62%)が緊急手術であった。帝切群では、初産が37%、分娩週数の中央値は36週、第2子のアプガースコア1分値の7点未満は4例、アプガースコア5分値の7点未満は1例であった。臍帯動脈血pH7.1未満は見られなかった。経膈分娩群では、初産婦は0%で全て経産婦であった。分娩週数の中央値は37週、第2子のアプガースコア1分値7点未満は4例であった。アプガースコア5分値の7点未満は認めなかった。臍帯動脈血の低値例は見られなかった。当科の成績からは第2子の体重が2,000gを超えていれば経膈分娩でも新生児の短期予後は良好であり、現時点では方針を大きく変更する必要性は見いだせなかった。

2. HIV感染妊婦の実態調査とその解析(佐久本薫)

平成22年度厚生労働省班研究「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」(研究代表者:和田裕一)、その分担研究として行われた臨床的研究「HIV感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築およびHIV感染妊婦の疫学的・臨床的上方解析」(研究分担者:喜多恒和)に参加した。平成22年度産婦人科・小児科統合データベースの更新により、2010年3月までに報告されたHIV感染妊娠数は694例におよぶことが示され、52例の母子感染例が報告されている。妊娠中も多剤によるHAART療法が行われるようになり、血中ウイルス量が良好にコントロールされる例が増加している。このような症例にこれまで行ってきた選択的帝王切開術を行うべきか議論があるところである。沖縄県のHIV感染者/AIDS患者数は2007年31例、2008年24例、2009年22

例、2010年14例であった。累積数も189例になった。人口比からは東京や大阪に続く頻度であり、緊急な対策が必要である。平成22年度はHIV感染女性の妊娠管理を経験した。当診療科では拠点病院として、HIV感染妊婦の管理体制を整え準備している。

3. 沖縄宮古島地区「子どもの健康と環境に関する全国調査」(佐久本薫, 衛生学・公衆衛生学講座青木一雄, 育成医学講座太田孝男との共同研究)

環境省は平成22年度から全国的なプロジェクトとして、「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコル調査)」を計画した。全国で約10万人の母親とその子どもを対象に、環境中の化学物質や生活習慣が子どもの成長や疾病にどのような影響を及ぼすかを調査するものである。3年間はリクルート期間で、13歳まで出生児の追跡調査が行われる。データ解析5年を含め、21年間続く国家的プロジェクトである。南九州・沖縄エコル(エコルセンター長:遠藤文夫熊本大学教授)は、全国15か所の地域の一つとして選ばれ、熊本、宮崎、沖縄が含まれる。琉球大学はサブエコルセンター(センター長:太田孝男、調査責任者:青木一雄、地域責任者:佐久本薫)を立ち上げ、調査を沖縄宮古島市で行うことを決定した。研究計画を立案し、学内の疫学調査倫理委員会の承認を得た。沖縄県、宮古島市、宮古福祉保険事務所、宮古島地区医師会の協力を得て、運営協議会を立ち上げた。県立宮古病院産婦人科、奥平産婦人科で出産する妊婦を対象に調査を行うこととし、福祉保健所内に事務所を設置し、環境を整備した。コーディネーターの養成を行い、宮古島市における調査手順書を作成し、関係機関での連絡会を行った。平成23年2月1日よりリクルートを開始している。多くの妊婦、その家族の協力を得て宮古島市においてエコル調査が開始された。小児科への引き継ぎをスムーズに行い長期的、国家的な疫学調査が軌道に乗るように努力したいと考えている。

4. 前置癒着胎盤に対する大動脈バルーン留置血流遮断術に関する臨床的検討(正本仁, 大山拓真, 金城忠嗣, 青木陽一)

前置癒着胎盤は産科疾患のなかで最も分娩時出血のリスクが高く、近年でも母体死亡の報告が散見される。癒着胎盤症例の帝王切開時の止血対策として内腸骨動脈や子宮動脈の結紮術、塞栓術、バルーンによる血流遮断が報告されているが、それらを併用しても外腸骨動脈系からの豊富な側副血行路のため出血controlが困難な症例があることが指摘されている。当科では放射線科の協力のもと、癒着胎盤例の帝王切開時に、腹部大動脈にバルーンを留置して児娩出後に一時的に総腸骨動脈以下の血流遮断を行い、術中出血量の減少を試みている。前置癒着胎盤における大動脈バルーン留置の治療成績について検討した。

対象は当院で大動脈バルーンを留置し帝王切開を行った前置癒着胎盤の5例とし、術式、術中出血量と輸血量、術後診断、合併症について調査した。成績に関して、バルーン挿入法については、4例は右大腿動脈からのSeldinger法、1例は大腿動脈cut downを用いていた。術式は、4

例が cesarean hysterectomy, 1 例は子宮温存の方針とし血流遮断下で胎盤用手剥離を試みた。術中のバルーンによる血流遮断時間は最高 82 分であった。術中出血量の中央値は 3300g, 輸血に関しては, 5 例中 2 例は自己血輸血のみ行い, 残り 3 例は同種血輸血を要した。術中所見および摘出病理所見で評価した術後の最終診断は, 付着胎盤が 1 例, 嵌入胎盤 2 例, 穿通胎盤が 2 例であった。問題となる術後合併症はいずれの例にも認めなかった。結論として, 大動脈バルーン留置は前置癒着胎盤に対する治療選択肢になり得ることが示唆された。今後は症例を増やし術式のさらなる工夫や合併症率に関する検討を行なう。

5. 抗リ脂質抗体症候群不育症に対する短期ヘパリン療法の試みと治療成績の検討(正本仁, 青木陽一)

抗リ脂質抗体症候群(APAS)の不育症には, heparin と低用量 aspirin 併用療法が唯一 evidence をもって有効な治療法とされているが, 治療期間に一定の見解がなく, 多くの施設で妊娠後期まで heparin 投与が行われている。当科では長期 heparin 注射の弊害を避けるため, 2001 年以降, 従来妊娠 28 週まで行っていた heparin 投与を, 既往流産が妊娠 15 週未満の例では妊娠 16 週までとし, それ以降は柴苓湯+低用量 aspirin を 28 週まで行っている。APAS の不育症に対する heparin+aspirin 療法の成績を検討し, heparin の適正な投与期間についても考察した。

3 回以上の流産の既往を有する APAS 患者 39 妊娠を対象とし, heparin 投与期間別の成績を検討するため, 対象を 28 週まで heparin+aspirin 療法を行った長期 heparin 群 (n=26 妊娠), 16 週までに heparin+aspirin 療法を終了し, 以後は柴苓湯+aspirin 療法を 28 週まで行った短期 heparin 群 (n=13 妊娠) の 2 群に分けた。治療成績として対象全体の生児獲得, 流産率を調べ, さらに長期 heparin 群, 短期 heparin 群別のこれらの成績を比較した。成績としては, 全体の生児獲得率は 27/39 妊娠で 69.2% であった。流産は計 12 例に認められたが, うち 3 例は絨毛染色体核型異常, 1 例は胎児共存奇胎を示し, これらは胎児因子によるものと推測された。2 群の生児獲得率の比較では, 長期 heparin 群が 18/26 妊娠 (69.2%), 短期 heparin 群が 9/13 妊娠 (69.2%) となり, 両群間に差を認めなかった。なお短期 heparin 群の流産は妊娠 8~14 週の流産で, 全て heparin 投与中に発生しており, heparin 投与期間の短さが影響したものでは無かった。うち 1 例は絨毛染色体核型異常が判明し, 胎児因子の流産であることが示唆された。

これらの成績から, APAS 不育症に対する heparin+aspirin 療法について, 1) 約 70% の生児獲得率が見込める有用な治療法であること, 2) heparin の投与は, 既往流産週数の早い例では, 妊娠 16 週で終了しても有効であることが示唆された。

6. 子宮頸管長短縮例の funneling 形態と早産リスクの関連についての検討(正本仁, 大山拓真, 青木陽一)

日本産婦人科学会の産婦人科診療ガイドラインでは, 経膈

超音波上の頸管長短縮は高い早産率と関連することが示されている。しかし頸管 funneling の形態については言及されておらず, 早産率との関連についても一定の見解がない。子宮頸管長短縮例における funneling 形態と早産率の関連を検討し, 経膈超音波で funneling 形態を評価することが早産リスクの推測に有効か否かを検討した。

2006 年から 2011 年までの期間に, 妊娠 16~28 週で頸管長が 25mm 以下となり入院した 61 例を対象とした。方法としては, 入院時超音波で funneling が U 字型の例を U 群, V 字型例を V 群, funneling を認めず頸管短縮した例を N 群とし, 患者背景として入院時妊娠週数, 入院時の頸管培養と頸管顆粒球 elastase 値, 既往早産を調べ, 成績としては分娩週数を調べた。次いで 3 群間で患者背景, 分娩週数および妊娠 35 週未満早産率を比較した。成績に関しては, 3 群の症例数は各々 U 群が 12 例, V 群が 14 例, N 群 35 例であった。患者背景については, 既往早産例の割合が U 群 50%, V 群 14.3%, N 群 17.1% であり, 3 群で有意差を認め U 群で最も高率となっていた。年齢, 入院時頸管培養の GBS・腸内細菌陽性例の割合, 頸管顆粒球エラストゼ値には有意な違いを認めなかった。入院時妊娠週数に関しては U 群 24.4 週, V 群 24.5 週, N 群 24.9 週で, 3 群で有意な差が無く, 入院時の頸管長についても U 群 16.8mm, V 群 17.8mm, N 群 17.9mm で有意な差を認めなかった。平均の分娩週数に関しては, U 群が 33.2 週, V 群が 35.0 週, N 群が 36.4 週で, U 群は N 群に比べて有意に早い週数での分娩となっており, 妊娠 35 週未満早産例の割合については U 群が 7 例 58.3%, V 群が 4 例 28.6%, N 群が 3 例 8.6% であり, 3 群間でそれぞれ有意差を認め U 群で最も高率となっていた。最も早産率の高かった U 群における 35 週未満早産 7 例中, 胎盤, 卵膜病理にて組織学的絨毛羊膜炎所見を認めた例は 2 例のみであった。

結論として, 超音波での頸管観察では, 頸管長のみではなく funneling の形態評価も重要で, U 字型は V 字型や funneling の無い例に比べて早産リスクが高いこと, これらの違いは頸管炎や絨毛羊膜炎とは別の機序に由来する可能性があることが示唆された。

7. 75g OGTT 1 point 陽性例の妊娠予後に関する検討(正本仁, 平良祐介, 金城忠嗣, 青木陽一)

2009 年に国際的に統一された妊娠糖尿病 (GDM) の診断基準が提唱され, 本邦でも 2010 年に 75g ブドウ糖負荷検査 (75g OGTT) が 1 point でも陽性であれば GDM と診断する新基準が導入された。しかし耐糖能異常の頻度や重症度については人種差があり, 日本人を対象とした妊娠中 75g OGTT 1 point 陽性例の妊娠予後に関する報告はまだ少ない。当科で経験した妊娠中 75g OGTT 1 point 陽性例の無治療下での妊娠予後を検討し, 本邦におけるその臨床的特色について検討した。

GDM 新診断基準導入前の期間である 2004 年から 2010 年 7 月までの間に, 妊娠時 75g OGTT 施行例中, 新診断基準である負荷前 92 mg/dl, 1 時間値 180 mg/dl, 2 時間値 153 mg/dl の基準点を 1 point のみ超えた例で, 栄養代謝

関連の治療を受けた例を除いた残り 39 例を対象とした。方法は、後方視的に対象の分娩週数、分娩様式、児出生体重、出生児の合併症について調査し、これらの成績から 75g OGTT 1point 陽性妊婦の妊娠予後について検討した。成績に関しては、対象 39 例のうち単胎妊娠は 36 例、双胎妊娠は 3 例であった。平均分娩週数は 39.0 週、早産は 6 例に認められた。分娩様式については経膈分娩が 22 例、帝王切開例が 17 例であった。帝王切開の適応に関しては、児頭骨盤不均衡、巨大児、胎児機能不全、羊水過多といった GDM の合併症となりうる疾患が多く認められた。出生児は 42 例で平均出生体重は 3140g、Small for date 児が 2 例 (4.8%)、Heavy for date (HFD) 児が 13 例 (31.0%) で、4000g 以上の児は 3 例 (7.1%) 認められた。Apgar score 5 分値 7 点以下は 1 例 (2.4%) のみであった。出生児合併症は 11 例 (26.2%) に認められ、先天異常 2 例 (4.8%)、遷延する低血糖が 3 例 (7.1%)、一過性多呼吸 5 例 (11.9%)、胎便吸引症候群が 1 例 (2.4%) となっていた。

結論として、75g OGTT 1point 陽性例でも GDM に関連する合併症の増加が認められること、特に HFD 児分娩率増加との関連性が強いことが示唆された。

8. 妊娠高血圧症候群を発症した SLE 合併妊娠の臨床的解析 (正本 仁, 新垣精久, 金城忠嗣, 青木陽一)

systemic lupus erythematosus (SLE) は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で、妊娠高血圧症候群 (PIH) の high risk とされている。SLE 合併妊娠の PIH について発生率、病型、患者背景、妊娠予後や分娩後長期予後を解析し、その特徴を検討した。

対象は SLE 合併の単胎妊娠のうち、妊娠 22 週以降まで継続した 25 例の 39 妊娠とした。方法は、まず全妊娠について PIH 発症率を調べ、PIH 例における重症型と軽症型、早発型と遅発型の占める割合をそれぞれ調べた。次いで対象を PIH 群と非 PIH 群に分け、妊娠予後および母体長期予後を調べ両群で比較した。これらの成績から SLE 合併妊娠における PIH の臨床的特色を考察した。成績として 39 妊娠中 15 妊娠 (38.5%) に PIH が発症し、病型に関しては重症型が 10/15 妊娠 (66.7%)、早発型が 9/15 妊娠 (60%) とそれぞれ高率を占めていた。早産率は PIH 群が 11/15 妊娠 (73.3%)、非 PIH 群 10/24 妊娠 (41.7%)、子宮内胎児発育不全例は PIH 群が 8/15 妊娠 (53.3%)、非 PIH 群 5/24 妊娠 (20.8%) で、PIH 群で有意に高かった ($p < 0.05$)。産褥 6 週間以内の SLE の再燃・増悪例に関しては、非 PIH 群では 1/24 妊娠に PIH の再燃、1/24 妊娠に腎炎の増悪を認めたのに対し、PIH 群では再燃が 3/15 妊娠、腎炎の発症または増悪が 5/15 妊娠と、後者により多く SLE 症状の再燃・増悪を認めていた。症例あたりの分娩後の長期予後については、PIH 群 (n=13) においては死亡が 1 例、腎不全 2 例、網膜静脈分枝閉塞による強度の視力低下が 1 例、steroid 副作用の大腿骨頭壊死の増悪から人工関節置換術を施行した例が 1 例あり、13 例中 5 例に長期予後に関わる重大な後障害を認めた。それに対し非 PIH 群 (n=12) では腎不全を 1 例に認めたが、これは妊娠

前からの透析例で分娩後の増悪は認めなかった。

今回の成績から、SLE 患者で PIH を発症する例は分娩後の症状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、分娩後の長期の内科的 follow up が重要と考えられた。

II. 生殖内分泌学

1. 体外受精・胚移植における新鮮胚移植と凍結融解胚移植のランダム比較試験 (銘苅桂子, 屋宜千晶, 安里こずえ, 青木陽一)

近年の体外受精・胚移植の治療成績の向上には目覚ましいものがあるが、未だ満足した妊娠率は得られていない。胚移植は、新鮮胚を移植し余剰胚は凍結され、新鮮胚で妊娠成立しなかった場合に凍結融解胚移植を行う。しかしながら、新鮮胚移植の際の子宮内膜は過剰な卵巣刺激により高エストロゲン状態にさらされている点や、着床時期である implantation window と移植時期が同期していないことが指摘されている。融解胚移植においては、女性ホルモンを補充することで implantation window と同期させるため、卵巣刺激による着床への弊害を改善させる可能性がある。そこで、新鮮胚移植と融解胚移植をランダム比較し、融解胚移植の有用性について検討する。

適応は体外受精・胚移植適応症例の初回周期で、本治療法の利点・欠点を十分に理解し、文書によるインフォームド・コンセントを得ていることとする。その他、担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例は除外する。主評価指標 (Primary endpoint) は胚移植あたり妊娠率、着床率、生産率とし、副評価指標 (Secondary endpoint) は流産率、子宮外妊娠数、多胎率、有害事象の発生頻度および程度とし研究を施行する。

2. 当科における不妊新患症例の生児獲得における IVF/ICSI の貢献度に関する検討 (銘苅桂子, 屋宜千晶, 安里こずえ, 青木陽一)

IVF/ICSI の成績に関しては、その多くが周期あたりの妊娠率で報告され、排卵誘発や IUI などを含めた不妊治療施行群の中で、IVF/ICSI がどの程度生児獲得に貢献しているかどうかの報告は少ない。当科を受診した不妊新患症例の 2 年間の治療成績から、IVF/ICSI による生児獲得率と、どのような症例に対して IVF/ICSI が有用であったかを明らかにする。方法は、2004 年～2008 年に当科を受診した不妊症例 289 例のうち、3 か月以上通院した 201 例について、初診から 2 年間に成立した妊娠転帰を後方視的に検討し、不妊原因別、年齢別の IVF/ICSI、non-IVF/ICSI による生児獲得率を比較した。不妊治療は、原因に応じてタイミング療法、排卵誘発、IUI、腹腔鏡・子宮鏡手術、IVF を施行し、一般不妊治療で妊娠しない症例に対しては IVF への step up を行った。

初診から 2 年間の累積妊娠率は 59.7% (120 例)、累積生児獲得率は 51.7% (104 例) であり、生児獲得に至った治療の内訳は、タイミング療法 20.2%、排卵誘発 26.0%、IUI 28.8%、IVF/ICSI 25%であった。IVF/ICSI は 71 例 (35.3%)、

152 周期 (20%) に施行され、26 例 (36.6%) が生児を獲得した。不妊原因別にみると、IVF/ICSI によって最も生児獲得率が高かったのは男性因子であり (10/32 例, 31.3%), 排卵障害と原因不明不妊はそれぞれ 10.5% (6/57 例), 5.8% (4/69 例) と低かった。年齢に関しては、40 歳未満の生児獲得率が IVF/ICSI により 41.2% (21/51 例), non-IVF/ICSI により 67% (73/109 例) であるのに対し、40 歳以上では IVF/ICSI により 26.7% (4/15 例), non-IVF/ICSI により 18.8% (3/16 例) であった。40 歳以上では、40 歳未満との比較で IVF/ICSI による生児獲得率が高かった。

生児獲得例の 25% が IVF/ICSI によるものであり、特に男性不妊症において IVF/ICSI が有用であり、40 歳以上の症例においても有用である可能性がある。

3. 両側卵管疎通性のある不妊症例に対する腹腔鏡手術の有用性に関する検討 (銘苺桂子, 屋宜千晶, 安里こずえ, 青木陽一)

両側卵管疎通性のある不妊症症例に対し、IVF か腹腔鏡手術を行うかの明確な答えはない。子宮卵管造影検査にて、両側卵管疎通性のある不妊症症例に対する腹腔鏡手術の有用性について明らかにすることを目的として研究を行った。1998 年 1 月～2008 年 12 月の期間に、不妊症に対して腹腔鏡手術を施行した 178 例中、男性不妊、卵管性不妊、子宮内膜症例 (卵巣チョコレート嚢腫を認めるもの) を除外し、両側卵管疎通性のある 95 例を対象とした。卵管造影検査にて両側卵管疎通性の確認後、排卵誘発、人工授精を含む一般不妊治療 4～6 周期施行にて妊娠成立しないものに腹腔鏡手術施行。術後も 4～6 周期一般不妊治療を追加施行した (腹腔鏡群)。また、腹腔鏡手術を施行せずに原因不明因子で IVF を施行した群 (IVF 群: 2004 年～2007 年の期間に施行された 30～39 歳の 21 例, 34 周期) と同年齢層のラパ群との妊娠率を比較した。

腹腔鏡手術にて 68.4% (65/95) に異常所見を認め、その内訳は内膜症 49 例、卵管癒着 43 例、両側卵管閉塞 4 例であった (重複例あり)。術後 10 周期までの累積妊娠率は 36.8% (35/95) で、術後 6 ヶ月以内に 88.5% (31/35) が妊娠成立し、9 例が術後 2 回以上の妊娠成立、計 45 妊娠/35 分娩を認めた。IVF 群 (症例あたり IVF 回数は 2.5 ± 1.6 回) とラパ群の症例あたり妊娠率はそれぞれ 50.0% (9/18) vs. 41.0% (32/78) と両群に有意差は認めないものの、IVF 群で高い傾向がみられたことから、両側卵管に疎通性のある不妊症に対する腹腔鏡手術は、一般不妊治療での妊娠を強く希望せず、IVF を選択する場合は省略可能であると考えられる。

4. 卵管性不妊症例に対する腹腔鏡手術+子宮鏡下選択的卵管通水の有用性に関する検討 (銘苺桂子, 屋宜千晶, 安里こずえ, 青木陽一)

IVF の発展により、多くの卵管性不妊症例に対して IVF を施行されるようになってきているものの、卵管性不妊の正確な診断が行われていない症例に関しては、適応外に

IVF を施行される可能性がある。また、手術と IVF の無作為比較試験は存在せず、どちらがより有用であるとのエビデンスは存在しない。当科では、卵管性不妊が疑われる症例に対して腹腔鏡手術を施行し、通水テストによる正確な卵管閉塞の診断に引き続いて、閉塞卵管に対し子宮鏡下選択的卵管通水 (hysteroscopic tubal cannulation: HTC と表記する) を施行し、再疎通を試みている。腹腔鏡手術に、HTC を追加施行することの有用性を明らかにすることを目的とした。1998 年 1 月～2008 年 12 月の期間、HSG にて片側または両側卵管間質部閉塞を認め、腹腔鏡手術を施行した 61 症例を対象とした。そのうち、術中通水テストにて閉塞を確認した 35 例には HTC を追加施行した。対象となった 61 例の平均年齢は 33.5 ± 5.4 歳 (24～45 歳)、平均不妊期間は 4.2 ± 2.8 年 (1～13 年)、原発性不妊は 24 例 (39.3%) であった。開腹既往のある症例は 10 例 (26.2%)、PID の既往があるものは 6 例 (9.8%) であった。54 卵管に対し HTC を施行し、卵管あたり再疎通率は 25.9% (14/54)、症例あたり再疎通率は 37.1% (13/35) であった。両側閉塞であった 35 例中、両側再疎通を得られたのは 5.3% (1/19)、片側のみ再疎通を得られたものは 21.1% (4/19) であった。14 例 (73.7%) は両側とも再疎通を得られず、術後早期に IVF へ移行した。片側閉塞であった 16 例中、両側疎通を得られたのは 50% (8/16) であった。片側閉塞卵管の再疎通率 (50%: 8/16 卵管) は、両側閉塞卵管の再疎通率 (13.2%: 6/38 卵管) に比較して有意に良好であった ($p = 0.02$)。両側疎通群と、HTC 後両側疎通群、片側疎通群、両側閉塞群にわけ、年齢、開腹手術の既往、PID の既往、骨盤内癒着や子宮内膜症の頻度を比較した。その結果、骨盤内癒着の頻度が両側疎通群で有意に頻度が低かったが、それ以外の妊娠に影響する因子は 4 群間で差は認めなかった。通水テストで両側疎通を認めた 26 例中 9 例 (34.6%) に、術後 1～8 周期目の妊娠を認め、正期産 7 例、流産 2 例であった。通水テストにて片側閉塞であり、HTC で両側疎通となった 8 例中 3 例 (37.5%) に、1, 2, 7 周期目の妊娠を認め、正期産 2 例、流産 1 例であった。HTC にて片側閉塞のままであった 8 例からは妊娠は認めなかった。通水テストで両側閉塞であり、HTC で両側疎通となった 1 例に 1 周期目の妊娠を認めたが、卵管妊娠であった。結論として、通水テストで両側卵管疎通性を認めた症例の妊娠率が良好であることから、腹腔鏡手術にて卵管疎通性の診断を行うことは有用である。また、閉塞卵管に対する HTC 後、両側の卵管再疎通を得られれば、良好な妊娠率を得られる可能性がある。

5. 軽症子宮内膜症が IVF-ET 成績に及ぼす影響に関する検討 (銘苺桂子, 屋宜千晶, 安里こずえ, 青木陽一)

軽症子宮内膜症 (rASRM 分類, I 期, II 期) が、IVF-ET 治療成績に及ぼす影響を検討する。

方法) 2004 年 1 月～2008 年 12 月に、40 歳未満の原因不明不妊に対し腹腔鏡検査を施行した 141 症例のうち、一般不妊治療で妊娠成立せず、IVF-ET で治療した 35 例を対象とした。腹腔鏡検査で子宮内膜症が確認された場合、

病巣切除術を施行した。軽症子宮内膜症を有した18例34周期をEn+群、子宮内膜症を有しない17例39周期をEn-群とし、両群の治療成績を後方視的に比較検討した。En+とEn-群における平均年齢(33.9±3.5歳 vs. 32.7±4.3歳, p=0.3), 不妊期間(4.5±3.4年 vs. 5.0±3.0年, p=0.65), Basal FSH値(10.3±4.3mIU/ml vs. 7.7±1.5mIU/ml, p=0.069), 平均採卵数(7.9±4.1個 vs. 10.0±5.5個 p=0.065), 受精卵数(4.5±2.6個 vs. 5.2±4.1個 p=0.44)に有意差を認めなかった。HMG使用量はEn+群で有意に多く(2208.1±407 IU vs. 1984.1±338.1 IU, p=0.017), 受精卵あたり形態良好胚率はE-群で有意に高率であった(9.0% vs. 16.3%, p=0.044)。En+群, E-群の胚移植あたり妊娠率はそれぞれ29.4% vs. 41.0% (p=0.3), 生児獲得率は23.5% vs. 33.3% (p=0.36)であり, 有意差は認めないものの, En(+)群で妊娠率, 生児獲得率ともに低い傾向を認めた。また, En+群において, 腹腔鏡手術から12ヵ月以内・以後に採卵した場合の妊娠率は, それぞれ33% vs. 27% (p=0.71)と有意差を認めなかった。腹腔鏡下に切除された軽症子宮内膜症が, 妊娠率や生児獲得率に与える影響は明らかでなかったが, 卵巣反応性の低下と胚の質の低下をきたすことが示唆された。

6. 帝王切開癒痕部妊娠に対するMTX局注療法(屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

帝王切開癒痕部妊娠は異所性妊娠の稀な病態であるが, 近年の帝王切開率の上昇に伴い発生の報告は増加しつつある。早期に診断することにより, 妊孕能を温存する治療も選択肢となり得るが, 子宮破裂や大量出血などの予後不良な経過を辿る可能性もある。稀な病態ゆえに, 治療法に関してはまだ統一された見解はない。当科では原則的に, 帝王切開癒痕部妊娠に対する初回治療としてMethotrexate(MTX)局注療法を選択し, 初回治療後は臨床症状, 血清hCG値の推移を注意深く観察し追加治療の必要性を判断している。これまで帝王切開癒痕部妊娠と診断した7例中6例でMTX局注療法, 血清hCG値が著明高値であった1例で腹腔鏡手術を施行した。7例の診断時妊娠週数は4~8週, 血清hCG値は4,970~93,892mIU/mLであった。初回治療としてMTX局注療法を施行した6例中, 血清hCG値が34,165,28,829mIU/mLであった2例で追加治療を要した。MTX局注療法後の血清hCG値は初回治療から41~55日で正常化し, 全例で子宮を温存することができた。全7例において, その後5例で計7妊娠が成立, 5妊娠が分娩に至り妊娠36~38週での予定帝王切開により生児を獲得した。初回治療として腹腔鏡手術を施行した症例では, 妊娠経過中の子宮下部筋層の菲薄化は認めなかったが, MTX局注療法のみで治癒した症例では子宮下部筋層は菲薄化していた。帝王切開癒痕部妊娠に対するMTX局注療法は低侵襲であるが, 治療期間が長期となり, 特に血清hCG値が高値である症例においては追加治療を念頭においた管理が必要であると考えられる。また, 帝王切開癒痕部妊娠治療後の妊娠においても, 定期的な創部の観察により子宮破裂を含む癒痕部の合併症に注意

が必要である。

7. 卵巣腫瘍と鑑別を要する骨盤内腫瘍の術前診断に関する検討(屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

骨盤内腫瘍を認める場合, 各種画像検査による診断技術が進歩した現在においても正確な術前診断を行うことは困難な場合がある。当科において, 術後診断が傍卵巣嚢胞, 卵管留水症, peritoneal inclusion cyst (PIC)であった症例について術前診断の正診度を検討した。1995年1月から2009年12月の期間に当科で手術を施行した症例のうち, 術後診断が傍卵巣嚢胞, 卵管留水症, PICであった症例の患者背景, 術前診断について診療記録を後方視的に検討した。尚, 肉眼的に卵管腫大がなく術中通過水テストにより診断された卵管留水症の症例は除外した。術後診断は傍卵巣嚢胞であったものが7例, 卵管留水症が10例, PICが1例であった。術後診断が傍卵巣嚢胞であった7例のうち4例は術前に卵巣嚢腫と診断され, 2例は両側卵巣の委縮により, 1例は30cmを超える巨大腫瘍により, 1例は妊娠子宮の増大により, それぞれ画像検査上正常卵巣を同定することが困難であったことが, 術前診断を困難とした理由であったと考えられた。術後診断が卵管留水症であった10例のうち2例は卵巣嚢腫と診断され, 1例は多発子宮筋腫のため子宮は臍高に達する大きさで正常卵巣を同定できず, 1例は正常卵巣を認めたものの, 腫瘍の辺縁に引き伸ばされるように存在し卵巣由来の腫瘍と判断され, 2例とも腫瘍形態は非典型的であった。PICであった1例は開腹術の既往を有さず, MRIにて多嚢胞性, 内容液は血液や粘液を含むチョコレート嚢腫を疑う所見であり, 正常卵巣は同定できなかった。正しく術前診断された症例の術前超音波, MRI検査においては, 傍卵巣嚢胞は楕円または球形の形態を示し, 腫瘍と近いが離れた位置に正常卵巣実質を認めること, 卵管留水症では腫瘍の形態がソセジ様でありまた離れた位置に正常卵巣を認めること, といった特徴的な所見を有していた。結論として, 術前画像検査において正常卵巣を確認できない傍卵巣嚢胞, 卵管留水症, PICの術前診断は困難であり, 術前からそれらの可能性を想定して治療方針を決定しておく必要があると考えられる。

8. IVF-ET 予定症例に対する, 子宮内腔を圧排・変形させる病変の評価を目的とした子宮鏡検査の有用性についての検討。(屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

2008年1月から2010年12月までに, 当科で初回のIVF-ET周期前に子宮鏡検査を施行した69例を対象とし, 経腔超音波, 子宮鏡所見, 指摘された異常の治療, 及びIVF-ET治療成績に関して, 診療記録を後方視的に検討した。対象の年齢中央値36歳(27-45歳), 不妊期間中央値3年(1-12年), 原発性不妊症は39例(56.5%)であった。超音波検査で内膜ポリープ, 粘膜下筋腫等の異常所見は14例(20.3%)に認められた。子宮鏡検査で, 長径10mmを超える内膜ポリープや突出度の高い粘膜下筋腫, 中等度以上の子宮内腔癒着等を認めた場合, IVF-ET前の治療が必要

と判断した。14例中5例(35.7%)に内膜ホリブが認められ切除術が施行された。また、9例(64.3%)では治療を必要とする異常は認められなかった。超音波検査で異常を認めなかった55例中、子宮鏡検査により2例(3.6%)で異常を指摘されたが、サイズの小さな子宮内膜ホリブであり治療は不要と判断された。症例あたり臨床的妊娠率は、対象全体で52.2%(36/69例)、超音波検査正常・子宮鏡検査正常の群で52.8%(28/53例)、超音波検査正常・子宮鏡検査で治療不要の群で50%(1/2例)、超音波検査異常・子宮鏡検査で治療不要の群で33.3%(3/9例)、超音波検査異常・子宮鏡検査で治療を要すると判断した群で80%(4/5例)であった。IVF-ET前の子宮鏡検査は、超音波検査で子宮内に異常所見を認めない場合、異常を指摘できる頻度は低く、意義は低いと思われる。一方、超音波検査で異常所見を認めた場合、治療適応の判断において有用であると考えられる。

9. 凍結融解胚移植の治療成績と妊娠転帰に関する検討(屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

凍結融解胚移植の治療成績向上により単一胚移植が増加し、それにより多胎妊娠率は低下している。従って、凍結融解胚移植は最も重要な治療技術の一つとなり、周期数も増加の一途をたどっている。当科における新鮮胚移植と凍結融解胚移植による妊娠の周産期予後を比較検討し、胚凍結による周産期合併症や新生児予後への影響を後方視的に検討した。新鮮胚移植と凍結融解胚移植による妊娠転帰を比較すると、両群間において生児獲得率、流産率、異所性妊娠率、双胎妊娠率に有意差は認めなかった。周産期予後に関しては両群間で早産、妊娠高血圧症候群、出生体重、先天奇形、子宮内胎児発育遅延、NICU入院の項目に関して有意差は認めなかったが、妊娠高血圧症候群発生率は、新鮮胚移植に比較し凍結融解胚移植群で高い傾向を認めた(8.7% vs. 25.0%)。凍結融解胚移植により、妊娠高血圧症候群発生率が上昇する可能性があるが、新生児予後は新鮮胚移植と同等で良好であった。

10. Massive ovarian edema に関する検討(屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一)

Massive ovarian edema (MOE)は、卵巣皮質の間質内浮腫により卵巣が腫大する稀な病態で、ほとんどの症例ではpartialまたはintermittentな捻転が原因である。若年女性に好発し、画像上悪性腫瘍との鑑別が困難であることがあるため、適切な診断がなければ開腹手術や付属器切除などの過剰治療が行われることがある。当科で経験したMOEの3例について検討した。

症例1は15歳未経妊、下腹部痛、腰部痛を主訴に救急受診。圧痛部位と一致してMRIにてダグラス窩に11cm大の充実性腫瘍を認めるが胚細胞性腫瘍を疑わせる分葉状パターンではなく、腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。受診当初のMRI上造影効果は不良であったが、8日後の再検査時には造影効果は保たれており完全な虚血には陥っていないものと思われた。悪性腫瘍を完全には否定できず開腹

手術を施行、左卵巣は捻転し暗赤色を呈しダグラス窩に存在していた。一部生検し迅速病理検査にて悪性所見がないことを確認、MOEと判断し捻転解除術を施行。術後卵巣は正常大に復した。症例2は29歳未経妊、間欠的な左下腹部痛を主訴に受診、左卵巣が7cm大に腫大し同部位に一致した圧痛を認めた。MRIで腫大した卵巣内には小嚢胞を2個認めるのみで明らかな腫瘍性病変はなく、造影効果は保たれていた。MOE、卵巣捻転の術前診断で捻転解除術を施行。一部組織を生検しMOEと診断した。症例3は30歳未経妊、前医にて融解胚移植を施行し子宮内妊娠成立となったが妊娠6週時に間欠的な下腹部痛が出現、徐々に増強するため当院受診。左卵巣が7cm大に腫大し2個の嚢胞を有するが明らかな腫瘍性病変は認めず、カソードグラフィーにて血流は保たれていた。腹腔鏡下卵巣捻転解除術を施行し、生検にて腫瘍性病変はなくMOEと診断した。術後、卵巣は正常大となり現在妊娠継続中である。3例とも下腹部痛を契機に卵巣捻転と診断され、超音波上複数の嚢胞を取り囲むように卵巣実質の浮腫によると思われる充実部分を認めた。捻転解除後、充実部分は消失し卵巣は正常大となった。MOEは画像上充実部分を認めることから、悪性腫瘍を疑われ開腹手術、患側付属器切除が行われることもある。若年女性に好発するため、過剰治療とならないよう術前診断の十分な検討が必要である。

11. 子宮内膜症性卵巣嚢胞悪性化疑いにて開腹手術を施行した症例の臨床的・画像的特徴の検討(安里こずえ, 屋宜千晶, 銘苺桂子, 青木陽一)

子宮内膜症性卵巣嚢胞の悪性化の頻度は0.7%と報告されている。画像的には、子宮内膜症性卵巣嚢胞に合併した造影される壁に結節が、悪性化を示唆する有用な所見と言われている。しかし、壁に付着した凝血塊と真の壁に結節との区別が困難なことがあり、良性の子宮内膜症性卵巣嚢胞に対して開腹手術を施行することも少なくない。そこで、術前診断が子宮内膜症性卵巣嚢胞悪性化の疑いで開腹手術を施行され、術後病理で良性の診断となった症例について、臨床・画像所見を再検討しその特徴を明らかにすること目的として検討を行った。6例の平均年齢は41±1.6歳(range 32-53)、前治療をうけたことがある症例は6例中1例で、低用量ピルを4か月間使用していた。CA125の平均値は119±42 IU/ml(range 25-226)、嚢胞径の平均値は58.9±12.7mm(range 39-86)、5/6例(83.3%)は片側性嚢胞であった。超音波上、嚢胞内は子宮内膜症性卵巣嚢胞に典型的なシカラス陰影を呈しており、6例全例に嚢胞内結節を認め、結節の大きさは6-39mm大、扁平型が多く、全例高輝度な結節影として認められた。結節出現までの観察期間に関しては、6例中5例が癌検診で結節を伴う卵巣腫瘍を指摘されて当科に紹介になったケースであり、それ以前の経過が不明であったが、残りの1例は当科初診時より2年の経過観察中に嚢胞内結節影が出現した。MRIでは3/6例(50%)にshadingの欠如を認め、MRIでの嚢胞内結節の造影効果は、嚢胞内がT1高信号で結節自体が同定できなかったものが3例、結節は同

定できるが造影効果が不明瞭なのが1例、造影効果を認めなかったのが1例、喘息のため造影できなかつたのが1例で、6例中明らかな造影効果を認めた症例はおらず、術後病理は全例良性の子宮内膜症性卵巣嚢胞の診断であった。術前の画像検査にて結節と判断された部分は、血塊や間質の浮腫(3例)、肉芽組織(2例)、struma ovariiの合併(1例)であった。子宮内膜症性卵巣嚢胞の良悪性を区別するのに画像は鑑別の一助となるが、現時点で完全に区別しうる方法はない。造影効果のはっきりしない壁在結節は悪性の可能性が低く、Dynamic subtraction studyを利用するなどの術前診断を行い、腹腔鏡手術を含めたより低侵襲な手術を選択する必要があると思われる。

12. IVF 妊娠における絨毛膜下血腫発生頻度とそのリスク因子 (安里こずえ, 屋宜千晶, 銘苅桂子, 青木陽一)

絨毛膜下血腫は、初期および中期流産、常位胎盤早期剥離あるいは早期破水の発生率を増加させ、周産期予後に影響を与えるリスク因子とされる。IVFによる妊娠では絨毛膜下血腫の発生率が高い印象があり、IVF治療が絨毛膜下血腫形成の一因である可能性を考えた。そこで、IVF治療後妊娠では絨毛膜下血腫の発生頻度が上昇するのか、またそのリスク因子は何かを明らかにすることを目的とした。2008年1月～2011年5月までの期間、当科で不妊治療を施行し子宮内妊娠が成立した160例を、治療法別に群分けし後方視的に検討した。タイミング療法による妊娠をA群(40例)、AIHによる妊娠をB群(58例)、IVFによる妊娠をC群(62例)とし、各群での絨毛膜下血腫発生率を比較し、絨毛膜下血腫発生のリスク因子を検討した。子宮内に胎嚢を確認した時点で妊娠成立とし、妊娠成立してから22週までに超音波で絨毛膜と子宮筋層との間に低輝度領域を認めた場合を絨毛膜下血腫と診断した。統計学的検討は χ^2 乗検定, Fisher検定, t検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。絨毛膜下血腫発生率は、A群7.5%(3/40例)、B群15.5%(9/58例)、C群21%(13/62例)で、C群ではA群に比較し高い傾向を認めた(A vs. C, $p = 0.094$)。C群における絨毛膜下血腫発生群(13例)、非発生群(49例)の患者背景は、平均年齢(36 vs. 35歳)、平均不妊期間(5.4 vs. 3.8年)、胚盤胞移植の有無(69.2 vs. 42.9%)、移植前の平均子宮内膜厚(11.5 vs. 11.7mm)、移植前のホルモンレベル(E2 1063 vs. 2144 pg/ml, LH 9.9 vs. 6.8 IU/ml, P 0.46 vs. 0.76 IU/ml, P/E比 0.97 vs. 0.90)に有意差を認めなかった。融解胚移植による妊娠の割合は絨毛膜下血腫発生群で69.2%(9/13例)、非発生群で28.6%と血腫発生群で有意に高かった($p = 0.011$)。さらに、新鮮胚移植と融解胚移植による妊娠での血腫発生率は、それぞれ10.3%, 39.1%($p = 0.011$)と融解胚移植で有意に高率であった。絨毛膜下血腫例発生25症例の妊娠予後は、初期流産6例、中期流産2例、早産1例、正期産10例、妊娠継続中4例、lost follow 6例であった。従って、IVFによる妊娠では絨毛膜下血腫の発生が高率となり、融解胚移植はその一因であることが示唆された。

13. 委託研究 複合型光ファイバ技術を用いた医療機器(子宮鏡・卵管鏡)による子宮内腔, 卵管腔の観察(銘苅桂子, 屋宜千晶, 安里こずえ, 青木陽一)

日本原子力研究開発機構は、「極細複合型光ファイバを用いた内視鏡システム(特許第4521528号)」をベースとしたレーザー医療機器に対して、画素数の増加、コンピューターによる画像処理の追加、オート調節機能のついた光源機器を追加した機器を開発した。その開発機器を子宮鏡として用い、子宮内腔観察、診断精度に対する評価を行い、実地臨床での使用が可能かどうかを判定する。本医療機器は、現行の軟性子宮鏡に類似した機器であるが、直径が1mmと極細であること、また必要であればレーザー照射も可能な機器である。琉球大学附属病院産婦人科外来を受診した子宮粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮腔癒着症、不妊症患者で子宮鏡検査が適応とされる患者に対し、通常診療において外来で使用している汎用ヒステロファイバによる子宮鏡検査後、当開発機器により子宮鏡検査を行い、①子宮腔画像の解像度、②検査時間、③検査時合併症について比較検討する。

III. 未熟児新生児 周産期医学

1. 小児・新生児における重症呼吸循環不全に対する治療法の臨床応用と合併症予防に関する研究(吉田朝秀, 呉屋英樹, 長崎拓, 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23年度に胎便吸引症候群による呼吸障害1名にECMO導入例があり、平成12年以来、通算23例中、17例救命となった。神経学的な予後の改善を目的として頸動脈のcut-downを必要としないV-V ECMOや頸動脈の再建を積極的に行なっている。

重症呼吸障害に対し、平成13年より導入した一酸化窒素(NO)吸入療法は、平成22年より保健適応となった。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23年3例、通算44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, 長崎拓, 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、症例を重ねて有効性と安全性の検討を行っている。現在、新生児低体温療法はILCORの蘇生法勧告2010CoSTRに基づいて日本版ガイドラインが提示されており、当院においてもレジスリーへの登録を開始している。

3. 新生児における積極的栄養法とアミノ酸代謝の関連

解析(吉田朝秀, 太田孝男)

脂肪組織由来内分泌因子であるアディポネクチン(Ad)は糖代謝, 脂質代謝へ関与し動脈壁の恒常性の維持という生理作用をもつ。早産児は多量体Adの分画のうち, HMW-Adが低い状態で出生しそれが修正満期まで継続し, 修正満期に達した早産群のPWVは正常群より高値であることを報告した。また, 出生体重へ早期に復帰した児の修正満期におけるHMW-Adが比較的高値である事を報告した。近年早産児の栄養法として, 胎児期体重増加を目指した積極的栄養法(早期経腸栄養+十分な経静脈栄養)を導入しており, その効果を生化学的指標や動脈壁硬化度の比較検討を行ない心血管障害発症のリスクについてさらに検討する。

4. 早産児における体重変化と未熟児網膜症(ROP)に関する検討(長崎拓, 太田孝男)

糖尿病性網膜症(DR)の発症にアディポサイトカインが関与している可能性が示唆されており, DR研究領域で実験動物モ

デルとして未熟児網膜症発症要件と類似したマウスがよく用いられる。我々はROP発症にもアディポサイトカインが関係している可能性を考え, 未熟児の出生後の体重変化(脂肪組織の発達)と未熟児網膜症の関連をBio-Plex 200TM suspension array system(BIO-RAD, Inc)を用いて分子生物学的機序について検討を加えている。

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

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

B. 研究業績

原 著

- OI11001: Mekaru K, Yagi C, Asato K, Masamoto H, Sakumoto K, Aoki Y. Hysteroscopic tubal cannulation under laparoscopy for proximal tubal obstruction. Arch Gynecol Obstet, 284:1573-1576, 2011. (A)
- OI11002: Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. Early weight changes after birth and serum high-molecular-weight adiponectin level in preterm infants. Pediatrics International, 53: 926-929. 2011. (A)
- OD11001: 正本 仁, 上里忠和, 青木陽一: 糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病における母体の妊娠前 BMI, 妊娠中体重増加率と児出生体重との関連. 九州連合産科婦人科学会誌, 61: 25-30, 2011. (B)
- OD11002: 比村美代子, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 当科における前置胎盤症例の自己血輸血に関する検討. 沖縄産科婦人科学会誌, 33: 11-15, 2011. (B)
- OD11003: 金城忠嗣, 平良理恵, 新田 迅, 知念行子, 大山拓真, 叶 三千代, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 当科における頭位一骨盤位双胎に対する分娩様式の検討. 沖縄産科婦人科学会誌, 33: 16-19, 2011. (B)
- OD11004: 親川真帆, 永山千晶, 池宮城梢, 當間 敬, 渡嘉敷みどり, 吉永正富, 又吉 隆: 当院における5年間の産婦人科疾患に対する経カテーテル的動脈塞栓術(TAE)症例についての検討. 沖縄産科婦人科学会誌, 33: 25-29, 2011. (B)
- OD11005: 安里こずえ, 屋宜千晶, 銘苅桂子, 青木陽一: 卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療成績. 沖縄産科婦人科学会誌, 33: 34-39, 2011. (B)
- OD11006: 屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苅桂子, 青木陽一: 当科での40歳以上のIVF-ET症例における治療成績の検討. 沖縄産科婦人科学会誌, 33, 53-59, 2011. (B)
- OD11007: 林 彤, 正本 仁, 青木陽一: 糖尿病合併妊娠, 妊娠糖尿病における母体の妊娠前 BMI, 妊娠中インスリン量, 妊娠中体重増加率と児出生体重との相関についての検討. 臨床婦人科産科, 65: (B)

725-729, 2011.

- OD11008: 新垣精久, 正本 仁, 青木陽一: 妊娠高血圧症候群を発症した SLE 合併妊娠例の検討. 日本妊娠高血圧学会誌, 19: 97-98, 2011. (B)

症 例 報 告

- CI11001: Nagayama C, Gibo M, Nitta H, Uezato T, Hirakawa M, Masamoto H, Sakumoto K, Aoki Y. Rupture of pseudoaneurysm after vaginal delivery successfully treated by selective arterial embolization. Arch Gynecol Obstet, 283: 37-40. 2011. (B)
- CI11002: Nagai Y, Wakayama A, Suzuki S, Asato K, Hirakawa M, Kudaka W, Inamine, M Aoki Y. Metastatic placental site trophoblastic tumor successfully treated with hysterectomy and EMA/CO chemotherapy. J Obstet Gynaecol, 31: 99-101. 2011. (B)
- CI11003: Chinen Y, Kudaka W, Gibo M, Mekaru K, Masamoto H, Sakumoto K, Aoki Y. Pseudoaneurysm with arteriovenous fistula due to placenta increta following first-trimester abortion. J Obstet Gynaecol, 31: 660-662. 2011. (B)
- CD11001: 銘苺桂子, 安里こずえ, 屋宜千晶, 青木陽一: 膣欠損症に対して腹腔鏡補助下造膣術 (Davydov 変法) を施行した 1 例. 日産婦内視鏡学会誌, 26; 418-421: 2011. (B)
- CD11002: 大石杉子, 新田 迅, 大久保 鋭子, 正本 仁, 佐久本薫, 青木陽一, 戸塚裕一, 前田達也, 新垣勝也, 國吉幸男: 妊娠 38 週に急性心不全を発症した僧帽弁腱索断裂の一例. 沖縄産科婦人科学会誌, 33; 92-95: 2011. (B)

総 説

- RD11001: 吉田朝秀: 周産期医学必修知識(第7版) 新生児編(Part V) 新生児 検査・モニタリング 296 パルスオキシメーター. 周産期医学, 41:増刊 853-854, 2011. (B)
- RD11002: 久木田 一朗, 吉田朝秀: 全科に必要な重症患者ケア Q&A 第 2 版 一酸化窒素(NO)吸入療法はどんなときに使うの? ナーシングケア Q&A, 40: 158-159, 2011. (B)

国内学会発表

- PD11001: 屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一: ワークショップ「帝王切開癒痕部妊娠の管理」帝王切開癒痕部妊娠の治療方針. 第 68 回九州連合産科婦人科学会, 那覇市, 2011. 6. 5.
- PD11002: 大山拓真, 金城淑乃, 正本 仁, 青木陽一: 当科で経験した治療的頸管縫縮術例の早産リスクについての検討. 第 68 回九州連合産科婦人科学会, 那覇市, 2011. 6. 5.
- PD11003: 佐久本 薫, 青木一雄, 太田孝男: 沖縄宮古島地区「子どもの健康と環境に関する全国調査」の進捗状況. 第 112 回沖縄県医師会医学会, 南風原町, 2011. 6. 12.
- PD11004: 正本 仁, 青木陽一: 子宮頸管長短縮例の funneling 形態と早産リスクの関連についての検討. 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 札幌市, 2011. 7. 10-12.
- PD11005: 金城淑乃, 正本 仁, 青木陽一: 当科で経験した治療的頸管縫縮術の早産リスクについての検討. 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 札幌市, 2011. 7. 10-12.
- PD11006: 安里こずえ, 屋宜千晶, 銘苺桂子, 稲嶺盛彦, 青木陽一: 卵巣チョコレート嚢胞悪性化疑いにて

開腹術を施行した症例の臨牀的・画像的特徴の検討. 第 51 回日本産科婦人科内視鏡学会, 大阪市, 2011. 8. 4-6.

PD11007: 屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苺桂子, 青木陽一: 当科で経験した massive ovarian edema の 3 例. 第 51 回日本産科婦人科内視鏡学会, 大阪市, 2011. 8. 4-6.

PD11008: 正本 仁, 青木陽一: 抗リン脂質抗体症候群不育症に対する短期へパリン療法の試みと治療成績. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪市, 2011. 8. 29-31.

PD11009: 金城忠嗣, 平良理恵, 新田 迅, 知念行子, 大山拓真, 叶 三千代, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 当院における頭位-骨盤位双胎に対する分娩方法の検討. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪市, 2011. 8. 29-31.

PD11010: 比村 美代子, 知念行子, 叶 三千代, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 当科における前置胎盤, 低置胎盤例の自己血輸血に関する検討. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪市, 2011. 8. 29-31.

PD11011: 銘苺桂子, 仲本朋子, 佐久間 さき, 安里こずえ, 屋宜千晶, 青木陽一: 当科を受診した不妊症例の 2 年間の治療内容と妊娠・分娩転帰 -適切な治療と妊娠率は得られたか-. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪市, 2011. 8. 29-31.

PD11012: 大石杉子, 新田 迅, 大久保 鋭子, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 妊娠 38 週に急性心不全を発症した僧帽弁腱索断裂の一例. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪市, 2011. 8. 29-31.

PD11013: 平良理恵, 久高 亘, 仲本朋子, 若山明彦, 大久保鋭子, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 薬剤抵抗性再発卵巣癌に対するリポソーマルドキシルビシンの使用経験. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪市, 2011. 8. 29-31.

PD11014: 親川真帆, 永山千晶, 池宮城梢, 當間 敬, 渡嘉敷みどり: 当院で施行した産婦人科出血に対する経カテーテル的動脈塞栓術 (TAE) の検討. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪市, 2011. 8. 29-31.

PD11015: 喜多恒和, 中西 美紗緒, 箕浦茂樹, 松田秀雄, 高野政志, 佐久本 薫, 大井理恵, 瀬戸 裕, 塚原優己, 戸谷良造, 稲葉憲之, 和田裕一: HIV 感染妊娠に特化したエイズ拠点病院の再整備に関する提案. 第 63 回日本産科婦人科学会, 大阪市, 2011. 8. 29-31.

PD11016: 金城忠嗣, 北條真子, 新田 迅, 平良祐介, 正本仁, 佐久本 薫, 青木陽一, 知念安紹, 太田孝男: プロピオン酸血症出生前診断の 2 例の経験. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, 宜野湾市, 2011. 9. 4.

PD11017: 平良祐介, 北條真子, 新田 迅, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 75g OGTT 1 point 陽性例の妊娠予後に関する検討. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, 宜野湾市, 2011. 9. 4.

PD11018: 安里こずえ, 大石杉子, 屋宜千晶, 銘苺桂子, 稲嶺盛彦, 青木陽一: 卵巣チョコレート嚢胞悪性化疑いにて開腹手術を施行した症例の臨牀的・画像的特徴の検討. 第 35 回沖縄産科婦人科学会 宜野湾市, 2011. 9. 4.

PD11019: 屋宜千晶, 安里こずえ, 大石杉子, 銘苺桂子, 青木陽一: 当科における凍結融解胚移植の治療成績. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, 宜野湾市, 2011. 9. 4.

PD11020: 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 屋宜千晶, 青木陽一: 不妊新患症例の生児獲得における IVF/ICSI の貢献度を明らかにする -どのような症例に IVF が貢献したか-. 第 35 回沖縄産科婦人科学会, 宜野湾市, 2011. 9. 4.

PD11021: 上里忠和, 宮城真帆, 大城美哉, 吉秋 研: 両側卵管同時妊娠の一例. 第 35 回沖縄産科婦人科学

会, 宜野湾市, 2011. 9. 4.

- PD11022: 屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苅桂子, 青木陽一: 凍結融解胚移植の治療成績に関する検討. 第 29 回日本受精着床学会, 東京都, 2011. 9. 9-10.
- PD11023: 銘苅桂子, 安里こずえ, 屋宜千晶, 青木陽一: 当科を受診した不妊新患症例の生児獲得における IVF/ICSI の貢献度を明らかにする. 第 29 回日本受精着床学会, 東京都, 2011. 9. 9-10.
- PD11024: 新垣精久, 正本 仁, 青木陽一: 妊娠高血圧症候群を発症した SLE 合併妊娠例の検討. 第 32 回日本妊娠高血圧学会, 金沢市, 2011. 10. 21-22.
- PD11025: 銘苅桂子, 比村美代子, 大石杉子, 安里こずえ, 屋宜千晶, 青木陽一: 当科における不妊新患症例の生児獲得における IVF/ICSI の貢献度を明らかにする. 第 56 回日本生殖医学会, 横浜市, 2011. 12. 8-9.
- PD11026: 安里こずえ, 大石杉子, 屋宜千晶, 銘苅桂子, 青木陽一: IVF 妊娠における絨毛膜下血腫発生頻度とそのリスク因子. 第 56 回日本生殖医学会, 横浜市, 2011. 12. 8-9.
- PD11027: 屋宜千晶, 安里こずえ, 銘苅桂子, 青木陽一: 体外受精・胚移植治療前に施行する子宮鏡検査の有用性. 第 56 回日本生殖医学会, 横浜市, 2011. 12. 8-9.
- PD11028: 北條真子, 金城忠嗣, 新田 迅, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一, 宜野座到, 長崎拓: 帝王切開術直前抗生剤投与後アナフィラキシーを起こした一例. 第 113 回沖縄県医師会学会, 那覇市, 2011. 12. 11.
- PD11029: 知念行子, 木村憲三, 平岡邦彦, 吉田 剛: 妊娠中に高血圧を認めず帝王切開術後に Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRLS), Preeclampsia, HELLP 症候群を発症した 1 例. 第 113 回沖縄県医師会学会, 那覇市, 2011. 12. 11.
- PD11030: 呉屋英樹, 安里義秀, 吉田朝秀, 長崎 拓, スプラット智恵美, 名嘉山賀子: FENa による PDA 発症予測の検討. 日本小児科学会沖縄地方会 第 72 回例会, 那覇市, 2011. 3. 6.
- PD11031: 吉田朝秀, 呉屋英樹, 長崎 拓, 安里義秀, 太田孝男: 極低出生体重児の生活習慣病リスクの研究 -学童期における解析-. 日本小児科学会沖縄地方会 第 73 回例会, 那覇市, 2011. 9. 11.
- PD11032: 呉屋英樹, 安里義秀, 吉田朝秀, 長崎 拓, スプラット智恵美, 名嘉山 賀子, 太田孝男: FENa による PDA 発症予測の検討. 第 59 回九州新生児研究会, 那覇市, 2011. 10. 22.
- PD11033: 吉田朝秀, 呉屋英樹, 長崎 拓, 太田孝男, 安里義秀: 極低出生体重児の生活習慣病発症リスクの研究. -学童期における解析-. 第 59 回九州新生児研究会, 那覇市, 2011. 10. 22.
- PD11034: 長崎 拓, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 安里義秀: 新生児における脳低温療法 当院の新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の現状. 第 14 回日本脳低温療法学会, 鹿児島市, 2011. 7. 1.
- PD11035: 吉田朝秀, 長崎 拓, 呉屋英樹, 安里義秀: 早産児に対する経静脈栄養併用による積極的栄養法 (aggressive nutrition:AN) の評価. 第 47 回日本周産期新生児学会学術集会, 札幌市, 2011. 7. 10.
- PD11036: 佐辺直也, 呉屋英樹, 長崎 拓, 吉田朝秀: 当院における先天性横隔膜ヘルニアの治療成績. 第 47 回日本周産期新生児学会学術集会, 札幌市, 2011. 7. 10.
- PD11037: スプラット智恵美, 宮本二郎, 呉屋英樹, 長崎 拓, 吉田朝秀, 安里義秀: 巨大仙尾部奇形腫の早

産児症例. 第 114 回 日本小児科学会学術集会, 東京都, 2011. 8. 12.

PD11038: 長崎 拓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 安里義秀, 太田孝男: 出生後の早期体重変化と未熟児網膜症との関係. 第 114 回 日本小児科学会学術集会, 東京都, 2011. 8. 12.

PD11039: 宮本二郎, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 長崎 拓, 安里義秀, 太田孝男: 体重増加不良と胆汁うっ滞を主訴として発見された ARC 症候群の 1 例. 第 114 回 日本小児科学会学術集会, 東京都, 2011. 8. 12.

PD11040: 呉屋英樹, 安里義秀, 吉田朝秀, 長崎 拓, スプラット智恵美, 名嘉山 賀子, 太田孝男: FENa による PDA 発症予測の検討. 第 114 回 日本小児科学会学術集会, 東京都, 2011. 8. 12.

病理部

在徐々に全国の大学病院で分子病理学的な診断手法が取り入れられつつある。そこで、現在病理部においても分子病理診断を行うための準備と検討に入ったところである。

A. 研究課題の概要

1. 免疫組織学的手法を用いた病理診断学の実践と分子病理診断手法の構築

本部署においては、現在積極的に抗体を用いたヒト組織の染色を行うことで、診断の精度向上に努めており、今後もその質を向上させ診療に寄与してゆく。他方、現

2. 腫瘍微小環境と腫瘍の上皮間葉変換との関連性の検討

今まで腫瘍内浸潤単核食細胞（マクロファージ）の研究に取り組んできたが、それを一歩進める形で現在腫瘍の微小環境と腫瘍の上皮間葉変換との関連性の検討をすべく、準備検討に入ったところである。

B. 研究業績

原 著

OI11001: Hibiya K, Tateyama M, Tasato D, Nakamura H, Atsumi E, Higa F, Tamai K, Fujita J. Mechanisms (B) involved in the extension of pulmonary mycobacterium avium infection from the pulmonary focus to the regional lymph nodes. 結核 2011;86(1):1-8.

症 例 報 告

CD11001: 松崎晶子, 川上智子, 青山 肇, 林 昭伸, 齊尾征直, 加治屋 志郎, 谷地森 隆二, 新濱明彦, 澤口 (B) 昭一, 吉見直己: 涙腺の粘表皮癌の1例. 診断病理, 28(2):90-93, 2011.04.

CD11002: 林 昭伸, 宮里朝矩, 松崎晶子, 小菅則豪, 青山 肇, 齊尾征直, 吉見直己: 腎門部 extra-adrenal (B) myelolipoma の1例. 診断病理, 28(3):195-197, 2011.07.

総 説

RD11001: 加藤誠也, 新垣和也, 松本裕文: 目でみるページ Cardiovascular Pathology 心アミロイドーシス (C) の病理. Cardiac Practice, 2011;22(3):190-196.

RD11002: 加藤誠也, 新垣和也, 松本裕文: 目でみるページ Cardiovascular Pathology 心臓サルコイドーシス (C) の病理. Cardiac Practice, 2011, 22(4):269-274.

RD11003: 加藤誠也, 松本裕文: 目でみるページ Cardiovascular Pathology 肥大型心筋症と BMHD (Bizarre (C) Myocardial Hypertrophy with Disorganization). Cardiac Practice, 2011, 22(1):6-10.

国際学会発表

PI11001: Nakanishi T, Matsumoto M, Chiba S, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Zaima N, Hirano K, Kato S: Relationship between lipid deposition and ATGL expression in human myocardial tissue: A study with autopsy cases. The First International Symposium on Triglyceride Deposit Cardiomyovascuopathy and Neutral Lipid Storage Disease 2011, 11. Kyoto, Japan.

PI11002: Masanao Saio, Hirofumi Matsumoto, Katsu Nakasone, Yoko Zukeran, Mika Kawasaki, Ikuko Nishihira, Zensei Toyoda, Akiko Matsuzaki, Naoki Yoshimi. A Case of Low-grade Cribriform Cystadenocarcinoma of Salivary Gland. 2011. 10th Korea-Japan joint meeting for diagnostic cytopathology, 2011. 11.

PI11003: Masumi Suzui, Kenta Moriwaki, Naoki Yoshimi, Munekazu Iinuma. Growth inhibition of human colon carcinoma cells by the ethanol extract of propolis and 10-hydroxy-2-decenoic acid. 102nd AACR

meeting, Orlando, Florida, April 2-6, 2011.

国内学会発表

- PD11001: 河崎英範, 石川清司, 加藤誠也: 中縦隔に発生し嚢胞状を呈したカルチノイドの一手術例. 第 30 回日本胸腺研究会, 長崎市, 2011. 2.
- PD11002: 名嘉山 裕子, 玉寄真紀, 熱海 恵理子, 山里 代利子, 屋良さとみ, 藤田次郎: 当院における HTLV-I 関連肺炎患症例の検討. 平成 22 年度 文部科学省特別教育研究経費「研究推進(大学間連携経費)」による事業 HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究 研究成果発表会, 鹿児島市, 2011. 2.
- PD11003: 仲西貴也, 松本裕文, 千葉俊明, 池田善彦, 植田初江, 平野賢一, 加藤誠也: 剖検症例における中性脂肪蓄積心筋血管症の検索と培養心筋細胞における ATGL の機能解析. 第 100 回日本病理学会総会, 日本病理学会会誌, 100(1): 341, 横浜市, 2011. 4.
- PD11004: 又吉 宣, 千葉俊明, 林 艶輝, 新垣和也, 仲西貴也, 松本裕文, 加藤誠也: 喉頭扁平上皮癌細胞におけるリゾフォスファチジン酸受容体 LPAR4 発現の意義. 第 100 回日本病理学会総会, 日本病理学会会誌, 100(1): 349, 横浜市, 2011. 4.
- PD11005: 加藤誠也, Lin Yanhui, 松本裕文, 新垣和也, 又吉 宣, 仲西貴也, 千葉俊明, 荒川文子, 大島孝一, 洲鎌和茂: ワークショップ 14 循環器疾患の制圧に向けて 心血管病理病態研究の新展開 血管平滑筋細胞の古典的形質転換と炎症性形質転換. 第 100 回日本病理学会総会, 日本病理学会会誌, 100(1): 223, 横浜市, 2011. 4.
- PD11006: 渡口 貴美子, 岩村正史, 新垣和也, 松本裕文, 加藤誠也: 術中迅速細胞診で肉腫と鑑別困難であった陳旧性変性所見を伴う富細胞型神経鞘腫の一例. 第 52 回日本臨床細胞学会総会, 日本臨床細胞学会雑誌, 50(Suppl. 1): 283, 福岡市, 2011. 5.
- PD11007: 松本裕文, 仲西貴也, 千葉俊明, 加藤誠也: 剖検組織における脂質沈着と ATGL 発現異常の検索. 厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)研究班 第 5 回班会議 吹田市, 2011. 5.
- PD11008: 熱海 恵理子, 比嘉 昇, 川畑 勉, 大城康二, 石川清司, 松本裕文, 加藤誠也: 異型扁平上皮細胞の増生と肉芽腫性血管炎像を伴った肺末梢結節性病変. 第 16 回血管病理研究会 神戸市, 2011. 9.
- PD11009: 仲西貴也, 松本裕文, 池田善彦, 植田初江, 平野賢一, 加藤誠也: ワークショップ 剖検心組織における ATGL (adipose tissue triglyceride lipase) の発現について. 第 33 回心筋生検研究会, 京都市, 2011. 11.
- PD11010: 堂口裕士, 崔 長旭, 高松玲佳, 林 昭伸, 富田 真理子, 齊尾征直, 吉見直己: 漢方薬オウゴン の成分 Baicalin の AOM/DSS 誘発マウス大腸発癌モデルへの影響. 第 27 回日本毒性病理学会, 大阪, 2011. 01.
- PD11011: 千葉 至, 小川和彦, 森岡孝満, 下地英明, 砂川奈穂, 伊良波 史朗, 西巻 正, 吉見直己, 村山貞之: 食道癌に対する化学放射線療法同時併用における GLUT-1 発現の臨床的意義. 第 70 回日本医学放射線学会総会, 大阪, 2011. 04.
- PD11012: 笠原一郎, 沢辺元司, 遠藤久子, 椋 清美, 吉見直己: ラオスの病理に対する病理診断研修の提供および物的支援「ラオスの病理を支援する会」の活動紹介. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11013: 椋 清美, 沢辺元司, 笠原一郎, 遠藤久子, 吉見直己: ラオスにおける病理検査の現状調査 「ラオ

スの病理を支援する会」の活動紹介. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.

- PD11014: 林 昭伸, 松崎晶子, 小菅則豪, 青山 肇, 齋尾征直, 吉見直己: Extra-adrenal myelolipoma の二例. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11015: 小菅則豪, 齋尾征直, 林 昭伸, 松崎晶子, 吉見直己: 動脈硬化症を背景とした椎骨脳底動脈解離から脳幹梗塞を来した 1 剖検例. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11016: 青山 肇, 割栢健史, 吉見直己, 末松直美: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の経過中に発症した全身性サイトメガロウイルス感染症の 1 剖検例. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11017: 遠藤久子, 椋 清美, 沢辺元司, 笠原一郎, 吉見直己: 「母国(ラオス)語による細胞診断効率の変化」が目的の細胞診アトラスを通してラオスの病理を支援する. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11018: 吉見直己, 齋尾征直, 椋 清美, 笠原一郎, 遠藤久子, 沢辺元司: ラオス国での自己採取型子宮頸癌細胞診検診教育の試み ラオスの病理を支援する会の活動紹介. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11019: 澤井高志, 長村義之, 吉見直己, 中尾正博, 小川 恵美子, 熊谷一広, 笠井啓之: 超高速インターネット衛星を利用した遠隔病理診断(テレパソロジー)の実証実験について. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11020: 三浦康宏, 松村 翼, 佐藤 聡, 吉見直己, 澤井高志: VS を利用した遠隔教育システムの開発. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04.
- PD11021: 大竹 賢太郎, 黒島義克, 遠藤理子, 齋尾征直, 吉見直己: 液状細胞診(LBC)の判定にセルブロック作製による組織診が有用であった 1 症例. 第 52 回日本臨床細胞学会, 福岡, 2011. 05.
- PD11022: 青山 肇, 岡和一郎, 高橋和成, 笹野幹雄, 伊志嶺 朝彦, 島袋善盛, 藤田次郎, 吉見直己, 末松直美: 前立腺癌に対する Maximum Androgen Blockade 療法施行中に発症した間質性肺炎の 1 剖検例. 第 112 回沖縄医師会医学会, 沖縄, 2011. 06.
- PD11023: 森岡孝満, 柿沼 志津子, 臺野和広, 西村まゆみ, 今岡達彦, 吉見直己, 島田義也: デキストラン硫酸誘発マウス潰瘍性大腸炎の再生過程における組織病理及び分子病理学的解析. 第 70 回日本癌学会総会, 名古屋, 2011. 10.
- PD11024: 酒井英嗣, 森岡孝満, 崔 長旭, 高松玲佳, 日暮琢磨, 大久保 秀則, 山田英司, 遠藤宏樹, 細野邦広, 高橋宏和, 中島 淳, 吉見直己: 孤発性大腸癌患者における MDF の病理学的検討. 第 70 回日本癌学会総会, 名古屋, 2011. 10.
- PD11025: 高松玲佳, 崔 長旭, 齋尾征直, 吉見直己: オウゴニンのオートファジーによるヒト大腸癌細胞株の抗腫瘍効果に関する検討. 第 70 回日本癌学会総会, 名古屋, 2011. 10.
- PD11026: 黒島義克, 大竹賢太郎, 遠藤理子, 安里良子, 加藤才子, 鈴木裕, 椋清美, 松崎晶子, 齋尾征直, 吉見直己: ラオス国での自己採取型子宮頸癌検診の検討. 第 50 回日本臨床細胞学会秋期大会. 東京, 2011. 10.
- PD11027: 池間龍也, 仲間美育, 比嘉 奈津美, 国島文史, 大城 真理子, 宮里泰山, 吉見直己, 仲里 巖: 地域で取り組むテレサイトロジー 今、現場では何が求められているか? 沖縄におけるテレサイトロジー・テレパソロジーの現状と展望. 第 50 回日本臨床細胞学会秋期大会. 東京, 2011. 10.

PD11028: 瑞慶覧 陽子, 赤嶺奈月, 宮城恵巳, 上地英朗, 松崎晶子, 齊尾征直, 吉見直己: 甲状腺硝子化索状腫瘍の一例. 第 50 回日本臨床細胞学会秋期大会, 東京, 2011. 10.

その他の刊行物

MD11001: 加藤誠也, 松本裕文, 仲西貴也: 剖検組織を用いた中性脂肪蓄積心筋血管症の検索. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業, 中性脂肪蓄積心筋血管症の発見-その疾患概念の確立, 診断法, 治療法の開-. 研究代表者 平野賢一)(課題番号 H21-難治-一般-031)平成 22 年度総括・分担研究報告書, 32-33, 2011.

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。

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、当診療部への期待もますます増大している。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。

B. 研究業績

著 書

- BD11001: 知念 寛, 金城福則: シクロスポリン持続静注療法. 炎症性腸疾患を日常診療で診る, 日比紀文, 久松理一, 119-122, 羊土社, 東京, 2011. (B)
- BD11002: 金城福則: 腸チフス, パラチフス. 今日の治療指針 2011, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 202-203, 医学書院, 東京, 2011. (B)
- BD11003: 金城 渚: PEG. 新しい診断と治療のABC 肺炎, 藤田次郎, 265-267, 最新医学社, 2011. (B)

原 著

- OI11001: Minematsu H, Hokama A, Makishi T, Arakaki K, Kinjo F, Fujita J. Colonoscopic findings and pathologic characteristics of *Strongyloides* colitis: a case series. *Digestion* 2011; 83: 320-214. (A)
- OI11002: Abe S, Oda I, Shimazu T, Kinjo T, Tada K, Sakamoto T, Kusano C, Gotoda T. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2011; 14: 35-40. (A)
- OI11003: Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsushashi H, Watanabe H, Saitsu H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M. Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011; 41:564-571. (A)
- OI11004: Ihama Y, Hokama A, Iraha A, Kaida M, Kinjo F, Fujita J. Esophageal perforation by fish bone ingestion. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 921. (A)
- OI11005: Hokama A, Kishimoto K, Kobashigawa C, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Kato S, Fujita J. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 157-161. (A)
- OI11006: Hokama A, Nakamura M, Kinjo F, Fujita J. The falciform ligament sign of pneumoperitoneum. *J* (A)

Emerg Trauma Shock 2011; 4: 440.

OI11007: Hoshino K, Shibata D, Miyagi T, Yamamoto Y, Arakaki S, Maeshiro T, Hokama A, Kinjo F, Takahashi K, Fujita J. Cytomegalovirus-associated gastric ulcers in a patient with dermatomyositis treated with steroid and cyclophosphamide pulse therapy. Endoscopy 2011; 43: E277-E278. (A)

OI11008: Hokama A, Arakaki S, Shibata D, Maeshiro T, Kinjo F, Fujita J. “Playboy Bunny” sign of congestive heart failure. West J Emerg Med 2011; 12: 433-434. (A)

症例報告

CD11001: 河崎啓祐, 小林広幸, 藤原晃一, 大久保 智恵, 米湊 健, 石橋英樹, 船田摩央, 青見賢明, 松本由華, 大城由美, 藤崎智明, 酒井勇二, 知念 寛, 金城福則, 渚上忠彦: 十二指腸 NBI 拡大観察とカプセル小腸内視鏡が有用であった Whipple 病の 1 例. 胃と腸, 46: 311-319, 2011. (B)

総説

RD11001: 仲本 学, 金城福則, 金城 徹, 小橋川ちはる, 金城 渚, 岸本一人, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: アメーバ以外の原虫, 寄生虫感染症. INTESTINE, 15: 77-80, 2011. (C)

RD11002: 前城達次: B 型肝炎ウイルス感染をあらためて考える 「肝臓週間 (5/23~5/29)」に因んで. 沖縄医報, 47: 86-89, 2011. (C)

RD11003: 金城福則, 金城 徹, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 仲村将泉, 仲本 学, 金城 渚, 岸本一人, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 峯松秀樹: 糞線虫. 臨牀消化器内科, 26: 301-307, 2011. (C)

RD11004: 知念 寛, 藤田次郎: 旅行者下痢症に対するアプローチ. レジデント 下痢・便秘の診療, 4: 49-58, 2011. (C)

RD11005: 金城 渚, 金城福則: 糞線虫症の上部消化管内視鏡所見. 消化器の臨床, 14: 623-624, 2011. (C)

国内学会発表

PD11001: 伊良波 淳, 圓若修一, 星野訓一, 海田正俊, 新垣伸吾, 柴田大介, 金城 徹, 小橋川ちはる, 井濱 康, 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: インフリキシマブ維持投与中に十二指腸サイトメガロウイルス腸炎を発症したクローン病の 1 例. 第 97 回日本消化器病学会総会プログラム及び抄録, 118.

PD11002: 海田正俊, 田端そうへい, 圓若修一, 星野訓一, 小橋川ちはる, 井濱 康, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 髄膜癌腫症に対し髄腔内化学療法が有効であった胃癌の 1 例. 第 97 回日本消化器病学会総会プログラム及び抄録, 436.

PD11003: 海田正俊, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 伊良波 淳, 金城 徹, 井濱 康, 小橋川ちはる, 知念 寛, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 半仁田慎一: 平成 21 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, 436.

PD11004: 金城 徹, 海田正俊, 伊良波 淳, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 岸本一人, 前田企能, 川上裕子, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 半仁田 慎一: 平成 21 年度沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について. 日本消化器がん検診学会雑誌, 444.

PD11005: 圓若修一, 星野訓一, 海田正俊, 伊良波 淳, 小橋川ちはる, 仲本 学, 平田哲生, 外間 昭, 金城

渚, 金城福則, 藤田次郎: 胆管癌に合併したTrousseau 症候群の1例. 第97回日本消化器病学会九州支部例会 プログラム・抄録集, 169.

PD11006: 宮里公也, 田端そうへい, 圓若修一, 星野訓一, 新垣伸吾, 柴田大介, 山城 剛, 前城達次, 金城福則, 藤田次郎, 佐久川 廣: 肺高血圧を呈した肝硬変症の1例. 第97回日本消化器病学会九州支部例会 プログラム・抄録集, 165.

PD11007: 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 田中照久, 宮里公也, 藤田次郎, 金城福則, 佐久川 廣: MELD Score 高値のPBC に対して脳死肝移植を施行した一例. 第97回日本消化器病学会九州支部例会 プログラム・抄録集, 166.

PD11008: 丸山和典, 普久原 朝史, 海田正俊, 屋嘉比聖一, 松川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川 嘉泉, 内間庸文, 金城福則: 膵頭部仮性嚢胞ない仮性動脈瘤に対し IVR 治療が有効であった1症例. 第97回日本消化器病学会九州支部例会 プログラム・抄録集, 171.

PD11009: 渡辺 丞, 普久原 朝史, 海田正俊, 屋嘉比 聖一, 松川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川 嘉泉, 内間庸文, 金城福則: カルシウム、マグネシウム投与により改善を認めたオキサリプラチンによる歩行障害の1例. 第97回日本消化器病学会九州支部例会 プログラム・抄録集, 182.

PD11010: 田中照久, 平田哲生, 岸本一人, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 糞線虫症患者における血清 IgE 値の性差に関する検討. 第80回日本寄生虫学会大会 プログラム・抄録集, 28.

PD11011: 前城達次, 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 柴田大介, 城間丈二, 仲吉朝邦, 佐久川 廣: 沖縄県におけるアルコール性肝細胞癌の実態と特徴. 第47回日本肝癌研究会 プログラム, 86.

PD11012: 金城 徹, 星野訓一, 圓若修一, 海田正俊, 伊良波 淳, 新垣伸吾, 柴田大介, 小橋川ちはる, 知念 寛, 井濱 康, 岸本一人, 前城達次, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎, 田村次郎: 腸結核萎縮癭痕帯に生じた大腸腺腫の一例. 第81回 日本消化器内視鏡学会総会プログラム.

PD11013: 井濱 康、圓若修一、星野訓一、海田正俊、伊良波 淳、新垣伸吾、金城 徹、柴田大介、小橋川ちはる、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: 当院における小腸カプセル内視鏡の前処置法の比較. 第81回 日本消化器内視鏡学会総会プログラム.

PD11014: 井濱 康, 星野訓一, 圓若修一, 海田正俊, 伊良波 淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 柴田大介, 小橋川ちはる, 知念 寛, 岩下秀彦, 岸本一人, 前城達次, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 4年間での大腸癌の細胞増殖マーカーの経時的変化. 第81回 日本消化器内視鏡学会総会プログラム.

PD11015: 田中健児, 高良朝敏, 仲吉朝史, 金城 渚, 金城福則: ABCD 検診結果と背景胃粘膜の検討. 第41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, 17.

PD11016: 高木 亮, 田中照久, 田端そうへい, 星野訓一, 大平哲也, 伊良波 淳, 小橋川ちはる, 武嶋恵理子, 井濱 康, 知念 寛, 前田企能, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 宮里公也, 柴田大介, 大城武春, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 半仁田慎一: 平成22年度胃がん検診成績について. 第41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, 20.

PD11017: 大城武春, 柴田大介, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 高木 亮, 伊良波 淳, 大平哲也, 星野訓一, 井濱 康, 小橋川ちはる, 知念 寛, 岸本一人, 前田企能, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 半仁田慎一: 平成22年度の沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について. 第41回日本消化器がん

- PD11018: 小橋川ちはる, 田中照久, 宮里公也, 田端そうへい, 大平哲也, 海田正俊, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 髄膜癌腫症を呈した胃癌の3例. 第53回 日本消化器病学会大会抄録集, A820.
- PD11019: 圓若修一, 田端そうへい, 星野訓一, 海田正俊, 伊良波 淳, 新垣伸吾, 柴田大介, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 豊見山 良作, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 多発性骨髄腫に続発し非典型的内視鏡所見を呈したAL型アミロイドーシスの1例. 第82回日本消化器内視鏡学会総会 プログラム, 2723.
- PD11020: 伊良波 淳, 宮里公也, 田中照久, 大平哲也, 海田正俊, 新垣伸吾, 柴田大介, 金城 徹, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 小橋川 嘉泉, 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: 内視鏡的膵管ドレナージ術が有効であった潰瘍性大腸炎合併膵炎の1例. 第82回日本消化器内視鏡学会総会 プログラム, 2686.
- PD11021: 知念隆之, 崎原正基, 笹野なつき, 石原健二, 石原 淳, 座覇 修, 石原昌清, 金城福則: 診断的治療にESDが有用であった胃 IFP の1例. 第82回日本消化器内視鏡学会総会 プログラム, 2627.
- PD11022: 石原健二, 笹野なつき, 崎原正基, 知念隆之, 石原 淳, 座覇 修, 石原正清, 末松直美, 中村 献, 金城福則: 発症前後の内視鏡的、病理組織学的変化を検討し得た Cronkhite-Canada 症候群の1例. 第82回日本消化器内視鏡学会総会 プログラム, 2645.
- PD11023: 伊良波 淳, 金城 徹, 知念 寛, 岸本一人, 外間 昭, 金城 渚, 金城福則: 潰瘍性大腸炎発症30年で膵癌を合併した1例. 第36回日本大腸肛門病学会 九州地方会・第27回九州ストーマリハビリテーション研究会 抄録集.
- PD11024: 金城 渚: 当科における PRG の臨床的検討-関連施設との比較、胃瘻増設に伴う合併症について. 第7回沖縄県胃瘻研究会プログラム.
- PD11025: 田中照久, 小橋川ちはる, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: カルシトニン産生膵神経内分泌腫瘍の1例. 第98回日本消化器病学会九州支部例会・第98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, 208.
- PD11026: 知念 寛, 伊良波 淳, 与那城 拓巳, 金城福則: オキナワモズク由来フコイダンの腸管上皮保護作用. 第98回日本消化器病学会九州支部例会・第98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, 104.
- PD11027: 大平哲也, 岸本一人, 伊良波 淳, 金城 徹, 知念 寛, 金城福則: 潰瘍性大腸炎治療中に発症した急性型特発性血小板減少性紫斑病の一例. 第98回日本消化器病学会九州支部例会・第98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, 215.
- PD11028: 奥儀竜治, 加藤功大, 眞喜志知子, 玻座真博明, 峯松秀樹, 石原裕史, 大城拓巳, 羽根田 賢一, 金城福則: 消化管狭窄をきたした高齢者好酸球性胃腸炎の一例. 第98回日本消化器病学会九州支部例会・第98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: 131.
- PD11029: 田端そうへい, 橋岡寛恵, 上 若生, 伊良波 淳, 武嶋 恵理子, 知念 寛, 岸本一人, 外間 昭, 金城 渚, 金城福則, 藤田次郎: 蛋白漏出性胃腸症を契機に発症した SLE の一例. 第98回日本消化器病学会九州支部例会・第98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, 211.
- PD11030: 田村次郎, 城間丈二, 折田 均, 宮城 純, 佐久川 廣, 金城福則, 藤田次郎: 閉塞性黄疸で発症した肝細胞癌の一部検例. 第98回日本消化器病学会九州支部例会・第98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, 150.

- PD11031: 大城武春, 星野訓一, 田中照久, 柴田大介, 前城達次, 金城福則, 藤田次郎, 本部卓也, 金城 徹, 篠浦 丞: リンパ球幼若化試験にてハーブ茶(ボルトジンユ)が原因と診断した薬物性肝障害の一例. 第98回日本消化器病学会九州支部例会・第98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, 146.
- PD11032: クリステンセンめぐみ, 砂川 隆, 當間 智, 東新川 実和, 大城 勝, 金城福則, 藤田次郎: DICおよび脳出血を合併した区域性潰瘍性大腸炎の1例. 第98回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集, 135.
- PD11033: 野里栄治, 佐村博範, 徳嶺章夫, 金城福則, 外間 昭, 西巻 正: 手術を施行した慢性特発性大腸偽性閉塞症の1例. 第66回日本大腸肛門病学会学術集会 プログラム, 791.
- PD11034: 圓若修一, 知念 寛, 岸本一人, 豊見山良作, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 多発性髄膜腫に続発し非典型的内視鏡所見を呈したALアミロイドーシスの1例. 第19回 沖縄大腸疾患研究会のご案内.
- PD11035: 大平哲也, 岸本一人, 伊良波 淳, 金城 徹, 知念 寛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 潰瘍性大腸炎治療中に発症した急性型特発性血小板症紫斑病の1例. 第19回 沖縄大腸疾患研究会のご案内.
- PD11036: クリステンセンめぐみ, 高木 亮, 東新川 実和, 當間 智, 大城 勝, 砂川 隆, 金城福則, 藤田次郎: DIC及び脳出血を合併した区域性潰瘍性大腸炎の1例. 第19回 沖縄大腸疾患研究会のご案内.
- PD11037: 井濱 康, 伊良波 淳, 金城 徹, 知念 寛, 岸本一人, 前城達次, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 4年間での大腸癌の細胞増殖マーカーの経時的变化. 第19回 沖縄大腸疾患研究会のご案内.
- PD11038: 石橋興介, 當間 智, クリステンセンめぐみ, 東新川 実和, 大城 勝, 砂川 隆, 金城福則, 藤田次郎: 全身転移を来したBarret腺癌の一例. 沖縄県医学会雑誌, 122.
- PD11039: 陣内駿一, 吉村美優, 笹野なつき, 崎原正基, 石原健二, 知念隆之, 石原 淳, 座覇 修, 石原昌清, 金城福則: ダブルバルーン内視鏡による治療が有用であった術後再建腸管を有する胆道結石の2例. 沖縄県医学会雑誌, 125.

その他の刊行物

- MD11001: 金城福則: 大腸がん. 沖縄県医師会史2 祖国復帰から新会館建設まで: 96, 2011.
- MD11002: 金城 渚: 胃がん. 沖縄県医師会史2 祖国復帰から新会館建設まで: 95, 2011.
- MD11003: 金城福則, 知念 寛: 琉球大学医学部附属病院でのIBD治療. CCJPN, 63: 8-9, 2011.

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，岸本幸明，加藤貴子）

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（ボツリヌス毒素等）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，岸本幸明，加藤貴子）

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，岸本幸明，加藤貴子）

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（岸本幸明，加藤貴子）

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

PD11001：岸本幸明，堀苑英寛，金谷文則：RAの伸筋腱皮下断裂再建術後のリハビリテーションと術後成績－減張位運動訓練と従来法の比較－. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会，2011. 11. 3.

薬剤部

A. 研究課題の概要

1. 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 の相互作用を特徴とする。これらが実際に臨床に起こる可能性を考慮し、汎用される医薬品が GFJ とともに引用した場合の薬物動態学的または薬理的解析を行い、GFJ による影響を検討した。

2. プロトンポンプ阻害薬 (PPIs) の高感度定量法の確立と、PPIs のキラルな体内動態に CYP2C19 遺伝子多型が与える影響の解析

PPIs は *H. Pylori* 陽性の胃・十二指腸潰瘍を始めとする消化管疾患に広く用いられており、その治療効果は薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) に比例する。PPIs は構造中心部にキラル中心を有し、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールは (R)-, (S)-エナンチオマーを等量混合するラセミ医薬品として用いられている。これら PPIs の薬物代謝には CYP2C19 が関与し、この CYP2C19 には SNPs (一塩基多型) による遺伝子多型が知られ、日本人の約 20% は代謝欠損型とされる。

本研究では、オメプラゾールのキラルな体内動態に CYP2C19 遺伝子多型が及ぼす影響を検討するため、簡便かつ迅速な測定を可能とするキラルな HPLC 定量法を確立した。この測定法を用いて、ラセミ体投与後のオメプラゾールのキラルな体内動態は、(R)-, (S)-エナンチオマー間では異なる挙動を示すことを見いだした。特に、CYP2C19 の主代謝物である 5-水酸化体の生成は (R)->(S)-であり、AUC の比較では、(R)-エナンチオマーが、より CYP2C19 遺伝子多型を反映することを見出した。

3. 薬物トランスポーターが関連する薬物相互作用

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報告されている。フェキソフェナジン (FEX) は (R)-, (S)-エナンチオマーを等量混合するラセミ医薬品であるが、エナンチオマーごとの薬理活性は同一だが、体内動態は異なる挙動を示す。我々はこれまでに、このキラルな動態には、P-糖タンパク質 (P-gp) が重要な役割を果たすことを見出した。次に、小腸における取り込みトランスポーターである、OATP トランスポーターの関与を検討し、小腸の FEX 取り込みには OATP2B1 阻害作用を持つアップルジュース (AJ) 併用により立体選択的な影響を及ぼすことを見出した。また、OATP1A2 阻害作用を持つグレープフルーツジュース

(GFJ) 併用時においても、AJ と同程度の阻害効果を示し、立体選択的体内動態に寄与することが示された。

4. ワルファリンの PK/PD に関する遺伝子多型の影響の解明

ワルファリンは (R)-, (S)-エナンチオマーを等量混合するラセミ医薬品であるが、その薬理活性は (S)-エナンチオマーが (R)-体の 3~5 倍高いとされ、体内動態を規定する因子として CYP2C9 が知られる。また、薬理活性の規定因子としては、ビタミン K エポキシド還元酵素複合体 I (VKORC1) が知られ、それぞれ遺伝子多型が報告されている。我々はこれまでに、ワルファリンのキラルな高感度測定法を確立し、ワルファリンの PK/PD に関する代謝酵素遺伝子多型に関連した薬物相互作用の検討を行ってきた。一方で、高齢者においては、生理機能の低下から、薬物代謝酵素活性の減弱も考えられ、非遺伝子多型因子の関与も予測されることから PK/PD 関連酵素の遺伝子多型と合わせて検討を行った。その結果、(S)-ワルファリンの血中濃度および INR には、VKORC1 遺伝子多型、年齢、体重が有意に寄与することを見出した。

5. 非定形抗精神病薬の薬物相互作用の解明

抗精神病薬アリピプラゾール (ARI) dehydrogenation を受け、活性代謝産物デハイドロアリピプラゾール (DARI) が生成される。DARI は ARI と同等の薬理活性を有し、ARI と DARI の合計である active moiety が抗精神病作用に関与すると考えられている。ARI と DARI の代謝には CYP2D6 が関与しており、CYP2D6 にはその酵素活性を消失させる変異遺伝子 CYP2D6*5(*5)、CYP2D6 *14 (*14) や酵素活性を低下させる CYP2D6*10(*10) が存在する、*10 は東洋人で約 50% と高頻度で、CYP2D6 活性の個人差に大きく関与している。そこで本研究では、*10 が ARI と DARI の定常状態血漿濃度 (C_{ss}) に与える影響を検討した結果、*10 は ARI と active moiety の C_{ss} に影響を与えることが示唆された。

6. PK/PD 理論に基づいた TDM 適正実施の検討

薬物治療モニタリング (TDM) はこれまでに、薬物動態学 (PK) 的パラメーターである血中濃度のみを用いた解析が主流であったが、近年、抗菌薬適正使用においては、細菌の耐性化から、薬力学 (PD) 的パラメーターである最小発育阻止濃度 (MIC) を加味した解析が必要とされる様になってきた。当院における TDM 対象抗菌薬である塩酸バンコマイシン (VCM) は、PK/PD パラメーターである AUC/MIC が治療効果と相関することが知られており、PK/PD 解析を可能とする専用の解析ソフトも登場してきた。本研究では、当院における PK/PD パラメーターを用いた VCM-TDM の有用性を検討するため、AUC/MIC を指標とした VCM の血中濃度及び臨床効果の検討を行った。

7. 災害時の医薬品供給状況の分析

2011年3月に発生した東日本大震災後の医薬品供給状

況を分析し、被災地向け医薬品供給のあり方を通して今後の際学対策を検討することを目的とし、製薬会社 73 社（日本製薬工業協会加盟 67 社、ジェネリック医薬品トップ 4 社、消毒薬トップ 2 社）を対象とし、アンケート調査を行った。その結果、災害発生後の比較的早い時期に医薬品供給が再開され、卸業者を介して平常時に近い供給体制が保たれていたと考えられた。

8. 結核と糖尿病の関連の検討

糖尿病は結核発症の危険因子であるが、糖尿病合併結核の臨床像に関する知見は充分ではない。平成 19 年国民健康・栄養調査によると、国民の約 17%は糖尿病あるいは糖尿病予備軍であると考えられる。糖尿病患者数は増加傾向にあるため、今後の結核対策の重要なターゲットになり得ると考えられる。本研究では当院に結核加療目

的で入院した症例を対象に、糖尿病を合併した肺結核患者の臨床像を検討した。

9. 抗インフルエンザ予防内服の有効性に関する検討

2010 年、ペラミビル、ラニナミビルの登場により、わが国では世界に先立ち 4 種類の抗インフルエンザ薬が使用可能となっており、臨床現場における選択肢は広がりを見せた。しかしながら、現在、予防内服が承認されている抗インフルエンザ薬はザナミビル、オセルタミビルの 2 剤のみであり、病院内におけるアウトブレイクの際にはこれら 2 剤を用いて対策を行う必要がある。本研究では、過去に報告されたインフルエンザアウトブレイクの事例と当院で経験した事例からインフルエンザ予防内服の有効性について検討を行った。

B. 研究業績

著 書

BI11001: Akamine Y, Uno T. The warfarin enantiomers pharmacokinetics in relation to CYP2C19. (A)
Pharmacology (editor: Luca Gallelli), In tech, Italy 2011: 223-230.

BD11001: 宇野 司: PPI の CYP による薬物代謝, 医学と薬学 別冊, Vol. 66 No. 6, 2011. (B)

原 著

OI11001: Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, Nemoto K, Ohta I, Arakaki H, Uno T, Kondo T. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. (A)
Ther Drug Monit 2011; 33: 21-4.

OI11002: Nakashima H, Miura J, Uno T, Matsunaga T, Tateishi T. Influence of Genetic Polymorphisms and Non-Genetic Factors upon Warfarin Maintenance Dose in Japanese Elderly Patients. (B)
Jpn J Clin Pharmacol Ther , 2011; 42: 333-340.

OI11003: Shiohira H, Yasui-Furukori N, Tateishi T, Uno T. Chiral assay of omeprazole and metabolites and its application to a pharmacokinetics related to CYP2C19 genotypes. (A)
J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2011; 879: 2465-70.

OI11004: Akamine Y, Miura M, Yasui-Furukori N, Kojima M, Uno T. Carbamazepine Differentially Affects (A)
the Pharmacokinetics of Fexofenadine Enantiomers. British Journal of Clinical Pharmacology 2011; 73: 478-81.

OI11005: Sunagawa S, Fujita J, Higa F, Tateyama M, Haranaga S, Nakasone I, Yamane N, Uno T. Comparison (A)
of drug sensitivity and genotypes of clinically isolated strains of levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae obtained from Okinawa Island, the Japanese main island and Hong Kong. J Antibiot (Tokyo). 2011; 64: 539-45.

OI11006: Fujita J, Sunagawa S, Higa F, Tateyama M, Uno T. Comparison of critically ill patients between (A)
different outbreaks caused by pandemic H1N1 2009 influenza virus in Okinawa, Japan. Influenza Other Respi Viruses 2011; 14: 1750-2659.

OD11001: 砂川 智子, 比嘉 太, 神村 武之, 宇野 司, 藤田 次郎: 沖縄県における抗インフルエンザ薬の使用状況に関する市場調査とその要因に関するアンケート調査. 日本化学療法学会雑誌, 59: 486-494, 2011. (B)

OD11002: 赤嶺 由美子, 宇野 司: 遺伝子情報を臨床で有効に生かすには - テーラーメイド治療に向けて -, 九州薬学会会報, 65: 7-12, 2011. (B)

総 説

RI11001: Akamine Y, China K and Uno T. The role of drug-transporters on psychotropic penetration at the blood-brain barrier. Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics 2012; vol. 3: 8-14. (A)

国内学会発表

PD11001: Yumiko Akamine, Masatomo Miura, Norio Yasui-Furukori, Tsukasa Uno: INTESTINAL OATP2B1-INHIBITED EFFECT OF APPLE JUICE ON THE PHARMACOKINETICS OF FEXOFENADINE ENANTIOMERS. 日本薬物動態学会 第26回年会, 広島, 2011.

PD11002: 潮平 英郎, 古郡 規雄, 立石 智則, 宇野 司: Racemic omeprazole 投与後にみた R-, S-omeprazole とキラル代謝物の体内動態 -CYP2C19 遺伝子多型別に調べた検討-. 第28回日本TDM学会・学術大会, 広島, 2011.

PD11003: 潮平 英郎, 嘉数 麻里, 外間 惟夫, 宇野 司: 琉大附属病院における PK/PD 理論に基づいたバンコマイシン適正使用のための実態調査. 第73回九州山口薬学大会, 沖縄, 2011.

PD11004: 鈴木 毅, 上地 美和, 外間 登, 外間 惟夫, 宇野 司: IgA 腎症患者のステロイドパルス療法における副作用に対する処方調査, 第73回九州山口薬学大会, 沖縄, 2011.

PD11005: 赤嶺 由美子, 加藤 潤一, 三浦 昌朋, 宇野 司: 新規 SNPs 検査機器による迅速遺伝子解析の有用性, 日本薬剤学会 第26回年会, 東京, 2011.

PD11006: 赤嶺 由美子, 三浦 昌朋, 古郡 規雄, 家入 一郎, 宇野 司: フェキソフェナジンの立体選択的体内動態とその規定因子の解析, 第28回日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2011.

PD11007: 砂川 智子, 照屋 宏充, 仲村 秀太, 田里 大輔, 日比谷 健司, 原永 修作, 屋良 さとみ, 比嘉 太, 健山 正男, 藤田 次郎: 当院における糖尿病合併肺結核の臨床像の検討, 第86回日本結核病学会総会, 東京, 2011.

PD11008: 砂川 智子, 比嘉 太, 原永 修作, 健山 正男, 藤田 次郎: 沖縄県における抗インフルエンザ薬の使用状況に関する市場調査とその要因に関するアンケート調査, 第54回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第59回日本化学療法学会西日本支部総会, 奈良, 2011.

PD11009: 砂川 智子, 比嘉 太, 原永 修作, 健山 正男, 藤田 次郎: 抗インフルエンザ薬予防内服の意義, 第54回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第59回日本化学療法学会西日本支部総会, 奈良, 2011.

PD11010: 砂川 智子, 比嘉 太, 神村 武之, 宇野 司, 藤田 次郎: 沖縄県における抗インフルエンザ薬の使用状況に関する市場調査とその要因に関するアンケート調査, 第73回九州山口薬学大会, 沖縄, 2011.

PD11011: 佐久川 卓, 有村 圭未, 外間 惟夫, 宇野 司: 6年制薬学教育での実務実習プログラムの一環として「簡易懸濁法」導入への介入と評価, 第73回九州山口薬学大会, 沖縄, 2011.

- PD11012: 知名 香代子, 外間 惟夫, 宇野 司: 東日本大震災後の医薬品供給状況 - 製薬企業 73 社へのアンケート調査より -, 日本薬学会第 132 回年会, 札幌, 2012.
- PD11013: 座間味 丈人, 外間 惟夫, 潮平 英郎, 宇野 司: MRSA 脊椎炎と腹部大動脈グラフト感染症に対してリネゾリドとリファンピシンを長期併用した二症例, 医療薬学フォーラム 2011 第 19 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 旭川, 2011.
- PD11014: 外間 登, 与那覇 房子, 外間 惟夫, 宇野 司: 多発性骨髄腫におけるレナリドマイドの服薬指導について, 第 73 回九州山口薬学大会, 沖縄, 2011.

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。また、簡便かつ定量的な手指衛生の評価法として、ATP拭き取り検査法の有用性を、グローブジュース法での評価と比較し、検討している。ATP拭き取り検査法は、培養操作が不要で、設備が十分でない発展途上国等での手指衛生の評価、感染教育や啓発活動への導入が期待される。

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(科学研究費補助金基盤研究(C)一般15592235)。また、同国では、感染対策に必要な設備や物品が日常的に不足している。従って、自国の現状の中で、いかに効果的な感染対策を実施できるかを考究できる看護師の育成が目標である。この結果をふまえて、2006～2008年は「発展途上国を対象とした『感染看護教育プログラム』の開発」のテーマで、ラオス国の2病院をフィールドにして実践的な調査研究を実施した。内容は院内感染のエビデンス調査を看護職員が中心になって行い、その結果を教材にした感染看護教育の開発を行った(科学研究費補助金基盤研究(C)18592319)。2009年より「開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用(科学研究補助金基盤研究(C)21592699)」のテーマで、開発した感染看護教育を対象国の医療従事者と協働で実施中であり、その効果を評価していく。

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。また、大学生の喫煙経験者の立場から喫煙行動と自己効力感の関連、糖尿病の自己管理能力と生活行動の関連を調査し、生活習慣病の自己管理に関する研究を行っている。

B. 研究業績

原 著

- OD11001: 眞榮城 千夏子, 新垣若菜, 太田光紀, 垣花シゲ, 古謝安子, 國吉 緑, 與古田 孝夫, 豊里竹彦: オストメイトが患者交流会から得た心理的サポートと生活の変化. 医学と生物学, 155: 135-141, 2011. (C)
- OD11002: 久田友治, 太田光紀, 垣花シゲ: アデノシン三リン酸測定を用いた手術時手洗い評価の臨床的意義. 日本環境感染学会誌, 26: 83-86, 2011. (B)
- OD11003: 知念 紫維菜, 内間智也, 豊里竹彦, 宮森孝子, 金武直美, 古謝安子, 眞榮城 千夏子, 與古田 孝夫: 精神科デイケアにおける統合失調症患者の不定愁訴及びストレスに及ぼすアロマセラピーの効果の検証. 医学と生物学, 155: 273-277, 2011. (C)
- OD11004: 古謝安子, 國吉 緑, 垣花シゲ, 眞榮城 千夏子, 當山裕子, 豊里竹彦, 與古田 孝夫: 看護学生による「苦悩する家族物語」自作自演過程の評価. 医学と生物学, 155: 613-620, 2011. (C)
- OD11005: 神谷ひかる, 垣花シゲ, 太田光紀, 眞榮城 千夏子, 潮平美和, 古謝安子, 豊里竹彦, 與古田 孝夫: 臨床における補完代替医療に関する医師および看護師の関わりとその認識についての検討. 医学と生物学, 155: 835-839, 2011. (C)

国際学会発表

- PI11001: Hikaru Kamiya, Shige Kakinohana, Mitsunori Ota, Takehiko Toyosato, Takao Yokota: Involvement In And Recognition Of Complementary And Alternative Medicine: Differences Between Doctors And Nurses. The 43rd APACPH Conference, Seoul, Korea, October 20-22, 2011.
- PI11002: Mika Iramina, Mitsunori Ota, Chikako Maeshiro, Shige kakinohana, Takao Yokota, Midori Kuniyoshi: Nurse's Awareness And Assessment Regarding Physical Restraint In Acute Hospitals. The 43rd APACPH Conference, Seoul, Korea, October 20-22, 2011.
- PI11003: Yasuko Koja, Midori Kuniyoshi, Naomi Kanetake, Shige Kakinohana, Takashi Osone: Smoking Behavior And Intention To Quit Smoking Of Employees In A Small Company In Okinawa, Japan. The 43rd APACPH Conference, Seoul, Korea, October 20-22, 2011.
- PI11004: Shige Kakinohana, Chikako Maeshiro, Mitsunori Ota, Noikaseumsy Sithivong, Phengta Vongphrachanh: A Survey On Incidences Of Nosocomial Infection In Vientiane, Lao PDR. The 43rd APACPH Conference, Seoul, Korea, October 20-22, 2011.
- PI11005: Michita Tokeshi, Maiko Ota, Mitsunori Ota, Chikako Maeshiro, Shige Kakinohana: Analysis Of Communication Characteristics Of Nursing Students Using The Roter Method Of Interaction Analysis System(RIAS). The 43rd APACPH Conference, Seoul, Korea, October 20-22, 2011.
- PI11006: Mie Asato, Shige kakinohana, Chikako Maeshiro, Mitsunori Ota, Yasuko Koja: Analysis of "Dynamics of human caring process" between patients undergoing dialysis and their nurses using Watson's Nursing Theory. The 43rd APACPH Conference, Seoul, Korea, October 20-22, 2011.

国内学会発表

- PD11001: 太田光紀, 久田友治, 眞榮城 千夏子, 垣花シゲ: 採血で使用したニトリル手袋のピンホール調査ラテックス手袋との比較. 第26回日本環境感染学会総会, 横浜市, 2011.

その他の刊行物

- MD11001: 朝戸美絵, 垣花シゲ, 眞榮城 千夏子, 太田光紀: ケアリング理論に基づいた透析患者の現象野(経験)と看護師の現象野(経験)についての研究. 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38, 141-144, 2011.
- MD11002: 太田 麻依子, 渡慶次 道太, 垣花シゲ, 太田光紀, 眞榮城 千夏子: RIAS を用いた看護師及び看護学生のコミュニケーション特性の検討—第一報— 発話割合からみた分析. 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38, 145-148, 2011.
- MD11003: 渡慶次 道太, 太田 麻依子, 垣花シゲ, 太田光紀, 眞榮城 千夏子: RIAS を用いた看護師及び看護学生のコミュニケーションの検討—第二報— 言語的コミュニケーションと非言語的コミュニケーションの関連から見た分析. 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38, 149-152, 2011.
- MD11004: 神谷ひかる, 潮平美和, 垣花シゲ, 太田光紀, 眞榮城 千夏子: 補完代替医療に関する医師・看護師の認知と実態調査. 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38, 153-156, 2011.
- MD11005: 嘉数詩織, 日沢隆子, 垣花シゲ, 眞榮城 千夏子, 太田光紀: 医学部女子学生における身体像不満足感と心の健康度との関連性についての研究. 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38, 157-160, 2011.

疫学・健康教育学分野

A. 研究課題の概要

1. 学校保健

- 1) 青少年のソーシャル・キャピタルと健康に関する社会疫学的研究
- 2) 児童思春期の心理社会的学校環境と健康に関する疫学研究
- 3) 児童思春期の不登校に関するコホート研究
- 4) 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
- 5) 学校健康教育と学習指導要領に関する研究

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) 児童思春期のヘルスリスク行動のクラスターリングについて
- 3) 児童思春期における喫煙・飲酒・薬物乱用防止に関する介入研究
- 4) 児童思春期における心の健康に関する介入研究
- 5) 青少年のリスク性行動予防に関する行動疫学研究
- 6) 青少年の身体活動量の測定と環境要因に関する研究
- 7) 長期的健康情報介入により、身体活動は変化するか？(医学研究科衛生学・公衆衛生学分野 チャンプルースタディとの共同研究)

B. 研究業績

原 著

OI11001: Takakura M. Does social trust at school affect students' smoking and drinking behavior in Japan? (A) Social Science & Medicine 2011;72(2):299-306.

国際学会発表

PI11001: Hamabata Y, Gushiken N, Takakura M. Does social capital influence the relationship between bullying and self-rated health among youth? 43rd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference Abstract. SDH.B5a, 3, 2011 Oct. 20-22; Seoul.

PI11002: Gushiken N, Hamabata Y, Takakura M. Associations between the proximity of convenience stores and fast food restaurants to school and children's dietary behaviors. 43rd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference Abstract. HPm.B4a, 284, 2011 Oct. 20-22; Seoul.

国内学会発表

PD11001: 宮城政也, 高倉 実, 小林 稔: 総合的な学習におけるストレスマネジメント教育について. 学校保健研究, 53(Suppl): 381, 2011.

PD11002: 高倉 実, 濱畑 有衣子: 高校生の喫煙・飲酒行動と構造的ソーシャル・キャピタルとの関連: 組織活動が盛んな学校に通うことが喫煙・飲酒を防止する. 学校保健研究, 53(Suppl): 407, 2011.

PD11003: 濱畑 有衣子, 和氣則江, 宮城政也, 小林 稔, 高倉 実: 小学生のいじめと自覚症状との関係に及ぼすソーシャルサポートの影響. 学校保健研究, 53(Suppl): 425, 2011.

PD11004: 小林 稔, 高倉 実, 笹澤吉明, 宮城政也, 與儀幸朗, 太田輝昭, 我那覇ゆりか: 亜熱帯島嶼地域における小学校高学年児童の身体活動量の実態: 夏期と冬期の比較. 学校保健研究, 53(Suppl): 475, 2011.

PD11005: 我那覇ゆりか, 小林 稔, 高倉 実: 小・中学生のライフスタイルが成績認知と健康認知に及ぼす影響: 沖縄県島尻地区の小学5年生と中学2年生を対象に. 学校保健研究, 53(Suppl): 476, 2011.

PD11006: 新垣 真太郎, 高倉 実, 具志堅 徳仁, 等々力 英美: 沖縄の地域住民を対象とした食事情報介入による身体活動の変容について: チャンプルースタディ5の結果を基に. 第43回沖縄県公衆衛生学会. 抄録集 4-5, 2011.

PD11007: 具志堅 憲仁, 新垣 真太郎, 高倉 実: コンビニエンスストアおよびファストフード店の学校への近接性と児童の食行動との関連. 第43回沖縄県公衆衛生学会. 抄録集 37-38, 2011.

その他の刊行物

MD11001: 高倉 実: 小学生の健康状態, 健康に影響を及ぼす行動および学校生活に関する調査報告 —Okinawa School Health Study 2009 (OkiSH09)—. 1-49, 2011.

MD11002: 高倉 実: 平成23年度第6回養護教諭10年経験者研修「学習指導要領と保健教育」. 沖縄県立総合教育センター. 1-11, 2011.

国際環境保健学分野

A. 研究課題の概要

1. イエカ属の蚊のプライマー作成

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。*Cx. vishnui* が発見された時点で *Cx. vishnui* subgroup の3種を同定するためのプライマーの開発を行った(Toma et al., 2000)が、外来種の侵入を明らかにするためには、沖縄産の主要なイエカ属については、遺伝子レベルで同定できるようにする必要があり昨年度よりイエカ属のプライマー作成を試みている。

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ている。

3. 沖縄本島と西表島に生息する蚊の吸血源動物の検索

琉球列島の蚊相は豊富である。そのなかでも特に沖縄本島と西表島は種類数が多い。吸血源動物を特定するために、島のいろいろな環境を有する地域で、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、吸血源同定のためのDNA分析を継続的に行っている。

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の調査研究を行っている。通常、蚊は動物が出す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。さらに、蚊が誘引される特異的な音を明らかにするための野外調査を行い、結果の解析を行っている。

B. 研究業績

原 著

- OI11001: Toma T, Miyagi I, Tamashiro M, Higa Y. New records of mosquito species for different islands (A) of the Ryukyu Archipelago, Japan. *J Am Mosq Control Assoc* 2011;27:149-152.
- OI11002: Toma T, Miyagi I, Tamashiro M, Higa Y, Okudo H, Okazawa T. Bionomics of the mud lobster-hole (A) mosquito *Aedes (Geoskusea) baisasi* in the mangrove swamps of the Ryukyu Archipelago, Japan. *J Am Mosq Control Assoc* 2011;27:207-216.
- OD11003: Tamashiro M, Toma T, Mannen K, Higa Y, Miyagi I. Bloodmeal identification and feeding habits (B) of mosquitoes (Diptera: Culicidae) collected at five islands in the Ryukyu Archipelago, Japan. *Med Entomol Zool* 2011;62:53-70.
- OD11004: Miyagi I, Toma T, Okazawa T, Moi UL. Description of pupa and larva of the Malaysian mosquito (B) *Topomyia (topomyia) rubithoracis* Leicester (Diptera, Culicidae). *Med Entomol Zool* 2011;62:93-99.
- OD11005: Ejiri H, Sato Y, Kim KS, Tamashiro M, Tsuda Y, Toma T, Miyagi I, Murata K, Yukawa M. First (B) record of avian plasmodium DNA from mosquitoes collected in the Yaeyama Archipelago, southwestern border of Japan. *J Vet Med Sci* 2011;73:1521-1525.
- OD11006: Toma T, Miyagi I, Okazawa T, Moi UL, Siew FW. Redescription of *Armigeres (Armigeres) hybridus* (B) (Diptera: Culicidae) based on specimens collected in Lanjak, Sarawak, Malaysia. *Med Entomol Zool* 2011;62:225-233.

国内学会発表

- PD11001: 當間孝子: 東南アジアから琉球列島における *Culex vishnui* subgroup の蚊の分布と生態. 衛生動物, 62:33, 2011.
- PD11002: 万年耕輔, 當間孝子, 宮城一郎, 皆川 昇: 琉球列島特産種オオハマハマダラカ *Anopheles saperoi* Bohart and Ingram の季節消長. 衛生動物, 62:41, 2011.
- PD11003: 岡澤孝雄, 宮城一郎, 當間孝子, Charles L: 竹林に生息するオオカ属の幼虫の捕食行動. 衛生動物, 62:42, 2011.
- PD11004: 玉城 美加子, 當間孝子, 万年耕輔, 比嘉 由紀子, 宮城一郎, 齋藤育弘: 琉球列島 5 島で採集された蚊の吸血源動物の同定とその吸血習性について. 衛生動物, 62:43, 2011.
- PD11005: 野田伸一, 當間孝子: ミクロネシア連邦ボンペイ州のボンペイ島, モキール環礁およびピングラッブ環礁における蚊の採集成績. 衛生動物, 62:46, 2011.
- PD11006: 宮城一郎, 岡澤孝雄, 當間孝子, Leh MU: マレーシア産ギンモンカ属 (*Topomyia*) 幼虫小顎(maxilla) の形態的特徴. 衛生動物, 62:55, 2011.
- PD11007: 當間孝子, 宮城一郎, 玉城 美加子: 沖縄県の動物園で採集された蚊と吸血源動物. 衛生動物, 62:157, 2011.
- PD11008: 宮城一郎, 當間孝子, 玉城 美加子, 万年耕輔: 鹿児島県徳之島の蚊相と 9 新記録種, 衛生動物, 62:158, 2011.

成人看護学 I 分野

A. 研究課題の概要

1. 緩和ケアに携わる看護師の継続教育支援—アクションリサーチによる介入と評価—(砂川洋子, 照屋典子)

2007 年制定のがん対策基本法では、がん医療における医療従事者の育成及び、継続教育支援が緊急の課題とされている。本研究では、第一段階調査として、沖縄本島内 15 か所の総合病院に勤務得うる看護師 1377 名及び宮古・八重山の島嶼地域の看護師 188 名分析対象として、緩和ケアに関する意識調査を実施した。その結果、緩和ケアの実施にあたっては、約 9 割の近くの者が悩みや困難感を抱いており、特に「疼痛緩和」や「患者・家族の精神的ケア」に難しいと感じていることが明らかとなった。また継続学習にあたっての環境整備では、「院内教育プログラムの充実」を求める声が多く、次いで「院外講師を招いての研修会の開催」、「院外研修会へのサポートや資金的援助」等が主なものであった。また島嶼地域では、地域に居ながらにして外部の講義を受けることができる遠隔教育システムの導入などの声が挙がった。そこで、今年度は、得られた成果を評価しながら、現場の看護師へのアクションリサーチを実施し、評価を行った。本結果については、第 16 回日本緩和医療学会に公表している。なお、本研究は、平成 20 年度～22 年度文科省科学研究費補助金（基盤研究 C）の助成を受けて行った。

2. 沖縄県内におけるがん患者の在宅療養支援ネットワーク構築に関する研究(照屋典子, 砂川洋子)

がん対策基本法の施行をうけ、2008 年、沖縄県がん対策推進基本計画が策定された。その具体的施策として、がん診療連携拠点病院を中心とした医療連携体制の強化、地域連携クリティカルパスの整備、在宅療養支援体制の整備の推進などが挙げられている。病院から在宅、在宅から病院へとシームレスな緩和ケアを推進するためには、地域の特性やニーズを踏まえた上で、地域連携システムや在宅緩和ケアネットワーク等の構築に関する施策を講ずることが求められている。

そこで、本研究では、沖縄県全域にわたるがん患者の在宅療養移行を促進、または阻害する具体的要因の検討、並びにがん患者における在宅療養支援ネットワーク構築に向けた具体策を明らかにする目的として、県内のがん医療施設、及び在宅がん患者の療養支援を担う診療所、訪問看護ステーションにおける医師、看護師を対象とした調査研究に取り組み、本結果については、第 25 回日本がん看護学会、第 16 回日本緩和医療学会で公表した。なお、本研究は、平成 21 年度～23 年度文科省科学研究費補助金（基盤研究 C）の助成を受けて行っている。

3. 喉頭摘出術体験者における日常生活上の困難に対す

るセルフケアの促進、及び心理的適応に向けた看護支援に関する検討(砂川洋子, 照屋典子)

沖縄県内の喉頭摘出術体験者における日常生活上の困難やセルフケアの状況を明らかにし、今後のセルフケア促進、及び心理的適応に向けた看護支援に示唆を得る目的で、喉頭摘出術体験者で構成される患者会 1 団体に登録している会員 135 名を対象とした調査を行った。その結果、対象となった喉頭摘出術体験者の約 7 割が、術後の失声により新たなコミュニケーション手段の獲得に向けて困難感を抱いており、また、体験者は、コミュニケーション、気管孔管理、食生活、排泄等のセルフケアにおいて様々な工夫をしていることが明らかとなった。このことから、今後は患者会や食道発教室の紹介、また、体験者の多くが経験している術後の生活上の困難への対処法に関する情報提供を行うなど、術後から退院後を通じたきめ細やかな看護支援の必要性が示唆された。本結果については、第 16 回日本緩和医療学会に公表している。

4. 看護基礎教育、及び新人看護師育成における臨床と大学との連携体制の確立、並びに FD&CSD に関する調査研究(砂川洋子, 照屋典子)

看護基礎教育において、臨地実習は看護学生の看護実践能力を育成する上で欠かせない学習過程である。その臨地実習指導においては、看護教員だけでなく、現場の臨床指導者における役割も大きく、学生の学習効果を上げるためにも大学と附属病院看護部における連携は必須である。従来から、当学科看護系教員と附属病院看護部においては、看護学連絡協議会が設置されており、臨地実習における連携・調整を行ってきたが、2009 年度より、看護学生並びに新人看護師における看護実践能力育成、キャリア基盤形成に向けて、大学側並びに附属病院看護部の双方からの支援について検討する目的として、琉球大学看護学教育ワークショップを実施した。そこで、今年度は、ワークショップ開催による附属病院看護部との協働を行う中で、看護系教員、並びに附属病院看護部職員を対象として、看護学実習における連携に関する調査研究を行い、看護基礎教育における臨床現場と教育の連携体制確立に向けた課題を明らかにした。また 2009 年度より、当学科看護コースは、福岡県立大学が代表校を務め、九州・沖縄地区の 13 大学が連携する「大学教育充実のための戦略的大学連携支援プログラム」『看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想』に参加している。その中で、当教室はケアリング FD&CSD（大学教員及び臨地実習指導者の教育力開発）を推進する役割を担っており、現在、各連携大学との共同による FD&CSD に関する調査研究にも取り組んでいる。

5. 感染看護に関する研究(大湾知子)

感染看護に関して、電子メールで米国の ICN (Infection Control Nurse: 感染対策看護師) 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。

6. 医療従事者の手洗い行動に関する研究（大湾知子）

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量、手洗い設備などの外的・物理的要因、理解度などの内的要因が相互に関連しており、単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望

めない。そこで、看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い、手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

7. 尿失禁看護に関する研究（大湾知子）

コンチネンスアドバイザーとは、排便・排尿のコントロールを習得するプロセスに関わって、クライアントの日常生活にあった具体的な指導ができる能力（知識・技術・態度）を有する専門家である。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

BD11001: 大湾知子: 鈴木 志津枝, 藤田 佐和 監修, 慢性の排泄機能障害をもつ患者の看護, 成人看護学 慢性期看護論, ヌーヴェルヒロカワ, 東京, 354-383, 2011. (B)

総 説

RD11001: 砂川洋子, 照屋典子, 宇座 美代子: 第5回合同CSD研修会 新人看護師育成における教育・臨床のHarmony & Empowerment. ほすびたる 11月号 No. 646 15-18, 福岡県病院協会. 2011. (B)

RD11002: 照屋典子, 砂川洋子: わが国における緩和ケアの現状と課題. 平成 23 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, 2011. (B)

国際学会発表

PI11001: Tsukahara H, Nakajima E, Sunagawa Y, Endoh Y, Teruya N, Matsuura K and Yasukata F et al. An analysis of the clinical practice guidance system and the surveys on training requirements of clinical practice instructors in Japan. The Second International Nursing Research Conference for the World Academy of Nursing Science(WANS), Cancun, Mexico. 2011.

国内学会発表

PD11001: 砂川洋子, 知念正佳, 照屋典子: 島しょ地域で緩和ケアに携わる看護師への教育支援—緩和ケア研修会6ヶ月後の評価—. 第25回日本がん看護学会学術集会講演集, 155, 2011.

PD11002: 砂川洋子, 砂川綾美, 熊倉深里, 照屋典子: 喉頭摘出術体験者の日常生活上の困難と対処に関する検討. 第16回日本緩和医療学会学術大会プログラム・講演抄録集, 404, 2011.

PD11003: 照屋典子, 砂川洋子, 笹良剛史: 病院医師を対象としたがん末期患者の在宅移行に関する現状調査. 第16回日本緩和医療学会学術大会プログラム・講演抄録集, 366, 2011.

PD11004: 照屋典子, 砂川洋子: 急性期病院におけるがん患者の在宅移行支援の現状と課題—在宅移行支援に携わる看護師の調査結果から—. 第25回日本がん看護学会学術集会講演集, 107, 2011.

PD11005: 塚原ひとみ, 中嶋 恵美子, 宇座 美代子, 砂川洋子, 照屋典子, 生野繁子, 樋本和代, 坂井邦子, 松岡 緑, 横川 裕美子, 清水夏子, 松浦賢長, 安酸史子: 九州・沖縄の看護系14大学の臨地実習施設看護部責任者が大学・看護教員へ望むこと. 第31回日本看護科学学会学術集会講演集, 474,

2011.

- PD11006: 大湾知子, 伊波 千恵子, 宇野 司, 遠藤和郎, 藤田次郎, 嶽本智子, 新里 葵, 國重 龍太郎, 呉屋秀憲, 肥後大輔: 地域ネットワークづくり沖縄県インフェクションコントロール研修会 (OICW) の検討. 第 26 回日本環境感染学会総会抄録集, 神奈川県, 350, 2011.
- PD11007: 兼城縁子, 大湾知子: 頭頸部癌への化学療法および放射線療法に伴う副作用による口腔内カンジダ感染症看護の事例検討, 第 11 回日本感染看護学会学術集会講演集, 東京, 62-63, 2011.
- PD11008: 伊波義一, 大湾知子: 沖縄県那覇地区におけるインフルエンザ分析と当院で経験した新型インフルエンザの集団発生状況, 11 回日本感染看護学会学術集会講演集, 東京, 58-59, 2011.

その他の刊行物

- MD11001: 砂川洋子, 照屋典子: 緩和ケアに携わる看護師の継続教育支援—アクションリサーチによる介入と評価—平成 20 年度～平成 22 年度科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書, 2011.
- MD11002: 砂川洋子, 照屋典子 (分担): 平成 21 年度「大学教育充実のための戦略的大学連携支援プログラム」看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想プロジェクト中間報告書 平成 22 年度, 2011.
- MD11003: 砂川洋子, 照屋典子 (分担): 平成 22 年度 看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想ローカル企画 中間報告書(2), 2011.
- MD11004: 照屋典子, 砂川洋子: 成人統合実習へのプロジェクト学習の活用—教育効果の検討—. 平成 21 年度「大学教育充実のための戦略的大学連携支援プログラム」看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想. 第 6 回ケアリング FD 合同プログラム プロジェクト学習・ポートフォリオの導入～看護系大学からの実践報告, 37-41, 2011.
- MD11005: 清 小百合, 大湾知子: 歯科口腔外科医師が行う口腔内創部消毒処置における手指衛生と手袋着脱の経時的観察調査, 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38, 45-48, 琉球医学部保健学科, 西原町, 2011.
- MD11006: 垂 裕子, 大湾知子: 経時的観察に基づいた創部消毒処置における歯科口腔外科医師への院内感染防止教育, 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38, 49-52, 琉球医学部保健学科, 西原町, 2011.
- MD11007: 吉村 恵, 大湾知子: 尿失禁で悩む事例への尿失禁看護介入による在宅個別支援の在り方の検討, 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38, 53-56, 琉球医学部保健学科, 西原町, 2011.
- MD11008: 大湾知子: 多職種連携の泌尿器ケア～尿失禁対策と自己導尿指導～, 第 13 回埼玉老年・泌尿器科研究会抄録集, 埼玉, 23, 2011.
- MD11009: 大湾知子: 排泄ケアにおける介護・看護の連携とアセスメントの重要性, TENA 排泄ケア—セミナー講演集, 沖縄, 1-12, 2011.
- MD11010: 大湾知子: 第 3 回沖縄県インフェクションコントロール研修会開催のご挨拶, 第 3 回沖縄県インフェクションコントロール研修会「現場目線! 新たな課題への感染制御」抄録集, 東京, 1, 2011.
- MD11011: 大湾知子, 安次富 美恵子: 平成 23 年度琉球大学公開講座 在宅や介護施設における尿路感染防止のための排泄ケア技術, 琉球大学生涯学習教育研究センター, 西原町, 3, 2011.

- MD11012: 大湾知子, 安次富 美恵子, 嘉手川 豪心:平成 23 年度琉球大学公開講座 市中・病院・老人福祉施設・在宅における口腔ケアと排泄ケア感染防止対策技術, 琉球大学生涯学習教育研究センター, 西原町, 4, 2011.
- MD11013: 大湾知子, 翁長朝浩, 山城豊, 長嶺 由樹子, 安次富 美恵子, 慶田元 真紀:平成 23 年度琉球大学公開講座 排尿ケアの対策と健康まちづくり～三原共心会および自治会住民による在宅ケア支援～, 琉球大学生涯学習教育研究センター, 西原町, 28, 2011.
- MD11014: 大湾知子, 西村かおる, 菅谷公男, 平良 智恵美, 慶田元 真紀:平成 23 年度琉球大学公開講座 みんなの日常生活に役立ち, 知っておきたい排尿ケア, 琉球大学生涯学習教育研究センター, 西原町, 29, 2011.
- MD11015: 大湾知子, 白鳥哲也, 大湾芳昭, 富原盛徳:うまんちゅの宝, 人づくり・健康まちづくり～三原共心会・三原自治会から発信～, 琉球大学生涯学習教育研究センター, 西原町, 30, 2011.
- MD11016: 大湾知子, 長嶺 由樹子, 町田礼子, 宮城 美代子, 屋比久 春奈, 玉那覇 明菜, 慶田元 真紀:ワールド・コンチネンス・ウィーク:知っておきたい排尿障害とその対応, 琉球大学生涯学習教育研究センター, 西原町, 31, 2011.
- MD11017: 金城 多美子, 親富祖 洋子, 長田紀元, 又吉 等, 桃原幸二, 重かよ子, 宮城成子, 砂川光子, 大湾知子, 前田企能, 喜納 美津男, 大城 利津子, 安次富 美恵子, 慶田元 真紀:食事と消化器・排泄ケアの健康まちづくり～三原共心会および自治会住民による在宅ケア支援～, 琉球大学生涯学習教育研究センター, 西原町, 32, 2011.
- MD11018: 大湾知子, 西村かおる, 嘉手川 豪心, 洲鎌則子, 平良昭子:宮古島地域住民における健康まちづくり, 知っておきたい排尿ケア, 琉球大学生涯学習教育研究センター, 西原町, 33, 2011.

老年看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 介護保険施設における高齢者虐待及び身体拘束に関する研究

沖縄県における高齢者虐待に関する実証的研究に取り組んでいる。今年度はH. 21年度に調査を行った介護保険施設従事者の高齢者虐待行為に関する意識の違いについて虐待経験者（直接的・間接的）と経験のない者で分析を行った。身体的虐待に含まれる身体拘束に関して、J-PRUQ17項目について因子分析を行い3つの因子が抽出された。以上の結果については43rd APACPHで報告した。

また「高齢者虐待防止のさらなる体制づくりを目指して」を目的とし、地域でボランティアをされている

市民に対して、施設ケアのあり方、高齢者虐待防止をするための予防策やその教育などについてグループインタビューを実施した。

2. 新人看護師の離職願望、自尊感情、職業性ストレスに関する研究（東恩納美樹）

新人看護師の早期離職防止に役立てるため、入職後、1年未満の正看護師を対象に離職願望、職業上の悩み、自尊感情、職業性ストレスに関する横断研究を実施中である。

3. 転倒転落アセスメントツールに関する研究（東恩納美樹）

大学病院で使用している転倒転落アセスメントツールの予測妥当性（感度、特異度、ROC曲線下面積）やアセスメント構成項目と入院から1週間以内の転倒転落の関連についてレトロスペクティブ・コホート研究を実施した

B. 研究業績

原 著

OI11001: 眞榮城 千夏子, 新垣若菜, 太田光紀, 垣花シゲ, 古謝安子, 國吉 緑, 與古田 孝夫, 豊里竹彦: オストメイトが患者交流会から得た心理的サポートと生活の変化. 医学と生物学, 155: 135-141, 2011. (C)

OD11002: 古謝安子, 國吉 緑, 垣花シゲ, 眞榮城 千夏子, 當山裕子, 豊里竹彦, 與古田 孝夫: 看護学生による「苦悩する家族物語」自作自演過程の評価. 医学と生物学, 155: 613-620, 2011. (C)

国際学会発表

PI10001: Higaonna M, Kanetake N, Kuniyoshi M. Self-esteem of new graduate nurses: Evaluation of the newly implemented program. The 14th East Asian Forum of Nursing Scholars, February 11-12, 2011, Seoul, Korea.

PI10002: Kuniyoshi M, Kanetake N, Ohtsuyama Y, Kushi K, Makiuchi S. Survey of staff awareness of elder abuse in long-term care insurance facility in Okinawa. The 43rd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Abstract 332, 2011 Oct. 20-22; Seoul, Korea.

PI10003: Makiuchi S, Kuniyoshi M. A study of the response to the specific health checkup in the middle aged engaged in transportation industry in Okinawa. The 43rd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Abstract 316, 2011 Oct. 20-22; Seoul, Korea.

PI10004: Kanetake N, Chinen S, Kuniyoshi M, Toyosato T, Yokota T. Perception of physical restraint in long-term care insurance facility workers in Okinawa, Japan: cross-sectional study. The 43rd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Abstract 332, 2011 Oct. 20-22; Seoul, Korea.

PI10005: Iramina M, Ota M, Maeshiro C, Kakinohana S, Yokota T, Kuniyoshi M. Nurse's awareness and assessment regarding physical restraint in acute hospitals. The 43rd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Abstract 296, 2011 Oct. 20-22; Seoul, Korea.

PI10006: Koja Y, Osone T, Kuniyoshi M, Kanetake N, Kakinohana S. Smoking behavior and intention to quit smoking of employees in a small company in Okinawa, Japan. The 43rd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Abstract 325, 2011 Oct. 20-22; Seoul, Korea.

その他の刊行物

MD11001: 玉木宏尚, 東恩納 美樹, 國吉 緑: 主介護者の性別による介護負担感及びサービスの利用の違い—A 施設における在宅サービス利用者の主介護者を対象として—. 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38: 161-164, 2011.

MD11002: 小林佳世, 國吉 緑, 東恩納 美樹: 介護の必要性及び他者の援助による介護負担感の違い—介護内容 16 項目の検討—. 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38: 165-168, 2011.

MD11003: 上間 亜衣夏, 東恩納 美樹, 國吉 緑: 沖縄県内病院の外来看護師における糖尿病フットケアの実題. 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38: 169-172, 2011.

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ではなく、沖縄県

の伝統的生命観(祖先からの生命の連鎖、^{ぬち}生命どう宝)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、祖先崇拜、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“^{ぬち}生命どう宝“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、自然をあげめ、祈り、自然への謙虚さを持ち、自然を食や住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. 産後1ヵ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、一对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、母親たちの満足のいく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ヵ月の母親の出産体験満足度を調査、検討し、より満足のいくお産のための援助のあり方を考察する。

3. 沖縄県の中学生・高校生の親性準備状態と関連する心身の健康状況調査

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。

4. 孫育てにかかわる祖父母のニーズ、心身の健康に関する研究

少子高齢化が叫ばれる中、少ない孫に複数の祖父母が関わる時代を迎えている。祖父母にとって子や孫の存在は大きな心の支えとなる一方で、近年の祖父母は就業や社会活動への意欲が高く、子や孫との実際の付き合いの密度は以前に比べて希薄化していると指摘されている。現代では、自分の個としての生き方と、孫を育て、子世代を支えるということをバランス良く叶えることが今日的な祖父母役割として求められている。しかし、それは必ずしも容易なことではない。祖父母年齢は、加齢に伴う心身両面が変動する時期であり、育児支援において子世代と同様の健康状態や体力を維持することは難しい。近年は男女ともに生物学的機能の衰退に伴う不定愁訴が存在すると指摘されている。また、社会的役割の変化に伴い心理社会的にも老年期への移行が必要となる。20、30年ぶりに乳幼児の世話にあたる祖母や、仕事のため自分自身の子育てに関与し難かった祖父は、今日的な育児方法に対して様々な戸惑いや不安を覚える可能性がある。

乳幼児を育てる親たちにとって、同居、核家族にかかわらず、祖父母は重要なサポート源である。すなわち、祖父母の孫育てを支援するということは、子育てをめぐる重要な社会資源を育成することと考えられる。しかし、急速に広まった子育て支援に比べ、直接的、あるいは子世代を通じて間接的に孫に影響を与える祖父母の孫育て支援は未だ少なく、その課題や支援ニーズに関する報告も少ない。

以上から、本研究では祖父母の孫育てに関するニーズや心身の健康を調査し、孫育てに関わる祖父母の支援策を検討する。（本研究は、東北大学、山形大学、琉球大学の共同研究である。）

5. 中高年看護職者の交替制勤務におけるワーク・ライフ・バランス調査 ―就労継続を可能にする勤務体制の検討―

わが国では少子高齢化が進展しているにも関わらず、依然として病院では20、30歳代を中心とする就労構造にあり、離職、雇用のミスマッチ等を要因として人材不足が問題となっている。潜在看護職者は65万人と推定され、労働環境の改善は十分に進んでいない。即戦力を求める求人側は、離職期間の長い潜在看護職者を敬遠する傾向があり、とりわけ中高年看護職者の場合、雇用者は現実的場面で加齢による業務への影響を考え採用をためらうことがある。また、看護職者の労働環境は依然として厳しく、しかも一旦離職すると復職が極めて難しい。速や

かにワーク・ライフ・バランス対策を講じ、定着促進と同時に復職の抜本的対策が必要である。しかし、中高年看護職者のセカンドキャリアに対するニーズや、求人側の雇用意向についてはほとんど分析されていない。

そこで本研究では、就労意欲と仕事能力がある限り、生涯現役で活躍できる持続可能な看護職人材確保策を検討することを最終目標として、調査を進めている。看護師の典型的な就労形態である交替制勤務に焦点をあて、生活の実態や疲労、健康状態、家族との関係性、就労環境に関するニーズを明らかにし、中高年看護職者の就労を可能とする交替制勤務とそのワーク・ライフ・バランスの在り方を検討する。

（本研究は、山形大学、労働科学研究所、東北大学、同志社大学、愛知県立大学、琉球大学との共同研究である。）

6. 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つとして臨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った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。

7. 妊娠期の栄養摂取状況が出生体重および母乳分泌に及ぼす影響

過去50年間20代と30代のいわゆる妊孕世代女性のBMIは急激に減少し、やせの比率が増加している。わが国では、肥満と妊孕世代のやせが増加するという、先進国のなかでも極めて特異な栄養状態を示している。妊娠前の体格が「やせ」の場合、妊娠期の体重増加量が9kg未満になると、低出生体重児のリスクが高まるといわれている。出生体重はこの30年来減少傾向にあり、出生体重の低下は胎内の栄養環境の悪化により生ずる現象で、成人病胎児期発症説から将来の成人病（生活習慣病）の多発が危惧されている。

2000年の平均寿命の都道府県順位は、沖縄県の女性は1位であったが、男性は26位となり全国平均をも下回ったと2002年12月の地方紙の一面にとりあげられた。ま

た、県別 DM 年齢調整死亡率の推移をみると、1975 年では男 47 位・女 43 位であったのが、2005 年には男女共 1 位になっている。長寿大国であった沖縄県の健康状態が危機的な状態にあることがうかがえる。

母乳栄養の効果は、従来から知られていることに加え、最近では肥満をはじめとしたメタボリック・シンドロームを予防するという観点から、注目されている。1・2 型糖尿病、高コレステロール血症等の慢性疾患のリスクを

軽減するといわれている。しかし、母乳栄養率は 0 ヶ月時 1 ヶ月時それぞれ、1985 年 59.9%49.5%、1995 年 52.0%46.2%、2005 年 48.6%42.4%と減少傾向にある。

そこで、母乳栄養推進の立場から、妊娠期の栄養摂取状況と出生体重および母乳分泌への影響を明らかにすることを目的として調査を実施している。

B. 研究業績

総 説

RD11001: 遠藤洋志, 野原智尚, 伊藝修策, 高良義樹, 野村宏太, 與儀幸朝, 遠藤 由美子: 女性の更年期症状 (C) に対するレジスタンストレーニングの効果. 琉球大学教育学部紀要 第 79 集, 77-86, 2011.

国際学会発表

PI11001: Yumiko Endoh, Kazuhiro Sakai Tetsushi, Fujimoto, Naoki Yoshihara, Sachiko Tanaka: Characteristic symptoms by age groups among Japanese hospital nurses. The 43rd APACPH Proceedings; 317, 2011.

PI11002: Yoko Tamashiro, Tomiko Hokama, Yumiko Endo, Fujiko Omine, Tsugiko Gima: Exclusively breast feeding rate in a baby friendly hospital in Okinawa, Japan. The 43rd APACPH Proceedings; 377, 2011.

国内学会発表

PD11001: 又吉 笑美理, 仲村 美津枝, 儀間継子, 吉永藍里, 崎間裕美, 大嶺ふじ子, 遠藤 由美子, 玉城陽子: 沖縄県 2 市の母親の育児認識と夫の育児協力. 第 52 回日本母性衛生学会総会学術集会抄録集; 302, 2011.

PD11002: 崎間裕美, 仲村 美津枝, 儀間継子, 又吉 笑美理, 吉永藍里, 大嶺ふじ子, 遠藤 由美子, 玉城陽子: 沖縄県 2 市の家族計画実態調査 第一報-家族計画に対する母親の認識と実態の変化-. 第 52 回日本母性衛生学会総会学術集会抄録集; 301, 2011.

PD11003: 吉永藍里, 仲村 美津枝, 儀間継子, 又吉 笑美理, 崎間裕美, 大嶺ふじ子, 遠藤 由美子, 玉城陽子: 沖縄県 2 市における家族計画実態調査 第 2 報-母親の結婚年齢, 第一子出産年齢の変化-. 第 52 回日本母性衛生学会総会学術集会抄録集; 302, 2011.

PD11004: 宮下ルリ子, 遠藤 由美子, 山口 咲奈枝: 中高年女性の不定愁訴と生活習慣病リスクの関連. 第 52 回日本母性衛生学会総会学術集会抄録集; 276, 2011.

その他の刊行物

MD11001: 川満恵子, 大嶺ふじ子, 笠原 光: 南スーダン戦略的保健人材育成プロジェクト第 3 回助産師指導者研究実施報告書, pp28, 2011.

MD11002: 川満恵子, 大嶺ふじ子, 笠原 光: 南スーダン戦略的保健人材育成プロジェクト第 4 回パイロット研修事業派遣報告書, pp28, 2011.

- MD11003: 大嶺ふじ子:助産実習における臨床指導者と教員の教育的関わりに関する調査. 平成 22 年度児童関連サービス事業 助産学実習を通して考察する母親のニーズに沿い根拠に基づく助産ケア検討に関する調査研究報告. pp98, 2011.
- MD11004: 遠藤 由美子:助産実習における臨床指導者と教員の教育的関わりに関する調査. 平成 22 年度児童関連サービス事業 助産学実習を通して考察する母親のニーズに沿い根拠に基づく助産ケア検討に関する調査研究報告. 20-30, 2011.
- MD11005: 玉城陽子:助産実習における臨床指導者と教員の教育的関わりに関する調査. 平成 22 年度児童関連サービス事業 助産学実習を通して考察する母親のニーズに沿い根拠に基づく助産ケア検討に関する調査研究報告. 10-19, 2011.
- MD11006: 紀みな子, 座波綾乃, 平良 合, 大嶺ふじ子, 遠藤 由美子, 玉城陽子: 分娩時創部痛と産後 1 カ月の出産満足度の検討. 平成 22 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集, No. 38: 1-4, 2011.
- MD11007: 座波綾乃, 平良 合, 紀みな子, 大嶺ふじ子, 遠藤 由美子, 玉城陽子: 助産学性が受け持った分娩における助産ケアの検討. 平成 22 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集, No. 38: 5-8, 2011.

小児看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 先天異常をもつ子どもと家族への看護支援

先天異常をもつ子どもの発達支援・育児支援には、遺伝看護の知識と実践能力が重要である。特に稀な先天異常については、症状や生育歴など医学的情報も未だ十分とは言えず、看護に関する知識や情報は皆無に近い。本研究室では個々の先天異常について、発達と育児に関連した問題を丁寧に分析し、看護的支援方法の確立を目指している。

2. 自閉症スペクトラム障害のある子どもと家族への看護支援

自閉症スペクトラム障害(以下自閉症と記載)のある子どもたちは、対人相互交流の障害や言葉を中心とするコミュニケーション障害、活動・興味の限局性等があるため、他者との相互交流やルールに沿った行動が困難で、こだわりやかんしゃく、パニック等の問題を持つことが多い。本研究室では自閉症に対する理解を深めるために、母親、看護職者、保育士、大学生、児のきょうだい等を対象に他覚的な視点から調査し、自閉症をもつ児と家族への看護支援について検討している。

3. 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のは看護研究課題として重要だと考える。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研究を行っている。

4. 妊娠、出産、育児に関する風習の研究

この研究は沖縄の1960年代前後の妊娠、出産、育児に関する風習を検証することで、60歳代以上の出産体験者の話から行なわれた風習を明らかにし、妊娠、出産、育児に関する質の高い支援方法を考える基礎資料を得ることを目的とした。その結果、妊娠、出産、育児に関する風習は、火の神との関りが強く述べられていた。火の神は台所という身近にありすぐ拝むことができ、分娩時の母子の安全や子どもの成長を祈願することで母親、家族の不安を軽減させ精神を落ち着かせるスピリチュアルなものとして伝承し、また、タンカーなど子どもの成長過程の節目を祝うことで親と子の愛情を強くし、母性を育て、家族の絆とともに、近隣との関りも深めたと考えられる。このような風習を理解して妊娠、出産、育児のケアすることは、看護者と対象者との信頼関係を深め、対象者の不安の軽減に役立つことが示唆された。

B. 研究業績

著書

- BD11001: 辻野 久美子: 先天異常. 病態生理 DS (教育用DSソフト), 山内豊明他, メディカ出版, 2011. (B)
- BD11002: 辻野 久美子: 先天奇形. 病態生理 DS (教育用DSソフト), 山内豊明他, メディカ出版, 2011. (B)
- BD11003: 辻野 久美子: 遺伝子異常. 病態生理 DS (教育用DSソフト), 山内豊明他, メディカ出版, 2011. (B)
- BD11004: 辻野 久美子: 単一遺伝子病. 病態生理 DS (教育用DSソフト), 山内豊明他, メディカ出版, 2011. (B)
- BD11005: 辻野 久美子: 多因子遺伝病. 病態生理 DS (教育用DSソフト), 山内豊明他, メディカ出版, 2011. (B)
- BD11006: 辻野 久美子: 常染色体優性遺伝病. 病態生理 DS (教育用DSソフト), 山内豊明他, メディカ出版, 2011. (B)
- BD11007: 辻野 久美子: 常染色体劣性遺伝病. 病態生理 DS (教育用DSソフト), 山内豊明他, メディカ出版, 2011. (B)
- BD11008: 辻野 久美子: X連鎖優性遺伝病. 病態生理 DS (教育用DSソフト), 山内豊明他, メディカ出版, (B)

2011.

BD11009: 辻野 久美子: X 連鎖劣性遺伝病. 病態生理 DS (教育用DSソフト), 山内豊明他, メディカ出版, 2011. (B)

BD11010: 辻野 久美子: 染色体異常. 病態生理 DS (教育用DSソフト), 山内豊明他, メディカ出版, 2011. (B)

BD11011: 辻野 久美子: ダウン症候群. 病態生理 DS (教育用DSソフト), 山内豊明他, メディカ出版, 2011. (B)

原 著

OD11001: 村上京子, 辻野 久美子, 沓脱 小枝子, 飯野英親, 伊東 美佐江: 看護職の遺伝医療への関わりとケアに伴う困難感 - 山口県における周産期・小児領域看護職の現状 -. 日本遺伝看護学会誌, 10(1): 61-69, 2011. (B)

国際学会発表

PI11001: Tsujino K, Kutsunugi S, Murakami K, Turale S.: Awareness of Prenatal Diagnosis among Japanese University Students. International Society of Nursing in Genetics 24th Annual Conference, Montreal (Canada), 2011.

PI11002: Tsujino K, Ito A, Kaito A, Kutsunugi S, Murakami K, Turale S.: Daily life and utilization of social resources of mothers with autistic adolescent in Japan. The 8th International Nursing Conference, Seoul (Korea), 2011.

PI11003: Tamashiro Y, Hokama T, Endo Y, Omine F, Gima T.: Exclusively breast feeding rate in a baby friendly hospital in Okinawa, Japan. The 43 APACPH Proceeding; 377. 2011.

国内学会発表

PD11001: 辻野 久美子, 伊東 亜友美, 海頭 彩, 沓脱 小枝子, 村上京子: 学校卒業後のダウン症者の生活, 自立状況の実態と母親の思い. 日本遺伝看護学会第 10 回学術大会, 東京都, 2011.

PD11002: 沓脱 小枝子, 辻野 久美子, 村上京子, 飯野英親: プラダーウィリー症候群の子どもとその家族への看護 - 第 2 報 -. 日本遺伝看護学会第 10 回学術大会, 東京都, 2011.

PD11003: 松下智美, 辻野 久美子: 2 型糖尿病の遺伝に関する知識が患者の予防行動および糖尿病の看護に及ぼす影響-看護師への調査の分析から-. 日本遺伝看護学会第 10 回学術大会, 東京都, 2011.

PD11004: 沓脱 小枝子, 辻野 久美子, 塚原正人, 村上京子, 松下智美: 稀少遺伝性疾患をもつ子どもとその家族への看護 - プラダーウィリー症候群について -. 第 116 回山口大学医学会学術講演会, 宇部市, 2011.

PD11005: 白木千夏, 辻野 久美子, 中島ちひろ, 山根有賀, 沓脱 小枝子: ダウン症候群をもつ子どもにおける学校卒業後の生活や自立の実態 第 1 報-学校卒業後の生活の実態-. 第 58 回日本小児保健協会学術集会, 名古屋市, 2011.

PD11006: 中島ちひろ, 辻野 久美子, 白木千夏, 山根有賀, 沓脱 小枝子: ダウン症候群をもつ子どもにおける学校卒業後の生活や自立の実態 第 2 報-子どもと親を取り巻く環境に対する支援の実態-. 第 58 回日本小児保健協会学術集会, 名古屋市, 2011.

PD11007: 山根有賀, 辻野 久美子, 白木千夏, 中島ちひろ, 沓脱 小枝子: ダウン症候群をもつ子どもにおける

学校卒業後の生活や自立の実態 第3報-看護職者への要望、母親の望む自立-. 第58回日本小児保健協会学術集会, 名古屋市, 2011.

PD11008: 宗像 誠, 辻野 久美子, 佐々木 良介, 杏脱 小枝子: 児童虐待の早期発見に対する看護学生の意識 第1報. 第58回日本小児保健協会学術集会, 名古屋市, 2011.

PD11009: 佐々木 良介, 辻野 久美子, 宗像 誠, 杏脱 小枝子: 児童虐待の早期発見に対する看護学生の意識 第2報. 第58回日本小児保健協会学術集会, 名古屋市, 2011.

PD11010: 崎間裕美, 仲村 美津枝, 儀間繼子, 又吉 笑美理, 吉永藍里, 大嶺ふじ子, 遠藤 由美子, 玉城陽子: 沖縄県2市の家族計画実態調査. 第一報-家族計画に対する母親の認識と実態の変化-. 第52回日本母性衛生学会総会学術集会抄録集, 301, 2011.

PD11011: 吉永藍里, 仲村 美津枝, 儀間繼子, 又吉 笑美理, 崎間裕美, 大嶺ふじ子, 遠藤 由美子, 玉城陽子: 沖縄県2市の家族計画実態調査. 第2報-母親の結婚年齢, 第一子出産年齢の変化-. 第52回日本母性衛生学会総会学術集会抄録集, 302, 2011.

PD11012: 又吉 笑美理, 仲村 美津枝, 儀間繼子, 吉永藍里, 崎間裕美, 大嶺ふじ子, 遠藤 由美子, 玉城陽子: 沖縄県2市の母親の育児認識と夫の育児協力. 第52回日本母性衛生学会総会学術集会抄録集, 302, 2011.

PD11013: 赤嶺奈弓, 高橋さやか, 仲村 美津枝, 儀間繼子: 一般病棟における患者急変・緊急時の臨床判断に関する研究. 第一報 急変・緊急事態に関する記述回答からの分析. 第42回日本看護学会抄録集, 171, 2011.

PD11014: 高橋さやか, 赤嶺奈弓, 仲村 美津枝, 儀間繼子: 一般病棟における患者急変・緊急時の臨床判断に関する研究. 第二報 “臨床行動及び患者との関係” 56項目との関係. 第42回日本看護学会抄録集, 172, 2011.

その他の刊行物

MD11001: 辻野 久美子 監修: くりちゃんのだいうんどうかい. コロニー出版, 21p, 2011.

MD11002: 川内はるな, 指導教員 辻野 久美子: 自閉症児のきょうだいの想い-第1報-. 看護学卒業研究収録, 平成23年度山口大学医学部保健学科, 2011.

MD11003: 伊藤智恵, 指導教員 辻野 久美子: 自閉症児のきょうだいの想い-第2報-. 看護学卒業研究収録, 平成23年度山口大学医学部保健学科, 2011.

MD11004: 白石健太, 指導教員 辻野 久美子: 自閉症に対する看護学生のイメージの変化-療育ボランティア活動を通して-第1報. 看護学卒業研究収録, 平成23年度山口大学医学部保健学科, 2011.

MD11005: 高田早帆, 指導教員 辻野 久美子: 自閉症に対する看護学生のイメージの変化-療育ボランティア活動を通して-第2報. 看護学卒業研究収録, 平成23年度山口大学医学部保健学科, 2011.

MD11006: 又吉 笑美理, 崎間裕美, 吉永藍里, 指導教員 仲村 美津枝, 儀間繼子: 沖縄県2市の母親の育児認識と夫の育児協力. 平成22年度卒業研究論文集 No. 38: 9-12, 琉球大学医学部保健学科, 2011.

MD11007: 崎間裕美, 又吉 笑美理, 吉永藍里, 指導教員 仲村 美津枝, 儀間繼子: 沖縄県2市の家族計画実態調査からみる-母親の子ども数と家族計画に対する認識と実態-. 平成22年度卒業研究論文集 No. 38: 13-16, 琉球大学医学部保健学科, 2011.

- MD11008: 吉永藍里, 崎間裕美, 又吉 笑美理, 指導教員 仲村 美津枝, 儀間繼子: 沖縄県 2 市の家族計画実態調査からみる-母親の結婚年齢, 第一子出産年齢の変化-. 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38: 17-20, 琉球大学医学部保健学科, 2011.
- MD11009: 赤嶺奈弓, 高橋さやか, 指導教員 仲村 美津枝, 儀間繼子: 一般病棟における患者急変・緊急時の臨床判断に関する研究. <第一報> 急変・緊急事態に関する記述回答からの分析. 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38: 21-24, 琉球大学医学部保健学科, 2011.
- MD11010: 高橋さやか, 赤嶺奈弓, 指導教員 仲村 美津枝, 儀間繼子: 一般病棟における患者急変・緊急時の臨床判断に関する研究. <第二報> “臨床行動及び患者との関係” 56 項目との関係. 平成 22 年度卒業研究論文集 No. 38, 25-28, 琉球大学医学部保健学科, 2011.
- MD11011: 儀間繼子: ローカル企画報告 11. 教員の実習指導能力アップ -フィジカルアセスメント指導の技術-. 看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想プロジェクト中間報告 平成 22 年度, 198-200, 2011.
- MD11012: 儀間繼子, 仲村 美津枝, 宮城 真規子, 知念 蛭, 大浦早智: こどもが痛みを伴う処置を受ける時の保護者の医療者に対する認識, 平成 23 年度総会・学会プログラム, 9, 社団法人沖縄県小児保健協会, 2011.
- MD11013: 儀間繼子: 私たちの体と月経. 母と子の月経教室, 第 6 章, 42-48, 平成 23 年度琉球大学公開講座, 2011.
- MD11014: 儀間繼子, 宇座 美代子, 仲村 美津枝, 小笹美子, 古謝安子, 當山裕子, 玉城陽子: 沖縄県の 60 歳以上の出産体験者が行った妊娠, 出産の風習. 沖縄の歴史と文化に根ざした地域看護に関する研究, 平成 20 年度~平成 22 年度科学研究費補助金 (基盤研究 C (一般)) 研究成果報告書, 2011.

母子・国際保健学分野

A. 研究課題の概要

I. 母子・国際保健

母子・国際保健の分野では母乳栄養、育児および島嶼国際保健に関する調査研究を継続しており、平成23年度も生活習慣病予防の観点と母乳栄養推進の立場から、妊娠期の栄養摂取状況と出生体重および母乳分泌の調査研究を行った。

平成23年には東日本大震災があり、母子国際保健分野でも災害時の乳児栄養について倫理的側面から調査を行った。その成果は、Asia-Pacific Journal of Public Healthの特集号に掲載されることになっている。JICAの長期留学生(リベリア、モザンビーク)は、母国の病院における妊産婦死亡の臨床統計をまとめている。

海外研究調査は、公衆衛生教育の質の向上とインターネットを利用した遠隔授業の実践的研究を継続して行った。

1) 公衆衛生教育の質向上と保証

フィリピンにおける公衆衛生マネージャーの教育プログラムとバランガイにおける実践活動に関する調査では、4年間の教育課程の効果が実践上評価できることと問題点を明らかにした。

公衆衛生系専門職に必要な能力(ハードとソフト)を養成する教育課程について、日本を含めタイ、マレーシア、韓国各国の比較調査を行い、コアカリキュラムと評価案を作成した。

2) サイバー大学における公衆衛生教育の実践的研究

オーストラリア、マレーシアの協同研究者の協力を得て、平成23年度は春学期と秋学期に「国際母子保

健」と「島嶼保健」の2科目を開講した。受講者の評価を基に遠隔教育の問題点と課題を検討した。

II. 視力障害者の在宅フットケアと臨床実践看護学における心理的アプローチ教授法に関する研究(具志堅)

糖尿病性網膜症は成人失明原因の第一となっており、その数は年間約3000名と言われている。しかしながら、視力障害者のフットケアについての調査報告はまれであることから、爪切りを含む在宅フットケアの介入研究を行った。4名の対象者うち2名は自己爪切りであり、2名は介護者による爪切りが行なわれていた。自己爪切り者は、手で爪を触れて切る方法で行なわれていた。爪はまっすぐに切れず、尖がった箇所を指先で確認してまた切るとの繰り返しから、深爪や爪下皮の損傷および出血が観察された。家族や介護者による爪切りでも技術改善の必要性があった。以上のことから、視力障害者のフットケア支援において改善できる項目が明らかとなった。

糖尿病のような慢性疾患は治療が長期にわたり精神的なストレスも強くなる。そのため心理面での配慮が不可欠といわれている。心理的拒否反応が起こりやすい時期のひとつに「治療法が強化された時期」があげられている。今回、インスリン導入を目的に入院したものの、注射拒否の強い患者を受け持った学生に対し心理的アプローチ法として、Prochaskaの多理論統合モデルを応用したインスリン自己注射における「行動変化ステージモデル」を教授した。その結果、インスリン注射導入がスムーズに行なわれ、SMBG(self-monitored blood glucose)や食事療法への関心も引き出すことに成功した。以上のことから、臨床実践看護学における心理的アプローチ教授の有用性が示唆された。

B. 研究業績

著 書

BI11001: Binns CW and Hokama T: Trends in the Prevalence of Low Birth Weight in Japan. Editor: V. R. Preedy, (A) Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease: Springer Science, 2012.

BI11002: Hokama T and Lee A: Infant Mortality in Okinawa and Japan, 1973-2009. Editor: Leon V. Berhardt, (A) Advance in Medicine and Biology: Nova Science Publishers, 2011.

原 著

OI11001: Hokama T, Yogi C, Binns CW and Lee A: Community-based screening for infantile Anemia in an (B) okinawan village, Japan: Anemia, 2011, 278371.

国際学会発表

- PI11001: James K. Sorsor Sr., Tomiko Hokama, Armindo Tonela, Nancy T. Moses: Causes Of Maternal Mortality At Urban And Rural Hospitals Of Liberia. The 43nd APACPH Conference, 2011.
- PI11002: Yoko Tamashiro, Tomiko Hokama, Yumiko Endo, Fujiko Omine, Thugiko Gima: Exclusively Breastfeeding Rate In A Baby Friendly Hospital In Okinawa. Japan. The 43nd APACPH Conference, 2011.

国内学会発表

- PD11001: 具志堅 美智子, 石川春美: 慢性期看護学実習における看護学生の患者指導に心理的アプローチを用いた一事例. 日本糖尿病教育・看護学会学誌, 15:209, 2011. 9.
- PD11002: 石川春美, 具志堅 美智子: 視力障害者への在宅フットケア支援活動. 日本糖尿病教育・看護学会誌, 15:154, 2011. 9.
- PD11003: 具志堅 美智子, 伊佐 歩希乃, 外間 登美子: 臨床看護師のプレパレーションの認識と実践に関する研究. 平成23年度総会・学会プログラム 10, 2011. 5.

その他の刊行物

- MI11001: Tomiko Hokama, Ernesto R. Gregorio Jr. and Nina G. Gloriani: A Case Report on Public Health Managers in Philippine Rural Communities—A New Career Path for Graduates with a Bachelor of Science in Public Health—: Ryukyu Med J., 30(1-4), 2011, 49-54.
- MI11002: Hokama T and Patrick WK: Kazue McLaren Leadership Achievement Award Prof. Dr. der Soz. Gumilar Rusliwa Somantri Phd : Rector, University of Indonesia. Asia Pac J Public Health, 2011, 23:264.
- MI11003: Hokama T and Patrick WK: APACPH Public Health Recognition Award Endang Rahayu Sedyaningsih Md Mph DrPh: Minister of Health, Department of Health, Indonesia. Asia Pac J Public Health, 2011, 23:266.
- MI11004: Hokama T and Patrick WK : Peace for Health Humanitarian Award Dr. Po-Ya Chang Md DrPh: President, Universal Peace Federation: Asia Pac J Public Health, 2011, 23:265.
- MI11005: Tomiko Hokama, Walter K Patrick: Anatomy of the East Japan Great Disaster. Global Health Forum, May, 2011.
- MI11006: Tomiko Hokama: Accreditation of Public Health Education in Japan. Conference on Accreditation of Public Health Education in Asia Pacific, Nov. 2011.
- MI11007: 山城ゆかり, 外間 登美子: 1 大学病院における病院食の満足度および食嗜好に関する調査成績. 琉球大学大学院保健学研究科修士論文要旨集: 1-2, 2011.
- MI11008: 饒邊ゆりや, 外間 登美子: ストレス対処能力と月経随伴症状—女子大学生の調査成績より—. 琉球大学大学院保健学研究科修士論文要旨集: 19-20, 2011.
- MI11009: 實村 彩, 外間 登美子, 栗田 久多佳: アロマが計算効率と自律神経に及ぼす影響. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 39:57-60, 2011.
- MI11010: 新川璃乃, 外間 登美子: 芳香浴が計算負荷中の脳波に及ぼす影響. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 39:61-64, 2011.

地域看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄の歴史と文化に根ざした地域看護活動に関する研究

妊娠・出産・育児における沖縄の文化に根ざした看護援助に関する研究や、沖縄の中老年の心の健康とユイマールに関する研究に取り組み、「沖縄の歴史と文化に根ざした地域看護活動に関する研究」報告書を作成した。これらの研究成果は、次年度沖縄で当研究室が事務局として開催予定の第38回日本看護研究学会学術集会の会長講演で報告する。

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ている。また、中堅看護師の看護の質向上を目指した効果的な看護継続教育のあり方についての研究に取り組んでいる。

3. 沖縄の小離島における介護と看取りに関連する要因の研究

沖縄県の人口千人規模の小離島自治体における高齢者の要介護期や終末期および看取りに関連する要因を明らかにすることを目的に研究を行っている。1999年以前の死亡や葬法の実態把握ができていない座間味村をフィールドに、その後10年間の死亡状況と住民の葬法に対する意識、看取り終えた家族への聞き取り調査を実施した。2000年から2010年の死亡111例、回収できた住民意識472人(回収率67.0%)、看取り終えた家族への面接31例のデータ解析を行っている。

4. 看護学生による「苦悩する家族物語」自作自演過程の評価

家族看護学を履修する学生に「苦悩する家族物語」自作自演演習をグループ課題とし、その取り組み過程における学習効果を評価した。登場人物を詳細に設定したグループでは、人物に相応しい台詞を何度も吟味して紡ぎだし、納得できる物語展開に達成感を得ており、家族ア

セスメントの実際や病と家族の関係の理解など、疑似家族体験ができていた。本研究は学会報告し、論文掲載された。

5. 卒業前看護技術トレーニングと授業開発にむけた研究

看護学生が既習技術を復習し、知識と技術の確認ができて学習意欲を高め、新しい職場にスムーズに入っていることを支援するために、看護学教員と琉大附属病院看護部が協同して卒業前看護技術集中トレーニング講座を開設している。卒業前教育と入職後新人教育における目的や到達目標レベルの違いを踏まえた看護部との協同体制をさらに強化し、卒業生がスムーズに臨床現場に適應できるよう授業開発が急務である。

6. 子どもの虐待予防に関する研究

平成22年度に受託した子ども未来財団の調査研究事業「こどもの虐待にかかわる頻度と対応に関する研究」で得られた研究成果を第二回日韓地域看護学会、第37回日本看護研究学会等で報告した。この成果を元に、平成23年は子ども未来財団の調査研究事業「こどもの虐待ボーダーライン事例支援の経時的変遷に関する研究」を受託し、沖縄県、福岡県、佐賀県の保健師を対象に育児困難事例の聞き取り調査を行った。研究成果は報告書としてまとめ、学会等で発表する予定である。

7. 保健師の一人前に成長に関する研究

2009年5月から2012年3月の期間に実施した「新米・新人保健師の自主勉強会」実践データを元に、新人保健師の育成に役立てるために、保健師が一人前保健師に成長するために必要な要因について分析し、一人前になるために必要な期間の平均は5年5ヶ月(最小:1年、最大:20年)等が明らかになり、日本公衆衛生学会で報告した。

8. 保健師と母子保健推進員との協働に関する研究

平成21~23年科学研究費補助金を受けて「沖縄県の地域特性を考慮した保健師と母子保健推進員の協働に関する研究」を行った。沖縄県内の母推と保健師の両者を対象としアンケート調査や面接調査を実施し、母推の活動意識や協働に必要な要因の検討を行っている。この研究成果は沖縄県小児保健学会や第70回日本公衆衛生学会総会他で発表した。また沖縄県小児保健学会誌、日本看護科学学会誌へ論文投稿中である。

B. 研究業績

原 著

OD11001: 古謝安子, 國吉 緑, 垣花シゲ, 眞栄城 千夏子, 當山裕子, 豊里竹彦, 與古田 孝夫: 看護学生による「苦悩する家族物語」自作自演過程の評価. 医学と生物学, 155:613-620, 2011.

- OD11002: 眞栄城 千夏子, 新垣若菜, 太田光紀, 垣花シゲ, 古謝安子, 國吉緑, 與古田 孝夫, 豊里竹彦: オストメイトが患者交流会から得た心理的サポートと生活の変化. 医学と生物学, 155:135-141, 2011. (C)
- OD11003: 神谷ひかる, 垣花シゲ, 太田光紀, 眞栄城 千夏子, 潮平美和, 古謝安子, 豊里竹彦, 與古田 孝夫: 臨床における補完代替療法に関する医師および看護師の関わりとその認識についての検討. 医学と生物学, 155:835-839, 2011. (C)

総 説

- RD11001: 宇座 美代子, 安齋 由貴子, 阿久津 雅子, 五十嵐 千代, 奥山則子, 津島ひろ江, 平野かよ子: 公衆衛生看護学とは-その概念-. 日本地域看護学会誌, 14(1):14-16, 2011.

国際学会発表

- PI11001: Yasuko Kojia, Takashi Osone, Midori Kuniyoshi, Naomi Kanetake, Shige kinohana. Smoking behavior and intention to quit smorking of employees in a small company in Okinawa, Japan. The 43rd APACPH Conference. Seoul, Korea. 2011:325.
- PI11002: Yoshiko Ozasa, Chie Nagahiro, Hisako Saito, Chikako Furugen, Kayoko Nakasima, Kazuhiko Yoshinaga: Child Abuse in Japan (part1):The Number of Child Abuse Cases in Which Public Health Nurses Are Involved,The 2nd Japan-Korea join Conference on Community Health Nursing. Kobe, Japan. 2011:136.
- PI11003: Manami Kudaka, Miyoko Uza. Relationship Between MOAI Participation And Social Interacton, And Self-Rating Health In Community Of Okinawa. The 43rd APACPH Conference. Seoul, Korea. 2011:338.
- PI11004: Hikaru Honda, Yuko Toyama, Miyoko Uza. What type of health visitors are better for meeting mothers' satisfaction in relation to home visits?. International Conferences in Community Health Care Nursing Research Sympoisium. Canada. 2011.
- PI11005: Hikaru Honda, Yuko Toyama, Miyoko Uza. Mothers' reactions to the visiting project for all households with babies-Draw a comparison between mothers with their first baby and subsequent babies-. The 2nd Japan-Korea Joint Conference on Community Health Nursing. Kobe, Japan. 2011.
- PI11006: Chie Nagahiro, Yoshiko Ozasa, Hisako Saito, Sawa Teraoka, Kazuhiko Yoshinaga, Chikako Furugen, Chie Namitome, Kayoko Nakasima: Child Abuse in Japan(part2) Research on Demographic Characteristics of Public Health Nurses Experiences of Child Abuse Case,The 2nd Japan-Korea join Conference on Community Health Nursing. Kobe, Japan. 2011:136
- PI11007: Hisako Saito, Yoshiko Ozasa, Chie Nagahiro, Aki Nakagawa, Miyuki Nagamatu, Michiko Yukimatu, Kazuhiko Yoshinaga, Kayoko Nakashima: Child Abuse in Japan (part3) Rrality and Characteristics of Child Abuse Recognition among Public Health Nursing and Nursing Students, The 2nd Japan-Korea join Conference on Community Health Nursing, Kobe, Japan. 2011:137.

国内学会発表

- PD11001: 古謝安子, 小笹美子: 学生による「苦悩する家族物語」自作自演の評価. 日本家族看護学会第 18 回学術集会, 173, 2011.
- PD11002: 古謝安子, 小笹美子: 訪問看護ステーションの活動と抱える課題の変遷-病院併設型と独立型の比較-. 日本在宅ケア学会第 16 回学術集会, 130, 2011.
- PD11003: 小笹美子, 當山裕子, 古堅 知香子, 宮城 瑛利奈, 真境名 優子, 伊波 由美子, 古謝安子, 宇座 美

代子：新人保健師がとらえる「一人前保健師」になるために必要な要因，日本公衆衛生学会総会抄録集 70 回，439，2011.

PD11004：小笹美子，宇座 美代子，當山裕子，古謝安子，儀間継子，和氣則江，長弘千恵，斉藤ひさ子，古堅知香子：こども虐待を予防するための保健師と児童相談所との連携，日本看護研究学会雑誌，34(3):264，2011.

PD11005：小笹美子，長弘千恵，斉藤ひさ子：こども虐待に対する保健師の支援，第 42 回日本看護学会抄録集 地域看護，145，2011.

PD11006：當山裕子：沖縄県内で活動する母子保健推進員の活動意識．沖縄県小児保健学会，沖縄，2011.

PD11007：當山裕子，宇座 美代子，古謝安子，小笹美子：母子保健推進員が認識する保健師とのパートナーシップ．第 70 回日本公衆衛生学会総会抄録集，269，秋田，2011.

PD11008：古堅 知香子，小笹美子，宇座 美代子，當山裕子，長弘千恵，斉藤ひさ子：保健師のこども虐待予防の活動と研修との関連性について．日本看護研究学会雑誌，34(3):265，2011.

PD11009：長弘千恵，波止千恵，野村景子，小笹美子，斉藤ひさ子，古堅 知香子：こども虐待に対する行政保健師の認識と対応について 人口規模による特徴．日本看護研究学会雑誌，34(3):264，2011.

PD11010：長弘千恵，小笹美子，斉藤ひさ子，野村景子，波止千恵，今村桃子，中西順子：子ども虐待についての保健師の認識—所属自治体の人口規模別—．国際医療福祉大学学会誌，17(31):80，2011.

PD11011：宮城 瑛利奈，宇座 美代子，當山裕子，古堅 知香子，小笹美子：A 県における行政保健師の職業的アイデンティティの確立過程とその要因，第 70 回日本公衆衛生学会総会抄録集，433，秋田，2011

その他の刊行物

MD11001：宇座 美代子，田場 真由美，儀間継子，宮城 瑛利奈：沖縄の歴史と文化に根ざした地域看護活動に関する研究(課題番号:20592629)．平成 20 年度-平成 22 年度科学研究費補助金(基盤研究 C(一般))研究成果報告書，1-56，2011.

MD11002：宇座 美代子：平成 21 年度看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想 ローカル企画-中間報告書-，1-101，2010.

MD11003：宇座 美代子：平成 22 年度看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想 ローカル企画-中間報告書(2)-，1-70，2011.

MD11004：小笹美子，長弘千恵，斉藤ひさ子：保健師のこども虐待にかかわる頻度と対応に関する研究．平成 22 年度児童関連サービス調査研究等事業報告書，1-117，2011.

精神看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 地域高齢者のスピリチュアリティが生活の質 (Quality of life) に及ぼす影響についての検討

高齢者が加齢のプロセスで重要となる霊性といったスピリチュアリティは、老いの受容を促進し、幸福感や自己実現へのモラルに影響することが考えられる。本研究は、地域高齢者のスピリチュアリティと高齢者の日常生活や性格、心身の状況、さらに社会活動性や性役割、地域支援ネットワークなど生活の質 (Quality of life) に及ぼす影響について検討し、身体・心理・社会・霊的側面を包含したモデル構築を行うことを目的とする。

2. 唾液中ストレス関連物質を指標とした地域高齢者の精神健康に関する検証

本研究は唾液中ストレスマーカーを指標に、地域高齢者の主観的幸福感、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し、心身の健康問題や健康増進を図る方策の一助とすることを目的とする。

3. アロマテラピーを活用した代替療法の身体及び精神健康に及ぼす効果について実証的介入研究

相補・代替療法 complementary & alternative medicine (CAM) は、西洋医学との融合により患者のみならず、健康な者に対しても全人的な治療や健康向上に有用であり、その重要性が指摘されている。代替

療法のなかでもアロマテラピー (Aromatherapy) は、花・香草など植物に由来する芳香成分 (精油) を用いて、ストレスを軽減し、心身をリラックスさせ、心身の健康をはかる療法であり、日常生活で容易に活用可能である。本研究は、認知症高齢者の周辺症状や問題行動に焦点をあて、アロマテラピー介入による身体及び精神健康への効果を検証することを目的とする。併せて、唾液中ストレス関連物質である Cortisol, free-MHPG および s-IgA を測定し精神神経免疫内分泌免疫学的側面から客観的に評価を行う。

4. 統合失調症患者をかかえる家族の PTSD (Posttraumatic Stress Disorder) と援助希求行に関する研究

「入院医療中心から地域生活中心へ」という基本的方策を推進するための重点施策の一つに、就労支援環境の基盤作りや効果的な就労プログラムの確立が上げられている。また、統合失調症患者が長期入院に至る理由として、疾患の難治性だけでなく家族の受け入れが困難であることが報告されており、その背景に家族の心的外傷後ストレス障害 (Posttraumatic Stress Disorder: PTSD) が指摘されている。本研究は、入院中あるいはデイケアに通う統合失調症患者をかかえる家族を対象に、患者の急性期の状況下における PTSD に焦点をあて、患者の介護上の主観的困難度・負担感および精神健康について検討を行う。併せて、家族の援助希求行動の一つとしてユタ (沖縄の伝統的民間巫者) との関わり状況について明らかにすることにより、患者家族に対する具体的援助と患者の長期入院 (社会的入院) の方策に資することを目的とする。

B. 研究業績

原 著

- OD11001: 眞榮城 千夏子, 新垣若菜, 太田光紀, 垣花シゲ, 古謝安子, 國吉緑, 與古田 孝夫, 豊里竹彦: オストメイトが患者交流会から得た心理的サポートと生活の変化. 医学と生物学, 155: 135-141, 2011. (C)
- OD11002: 知念 紫維菜, 内間智也, 豊里竹彦, 宮森孝子, 金武直美, 古謝安子, 眞榮城 千夏子, 與古田 孝夫: 精神科デイケアにおける統合失調症患者の不定愁訴及びストレスに及ぼすアロマテラピーの効果の検証. 医学と生物学, 155: 273-277, 2011. (C)
- OD11003: 古謝安子, 國吉 緑, 垣花シゲ, 眞榮城 千夏子, 當山裕子, 豊里竹彦, 與古田 孝夫: 看護学生による「苦悩する家族物語」自作自演過程の評価. 医学と生物学, 155: 613-620, 2011. (C)
- OD11004: 神谷ひかる, 垣花シゲ, 太田光紀, 眞榮城 千夏子, 潮平美和, 古謝安子, 豊里竹彦, 與古田 孝夫: 臨床における補完代替医療に関する医師および看護師の関わりとその認識についての検討. 医学と生物学, 155: 835-839, 2011. (C)

国際学会発表

- PI11001: Kamiya H, Kakinohana S, Ota M, Maeshiro C, Shiohira M, Koja Y, Toyosato T, Yokota T. Involvement in and recognition of complementary and alternative medicine: Differences between doctors and nurses. The 43rd Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health 2011, Abstract 281, Yonsei University, Korea.
- PI11002: Chinen S, Toyosato T, Miyamori T, Kanetake N, Yokota T. Examine the effects of aromatherapy on unidentified complaints and psychological stress responses among psychiatric day-care users with schizophrenia. The 43rd Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health 2011, Abstract 286, Yonsei University, Korea.
- PI11003: Miyagi T, Toyosato T, Kanetake N, Koja Y, Yokota T. Comparing the relationships of Post Traumatic Stress Disorder in families with schizophrenics with their family burden, distress and mental health. The 43rd Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health 2011, Abstract 288, Yonsei University, Korea.
- PI11004: Iramina M, Ota M, Maeshiro C, Kakinohana S, Yokota T, Kuniyoshi M. Nurse's awareness and assesment regarding physical restrain in acute hospitals. The 43rd Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health 2011, Abstract 296, Yonsei University, Korea.
- PI11005: Toyosato T, Iha Y, Chinen S, Taira K, Yokota T. Relationship between inidividual-level social capital and self-rated health among community-dwelling elderly in Okinawa, Japan: a cross-sectional study. The 43rd Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health 2011, Abstract 329, Yonsei University, Korea.
- PI11006: Kanetake N, Chinen S, Kuniyoshi M, Toyosato T, Yokota T. Perception of physical restrain in lomg-term care insurance facility workers in Okinawa, Japan: cross-sectional study. The 43rd Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health 2011, Abstract 332, Yonsei University, Korea.
- PI11007: Iha Y, Yokota T, Toyosato T, Chinen S, Taira K. Relationship between spirituality and the physical and psychosocial factors among the elderly. The 43rd Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health 2011, Abstract 335, Yonsei University, Korea.

国内学会発表

- PD11001: 宮城真理, 佐藤聴子, 豊里竹彦, 川口 毅: 禁煙外来受診者の禁煙成功・不成功に関連する精神的要因. ヘルスカウンセリング学会, 東京, 2011.
- PD11002: 宮城真理, 豊里竹彦, 満田 香: 看護学生の死生観と自己概念についての縦断研究. スピリチュアルケア学会, 東京, 2011.
- PD11003: 豊里竹彦: 沖縄の長寿者を対象にした疫学研究による精神健康度 —地域高齢者の精神健康に対するスピリチュアリティとソーシャルキャピタルの影響について—. 日本心理学会 75 回大会, 東京, 2011.

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。

近年では平成19年度～21年度に科研[基盤研究(C)]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み、

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・講演会活動で公表してきた。

学校保健学領域では、養護教諭の職務ストレスに関する研究や、保健室を利用した児童生徒への効果的な対応についての研究—特に“保健室登校”児童生徒への効果的な支援の検討を行っている。また、疫学・健康教育学分野との共同研究として、児童思春期のストレスやうつ・学校不適応など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についての研究や、地域看護分野との協働で児童虐待に関する研究等をすすめているところである。

B. 研究業績

国内学会発表

- PD11001: 和氣則江, 喜久川 美沢: “保健室登校”児童生徒への支援に関する検討—支援結果別にみた児童生徒の様相について—。第58回日本学校保健学会, 名古屋市 [学校保健研究, 53(Suppl): 387], 2011. 11.
- PD11002: 濱畑 有衣子, 和氣則江, 宮城政也, 小林稔, 高倉実: 小学生のいじめと自覚症状との関係に及ぼすソーシャルサポートの影響。第58回日本学校保健学会, 名古屋市 [学校保健研究, 53(Suppl): 425], 2011. 11.
- PD11003: 小笹美子, 宇座 美代子, 當山裕子, 古謝安子, 儀間継子, 和氣則江, 長弘千恵, 斉藤ひさ子, 古堅知香子: こども虐待を予防するための保健師と児童相談所との連携。第37回日本看護研究学会, 横浜市 [日本看護研究学会雑誌 34(3): 264], 2011. 8.

その他の刊行物

- MD11001: 和氣則江, 喜久川 美沢: 保健室の運営を見直そう。平成23年度教員免許状更新講習 琉球大学, 2011.
- MD11002: 下地那枝, 長山陽子, 新崎幸代, 和氣則江: “保健室登校”児童生徒への支援に関する検討—第1報 対象児童生徒の基本的属性と支援結果との関連。平成22年度琉球大学保健学科卒業研究論文集 No. 38, 173-176, 2011.
- MD11003: 長山陽子, 新崎幸代, 下地那枝, 和氣則江: “保健室登校”児童生徒への支援に関する検討—第2報 対象児童生徒の状態像と支援結果との関連。平成22年度琉球大学保健学科卒業研究論文集 No. 38, 177-180, 2011.
- MD11004: 新崎幸代, 下地那枝, 長山陽子, 和氣則江: “保健室登校”児童生徒への支援に関する検討—第3報 養護教諭による支援の検討。平成22年度琉球大学保健学科卒業研究論文集 No. 38, 181-184, 2011.

生体代謝学分野

A. 研究課題の概要

(1) 15デオキシ $\Delta^{12,14}$ プロスタグランジン J_2 の生理作用に関する研究 (田中)

プロスタグランジン J_2 (PG J_2) に由来する脂質メディエーター、15-deoxy- 12,14 -PG J_2 (15d-PG J_2) は、脂肪細胞の分化、抗ウイルス作用あるいは抗炎症作用と言った作用を示すことが報告されている。分化に関しては、転写調節因子PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) のリガンドとして15d-PG J_2 が作用することが明らかになっている。筆者らは、ウサギ滑膜線維芽細胞 (HIG-82) に対して15d-PG J_2 が、細胞の断片化、caspase 3/7の活性化とそれによるPARP1の切断、ならびにヌクレオソーム単位のDNAの断片化をとまなうアポトーシスを惹起することを明らかにした。この15d-PG J_2 によるアポトーシス誘導作用は、PPAR γ のアンタゴニストでは阻害されず、また、PPAR γ のアゴニストで代替できなかったことから、15d-PG J_2 はPPAR γ 非依存的にアポトーシスを誘導することが明らかとなった。又、以前に報告した15d-PG J_2 処理したマウス胚性線維芽細胞におけるHATと同様に、15d-PG J_2 処理したHIG-82細胞において、がん抑制因子p53の不溶化に起因する転写調節活性の低下が観察されたことから、15d-PG J_2 依存のアポトーシスには、p53は関与しないことも明らかとなった。さらに、N-アセチルシステイン (NAC) は、上記の15d-PG J_2 によるアポトーシスに関連する事象を抑えるのみならず、p53の不溶化とユビキチン化を阻害したことから、NACは一連の過程の上流のステップを阻害すると考えられ、現在その機構を解明中である。

(2) 正常型プリオン蛋白質ファミリー-Shadooの発現解析 (作道)

最近、プリオン蛋白質ファミリーとしてShadooが発見された。Shadooは正常型プリオン蛋白質 (PrP^C) のN末端側と一次構造が類似している。PrP^Cの機能は未だ明らかになっていない部分が多いことから、ファミリー蛋白質の構造的あるいは機能的な比較研究から得られる知見に興味を持たれている。また、ShadooはPrP^Cと同様、脳において高い発現を示すことは知られているが、脳における発現分布や末梢組織における局在など、明らかでない部分が多い。そこで、本研究では、Shadooの中核及び末梢組織における発現について解析を行い、PrP^Cとの比較を行った。その結果、Shadooは、脳組織の中では脳梁、大脳脚、視床下部、後頭皮質、頭頂間溝、前頭葉、大脳半球および間脳に発現が高いことが分かった。末梢組織で比較すると、卵巣、精巣、子宮、胎盤などの生殖器系に高い発現が見られた。次いで肝臓、腎臓、胸腺、心臓が高い発現を示した。一方、PrP^Cの発現は、脳組織の中

では脳梁、淡蒼球や、中心前回、中心後回、頭頂間溝、前頭葉、大脳半球および間脳に高いことが分かった。末梢組織で比較するとリンパ節、脾臓、胸腺などのリンパ系に高く、次いで、卵巣、子宮頸部、卵管、などの生殖器系で高く、他に咽頭、食道、胃、すい臓などの消化器系が高かった。ShadooとPrP^Cで発現分布を比較すると、脳組織の中でも脳梁、頭頂間溝、前頭葉が共に発現が高く、末梢組織では、リンパ節などのリンパ系、咽頭、食道などの消化器系、冠動脈などの心臓血管系、脾臓などのリンパ系、子宮、卵巣、精巣などの生殖器系で発現が高いことが分かった。ShadooとPrP^Cの発現の局在において、大脳半球と間脳、生殖器系、リンパ系、消化器系で発現が共に高いことから、ShadooとPrP^Cは協調して何らかの機能を発揮していることが考えられた。

(3) 多価電荷性マグネティックビーズを用いたウイルス濃縮法の開発 (作道)

ウイルスは環境中では低濃度であるため、環境中のウイルス測定を行うためには、ウイルス濃縮が必須である。また、感染性ウイルスはワクチン製造に必須であり、早期に感染性ウイルスを分離できるかが、ウイルス対策の重要ポイントの一つと考えられている。最近、新たなウイルス濃縮法の開発を行い、インフルエンザウイルス、Respiratory syncytialウイルス、Borna病ウイルス、およびデングウイルス濃縮への多価電荷性マグネットビーズの有効性を確認した。用いた多価電荷性ポリマーはpoly(methyl vinyl ether-maleic anhydride)で陰性に荷電しており、これをコートすることによりウイルス吸着が可能となる。本年度は、これまでの研究を進展させ、アデノウイルスを対象に解析を行い、多価電荷性粒子ビーズによるウイルス濃縮を確認した。今後、他のウイルスへの適用可能性について研究を進めていく予定である。

(4) カビ、細菌、ウイルスの殺菌・消毒効果に関する研究 (作道)

真菌、細菌およびウイルスなどそれぞれの対象物ごとに、窒素ガスプラズマの発生条件の至適化を行い、不活化可能な条件を調べるとともに、その時の対象物の変化を生化学解析した。これまで、パルス電源の条件は1.0kpps~2.0kppsで行い、この条件で芽胞菌の不活化効果を確認していたが、これについても至適な条件を再検討した。プラズマ処理による化学修飾変化については、初めにフーリエ変換型赤外分光装置を用い、脂質、蛋白質、DNAなどについて変化を調べた。次に蛋白質修飾、DNA修飾などについて、イムノクロマトグラフィー、polymerase chain reaction (PCR)、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)などを行うことで、プラズマ処理による詳細な化学修飾状態を解析した。さらに、細菌、およびウイルス塗布サンプルのプラズマ処理による表面状態の変化を電子顕微鏡観察して、プラズマ処理によるサンプルの変化を観察した。これらにより、プラズマ処理によるカビ、細菌、ウイルスの殺菌・消毒メカニズム

について考察した。

窒素ガスプラズマ発生時のパルス電源の条件を変化させ(0kpps~2.0kpps)、カビ(真菌) (*Aspergillus niger*), 細菌(サルモネラ), ウイルス(インフルエンザウイルス, アデノウイルス)の不活化条件を検討した。2.0kppsでは、一部強い放電の部分が出現するなど安定性に欠けたため、1.5kppsまでで様々な微生物への不活化効果を調べた。その結果、カビ(真菌) (*Aspergillus niger*), 細菌(サルモネラ), ウイルス(エンベロープを持つウイルスであるインフルエンザウイルス, エンベロープを持たないウイルスであるアデノウイルス)の1.5kppsでの不活化が確認された。これらのデータの代表例として、サルモネラ (*Salmonella Abony* NCTC 6017) とインフルエンザウイルス (A型influenza virus, PR8株) のデータを以下に詳しく示す。1.5kppsで 10^8 colony forming unit (CFU) のサルモネラの処理を行い生菌数について寒天培地を用いて測定したところ、1分処理でCFUが100分の1以下に、2分以内に検出限界以下となった。これらのことから、1.5kppsでは2分以内に十分にサルモネラを不活化できることが明らかとなった。この条件で、サルモネラの細胞壁に存在するO抗原について、イムノクロマトグラフィー(シングルパスサルモネラ, メルク株式会社)により解析すると、完全に消失しているわけではないもののプラズマ処理により15分で分解されていることが確認された。さらに、同様に細胞壁に存在するリポ多糖(LPS)量をリムスカラーKYテスト(和光純薬)により定量解析すると、15分処理で7分の1以下に減少していた。また、プラズマ処理後の蛋白質量をDC-Protein Assay (Bio-Rad)により測定すると、15分処理で2分の1以下、30分処理で10分の1程度に分解されていた。加えて、ゲノムDNAの損傷状態をサルモネラのinvA遺伝子のPCR法による増幅量を指標に、DNA-PCRおよびリアルタイムPCRで比較をすると、プラズマ処理5分以内にDNAの損傷がおこり、PCRでDNAの増幅が起きなくなることが明らかとなった。走査型電子顕微鏡(Scanning Electron Microscope, SEM)を用いた観察でも、プラズマ未処理条件では滑らかであった表面がプラズマ処理により小さな突起物が現れザラザラした状態へ変化したことから、上記の生化学解析のデータと一致する結果となった。一方、インフルエンザウイルスは1.5kppsの処理条件で5分以内にニワトリの発育鶏卵での増殖能力がなくなった。このインフルエンザウイルスをSEM観察すると、未処理のウイルスはウイルスとウイルスの間が繊維状のもので手を繋いだような様子が見られたが、プラズマ処理(5分)によりこの繊維がなくなりウイルス自体も萎んで小さくなっている様子が見られた。インフルエンザウイルスのフーリエ変換型赤外分光装置による解析では、脂質、蛋白質に関連する吸収ピークにシフトや吸収の低下がみられ、脂質修飾や蛋白質修飾が起きていることが示唆された。さらに、PCR法でゲノムRNA

を増幅すると、プラズマ処理により、RNAの損傷が起きていることも分かった。なお、アデノウイルスの場合はゲノムDNAの損傷の程度はインフルエンザウイルスに比較して少なく、15分処理でも10%程度しかPCR増幅の阻害は起こらなかったが、イムノクロマトグラフィー解析の結果、ウイルス表面のヘキソン蛋白質はこの時間で分解されていることが確認された。

上記の結果から、カビ、細菌、ウイルス(エンベロープあり、なしの両方)に対して、窒素ガスプラズマが1.5kppsの条件で効率的に不活化できることが明らかとなった。さらに、処理された対象物の表面が変化し、細胞壁、蛋白質、脂質、およびゲノム核酸のそれぞれに修飾や分解が見られた。今後は、これらの分解メカニズムや修飾状態の詳細な解析により、殺菌・消毒因子の同定を進める。

(5)カビ毒, 細菌毒, エンドトキシンの不活化効果に関する研究(作道)

カビ毒(アフラトキシン B_1)やエンドトキシン(LPS)を対象に窒素ガスプラズマによる不活化効果を調べた。これらのプラズマ処理による分解効果の解析については、イムノクロマト法を用いた定性解析やELISAやトキシノメーターによる定量解析を組み合わせで行った。1.5kppsでアフラトキシン B_1 の処理を行った後、ELISAによりアフラトキシン量を定量したところ15分で20分の1程度にまで分解でき、15分以降処理を継続してもそれ以上は分解しないことが分かった。さらに、0kpps~1.5kppsと周波数を変更し、その時のアフラトキシンの分解量をELISAで調べたところ、1.5kppsまでは周波数の上昇に伴い、分解量が増えることが明らかとなった。これらのことから、1.5kppsで15分処理を行う条件が最も効率的にアフラトキシンを分解できることが分かった。さらに、High Performance Liquid Chromatography (HPLC)を用いて、この分解産物を調べてみると、プラズマ処理により未処理のアフラトキシンよりも溶出スピードの遅いものと早いものの両方が増加していることが分かった。これらのことから、プラズマ処理は、分解の他にも重合が起きていることがわかり、このことから活性をもつアフラトキシンはさらに少ないものと考えられた。LPSについても、サルモネラのLPSがプラズマ処理により分解できることが明らかとなった。

アフラトキシンは天然に存在する化学物質の中で最も発がん性の高いものとして知られている。さらに、アフラトキシンは熱にも強く難分解性のものとして知られており、微量でも摂取し続けることでの健康への害あることで、問題となっている。今回、窒素ガスプラズマにより効率的にアフラトキシンを分解することに成功したことで、本手法の農業分野での利用を考える際の、適用領域の拡大に役立つものと期待される。

B. 研究業績

著 書

- BI11001:Sakudo A. Basic Information on Vitamin B and Its Use for Potential Treatment of chronic Fatigue (A) Syndrome. In:Leon V. Berhardt. editor. *Advances in Medicine and Biology*, Volume 12. New York:NOVA Science Publishers, 2011:155-158.
- BD11002:Sakudo A. Chapter 1.1 Preface. In:Sakudo A, Shintani H. editors. *Sterilization and disinfection (A) by plasma: Sterilization mechanisms, biological and medical applications*. New York:NOVA Science Publishers, 2011:1-2.
- BD11003:Sakudo A, Onodera T, Tanaka Y. Chapter 2.4 General information on sterilization, disinfection and (A) inactivation(Inactivation of viruses). In:Sakudo A, Shintani H. editors. *Sterilization and disinfection by plasma: Sterilization mechanisms, biological and medical applications*. New York:NOVA Science Publishers, 2011:49-60.
- BD11004:Onodera T, Xue G, Sakudo A, Zanusso G, Sugiura, K. Prions. In:Dongyou Liu. Editor. *In Molecular (A) Detection of Human Viral Pathogen*. Florida:CRC press, 2011:1095-1107.

原 著

- OI11001:Sakudo A, Masrinoul P, Tanaka Y, Ikuta K. Capture of dengue virus type 3 using anionic polymer-coated (B) magnetic beads. *Int J Mol Med* 2011;28(4):625-628.
- OI11002:Sakudo A, Tanaka Y, Ikuta K. Capture of infectious borna disease virus using (B) anionic polymer-coated magnetic beads. *Neurosci Lett* 2011;494(3):237-239.
- OI11003:Sakudo A, Onodera T. Tissue- and cell specific modification of prion protein(PrP)-like protein(A) Doppel, which affects PrP endoproteolysis. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;404:523-527.
- OI11004:Uraki R, Sakudo A, Michibata K, Ano Y, Kono J, Yukawa M, Onodera T. Blocking of FcR suppresses (A) the intestinal invasion of scrapie agents. *PLoS ONE* 2011;6:e17928.
- OI11005:Misuike R, Sasaki T, Baba K, Iwamoto H, Shibai Y, Kosaka M, Kubota-Koketsu R, Yang CS, Du A, Sakudo (A) A, Tsujikawa M, Yunoki M, Ikuta K. Development of Two Types of Rapid Diagnostic Test Kits to Detect the Hemagglutinin or Nucleoprotein of the Swine-Origin Pandemic Influenza A virus H1N1. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:494-499.
- OI11006:Shintani H, Sakudo A, McDonnel GE. Method of Rapid Microbiological Assay and Application to Several (B) Area. *Biocontrol Sci* 2011;16:13-21.
- OI11007:Shintani H, Sakudo A. HPLC Analysis and Identification of Compounds Inhibiting Bacterial Growth (B) in Ozone Gas Sterilized Polysulfone and Polycarbonate. *Pharmaceutica Analytica Acta* 2011;2:6. online (<http://www.omicsonline.org/2153-2435/2153-2435-2-130.php?aid=1756>)
- OI11008:Nakajima K, Wu G, Sakudo A, Onodera T, Takeyama N. Distinct subcellular localization of three (B) isoforms of insulinoma-associated protein 2 β in neuroendocrine tissues. *Life Sci* 2011;88(17-18):798-802.

総 説

- RI11001:Sakudo A, Ano Y, Onodera T, Nitta K, Shintani H, Ikuta K, Tanaka Y. Fundamentals of Prions and (B)

Their Inactivation. *Int J Mol Med* 2011;27:483-489.

RD11002:新谷英晴, 作道章一: ガスプラズマ滅菌の再現性のある無菌性保証達成に於ける BI 作成ならびに使用の注(B) 意点. *防菌防黴*, 39:167-173, 2011.

RD11003 作道章一, 田中康春: プリオン蛋白質(PrP)と PrP ファミリー蛋白質. *防菌防黴*, 39:77-81, 2011. (B)

国際学会発表

PI11001:Y Koga, H Otaguro, M Aranishi, K Yuzaki, S Tanaka, A Sakudo, K Takano, S Kanaya. Enzymatic degradation of PrP^{Sc} by a hyperthermostable protease. *Asia Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa(Japan)*, 2011.

PI11002:Akikazu Sakudo, Ryuta Uraki, Takashi Onodera. Establishment of prion protein gene-deficient macrophage-like cell lines. *Asia Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa(Japan)*, 2011.

国内学会発表

PI11001:Y Koga, H Otaguro, M Aranishi, K Yuzaki, S Tanaka, A Sakudo, K Takano, S Kanaya. Enzymatic degradation of PrP^{Sc} by a hyperthermostable protease. *Asia Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa(Japan)*, 2011.

PI11002:Akikazu Sakudo, Ryuta Uraki, Takashi Onodera. Establishment of prion protein gene-deficient macrophage-like cell lines. *Asia Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa(Japan)*, 2011.

PD11003:作道章一: 近赤外分光法を用いた臨床検査技術の開発. 第 27 回近赤外フォーラム, 2011. (NIR Advance Award 受賞講演)

PD11004:前田 浩次郎, 比嘉正人, 崎間里奈, 田中康春, 新谷英晴, 今西 雄一郎, 清水尚博, 作道章一: 窒素ガスプラズマを用いたサルモネラの殺菌・消毒法の開発. 152 回日本獣医学会学術集会, 2011.

PD11005:比嘉正人, 前田 浩次郎, 崎間里奈, 田中康春, 新谷英晴, 今西 雄一郎, 清水尚博, 作道章一: 窒素ガスプラズマ処理によるウシ血清アルブミンの構造変化と分解. 152 回日本獣医学会学術集会, 2011.

PD11006:作道章一: ガスプラズマのウイルス学分野への研究展開. 日本応用物理学会第 5 回プラズマエレクトロニクスインキュベーションホール, 2011. (招待講演)

PD11007:高野和文, 古賀雄一, 田中俊一, 作道章一, 金谷茂則: 超強力・超安定なプロテアーゼによる異常プリオン分解. 第 1 回 4 大学連携研究フォーラム「ヘルスサイエンスの総合化—地域大学間連携の強みを活かす」, 2011.

PD11008:酒葉 由貴子, 森杉 敏明, 作道章一, 川上哲司, 田中康春: 滑膜線維芽細胞における 15 デオキシΔ 12, 14 プロスタグランジン J₂ で誘導される PPAR γ 非依存的アポトーシス 第 84 回日本生化学会大会, 2011.

その他の刊行物

MI11001:作道章一, 瀬底正康: 豆腐よう抽出物の抗インフルエンザウイルス効果の解析. *大豆たん白質研究* Vol. 14, 146-149, 2011. [Sakudo A, Sesoko M. Effects of Tofuyo (Fermented Soybean Food) Extract on Influenza Virus. *Soy Protein Research, Japan*, Vol 14. 2011:146-149.]

MD11002:Sakudo A, Downey G. Interview: Akikazu Sakudo. *NIR news*, 2011;22(6):5-6.

- MD11003: Onodera T, Sakudo A. Impact of prions, Virtual Special Issue on Prion. Microbiol Immunol. Online (http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291348-0421/homepage/virtual_special_issue_on_prion.htm)
- MD11004: 作道章一: ウイルス不活化の一般知識とガスプラズマ滅菌. 日本学術振興会「プラズマ照射による医療用品の滅菌, エンドトキシンならびにプリオン不活化法と応用」に関する研究開発専門委員会報告書, 105-106, 2011.
- MD11005: 作道章一: プリオン不活化法の一般知識とガスプラズマ滅菌. 日本学術振興会「プラズマ照射による医療用品の滅菌, エンドトキシンならびにプリオン不活化法と応用」に関する研究開発専門委員会報告書, 120-122, 2011.
- MD11006: 新谷英晴, 作道章一: 現在までに判明したプラズマ滅菌の研究の問題点とプラズマ滅菌のメカニズムの解明. 日本学術振興会「プラズマ照射による医療用品の滅菌, エンドトキシンならびにプリオン不活化法と応用」に関する研究開発専門委員会報告書, 65-69, 2011.
- MD11007: 新谷英晴, 作道章一: ガスプラズマ滅菌の再現性のある無菌性保証達成における BI 作成ならびに使用の注意点. 日本学術振興会「プラズマ照射による医療用品の滅菌, エンドトキシンならびにプリオン不活化法と応用」に関する研究開発専門委員会報告書, 62-64, 2011.
- MD11008: 作道章一: プリオン病発症およびプリオン蛋白質機能発現メカニズムの解析. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成 23 年度プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究報告書, 97-100, 2011.

分子遺伝学分野

A. 研究課題の概要

1. 腸炎ビブリオの鉄獲得系に関する研究

腸炎ビブリオは我が国における細菌性食中毒の主要原因菌の一つである。本菌を含め、生物は生存・増殖に鉄を必要とする。ヒト体内において、細菌の利用できる遊離鉄は極めて低いため、細菌、特に、病原性細菌はヒト体内において、鉄を獲得するために種々の機構を有している。本菌は鉄獲得のために鉄と特異的にキレートする低分子化合物、シデロフォアの一つビブリオフィェリン、を産生する。本研究ではシデロフォア非産生変異株を用い、病原性にビブリオフィェリンが関与するかどうかについて検討した。ショウジョウバエをモデル動物に用い、その腹腔内に一定量の本菌を接種し、その生存率を経時的に観察することにより、病原性を測定する系を構築した。ショウジョウバエに野生株及ビブリオフィェリン非産生変異株を接種すると野生株では 10 時間ほどで死に始めるのに対し、ビブリオフィェリン非産生変異株では 16 時間後と大幅に遅れた。次に菌接種後のショウジョウバエ菌体数を経時的に測定したところ、ビブリオフィェリン非産生変異株ではショウジョウバエ体内での増殖が著しく低いことが明らかになった。また、ビブリオフィェリン非産生株と野生株において、LDH などの既知の病原性因子の遺伝子の発現を調べたところ、有意差は認められなかった。以上より、ビブリオフィェリンは鉄制限状態において、既知の病原性因子の発現を促進するのではなく、ショウジョウバエ体内における腸炎ビブリオの増殖を促進することによって、致死活性を示すことが明らかとなった。このことは増殖型の食中毒細菌である腸炎ビブリオの予防には、シデロフォアを介した鉄獲得機構を抑制することが有効である可能性を示唆する。

2. 膜結合性グルタチオン抱合酵素(MGST1)の研究

薬物代謝第 2 相の解毒酵素であるグルタチオントランスフェラーゼ(GST)は、抗がん薬、化学発がん物質、脂質過酸化物質等のグルタチオン抱合を触媒する他に、グルタ

チオンペルオキシダーゼ活性やビリルビン等の結合蛋白の役割を持つ多機能酵素である。当教室では特に膜結合性 GST(MGST1)について研究している。

ミトコンドリアは、カルシウム高負荷、酸化ストレス等によりミトコンドリア膜透過性遷移(MPT)孔を開かせ、膨化(swelling)、膜電位の消失、cytochrome c の遊離を引き起こし、細胞のアポトーシスを引き起こすことが知られている。我々は、肝ミトコンドリア膜結合性の GST(mtMGST1)が酸化ストレスによる MPT に関与するという新機能を見出した。ミトコンドリア内膜の mtMGST1 は MPT 調節蛋白と呼ばれる adenine nucleotide translocator (ANT) および cyclophilin D と会合し、MPT 阻害剤によりその GST 活性が阻害されることが明らかにされた。また、mtMGST1 がミトコンドリア特異的膜脂質であるカルジオリピンとの相互作用により活性化されることや、酸化ストレス性 MPT 誘導時にミトコンドリア内膜の mtMGST1 が ANT、CypD とジスルフィド結合を介した高分子タンパク複合体を形成し、この高分子形成が MPT pore に関係していることを報告した。これらの研究成果より、mtMGST1 は酸化ストレス時に引き起こされる MPT pore の主成分として機能していることが強く示唆され、mtMGST1 がミトコンドリアを介する酸化ストレス性肝障害の regulator として機能することが推定された。

3. 沖縄産薬草・食材の抗酸化作用とミトコンドリア機能障害への影響に関する研究

当研究室では、これまでに様々な沖縄産薬草・食材の抗酸化作用を確認してきた。その中で沖縄の伝統食材として豆腐のような製造に使用されている紅麹から抗酸化作用を有する成分としてジメルミ酸を分離し、そのものが肝障害抑制作用を持つことを明らかにしてきた。このジメルミ酸はラット肝から単離したミトコンドリアに対しても酸化ストレス性の機能障害を軽減することを明らかにした。これよりジメルミ酸が活性酸素消去、キレート作用により酸化ストレス性の高分子タンパク複合体形成による MPT 孔の開閉を抑えることによりミトコンドリア機能障害を抑えていることが示唆された。また、ジメルミ酸はミトコンドリア障害を介して毒性を示すと言われているアセトアミノフェン肝毒性を軽減させることを明らかにした。

B. 研究業績

原 著

OI11001: Miyoshi S, Abe Y, Senoh M, Mizuno T, Maehara Y, Nakao H. Inactivation of *Vibrio vulnificus* (A) hemolysin through mutation of the N- or C-terminus of the lectin-like domain. *Toxicon* 2011;57:904-908.

OI11002: Tanabe T, Funahashi T, Okajima N, Nakao H, Takeuchi Y, Miyamoto K, Tsujibo H, Yamamoto S. The (A) *Vibrio parahaemolyticus* pvuA1 gene (formerly termed psuA) encodes a second ferric vibrioferrin receptor that requires tonB2. *FEMS Microbiol Lett* 2011;324:73-79.

- OI11003: Shimoji M, Imaizumi N, Aniya Y. Modulation of Membrane-Bound Glutathione Transferase Activity by Phospholipids Including Cardiolipin. *Biol Pharm Bull* 2011;34:209-213. (A)
- OI11004: Aniya Y, Imaizumi N. Mitochondrial glutathione transferases involving a new function for membrane permeability transition pore regulation. *Drug Metab Rev* 2011;43:292-299. (A)
- OI11005: Imaizumi N, Aniya Y. The role of a membrane-bound glutathione transferase in the peroxynitrite-induced mitochondrial permeability transition pore: Formation of a disulfide-linked protein complex. *Arch Biochem Biophys* 2011;516:160-172. (A)

国際学会発表

- PI11001: Imaizumi N, Katayama R, Nakao H, Aniya Y. Effect of natural antioxidant dimeric acid on mitochondrial function. The 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, and 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine. Kagoshima, Japan, 2011. 8. 31-9. 4. Abstracts 2011;201.

国内学会発表

- PD11001: 今泉直樹, 安仁屋 洋子: ミトコンドリア膜結合性グルタチオントランスフェラーゼは Peroxynitrite によって誘導されるジスルフィド結合を介するミトコンドリア膜透過性遷移孔の生成に参与する. 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会, 横浜市, 2011. 7. 11-13. *J Toxicol Sci* 2011;36(Suppl):S190.
- PD11002: Imaizumi N, Tamashiro K, Nakao H, Aniya Y. Purification and functional analysis of rat liver inner mitochondrial membrane glutathione transferase. 日本薬物動態学会第 26 回年会, 広島市, 2011. 11. 16-18. 抄録集 2011;323.

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県の口腔癌と EBV 及び HPV 感染の関連について(金城貴夫)

EBV 感染は悪性リンパ腫や胃癌や鼻咽頭癌の発生に関与している事が知られている。EBV による発癌の詳細な機構は解明されておらず、癌細胞中では EBV は潜伏感染の状態ではわずかに数種類の遺伝子が発現しているにすぎない。沖縄県と本土での口腔扁平上皮癌における EBV と HPV の感染率の比較を行ったところ、沖縄県の口腔領域の扁平上皮癌は本土の症例に比べて EBV と HPV の感染率が高く、腫瘍発生との関連が示唆された。そこで EBV の LMP1 や EBNA1 や HPV16 の E6 や E7 を様々な組み合わせで発現させ、EBV と HPV 重複感染による腫瘍発生の検討を行った。現在までの解析では、ウイルス遺伝子の発現により増殖能やアポトーシスの頻度に差がみられ、形質転換の誘導も観察されている。今後はウイルス遺伝子による形質転換についてシグナル伝達経路の検討を進める。

2. 沖縄県の HHV-8 感染とカポジ肉腫の発生について(玉那覇歩未、金城貴夫)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) が関与している。本土では AIDS 関連型カポジ肉腫が多いが、沖縄県では古典型カポジ肉腫の発症頻度が多い。古典型は高齢者に多く四肢に局限し、AIDS 関連型と異なり内蔵病変はまれで、しかも自然退縮する事がある。この臨床像の違いが何故生じているかについてはよく分かっていない。AIDS 関連型と古典型カポジ肉腫について HHV-8 の塩基配列を比較したところ、古典型では HHV-8 genotype II/C (K1 region), subtype C (ORF26 region) であり、K1 遺伝子 VR2 領域に 5 アミノ酸の欠失が認められた。一方 AIDS 関連型は HHV-8 genotype I/A, subtype B であり欧米でよく認められるタイプであった。genotype の違いが病像の違いに関連していると考えられた。これらの遺伝子の違いが腫瘍の発生にどのような影響を与えるか検討する為、古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子の発現ベクターを作成し、形質転換能の違いを比較した。古典型 K1 と AIDS 関連型 K1 では増殖能やアポトーシスへの抵抗性に違いが見られ、形質転換能に違いがあると考えられた。今後は古典型 K1 と AIDS 関連型 K1 のシグナル伝達を検討し形質転換のメカニズムを明らかにする。

3. 扁平上皮化生発生のメカニズムについて(金城貴夫)

1980 年代から 2000 年にかけて沖縄県の肺癌の組

織像を検討したところ、沖縄では扁平上皮癌の頻度が高く、しかも高分化型の割合が本土に比べて多い事を見出した。さらに沖縄県の肺扁平上皮癌からは高率に HPV が検出された。しかし近年は沖縄県の肺扁平上皮癌は減少しており、これとは対照的に腺癌が増加している。沖縄県の肺癌は本土や欧米の肺癌組織型の頻度に近付いている。沖縄県の肺扁平上皮癌の減少と同時に HPV の検出率も減少し、沖縄県の肺扁平上皮癌の分化度も低下している事も確認され、沖縄県肺扁平上皮癌と HPV の関連が分子疫学的に示唆された。HPV による扁平上皮への分化誘導(扁平上皮化生)のメカニズムに関しては、培養腺癌細胞に HPV を導入し形態学的にも分子生物学的にも扁平上皮化生が誘導されている事を証明した。HPV 遺伝子の発現が幹細胞の形質を誘導している可能性があり、さらに検討する必要がある。

4. ウイルス遺伝子発現によるマウス ES 細胞の形質の変化について(北村文太、金城貴夫)

我々は HTLV-I Tax がヒトの線維芽細胞や T リンパ球に発現すると活性酸素を産生し DNA を障害する事により、細胞老化を誘導する事を見出した。分化した細胞における癌遺伝子の過剰発現は細胞老化を誘導する事が知られており、腫瘍発生を抑制するメカニズムのひとつとして理解される。しかし未分化な細胞におけるウイルス遺伝子発現がどのような影響を与えるかについてはまだ十分明らかではない。そこでマウス ES 細胞を用いて様々な分化段階の細胞を作製し、これらの細胞に Tax を発現させ、形態、増殖能や発現遺伝子の変化を検討した。今後は形質転換能について詳細に検討する。

5. Myospherulosis の成因に関する実験的研究(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。

6. 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 - (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。沖縄県と全国の受診率, 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が, 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。

7. ストレスによる AGML の発生とその抑制(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。

8. トリプシンインヒビターによる肝癌発生の抑制(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

総 説

RD11001 : Kinjo T. HPV infection and squamous differentiation of lung cancer cells among patients in (B) Okinawa, Japan. Ryukyu Med J 2011;30:1-11.

国際学会発表

PI11001 : Kinjo T, Ham-Terhune J, Peloponese J-M, Jeang K-T. Reactive oxygen species (ROS) by HTLV-I Tax expression induces DNA damage and cellular senescence. 2011 ASBMB special symposium: Recent Advances in Pathogenic Human Viruses. July 26, 2011, Guangzhou, China.

国内学会発表

PD11001 : 玉那覇 歩未, 島袋哲也, 金城貴夫: AIDS 関連型と古典型カポジ肉腫における K1 遺伝子機能の比較. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 4. 29.

PD11002 : 島袋哲也, 玉那覇 歩未, 金城貴夫: HPV と EBV 二重感染による形質転換の検討. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 4. 29.

病原体検査学分野

A. 研究課題の概要

1. 腸管内細菌の胆汁酸代謝における役割に関する研究

人の腸管には推定で500種以上、糞便1gあたり 10^{11-12} 個の多種多様な細菌が棲息している。胆汁酸は脂肪や脂溶性ビタミンの消化・吸収及び輸送に必須の生体内物質として知られている。近年はシグナル伝達分子としての胆汁酸の新たな機能がみだされ、脂質代謝やエネルギー代謝を調節していることが明らかにされつつある。このような胆汁酸の機能は一次胆汁酸ばかりでなく二次胆汁酸にもあることが報告されている。二次胆汁酸は一次胆汁酸から腸内細菌叢によって生成されることから、二次胆汁酸生成菌は健康に少なからぬ影響を及ぼすことが考えられている。しかし、二次胆汁酸生成菌である腸管内細菌のエネルギー代謝調節への影響および病態との関連は不明である。そこで、当研究室では二次胆汁酸生成菌の探索を行い、これまで2種の新種を報告している。これまでに報告されている二次胆汁酸生成菌種は全てが偏性嫌気性菌であるが、腸内の菌の種類からすると研究は十分とは言えない。そこで、当研究室では、大腸疾病や生活習慣病の予防を最終目標として、次の研究を行っている。①腸内フローラによる胆汁酸代謝、②胆汁酸7 α -脱水酸化菌の探索、③胆汁酸7 α -脱水酸化菌の分子系統的解析、④胆汁酸7 α -脱水酸化機構に関する研究、⑤胆汁酸7 α -脱水酸化菌の制御に関する研究(プロバイオティクスの開発)、⑥胆汁酸7 α -脱水酸化菌定着マウスを用いた大腸ガンのプロモーションなど現在、新たな胆汁酸7 α -脱水酸化菌の検索と動物実験を通して、これら菌種の大腸発ガンへ及ぼす影響について検討中である。

2. 新興感染症起炎菌 (*Cronobacter* spp. と *Aeromonas* 属菌) の感染予防に関する研究

免疫機能の低下したヒトに重症感染を起こすことが知られている *Cronobacter* spp と *Aeromonas* 属菌種による感染予防を最終目標にその生態、分類、疫学および病原因子に関する研究を行っている。

◎ *Cronobacter* spp. は以前 *Enterobacter sakazakii* と称されていたが、2008年 *Enterobacter* 属から独立し、

新しい *Cronobacter* 属となり現在5菌種からなる。本菌は黄色色素産生のグラム陰性通性嫌気性桿菌であり、河川、土壌など環境中に生息する。本菌の食品汚染、特に新生児において本菌で汚染された調製粉乳の摂取により髄膜炎を発症させ致命率の高い菌として報告されている。しかし、依然として本菌の生息場所は明確でなく、また、菌の病原因子やその感染機序は不明であり、その解明が待たれている。そこで、当研究室では、*Cronobacter* に関する以下の研究を行っている。①環境(河川、下水及び食品等)の *Cronobacter* spp. の分布調査、② *Cronobacter* spp. の系統分類学的解析、③温度抵抗性の機序に関する研究、④分離菌の薬剤感受性、⑤病原因子の探索と分離菌を用いたマウスへの感染実験(菌種による差異等)

◎ *Aeromonas* 属はオキシダーゼ陽性、ブドウ糖発酵性の通性嫌気性グラム陰性桿菌であり、河川、湖沼、土壌および沿岸部に生息することは多くの研究からすでに明らかにされている。本菌の分類は複雑で現在28遺伝種に分類されている。その内の約10菌種がヒトに腸管内感染症および敗血症、創傷感染、髄膜炎、肺炎などの腸管外感染症の原因菌として知られている。沖縄県においても症例は少ないものの *Aeromonas* 感染症が報告されている。しかし、沖縄県における *Aeromonas* 属の環境調査は十分とは言えず、現在の分類に即した研究が必要である。そこで、当研究室では *Aeromonas* 属について、環境中の *Aeromonas* 属菌の分布調査を実施している。これまで、ダム、湧き水、井戸水等から *Aeromonas* 属の分離を行い、既知の報告と同様沖縄県の水系にも *Aeromonas* 属が生息している状況を明らかにした。沖縄県は亜熱帯に位置し、渇水対策のため屋上に貯水タンク(高架水槽)を多くの家庭で設置しているが、夏季は気温が高く塩素濃度の低下に伴う水道水の消毒効果の低下が危惧される。また、これは自然落下方式による給水方式であり、空気の出入り口から様々な微生物の汚染の可能性も考えられる。そこで、家庭の水道水の *Aeromonas* 属菌の汚染状況も調査した。

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(食中毒菌)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研究を継続している。

B. 研究業績

国際学会発表

PI11001: Takamine F, Oshiro I: Transformation of cholic acid by mixed fecal cultures and characterization of bile acid 7 α -dehydroxylating bacteria isolated from human feces. IUMS 2011 congress, 188, 2011.

PI11002: Miyagi K, Takamine F: Detection of *Aeromonas*, enteric, and related bacteria from tap water of the water supply, facilities with receiving tank in Okinawa prefecture, Japan. IUMS 2011 congress, 201, 2011.

国内学会発表

PD11001: 伊良皆 千秋, 高木亜衣, 大城郁子, 高嶺房枝: ヒト腸管から分離された胆汁酸7 α -脱水酸化菌の性状と胆汁酸代謝に関する研究. 第33回胆汁酸研究会プログラム・抄録集, 12, 大阪, 2011.

その他の刊行物

MD11001: 高木亜衣, 伊良皆 千秋, 大城郁子, 高嶺房枝: 胆汁酸7 α -脱水酸化菌 *Clostridium scindens*-like 菌群の胆汁酸代謝と分類学的考察. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 39:181-184, 2011.

MD11002: 伊良皆 千秋, 高木亜衣, 大城郁子, 高嶺房枝: ヒト腸管から分離された胆汁酸7 α -脱水酸化菌の性状と胆汁酸代謝に関する研究. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 39:185-188, 2011.

生理機能検査学分野

A. 研究課題の概要

1. 幼児の土踏まず形成に対する身体活動の影響

幼児の足裏を撮影による足長，足幅，土踏まず，浮き指の評価・分析と，足の発達に及ぼす身体活動の影響を評価

2. 持続性ランニング時における血圧変動に関する研究

マラソンブームにより多くの方がランニングを行っている。市民ランナーと長距離選手を対象に長時間のランニング時における血圧変動を比較検討

3. ランニング着地時の過回内矯正に関する研究

ランニングの着地時における足関節の過度の外返し（過回内）を矯正するための足底挿板（インソール）の効果を評価

血液免疫検査学分野

A. 研究課題の概要

1. 骨髄性腫瘍の診断と分類法に関する研究

急性骨髄性白血病(AML)をはじめとする骨髄性腫瘍の分子病態解析は、急速な進展を見せており、これら分子病態に基づいた個別化治療研究も急展開を呈しているのが現状である。こうした骨髄性腫瘍研究を背景にして、WHO 分類は 2001 年に第 3 版として発表され、2008 年第 4 版として改定された。WHO 分類は、骨髄性腫瘍の分子病態研究成果を取り込み、より詳細かつ包括的分類法となっており、わが国においても急速に普及しつつある。筆者は各種血液学会や研究会、症例検討会など多方面で講演及びコメンテーターとして貢献し、また分担による WHO 分類の紹介解説書の執筆を行ってきた。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継続して行っていく。

2. 多血球系に異形成を認める急性骨髄性白血病の原因・病態研究

AML の WHO 分類における多血球系に異形成を伴う

AML (AML-MRC) は、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。しかし、AML-MRC 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。JALSG における AML-MRC 多数例について染色体および各種遺伝子変異を検討した結果、複雑核型と TP53 遺伝子変異が特異的であることが判明した。今後もより多数例で確認していくと共にその病態解明に向けて研究を進める。

3. 骨髄異形成症候群の多施設共同研究

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome; MDS) の新規薬剤であるアザシチジンは、DNA メチル化抑制作用及び殺細胞作用により骨髄の異常造血細胞に対して抗腫瘍効果を示す。JALSG では、MDS におけるアザシチジンの効果について標準的投与法を確立するための比較検討を行う。本研究には、登録症例の中央診断を WHO 分類で行うことで参画する。

4. 沖縄産生物資源の抗炎症・抗アレルギー作用に関する研究

沖縄県産生物資源の抗炎症・抗アレルギー作用について培養細胞における脱顆粒阻害試験や炎症性サイトカイン産生試験等により評価し、有用生物資源を探索するとともに、活性物質の分離・同定、その作用機序検討を行っている。明らかになった活性物質や植物抽出物を利用して、機能性食品素材の開発を試みる。

なお、1~3 の課題は栗山一孝前教授が担当していたが、平成 24 年 3 月に退官した。同年 4 月より後任教授として福島卓也が就任し、現在は成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) に関する臨床研究、分子生物学的解析を進めている。

B. 研究業績

著 書

- BD11001: 栗山一孝: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫, 今日の治療指針 2011 年版, 山口徹, 北原光夫, 福井次 (C)
矢総編集, 599-600, 医学書院, 東京, 2011.
- BD11002: 栗山一孝: WHO 分類: 骨髄系腫瘍, 血液専門医テキスト, 日本血液学会編集, 199-204, 南江堂, (B)
東京, 2011.
- BD11003: 栗山一孝: 白血病の分類 1. FAB 分類, 2. WHO 分類, 白血病診療ポケットブック, 松村到編著, (C)
20-34, 中外医学社, 東京, 2011.
- BD11004: 栗山一孝: 臨床検査, 3, 形態診断, 白血病診療ポケットブック, 松村到編著, 49-57, 中外医学社, (C)
東京, 2011.
- BD11005: 栗山一孝: 急性白血病の診断アプローチ, 白血病 リンパ腫 骨髄腫 (第 4 版), 今日の診断と治 (C)
療, 木崎昌弘編著, 98-105, 中外医学社, 東京, 2011.
- BD11006: 栗山一孝: 細胞形態異常, 骨髄異形成症候群 (MDS) のマネジメント, 松田晃編, 24-30, 医薬ジャー (B)
ナル社, 東京, 2011.

症例報告

- CI11001: Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y. Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts. *Int J Hematol*, 2011; 94 :81-89. (A)

総説

- RD11001: 田村和夫, 栗山一孝, 阿南健一, 須田正洋, 塚田順一, 高松 泰: 第30回九州白血病スライドカンファレンス報告. *臨床と研究*, 88: 504-507, 2011. (C)

- RD11002: 田村和夫, 栗山一孝, 阿南健一, 須田正洋, 塚田順一, 高松 泰: 第31回九州白血病スライドカンファレンス報告. *臨床と研究*, 88: 1198-1201, 2011. (C)

国内学会発表

- PD11001: Karimata K, Yamanoha A, Ohama M, Miyagi T, Taira N, Kimura S, Kuriyama K. Sustained CCyR to dasatinib in CML-BC with two different acquired bcr-abl mutations. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011. 10. 15.

- PD11002: 上原盛幸, 宮城 敬, 山入端 敦, 大濱昌代, 狩俣かおり, 平良直也, 栗山一孝: CMV感染症を契機に発症した血球貪食症候群の一例. 第113回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2011. 12. 11.

- PD11003: 大濱昌代, 山入端 敦, 狩俣かおり, 宮城 敬, 平良直也, 栗山一孝: サイトメガロウイルス初感染を契機に発症したクームス陰性自己免疫性溶血性貧血の一例. 第113回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2011. 12. 11.

附属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)

一連の研究により、ハト α D-globin は核内で特異的に分解を受け、タンパク質として発現していないと考えられる。より詳細な解析を実施し、結合タンパク質の精製を試みている。

2. バイオインフォマティクスに関する研究 (江口幸典)

遺伝子機能及びタンパク質に関わるバイオインフォマティクス関連の研究を実施している。Phylogeny software package として多数利用されている PHYLIP package に対する GUI を開発し初心者にも利用しやす

い操作性を持たせた。また、次世代 DNA シークエンサーにより得られる大量のデータを効率良く解析できる様に並列化計算ソフトの開発も試みている。

3. 医療情報に関する研究 (江口幸典)

ICD-10 のコーディングに関するソフト開発、入力支援に看護標準用語データベースを用いた訪問看護記録システムの開発を試みている。

4. 電子顕微鏡等による組織細胞化学 (嘉陽 進)

細胞内外の構造と機能、生理的病理的な種々の反応の機構を把握、解明するために必要な組織細胞の形態、超微細構造等を保持し、それらを可視化する方法・技術についての研究。

5. 皮膚病原真菌の電子顕微鏡による微細構造の解析 (嘉陽 進)

B. 研究業績

原 著

- OI11001: Soluble silica and coral sand suppress high blood pressure and improve the related aortic gene expressions in spontaneously hypertensive rats. Maehira F, Motomura K, Ishimine N, Miyagi I, Eguchi Y, and Teruya S. *Nutr Res.* 2011;31: 147-56. (A)
- OI11002: Anti-diabetic effects including diabetic nephropathy of anti-osteoporotic trace minerals on diabetic mice. Maehira F, Ishimine N, Miyagi I, Eguchi Y, Shimada K, Kawaguchi D, and Oshiro Y. *Nutrition.* 2011;27: 488-95. (A)
- OI11003: Y. Eguchi, PHYLIP-GUI-Tool (PHYGUI): adapting the functions of the graphical user interface for the PHYLIP package J. Biomedical Science and Engineering, 2011;4: 90-93, (A)

附属動物実験施設

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。

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タサイトメトリ法(LORCA)により各種実験動物の赤

2. 排尿障害モデル動物を用いた下部尿路機能障害に関する基礎的研究

サザンナイトラボラトリー有限責任事業組合との共同研究として排尿障害モデル動物(ラット)を用いて下部尿路機能障害(頻尿, 尿失禁, 排尿困難など)の新しい診断法および治療法の開発を行っている。

B. 研究業績

総 説

RD11001: 西島さおり, 菅谷公男, 嘉手川 豪心, 安次富 勝博, 上田智之, 山本秀幸: 間質性膀胱炎の成因解明の取り組み. 日排尿会誌, 22(2): 317-321, 2011.

受入研究費による研究課題

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

研究代表者	研究種目	助成金額(千円)	研究課題
石田 肇 (代表)	基盤研究 (B)	6,240	日本列島の南と北でヒト集団の生活誌と系統の多様性を探る
石田 肇 (分担)	基盤研究 (A)	500	ユーラシア北東部における後期旧石器時代人の適応行動に関する総合的研究
石田 肇 (分担)	基盤研究 (B)	700	新発見デデリエ洞窟幼児人骨の形態学的・堆積学的記載と分析
石田 肇 (分担)	基盤研究 (B)	300	環オホーツク海地域における前近代交易網の発達と諸民族形成史の研究
石田 肇 (分担)	挑戦的萌芽研究	320	次世代シーケンサーによる縄文および弥生時代人骨のゲノム解析
土肥 直美 (分担)	基盤研究 (A)	1,200	日本列島と大陸との人の交流に関する人類学的研究
高山 千利 (代表)	基盤研究 (C)	2,340	遺伝子改変マウスを用いた幼弱期 GABA シグナルの機能に関する分子形態学的解析
松下 正之	基盤研究 (B)	7,020	細胞選択的導入ペプチドを用いた疾患治療戦略
松下 正之	挑戦的萌芽研究	2,340	TRPM7 による代謝制御機構の解明
松下 正之 (分担)	基盤研究 (C)	75	血管平滑筋の形質変換における電位依存性カルシウムチャネルの役割
中村 真理子 (分担)	基盤研究 (B)	400	ハプトビン組換え蛋白体の構造と抗血栓活性発現との関係性
中村 真理子 (分担)	基盤研究 (C)	75	血管平滑筋の形質変換における電位依存性カルシウムチャネルの役割
砂川 昌範 (分担)	基盤研究 (B)	300	ハプトビン組換え蛋白体の構造と抗血栓活性発現との関係性
砂川 昌範	基盤研究 (C)	1,430	血管平滑筋の形質変換における電位依存性カルシウムチャネルの役割
酒井 哲郎	基盤研究 (C)	1,300	摘出心房展開標本を用いた異常自動能にともなう不整脈発現機構の光イメージング解析
山本 秀幸	基盤研究 (C)	1,950	神経伝達物質の G 蛋白質共役型受容体刺激による ErbB4 の制御とシナプス機能
等々力 英美	基盤研究 (B)	4,420	地域住民の行動変容を目指した沖縄野菜を主体とした沖縄型食事による介入研究
等々力 英美 (分担)	基盤研究 (C)	300	高血圧の非薬物療法予防を目指した沖縄型食事による介入研究
宮崎 哲次	基盤研究 (C)	3,120	ダイビング剖検診断における血管内気泡の意義: 加圧・減圧モデルからのアプローチ

井濱 容子	若手研究 (B)	910	陰圧損傷が死をもたらすメカニズムを明らかにする
田中 勇悦 (分担)	新学術領域研究	6,500	がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 (HTLV-I)
齊藤 峰輝 (分担)	基盤研究 (C)	1,430	新規ヒト化マウスを用いた HTLV-1 感染症に対する免疫療法の基礎研究
成富 研二	基盤研究 (C)	1,700	奇形症候群診断補助プログラムと遺伝子解析HRM法との融合によるパーソナル診断
要 匡	基盤研究 (C)	1,300	次世代シーケンサーを利用した三角頭蓋症候群の原因および病態解明
柳 久美子	基盤研究 (C)	1,040	自閉症スペクトラム感受性全遺伝子のハイスループット解析法の確立と臨床応用
小川 和彦 (分担:吉見 直己)	基盤研究 (C) 研究課題番号 (21591615)	100	中咽頭癌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
苅谷 研一 (分担:吉見 直己)	基盤研究 (C) 研究課題番号 (23590366)	100	Rap2 ノックアウトマウスの表現型解析:病態との関連と分子基盤の解明にむけて
松本 裕文	基盤研究 (C)	1,170	血管平滑筋細胞の動脈硬化性形質転換におけるトリグリセリド代謝の意義
新垣 久美子	若手研究 (B)	1,300	一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスを用いた大動脈瘤/大動脈解離発症の解明
井上 卓	基盤研究 (C)	1,820	糖尿病合併冠動脈疾患患者における、心拍低下療法の妥当性を問う観察研究
渡嘉敷 崇	基盤研究 (C)	1,170	超高齢者の野菜摂取量が認知機能、血管内皮前駆細胞数および脳萎縮に及ぼす影響
山里 正演	基盤研究 (C)	700	骨髄由来単核球細胞と脳内レニン-アンジオテンシン系の関わりについての検討
崎間 敦	基盤研究 (C)	760	高血圧の非薬物療法および一次予防を目指した沖縄型食事による介入研究
村山 貞之	基盤研究 (C)	1,170	シネMRによる肺高血圧症例の肺動脈収縮期圧・体肺循環の短絡量測定とその臨床的意義
戸板 孝文	基盤研究 (C)	780	局所進行子宮頸癌の同時化学放射線療法における最適放射線治療スケジュールの開発
小川 和彦	基盤研究 (C)	1,170	中咽頭癌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
戸板 孝文 (分担)	基盤研究 (A)	260	早期の癌に対する標準的放射線治療方法確立と適応決定に関する研究
山根 誠久	基盤研究 (C) (課題番号 21590634)	910	生育活性蛍光プローブを用いた酵母真菌細胞集団の定量的解析と臨床応用
名護 珠美	奨励研究 (課題番号 23931031)	500	寄生虫の検査診断を目的とした LAMP 法における糞便中の遺伝子増幅阻害物質の解明
根路銘 国政	奨励研究 (課題番号 23931032)	400	喫煙による COPD 患者とその家族の呼吸機能検査に関する研究

筒井 正人	基盤研究 (C)	1,500	一酸化窒素合成酵素系の臓器連関における役割に関する基盤的研究
石内 勝吾	基盤研究 (B)	200	放射線抵抗性がんの克服—放射線増感性遊走阻害剤の開発—
坂梨 まゆ子	基盤研究 (C)	800	三黄瀉心湯による抗メタボリックシンドローム作用の解明
須加原 一博	基盤研究 (B)	7,800	細胞増殖因子と抗炎症剤併用による肺病変修復促進と治療法開発
垣花 学	基盤研究 (B)	6,110	マウス遅発性脊髄障害への硫化水素吸入の治療効果
淵上 竜也	基盤研究 (C)	1,040	脊髄虚血後の痙性対麻痺に及ぼす $\alpha 2$ アドレナリン受容体アゴニストの鎮痙作用
斎川 仁子	基盤研究 (C)	1,040	虚血性脊髄障害に対するエピジェネティック的治療戦略
神里 興太	若手研究 (B)	1,820	硫化水素による神経細胞保護の可能性—初代神経細胞での検討—
益崎 裕章 (分担)	基盤研究 (C)	260	歯周病における細胞内グルコシルコリド活性化酵素 11 β -HSD1 の役割の解明
益崎 裕章 (分担)	基盤研究 (C)	200	若齢期の人工甘味料曝露によるレプチン抵抗性獲得機構の解明
益崎 裕章 (分担)	基盤研究 (C)	130	異所性脂肪の心臓血管病発症における病態生理学的意義の解明
屋比久 浩市 (代表)	基盤研究 (C)	1,430	若年期の人工甘味料曝露によるレプチン抵抗性獲得機構の解明
高橋 健造	基盤研究 (C)	1,040	遺伝性・炎症性角化症に対するカンナビノイド作動薬による治療の確立
平良 清人	若手研究 (B)	900	ATL 既感染者に生じた菌状息肉症と、皮膚型 ATL の鑑別アルゴリズムの開発
上里 博 (分担)	海外学術 (A)	1,000	中南米型リーシュマニア症の病態生理と分子伝播疫学
下地 英明	基盤研究 (C)	1,430	食道癌術前化学療法の治療効果予測
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
松村 英理	基盤研究 (C)	1,820	尿路上皮癌患者尿のモノクローナル抗体 RM2 へ反応する糖蛋白の解析と臨床的意義
木村 太一	基盤研究 (C)	1,430	尿路上皮癌の新規尿中マーカー 80kDa 糖蛋白の臨床的意義と生物学的役割
石内 勝吾	基盤研究 (B)	10,400	放射線抵抗性がんの克服—放射線増感性遊走阻害剤の開発
鈴木 幹男	基盤研究 (C)	1,950	遺伝子多型、ウイルス感染及び腫瘍の生物学的活性に基づく頭頸部癌の治療効果予測

真栄田 裕行	基盤研究 (C)	4,030	頭頸部癌治療における高濃度酸素療法の可能性とロックス1発現に関する検討
長谷川 昌宏	若手研究 (B)	1,170	内反性乳頭腫の再発、悪性化機序の解明
我那覇 章	若手研究 (B)	2,340	沖縄県における前庭水管拡大症の遺伝学的特異性と臨床応用に関する研究
喜友名 朝則	若手研究 (B)	1,690	脳機能画像を用いた痙攣性発声障害の病態解明
鈴木 幹男 (分担)	基盤研究 (C)	200	中咽頭癌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
砂川 元	基盤研究 (C)	5,000	HPV 陽性腫瘍に対する効率的な分子標的薬投与の可能性について
斉藤 美加	基盤研究 (C)	1,000	沖縄島の日本脳炎ウイルスの変遷-ウイルス侵入リスクと健康影響評価への試み
鈴木 敏彦	基盤研究 (B)	8,710	細菌が分泌するカスパーゼ-1 活性化抑制エフェクターの機能
仲宗根 昇	基盤研究 (C)	1,430	コレラ菌による NLRP3 活性化新規経路の解析
Toma Claudia	基盤研究 (C)	1,300	人獣共通病原菌レプトスピラのマクロファージを利用した感染戦略の解明
小泉 由起子	特別研究員奨励費	900	腸管病原性大腸菌における腸管の NOD 様受容体活性化機構
苅谷 研一	基盤研究 (C)	2,210	Rap2 ノックアウトマウスの表現型解析:病態との関連と分子の解明にむけて
島袋 充生	基盤研究 (C)	390	異所性脂肪の心臓血管病発症における病態生理学的意義の解明
武居 公子	基盤研究 (C)	1,820	新たに見出した有棘細胞癌予後マーカーの検証
大城 稔	奨励研究	600	ヒト iPS 細胞を用いたリーシュマニア原虫症ワクチンの抗原探索
藤田 次郎	基盤研究 (C)	900	沖縄県の島嶼環境を用いた亜熱帯感染症疫学の解析
山城 剛	基盤研究 (C)	2,860	C 型肝炎ウイルス複製に対する脂肪沈着、およびアディポサイトカインの作用
植田 真一郎	基盤研究 (C)	1,430	心血管系バイオマーカーとヒト薬効評価実験系に関する臨床薬理学的研究
久田 友治 (分担)	基盤研究 (C)	1,560	開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用
垣花 シゲ	基盤研究 (C)	780	開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用
高倉 実	基盤研究 (B)	2,470	青少年におけるソーシャル・キャピタルと健康に関する社会疫学的研究
照屋 典子	基盤研究 (C)	650	沖縄県におけるがん患者の在宅療養支援ネットワーク構築に向けた包括的調査研究

國吉 緑	基盤研究 (C)	1,040	沖縄県介護施設高齢者虐待防止への体制構築と教育プログラム開発に向けての実証的研究
遠藤 由美子	基盤研究 (C)	1,500	孫育て世代に対する包括的な健康支援の検討—孫育てにかかわる心身の負担の検討—
遠藤 由美子 (分担)	基盤研究 (B)	500	中高年看護職者のセカンドキャリア就労支援をめぐる経験的研究
辻野 久美子	基盤研究 (B)	10,800 (H20-24)	「山口県遺伝看護卒後教育推進プロジェクト」構築に関する実践的研究
辻野 久美子 (分担)	基盤研究 (B)	13,600 (H21-24)	遺伝的疾患を対象とした看護実践能力向上プロジェクト
辻野 久美子 (分担)	基盤研究 (C)	2,500 (H22-24)	周産期看護職の遺伝看護スキルアップ・モデル高年妊娠カウンセリングの国際比較より
宇座 美代子 (分担)	基盤研究 (C)	195	臨床中堅看護師の能力開発プログラムの信頼性・妥当性の検証および活用
古謝 安子	基盤研究 (C)	1,910	沖縄の小離島における介護と看取りに関する要因の研究
當山 裕子	若手研究 (B)	520	沖縄県の地域特性を考慮した保健師と母子保健推進員の協働に関する研究
豊里 竹彦	若手研究 (B)	910	唾液中ストレス関連物質を活用した地域高齢者の精神健康と地域支援介入モデルの構築
作道 章一	新学術領域研究	3,380	プラズマとプリオンやウイルスのナノ粒子・構造体相互作用
作道 章一 (分担)	イノベーションシステム整備事業 (地域イノベーションクラスタープログラム)	10,000	プリオン病の二次感染防止に有効な耐熱性プロテアーゼの生産と新規洗浄剤の開発
作道 章一	若手研究 (B)	2,600	新規プリオン蛋白質 (PrP) ファミリー Shadoo と PrP の相互作用に関する研究
作道 章一 (分担)	挑戦的萌芽研究	900	高特異性、高感受性、低コストな熱帯感染症診断キットの開発
田中 康春 (分担)	基盤研究 (C)	500	関節滑膜細胞におよぼす伸展ストレスの影響;酸化ストレスと遺伝子発現の制御」田中
中尾 浩史	基盤研究 (C)	1,100	腸炎ビブリオの鉄獲得受容体蛋白質の解析と特異的増殖阻止剤の開発
江口 幸典 (分担)	基盤研究 (B)	600	ハプトビン組換え蛋白質体の構造と抗血栓活性発現との関係性

2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	研究事業	助成金額(千円)	研究課題
石田 肇	厚生労働省 社会・援護局	936	沖縄戦没者遺骨収集に伴う遺骨の鑑定

野中 大輔	厚生労働省科学研究費補助金	3,500	途上国における健康教育教材としての小学校教科書の役割強化に関する研究
等々力 英美 (分担)	厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業)	100	介護保険の総合的な政策評価ベンチマーク・システムの開発
田中 勇悦 (代表)	新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業	30,810	HTLV-I 感染拡大を阻止するワクチンならびに抗体医薬等の開発基盤の確立
田中 勇悦 (分担)	エイズ対策研究事業	3,000	HIV 感染病態に関わる宿主因子および免疫応答の解明
齊藤 峰輝 (分担)	新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業	3,000	HTLV-I 感染拡大を阻止するワクチンならびに抗体医薬等の開発基盤の確立
齊藤 峰輝 (分担)	第3次対がん総合戦略研究事業	3,000	ヒトT細胞白血病ウイルス1型関連疾患における感受性遺伝子多型の同定と発症危険群へのアプローチ
齊藤 峰輝 (分担)	難治性疾患克服研究事業	4,000	重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカー同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発
成富 研二 (分担)	難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業	2,500	地域蓄積・収集した稀少疾患の系統的原因究明
要 匡 (分担)	難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業	15,000	地域蓄積・収集した稀少疾患の系統的原因究明
澤井 高志 (分担:吉見 直己)	岩手医科大学 がん臨床研究事業	150	地域医療に貢献する医師養成のためのバーチャルスライドを利用した学習ツールの開発 (H22-がん臨床一般-002)
加藤 誠也 (分担)	難治性疾患克服研究事業	250	中性脂肪蓄積心筋血管症の発見-その疾患概念の確立, 診断法, 治療法の開発
千葉 俊明 (分担)	難治性疾患克服研究事業	250	原発性中性脂肪蓄積心筋血管症に対する医師主導型治療へのアプローチ
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診療連携拠点病院の機能強化に関する研究
戸板 孝文 (分担)	第3次対がん総合戦略研究事業	600	高精度放射線治療システムの実態調査と臨床評価に関する研究
小川 和彦 (分担)	第3次対がん総合戦略研究事業	600	高精度放射線治療システムの実態調査と臨床評価に関する研究
戸板 孝文 (分担)	第3次対がん総合戦略研究事業	300	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	300	がんの診療科データベースと Japanese National Cancer Database (JNCDB) の構築と運用
戸板 孝文(分担)	がん研究開発費	500	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
森安 史典	東京医科大学	600	門脈血行異常症に関する調査研究
上里 博 (分担)	新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業	2,000	HTLV-1 感染拡大を阻止するワクチンならびに抗体医薬等の開発基盤の確立
青木 陽一 (分担)	治験推進研究事業研究費	1,000	卵巣明細胞腺癌に対するテムシロリムスを含む化学療

研究代表者	受託事業者	助成金額(千円)	研究課題
			法の有効性および安全性に関する研究
佐久本 薫 (分担)	エイズ対策研究事業	200	HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究
金谷 文則	新潟大学	123	医療機関受診者を対象として高齢者骨折の実態調査に関する研究
藤田 次郎 (分担)	難治性疾患克服研究事業	1,700	感染に関する非ATL 非HAM 希少疾患の実態把握と病態解明
健山 正男 (分担)	エイズ対策研究事業「国内で流行する HIV 遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究」	2,500	沖縄における薬剤耐性 HIV の動向調査
健山 正男 (分担)	エイズ対策研究事業「MSM の HIV 感染対策の企画、実施、評価の体制整備に関する研究」	2,600	沖縄地域の MSM における HIV 感染対策の企画と実施
前城 達次	肝炎等克服緊急対策研究事業「B 型肝炎のジェノタイプ A 型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究」	1,000	当該地区における症例と臨床情報の把握検討と追跡
植田 真一郎	厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業	57,881	日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的脂質低下・降圧療法の妥当性を問うランダム化臨床試験および観察研究
鳥居塚 和生 (代表) 廣瀬 康行 (分担)		1,200 (23,400)	生薬を用いた東アジア地区伝統医学と漢方医学の構成薬物及び配合比、表記法などに関する比較研究とデータベース作成 (H22-医療-一般-014)
元雄 良治 (代表) 廣瀬 康行 (分担)		0 (26,000)	ISO/TC249 に資するための伝統医学関連の用語・疾病分類・デバイス・安全確保などの基盤整備研究 (H22-医療-一般-013)
澤井 高志 (分担:吉見 直己)	岩手医科大学 がん臨床研究事業	150	地域医療に貢献する医師養成のためのバーチャルスライドを利用した学習ツールの開発 (H22-がん臨床-一般-002)
作道 章一 (分担)	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業	1,600	プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究

3. その他の研究費

3-1. 公的機関からの補助金

研究代表者	受託事業者	助成金額(千円)	研究課題
石田 肇	国立大学法人北海道大学	2,200	国立大学法人北海道大学医学部アイヌ納骨堂に安置されている遺骨整理
石田 肇	琉球大学亜熱帯島嶼科学超域研究推進機構	350	機構教員活動補助費

石田 肇	琉球大学	392	医学科学年制ステップアッププログラム
石田 肇	琉球大学	3,733	地域医療教育プログラムの構築およびその実践と、プロフェッショナルリズム育成の推進
佐藤 丈寛	琉球大学	1,000	平成 23 年度研究プロジェクト支援事業（若手研究者支援研究費）「ヒトの体毛分布関連遺伝子の探索と古代人の表現型推定
仲嶺 三代美	財団法人琉球大学後援財団	500	神経細胞における EGF 受容体 ErbB4 切断の分子機構の解明
野中 大輔（分担）	国立国際医療研究センター	1,800	末端保健医療施設及び村落レベルでのサーベイランス強化に対する研究
田中 勇悦（分担）	共同研究 県産業振興基金事業	1,300	培養器を用いた抗体培養技術の確立
千葉 俊明	琉球大学 若手研究者支援研究費	1,000	未分化維持機構におけるリゾリン脂質シグナリングの解明と高効率 iPS 化への応用
井上 卓	大和証券ヘルス財団、平成 23 年度(第 38 回)調査研究助成金	1,000	日本人安定冠動脈疾患患者における、心拍低下療法の妥当性を問う観察研究：心血管イベント発症予測因子としての安静時心拍数
村山 貞之	琉球大学 特別経費	31,500	沖縄県における難治性悪性腫瘍の地域的特性・治療抵抗性機序の解明と新規診断法・治療法の開発
村山 貞之	琉球大学 中期計画達成プロジェクト経費	900	九州がんプロフェッショナル養成プラン-e ラーニング事業-
戸板 孝文	琉球大学 中期計画達成プロジェクト経費	5,920	沖縄県におけるがん臨床試験・治験推進プログラム
筒井 正人（分担）	文部科学省特別経費	6,180	沖縄における急速な疾病構造変化の中に健康長寿社会復興の鍵を見いだす
松下 正之	琉球大学中期計画達成プロジェクト経費	2,050	ガス分子群の生体制御機構の解明と医学への応用
須加原 一博	琉球大学(戦略的研究推進経費)	2,353	ガス分子群の生体制御機構の解明と医学への応用
須加原 一博	琉球大学	100	亜熱帯島嶼科学超域研究推進事業
益崎 裕章（代表）	文部科学省特別研究経費	33,100	沖縄における急速な疾病構造の変化の中に健康長寿社会復興の鍵を見いだす
益崎 裕章	(財)沖縄科学技術振興センター 研究助成	17,000	健康長寿改善の技術開発のための 有効成分の経皮吸収等の新手法を利用した メタボロミックな 基盤的研究
眞鳥 繁隆	琉球大学後援財団教育研究奨励事業	500	沖縄に多発する皮膚型の成人 T 細胞リンパ腫 (ATL) と古典的菌状息肉症の臨床学的な鑑別アルゴリズムの開発
小原 あずさ	琉球大学後援財団教育研究奨励事業	500	沖縄・宮古地方に多発する悪性血管内皮細胞肉腫の病因病原体 (ウイルス) の探索
青木 陽一（代表）	公益財団法人喫煙科学研究財団	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

前原 博樹	琉球大学	1,000	ミッドカインのシグナル伝達経路に注目した次世代シーケンサー解析による骨肉腫新規治療標的分子の探索
鄧 澤義	(財)日中医学協会	600	頭頸部癌発症における HPV 感染の役割及び SCCA と頭頸部癌予後に関する研究
鄧 澤義	(財)琉球大学後援財団	450	HPV 感染, 扁平上皮癌抗体サブクラスによる頭頸部癌予後予測
鈴木 幹男 (分担)	中期計画達成プロジェクト経費	100	沖縄県における臨床試験・治験推進プログラム
只野 昌之	独立行政法人 国立環境研究所	3,044	渡り鳥での新興感染症病原体に対する抗体反応性解析・評価に関する研究
石川 千恵	独立行政法人 科学技術振興機構	1,700	サンゴより抽出された翻訳阻害剤ヒップリスタノールのウイルス関連血液悪性腫瘍への治療応用
荻谷 研一	科学技術振興機構 (平成 23 年度 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) フィージピリティスタディ [FS] ステージ探索タイプ)	2,999	抗癌剤の予期せぬ作用による癌ミサイル療法の新展開
荻谷 研一	琉球大学 (H23 年度中期計画達成プロジェクト経費)	710	抗癌剤の予期せぬ作用による癌ミサイル療法の新展開
杉本 潤	琉球大学 (若手研究者支援研究費)	1,000	新規細胞融合抑制タンパク・サプレッションの融合抑制メカニズムの解明と疾患との関わり
藤田 次郎, 健山 正男	沖縄県	690	沖縄県エイズ治療拠点病院研修委託
健山 正男	エイズ予防財団	1,000	HIV 感染者等保健福祉相談推進研究
根津 潤	平成 23 年度研究プロジェクト支援事業 (若手研究者支援研究費)	1,000	酸化ストレス関連遺伝子 Nrf2、H0-1 遺伝子多型と糖尿病合併症の関連の解明 沖縄県と神奈川県における他施設共同研究
村山 貞之, 砂川 洋子	文部科学省	6,500	九州がんプロフェッショナル養成におけるプランにおける人材養成
宇座 美代子, 砂川 洋子	文部科学省「大学教育充実のための戦略的大学連携支援プログラム」	3,700	ケアリング・アイランド九州沖縄による看護学教育の取組み
宇座 美代子	平成 23 年度大学改革推進等補助金 (大学改革推進事業)	4,167	看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想 ローカル企画
作道 章一	生物系特定産業技術研究支援センター イノベーション創出基礎的研究推進事業	12,849	ガスプラズマを用いた農作物の殺菌・消毒法の開発
中尾 浩史 (分担)	琉球大学特別経費	2,000	麴を用いた健康食品素材開発と機能性解析
今泉 直樹 (分担)	琉球大学特別経費	2,000	麴を用いた健康食品素材開発と機能性解析
金城 貴夫	琉球大学若手研究者支援研究費	1,000	マウス ES 細胞を用いた ATL (成人 T 細胞白血病) の発生メカニズムの解明

宮良 恵美 (分担) 琉球大学 特別経費 2,000 麴を用いた健康食品素材開発と機能解析

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
益崎 裕章 (代表) 高山 千利 (共同)	武田科学振興財団	2,000	沖縄型食を背景とする肥満二型糖尿病の病態解析と新しい治療医学の創成
松下 正之	第一三共生命科学振興財団	2,000	低酸素応答を制御するストレス顆粒形成機構の解明
山本 秀幸	サザンナイトラボラトリー 有限責任事業組合	420	下部尿路機能障害に関する基礎研究
田中 勇悦 (分担)	共同研究 株式会社EM研究機構	920	有用微生物産生物質の抗ウイルス活性における研究
田中 勇悦 (分担)	共同研究 琉球免疫研究所	1,040	ウイルス感染症抗体の作製と培養システムの確立
齊藤 峰輝 (分担)	(財)ノバルティス科学振興財団	1,000	HTLV-1 関連脊髄症発症における HBZ 遺伝子の作用機構の解明
要 匡	株式会社バイオジェット(共同研究)	1,280	次世代シーケンサデータの効率的な解析手法の開発と応用
吉見 直己	株式会社武蔵野免疫研究所	4,200	宮古ビデンス・ピローサ (宮古 B. p.) のラット大腸発がんモデルにおける影響の検討
加藤 誠也	臨床病態医学研究所	3,170	島嶼地域における疾病構造と病態メカニズムの解明
加藤 誠也	臨床病態医学研究所	2,740	地域病理学的視点に立脚した病態メカニズムの解明
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
村山 貞之	東芝メディカルシステムズ(株)	1,000	320 列エリアディテクターCT を用いた被ばく低減技術に関する研究
戸板 孝文	シンバイオ(株)	1,474	放射線治療法(分割・局所照射)に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に対する SyBD-0701 の第Ⅱ相臨床試験
小川 和彦	日本医学放射線学会平成 23 年度班研究助成金	150	体幹部諸臓器癌に対する定位放射線治療の多施設共同研究
粕谷 吾朗	(財)琉球大学後援財団平成 23 年度教育研究奨励事業	300	子宮頸癌における横断画像(CT/MRI)に対応した骨盤内リンパ節転移分布パターンの解析
筒井 正人	大日本住友製薬	1,270	慢性腎臓病における Irbesartan/amlodipine 療法の確立
筒井 正人	第一三共株式会社	7,090	拡張期心不全に対する Olmesartan 療法の確立
近藤 豊	公益法人琉球大学後援財団教育研究奨励事業	300	レジオネラ肺感染症における肺線維症の発生機構
久木田 一朗	田辺三菱製薬株式会社	500	重症呼吸不全に対する治療戦略
益崎 裕章 (代表)	武田科学振興財団	50,000	沖縄型食を背景とする肥満 2 型糖尿病の病態解析と新

しい治療医学の創成

青木 陽一 (代表)	アクシオヘリックス株式会社	2,400	複合型光ファイバ技術を用いた医療機器(子宮鏡)による子宮内腔の観察
青木 陽一 (代表)	ヤンセン ファーマ(株)	450	ドキシル注 20mg 長期使用に関する特定使用成績調査
青木 陽一 (代表)	持田薬品(株)	60	ディナゲスト錠 1mg 使用成績調査
青木 陽一 (代表)	小野薬品(株)	100	がん化学療法時の悪心嘔吐観察研究 多施設共同前向きコホート研究
宮里 実	やずや食と健康研究所	1,000	高齢者緑茶摂取の夜間頻尿に及ぼす community based 疫学調査と介入研究
宮里 実	公益財団法人アステラス病態代謝研究会	50	高齢者脳卒中患者の尿失禁発生機序の解明と新しい薬物治療の開発
石内 勝吾	高松宮妃癌研究基金	2,000	神経膠芽腫の階層的構築の解明-発生母細胞から浸潤最先端細胞までの細胞系譜学的解析
金谷 文則	HOYA(株)	500	α リン酸三カルシウム骨ペーストに於ける各種薬剤の除法特性の検討
鈴木 幹男	社団法人琉球耳鼻咽喉科学 研究振興会	420	口唇・口蓋裂, 小児難聴患者における言語発達に関する研究
喜友名 朝則	株式会社山田養蜂場本社	1,730	プロポリスを用いた放射線治療中の真菌による粘膜炎, 嚥下障害の予防
喜名 振一郎	公益信託宇流麻学術研究助成基金	300	HPV 感染細胞の活性酸素感受性
只野 昌之	(株)ノバルティスファーマ	2,600	HTLV-1 感染 T 細胞株を移入した SCID マウスにおける AUY922 の抗腫瘍効果の検討
Toma Claudia	琉球大学後援財団 女性研究者による研究への支援	500	病原性レプトスピラがマクロファージの細胞内物流システムを操作する機構
鈴木 敏彦	株式会社ヤクルト本社	300	病原細菌の感染によるカスパーゼ-1 活性化と炎症誘導機構の解明
武居 公子	宇流麻学術研究助成金	300	沖縄県に多い皮膚扁平上皮癌のケラチン 8, 18 染色によるハイリスク症例の特定
藤田 次郎	うるま バイオ (株)	2,100	オキナワモズク由来フコイダンの腸管免疫系に及ぼす影響に関する研究
松下 明子	内藤記念科学振興財団 若手研究者海外派遣助成金	300	The importance of lipid peroxidation in TLR4 activation by fatty acids in endothelial cells
松下 明子	ライフサイエンス振興財団 国際交流助成金	150	The importance of lipid peroxidation in TLR4 activation by fatty acids in endothelial cells
吉見 直己	株式会社武蔵野免疫研究所	4,200	宮古ビデンス・ピローサ (宮古 B. p.) のラット大腸発がんモデルにおける影響の検討
小笹 美子	子ども未来財団	3,000	こども虐待ボーダーライン事例支援の経時的変遷に関する研究

作道 章一	不二たん白財団	500	豆腐よう抽出物の抗インフルエンザウイルス効果の In Vivo 解析
作道 章一	阪大学微生物病研究所共同研究助成	500	プリオン感染時の酸化的損傷メカニズムの解析
作道 章一 (分担)	経済産業省 課題解決型医療機器支援事業	3,887	医療現場での小型・迅速滅菌のための低温 N2 パルスプラズマ滅菌装置の開発
島袋 哲也	(財) 琉球大学後援財団	500	EBV LMP-1 と HPV E6 二重発現による形質転換の検討
栗山 一孝	大塚製薬株式会社	491	OCV-501 の急性骨髄性白血病患者に対する臨床第 I / II 相試験

研究成果による産業財産権

【出願】 計(1)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	年月日	国内・国外の別
癌細胞選択的膜透過性ペプチドおよびその利用	松下正之 近藤英作	三菱化学株式会社, 愛知県	PCT/JP2011/058616	2011. 4. 5	外国

【取得】 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	年月日	国内・国外の別
----------	-----	-----	--------	-----	---------