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 25 年

Annual Report on Research Activity

by

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

2013

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 ･･････････････････････････ 10
分子･細胞生理学講座 ･････････････････････ 14
システム生理学講座 ･･････････････････････ 16
生化学講座 ･･････････････････････････････ 18
寄生虫･免疫病因病態学講座 ･･････････････ 20
衛生学･公衆衛生学講座 ･･････････････････ 23
法医学講座 ･･････････････････････････････ 28
免疫学講座 ･･････････････････････････････ 30
遺伝医学講座 ････････････････････････････ 34
腫瘍病理学講座 ･･････････････････････････ 37
細胞病理学講座 ･･････････････････････････ 41
循環器･腎臓･神経内科学講座 ･････････････ 42
育成医学講座 ････････････････････････････ 52
放射線診断治療学講座 ････････････････････ 56
先進検査医学講座(附属病院検査部･輸血部を含む) ･･･ 74
薬理学講座 ･･････････････････････････････ 76
胸部心臓血管外科学講座 ･･････････････････ 80
麻酔科学講座 ････････････････････････････ 86
救急医学講座 ････････････････････････････ 92
内分泌代謝･血液･膠原病内科学講座 ･･････････ 95
皮膚病態制御学講座 ･･････････････････････ 105
消化器･腫瘍外科学講座 ･･････････････････ 115
女性･生殖医学講座 ･･････････････････････ 124
泌尿器科学講座 ･･････････････････････････ 140
精神病態医学講座 ････････････････････････ 145
脳神経外科学講座 ････････････････････････ 156
整形外科学講座 ･･････････････････････････ 167
視覚機能制御学講座 ･･････････････････････ 176
耳鼻咽喉･頭頸部外科学講座 ･･････････････ 178
顎顔面口腔機能再建学講座 ････････････････ 186
微生物学･腫瘍学講座 ･････････････････････ 189
細菌学講座 ･･････････････････････････････ 194
医化学講座 ･･････････････････････････････ 196
ゲノム医科学講座 ････････････････････････ 198
感染症･呼吸器･消化器内科学講座 ･････････ 200
臨床薬理学講座 ･･････････････････････････ 214
手術部 ･･････････････････････････････････ 218
地域医療部 ･･････････････････････････････ 221
医療情報部 ･･････････････････････････････ 223
周産母子センター ････････････････････････ 225
病理部 ･･････････････････････････････････ 235
光学医療診療部 ･･････････････････････････ 237
リハビリテーション部 ････････････････････ 242
薬剤部 ･･････････････････････････････････ 244
血液浄化療法部 ･･････････････････････････ 247
高気圧治療部 ････････････････････････････ 253
がんセンター ････････････････････････････ 255

保健学科

基礎看護学分野 ･･････････････････････････ 259
疫学･健康教育学分野 ･････････････････････ 262
国際環境保健学分野 ･･････････････････････ 264
成人看護学Ⅰ分野(成人･がん看護学分野) ･････ 266
成人看護学Ⅱ分野(在宅･慢性期看護学分野) ･･････ 270
老年看護学分野 ･･････････････････････････ 273
母性看護･助産学分野 ･････････････････････ 275
小児看護学分野 ･･････････････････････････ 278
国際地域保健学分野 ･･････････････････････ 280
地域看護学分野 ･･････････････････････････ 282
精神看護学分野 ･･････････････････････････ 284
生体代謝学分野 ･･････････････････････････ 286
分子遺伝学分野 ･･････････････････････････ 290
形態病理学分野 ･･････････････････････････ 292
病原体検査学分野 ････････････････････････ 294
生理機能検査学分野 ･･････････････････････ 295
血液免疫検査学分野 ･･････････････････････ 296

附属実験実習機器センター ･････････････ 298

附属動物実験施設 ･･････････････････････ 299

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 ･･ 300
2. 厚生労働省からの受託研究 ･････････････ 307
3. その他の研究費
　3-1. 公的機関からの補助金 ･････････････ 309
　3-2. 民間機関からの助成金 ･････････････ 313

研究成果による産業財産権

出 願 ･･････････････････････････････････ 316
取 得 ･･････････････････････････････････ 316

人体解剖学講座

A. 研究課題の概要

1. 日本列島人類集団の頭蓋形態(石田 肇)

頭蓋形態小変異 9 項目を指標にして，北海道集団(縄文/続縄文人･アイヌ･オホーツク人)とサハリンアイヌ･アムール川下流域集団･バイカル新石器時代人といった北東アジア集団との親疎関係を求め，それにもとづいてアイヌの成立史を論じた。頭蓋形態小変異による分析でも，その結果を確認するために行った頭蓋計測値による分析でも，比較 6 集団のなかで，北海道縄文･続縄文人に最も近い距離にあるのは北海道アイヌで，北海道縄文･続縄文人が近世北海道アイヌの母体になった集団であるという従来の言説を追認した。頭蓋形態小変異にもとづく距離分析では，比較 6 集団のなかで，北海道アイヌに最も近いのはオホーツク人で，頭蓋計測値による判別分析でも，オホーツク人の約 3 割が北海道アイヌに判別された。これらの所見から，北海道アイヌの祖先集団とオホーツク人は，これまで想定されていた以上に，活発な文化的･遺伝的交流を行っていたのではないか，という問題提起をした。オホーツク人の頭蓋形態小変異のほとんどは，その出現頻度が，北海道縄文･続縄文人とバイカル新石器時代人のほぼ中間に位置するので，オホーツク人の原郷をサハリン北部やアムール川下流域集団に求めるにしても，その成立にあたっては，北海道続縄文人も何ほどかの遺伝的な貢献をしていた可能性を指摘した。頭蓋形態小変異を用いた分析では，サハリンアイヌとオホーツク人との距離はきわめて近く，さらに，北海道アイヌとの比較では，サハリンアイヌはアムール･ニブフ集団により近くなった。ほぼ同様の結果が頭蓋計測値の分析からも得られた。これらのことから，北海道からサハリンに渡った終末期の擦文人，あるいは最初期の北海道アイヌが，サハリンに生きながらえていたオホーツク人を同化･吸収し，13 世紀にはサハリンアイヌの祖先集団となり，その後，ニブフをはじめ，アムール川下流域集団との混血を繰り返し，近世サハリンアイヌが形成されたと推測した。

2. 東アジアにおけるヒトの四肢骨形態 (石田 肇，木村亮介)

日本列島における四肢骨の研究は，日本列島ならびに東アジア地域の中の限られた範囲でかつ少ない集団を用いた研究が主であった。今回は，これまで報告のない北東アジア地域集団ならびにオホーツク文化人骨を調査することによって，北東アジアから日本を含む東アジアの広範囲な地域を網羅し，先史から歴史時代に亘る成人男性四肢骨の形態的特徴を明らかにすることを目的とした。四肢骨計測値および示数の分散分析ではすべての項目において集団間に有意な差を認めた。四肢骨計測値および示数と緯度との相関を調べた結果，大腿骨骨体上部最大径(r=0.66, p=0.027)と緯度との間に正の相関を認め，大腿骨の扁平示数(r=-0.58, p=0.059)とは有意差はないものの負の相関傾向にあり，大腿骨骨体上部形状が北に行くほど扁平になる地理的勾配を見出した。主成分分析では，第 1 主成分(55.83%)は四肢骨の大きさを示し，第 2 主成分(10.64%)では正になるほど四肢骨が太く，骨体が丸くなることを示した。その結果，第 1 主成分と第 2 主成分得点を基にした散布図では，北東アジアの集団がより下方に位置し，第 2 主成分得点と緯度との間に有意な負の相関を認めた(r=-0.74, p=0.009)。これは北に行くほど，四肢骨が全体に細長く扁平になることを示している。次に，集団間の分散を比較するため，Relethford and Blangero(1990)によって計測値に拡張された Wright's *Fst* statistic を求めた。遺伝率を 0.4-0.6 と仮定し，F_{ST}を計算した結果，0.432-0.336 となり，頭蓋や歯の値(0.078-0.180)よりも 2～3 倍大きい値であり，四肢骨計測形態は集団間の変異が大きいことを示した。結論として，アジアにおける北方地域集団四肢骨の形態的特徴は，大腿骨骨体上部を中心とする扁平性ならびに細長いことであり，また，F_{ST}の結果より，頭蓋や歯牙形態と比較して，四肢骨形態は環境適応あるいは環境による遺伝適応の影響が大きいことを初めて示した。

3. 北海道出土人骨の鉛含有量(石田 肇)

江戸時代の人体鉛汚染源解明にかかる調査の一環として，北海道にある遺跡から発掘された人骨の鉛分析を行なった結果を報告した。鉛濃度は縄文前期～擦文時代まで中央値は 1 mg/kg 程度かそれ以下であったが，近世になると中央値 3.1 mg/kg とやや高くなった。したがって近世北海道に居住していた人々の間に何らかの鉛汚染があった人がいたことが示唆される。

4. 顔面形態の三次元解析とゲノムワイド関連解析 (木村亮介，石田 肇)

非接触三次元スキャナを導入した現代日本人の顔面形態解析と，DNA マイクロアレイによるゲノムワイド関連解析を行うことで，顔面形態と関連する遺伝子多型の同定を試みた。

インフォームドコンセントのもと，ハンディ型三次元スキャナ(ZScanner700CX)を用いて撮影された 756 人の日本人の顔面について形態解析を行った。顔面上に設定した特徴点間の距離や角度に関して，顔面形態に影響を与える因

子として性別，身長，BMI を考慮に入れながら，特に出身地域間の違いに注目して解析を進めた結果，琉球出身者は，本土出身者と比べて，鼻高(鼻の縦の長さ)が低く，内眼角を基準として眉間や鼻根が前突しているといった特徴がみられた。より複雑な形状を解析するために，特徴点との対応点を含む 2,596 点からなるポリゴンモデルに基づいて Homologous Body Modeling v1.0 を用いて，各個体の顔面データを相同モデル化し，主成分分析を行うことで，顔面の多様性における共変動する成分を観察した。主成分分析において累積寄与率が約 80%となる上位 8 つの主成分はそれぞれ，大きさ(PC1)，高さ(PC2)，幅(PC3)，回転方向のゆがみ(PC4)，下顎の前突/後退(PC5)，眼の位置(PC6)，左右のゆがみ(PC7)，上顔凸/下顔凸(PC8)の成分を主に表していた。また，重回帰分析によって，PC1，PC2，PC3，PC7，PC8 は性別と，PC1，PC2，PC5，PC8 は身長と，PC1，PC2，PC3，PC8 は BMI と有意に関連することが示された。また，5 つの主成分(PC2，PC5，PC6，PC7，PC8)は，出身地域による有意な違いがみられた。

血液または唾液から調整した DNA 試料を用いて，DNA マイクロアレイ(Illumina Human OminiExpress BeadChip)による約 70 万箇所の一塩基多型(SNP)のタイピングを行い，遺伝統計解析ソフトウェア PLINK を用いて，代表的な計測項目についてゲノムワイド関連解析を行ったところ，頬骨弓幅，下顔面高(鼻下点 Sn からオトガイ点 Sgn)などにおいて，ゲノムレベルで有意な SNP($P<5\times10^{-8}$)を同定した。

本研究において顔面形態の三次元解析を行うことで，日本人の顔面形状のパターンを明らかにし，琉球出身者および本土出身者間の顔面形態の違いを客観的に示した。また，ゲノムワイド関連解析によって，顔面形態の多様性に関連する SNP を同定することに成功した。今後，これらの SNP の周辺に存在する遺伝子多型を精査しながら真の関連多型を同定することが必要である。そのためには，多型が周辺遺伝子の発現や機能に及ぼす影響も合わせて調べていく必要がある。本研究を足掛かりに，顔面形態に多様性が生まれる機序および進化的意義についての我々の理解はさらに深まることが期待される。

5. ゲノム情報を用いた集団構造の解析および集団史の推定(木村亮介)

ヒトゲノム多様性データから人類の分布拡大や移住についての知見を得ることを目的として研究を進めている。数万～数百万カ所にのぼる膨大な多型データから，複数集団にわたる集団構造を解析するために，系統解析，主成分分析やクラスタ分析など多変量解析の手法が一般的に用いられているが，得られる解析結果は，必ずしも過去の移動や混血を直接反映しているわけではなく，数理解析上の歪みが現れる場合があることが報告されている。本研究では，先ず，複数の移住パターンをコンピュータシミュレーションし，現れ得る数理解析上のアーティファクトについて整理した。その上で，実データを多変量解析した結果に基づいて，ヒトの拡散についてのモデル構築を試みた。

6. 卵貯蔵場所から取り出された卵の生理学的形態学的変化に関する研究(泉水 奏)

配偶子(卵，精子)が貯蔵場所から受精環境へと移った場合の変化について精子では受精能獲得として広く知られ研究が進んでいるが，卵の受精能獲得においては減数分裂との関係との研究はあるものの，周囲の受精環境と関連に関する研究は少ない。我々はホヤを用い，卵の貯蔵場所である輸卵管内と受精場所である海水中との環境条件の違いによる卵の生理的形態的変化を研究している。これまで輸卵管中の pH は受精環境である海水中より低く，この条件では受精は不可能であり卵は海水中出され細胞外 pH が上昇することによって，卵の精子誘引能の獲得を始めとする受精能を獲得することを明らかにしてきた。今回，低い pH に於いては精子が運動状態であっても受精が不可能なことが，この時の精子のスピードを測定することにより明らかになった。また輸卵管から海水中に取り出された卵は外部 pH の上昇により卵細胞質中のヘマトキシリン陽性の顆粒が消失することを明らかにしてきたが，今回その顆粒の消失状態は pH に依存し徐々に変化すること，さらに一旦，顆粒が消失した卵に於いても低 pH 条件に長時間処理することにより顆粒が再形成されることがわかり，顆粒の消失は pH に依存し可逆性な変化であることが示めされた。

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

石垣島白保竿根田原洞穴遺跡から比較的保存良好な更新世人頭蓋骨が発見された。頭蓋骨は鍾乳石の崩落等により破壊されてはいるが，整理作業を進めた結果，部分的に欠損はあるものの CT を用いた新しいデジタル技術を活用することによって，全体像の復元は十分に可能と思われた。本研究では，港川人に次ぐ新たな更新世人類の頭蓋復元を目指すと同時に，形態学的特徴を明らかにしようとしている。

2013 年度は，最も保存良好な 2012 年度発見頭蓋骨について，まずは従来のアナログ手法による復元の完成度向上に努めた後，国立科学博物館において CT スキャンとコンピューター上でのデジタル復元を試みた。その結果，アナログ復元だけでは不十分な形態の情報がデジタル手法を使うことによって飛躍的に補完され得ること，また，アナログとデジタル相互の情報をフィードバックすることによって，十分な復元精度が得られることが明らかになった。次年度からはさらに他の頭蓋骨についてもデジタル復元を試み，更新世人類の形態学的特徴の解明を進める予定である。

B. 研究業績

著　書

BD13001: 石田 肇: 北から移動してきた人たち. 人類の移動誌, 印東道子(編), 170-181, 臨川書店, 京都, 2013. (B)

BD13002: 木村 亮介: ゲノムからみた人類の拡散と適応. 人類の移動誌, 印東道子(編), 25-37, 臨川書店, 京都, 2013. (B)

BD13003: 木村 亮介: ゲノム時代の集団解析―ヒト研究を例に―. 系統地理学: DNA で解き明かす生きものの自然史, 種生物学会編, 215-260, 文一総合出版, 東京, 2013. (B)

原　著

OI13001: Tamura T, Osawa M, Kimura R, Inaoka Y, Tanaka S, Satoh F, Sato I. Evaluation of the allele-sharing approach, known as the IBS method, in kinship analysis. Journal of Forensic and Legal Medicine 20: 112-116, 2013. (A)

OI13002: Naka I, Ohashi J, Kimura R, Inaoka T, Matsumura Y. Association of ADRB2 polymorphism with triglyceride levels in Tongans. Lipids in Health and Disease 12: 110, 2013. (A)

OI13003: Naka I, Hikami K, Nakayama K, Koga M, Nishida N, Kimura R, Furusawa T, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ataka Y, Ishida T, Inaoka T, Iwamoto S, Matsumura Y, Ohtsuka R, Tsuchiya N, Ohashi J. A functional SNP upstream of the beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) is associated with obesity in Oceanic populations. International Journal of Obesity 37: 1204-1210, 2013. (A)

OI13004: Haga S, Nakaoka H, Yamaguchi T, Yamamoto K, Kim YI, Samoto H, Ohno T, Katayama K, Ishida H, Park SB, Kimura R, Maki K, Inoue I. A genome-wide association study of third molar agenesis in Japanese and Korean populations. Journal of Human Genetics 58: 799-803, 2013. (A)

OI13005: Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Eddie R, Kimura R, Nakazawa M, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ataka Y, Ohtsuka R, Ohashi J. Hypertension-susceptibility gene prevalence in the Pacific Islands and associations with hypertension in Melanesia. Journal of Human Genetics 58: 142-149, 2013. (A)

OI13006: Yoshida M, Hiradate Y, Sensui N, Cosson J, Morisawa M. Species-specificity of sperm motility activation and chemotaxis: a study on ascidian species. Biological Bulletin, 224: 156-165, 2013. (A)

OI13007: Kudaka M, Fukase H, Kimura R, Hanihara T, Matsumura H, Saso A, Fukumine T, Ishida H. Metric characteristics of human limb bones in Asian and Japanese populations. Anthropological Science 121: 49-62, 2013. (B)

OI13008: Shinoda K, Kakuda T, Doi N. Ancient DNA analyses of human skeletal remains from the Gusuku Period in the Ryukyu Islands, Japan. Bulletin of the National Science Museum Series D 39: 1-8, 2013. (B)

OD13001: 吉永淳, 久田文, 米田穣, 石田肇: 北海道出土人骨の鉛含有量. 日本衛生学雑誌 68: 53-57, 2013. (B)

OD13002: 百々 幸雄, 川久保 義智, 澤田 純明, 石田 肇: 頭蓋の形態小変異からみたアイヌとその隣人たち Ⅲ. 隣接集団との親疎関係. Anthropological Science (Japanese series) 121: 1-17, 2013. (B)

総　説

RI13001 Kimura R, Ohashi J. Identifying regions of the human genome that exhibit evidence of positive selection (ver.2). Encyclopedia of Life Sciences DOI: 10.1002/9780470015902.a0020850. pub2, 2013. (A)

RD13001 木村 亮介: ゲノム研究で切り開かれる人類学の新たな挑戦. 生物の科学 遺伝 67: 327-333, 2013. (B)

国際学会発表

PI13001: Shimoda Y, Yoneda M, Naito YI, Nagaoka T, Ishida H. Reconstruction of life activity and subsistence in people of the prehistoric Okhotsk culture, northern Japan. 78th Annual Meeting of Society for American Archaeology. Honolulu, April 3-7, 2013.

PI13002: Fukase H, Kudaka M, Tsurumoto T, Fujita M, Ishida H. Geographic variation in skeletal limb size and proportions among Northeast and East Asian populations. 78th Annual Meeting of Society for American Archaeology. Honolulu, April 3-7, 2013.

PI13003: Ishida H. Reconstruction of life activity and subsistence in people of the prehistoric Okhotsk culture, northern Japan. Rebun International Filed School Orientation, Hokkaido University, Sapporo, July 20, 2013.

PI13004: Kimura R. Peopling of Asia: inferences from SNP data and tasks for WGS data. 5th International Biological Information Objects (Bio) Conference, Suwon, Korea, October 26, 2013.

国内学会発表

PD13001: Suzuki S, Kimura R, Ishida H. Degenerative changes of appendicular joint of human skeletal remains from the early-modern period of Kumejima Island, Okinawa, Japan. Anthropol Sci 121: 234, 2013.

PD13002: Miyazato E, Watanabe C, Yamaguchi K, Mochimaru M, Kouchi M, Ishida H, Kimura R. Comparison between Ryukyuans and mainland Japanese in 3D facial morphology using homologous modeling. Anthropol Sci 121: 236, 2013.

PD13003: Yamaguchi K, Kawaguchi A, Watanabe C, Ishida H, Kimura R. Search for genetic polymorphisms related to tanning ability in the Japanese population. Anthropol Sci 121: 236, 2013.

PD13004: Yoneda M, Naito YI, Ishida H, Kato H. Isotope ecology of human and animal remains from the Okhotsk cultural sites. Anthropol Sci 121: 236, 2013.

PD13005: Koganebuchi K, Nakagome S, Mano S, Ishizaki N, Kawamura S, Kimura R, Ishida H, Joh K, Soejima H, Fujimoto K, Sato K, Yasui M, Kumabe T, Fujii K, Akiyama T, Hanihara T, Oota H. The genetic polymorphism of Moyamoya disease related gene, RNF213, in the Ryukyu islanders and the northern Kyushu population. Anthropol Sci 121: 236, 2013.

PD13006: Kimura R, Nakahashi W. Formation of cooperative societies accelerates cultura evolution. Anthropol Sci 121: 239, 2013.

PD13007: Moromizato K, Yamaguchi K, Ishida H, Kimura R. Relationships between individual and composite joint movements in young adults. Anthropol Sci 121: 246, 2013.

PD13008: Yamauchi T, Kimura R, Fukase H, Yamaguchi T, Toma T, Miyamoto K, Ishida H. Comparative study of craniofacial form between Ryukyu and mainland Japanese females using cephalogram data. Anthropol Sci 121: 248, 2013.

PD13009: Kyan R, Miyazato E, Watanabe C, Yamaguchi K, Kouchi M, Mochimaru M, Ishida H, Kimura R. 3D analysis of the facial surface around orbits in Japanese. Anthropol Sci 121: 249, 2013.

PD13010: Naka I, Kimura R, Inaoka T, Matsumura Y, Ohashi J. Association of PLIN1 gene polymorphism with LDL cholesterol in Tonga. Anthropol Sci 121: 252, 2013.

PD13011: Kimura R. Human population genomics: a practical introduction. Anthropol Sci 121: 260, 2013.

PD13012: Akiyama I, Katsumura T, Hanihara T, Oota H, Nakagome S, Fujimoto K, Soejima H, Joh K, Kimura R, Ishida H, Yasukouchi A, Higuchi S. Association of Genetic Polymorphisms in Clock Gene PERIOD2 with Physiological Polytypisms in Responses to Light Stimulus: An Anthropological Consideration. Anthropol Sci 121: 267, 2013.

PD13013: Fukase H, Kondo O, Ishida H. Size and placement of developing anterior teeth in immature Neanderthal mandibles from Dederiyeh Cave. Anthropol Sci 121: 270, 2013.

PD13014: Kubo D, Tanabe H.C, Kondo O, Ogihara N, Amano H, Yogi A, Murayama S, Ishida H. Estimating the cerebral and cerebellar volumes of Neanderthals and early modern humans. Anthropol Sci 121: 271, 2013.

PD13015: 石田 肇: 形態から見た琉球人の多様性 総合研究大学院大学「現生人類の拡散による遺伝子と文化の多様性創出に関する総合的研究」プロジェクト公開シンポジウム 沖縄から世界を見る. 骨から，DNA から，言語から. 沖縄県立博物館･美術館，那覇，2013 年 3 月 14 日.

PD13016: 木村 亮介，山口 徹太郎，渡辺 千晶，川口 亮，槇 宏太郎，石田 肇: A common variant in WNT10A is associated with the variation in tooth size. 第 118 回日本解剖学会総会･全国学術集会，サンポートホール高松･かがわ国際会議場，高松，2013 年 3 月 29 日.

PD13017: 宮里 絵理，山口 今日子，持丸 正明，河内 まき子，石田 肇，木村 亮介: 3D morphometrics of human face based on homologous modeling. 第 118 回日本解剖学会総会･全国学術集会，サンポートホール高松･かがわ国際会議場，高松，2013 年 3 月 29 日.

PD13018: 泉水 奏，池田 治: 民生用のデジカメを用いた安価な顕微鏡撮影法と注意点について. 沖縄生物学会第 50 回記念大会，琉球大学千原キャンパス，2013 年 5 月 25 日.

PD13019: 土肥 直美:「骨から見た琉球列島の人類史」，沖縄保険医協会総会記念講演，那覇市サザンプラザ海邦，2013 年 7 月 27 日.

PD13020: 石田 肇: 琉球列島のヒト，その系統と生活誌. 第 43 回九州地区大学保健管理研究協議会特別講演，ホテル ロイヤルオリオン，那覇，2013 年 8 月 29 日.

PD13021: 泉水 奏，柴小菊，馬場 昭次: ホヤ精子運動性における pH の影響と受精. 日本動物学会第 84 回岡山大会，岡山大学津島キャンパス，2013 年 9 月 28 日.

PD13022: 大倉 信彦，泉水 奏，柴田 大，稲葉一 男: 海水中へ取り出されたホヤ卵における形態変化の pH 依存性と可逆性について. 日本動物学会第 84 回岡山大会，岡山大学津島キャンパス，2013 年 9 月 26 日.

PD13023: 土肥 直美:「沖縄人(ウチナーンチュ)になった祖先たち」，琉球大学医学部第二外科開講 30 周年記念祝賀会記念講演，那覇市ハーバービューホテル，2013 年 10 月 12 日.

PD13024: 石田 肇: 理学療法と解剖学. 第 15 回沖縄県理学療法学術大会基調講演，琉球リハビリテーション学院，金武，2013 年 11 月 10 日.

PD13025: 土肥 直美:「白保竿根田原洞穴遺跡出土の人骨について」，沖縄県立埋蔵文化財センター･日本人類学会･石垣市教育委員会共催講演会「白保竿根田原洞穴遺跡」講演，石垣市民会館，2013 年 12 月 1 日.

その他の刊行物

MD13001:　石田 肇, 下田 靖, 米田 穣, 内藤 裕一, 長岡 朋人: 中世オホーツク文化人骨の生活誌. 北海道大学総合博物館研究報告, 6: 109-115, 2013.

MD13002:　土肥 直美, 藤田 祐樹, 片桐 千亜紀, 徳嶺 里江: 白保竿根田原道化追跡出土の人骨. 沖縄県立埋蔵文化財センター調査報告書第65集「白保竿根田原洞穴遺跡」2013.

MD13003:　土肥 直美:「土肥直美の沖縄骨語り」琉球新報文化欄に隔週連載, 2013年1月-12月.

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，金 正泰，小坂祥範，金武秀道)

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)。

本年度は脊髄における GABA 排出系の発達変化について明らかにし論文投稿中である(金，小坂，高山)感覚入力と可塑的変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。この研究結果は論文投稿中である。(金武，高山)

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

神経系の再生への GABA の関与を明らかにする目的で神経損傷モデルを用いて GABA シグナルの変化を解析している。本年度は顔面神経損傷モデルを用いて行動検査による機能回復と GABA シグナルの変化の関係を明らかにした。結果の一部は学会の結果をまとめて日本語の雑誌 Facial N Res Jap に発表し英文論文は作成中である。

3. 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(砂川昌信，金 正泰，高山千利)

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である KCC2，VGAT のノックアウトマウス脊髄の解析を行っている。本年度マーカーによる免疫染色を行い 2 つのノックアウトマウス脊髄の後角に異常を認めそのメカニズムについて解析中である。

4. 胎児期の視床下部における GABA 作動性神経回路の発達変化(小林雅人，高山千利)

視床下部は，ホルモン内分泌，自律神経高次中枢，摂食行動など，動物の生存にかかせない脳の部位である。近年，母体の極端なやせや肥満が，子供の成人後の摂食行動や生活習慣病発症にまで影響していることなどが報告され，胎児期の脳の発達特に視床下部は重要な課題となっている。また，成熟動物で GABA が摂食行動に深く関与していることが知られるようになってきた。そこで，我々は，胎児期の視床下部において，GABA 作動性神経回路がどのように形成されるのかを調べることを目的に，GABA を生合成するグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)やシナプス小胞に GABA を充填する小胞型 GABA トランスポーター(VGAT)，GABA を抑制性に導く K^+-Cl^-共輸送体(KCC2)について，組織化学的解析を行った。

その結果，胎生(E)15 日目では，視床下部外側野(LH)と視床下部前部(AH)で GAD 及び VGAT の強い免疫反応が検出された。E17 では，新たに弓状核(ARC)と VMH との境界で GAD と VGAT の免疫反応が検出された。生後(P)0 日目では，視床下部全体に GAD 及び VGAT が一様に染色された。これらのことから，GABA 作動性神経回路は，LH と AH で先行して形成され，その後 ARC，VMH と進み，P0 において成熟動物と類似した GABA 作動性神経回路が形成されると考えられた。英文論文を作成中である。

5. 高脂肪食が視床下部 GABA 作動性神経回路に与える影響(新崎 綾，清水千草，高山千利)

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

摂食行動を制御している脳の部位として視床下部が挙げられる。抑制性神経伝達物質で GABA が，摂食を促進するアグーチ関連タンパク(AgRP)や摂食を抑制するプロオピオメラノコルチン(POMC)等関連ペプチドの働きを調節し，摂食行動に大きな影響を与えることが報告されるようになった。しかし，視床下部における GABA 作動性神経回路がどのように構成されているのか，また高脂肪食摂取など肥満を引き起こす摂食行動に GABA がどのように関与しているのか不明な点が多い。これまでに，視床下部おいて，GABA を生合成するグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)やシナプス小胞に GABA を充填する小胞型 GABA トランスポーター(VGAT)は視床下部全体に広く局在することや，GABA 作動性神経回路を染色するマーカーであるカルレチニン(CR)やカルビンジン(CB)は，満腹中枢と言われる内側核や外側野及び内側核を調節する弓状核に，パルブアルブミン(PV)は弓状核に局在することを明らかにした。このことは，視床下部に広範囲に見られる GABA を放出する神経が一様ではなく，いくつか

のグループに分類されることを示している。さらに高脂肪食を与えたマウスでは，KCC2 の発現が視床下部全体で減少することなどがわかった。これらのことから，高脂肪食により GABA 作動性神経に変化がもたらされ，摂食行動に影響を与えている可能性が示唆された。この結果は，第 36 回内藤コンファレンスにて発表した(清水千草，新崎綾，小林雅人，高山千利: GABAergic system in the hypothalamus)。

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

胎児は母体を離れ外界に出たとき，オギャーと泣き，呼吸を始める。脳の延髄では，呼吸が正しく行われるよう，呼吸リズムを形成している。呼吸リズムは，胎児期から成熟期にかけて大きく変化していることが知られているが，なぜかはわかっていない。また，呼吸リズムが正しく刻まれるためには，GABA が抑制性に働くことが重要である。GABA の抑制性応答には低い細胞内 Cl^-濃度($[Cl^-]_i$)が必要であり，それを担う分子として K^+-Cl^-共輸送体(KCC2)が知られている。KCC2 遺伝子欠損マウスは，胎児期からの呼吸リズム失調による呼吸不全で生直後に死亡することも報告されている。そこで，我々は，発達期の延髄毛様体領域における自発性リズム発火の調節機構を明らかにする目的で，呼吸リズムと KCC2 蛋白質の発現変化，$[Cl^-]_i$の変化，GABA に対する応答性の変化がいつ，どこで，どのようにかかわっているのかを組織学的及び電気生理学的に検討している。具体的には，舌下神経核を含む延髄毛様体領域の急性スライス標本を作製し，人工脳脊髄液の K^+を 8mM にして灌流すると，舌下神経核から細胞外電極によりリズム性の発火(rhythmically burst activity)が記録できる。そこで，舌下神経核で観察される rhythmically burst activity は発達に伴って，そのリズム調節機構が変化するのではないかと考え，以下の点に注目して研究を行っている。周産期発達過程における rhythmically burst activity に関わる① GABA 作動性の神経活動の役割，② KCC2 の発現パターンとそれが担う $[Cl^-]_i$についての経時的変化と相関を，電気生理学的手法及び組織学的手法を用いて検討している。これらの結果は，第 36 回日本神経科学会で発表した(岡部明仁，荒田晶子，清水千草，小西史朗，福田敦夫，高山千利: Developmental Change in the respiratory-related rhythmic activity in the mouse hypogrossal nucleus)。これらの研究業績により平成25年2月岡部明仁が沖縄県医科学研究財団研究奨励賞を受賞した。

7. 未成熟な海馬におけるタウリンによるてんかん様発作の制御メカニズムの検討(岡部明仁)

幼若期の中枢神経系に内因性に比較的高濃度で存在するタウリンが，未成熟な海馬におけるてんかん様発作に対して，持続的に抑制する効果を持ち，また神経伝達物質としてグリシン受容体及び $GABA_A$ 受容体を介して作用する可能性を見いだした。この制御メカニズムを詳細に検討している(ドイツ・マインツ大学 H.J. Luhmann 教授，W. Kilb 博士との共同研究)。

8. 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。

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

海産の原索動物ホヤの卵は，低 pH の輸卵管から高 pH の海水中に出されることによって，種々の生理的な変化を起こし受精可能になる。この pH 依存的に起こるホヤ卵の変化を調べている。この研究の一部を，日本動物学会第 84 回岡山大会において発表した。

10. 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

OI13001: Kobayashi S, Takayama C, Ikeda Y. Ontogeny of the brain in oval squid Sepioteuthis lessoniana (Cephalopoda: Loliginidae) during the post-hatching phase. Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom 93: 1663-1671, 2013. (A)

OI13002: Kobayashi S, Takayama C, Ikeda Y. Distribution of glutamic acid decarboxylase immunoreactivity within the brain of oval squid Sepioteuthis lessoniana. AQUATIC BIOLOGY 19: 97-109, 2013. (A)

OI13003: Takayama C, Kim J. GABAergic Signaling During Regeneration of Peripheral Nerves. Facial N Res Jpn 33: 1-4, 2013. (C)

OI13004: Kozuka C, Yabiku K, Takayama C, Matsushita M, Shimabukuro M. Natural food science based novel approach toward prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: recent studies on brown rice and γ-oryzanol. Obes Res Clin Pract 7: e165-72, 2013. (A)

OI13005: Muslah U. Ahammad, Miyazato T, Nishino C, Tatemoto H, Okura N, Okamoto S, Kawamoto Y, Nakada T. Effects of fluid secreted from the uterus on duration of fertile egg production in hens, and survivability and penetrability of fowl sperm in vitro. Journal of Poultry Science 50: 74-82, 2013. (A)

国際学会発表

PI13001: Kim J, Takayama C. GABAergic Signaling during Degeneration and Regeneration of Mouse Facial Nerves. 2013KSVS International Symposium on One Health and the Role of Veterinary Medicine, The Korean Society of Veterinary Science, Koria, Oct.10, 2013.

PI13002: Kim J, Kosaka Y, Shimizu-Okabe C, Nizaki A, Takayama C. Uniquedevelopment of the GABA-removal system in the mouse spinal cord. 第63回韓国解剖学会学術集会, Koria, Oct. 16-18, 2013.

国内学会発表

PD13001: 小林雅人, 清水千草, 高山千利: マウス視床下部における GABA 作動性神経回路の形成過程. 第118回日本解剖学会総会 3月28日-30日 2013.

PD13002: 高山千利: 末梢神経再生時の GABA シグナルについて. 第36回日本顔面神経研究会総会･学術講演会 4月26日 2013.

PD13003: Kim J, Takayama C. GABAergic signaling during degeneration and regeneration of mouse facial nerves. 第36回日本神経科学大会 6月20日-23日 2013.

PD13004: Okabe A, Arata A, Shimizu-Okabe C, Konishi S, Fukuda A, Takayama C. Developmental changes in the respiration-related rhythmic activity in mouse hypogrossal nucleus. 第36回日本神経科学会 6月20日-23日 2013.

PD13005: Takayama C, Kim J, Kosaka Y, Shimizu-Okabe C, Niizaki A. Distinct development of GABA removing system in the ventral and dosal horns in the mouse spinal cord. 第36回日本神経科学会 6月20日-23日 2013.

PD13006: Shimizu-Okabe C, Niizaki A, Kobayashi M, Takayama C. GABAergic system in the hypothalamus. 第36回内藤カンファレンス 9月10日-13日 2013.

PD13007: 大倉信彦, 泉水奏, 柴田大輔, 稲葉一男: 海水中へ取り出されたホヤ卵における形態変化のpH依存性と可逆性について. 日本動物学会第84回岡山大会 9月26日-28日 2013.

その他の刊行物

MD13001:　清水千草: 子持ち研究者,本解剖学会男女共同参画ワークショップに参加する. 解剖学雑誌 88: 67-68 2013.

分子・細胞生理学講座

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HIF1α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HIF1αを制御する酵素やHIF1α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。これらの発見した遺伝子の機能解析を遺伝子改変マウスにより解析しています。

3. 組換えハブ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ブトビン(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，これまでに脱線維素作用，抗血小板作用，血管内皮細胞からの線溶活性化物質の放出作用を有するハブトビンのcDNAをクローニングし，組換えハブトビン蛋白の作製に成功した(Biochem Biophys Res Commun 3;362(4)：899-904, 2007)。ハブ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ブトビン変異体: habu-mut1(アミノ酸配列 1-51), habu-mut2(アミノ酸配列 32-106), habu-mut-3(アミノ酸配列 92-166), habu-mut4(アミノ酸配列152-236)を作製し，ハブ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-mut-3(アミノ酸配列 92-166)の組換え断片化ハブ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。断片化ハブ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，ハブ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Ca^{2+}流入が不可欠であることが知られている。VSMC内へのCa^{2+}流入方法は数多く存在する。しかしながらCa^{2+}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Ca^{2+}流入経路の一つに，電位依存性Ca^{2+}チャネルがある。血管平滑筋に発現する電位依存性Ca^{2+}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Ca^{2+}チャネルでは膜電位の変化に伴いチャネルが開口し，Ca^{2+}流入が生じる。また，Ca^{2+}流入量の時間的空間的変化を決定するのはCa^{2+}チャネルのスプライスバリアント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Ca^{2+}チャネルの役割，2）形質変換に伴うスプライスバリアントの発現様式の変化，3）各バリアント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

総　　説

RI13001: Ogawa K, Kohshi K, Ishiuchi S, Matsushita M, Yoshimi N, Murayama S. Old but new methods in radiation oncology: hyperbaric oxygen therapy. Int J Clin Oncol 18: 364-70, 2013. (A)

RI13002: Kozuka C, Yabiku K, Takayama C, Matsushita M, Shimabukuro M. Natural food science based novel approach toward prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: recent studies on brown rice and γ-oryzanol. Obes Res Clin Pract 7: e165-72, 2013. (A)

国際学会発表

PI13001: Nakamura M, Sunagawa M, Kosugi T: A fragment of recombinant habutobin inhibited collagen induced platelet aggregation. 37th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS), 21-26 July, 2013, Birmingham, UK, abstracts 334P.

国内学会発表

PD13001: 小塚智沙代，屋比久浩市，高山千利，松下正之，親泊政一，島袋充生，益崎裕章：玄米由来成分γ-オリザノールはマウスにおいて視床下部小胞体ストレス抑制を介して摂食行動を改善する.（シンポジウム）第90回日本生理学会大会 2013年3月27日～29日，東京.

PD13002: 松下正之：転写機能を持つ翻訳因子によるストレス応答機構.（シンポジウム）第 90 回日本生理学会大会 2013年3月27日～29日，東京.

PD13003: 片桐千秋，松下正之：ヒト神経膠芽腫マウス異種移植モデルにおける高気圧酸素療法による放射線感増感作用の解析．第90回日本生理学会大会 2013年3月27日～29日，東京.

PD13004: 比嘉盛敏，松下正之：mRNA display 法を用いたヒト glioblastoma を標的とした新規細胞膜透過ペプチドの同定．第90回日本生理学会大会 2013年3月27日～29日，東京.

PD13005: 圓谷智之，片桐千秋，松下正之：象牙芽細胞におけるTRPM7の機能解析．第90回日本生理学会大会 2013年3月27日～29日，東京.

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，電気刺激などにより実験的心房細動(tachycardia-like excitation)を誘発して，そのときの心房標本内の興奮波伝播パターンの mapping をおこない，その解析を進め，心房細動の実態を明らかにする研究をすすめている。

心房細動発現時の心房では小さな経路の興奮波の旋回(micro re-entry)や異常な自発興奮(abnormal automatism)が起こっていると言われているが，その実体を見た研究はない。われわれはこの実験系を用いることにより，tachycardia-like excitation 発現時に約 1cm 四方の小さな標本において興奮波の旋回や不規則な興奮伝播が異常自動能とともに発現していることを光学測定を用いてはじめて明らかにした。

2. モルモット左右一次聴覚領における FM 音変調速度のイメージング(細川 浩，窪田道典，杉本俊二，堀川順生)

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

FM 音による活動は，開始周波数に応じた一次聴覚領の周波数バンドに最初現れ皮質全体に広がり(過渡応答成分)，その後,その時点の FM 音の周波数に応じた活動スポットが現れ周波数バンドを横切る方向に移動した(FM 音応答成分)。FM 周波数の変調速度を速くする(0.5kHz/ms 以上)と，過渡的応答成分の活動スポットが高い周波バンド方向にずれた。また，変調速度を遅くする(50Hz/ms 以下)と過渡的応答成分が小さくなり，FM 音応答成分も小さくなった。その傾向は，左聴覚領でより明確に出現した。この観察は，周波数バンド内での左右聴覚野の情報処理を考察する上で非常に興味深い。今後左右聴覚領の周波数バンド内の情報処理の違いを統計的に調べていきたい。

3. 複合有用微生物抽出物(EM-X)に関する基礎医学研究(梁 運飛)

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

B. 研究業績

原　　著

OI13001: Sakai T, Kamino K. Chaotic electrical excitation in the rat atrium revealed by optical mapping studies. in “Chaos and Complex Systems” Springer 315-318, 2013. (A)

国際学会発表

PI13001: Sakai T, Kamino K. Chaotic excitation spread during tachycardia-like excitation in the rat isolated atrium revealed by optical mapping studies. IUPS 2013(International Union of Physiological Sciences) Birmingham, UK. Abstract Book: 256, 2013.

PI13002: Sakai T, Kamino K. Spatiotemporal chaos during tachycardia-like excitation revealed by optical mapping studies. The 40th anniversary celebration of Merocyanine 540, Woods Hole, MA. 2013. (招待講演)

PI13003: Ke B, Liang Y-F. Medical and Health Benefits of Fucoidan Extracted from Mozuku. The 7th International Conference of World Natural Medicine Societies, Tongling. Abstract Book 10: 99-103, 2013.

PI13004: Ke B, Liang Y-F. The Medical Researchs on Mozuku and Fucoidan. The 4th International Conference of Medicaled Diet and Dietotherapy of WFCMS, Taiyuan. Conference Proceedings 11: 154-156, 2013.

国内学会発表

PD13001: 酒井哲郎: 摘出心房標本の頻拍様興奮における時空カオス発現の光学的イメージング解析. 第90回日本生理学会大会, 東京. 2013年3月.

PD13002: 酒井哲郎: ラット摘出心房標本に誘発した tachycardia-like excitation における時空カオス. 第64回西日本生理学会, 北九州. 2013年10月.

PD13003: Hosokawa Y, Kubota M, Sugimoto S, Horikawa J. Neural activities to frequency-modulated sounds in the left and right primary auditory cortex of guinea pigs observed by optical recording. 日本生理学会 J Physiol Sci 63 Suppl: S164, 2013.

PD13004: 柯彬, 梁運飛: 気功・食療・温泉総合トリートメントによるⅡ型糖尿病患者の生理学的及び心理学的変化. 第51回日本糖尿病学会九州地方会 抄録: 138, 2013.

生化学講座

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応じて，ゴナドトロピン産生細胞からは，FSHかLHのどちらかが放出されます。FSHとLHの血中の濃度変化が女性の性周期を形成しますので，GnRHの放出パターンの変化は，女性の性周期の決定に極めて重要です。このために，GnRHニューロンには，様々な神経伝達物質やホルモンの受容体が存在し，GnRHの放出パターンが制御されています。GnRHニューロンには，GnRHに対する自己受容体も存在します。このGnRH受容体はGタンパク質共役型受容体に属します。GnRH受容体の刺激により，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，統合失調症の関連遺伝子であることが知られています。すなわち，大脳皮質の神経細胞でのErbB4の分解異常が，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，この分野への研究の展開も計画しています。

2. RPS19 のリン酸化によるリボソーム機能の調節とダイアモンド･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，ダイアモンド･ブラックファン貧血が起こることが知られています。ダイアモンド･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，RPS19が，CaMキナーゼⅠαにより強くリン酸化されることを見いだし，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があります。さらに，そのリン酸化の異常がダイアモンド･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のリン酸化の細胞機能に対する影響を検討しています。特に私達が2006年に見いだしたRPS19結合タンパク質との相互作用と細胞の生存と分化への影響に焦点を当てています。また，様々な培養細胞を用いて，細胞周期に応じたヒストンの化学修飾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-kB系の新しい阻害薬を見いだし，この阻害薬を用いてNF-kB系の関与について検討しました。さらに，Toll様受容体の刺激によるEMT様変化とEGF受容体の脱感作現象を見いだし，それらの分子機構について，現在詳細に検討しています。

B. 研究業績

原　　著

OI13001: Noguchi N, Kondo Y, Maeda N, Higa-Nakamine S, Toku S, Maruyama J, Isohama Y, Kukita I, Sugahara K & Yamamoto H. Phosphorylation of epidermal growth factor receptor at serine (A)

1047 by MAP kinase-activated protein kinase-2 in cultured lung epithelial cells treated with flagellin. Arch Biochem Biophys 529: 75-85, 2013.

OI13002: Nishijima S, Sugaya K, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. High-dose tranilast administration to rats creates interstitial cystitis-like symptoms with increased vascular permeability. Life Sci 93: 897-903, 2013. (A)

OI13003: Kadekawa K, Sugaya K, Nishijima S, Ashitomi K, Miyazato M, Ueda T, Yamamoto H. Effect of naftopidil, an alpha1D/A-adrenoceptor antagonist, on the urinary bladder in rats with spinal cord injury. Life Sci 92: 1024-1028, 2013. (A)

OD13001: 山本秀幸, 近藤豊, 野口信弘, 仲嶺三代美, 前田紀子, 徳誠吉, 礒濱洋一郎, 久木田一郎, 須加原一博: レジオネラ肺感染症におけるフラジェリンのⅡ型肺胞上皮細胞に対する影響. 日本肺サーファクタント･界面医学会雑誌 44: 57-58, 2013. (B)

OD13002: 山本秀幸, 仲嶺三代美: 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. 生体の科学 64: 468-469, 2013. (B)

国内学会発表

PD13001: 野口信弘, 近藤豊, 前田紀子, 仲嶺(比嘉)三代美, 徳誠吉, 久木田一朗, 須賀原一博, 山本秀幸: 培養肺胞上皮細胞でのフラジェリン処理による EGF 受容体のリン酸化反応. 平成 25 年度日本生化学会九州支部例会プログラム講演要旨集 55, 佐賀市, 2013 年 5 月 19 日.

PD13002: 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳誠吉, 山本秀幸: タンパク質共役型受容体刺激による MAP キナーゼの活性化と ErbB ファミリーの切断. 平成 25 年度日本生化学会九州支部例会プログラム講演要旨集 55, 佐賀市, 2013 年 5 月 19 日.

PD13003: 山本秀幸, 仲嶺三代美, 前田紀子, 徳誠吉: 視床下部神経細胞でのGnRHによるERKの活性化へのPYK2の関与. Neuro2013 243, 京都市, 2013 年 6 月 21 日.

PD13004: 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳誠吉, 山本秀幸: 視床下部の培養細胞株における ErbB ファミリーの切断と MAP キナーゼの活性化反応. 生化学 85: 146, 横浜市, 2013 年 9 月 11 日.

PD13005: 徳誠吉, 前田紀子, 仲嶺(比嘉)三代美, 山本秀幸: 細胞周期を通じて翻訳後修飾を受けにくいヒストンの性質. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸市, 2013 年 12 月 3 日.

PD13006: 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳誠吉, 山本秀幸: 視床下部神経細胞での GnRH 刺激による Gq/11 を介した ErbB4 の切断と ERK の活性化反応. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸市, 2013 年 12 月 3 日.

寄生虫・免疫病因病態学講座

A. 研究課題の概要

1. 免疫学的記憶の確立とマラリア感染(岸本，當眞，野中，蔵下)

記憶 T 細胞への分化について免疫学の教科書では，ナイーブ T 細胞が抗原を認識し，活性化・増殖(Expansion)しエフェクターT 細胞に分化する。その後，活性化したエフェクター細胞のほとんどはアポトーシスを起こし死滅してしまう(Contraction)。その中で，ごく一部の T 細胞が生き残り記憶 T 細胞と分化して行く。しかし，抗原刺激を受け活性化・増殖した T 細胞が，どこで記憶 T 細胞に分化し，生存・維持されているかについては明らかになっていない。また，ウィルスや細菌感染のように皮膚や粘膜から侵入し免疫応答を起こす場合と異なり，マラリア感染は直接，血管から血液中に侵入するため，所属リンパ節が存在しない。したがって，マラリア感染においての重要な免疫応答に関わる“場”，すなわち T 細胞が活性化・増殖する組織を可視化した研究は殆どない。スポロゾイトやメロゾイトを利用した感染実験やワクチン研究では，ワクチン効果による再感染に対する予防効果を認めている事から，免疫記憶の確立が認められる。

我々は，抗原を皮下に免疫する系を用いて，抗原が侵入してから所属リンパ節においてと抗原と T 細胞が出会う時期により記憶 T 細胞に分化する効率に差が出るという知見を得ている。また，抗原特異的な T 細胞は所属リンパ節において，B 細胞は所属リンパ節以外に脾臓で増殖するという知見を得ている。この結果を基に，マラリア感染のように直接，血管から血液中に侵入する抗原に対しての免疫応答を 4 次元的(3 次元+時間)に解析し，①いつ ②どこで T 細胞の免疫応答が強く起きるか？また③どこで記憶 T 細胞は維持されるかを明らかにしようとしている。

2. 希土類ナノ粒子を用いた 1000 nm 超-近赤外蛍光プローブの作製とその応用(岸本，福田)

生体内で生じる現象を蛍光により可視化する蛍光バイオイメージング(FBI)は近年のバイオ分野における研究やがん等の医療診断への応用が期待されている。中でも近赤外(NIR) 光を用いた FBI は生体への光毒性が低く，また生体内における光散乱が少ないため生体深部の観察が可能となるという特徴から，次世代のイメージング技術として注目を集めている。特に 1000nm を超える(OTN:over 1000nm)近赤外光は現在用いられているインドシアニングリーンや量子ドットによる 900nm 程度の近赤外光よりもさらに光散乱の影響が少ないため，OTN-NIR-FBI では観察深度を現在の数mmから数cmとすることが可能となると期待されている。本研究では OTN-NIR-FBI プローブとして期待される希土類含イットリア(Y_2O_3:RE)ナノ粒子を用いた OTN-NIR-FBI 技術の開発に取り組み，粒子の利用・応用方法について検討した。

初めに 2 色 OTN-NIR-FBI の実現を目指した。既往の研究では Y_2O_3: Yb^{3+}, Er^{3+}をはじめとする 1550nm 蛍光を示すナノ粒子のみを OTN-NIR-FBI 蛍光体として利用しているため，イメージング画像は単色(単一波長)蛍光に限られている。そこで，既往の蛍光体と同波長の 980nm 励起光により 1200nm 蛍光を示す Y_2O_3: Yb^{3+}, Ho^{3+}粒子(Ho マーカー)に着目し，1550nm 発光を示す Y_2O_3: Yb^{3+}, Er^{3+}粒子(Er マーカー)と併用することで OTN-NIR 波長域における多色の FBI の開発を目指した。C57BL/6 マウスに対して Ho マーカーを経口投与，Er マーカーを尾静脈注射により血中投与し，小動物 in vivo NIR 光イメージング装置を用いて観察した。特定波長域の光のみを透過するバンドパスフィルターを用いることで，マウスの消化器官に集積した Ho マーカーの蛍光と，肝臓に集積した Er マーカーの蛍光をそれぞれ識別して観察できた。従って，蛍光波長の異なる粒子を併用することで，2 色 OTN-NIR-FBI が実現可能であることを示した。

3. 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(野中)

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。アジア・アフリカの 9 カ国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

原　著

OI13001: Takeuchi R, Boureima D, Mizuguchi D, Awazawa T, Kato Y, Akiyama T, Nonaka D, Kobayashi J. Self-assessed approach to improving school health in Niger. Rural Remote Health 13: 2354, 2013. (A)

OI13002: Saito J, Nonaka D, Mizoue T, Kobayashi J, Jayatilleke AC, Shrestha S, Kikuchi K, Haque SE, Yi S, Ayi I, Jimba M. Limited potential of school textbooks to prevent tobacco use among students grade 1-9 across multiple developing countries: a content analysis study. BMJ Open 3: e002340, 2013. (A)

OI13003: Venkatachalam N, Yamano T, Hemmer E, Hyodo H, Kishimoto H, Soga K. Er3+ -Doped Y2O3 Nanophosphors for Near-Infrared Fluorescence Bioimaging Applications. J American Ceramic Society 96: 2759-2765, 2013. (A)

OI13004: Hemmer E, Yamano T, Kishimoto H, Venkotachalam N, Hyodo H, Soga K. Cytotoxic aspects of gadolium oxide nanostructures for up-convension and NIR bioimaging. Acta Biomater 9: 4734-43.doi: 10.1016, 2013. (A)

OI13005: Kutsuzawa K, Takahashi C, Sato R, Suzuki T, Kishimoto H, Murakami A, Azuma T, Abe R, Otsuka H. Multiarray formation of CHO spheroids cocultured with feeder cells for highly efficient protein production in serum-free medium. J Nanosci Nanotechno J 13: 229-35. 2013. (A)

OI13006: Higa F, Tateyama M, Tasato D, Karimata Y, Nakamura H, Miyagi K, Haranaga S, Hirata T, Hokama A, Cash HL, Toma H, Fujita J. Imported malaria cases in Okinawa Prefecture, Japan. Jpn J Infect Dis 66: 32-32, 2013. (A)

OI13007: Akiyama T, Taniguchi T, Vanisaveth V, Inamine Y, Toma N, Li C, Toma H, Takeuchi R, Kobayashi J, Kano S, Hongvanthong B, Watanabe H. Association between serum zinc concentration and the Plasmodium falciparum antibody titer among rural villagers of Attapeu Province, Lao People's Democratic Republic. Acta Tropica 126: 193-197, 2013. (A)

総　説

RI13001: Hemmer E, Venkatachalam N, Hyodo H, Hattori A, Ebina Y, Kishimoto H, Soga K. Upconverting and NIR emitting rare earth based nanostructures for NIR-bioimaging. Nanoscale 5: 11339-61, 2013. (A)

国際学会発表

PI13001: Yamano T, Soh T, Oki Y, Kishimoto H. Analysis of factors that induce memory T cells. 15th International Congress of Immunology, Milan, Italy, Aug. 22~27 2013

PI13002: Soh T, Oki Y, Uchiumi F, Kishimoto H. Analysis of factors that induce memory T cells. Immunology 2013, Honolulu, USA, May. 4~7. 2013.

PI13003: Mizoue T, Nonaka D, Samarasinghe D. Need and approach for NCD prevention. Joint International Tropical Medicine Meeting 2013. Bangkok, Thailand. Dec. 11~13 2013.

PI13004: Pongvongsa T, Nonaka D, Nishimoto F, Nansounthavong P, Kaneko S, Kobayashi K, Phongmany P, Moji K. Multilevel risk factor analysis for malaria infection in Xepon district, Lao PDR. The 7th National Health Research Forum. Vientiane, Lao PDR. Oct. 15~16. 2013.

国内学会発表

PD13001: 福田啓介，竹下寛之，兵藤宏，曽我公平，岸本英博:「がんイメージングのための抗体修飾イットリアナノ粒子の作製と評価」第 22 回日本バイオイメージング学会学術集会 2013 年 9 月 14 日～9 月 16 日.

PD13002: 中山光子，村上明一，西村深雪，岸本英博，内海文彰，東隆親:「ファージライブラリー法を用いた抗体の進化能力の in vitro での解析」第 36 回日本分子生物学会年会 2013 年 12 月 3 日～12 月 6 日.

その他の刊行物

MD13001: 吉野仁高，津波克幸，具志堅善則，神谷乗敏，比嘉一廣，當眞弘: 無鉤条虫症の一例. 沖縄県臨床検査技師会誌 51: 53. 2013.

衛生学･公衆衛生学講座

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)の胃がん死亡率(/100,000)は，それぞれ，38.5，29.3，8.2 及び5.5 と異なっており，この胃がん死亡率の差が，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，胃がんの発生要因を解明し，ひいては胃がんを予防するためには不可欠です。従来より，胃がん発生には，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，胃がん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，胃がんの発生要因を解明するため，胃がんの前病変であると考えられている慢性萎縮性胃炎や慢性萎縮性胃炎と深く関係している，H. pylori 感染に関して，日本，中国，タンザニア連合共和国，及びドミニカ共和国の 4 か国で健康調査を実施し，比較検討を行ってきました。直近の調査結果は，以下の通りです。

1-1 H.pylori 感染率および慢性萎縮性胃炎(CAG)有病率

(1)小児(15 歳未満)調査

0～5 歳においては，H. pylori 感染率及び慢性萎縮性胃炎有病率にドミニカ共和国(ド国)及びタンザニアの 2 国間において有意な差は認められなかったが，5～10 歳においては，H. pylori 感染率は，ド国，及びタンザニアにおいてそれぞれ 45.1%，及び 63.2%であり，10～15 歳においては，58.4%及び 75.2%であり，小児の同年齢階級における H. pylori 感染率はタンザニアにおいて有意に高かった。同様に，慢性萎縮性胃炎も，ド国とタンザニア間で，5～10 歳において 9.1%及び 28.6%，また 10～15 歳において 15.8%及び 24.3%とタンザニアでの慢性萎縮性胃炎の有病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委縮性胃炎有病率は，男性(40 歳未満，40 歳以上)及び女性(40 歳未満，40 歳以上)において，それぞれ(8.2%，20.0%)及び(13.4%，10.0%)であり，ともに有意な差は認められませんでした。一方，中国福建省の地域住民(平均年齢 46.5 歳)における調査において，長楽市では，33.0%であり，廈門市同安区では，23.9%($p<0.05$)でありました。また，CAG 有病率は，長楽市では，7.1%，廈門市同安区では 4.9%(N.S.)でありました。本研究の H.pylori 感染率は，著者らが 1996～1997 年に中国河北省で実施した調査(H. pylori 感染率；～70%)と大きく異なっており，これらの成因を食生活，食習慣を含めた生活習慣及び生活環境より精査しましたが，差異の成因は明らかにすることができませんでした。

1-2 CagA 抗体陽性率

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

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

2. 地域，及び職場における胃がん検診の効率化に関する研究

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

3. 血清ペプシノゲン法と間接Ｘ線による胃がん検診の比較検討

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

主な胃がん検査の特徴

検査	集団検診	費用(○検診センター)	検査時間	検査精度
X線(胃透視)	適している	比較的安い (直接:10,000円，間接:4,000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 (13,400円)	10～30分	精密検査として優れている
血清ペプシノゲン	適している	安い (2,500円)	採血のみ	単独でも有効であるが，X線検査や内視鏡検査と組み合わせ実施や検診間隔の工夫でさらによい

4. 混合有機溶剤の神経毒性増強メカニズムの解明

混合有機溶剤である塗料や接着剤には，ほとんどの場合，多くの有害化学物質が入っていますが，これらの混合有機溶剤の毒性は，相加的，あるいは相乗的に増強されることがあります。しかし，これらの混合有機溶剤による労災認定においては，「塗料中毒」「シンナー中毒」として認定されることはなく，「トルエン中毒」，「キシレン中毒」等の単独有機溶剤名で認定される傾向があります。しかし，上述しましたように，実際の産業職場においては，混合有機溶剤で使用することがほとんどですので，これらの現状を考慮しますと，単独有機溶剤曝露と混合有機溶剤曝露の神経毒性増強メカニズムを解明することは，有機溶剤中毒の予防に寄与するばかりでなく，より生体影響の少ない有機溶剤の組み合わせによる塗料や接着剤の新製品の開発にもつながるものと思われます。混合有機溶剤の神経増強作用の一例をあげますと，メチルエチルケトン(MEK)ヘキサカーボン化合物類(ノルマルヘキサン・メチル-n-ブチルケトン・2,5-ヘキサンジオン)の神経毒性とハロアルカン(四塩化炭素とトリクロロメタン)溶剤類の肝臓・腎臓毒性を増強することが知られています。また，ヘキサカーボン類の神経毒性の増強作用は，3 種類のいずれのヘキサカーボン類についても動物実験で確かめられています。また，過去に個人的，あるいは職業的曝露があった場合，それまでに曝露されていた溶剤の組成が変更された後に，ヒトにおいて末梢神経障害が認められた，との報告があります。この増強作用が起こるメカニズムは明らかにされていませんが，混合有機溶剤の一つが，他の有機溶剤の関連酸化酵素を誘導することにより，有害有機溶剤による毒性が増強するのではないか，といわれています。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。今年(2013年) 1年間の自殺者数は27,283人で，前年より575人(2.1%)減少しました。原因や動機では「健康問題」が多く，次いで「経済・生活問題」，「家庭問題」となってます。97年と比べ20代を中心とする若者の自殺は高い水準にあるようです。これらの自殺の原因は様々ですが，リストラ，抑うつ状態，過労なども原因としてあげられ，これらの要因は仕事と密接に関係しています。したがって，種々のメンタルヘルス対策を講じることにより，これらの自殺を未然に防止し，労働者を守るとともに，事業場の労働衛生の向上に寄与することは非常に重要なことであると思われます。大企業と比較し，労働衛生活動，とりわけメンタルヘルス対策が進んでいないと思われている中小企業におけるメンタルヘルス活動やメンタルヘルスに関する認識を調査し，中小企業におけるメンタルヘルス活動の実態を明らかにしたいと考えています。さらに，それらの資料を基に，中小企業に求められているメンタルヘルス活動を充実，実践し，それらの活動の介入効果(カウンセリング，個別ならびに集団に対するメンタルヘルス教育による介入，健診時のメンタルヘルス教育，事後措置，など)を明らかにするため，研究を推進しています。本研究は，自記式アンケート，及び聞き取りアンケート調査，事例対照研究，並びに管理者，及び一般従業員に対するメンタルヘルス教育に介入し効果判定を行うことにより実施しています。

6. 社会貢献

本講座は、育成医学講座および女性・生殖医学講座と協力して，平成 22 年度より環境省が実施している子どもの健

康と環境に関する全国調査(エコチル調査)を行なっております。本調査は，全国で10万組の子どもたちとそのご両親に参加していただく大規模な疫学調査であり，全国 15 ユニットセンター(本学は，南九州･沖縄ユニットセンターに属しています)において，妊娠初期，中期，分娩時，お子さんの誕生後，小児が 13 歳の誕生日を迎えるまで，定期的に健康状態を確認させていただき，環境要因が子どもたちの成長･発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的に実施されています。本調査は，10万組の子どもたちとそのご両親をリクルートするのに3年，リクルートした母親から生まれたお子さんが 13 歳の誕生日を迎えるまでフォローアップを行い，その後，データの分析，解析を行った後，研究成果を公表する計画になっております。したがって，調査開始から調査終了まで20年以上を要することになります。平成22年度に開始されたエコチル調査は，平成23年1月から全国で順次リクルートが開始され，平成25年度末(平成26年3月31日)現在101,106人の母親が参加しています。琉球大学が担当している調査地域は宮古島市であり，これまでに順調にリクルートが行われ，平成25年度末現在913人の母親の協力を得て，調査を進めております。同時に，調査開始後に誕生したお子さんの生後6か月調査，生後1歳児，1.5歳児，2歳児，2.5歳児，3歳児の調査が進行中です。このような国家プロジェクトである大規模疫学調査(10万人)に本学および本講座が積極的に関わり，ヒトへの化学物質の暴露が身体発育，先天異常，性分化の異常，精神神経発達障害，免疫系の異常，代謝･内分泌系の異常などのこどもへの健康影響があるかを明らかにし，未来の子どもの健康の保持･増進と良質な環境の醸成に寄与できる調査研究にするために鋭意努力しているところです。

7. 社会経済的要因を背景とした伝統的沖縄食による食育を活用した介入研究

わが国の中でも戦後の沖縄は社会経済的変化が大きく，県民の健康状況も悪化しています。平均寿命のランキングも男女とも低下し，県民全体の健康長寿の回復が望まれます。長寿を支えてきた高齢者の伝統的な食事パターンを基にして現代人も受容されやすいレシピを開発して，2005年から一般住民を対象にした無作為割付による食事介入研究(チャンプルースタディ)を行ってきました。最初は，沖縄野菜の機能性研究から始まりましたが、その後，食事の行動変容の改善を目的とした研究に移っており，これまでの結果から，降圧などの新しいポピュレーションアプローチのあり方がわかってきました。沖縄は，社会疫学研究により地域の絆(ゆいまーる)などの伝統的ソーシャルキャピタルが豊かである地域である知見が得られており，3 世代に対する食育，学校給食，地域ネットワークへの介入が，各世代の食事行動変容に効果的であることが期待できます。現在，沖縄南部地区における学童と親(約2,000人)を対象とした小学校区単位の地域割付クロスオーバーデザインによる介入研究を行っています。介入方法は，新規開発の食育教材やチャンプルースタディの成果を基にした学校給食などを活用し，尿中生体指標，野菜･食塩摂取，栄養･食事知識などをアウトカムとしています。減塩と野菜摂取を促す介入により，最終的に行動変容の効果を科学的に検証します。介入効果は，本人自身が主体的に動かない限り限定的ですが，学校における食育授業を活用して野菜摂取や減塩教育を受けた子供が家庭に戻り，親へ働きかけることが，親の行動変容に効果的である知見がでてきています。特に，児童を適正な食行動に誘導することはポピュレーションアプローチを成功させる上で，重要な鍵となっています。最終的に，地域全体の肥満，食塩摂取，高血圧の低減を目的とした食事行動，消費行動，生体指標および血圧･体重などの改善を図り，実践的かつ地域の現状に合わせたな介入方法の開発を目指します。

8. 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：チャンプルースタディ

2005年より伝統的沖縄型食事パターンに焦点をあて，現在まで約 1200 名の地域住民を対象とした食事介入研究を継続しています。 アウトカムとして，体重，血圧に焦点をあて，沖縄，東京･横浜，沖縄在住米国人に参加していただき無作為割付クロスオーバーデザインによる介入研究を実施し，沖縄の健康長寿の再生の鍵となる研究を目指しています。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行われています。

9. 戦後沖縄の食事環境の変遷による健康への影響：ソーシャルキャピタルと栄養転換に着目して

戦後沖縄の平均寿命の伸びは近年，大きく低下しており，その伸長の要因は社会経済的環境やソーシャルキャピタルの変化に起因するという指摘があります。沖縄における栄養転換は，脂質だけではなく食塩摂取にも見出されています。社会環境から由来する栄養素摂取の変化と健康との関連性について，「島嶼地域」としての沖縄をモデルとした栄養疫学および社会疫学研究を継続しています。本研究は，琉球大学国際沖縄研究所との共同研究です。

B. 研究業績

原　著

OI13001: Fukumoto A, Asakura K, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, Miura A, Fukui M, Date C. Within- and between-individual variation in energy and nutrient intake in Japanese adults: effect of age and sex differences on group size and number of records required for adequate dietary assessment. J Epidemiol 23: 178-86, 2013. (A)

OI13002: Katsumata Y, Todoriki H, Higashiuesato Y, Yasura S, Ohya Y, Willcox DC, Dodge HH. Very Old Adults with Better Memory Function have Higher Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Lower Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratios: KOCOA Project J Alzheimers Dis 34: 273-279, 2013. (A)

国際学会発表

PI13001: Nakamoto N, Nakamura F, Higashi T, Amano A, Fukuchi M, Hirayasu M, Higa H, Asato K, Shimada Y, Yoshikawa T, Ono H, Tanaka S, Ishiguro M, Aoki K, Masuda M. Positive reactions of hospital staff to feedback by specialists. 2013 Quality Care Symposium: 58, 2013.

国内学会発表

PD13001: 等々力英美: 栄養と加齢の生物学 伝統的沖縄型食事介入研究(チャンプルースタディ)から長寿の危機をどのように学ぶか? 戦後沖縄の栄養転換と関連して. 日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 67 回 Page79(2013.04).

PD13002: 等々力英美: 伝統的沖縄型食事による介入研究(チャンプルースタディ)から長寿再生を考える. 日本食品衛生学会学術講演会講演要旨集 106 回 Page27(2013.11).

PD13003: 等々力英美: 沖縄の長寿の危機から何を学ぶか? -青少年の食環境と関連して-. 第 43 回九州地区大学保健管理研究協議会, 那覇. 2013.08.

PD13004: 根川文枝, 等々力英美, 金城昇, 佐々木敏: 学童栄養調査からみた沖縄における食塩摂取と食環境. 第 45 回沖縄県公衆衛生学会, 那覇. 2013.11.

PD13005: 崎間 敦, 等々力英美, 白井こころ, 高倉 実, 金城 昇, 小浜敬子, 安仁屋文香, 武村克哉, 奥村耕一郎, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 沖縄の健康長寿復活に向けた行動実践モデル証事業: ゆい健康プロジェクト ー研究・調査デザインー. 第 45 回沖縄県公衆衛生学会, 那覇. 2013.11.

PD13006: 小浜敬子, 安仁屋文香, 高倉 実, 崎間 敦, 白井こころ, 金城 昇, 等々力英美, 武村克哉, 奥村耕一郎, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 沖縄県民における肥満・生活習慣病の経年推移 ー平成 20 年および平成 22 年の特定健診結果から. 第 45 回沖縄県公衆衛生学会, 那覇. 2013.11.

PD13007: 安仁屋文香、小浜敬子、高倉 実、崎間 敦、白井こころ、金城 昇、等々力英美、武村克哉、奥村耕一郎、奥村耕一郎、大屋祐輔 特定健診からみた沖縄県の健康課題 第 45 回沖縄県公衆衛生学会, 那覇. 2013.11.

PD13008: 仲本奈々, 増田昌人: 沖縄県におけるがん診療の質指標(Quality Indicator)を用いた標準治療実施率の検証とがん医療の質の改善に関する研究. 日本医療・病院管理学会誌 50: 200, 2013.

PD13009: 仲本 奈々, 福地 美里, 天野 明日香, 安里 邦子, 平安 政子, 比嘉 初枝, 中村 文明, 東 尚弘, 西本 寛, 青木 一雄, 増田 昌人: 日本版 Collaborative Staging を利用したがん診療の質の評価のための指標項目の抽出と測定. 診療情報管理 25: 407, 2013.

PD13010: 仲本 奈々, 福地 美里, 天野 明日香, 増田 昌人: 沖縄県がん診療連携拠点病院おける診療情報管理士によるがん医療の質の評価. 日本医療マネジメント学会雑誌 14: 329, 2013.

PD13011:　仲本奈々，増田昌人，福地美里，青木一雄：院内がん登録業務補助のための院内がん登録依頼データ管理システムの構築と運用．第８回パーソナルコンピュータ利用技術学会全国大会プログラム：2013.

法医学講座

A. 研究課題の概要

1．薬毒物およびその代謝物の定量分析法の開発とその応用(福家千昭)

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

2．海洋法医学的研究(井濱容子，深沢真希，二宮賢司，宮崎哲次)

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

3．局所陰圧負荷に関する法医学的研究(二宮賢司，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。

4．法医病理学的研究(井濱容子，二宮賢司，深沢真希，宮崎哲次)

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

B. 研究業績

原　著

OI13001: Fukasawa M, Ihama Y, Ninomiya K, Kawakami Y, Nagai T, Fuke C, Miyazaki T. Autopsy diagnosis of decompression illness in rats by quantifying pulmonary emphysema. Rom J Leg Med 21: 263-270, 2013. (A)

症例報告

CI13001: Ninomiya K, Ihama Y, Yamagata K, Fukasawa M, Nagai T, Fuke C, Miyazaki T. An autopsy case of decompression sickness: Hemorrhages in the fat tissue and fat embolism K. Rom J Leg Med 21: 23-26, 2013. (A)

CD13001: 近藤 豊，福家千昭，比嘉あゆみ，久木田一朗: シアナミド-エタノール反応によるショックの 1 例と過去の報告の臨床検討. 中毒研究 26: 295-299, 2013. (B)

CD13002: 知花耕太郎，井濱容子，二宮賢司，深沢真希，永井 匠，福家千昭，宮崎哲次：身元が判明した国外からの漂流死体．法医学の実際と研究 56：199-204，2013. (B)

CD13003: 二宮賢司，井濱容子，深沢真希，川上由香，永井 匠，福家千昭，宮崎哲次：胸壁膿瘍を認めた化膿性心外膜炎の一剖検例．法医学の実際と研究 56：205-209，2013. (B)

国内学会発表

PD13001: 福家千昭，永井 匠，深沢真希，二宮賢司，井濱容子，宮崎哲次：チアメトキサム中毒死の一例．第97次日本法医学会学術全国集会．日本法医学雑誌 67：68，2013.

PD13002: 二宮賢司，井濱容子，深沢真希，永井 匠，福家千昭，宮崎哲次：胸壁内に膿瘍を認めた感染性心外膜炎の一剖検例．第 97 次日本法医学会学術全国集会．日本法医学雑誌 67：108，2013.

PD13003: 深沢真希，井濱容子，二宮賢司，永井 匠，福家千昭，宮崎哲次：Morphological investigation of decompression illness in a rat model．第97次日本法医学会学術全国集会．日本法医学雑誌 67：119，2013.

PD13004: 川上由香，井濱容子，二宮賢司，深沢真希，永井 匠，福家千昭，宮崎哲次：卵管発生異常を伴った卵管留膿腫の穿孔による汎発性腹膜炎で死亡した一例．第 63 回日本法医学会学術九州地方集会．抄録集 18，2013.

PD13005: 二宮賢司，井濱容子，深沢真希，川上由香，永井 匠，福家千昭，宮崎哲次：闘牛による鈍的外傷の一剖検例．第63回日本法医学会学術九州地方集会．抄録集 24，2013.

免疫学講座

A. 研究課題の概要

1. 抗体を用いた診断薬および医薬開発に関する研究

HIV-1 や HTLV-Ⅰ 感染症に対応するための治療抗体開発を継続し，HIV 感染に対しては，CXCR4 分子を認識する抗体が有効であることを発見した。また，HTLV-Ⅰ 中和単クロン抗体が in vitro ではあるが，初感染のみならず，感染後の HTLV-Ⅰ 抑制に ADCC を介して寄与していることを発見し，そのメカニズムと免疫への応用を検討している。さらに，これらの感染を診断する血清診断キットを開発している。

2. 新たなヒト樹状細胞の分化誘導に関する研究

試験管内でヒト単球から樹状細胞を短期間で簡便に分化培養する方法について検討を重ねている。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-beta の混合サイトカインを用いて培養する方法であり，1 日後，成熟ファクターを加えると 1 日以内に成熟樹状細胞を調製することが可能となった。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，さらに機能に優れる分化法を検討している。

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

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てきた。最近，OX40 と OX40L の高感度定量 ELISA 系を開発した。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報告したが，現在，OX40L を簡単に調製する方法として，OX40L を大量に発現する HTLV-Ⅰ で不死化した自家 T 細胞株に注目し，その効果を確認し，論文で報告した。

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

HTLV-Ⅰ の各ウイルス抗原に対する単クロ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

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，さらには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。この系を用いて HTLV-Ⅰ 感染実験に成功しており，中和抗体が感染を阻止することを確認した。

（以上，田中勇悦，藤猪英樹，高橋良明，田中礼子，児玉晃，および学外研究者との共同研究）

B. 研究業績

原　　著

OI13001: Kasahara D, Takara A, Takahashi Y, Kodama A, Tanaka R, Ansari AA, Tanaka Y. Natural OX40L expressed on human T cell leukemia virus type-Ⅰ-immortalized T cell lines interferes with infection of activated peripheral blood mononuclear cells by CCR5-utilizing human immunodeficiency virus. Virol J 10: 338, 2013. (A)

OI13002: Kodama A, Tanaka R, Saito M, Ansari AA, Tanaka Y. A novel and simple method for generation of human dendritic cells from unfractionated peripheral blood mononuclear cells within 2 days: its application for induction of HIV-1-reactive CD4＋ T cells in the hu-PBL SCID mice. Front Microbiol 4: 292, 2013. (A)

OI13003: Ikebe E, Kawaguchi A, Tezuka K, Taguchi S, Hirose S, Matsumoto T, Mitsui T, Senba K, Nishizono A, Hori M, Hasegawa H, Yamada Y, Ueno T, Tanaka Y, Sawa H, Hall W, Minami Y, Jeang KT, Ogata M, Morishita K, Hasegawa H, Fujisawa J, Iha H. Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice. Blood Cancer J 3: e132, 2013. (A)

OI13004: Takahashi Y, Mayne AE, Khowawisetsut L, Pattanapanyasat K, Little D, Villinger F, Ansari AA. In Vivo Administration of a JAK3 inhibitor to Chronically SIV infected Rhesus Macaques Leads to NK Cell Depletion Associated with Transient Modest increase in Vial Loads. PLoS One 8: e70992, 2013. (A)

OI13005: Masaki A, Ishida T, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary adult T cell leukemia/lymphoma cell-bearing NOD/Shi-scid, IL-2Rγnull mouse model. J Immunol 191: 135-144, 2013. (A)

OI13006: Barros N, Risco J, Rodríguez C, Sánchez C, González E, Tanaka Y, Gotuzzo E, White AC, Montes M. CD4+ T cell subsets and Tax expression in HTLV-1 associated diseases. Pathog Glob Health 107: 202-206, 2013. (A)

OI13007: Mizukoshi T, Komori H, Mizuguchi M, Abdelaziz H, Hara T, Higuchi M, Tanaka Y, Ohara Y, Funato N, Fujii M, Nakamura M. Failure in activation of the canonical NF-κB pathway by human T-cell leukemia virus type 1 Tax in nonhematopoietic cell lines. Virology 443: 226-235, 2013. (A)

OI13008: Takahashi M, Higuchi M, Makokha GN, Matsuki H, Yoshita M, Tanaka Y, Fujii M. HTLV-1 Tax oncoprotein stimulates ROS production and apoptosis in T cells by interacting with USP10. Blood 122: 715-725, 2013. (A)

OI13009: Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M. Interferon-α (IFN-α) suppresses HTLV-1 gene expression and cell cycling, while IFN-alpha combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells. Retrovirology 10: 52, 2013. (A)

OI13010: Saito M, Tanaka R, Arishima S, Matsuzaki T, Ishihara S, Tokashiki T, Ohya Y, Takashima H, Umehara F, Izumo S, Tanaka Y. Increased expression of OX40 is associated with progressive disease in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Retrovirology 10: 51, 2013. (A)

OI13011: Melamed A, Laydon DJ, Gillet NA, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham CR. Genome-wide determinants of proviral targeting, clonal abundance and expression in natural HTLV-1 infection. PLoS Pathog 9: e1003271, 2013. (A)

OI13012: Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Yokoyama K, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty DW, Watanabe T. Viral interference with host mRNA surveillance, the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway, through a new function of HTLV-1 Rex: implications for retroviral replication. Microbes Infect 15: 491-505, 2013. (A)

OI13013: Malta TM, Silva IT, Pinheiro DG, Dos Santos AR, Pinto MT, Panepucci RA, Takayanagui OM, Tanaka Y, Covas DT, Kashima S. Altered expression of degranulation-related genes in CD8+ T cells in human T lymphotropic virus type Ⅰ infection. AIDS Res Hum Retroviruses 29: (A)

826-836, 2013.

OI13014: Makokha GN, Takahashi M, Higuchi M, Saito S, Tanaka Y, Fujii M. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein interacts with and mislocalizes the PDZ domain protein MAGI-1. Cancer Sci 104: 313-320, 2013. (A)

OI13015: Imai M, Higuchi M, Kawamura H, Yoshita M, Takahashi M, Oie M, Matsuki H, Tanaka Y, Aoyagi Y, Fujii M. Human T cell leukemia virus type 2 (HTLV-2) Tax2 has a dominant activity over HTLV-1 Tax1 to immortalize human CD4＋ T cells. Virus Genes 46: 39-46, 2013. (A)

OI13016: Kamiyama H, Kakoki K, Shigematsu S, Izumida M, Yashima Y, Tanaka Y, Hayashi H, Matsuyama T, Sato H, Yamamoto N, Sano T, Shidoji Y, Kubo Y. CXCR4-tropic, but not CCR5-tropic, human immunodeficiency virus infection is inhibited by the lipid raft-associated factors, acyclic retinoid analogs, and cholera toxin B subunit. AIDS Res Hum Retroviruses 29: 279-288, 2013. (A)

OI13017: Asami T, Ishii M, Fujii H, Namkoong H, Tasaka S, Matsushita K, Ishii K, Yagi K, Fujiwara H, Funatsu Y, Hasegawa N, Betsuyaku T. Modulation of murine macrophage TLR7/8-mediated cytokine expression by mesenchymal stem cell-conditioned medium. Mediat Inflamm 2013: 264260, 2013. (A)

OI13018: Ato M, Takahashi Y, Fujii H, Hashimoto S, Kaji T, Itamura S, Horiuchi Y, Arakawa Y, Tashiro M, Takemori T. Influenza A whole virion vaccine induces a rapid reduction of peripheral blood leukocytes via interferon-α-dependent apoptosis. Vaccine 31: 2184-2190, 2013. (A)

国際学会発表

PI13001: Tanaka Y, Takahashi Y, Kodama A, Tanaka R, Saito M. Neutralizing antibodies against human T cell leukemia virus type-Ⅰ(HTLV-1)eradicate HTLV-1 in combination with autologous peripheral blood mononuclear cells via antibody-dependent cellular cytotoxicity while preventing new infection. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, Montreal Quebec CANADA, June 26-30, 2013. PROGRAM: 36, 2013.

PI13002: Fujii H, Yuki A, Koyasu S. PI3K gamma is a Negative Regulator of Alloreactive CTL Induction. KEYSTONE SYMPOSIA on Molecular and Cellular Biology, Keystone Colorado USA, February 24-March 1, 2013. PI3-Kinase and Interplay with Other Signaling Pathways: 82, 2013.

国内学会発表

PD13001: Tanaka Y, Shimizu M, Takahashi Y, Fujii H, Tanaka R. Generation of a humanized rat monoclonal antibody(h-LAT-27)that mediates both neutralization and antibody-dependent cellular cytotoxicity(ADCC)specific for human T cell leukemia virus type-Ⅰ(HTLV-Ⅰ): a possible potential for passive immunization against HTLV-Ⅰ infection. Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2013.12.11-13, Chiba. Proceedings 42: 229, 2013.

PD13002: Ohtani M, Fujii H, Koyasu S, Kubo M, Matsuda S. mTOR complex 1 is critical for B cell development but not IgA production. Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2013.12.11-13, Chiba. Proceedings 42: 157, 2013.

PD13003: Wada N, Fujii H, Ishikura T, Koseki H, Amagai M, Koyasu S. Tolerance break by immunoglobulin class switch recombination induces the onset of pemphigus vulgaris. Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2013.12.11-13, Chiba. Proceedings 42: 152, 2013.

PD13004: Namkoong H, Ishii M, Fujii H, Koyasu S. Clarithromycin attenuates LPS-induced endotoxin shock by expanding CD11b+Gr-1+cells. Annual Meeting of The Japanese Society for

Immunology, 2013.12.11-13, Chiba. Proceedings 42: 42, 2013.

PD13005: 田中 勇悦, 田中 礼子: CXCR4 架橋による HIV-1 感染と T 細胞活性化の抑制. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013.11.20-22, 熊本. 抄録集: 43, 2013.

PD13006: 藤川 大, 山岸 誠, 中川 翔太, 黒川 直也, 副島 あい, 中野 和民, 宇都宮 與, 内丸 薫, 石田 尚臣, 田中 勇悦, 渡邉 俊樹: HTLV-1 タンパク質 Tax は Polycomb タンパク質 EZH2 との相互作用を介して宿主細胞のエピゲノムを撹乱し, 腫瘍化の進行に寄与する. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013.11.10-12, 神戸. 抄録集: 296, 2013.

PD13007: 田中 勇悦, 田中 礼子, 高橋 良明, 長谷川 温彦, 神奈木 真理, 齊藤 峰輝: HTLV-Ⅰ gp46 中和活性および ADCC 活性を有する抗体による HTLV-Ⅰ 感染の制御. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013.11.10-12, 神戸. 抄録集: 291, 2013.

PD13008: 池辺 詠美, 緒方 正男, 手塚 健太, 松本 昂, 八尋 隆明, 末岡 栄三朗, 堀 光雄, 長谷川 寛雄, 森下 和広, 田中 勇悦, 藤澤 順一, 西園 晃, 伊波 英克: Jacalin 反応性を指標とした ATL 細胞のプロファイリング. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013.11.10-12, 神戸. 抄録集: 290, 2013.

PD13009: 高橋 良明, 齊藤 峰輝, 梁 明秀, 田中 勇悦: HTLV-1 basic leucine zipper factor(HBZ)抗原に対するモノクローナル抗体の作製と HBZ 抗原検出系及び定量系確立の試み. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013.11.10-12, 神戸. 抄録集: 358, 2013.

PD13010: 宮城 拓也, 高橋 良明, 藤猪 英樹, 田中 礼子, 齊藤 峰輝, 上里 博, 田中 勇悦: HTLV-Ⅰ 感染者血清抗体の HTLV-Ⅰ 感染防御能に関する定量的解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013.11.10-12, 神戸. 抄録集: 358, 2013.

PD13011: 西連寺 剛, 國廣 真里枝, 新谷 正樹, 比嘉 照夫, 田中 礼子, 田中 勇悦: 有用微生物発酵液 EM・1 による単純ヘルペスウイルスの感染抑制効果. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013.11.10-12, 神戸. 抄録集: 332, 2013.

PD13012: 久保 嘉直, 神山 陽香, 泉田 真衣, 田中 勇悦, 安井 潔, 佐藤 裕徳, 山本 直樹, 松山 俊文, 林 日出喜: インターフェロンγ誘導因子 GILT による HIV 粒子産生抑制機構の解明. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013.11.10-12, 神戸. 抄録集: 144, 2013.

PD13013: 田中 勇悦: 白血病ウイルス(HTLV-Ⅰ)によるエイズウイルス感染防御: 細胞表面タンパク OX40 リガンドの活用. Bio Japan 2013 World Business Forum, 2013.10.9-11, 横浜. 沖縄パビリオンミニプレゼン要旨: 2013.

PD13014: 田中 勇悦, 田中 礼子: T 細胞の HTLV-Ⅰ 不死化をコントロールする宿主免疫環境. 第 66 回日本細菌学会九州支部総会 第 50 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2013.9.6-7, 長崎. プログラムおよび抄録: 33, 2013.

PD13015: 田中 勇悦, 高橋 良明, 田中 礼子: 正常末梢血単核球群の HTLV-1 感染混合培養系における NK 細胞の同期増殖: HTLV-1 がヒトと共存するためのフィードバック機構?. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2013.8.23-25, 東京. 抄録集: 28, 2013.

PD13016: 田中 勇悦: 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. HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会, 2013.2.16, 東京. 抄録集: 11, 2013.

遺伝医学講座

A. 研究課題の概要

1. 遺伝性疾患データベース(UR-DBMS; University of the Ryukyus- Database for Malformation Syndrome)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 年から公開している英語版 UR-DBMS と 2003 年から公開している英語版[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 WEB 公開している。

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ている。2013 年 7 月の Syndrome Finder 利用登録医師数は 2,100 名，平均アクセス数は 4,300/月であった。

2. 三角頭蓋を呈する症候群の原因解析

Opitz trigonocephaly C 症候群(OTCS)やその他の三角頭蓋を呈する疾患の原因解析を行っている。

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ている。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(SOLiD5500xl，HiSeq2500)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，新規遺伝子変異等を同定した。さらに，遺伝子機能解析の他，疾患モデル細胞としての幹細胞樹立を行っている。

3. Aarskog 症候群と広汎性発達障害，自閉症スペクトラムの遺伝子解析

Aarskog 症候群，注意欠陥多動性障害(AD/HD)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ャニングシステムを構築している。

Aarskog 症候群(AAS)では後述のベンチトップ型次世代シーケンサを利用した，プロモーター領域を含む *FGD1* 遺伝子全長解析により新規変異を確認した。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，AD/HD(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 AAS 患児にも *FGD1* の変異を確認した。また，*FGD 1* 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，エクソン内の多型を確認した。また，新規関連遺伝子の多型解析を行い，患児にしか検出されない新規多型検索および自閉症スペクトラムとの関連について解析を継続している。(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/多型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ャニング出来る系を *FGD1* 遺伝子，*NLGN3*，*NLGN4X*，*CD96*，*cMet*，*Reelin* 遺伝子について構築している。また，次世代シーケンサを活用した，スクリーニング系については，Long-PCR およびベンチトップ型次世代シーケンサを用いた targeted resequence による変異同定検出法，2000 人を超える集団での一塩基単位での多型検出/スクリーニング法、に加え，頭蓋骨異常をきたす 110 疾患を網羅した原因遺伝子パネルによる一括診断システムも構築した。

5. 次世代シーケンサを用いた疾患原因･病態解析

次世代シーケンサ(SOLiD5500xl，HiSeq2500，MiSeq 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(Nimblgen)，illumina が提供するエクソン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ている。これら手法により，先端異骨症の原因，Opitz trigonocephaly C 症候群の新規原因，Lenz 小眼球症等の原因遺伝子変異を同定した。2013 年は，眼瞼裂狭小と知的障害を特徴とする Ohdo 症候群、低尿酸血症等の原因解析を行った。その他，次世代シーケンサを効率よく使用するための新しいアルゴリズム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ている。

B. 研究業績

著　書

BI13001: Kaname T. Female carrier. Maloy S, Hughes K. Eds. ‘Brenner’s Encyclopedia of Genetics 2nd edn.’ Elsevier, Oxford, 30-32, 2013. (B)

BI13002: Kaname T. Inversion. Maloy S, Hughes K. Eds. ‘Brenner’s Encyclopedia of Genetics 2nd edn.’ Elsevier, Oxford, 135, 2013. (B)

原　著

OI13001: Altıncık A, Kaname T, Demir K, Böber E. A novel mutation in a mother and a son with Aarskog-Scott syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 26: 385-388, 2013. (A)

OI13002: Suzumori N, Kaname T, Muramatsu Y, Yanagi K, Kumagai K, Mizuno S, Naritomi K, Saitho S, Sugiura M. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome. J Obstetr Gyaecol Res 39: 1545-1547, 2013. (B)

OI13003: Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, Naritomi K, Tono T, Usami S-i, Suzuki M. Pathogenic substitution of IVS15+5G>A in SLC26A4 in patients of Okinawa Islands with enlarged vestibular aqueduct syndrome or Pendred syndrome. BMC Med Genet 14: 56, 2013. (A)

OI13004: Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. Am J Med Genet, 161A: 1221-1237, 2013. (A)

総　説

RI13001: Kaname T, Yanagi K, Naritomi K. A commentary on the diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome and related disorders. J Hum Genet 58: 57, 2013. (A)

RD13001: 要　匡, 柳久美子: 常染色体優性遺伝性疾患のエクソーム解析. 医学のあゆみ 245: 381-385, 2013. (C)

国際学会発表

PI13001: Kaname T, Kurosawa K, Yanagi K, Naritomi K. A novel ARSE mutation in a patient with chondrodysplasia punctata 1 and in his mother with low frequent somatic and/or germline mosaicism detected by deep sequencing using NGS. EUROPEAN Human Genetics CONFERENCE 2013, Paris, France, June 8-11, 2013.

PI13002: Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, Naritomi K, Suzuki M. Identificatbn of two novel mutations in the NOG gene in potients with Symphalangism syndrome. EUROPEAN Human Genetics CONFERENCE 2013, Paris, France, June 8-11, 2013.

PI13003: Kaname T, Yanagi K, Higa M, Song S, Naritomi K. Detection of variations and their frequencies of the CCR5 gene and its promoter region in Japanese and Okinawan population by NGS analysis using pooled DNAs. The American Society of Human Genetics, 63rd Annual Meeting, Boston, MT, USA, October 22-26, 2013.

国内学会発表

PD13001: 要 匡, 岡本伸彦, 黒澤健司, 泉川良範, 福嶋義光, 水野誠司, 成富研二: FGD1 遺伝子変異を認めるAarskog-Scott症候群の特徴. 第116回日本小児科学会学術集会 広島国際会議場, 広島市文化交流会館, 広島. 2013年4月.

PD13002: 要 匡: 硬組織先天異常の遺伝学. 第 53 回日本先天異常学会学術集会 千里ライフサイエンスセンター, 大阪. 2013 年 7 月.

PD13003: 要 匡, 柳久美子, 比嘉真紀, 知念安紹, 當間隆也, 泉川良範, 新川詔夫, 吉浦孝一郎, 成富研二: Craniosynostosis, collagenopathy 220 疾患を対象とした可変追加型遺伝子診断パネルの作製と実践. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 江陽グランドホテル, 仙台. 2013 年 11 月.

PD13004: 柳久美子, 要 匡, 比嘉真紀, 知念安紹, 泉川良範, 當間隆也, 岡本伸彦, 黒澤健司, 福嶋義光, 蒔田芳男, 水野誠司, 平木洋子, 田島敏広, 成富研二: ベンチトップ型次世代シーケンサを用いた遺伝子領域解析 -Aaarskog-Scott 症候群原因関連遺伝子解析-. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 江陽グランドホテル, 仙台. 2013 年 11 月.

PD13005: Kaname T, Yanagi K, Higa M, Ganaha A, Teruya K, Sato K, Hirano T, Naritomi K. Detection and estimation of variations and their frequencies in a targeted genomic region in a specific population by NGS analysis using pooled DNAs. 第 36 回日本分子生物学会年会 神戸ポートアイランド, 神戸. 2013 年 12 月.

腫瘍病理学講座

A. 研究課題の概要

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

これまで，数回の文科省基盤研究費と厚労省のがん研究費助成を受けてきた当講座の主たる研究の一つである。薄切標本から直接DNA, RNAを抽出できるマイクロダィセクション装置を利用して，従来より研究している以下の前がん病変に関する分子病理学的解析を継続研究していた。すなわち，beta-cateninは細胞質内でがん抑制遺伝子APCと結合し転写因子 TCF/LEF を介して細胞増殖に関連する分子CyclinD1やMYCなどにシグナルを伝え，初期発がん過程のみならず，細胞増殖機構に重要な遺伝子の一つである。私達の研究グループは大腸化学発がんモデルにおいてもヒトと同様に 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がんメカニズムとして重要であることを明らかにした(Mol Carcinogen 24: 232-237, 1999. Cancer Res 58: 1127-1129, 1998)。さらに私達は beta-catenin 遺伝子変異が発がんの早期に起きる新規病変を発見し，beta-catenin accumulated crypts (BCAC)と命名した(Cancer Res 60: 3323-3327, 2000)。私達はこれらの病変がBirdにより提唱されたconventionalな aberrant crypt foci (ACF)とは異なった細胞集団であることを明らかにし，BCACが大腸前がん病変のbiomarkerとして極めて有用であることを提唱した(Cancer Res 61: 1874-1878, 2001)。現在，alcian blue(AB)染色陰性病変とBCACとの関連を解析中であり，この病変はより簡便で信頼性の高い biomarker として期待される(Cancer Sci 95: 792-797, 2004)。さらに，私達は発がん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Volegelsteinらの提唱する大腸発がん過程が腺腫・がん連鎖仮説とは別に，de novo で発生していく仮説を呈した(Oncology Report 27: 1365-1370, 2012)。また，こうした齧歯類動物大腸発がんモデルにおける前がん病変に関しての総説を発表した(J Toxical Pathol 26: 335-341, 2013)。

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

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

私達は沖縄県とその周辺に自生する植物抽出物のがん抑制効果を検討している。現在までに私達は Terminalia catappa(モモタマナ)とPeucedanum japonicum(ボタンボウフウ)がラット大腸発がんを有意に抑制することを明らかにした(Cancer Lett 205: 133-141, 2004. Eur J Camcer Prev 14: 101-106, 2005)。これらの植物にはラット大腸前がん病変の発生を抑制する成分が含まれており，抑制効果の生物学的メカニズムとして細胞増殖の抑制と beta-catenin 蓄積の抑制が考えられた。さらに Chenopodium var. centrorubrum(アキノワスレ草)やIpomoea batatas(ベニイモ)などもヒト大腸がん細胞株の増殖を抑制し，apoptosisを誘導する作用を持つことを明らかにした(Asian Pac J Cancer Prev 6: 353-358, 2005)。現在，私達は米ぬか由来のceramide・ganglioside (Cancer Sci 96: 876-881, 2005)と緑色野菜に含まれるindole-3-carbinol(Int J Oncol 27: 1391-1399, 2005)などによる発がん抑制効果と作用機序の解析を行っている。また，インド等で利用されているニーム葉［Azadirachta indica (Neem)］による抑制効果に関して報告した(Asian Pac J Cancer Prev 7: 467-471, 2006)。さらに，琉大の中期計画実現経費の一環である「亜熱帯生物資源を活かした健康長寿と持続可能な健康バイオ資源開発に関する研究」のなかで，ベニバナボロギクによる大腸発がん抑制に関わる研究として特許申請を行い(出願番号特願2006-287692)，登録された(特許番号　第4649617号)。また，米国テキサス大学との共同研究では beta-グルクロニダーゼ阻害剤での大腸発がん抑制実験の報告を行った(Mol Med Reports 1: 741-746, 2008)。加えて，現在，当大学と友好大学である中国・延邊大学から大学院留学生が来ていたことから，その延邊大学医学部との共同研究をスタートするべく，張学武副教授とともに，中国漢方薬によるがん細胞増殖抑制を培養細胞系での研究を計画し，実行中で，一部は，2011年8月に第26回発癌病理研究会で報告した。加えて，2012年度からは，沖縄・宮古島で採取される薬草(Bidens pilosa; BP)における基礎的研究を宮古島の武蔵野免疫研究所との産学共同研究として実施し，Asian Oncology Summit 2014(Kuala Lumpur, Malaysia)にて発表を予定している。

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

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

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(研究技術職員)・大学院生等】

2011 年度から 2013 年度の予定で，琉球大学概算要求により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がんモデルないし舌がんモデル等の動物モデルでの生体系での反応を検討する。一部の成果は，日本毒性病理学会で報告した(2013 年 2 月および 2014 年 1 月)。尚，本成果の一部は大学院生(堂口裕士)の博士論文として発表した(J Toxical Pathol 27: 67-72, 2014)。

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・齊尾征直(病理部)・松崎晶子・青山肇(病理部)・大学院生等】

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

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

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

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

現在，本島内では中頭病院と浦添総合病院間で，若手支援のための遠隔診断を実施しており，2012 年度では 2013 年 6 月に新病院として開院予定されている県立宮古病院に，離島病院としては初めて設置される病理室との連携のために，遠隔病理診断装置の導入をしたが，実際の開始が，移転後整備と技師の確保ができない等の県病院側の問題のために遅れ，2014 年の 2 月に正式な迅速病理診断業務の契約がなされ，3 月に最初の一例を実施した。

また，県立宮古病院に加えて，県立八重山病院にも，上述の浦添総合病院に試験的に導入した遠隔病理診断装置を移動させ，迅速病理診断業務の契約を宮古病院と同時期に契約した。今後，離島における外科手術時の迅速病理診断が可能となり，島民の医療の質の向上に貢献できるものと期待される。

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

吉見が赴任した 2001 年からラオス国からの日本文科省国費留学生 Vienvangsay Nabandith(博士号取得)を指導し，その後，彼の帰国後，2007 年から，名古屋公衆医学研究所の支援のもと，ラオス国の首都ビェンチャン地区における健常ボランティア女性を対象に自己採取型器具を用いて子宮頸がん健診を行った(Asian Pacific J Cancer Prevention 13: 4665-4667, 2012. 日本臨床細胞学会雑誌 53: 55-59, 2014)。昨年 2012 年は，平和中島財団から「ラオス国における自己採取型細胞診器具による子宮頸がん検診」としてアジア地域重点学術研究助成金を獲得し，12 月ビェンチャン地区の 6 病院での約 1500 人の健常ボランティア女性に対する子宮頸がん健診を実施した(尚，本研究は，本学とラオス国それぞれから，疫学調査および臨床研究倫理委員会から承認を受けている)。現在，上述のように 2012 年度から大学院生として文科省国費留学生 Phothasone Mounthisone 君をラオス国から一名を受け入れたこともあり，彼の博士学位のための研究としても，実施した。結果の一部は 2013 年 5 月のパリでの国際細胞学会で報告した。尚，共同研究として中部地区医師会検診センターの臨床検査技師を受け入れ，沖縄県の子宮頸がん細胞診の技術指導を実施している。特に沖縄県では初めて，世界標準である液状化検体を利用した細胞診標本作製を実施させるために，鋭意努力している。今年度は，上記の平和中島財団から，ラオス国からの招聘研究者助成金が採択され，若手病理医を 10 月から翌年 2 月にかけて，当講座に招聘するとともに，12 月にはラオス国の北部地区であるウドンサイ県で 300 名規模での健常ボランティア女性に対する子宮頸がん健診を実施し，細胞診と HPV 測定の方法論などを含めた技術指導を実施した。現在，結果をまとめているところである。

B. 研究業績

原　著

OI13001: Sawai T, Uzuki M, Miura Y, Kamataki A, Matsumura T, Saitol K, Kurose A, Osamura YR, Yoshimi N, Kanno H, Moriya T, Ishida Y, Satoh Y, Nakao M, Ogawa E, Matsuo S, Kasai H, Kumagai K, Motoda T, Hopson N. World's first telepathology experiments employing WINDS ultra-high-speed internet satellite, nicknamed "KIZUNA". J Pathol Inform 4: Ⅰ/24, 2013. (A)

OI13002: Suzui M, Morioka T, Yoshimi N. Colon Preneoplastic Lesions in Animal Models. J Toxical Pathol 26: 335-341, 2013. (A)

OI13003: Ogawa K, Kohshi K, Ishiuchi S, Matsushita M, Yoshimi N, Murayama S. Old but new methods in radiation oncology: hyperbaric oxygen therapy. Int J Clin Oncol 18: 364-370, 2013. (A)

OD13001: 大竹 賢太郎, 齊尾 征直, 黒島 義克, 安里 良子, 吉見 直己: 液状化検体細胞診からセルブロック作製における脱脂綿利用の有用性. 日本臨床細胞学会雑誌 52: 271-272, 2013. (B)

総　説

RD13001: 森岡 孝満, 柿沼 志津子, 西村 まゆみ, 砂押 正章, 尚 奕, 鶴岡 千鶴, 今岡 達彦, 山田 裕, 吉見 直己, 島田 義也: フィトケミカルによるがんの化学予防 ―フィトケミカルの放射線誘発がんに対する予防剤としての期待―. 放射線生物研究 48: 164-180, 2013. (C)

国際学会発表

PI13001: Saio M, Viengvansay N, Kuroshima Y, Ohtake K, Kato S, Handou K, Mounthisone P, Matsuzaki A, Yoshimi N. TRIAL OF CERVICAL CANCER CYTOLOGY SCREENING USING KATO'S SELF-SCRAPING INSTRUMENTS FOR URBAN HEALTHY VOLUNTEERS IN LAOS. 18th International Congress of Cytology, Paris, 2013. 05.

PI13002: Saio M, Chibana Y, Nakaza R, Aoyama H, Kimura T, Kosuge N, Tamaki T, Kuniyoshi S, Matsuzaki A, Yoshimi N. Diagnostic scores based on the examination of cell block specimens correlate with those based on liquid based cytology specimen examinations. The 12th Korea-Japan Joint Meeting for Diagnostic Cytopathology, Busan, 2013. 09.

国内学会発表

PD13001: 堂口 裕士, 高松 玲佳, 片山 亮介, 齊尾 征直, 吉見 直己: 高圧酸素環境下におけるマウス皮膚発がんへの影響. 第29回日本毒性病理学会総会および学術集会, 筑波, 2013. 01.

PD13002: 森岡 孝満, 三好 智子, 柿沼 志津子, 上西 睦美, 西村 まゆみ, 山田 裕, 吉見 直己, 島田 義也: Mlh1欠損マウスにおける放射線およびデキストラン硫酸複合暴露誘発大腸癌の分子病理学的検討. 平成24年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ, 大津, 2013. 02.

PD13003: 石原健二, 石川真, 森近美優, 笹野なつき, 崎原正基, 安座間欣也, 知念隆之, 石原淳, 座波修, 石原昌清, 砂川宏樹, 大城直人, 西蔵盛由紀子, 赤嶺珠, 諸見里秀和, 小菅則豪, 松崎晶子, 齊尾征直, 金城福則, 山雄健次: 慢性十二指腸炎の精査で高ガストリン血症, 膵鉤部-頭部腫瘍を指摘されEUS-FNAで術前診断した膵ガストリノーマの1切除例. 第58回日本消化器画像診断研究会, 那覇, 2013. 03.

PD13004: 松村 翼, 宇月 美和, 鎌滝 章央, 三浦 康宏, 佐藤 孝, 黒瀬 顕, 菅野 祐幸, 吉見 直己, 澤井 高志: バーチャルスライド画像を用いた遠隔カンファランスシステムの有用性について. 第102回日本病理学会総会, 札幌, 2013. 06.

PD13005: 林 昭伸, 熱海 恵理子, 齊尾 征直, 町田 典子, 呉屋 真人, 吉見 直己: 腎孤在性線維性腫瘍の一例. 第102回日本病理学会総会, 札幌, 2013. 06.

PD13006: 青山 肇, 齊尾 征直, 松崎 晶子, 吉見 直己: 卵巣Krukenberg腫瘍を合併した回腸原発のAFP

産生性腺癌の一例. 第102回日本病理学会総会, 札幌, 2013. 06.

PD13007: 伊原 美枝子, 仲宗根 克, 川崎 美香, 松本 裕文, 熱海 恵理子, 松崎 晶子, 玉城 智子, 吉見 直己, 加藤 誠也, 齊尾 征直: 髄腔内に播種を認めたAtypical teratoid/rhabdoid tumorの一例. 第54回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 東京, 2013. 06.

PD13008: 沢辺 元司, 笠原 一郎, 遠藤 久子, 吉見 直己, 伊佐 わかな, 楾 清美, 遠藤 隆 ,村田 行則: ラオス東北部の細胞診普及ワークショップにおける子宮がん検診結果. 第 52 回日本臨床細胞学会(秋期大会), 大阪, 2013. 11.

PD13009: 赤嶺 奈月, 吉見 直己, 齊尾 征直, 松崎 晶子, 宮城 恵巳, 上地 英郎: 膵solid-pseudopapilary neoplasmの一症例. 第52回日本臨床細胞学会(秋期大会), 大阪, 2013. 11.

PD13010: 齊尾 征直, 青山 肇, 知花 祐子, 仲座 良治, 玉城 智子, 國吉 真平, 小菅 則豪, 木村 太一, 松崎 晶子, 吉見 直己: 子宮体癌の術中洗浄腹水を契機に診断された卵巣内頚部様粘膜性境界悪性腫瘍の一例. 第52回日本臨床細胞学会(秋期大会), 大阪, 2013. 11.

細胞病理学講座

循環器・腎臓・神経内科学講座

A. 研究課題の概要

1. 臨床研究および臨床試験

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

1)高血圧・腎臓部門

① 治療抵抗性高血圧の疫学研究(崎間 敦)

② 生活習慣病及び心血管患者における減塩の意義とその実態・減塩システムの構築(大屋，崎間，古波蔵，山里(正)，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デンスタンダードは管理栄養士による食塩摂取量の評定あるいは24時間蓄尿による定量であるが，簡便性に乏しく，これらを日常臨床の現場でルーチン化することは容易いことではない。我々は，スポット尿による推定食塩摂取量の意義を明らかにし，実臨床に即した減塩システムの構築に取り組んでいる。琉球大学医学部附属病院での調査に加え，関連施設での調査を進めている。

③ アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)と利尿薬併用の効果・副作用に関する研究・ARB高用量・低用量利尿薬併用療法の血圧，尿酸ならびに腎臓に及ぼす影響(大屋，崎間，山里，新里，仲本，石田，古波蔵ほか)：

特に降圧や副作用の短期観察結果を，国内外の学会で報告した。さらに，ARB と利尿薬併用療法から ARB/利尿薬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，服薬アドリアランスが改善すること，治療に対する満足度の改善した群では降圧が大きいことを明らかにした。

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，大動脈脈波速度や頚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。

⑦ 末梢動脈疾患に関する研究(石田，名嘉地，當間ほか)：

人間ドック受診者を対象にして，沖縄県における末梢動脈疾患の頻度を明らかにし，国内外の学会で報告した。足関節上腕血圧比(ABI)の年齢変化を明らかにし，若年女性では血管狭窄がなくても ABI が低値を示すことを論文報告し

た。本研究は第22回欧州高血圧学会でBest posters awardを受賞した。さらに，ABI の 5 年間の経年変化を調べ，若年者の ABI 境界低値群は血管狭窄によるものではない可能性が高いことを国内外の学会で発表した。現在論文作成中である。本研究は沖縄県総合保健協会との共同研究である。

⑧ ABI と動脈スティフネスに関する研究(石田，當間，名嘉地，金城よしの，大屋ほか)：

動脈壁硬化(スティフネス)は加齢が最大の危険因子で，高血圧や高血圧性臓器障害(脳，心，腎)に密接に関与している。上腕血圧，足関節血圧，中心血圧を同一対象者で測定し，その加齢変化を調べた(石田，東上里，大屋ほか)。足関節血圧の加齢変化が，上腕や中心血圧の加齢変化よりも急峻であることを明らかにし，国内外の学会で発表した。本研究は，The Pulse of Asia で，Best poster presentation award を受賞した。本研究は衛生学･公衆衛生学教室(等々力准教授)との共同研究である。ABI が若年者では動脈スティフネスのパラメーターと正相関し，ABI 正常高値では蛋白尿の頻度が多いことを国内外の学会で発表した。さらに，ABI 正常高値は脳血管障害(微小脳出血)と関連することも明らかにし国内･国際学会で発表した。現在，論文準備中である。動脈スティフネスと左室肥大との関連に関する研究も開始し，ABI 正常高値が左室肥大と関連することを国際学会で発表した。

⑨ 食事(塩分摂取，カリウム摂取)と動脈スティフネスに関する調査(石田，大屋ほか)：

食事(塩分･カリウム摂取)は血圧上昇と強い関連があり，塩分摂取量の極端に少ない地域(パプアニューギニアなど)では加齢に伴う血圧上昇がない。そのような塩なし文化地域の動脈スティフネスに関する情報はないため京都大学東南アジア研究所および高知大学と共同で現地調査を行った。

⑩ 新たな動脈スティフネス指標の臨床評価研究(石田，當間，相澤，大屋，岩淵，伊敷，大城，池宮城，浅田，財間，山里，槙田，潮平，ほか)：

新たな血管機能の指標である AVI(arterial velocity pulse index)と API(arterial pressure volume index)の中心血圧および四肢血圧との関連を調べる臨床研究を，心臓カテーテル検査受診者と透析患者を対象として開始した。

⑪ 高齢者高血圧の実態に関する臨床研究(崎間 敦)

⑫ 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摘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 腎症患者への扁摘パルス+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)を行ない来春には観察期間を終える予定である。サブ解析として尿中アンジオテンシノゲンを測定し治療効果との関連を比較する予定である(尿中アンジオテンシノゲンの部分に関しては香川大学薬理学 小堀准教授との共同研究である)。

⑬ 尿酸と腎内小細動脈硬化に関する臨床研究(古波蔵，長浜，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発表した。さらに，細動脈症における高尿酸血症と喫煙との交互作用が存在することを国際学会で発表し，現在，論文投稿中である。

⑭ 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)：

豊見城中央病院の関節リウマチの患者のコホートを作成し，慢性腎臓病合併の実態に関する横断研究と慢性腎臓病発症，進展，心血管合併症発症，それぞれの発症率と関連する因子を検討し学会発表した。現在，論文投稿中である。本研究は豊見城中央病院との共同研究である。

⑮ Advanced stage の SHRSP における抗酸化治療の腎への影響(洲鎌郁子，古波蔵，山里)：

SHRSP で臓器障害が進行した段階から抗酸化薬を投与するとむしろ蛋白尿が増加し腎障害を悪化させることを見出し論文発表した。

⑯ 非ネフローゼ性 CKD における高血圧性腎障害の感受性と細動脈硝子化病変(古波蔵，座間味)：

細動脈硝子化病変合併例では血圧依存性に蛋白尿が増加することを学会発表し日本腎臓学会会長賞を受賞した。現在，論文準備中である。

⑰ IgA 腎症患者で細動脈硝子化病変合併の有無と臨床像の違い(金城 孝典，古波蔵)：

細動脈病変合併例では糸球体高血圧の病態への関与が想定されることを学会で報告した。

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が腎機能低下と共にパラレルに進行すること，また両者が互いに関連しておりhs-CRPが腎内小動脈病変に関連していることを明らかにし論文報告した。

⑲ 大動脈スティフネスと腎内小細動脈病変との関連(宮城，古波蔵)：

腎生検が施行されたCKD患者においてPWVと腎内小細動脈硬化との間に正の相関があることを見出し，現在，論文準備中である。

2)循環器･心臓リハビリテーション部門

重症心不全治療，虚血性心疾患，末梢動脈疾患における臨床研究をすすめている。なかでも血管内皮機能や酸化ストレスや血液レオロジー，心血管リハビリをキーワードに研究を展開している。全国レベルで行われている大規模臨床試験にも積極的に参加し，レジストリー型臨床研究基盤を3人のCRCの協力を得て構築中である。

① 心筋症に関する研究(浅田，槙田，山里，相澤，池宮城，大城，伊敷，安)：

肥大型および拡張型心筋症症例を登録し，疫学的解析および遺伝子解析を含め病態解明をめざす。

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(伊敷，池宮城，大城，安)：

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。

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(山里，相澤，池宮城，大城，伊敷，安)：

病態解析や臨床診断，治療法の検討。

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(南部，新里，山里，大城，伊敷，安)

⑤ 血管内皮機能関連の臨床研究；FMD-J：FMD多施設共同観察研究：

(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。

(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。現在症例登録中である。(相澤，池宮城，伊敷，安)

(エ) 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)

⑥ 虚血性心疾患に関する研究：

(ア) 冠動脈疾患患者に対する積極的脂質低下療法または通常脂質低下療法。

(イ) 重症大動脈弁狭窄症患者の予後に関する前向き研究。

⑦ 心不全関連の臨床研究：

(ア) 慢性心不全におけるASV(automated supportive ventilation)治療の心機能及び循環動態への影響及び予後改善効果の検討。(相澤，安)

(イ) 慢性心不全患者のβ遮断薬導入時認容性におけるASVの役割に関する研究

(ウ) 重症心不全患者におけるIA(Immunoglobulin absorption)の導入と予後への影響。(伊敷)

⑧ 虚血性心疾患患者及び末梢動脈患者の運動習慣。食生活と地域特異性の研究

⑨ 心房細動患者の脳卒中及び全身性塞栓症にリバロキサバン[1]の有効性及び安全性評価

⑩ 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

⑪ 動脈硬化関連の研究

3)神経

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出し，その関連性を分類化し論文としてまとめ，報告した。また，比較的新しい超音波検査技法としてmicro convex probeを用いた経口腔頸部血管超音波検査法について報告した。

② 脳卒中地域連携および発症登録事業(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た。伊佐および渡嘉敷が脳卒中地域連携委員会のメンバーとしてITを活用したシステム作りに参画した。また，2011年7月か

ら2012年6月までに登録された脳卒中急性期のデータについて分析し，県医学会総会で報告した。

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MRIでのvolumetry法(VSRAD)や脳血流シンチグラム(ECD-SPECT)を施行し，評価を進めている。

④ 認知症地域連携(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，カンファランスの講師として講習会をはじめとした教育･啓蒙活動を推進している。

⑤ 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，上下肢痙縮に対する保険適用が拡大された。ボツリヌス治療の対象となる痙縮の原因疾患は脳卒中後遺症が多いが，神経変性疾患でも痙縮に対するボツリヌス治療が有効となる場合が有り，今後もボツリヌス治療を継続して行い臨床的評価を進めていく。

2. 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，大動脈脈波速度や頚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，宮古地区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た。当科で以前に調査(1989-91年)した脳卒中発症率と発症率に有意な変化はなかった。脳卒中発症時における血圧は低下傾向にあったが，地域における肥満が増加しており，脳卒中発症率が低下していない要因である可能性を見出し，論文で報告した。

3)慢性心不全に関する疫学共同研究(伊敷，長濱，武村，大城，東上里):

慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究(JCARE-CARD)を日本循環器学会とタイアップして患者の登録を行い，重症度，治療法，予後調査を行っている。

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の共同研究として，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)(渡嘉敷，伊佐，東上里，大屋ほか):

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。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いる。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，中村，石田，崎間，大屋ほか):

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。骨髄由来細胞の脳室内移植は高血圧ラットの血圧や心拍数へ明らかな影響を及ぼさなかったが，骨髄由来細胞は内皮細胞に比べ ACE2 や Mn-SOD を多く発現しており，また，長期にわたり脳内に生着していたことから，生着局所の脳内レニン-アンジオテンシン系を調節しうる可能性が考えられ，学会報告した。また，同研究を発展させ，中枢性機序を有する高血圧モデルで検討を進めている。AngⅡ持続投与高血圧ラットを作成し，骨髄由来細胞の脳室内自家移植は AngⅡ持続投与による交感神経活動の亢進をおさえ血圧上昇を抑制することを見出し，学会発表を行った。DOCA 食塩高血圧ラットにおいても骨髄由来細胞の脳室内自家移植が交感神経活動の亢進を抑えることを学会で発表した。

2)肺高血圧モデル動物における細胞治療(山里，石田ほか)：
琉球大学第一内科との共同研究である。モノクロタリン誘導肺高血圧ラットへの自家骨髄由来細胞の経気道移植は血管壁肥厚と炎症細胞浸潤を抑制し肺高血圧の悪化を抑制することを見出し，学会発表を行った。

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，これをアフェレーシスにより採取し，虚血部位に筋注している。いずれの患者においても自覚，他覚症状，検査所見の改善を認めた。この結果は論文報告した。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。平成 22 年に先進医療実施機関として認定され，重症虚血肢に対して本治療を継続して行っている。

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 例を越える症例に対して，同遺伝子診断を行なった。現在，高度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に対する Calciphylaxis 治療の臨床評価(石田，井関)：
長期透析患者のまれな合併症として Calciphylaxis という病態が知られている。副甲状腺ホルモンの過剰によって惹起されることが多いが，副甲状腺摘除患者にも見られ，治療抵抗性である。2004 年度に従来，シアン中毒などに使用される thiosulfate Na の静注療法が有効であったという報告がなされ注目されている。腎移植が少ないわが国では長期透析療法を余儀なくされ，今後さらに増加すると予想される。新しい治療法として注目される，第一例を渡嘉敷が Clin Nephrol 誌に報告した。

B. 研究業績

著　書

BD13001:　渡嘉敷 崇: 沖縄認証ネットワーク研究会と地域連携. 認知症予防専門士テキストブック，日本認知症予防学会(監修)，261-269，徳間書店，東京，2013.　(C)

BD13002:　渡嘉敷 崇: リバスチグミンを使用する際のコツについて教えてください. 治療 特別編集 認知症でお困りですか？，川端信也(編)，84-88，南山堂，東京，2013.　(C)

原　著

OI13001:　Isa K, Sakima A, Sakima H, Nakachi K, Kinjyo K, Ohya Y. Association between the intima-media thickness of the brachiocephalic trunk and white matter hyperintensity in brain MRI. Hypertens Res 36: 980-984, 2013.　(A)

OI13002:　Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, Kinjyo T, Maehara Y, Nagahama K, Sakima A, Iseki K, Ohya Y. An association between uric acid levels and renal arteriolopathy. Hypertens Res 36: 43-49, 2013.　(A)

OI13003: Iseki K, Arima H, Kohagura K, Komiya I, Ueda S, Tokuyama K, Shiohira Y, Uehara H, Toma S, on behalf of the Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS(OCTOPUS) Group. Effects of angiotensin receptor blockade(ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 28: 1579-1589, 2013. (A)

OI13004: Iseki K, Iseki C, Kurahashi I, Watanabe T. Effect of glomerular filtration rate and proteinuria on medical cost among screened subjects. Clin Exp Nephrol 17: 372-378, 2013. (A)

OI13005: Iseki K, Iseki C, Kinjo K. Changes in serum uric acid have reciprocal effect on eGFR change: a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan. Hypertens Res 36: 650-654, 2013. (A)

OI13006: Katsumata Y, Todoriki H, Higashiuesato Y, Yasura S, Ohya Y, Willcox DC, Dodge HH. Very old adults with better memory function have higher low-density lipoprotein cholesterol levels and lower triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratios: KOCOA project. J Alzheimers Dis 34: 273-279, 2013. (A)

OI13007: Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Sakanashi M, Uchida T, Kina-Tanada M, Kubota H, Arakaki K, Tanimoto A, Yanagihara N, Sakanashi M, Ohya Y, Masuzaki H, Ishiuchi S, Sugahara K, Tsutsui M. Long-Term Treatment With San'o-Shashin-To, a Kampo Medicine, Markedly Ameliorates Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury in Ovariectomized Rats via the Redox-Dependent Mechanism. Circ J 77: 1827-1837, 2013. (A)

症例報告

CI13001: Isa K, Sakima H, Kosuge N, Kokuba K, Goya Y, Nakachi K, Ishihara S, Tokashiki T, Ohya Y, Saio M. Dolichoectatic vertebrobasilar dissecting aneurysm originating from atherosclerosis: An autopsy case. Intern Med 52: 1821-1823, 2013. (A)

CD13001: 前原優一, 古波蔵健太郎, 金城興次郎, 田中寿幸, 中村卓人, 金城孝典, 幸地政子, 富山のぞみ, 石田明夫, 山里正演, 大屋祐輔, 井関邦敏: カテーテル留置後の好酸球性腹膜炎にオロパタジン塩酸塩(アレロック)が著効した糖尿病合併腹膜透析患者の一症例. 透析会誌 46: 943-947, 2013. (B)

総　説

RI13001: Inoue T, Iseki K, Ohya Y. Heart rate as a possible therapeutic guide for the prevention of cardiovascular disease. Hypertens Res 36: 838-844, 2013. (A)

RI13002: Inoue T. Heart rate as a therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. Angiology-open access doi: 10.4172/2329-9495.1000104 2013. (A)

RD13001: 崎間 敦: 治療抵抗性高血圧―原因と対策のキーポイント 治療薬解説 治療抵抗性高血圧に対する降圧薬併用療. 月刊カレントテラピー 31(2) : 92-97, 2013. (C)

RD13002: 崎間 敦: パターン食:DASH 食について. 月刊カレントテラピー 31(10): 77, 2013. (C)

RD13003: 長浜一史: 治療抵抗性高血圧の要因と対策. 血圧 20(10): 998-1001, 2013. (C)

RD13004: 長浜一史, 大屋祐輔: 治療抵抗性高血圧に対する薬物療法. Heart View 17(8): 110-113, メジカルビュー社, 東京, 2013. (C)

RD13005: 井上 卓, 大屋祐輔: β遮断薬はなぜ高血圧治療の第一選択薬ではないのか. 月刊循環器 3(8): 66-74, 2013. (C)

RD13006: 古波蔵健太郎: 慢性腎臓病における無症候性高尿酸血症の治療意義～腎内細動脈症の重要性～. 血圧 20(1): 56-58, 2013. (C)

RD13007: 渡嘉敷 崇: 認知症における薬剤の特徴とその使い分け. 那覇市医師会報 41(1): 26-29, (C)

2013.

RD13008: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 大屋祐輔: 脂質代謝異常と脳血管障害. 別冊日本臨牀 神経症候群Ⅰ: 500-503, 2013. (C)

RD13009: 井関邦敏, 古波蔵健太郎: 尿酸の腎臓への影響(特集　痛風と高尿酸結晶の最新治療)成人病と生活習慣病. 日本成人病(生活習慣病)学会準機関紙 43: 976-979, 2013. (C)

RD13010: 長浜一史, 大屋祐輔: 治療抵抗性高血圧の治療の実際. Medical Practice 30(3): 493-498, 2013. (C)

国際学会発表

PI13001: Yamazato M, Nakamura T, Ishida A, Yamazato Y, Ohya Y. Intracerebroventricular Administration of Autologous Bone Marrow-derived Cells Attenuates Sympathetic Hyperactivity in Deoxycorticosterone Acetate-salt Hypertensive Rats. AHA High Blood Pressure Research 2013 Scientific Sessions, New Orleans LA. 2013

PI13002: Toma Y, Ishida A, Miyagi M, Ohya Y: Change in ankle-brachial index over time in the participants of health evaluation. American College of Cardiology Annual Scientific Session, San Francisco CA. 2013.

PI13003: Ishida A, Miyagi M, Kinjo K, Iseki K, Ohya Y. A HIGH-NORMAL ANKLE-BRACHIAL INDEX IS ASSOCIATED WITH PROTEINURIA IN THE GENERAL POPULATION: THE OKINAWA PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE STUDY(OPADS). 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, Italy. 2013.

PI13004: Isa K, Sugama C, Okumura K, Iseki K, Kinjyo K, Ohya Y. Trends in the Incidence of Stroke and Cardiovascular Risk Factors on the Isolated Island of Okinawa-The Miyakojima Study-. Asia Pacific Stroke Conference, Hong Kong. 2013.

PI13005: Isa K, Sakima A, Sakima S, Nakachi K, Kinjyo K, Ohya Y. Association between Intima - Media Thickness of Brachiocephalic Trunk and White Matter Hyperintensity in brain MRI. Asia Pacific Stroke Conference, Hong Kong. 2013.

PI13006: Inoue T, Arasaki O, Kawamitsu K, Kajiwara K, Shinzato Y, Ishikawa N, Yamamoto A, Sunagawa O, Katsumata Y, Ueda S. Impact of beta-blockers and resting HR in diabetic patients with stable coronary artery disease. European Society of Cardiology, Amsterdam, Holand. 2013.

PI13007: Inoue T, Iseki K, Iseki C, Kinjo K. Impact of resting HR on developing left ventricular hypertriphy in a healthy screened cohort: Findings from OGHMA study. European Society of Cardiology, Amsterdam, Holand. 2013.

PI13008: Sakima H, Isa K, Kokuba K, Kinjyo Y, Namihira Y, Shiroma K, Tokashiki T Ohya Y. Brain diffusion-weighted image findings in the brain embolism of advanced cancer patients. Asia Pacific Stroke Conference, Hong Kong. 2013.

PI13009: Kinjo Y, Isa K, Sakima H, Kokuba K, Tokashiki T, Ohya Y. Brachial Ankle Pulse Wave Velosity Is Associated with Cerebral Microbleeds in Acute Stroke Patients. Asia Pacific Stroke Conference, Hong Kong. 2013.

PI13010: Kochi M, Kohagura K, Cho Tang, Yonaha T, Shiohira Y, Ohya Y, Iseki K. Chronic Kidney Disease, Inflammation and Risk of Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis. American society of nephrology Renal Week, Atlanta, GA. 2013.

PI13011: Kohagura K, Yamazato M, Sakima A, Iseki K, Ohya Y. Effects of hyperuricemia and smoking on renal arteriolopathy in chronic kidney disease patients. American society of nephrology Renal Week, Atlanta, GA. 2013.

PI13012: Kokuba K, Yasaka M, Wakugawa Y, Tabata E, Sambongi Y, Maeda K, Sakima H, Isa K, Ohya Y, Okada Y. Clinical characteristics differences between patients with ischemic stroke associated with vertebral artery dissections and those who have verterbral artery dissection without any types of stroke. Asia Pacific Stroke Conference, Hong Kong. 2013.

国内学会発表

PD13001: 仲田清剛, 崎間 敦, 小田口尚幸, 大屋祐輔: 中程度の慢性腎臓病あるいは糖尿病を合併した高血圧患者におけるテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤の降圧効果、腎機能および糖代謝への影響に関する検討. 日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム, 千代田区, 2013.

PD13002: 崎間 敦, 仲田清剛, 小田口尚幸, 大屋祐輔: 高齢者高血圧におけるテルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤の降圧効果と腎機能および血清ナトリウム値への影響に関する検討. 日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム, 千代田区, 2013.

PD13003: 崎間 敦, 金城幸善, 大屋祐輔: 肥満および飲酒習慣が若年者高血圧へおよぼす影響: 職域健診受診者における断面研究. 第36回日本高血圧学会総会, 大阪市, 2013.

PD13004: 崎間 敦, 等々力英美, 白井こころ, 高倉 実, 金城 昇, 小浜敬子, 安仁屋文香, 武村克哉, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 沖縄の健康長寿復活に向けた健康行動実践モデル実証事業 ゆい健康プロジェクトー研究・調査デザインー. 第45回沖縄県公衆衛生学会, 那覇市, 2013.

PD13005: 安仁屋文香, 小浜敬子, 崎間 敦, 高倉 実, 白井こころ, 金城 昇, 等々力英美, 武村克哉, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 特定健診からみた沖縄県の健康課題. 第 45 回沖縄県公衆衛生学会, 那覇市, 2013.

PD13006: 小浜敬子, 安仁屋文香, 高倉 実, 崎間 敦, 白井こころ, 金城 昇, 等々力英美, 武村克哉, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 沖縄県民における肥満・生活習慣病の経年推移ー平成20年および平成22年の特定健診結果からー. 第45回沖縄県公衆衛生学会, 那覇市, 2013.

PD13007: 白井こころ, 小浜敬子, 安仁屋文香, 大屋祐輔, 等々力英美, 金城 昇, 高倉 実, 崎間 敦, 奥村耕一郎, 武村克哉: 沖縄県の高齢者にみる社会経済的背景と保健行動・生活習慣との関係:JAGES STUDY OKINAWA. 第45回沖縄県公衆衛生学会, 那覇市, 2013.

PD13008: 長濱一史: Hyperuricemia and the Risk for Diabetes Mellitus in a Japanese Community: A 4-Year Follow-up Study in a Large Population-Based Cohort. 第 77 回日本循環器学会学術集会, 横浜市, 2013.

PD13009: 宮城あゆみ, 長浜一史, 井上 卓, 金城幸善, 大屋祐輔: 人間ドック受診者における高血圧と血清尿酸値および脂肪肝との関連:沖縄県の人間ドック受診者における断面的検討. 第2回臨床高血圧フォーラム, 千代田区, 2013.

PD13010: 宮城あゆみ, 長浜一史, 井上 卓, 金城幸善, 大屋祐輔: 男女の年齢と高尿酸血症および高血圧発症との関連:沖縄県の住民健診受診者における縦断的検討. 第36回日本高血圧学会総会, 大阪市, 2013.

PD13011: 古波蔵健太郎, 金城興次郎, 山里正演, 井関邦敏, 大屋祐輔: 非ネフローゼ性慢性腎臓病患者における血清補体 C3 高値を伴った高トリグリセライド血症と蛋白尿との関連. 第56回日本腎臓学会学術総会, 千代田区, 2013.

PD13012: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 伊敷哲也, 石田明夫, 崎間 敦, 大屋祐輔: 慢性腎臓病(CKD)患者における高尿酸血症と血管内皮機能との関連. 第 56 回日本腎臓学会学術総会, 千代田区, 2013.

PD13013: 幸地政子, 古波蔵健太郎, 与那覇朝樹, 張同輝, 潮平芳樹, 井関邦敏, 大屋祐輔: 関節リウマチ患者の心血管疾患発症における慢性腎臓病の影響. 第56回日本腎臓学会学術総会, 千代田区, 2013.

PD13014: 古波蔵健太郎，宮城剛志，山里正演，米須 功，宮城信雄，井関邦敏，大屋祐輔：血液透析患者における低アルブミン血症合併別にみた血清リンと心血管死亡リスク．第58回日本透析医学会総会，福岡市，2013.

PD13015: 金城興次郎，前原優一，古波蔵健太郎，山里正演，野原千春，渡嘉敷かおり，井関邦敏，大屋祐輔：LDLアフェレーシス著効した巣状糸球体硬化症の一例．第58回日本透析医学会総会，福岡市，2013.

PD13016: 富山のぞみ，宮里恵美，金城孝典，野原 健，古波蔵健太郎，大屋祐輔， 井関邦敏：Streptococcus oralis/salivarius による腹膜炎を合併した腹膜透析患者の一例．第58回日本透析医学会総会，福岡市，2013.

PD13017: 古波蔵健太郎：腎内細動脈症からみた無症候性高尿酸血症の重要性～CKD 進展因子としての可能性～．第56回日本腎臓学会学術総会，千代田区，2013.

PD13018: 石田明夫，宮城めぐみ，金城幸善，大屋祐輔：足関節･上腕収縮期血圧比(ankle brachial index; ABI)の年齢差と性差-OPAD(Okinawa Peripheral Arterial Disease)研究-，第157回琉球医学会例会，西原町，2013.

PD13019: Ishida A, Miyagi M, Kinjo K, Ohya Y. A new interpretation of ankle-brachial index: An observational and cross-sectional study, The Okinawa peripheral arterial disease study(OPADS). 第77回日本循環器学会学術集会，横浜市，2013.

PD13020: Toma Y, Ishida A, Miyagi M, Ohya Y. Changes in ankle-brachial index over time in the participants of health evaluation, 第77回日本循環器学会学術集会，横浜市，2013.

PD13021: 當間裕一郎，石田明夫，宮城めぐみ，金城幸善，大屋祐輔：足関節上腕血圧比 (ABI) の経年変化：The Okinawa Peripheral Arterial Disease Study(OPADS). 第13回臨床血圧脈波研究会(高得点演題賞受賞)，大阪市，2013.

PD13022: 石田明夫，宮城めぐみ，金城幸善，大屋祐輔：足関節上腕血圧比(ABI)は動脈スティフネスや蛋白尿と関連する．第9回西日本血管･機能研究会，福岡市，2013.

PD13023: 伊佐勝憲，豊見山直樹，我謝道弘，仲地 聡，饒波正博，比嘉 靖，喜納美津男，髙良英一，大屋祐輔，安里哲好：急性期病院での日常生活機能評価と在院日数との関連 おきなわ脳卒中地域連携委員会 パスシート分析より．第38回日本脳卒中学会総会，港区，2013.

PD13024: 伊佐勝憲，小田部守生，金城幸善，大屋祐輔：頸動脈硬化経年変化は BMI の経年変化に関連する．第38回日本脳卒中学会総会，港区，2013.

PD13025: 相澤直輝，新里朋子，伊敷哲也，大屋祐輔：心不全における周期性呼吸の重要性．第4回沖縄県心臓血管リハビリテーション研究会，南風原町，2013.

PD13026: 相澤直輝，井関邦敏，大屋祐輔：心不全を合併した透析患者に対する Adaptive-Servo Ventilation の有効性．第3回血液浄化心不全治療研究会，岡山市，2013.

PD13027: 相澤直輝，新里朋子，天久達二，呉屋太造，南部路治，宮城あゆみ，浅田宏史，當間裕一郎，大城克彦，伊敷哲也，大屋祐輔：運動療法･ASV･CRT による集学的治療にて周期性呼吸(中枢性無呼吸･運動時周期性呼吸)の改善を認めた重症心不全の一例．第7回九州心臓リハビリテーション研究会，福岡市，2013.

PD13028: 相澤直輝，井関邦敏，大屋祐輔：心不全を合併した透析患者における ASV 有効症例の検討．心不全ASVリサーチ･フォーラム第1回学術集会，大阪市，2013.

PD13029: 池宮城秀一，崎間 敦，安 隆則，小林真由美，岩淵成志：n-3系多価不飽和脂肪酸の血液レオロジー及び脂質に対する影響．第20回日本ヘモレオロジー学会総会，日光市，2013.

PD13030: Inoue T, Nagahama K, Ohya Y. Heart rate predicts developing proteinuria in subjects with pre-diabetes and diabetes mellitus. 第77回日本循環器学会学術集会，横浜市，2013.

PD13031: Arasaki O, Inoue T, Kajiwara K, Kawamitsu K, Shinzato Y, Ishikawa N, Yamamoto A, Sunagawa O, Katsumata Y, Ohya Y, Ueda S. Prognostic significance of statin use for coronary artery disease patients who achieved the guideline recommended LDL-C level. 第 77 回日本循環器学会学術集会，横浜市，2013.

PD13032: 井上 卓，比嘉晶子，木村倫子，神谷敦子，勝亦百合子，永吉奈央子，徳山清之：上腕動脈における局所血行動態とリモデリングに関する検討．第 61 回日本心臓病学会，熊本市，2013.

PD13033: 井上 卓，長浜一史，大屋祐輔：人間ドック受診者における安静時心拍数と左心室肥大進展に関する検討-OGHMA 研究より-．第 61 回日本心臓病学会，熊本市，2013.

PD13034: 井上 卓，井関邦敏，井関千穂，勝亦百合子，長浜一史，大屋祐輔：高血圧患者における心拍数と ECG-LVH 新規発症の関連-OGHMA 研究より-．第 36 回日本高血圧学会，大阪市，2013.

PD13035: 相澤直輝，當間裕一郎，池宮城秀一，大城克彦，新里朋子，大屋祐輔：Adaptive Servo-ventilation Improves Hemodynamics in Heart Failure Patients with High Left Ventricular End-diastolic Wall Stress．第 17 回日本心不全学会，大宮市，2013.

PD13036: 天久達二，相澤直輝，當間裕一郎，池宮城秀一，大城克彦，新里朋子，大屋祐輔：多職種包括的心不全カンファレンス 改善に向けての取り組み～コーディネーターとしての看護師の役割～．第 17 回日本心不全学会，大宮市，2013.

PD13037: 南部路治，呉屋太造，天久達二，新里朋子，相澤直輝，崎間 敦，大屋祐輔：沖縄県在住の PAD・IHD 患者には身体活動量の向上と食事療法の啓発とその実践が必要である．第 7 回九州心臓リハビリテーション研究会，福岡市，2013.

PD13038: 南部路治，呉屋太造，天久達二，新里朋子，相澤直輝，伊敷哲也，崎間 敦，大屋祐輔，岸本幸明，金谷文則：沖縄県在住の末梢動脈性疾患･虚血性心疾患患者には身体活動量の向上と食事療法の啓発とその実践が必要である～年代別特性を踏まえて～第二報．沖縄県理学療法学術大会，金武町，2013.

PD13039: 呉屋太造，南部路治，天久達二，新里朋子，相澤直輝，浅田宏史，大屋祐輔，岸本幸明，金谷文則：当院における補助人工心臓装着患者のリハビリテーション～体外設置型と植え込み型の特徴～．第 15 回沖縄県理学療法学術大会，金武町，2013.

PD13040: 西平淳子，渡嘉敷崇，東上里康二，飯田 行，千葉至 ，与儀 彰，大屋祐輔：高度海馬萎縮を認めない高齢者における MMSE と MOCA-J の認知機能低下検出力の比較検討．第 54 回日本神経学会総会，千代田区，2013.

PD13041: 崎間洋邦，伊佐勝憲，仲地 耕，波平幸裕，石原 聡，渡嘉敷崇，大屋祐輔：Crowned dens syndrome を合併した脳梗塞の 1 例．第 201 回日本神経学会九州地方会，福岡市，2013.

PD13042: 崎間洋邦，伊佐勝憲，金城よしの，國場和仁，渡嘉敷 崇，大屋祐輔：脳底動脈瘤に基づく動脈原性脳塞栓症と考えられた脳梗塞の 1 例．第 202 回日本神経学会九州地方会，佐賀市，2013.

PD13043: 城間加奈子，崎間洋邦，石原 聡，波平幸裕，伊佐勝憲，渡嘉敷 崇，大屋祐輔：ステロイドが著効した首下がりの一例．第 203 回日本神経学会九州地方会，鹿児島市，2013.

PD13044: 崎間洋邦，國場和仁，金城よしの，波平幸裕，城間加奈子，渡嘉敷 崇，仲地佐和子，大屋祐輔：抗血栓療法下に脳梗塞を発症した，本態性血小板増多症の 2 例．第 204 回日本神経学会九州地方会，久留米市，2013.

その他の刊行物

MD13001: 伊佐勝憲，大屋祐輔：高血圧緊急症．日本医師会雑誌 142(1)：324-327，2013.

育成医学講座

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25年度に重症呼吸障害1名にECMO導入例があり，平成12年以来，通算24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，先天性横隔膜ヘルニアの他，重症感染症や新生児仮死，未熟児への導入が増えて呼吸状態の改善した症例を認めている。

2. 新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の有効性と安全性についての研究(吉田朝秀，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である。従来の循環呼吸管理では脳の低酸素虚血後の再灌流によって生じる二次的脳神経障害は回避されない。

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

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

脂肪組織由来内分泌因子であるアディポネクチン(Ad)は糖代謝，脂質代謝へ関与し動脈壁の恒常性の維持という生理作用をもつ。早産児は多量体 Ad の分画のうち，HMW-Ad が低い状態で出生しそれが修正満期まで継続し，修正満期に達した早産群の PWV は正常群より高値であることを報告した。また，出生体重へ早期に復帰した児の修正満期における HMW-Ad が比較的高値である事を報告した。近年早産児の栄養法として，胎児期体重増加を目指した積極的栄養法(早期経腸栄養+充分な経静脈栄養)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. 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，インダシン等の治療効果の判定に対する有用性を検討する。

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

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/μl 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。

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

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

線維化抑制作用をもつ。本研究では，難治性慢性 GVHD 症例に対してイマチニブを投与し，その安全性および有効性を検討する。

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

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

8. 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。

9. プロピオン酸血症における血糖の動向(大城あずさ，仲村貞郎，玉城邦人，知念安紹)

プロピオン酸血症とは有機酸代謝異常症の一つであり，感染や過剰な蛋白質摂取などにより代謝性アシドーシス発作を起こし，重篤な障害を残したり死に至る場合もある。重篤なアシドーシス発作のある場合に低血糖および高血糖となることが知られている。高血糖の場合，予後が悪く，血液透析などが必要とされる。その病態および治療方法について検討している。

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

ムコ多糖症における造血幹細胞移植の効果は限定的である。知能障害のないムコ多糖症ⅣA 型において造血幹細胞移植がある程度効果あることを我々にて報告した。近年より開始予定の酵素補充療法においても効果について検討を行う。ムコ多糖症Ⅲ型における造血幹細胞移植の効果について自然経過の患者との比較検討も行う。

B. 研究業績

著　書

BD13001: 知念安紹: 無βリポタンパク血症，家族性低βリポ蛋白血症，先天代謝異常ハンドブック，中山書店，384-385，2013. (C)

原　著

OI13001: Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S, Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Rabbit antithymocyteglobulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquiredaplastic anemia. Blood 31: 862-3, 2013. (A)

国際学会発表

PI13001: Chinen Y, Higa T, Hyakuna N. Treatment of Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A disease) by allogenic bone marrow transplantation in a 15-year-old patient. the 3rd ACIMD/55th JSIMD, Urayasu, 11.27-29, 2013.

国内学会発表

PD13001: 宮本二郎，糸洲倫江,百名伸之:X 連鎖高 IgM 症候群に対して RIC 移植を施行した 2 兄弟例. 第 35 回総血細胞移植学会，金沢市，2013.

PD13002: 糸洲倫江，宮本二郎，百名伸之: 当科にて骨髄内造血細胞移植を施行した小児血液疾患 6 例の

検討. 第35回総血細胞移植学会, 金沢市, 2013.

PD13003: 喜友名しのぶ, 宮本二郎, 飯田展弘, 糸洲倫江, 百名伸之: 慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植中に全身アミロドーシスを合併した一例. 第 55 回日本小児血液･がん学会, 福岡市, 2013.

PD13004: 金武有為子, 下地圭, 糸洲倫江, 嘉数真理子, 百名伸之, 中西貴也, 松本裕文: FDG-PET 陽性で悪性リンパ腫との鑑別が困難であったRosai-Dorfman病の一例. 第55回日本小児血液･がん学会, 福岡市, 2013.

PD13005: 閑野知佳: EXIT を施行した3例の検討. 第62回九州新生児研究会, 指宿市, 5.25, 2013.

PD13006: 真喜屋智子, 吉田朝秀, 大庭千明, 上原朋子, 伊佐真一, 仲宗根一彦: 沖縄県におけるシナジス投与とRSV感染症発症の状況調査-第1報- 明らかになりつつある疫学的特徴とシナジス投与法の変遷 ～我々はシナジス投与の目的を達成しているか？～. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜市, 7.14-16, 2013.

PD13007: 吉田朝秀, 真喜屋智子, 大庭千明, 上原朋子, 伊佐真一, 仲宗根一彦: 沖縄県におけるシナジス投与と RSV 感染症発症の状況調査-第 2 報- シナジス投与集団における入院リスクの解析 ～より効果的なシナジス投与法と対象の再検討～. 第 49 回日本周産期･新生児医学会学術集会, 横浜市, 7.14-16, 2013.

PD13008: 大庭千明, 吉田朝秀, 真喜屋智子, 上原朋子, 伊佐真一, 仲宗根一彦: 沖縄県におけるシナジス投与と RSV 感染症発症の状況調査-第 3 報- 出生体重別にみたシナジス投与状況の検討 ～シナジス投与下のLFD児はリスクのある集団か？～. 第49回日本周産期･新生児医学会学術集会, 横浜市, 7.14-16, 2013.

PD13009: 金武有為子, 閑野知佳, 飯田展弘, 呉屋英樹, 長崎拓, 吉田朝秀, 兼次拓也, 太田孝男: 当院で経験した性分化疾患の一例. 第77回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 9.15, 2013.

PD13010: 吉田朝秀: シンポジウム 小児の肥満症～小児肥満症の発症における DOHaD の今日的意義～胎児期発育と生活習慣病発症危険因子. 第34回日本肥満学会, 東京都, 10.11-12, 2013.

PD13011: 閑野知佳, 呉屋英樹, 飯田展弘, 長崎拓, 吉田朝秀: 急性期離脱後に原因不明の溶血性貧血を発症した極低出生体重児の 3 症例. 第 58 回日本未熟児新生児学会学術集会, 金沢市, 11.30-12.2, 2013.

PD13012: 閑野知佳, 呉屋英樹, 飯田展弘, 長崎拓, 吉田朝秀, 太田孝男, 安里義秀: EXIT(Ex utero intrapartum treatment)を施行した 4 例の検討. 第 78 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 12.15, 2013.

PD13013: 知念安紹, 大城あずさ, 仲村貞郎, 伊波徹, 玉城邦人: ミトコンドリア ATP8 遺伝子変異症例のチアミン治療について. 日本人類遺伝学会, 仙台市, 11.20-23, 2013.

PD13014: 知念安紹, 浜田和弥, 神谷素子: アラジール症候群の頭蓋骨早期癒合症について. 日本小児遺伝学会学術集会, 広島市, 4.18, 2013.

PD13015: 糸洲倫江, 宮本二郎, 百名伸之: 当科にて骨髄内造血細胞移植を施行した小児血液疾患6例の検討. 第76回沖縄小児科学会, 南風原町, 3.10, 2013.

PD13016: 浜田和弥, 国島知子, 金城紀子, 太田孝男: 手指の難治性潰瘍を伴う動脈閉塞性の血管障害を呈した12歳男児例. 第23回日本小児リウマチ学会, さいたま市, 10.11-13, 2013.

PD13017: 兼次拓也: 当院で経験した Kallmann 症候群の 2 例. 第 47 回日本小児内分泌学会, 東京都, 10.10-12, 2013.

PD13018: 浜田和弥, 金城紀子, 下地圭, 大城あずさ, 国島知子, 玉城邦人, 兼次拓也, 知念安紹, 徳永孝史, 渡久地鈴香, 新垣京子, 中村豊一, 太田孝男: 自己免疫性肝炎に間質性肺炎を合併した11歳女児. 第76回沖縄小児科学会, 南風原町, 3.10, 2013.

PD13019: 喜友名しのぶ，宮本二郎，飯田展弘，糸洲倫江，百名伸之：慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植中に全身アミロドーシスを合併した一例．第 76 回沖縄小児科学会，南風原町，3.10，2013.

PD13020: 喜友名しのぶ，花城多恵子，大城登喜子，嘉数真理子，糸洲倫江，百名伸之：Kasabach-Merritt 症候群を合併した Kaposiform haemangioendothelioma の 2 例．第 77 回沖縄小児科学会，南風原町，9.15，2013.

PD13021: 大城登喜子，喜友名しのぶ，金武有為子，糸洲倫江，嘉数真理子，百名伸之：組織診断にて Histiocytic sarcoma と鑑別が困難であった Anaplastic large cell lymphoma の 1 例．第 77 回沖縄小児科学会，南風原町，9.15，2013.

PD13022: 浜田和弥，下地圭，金城紀子，知念安紹，太田孝男：手指の難治性潰瘍を伴う動脈閉塞性の血管障害を呈した 12 歳男児例．第 77 回沖縄小児科学会，南風原町，9.15，2013.

PD13023: 下地圭，兼次拓也，浜田和也，大城あずさ，玉城邦人，金城紀子，金城福則，宮城仲健，知念安紹，太田孝男：体重減少を主訴にクローン病の診断に至った 1 例．第 77 回沖縄小児科学会，南風原町，9.15，2013.

PD13024: 閑野知佳，飯田展弘，呉屋英樹，長崎拓，吉田朝秀，太田孝男，安里義秀：EXIT を施行した 3 例の検討．第 78 回沖縄小児科学会，南風原町，12.15，2013.

放射線診断治療学講座

A. 研究課題の概要

【放射線診断部門】

1. Phase-contrast MRI による肺高血圧症の評価(土屋奈々絵，伊良波倫，鮎川雄一郎，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。この研究では肺高血圧症を有する患者や高リスク患者の重篤度や予後と PC 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。「肺血流潅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。この研究では PC 法により得られる肺動脈の血流量や流速などの指標は健常者と肺線維症の患者間で有意差があることが判明した。この結果は PC 法が肺動脈圧上昇のリスクを評価する有用な手法であることを示している。

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。この研究では以下のような研究結果が得られている。

① PC 法で測定された肺動脈の最小面積と肺動脈圧には相関関係が見られる。肺動脈最小面積から肺動脈圧を推定することが可能である。

② 慢性肺血栓塞栓症患者を対象に肺血管拡張術前後で PC 法による左右血流量の測定を行ったところ，血管拡張を行った部分の血流増加が確認され治療効果判定に有用である可能性が示された。

③ PC－MRI で測定される肺血流量と CT で測定される肺容量には相関関係が見られる。肺容量低下は肺血管床の減少も意味し，そのため肺血流量の減少を来すと推測された。

④ 肺高血圧症合併間質性肺炎では間質性肺炎による低酸素血症が肺高血圧を助長していると報告されてきた。間質性肺炎患者に酸素投与を行い，低酸素血症を改善させ，肺血管抵抗が変化するか PC-MRI を用いて検討した。結果は低酸素血症が有意に改善しても，肺血管抵抗は変化しないことがわかった。これにより間質性肺炎による肺高血圧症は低酸素血症以外の要因の関与が大きい可能性が示唆された。

⑤ 間質性肺炎は肺血流量，体血流量を減少させるが，深吸気息止めによる生理的な血流減少には影響を及ぼさず，拘束性障害があっても胸腔内圧の変化は保たれる。

⑥ 気管支動脈肺動脈シャントは通常は心拍出量の約 1-2%であるが，障害されたガス交換を補う役目を担っており，ある病態下では 20%にまで増加すると報告されている。間質性肺炎ではガス交換が障害されるため気管支動脈肺動脈シャント量は増加すると予測されたが，PC-MRI による評価でシャント量は増加しないことが判明した。おそらく肺動脈周囲の線維化による肺動脈の硬化が要因と推測される。

2012 年度からは「Phase-contrast cine MRI による肺高血圧症の治療効果評価法の開発」というテーマを掲げ，神奈川県立循環器呼吸器病センターと共同研究を行っている。予備実験として 2 施設間の別の機器を使用して同一人物の肺血流評価を行い，得られたデータの比較を行った。PC-MRI で計測される肺血流量や時間流量曲線から得られる指標の再現性は良好であったが，一方，面積や速度の測定結果はややばらつきがみられた。ばらつきの傾向をとらえるには 6 例と症例数が少ないため対象者 4 名追加し，計 10 例のデータを解析中である。

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，24 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. 320 列 CT スキャナーを用いた胸部 CT の研究(山城恒雄，神谷 尚，神谷文乃，村山貞之)

当講座は平成 21 年より，320 列 area-detector CT(Aquilion ONE，東芝メディカルシステムズ社)を用いた胸部疾患の多施設共同研究‘ACTIve Study (Area-detector Computed Tomography for the Investigation of Thoracic Diseases)’の主任施設になっている。

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

ACTIve Study では，参加の施設が共同し，AIDR3D を使用しての胸部 CT の画質改善･低線量化に関して精力的に研究を行っている。当講座が主管しているものとしては，まず 3 種類の線量設定(240mA，120mA，60mA)で撮影された胸部 CT の定性的･定量的な画質解析がある。これは AIDR3D を用いることで，少なくとも 50%程度の被曝線量の削減が図れることを示した研究であるが，平成 24 年北米放射線学会，平成 26 年欧州放射線会議にてそれぞれ学会報告を行い，現在国際的な学術雑誌にて修正投稿中である。この 3 種類の胸部 CT を用いた，肺気腫の定量的評価に関しての研究も当講座が主体になっている。この研究は，AIDR3D を用いることで，低線量 CT でも肺気腫の測定値が安定すること，および高体重患者における肺気腫の過大評価傾向が抑制されることを示したものだが，平成 26 年の米国胸部学会にて発表し，近日中に学術雑誌に投稿する予定である。

滋賀医科大学が主管になっている，超低線量胸部 CT(20mA)における肺癌スクリーニングに関しての研究にも，当講座は症例の提供･読影者の参加等で重要な役割を果たしている。この研究は，胸部レントゲン写真数枚分程度のごく低被曝の胸部 CT で，肺癌 CT 検診が行えるかどうかを調べる意欲的な研究であるが，臨床上問題になる肺内の結節影に関しては，超低線量 CT は通常の CT と遜色がないことが明らかになりつつある(同大学より平成 25 年の北米放射線会議にて発表済み)。

Aquilion ONE のｚ軸方向に長い撮影範囲に加えて，AIDR3D を用いることにより，従来は過剰被曝になるため行えなかったような広範囲かつ連続長時間の CT 撮影も可能になっている。現在，東芝メディカルシステムズ社と共同で，呼吸運動時の中枢気道の動きを自動解析できるソフトウェアの開発を進めている。現在はブタ肺のファントムでの実験を行っているが，ソフトウェアの安定性･再現性が確認できれば，速やかに実際の症例での研究を開始する予定である。

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

〈objective〉

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

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

5. 膿胸における末梢性気管支胸膜瘻の画像所見と臨床的意義(椿本真穂，神谷 尚，伊良波倫，土屋奈々絵，山城恒雄，村山貞之)

末梢性気管支胸膜瘻(BPF)は，肺がん手術後の致死的合併症になりうることが知られているが，その画像所見や頻度についての報告は少ない。そこで我々は，読影レポートにて膿胸あるいはその疑いの記載がある症例を抽出し，CT 画像を検討した。そのうち胸水中に気体が存在するが，胸腔内にドレナージチューブなどの挿入がなかった症例について確実な BPF の所見である胸膜と気管支･肺との交通が見られるものの頻度や症例の転機について検討した。

2005 年 1 月から 2010 年 12 月の間に胸部 CT を撮影した症例のうち，14 症例が抽出され(男性 9 例，女性 5 例，平均 56 歳)，そのうち 1 例は左右胸腔が対象となった。BPF

を認めた胸腔は，全 15 胸腔中 9 胸腔(64%)であった。肺手術後症例は経皮的ラジオ波焼灼療法(RFA)後の症例 2 例を含め 7 例であったが，BPF が認められたのは 3(43%)であった。BPF が認められ，経過が追えた 7 例全例で BPF に対する外科的治療は行われていなかったが，保存的に治癒，あるいは気体の縮小を認めた。これらの結果から考察すると胸腔内に遷延する胸水と内部の気体が認められる場合は，BPF が存在する頻度は高いと考えられる。現時点では症例数が少なく，外科的治療を要した例や重症例の検討がなされていないが，今後症例を蓄積し重症例や難治例の転機についても検討していく予定である。

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

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

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

近年 PET 検査が普及してきており，その有用性の詳細については明らかではないが，今後，遠隔転移の検索，さらに経過観察における再発の診断にその有用性が期待されている。Safaei らは腎癌術後に FDG-PET を用いて re-staging をおこない，20 例，25 カ所の PET で転移が疑われる箇所を生検により組織学的に診断した。その結果，PET による転移巣の診断は 89%という高い正確性であったと報告している。

Aide らは術前後に FDG-PET を施行し，遠隔転移巣の検索においては CT と同等かそれ以上の正診率があったと報告しているが，Kang らは 66 例の腎癌において原発巣および転移巣での FDG-PET と CT の感度，特異度について比較し，FDG-PET は CT に比較して感度は低いが，特異度は高いと報告している。以上のように FDG を用いた PET は有用性と限界が存在しているが，今後，その他の核種についても検討をおこない，腎癌における PET の有用性を検討していきたい。さらにその他の泌尿器系腫瘍，たとえば前立腺癌，尿管癌，膀胱癌などは FDG-PET による原発巣の評価は困難であるが，転移病変の評価には有用性が期待されるため，あわせて検討したい。

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

放射線治療は前立腺がんの治療法として需要が高まっているが，放射線治療後の前立腺 MRI 検査では腫瘍と正常組織の縮小効果により病変同定が困難となることが多い。臨床上は PSA の測定が重要であり，画像検査としては MRI における拡散強調画像の有用性も知られているが，MRI の基本的シークエンスである T2 強調像について，放射線治療前後で詳細に評価した報告は乏しい。そこで前立腺がんの放射線治療が行われる症例で，前立腺 MRI における T2 強調画像の評価を行い，放射線治療前後の前立腺の体積変化についても検討する。

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

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

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

近年 PET 検査が普及してきており，婦人科系腫瘍における PET 検査の有用性は報告されてきているが，原発巣の評価，遠隔転移の検索，さらに経過観察における再発の診断における PET 検査の役割はまだ確率しているとは言い難い。骨盤腔内の婦人科系腫瘍にとって欠かすことができない検査は MRI である。また造影 MRI は病変コントラストを非造影 MRI に比べて増加させるため有用である。しかし臨床上は撮像時間の関係で MRI は撮像範囲が限定されるため，全身の検索はできない。よって PET-CT における全身検索は遠隔転移の検索にとって重要な役割を担う。ただし造影 CT は時間分解能が高く，空間分解能も高い検査であるため，転移検索には造影 CT が使用されることが多い。まずこの遠隔転移の検索における PET-CT と造影 CT の比較を行う。また原発巣の評価・骨盤腔内のリンパ節転移の診断における PET-CT と造影 MRI の比較を行う。

11. 拡散テンソル画像を用いた，結節性硬化症患者の皮質結節におけるてんかん原性の検討(與儀 彰,平田容子,Elena Karavaeva,Joyce Y Wu,Sue L Yudovin,Benjamin Ellingson, Gary W Mathern, Noriko Salamon)

結節性硬化症患者の 90%はてんかんを来たし，その約 25～30%は内服治療に抵抗性である。その場合は外科的切除が必要となるが，責任病変を同定することはしばしば困難で，手術そのものが非適応となることも多い。

近年，結節性硬化症患者のてんかん原性は皮質結節そのものではなく，周囲の組織に由来することが指摘されている。しかしながら，拡散テンソル画像を用いて皮質結節周囲組織のてんかん原性について検討した報告はない。拡散テンソル像の指標には apparent diffusion coefficient (ADC)と fractional anisotropy(FA)，axial diffusivity (AD)，radial diffusivity(RD)があり，これらを解析することで神経線維の走行や軸索，髄鞘の状態を定量的に評価することができる。今回我々は，これら拡散テンソルを用いて皮質結節およびその周囲組織の状態を解析し，てんかん原性の評価に有用かどうか検討した。

2004～2011 年の間に，UCLA にて手術が施行された結節性硬化症患者 23 名を遡及的に検討した。患者全員が術前に拡散テンソル像を含めた頭部 MRI を撮影されている。MR 撮影は 1.5T MR 装置，3T MR 装置にて撮影され，拡散テンソル像の他に T1 強調像，T2 強調像，FLAIR，造影後 T1 強調像が施行された。ADC map 上に以下の手順で関心領域(ROI)を作成した。まず用手的に皮質結節の辺縁をなぞり，皮質結節の ROI(ROI ^{tuber})を作成した。ROI ^{tuber} は自動的に 4mm だけ拡張され，皮質結節および周囲組織を含む ROI(ROI $^{tuber+perituber}$)が作成された。最後に，ROI $^{tuber+perituber}$ から ROI ^{tuber} を除くことで周囲組織のみを含めた ROI(ROI ^{perituber})を作成し，ROI ^{tuber}，ROI ^{perituber}，ROI $^{tuber+perituber}$ の 3 種類の ROI を検討に使用した。flow void や脳脊髄液，骨，空気は慎重に ROI から除外した。ROI 作成は 2 名の検者の合議にて進められ，ADC map 上で作成された ROI は FA map，RD map，AD map にも投影した。全ての皮質結節に対し，これら ROI の ADC，FA，RD，AD の最大値，最小値，平均値，中間値を計測し，てんかん原生皮質結節群と非てんかん原性皮質結節群とで有意差を呈するか検討した。

てんかん原性皮質結節は非てんかん原性皮質結節に対し，全 ROI で有意に高い最大 ADC 値と最大 RD 値を示した。また，同時に ROI ^{tuber} で有意に低い最小 ADC 値も呈した。どの ROI においても FA 値に有意差は認めなかった。最大 AD 値は ROI ^{tuber} にて有意に高値を呈した。

今回の拡散テンソルを用いた遡及的検討により，皮質結節のみならず皮質結節周囲の脳実質も対象に含めることで，より高い精度でのてんかん原性組織の解析が可能となることが分かった。てんかん原性皮質結節の最大 ADC 値，最大 RD 値は非てんかん原性皮質結節よりも有意に高値で，特に皮質結節と皮質結節周囲組織を含めた場合に最も強い有意差を示した。病理組織学的に皮質結節には神経細胞の変性や giant cell の浸潤，グリオーシス，脱髄，異常な軸索の発達が認められ，ADC 値の上昇は神経細胞変性や giant cell の浸潤，グリオーシスを反映していると考えられる。以前より RD 値の上昇は脱髄，AD 値の低下は軸索障害を示すことが知られており，今回の検討結果は皮質結節の組織像とよく相関していると考えられる。今後は拡散テンソル像，MRI 所見，術中皮質脳波検査，組織像を用いた検討が必要である。

12. 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）

血管肉腫は稀ながら非常に予後不良の悪性血管性腫瘍で，高率に肺転移を来す。肺転移の画像所見は多彩で，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。易出血性のため肺生検はあまり行われず，したがって胸部 CT での診断は重要である。しかし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 33 症例の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。検討項目には転移巣のサイズおよび性状，CT halo sign，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，そ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，高率に肺胞出血による CT halo sign 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。現在，original research として執筆し，Acta Radiologica に投稿中である。

【核医学部門】

1. FDG および FAZA-PET による治療前食道癌の糖代謝活性および低酸素状態評価と，低酸素状態に関連する遺伝子群の発現状態および治療効果との関連性についての検討(千葉 至，小川和彦，村山貞之)

fluorodeoxy glucose(FDG)はグルコースと同様に膜蛋白の 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-[^{18}F]Fluoro-5-deoxy-α-D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazol，[^{18}F] 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。

2. FDG-PET による脳検査の基盤構築(千葉 至，岡田真広，村山貞之)

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

これまでに認知症診断に関して，神経学的/神経心理学的評価，MRI などの形態画像，PET などの機能画像，髄液中のアミロイド蛋白やτタンパクの検出などが有用であることがわかっており，特に非侵襲的な PET 画像診断に特に期待がもたれている。PET を用いた脳核医学の統計学的画像解析の進歩により高次脳機能を解剖学的に理解することが可能になり，脳疾患における重要な検査法として PET が位置づけられるようになった(例えば認知症患者のうち約 50-60%を占めると言われる Alzheimer 病(AD)では，典型的には後部帯状回と頭頂側頭葉皮質，そして進行期には前頭葉の糖代謝の低下が認められるとされる)。ただしこういった解剖学的な解析を PET のような機能画像検査で行うには，Normal database の作成による診断基盤の構築が必要である。

3. 日常診療下における心臓 CT の被曝線量に関する調査研究

マルチスライス CT の普及に伴い心臓 CT の検査数は飛躍的に増加している。64 列 CT ではレトロスペクティブ心電図同期で心臓 CT を行った場合の実行線量は 8～25mSv と言われており，検査目的や選択する撮影方法によってもその線量は大きく変わってくる。適正な心臓 CT 撮影方法や被曝線量を低減する工夫が SCCT ガイドラインなどに示されているが，臨床現場における被曝線量の実態は明らかになっていない。そこで本研究では，将来の心臓 CT 撮像法の標準化に向けて，日常診療下での心臓 CT による被曝線量の実態およびそのばらつきに影響を及ぼす要因を検討する。

4. 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

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。

5. 脳変性性疾患における VSRAD および eZIS の有用性の検討

近年 Alzheimer 病の診断補助ツールとして早期アルツハイマー型認知症診断支援システム (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease, VSRAD) や easy Z-score Imaging System (eZIS) の有用性が報告されている。しかしこれらのツールから得られる情報は Alzheimer 病のみに限定されている訳ではなく，鑑別が必

要な他の脳変性性疾患の診断を補助する可能性がある．またこれらのツールは客観性，再現性に優れる事から，予後や治療効果判定の追跡に有用である可能性がある。そこでAlzheimer 病以外の脳変性性疾患において VSRAD および eZIS がどの程度診断/診療に寄与するかを検討する。

【放射線腫瘍学部門】

1. 放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究(戸板孝文)

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。本年度より，各種成人固形がんに対する治療開発並びに標準治療確立のための多施設共同臨床試験を行う日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の研究基盤を担う研究班(厚生労働省がん研究開発費「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」主任研究者:飛内賢正)として統合された。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。

子宮頸癌に対する強度変調放射線治療(Intensity modulated radiotherapy: IMRT)を用いた術後同時化学放射線療法の JCOG PC1402(研究代表者)を，JCOG 婦人科腫瘍グループ・放射線治療グループの共同試験として，医学物理的品質保証(quality assurance: QA)プログラムの標準化作業とともに準備を進めている。

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，平安名常一，椎名秀樹，垣花泰政，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。また 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与する遺伝子多型の解析)へ症例登録を終了した。

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. 早期子宮頸がんに対する機能温存低侵襲手術の確立に関する研究(戸板孝文)

これまでも JCOG 婦人科腫瘍グループにおける放射線治療セントラル(責任者)として，婦人科腫瘍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きた。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。本年度より，石川班(厚生労働科学研究委託費革新的がん医療実用化研究事業)の分担研究者となった。

4. 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，平安名常一，有賀拓郎，粕谷吾朗，椎名秀樹，垣花泰政，産科婦人科学講座，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。現在子宮頸部腺癌に対する同時化学放射線療法(CCRT)の第 III 相臨床試験(JGOG1074)が計画されている(研究代表者:長井裕，研究事務局:長井裕，戸板孝文)。

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

本年度より新たに立ち上げられた伊藤班(がん研究開発費)で，研究分担者として参画する。放射線治療は癌治療の 3 本柱の一つであり，近年では三次元放射線治療，定位放射線治療，強度変調放射線治療といった高度先端化が進み治療成績の向上ならびに有害事象の軽減が期待されている。一方で全国的な安全性管理・精度管理体制の確立は必ずしも十分ではなく，高精度放射線治療においては精度管理項目の飛躍的な増加もあり，これらの精度管理項目が確実に実行できる放射線治療体制の構築が重要である。また，がん診療連携拠点病院における子宮頸癌に対する小線源治療，頭部および体幹部定位放射線治療や強度変調放射線治療などの高精度放射線治療の実施率は必ずしも高くなく，有効性が証明されている放射線照射法が全国均一に提供できていないのが現状である。本研究班は質の高い放射線治療を実施するために初歩的な放射線治療施設から高精度放射線治療施設までの精度管理の向上を図り，放射線治療安全管理体制を確立することを目的とする。さらに，高精度放射線治療未施行施設においてはその安全な導入に向けて精度

管理面および臨床面から実施体制の確立支援をし，均てん化を目指すことを目的とする。放射線治療に特化したがん診療拠点病院への施設支援訪問を継続し，施設訪問の様式を確立する。研究方法として，1)放線治療に特化したがん診療拠点病院への施設支援訪問を継続し，施設訪問の様式を確立する，2)小線源治療の品質管理体制を構築する，3)放射線治療関連インシデント･アクシデントレポートシステムを作成する，4)放射線安全講習会を開催する，5)がん診療連携拠点病院における高精度放射線治療の実態を把握する，6)高精度放射線治療の安全な導入と普及にむけての医学物理士，放射線治療品質管理士，診療放射線技師，医師を対象とした講習会を開催する。

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

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

厚労省科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業(がん政策研究事業)：手島班に分担研究者として参画している。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。

7. 局所進行副鼻腔癌に対する選択的動注化学放射線療法の検討(平安名常一，有賀拓郎，粕谷吾朗，椎名秀樹，垣花泰政，安座間喜明，伊良波裕子，戸板孝文，村山貞之)

我が国では，局所進行副鼻腔癌に対しては未だ外科的治療を行う施設が主流となっている。局所進行副鼻腔癌に対する外科治療においては患者の QOL を著しく損ねてしまうのが問題となっているが，当科では 2013 年より耳鼻科と共同で局所進行副鼻腔癌に対する選択的動注療法を併用した放射線治療を行い根治治療を目指している。この治療法が確立すれば，患者の QOL を損なう事なく生活する事が可能となる。現在は症例患者の蓄積中であり，今後，治療成績及び，有害事象の解析を行う予定である。

8. 多発性転移性骨腫瘍に対する Sr-89 投与と外照射同時併用療法の治療成績解析(平安名常一，有賀拓郎，粕谷吾朗，椎名秀樹，垣花泰政，千葉 至，飯田 行，戸板孝文，村山貞之)

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

同内容の発表を第 53 回日本核医学会学術総会にて発表した。

9. 進行･再発癌に対する緩和治療法の検討(平安名常一，有賀拓郎，粕谷吾朗，椎名秀樹，垣花泰政，安座間喜明，伊良波裕子，戸板孝文，村山貞之)

根治治療を目指して手術(+術後全身化学療法，放射線治療)，化学放射線療法を施行したのちに再発を来した症例，あるいは，全身化学療法，放射線治療に抵抗性の進行癌症例に対し，その後の有効な追加治療が無いのが現実となっている。追加照射を検討する場合も重篤な合併症の危険性が高まるため，なかなか施行する事ができない。当科では 2013 年より，このような進行･再発癌に対して選択的動注化学塞栓療法を開始した。まだ症例数はわずかであるが，今までにない患者の QOL の改善が見られており，選択的動注化学塞栓術は新たな緩和治療として期待が持てるものと思われる。現在は症例患者を蓄積中であり，今後，治療成績，有害事象の解析を行う予定である。

10. 化学療法抵抗性局所進行･再発乳がんに対する緩和的局所治療確立のための他施設共同研究(平安名常一，安座間喜明，伊良波裕子，国仲弘一)

化学療法抵抗性の局所進行･再発乳がんに対しては有効な緩和治療が無く，他施設共同臨床試験を通じて，その緩和治療を確立を目指す研究班に分担研究者として参加している。本年度から JIVROSG-1107「化学療法抵抗性局所進行･再発乳がんに対するエピルビシン･5-FU 併用動注化学療法による緩和的局所治療の第 II 相試験」に参加，研究を通じて化学療法抵抗性の乳がんに対する緩和治療の確立に貢献する。

11. 局所進行子宮頸癌の骨盤内リンパ節転移分布の検討(粕谷吾朗，戸板孝文，與儀 彰)

局所進行子宮頸癌の骨盤リンパ節転移分布を調査し，リンパ節 CTV の個別化の可能性を検討する。

方法は，放射線治療が行われた局所進行子宮頸癌症例で，骨盤内リンパ節転移(CT/MRI において短径 10mm 以上)を認めた 117 症例(ⅠB1: 2 例，ⅠB2: 6 例，ⅡA: 4 例，ⅡB: 53 例，ⅢB: 48 例，ⅣA: 4 例)を対象とした。腫瘍径は 10-97mm(中央値 53mm)であった。6 つのリンパ節領域(外腸骨，閉鎖，内腸骨，総腸骨，子宮傍，前仙骨)における分布を CT/MRI にて検討した。

結果は，転移リンパ節は 271 個であり，外腸骨 112，閉鎖 90，内腸骨 36，総腸骨 20，子宮傍 10，前仙骨 3 であった。117 例中 108 例(92%)では外腸骨節内側域，閉鎖節頭側域および内腸骨節中間域のいずれかに転移リンパ節を認めた。一方，前仙骨は 3 例，外腸骨外側域は 5 例，閉鎖節尾側域は 4 例のみに認められ，単独での転移はなかった。

外腸骨節内側域，閉鎖節頭側域，内腸骨節中間域はリンパ節転移の高頻度領域であり，必ず CTV に含む必要がある。一方，高齢者などで画像上有意なリンパ節腫大がない場合は，前仙骨節，外腸骨節外側域，閉鎖節尾側域は CTV から除外できる可能性がある。

Radiation Oncology 8: 139 (2013)として，論文受理された。

12. 子宮頸癌に対する画像誘導腔内照射におけるタンデムアプリケータの変位に対する線量パラメータ比較(粕谷吾朗，戸板孝文)

目的:子宮頸癌に対する画像誘導腔内照射法において，タンデムアプリケータの軸の設定により A 点線量の座標は変位し，標的体積や OAR の線量も変動する可能性がある。しかし軸の定義についてのコンセンサスは十分でない。タンデムプリケータの軸設定を変化させることで，標的体積ならびに OAR の線量変化がどの程度起こるかを DVH パラメータにより比較した。

対象と方法:2012 年 1 月～9 月に実際に子宮頸癌画像誘導腔内照射を行ない，30 度タンデムを使用した 9 症例(ⅠB2 2，ⅡA 1，ⅡB 2，ⅢB 4)の中で，1 症例につき 1 治療計画を選択した。腔内照射には金属製のタンデムオボイドアプリケータ(Asian pacific…)を用いた。治療計画は CT 画像を取得後に Oncentra で行われた。後日，タンデムアプリケータに 2 種の軸(①タンデムの直線部と一致，②タンデムリングと先端を通る)を設定し比較した。子宮頸部は D90 を，OAR(直腸，膀胱，S 状結腸，小腸)は D2cc について DVH から算出した。また①と②の線量差について，タンデムとオボイドの幾何学的な位置関係(体軸頭尾方向の正中とタンデムのなす角，体幹の軸位断におけるタンデム先端の方向，両オボイド間隔，オボイドの軸位断面での傾き，タンデムとオボイドの背腹方向の開き)との関連も検討した。

結果:全てのパラメータで①の軸設定の方が高かった。①-②の線量差は，子宮頸部の D90:0.3±0.2(0.0-0.5)Gy，膀胱:0.2±0.1(0.0～0.4)Gy，直腸 0.1±0.1(0.0～0.3)Gy，S 状結腸 0.2±0.1 (0.0-0.4Gy)，小腸 0.0-0.4Gy(0.1±0.1)であった。また①-②の線量差は，タンデムオボイドの幾何学的な位置関係と，統計的に明らかな相関を認めなかった。

結論:タンデムアプリケータの軸設定はその幾何学的配置によらず，タンデムリングと先端に合わせると，標的体積の線量低減の可能性がある。一方，タンデム軸に合わせると標的体積の線量は上昇するが，同時に上昇する OAR の線量はわずかであった。

同内容の演題を第72回日本医学放射線学会総会で発表した。

13. 子宮頸癌に対する画像誘導腔内照射における OAR が高線量となる指標の検討(粕谷吾朗，戸板孝文)

目的:子宮頸癌に対する画像誘導腔内照射(IGBT:Image-guided brachytherapy)において，リスク臓器(OAR)に高線量域を生じる指標を検討する。

対象:2012 年 1 月～11 月に，タンデムオボイドアプリケータを用い IGBT を施行した子宮頸癌 19 例(Ⅰb1/Ⅰb2/Ⅱa2/Ⅱb/Ⅲb: 1/4/1/6/7)45 件を対象とした。金属アプリケータ 16 例 36 件，MR/CT アプリケータ 3 例 9 件であった。治療計画は 2.5mm スライス CT により Oncentla で作成した。OAR は 2 名の放射線腫瘍医が Contouring した。全例で A 点 6 Gy 処方をマンチェスター法で施行した。膀胱では D2cc>5Gy，直腸・S 状結腸・小腸では D2cc>4Gy の頻度を調べ，各臓器について高線量域を生じる指標を CT の再構成画像で検討した。軸位断においてタンデムから OAR までの最短距離を(TOD:tandem-organ distance)と定義した。

結果:全 45 件中，膀胱の D2cc>5Gy は 13 件(28%)，直腸・S 状結腸・小腸の D2cc>4Gy は，それぞれ 5 件(11%)，31 件(68%)，16 件(35%)だった。

膀胱の D2cc>5Gy(13 件)に対する，子宮頸部前壁厚長<15mm の感度/特異度/陽性的中率/陰性的中率は，それぞれ 100%/68%/56%/100%だった。子宮頸部前壁厚長<15mm だが D2cc<5Gy だった 10 件について，子宮頸部下縁と膀胱底部の位置関係を頭尾方向で比較した。頭側に位置したのが子宮頸部下縁(5 件)の場合と膀胱底部(5 件)の場合とで，膀胱の平均 D2cc はそれぞれ 3.2Gy(範囲 2.9-3.7Gy)，4.6Gy(範囲 4.5-4.8Gy)で，統計学的に有意差(P<0.0001)をみとめた。

直腸，S 状結腸，小腸について，D2cc>4Gy に対する TOD<20mm の感度/特異度/陽性的中率/陰性的中率はそれぞれ 100%/97%83%100%，80%/93%/96%/68%，86%/93%/85%/94%だった。また，直腸，S 状結腸，小腸における TOD≧20mm と<20mm に対する D2cc の平均の差は，各臓器で有意差(それぞれ P<0.0001)を認めた。

S 状結腸と小腸において，TOD≧20mm だったが D2cc>4Gy だったのは合わせて 8 例あり，TOD の直線を含む軸位断面と子宮頸部下縁を含む軸位断面との平面間距離は，平均 8.0mm(範囲 5-12mm)だった。

結論:子宮頚癌に対する IGBT において，OAR が高線量となる指標を提案した。(膀胱では子宮頚部前壁厚長，ならびに子宮頚部下縁と膀胱底部の位置関係，直腸・S 状結腸・小腸ではタンデム中心からの距離が重要な因子だった。S 状結腸と小腸では頚部下縁との近接も関連を認めた)。

同内容の発表を JASTRO 小線源治療部会第 15 回学術大会，第 55 回米国放射線腫瘍学会で発表した。

14. 子宮頚癌に対する腟内照射における，アプリケータ軸設定の固定化に向けた検討(粕谷吾朗，戸板孝文)

目的:子宮頚癌に対する腟内照射において，アプリケータの軸設定により A 点座標は変位し，標的体積やリスク臓器(OAR)の線量が変動する可能性がある。昨年 HDR study group より，頭尾側方向の軸設定の定義を，始点と始点から 2 cm 離れたタンデム上の点を通る直線とする推奨案が示された。しかし左右方向について，多くは寝台と水平にするか，オボイドの傾きに合わせたに設定するかであるが，明確な定義はない。左右方向のアプリケータ軸設定の変化に伴う標的体積ならびに OAR の線量変化を，DVH パラメータで評価し，軸設定の固定化に対する妥当性を検討した。

方法:2012 年 1 月～9 月に子宮頚癌に対して画像誘導腟内照射を行なった 15 症例(ⅠB1 1，ⅠB2 4，ⅡA2 1，ⅡB 4，ⅢA 1，ⅢB 4)，39 治療計画を対象とした。金属製のタンデムオボイドアプリケータ(Fletcher Williamson Asia Pacific)を用いた。治療時に取得した CT 画像により Oncentla で計画した。左右方向の軸を 3 種(寝台との傾きが Ⅰ:0 度(水平)，Ⅱ:+10 度，Ⅲ:-10 度)設定した。処方線量は A 点 6Gy とした。子宮頚部の D90，OAR(直腸，膀胱，S 状結腸，小腸)の D2cc について，Ⅰ-Ⅱ，Ⅰ-Ⅲの値を算出した。またアプリケータの頭尾側方向の軸に対するオボイドの捻転角を，軸位断においてオボイド先端を結ぶ直線と，寝台と水平な直線との角と定義し，計測した。

結果: Ⅰ-Ⅱ，Ⅰ-Ⅲの値はそれぞれ，子宮頚部 D90 (cGy)は-3±7 (-18～10)，2±8 (-9～8)，OAR の D2cc (cGy)は膀胱:0±6 (-10～19)，1±5(-9～8)，直腸:0±5 (-9～13)，1±5 (-6～8)，S 状結腸:1±7 (-13～19)，2±5 (-8～17)，小腸:0±4 (-10～12)，2±5 (-8～17)であった。オボイドの捻転角(度)は 1±5(-7～12)であった。

結論:左右方向のアプリケータ軸を寝台と±10 度変位させても，子宮頚部の D90 および OAR の D2cc の変化はわずかだった。また多くの場合オボイドの捻転角は±10 度以内だった。このため左右方向のアプリケータ軸をオボイドの捻転角に一致させても，寝台と水平な軸設定と比較して，臨床的に有意な差を生じないと考えられた。以上より，左右方向のアプリケータ軸設定を，寝台と水平に固定することに対する妥当性が示唆された。

同内容を日本医学放射線学会第 49 回秋季臨床大会にて発表した。

15. 閉経期の子宮頚癌患者に対するエストロゲン(エストラジオール)製剤の効果(粕谷吾朗，戸板孝文)

目的:閉経期の子宮頚癌患者の根治的放射線治療例における，エストロゲン製剤による子宮体部・頚部と腟円蓋部の変化および HR-CTV への線量を評価する。

方法:根治的放射線治療が行われた 50 歳以上の子宮頚癌患者 25 名(FIGO stage IB1:3,IB2:3,IIB:10,IIIB:8,IVA:1)を対象とした。年齢中央値は 60 歳(50-88 歳)であった。治療前腫瘍径は中央値 4.1cm(1.4-6.8cm)だった。初回放射線外来日から放射線治療終了まで，エストラジオール製剤(エストラーナテープ 0.72mg 2 日に一回の張り替え)を継続使用した。総使用期間中央値は 50 日(21-70 日)，総使用量の中央値 18mg(7.2-25.2mg)だった。IGBT はタンデムオボイドアプリケータを使用した。CT(1.25mm/2.5mm スライス厚)撮影を行い，Oncentla(Nucletron 社)で治療計画を行った。線量処方は全例で A 点 6Gy とし，Manchester 法で計算した。子宮頚管/体部長は治療開始前(pre-RT-MRI)と腟内照射開始直前(外部照射 34-40Gy 時)(pre-IGBT-MRI)で計測/比較した。また頚部前壁厚，体部前壁厚，腟円蓋長は Pre-RT-MRI と IGBT 時の CT(IGBT-CT)で計測した平均値とを比較した。MRI と CT は全て矢状断像で評価した。患者ごとに HR-CTV の平均 D90 を算出した。

結果:対象患者ごとの子宮頚管長，子宮体部長の変化(pre-IGBT-MRI - pre-RT-MRI)の中央値はそれぞれ-9mm(-34～+6mm)，+8mm(-1～+13mm)であった。頚部前壁厚，体部前壁厚，および腟円蓋長の変化(IGBT-CT - pre-RT-MRI)の中央値は，それぞれ+1mm(-5～+5)，+8mm(-2～+25)および+12mm(+2～+20)であった。HR-CTV の D90 の中央値は，7.1Gy (5.4-8.7Gy)だった。

まとめ:閉経期の子宮頚癌患者に対する治療期間中のエストロゲン製剤の投与により，腟内照射時の子宮体部長，体部前壁厚，ならびに腟円蓋長の増大を認めた。一方，子宮頚管長は短縮し，頚部壁厚の変化は小さかった。HR-CTV の D90 には十分な線量が投与されていた。

同内容の発表を第 25 回日本放射線腫瘍学会学術大会にて発表した。

16. 早期子宮頚癌術後照射に関する検討(粕谷吾朗，小川和彦)

早期子宮頚癌に対する根治治療として，手術または放射線治療が選択される。手術を選択し，術後の病理所見で再発リスクの高い所見(骨盤内リンパ節陽性，断端陽性，傍子宮組織浸潤，腫瘍サイズ，深部間質浸潤，リンパ脈管浸潤)が認められれば，術後療法が検討される。術後療法には主に放射線治療，化学療法，または化学放射線治療が選択される。これまでもいくつかの前向き研究が報告されているものの，どのような場合にそれぞれの治療を適応すれば良いのか，エビデンスのない患者群が多いのが現状である。

本研究の第一の目的は，琉球大学における術後放射線治療を受けた子宮頸癌患者を遡及的に検討し，治療成績，予後因子，副作用を評価，検討する。第二の目的は，術後放射線治療を受けても予後が不良となる因子を検討し，術後化学放射線治療などの，より強力な治療法を選択した方がよい患者群について提案する。

Anticancer Res. 2013 May;33(5):2199-204.に受理された。

17. 子宮頸癌腟内照射における，膀胱拡張の必要性と至適膀胱体積に関する検討(粕谷吾朗，戸板孝文)

子宮頸癌に対する腟内照射において，小腸線量低減を目的に膀胱拡張操作が行われる。膀胱拡張は軽度でよい例や膀胱拡張しなくてもよい例が多く存在しうる。そのような症例に対して膀胱拡張を十分に行うということは，膀胱背側壁は広く子宮腹側壁と密着し，広範な高線量被曝を生じ不必要に膀胱線量を上昇させてしまう可能性がある。放射線治療の膀胱に対する晩期合併症には，膀胱出血や膀胱収縮障害が生じうる。膀胱出血は膀胱内膜への線量が，膀胱収縮障害は膀胱筋への線量が影響していると推測される。過度な膀胱拡張により膀胱への線量が上昇しすぎた場合，これらの晩期障害が生じやすくなる可能性がある。しかしこれまでのところ，小腸線量低減と膀胱線量増大の観点から，各症例に対する至適な膀胱体積ついて，明確な指標は存在しない。

本研究の目的は，当施設で行われた子宮頸癌腟内照射症例をもとに，子宮腹側の小腸線量と膀胱線量(膀胱内膜線量，膀胱筋層線量)との関係から，膀胱拡張の影響を評価し，症例ごとの至適な膀胱容量を決定するための指標を提案することである。

現在論文執筆中。

同内容をH26 小線源治療部会にて発表，H26年日本放射線腫瘍学会にて発表予定

18. 子宮頸癌3次元腟内照射における外部照射スケジュールの適用可能性:リスク臓器の耐用線量に関する検討(粕谷吾朗，戸板孝文)

中央遮蔽を用いない全骨盤照射において最も大きな問題と考えられるのは，中央遮蔽を用いた放射線治療スケジュールよりもOAR線量が若干上昇することである。中央遮蔽を用いないことで外部照射でのOAR被曝線量が上昇するため，IGBTによって各臓器の被曝線量を低減させる必要がある。

今回我々は，これまでの中央遮蔽を用いた放射線治療スケジュールの一つである全骨盤照射:50Gy/25回(中央遮蔽40Gy～)+3D-ICBT 18Gy/3回(A点処方)(総BED 77 Gy10, 121 Gy3)をもとに，標的体積へのBEDを同等以上となるように設定した，中央遮蔽を用いない全骨盤照射の新スケジュール:全骨盤照射45Gy/25回+3D-ICBT 20Gy/4回(A点処方)(総BED 83 Gy10, 125 Gy3)を考案した。

本研究の目的は，これまで当院で行われてきたIGBTの結果をもとに，新治療スケジュールでのリスク臓器への線量シミュレーションを行い，中央遮蔽を用いない全骨盤照射の適用可能性を検討することである。

現在論文執筆中。同内容をH26 小線源治療部会にて発表，H26年日本放射線腫瘍学会にて発表予定。

19. 子宮頸癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の臨床適用に向けた研究(有賀拓郎，戸板孝文)

IMRTは，全骨盤照射によるリスク臓器(OAR)線量軽減を，Target volume(TV)内の線量を損なうことなく達成することが期待できる高精度放射線治療法である。子宮頸癌根治照射における IMRT の臨床適用に向けた準備を引き続き進めている。昨年度から引き続き治療装置に設置されているcone beam CT (CBCT)を用いたリスク臓器，子宮頸部，体部の移動に伴うマージン (internal margin; IM)算出のためのデータ収集を行った。今後は同データの解析を進める。

20. Ⅰ/Ⅱ 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研究班山田班，JROSG，有賀拓郎，戸板孝文)

無作為割付臨床試験(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ることが示され，世界的には手術と放射線治療は並列した第一選択とされている。しかし，本邦では手術が第一選択とされる場合が多い。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全国多施設から集積したデータにより検討している。

現在論文執筆中。

21. 中高悪性度の前立腺癌におけるホルモン療法併用放射線治療(有賀拓郎)

当科では2004年より泌尿器科と共同で，中高悪性度の前立腺癌においてホルモン療法と全骨盤照射を含む放射線治療の併用療法を行っている。昨年度に引き続き治療成績および有害事象の解析を行っている。また，前立腺局所照射の症例と比較して，全骨盤照射を追加することで病変の制御率や生存率，有害事象に違いが無いか併せて解析・検討している。

22. T4 食道症例における当院の治療成績解析(有賀拓郎)

欧米では，2000 年代前半に行われた RCT の結果を受け，食道癌に対する治療線量は 50.4Gy とするのが一般的であるが，本邦においては60Gy 程度にて治療されることが多い。そこで，当院にて根治的化学放射線療法が施行されたT4 食

道癌の治療成績を遡及的に解析し，線量と治療成績，有害事象との相関を解析している。平成26年度に米国腫瘍学会にて発表予定である。

23. 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。

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

Radiochromic フィルムは放射線線量測定に広く利用されており，特に IMRT における線量分布評価(γ解析)には標準的な測定器となっている。Radiochromic フィルムの特長として高分解能，低エネルギー依存性，取扱いの容易さがあげられるが，欠点の一つに偏光性がある。この偏光性はフィルム濃度測定時にスキャン方向依存性として影響する。フィルムスキャン方向には Landscape と portrait の2方向があるが，Landscape 推奨と portrait 推奨の報告があり，あいまいな状況であり，両者について詳細に検討した報告も見られない。

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

B. 研究業績

著　書

BI13001: Randall ME, Fracasso PM, Toita T, Tedjarati SS, Michael H. Section III: Disease site. Cervix. In: Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall ME, editors. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 6th Edition. Pennsylvania: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 598-660, 2013. (A)

BD13001: 戸板孝文，大野達也，加藤真吾: 子宮頸がん腔内照射(2D). 実践マイクロセレクトロン HDR を使用した高線量率密封小線源治療ガイダンス 2013. 50-59, マイクロセレクトロン研究会. 2013. (C)

BD13002: 戸板孝文: 子宮頸癌腔内照射(2D). 小線源治療部会ガイドラインに基づく密封小線源治療診療･物理QA マニュアル. 日本放射線腫瘍学会 小線源治療部会(編), 75-82, 金原出版株式会社, 東京. 2013. (C)

BD13003: 與儀 彰: X. 静脈，静脈洞 頭部画像解剖 徹頭徹尾 疾患を見極め的確に診断する，蓮尾金博(編)，210-220，メディカルビュー社，東京，2013. (C)

BD13004: 與儀 彰: CQ11 成人の一次性頭痛に対し，CT や MRI 撮影は必要か?，画像診断ガイドライン 2013 年版(第1版)，日本医学放射線学会/日本放射線科専門医会･医会(編)，82-83，金原出版株式会社，東京，2013. (C)

原　著

OI13001: Oshiro Y, Murayama S, Ohta M, Teruya T. CT findings of a displaced left upper division bronchus in adults: Its importance for performing safe left pulmonary surgery. Eur J Radiol 82: 1347-52, 2013. (A)

OI13002: Kasuya G, Toita T, Furutani K, Kodaira T, Ohno T, Kaneyasu Y, Yoshimura R, Uno T, Yogi A, Ishikura S, Hiraoka M. Distribution patterns of metastatic pelvic lymph nodes assessed by CT/MRI in patients with uterine cervical cancer. Radiat Oncol 8: 139, 2013. (A)

OI13003: Kasuya G, Ogawa K, Iraha S, Nagai Y, Hirakawa M, Toita T, Kakinohana Y, Kudaka W, Inamine M, Ariga T, Aoki Y, Murayama S. Postoperative radiotherapy for uterine cervical cancer: impact of lymph node and histological type on survival. Anticancer Res 33: 2199-204, 2013. (A)

OI13004: Okada M, Kondo H, Sou H, Murakami T, Kanematsu M, Ichikawa T, Yoshikawa S, Shiosakai K, Hayakawa A, Awai K, Yoshimitsu K, Yamashita Y. The efficacy of contrast protocol in hepatic dynamic computed tomography: Multicenter prospective study in community hospitals. SpringerPlus 2: 367, 2013. (A)

OI13005: Kudaka W, Nagai Y, Toita T, Inamine M, Asato K, Nakamoto T, Wakayama A, Ooyama T, Tokura A, Murayama S, Aoki Y. Long-term results and prognostic factors in patients with stage III-IVA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy from a single institution study. Int J Clin Oncol 18: 916-21, 2013. (A)

OI13006: Ariga T, Toita T, Kasuya G, Nagai Y, Inamine M, Kudaka W, Kakinohana Y, Aoki Y, Murayama S. External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer. J Radiat Res 54: 690-6, 2013. (A)

OI13007: Wakayama A, Inamine M, Kudaka W, Nagai Y, Nakamoto T, Ooyama T, Ariga T, Kasuya G, Toita T, Aoki Y. Concurrent Chemoradiotherapy for Non-bulky Stage IB/II Cervical Cancer Without Pelvic Node Enlargement. Anticancer Res 33: 5123-6, 2013. (A)

OI13008: Hyodo T, Murakami T, Imai Y, Okada M, Hori M, Kagawa Y, Kogita S, Kumano S, Kudo M, Mochizuki T.Hypovascular nodules in chronic liver disease: risk factors for developing hypervascular hepatocellular carcinoma. Radiology 266: 480-490, 2013. (A)

OI13009: Kagawa Y, Okada M, Yagyu Y, Kumano S, Kanematsu M, Kudo M, Murakami T.Optimal scan timing of the hepatic arterial-phase imaging of hypervascular hepatocellular carcinoma determined by multiphasic fast CT imaging technique. Acta Radiologica 266: 843-50, 2013. (A)

OI13010: Takizawa K, Numata K, Morimoto M, Kondo M, Nozaki A, Moriya S, Ishii T, Oshima T, Fukuda H, Okada M, Takebayashi S, Maeda S, Tanaka K. Use of contrast-enhanced ultrasonography with a perflubutane-based contrast agent performed one day after transarterial chemoembolization for the early assessment of residual viable hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol 82: 1471-1480, 2013. (A)

OI13011: Ichikawa T, Okada M, Kondo H, Sou H, Murakami T, Kanematsu M, Yoshikawa S, Shiosakai K, Hayakawa A, Awai K, Yoshimitsu K, Yamashita Y. Recommended iodine dose for multiphasic contrast-enhanced multidetector-row computed tomography imaging of liver for assessing hypervascular hepatocellular carcinoma: Multicenter prospective study in 77 general hospitals in Japan. Academic Radiology 20: 1130-1136, 2013. (A)

OD13001: Tsuchiya N, Ayukawa Y, Murayama S. Evaluation of hemodynamic changes by use of phase-contrast MRI for patients with interstitial pneumonia, with special focus on blood flow reduction after breath-holding and bronchopulmonary shunt flow. Jpn J Radiol 31: 197-203, 2013. (A)

OD13002: Yamashita H, Niibe Y, Toita T, Kazumoto T, Nishimura T, Kodaira T, Eto H, Kinoshita R, Tsujino K, Onishi H, Takemoto M, Hayakawa K. High-dose-rate Intra-cavitary Brachytherapy Combined with External Beam Radiation Therapy for Under 40-Year-old Patients with Invasive Uterine Cervical Carcinoma: Clinical Outcomes in 118 Patients in a Japanese Multi-institutional Study, JASTRO. Jpn J Clin Oncol 43: 547-52, 2013. (A)

症例報告

CI13001: Yamashiro T, Ikeda H, Fujikawa A, Hashimoto K, Morimoto T, Miyakawa K, Onoda K, Fukunaga T, Otsubo T, Nakajima Y. Internal hernia through the foramen of Winslow: the ‘narrowed portal vein’ sign on abdominal CT. Emerg Radiol 20: 247-50, 2013. (A)

総　説

RI13001: Ogawa K, Kohshi K, Ishiuchi S, Matsushita M, Yoshimi N, Murayama S. Old but new methods in radiation oncology: hyperbaric oxygen therapy. Int J Clin Oncol 18: 364-70, 2013. (A)

RD13001: 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 垣花泰政, 村山貞之: 子宮頸癌の放射線治療-放射線治療計画ガイドライン. 産科と婦人科 80: 1336-1341, 2013. (C)

RD13002: 戸板孝文, 粕谷吾朗, 有賀拓郎, 平安名常一, 垣花泰政, 村山貞之: 子宮頸癌の画像誘導小線源治療. 画像情報メディカル 45: 834-838, 2013. (C)

RD13003: 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 垣花泰政, 村山貞之: 早期子宮頸癌に対する放射線治療の位置づけ：エビデンスを踏まえて. 産婦人科の実際 62: 911-916, 2013. (C)

RD13004: 辻野佳世子, 戸板孝文, 幡野和男, 大野達也, 内田伸恵, 石倉聡: 子宮頸癌腟内照射における患者満足度アンケート調査報告. 臨床放射線 58: 605-613, 2013. (C)

RD13005: 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 垣花泰政, 村山貞之: 子宮頸癌. 特集:コンツーリングを学ぼう. 臨床放射線 58: 1841-1847, 2013. (C)

RD13006: Toita T. JGOG1066: A phase II study of CCRT with HDR-ICBT in patients with locally advanced uterine cervical cancer. JGOG International 8: 2, 2013. (B)

RD13007: 戸板孝文: A.子宮頸癌. 放射線単独療法と同時化学放射線療法はどう使い分けるか?. EBM 婦人科疾患の治療 2013-2014 271-276, 2013. (C)

RD13008: 與儀 彰: 白質の構造からアプローチする感染症･炎症性疾患 大脳白質: 正常解剖と病態. 臨床画像 29: 351-364, 2013. (C)

国際学会発表

PI13001: Toita T, Ohno T, Tsujino K, Uchida N, Hatano K, Nishimura T, Ishikura S. Image-guided brachytherapy for cervical cancer. 2nd ESTRO forum, Geneva, Switzerland. 2013.

PI13002: Yamashiro T, Kamiya H, Miyara T, Gibo S, Akamine T, Moromizato H, Murayama S. CT scans of the chest in carriers of human T-cell lymphotropic virus type 1. 3rd Meetiing of the World Congress of Thoracic Imaging, Seoul, Korea. 2013.

PI13003: Tsuchiya N, Ayukawa Y, Ikemiyagi H, Oshiro K, Murayama S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pre- and post balloon pulmonary angioplasty assessment with phase-contrast MRI -two cases report-. 3rd Meetiing of the World Congress of Thoracic Imaging, Seoul, Korea. 2013.

PI13004: Tsubakimoto M, Ohno Y, Koyama H, Nhisio M, Seki S,Ohishi Y, Murayama S, Sugimura K. FDG-PET/CT for primary lung cancer staging:capability for differentiatio of primary malignancy in other organs from benign incidental findings. 3rd Meetiing of the World Congress of Thoracic Imaging, Seoul, Korea. 2013.

PI13005: Iraha R, Oshiro Y, Murayama S. CT findings of a displaced left upper division bronchus in adults: Its importance for performing safe left pulmonary surgery. 3rd Meetiing of the World Congress of Thoracic Imaging, Seoul, Korea. 2013.

PI13006: Kakinohana Y, Toita T, Ariga T, Kasuya G: Fractal analysis for assessing IMRT modulation complexity. 55th Annual Meeting & Exhibition, Indiana, USA. 2013.

PI13007: Tsuchiya N, Ayukawa Y, Kamiya H, Miyara T, Iraha R, Murayama S. The Relationship between Pulmonary Blood Flow and Lung Volume in Interstitial Pneumonia. 6thIWPFI, Madison, USA. 2013.

PI13008: Kasuya G, Toita T, Ariga T, Kakinohana Y, Murayama S. Factors predicting high D2cc values in organs at risk in patients with cervical cancer treated with image-guided

brachytherapy, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), Atlanta, USA. 2013.

PI13009: Hyodo T, Okada M, Kudo M, Ishii K, Mochizuki T, Murakami T. Phantom study of liver fat quantification in dual-energy CT: comparison to single-energy CT and MR spectroscopy. The 25th European Congress of Radiology-Scientific poster, Vienna, Austria. 2013.

PI13010: Hyodo T, Kudo M, Lamb P, Mendonca PRS, Okada M, Yada N, Maenishi O, Ishii K, Murakami T. Quantitative assessment of liver fat with dual energy CT: comparison with MR spectroscopy. Computer Assisted Radiology and Surgery, 27th Intemational Congress and Exhibition, Heidelberg, Germany. 2013.

PI13011: Matsuki M, Murakami T, Hyodo T, Okada M, Tsurusaki M. Dual-Energy Computed Tomography for the Evaluation of Hypovascular Hepatic Metastases? Associations of the Optimal Monochromatic Level with Regard to the Metastasis-to-Liver Contrast Noise Ratio to Patient Size? RSNA, Chicago, USA. 2013.

PI13012: Hyodo T, Okada M, Kudo M, Mochizuki T, Ishii K, Murakami T. Applications of the Fast kVp Switching Dual Energy CT for Hepatopancreato-biliary Imaging. RSNA, Chicago, USA. 2013.

PI13013: Tsurusaki M, Sofue K, Hyodo T, Okada M, Matsuki M, Murakami T. Cholangiolocellular Carcinoma: Comparison between Hemodynamic Pattern of Dynamic CT and Histopathologic Findings. RSNA, Chicago, USA. 2013.

PI13014: Okada M, Takahashi H, Kono Y, Hyodo T, Ishii K, Murakami T. Low Tube Voltage CT with Iterative Reconstruction for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma (HCC). RSNA, Chicago, USA. 2013.

PI13015: Toita T. Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) for locally advanced cervical cancer: what is next? Morning Lecture [1] “Treatment of Advanced Cervical Cancer: Update”, The 3rd Biennial Meeting of ASGO, Kyoto. 2013.

国内学会発表

PD13001: 戸板孝文: 早期子宮頸癌の放射線治療. 教育講演-治療:婦人科領域. 第 72 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2013.

PD13002: Yamashiro T, Miyara T, Honda O, Kamiya H, Noma S, Murata K, Moriya H, Koyama M, Ohno Y, Murayama S, ACTIve Study Group. Adaptive Iterative Dose Reduction using Three Dimensional Processing improves image quality and can reduce radiation exposure for chest CT. 第72回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2013.

PD13003: Yogi A, Koga T, Sakugawa T, Miyagi T, Ishiuchi S, Murayama S.Detectability of normal pituitary gland with parasellar lesion using Gd-enhanced 3D-T1WI: preliminary results. 第72回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2013.

PD13004: 土屋奈々絵, 鮎川雄一郎, 村山貞之: Phase-contrast MRI による間質性肺炎の血行動態評価. 第72回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2013.

PD13005: 粕谷吾朗, 戸板孝文, 有賀拓郎, 垣花泰政, 村山貞之: 子宮頸癌に対する画像誘導腔内照射におけるタンデムアプリケータの変位に対する線量パラメータ比較. 第 72 回日本医学放射線学会, 横浜, 2013.

PD13006: 岡田真広: 1.びまん性肝疾患;MRI 診断の進歩 Diffuse liver disease:Advance of MRI diagnosis. 第72回日本医学放射線学会総会 肝臓シンポジウム, 横浜, 2013.

PD13007: 粕谷吾朗，戸板孝文，有賀拓郎，垣花泰政，アルマサリフセイン，村山貞之：子宮頸癌に対する腔内照射における，アプリケータ軸設定の固定化に向けた検討．第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会，名古屋，2013.

PD13008: 安座間喜明，伊良波裕子，土屋奈々絵，村山貞之，平良理恵，若山明彦，正本仁，青木陽一，松崎晶子：妊娠に合併した稀な子宮筋層内びまん性血管腫の一例．第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会，名古屋，2013.

PD13009: 儀間清悟，神谷尚，土屋奈々絵，伊良波裕子，村山貞之，宮城真帆，青木陽一：非典型的な MRI 画像所見を呈する顆粒膜細胞腫の 1 例．第 176 回日本医学放射線学会九州地方会，熊本，2013.

PD13010: 佐久川貴行，宮良哲博，神谷尚，村山貞之：混合性結合組織病(MCTD)に合併した multicentric Castgleman desease(MCD)の 1 例．第 176 回日本医学放射線学会九州地方会，熊本，2013.

PD13011: 前本均，土屋奈々絵，伊良波裕子，村山貞之，稲嶺盛彦，松本裕文：卵管捻転を来した female adnexal tumor of probable Wolffian origin(FATPWO)の 1 症例．第 177 回日本医学放射線学会九州地方会，長崎，2013.

PD13012: 土屋奈々絵，鮎川雄一郎，池宮城秀一，大城克彦，村山貞之：慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する肺動脈拡張術(BPA)の治療効果判定に有用であった 2 症例．第 177 回日本医学放射線学会九州地方会，長崎，2013.

PD13013: 日高正二朗，松木充，任誠雲，兵頭朋子，山田穣，柳生行伸，鶴崎正勝，岡田真広，柏木伸夫，細川知紗，小塚健倫，今岡いずみ，足利竜一朗，石井一成，村上卓道：消化管病変を伴った Schönlein-Henoch 紫斑病の 3 症例．第 304 回日本医学放射線学会関西地方会，大阪，2013.

PD13014: 朝戸信行，松木充，福井秀行，藤谷哲也，任誠雲，千葉輝明，高橋洋人，兵頭朋子，山田穣，柳生行伸，鶴崎正勝，岡田真広，柏木伸夫，細川知紗，小塚健倫，今岡いずみ，足利竜一朗，石井一成，村上卓道：後縦隔に発生した ectopic neural tissue の 1 例．第 305 回日本医学放射線学会関西地方会，大阪，2013.

PD13015: 粕谷吾朗，戸板孝文，有賀拓郎，垣花泰政，村山貞之：閉経期の子宮頸癌患者に対するエストロゲン(エストラジオール)製剤の効果．日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会，弘前，2013.

PD13016: 前本均，有賀拓郎，戸板孝文，粕谷吾朗，垣花泰政，平安名常一，長井裕，稲嶺盛彦，久高亘，青木陽一，村山貞之：子宮頸部腺癌に対する同時化学放射線療法の治療成績．日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会，弘前，2013.

PD13017: 辻野佳世子，大野達也，戸板孝文，内田伸恵，西村哲夫，幡野和男，石倉聡：子宮頸癌腔内照射における鎮痛鎮静法びついての全国調査．日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会，弘前，2013.

PD13018: 垣花泰政，戸板孝文，粕谷吾朗，有賀拓郎,船生明：第三者訪問訪問測定の有用性:琉球大学の経験．日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会，弘前，2013.

PD13019: 粕谷吾朗，戸板孝文，有賀拓郎，垣花泰政，アルマサリフセイン，村山貞之：子宮頸癌に対する画像誘導腔内照射における，OAR が高線量となる指標の検討．JASTRO 小線源治療部会第 15 回学術大会，福岡，2013.

PD13020: 村山貞之：肺癌の画像診断 update-感染症など良性疾患との鑑別を中心に-．第 53 回日本肺癌学会九州支部学術集会，那覇市，2013.

PD13021: 村山貞之：肺高血圧症のシネ MRI 診断･HTLV-1 による肺病変の CT 診断．第 23 回鹿児島呼吸器内科セミナー，鹿児島市，2013.

PD13022: 戸板孝文：子宮頸癌放射線治療の新しい標準化に向けて．がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン 東海大学公開シンポジウム「宮頸癌根治治療における今後の展開」，伊勢原，2013.

PD13023: 戸板孝文: 化学放射線療法の過去･現在･未来:子宮頸癌. 教育シンポジウム「化学放射線療法の過去･現在･未来」. 第51回日本癌治療学会学術集会, 京都, 2013.

PD13024: 大野達也, 戸板孝文, 西村哲夫, 辻野佳世子, 内田伸恵, 幡野和男, 石倉聡: 子宮頸癌に対する腔内照射の国内実態調査:3 次元治療計画へのシフト. ワークショップ(1)子宮頸癌放射線治療の新展開. 第54回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 東京, 2013.

PD13025: 有賀拓郎, 戸板孝文, 粕谷吾朗, 長井裕, 稲嶺盛彦, 久高亘, 垣花泰政, 青木陽一, 村山貞之: 子宮頸癌の根治的放射線治療における骨盤リンパ節転移に対する boost 照射の検討. ワークショップ(1)子宮頸癌放射線治療の新展開. 第 54 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 東京, 2013.

PD13026: 兼安祐子, 藤原久也, 西村哲夫, 大野達也, 櫻井英幸, 生島仁史, 楮本智子, 宇野隆, 播磨洋子, 戸板孝文:D109 子宮頸癌治療後のQOLに関する全国調査 -放射線療法群と手術療法群の比較- . ワークショップ(1)子宮頸癌放射線治療の新展開. 第54回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 東京, 2013.

PD13027: 長井裕, 久高亘, 稲嶺盛彦, 大山拓真, 知念行子, 新田迅, 戸板孝文, 青木陽一: 総腸骨節/傍大動脈節腫大を伴う難治性進行子宮頸癌に対する治療. 第 54 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 東京, 2013.

PD13028: 山城恒雄, 宮良哲博, 本多修, 神谷文乃, 田中悠子, 村山貞之: 320 列 Wide Volume CT では64列Helical CTに比べて胸部下行大動脈内の濃度不均一が有意に少ない. 第5回日本呼吸機能イメージング研究会, 徳島, 2013.

PD13029: 土屋奈々絵, 鮎川雄一郎, 村山貞之: 肺線維症患者に対する酸素投与による肺血行動態変化. 第5回呼吸機能イメージング研究会, 徳島, 2013.

PD13030: 山城恒雄: 呼気CTについて考える. 福岡胸部放射線研究会, 福岡, 2013.

PD13031: 山城恒雄: Aquilion ONEを用いた胸部CT共同研究‘ACTIve Study’の挑戦. Global Standard CT Symposium 2013. 東京, 2013.

PD13032: 宮良哲博: ミニレクチャー;呼吸器感染症の画像診断. 第106回新沖縄放射線カンファレンス, 2013.

PD13033: 安座間喜明, 伊良波裕子, 平安名常一, 村山貞之, 新垣香太, 古賀友三, 我那覇文清：エタノールを併用しNBCAリピオドールによる動脈塞栓を行った耳介AVMの一例. 第36回日本IVR学会九州地方会, 福岡, 2013.

PD13034: 宮良哲博, 神谷尚, 村山貞之: 当院における経皮的椎体形成術の経験.第34回沖縄県IVR研究会, 沖縄, 2013.

PD13035: 安座間喜明, 古賀友三, 與儀彰, 伊良波裕子, 村山貞之, 照屋孝夫, 古堅智則, 佐久川貴行：術前動脈塞栓術が有効であった胸腔内chronic expanding hematomaの一例. 第34回沖縄県IVR研究会, 沖縄, 2013.

PD13036: 宮良哲博: 骨軟部:腫瘍性病変のCT/MR.日本医学放射線学会九州地方会 第32回九重セミナー, 福岡, 2013.

PD13037: 宮良哲博: 胸部CTにおける多施設共同研究：ACTIve Studyの紹介～被ばく低減の実現にむけ～. 東芝CTユーザーズミーティング, 沖縄, 2013.

PD13038: 船生明, 垣花泰政, 源河克之, 宜保成洋, 仲宗根定芳: EPID利用によるルーチン業務効率化の検討. 第105回日本医学物理学会学術大会, 横浜, 2013.

PD13039: Kakinohana Y, Toita T, Kasuya G, Ariga T, Genga K, Gibo S, Nakasone S, Minemura T, Fukuda K. Effectiveness of on-site IMRT measurements by a third party organization: An important role of third party evaluation. 第105回日本医学物理学会学術大会, 横浜, 2013.

PD13040: ALMasri H, Kakinohana Y. Reconstruction accuracy of CT/MR applicator for cervix cancer brachytherapy: Comparing manual and library modeling in CT imaging. 第105回日本医学物理学会学術大会, 横浜, 2013.

PD13041: ALMasri H, Kakinohana Y, Toita T, Ariga T, Kasuya G, Murayama S. Inter- and Intra-operator comparison for CT/MR applicator reconstruction. 第106回日本医学物理学会学術大会, 大阪, 2013.

PD13042: 垣花泰政,戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗: フラクタル次元を用いた IMRT 変調度指標の検討. 第26回日本高精度放射線外部照射研究会, 京都, 2013.

PD13043: 土屋奈々絵, 伊良波倫, 神谷尚, 村山貞之, 新里仁哲: 急性発症の両肺異常陰影の1例. 第42回福岡胸部放射線研究会, 福岡市, 2013.

PD13044: 土屋奈々絵, 安座間喜明, 古賀友三, 神谷尚, 村山貞之, 照屋孝夫, 古堅智則: 急速増大を来した胸腔内病変. 第27回胸部放射線研究会, 名古屋, 2013.

PD13045: 平安名常一：メタストロン注の初期経験からわかった事. 第 3 回秋田ストロンチウム研究会, 秋田, 2013.

PD13046: 平安名常一, 鈴木哲哉, 宮内孝治, 安座間喜明, 古賀友三, 與儀彰, 伊良波裕子, 村山貞之：多発骨盤骨折に対しTAEを施行したが救命しえなかった1例. 第23回日本救急放射線研究会, 名古屋, 2013.

PD13047: 平安名常一, 飯田行, 千葉至, 村山貞之：多発性骨転移に対するSr-89投与と外照射同時併用の有効性と安全性の検討. 第53回日本核医学会学術総会, 福岡, 2013.

PD13048: 千葉至: 琉大PET施設運用報告. 第73回沖縄県核医学懇話会, 宜野湾, 2013.

PD13049: 有賀拓郎, 草田武朗, 粕谷吾朗, 平安名常一, 垣花泰政, 戸板孝文, 村山貞之: 当院におけるT4食道癌の放射線治療成績. 第25回九州放射線治療セミナー, 福岡, 2013.

PD13050: 粕谷吾朗, 戸板孝文, 有賀拓郎, 垣花泰政, 村山貞之: 緩和的放射線治療法の決定に難渋した子宮腺肉腫の一例. 第25回九州放射線治療セミナー, 福岡,2013.

PD13051: 粕谷吾朗, 戸板孝文, 有賀拓郎, 垣花泰政, 村山貞之: 室外 CT の移動時の工夫. マイクロセレクトロンHDR研究会, 東京, 2013.

PD13052: 岡田真広: 肝脂肪沈着の画像を科学する 脂肪肝のCT診断. 日本超音波医学会第86回学術集会特別プログラム, 大阪, 2013.

PD13053: 日高正二朗, 鶴崎正勝, 兵頭朋子,柳生行伸, 岡田真広, 松木充, 足利竜一朗, 石井一成, 村上卓道, 任誠雲: アルコール性肝障害に合併した多血性肝過形成結節の検討～画像所見を中心に～. 第19回肝血流動態イメージ研究会, 東京, 2013.

PD13054: 兵頭朋子, 岡田真広, 工藤正幸, 鶴崎正勝, 足利竜一朗, 石井一成, 村上卓道: Dual energy CTによる肝脂肪定量: ファントム実験によるsingle-energy CTおよびMRSとの比較. 第72回日本腹部放射線学会学術集会, 横浜, 2013.

PD13055: 沼田和司, 福田浩之, 森本学, 近藤正晃, 中野雅行, 田中克明, 前田慎, 岡田真広: EOBMRIとの融合画像を利用した早期肝細胞癌の造影超音波所見. 第 86 回日本超音波医学会, 大阪, 2013.

PD13056: 兵頭朋子, 松木充, 井上達夫, 木村雅友, 岡田真広, 柳生行伸, 鶴崎正勝, 足利竜一朗, 石井一成, 村上卓道: F-18 FDG-PET/CT検査にて経過観察しえた原発性肝神経内分泌腫瘍の1例. 第27回日本腹部放射線研究会, 宇都宮, 2013.

PD13057: 朝戸信行, 鶴崎正勝, 日高正二朗, 松久保祐子, 兵頭朋子, 柳生行伸, 岡田真広, 今岡いずみ, 松木充, 足利竜一朗, 石井一成, 村上卓道: 後腹膜原発のlipomatous hemangiopericytomaの１例. 第27回日本腹部放射線研究会, 宇都宮, 2013.

PD13058: 小来田幸世，今井康陽，中島収，兵頭朋子，岡田真広，井倉技，澤井良之，福田和人，関康，坂元亨宇，工藤正俊，村上卓道：EOB 造影 MRI と Sonazoid 造影 US による乏血性肝細胞癌の診断．第 49 回日本肝癌研究会，東京，2013.

PD13059: 鶴﨑正勝，祖父江慶太郎，尾上俊介，兵頭朋子，岡田真広，松木充，村上卓道：大腸癌肝転移の術前画像診断：Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の有用性．第 13 回関西肝血流動態イメージ研究会，大阪，2013.

PD13060: 山田穣，今岡いずみ，柳生行伸，岡田真広，鶴﨑正勝，松木充，村上卓道，小谷泰史，万代昌紀：MRI で診断し得た妊娠中の卵巣捻転の一例，JSAWI2013，兵庫.

PD13061: 伊良波倫，大城康二，村山貞之，太田守雄，照屋孝夫，神谷尚：転位性左上区支の CT 所見．第 36 回日本呼吸器内視鏡学会九州支部会，沖縄，2013.

PD13062: 千葉至：放射線科医から見た骨転移の診断と治療．第 1 回骨転移カンファランス，宜野湾，2013.

PD13063: 比嘉大地，與儀彰：海綿状血管腫の 1 例．第 33 回神経放射線ワークショップ，香川，2013.

PD13064: 飯田行：琉球機能画像診断センターの概要．第 26 回海の中道 RI カンファランス，福岡，2013.

その他の刊行物

MD13001: 宮良哲博，山城恒雄，村山貞之：逐次近似応用再構成法(AIDR 3D)で被ばく低減を実現：臨床での活用と有用性，将来展望について．Rad Fan 11：60-63，2013.

MD13002: 山城恒雄：Aquilion ONE を用いた胸部 CT 共同研究：‘ACTIve Study’の挑戦 INNER VISION 28(10)S:6-7，2013.

先進検査医学講座(附属病院検査部・輸血部を含む)

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. リン脂質の栄養生理作用の実験的研究(戸田隆義)

日々摂取する食事中の脂質の主たるものは中性脂肪(TG)であるが，3～8%はリン脂質であることが知られている。そのため，リン脂質の栄養生理作用はこれまでに多くの研究者が関心を寄せているが，リン脂質摂取による免疫動態の変動についての研究は非常に少ない。そのため，我々ヒトが日々摂取しているリン脂質の栄養生理作用について更なる理解を深めるべく，大豆リン脂質を用いてマウスの免疫動態に及ぼす栄養について検証する予定である。実験は，大豆リン脂質であるホスファチジルコリン，ホスファチジルセリンおよびホスファチジルイノシトールを混合した実験食を C57BL/6 マウスに与え，コンカナバリン A 刺激による免疫動態の変動について比較を行う。リン脂質の種類別による免疫変動作用について検証を行い，新たなリン脂質の栄養生理作用についての理解を深める。
(本研究は，琉球大学分子生命科学研究センター　屋教授との共同研究である)

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

沖縄県における特発性心筋症患者およびその家系構成員を対象として，原因遺伝子の同定を行なっている。本研究は，循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)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。

4. 家族性地中海熱における遺伝素因の同定と遺伝子診断およびその家系研究(東上里康司)

家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多くみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが，近年，原因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患であるために遺伝子解析の報告が少ないが，当院での症例をはじめとして，他施設からの依頼も合わせて解析を行なっている。本研究は，循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)およびゲノム医科学講座(陣野吉廣教授)との共同研究である。

B. 研究業績

原　著

OD13001: 上地 幸平，名護 珠美，山根 誠久，山内 恵，照屋 絵美，仲宗根 勇，東上里 康司: 採血管の削減は検体検査全体の Turnaround Time(TAT)を短縮する. 臨床病理 61: 38-43, 2013. (B)

OD13002: 上野 民生，松田 淳一，山根 誠久: 九州臨床検査精度管理研究会微生物部門: 外部精度管理調査における薬剤感受性試験の許容範囲からの逸脱頻度と正確度の統計学的評価に向けた試み. 臨床病理 61: 237-241, 2013. (B)

OD13003: 山内 恵，伊佐 和貴，山根 誠久，又吉 拓: 脂質エンベロープ可溶化処理を組み合わせた高感度 HBs 抗原定量試薬の測定精度の評価. 医学と薬学 69: 993-9, 2013. (B)

国内学会発表

PD13001: 丸尾 実可子，上地 幸平，仲宗根 勇，山根 誠久: 疫学調査で用いられる薬剤感受性パターンの菌株間類似度解析の精度検証. 第 58 回日本臨床検査医学会九州地方会・第 24 回日本臨床化学会九州支部総会合同総会(沖縄)2013.

PD13002: 伊佐 和貴, 山内 恵, 山根 誠久: 沖縄県における肥満と血液凝固亢進状態との関連性の評価とくに可溶性フィブリンモノマー複合体を用いて. 第58回日本臨床検査医学会九州地方会・第24回日本臨床化学会九州支部総会合同総会(沖縄)2013.

PD13003: 又吉 拓, 宮城 保浩, 山城 剛, 山根 誠久: 琉球大学医学部附属病院における輸血後鉄過剰症の現状. 第50回沖縄県医学検査学会(沖縄)2013.

PD13004: 丸尾 実可子, 上地 幸平, 仲宗根 勇, 山根 誠久: 水道水の汚染による抗酸菌染色偽陽性の経験. 第25回臨床微生物迅速診断研究会総会(東京)2013.

その他の刊行物

MD13001: 宮城 郁乃, 山根 誠久: 技術講座. ブドウ球菌の産生するPanton-Valentine Leukocidinの検出方法. 検査と技術 41(6): 464～468, 2013.

薬理学講座

A. 研究課題の概要

1. 創薬に資する急性心筋梗塞モデルの開発：2/3 腎摘 triple NOSs$^{-/-}$マウス

【目的】急性心筋梗塞は日本人の主要な死因の一つである。急性心筋梗塞による死亡のほとんどは患者が病院に辿り着く前に生じることから，当該疾患の征圧には発症予防が極めて重要である。しかし，実験に有用な自然発症急性心筋梗塞モデルが全く無いために，その予防薬の研究開発は大きく立ち後れている。我々は，過去に，NO 合成酵素(NOSs)完全欠損(triple n/i/eNOSs$^{-/-}$)マウスが急性心筋梗塞を自然発症することを報告した。しかし，残念ながら，このマウスの急性心筋梗塞の発症には 1 年もの長期間を要し，創薬研究に有用ではなかった。慢性腎臓病患者は早期に急性心筋梗塞を合併し，基礎研究では腎臓亜全摘動物が慢性腎臓病モデルとして使用されている。本研究では，創薬に有用な自然発症急性心筋梗塞モデルを開発するために，triple NOSs$^{-/-}$マウスにおける腎臓亜全摘の効果を検討した。

【方法と結果】生後 2 ヶ月齢のオスの野生型マウスおよび triple NOSs$^{-/-}$マウスを実験に使用した。これらのマウスに 2/3 腎臓摘出術あるいは偽手術を施行し，術後の生存率を評価した。野生型マウスでは，2/3 腎摘は生存率に影響を与えなかった。しかし，triple NOSs$^{-/-}$マウスでは，2/3 腎摘は生存率を著明に低下させ，ほぼすべてのマウスが術後 4 ヶ月以内に死亡した。剖検では,84.6% の 2/3 腎摘 triple NOSs$^{-/-}$マウスが心筋梗塞で死亡していた。責任冠動脈には，血栓，内膜肥厚，外膜線維化などヒト急性心筋梗塞患者の冠動脈に酷似した動脈硬化の所見が認められた。冠危険因子の検索では，血圧値，血漿総コレステロール値，及び空腹時血糖値が 2/3 腎摘 triple NOSs$^{-/-}$マウスで有意に増加していた。更に，血中骨髄由来血管平滑筋前駆細胞(動脈硬化促進因子)の有意な増加が認められた。重要なことに，これらの異常は全て，臨床用量の angiotensin Ⅱ1 型受容体拮抗薬 irbesartan および Ca^{2+} channel 拮抗薬 amlodipine の同時投与により有意に改善された。

【結論】2/3 腎摘 triple NOSs$^{-/-}$マウスは，創薬に資する世界初の自然発症急性心筋梗塞モデルである。2/3 腎摘 triple NOSs$^{-/-}$マウスの冠動脈には，ヒト急性心筋梗塞患者の冠動脈に酷似した動脈硬化の所見が認められ，本モデルは密接な clinical implication を有していることが示唆された。

2. 食餌中の一酸化窒素代謝物(NOx)の不足はメタボリックシンドロームを惹起する

【目的】一酸化窒素(NO)は代謝系の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。最近，NO の代謝物である NOx(NO_2^-+NO_3^-)から NO が産生される経路が発見された。本研究では，食餌中の NOx の不足がメタボリックシンドロームを惹起すると仮説を立て，それをマウスにおいて検討した。

【方法】通常食と，脂肪･炭水化物･蛋白質含有量，カロリー，および L-アルギニン含有量が全く同一の低 NOx 食を準備した。生後 6 週齢のオスの野生型 C57BL/6J マウスに，低 NOx 食および普通食を 12 週間経口投与した(n=6～12)。

【結果】血漿 NOx レベルは，普通食群に比して低 NOx 食群で著明に低下していた。食餌摂取量，摂取カロリー量，および体重は，低 NOx 食群と普通食群で差が無かった。しかし，低 NOx 食群では普通食群に比し，内臓脂肪量および血漿総コレステロール値が有意に増加し，有意な耐糖能異常が認められた。さらに，低 NOx 食群では普通食群に比し，血漿アディポネクチン値が有意に低下していた。

【結論】食餌中の NOx の不足がメタボリックシンドロームを惹起することを明らかにした。この知見は，カロリー過多がなくてもメタボリックシンドロームを引き起こす食事成分を初めて同定した点に学術的意義があると考えられた。

3. 細胞内 dihydrobiopterin 増加の長期的な影響―動脈硬化モデルにおける検討

Tetrahydrobiopterin(BH4)は，一酸化窒素合成酵素(NOS)の必須補因子であり，その組織内含量はこれら酵素の重要な活性調節因子の 1 つである。種々の循環器疾患では BH4 の減少が，また糖尿病などの酸化ストレスを伴う場合には，BH4 の酸化型である dihydrobiopterin(BH2)の増加が観察されている。最近，私たちは BH2 の増加自体が BH4 含量と無関係に内皮型 NOS の機能障害を引き起こすことを生体位ラットで報告し，組織中の BH4 含量だけでなく BH2 含量も NOS 活性調節に重要であることを示した。しかし，組織中 BH2 増加の長期的影響については調べられていない。そこで今回は，2 週間の methotrexate と sepiapterin の併用投与によるマウス組織中 BH2 含量の著明な増加の影響を，血管リモデリングを引き起こすことができる動脈硬化モデルであるマウス頸動脈部分狭窄モデル (Korshunov et al, ATVB, 2003; Nam et al., AJP-HCP, 2009)で検討した。methotrexate と sepiapterin の併用投与は，浸透圧ミニポンプを利用した。動脈硬化性病変は総頸動脈の病理組織標本で判定した。対照群では，明らかな内膜肥厚が 5 例中 4 例で認められた。しかし，methotrexate･sepiapterin 併用投与群では，4 例中 2 例のみであった。

【結語】今回の結果から，methotrexate の投与量の不足，

あるいは副作用の影響が考えられた。今回用いたマウス頸動脈部分狭窄モデルの動脈硬化モデルとしての有用性が示唆された。

4. 三黄瀉心湯の虚血再灌流心機能障害改善作用を担う成分の解明

【目的】本研究では，閉経後の更年期障害治療に用いられる漢方薬「三黄瀉心湯」が，閉経モデルである卵巣摘出ラットの心臓虚血再灌流障害におよぼす影響とその機序を検討した。

【方法】両側卵巣摘出手術(OVX)または偽手術(Sham)を施した雌性 Wistar 系ラットに，三黄瀉心湯エキス懸濁液または水道水を 4 週間強制経口投与した。4 週間後に心臓を摘出し，Langendorff 灌流心臓標本にて虚血再灌流実験を行った。

【結果】OVX ラットでは，Sham ラットに比して虚血再灌流による左室機能障害の有意な増悪と心筋梗塞サイズの有意な増加を示したが，三黄瀉心湯の長期投与はそれらを有意に改善させた。OVX ラットでは，Sham ラットに比して，心筋の superoxide 産生量，灌流液中の硝酸および亜硝酸イオン(NOx)量，さらに superoxide と NO の反応産物 peroxynitrite による心筋タンパクのチロシンニトロ化が有意に増加していたが，三黄瀉心湯の長期投与はそれらの変化をすべて有意に改善させた。虚血再灌流後の心筋の 3 つの NO 合成酵素(NOS)isoform の発現を検討したところ，OVX ラットでは，Sham ラットに比して，誘導型 NOS(iNOS)の選択的な発現亢進が認められ，三黄瀉心湯の長期投与はその発現を有意に低下させた。重要なことに，エストロゲン受容体拮抗薬である fulvestrant は，OVX ラットにおける三黄瀉心湯の心臓虚血再灌流障害改善作用を有意に抑制した。さらに三黄瀉心湯の含有成分で植物エストロゲン作用を有する emodin の長期投与は，三黄瀉心湯と同様に，OVX ラットの心臓虚血再灌流障害の増悪を有意に改善させた。

【結論】三黄瀉心湯の長期経口投与が，酸化ストレスの抑制と iNOS の発現低下の機序を介して，卵巣摘出ラットの心臓虚血再灌流障害を改善させることを明らかにした。この三黄瀉心湯の心保護作用の一部には，emodin が関与していることが示唆された。

B. 研究業績

原　著

OI13001: Obukuro K, Nobunaga M, Takigawa M, Morioka H, Hisatsune A, Isohama Y, Shimokawa H, Tsutsui M, Katsuki H. Nitric oxide mediates selective degeneration of hypothalamic orexin neurons through dysfunction of protein disulfide isomerase. J Neurosci 33: 12557-12568, 2013. (A)

OI13002: Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Sakanashi M, Uchida T, Tanada M, Kubota H, Arakaki K, Tanimoto A, Yanagihara N, Sakanashi M, Ohya Y, Masuzaki H, Ishiuchi S, Sugahara K, Tsutsui M. Long-Term Treatment with San'o-shashin-to, a Kampo Medicine, Markedly Ameliorates Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Ovariectomized Rats via the Redox-Dependent Mechanism. Circ J 77: 1827-1837, 2013. (A)

OI13003: Sasahara T, Yayama K, Matsuzaki T, Tsutsui M, Okamoto H. Na+/H+ exchanger inhibitor induces vasorelaxation through nitric oxide production in endothelial cells via intracellular acidification-associated Ca2+ mobilization. Vascular Pharmacology 58: 319-325, 2013. (A)

OI13004: Obara G, Toyohira Y, Inagaki H, Takahashi K, Horishita T, Kawasaki T, Ueno S, Tsutsui M, Sata T, Yanagihara N. Pentazocine inhibits norepinephrine transporter function by reducing its surface expression in bovine adrenal medullary cells. J Pharmacol Sci 121: 138-147, 2013. (A)

総　説

RI13001: Shibata K, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Nitric oxide synthases and heart failure -Lessons from genetically manipulated mice-. J UOEH 35: 147-158, 2013. (A)

RD13001: 野口克彦，濱舘直史，松﨑俊博，坂梨まゆ子，仲宗根淳子，内田太郎，新垣久美子，久保田陽秋，石内勝吾，益崎裕章，須加原一博，大屋祐輔，坂梨又郎，筒井正人：Dihydrobiopterin による内皮型一酸化窒素合成酵素機能障害．琉球医学会誌 32: 7-12, 2013. (B)

国際学会発表

PI13001: Tsutsui M, Furuno Y, Morishita T, Yanagihara N, Tamura M, Shimokawa H, Otsuji Y. A novel vasculoprotective role of nitric oxide synthases in bone marrow-derived vascular progenitor cells. American Heart Association, Scientific Sessions 2013. Dallas Convention Center, Dallas, Texas, USA. 2013.11.18.

PI13002: Tsutsui M, Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Sakanashi M, Ohya Y. Caffeine contained in a cup of coffee ameliorates microvascular endothelial function in healty subjects. American Heart Association, Scientific Sessions 2013. Dallas Convention Center, Dallas, Texas, USA. 2013.11.20.

PI13003: Tsutsui M. Significance of nitric oxide synthases in the cardiovascular system. OIST-Ryukyu University Joint Seminar. Okinawa Institute of Science and Technology, Okinawa, Japan. 2013.12.4.

国内学会発表

PD13001: 筒井正人，内田太郎，古野由美，谷本昭英，豊平由美子，喜名美香，久保田陽秋，坂梨まゆ子，松崎俊博，野口克彦，仲宗根淳子，下川宏明，柳原延章，田村雅仁，尾辻豊：実験に有用な自然発症 急性心筋梗塞モデルの開発．第 23 回日本循環薬理学会．福岡大学メディカルホール．福岡．2013 年 12 月 6 日．

PD13002: 内田太郎，古野由美，谷本昭英，豊平由美子，喜名美香，久保田陽秋，坂梨まゆ子，松崎俊博，野口克彦，仲宗根淳子，下川宏明，柳原延章，尾辻豊，田村雅仁，筒井正人：創薬に有用な自然発症 急性心筋梗塞モデルの開発．第 66 回日本薬理学会西南部会．福岡大学薬学部．熊本．2013 年 11 月 16 日．

PD13003: 坂梨まゆ子，松崎俊博，野口克彦，仲宗根淳子，内田太郎，棚田美香，久保田陽秋，坂梨真木子，坂梨又郎，須加原一博，筒井正人：閉経モデルラットの心臓虚血再灌流障害に対する三黄瀉心湯の心保護作用：emodin の関与．第 66 回日本薬理学会西南部会．福岡大学薬学部．熊本．2013 年 11 月 16 日．

PD13004: 筒井正人，下川宏明，柳原延章，尾辻豊：循環器･腎臓病における NOSs 系の病因的役割．第 13 回日本ＮＯ学会学術集会．沖縄県医師会館．沖縄．2013 年 6 月 29 日．

PD13005: 古野由美，内田太郎，下川宏明，大屋祐輔，柳原延章，尾辻豊，田村雅仁，筒井正人：創薬に有用な自然発症急性心筋梗塞モデルの開発．第 13 回日本ＮＯ学会学術集会．沖縄県医師会館．沖縄．2013 年 6 月 28 日．

PD13006: 坂梨まゆ子，松崎俊博，野口克彦，仲宗根淳子，坂梨真木子，内田太郎，棚田美香，久保田陽秋，大屋祐輔，筒井正人：三黄瀉心湯の長期投与はレドックスに依存した機序を介して卵巣摘出ラットの心臓虚血再灌流障害を改善する．第 13 回日本ＮＯ学会学術集会．沖縄県医師会館．沖縄．2013 年 6 月 28 日．

PD13007: 野口克彦，松崎俊博，坂梨まゆ子，濱舘直史，仲宗根淳子，坂梨又郎，筒井正人：ジヒドロビオプテリンによる生体位ラットの eNOS 機能障害．第 13 回日本ＮＯ学会学術集会．沖縄県医師会館．沖縄．2013 年 6 月 28 日．

PD13008: 野口克彦，松崎俊博，坂梨まゆ子，濱舘直史，仲宗根淳子，坂梨又郎，筒井正人：コーヒー１杯のカフェインのヒト微小血管内皮機能に対する急性効果．第 13 回日本ＮＯ学会学術集会．沖縄県医師会館．沖縄．2013 年 6 月 28 日．

PD13009: 古野由美，豊平由美子，上野晋，坂梨まゆ子，松崎俊博，野口克彦，柳原延章，下川宏明，尾辻豊，田村雅仁，筒井正人：骨髄由来血管前駆細胞に発現する NO 合成酵素系のマウス血管病変形成に対する抑制作用．第 13 回日本ＮＯ学会学術集会．沖縄県医師会館．沖縄．2013 年 6 月 28 日．

PD13010: 喜名美香，内田太郎，久保田陽秋，坂梨まゆ子，松﨑俊博，野口克彦，仲宗根淳子，大屋祐輔，筒井正人：食餌中 NOx の不足はメタボリックシンドロームを惹起する．第 13 回日本ＮＯ学会学術集会．沖縄県医師会館．沖縄．2013 年 6 月 28 日．

PD13011: 森貞直哉，飯島一誠，下川宏明，筒井正人：一側尿管結紮後の腎病変形成における NO 合成酵素システムの腎保護作用．第 13 回日本ＮＯ学会学術集会．沖縄県医師会館．沖縄．2013 年 6 月 28 日．

PD13012: 筒井正人，下川宏明，尾辻豊，柳原延章：心血管系における NO 合成酵素システムの意義．第 86 回日本薬理学会年会シンポジウム．福岡国際会議場．福岡．2013 年 3 月 22 日．

PD13013: 坂梨まゆ子，松崎俊博，野口克彦，仲宗根淳子，内田太郎，棚田美香，久保田陽秋，坂梨真木子，坂梨又郎，須加原一博，筒井正人：三黄瀉心湯は peroxynitrite 産生の抑制と Mn-SOD 活性の回復を介して更年期モデルラットの心臓虚血再灌流障害を改善する．第 86 回日本薬理学会年会．福岡国際会議場．福岡．2013 年 3 月 23 日．

PD13014: Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira Y, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y, Tsutsui M. Development of an experimentally useful animal model of spontaneous myocardial infarction. 第 77 回日本循環器学会．横浜．2013 年 3 月 15 日．

PD13015: Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Matao Sakanashi, Ohya Y, Tsutsui M. Single Ingestion of Caffeine Contained in a Cup of Coffee Ameliorates Microvascular Endothelial Function in Healthy Subjects. 第 77 回日本循環器学会．横浜．2013 年 3 月 16 日．

PD13016: 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，久保田陽明，石内勝吾，益崎裕章，須加原一博，大屋祐輔，坂梨又郎，筒井正人：内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の新しい活性調節機構の解明：Dihydrobiopterin による eNOS 機能不全．第 157 回琉球医学会例会．西原．2013 年 1 月 15 日．

胸部心臓血管外科学講座

A. 研究課題の概要

1. 術中脳梗塞の迅速診断法の開発(國吉，喜瀬，戸塚)(科研費 基盤研究(C))

大動脈弓部の術時に，脳循環は体循環と分離し，別の体外循環にて脳灌流が維持される。その条件の適否や術中脳梗塞の発生については，術後覚醒を待ってしか判定が行えず，その治療が遅れて脳傷害が拡大することとなる。その際に術中から早期に脳障害を診断し，引き続いて治療(低体温治療)を行うことが出来たら脳障害を軽減することが可能である。そこで，MEP(motor evoked potential)を術中より使用して，脳障害を迅速に診断する方策を開発すべく本研究を行う。以下の課題がありそのための実験実施中である。

(1)確実なMEP波形の測定
(2)低体温とMEPの関係を明らかにする
(3)脳梗塞(脳虚血)によるMEP波形との関連

2. 感染性大動脈瘤に対する，大網充填の効果に対する臨床的効果の評価(國吉)

感染性大動脈瘤は，通常の非感染性大動脈瘤と異なり，人工血管置換後あるいはステント留置後においてもそれら使用人工物に対する2次感染が問題となっている。我々は従来から，人工物置換後に大網を充填して，被覆することにより2次感染を予防出来ることを示してきた。更に，これらを術後血管造影，造影CTの画像所見から大網被覆の効果について検討，解明したく，研究を行っている。

3. Budd-Chiari症候群に対する，手術術式の開発(國吉，稲福)

Budd-Chiari 症候群に対する術式として，我々が従来から行っていた閉塞部分(器質化静脈内膜)の切除に加えて，肝組織を切除していた。しかし，その切除に際して従来の通常の剪刀による切除では，肝組織再生により再閉塞する症例がみられる。そこで，他の切除手段である電気メス，レーザーメスを使用してその効果について臨床的に検討している。

4. 広範囲脊髄分節動脈遮断下の脊髄血流の変化について-体血圧と脊髄血流の相関に関する研究-(喜瀬，山城，國吉)

【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。

本実験では，人間と解剖学的に脊髄血流支配が近い犬(ビーグル犬)を用いて，脊髄分節動脈遮断下の脊髄血流を直接測定できるようにし，様々な条件下での collateral network からの脊髄への血液供給量の変化，相関をあきらかにする。

(1)体血圧と脊髄血流の相関を示す
(2)脊髄血流量の変化と脊髄かん流圧の相関を示す
(3)経頭蓋誘発筋電図(MEP)を測定できるようにし，脊髄血流量とMEPの相関を示す

B. 研究業績

著　書

BD13001:　國吉幸男: 腹部臓器保護. 心臓外科　Knack&Pitfalls　大動脈外科の要点と盲点，高本眞一(編)，158-163，株式会社文光堂，東京，2013.　(C)

BD13002:　國吉幸男: 肝静脈閉塞症. 静脈閉塞. 今日の循環器疾患治療指針，井上 博，許 俊鋭，檜垣實男，代田浩之，筒井裕之(編)，807-808，株式会社医学書院，東京，2013.　(C)

原　著

OI13001:　Yamashiro S, Arakaki R, Kise Y, Inafuku H, Kiniyoshi Y. Potential role of omental wrapping to prevent infection after. European Journal of Cardiovascular and Thoracic Surgery 43: 1177-1182, 2013.　(A)

OI13002: Yamashiro S, Arakaki R, Kise Y, Inafuku H, Kiniyoshi Y. Root reconstruction with total replacement of ascending aorta using hypothermic circulatory arrest and selective cerebral perfusion for moderately dilated distal ascending aorta. World Journal of Cardiovascular Surgery 3: 101-105, 2013. (A)

総　説

RD13001: 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群に合併する肝細胞癌(HCC)の治療. 手術, 67: 1811-1817, 2013. (C)

国際学会発表

PI13001: Yamashiro S, Arakaki R, Kise Y, Inafuku H, Nagano T, Kuniyoshi Y. Potential role of omental wrapping to prevent infection after treatment for infectious thoracic aortic aneurysms. The 21st Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Kobe, April, 2013.

PI13002: Yamashiro S, Arakaki R, Kise Y, Inafuku H, Nagano T, Kuniyoshi Y. Root reconstruction with hemi-arch replacement using hypothermic circulatory arrest and selective cerebral perfusion for moderately dilated distal ascending aorta. The 21st Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Kobe, April, 2013.

PI13003: Nagano T, Kozaki T, Kamiya C, Arakaki R, Maeda T, Kise Y, Inafuku H, Nakaema M, Yamashiro S, Kuniyoshi Y. Fenestrated endografts for complex aortic aneurysms: off-label modification of approved devices. AORTIC ASIA SINGAPORE, SINGAPORE, April, 2013.

PI13004: Inafuku H, Totsuka Y, Ando M, Arakaki R, Maeda T, Kise Y, Nagano T, Yamashiro S, Kuniyoshi Y. Extracorporeal left ventricular assist device re-implantation with omental wrapping to treat device-related blood stream infection. 51st Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs/ 5th Congress of the International Federation for Artificial Organs, Yokohama, September, 2013.

PI13005: Kise Y, Kozaki T, Ando M, Totsuka Y, Kamiya C, Arakaki R, Maeda T, Inahuku H, Nakaema M, Nagano T, Hirayasu T, Yamashiro S, Kuniyoshi Y. Changes in spinal segment pressure and spinal cord blood flow during aortic cross-clamping under distal perfusion: Focus on the correlation with changes in systemic blood pressure. The 21st Annual Meeting of The Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Kobe, April, 2013.

PI13006: Kozaki T, Kamiya C, Arakaki R, Kise Y, Inafuku H, Yamashiro S, Kuniyoshi Y. Reconstruction using retrograde cerebral perfusion with deep hypothermic circulatory arrest for a large extensive right carotid aneurysm due to Behcet's disease. The 8th Korea-Japan Joint Meeting of Vascular Surgery, Seoul, April, 2013.

国内学会発表

PD13001: 國吉幸男: 感染性大動脈瘤における大網被覆. 第 20 回大動脈瘤シンポジウム, 札幌, 7 月, 2013.

PD13002: 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 永野貴昭, 國吉幸男: 感染性胸部大動脈瘤手術における有茎大網被覆術の遠隔期感染予防機序に関する考察. 第 113 回日本外科学会総会, 福岡, 4 月, 2013.

PD13003: 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 永野貴昭, 國吉幸男: B 型大動脈解離に対する治療戦略-手術症例を中心に-. 第 41 回日本血管外科学会総会, 大阪, 5 月, 2013.

PD13004: 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 永野貴昭, 國吉幸男: Door open 法による広範胸部大動脈置換術症例の検討. 第 41 回日本血管外科学会総会, 大阪, 5 月, 2013.

PD13005: 山城 聡, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 國吉幸男: 冠動脈バイパス術後遠隔期における心大血管手術症例の検討. 第 18 回日本冠動脈外科学会総会, 福岡, 7 月, 2013.

PD13006: 山城 聡, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 國吉幸男: 中等度上行大動脈拡大合併基部病変に対して脳灌流を併用した基部再建術の検討. 第18回日本冠動脈外科学会総会, 福岡, 7月, 2013.

PD13007: 永野貴昭, 前田達也, 小崎教史, 神谷知里, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 山城 聡, 國吉幸男: 胸部・胸腹部大動脈瘤に対する治療戦略の変遷-パラダイムシフトは起きているのか?-. 第43回日本心臓血管外科学会学術集会, 東京, 2月, 2013.

PD13008: 永野貴昭, 小崎教史, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 山城 聡, 國吉幸男: 弓部大動脈瘤に対するTEVARに伴う脳合併症. 第21回大動脈外科研究会, 福岡, 4月, 2013.

PD13009: 永野貴昭, 前田達也, 小崎教史, 神谷知里, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 山城 聡, 國吉幸男: ハイリスク症例における大動脈瘤-ステントグラフト内挿術における適応の拡大と限界-. 第41回日本血管外科学会学術集会, 大阪, 5月, 2013.

PD13010: 永野貴昭, 小崎教史, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 山城 聡, 國吉幸男: ハイリスク症例における弓部大動脈瘤手術-ここまできたステントグラフト治療-. 第51回日本人工臓器学会総会, 横浜, 9月, 2013.

PD13011: 永野貴昭, 小崎教史, 安藤美月, 戸塚裕一, 佐々木高信, 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, 山城 聡, 國吉幸男: 弓部を含む広範囲胸部大動脈瘤に対する治療戦略. 第66回日本胸部外科学会総会, 横浜, 10月, 2013.

PD13012: 永野貴昭, 前田達也, 小崎教史, 神谷知里, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 山城 聡, 國吉幸男: 大動脈瘤治療における血管内治療の最前線と展望-今後の循環器外科・内科医に求められるものとは?. 第115回日本循環器学会九州地方会, 佐賀, 12月, 2013.

PD13013: 仲栄真盛保, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 肺動脈血栓塞栓症予防のための下大静脈フィルターの適応と有用性. 第 34 回日本静脈学総会, 倉敷, 6月, 2013.

PD13014: 稲福 斉, 小崎孝史, 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, 山城 聡, 國吉幸男: 左腎癌の下大静脈腫瘍塞栓合併に対する正中アプローチによる摘出術の 1 例. 第101回日本血管外科学会九州地方会, 福岡, 2月, 2013.

PD13015: 稲福 斉, 小崎孝史, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 深町俊之, 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: 高齢大動脈弁疾患に対する自己心膜を用いた大動脈弁形成術. 第65回沖縄県外科会, 沖縄, 3月, 2013.

PD13016: 稲福 斉, 小崎教史, 戸塚裕一, 安藤美月, 佐々木高信, 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, 山城 聡, 國吉幸男: 高齢大動脈弁疾患に対する自己心膜を用いた大動脈弁形成術. 第116回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 6月, 2013.

PD13017: 稲福 斉, 小崎教史, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 下大静脈再建を要する腎癌, 副腎癌の3例. 第33回日本静脈学会, 倉敷, 6月, 2013.

PD13018: 稲福 斉, 小崎教史, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 高齢大動脈弁疾患に対する自己心膜を用いた大動脈弁形成術. 第114回日本循環器学会九州地方会, 福岡, 6月, 2013.

PD13019: 稲福 斉, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 冠動脈瘤を伴う重症3枝病変に対する冠動脈ラッピング+冠動脈バイパス術の1例. 第18回日本冠動脈外科学会学術大会, 福岡, 7月, 2013.

PD13020: 稲福 斉, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 非移植認定施設における補助人工心臓治療の現状と展望. 第19回日本臨床補助人工心臓研究会学術集会, 横浜, 9月, 2013.

PD13021: 稲福 斉, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山

城 聡，國吉幸男：体外型左室補助人工心臓再置換＋有茎大網被覆 により完治し得た補助人工心臓関連血流感染の１例．第66回日本胸部外科学会定期学術集会，仙台，10月，2013.

PD13022：稲福 斉，戸塚裕一，安藤美月，佐々木高信，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，山城 聡，國吉幸男：冠動脈瘤を伴う重症 3 枝病変に対する冠動脈ラッピング+冠動脈バイパス術の1例．第27回日本冠疾患学会学術集会，和歌山，12月，2013.

PD13023：古堅智則，照屋孝夫，佐々木高信，戸塚裕一，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：先天性食道気管支瘻の１治験例．第30回日本呼吸器外科学会総会，名古屋，5月，2013.

PD13024：古堅智則，照屋孝夫，佐々木高信，戸塚裕一，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：先天性食道気管支瘻の１治験例．第46回日本胸部外科学会九州地方会，福岡，7月，2013.

PD13025：古堅智則，照屋孝夫，佐々木高信，戸塚裕一，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：動脈塞栓術を行い全摘出し得たDumbbell型後縦隔海綿状血管腫の１例．第54回日本肺癌学会総会，東京，11月，2013.

PD13026：喜瀬勇也，小崎教史，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：胸腹部大動脈瘤に対する対麻痺予防対策．第41回日本血管外科学会定期学術集会，大阪，5月，2013.

PD13027：喜瀬勇也，小崎教史，安藤美月，戸塚裕一，新垣涼子，前田達也，稲福 斉，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：結腸癌孤立性心転移に対する一切除例．第 114 回循環器学会九州地方会，福岡，6月，2013.

PD13028：喜瀬勇也，小崎教史，安藤美月，戸塚裕一，新垣涼子，前田達也，古堅智則，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城 聡，國吉幸男：人工心肺補助下に巨大肝動脈瘤切除血行再建およびCABGを行った一例．第113回日本外科学会定期学術集会，福岡，4月，2013.

PD13029：喜瀬勇也，安藤美月，戸塚裕一，佐々木高信，新垣涼子，前田達也，古堅智則，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城 聡，國吉幸男：Collateral network を介した脊髄組織血流量及び脊髄灌流圧についての実験的検討-主に体血圧との相関について-．第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会，仙台，10月，2013.

PD13030：喜瀬勇也，小崎教史，神谷知里，新垣涼子，前田達也，古堅智則，深町俊之，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，平安恒男，山城 聡，國吉幸男：大動脈弁温存基部再建術(David 手術)16例の検討．第50回九州外科学会，沖縄，5月，2013.

PD13031：喜瀬勇也，小崎教史，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：大動脈弁温存基部再建術(David 手術)16 例に対する冠動脈再建法．第 18 回日本冠動脈外科学会学術大会，福岡，7月，2013.

PD13032：喜瀬勇也，小崎教史，安藤美月，戸塚裕一，新垣涼子，前田達也，稲福 斉，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：結腸癌孤立性心転移に対する一切除例．第116回沖縄県医師会医学会総会，沖縄，6月，2013.

PD13033：前田達也，永野貴昭，小崎教史，神谷知里，新垣涼子，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，山城 聡，國吉幸男：大動脈破裂，切迫破裂に対する緊急大動脈ステントグラフト治療．第41回血管外科学会学術集会，大阪，5月，2013.

PD13034：前田達也，永野貴昭，小崎教史，安藤美月，戸塚裕一，新垣涼子，喜瀬勇也，稲福 斉，山城 聡，國吉幸男：急性B型大動脈解離破裂に対する緊急TEVARの3例．第46回胸部外科学会九州地方会，福岡，7月，2013.

PD13035: 前田達也，永野貴昭，小崎教史，神谷知里，新垣涼子，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，山城 聡，國吉幸男：80 歳以上の超高齢者に対する胸部大動脈ステントグラフト内挿術(TEVAR)の検討．第 113 回日本外科学会学術集会，福岡，4 月，2013.

PD13036: 前田達也，永野貴昭，安藤美月，戸塚裕一，新垣涼子，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，山城 聡，國吉幸男：孤立性総腸骨動脈瘤破裂に対して緊急 EVAR を施行し救命しえた 2 例．第 102 回日本血管外科学会九州地方会，佐賀，8 月，2013.

PD13037: 前田達也，永野貴昭，小崎教史，神谷知里，新垣涼子，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，山城 聡，國吉幸男：両側内腸骨動脈閉鎖を要した EVAR12 例の検討．第 50 回九州外科学会，沖縄，5 月，2013.

PD13038: 新垣涼子，小崎教史，戸塚裕一，安藤美月，前田達也，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：Valsalva 洞動脈瘤に対する 2 手術例．第 116 回沖縄県医師会医学会総会，沖縄，6 月，2013.

PD13039: 新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：Valsalva 洞動脈瘤に対する 2 手術例．第 46 回日本胸部外科学会九州地方会総会，福岡，7 月，2013.

PD13040: 新垣涼子，山城 聡，國吉幸男，永野貴昭，稲福 斉，前田達也，神谷知里．中等度上行大動脈拡大合併基部病変に対して脳灌流を併用した基部再建術の検討．第 113 回日本外科学会定期学術集会，福岡，4 月，2013.

PD13041: 佐々木高信，古堅智則，照屋孝夫，國吉幸男：左内胸動静脈の切離を要した胸骨下左上縦隔転移性リンパ節摘出術の一例．第 75 回日本臨床外科学会総会，名古屋，10 月，2013.

PD13042: 安藤美月，小崎孝史，戸塚裕一，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：急性心筋梗塞後乳頭筋断裂に対し僧帽弁置換術を施行した一例．第 116 回沖縄県医師会医学会総会，沖縄，6 月，2013.

PD13043: 安藤美月，小崎孝史，戸塚裕一，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：大動脈弁温存基部再建術(David 手術)16 例の検討．第 41 回日本血管外科学会総会，大阪，5 月，2013.

PD13044: 安藤美月，戸塚裕一，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：下大静脈再建を要する腎細胞癌，副腎皮質癌の 3 例．第 33 回日本静脈学会総会，沖縄，6 月，2013.

PD13045: 戸塚裕一，稲福 斉，小崎教史，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：劇症型心筋炎に対する体外型補助人工心臓+右心バイパス術の 1 例．第 11 回沖縄手術手技研究会，沖縄，8 月，2013.

PD13046: 戸塚裕一，稲福 斉，小崎教史，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：劇症型心筋炎に対する体外型左室補助人工心臓+右心バイパス術の 1 例．第 2 回沖縄心不全研究会，沖縄，4 月，2013.

PD13047: 戸塚裕一，安藤美月，佐々木高信，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，古堅智則，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城 聡，國吉幸男：直腸癌孤立性心転移に対する一切除例．第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会，仙台，10 月，2013.

PD13048: 戸塚裕一，稲福 斉，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：劇症型心筋炎に対する体外型補助人工心臓+右心バイパス術の 1 例，第 51 回日本人工臓器学会大会，神奈川，9 月，2013.

PD13049: 戸塚裕一，稲福 斉，小崎教史，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：拡張型心筋症(DCM)に対する植え込み型補助人工心臓の一例．第 32 回日本心臓移植研究会学術集会，埼玉，11 月，2013.

PD13050: 小崎教史，神谷知里，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，古堅智則，深町俊之，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，平安恒男，山城 聡，國吉幸男：結腸癌による転移性心臓腫瘍に対する一切除例．第50回九州外科会，沖縄，5月，2013.

PD13051: 小崎教史，神谷知里，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：巨大肝動脈瘤に対し，体外循環併用により安全に切除，血行再建が可能であった症例．第41回日本血管外科学会学術総会，大阪，5月，2013.

PD13052: 小崎教史，戸塚裕一，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：冠動脈瘤症例の一手術例．第 116 回沖縄県医師会医学会総会，沖縄，6月，2013.

その他の刊行物

MI13001: Ohira T, Hokama A, Kinjo N, Nakamoto M, Kobashigawa C, Kise Y, Yamashiro S, Kinjo F, Kuniyoshi Y, Fujita J. Detection of active bleeding from gastric antral vascular ectatic by capsule endoscopy. WJGE 5(3). Thieme: 130-140, 2013.

MD13001: 國吉幸男：Budd-Chiari 症候群の術後肝容積変化に関する検討．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業　門脈血行異常症に関する調査研究平成 24 年度研究報告書，111-112，2013.

MD13002: 加藤誠也，松本裕文，達 和人，國吉幸男：心臓粘液腫と横紋筋腫(Cardiac myxoma and rhabdomyoma). Cardiac practice 24(2): 7-13, 2013.

MD13003: 國吉幸男：認定試験対策ゼミナール．Vacular Lab 10(4): 80, 2013.

麻酔科学講座

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，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いだし，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-kB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発展させている。

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(渕上竜也，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をもとに，酸素濃度，換気条件を緩和できる治療法を研究している。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障害の発生メカニズムに関する研究(垣花 学，斉川仁子，渕上竜也，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，フォガティーカテーテルを用いて遮断する独自の脊髄虚血モデルを開発した。このモデルでは，10 分間の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障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，渕上竜也，中村清哉)

[虚血性脊髄障害時の神経保護作用に関する研究]

AMPA receptor antagonist の虚血性脊髄障害の保護作用(垣花 学，須加原一博)免疫抑制剤(FK506)の虚血性脊髄障害の保護作用(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(渕上竜也，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枢神経障害の際しばしばみられる。胸部大動脈手術術後対麻痺の発症率は3～30%といわれるが，従来行われてきた開胸術を伴う直達手術を必要としない大動脈ステント内挿術の普及によって，これまでは経過観察されてきたハイリスクな患者への血管内治療が急増している。ステント内挿術においても対麻痺は重要な術後合併症である。痙性対麻痺では，下肢の屈曲が困難なため車椅子や乗用車など移動手段の利用に難渋し，痙攣による痛みは日常生活に支障をきたすので鎮痙は重要である。

痙性対麻痺にチザニジン(Tiz)が有効であるとの臨床報告があるが，Tiz はα_2-アドレナリン受容体(AR)だけではなくイミダゾリン受容体(IR)に対しても親和性をもち，作用機序が十分に解明されているとは言い難い。

我々は独自に開発した定量的に痙性測定を行う装置(Spasticity Meter)を用いて，脊髄虚血後に痙性対麻痺を来た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。

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，斎川仁子，渕上竜也，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(H_2S)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 H_2S 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(斎川仁子，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ッティック制御系が関与しているのか，またエピジェネッ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，さらに遅発性神経障害に対する創薬を目的とする。

10. 海外における活動

平成10年10月から垣花脩(平成14年退職，サンディエゴに在住)が留学して以来，垣花学，笹良剛史，徳嶺譲芳，中村清哉，渕上竜也，大城匡勝がカリフォルニア大学サンディエゴ校に留学し，それぞれ研究成果をあげてきた。平成13年12月末，徳嶺譲芳が帰国し，脊髄虚血障害に対する脊髄幹細胞の移入効果の研究を継続している。平成15年9月から平成17年6月まで中村清哉が，その後渕上竜也が留学し，研究を発展させた。渕上の後平成20年11月からは，大城匡勝が留学し，平成21年3月末帰国，研究結果をBr J Pharmaに掲載。平成24年12月末から神里が留学し共同研究を継続している。

B. 研究業績

原　著

OI13001: Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Sakanashi M, Uchida T, Kina-Tanada M, Kubota H, Arakaki K, Tanimoto A, Yanagihara N, Sakanashi M, Ohya Y, Masuzaki H, Ishiuchi S, Sugahara K, Tsutsui M. Long-term treatment with san'o-shashin-to, a kampo medicine, markedly ameliorates cardiac ischemia-reperfusion injury in ovariectomized rats via the (A)

redox-dependent mechanism. Circ J 77: 1827-1837 2013.

OI13002: Noguchi N, Kondo Y, Maeda N, Higa-Nakamine S, Toku S, Maruyama J, Isohama Y, Kukita I, Sugahara K, Yamamoto H. Phosphorylation of epidermal growth factor receptor at serine 1047 by MAP kinase-activated protein kinase-2 in cultured lung epithelial cells treated with flagellin. Arch Biochem Biophys 529: 75-85, 2013. (A)

症例報告

CD13001: 神里興太, 斎川仁子, 金城健太, 垣花 学, 須加原一博: ガムエラスティックブジーと気管支ファイバーを利用して経蝶形骨手術術後患者に対して経鼻挿管を行った１症例. 麻酔 62: 1415-1418, 2013. (B)

CD13002: 真玉橋由衣子, 呉屋太章, 北野紅美子, 野口信弘, 垣花 学, 須加原一博: 術中体位変換を行う環軸椎亜脱臼を有する慢性関節リウマチ患者の全身麻酔経験. 臨床麻酔 37: 967-969, 2013. (B)

CD13003: 西 啓亨, 宜野座到, 伊波 寛, 中原 巌, 垣花 学, 須加原一博: 先端肥大症患者の麻酔導入時, 経鼻マスク換気が有効であった１症例. 日本臨床麻酔学会誌 33: 84-87, 2013. (B)

CD13004: 佐久川陽子, 神里興太, 宮田裕史, 垣花 学, 須加原一博: 挿管困難を認めたCoffin-Siris症候群患児に対しエアウェイスコープ小児用イントロックが有用であった 1 症例. 麻酔 62(5): 589-591, 2013. (B)

総　説

RD13001: 西 啓亨, 垣花 学, 須加原一博: 新しい筋弛緩回復薬 筋弛緩の拮抗は状況による. 日本臨床麻酔学会誌 33: 200-204, 2013.

RD13002: 垣花 学, 井関 俊, 中村清哉, 渕上竜也, 神里興太, 須加原一博: オピオイドは虚血性脊髄障害を増悪させる. 日本臨床麻酔学会誌 33: 386-391, 2013.

RD13003: 渕上竜也, 照屋孝二, 垣花 学, 須加原一博: HAMILTON-G5: Adaptive support ventilation (ASV™). 日本呼吸療法医学会誌「人工呼吸」30: 4-11, 2013.

RD13004: 垣花 学, 野口信弘: 遅発性脊髄神経細胞死の発生機序に迫る!. 麻酔 62: s38-43, 2013.

国際学会発表

PI13001: Fukuda T, Iseki S, Kakinohana M, Takayama C, Matsushita M. A New Model of Global Cerebral Ischemia in Mice. 2013 annual meeting of American Society of the Anesthesiologists, San Francisco, U.S.A. October 12-16, 2013.

PI13002: Nishi H, Kitano K, Taira S, Kakinohana M, Sugahara K. Skeletal Muscle Mass Serves as an Index of a Neuromuscular Junction Blocking Agent Dose. 2013 annual meeting of American Society of the Anesthesiologists, San Francisco, U.S.A. October 12-16, 2013.

PI13003: Kinjo T, Madanbashi Y, Izumi S, Oshiro M, Sugahara K. Noradrenaline Does Not Impair Postoperative Renal Function in Endovascular Stent Graft Repair. 2013 annual meeting of American Society of the Anesthesiologists, San Francisco, U.S.A. October 12-16, 2013.

国内学会発表

PD13001: 金城健太, 神里興太, 照屋孝二, 渕上竜也, 垣花 学, 須加原一博: Engstrom Carestation を用いた食道癌患者の術後呼吸管理. 第38回沖縄県麻酔･集中治療研究会, 沖縄, 2013.3.16.

PD13002: 野口信弘, 近藤 豊, 前田紀子, 仲嶺(比嘉)三代美, 徳 誠吉, 久木田一朗, 須加原一博, 山本秀幸: 培養肺胞上皮細胞でのフラジェリン処理によるEGF受容体のリン酸化反応. 日本生化学会九州支部例会, 佐賀, 2013.5.18-19.

PD13003: 垣花 学: 遅発性脊髄神経細胞死の発生機序に迫る！日本麻酔学会第 60 回大会, 札幌, 2013.5.23-25.

PD13004: 金城健大，神里興太，照屋孝二，渕上竜也，垣花 学，須加原一博：食道癌手術における術後呼吸商変化と抜管時期に関する後ろ向き検討 ″食道癌術後の呼吸商変化は抜管時期を予測できるか?″．日本麻酔学会第60回大会，札幌，2013.5.23-25.

PD13005: 照屋孝二，呉屋太章，福地綾乃，眞玉橋由衣子，垣花 学，須加原一博：当施設の mini-tracheostomy 施行患者の抜管基準と NPPV の検討．日本麻酔学会第 60 回大会，札幌，2013.5.23-25.

PD13006: 西 啓亨，平良すみれ，宮田裕史，垣花 学，須加原一博：筋肉量と筋弛緩薬ロクロニウムの作用発現時間・作用持続時間との関連に関する検討．日本麻酔学会第 60 回大会，札幌，2013.5.23-25.

PD13007: 麩山勇，垣花学，平良すみれ，北野紅美子，宮田裕史，須加原一博：喉頭展開時の喉頭視野における McGrath 喉頭鏡と Machintosh 型喉頭鏡との比較．日本麻酔学会第 60 回大会，札幌，2013.5.23-25.

PD13008: 野口信弘，金城健大，神里興太，中村清哉，垣花 学，須加原一博：癒着胎盤に対する Intra-aortic balloon occulusion (IABO)の有用性と問題点－当院における過去6年間の IABO 7症例の検討－．日本麻酔学会第60回大会，札幌，2013.5.23-25.

PD13009: 幾世橋美由紀，西 啓亨，大久保潤一，垣花 学，須加原一博：甲状腺全摘後に頚部腫脹をきたし，再手術を行った一症例．第10回麻酔科学サマーセミナー，沖縄，2013.6.28-30.

PD13010: 照屋孝二，北野紅美子，渕上竜也，垣花 学，須加原一博：肺動脈血栓内膜摘除術の人工心肺離脱時からの NO 吸入が有効だった 1 例．日本集中治療医学会 第 23 回九州地方会，宮崎，2013.7.6

PD13011: 比嘉達也，中村清哉，安部真教，大久保潤一，須加原一博： 脳脊髄液減少症に対するブラッドパッチの効果と術前検査所見の検討．日本ペインクリニック学会第 47 回大会，埼玉，2013.7.13-15.

PD13012: 麩山 勇，中村清哉，比嘉達也，安部真教，須加原一博：頚部硬膜外ブロック，星状神経節ブロックより持続腕神経叢ブロックが有効であった上肢 CRPS の 1 症例．日本ペインクリニック学会第47回大会，埼玉，2013.7.13-15.

PD13013: 金城健大，比嘉達也，中村清哉，安部真教，須加原一博：持続腕神経叢ブロックが有効であった CRPS の一症例．日本ペインクリニック学会第47回大会，埼玉，2013.7.13-15.

PD13014: 町田紀昭，安部真敦，呉屋太章，大城匡勝，須加原一博：子宮びまん性海綿状血管腫を合併した帝王切開術に対する全身麻酔．第39回沖縄県麻酔・集中治療研究会，沖縄，2013.8.31.

PD13015: 根波朝陽，大久保潤一，西 啓亨，垣花 学，須加原一博：遺伝性血管浮腫の麻酔経験．第39回沖縄県麻酔・集中治療研究会，沖縄，2013.8.31.

PD13016: 呉屋太章，西 啓亨，斉川仁子，垣花 学，須加原一博：維持血液透析および脳梗塞既往のある褐色細胞腫患者の麻酔経験．第39回沖縄県麻酔・集中治療研究会，沖縄，2013.8.31.

PD13017: 林 美鈴，渕邊 誠：メトクロプラミド投与により錐体外路症状を呈した一例．第 39 回沖縄県麻酔・集中治療研究会，沖縄，2013.8.31.

PD13018: 西 啓亨，垣花 学，須加原一博：筋肉量は，筋弛緩薬投与量の指標となる可能性がある．第39回沖縄県麻酔・集中治療研究会，沖縄，2013.8.31.

PD13019: 根波朝陽，大久保潤一，西 啓亨，垣花 学，須加原一博：遺伝性血管浮腫の一例．九州麻酔科学会第51回大会，熊本，2013.9.7.

PD13020: 呉屋太章，西 啓亨，齊川仁子，垣花 学，須加原一博：脳梗塞既往のある維持透析患者における腹腔鏡下褐色細胞腫摘出術の麻酔経験．九州麻酔科学会第51回大会，熊本，2013.9.7.

PD13021: 北野紅美子，桃原志穂，照屋孝二，渕上竜也，垣花 学，須加原一博：経肺熱希釈法による肺血管外水分量モニタリングが有用だった重症熱傷に合併した ARDS の一例．九州麻酔科学会第 51 回大会，熊本，2013.9.7.

PD13022: 須加原史子，西 啓亨，垣花 学，須加原一博： 経食道心エコーで発見された乳頭状弾性線維腫の 2 症例．日本心臓血管麻酔学会第 18 回大会，北九州，2013.9.27-29.

PD13023: 久保田陽秋，北野紅美子，中村清哉，和泉俊輔，垣花 学，須加原一博： 献腎移植後23日目に急性心筋梗塞を発症した 1 例．日本心臓血管麻酔学会第 18 回大会，北九州，2013.9.27-29.

PD13024: 和泉俊輔，久保田陽秋，差波ゆい子，根波朝陽，町田紀昭，垣花 学，須加原一博： 胸部ステントグラフト内挿術の術後に対麻痺を認めた 3 症例．日本心臓血管麻酔学会第 18 回大会，北九州，2013.9.27-29.

PD13025: 林 美鈴，野中信一郎，比嘉久栄，福元千尋，川端徹也，與座浩次：ロピバカインの偶発的くも膜下腔持続投与が原因と疑われる馬尾症候群の 1 例．日本臨床麻酔学会第 33 回大会，金沢，2013.11.1-3.

PD13026: 西 啓亨，福田貴介，宮田裕史，垣花 学，須加原一博：ラオス人民共和国での麻酔経験． 日本臨床麻酔学会第 33 回大会，金沢，2013.11.1-3.

PD13027: 大久保潤一，伊波明子，伊波 寛，中原 巖，垣花学 ，須加原一博：スガマデックスによるアナフィラキシーショックの 1 例．日本臨床麻酔学会第 33 回大会，金沢，2013.11.1-3.

PD13028: 和泉俊輔，中村清哉，大久保潤一，比嘉達也，安部真教，須加原一博：気管ステント 8 症例の緩和ケア的検討．日本臨床麻酔学会第 33 回大会，金沢，2013.11.1-3.

PD13029: 西 啓亨，宜野座到，伊波 寛，中原 巖，垣花 学，須加原一博：先端巨大症患者の麻酔導入時，経鼻マスク換気が有効であった 1 症例．日本臨床麻酔学会第 33 回大会，金沢，2013.11.1-3.

PD13030: 桃原志穂，野口信弘，宮田裕史，須加原一博： 予定帝王切開術中に高血圧，急性肺水腫を来した 1 症例．日本臨床麻酔学会第 33 回大会，金沢，2013.11.1-3.

PD13031: 田所貴弘，比嘉久栄，川端徹也，與座浩次，垣花 学，須加原一博： 高度肥満を合併した成人右室二腔症の麻酔経験．日本臨床麻酔学会第 33 回大会，金沢，2013.11.1-3.

PD13032: 差波ゆい子，金城健大，久保田陽秋，斉川仁子，垣花 学，須加原一博：治療抵抗性の特発性血小板減少性紫斑病及び子宮筋腫合併妊娠の帝王切開術症例．日本臨床麻酔学会第 33 回大会，金沢，2013.11.1-3.

PD13033: 北野紅美子，呉屋太章，野口信弘，垣花 学，須加原一博：挿管困難が予想された Klippel-Feil 症候群の小児へのエアウェイスコープが有用であった 1 例．日本臨床麻酔学会第 33 回大会，金沢，2013.11.1-3.

PD13034: 呉屋太章，野口信弘，垣花 学，須加原一博：プロピオン酸血症・急性発作をきたしている症例の麻酔経験．日本臨床麻酔学会第 33 回大会，金沢，2013.11.1-3.

PD13035: 幾世橋美由紀，照屋孝二，渕上竜也，中村清哉，垣花 学，須加原一博：電気的除細動(DC)抵抗性の無脈性心室頻拍(VT)に対しアミオダロンが著効した一症例．日本蘇生学会第 32 回大会，東京，2013.11.8-9.

PD13036: 福田貴介，垣花 学，須加原一博：全脳虚血再灌流モデルマウスに対する Nitrite 投与による脳保護効果．日本蘇生学会第 32 回大会，東京，2013.11.8-9.

PD13037: 山本秀幸，近藤 豊，野口信弘，仲嶺三代美，前田紀子，徳 誠吉，礒濱洋一郎，久木田一朗，須加原一博： レジオネラ肺感染症におけるフラジェリンの II 型肺胞上皮細胞に対する影響．日本肺サーファクタント・界面医学会第 49 回学術研究会，東京，2013.11.16.

PD13038:　林 美鈴，野口信弘，斉川仁子，須加原一博：脳動静脈奇形破裂による脳出血をきたした妊婦の帝王切開の麻酔経験．第 117 回日本産科麻酔学会学術集会，東京，2013.11.30.

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，玉城佑一郎，花城和彦)

沖縄県は本島が隣県からも約 600km 離れた孤島であり，かつ東西 1000km，南北 400km の広大な海域に有人離島を 40 程持つという特殊な地理環境を持つ。特殊な環境にある沖縄県で，自然災害，人的災害への医療対応は救急医学において重要な研究テーマである。当分野では在沖米国海軍病院および米国災害医療システム(NDMS)との共同研究による DMEP(Disaster Management Emergency Preparedness)の日本開催，米国における災害マネジメントの共通基盤である ICS(Incident Command System)のシミュレーション教育のハワイ大学との共同研究開発を含め，遠隔地対応の災害医療の研究に取り組んでいる。ICT 活用による遠隔医療，航空医療搬送など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，玉城佑一郎，花城和彦)

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 respiratory distress syndrome: ARDS)では人工呼吸そのものが SIRS の原因となり MODS を引き起こすという我々の仮説(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，玉城佑一郎，花城和彦)

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，玉城佑一郎，花城和彦)

心肺(脳)蘇生法は，救命救急医療の重要な分野である。心肺停止患者に対する経皮的心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)を用いた蘇生法での脳障害規定因子の研究(Resuscitation 発表)，致死的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(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部長の合志清隆医師と連携して研究を進めている。

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。

B. 研究業績

著　書

BD13001: 久木田一朗, 合志清隆: 減圧障害. 救急医学, 788-791, へるす出版, 東京, 2013. (C)

BD13002: 久木田一朗, 近藤 豊, 玉城佑一郎: 人工呼吸器関連肺炎 (Ventilator-Associated Pneumonia: VAP). ICU と CCU, 38: 11-15, 医学書院, 東京, 2013. (C)

原　著

OI13001: Sekiguchi H, Kondo Y, Kukita I. Verification of Changes in the time taken to initiate chest compressions according to Modified Guidelines. American Journal of Emergency Medicine 1248-1250, 2013. (A)

OI13002: koushi K, Beppu T, Tanaka K, Ogawa K, Inoue O, Kukita I. Clarke RI. Potential roles of hyperbaric oxygenation in the treatments of brain tumors. Hyperbaric Oxygen for Brain Tumors 40: 351-362, 2013. (A)

OD13001: 関口浩至, 近藤 豊, 久木田一朗: 表面筋電図を使用した補助呼吸筋の活動分析による努力呼吸の評価. 人工呼吸 30: 36-41, 2013. (B)

症例報告

CD13001: 近藤 豊, 福家千昭, 比嘉あゆみ, 久木田一朗: シアナミド-エタノール反応によるショックの一例と過去の報告の臨床検討. 中毒研究 26: 295-299, 2013. (B)

総　説

RD13001: 山本秀幸, 近藤豊, 野口信弘, 仲嶺三代美, 前田紀子, 徳 誠吉, 磯濱洋一郎, 久木田一朗 須加原一博: レジオネラ肺感染症におけるフラジェリンのⅡ型肺胞上皮細胞に対する影響. 日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌 44: 57-58, 2013. (B)

RD13002: 久木田一朗: 南西諸島における救急災害医療への情報通信技術の活用～広大な海域に離島を持つ沖縄県でのニーズとシーズ～. 電子情報通信学会技術研究報告 113: 75-76, 2013. (B)

国際学会発表

PI13001: Sekiguchi H, Kondo Y, Kukita I. Verification of Changes in The Initiation Time for Chest Compressions using A Mannequin during Basic Life Support according to Modified Guidelines. The 42nd Annual Congress of The Society of Critical Care Medicine. San Juan, Puerto Rico. 2013. 1.

PI13002: Kondo Y, Gibo K, Abe T, Kukita I. Significance of prehospital oxygen administration in patients with trauma: a multicenter propensity-matched cohort study. 7th Asian Conference on Emergency Medicine. Tokyo, Japan. 2013.10.

国内学会発表

PD13001: 近藤 豊, 冨加見昌隆, 久木田一朗: フラジェリンによる肺胞上皮細胞での Epithelial Mesenchymal Transition -肺線維化の新たなメカニズム-. 第 40 回集中治療学会, 松本, 2013.2.

PD13002: 関口浩至,近藤 豊, 久木田一朗: 表面筋電図を使用した補助呼吸筋の活動分析による努力呼吸の評価. 第10回沖縄クリティカルケア研究会, 沖縄, 2013.2.

PD13003: 玉城泰太郎, 冨加見昌隆, 近藤 豊, 久木田一朗: インド旅行帰国後に発症した腸チフスの１例. 第10回沖縄クリティカルケア研究会, 沖縄, 2013.2.

PD13004: 冨加見昌隆, 玉城泰太郎, 近藤豊, 神里興太, 照屋孝二, 渕上竜也, 合志清隆, 久木田一朗: 呼吸循環型減圧症に対して, Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)を導入した１症例. 第10回沖縄クリティカルケア研究会, 沖縄, 2013.2.

PD13005: 合志清隆，別府高明，田中克之，小川和彦，久木田一朗，井上治，Richard E Clarke：脳腫瘍の治療における高気圧酸素治療の役割．九州高気圧環境医学会，熊本，2013.6.

PD13006: 冨加見昌隆，宮平 礼，玉城泰太郎，近藤 豊，久木田一朗：重篤な意識障害にも関わらず社会復帰しえた急性一酸化炭素中毒の一例．第3回日本中毒学会九州地方会，福岡，2013.1.

PD13007: 玉城泰太郎，近藤 豊，富加見昌隆，久木田一朗：DIC,脾腫を合併した腸チフスの１例：第 49 回日本腹部救急医学会総会，福岡，2013.3.

PD13008: 冨加見昌隆，近藤 豊，久木田一朗：呼吸循環型減圧症に対して，Dxtracorporeal membrane oxygenation(ECMO)を導入した１症例．第17回日本救急医学会九州地方会，熊本，2013.5.

PD13009: 久木田一朗：南西諸島における救急災害医療への情報通信技術の活用～広大な海域に離島を持つ沖縄県でのニーズとシーズ～.電子情報通信学会･研究会発表申込システム研究会，沖縄，2013.7.

PD13010: 近藤豊：Toll-like receptor 5 活性化による肺線維化のメカニズムについて．第23回日本集中治療医学会九州地方会，宮崎，2013.7.

PD13011: 関口浩至，近藤豊，久木田一朗：第 2 報 表面筋電図を使用した努力呼吸時の補助呼吸筋活動の評価 ～評価基準の変更が活動の分析に及ぼす影響について～．第35回日本呼吸療法医学会学術総会，東京，2013.7.

PD13012: 川崎さおり，久木田一朗，近藤豊，高岡了，前田捻廣：過疎地域における小児救急を中心とした夜間一次救急システム鹿屋方式の新たな挑戦．第 16 回日本臨床救急医学会総会，東京，2013.7.

PD13013: 関口浩至，兼城隆行，徳嶺友彦，仲間康敏，岩渕祐介，佐藤陽子，馬場基男，松本強：高いIPAPによるS/Tモードと同等な効果を示し開始圧の恐怖感を軽減できたiVAPSモードの1事例．第23回日本呼吸ケア･リハビリテーション学会学術集会，東京，2013.10.

その他の刊行物

MD13001: 関口浩至：第42回SCCM(米国集中治療医学会)に参加して．Expert Nurse 29：115-117，2013.

MD13002: 久木田一朗：印象記 第35回日本呼吸療法医学会学術総会．臨床麻酔 37：1396，2013.

内分泌代謝･血液･膠原病内科学講座

A. 研究課題の概要

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

1. 内分泌･糖尿病･代謝内科グループ

本土に比べ 20 年先行して欧米型生活習慣の洗礼を受けた沖縄県は全国屈指の肥満県，糖尿病県となっており，壮年期の致死的血管イベントが急増，65 歳以前の死亡率(早逝率)も全国一位である(沖縄クライシス)。私達は，肥満症や糖尿病の病態メカニズムを臓器間連関の中で捉え，視床下部，脂肪組織，腸内細菌叢を含む消化管，血管，膵臓，肝臓，骨格筋など臓器間ネットワークの破綻と機能異常のメカニズムを統合生理学･分子栄養学的アプローチによって研究している。

新規の診断法，治療法，予防法の開発･創成は沖縄クライシスの現場である沖縄でこそ出来る独創的研究であり，近未来の日本危機，東アジア危機を救う道標となる。

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

全国屈指の肥満県，糖尿病県となった要因として，沖縄型食･ライフスタイルに注目し，臨床介入試験やメタボローム解析，病態モデルマウスを用いたメカニズム解明を進め，新規の治療法を開拓している。

● 生体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生体リズムが崩れる。生体リズムの異常は内分泌疾患や生活習慣病の病態メカニズムに深く関与している。難治性うつやパニック障害がアルドステロン症に伴うことに注目し，病態解明を進めている。

● 脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

慢性的な高脂肪食習慣が食行動を変容させる分子メカニズムを脳科学のアプローチにより詳細に解析している。また，脂肪(酸)の質的，量的異常がインスリン抵抗性や血管障害をおこす分子機構(*Diabetes Care* 34: 686-690, 2011)，異所性脂質蓄積のメカニズムを研究している(*Intern Med* 52: 1561-1571, 2013)。

● 分子栄養学研究と臨床介入試験の展開

現代沖縄型のファストフード･ジャンクフード食習慣に対する有効な介入方法を研究している。玄米食がもたらす減量効果，代謝改善効果，血管機能改善効果を介入臨床試験で明らかにし(*British J Nutr* 111: 310- 320, 2013)，玄米に高濃度に含まれるγ-オリザノールが高脂肪食敬遠効果を持つこと，視床下部小胞体ストレスを抑制するシャペロン作用を持っていることを世界で初めて証明した(*Diabetes* 61: 3084-3093, 2012. *Obes Res Clin Pract* 7: e165-e172, 2013)。

難消化米を用いた臨床介入研究，γオリザノール含有機能性食品を用いた臨床介入試験も進行中である。

また，当該研究に関する知的財産権の獲得(特許の公開，出願)を精力的に推進している。

1) 高脂肪食への嗜好性を軽減させるための医薬組成物，飲食品組成物または飲食品添加物(発明者代表，出願人 益崎 裕章)**特許公開**: 2013 年 7 月 25 日: 公開番号: 2013-144656
2) γオリザノール含有機能性食品と糖尿病改善医薬(発明者代表，出願人　益崎 裕章)出願番号: **特許出願** 2013-9341，出願日: 2013 年 1 月 22 日
3) 組成物及び飲食物(国際特許公開)(発明者代表，出願人 益崎 裕章)基礎出願番号: 特願 2012-280303，**国際特許公開**: 2014年6月26日: 公開番号: 13F088-PCT

● 尿酸生成酵素，キサンチンオキシダーゼの分子医学的トランスレーショナル研究

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

● CGM continuous glucose monitoring; 24 時間持続血糖測定を活用した血糖管理 最適化医療の構築

食後高血糖や血糖変動の増大が血管合併症，特に冠動脈･脳血管イベントの強い危険因子であることが注目されている。血糖変動の大きな症例の場合，1 日 2～6 回の従来の自己血糖測定では実態を把握しきれない場合が多い。CGM continuous glucose monitoring を活用した 24 時間持続血糖測定により食事や運動，投与中の経口血糖降下薬による血糖値の推移を解析し良質の血糖管理を目指す臨床データを蓄積している。

経口血糖降下薬 DPP-Ⅳ阻害剤の標的分子である酵素，DPP-Ⅳの血中･尿中動態変化と血糖管理に関する先進的な臨床研究も進行中である。

● グルコースクランプを用いた臨床研究

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

● 血管拡張反応検査(Flow Mediated Dilation, FMD)を活用した臨床研究

血管内皮機能を評価する検査法の一つ。血管内皮機能障害は，動脈硬化の器質的変化が起きる前の段階から現れる障害であり，それを非侵襲的に検査する FMD 検査は動脈硬化を早期に評価可能な検査である(*Circ J* 76: 593-595, 2012, *Cardiology Research and Pracitice* ID 754181, 2012, *Int J Cardiol* 167: 2108-2113, 2013)。

2. 血液内科グループ

● 血液悪性腫瘍における臨床研究

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

● GVHD 予防･緩和を目指す新規の細胞治療･再生医療の開発研究

骨髄移植に伴う GVHD の予防や緩和は血液悪性腫瘍の治療における大きな unmet needs となっている。この点にアプローチすべく，現在，GVHD モデルマウスの作成，ならびに，脂肪幹細胞を用いた全く新しい細胞治療の確立を目指した先進的トランスレーショナル研究を進めている。

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

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

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

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

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

沖縄県7病院(県立中部病院，中頭病院，ハートライフ病院，那覇市立病院，南部医療センター，沖縄赤十字病院，琉球大学医学部附属病院)において2002年～2011年の間に治療を行った高悪性度ATLについて調査を行い，治療成績，沖縄県特有の臨床病態を解析中である。またallo-HSCT症例を抽出し，治療成績を検討するとともに，長期生存例については分子生物学的解析を行い，生体内動態を解明している。

● 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フォスファミド，デキサメタゾン内服を併用する治療法(sVCD)の安全性と有効性を確認する臨床研究

再発または進行性の多発性骨髄腫を対象とした sVCD 療法の安全性と有効性を評価する前向き，治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型 B リンパ腫に対する R-CHOP 療法における Rituximab の投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第 II/III 相試験(JCOG0601)

未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型 B リンパ腫を対象とした，rituxibam の投与方法を評価する前向き，治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 再発･再燃･治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib+dexamethasone 併用(BD)療法と thalidomide+dexamethason 併用(TD)療法のランダム

化第 II 相試験(JCOG0604)

難治性の多発性骨髄腫を対象とした，BD 療法と TD 療法を評価する前向き，治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 成人 T 細胞白血病･リンパ腫に対する骨髄破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療法に関する第 II 相試験(JCOG0907)

初発成人 T 細胞白血病･リンパ腫を対象とした，同種造血幹細胞異色療法を評価する前向き，治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 高リスクびまん性大細胞型 B リンパ腫に対する導入化学療法と大量化学療法(LEED)の有用性に関するランダム化第 II 相試験(JCOG0908)

未治療高リスク群びまん性大細胞型 B リンパ腫を対象とした，bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法を評価する前向き，治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する MPB 導入療法のランダム化第 II 相試験(JCOG1105)

未治療症候性骨髄腫を対象とした，melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB)導入療法を評価する前向き，治療介入の多施設共同研究を展開している。

3. 膠原病･リウマチ内科グループ

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高血糖の持続が抗がん剤作用の減弱を引き起こす分子メカニズムの解明に取り組んでいる。

種々の膠原病･リウマチ疾患で汎用されている生物学的製剤(バイオ製剤)の作用機構や自己炎症症候群を誘発するメカニズムの解明に取り組んでいる。

また，自己免疫疾患と内分泌代謝疾患，自己免疫疾患と血液疾患との病態連関について分子医学的な解明を進めている。

B. 研究業績

著　書

BD13001: 益崎裕章: 内分泌･代謝･栄養疾患: 肥満症. イヤーノート TOPICS, 2013-2014: 175-176, ㈱メディックメディア, 東京, 2013. (B)

BD13002: 益崎裕章, 植田玲, 仲村英昭, 山川房江, 糸数ちえみ: 栄養療法のギモン Q&A 100+9 臨床応用編 高尿酸血症. Nutrition Care (2013 年春季増刊企画): 46-56, メディカ出版, 大阪, 2013. (B)

BD13003: 益崎裕章: 11β-HSD1 阻害剤. 糖尿病･代謝疾患の分子標的と治療学辞典, 309-310, 羊土社, 東京, 2013. (B)

BD13004: 友寄毅昭, 仲地佐和子: 骨髄移植における敗血症の予防･治療ニーズ: 敗血症の診断/治療の実状と病態･メカニズムをふまえた開発戦略, 618-623, 技術情報協会, 東京, 2013. (B)

BD13005: 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 脂肪萎縮性糖尿病: 脂肪萎縮症で見られる糖代謝異常. 内分泌代謝 専門医ガイドブック 改定第 3 版, 328, 診断と治療社, 東京, 2013. (B)

原　著

OI13001: Harada E, Mizuno Y, Katoh D, Kashiwagi Y, Morita S, Nakayama Y, Yoshimura M, Masuzaki H, Saito Y, Yasue H. Increased Urinary Aldosterone Excretion is Associated with Sbcutaeous not Visceral, Adipose Tissue Area in Obese Indevisuals: A Possible manifestation of Dysfunctional Subcutaneous Adipose Tissue. Clin Endocrinol 79: 510-516, 2013. (A)

OI13002: Tomoyose T, Ohama M, Yamanoha A, Masuzaki H, Okudaira T, Tokumine J. Real-time ultrasound-guided central venous catheterization reduces the need for prophylactic platelet transfusion in thrombocytopenic patients with hematological malignancy. Transfus Apher Sci 49: 367-369, 2013. (A)

OI13003: Shimabukuro M, Higa M, Yamakawa K, Masuzaki H, Sata M. Miglitol, α-glycosidase Inhibitor, Reduces Visceral Fat Accumulation and Cardiovascular Risk Factors in Subjects with the Metabolic Syndrome: A randomized comparable study. Int J Cardiol 167: 2108-2113, 2013. (A)

OI13004: Kozuka C, Yabiku K, Takayama C, Matsuhita M, Shimabukuro M, Masuzaki H (correponding author). Natural Food based Novel Approach Toward Prevention and Treatment of Obesity and Type 2 Diabetes: Recent Studies on Brown Rice and γ-Oryzanol. Obes Res Clin Pract 7: e165-e172, 2013. (A)

OI13005: Shimabukuro M, Kozuka C, Taira S, Yabiku K, Dagvasumberel N, Ishida M, Matsumoto S, Yagi S, Fukuda D, Yamakawa K, Higa M, Soeki T, Yoshida H, Masuzaki H, Sata M. Ectopic Fat Deposition and Global Cardiometabolic Risk: New Paradigm in Cardiovascular Medicine. J Med Invest 60: 1-14, 2013. (A)

OI13006: Ham M, Lee JW, Choi AH, Jang H, Choi G, Park J, Kozuka C, Sears DD, Masuzaki H, Kim JB. Macrophage Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Stimulates Proinflammatory Responses with Oxidative Stress. Mol Cell Biol (MCB) 33: 2425-2435, 2013. (A)

OI13007: Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hmaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A, Hotta K. NUDT3 rs206936 is associated with Body Mass Index in Obese Japanese Women. Endocrine J 60: 991-1000, 2013. (A)

OI13008: Shimabukuro M, Higa M, Shiroma-Kinjo R, Yamakawa K, Tanaka H, Kozuka C, Yabiku K, Taira S, Sata M, Masuzaki H (last author). Effects of Brown Rice Diet on Visceral Obesity and endothelial Function: The BRAVO Study. British J Nutr 111: 310-320, 2013. (A)

OD13001: Taira S, Shimabukuro M, Higa M, Yabiku K, Kozuka C, Ueda R, Sunagawa S, Ohshiro Y, Doi M, Nanba T, Kawamoto E, Nakayama Y, Nakamura H, Iha T, Nakachi S, Tomoyose T, Ikema T, Yamakawa K, Masuzaki H (corresponding author). Lipid deposition in various sites of the skeletal muscles and liver exhibits a positive correlation with visceral fat accumulation in middle-aged Japanese men with metabolic syndrome. Intern Med 52: 1561-1571, 2013. (B)

OD13002: Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A. Replication Study of 15 Recently Published Loci for Body Fat Distribution in the Japanese Population. J Atheroscler Thromb 20: 336-350, 2013. (B)

OD13003: Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Sakanashi M, Uchida T, Tanada M, Kubota H, Arakaki K, Tanimoto A, Yanagihara N, Sakanashi M, Ohya Y, Masuzaki H, Ishiuchi S, Sugahara K, Tsutsui M. Long-Term Treatment with San'o-shashin-to, a Kampo Medicine, Markedly Ameliorates Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Ovariectomized Rats via the Redox-Dependent Mechanism. Circ J 77: 1827-1837, 2013. (B)

症例報告

CD13001: 森近一穂, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 西由希子, 玉城啓太, 城間紀之, 齊尾征直, 吉見直己, 益崎裕章: 不明熱の原因精査に骨髄生検が有用であったホジキンリンパ腫の１例. 沖縄医学会雑誌 51: 69-71, 2013. (B)

総　説

RI13001: Kozuka C, Yabiku K, Takayama C, Matsushita M, Shimabukuro M, Masuzaki H. Natural food science based novel approach toward prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: recent studies on brown rice and γ-oryzanol. Obes Res Clin Plact 7: e165-e172, 2013. (A)

RD13001: 益崎裕章: 私の診療経験から: 2 型糖尿病診療の新しい潮流. 月刊 臨床と研究 90: 113-118, 2013. (B)

RD13002: 益崎裕章, 島袋充生: 沖縄クライシスの現状と新たなチャレンジ. 最新医学 肥満症-病態・診断・治療- 68: 98-104, 2013. (B)

RD13003: 益崎裕章, 山川研, 島袋充生: チアゾリジン薬の安全性: 浮腫. 期待されるチアゾリジン薬 改訂版 224-229, 2013. (B)

RD13004: 益崎裕章: 脂質代謝 総論. 最新 内分泌代謝学 574-578, 2013. (B)

RD13005: 益崎裕章, 小塚智沙代, 屋比久浩市: 分子栄養学と食行動変容をめぐる臨床医学の進歩. Annual Review 糖尿病・内分泌・代謝 2013 217-226, 2013. (B)

RD13006: 比嘉盛丈, 嘉数真教, 島袋誠守, 笹野公伸, 益崎裕章, 近藤毅, 島袋充生, 新垣京子, 我那覇文清, 新垣桂, 眞境名豊文, 大城道子, 山川いずみ, 高良正樹, 山川研, 當眞武, 新崎修, 新城哲治, 城間寛, 潮平芳樹: 豊見城中央病院 医学雑誌 1: 17-21, 2013. (B)

RD13007: 益崎裕章: 食行動変容にかかわる新規脳内メカニズムの解明とメタボリックシンドローム予防を目指した医学応用. Therapeutic Research 34: 905-910, 2013. (B)

RD13008: 益崎裕章, 中山良朗, 玉城泰太郎: 尿酸とメタボリックシンドローム. 特集: 痛風と高尿酸血症の最新治療 成人病と生活習慣病 43: 994-1000, 2013. (B)

RD13009: 仲村英昭, 中山良朗, 益崎裕章: 造影剤使用時のDPP-4阻害薬の使い方 造影剤使用時のGLP-1受容体作動薬の使い方. ここが知りたい: インクレチン関連薬 178-181, 2013. (B)

RD13010: 益崎裕章: ARBミカルディスの選択的PPAR-γ活性化作用の報告. Anti-aging Science 5: 109, 2013. (B)

RD13011: 益崎裕章, 中山良朗, 土井基嗣: メタボリックシンドロームに随伴する高尿酸血症治療におけるURAT1阻害剤への期待. 医薬の門 53: 44-49, 2013. (B)

RD13012: 益崎裕章, 竹本のぞみ, 河本絵里子, 野見山崇, 田仲秀明, 守田美和: 糖尿病と関連の深い内科疾患を的確に診療するために. 日本内科学会雑誌 102: 938-954, 2013. (B)

RD13013: 野口克彦, 濱館直史, 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, 石内勝吾, 益崎裕章, 須加原一博, 大屋祐輔, 坂梨又郎, 筒井正人: Dihydrobiopterinによる内皮型一酸化窒素合成酵素機能障害. Ryukyu Med J 32: 7-12, 2013. (B)

RD13014: 益崎裕章, 渥美義仁: 沖縄クライシスと2型糖尿病: 慢性的高脂肪食習慣が高次脳機能に及ぼす影響・糖尿病発症リスクとの関連性. Diabetes In The News 429: 2-3, 2013. (B)

RD13015: 小塚智沙代, 益崎裕章: 玄米由来有効成分, γ-オリザノールを活用した肥満・2 型糖尿病の制御. 技術予測レポート2013: 健康長寿の延伸を目指す日本の技術編 289-299, 2013. (B)

RD13016: 植田玲, 池間朋己, 益崎裕章: 血糖変動が糖尿病合併症・心血管イベントに及ぼす影響を知る. Life Style Medicine 7: 3-9, 2013. (B)

RD13017: 仲村英昭, 益崎裕章: 高浸透圧 高血糖 症候群. 糖尿病 最新の治療 2013～2015 190-191, 2013. (B)

RD13018: 小宮一郎, 奥村耕一郎, 平良伸一郎, 友寄毅昭, 池間朋己: 【脂質研究の最近の話題】がん患者での脂質代謝. 静脈経腸栄養 28: 953-960, 2013. (B)

RD13019: 島袋充生, Dagvasumberel Munkhbaatar, 石田昌義, 松本幸子, 小塚智沙代, 平良伸一郎, 屋比久浩市, 八木秀介, 福田大受, 山田博胤, 添木武, 若槻哲三, 親泊政一, 益崎裕章, 佐田政隆: 【生活の質(QOL:Quality of life)を高める医療最前線-難治な病気に光明が見えた!-】異所性脂肪と2型糖尿病・心臓血管病. 四国医学雑誌 69: 21-28, 2013. (B)

RD13020: 植田玲, 平良伸一郎, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 【異所性脂肪-糖尿病診療における新しい視点】異所性脂肪と2型糖尿病 膵臓. 糖尿病の最新治療 4: 186-189, 2013. (B)

RD13021: 砂川澄人，山川研，小塚智沙代，屋比久浩市，植田玲，平良伸一郎，島袋充生，益崎裕章：メタボリックストレスモデルにおけるキサンチンオキシダーゼ阻害薬の血管内皮機能改善効果について．メタボリックシンドローム 9：14-16，2013. (B)

RD13022: 砂川澄人，新垣多賀子，平良伸一郎，益崎裕章：脂質代謝異常症への多角的アプローチ 著明な高インスリン血症と異所性脂質蓄積を伴った肥満2型糖尿病の1例．The Lipid 24：281-283，2013. (B)

RD13023: 中山良朗，土井基嗣，益崎裕章：ステロイドホルモンと脂質代謝．HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 20：287-291，2013. (B)

国際学会発表

PI13001: Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, Ueda R, Taira S, Yamakawa K, Higa M, Takayama C, Matsushita M, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Gamma-oryzanol, a major component of brown rice, attenuates the preference for dietary fat by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. Keystone Symposia 2013 on Diabetes - New Insights into Mechanism of Disease and its Treatment, Colorado, USA, January, 2013.

PI13002: Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, Ueda R, Taira S, Yamakawa K, Higa M, Takayama C, Matsushita M, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Gamma-oryzanol, a unique component of brown rice, improves glucose metabolism in mice. 73rd Scientific Sessions of American Diabetes Association, Chicago, USA, June, 2013.

PI13003: Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, Ueda R, Taira S, Yamakawa K, Higa M, Takayama C, Matsushita M, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Brown rice and its component, γ-oryzanol attenuated the preference for dietary fat by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress and improved function and apoptosis in pancreatic islets. The 36th Naito Conference, Hokkaido, Japan, September, 2013.

国内学会発表

PD13001: 益崎裕章：食行動変容に関わる新規脳内メカニズムの解明とメタボリックシンドローム予防を目指した医学応用．第 9 回メタボリックシンドローム研究会 成果報告会，東京，2013. 1. 19.

PD13002: 益崎裕章：【講演】玄米による抗肥満効果のメカニズム．沖縄玄米アンチエイジングセミナー，沖縄，2013. 1. 27.

PD13003: 益崎裕章：【特別講演】新しい糖尿病予防戦略：分子栄養学からのアプローチ．聖マリアンナ医科大学 第30回代謝･内分泌セミナー，神奈川，2013. 2. 1.

PD13004: 益崎裕章：【特別講演】糖尿病診療におけるチーム医療の重要性と今後の展望．厚生労働省 チーム医療普及推進事業 糖尿病チーム医療ワークショップ in 沖縄，沖縄，2013. 2. 3.

PD13005: 益崎裕章：【特別講演】糖尿病診療の最近の進歩．平成24年度沖縄県中部地区糖尿病標準治療推進委員会 推奨講演会，沖縄，2013. 2. 21.

PD13006: 益崎裕章：【講演】玄米による抗肥満効果のメカニズム．全国バイオ関係者会議2013 地方部会 in 沖縄，沖縄，2013. 3. 1.

PD13007: 益崎裕章：【特別講演】インクレチン関連薬と分子栄養学の接点：沖縄から発信する新しい糖尿病予防戦略．第16回京都糖尿病エキスパートミーティング講演会，京都，2013. 3. 2.

PD13008: 益崎裕章：【特別講演】超高齢化時代を見据えたメタボリックシンドローム予防と治療戦略．第23回日本老年医学会九州地方会，福岡，2013. 3. 9.

PD13009: 益崎裕章：【特別講演】幸せな健康長寿社会を復興する医学的アプローチ．第31回沖縄県人工透析研究会，沖縄，2013. 3. 17.

PD13010: 益崎裕章:【シンポジウム: 栄養と内分泌・代謝】天然食品を活用した新規糖代謝メカニズムの解明と臨床応用. 第86回日本内分泌学会学術総会, 宮城, 2013. 4. 27.

PD13011: 益崎裕章:【シンポジウム: 今後期待される新規糖尿病治療薬】11β-HSD1特異的阻害薬の創薬展望. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 2013. 5. 16.

PD13012: 益崎裕章:【ランチョンセミナー】ライフスタイル医学から高血圧症・糖尿病診療を展望する. 第56回日本糖尿病学会 年次学術集会, 熊本, 2013. 5. 16.

PD13013: 益崎裕章:【Diabetes Controversy】境界型に対する糖尿病薬の使用. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 2013. 5. 17.

PD13014: 益崎裕章:【ランチョンセミナー】2型糖尿病・メタボリックシンドローム高血圧におけるミネラロコルチコイド受容体(MR)の活性化：病態と治療の最前線. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 2013. 5. 18.

PD13015: 益崎裕章:【シンポジウム】天然食品を活用した新しいメタボリックシンドローム予防のアプローチ. 第67回日本栄養・食糧学会大会, 愛知, 2013. 5. 25.

PD13016: 益崎裕章:【ランチョンセミナー】天然食材を動脈硬化予防に活かすアプローチ. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 東京, 2013. 7. 18.

PD13017: 益崎裕章:【講演】治療に必要な内臓脂肪の基礎知識. 第21回西日本肥満研究会(第1回肥満症講習会), 沖縄, 2013. 7. 21.

PD13018: 益崎裕章:【共催セミナー】肥満症進展予防の治療戦略. 第34回日本肥満学会, 東京, 2013. 10. 11.

PD13019: 益崎裕章:【シンポジウム: 栄養素とエネルギー代謝】玄米有効成分による食事嗜好性の調節機構と医療応用. 第34回日本肥満学会, 東京, 2013. 10. 11.

PD13020: 益崎裕章: 糖尿病・肥満症診療をめぐる最近の進歩. 第303回日本内科学会九州地方会 第48回生涯教育講演会, 沖縄, 2013. 11. 17.

PD13021: 益崎裕章: インクレチン関連薬と糖尿病診療: 最近の話題. 脳心血管抗加齢研究会2013 (コーヒーブレーク・セミナー), 大阪, 2013. 12. 14.

PD13022: 益崎裕章: 肥満症の病態解析におけるメタボローム研究・ナノ技術の可能性. 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, 2013. 12. 19.

PD13023: 友寄毅昭, 仲地佐和子, 西由希子, 森近一穂, 玉城啓太, 新城宏隆, 益崎裕章: 抗E抗体, 抗c抗体,抗Di(b)抗体により遅発性溶血性副作用を来したインヒビター陽性血友病Aの1例. 第301回日本内科学会九州地方会, 長崎, 2013. 3. 7.

PD13024: 手登根伊織, 玉城啓太, 仲地佐和子, 北村紗希子, 山本慧, 島袋奈津紀, 森近一穂, 西由希子, 友寄毅昭, 益崎裕章: 髄注後, 慢性硬膜下血腫を合併した中間型びまん性大細胞B細胞リンパ腫/バーキットリンパ腫の1例. 第302回日本内科学会九州地方会, 大分, 2013. 8. 24.

PD13025: Tamaki K, Nishi Y, Tomoyose T, Nakachi S, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Fukushima T, Aoyama H, Masuzaki H. Two cases of fatal opportunistic infection occurred in ATL patients treated with mogamulizumab. 第75回日本血液学会総会, 北海道, 2013. 10. 11.

PD13026: Tomoyose T, Nakachi S, Nishi Y, Morichika K, Tamaki K, Tedokon I, Shimabukuro N, Yamashiro T, Fukushima T, Masuzaki H. Possible higher frequency of anti-eryhrocyte antibodies in adult patients with hemophilia. 第75回日本血液学会総会, 北海道, 2013. 10. 11.

PD13027: 島袋奈津紀, 西由希子, 玉城啓太, 手登根伊織, 森近一穂, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 益崎裕章: ATPP延長から診断に至った橋本病に合併したループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群. 第303回日本内科学会九州地方会, 沖縄, 2013. 11. 16.

PD13028: 中山良朗，土井基嗣，植田玲，伊波多賀子，仲村英昭，難波豊隆，砂川澄人，平良伸一郎，屋比久浩市，池間朋己，益崎裕章：腎性糖尿と異常インスリン症の合併が疑われた 1 例．第 56 回日本糖尿病学会年次学術総会，糖尿病，56：427，2013.

PD13029: 中山良朗，土井基嗣，植田玲，伊波多賀子，仲村英昭，難波豊隆，砂川澄人，平良伸一郎，屋比久浩市，池間朋己，益崎裕章：経過で下垂体卒中を起こしたマクロアデノーマによるクッシング病の一例．第 86 回日本内分泌学会学術総会，日本内分泌学会雑誌，89：295，2013.

PD13030: 土井基嗣，上原盛幸，山城清人，與那嶺正人，玉城泰太郎，竹本のぞみ，仲村英昭，難波豊隆，中山良朗，砂川澄人，植田玲，新垣多賀子，平良伸一郎，屋比久浩市，池間朋己，益崎裕章：術前後の持続血糖モニターを比較し得た両側褐色細胞腫の 1 例．第 51 回日本糖尿病学会九州地方会，沖縄，2013．11．8.

PD13031: 土井基嗣，上原盛幸，山城清人，與那嶺正人，玉城泰太郎，竹本のぞみ，仲村英昭，難波豊隆，中山良朗，砂川澄人，植田玲，新垣多賀子，平良伸一郎，屋比久浩市，池間朋己，益崎裕章：診断までに長期の経過を辿った ANCA 関連血管炎の 1 例．第 303 回日本内科学会九州地方会，沖縄，2013．11．16.

PD13032: 竹本のぞみ，仁科浩和，大内淳，下地國浩，金城一志：再発する皮膚病変に引き続き，壊死性筋膜炎を来した血液透析患者の 1 例．第 58 回日本透析学会学術集会･総会，福岡，2013．6．21.

PD13033: 竹本のぞみ，與那嶺正人，玉城泰太郎，難波豊隆，中山良朗，植田玲，新垣多賀子，平良伸一郎，池間朋己，益崎裕章：心電図異常で発見された正常血圧原発性アルドステロン症の一例．第 303 回日本内科学会九州地方会，沖縄，2013．11．16.

PD13034: 山城清人，仲村英昭，上原盛幸，與那嶺正人，玉城泰太郎，竹本のぞみ，土井基嗣，難波豊隆，中山良朗，砂川澄人，植田玲，平良伸一郎，新垣多賀子，新川葉子，屋比久浩市，池間朋己，益崎裕章：強化インスリン療法から basal insulin，α-GI 併用に変更し得た緩徐進行 1 型糖尿病患者．第 51 回日本糖尿病学会九州地方会，沖縄，2013．11．16.

PD13035: 與那嶺正人，難波豊隆，玉城泰太郎，竹本のぞみ，中山良朗，植田玲，山城清人，上原盛幸，仲村英昭，土井基嗣，砂川澄人，平良伸一郎，新垣多賀子，屋比久浩市，池間朋己，益崎裕章：自己免疫性肝炎，橋本病に緩徐進行 1 型糖尿病を合併した多腺性自己免疫症候群 3 型の一例．第 51 回日本糖尿病学会九州地方会，沖縄，2013．11．16.

PD13036: 與那嶺正人，難波豊隆，玉城泰太郎，竹本のぞみ，中山良朗，植田玲，山城清人，上原盛幸，仲村英昭，土井基嗣，砂川澄人，平良伸一郎，新垣多賀子，屋比久浩市，池間朋己，益崎裕章：骨髄脂肪腫に合併した正常血圧の特発性アルドステロン症の 1 例．第 86 回日本内分泌学会学術総会，日本内分泌学会雑誌，89：996，2013.

PD13037: 比嘉盛丈，新垣桂，山川研，植田玲，平良伸一郎，屋比久浩市，小塚智沙代，島袋充生，益崎裕章：ミグリトールとリラグルチドの併用が摂食行動に及ぼす効果．第 34 回日本肥満学会学術総会，肥満研究，19：206，2013.

PD13038: 小塚智沙代，屋比久浩市，砂川澄人，土井基嗣，中山良朗，平良伸一郎，植田玲，比嘉盛丈，池間朋己，山川研，高山千利，松下正之，親泊政一，島袋充生，益崎裕章：玄米由来成分γ-オリザノールによる膵島機能改善･抗肥満症効果の分子メカニズム．第 34 回日本肥満学会学術総会，肥満研究，19：182，2013.

PD13039: 難波豊隆，平良伸一郎，新垣桂，仲村英昭，土井基嗣，中山良朗，砂川澄人，植田玲，伊波多賀子，屋比久浩市，池間朋己，益崎裕章：食事摂取中に低血糖発作を認める症例において，持続血糖測定装置(CGMs)で血糖変動を解析した 1 例．第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会，糖尿病，56：802，2013.

PD13040: 座覇明子，眞境名豊文，小波津香織，新垣桂，山川研，張同輝，當眞武，平良伸一郎，屋比久浩市，益崎裕章，島袋充生，比嘉盛丈：当院における CSII(Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)療法の効用．第 117 回沖縄県医師会医学会総会，沖縄医学会雑誌，52：104，2013.

PD13041: 山川研，岩渕敬子，白倉尚，田村みずほ，比嘉盛丈，島袋充生，砂川澄人，屋比久浩市，小塚智沙代，植田玲，平良伸一郎，池間朋己，大城譲，益崎裕章：高脂肪食負荷 db/db マウスにおけるキサンチンオキシダーゼ阻害薬の血管内皮機能改善効果．第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会，糖尿病，56：S-434，2013.

PD13042: 中山良朗，土井基嗣，植田玲，伊波多賀子，仲村英昭，難波豊隆，砂川澄人，平良伸一郎，屋比久浩市，池間朋己，益崎裕章：腎性糖尿と異常インスリン症の合併が疑われた 1 例．第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会，糖尿病，56：S-427，2013.

PD13043: 新垣桂，眞境名豊文，大城道子，山川いずみ，高良正樹，當眞武，山川研，張同輝，植田玲，平良伸一郎，屋比久浩市，島袋充生，益崎裕章，比嘉盛丈：リラクルチドによる減量効果が耐糖能に及ぼす影響．第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会，糖尿病，56：S-290，2013.

PD13044: 小塚智沙代，屋比久浩市，砂川澄人，平良伸一郎，植田玲，比嘉盛丈，池間朋己，山川研，高山千利，松下正之，親泊政一，島袋充生，益崎裕章：玄米由来成分を活用した新規の糖尿病予防メカニズムの解明と臨床応用．第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会，糖尿病，56：S-112，2013.

PD13045: 比嘉盛丈，新垣桂，眞境名豊文，山川研，當眞武，張同輝，山中裕介，我喜屋亮，大宜見由奈，城間寛，島袋充生，植田玲，平良伸一郎，屋比久浩市，益崎裕章：急速に増大し気管支を圧排した機能性副甲状腺嚢腫の一例．第 86 回日本内分泌学会学術総会，日本内分泌学会雑誌，89：336，2013.

PD13046: 仲村英昭，河本絵里子，西由希子，玉城啓太，森近一穂，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，仲地佐和子，屋比久浩市，友寄毅昭，池間朋己，齊尾征直，益崎裕章：パラガングリオーマから神経芽腫へ診断を変更した成人の 1 例．第 86 回日本内分泌学会学術総会，日本内分泌学会雑誌，89：319，2013.

PD13047: Kozuka C, Yabiku K, Takayama C, Matsushita M, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Gamma-oryzanol, a major component of brown rice, improves feeding behavior by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. 第 90 回日本生理学会大会，東京，2013. 3. 28.

PD13048: 小塚智沙代，屋比久浩市，砂川澄人，平良伸一郎，植田玲，比嘉盛丈，池間朋己，山川研，高山千利，松下正之，親泊政一，島袋充生，益崎裕章：玄米成分γ-オリザノールによる新規の肥満症･糖尿病予防効果 ～視床下部小胞体ストレスの抑制を介した食行動の変容～．第 86 回日本内分泌学会学術総会，宮城，2013. 4. 25.

PD13049: 小塚智沙代，屋比久浩市，砂川澄人，平良伸一郎，植田玲，比嘉盛丈，池間朋己，山川研，高山千利，松下正之，親泊政一，島袋充生，益崎裕章：玄米由来成分を活用した新規の糖尿病予防メカニズムの解明と臨床応用．第 56 回日本糖尿病学会年次学術総会，熊本，2013. 5. 16.

PD13050: 小塚智沙代，屋比久浩市，砂川澄人，土井基嗣，中山良朗，平良伸一郎，植田玲，比嘉盛丈，池間朋己，山川研，高山千利，松下正之，親泊政一，島袋充生，益崎裕章：玄米が有する抗糖尿病効果の分子メカニズム解明～玄米成分γ-オリザノールによる膵島機能改善効果～．第 31 回内分泌代謝学サマーセミナー，大分，2013. 7. 12.

PD13051: 小塚智沙代，屋比久浩市，砂川澄人，土井基嗣，中山良朗，平良伸一郎，植田玲，比嘉盛丈，池間朋己，山川研，高山千利，松下正之，親泊政一，島袋充生，益崎裕章：玄米由来成分γ-オリザノールによる肥満症予防メカニズム ～視床下部小胞体ストレス抑制を介した食行動変容及び膵島機能改善効果～．第 21 回西日本肥満研究会，沖縄，2013. 7. 21.

PD13052: 小塚智沙代，屋比久浩市，砂川澄人，土井基嗣，中山良朗，平良伸一郎，植田玲，比嘉盛丈，池間朋己，山川研，高山千利，松下正之，親泊政一，島袋充生，益崎裕章：玄米由来成分γ-オリザノールによる膵島機能改善･抗肥満症効果の分子メカニズム．第 34 回日本肥満学会，東京，2013. 10. 11.

PD13053: 小塚智沙代，屋比久浩市，砂川澄人，土井基嗣，中山良朗，平良伸一郎，植田玲，比嘉盛丈，池間朋己，山川研，高山千利，松下正之，親泊政一，島袋充生，益崎裕章：玄米由来成分γ-オリザノールが膵島機能を改善する分子メカニズムの解明．第 51 回日本糖尿病学会九州地方会，沖縄，2013．11．16.

その他の刊行物

MD13001: 友寄毅昭：骨髄バンク推進月間に寄せて．沖縄医報，49：70-71，沖縄県医師会，沖縄，2013.

MD13002: 友寄毅昭，鈴木憲史：多発性骨髄腫の最新治療 2013．沖縄県多発性骨髄腫フォーラム 2013 講演録：1-4，セルジーン株式会社，東京，2013.

MD13003: 植田玲：2．異所性脂肪と 2 型糖尿病：各論 1）膵臓 糖尿病の最新治療．糖尿病の最新治療：186-189，フジメディカル出版，東京，2013.

皮膚病態制御学講座

A. 研究課題の概要

1. 日本におけるリーシュマニア症の分子生物学的診断・治療とエクアドルやペルーのおけるリーシュマニア症のフィールドワーク

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*による内蔵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. 121: 352, 2009)。

1999年から2013年までの日本国内での症例は皮膚型リーシュマニア症11例，粘膜皮膚型4例，計15例あり，流行地で罹患した日本人が7例で，4例が日系外国人，ブラジル人2例，ボリビア人1例，イラン人1例であった。罹患地域は中南米10例，アフガニスタンとカタールで感染した中東アジアの3例，スーダンとブルキナ・ファソでの感染例2例であった。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* 6例が含まれており，厳重な経過観察を要する。なお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。その後，イランで罹患した*L. tropica*による皮膚型患者もリポゾーマル・アンフォテリシンB投与で症状の軽快をみている。

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(橋口義久名誉教授)，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(加藤大智准教授)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。なお，今まで行ってきた上記施設とのエクアドルやパキスタンのリーシュマニア症流行地調査研究を今後も継続する予定である。

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。2012年度の海洋危険生物被害の内訳は，届け出のあった総数は234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毎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。

海洋危険生物による皮膚障害の総説を3回にわたって西日本皮膚科学会雑誌で公表した。

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，即ち既感染者キャリアーの率が特に多い。

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。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。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中である。

悪性血管内皮細胞肉腫(血管肉腫)には HHV8 の感染は関与せず，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急速に拡大し，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。

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，血管肉腫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，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: 次世代シークエンサーによる解析などを，順次用意し探索を進めている。

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。まずこのヘルペスウイルス全般の DNA を増幅しうる縮重型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 DNA PCR による遺伝子増幅を行った。しかし HHV8 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。
2: 次に次世代シークエンサーを用いた網羅的な解析を腫瘍組織由来の遺伝子に対して行っている。

4. 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

難治性皮膚角化症であるダリエー病をターゲットとして，遺伝性や炎症性角化症に対する治療薬としてカンナビノイド作動薬をもとにした外用剤の開発を実施している。

ダリエー病は醜形･悪臭を伴う皮疹が思春期以降に顔面などに発症する極めて難治な皮膚疾患である。ATP2A2 遺伝子の変異により小胞体のカルシウムポンプ SERCA2 の蛋白量が低下し，表皮の角化プロセスが逸脱し特有の皮膚症を優性に発病する。この発症機序に基づき，残存する ATP2A2 対立遺伝子の発現を亢進させることがダリエー病の治療になりうるとともに，表皮角化細胞のカルシウム濃度を安定化する効果をもたらし，広く炎症性角化症に対する治療薬になりうると考えた。

脂溶性薬剤ライブラリーの網羅的スクリーニングを遂行し，カンナビノイドとバニロイド作動薬に属する 2 群の薬剤が，ATP2A2 遺伝子さらには SERCA 蛋白の発現を数倍に亢進することを発見した。この 2 つの作動薬はそれぞれ表皮角化細胞に発現する CB2 受容体と TRPV3･TRPV4 受容体を介し，各々独立した機序で働くことも見いだした。より患者皮膚に近い状態で効果を検定するために，倫理委員会の承認を得て，ダリエー病患者皮膚より樹立した 3 次元培養ダリエー病モデルや，ヌードマウスへの患者移植片に対し使用し，これら作動薬が異常角化，棘融解，円形体などの病理像を改善し，健常な角化プロセスを回復する角化異常に対する強い抑制効果とともに，角化細胞に対する増殖抑制効果もあることを発見した。

ダリエー病に対する有効な薬剤は存在せず，本研究は世界中のダリエー患者にとっての福音となりうる。

本研究の最終目標は，ダリエー病に対する外用薬として，カンナビノイド作動薬を確立することである。そのための医師主導治験や臨床研究へ向けて効果的でより安全な薬剤の選定が今後の課題の中心となる。

5. 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，2012 年では手術症例数は 359 例で悪性腫瘍症例は 62 例，2013 年では，手術症例数は 392 例，悪性疾患は 86 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変形･組織欠損をきたすこ

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，放射線療法など集学的治療をおこなっている。

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おり，沖縄県では当施設のみで行える検査である。センチネルリンパ節生検を行う事で不要なリンパ節廓清を避け，術後の QOL の改善が見込まれる。また，治療としての側面も持つことから，今後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ことができると思われる。

6. 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。

7. 褥瘡の予防と治療

高齢化社会を迎え，脳血管障害などによる寝たきりで褥瘡患者の数は増加し問題となっている。褥瘡の原因として持続的圧迫による虚血が重要であるが，その他に低栄養状態，皮膚の湿潤状態，ずれ，摩擦など多くの要因が関連している。

褥瘡の予防,治療として外用治療,外科的な治療以外に，ベッドなどの体圧分散用具による除圧，スキンケア，栄養管理･指導，リハビリテーション，介護･看護方法の指導等がある。

褥瘡の危険因子を評価し,皮膚科として通常の外用治療･外科的治療のほか，耐圧分散器具の使用，スキンケア，栄養管理などを含めた予防，治療を行い，褥瘡の改善率について評価しその関連性を研究することで,今後の褥瘡予防，治療に役立てたい。

8. 食物アレルギー疾患の診断とその基準の模索，原因物質の解明，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 Radio allegrosorbent 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。2012 年度以降，「悠香®の茶の雫石鹸」被害者特設外来にてこれまで計 18 人の被害者を確定診断した。その結果を厚生労働科学研究の一環として行われた「医薬部外品，化粧品による全身性アレルギー症例の詳細調査」に報告した。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思わ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ブ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。

9. 沖縄県における HTLV-1 感染者の疫学

HTLV-1 感染者は九州・沖縄地方に多いことは周知のことである。しかし，沖縄県における HTLV-1 の感染状況とその発病率とその動向，および臨床像に関しての調査は少ない。また，HTLV-1 は HTLV-1 関連脊髄症（HAM）やぶどう膜炎（HU）といった HTLV-1 関連疾患のみならずシェーグレン症候群といった自己免疫疾患との関連が指摘されている。そのため，当科では抗 HTLV-1 抗体陽性者における臨床像について調査することとした。2003 年から 2012 年までに琉球大学医学部附属病院受診患者の抗 HTLV-1 抗体の有無を調査し，陽性者における下記の臨床像について調査することとした。抗体陽性者数の推移，抗体陽性者における成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATLL）の発症率および，随伴した膠原病および皮膚科関連疾患について調査することとした。調査結果は倫理委員会の審査を受けたのち論文投稿を行う予定である。

また，厚生労働科学研究費補助金による第 11 次 ATL 全国実態調査研究にも参加し，2012 年に新規に当院で診断した成人 T 細胞白血病・リンパ腫の症例について調査し報告した。

10. 真菌症の診断と治療，分子疫学

近年，柔道やレスリングなどの格闘技選手の間で流行がみられる*Trichophyton Tonsurans*（トンズランス，真菌）による頭部白癬，体部白癬の集団発生や，*Trichophyton violaceum*などの好人性の真菌感染症における家族内や施設内集団感染感染例が散見され，真菌症と診断するとともに，真菌学的検査により原因菌を同定することで，治療薬の選択，投与期間，集団検診の必要性など，再発予防も含めた対策をとることができる。また，免疫抑制剤の使用，抗癌治療例の増加により，日和見感染であるさまざまな原因菌による深在性真菌症が増加してきている。致死率が高い深在性真菌症を早期に診断，原因菌を同定することは救命にとって重要である。

11. HTLV-1感染者におけるATL白血病/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。

これら皮膚型成人 T 細胞白血病/リンパ腫と 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 による皮膚型成人 T 細胞白血病/リンパ腫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。

12. 抗酸菌感染症

日本におけるハンセン病の新規発症は，年間10例以下となっている。そのうち，日本人は0-2例であり，そのほとんどが沖縄からの報告である。琉球大学医学部附属病院における新患集計記録は昭和57年から開始され，以降29年間に151名の新患発生があった。今後も散発的にみられる可能性がある。

一方，世界では東南アジアを中心に年間22万人以上の新規発症があり，世界的に未だ問題の多い疾患である。ハンセン病は末梢神経障害を生じ，手足や鼻の変形や脱落，四肢の運動機能障害，麻痺性兎眼や顔面神経麻痺による顔面変形などの症状を生じる。大きく多菌型と少菌型に分けられ，宿主側の免疫機能や状態により，らい菌感染への反応

が異なる特徴がある。感染経路や免疫応答など，いまだ解明されていないことも多く，今後琉球大学に蓄積された臨床データをもとに，研究をしていきたい。

13. 高齢者の皮膚外科手術おける伝達麻酔の有用性を検討する

近年，社会の高齢化に伴い，皮膚悪性腫瘍などの皮膚外科治療を必要とする高齢者の割合が多くなってきている。その一方で，高齢者は生理的加齢･老化による呼吸循環機能の予備力低下や基礎疾患，抗凝固薬内服などのために全身麻酔や脊椎麻酔が躊躇されることがしばしばある。

伝達麻酔はこのような高齢者の皮膚外科症例に対しても比較的安全に実施することができ，また周術期における疼痛管理としても有用な麻酔法として注目を集めている。当科では平成24年度より積極的に伝達麻酔を導入している。

伝達麻酔は一定量の局所麻酔薬で深部組織まで十分な鎮痛効果が得られることや局所麻酔薬を創部へ直接注入する際の疼痛軽減も図ることができるなど多くのメリットを有する。さらに麻酔科医を確保するのが難しい状況で，緊急性がある症例においても自家麻酔で比較的安全に手術を実施できることも利点のひとつである。

今回我々は，高齢者に焦点を絞り，伝達麻酔下の皮膚外科手術症例を集積し，その有用性を検討する。

14. 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，沖縄県では当科が把握する症例に限っても1987年から2013年までの27年間で非AIDSカポジ肉腫44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44例の古典型･免疫抑制型カポジ肉腫症例のうち，21例(約48%)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。

15. DFSPの遺伝子変異について

隆起性皮膚線維肉腫(dermato fibro sarcoma 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 typeⅠ，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。

16. HTLV-1 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HTLV-1ウイルスの既感染者が多い地区である。このHTLV-1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，HTLV-1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きていない。

本邦他地域のHTLV-1のそれほど多くない地域では，DNAのサザン法により，HTLV-1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，HTLV-1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てしまう。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，治療法の選択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。

B. 研究業績

著　書

BD13001: 高橋健造: 先天性角化不全症 Dyskeratosis Congenita : Zinsser-Cole-Engman 症候群. 皮膚科臨床アセット 15：母斑と母斑症, 古江増隆(編), 325-329, 中山書店, 東京, 2013. (C)

BD13002: 高橋健造: 角化症：毛孔性苔癬, 魚鱗癬, 掌蹠角化症. 今日の治療と看護, 永井良三, 大田 健(編), 1098-1099, 南江堂, 東京, 2013. (C)

BD13003: 高橋健造: ネザートン症候群：アトピー性皮膚炎として誤診. 誤診されている皮膚疾患, 宮地良樹(編), 40-43, メディカルビュー社, 東京, 2013. (C)

BD13004: 高橋健造: 先天性表皮水疱症：靴づれとして誤診. 誤診されている皮膚疾患, 宮地良樹(編), 340-343, メディカルビュー社, 東京, 2013. (C)

BD13005: 宮城拓也, 上里博: 白毛, ぶどう膜炎から疑う Vogt-小柳-原田症候群. 皮膚科臨床アセット 20：XIV. 忘れてはならない皮膚科症候群, 古江増隆(編), 163-168, 中山書店, 東京, 2013. (C)

BD13006: 上里博: 第 27 章：スピロヘータ･原虫･動物による皮膚疾患. 標準皮膚科学, 冨田靖(監修), 455-468, 医学書院, 東京, 2013. (C)

原　著

OI13001: Fukuda S, Li X, Momosaki N, Hamada T, Nakama T, Yasumoto S, Awazawa R, Uezato H, Hashimoto T. Detection of human papilloma virus type 60 in a case of ridged wart. Eur J Dermatol 23: 558-559, 2013. (A)

OI13002: Ohira A, Yamaguchi S, Miyagi T, Yamamoto Y, Yamada S, Shiohira H, Hagiwara K, Uno T, Uezato H, Takahashi K. Fixed eruption due to quinine in tonic water: a case report with high-performance liquid chromatography and ultraviolet A analyses. J Dermatol 40: 629-631, 2013. (A)

OI13003: Utsumi D, Hanashiro F, Miyagi T, Yamamoto Y, Uezato H, Takahashi K. Case of palmoplantar keratoderma with sensorineural deafness and mental retardation that may be another variant of syndromic palmoplantar keratoderma. J Dermatol 40: 579-580, 2013. (A)

OI13004: Mine Y, Nakasone I, Yamamoto Y, Utani A, Yamane N, Uezato H, Takahashi K. Dissemination of panton-valentine leukocidin-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Okinawa, Japan. J Dermatol 40: 34-38, 2013. (A)

OI13005: Kato H, Jochim RC, Gomez EA, Uezato H, Mimori T, Korenaga M, Sakurai T, Katakura K, Valenzuela JG, Hashiguchi Y. Analysis of salivary gland transcripts of the sand fly Lutzomyia ayacuchensis, a vector of Andean-type cutaneous leishmaniasis. Infect Genet Evol 13: 56-66, 2013. (A)

OI13006: Sakurai K, Kitoh A, Takahashi K, Miyachi Y, Kabashima K. Case of Darier's disease-associated skin eruption only at the site of heat stimulation with a heating pad. J Dermatol 40: 407-408, 2013. (A)

OI13007: Murata M, Takahashi H, Takahashi S, Takahashi Y, Chibana H, Murata Y, Sugiyama K, Kaneshima T, Yamaguchi S, Miyasato H, Murakami M, Kano R, Hasegawa A, Uezato H, Hosokawa A, Sano A. Isolation of Microsporum gallinae from a fighting cock (Gallus gallus domesticus) in Japan. Med Mycol 51: 144-149, 2013. (A)

OD13008: 宮城 拓也, 健山 正男, 高橋 健造, 上里 博: 沖縄県における HIV 感染症: HIV 感染症/AIDS 患者 166 例の検討. 皮膚病診療 35: 697-704, 2013. (B)

OD13009: 高橋 健造: 知っておきたい基礎用語 イミキモドクリームの作用機序. 日本小児皮膚科学会雑 (B)

誌 32: 275-276, 2013.

症例報告

CD13001: 白瀬 春奈, 山口 さやか, 深井 恭子, 宮城 拓也, 眞鳥 繁隆, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: アルコール依存症患者に生じたペラグラの1例. 臨床皮膚 67: 1053-1057, 2013. (B)

CD13002: 仲村 郁心, 山口 さやか, 苅谷 嘉之, 眞鳥 繁隆, 平良 清人, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: ミクロネシア出身米軍兵に発症したLL型ハンセン病の1例. 西日本皮膚科 75: 326-330, 2013. (B)

CD13003: 内海 大介, 仲村 郁心, 山口 さやか, 眞鳥 繁隆, 宮城 拓也, 苅谷 嘉之, 高橋 健造, 上里 博: 右拇指にのみ皮膚病変が限局したHallopeau稽留性肢端皮膚炎の1例. 西日本皮膚科 75: 304-308, 2013. (B)

CD13004: 大久保 優子, 山口 さやか, 宮城 拓也, 平良 清人, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 【旅行皮膚病】〈臨床例〉黒癬　ダーモスコープ所見を踏まえて. 皮膚病診療 35: 689-692, 2013. (B)

CD13005: 眞鳥 繁隆, 佐藤 浩伸, 鶴田 雄一郎, 高橋 健造, 上里 博:【旅行皮膚病】〈臨床例〉ハブクラゲ皮膚炎. 皮膚病診療 35: 657-660, 2013. (B)

CD13006: 仲村 郁心, 小原 あずさ, 平良 清人, 高橋 健造, 上里 博: myoid typeの隆起性皮膚線維肉腫. 皮膚病診療 35: 589-594, 2013. (B)

総　説

RD13001: 眞鳥 繁隆, 上里 博:【外来でみられる小児皮膚疾患】虫刺症. 小児外科 45: 1120-1124, 2013. (B)

RD13002: 山口 さやか, 高橋 健造, 上里 博:【必読!知っておくべき感染症】 輸入感染症. Derma 206: 65-73, 2013. (B)

RD13003: 崎枝 薫, 山口 さやか, 峯 嘉子, 高橋 健造, 上里 博:【忘れるな!皮膚結核-真正結核・結核疹・BCG副反応を中心に】 (Part2.)結核菌が証明されない皮膚結核(結核疹)(case6) Bazin硬結性紅斑. Visual Dermatology 12: 934-936, 2013. (B)

RD13004: 眞鳥 繁隆, 上里 博: 【皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向-】 有棘細胞癌(日光角化症・Bowen病) 先行病変　日光角化症　日光角化症　その原因・検査・診断・概論. 日本臨床 71: 521-527, 2013. (B)

RD13005: 上里 博: 海洋危険生物による皮膚障害(Ⅲ). 西日本皮膚科 75: 154-163, 2013. (B)

RD13006: 上里 博: 海洋危険生物による皮膚障害(Ⅱ). 西日本皮膚科 75: 36-57, 2013. (B)

国内学会発表

PD13001: 宮城 拓也, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 当院における乾癬に対する生物学的製剤の使用経験のまとめ. 日本皮膚科学会第65回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 474, 2013.

PD13002: 眞鳥 繁隆, 玉城 祐一郎, 大平 葵, 崎枝 薫, 苅谷 嘉之, 林 健太郎, 粟澤 剛, 高橋 健造, 上里 博: 琉球大学皮膚科における2012年の手術症例. 日本皮膚科学会第65回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 474, 2013.

PD13003: 園崎 哲, 粟澤 剛, 玉城 祐一郎, 川畑 有香, 苅谷 嘉之, 林 健太郎, 眞鳥 繁隆, 上里 博: 潰瘍性大腸炎に合併した壊疽性膿皮症に対して植皮術を施行した1例. 日本皮膚科学会雑誌 123: 2287, 2013.

PD13004: 林 健太郎, 粟澤 剛, 玉城 祐一郎, 崎枝 薫, 苅谷 嘉之, 眞鳥 繁隆, 高橋 健造, 上里 博: 頭頂部の局所皮弁術に対して伝達麻酔が有用であった1例. 日本皮膚科学会第65回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 474, 2013.

PD13005: 園崎 哲, 宮城 拓也, 川畑 有香, 花城 ふく子, 苅谷 嘉之, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: マントル細胞リンパ腫の1例. 日本皮膚科学会第65回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 473-474, 2013.

PD13006: 川畑 有香, 宮城 拓也, 花城 ふく子, 園崎 哲, 仲宗根 尚子, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博, 丸野 元美: HTVL-1 キャリアに生じた節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型の 1 例. 日本皮膚科学会第 65 回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 473, 2013.

PD13007: 仲宗根 尚子, 仲村 郁心, 山口 さやか, 高橋 健造, 上里 博: 頭部脂漏性皮膚炎の治療経過中に発症した頭部白癬の 1 例. 日本皮膚科学会第 65 回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 473, 2013.

PD13008: 粟澤 剛, 花城 ふく子, 大平 葵, 苅谷 嘉之, 林 健太郎, 眞鳥 繁隆, 平良 清人, 高橋 健造, 上里 博: 伝達麻酔下で逆行性腓腹皮弁を用いて再建した踵部褥瘡の 1 例. 第 64 回西部支部学術大会, 西日本皮膚科 75: 281, 2013.

PD13009: 宮城 拓也, 大平 葵, 比嘉 恭子, 白瀬 春奈, 仲宗根 尚子, 山本 雄一, 信藤 肇, 高橋 健造, 上里 博, 秀 道広: 精製汗抗原による減感作療法を施行した難治性蕁麻疹の 1 例. 第 64 回西部支部学術大会, 西日本皮膚科 75: 266, 2013.

PD13010: 園崎 哲, 苅谷 喜之, 宮城 拓哉, 花城 ふく子, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博, 西 由希子, 仲地 佐和子, 友寄 毅昭: 四肢の潰瘍が持続し, 後に未分化大細胞リンパ腫と診断した 1 例. 第 64 回西部支部学術大会, 西日本皮膚科 75: 264, 2013.

PD13011: 仲村 郁心, 山口 さやか, 苅谷 嘉之, 高橋 健造, 上里 博: 右拇指に限局した Hallopeau 稽留性肢端皮膚炎の 1 例. 日本皮膚科学会第 64 回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 384, 2013.

PD13012: 仲宗根 尚子, 平良 清人, 高橋 健造, 山田 智史, 上里 博: アルブチンによる接触皮膚炎の 1 例. 日本皮膚科学会第 64 回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 384, 2013.

PD13013: 高橋 健造, 川畑 有香, 宮城 拓也, 玉城 祐一郎, 花城 ふく子, 園崎 哲, 山本 雄一, 上里 博: モガムリズマブ使用後, 全身播種性の毛包虫を発症した ATL の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌 123: 1560, 2013.

PD13014: 仲村 郁心, 山口 さやか, 平良 清人, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: LL 型ハンセン病の 1 例. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 日本皮膚科学会雑誌 123: 990, 2013.

PD13015: 園崎 哲, 苅谷 嘉之, 宮城 拓也, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫に対し, ステロイド内服で治療開始した 1 例. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 日本皮膚科学会雑誌 123: 982, 2013.

PD13016: 川畑 有香, 宮城 拓也, 花城 ふく子, 園崎 哲, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATLL)の皮膚病変にモガムリズマブが有効であった 2 例. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 日本皮膚科学会雑誌 123: 982, 2013.

PD13017: 花城 ふく子, 宮城 拓也, 川畑 有香, 園崎 哲, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 好酸球性筋膜炎の 1 例. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 日本皮膚科学会雑誌 123: 967, 2013.

PD13018: 宮城 拓也, 白瀬 春奈, 比嘉 恭子, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博, 濱口 儒人, 藤本 学: Nuclear dots 型の抗核抗体が陽性であった抗 MJ 抗体陽性の皮膚筋炎の 1 例. 第 63 回中部支部総会, 日本皮膚科学会雑誌 123: 482, 2013.

PD13019: 奥村 陽子, 長野 功, 是永 正敬, 伊藤 誠, 上里 博, 前田 学, 清島 真理子: 粘膜皮膚型リーシュマニア症の 1 例. 日本臨床皮膚科医会雑誌 30: 248, 2013.

PD13020: 川畑 有香, 宮城 拓也, 玉城 祐一郎, 岡崎 哲, 白瀬 春奈, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: リドカインアレルギーが疑われた 1 例. 日本皮膚科学会第 63 回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 104, 2013.

PD13021: 林 健太郎, 粟澤 剛, 玉城 祐一郎, 花城 ふく子, 大平 葵, 崎枝 薫, 苅谷 嘉之, 眞鳥 繁隆, 高橋 健造, 上里 博: 伝達麻酔による下肢手術の経験. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 日本皮膚科学会雑誌 123: 946, 2013.

PD13022: 粟澤 剛, 玉城 祐一郎, 崎枝 薫, 苅谷 嘉之, 林 健太郎, 眞鳥 繁隆, 平良 清人, 高橋 健造, 上里 博: 皮膚外科手術における頭頸部伝達麻酔の有用性. 第112回日本皮膚科学会総会, 日本皮膚科学会雑誌 123: 946, 2013.

PD13023: 宮城 拓也, 山本 雄一, 大平 葵, 安村 涼, 仲宗根 尚子, 高橋 健造, 上里 博: 劇症肝炎で死亡した皮膚筋炎の1例. 第2回沖縄ウイルス研究会, 琉球医学会誌 32: 60, 2013.

PD13024: 玉城 祐一郎, 宮城 拓也, 大平 葵, 安村 涼, 山口 さやか, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 膠原病の難治性潰瘍に対するボセンタンの使用経験. 日本皮膚科学会第63回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 103, 2013.

PD13025: 林 健太郎, 宮城 拓也, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博, 西 由希子, 友寄 毅昭: 皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫の1例. 日本皮膚科学会第63回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 103, 2013.

PD13026: 宮城 拓也, 比嘉 恭子, 白瀬 春奈, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博, 大林 光念, 安東 由喜雄: 消化管アミロイドーシスを合併した乾癬性関節炎の1例. 日本皮膚科学会第63回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 102, 2013.

PD13027: 粟澤 剛, 苅谷 嘉之, 眞鳥 繁隆, 平良 清人, 高橋 健造, 上里 博: 受傷状況よりクモ膜下出血を疑い診断･治療した熱傷の1例. 日本皮膚科学会第63回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 101, 2013.

PD13028: 花城 ふく子, 大平 葵, 苅谷 嘉之, 林 健太郎, 粟澤 剛, 眞鳥 繁隆, 平良 清人, 高橋 健造, 上里 博: コンパートメント症候群をきたしたハブ咬傷の1例. 日本皮膚科学会第63回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 101, 2013.

PD13029: 高橋 健造, 粟澤 遼子, 前里 春奈, 平良 清人, 上里 博: 妊娠時に発症したblaschkitisの1例. 角化症研究会記録集 27: 122-125, 2013.

PD13030: 苅谷 嘉之, 宮城 拓也, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 小児毛孔性紅色粃糠疹の1例. 角化症研究会記録集 27: 118-121, 2013.

PD13031: 金澤 伸雄, 古川 福実, 井上 千津子, 田村 志宣, 粟澤 遼子, 高橋 健造, 森尾 友宏, 三嶋 博之, 吉浦 孝一郎: エクソーム解析によりLIG4遺伝子に複合ヘテロ変異を同定したWHIM症候群様原発性免疫不全症. 皮膚の科学 12: 317, 2013.

PD13032: 高橋 健造: 表皮からみた美容皮膚科学　ヒトの皮膚の進化･人の皮膚の老化からの考察. Aesthetic Dermatology 23: 163, 2013.

PD13033: 粕谷 百合子, 上原 絵里子: アリルイソプロピルアセチル尿素による固定薬疹の1例. 日本皮膚科学会第64回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 384, 2013.

PD13034: 屋宜 宣武, 照屋 美貴, 宮里 肇, 西関 修, 神戸 未来, 仲里 巌, 喜舎場 由香: 2012年(H24/01/01～12/31)の当科における悪性皮膚腫瘍症例. 日本皮膚科学会第65回沖縄地方会, 西日本皮膚科, 75: 474, 2013.

PD13035: 嘉数 真理子, 松田 竹広, 比嘉 猛, 屋宜 宣武, 神戸 未来, 西関 修: 乳児血管腫に対するpropranolol内服療法　有用性と安全性の検討. 日本小児科学会雑誌 117: 1070-1071 2013.

PD13036: 大久保宏貴, 照屋 操, 野村 謙, 山内 和雄, 金谷 文則: 沖縄愛楽園における骨密度測定検診の試み. 日本ハンセン病学会雑誌 82: 44 2013.

PD13037: 新嘉喜 長, 大久保 優子, 林 健太郎: ヨウ化カリウムが奏効した炎症性紅斑性疾患の4例. 日本皮膚科学会第65回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 473, 2013.

PD13038: 大久保 優子, 新嘉喜 長: 多彩な皮膚症状を示した水疱性類天疱瘡の3例. 日本皮膚科学会第64回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 385, 2013.

PD13039: 安里 豊, 峯 龍太郎: 顔面皮下異物肉芽腫の1例. 日本皮膚科学会第64回沖縄地方会, 西日本皮膚科 75: 384-385, 2013.

その他の刊行物

MD13001:　上里 博, 宮城拓也: 皮膚病変組織に浸潤する HTLV-1 感染細胞培養株の樹立と野生型 HTLV-1 の分離. 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 37-39, (H23-H25 年度分担総合研究報告書)

MD13002:　上里 博, 宮城拓也: 皮膚病変組織に浸潤する HTLV-1 感染細胞培養株の樹立と野生型 HTLV-1 の分離. 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 24-25, (H25 年度分担総合研究報告書)

消化器･腫瘍外科学講座

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に，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. 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 StageⅡ/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のも事実であり，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を行い，その結果を平成 25 年 5 月に科学研究費助成事業(科学研究費補助金)研究成果報告書にまとめた。

4. 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。その成果を Induction chemotherapy or chemoradiotherapy followed by radical esophagectomy for T4 esophageal cancer: results of a prospective cohort study. World J Surg 37: 2180-8, 2013. Clinical and oncological effects of triplet chemotherapy followed by radical esophagectomy for resectable esophageal cancer associated with unfavorable prognostic factors. Surg Today 44: 1273-81, 2014. で報告した。また，現在新たな集学的治療を検討中である。

5. 進行食道癌に対する DCS 療法の検討(下地英明，狩俣弘幸，西巻 正)

食道癌に対する化学療法としては，FP 療法，FAN 療法，DCF 療法が代表的だが，いまだ効果の少ない症例も多く，最近三剤併用療法の効果が期待されている。我々は Stage Ⅲ/Ⅳといった進行胃癌に対する，DCS(TS-1，DOC，CDDP)療法の有効性報告してきた。現在，進行食道癌に対する DCS 療法の治療効果と安全性について検討中である。

6. HER2 過剰発現の治癒切除不能な進行･再発胃癌に対してトラスツズマブを含む併用化学療法を行った症例の治療成績の観察研究(下地英明，西巻 正，長濱正吉，狩俣弘幸)

国際共同第Ⅲ相臨床試験である ToGA 試験の結果に基づき，2011 年 3 月 10 日に「HER2 陽性の治癒切除不能な進行･再発胃癌」に対しトラスツズマブの適応が承認された。これまで，日本人の HER2 過剰発現が確認された進行･再発胃癌に対しトラスツズマブを使用し，継続的に観察された報告は無い。今回，HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行･再発胃癌に対し，トラスツズマブを含む併用化学療法を施行した症例のデータを収集し，トラスツズマブ併用化学療法の安全性と有効性等について，安全性(有害事象の発現頻度と程度)，Infusion reaction の発現頻度と程度および実施された処置，心毒性の発現頻度と程度および実施された治療と転帰，治療ライン，治療レジメン，奏効割合，無増悪生存期間，TFS(Time to Failure of Strategy)，治療成功期間，全生存期間等を多施設共同で観察研究を施行中である。

7. 胃癌肝限局性転移の外科治療に関する後ろ向きコホート研究(KSCC1302)(下地英明，西巻 正，狩俣弘幸)

胃癌取り扱い規約 14 版および胃癌治療ガイドライン 2010 年 10 月改訂版第 3 版では，肝転移は M1 と診断され，根治切除不能と判断される。このため，標準的治療は全身化学療法であり，肝転移は全身病と考えられ外科的治療は

否定的である。しかしながら，肝臓への単独転移で切除可能な場合には肝部分切除やラジオ波焼灼が考慮され，良好な成績が散見されるが，胃癌の肝限局性転移症例に対する外科治療の有用性は未だ不明である。

胃癌肝限局性転移の外科治療の意義を明らかにすべく，多施設による胃癌肝限局性転移の外科治療が施行された症例の後ろ向きコホート研究を，主要評価項目:全生存期間，副次的評価項目:無増悪生存期間(再発を含む)，探索的評価項目:肝転移外科治療後の予後因子とし，多施設共同の後ろ向きコホート研究に参加施行中である。

8. 進行胃癌に対するDCS療法の検討(狩俣弘幸，下地英明，西巻 正)

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

9. 腹腔鏡補助下胃切除術(狩俣弘幸，下地英明，西巻 正)

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

10. 機能温存直腸癌手術に関する研究(佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

下部直腸癌に対する手術は腫瘍が肛門に近い場合は腹会陰式直腸切断術の適応として肛門機能を廃絶する手術が行われてきた。しかし，昨今の直腸肛門機能および下部直腸癌の病態研究よりこれまでの癌の進展様式の実情が明らかになり，その結果，これまで腹会陰式直腸切断術の適応であった疾患が肛門機能を温存した手術でも十分治癒切除が可能である事が分かってきた。また，内肛門括約筋切除および結腸肛門吻合を中心とした手術技術の向上とあいまって根治性，安全性の確立がなされてきていた。下部直腸癌に対する肛門括約筋温存術は次第に広く普及しつつあり，専門施設ではもはや標準手術となりつつある。当初は内肛門括約筋を一部切除し，腫瘍切除する手技であったが，最近では内括約筋全切除，内肛門括約筋全切除+外肛門括約筋部分切除まで行われている。肛門機能温存手術ではどのように肛門機能を残せるのか，切除後残った括約筋の働きはどのように回復するのか，残存直腸肛門はどこまで排便機能を回復･維持することが可能なのかなどについて，肛門内圧検査，肛門超音波検査および各種感覚検査を用いて検討する。尚，現在これらの検査については当院には肛門超音波検査しかなく，その他の検査は関連施設に依頼し検査を施行していたが，保険適応の関係で内圧検査等が出来なくなり，直腸肛門機能評価に難渋している。これまで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。また，部分的な外肛門括約筋合併切除も機能温存が可能で有った。今後は自施設で内圧検査が出来る様にしたい。また，QOL 評価を用いて研究を進める。

11. 直腸癌局所再発の診断と集学的治療と機能温存手術(佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部(中心部)再発，側方再発，前方再発，後方再発に分類する事が出来る。中心部再発，前方再発，および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した場合は根治を目指した再切除術は困難であるが，後方再発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治癒切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方切除術に仙骨合併切除を行うことで再発･高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また，前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが，泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応で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，最近では肛門機能を温存し仙骨合併切除で根治を得る手術を開発し，その効果を検討している。また，根治不能直腸癌局所再発例を詳細に検討し放射線化学療法，重粒子線治療を含めた集学的治療の可能性を検討している。

12. 大腸癌腹膜播種症例の治療(佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

大腸癌は消化器癌の中では比較的 biological behavior が良い疾患とされているが，進行再発例，特に腹膜播種症例はこれまで有効な治療法がなかった。しかし最近同疾患に対する温熱化学療法が有効であったとする報告が散見される様になっており，予後改善効果が期待されている。しかしながら，高率に合併症が起こりうる治療手技でもあり，効果の向上と合併症の減少に向けた方法の検討が必要であ

る。この様な大腸癌腹膜播種症例に対し腹膜潅流法を用いた温熱化学療法による QOL を含めた予後の改善効果の向上および合併症削減に向けての管理法および適応症例の選別に関し検討する。これまで 7 例に同治療を施行しており，長期生存例を認めている。 今後症例を重ね，適応症例の抽出，治療効果を確認していく。

13. 腹腔鏡補助下大腸切除術(佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

内視鏡下手術は胆嚢摘出術に始まり大腸･胃の手術まで適応範囲が拡大してきている。術創が小さい事の利点は美容的な意義から術後回復期間の短縮と晩期合併症の改善まで見込める可能性があると思われるが，その安全性および長期予後，医療経済面でのメリットが実際に有るかどうかまだ十分に検討されていない。腹膜翻転部までは漿膜下浸潤までの N1 までの症例を対象に，腹膜翻転部以下では固有筋層まで，cN0(臨床病期でリンパ節転移なし)の症例を対象に腹腔鏡の安全性，長期予後，医療経済における有用性を検討した。結果，開腹手術より時間を要するが，出血量が少ない手術であり，短期成績ではあるが腫瘍学的にも問題がない治療法と考えられた。現在隣接臓器浸潤がん以外を全て適応症例とし下部直腸癌まで適応を拡げて検討をすすめている。また，更なる Less Invasive Surgery をめざし，主に左側大腸癌で Reduced Port Surgery と hybrid NOTES (Normal Orifice Translumenal Endoscopic Surgery)の可能性についても検討している。

14. 根治切除可能な進行直腸癌に対する術前化学療法としての SOX 療法と mFOLFOX6 療法の有用性の検討 -ランダム化第Ⅱ相臨床試験-(佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

欧米では進行直腸癌に対し術前放射線化学療法が標準治療として施行されているが，局所制御率は向上したものの，全生存には効果を認めていない。その原因に化学療法が 5FU 単独投与で有ることが挙げられる。5FU 単独では全身治療としては弱い治療であることから，遠隔転移再発を抑制することができていない。この研究では進行直腸癌症例に対する術前治療として強力な化学療法である SOX 療法または mFOLFOX6 療法を用い，その有効性と安全性を評価･比較し，より有望な治療法を選択する。もし同等であるなら経口剤を用いた SOX 療法は簡便かつ有効な術前治療になり有る。

15. 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，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

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

16. 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，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

(目的)日本人の進行･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，l-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。

17. 5-FU 系抗がん剤，L-OHP，CPT11 の 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-(佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

(目的) 前化学療法に 5-FU 系抗がん剤，L-OHP，CPT-11 の 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。

多施設共同臨床第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/l-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系抗がん剤である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を構築する研究が計画されたので，参加している。

18. StageⅢa/b大腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのG-SOX療法の安全性・継続性に関する検討(佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

大腸癌術後補助化学療法であるオキサリプラチンを含む治療におけるオキサリプラチン独特の有害事象である神経障害の低減を確認する試験である。

併用する5-FU系抗がん剤にS-1を用い，胃がんで有用性と安全性が報告されているL-OHPを130mg/m^{2}から100mg/m^{2}に減量したG-SOX療法を用いる術後補助化学療法の安全性・有効性を確認する。

19. StageⅢ結腸癌に対する術後補助化学療法としてのS-1+Oxaliplatin (C-SOX) 療法の効果・安全性確認試験(多施設共同試験)(佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

病理学的StageⅢ 結腸癌に対する術後補助化学療法としてC-SOX療法の有効性および安全性について検討する。18.ではオキサリプラチンを減量した化学療法の有効性と安全性を検討するが，ここでは本来のオキサリプラチンの量で有効性・安全性を検討する。

20. KRAS野生型の大腸癌肝限局転移に対するmFOLFOX6 + ベバシズマブ療法とmFOLFOX6 + セツキシマブ療法のランダム化第Ⅱ相臨床試験(佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

治癒切除困難大腸癌肝単独転移症例の治療成績向上を狙った試験で，治癒切除困難肝転移を有するKRAS野生型大腸癌症例を対象に，mFOLFOX6+ベバシズマブ療法，もしくはmFOLFOX6+セツキシマブ療法を施行し，その有効性および安全性を検討する多施設共同研究に参加している。

21. KRAS野生型切除可能大腸癌肝転移に対する術後補助化学療法mFOLFOX6と集学的周術期化学療法mFOLFOX6 + セツキシマブの第Ⅲ相ランダム化比較試験(佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻 正)

治癒切除可能大腸癌肝単独転移症例の治療成績向上を狙った試験で，治癒切除可能肝転移を有する大腸癌患者を対象として，手術(肝切除)及び周術期化学療法(mFOLFOX6+セツキシマブ)の有効性と安全性を，手術(肝切除)及び術後化学療法(mFOLFOX6)との第Ⅲ相ランダム化比較試験にて検証する多施設共同試験に参加している。

22. 本邦での乳がん骨転移治療におけるbone modifying agentsの1年コスト試算に基づく薬剤選択アルゴリズム(国仲弘一，西巻 正)

薬剤の進歩等により，再発乳がん患者の予後は延長傾向にある。一方で，その分薬剤負担費用が増加しQOLに悪影響を及ぼしたり，経済的理由で治療を断念するケースも存在する。

再発乳がんにおいては65～80%の症例で骨転移を来すと言われ，診断された症例の大部分でbone modifying agentが使用される。現在ではデノスマブ(以下DEN)かゾレドロン酸(以下ZOL)のいずれかが用いられることが殆どである。これらに関してコストの面から解析された研究も欧米では複数存在するが，我々の調べた限り本邦では存在しない。一方DENとZOLの効果を比較した臨床試験の結果，1年以内ではSRE出現率及び回数の差は少ない。今回我々はその点に着目し，DENとZOLの本邦における1年間のコストを試算した。薬剤，手技，血液検査，カルシウム製剤，院外処方，SREに関する費用を算出し合計したところ，ZOL使用にてDENより年間19万円ほどコストが安くなると見積もられた。

新規抗がん剤等の出現により再発乳がんの治療成績は向上しているが，その分患者負担が増えているのも事実である。治療により得られたlife timeを充実したものにするため，今後は治療医も患者の経済的負担を減らす事も考慮しなければならない。今回我々は以上の試算に基づき，乳がん骨転移患者に対するbone modifying agentを選択するためのアルゴリズムを作成した。ポイントは，①1年以上の長期の予後が予想される場合，最初の1年はZOLを用い，それからDENに切り替える，②1年未満の予後と予想される場合にはZOLを用いる，の2点である。今後当科ではこのアルゴリズムに基づき薬剤を選択し，その長期成績について前向きに検討する。

23. Luminal type 再発乳がんにおける血清HER2タンパク測定の経験(国仲弘一，西巻 正)

Luminal type再発乳がんの治療において，ホルモン療法不応もしくはlife thretening な状況になった際には化学療法に移行する事も多いが，時として化学療法が予想以上に奏功しない症例を経験する。Luminal type再発乳がんにおいて，ホルモン療法への耐性機序としてホルモン受容体とHER2受容体間のシグナル伝達cross talkが知られている。一方，HER2 enrich typeの乳がんは抗HER2療法を施

行しなかった場合，最も予後不良であることが知られている。近年 HER2 status の非侵襲的判定法として血清 HER2 extra cellular domain (HER2ECD)が保険診療として用い得る。但し，HER2 enrich type 乳がん症例での再発の診断補助およびモニタリングにおける有用性は示されているが，Luminal type 再発乳がんにおいての意義は未だ controversial である。今回我々は，化学療法に移行した Luminal type 再発乳がん症例のうち，化学療法に抵抗性であった 4 例において血清 HER2ECD を測定し，2 例で高値を認めた。これらの症例に対してトラスツズマブ及びドセタキセルを開始した。これらの症例に関しては，今後奏功具合を観察しペルツズマブの上乗せを検討している。また，正常範囲内であった 2 例に対しては各々カペシタビン及びビノレルビンに変更した。以上 4 例の臨床経過を検討し，Luminal type 再発乳がんにおける測定の意義を考察する。また，今後同様の症例に関しては積極的に血清 HER2ECD を測定し，陽性例では抗 HER2 療法を行い，その長期成績を前向きに検討する。

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

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

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

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

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

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

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

先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの，その治療は術前の呼吸・循環管理に終止する。即ち，より安全で効果的な全身管理ののち根治手術に導入し，さらに術後の合併症をおこさずに管理を続けることが肝要である。重症の先天性横隔膜ヘルニアに対するECMOの適応，効果は一定のコンセンサスを得ているが，最重症症例に対してはたとえECMOを導入してもその予後は悪い。しかし，近年全国的にECMOが必要な症例の減少が言われてきており，様々な呼吸循環管理が改善してきた結果と考えられている。当科では小児科と共同でECMO導入した重症例に対し，positioningやopen lung techniqueを用いた治療戦略を展開し，良好な成績をおさめている。当科でも近年ECMO導入が必要な症例は減少しており，横隔膜ヘルニアに対するECMOを含めた治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っていく。

B. 研究業績

症例報告

CI13001: Shimoji H, Karimata H, Nagahama M, Nishimaki T. Induction Chemotherapy or (A) Chemoradiotherapy Followed by Radical Esophagectomy for T4 Esophageal Cancer: Results of a Prospective Cohort Study. World J Surg 37: 2180-2188, 2013.

CI13002: Kuninaka K, Tengan H, Tadashi Nishimaki T. Acute renal failure caused by tumor-induced hypercalcemia successfully treated by denosumab. IJCRI 4: 187-189, 2013. (B)

CD13001: 上原拓明，長濱正吉，佐辺直也，西巻正：先天性横隔膜ヘルニアに Expanded polytetrafluoroethylene シートを用いた修復術後２年６ヵ月で横隔膜下膿瘍を発症した１例. 日外感染症会誌 10: 245-248, 2013. (B)

CD13002: 上原拓明，佐辺直也，新垣淳也，金城達也，加藤誠也，西巻正：食道閉鎖症術後に診断された先天性食道狭窄症筋線維肥厚型の１例. Ryukyu Med.J 32: 53-57, 2013. (B)

総　説

RD13001: 長濱正吉，狩俣弘幸，下地英明，佐村博範，西巻正：消化器外科領域の閉塞･穿孔･出血 -特に胃癌症例について-. 成人病と生活習慣病 43: 467-470,2013. (B)

RD13002: 下地英明，西巻正，狩俣弘幸，長濱正吉，金城達也：高度進行食道がんに対する集学的治療の意義と問題点. 消化器内科 56: 613-617, 2013. (B)

RD13003: 下地英明，西巻正，狩俣弘幸：Ⅰ.良性疾患の手術 5.食道憩室の手術. 手術 67: 1405-1409, 2013. (B)

国際学会発表

PI13001: Samura H, Nozato E, Kinjo T, Nishimaki T. Results of Laparoscopic procedures for Ulcerative colitis. 21st International Congress of the Endosopic Surgery. Viena, Austria. June 19-22, 2013.

国内学会発表

PD13001: 上原拓明，白石祐之，赤松道成，豊田亮，西巻正：リフティング手技を使用した鏡視下肝右葉切除･右葉後区域切除. 第34回九州肝臓外科研究会学術集会 プログラム･抄録集: 12, 2013.

PD13002: 佐村博範，野里栄治，金城達也，西巻正：当科における局所進行直腸癌の治療方針と成績. 第78回大腸癌研究会 プログラム･抄録集: 72, 2013.

PD13003: 下地英明，西巻正，長濱正吉，狩俣弘幸，植田玲，小橋川広樹，橋田律，翁長小百合，眞栄城智子，平良智恵美，白井梨代，山川房江，具志香奈絵，宮平正則：当科における食道癌術後早期経腸栄養の経験. 第28回日本静脈経腸栄養学会，静脈経腸栄養 28: 363, 2013.

PD13004: 狩俣弘幸，長濱正吉，下地英明，西巻正：進行胃癌(StageⅢ，Ⅳ)に対する DCS 療法の有効性と安全性について. 第85回日本胃癌学会総会記事: 389, 2013.

PD13005: 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. 第 85 回日本胃癌学会総会記事: 347, 2013.

PD13006: 長濱正吉，狩俣弘幸，下地英明，西巻正：切除不能進行胃癌に対するステント治療の経験. 第85回日本胃癌学会総会記事: 290, 2013.

PD13007: 堤綾乃，國仲弘一，天願敬，西巻正：エキセメスタンで長期 CR を維持している乳がん肺転移の１例. 第10回日本乳癌学会九州地方会 プログラム･抄録集: 42, 2013.

PD13008: 狩俣弘幸，長濱正吉，下地英明，西巻正：当院における進行胃癌(StageⅢ,Ⅳ)の治療方針と成績-DCS 療法の有用性-. 第65回沖縄県外科会 プログラム･抄録集: 8, 2013.

PD13009: 堤真吾，白石祐之，林裕樹，島袋鮎美，赤松道成，西巻正：腹腔鏡補助下肝後区域切除における当科の工夫. 第65回沖縄県外科会 プログラム･抄録集: 9, 2013.

PD13010: 長濱正吉，赤松道成，狩俣弘幸，下地英明，白石祐之，西巻正：5 年以上生存した十二指腸乳頭部癌術後･腹膜再発イレウスの１例. 第 49 回日本腹部救急医学会総会，日腹部救急医会誌 33: 358, 2013.

PD13011: 藤澤重元，野里栄治，長濱正吉，白石祐之，西巻正：CT で診断した上行結腸腹膜垂炎の 1 例. 第49回日本腹部救急医学会総会，日腹部救急医会誌 33: 344, 2013.

PD13012: 長濱正吉，赤松道成，豊田亮，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：当科におけるGISTの外科治療成績．第99回日本消化器病学会総会，日消誌 110 臨増：A402，2013.

PD13013: 狩俣弘幸，長濱正吉，下地英明，西巻正：進行再発食道癌に対するDCS 療法の有効性と安全性について．第113回日本外科学会定期学術集会，日外会誌 114臨増：924，2013.

PD13014: 金城達也，下地英明，長濱正吉，狩俣弘幸，西巻正：食道癌術前治療の病理学的および免疫学的リンパ節転移の予後予測能に対する効果と臨床的意義．第 113 回日本外科学会定期学術集会，日外会誌 114臨増：750，2013.

PD13015: 下地英明，西巻正，狩俣弘幸，長濱正吉，金城達也：高度進行食道癌に対する集学的治療：前向き cohort 研究の成績．第113回日本外科学会定期学術集会,日外会誌 114臨増：116，2013.

PD13016: 藤澤重元，白石祐之，石野信一郎，赤松道成，豊田亮，西巻正：単孔式腹膜鏡下嚢胞開窓術を施行した肝嚢胞の3症例．第50回九州外科学会 第50回九州小児外科学会 第49回九州内分泌外科学会合同 プログラム･抄録集：71，2013.

PD13017: 林裕樹，狩俣弘幸，長濱正吉，下地英明，西巻正：DCSによるNACにて病理学的CRとなった胃癌の1例．第50回九州外科学会 第50回九州小児外科学会 第49回九州内分泌外科学会合同 プログラム･抄録集：64，2013.

PD13018: 上原拓明，豊田亮，狩俣弘幸，長濱正吉，下地英明，西巻正：食道癌術後に乳糜胸を発症した6例に関する検討．第67回日本食道学会学術集会 プログラム抄録集： 296，2013.

PD13019: 金城達也，下地英明，長濱正吉，狩俣弘幸，西巻正：進行食道癌における術前治療施行後の節外浸潤リンパ節の臨床的意義．第67回日本食道学会学術集会 プログラム抄録集：263，2013.

PD13020: 下地英明，西巻正，狩俣弘幸，金城達也：局所進行食道癌に対する術前化学放射線療法の意義とその限界．第67回日本食道学会学術集会 プログラム抄録集：194，2013.

PD13021: 堤真吾，下地英明，豊田亮，長濱正吉，西巻正：局所進行食道癌に対して 3 剤併用の induction chemotherapy が有効であった1例．第67回日本食道学会学術集会 プログラム抄録集：245，2013.

PD13022: 国仲弘一，天願敬，堤綾乃，西巻正：T4b乳がんに対するpaclitaxel+bevacizumab療法の初期経験．日本乳癌学会総会 プログラム抄録集21回：640，2013.

PD13023: 堤綾乃，国仲弘一，天願敬，西巻正：濃厚な前治療歴を有する再発乳がんに対するベバシズマブの使用経験．日本乳癌学会総会 プログラム抄録集21回：612，2013.

PD13024: 狩俣弘幸，下地英明，長濱正吉，西巻正：当院における高度進行胃癌(N2以上，M0-1)の検討．第68回日本消化器外科学会総会，宮崎，2013.

PD13025: 金城達也，下地英明，長濱正吉，狩俣弘幸，西巻正：術前補助療法後の微小リンパ節転移状況からみた食道癌根治術の重要性．第68回日本消化器外科学会総会，宮崎，2013.

PD13026: 伊禮靖苗，金城達也，野里栄治，佐村博範，白石祐之，西巻正：当科における直腸膣瘻症例の検討．第68回日本消化器外科学会総会，宮崎，2013.

PD13027: 上原拓明，下地英明，長濱正吉，狩俣弘幸，西巻正：食道癌開胸切除例におけるポータブル持続吸引装置(J-Vac)の有用性．第68回日本消化器外科学会総会，宮崎，2013.

PD13028: 下地英明，西巻正，狩俣弘幸，長濱正吉，金城達也：局所進行食道癌に対する導入化学放射線療法の意義：前向き cohort 研究の成績解析．第68回日本消化器外科学会総会，宮崎，2013.

PD13029: 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：消化管癌性狭窄に対するステントの役割．第68回日本消化器外科学会総会，宮崎，2013.

PD13030: 佐村博範，野里栄治，金城達也，伊禮靖苗，藤谷健二，西巻正：局所進行直腸癌･骨盤内再発直腸癌に対する治療戦略．第68回日本消化器外科学会総会，宮崎，2013.

PD13031: 堤真吾，狩俣弘幸，長濱正吉，下地英明，西巻正：食道癌集学的治療 Glasgow Prognostic Score(GPS)についての検討．第68回日本消化器外科学会総会，宮崎，2013.

PD13032: 野里栄治，佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，長濱正吉，下地英明，白石祐之，西巻正：クローン病に対する機械式Kono-S吻合の成績．第68回日本消化器外科学会総会，宮崎，2013.

PD13033: 島袋鮎美，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：当科におけるGISTの治療成績．第68回日本消化器外科学会総会，宮崎，2013.

PD13034: 伊禮靖苗，金城達也，野里栄治，佐村博範：直腸癌骨盤内再発に対して仙骨合併切除を伴う低位前方切除術を施行した症例．第 38 回日本大腸肛門病学会九州地方会 プログラム･抄録集：52，2013.

PD13035: 佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻正：当科における進行再発直腸癌の治療戦略．第 38 回日本大腸肛門病学会九州地方会 プログラム･抄録集：34，2013.

PD13036: 國仲弘一，堤綾乃，西巻正：骨盤転移を伴う甲状腺濾胞癌症例の治療経験．第 46 回日本甲状腺外科学会学術集会プログラム･抄録集：90，2013.

PD13037: Kinjo T, Yoshimi N, Nishimaki T. Prognostic significance of extracapsular nodal involvement in esophageal cancer with preoperative treatment. 第 72 回日本癌学会学術総会，横浜，2013.

PD13038: 伊禮靖苗，金城達也，野里栄治，佐村博範，西巻正：中心静脈ポート留置下の全身化学療法を施行中に胸部症状を認めた1例．第51回日本癌治療学会学術集会，日癌治 48：2729，2013.

PD13039: 国仲弘一，堤綾乃，西巻正：HER2陰性T4b乳がんに対するベバシズマブ併用術前化学療法の初期経験．第51回日本癌治療学会学術集会，日癌治 48：2207，2013.

PD13040: 佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻正：当科における進行再発直腸癌に対する仙骨合併切除術の成績.第51回日本癌治療学会学術集会，日癌治 48：1939，2013.

PD13041: 下地英明，西巻正，狩俣弘幸：化学療法によりconversion therapyが可能となった進行食道癌の3例．第51回日本癌治療学会学術集会，日癌治 48：2235，2013.

PD13042: 野里栄治，佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻正，久高亘，稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一，斎尾征直：直腸粘膜下腫瘍の形態を呈した子宮内膜間質肉腫の 1 切除例．第 51 回日本癌治療学会学術集会，日癌治 48：1887，2013.

PD13043: 金城達也，下地英明，狩俣弘幸，西巻正：術前治療後食道癌における節外浸潤リンパ節転移の臨床的意．第51回日本癌治療学会学術集会，日癌治 48：1026，2013.

PD13044: 佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻正：当科における EGFR 抗体薬の使用経験と問題点．第102回日本消化器病学会九州支部例会 プログラム･抄録集：78，2013.

PD13045: 佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻正：低位直腸癌に対するReduced port Sergey の試み．第102回日本消化器病学会九州支部例会 プログラム･抄録集：97，2013.

PD13046: 国仲弘一，堤綾乃，西巻正：甲状腺片側切除における術後甲状腺機能低下症に関する検討．第56回日本甲状腺学会学術集会，日内分泌会誌 89：505，2013.

PD13047: 伊禮靖苗，金城達也，佐村博範：大腸癌脳転移5症例の検討．第68回日本大腸肛門病学会学術集会，日本大腸肛門病会誌 66：903，2013.

PD13048: 金城達也，佐村博範，伊禮靖苗，西巻正：当科における神経内分泌腫瘍の治療戦略と治療成績．第68回日本大腸肛門病学会学術集会，日本大腸肛門病会誌 66：848，2013.

PD13049: 佐村博範，伊禮靖苗：当科における潰瘍性大腸炎手術療法の現状．第 68 回日本大腸肛門病学会学術集会，日本大腸肛門病会誌 66：765，2013.

PD13050: 佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻正：低位直腸癌に対する内括約筋切除術(ISR)の現状．第66回沖縄県外科会 プログラム･抄録集：21，2013.

PD13051: 宮平礼，中村陽二，尾下陽大，堤真吾，狩俣弘幸，下地英明，西巻正：下咽頭癌術後に指摘された食道癌に対し，経胃的逆行性 ESD を施行した一例．第 66 回沖縄県外科会 プログラム･抄録集：14，2013.

PD13052: 伊禮靖苗，宮城良浩，尾下陽大，金城達也，佐村博範，西巻正：小腸動静脈奇形の 1 例．第 75 回日本臨床外科学会総会，日臨外会誌 74 増：810，2013.

PD13053: 狩俣弘幸，下地英明，西巻正：Full dose CRT 無効 T4 食道癌に対する Bi-modal サルベージ療法．第 75 回日本臨床外科学会総会，日臨外会誌 74 増：413，2013.

PD13054: 金城達也，佐村博範，伊禮靖苗，尾下陽大，宮城良浩，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症例の検討．第 75 回日本臨床外科学会総会，日臨外会誌 74 増：745，2013.

PD13055: 國仲弘一，堤綾乃，西巻正：乳がん骨転移症例に対するデノスマブの使用経験．第 75 回日本臨床外科学会総会，日臨外会誌 74 増：483，2013.

PD13056: 佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，尾下陽大，宮城良浩，西巻正：当科における下部進行食道癌の治療戦略．第 75 回日本臨床外科学会総会，日臨外会誌 74 増：373，2013.

PD13057: 下地英明，狩俣弘幸，西巻正：cT4 食道癌に対する Conversion therapy の至適導入療法の検索．第 75 回日本臨床外科学会総会，日臨外会誌 74 増：370，2013.

PD13058: 堤綾乃，國仲弘一，西巻正：骨盤転移を伴う甲状腺濾胞癌症例の治療経験．第 75 回日本臨床外科学会総会，日臨外会誌 74 増：671，2013.

PD13059: 宮城良浩，金城達也，佐村博範，西巻正：当院で経験した原発性虫垂癌の 9 例．第 75 回日本臨床外科学会総会，日臨外会誌 74 増：953，2013.

PD13060: 藤谷健二，狩俣弘幸，下地英明，西巻正：術後長期人工呼吸管理，長期入院となるも，自宅退院可能となった肺疾患既往進行食道癌の一症例．第 75 回日本臨床外科学会総会，日臨外会誌 74 増：587，2013.

PD13061: 狩俣弘幸，金城達也，下地英明，西巻正：当院での EST 変法による LATG,LAPG の再建と成績．第 26 回日本内視鏡外科学会総会，日鏡外会誌 18：452，2013.

PD13062: 金城達也，佐村博範，伊禮靖苗，狩俣弘幸，西巻正：鏡視下拡大視効果が有用であった Bulky 直腸腫瘍に対する計画的開腹移行手術の 2 例．第 26 回日本内視鏡外科学会総会，日鏡外会誌 18：484，2013.

PD13063: 佐村博範，金城達也，伊禮靖苗：低位直腸癌に対する reduced port surgery の試み．第 26 回日本内視鏡外科学会総会，日鏡外会誌 18：437，2013.

女性・生殖医学講座

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。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 CCRT を開始し 2012 年までに 383 例の治療を行ってきた。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，新たな治療法の確立にむけた学内臨床試験を進めている。

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)，高線量率腟内照射 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) 子宮頸部扁平上皮癌 non-bulky ⅠB/Ⅱ期に対する Concurrent chemoradiotherapy(CCRT)の治療成績

1997 年から 2009 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ⅠB/Ⅱ期 55 例を対象とした。CCRT の適応は，腫瘍径 4cm 以下，年齢 20-70 歳，PS 0-2 とした。所属リンパ節，傍大動脈リンパ節腫大が 1cm(短径)を超える症例は除外した。 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)，高線量率腟内照射 18Gy 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 55 症例中，ⅠB1 期 28 例，Ⅱ期 27 例で，腫瘍径中央値は 29mm，年齢中央値は 63 歳，観察期間の中央値は 57 か月であった。55 例全例の 5 年 OS，DFS，locoregional DFS は，それぞれ 96.1%，86.4%，92.5%であった。55 例中 7 例(12.7%)に再発を認めた。再発部位は，locoregional 3 例，local+distant 1 例，distant 3 例であった。腫瘍径，年齢，進行期で予後因子解析を行うと腫瘍径 25mm 以上では locoregional DFS が不良である傾向を認め，年齢が 63 歳以下の症例の予後は有意に良好であった。

3) 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。この成績をもとに，婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)における国内第Ⅲ相試験を準備中である。

4) 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/㎡＋CDDP(50mg/㎡)，21 日毎(TP NAC)を 2 コース施行し，奏功例に CCRT(Paclitaxel 50mg/㎡/week ＋CDDP 50mg/㎡/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，高線量率腟内照射は 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. 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(稲嶺盛彦,新垣精久,大石杉子,長井 裕,久高 亘,金城忠嗣,正本 仁,青木陽一)

若年の子宮頸癌患者の増加および晩婚化という社会的背景が重なり，妊孕能温存治療を希望するケースが増えてきている。現在のところは妊孕能温存が希望される場合に臨床進行期Ⅰa1 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，Ⅰa2 期以上の扁平上皮癌および 0 期を超える腺癌に対しては，標準的治療として，骨盤リンパ節郭清術を含めた根治的な子宮摘出術が行われている。近年，本邦でも初期の浸潤子宮頸癌(臨床進行期Ⅰa2 期，Ⅰb1 期)を対象に，子宮頸部円錐切除術と広汎性子宮全摘出術との中間的な術式として，基靭帯を含めて子宮頸部を摘出し，子宮体部を残すことにより妊孕能温存をはかる広汎性子宮頸部摘出術(Radical trachelectomy: RAT)が行われるようになってきた。当科でも本学臨床研究倫理委員会の承認を得て,平成 21 年から RAT を施行している。RAT 症例の問題点を明らかにするため，中間解析を行った。これまでの臨床試験に登録された 14 例を対象に，患者背景，術中･術後合併症，再発の有無，術後の月経，不妊症，妊娠について後方視的検討を行った。観察期間の中央値は 14 ヵ月(1-33 ヵ月)。術中迅速検査でリンパ節陽性であった 1 例は広汎子宮全摘出術に変更した。臨床進行期は全例Ⅰb1 期。術後合併症として腟-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，現在妊娠 30 週である。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。

平成 25 年 8 月，浸潤子宮頸癌の妊婦(妊娠 17 週)に，胎児を子宮内に残したまま患部を切除する本手術を行い満期まで妊娠を継続し，平成 26 年 1 月妊娠 38 週に帝王切開で無事健常児を得た。帝切後，母児ともに健康で経過は順調で，今後も新たに妊娠，出産できる可能性がある。妊娠中の本手術の報告は世界でこれまで 10 例のみで,国内では手術後無事に妊娠継続し満期での分娩例は大阪大学の 1 例に次いで 2 例目です。

3. 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，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。根治的放射線療法，または広汎子宮全摘術を受けた子宮頸癌患者 189 人に対し，Female Sexual Function Index (FSFI) 自己記入式質問紙を配布し，106 人から有効回答を得た。放射線療法後の 60 名(RT 群)，手術療法後の 46 名(OPE 群)を対象とし，また健康女性 629 人に同調査を実施し，有効回答の得られた 148 名をコントロール(C 群)として，性機能の比較を行った。年齢中央値(範囲)は，RT 群，OPE 群，C 群でそれぞれ，53 歳(27-72)，44 歳(28-68)，43 歳(33-66)であった。FSFI 総スコアーは各群それぞれ，5.0 (2.6-34.7)，18.9(3.4-31.2)，22.1(2-34.2)と RT 群で有意に低く(p <0.001)，年齢別の検討でも 40 歳以下(各群それぞれ 3.9 [2.8-25.4]，25.5 [3.6-30.8]，24.0 [2-33.6]: p=0.003)，50 歳以上(各群それぞれ 5.2 [2.6-23.1]，19.4 [3.6-30.0]，18.7 [3.6-34.0]，p=0.002)で，RT 群に有意な性機能低下を認めた。また FSFI の 6 つのドメインスコアーにおいても，RT 群が有意に低値であった(p<0.001)。子宮頸癌患者の治療後，特に放射線療法後には，性機能障害に対してカウンセリング，リハビリテーション等を考慮する必要がある。

4. 子宮頸部多発嚢胞性病変の診断方法と取扱いに関する検討(大山拓真，仲宗根忠栄，平良理恵，宮城真帆，仲本朋子，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一)

子宮頸部嚢胞性病変に対しては，良性疾患か悪性疾患かを鑑別する必要がある。子宮頸部の嚢胞性病変患者 14 例の

診断方法とその所見，最終診断を後方視的検討した。具体的には細胞診･組織診の所見，子宮頸部円錐切除術，MRI 検査の所見(コスモスサイン，充実部分，びまん性高信号域の有無)と最終診断(Nabothian cyst，tunnel cluster，LEGH，悪性腺腫，頸部腺癌等)を比較した。細胞診，組織診では悪性疾患の有無を鑑別することはできなかったが，円錐切除術により悪性腺腫,頸部腺癌がそれぞれ 2 例,LEGH が 8 例，deep Nabothian cyst が 1 例と診断可能であった。また，前述の MRI 所見もその診断意義は比較的高いと考えられた。

5. 卵巣腫瘍の MRI 良，悪性鑑別に対する拡散強調画像の有用性の検討(仲宗根忠栄，平良理恵，宮城真帆，仲本朋子，大山拓真，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一)

当科で手術を行った卵巣腫瘍のうち術前 MRI 拡散強調画像の所見と手術検体組織所見を後方視的検討し，その有用性を評価することを目的とした。良性卵巣腫瘍 32 例，境界悪性卵巣腫瘍 7 例，悪性卵巣腫瘍 18 例で検討を行った。悪性卵巣腫瘍では全例に拡散低下を示す充実性部分が認められた。一方，良性卵巣腫瘍においても皮様嚢腫，甲状腺腫においても拡散低下を示すものがあった。この点に留意しながら MRI 拡散強調画像を利用することで悪性疾患の鑑別に有用であることが示された。

6. 絨毛性疾患の治療成績の検討 (平良理恵，仲宗根忠栄，宮城真帆，仲本朋子，大山拓真，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一)

当科で過去 20 年間に管理･治療を行った絨毛性疾患 80 例について検討した。胞状奇胎 42 例を除く非絨毛癌群 27 例(奇胎後 hCG 存続症･臨床的侵入奇胎･侵入奇胎)と絨毛癌群 11 例(臨床的絨毛癌･絨毛癌･PSTT)計 38 例で治療が施行された。非絨毛癌群は，先行妊娠は全胞状奇胎が 17 例で 14 例に肺転移を認めた。初回化学療法で MTX 療法が 26 例,MAC 療法が 1 例に施行され,MTX 抵抗性の 16 例中 13 例が ACT-D 療法，3 例が EMA/CO 療法に変更された。全例が寛解し再発は認めない。絨毛癌群は，先行妊娠は正期産が 6 例で転移は腟 1 例，肺 2 例，肺/脳 1 例，肺/脳/脾臓 1 例に認めた。初回化学療法で EMA/CO 療法が 9 例，MAC 療法が 2 例に施行され，薬剤抵抗性 3 例のうち 2 例に EMA/CO 療法，1 例に EP/EMA 療法が施行された。脳転移の 2 例に全脳照射が行われた。全例が寛解を得たが，1 例に再発を認め追加化学療法で寛解し，無病生存中である。当科で取り扱った絨毛性疾患は，集学的治療により良好な治療成績が得られた。

7. 進行卵巣癌･腹膜癌Ⅲc･Ⅳ期に対する術前化学療法の検討(下地裕子，久高 亘，仲本三鶴，伊元さやか，丹家歩，大石杉子，新田 迅，仲本朋子，大山拓真，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一)

卵巣癌･腹膜癌Ⅲc･Ⅳ期症例のうち，播種病巣･転移病巣の摘出が困難と判断された症例に対する術前化学療法(Neoadjuvant chemotherapy: NAC) および interval debulking surgery (IDS) の有用性と安全性を明らかにするため後方視的検討を行った。対象は 2004 年から 2011 年に当科で治療を行った卵巣癌･腹膜癌Ⅲc･Ⅳ期 19 例である。NAC 奏功例は 13 例(68.4%)であった。NAC で progressive disease であった症例を除いた 14 例に IDS が行われ，8 例(57.1%)で optimal debulking surgery が可能であった。周術期の要因に関して,同期間で初回治療として手術(PDS)が選択された卵巣癌･腹膜癌Ⅲc･Ⅳ期 23 例と比較した。周術期合併症は，他臓器損傷･合併切除が NAC+IDS 群は 2 例(14.3%),PDS 群は 6 例(26.1%)であった。術後イレウスは，NAC+IDS 群では認めず，PDS 群は 5 例(21.7%)であった。予後に関して，PFS は NAC 奏効例 18 ヵ月，非奏効例 4 ヵ月($p<0.0001$)，IDS にて optimal surgery 症例 20.5 ヵ月，suboptimal surgery 症例 12.5 ヵ月であった。初回手術で optimal debulking surgery が困難と判断される症例に対して NAC+IDS は，有用性と安全性の面から治療の選択肢の一つとして考慮できる。

8. 婦人科悪性腫瘍における肺塞栓症に関する検討(仲本三鶴，下地裕子，久高 亘，伊元さやか，丹家 歩，大石杉子，新田 迅，仲本朋子，大山拓真，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一)

婦人科悪性腫瘍における静脈血栓症，肺塞栓症(PE)の合併頻度は少なくない。当科における婦人科悪性腫瘍に肺塞栓症を合併した症例を後方視的に臨床病理学的背景および肺塞栓症の予防，治療，予後を調査し,臨床的特徴および問題点を明らかにすることを目的とした。2008 年から 2013 年に当科で治療を行った婦人科悪性腫瘍のうち PE を発症した 20 例を対象とした。20 例の疾患別症例数は,卵巣癌(卵管癌･腹膜癌を含む)9 例，子宮頸癌 6 例，子宮体癌 3 例，外陰癌 2 例であった。当該期間の総治療数に占める頻度は，卵巣癌(卵管癌･腹膜癌を含む)7.5%(9/120),子宮頸癌 0.86% (6/700)，子宮体癌 1.04% (3/288)，外陰癌 7.69% (2/26)であった。術後に PE を発症した症例は外陰癌の 2 例のみであり，その他の症例は初回治療前 12 例，化学療法中 6 例であった。婦人科手術における血栓症リスク分類に則った対応で子宮頸癌，子宮体癌の術後に PE 発症は認められなかったが，外陰癌では血栓症最高リスクとして周術期に血栓予防を行っていたにも関わらず PE を発症した。外陰癌においては，頸癌，体癌症例に比べ長期臥床が避けられない場合もあるため，最高リスクとしての血栓予防に加え，術後に深部静脈血栓のスクリーニング(D-dimer 測定,超音波検査)等の対策を行い PE の発症予防が可能となるか検討を進めていく必要がある。

9．外陰癌症例の検討(伊元さやか，仲本三鶴，下地裕子，久高 亘，丹家 歩，大石杉子，新田 迅，仲本朋子，大山拓真，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一)

外陰癌は高齢者に多く，患者が有する合併症なども考慮し症例にあわせた治療法の選択が必要となる場合が多い。当科における外陰癌症例の治療法別生存率，有害事象，予後因子を明らかにすることを目的として後方視的検討を行った。対象は1984年から2012年に当科で治療を行った浸潤外陰癌症例73例である。年齢中央値は70歳，手術進行期はⅠ期26例，Ⅱ期10例，Ⅲ期22例，Ⅳ期11例であった。腫瘍径中央値は35mm，所属リンパ節転移29例(39.7%)であった。再発は 37 例(50.7%)に認め，原病死は 25 例(32.4%)であった。全症例の5年OSは55.7%，50%生存期間は72ヵ月であった。初回治療法は手術52例，放射線療法単独12例，同時化学放射線療法5例，緩和療法4例であった。術式は，年齢，PS，進行期，併存疾患を考慮して決定してきた。広汎外陰切除術，単純外陰切除術，(広汎)局所切除術の術式別5年OSは，それぞれ64.0%，66.7%，62.3%であり有意差を認めなかった(p=0.797)。放射線治療を行った17例の5年OSは照射単独で34.1%，同時化学放射線療法で 53.3%であった。患者背景が異なるため治療法の優劣は判断できないが，急性期有害事象として放射線皮膚炎が82.4%(14/17)と高率に認められた。全例3ヵ月以内には放射線皮膚炎は軽快したが，放射線治療による皮膚炎，局所感染等での疼痛やQOL低下については治療選択に際し，考慮する必要があると思われた。多変量解析による手術症例52例における予後因子の検討で，年齢(67歳以上)，進行期(Ⅲ，Ⅳ期)，所属リンパ節転移有りが独立した予後不良因子であった。

10．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。子宮頸部発がんとHLA型に関する検討は，現在まで様々な報告がある。1991年，WankらはクラスⅡのDQ抗原の型により子宮頸癌の発生の頻度が異なることを報告した。人種や地域によって一定の見解を得ていないが，子宮頸がんで頻度が低い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。

11．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，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 CARCINCOMA OF THE OVARY (GOG 0268)

現在まで2例の登録を行い，経過観察中である。

(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)

現在まで9例の症例登録を行った。

(3) 低リスク妊娠性絨毛性腫瘍におけるアクチノマイシンD単回投与対メトトレキサート複数日投与のランダム化第Ⅲ相試験 (GOG0275)

登録準備中である。

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) JCOG0602

Ⅲ，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) JCOG GCSG UPS：予後不良組織型子宮体がん(漿液性腺癌)についての調査研究

(4) JCOG1203：上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大

のための非ランダム化比較試験

登録準備中である。

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の AP (Doxorubicin + Cisplatin)療法，DP (Docetaxel + Cisplatin) 療法，TC (Paclitaxel + Carboplatin)療法のランダム化第Ⅲ相試験(JGOG 2043)

子宮体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 併用療法」の有効性および安全性を比較検討する。婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)が施行している臨床試験(GCIG/JGOG 3017)へ登録・実施する。現在まで 2 例の登録を行い，経過観察中である。

(4) ステージングが行われた上皮性卵巣癌 Ⅰ 期における補助化学療法の必要性に関するランダム化第 Ⅲ 相試験(JGOG 3020)

登録準備中である。

(5) 臨床的 FIGO ⅣB 期子宮体癌に対する寛解導入化学療法後の腫瘍摘出術に関する Feasibility Study (JGOG 2046)

登録準備中である。

(6) 子宮頸部扁平上皮癌 Ⅰa2 期における縮小手術の可能性を検討するための観察研究(JGOG 1071S)調査期間における対象症例 1 例を登録した。

(7) 再発リスクを有する子宮頸がんに対する術後補助療法に関する調査研究(JGOG 1072S)

調査期間における対象症例 63 例を登録した。

(8) FIGOⅢ期以上の卵巣癌に対する初回化学療法を対象としたベバシツマブ併用化学療法の有用性を検討する前向き観察研究

4) NK211 治験 NK211(ハイカムチン)/CDDP 併用の子宮頸癌に対する臨床評価 これまで，2 例の症例登録を行い治療終了し経過観察中である。

5) 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併用の有効性および安全性を評価する。平成 25 年には 8 例の症例登録を行った。

6) 思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後における子宮頸癌の HPV16/18 陽性割合の推移に関する長期疫学研究(MINT project)

現在までに 40 例の症例登録を行った。

7) GPTOC-002 LUFT 試験 局所進行子宮頸癌根治放射線療法施行例に対する UFT による補助化学療法のランダム化第 Ⅲ 相比較試験

登録準備中である。

8) 進行・再発婦人科癌患者を対象とした Perifosine の第 Ⅱ 相試験。現在 4 例の登録を行い治療経過を観察中である。

12. 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 7 年目を迎えた。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 24 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 36 巻に公表した。 当科のホームページでも公開している。

Ⅱ. 生殖内分泌学

1. 多価不飽和脂肪酸がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について(銘苅桂子，長田千夏，安里こずえ，平敷千晶，青木陽一)

晩婚化により初婚・初産年齢は高齢化の一途をたどり，不妊治療を要するカップルが急増しているが，食生活と不妊症の関連に関する情報はほとんどないのが現状である。n-3 系多価不飽和脂肪酸は必須脂肪酸であり，生体内で合成されないにもかかわらず，それらを豊富に含む魚類の摂取量は若年者において年々低下している．特に沖縄県は肉食中心で魚類を食す頻度が低い点が特徴としてあげられる。本研究の目的は体外受精・胚移植(In Vitro Fertilization-Embryo Transfer: IVF-ET)において卵胞液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質との関連について明らかにすることである。対象は男性因子または受精障害にて顕微授精(Intracytoplasmic Sperm Injection: ICSI)の適応となっ

た不妊女性。初回の顕微授精のみを適応とする。方法は(1)摂食アンケートによる脂肪酸摂取量と血中脂肪酸濃度の相関: 過去1年間の19の魚類・甲殻類の標準摂食量を詳細なfood frequency questionnaire (FFQ)により聴取し，脂肪酸摂取量を算出する。アンケートより得られた魚類・甲殻類摂食量と血中 n-6 系脂肪酸濃度(リノール酸，アラキドン酸)および血清n-3系脂肪酸濃度(α-リノレン酸,EPA,DHA)の相関関係を評価する。(2)血中脂肪酸濃度と卵胞液中脂肪酸濃度の相関: IVF-ET における調節卵巣刺激は GnRH agonist long 法または antagonist 法とし，HMG300 単位を初日と 2 日目に投与，3 日目以降は 225 単位の連日投与とする。18mm 以上の卵胞が 2 個確認できたところで hCG10000 単位を投与し，35 時間後に経腟超音波ガイド下の採卵を行う。採卵直前に静脈血を採取し遠心後血清を凍結，血清中の全脂肪酸分画*を測定する。同一症例のすべての卵胞液をそれぞれに 2ml ずつ凍結し，全脂肪酸分画を測定し，血中脂肪酸濃度との相関を評価する。また，血中 n-6・n-3 系脂肪酸濃度と卵胞中 n-6・n-3 系脂肪酸濃度，発育卵胞数，採卵数，受精率，採卵決定前の Estradiol 値，妊娠率との相関関係を評価する。(3)卵胞液中脂肪酸濃度と卵子・胚の質，胚発生能，妊娠との相関: 採卵 4 時間後に ICSI を行い，それぞれの卵胞液に対応する卵子についてその後の受精，胚発生を評価する。採卵後 5 日目に経腹超音波ガイド下に 1 個胚移植を行う．妊娠は胎嚢の確認を以て行う。それぞれの卵胞液中 n-6・n-3 系脂肪酸濃度と卵胞に対応する卵子・胚の質，胚発生能，妊娠との相関関係を評価する。ヒト生殖現象における多価不飽和脂肪酸の意義を検討することにより，増加する不妊症の原因の一つが食生活にあることが明らかになれば，その意義は極めて大きいものと考えられる。

2. 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，平敷千晶，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。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。

3. 子宮内膜症が周産期予後に与える影響～子宮内膜症合併妊娠はハイリスク妊娠か～(銘苅桂子，安里こずえ，平敷千晶，金城忠嗣，正本 仁，青木陽一)

子宮内膜症女性における早産，Pregnancy induced hypertension (PIH)，small for gestational age (SGA)の増加が報告されているが，確定診断の得られていない臨床的子宮内膜症症例や IVF-ET 妊娠が多く含まれていることより，子宮内膜症が周産期予後に与える影響について一定の見解は得られていない。腹腔鏡手術により子宮内膜症の有無について確定診断を得られた症例の妊娠転機を比較し，子宮内膜症が周産期予後へ与えるリスクについて検討した。対象は不妊精査のため腹腔鏡手術を施行後妊娠成立し，分娩管理を行った 108 例とした。周産期予後に影響する 41 歳以上，IVF-ET 妊娠，多胎妊娠は除外した。子宮内膜症を有した 49 例を En(+)群，有しない 59 例を En(-)群とし，両群の妊娠転機を後方視的に比較検討した。En(+)と En(-)群の平均年齢(33.0±3.8 vs. 33.6±4.1 歳)，流産，早産，PIH の既往頻度に有意差は認めなかった。不妊治療は En(+)と En(-)群において排卵誘発がそれぞれ 26.5%と 30.5%，人工授精が 30.6%と 32.2%に施行された。妊娠転機については，En(+)と En(-)群の流産率(18.4 vs. 18.6%)，絨毛膜下血腫発症率(4.1 vs. 1.7%)，早産率(6.2 vs. 6.8%)，PIH 発症率(12.2 vs. 10.2%)，SGA 率(2.0 vs. 1.7%)，帝王切開率(26.5 vs. 18.6%)，分娩週数(38.9±1.5 vs. 38.8±1.7 週)，出生体重(3013.3±480 vs. 2934.5 ±639.5g)に有意差は認めなかった。常位胎盤早期剥離は両群において認めず，En(+)群において 21 trisomy を 1 例，En(-)群において妊娠糖尿病を 1 例認めた。今回の検討において子宮内膜症は周産期予後に影響しないと考えられたが，今後さらなる多数例での比較研究が必要である。

4. Non-PCOS 症例のインスリン抵抗性が IVF-ET 治療成績に及ぼす影響(銘苅桂子，安里こずえ，平敷千晶，金城忠嗣，正本 仁，青木陽一)

PCOS(polycystic ovary syndrome)はインスリン抵抗性に起因することから，インスリン抵抗性改善薬の適応となる

が，Non-PCOS 症例でインスリン抵抗性を認めた場合の病的意義については不明な点が多い。不妊治療を要する女性の高齢化により，インスリン抵抗性を有する Non-PCOS 症例の増加が推測される。そこで本研究は，Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性の IVF-ET 成績に与える影響を明らかにすることを目的とした。2010.1～2012.12 に初回 IVF-ET を施行された Non-PCOS 症例(本学会の PCOS 診断基準を充たさない症例)116 症例を対象とし後方視的に検討した。HOMA: 空腹時血糖 x インスリン値/405 が 2.5 以上をインスリン抵抗性ありと診断し，インスリン抵抗性ありとされた 28 症例を IR(+)群，抵抗性なしとされた 88 例を IR(-)群として両群の IVF-ET 成績を比較検討した。IR(+)群と IR(-)群において，年齢(37.3±5.3 vs. 37.3±4.0 歳)，FSH 基礎値(8.4±4.2 vs. 7.6±2.2 mIU/ml)，LH/FSH 値(0.62±0.5 vs. 0.75±0.48)に有意差はなく，IR(+)群の BMI は高い傾向を認めた(24.9±3.8 vs. 22.5±2.9, p=0.08)。採卵数は IR(+)群で有意に少なかったが(6.0±5.8 vs. 9.5±5.8 個, p=0.02)，受精卵数，良好胚数は両群に有意差を認めなかった。また，IR(+)群と IR(-)群における採卵あたりの臨床的妊娠率(32.1 vs. 25%)，生児獲得率(17.9 vs. 14.8%)，流産率(33.3% vs. 41%)にも有意差を認めなかった。Ⅲ 度以上の OHSS と妊娠糖尿病は両群において各 1 例認められた。結論として，Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性は，IVF-ET 治療成績に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

5. 採卵後 6 日目に凍結した胚盤胞を用いた融解胚移植の治療成績(平敷千晶，銘苅桂子，下地裕子，屋良奈七，安里こずえ，青木陽一)

新鮮胚移植においては採卵後 5 日目の胚盤胞移植に比較し，6 日目に胚盤胞となった発育遅延胚の妊娠率は低いことが報告されている。6 日目に胚盤胞到達した胚を凍結保存し，その後融解胚移植を行うことで治療成績を向上させることができるか検討した。対象は 2011 年 1 月から 2013 年 7 月の期間，当科において採卵後 5 日目に凍結した胚を D-5 cryo 群(78 周期)，6 日目に凍結保存した群を D-6 cryo 群(19 周期)とし，両群の治療成績を比較した。融解胚移植はホルモン補充周期で行い，Day-5 cryo 群，Day-6 cryo 群の胚盤胞はどちらも黄体ホルモン投与開始後 6 日目に移植した。Gardner 分類 3BB 以上を良好胚と判断し，子宮内胎嚢を認めたものを臨床的妊娠，妊娠 12 週以降継続したものを継続妊娠と診断した。移植時年齢(37.4 歳 vs. 37.9 歳)，融解胚数(2±1.0 個 vs. 2±0.5 個)，移植前子宮内膜厚(11.1±2.1mm vs. 10.9±1.7mm)，移植胚数(1±0.5 個 vs. 2±0.6 個)，移植胚中良好胚数(0±0.7 個 vs. 0±0.6 個)において両群間に有意差は認めなかった。臨床的妊娠率(39.7% vs. 31.6%)，着床率(49.7% vs. 46%)，継続妊娠率(32.1% vs. 15.8%)は両群で同等の成績であったが，流産率は Day-6 cryo 群で高い傾向を認めた(16.1% vs. 50%)。結論として，採卵後 6 日目で胚盤胞に到達した発育遅延胚でも，凍結後子宮内膜を調整することにより採卵後 5 日目に胚盤胞に到達した胚と同等の臨床的妊娠率と着床率を得られることが示唆された。さらに症例を集積し 6 日目凍結胚では流産率が上昇するリスクがあるか検討が必要である。

6. 体外受精における採卵決定時の卵胞径が治療成績に及ぼす影響(平敷千晶，銘苅桂子，平良理恵，安里こずえ，青木陽一)

体外受精･胚移植においては，主席卵胞径 17-18mm で採卵を決定するのが一般的である。この基準は GnRH analogue が治療に導入される以前に決められたものであるため，下垂体を抑制することにより治療成績が著しく変化した現在，改めて評価される必要がある。また休日の採卵手術を避ける等の社会的背景が治療成績に影響を及ぼさないかという懸念もある。採卵決定時の主席卵胞径が体外受精･胚移植の治療成績に及ぼす影響について検討した。2009 年 1 月から 2012 年 8 月までの期間，当科で体外受精･胚移植を施行した 203 採卵，279 移植周期を対象とした。採卵決定時の主席卵胞径を 20mm 未満，20mm 以上の 2 群に分類し，新鮮胚移植，融解胚移植別に治療成績を後方視的に検討した。新鮮胚移植において，採卵決定時卵胞径 20mm 未満群と 20mm 以上群では年齢(37±4.0 vs.39±3.9, p=0.26)，FSH 基礎値(7.6±2.7 vs.8±3.0, p=0.85)，不妊期間(3±3.6 vs. 3±3.2, p=0.69)，刺激日数(8±1.5 vs.9±2.1, p=0.05)，採卵前 E2 値(1858±1409 vs. 2369±1589, p=0.20)，採卵決定時卵胞数(10±4.3 vs. 10±4.6, p=0.61)，採卵数(9±6.6 vs. 10±4.6, p=0.19)，受精卵数(5±3.7 vs. 5±3.0, p=0.95)，良好胚数(0±1.5 vs. 1±1.5, p=0.06)，移植胚数(1±0.5 vs. 2±0.5, p=0.40)，凍結胚数(1±1.8 vs. 1±1.7, p=0.77)，臨床的妊娠率(21.1% vs. 28.6%, p=0.31)，継続妊娠率(21.1% vs. 20.9%, p=0.98)，生児獲得率(19.3% vs. 17.6%, p=0.79)，双胎妊娠率(5.3% vs. 5.5%, p=0.95)の項目で有意差はなかった。hMG 総投与量(1950±471 vs. 2175±500, p=0.02)，移植胚中良好胚数(0±0.6 vs. 1±0.7, p=0.02)は 20mm 以上群で有意に多かった。融解胚移植において，20mm 未満群と 20mm 以上群では年齢(37±3.5 vs. 36±4.2, p=0.63)，不妊期間(3±3.0 vs. 2±2.2, p=0.94)，FSH 基礎値(7.1±2.0 vs. 7.9±2.7, p=0.11)，移植胚数(2±0.5 vs. 2±0.5, p=0.79)，移植胚中良好胚数(0±0.6 vs. 0±0.7, p=0.57)，臨床的妊娠率(30.8% vs. 29.3%, p=0.87)，継続妊娠率(15.4% vs. 18.5%, p=0.67)，生児獲得率(15.4% vs. 14.1%, p=0.85)，双胎妊娠率(0% vs. 3.3%, p=0.25)の項目で有意差はなかった。結論として，新鮮胚移植では卵胞径 20mm 以上で採卵を決定することにより移植胚中良好胚数が増加する可能性があるが，臨床的妊娠率，生児獲得率には有意差を認めないことから，採卵決定を延期する

ことが与える影響は少ないと考えられる。同様に，引き続く融解胚移植においても，採卵決定の延期が治療成績に及ぼす影響は少ないと考えられる。

7. 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，銘苅桂子，安里こずえ，青木陽一）

多胎妊娠を予防するため単一胚移植が主流となり，余剰胚の凍結および融解胚移植が増加している。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。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，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両群間で有意差は認めなかったが，帝王切開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(34.8% vs. 75%)。新生児予後は両群ともに良好であった。

8. IVF 妊娠における Vanishing twin の妊娠予後に及ぼす影響(安里こずえ，銘苅桂子，平良理恵，平敷千晶，金城忠嗣，正本 仁，青木陽一)

目的: IVF 妊娠における vanishing twin (VT)と単胎妊娠，双胎妊娠の妊娠転帰を比較し，VT の妊娠予後に及ぼす影響に関して検討すること。方法: 2000～2012 年に当科で IVF 治療後臨床的妊娠が成立した 227 例のうち，生児獲得となった 119 例を対象とした。双胎妊娠が成立後，妊娠初期(12 週まで)に 1 子流産となった場合を VT と定義した。結果: 対象 119 例のうち，単胎妊娠 86 例，VT 10 例，双胎妊娠 23 例で，年齢(35.7±0.38 vs. 36.1±1.1 vs. 34.5±0.72 歳)，不妊期間(4.6±3.2 vs. 4.0±3.0 vs. 4.6±0.76 年)，原発性不妊症(46.5 vs. 40 vs. 30.4%)の割合などの背景に有意差はなかったが，単胎妊娠に比較し，VT，双胎妊娠で移植胚数が多い傾向があった(2.01±0.088 vs. 2.6±0.26 vs. 2.61±0.12 個)。また，双胎妊娠例は全例，新鮮初期分割胚移植による妊娠であった。妊娠予後は，VT，単胎妊娠の出生体重 2798±177 vs. 2876±62g，低出生体重児(<2500g) 30% vs. 14.8%，極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 2.5%，分娩週数 37.3±0.8(28-41) vs. 38.4±0.3 週(28-41)，早産率 20% vs. 10.8%，34 週未満の早産率 20% vs. 4.8%で，予後は同等であった。VT と双胎妊娠を比較すると，出生体重 2798±177 vs. 2106±96g，p=0.0017，低出生体重児(<2500g) 30% vs. 71.7%，p=0.025，極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 17.4%，分娩週数 37.3±0.8(28-41) vs. 34.9±0.73 週(26-39)，p=0.042，早産率 20% vs. 69.6%，p=0.02，34 週未満の早産率 20% vs. 17.4%で，双胎妊娠で低出血体重児，早産の割合が高い傾向にあった。結論: IVF 妊娠における VT は，単胎妊娠と同等の周産期予後を示すと考えられる。

9. アロマターゼ阻害剤を併用して調節卵巣刺激を施行した乳癌の 1 症例(平良理恵，銘苅桂子，安里こずえ，知念行子，平敷千晶，金城忠嗣，正本 仁，青木陽一)

乳癌は女性の癌罹患率で最も多く，生殖年齢で挙児希望の強い女性に対しては，術後化学療法や放射線療法前に体外受精･胚凍結を行うことも考慮される。調節卵巣刺激による高エストロゲン状態は乳癌の再発･増悪の可能性が示唆されているため，可能な限り血清 E2 値を上昇させない調節卵巣刺激として，アロマターゼ阻害剤(レトロゾール)とゴナドトロピンを併用する方法が報告されている。症例は 31 歳，1 経妊 0 経産，5 年の不妊期間を認めた(FSH 基礎値 3.6mIU/ml)。左乳癌に対して左乳房部分切除術＋センチネルリンパ節生検を施行し，乳癌ⅠA 期(ER 陽性，PR 陽性，HER2 陰性)の診断となった。術後に内分泌療法(タモキシフェン＋LH-RH アナログ 5 年間)＋残乳房放射線療法の予定だったが，術後療法前の体外受精･胚凍結の希望があり，当院に紹介となった。外科主治医との協議により術後療法開始前 3 ヵ月の期間限定で体外受精･胚凍結の実施は可能と判断した。またレトロゾールの調節卵巣刺激での使用は保険適応外であるため，本学倫理委員会の承諾を得た。月経 2 日目よりレトロゾール 5mg/日の内服を開始し，4 日目よりゴナドトロピン注射(4-5 日目 hMG300 単位，6 日目以降 hMG225 単位)を併用した。卵胞平均径 14 ㎜以上で GnRH アンタゴニストを併用した。10 日目に採卵決定し，hCG 投与を行った。採卵決定時，血清 E2 値は 236.0pg/ml に留まっていた。採卵数は 7 個，精子回収は問題なかったため媒精を施行したが，受精卵は 2 個であった。採卵後 3 日目の初期分割胚 2 個(Veeck 分類: Grade3，Grade4)を凍結した。血清 E2 値は，採卵後 3 日目には 41.3pg/ml まで低下し，レトロゾール内服を終了した。本症例では，血清 E2 値を比較的低値に保つことができた。乳癌患者に体外受精を行う場合，調節卵巣刺激の方法として，高エストロゲン状態を避けるため，アロマターゼ阻害剤の使用が有効と思われた。

10. 子宮内膜の薄い症例に対する G-CSF 子宮内投与の有効性について(銘苅桂子，平敷千晶，安里こずえ，青木陽一)

体外受精･胚移植において，子宮内膜が 7㎜ 未満であることは着床障害の一因となる。子宮内膜の薄い症例に対して多くの治療方法が考案されたが，未だ治療法は確立していない。G-CSF(granulocyte-colony stimulating factor)は，骨髄間質，単球などから産生され，好中球系細胞の分化増殖の促進，成熟好中球の機能亢進という作用をもつサイトカインであり，抗がん剤による骨髄抑制状態等で広く日常診療で使用されている薬剤である。G-CSF とそのレセプタ

ーは，胎盤や脱落膜細胞，子宮内膜細胞でも発現していることから着床や胎盤形成にも関与している可能性が示唆されている。近年，子宮内膜が薄い症例に対して G-CSF の子宮内注入を行い，子宮内膜の肥厚と着床率の上昇を認める研究が複数報告されている。本実施の目的は，子宮内膜の薄い症例に対して G-CSF の子宮内注入を行うことで子宮内膜の肥厚や着床率の改善が得られるかどうかを明らかにすることであり，現在症例を集積中である。

Ⅲ．産科・周産期医学

1．帝王切開既往例の妊娠後期における子宮下節超音波評価に関する研究（新田 迅，知念行子，金城忠嗣，正本 仁，青木陽一）

子宮下節は帝王切開で子宮を切開する部位であり，次回妊娠時に“減弱部”として子宮創部離開，もしくは子宮破裂の部位となりうる。帝王切開既往例において妊娠後期に子宮下節の筋層の厚さを超音波で計測することは陣痛中の子宮筋層離開のリスク推定に有用な可能性がある。本研究の目的は帝王切開既往例における妊娠満期の経腟超音波での帝王切開創部評価の意義を明らかにすることである。当科で帝王切開を行った 37 週から 41 週の妊婦 33 例を，既往帝王切開の単胎妊娠 26 例を A 群，子宮手術のない 7 例を B 群に分けて，帝王切開前に超音波による子宮下節（Lower Uterine Segment：LUS）筋層の厚さの計測を行い，帝王切開中の子宮切開前に経子宮壁的に同計測を行った。加えて術中子宮切開前に視診による LUS grading 評価も行った。視診での LUS grading は子宮下節の術中所見によって次の 4 つに分類した。grade Ⅰ；下部筋層に異常を認めない，grade Ⅱ；子宮下節に子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化を認める，クラスⅢ；子宮内容を透見できる程度の筋層菲薄化を認める，クラスⅣ；漿膜のみを残して筋層が欠損する。解析法としては，両群の視診 LUS grading，術前・術中の LUS 筋層厚を比較，さらに視診 LUS grading と術前・術中超音波 LUS 筋層厚の関連について調べ，帝王切開既往例の子宮破裂予知に関して子宮下節超音波評価の有用性を検討した。成績として，視診による LUS grading 評価に関しては A 群では 18 例が grade Ⅰ，6 例が grade Ⅱ，1 例が gradeⅢ，1 例が gradeⅣであった。B 群は全例 grade Ⅰ であった。術前の LUS 筋層厚は A 群 1.57±0.77㎜，B 群 2.65±0.78㎜で，A 群で有意に薄かった。術中の LUS 筋層厚は A 群 2.86±1.68㎜，B 群 3.21±1.25㎜であり両群間で差を認めなかった。超音波 LUS 筋層厚と視診 LUS grading との関連について，術前 LUS 筋層厚は Grade Ⅰ・Ⅱの例が 1.82±0.87㎜，gradeⅢ・Ⅳの例は 1.40±1.27㎜で有意差がなく（p=0.51），術前超音波 LUS 筋層厚と視診 LUS grading に有意な関連は見られなかった。術中 LUS 筋層厚は Grade Ⅰ・Ⅱの例が 3.03±1.58㎜，gradeⅢ・Ⅳの例が 1.30±0.00㎜で有意差はなく（p=0.13），術中超音波 LUS 筋層厚と視診 LUS grading に有意な関連は見られなかった。また，術前と術中の LUS 筋層厚の相関係数は 0.203（p=0.423）であり，両者に有意な関連は見られなかった。結論として帝王切開前の子宮下節のエコーでの評価は，帝王切開時の子宮下節の状態と相関がなかった。本検査法にて子宮破裂，子宮筋層離開を事前に予知することは困難であると思われた。

2．多職種連携による精神・神経疾患合併妊娠に対する周産期管理の検討（平良理恵，仲宗根忠栄，新田 迅，知念行子，金城忠嗣，正本 仁，青木陽一）

精神・神経疾患合併妊娠では妊娠を契機に症状が再発，増悪する例があり妊娠管理に苦慮することが多い。当科ではこのような症例に対し多職種連携による周産期管理を行っており，当科で扱った精神・神経疾患合併妊娠例の周産期予後を検討した。平成 19 年から平成 25 年までに当院で妊娠・分娩管理を行った精神・神経疾患合併の単胎妊娠で，インフォームドコンセントを得た 144 例を対象とし診療録を後方視的に検討した。疾患内訳は気分障害 48 例（30%），不安神経症 35 例（22%），統合失調症 34 例（22%），てんかん 29 例（18%），人格障害 5 例，摂食障害 4 例，薬物障害 2 例，広汎性発達障害 1 例であった。妊娠・産褥期に症状が増悪した例は 69 例（48%）と多く，約半数が妊娠判明後の薬剤中止や減量による症状増悪であった。精神科入院を要した例は 24 例（16.7%）であった。帝王切開率は 47/144 例（32.6%）であったが，ほとんどが産科的適応であり，精神・神経疾患関連の適応によるものは 7 例（4.9%）と少数であった。周産期予後では低出生体重児分娩が 24 例（16.6%）と多かった。新生児蘇生を要したのは 19 例（13.2%）で，さらに新生児薬物離脱症候群チェックスコアの陽性例が 38 例（27.3%）認められ，うち 3 例は新生児へのフェノバルビタール投与が行われた。産後のサポートとしては，多職種による合同カンファレンスや地域の支援により，授乳継続できた例が 88 例（61.1%）と多く，一方で本人が育児不可と評価された例は 8 例（5.6%）と少数であった。結論として地域も含めた多職種連携による周産期管理を行うことで，精神・神経疾患関連の適応による帝王切開率を減少させ，育児や授乳のサポート体制を充実できる可能性があると考えられた。

3．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，金城忠嗣，仲宗根忠栄，新田 迅，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止血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 7 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，6 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，6 例が cesarean hysterectomy，1 例は子宮温存の方針とし血流遮断下で胎盤剥離を試みた。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 5210g，輸血に関して 7 例中 2 例は自己血輸血のみ行い，残り 5 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 3 例，穿通胎盤が 3 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。

4. 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研究(正本 仁，新田 迅，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 回以上の流死産の既往を有する APAS 患者 43 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=17 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，流死産率を調べ，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 30/43 妊娠で 69.8%であった。流死産は計 13 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12/17妊娠(70.5%)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 2 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。

5. 癒着胎盤例の胎盤 MRI 所見に関する検討(下地裕子，金城忠嗣，正本 仁，青木陽一)

癒着胎盤の MRI 所見として子宮筋層の菲薄化や不明瞭化，胎盤後方での T2 低信号部消失が報告されているが，癒着胎盤の無い例においてもそれらの所見を認める場合があり，診断上の感度は高くないことが指摘されている。一方で最近，癒着胎盤の胎盤病変として知られる fibrin deposition や拡張血管を示唆する MRI T2 HASTE，または T2 tse 像での太い低信号 band が癒着胎盤の診断に有用との報告がある。当科で経験した癒着胎盤例の MRI 画像を後方視的に検討し癒着胎盤の診断に関する T2 の HASTE または tse 撮像での胎盤内低信号 band 検出の有用性を検討した。2007 年 5 月から 2013 年 6 月の期間に，癒着胎盤の疑い，または前置胎盤/低置胎盤例で癒着胎盤合併評価のため MRI を施行した 19 例を対象とし，前置癒着胎盤と最終診断された 8 例を A 群，癒着胎盤を認めなかった前置胎盤または低置胎盤 11 例を B 群とした。研究法としては，対象の MRI 画像を検討し，T2 HASTE または tse にて胎盤の筋層付着部から発生し胎児面方向へと縦走する幅 6mm 以上の低信号 band の有無，胎盤後方子宮筋層の菲薄化像/欠損像の有無を調べた。両群間で上記の胎盤 MRI 所見を比較し，癒着胎盤診断に関する有用性を検討した。成績としては，A 群(癒着胎盤)8 例のうち，嵌入ないし穿通胎盤であった 7 例に 6mm 以上の縦走する T2 低信号 band が認められた。認めなかった残り 1 例は付着胎盤例であった。B 群(非癒着胎盤)11 例では，同 band を認めた例は無かった。子宮筋層の菲薄化/不明瞭化像は，嵌入胎盤の 2 例で認められず，一方で癒着胎盤の無かった 11 例では 2 例に認められた。結論として MRI T2 HASTE/tse 撮像での胎盤内を縦走する幅 6mm 以上の低信号 band は，穿通胎盤と嵌入胎盤の分娩前診断に有用である可能性が示唆された。

6. 妊娠中 75g OGTT 1 point 陽性例における治療効果と妊娠予後に関する臨床的検討(平良祐介，正本 仁，金城忠嗣，青木陽一)

2009 年に国際的に統一された妊娠糖尿病(GDM)の診断基準が提唱され，本邦でも 2010 年に 75g ブドウ糖負荷検査(75g OGTT)が 1 point でも陽性であれば GDM と診断する新

基準が導入された。しかし耐糖能異常の頻度や重症度については人種差があり，日本人を対象とした妊娠中 75g OGTT 1 point 陽性例の治療後の妊娠予後に関する報告はまだ少ない。当科で経験した，新診断基準導入前の無治療例と導入後の治療介入例の妊娠･新生児予後を比較し，本邦における 75g OGTT 1 point 陽性例の治療予後について検討した。対象は新診断基準導入前である 2004 年 1 月から 2010 年 7 月までの間に妊娠中に 75gOGTT を施行された例の中で，新しいGDM診断基準を1pointのみ満たし無治療で経過した妊婦 40 例とその出生児 43 例(無治療群)，GDM 新診断基準導入後の 2010 年 8 月から 2013 年 6 月までの間に診断基準を 1point のみ満たし，食事療法やインスリン療法など治療介入した妊婦 21 例とその出生児 22 例(治療群)，正常対照として妊娠中 75g OGTT が正常で正期産となった妊婦 583 例と出生児 603 例(正常群)の 3 群とした。その結果，分娩週数については正常群 39.1±1.2 週，無治療群 39.0±1.9 週，治療群 38.7±2.0 週で差がなかった。帝王切開率は各々 36.2%，45.0%，33.3%で有意な差がなかった。妊娠高血圧症候群発症率は各々3.3%，12.8%，4.8%で無治療群において最も高かった。出生体重については各々2927±416g，3189±687g，3135±616g で有意な差がなかったが，Heavy for date 児の率は各々7.6%，32.6%，27.3%となり無治療群，治療群は正常群に比べて有意に高かった。結論として妊娠中 75g OGTT 1 point 陽性例においては，治療介入により妊娠高血圧症候群の発症率が低下することが示唆された。

7. 先天気道閉塞･重症胸水の胎児に対する EXIT の有効性に関する検討(金城忠嗣，新田 迅，知念行子，正本 仁，青木陽一)

EXIT(ex utero intrapartum treatment)は，帝王切開時に胎児の一部を子宮外に出し，臍帯を切断せず胎児･胎盤循環を維持しながら胎児治療を行う産科手技のことで，重症の気道閉塞や胸水など出生直後より呼吸循環不全に陥る可能性が高い胎児疾患合併妊娠に対して試みられる。2003 年～2013 年の間に 4 例の EXIT 症例を経験し，その有効性を検討した。胎児疾患の内訳は，先天性上気道閉塞性症候群が 1 例，無顎症 1 例，両側胸水が 2 例であった。施行した治療手技はそれぞれ気管切開術，気管支ファイバーを用いての気管内挿管，胸腔穿刺による胸水除去であった。麻酔法は腰椎麻酔＋硬膜外麻酔もしくは全身麻酔＋硬膜外麻酔で，手術所要時間は 77 分から 126 分，児の体の一部娩出から臍帯離断までの胎盤循環持続時間は 1 分から 25 分であった。児はいずれも生存し，治療に関連した合併症は認められなかった。結論として EXIT は先天性の気道閉塞や重症胸水など出生直後の呼吸不全や蘇生困難が予想される胎児の予後向上に有用な治療法であると考えられた。

8. 沖縄宮古島地区「子どもの健康と環境に関する全国調査」(正本 仁，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･沖縄ユニットは，全国 15 か所の調査地域の一つとして選ばれ，熊本，宮崎，沖縄が含まれる。沖縄県においては琉球大学がサブユニットセンターとして研究の主体を担い，宮古島市に在住する妊婦および出生児を対象に面談による情報収集，血液，毛髪，母乳，尿などの検体採取などが行われている。平成 25 年度末の時点で，全国では 10 万人余り，沖縄県で母親 913 人，出生児 773 人が対象にリクルートされ，調査研究が進行中である。

B. 研究業績

著　書

BD13001: 青木陽一: 婦人科がん取扱い規約 抜粋 第 2 版 日本産科婦人科学会･日本病理学会･日本医学放射線学会･日本放射線腫瘍学会(編)，金原出版 東京 2013. (B)

BD13002: 産科婦人科診療マニュアル 第 1 版 琉球大学医学部産婦人科(編)，琉球大学医学部産婦人科 西原町 2013. (B)

原　著

OI13001: Mekaru K, Yagi C, Asato K, Masamoto H, Sakumoto K, Aoki Y. Effects of early endometriosis on IVF-ET outcomes. Frontier Biosci 5: 720-724, 2013. (A)

OI13002: Nasu K, Satoh T, Nishio S, Nagai Y, Ito K, Otsuki T, Hongo A, Hirashima Y, Ogura T, Shimada M. Clinicopathologic features of brain metastases from gynecologic malignancies: A (A)

retrospective study of 139 cases (KCOG-G1001s trial). Gynecol Oncol 128: 198-203, 2013.

OI13003: Kudaka W, Nagai Y, Toita T, Inamine M, Asato K, Ooyama T, Nakamoto T, Wakayama A, Ooyama T, Tokura A, Murayama S, Aoki Y. Long-term results and prognostic factors in patients with stage Ⅲ-ⅣA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy from a single institution study. Int J Clin Oncol 18: 916-921, 2013. (A)

OI13004: Ariga T, Toita T, Kasuya G, Nagai Y, Inamine M, Kudaka W, Kakinohana Y, Aoki Y, Murayama S. External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer. J Radiat Res 54: 690-696, 2013. (A)

OI13005: Kasuya G, Ogawa K, Iraha S, Nagai Y, Hirakawa M, Toita T, Kakinohana Y, Kudaka W, Inamine M, Ariga T, Aoki Y, Murayama S. Postoperative radiotherapy for early-stage uterine cervical cancer: Impact of lymph node status and histological type on survival. Anticancer Res 33: 2199-2204, 2013. (A)

OI13006: Wakayama A, Inamine M, Kudaka W, Nagai Y, Nakamoto T, Ooyama T, Ariga T, Kasuya G, Toita T, Aoki Y. Concurrent chemoradiotherapy for nonbulky stage ⅠB/Ⅱ cervical cancer without pelvic node enlargement. Anticancer Res 33: 5123-5126, 2013. (A)

OI13007: Mikami M, Aoki Y, Sakamoto Y, Shimada M, Takeshima N, Fujiwara H, Matsumoto T, Kita T, Takizawa K. Disease Committee of Uterine Cervical and Vulvar Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group Current surgical treatment for uterine cervical cancer of stages Ⅰa2, Ⅰb1, and Ⅱa1 in Japan: A survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. Int J Gynecol Cancer 23: 1655-1662, 2013. (A)

OI13008: Fujii T, Takatsuka N, Nagata C, Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Kawana K, Mitsuhashi A, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H. Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. Int J Clin Oncol 18: 1091-1101, 2013. (A)

OI13009: Ling T, Mekaru K, Heshiki C, Asato K, Kinjyo T, Masamoto H, Zhang X, Aoki Y. Clinical outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients over 40 years from a single institution in Guangdong, China. Ryukyu Med J 32; 79-88, 2013. (A)

OD13001: 大山拓真, 仲宗根忠栄, 平良理恵, 宮城真帆, 仲本朋子, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 子宮頸部多発嚢胞性病変の診断方法と取扱いに関する検討. 沖縄産婦誌 35: 20-25, 2013. (B)

OD13002: 宮城真帆, 仲宗根忠栄, 平良理恵, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 子宮体癌術後症例の予後因子, 補助療法の検討. 沖縄産婦誌 35: 26-31, 2013. (B)

OD13003: 仲宗根忠栄, 平良理恵, 宮城真帆, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 卵巣腫瘍の良・悪性鑑別におけるMRI拡散強調画像の有用性 沖縄産婦誌 35: 37-41, 2013. (B)

OD13004: 平良理恵, 仲宗根忠栄, 宮城真帆, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 絨毛性疾患の治療成績. 沖縄産婦誌 35: 42-49, 2013. (B)

OD13005: 金城忠嗣, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 青木陽一: 当科におけるEXIT 4例の経験. 沖縄産婦誌 35: 55-60, 2013. (B)

OD13006: 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と妊娠転帰に関する検討. 日本受精着床学会誌 30: 132-135, 2013. (B)

症例報告

CI13001: Ohishi S, Nitta H, Chinen Y, Kinjo T, Masamoto H, Sakumoto K, Maeda T, Kuniyoshi Y, Aoki Y. Acute congestive heart failure due to ruptured mitral chordae tendineae in late pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 39: 724-726, 2013. (B)

CD13001: 大石杉子，平良祐介，池宮城梢，平川誠，當間敬，渡嘉敷みどり：急性膵炎合併妊婦の 2 例. (B)
沖縄産婦誌 35：85-89，2013.

CD13002: 馬場征一，上里忠好，尾崎理恵，若山明彦，上田創平，奥石太郎，古堅善亮：Balloon tamponade で止血した子宮動静脈奇形の 1 例. 沖縄産婦誌 35：90-995，2013. (B)

CD13003: 平川誠，大石杉子，平良祐介，池宮城梢，當間敬，渡嘉敷みどり：トルーソー症候群を発症した卵巣癌症例について. 沖縄産婦誌 35：123-127，2013. (B)

総　説

RD13001: 長井裕：特集 子宮頸癌 子宮頸癌に対する化学療法 −術前化学療法，術後化学療法，同時化学放射線療法，再発癌に対する化学療法−. 日産婦誌 65：1259-1268，2013. (B)

RD13002: 青木陽一：特集 リンパ節転移と郭清 −癌腫別の意義 婦人科癌におけるリンパ節転移と郭清の意義. 外科 75：744-751，2013. (B)

RD13003: 青木陽一：第 65 回日本産科婦人科学会・学術講演会 教育講演 4. CIN の診断と管理. 日産婦誌 65；1679-1686，2013. (B)

RD13004: 青木陽一：婦人科がんの予防戦略と早期診断 卵巣癌 家族性卵巣癌と遺伝子異常. 臨床婦人科産科 67：843-850，2013. (B)

RD13005: 長井裕，青木陽一：子宮頸癌治療の変遷と今後の展開 子宮頸癌取扱い規約改訂の概略と治療法の選択. 産科と婦人科 80：1299-1305，2013. (B)

国際学会発表

PI13001: Nagai Y, Miyagi M, Taira R, Nakamoto T, Wakayama A, Ooyama T, Kudaka W, Inamine M, Aoki Y. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel plus cisplatin for cervical cancer with common iliac anf /or para-aortic lymph node enlargement. International Session, The 65th Annual Congress of Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Sapporo, 2013 May 10-12.

PI13002: Heshiki C, Nakasone T, Taira R, Miyagi M, Asato K, Mekaru K, Aoki Y. Impact of dominant follicle diameter at oocyte retrieval on the treatment outcome. International Session, The 65th Annual Congress of Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Sapporo, 2013 May 10-12.

PI13003: Harding Y, Wakayama A, Nakamoto T, Sakuma S, Ooyama T, Kudaka W, Inamine M, Nagai Y, Aoki Y. Female sexual dysfunction after radiotherapy vs. radical operation for cervical cancer. International Session, The 65th Annual Congress of Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Sapporo, 2013 May 10-12.

国内学会発表

PD13001: 銘苅桂子，知念行子，新田迅，安里こずえ，屋宜千晶，金城忠嗣，正本仁，青木陽一：子宮内膜症が周産期予後に与える影響〜子宮内膜症合併妊娠はハイリスク妊娠か〜. 第 34 回日本エンドメトリオーシス学会 宇都宮 平成 25 年 1 月 18，19 日

PD13002: 青木陽一，稲嶺盛彦，長井裕，永瀬智，八重樫伸生，三橋暁：VEGF-C 発現が子宮頸部上皮内新生物(CIN) 1，2 病変の存続に及ぼす影響. 公益財団法人喫煙科学研究財団 特定研究「子宮頸部発癌における喫煙の関与とそのしくみ」総括検討会 東京 平成 25 年 1 月 31 日

PD13003: 青木陽一，稲嶺盛彦，長井裕，永瀬智，八重樫伸生，三橋暁：VEGF-C 発現が子宮頸部上皮内新生物(CIN) 1，2 病変の存続に及ぼす影響. 平成 24 年度吉川班会議総括報告 東京 平成 25 年 2 月 6 日

PD13004: 正本仁，安里こずえ，平敷千晶，銘苅桂子，青木陽一：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. 第 70 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成 25 年 4

月 21 日

PD13005: 平敷千晶，長田千夏，平良理恵，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一：体外受精における採卵決定時の卵胞径が治療成績に及ぼす影響．第 70 回九州･沖縄生殖医学会 福岡 平成 25 年 4 月 21 日

PD13006: 安里こずえ，銘苅桂子，長田千夏，平良理恵，金城忠嗣，平敷千晶，正本仁，青木陽一：IVF 妊娠における Vanishing twin の妊娠予後に及ぼす影響．第 70 回九州･沖縄生殖医学会 福岡 平成 25 年 4 月 21 日

PD13007: 銘苅桂子，長田千夏，平良理恵，安里こずえ，平敷千晶，金城忠嗣，正本仁，青木陽一：子宮内膜症が周産期予後に与える影響 ～子宮内膜症合併妊娠はハイリスク妊娠か～．第 70 回九州･沖縄生殖医学会 福岡 平成 25 年 4 月 21

PD13008: 青木陽一：教育講演 CIN の診断と管理．第 65 回日本産科婦人科学会 札幌 平成 25 年 5 月 10 日～12 日

PD13009: 銘苅桂子，知念行子，新田迅，安里こずえ，平敷千晶，金城忠嗣，正本仁，青木陽一：子宮内膜症が周産期予後に与える影響～子宮内膜症妊娠はハイリスク妊娠か～．第 65 回日本産科婦人科学会 札幌 平成 25 年 5 月 10 日～12 日

PD13010: 平良祐介，正本仁，青木陽一：75g OGTT 1 point 陽性の妊娠糖尿病の治療成績に関する検討．第 65 回日本産科婦人科学会 札幌 平成 25 年 5 月 10 日～12 日

PD13011: 西尾真，奈須家栄，佐藤豊実，長井裕，伊藤公彦，大槻健郎，本郷淳司，平嶋泰之，小倉寛則，島田宗昭，荒川敦志，西岡暢子：婦人科癌の脳転移 139 症例の臨床病理学的検討．第 65 回日本産科婦人科学会 札幌 平成 25 年 5 月 10 日～12 日

PD13012: 牛嶋公生，嘉村敏治，齋藤俊章，沼文隆，増崎英明，蜂須賀徹，橋口幹夫，杉野法広，安永牧生，大蔵尚文，宮崎康二，堂地勉，小川伸二，片渕秀隆，青木陽一，木寺義郎，石松順嗣，福田久信，角沖久夫：上皮性卵巣癌に対する Docetaxel/Carboplatin 併用化学療法の第二相試験 ―West Japan Gynecologic Oncology Group (WJGOG) 021/061 study―．第 65 回日本産科婦人科学会 札幌 平成 25 年 5 月 10 日～12 日

PD13013: 大山拓真，仲宗根忠栄，平良理恵，宮城真帆，仲本朋子，久高亘，稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一：子宮頸部多発嚢胞性病変の診断方法と取扱いに関する検討．第 65 回日本産科婦人科学会 札幌 平成 25 年 5 月 10 日～12 日

PD13014: 稲嶺盛彦，仲宗根忠栄，平良理恵，宮城真帆，大山拓真，久高亘，長井裕，青木陽一：子宮頸部腺癌手術症例の検討：予後因子，補助療法，合併症について．第 65 回日本産科婦人科学会 札幌 平成 25 年 5 月 10 日～12 日

PD13015: 平良理恵，仲宗根忠栄，宮城真帆，大山拓真，久高亘，稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一：当科における絨毛性疾患 20 年間の治療成績．第 65 回日本産科婦人科学会 札幌 平成 25 年 5 月 10 日～12 日

PD13016: 金城忠嗣，新田迅，知念行子，正本仁，青木陽一：当科における EXIT 4 例の経験．第 65 回日本産科婦人科学会 札幌 平成 25 年 5 月 10 日～12 日

PD13017: 平良理恵，下地裕子，仲宗根忠栄，金城忠嗣，正本仁，青木陽一 当院における精神･神経疾患合併妊娠の後方視的検討．第 70 回九州連合産科婦人科学会 熊本 平成 25 年 6 月 8，9 日

PD13018: 大山拓真，新田迅，知念行子，久高亘，稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一 局所進行子宮頸癌放射線治療後の遺残病変に対する子宮全摘術の検討．第 70 回九州連合産科婦人科学会 熊本 平成 25 年 6 月 8，9 日

PD13019: 下地裕子，仲宗根忠栄，平良理恵，金城忠嗣，若山明彦，正本仁，青木陽一 癒着胎盤例の胎盤 MRI 所見に関する検討．第 70 回九州連合産科婦人科学会 熊本 平成 25 年 6 月 8，9 日

PD13020: 下地裕子，仲宗根忠栄，平良理恵，金城忠嗣，正本仁，青木陽一：癒着胎盤例の胎盤 MRI 所見

に関する検討. 第49回日本周産期･新生児学会 横浜 平成25年7月14日～16日

PD13021: 仲宗根忠栄, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 予防的大動脈バルーン留置を用いて Cesarean hysterectomy を施行した嵌入胎盤, 穿通胎盤の5症例. 第49回日本周産期･新生児学会 横浜 平成25年7月14日～16日

PD13022: 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一, 石井桂介: ラジオ波凝固術後羊水過多改善まで5週間を要した無心体双胎の1例. 第49回日本周産期･新生児学会 横浜 平成25年7月14日～16日

PD13023: 平良理恵, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 当院における精神･神経疾患合併妊娠の後方視的検討. 第49回日本周産期･新生児学会 横浜 平成25年7月14日～16日

PD13024: 長井裕, 久高亘, 稲嶺盛彦, 青木陽一: シンポジウム 婦人科腫瘍の oncofertility 卵巣悪性胚細胞腫瘍治療後の妊孕能と周産期予後. 第54回日本婦人科腫瘍学会 東京 平成25年7月19日～21日

PD13025: 有賀拓郎, 戸板孝文, 粕谷吾朗, 長井裕, 稲嶺盛彦, 久高亘, 垣花泰政, 青木陽一, 村山貞之: ワークショップ 子宮頸癌放射線治療の新展開 子宮頸癌の根治的放射線療法における骨盤リンパ節転移に対する boost 照射の検討. 第54回日本婦人科腫瘍学会 東京 平成25年7月19日～21日

PD13026: 久高亘, 知念行子, 新田迅, 大山拓真, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 子宮頸癌 ⅠB-Ⅱ 期の広汎子宮全摘術後の補助療法に関する検討. 第54回日本婦人科腫瘍学会 東京 平成25年7月19日～21日

PD13027: 大山拓真, 新田迅, 知念行子, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: CCRT 後の原発巣遺残例に対する補助的子宮摘出術の検討. 第54回日本婦人科腫瘍学会 東京 平成25年7月19日～21日

PD13028: 長井裕, 久高亘, 稲嶺盛彦, 大山拓真, 知念行子, 新田迅, 戸板孝文, 青木陽一: 総腸骨節/傍大動脈節腫大を伴う難治性進行子宮頸癌に対する治療. 第 54 回日本婦人科腫瘍学会 東京 平成25年7月19日～21日

PD13029: 稲嶺盛彦, 大山拓真, 久高亘, 長井裕, 齊尾征直, 青木陽一: 腟式子宮全摘術後に巨大な骨盤内平滑筋腫瘍を発生した症例. 第54回日本婦人科腫瘍学会 東京 平成25年7月19日～21日

PD13030: 長井裕, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 戸板孝文, 青木陽一: 子宮頸癌放射線療法で局所遺残が危惧される時, 腔内照射を1回追加することの意義は? 第51回日本癌治療学会 京都 平成25年10月24～26日

PD13031: 久高亘, 下地裕子, 伊元さやか, 仲本三鶴, 大石杉子, 仲本朋子, 新田迅, 大山拓真, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 当科における広汎子宮全摘術後の合併症について. 第 51 回日本癌治療学会 京都 平成25年10月24～26日

PD13032: 大山拓真, 大石杉子, 新田迅, 仲本朋子, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 卵巣悪性病変を合併した若年子宮体癌症例の検討. 第51回日本癌治療学会 京都 平成25年10月24～26日

PD13033: 瑞慶覧陽子, 齊尾征直, 仲宗根克, 伊原美枝子, 川﨑美香, 玉城智子, 國吉真平, 小菅則豪, 木村太一, 青山肇, 松﨑晶子, 青木陽一, 吉見直己: 腹水細胞診で悪性転化を示唆された卵巣奇形腫の一例. 第52回日本臨床細胞学会秋季大会 大阪 平成25年11月2日, 3日

PD13034: 平良理恵, 安里こずえ, 平敷千晶, 銘苅桂子, 青木陽一: アロマターゼ阻害在を併用して調節卵巣刺激を施行した乳癌の1例. 第58回日本生殖医学会 神戸 平成25年11月15, 16日

PD13035: 平敷千晶, 銘苅桂子, 平良理恵, 安里こずえ, 青木陽一: 採卵後6日目に凍結した胚盤胞を用いた融解胚移植の治療成績. 第58回日本生殖医学会 神戸 平成25年11月15, 16日

PD13036: 安里こずえ, 銘苅桂子, 長田千夏, 平良理恵, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: IVF 妊娠における Vanishing twin の妊娠予後に及ぼす影響. 第58回日本生殖医学会 神戸 平成25

年 11 月 15, 16 日

PD13037: 金城忠嗣, 仲本三鶴, 下地裕子, 伊元さやか, 平良祐介, 大石杉子, 新田迅, 正本仁, 青木陽一: ワークショップ「帝王切開の工夫」前置胎盤で術中超音波を用い胎盤切開を避ける. 第 113 回九州医師会医学会, 第 37 回沖縄産科婦人科学会 那覇 平成 25 年 11 月 17 日

PD13038: 池宮城梢, 金城淑乃, 平良祐介, 平川誠, 當間敬, 渡嘉敷みどり: ワークショップ「帝王切開の工夫」当院における帝王切開術の工夫 膀胱子宮窩腹膜非縫合は癒着防止に有用か. 第 113 回九州医師会医学会, 第 37 回沖縄産科婦人科学会 那覇 平成 25 年 11 月 17 日

PD13039: 上里忠和, 大城美哉, 金城淑乃, 苅部誠子, 吉秋研: ワークショップ「帝王切開の工夫」帝王切開における癒着予防. 第 113 回九州医師会医学会, 第 37 回沖縄産科婦人科学会 那覇 平成 25 年 11 月 17 日

PD13040: 下地裕子, 丹家歩, 仲本三鶴, 伊元さやか, 大石杉子, 仲本朋子, 新田迅, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 当科における卵巣癌術前化学療法の後方視的検討. 第 113 回九州医師会医学会, 第 37 回沖縄産科婦人科学会 那覇 平成 25 年 11 月 17 日

PD13041: 伊元さやか, 大石杉子, 仲本朋子, 新田迅, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 当院における外陰癌症例の検討. 第 113 回九州医師会医学会, 第 37 回沖縄産科婦人科学会 那覇 平成 25 年 11 月 17 日

PD13042: 仲本三鶴, 大石杉子, 仲本朋子, 新田迅, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 当科での婦人科悪性腫瘍における肺塞栓証の検討. 第 113 回九州医師会医学会, 第 37 回沖縄産科婦人科学会 那覇 平成 25 年 11 月 17 日

PD13043: 屋良奈七, 若山明彦, 内原知紗子, 新垣精久, 平良理恵, 比村美代子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 帝王切開時大量出血を呈した子宮びまん性海綿状血管腫合併 Lippel-Treaunay-Weber 症候群の 1 例. 第 113 回九州医師会医学会, 第 37 回沖縄産科婦人科学会 那覇 平成 25 年 11 月 17 日

PD13044: 仲宗根忠栄, 苅部誠子, 大城美哉, 上里忠和, 吉秋研: 帝王切開術後に敗血症性 DIC を呈した 1 例. 第 113 回九州医師会医学会, 第 37 回沖縄産科婦人科学会 那覇 平成 25 年 11 月 17 日

PD13045: 平敷千晶, 銘苅桂子, 下地裕子, 喜久本藍, 安里こずえ, 青木陽一: 腹腔鏡下に手術を施行した帝王切開瘢痕部妊娠の 1 例. 第 113 回九州医師会医学会, 第 37 回沖縄産科婦人科学会 那覇 平成 25 年 11 月 17 日

その他の刊行物

MD13001: 青木陽一: 助成研究紹介 喫煙と VEGF-C 発現が子宮頸部上皮内新生物(CIN) 1, 2 病変の存続に及ぼす影響. Smoking Science 27: 5, 2013.

MD13002: 青木陽一: 子宮体癌, 新進行期分類の問題点. http://medshare.m3.com/document/150436?portalId=mailmag&mmp=EH130206&mc.l=7529386 m3.com 資料共有広場 2013.

MD13003: 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 24 年度喫煙科学研究財団年報, ISSN 0918-6425; 637-641, 2013.

MD13004: 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. 喫煙科学研究財団総括報告 pp41-46, 2013.

MD13005: 青木陽一, 長井裕, 稲嶺盛彦, 久高亘: 治験の実施に関する研究[テムシロリムス]. 厚生労働省科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究 治験推進研究事業 平成 24 年度総括研究報告書集 pp146-147, 2013.

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れの生物学的役割に関する研究 （仲西昌太郎，須田哲司，松村英理，呉屋真人，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. 下部尿路機能障害メカニズムの解明 （宮里 実，大城琢磨，波止 亮，斎藤誠一）

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

3. 腎移植の臨床的研究(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る等の改良を行い，治療が可能となってきている。

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

5. 転移性腎癌の臨床的研究(大城吉則，呉屋真人，斎藤誠一)

腎癌の唯一の根治的治療は，腎臓に限局した腫瘍の完全な切除(根治的腎摘出術または腎部分切除)のみである。一方，転移を有する腎癌の場合はこれまで免疫療法(インターフェロン療法，IL-2 療法)を行われてきたが，奏効率は 10%前後で満足のいくものではなかった。近年，諸外国から転移性腎癌に対する分子標的治療薬の良好な治療効果が報告され，本邦でも 2008 年から分子標的治療薬の使用が可能となってきた。ただ，分子標的治療薬は様々な副作用が報告されており，副作用発現時の投与方法，副作用に対する対処が重要であり，これらについて臨床的研究を行っている。

6. 尿路結石に対する集学的外科治療の臨床的検討(大城吉則，呉屋真人，斎藤誠一)

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

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

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

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

前立腺特異抗原(PSA: prostate-specificantigen)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(Gleasonpattern)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してする。前立腺癌組織におけるハプトグロビンベータ鎖の発現レベルも調査する。

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

小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)のなかで，逆流性腎症から末期腎不全にいたる症例があるが，その機序については解明されていない。そこで，尿中β2 マイクログロブリン，アルブミンやNAGなどの微量蛋白と血中インターロイキンなどの液性因子を測定して発症機構の検討をしている。

10. 先天性水腎症にともなう尿管蠕動運動の研究(宮里実， 斎藤誠一)

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。

B. 研究業績

著　　書

BD13001: 宮里実，斎藤誠一: オープンサージャリー 陰嚢内容の手術(急性陰嚢症を含む)，新版泌尿器科周術期管理のすべて，荒井陽一，松田公志，高橋悟(編)，310-3，株式会社メディカルビュー社，東京，2013. (B)

BD13002: 大城吉則，町田典子，斎藤誠一: フィラリア性乳糜尿症 泌尿器科診療ベスト NAVI. 202-203，医学書院，東京，2013. (B)

BD13003: 大城吉則, 呉屋真人, 斎藤誠一: 陰茎腫瘍 泌尿器科診療ベストNAVI. 276-278, 医学書院, 東京, 2013. (B)

原　著

OI13001: Miyazato M. Editorial Comment to Platelet-derived growth factor-BB increases expression of connexin 43 in an extracellular-regulated protein kinase-dependent manner in bladder smooth muscle cells. Int J Urol 20: 131, 2013. (A)

OI13002: Miyazato M, Oshiro T, Chancellor MB de Groat WC, Yoshimura N, Saito S. An alpha1-adrenoceptor blocker terazosin improves urine storage function in the spinal cord in spinal cord injured rats, Life Sci 92: 125-30, 2013. (A)

OI13003: Yamada S, Saito H, Ohara S, Yamashita S, Mitsuzuka K, Namiki S, Miyazato M, Kaiho Y, Ito A, Nakagawa H, Ishidoya S, Arai Y. Salvage chemotherapy with docetaxel,ifosfamide and nedaplatin (DIN) for patients with advanced germ cell tumors: a preliminary report. Jpn J Clin Oncol 43: 734-9, 2013. (A)

OI13004: Kadekawa K, Sugaya K, Nishijima S, Ashitomi K, Miyazato M, Ueda T, Yamamoto H. Effect of naftopidil, an alpha1D/A-adrenoceptor antagonist, on the urinary bladder in rats with spinal cord injury. Life Sci 92: 1024-8, 2013. (A)

OI13005: Togo Y, Tanaka S, Kanematsu A, Ogawa O, Miyazato M, Saito H, Arai Y, Hoshi A, Terachi T, Fukui K, Kinoshita H, Matsuda T, Yamashita M, Kakehi Y, Tsuchihashi K, Sasaki M, Ishitoya S, Onishi H, Takahashi A, Ogura K, Mishina M, Okuno H, Oida T, Horii Y, Hamada A, Okasyo K, Okumura K, Iwamura H, Nishimura K, Manabe Y, Hashimura T, Horikoshi M, Mishima T, Okada T, Sumiyoshi T, Kawakita M, Kanamaru S, Ito N, Aoki D, Kawaguchi R, Yamada Y, Kokura K, Nagai J, Kondoh N, Kajio K, Yoshimoto T, Yamamoto S. Antimicrobial prophylaxis to prevent perioperative infection in urological surgery: a multicenter study. J Infect Chemother 19: 1093-101, 2013. (A)

OI13006: Tsuchiya N, Narita S, Inoue T, Saito M, Numakura K, Huang M, Hatakeyama S, Satoh S, Saito S, Ohyama C, Arai Y, Ogawa O, Habuchi T. Insulin-like growth factor-1 genotypes and haplotypes influence the survival of prostate cancer patients with bone metastasis at initial diagnosis. BMC Cancer 13: 150, 2013. (A)

OI13007: Tsuchiya N, Matsui S, Narita S, Kamba T, Mitsuzuka K, Huang M, Hatakeyama S, Horikawa Y, Inoue T, Saito S, Ohyama C, Arai Y, Ogawa O, Habuchi T. Distinct cancer-specific survival in metastatic prostste cancer patients classified by a panel of single nucleotide polymorphisms of cancer-associated genes. Genes Cancer 4: 54-60, 2013. (A)

OI13008: Oshiro Y, Nakagawa K, Hoshinaga K, Aikawa A, Shishido S, Yoshida K, Asano T, Murai M, Hasegawa A. A Japanese Multicenter Study of High-Dose Mizoribine Combined With Cyclosporine, Basiliximab, and Corticosteroid in Renal Transplantation (The Fourth Report). Transplant Pro 45: 1476-1480, 2013. (A)

OD13001: 宮里実, 斎藤誠一: 小さな工夫 結石が付着して抜去困難に陥ったDJカテーテルのトラブルシューティング. 臨床泌尿器科 67: 456-7, 2013. (B)

OD13002: 宮里実, 波止亮, 池原在, 町田典子, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 75歳以上高齢者における膀胱全摘術野周術期合併症と予後. 日本老年泌尿器科学会雑誌 26: 78, 2013. (B)

総　説

RI13001: Yoshimura N, Miyazato M, Sasaki K, Yokoyama H, Oguchi T, Chancellor MB, Funahashi Y. Gene therapy for lower urinary tract dysfunction. Int J Urol 20: 56-63, 2013. (A)

RI13002: Miyazato M, Yoshimura N, Chancellor MB. The Other Bladder Syndrome; the Under Active Bladder. Rev Urol 15: 11-22, 2013. (A)

RI13003: Yoshimura N, Miyazato M, Kitta T, Yoshikawa S. Central nervous targets for the treatment of bladder dysfunction. Neurourol Urodyn 33: 59-66, 2013. (A)

RI13004: Yoshimura N, Ogawa T, Miyazato M, Kitta T, Furuta A, Chancellor MB, Tyagi P. Neural Mechanisms Underlying Lower Urinary Tract Dysfunction. Korean J Urol 55: 81-90, 2013. (A)

RD13001: 宮里実: プライマリ・ケアコーナー 一般内科通院患者の中における夜間頻尿の点と線. 沖縄県医師会報 49: 102-3, 2013. (B)

RD13002: 宮里実, 石戸谷滋人, 斎藤誠一, 荒井陽一: 特集 2: 連載“長期成績”－Ⅷ.副腎摘除術 - Cushing・Subclinical Cushing 症候群に対する腹腔鏡下副腎摘除術野長期治療成績. Japanese Journal of Endourology 26: 41-4, 2013. (B)

RD13003: 宮里実: 泌尿器科領域におけるヘルペスウイルス疾患の治療と今後の展望. Facial N Res Jpn 33: 9-10, 2013. (B)

国際学会発表

PI13001: Oshiro T, Miyazato M, Namitome R, Saito S. Detrusor underactivity is associated with the decrease of gap junctional nomal signals in the aging bladder in rats. Neuroscience San Diego California, 2013.

国内学会発表

PD13001: 宮里実: イブニングセミナー1 Stress Urinary Incontinence (SUI)治療の現状と展望 ES1-2 薬物治療. 第20回日本排尿機能学会, 静岡, 2013.

PD13002: 宮里実: シンポジウム 1 高齢化社会における泌尿器科の役割: ～今, 泌尿器科に求められているもの～ S1-2 高齢者排尿障害の特徴と課題. 第65回西日本泌尿器科学会総会, 佐賀, 2013.

PD13003: 宮里実: 泌尿器科領域におけるヘルペスウイルス疾患の治療と今後の展望. 第 36 回日本顔面神経研究会, 那覇, 2013.

PD13004: 宮里実: 夜間頻尿の点と線 - 成因と治療 - . 第 78 回日本泌尿器科学会東部総会, ランチョンセミナー, 新潟, 2013.

PD13005: 宮里実, 町田典子, 島袋浩一, 斎藤誠一: おしっこの悩みありませんか?「夜中にトイレに起きていませんか?」. 泌尿器科医による市民公開講座, 那覇, 2013.

PD13006: 宮里実: 臨床2夜間頻尿. 第7回下部尿路機能先端教育セミナー 教育講演⑥, 東京, 2013.

PD13007: 宮里実: ミニレクチャー「腹圧性尿失禁」. 第25回九州排尿機能セミナー, 博多, 2013.

PD13008: 宮里実, 波止亮, 池原在, 町田典子, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 75歳以上高齢者における膀胱全摘術の周術期合併症と予後. 第26回日本老年泌尿器科学会, 横浜, 2013.

PD13009: 宮里実, 波止亮, 田名毅, 比嘉啓, 大城琢磨, 町田典子, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 一般内科通院患者の中における過活動膀胱実態調査. 第 116 回沖縄県医師会医学会総会, 那覇, 2013.

PD13010: 宮里実, 大城琢磨, 波止亮, 大湾知子, 仲西昌太郎, 宮城友香, 町田典子, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 抗コリン薬抵抗性の夜間頻尿に対するフラボキサート塩酸塩就寝前アドオン効果の中間報告. 第20回日本排尿機能学会, 静岡, 2013.

PD13011: 宮里実, 仲西昌太郎, 宮城友香, 波止亮, 町田典子, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 80歳以上高齢者における泌尿器科手術の周術期合併症. 第51回日本癌治療学会, 京都, 2013.

PD13012: 大城琢磨, 宮里実: Age-related detrusor underactivity is associated with the decrease of connexin43-derived gap junctions in the bladder in rats. 排尿モデル動物研究会, 静岡, 2013.

PD13013: 大城琢磨, 宮里実, 波止亮, 仲西昌太郎, 宮城友香, 松村英理, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 加齢ラットにおける膀胱内Gap結合の働き. 日本排尿機能学会, 静岡, 2013.

PD13014: 大城吉則, 安次嶺聡, 仲西昌太郎, 波止亮, 宮城友香, 町田典子, 宮里実, 呉屋真人, 斎藤誠一: 15 年以上の長期透析患者の腎移植症例に関する臨床的検討. 第 49 回移植学会, 京都, 2013.

PD13015: 大城吉則, 宮城友香, 波止亮, 仲西昌太郎, 松村英理, 町田典子, 宮里実, 呉屋真人, 斎藤誠一: 小径腎腫瘍に対する腎部分切除法(鏡視下, 開腹)の選択に関与する因子の検討. 第 27 回日本泌尿器科内視鏡学会総会, 名古屋, 2013.

PD13016: 大城吉則, 芦刈明日香, 波止亮, 松村英理, 池原在, 町田典子, 宮里実, 呉屋真人, 斎藤誠一: 腎部分切除後の腎機能に影響を及ぼす因子の検討. 第 101 回日本泌尿器科学会総会, 札幌, 2013.

PD13017: 大城吉則, 斎藤誠一: 後腹膜腫瘍に対する外科的治療. 第 101 回日本泌尿器科学会総会 パネルディスカッション, 札幌, 2013.

PD13018: 大城吉則, 宮城亮太, 波止亮, 松村英理, 池原在, 町田典子, 宮里実, 呉屋真人, 斎藤誠一: 腹腔鏡補助下 CAPD カテーテル留置術の検討. 第 58 回日本透析医学会学術集会･総会, 福岡, 2013.

PD13019: 大城吉則, 斎藤誠一: 沖縄県の腎移植の現況 -2012 年 12 月 31 日まで-. 第 31 回沖縄県人工透析研究会, 宜野湾, 2013.

PD13020: 波止亮, 大城吉則, 松村英理, 池原在, 町田典子, 宮里実, 呉屋真人, 斉藤誠一: 腎移植後妊娠･出産症例の 臨床的検討. 第 46 回臨床腎移植学会, 千葉, 2013.

PD13021: 波止亮, 大城吉則, 仲西昌太郎, 宮城友香, 町田典子, 呉屋真人, 宮里実, 斎藤誠一: Xp11.2 転座型腎細胞癌の２例. 第 65 回日本泌尿器科学会西日本総会, 佐賀, 2013.

PD13022: 宮城友香, 大城吉則, 仲西昌太郎, 波止亮, 町田典子, 宮里実, 呉屋真人, 斎藤誠一: 当科における腹腔鏡補助下 CAPD カテーテル留置術の工夫. 第 27 回日本泌尿器科内視鏡学会総会, 名古屋, 2013.

PD13023: 仲西昌太郎, 松村英理, 波止亮, 宮城友香, 大城琢磨, 宮里実, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: BKV 感染による腎性･腎後性腎不全の 1 例. 沖縄ウイルス研究会, 那覇市, 2013.

PD13024: 仲西昌太郎, 松村英理, 波止亮, 宮城友香, 大城琢磨, 宮里実, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 精巣腫瘍化学療法後残存腫瘍に対する RPLND の 1 例. 第 27 回日本泌尿器内視鏡学会総会, 名古屋, 2013.

精神病態医学講座

A. 研究課題の概要

1. 臨床精神神経薬理学に関する研究

1) 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 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り，経験的な推論に頼らざるを得ない。結果として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，薬物動態学的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。

Dopamine system stabilizer である aripiprazole は同等の活性を有する代謝産物 dehydroaripiprazol を有する。Aripiprazole の代謝には cytochromeP450(CYP)2D6 が関わっており，CYP2D6 の活性を規定する遺伝子多型が aripiprazole の定常状態血漿濃度に影響を与えることを既に我々は報告した。Aripiprazole の代謝には CYP3A も関与しており，うち CYP3A5 にはその活性を規定する遺伝子多型が存在する。また，aripiprazole と dehydroaripiprazole は薬物の吸収に関わる P-glycoprotein の基質であり，P-glycoprotein にはその機能を規定する ABCB1 と呼ばれる遺伝子多型がある。そこで，CYP2D6，CYP3A5，ABCB1 遺伝子多型が両薬物の定常状態血漿濃度に与える影響にとの関連について検討し，3 種の遺伝子多型のうち CYP2D6 の影響が最も大きいことを明らかにした。この研究は「aripiprazole とその活性代謝産物 dehydroaripiprazole の定常状態血漿濃度と CYP2D6，CYP3A5，ABCB1 遺伝子多型との関連について」のタイトルで Therapeutic Drug Monitoring に受理された。

抗精神病薬にて治療中の統合失調症の症例に抗うつ薬である Selective Serotonin Reuptake inhibitor(SSRI)が併用されることがある。CYP2D6 の強力な阻害作用を有する paroxetine 併用により，aripiprazole の血漿濃度は上昇する。我々は SSRI の一つで CYP2D6 阻害作用が弱い escitalopram が aripiprazole と dehydroaripirpazole の血漿濃度に与える影響を研究した。その結果，paroxetine と比較し，escitalopram は両薬物の血漿濃度に有意な影響を与えないことを報告し，「aripiprazole とその活性代謝産物 dehydroapiprazole と haloperidol の定常状態血漿濃度との関係について」のタイトルで Pharmacopsychiatry に受理された。

第一世代の代表的抗精神病薬である haloperidol は，その有用性から臨床では用いられることが多い。統合失調症に関して haloperidol は治療濃度域を有し，CYP2D6 で代謝される。そこで，aripiprazole と dehydroaripiprazole および haloperidol の定常状態血漿濃度との関連を検討した。両薬物には相関関係がなく，他方の濃度から一方の濃度を予測することは困難であったが，この研究結果は 10 月に行われた第 23 回日本臨床精神神経薬理学会では，「aripiprazole とその活性代謝産物 dehydroaripiprazole と haloperidol の定常状態血漿濃度との関係について」を発表し，Therapeutic Drug Monitoring に受理された。

また，同学会でのシンポジウム「向精神薬の薬物相互作用 update」では，「CYP 酵素を介した薬物相互作用」を発表した。

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，そのうち何割かは治療抵抗性を示す。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に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。

うつ病の病相期では血中 Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF)濃度が低下し，寛解期では BDNF が上昇する。また，血中 BDNF 濃度はうつ症状の程度と相関する。我々は難治性うつ病性障害を対象に lamotorigine 強化療法を行い，血清 BNDF 濃度の推移を見た。しかし，治療反応者でも血清 BDNF 濃度が変化せず，難治性うつ病性障害に対する lamotrigine の作用機序が BNDF を介さないことが示唆された。この研究は第 23 回日本臨床精神神経薬理学会にて「難治性うつ病性障害における lamotrigine 強化療法と血清 Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF)濃度の推移」の演題で発表した。

2. 社会精神医学分野における研究

自殺予防における介入活動が積極的に行われている北欧諸国において，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。

平成 25 年 9 月にオスロで行われた世界自殺予防学会にてポスター発表を行った。

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

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

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

【結果】実施した 12 項目について，因子分析を行ったところ，態度表出の仕方（叱咤激励・楽観・悲観・説得），認知的理解（問診の必要性・希死念慮の存在・能動的な問診・言語化の効果），アプローチ技術（問診技術への自信・リスク評価技術・問診への抵抗感）と 3 つの因子が抽出された。すべての項目で，講演後に改善していたが，アプローチ技術に関しては他の因子よりも改善度が乏しかった。

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

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

【結論】今回の研究から希死念慮に対する効果的な介入の

ためには，有職者，60歳以上より若年者層の自殺予防への前向きな態度表出を活用して，自殺予防への知識・対応法の向上を図っていくことの有効性が示唆された。

3) 社会精神医学グループのみならず，薬理グループ，神経生理グループ，心理グループと共同で下記の研究を開始している。

【研究課題名】

気分障害患者の抗うつ薬切り替え(SSRI→SNRI)および非定型抗精神病薬による強化療法による認知・社会機能の変化に関する検討

【目 的】

気分障害，特に大うつ病の治療ガイドラインにおいては，SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)が第一選択薬として使用が推奨されることが多い。しかしながら，SSRIで充分な改善を認めないまま経過する症例はけっして少なくはなく，米国で行われた大規模臨床研究(STAR-D)においても，第一選択薬として用いられたSSRIによる寛解は，3分の1程度にとどまったとの報告がある i)。薬理作用上，セロトニン再取り込み阻害はセロトニン神経伝達を促進し，感情面での安定化に有効である一方，ノルアドレナリン再取り込み阻害はノルアドレナリン神経伝達促進を介して注意・集中・意欲を改善すると考えられている。しかしながら，これまでの報告からは，より作用スペクトラムの広いSNRIが，SSRIに不十分な反応を示す例にも効果的であるとするエビデンスは必ずしも十分ではない。また，抗うつ薬の切り替えによる効果が不十分な場合，非定型抗精神病薬追加が推奨されることがある ii)。

本研究では，SSRIを服用後も寛解に達しない気分障害患者に対し，SNRIへ切り替え・非定型抗精神病薬追加を行い，まずは臨床症状に対する効果を評価する。また，SNRI治療・非定型抗精神病薬追加の前後において，認知・社会機能を客観的に評価する(社会適応評価尺度，近赤外スペクトロスコピー，神経心理学的検査)とともに，炎症性サイトカイン(攻撃因子)や神経栄養因子(防御因子)などの生物学的マーカーの変化を検討することで，SSRIとSNRIの差異・非定型精神病薬追加による効果を浮き彫りにし，SNRI治療・非定型抗精神病薬追加への反応予測因子を見出すことで，最終的には，合理性の高い薬物療法を確立することが目的である。なお，強化療法には気分障害に保険適用を有する非定型抗精神病薬を使用する。

【方法】

(1) 多施設共同前向き観察研究

(2) 投与方法，投与量，投与期間

SSRIにて8週間以上加療した後も寛解の得られない症例に対して，SNRIへの置換を行い，8週間の治療を行う。2週間以内にSSRIからSNRIへの切り替えを終了し，SNRIは治療期間の8週の間に十分な臨床使用量にて漸増して維持する。効果不十分例に対し，非定型抗精神病薬を追加する。観察期間中の評価ポイントは，SNRI導入前，開始後4週および8週後，非定型抗精神病薬追加後4週および8週後とする。

(3) 評価方法

①うつ症状評価：MADRS(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)

②社会機能評価：SASS(Social Adaptation Self-evaluation Scale)

③認知機能・神経心理学的検査：NPT(Neuro- Psychological Test)

④神経生理学的検査：NIRS(Near Infra-Red Spectroscopy)

⑤ 生物学的指標：血清神経栄養因子(BDNF)，血漿インターロイキン(IL-6)

【参考資料】

i) Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression.
Rush AJ. et al. N Engl J Med,354: 1231-42, 2006.
ii) Bauer M.et al. World J Biol Psychiatry 14: 334-385,2013.

4) TEMPS-A/MPT 気質評価の臨床応用可能性に関する研究

今日の気分障害の診断・治療は，soft bipolarityの検出が重要である。近年，soft bipolarity の指標として病前気質評価が着目されている。本研究プロジェクトでは，気分障害の病前気質評価スケールである Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-autoquestionnaire(TEMPS-A)短縮版とMunich Personality Test(MPT)の一部を使用し，気分障害や不安障害の気質プロフィールの評価や抑うつ症状への影響力を検討している。さらに，平成25年度は，高次認知機能の一側面である「実行注意」の個人差との関連を検討した。

気分障害研究では，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した。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。

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

ントロールできないという恐れ)が媒介する，という知見が得られた。

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

さらに，不安障害との関連を検証した研究では，社交不安障害，パニック障害，全般性不安障害が気分障害(MDD, BP-Ⅱ，BP-Ⅰ)と同様に，健常群よりも高い感情病気質傾向を有することが示され，感情気質の評価は気分障害だけでなく，不安障害においても一定の有用性をもつことが示唆されている。

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

これらの研究については，現在論文投稿の準備中である。

さらに，平成 25 年度は，新たに認知機能の一側面である「実行注意」の個人差と，TEMPS-A/MPT で測定される感情気質との関連を検証する研究を開始した。健常群 89 名を対象に，TEMPS-A/MPT バッテリー，EC 尺度(実行注意)，SDS(抑うつ症状の評価)，MDQ(躁症状の評価) の 4 種類の質問票を用いた調査を行った。その結果，循環気質者について，臨床的に有益な結果が得られた。①集中力が高いと抑うつ症状を緩和できる，②罰(嫌悪的な刺激)からの注意の背けやすいほど躁病エピソードや躁症状のリスクが高くなるが，罰(嫌悪的な刺激)に向き合うよう注意を保持できる者は，そのリスクが低くなることが示された。

5) 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心構え(n=151)，②うつ病の認識および対応について単回の啓発講演の効果(n=139)，③希死念慮への認識および対応についてロールプレイを用いた啓発講演の効果(n=103)。

ほとんどの一般医はプライマリケア場面でのうつ病診療の必要性と重要性を理解していたが，臨床場面において，スクリーニングツールの使用(28%)，自殺のリスク評価(38%)，精神療法(41%)，抗うつ薬の使用(58%)に関しては馴染みがなかった。

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

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

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

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

上記研究は，現在論文化に向けて取り組んでいる。

3．神経精神生理学に関する研究

当講座では光トポグラフィ(Near-InfraRed Spectroscopy, NIRS)，事象関連電位(Event-Related Potentials, ERPs)などの神経精神生理学的な手法を用いて，各種精神神経疾患の病態研究を行っている。

1) 気分障害研究

言語流暢性課題中の光トポグラフィ所見がうつ状態にある精神疾患の鑑別診断補助として有用とされ注目を集めているが，当科でもうつ状態を呈する各種精神疾患に対して光トポグラフィ検査(NIRS)を実施してその病態について検討を行なっている。気分障害においては，臨床症状の改善が必ずしも社会復帰に結び付かず，脳機能改善を含めた回復なしには病前水準の社会機能を取り戻すことは難しい。症例毎の光トポグラフィ所見の検討では，m-ECT 後に脳血流の改善が現れ始めており，その後の社会復帰に向けての良好な反応を示したことから，脳機能の回復を示唆する先行指標であった可能性が考えられる。光トポグラフィは，うつ病相を呈する疾患の補助診断的役割を担っているが，認知に関連した脳機能の経過による変化，回復度合いを客観的に把握する手段としても有用で，社会復帰を検討する際には重要だと考えられ報告を行っている。

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

ステロイドパルス療法は自己免疫性疾患など各種炎症性疾患治療において広く使用されているが，同療法中に副作

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

2）統合失調症研究

(1) 事象関連電位P300成分による検討

統合失調症の生理学的異常所見として事象関連電位 P300成分の振幅が低下が知られているが，当講座では，統合失調症のP300成分の頭皮上分布の異常や，事象関連電位の亜型ごとの異常を調べてきた。その結果，妄想型における左側のP300振幅低下や解体型におけるN200振幅増大がみられた。治療前後における統合失調症の事象関連電位の変化についても調べたところ，治療前統合失調症者のP300振幅は小さく治療によって振幅が改善するものの健常者の振幅よりは小さいことが明らかになった。さらに薬物治療に伴う脳内のERPsの発生源の変化についてもLow Resolution electromagnetic tomography (LORETA) を用い，P300 cortical current densityを抗精神病薬治療前後で比較検討を行った。健常対照者ではP300電流密度は左右の前頭～側頭部にかけて広範囲にみられ，P300の前頭･側頭部を中心としたmulti-generator説と一致したが，未治療の統合失調症群ではP300の発生は左右共に減弱していた。抗精神病薬投与によりP300発生は右･前頭～側頭部での改善を示し，P300発生機構の局所的な回復を認めた。記録チャンネル数を大幅に増やした高密度事象関連電位(high density ERPs recording system)を導入し，統合失調症者のERPs各成分の頭皮上分布の詳細な検討や，発生源分析等を行い，その結果，左側側頭部と両側前頭部に位置する電極群と，右側側頭部と両側頭頂部の電極群に特に強いP300成分の低下とそれに関連した皮質上P300成分活性の低下を認めた。(尚，当教室大学院にて研究を行ったDr. Jijun Wangは,2004年度中国国家優秀自費留学生奨学金の対象となり，当講座あてに大使館公吏参事官より感謝状が寄せられている)。これらの成果について2007年には，3つの国際学会にて報告を行った。

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

(2) 事象関連電位N400成分による検討

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

(3) P50中潜時聴性誘発電位による検討 -Sensory gating (感覚遮断）を用いた補助診断法として-

P50中潜時聴性誘発電位(以下P50）は音刺激から約50 msec後に発生する陽性電位である。P50はi）睡眠レベル依存性(覚醒およびREM睡眠時に出現，徐波睡眠時に消失)；ii）急速な慣れ現象 または感覚遮断 (sensory gating)；iii）アセチルコリン阻害薬scopolamineの静注による振幅減少または消失という3つの特徴を有する。REM睡眠は中脳･橋接合部網様賦活系の一構成要素である脚橋核 (pedunculopontine nucleus, PPN）のコリン作動性ニューロンとの関連が深く，それゆえP50はPPNニューロンの一部を発生源とするものと推定される。近年，網様賦活系(特にPPN)と精神疾患との関連が指摘されており(Garcia-Rill, 1997)，精神疾患を有する患者の脳内機構の非侵襲的モニター法としてP50の有用性が注目されている。Sensory gatingは正常に機能している脳の重要な特性の1つである。Sensory gatingとは有害あるいは無意味な感覚刺激を“filtering”する働きを意味し，入力過剰を防止し，より有意義な情報に集中するための自動的機能と推定されている統合失調症患者の「刺激が洪水のように押し寄せてきてどうすることもできない」との訴えはsensory gatingの障害によるものと推定され，精神症状もこの障害から派生している可能性がある (McGhie and Chapman, 1961）。一対音刺激法を用いた記録により正常者で認められるP50のsensory gatingが種々の精神疾患を有する患者では減少している(すなわち，“filtering”が十分でない)ことが判明し，その障害の程度を客観的に定量化できることが示されている (Adler et al. 1982. Buchwald et al. 1991. Skinner et al. 1999)。このように比較的単純な電気生理学的指標 (P50) を用い統合失調症および種々の精神疾患の病態の一部を解明できる可能性がある。

(4) MRI解析を用いた病態研究

統合失調症の精神症状のうち思路障害と左上側頭回の容積低下との相関が報告され，統合失調症の神経発達障害仮説との関連で注目されている。当講座でもHarvard大学医学部と共同で研究を行い同部位の容積低下や大脳基底核組織の容積の増加について報告を行った。文部科学省科学研

究補助金として「LORETA 及びSPM 法を用いた初発統合失調症における脳機能・形態異常の検討」が採択され，SPM (Statistical Parametric Mapping)の手法を用いた MRI 解析とLORETA (Low Resolution electromagnetic tomography) による事象関連電位 P300 成分の発生源異常との関連について検討を行った(2006～2008 年)。

(5) 近赤外線分光法(NIRS: Near Infra-Red Spectroscopy) による検討

NIRS は，プローブより導出された近赤外線光を頭皮に照射することにより脳表上での局所脳内酸素化度の変化を計測するもので，非侵襲的で簡便な脳機能計測法として注目されている。当科では Wisconsin Card Sorting Test などを用いて統合失調症の前頭前野機能について検討を進めているところである。

3) 認知症研究

沖縄県は長寿な地域と考えられるが，健常高齢者における事象関連電位 P300 成分と各脳組織容積の変化との関連についても検討を行っている。これにより高齢に至っても，健常な認知機能を維持し続けるこの一群の神経生理学的，脳機能形態学的な特徴を明かにできるものと期待される。事象関連電位 P300 成分の潜時は加齢に伴って延長する。しかし，年齢と P300 潜時の直線関係が，どの年齢層まで成り立つのかを，多数の高齢者で検討した報告は少ない。60 歳以上 92 歳までの，Mini-Mental State24 点以上，頭部 MRI で 5mm 以上の梗塞巣を含む脳器質的異常のない健常高齢者 57 名を対象に，聴覚オドボール課題遂行中の事象関連電位を記録し，同時に頭部 MRI(1.5T)を冠状断 1.5mm 厚で撮像し，三次元再構成して volumetry を行った。その結果，高齢者は若年者に比し，P300 潜時が延長しているものの，高齢者群内では，年齢との相関は認められなかった。男性高齢者群では，年齢と全脳体積(頭蓋補正)との有意な負の相関が認められ，全脳体積(頭蓋補正)は P300 潜時と有意な負の相関を示した。女性高齢者群では，年齢，全脳体積(頭蓋補正)，P300 潜時のいずれも相互に有意な相関を示さなかった。

沖縄に在住している活動性の高い在宅の高齢者で，精神，身体疾患を認めない健常高齢者を対象とし，全脳，灰白質，前頭前野，海馬および海馬傍回の内嗅領皮質の各体積を，Statistical Parametric Mapping 法を用いた自動測定と従来の定量解析の手法である Region of Interest 法を用いた手動測定によって MRI 定量解析を行った。頭蓋内腔体積で補正した全脳，灰白質，前頭前野，海馬および内嗅領皮質の各体積は年齢と有意な負の相関を示した。灰白質体積で除した海馬体積は年齢との相関を認めず，加齢による萎縮が灰白質と同等であったが，前頭前野，内嗅領皮質の各体積は年齢と負の相関を示し，灰白質に対する萎縮の割合が大きいことが示された。前頭前野，海馬では性差が認められ女性の体積が有意に大きかった。海馬，内嗅領皮質では左右差を認め，海馬の体積は右側が，内嗅領皮質の体積は左側がそれぞれ有意に大きかった。

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

B. 研究業績

著　書

BD13001: 三原一雄，中村明文，近藤毅：抗精神病薬使用時に注意すべきこと．抗精神病薬プラクティカルガイド，吉村玲児(編)，76-88，中外医学社，東京，2013. (C)

原　著

OI13001: Michishita S, Fukuhara H, Nakamoto Y, Yakushi T, Kuba T, Travis SS, Tanaka O, Kondo T. Effects of personality traits and work-related attitudes on job stress among nurses in general hospitals. Ryukyu Medical Journal 32: 23-32, 2013. (B)

OI13002: Travis SS, Kondo T, Tanaka O, Fukuhara H, Michishita S, Takashi Y, Kuba T, Nakamoto Y. Obesity-ralated impact on Quality of Life of adult healthy working population in the Republic of Palau. Ryukyu Medical Journal 32: 13-22, 2013. (B)

OI13003: Hasegawa A, Koda M, Hattori Y, Kondo T, Kawaguchi J. Longitudinal predictions of the brooding and reflection subscales of the Japanese ruminative responses scale for depression. Psychological Reports: Mental & Physical Health, 113: 566-585, 2013. (A)

OD13001: 酒井美枝，伊藤義徳，甲田宗良，武藤崇：Creative Hopelessness 獲得の効果 ー言行一致の枠組みからの検討ー．行動療法研究 39：1-8，2013. (B)

OD13002: 中井美紀，堀田洋，大鶴卓，比江島誠人，村上優，杠岳文，近藤毅：沖縄県中北部の総合病院受診者に対する飲酒問題調査．日本アルコール･薬物医学会雑誌 48：145-152，2013. (B)

OD13003: 比嘉盛丈，嘉数真教，島袋誠守，笹野公伸，益崎裕章，近藤毅，島袋充生，新垣京子，我那覇文清，新垣桂，眞境名豊文，大城道子，山川いずみ，高良正樹，山川研，當眞武，新崎修，新城哲治，城間寛，潮平芳樹：アルドステロン産生性腺腫が関連する不安障害 新しい診断分類．友愛会豊見城中央病院医学雑誌 1：17-21，2013. (C)

総　説

RD13001: 西澤治，近藤毅：【妊娠と出産を巡る精神科臨床-何を理解し，どう関わるか?-Ⅰ】 患者から挙児希望を相談されたとき．精神科治療学 28：651-656，2013. (B)

国際学会発表

PI13001: Enoki H, Koda M, Kondo T, Odo S. Relationship Between Attitudes Towards Ambiguity and Depression. A Comparative Study of Attitudes Towards Ambiguity Scale and SDS. The 3rd Asian Conference on Psychology & the Behavioral Sciences, Osaka. March 31, 2013.

PI13002: Yakushi T, Kuba T, Fukuhara H, Nakamoto Y, Michishita S, Tanaka O, Kondo T. Effects of the anti-stigma-targeted lecture on public recognition and attitudes regarding depression and its treatments. XXVⅡ World Congress of International Association for Suicide Prevention, Oslo, Norway. Sep.2013.

PI13003: Nakamoto Y, Fukuhara H, Michishita S, Kuba T, Yakushi T, Tanaka O, Kondo T. Effects of educational intervention on primary care physicians' recognition and treatment approaches to depression and suicidality. XXVⅡ World Congress of International Association for Suicide Prevention, Oslo, Norway. Sep.2013.

PI13004: Koda M, Ito Y, Yamamoto K, Kondo T. The Relationship between Fear of Emotion and Depressive Symptoms -Comparison between a Clinical and a Non Clinical Sample-. The 4th Asian Cognitive Behavior Therapy (CBT) Conference 2013(A-P-120), Tokyo. Aug.23-25, 2013.

PI13005: Nakamine M, Koda M, Ito Y. Study for Process of Anger Expression to Closely Related Person ―The Effect of Familiarity of Relationship to Anger Expression Behavior―. The 4th Asian Cognitive Behavior Therapy (CBT) Conference 2013(A-P-120), Tokyo. Aug.23-25, 2013.

PI13006: Hasegawa A, Koda M, Hattori Y, Kondo T, Kawaguchi J. Predictive Powers of Brooding and Reflection Subscales of Japanese Ruminative Responses Scale for Depression. The 4th Asian Cognitive Behavior Therapy (CBT) Conference 2013(A-P-120), Tokyo. Aug.23-25, 2013.

PI13007: Tamaki M, Sunada Y, Ito S, Koda M, Ito Y. Is Meditation Necessary to Mindfulness Training? ―Focus on the Immediate Effect of the Sessions―. The 4th Asian Cognitive Behavior Therapy (CBT) Conference 2013(A-P-120), Tokyo. Aug.23-25, 2013.

PI13008: Akamine Y, Nakamine M, Koda M, Ito Y. The Effect of the Self Compassion Training on a Sense of "IBASHO". The 4th Asian Cognitive Behavior Therapy (CBT) Conference 2013(A-P-120), Tokyo. Aug.23-25, 2013.

PI13009: Saito S, Hokama H, Kohagura K, Ueda S, Kondo T. Can prefrontal cortex activity during verbal fluency task predict mood changes in pulse steroid therapy?: A near-infrared spectroscopy study. 68th Annual meeting of Society of Biological Psychiatry (SOBP), San Francisco, USA. May.17, 2013.

国内学会発表

PD13001: 三高裕，仲本譲，西澤治，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 2012 年外来新患および入院患者統計．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13002: 斉藤里菜，外間宏人，金城徳明，植田真一郎，近藤毅：ステロイドパルス療法前後の精神症状と光トポグラフィ所見の変化．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13003: 富盛宏，青山貴博，小渡稚子，斉藤里菜，根本健二，高良聖治，中村明文，西澤治，三原一雄，近藤毅：オランザピン単剤療法で改善を認めた高齢者の治療抵抗性うつ病の症例．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13004: 榎木宏之，甲田宗良，近藤毅，小渡敬：精神科外来患者の「抑うつ」と「曖昧さへの態度」との関係について．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13005: 青山貴博，斉藤里菜，高良聖治，西澤治，中村明文，三原一雄，近藤毅：強迫性障害を伴った神経性食思不振症に対し行動制限療法と薬物療法(Fluvoxamine)が奏功した一例．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13006: 高良聖治，根本健二，香川祥子，仲本譲，薬師崇，島袋盛洋，西澤治，中村明文，外間宏人，三原一雄，近藤毅： うつ状態で受診する成人患者の中から広汎性発達障害者を見出す臨床指標について．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13007: 香川祥子，根本健二，中村明文，永井五洋，鈴木毅，三原一雄，近藤毅：難治性うつ病性障害におけるラモトリギン強化療法の治療反応性とラモトリギン血漿濃度との関連について．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13008: 中村明文，永井五洋，鈴木毅，根本健二，香川祥子，三原一雄，近藤毅：統合失調症急性期における aripiprazole の治療反応性とその早期予測について．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13009: 金城徳明，斉藤里菜，中村明文，外間宏人，近藤毅：修正型電気けいれん療法の治療反応性と光トポグラフィー所見の検討．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13010: 小渡稚子，三高裕，香川祥子，仲本譲，薬師崇，島袋盛洋，外間宏人，三原一雄，近藤毅：レビー小体型認知症との鑑別を要した弧発型脊髄小脳変性症の一例．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13011: 甲田宗良，山本和儀，近藤毅：思考への囚われに対して Acceptance and Commitment Therapy を適用した大うつ病性障害の症例．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13012: 西澤治：精神障害を抱える女性患者の周産期･産褥期の支援．第 34 回沖縄精神神経学会．2013 年 2 月 9 日，沖縄.

PD13013: 高良聖治：初診時診察の基本を学ぶ うつ病の鑑別診断から初期治療まで(ワークショップ)．第 109 回日本精神神経学会学術総会．2013 年 5 月 23 日，福岡.

PD13014: 榎木宏之：中学生暴行死事件後の在校生のストレス反応についてーIES-R，内的作業モデル，レジリエンス，そして「慰める存在」の関連よりー．日本心理臨床学会第 34 回大会．2013 年 8 月，横浜市.

PD13015: 榎木宏之：精神科患者は曖昧さにどのような態度を示すのかー抑うつ症状を統制した曖昧さへの態度の予備的研究－．日本パーソナリティ心理学会第 22 回大会．2013 年 10 月，千葉県.

PD13016: 甲田宗良，竹市咲乃，山本和儀：社交不安障害に対する集団認知行動療法の効果 ー Self-compassion の変化に焦点を当ててー．第 5 回日本不安障害学会抄録集：126(一般演題 2-3-5)，2013 年 2 月，札幌.

PD13017: 根本健二, 中村明文, 永井五洋, 鈴木毅, 香川祥子, 三原一雄, 近藤毅: Aripiprazole とその活性代謝産物 dehydroaripiprazole と haloperidol の定常状態血漿濃度との関連について. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2013 年 10 月 24-26 日, 沖縄.

PD13018: 香川祥子, 根本健二, 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅: 難治性うつ病性障害におけるラモトリギン強化療法と BDNF の推移. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2013 年 10 月 24-26 日, 沖縄.

PD13019: 中村明文, 三原一雄, 近藤毅: CYP 酵素を介した薬物相互作用. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2013 年 10 月 24-26 日, 沖縄県.

PD13020: 斉藤里菜: リアルタイムでみるステロイド治療患者の精神面での変化. ミニシンポジウム 1「ホルモンを介在した心身相関」. 第 113 回九州医師会医学会 心身医学会分科会. 2013 年 11 月 17 日, 沖縄.

PD13021: 薬師崇: 神経性無食欲症の患者背景と入院治療の実際. ミニシンポジウム 2「精神科臨床における神経性無食欲症」. 第 113 回九州医師会医学会 心身医学会分科会. 2013 年 11 月 17 日, 沖縄.

PD13022: 仲本譲: 神経性無食欲症の治療成績と追跡予後. ミニシンポジウム 2「精神科臨床における神経性無食欲症」. 第 113 回九州医師会医学会 心身医学会分科会. 2013 年 11 月 17 日, 沖縄.

PD13023: 近藤毅: 発達障害を有する成人症例の受診動向について［日本精神神経学会専門医制度 第 8 回生涯教育研修会］. 第 66 回九州精神神経学会. 2013 年 11 月 7-8 日, 鹿児島.

PD13024: 仲本譲, 友利陽子, 富盛宏, 島袋盛洋, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅: 当科に入院した 30 代以降の摂食障害(ED)患者の臨床的特徴について. 第 66 回九州精神神経学会. 2013 年 11 月 7-8 日, 鹿児島.

PD13025: 高良聖治, 香川祥子, 仲本譲, 薬師崇, 島袋盛洋, 中村明文, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: うつ状態で受診する成人広汎性発達障害患者の臨床背景の特徴. 第 66 回九州精神神経学会. 2013 年 11 月 7-8 日, 鹿児島.

PD13026: 中村明文, 根本健二, 香川祥子, 永井五洋, 鈴木毅, 三原一雄, 近藤毅: Escitalorpam 併用が aripiprazole とその活性代謝物 dehydroaripiprazole の薬物動態に与える影響について. 第 66 回九州精神神経学会. 2013 年 11 月 7-8 日, 鹿児島.

PD13027: 斉藤里菜, 外間宏人, 金城徳明, 古波蔵健太郎, 植田真一郎, 近藤毅: ステロイドパルス療法 (Steroid Pulse Therapy) 前後の精神症状と言語流暢性課題中の前頭前野における酸素化ヘモグロビンの変化について ―光トポグラフィ検査 (NIRS) 研究―. 第 66 回九州精神神経学会. 2013 年 11 月 7-8 日, 鹿児島.

PD13028: 新里輔鷹, 斉藤里菜, 堀田洋, 薬師崇, 高良聖治, 外間宏人, 金城徳明, 近藤毅: 前頭側頭葉型認知症とうつ病とで鑑別に難渋した初老期一女性例. 第 66 回九州精神神経学会. 2013 年 11 月 7-8 日, 鹿児島.

PD13029: 甲田宗良, 伊藤義徳, 近藤毅: うつ病の感情調節不全に関する研究 ポジティブ感情への恐れと抑うつ症状との関連. 日本心理学会大会発表論文集 77 回: 366, 2013.

PD13030: 仲本譲, 斉藤里菜, 薬師崇, 高良聖治, 島袋盛洋, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅: 当科に入院した神経性無食欲症(AN)患者の臨床的特徴およびその予後について.(第 65 回九州精神神経学会 2012 年 10 月 26 日 別府市). 九州神経精神医学, 59: 42-43, 2013.

PD13031: 島袋盛洋, 香川祥子, 藤江昌智, 三原一雄, 近藤毅: 家族および患者の治療担当者を分離することで治療が奏功した重症摂食障害患者の 1 例.(第 65 回九州精神神経学会 2012 年 10 月 26 日 別府市). 九州神経精神医学, 59: 43, 2013.

PD13032: 中村明文，仲本譲，薬師崇，島袋盛洋，西澤治，三原一雄，近藤毅：琉球大学医学部附属病院精神科神経科外来を受診した Psychosis-Risk Syndromes 患者について．（第 65 回九州精神神経学会 2012 年 10 月 26 日 別府市）．九州神経精神医学，59：52-53，2013.

PD13033: 榎木宏之，甲田宗良，近藤毅，小渡敬：曖昧さへの態度と抑うつ状態の関係について－曖昧さへの態度尺度と SDS の比較－.（第 65 回九州精神神経学会 2012 年 10 月 26 日 別府市）．九州神経精神医学，59：50-51，2013.

PD13034: 甲田宗良，近藤毅，山本和儀：TEMPS-A/MPT 気質評価の臨床応用可能性(4) ―気分障害と不安障害との比較―.（第 65 回九州精神神経学会 2012 年 10 月 26 日 別府市）．九州神経精神医学，59：51，2013.

PD13035: 高良聖治，根本健二，香川祥子，仲本譲，薬師崇，比嘉あゆみ，島袋盛洋，西澤治，中村明文，外間宏人，三原一雄，近藤毅：成人広汎性発達障害男性の社会適応に及ぼす影響因子.（第 65 回九州精神神経学会 2012 年 10 月 26 日 別府市）．九州神経精神医学，59：50，2013.

PD13036: 甲田宗良，伊藤義徳，近藤毅：マインドフル･エモーションレギュレーション－マインドフルネスと感情調節方略との関連－．第 13 回日本認知療法学会(C-P-034)．2013 年 8 月 23-25 日，東京.

PD13037: 甲田宗良，伊藤義徳，近藤毅：うつ病の感情調節不全に関する研究－ポジティブ感情への恐れと抑うつ症状との関連－．日本心理学会第77回大会発表論文集：366，2013年9月19-21日，北海道.

PD13038: 近藤毅，北山修：対談「今どきの患者，今どきの治療者」，沖縄県臨床心理士会主催 講演会．2013 年 2 月 23 日，沖縄.

PD13039: 金城徳明：ここまでわかってきた見える診断 ―光トポグラフィ―．市民公開講座「うつ病：ホンネを語れば Part 4」．2013 年 12 月 14 日，沖縄.

PD13040: 中村明文：様々なタイプのうつ病と治療方法の使い分け.市民公開講座「うつ病：ホンネを語れば Part 4」．2013 年 12 月 14 日，沖縄.

PD13041: 甲田宗良：患者さんのためのカウンセラーのホンネ.市民公開講座「うつ病：ホンネを語れば Part 4」．2013 年 12 月 14 日，沖縄.

PD13042: 薬師崇：うつ病 ―回復に行き詰まった時に考えること―.市民公開講座「うつ病：ホンネを語れば Part 4」．2013 年 12 月 14 日，沖縄.

PD13043: 外間宏人：「うつ状態診療における先進医療：光トポグラフィ検査の実際」-専門外来解説にあたって一．第 9 回 OCEAN 研究会，2013 年 11 月 1 日，沖縄.

PD13044: 斉藤里菜：ステロイドパルス療法に伴う精神症状出現の予測因子の解明．第 8 会 OCNS 研究会，2013 年 4 月 7 日，沖縄.

PD13045: 金城徳明，外間宏人，薬師崇，近藤毅：修正型電気痙攣療法(m-ECT)による治療後，復職に際し光トポグラフィーによる脳機能評価が有用と考えられた双極Ⅱ型障害の一例．日本精神障害者リハビリテーション学会，2013 年 11 月 30 日，沖縄.

PD13046: 前田サオリ，健山正男，宮城京子，比嘉太，仲村秀太，田里大輔，石郷岡美穂，新江裕貴，大城市子，辺土名優美子，翁長薫，小橋川文江，下地孝子，藤田次郎：県内離島病院における診療体制構築への取り組みと課題．日本エイズ学会誌，15：562，2013.

PD13047: 成瀬麻夕，横光健吾，甲田宗良，田中圭介，竹林由武，杉浦義典，坂野雄二：双極性障害患者の生活機能の改善に対する認知行動療法の効果．第 10 回日本うつ病学会総会(P2-2)．2013 年 7 月 19-20 日，福岡.

PD13048: 玉城美波，砂田安秀，伊藤佐陽子，甲田宗良，伊藤義徳：マインドフルネストレーニングに瞑想は必要か？－瞑想にこだわらないトレーニングの考案－．第 13 回日本認知療法学会(C-P-044)．2013 年 8 月 23-25 日，東京.

PD13049: 赤嶺結希，仲嶺実甫子，甲田宗良，伊藤義徳：居場所感と Self-Compassion の関連性の検討．第 13 回日本認知療法学会(C-P-045)．2013 年 8 月 23-25 日，東京．

PD13050: 横光健吾，竹林由武，入江智也，兼子唯，甲田宗良，坂野雄二：集団認知行動療法を実施するために必要なスキルは何か？(自主企画シンポジウム)．日本行動療法学会第 39 回大会(B-PS2)．2013 年 8 月 23-25 日，東京．

PD13051: 成瀬麻夕，横光健吾，甲田宗良，竹林由武，田中圭介，杉浦 義典，坂野雄二：双極性障害に対する認知行動療法が抑うつ症状と躁症状に及ぼす影響．日本行動療法学会第 39 回大会(B-P-061)．2013 年 8 月 23-25 日，東京．

PD13052: 玉城美波，砂田安秀，伊藤佐陽子，甲田宗良，伊藤義徳：マインドフルネストレーニングに瞑想は必要か？－ホームワークに焦点を当ててー．日本行動療法学会第 39 回大会(B-P-126)．2013 年 8 月 23-25 日，東京．

PD13053: 赤嶺結希，仲嶺実甫子，甲田宗良，伊藤義徳：Self-Compassion の向上が居場所感に及ぼす影響の検討－介入が Self-Compassion の 3 要素に及ぼす影響に着目してー．日本行動療法学会第 39 回大会(B-P-127)．2013 年 8 月 23-25 日，東京．

PD13054: 島袋盛洋：社交不安による学校での不適応状態にフルボキサミンが著効した SAD 及びアスペルガー障害の１例．第 1 回沖縄児童･思春期精神医療懇話会．2013 年 2 月 27 日，沖縄．