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22年

Annual Report on Research Activity

by

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

2010

本書は，旧「琉球大学医学部研究概要」の名称を変更したものである。

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

A:　国際的な一流誌に掲載された論文や，版を重ね定評のある教科書の章など。また，権威のある受賞の対象となった業績や一流のレビュー誌に引用されたり，学会の特別講演に招請された業績など。

B:　国際的な一流誌に掲載されたものではないが，レフリー制度の確立した内外の雑誌に掲載された論文や，学会誌や評価の確立した雑誌から依頼を受けて執筆した総説など。

C:　業績として評価は高くないが，公刊，発表されたもの。レフリー制のない雑誌に掲載された原著論文や，一般の商業誌から依頼を受けて執筆した総説など。

目　　次

大学院医学研究科，医学部，附属病院

人体解剖学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
分子解剖学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
分子・細胞生理学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
システム生理学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
生化学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12
寄生虫学・国際保健学講座 ・・・・・・・・・・・・・・ 14
衛生学・公衆衛生学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・ 16
法医学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
免疫学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22
遺伝医学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
腫瘍病理学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
細胞病理学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32
循環器・腎臓・神経内科学講座 ・・・・・・・・・・ 38
育成医学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49
放射線診断治療学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 52
先進検査医学講座(附属病院検査部・輸血部を含む) ・ 67
薬理学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 70
胸部心臓血管外科学講座 ・・・・・・・・・・・・・・ 75
麻酔科学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 79
救急医学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 85
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 ・・・・・・ 88
皮膚病態制御学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 99
消化器・腫瘍外科学講座 ・・・・・・・・・・・・・・ 111
女性・生殖医学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 123
泌尿器科学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 142
精神病態医学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 148
脳神経外科学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 154
整形外科学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 161
眼科学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 172
耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座 ・・・・・・・・・・・ 175
顎顔面口腔機能再建学講座 ・・・・・・・・・・・・ 181
微生物学・腫瘍学講座 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 186
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 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 212
手術部 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 215
地域医療部 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 217
高気圧治療部 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 219
血液浄化療法部 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 220
医療情報部 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 226
周産母子センター ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 228
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 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 243

保健学科

基礎看護学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 245
疫学･健康教育学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 248
国際環境保健学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 250
成人看護学Ⅰ分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 252
老年看護学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 256
母性看護･助産学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 258
小児看護学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 262
母子･国際保健学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 265
地域看護学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 267
精神看護学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 271
臨床心理･学校保健学分野 ・・・・・・・・・・・・・・ 274
生体代謝学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 275
分子遺伝学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 278
形態病理学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 280
病原体検査学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 282
生理機能検査学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 284
血液免疫検査学分野 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 285

附属実験実習機器センター ・・・・・・・ 287

附属動物実験施設 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 288

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・ 289
2. 厚生労働省からの受託研究 ・・・・・・・・・・・・ 293
3. その他の研究費
　　3-1. 公的機関からの補助金 ・・・・・・・・・ 295
　　3-2. 民間機関からの助成金 ・・・・・・・・・ 296

研究成果による産業財産権

出　願 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 299
取　得 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 299

人体解剖学講座

A. 研究課題の概要

1. 先島諸島住民の人類遺伝学研究(石田 肇)

先島諸島を含む琉球列島の人々の遺伝的多様性を調査するために，ミトコンドリアＤＮＡ，Ｙ染色体，常染色体 STR を分析した。系統分析で，母系(ミトコンドリアＤＮＡ)でも，父系でも先島諸島の人々は，台湾原住民ではなく，日本列島の人々に近かった。宮古島と北海道アイヌの人々は，縄文マーカーと想定される YAP(+)の頻度が最高値を示した。遺伝的多様性の解析から，宮古島と石垣島の人々は人口減少もしくは極端な隔離はないことが示された。すなわち，新石器時代の台湾からの遺伝的寄与は現代の先島住民にはないこと，琉球列島の人々は，縄文時代人の直接の子孫と考えられている北海道アイヌと共通の系統をもつようであること，などが示された。

2. 北海道古代人集団の遺伝的解析，食性分析および生活誌復元(石田 肇)

北海道の古代人集団のＡＢＯ血液型遺伝子の多型を，縄文，続縄文，オホーツク文化人骨を用いて調べた。5 つのＡＢＯアリルが同定され，現代のアジア，オセアニア，ヨーロッパ集団と比較した。主成分分析の結果，縄文・続縄文とオホーツク文化人集団はともに現代アジア人集団に含まれる。しかし，この二つの集団の遺伝的特徴は互いに大きく異なり，これまでの結果と一致するものであった。

オホーツク文化人の食性を分析するために，炭素窒素の同位体，さらに，グルタミン酸とフェニルアラニンの窒素同位体を用いて，分析した。その結果，炭素窒素同位体比は類似するが，アミノ酸の窒素同位体組成は，北海道北部と北海道東部でオットセイの寄与が大きく違うことを示唆した。つまり，道北では，0－24%，道東では78－80%である。

オホーツク文化の人々には，変形性関節症の所見が数多く見られる。とくに肘や脊椎に多い。遺物として残っている道具と他の民族誌などを参考にすると，具体的な労働が見えてくるかもしれない。そこで，脊椎，四肢の大関節について，調査を行った。腰椎で頻度が高い。男女差はそれほどでないが，40 歳未満では，男性のほうの頻度が高い。腰椎でも，椎体では，男性に重度の関節症が多く，反対に，椎間関節では女性に重度の関節症が多い。これらの結果は，オホーツク文化人の特徴的生業である海獣狩猟・漁労のための，船を漕ぐ動作のために体幹の屈曲―伸展の動きや，不安定な船上での作業である網を引き上げる動作は体幹の屈曲姿勢保持が強いられる mechanical stress が加わったと考えられる。

3. 受精と卵成熟に関する研究(泉水 奏)

ホヤでは卵精子は pH の低い輸卵管，輸精管中から pH の高い海水中に放出されることが受精に必要であることを明らかにしてきた。そしてこの pH の上昇が受精過程のどの段階に必要かを検討している。その結果，ホヤではこれまで卵から精子誘引物質が放出され精子を誘引することが知られていたが，どの段階から放出されるかについて明らかでなかった。今回,輸卵管中と同じ低い pH 条件下では卵は精子を誘因しないが，海水と同じ pH に曝されると精子の誘因を開始することから，卵の精子誘因は放卵後の卵外 pH の上昇により開始することが示唆された。また，低い pH 条件下では,精子は卵膜の通過が不可能であり，精子の卵膜通過には海水中の高い pH 条件が必要であることがわかった。

4. 先史時代と近代における本州の人々に対する沖縄諸島の人々の顔面形態特徴(深瀬 均)

沖縄諸島の人々は，本州の人々に比べ，縄文時代人や北海道のアイヌと系統的に近いと考えられてきた。しかしながら，同時に先行研究では近代沖縄人と本州縄文人の顔面形態には大きく異なる形質が存在することも指摘されてきた。本研究では，さらに縄文人―沖縄人の関係性を評価するため，縄文時代と近代に沖縄と本州で出土した骨格資料を用いて，それぞれの時代において顔面骨格の形状を地域間で比較した。

結果として，縄文時代での比較では，沖縄の縄文人の眼窩間部がより水平方向に平坦であることが分かったが，ほとんどの計測値において沖縄と本州の縄文時代人に有意差はみられなかった。これは，縄文文化と基本的な顔面特徴の両方を共有していた人々が沖縄諸島を含めた日本列島全域に居住していたことを確認するものであった。また，近代の地域間比較の結果として，近代沖縄人は近代本州人よりも低／広顔であり，眼窩間部も広く，「平坦」であった。これらの特徴は沖縄縄文人の特徴と定性的に一致するものであるが，沖縄縄文人に比べると近代沖縄人は絶対的には高／狭顔でありかつ鼻骨陵もより「平坦」であった。この時代差に関しては，多くの先行研究が示唆してきたように，歴史時代に沖縄周辺地域から一定量の人口が流入したことに起因するかもしれない。それでもやはり，本研究で得られた結果は，現代の沖縄の人々は本州の人々に比べて同じ地域に居住していた縄文時代人の形質をより色濃く残してきた集団であることを示唆するものであった。この観点からは，現代の日本人における表現型の地域変異は，渡来系弥生人との混血の度合いだけではなく，縄文時代人の地域変異によっても部分的に説明されるはずである。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 石田 肇: オホーツク文化を担った人々. 北東アジアの歴史と文化, 菊池俊彦編, 257-270, 北海道大学出版会, 札幌, 2010. (B)

BD10002: 松村博文, 石田 肇: 北東アジアの人類集団. 北東アジアの歴史と文化, 菊池俊彦編, 3-29, 北海道大学出版会, 札幌, 2010. (B)

原　　著

OI10001: Matsukusa H, Oota H, Haneji K, Toma T, Kawamura S, Ishida H. A genetic study of the Sakishima Islanders reveals no relationship with Taiwan Aborigines but Ainu and main-island Japanese. Am J Phys Anthropol 2010; 142: 211-223, DOI: 10.1002/ajpa.21212. (A)

OI10002: Nakashima A, Ishida H, Shigematsu M, Goto M, Hanihara T. Nonmetric cranial variation of Jomon Japan: implications for the evolution of eastern Asian diversity. Am J Hum Biol 2010; 22: 782-790, DOI: 10.1002/ajhb.21083. (A)

OI10003: Naito YI, Chikaraishi Y, Ohkouchi N, Mukai H, Honch NV, Dodo Y, Ishida H, Amano T, Ono H, Yoneda M. Dietary reconstruction of the Okhotsk Culture of Hokkaido, Japan, based on nitrogen isotopic composition of amino acids: implication for the correction of ^{14}C marine reservoir effects on human bones. Radiocarbon 2010; 52: 671-681. (A)

OI10004: Sato T, Kazuta H, Amano T, Ono H, Ishida H, Kodera H, Matsumura H, Yoneda M, Dodo Y, Masuda R. Polymorphisms and allele frequencies of the ABO blood group gene among the Jomon, Epi-Jomon, and Okhotsk people in Hokkaido, northern Japan revealed by ancient DNA analysis. J Hum Genet 2010; 55: 691-696, DOI: 10.1038/jhg.2010.90. (A)

OD10001: Kaburagi M, Ishida H, Goto M, Hanihara T. Comparative studies of the Ainu, their ancestors, and neighbors: assessment based on metric and nonmetric dental data. Anthropol Sci 2010; 118: 95-106. DOI: 10.1537/ase090603. (B)

OD10002: Fukase H, and Suwa G. Influence of size and placement of developing teeth in determining anterior corpus height in prehistoric Jomon and modern Japanese mandibles. Anthropol Sci 2010; 118: 75-86. (B)

国際学会発表

PI10001: Hanihara T, Ishida H. Geographic structure of dental variation and the peopling of East/Southeast Asia and Pacific. 79th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists, Albuquerque, New Mexico, April 14 to 17, 2010. (Am J Phys Anthropol Suppl 50: 122: 2010)

PI10002: Sensui N, Itoh Y, Ishida H. Increase in extra-and intracellular pH capacitate the egg fertility at the spawning in the ascidian, Phallusia nigra. 11th International Symposium on Spermatology Okinawa Convention Center June 24-29, 2010.

国内学会発表

PD10001: 石田 肇, 米田 穣: オホーツク文化人の形態特徴と生活誌復元. 2010 年度北海道考古学会研究大会シンポジウム, 北海道大学, 札幌, 2010 年 4 月 24 日.

PD10002: 埴原恒彦，石田 肇：アイヌ民族の頭蓋および歯冠形態の変異・多様性とその進化．第 64 回日本人類学会伊達大会アイヌ関連シンポジウム アイヌ人骨研究の現状と将来．−その起源と生活史を巡る最近の話題− だて歴史の杜カルチャーセンター，伊達，2010 年 10 月 3 日．

PD10003: 米田 穣，石田 肇，百々幸雄，向井人史：北海道における近世アイヌ文化集団の食生態．第 64 回日本人類学会伊達大会アイヌ関連シンポジウム アイヌ人骨研究の現状と将来．−その起源と生活史を巡る最近の話題− だて歴史の杜カルチャーセンター，伊達，2010 年 10 月 3 日．

PD10004: 荻原直道，菊地赳夫，鈴木宏正，道川隆士，菱田寛之，近藤 修，石田 肇，赤澤 威：3 次元モデリング技術に基づく化石頭蓋の高精度復元．第 64 回日本人類学会伊達大会シンポジウム「旧人ネアンデルタールと新人サピエンス交替劇の真相：学習能力の進化に基づく実証的研究．だて歴史の杜カルチャーセンター，伊達，2010 年 10 月 2 日．

PD10005: 荻原直道，鈴木宏正，道川隆士，近藤 修，石田 肇：3 次元モデリング技術に基づく化石頭蓋の復元手法の開発．科学研究費補助金「新学術領域研究」ネアンデルタールとサピエンス交替劇の真相：学習能力の進化に基づく実証的研究，第 1 回大会学術総合センター，東京，2010 年 10 月 24 日．

PD10006: 近藤 修，石田 肇，荻原直道：新人・旧人化石頭蓋・脳鋳型の形態学的記載．科学研究費補助金「新学術領域研究」ネアンデルタールとサピエンス交替劇の真相：学習能力の進化に基づく実証的研究，第 1 回大会　学術総合センター，東京，2010 年 10 月 24 日．

PD10007: 石田 肇：アジアの更新世人類化石．国際シンポジウム　後期旧石器時代のシベリアと日本 -最終氷期における人類の環境適応行動−　慶應大学三田キャンパス，東京，2010 年 11 月 28 日．

PD10008: 泉水 奏：ホヤ，Phallusia nigra における卵外 pH の上昇による卵の精子誘引開始．日本動物学会第 81 回大会(東京) 2010 年 9 月 23-25 日．

PD10009: 泉水 奏，大倉信彦，高山千利，石田 肇：ホヤ精子の卵膜通過は，卵細胞外 pH の上昇により可能となる．日本動物学会第 81 回大会（東京）2010 年 9 月 23-25 日．

PD10010: Fukase H. Relationship of placement of developing teeth to cross-sectional geometry of mandibular symphysis in four primate species including modern humans. Anthropol Sci 2010; 118: 209.

分子解剖学講座

A. 研究課題の概要

1. GABA シグナルの発達変化(高山千利，小坂祥範，金武秀道)

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。

大脳皮質の解析では，GABA ニューロンは出生以前に出現し，興奮性のニューロンの分化が終了し，GABA シナプスが十分に形成されるまでの間，GABA は興奮性に作用することを明らかにした。さらに，脳の可塑性終了と GABA 機能の興奮性から抑制性へのスイッチングが時期的・空間的に一致していることが明らかになり，今後大脳皮質の可塑性と GABA の興奮性との関係をより詳細に検討する予定である。なお，この研究は Neuroscience Research に受理された。(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。その結果，GABA ニューロン出現は胎児の 13 日頃から出現し，1 日程度興奮性に作用する事から，GABA の神経核の形成，バレル様構築の形成への関与が示唆された。この研究は，修士論文としてまとめ，引き続き英文雑誌投稿に向けてデータを補強している。(金武，高山)

原始的な形態を維持する脊髄を用いて GABA シグナルの形成過程を解析した。その結果，胎児の 12 日から運動ニューロンを主体として構成される基板(前角)領域においては GABA ニューロンが出現し，同時に抑制性に作用しはじめることが明らかになった。一方，知覚性ニューロンを主体として構成される翼板(後角)では，12 日以降に GABA ニューロンが出現するが，数日は興奮性に作用し，出生間際になってシナプス形成が開始され GABA が抑制性に変化することが明らかになった。この研究は，修士論文としてまとめ，引き続き英文雑誌投稿に向けてデータを補強している。(小坂，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(立津政晴，高山千利)

舌下神経の切断および縫合による，神経の変性・再生のモデルを用いて，舌下神経核における GABA シグナルの変化を解析した。その結果，再生過程において，GABA の合成，GABA シナプス数，GABA ニューロンの形態，GABA の局在には大きな変化が生じなった。しかしながら，舌下神経核ニューロンは，一時的に伝達物質であるアセチルコリン合成酵素の発現を停止し，同時に，GABA の作用を興奮性から抑制性にスイッチングする KCC2 の発現を減少させることが明らかになった。このことから，GABA 入力系に大きな変化は生じないが，GABA 入力を受けるぜっか神経ニューロンが伝達物質の合成を一時的に停止し，GABA の作用を興奮性に変化させることにより軸索の再生を促進することが明らかになった。この研究は，博士論文として英文雑誌と投稿にむけて準備中である。

3. 中枢神経系の発生分化に関する未知分子の探索(栗原一茂，高山千利)

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

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

4. 受精しない異形精子の機能に関する研究(大倉信彦)

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

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

雌性生殖道における二型精子の識別が特に容易な，淡水性巻き貝カワニナを用いて，交尾後の二型精子の経時的な動態を把握することを当面の目標とし，今年は，その目標達成の準備として，個体識別標識を付けた個体の飼育法と交尾を確認するための行動記録法を確立した。

5. レプトスピラのマクロファージへの感染機構(大倉信彦)

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

態変化を透過型電子顕微鏡を使って調べている。

6. 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

OI10001: Takayama C. Developmental localization of potassium chloride co-transporter 2 (KCC2), GABA and vesicular GABA transporter (VGAT) in the postnatal mouse somatosensory cortex. Neurosci Res 2010; 67: 137-148. (A)

OI10002: Okabe Akihito, Takayama chitoshi. Ontogeny of Cl Homeostasis in Mouse Hypoglossal Nucleus. Advances in experimental medicine and biology 2010;669: 29-31. (A)

OD10003: 高山千利: 【シナプスをめぐるシグナリング】 トランスポーター 小胞型 GABA トランスポーター VGAT(解説/特集). 生体の科学, 61: 406-407, 2010. (B)

国内学会発表

PD10001: 荒田晶子, 高山千利: 発達小脳における下オリーブ核由来の KCC2 の局在.
第 33 回日本神経科学大会, 2010 年 9 月 2 日～4 日, 神戸コンベンションセンター.

PD10002: 金武秀道, 高山千利: マウス脳幹三叉神経核におけるＧＡＢＡシグナルの発達変化.
第 33 回日本神経科学大会, 2010 年 9 月 2 日～4 日, 神戸コンベンションセンター.

PD10003: 栗本侑依, 高山千利: 発生に伴って変化する培養小脳組織およびグリア細胞中の VGAT-Venus タンパク質の発現. 第 33 回日本神経科学大会, 2010 年 9 月 2 日～4 日, 神戸コンベンションセンター.

PD10004: 福田敦夫, 高山千利: アストロサイトの生理機能研究の新展開 バーグマングリアが放出する GABA による小脳顆粒細胞前駆細胞の増殖. 第 33 回日本神経科学大会, 2010 年 9 月 2 日～4 日,
神戸コンベンションセンター

PD10005: 小坂祥範, 高山千利: マウス頚髄における GABAtranspoter の発達変化.
日本解剖学会第 66 回九州支部学術集会, 2010 年 10 月 8 日, 福岡歯科大学.

PD10006: 金 正泰,, 高山千利: 脊髄損傷後 GABA シグナルの変化. 日本解剖学会第 66 回九州支部学術集会, 2010 年 10 月 8 日, 福岡歯科大学.

PD10007: 高山千利, 森安牧子, 屋比久雪路: e-learning ソフト WebClass と顕微鏡標本のバーチャルスライドファイルを用いた組織学の新しい自主学習法の開発. 日本解剖学会第 66 回九州支部学術集会, 2010 年 10 月 8 日, 福岡歯科大学.

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の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。これらの遺伝子の機能解析を変異ハエで行い，その結果より得られた知見をもとに遺伝子改変マウスを作成し，新たな低酸素応答シグナルの発見や虚血性疾患などの治療標的分子を明らかにする事を目標として研究を行っています。

3. 組換えハブトビン蛋白変異体を用いた血栓予防剤の開発(砂川・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，血管内皮細胞線溶活性化作用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。そこで，臨床応用への先駆けに，ex vivo の実験として，断片化ハブトビン変異体を血小板や血管内皮細胞に暴露することで，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血管内皮細胞から抗血栓性因子の発現・放出を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血栓予防剤の開発を目指している。

4. Bound thrombin の血管内皮細胞透過機序に関する研究(中村)

Francis らによってクロット形成後トロンビン，Bound-thrombin(B-th)の存在が明らかにされ，経皮的冠動脈形成術(PTCA)，冠動脈内血栓溶解療法(PTCR)後の凝固亢進や血栓形成，血管再狭窄の発現機序に B-th の関与が注目されている(J Lab Clin Med 102: 220-230, 1983)。B-th は，フィブリンクロットから物理的剪断力や線溶酵素により遊離される血栓構成成分であり，我々の解析結果からα-トロンビンとフィブリノーゲンの Aα，γ鎖との結合物であるのが判明した。B-th が血管内皮細胞に作用すると内皮細胞の形態変化が生じる。血管内皮細胞層通過の機序については未だ解明されていないが，パラセルラー経路もしくはトランスセルラー経路を介する可能性が示唆される。これまでに内皮細胞膜上のトロンビン受容体(TR)に着目し，抗トロンビンレセプター抗体(ATAP2)を用いて，蛍光法による形態学的な観察を行なった。B-th は，培養血管内皮細胞膜上の TR に結合しているのを示す結果であった。B-th の内皮細胞膜上 TR への結合後，細胞間隙の拡大には細胞骨格を構成するアクチンの動態が関与すると考えられる。そこで，細胞内アクチン蛋白のリン酸化・脱リン酸化が細胞形態にどのように関与しているかについては，B-th 刺激で TR が活性化され，細胞内アクチンの脱リン酸化がストレスファイバーを形成し，細胞間の接着を拡大すると予想される。そのストレスファイバー形成は，細胞膜に存在する RhoA 活性化によるものであると推察される。
B-th 刺激による RhoA の細胞内分布を共焦点レーザー顕微鏡により画像解析すると共に，今後，細胞形態変化に

関与する細胞内タンパクの同定を行い，B-th 刺激時の細胞内シグナル伝達を解析するのを目的に研究を進める。

5. 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

原　　著

OI10001: Saito K, Adachi N, Koyama H, Matsushita M. OGFOD1, a member of the 2-Oxoglutarate and Iron Dependent Dioxygenase Family, Functions in Ischemic Signaling. FEBS Letters 2010; 584: 3340-3347. (B)

OI10002: Noguchi H, Matsushita M, Kobayashi N, Levy MF, Matsumoto S. Rent Advances in Protein Transduction Technology. Cell Transplant. 2010; 19: 649-654. (A)

OI10003: Tateishi A, Matsushita M, Asai T, Masuda Z, Kuriyama M, Kanki K, Ishino K, Kawada M, Sano S, Matsui H. Effect of inhibition of glycogen synthetase kinase-3 on cariac hypertrophy during acute pressure overload. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2010; 58: 265-270. (B)

総　　説

RI10001: Sunagawa M. Involvement of Ca^{2+} channel activity in proliferation of vascular smooth muscle cells. Pathophysiology. 2010 Apr;17(2): 101-108. (A)

RI10002: Kosugi T, Nakamura M, Sunagawa M. Transition of pathophysiological significance of plasminogen activator inhibitor-From a chief player in antiinflammation, antifibrinolysis to that in the development of insulin resistance. Pathophysiology 2010 Apr; 17(2): 109-118. (A)

システム生理学講座

A. 研究課題の概要

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

膜電位感受性色素を用いた膜電位の光学的多部位同時測定法(multiple-site optical recording / optical imaging method)を心臓標本に適用することにより，標本の多数の領域から電気的活動を同時記録することが可能となり，これをもとに興奮伝播パターンのマッピング／イメージングをおこなうことができる。われわれはこの測定法をラット摘出心房標本に適用し，標本内の興奮波伝播パターンのマッピングをおこない，その解析を進めている。この研究のなかで，摘出心房標本における頻拍性不整脈の発現には細胞内 Ca dynamics の擾乱が関係していることが示唆されてきた。本年度はこの標本を細胞外液の Ca イオン濃度を 10 倍にした高 Ca Ringer 液中で高頻度刺激(3Hz 程度)を約 10 分間与え，細胞内液の Ca イオン濃度を上昇させた条件における不整脈発現の実験をおこなった。Ca 過負荷条件下の摘出心房標本に tetanus 刺激を加えると，頻拍性不整脈が発現した。このときの興奮伝播パターンを optical imaging によりマッピングをおこなった結果，興奮波は解剖学的障害部位のない「特異領域」を中心として旋回していることが明らかとなった。このような旋回パターンは正常 Ringer 液中ではほとんど見られない現象であり，その成因を解析する実験を進めている。

2. モルモット左右聴覚皮質における複合音情報処理のイメージング(細川 浩，窪田道典，堀川順生)

ヒトの左聴覚領は時間的処理に，右聴覚領は周波数分析に優れていることが fMRI を用いた実験により明らかされた。このような左右聴覚領の機能的差異は，ヒトに限られた性質なのだろうか？その疑問に答えるために，齧歯類の一種であるモルモットを用いて左右聴覚領の機能的差異を光学定期計測法により研究した。モルモットは，音によるコミュニケーションも盛んに行い，その鳴き声は，約 70 種に分類されている。その泣き声のいくつかは，倍音構造を持った複数の周波数成分から構成されている。倍音成分の組み合わせは，モルモットの聴覚コミュニケーションにとって重要と考えられる。我々は，モルモットの左右の機能差異を調べるため，電位感受性色素を用いた光学的計測法により各動物の中心領域を同定し，その左右周波数バンドの大きさと，倍音構造の音に対する周波数バンド応答特性との関係を調べた。左聴覚領が広い動物と右聴覚領が広い動物で，周波数バンドの応答特性が倍音の組み合わせにより異なることを観察した。

3. 複合有用微生物抽出物(EM-X)に関する基礎医学研究(梁 運飛)

光合成菌，乳酸菌，酵母及び真菌等の複合有用微生物群(EM)からの抽出物(EM-X)は，強い抗酸化作用を持ち，人と動物の T 細胞，B 細胞及び NK 細胞の数と活性を増強し，動物モデルに於いて高血糖症を抑え，骨代謝を調節したり，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

国際学会発表

PI10001: Ke Bin, Liang Y-F, Higa T. Effective microorganisms and natural medicine. 4th Word Academic Conference on Natural Medicine, Nanjing; Proceedings 2010; 44-47.

国内学会発表

PD10001: Sakai T, Kanlop N. Optical mapping study of blebbistatin -induced chaotic electrical activities in isolated rat atrium preparation. J Physiol Sci2010; 60 Suppl1: S168.

PD10002: Hosokawa Y, Kubota M, Horikawa J. Optical imaging of neural activities of the right and left guinea pig auditory cortices evoked by the hermonic sound. J Physiol Sci 2010; 60 Suppl1: S139.

その他の刊行物

MD10001: 細川 浩，杉本俊二，堀川順生: モルモット聴覚皮質の周波数バンドに沿った神経活動のイメージング. 日本音響学会聴覚研究会資料，Vol.40, No.2, H-2010-26.

生化学講座

A. 研究課題の概要

1. 視床下部神経細胞での EGF 受容体の活性化反応と分解反応の調節機構

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。FSH と LH が主に，女性の性周期を形成しますので，GnRH ニューロンからの GnRH の放出パターンの変化が女性の性周期の決定には重要です。そのために，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)活性を持つ因子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 受容体刺激による EGF 様因子の遊離に，CaM キナーゼ II が関与している可能性を見いだしました。さらに，GnRH ニューロンには，EGF 受容体に加えて，ErbB4 も存在し，ErbB4 も EGF 様因子により刺激されることを見いだしました。最近，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と考えられ，現在，その分子機構を siRNA を用いたノックダウン法や複数の酵素の過剰発現系を用いて詳細に検討しています。また，*ErbB4* の遺伝子異常は，統合失調症のリスクファクターであることが知られています。すなわち，何らかの神経伝達物質による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，大脳皮質の神経細胞の培養系を用いた研究も計画しています。

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，RP の直接のリン酸化によるリボソーム機能の調節機構を検討してきました。その中で，RPS19 が，CaM キナーゼ 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に加えて，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が考えられます。そこで，赤芽球系の培養細胞を用いて，RPS19 のリン酸化の細胞分化に対する影響を検討しています。また，RPS19 のリン酸化の細胞増殖への影響について，様々な培養細胞を用いて，細胞周期に応じた RPS19 のリン酸化の変化と，CaM キナーゼ Ⅰα 以外のタンパク質リン酸化酵素によるリン酸化について検討しています。

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形態変化する現象です。EMT は，発生において重要ですが，肺や肝臓の線維化や，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-κB 系の新しい阻害薬を見いだし，この阻害薬を用いて NF-κB 系の関与について検討しました。現在，本細胞での EGF 受容体の脱感作現象を見いだし，MAP キナーゼ系の関与について検討しています。また，EMT の評価である上皮細胞マーカータンパク質の遺伝子発現抑制と間葉系細胞マーカータンパク質の遺伝子発現増加の分子機構についても検討しています。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Mizutani A, Maeda N, Toku S, Isohama Y, Sugahara K, Yamamoto H. Inhibition by ethyl pyruvate of the nuclear translocation of nuclear factor-κB in cultured lung epithelial cells. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23: 308-315. (A)

総　　説

RD10001: 徳 誠吉: 高等動物におけるリボソーム生合成とその調節. 琉球医学会誌, 29: 1-10, 2010. (C)

国際学会発表

PI10001: Mizutani A, Maeda N, Toku S, Isohama Y, Sugahara K, Yamamoto H. Inhibition by ethyl pyruvate of the nuclear translocation and DNA binding activity of nuclear factor-κB in cultured lung epithelial cells. The 11th Asian and Oceanian Conference on Transcription, Nakijin, Okinawa, Jul 1st-Jul 5th, 2010.

国内学会発表

PD10001: 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳 誠吉, 山本秀幸: GnRH ニューロンでの GnRH 受容体刺激による ErbB-4 の切断. BMB2010(第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会)プログラム, 212, 2010.

PD10002: 前田紀子, 水谷文子, 徳 誠吉, 礒濱洋一郎, 須加原一博, 山本秀幸: ヒト肺胞上皮細胞 A549 における Ethyl Pyruvate による NF-κB 経路の抑制機構. BMB2010(第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会)プログラム, 246, 2010.

PD10003: 徳 誠吉, 前田紀子, 仲嶺三代美, 山本秀幸: RPS19 の M 期におけるリン酸化反応. BMB2010(第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会)プログラム, 336, 2010.

PD10004: 水谷文子, 前田紀子, 徳 誠吉, 礒濱洋一郎, 須加原一博, 山本秀幸: A549 細胞における Ethyl Pyruvate による NF-κB 経路の抑制. 日本生化学会九州支部例会プログラム講演要旨集, 58, 2010.

PD10005: 山本秀幸, 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 山本智子, 徳 誠吉, 川原正博: 視床下部神経細胞での GnRH による ErbB 受容体の CaM キナーゼⅡを介する活性化反応. Neuro 2010 抄録号, 526, 2010.

PD10006: 仲嶺(比嘉)三代美, 剣持直哉: ゼブラフィッシュを用いた RNA 修飾の機能解析. 新しい RNA/RNP を見つける会 2010, 弘前市, 2010.

寄生虫学・国際保健学講座

A. 研究課題の概要

1. マラリア制圧と住民の栄養状態に関わる HSS 研究

ラオス国は，早期診断・治療や蚊帳の配布によるマラリア制圧が功を奏した地域の一つとして知られている。しかし，蚊媒介性の疾病としてのマラリアの脅威は減少傾向にあるが，デング熱の蔓延が公衆衛生上の問題となっている。特に僻地・貧困地域ではマラリアだけではなくデング熱の脅威にも曝されており，従来の保健システムでは対策が難しい局面も予想される。そこで，タイ・ラオス・ベトナムをつなぐ東西回廊が通過し，経済的な変化にも曝されているサバナケット県をフィールドとし，マラリア制圧と保健システム強化について住民の栄養状態改善の観点から取り組み，より効果的なマラリア対策のアプローチ開発を目指すこととした。

ラオス国中部域に位置するサバナケット県を横断する国道 9 号線（東西回廊）のベトナム国境のセポン郡とタイ国境のソンコン郡で調査を行った。セポン郡は焼畑と陸稲栽培を中心とした地域であり，少数民族の山村が点在している。一方，ソンコン郡ラハナム地区は水稲栽培を生業とする農村地域である。両地域とも学童を調査対象者としたが，セポン郡では山村住民も対象とした。調査方法はマススクリーニング方式により，マラリア原虫陽性者及びデング熱抗体陽性者を見出した。検査方法は，マラリア及びデング熱迅速診断キットとギムザ染色標本を用いると共に，貧血の指標である Hb 量の測定，濾紙塗抹標本の作成及び血液の血漿成分を採取した。住民の栄養状態の評価は身体計測並びに血漿画分を用いて行った。栄養状態の指標としては血清蛋白質（アルブミン等）や微量元素である亜鉛，鉄，マグネシウム含量を市販の測定キットを用いて解析，住民の免疫状態（感染抵抗性）についてはマラリア原虫特異抗体価，複合感染としてのデング熱ウイルス抗体価，さらに栄養状態にも左右される免疫調整因子である Th1/Th2 サイトカインレベルを ELISA 法にて調べることとした。

本年度の調査・研究から以下の点を明らかに出来た。①ベトナム国境のセポン郡での調査では，国道沿い市街地の学童のマラリア陽性率は 2.1-5.1%と低いものの，国道から数キロの地点にある少数民族の村落では 11.5%と高く，しかも 5 歳以下の幼児の陽性率が 23.1%を示す村落もあり，国境周辺でのマラリアの流行の実態が明らかに出来た。ラオス国保健省の統計からも，2009 年のセポン郡のマラリア罹患率は 40</1000 と高いことから，国道 9 号線のラオス・ベトナム国境域は名だたるマラリア流行地として位置づけられる。また，学童のデング熱ウイルス IgG 抗体陽性率は 10.5%と，確実にデング熱ウイルスの侵入が確認されている。②サバナケット県のタイ国境に位置するソンコン郡ラハナム地区では，デング熱ウイルス IgG 抗体陽性率が 18.3%であり，デング熱の蔓延が確認されている。③身体計測による学童の栄養評価では，セポン郡学童の年齢に対する身長と体重が WHO の標準値より明らかに低値を示し，対照地域としたラハナム地区より栄養状態は悪いものと考えられた。④WHO の貧血指標を基にした Hb 量の測定結果からは，セポン郡の学童の貧血率は約 39%であり，対照のラハナム地区では約 19%と，マラリア流行地のセポン郡の学童の貧血率が有意に高いことが明らかとなった。なお，男女児での差異は認められなかった。⑤血液塗抹標本の観察から両地域とも好酸球増多が認められることから，マラリアやデング熱だけでなく他の寄生虫疾患が合併している可能性も示唆されている。

これらの結果から，インドシナの経済発展を目指した東西回廊が通過するラオス国中部域においては，マラリア流行地においてもデング熱の侵淫が確認され，貧困・栄養格差がこれらの疾病リスクと関連を持つ可能性が明らかになりつつある。現在，栄養状態評価のための血液の生化学的・免疫学的検査を鋭利進めている。

2. イソギンチャク類の刺胞毒に関する研究

フサウンバチイソギンチャクは非常に強い致死活性を持つタンパク性の毒を持ち，粗精製毒素(toxin)のマウスに対する LD50 値は 100ng/匹である。我々はこの毒素溶液から特に強い致死活性を示す新たな毒素 Avt120 を精製した。Avt120 は分子量 120Kda，等電点 6.5 のタンパクで精製 Avt120 のマウスに対する LD50 は 85.17ng/匹であった。培養細胞に対しては Colo205 が最も高い感受性を示し，38.4 ng/ml の濃度で 50%の細胞を傷害した。Avt120 は ATPase 活性を有しその活性は 10 μmol ATP/h/mg であった。Avt120 の ATPase 活性はガングリオシド GM1 によって強く阻害され，Avt120 は致死活性，細胞傷害毒性が減少することがわかった。遺伝子配列は 3453 bp，995 個のアミノ酸からなる毒素である。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Uechi G, Toma H, Arakawa T, Sato Y. Molecular characterization on the genome structure of hemolysin toxin isoforms isolated from sea anemone *Actineria villosa* and *Phyllodiscus semoni*. Toxicon 2010; 56: 1470-1476. (A)

国内学会発表

PD10001: 田里大輔，健山正男，仲村 究，日比谷健司，古堅 誠，玉城祐一郎，原永修作，屋良さとみ，比嘉太，當眞 弘，春木宏介，木村幹男，藤田次郎: Malaria Ag キットにて治療経過を確認し得た三日熱マラリアの一例. 第 80 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・プログラム抄録集，139，2010.

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(ﾄﾞﾐﾆｶ共和国)，及び東ｱﾌﾘｶ(ﾀﾝｻﾞﾆｱ)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ﾌﾟ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，ﾀﾝｻﾞﾆｱ連合共和国，及びﾄﾞﾐﾆｶ共和国の 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ﾄﾞﾐﾆｶ共和国(ﾄﾞ国)及びﾀﾝｻﾞﾆｱの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，ﾄﾞﾐﾆｶ共和国，及びﾀﾝｻﾞ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*感染率はﾀﾝｻﾞﾆｱにおいて有意に高かった。同様に，慢性萎縮性胃炎も，ﾄﾞﾐﾆｶ共和国とﾀﾝｻﾞﾆｱ間で，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%とﾀﾝｻﾞﾆｱでの慢性萎縮性胃炎の有病率が高い傾向を示していました。

(2) 成人(高齢者を含む)調査

ド国での追加調査における*H. pylori*感染率は，男性(40歳未満，40歳以上)及び女性(40歳未満，40歳以上)において，それぞれ(47.0%，68.8%)，及び(42.3%，43.8%)であり，男性においてのみ年齢階級間で有意な差が見られた。一方，同調査における慢性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，*H. pylori*感染率は，長楽市では，33.0%であり，廈門市同安区では，23.9%($p<0.05$)でありました。また，CAG有病率は，長楽市では，7.1%，廈門市同安区では，4.9%(N.S.)でありました。本研究の*H. pylori*感染率は，著者らが1996～1997年に中国河北省で実施した調査(*H. pylori*感染率；～70%)と大きく異なっており，これらの成因を食生活，食習慣を含めた生活習慣及び生活環境より精査しましたが，差異の成因は明らかにすることができませんでした。

1-2 CagA抗体陽性率

*H. pylori*菌の病原性の指標になるCagA抗体の測定を保存血清(ﾀﾝｻﾞﾆｱ(2001年)，中国(1996年)，日本(1993年))を用いて実施しました。その結果，CagA抗体陽性率は，ﾀﾝｻﾞﾆｱ(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，血清ｶﾞｽﾄﾘﾝ値，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，及び血清ｶﾞｽﾄﾘﾝ値の 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(O 健診センター)	検査時間	検査精度
X 線(胃透視)	適している	比較的安い (直接:10000 円, 間接:4000 円)	5～10 分	一次検査として優れている
内視鏡(胃ｶﾒﾗ)	適さない	高い(13400 円)	10～30 分	精密検査として優れている
血清ペプシノゲン測定	適している	安い(2500 円)	採血のみ	単独でも有効であるが, X 線検査や内視鏡検査と組み合わせ実施や検診間隔の工夫でさらによい

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)は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。悲しいことに，昨年(2010 年) 1 年間の自殺者数は 31,690 人に達し，1998 年にはじめて年間の自殺者数が 3 万人を超えて以来，13 年連続で毎年 3 万人以上の人が自ら命を絶っています。これらの自殺の原因は様々ですが，リストラ，抑うつ状態，過労なども原因としてあげられ，これらの要因は仕事と密接に関係しています。したがって，種々のメンタルヘルス対策を講じることにより，これらの自殺を未然に防止し，労働者を守るとともに，事業場の労働衛生の向上に寄与することは非常に重要なことであると思われます。大企業と比較し，労働衛生活動，とりわけメンタルヘルス対策が進んでいないと思われ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. 地域住民の行動変容を目指した沖縄野菜を主体とした沖縄型食事による介入研究：チャンプルースタディ 5

すでに，伝統的沖縄型食事における食事パターンおよび沖縄型野菜に焦点をあて，尿中ナトリウムの減少，血清中抗酸化栄養素の増加および血圧などに与える影響を，沖縄在住米国人および本土在住日本人において検証してきました。日本人においても米国人と同様に，伝統的沖縄食事パターンによる介入で血圧の減少が見出されました。欧米型食事を基礎にして作られた DASH 食とは異なる伝統的沖縄型食事が，高血圧を含めた生活習慣病の予防や治療において，食事パターンへの介入が有効な方略となりうると考えられました。現在は，チャンプルースタディ 4 までの研究成果を基に，循環器リスクの低減を目的とした伝統的沖縄型食事による地域住民の行動変容を目指した介入法の開発を行うこと。その有効性を地域住民を対象に 2 年間にわたる無作為割付比較試験により検討しています。

本研究は，循環器系総合内科学分野，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す。
※DASH(Dietary Approaches to Stop Hypertension)
食：食事ベースで高血圧の改善に成功した食事ですが，米国人向けに作成した食事のために，必ずしも日本人向けではありません。高血圧者または健常者のために作られ，野菜・果物が豊富で，低脂質乳製品の組み合せを特徴としています。

7. 沖縄の保健医療における政策決定への評価 －米国統治下における栄養転換－

戦後，沖縄において米軍が行った公衆衛生政策は非常に広範囲にわたっており，戦災復興援助における政策決定のプロセスを検討するために興味深い内容を持っています。沖縄は日本本土と比較して戦後の社会経済的変化が短期間に起こり，戦前世代と戦後世代の食環境の質的変化が大きく，栄養的転換が明瞭に観察されています。これと関連して，平均余命の伸びの急激な低下も，戦前世代と戦後世代の生活環境の質的な差に原因がある可能性が指摘されています。体重の変動要因は，身長の変化と比較してマクロ的にみれば社会経済的要因が影響していると考えられ，沖縄の肥満度の高水準の状況はわが国の健康状況を先取りしている可能性があります。以上の観点から，沖縄と各地方別における学童の体重増加の時系列的変動について，マクロ的解析を試みたところ，沖縄の学童において米国統治期において特徴的な変動が見出されました。沖縄の場合，全国と比較して，戦前世代と戦後世代の生活環境の質的変化が大きく，食料摂取の影響が栄養転換を明瞭に引き起こし，これと関連して体重増加と平均余命の伸びの抑制は，戦前世代と戦後世代の生活環境の質的な差に依存した可能性があります。

8. 沖縄の高齢者介護予防と健康の社会的決定要因の研究

健康の社会的決定要因を含む介護予防関連因子の解明と介護保険の総合的な政策評価に関わるベンチマークシステムの開発を目指しています。高齢者の健康づくりのために，社会関係，生活習慣を考慮にいれた，実際の生活に根ざした社会疫学的エビデンスに基づく取り組みが求められていることは周知であり，今後生活習慣病の更なる増加が懸念される沖縄県においては，科学的評価に基づく健康づくりを進めることが急務と考えられています。現在，今帰仁村および南城市において，調査票と各種データに基づき介護予防のための知見を得るための分析を実施しており，これによりエビデンスに基づく効果的な介護予防ならびに，健康づくりのための基礎資料の構築を行っています。

B. 研究業績

著　　書

BI10001: Todoriki H. Nutrition transition and nourishment policy in postwar Okinawa - Influence of US administration -. In: Laurinkari J., editor. Health, Wellness and Social Policy. Bremen: Europäischer Hochschulverlag, 2010: 195-203. (A)

原　　著

OI10001: Dodge HH, Katsumata Y, Todoriki H, Yasura S, Willcox DC, Bowman GL, Willcox B, Leonard S, Clemons A, Oken BS, Kaye JA, Traber MG. Comparisons of plasma/serum micronutrients between Okinawan and Oregonian elders: a pilot study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010; 65: 1060-1067. (A)

OI10002: Yamada M, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, Miura A, Fukui M, Date C. Estimation of caffeine intake in Japanese adults using 16 d weighed diet records based on a food composition database newly developed for Japanese populations. Public Health Nutr. 2010; 13: 663-72. (A)

OI10003: Yamada M, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, Miura A, Fukui M, Date C. Estimation of trans fatty acid intake in Japanese adults using 16-day diet records based on a food composition database developed for the Japanese population. J Epidemiol. 2010; 20: 119-27. (A)

OD10001: 青木一雄: 農村医学への提言「南部スーダン戦略的保健医療人材育成プロ ジェクトを開始して」. 九州農村医学会雑誌, 19&20: 19-20, 2010. (B)

OD10002: 等々力英美: 沖縄の長寿はなぜ失われつつあるのか?. 生存科学, 21A: 5-14, 2010. (B)

国内学会発表

PD10001: Ishida A, Ohya Y, Mano R, Higashiuesato Y, Todoriki H. Dietary intervention with traditional vegetable-rich Okinawa diet increased circulating endothelial progenitor cells in women. Circulation Journal, 2010;74: 693.

PD10002: 等々力英美: 沖縄野菜の豊富な伝統的沖縄型食事パターン介入による行動変容の可能性 ーチャンプルースタディの結果からー. メディカル・コメディカル合同シンポジウム 第 33 回日本高血圧学会総会(福岡) 2010.

PD10003: 等々力英美, 大屋祐輔, 東上里康司, 仲本みのり, 佐々木 敏: 強い短期介入に引き続く弱い継続的介入は, 食事による降圧効果を 1 年間維持させた：無作為割付による食事介入研究(チャンプルースタディ 4)の結果より. 第 33 回日本高血圧学会総会(福岡) 2010.

PD10004: 等々力英美, 高倉 実: 戦後沖縄における学童体重の特徴的変動 ーわが国の各地方別比較からー. 第 75 回日本民族衛生学会総会(札幌) 2010.

PD10005: 大野尚子, 由田克士, 荒井裕介, 野末みほ, 猿倉薫子, 等々力英美, 西 信雄, 丸山千寿子: 沖縄県における水分摂取状況に関する報告. 第 57 回日本栄養改善学会学術総会(坂戸市) 2010.

PD10006: 等々力英美: 伝統的沖縄食の高血圧予防への可能性 -チャンプルースタディの結果から-. 第 17 回日本未病システム学会学術総会 市民公開講座 2010.

その他の刊行物

MD10001: 等々力英美: 伝統的沖縄食と沖縄野菜の組み合わせによる介入研究 チャンプルースタディとはなにか. 臨床栄養, 117:732-733, 2010.

MD10002: 等々力英美: チャンプルースタディとは?. 肥満と糖尿病. 9:878-880, 2010.

MD10003: 等々力英美: 日本の DASH 食, 伝統的沖縄食の高血圧予防への有効性 チャンプルースタディの結果から. 食生活, 1004:34-41, 2010.

法医学講座

A. 研究課題の概要

1. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究(井濱容子)

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

2. 薬毒物の定量分析法の開発とその応用(福家千昭)

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

3. 海洋法医学的研究(井濱容子，宮崎哲次)

沖縄県は熱帯・亜熱帯の海に囲まれていることから多くのマリンスポーツやマリ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。

4. 法医病理学的研究(井濱容子，宮崎哲次)

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

B. 研究業績

原　　著

OD10001: 堀 寧，伊関 憲，鈴木幸一郎，奈女良昭，福本真理子，福家千昭，森 博美，相馬一亥: 1998 年度に厚生省(現厚生労働省)から薬毒物分析機器が配備された救急医療施設における分析業務の実態調査. 中毒研究. 23: 224-231, 2010. (B)

症 例 報 告

CD10001: 高里広文，井濱容子，二宮賢司，野口正道，深沢真希，福家千昭，宮崎哲次: 沖縄本島東海岸におけるリーフカレントによる水難事故の状況. 法医学の実際と研究, 53: 189-193, 2010. (B)

CD10002: Yoko Ihama, Kenji Ninomiya, Masamichi Noguchi, Chiaki Fuke, Haruo Niki, Tahahiro Maehira, Tetsuji Miyazaki. An autopsy case of suction injury. Legal Med 2010; 12: 188-191. (A)

国内学会発表

PD10001: 二宮賢司，井濱容子，野口正道，永井 匠，福家千昭，宮崎哲次: 局所陰圧損傷における病態生理の実験的研究. 第 94 次日本法医学会総会，東京，日法医, 64: 56, 2010.

PD10002: 野口正道，福家千昭，二宮賢司，永井 匠，井濱容子，宮崎哲次: 有機リン系農薬中毒例における

O,S-ジメチルチオフォスフェートの定量分析. 第 94 次日本法医学会総会, 東京, 日法医, 64: 75, 2010.

PD10003: 井濱容子, 二宮賢司, 深沢真希, 永井 匠, 福家千昭, 宮崎哲次: 経皮経肝胆嚢ドレナージ(PTGBD)による腹腔内出血によって死亡した一剖検例. 第 60 回日本法医学会学術九州地方集会, 福岡, 要旨集, p24, 2010.

PD10004: 吾郷美保子, 福家千昭, 林 敬人, 吾郷一利, 中島弘志, 宮崎哲次, 小片 守: トリクロルホン(ディプテレックス®乳剤)服毒による有機リン剤中毒死事例. 第 60 回日本法医学会学術九州地方集会, 福岡, 要旨集, p24, 2010.

PD10005: 林 敬人, 井濱容子, 久保秀通, 吾郷一利, 吾郷美保子, 宮崎哲次, 池松和哉, 安部優樹, 中園一郎, 小片 守: 小児虐待死例における副腎糖質コルチコイド系の変化. 第 60 回日本法医学会学術九州地方集会, 福岡, 要旨集, p26, 2010.

PD10006: 福家千昭, 野口正道, 二宮賢司, 井濱容子, 宮崎哲次: イミダクロプリド中毒死の一例. 第 32 回日本中毒学会総会･学術集会, 岡山, 中毒研究, 23: 367, 2010.

PD10007: 三瀬雅史, 波多野弥生, 遠藤容子, 今田優子, 黒木由美子, 福家千昭, 白川洋一, 吉岡敏治: グリホサート製剤による急性中毒症例の疫学的解析. 第 32 回日本中毒学会総会･学術集会, 岡山, 中毒研究, 23: 367-368, 2010.

PD10008: 奈女良昭, 福家千昭, 堀 寧, 森 博美, 福本真理子, 伊関 憲, 鈴木幸一郎, 相馬一亥: 分析依頼の現状と問題点. 第 32 回日本中毒学会総会･学術集会, 岡山, 中毒研究, 23: 375-376, 2010.

その他の刊行物

MD10001: 伊関 憲, 鈴木幸一郎, 相馬一亥, 奈女良昭, 福本真理子, 福家千昭, 堀 寧, 森 博美, 下村慶子, 林田昌子: ラマン光分析を用いた薬毒物定性検査法－First Defender™ を用いた分光分析法－. 中毒研究, 23: 59-63, 2010.

MD10002: 福家千昭, 堀 寧, 森 博美, 伊関 憲, 鈴木幸一郎, 相馬一亥, 奈女良昭, 福本真理子: 15 品目の中毒の発生の推移とジフェンヒドラミンと SSRI の分析法の紹介. 中毒研究, 23: 124-128, 2010.

MD10003: 福本真理子, 福家千昭, 堀 寧, 森 博美, 伊関 憲, 鈴木幸一郎, 相馬一亥, 奈女良昭: 臨床中毒分析におけるパラダイムシフト. 中毒研究, 23: 256-259, 2010.

免疫学講座

A. 研究課題の概要

1. ヒト化マウスの感染免疫学への応用(田中勇悦，齊藤峰輝)

免疫不全マウスは，後天性免疫機能の欠如によりヒトや異種動物細胞の移植を許容する。このマウスにヒト免疫細胞を移植することによってヒト細胞がマウス体内で生存し機能するキメラマウス（ヒト化マウス）を作製できる。本実験系は，in vivo における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と期待されている。当研究室では，このヒト化マウスにおいて，ヒトの機能的樹状細胞免疫を施すことによりヒト型免疫応答を惹起させるシステムをすでに樹立した。この方法によりワクチン開発など新しい高度な免疫学研究への発展が期待される。このヒト化マウスに樹状細胞を用いて HIV-1 を免疫すると HIV-1 抗原に対するヒト感染防御応答が誘導できる。その主な防御メカニズムは，ヘルパー T 細胞免疫応答に起因する。この免疫応答に関与する因子の解明や応用方法について研究を進めている。また，ヒト化マウスを用いた HTLV-I 感染モデルも作製が可能であり，感染実験を進めている。

2. 新たなヒト樹状細胞の分化誘導に関する研究(田中勇悦，齊藤峰輝)

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

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

TNF スーパーファミリー分子の一つである OX40L は，主に抗原提示細胞である樹状細胞，血管内皮細胞，Ｂ細胞に発現され，活性化 T 細胞に発現する副刺激分子である OX40 と特異的に結合することによって種々の免疫調節を行うことが明らかになってきた。本研究室では，ヒトの OX40L に対する特異的抗体を世界で初めて作製し，OX40L の T 細胞における発現調節や免疫学的な役割について明らかにした。最近，OX40 と OX40L の高感度定量 ELISA を開発した。HIV-1 感染において，OX40L の刺激は活性化 T 細胞集団にβケモカインを誘導し，その結果 CCR5 指向性 HIV-1 の感染増殖を効率的に阻止することを見いだしている。OX40L をどのように調製するか，その誘導法についても検討を重ねている。

4. 成人 T 細胞白血病ウイルス(HTLV-I)の感染免疫と発がんや HAM/TSP 発症の分子機構の解明(齊藤峰輝，田中勇悦)

HTLV-I の各ウイルス抗原に対する単クロ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-1 プロウイルスマイナス鎖によってコードされる HTLV-1 bZIP factor（HBZ）が HTLV-1 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. 抗体医薬開発に関する試み(田中勇悦，齊藤峰輝)

HIV や HTLV-I 感染症に対応するための治療抗体開発を進めている。HIV 感染に対しては，CXCR4 分子を認識する抗体が CXCR4 親和性 HIV のみならず CCR5 親和性 HIV 感染をも阻止することを発見し，特許を申請している。また，OX40 抗体が HTLV-I 感染細胞の制御を目的として有用であることをつかんでいる。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Tanaka R, Takahashi Y, Kodama A, Saito M, Ansari AA, Tanaka Y. Suppression of CCR5-tropic HIV type 1 infection by OX40 stimulation via enhanced production of β-chemokines. AIDS Research and Human Retroviruses 2010; 26(10): 11471154. (A)

OI10002: Toulza F, Nosaka K, Tanaka Y, Schioppa T, Balkwill F, Taylor GP, Bangham CR. Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Induced CC Chemokine Ligand 22 Maintains a High Frequency of Functional FoxP3＋ Regulatory T Cells. J Immunol 2010; 185(1): 183-189. (A)

OI10003: Sato K, Nie C, Misawa N, Tanaka Y, Ito M, Koyanagi Y. Dynamics of memory and naïve CD8+ T lymphocytes in humanized NOD/SCID/IL-2Rγnull mice infected with CCR5-tropic HIV-1. (A)

Vaccine 2010; 28S: B32-B37.

OI10004: Kodama A, Tanaka R, Zhang LF, Adachi T, Saito M, Ansari AA, Tanaka Y. Impairment of in vitro generation of monocyte-derived human dendritic cells by inactivated human immunodeficiency virus-1:Involvement of type I interferon produced from plasmacytoid dendritc cells. Human Immunology 2010; 71(6): 541-550. (A)

OI10005: Aoyagi T, Takahashi M, Higuchi M, Oie M, Tanaka Y, Kiyono T, Aoyagi Y, Fujii M. The PDZ domain binding motif (PBM) of human T-cell leukemia virus type 1 Tax can be substituted by heterologous PBMs from viral oncoproteins during T-cell transformation. Virus Genes 2010; 40: 193-199. (A)

OI10006: Tanaka M, Sun B, Tezuka K, Fujisawa Jl, Tanaka Y, Hoshino H, Miwa M. Neuraminidase enhances the initial steps of human T-cell leukemia virus type 1 replication. Microbes Infect 2010; 12: 119-125. (A)

OI10007: Saito M. Immunogenetics and the pathological mechanisms of human T-cell leukemia virus type 1-(HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases 2010; 478461. (A)

OI10008: Saito K, Saito M, Taniura N, Okuwa T, Ohara Y. Activation of the PI3K-Akt pathway by human T cell leukemia virus type 1(HTLV-1) oncoprotein Tax increases Bcl3 expression, which is associated with enhanced growth of HTLV-1-infected T cells. Virology 2010; 403: 173-180. (A)

OI10009: Okuwa T, Taniura N, Saito M, Himeda T, Ohara Y. The opposite effects of two nonstructural proteins of Theiler's murine encephalomyelitis virus(TMEV) regulates apoptotic cell death in BHK-21 cells. Microbiol Immunol 2010; 54: 639-643. (A)

総　　説

BD10001: 齊藤峰輝: HAM/TSP 病態研究の最近の進歩. 血液・腫瘍科, 60: 642-650, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Tanaka Y, Tanaka R, Takahashi Y, Ansari AA. Suppression of CCR5-tropic HIV-1 infection by OX40stimulation via enhanced production of beta-chemokines. International Immunology. The 14th International Congress of Immunology Kobe, Japan. August 26, 2010: 63. (PP-074-13)

PI10002: Saito M, Tanaka R, Matsuzaki T, Umehara F, Tanaka Y. Enhanced expression of OX40 by HTLV-1 Tax and its roles in the pathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). The 10th International Symposium on Neuro Virology. Milan, Italy, 2010.10.12-16. Journal of Neurovirology 2010;16(S1): 75.

PI10003: Tanaka Y, Imamura S, Tanaka R, Yamamoto N. Development of a quantitative ELISA and a rapid and easy semi-quantitative IC kits for detection of HIV-1 p24 and HIV-2 p26 antigens. The Third China-Japan Science Forum Diseases Prevention and Control. Wuhan, China. March 14-16, 2010: 87.

国内学会発表

PD10001: 齊藤峰輝, 田中礼子, 松崎敏男, 梅原藤雄, 田中勇悦: HTLV-1 関連脊髄症における OX40 陽性 T 細胞の強発現とその制御. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会ワークショップ, 2010.3.17-19: 東京都. 25.

PD10002: 齊藤峰輝，田中礼子，松崎敏男，梅原藤雄，田中勇悦：HTLV-1 関連脊髄症における OX40 陽性 T 細胞の意義．第 51 回日本神経学会総会プログラム・抄録集，2010.5.20-22：東京都．108.

PD10003: 齊藤峰輝，田中礼子，樋口雄二郎，末原雅人，田中勇悦：HTLV-1 bZIP Factor (HBZ) に対する抗体作製と HAM 臨床検体を用いた解析．第 3 回 HTLV-1 研究会，2010.8.27-29：東京都．33.

PD10004: 田中勇悦，高良あずさ，田中礼子，神奈木真理，齊藤峰輝：TAX 誘導性 OX40 及び OX40 リガンドの HTLV-1 感染細胞株における発現性と機能．第 3 回 HTLV-1 研究会，2010.8.27-29：東京都．35.

PD10005: 田中礼子，田中勇悦：TNF 受容体スーパーファミリー分子 OX40 共刺激による CCR5 HIV の感染抑制．第 63 回日本細菌学会九州支部総会・第 47 回日本ウイルス学会九州支部総会・プログラム及び抄録，2010.9.3-4：宮崎県．39.

PD10006: 高良あずさ，田中礼子，齊藤峰輝，神奈木真理，田中勇悦：OX40 リガンドを介する感染性 HTLV-1 の産生促進．第 58 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集，2010.11.7-9：徳島県．282.

PD10007: 久保嘉直，吉居廣朗，神山陽香，田中勇悦，佐藤裕徳，山本直樹：カテプシン B は CD4 非依存性 HIV 感染感受性の重要な決定因子の一つである．第 58 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集，2010.11.7-9：徳島県．449.

PD10008: 大隈 和，深川耕次，高馬卓也，田中礼子，田中勇悦，浜口 功：R5 HIV-1 感染を制御する組換え VSV の開発と OX40L 発現による効果増強．第 58 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集，2010.11.7-9：徳島県．461.

PD10009: 深川耕次，高馬卓也，田中勇悦，岸 浩司，高浜洋一，浜口 功，大隈 和：活性化 T 細胞免疫刺激分子 OX40 を介した HIV-1 感染抑制効果の検討．第 58 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集，2010.11.7-9：徳島県．462.

PD10010: 齊藤峰輝，田中礼子，田中勇悦：HTLV-1 関連脊髄症における OX40 陽性細胞の病因的意義とその抑制．第 58 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集，2010.11.7-9：徳島県．466.

PD10011: 池辺詠美，川口 晶，田口慎也，川嶋太郎，田中勇悦，堀 光雄，澤 洋文，西園 晃，長谷川秀樹，伊波英克：分子シャペロン阻害剤による Tax と Tax 結合蛋白質の機能相関性に対する抑制的影響．第 58 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集，2010.11.7-9：徳島県．468.

PD10012: 田中勇悦：HIV 感染増殖を抑制する二つの方法：樹状細胞ワクチンと OX40 刺激．第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集，2010.11.24-26：東京都．305(97).

PD10013: 大隈 和，深川耕次，渡辺 哲，高馬卓也，田中勇悦，山本直樹，浜口 功：ヒト化 NOG マウスを用いた X4 HIV-1 標的組換え VSV の治療効果の検討．第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集，2010.11.24-26：東京都．371(163).

PD10014: 児玉 晃，田中礼子，田中勇悦：エイズ免疫療法開発に向けた新規簡便樹状細胞分化養法の開発．第 24 回エイズ学会学術集会・総会抄録集，2010.11.24-26：東京都．375(167).

その他の刊行物

MD10001: 田中勇悦：OX40L/OX40 を介する HIV 感染増殖抑制の研究．HIV 感染病態に関わる宿主因子および免疫応答の解明．厚労科研費補助金エイズ対策研究事業，平成 21 年度統括・分担研究報告書，2010.3.

MD10002: 田中勇悦(研究代表者)：ヒト免疫機構を構築した新規「ヒト化マウス」を用いたエイズワクチン・治療薬評価系の開発．厚労科研費補助金創薬基盤推進研究事業，平成 21 年度総括・分担研究報告書，2010.3.

MD10003: 田中勇悦(研究代表者): ヒト免疫機構を構築した新規「ヒト化マウス」を用いたエイズワクチン・治療薬評価系の開発. 厚労科研費補助金創薬基盤推進研究事業, 平成 19-21 年度総合研究報告書, 2010.3.

遺伝医学講座

A. 研究課題の概要

1. Opitz三角頭蓋症候群の原因解析

Opitz trigonocephaly C症候群(OTCS)の原因において，遺伝子*CD96(TACTILE)*を特定し，解析を行っている。遺伝子機能解析により，この産物は，細胞接着，細胞増殖に関わっていることが判明し，また，ラミニンなどの細胞外基質タンパクと反応することが判明した。日本人OTCS患児2人にCD96発現低下を，患児１人にミスセンス変異を確認しており，ミスセンス変異により生じる変異タンパクは，*in vitro*で活性(細胞接着，細胞増殖)を消失していることを確認している。また，日本人OTCS患児，海外OTCS患児についてダイレクトシーケンス法に夜CD96遺伝子解析を継続して行っている。OTCSの他の原因として，三角頭蓋の原因候補領域領域の一つである９番染色体短腕の遺伝子探索よりCD96と反応する遺伝子を見出し，遺伝子変異解析を行っている(1人にミスセンス変異を確認)。加えて，次世代シーケンサ(SOLiD4，GAIIx)を使用したエクソーム解析を行っている。

2. 裂手裂足(SHFM1)の責任遺伝子同定と解析

裂手裂足の原因解明のため，核型46，XY，der(3)der(7)，invins(3;7)(q21;q32 q21.1)をもつ裂手裂足患者から7q21.1側の切断点同定，構造解析及び遺伝子単離を行っている。切断点をカバーするBAC contigより，FISH解析，cosmid/plasmidサブクローンの構造・FISH解析，Southern blot解析，inverse PCR解析，シーケンシング解析により切断点を決定し，切断点近傍にマップされる新規遺伝子を発見した。

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

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

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

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

Aarskog症候群(AAS)では散発例を含む患児16人を解析し，8種類の新規変異を*FGD1*遺伝子に確認した。一部のAAS患児では行動異常が認められることが以前より指摘されているが，注意欠陥多動性障害(ADHD)(多動性-衝動性優勢型；DSM-IVの診断基準による)，Asperger症候群(DSM-IVの診断基準による)を伴うAarskog症候群患児にも*FGD1*の変異を確認している。現在，*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，エクソン内多型を認めている。エクソン内多型には患児にしか検出されない新規の多型が複数含まれている。現在，多型と遺伝子発現との関係，自閉様行動との関連について解析中である。(信州大学医学部社会予防医学講座遺伝医学分野 福嶋義光教授との共同研究)。

4. 効率の良い遺伝子変異スクリーニング法の開発

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

5. 次世代シーケンサーを用いた疾患原因・病態解析

次世代シーケンサー(SOLiD4，LifeTechnologies等)を用い，原因不明の遺伝性疾患(遺伝性運動感覚ニューロパチー，脊髄小脳変性症，Kabuki症候群など)の原因特定を行っている。Long-PCRによる候補領域濃縮後のpaired-end解析によるSNP，indel，構造異常検出に加え，エクソーム解析も開始した。また，次世代シーケンサーを効率よく使用するための新しい方法の開発や次世代データの３次解析プログラムの作成も行っている。

6. 細胞増殖因子Midkine発現と骨・軟部腫瘍増殖との関係解析

ヘパリン結合性増殖因子であるMidkine(MDK)は，広く腫瘍細胞の増殖に関わることが知られている。骨・軟部腫瘍においてMDKの役割を解明し，腫瘍マーカーとしての診断的価値，治療のための標的分子としての有用性について検討を行っている。

本研究は，整形外科学分野との共同研究である。

7. 水銀濃縮機序解析に不可欠なマングース由来細胞の安定供給

奄美・沖縄に生息するジャワマングース(Herpestes javanicus)の肝には高濃度の水銀蓄積が確認されている。ジャワマングースでの水銀代謝機構を解明するためには*in vitro*での解析が必須だが，細胞株は樹立されていない。そこで，マングース由来細胞を安定して供給するシステムを構築している。マングース耳皮膚から回収した初代培養線維芽細胞は凍結保存可能であり，細胞形態や

増殖速度を変化させること無く，約2ヶ月の培養が可能であることが確認された。線維芽細胞は他研究機関への供給を開始している。一方で不死化細胞の樹立をめざして，マングーステロメアーゼ遺伝子のクローニングを行った。マングーステロメアーゼ遺伝子の塩基配列は不明のため，近縁種のネコの遺伝子配列を参考にプライマーを設定し遺伝子断片を得た。これまでに遺伝子構造解析によりテロメア活性を有すると推定された2種類の遺伝子断片を，マングース線維芽細胞に再発現させることに成功している。

8. 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「Sydnrome Finder 」の改定と一般公開

1992年から公開を開始したUR-DBMSと2003年から公開を開始した「Syndrome Finder」の日本語版を，2010年4月から附属図書館のサーバーから公開を開始した。データ内容は，主にOMIMの最新情報をもとに改訂し，ほぼ毎日アップデートした(2011年6月現在 Syndrome Finder利用申請は全国の医師1200名が登録すみである)。平均アクセス数は3,800/月である。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Xu S, Kangwanpong D, Seielstad M, Srikummool M, Kampuansai J, Jin L. HUGO Pan-Asian SNP Consortium (Naritomi K, et al): Genetic evidence supports linguistic affinity of Mlabri-a hunter-gatherer group in Thailand. BMC Genet 2010; 11: 18. (A)

OD10001: 當山真弓，當山 潤，遠藤尚宏，竹谷徳雄，高良幸伸，要 匡，成富研二: NSD1 欠失の認められた Sotos 症候群 16 例の臨床的検討. 日本小児科学会雑誌，114(1): 48-52, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 要 匡: 臨床遺伝学の基礎　DNA・遺伝子・染色体. 日本医師会雑誌，139(3):558-559, 2010 (C)

RD10002: 成富研二: 1q44 欠失症候群. 小児科診療，72(suppl): 3, 2009. (前年未収載分) (C)

RD10003: 成富研二: 6p24 欠失症候群. 小児科診療，72(suppl): 7, 2009. (C)

RD10004: 成富研二: Goltz 症候群. 小児科診療，72(suppl): 465, 2009. (C)

国際学会発表

PI10001: Kaname T, Tsukahara M, Yanagi K, Fujimori K, Kikuzato I, Teruya M, Imada Y, Nezuo M, Yano S, Sato Y, Miwa Y, Hirano T, Hirano R, Takashima H, Yoshiura K, Niikawa N, Naritomi K. Resequencing of the candidate region for 16q-ADCA and detection of an insertion polymorphism by fragment assembly data using massively parallel short-read sequencing. EUROPEAN Human Genetics CONFERENCE 2010 Gothenburg, Sweden

PI10002: Kaname T, Tsujino A, Yanagi K, Hayashi K, Tsukahara M, Fujimori K, Kikuzato I, Teruya M, Imada Y, Nezuo M, Yano S, Sato Y, Miwa Y, Hirano T, Yoshiura K, Niikawa N, Naritomi K. Re-sequencing analysis of candidate region for a neurodegenerative disorder by massively parallel sequencing. 60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics 2010 Washington DC, USA.

PI10003: Yanagi K, Kaname T, Morita S, Ikematsu S, Maehara, H, Fukushima Y, Naritomi K. The development of high-throughput gene scanning system for autism spectrum disorders by a PCR coupled high-resolution melting curve analysis.60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics 2010 Washington DC, USA

国内学会発表

PD10001: 要 匡, 知念安紹, 福嶋義光, 城間直秀, 吉浦孝一郎, 成富研二: 自閉症関連遺伝子 NLGN3, NLGN4 の高速多型スキャニングシステムの構築と解析. 第 113 回日本小児科学会学術集会； 2010.4.23-25, 盛岡.

PD10002: 要 匡, 他: これから目線でゲノムを見に行こう -次世代シーケンサーがわれわれにもたらしたもの-. 文部科学省科学研究費特定領域研究「応用ゲノム」主催 市民講座； 2010.2.28, 東京.

PD10003: Kaname T, Tsujino A, Yoshiura K. Exploring the responsible gene for a familial ALS by next-generation sequencer. 第 51 回日本神経学会総会； 2010.5.20-22, 東京.

PD10004: 要 匡, 柳 久美子, 森田この美, 池松真也, 福島義光, 成富研二: PCR-高精度融解曲線分析法による自閉症関連遺伝子群の変異／多型スクリーニングシステムの構築. 第 50 回日本先天異常学会； 2010.7.8-10, 淡路（兵庫）.

PD10005: 要 匡, 柳 久美子, 福嶋義光, 森田この美, 池松真也, 吉浦孝一郎, 成富研二: PCR-高解像度融解曲線分析法による自閉症関連遺伝子多型スキャニングシステムの構築と解析. 第 17 回日本遺伝子診療学会； 2010.8.5-7, 津（三重）.

PD10006: 要 匡, 塚原正俊, 柳 久美子, 成富研二, 他: 歌舞伎メーキャップ症候群のエクソーム解析. 第 55 回日本人類遺伝学会； 2010.10.28-30, 大宮.

PD10007: 柳 久美子, 要 匡, 成富研二, 他: The development of high-throughput gene scanning system for autism spectrum disorders by a PCR coupled high-resolution melting curve analysis. 第 55 回日本人類遺伝学会； 2010.10.28-30, 大宮.

PD10008: 森田この美, 柳 久美子, 池松真也, 福島義光, 要 匡, 成富研二: Opitz 三角頭蓋症候群診断のための CD96 遺伝子スキャニングシステムの構築. 第 55 回日本人類遺伝学会；2010.10.28-30, 大宮.

PD10009: 成富研二: 琉球大学遺伝性疾患データベース（ＵＲ－ＤＢＭＳ／ＳｙｎｄｒｏｍｅＦｉｎｄｅｒ）開発の 25 年(大会長講演). 第 17 回出生前診断研究会；2010.11.20, 那覇.

PD10010: 要 匡, 柳 久美子, 森田この美, 池松真也, 吉浦孝一郎, 成富研二: 微量検体からの迅速・安価な遺伝子変異スキャニングシステムの構築. 第 17 回出生前診断研究会； 2010.11.20, 那覇.

PD10011: 要 匡, 柳 久美子, 成富研二, 他: Exome analysis in a patient with Kabuki make-up syndrome by whole exon capture and re-sequencing. BMB2010(第 33 回日本分子生物学会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会)；2010.12.7-10, 神戸.

PD10012: 森田この美, 柳 久美子, 要 匡, 池松真也, 他: 沖縄の自然界からの乳酸菌の分離および乳酸菌代謝産物の機能性の探索. BMB2010(第 33 回日本分子生物学会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会)；2010.12.7-10, 神戸.

PD10013: 柳 久美子, 花房宏昭, 森田この美, 他: マングース Tert 遺伝子断片を導入したマングース線維芽細胞の細胞生物学的機能解析. BMB2010(第 33 回日本分子生物学会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会)；2010.12.7-10, 神戸.

その他の刊行物

MD10001: 成富研二: WEB 版 UR-DBMS, Syndrome Finder (Software for diagnosis of genetic diseases), 2010.

腫瘍病理学講座

A. 研究課題の概要

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

平成 20 年度に文科省科研費基盤研究 C に採用された研究を主体としている。また，同様に 20 年度から採用されている厚労省がん研究「個体レベルでの発がん予知と予防に関する基盤的研究」(名市大白井智之教授班長)とも連携した研究である。

薄切標本から直接 DNA, RNA を抽出できるマイクロダ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癌病変に関する分子病理学的解析を継続研究していた。すなわち，b-catenin は細胞質内で癌抑制遺伝子 APC と結合し転写因子 TCF/LEF を介して細胞増殖に関連する分子 CyclinD1 や MYC などにシグナルを伝え，初期発癌過程のみならず，細胞増殖機構に重要な遺伝子の一つである。私達の研究グループは大腸化学発癌モデルにおいてもヒトと同様に b-catenin 遺伝子の変異が認められることを発見し，この変異がラットにおける大腸発癌メカニズムとして重要であることを明らかにした(Mol Carcinogen 24: 232-237, 1999, Cancer Res 58: 1127-1129, 1998)。さらに私達は b-catenin 遺伝子変異が発癌の早期に起きる新規病変を発見し b-catenin accumulated crypts(BCAC)と命名した(Cancer Res 60: 3323-3327, 2000)。私達はこれらの病変が Bird により提唱された conventional な aberrant crypt foci (ACF)とは異なった細胞集団であることを明らかにし，BCAC が大腸前癌病変の biomarker として極めて有用であることを提唱した(Cancer Res 61: 1874-1878, 2001)。現在，alcian blue(AB)染色陰性病変と BCAC との関連を解析中であり，この病変はより簡便で信頼性の高い biomarker として期待される(Cancer Sci 95: 792-797, 2004)。さらに，私達は発癌と遺伝子変化との関連(J Exp Clin Cancer Res 25, 207-213, 2006)や，HPP1 遺伝子発現や promoter 領域のメチル化との関連を解析中であり，特に後者に関わる 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(Anticancer 26: 2829-2832, 2006)，こうした遺伝子変異や変動を上記の最新の解析装置を用いて，引き続いて研究中であり，特にヒト大腸癌におけるこうした前癌病変は今まで ACF は同定されているものの，MDF はいまだ報告はなく，病態消化器外科学分野との共同研究として手術材料で得られ，病理診断された残存の大腸組織からの同定を施行しだしている(本学倫理委員会にて申請許可済み)。

現在，横浜市立大学医学部の中島淳教授との共同研究を開始しており，現在，論文投稿中です。

2. 天然由来のがん化学予防物質の検出と発癌過程での分子病理学的作用メカニズムの解析(吉見直己・齊尾征直・富田真理子)

私達は沖縄県とその周辺に自生する植物抽出物の癌抑制効果を検討している。現在までに私達は Terminalia catappa(モモタマナ)と Peucedanum japonicum (ボタンボウフウ) がラット大腸発癌を有意に抑制することを明らかにした(Cancer Lett 205: 133-141, 2004, Eur J Camcer Prev 14: 101-106, 2005)。これらの植物にはラット大腸前癌病変の発生を抑制する component が含まれており抑制効果の生物学的メカニズムとして細胞増殖の抑制と b-catenin 蓄積の抑制が考えられた。さらに Chenopodium var. centrorubrum(アキノワスレ草)や Ipomoea batatas(ベニイモ)などもヒト大腸癌細胞株の増殖を抑制し apoptosis を誘導する作用を持つことを明らかにした(Asian Pac J Cancer Prev. 6, 353-358, 2005)。現在，私達は米ぬか由来の ceramide・ganglioside(Cancer Sci 96: 876-881, 2005)と緑色野菜に含まれる indole-3-carbinol(Int J Oncol 27: 1391-1399, 2005)などによる発癌抑制効果と作用機序の解析を行っている。昨年度はインド等で利用されているニーム葉(Azadirachta indica (Neem))による抑制効果に関して報告した(Asian Pac J Cancer Prev 7: 467-471, 2006)。さらに，琉大の中期計画実現経費の一環である「亜熱帯生物資源を活かした健康長寿と持続可能な健康バイオ資源開発に関する研究」(代表者 安仁屋洋子保健学科教授)のなかで，ベニバナボロギクによる大腸発癌抑制に関わる研究として特許申請を行い(出願番号特願 2006-287692)，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 b-グルクロニダーゼ阻害剤での大腸発癌抑制実験の報告を行っている(Mol. Med. Reports 1: 741-746, 2008)。

加えて，現在，当大学と友好大学である中国・延邊大学から大学院留学生が来ていることから，その延邊大学医学部との共同研究をスタートするべく，張学武副教授とともに，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，日本毒性病理学会に発表予定である(但し学会は 2011 年 1 月)。

加えて，発癌過程の研究の中で，遺伝子改変ラットを用いた研究を遂行していたが，論文化している(Oncol Rep 23: 337-44, 2010)。

3. 病理組織診断の先端医学への応用(吉見直己・齊尾征直)

多くの病理診断標本を病理部において，診断しているが，特に手術標本における様々な浸潤様式を報告している。そうした浸潤の状況は個々の患者において予後因子として重要な因子として認識されている。こうした背景の中で，より，予後因子の同定していくことは，極めて臨床的に重要であり，分子病理学的指標を模索していく研究を予定している。現在，臨床研究として倫理委員

会への申請を視野に計画している段階である。

4. IT 技術の病理診断システムへの応用とその実施(吉見直己・松崎晶子(病理部助教))

迅速病理診断は手術の適応範囲を決定する上で非常に重要な役割を果たしている。沖縄県は本島周囲に多くの離島地域を含むため病理医師の派遣は容易ではない。現在，NTT データとの共同研究で，セキュアな通信環境(virtual private network, VPN)での遠隔病理診断システムの開発と実施を行っている。また，バーチャルスライドへの利用を模索している。

加えて，IT 技術に関わり，昨今ではバーチャルスライド装置の開発がなされ，多くの施設で応用され始めた。特に教育面ではその価値は期待されており，既に多くの地域がん拠点病院に配備された。不幸にも当大学病院ではその配備がなされていないが，連携する北部医師会病院には配備されているため，その設備を利用して配備されているため，その設備を利用して，21 年度の学部学生(M3)での病理学講義内の病理組織実習に応用した。従来の顕微鏡実習とともに施行して，自宅学習ができる環境を設定した。多くの学生が評価しており，このアンケート結果は本年４月の日本病理学会総会で発表した。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: Naoi K, Sunagawa N, Yoshida I, Morioka T, Nakashima M, Ishihara M, Fukamachi K, Itoh Y, Tsuda H, Yoshimi N, Suzui M. Enhancement of tongue carcinogenesis in Hras128 transgenic rats treated with 4-nitroquinoline 1-oxide. Oncol Rep. 2010 Feb; 23(2): 337-344. (B)

症 例 報 告

CD10001: 辻 雅子，﨑山三千代，知名吉江，玻名城真由美，安里良子，上原道子，吉見直己，松﨑晶子，山城竹信. 乳腺原発扁平上皮癌の１例. 日臨細胞九州会誌, 41: 35-39, 2010. (C)

CD10002: 瑞慶覧陽子，宮城恵巳，知念 広，上地英明，石川和夫，永山聖光，斉藤 学，松﨑晶子，吉見直己: 吸引痰の細胞診で発見に至った糞線虫症の一例. 日臨細胞九州会誌, 41: 67-71, 2010. (C)

CD10003: 川畑圭子，原 明，吉見直己: 嚢胞を伴った胸腺乳頭状腺癌の１例. 日本臨床細胞学会誌, 49: 30-35, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 澤井高志，長村義之，吉見直己，中尾正博，小川恵美子，松尾 聡，熊谷一広，笠井啓之: 超高速インターネット衛星"きずな"(WINDS)を用いた遠隔病理診断(テレパソロジー)の実証実験(第２報). 医学のあゆみ, 253: 204, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Kuroshima Y, Matsuzaki A, Tomita M, Saio M, Yoshimi N. A Case of Strongyloidiasis Detected by the Sputum in Mass Medical Health Examination. The 17th Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytopathology, 2010, 1 Thailand.

PI10002: Tomita M, Kaemoto S, Nakano M, Matsui Y, Morioka T, Cui CX, Yoshimi N. Caloric restriction inhibits 1,2-dimethylhydrazine-induced aberrant crypt foci formation and induceds differential expression of sirtuins in colonic mucosa of F344 rats. 2010, 4 Washington DC, USA.

PI10003: Yoshida I, Nakashima M, Ishihara M, Morioka T, Itoh Y, Yoshimi N, Suzui M. Graowth inhibitory activity of ethanol extracts of Chinese and Brazilian propolis in human colon carcinoma cell lines. 2010, 4 Washington DC, USA.

国内学会発表

PD10001: 吉見直己: e-leaning ソフト WebClass を利用したバーチャルスライド実習. 第 99 回日本病理学会総会, 2010.4, 東京.

PD10002: 富田真理子, 森岡孝満, 松崎晶子, 齊尾征直, 富田秀司, 吉見直己: カロリー制限による DMH 誘発ラット大腸前癌病変抑制効果. 第 99 回日本病理学会総会, 2010.4, 東京.

PD10003: 黒瀬 顕, 三浦康宏, 吉見直己, 猪山賢一, 森谷卓也, 白石泰三, 渡辺みか, 松野吉宏, 澤井高志: バーチャルスライドを利用したコンサルテーションシステムの確立.
第 99 回日本病理学会総会, 2010.4, 東京.

PD10004: 富田真理子, 高松玲佳, 崔長 旭, 吉見直己: カロリー制限による DMH 誘発ラット大腸前癌病変抑制効果における SIRT 遺伝子群発現変化の意義. 第 25 回発癌病理研究会, 2010.8, 松島.

PD10005: 崔長 旭, 富田真理子, 森岡孝満, 高松玲佳, 富田秀司, 齊尾征直, 吉見直己: ラット大腸発癌前癌マーカーとしての粘液枯渇巣病変の解析. 第 69 回日本癌学会学術総会, がん制圧へ向けての知の統合, 2010.9, 大阪.

PD10006: 林 昭伸, 齊尾征直, 熱海恵理子, 松本裕文, 小菅則豪, 松崎晶子, 仲宗根 克, 豊田善成, 加藤誠也, 吉見直己: Paraganglioma の術中迅速診断において, 捺印細胞診が有用であった一例. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会, 2010.11, 神戸.

PD10007: 黒島義克, 大竹賢太郎, 又吉理子, 齊尾征直, 吉見直己: 子宮頸部細胞診における TACAS 法と SurePath 法の比較検討. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会, 2010.11, 神戸.

PD10008: 富田真理子: がんの予防は可能か？～元気で長生きするために. 第 145 回琉球医学会例会, 2010.1, 西原.

PD10009: 川崎美香, 仲宗根 克, 松崎晶子, 宮国孝男, 西平育子, 豊田善成, 松本裕文, 加藤誠也, 吉見直己, 齊尾征直: 甲状腺好酸性細胞腺腫の一例. 第 47 回沖縄県臨床検査技師会, 沖縄県臨床検査技師会誌, 48(1): 55, 2010.6, 那覇市.

細胞病理学講座

A. 研究課題の概要

1. 生活習慣病リスクと心血管病態の形成を結ぶ細胞生物学的機序の解明

我が国では年間約 30 万人が悪性腫瘍で死亡するが，ほぼ同数が心血管病，脳血管障害や糖尿病，腎疾患といった動脈硬化と関連の深い病態で亡くなっている。多くの臨床疫学的研究の成果により，動脈硬化の進展と合併症の背景には生活習慣に関連した種々の危険因子の集積があることが明らかとなり，それらは生活習慣病として一般にもよく知られている。たとえばメタボリック症候群では，腹囲の増大に象徴される内臓脂肪の蓄積によるインスリン抵抗性の獲得や脂肪細胞のサイトカイン発現様式の変化が血管壁に軽微な炎症 micro-inflammation の持続をもたらす。糖尿病状態で血中に増加する AGE や高血圧，喫煙は，動脈硬化の最も早期の変化とされる内皮障害の元凶となるが，内皮性 NO 産生の低下やバリア機能の喪失は更に酸化ストレスの亢進や血管壁での炎症の契機となる。高コレステロール血症は，血管壁への酸化 LDL 蓄積に直接的に作用し，構造的に粥腫の主成分を形成するだけではなく，内因性の炎症反応を惹起する。腎機能低下を背景とする病態も近年，慢性腎臓病 CKD として啓蒙されており，やはり血管壁の micro-inflammation に関与する。このように，今日では動脈硬化性の危険因子の作用機序の多くは，血管壁局所での炎症と理解されており，スタチンや ACEI，ARB も抗炎症性を含めた多様な作用を有することから好んで処方されている。現代の動脈硬化学では，臨床のニーズと説得力の強い疫学的データを背景に，脂質代謝異常症と炎症論が大勢となっているが，それでも個々のリスク因子がどのようなメカニズムで血管壁細胞の形質を修飾し，あるいは骨髄由来等の外来細胞との相互作用を経て病変組織の構築を来すかについては十分に説明出来ていない。当講座では，生活習慣病リスクと心血管病態の形成を結ぶ細胞生物学的機序の解明をめざして下記のようなテーマでの研究活動を推進している。

1)血管平滑筋細胞の多彩な形質転換を制御する因子の解明

平滑筋細胞は，血管壁で最大量の構成成分であり筋細胞としてのトーヌス調整，膠原線維，弾性線維，基底膜物質等の産生による血管壁構造の構築，そして炎症性刺激に対しては筋線維芽細胞的な応答を示す。平滑筋細胞の老化や石灰化機転もまた血管病変の形成に重要な役割を果たす。全身性の代謝，特に脂質代謝の異常は血管壁細胞の内外での脂質の沈着を促進するが，この際，平滑筋は泡沫化し，あるいは細胞内外の有害な脂質にも暴露される。更に平滑筋自身も代謝する事によって生存しており，代謝と細胞形質にも密接な関係が予感される。動脈硬化性の平滑筋の形質転換は，古典的には収縮(静止)型から増殖(合成)型の両極で説明されてきたが，実際に表現される平滑筋の細胞形質はさらに多彩であり，もはや古典的な概念には収まらない(加藤ほか. 血管平滑筋細胞の古典的形質転換と炎症性形質転換. 第 100 回日本病理学会総会ワークショップ，2011 年 4 月，横浜市)。このような多彩な形質転換を理解するためには，たとえば PDGF や bFGF のような明確な脱分化誘導性を示すシグナリングの探索も有用ではあるが，普遍的に生体内に存在し，かつ各種の細胞に多彩な細胞応答を誘導しうる物質が，細胞がある時点で示す形質に対してどのように影響するかを逐一明らかにしていく必要もある。現在，我々が着目しているリゾフォスファチジン酸(LPA)は，酸化 LDL の成分としても含まれ，通常の血清中に 10-100nM 程度の order で含まれているだけではなく，脂質代謝異常症では増加し，動脈硬化の病変部では一層，高濃度に蓄積し細胞応答を導いている。平滑筋細胞に対する LPA の作用は増殖促進，脱分化，遊走能の亢進が既に知られ，我々も以前，炎症型形質の一つであるケモカイン MCP-1 や酸化ストレス発生について報告した(Vasc Pharmacol, 2007)。しかしながら，平滑筋細胞に対する LPA の作用は必ずしも脱分化，炎症型形質発現という動脈硬化性への一方向性を有するものではなく，その多様性は G 蛋白と共役した LPA1-3 のレセプターと更に最近見出された非 EDG 型レセプターLPA4-6 の下流でのシグナリングのクロストークによって規定されている事が予想されている。現在，我々は従来からの研究の延長として，LPA 下流での更なる炎症性シグナリングの探索を行っているが，特にこのような仮説を検証するために LPA4 の過剰発現系を企画しており，脱分化形質を導く主因とされている LPA1 の下流のシグナリングに対する治療的介入をめざした実験系の構築を目指している。

2)動脈硬化モデルマウスにおけるうつ状態の影響

生活習慣性の様々なリスクと動脈硬化性疾患との因果関係が明らかになってきているが，社会心理学的なストレスが動脈硬化の進展や合併症の発生に関与している事についても疫学的な研究結果が示されるようになってきた。ところが，この領域の基礎医学的な検証は遅れている。本年度はこの課題に関する文科省科学研究費補助金(基盤研究 C，研究代表者加藤)の最終年度でもあり，動物実験に関する総括を行った。動脈硬化モデル動物である ApoEKO mouse を用いて，強制水泳試験を応用したストレス負荷を行い，同時にメタボリック症候群としての形質発現を期待して HFD32 食(通常，動脈硬化誘発に用いる高コレステロール食とは異なり，肥満やインスリン抵抗性のモデルとなる)を投与した。動物のストレス試験については昨年度同様に共同研究者である明石市行医研の土江氏に協力頂いている。マウスの体重は HFD32 食のみならず，ストレス誘導群で増加する傾向にあり，ストレスとメタボリック症候群との関連が予感される。

血中コルチゾール値の増加は普通食のストレス誘導群で非ストレス誘導群よりも高値を示し，代表的なストレスホルモンであると認識されている点に合致する所見であった(但し，予備実験では，ストレス負荷状態でむしろコルチゾールの低値を示す個体も散見され，日内変動の失調や継続したストレスによるコルチゾール産生系の消耗の可能性も否定出来ない)。一方，HFD32 食群ではストレスの有無によるコルチゾール値の差異は認めず，元来，脂質代謝異常性の強い ApoEKO mouse における脂質負荷が，ストレスによる影響をマスクした可能性もあろう。これらの脾細胞を回収し flowcytometry で解析，ストレスの有無での CD4/CD8 比の変化は明らかではない事を確認した。ConA 刺激後のサイトカインを ELISA 法で検討したところ高脂肪食投与の有無にかかわらずストレス負荷群では Th1 サイトカインの INF-gamma の増加を認め，一方，Th2 サイトカイン IL-13 値には変化を認めず，結果としてリンパ球の反応性が Th1 側にシフトしている可能性が示唆された。現時点までの研究では，各群間の組織学的な動脈硬化度の変化を確証するには至らなかったが，ストレスに起因するサイトカイン応答性の変化が，血管壁の慢性炎症として理解されようとしている動脈硬化や血液凝固能，血栓塞栓症に関係している可能性について，さらに追加実験を予定している。

3)IL-4 の動脈硬化性変化への影響と変異型 IL-4 による細胞形質変化への介入

IL-4 は代表的な Th2 サイトカインであり抗炎症性サイトカインとも言われるが，血管壁細胞においては type II receptor を介して炎症性の細胞形質の誘導を示す２面性も指摘されている。本研究課題は，血管壁細胞における IL-4 の作用機序を明らかにすること，そしてレセプター特異的に作用しうる IL-4 変異体を用いた細胞形質や動脈硬化性変化の制御法を開発することを目的としている。IL-4 は血清刺激下の平滑筋細胞の増殖を抑制するが，通常の静止化刺激と異なり，間質分解酵素 MMP-1 の発現を亢進する。マクロファージの培養上清も強く MMP-1 発現を刺激するが，この作用は IL-4 によって増強した。一方，平滑筋の示す炎症型形質マーカーである VCAM-1 発現は，マクロファージの培養上清によって強く誘導されるが，IL-4 によって抑制される。このように平滑筋細胞の示す多彩な形質変化に対して IL-4 はそれぞれに独立した効果を有している(Lin ほか．第 12 回沖縄血管病態研究会，2010 年 11 月，浦添市)。IL-4 遺伝子の野生型，Q116E 変異体，Dominant negative 変異体をそれぞれ CMV プロモーターを有する発現ベクターに組込み IL-4 レセプター下流に共通するシグナル伝達物質である STAT6 のリン酸化を検討したところ，リンパ球系細胞では野生型，Q116E 変異体で STAT6 リン酸化を認めたが，平滑筋やマクロファージでは野生型のみ STAT6 のリン酸化を認め，特に Q116E 変異体が細胞指向性 IL-4 として作用しうる事が確認された(Lin ほか．第 56 回日本病理学会秋期特別総会，2010 年 11 月，北九州市)。IL-4 は JAK/STAT 系以外に一般的な増殖因子の下流で作用する MAPK，PI3K/Akt 等の種々のシグナリングを直接的に関与する可能性も指摘されており，上記のような細胞増殖，MMP-1，VCAM-1 発現の制御がどのような機序で成立しているのかが今後の課題である。また IL-4 変異体については，培養細胞での検証の上，動脈硬化モデルマウス等での in vivo の作用を検討したい。

4)中性脂肪の心臓血管病態への影響に関する研究

昨年に引き続き，厚労科研 TGCV 研究班(研究代表者，阪大 平野助教)および基礎研究面では文科省科学研究費(基盤研究 C，研究代表者，松本)のサポートを受け，中性脂肪の心血管病態での意義，特にその細胞内代謝の律速酵素である ATGL の機能の解明を目指した研究を継続している。原発性の中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)は，細胞内のトリグリセリド分解の律速酵素である ATGL の遺伝的な欠損によることが判明しているが，ATGL の機能異常が関連する病態の全容は明らかではない。臨床病理学的な研究では剖検心 54 症例を用いて，心筋における ATGL 機能低下の表現型である脂質沈着について凍結切片の脂肪染色によるスクリーニングを行い３例(5.6%)に過剰な脂質沈着を見いだした。更にこれらの症例では免疫組織染色において，他の症例で観察される ATGL の細胞質内でのびまん性の発現が低下していた。これら３症例はいずれも II 型糖尿病と重症感染症を呈しており，TGCV に類似した ATGL 機能異常が関連した病態が存在する可能性が示唆された(加藤．TGCV 研究班 H22 年度年次報告書，仲西ほか．心筋生検研究会，2010 年 11 月，東京都および第 100 回日本病理学会総会，2011 年 4 月，横浜市)。基礎的な研究は，主として培養細胞(心筋 HL-1 細胞，平滑筋細胞)を用いて行い，HL-1 細胞については，上記のような臨床病理学的な知見を参考に，脂肪酸を負荷した環境での ATGL やその正の調整因子である CGI-58 の発現様式を蛍光免疫染色で検討中である。培養平滑筋細胞についても，脂肪酸蓄積状態の形質転換を観察する系を樹立した。平滑筋細胞にオレイン酸 100-1000μM を前処置し泡沫化形質とし，脂質(トリグリセリド)沈着状態を Oil-red O または LipidTox 法で確認した。平滑筋細胞でもオレイン酸の容量依存性に脂質沈着の増加が観察され，ATGL および CGI-58 の発現を蛍光免疫染色で認め，飢餓刺激により ATGL と CGI-58 の共存が誘導された。ウェスタンブロットで定常状態の平滑筋細胞の ATGL 発現は比較的低いながら，β酸化に関わる CPT1B，PDK4 等の遺伝子の発現を real-time RT-PCR で観察したところオレイン酸添加により発現量が増大，飢餓刺激やβ酸化刺激剤(GW501516)でも発現促進された。平滑筋細胞においても中性脂質をエネルギーとして利用する経路が存在し，ATGL や CGI-58 の機能が関与しているものと推定された。引き続き ATGL 遺伝子の発現レベルの変化に対応した種々の細胞形質変化について検討する予定である(松本，文部科研基盤研究 C，H22 年度年次報告書)。

2. 再生医学領域の研究

本年度は 4 月より再生医学，脳神経病学を専門とする千葉准教授が着任し，再生医学における新しい分野の開始・立ち上げを行なった。前任地と同様に神経再生を中心として胚性幹細胞(ES)や人工多能性幹細胞(iPS)の研究を引き続き継続しており，その成果を第 29 回分子病理研究会(2010 年 7-8 月，つくば市)で報告し奨励賞も頂いている。また，新たに心・血管系の再生研究を開始した。ES 細胞から拍動する心筋細胞の作製および血管平滑筋への分化誘導法の確立を行い，その成果として，次年度の厚生労働省難治性疾患克服研究事業「原発性中性脂肪蓄積心筋血管症に対する医師主導型治験へのアプローチ」に主任研究者(阪大 平野助教)より分担研究者として参画する事となった。本研究では原発性中性脂肪蓄積心筋血管症患者由来の iPS 細胞から，血管平滑筋への分化誘導法を用いて血管平滑筋細胞を作製し，その病態の解明や診断への新しいアプローチ開発に寄与したいと考えている。また，当大学，若手研究支援の援助により，当教室で以前より注目している脂質代謝メディエーターLPA の high affinity receptor，LPA1 が幹細胞の未分化維持および増殖機構に寄与している事，卵巣などの発生・生殖に関係する臓器・細胞などに特異的に発現する LPA4 が胚性幹細胞にも発現しており，LPA4 同様に未分化維持(分化方向に働くと考えられる)に関与している事，そして，この LPA4 が LPA1 の作用に拮抗する可能性が高い事などが分かってきた。次年度はこれまでの成果を元に幹細胞，特に iPS 細胞における LPAR の役割解析や，LPA シグナリングを用いた iPS 化効率の向上を目指す研究を進めたいと考えている。また昨年は，加藤と久留米大学心臓血管内科(今泉勉主任教授)との共同研究の成果として，肺高血圧症モデルラットを用いて，プロスタサイクリンを発現する間葉系幹細胞を用いた細胞治療の有用性を示した論文も公表された(Takemiya 他. Basic Res Cardiol 105:409-17, 2010)。

3. 実験腫瘍学的研究

動脈硬化研究や再生医学領域で着目している脂質メディエーターLPA は腫瘍細胞の機能にも影響している。たとえば，以前よりがん患者の腹水ではオートタキシン ATX と呼ばれる酵素の活性化が知られていたが，細胞外(血中)の LPA 産生の大部分を担う Lysophospholipase 活性が ATX に由来する事も判明している。いくつかのがん細胞株において LPA は増殖，遊走，生存能亢進などの腫瘍性形質の維持に作用し，これらの作用の多くは LPA1-3 のレセプターを介しているとされている。最近，発見された非 EDG 型レセプターである LPA4-6 は，これら LPA1-3 の作用と拮抗し LPA 作用の総和の調整因子である可能性が指摘されているが，がん細胞の形質制御における役割には不明な点が多い。頭頸部領域の扁平上皮癌細胞株，Hep2 や Detroit562 細胞株では RT-PCR で LPA1 だけではなく LPA4 の発現が認められ，また LPA1,3 に特異性の高い阻害剤 Ki16425 は wound healing assay 時の遊走を阻害するため，これらの細胞の LPA4 もなんらかの負の調整作用を担っている可能性がある(又吉ほか. 第 100 回日本病理学会総会，2011 年 4 月，横浜市)。現在，in vitro における LPA4 の発現調整系の樹立をおこなっており，LPA シグナリングの解明から腫瘍制御のヒントが得られるかどうか期待している。

4. 慢性肺疾患の病態解明の関する多施設共同研究

COLD をはじめとする慢性呼吸器疾患は，非腫瘍性疾患として我が国の死因の上位を占めるとともに，患者の QOL の低下も著しく大きな健康問題と言える。間質性肺疾患も特発性，感染性はもとより薬剤性や職業性肺疾患としても生じ，社会的にも解決すべき大きな課題であるが，これらの疾患の病理学的な発症メカニズムは十分解明されていない。当教室では血管平滑筋の動脈硬化性形質の発現様式の研究に関連して，同じように持続する炎症や免疫学的な異常を背景とする筋線維芽細胞の増生が，組織リモデリングに関与する種々の疾患についても注目してきた。間質性肺炎や糸球体腎炎がその好例である。間質性肺疾患に関連した研究では，従来より継続して久留米大学呼吸器・神経・膠原病内科の相澤教授，星野准教授との共同研究を行っており，本年度はレドックスに関連する蛋白 TRX の血中濃度や組織での発現を UIP，NSIP や COP 等の症例で比較した臨床病理学的研究の成果を公表した(Iwata Y 他. Intern Med 49:2393-400, 2010)し，現在は Chitinase 関連遺伝子に関する論文を作製中である。また佐賀大学の出原教授との matricellular protein, periostin に関する研究にも参画している。

5. 臨床病理学の実践と教育，若手病理医の育成

当講座は，腫瘍病理学講座と協力して医学部業務としての病理解剖，附属病院病理部における組織診，細胞診，術中迅速検査を柱とする診断病理業務を担当しており，院内診断業務については当講座出身の金城教授の担当する保健学科形態病理学講座にも協力頂いている。卒前教育(講義，実習，ポリクリ等)及び初期研修医への CPC の実施あるいは専門研修医への教育体制やカンファランスの実施状況(呼吸器；熱海，整形外科腫瘍；松本，腎病理；加藤)もほぼ昨年通りの運営状況であるが，2010 年より新たに泌尿器科，腫瘍病理学との共同で県内レベルの泌尿器科病理の講演会(沖縄ウロパソセミナー)も開催されるようになった。その他，病理学会，臨床細胞学会はもとより県内や九州沖縄地区の腎病理研究会や病理学会九州沖縄支部スライドコンファレンス等にも積極的に参画し，それぞれの専門領域の高度化に対応している。院外施設については特に国立沖縄病院，県立南部医療センター，北部病院とは人材の交流を含めて若手病理医の育成や学部学生の教育を含めた連携を深めており，病理学，病理診断学の研鑽のみならず若手へのキャリアプランの提示にも役だっている。病理医の育成は大きな課題であり，例年，腫瘍病理学講座あるいは地域の基幹病院

と合同した県内レベルでの病理科説明会を開催してきたが，次年度からは病理学会九州沖縄地区としての若手への啓蒙を目的とした「病理秋の学校」が開催される予定であり，当講座も準備段階から参画している。徐々に病理を志望する若手も増加してきているが，病理科の医師は病理診断学的な知識，技術をもって医療を実践することはもとより，病理学，ひいては医学全体の発展を導く教育，研究に貢献することが求められており，この事をよく理解し，実践できる人材をどれだけ育成できるかが課題である。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 加藤誠也: 心・血管病の病理　心筋炎・心筋症. 心・血管病の分子イメージング, 今泉 勉, Jagat Narula,田原宣広(編), 57-64, 永井書店, 大阪市, 2010. (C)

原　　著

OI10001: Takemiya K, Kai H, Yasukawa H, Tahara N, Kato S, Imaizumi T. Mesenchymal stem cell-based prostacyclin synthase gene therapy for pulmonary hypertension rats. Basic Res Cardiol 2010; 105: 409-417. (A)

OI10002: Takenokuchi M, Kadoyama K, Chiba S, Sumida M, Matsuyama S, Saigo K, Taniguchi T. SJLB mice develop tauopathy-induced parkinsonism. Neurosci Lett 2010;473: 182-185. (A)

OI10003: Iwata Y, Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Tajiri M, Matsunaga K, Azuma K, Kawayama T, Kinoshita T, Imaoka H, Fujimoto K, Kato S, Yano H, Aizawa H. Elevated levels of thioredoxin 1 in the lungs and sera of idiopathic pulmonary fibrosis, non-specific interstitial pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. Intern Med 2010; 49: 2393-2400. (B)

OI10004: Hazama Y, Kurokawa M.S, Chiba S, Tadokoro M, Imai T, Kondo Y, Nakatsuji N, Suzuki T, Hashimoto T, Suzuki N. SDF1/CXCR4 contributes to neural regeneration in hemiplegic mice with a monkey ES-cell-derived neural graft. Inflammation and Regeneration 2010; 30: 193-205. (B)

症 例 報 告

CI10001: Oda T, Kato S, Tayama E, Fukunaga S, Akashi H, Aoyagi S. Mitral stenosis due to pannus overgrowth after rigid ring annuloplasty. J Heart Valve Dis 2010;19: 257-259. (B)

CI10002: Fukunaga S, Tomoeda H, Ueda T, Mori R, Aoyagi S, Kato S. Recurrent mitral regurgitation due to calcified synthetic chordae Ann Thorac Surg 2010; 89: 955-957. (B)

CI10003: Teruya H, Tateyama M, Hibiya K, Tamaki Y, Haranaga S, Nakamura H, Tasato D, Higa F, Hirayasu T, Furugen T, Kato S, Kazumi Y, Maeda S, Fujita J. Pulmonary Mycobacterium parascrofulaceum infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in an AIDS patient. Intern Med 2010; 49: 1817-1821. (B)

CI10004: Hokama A, Kishimoto K, Azama K, Chinen H, Kinjyo F, Kato S, Fujita J. An unusual cause of haematochezia. Gut 2010; 59: 728-793. (B)

CD10001: 加藤誠也, 松本裕文: 目でみるページ　症例報告　心筋梗塞に合併した心破裂の 2 症例. Cardiac Practice, 21(2): 113-117, 2010. (C)

CD10002: 加藤誠也, 松本裕文: 目でみるページ　症例報告　感染性心内膜炎(infective endocarditis). Cardiac Practice, 21(1): 10-15, 2010. (C)

総　　説

RD10001: 加藤誠也, 福永周司, 新垣和也, 國吉幸男: 目でみるページ　Cardiovascular Pathology　弁組織に顕著な肉芽腫性炎症をみた連合弁膜症の遠隔期手術症例. Cardiac Practice, 21(4): 326-330, 2010. (C)

RD10002: 加藤誠也,松本裕文, 仲西貴也: 目でみるページ　Cardiovascular Pathology　若年者の動脈硬化病変. Cardiac Practice, 21(3): 224-229, 2010. (C)

RD10003: 新垣和也, 仲西貴也 , 金城貴夫: 糖原病Ⅳ型. 肝・胆道系症候群(第 2 版) I 肝臓編(上)-その他の肝・胆道系疾患を含めて-. 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ, 13: 482-485, 2010. (C)

RD10004: 仲西貴也, 新垣和也, 金城貴夫: ガラクトース血症. 肝・胆道系症候群(第 2 版) I 肝臓編(上)-その他の肝・胆道系疾患を含めて-. 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ, 13: 477-481, 2010. (C)

国際学会発表

PI10001: Inagaki-Ohara K, Yoshimura A, Kato S, Minokoshi Y, Matsuzaki G: Requirement of leptin/leptin receptor signaling for the development of gastric cancer induced by SOCS3 loss in mice. The 14th International Congress of Immunology 2010, 2010.8. Kobe,Japan.

国内学会発表

PD10001: 松本裕文: 心筋血管組織における中性脂質の沈着と病態との関連. 第 24 回久留米大学病理研究会, 2010.2 久留米市.

PD10002: 千葉俊明, 谷口泰造, 鈴木 登: 認知症モデルマウスにおける移植治療への検討. 第 9 回日本再生医療学会, 2010.3 広島市.

PD10003: 仲西貴也, 松本裕文, 青山 肇, 新垣和也, 加藤誠也, 手島伸一: 良性ブレンナー腫瘍と明細胞腺癌成分を含む卵巣混合型上皮性腫瘍の一例. 第 99 回日本病理学会総会, 日本病理学会会誌, 99(1): 363, 2010.4 東京都.

PD10004: 照屋孝夫, 古堅智則, 新垣涼子, 前田達也, 中村修子, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 金城 泉, 山城 聡, 饒平名知史, 川畑 勉, 加藤誠也, 國吉幸男: 上行・弓部大動脈置換により完全切除しえた浸潤型胸腺腫の 1 例. 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 日本外科学会雑誌, 111(臨増 2): 271, 2010.4 名古屋市.

PD10005: 川崎美香, 仲宗根 克, 松崎晶子, 宮国孝男, 西平育子, 豊田善成, 松本裕文, 加藤誠也, 吉見直己, 齊尾征直 : 甲状腺好酸性細胞腺腫の一例. 第 47 回沖縄県臨床検査技師会, 沖縄県臨床検査技師会誌, 48(1): 55, 2010.6 那覇市.

PD10006: 加藤誠也: 症例に学ぶ腎臓病理. 沖縄腎フォーラム, 2010.7 南風原町.

PD10007: 千葉俊明: 神経再生を中心とした再生医学・幹細胞研究. 琉球大学医学例会, 2010.7 西原町.

PD10008: 千葉俊明, 谷口泰造, 田所 衛, 鈴木 登, 加藤誠也: Loss of Dopaminoreceptive Neurons causes L-dopa Resistant Parkinsonism in Tauopathy. 第 29 回分子病理研究会, 2010.7 つくば市.

PD10009: 照屋孝夫, 古堅智則, 喜瀬勇也, 山城 聡, 饒平名知史, 加藤誠也, 国吉幸男: 上行・弓部大動脈置換により完全切除しえた浸潤型胸腺腫の 1 例. 第 58 回沖縄県外科会, 日本臨床外科学会雑誌, 71(8): 2198, 2010.9 南風原町.

PD10010: 河崎英範, 加藤誠也: 肺病変. 第 317 回九州・沖縄スライドコンファレンス, 2010.9 福岡市.

PD10011: 野妻智嗣, 遠藤一博, 久志一郎, 諏訪園秀吾, 加藤誠也, 末原雅人: 胆嚢の病理所見が確定診断の契機となったアレルギー性肉芽腫性血管炎の一例. 第 15 回血管病理研究会, 2010.10 東京都.

PD10012: 加藤誠也: 炎症細胞としての血管平滑筋細胞について. 第 17 回福岡会医療セミナー, 2010.10 福岡市.

PD10013: 松村英理, 安次嶺 聡, 宮城亮太, 伊波 恵, 木村太一, 豊里友常, 町田典子, 米納浩幸, 大城吉則, 斎藤誠一, 當山裕一, 加藤誠也: 膀胱尿路上皮癌 micropapillary variant の 1 例. 第 62 回日本泌尿器科学会西日本総会, 西日本泌尿器科, 72(増刊) : 116, 2010.11 鹿児島市.

PD10014: 林 昭伸, 齊尾征直, 熱海恵理子, 松本裕文, 小菅則豪, 松崎晶子, 仲宗根 克, 豊田善成, 加藤誠也, 吉見直己: paraganglioma の術中迅速病理診断において, 捺印細胞診が有用であった一例. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会, 日本臨床細胞学会雑誌, 49(Suppl.2): 659, 2010.11 神戸市.

PD10015: 仲西貴也, 松本裕文, 千葉俊明, 平野賢一, 池田善彦, 植田初江, 加藤誠也: 重症糖尿病を呈し心筋細胞質内に著明な中性脂肪の沈着を認めた高齢女性の一剖検例. 第 32 回心筋生検研究会, 2010.11 東京都.

PD10016: Lin YH, Chiba S, Matayoshi S, Arakaki K, Matsumoto H, Nakanishi T, Arakawa F, Oshima K, Sugama K, Kato S: Altered IL-4 effects by cellular interaction between vascular smooth muscule cells and macrophages: an in vitro syudy. 第 12 回沖縄血管病態研究会, 2010.11 宜野湾市.

PD10017: Lin YH, Chiba S, Matayoshi S, Arakaki K, Matsumoto H, Nakanishi T, Arakawa F, Oshima K, Sugama K, Kato S: Modification of IL-4 mediated vascular cell-cell interaction and phenotypes using cell-selective mouse IL-4 agonist. 第 56 回日本病理学会秋期特別総会, 日本病理学会会誌, 99(2): 50, 2010.11 北九州市.

その他の刊行物

MD10001: 加藤誠也: 病理組織検体を用いた中性脂肪蓄積心筋血管症の検索. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業, 中性脂肪蓄積心筋血管症の発見-その疾患概念の確立,診断法,治療法の開発-. 研究代表者 平野賢一) (課題番号 H21-難治-一般-031) 分担研究報告書, 2010.

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

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

1) 臨床高血圧・腎臓部門

① アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)と利尿薬併用の効果・副作用に関する研究(大屋，崎間，山里，新里，仲本，石田，古波蔵ほか)：とくに降圧や副作用の短期観察結果を，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多きことを明らかにした。

② 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。

③ 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。

④ 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。

⑤ 降圧療法と 24 時間血圧プロフィールに及ぼす影響に関する研究(大屋，崎間，山里，又吉，新里，仲本，古波蔵ほか)：高血圧診療において，24 時間にわたる厳格な血圧コントロールの重要性が示されている。我々は，高血圧患者における慢性腎臓病の進行に夜間血圧のみならず，昼間血圧のコントロール状況も重要であることを，国内外の学会で報告した。また，長時間作用型カルシウム拮抗薬の分割投与は，単回投与に比較して夜間および早朝を含めた午前中の血圧コントロールに優れることも国内外の学会で報告した。さらに，宮崎大学医学部の北村和雄教授との共同研究により，ARB を標準用量から高用量 ARB へ増量したときの 24 時間血圧コントロールに関する前向き研究も行っている。

⑥ 減塩システムの構築(大屋，崎間，古波蔵，新垣，山里，又吉，石田ほか)：高血圧の予防および治療の基本は生活習慣の修正である。そのなかでも減塩は特に重要である。日本人の食塩摂取量はまだ 10g/日を超えており，高血圧治療ガイドライン(JSH2009)の推奨する 6g/日未満の達成には新たな減塩システムの構築が必要である。食塩摂取量の評価のゴール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。

⑦ 治療抵抗性高血圧の実態に関する研究(大屋，崎間，山里，又吉ほか)：本邦における治療抵抗性高血圧の実態は十分に明らかにされていない。現在，当科および関連病院に通院中の高血圧患者約 10,000 人を対象に血圧コントロール状況および治療抵抗性高血圧の頻度を調査中である。

⑧ IgA 腎症に関する臨床研究(古波蔵,宮城,荻堂)：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 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を現在行なっている。

⑨ 尿酸と腎内小細動脈硬化に関する臨床研究(古波蔵, 大屋)：我々は，高尿酸血症と心血管病や腎不全発症との関連について疫学研究を行なってきた。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，特に尿酸との関連やその性差について検討している。
⑩ IgA 腎症における C3 の病態への関与と性差(古波蔵, 幸地):アディポサイトカインである C3 が IgA 腎症患者の代謝異常に関連すること，とくに女性においては尿蛋白や半月体形成に関連することを明らかにした。
⑪ ループス腎炎の病態におけるメタボリック症候群(Mets)の意義(幸地,古波蔵)：自己免疫疾患であるループス腎炎において Mets の合併が多いこと，Mets が尿蛋白や血清学的な活動性指標に関連していることを明らかにした。
⑫ 慢性腎臓病における尿蛋白寛解を指標とした RA 系阻害薬増量の効果(古波蔵, 大屋)：降圧レベルではなく尿蛋白寛解を目標に RA 系阻害薬を増量することにより高い尿蛋白寛解率が達成できることを IgA 腎症患者で明らかにした。
⑬ 入院透析患者における血清 K 値の現状と経管栄養の影響(古波蔵): 透析前血清 K 値が低値例が予後が不良であることを報告してきた。今回，入院透析患者に血清 K 低値例が多いこと，そのような例の多くが経管栄養による医原性の低 K 血症例であることを明らかにした。今後，栄養処方の変更による低 K 血症の是正が予後の改善につながるのかを検討していく予定である。
⑭ 腹部大動脈瘤に対するステント治療と急性腎障害(金城, 古波蔵)：当院にて腹部大動脈瘤に対してステント治療が施行された症例において急性腎障害発症率と危険因子について検討した。
⑮ 腎ドップラーエコーによる腎疾患の病態解析(前原): 腎グループに入院した患者で腎ドップラーによる腎内血流波形の解析を行い各種病態との関連や降圧薬による変化などを検討している。
⑯ 血管内皮機能 (FMD)と腎内小細動脈病変との関連(宮城, 古波蔵): 腎生検例で FMD と腎内小細動脈病変との関連について検討している。
⑰ CKD ビジュアルシンキングを用いた CKD 診療の啓蒙および蛋白尿撲滅キャンペーン(古波蔵, 大屋)：沖縄県の透析患者を減らすために CKD 診療の独自のノウハウをわかりやすい形で整理し，地域の一般内科医，腎臓専門医に対して，講演会などの機会を通じて啓発活動を行っている。

2) 循環器

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：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，病態解明をめざしている(伊敷，池宮城，大城，安)。
③ タコツボ型心筋症，心アミロイドーシス，心サルコイドーシス，心ファブリーのレジストリー型コホート研究：病態解析や臨床診断，治療法の検討。(山里，相澤，池宮城，大城，伊敷，安)
④ 難治性虚血性心血管疾患に対するヘパリン運動による血管新生療法（南部，新里，山里，大城，伊敷，安)：すでに複数症例に施行して，良好な結果が得られている。
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：東京医科大学などとの共同研究である。現在症例登録中である。
(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，大屋)
(エ)血管内皮機能障害における K チャンネルと酸化ストレスの関連(伊敷，大屋)：大屋が，高血圧動物の血管平滑筋や内皮細胞ではカリウムチャネルの発現や活性が変化していることを動物実験で観察している。この内皮細胞カリウムチャネルの変化は，内皮機能低下と関連するが，このことがヒトにおいても生じるかについて，前腕血流測定法を用いて検討中である。臨床薬理学教室と共同で検討中である。
⑥動脈硬化関連の研究；Real CAD 大規模臨床試験(大城，伊敷，安)：全国規模の他施設共同研究に参加している。
⑦心不全に関する研究(新里，山里，相澤，池宮城，大城，伊敷，安):
(ア)心不全を合併する維持透析患者において ASV (automated supportive ventilation)による心循環系への影響および心不全治療への応用を検証。また拡張型心筋症例への長期予後改善効果の検討。(相澤，安)
(イ)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)
(ウ)突然発症型の急性心不全(急性肺水腫)の症例登録と病態解明および治療法の開発。急激な血圧上昇に伴う急性心不全発症例を日本心不全学会で報告した。
(エ)心不全患者におけるアドヒアランスの心機能および予後へ与える影響について検討中。

(オ)心不全のβ遮断薬治療における認容性の臨床背景の違い，β遮断薬導入のおける rapid titration と slow titration の使い分けなどについて，検討中である。
⑧ 末梢動脈疾患患者の運動習慣，食習慣と地域特異性の研究：沖縄と本土(東北，関東，九州)での比較検討を行い，適切な地域ごとの介入ポイントを探る。(南部，安)
⑨ 包括的心血管リハビリテーションにおけるチーム医療(南部，新里，相澤，安)：H23 年度より心血管リハビリチームが琉球大学病院で活動を開始した。

3) 神経
平成 21 年 12 月には米国留学から伊佐が帰局し，4 月から後期研修医として城間が新たにグループのメンバーとして加わり，新しい体制の下，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いだしその関連性を分類化し論文としてまとめた報告した。また，比較的新しい超音波検査技法として micro convex probe を用いた経口腔頸部血管超音波検査法について報告した。
② 脳卒中地域連携および発症登録事業(渡嘉敷)：近年，全国各地で脳卒中における地域連携の取り組みが進められている。沖縄県においても中部保健医療圏に続き，南部保健医療圏で地域連携の取り組みが開始され，琉球大学病院として地域連携システムに参加することとなった。また，脳卒中発症登録についても医師会と協力し，システム構築を目指している。
③ 神経変性疾患；認知症(渡嘉敷)：高齢化社会における社会的問題点のひとつに認知症老人の増加が挙げられる。認知症の早期発見，治療および対策が求められている。沖縄県臨床痴呆研究会の活動にも積極的に参加し，臨床および社会的背景からも地域社会における啓蒙活動が重要ととらえ，現在，地域あるいは医療機関における講演会を開催している。塩酸ドネペジルが認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病の治療薬として病気の進行抑制効果を認められ，日常臨床で使用されるようになった。治療開始した症例について，治療効果の予測および判定の一手法として治療前後における臨床応用が可能となった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，脳性麻痺に対する保険適用が拡大された，今後もボツリヌス治療を継続して行っている。

2. 疫学研究
1) メタボリックシンドロームと動脈硬化に関する研究(大屋，宮城，洲鎌，伊佐)：人間ドック受診者および労災二次検診受診(メタボリックシンドロームが対象)を対象に，腹部 CT での内臓脂肪の測定，大動脈脈波速度や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，地域での循環器疾患の発症調査を行った。具体的には，現在，宮古医師会と共同で宮古島における循環器疾患の発症調査を行っている。また，リスクファクターの時代変遷と発症率変化との関連について調査中である。

3) 慢性心不全に関する疫学共同研究(伊敷，長濱，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共同研究として，バイオバンクの構築およびその対象者のフォローアップシステムを構築中である。2008 年 6 月の段階で，2,000 名の遺伝子をバンク化した。今後，解析および追跡を開始する。(大屋，東上里ほか)

5) 地域におけるアルツハイマー病発症のリスク因子の検討（国際共同研究）：オレゴン大学のチームと共同で，オレゴン，沖縄宜野湾市で，80 歳以上の高齢者について認知機能やそのリスクファクターについて検診を行った(渡嘉敷，伊佐，東上里，大屋ほか)。今後，地域でのアルツハイマー病の有病率や発症を経年的に調査してゆ

く予定である。本研究は，琉球大学衛生学・公衆衛生学分野，オレゴン州立大学との共同研究である。

3. 実験的研究

生化学，病理学，細胞生物学，分子生物学など複数の手法を使い，多方面から，高血圧，心臓疾患，腎臓疾患の病態とメカニズムを研究している。from bench-side to bed-side を実践すべく，実験結果が臨床に結びつくような方向性で実験を行っている。

1) 中枢性循環調節に関する研究（崎間，仲本，大屋，瀧下ほか)：我々は，無麻酔・無拘束下ラットで，血圧，腎交感神経の記録，中枢(脳室内，延髄)への薬物投与を行い，交感神経と循環調節に関する研究を行っている。これまでに，中枢のα２受容体作用の高血圧における変化，ストレス反応における中枢レニン・アンジオテンシン系の関与の検討を行い，学会報告，論文化を行っている。現在，心筋梗塞モデルラットを作成し，交感神経と心不全の関連に関して検討中である。

2) 心肥大及び心不全発症に関連する遺伝子の研究(大屋，仲本，山里，新里，今井ほか)：Dahl 食塩感受性高血圧ラットは，食塩負荷により高血圧を発症し，その経過で左室肥大や心不全が出現する。東京医科歯科大学難治疾患研究所(木村彰方教授)と共同で，このラットの心臓を用いGene chipを用いて，左室肥大および心不全時に発現が変化する遺伝子を調べている。すでに既知および未知の遺伝子を見出しており，これらの遺伝子がラットに降圧治療をした場合，どのように変化するかなど，より詳細な病態との関連について検討中である。

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

4) 血管組織における MMP 発現および活性調節に関する研究(石田，真野ほか)：マクロファージ，血管平滑筋，内皮細胞ではMMPが産生され，細胞外マトリックスを分解し，血管やプラークの脆弱化，細胞遊走，血管新生と関連する。また，MMP の活性化は，急性冠症候群の発症や動脈瘤形成に関与することも報告されている。我々は，MMP 活性亢進に酸化ストレスが関与することも見出している。また，MMP の活性調節に，PPARγが関与する結果を得ており論文作成中である。

5) 内皮前駆細胞の分化に関する研究(石田，大屋ほか)：我々は，後述するように，血管内皮前駆細胞(骨髄由来単核球)による血管新生治療を，本学の医の倫理委員会の承認のもと行っている。安全性やさらに効率のよい治療法を開発するため，ヒト内皮前駆細胞を培養する実験系を確立し，血管内皮前駆細胞には少なくともに分化度の異なるサブタイプが存在していることを確認した。現在，成熟内皮細胞への分化に関する促進因子，抑制因子などを調べている。

4. 先進医療の開発

1) 血管新生治療(大屋，石田，ほか)：第二外科との共同研究で，H15 年度よりビュルガー病および閉塞性動脈硬化症患者を対象に血管新生治療を開始した。治療プロトコールでは，G-CSF を筋注して末梢血に骨髄から血管内皮前駆細胞を含んだ骨髄由来単核球を動員し，これをサイトアフェレーシスにより採取し，虚血部位に筋注している。いずれの患者においても自覚，他覚症状，検査所見の改善を認めた。この結果は論文報告された。これをもとに先進医療へ申請中である。現在また，虚血心臓や拡張型心筋症への投与に関して，安全性や妥当性の確認のための予備研究を行っている。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，垣花が論文発表した。

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との共同研究である。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 大屋祐輔，名嘉圭代: 第 9 章難治性／治療抵抗性高血圧. 最新高血圧診療学，今泉 勉(編)，295-　(B)

303. 永井書店, 2010.

BD10002: 大屋祐輔: 日本高血圧学会専門医取得のための高血圧専門医ガイドブック　第１版　2009　特定非営利活動法人 日本高血圧学会編集 診断と治療社, 共著. (B)

BD10003: 井関邦敏(分担執筆): わが国の CKD の現状. 循環器臨床サピア７, CKD と心血管病を理解する. 責任編集-筒井裕之, 中山書店, 2-10, 2010. (B)

BD10004: 井関邦敏(分担執筆): 高カルシウム血症 Hypercalcemia. 今日の治療指針 2011 年版, 私はこう治療している, 山口 徹, 北原充夫, 福井次矢総編集, 医学書院, 562, 2011. (B)

BD10005: 井関邦敏(分担執筆): EBM 透析療法. 日本の透析医療の現況と患者予後, 深川雅史, 秋澤忠男編集, 中外医学社, 2-7, 2010. (B)

BD10006: 崎間 敦, 大屋祐輔: 高血圧緊急症, 心血管リスクを防ぐ！. テーラーメード高血圧診療ガイド, 269-274. 南山堂, 東京, 2010. (B)

BD10007: 崎間 敦: Cardiovascular Risk and its Management. 2010 ISH HIGHLIGHTS, 90-93. メディカル・ジャーナル社, 東京, 2010. (B)

BD10008: 伊佐勝憲: 頸部血管超音波, 4 章 SCU における検査. 峰松一夫監修, 豊田一則, 飯原引二編集, SCU ルールブック第２版, 中外医学社, 110-112, 2010. (B)

BD10009: 伊佐勝憲: 経口腔頸部血管超音波, 4 章 SCU における検査, 峰松一夫監修, 豊田一則, 飯原引二編集, SCU ルールブック第２版, 中外医学社, 113-114, 2010. (B)

原　　著

OI10001: Sakima H, Wakugawa Y, Isa K, Yasaka M, Ogata T, Saitoh M, Shimada H, Yasumori K, Inoue T, Ohya Y, Okada Y. Correlation between the degree of left subclavian artery stenosis and the left vertebral artery waveform by pulse doppler ultrasonography. Cerebrovasc Dis 2010; 31: 64-67. (A)

OI10002: Arnold AC, Isa K, Shaltout HA, Nautiyal M, Ferrario CM, Chappell MC, Diz DI. Angiotensin-(1-12) requires angiotensin converting enzyme and at1 receptors for cardiovascular actions within the solitary tract nucleus. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299: H763-771. (A)

OI10003: Minakami R, Maehara Y, Kamakura S, Kumano O, Miyano K, Sumimoto H. Membrane phospholipid metabolism during phagocytosis in human neutrophils. Genes Cells2010; 15(5): 409-424. (A)

OI10004: Maehara Y, Miyano K, Yuzawa S, Akimoto R, Takeya R, Sumimoto H. A conserved region between the TPR and activation domains of p67phox participates in activation of the phagocyte NADPH oxidase. J Biol Chemi 2010; 285(41): 31435-31445. (A)

OI10005: Horio T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Matayoshi T, Yoshihara F, Nakamura S, Tokudome T, Miyata T, Kawano Y. Association of insulin-like growth factor-1 receptor gene polymorphisms with left ventricular mass and geometry in essential hypertension. J Hum Hypertens 2010; 24(5): 320-6. Epub 2009 Sep 17. SourceDivision of Hypertension and Nephrology, Department of Medicine, Suita, Osaka, Japan. thorio@ri.ncvc.go.jp (A)

OI10006: Arao K, Yasu T, Ohmura N, Tsukamoto Y, Murata M, Kubo N, Umemoto T, Ikeda N, Ako J, Ishikawa S, Kawakami M, Momomura S. Circulating CD34+/133+ progenitor cells in patients with stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. Circ J 2010; 74: 1929-1935. (A)

OI10007: Yasu T, Ikeda N. Whole blood passage time. (Author's reply) Circ J 2010; 74: 1498. (A)

OI10008: Sakakura K, Kubo N, Ako J, Wada H, Funayama H, Nakamura T, Ikeda N, Nakamura T, Sugawara Y, Yasu T, Kawakami M, Momomura S. Peak C-reactive protein level predicts long-term outcomes in type B acute aortic dissection. Hypertens 2010; 55: 422-429. (A)

OI10009: Ikeda N, Yasu T, Tsuboi K, Sugawara Y, Kubo N, Umemoto T, Arao K, Kawakami M, Momomura S. Effects of submaximal exercise on blood rheology and sympathetic nerve activity. Circ J 2010; 74: 730-734. (A)

OI10010: Yuko Ohta, Kiyoshi Matsumura, Takuya Tsuchihashi, Toshio Ohtsubo, Hisatomi Arima, Yoshikazu Miwa, Kenichi Goto, Yusuke Ohya, Koji Fujii, Keiko Uezono, IsaoAbe, And Mitsuo Iida. Improvemet of Blood Pressure Control in a Hypertension Clinic in Jpas: A 15-Year Follow-Up Study Clinical and Experimental Hypertension 2009; 31: 553-559. (A)

OI10011: Iseki K. Renal outcomes in chronic kidney disease. Nephrology 2010; 15: S273-S276. (A)

OI10012: 大屋祐輔: 沖縄の地域に根ざした循環器病研究への取り組み～長寿の危機と循環器疾患～. Cardiovascular Researchi based on Okinawa: Crisiso of Longevity ad Cardiovascular disiases. Ryukyu Med.J. 29(3,4): 1-3, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 大屋祐輔, 井関邦敏, 瀧下修一: 沖縄における循環器・腎疾患領域の疫学研究 高血圧 下 －日本における最新の研究動向－ 臨床編 X 日本人の疫学研究の最新知見. 日本臨床, 97 巻増刊号 7 2009. 別刷. (C)

RD10002: 大屋祐輔: 高血圧専門医に必要な臨床能力 特集 他科診療における高血圧管理－専門医への期待. 血圧, Vol.17 No.9 751-758, 2010. (C)

RD10003: 安 隆則: 運動療法のメカニズム. Vascular Lab, 7: 89-93. 2010. (C)

RD10004: 安 隆則: 冠動脈疾患を有する高血圧：β遮断薬とRAS抑制薬の適切な使用. Medicina, 47: 1148-1150, 2010. (C)

RD10005: 安 隆則: ガイドラインを読み解く TASC II. 心臓リハビリテーション, 15: 86-88, 2010. (C)

RD10006: 安 隆則: 末梢動脈疾患のリハビリテーション. 上月正博, 芳賀信彦, 生駒一憲編集 リハ医とコメディカルのための最新リハビリテーション医学, 232-234, 2010. (C)

RD10007: 安 隆則: 間歇性跛行に対するシロスタゾール. 上月正博, 芳賀信彦, 生駒一憲編集 リハ医とコメディカルのための最新リハビリテーション医学, 339-340, 2010. (C)

RD10008: 安 隆則: 末梢動脈疾患を伴う場合のリハビリテーションの実際. 上月正博編集 糖尿病のリハビリテーション実践マニュアル Medical Rehabilitation, 117: 112-115, 2010. (C)

RD10009: 安 隆則: 末梢動脈疾患に対する運動の効果. 医学のあゆみ, 232: 842-846, 2010. (C)

RD10010: 崎間 敦, 大屋祐輔: 軽症高血圧治療の意義. 綜合臨牀, 59: 36-40, 2010. (C)

RD10011: 崎間 敦: 合剤：本当に合剤は必要か？1ARB/利尿薬, 今後発売される ARB/Ca 拮抗薬, Ca 拮抗薬/スタチン. Medicina, 47: 1254-1257, 2010. (C)

RD10012: 崎間 敦, 大屋祐輔; 降圧薬の使い方：本当に合剤は必要か？1ARB/利尿薬, 今後発売される ARB/Ca 拮抗薬, Ca 拮抗薬/スタチン. 月刊レジデント, 3: 79-86, 2010. (C)

RD10013: 崎間 敦, 大屋祐輔: 合剤で降圧目標未達成の場合の対応：次の一手は？. 血圧, 17: 48-51, 2010. (C)

RD10014: 伊佐勝憲, 大屋祐輔: 【循環器薬の使い方-コツと落とし穴】循環器薬の使い方とコツ 高血圧治療 高血圧緊急症における静注薬. Heart View, 14: 206-209, 2010. (C)

RD10015: 井上 卓: 脈拍数とメタボリック症候群. 血圧, 16: 1039-1037, 2010. (C)

RD10016: 井上 卓, 大屋祐輔: Prehypertension(高血圧前症)の代謝的特長. 血圧, 17：280-282, 2010. (C)

RD10017: 井上 卓, 植田真一郎: 他科処方薬と降圧薬との相互作用. 血圧, 17：784-788, 2010. (C)

RD10018: 井関邦敏: 臨床研究に参加する意義. J-DAVID ニュース, No.5: 2, 2010. (C)

RD10019: 井関邦敏: PD レジストリーはどうあるべきかーJSDT 統計調査委員の立場からー. 腎と透析, 69(別冊); 腹膜透析 2010, 74-76, 2010. (C)

RD10020: 井関邦敏: CKD の疫学. 改訂をせまられる診断基準, 最新医学, 491-497, 2010. (C)

RD10021: 井関邦敏: CKD の発症・進展と尿酸. 高尿酸血症と痛風, 最新医学, 18: 43-47, 2010. (C)

RD10022: 井関邦敏: メタボリック症候群と CKD. The Lipids, 21: 130-134, 2010. (C)

RD10023: 井関邦敏: 低血圧. 腎と透析, 68: 874-876, 2010. (C)

RD10024: 井関邦敏: 研究施設紹介 Laboratory 2010 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部. Nephrology Frontier, 9: 107-110, 2010. (C)

RD10025: 井関邦敏: 高尿酸血症と CKD の疫学④ 大規模臨床試験から見えてきたこと. 高尿酸血症と痛風, 18: 184-187, 2010. (C)

RD10026: 井関邦敏: 血圧管理に関する reverse epidemiology ー観察研究からー. 腎と透析, 69: 260-264, 2010. (C)

RD10027: 井関邦敏: 心腎連関の疫学. 腎と透析, 69: 403-406, 2010. (C)

RD10028: 井関邦敏: CKD のリスクファクターとしての高尿酸血症. 日本医事新報, No.4511: C1-C2, 2010. (C)

RD10029: 井関邦敏: 書評「腎臓内科診療マニュアル」. 日本腎臓学会誌, 52: Xvi, 2010. (C)

RD10030: 井関邦敏: CKD 診療における尿検査の意義. 日医雑誌, 138: 1529-1531, 2010. (C)

RD10031: 井関邦敏: 腎予後に及ぼす高尿酸血症の影響. 痛風・核酸代謝, 34: 255-257, 2010. (C)

RD10032: 井関邦敏: メタボリックシンドロームと CKD. 腎と透析, 69: 194-197, 2010. (C)

RD10033: 又吉哲太郎, 大屋祐輔: 要因と対策:病態, 生活習慣に関する問題. 血圧, 17(3): 212-216, 2010.

国際学会発表

PI10001: Atsushi Sakima; Katsuhiko Ohshiro; Seigo Nakada; Masanobu Yamazato; Kentaro Kohagura; Minori Nakamoto; Tomoko Shinzato; Takeshi Tana; Yusuke Ohya; Effects of Switching Therapy from Free Combinations of Angiotensin II Receptor Blockers and Thiazides to a Fixed-Dose of Losartan/Hydrochlorothiazide on Blood Pressure, Adherence and Degree of Satisfaction with Medications. 23rd Scientific Meeting of International Society of Hypertension 2010, Vancouver.

PI10002: Minori Nakamoto, Atsushi Sakima, Seigo Nakada, Katsuhiko Ohshiro, Tomoko Shinzato, Masanobu Yamazato, Kentaro Kohagura, Akio Ishida1, Yusuke Ohya. Factors Associated with Diuretics-Induced Serum Uric Acid Elevation in Hypertension Treated with Angiotensin Receptor Blockers/Diuretics. 23rd Scientific Meeting of International Society of Hypertension 2010, Vancouver.

PI10003: Atsushi Sakima, Seigo Nakada, Yusuke Ohya. Inadequate Control of Ambulatory Blood Pressure Causes Progression of Chronic Kidney Disease in Hypertension. 23rd Scientific Meeting of International Society of Hypertension2010, Vancouver.

PI10004: Tomoko Shinzato, Atsushi Sakima, Seigo Nakada, Katsuhiko Ohshiro, Minori Nakamoto, Masanobu Yamazato, Kentaro Kohagura, Akio Ishida, Yusuke Ohya: Add-on Lower Diuretics Eliminates Chronic Kidney Disease but not Diabetes from the Risk Factor for the Inadequate Blood Pressure Control in Hypertension Treated with Angiotensin Receptor Blockers. 23rd Scientific Meeting of International Society of Hypertension 2010, Vancouver.

PI10005: Isa K., Shaltout H.A., Garcia-Espinosa M.A., Arnold A.C., Chappell M.C., Ferrario C.M., Diz D.I.. Immunoneutralization of Brain Ang-(1-12) and Brain Renin Inhibition Improve Autonomic Function in Transgenic (mRen2)27 Hypertensive Rats. 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension 2010, Vancouver.

PI10006: Kentaro Kohagura, Masako Kouchi, Yusuke Ohya, Kunithosi Iseki. Sex difference in the association of renal arteriolar hyalinosis and hyperuricemia in chronic kidney disease. American society of nephrology, Renal Week 2010, Denver, CO.

PI10007: Masako Kouchi, Kentaro Kohagura, Yusuke Ohya, Kunithosi Iseki. The association of disease activity and metabolic syndrome in lupus nephritis. American society of nephrology, Renal Week 2010, Denver, CO.

PI10008: Iseki K, Tomiyama N, Kohagura K etc. Characteristics of chronic hemodialysis patients with hypertension. Baseline data of the OCTOPUS Study.

国内学会発表

PD10001: 崎間洋邦，仲地 耕，花城清祥，伊佐勝憲，渡嘉敷 崇，大屋祐輔：上室性期外収縮頻発との関連を疑った若年性脳梗塞の 1 例．臨床神経学，50：671，2010.(第 189 回日本神経学会九州地方会)

PD10002: 城間加奈子，國場和仁，崎間洋邦，石原 聡，仲地 耕，伊佐勝憲，渡嘉敷 崇，大屋祐輔：経食道心エコーで経時的に経過をフォローした非細菌性血栓性心内膜炎による脳塞栓症の 1 症例．臨床神経学，50：678，2010.(第 190 回日本神経学会九州地方会)

PD10003: 崎間洋邦，仲地 耕，伊佐勝憲，國場和仁，石内勝吾，渡嘉敷 崇，大屋祐輔：特発性内頸動脈解離の診断に Micro convex と B-flow を用いた超音波検査が有用であった 1 例．第 191 回日本神経学会九州地方会

PD10004: 城間加奈子，國場和仁，崎間洋邦，石原 聡，仲地 耕，伊佐勝憲，渡嘉敷 崇，大屋祐輔，呉屋よしの，野妻智嗣，末原雅人：急速進行性脊髄障害に対し積極的な内科治療が奏功した脊髄海綿状血管腫の 1 例．第 192 回日本神経学会九州地方会

PD10005: 國場和仁，崎間洋邦，盛島裕次，仲地 耕，伊佐勝憲，城間加奈子，石原 聡，渡嘉敷 崇，國吉幸男，大屋祐輔：経食道心エコーで経時的に観察した非細菌性血栓性心内膜炎の 2 症例．第 29 回日本脳神経超音波学会総会 Neurosonology，23：77，2010.

PD10006: 國場和仁，崎間洋邦，盛島裕次，比嘉 啓，田名 毅，伊佐勝憲，仲地 耕，渡嘉敷 崇，国吉幸男，

大屋祐輔：炎症性疾患を背景とした非細菌性血栓性心内膜炎により脳塞栓症を発症した 1 例．沖縄医学会雑誌，49：93，2010.

PD10007：崎間洋邦，湧川佳幸，伊佐勝憲，矢坂正弘，緒方利安，齋藤正樹，安森弘太郎，井上 亨，大屋祐輔，岡田 靖：左鎖骨下動脈病変狭窄率と椎骨動脈血流速度波形との相関．Neurosonology，23：63，2010.

PD10008：洲鎌千賀子，奥村耕一郎，伊佐勝憲，大屋祐輔，瀧下修一：沖縄県宮古地域における年齢別・病型別脳卒中発症率．日本老年医学会雑誌，47：340，2010.

PD10009：田中照久，崎間洋邦，國場和仁，仲地 耕，石原 聡，渡嘉敷 崇，伊佐勝憲，大屋祐輔：構音障害で発症した片側性前方型顎関節脱臼の 1 例．沖縄医学会雑誌，49：98，2010.

PD10010：國場和仁，崎間洋邦，伊佐勝憲，石原 聡，仲地 耕，渡嘉敷 崇，大屋祐輔：脳血管障害が疑われたがアシクロビル脳症と判明した透析患者の 1 例．第 290 回日本内科学会九州地方会.

PD10011：崎間洋邦，湧川佳幸，伊佐勝憲，矢坂正弘，緒方利安，齋藤正樹，嶋田裕史，安森弘太郎，井上亨，大屋祐輔，岡田 靖：左鎖骨下動脈病変狭窄率と椎骨動脈血流速度波形との相関．第 29 回日本脳神経超音波学会総会.

PD10012：崎間洋邦，仲地 耕，國場和仁，伊佐勝憲，城間加奈子，石原 聡，石内勝吾，渡嘉敷 崇，大屋祐輔：Micro convex と B-flow を用いた超音波検査で高位分岐内頸動脈解離の診断に至った 1 例．第 13 回日本栓子検出と治療学会.

PD10013：崎間洋邦，伊佐勝憲，仲地 耕，國場和仁，城間加奈子，石原 聡，渡嘉敷 崇，大屋祐輔：進行癌患者における脳塞栓症の頭部 MRI・CT 所見の検討．第 13 回日本栓子検出と治療学会.

PD10014：崎間洋邦，伊佐勝憲：シンポジウム『癌と脳卒中』非細菌性血栓性心内膜炎(Nonbacterial thrombotic endocarditis:NBTE)．第 13 回日本栓子検出と治療学会.

PD10015：伊佐勝憲：シンポジウム「塞栓源検索と塞栓症予防」非細菌性血栓性心内膜炎 (NBTE)．第 13 回日本栓子検出と治療学会.

PD10016：國場和仁，崎間洋邦，盛島裕次，比嘉 啓，田名 毅，伊佐勝憲，仲地 耕，渡嘉敷 崇，国吉幸男，大屋祐輔：炎症性疾患を背景とした非細菌性血栓性心内膜炎により脳塞栓症を発症した 1 例．第 111 回沖縄県医師会医学会総会.

PD10017：崎間 敦，仲田清剛，大屋祐輔：高血圧患者の CKD ステージ 5 への進行における 24 時間血圧プロフィールに関する検討．第 33 回日本高血圧学会学術総会，福岡市.

PD10018：仲田清剛，崎間 敦，大屋祐輔：高用量アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬と低用量利尿薬の併用療法による降圧効果．第 33 回日本高血圧学会学術総会，福岡市.

PD10019：伊佐勝憲，Shaltout H.A.，Garcia-Espinosa M.A.，Arnold A.C.，Chappell M.C.，Ferrario C.M.，Diz D.I.：トランスジェニック(mRen2)27 高血圧ラットにおける脳内内因性アンジオテンシン-(1-12)の中枢性循環調節に果たす役割．第 33 回日本高血圧学会総会.

PD10020：古波蔵健太郎，金城孝典，荻堂綾乃，前原優一，山里正演，石田明夫，崎間 敦，井関邦敏，大屋祐輔：IgA 腎症患者における C3 の病態への関与と性差．第 53 回日本腎臓学会学術総会，神戸市.

PD10021：幸地政子，古波蔵健太郎，野原千春，富山のぞみ，大浦 孝，徳山清之，井関邦敏，大屋祐輔：ループス腎炎患者の疾患活動性とメタボリック症候群との関連．第 53 回日本腎臓学会学術総会，神戸市.

PD10022：古波蔵健太郎，前城竹美，米須 功，渡久山博也，大屋祐輔，井関邦敏：入院透析患者における透析前血清 K 値の現状と K 制限．第 55 回日本透析学会学術集会・総会，神戸市.

PD10023: 金城孝典，古波蔵健太郎，野原千春，富山のぞみ，幸地政子，荻堂綾乃，前原優一，山里正演，永野貴昭，国吉幸男，大屋祐輔，井関邦敏：大動脈内ステントグラフト内挿術後の急性腎障害発症率．第55回日本透析学会学術集会・総会，神戸市.

PD10024: 古波蔵健太郎，山里正演，石田明夫，崎間 敦，井関邦敏，大屋祐輔：慢性腎臓病における降圧目標ではなく尿蛋白寛解を指標としたRAS阻害薬増量の効果．第33回日本高血圧学会総会，福岡市.

PD10025: 前原優一，古波蔵健太郎，金城孝典，幸地政子，宮城綾乃，石田明夫，山里正演，大屋祐輔，井関邦敏：PVL産生型MRSA感染後に急性腎障害，ネフローゼ症候群を呈した1例.
第40回日本腎臓学会西部学術大会.

PD10026: 大内 元，荻堂綾乃，幸地政子，古波蔵健太郎，山里正演，石田明夫，大屋祐輔，井関邦敏：感染性心内膜炎に合併した急速進行性糸球体腎炎の2例．第40回日本腎臓学会西部学術大会.

PD10027: 垣花綾乃，槇田 徹，浅田宏史，相澤直輝，池宮城秀一，大城克彦，伊敷哲也，神山朝政，大屋祐輔：「左室収縮能が低下した心不全例に対するβ遮断薬療法の現状：2004-2006 年の断面的調査」．第110回沖縄県医師会医学会.

PD10028: 池宮城秀一，伊敷哲也，相澤直輝，垣花綾乃，新里朋子，大城克彦，神山朝政，大屋祐輔：眼内炎でみつかった感染性心内膜炎の2例．第289回内科九州地方会，大分.

PD10029: 槇田 徹，神山朝政，垣花綾乃，浅田宏史，相澤直輝，池宮城秀一，大城克彦，伊敷哲也，大屋祐輔：左室肥大の著明な退縮を認めた家族性地中海熱に合併した続発性心アミロイドーシスの 1 例．第108回循環器九州地方会，福岡.

PD10030: 池宮城秀一，槇田 徹，山里将一郎，相澤直輝，大城克彦，伊敷哲也，神山朝政，安 隆則，大屋祐輔：筋萎縮性側索硬化症にたこつぼ型心筋症を合併した 1 例．第 109 回循環器九州地方会，長崎.

PD10031: Akio Ishida, Yusuke Ohya, Rieko Mano, Yasushi Higashiuesato, Hidemi Todoriki: Dietary Intervention with Traditional Vegetable-rich Okinawa Diet Increased Circulating Endothelial Progenitor Cells in Women. 2010.3.6. 第24回日本循環器学会総会・学術集会.

PD10032: 井上 卓，井関邦敏，井関千穂，金城幸善：Heart Rate Predicts Developing Proteinuria in Subjects with Pre-Diabetes and Diabetes Mellitus. 第74回日本循環器学会総会；京都.

PD10033: 井上 卓，井関邦敏，井関千穂，金城幸善：心拍数は心血管疾患を有さない対象者において不顕性炎症と関連する．第58回日本心臓病学会，東京.

PD10034: 古波蔵健太郎，武村克哉，大屋祐輔，井関邦敏：血尿，蛋白尿，腎障害を認めた中年女性の 1 例．第40回日本腎臓学会西部学術大会.

PD10035: 崎間 敦，仲田清剛，大屋祐輔：高血圧患者のCKDステージ5への進行における24時間血圧プロフィールに関する検討．第33回日本高血圧学会学術総会，福岡市.

PD10036: 仲田清剛，崎間 敦，大屋祐輔：高用量アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬と低用量利尿薬の併用療法による降圧効果．第33回日本高血圧学会学術総会，福岡市.

PD10037: Yasu T, Wada H, Kobayashi M, Inoue T, Yamakawa K, Matsushita A, Momomura S, Ueda S. Efficacy of rennin-angiotensin system inhibitors on myocardial microcirculatory dysfunction caused by elevated serum free fatty acids. 日本循環器学会総会，2010 年 3 月 5 日，Circ J 2010; 74: S628.

PD10038: 泉川由布，山里正演：対策が困難であった治療抵抗性高血圧の一例．第 33 回日本高血圧学会学術総会，福岡市，2010.

PD10039: 大内 元, 伊藤 純, 潮平芳樹: 早期関節リウマチにおける初期診断. 日本超音波医学会, 2010 年 5 月 20 日. 超音波医学, 37: S462, 2010.

PD10040: 大内 元, 村山知生, 小禄雅人, 北村 謙, 野原 健, 伊藤 純, 与那覇朝樹, 張 同輝, 潮平芳樹: 腎臓内科紹介外来に置けうる患者背景と疾患傾向. 日本腎臓学会, 2010 年 6 月 1 日, The Japanese Journal of Nephrology, 152(3): 368, 2010.

PD10041: 伊藤 純, 大内 元, 村山知生, 北村 謙, 野原 健, 伊藤 純, 与那覇朝樹, 張 同輝, 潮平芳樹: IgA 腎症に対する扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法(TSP 療法)の効果と適応症例の選定に関する検討. 日本腎臓学会, 2010 年 6 月 1 日, The Japanese Journal of Nephrology, 152(3): 332, 2010.

PD10042: 大内 元, 三原一雄, 小宮一朗, 大屋祐輔, 正本 仁, 久木田一朗: 臨床研修制度とライフプラン. 日本プライマリケア学会, 2010 年 6 月 30 日.

PD10043: 大内 元, 三原一雄, 大屋祐輔, 正本 仁, 久木田一朗: 沖縄における研修医の原状. 日本医学教育学会, 2010 年 7 月 30 日, 医学教育, 41: S65, 2010.

PD10044: 城間紀之, 大内 元, 田中寿幸, 幸地政子, 前原優一, 山里正演, 石田明夫, 井関邦敏, 大屋祐輔: IgA 腎症に対するステロイドパルス療法に顕在化した 1 型糖尿病の症例. 第 291 回内科学会九州地方会, 2010 年 11 月 14 日.

PD10045: 大内 元, 東森明奈, 石川千恵, 小禄雅人, 北村 謙, 伊藤 純, 与那覇朝樹, 張 同輝, 潮平芳樹: 初期関節炎における早期関節リウマチとシェーグレン症候群. 第 25 回臨床リウマチ学会.

その他の刊行物

MD10001: 垣花綾乃: 左室機能が低下した心不全例に対するβ遮断薬療法の現状:2004-2006 年の断面的調査. 沖縄医学会雑誌, 49: 5-7, 2010.

MD10003: 大屋祐輔: 窮すれば変ず. 心臓, Vol.42 No10: 1245, 2010.

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（呉屋英樹，吉田朝秀，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 22 年度に肺出血による呼吸障害 1 名に ECMO 導入例があり，平成 12 年以来，通算 22 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，本年より保健適応となった。先天性横隔膜ヘルニアの他，重症感染症や新生児仮死，未熟児への導入が増え(平成 22 年 2 例，通算 41 例)，呼吸状態の改善した症例を認めている。

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

新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)は生命予後，神経学的予後の改善が遅れている疾患の一つである。従来の循環呼吸管理では脳の低酸素虚血後の再灌流によって生じる二次的脳神経障害は回避されない。

当センターでは平成 16 年 9 月に本治療法の導入について当院倫理委員会より承認を得て以来，重症新生児仮死の 11 例に治療を行った。内 9 例は良好な発達経過をたどっており，今後さらに症例を重ねて有効性と安全性の検討を行う予定である。

3. 新生児における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，呉屋英樹，長崎 拓，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。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. 早産児における体重変化と未熟児網膜症に関する検討(長崎 拓，呉屋英樹，吉田朝秀，太田孝男)

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

5. 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，糸洲倫江，宮本二郎，百名伸之)

慢性 ITP の病態は，血小板に対する自己抗体により網内系で血小板が破壊されることによる。血小板数が 2 万/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。本年は 3 歳の女児 1 例に試み，血小板数数>5 万/μl が 6 か月に渡り維持され，副作用も認められなかった。

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

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

7. 同種造血細胞移植後の高フェリチン血症に対する経口除鉄剤デフェラシロクスの有用性の検討（浜田 聡，糸洲倫江，宮本二郎，百名伸之）

同種造血細胞移植後は，移植前後の過剰輸血や感染症などの炎症にともなって鉄過剰状態に陥る。しばしば血清フェリチン値は 2000ng/ml 以上となり，MRI 画像では肝臓，膵臓，心臓に鉄沈着が認められる。この状態では，フリーラジカル産生による組織細胞障害，炎症を来たし，肝障害，糖尿病，心不全を引き起こし，移植後の生命予後に影響することが報告されている。経口除鉄剤デフェラシロクスは鉄キレート剤であり，これにより血清フェ

リチン値を有意に低下させることで病態，予後の改善が期待できる。現在，3 例に試みており，臨床所見，炎症性サイトカインとの関連を検討している。

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。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 太田孝男: 高脂血症. 小児科臨床ピクシス 見逃せない先天代謝異常症, 22-25, 2010. (C)

症 例 報 告

CI10001: Ohshiro T, Mabuchi H, Ohta T. An 11-year-old boy with familial hypercholesterolemia showing multiple xanthomas and advanced atherosclerosis, who responded to lipid-lowering therapy using statin. J Atheroscler Thromb 2010; 17: 1113. (B)

CD10001: 知念安紹: 新生児期に貧血・血小板減少を示した間欠型イソ吉草酸血症の一例. 特殊ミルク情報 先天性代謝異常症の治療, 46: 22-25, 2010. (C)

総　　説

RD10001: 金城紀子: 若年性皮膚筋炎. 小児科診断, 73: 2127-2133, 2010. (C)

RD10002: 金城紀子, 比嘉 睦, 太田孝男: 小児のリウマチ性疾患について 若年性特発性関節炎を中心に. 沖縄県医師会報, 46: 71-75, 2010. (C)

RD10003: 比嘉 睦: 小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法. 沖縄県医師会報, 46: 1134-1139, 2010. (C)

国内学会発表

PD10001: 比嘉利恵子, 長崎 拓, 吉田朝秀, 安里義秀, 太田孝男: 高インスリン血性低血糖症にジアゾキサイドを使用した早産児の 2 例. 日本小児科学会雑誌, 2010; 114: 1107.

PD10002: スプラット智恵美, 宮本二郎, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 長崎 拓, 安里義秀: 巨大仙尾部奇形腫の未熟児症例. 日本小児科学会雑誌, 2010; 115: 452.

PD10003: 宮本二郎, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 長崎 拓, 安里義秀, 太田孝男: 体重増加不良と胆汁うっ滞を主訴として発見された ARC 症候群の 1 例. 日本小児科学会沖縄地方会第 71 回例会, 2010.

PD10004: 吉田朝秀: 胎児期の発育と生活習慣病危険因子. 第 40 回日本小児科学会セミナー.

PD10005: 呉屋英樹, 安里義秀, 吉田朝秀, 長崎 拓; 新生児用声門上持続吸引付き気管内挿管チューブについて. 日本未熟児新生児学会雑誌, 2010; 22: 504.

PD10006: 知念安紹, 玉城邦人, 大見 剛, 太田孝男: 生体肝移植後プロピオン酸血症児の大脳基底核壊死を来した 1 例. 日本先天代謝異常学会雑誌, 2010; 26: 131.

PD10007: 譜久原夏, 玉城邦人, 大見 剛, 吉田朝秀, 安里義秀, 知念安紹, 太田孝男: 当院での先天性サイトメガロウイルス感染症例の検討. 日本小児科学会雑誌, 2010; 114: 583-584.

PD10008: 比嘉 睦, 金城紀子, 太田孝男: 当院で過去 10 年間に経験したループス腎炎の臨床的解析. 日本小児科学会雑誌, 2010; 114: 1113-1114.

PD10009: 長野理恵, 比嘉 睦, 金城紀子, 太田孝男, 大府正治: 原発性中枢性血管炎(Primary angiitis of the central nervous system:PACNS)の 1 例. 日本小児科学会雑誌, 2010; 114: 579.

PD10010: 吉田朝秀, 比嘉利恵子, 長野理恵, 長崎 拓, 安里義秀, 太田孝男: 早産児の生後早期の体重変化と血清アディポネクチン濃度の関係. 日本小児科学会雑誌, 2010; 114: 582.

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

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

MRI 装置では，phase contrast 法(PC 法)による cineMRA を撮像することでドップラーエコーと同様にパルス血流の測定が可能である。この研究では二次性肺高血圧を有する患者の重篤度や予後と cine MRA phase contrast 法で求めた肺血流量などのデータの関係を解明することを目的としている。

最初にこの手法で研究を手掛けたのは 1999-2002 年である。「MR 肺動脈流速測定，肺血流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 年度からは，「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行った。予備研究として健常者 20 名に対し肺血流測定を行い設定するスライスによる精度や再現性の違いについて評価し，血管に直行するスライスを設定することでより精度の高い測定が可能であることを報告した。

この研究で得られたスライスの設定法などをもとに，肺動脈血流やその他のデータが肺高血圧の評価に有用であるか検討した。対象は肺線維症の患者(肺動脈圧が上昇していると考えられる)と健常者で肺動脈血流を測定し得られた流速からいくつかの肺高血圧の指標を算出し，健常者と肺線維症の患者で比較した結果，評価したほぼすべての指標で両者に明らかな有意差が認められた。ROC curve を使用した解析でこれらの指標には高い識別能があることも判明した。これら結果は肺動脈圧の上昇を評価する有用な手法であることを示すものである。また，呼吸機能検査を施行し指標との相関についても検討したところ，一部の指標おいては肺線維症の重篤度と良好な相関があることを示した。

2009 年度より「シネ MR による肺高血圧症例の肺動脈収縮期圧･体肺循環の短絡量測定とその臨床的意義」というテーマでさらに研究を深めている。①phase contrast MR で得られた測定項目と心エコーにより推定された肺動脈圧との関係について検討した。肺動脈本幹の最小面積，最大面積，平均面積と肺動脈圧には相関関係がみられた。その中でも最小面積との相関が最も強かった。この結果から肺動脈本幹の最小面積から肺動脈圧を導くことが可能であった。CT などでも肺動脈径は測定可能であるが，MRI では収縮期，拡張期の肺動脈径を表す最大，最小面積を求めることができ，最小面積が最も強い相関関係がみられることから，より有用な情報が得られると考えられる。②以前の研究により肺線維症患者では肺血流量が減少していることが判明した。肺線維症では拘束性障害を来し，肺容量が減少することが知られている。そこで，肺血流と肺容量の関係について検討した。phase contrast MR により肺血流量を評価し，肺容量については CT および呼吸機能検査により評価を行った。その結果，肺血流量と肺容量には相関関係がみられた。肺容量の減少は肺血管床の減少も意味し，そのため肺血流量の減少もきたすと推測される。③慢性血栓性肺高血圧症の 1 症例で肺動脈拡張術前後の MR 検査を施行した。この患者は右肺動脈の拡張が施行されており，肺動脈本幹および右肺動脈では血流量の増加がみられたが，左肺動脈では血流量に術前後で変化は見られなかった。またシャント量は術後では減少しており，肺血流の改善に伴い，側副路の血流が減少したと推測される。今後，症例を増やして研究を深めていく予定である。

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，22 例に対して治療を行っており良好な除痛効果が得られている。今後も症例を重ねる予定である。

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

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

特に中枢神経領域においての有用性は高く，上記のNAA以外にも膜代謝を反映するcholine containing compounds(Cho)，エネルギー代謝との関連はないが神経細胞やグリア細胞に存在し，細胞･組織の密度と関連するcreatine and phosphocreatine(Cr)，酸素化の状況とエネルギー代謝を反映するlactate(Lac)を検出できるproton MRS(^{1}H-MRS)が多く用いられ，脳腫瘍や脳血管障害，脱髄･変性･代謝性疾患などを対象に研究が報告されてきた。これらの物質は135ms以上の長いTE設定にて検出されるが，短いTE設定にて上記以外にもmyo-inositol(mIns)やglutamin and glutamate complex(Glu)といった物質が検出される。前者は星細胞や髄鞘内に多く含まれ，後者は興奮性シナプスの神経伝達物質であるグルタミン酸の材料である。これらを解析し，MR画像のみでは診断が困難な疾患に対し新たな情報を提供することが可能であり，advanced imagingのひとつとして非常に注目されている。

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

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

WHO grade Ⅲ神経膠腫に対するMRS所見と予後との関連の報告は，これまでにない。現在，Grade Ⅲ gliomaの10症例に対して放射線治療後にMRSを施行し，各peakの積分値と予後の相関関係について検討した。その結果，高Cho群(Cho>1。46)は低Cho群に比し有意に無病生存期間が短く(P＜。05，logrank test)，Cho peakの積分値が予後予測因子として有用である可能性が示唆された。現時点では症例数が少なく普遍的なデータではないが，今後も症例数を重ね，予後予測に有用なパラメーターを検討していく予定である。

4. 320列area-detector CTを用いた，胸部CTにおけるwide volume scanとhelical scanの比較検討(宮良哲博，山城恒雄，神谷 尚，神谷文乃，村山貞之)

従来の多列検出器CT(multi-detector row CT;以下MDCT)による胸部CTでは，螺旋状に管球および検出器が回転することによって画像データを得るが(helical scanning)，最終的なCT画像に再構成する過程において，位置情報の統合や時間分解能の制約などが存在するため，画質の劣化が生じることが知られている。近年のCT装置の多列化によって実現した，320列area-detector CT(ADCT)によるwide volume scanは，最大で上下長16cmの範囲を一曝射(1回転)で撮影できる方法で(step-and-shoot scanning)，helical CTとは異なり管球･検出器が螺旋状に回転しないため，helical CTに見られる画像の劣化を抑制することが期待されている。また，wide volume scanでは胸部全体を3回の曝射で網羅することができ，prospectiveな心電同期を加えることによって総線量を増加させることなく心電同期CTを得ることも可能である。

2009年度より継続的に，320列ADCTを用いたwide volume scanの有用性について研究を行っている。主要なものとしては本学倫理委員会の承認を得て，320列ADCTを保有している他施設と共同で行っている多施設共同研究がある。5施設の合計73名の患者で，wide volume scanと従来のhelical scanの2通りの撮影を行い，wide volume scanは心電同期群(38症例)と非心電同期群(35症例)に無作為に分けた。3名の評価者が肺の5葉と舌区を5段階評価して画質を評価した結果，心電同期群のwide volume scanはhelical scanより顕著

に得点が高く，非心電同期群の wide volume scan でも多くの肺葉で helical scan より有意に高得点であった。この研究結果は 2010 年秋の北米放射線学会で発表し，学術雑誌に投稿中である。また，本学独自の研究として，脊柱などからのアーチファクトにより胸部臓器に見られる濃度の不均一に関して，helical scan と wide volume scan の両者に差異が存在するか検討している。合計 22 症例の helical scan と wide volume scan で胸部下行大動脈内の CT 濃度の測定を行い，頭尾方向に観察される CT 濃度の不均一性を定量的に解析した。その結果，wide volume scan よりも helical scan で CT 濃度の不均一性が強いことが確認された。この研究結果は，今後国際学会および学術雑誌にて発表する予定である。

5. 肺結節の volumetry(神谷文乃，神谷 尚，村山貞之)

MDCT の発展により従来より薄いスライス厚での撮影が可能となり，偶発的に発見される肺結節が増加している。肺結節の良悪性を評価するために，臨床医は 3,6,12,24 ヶ月毎に倍加時間を評価することが推奨されているが，その測定精度が重要となる。通常は横断像の長径を手動で測定するが，異なる放射線科医もしくは同一放射線科医による測定間でも差が生じることが報告されており，Marten らは Volumetry は横断像による評価よりも測定精度が高かったと報告した。

Volumetry に用いるソフトウェアに関しては，管電流やスライス厚，結節性状など様々な因子が測定精度の影響を与えることが報告されている。そこで二種類のソフトウェア（AW，Vincent）において，基礎実験を行った。胸部ファントム内に擬似肺結節を配置し，スライス厚，管電流を変えて撮影し，volumetry を行ったところ，Vincent では 1.25mm 以下の thin slice であれば 40mAs でも精度の高い測定を行えた。非常に淡い GGO（-800HU）は測定不能であった。

臨床例に関しては，低被曝かつ高精度の条件が必要となるため，継続して 40mAs 未満の低電流での基礎実験を行う。また，volume scan では呼吸変動や拍動による影響が少ないとされており，helical scan より高精度となる可能性がある。基礎実験として scan 法による測定精度の差があるかを検討するため，呼吸変動や拍動による影響のない phantom study を行った。少なくとも 20mAs 以上では両者間に大きな差はなかった。今後は臨床症例で検討していく予定である。

6. 血管肉腫肺転移の CT 所見の検討(與儀 彰，宮良哲博，小川和彦，村山貞之)

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

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

肺原発の血管肉腫はきわめて稀だが，肺外の血管肉腫は高率に肺転移を来す。次いで，骨，肝臓，リンパ節への転移が多い。画像所見は多彩で，胸部単純 X 線写真上は両肺野に多発する結節影や浸潤影，気胸，胸水を呈する。胸部 CT では多発する結節影の他に薄壁の嚢胞性病変がみられ，しばしば出血による広範な consolidation や GGO，または halo-sign を伴うとされる。しかし，血管肉腫肺転移の胸部単純 X 線写真による所見はこれまでに数多く報告されているが，本疾患が非常に稀なこともあり，胸部 CT によるまとまった症例数での画像報告はこれまでなされていない。

組織学的に血管肉腫と診断され，画像および臨床所見から肺転移が認められた症例を対象とする。当院および沖縄県立南部医療センターこども病院にて経過中に施行された胸部 CT を全て参照し，その画像所見を検討する。検討する項目として転移巣の性状，器腔性陰影，気胸，胸水，リンパ節転移の有無が挙げられる。転移巣の性状については，まず結節性病変か嚢胞性病変か確認し，嚢胞性病変であれば壁の性状(整か不整)，嚢胞内の構造(air-fluid level，脈管や気管支など)の有無，転移巣からの出血を示唆する halo sign の有無について検討する。また器腔性陰影については，すりガラス影か consolidation か評価し，前者の場合は肺胞出血を示唆する crazy-paving appearance の有無について検討する。これらの画像所見について評価した後，気胸や胸水など患者の QOL に大きく影響する病態に関連する所見の有無について検討する。画像所見の検討は 2 名の放射線科医の合議にて行う。また，それぞれの画像所見と患者の予後との相関について，統計的処理にて解析を行う。

現在の胸部画像診断の中心は CT であり，また血管肉腫肺転移はびまん性肺胞出血や気胸などの多彩な合併症を高率に来すことから，血管肉腫肺転移の胸部 CT 所見の理解は非常に重要である。

本研究によって血管肉腫肺転移の胸部 CT 所見の理解が進むことにより，患者の病態の適切な把握，より良い診療の選択が可能となる。血管肉腫肺転移は非常に多彩な胸部 CT 所見を呈するため，本研究における画像所見の検討への期待は非常に高い。

【放射線腫瘍学部門】

A.臨床放射線腫瘍学

1.多施設共同研究(厚生労働省班研究等)

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

先進的放射線治療の導入，放射線治療期間の短縮化の

実現，新たな集学的治療の導入の３つの柱を立て，それぞれ多施設共同臨床試験を通じて放射線治療を含む標準治療を確立することを目指す研究班に，戸板が班員として参加している。これらの研究を通じて，診療ガイドラインへの反映，先進放射線治療あるいは品質管理等の各種ガイドライン作成，標準治療の確立，放射線治療法の標準化･均てん化に貢献することを目標とする。

子宮頸癌外部照射における IMRT の実施に向けた Clinical target volume (CTV)標準化のためのワーキンググループ小委員長として，骨盤リンパ節領域と原発巣に関する CTV コンツーリングガイドラインを完成し英文論文として公表された。

旧小口班(放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究班)にて行なわれた「I,II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験：JAROG0401/JROSG04-2」の予定追跡期間を終了し，最終解析が行なわれた。2 年骨盤内無増悪割合 96% (95%CI, 92-100%)，2 年全生存割合 95% (95%CI, 89-100%)という優れた結果が得られた。これにより早期子宮頸癌に対する本邦の治療スケジュールの妥当性が示されたとともに，早期子宮頸癌に対する治療オプションとして，根治的放射線治療が手術と並列した選択肢であることが示唆された。2010 年の米国放射線腫瘍学会(ASTRO)にて口演発表後，国際誌に論文が受理された。

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

放射線治療委員会委員として JCOG 臨床試験における放射線治療プロトコルの立案，QA/QC に関与している。JCOG 婦人科グループにおける放射線治療セントラル(責任者)として，婦人科グループにおける放射線治療の理解と，相互のコミュニケーションを推進する活動を行っている。現在 JCOG 婦人科腫瘍グループの中で早期子宮頸癌に対する縮小手術の有効性に関する臨床試験(JCOG11XX)における術後照射のプロトコル作成作業を行うとともに，新規 CCRT 試験のコンセプト作成を検討中である。

JCOG 放射線治療グループの試験参加施設として，早期喉頭癌における Accelerated fractionation の非劣勢を検証するランダム化比較試験(JCOG0701)と，短期全乳房照射法に関する試験(JCOG0906)へ症例登録中である。更にこれらの試験の付随研究(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)にも参加を開始した。

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

院内プロトコルによる臨床研究とともに，婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(Japan Gynecologic Oncology Group:JGOG)の多施設共同臨床試験に関与している。JGOG は，全国の婦人科腫瘍医，腫瘍内科医，放射線腫瘍医から構成された婦人科悪性腫瘍の臨床研究グループである。戸板は JGOG 放射線治療委員会委員長として，各種治験/臨床試験における放射線治療の QA/QC を統括している。

「局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射(High-dose-rate intracavitary brachytherapy: HDR-ICBT)を用いた同時化学放射線療法(Concurrent chemoradiotherapy:CCRT)に関する多施設共同第 II 相試験:JGOG1066(研究代表者:戸板)」を行なった。北里大学臨床薬理研究所にデータセンターを置き 2008 年 2 月から 2009 年 1 月までに予定症例数の登録を終了した。当院からも数多くの症例を登録した。全登録例について放射線治療の品質評価(Quality assurance:QA)を行ない，実施計画書に従い正しく治療が行われていたことが確認された。現在最終解析が進められている。本試験により，欧米の CCRT のエビデンスが我が国に外挿可能かどうかを確認し，更に我が国の放射線治療スケジュールの CCRT における妥当性を明らかにする。本試験により陽性結果が得られれば，今後新規化学療法レジメンを採用した CCRT の第 III 相試験を企画する際の標準アームとして，本試験のプロトコル治療を設定することが可能になる。更に，放射線治療スケジュールの差異を理由に認められていなかった米国 GOG 等の国際的臨床試験への参加が可能になることが期待される。

4) がん情報データベース Japanese National Cancer Database (JNCDB)の構築と運用(厚労省科学研究費補助金 第 3 次対がん 10 か年総合戦略研究事業:手島班)(戸板孝文，小川和彦)

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

5) がん医療の均てん化に資する放射線治療の推進及び

品質管理に係る研究(厚生労働省科学研究費補助金　がん臨床研究事業：石倉班)(戸板孝文，垣花泰政)

がん患者が居住地域によらず等しく適切ながん医療を受けるためには，診療の質の施設格差を是正し，標準化する必要がある。本研究の目的は，拠点病院の放射線治療に関する診療機能を支援･強化し，がん医療の均てん化を推進する医療体制を整備するための方法を検討し，確立することである。

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

6) 前立腺癌における全国実態調査研究(PCS)(小川和彦)

近年，前立腺癌に対する放射線治療施行例は急増しており，わが国における高精度放射線治療の実態を調査し，標準化をはかることは重要である。1998 年度から，Patterns of Care Study の手法によりわが国の前立腺癌放射線治療における構造，診療課程，結果についての共同研究(厚生労働省)を行っている。現在は，高精度放射線治療についての検討が開始されている。

7) 多施設における特定の疾患における放射線治療成績の検討(小川和彦)

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

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

わが国における消化器癌に対する放射線治療の実態を調査し，標準化をはかることは重要である。現在，JROSG 消化器腫瘍グループに参加して，消化器癌に対する放射線治療の研究を行なっている。2008 年には膵臓癌に対する放射線治療に関する全国実態調査を開始しており，その結果を報告した。2011 年度からは胆道癌に対する放射線治療に関する全国実態調査を開始している。

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

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

2. 院内共同研究

①Prospective study

1) 悪性グリオーマに対する高圧酸素併用放射線治療:Phase II study(小川和彦)

悪性グリオーマは低酸素細胞を多く含むため放射線抵抗性であることが多く，局所制御不良の原因の一つとなっている。高圧酸素療法を行うことにより腫瘍細胞の酸素化を起こすことができ，放射線治療の効果を高めることが期待される。そこで，高圧酸素療法，化学療法との併用による放射線治療のプロトコールを作成し，脳外科，高圧酸素治療部と共同で 2000 年より症例を集積中である。2006 年からはテモゾロミドを併用した放射線治療についての検討を行っている。現在のところ高圧酸素併用による副作用の増強は認められず，症例によっては著しい放射線治療効果を認めている。

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

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

3) 頭蓋内胚腫に対する放射線単独治療に関する前向き試験(小川和彦)

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

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

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

している。

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

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

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

悪性脳腫瘍における放射線治療効果や予後を予測するために，MRS による放射線治療効果や予後に関する有用性の検討を行っている。主に悪性グリオーマに対する検討をおこなっているが，他組織における検討も積極的に行っている。

② Retrospective study

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

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

2) 脳転移症例に対する放射線治療成績の検討(小川和彦)

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

3) 脳幹グリオーマに対する放射線治療成績の検討(小川和彦)

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

4) 食道癌に対する放射線治療成績の検討(小川和彦)

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

5) 骨盤内悪性腫瘍における放射線による晩発性合併症の検討(小川和彦)

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

6) 放射線腸炎症例における高圧酸素療法の効果における検討(小川和彦)

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

7) 頭部血管肉腫に対する治療成績の検討(小川和彦)

頭部血管肉腫は予後不良な疾患であり，至適な治療法は確立していない。現在われわれは，皮膚科の先生方と共同で頭部血管肉腫の患者背景，治療成績について検討をしており，より至適な治療法の立案を目指している。

B.基礎研究

1) 悪性脳腫瘍に対する分子生物学的解析による放射線治療効果予測(小川和彦)

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

2) 食道癌の分子生物学的解析による放射線治療効果予測(小川和彦)

食道癌は進行症例が多いために手術が不能であることも多く，放射線治療は重要な役割を占めている。放射線抵抗性を増加させる主要な因子のひとつに Ras 等の oncogene の活性化の存在が示唆されている。以前より Ras-Raf-MAPK pathway の活性化が放射線耐性をもたらす可能性が指摘されていたが，最近の報告では Ras-PI3K-Akt pathway の活性化によっても放射線抵抗性がもたらされることが指摘されている。さらに Ras-Raf-MAPK や PI3K-Akt への signal 伝達にも関与している EGFR や erbB は，最近食道癌において放射線耐性に関与する可能性が指摘されている。従ってそれらの遺伝子群

の臨床症例での検討を行うことは非常に重要であると考えられる。現在われわれは大地位外科と共同で臨床症例における検体を集積中であり，症例集積が進みしだい遺伝子発現の解析を行っていく予定である。

3) 頭頸部癌に対する分子生物学的解析による放射線治療効果予測（小川和彦）

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

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

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

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

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

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

肺癌における治療において放射線治療は重要な位置を占めており，放射線治療効果が良好な症例はより良い予後が期待されると考えられる。現在われわれは，国立病院機構沖縄病院と共同で放射線治療効果を規定する因子の解明するために，過去に放射線治療を行った症例の治療効果と遺伝子発現状況における検討を開始している。

7) 放射線感受性を規定する因子を明らかにするための実験的検討(小川和彦)

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

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

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

9) 早期食道症例における当院での予後解析(有賀拓郎，小川和彦)

当院で根治的放射線治療および化学放射線治療を行った早期食道癌の治療成績や予後に関する解析を行っている。早期食道癌において放射線治療の有用性を検討している。

10) 子宮癌患者への術後放射線治療における晩期合併症(重度放射性腸炎と重度下腿浮腫)の頻度および危険因子(粕谷吾朗，小川和彦)

子宮頚癌または子宮体癌患者に対する術後放射線治療において，重度の放射性腸炎ならびに重度の下腿浮腫の頻度，発生率および危険因子を調べた。

琉球大学附属病院において，根治的子宮摘出術ならびに術後放射線治療を行った 228 名(子宮頚癌 149 名，子宮体癌 79 名)を対象とした。大部分(90.8%)は前後対向 2 門照射を 50～50.4Gy 行った。腔内照射は 9 名(3.9%)に行い，化学療法は 35 名(15.2%)に行った。19 名(8.3%)が重度の放射性腸炎となった(中間観察値 12.6 ヶ月)。回腸の頻度が最も高かった。単変量解析では糖尿病，喫煙，および化学療法が，多変量解析では喫煙が有意な相関を示した。また，19 名(8.3%)が重度の下腿浮腫を生じた(中間値 37.2 ヶ月)。下腿浮腫に対する治療が行われたが，19 名は改善がみられなかった。単変量解析では腔内照射と原発腫瘍径が，多変量解析では腔内照射が有意な相関を示した。

子宮癌に対する根治的子宮摘出術ならびに術後放射線治療では，重度の晩期合併症として，腸炎や下腿浮腫が約 8%の頻度で現れた。重度の腸炎では糖尿病と喫煙が，重度の下腿浮腫では腔内照射が強い相関を示した。現在論文投稿中である。

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

局所進行子宮頚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した。

放射線治療が行われた局所進行子宮頚癌症例で，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。

以上により外腸骨節内側域，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。現在論文執筆中である。

12) 食道癌に対する化学放射線療法同時併用における低酸素遺伝子発現の臨床的意義についての検討(千葉 至，小川和彦，村山貞之)

食道癌は治療困難な悪性腫瘍のひとつであり，その患者予後は不良である。The Radiation Therapy Oncology Group(RTOG)は食道癌原発巣の治療には化学放射線療法が放射線治療単独より優れていると発表したが，それでもほぼ50%の症例に局所再発がみられており，局所制御は依然困難と言われている。

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

従って，放射線治療計画前に低酸素マーカーにより腫瘍内の酸素化を評価できれば，治療抵抗性を示す低酸素腫瘍に対してより強力な放射線治療計画を立案することや，そのような適応患者を選択することが可能になる。

ここで腫瘍酸素化を評価する方法として注目されるのが，内因性低酸素マーカーとしてのHypoxia induced factor-1(HIF-1)である。HIF-1は低酸素状態で安定化し，HREs(Hypoxia responsive elements)に結合することで，VEGF(vascular endothelial growth factor)やGLUT-1 (Glucose transporter-1)，erythropoetinなどの遺伝子群の発現を促進することが明らかになっている。特にGlucose-transporter-1(GLUT-1)はグルコースの受動輸送を行う膜タンパクの一種で，低酸素状態にて酸化的リン酸化の減少やHIF-1の誘導により，その発現が増加することが明らかになっている。また，これまでの研究で，乳房，甲状腺，頭頸部，膀胱，肺などのさまざまな悪性腫瘍においてGLUT-1の高発現が認められ，さらにはGLUT-1高発現が大腸癌，卵巣癌，肺非小細胞癌での予後不良因子であることが報告されてきた。

これまで食道癌では，術後症例においてGLUT-1高発現が腫瘍の浸潤性や予後不良と関連しているとの報告はいくつかみられるが，化学放射線療法同時併用(Concurrent CRT;CCRT)におけるGLUT-1発現の臨床的意義についての報告はいまだなされていない。

そこで我々は，食道癌の治療前検体におけるGLUT-1発現を評価し，臨床病理学的特徴やCCRT後の治療効果との関連の有無について，またGLUT-1発現によるCCRT後の食道癌患者の予後予測能について検討を行っている。

13) デコンボルーション法によるX線ビームプロファイルの復元(垣花泰政)

通常X線ビームプロファイル測定には，容量の小さい電離箱が使用されているが，ビーム半影のような線量勾配が急峻な領域では，検出器サイズに起因する容積効果の影響で正確な測定が困難である。

本研究では線量勾配が急峻な領域にデコンボルーションを適用し，より正確なプロファイルの復元について研究する。

14) 放射線線量測定時の電離箱の熱膨張の影響(垣花泰政)

非密封形の電離箱を利用した放射線測定では，電離箱中の空気密度が測定時の気圧及び温度に依存するため，気圧･温度に対する補正が必要である。この補正では，電離箱容積は温度によらず一定であるとの仮定であり，電離箱壁材等の温度変化(熱膨張)は考慮されていない。

本研究では，電離箱壁材等の熱膨張が線量測定に及ぼす影響について検討する。これまでの予備実験では，電離箱容積が小さいほど熱膨張の影響が大きいことが分かった。

【核医学部門】

malignant gliomaの予後予測の方法として術後Thallium-201 SPECTの有用性の検討(飯田 行，千葉 至，小川和彦，村山貞之)

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。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 村山貞之: 画像診断の判読法: 1 胸部 X 線写真の判読法. 間質性肺疾患診療マニュアル, 久保惠嗣, 藤田次郎(編), 41-52, 南江堂, 東京, 2010. (C)

BD10002: 小川和彦, 大西 洋, 荒屋正幸: 第 6 章-12　全脳全脊髄照射法. がん･放射線療法 2010, 大西 洋, 唐澤久美子, 唐澤克之(編), 521-523, 篠原出版新社, 東京, 2010. (C)

BD10003: 小川和彦: 第 7 章-4 頭蓋内胚腫瘍. がん･放射線療法 2010, 大西 洋, 唐澤久美子, 唐澤克之(編), 602-608, 篠原出版新社, 東京, 2010. (C)

BD10004: 戸板孝文: 婦人科腫瘍 子宮頸癌. がん･放射線療法 2010, 大西 洋, 唐澤久美子, 唐澤克之(編), 997-1004, 篠原出版新社, 東京, 2010. (C)

BD10005: 小川和彦, 大西 洋: 第 1 章 2 全脳全脊髄. がん･放射線療法 2010 別冊 代表的照射野と CT 上のターゲット, 大西 洋, 唐澤久美子, 唐澤克之(編), 4-5, 篠原出版新社, 東京, 2010. (C)

BD10006: 小川和彦, 大西 洋: 第 1 章 5 頭蓋内胚細胞腫瘍(全脳室照射と原発巣への boost 照射). がん･放射線療法 2010 別冊 代表的照射野と CT 上のターゲット, 大西 洋, 唐澤久美子, 唐澤克之(編), 10-11, 篠原出版新社, 東京, 2010. (C)

原　　著

OI10001: Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, Uno T, Yoshimura R, Kodaira T, Furutani K, Kasuya G, Ishikura S, Kamura T, Hiraoka M. A consensus-based guideline defining the clinical target volume for pelvic lymph nodes in external beam radiotherapy for uterine cervical cancer. Jpn J Clin Oncol 2010; 40: 456-463. (A)

OI10002: Yamashiro T, Matsuoka S, San Jose Estepar R, Dransfield MT, Diaz A, Reilly JJ, Patz S, Murayama S, Silverman EK, Hatabu H, Washko GR. Quantitative assessment of bronchial wall attenuation on thin-section CT: an indicator of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Roentgenol 2010; 195: 363-369. (A)

OI10003: Yamashiro T, Matsuoka S, Bartholmai BJ, San Jose Estepar R, Ross JC, Diaz A, Murayama S, Silverman EK, Hatabu H, Washko GR. Collapsibility of lung volume by paired inspiratory and expiratory CT scans: correlations with lung function and mean lung density. Acad Radiol 2010; 17: 489-495. (A)

OI10004: Oshiro Y, Murayama S. Subcarinal air cysts: multidetector computed tomographic findings. J Comput Assist Tomogr 2010; 34: 402-5. (A)

OI10005: Miyara T, Oshiro Y, Yamashiro T, Kamiya H, Ogawa K, Murayama S. Bronchial Diverticula Detected by Multidetector-Row Computed Tomography: Incidence and Clinical Features. J Thorac Imaging 2011; 26: 204-208. (A)

OI10006: Iida G, Ogawa K, Ishiuchi S, Chiba I, Watanabe T, Katsuyama N, Yoshii Y, Murayama S. Clinical significance of thallium-201 SPECT after postoperative radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme. J Neurooncol 2011; 103: 297-305. (A)

OI10007: Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, Jingu K, Onishi H, Aoki S, Wada H, Kokubo M, Etoh G, Kazumoto T, Takayama M, Negoro Y, Nemoto K, Nishimura Y. Intraoperative Radiotherapy for Resected Pancreatic Cancer: A Multi-institutional Retrospective Analysis of 210 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77: 734-742. (A)

OI10008: Ogawa K, Ito Y, Karasawa K, Ogawa Y, Onishi H, Kazumoto T, Shibuya K, Shibuya H, Okuno Y, Nishino S, Ogo E, Uchida N, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y. Patterns of Radiotherapy Practice for Pancreatic Cancer in Japan: Results of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) Survey. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77: 743-750. (A)

OI10009: Ogawa K, Shibuya H, Uchida N, Onishi H, Okuno Y, Myojin M, Kobayashi M, Ogawa Y, Kanesaka N, Shibuya K, Tokumaru N, Sasamoto R, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y. Postoperative External Beam Radiotherapy for Resected Pancreatic Adenocarcinoma: Impact of Chemotherapy on Local Control and Survival. Anticancer Res 2010; 30: 2959-2967. (A)

OI10010: Matsuoka S, Washko GR, Dransfield MT, Yamashiro T, San Jose Estepar R, Diaz A, Silverman EK, Patz S, Hatabu H. Quantitative CT Measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessel in COPD: correlations with emphysema and airflow limitation. Acad Radiol 2010; 17: 93-99. (A)

OI10011: Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T, San Jose Estepar R, Diaz A, Silverman EK, Hoffman E, Fessler HE, Criner GJ, Marchetti N, Scharf SM, Martinez FJ, Reilly JJ, Hatabu H. Pulmonary hypertension and CT measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 218-225. (A)

OI10012: Diaz AA, Bartholmai BJ, San Jose Estepar R, Ross JC, Matsuoka S, Yamashiro T, Hatabu H, Reilly JJ, Silverman EK, Washko GR. Relationship of emphysema and airway disease assessed by CT to exercise capacity in COPD. Respir Med 2010; 104: 1145-1151. (A)

OI10013: Diaz AA, Valim C, Yamashiro T, San Jose Estepar R, Ross JC, Matsuoka S, Bartholmai BJ, Hatabu H, Reilly JJ, Silverman EK, Washko GR. Airway count and emphysema assessed by chest CT predicts clinical outcome in smokers. Chest 2010; 138: 880-887. (A)

OI10014: Niibe Y, Kenjo M, Onishi H, Ogawa Y, Kazumoto T, Ogino I, Tsujino K, Harima Y, Takahashi T, Anbai A, Tsuchida E, Toita T, Takemoto M, Yamashita H, Hayakawa K. High-dose-rate intracavitary brachytherapy combined with external beam radiotherapy for stage IIIb adenocarcinoma of the uterine cervix in Japan: a multi-institutional study of Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology 2006-2007 (study of JASTRO 2006-2007). Jpn J Clin Oncol 2010; 40: 795-799. (A)

OI10015: Nagase S, Inoue Y, Umesaki N, Aoki D, Ueda M, Sakamoto H, Kobayashi S, Kitagawa R, Toita T, Nagao S, Hasegawa K, Fukasawa I, Fujiwara K, Watanabe Y, Ito K, Niikura H, Iwasaka T, Ochiai K, Katabuchi H, Kamura T, Konishi I, Sakuragi N, Tanaka T, Hirai Y, Hiramatsu Y, Mukai M, Yoshikawa H, Takano T, Yoshinaga K, Otsuki T, Sakuma M, Inaba N, Udagawa Y, Yaegashi N; Japan Society of Gynecologic Oncology. Evidence-based guidelines for treatment of cervical cancer in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2007 edition. Int J Clin Oncol 2010; 15: 117-124. (A)

OD10001: 宜保昌樹, 安座間泰晴, 運天 忍, 與儀 彰, 境 昌宏, 村山貞之: MDCT での肺動脈塞栓症・深部静脈血栓症の同時評価における造影剤注入プロトコールの検討 高濃度造影剤と高用量造影剤の比較. 琉球医学会誌, 29: 27-31, 2010. (B)

OD10002: 長井 裕, 平川 誠, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 玉城稚奈, 小川和彦, 戸板孝文, 青木陽一: ハイリスク子宮頸癌に対する治療 子宮頸癌 III,IVa 期に対する Concurrent Chemoradiotherapy. 日本産婦人科腫瘍学会雑誌, 28: 16-22, 2010. (B)

OD10003: 古平 毅, 戸板孝文, 篠田充功, 宇野 隆, 富田夏夫, 沼崎穂高, 五十野 優, 手島昭樹, 光森通英: 日本 PCS 子宮頸癌小作業部会 特集「医療実態調査研究(PCS)から見たわが国の放射線治療の 10 年間の変化・現状そして問題点」3.疾患各論 子宮頸癌 非手術症例:医療実態調査研究(PCS)からみた子宮頸癌非手術(根治的治療)症例における放射線治療の現状と問題点. 癌の臨床, 56: 139-147, 2010. (B)

OD10004: 篠田充功，戸板孝文，古平 毅，宇野 隆，富田夏夫，沼崎穂高，五十野 優，手島昭樹，光森通英: 日本 PCS 子宮頸癌小作業部会 医療実態調査研究(PCS)から見た子宮頚癌手術(術後照射)症例における放射線治療の現状. 癌の臨床，56: 149-154，2010. (B)

OD10005: 中村和正，佐々木智成，小川和彦，大西 洋，荒屋正幸，小泉雅彦，沼崎穂高，土屋貴裕，手島昭樹，光森通英: 前立腺癌に対する医療実態調査研究(PCS)：総論および内分泌抵抗・再燃例の検討. 癌の臨床，56: 155-161，2010. (B)

OD10006: 小川和彦，中村和正，佐々木智成，大西 洋，荒屋正幸，小泉雅彦，沼崎穂高，土屋貴裕，手島昭樹，光森通英: 前立腺癌に対する根治的外部照射治療 -医療実態調査研究 (PCS)から見たわが国の 10 年間の変化. 癌の臨床，56: 163-167，2010. (B)

OD10007: 小泉雅彦，中村和正，小川和彦，大西 洋，荒屋正幸，佐々木智成，小泉雅彦，沼崎穂高，土屋貴裕，手島昭樹，光森通英: 医療実態調査研究(PCS)から見たわが国の前立腺癌に対する小線源治療の 10 年間の変化. 癌の臨床，56: 169-175，2010. (B)

OD10008: 荒屋正幸，大西 洋，中村和正，小泉雅彦，小川和彦，佐々木智成，小川和彦，沼崎穂高，土屋貴裕，手島昭樹，光森通英: 医療実態調査研究 (PCS)から見たわが国の前立腺癌術後放射線療法の時代的変化. 癌の臨床，56: 177-185，2010. (B)

OD10009: 築山 巌，西村哲夫，戸板孝文，晴山雅人，湯川亜美: アンケート調査からみた福島県の子宮頸癌に対する放射線治療の均てん化の問題点. 福島県医師会報，72: 60-63，2010. (B)

総　　説

RI10001: Matsuoka S, Yamashiro T, Kurihara Y, Washko GR, Nakajima Y, Hatabu H. Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. Radio Graphics 2010; 30: 55-66. (B)

RD10001: 村山貞之: 肺癌新 TNM 分類を使用するにあたって 放射線診断の問題点とその整理. 日本胸部臨床，69: 487-492，2010. (C)

RD10002: 宜保昌樹，與儀 彰，村山貞之，前里吉一: 胸部の最新画像情報 2010 植込み型心臓デバイスと CT. 臨床放射線，55: 76-83，2010. (C)

RD10003: 與儀 彰，村山貞之: プライマリ・ケアコーナー 可逆性の脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎/脳症. 沖縄県医師会報，46: 56-57，2010. (C)

RD10004: 戸板孝文，村山貞之，長井 裕，青木陽一: 子宮頸癌の放射線治療(解説). 沖縄県医師会報，46: 574-578，2010. (C)

RD10005: 與儀 彰，村山貞之: "転移"の画像診断 頭部，頸部. 画像診断，30: 140-147，2010. (C)

RD10006: 戸板孝文，石倉 聡，村山貞之: がん臨床試験と放射線療法:放射線治療の品質保証(QA)・品質管理(QC)の重要性. 特集:婦人科がん臨床試験参加に必要な知識. 産科と婦人科，77: 542-546，2010. (C)

RD10007: 戸板孝文: 小線源治療の現状と未来. シンポジウム 6. 特集 JRC2010. INNERVISION，25: 19，2010. (C)

RD10008: 西村恭昌，小川和彦: JROSG(Japanese Radiation Oncology Study Group)の現状:消化器腫瘍委員会. 癌の臨床，56: 499-504，2010. (C)

国際学会発表

PI10001: Murayama S. Special Lecture: Estimation of pulmonary arterial pressure by phase contrast MRI. 13th Asian Oceanian Congress of Radiology, Mar 21, 2010, Taipei, Taiwan.

PI10002: Ogawa K, Ishiuchi S, Inoue O, Yoshii Y, Saito A, Watanabe T, Iraha S, Toita T, Kakinohana Y, Ariga T, Kasuya G, Murayama S. Phase II trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with multiagent chemotherapy (procarbazine, ACNU and vincristine) for high-grade gliomas. ESTRO 29, Sep 12-16, 2010, Barcelona, Spain. (Radiohter Oncol Suppl 1, September 2010).

PI10003: Miyara T, Yamashiro T, Kikuyama A, Takahashi M, Murayama S.320 Row Wide Volume CT Scans for the Lung: Comparison with 64 Row Helical CT Scans. RSNA 2010, Nov28-Dec3, 2010, Chicago, USA.

PI10004: Yamashiro T, Matsuoka S, Bartholmai BJ, San Jose Estepar R, Ross JC, Diaz A, Murayama S, Silverman EK, Hatabu H, Washko GR. Collapsibility of lung volume by paired inspiratory and expiratory CT scans: correlations with lung function and mean lung density. 5th Joint Meeting of Korean and Japanese Societies of Thoracic Radiology, Jan 29-30, 2010, Okinawa, Japan.

PI10005: Kasuya G, Ogawa K, Iraha S, Nagai Y, Shiraishi M, Hirakawa M, Samura M, Toita T, Kakinohana Y, Tamaki W, Inamine M, Ariga T, Nishimaki T, Aoki Y, Murayama S. Severe late complications in patients with uterine cancer treated with postoperative radiotherapy. 52nd Annual Meeting of ASTRO, Oct 31-Nov 4, 2010, San Diego, USA.

PI10006: Toita T, Kato S, Niibe Y, Ohno T, et al. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose rate intracavitary brachytherapy in patients with non-bulky (<4cm) stage I, II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). 52nd Annual Meeting of ASTRO. Oct 31-Nov 4, 2010, San Diego, USA.

国内学会発表

PD10001: 村山貞之: キーノートレクチャー MRI による肺血流評価. 第 2 回呼吸機能イメージング研究会, 2010.

PD10002: 神谷文乃, 神谷 尚, 宜保慎司, 村山貞之: 疑似肺結節を用いた二種類の CT 肺結節体積測定ソフトウェアの精度比較. 第 2 回呼吸機能イメージング研究会, 2010.

PD10003: 鮎川雄一郎, 土屋奈々絵, 村山貞之: Phase contrast MRI による肺線維症患者における肺動脈圧評価の有用性. 第 2 回呼吸機能イメージング研究会, 2010.

PD10004: 神谷文乃, 神谷 尚, 宜保慎司, 村山貞之: 疑似肺結節による二種類の MDCT・二種類の肺結節体積測定ソフトウェアの精度比較. 第 69 回日本医学放射線学会学術集会, 2010.

PD10005: 飯田 行, 小川和彦, 千葉 至, 村山貞之, 勝山直文, 吉井與志彦: 術後放射線治療を行った神経膠芽腫症例における T1-201 SPECT の意義. 第 69 回日本医学放射線学会学術集会, 2010.

PD10006: 桑江常和, 垣花泰政, 戸板孝文, 小川和彦, 村山貞之: CR システムを利用した QA,QC の検討. 第 69 回日本医学放射線学会学術集会, 2010.

PD10007: 戸板孝文: 腔内照射の現況. シンポジウム 6 小線源治療の現状と未来. 第 69 回日本医学放射線学会学術集会, 2010.

PD10008: 戸板孝文: 子宮がん. 教育講演 33 放射線治療：女性. 第 69 回日本医学放射線学会学術集会, 2010.

PD10009: 小川和彦, 鹿間直人, 中村和正, 宇野 隆, 大西 洋, 伊丹 純, 塩山善之, 戸板孝文, 垣花泰政, 村山貞之: 頭蓋内胚腫脊髄再発症例の検討 脊髄再発の危険因子と放射線治療成績(会議録). 第 69 回日本医学放射線学会学術集会, 2010.

PD10010: 與儀 彰, 小川和彦, 宜保昌樹, 村山貞之: 術後放射線治療が施行された GradeⅢグリオーマの予後予測因子としての ^{1}H-MRS の有用性. 第 69 回日本医学放射線学会学術集会, 2010.

PD10011: 神谷 尚, 村山貞之, 宮良哲博, 神谷文乃: ベーチェット病に生じた肺胞出血の一例. 第 46 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2010.

PD10012: 宮良哲博, 神谷 尚, 神谷文乃, 村山貞之, 安座間喜明, 岡藤孝史, 蓮尾金博: 最近の AIDS 患者の肺病変. 第 46 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2010.

PD10013: 與儀 彰: 中枢神経系の急性疾患(脳血管障害や外傷をのぞく). 第 46 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2010.

PD10014: 宮良哲博, 與儀 彰, 宜保昌樹, 村山貞之: 眼窩内 chronic expanding hematoma の一例. 第 170 回日本医学放射線学会九州地方会, 2010.

PD10015: 星野訓一, 神谷 尚, 宮良哲博, 神谷文乃, 伊良波裕子, 村山貞之: 胸腺腫を合併した多房性胸腺嚢胞の一例. 第 170 回日本医学放射線学会九州地方会, 2010.

PD10016: 小川和彦, 中村和正, 佐々木智成, 大西 洋, 小泉雅彦, 塩山善之, 荒屋正幸, 光森通英, 手島昭樹: ホルモン耐性限局前立腺癌に対する放射線治療：nPSA12 の臨床的意義について. 第 171 回日本医学放射線学会九州地方会, 2010.

PD10017: 粕谷吾朗, 小川和彦, 伊良波史朗, 戸板孝文, 垣花泰政, 玉城稚奈, 有賀拓郎, 村山貞之: 術後放射線治療を施行した子宮癌症例における重度の放射線腸炎と重度の下腿浮腫の検討. 第 171 回日本医学放射線学会九州地方会, 2010.

PD10018: 宮城 倫, 與儀彰, 伊良波裕子, 宜保昌樹, 村山貞之: 胸椎に生じた巨細胞性修復性肉芽腫の 1 例. 第 171 回日本医学放射線学会九州地方会, 2010.

PD10019: 古賀友三, 宜保昌樹, 村山貞之: 保存的に加療し得た腹腔動脈解離・後腹膜出血を来たした Ehlers-Danlos syndrome の一例. 第 171 回日本医学放射線学会九州地方会, 2010.

PD10020: 與儀聡子, 土屋奈々絵, 與儀 彰, 宜保昌樹, 村山貞之, 椿本真穂, 諸見里秀和, 末松直美: 多隔壁胆嚢の一例. 第 171 回日本医学放射線学会九州地方会, 2010.

PD10021: 飯田 行, 千葉 至, 村山貞之, 當銘保則, 前原博樹: スクリーニング骨シンチグラフィにおいて骨膜性骨肉腫の存在を指摘し得た遺伝性多発性外骨腫症の一例. 第 171 回日本医学放射線学会九州地方会, 2010.

PD10022: 喜友名美和, 宮良哲博, 神谷文乃, 神谷 尚, 村山貞之: 慢性壊死性肺アスペルギルス症の 2 例. 第 171 回日本医学放射線学会九州地方会, 2010.

PD10023: 戸板孝文, 加藤真吾, 新部 譲, 大野達也, 楮本智子, 古平 毅, 片岡正明, 鹿間直人, 権丈雅浩, 徳丸直郎, 山内智香子, 鈴木 修, 櫻井英幸, 沼崎穂高, 手島昭樹, 小口正彦, 加賀美芳和, 中野隆史, 平岡真寛, 三橋紀夫: I,II 期子宮頸癌根治的放射線治療の多施設共同臨床試験(JAROG0401/JROGS04-2). 日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会, 2010.

PD10024: 小川和彦, 中村和正, 佐々木智成, 大西 洋, 小泉雅彦, 塩山善之, 荒屋正幸, 光森通英, 手島昭樹: ホルモン耐性限局性前立腺癌に対する放射線治療：nPSA12 の臨床的意義について. 日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会, 2010.

PD10025: 粕谷吾朗, 戸板孝文, 與儀 彰, 宇野 隆, 古平 毅, 古谷和久, 大野達也, 吉村亮一, 兼安祐子, 平岡真寛: 局所進行子宮頸癌の骨盤内リンパ節転移分布の検討. 日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会, 2010.

PD10026: 有賀拓郎，戸板孝文，粕谷吾朗，小川和彦，村山貞之：子宮頸癌の同時化学放射線治療における骨盤リンパ節転移に対するブースト照射の検討．日本放射線腫瘍学会第23回学術大会，2010.

PD10027: 稲嶺盛彦，長井 裕，平川 誠，久高 亘，小川和彦，戸板孝文，青木陽一：高齢子宮頸癌症例に対する小骨盤照射野による放射線治療の検討．日本癌治療学会，2010.

PD10028: 井上 治，大城吉則，佐村博範，小川和彦：放射線性膀胱炎および腸炎に対する高気圧酸素療法 20余年62例の経験から．日本高気圧環境･潜水医学学会，2010.

PD10029: 井上 治，砂川昌秀，大城吉則，佐村博範，小川和彦：放射線性膀胱炎及び腸炎に対する高気圧酸素療法.日本高気圧環境･潜水医学学会，2010.

PD10030: 宮良哲博，神谷 尚，村山貞之：圧迫骨折による高度脊柱管狭窄を呈した症例に経皮的椎体形成術を施行した1例．第6回椎体形成術研究会，2010.

PD10031: 山城恒雄，神谷 尚，宮良哲博，宜保慎司，小川和彦，村山貞之，赤嶺 珠，諸見里秀彦：HTLV-1キャリアの胸部 CT 所見に関する検討．平成 21 年度特別教育研究経費「HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究」研究成果発表会，2010.

PD10032: 神谷 尚，村山貞之，照屋孝夫，宮良哲博，神谷文乃：胸膜直下肺結節に対するラジオ波焼灼術後に胸腔内多発嚢胞が形成された1例．肺癌，50：606，2010.

PD10033: 神谷文乃，村山貞之，神谷 尚，大城康二：充実性肺結節内部の CT 値 histogram による良悪性の鑑別．肺癌，50：719，2010.

PD10034: 戸板孝文，加藤真吾，新部 譲，大野達也，楮本智子，古平 毅，片岡正明，鹿間直人，権丈雅浩，徳丸直郎，山内智香子，鈴木 修，櫻井英幸，沼崎穂高，手島昭樹，小口正彦，加賀美芳和，中野隆史，平岡真寛，三橋紀夫：I,II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験(JAROG0401/JROGS04-2)：最終解析報告．日本放射線腫瘍学会 若手のための小線源治療部会・教育セミナー＆第12回研究会，2010.

PD10035: 戸板孝文：子宮頸癌の同時化学放射線療法における放射線治療の標準化：外部照射．ワークショップ 1：婦人科領域における放射線腫瘍学の進歩-更なる治療成績の向上に向けて一．第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会，2010.

PD10036: 長井 裕，平川 誠，稲嶺盛彦，久高 亘，戸板孝文，青木陽一：子宮頸癌 III，IVA 期に対する Paclitaxel，CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy.ミニワークショップ 2：頸部腺癌 CCRT．第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会，2010.

PD10037: 戸板孝文，加藤真吾，新部 譲，大野達也，楮本智子，古平 毅，片岡正明，鹿間直人，権丈雅浩，徳丸直郎，山内智香子，鈴木 修，櫻井英幸，沼崎穂高，手島昭樹，小口正彦，加賀美芳和，中野隆史，平岡真寛，三橋紀夫：I,II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験(JAROG0401/JROGS04-2)．第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会，2010.

PD10038: 喜多川 亮，戸板孝文，他：局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射による同時化学放射線療法の多施設第 II 相試験．第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会，2010.

PD10039: 平川 誠，長井 裕，稲嶺盛彦，久高 亘，戸板孝文，青木陽一：化学放射線療法を施行した局所進行子宮頸癌局所残存症例に対する子宮摘出術の経験．第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会，2010.

PD10040: 戸板孝文，長井 裕，山本雄一，村田京子，植田真一郎，玉城信光：沖縄県におけるがん臨床試験(治験)の推進に関する活動報告(第一報)りゅうきゅう臨床研究ネットワーク：がん臨床研究部会．第111回沖縄県医師会医学会総会集会，2010.

PD10041: 戸板孝文: I-II 期子宮頸部扁平上皮がんの放射線治療：今後の展望. 多地点合同メディカルカンファレンス(2010-第 6 回), http://learning-ganjoho.ncc.go.jp/p51763590/.

PD10042: 戸板孝文: 子宮頸がん腔内照射：IGBT 時代における Manchester 法. HDR-Brachytherapy の基盤と今後の展望. 多地点合同メディカルカンファレンス(2010-第 12 回) http://ganjoho.jp/professional/training_seminar/vod/vod01/2010/20100506.html

PD10043: 神谷 尚, 宮良哲博, 村山貞之: 診断に苦慮したびまん性肺出血の 3 例. Japanese Journal of Radiology, 28: 79, 2010.

PD10044: 船生 明, アルマスリフセイン, 垣花泰政, 村山貞之: 照射野サイズと 90%及び 95%線量幅の比較. 医学物理, 30: 156-157, 2010.

PD10045: Almasri Hussein, Funyu A, Kakinohana Y, Murayama S. Effect of Detector Size of Measurements of High Energy X-ray Beam Penumbra, 医学物理, 30: 241-242, 2010.

PD10046: 與儀 彰, 村山貞之: 異所性嗅神経芽細胞腫. 第 30 回神経放射線ワークショップ, 2010.

PD10047: 與儀 彰, 村山貞之: McCune-Albright 症候群. 第 39 日本神経放射線研究会, 2010.

PD10048: 與儀 彰, 村山貞之: 異所性嗅神経芽細胞腫. 第 227 回九州神経放射線研究会, 2010.

PD10049: 與儀 彰, 村山貞之: 椎体巨細胞性修復性肉芽腫. 第 228 回九州神経放射線研究会, 2010.

PD10050: 與儀 彰, 村山貞之: 血栓化椎骨動脈瘤. 第 229 回九州神経放射線研究会, 2010.

PD10051: 與儀 彰, 村山貞之: 神経 Sweet 病. 第 230 回九州神経放射線研究会, 2010.

その他の刊行物

MD10001: 戸板孝文: 臨床標的体積 CTV. 特集:臨床腫瘍学における画像診断と放射線治療の双方向性. 日本放射線科専門医会･医会ニュース, 178: 6-7, 2010.

MD10002: 戸板孝文: 臨床試験(治験). 命ぐすい耳ぐすい. 沖縄タイムス, 2010 年 10 月 26 日.

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 viability と vitality を定量的に解析し明らかにした。今後，抗真菌薬を含む各種抗菌薬と接触した際の変化を解析することで，至適温度を 25～30℃の低温とする酵母真菌が，37℃の環境にあるヒト深部臓器でどのように生存し，どのように増殖し，どのように病原性を発揮するのか解明していく。

2. 微生物細胞死の解析(山根誠久)

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

3. 結核患者における結核菌細胞集団の多様性の解析(山根誠久，潮平知佳)

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

4. 沖縄県の伝統野菜の栄養学的評価(戸田隆義)

与那国産のサクナが高脂肪食を与えた C57BL/mice の肝臓，脂肪組織，生活習慣病に関連した遺伝子に及ぼす影響について検討した。血清中性脂肪，レプチン，腹腔内脂肪に有意な減少がみられた。また中性脂肪およびコレステロールの排出も促進された。PPP1R10,RORC,PBEF1 遺伝子の発現上昇と，DUSP1，INSIG2，SERPINA12 遺伝子の発現減少がみられた。これらのことから，サクナの脂肪細胞の機能の正常化に関与していることが示唆された。(本研究は琉球大学熱帯生物圏研究センター屋教授との共同研究である)

5. 結核菌の薬剤耐性遺伝子解析(潮平知佳)

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

6. 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，琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学および東京医科歯科大学難治疾患研究所(木村彰方教授)との共同研究である。

7. 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，琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学および琉球大学大学院医学研究科ゲノム医科学(陣野吉廣教授)との共同研究である。

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

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

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

HCV は慢性肝炎を発症，肝硬変，肝細胞癌の原因となるウイルスであり，肝炎治療にはインターフェロン(IFN)が用いられる。臨床的に肝組織への脂肪の沈着が HCV 肝炎患者の IFN 治療効果を有意に下げることが報告されている。肥満者においては脂肪細胞からのアディポサイトカインの分泌が増加しており，本研究では脂肪沈

着，アディポサイトカインによる，HCV 複製，IFN の作用に対する影響について，HCV レプリコンシステムを用いて，基礎的な分析を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: 山内 恵，山根誠久，利光昭次，佐藤久恒，藤野達也: 複数施設における免疫測定機器キャリブレータの相互測定による測定値互換性保証への試み. 臨床病理，58 (1): 17-24，2010.[PMID 20169939] (B)

OD10002: 鬼塚聖子，山内 恵，山根誠久，利光昭次，佐藤久恒，今里和義，藤野達也: リウマトイド因子測定試薬「LZ テスト‘栄研’RF」の複数施設同時評価. 日本臨床検査自動化学会会誌，35 (1): 17-22，2010. (C)

OD10003: 田野口優子，比嘉初子，山根誠久，仲宗根 勇，渡嘉敷良乃: 貯血式自己血輸血製剤の採取に伴う細菌汚染の評価. 日本輸血細胞治療学会誌，56 (3): 354-358，2010. (C)

OD10004: 名護珠美，渡嘉敷良乃，木佐貫京子，仲宗根 勇，山根誠久: Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法を用いた糞便検体からのクリプトスポリジウム・オーシストおよびジアルジア・シストの直接検出. 臨床病理，58 (8): 765-771，2010. [PMID 20860168] (B)

OD10005: 宮城郁乃，渡嘉敷良乃，仲宗根 勇，木佐貫京子，名護珠美，山根誠久: 沖縄県における Panton-Valentine Leukocidin 陽性 *Staphylococcus aureus* の探索型調査. 臨床病理，58 (9): 869-877，2010. [PMID 20963946] (B)

OD10006: 遠藤隆一，山根誠久，玉寄美也子，内堀京子，仲宗根 勇: β-ラクタマーゼ非産生・アンピシリン耐性 *Haemophilus influenzae* のディスク拡散法を用いた簡易同定—Cephalexin，Cefsulodin および Cefaclor ディスクの有効性—. 臨床病理，58 (10): 963-971，2010. [PMID 21077285] (B)

OD10007: 伊佐和貴，山内 恵，名護珠美，山根誠久: 血液凝固検査，プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間に影響する測定前変動要因の評価. 臨床病理，58 (10): 979-985，2010. [PMID 21077287] (B)

OD10008: Iwasaki H, Okabe T, Takara K, Toda T, Shimatani M, Oku H. Tumor cytotoxicity of benzo［c］phenanthridine derivatives Toddalia asiatica Lam. Cancer Chemother Pharmacol 2010; 65: 719-726. (B)

OD10009: Hayashi K, Nakakae A, Fukushima Y, Sakamoto Y, Furuichi T, Kitahara K, Miyazaki Y, Ikenoue C, Matumoto S, Toda T. Contamination of rice by etofenprox, diethulphtahlate and alkylphenols: effects on first delivery and sperm count in mice. J. Toxicol. Sci. 2010; 35(1): 49-55. (B)

OD10010: Okabe T, Toda T, Natthanan N, Inafuku M, Iwasaki H, Yanagida T, Oku H. Comparative study of the effect of basal diet formulation, dietary fat and cholesterol levels on the development of aortic atherosclerotic lesions in B6.KOR-Apoeshl mice. J. Oleo Sci. 2010; 59(4): 161-167. (B)

総　　説

RD10001: 健山正男，仲宗根 勇，峯 嘉子: 微生物の検査診断. 14. 市中感染型 MRSA. 化学療法の領域，26(1): 3-9，2010. (C)

国内学会発表

PD10001: 木佐貫京子, 仲宗根 勇, 名護珠美, 渡嘉敷良乃, 河合美夢, 山根誠久(2010.1): 九州・沖縄地域で分離された *Clostridium difficile* の遺伝子疫学調査: 第21回日本臨床微生物学会総会(東京)

PD10002: 名護珠美, 渡嘉敷良乃, 木佐貫京子, 仲宗根 勇, 山根誠久(2010.1): LAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification) 法を用いた糞便検体からの *Cryptosporidium* と *Giardia* の直接検出法の検討・評価: 第21回日本臨床微生物学会総会(東京)

PD10003: 伊佐和貴, 山内 恵, 山根誠久(2010.09): 血液凝固検査に影響を与える測定前誤差要因の検討: 第57回日本臨床検査医学会 (東京)

PD10004: 潮平知佳, 渡嘉敷良乃, 東上里康司, 山根誠久(2010.09): Live／Dead 染色を用いたフローサイトメトリー法での尿中酵母真菌細胞の解析: 第57回日本臨床検査医学会(東京)

PD10005: 宮城郁乃, 木佐貫京子, 渡嘉敷良乃, 仲宗根 勇, 山根誠久(2010.09): 沖縄県における Panton-Valentine leucocidin (PVL) 陽性 *Staphylococcus aureus* の探索型調査: 第57回日本臨床検査医学会(東京)

その他の刊行物

MD10001: 山根誠久: 細菌タイピングの活用に向けて. Microbial Genotyping Lett 1: 2-6, 2010. (C)

MD10002: 山根誠久: 臨床検査ひとくちメモ No. 202: 梅毒血清反応. モダンメディア 56: 32-35, 2010. (C)

薬理学講座

A. 研究課題の概要

1．循環器病の成因における一酸化窒素合成酵素系の意義の解明

一酸化窒素（NO）は，生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。NO 合成酵素（NOS）には，３種類の異なったアイソフォームが存在する。我々は，すべての NOS アイソフォームを欠損させた NOS 完全欠損マウスを開発し，循環器疾患の成因における NOS 系の意義の解明を進めている。平成 22 年度は，以下の点を明らかにした。

(1)脂質代謝におけるNOS系の意義の解明

高コレステロール食を３ヶ月間負荷したNOS完全欠損マウスでは，著明な高low density lipoprotein（LDL)コレステロール血症，粥状硬化病変形成，および心臓突然死が認められた。この高コレステロール食惹起性高脂血症の機序には，転写因子SREBP-2の発現低下による肝臓LDL受容体のダウンレギュレーションが関与していることを明らかにした。

(2)拡張期心不全におけるNOS系の意義の解明

心エコーおよび心血行動態の解析において，NOS完全欠損マウスが加齢とともに拡張期心不全の病態を呈することを見出した。我々のNOS完全欠損マウスは，世界初の拡張期心不全マウスモデルである。

(3)動脈硬化における骨髄NOS系の意義の解明

骨髄をNOS完全欠損マウスの骨髄に置換したマウスでは，頸動脈結紮後の血管病変形成が増悪することを発見した。この結果は，動脈硬化における骨髄NOS系の関与を明らかにした初めての知見である（*Nitric Oxide* 2011, in press）。

以上より，NOS 系が脂質代謝，拡張期心不全，および動脈硬化の成因に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

2．ジヒドロビオプテリンによる内皮型一酸化窒素合成酵素機能障害とその機序に関する研究

Tetrahydrobiopterin（BH4）は，一酸化窒素（NO）合成酵素の必須cofactorであるが，その不足が血管内皮機能障害の原因となることはよく知られています。最近，BH4の減少だけでなく，糖尿病や高脂血症などの酸化ストレス増大を伴う心血管疾患でみられるBH4の酸化型であるBH2の増加も，NO合成酵素機能障害に関与することが示されましたが，生体位におけるBH2の役割については調べられていません。

そこで，私たちは，BH2自体の作用ついて調べるためBH2の前駆物質であるsepiapterinと，細胞内でBH2からBH4への変換を選択的に阻害するmethotrexate を併用することにより，生体内BH2レベルを増加させ，このときの内皮機能への影響，および活性酸素の役割について検討しました。

実験には，Wistar系ラットを使用し，溶媒のみを投与したコントロール群，MTXのみを投与したMTX単独群，MTXとsepiapterinをともに投与した併用群の3群で検討しました。

MTX-sepiapterin併用群では，大動脈中のBH4含量の変化を伴わずに，BH2の含量は，対照群の8.7倍の著明な増加を示しました。内皮依存性血管拡張薬のアセチルコリン（ACh）による降圧反応は，MTX単独群では有意の影響はみられませんでしたが，MTX-sepiapterin併用群では，有意の減弱が認められました。一方，内皮非依存性血管拡張薬のニトロプルッシドによる降圧反応にはどちらの群にも有意の影響はみられませんでした。さらに，摘出大動脈標本を用いた検討でも，in vivoでの結果と同様に，併用群でAChによる血管弛緩反応に有意の選択的減弱がみられました。大動脈内superoxide産生をlucigenin法で測定したところ，併用群では，コントロール群に比べ有意の産生亢進が認められました。MTX-Sep併用群でみられたAChによる血管弛緩反応減弱は，SOD処置により有意に改善され，superoxideの関与が示唆されました。また，NO合成酵素活性に影響することが知られているNO合成酵素のSer-1177のリン酸化の程度をWestern blot法で検討しましたが，有意の影響は認められませんでした。

以上の結果から，BH2の血管内含量の増加は，BH4含量とは無関係に，内皮型NO合成酵素のuncouplingを引き起こすことにより血管内皮機能障害を引き起こすことが示唆されました。

3．三黄瀉心湯による抗メタボリックシンドローム作用の解明

研究代表者らは，三黄瀉心湯が更年期モデルラットの摘出心臓の虚血再灌流傷害を軽減し，虚血性心疾患の予防もしくは改善に寄与することを明らかにした。これまでに得られた知見を基に本研究では，三黄瀉心湯が虚血性心疾患の誘発要因となるメタボリックシンドロームにおよぼす影響を検討した。

本年度はメタボリックシンドロームのうち，脂質異常に関する実験を行った。実験では，雄性 Wistar 系ラットに高脂肪食を負荷し，低用量または高用量の三黄瀉心湯エキス懸濁液，あるいは溶媒（水道水）を12週間投与した。コントロール群には通常食を負荷し，溶媒を投与した。薬物投与終了後，採血を行い，胸部大動脈を摘出し以後の実験に供した。

血中脂質を測定した結果，コントロール群に比して高脂肪食負荷群で，総コレステロールおよびLDLコレステロールの有意な増加が認められたが，三黄瀉心湯投与群では高脂肪食負荷による血中脂質の増加が用量依存性に

抑制された。一方，Magnus法により摘出胸部大動脈標本の発生張力を測定したところ，高脂肪食負荷群でアセチルコリン誘発性血管弛緩の有意な減少が認められたが，三黄瀉心湯投与群では，高脂肪食負荷によるアセチルコリン誘発性血管弛緩の減少が用量依存性に抑制された。

以上の結果から，三黄瀉心湯は食餌由来の脂質異常を抑制し，血管内皮機能障害を改善する可能性が示唆された。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Yatera Y, Shibata K, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, Morishita T, Toyohira Y, Wang KY, Tanimoto A, Sasaguri Y, Tasaki H, Nakashima Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Severe dyslipidemia, atherosclerosis, and sudden cardiac death in mice lacking all NO synthases fed a high-fat diet. Cardiovasc Res 2010; 87, 675-682. (A)

OI10002: Sugita K, Kabashima K, Yoshiki R, Ikenouchi-Sugita A, Tsutsui M, Nakamura J, Yanagihara N, Tokura Y. Inducible nitric oxide synthase downmodulates contact hypersensitivity by suppressing dendritic cell migration and survival. J Invest Dermatol 2010; 130: 464-471. (A)

OI10003: Zhang H, Toyohira Y, Ueno S, Shinohara Y, Itoh H, Furuno Y, Yamakuni T, Tsutsui M, Takahashi K, Yanagihara N. Dual effects of nobiletin, a citrus polymethoxy flavone, on catecholamine secretion in cultured bovine adrenal medullary cells. J Neurochem 2010; 114: 1030-1038. (A)

OI10004: Toyohira Y, Ueno S, Tsutsui M, Ito H, Sakai N, Saito N, Takahashi K, Yanagihara N. Stimulatory effects of the soy phytoestrogen genistein on noradrenalin transporter and serotonin transporter activity. Mol Nutr Food Res 2010; 54: 516-524. (A)

OI10005: Shibata K, Yatera Y, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, Morishita T, Yamazaki F, Tanimoto A, Sasaguri Y, Tasaki H, Nakashima Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Spontaneous development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthases. Circ J 2010; 74: 2681-2692. (A)

OI10006: Itoh H, Toyohira Y, Ueno S, Tsutsui M, Takahashi K, Yanagihara N. Upregulation of norepinephrine transporter function by prolonged exposure to nicotine in cultured bovine adrenal medullary cells. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2010; 382: 235-243. (A)

OI10007: Noguchi K, Hamadate N, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Sakanashi M, Tsutsui M, Sakanashi M. Improvement of impaired endothelial function by tetrahydrobiopterin in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Eur J Pharmacol 2010; 631: 28-35. (A)

OI10008: Morisada N, Nomura M, Nishii H, Furuno Y, Sakanashi M, Sabanai K, Toyohira Y, Ueno S, Watanabe S, Tamura M, Matsumoto T, Tanimoto A, Sasaguri Y, Shimokawa H, Kusuhara K, Yanagihara N, Shirahata A, Tsutsui M. Complete disruption of all nitric oxide synthase genes causes markedly accelerated renal lesion formation following unilateral ureteral obstruction in mice in vivo. J Pharmacol Sci 2010; 114: 379-389. (A)

総　　説

RI10001: Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N. Pathophysiological relevance of NO signaling in cardiovascular system: novel insight form mice lacking all NO synthases. Pharmacology and Therapeutics (Review) 2010; 128: 499-508. (A)

RI10002: Shimokawa H, Tsutsui M. Nitric oxide synthases in the pathogenesis of cardiovascular disease －Lessons form genetically modified mice－ Pflugers Arch - Eur J Physiol (Review). 2010; 459: 959-967. (A)

国際学会発表

PI10001: Yatera Y, Tsutsui M, Nakata S, Shibata K, Furuno Y, Morishita T, Sabanai K, Tasaki H, Nakashima Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y. Critical role of nitric oxide synthase system in the pathogenesis of dyslipidemia: lesson from mice lacking all nitric oxide synthases. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Mar 5, 2010.

PI10002: Morisada N, Watanabe S, Nomura M, Sabanai K, Matsumoto T, Shimokawa H, Yanagihara N, Shirahata A, Kusuhara K, Tsutsui M. Protective role of nitric oxide synthase system against renal remodeling: lesson from mice all three nitric oxide synthases isoforms. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Mar 6, 2010.

PI10003: Furuno Y, Tsutsui M, Morishita T, Shibata K, Yatera Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Masahito T. Vasculoprotective role of the nitric oxide synthase system against vascular lesion formation in mice in vivo. The International Society of Nephrology NEXUS Symposium 2010. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Apr 13, 2010.

PI10004: Tsutsui M, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y. Significance of nitric oxide synthases (NOSs) in the cardiovascular system: lesson from mice all NOSs. The Korean Society of Cardiology (Japanese Circulation Society-Joint Symposium). Bexico, Busan, Apr 16 2010.

PI10005: Tsutsui M, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y. Lesson from genetically engineered mice lacking all NO synthases. The XXth Congress of the International Society for Heart Research 2010 (Symposium). Kyoto International Conference Center, Kyoto, May 12, 2010.

PI10006: Tsutsui M, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y. Significance of nitric oxide synthase system in the maintenance of vascular homeostasis. The 87th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (Symposium). Morioka Civic Cultural Hall, Morioka, May 20, 2010.

PI10007: Tsutsui M, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y. New insight from genetically manipulated mice lacking all NOSs. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Symposium). Kyoto International Conference Center, Kyoto, Jun 15, 2010.

PI10008: Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Sakanashi M, Chinen K, Sakanashi M, Tsutsui M. San'oshashinto prevents cardiac ischemia/reperfusion injury in ovariectomized rat via antioxidant properties. 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology. Copenhagen, July 22, 2010.

PI10009: Yanagihara N, Toyohira Y, Ueno S, Tsutsui M, Takahashi K. Stimulation of noradrenalin transporter and serotonin transporter activity by soy phytoestrogen genistein. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Copenhagen,July 19, 2010.

PI10010: Tsutsui M, Furuno Y, Morishita T, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y. Accelerated Vascular Lesion Formation in Mice Lacking All Nitric Oxide Synthases: Contribution of Bone Marrow Cells. American Heart Association, Scientific Sessions 2010. Chicago, Nov 16, 2010.

PI10011: Tsutsui M, Shibata K, Yatera Y, Furuno Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y. Spontaneous Development of Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Mice Lacking All Nitric Oxide Synthases. American Heart Association, Scientific Sessions 2010. Chicago, Nov 17, 2010.

PI10012: Tsutsui M, Morisada N, Nomura M, Sabanai K, Watanabe S, Matsumoto T, Shimokawa H, Shirahata A, Yanagihara N. Complete Disruption of All Nitric Oxide Synthase Genes Causes Markedly Accelerated Renal Remodeling in Mice in Vivo. American Heart Association, Scientific Sessions 2010. Chicago, Nov 17, 2010.

PI10013: Furuno Y, Tsutsui M, Morishita T, Shibata K, Miyamoto T, Shibata T, Serino R, Kabashima N, Yanagihara N, Otsuji Y, Tamura M. Accelerated Vascular Lesion Formation in Mice Lacking All Nitric Oxide Synthases: Contribution of Bone Marrow Cells. 43th Annual Meeting of American Society of Nephrology. Denver, Nov 19, 2010.

PI10014: Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Hamadate N, Nakasone J, Sakanashi M, Tsutsui M. Acute effects of a cup of coffee on peripheral vascular function in healthy volunteers. The 20th Japan-Korea Joint Seminar on Pharmacology, Kagoshima, Nov 26, 2010.

PI10015: Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Arakaki K, Sakanashi M, Kubota H, Tsutsui M. TJ-113, a Japanese herbal medicine, protects the heart against ischemia-reperfusion injury in ovariectomized female rats. The 20th Japan-Korea Joint Seminar on Pharmacology, Kagoshima, Nov 26, 2010.

国内学会発表

PD10001: 筒井正人. ＮＯと疾病：新知見. 第 85 回琉球大学医学部大学院セミナー. 琉球大学医学部. 沖縄. 2010.1.21.

PD10002: 筒井正人, 柴田清子, 矢寺靖子, 古野由美, 中田 靖, 佐羽内研, 下川宏明, 尾辻 豊, 柳原延章. 一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスは新しい拡張期心不全モデルである. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.16, J Pharmacol Sci, 2010; 112(suppl 1):244P.

PD10003: 野口克彦, 松﨑俊博, 坂梨まゆ子, 濱舘直史, 仲宗根淳子, 知念久美子, 筒井正人, 坂梨又郎. ジヒドロビオプテリンの内皮型一酸化窒素合成酵素機能調節における役割. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.16, J Pharmacol Sci, 2010; 112 (suppl 1):147P.

PD10004: 坂梨まゆ子, 野口克彦, 松﨑俊博, 坂梨真木子, 仲宗根淳子, 新垣久美子, 坂梨又郎, 筒井正人. 三黄瀉心湯は卵巣摘出ラットおよび偽手術ラットの双方において心筋虚血再灌流障害を改善する 第83回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.16, J Pharmacol Sci, 2010; 112 (suppl 1):169P.

PD10005: 上野 晋, 筒井正人, 吉村玲児, 豊平由美子, 下川宏明, 中村 純, 柳原延章. 一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスの不安様行動とその治療薬の展望. 第 83 回日本薬理学会年会（シンポジウム）, 大阪, 2010.3.16, J Pharmacol Sci, 2010; 112(suppl 1): 16P.

PD10006: Zhang Han, 豊平由美子, 上野 晋, 伊藤英明, 筒井正人, 山國 徹, 高橋浩二郎, 柳原延章. 柑橘性ポリメトキシフラボンのノビレチンによるカテコールアミン分泌への影響. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.17, J Pharmacol Sci, 2010; 112(suppl 1): 70P.

PD10007: 伊藤英明, 豊平由美子, 上野 晋, 筒井正人, 佐伯 覚, 蜂須賀研二, 柳原延章. ニコチン長期処理で誘導される NET 活性の増加は Ca2+依存性である. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.18, J Pharmacol Sci, 2010; 112(suppl 1):110P.

PD10008: 古野由美, 筒井正人, 守下 敢, 椛島成利, 芹野良太, 柴田達哉, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻 豊, 田村雅仁. 血管病変形成に対する一酸化窒素合成酵素系の抑制作用. 第 53 回日本腎臓学会, 神戸, 2010.6.16.

PD10009: 古野由美, 筒井正人, 椛島成利, 芹野良太, 柴田達哉, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻 豊, 田村雅仁. 慢性腎臓病の成因における一酸化窒素合成酵素（NOS）系の保護的役割：NOS 系完全欠損マウスを用いた検討. 第53回日本腎臓学会, 神戸, 2010.6.16.

PD10010: 上野 晋，筒井正人，吉村玲児，豊平由美子，下川宏明，中村 純，柳原延章．一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスにみられる不安様行動の増加．第 32 回日本生物学的精神医学会シンポジウム「精神疾患モデル動物の妥当性」，北九州，2010.6.12.

PD10011: 筒井正人．一酸化窒素と心血管病：最新知見．産業医科大学大学院セミナー．産業医科大学．北九州． 2010 年 6.24.

PD10012: 筒井正人．NO と心血管病：NO 合成酵素完全欠損マウスから得られた新知見．久留米大学医学部小児科グランドラウンド．久留米大学医学部．久留米．2010.7.2.

PD10013: 筒井正人．循環器系における 3 種類の NO 合成酵素の意義．和歌山県立医科大学 大学院講義．和歌山県立医科大学．和歌山．2010.10.1.

PD10014: 筒井正人．私が研修医の時に受けた衝撃：臨床とリサーチマインド．福岡大学医学部 医学概論．福岡大学医学部．福岡．2010.10.17.

PD10015: 筒井正人．NO 合成酵素の意義：遺伝子改変動物から得られた新知見．福岡大学医学部大学院 研究セミナー．福岡大学医学部．福岡．2010.10.17.

胸部・心臓血管外科学講座

A. 研究課題の概要

課題名　人工心肺下低体温に伴う経頭蓋誘発筋電図(tc-MEP)の電位変化に関する実験的研究
(喜瀬勇也, 山城 聡, 國吉幸男)

研究概要　胸腹部大血管手術の際には, 脊髄虚血に伴う術後対麻痺が最も懸念される合併症である。全身麻酔中の術中運動機能評価は困難であるが, 近年, 運動機能の客観的評価法である運動誘発電位(moter evoked potential: MEP)が術中脊髄機能の評価法として注目され臨床でも導入されている。実験および臨床でMEPが麻酔薬や筋弛緩薬の影響を強く受けることが分かっているが, 低体温下での手術の際に, MEP の振幅がどの程度変化し, また脊髄虚血状態を適切に反映しているかの評価はまだ十分ではない。

研究目的
1)ビーグル犬を用い, 体外循環下体温変化に伴う, MEP の振幅の変化, 消失を測定し, 体温と MEP の関係(相関性の有無)を検討する。
2)MEP の変化が大脳運動野から筋肉へと至るいずれの神経経路で影響を受けたかを検討する。
3)低体温下での MEP 振幅の低下と実際の脊髄虚血の相関を検討する。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Yamashiro S, Kuniyoshi Y, Arakaki K, Inafuku H, Morishima Y, Kise Y. Total arch replacement using bilateral axillary antegrade selcetive cerebral perfusion. Ann Thoracic Cardiovasc Surg 2010; 16: 259-263. (A)

OI10002: Yamashiro S, Kuniyoshi Y, Arakaki K, Inafuku H, Morishima Y, Kise Y. Total arch replacement with associated anomaly of the left vertebral artery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2010; 16: 216-219. (A)

症 例 報 告

CD10001: 加藤誠也, 福永周司, 新垣和也, 國吉幸男: 弁組織に顕著な肉芽腫性炎症をみた連合弁膜症の遠隔期手術症例. CARDIAC PRACTICE, 21: 326-330, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群の成因と病態. 肝胆膵, 61: 141-148, 2010. (A)

RD10002: 國吉幸男: 門脈血行異常調査研究 バッドキアリ症候群手術における右心房までの拡大法に関する検討. 門脈血行異常調査研究班 平成 21 年度研究報告書, 79-81, 2010. (B)

RD10003: 國吉幸男: 下大静脈閉塞症の外科治療－Budd-Chiari 症候群に対する外科治療の早期, 遠隔期成績－. 静脈学, 21: 9-16, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi, Katsuya Arakaki, Takaaki Nagano, Yuji Morishima, Yuya Kise, Tatsuya Maeda and Ryoko Arakaki. Late acute aortic dissection after coronary artery bypass grafting. The 11th Asian Society for Vascular Surgery, 2010.6.29-7.2 Kyoto, Japan.

国内学会発表

PD10001: 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 國吉幸男:
胸腹部大動脈瘤手術時における MEP monitor の意義について. 第 40 回日本心臓血管外科学術総会.

神戸. 2010.2.15-17.

PD10002: 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 國吉幸男: 急性大動脈解離における臓器虚血症例の治療戦略 -特に腸管虚血及び心筋虚血合併例について- 第 40 回日本心臓血管外科学術総会. 神戸. 2010.2.15-17.

PD10003: 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 國吉幸男: 胸腹部大動脈瘤手術（血管内治療を含めて）時における MEP monitor の意義について. 第 38 回日本血管外科学術総会. 埼玉. 2010.5.20-22.

PD10004: 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 國吉幸男: 感染性胸部大動脈瘤手術症例の検討. 第 38 回日本血管外科学術総会. 埼玉. 2010.5.20-22.

PD10005: 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 國吉幸男: 感染性弓部大動脈瘤手術症例の検討. 第 43 回日本胸部外科九州地方会総会. 福岡. 2010.7.22-23.

PD10006: 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 國吉幸男: 急性 A 型大動脈解離術後遠隔期追加手術治療戦略について. 第 63 回日本胸部外科学会総会. 大阪. 2010.10.25-27.

PD10007: 新垣勝也, 神谷知里, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 盛島裕次, 山城 聡, 國吉幸男: 高度粥状硬化病変を有する弓部瘤に対する術式の工夫. 第 63 回日本胸部外科学会総会. 大阪. 2010.10.24-26.

PD10008: 新垣勝也, 神谷知里, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 盛島裕次, 山城 聡, 國吉幸男: 巨大総頸動脈瘤に対し超低体温循環停止, 逆行性脳灌流下に血行再建術を行った一手術治験例. 第 51 回日本脈管学会. 北海道. 2010.10.14-16.

PD10009: 照屋孝夫, 戸塚裕一, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 照屋孝夫, 金城 泉, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 上行・弓部大動脈置換により完全切除しえた浸潤型胸腺腫の 1 例. 第 110 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋. 2010.4.8-10.

PD10010: 永野貴昭, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 中村修子, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 新垣勝也, 山城聡, 國吉幸男: 胸部～胸腹部大動脈瘤術後吻合部瘤に対する TEVAR の検討.
第 38 回日本血管外科学会学術集会. 埼玉. 2010.5.20-22.

PD10011: 永野貴昭, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 中村修子, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 新垣勝也, 山城聡, 國吉幸男: 両側尿管狭窄に起因する敗血症を併発した, 孤立性総腸骨動脈瘤の一手術治験例(術前尿管ステント+EVAR). 第 38 回日本血管外科学会学術集会. 埼玉. 2010.5.20-22

PD10012: 永野貴昭, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 照屋孝夫, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 冠動脈バイパス術後, 上行大動脈吻合部仮性瘤に対し手術治療を行った 1 例. 沖縄. 沖縄ハート記念講演. 2010.9.25.

PD10013: 永野貴昭, 神谷知里, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 重複大動脈瘤に対する手術戦略. 第 51 回日本脈管学会総会. 北海道. 2010.10.14-16.

PD10014: 永野貴昭, 戸塚裕一, 神谷知里, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 照屋孝夫, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 広範囲胸部大動脈瘤に対する外科治療戦略～Open or TEVAR～. 第 63 回日本胸部外科学会総会. 大阪. 2010.10.24-26.

PD10015: 永野貴昭, 神谷知里, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 頸部分岐バイパスを併用した TEVAR 症例の検討. 第 48 回日本人工臓器学会総会. 宮城. 2010.11.18-20.

PD10016: 盛島裕次，戸塚裕一，神谷知里，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，永野貴昭，新垣勝也，山城 聡，國吉幸男：肺動脈絞扼解除術後遠隔期に発症した肺動脈狭窄症の１手術例．第 47 回九州外科学会．宮崎．2010.5.7-8.

PD10017: 盛島裕次，戸塚裕一，神谷知里，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，永野貴昭，新垣勝也，山城 聡，國吉幸男．心房まで拡大範囲を広げたバッドキアリ症候群直達根治術．第 38 回日本血管外科学会総会．埼玉．2010.5.20-22.

PD10018: 盛島裕次，戸塚裕一，神谷知里，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，永野貴昭，新垣勝也，山城 聡，國吉幸男：術前持続性 VT/VF を呈した重度大動脈弁狭窄症の１例．第 43 回日本胸部外科九州地方会総会．福岡．2010.7.22-23.

PD10019: 古堅智則，照屋孝夫，戸塚裕一，神谷知里，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，金城 泉，山城 聡，國吉幸男．Dumbbell 型神経鞘腫の 1 切除例．第 73 回日本臨床外科学会総会．東京．2010.11.21-23.

PD10020: 古堅智則，照屋孝夫，新垣涼子，前田達也，中村修子，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，金城 泉，山城 聡，加藤誠也，國吉幸男：上行・弓部大動脈置換により完全切除しえた浸潤型胸腺腫の１例．第 47 回九州外科学会．宮崎．2010.5.12.

PD10021: 古堅智則，照屋孝夫，戸塚裕一，神谷知里，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，金城 泉，山城 聡，國吉幸男：Dumbbell 型神経鞘腫の 1 切除例．第 43 回日本胸部外科学会九州地方会総会．福岡．2010.7.22-23.

PD10022: 古堅智則，照屋孝夫，平安恒男，國吉幸男．完全型縦隔内甲状腺癌の 1 例．第 27 回日本呼吸器外科学会総会．仙台．2010.5.13-14.

PD10023: 喜瀬勇也，戸塚裕一，神谷知里，新垣涼子，前田達也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城 聡，國吉幸男：広範囲巨大総頚動脈瘤に対し逆行性脳分離体外循環下瘤切除血行再建術を施行した一治験例．第 110 回沖縄県医師会医学会．沖縄．2010.6.13.

PD10024: 喜瀬勇也，戸塚裕一，神谷知里，新垣涼子，前田達也，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城聡，國吉幸男：大動脈基部再建術及び上行弓部置換術を 行った Marfan 症候群の一手術例．第 38 回日本血管外科学会学術総会．埼玉．2010.5.20.

PD10025: 喜瀬勇也，新垣涼子，前田達也，中村修子，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城聡，國吉幸男：緊急血行再建術を要した孤立性上腸間膜動脈解離の 3 例．
第 97 回日本血管外科学会九州地会．福岡．2010.1.29.

PD10026: Yuya Kise, Yukio Kuniyoshi, Satoshi Yamashiro, Katsuya Arakaki, Takaaki Nagano, Yuji Morishima, Tatsuya Maeda and Ryoko Arakaki. Operative management for Juxta renal abdominal aortic aneurysms. 第 40 回日本心臓血管外科学会学術総会．神戸．2010.2.15.

PD10027: 前田達也，戸塚裕一，神谷知里，新垣涼子，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城 聡，國吉幸男．胸部と腹部の重複大動脈瘤に対する２期的血管内治療．
第 43 回日本胸部外科九州地方会総会．福岡．2010.7.22-23.

PD10028: 前田達也，戸塚裕一，神谷知里，新垣涼子，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城 聡，國吉幸男：胸部及び腹部の重複大動脈瘤に対して二期的ステントグラフト内挿術を施行した 2 症例．第 110 回沖縄県医師会医学会．沖縄．2010.6.13.

PD10029: 新垣涼子，戸塚裕一，神谷知里，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城 聡，國吉幸男：大動脈炎合併 Marfan 症候群に対する基部再置換術の１例．
第 43 回日本胸部外科九州地方会総会．福岡．2010.7.22-23.

PD10030: 新垣涼子，戸塚裕一，神谷知里，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣

勝也，山城 聡，國吉幸男：右腎動脈瘤に対し分岐再建を行い瘤切除を完遂しえた１例．第 38 回日本血管外科学会総会．埼玉．2010.5.20-22.

PD10031：新垣涼子，戸塚裕一，神谷知里，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城 聡，國吉幸男：大動脈基部再建後の左室流出路仮性瘤に対する再手術を要した Marfan 症候群，大動脈炎合併の１例．第 110 回沖縄県医師会医学会．沖縄．2010.6.13.

PD10032：新垣涼子，戸塚裕一，神谷知里，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城 聡，國吉幸男：A 冠動脈バイパス術後遠隔期における連合弁膜症手術症例．第 111 回沖縄県医師会総会．沖縄．2010.12.12.

PD10033：神谷知里，戸塚裕一，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城 聡，國吉幸男：幼児期僧帽弁置換術後 34 年目に再置換術を要した僧帽弁狭窄症(PPM)の 1 例．第 111 回沖縄県医師会総会．沖縄．2010.12.12.

PD10034：戸塚裕一，神谷知里，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城 聡，國吉幸男：複数機種デバイス使用による腹部ステントグラフト内挿術(EVAR) 2 症例の経験．第 111 回沖縄県医師会総会．沖縄．2010.12.12.

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，宮田裕史，野口信弘)

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傷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，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傷害の増悪作用のメカニズムに関する研究]

1)脊髄虚血後の痙性対麻痺発症における GABA 受容体の役割(中村清哉，垣花学，須加原一博)

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

【虚血性脊髄傷害時の神経保護作用に関する研究】

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

4. 脊髄幹細胞を用いた臓器障害修復に関する研究(照屋孝二，須加原一博)

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

5. 運動誘発電位(MEP)モニタリングに関する臨床・基礎的研究(垣花 学，齊川仁子，中村清哉，須加原一博)

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

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

CHD は，新生児呼吸不全の主たる原因の一つであり，死亡率も高い。その病態は，肺の低形成による胎児循環遅延(Persistent pulmonary hypertension of the new born; PPHN)である。本研究は，実験的 CHD に対し，胎生期早期から，肺形成促進を促すことができれば，CHD の予後を改善できるとの仮説のもとに進めている。これまでの著者らの研究成果から，肺胞上皮細胞増殖因子や

ビタミンAなどの肺細胞促進物質を薬剤誘発CHDに対して，そのCHD発生頻度や肺形成過程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，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，大城匡勝，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(H2S)吸入が，この遅発性対麻痺の発生を著しく減少させることを発見した。我々は，このマウスモデルを用いH2S 吸入による脊髄神経保護効果の機序について，病理組織学的，分子生物学的アプローチならびに遺伝子改変マウスを用いることにより解明することを目的とし，さらに臨床応用を目指している。

9. 虚血性脊髄障害に対するエピジェネティック的治療戦略(斉川仁子，垣花 学，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。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 須加原一博: 新しい人工呼吸. 麻酔科学レビュー2010, 監修天羽敬祐, 237-241, 総合医学社, 東京, 2010. (C)

BD10002: 斎川仁子, 須加原一博: 麻薬と呼吸抑制:麻酔科研修ノート. 稲田英一, 診断と治療社, 423-424, 東京, 2010. (C)

BD10003: 高柳猛彦, 垣花 学, 草間宣好, 平手博之, 徐 民恵, 吉澤佐也, 祖父江和哉: ラット脊髄虚血モデルにおける dexmedetomidine の脊髄保護(プレコンディショニング)効果. Cardiovascular Anesthesia, 14:S114, 2010. (C)

BD10004: 垣花 学: 脊髄保護を考慮した術後鎮静. Cardiovascular Anesthesia, 14: S95, 2010. (C)

BD10005: 垣花 学: オピオイドは脊髄虚血を増悪させるか? 増悪させる. 日本臨床麻酔学会誌, 30: S196, 2010. (C)

BD10006: 比嘉達也, 垣花 学: 術後管理における PCA の上手な使い方(第 2 回) PCEA の主なトラブルとその対応. 日本臨床麻酔学会誌, 30: 897-900, 2010. (C)

BD10007: 比嘉達也, 垣花 学: 術後管理における PCA の上手な使い方(第 2 回) PCEA に伴う副作用対策. 日本臨床麻酔学会誌, 30: 892-896, 2010. (C)

BD10008: 照屋孝二, 須加原一博: 【ALI/ARDS 68 の謎を解く】 発症機序編 ALI/ARDS 発症は肺サーファクタントが原因か? 救急・集中治療, 22: 1022-1026, 2010. (C)

BD10009: 斎川仁子, 垣花 学: 脊髄くも膜下麻酔(脊椎麻酔) 脊髄くも膜下麻酔(脊椎麻酔)の後, どのくらいの時間が経てば体位を変えてもよいのですか?その理由も教えてください. ナーシングケア Q&A, 33: 58-59, 2010. (C)

BD10010: 比嘉達也, 垣花 学: 脊髄くも膜下麻酔(脊椎麻酔) 脊髄くも膜下麻酔(脊椎麻酔)の使用薬剤量はどのように決めるのですか?どんな場合に少量にすべきですか? ナーシングケア Q&A, 33: 56-57, 2010. (C)

BD10011: 西 啓亨: 経食道超音波血行動態モニター (Hemosonic™100) による輸液管理. Anet, 14: 5-8, 2010. (C)

原　　著

OI10012: Ayako Mizutani, Noriko Maeda, Seikichi Toku, Yoichiro Isohama, Kazuhiro Sugahara, Hideyuki Yamamoto. Inhibition by ethyl pyruvate of the nuclear translocation of nuclear factor-kB in cultured lung epithelial cells. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2010; 23: 308-315. (A)

OI10013: Masakatsu Oshiro, Michael P. Hefferan, Osamu Kakinohana, Nadezda Lukacova, Kazuhiro Sugahara, Tony L. Yaksh, Martin Marsala. Suppression of stretch reflex activity after spinal or systemic treatment with AMPA receptor antagonist NGX424 in rats with developed baclofen tolerance. British Journal of Pharmacology 2010; 161: 976-985. (A)

OD10014: 神里興太, 垣花 学, 斎川仁子, 真玉橋由衣子, 小田浩史, 須加原一博: レミフェンタニル麻酔は鼓室形成術の術中体動を減少させる―フェンタニルとの比較―. 麻酔, 59: 707-710, 2010. (B)

症 例 報 告

CD10015: 宜野座到, 渕上竜也, 照屋孝二, 垣花 学, 須加原一博: DIC を合併した重症熱熱帯マラリアの一症例. 日本臨床麻酔学会誌, 30:465-470, 2010. (B)

CD10016: 福島聡一郎, 野口信弘, 照屋孝二, 垣花 学, 須加原一博: 生体腎移植術中にアナフィラキシーショックを来した１症例. 麻酔, 59:473-476, 2010. (B)

CD10017: 奥野栄太, 宮田裕史, 垣花 学, 伊波明子, 福地綾乃, 須加原一博: 体外式膜型肺を使用した気管内肉芽のレーザー焼灼術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会誌, 30 巻:58-63, 2010. (B)

CD10018: 奥野栄太, 宮田裕史, 植村岳暁, 斎川仁子, 野口信弘, 淵辺 誠, 須加原一博: Stickler 症候群の麻酔経験. 麻酔, 59:629-631, 2010. (B)

総　　説

RD10019: 大久保潤一, 須加原一博: 症例検討　覚醒遅延を起こした患者. LiSA, 17:1002-1005, 2010. (C)

RD10020: 久保田陽秋, 垣花 学, 須加原一博: 質疑応答　肺動脈カテーテルの予防策について. 臨床麻酔, 34: 1002-1005, 2010. (C)

RD10021: 伊波 寛, 淵辺 誠, 垣花 学, 須加原一博: 終末期医療-市民公開講座のアンケートから―. ICU と CCU. 34: 1019-1023, 2010. (C)

国際学会発表

PI10022: Sugahara K, Mizutani A, Yamamoto H. Effect of ethyl pyruvate on nuclear translocation of NF-kB in cultured lung epithelial cells. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2010; 181: A3613.

PI10023: Mizutani A, Sugahara K, Yamamoto H. Ethyl pyruvate prevents lung injury through inhibition of the NF-kB pathway, but does not prevent bleomycin-induced lung injury. European Respiratory Society Annual Congress 2010, Barcelona, Spain, September 118-122, 2010.

PI10024: Kazuhiro Sugahara. Invited Lecture: The role of alveolar epithelial cells in acute lung injury and repair. The Chinese Society of Anesthesiology (CSA) 2010 Annual meeting, September 23-26, 2010, National Convention Center, Beijing, China.

PI10025: Oshiro M, Hina T, Kamizato K, Kakinohana M, Sugahara K. Guanylyl cyclase inhibitor prevent morphine inducing spastic paraplegia after spinal cord ischemia. American Society of the Anesthesiologists 2010 annual meeting, October 16-20, 2010, San Diego, California, A485.

PI10026: Kamizato K, Kakinohana M, Oshiro M, Sugahara K. Intrathecal low dose buprenorphine induce parapresis. American Society of the Anesthesiologists 2010 annual meeting, October 16-20, 2010, San Diego, California, A478.

PI10027: Miyata Y, Kakinohana M, Madanbashi Y, Sugahara K. The technique of inhaled sevoflurane during the fibroptic intubation for elderly patients. American Society of the Anesthesiologists 2010 annual meeting, October 16-20, 2010, San Diego, California, A899.

PI10028: Hayashi M, Hateruma T, Saikawa S, Miyata Y, Oshiro M, Sugahara K. Surgical Apgar Score can predict postoperative complications. American Society of the Anesthesiologists 2010 annual meeting, October 16-20, 2010, San Diego, California, A923.

国内学会発表

PD10029: 西 啓享, 伊波 寛, 須加原一博: くも膜下出血患者の血清 Na 濃度・尿量についての検討. 第 37 回日本集中治療医学会学術集会, 2010 年 3 月 4-6 日, 広島.

PD10030: 伊波 寛, 須加原一博, 垣花 学, 渕辺 誠: 終末期医療-市民公開講座(第 17 回日本集中治療医学会九州地方会)のアンケートから一. 第 37 回日本集中治療医学会学術集会, 2010 年 3 月 4-6 日, 広島.

PD1031: 伊波明子, 宮田裕史, 桃原志穂, 渕上竜也, 照屋孝二, 渕辺 誠, 須加原一博: 皮膚症状から発症し, septic shock, DIC を来した SLE の一症例. 第 37 回日本集中治療医学会学術集会, 2010 年 3 月 4-6 日, 広島.

PD10032: 福島聡一郎, 波照間友基, 林 美鈴, 渕辺 誠, 照屋孝二, 渕上竜也, 垣花 学, 須加原一博: ユーイング肉腫に対する造血幹細胞移植後に発症した播種性 Fusarium 感染症の一例. 第 37 回日本集中治療医学会学術集会, 2010 年 3 月 4-6 日, 広島.

PD10033: 真玉橋由衣子, 小田浩央, 呉屋太章, 渕辺 誠, 照屋孝二, 渕上竜也, 垣花 学, 須加原一博: 心臓血管外科術後患者への適応補助換気 (ASV) モードを用いた人工呼吸管理への体温および BMI の影響. 第 37 回日本集中治療医学会学術集会, 2010 年 3 月 4-6 日, 広島.

PD10034: 柏野悦子, 渕上竜也, 渕辺 誠, 小田浩央, 照屋孝二, 垣花 学, 須加原一博: 原発性骨髄線維症(MF)を合併した大動脈弁狭窄症 (AS) の一例. 第 37 回日本集中治療医学会学術集会, 2010 年 3 月 4-6 日, 広島.

PD10035: 仲里育恵，具志香奈絵，松川綾乃，上原清美：口腔ケアを充実させるための取り組みーアセスメントシートの改良とフロアチャートの作成．第 37 回日本集中治療医学会学術集会，2010 年 3 月 4-6 日，広島.

PD10036: Kazuhiro Sugahara, Jae Yeo Kim (Chairperson). Free paper 7 (FP-7-1-FP-7-6) The 10th Joint Scientific Congress of KSCCM and JSICM (English Session). 第 37 回日本集中治療医学会学術集会，2010 年 3 月 4-6 日，広島.

PD10037: 久保田陽秋，照屋孝二，宮田裕史，垣花 学，須加原一博：循環動態維持に難渋した巨大褐色細胞腫摘出術の一例．第 31 回日本循環制御医学会総会，2010 年 5 月 28-29 日，大阪.

PD10038: 神里興太，大城匡勝，垣花 学，須加原一博：低用量ブプレノルフィンは非傷害性脊髄虚血ラットにおいて痙性麻痺を誘発する．第 14 回日本神経麻酔・集中治療研究会，2010 年 4 月 23-24 日，長野.

PD10039: 林 美鈴，真玉橋由衣子，斎川仁子，宮田裕史，大城匡勝，須加原一博：術後合併症リスク評価としての surgical Apgar Score の有用性の検証−当院一般外科での検討．日本麻酔科学会第 57 回学術集会（13th AACA 合同），2010 年 6 月 1-5 日，福岡.

PD10040: 真玉橋由衣子，斎川仁子，坂梨真木子，宮田裕史，須加原一博：胸腹部大動脈瘤ステント内挿術における運動誘発電位モニタリングの検討．日本麻酔科学会第 57 回学術集会(13th AACA 合同)，2010 年 6 月 1-5 日，福岡.

PD10041: 渕上竜也，照屋孝二，真玉橋由衣子，福島聡一郎，淵辺 誠，須加原一博：適応補助換気(ASV)を用いた心臓大血管手術後の人工呼吸管理．日本麻酔科学会第 57 回学術集会(13th AACA 合同)，2010 年 6 月 1-5 日，福岡.

PD10042: 大久保潤一，安部真教，中村清哉，比嘉達也，須加原一博：二回目の三叉神経高周波熱凝固で徐痛期間が短縮した症例．日本ペインクリニック学会第 44 回大会，2010 年 7 月 1-3 日，京都.

PD10043: 安部真教，波照間友基，比嘉達也，中村清哉，須加原一博：硬膜外カテーテル挿入後の下肢電撃痛に対し早期介入が有効であった一症例．日本ペインクリニック学会第 44 回大会，2010 年 7 月 1-3 日，京都.

PD10044: 林 美鈴，中村清哉，比嘉達也，安部真教，須加原一博：緩和ケア患者におけるフェンタニルパッチのオピオイドローテーション時期とその原因に関する研究．第 15 回日本緩和医療学会学術集会，2010 年 6 月 18-19 日，東京.

PD10045: 波照間友基，照屋孝二，渕上竜也，淵辺 誠，垣花 学，須加原一博：ARDS を発症した Shy-Drager 症候群に APRV(airway pressure release ventilation)と陰圧体外式人工呼吸器(RTX)が著効した１例．第 32 回日本呼吸療法医学会学術総会，2010 年 7 月 24-25 日，東京.

PD10046: 大久保潤一，神里興太，斎川仁子，照屋孝二，渕上竜也，宮田裕史，垣花 学，金谷文則，須加原一博：先天性撓尺骨癒合症手術を受ける小児の腕神経叢ブロックの状況．日本小児麻酔学会第 16 回学術集会，2010 年 9 月 18-19 日，岡山.

PD10047: 大久保潤一，西 啓亨，野口信弘，垣花 学，須加原一博:術中に判明した大動脈瘤-肺動脈瘻の 1 例．日本心臓血管麻酔学会第 15 回学術集会，2010 年 10 月 9-10 日，東京.

PD10048: 宜野座 到，渕上竜也，林 美鈴，淵辺 誠，照屋孝二，垣花 学，須加原一博：経皮的心肺補助装置(PCPS)と塩酸ランジオロール投与が有効だった重症大動脈狭窄症に発症した心室細動の一例．
日本蘇生学会第 29 回大会，2010 年 9 月 10-11 日，栃木.

PD10049: 須加原一博(座長)：麻酔管理 3　演題 40〜43．日本蘇生学会第 29 回大会，2010 年 9 月 10-11 日，栃木.

PD10050: 須加原一博(座長): 教育講演 (9) SIDS (Sudden infant death syndrome): 睡眠時無呼吸の関与. 日本臨床麻酔学会第30回大会, 2010年11月4-6日, 徳島.

PD10051: 西 啓亨, 島袋亜子, 垣花 学, 須加原一博: 硬膜外持続ポンプ接続時にカテーテルのくも膜下腔への迷走が疑われた一例. 日本臨床麻酔学会第30回大会, 2010年11月4-6日, 徳島.

PD10052: 久保田陽秋, 中村清哉, 比嘉達也, 安部真教, 須加原一博: 複数回の三叉神経ブロックを施行した血液凝固傷害合併患者2症例の検討. 日本臨床麻酔学会第30回大会, 2010年11月4-6日, 徳島.

PD10053: 大久保潤一, 斎川仁子, 宮田裕史, 垣花 学, 須加原一博: メトクロプラミド過量投与が原因と思われる急性ジストニアの1例. 日本臨床麻酔学会第30回大会, 2010年11月4-6日, 徳島.

PD10054: 真玉橋由衣子, 安部真教, 中村清哉, 比嘉達也, 須加原一博: 硬膜外持続生食注入が有効であった脳脊髄液漏出症の一症例. 第28回九州疼痛学会, 2010年2月20日, 福岡.

PD10055: 波照間友基, 林 美鈴, 真玉橋由衣子, 淵辺 誠, 照屋孝二, 渕上竜也, 垣花 学, 須加原一博: EAA (Endotoxin activity assay)が高値を示した市中感染型MRSA敗血症患者の一例. 第20回日本集中治療医学会九州地方会, 2010年7月3日, 福岡.

PD10056: 垣花留美子, 村岡玄規, 大城匡勝, 宮田裕史, 垣花 学, 須加原一博: 抗血小板薬内服継続中の薬剤溶出性ステント留置者における術後出血を来した1症例. 九州麻酔科学会第48回大会, 2010年9月25日, 福岡.

PD10057: 神里興太, 照屋孝二, 渕上竜也, 渕辺 誠, 垣花 学, 須加原一博: InBod を用いた食道術後輸液管理評価の一例. 九州麻酔科学会第48回大会, 2010年9月25日, 福岡.

PD10058: 日名太一, 斎川仁子, 西 啓亨, 大城匡勝, 垣花 学, 須加原一博: 長時間頭低位での腹腔鏡手術が原因と考えられる術後喉頭浮腫を起こした2症例. 九州麻酔科学会第48回大会, 2010年9月25日, 福岡.

PD10059: 幾世橋美由紀, 渕辺 誠, 照屋孝二, 渕上竜也, 垣花 学, 須加原一博: 新しいチューブ固定器具・アンカーファーストの使用経験. 九州麻酔科学会第48回大会, 2010年9月25日, 福岡.

PD10060: 波照間友基, 林 美鈴, 真玉橋由衣子, 淵邊 誠, 照屋孝二, 渕上竜也, 垣花 学, 須加原一博: EAA(Endotoxin Activity Assay)測定値が興味深い変動を見せた3症例の検討. 沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2010年3月27日, 沖縄.

PD10061: 守上祐樹, 西 啓亨, 久保田陽秋, 宮田裕史, 垣花 学, 須加原一博: 徴候なく術中に高K血症を来した症例. 沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2010年9月4日, 沖縄.

PD10062: 伊波明子, 西 啓亨, 垣花 学, 須加原一博: 全前脳症患児の麻酔経験. 沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2010年9月4日, 沖縄.

その他の刊行物

MD10063: 渕上竜也: 当ICUの先発2枚看板「ガリレオ・ゴールド」,「ハミルトンG5」。勝負球は「ASV」!. 人工呼吸, 27:120, 2010.

救急医学講座

A. 研究課題の概要

1. 島嶼災害医療の研究および災害・救急医療に対応する遠隔医療の研究(久木田一朗，近藤 豊)

沖縄県は東西 1,000km，南北 400km の広大な海域に有人離島を 40 程持ち，離島にある診療所では１人の医師が診療にあたる。沖縄本島も九州から数百キロ離れた島であり，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)との共同研究を開始した。離島医師への支援と情報格差の解消をめざすテレビ会議システム等を用いた遠隔医療などの ICT の救急災害医療への応用に向けた研究も行っている。

2. 呼吸管理と多臓器不全の病態解明に関する研究(久木田一朗，近藤 豊)

近年，全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)が多臓器不全(multiple organ dysfunction syndrome: MODS)と密接に関係することが明らかになった。人工呼吸を必要とする(acute 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設(ICU と CCU 発表)の下，低侵襲な人工呼吸の理論的解明をめざす研究を続けている。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。呼吸不全の原因となる侵襲による肺胞上皮細胞内シグナル伝達の基礎的研究，多臓器不全を来す敗血症治療へのエンドトキシン吸着療法の研究をハートライフ病院と共同研究を行っている。

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

沖縄，鹿児島の離島から昼夜を問わない急患空輸が行われている。患者搬送中のヘリコプター機内で医療機器(モニター，除細動器等)が安全に使用できるかの検証は十分でない。自衛隊と協力しながら航空機内での医療機器の安全使用に関する研究を行っている。

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

心肺(脳)蘇生法は，救命救急医療の重要な分野である。心肺停止患者に対する経皮的心肺補助装置(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，急性期疾患への適応が拡大されてきた。一方，日本では保険適応の見直しがなされず，実施施設の減少が続いている。世界標準に合う適応の設定を日本でも進めるための基礎研究は社会的に必須となっている。

6. 外傷外科の研究 (近藤 豊，久木田一朗)

外傷外科分野は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とその精度を日本外傷学会登録データベースを基に統計解析を行う臨床共同研究を行っている。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 久木田一朗: PEEP って何ですか？人工呼吸器とケア．ナーシングケア，岡本和文(編)，42-43，総合医学社，2010. (B)

BD10002: 久木田一朗: 最高気道内圧(PIP)はどんな意味があるの？人工呼吸器とケア．ナーシングケア，岡本和文(編)，44-45，総合医学社， 2010. (B)

BD10003: 久木田一朗，近藤 豊: 人工呼吸器管理による肺損傷の仕組み．日総研出版，呼吸器&循環器ケア，6,7 月号 P37-41，2010. (B)

BD10004: 近藤 豊: 外傷と栄養. INTENSIVIST, 2(3): 592-597, 2010. (B)

BD10005: 近藤 豊: 発熱. 西村書店, 救急外来トリアージ, P4-5, 2010. (B)

BD10006: 近藤 豊: 呼吸の異常. 西村書店, 救急外来トリアージ, P24-25, 2010. (B)

BD10007: 近藤 豊: 下痢. 西村書店, 救急外来トリアージ, P36-37, 2010. (B)

BD10008: 近藤 豊: 糖尿病性障害. 西村書店, 救急外来トリアージ, P44-45, 2010. (B)

BD10009: 近藤 豊: 抑うつ. 西村書店, 救急外来トリアージ, P52-53, 2010. (B)

BD10010: 近藤 豊: 眼外傷･眼の異常. 西村書店, 救急外来トリアージ P58-59, 2010. (B)

BD10011: 近藤 豊: 耳の異常. 西村書店, 救急外来トリアージ P60-61, 2010. (B)

BD10012: 近藤 豊: 乳房の異常. 西村書店, 救急外来トリアージ, P70-71, 2010. (B)

BD10013: 近藤 豊: 直腸の異常. 西村書店, 救急外来トリアージ, P72-73, 2010. (B)

BD10014: 近藤 豊: 手指･足趾の異常. 西村書店, 救急外来トリアージ, P88-89, 2010. (B)

BD10015: 近藤 豊: じんま疹. 西村書店, 救急外来トリアージ, P92-93, 2010. (B)

BD10016: 近藤 豊: 熱傷. 西村書店, 救急外来トリアージ, PP102-103, 2010. (B)

BD10017: 近藤 豊: 電撃傷, 雷撃症. 西村書店, 救急外来トリアージ, P108-109, 2010. (B)

BD10018: 近藤 豊: 妊婦の嘔吐. 西村書店, 救急外来トリアージ, P116-117, 2010. (B)

BD10019: 近藤 豊: 妊婦の腹痛. 西村書店, 救急外来トリアージ, P118-119, 2010. (B)

BD10020: 近藤 豊: 妊婦の背部痛. 西村書店, 救急外来トリアージ, P120-121, 2010. (B)

BD10021: 近藤 豊: 妊婦の不正性器出血. 西村書店, 救急外来トリアージ, P122-123, 2010. (B)

BD10022: 近藤 豊: 妊婦の帯下. 西村書店　救急外来トリアージ, P124-125, 2010. (B)

BD10023: 近藤 豊: 泣いている乳児. 西村書店　救急外来トリアージ, P130-131, 2010. (B)

BD10024: 近藤 豊: 小児の下痢. 西村書店　救急外来トリアージ, P136-137, 2010. (B)

BD10025: 近藤 豊: 刺創. 西村書店　救急外来トリアージ, P148-149, 2010. (B)

BD10026: 近藤 豊: 四肢外傷. 西村書店, 救急外来トリアージ, P152-153, 2010. (B)

BD10027: 近藤 豊: 経管栄養チューブの異常. 西村書店, 救急外来トリアージ, P186-187, 2010. (B)

BD10028: 近藤 豊: ボディアート（ピアス･入墨）の合併症. 西村書店, 救急外来トリアージ, P184-185, P256-261, 2010. (B)

原　　著

OD10001: 井上 治, 久木田一朗, 田村裕昭, 合志清隆: Clostridium 性ガス壊疽, 壊死性筋膜炎, Fournier 壊疽など致死性軟部感染症に対する高気圧酸素療法（HBO）～国内外の主要な文献から～日本高血圧学会・潜水医学会雑誌, 45(2): 49-66, 2010. (B)

OD10002: 井上 治, 久木田一朗: 減圧症/いわゆる潜水病, 潜函病. 救急医療ジャーナル, 18: 18-23, 2010. (B)

OD10003: 久木田一朗, 野崎浩司, 松本廣嗣, 田中 斉, 花村泰範, 横田勝彦: 離島医療における映像コミュニケーションシステム評価プログラム. 九州救急医学雑誌, 9(1): 42-44, 2010. (B)

OD10004: 久木田一朗, 近藤 豊: テレビ会議システムを用いたシミュレーション教育 【離島での心肺蘇生普及への活用事例】. 日本遠隔医療学会 日本遠隔医療学会雑誌, 6(2): 195-196, 2010. (B)

国内学会発表

PD10001: 久木田一朗: 新型インフルエンザの夏季感染拡大期における当院での対応-救急部に隣接する特殊感染症室の活用-. 第37回日本集中治療医学会学術集会, 2010年1月 広島.

PD10002: 近藤 豊, 乗井達守, 佐々木秀章, 入江聰五郎, 喜瀬貴則, 久木田一朗: Hazard Vulnerability Analysisを用いた沖縄県の災害評価システム. 第38回日本救急医学会, 2010年8月 東京.

PD10003: 乗井達守, 近藤 豊, 本間洋輔, 八幡真由子, 江原玲欧奈, 久木田一朗: 災害マネージメントのためのDMEP (Disaster Management and Emergency Preparedness) コース開催について. 第38回日本救急医学会, 2010年8月 東京.

その他の刊行物

MD10001: 久木田一朗: 炎症はプロセスだ. 呼吸器ケア, 8(12): 2010.

MD10002: 近藤 豊: 交通事故などの外傷患者について. 琉球大学附属病院広報委員会 琉大病院HOTLINE, 第44号P5, 2010.

内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座

A. 研究課題の概要

当科では，内分泌･代謝･糖尿病･血液･循環器疾患の臨床・基礎研究を行っている。今後は膠原病疾患の基礎および臨床研究にも取り組む予定である。

1. 内分泌・糖尿病・代謝

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

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

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

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

● ライフスタイルの乱れ，リズム障害に伴う内分泌疾患の病態解明

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

● 脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

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

● 人工甘味料が視床下部機能，代謝機能に及ぼすインパクト

人工甘味料摂取が，摂食行動の変化，体重増加をおこすという大変興味深い結果が得られている。視床下部機能と生活習慣病のメカニズムを解明することにつながるかもしれない。

● 高脂肪食，欧米型食に対する介入

沖縄型の高脂肪食に対する有効な介入方法を模索している。臨床研究で，玄米食にあきらかな減量効果，代謝改善効果があることを明らかにした。腸内細菌叢が重要な役割を果たす可能性があり病態モデルで検討している。

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

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

● グルコースクランプ

糖尿病症例に対する DPP-IV 阻害薬，GLP-1 受容体作動薬，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。

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

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

2. 血液・腫瘍

a. 臨床研究

1) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する骨髄非破壊的移植療法

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

2) ATL に対する化学療法

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

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

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

4) 末梢性 T 細胞性 NHL および ATL に対する化学療法

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

5) NK/T 細胞リンパ腫に対する化学療法

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

6) 進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する化学療法

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

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

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

8) 多発性骨髄腫に対する化学療法

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

9) 同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の比較研究

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

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

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

11) 造血器疾患における抗菌剤不応熱時の抗真菌剤の有効性と安全性

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

12) 進行期中悪性度 B リンパ腫に対する化学療法

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

b. 基礎研究

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

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

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

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

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

ATL の難治性の要因として，ATL 細胞のアポトーシス耐性が挙げられる。ATL 細胞はインターフェロン，Fas ligand，抗腫瘍剤刺激に対しアポトーシス耐性を示す。DAP-kinase はインターフェロン，Fas ligand によって誘導されるアポトーシスを正に制御する遺伝子であり，ATL の腫瘍化，進展，劇症化に関与している可能性があ

る。HTLV-1 キャリア，ATL 患者検体を用いて DAP-kinase 遺伝子のメチル化を解析中である。加えて，ATL 細胞に対する脱メチル化剤の抗腫瘍効果についても検討を行う。

(2)ゲノム異常解析

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

(3)新規合成レチノイドNIK-333の抗腫瘍効果

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

3) DNA損傷によるapoptosisにおけるBimの関与

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

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

GC は正常リンパ球やリンパ系腫瘍のみならず，一部の骨髄系腫瘍にアポトーシスを誘導する。また，GC はリンパ系腫瘍において治療に重要な役割を占める。GCによるアポトーシスの機序に関しては多くの研究がなされてきたが，完全には解明されてはいない。近年，microarray 法を用いて，GC によるアポトーシスの際に調節されている遺伝子の候補が多数報告されている。これらの遺伝子の中で，アポトーシスのメインマシナリーであるBcl-2ファミリータンパク質としてはBimのup-regulationおよびBcl-2 の down-regulation が報告されている。そこでGCによるBimの発現調節機序に関し検討した。 結果: Human Pro B cell line，697 cell を用いて reporter assay を行い，GC の有無によるpromoter 活性の違いを調べた。これまでの報告から GCによりBimのmRNAは増加するので，GC 添加によりBimのpromoter活性は増加すると予測していたが，逆にGC添加により Bim の promoter 活性は約半分に低下した。GC により GILZ という転写因子が増加し Bim promoterの FHRE を介して Bim の発現を抑制することが報告されているが，FHRE mutant を用いた結果では転写活性に差はなかった。GC 依存性に転写活性を抑制する cis-element を同定する。GC による Bim の発現増加が Bim mRNAの寿命調節による可能性を検討する。

5) 原発性体腔性リンパ腫の発症機序，病態の解析

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

6) Bernard -Soulier 症候群（BSS)の遺伝子解析

血小板膜糖蛋白（GP）Ib/IX/V 複合体の欠損・異常に起因する先天性血小板機能異常症であるBSS患者2例を経験し，患者末梢血単核球より DNA を抽出し，GPIbα

GPIbβGPIX 遺伝子のシークエンスを行った。結果:2 症例の GPIX 遺伝子の同部位にナンセンス変異(Trp126→stop)を認め，BBS 発症の原因と考えた。

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

G-band 法で 46, XX, t(8; 17)(q22;p13)の核型異常がみられた AML (M4E0) 患者を解析した。SKY 法ででは 17p13 に 8q22 が転座していたが，8q22 には 17p13 ではなく 21q22 が転座し，G-band 解析では正常と判定された 21 番染色体では，SKY 法では 21q22 に 10 番染色体由来の断片が不均衡型転座していた。SKY 法の有用性を示した。

3. 膠原病

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

また，生物学的製剤の標的である炎症性サイトカインは糖尿病や肥満症の病態の鍵を握る分子でもあり，膠原病における糖脂質代謝異常のメカニズム解明にも取り組んでいる。

4. 循環器

a. 臨床研究

1) 不整脈疾患の新たな診断と治療法の開発

当グループは高周波カテーテルアブレーション(RFCA)，植え込み型除細動器ｃ心室再同期療法に特化した臨床研究を行っている。上室性頻拍症，特発性心室性頻拍症，肺静脈起源心房細動のほとんどが根治可能であるが，非肺静脈起源心房細動や器質的心疾患に合併する心室頻拍，心室細動に代表されるように従来の RFCA で治療困難な頻拍症がいまだに存在する。このような難治例のため頻拍回路の正確な同定法や新たなアブレーション法の開発が必要である。2006 年に国内で初めて３次元ノンコンタクトマッピング法を導入し，これら難治性頻拍症の根治に向けた取り組みをしている。

(1)心房細動 (AF)

AF に対する RFCA 法は肺静脈焼灼術に始まり，その後，電気的全肺静脈隔離術，現在はその改良型の円周状同側上下肺静脈隔離術が世界的主流である。この術式の変遷には，当科からの『電気的全肺静脈隔離術が無効な肺静脈-左房移行部起源 AF の存在』(2001 年 AHA 学会) に関する報告が一つの契機になった。その後，期外収縮や不安定なリエントリーでも同定可能なノンコンタクトマッピング法を用いた画期的３次元マッピングシステムが開発され，当グループらの国際共同研究チームは 2002 年より世界に先駆けて同システムを用いた臨床研究を開始した。まず上大静脈起源 AF の興奮伝播様式と新しい RFCA 法(J Cardiovasc Electrophysiol. 2003)，AF の新たな疾患群である“reentry maintaining AF”の同定法と RFCA 法(Circulation 2005)，AF 中の周波数解析法(J Am Coll Cardiol. 2006, J Cardiovasc Electrophysiol. 2007)，電気的肺静脈隔離困難例に対する上下肺静脈間領域(カリーナ部)に対する追加焼灼法(J Cardiovasc Electrophysiol. 2008)，complex fractionated atrial electrograms マッピング法(Heart Rhythm 2008, 2009, Circulation Arrhyth/Elect 2009)，洞調律時の AF nest マッピング法(Heart Rhythm. 2008)などを報告してきた。その後，これらの一連の研究成果を発展させたテーラーメイド治療を本邦で初めて導入した。非持続性 AF に比し，持続性 AF おける不整脈起源の同定は非常に困難である。当グループでは心房細動中の不整脈起源同定法としてアブレーションカテーテルからの高解像度マッピング局所電位波形から高頻度興奮部位を心房内で検索して治療部位を決定している。この方法はこれまで行われてきた肺静脈隔離法のように画一的なアプローチとは異なり，症例ごとに治療部位を決定し，高頻度ペーシングによる誘発が困難になるまで不整脈発生源を焼灼していく方法である。その際に得られた新しいマッピング法に関する新知見を２篇報告した(J Cardiovasc Electrophysiol. 2010)。今後も，３次元ノンコンタクトマッピング法を用いた不整脈基質同定法を新たに開発する。

(2)心房粗動

心房粗動停止直前に興奮波が異なるリエントリー回路を移行する現象をヒトにおいて初めて報告した(2004 Heart Rhythm 学会)。この研究を発展させた研究として右房内非通常型心房粗動のマッピング法 (J Am Coll Cardiol. 2005)，また非通常型心房粗動における治療のターゲットとなる遅延伝導路同定法と新たな治療法の開発(J Am Coll Cardiol. 2006)，右房内電位分布の加齢変化(Heart Rhythm. 2008)などの研究を行い，一連の研究成果をもとに難治症例に対するテーラーメイド治療を本邦で初めて導入した。

非通常型心房粗動の頻拍は三尖弁-下大静脈間の線状焼灼のみでは根治は不可能である。これまでに右房内で生じる頻拍として (1)upper loop reentry (分界稜に存在する gap conduction を頻拍回路の下端として右房内を旋回する reentry)，lower loop reentry (分界稜に存在する gap conduction を頻拍回路の上端として右房内を旋回する reentry)，(2)double loop reentry (通常型心房粗動と upper または lower loop reentry が同時に旋回する reentry)，(3)scar related reentry (瘢痕組織の周囲を旋回する reentry)，(4)figure of eight reentry(2 つの興奮波が central common pathway を同時に伝導し隣接する 2 つの解剖学的障壁の間を旋回する reentry)が同定されている。非通常型心房粗動では発作中，興奮波が上記(1)-(4)のリエントリー間を複雑に移行することが最近報告されている。また心房細動の全く新しい維持機序として，非通常型心房粗動中に fibrillatory conduction を伴い体表面心電図上心房細動様を呈する疾患群がある。従来心房細動とされていた症例のなかに非通常型心房粗動が含まれている。治療は

(1)および(2)では分界稜に存在する gap conduction と三尖弁-下大静脈間の解剖学的狭路の線状焼灼，(3)および(4)では必須伝導路の線状焼灼である。このように非通常型心房粗動の詳細な研究は一部の心房細動の機序を解明していく上で重要である。これまで用いられてきた3 次元マッピングシステムではこれら頻拍周期が変化する不安定な頻拍回路の解明は困難である。症例に応じて頻拍回路を同定し，至適焼灼部位を決定する不整脈のテーラーメイド治療を可能にする新しいノンコンタクトマッピングシステムを導入した。同システムを用いたテーラーメイド治療を発展させる。

(3)心房頻拍

当グループおよび国際共同研究チームはノンコンタクトマッピング法を用いて心房頻拍の心房内興奮伝播過程を世界で初めて解明した。これまで心房頻拍の心房内興奮伝播様式は頻拍起源から同心円状に伝播していくと考えられていたが，心房頻拍の心房内興奮伝播様式が同心円状ではなく，頻拍起源からある一定方向へ伝播した後，心房内のあるポイントから心房全体へブレイクアウトしていくことを明らかにし，従来の臨床電気生理学の定説を覆す発見を行った。さらに心房頻拍起源と心房内低電位領域の分布に関連性があることを初めて明らかにした。また最早期興奮部位または preferential conduction 近位部への焼灼法を初めて提唱した(Circulation 2004，J Cardiovasc Electrophysiol. 2004, Heart Rhythm 2009)。一連の研究で示されたノンコンタクトマッピング法による治療を本邦で初めて導入し，慢性閉塞性肺疾患や高齢者にみられる多源性心房頻拍や肺静脈隔離術後頻拍などの難治症例を救済している。

(4)器室的心疾患に伴う心室頻拍

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

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

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

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

心室再同期療法施設認定基準を満たし，2005 年から本格的に高度慢性心不全症例に対し同治療を施行してきた。高度心機能低下例では両心室の電気的同期性が失われていることが多い。このような症例で両心室の電気的同期性を回復させることが心拍出量増加につながる。右室および左室を同時，または時相を変えて電気刺激する CRT は，慢性心不全に対する画期的ペーシング療法として QOL および予後の改善が期待できる。本治療の適応を拡大し，中等度心機能低下例での有用性を検討する。

4) 非侵襲的心臓電気生理学的検査による不整脈基質の新たな同定法の開発

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

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

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

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 島袋充生，益崎裕章: 異所性脂肪と糖尿病. 異所性脂肪　メタボリックシンドロームの新常識，(B) 小川佳宏(編)，29-39，日本医事新報社，東京，2010.

原　　著

OI10001: S. Yasue, H. Masuzaki, S. Okada, T. Ishii, C. Kozuka, T. Tanaka, J. Fujikura, K. Ebihara, K. Hosoda, A. Katsurada, N. Ohashi, M. Urushihara, H. Kobori, N. Morimoto, T. Kawazoe, M. Naitoh, M. Okada, H. Sakaue, S. Suzuki, and K. Nakao. Adipose Tissue-Specific Dysregulation of Angiotensinogen in Obese Humans and Mice - Impact of Nutritional Status and Adipocyte Hypertrophy-. Am J Hypertens 2010; 23: 425-431. (A)

OI10002: T. Kouki, I. Komiya, H. Masuzaki. The Ratio of the Blood Urea Nitrogen/Creatinine Index in Patients with Acute Renal Failure is decreased due to Dextran or Mannitol. Intern. Med 2010; 49: 223-226. (A)

OI10003: T. Ishii-Yonemoto, H. Masuzaki, S. Yasue, S. Okada, C. Kozuka, T. Tanaka, M. Noguchi, T. Tomita, J. Fujikura, Y. Yamamoto, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Nakao. Glucocorticoid Reamplification within Cells Intensifies NFkB and MAPK Signaling and Reinforces Inflammation in Activated Preadipocytes. Am. J. Physiol (Endocrinol Metab) 2010; 298: E930-940. (A)

OI10004: S. Okada, C. Kozuka, H. Masuzaki, S. Yasue, T. Ishii-Yonemoto, T. Tanaka, Y. Yamamoto, M. Noguchi, T. Kusakabe, T. Tomita, J. Fujikura, K. Ebihara, K. Hosoda, H. Sakaue, H. Kobori, M. Ham, YS. Lee, JB. Kim, Y. Saito, K. Nakao. Adipose Tissue-Specific Dysregulation of Angiotensinogen by Oxidative Stress in Obesity. Metabolism 2010; 59: 1241-1251. (A)

OI10005: YS. Lee, JW. Choi, JH. Lee, AY. Kim, JY. Huh, YJ. Koh, HJ. Son, H. Masuzaki, K.Hotta, GY. Koh, JB. Kim. Adipokine Orosomucoid Integrates Inflammatory and Metabolic Signals to Preserve Energy Homeostasis by Resolving Immoderate Inflammation. J Biol Chem 2010; 285: 22174-22185. (A)

OI10006: K Hotta, M Nakamura, T Nakamura, T Matsuo, Y Nakata, S kamohara, N Miyatake, K Kotani, R Komatsu, N Itoh, I Mineo, J Wada, M Yoneda, A Nakajima, T Funahashi, S Miyazaki, K Tokunaga, M Kawamoto, H Masuzaki, T Ueno, K Hamaguchi, K Tanaka, K Yamada, T Hanafusa, S Oikawa, H Yoshimatsu, K Nakao, T Sakata, Y Matsuzawa, Y Nakamura, N Kamatani. Polymorphisms in NRXN3, TFAP2B, MSRA, LYPLAL1, FTO, and MC4R and Their Effect on Visceral Fat Area in Japanese Population. J Hum Genet 2010;55: 738-742. (A)

OI10007: Okuno Y, Matsuda M, Miyata Y, Fukuhara A, Komuro R, Shimabukuro M, Shimomura I. Human catalase gene is regulated by peroxisome proliferator activated receptor-gamma through a response element distinct from that of mouse. Endocr J 2010; 57:303-309. (A)

OI10008: Chang CJ, Lin YJ, Higa S, Chang SL, Lo LW, Tuan TC, Hu YF, Udyavar AR, Tang WH, Tsai WC, Huang SY, Tung NH, Suenari K, Tsao HM, Chen SA. The disparities in the electrogram voltage measurement during atrial fibrillation and sinus rhythm. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 4: 393-398. (A)

OI10009: Lo LW, Higa S, Lin YJ, Chang SL, Tuan TC, Hu YF, Tsai WC, Tsao HM, Tai CT, Ishigaki S, Oyakawa A, Maeda M, Suenari K, Chen SA. The novel electrophysiology of complex fractionated atrial electrograms: Insight from noncontact unipolar electrograms. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21; 6: 640-648. (A)

OI10010: Azekoshi Y, Yasu T, Watanabe S, Tagawa T, Abe S, Yamakawa K, Uehara Y, Momomura S, Urata H, Ueda S. Free fatty acid causes leukocyte activation and resultant endothelial dysfunction through enhanced angiotensin II production in mononuclear and polymorphonuclear cells. Hypertension 2010; 56: 136-142. (A)

OD10001: 植田 玲, 伊波多賀子, 中山良朗, 新川葉子, 平良伸一郎, 益崎裕章: 沖縄県における経口糖尿病治療薬の使用状況と問題点：新規糖尿病治療薬・インクレチン医療の展望と可能性. (B)

沖縄県医師会報, 46:955-958, 2010.

症 例 報 告

CD10001: 平良伸一郎, 池間朋己, 渡辺蔵人, 神谷乗史, 小宮一郎, 高須信行: 特発性アルドステロン症(IHA)の診断で内服加療中に右副腎腫瘍が出現し, ACTH 負荷副腎静脈サンプリングを行った 1 例. ホルモンと臨床, 58 : 121-125, 2010. (B)

CD10002: 中山良朗, 神谷乗史, 池間朋己, 幸喜 毅, 小宮一郎, 高須信行: 内分泌クリニカル・カンファランス 性腺・その他 リチウム製剤による腎性尿崩症の 1 例. ホルモンと臨床, 58: 180-182, 2010. (B)

CD10003: 奥平多恵子, 長崎明利, 宮城 敬, 吉田真紀, 玉城和光, 高須信行: 自家末梢血幹細胞移植後に馬尾神経浸潤にて再発した原発性形質細胞性白血病の 1 例. 癌と化学療法, 37: 743-746, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 益崎裕章, 多和田久美子, 屋比久浩市, 島袋充生: 肥満を鑑別する検査. Life Style Medicine, 4: 165-169, 2010. (B)

RD10002: 田中智洋, 益崎裕章, 中尾一和: 肥満基礎研究の進歩 エネルギー代謝とその調節機序 肥満調節因子摂食抑制を起こす因子系　脳由来　中枢メラノコルチン系(POMC /α-MSH). 日本臨床, 68: 75-82, 2010. (B)

RD10003: 益崎裕章, 米本崇子, 中尾一和: 肥満基礎研究の進歩　エネルギー代謝とその調節機序 肥満調節因子摂食抑制を起こす因子系 脂肪細胞由来 細胞内グルココルチコイド活性化を担う酵素, 11β-HSD1. 日本臨床, 68: 143-149, 2010. (B)

RD10004: 益崎裕章, 米本崇子, 中尾一和: すべてがわかる!子どものメタボリックシンドローム最新情報 メタボリックシンドロームの発症要因　アディポカイン. 小児科診療, 73: 223-230, 2010. (B)

RD10005: 田中智洋, 益崎裕章, 細田公則, 中尾一和: PPARγアゴニスト　基礎・臨床研究の最新動向 メタボリックシンドロームのマスターレギュレーターとしての PPARγ. 日本臨床, 68: 203-209, 2010. (B)

RD10006: 益崎裕章: ヒトは なぜ 太ってしまうのか? - 脂肪細胞科学の進歩が拓く肥満の病態解明と治療の展望 -. Ryukyu Medical Journal, 29: 15-22, 2010. (B)

RD10007: 島袋充生, 益崎裕章: 膵β細胞の脂肪毒性. Islet Equality, 2: 22-25, 2010. (B)

RD10008: 島袋充生, 益崎裕章: 高血糖と血管内皮機能. 糖尿病, 2:10-15, 2010. (B)

RD10009: 益崎裕章, 多和田久美子, 植田 玲, 新川葉子, 山川房江, 島袋充生: 栄養の質を重視した肥満症・糖尿病患者の栄養管理. Nutrition Support Journal, 11: 17-21, 2010. (B)

RD10010: 益崎裕章, 島袋充生: 糖尿病研究の進歩と展望(膵β細胞死の分子機構) 肥満脂肪組織の炎症と機能異常. 糖尿病学の進歩, 44:189-195, 2010. (B)

RD10011: 島袋充生, 益崎裕章: NASH とアディポサイエンス 基礎 異所性脂肪とアディポサイエンス. Adiposcience, 7: 7-14, 2010. (B)

RD10012: 益崎裕章, 山川 研, 島袋充生: 核内受容体とアディポサイエンス 臨床 脂肪組織グルココルチコイド作用過剰とアディポサイエンス. Adiposcience, 7: 168-174, 2010. (B)

RD10013: 島袋充生: 沖縄県における生活習慣病ならびに心血管イベントハイリスク者の系統的拾い上げならびに評価システムの構築. 医科学応用研究財団研究報告, 27: 307-309, 2010. (B)

RD10014: 島袋充生: 総合的心臓血管代謝リスク 沖縄での取り組み. メタボリックシンドローム, 6: 63-70, 2010. (B)

RD10015: 島袋充生, 益崎裕章: 食後代謝異常から血管病を探る 食後高血糖, 食後高脂血症が動脈硬化に及ぼす影響を考察する ヒトの研究をもとに. Vascular Medicine, 6: 207-212, 2010. (B)

RD10016: 山川研, 植田真一郎: バイオマーカーとしての酸化ストレス・炎症の意義. Cardiovascular Frontier, 1: 237-241, 2010. (B)

RD10017: 山川 研, 植田真一郎: ACE 阻害薬の薬理学的作用機序(ACE, ブラジキニンなど). Modern Physician, 30: 383-386, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Masuzaki H. Official Satellite Symposium 13: New aspects of steroids: stem cells, biosynthesis and versatile actions; Exaggerated Action of Glucocorticoid in Adipose Tissue and Obesity-Diabetes Syndrome. 14th International Congress of Endocrinology (ICE); 2010 March 30: Kyoto, Japan.

PI10002: Masuzaki H. Dysfunction of Adipose Tissue in the pathophysiology of Lifestyle-Related Metabolic Diseases. 8th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress (IDF WPR 2010); 2010 October 18-20: Busan Korea.

PI10003: Higa S. Symposium: Pathophysiology of atrial fibrillation: atrial substrate properties in atrial fibrillation. 2010 June 16-19: Beijing, China. Abstract book of the 17th World Congress of Cardiology Scientific Sessions (WCC 2010), 85, 2010.

PI10004: Higa S. Symposium: Pathophysiology of atrial fibrillation: electrogram-based approach. 2010 June 16-19: Beijing, China. Abstract book of the 17th World Congress of Cardiology Scientific Sessions (WCC 2010), 85, 2010.

PI10005: Higa S. Symposium: Circumferential pulmonary vein isolation strategy and addditional lines: Evidence-based catheter ablation strategy for atrial fibrillation: trigger, substrate or both?. 2010 June 16-19: Beijing, China. Abstract book of the 17th World Congress of Cardiology Scientific Sessions (WCC 2010), 97, 2010.

PI10006: Higa S. Electrical and Genetic Analysis for VT: EnSite/NavX System guided catheter ablation of RVOT PVC/VT. 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session in conjunction with 6th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium in Jeju; 2010 October 28-30: Korea. Final Program Book, 73, 2010.

PI10007: Higa S. Live Session Panelist (Live case transmission 2). 2010 January 28-30: Kobe, Japan. Final program of the 6th Complex Catheter Therapeutics (CCT2010), 73, 2010.

PI10008: Lin YJ, Higa S, Chan CP, Chan YS, Fung WH, Lai WK. Live demonstration: Non-contact mapping conference. Answering the non-contact mapping questions in electrophysiology. 2010 August 19-20: Hong Kong, China.

国内学会発表

PD10001: 益崎裕章：ヒトは なぜ太ってしまうのか？ -沖縄クライシスから長寿社会復興の道を拓く試み-. 第145回 琉球医学会例会. 2010.1.19, 沖縄.

PD10002: 益崎裕章：ランチョンセミナー；肥満症病態 における 性差：ホルモンと脂肪組織機能の視点から. 日本性差医学・医療学会 第3回学術集会. 2010.2.20, 東京.

PD10003: 益崎裕章，島袋充生：シンポジウム；慢性炎症と耐糖能異常 肥満脂肪組織の炎症と機能異常. 第44回糖尿病学の進歩，2010.3.6，大阪.

PD10004: 益崎裕章：ランチョンセミナー；肥満に伴う糖尿病 沖縄危機の現場から考察する病態と治療の新展開. 第53回日本糖尿病学会 年次学術集会. 2010.5.27，岡山.

PD10005: 益崎裕章：モーニングセミナー6；尿酸代謝とメタボリックシンドローム. 第 53 回日本腎臓学 学術総会. 2010.6.18，神戸.

PD10006: 益崎裕章：シンポジウム 6；Energy eloquence の分子基盤と肥満 食とライフスタイルの乱れからみた energy eloquence. 肥満研究，16：92，2010.

PD10007: 益崎裕章，島袋充生，山川 研，屋比久浩市，池間朋己，比嘉盛丈：シンポジウム 1；肥満糖尿病の治療戦略 肥満糖尿病の病態 沖縄クライシスの現場からの考察. 第 48 回 日本糖尿病学会 九州地方会. 2010.10.29，大分.

PD10008: 益崎裕章：沖縄県の糖尿病・肥満症. 京都大学 第二内科 同門会 新春講演会. 2010.1.9，京都.

PD10009: 益崎裕章：特別講演；糖尿病と肥満症について 最近の進歩と未来展望. 沖縄県社会保険診療報酬請求書審査委員会 学術講演会. 2010.2.24，沖縄.

PD10010: 益崎裕章：特別講演；肥満制御の分子メカニズム 最近の知見. 第 18 回 西日本肥満研究会. 2010.7.10，福岡.

PD10011: 益崎裕章：講演；食とライフスタイルを通して考える沖縄県の糖尿病と肥満症の現状. 第 46 全国糖尿病週間　市民公開講座. 2010.10.23，沖縄.

PD10012: 益崎裕章：講演；糖尿病・肥満症・生活習慣病の 最近の話題 臨床医学 の進歩を 日々の看護 に活かす. 平成22年度沖縄県看護研修計画 一般研修 講演会. 2010.11.27，沖縄.

PD10013: 植田育子，佐々木麻衣，幸喜 毅，山川 研，城間 勲，屋良朝博，長澤慶尚，湧上民雄，砂川 優，山里将浩，平良伸一郎，池間朋己，神谷乗史，小宮一郎，益崎裕章，植田真一郎：進行性糖尿病性腎症患者を対象とした医師主導ランダム化臨床試験 OKINAWA study 実施における患者登録上の問題点. 糖尿病，53：S-307，2010.

PD10014: 友寄毅昭，奥平多恵子，下地英明，益崎裕章：空腸瘻経管栄養管理下で貧血亜鉛含有胃潰瘍治療剤投与中に銅欠乏性を来した一例. 沖縄医学会雑誌，49:107，2010.

PD10015: 親川幸信，中里哲郎，佐藤志恒，内原照仁，赤嶺盛和，友寄毅昭：後天性血友病の 2 例. 沖縄医学会雑誌，49：106，2010.

PD10016: 小宮一郎，難波豊隆，仲村英昭，久場絵里子，中山良朗，植田 玲，神谷乗史，伊波多賀子，平良伸一郎，友寄毅昭，池間朋己，益崎裕章：悪性リンパ腫，成人 T 細胞性白血病リンパ腫および急性骨髄性白血病に伴う低 HDL-C 血症および低 LDL-C 血症の検討. 日本体質医学会雑誌，72：47，2010.

PD10017: 島袋充生，比嘉盛丈，屋比久浩市，幸喜 毅，田仲秀明，益崎裕章：沖縄県住民におけるインスリン分泌能とインスリン抵抗性 連続1865例での検討. 糖尿病，53：S-297，2010.

PD10018: 島袋充生，比嘉盛丈：メタボリックシンドローム患者における内臓脂肪分布およびアテローム性動脈硬化のリスクに対するミグリトールの効果. Circulation Journal，74：515，2010.

PD10019: 島袋充生，益崎裕章：メタボリックシンドローム研究の進歩 2010 年 インスリン分泌異常に与える内臓脂肪の影響 脂肪毒性プロセス. 糖尿病，53：S-20，2010.

PD10020: 屋比久浩市，大城 譲，砂川澄人，幸喜 毅，島袋充生，高山千利，益崎裕章：若齢期の人工甘味料

呈し急激な経過をたどった Intravascular lymphoma(IVL)の 1 例. 沖縄医学会雑誌, 49: 99, 2010.

PD10022: 平良伸一郎, 仲村英昭, 中山良朗, 久場絵里子, 砂川澄人, 宮良あやこ, 神谷乗史, 伊波多賀子, 屋比久浩市, 池間朋己, 幸喜 毅, 小宮一郎, 益崎裕章: インスリン依存状態の 2 型糖尿病維持透析患者に生じたケトアシドーシスの 1 例. 糖尿病, 53 : 144, 2010.

PD10023: 中山良朗, 伊波多賀子, 仲村英昭, 久場絵里子, 砂川澄人, 神谷乗史, 平良伸一郎, 池間朋巳, 屋比久浩市, 幸喜 毅, 小宮一郎, 益崎裕章: 高度インスリン抵抗性と特徴的脂肪分布の異常から脂肪萎縮性糖尿病が疑われた 1 例. 糖尿病, 53: S-142, 2010.

PD10024: 中山良朗, 宮良あやこ, 伊波多賀子, 幸喜 毅, 小宮一郎: 高血糖のため当初糖尿病性ケトアシドーシスが疑われたアルコール性ケトアシドーシスの 1 例. 糖尿病, 53: 279, 2010.

PD10025: 仲村英昭, 中山良朗, 伊波多賀子, 久場絵里子, 砂川澄人, 神谷乗史, 平良伸一郎, 屋比久浩市, 池間朋己, 幸喜 毅, 小宮一郎, 益崎裕章: 糖尿病性ケトーシス, 体重減少にて発見された進行性膵癌の 1 例. 糖尿病, 53: 318, 2010.

PD10026: 仲村英昭, 中山良朗, 伊波多賀子, 久場絵里子, 砂川澄人, 植田 玲, 神谷乗史, 平良伸一郎, 屋比久浩市, 池間朋己, 幸喜 毅, 小宮一郎, 益崎裕章: 遺伝子変異の地域集積性が示唆された Tg 遺伝子異常症の一例. 日本内分泌学会雑誌, 86: 729, 2010.

PD10027: 難波豊隆, 神谷乗史, 尾崎 潤, 仲村英昭, 益崎裕章, 比嘉盛丈, 宜保昌樹, 古賀友三: 低血糖発作を契機にインスリノーマと診断され, 局在診断に選択的動脈刺激静脈サンプリング(ASVS)を要した 1 例. 沖縄医学会雑誌, 49: 158, 2010.

PD10028: 久場絵里子, 仲村英昭, 中山良朗, 宮良あやこ, 神谷乗史, 平良伸一郎, 伊波多賀子, 幸喜 毅, 池間朋己, 小宮一郎: 著明な高リン血症が診断の参考となった乳酸アシドーシスの 1 例. 糖尿病, 53: 279, 2010.

PD10029: 久場絵里子, 仲村英昭, 中山良朗, 宮良あやこ, 神谷乗史, 伊波多賀子, 平良伸一郎, 池間朋己, 幸喜 毅, 小宮一郎, 益崎裕章: 肥満, 全身浮腫を伴う症例に対するインスリングルリジン使用の有用性. 糖尿病, 53: S-302, 2010.

PD10030: 久場絵里子, 屋比久浩市, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 神谷乗史, 平良伸一郎, 伊波多賀子, 池間朋己, 幸喜 毅, 比嘉盛丈, 益崎裕章: 当院で CVD 療法を施行した悪性褐色細胞腫 4 例. 日本内分泌学会雑誌, 86: 740, 2010.

PD10031: 小塚智沙代, 益崎裕章, 岡田定規, 泰江慎太郎, 米本崇子, 田中智洋, 山本祐二, 日下部 徹, 野口倫生, 藤倉純二, 阪上 浩, 小堀浩幸, 中尾一和: 酸化ストレスによる肥満脂肪組織特異的なアンジオテンシノジェン発現調節異常. 糖尿病, 53: S-100, 2010.

PD10032: 尾崎 潤, 神谷乗史, 久場絵里子, 仲村英昭, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田 玲, 伊波多賀子, 平良伸一郎, 屋比久浩市, 池間朋己, 山川 研, 島袋充生, 益崎裕章: ホモ接合体性家族性高コレステロール血症の 1 例. 沖縄医学会雑誌, 49: 157, 2010.

PD10033: 玉城祥乃, 岡田達夫, 當山和代, 大濱 篤, 伊波多賀子, 益崎裕章, 名嘉村 博: 夜間睡眠中の食行動異常を認めた 2 症例. 沖縄医学会雑誌, 49: 115, 2010.

PD10034: 内田香介, 島袋充生, 比嘉盛丈, 城間理恵, 屋比久浩市, 幸喜 毅, 高良正樹, 益崎裕章: 内臓脂肪型肥満と高インスリン反応型との連関 沖縄県非肥満例での検討. 糖尿病, 53: S-258, 2010.

PD10035: 當眞 武, 島袋充生, 比嘉盛丈, 屋比久浩市, 幸喜 毅, 高良正樹, 田仲秀明, 益崎裕章: α-グルコシダーゼ阻害薬(ミグリトール)の腹部脂肪分布およびインスリン分泌パターンに及ぼす影響. 糖尿病, 53: S-180, 2010.

コシダーゼ阻害薬(ミグリトール)の腹部脂肪分布およびインスリン分泌パターンに及ぼす影響. 糖尿病, 53: S-180, 2010.

PD10036: 大城道子, 島袋充生, 比嘉盛丈, 田仲秀明, 屋比久浩市, 幸喜 毅, 益崎裕章,下村伊一郎: pioglitazone の腹部脂肪分布および酸化ストレスマーカーに及ぼす影響 前向き無作為割り付けオープン試験(RO-SACT 研究). 糖尿病, 53: S-128, 2010.

PD10037: 大城 譲, 屋比久浩市, 砂川澄人, 幸喜 毅, 島袋充生, 益崎裕章: 脂肪肝(NAFLD)におけるインスリン抵抗性改善薬の機序 「炎症」との関連解明. 糖尿病, 53: S-109, 2010.

PD10038: 比嘉盛丈, 島袋充生, 新城弘枝, 仲村さえ子, 益崎裕章: 内臓脂肪マーカーとインスリン分泌能指標およびインスリン感受性指標の相関解析. 糖尿病, 53: S-295, 2010.

PD10039: 高良正樹, 島袋充生, 比嘉盛丈, 城間理恵, 仲村さえ子, 新城弘枝, 田仲秀明, 益崎裕章: 白米および玄米の内臓脂肪および糖脂質代謝におよぼす介入効果 BRAVO 研究(Brown Rice And Visceral fat obesity in Okinawa). 糖尿病, 53: S-170, 2010.

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。

世界保険機構（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. 2009;121:352）。

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

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

現在，当教室は高知大学医学部寄生虫学教室，北海道大学大学院獣医学研究科動物疾病制御学講座寄生虫学教室との共同研究を行っているが，今後も同様にリーシュマニア症の研究を押し進めていきたいと考えている。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。2010年度の海洋危険生物被害の内訳は，届けでのあった総数は250例であり，その約60%が刺胞動物によるもので,特にハブクラゲ被害が圧倒的多数を占めている。

海洋危険生物の治療方法は確立されたものはなく，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。

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，その内悪性皮膚腫瘍症例は67例であった。当科においては現在まで手術を中心に腫瘍はなるべく切除する方向で治療を行ってきた。その方法は，単純切除から植皮術，局所皮弁作成術，軟部悪性腫瘍切除など多岐にわたっている。また，転移を起こしている悪性腫瘍患者のQOL を向上させる治療法の開発も検討する必要がある。高齢者の皮膚腫瘍の治療は手術が良いのか，あるいは姑息的治療が良いか過去の手術例の予後を調査することにより，今後の治療方法の開発に役立てたい。

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

4. 稀少難治性角化症の病態解明と創薬に向けて

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

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

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

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

ダリエー病とヘイリー・ヘイリー病は，夏の暑さで著明に悪化する疾患でもあり，バニロイド作動薬が温熱感受性受容体を介し，ATP2A2 遺伝子の発現が亢進するという発見は，これら疾患の病態をより細かに理解する上でも非常に興味深い事実であり，夏の暑さの強い沖縄県にとっても重要な研究課題であると考える。

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

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

5. 食物アレルギー疾患の診断とその基準の模索，原因物質の解明

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

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

血液検査以外の検査としてはプリックテストやスクラッチテスト，皮内反応テストといった皮膚を利用した検査や，実際にアレルギーの存在が疑われる食物あるいは薬剤を直接，経口的に負荷しアレルギーの有無を判定する経口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つけ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厳密にいえば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 70 人の負荷を行ってきた。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。

また，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」は自主回収となっている。そのような社会的な背景もあり，今後も

小麦による食物依存性運動誘発アナフィラキシーは増加することが考えられる。加水分解小麦にて感作された食物依存性運動誘発アナフィラキシーの原因抗原はこれまで知られていたω-5 グリアジン，高分子量グルテニンといった小麦の不溶性タンパクのみならず，可溶性分画のタンパクもあげられているため，当科で診断したFDEIA 症例の保存血清よりウエスタンブロット法にて原因物質の特定を進めている。

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

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

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

7. 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。古典型カポジ肉腫は従来地中海沿岸から東ヨーロッパに多いと報告されていたタイプであり日本国内では極めて稀な疾患とされるが，沖縄県ではその発生が本土に比べて多く，平成 22 年度も 3 名の新規患者が当科を受診した。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 1994 年から今日までに当科で経験した 30 例の古典型・免疫抑制型カポジ肉腫症例のうち，13 例（約 40%）が宮古島出身者であった。このことが宮古島のHHV-8 感染率の高さに起因するのか，疫学調査を行いたいと検討している。

8. 真菌症の診断と治療，分子疫学(南西諸島地域に於ける真菌症)

南西諸島は本邦では唯一亜熱帯に位置し，同地域の病原性真菌叢調査や臨床標本の同定と集計から疫学・臨床的に貴重な情報・成果が得られることが期待される。特に，糸状菌の培養・同定を行う施設は同地域にはなく，調査・研究を継続している。

1) <u>表在性真菌症</u>: 昭和59年～平成21年医学部紀要を参照。柔道など格闘技選手に流行している*Trichophyton tonsurans*感染症は皮膚科開業医からの紹介症例より散発的に発見されるが，沖縄県地方に於ける疫学的状況と診断・治療・予防（検診）の現状は明らかでない。ある県内柔道部の集団検診を行ったところ，複数で真菌培養陽性となり，そのすべての症例で*Trichophyton tonsurans*を同定した。集団で治療を開始し，定期的に真菌培養を行い，経過をフォローしている。今回調査できたのは一団体であり，県内の他の団体でも感染の拡大が予測されるため，今後も集団検診を行い，その実態を把握，そして治療する必要がある。その他，non-dernmatophytic fungal infectionとして*Fusarium* sp. 感染症が増加傾向であり，広範囲熱傷部の皮膚*Fusarium* sp.感染症，角膜真菌症の失明例を経験している。*Fusarium sp.*は世界中に広く分布する土壌（ただし農耕土壌）真菌で，植物病原菌であり人に対してまれに角膜，爪を侵すとされている。今回，日本では始めての*Fusarium verticillioides*による爪真菌症を2例経験し，真菌の培養・同定を行うことの重要性を再確認した。

2) <u>深在性真菌症</u>: Ewing’s sarcoma患者に併発した*Fusarium solani*菌血症の感染源調査を行った。患者が居た病室の窓サッシ2箇所，換気扇1箇所，エアコン1箇所，病室内床1箇所，病室前廊下2箇所の検討では*Aspergillus* sp.のみ培養された。沖縄県地方のサトウキビ収穫期(1月～3月頃)に土埃が急増する点と患者が12月に一時退院し2月に発熱で再入院し*Fusarium*菌血症で死亡した転帰から自宅周辺全域にある農耕土壌に感染源があると推定された。自宅付近の土壌や植物の標本(10箇所)を採集しクロラムフェニコール加ポテト・デキストロース寒天pototo dextrose agar培地(PDA)でのスライド培養による形態学的検討で*Fusarium solani*が釣菌・分離･同定された。しかし分子生物学的検討では土壌由来*F.solani*と患者血液及び皮下膿瘍から分離された*F.solani*との塩基配列の僅かな相違があり，さらに2回の土壌調査で同菌は検出されず調査継続中である。自験例に於いて帰宅時の経気道感染が明らかとなれば強い免疫不全状態では外出時のマスク常時着用の必要性を実証し得る。従って，化学療法や免疫抑制療法が進展する現在，日和見感染症の病原菌として*Aspergillus* sp.，*Mucor* sp.，*Cryptococcus* sp.などに加え*Fusarium* spも念頭におく必要があると思われた。さらに沖縄県では初めての*Exophiala jeanselmei* によるPhaeohyphomycosis

がpolymyalgia rheumaticaに発症した症例を経験し，免疫不全に伴う深在性真菌症が増加すると考えられた。
3) 病原真菌の分子生物学的検討: *Candida* sp.や*Cryptococcus* sp.のような酵母様真菌は酵母自動同定装置でspeciesまで迅速診断が可能だが糸状菌は検体の適切な採取と培養や集落colonyの観察及びスライド培養slide cultureによる形態学的診断が最初のステップとして必要不可欠であった。
諸症例の検討から糸状菌species同定(確定)にPCR法による分子生物学的検査が有用であった。さらに最近増加傾向の*T. violaceum*は白癬菌のなかで特に発育速度が遅く，スライド培養の形態的特徴が乏しい点から分子生物学的手法の適応となる菌種と考えられた。また表在性真菌症の原因菌として最も高頻度に培養される*T. rubrum*はcolonyの形状・性状やPDA培地に於ける特有の色素産生能及びスライド培養所見が極めて多様であり同定の確定が難しい白癬菌の一つであり，同地方と本州地域との異同も含めて分子生物学的同定を行い，検討している。
4) 爪真菌症の菌学的検討: 爪真菌症は臨床診断が困難な疾患であるが，近年，爪真菌症Onychomycosisを爪白癬Tinea unguiumと診断し皮膚科以外でも，臨床症状から診断・治療される症例が増加していると思われる。また，白癬菌以外に*Candida* sp.，*Fusarium* sp.，*Malassezia* sp.，*Acremonium* sp.が分離・同定され，現在頻用される抗真菌剤に低感受性の菌種もあり，培養・同定・感受性検査が適切な治療につながると考えられた。

9. 沖縄県地方におけるハンセン病(疫学，病態と治療，教育・啓蒙)
〔はじめに〕琉球大学医学部附属病院(琉大病院)における新患集計記録は昭和57年から開始された。この時期に，すでに沖縄県地方におけるハンセン病は疫学的に消退沈静期にあった。それにも関わらず，以降29年間に150名の新患発生があり，医学的・社会科学的に多くの課題が経験された。昭和57年1月～平成22年12月(29年間)の琉大病院において集積された経験と記録は，これから同様の消退鎮静時期を迎えると予想される東南アジア諸国などハンセン病多発地域におけるハンセン病対策・診療の参考資料になると考えられた。
　現在の沖縄県地方におけるハンセン病に関わる諸課題を医学的および社会学的側面に大別すると，前者では早期発見・治療と各患者の病期・病態に即した治療であるが，新患の極めて少ない現状では，鑑別診断に関する医学教育で十分であり，在日外国人などの新患の治療に際しては専門医ネットワークの活用で対応可能と考えられた。後者では現在も一般社会においても同疾患に対する正しい知識・理解が得られていない状況があり，特にハンセン病の講義を行う医学部は極めて少なく患者と一般の医療関係者との認識の解離の拡大が懸念された。人権に関わる根強い偏見の解消のためには，ハンセン病市民学会などNGOによる活動が期待され平成23年5月に石垣島，宮古島，沖縄本島で開催予定の第7回ハンセン病市民学会活動などからハンセン病問題への対応の主体が一般市民に移行していると思われた。ハンセン病におけるこの課題は水俣病などと異なり，因果関係や被害者と加害者が錯綜していることなどが特異であり解決の目処は明らかでない。一方，明らかな点はらい予防法成立当時，世界の一般的趨勢に逆行する隔離政策の医学的根拠の証言などに関与した医師らの誤りであり，戦後世代がその経済的・倫理的負債を問われるという原則が適応されると思われた。
〔疫学〕(1991年～2010年医学部紀要参照)
過去2年間，新患発生がなかったが，新患の年齢分布が中年層と高齢者との2峰性を呈し，20歳代の若年層と90歳前後の高齢層の新患発生やTT型や未定型群の新患発生などの集計から，しばらくの期間，県内の過去に多発した地域出身者を中心として，ごく少数例が散発的に発見される可能性が推定された。
昭和末期～平成初期にハンセン病検討委員会により沖縄県各地で行われた検診で発見された新患は1例のみであった。一方，琉大病院で診断された患者の大部分は皮膚病変を主訴に受診した皮膚科からの紹介で，当初の県内皮膚科医による研究会(沖縄皮膚科勉強会)における情報交換が有効であり，特に皮膚科開業医による早期発見は特筆すべきことであり，これからもその役割を担うと思われた。この間の南西諸島地域における他医療施設からの新患発生報告は数名のため，これらの集計は南西諸島地域の集計結果として良いと考えられた。なお与論島や奄美大島など県外から受診した新患は5名であり(平成22年12月現在治療中の患者は1名)，これらの新患の診断と宿泊を含めたフォローに関し南部徳洲会病院の役割は大きかった。
〔病型と治療〕(1991年～2010年医学部紀要参照)
平成22年12月現在，琉大病院で化学療法を行っている患者はなく，8名の患者に諸後遺症の治療を行った。通院中の患者ではBB型の1例以外は知覚障害など含め後遺症の治療経過は良好である。発症後，治療開始が遅れたBB型3例とTT型2例の手足や顔面の変形および足底潰瘍は非可逆的でありフォローを継続している。現在，他疾患で通院中の患者2名(BT型，BL型)はハンセン病による後遺症は知覚障害もなく身体的には完治と考えられる。即ちBT型では初診時強い皮膚炎があり，化学療法開始後の顔面神経炎による口角部からの唾液漏出や嗄声などの反回神経障害などが生じたが数回のステロイドのミニパスル療法が奏効し,その後も経過良好であった。BL型では化学療法後に四肢に自制外の神経痛が繰り返し生じ，ボタンがはめられない，階段昇降や歩行障害などが生じたが同様のミニパルル療法が奏効し，その後も経過良好であった。従って症例数が多く，強い末梢神経炎を生じる確立の高い境界群例のらい反応には上記療法が有用と考えられた。
〔教育，啓蒙〕
ハンセン病に対する偏見(stigma)は現在もあり，特に高齢者の間では強く，らい予防法成立当時,医師が隔離政

策などに関わった事実を忘れてはならないと思われた。同疾患に対する偏見の成り立ちについて，らい菌の性質の側面から整理し報告した。

一般に細菌感染症は殺菌が直接治癒に繋がることを意味するが，ハンセン病ではらい菌の神経親和性により殺菌が重症な後遺症の誘因となることがある。従って，治療計画を検討する際の最も重要な点はらい菌の下記諸性質や患者の同菌に対する細胞性免疫能を十分考慮することにあると考えられた。

らい菌 *Mycobacterium leprae* の性質

①棲息至適温度が低い(30.5～31.0℃)。
②末梢神経親和性(特に Schwann 細胞)を有する。
③2 分裂時間が約 10～20 日と極めて長い。
④人工培地での培養が出来ない。
⑤潜伏期間が明らかでない。
⑥抗酸菌であり抗酸性，抗アルカリ性，抗煮沸性を有する。
⑦至適環境では数週間ほど生存活性を有する。
⑧細胞内寄生性菌である。

上記①と②に該当する部位は，耳介(特に耳朶)，鼻(特に鼻中隔)，眼(特に前眼部)，四肢末梢部位などである。らい菌が，これらの部位の神経(特にシュワン細胞)などで増殖することが知られ，知覚神経障害(知覚鈍麻～麻痺)により外傷による蜂窩織炎を自覚せず，骨髄炎による指切断例も経験しており，この点について治療中の患者には繰り返し注意を促した。鼻中隔破壊による鼻の変形，角膜潰瘍や視神経障害(視力障害～失明)および顔面神経麻痺に伴う眼輪筋麻痺(閉眼不全，麻痺性兎眼)が生じた症例があったが角膜潰瘍は当病院眼科での治療により略治した。運動神経障害による症状として鷲手と猿手が多く，垂足や claw toe も見られたが日常生活に支障がないためか大部分の患者は受診しなかった。③の性質により病状の自然経過は，一般の細菌感染の合併が無ければ，きわめて緩徐であり，らい菌が神経内で増殖すると神経を内側から圧迫し徐々に末梢神経障害を生じるものと考えられた。さらに化学療法により，あるいは自然に死滅した菌は「異物(抗原)」となり，病型および病態により強いアレルギー反応(Ⅲ型ないしⅣ型)を誘発し，特に神経内の炎症は神経障害を急速に悪化させ，血管作動性自律神経障害は末梢循環障害を生じ皮膚温低下による病原菌の至適環境が生じると伴に末梢神経を含む皮膚諸組織障害増幅と修復遷延させる誘因となり，これらの末梢神経・末梢循環障害の negative feed back が組織障害をさらに促進すると考えられた。この推測はステロイドの短期ミニパルス療法とセロトニンブロッカーを中心とする末梢循環改善剤併用による治療成績が裏付けると考えられた。一方，内臓諸臓器の温度は 36.5℃ほどであり①の性質により，らい菌棲息は難しく同疾患による内臓の障害は認められなかった。このため，内科的に問題ないが手足や鼻の変形や脱落，四肢の運動機能障害，麻痺性兎眼や角膜変性・潰瘍による白濁した眼や，顔面神経麻痺による顔面変形，眼や口の機能障害は閉眼不全や口角からの唾液漏出などの症状を生じる。このような事情から，すなわち内科的には健康であるが手足や鼻部が変形し，指趾や鼻が脱落し，眼が白くなり突出するなどの所見が徐々に進行することが同疾患に対する偏見が生じた主な要因ではないかと考えられた。現在は正確な病型診断による適切な治療を早期に行えば，後遺症は全く生じないか，知覚鈍麻など軽微な後遺症に止めることが可能だが，治療薬がなかった時代の同疾患に対する印象が，現在も残っていた。特定の医療施設に隔離されて治療をされていたことも「ハンセン病は感染する，特殊な，忌むべき，危険な病気」という印象をさらに増幅したようであった。2010 年 6 月，ハンセン病を正しく理解する週間に合わせ沖縄県医師会報において同疾患に関するアンケートを行ったが回答は少なく，医療従事者の関心は薄いと思われた。ハンセン病のため隔離され，医学的根拠のない断種を強制され，長期間（一生涯）家族を含む社会との接触ができないなど理不尽，困難を理解し共感することは困難と思われた。

10．東洋医学

平成 13 年，文部科学省「医学教育モデル･コア･カリキュラム」に医学部学習到達目標に「和漢薬を概説できる。」が加えられ，平成 16 年に琉球大学医学部学生対象の特別講義，平成 17 年に東洋医学概説が開始され平成 22 年以降は必修科目となった。一方，同講義の大部分を開業医に依存しており同医学部指導者育成が急務と思われた(平成 22 年 12 月現在，当病院に於ける東洋医学専門医は 1 名，東洋医学研修医は 1 名)。国内では医師の 80%以上が漢方薬を処方する現状や散見される誤治例及び沖縄県地方の地理的事情を配慮し同地方の東洋医学教育に対し早急な対応が求められると考えられた。

東洋医学は西洋医学手法による研究の歴史が浅く EBM に欠けるという認識が一般的であったが，東洋医学の成立過程に在った EBM が受け入れられつつある。すなわち複数の構成生薬の多様な組み合わせによるセット処方(方剤)は長期間(数千年)の無数の臨床経験に基づき成立したものであり，副作用に関しても多くの知見が集積されており，それら原則に即した投薬による EBM はすでに確立されている。医師の 80%以上が漢方薬を処方する現在においても病名投与が大部分であり，有効な治療のために個々の患者の病態(証)に合った随証治療が求められると思われた。これは患者のメリットであると伴に予防医学および医療経済に関わる大切な課題であると考えられた。そのための知識・技術の普及が必要であり琉大病院では東洋医学専門医資格取得のため年間 6 回の琉球大学東洋医学研修会，専門研修(専門研修センターHP を参照)が行った。

平成 22 年，同病院で処方可能な方剤は極めて限られているが，処方数が比較的多かったものについて概説する(平成 20～21 年医学部研究概要参照)。

〔解表剤〕①葛根湯は表寒実証の感冒に有効であり，構成生薬の葛根による肩凝りに有用であった。なお，解表

に伴う発汗など不都合な症状は認められなかった。②葛根湯加川弓辛夷は小児の鼻づまりに有効であり，解表に伴う発汗など不都合な症状は認められなかった。
〔和解剤〕③柴朴湯(小柴胡湯+半夏厚朴湯朴湯)は感冒後に長引く咳嗽に有効であった。④芍薬甘草湯は特に糖尿病を合併する下腿の痙攣(こむら返り)に即効性があり頓服で有効であった。その他，頭痛や月経痛など筋肉の痙攣が関わると考えられる徴候に対して検討中。
⑤加味逍遙散は更年期障害の不定愁訴に頻用されるが，重症成人型アトピー性皮膚炎(AD)に併用し不眠症が初診日から改善するなど気鬱による不眠に著効した。ストレス社会にあって裏熱虚証(八網分類)で柴胡剤の徴候があれば適応範囲は広いと考えられ，不全型ベーチェト病の著効例などを経験している。
〔瀉下剤〕⑥麻子仁丸は裏熱虚証の適応だが，一般的に兎糞状便がみられる慢性便秘症では著効例がみられた。重症成人型 AD に併用し慢性便秘症が数週間で略治した。重症の脱腸で外科切除の適応なく腹腔内留置の術後，慢性便秘症となった患者は同製剤と大建中湯併用によりカマグを徐々に減量・中止し得た。
〔静熱剤〕⑦黄連解毒湯は裏熱実証が適応だが中間症の不全型ベーチェット病に投与し下腿の結節性紅斑様皮疹が消退した。温清飲(黄連解毒湯+四物湯)に含まれる同剤が奏効したと考えられた。⑧清上防風湯は炎症症状の強いacne vulgarisに有効であり炎症消退後は荊芥連翹湯が有用と考えられた。⑨梔子柏皮湯は現在「難治性慢性の掻痒性皮膚疾患」に対する臨床治験を実施中である。上焦(横隔膜より上部)の「虚熱」対する有効性が経験的に知られ成人型AD，特に顔面～頚部の炎症にはほぼ全症例で有効であった。特に眼周囲の炎症に有効であり眼瞼炎や眼脂などに著効例が診られた。血液検査を行い得た症例の全例でIgEと好酸球の低下(基準値内)が認められた。その他，十数年来の慢性の全身性皮膚掻痒症や長期の外陰部掻痒性湿疹性皮膚炎例で著効例を経験した。
〔温裏補陽剤〕⑩大建中湯は弛緩性慢性便秘症に有効であった。⑪真武湯は結腸癌の多発転移患者の悪寒，食欲不振，皮膚掻痒の軽減と全身状態の改善に有用であった。⑫八味地黄丸は糖尿病患者の足趾のしびれに有効であった。
〔補気剤〕⑬補中益気湯は肺炎や蜂窩織炎を繰り返す患者の予防と治療に有効であり，軽度の蜂窩織炎では抗生剤内服との併用により短期間で治癒する症例が多く診られた。同剤を処方した患者では「風邪を引かなくなる。」ことを多数経験した。
〔補血剤〕血虚に対する方剤の基本骨格である⑭四物湯に皮膚掻痒に有効な生薬が加わった⑮当帰飲子は皮膚科では最も処方が多い処方の一つだった。血虚は褥瘡の様なプロスタグランジン製剤投与が有効な病態に例えられ，乾皮症，皮脂欠乏性湿疹，老人性皮膚掻痒症，AD，ベーチェット病の口腔内アフタや外陰部潰瘍に有用であった。
〔気血双補剤〕⑯十全大補湯は四物湯と補気剤の基本骨格(四君子湯)で構成される十全大補補湯は，虚弱な高齢者の皮膚乾燥および皮膚掻痒症に有効であった。また悪性腫瘍などの化学療法より一般的に気血両虚の状態になるため，その副作用軽減や患者のQOL改善に期待できると考えられた。

11. 皮膚悪性腫瘍について

亜熱帯地方に属する沖縄地方の皮膚悪性腫瘍の特徴として紫外線による光線性角化症，有棘細胞癌があげられる。また，HTLV-1 ウィルス感染率の高さが示すように成人T 細胞白血病も多くみられる。また毛包系腫瘍や毛嚢に関わるpilonidal sinus の報告例も多い傾向がある。さらに，血管系腫瘍であるKaposi肉腫，悪性血管内皮細胞腫(以下MHE)なども症例が多い。このように沖縄県における皮膚悪性腫瘍は他県にはない特徴を有する。特にKaposi 肉腫などは，従来は(日本本土では)AIDS型や免疫抑制型などが多く報告されているが,沖縄県では古典型Kaposi肉腫の症例が多い。他県からの報告はほぼ皆無であるが，1994年～2010年の間に琉球大学にて30例以上が確認されている。特に多く占めるのが離島出身者，とくに宮古島出身者であり何らかの関連があると思われる。古典型はAIDS 型や免疫抑制型のように致死的ではないものの，疼痛・主決を引き起こすため著しくQOL を損なう。本来，古典型は東ヨーロッパのユダヤ人や地中海沿岸の高齢者男性に好発するといわれているが，なぜ沖縄県にて多く認めるのかはいまだ不明である。そのため，カポジウイルス(ヒトヘルペスウイルス8 型)の感染率などの実態調査（特に宮古島での調査）が必要と考えられる。また，他にも発症に関与する因子がないか検討している。

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

12. DFSP の遺伝子変異について

隆起性皮膚線維肉腫（ dermatofibrosarcoma protuberans: DFSP)は間葉系肉腫の代表で，転移は少ないが局所再発の多い中等度悪性腫瘍である。近年，DFSP の多くは 17 番染色体上の Ⅰ 型コラーゲン（collagen type I, alpha 1; *COL1A1*）と 22 番目の血小板由来増殖因子（platelet-derived growth factor B-chain: *PDGFB*）との融合遺伝子が確認され，特定の増殖因子の持続的な異常活性化が病因として知られるようになった。また，この肉腫の病理確定診断は時に困難なときがあるが，この融合遺伝子が見つかることで，隆起性皮膚線維肉腫の診断を強く確定できる症例も散見される。我々は

DFSP の確定診断に *COL1A1- PDGFB* 遺伝子の検出を行っている。しかし，一部の症例ではこの融合遺伝子が存在せず，新規遺伝子変異の存在も病因として示唆される。今後，*COL1A1- PDGFB* 遺伝子の見つからない症例において，新規の遺伝子変異を見つけ，腫瘍化病因を明らかにし，今後の分子標的薬などを用いた治療の導入などにも貢献していきたい。

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

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

一方，従来より，菌状息肉症と呼ばれる，皮膚に限局する T 細胞リンパ腫が存在し，こちらも CD4，CD25 細胞がモノクローナルな増殖を遂げる T 細胞の腫瘍であるが，HTLV1 の関与は全くなく，全世界的にある頻度でみられる疾患である。この菌状息肉症，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 HTLV1 のそれほど多くない地域では，DNA のサザン法により，HTLV1 ウイルスのモノクローナルな組み込みと，T 細胞受容体の再構成が求められた段階で，ATL の皮膚リンパ腫と判断され，強力な化学療法の適応と診断される。

しかし実際には，この診断法のみでは，HTLV1 既感染者に発症した従来の菌状息肉症を，ATL 型のリンパ腫として診断しまう。本来なら全く異なる機序による発がんであり，予後が大きく異なる疾患であるので，治療法の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。

14. 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や離島在住のため受診が困難な地域性のため，悪性度の進行や腫瘍サイズの増大あるいは転移性病変を生じ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 の関連や脈管系腫瘍に遭遇する機会が多い。病理組織学的には免疫組織学的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，病変の増殖パターン，既存の組織への浸潤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，転移性皮膚腫瘍もまれにみられ，免疫組織学的検討により原発病変を推定することが可能である。これらの集積・解析を行うことで，原発病変による皮膚転移の頻度や部位との関係性，予後などについて検討をする。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 細川 篤: 感染症 皮膚結核の現状. What's NEW in 皮膚科学, 宮地良樹(編), 122-123, メディカルレビュー, 東京, 2010. (B)

BD10002: 高橋健造: 活性型ビタミンＤ３製剤の選択基準. 剤型や濃度はどの様に選べばいいのでしょうか, 薬局で役立つ皮膚科治療薬 ＦＡＱ. 第二章　薬物療法の基礎知識 活性型ビタミンＤ３製剤, 大谷道輝, 宮地良樹(編), 184-185, メディカルレビュー社, 東京, 2010. (B)

BD10003: 峯 嘉子, 平良清人, 山本雄一, 上里 博: ATLL 皮膚病変に浸潤する T リンパ球における CCR4 の発現, HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究, 平成 21 年度研究成果報告書, 文部科学省特別教育研究経費「研究推進（大学間連携経費)」による事業, 60-64, 2010. (B)

BD10004: 山本雄一, 上里 博: フィラリア症, 皮膚科診療カラーアトラス 5, 鈴木啓之, 神崎 保(編), 29, 講談社, 東京, 2010. (C)

BD10005: 山本雄一, 上里 博: 糞線虫症, 皮膚科診療カラーアトラス 5, 鈴木啓之, 神崎 保(編), 62, 講談社, 東京, 2010, 62. (C)

BD10006: 山本雄一，上里 博：ハブ咬傷，皮膚科診療カラーアトラス 5，鈴木啓之，神崎 保(編)，71，講談社，東京，2010. (C)

BD10007: 佐藤浩信，上里 博：サンゴ皮膚炎，皮膚科診療カラーアトラス 5，鈴木啓之，神崎 保(編)，75，講談社，東京，2010. (C)

BD10008: 山本雄一，上里 博：海水浴皮膚炎，皮膚科診療カラーアトラス 5，鈴木啓之，神崎 保(編)，73，講談社，東京，2010. (C)

BD10009: 山本雄一，上里 博：ハブクラゲ刺症，皮膚科診療カラーアトラス 5，鈴木啓之，神崎 保(編)，74，講談社，東京，2010. (C)

BD10010: 山本雄一，上里 博：ウミヘビ咬傷，皮膚科診療カラーアトラス 5，鈴木啓之，神崎 保(編)，78，講談社，東京，2010. (C)

BD10011: 上里 博：リーシュマニア症，寄生虫症薬物治療の手引き -2010- ，熱帯病治療研究班，2010，21-24. (B)

原　　著

OI10001: Kioka N, Ito T, Yamashita H, Uekawa N, Umemoto T, Motoyoshi S, Imai H, Takahashi K. Crucial role of vinexin for keratinocyte migration in vitro and epidermal wound healing in vivo. Exp Cell Res 2010;316: 1728-1738. (A)

OI10002: Zeyi Deng, Asanori Kiyuna, Masahiro Hasegawa, Lsamu Nakasone, Atsushi Hosokawa, Mikiko Suzuki. Oral candidasis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. Otolaryngology- Head and Neck Surgery 2010;143: 242-247. (A)

OI10003: Akira Hokama, Kiyohito Taira, Yu-ichi Yamamoto, Nagisa Kinjo, Fukunori Kinjo, Mitsuteru Nakamura, Kenzo Takahashi, Jiro Fujita. Cytomegalovirus gastritis. World Journal of Gastrointestinal Endoscopy 2010;2: 379-380. (A)

OI10004: Akira Hokama, Yu-ichi Yamamoto, Kiyohito Taira, Mitsuteru Nakamura, Chiharu Kobashigawa, Manabu Nakamoto, Tetsuo Hirata, Nagisa Kinjo, Fukunori Kinjo, Kenzo Takahashi, Jiro Fujita. Esophagitis dissecans superficialis and autoimmune bullous dermatoses: A review. World Journal of Gastrointestinal Endoscopy 2010;2: 252-265. (A)

OI10005: Nakamizo S, Takahashi K, Miyachi Y, Kabashima K. A familial case of Nagashima-type palmoplantar keratosis. Eur J Dermatol 2010; 20: 507-508. (A)

OI10006: Kato H, Cáceres AG, Mimori T, Ishimaru Y, Sayed AS, Fujita M, Iwata H, Uezato H, Velez LN, Gomez EA, Hashiguchi Y. Use of FTA cards for direct sampling of patients' lesions in the ecological study of cutaneous leishmaniasis. J Clin Microbiol 2010;48: 3661-3665. (A)

OI10007: Yamashiro Y, Takei K, Umikawa M, Asato T, Oshiro M, Uechi Y, Ishikawa T, Taira K, Uezato H, Kariya K. Ectopic coexpression of keratin 8 and 18 promotes invasion of transformed keratinocytes and is induced in patients with cutaneous squamous cell carcinoma. Biochem Biophys Res Commun 2010;399: 365-372. (A)

OI10008: Kato H, Gomez EA, Cáceres AG, Uezato H, Mimori T, Hashiguchi Y. Molecular epidemiology for vector research on leishmaniasis. Int J Environ Res Public Health 2010; 7: 814-826. (A)

OI10009: Kato H, Uezato H, Sato H, Bhutto AM, Soomro FR, Baloch JH, Iwata H, Hashiguchi Y. (A)

Natural infection of the sand fly Phlebotomus kazeruni by Trypanosoma species in Pakistan. Parasit Vectors 2010; 3: 10.

OI10010: Nakamizo S, Kabashima K, Matsuyoshi N, Takahashi K, Miyachi Y. Generalized lichen nitidus successfully treated with narrowband UVB phototherapy. Eur J Dermatol 2010; 20: 816-817. (A)

OD10011: 細川 篤，山口さやか，宮里仁奈，上里 博：BB型ハンセン病．西日本皮膚科，72：1-2，2010. (B)

OD10012: 高橋健造：後天性反応性穿孔性膠原線維症．月刊糖尿病，医学出版，Vol.2：100-103，2010. (B)

OD10013: 嘉手川 淳，石川智司，与那覇博克，饒波正博，笹井直人，高良英一，仲宗根尚子：アルコール依存症が疑われる中年男性のビタミンB1欠乏性．沖縄医学会雑誌，49：83，2010. (C)

症 例 報 告

CI10001: Osao ARAKAKI, Yutaka ASATO, Nobutake YAGI, Kiyohito TAIRA, Yu-ichi YAMAMOTO, Kimiko NONAKA, Atsushi HOSOKAWA, Susumu KAYO, Keisuke HAGIWARA, Hiroshi UEZATO. Phaeohyphomycosis caused bu Exophiala jeanselmei in a patient with polymyalgia rheumatica, Journal of Dermatology 2010; 37: 367-373. (A)

CD10002: 松浦浩徳，内海大介，藤本 亘，見手倉久治，漆原嘉奈子，上里 博：ブラジルで感染した皮膚型リーシュマニア症の1例．西日本皮膚科，72：116-120，2010. (B)

CD10003: 嘉陽宗亨，安里 豊，平良清人，山本雄一，半仁田優子，峯 嘉子，新嘉喜長，上里 博，金城紀子，譜久山滋：健常児に生じた緑膿菌感染による壊疽性膿瘡の1例．西日本皮膚科，72：111-115，2010. (B)

CD10004: 嘉陽宗亨，山本雄一，半仁田優子，仲松あや乃，照屋 操，平良清人，具志真希子，上里 博：有茎性悪性黒色腫の1例．西日本皮膚科，72：20-25，2010. (B)

総　　説

RD10001: 山本雄一：骨・筋肉・皮膚イラストレイテッド病態生理とアセスメント 皮膚疾患 皮膚感染症細菌による全身感染症(ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群，壊死性筋膜)．ナーシング，30：182-183，2010. (B)

RD10002: 平良清人：骨・筋肉・皮膚イラストレイテッド病態生理とアセスメント 皮膚疾患 皮膚感染症（疥癬,シラミ,クリーピング病）．ナーシング，30：186-187，2010. (B)

RD10003: 平良清人，高橋健造，上里 博：黒癬 四肢から見つかる感染症 見逃しやすい感染症．Visual Dermatology，9：1156-1157，2010. (B)

RD10004: 高橋健造：小児発疹の診かた 各論　ジベルバラ色粃糠疹．小児内科，42：122-124，2010. (B)

RD10005: 高橋健造：知っておきたい子供のスキンケア 赤ちゃんの皮膚 子供の皮膚．外来小児科，13：3-7，2010. (B)

RD10006: 山本雄一:小児科医が知っておきたい境界領域疾患 伝染性軟属腫．小児内科，42：892-894，2010. (B)

RD10007: 高橋健造：カンナビノイド作動薬，バニロイド作動薬によるダリエー病治療薬の開発．琉球医学会誌，17-22，129，3-4，2010. (B)

国内学会発表

PD10001: 仲西貴也, 幸地政子, 安村 涼, 古波蔵健太郎, 山本雄一, 大屋祐輔, 上里 博, 加藤誠也: 血栓性微小血管障害およびネフローゼ症候群をきたしたクリオグロブリン血症の 1 例. 脈管学, 50: 219-220, 2010.

PD10002: 粟澤 剛, 粟澤遼子, 安里 豊, 平良清人, 山本雄一, 上里 博: HAART 療法中の後天性免疫不全症候群に合併した Bowenoid papulosis の 1 例. 西日本皮膚科, 72: 311-312, 2010.

PD10003: 山口さやか, 仲村郁心, 平良清人, 山本雄一, 細川 篤, 上里 博: 骨髄移植後にみられた播種性フサリウム感染症の 1 例. 西日本皮膚科, 72: 310, 2010.

PD10004: 林 健太郎, 宮城拓也, 安村 涼, 山口さやか, 大久保優子, 山本雄一, 上里 博: 特異疹が潰瘍を呈した, angioimmunoblastic T-cell lymphoma の 1 例. 西日本皮膚科, 72: 307, 2010.

PD10005: 桑原 慶, 加藤大智, E.・ゴメス, 上里 博, 三森龍之, 山本雄一, M.・カルボピーニャ, A.・カセレス, 岩田祐之, 橋口義久: Lutzomyia 属サシチョウバエ rRNA 遺伝子 ITS 領域の遺伝子多様性. 獣医寄生虫学会誌, 8: 131, 2010.

PD10006: 細川 篤, 宮里仁奈, 山口さやか, 上里 博: 境界群ハンセン病の長期治療経過. 日本ハンセン病学会雑誌, 79: 153, 2010.

PD10007: 前里春奈, 平良清人, 安里 豊, 山本雄一, 上里 博, 高宮城敦: 左中指爪下 SCC の 1 例. 西日本皮膚科, 72: 182, 2010.

PD10008: 山城麻貴, 平良清人, 照屋美貴, 山本雄一, 上里 博: シーハン症候群に合併したカポジ肉腫の 1 例. 西日本皮膚科, 72: 182, 2010.

PD10009: 宮里仁奈, 山口さやか, 平良清人, 細川 篤, 上里 博, 佐野文子 :*Microsporum gallinae* による体部白癬の 1 例. 西日本皮膚科, 72: 181, 2010.

PD10010: 林 健太郎, 平良清人, 山本雄一, 上里 博: ラモトリギンにて紅斑丘疹型薬疹を来した 1 例. 西日本皮膚科, 72: 181, 2010.

PD10011: 高井彩也華, 安村 涼, 山本雄一, 上里 博: 納豆による遅発性アナフィラキシーの 1 例. 西日本皮膚科, 72: 180-181, 2010.

PD10012: 松島智慧, 大野健太郎, 池田哲哉, 船坂陽子, 錦織千佳子, 上里 博: 陰部 Bowen carcinoma から HPV-51, HPV-58, 掌蹠疣贅から HPV-36 を検出した 1 例. 日本皮膚科学会雑誌, 120: 752, 2010.

PD10013: 前里春奈, 平良清人, 安里 豊, 新嘉喜長, 宮里仁奈, 林 健太郎, 山本雄一, 上里 博: blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm の 2 例. 日本皮膚科学会雑誌, 120: 746, 2010.

PD10014: 新嘉喜長, 林健太郎, 安里 豊, 平良清人, 山本雄一, 上里 博: 小児のリンパ腫様丘疹症の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌, 120: 744, 2010.

PD10015: 高井彩也華, 粟澤 剛, 新嘉喜長, 安里 豊, 上里 博: Nevus lipomatous cutaneous superficialis. 日本皮膚科学会雑誌, 120: 718, 2010.

PD10016: 宮城拓也, 林 健太郎, 安村 涼, 山口さやか, 大久保優子, 山本雄一, 上里 博, 山崎雅英: 15 年続く両下腿浮腫と潰瘍を主訴に来院した抗リン脂質抗体症候群の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌, 120: 702, 2010.

PD10017: 峯 嘉子, 上里 博: 抗菌外用薬をどう使うか 沖縄県下における皮膚細菌感染症の現状 市中感染型 MRSA を中心に. 日本皮膚科学会雑誌, 120: 600, 2010.

PD10018: 上里 博: 重要な皮膚感染症・性感染症 輸入感染症, 日本皮膚科学会雑誌, 120: 542, 2010.

PD10019: 石井則久，熊野公子，杉田泰之，長岡 譲，野上玲子，畑野研太郎，細川 篤：2009 年のハンセン病新規患者発生状況．日本ハンセン病学会雑誌，79：141，2010.

PD10020: 細川 篤，宮里仁奈：漢方製剤が有効と考えられた爪乾癬．日本東洋医学会雑誌，61(Suppl.)：279，2010.

PD10021: 細川 篤，宮里仁奈，山口さやか，宮城秀喜，内海大介，高橋健造，上里 博，佐野文子：Fusarium verticillioides による爪真菌症．日本医真菌学会雑誌，51(Suppl.1)：73，2010.

PD10022: 村田倫子，高橋沙菜，高橋英男，村田佳輝，村田多可子，高橋容子，宮里仁奈，山口さやか，細川 篤，猪股智夫，村上 賢，佐野文子：シャモ（軍鶏）から分離された皮膚糸状菌症原因菌．日本医真菌学会雑誌，51(Suppl. 1)：87，2010.

PD10023: 佐野文子，村田倫子，高橋沙菜，高橋英男，村田桂輝，村田多可子，高橋容子，宮里仁奈，山口さやか，細川 篤，大窪敬子，須藤正巳，猪股智夫，村上 賢：闘鶏用シャモから分離された皮膚糸状菌 Microsporum gallinae．日本熱帯医学会雑誌，38：4，2010.

PD10024: 内海大介，山本雄一，高橋健造，上里 博：著明な掌蹠の角化を伴った水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の１例．第 25 回　角化症研究会　記録集，48-51，2010.

PD10025: 内海大介，林 宏明，吉田晶子，笹岡俊輔，松浦浩徳，藤本 亘：珪肺症を合併した全身性強皮症の１例．西日本皮膚科，72：179，2010.

PD10026: 荒川明子，柳田英寿，宮地良樹，真鍋俊明，高橋健造：膠原病患者に合併する脱毛の病理学的考察．日本皮膚科学会雑誌，120：763，2010.

PD10027: 楠山太郎，水野可魚，太田安紀，加藤典子，山崎文和，岡本祐之，高橋健造，堀口裕治：表在性表皮融解性魚鱗癬の父子例．日本皮膚科学会雑誌，120：691，2010.

PD10028: 遠藤雄一郎，高橋健造，宮地良樹：鱗状毛包性角化症（土肥）の１例．角化症研究会記録集．24：94-97,2010.

PD10029: 水野可魚，岡本祐之，高橋健造，堀口裕治：Siemens 型水疱性魚鱗癬の父子例．角化症研究会記録集，24：52-56,2010.

PD10030: 安田正人，阿部敏正，須藤麻梨子，岡田悦子，永井弥生，田村敦志，石川 治，高橋健造：両手掌に多発した circumscribed palmar hypokeratosis の１例 健常部・病変部のマイクロアレイによる遺伝子発現解析を含めて．角化症研究会記録集，24：24-27，2010.

PD10031: 高橋健造：角化症の病態 単純で複雑な表皮の理解．日本皮膚科学会雑誌，120：58，2010.

PD10032: 宮里仁奈，山口さやか，平良清人，細川 篤，上里 博，佐野文子：*Microsporum gallinae* による体部白癬の１例．西日本皮膚科，72：181，2010.

PD10033: 小原あずさ，屋宜宣武，宮里 肇，仲里 巌，中野盛夫：診断に苦慮した膝の紅褐色結節の１例．西日本皮膚科，72：183，2010.

PD10034: 山本雄一：膠原病の早期診断のポイント．西日本皮膚科，72：289-290，2010.

その他の刊行物

MD10001　宮里仁奈，山口さやか，細川 篤，上里 博，佐野文子：*Microsporum gallinae* による体部白癬の１例．第 73 回九州真菌懇話会（那覇市）2010.

MD10002　山口さやか，仲村郁心，平良清人，細川 篤，上里 博：骨髄移植後にみられた播種性フサリウム

感染症の１例．第 73 回九州真菌懇話会（那覇市）2010.

MD10003　細川 篤：ハンセン病を正しく理解する週間(6/20～6/26)に因んで～ハンセン病を理解するために～．沖縄県医師会報，46：64-67，2010.

消化器・腫瘍外科学講座

A. 研究課題の概要

1. 肝門部進行胆道癌手術に関する研究(白石祐之，赤松道成，西巻 正)

定型的(拡大)肝葉切除における肝門構造への剥離操作は，肝門浸潤を伴うような進行胆道癌においては剥離面での癌露出の原因となってしまう可能性がある。これらの症例においては肝門部および摘出側グリソン，上部肝十二指腸靭帯は被膜に包まれたままの状態(No-touch)で摘出されるべきであり，また肝実質切離は残肝側の胆管切離予定部に直接かつ垂直に向かい，同部での水平方向のグリソンの剥離は最小限にすべきであると考える。本目標を達成するため，①手術の最初に胆管切離予定部を全周性に剥離・露出・テーピング，②術前画像診断にて血管浸潤陽性例では，肝門グリソンの外で肝動脈・門脈を先行血行再建，③血管浸潤陰性例では門脈・肝動脈を肝十二指腸靭帯の背側の被膜外にはずす，④胆管切離予定部で肝実質を門脈・肝動脈から頭側にリフティングし(ペンロース)，同部に垂直に向かう肝実質切離を施行，などの手技にて肝門構造に近づくことなく肝門構造を切除肝葉とともに一括切除する術式を確立する。

2. 肝胆膵腫瘍領域における腹腔鏡下手術の開発(白石祐之，赤松道成，西巻 正)

腹腔鏡下手術は消化器外科領域において幅広く導入され，その適応はますます拡がりつつある。しかし，肝胆膵腫瘍領域の腹腔鏡下手術の導入はもっとも遅れており，その適応もいまだ限られたものとなっている。われわれは現在，①腹腔鏡下肝切除，②腹腔鏡下膵切除(膵頭十二指腸切除・膵体尾切除・膵全摘術)などを肝胆膵腫瘍領域の治療手段として，すでに臨床導入している。さらなる術式の工夫・改善などを通じて，その適応の拡大を図っていくべく研究を行う。

3. 機能温存直腸癌手術に関する研究(佐村博範，野里栄治，西巻 正)

下部直腸癌に対する手術は腫瘍が肛門に近い場合は腹会陰式直腸切断術の適応として肛門機能を廃絶する手術が行われてきた。しかし，昨今の直腸肛門機能および下部直腸癌の病態研究よりこれまでの癌の進展様式の実情が明らかになり，その結果，これまで腹会陰式直腸切断術の適応であった疾患が肛門機能を温存した手術でも十分治癒切除が可能である事が分かってきた。また，内肛門括約筋切除および結腸肛門吻合を中心とした手術技術の向上とあいまって根治性，安全性の確立がなされてきていた。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有る。当初は内肛門括約筋を一部切除し，腫瘍切除する手技であったが，最近では内括約筋全切除， 内肛門括約筋全切除＋外肛門括約筋部分切除まで行われている。 肛門機能温存手術ではどのように肛門機能を残せるのか，切除後残った括約筋の働きはどのように回復するのか，残存直腸肛門はどこまで排便機能を開腹・維持することが可能なのかなどについて，肛門内圧検査，肛門超音波検査および各種感覚検査を用いて検討する。尚，現在これらの検査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。今後は自施設で内圧検査が出来る様にしたい。また，QOL 評価などを用いて研究を進めたい。

4. 直腸癌局所再発の診断と集学的治療と機能温存手術(佐村博範，野里栄治，西巻 正)

直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部(中心部)再発，側方再発，前方再発，後方再発に分類する事が出来る。中心部再発，前方再発，および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した場合は根治を目指した再切除術は困難であるが，後方再発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治癒切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方切除術に仙骨合併切除を行うことで再発・高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また，前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが，泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応で有った症例の合併切除を最小限にし，特に膀胱機能を温存する方法について検討している。更に，直腸癌局所再発例を詳細に検討し放射線化学療法を含めた集学的治療の可能性を検討している。

5. 大腸癌腹膜播種症例の治療(佐村博範，野里栄治，西巻 正)

大腸癌は消化器癌の中では比較的 biological behavior が良い疾患とされているが，進行再発例，特に腹膜播種症例はこれまで有効な治療法がなかった。しかし最近同疾患に対する温熱化学療法の有効であったとする報告が散見される様になっており，予後改善効果が期待されている。しかしながら，合併症が起こりうる治療手技でもありこの効果の向上と合併症の減少に向けた方法の検討が必要である。この様な大腸癌腹膜播種症例に対し腹膜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 6 例に同治療を施行しており，長期生存例が出てきて

いる。

6. 腹腔鏡補助下大腸切除術(佐村博範，野里栄治，西巻 正)

内視鏡下手術は胆嚢摘出術に始まり大腸・胃の手術まで適応範囲が拡大してきている。術創が小さい事の利点は美容的な意義から術後回復期間の短縮と晩期合併症の改善まで見込める可能性があると思われるが，その安全性および長期予後，医療経済面でのメリットが実際に有るかどうかまだ十分に検討されていない。腹膜飜転部までは漿膜下浸潤までの N1 までの症例を対象に，腹膜飜転部以下では固有筋層まで，ＮＯ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。現在進行度はそのままに，下部直腸癌まで適応を拡げている。

7. StageⅡB/Ⅲ大腸癌に対する術後補助化学療法としての UFT/LV 経口療法の治療スケジュールに関する第Ⅲ相比較臨床試験(佐村博範，野里栄治，西巻 正)

大腸癌の治癒切除後の成績は向上しているが，リンパ節転移の有る場合再発の危険性が高まる事が分かっており，TMN 分類 Stage III 用例に対する 5FU+LV(葉酸製剤)の静注療法の予後改善効果が確認されている。今回，他施設共同研究として大腸癌に対する術後補助化学療法としての，ホリナート･テガフール･ウラシル(UFT/LV)経口療法の至適な治療スケジュールを検証する目的で，治癒切除を受けた StageⅡB(T4, N0, M0)および StageⅢ(any T, N1-2, M0)(TNM 分類)の結腸癌(C, A, T, D, S)および直腸癌(Rs のみ)症例を対象に，UFT/LV を 28 日間連日投与し，その後 7 日間休薬するスケジュール（連日投与法）を 1 コースとして 5 コース(6 か月間)投与する群（A 群：標準治療群）と，UFT/LV を 5 日間連日投与し，その後 2 日間休薬するスケジュール(5 投 2 休法，土日休薬)で，1 コース 5 週として 15 コース(18 か月間)投与する群(B 群：試験治療群)の 2 群にランダムに割り付け，比較試験を実施し，大腸癌術後補助化学療法の投与期間，および投与方法による効果の相違，有害事象に関し評価する。

8. 治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する mFOLFOX6 サイクル×4⇔FOLFIRI×4 サイクル交替療法(alternative)の 1st-line における有効性と安全性の検討(佐村博範，野里栄治，西巻 正)

大腸癌に対する化学療法は約 2 年前に 5-FU の持続静注療法とオキザリプラチン(以下 l-OHP)の使用が承認され，CPT-11 と l-OHP を用いた，FOLFIRI または FOLFOX 療法が標準治療となっている。切除不能大腸癌においては化学療法がその予後を大きく左右する事となるが，薬剤感受性試験等で効果を予想して投与する事は現実的には困難である。また，有効なレジメンでも，薬剤の蓄積で発生する有害事象から治療継続が困難となり，レジメンの変更を余儀なくされる例も少なからず有る。

今回の「治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する，4 サイクルごとの mFOLFOX6 と FOLFIRI 交替療法」において使用する化学療法のレジメンは，前述のごとく現在単独では第一選択として標準的に施行されている方法である。これを 4 サイクルごとに切り替えることで，CPT-11 あるいは l-OHP の休薬期間が設けられた事になり，それぞれのレジメンが持つ特異的な有害事象の発生を抑制できる可能性がある。また早期に効果判定をしつつレジメン変更を行うことで抗腫瘍効果の低いレジメンを早く排除出来る可能性があると考えられる。また，殺細胞性が有る薬剤(5-FU, CPT-11, l-OHP)を全て使用することで生存期間の延長が見込める事が知られており，この点からも非常に合目的で効果が期待できるプログラムになっている。同じように 3 剤を早期に使用する方法で考案されたレジメンに FOLFOXIRI(3 剤同時投与)が有るが，毒性の増加が強く懸念され本邦での使用は非常に慎重にならざるを得ない状況である。今回の交替療法は 2ns-line で使用された報告が有るが，今回多施設共同研究で同療法の 1st-line での有効性と安全性を検討する。

9. StageIII 結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としての UFT/Leucovorin 療法と TS-1 療法の第 III 相比較臨床試験および遺伝子発現に基づく効果予測因子の探索的研究(佐村博範，野里栄治，西巻 正)

大腸癌に対しては手術治療がもっとも有効な治療法であるが，治癒切除後の再発は StageIIIa では 24.1%，StageIIIb では 40.8%にみとめられ，大腸癌患者の予後を改善するには，根治手術後ではあっても有効な術後補助療法が必要である。

大腸癌治療ガイドラインでは，大腸癌に対する術後補助化学療法の適応は，「治癒切除が行われた StageIII 結腸癌で，主要臓器機能が保たれている症例」と規定されている。またその治療法は，5-FU/LV 療法が標準的治療として確立しており，海外の臨床試験における 5-FU/LV 療法の投与期間は 6 ヵ月，投与法は RPMI の週 1 回投与法が多いと記載されている。

一方，フッ化ピリミジン系経口抗癌剤による術後補助化学療法(UFT/LV 療法，Capecitabine 療法)は，静注 5-FU+LV 療法による補助療法との同等性が欧米において検証されている。また，経口抗がん剤はその簡便性，良好な QOL を維持しやすいという利点から，国内においては UFT/LV 療法が好まれている。

今回，根治度 A の切除術を受けた結腸癌および直腸 S 状部癌症例を対象とし，標準的治療法のひとつである UFT/Leucovorin 療法に対し，TS-1 療法が非劣性であることをランダム化比較試験により検証する他施設共同研究に参加する。

主要評価項目 ： 無病生存期間
副次的評価項目 ： 全生存期間，有害事象の発現頻度と程度，医療経済，効果予測因子の検討
測定研究として，UFT/LV 療法および TS-1 療法の効果予測因子を探索的に検討する。
mRNA 発現量の検討。
Danenberg Tumor Profile(DTP)法により，TS，DPD，TP，OPRT，FPGS，GGH，DHFR，MTHFR，MTHFD，FOLRA および GART mRNA 発現量を評価する。

10. 直腸癌手術に対する術後感染予防薬の投与期間に関する比較試験(佐村博範，野里栄治，西巻 正)

米国のガイドラインでは手術終了後速やかに(24 時間以内の)抗菌薬投与中止を推奨している。一方，わが国でも近年抗菌薬投与期間の短縮が進められ，下部消化管手術における抗菌薬の投与期間は手術日を含めて 4 日間が最も一般的である。

直腸癌手術における手術部位感染予防のために，経静脈投与される抗菌薬の適正な投与期間を明らかにし，本邦におけるガイドライン化の基礎となるよう，本試験では欧米の投与方法である術後 24 時間投与と本邦の投与法である術後 3 日目までの投与にて Surgical site infection (SSI)発生率をエンドポイントとして比較する他施設共同研究に参加する。

11. 治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する 4 サイクルごとの mFOLFOX6+ベバシズマブと FOLFIRI+ベバシズマブ交替療法(alternative)の 1st-line における有効性と安全性の検討(第Ⅱ相臨床試験)(佐村博範，野里栄治，西巻 正)

8.の『治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する mFOLFOX6 サイクル×4⇔FOLFIRI×4 サイクル交替療法(alternative)の 1st-line における有効性と安全性の検討』に加え新規に高腫瘍剤として承認されたベバシズマブを併用する臨床試験である。8.にベバシズマブを加える事で無増悪生存期間と奏効率の上乗せ効果を確認するものである。同時に安全性，全生存率に対する効果も検討する。8.と同様に他施設共同研究で実施する。

FOLFOX6 レジメン(オキサリプラチン＋infusional 5-FU/LV 療法)と FOLFIRI レジメン(イリノテカン＋infusional 5-FU/LV 療法)を比較され，その結果両治療効果に差がないことがわかったが，FOLFOX の有害事象である末梢神経症状がオキサリプラチンの減量や治療の中止を余儀なくさせることがわかった。また，11 試験を用いたメタ解析では，オキサリプラチン，イリノテカンおよび 5-FU/LV の 3 剤全てを投与した群の患者の割合が高いほど MST が延長することが明らかとなった。以上より化学治療で最大の効果を得るには有害事象を抑制することが肝要であるといえる。特に 1st-line 治療として汎用されている FOLFOX については，蓄積性の末梢神経症状のコントロールが課題となる。

そこで GERCOR は，それぞれ薬剤の dose intensity を充分維持しかつ三剤を使う方法として FOLFOX6 レジメン(4 サイクル)と FOLFIRI レジメン(4 サイクル)を交替で行う療法"FIREFOX Strategy(Alternating Therapy)を考案し，5-FU 抵抗性の転移性結腸・直腸癌症例の 2nd-line でその安全性と有効性を検証した。FIREFOX study では FOLFOX と FOLFIRI の交替療法を行うことにより Grade3 以上の神経毒性が軽減し，2ndline でありながら投与コース数の中央値は 12 コースであった。OS も 18.7 ヶ月を得ていることから，毒性や PD 後にレジメンを交替する従来の治療法に比べて良い結果が得られる可能性がある。1stline での有用性については，8.の『治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する mFOLFOX6 サイクル×4⇔FOLFIRI×4 サイクル交替療法(alternative)の 1st-line における有効性と安全性の検討』の臨床試験を進めている。

一方ベバシズマブ(商品名：アバスチン)は，血管新生に必須の蛋白 Vascular Endothelial Growth Factor；血管内皮細胞増殖因子に特異的なヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。本邦において，ベバシズマブは本年 6 月に発売となった。同薬剤は FOLFIRI，FOLFOX と併用することで有意に奏効率，PFS，OS を改善することが確認された。

最新の NCCN ガイドライン v.1.2008 19)において，切除不能進行・再発大腸癌に対する標準化学療法は，FOLFOX＋ベバシズマブ療法，XELOX＋ベバシズマブ療法，及び FOLFIRI＋ベバシズマブ療法とされている。アバスチンの認可に伴い，FIREFOX＋ベバシズマブで PFS の更なる延長が得られるものと想定し，本研究を 9.と同じく他施設共同研究で施行する。

12. H2 および H3 の肝限局性転移を有する結腸・直腸癌における術前化学療法(mFOLFOX6+Bevacizumab)の有効性および安全性の検討-多施設共同第Ⅱ相臨床試験-附随研究：術前化学療法(mFOLFOX6+Bevacizumab)による組織学的肝障害の程度の検討(佐村博範，野里栄治，西巻 正)

【目的】H2 および H3 の肝限局性転移を有する結腸･直腸癌における術前化学療法(mFOLFOX6+Bevacizumab)の有用性および安全性を検討する。

Primary endpoint：肝切除率，Secondary endpoint：H2 症例における肝切除率，H3 症例における肝切除率，3 年無再発生存割合，3 年生存割合，奏効割合(病理判定を含む)，安全性(有害事象，術前化学療法完遂率，肝障害発現率，術後合併症発現率，術後入院期間)，R0 切除率，肝転移巣縮小割合

【背景】遠隔転移を有する IV 期に対しては，肝転移や肺転移などが切除可能と判断される場合は外科的切除が行われる場合も多いが，手術が不可能な場合には全身化学療法が施行される。大腸癌研究会の大腸癌全国登録(1995～1998 年度症例)の結果によると，転移を有する大腸癌症例のうち，その半数以上が肝転移症例であり，次いで腹膜，肺である。その理由は，大腸癌の血行性転

移の頻度が高いことに起因し，腹部内臓器の血行性転移は先ず門脈から肝臓へ転移するものが多く，次いで肺に転移し，肺から全身に癌細胞が散布されると考えられる。そのため，肝から肺などへ二次性転移を起こす前に根治的肝切除を行えば治癒も可能と考えられる。現時点では，大腸癌肝転移症例に対するコンセンサスの得られた肝切除術の適応基準はないが，肝切除後の残肝機能が保たれる場合には治癒的肝切除を行うことが推奨されている。また，肝転移巣の数，大きさおよび部位を正確に評価し，外科的切除が可能であった場合の予後は比較的良好であり，治癒的肝切除を行った場合の 5 年生存割合は 15～59%と報告されている。一方，肝切除を施行していない症例における生存時間中央値は，進行度により異なるが 6～16 か月程度との報告があり，外科治療の対象となる症例であっても肝切除をしなければ長期生存は殆ど望めない。

現在，治癒切除不能な進行・再発大腸癌に対する標準治療は，FOLFOX あるいは FOLFIRI±Bevacizumab とされている。NCCN ガイドラインにおいて，切除不能同時性肝転移あるいは肺転移症例では，FOLFOX あるいは FOLFIRI あるいは XELOX±Bevacizumab を行い，切除可能となれば，一期的あるいは二期的に結腸と転移巣の切除を行うことが推奨されている

大腸癌肝転移切除不能例に対する術前化学療法の意義は，転移病巣の縮小により手術が可能になることである。術前化学療法と肝切除率を検討した報告から FOLFIRI 療法より FOLFOX(Oxaliplatin)療法が有効な治療薬と考えられる。

今回そのほとんどが切除不能例となる H2 および H3 の肝限局性転移を有する結腸･直腸癌における術前化学療法(mFOLFOX6+Bevacizumab)の有用性および安全性を検討する本研究を計画した。また，化学療法を行っていない症例と比較して Oxaliplatin を投与した症例では，肝類洞障害が多く発現し，Irinotecan を投与した症例では，脂肪性肝炎が有意に多く発現したと報告している。さらに，脂肪性肝炎を発現した症例では，発現していない症例と比較し，術後 90 日以内の死亡率が高く，類洞の障害を発現した症例での死亡例はなかった。更に 5-FU+Oxaliplatin 療法に Bevacizumab を併用した場合の正常肝組織に対する化学療法の影響を評価した結果，類洞拡張の発現率は Bevacizumab 併用群で有意に減少することが示された。これらを踏まえて本研究では付随研究として術前化学療法(mFOLFOX6+Bevacizumab)による組織学的肝障害の程度の検討も行う。この研究も 13.同様他施設共同研究で施行する。

13. StageⅢ結腸癌（直腸Ｓ状結腸部（ＲＳ）を含む）に対するカペシタビン術後補助化学療法の安全性確認試験(佐村博範，野里栄治，西巻 正)

【目的】本邦における術後補助化学療法としてのカペシタビンの安全性を検討する。

プライマリーエンドポイント：完遂割合

セカンダリーエンドポイント：安全性プロファイル(有害事象発現割合及びその重症度)

手足症候群，肝機能障害の累積発現割合

(副次的解析)：3 および 5 年無病生存割合，全生存割合

【背景】大腸癌全国登録（1995～1998 年度症例）によると，結腸癌の治癒切除率は 78.1%，根治術症例の病期別での 5 年生存では，Stage0：94.8%，StageI：90.6%，StageII：83.6%，StageIIIa：76.1%，StageIIIb：62.1%で，リンパ節転移陽性である StageIII の予後は劣る。大腸癌治療ガイドライン 2005 年版では，術後再発抑制，生存の向上を目的に，StageIII 結腸癌及び StageII の再発高リスク結腸癌を対象に術後補助化学療法を推奨している。

StageIII の治癒切除後の結腸癌患者において 5FU をベースとした術後補助化学療法は，再発リスクを抑制し，生存期間の延長に寄与することが報告されている。大規模臨床試験結果により 5FU/LV 療法が標準的治療法として位置付けられてきた。日本では「大腸癌　治療ガイドライン 2005 年版」にて，Stage III の結腸癌術後補助化学療法において 5FU/LV 療法が標準的治療方法として確立されていると記載されている。このような中，近年，経口剤であるカペシタビンや UFT/LV と標準療法である 5FU/LV 療法との非劣性試験が実施され，その有用性が証明された。

日本においては，海外のエビデンスに基づいた用法・用量を国内でも使用可能にするために，同用法・用量を用いた進行・転移性結腸・直腸癌の後期第 III 相臨床試験(JO15951)を実施したところ，海外の進行・結腸直腸癌第 III 相試験(SO14695，SO14796)の成績と同等の効果が得られ，安全性についても特に問題はないと判断されたため，本剤は 2007 年 12 月に本用法用量で結腸癌術後補助化学療法の承認を得た。(進行・再発結腸癌では承認されていない)

結果，海外の StageIII 治癒切除結腸癌を対象とした術後補助化学療法の試験(X-ACT 試験：非劣性試験)の結果をもとに，日本でもカペシタビンによる術後補助化学療法は承認されているが，国内では術後補助化学療法における臨床試験を実施しておらず，本剤による術後補助化学療法の安全性を示唆する情報は乏しい。よって，日本人の StageIII 治癒切除結腸癌を対象とした術後補助化学療法における本剤 2,500 mg/㎡/日 2 週間投与・1 週間休薬使用時の安全性の検討・確認する為に本試験を他施設共同研究として計画した。

14. 大腸癌に対する術後補助化学療法における FOLFOX+Ca/Mg 併用療法の安全性確認試験 (佐村博範，野里栄治，西巻 正)

FOLFOX 療法の代表的な副作用として末梢神経症状(感覚異常)がある。末梢神経症状とは手や足，口のまわりがしびれたり痛む，といった症状でなかには，のどがしめつけられるような感覚があらわれることもある。FOLFOX 療法を継続した場合末梢神経症状が強くあらわ

れる傾向にある。幾つかの臨床試験によって，カルシウムとマグネシウムを補う事により，FOLFOX 療法による末梢神経症状を軽減することができたと報告されている。大腸がんの術後補助化学療法に対し標準的な治療法とされているFOLFOX療法にカルシウム/マグネシウムを追加する新しい治療法が末梢神経症状をどの程度軽減できるのかを調べるための臨床研究を多施設共同研究で施行している。

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

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

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

16. 結腸・直腸癌症例に対するオキサリプラチン併用化学療法におけるクレスチンの血液毒性及び末梢神経障害発現抑制効果の検討
(佐村博範，野里栄治，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 療法にクレスチンを追加する新しい治療法が血液毒性(副作用)に対してどの程度軽減できるのかを調査する。

17. 臨床病期 II-III(T2-3，N0-3，M0)胸部食道癌に対する食道切除術と根治的化学放射線療法(RT+CDDP/5FU)の多施設共同前向き比較試験
(下地英明，狩俣弘幸，長濱正吉，西巻 正)

切除可能な中等度進行食道癌すなわち臨床病期 II-III(T2-3，N0-3，M0)(食道癌取扱規約第 10 版)食道癌の標準治療は，食道癌治療ガイドラインによれば食道切除術と化学放射線治療が推奨されている。この極めて内容の異なる両治療法が標準治療とされているために，食道癌医療の現場において混乱を招いている。切除可能な中等度進行食道癌(臨床病期 II-III: T2-3，N0-3，M0)に対する食道切除術と根治的化学放射線療法の治療成績を明らかにすべく，多施設共同前向き臨床試験 prospective trial を施行中である。

18. 進行食道癌に対する集学的治療の有用性の検討(下地英明，狩俣弘幸，長濱正吉，西巻 正)

進行食道癌は未だ予後不良なため，多くの施設で予後を改善すべく様々な試みがなされている。これまで我々は，進行食道癌に対し化学療法・化学放射線療法・手術を組み合わせた集学的治療を行い，その有用性を報告してきた。現在，進行食道癌に対する術前化学療法，術前化学放射線療法の治療効果予測因子を検討中である。

切除可能な消化管間質腫瘍(GIST)肝転移患者の治療方法に関する第Ⅱ相試験
＜手術療法＞-GIST研究会臨床試験(A)
＜イマチニブ療法＞-GIST研究会臨床試験(B)
(下地英明，狩俣弘幸，長濱正吉，西巻 正)

GIST診療ガイドラインでは，切除可能な消化管間質腫瘍(GIST)肝転移患者の治療方法として外科的切除とイマチニブ療法が治療選択肢として挙げられている。しかし，現時点では，このような治療を計画する上で最も重要な要素となる肝転移GISTに対する外科切除の治療成績は明らかではない。切除可能な消化管間質腫瘍(GIST)肝転移に対する外科的切除とイマチニブ療法の治療成績を明らかにすべく，多施設共同第Ⅱ相試験を施行中である。

19. 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中である。

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

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

21. Stage IV 胃癌の治療成績(長濱正吉，狩俣弘幸，下地英明，西巻 正)

【はじめに】胃癌の治療成績は向上しているが診断時にすでに Stage IV である進行胃癌も存在する。今回私たちは当科の Stage IV 胃癌の治療成績から今後の治療戦略を検討した。

【対象症例】2002 年 4 月から 2009 年 3 月までに当科で初期治療した Stage IV 胃癌 39 例を対象とした。男性 22 例（中央値 64 歳）・女性 17 例（同 63 歳）であった。腫瘍切除例（S 群）は 18 例，非切除例（N 群）が 21 例 2 群間の治療成績を検討した。

【結果】S 群で術前化学療法による手術可能例が 6 例（33.3%）を数えた。化学療法は N 群 16 例，S 群 14 例で施行されていた。50%生存期間は N 群 435 日，S 群 526 日と S 群でやや良好であった。N 群の最長生存は 934 日で，S 群の同時肝転移の肝切除例で 1252 日の無再発生存例を認めた。

【結語】StageIV 胃癌の切除群で 50%生存期間が長い傾向であった。Stage IV 胃癌でも可能であれば腫瘍切除を試みることが長期生存につながることが示唆された。今後も症例を集積し検討をすすめる予定である。

22. GISTの治療成績(長濱正吉，下地英明，佐村博範，白石祐之，西巻 正，他3名)

【はじめに】GIST(gastrointestnal stromal tumor)は比較的稀な非上皮性悪性腫瘍である。今回私達は GIST 切除例の臨床成績を検討した。

【対象症例と検討項目】2003 年 1 月から 2009 年 12 月までの 7 年間に当科で手術した GIST 13 例(胃 GIST：11 例，十二指腸および空腸（同時多発肝転移）GIST がそれぞれ 1 例ずつ)を対象とした。臨床病理学的所見と治療成績を報告する。

【結果】年齢は 16～81 歳(中央値：65 歳)，男女比は 6:7。有症状は 3 例(黒色便 2 例，胸やけが 1 例)。発見動機は他悪性疾患の定期検査中の腹部 CT 検査および検診が各々4 例ずつ，3 例が有症状による精査で，人間ドック時の胃透視・胃粘膜下腫瘍観察中・胃癌合併が各々 1 例ずつであった。術式は胃部分切除が 8 例(2 例が腹腔鏡下胃部分切除)，胃全摘が 2 例，噴門側胃切除・十二指腸腫瘍切除(副腎腫瘍摘出・胃腸瘻造設・気管切開・喉頭腫瘍生検)・小腸部分切除(＋肝部分切除)が各々1 例ずつであった。単発例(12 例)の腫瘍長径は 10～2cm(中央値：5.5cm)，16 歳の 1 例が 3 個の多発病変(腫瘍長径 1cm)であった。病理組織学的 risk では小腸 GIST が high risk で，十二指腸 GIST が intermediate risk であった。観察期間は 1 ヶ月～5 年 6 ヶ月(中央値：2 年 4 ヶ月)。予後は胃 GIST で再発例はなかったが，1 例他病死（舌癌の転移）を認めた。十二指腸 GIST は術後 16 ヶ月で再発死亡した。空腸 GIST は切除不能同時多発肝転移例でグリベックを内服中である。

【結語】当科で外科的治療を行った胃 GIST 例は再発兆候なく概ね良好な治療成績であった。十二指腸 GIST 例の予後は不良で，空腸 GIST は同時性肝転移例で内服治療を行っている。今後も症例を集積し検討をすすめる予定である。

23. 腹腔鏡補助下胃切除術(狩俣弘幸，下地英明，長浜正吉，西巻 正)

近年，腹腔鏡下手術は胆嚢摘出術，大腸切除から胃切除まで適応が拡大している。腹腔鏡の利点は，術創が小さい，疼痛の軽減，術後早期の回復が早いといわれている。胃癌に関しては，ガイドライン上，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。

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

進行再発胃癌に対する化学療法としては，TS-1/CDDP 療法（JCOG9905）や TS-1/DOC 療法が主に行われているが，いまだ効果の少ない症例も多い。最近，三剤併用療法（DCS：TS-1，DOC，CDDP）の効果が期待されている。我々は 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。

25. 乳癌手術検体における間葉系マーカーに関する検討(国仲弘一，天願 敬，西巻 正)

近年乳癌はマイクロアレイ解析による intrinsic

subtype の確立により，治療法決定の見直しがなされ，治療の個別化及び治療成績向上への期待が高まっている。現在，実臨床では症例の intrinsic subtype を同定する為に，エストロゲン及びプロゲステロン受容体 HER2 受容体・Ki-67 Labeling index の免疫染色結果を用いて，浸潤癌を Luminal A/B・HER2 enriched・Basal Like の 4 つに分類している。これらを用いる事で multi gene analysis を用いるよりも比較的容易かつ安価に intrinsic subtype を知る事が出来る一方，例えば Ki-67 labeling index のカットオフ値の設定等，未解決の問題も多く，その妥当性に関しては controversial である。このため，他の判断因子が待たれるのが現状である。その候補として，我々は間葉系マーカーに着目している。癌の転移メカニズムとして，上皮間充組織転換(以下 EMT)が以前より研究されている。これは，癌細胞が細胞間の接着を喪失し，基底膜を破り，血管やリンパ管に浸潤し体循環に乗るまでの一連の変化であり，癌細胞転移の根源的な現象であると考えられる。この過程で変化する分子に関して多くが研究されてきており，生物学的マーカーの候補として有望と思われるものも多く存在する。それら多数の候補のうち，我々はこれまで乳癌でも報告のある間葉系マーカー E-cadherin /P-cadherin・Vimentin・Matrix Metaroproteinase に着目し，乳癌手術検体での免疫染色結果に基づき，intrinsic subtype や他のマーカーとの関連，予後との関連を調査中である。

26. 進行再発乳癌に対するゲムシタビン単独若しくはゲムシタビン・パクリタキセル併用療法に関する検討(国仲弘一，天願 敬，西巻 正)

進行再発乳癌に対して推奨される化学療法のレンジメンは多く，新規薬剤の登場により，その選択にあたっては有効性のみならず，副作用等に対する配慮や患者の希望とのすり合わせが必要不可欠である。脱毛や悪心・嘔吐等の副作用は特に患者の QOL を損なうものであり，それらの発現が少ないという条件も，実臨床上非常に重要となる場合が多い。わが国ではゲムシタビンは 2010 年 2 月に手術不能若しくは再発乳癌に対して適応承認となったが，脱毛や悪心・嘔吐等の副作用が少なく有効性も高い事から，日常診療において急速に治療機会が増えてきている。我々もアンスラサイクリン系やタキサン系薬剤での前治療が無効となった症例に対し，ゲムシタビン単独若しくはゲムシタビン・パクリタキセル併用療法を行っており，その安全性と有効性に関して検討する。また，我々は以前より副作用の比較的少ない経口抗癌剤によるレジメンとしてカペシタビン・シクロホスファミド併用（XC）療法も施行しており高い clinical benefit rate を得ている。最近，同療法が無効となった症例の次の化学療法としてゲムシタビン含有レジメンを導入する機会も多い。現在進行・再発乳癌に対する一次・二次化学療法としては，アンスラサイクリン若しくはタキサン系含有レジメンが推奨されているが，副作用と有効性のバランスの観点から，XC 療法及びゲムシタビン含有レジメンによる一次・二次化学療法の可能性を検討する。

一方，HER2 陽性進行・再発乳癌に対するハーセプチン含有レジメン無効例に対し，ハーセプチン・ゲムシタビン併用若しくはハーセプチン・ゲムシタビン・パクリタキセル併用療法の有効性を示す報告があり，我々も同様の治療を行っているので，その安全性と有効性に関しても検討する。

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

甲状腺未分化癌は，その疾患特異的死亡率が 100%に達し，診断からの平均予後が 3 カ月ないし 7 カ月と著しく予後不良である。急激な進行により様々な症状が出現し，特に局所進行による呼吸困難や肺転移による咳嗽・呼吸困難等に難渋する事も多い。現在甲状腺未分化癌に対し化学療法単独で予後改善のエビデンスのあるレジメンは存在しないが，一方で診断時に切除不能或いは転移を有する頻度が 15 ないし 50% であり，全身治療しか方法が無い場合も多く存在する。この様な症例に対し，近年その有効性が甲状腺未分化癌に対しても示されつつある paclitaxel を用いた化学療法を開始した。80mg/㎡で，weekly，3 投 1 休で施行している。現在までに 2 例に対して施行したが，副作用は軽微であり，また 1 例に関しては約半年の病勢及び症状のコントロールが可能であり，有用であると考えられた。今後更に前向き調査を行う。

28. 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。

29. 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。

30. 小児外科診療における心理療法の研究
(佐辺直也，西巻 正)

小児における便秘症は頻度が高く，適切な治療を行わなければ肛門病変を生じ，遷延化，難治性となる。年長児では便秘に伴う下着汚染，失禁により集団生活に支障をきたし，患児自信の社会生活への積極性も阻害される事態となる。当科では鎖肛術後，ヒルシュスプルング氏病術後，慢性便秘症の患児に対して通常の排便管理に加え，積極的に心理療法を行っており，外来ではブリーフセラピーのsolution focused approachによるカウンセリング，グループセラピーとして年間定期行事のビーチパーティーを展開し，十分な効果を認めている。当科でおこなっている心理療法は，比較的容易に行うことが可能で，コミュニケーションのひとつとして位置づけている。診療枞にとらわれない，効果的な心理療法として適応の拡大を行いつつ検討している。

31. 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。

32. 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。当科では小児科と共同で ECMO 導入した重症例に対し，positioning や open lung technique を用いた治療戦略を展開し，良好な成績をおさめている。当科での治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: 狩俣弘幸，長濱正吉，下地英明，桑原史郎，片柳憲雄，山崎俊幸，大城清哲，伊禮靖苗，石野信一郎，西巻 正: 当院における腹腔鏡補助下胃切除術導入初期の成績－胃癌症例の少ない地域において. 日外科系連会誌，35: 707-712，2010. (B)

OD10002: 長濱正吉，宮城 剛，友利寛文，新垣淳也，名嘉勝男，西巻 正: 当院における経鼻消化管内視鏡検査の現況 前処置の変遷と経皮内視鏡的胃瘻増設術での使用. Ryukyu, Med. J.，29: 39-43，2010. (B)

症 例 報 告

CD10001: 長濱正吉，白石祐之，久志一朗，友利寛文，西巻 正: 腎細胞癌膵転移の 1 例. 癌の臨床，56: 47-51，2010. (B)

CD10002: 野村寛徳，宮国孝男，西巻 正: Cribriform-morular variant 型甲状腺乳頭癌の 1 例. 手術，64: 569-572，2010. (B)

CD10003: 石野信一郎，長濱正吉，久志一朗，下地英明，白石祐之，西巻 正: 臍部腫瘤を契機に発見された胃癌の１例. 日臨外会誌，71: 1774-1778，2010. (B)

CD10004: 長濱正吉，狩俣弘幸，新垣淳也，野里栄治，下地英明，佐村博範，白石祐之，西巻 正: Oncologic emergency 手術症例の検討. 日腹救医会誌，30: 635-638,2010. (B)

総　　説

RD10001: 白石祐之，西巻 正: 肝門部胆管癌手術における肝動脈門脈同時切除再建. 手術，64: 335-340，2010. (B)

RD10002: 下地英明，西巻 正，長濱正吉: ステント設置後合併症 気道内ステント. 消化器外科，33: 902-903，2010. (B)

RD10003: 佐村博範，西巻 正: 消化管 大腸憩室症・憩室炎. 外科，72: 1340-1346，2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Nagahama M. A case of metastatic pancreatic tumor from renal cell carcinoma. 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society. Program: 67，2010.

PI10002: Nagahama M. An analysis of surgical outcomes in oncologic emergencies. 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society. Program: 74,2010.

国内学会発表

PD10001: 佐村博範，新垣淳也，野里栄治，照屋 剛，仲地 厚，當山鉄男，金城達也，西巻 正: 小腸癌 5 例の臨床経験の検討. 第 72 回大腸癌研究会プログラム・抄録集，85，2010.

PD10002: 下地英明，西巻 正，長濱正吉，狩俣弘幸: 当科の食道癌治療方針とその成績. 第 59 回沖縄県外科会プログラム・抄録集，10，2010.

PD10003: 田端そうへい，白石祐之，新垣淳也，西巻 正: 巨大肝血管腫に対する拡大左葉(左葉+右前腹側区域)切除. 第 59 回沖縄県外科会プログラム・抄録集，19，2010.

PD10004: 下地英明，西巻 正，長濱正吉，狩俣弘幸，阿嘉裕之，新垣敬一，山川房江，小橋川広樹，新垣幸枝，平良智恵美，翁長小百合: 胃全摘術後における，ビタミン B12 製剤経口投与の有用性. 静脈経腸栄養，25: 311，2010.

PD10005: 下地英明，西巻 正，長濱正吉，狩俣弘幸: 胃全摘術後における，ビタミン B12 製剤経口投与の有用性. Gastric Cancer 第 82 回日本胃癌学会総会記事，340，2010.

PD10006: 長濱正吉，狩俣弘幸，下地英明，西巻 正: 当科における Stage IV 胃癌手術症例の治療成績. Gastric Cancer 第 82 回日本胃癌学会総会記事，403，2010.

PD10007: 狩俣弘幸，下地英明，長濱正吉，西巻 正: LATG における食道空腸吻合法の工夫. Gastric Cancer 第 82 回日本胃癌学会総会記事，268，2010.

PD10008: 長濱正吉，狩俣弘幸，新垣淳也，野里栄治，下地英明，佐村博範，白石祐之，西巻 正: 当科における胆嚢穿孔例の経験. 日腹部救急医会誌，30: 350，2010.

PD10009: 石野信一郎，長濱正吉，佐村博範，白石祐之，西巻 正: 繰り返す大腸憩室出血に対しバリウム注腸を行い，止血し得た 1 例. 日腹部救急医会誌，30: 348，2010.

PD10010: 長濱正吉，狩俣弘幸，下地英明，西巻 正: 胃癌低罹患率地域における Stage IV 進行胃癌の実態と治療成績 外科治療の位置づけは? 日外会誌，111: 585，2010.

PD10011: 白石祐之，野里栄治，阿嘉裕之，石野信一郎，西山 潔，西巻 正: 進行胆嚢癌・肝膵同時切除例における合理的肝切除術式. 日外会誌，111: 451，2010.

PD10012: 下地英明，西巻 正，狩俣弘幸，長濱正吉: 食道癌に対する至適な術前治療：化学療法と化学放射線治療の選択基準. 日外会誌，111: 130，2010.

PD10013: 下地英明，西巻 正，長濱正吉，狩俣弘幸：食道癌に対する術前化学療法の有効性．日消病会誌，107：A318，2010.

PD10014: 長濱正吉，狩俣弘幸，下地英明，白石祐之，西巻 正：消化管悪性狭窄に対するステント治療例の検討．日消病会誌，107：A421，2010.

PD10015: 佐辺直也，中村陽二，西巻 正：中間位鎖肛と Hirschsprung 病を合併した Down 症候群の１例．日小外会誌，46：983，2010.

PD10016: 金城章吾，佐村博範，堤 真吾，阿嘉裕之，新垣淳也，野里栄治，西巻 正：結腸癌術後患者に発生した酸化マグネシウムによる循環虚脱．第 47 回九州外科学会プログラム・抄録集，83，2010.

PD10017: 尾下陽大，白石祐之，新垣淳也，西巻 正：異所性再発を繰り返した乳頭状胆管癌に対する切除経験．第 47 回九州外科学会プログラム・抄録集，61，2010.

PD10018: 堤 綾乃，宮国孝男，野村寛徳，西巻 正：穿刺吸引細胞診後に急速なびまん性甲状腺腫大を来たした１例．第 46 回九州内分泌外科学会プログラム・抄録集，105，2010.

PD10019: 田端そうへい，白石祐之，新垣淳也，西巻 正：巨大血管腫に対する肝切除．第 47 回九州外科学会プログラム・抄録集，56，2010.

PD10020: 長濱正吉，宮城 剛，名嘉勝男，西巻 正：当院における PEG 造設とその後の管理．Gastroenterological Endoscopy，52：1010，2010.

PD10021: 長濱正吉，宮城 剛，名嘉勝男，西巻 正：経皮内視鏡的胃瘻増設術後，死亡症例の検討．Gastroenterological Endoscopy，52：1005，2010.

PD10022: 白石祐之，野里栄治里，新垣淳也，長濱正吉：成人巨大肝血管腫に対する拡大肝葉切除．第 22 回日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集，251，2010.

PD10023: 佐辺直也，中村陽二，西巻 正：原発性小腸捻転が原因と考えられた新生児胃破裂の 1 例．日小外会誌，46：619，2010.

PD10024: 澤岻安勝，長濱正吉，宮城 剛，名嘉勝男，西巻 正：経皮内視鏡的胃瘻増設後，誤挿入例の経験．第 95 回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集，140，2010.

PD10025: 大城清哲，西巻 正，下地英明，狩俣弘幸，長濱正吉：手術適応判断が困難であった，術前化学放射線を施行した cT4 食道癌の３例．第 95 回日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集，142，2010.

PD10026: 長濱正吉，宮城 剛，名嘉勝男，西巻 正：当院における経皮内視鏡的胃瘻造設術－施行から管理まで－．第 89 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集，116，2010.

PD10027: 宮国孝男，野村寛徳，西巻 正：当科における進行再発癌に対する Capecitabine・Cyclophoshamide 併用療法の検討．第 18 回日本乳癌学会総会プログラム・抄録集，360，2010.

PD10028: 野村寛徳，宮国孝男，西巻 正：パクリタキセルによる急性呼吸器障害 4 例の検討．第 18 回日本乳癌学会総会プログラム・抄録集，495，2010.

PD10029: 野里栄治，佐村博範，西巻 正：当科における大腸緊急手術症例の検討．日本大腸肛門病会誌，64：297，2010.

PD10030: 下地英明，西巻 正，長濱正吉，狩俣弘幸：当科における進行食道癌に対する術前化学放射線治療の現状．第 38 回九州食道癌合併療法談話会プログラム・抄録集，16，2010.

PD10031: 下地英明，狩俣弘幸，長濱正吉，西巻 正：乳酸アシドーシスに対しビタミン B1 投与が有効であっ

た食道癌手術症例の1例. 第64回日本食道学会学術集会プログラム抄録集, 196, 2010.

PD10032: 下地英明, 西巻 正, 狩俣弘幸, 長濱正吉: Preoperative chemotherapy for advanced esophageal cancer. 第64回日本食道学会学術集会プログラム抄録集, 260, 2010.

PD10033: 長濱正吉, 下地英明, 砂川宏樹, 西巻 正: アルカリ性物質飲用による腐食性食道炎例の治療経験. 第64回日本食道学会学術集会プログラム抄録集, 99, 2010.

PD10034: 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 進行食道癌の癌性狭窄に対するステント治療の有用性. 第64回日本食道学会学術集会プログラム抄録集, 237, 2010.

PD10035: 狩俣弘幸, 下地英明, 長濱正吉, 友利健彦, 天願 敬, 西巻 正: 食道アカラシアに対し腹腔鏡下Heller & Dor を施行した3例の経験. 第60回沖縄県外科会プログラム・抄録集, 16, 2010.

PD10036: 赤松道成, 白石祐之, 堤 綾乃, 金城章吾, 伊禮靖苗, 西垣大志, 大城清哲, 西巻 正: 膵体尾部IPMN に対して腹腔鏡下脾温存膵体尾部切除を施行した1症例. 第60回沖縄県外科会プログラム・抄録集, 17, 2010.

PD10037: 長濱正吉, 宮城剛, 名嘉勝男, 西巻 正: PEG 後, 消化管出血例の検討. 日消内鏡会誌, 52: 2455, 2010.

PD10038: 佐村博範, 野里栄治: 下部直腸癌に対する腹腔鏡補助下内括約筋切除術の経験. 日鏡外会誌, 15: 410, 2010.

PD10039: 狩俣弘幸, 下地英明, 長濱正吉, 西巻 正: 当院における LAG の初期成績（開腹手術との比較）一胃癌症例の少ない地域において一. 日鏡外会誌, 15: 457, 2010.

PD10040: 野里栄治, 佐村博範, 藤谷健二, 西垣大志, 尾下陽大, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 白石祐之, 西巻 正: AFP, PIVKA-II 高値を呈した下行結腸癌の1例. 日癌治, 45: 1000, 2010.

PD10041: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 新垣淳也, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範,稲嶺盛彦, 平川 誠, 西巻 正: Peutz-Jegher 症候群と子宮頸部腺癌合併例の経験. 日癌治, 45: 879, 2010.

PD10042: 伊禮靖苗, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 白石裕之, 西巻 正: Trousseau 症候群を呈した進行胃癌術後再発症例. 日癌治, 45: 782, 2010.

PD10043: 佐村博範, 野里栄治, 新垣淳也, 西巻 正: 化学療法により治癒切除可能となった直腸癌の2症例. 日癌治, 45: 636, 2010.

PD10044: 下地英明, 西巻 正, 狩俣弘幸, 長濱正吉: 食道がんに対する集学的治療の新展開 食道癌に対する集学的治療 術前化学療法と術前化学放射線療法の選択基準. 日癌治, 45: 318, 2010.

PD10045: 長濱正吉, 野里栄治, 佐村博範, 白石祐之, 西巻 正: 糞線虫によると思われる術後合併症を発症した2例. 日外感染症会誌, 7: 548, 2010.

PD10046: 下地英明, 西巻 正, 長濱正吉, 狩俣弘幸: 新しい食道癌 Category 分類とその補助療法. 日臨外会誌, 71: 331, 2010.

PD10047: 佐村博範, 野里栄治, 長濱正吉, 西垣大志, 藤谷健二, 西巻 正: 内括約筋切除術(ISR)後に生じた難治性縫合不全の2例. 日臨外会誌, 71: 576, 2010.

PD10048: 狩俣弘幸, 長濱正吉, 下地英明, 西巻 正: 下部食道癌と噴門部癌の比較 一特に腹部リンパ節に関して一. 日臨外会誌, 71: 626, 2010.

PD10049: 大城清哲, 赤松道成, 白石祐之, 西巻 正: 外科切除が予後改善に寄与したと思われる胆道癌 4 症例の経験. 日臨外会誌, 71: 696, 2010.

PD10050: 藤谷健二，長濱正吉，狩俣弘幸，下地英明，西巻 正：三度の切除術によって長期生存が得られている後腹膜原発悪性線維性組織球腫症の 1 例．日臨外会誌，71：788，2010.

PD10051: 伊禮靖苗，尾下陽大，狩俣弘幸，長濱正吉，下地英明，西巻 正：進行食道癌術前治療における著効例の特徴．日臨外会誌，71：951，2010.

PD10052: 尾下陽大，狩俣弘幸，長濱正吉，下地英明，西巻 正：食道癌開胸切除術におけるポータブル持続吸引装置(J-Vac)の有用性．日臨外会誌，71：952，2010.

PD10053: 赤松道成，白石祐之，大城清哲，長濱正吉，西巻 正：肝血管腫として 17 年間経過観察された，肝内胆管癌の一切除例．日臨外会誌，71：959，2010.

PD10054: 西垣大志，佐村博範，尾下陽大，藤谷健二，野里栄治，西巻 正：治療に難渋している転移性遺伝性非ポリポーシス大腸癌の 1 症例．日本大腸肛門病会誌，63：745，2010.

PD10055: 新垣淳也，砂川宏樹，大城直人，當山鉄男，卸川智文，間山泰晃，嘉数 修，座波久光，與那覇俊美，末松直美，西巻正：転移・再発上行結腸内分泌細胞癌に対し化学療法後切除可能となった 1 例．日本大腸肛門病会誌，63：747，2010.

PD10056: 野里栄治，佐村博範，西巻 正：直腸腫瘍局所切除症例の検討．日本大腸肛門病会誌，63：646，2010.

PD10057: 佐村博範，野里栄治，西巻 正：膀胱合併切除を要した大腸癌症例の検討．日本大腸肛門病会誌，63：720，2010.

PD10058: 伊禮靖苗，野里栄治，長濱正吉，下地英明，佐村博範，白石祐之，西巻 正：直腸出血に対する経肛門的縫合止血術．日本大腸肛門病会誌，63：793，2010.

PD10059: 狩俣弘幸，長濱正吉，下地英明，友利健彦，西巻 正：当科における上部消化管の腹腔鏡手術．沖縄医学会雑誌，49：61，2010.

女性・生殖医学講座

A. 研究課題の概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 子宮頸部発癌における喫煙の関与とそのしくみ　喫煙と VEGF-C 発現が CIN 1, 2 病変の存続に及ぼす影響(稲嶺盛彦, 長井 裕, 青木陽一)

喫煙科学研究財団から研究助成を得た特定研究である。これまでの基礎的, 臨床的研究により, 子宮頸癌の発生に Human papillomavirus (HPV) が重要な役割を果たしていることが明らかにされている。しかしながら, HPV の持続感染の一部のみが子宮頸癌へと進行する。発癌のためには強力な co-factor が必要と考えられ, 基礎的・疫学的研究から喫煙は重要な co-factor の一つであることが明らかにされてきた。ところが, この喫煙という co-factor が子宮頸癌の発癌過程のどの段階で, またどの分子に作用し発癌を誘導しているのか, 解明されていない。そこで本研究では, HPV 感染細胞である子宮頸部異形成上皮において, 喫煙 VEGF-C 発現と病変の存続に及ぼす影響を明らかとすることを目的とした。子宮頸部軽度～中等度異形成上皮 64 例を対象とし, 診断時生検組織検体で, HE 染色, VEGF-C ならびに Ki-67 に対する免疫染色を行い, 喫煙歴, CIN の経過, HPV 感染との関連を検討した。対象 64 例の年齢中央値は 31 歳, 観察期間中央値が 52.3 か月, 喫煙者 30 例, 非喫煙者 34 例, 経過中, 病変の消失は 47 例, 存続は 17 例。HPV は 56 例に検出でき, 8 例は陰性。VEGF-C 発現に関して, 病変の経過を喫煙, 非喫煙群に分けて検討すると, 非喫煙消失 28 例で 19.3 ± 19.6%, 存続 6 例で 17.0 ± 15.8%, 喫煙消失 19 例で 22.1 ± 22.5%, 存続 11 例で 44.7 ± 16.9%と喫煙存続群で有意に ($p < 0.001$) 高い VEGF-C 発現を示した。VEGF 発現 33%以上を高発現として, 病変消失までの期間中央値は非喫煙・VEGF 低発現群 23 例で 10.0 か月, 非喫煙・VEGF 高発現群 11 例では 7.4 か月, 喫煙・VEGF 低発現群 17 例で 10.0 か月, 喫煙・VEGF 高発現群 13 例では 48.3 か月と喫煙・VEGF 高発現群において, 病変消失までの期間が有意に延長していた ($p=0.0361$)。HPV 感染陽性 56 例のみの検討でも, 同様の結果を得た。子宮頸部異形成上皮において, 喫煙関連物質が VEGF-C の発現増強を促し, 病変の存続に関与していることが示唆された。

2. 子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌の臨床背景と予後(青木陽一)

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）の分担研究である。予後不良とされる子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌の臨床背景と予後を明らかとすることを目的とした。1985 年から 2007 年に当科で診断, 治療を行った類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌 66 例を対象として, 患者背景と予後を後方視的に解析した。類内膜腺癌 G3：進行期は I 期が 23 例, II 期が 3 例, III 期が 14 例, IV 期が 5 例であった。49 例中 45 例に初回手術が施行され, 25 例には術後補助療法が行われた。放射線療法, 化学療法が各 10 例, 放射線＋化学療法が 5 例であった。19 例 (38.8%)に再発がみられ, 1 例のみが骨盤内再発で, 他は上腹部, 遠隔再発であった。16 例は再発後 1 年以内の原病死となった。漿液性腺癌・明細胞腺癌：進行期は I 期が 5 例, II 期が 1 例, III 期が 5 例, IV 期が 6 例で, 進行例の比率が高かった。17 例中 15 例で手術が施行され, 術後療法は放射線療法が 2 例, 化学療法が 6 例, 放射線＋化学療法が 2 例であった。9 例で再発し, 8 例は腹腔内再発 (1 例のみ骨盤内), 1 例は Virchow LN 再発であった。8 例では 1 年以内の原病死となったが, 残りの 1 例は手術と化学療法により無病生存中である。組織型別生存率：Kaplan-Meier 法による 5 年生存率は類内膜腺癌 G3 63.1%, 漿液性腺癌 53.0%, 明細胞腺癌 66.6%であり, 組織型間に有意差を認めなかった。子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌は, 子宮体癌全体のなかでの頻度は低いが, 低分化型であり, 体部筋層浸潤が深く, リンパ節転移も高率であり, その結果 5 年生存率は 30%以下ときわめて予後不良といわれている。今回の検討で, 類内膜腺癌 G3 は高分化型の腺癌と比較すると III, IV 期の進行例の比率が高くなり, 明細胞腺癌, 漿液性腺癌では, さらにその比率が高くなっていた。初回治療は, 原則として手術療法が施行されていた。また術後療法として, 放射線療法, 化学療法, 放射線療法＋化学療法が施行されたが, いずれの治療にても治療成績は満足いくものではなかった。再発部位は, 遠隔再発, 上腹部を含めた腹腔内再発がほとんどを占め, 再発後の病変進行も急速であり, 1 年以内の現病死が多くをしめた。

子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌は, 子宮体部の局所的な腫瘍ではなく, 全身的な広がりを示すものが多く, 治療に関しては, この点をふまえた戦略が必要と考えられる。新たな補助療法の開発が急務である。子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌に対する新たな補助療法の開発が急務である。

3. 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。子宮頸癌は, 先進国において減少傾向にあるとはいえ, 全世界的には女性がんの罹患率, 死亡率で乳癌についで２位を占めている。HPV は子宮頸がんの主要な causative agent であり, 性器に感染する約 40 の型の HPV の中で子宮頸がんに関連するのは HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 などである。HPV16 が最も多く関与し, 約 40-60%を占める。HPV 感染の多くは一過性の感染である。一部が持続感染, 続いて CIN となる。一部の CIN が存続し, 子宮頸がんへと進展する。この経過には HPV 感染細胞に対する細胞免疫（ヘルパーT 細胞, 細胞傷害性 T 細胞[CTL]）が重要

な鍵を握っている。抗原提示細胞の細胞膜に提示されたHPV 抗原ペプチドと HLA クラス II 分子の複合体を認識してヘルパーT 細胞が活性化され，HPV ペプチドと HLA クラス I 分子の複合体を認識して CTL が活性化される。さらに，CTL による攻撃は細胞膜上の HPV 抗原ペプチドと HLA クラス I 分子の複合体を認識して起こる。このように HPV 感染に対する免疫応答には HPV 抗原ペプチドと HLA 分子との複合体が関係しているため，HPV 感染の持続性・発がん性が個人・民族によって異なるのは HLA のちがいがその要因と考えられている。

子宮頸癌発生における遺伝子背景の関与に関する Magnusson ら報告では，姉妹などに HPV の垂直感染では説明できない発生の増加がみられるとされる。この現象についての説明として，現在までの研究では HLA 型による子宮頸癌発生頻度の相違が最も有力である。子宮頸部発がんと 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。

4．血清中ヘパラナーゼ測定法の確立と抗ヘパラナーゼ薬による癌転移抑制療法の開発（久高 亘，稲嶺盛彦，青木陽一）

文部科学省科学研究費による研究である。

Heparanase (Hpa)は細胞表面，細胞外マトリックスにおいて重要な構造の一つである Heparan sulfate proteoglycan の分解酵素である。担癌マウス，担癌患者の血中，尿中においては高い Hpa 活性がみとめられ，また細胞株においても転移能と Hpa 活性との相関が報告された。最近ヒト Hpa 遺伝子がクローニングされ，ヒト転移好発細胞株において高い Hpa 活性の発現および Hpa が血管新生促進増殖因子を刺激し，腫瘍血管の新生を促進していることが報告され，腫瘍細胞の転移・血管新生，さらに転移抑制療法との関連において注目されている。

まず，Hpa peptide を抗原として，ウサギに免疫し抗 Hpa ポリクローナル抗体を作成した。この抗体を用いて免疫染色を行い，子宮体癌組織における Hpa の陽性率と局在を検討した。子宮体癌において Hpa の発現は，病巣進展の推定，リンパ節転移の推定さらには予後因子として有用な指標となりうると考えられる。Hpa は分泌蛋白であるため，担癌患者の血清中に検出される。そこで婦人科癌における Hpa の発現を免疫染色で確認し，癌患者血清中の Hpa 濃度を測定し，これが臨床病理学的特徴，転移，予後と関連しているかを確認することは非常に意義あることと考える。

血清中 Hpa 値測定法の確立のため，ELISA 反応確認試験として，抗 HPR1 抗体と合成ペプチド，ビオチン標識ペプチオドを用いた ELISA を構築し，抗ウサギ抗体を固相したマイクロプレートを用い，抗体と各ペプチドの反応が確認できた。HPR 1 ペプチドとして 10～1,000nmol/l の範囲で濃度に依存する検量線を得ることができた。HPR1 ELISA キットを用いて血清サンプルの測定を行った結果，良好な添加回収率，希釈直線性が得られた。本キットを用いて血清中の HPR1 を定量することが可能であると判断された。さらに ELISA 性能評価試験では，HPR1 ペプチドに対する抗体と合成ペプチドを用いた ELISA を検討した結果，良好な反応性を確認できた。HPR1 ペプチド濃度として 1～100nmol/l の範囲で定量が可能であった。血漿を用いた ELISA も良好な反応を示し，血液サンプル測定への可能性が示され，HPR1 タンパクあるいは実際のサンプルを用いた検討を行うことで有用性の検証を行うことが可能となった。

HPR1 ELISA キットを試作し血清サンプルの測定を行った結果，検量線の範囲に入る良好な結果が得られ，臨床応用が可能と判断された。今後，本キットを使用し婦人科がん患者血清での測定を行い，臨床応用の可能性を検討する予定である。

5．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(長井 裕，稲嶺盛彦，久高 亘，青木陽一)

若年の子宮頸癌患者の増加および晩婚化という社会的背景が重なり，妊孕能温存治療を希望するケースが増えてきている。現在のところは妊孕能温存が希望される場合に臨床進行期 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，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)が行われるようになってきた。1987 年にフランスの Dargent らが開始した腟式広汎性子宮頸部摘出術に対し，1997 年にはイギリスの Smith らが腹式

広汎性子宮頸部摘出術を施行している。これまでの報告の 90%は膣式手術で占められており，Shepherd らによる最新の報告によると全体の再発率が 4.4%であることからこの術式が広汎子宮全摘出術と比較しても安全な術式である可能性が指摘されてきている(表 1)。また産科的予後についてみてみると，Boss らのレビューにおいては妊娠を試みた 153 例中 107 例(70%)が妊娠成立し，その妊娠全体の 49%(80 出産/161 妊娠)は正期産となっている。また妊娠 28 週以降 36 週未満の早産率は 20%であり，予想されたよりも高い生児獲得率となっている。但し，膣式手術は基靭帯の切除範囲が Piver typeII に相当しており，準広汎子宮摘出術と同等であるのに対し，腹式手術であればPiver typeIIIの広汎子宮摘出術と同等である。なお腹式の場合，手技全般が通常の広汎子宮摘出術に準じ，骨盤リンパ節郭清も開腹下に行い，そのテクニックは受け入れやすいと考えられている。本邦においては，慶応義塾大学や九州大学において臨床試験が行われており，多数例の報告がなされている。術式は腹式広汎性子宮頸部摘出術が施行されている。また，倉敷成人病センターの安藤らは腹腔鏡下広汎性子宮頸部摘出術を施行し，妊娠正期産例を認めている。以上より，初期浸潤子宮頸癌に対する腹式広汎性子宮頸部摘出術を今回の臨床試験として計画するにいたった。本学臨床研究倫理委員会の承認を得て,平成 21 年から平成 22 年 12 月までに腹式広汎性子宮頸部摘出術を 10 例に施行してきた。これまで再発や重大な合併症は認めていない。現在も予後ならびに妊娠予後に関して追跡中である。今後もさらに症例を追加していく予定である。

6. 子宮頸部扁平上皮癌におけるヒトパピローマウイルスの型は，放射線治療効果および予後に影響するか？（ジャンナトゥル・フェルドシ，長井 裕，稲嶺盛彦，久高 亘，青木陽一，医科学講座との共同研究）

子宮頸癌の発生に，ハイリスクヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染が主因であることはすでに確立された事実である。子宮頸癌の予後因子として，臨床進行期，腫瘍径，組織型，リンパ節転移，脈管侵襲，頸部間質浸潤の深さ等が報告されている。しかしながら，進行期 I，II 期で 10-15%，III，IV 期では 30-50%の再発・原病死が起こるとされ，新たな治療効果判定，予後を推測できる因子の開発が待たれている。今回，HPV の型により，治療効果に違いはあるのか，さらに予後と関連があるのかを解析するため，本研究を行った。これまでの報告では，HPV の型が予後と関連あるとするものや，無関係であるとするものなど一定の見解が得られていない。そこで本研究では，対象症例を子宮頸部扁平上皮癌で，主治療で放射線治療（または同時放射線化学療法）が施行された患者に限定し，HPV の型が治療効果および予後に影響するかを検討した。対象は，1993 年から 2002 年に琉球大学病院で放射線または同時化学放射線療法を行った，113 人の子宮頸部扁平上皮癌患者である。放射線療法は全骨盤に対する外照射と高線量率の腔内照射による根治照射を，同時化学放射線療法を行った患者では，シスプラチン 20mg/m^2，5 日間を 1 コースとして，3 週毎に 2〜3 コースの投与が施行された。年齢中央値は 61 歳（30 歳〜80 歳）。臨床進行期は IB 期が 11 例，II 期は 39 例，III 期が 57 例，IVA 期が 6 例であった。HPV の型判定は，腫瘍組織から DNA を抽出し，L1 consensus primer を用いた PCR により HPV DNA を増幅し，PCR 産物を direct sequencing 法により HPV DNA 配列を決定した。113 例中 95 例（84.1%）に HPV が検出され，それぞれの HPV 型に関しては，HPV-16 が 33 例（34.7%），HPV-33 が 10 例（10.5%），HPV-58 が 10 例（10.5%），HPV-52 が 7 例（7.3%）であった。混合感染は HPV-16，-33 の 1 例のみであった。また 6 例では型判定が困難であった。HPV-16 は 50 歳以下の若年層に 16 例（48.5%）に認められたが，他の HPV 型は 50 歳以上の高年齢層に大多数が認められた。HPV の型と臨床進行期，腫瘍径，画像評価によるリンパ節腫大，治療前ヘモグロビン値の臨床病理学的因子に特徴的な関連はみられなかった。HPV の型による放射線療法への反応では，HPV-16 では 33 例中 7 例に治療終了時に局所遺残がみられたが，他の HPV type では放射線による局所コントロールは極めて良好であった。予後に関しては，HPV-16 陽性者では，33 例中 11 例に局所再発，原病死を認めた。しかしながら HPV58 陽性者では 10 例中 1 例のみに，HPV31 陽性者でも 5 例中 1 例のみに再発，原病死を認めただけであった。また，HPV33 陽性者では，他の型と比較し腫瘍サイズが小さく，またリンパ節腫大頻度も低いにもかかわらず，10 例中 5 例が再発し，原病死していた。5 年生存率は HPV58 陽性者で 90%，HPV31 陽性者で 80%，HPV16 陽性者では 69.4%，HPV33 陽性者では 39%であった。HPV-16 陽性者では放射線治療に対する不応性が示唆され，HPV58，31 陽性者では他の型の HPV 陽性者に比較し，良好な予後が観察され，HPV の型は放射線または同時化学放射線療法を行う子宮頸部扁平上皮癌患者において，放射線治療効果や予後判定に有用な指標となる可能性が示された。

7. 局所進行子宮頚癌の化学放射線同時療法(長井 裕，安里こずえ，久高 亘，稲嶺盛彦，青木陽一，放射線医学講座との共同研究)

Concurrent chemoradiation, CCRT は，放射線療法に化学療法を同時に併用する治療法であり，難治性の局所進行頸癌に対する第一選択の治療法として推奨されるに到っている。しかし，併用する化学療法の薬剤，投与量，投与方法および副障害に関する結論は未だ確立されていない。当科では，原発巣が著しく大きな難治性頸癌に対して，1996 年より，Cisplatin 20 mg/m^2 x 5 日間連日静注を放射線療法初日より開始し，3 週間隔で繰り返し行う方法を採用してきた。2010 年までに CCRT として 335 例を治療し重篤な有害事象は認めていない。治療効果としては，放射線療法単独の治療と比較して良好な無病生存率がえられており，長期生存率の改善が得られている。しかしながら，CCRT を行っても予後不良な症例

が抽出されつつあり，新たな治療法の開発について検討中である。

1)子宮頸部扁平上皮癌 III-IVa 期に対する Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) の治療成績

1997 年から 2007 年に当科において，全骨盤照射で CCRT を施行した子宮頸癌扁平上皮癌 III-IVa 期 88 例を対象とした。CCRT の適応は，腫瘍径＞4cm または所属リンパ節腫大＞1cm(短径)，年齢 20-70 歳，PS 0-2 とした。CCRT の方法は，化学療法として CDDP を使用し，放射線治療として外照射（全骨盤照射）50Gy（40Gy より中央遮蔽)，高線量率腔内照射 18Gy を行った。有意に腫大したリンパ節や子宮傍結合織に対して 6Gy の追加照射を行った。生存率は Kaplan-Meier curve により算出し，多変量解析は Cox proportional hazard model を用いた。治療に際し患者本人より文書同意を得た。対象 88 症例中，III 期 82 例，IVa 期 6 例で年齢中央値は 53 歳であった。観察期間の中央値は 44 か月であった。観察期間の中央値におけるにおける全生存率/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（p=0.010)，治療前 Hb ＜10.8g/dl（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，水腎・水尿管をもつ症例に対する新たな治療戦略，さらに遠隔再発に対する対策が必要である。

2)進行子宮頸部腺癌に対する Taxol，CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT)

進行子宮頸部腺癌(頸部腺癌)の放射線治療(RT)単独，cisplatin(CDDP)を用いた CCRT におい不良であった。局所制御は RT 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 9 例が，局所再発なく経過している。現在も予後ならび晩期有害事象等に関し追跡中である。今後もさらに症例を追加していく予定である。

3)傍大動脈，総腸骨リンパ節腫大例に対する Taxol，CDDP による Neoadjuvnar chemotherapy と主治療としての Taxol，CDDP を用いた Concurrent Chemoradio-therapy (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 Neoadjuvnar 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 2010 年に 16 例の治療を行ってきた（観察期間中央値 17 ヵ月)。進行期は Ib1 期 1 例，Ib2 期 5 例，IIb 期 5 例，IIIb 期 5 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，高線量率腔内照射は A 点線量 6Gy×3 回）を施行した。これまでの治療成績の概要は，(1) TP NAC の抗腫瘍効果は CR 2 例，PR 12 例，SD 1 例，PD 1 例で，奏効率 87.5%であった。(2) PD 例を除く 15 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 29 ヵ月)との比較で，DFS は TP NAC+TP-CCRT/P-CCRT：75.0%/34.8%であった。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。

8. 各種臨床試験への登録・参加（長井 裕，稲嶺盛彦，久高 亘，青木陽一）

1) 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「化学療法専攻治療」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。平成 21 年には 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」に登録・参加予定である。

2) JGOG 試験:婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)が施行している臨床試験への登録・参加を行っている。

(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，第三相試験である。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)子宮体がん再発高危険群に対する術後化学療法としての AP(Doxorubicin + Cisplatin)療法，DP (Docetaxel + Cisplatin)療法，TC(Paclitaxel + Carboplatin)療法のランダム化第 III 相試験（JGOG 2043)子宮体がん再発高危険群を対象とし，術後化学療法としての AP 療法，DP 療法，TC 療法の無増悪生存期間(Progression-free survival，PFS)を比較することである。平成 22 年には 3 例の症例登録を行った。

(3)卵巣明細胞腺癌に対する術後初回化学療法としての Paclitaxel + Carboplatin（TC）療法と Irinotecan + Cisplatin(CPT-P)療法のランダム化比較試験(Randomized Phase III Trial)

(GCIG/JGOG3017)卵巣明細胞腺癌の患者(stage I-IV 期)を対象に，上皮性卵巣癌の標準的初回化学療法として推奨されている「Paclitaxel/Carboplatin 併用療法」と，「Irinotecan/Cisplatin 併用療法」の有効性および安全性を比較検討する。婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（JGOG)が施行している臨床試験（GCIG/JGOG 3017)へ登録・実施する。平成 22 年には 1 例の症例登録を行った。

3) 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 22 年には 3 例の症例登録を行った。

4) 子宮癌肉腫に対する Paclitaxel/Carboplatin 併用療法の効果と安全性

子宮癌肉腫の術後症例に対し，Paclitaxel / Carboplatin 併用療法の補助療法として，また治療投与としての効果および安全性を検討する。東北大学が中心となって行っている臨床試験で現在，登録終了し今後は経過観察期間となる。

9. 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 4 年目を向かえた。現在，沖縄県福祉保健部健康増進課による沖縄県のがん登録事業が行われているが，婦人科悪性腫瘍に関しては，調査方法，データ内容とも十分満足の行くものとはいえない。そこで婦人科腫瘍を取り扱う医療機関中心の正確な沖縄県婦人科悪性腫瘍登録を立ち上げた。琉球大学医学部産婦人科に登録事務局を設置し平成 21 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 33 巻に公表した。 当科のホームページでも公表を行う予定である。

II. 生殖内分泌学

1. 当科における不妊新患症例の生児獲得における IVF/ICSI の貢献度に関する検討（銘苅桂子，屋宜千晶，安里こずえ，青木陽一）

IVF/ICSI の成績に関しては，その多くが周期あたりの妊娠率で報告され，排卵誘発や IUI などを含めた不妊治療施行群の中で，IVF/ICSI がどの程度生児獲得に貢献しているかどうかの報告は少ない。当科を受診した不妊新患症例の 2 年間の治療成績から，IVF/ICSI による生児獲得率と，どのような症例に対して IVF/ICSI が有用であったかを明らかにする。 方法は，2004 年～2008 年に当科を受診した不妊症例 289 例のうち，3 か月以上通院した 201 例について，初診から 2 年間に成立した妊娠転帰を後方視的に検討し，不妊原因別，年齢別の IVF/ICSI，non-IVF/ICSI による生児獲得率を比較した。不妊治療は，原因に応じてタイミング療法，排卵誘発，IUI，腹腔鏡・子宮鏡手術，IVF を施行し，一般不妊治療で妊娠しない症例に対しては IVF への step up を行った。

初診から 2 年間の累積妊娠率は 59.7%(120 例)，累積生児獲得率は 51.7%(104 例)であり，生児獲得に至った治療の内訳は，タイミング療法 20.2%，排卵誘発 26.0%，IUI 28.8%，IVF/ICSI 25%であった。IVF/ICSI は 71 例(35.3%)，152 周期（20%）に施行され，26 例(36.6%)が生児を獲得した。不妊原因別にみると，IVF/ICSI によって最も生児獲得率が高かったのは男性因子であり(10/32 例,31.3%)，排卵障害と原因不明不妊はそれぞれ 10.5%(6/57 例)，5.8%(4/69 例)と低かった。年齢に関しては，40 歳未満の生児獲得率が IVF/ICSI により 41.2%(21/51 例)，non-IVF/ICSI により 67%(73/109 例)であるのに対し，40 歳以上では IVF/ICSI により 26.7%(4/15 例)，non-IVF/ICSI により 18.8%(3/16 例)であった。40 歳以上では，40 歳未満との比較で IVF/ICSI による生児獲得率が高かった。

生児獲得例の 25%が IVF/ICSI によるものであり，特に男性不妊症において IVF/ICSI が有用であり，40 歳以上の症例においても有用である可能性がある。

2. 体外受精・胚移植における新鮮胚移植と凍結融解胚移植のランダム比較試験（銘苅桂子，屋宜千晶，安里こずえ，青木陽一）

近年の体外受精・胚移植の治療成績の向上には目覚ましいものがあるが，未だ満足した妊娠率は得られていない。胚移植は，新鮮胚を移植し余剰胚は凍結され，新鮮胚で妊娠成立しなかった場合に凍結融解胚移植を行う。しかしながら，新鮮胚移植の際の子宮内膜は過剰な卵巣刺激により高エストロゲン状態にさらされている点や，着床時期である implantation window と移植時期が同期していないことが指摘されている。融解胚移植においては，女性ホルモンを補充することで implantation window と同期させるため，卵巣刺激による着床への弊害を改善させる可能性がある。そこで，新鮮胚移植と融解胚移植をランダム比較し，融解胚移植の有用性について検討する。

適応は体外受精・胚移植適応症例の初回周期で，本治療法の利点・欠点を十分に理解し，文書によるインフォームド・コンセントを得ていることとする。その他，担当医師が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した症例は除外する。主評価指標(Primary endopoint)は胚移植あたり妊娠率，着床率，生産率とし，副評価指標(Secondary endopoint)は流産率，子宮外妊娠数，多胎率，有害事象の発生頻度および程度とし研究を施行する。

3. 初回 IVF における GnRH agonist long 法と GnRH antagonist 法の比較検討（銘苅桂子，屋宜千晶，安里こずえ，青木陽一）

GnRH antagonisit 法（antagonist 法）は GnRH agonist long 法(long 法)に比較して OHSS の頻度を低

下させるものの，妊娠率はやや劣ると報告されている。当科での初回 IVF における long 法と antagonist 法での治療成績を明らかにすることを目的とした。2008 年 1 月～2009 年 12 月に当科で施行された初回 IVF 症例 60 例を対象とした。初回 IVF の調節卵巣刺激法として，2008 年 1 月～2009 年 5 月は long 法(n=39)，2009 年 6 月～2009 年 12 月は antagonist 法(n=21)が施行され，両群の治療成績を後方視的に比較検討した。long 法と antagonist 法における平均年齢は 37.0 ±4.3 歳(28-46)と 35.6±4.6 歳(27-46)で有意差を認めず，不妊期間，不妊因子に有意差を認めなかった。long 法と antagonist 法の平均採卵数(個)はそれぞれ 9.6±6.3 (0-24)，9.4±6.8 (0-30)，形態良好胚率(Veeck 分類 2 度以上)は 14.0% (51/363)，11.7% (23/197)，胚移植あたり妊娠率は 32.4%，26.7%，妊娠継続率は 14.7%，6.7%，II 度以上の OHSS 発症率は 33.3%，14.3%と有意差を認めなかった。凍結可能周期は，long 法と antagonist 法でそれぞれ 48.9% (19/39)，19% (4/21) (p = 0.029)であり有意に long 法で高かった。凍結融解胚移植を含めた採卵あたりの妊娠率は long 法と antagonist 法でそれぞれ 46.2% (18/39)，23.8% (5/21)(p = 0.089)と long 法において高い傾向を認めた。結論として，long 法は凍結可能周期が有意に多く，融解胚移植による妊娠を含めた累積妊娠率が高い傾向を認めた。初回 IVF 症例において，long 法と antagonist 法を比較した場合，long 法を選択するのが適切であると考えられた。

4. 凍結融解胚移植の治療成績に関する検討（屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一）

選択的単一胚移植の増加，また胚凍結及び融解技術の安定に伴い，凍結融解胚移植件数は増加傾向にある。凍結融解胚移植の治療成績，また胚凍結による周産期合併症や新生児予後への影響について検討した。2008 年から 2010 年の期間，当科において体外受精・胚移植を施行した 169 採卵周期を対象とし，治療成績を後方視的に検討した。169 採卵周期の年齢中央値は 38±3.9 歳(27-46)，不妊期間中央値は 3±3.2 年(1-13)であった。169 採卵周期中，新鮮胚移植周期では臨床的妊娠率 26.1%(36/169)，継続妊娠率 16.7%(23/169)であった。169 採卵周期中 85 周期で余剰胚が凍結保存され，そのうち 54 周期で融解胚移植が行われた。融解胚移植を含めた採卵周期当たり累積妊娠率は，臨床的妊娠率 32.5%(55/169)，継続妊娠率 20.7%(35/169)と上昇した。臨床的妊娠に至った 56 周期を新鮮胚移植周期(n=36)と凍結融解胚移植周期(n=20)に分類し周産期予後を比較すると，早産，妊娠高血圧症候群発生率，帝王切開率，出生体重，先天奇形発生率，子宮内胎児発育不全，NICU 入院の項目で両群間に有意差はないが，妊娠高血圧症候群は新鮮胚移植周期で 6.3%であるのに対し，凍結融解胚移植周期で 33.3%と高くなった。新生児予後は両群とも良好であった。

5. 当科における初期分割胚移植(Day3ET 群)と胚盤胞移植(Day5ET 群)の治療成績（屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一）

胚盤胞移植は初期分割胚移植に比較し，より着床能の高い胚を選別することを可能とするが，全ての症例で胚盤胞移植が至適な移植時期であるかは明らかでない。移植時期別の治療成績を検討し胚盤胞移植の有用性を明らかにする。2009 年 1 月から 12 月の期間に，当科で体外受精を施行した症例のうち移植まで施行し得た 83 周期を対象とし，新鮮初期分割胚移植(freshD-3ET 群)，融解初期分割胚移植(ThawedD-5ET 群)，新鮮胚盤胞移植(freshD-5ET 群)，融解胚盤胞移植(ThawedD-5ET 群)の 4 群に分類し治療成績を後方視的に検討した。移植時期と移植胚数は患者背景や治療経過を考慮に入れ，個別に決定された。初期分割胚は Veeck 分類 grade2 以上，胚盤胞は Gardner 分類 grade3 以上を良好胚とした。子宮内胎嚢の確認をもって臨床的妊娠とし，妊娠 12 週以降まで継続したものを妊娠継続とした。統計には$\chi 2$ 検定，Fisher 検定を用い $p<0.05$ を有意とした。

83 周期を freshD-3ET 群(41 周期)，freshD-5ET 群(14 周期)，thawedD-3ET 群(9 周期)，thawedD-5ET 群(19 周期)の 4 群に分類した。4 群の患者背景は，患者年齢(37±3.7，35±4.3，38±3.0，37±4.1，p=0.6)，不妊期間(4±3.5，5±3.3，1±3.6，2±2.7，p=0.9)，不妊因子，移植胚数(2±0.5，1±0.5，2±0.3，1±0.5，p=1.0)，移植胚中良好胚数(1±0.7，0.5±0.5，1±0.7，0±0.5，p=0.4)において有意差を認めなかった。治療成績は，臨床的妊娠率(19.5%，35.7%，22.2%，31.6%，p=0.58)，着床率(15.9%，30%，11.8%，30.8%，p=0.22)に有意差を認めなかったが，妊娠継続率(7.3%，35.7%，11.1%，26.3%，p=0.04)は freshD-5ET 群で有意に高値であった。4 群の多胎妊娠率(4.9%，0%，0%，5.3%，p=1)に有意差を認めなかった。

新鮮胚盤胞移植により妊娠継続率は有意に上昇した。胚盤胞へ到達することが予想される症例においては，積極的に新鮮胚周期での胚盤胞移植を考慮すべきと考えられた。

6. IVF-ET 周期における 3D power Doppler 超音波を用いた子宮内膜血流評価についての検討(銘苅桂子，屋宜千晶，安里こずえ，青木陽一)

IVF-ET による妊娠は胚の質と内膜の受容能に左右される。内膜の血流は豊富なほどよいと考えられているが，超音波による子宮内膜血流測定に関しては一定の評価基準はない。IVF 周期における内膜の変化を 3D power Doppler 超音波を用いた子宮内膜血流測定によって評価し，その有用性について検討した。2008 年 9 月～2009 年 3 月までの期間に IVF-ET を施行し，Volson 3D power Doppler 超音波と VOCAL^{R} (virtual organcomputer-aided analysis)を用いて子宮内膜血流を測定した 35 例を対象とした。子宮筋腫を有する症例は除外した。調節卵巣刺激は long 法で行い，採卵決定 4 日前 (pre-4)，

採卵決定2日前（pre-2），採卵決定日に子宮内膜の血流状態を vascularization-index(VI)，Flow-index(FI)，vasucularization-Flow-index(VFI)で測定し，その変化を比較検討した。また，採卵決定日における VI，FI，VFI を妊娠例，非妊娠例に分けて比較検討した。統計解析はMann-Whitney のU検定を用いた。平均年齢は35.9±3.0 歳，平均 HMG 投与日数は 8.2±2.0 日，平均移植胚数は 1.6±0.5 個，5 例が妊娠成立，2 例が妊娠継続，2 例が流産，1 例が子宮外妊娠となった。子宮内膜の VI は pre-4，pre-2，採卵決定日でそれぞれ 0.97±0.75，2.2±2.7，3.3±4.2，FI は 23.0±2.4，23.3±3.5，25.4±4.4，VFI は 0.23±0.19，0.59±0.72，0.94±1.3 であり，VI と VFI は値が上昇していく傾向にあるものの，測定日間で有意差はなかった。また，採卵決定日における妊娠例，非妊娠例の平均 VI はそれぞれ 4.2±6.2 vs. 3.1±3.9，平均 FI は 25.9±5.5 vs. 24.8±3.9，VFI は 1.3±1.9 vs.0.84±1.1 であり，妊娠の有無による VI，FI，VFI の値に有意差は認めなかった(p=0.65，0.63，0.53)。結論として，3D power Doppler 超音波を用いた子宮内膜血流評価としての VI，VFI 値は採卵決定日に近づくにつれて上昇傾向になることが示唆されたが，妊娠の有無によってはそれぞれの値に差は認めなかった。

7. 帝王切開瘢痕部妊娠に対する MTX 局注療法に関する検討（屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一）

帝王切開瘢痕部妊娠に対する治療方法に関して未だ統一された見解はない。当科で経験した Methotrexate (MTX)局注療法を中心に，治療方法について検討した。帝王切開瘢痕部妊娠 7 例を後方視的に検討した。6 例で MTX 局注療法，1 例は腹腔鏡手術を施行した。MTX 局注療法は採卵針を用いて胎嚢内へ MTX50mg/body を注入，腹腔鏡手術は瘢痕部の胎嚢除去後，瘢痕部修復術を施行した。初回治療後は臨床所見，血清 hCG 値の推移を観察し，異所性妊娠に対する MTX 療法に従い Day-7 の血清 hCG 値が Day-4 に比較し 15%以上の下降を認めない場合，Day-7 以降も下降が不良となる場合は追加治療の適応とした。7 例の年齢は 26-37 歳，治療時妊娠週数 4-8 週，胎嚢径 7.3-37.6mm，胎児心拍動は 6 例で確認でき，血清 hCG 値は 4,970-93,892mIU/ml であった。MTX 局注療法を施行した 6 例の治療期間は 41-62 日であった。血清 hCG 値が 4,970mIU/mL-28，300mIU/mL，胎嚢径 7.3-15.6mm であった 4 例では血清 hCG 値は順調に下降したが，血清 hCG 値が 34,165mIU/mL，28,829mIU/mL，胎嚢径が各々15.9mm，17mm であった 2 例は血清 hCG 値の下降不良で，追加治療として 1 例で腹腔鏡手術，1 例で再度 MTX 局注療法を施行した。後者は血清 hCG 値が下降傾向となったが大量の性器出血を来たし，開腹下に胎嚢除去を施行した。血清 hCG 値 93,892mIUmL と高値であった 1 例は，初回治療として腹腔鏡手術を選択し追加治療を要しなかった。全例で子宮を温存でき，その後 4 例で 6 妊娠が成立し，4 妊娠で生児を得た。

帝王切開瘢痕部妊娠に対する MTX 局注療法は，低侵襲であるが治療期間が長期となり，特に血清 hCG 高値，胎嚢径が大きい例では追加治療を念頭においた管理が必要である。

8. 卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療成績（安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一）

当科における卵管妊娠に対する腹腔鏡下卵管摘出術と線状切開術の治療成績とその後の妊娠予後について検討した。2001 年 1 月から 2010 年 3 月までに腹腔鏡下手術を行った卵管妊娠 31 例（卵管摘出術 17 例，卵管線状切開術 14 例）を対象とした。同じ卵管での卵管妊娠の場合や卵管破裂に対しては，原則として卵管切除術を選択した。両手術群間の患者背景，治療成績，およびその後の妊娠予後を比較検討した。両手術群間の年齢，術前 hCG 値，FHB の有無，卵管妊娠病巣径，術中出血量，対側卵管周囲癒着，通院日数ともに差を認めなかった。対側卵管周囲癒着は摘出群で 6/15 例（40%）（すでに対側卵管が摘出されていた 2 例を除く），線状切開群で 5/14 例（35.7%）とともに高頻度に認められ，対側卵管機能異常の可能性が疑われた。癒着のある症例は全例，癒着剥離術を同時に施行した。線状切開術群において，術後絨毛遺残は 5 例（35.7%）に認められ，1 例は MTX 療法，4 例は卵管摘出術の追加が行われた。線状切開術後 6 例に子宮卵管造影検査（HSG）が行われ，全例で卵管の疎通を認めた。摘出術群では 3 例に HSG が施行されたが，3 例とも残存卵管の閉塞所見であった。術後の妊娠に関しては，術後絨毛遺残で卵管摘出術が追加された 4 例を摘出群に含めて検討した。摘出群 21 例，線状切開群 10 例で，子宮内妊娠がそれぞれ 5 例（23.8%）・5 例（50%），生児獲得が 5 例（23.8%）・4 例（40%），また卵管妊娠の再発は 2 例（9.5%）・1 例（10%）に認められた。妊娠率，生児獲得率に関して，線状切開群で高率であったが有意差を認めなかった。結論として，対側卵管周囲癒着が高率であること，線状切開後の卵管疎通性が良好であることから，卵管温存は選択肢の一つであるが，妊娠予後に関しては切除群と差を認めず，術後絨毛遺残により追加治療が必要になる可能性を説明し術式を決定する必要がある。

9. 両側卵管疎通性のある不妊症例に対する腹腔鏡手術の有用性に関する検討（銘苅桂子，屋宜千晶，青木陽一）

両側卵管疎通性のある不妊症症例に対し，IVF か腹腔鏡手術を行うかの明確な答えはない。子宮卵管造影検査にて，両側卵管疎通性のある不妊症症例に対する腹腔鏡手術の有用性について明らかにすることを目的として研究を行った。 1998 年 1 月～2008 年 12 月の期間に，不妊症に対して腹腔鏡手術を施行した 178 例中，男性不妊，卵管性不妊，子宮内膜症例（卵巣チョコレート嚢腫を認めるもの）を除外し，両側卵管疎通性のある 95 例を対象とした。卵管造影検査にて両側卵管疎通性の確認後，排卵誘発，人工授精を含む一般不妊治療 4～6 周期施行

にて妊娠成立しないものに腹腔鏡手術施行。術後も４～6 周期一般不妊治療を追加施行した(腹腔鏡群)。また，腹腔鏡手術を施行せずに原因不明因子でＩＶＦを施行した群（ＩＶＦ群：2004 年～2007 年の期間に施行された30～39 歳の 21 例，34 周期）と同年齢層のラパロ群との妊娠率を比較した。

腹腔鏡手術にて 68.4%（65/95）に異常所見を認め，その内訳は内膜症 49 例，卵管癒着 43 例，両側卵管閉塞 4 例であった（重複例あり）。術後 10 周期までの累積妊娠率は 36.8%(35/95)で，術後 6 ヶ月以内に 88.5%（31/35）が妊娠成立し，9 例が術後 2 回以上の妊娠成立，計 45 妊娠/35 分娩を認めた。ＩＶＦ群（症例あたり IVF 回数は 2.5±1.6 回）とラパロ群の症例あたり妊娠率はそれぞれ 50.0%（9/18）vs 41.0%(32/78)と両群に有意差は認めないものの，IVF 群で高い傾向がみられたことから，両側卵管に疎通性のある不妊症に対する腹腔鏡手術は，一般不妊治療での妊娠を強く希望せず，IVF を選択する場合は省略可能であると考えられる。

10. 卵管性不妊症例に対する腹腔鏡手術＋子宮鏡下選択的卵管通水の有用性に関する検討（銘苅桂子，屋宜千晶，青木陽一）

IVF の発展により，多くの卵管性不妊症例に対して IVF を施行されるようになっているものの，卵管性不妊の正確な診断が行われていない症例に関しては，適応外に IVF を施行される可能性がある。また，手術と IVF の無作為比較試験は存在せず，どちらがより有用であるとのエビデンスは存在しない。当科では，卵管性不妊が疑われる症例に対して腹腔鏡手術を施行し，通水テストによる正確な卵管閉塞の診断に引き続いて，閉塞卵管に対し子宮鏡下選択的卵管通水
（hysteroscopic tubal cannulation: HTC と表記する）を施行し，再疎通を試みている。 腹腔鏡手術に，HTC を追加施行することの有用性を明らかにすることを目的とした。1998 年 1 月～2008 年 12 月の期間，HSG にて片側または両側卵管間質部閉塞を認め，腹腔鏡手術を施行した 61 症例を対象とした。 そのうち，術中通水テストにて閉塞を確認した 35 例には HTC を追加施行した。対象となった 61 例の平均年齢は 33.5±5.4 歳（24～45 歳），平均不妊期間は 4.2±2.8 年（1~13 年），原発性不妊は 24 例（39.3%）であった。開腹既往のある症例は 10 例（26.2%），PID の既往があるものは 6 例（9.8%）であった。54 卵管に対し HTC を施行し，卵管あたり再疎通率は 25.9%(14/54)，症例あたり再疎通率は 37.1%(13/35）であった。両側閉塞であった 35 例中，両側再疎通を得られたのは 5.3%(1/19)，片側のみ再疎通を得られたものは 21.1（4/19）であった。14 例（73.7%）は両側とも再疎通を得られず，術後早期に IVF へ移行した。片側閉塞であった 16 例中，両側疎通を得られたのは 50%（8/16）であった。片側閉塞卵管の再疎通率（50%：8/16 卵管）は，両側閉塞卵管の再疎通率（13.2%：6/38 卵管）に比較して有意に良好であった（p=0.02)。両側疎通群と，HTC 後両側疎通群，片側疎通群，両側閉塞群にわけ，年齢，開腹手術の既往，PID の既往，骨盤内癒着や子宮内膜症の頻度を比較した。その結果，骨盤内癒着の頻度が両側疎通群で有意に頻度が低かったが，それ以外の妊娠に影響する因子は 4 群間で差は認めなかった。通水テストで両側疎通を認めた 26 例中 9 例(34.6%)に，術後 1~8 周期目の妊娠を認め，正期産 7 例，流産 2 例であった。通水テストにて片側閉塞であり，HTC で両側疎通となった 8 例中 3 例（37.5%)に，1，2，7 周期目の妊娠を認め，正期産 2 例，流産 1 例であった。HTC にて片側閉塞のままであった 8 例からは妊娠は認めなかった。通水テストで両側閉塞であり，HTC で両側疎通となった 1 例に 1 周期目の妊娠を認めたが，卵管妊娠であった。結論として，通水テストで両側卵管疎通性を認めた症例の妊娠率が良好であることから，腹腔鏡手術にて卵管疎通性の診断を行うことは有用である。また，閉塞卵管に対する HTC 後，両側の卵管再疎通を得られれば，良好な妊娠率を得られる可能性がある。

11. 早発卵巣不全症例に関する検討（安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一）

早発卵巣不全（premature ovarian failure: POF）は確立した治療法がなく，妊娠成立は極めて困難なのが現状である。当科で治療を行った挙児希望のある POF 症例の，臨床的背景，治療法，排卵・妊娠の有無について検討した。2004 年～2009 年に治療を行った，挙児希望のある POF 患者 7 例を対象とした。治療開始前に，卵管の疎通性，精液検査に問題がない事を確認した。治療は，Kaufmann 療法を毎周期施行し，FSH が低下したところで kaufmann 療法を中止，あるいはエストロゲンの補充を行いながら，卵胞発育の有無を確認する事を基本方針とした。対象は 7 例，年齢の中央値は 30 歳（25～35 歳），POF の原因は特発性が 5 例，抗癌剤＋放射線治療後が 2 例であった。無月経の期間は中央値 11 か月（4～49 か月），診断から不妊治療開始までの期間は中央値 27 か月（4～249 か月），不妊治療期間の中央値は 23 か月(5～114 か月)であった。自己免疫性疾患の合併を 2 例認めた。3 例で卵胞の形成を認め，うち 1 例に妊娠が成立した。排卵を認めた 3 例の詳細を以下に示す。(症例 1）35 歳 特発性 POF。喘息合併，4 か月の無月経にて受診時の FSH106mIU/ml。紹介受診時 11mm の卵胞形成を認めた。hMG+AIH 施行し 2 個の排卵を確認したが妊娠成立せず。（症例 2）30 歳 特発性 POF。喘息，高 PRL 血症合併。無月経後治療開始し，7 回の治療中 2 回の卵胞発育を認めた。いずれも hMG で刺激し AIH を施行したが妊娠成立せず。(症例 3）25 歳 leukemia に対して化学療法＋放射線治療後の POF。HRT 施行中に自然妊娠し正常経腟分娩となった。結論として，POF 症例において排卵可能かどうかの予知は困難であり，長期経過観察中に稀に排卵する機会があるため，十分な説明のもと，治療継続を考慮してもよい。

12. 卵巣腫瘍と鑑別を要する骨盤内腫瘍の術前診断に関する検討(屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一)

骨盤内腫瘍を認める場合，各種画像検査による診断技術が進歩した現在においても正確な術前診断を行うことは困難な場合がある。当科において，術後診断が傍卵巣嚢胞，卵管留水症，peritoneal inclusion cyst (PIC) であった症例について術前診断の正診度を検討した。1995 年 1 月から 2009 年 12 月の期間に当科で手術を施行した症例のうち，術後診断が傍卵巣嚢胞，卵管留水症，PIC であった症例の患者背景，術前診断について診療記録を後方視的に検討した。尚，肉眼的に卵管腫大がなく術中通水テストにより診断された卵管留水症の症例は除外した。術後診断は傍卵巣嚢胞であったものが 7 例，卵管留水症が 10 例，PIC が 1 例であった。術後診断が傍卵巣嚢胞であった 7 例のうち 4 例は術前に卵巣嚢腫と診断され，2 例は両側卵巣の委縮により，1 例は 30cm を超える巨大腫瘤により，1 例は妊娠子宮の増大により，それぞれ画像検査上正常卵巣を同定することが困難であったことが，術前診断を困難とした理由であったと考えられた。術後診断が卵管留水症であった 10 例のうち 2 例は卵巣嚢腫と診断され，1 例は多発子宮筋腫のため子宮は臍高に達する大きさで正常卵巣を同定できず，1 例は正常卵巣を認めたものの，腫瘍の辺縁に引き伸ばされるように存在し卵巣由来の腫瘍と判断され，2 例とも腫瘍形態は非典型的であった。PIC であった 1 例は開腹術の既往を有さず，MRI にて多嚢胞性，内溶液は血液や粘液を含むチョコレート嚢腫を疑う所見であり，正常卵巣は同定できなかった。正しく術前診断された症例の術前超音波，MRI 検査においては，傍卵巣嚢胞は楕円または球形の形態を示し，腫瘍と近いが離れた位置に正常卵巣実質を認めること，卵管留水症では腫瘍の形態がソーセージ様でありまた離れた位置に正常卵巣を認めること，といった特徴的な所見を有していた。結論として，術前画像検査において正常卵巣を確認できない傍卵巣嚢胞，卵管留水症，PIC の術前診断は困難であり，術前からそれらの可能性を想定して治療方針を決定しておく必要があると考えられる。

13. 腟欠損症に対して腹腔鏡補助下造腟術 (Davydov 変法) を施行した 1 例(銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一)

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser 症候群に対する造腟術はさまざまな術式が行なわれ，未だ確立されたものはない。術式を選択する条件としては，解剖学的・機能的な腟の形成を行えること，低侵襲であること，手術操作が安全かつ容易であることがあげられる。これまで当科では観血的方法は行っておらず，造腟術を希望される症例に対しては，非観血的方法である Frank 法をすすめていた。今回，手術療法を希望した Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser 症候群に対して，腹腔鏡補助下造腟術 (Davydov 変法) を行った症例を経験し，その経過について検討した。症例は 26 歳。染色体は 46，ＸＸで正常女性核型。腟は入口部より 5mm で盲端となり，MRI にて子宮・腟欠損を認め，18 歳時に Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser 症候群と診断されていた。尿道口・肛門間に腟腔を形成後，腹膜を十分に剥離し，腟入口部近くまで牽引し，これを切開開放後，全周性に腟入口部粘膜に縫合固定した。腹腔側より腹膜を縫合し，さらに会陰形成を加え，造腟術を終了した。術後はプロテーゼの自己挿入が可能となった 7 日目に退院，感染や腟腔の狭小化なく経過している。解剖学的，機能的な腟形成を目的に Davydov 変法を施行し，術後良好な経過を得た。Davydov 変法は，安全・低侵襲に行える造腟術であると考えられる。

III. 周産期医学

1. 頭位―骨盤位双胎に対する分娩様式の検討
(金城忠嗣,新田 迅，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一)

当科における第 1 子頭位―第 2 子骨盤位双胎の分娩方法による新生児予後を検討し，経腟分娩の安全性と妥当性について検討した。当科では頭位―骨盤位双胎は，妊娠 36 週以降であること，両児ともに推定体重が 2,000g 以上であること，両児で極端な体重差がないことを条件に経腟分娩を試みてきた。実際の経腟分娩を試みる際は，産科医が 2 名以上，新生児専門医 2 名以上の立会い，緊急帝王切開術の準備を行い，第 2 子娩出時の微弱陣痛に備えて陣痛促進を準備し，胎位と心拍数確認のための超音波診断装置の準備を行いながら分娩時管理を行っている。2000 年 1 月から 2009 年 12 月に当科で取り扱った頭位―骨盤位の双胎 32 例を対象に診療録を後方視的に検討した。経腟分娩と帝王切開術にて出生した新生児について，短期予後の指標として第２子のアプガースコア，臍帯動脈血 pH を比較検討した。32 例のうち，19 例(52%)が帝王切開術分娩で，13 例(41%)が経腟分娩であった。帝王切開群のうち，12 例(62%)が緊急手術であった。帝切群では，初産が 37%，分娩週数の中央値は 36 週，第 2 子のアプガースコア 1 分値の 7 点未満は 4 例，アプガースコア 5 分値の 7 点未満は 1 例であった。臍帯動脈血 pH 7.1 未満は見られなかった。経腟分娩群では，初産婦は 0%で全て経産婦であった。分娩週数の中央値は 37 週，第 2 子のアプガースコア 1 分値 7 点未満は 4 例であった。アプガースコア 5 分値の 7 点未満は認めなかった。臍帯動脈血の低値例は見られなかった。当科の成績からは第 2 子の体重が 2,000g を超えていれば経腟分娩でも新生児の短期予後は良好であり，現時点では方針を大きく変更する必要性は見いだせなかった。

2. HIV 感染妊婦の実態調査とその解析(佐久本 薫)

平成 22 年度厚生労働省班研究「HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」(研究代表者：和田裕一)，その分担研究として行われた臨床的研究「HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築および HIV 感染妊婦の疫学的・臨床的上方解析」(研究分担者：喜多恒和) に参加

した。平成 22 年度産婦人科・小児科統合データベースの更新により，2010 年３月までに報告された HIV 感染妊娠数は 694 例におよぶことが示され,52 例の母子感染例が報告されている。妊娠中も多剤による HAART 療法が行われるようになり,血中ウィルス量が良好にコントロールされる例が増加している。このような症例にこれまで行ってきた選択的帝王切開術を行うべきか議論があるところである。沖縄県の HIV 感染者/AIDS 患者数は 2007 年 31 例 ,2008 年 24 例，2009 年 22 例，2010 年 14 例であった。累積数も 189 例になった。人口比からは東京や大阪に続く頻度であり，緊急な対策が必要である。平成 22 年度は HIV 感染女性の妊娠管理を経験した。当診療科では拠点病院として,HIV 感染妊婦の管理体制を整え準備している。

3. 沖縄宮古島地区「子どもの健康と環境に関する全国調査」(佐久本 薫，衛生学・公衆衛生学講座青木一雄，育成医学講座太田孝男との共同研究)

環境省は平成 22 年度から全国的なプロジェクトとして,「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査)」を計画した。全国で約 10 万人の母親とその子どもを対象に，環境中の化学物質や生活習慣が子どもの成長や疾病にどのような影響を及ぼすかを調査するものである。3 年間はリクルート期間で，13 歳まで出生児の追跡調査が行われる。データ解析 5 年を含め，21 年間続く国家的プロジェクトである。南九州・沖縄ユニット（ユニットセンター長：遠藤文夫熊本大学教授）は，全国 15 か所の地域の一つとして選ばれ，熊本，宮崎，沖縄が含まれる。琉球大学はサブユニットセンター（センター長：太田孝男，調査責任者：青木一雄，地域責任者：佐久本薫）を立ち上げ，調査を沖縄宮古島市で行うことを決定した。研究計画を立案し，学内の疫学調査倫理委員会の承認を得た。沖縄県，宮古島市，宮古福祉保険事務所，宮古島地区医師会の協力を得て，運営協議会を立ち上げた。県立宮古病院産婦人科，奥平産婦人科で出産する妊婦を対象に調査を行うこととし，福祉保健所内に事務所を設置し，環境を整備した。コーディネーターの養成を行い，宮古島市における調査手順書を作成し，関係機関での連絡会を行った。平成 23 年２月１日よりリクルートを開始している。多くの妊婦，その家族の協力を得て宮古島市においてエコチル調査が開始された。小児科への引き継ぎをスムースに行い長期的，国家的な疫学調査が軌道に乗るように努力したいと考えている。

4. 癒着胎盤に対する大動脈バルーン留置血流遮断術に関する臨床的検討(正本 仁，大山拓真，青木陽一)

癒着胎盤は産科疾患のなかでも最も分娩時出血のリスクが高く，近年でも母体死亡の報告が散見される。癒着胎盤症例の帝王切開時の止血対策として内腸骨動脈や子宮動脈の結紮術，塞栓術，バルーンによる血流遮断が報告されているが，それらを併用しても外腸骨動脈系からの豊富な側副血行路のため出血 control が困難な症例があることが指摘されている。当科では放射線科の協力のもと，癒着胎盤例の帝切時に，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，術中出血量を減少させる試みを行っている。

現在症例を蓄積し，効果と治療上の問題点，術式の工夫について検討している。

5. 抗リン脂質抗体症候群不育症に対する短期ヘパリン療法の試みと治療成績の検討(正本 仁，青木陽一)

抗リン脂質抗体症候群(APAS)の不育症には，heparin と低用量 aspirin 併用療法が唯一 evidence をもって有効な治療法とされているが，治療期間に一定の見解がなく，多くの施設で妊娠後期まで heparin 投与が行われている。当科では長期 heparin 注射の弊害を避けるため，2001 年以降，従来妊娠 28 週まで行っていた heparin 投与を，既往流産が妊娠 15 週未満の例では妊娠 16 週までとし，それ以降は柴苓湯＋低用量 aspirin を 28 週まで行っている。APAS の不育症に対する heparin＋aspirin 療法の成績を検討し，heparin の適正な投与期間についても考察した。

3 回以上の流死産の既往を有する APAS 患者 38 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=12 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 26/38 妊娠で 68.4%であった。流死産は計 12 例に認められたが，うち 3 例は絨毛染色体核型異常，1 例は胎児共存奇胎を示し，これらは胎児因子によるものと推測された。2 群の生児獲得率の比較では，長期 heparin 群が 18/26 妊娠(69.2%)，短期 heparin 群が 8/12 妊娠(66.7%)となり，両群間に有意差を認めなかった。なお短期 heparin 群の流産は妊娠 8～14 週の流産で，全て heparin 投与中に発生しており，heparin 投与期間の短さが影響したものでは無かった。うち 1 例は絨毛染色体核型異常が判明し，胎児因子の流産であることが示唆された。

これらの成績から，APAS 不育症に対する heparin+aspirin 療法について，1)約 70%の生児獲得率が見込める有用な治療法であること，2)heparin の投与は，既往流産週数の早い例では，妊娠 16 週で終了しても有効であることが示唆された。

6. 糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病における母体の妊娠前 BMI，妊娠中体重増加率と児出生体重との関連について-HFD 児防止のための至適母体体重増加率設定の試み-(正本 仁，林 彤，青木陽一)

一般の妊婦では母体の妊娠前 BMI や妊娠中体重増加が児出生体重と相関することが報告されているが，妊娠糖

尿病(GDM)や糖尿病(DM)合併妊娠で，母体の妊娠前 BMI や妊娠中体重増加率が，児出生体重や heavy for date(HFD)児発生にどの程度影響するかは，欧米でごく少数の報告があるのみで，日本人を対象とした報告は未だない。GDM およびⅡ型 DM 合併妊娠例を対象として妊娠前 BMI，１週あたりの体重増加率と児出生体重の相関を解析し，HFD 児を予防する母体体重増加率を考察した。

分娩前に目標とした血糖コントロールがほぼ得られた，正期産の単胎妊娠の GDM，Ⅱ型 DM 合併妊娠 59 例を対象とし，insulin を要した Insulin 群 30 例と，食事療法のみで治療しえた Diet 群 29 例の 2 群に分けて解析した。方法は，母体体重因子として妊娠前 BMI，妊娠全期間を通じての 1 週あたりの体重増加率，妊娠第 2 三半期の体重増加率，第 3 三半期の体重増加率を調べ，出生児因子は児出生体重を調べた。解析方法としては，まず各々の群で妊娠前 BMI，妊娠各期間の母体体重増加率と児出生体重の相関を解析し，次いで上記の結果から，回帰式を用いて HFD 児を防ぐ至適母体体重増加率の推定を試みた。成績としては，年齢，妊娠中の最終 HbA1c，妊娠前 BMI，妊娠第 2，第 3 三半期，妊娠全期間を通じての母体体重増加率といった母体因子に関して Insulin 群と Diet 群との間に差を認めなかった。また児出生体重，HFD 児の率についても両群間に差を認めなかった。Insulin 群では，妊娠全期間体重増加率と児出生体重との間に有意な相関を認めたが Diet 群では両者に相関を認めなかった。次いで Insulin 群を妊娠前 BMI が 18 未満の under-weight 群，18～24 の normal weight 群，24 超の over-weight 群に分け，各々の群で妊娠全期母体体重増加率と児出生体重の相関解析を試みたところ，over-weight 例では母体体重増加率と児出生体重との間に強い相関が認められ(R=0.70，p=0.001)，その回帰直線式は $y = 3592.2x + 2524.1$ と算出された。その結果 Insulin 療法下の over-weight 妊婦の HFD 児を予防する妊娠全期間を通じての母体体重増加率は 0.31kg/週未満と算出された。

7. 円錐切除後妊娠における頸管長と流早産，感染所見の関連について(正本 仁，佐久本 薫，青木陽一)

子宮頸癌に対する円錐切除術は，妊孕能温存の観点から適応が拡大しつつあるが，子宮膣部と頸管の一部を切除し頸管短縮や損傷をきたすため，流早産の high risk となると報告されている。しかし円切後妊娠例の超音波上計測上の頸管長と流早産との関連，流早産発生の機序に関し多数例で検討した報告は少ない。円切後妊娠例の頸管長と流早産の関連，流早産への感染の関与について検討した。

対象は当科で扱った円切後妊娠のうち，妊娠 17 週まで継続した単胎妊娠の 64 例とした。解析方法はまず，妊娠 17-23 週の超音波計測上の頸管長と流早産の発生率を調べ，次いで円切後の妊娠が正期産となった例を A 群，流早産となった例を B 群とし，両群の頸管長を比較した。また B 群について，前期破水の有無，発熱，白血球数，CRP 値，頸管粘液培養，頸管顆粒球 elastase，卵膜病理を検討し，頸管炎や絨毛羊膜炎を示す所見の有無を調べた。以上の成績から，円切後妊娠例の頸管長と流早産，感染の関連を検討した。対象全体の妊娠予後は正期産が 52 例(81.2%)，早産が 9 例(14.1%)，流産 3 例(4.7%)であった。A,B 群の年齢，初産と経産の率，既往流早産例の割合，頸管縫縮術の割合について有意な違いはなかった。頸管長計測時の妊娠週数は A 群 21.9±1.6 週，B 群 21.3±2.4 週で差を認めなかったが，平均の頸管長は A 群 36.0±6.6mm，B 群 23.5±8.4mm で，B 群で有意に短かった($p<0.001$)。ROC 曲線を作成したところ，流早産予知に関する 17-23 週の頸管長 cut-off としては，25mm が最も適正と判定された。B 群は，12 例中 11 例が前期破水を先行しており，2 例に分娩時の 38 度以上の発熱を，5 例に分娩前の白血球数または CRP の上昇を認めていた。分娩前の頸管培養では，8 例に早産の原因となりうる細菌が検出され，頸管顆粒球 elastase は，6 例中 5 例が異常高値を示した。分娩後採取された卵膜の病理所見では，9 例中 7 例に好中球の異常増殖や浸潤といった絨毛羊膜炎の所見を認めた。結果として B 群全例に感染を示唆するなんらかの臨床所見，検査所見を認めた。

これらの成績から，円錐切除後妊娠例では，頸管における感染防御機構の解剖学的破綻が頸管炎や絨毛羊膜炎の素因となり，頸管短縮と共に流早産リスクを増加させることが強く示唆された。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 青木陽一: 患者さんとご家族のための子宮頸がん・子宮体がん・卵巣がん治療ガイドラインの解説，日本婦人科腫瘍学会(編)，69-71，金原出版，東京，2010. (B)

原　　著

OI10001: Ferdousi J, Nagai Y, Asato T, Hirakawa M, Inamine M, Kudaka W, Kariya K, Aoki Y. Impact of human papillomavirus genotype on response to treatment and survival in patients receiving radiotherapy for squamous cell carcinoma of the cervix. Exp Ther Med, 2010; 1: 525-530. (B)

OI10002: Nakayama K, Ishikawa M, Nagai Y, Yaegashi N, Aoki Y, Miyazaki K. Prolonged long-term survival of low grade endometrial stromal sarcoma (LGESS) patients with lung metastasis following treatment with medroxyprogesterone acetate (MPA) . Int J Clin Oncol, 2010; 15: 179-183. (B)

OI10003: Nakayama K, Nagai Y, Ishikawa M, Aoki Y, Miyazaki K. Concomitant postoperative radiation and chemotherapy following surgery was associated with improved overall survival in patients with FIGO stage III and IV endometrial cancer. Int J Clin Oncol, 2010; 15: 440-446. (B)

OI10004: Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Hirai Y, Mitsuhashi A, Fujii T, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H; for the Japan HPV And Cervical Cancer (JHACC) Study Group. Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. Cancer Sci, 2010; 101: 2065-2073. (A)

OI10005: Nagase S, Katabuchi H, Hiura M, Sakuragi N, Aoki Y, Kigawa J, Saito T, Hachisuga T, Ito K, Uno T, Katsumata N, Komiyama S, Susumu N, Emoto M, Kobayashi H, Metoki H, Konishi I, Ochiai K, Mikami M, Sugiyama T, Mukai M, Sagae S, Hoshiai H, Aoki D, Ohmichi M, Yoshikawa H, Iwasaka T, Udagawa Y, Yaegashi N. Japan Society of Gynecologic Oncology. Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition. Int J Clin Oncol, 2010; 15: 531-42. (B)

OD10001: 鈴木さき，沈 泓，大山拓真，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一，長崎 拓，比嘉利恵子，吉田朝秀，安里義秀：当院における絨毛膜羊膜炎症例の検討．沖縄産婦誌，32：3-7，2010. (C)

OD10002: 若山明彦，島袋美奈子，諸見里秀彦，城間 肇：当院における分娩後尿閉症例の検討 －ブラッダースキャンを用いた分娩後排尿管理の提案－．沖縄産婦誌，32：11-14，2010. (C)

OD10003: 屋宜千晶，銘苅桂子，平川 誠，長井 裕，佐久本 薫，青木陽一：当科における帝王切開瘢痕部妊娠６例の治療経験．沖縄産婦誌，32：15-21，2010. (C)

OD10004: 安里こずえ，長井 裕，親川真帆，新田 迅，大久保鋭子，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，青木陽一：当科における子宮頸癌 III-IVa 期に対する concurrent chemoradiotherapy の臨床的検討．沖縄産婦誌，32：29-34，2010. (C)

OD10005: 平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一：子宮体癌治療の厳しさ 子宮体部類内膜腺癌 G3，漿液性腺癌，明細胞腺癌の臨床背景と治療予後．日本婦人科腫瘍学会誌，28：138-143，2010. (C)

OD10006: 長井 裕，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，玉城稚菜，小川和彦，戸板孝文，青木陽一：ハイリスク子宮頸癌に対する治療 子宮頸癌 III,IVa 期に対する Concurrent Chemoradiotherapy．日本婦人科腫瘍学会誌，28：16-22，2010. (C)

OD10007: 久高 亘，陣野吉廣，青木陽一：妊娠高血圧症候群の病態解明 分子機構を中心に 胎盤で発現するヒト内在性レトロウイルス転写物の細胞局在と妊娠高血圧症候群での発現変化．産婦人科の実際，59：1079-1085，2010. (C)

症 例 報 告

CI10001: Hokama A, Inamine M, Kishimoto K, Kinjo F, Aoki Y, Fujita J. Telescope sign of intussusception in Peutz-Jeghers syndrome. Dig Liv Dis, 2010; 42: 153. (B)

CD10001: 永山千晶，新田 迅，上里忠和，平川 誠，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一：教訓的症例から学ぶ産婦人科診療のピットフォール 吸引分娩後の腟壁仮性動脈瘤破綻により出血性ショックを呈した 1 例．臨床婦産，64：93-95，2010. (C)

CD10002: 知念行子，大城美哉，北條英史，吉秋 研，田村次郎，大城 勝，神谷知里，兼城隆雄，大嶺 靖：妊娠35週，横行結腸軸捻転・絞扼性イレウスの一例．沖縄産婦誌，32：43-47，2010. (C)

CD10003: 大山拓真，鈴木さき，上里忠和，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一：当科で経験した前置癒着胎盤 3 症例についての検討．沖縄産婦誌，32：48-54，2010. (C)

CD10004: 沈 泓，上里忠和，正本 仁，青木陽一，宜保昌樹：最近当科で経験した胎盤ポリープ症例についての検討．沖縄産婦誌，32：59-62，2010. (C)

CD10005: 大久保鋭子，長井 裕，親川真帆，新田 迅，安里こずえ，平川 誠，稲嶺盛彦，久高 亘，青木陽一絨毛癌再発後長期生存の1例．沖縄産婦誌，32：78-82，2010. (C)

CD10006: 諸見里秀彦，若山明彦，島袋美奈子，城間 肇：腎後性腎不全をきたした 1 例を含む骨盤放線菌症5例の経験．沖縄産婦誌，32：83-88，2010. (C)

CD10007: 沈 泓，上里忠和，正本 仁，青木陽一，宜保昌樹：両側子宮動脈塞栓術とレゼクトスコープを用いた経頸管的切除術の併用にて子宮温存しえた胎盤ポリープの一例．沖縄医学会誌，48：14-17，2010. (C)

総　　説

RD10001: 佐久本 薫：高齢妊娠を考える　高齢妊娠と婦人科腫瘍リスク．産婦人科の実際，59：203-208，2010. (C)

RD10002: 安里こずえ：妊娠を考慮した子宮頸部初期病変への対応　円錐切除術と妊娠予後１．産科と婦人科，77：411-415，2010. (C)

RD10003: 戸板孝文，村山貞之，長井 裕，青木陽一：子宮頸癌の放射線治療．沖縄県医師会報，46：574-578，2010. (C)

RD10004: 青木陽一：子宮頸癌，子宮体癌，子宮体部肉腫，外陰癌の新しい FIGO 進行期分類についての解説外陰癌．日産婦誌，62：1084-1100，2010. (B)

RD10005: 青木陽一：教室紹介　琉球大学医学部附属病院産婦人科　産科と婦人科，77；963-965．2010. (C)

RD10006: 銘苅桂子，青木陽一：異所性妊娠　薬物療法のメリット・デメリット．臨床婦人科産科，64：1085-1089，2010. (C)

RD10007: 長井 裕，佐久本 薫，青木陽一：卵巣腫瘍合併妊娠の取り扱い方　産婦人科治療，101：287-290，2010. (C)

RD10008: 長井 裕：子宮頸癌，ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus；HPV）予防ワクチンとがん検診について．沖縄県医師会報，46：946-949，2010. (C)

RD10009: 佐久本 薫：HIV 母子感染予防の現状と課題　性の健康週間(11/25～12/1）に寄せて．沖縄県医師会報，46：1152-1155，2010. (C)

RD10010: 正本 仁，青木陽一：外来診療マニュアル 周産期 前置胎盤．産婦人科の実際，59：1801-1806，2010. (C)

RD10011: 青木陽一：HPV ワクチン接種について．那覇市医師会報，38：28-29，2010. (C)

RD10012: 平川 誠，長井 裕，青木陽一：子宮体癌の特殊な組織型への対応　明細胞癌，漿液性癌，癌肉腫．臨床婦人科産科，　64：1656-1661，2010. (C)

国際学会発表

PI10001: Ferdousi J, Nagai Y, Asato T, Hirakawa M, Inamine M, Kudaka W, Kariya K, Aoki Y. Impact of human papillomavirus genotype on response to treatment and survival in patients receiving radiotherapy for squamous cell carcinoma of the cervix. The 62nd Annual Congress of Japan Society of Obstetrics and Gynecology Tokyo 2010.4.23-25.

PI10002: Asato K., Nagai Y, Oyakawa M, Nitta H, Okubo E, Hirakawa M, Kudaka W, Inamine M, Toita T, Aoki Y. Risk factors for tumor recurrence in patients with stage III-IVA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. International Gynecological Cancer Society biennial meeting. Prague 2010,10.23-26.

PI10003: Nagai Y, Asato K, Hirakawa M, Inamine M, Kudaka W, Toita T, Aoki Y. Locally advanced adenocarcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy using paclitaxel and cisplatin. International Gynecological Cancer Society biennial meeting. Prague 2010, 10.23-26.

PI10004: Kudaka W, Hirakawa M, Nagai Y, Toita T, Inamine M, Ogawa K, Aoki Y. High-risk group for loco-regional recurrence in patients with stage IB-II swquamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. International Gynecological Cancer Society biennial meeting. Prague 2010, 10.23-26.

PI10005: Yoneyama K, Konishi H, Yahata T, Fujita K, Doi D, Honma S, Kodama, S Katoh H, Nakayama H, Kurose K, Aoki Y, Asakura H, Tanaka K, Takeshita T, Gynecologic Cancer Network. Longterm follow-up of advanced ovarian cancer patients treated with biweekly paclitaxel/carboplatin (TC) combination chemotherapy. International Gynecological Cancer Society biennial meeting. Prague 2010, 10.23-26.

PI10006: Takano T, Otsuki T, Yaegashi N, Tase T, Nakahara K, Yokoyama Y, Aoki D, Nakayama H, Takehara H, Katabuchi H, Yamada H, Kikkawa F, Fujimoto T, Emoto M, Kamoi S, Arakawa A, Morimura Y, Hiura M, Aoki Y, Fujimoto H, Sato S, Kotera K, Japan Uterine Sarcoma Study Group. Adjuvant paclitaxel and carboplatin in patients with complementaly or optimally resected carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus. International Gynecological Cancer Society biennial meeting. Prague 2010, 10.23-26.

国内学会発表

PD10001: 青木陽一　沖縄の子宮頸癌　宮崎産婦人科医会研修会　宮崎県医師会館　平成22年1月23日

PD10002: 大山拓真，鈴木さき，上里忠和，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一　予防的大動脈バルーン留置を併用し帝王切開を行った前置癒着胎盤の2症例　第62回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10003: 屋宜千晶，銘苅桂子，安里こずえ，永山千晶，佐久本 薫，青木陽一　当科での40歳以上のIVF治療成績に関する検討　第62回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10004: 大久保鋭子，長井 裕，親川真帆，新田 迅，安里こずえ，平川 誠，稲嶺盛彦，久高 亘，青木陽一　Capecitabine投与による絨毛癌再発後長期生存の1例　第62回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10005: 正本 仁，上里忠和，佐久本 薫，青木陽一　糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病における母体の妊娠前BMI，妊娠中体重増加率と児出生体重との関連について　HFD児防止のための至適母体体重増加率設定の試み　第62回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10006: 長井 裕，親川真帆，新田 迅，安里こずえ，大久保鋭子，平川 誠，稲嶺盛彦，久高 亘，青木陽一　局所進行子宮頸部腺癌に対するPaclitaxel，CDDPを用いたConcurrent Chemoradiotherapy(CCRT)による治療成績　第62回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10007: 稲嶺盛彦，長井 裕，平川 誠，久高 亘，青木陽一　高齢子宮頸癌症例に対する小骨盤照射野による放射線治療の検討　第62回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10008: 新田 迅，長井 裕，親川真帆，安里こずえ，大久保鋭子，平川 誠，稲嶺盛彦，久高 亘，青木陽一　子宮頸癌総腸骨リンパ節/傍大動脈リンパ節腫大例に対する Paclitaxel+Cisplatin 先行 Concurrent Chemoradiotherapy(CCRT)による Pilot study　第 62 回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10009: 安里こずえ，長井 裕，親川真帆，新田 迅，大久保鋭子，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，青木陽一　当科における子宮頸癌 III-IVa 期に対する Concurrent chemoradiotherapy の臨床的検討　第62回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10010: 上里忠和，沈 泓，鈴木さき，大山拓真，叶 三千代，伊波一郎，神谷 仁，清水正彦，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一　当期芍薬散の産褥期乳汁分泌への影響　ランダム化並行群間比較試験　第62回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10011: 平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一　PET-CT を施行した子宮頸癌症例に関する検査結果と治療，予後についての検討　第62回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10012: 鈴木さき，正本 仁，青木陽一　組織学的絨毛膜羊膜炎　臨床検査所見から進行度の推定は可能か?　第62回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10013: 喜多恒和，田口彰則，綾部琢哉，中西美紗緒，箕浦茂樹，松田秀雄，高野政志，岩田みさ子，佐久本 薫，塚原優己，稲葉憲之，和田裕一 わが国における HIV 母子感染 48 例の疫学的・臨床的解析　第62回日本産科婦人科学会学術集会　東京　平成22年4月23日～25日

PD10014: 銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一　腟欠損症に対して腹腔鏡補助下造腟術（Davydov 変法）を施行した1例　九州産婦人科内視鏡下手術研究会　福岡　平成22年5月8日

PD10015: 屋宜千晶，安里こずえ，大久保鋭子，銘苅桂子，青木陽一　当科における初期分割胚移植と胚盤胞移植の治療成績　第67回日本生殖医学会九州支部会　福岡　平成22年5月9日

PD10016: 青木陽一　再発卵巣癌に対する化学療法におけるドキシルの位置付け 広島婦人科癌治療講演会　広島　平成22年5月20日

PD10017: 正本 仁，上里忠和，青木陽一　ワークショップ「糖代謝異常合併妊娠の診断・管理」糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病における母体の妊娠前 BMI，妊娠中体重増加率と児出生体重との関連 第 67 回九州連合産科婦人科学会 久留米 平成22年5月23日

PD10018: 鈴木さき，北條英史，大城美哉，吉秋 研　妊娠を契機に顕在化した Gitelman 症候群合併妊娠の 1 例　第67回九州連合産科婦人科学会　久留米　平成22年5月23日

PD10019: 沈 泓，上里忠和，正本 仁，青木陽一　子宮動脈塞栓術とレゼクトスコープを用いた経頸管的切除術の併用で治療した胎盤ポリープの 3 例 第 67 回九州連合産科婦人科学会 久留米 平成 22 年 5 月 23 日

PD10020: 知念行子，沈 泓，安里こずえ，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一　妊娠初期自然流産後に大量出血をきたした子宮仮性動脈瘤の一例　第 67 回九州連合産科婦人科学会　久留米　平成22年5月23日

PD10021: 大久保鋭子，長井 裕，安里こずえ，平川 誠，稲嶺盛彦，久高 亘，青木陽一　Capecitabine による絨毛癌再発後長期生存の1例　第67回九州連合産科婦人科学会　久留米　平成22年5月23日

PD10022: 銘苅桂子，屋宜千晶，安里こずえ，大久保鋭子，大山拓真，青木陽一　若年卵巣機能不全症例にお

ける骨密度に関する検討　第67回九州連合産科婦人科学会　久留米　平成22年5月23日

PD10023: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一　当科における初期分割胚移植と胚盤胞移植の治療成績　第110回沖縄県医師会医学会　南風原　平成22年6月13日

PD10024: 知念行子，沈 泓，安里こずえ，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一　妊娠初期自然流産後に大量出血をきたした子宮動静脈奇形の一例　第110回沖縄県医師会医学会　南風原　平成22年6月13日

PD10025: 佐久本 薫，正本 仁，青木陽一，安里義秀，太田孝男　琉球大学「周産期医療専門医育成プログラム」について　第110回沖縄県医師会医学会　南風原　平成22年6月13日

PD10026: 長井 裕，平川 誠，稲嶺盛彦，久高 亘，青木陽一　ワークショップ HPV testing の意義　子宮頸部上皮内腫瘍および子宮頸癌治療におけるHPV testingの臨床応用について　第48回日本婦人科腫瘍学会　つくば国際会議場　平成22年7月8日～10日

PD10027: 青木陽一　新FIGO進行期分類について　新FIGO進行期分類　外陰癌　第48回日本婦人科腫瘍学会　つくば国際会議場　平成22年7月8日～10日

PD10028: 長井 裕，平川 誠，稲嶺盛彦，久高 亘，戸板孝文，青木陽一　ミニワークショップ　頸部腺癌CCRT　子宮頸部腺癌 III，IVa 期に対する paclitaxel，CDDP を用いた Concurrent chemoradiotherapy　第48回日本婦人科腫瘍学会　つくば国際会議場　平成22年7月8日～10日

PD10029: 喜多川 亮，戸板孝文，濱野鉄太郎，馬屋原健司，平嶋泰之，青木陽一，田畑 務，日浦昌道，角田新平，村上明弘，瀧澤 憲　ミニワークショップ　臨床試験　局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射による同時化学放射線療法の多施設第 II 相試験（JGOG 1066）第 48 回日本婦人科腫瘍学会　つくば国際会議場　平成22年7月8日～10日

PD10030: 平川 誠，長井 裕，稲嶺盛彦，久高 亘，戸板孝文，青木陽一　化学放射線療法を施行した局所進行子宮頸癌局所残存症例に対する子宮摘出術の経験 第 48 回日本婦人科腫瘍学会 つくば国際会議場　平成22年7月8日～10日

PD10031: 沈 泓，上里忠和，正本 仁，青木陽一　至急動脈塞栓術とレゼクトスコープを用いた経頸管的切除術の併用で治療した胎盤ポリープ 3 例の検討 第 46 回日本周産期・新生児医学会学術集会 神戸国際会議場　平成22年7月11日～13日

PD10032: 叶 三千代，正本 仁，青木陽一　当科で経験した産科出血に対するIVR症例の検討 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会　神戸国際会議場　平成22年7月11日～13日

PD10033: 正本 仁，青木陽一　抗リン脂質抗体症候群不育症に対する治療成績の検討と短期 heparin 療法の試み　第46回日本周産期・新生児医学会学術集会　神戸国際会議場　平成22年7月11日～13日

PD10034: 稲嶺盛彦，長井 裕，三橋 暁，八重樫伸生，青木陽一　HPV感染細胞への喫煙関連物質の作用　子宮頸部異形成上皮における VEGF-C 発現からの検討 平成 22 年度喫煙科学財団研究発表会 東京　平成22年7月28日

PD10035: 銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一　初回 IVF における GnRH agonist long 法と GnRH antagonist 法の比較検討 第28回日本受精着床学会 パシフィコ横浜 平成22年7月28日，29日

PD10036: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一　当科における初期分割胚移植と胚盤胞移植の治療成績 第28回日本受精着床学会 パシフィコ横浜　平成22年7月28日，29日

PD10037: 安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一　当科で早発卵巣不全の治療を行った 7 例の検討　第28回日本受精着床学会　パシフィコ横浜　平成22年7月28日，29日

PD10038: 銘苅桂子，屋宜千晶，安里こずえ，青木陽一　腟欠損症に対して腹腔鏡補助下造腟術（Davydov 変

法)を施行した1例　第50回日本産科婦人科内視鏡学会　東京　平成22年7月29日ー31日

PD10039: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一　卵巣腫瘍と鑑別を要する骨盤内腫瘍の術前診断に関する検討　第50回日本産科婦人科内視鏡学会　東京　平成22年7月29日ー31日

PD10040: 安里こずえ，銘苅桂子，屋宜千晶，佐久本 薫，青木陽一　卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療成績　第50回日本産科婦人科内視鏡学会　東京　平成22年7月29日ー31日

PD10041: 青木陽一　再発卵巣癌に対する化学療法　沖縄県薬剤師会教育セミナー　ラグナガーデンホテル　平成22年9月3日

PD10042: 正本 仁，大山拓真，青木陽一，宜保昌樹　大動脈バルーン留置による一時的血流遮断を併用し帝王切開を行った前置癒着胎盤の 2 症例 第 11 回 JSAWI シンポジウム 淡路夢舞台国際会議場 平成22年9月3日，4日

PD10043: 青木陽一　ヒトパピローマウイルス 子宮頸癌発生と予防ワクチン 那覇市医師会教育講演 那覇市医師会館　平成22年9月9日

PD10044: 知念行子，叶 三千代，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一　臍帯動脈血の逆流・途絶を認めた子宮内胎児発育不全（IUGR）における娩出時期についての検討 第 34 回沖縄産科婦人科学会 ラグナガーデンホテル　宜野湾　平成22年9月12日

PD10045: 金城忠嗣，叶 三千代，大山拓真，知念行子，新田 迅，平良理恵，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一　当科における双胎妊娠の分娩方法と児の予後の検討 第 34 回沖縄産科婦人科学会 ラグナガーデンホテル　宜野湾　平成22年9月12日

PD10046: 比村美代子，知念行子，叶 三千代，正本 仁，青木陽一　当科における前置胎盤例の自己血輸血に関する検討 第34回沖縄産科婦人科学会 ラグナガーデンホテル　宜野湾　平成22年9月12日

PD10047: 大石杉子，新田 迅，大久保鋭子，佐久本 薫，青木陽一，戸塚裕一，前田達也，新垣勝也，國吉幸男　妊娠37週に急性心不全を発症した僧帽弁腱索断裂の一例 第34回沖縄産科婦人科学会 ラグナガーデンホテル 宜野湾　平成22年9月12日

PD10048: 親川真帆，永山千晶，池宮城 梢，當間 敬，渡嘉敷みどり　当院における過去5年間の産婦人科疾患に対する TAE（動脈塞栓）症例についての検討 第 34 回沖縄産科婦人科学会 ラグナガーデンホテル 宜野湾　平成22年9月12日

PD10049: 平良理恵，久高 亘，仲本朋子，若山明彦，大久保鋭子，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一　当科で経験した卵巣癌再発に対してドキシルを使用した6例の検討　第34回沖縄産科婦人科学会 ラグナガーデンホテル　宜野湾　平成22年9月12日

PD10050: 若山明彦，稲嶺盛彦，大石杉子，比村美代子，仲本朋子，大山拓真，久高 亘，長井 裕，青木陽一　当院における子宮体癌Ⅳb 期症例の検討　第 34 回沖縄産科婦人科学会　ラグナガーデンホテル 宜野湾　平成22年9月12日

PD10051: 仲本朋子，若山明彦，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一　子宮頸癌に対する同時化学放射線療法（CCRT）の治療成績と貧血が与える影響 第 34 回沖縄産科婦人科学会 ラグナガーデンホテル 宜野湾　平成22年9月12日

PD10052: 安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一　卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療成績 第34回沖縄産科婦人科学会 ラグナガーデンホテル 宜野湾　平成22年9月12日

PD10053: 銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一　腟欠損症に対して腹腔鏡補助下造腟術（Davydov 変法）を施行した 1 例 第 34 回沖縄産科婦人科学会 ラグナガーデンホテル 宜野湾 平成 22 年 9 月 12 日

PD10054: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一　当科での 40 歳以上の IVF 症例における治療成績 第 34 回沖縄産科婦人科学会 ラグナガーデンホテル 宜野湾 平成 22 年 9 月 12 日

PD10055: 青木陽一　沖縄の子宮頸癌 埼玉産婦人科医会産婦人科手術・感染症研究会 埼玉県民健康センター 平成 22 年 9 月 18 日

PD10056: 知念行子，沈 泓，安里こずえ，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，正本 仁，青木陽一 癒着胎盤が原因と考えられた自然流産後の子宮仮性動脈瘤の 1 例 第 18 回日本胎盤学会 熊本 平成 22 年 9 月 30 日～10 月 1 日

PD10057: 青木陽一　これだけは知っておきたい HPV 予防ワクチン　秋の産婦人科セミナー in Nagasaki 長崎大学医学部良順会館　平成 22 年 10 月 2 日

PD10058: 中山健太郎，長井 裕，石川雅子，青木陽一，宮崎康二　進行子宮体癌に対する術後化学療法と放射線療法の併用は予後改善に寄与する　第 48 回日本癌治療学会　京都　平成 22 年 10 月 28 日～30 日

PD10059: 長濱正吉，狩俣弘幸，新垣淳也，野里栄治，下地英明，佐村博範，稲嶺盛彦，平川 誠，西巻 正 Peutz-Jegher 症候群と子宮頸部腺癌合併例の経験 第 48 回日本癌治療学会 京都 平成 22 年 10 月 28 日～30 日

PD10060: 長井 裕，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，青木陽一　当科における卵巣悪性胚細胞腫瘍の妊孕能温存治療成績　-25 年の経験から-　第 48 回日本癌治療学会 京都　平成 22 年 10 月 28 日～30 日

PD10061: 稲嶺盛彦，長井 裕，平川 誠，久高 亘，小川和彦，戸板孝文，青木陽一　高齢子宮頸癌症例に対する小骨盤照射野による放射線治療の検討 第 48 回日本癌治療学会 京都　平成 22 年 10 月 28 日～30 日

PD10062: 銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一　初回 IVF における GnRH agonist 法と GnRH antagonist 法の比較検討　第 55 回生殖医学会　徳島　平成 22 年 11 月 11 日，12 日

PD10063: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一　40 歳以上の症例における当科での IVF 治療成績に関する検討　第 55 回生殖医学会　徳島　平成 22 年 11 月 11 日，12 日

PD10064: 安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一　卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療成績　第 55 回生殖医学会　徳島　平成 22 年 11 月 11 日，12 日

PD10065: 佐久本 薫　シンポジウム　女性のセクシャルヘルスと HIV 感染　高校生対象の HIV 感染予防を通した性教育・人権教育　第 24 回日本エイズ学会学術集会　東京　平成 22 年 11 月 24 日～26 日

PD10066: 長井 裕，稲嶺盛彦，久高 亘，戸板孝文，青木陽一　シンポジウム　子宮頸癌に対する Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) 当院における 14 年の経験から　第 49 回日本婦人科腫瘍学会　佐賀　平成 22 年 12 月 4 日，5 日

PD10067: 青木陽一，宮城悦子，古平 毅，小林陽一，本郷淳司，藤原久也，奈須家栄　子宮頸癌治療ガイドラインコンセンサスミーティング　三発がんの治療，治療後の経過観察，資料集：改訂の主なポイント　第 49 回日本婦人科腫瘍学会　佐賀　平成 22 年 12 月 4 日，5 日

PD10068: 青木陽一　ランチョンセミナー　子宮頸癌発生と HPV ワクチン 日本性感染症学会 福岡 平成 22 年 12 月 11 日

PD10069: 仲本朋子，平良理恵，若山明彦，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一　男性化徴候をきたした卵巣ステロイド細胞腫瘍の一例　第 111 回沖縄県医師会医学会総会　県医師会館 平成 22 年 12 月 12 日

PD10070: 金城忠嗣，佐久本 薫，新田 迅，平良理恵，知念行子，叶 三千代，正本 仁，青木陽一　妊娠中に

肺動静脈瘻に対して動脈塞栓術を施行した一例 第 111 回沖縄県医師会医学会総会 県医師会館 平成 22 年 12 月 12 日

PD010071: 佐久本 薫　特別講演　卵巣腫瘍と妊娠 日本産科婦人科学会佐賀地方部会第 195 回学術研修会 佐賀市　平成 22 年 12 月 18 日

その他の刊行物

MI10001: Hirakawa M, Nagai Y, Toita T, Kudaka W, Inamine M, Ogawa K, Murayama S, Aoki Y. High-risk group for locoregional recurrence in patients with stage IB-IIB squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. J Clin Oncol, 28(Suppl); 2010.

MD10001: 喜多恒和, 岩田みさ子, 小林裕幸, 佐久本 薫, 高野政志, 田口彰則, 中西美佐緒, 松田秀雄, 箕浦茂樹, 金子ゆか: HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究. 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）2010.

MD10002: 青木陽一: 子宮体部類内膜腺癌 G3・漿液性腺癌・明細胞腺癌の臨床背景と予後　子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究. 厚生労働省科学研究補助金（がん臨床研究事業）2010.

MD10003: 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 子宮頸部異形成上皮における VEGF-C 発現からの検討. 平成 21 年度喫煙科学財団研究年報, 893-898: 2010.

MD10004: 青木陽一: MindsPLUS／医療提供者向け／トピックス子宮頸癌　2010-11-18 進行・再発子宮頸癌の化学療法, どのようなレジメンが推奨？
http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0066/4/0066_G0000185_T0005055.html

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 2 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(松村英理，豊里友常，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一)：東北大学との共同研究

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

2. 腎移植の臨床的研究(大城吉則，松村英理，斎藤誠一)

末期腎不全患者に対する唯一の根治治療として腎移植術(生体，献腎)を行っている。移植腎の生着率および生存率を向上させるために移植手術の技術の成熟と向上，最適な免疫抑制療法の開発が必要である。特に生体腎移植ではドナーの身的負担を軽減するために腹腔鏡下ドナー腎摘出術を 2008 年から導入し，良好な成績をおさめている。また，これまで脾臓摘出が必要であった血液型不適合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て治療を行い，治療が可能となってきている。

3. 泌尿器科鏡視下手術の技術向上の研究(大城吉則，安次嶺 聡，松村英理，斎藤誠一)

近年， あらゆる外科領域において低侵襲の鏡視下手術の導入が行われている。鏡視下手術は開腹手術に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。

4. 転移性腎癌の臨床的研究(大城吉則，町田典子，安次嶺 聡，伊波 恵，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。

5. 尿路結石に対する体外衝撃波結石破砕機を用いた治療方法の臨床的検討(大城吉則，斎藤誠一)

体外衝撃波結石破砕術(以下 ESWL)は尿路結石に対する非侵襲的な治療法のひとつとして確立されているが，治療効果は他の外科的治療方法に比較して劣ってしまう。そのため 1 症例(1 結石)に対する治療が長期にわたったり，ESWL の施行回数が複数回におよんでしまったりすることは珍しくない。この問題を解決するため，ESWL にて治療した 500 症例を超える尿路結石患者のデータベースを用いて，患者背景，結石部位・大きさ・成分，発症時期，治療方法等のパラメーターによる統計学的解析により，ESWL を用いた尿路結石の最適の施行方法の臨床的検討を行っている。

6. 前立腺がん造骨性骨転移機序の解明及び治療法に関する検討(米納浩幸，町田典子，豊里友常，松村英理，安次嶺 聡)

前立腺がんの発生率は本邦においても近年増加傾向が指摘されている。前立腺がんは高率に骨に転移し，骨転移の 80%以上において骨硬化像を呈する。骨転移を伴うがん患者の生存期間は長いものの，がんの骨転移は骨破壊により骨痛，病的骨折などの合併症を引き起こし，死亡率にも関係しているため骨転移の予防， 抑制は非常に重要な問題であるといえる。しかし重要な問題にも

かかわらず，がんの骨転移の予防ならびに治療に対し満足できるものはない。これは転移巣形成過程におけるがん細胞と骨の相互関係を再現するモデルが存在しないため，がんの骨転移機序が十分に解明されていないことに起因する。ヒト成人骨を移植しヒト化した NOD/SCID マウスを用いることによって，ヒト前立腺がん細胞がヒト成人骨に転移を起こすという種ならびに臓器特異的転移モデルの開発に成功し，世界的に注目された。本モデルを用いることによって，臨床では困難だったヒト前立腺がん細胞がヒト骨髄に生着した初期から定時的に組織像を観察することができる。また，骨転移巣形成過程におけるヒト前立腺がん細胞とヒト骨芽細胞，破骨細胞，骨髄間質細胞の相互作用，特に破骨細胞の及ぼす影響ならびに前立腺がん細胞が産生する PSA や IGF，TGF-βなどの骨芽細胞や破骨細胞に対する作用に関して検討を進めている。以上を明らかにすることにより前立腺がんの骨転移に対する新しい治療概念を提供できるものと考えられる。

7. 新しい前立腺癌マーカーRM2 抗原の前立腺癌組織･血清における発現と RM2 抗原発現の意義(豊里友常，松村英理，町田典子，米納浩幸，斎藤誠一)

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

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

8. ED の診断，治療

ED の原因をさまざまな角度より検討し，診断，治療に結び付ける研究を行っている。疫学的，統計的な手法を行い，いかなる因子が ED に関係するかを検討している。

9. 小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)における逆流性腎症発症機構の解明

小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)のなかで，逆流性腎症から末期腎不全にいたる症例があるが， その機序については解明されていない。そこで， 尿中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

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。

11. 尿路結石の研究(Woottisin S)

尿路結石の 80%は，蓚酸カルシウム含有結石である。尿中の蓚酸が結石形成に最も重要な役割を果たしている。HPCE を用いたコンピュータ制御の全自動分析装置を用いて，多量の尿検体を分析している。ラットにおけるシュウ酸の消化管での吸収，トランスポータ，シュウ酸前駆物質投与による代謝実験など行い，尿中の結石形成因子の測定とその物質の過飽和状態の測定により結石形成のリスクファクターの解析を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: 大城吉則，宮城亮太，喜友名明日香，玉城光由，田崎新資，松村英理，豊里友常，嘉手川豪心，安次嶺 聡，町田典子，米納浩幸，斎藤誠一，新垣義孝: 腎移植の手技と周術期管理 心停止ドナー腎摘出術. 西日泌尿，72: 158-162，2010. (B)

症 例 報 告

CD10001: 斎藤誠一，松村英理，安次嶺 聡，大城吉則:【腎・泌尿器癌　基礎・臨床研究のアップデート】腎盂尿管癌　基礎研究　腎盂尿管癌の発症・進展メカニズム. 日本臨床，68: 379-383，2010. (B)

CD10002: 大城吉則: 腎移植後における最近の免疫抑制療法. 西日泌尿，72: 673-684，2010. (B)

CD10003: 松村英理，米納浩幸，田崎新資，豊里友常，安次嶺 聡，町田典子，呉屋真人，大城吉則，斎藤誠一：薬剤溶出性冠動脈ステント留置例の腎摘出術における周術期の抗血小板療法に難渋した 1 例．泌尿紀要，56：265-268，2010. (B)

CD10004: 松村英理，田崎新資，芦刈明日香，豊里友常，安次嶺 聡，町田典子，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一：結石付着を伴った TVT 術後の尿道びらんに対し経尿道的アプローチで治療した 1 例．泌尿紀要，56：655-657，2010. (B)

総　　説

RD10001: 大城吉則：腎移植における最近の免疫抑制療法．西日泌尿，72：673-684，2010. (B)

国内学会発表

PD10001: 米納浩幸：[特別講演]がん骨転移に対するビスホスホネート療法．Bone Health meeting，広島，2010.

PD10002: 三木恒治，斎藤誠一：[がん治療教育企画 1] Poor risk 精巣腫瘍の治療戦略，司会のことば．第 98 回日本泌尿器科学会総会，盛岡，日泌尿会誌，101：52，2010.

PD10003: 川崎芳英，伊藤明宏，栫井成彦，村山泰子，斎藤誠一，荒井陽一：転移性腎癌において DSGb5 糖鎖の発現増加が細胞内へのグルコースの取り込みを亢進させる．第 98 回日本泌尿器科学会総会，盛岡，日泌尿会誌，101：176，2010.

PD10004: 松村英理，宮城亮太，喜友名明日香，玉城光由，田崎新資，豊里友常，嘉手川豪心，安次嶺 聡，町田典子，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一：当科で施行した gemcitabin-cisplatin(GC)療法における有害事象の臨床的検討．第 98 回日本泌尿器科学会総会，盛岡，日泌尿会誌，101：238，2010.

PD10005: 米納浩幸，田崎新資，豊里友常，松村英理，安次嶺 聡，町田典子，大城吉則，斎藤誠一：破骨細胞形成抑制因子としての前立腺特異抗原（PSA）の作用：前立腺癌造骨性骨転移における PSA の役割について．第 98 回日本泌尿器科学会総会，盛岡，日泌尿会誌，101：259，2010.

PD10006: 豊里友常，米納浩幸，松村英理，安次嶺 聡，町田典子，大城吉則，斎藤誠一：High-risk 前立腺癌に対する前立腺全摘除術の臨床的検討．第 98 回日本泌尿器科学会総会，盛岡，日泌尿会誌，101：344，2010.

PD10007: 町田典子，宮城亮太，喜友名明日香，玉城光由，田崎新資，松村英理，豊里友常，嘉手川豪心，安次嶺 聡，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一：陰茎癌 47 症例の臨床的検討．第 98 回日本泌尿器科学会総会，盛岡，日泌尿会誌，101：362，2010.

PD10008: 田崎新資，大城吉則，安次嶺 聡，斎藤誠一：Rituximab を使用した血液型不適合腎移植の検討．第 98 回日本泌尿器科学会総会，盛岡，日泌尿会誌，101：464，2010.

PD10009: 大城吉則，宮城亮太，喜友名明日香，玉城光由，田崎新資，松村英理，豊里友常，嘉手川豪心，安次嶺 聡，町田典子，米納浩幸，斎藤誠一：Sequentaltherapy としてスニチニブを使用した腎癌の臨床的検討．第 98 回日本泌尿器科学会総会，盛岡，日泌尿会誌，101：479，2010.

PD10010: 安次嶺 聡，大城吉則，宮城亮太，玉城光由，喜友名明日香，田崎新資，松村英理，豊里友常，嘉手川豪心，町田典子，米納浩幸，斎藤誠一：ペリニ管癌 4 例の臨床検討．第 98 回日本泌尿器科学会総会，盛岡，日泌尿会誌，101：481，2010.

PD10011: 宮城亮太：診断上興味ある症例：腎．第 97 回九州泌尿器科連合地方会，福岡，2010.

PD10012: 安次嶺 聡：治療に難渋した症例：腎．第 97 回九州泌尿器科連合地方会，福岡，2010.

PD10013: 安次嶺 聡: 生体腎移植後に原因不明の後腹膜気腫を起こした 1 例. 第 30 回九州腎移植研究会, 長崎, 第30回九州腎移植研究会プログラム・抄録集, 24, 2010.

PD10014: 伊波 恵: T1G3膀胱癌の2例. 第1回沖縄ウロパソセミナー. 那覇, 2010.

PD10015: 大城吉則, 安次嶺 聡, 田崎新資, 松村英理, 町田典子, 米納浩幸, 斎藤誠一: Rituximub 導入後の当院での生体腎移植の動向. 第 55 回日本透析医学会学術集会・総会, 神戸, 透析会誌, 43(Supplement 1): 443, 2010.

PD10016: 米納浩幸: [特別講演] 前立腺がん骨転移に対するビスホスホネート療法. 久留米 Urologic Oncology Seminar, 久留米, 2010.

PD10017: 宮城亮太, 大城吉則, 喜友名明日香, 玉城光由, 田崎新資, 豊里友常, 松村英理, 嘉手川豪志, 安次嶺 聡, 町田典子, 米納浩幸, 斎藤誠一: 生体腎移植術後, 消化管穿孔が疑われ保存的に治療した一例. 第26回腎移植・血管外科研究会, 犬山, 第26回腎移植・血管外科研究会プログラム・抄録集, 69, 2010.

PD10018: 安次嶺 聡, 大城吉則, 宮城亮太, 喜友名明日香, 玉城光由, 田崎新資, 豊里友常, 松村英理, 嘉手川豪心, 町田典子, 米納浩幸, 斎藤誠一: 琉球大学における腎移植術の周術期尿路合併症に関する検討. 第26回腎移植・血管外科研究会, 犬山, 第26回腎移植・血管外科研究会プログラム・抄録集, 70, 2010.

PD10019: 宮里 実, 川合志奈, 斎藤誠一, 荒井陽一: 尿道奇形を合併する膀胱尿管逆流症の転帰：後ろ向き検討. 第19回日本小児泌尿器科学会総会, 札幌, 日本小児泌尿器科学会雑誌, 19: 77, 2010.

PD10020: 斎藤誠一: [特別講演] 泌尿器系癌の糖鎖変化と新しい腫瘍マーカー. 第32回青森県泌尿器科研究会, 青森, 2010.

PD10021: 米納浩幸: [特別講演] 前立腺がん骨転移に対するビスホスホネート療法. 泌尿器科癌の骨転移を考える会, 東京, 2010.

PD10022: 伊波 恵, 町田典子, 宮城亮太, 木村太一, 豊里友常, 松村英理, 安次嶺 聡, 米納浩幸, 大城吉則, 斎藤誠一: 妊娠を契機に自然破裂した巨大腎嚢胞の1例. 第116回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2010.

PD10023: 米納浩幸: [基調講演] 骨がん骨転移に対するビスホスホネート療法, CORE-A 2010 (Conference of Renal Cancer Expart in Aichi), Nagoya, 2010.

PD10024: 米納浩幸: [基調講演] 泌尿器癌の骨転移に対する治療戦略. 北部九州腎がんシンポジウム, 福岡, 2010.

PD10025: 米納浩幸: [特別講演] ヒト前立腺がんの骨転移ＮＯＤ/ＳＣＩＤマウスモデルを用いた前立腺がんの骨転移治療剤の評価研究. ヒト前立腺がんの骨転移 NOD/SCID マウスモデル研究に関する社内講演会, 東京, 2010.

PD10026: 米納浩幸: [特別講演] がん骨転移に対するビスホスホネート療法. 第3回Breast Bone Care研究会・学術講演会, 福岡, 2010.

PD10027: 米納浩幸: [特別講演] 泌尿器科がん骨転移に対するビスホスホネート療法. 加賀泌尿器科カンファレンス, 小松, 2010.

PD10028: 斎藤誠一: [特別講演] 前立腺癌治療後の QOL の変化. 第 22 回埼玉県西部地区泌尿器科研究会, 川越, 2010.

PD10029: 斎藤誠一: [特別講演] 新規の泌尿器ガンの診断方法. 創薬シーズ・基盤技術アライアンスネットワーク ガン領域商談会, 大阪, 2010.

PD10030: 町田典子:［特別講演］前立腺がんに関する早期診断のための研修会. 前立腺がんに関する早期診断のための研修会, 那覇, 2010.

PD10031: 大城吉則: 当院でのチロシンキナーゼ疎害剤の使用経験. 沖縄腎癌講演会, 宜野湾, 2010.

PD10032: 斎藤誠一: 泌尿器系がんの糖鎖変化と腫瘍マーカー. 第 18 回みなと泌尿器カンファレンス, 東京, 2010.

PD10033: 伊波 恵: 治療に難渋した症例-腎. 第 98 回九州泌尿器科連合地方会学術集会, 熊本, 2010.

PD10034: 斎藤誠一:［特別講演］私が理解した前立腺全摘除術. 第 4 回名古屋前立腺セミナー, 名古屋, 2010.

PD10035: 大城吉則: m-TOR 阻害剤アフィニトールの使用経験. 沖縄腎がん講演会, 宜野湾, 2010.

PD10036: 安次嶺 聡, 大城吉則, 斎藤誠一: 生体腎移植後に発症した深部静脈血栓症の 3 例. 第 46 回日本移植学会総会, 京都, 第 46 回日本移植学会総会抄録集, 306, 2010.

PD10037: 大城吉則, 安次嶺 聡, 松村英理, 宮城亮太, 伊波 恵, 豊里友常, 木村太一, 町田典子, 斎藤誠一, 秦野直: Percutaneous nephrolithotripsy (PNL) using Hatano spiral sheath スパイラルシース(秦野式)を用いた PNL. 第 24 回日本 Endourology・ESWL 学会総会, 京都, Jpn J Endourol ESWL, 23: 145, 2010.

PD10038: 安次嶺 聡, 大城吉則, 斎藤誠一: Experience of 11 cases of laparoscopic donor nephrectomy on living renal transplantation 生体腎移植における腹腔鏡下ドナー腎摘出術 11 例の経験. 第 24 回日本 Endourology・ESWL 学会総会, 京都, Jpn J Endourol ESWL, 23: 183, 2010.

PD10039: 大城吉則, 斎藤誠一,［ワークショップ］琉球大学泌尿器科における手術指導と安全確保, 第 62 回日本泌尿器科学会西日本総会, 鹿児島, 西日泌尿, 72 (増刊号) : 98, 2010.

PD10040: 松村英理, 安次嶺 聡, 宮城亮太, 伊波 恵, 木村太一, 豊里友常, 町田典子, 米納浩幸, 大城吉則, 斎藤誠一, 當山裕一, 加藤誠也: 膀胱尿路上皮癌 micropapillary variant の 1 例. 第 62 回日本泌尿器科学会西日本総会, 鹿児島, 西日泌尿, 72 (増刊号) : 116, 2010.

PD10041: 伊波 恵, 町田典子, 宮城亮太, 木村太一, 松村英理, 豊里友常, 安次嶺 聡, 米納浩幸, 大城吉則, 斎藤誠一: 術前化学療法が奏効した膀胱小細胞癌の 1 例.
第 62 回日本泌尿器科学会西日本総会, 鹿児島, 西日泌尿, 72 (増刊号) : 155, 2010.

PD10042: 町田典子, 宮城亮太, 伊波 恵, 木村太一, 豊里友常, 松村英理, 安次嶺 聡, 米納浩幸, 大城吉則, 斎藤誠一, 呉屋真人: 陰茎原発悪性線維性組織球腫の一例. 第 62 回日本泌尿器科学会西日本総会, 鹿児島, 西日泌尿, 72 (増刊号) : 174, 2010.

PD10043: 大城吉則: m-TOR 阻害剤アフィニトールの使用経験. 沖縄県腎がん講演会, 宜野湾, 2010.

PD10044: 宮城亮太, 木村太一, 伊波 恵, 松村英理, 豊里友常, 安次嶺 聡, 町田典子, 大城吉則, 斎藤誠一: 当科で経験したオンコサイトーマの 2 例. 第 117 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2010.

PD10045: 大城吉則, 宮城亮太, 木村太一, 伊波 恵, 松村英理, 豊里友常, 安次嶺 聡, 町田典子, 斎藤誠一: 琉球大学での PNL の検討. 第 117 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾, 2010.

PD10046: 木村太一, 安次嶺 聡, 町田典子, 大城吉則, DS Dimitrov, 落合敦志, 斎藤誠一: ヒト成人骨移植モデルと中和抗体を用いた前立腺癌骨転移における insulin-like growth factor (IGF)-2 抑制効果の前臨床的検討. 第 26 回前立腺シンポジウム, 東京, 第 26 回前立腺シンポジウム抄録集: 124, 2010.

PD10047: 安次嶺 聡: 帯状疱疹発症を契機に尿閉をきたした 1 例. 第 7 回沖縄ウィルス感染症研究会, 宜野湾, 2010.

精神病態医学講座

A. 研究課題の概要

1. 社会精神医学分野における研究

自殺予防における介入活動が積極的に行われている北欧諸国において，最も実効性のある対策の一つとして，general practitioner の段階でうつ病の早期発見・早期対応を行うことが最も重要であるとの指摘がなされている。同様の対策を効率よく進めていくためには，現状における一般医のうつ病に対する認識およびその診療対応に対する基本的構えの実態を明らかにすることが先決である。また，一般住民や将来の gate keeper としての医学部生におけるうつ病に関する偏見誤解や啓発講演の効果を調査することが今後の自殺予防対策につながると考えている。

1) 一般住民に対するうつ病啓発講演の偏見・誤解に関する研究

対象はうつ病の偏見・誤解の改善に特化した啓発講演(標的化講演)を受けた 467 名と一般的な啓発講演(非標的化講演)を受けた 370 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。

全体における基盤のうつ病に対する認識は，知識不足・弱さ・現実逃避の各項目の平均値が正の値を示し，恐怖・羞恥心・罪悪感・自覚への過信が負の値を示した。治療に関する認識においては，自発的援助希求・家族相談・一般医受診・薬物効果発現時期・家族の対応に関する項目の平均値が正の値を示した。精神科受診・カウンセリングの役割・薬物療法の必要性・薬物依存・再発予防効果が負の値を示した。性別の与える影響においては，女性は男性と比較して，家族に相談をする傾向にあり薬物療法を希望しなかった。年代別の比較においては，60 歳代以上は，性格面の弱さ・羞恥心・罪悪感・現実逃避・自覚への過信・自己制御への過信において最も強い偏見を示した。20 歳代・30 歳代は，0 歳代以上と比較して，援助希求が低かった。20 歳代は 30 歳代と比較して，家族相談や一般医受診に関する項目が低かった。60 歳代以上は，抗うつ薬に関する十分な知識がなく，うつ病患者を励ます傾向にあった。

標的化講演は非標的化講演と比較して，罪悪感・自覚への過信・自己制御への過信・一般医受診・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項目を有意に改善させた。

2) 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=108)，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=79)。

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。

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，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，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。

3) 医学部 1 年生，4 年生および他学部生に対するうつ病啓発講演前後の意識調査に関する研究

医学専門教育（気分障害に関する講義）を受講前の医学部 1 年生(M1)，受講済の医学部 4 年生(M4)，および医学部以外に所属する 1 年次学生(X1)を対象に，同一内容のうつ病啓発講演を行い，うつ病に対する認識および対応に関する講演前後の意識の変化について調査し，比較検討を行った。

本研究に同意の得られた M1 群 203 名，M4 群 160 名，X1 群 193 名を対象とし，啓発講演前後にアンケート調査を行った。質問項目は，恐怖・知識不足・性格面の弱さ・羞恥心・罪悪感・現実逃避・自覚への過信・自己制御への過信など 8 項目の疾患への偏見を 5 段階評価し，さらに，対応・治療に関する認識として，自発的援助希求・家族相談・一般医受診・精神科受診・カウンセリングの役割・薬物療法の必要性・依存のリスク・薬物効果

発現時期・再発予防効果・家族の対応に関する 10 項目を 5 段階評価した。

講演により各群のうつ病認識は改善した。講演後の M4 群は，恐怖・知識不足・自己制御の過信・他のうつ病アプローチ，薬物関連，性格面の弱さ，自覚への過信について X1 群または M1 群より偏見が少なかった。医学生(M1 と M4)は，講演前では罪悪感・自己制御への過信，講演後では過剰なカウンセリングへの期待・薬物関連項目において X1 より偏見が少なかった。

M4 群では専門教育と啓発講演の相加作用により，うつ病の疾患認識/治療対応に関する正確な情報を獲得しやすいことが判明した。一方，X1 群においては，うつ病治療の実際に対する認識が深まりにくく，同じく専門知識を持たない M1 群との間にも差を認め，知識獲得への動機付けの強さの違いに起因するものと考えられた。今後は，啓発効果の検討・早い段階での意識付け・繰り返し教育を行うことで知識の定着を図っていきたい。

2. 神経精神生理学に関する研究

当講座では事象関連電位(Event-Related Potentials, ERPs)，近赤外線分光法(NIRS)などの神経精神生理学的な手法を用いて，統合失調症を中心とした各種精神神経疾患の病態研究を行っている。

1) 統合失調症研究

(1)事象関連電位 P300 成分による検討

統合失調症の生理学的異常所見として事象関連電位 P300 成分の振幅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。現在，文部科学省科学研究補助金として 「LORETA 及び SPM 法を用いた初発統合失調症における脳機能・形態異常の検討」が採択され SPM(Statistical Parametric Mapping)の手法を用いた MRI 解析と LORETA (Low Resolution electromagnetic tomography)による事象関連電位 P300 成分の発生源異常との関連について検討を行っているところである。

(5)近赤外線分光法

(NIRS: Near Infra-Red Spectroscopy)による検討

NIRS は，プローブより導出された近赤外線光を頭皮に照射することにより脳表上での局所脳内酸素化度の変化を計測するもので，非侵襲的で簡便な，脳機能計測法として注目されている。当科では 24ch NIRS を用いて Wisconsin Card Sorting Test 中の統合失調症の前頭前野機能などについて検討を進めているところである。

2) うつ病研究

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

3) 認知症研究

沖縄県は長寿な地域と考えられるが，健常高齢者における事象関連電位 P300 成分と各脳組織容積の変化との関連についても検討を行っている。これにより高齢に至っても，健常な認知機能を維持し続けるこの一群の神経生理学的，脳機能形態学的な特徴を明ら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。

3. 臨床精神神経薬理学に関する研究

1) Dopamine system stabilizer である aripiprazole に関する薬理遺伝学的研究

抗精神病薬は統合失調症の急性期における治療および慢性期の再発防止に必要不可欠である。抗精神病薬療法の主流は，より高い有用性および安全性を示す非定型抗精神病薬あるいは dopamine system stabilizer 中心の薬物療法にシフトしつつある。しかしながら，日常臨床では薬物投与前に適切な薬物の選択および投与量の設定が困難である。結果として経験的な推論に頼らざるを得ず，副作用の出現が患者に負担となり，ノンアドヒアランスの大きな原因となるばかりか，薬物療法さらには精神科受診への忌避に直結し，デメリットがあまりに大きい。

そこで将来的な精神科薬物療法のオーダーメイド化を念頭に置き，薬物動態学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。以下にこれまでの概要を示す。

Dopamine system stabilizer である aripiprazole は，部分的 dopamine D2 受容体アゴニストというこれまでにない特異な薬力学的作用を特徴とすることから，最も注目を集めている抗精神病薬である。Aripiprazole は脱アルキル化，水酸化，脱水素化を受ける。うち，脱水素化により活性代謝産物である dehydroaripiprazole が生成される。これらの代謝経路には，主に肝臓の代謝酵素である cytochromeP450(CYP)2D6 および CYP3A4 が関与している。

CYP2D6 の活性は遺伝的に規定されており，CYP2D6 活性に影響を与える種々の遺伝子多型が明らかとなっている。CYP2D6 活性を欠損させる CYP2D6*5 は，ほぼ人種を問わず約 5%の頻度で存在するが，日本人を含む東洋人では，その活性を低下させる遺伝子 CYP2D6*10 は約 50%と高頻度である。我々は日本人統合失調症患者において aripiprazole と active moiety(aripiprazole plus dehydroaripiprazole)の定常状態血漿濃度は CYP2D6*10 を一つ有する患者群で，有さない群と比較し有意に高値であった。以上の結果より，日本人において CYP2D6 遺伝子多型は少なからず aripiprazole と active moiety の定常状態血漿濃度に影響を受けると考えられた。

統合失調症患者のうつ症状，強迫症状および陰性症状の改善目的に，抗うつ薬パロキセチンが併用されることがある。一方，paroxetine は CYP2D6 活性の強力な阻害作用を有する。そこで，aripiprazole にて治療中の統合失調症患者を対象に，paroxetine の 10～20 mg/日の併用を行った。Paroxetine 併用で，aripiprazole の血漿濃度が上昇し，それに伴って active moiety も上昇したが，副作用は出現しなかった。したがって，paroxetine の少量併用は aripiprazole で治療中の統合失調症患者に安全に用いられると考えられた。

CYP3A4 は抗てんかん薬 carbamazepine によって酵素活性が誘導される。一方，carbamazepine は統合失調症の興奮状態にも用いられる。そこで，aripiprazole 服用中の統合失調症患者を対象に carbamazepine を併用し，aripiprazole と dehydroaripiprazole の血漿動態を追うと伴に，精神症状と副作用の推移をみた。
Carbamazepine 併用は aripiprazole と dehydroaripiprazole の血漿濃度を約 70%低下させたが，精神症状と副作用の両面を有意に改善させた。以上より，aripiprazole 服用中の統合失調症患者への carbamazepine 併用は有用であると考えられた。この研究結果は，平成 21 年 6 月 Therapeutic Drug Monitoring に accept された。

下垂体の dopamine 受容体はプロラクチン分泌に抑制作用を有している。多くの抗精神病薬はその dopamine 受容体を遮断し，高プロラクチン血症をもたらす。高プロラクチン血症は女性に顕著であり，短期的には月経異常・乳汁分泌などをもたらし，長期的には乳がん・骨粗鬆症の危険因子となる。我々は，aripiprazole の部分的 dopamine 受容体アゴニストという薬力学的作用に注目し，抗精神病薬治療により高プロラクチン血症が生じ，かつそれに関連した症状が出現している統合失調症患者を対象に，少量の aripiprazole 追加投与を行った。興味深いことに，aripiprazole 追加により全例でプロラクチン濃度は低下し，約半数の症例で月経異常などの症状が消失した。精神症状および副作用は出現しなかったことから，薬剤性高プロラクチン血症に治療上有用な選択肢の一つであると考えられた。

2) 治療抵抗性うつ病に対する薬物療法について

原則的には，うつ病は病前まで回復し寛解すると言われている。しかし，標準的薬物療法に反応しないうつ病患者は少なからず存在し，その後，何名かは治療抵抗性に至ってしまう。実際に，いくつもの抗うつ薬を用いた包括的アルゴリズム研究である STAR*D では，2 段階以上の薬物療法に反応しない患者では，その後の寛解率が劇的に低下し，寛解に至らない患者は，より頻回なうつ状態を呈してしまうことを論証した。そこで我々は，治療抵抗性うつ病に対し，新たな治療戦略開発すべく，ドーパミン作動薬である ropinirole や気分安定薬である lamotrigine を強化療法として用い，興味深い結果を得ている。

症例報告ではあるが，ropinirole は抗うつ薬に治療抵抗性を示すばかりでなく，その鎮静作用に非常に過敏な患者に対し，副作用を生じずに寛解をもたらした。また，lamotrigine を 3 種類以上の抗うつ薬や気分安定薬に対し治療抵抗性を示したうつ病患者に併用したところ，治療反応者が約 50%，うち寛解者が 13%と好成績を収めた。現在，lamotrigine の特性ならびに強化療法に治療反応性を示す患者群の特徴について検討を続けている。

B. 研究業績

症 例 報 告

CD10001: 宮島英一，平良直樹，近藤 毅: Paliperidone-ER において再入院が抑止された統合失調症の 1 例 プラセボを対照とした二重盲検比較試験. 臨床精神薬理，13: 2143-2147，2010. (B)

総　　説

RD10001: 近藤 毅: プライマリ・ケアコーナー　認知症クリニカルパス「脳の健康手帳」について. (B)

沖縄県医師会報, 46: 762-764, 2010.

RD10002: 近藤 毅: 気分障害に対する薬物療法　うつ病性障害を中心に. 精神神経学雑誌, 112: 269-273, 2010. (B)

RD10003: 薬師 崇: うつ病に対する印象と対応を変えてみませんか?. 沖縄県医師会報, 46: 439, 2010. (B)

RD10004: 田中 治: “死にたい気持ち”を抱える人への関わり方. 沖縄県医師会報, 46: 440-441, 2010. (B)

RD10005: 近藤 毅: 誰もがなりうる『うつ病』　気付きの大切さと関わる勇気. 沖縄県医師会報, 46: 436-437, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Mihara K, Nakamura A, Kuba T, Yakushi T, Hotta H, Kojima M, Kondo T. Ropinirole augmentation therapy in a case with treatment-resistant unipolar depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010; 34:703-704.

国内学会発表

PD10001: 近藤 毅: 自殺予防対策の効率化に向けて. デイケア実践研究, 14: 16-22, 2010.

PD10002: 古川 卓, 平山篤史, 中山公彦, 島袋有子, 大嶺 歩, 當間直恵, 宮城正枝, 崎間 敦, 近藤 毅, 堀田 洋: 琉球大学学生健康質問票作成の試み(第2報). CAMPUS HEALTH, 47: 95, 2010.

PD10003: 高松岳矢, 圓若修一, 高良聖治, 中村明文, 田中 治, 近藤 毅: 過食に対して認知行動療法が奏功した摂食障害の1例. 九州神経精神医学, 56: 56, 2010.

PD10004: 斉藤里菜, 仲本 譲, 久場禎三, 薬師 崇, 堀田 洋, 中村明文, 三原一雄, 近藤 毅: クッシング症候群の治療後に脳の萎縮が改善した症状精神病の1例. 九州神経精神医学, 56: 55, 2010.

PD10005: 根本健二, 中村明文, 永井五洋, 香川祥子, 鈴木 毅, 三原一雄, 近藤 毅: Aripiprazole と paroxetine の薬物相互作用. 九州神経精神医学, 56: 153, 2010.

PD10006: 鈴木 毅, 三原一雄, 永井五洋, 中村明文, 香川祥子, 根本健二, 近藤 毅: 日本人統合失調症患者において CYP2D6*10 が aripiprazole と dehydroaripiprazole の定常状態血漿濃度に与える影響. 九州神経精神医学, 56: 52-53, 2010.

PD10007: 杉山タカネ, 斉藤里菜, 高松岳矢, 仲本 譲, 久場禎三, 薬師 崇, 高良聖治, 比嘉あゆみ, 堀田洋, 永井五洋, 中村明文, 田中 治, 外間宏人, 三原一雄, 近藤 毅: 琉球大学医学部附属病院精神科神経科2009年外来新患および入院患者統計. 九州神経精神医学, 56: 48, 2010.

PD10008: 杉山タカネ, 比嘉あゆみ, 田中 治, 久場禎三, 近藤 毅: 前思春期に発症した嚥下恐怖・低体重男児の1例. 九州神経精神医学, 56: 35, 2010.

PD10009: 宮島英一, 平良直樹, 近藤 毅: 教員を対象とした性同一性障害に関する講演前後の知識や対応の変化について. 九州神経精神医学, 56: 35, 2010.

PD10010: 高良聖治, 高松岳矢, 永井五洋, 薬師 崇, 外間宏人, 近藤 毅: アスペルガー障害を疑った摂食障害の1例. 九州神経精神医学, 56: 34, 2010.

PD10011: 久場禎三, 薬師 崇, 譜久原 弘, 仲本 譲, 田中 治, 近藤 毅: 抗うつ薬治療を受けた 20 歳未満患者70例の検討. 九州神経精神医学, 56: 33-34, 2010.

PD10012: 仲本 譲, 中村明文, 斉藤里菜, 堀田 洋, 三原一雄, 近藤 毅: 意識障害が遷延したセロトニン症候群の1例. 九州神経精神医学, 56: 33, 2010.

PD10013: 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: 難治化したうつ状態に対する lamotrigine 強化療法の可能性について. 九州神経精神医学, 56: 24-25, 2010.

PD10014: 秋坂真史, 山本文枝, 鈴木成治, 吉岡俊彦, 浜田義臣, 福治康秀, 石津 宏, 近藤 毅: パーソナリティ的視点からみた世界最高齢男性の精神医学的特性. 心身医学, 50: 879, 2010.

PD10015: 久場禎三, 仲本 譲, 薬師 崇, 大城市子, 近藤 毅: 神経性無食欲症に対する集団療法の効果 心理テストの意義と変化の解釈. 心身医学, 50: 877, 2010.

PD10016: 仲本 譲, 久場禎三, 薬師 崇, 大城市子, 近藤 毅: 神経性無食欲症患者に対する集団療法の効果 その適応と反応性の考察. 心身医学, 50: 876, 2010.

PD10017: 近藤 毅: 抗うつ薬治療中の思春期症例における自殺関連事象. 日本小児科学会雑誌, 114: 579, 2010.

PD10018: 薬師 崇, 仲本 譲, 譜久原 弘, 久場禎三, 田中 治, 近藤 毅: 職域におけルメンタルヘルス 心身ストレス乖離群における気質・性格および仕事スタイルの特徴. 心身医学, 50: 776-777, 2010.

PD10019: 近藤 毅: うつ病およびストレスの予防に向けた啓発活動の現況. 心身医学, 50: 767, 2010.

PD10020: 大城市子, 與那嶺 敦, 渡久山朝裕, 平安良次, 仲村秀太, 田里大輔, 宮城京子, 健山正男: 地域における陽性者交流会の試み. 日本エイズ学会誌, 12: 351, 2010.

PD10021: 甲田宗良, 吉元なるよ, 山本和儀: 社交不安障害の転帰を予測する要因の検討　沖縄県内のメンタルクリニックを受診した SAD 患者を対象として. 不安障害研究, 2: 163, 2010.

PD10022: 甲田宗良, 伊藤義徳: 抑うつ状態における励ましの逆効果に関する研究(5)　励ましの効果を規定する送り手の認知行動プロセスについて. 日本行動療法学会大会発表論文集 36 回: 440-441, 2010.

PD10023: 甲田宗良, 伊藤義徳: 抑うつ気分欲求の充足が willingness に及ぼす影響　ギャンブル課題を用いた行動指標に焦点を当てて. 日本心理学会大会発表論文集 74 回: 299, 2010.

PD10024: 甲田宗良, 山本和儀: 社交不安障害の症状と性差の相互作用の検討　沖縄県内のメンタルクリニックを受診した SAD 患者を対象として. 九州神経精神医学, 56: 52, 2010.

PD10025: 宮島英一, 山城貴恵, 平良直樹, 近藤 毅: 一般男女及び GID の MtF と FtM の TCI 検査結果の比較. GID(性同一性障害)学会第 12 回研究大会. 2010 年 3 月 20 日. 札幌市.

脳神経外科学講座

A. 研究課題の概要

脳神経外科では，「脳科学を基盤とする脳神経外科学の発展」を目標に，若い研究者や医師らが脳科学の魅力を共有し，脳腫瘍・脳血管障害に関する疾患の病態生理の解明と新規治療剤の開発及び脳外科疾患に伴う脳機能障害の病態解明・障害された脳機能の賦活獲得に関する脳賦活科学の構築を研究課題として活動しています。

1. がんに対する重粒子線の生物学的解析

神経膠芽腫に代表される放射線抵抗性を示すがんの克服のためには，放射線の生物学的影響を洞察し得られた基盤的情報を臨床上のエンドポインに生かし治療応用できるものにする必要があります。このためには，X 線と重粒子線加療によって腫瘍での遺伝子の発現変化や活性化するシグナル伝達経路を同定することが重要です。本研究は，このような腫瘍生物学の基本を理解し臨床―病理の相互関係を発展させ，さらに疾患モデル動物で治療介入点を明確化し治療開発につなげる試みです。放射線は固形がんの治療において，重要な治療手段であるが，臨床的には，照射野内外での腫瘍の再発がしばしば認められます。原因としては，照射前にすでに微小転移巣が存在しているという考え，あるいは照射野・照射線量が不適切で十分な効果が得られていないなどと説明されてきました。臨床の現場において，高線量照射を広範囲に行えば，脳壊死を引き起こす可能性が高まり，一方線量を低く抑えれば，照射野内の局所再発が必須である。最近では，腫瘍塊には 90Gy 相当の照射を施行し，周囲浸潤部位に 60Gy，周囲脳に 40-50Gy と重み付け可能な強度変調照射法をトモテラピー(登録商標)などの新しい治療装置を用いたり，従来のライナックによる外照射にガンマナイフやサイバーナイフを組み合わせて施行するなどの工夫がなされています。とりわけ悪性度の高い神経膠芽腫については，様々な試みが施行されているが，長期の生存期間を得るまでには至ってません。実際，神経膠芽腫に対して 90Gy 高線量照射の試みでは局所制御率は改善するものの逆に髄液播種が増加したとする報告があります(Lancet Oncology 6, 953-960, 2005)。重粒子線の一種である炭素線単独による神経膠芽腫の臨床治験は，安全な照射量，最大限の治療効果を上げられる照射野，照射法(分割回数など)の決定やテモゾロマイド併用などを現在探索中です(第 29 回中枢神経腫瘍臨床研究班会議 中枢神経系 II(0101)班会議報告書 報告年月日：2008 年 9 月 8 日)。

このように，がんの放射線抵抗性の問題は，照射野や照射量あるいは重粒子線などの新しい線種の選択や治療装置の改善などで解決策を見出そうとしてきたが現在まで克服に至っていません。最近では，放射線の生物学的効果の解析が進み，放射線そのものが腫瘍細胞の脱分化を促進する，あるいは遊走性を高め，浸潤性増殖を逆に促進しているとする報告や照射線抵抗性の背景を説明する分子機構の仮説の提示がなされています。具体的には，照射により DNA 修復酵素が活性化するとする仮説(Nature 444, 756-760, 2006)，被照射細胞の上皮増殖因子(Mol. Cancer Res. 6, 996-1002, 2008) やリン酸化イノシトール 3 燐酸の経路の特異的な活性化 (J. Neurooncol 76, 227-237, 2006) などの報告がありますが，いずれも仮説の域を出ずいまだ創薬に結びついていません。以上の背景を踏まえて，本研究の目的は，照射により変動あるいは活性化する遺伝子や伝達路を解明し，浸潤性増殖機構の不活化を誘導することで放射線抵抗性の解決点を探索し臨床応用可能な新規治療薬を開発することにあります。本研究代表者は神経膠芽腫細胞にグルタミン酸受容体のうちのカルシウム透過性 AMPA 受容体が発現し，このチャンネルを介した緩徐な細胞内カルシウム濃度の上昇が腫瘍細胞の増殖と遊走を促進することを見出しています(Nature Med 8, 971-978 (2002), J. Neurosci 27, 7987-8001 (2007))。そして，AMPA 受容体についての検討を進めるうちに，その拮抗薬が腫瘍細胞の増殖を抑制し神経膠芽腫治療剤となり得ることをヌードマウスを用いた in vivo の実験系で証明し，AMPA 受容体拮抗薬を「神経膠芽腫治療剤」として提案(国際公開 WO2003/082332 号パンフレット)しました。臨床試験においても，この拮抗薬とテモゾロマイドを併用することで初発神経膠芽腫症例において有意な生存期間の延長が認められ，現在有効性判定のための第 3 相試験が進行中です(J. Clinical Oncol 27, 4155-4161, 2009)。また本研究代表者は，神経膠芽腫細胞に発現するカルシウム透過性 AMPA 受容体チャンネルを不透過性に変換する GluR2 DNA が神経膠芽腫細胞の浸潤と増殖を抑制することを見出し，GluR2 DNA を組み込んだアデノウイルスベクターが神経膠芽腫の遺伝子治療剤として有用であることを提案しています(特開２００４-６７６２７号公報)。

さらに，独自に樹立したヒト神経膠芽腫細胞モデルを用いて照射及び非照射細胞をタイムラプス顕微鏡により長期にわたり観察することにより，グリオーマ細胞において細胞質の分裂増殖と細胞の移動(遊走)が関連した一連の現象であることを見出しています。より具体的には，細胞質分裂促進物質の産生抑制活性を有する化合物が重粒子線をはじめとする放射線の照射によるがん治療において，放射線照射にともなう腫瘍細胞の遊走性の亢進を抑制，阻害することができ，放射線増感性の遊走阻害の手段を提供することを見出しています(特願２００７-１２７３６１)。

このようなイオン型グルタミン酸受容体の一種で速い速度の神経伝達に関与する AMPA 型受容体についての検討を進めるとともに，被照射グリオーマ細胞における細胞の移動(遊走)性亢進の現象を解析する過程で，腫瘍塊に照射をすると，腫瘍塊から次々と直接照射されてい

ない腫瘍細胞も速い速度で遊走することに着目し，被照射細胞周囲の非照射細胞においても，細胞遊走現象の亢進が認められることを発見し，このバイスタンダー効果の背景の分子機構を解明することで腫瘍細胞の照射線抵抗性の問題を解決できるのではないかと考えています。本研究は，がん細胞の放射線抵抗性の克服を目指すもので，従来注意を払われてない放射線の生物学的効果を明確化することで治療戦略の創出を目指す点に独創性があります。これにより放射線抵抗性の分子機構が解明されればグリオーマのみならず，がん治療全体にインパクトを与えると予想しています。本研究は，琉球大学医学部(石内，筒井)と群馬大学重粒子センター(吉田)および日本原子力開発機構高崎量子応用研究所(舟山，小林)との共同研究によるものです。

2. グルタミン酸受容体を標的にした新規脳腫瘍・分子標的剤の開発

当教室ではグルタミン酸受容体と脳疾患との関連を特にグリア細胞に着目して解析してきました。最近の成果は，カルシウム透過性AMPA型受容体のグリア-神経回路網での役割(Science 2000)， グリオーマの浸潤能に関する研究(Nature Medicine 2002)， がんにおけるグルタミン酸-カルシウム透過性 AMPA 型受容体-Akt シグ0 ナリング(J Neurosci 2007)という新しい情報回路網の発見があります。これ等の研究成果は悪性脳腫瘍の新規治療剤の開発へ結びつき，臨床試験で画期的な成果が認められています(J Clin Oncol 2009)。

これ等の業績に基づいて Akt を標的とした AMPA 受容体拮抗薬と PDGF 受容体拮抗薬による神経膠芽腫細胞増殖抑制効果を新たに同定しました。神経膠芽腫は，中枢神経系で最も悪性度が高く，治癒困難な疾患である。手術，放射線治療，化学療法を組み合わせた現在の標準的治療法では，平均生存期間 9-15 ヶ月と極めて予後不良であり，新たな治療法の開発が切望されている。近年，神経膠芽腫の増殖，浸潤に Akt が深く関与していることが解明され，Akt を標的とした分子標的療法が注目されている。チロシンキナーゼ受容体/PI3K(phosphatidy-linositol 3-kinase)/Akt pathway は，腫瘍細胞の増殖，成長，生存に大きく関与しており，現在，この経路を抑制する治療薬は臨床応用されている。PDGF 受容体及び c-Kit 受容体拮抗薬の阻害薬である Imatinib mesylate は，慢性骨髄性白血病や消化管間質腫瘍の治療薬として臨床的に使用されており，神経膠芽腫に対する第2相臨床治験で，一部の症例に有効性が認められましたが，充分な効果は得られず，神経膠芽腫の治療には，multiple signaling pathways を標的とした治療が必要であると考えられています。我々の研究から，グルタミン酸受容体であるカルシウム透過型 AMPA 受容体が，神経膠芽腫細胞に発現し，カルシウム透過型 AMPA 受容体を介する細胞内カルシウム濃度の上昇による Akt のリン酸化が神経膠芽腫の増殖，浸潤に関与することが解明され，この経路は PI3K-Akt pathway とは独立した経路であることが判明しています。本研究では，ヒト神経膠芽腫細胞に AMPA 受容体拮抗薬とチロシンキナーゼ受容体拮抗薬とを組み合わせて投与し，Akt を介する抗腫瘍効果について in vitro で解析し，更にヌードマウスの皮下または脳内に移植した xenograft model を用いて，併用投与による抗腫瘍効果を in vivo で解析した。神経膠芽腫細胞が PDGF 受容体及び c-Kit 受容体及びカルシウム透過型 AMPA 受容体を発現していることを確認し，ヌードマウスモデルを用いて PDGF 受容体阻害薬である AG1296 とカルシウム透過型 AMPA 受容体である YM872 単独投与群と併用投与群で抗腫瘍効果を解析しました。また，神経膠芽腫細胞に，AG1296 と YM872 を単独及び併用投与して，Ki-67 抗体を用いた増殖能とウェスタンブロット法を用いた Akt のリン酸化の程度で，抗腫瘍効果を解析しました。in vitro での Ki-67 を用いた増殖能で比較すると，control と比し，AG1296 投与群，YM872 投与群，併用群は有意に抑制されていました。また，Akt のリン酸化も，control と比し，AG1296 投与群，YM872 投与群，併用群で有意に抑制されていました。しかし，in vitro では AG1296 と YM872 併用投与による相乗効果は認められませんでした。ヒト神経膠芽腫ヌードマウスモデルを用いた in vivo の解析では，control と比し，AG1296 投与群，YM872 投与群，併用群で有意に増殖が抑制され，併用群では単独群と比し，有意に増殖能が抑制されていました。更に，vascular hot spot における CD34-陽性腫瘍血管の数は 単独群と比し併用群で有意に腫瘍血管の数が減少していました。AG1296 及び YM872 はそれぞれ Akt を分子標的として腫瘍増殖抑制効果を発揮しており，ヌードマウスモデルでは，併用投与によって有意な腫瘍増殖抑制が認められ，この効果は vascular niche の抑制によるものと考えられました。

脳腫瘍のなかで代表的な良性腫瘍である髄膜腫に関して，AMPA 型受容体の発現と臨床的悪性度との関係やグルタミン酸を介するシグナル伝達路の解析が行われています。髄膜腫は頭蓋内で最も多く発生する良性腫瘍ですが，低い摘出率と高い腫瘍増殖能は予後不良因子です。周囲脳浮腫の存在，軟膜浸潤は手術摘出率を制限し，WHO grade が 2 以上，腫瘍の形状，high MIB-1 labeling index は再発を予測する因子です。AMPA 型受容体は，GluR1-4 の 4 種のサブユニットで構成される 4 量体であり，神経膠芽腫における AMPA 型受容体の発現は，腫瘍の浸潤性増殖に深く関与しています。我々は，開頭術で摘出した髄膜腫における AMPA 型受容体の発現様式と臨床的悪性度との関係について，2009 年 7 月から現在までに，当院で摘出術を行った髄膜腫症例において，GluR1-4 サブユニットの発現様式を解析しています。現在までの全例で，GluR2 の発現は認められず，GluR 1,3,4 のいずれかで構成されていました。今後，臨床的悪性度に関与する因子；脳浮腫，腫瘍浸潤，WHO grade が 2 以上，腫瘍の形状，high MIB-1 labeling index を評価し，受容体発現様式との関連を解析する予定です。臨床的には良性疾患である髄膜腫において，手術にて付

着部位を含めて全摘出した症例においても再発をすることが知られており，その生物学的仔細については不明です。我々は，このような症例においては，グルタミン酸を介するシグナル伝達路の活性化が認められることを発見しました。腫瘍内および腫瘍周囲に正常脳組織におけるグルタミン酸の同定は非侵襲的 MR スペクトロクコピーにて解析し，更に確立した培養系にて分泌能を定量化しています。髄膜腫のある種の subtype が特に旺盛な分泌能を保有しており腫瘍再燃や浸潤性に関与しており，国際誌に投稿を準備中です(渡邉，宮城，石内)。

3. マルチモダリティーを用いた脳神経外科手術法の開発

脳損傷を回避し，最大の腫瘍摘出や治療を安全遂行するために，神経機能モニタリング，ニューロナビゲーションに加えて，本年度は，蛍光色素インドシアニングリーン(ICG)を用いた術中脳血管の同定(外間)および 5-アミノレブリン酸を用いた脳腫瘍術中蛍光診断(長嶺)の臨床倫理審査が通過し，実用化しました。様々な脳疾患において複数のモダリティーを併用したより安全性と適確性が高められた外科治療が推進されています。運動野近傍脳腫瘍摘出術においては，とりわけ術中運動誘発電位モニタリングが，運動機能温存のため必要不可欠な手技です。術中に安定した運動誘発電位を得ることは，わずかな変化を見逃さないためにも非常に重要であり，より精度の高いモニタリングを行う上では，適切な刺激部位の決定と適切な電極の選択が必要な条件となります。現在我々は，運動野近傍脳腫瘍摘出術において，hand motor area の位置を計測し，適切な刺激部位の検出と電極の開発を行っています。また脳腫瘍摘出術において，静脈洞や皮質静脈を損傷すると，危機的な合併症を引き起こす結果となります。このため，腫瘍周囲の静脈温存は極めて重要です。現在我々は，腫瘍摘出に際して，ICG fluoroangiography を行って静脈の走行部位，存の程度を確認して，静脈温存を行っている。腫瘍に到達した後，ICG 10mg を静脈内投与し，蛍光顕微鏡で静脈の走行を確認し，適切な手術操作ですべての静脈を温存しています。術野での静脈洞の走行を確認でき，温存のために極めて有用であると考えられ，腫瘍摘出率，温存率を解析して検討しています。手術前に解析した血管，白質線維，腫瘍塊，などの術前画像情報を融合画像として作成し，術中に CT や MRI にて 3 次元画像を構築することで手術戦略を検討することができます。手術中にナビゲーションシステムにてリアルタイムに手術周辺部位の構造を把握することができ，手術前のデータと対比しながらナビゲーションの精度を高める研究をしています。また，非侵襲的な 3.0 Tesla MRI による tractography の臨床応用および機能的 MRI による運動野，言語野解析は手術戦略上，重要です。脳腫瘍の摘出において，病変に隣接する白質線維の把握は機能予後の面から重要です。当院において，2011 年より tractography の臨床応用を開始し症例の集積を行い，最終的にその有用性を評価しました。画像検査装置は，3.0 Tesla MRI，GE Healthcare Japan 社製，Discovery MR750 を用いています．画像解析は同 MRI 付属のアプリケーションである Functool を使用しています。2011 年 6 月の時点で，glioma 7 例，schwannoma 3 例，meningioma 1 例，pituitary oncocytoma 1 例，primary malignant lymphoma 1 例，metastatic brain tumor 1 例に施行されました。特に神経膠腫 1 例，聴神経鞘腫 1 例においては，錐体路，脳神経の tractograpy が術中ナビゲーションに統合され可視化されることにより，安全に摘出術を行うことが可能でした。

当研究室では fMRI を用いた脳腫瘍患者の上肢運動機能・言語機能に対する脳機能解析を行っています。健常者は上肢の運動に関連して運動と対側の中心前回・中心後回が活性化するのに対し，良性・悪性脳腫瘍患者の多くは明らかな運動麻痺を呈していないにもかかわらず，運動している上肢と対側の中心前回・中心後回だけでなく，運動と同側の中心前回・中心後回や小脳，前頭野などの様々な脳領域が活性化することが分かりました。この結果は，脳腫瘍による神経学的症候が明らかでなくとも，脳内において従来の運動機能を補完する代償機構が働き，運動中枢以外の脳領域が活性化していることを示唆していると思われます。また，言語機能に関しては，健常者のおよそ 99%が左半球に言語中枢があると言われていますが，fMRI による言語機能検査の結果，良性・悪性脳腫瘍患者の多くは，左半球だけでなく，右半球にも活性化を示しています。この結果も，脳内において従来の言語機能を補完する代償機構が働き，言語機能を保っているとも考えられる。今後脳領域の活性部位の評価だけでなく，ニューラルネットワーク解析を取り入れ，脳内の神経ネットワーク可塑性について研究を進める計画をしています。(長嶺，外間，宮城，西村，渡邉，石内)。

4. 中枢神経系への放射線照射によって生じる高次脳機能障害の評価ならびに予防法の開発

中枢神経系に対する放射線照射は，原発性及び転移性脳腫瘍ばかりでなく，頭頚部腫瘍，リンパ腫/白血病に対しても広く行われている重要ながん治療法です。しかし，小児及び成人を問わず，脳への広範な放射線照射は記憶，注意，遂行，社会的行動などの高次機能の障害[1)]を来たすことが知られています。 腫瘍が制御された患者においては治療終了後数ヶ月から数年後に生じる晩発性放射線障害による認知機能低下は生活の質を低下させるため克服すべき重大な課題であり，近年社会問題化している。3 歳以下の小児では特に重篤な発達発育障害や知能低下が必発です。悪性リンパ腫患者においても，高濃度メソトレキセート療法後の放射線療法は放射線量を 40-50Gy に軽減しても長期生存患者では白質障害による認知機能低下が必発です。これ等放射線治療によって引き起こされる高次機能障害は，従来，生命予後を優先し看過されてきたが，脳疾患の予防，治療，周術期管理，

リハビリ，外来治療すべてを担う我々脳神経外科医にとっては，日常診療で遭遇している極めて身近な克服すべき重要な問題です。最近では，放射線による高次脳機能障害の原因として，海馬歯状回の神経新生の障害との関連が示唆されています。転移性脳腫瘍に対する線量計画においては，積極的に神経幹細胞が局在する側脳室壁を視交叉・視神経同様，照射野から除外する試みもなされている。本邦では認知能低下を危惧し，転移性脳腫瘍の手術後の補助療法としての放射線治療は，欧米で推奨されている全脳照射を回避する傾向にある。ガンマナイフやサイバーナイフなどを用いた高線量局所放射線，もしくは強度変調放射線療法により腫瘍に放射線を収束させ，神経幹細胞の局在部位への照射の軽減を試みも施行されている。当教室では，臨床における高次機能診断の実際とその評価，放射線治療経過に伴う高次機能障害の特徴，放射線が誘発する高次機能障害と海馬歯状回の神経新生との関連について解析しています。高次機能診断のための神経心理テストの代表としては Mini-Mental State Examination(MMSE)，修正簡易精神症状検査(modified mini-mental examination test；3MS)，改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)は記憶を中心とした全般性認知機能を検査できる。Trail Making Test(TMT)，Stroop test は注意や概念の変換能力機能検査，Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome(BADS)日本版は遂行機能障害症候群の行動評価に用いています。TMT は数字だけの図版(1～25)，文字だけの図版(あ～の)，数字と文字が混ざった混合図版(スライドの図版)の 3 枚で検査を実施する。混合図版では，「数字→ひらがな→数字→ひらがな」と交互に Trace させ，数字だけの trace の時間と文字だけの trace の時間の平均を混合図版での trace 時間から引くことで読む速度，書く速度といった遂行速度を相殺することで，より前頭葉機能成分を反映するスコアリング方法を用いています。Stroop では習慣化した反応を抑制する能力を評価できます。我々の施設では，琉球大学教育学部・富永大介教授と共同で，琉球大学版簡易神経心理検査(RBNB；the Ryudai version of the Brief Neuropsychological test Battery)を用いて脳腫瘍患者に対して手術前，手術後，放射線治療中，放射線治療終了後，初期治療終了後 1 ヶ月，3 ヶ月，半年，1 年，2 年の経過で高次機能の追跡調査を手術患者全例に施行して解析をしています(城間，富永，長嶺，外間，宮城，西村，渡邉，石内)。

5. 脳機能解析

疾患脳の機能解析では，失われた脳の機能の同定が可能となり，同時に疾患への理解と正常脳機能の理解を深めることができます。小脳を中心としたテント下病変の神経心理学的解析では小脳と前頭葉性の実行機能との関連性について興味深い知見が得られました。従来，小脳は運動制御において役割を担っていると考えられてきましたが，1980 年代中頃より言語・空間認知・記憶・実行機能といった高次脳機能への関与が指摘され始めてました。1998 年には Schmahmann らにより，小脳病変による言語・認知・記憶および感情の障害が Cerebellar Cognitive Affective Syndrome(CCAS)という疾患概念として提唱されており，それ以後小脳が認知・思考を含む言語機能，精神機能の制御に関わることが注目されています。その解剖学的基盤は，小脳と前頭前野との繊維連絡の存在であり，前頭前野 46 野と淡蒼球の内節，小脳虫部の繊維連絡が示されたことより，運動に関連する経路と区別して小脳の認知機能への関与が示唆されています。現在まで小脳病変を有する症例の高次脳機能障害についていくつか報告がなされていますが，それらは対象や疾患に統一性がなく，また，病変部位とそれに対応する認知機能の様相においてはいまだコンセンサスが得られていません。そこで本研究では，小脳を中心としたテント下に腫瘍性病変及び血管性病変を有する成人患者を対象に，琉球大学版簡易神経心理検査バッテリー(RBNB)を実施し，小脳の病変部位と出現する高次脳機能障害との関係を明らかにすべく，神経心理学的観点からの詳細な解析を行っています。特に右小脳の重要性が示唆されています(城間，富永，石内)。

文字単語認知における脳内処理モデルについての研究

認知神経科学の立場から，国内外で“読みの”神経機構について検討が進められている。文字列の視覚的分析から音韻情報や意味情報を検索するまでに，脳内に文字単語表象が賦活するといわれ，視覚的単語形状 (Visual Word Form：VWF) と呼ばれている。脳機能画像法による数々の研究により VWF は左紡錘状回中部との関連性が示唆されている。左紡錘状回中部を損傷した失読症例に対して文字単語の品詞効果を検討することは，VWF から意味処理への脳内処理機構において重要な示唆を与えるものと思われる。失読症例に対して漢字と仮名の検討は従来から行われているが，一般名詞と固有名詞など品詞を詳細に検討した報告は見当たらない。左後頭側頭領域と左紡錘状回に損傷を持つ脳梗塞症例に対し文字単語に関する語彙性判断課題や音読検査などの詳細な神経心理学的検査を実施し，固有名詞のみが選択的に保たれている傾向がみられた。固有名詞などより熟知性の高い漢字配列は文字単語イメージとして，右半球紡錘状回で代償機構が存在するものと仮定される。本症例の品詞別音読検査時の脳機能を機能的磁気共鳴画像法(functionalMRI)用いて測定し，健常被験者と比較することで，固有名詞の視覚的単語形状処理の代償機構の仮説を検証する。ヒトの普遍的な読みの認知過程モデルを構築することで失読障害に対するリハビリテーションや教育への応用が期待されるものと思われる(宇杉，石内)。

内的動機づけ行動に関与する神経基盤メカニズムの解明

大脳基底核や前頭眼窩野などの辺縁系の損傷は患者の意欲的行動を減退させる (Habibi 2004)。近年の動機づ

け研究の成果により，扁桃体や線条体，帯状回，前頭眼窩野が報酬獲得に関連した生理的・二次的動機づけ行動に関与することが明らかとなっている(O'Doherty 2003, 2004)。扁桃体はその他に表情の評価，声の情動的抑揚などにも関与することが報告されており(Killcross 1997, Toyamitsu 2002)，扁桃体は外界対象の生物学的価値を評価することが示唆されている(LeDoux 2000)。日常生活において，ヒトは飲食物や金銭などの報酬に動機づけられる(生理学的／二次的動機づけ)だけでなく，報酬が得られなくとも勉学に励むことやリハビリテーションでの機能回復を目指すといった目標に動機づけられ行動(内的動機づけ)することができる。当研究室は機能的磁気共鳴画像法(以下 fMRI)を用いヒトの内的動機づけ行動下における神経基盤の解明に取り組み，特定の目標を達成するための道具使用を動機づけ行動として応用し，fMRI を用いてその脳活動を捉えた結果，扁桃体・線条体・帯状回・島回の同時的活性化を確認した(Nishimura et al. 2009)。この成果を踏まえ，生物学的価値の評価に関与することが示唆されている扁桃体が内的動機づけの目標の価値評価にも関与するか否かについて fMRI を用いて，内的動機づけ行動の目標を提示した時と目標達成に向かって行動する時の健常成人の扁桃体の血行動態反応を捉えた。被験者には，内的動機づけ行動としてスクリュードライバーでボルトを締める課題と，control 課題として，ボルトがなくスクリュードライバーが空回りする課題を行わせた。内的動機づけに関連した脳活動を抽出するため，内的動機づけ課題試行中の脳活動から control 課題試行中の脳活動を差分した。さらに，目標の提示時と目標達成実行時の脳活動を比べた。目標達成するために行動を実行している時の脳活動部位は，中心前回，中心後回，小脳であったのに対し，目標を提示された時の脳活動部位は，扁桃体，線条体，帯状回，島回，黒質，上側頭回であり，扁桃体が目標の提示に関連して活性化することが分かった。さらに目標提示時の扁桃体核について詳細に解析したところ，基底外側核に比べ中心内側核が有意に活性化することが分かった。この結果は，扁桃体中心内側核が内的動機づけ行動の開始に深く関与することを示唆する。この成果については，国際誌への発表を準備している。さらにこれらの成果を踏まえ扁桃体の価値判断システムの神経基盤についての研究を計画している(西村，石内)。

前頭葉腫瘍患者の高次機能解析

本研究は，前頭葉腫瘍摘出後患者における高次脳機能の様相を知り，患者に有効な認知リハビリテーションを行うための基礎研究である。MRI で病変を認めた脳腫瘍患者 17 名を対象に神経心理学的検査を実施した。対象者を各組織型，左右病側および腫瘍サイズに群分けしコントロール群と比較した結果，全ての群における全般性認知機能は良好であったが，注意機能や遂行機能においては，meningioma，metastatic tumor，腫瘍サイズ 3cm 以上の患者群で低下を示した。これらの所見を認めた場合には，全般性認知機能検査(Modified Mini-Mental State ; 3MS，Mini Mental State Examination ; MMSE，HDS-R)のみならず注意検査(Trail Making Test; TMT，Stroop Test)や遂行機能検査(遂行機能障害症候群の行動評価価;Behavioural Assessment of the Dysexective Syndrome ;BADS 日本版，鹿島，2003)なども積極的に行う必要があると考える。

脳腫瘍術後患者においては，全般性認知機能は保たれている患者が多いが，術後の社会復帰の支援上，有効な認知リハビリテーションを推進するためには注意や記憶機能から遂行機能までの広範な患者の認知機能障害の評価が極めて重要であると考える(宮里，石内)。

6. HTLV1 キャリアにおける脳腫瘍の発生頻度

HTLV1 (Human T Lymphotropic Virus Type I) は ATL(成人T細胞白血病)の原因ウイルスとして知られている。その際ウイルスが産生するTax蛋白が，アポトーシス抑制などにより細胞増殖に関与するとされているが，HTLV1 キャリアにおける原発性脳腫瘍の発生頻度は不明です。近年，Glioma細胞の中にもTax蛋白の発現を認める報告 (The Gene for the Axonal Cell Adhesion Molecule TAX-1 is Amplified Aberrantly Expressed in Malignant Glioblastoma: David S.Rickman et al.: Cancer Res 2001; 61: 2162-2168)があり，我々はHTLV1 キャリアにおける脳腫瘍の発生頻度の分析を行い解析中です。対象は 2009年6月から2011年4月までに入院し，HTLV1抗体検査を行った216人。内，脳腫瘍症例は153人，非脳腫瘍症例(外傷，血管障害その他)が63人であった。入院患者全体でのHTLV1抗体陽性率は 8.3%であり，内，脳腫瘍症例では陽性率 10.5%，非脳腫瘍症例では陽性率 3.2%でした。腫瘍種別で見ると，Gliomaで陽性率 6.5%(3/46人)，神経系腫瘍で陽性率 6.7%(1/15人)，間葉系腫瘍で 6.3%(1/16人)で，Meningiomaで陽性率 17.9%(5/28人)，CNS Lymphomaで陽性率 75%(3/4人)と高値を認めた。鞍上部腫瘍(下垂体腫瘍16例，頭蓋咽頭腫3例)では陽性率 0%(0/19人)でした。手術によって得られた組織検体に，Tax蛋白の特異抗体を用いた免疫染色を行った処，キャリアおよび非キャリア患者の区別無く，Gliomaでは異型度の強い浸潤細胞でTax蛋白の発現を認め脳腫瘍の発生にHTLV1の関与が示唆される一方，非キャリアにも Tax蛋白が陽性であることから，発現は aberrantなもので腫瘍浸潤との関連が推測されました。今後HTLV1が脳腫瘍の発現に関与しているのかを，腫瘍細胞のPCR解析を追加し検討する予定です(長嶺，石内)。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: Watanabe T, Kurihara H, Magarisawa S, Shimoda S, Yoshida K, Ishiuchi S. Resolution of immune thrombocytopenic purpura associated with extranodal B-cell lymphoma of the petroclival region after radiotherapy. Surg Neurol Int 2010 Nov 27; 1: 76. (A)

BD10002: Shirai K, Suzuki Y, Okamoto M, Wakatsuki M, Noda SE, Takahashi T, Ishiuchi S, Hasegawa M, Nakazato Y, Nakano T. Influence of histological subtype on survival after combined therapy of surgery and radiation in WHO grade3 glioma. J Radiat Res (Tokyo) 2010; 51(5): 589-94. (A)

BD10003: Suzuki Y, Shirai K, Oka K, Mobaraki A, Yoshida Y, Noda SE, Okamoto M, Suzuki Y, Itoh J, Itoh H, Ishiuchi S, Nakano T. Higher pAkt expression predicts a significant worse prognosis in glioblastomas. J Radiat Res (Tokyo) 2010; 51(3): 343-348. Epub 2010 Apr 12. (A)

BD10004: Yoshida Y, Ishiuchi S, Funayama T, Kobayashi Y, Nakano T. Biological effect of carbon ions on glioblastoma cell lines. JAEA-Review 2010-2065. (B)

原　　著

OD10001: 石内勝吾: 症状と病気 てんかんと脳腫瘍. BRAIN, 100:2-3, 2010. (B)

OD10002: 石内勝吾: 新時代の脳腫瘍学－診断・治療の最前線－ 脳腫瘍の生物学 グルタミン酸と悪性神経膠腫. 日本臨牀, 68:35-39, 2010. (B)

OD10003: 宮城智央, 長嶺英樹, 外間洋平, 伊藤公一, 久志助光, 渡邊 孝, 石内勝吾: functional MRI による言語野同定が有効であった優位半球 glioblastoma 摘出術の一例. 沖縄医学会雑誌, 48(4): 11-13, 2010. (B)

国内学会発表

PD10001: 石内勝吾:「グリアとグリアの腫瘍におけるグルタミン酸受容体の新たな役割」名護市医師会講演, 平成 22 年 9 月 3 日, 沖縄.

PD10002: 石内勝吾, 吉田由香里, 舟山知夫, 小林泰彦:「脳腫瘍細胞に対するＸ線と重粒子イオンの細胞走行性, 増殖性および遺伝子発現変化に関する分子生物学的解析」 日本脳腫瘍学会, 平成 22 年 11 月 28 日, 軽井沢.

PD10003: 石内勝吾:「脳腫瘍細胞に対するＸ線と重粒子イオンの細胞走行性, 増殖性および遺伝子発現変化に関する分子生物学的解析」 第 4 回高崎量子応用研究シンポジウム, 平成 22 年 10 月 8 日.

PD10004: 石内勝吾:「Bifrontal glioblastoma の手術戦略」 沖縄県脳神経外科症例検討会(BSO 症例検討会), 平成 22 年 1 月 22 日, 沖縄.

PD10005: 石内勝吾:「生涯健康脳の獲得」 でいご会, 平成 22 年 5 月 15 日, 沖縄.

PD10006: 石内勝吾, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊 孝:「悪性神経膠腫に対する HBO, temozolomide 併用放射線療法」 社団法人日本脳神経外科学会総会, 平成 22 年 10 月 28 日, 福岡.

PD10007: 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊 孝, 石内勝吾:「fMRI を用いた報酬獲得を伴わない目標志向行動の脳賦活部位の解析」 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会, 2010 年 10 月 28 日, 東京.

PD10008: 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 渡邊 孝, 石内勝吾:「腫瘍内出血を来した聴神経鞘腫の一例」

第 111 回沖縄県医師会総会，沖縄.

PD10009: 宮城智央，長嶺英樹，外間洋平，渡邉 孝，川上憲章，富永大介，石内勝吾 :「摘出後に高次機能が改善した secretory meningioma の一例」 第 110 回沖縄県医師会医学会総会，2010 年 6 月 13 日，沖縄.

PD10010: 宮城智央，長嶺英樹，外間洋平，渡邉 孝，石内勝吾 :「髄膜腫におけるグルタミンとグルタミン酸の発現解析」 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会，2010 年 10 月 28 日，東京.

PD10011: 宮城智央，長嶺英樹，外間洋平，渡邉 孝，石内勝吾，山下 懐，鈴木幹男:「耳鼻科，脳外科共同による olfactory neuroblastoma 摘出術を施行した一例」 第 111 回沖縄県医師会医学会総会，2010 年:12 月 12 日，沖縄.

PD10012: 外間洋平，宮城智央，長嶺英樹，渡邉 孝，石内勝吾:「前頭葉腫瘍摘出後の高次機能解析」日本脳神経外科学会第 69 回学術総会，平成 22 年 10 月 28 日，東京.

PD10013: 外間洋平，宮城智央，長嶺英樹，渡邉 孝，石内勝吾:「VEP モニタリング下に摘出した鞍結節髄膜腫の一例」 第 106 回日本脳神経外科学会九州支部会，平成 22 年 9 月 25 日.

PD10014: 渡邉 孝，長嶺英樹，外間洋平，宮城智央，石内勝吾:「3D-CT で決定した burr-hole による中硬膜動脈早期処理法」 第 15 回日本脳腫瘍の外科学会，平成 22 年 10 月 1 日,2 日.

PD10015: 渡邉 孝，長嶺英樹，外間洋平，宮城智央，石内勝吾:「3D-CT で決定した burr-hole による中硬膜動脈早期処理法」 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会ポスター，平成 22 年 10 月 28 日，東京.

PD10016: 西村正彦，吉井與志彦，渡邉丈夫，石内勝吾:「動機付け行動への線条体と傍辺縁系の関与」第 44 回日本作業療法学会，平成 22 年 6 月 11 日.

整形外科学講座

A. 研究課題の概要

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

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

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

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

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

先天性橈尺骨癒合症は近位橈尺骨間が前腕中間位から回内位で軟骨性もしくは骨性に癒合する比較的稀な疾患である。その癒合部を解離しても高頻度に再癒合をきたすために，機能的肢位に前腕の位置を矯正する矯正骨切り術が行われてきた。われわれは分離部への遊離血管柄付き筋膜脂肪弁移植を考案し，授動術が可能なことを報告した。本法では安定した成績が得られ，他施設からの症例報告でも同様の結果を示しているが，術後成績を反映する分類の報告はない。本疾患の特徴である前腕回内強直位，合併する橈骨弯曲や橈骨頭脱臼などの術後影響を及ぼすと考えられる因子を検討して，術後成績を反映する分類の提案を行い，さらにその骨形態や骨間膜の形態を画像的に解析し，病態を解明していきたい。

4. 屈筋腱断裂における新しい縫合法の基礎研究（大久保宏貴，金城政樹，堀切健士，金谷文則）

屈筋腱損傷に対する治療法は縫合法と早期運動療法の開発により，手の外科専門施設における術後成績は改善している。しかし，専門的なリハビリの管理や長期入院が必要である。これは早期に自動運動を行うことで縫合部の癒着が防げる反面，断裂例も増加するためである。もし，早期自動運動療法に耐えうる強度の縫合法を開発できれば，専門施設以外でも良好な術後成績が期待できる。私たちは新しく考案した腱縫合法の組織学的，力学的評価を行い臨床応用を目指している。

5. 神経線維腫症に伴う脊柱変形の検討(野原博和，我謝猛次，根間直人)

脊柱変形の中でも神経線維腫症に伴う脊柱変形は変形の急速な進行や骨脆弱性，術後偽関節の多さなど問題の多い病態である。神経線維腫症に伴う脊柱変形の原因は明らかではないが，骨軟化症，腫瘍による骨のerosion，内分泌異常，dystrophic feature等の関与が報告されている。脊柱変形の進行には腫瘍やdystrophic change の存在が関与していると考えられ，私たちの検討でも dystrophic changeの進行したものに変形の悪化が著しく偽関節を来しやすい結果を得た。今後は傍脊柱腫瘍の存在位置やレベル，dystrophic featureの各要素と脊柱変形の進行との関係を詳細に検討し今後の治療に役立てたい。

6. 環軸椎亜脱臼の治療(我謝猛次，野原博和，黒島 聡)

環軸椎亜脱臼は歯突起骨，関節リウマチ，外傷（歯突起骨折，横靭帯損傷など），特発性などの原因で環椎と軸椎間で亜脱臼を来す疾患である。私たちは，環軸椎亜脱臼に椎間関節の形態異常や椎骨動脈の走行異常を合併する多くの症例を経験した。さらに，亜脱臼の整復の可否，亜脱臼の動態，椎骨動脈走行を画像的に解析し，より効果的かつ安全な手術方法とその治療成績を検討した。その結果，術後の頚椎可動域制限を最小限とし，至適整復位での固定が可能な環軸関節貫通スクリューを使用するMagerl法と後方ワイヤリング（Brooks法）の併用を第一選択としてきた。2007年より環椎外側塊スクリューと軸椎椎弓根スクリューを使用した固定法も行っている。整復不能例や椎骨動脈の走行異常例には後頭頚椎固定術を行っている。今後は環軸椎亜脱臼の発生機序や手術のさらなる安全性，術後の長期成績などについて解明していきたい。

7. 石灰化を伴う軸椎歯突起後方偽腫瘍の病態と治療法の研究(黒島 聡，野原博和，我謝猛次)

非リウマチ性環軸関節不安定症に伴う歯突起後方偽腫瘍については病理組織学的検討から環軸椎不安定性による機械的刺激に対する環椎横靭帯の反応性肥厚と推察されている。偽腫瘍による脊髄症の治療法として経口進入

による摘出術があるが，多くの合併症が報告されていて安全な方法とは言い難い。近年直接偽腫瘍を切除しなくても環軸椎固定術のみで偽腫瘍は経時的に縮小し症状は改善するとの多くの臨床的報告が行われ軸椎後方偽腫瘍の標準的治療法として定着している。我々は大きな石灰化を伴う歯突起後方偽腫瘍により脊髄症発症した症例を1例経験した。環軸椎固定術のみで大きな石灰化を伴う歯突起後方偽腫瘍が同様に消退するかどうかについての報告はなかったため，後弓部分切除による脊髄除圧後に環軸椎固定術を行ったところ石灰化を伴う歯突起後方偽腫瘍は経時的に消退し症状は改善した。本症例ではX線像で多関節にCPPD結晶沈着を認めており診断基準を満たしていた。CPPD結晶沈着症において環椎横靭帯の石灰化像が40～60%に認められるとの報告があり，本症例もそれに該当すると思われた。今後CPPD結晶沈着症と環軸椎亜脱臼を合併する症例を蓄積し石灰化を伴う軸椎歯突起後方偽腫瘍の病態と治療法について研究を行っていきたい。

8．ラット髄核留置モデルにおける疼痛関連行動と血管新生因子の発現の関与(三好晋爾，野原博和，根間直人)

腰椎椎間板ヘルニアは，機械的圧迫因子と化学的因子により症状が惹起される。実験的検討では，脊髄神経への髄核留置後の疼痛閾値の低下，神経内血流や機能の低下が報告されている。しかし，疼痛閾値の回復期における神経再生と神経内血管の変化については不明である。本研究の目的は，ラット髄核留置モデルを用いて，Sham群と比較し，行動学的検討を行うとともに，神経損傷因子，血管心性因子である activating transcription factor3 (ATF3：神経損傷マーカー)，hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α：虚血マーカー)，VEGF（血管新生因子），growth associated protein-43 (GAP-43：軸索伸長因子)，第Ⅷ因子（血管内皮細胞マーカー）の免疫活性（IR）を染色し，ウエスタンブロットで，VEGF と GAP-43 を定量することで神経内血管への影響を調べ，疼痛閾値と神経損傷因子，血管新生因子との関係について調べることである。

9．悪性骨腫瘍に対する液体窒素処理（前原博樹，田中一広，當銘保則）

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

10．骨肉腫におけるミッドカインの抗腫瘍効果（前原博樹，田中一広，當銘保則）

骨肉腫における抗腫瘍効果を示す薬剤（分子標的薬剤）の探索は重要である。

これまでヘパリン結合性増殖因子ミッドカインが骨肉腫で高発現しており，その発現強度が予後予測因子となりうる可能性，抗ミッドカイン抗体およびにミッドカイン siRNA による骨肉腫細胞の in vitro での増殖抑制効果について報告してきた。

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

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

11．高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法（前原博樹，田中一広，當銘保則）

高悪性度骨軟部腫瘍に対する治療は術前化学療法が導入され，5 年生存率は概ね 70%前後まで上昇してきたが未だ満足できる治療成績ではない。悪性骨軟部腫瘍に対する抗がん剤は 1970 年代後半から 1980 年代にかけてアドリアシン，シスプラチン，メソトレキセート，イフォマイドの 4 剤が導入され種々のプロトコールが改善されてきたが，それ以降は新薬が出現していないのが現状である。

カフェインは DNA 修復阻害作用を有し，DNA 損傷を引き起こす抗がん剤との併用で抗がん剤の殺腫瘍細胞効果を高めることが期待される。1980 年代後半より抗がん剤とカフェインを組み合わせた化学療法が考案され，現在までに初回治療時に肺転移を有しない骨肉腫の 5 年生

存率は 90%，悪性軟部腫瘍の 5 年生存率は 81%と飛躍的に改善した治療成績が報告されている。

当科でもカフェイン併用による抗腫瘍効果に着目し，高悪性度骨軟部腫瘍に対してカフェイン併用化学療法を取り入れ，さらなる治療成績の向上を目指す。

12. 骨肉腫における遺伝子伝達による肺転移能の獲得（當銘保則，前原博樹）

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

私たちは骨肉腫の肺転移能の獲得においても腫瘍細胞同士の遺伝子伝達が関与しているのではないかと考え，骨肉腫細胞同士の遺伝子伝達を，蛍光蛋白を用いた生体イメージングで解析を進めてきた。

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

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

13. ヒト骨肉腫細胞株の肺転移における SDF-1/CXCR4 と RANKL/RANK の相互作用の解析（當銘保則，前原博樹）

近年，骨髄ストローマ細胞が産生し骨への誘導をもたらす CXC ケモカイン SDF-1α，SDF-1β の受容体である CXCR4 が種々の癌細胞の骨転移に強く関与していることが報告されている。CXCR4 はヒト骨肉腫細胞株においても発現しているとの報告があり，In vivo においてもヒト骨肉腫細胞の肺転移に CXCR4 が関与していると報告がある。しかしながら，CXCR4 と破骨細胞因子 RANKL（ケモカイン）/RANK（受容体）との相互作用は未だ明らかにされていない。

私はヒト骨肉腫細胞の肺転移における RANK と CXCR4 の機能を解明するために以下のことを重点に研究を実施する。

- 高転移ヒト骨肉腫細胞株 143B をヌードマウスへ尾静注し肺転移株（第 4 世代まで）を作成する。
- Parent 株（143B）と肺転移株において RANK と CXCR4 の mRNA が発現しているかを確認する。
- Parent 株と肺転移株において RANK・CXCR4 蛋白の発現強度を解析する。
- RANK および CXCR4 を RNA 干渉によりノックダウンさせ，In vitro での腫瘍細胞株の運動能，浸潤能の変化を解析する。
- Parent 株と肺転移株に蛍光蛋白を発現させ，ヌードマウスを用いて同所移植モデルを作成し，両細胞株間の肺転移能の違いを，蛍光イメージングを用いて in vivo で解析する。
- 一過性発現および RNA 干渉により RANK，CXCR4 の発現の増加及び減少が肺転移能に変化を及ぼすか同所移植モデルで解析する。

14. 骨粗鬆症と大腿骨近位部骨折（大湾一郎，新垣晴美）

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

15. 靭帯再建術における骨と腱との癒合に対するビスフォスフォネート製剤の影響の検討（神谷武志，新城宏隆，大湾一郎）

自家腱を用いた膝関節靭帯再建術において，移植腱を挿入する骨孔の拡大は臨床成績の不良因子の一つである。一方，破骨細胞に抑制的に作用するBisphosphonate（BP）が骨孔内に挿入したインプラントの固定性を上昇させることが知られている。私たちは腱挿入兎脛骨を用いて，BPが腱と骨との修復過程を促進し，骨孔拡大を抑制するという仮説を証明するため，組織学的，生化学的，生体力学的およびX線学的に検討を行っている。

16. 血友病性関節症に対する人工膝関節置換術およびリハビリテーションの有用性についての検討（新城宏隆，大湾一郎，東 千夏，新垣和伸）

血友病性関節症は膝・足・肘関節に多く見られ，中でも膝関節の障害は日常生活に高度な支障を来しやすい。本疾患は，整形外科に加え内科を含めた複数の診療科体制で治療を行う必要があり，現状では一般病院での治療が困難である。そのためか障害があるにもかかわらず，整形外科的な治療を受けていない患者が比較的多く見られる。当院では内科医の協力のもと，進行した関節症に対して手術治療を行っている。血友病患者の ADL 改善，高い QOL の獲得を目的とし，30～40 代の患者に対して人工膝関節置換術を行い，積極的なリハビリテーションを行っている。これまで変形性膝関節症に対する人工関節

置換術の有用性は確立されているが，血友病性関節症に対する人工関節置換術の評価はあまり行われておらず，問題点，疑問点も多い。そこで当科では，術前後の X 線学的評価，日常生活における下肢機能評価および患者満足度評価を行い，人工関節置換術およびリハビリテーションの有用性，問題点などにつき検討している。

17．骨軟骨欠損部に対する，骨髄由来間葉系幹細胞を用いた再生医療（新城宏隆，大湾一郎，六角高祥）

スポーツによる外傷，離断性骨軟骨炎，特発性骨壊死，骨折などによって，関節軟骨の損傷や，骨軟骨欠損が起こると，軟骨組織は修復能力が乏しいために，変形性関節症へ進展することがな多い。特に膝関節の障害は日常生活に高度の支障をきたすようになる。しかし軟骨損傷に対する治療法はまだ確立されていないのが現状である。

当科では，骨軟骨欠損に対する治療法確立のために，細胞工学的手法を用いた組織再生の基礎研究を行っている。骨髄由来の間葉系幹細胞を scaffold（コラーゲンとβ－TCP（リン酸化カルシウム３燐酸）の複合材料）に播種，3 次元培養し，骨軟骨欠損部に充填することにより，関節軟骨である硝子軟骨へ修復されるかどうか評価，検討を行っている。

18．関節リウマチに関する抗ミッドカイン療法（堀苑英寛，新城宏隆，大湾一郎）

滑膜炎が主体であり多発性関節痛と腫張を主症状とする関節リウマチ(以下RA: Rheumatoid Arthritis)は，未だ原因不明の全身性疾患である。RAは抗炎症薬や抗リウマチ薬などの薬物療法を行っても，関節破壊が進行し手術療法が必要となる例が少なくない。近年では，infliximabやetanercept といった炎症に関与するtumornecrosis factor-α(以下:TNF-α)を阻害する生物製剤の出現により，RAの治療方法は劇的に改善した。しかしながら，この生物製剤に対する薬剤耐性や副作用，経済的側面といった問題があり，全ての患者に導入できず，本邦では約 5%の導入率と報告されている。

一方，ミッドカインは消化器癌，肺癌，肝癌などで発現し，炎症や細胞増殖に関与すると言われており，滑膜炎を主体とするRAとの関与が報告されている。このような背景の下，抗ミッドカイン療法が抗TNF-α薬と並ぶ治療法になりうる可能性があるかどうかを検討するために本研究を考案した。本研究ではラットの滑膜炎モデルを用いて，ミッドカインの発現を抑制する干渉RNAを関節内投与することにより，その効果を評価する。

19．下肢人工関節の長期有用性についての検討（大湾一郎，新城宏隆，堀苑英寛，山内貴敬，東千夏）

四肢関節の種々の疾患に対する人工関節置換術は整形外科的治療の中で近年著しく進歩してきた領域である。特に変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された下肢関節（主に股，膝）では，人工関節により疼痛の軽減および日常生活の改善が得られる症例が多く，さらにその需要は増加していくものと推測される。しかし，その歴史はまだ浅く，人工関節のゆるみや感染，再置換といった問題と取り組みながら長期の経過観察を要しているのが現状である。様々な機種の人工関節が登場する中で，当教室では骨セメントを用いないセメントレス人工関節を股関節および膝関節の手術に使用している。術後は定期的にＸ線学的評価および骨塩定量による評価を行い，ゆるみの早期発見や術式，使用機種の有用性について検討する。さらに，人工関節登録センターを設立し，沖縄県内で施行された人工関節置換術のすべての症例について，予後調査を施行する。

20．人工膝関節置換術後の疼痛コントロールについての検討（大湾一郎，新城宏隆，山内貴敬，東千夏，新垣和伸）

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

21．3 次元動作解析装置を用いた前十字靭帯損傷膝の動作解析(新城宏隆，神谷武志，新垣和伸，金谷文則)

膝前十字靭帯(以下ACL)損傷はスポーツ外傷の中でもっとも多い疾患のひとつである。損傷により膝関節の不安定性が出現し，様々な障害をきたすことが知られている。ACL損傷に対する手術療法は年を追うごとに改良され，手術成績も安定しつつある。しかし現在の手術成績は，画像や徒手検査などについての評価であり，実際のスポーツにおけるパフォーマンスを評価する方法はほとんどない。また赤外線反射マーカーをもちいた３次元動作解析方法は，ジャンプやダッシュ，ストップやターン，カッティングなどの動作を解析することができるシステムである。本研究ではこれらの装置を用いて，膝関節の動態解析を健常膝，ACL不全膝，ACL再建術御膝に対して行うことである。その結果から，より成績の安定した手術方法やリハビリテーションの改善につながると考えている。

22．人工関節置換術におけるナビゲーションシステムの有効性についての検討(大湾一郎，堀苑英寛，新城宏隆，山内貴敬，東 千夏，新垣和伸)

変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された関

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

23. CT osteoabsorptiometry 法を用いた関節病の病態解析（山口 浩，神谷武志）

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

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 金谷文則，岳原吾一：5 章 手．ネッター運動器疾患と解剖アトラス，菊池臣一（総監修），長谷川徹（監訳）（編）．121-145，南江堂，東京：2010. (B)

BD10002: 大久保宏貴，金谷文則：4 章 手・上肢 屈筋腱損傷の修復と術後リハビリテーション．エキスパート形成再建外科手術，光嶋勲(編)．286-297，中山書店，東京都：2010. (B)

BD10003: 野原博和，金谷文則：第 2 章 研修で学ぶべき診療・検査手技 B.検査の基礎知識．整形外科研修ノート，永井良三(総監修)，斎藤知行，大塚隆信，久保俊一(編)．60-73，(株)診断と治療社，東京：2010. (B)

BD10004: 金谷文則：第3章 研修で学ぶべき手術治療　C.手術の基礎 10.マイクロサージャリーの基礎と基本的手技．整形外科研修ノート，永井良三(総監修)，斎藤知行，大塚隆信，久保俊一(編)．220-225，(株)診断と治療社，東京：2010. (B)

BD10005: 新城宏隆，金谷文則：第 4 章 主要な疾患・外傷　A.運動器疾患 2.四肢循環障害と阻血壊死性疾患 2)骨壊死性疾患．整形外科研修ノート，永井良三(総監修)，斎藤知行，大塚隆信，久保俊一(編)．255-258，(株)診断と治療社，東京：2010. (B)

BD10006: 大湾一郎，金谷文則：第4章 主要な疾患・外傷　A.運動器疾患 12.小児 1)筋性斜頸 2)先天性内反足．整形外科研修ノート，永井良三(総監修)，斎藤知行，大塚隆信，久保俊一(編)．425-429，(株)診断と治療社，東京：2010. (B)

BD10007: 新城宏隆，金谷文則：第 4 章 主要な疾患・外傷　A.運動器疾患 12.小児 3)Blount 病．整形外科研修ノート，永井良三(総監修)，斎藤知行，大塚隆信，久保俊一(編)．430-431，(株)診断と治療社，東京：2010. (B)

BD10008: 野原博和，金谷文則：第 4 章 主要な疾患・外傷　A.運動器疾患 13.先天異常症候群 1)脊椎・肩甲部の先天異常．整形外科研修ノート，永井良三(総監修)，斎藤知行，大塚隆信，久保俊一(編)．432-433，(株)診断と治療社，東京：2010. (B)

BD10009: 金城政樹，金谷文則：第 4 章 主要な疾患・外傷　A.運動器疾患 13.先天異常症候群 2)手・足の先天異常．整形外科研修ノート，永井良三(総監修)，斎藤知行，大塚隆信，久保俊一(編)．434-436，(株)診断と治療社，東京：2010. (B)

BD10010: 大湾一郎，金谷文則：第4章 主要な疾患・外傷　A.運動器疾患 13.先天異常症候群 14.骨系統疾 (B)

患. 整形外科研修ノート, 永井良三(総監修), 斎藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 437-442, (株)診断と治療社, 東京: 2010.

BD10011: 金城政樹, 金谷文則: 第 4 章 主要な疾患・外傷 B.救急医療 8.骨折・脱臼. 整形外科研修ノート, 永井良三(総監修), 斎藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 505-516, (株)診断と治療社, 東京: 2010. (B)

BD10012: 金城政樹, 金谷文則: 第 4 章 主要な疾患・外傷 B.救急医療 7.切断. 整形外科研修ノート, 永井良三(総監修), 斎藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 488-489, (株)診断と治療社, 東京: 2010. (B)

BD10013: 池間康成, 金谷文則: 第 5 章 整形外科医が知っておくべき知識と制度 C.文書の書き方. 整形外科研修ノート, 永井良三(総監修), 斎藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 628-643, (株)診断と治療社, 東京: 2010. (B)

BD10014: 野原博和, 金谷文則: Column 造影剤注入時の注意. 整形外科研修ノート, 永井良三(総監修), 斎藤知行, 大塚隆信, 久保俊一 (編). 64, (株)診断と治療社, 東京: 2010. (B)

BD10015: 大湾一郎, 金谷文則: Column 向き癖. 整形外科研修ノート, 永井良三(総監修), 斎藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 425, (株)診断と治療社, 東京: 2010. (B)

BD10016: 大湾一郎, 金谷文則: Column 小児整形の三大疾患. 整形外科研修ノート, 永井良三(総監修), 斎藤知行, 大塚隆信, 久保俊一 (編). 427, (株)診断と治療社, 東京: 2010. (B)

BD10017: 大湾一郎, 金谷文則: Column 麻痺性足部変形. 整形外科研修ノート, 永井良三(総監修), 斎藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 429, (株)診断と治療社, 東京: 2010. (B)

BD10018: 新城宏隆, 金谷文則: Column 先天性下腿弯曲症と先天性下腿偽関節症(congenital pseodarthrosis of the leg). 整形外科研修ノート, 永井良三(総監修), 斎藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 431, (株)診断と治療社, 東京: 2010. (B)

BD10019: 池間康成, 金谷文則: Column 前医の誹謗中傷は禁止. 整形外科研修ノート, 永井良三(総監修), 斎藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 629, (株)診断と治療社, 東京: 2010. (B)

BD10020: 池間康成, 金谷文則: Column 「3×」と「×3」の違い. 整形外科研修ノート, 永井良三(総監修), 斎藤知行, 大塚隆信, 久保俊一(編). 632, (株)診断と治療社, 東京: 2010. (B)

BD10021: 金谷文則: 第 2 章 外傷性疾患 Ⅲ.骨折と脱臼 C.肘周辺骨折. 整形外科専門医テキスト, 長野昭, 松下 隆, 戸山芳昭, 安田和則, 石黒直樹(編). 91-100, (株)南江堂, 東京都: 2010. (B)

BD10022: 金谷文則: 第 3 章 小児整形外科疾患 Ⅲ.疾患各論 F.上肢疾患 1.肩甲帯・肩・肘の先天異常. 整形外科専門医テキスト, 長野 昭, 松下 隆, 戸山芳昭, 安田和則, 石黒直樹(編). 205-209, (株)南江堂, 東京都: 2010. (B)

BD10023: 金谷文則(訳): 6.1 肩甲骨と鎖骨, 2 上腕骨 3 前腕骨と手. ＡＯ法骨折治療(第 2 版), 糸満盛憲, 田中 正. 397-502, (株)医学書院, 東京都: 2010. (B)

BD10024: 金谷文則(訳): 6.10 足部. ＡＯ法骨折治療(第 2 版), 糸満盛憲, 田中 正. 655-690, (株)医学書院, 東京都: 2010. (B)

BD10025: 大湾一郎, 新垣 薫, 池間康成, 久保田徹也, 山内貴敬, 仲宗根 哲, 新城宏隆, 金谷文則: 【股関節疾患の治療 up-to-date】 成人股関節変性疾患の治療 大腿骨頭壊死症 大腿骨頭回転骨切り術における骨切りガイドの有用性. 別冊整形外科, (57): 74-77, 2010. (B)

BD10026: 金谷文則: 12.上腕の疾患. 今日の整形外科治療指針(第 6 版), 国分正一, 岩谷 力, 落合直之, 佛淵孝夫(編). 420-423, 医学書院, 東京都: 2010. (A)

BD10027: 金谷文則: 14.前腕の疾患　Madelung 変形. 今日の整形外科治療指針(第 6 版), 国分正一, 岩谷力, 落合直之, 佛淵孝夫(編). 451-455, 医学書院, 東京都: 2010. (A)

BD10028: 金谷文則: 高齢者橈骨遠位骨折の特徴と治療戦略. OS NOW 15 高齢者橈骨遠位端骨折の治療 早期 ADL 回復をめざして, 金谷文則, 岩本幸英, 安田和則, 馬場久敏(編). 2-7, メジカルビュー, 東京都: 2010. (A)

原　　著

OI10001: Arakaki H, Owan I, Kudoh H, Horizono H, Arakaki K, Ikema Y, Shinjo H, Hayashi K, Kanaya F. Epidemiology of hip fractures in Okinawa, Japan. J Bone Miner Metab 2010; 29: 309-314. (A)

OD10001: 仲宗根 哲, 大湾一郎, 新垣 薫, 池間康成, 新城宏隆, 久保田徹也, 金谷文則: 大腿骨頭回転骨切り術後に行った人工股関節全置換術の問題点とその対策. 臨床整形外科, 45(4): 349-353, 2010. (B)

OD10002: 當銘保則, 前原博樹, 田中一広, 金谷文則: 大腿骨悪性骨腫瘍に対する KLS system の治療成績. 整形外科と災害外科, 59(3): 476-480, 2010. (B)

OD10003: 久保田徹也, 大湾一郎, 池間康成, 新城宏隆, 山内貴敬, 金谷文則: 人工股関節再置換術における Greater Trochanteric Reattachment System の使用経験. 整形外科と災害外科, 59(3): 590-593, 2010. (B)

OD10004: 大湾一郎, 池間康成, 久保田徹也, 仲宗根哲, 金谷文則, 新垣 薫: 特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の治療成績. Hip Joint' 10, 36: 542-545, 2010. (B)

OD10005: 普天間朝上, 金谷文則, 大城 亙, 宮里 聡: 陳旧性 TFCC 尺骨小窩剥脱損傷に対する直視下縫合術の成績. 日手会誌, 26(6): 580-583, 2010. (B)

OD10006: 神谷武志, 山口 浩, 金谷文則, 永山盛隆: 臼蓋形成不全股に対する弯曲状寛骨臼回転骨切り術後の応力変化～CT osteoabsorptiometry 法を用いて～. 臨床バイオメカニクス, 31: 143-148, 2010. (B)

OD10007: 山内貴敬, 大湾一郎, 池間康成, 新城宏隆, 堀苑英寛, 久保田徹也, 新垣和伸, 金谷文則: 若年者(30 歳以下)に対する THA の治療成績. 日本人工関節学会誌, 40: 414-415, 2010. (B)

OD10008: 久保田徹也, 大湾一郎, 池間康成, 山内貴敬, 堀苑英寛, 新城宏隆, 新垣和伸, 金谷文則: CT-based ナビゲーションを使用した THA の精度評価. 日本人工関節学会誌, 40: 638-639, 2010. (B)

症 例 報 告

CD10001: 神谷武志, 金谷文則: 先天性脛骨欠損症に対して踵骨付き足底皮弁を併用した膝関節離断術を行った 1 例. 日本小児整形外科学会雑誌, 19(1): 124-127, 2010. (B)

CD10002: 神谷武志, 大湾一郎, 金谷文則: 先天性脛骨欠損症に対して踵骨付き足底皮弁を併用した膝関節離断術を行った 1 例. 日本小児整形外科学会誌, 19(1): 124-127, 2010. (B)

CD10003: 大久保宏貴, 赤嶺良幸, 堀切健士, 岳原吾一, 普天間朝上, 金谷文則: 手根骨癒合症が成因として疑われた carpal boss の若年例. 整形外科と災害外科, 59(2): 341-345, 2010. (B)

CD10004: 山内貴敬, 當眞嗣一, 金城 聡, 岳原吾一, 金谷文則, 安里 潤: 観血的整復を要した母指 MP 関節掌側脱臼の 1 例. 整形外科と災害外科, 59(2): 306-309, 2010. (B)

CD10005: 上原史成, 前原博樹, 當銘保則, 金谷文則: 橈骨骨幹部に発生した円形細胞骨肉腫の 1 例. 整形外科と災害外科, 59(2): 254-258, 2010. (B)

CD10006: 米嵩 理, 野原博和, 我謝猛次, 黒島 聡, 金谷文則, 金城幸雄: 頸椎椎間板ヘルニア 外傷性頸椎椎間板ヘルニアを合併した第 5 頸椎前方亜脱臼の 1 例. Journal of Spine Research, 1(6): 1211-1214, 2010. (B)

CD10007: 米田 晋, 前原博樹, 當銘保則, 田中一広, 金谷文則: 液体窒素処理骨で再建した大腿骨遠位部骨肉腫の 1 例. 整形外科と災害外科, 59(3): 472-475, 2010. (B)

CD10008: 仲宗根素子, 岳原吾一, 普天間朝上, 金谷文則, 知念 弘: 肘関節内側側副靭帯上腕骨起始部の陳旧性裂離骨折に対して骨接合を行った 2 例. 整形外科と災害外科, 59(4): 893-895, 2010. (B)

CD10009: 小浜博太, 普天間朝上, 大久保宏貴, 堀切健士, 山口 浩, 金城政樹, 金谷文則: 慢性脱髄性多発性神経根炎による両手指筋力低下に対して母指外転・内転再建術を施行した 1 例. 末梢神経, 21(2): 315-316, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 上原 貢, 金谷文則: 橈骨遠位骨折（変形治癒の手術法）. MB Orthop, 23(11): 128-136, 2010. (B)

RD10002 堀苑英寛, 金谷文則: 【高齢者・超高齢者慢性疾患に対する手術適応と手術の実際 大都会と地方での比較】 高齢者・超高齢 RA 患者に対する手術適応と手術の実際 地方 手疾患患者への手術適応と手術の実際. 関節外科, 29(10 月増刊号): 109-116, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Tome Y: A case of osteosarcoma in fibular head: successful repair of peroneal nerve with cable nerve grafts. 8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting, Feb 2010.

PI10002: Hiroki M: Midkine As A Therapeutic Target in Osteosarcoma. 8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting, Feb 2010.

PI10003: Kazuhiro T: Vascularized Fibular Graft for the Bone Defect after Resection of Bone Tumors. 8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting, Feb 2010.

PI10004: Tome Y: In vivo gene transfer between interacting human osteosarcoma cell lines is associated with acquisition of enhanced metastatic potential. 8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting, Feb 2010.

PI10005: Tome Y: Clinical outcome of prosthetic reconstruction using KLS system for malignant femoral bone tumor. 8th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting, Feb 2010.

PI10006: Fuminori K: Peripheral Nerve Injury and Differentiation of Sensory and Motor Fascicles. 11th Taiwan Society for surgery of the Hand TSSH, May 2010.

PI10007: Hiroshi Y: Preoperative Fatty Degeneration and Atrophy of Rotator Cuff Muscles Improve by Repair of Massive Rotator Cuff Tear. 11th Internatonal Congress of Shoulder and Elbow Surgery, Sep 2010.

PI10008: Masaki K: Mobilization of a Proximal Radio-ulnar Synostosis with Use of a Prdicle Fascio-fat Graft and a Radius Osteotomy. 11th International Federation of Societies for Surgery of the Hand, oct 2010.

PI10009: Hiroki O: Four-looped Suture method: A New 8-strand Suture Method for Flexor Tendon Repair. 11th International Federation of Societies for Surgery of the Hand, oct 2010.

PI10010: Chojo F: Hemitrapeziectomy with Suspensionplasty for Osteoarthritis of the Trapeziometacarpal Joint. 11th International Federation of Societies for Surgery of the Hand, oct 2010.

PI10011: Fuminori K: Mobilization of a Congenital Radio-ulnar Synostosis with a Free or a Pedicle Vascularized Fascio-fat graft-51 Forearms of 48 Patients. 11th International Federation of Societies for Surgery of the Hand, oct 2010.

国内学会発表

PD10001: 神谷武志: 治療に難渋しているペルテス症の 2 例. 第 26 回九州小児整形外科集談会, 福岡県, 2010 年 1 月.

PD10002: 久保田徹也: CT-based ナビゲーションを使用した THA の精度評価. 第 40 回日本人工関節学会, 沖縄県, 2010 年 2 月.

PD10003: 新垣和伸: 大径セメントレスカップを用いた臼蓋側再置換術の成績. 第 40 回日本人工関節学会, 沖縄県, 2010 年 2 月.

PD10004: 池間康成: Kniest 症候群に両側人工関節置換術を施行した 1 例. 第 40 回日本人工関節学会, 沖縄県, 2010 年 2 月.

PD10005: 山内貴敬: 若年者(30 歳以下)に対する THA の治療成績. 第 40 回日本人工関節学会, 沖縄県, 2010 年 2 月.

PD10006: 前原博樹: 液体窒素処理骨および VAF flap の併用により患肢温存し得た 1 例. 第 22 回骨軟部肉腫外科研究会, 東京都, 2010 年 3 月.

PD10007: 田中一広: case report MFH of the left knee 61yo female. 第 22 回骨軟部肉腫外科研究会, 東京都, 2010 年 3 月.

PD10008: 金城政樹: 先天性橈尺骨癒合症 48 例 56 肢の検討～遊離法と有茎法における比較～. 第 53 回日本手の外科学会, 新潟県, 2010 年 4 月.

PD10009: 大久保宏貴: 屈筋腱断裂に対する Cross-stitch 変法(reverse cross-stitch 法)の力学特性. 第 53 回日本手の外科学会, 新潟県, 2010 年 4 月.

PD10010: 普天間朝上: 母指 CM 関節症に対する関節形成術の成績. 第 53 回日本手の外科学会, 新潟県, 2010 年 4 月.

PD10011: 金谷文則: AO 各種プレート(開発の経緯, 製品の特徴, 今後の展望等とプレートデザイン概要). 1st Meeting of Japanese Hand Surgeons, 東京都, 2010 年 5 月.

PD10012: 山口 浩: 腱板広範囲断裂の術前脂肪変性は術後改善するか. 第 83 回日本整形外科学会学術集会, 東京都, 2010 年 5 月.

PD10013: 堀切健士: 肩鎖関節脱臼手術例の X 線学的検討～5 術式の比較～. 第 83 回日本整形外科学会学術集会, 東京都, 2010 年 5 月.

PD10014: 呉屋五十八: 上腕骨大結節および小結節裂離骨折を伴う肩関節後方脱臼の 1 例. 第 119 回西日本整形・災害外科学会, 福岡県, 2010 年 6 月.

PD10015: 前原博樹: 液体窒素処理自家骨および Veno-accompanying artery fascio-cutaneous flap 以下 VAF flap を用いて膝関節機能を温存し得た多形型脂肪肉腫の 1 例. 第 119 回西日本整形・災害外科学会, 福岡県, 2010 年 6 月.

PD10016: 大久保宏貴: 腫瘍切除後の皮膚欠損部に人工真皮(テルダーミス)を使用した3例.
第119回西日本整形・災害外科学会, 福岡県, 2010年6月.

PD10017: 田中一広: 腓骨頭に発生した骨肉腫広範切除後の腓骨神経欠損に対しケーブル神経移植を用いた1例. 第119回西日本整形・災害外科学会, 福岡県, 2010年6月.

PD10018: 堀切健士: 両短趾症に対し漸次延長・二期的骨移植術を施行した1例.
第119回西日本整形・災害外科学会, 福岡県, 2010年6月.

PD10019: 神谷武志: 近位大腿骨限局性欠損症の高度内反股・大腿骨近位部偽関節に対して手術的治療を行った1例. 第49回日本小児股関節研究会, 京都府, 2010年6月.

PD10020: 大湾一郎: 麻痺性内反足に対する前脛骨筋腱外方移行術の治療成績.
第35回日本足の外科学会, 奈良県, 2010年6月.

PD10021: 前原博樹: 液体窒素処理骨および veno-accompanying artery fasciocutaneous(VAF)flap を用いて膝関節機能を温存し得た多形脂肪肉腫の1例.
第43回日本整形外科学会・骨軟部腫瘍学術集会, 東京都, 2010年7月.

PD10022: 田中一広: 悪性骨軟部腫瘍広範切除後の骨欠損に対して血管柄付き腓骨移植術を施行した20例の検討. 第43回日本整形外科学会・骨軟部腫瘍学術集会, 東京都, 2010年7月.

PD10023: 當銘保則: 下腿悪性軟部腫瘍切除後の広範囲軟部組織欠損に対する veno-accompanying artery fascuo-cutaneous(VAF)flap による再建.
第43回日本整形外科学会・骨軟部腫瘍学術集会, 東京都, 2010年7月.

PD10024: 小浜博太: 慢性脱髄性多発神経根炎による両手指筋力低下に対し, 母指外転・内転再建術を施行した1例. 第21回日本末梢神経学会学術集会, 仙台市, 2010年9月.

PD10025: 六角高祥: Fucoxanthin and fucoxanthinol inhibit growth and induce apoptosis in osteosarcoma via NF-kB and Akt signalng inhibition. 第69回日本癌学会学術総会, 大阪府, 2010年9月.

PD10026: 山内貴敬: Curved Periacetabular Osteotomy 術後坐骨枝疲労骨折例の検討. 第37回日本股関節学会, 福岡県, 2010年10月.

PD10027: 大湾一郎: 大径セメントレスカップを用いた人工股関節再置換術の術後成績. 第37回日本股関節学会, 福岡県, 2010年10月.

PD10028: 山口 浩: 一次性変形性肩関節症の肩甲骨関節窩応力分布. 第37回日本肩関節学会, 仙台市, 2010年10月.

PD10029: 堀切健士: 肩鎖関節脱臼手術例のX線学的検討〜5術式の比較〜. 第37回日本肩関節学会, 仙台市, 2010年10月.

PD10030: 大久保宏貴: Four-looped suture 法屈筋腱断裂に対する新しい 8-strand suture 法. 第25回日本整形外科学会基礎学術集会, 京都府, 2010年10月.

PD10031: 神谷武志: 臼蓋形成不全股の応力分布〜CT osteoabsorptiometry 法を用いて〜. 第37回日本臨床バイオメカニクス学会, 京都府, 2010年11月.

PD10032: 根間直人: 胸椎後縦靭帯骨化症に対するインストゥルメント併用後方除圧固定術の手術成績.
第74回西日本脊椎研究会, 福岡県, 2010年11月.

PD10033: 加藤貴子: 長期経過で二次性軟骨肉腫を発生した periosteal chondromaの1例.
第120回西日本整形・災害外科学会, 佐賀県, 2010年11月.

PD10034: 前原博樹: 悪性骨軟部腫瘍において有茎液体窒素処理自家骨を行った 2 例. 第 120 回西日本整形・災害外科学会, 佐賀県, 2010 年 11 月.

PD10035: 田中一広: 巨細胞(修復)肉芽腫に対してゾレドロン酸を投与した 2 例. 第 120 回西日本整形・災害外科学会, 佐賀県, 2010 年 11 月.

PD10036: 比嘉浩太郎: 脊髄硬膜内に発生した Neurenteric Cyst の 3 例. 第 120 回西日本整形・災害外科学会, 佐賀県, 2010 年 11 月.

PD10037: 普天間朝上: 顆部欠損 RA 肘に対する人工肘関節の検討. 第 120 回西日本整形・災害外科学会, 佐賀県, 2010 年 11 月.

PD10038: 堀切健士: 下肢皮膚欠損に対する VAF flap, V-NAF flap の検討. 第 37 回日本マイクロサージャリー学会, 名古屋, 2010 年 11 月.

PD10039: 神谷武志: 絞扼輪症候群に合併した内反足の治療経験. 第 21 回日本小児整形外科学会, 徳島, 2010 年 11 月.

PD10040: 神谷武志: 絞扼輪症候群に合併した内反足の治療経験. 第 111 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄県, 2010 年 12 月.

PD10041: 金谷文則: 整形外科領域における感染症治療の進歩　下腿骨髄炎の治療　マイクロサージャリーを応用した骨・軟部組織欠損の再建. 日整会誌, 84(3): S214, 2010.

PD10042: 金谷文則, 堀苑英寛, 池間康成: RA の手 手術療法を中心に. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 54 回・19 回: 263, 2010.

PD10043: 堀切健士, 普天間朝上, 前原博樹, 金谷文則: 悪性骨腫瘍の患肢温存術における血管柄付き腓骨移植術の検討. 日本マイクロ会誌, 23(2): 196, 2010.

その他の刊行物

MI10001: 金谷文則: Annual Selection Q&A30 Case21-30. AAOS Upper extremity Annual Selection Q&A30: 9-12,24-28, 2010.

MD10001: 金谷文則: 橈骨遠位端骨折ー進歩と治療法の選択. 臨床整形外科, 45(10): 917, 2010.

MD10002: AAOS DVD Library No.48 前腕のコンパートメント症候群[DVD] , 金谷文則(翻訳・監修)(監修). アステラス製薬, 東京: 2010.

眼科学講座

A. 研究課題の概要

1. 久米島における緑内障疫学調査(新垣淑邦，酒井 寛，澤口昭一)

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

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

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

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

2. 久米島における翼状片疫学調査(照屋明子)

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

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

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

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

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

4. 機能的隅角閉塞の臨床的意義の研究（酒井 寛，澤口昭一)

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

5. 23 ゲージ硝子体手術の臨床的研究

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

B. 研究業績

著　　書

BI10001: Sawaguchi S. Filtering Surgery. Atlas of ANGLE CLOSURE GLAUCOMA, 136-140, 2010. (A)

BI10002: Sakai H. Secondary Angle Closure. Atlas of ANGLE CLOSURE GLAUCOMA, 108-121, 2010. (A)

原　　著

OI10001: Nakamura Y, et al. Prevalence and causes of low vision and blindness in a rural Southwest island of Japan: the Kumejima study. Ophthalmology 2010;117(12): 2315-2321. (A)

OI10002: Tomoyose E, et al. Intraocular pressure and related systemic and ocular biometric factors in a population-based study in Japan: the Kumejima study. Am J Ophthalmol 2010; 150(2): 279-286. (A)

OI10003: Henzan IM, et al. Ultrasound biomicroscopic configurations of the anterior ocular segment in a population-based study the Kumejima study. Ophthalmology 2010; 117(9): 1720-1728. (A)

OI10004: Higa A, et al. Corneal endothelial cell density and associated factors in a population-based study in Japan: the Kumejima study. Am J Ophthalmol 2010; 149(5): 794-799. (A)

OD10001: 江夏 亮, 他： 角膜内皮細胞が減少している原発閉塞隅角症および原発閉塞隅角緑内障に対する白内障手術後の角膜内皮細胞の変化. あたらしい眼科, 27(4): 549-553, 2010. (B)

症 例 報 告

CD10001: 中村秀夫, 他：増殖糖尿病網膜症術後に胞状の漿液性網膜剥離を生じた１例. 眼科臨床紀要, 3(8): 823-826, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 澤口昭一：【閉塞隅角緑内障　最新動向】閉塞隅角緑内障の疫学. 医学のあゆみ, 234(4): 253-257, 2010. (B)

RD10002: 澤口昭一： 緑内障治療最前線　ー配合剤元年ー. あたらしい眼科, 2010. (B)

RD10003: 酒井 寛：【眼科画像診断　最近の進歩】緑内障　原発閉塞隅角症・原発閉塞隅角緑内障(プラトー虹彩, 瞳孔ブロック）. 眼科, 52(10): 1530-1536, 2010. (B)

RD10004: 酒井 寛：原発閉塞隅角緑内障の新しい概念. 臨床眼科, 64(9): 1451-1455, 2010. (B)

RD10005: 酒井 寛：【閉塞隅角緑内障　最新動向】原発閉塞隅角緑内障発症のメカニズム　毛様体脈絡膜剥離の潜在. 医学のあゆみ, 234(4): 263-266, 2010. (B)

RD10006: 酒井 寛, 澤口昭一：【原発閉塞隅角緑内障と白内障手術】日本人と原発閉塞隅角緑内障. IOL&RS, 24(2): 199-203, 2010. (B)

RD10007: 酒井 寛：【前房隅角のみかた考え方】UBM と前眼部 OCT のみかた. 眼科, 52(5): 617-626, 2010. (B)

RD10008: 酒井 寛: 目で見るシリーズ　読影シリーズ　閉塞隅角緑内障の視神経変化. Frontiers in Glaucoma, 10(4): 169-172, 2010. (B)

RD10009: 新垣淑邦: 新しい治療と検査シリーズ　走査式周辺前房深度計：SPAC. あたらしい眼科, 27(1): 61-62, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Sawaguchi S: Effect of anti-Glaucoma Therapy on 24-Hour Intraocular Pressure for Different Types of Glaucoma. ARVO, Florida, America

PI10002: Sawaguchi S: Effect of anti-Glaucoma Therapy on 24-Hour IOP for primary Glaucoma patients with open angle and angle closure, World Ophthalmology Congress, Berlin, Germany

PI10003: Sawaguchi S: How to teach Glaucoma Innovatively. The 25th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, 北京, 中国

PI10004: Sawaguchi S: Ultrasound Biomicroscopic Study of Anterior Segment of the Eye.The Kumejima Study, 中華民國醫用超音波學會, 台北, 台湾

PI10005: Sawaguchi S: Angle Closure glaucoma in Asian countries, Asia-Pacific Joint Glaucoma Congress, 台北, 台湾

PI10006: Sakai H: A ultrasound biomicroscopic study in a population based setting: the Kumejima

study. The 25th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, 北京, 中国

PI10007: Sakai H: Iris and ciliary body profiles in light and dark. The 25th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, 北京, 中国

PI10008: Arakaki Y, et al: Evaluation of Anterior Chamber Configuration by Ultrasound Biomicroscopy and Scanning Peripheral Anterior Depth Analyzer in a Population of South-Western island of Japan-Kumejima. ARVO, Florida, America

PI10009: Arakaki Y, et al: Evaluation of peripheral anterior chamber depth of fellow eyes of acute angle closure by Scanning Anterior Chamber Depth Analyzer. World Ophthalmology Congress, Berlin, Germany

PI10010: Arakaki Y, et al: Appositional and Synechial Angle Closure in Fellow eyes of Acute Primary Angle Closure. Asia-Pacific Joint Glaucoma Congress, 台北, 台湾

PI10011: Medoruma K, et al: Cataract surgery for acute angle closure secondary to scleral buckling. World Ophthalmology Congress, Berlin, Germany

国内学会発表

PD10001: 澤口昭一：閉塞隅角緑内障のスクリーニング. 日本眼科学会総会, 名古屋

PD10002: 澤口昭一, 他：緑内障病型による薬物治療の１日眼圧への影響. 日本眼科学会総会, 名古屋

PD10003: 澤口昭一：久米島スタディ　久米島町における失明原因. 日本緑内障学会, 福岡

PD10004: 酒井 寛：血管新生緑内障の治療. 日本眼科学会総会, 名古屋

PD10005: 中村秀夫：重症眼トキソプラズマ症に硝子体手術を施行した２例. 日本網膜硝子体学会総会, 大阪

PD10006: 新垣淑邦, 他：久米島スタディにおける超音波生体顕微鏡と走査型周辺前房深度計の測定結果の比較. 日本眼科学会総会, 名古屋

PD10007: 新垣淑邦, 他：急性原発閉塞隅角緑内障の僚眼における UBM 解析. 日本緑内障学会, 福岡

PD10008: 照屋絵里子, 他：前眼部 OCT による原発閉塞隅角眼の虹彩線維柱帯接触の有無と schlemm 管, 強膜岬の同定. 日本緑内障学会, 福岡

PD10009: 宮城宏江, 他：小切開白内障手術時中に発症した悪性緑内障の１例. 日本緑内障学会, 福岡

PD10010: 親川 格, 他：予防的レーザー虹彩切開術後の白内障手術施行眼における角膜内皮細胞の経時変化. 日本緑内障学会, 福岡

PD10011: 仲村由希子, 他：LI 後の原発閉塞隅角症（緑内障）に対するラタノプロストの長期眼圧下降効果と安全性. 日本緑内障学会, 福岡

PD10012: 玉城 環, 他：虹彩分離症に併発した急性閉塞隅角症に対し, 白内障手術を施行した１例. 九州眼科学会, 佐賀

PD10013: 仲村由希子, 他：黄斑剥離を伴う裂孔原性網膜剥離の術後視力予後. 九州眼科学会, 佐賀

PD10014: 山内遵秀, 他：網膜剥離によって黄斑円孔が再開した２例. 九州眼科学会, 佐賀

PD10015: 親川 格：自然閉鎖を認めた特発性黄斑円孔の３症例. 日本臨床眼科学会, 兵庫県

耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

A. 研究課題の概要

1. 頭頸部癌発症に関与するヒト乳頭腫ウイルス，アルコール代謝関連遺伝子の研究(長谷川昌宏，鄧沢義，喜友名朝則，又吉 宣，鈴木幹男)

良性腫瘍である鼻副鼻腔乳頭腫は再発しやすく，約10%に癌化がみられる。また一部の例でヒト乳頭腫ウイルス (HPV) が検出され，血中 SCC 抗原が高値を示すとの報告が散見される。国内ではまとまった報告例がこれまでないため，手術治療をおこなった鼻副鼻腔内反性乳頭腫 22 例について SCC 抗原測定をおこなった。81.8%の乳頭腫症例で SCC 抗原が異常高値を示した。高値を示す症例では 1 例を除き術後 1 週間以内に正常化したことから乳頭腫では SCC 抗原を分泌していることがわかった。Real-time PCR を用いて，SCC 抗原のサブタイプである SCCA1 及び SCCA2 の発現を検討すると，炎症性鼻腔粘膜と比べ内反性乳頭腫では 20 倍以上の遺伝子発現を示した。SCCA2/1 の比は上顎癌では 0.20 であったが，内反性乳頭腫は 0.12，炎症性鼻腔粘膜では 0.11 であった。すなわち内反性乳頭腫では SCCA の分泌が盛んに行われているが，SCCA2/1 比は炎症性疾患と同じであることが判明した。内反性乳頭腫の 1 例に癌合併があったが，この症例では SCCA2/1 比は高値を示し，SCCA2/1 比が悪性化を推定する指標となることが示唆された。さらに内反性乳頭腫にてヒト乳頭腫ウイルスの検出を試みた。内反性乳頭腫では 41.6%，上顎癌では 27.3%，炎症性鼻粘膜では 7.6%で陽性であった。このことから内反性乳頭腫の形成にヒト乳頭腫ウイルスの関与が示唆された。

頭頸部扁平上皮癌 150 症例から採取した標本を用いて，ヒト乳頭腫ウイルス感染を検討した。鼻副鼻腔癌，上咽頭癌，中咽頭癌，口腔癌(舌癌含む)，下咽頭癌のサンプルを検討すると，29.9%で陽性であり，特に中咽頭癌では 50%の例で陽性であった。またサブタイプでは HPV-16 が 87%を占め，頭頸部では産婦人科領域よりも HPV-16 が感染の中心を占めることが判明した。HPV 陽性の扁桃癌の臨床経過を調査すると進行癌であったが，化学放射線治療にて全例 CR となり，良好な予後を示した。このことから HPV 感染を認める扁桃癌の場合は，進行癌であっても必ずしも強力な治療を必要としない可能性が示唆された。

頭頸部癌発症にアルコール代謝に関わる ADH1B, ALDH2 の酵素活性が関係するとの報告がみられる。当科で治療をおこなった頭頸部癌新鮮例 218 例を検討すると 48 例で多重癌を認め，これは国内他地域と比較して著明に多かった。多重癌の部位は頭頸部領域，食道，胃に多く，アルコール摂取の関与を示唆する所見であった。これまでに約 200 例の頭頸部癌患者，及び頭頸部癌を持たない 40 例の対照者から DNA 抽出を行い，アルコール代謝に関連する遺伝子多型，喫煙による有害物質排泄に関与する遺伝子多型を計測中である。

3. ナトリウム利尿ペプチドによる内耳液代謝調節機構の解明(鈴木幹男，大田重人，又吉 宣，我那覇 章)

近年，水代謝に関係する生理活性物質(抗利尿ホルモン，ナトリウム利尿ペプチドなど)の受容体が内耳・内リンパ嚢に存在し，内耳液代謝に関与していることが明らかになりつつある。しかし，生理的条件下及び内リンパ水腫形成時にこれらの生理活性物質が内耳や内リンパ嚢でどのように水・電解質を制御しているかについては不明の点が多い。さらに ANP family とアクアポリンの関係について神経系，腸管ではアクアポリン 3・4 を調節していることが近年報告されたが，内耳での調節機構に関する報告はみられない。本研究では特にナトリウム利尿ペプチド(ANP family) による内耳水電解質制御機構について明らかにする。

正常動物，内リンパ水腫作成動物にナトリウム利尿ペプチドを内耳，全身に投与し，内耳血流，内耳組織変化，内耳での水代謝に関係する生理活性物質の受容体遺伝子発現変化を検討している。CNP ノックアウトマウスでは聴力悪化をコントロールマウスと比較し認めたため，ナトリウム利尿ペプチドが内耳機能へ影響していると推定された。

3. 自己免疫性内耳疾患患者における抗内耳抗体の検出(鈴木幹男，大田重人，我那覇 章)

自己免疫異常に基づく内耳疾患(自己免疫性内耳疾患)が提唱されているが，その抗原蛋白については一致した結論がない。また自己免疫性内耳疾患の臨床像はメニエール病と類似しており，メニエール病の中に含まれていると推定されている。本研究は内耳疾患患者において主に Western blotting 法を用いて抗内耳抗体を検出するとともに免疫組織学的検索により抗原蛋白の内耳での局在，蛋白の同定をおこなうことを目的とする。対象は自己免疫異常の関与が疑われる内耳疾患患者で同意の得られた症例とし，内耳疾患のないボランティアをコントロールとしている。これまで 50 例の症例から血液サンプルを集め結果を検討中である。

4. 沖縄県における内耳奇形の研究(大田重人，鈴木幹男，與那覇綾乃，我那覇 章)

沖縄県では内耳奇形症例が多い。系統的にその特徴を明らかにするため沖縄人の内耳の形態や奇形の頻度を集積している。方法は，retrospective に最近 5 年間に撮影した中内耳 CT を用いる。奇形判定は Jackler の分類に従い，難聴の有無や経過，家族歴などについてリストを作成し，諸家の報告と比較検討する。内耳奇形としては前庭水管拡大症の頻度が著明に多いことが判明したが，外耳奇形と内耳奇形の重症度(聴力)には明らかな相関を認めず，治療予後とも関連しなかった。

5. 沖縄県における難聴遺伝子に関する研究
（我那覇 章，大田重人，與那覇綾乃，鈴木幹男）

難聴遺伝子が 1990 年代から多く発見された。しかし，変異部位は多岐にわたり効率的な検索方法は確立されていない。沖縄県における難聴遺伝子異常の頻度・種類を推定し，且つ遺伝子変異検出法の確立を目的として信州大学(宇佐美教授)と共同し，信州大学で開発されたインベーダー法を用いて検討している。現在まで 10 家系 13 症例からサンプルを採取した。従来から報告のあった GJB2 235delC 変異，SLC26 領域の変異を認めた。

沖縄で多い前庭水管拡大症の遺伝子を調べると SLC26A4 H723R ホモ接合変異 1 家系，SLC26A4 IVS15＋5G＞A のホモ接合変異 1 家系，SLC26A4 H723R＋IVS15＋5G＞A のコンパウンドヘテロ接合変異 1 家系であった。2 家系に認めた IVS15＋5G＞A は新規遺伝子変異であり，この多型について遺伝子発現を検討中である。

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

functional MRI による脳機能解析は 1991 年に初めて報告され，優れた空間分解能と時間分解能，被爆がないことから急速に研究が進んでいる。頭頸部領域には感覚器が多く含まれ，感覚器障害が生じた場合の中枢での感覚受容メカニズムを解明することは臨床上重要である。functionalMRI を用いて聴覚，嗅覚，前庭覚，嚥下機能，味覚，喉頭機能について解析を進めている。対象は健常人ボランティア及び耳鼻咽喉・頭頸部領域の感覚・運動障害を持つ患者(難聴，めまい，嚥下障害，発声障害，味覚障害，顔面神経麻痺など)で，本研究に同意をえられたヒトである。各 20 例を予定している。喉頭機能では痙攣性発声障害の治療経過，顔面神経麻痺に対する保存治療，手術治療例での臨床経過を本手法を用いて解析している。実施場所(MRI 撮像)は，当院放射線部の協力を得て医学部附属病院 MR 室でおこなう。データ解析は耳鼻咽喉・頭頸部外科に設置したワークステーションを用いておこなう。

7. 高齢者における筋皮弁挙上後における知覚・筋力および皮膚血流の検討(新濱明彦，新垣香太)

研究の目的

頭頸部悪性腫瘍患者の手術は遊離皮弁の応用により，広範な手術が可能となってきた。最近では，80 才を越える高齢者における再建手術もめずらしくはない。特に，沖縄県では超高齢化社会が診察面においてすでに，現実であり，当診療部門においても痛切に感じるところである。再建組織として，腹直筋や，広背筋，大胸筋などの躯幹部上部の筋肉が主体となっているが，超高齢化社会において，筋力や，知覚変化による褥創などの合併症を生じることがないのかどうかが，不明である。この研究においては，高齢者における筋皮弁採取後の筋力およびサーモクラフィー計測により短期的，長期的筋力および皮膚血流の変化の検討により，高齢者において最も侵襲の少ない手術法の評価を行うことを目的にしている。

8. 皮弁術における各種薬剤の併用投与(新濱明彦，新垣香太)

皮弁の生着において，血流の確保は重要なポイントである。このため，ヘパリンなどを初めとして，様々な薬剤が使用されてきた。我々は，皮弁術を行った臨床症例に対して，血管拡張剤などを単独または併用して用い，その効果を検討した結果，単独投与よりも併用がより皮弁の生着に対して効果があるという感触を得た。そこで，動物実験において皮弁術のモデルを作成して効果を確認し，あわせてその投与法について更に検討する予定である。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Deng Z, Kiyuna A, Hasegawa M, NakasoneI, HosokawaA, Suzuki M. Oral candidiasis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;143: 242-247. (A)

OD10002: 喜友名朝則，長谷川昌宏，比嘉麻乃，新濱明彦，鈴木幹男：化学放射線同時併用療法を行った中，下咽頭癌に生じた嚥下障害の検討. 日本気管食道科学会会報，61：291-298,2010. (B)

OD10003: 山下 懐，長谷川昌宏，鈴木幹男：アレルギー性鼻炎を有する沖縄県在住者における RAST 検査結果. アレルギーの臨床，30:1112-1116,2010. (B)

OI10004: Tsukada K, Nishio S, Usami S, Ganaha A, Suzuki M, et al. A large cohort study of GJB2 mutations in Japanese hearing loss patients. Clin Genet 2010; 78: 464-470. (A)

症 例 報 告

CD10001: 喜友名朝則, 鈴木幹男: 気管内挿管に続発した声帯突起部癒着症の 2 例. 耳鼻と臨床, 56: 151-156, 2010. (B)

CD10002: 長谷川昌宏, 平塚宗久, 山下 懐, 鈴木幹男: 内視鏡下鼻科手術における鉗子型バイポーラ凝固止血装置, 鼻用クリップ鉗子の使用経験. 耳鼻咽喉科展望, 53: 323-327, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 鈴木幹男, 喜友名朝則: 【感染症　最近の話題】 新興感染症と再興感染症　HIV 感染. JOHNS, 26: 1733-1736, 2010. (C)

RD10002: 鈴木幹男: 【お母さんへの回答マニュアル耳鼻咽喉科 Q&A 2010】音声, 言語編　幼児ことばは何歳ぐらいまで続くのでしょうか? JOHNS, 26: 1516-1517, 2010. (C)

RD10003: 鈴木幹男: 内視鏡下前頭蓋底手術. 日本耳鼻咽喉科学会専門医通信, 102: 6-7, 2010. (C)

国際学会発表

PI10001: Ohta S, Hanashiro K, Sunagawa M, Suzuki M, Kosugi T. Influence of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 on the potentiation of C epsilon mRNA ezpression in human tonsil-derived cells, The 7th International Symposium on Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways asahikawa, 2010.7.7～9.

PI10002: Deng Z, Kiyuna A, Hasegawa M, Matayoshi S, Suzuki M. Prevalence of human papillomavirus DNA in patients squamous cell carcinoma in Waldeyer's tonsillar ring, The 7th International Symposium on Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways asahikawa, 2010.7.7～9.

国内学会発表

PD10001: 喜友名朝則, 鈴木幹男: 気管内挿管に続発した声帯突起部癒着症の 2 例. 第 22 回日本喉頭科学会総会学術講演会,下関, 2010.3.4～5.

PD10002: 長谷川昌宏, 近藤俊輔, 喜友名朝則, 又吉 宣, 新濱明彦, 鈴木幹男: 鼻副鼻腔髄外性形質細胞腫例. 第 20 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演, 東京, 2010.1.28～29.

PD10003: 近藤俊輔, 山下 懐, 比嘉輝之, 長谷川昌宏, 鈴木幹男: 巨大耳下腺腫瘍症例. 第 34 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2010.1.21.

PD10004: 赤澤幸則, 大田重人, 又吉 宣, 我那覇 章, 鈴木幹男: 当科における慢性中耳炎に対するアブミ骨手術についての検討. 第 34 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2010.1.21.

PD10005: 比嘉麻乃, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 当科における喉頭気管分離術の臨床的検討. 第 22 回日本喉頭科学会総会学術講演,下関, 2010.3.4～5.

PD10006: 大田重人, 我那覇 章, 鈴木幹男: 回転性めまいを繰り返し聴力正常であった聴神経腫瘍の 1 例. 第 35 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2010.3.17.

PD10007: 近藤俊輔, 喜友名朝則, 赤澤幸則, 鈴木幹男, 比嘉輝之, 乾 智一: 腎移植後 IgA 腎症再発例に対して口蓋扁桃摘出術を行った症例. 第 35 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2010.3.17.

PD10008: 新濱明彦, 我那覇 章, 平塚宗久, 鈴木幹男: 当科および関連病院における小耳症治療について. 第 35 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2010.3.17.

PD10009: 平塚宗久, 長谷川昌宏, 山下 懐, 鈴木幹男: 顔面神経麻痺をきたした耳下腺膿瘍の 1 例. 第 108

回沖縄県地方部会，西原，2010.3.20.

PD10010：山下 懐，長谷川昌宏，喜友名朝則，赤澤幸則，近藤俊輔，平塚宗久，新濱明彦，鈴木幹男：当科における下咽頭癌の治療成績．第108回沖縄県地方部会，西原，2010.3.20.

PD10011：我那覇 章，又吉 宣，大田重人，近藤俊輔，平塚宗久，鈴木幹男：当科における鼓室形成術の聴力成績．第108回沖縄県地方部会，西原，2010.3.20.

PD10012：喜友名朝則，長谷川昌宏，山下 懐，比嘉麻乃，新濱明彦，又吉 宣，赤澤幸則，近藤俊輔，平塚宗久，鈴木幹男：当科における喉頭癌症例の検討．第108回沖縄県地方部会，西原，2010.3.20.

PD10013：長谷川昌宏，山下 懐，喜友名朝則，赤澤幸則，近藤俊輔，平塚宗久，新濱明彦，鈴木幹男：当科における中咽頭癌の治療成績．第108回沖縄県地方部会，西原，2010.3.20.

PD10014：比嘉麻乃，名嘉村博，喜友名朝則，鈴木幹男：気道狭窄 睡眠障害患者におけるGERDおよび咽喉頭症状の検討．日本気管食道科学会会報，61：219，2010.

PD10015：新濱明彦，新垣香太，平塚宗久，鈴木幹男：当科における遊離皮弁と組み合わせた，中咽頭癌再建の検討．第53回日本形成外科学会総会･学術集会，石川，2010.4.7～9.

PD10016：喜友名朝則，長谷川昌宏，山下 懐，鈴木幹男：当科における喉頭癌の臨床的検討．
第34回日本頭頸部癌学会，2010.6.9～11．東京，頭頸部癌，36：232，2010.

PD10017：新濱明彦，我那覇 章，新垣香太，鈴木幹男：聴器癌切除後の顔面神経麻痺に対する再建症例の検討．第33回日本顔面神経研究会，福岡，2010.5.27～28.

PD10018：我那覇 章，大田重人，鈴木幹男：当科における小児顔面神経麻痺症例の検討．
第33回日本顔面神経研究会，福岡，2010.5.27～28.

PD10019：安慶名信也，長谷川昌宏，喜友名朝則，鈴木幹男：計画的頸部郭清術を施行した症例の病理的検討．第25回九州連合地方部会学術講演会，北九州，2010.7.10～11.

PD10020：大田重人：耳管開放症～中耳真珠腫との関連を含めて～（教育講演）．第 25 回九州連合地方部会学術講演会，北九州，2010.7.10～11.

PD10021：我那覇 章，又吉 宣，大田重人，平塚宗久，近藤俊輔，鈴木幹男：当科における鼓室形成術の成績．第25回九州連合地方部会学術講演会，北九州，2010.7.10～11.

PD10022：上里 迅，喜友名朝則，安慶名信也，近藤俊輔，関 沙織，鈴木幹男：HPV が陽性であった三重癌の1例．第110回沖縄県地方部会，西原，2010.7.24.

PD10023：比嘉輝之，嘉数光雄，神谷雅義：アレルギーが疑われた咽頭浮腫の一例．第 110 回沖縄県地方部会，西原，2010.7.24.

PD10024：上原貴行：バーキットリンパ腫およびホジキンリンパ腫におけるオーロラキナーゼB選択的阻害剤AZD1152の有効性についての検討．第110回沖縄県地方部会，西原，2010.7.24.

PD10025：安慶名信也，長谷川昌宏，喜友名朝則，山下 懐，鈴木幹男：計画的頸部郭清術の有用性について．
第110回沖縄県地方部会，西原，2010.7.24.

PD10026：関 沙織，我那覇 章，鈴木幹男：真珠腫診断における拡散強調画像：SE-EPI 法と FSE 法の比較．
第110回沖縄県地方部会，西原，2010.7.24.

PD10027：喜友名朝則，比嘉麻乃，鈴木幹男：当科における音声外来の現況．第 110 回沖縄県地方部会，西原，2010.7.24.

PD10028: 平塚宗久，新濱明彦，新垣香太，鈴木幹男：当科における片側唇裂二次修正術．第 110 回沖縄県地方部会，西原，2010.7.24.

PD10029: 長谷川昌宏，近藤俊輔，上里 迅，渡嘉敷光紘，山下 懐，鈴木幹男：当科における涙嚢鼻腔涙嚢吻合術の検討．第 110 回沖縄県地方部会，西原，2010.7.24.

PD10030: 渡嘉敷光紘，我那覇 章，平塚宗久，近藤俊輔，鈴木幹男：内耳奇形に伴う反復性髄膜炎例．第 110 回沖縄県地方部会，西原，2010.7.24.

PD10031: 新濱明彦，新垣香太，與那覇綾乃，平塚宗久，鈴木幹男：マスタード法と組み合わせた多分割皮弁による眼瞼再建．形成外科集談会，京都，2010.8.7.

PD10032: 喜友名朝則，鈴木幹男：健常人の発声時における脳活動．第 55 回日本音声言語医学会総会，学術講演会，東京，2010.10.14～15.

PD10033: 我那覇 章：沖縄県における難聴の遺伝学的検査の検討．日本人類遺伝学会第 55 回大会，埼玉，2010.10.27～30.

PD10034: 新濱明彦，新垣香太，與那覇綾乃，鈴木幹男：粉砕頭蓋骨で再建した上顎骨にインプラント埋入を試みた症例の経験．第 28 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会，京都，2010.10.27～29.

PD10035: 上里 迅，平塚宗久，喜友名朝則，鈴木幹男：耳鼻咽喉科外来を受診した HIV 陽性患者における口腔，咽頭病変の検討．第 37 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会，那覇，2010.10.21.

PD10036: 喜友名朝則，比嘉麻乃，鈴木幹男：当科における声帯麻痺症例の検討．第 62 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会，別府，2010.11.4～5.

PD10037: 安慶名信也，鈴木幹男，長谷川昌宏，喜友名朝則，山下 懐：計画的頸部郭清術を施行した症例の病理的検討．第 62 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会，別府，2010.11.4～5.

PD10038: 安慶名信也，山下 懐，喜友名朝則，長谷川昌宏，真栄田裕行，鈴木幹男：CCRT 後の再発に対して救済手術を施行した症例の検討．第 4 回九州頭頸部癌フォーラム，福岡，2010.11.27.

PD10039: 真栄田裕行，一色信彦，田辺正博，溝口兼司，山元一道，折舘伸彦，福田 諭，鈴木幹男：声帯麻痺に対する治療の最前線，声帯麻痺に対する最近の手術的治療．第 62 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会，別府，2010.11.4～5.

PD10040: 真栄田裕行，長谷川昌宏，山下 懐，鈴木幹男，渡邉 孝（琉球大学脳神経外科）：下垂体および近傍腫瘍，第 17 回日本神経内視鏡学会．千葉，2010.12.10～11.

PD10041: 真栄田裕行，長谷川昌宏，山下 懐，鈴木幹男：鼻内経鼻中隔下垂体手術における術前 CT 撮影方法の工夫．第 17 回日本神経内視鏡学会，千葉，2010.12.10～11.

PD10042: 喜友名朝則，鈴木幹男：fMRI を用いた発声時の脳賦活部位の検討.第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2010.5.20～22.仙台，日本耳鼻咽喉科学会会報，113：313，2010.

PD10043: 長谷川昌宏，山下 懐，赤澤幸則，平塚宗久，近藤俊輔，又吉 宣，喜友名朝則，鈴木幹男：中咽頭癌における HPV(human papilloma virus)の検出．第 34 回日本頭頸部癌学会，2010.6.9～11.東京，日本耳鼻咽喉科学会会報，113：344，2010.

PD10044: 我那覇 章，又吉 宣，大田重人，比嘉輝之，東野哲也，鈴木幹男：浅在化鼓膜症例に対する手術の検討．第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会，学術講演会，2010.5.20～22．仙台，日本耳鼻咽喉科学会会報，113：377，2010.

PD10045: 近藤俊輔，喜友名朝則，赤澤幸則，比嘉輝之，乾 智一，鈴木幹男：腎移植後の IgA 腎症再発例に対する口蓋扁桃摘出術の有効性の検討．日本耳鼻咽喉科学会会報，113：381，2010.

PD10046: 山下 懐，長谷川昌宏，喜友名朝則，新濱明彦，鈴木幹男：当科における下咽頭癌の治療成績．第34回日本頭頸部癌学会，2010.6.9～11．東京，頭頸部癌，36：193，2010.

PD10047: 長谷川昌宏，山下 懐，喜友名朝則，新濱明彦，鈴木幹男：当科における中咽頭癌の治療成績．頭頸部癌，36：248，2010.

PD10048: 近藤俊輔，赤澤幸則，乾 智一，比嘉輝之，鈴木幹男：腎移植後 IgA 腎症再発例に対して口蓋扁桃摘出術を行った症例．耳鼻咽喉科臨床，補冊128：85，2010.

PD10049: 長谷川昌宏，山下 懐，鈴木幹男：内視鏡下鼻内涙嚢鼻腔吻合術の検討．第23回日本口腔，咽頭科学会総会学術講習会，2010.9.16～17．東京，日本鼻科学会会誌，49：367，2010.

PD10050: 鈴木幹男，長谷川昌宏，山下 懐：鼻粘膜及び鼻副鼻腔腫瘍におけるヒト乳頭腫ウイルスの検出．第 49 回日本鼻科学会総会ならびに学術講演会，2010.8.26～28．日本鼻科学会会誌，49：378，2010.

PD10051: 上里 迅，平塚宗久，喜友名朝則，鈴木幹男：耳鼻咽喉科外来を受診した HIV 陽性患者における口腔，咽頭病変の検討．口腔 咽頭科，23：337，2010.

PD10052: 新濱明彦，喜友名朝則，比嘉麻乃，鈴木幹男：当科における口唇腫瘍再建の検討．口腔 咽頭科，23：380，2010.

PD10053: 鈴木幹男，大田重人：内リンパ水腫疾患における血中 BNP 値について．Equilibrium Research，69：307，2010.

PD10054: 喜友名朝則，鈴木幹男：化学放射線同時併用療法を施行した中，下咽頭癌に生じた嚥下障害の検討．耳鼻と臨床，56：補冊2 S282，2010.

PD10055: 喜友名朝則，長谷川昌宏，新濱明彦，比嘉麻乃，鈴木幹男：化学放射線同時併用療法により咽頭完全閉塞をきたした下咽頭梨状陥凹癌の1例．日本気管食道科学会会報，61：234-235，2010.

PD10056: 平塚宗久，長谷川昌宏，近藤俊輔，渡嘉敷光紘，鈴木幹男：顔面神経麻痺をきたした耳下腺良性疾患の2例．耳鼻咽喉科臨床，補冊128 138，2010.

PD10057: 渡嘉敷光紘，近藤俊輔，我那覇 章，鈴木幹男：内耳奇形に伴う反復性髄膜炎例．耳鼻咽喉科臨床，補冊128 70，2010.

PD10058: 平塚宗久，喜友名朝則，上里 迅，鈴木幹男：顔面神経麻痺を生じた耳下腺良性疾患の 2 例．口腔咽頭科，23：393，2010.

PD10059: 我那覇 章，又吉 宣，大田重人，鈴木幹男，東野哲也：当科における人工内耳の合併症．第 20 回日本耳科学会・学術講演会，2010.10.7～9．愛媛県，Otology Japan，20：485，2010.

PD10060: 大田重人，我那覇 章，鈴木幹男：感音難聴と顔面神経麻痺を合併した MPO-ANCA 陽性の難治性中耳炎．第20回日本耳科学会，学術講演会，2010.10.7～9．愛媛県，Otology Japan，20：508，2010.

PD10061: 宮城智央，長嶺英樹，外間洋平，渡邉 孝，石内勝吾，山下 懐，鈴木幹男：耳鼻科，脳外科共同による olfactory neuroblastoma 摘出術を施行した一例．沖縄医学会雑誌，49：99，2010.

PD10062: 平塚宗久，喜友名朝則，比嘉麻乃，鈴木幹男：当科で経験した5重癌症例．日本気管食道科学会会報，61：251，2010.

顎顔面口腔機能再建学講座

A. 研究課題の概要

1. 口唇口蓋裂に関する研究(砂川，新垣，天願，後藤，前川)

口唇口蓋裂児は，出生直後から審美障害のみならず種々の機能障害が認められる。特に乳幼児の哺乳障害ならびに手術の適用時期，さらに手術後の幼児，学童期における言語障害や歯列不正にともなう咀嚼障害など，各年齢において解決しなければならない様々な問題がある。そのため個々の患者に対して出生後から成人までの長期間にわたる継続的な治療体系が重要である。当科においては，このような治療体系を確立し，口腔外科医のみならず言語療法士，歯科矯正医との協力の下に一貫治療を行っている。そこでおのおの年齢層で問題となる障害に対して，その障害を解決すべく，以下の研究を系統的に行っている。

1) 口唇口蓋裂児の周術期管理，手術法と術後機能に関する研究，口唇口蓋裂児の出生直後より顎口蓋披裂部を口蓋床によって補綴することにより顎口腔機能を十分に引き出すことを目的に，Hotz型口蓋床(Hotz床)の装着を行っている。その結果，哺乳量や哺乳時間などが改善し，家族の心理的，時間的負担の軽減に大きく役立っている。また，Hotz床は各形成手術まで装着することによって口唇形成術，口蓋形成術を容易にし，術後顎発育に良好な結果をもたらすことが明らかとなった。また，初診時より扁平化した鼻形態を修正する目的で比較的早期よりレティナを使用することで口唇修正術後，良好な形態を得ることが可能になった。口蓋形成術に関しては，顎発育抑制の少ない粘膜弁変法を採用し，従来より多くの施設で行われている粘膜骨膜弁法との比較検討を行ってきた。その結果，粘膜骨膜弁法が上顎骨の劣成長やコラプスを生じるのに対し，当科で用いている粘膜弁変法を行った患者に良好な顎発育を示すことが明らかとなった。術後の言語機能に関しては術前の披裂形態と軟口蓋の動きを考慮することにより，口蓋形成法の大きな目的である鼻咽腔閉鎖機能獲得時期をあらかじめ予測することが可能となった。その成績に関しても概ね良好な結果が得られていることを既に報告している。また，いったん言語治療が終了した後でも顎発育抑制による新たな構音障害が出現することも示唆されており，歯列形態との関連を解析しているところである。これらのことより，口蓋部の瘻孔閉鎖や比較的早期の歯列矯正による咬合改善などを積極的に行っている。その効果については現在解析中である。

2) 二次的自家腸骨海綿骨移植術ならびに咬合改善手術に関する研究， 顎裂によって分離された歯列の連続性の回復，永久歯列の形態と咬合の安定を目的として，8歳時(犬歯萌出前)の患者に口蓋形成術後の顎裂部への二次的自家腸骨海綿骨移植を行い，犬歯の誘導，歯牙欠損部へのインプラントの植立，顎裂に伴う外鼻形態の改善について検討を行っている。また，成長発育終了後に，上顎骨の劣成長に伴う歯列不正を呈する相対的な下顎前突症の発現を認める症例には，積極的に顎矯正手術を行って咬合の改善を図るよう検討を進めている。

2. 口腔癌に関する研究(砂川，新崎，仁村，喜名，砂川(奈))

口腔領域悪性腫瘍のうち，最も頻度の高い扁平上皮癌を対象に，根治性を高め，かつ顎顔面形態と口腔機能の温存を図る目的で1985年より各症例の臨床病理学的悪性度とinduction chemotherapy の臨床効果に応じて切除範囲を設定する体系的治療を行っており，2009年12月までにこれらの体系的治療を行った口腔扁平上皮癌546例のdisease specificの5年累積生存率は78.9%と良好な治療成績が得られている。しかし，UICCのStage別ではStage 1：94.1%，Stage II：83.7%，StageⅢ：80.7%，StageⅣ：62.4%，と原発巣の進展，癌の進行に伴って生存率の低下が認められた。現在，更なる治療成績の向上のために，Stage IVおよび高悪性症例に対する集学的治療の確立を目指してprospective study を継続中である。

(1)進展･進行および高悪性例に対する術前のCBDCA選択的動注化学療法＋放射線療法

進展 (T4) ・進行(Stage IV)および高悪性例に対して，放射線科の協力を得て原発巣の術前治療効果を高める目的で，CBDA選択的動注化学療法＋放射線療法(以下，選択的動注療法)を行っている。術前治療の臨床効果からみた奏功率(縮小率50%以上を有効)は historical control群 52/118(44.1%)に対して 32/50(64.0 %)，組織効果からみた奏功率(大星，下里分類でGr.ⅡB以上を有効)でも60/118(50.8%)に対して44/50(88.0%)と著明に高い結果であり，5年累積生存率においても 60.1%から71.1%へと向上が示唆され本療法の有用性が期待される。

(2)頸部リンパ節転移の診断に対する研究

頚部リンパ節転移に関し，CT･US画像による診断に悪性度評価を加味する複合診断を取り入れ93.9%ときわめて高い正診率を得られることが明らかになった。以上の結果をもとに，より正確な診断基準の確立と早期診断の可能性についてprospective study を継続中である。

(3)頸部リンパ節転移に対するCBDCA選択的動注化学療法＋放射線療法の効果に関する研究

口腔癌の頸部転移リンパ節に対しても積極的に選択的動注療法を適用している。1997 年から 2003 年までに頸部リンパ節転移に対して選択的動注療法を適用した 37 例について検討した結果，大星・下里分類で GradeⅡB 以上の奏効率は 78.9%で，その中，36.8%は GradeⅣ(腫瘍細胞消失)であり，選択的動注療法の頸部転移に対す

る効果を報告した。現在，これらの治療効果をより明確にする目的で，転移リンパ節の免疫組織学的検索を継続中である。特に GradeⅣ(大星・下里分類)症例に対しては，抗サイトケラチン(AE1/AE3)抗体を用いて免疫学的組織学的に検索し，術前治療効果による腫瘍消失か，false positive であるかの検索を継続中である。

(4)頸部リンパ節転移に関する免疫組織学的研究

舌癌原発巣に認められる血管，リンパ管および腫瘍細胞の増殖活性を試験切除あるいは摘除生検組織を用いて免疫組織学的に検索し，その臨床的意義を検討している。stage I/II舌扁平上皮癌一次症例で腫瘍の発育先進部における細胞の増殖活性について検討したところ，Ki-67高標識(27%以上)群は頸部リンパ節後発転移と有意に関連を認めた。また，山本・小浜の分類による癌浸潤様式4C型，4D型と腫瘍細胞の増殖活性は有意に関連した。このことより，腫瘍の発育先進部において細胞増殖活性が高い症例は頸部リンパ節後発転移をきたす可能性が高いことが示唆された。またT1/2舌扁平上皮癌一次症例で初診時頸部転移を認めず術前療法が施行されていない症例と初診時頸部転移を認め術前療法が施行された54例について生検時の組織を用いて，腫瘍細胞が筋層に浸潤している深さと腫瘍胞巣内の血管・リンパ管密度の検討を行ったところ，筋層浸潤が深いもの(1800μm以上)とリンパ管密度が増加しているもの(14個以上／視野)は頸部リンパ節転移と有意に関連し，頸部リンパ節後発転移の予測となり得ることが示唆された。この結果から術前療法が施行されていない症例と施行された症例で頸部リンパ節後発転移率を比較したところ，施行されていない症例で後発転移率が10%高く，術前療法を施行することで頸部リンパ節後発転移を防いでいることが示唆された。しかし術前療法を施行していても後発転移をきたす症例も認められるため，術前療法の効果判定についての検討を継続している。

(5)口腔扁平上皮癌のHPV/EBV感染に関する研究

沖縄県男性の頭頸部癌は疫学的にみて他府県よりも発生頻度，死亡率ともに高い。当県の頭頸部癌のもう一つの特徴として組織学的に扁平上皮癌，特に高分化型扁平上皮癌の頻度が高いことが挙げられる。この点に着目し，日本最単端の当県と最北端の北海道における口腔扁平上皮癌のHPV/ EBV 感染率を調べると，沖縄県のHPV感染率は78%であったのに対し北海道症例では26.6%であった。EBV感染率も当県症例では76.6%と高いのに対し，北海道症例は38.1% 臨であった。以上の結果は当県の頭頸部癌の発生にはHPVやEBV感染が関与していることを示唆するものと考える。

(6)HPV感染発癌に関する研究

我々は，炎症反応が発癌や癌の進展に大きく関与していると考え，炎症反応の際に放出される過酸化水素に着目している。これまでに，過酸化水素が癌細胞にアポトーシスを誘導するのみならず，血管新生因子の放出を促すことを報告している。さらに過酸化水素は癌遺伝子 c-fos の発現を上昇させることを見出しており，この反応には EGFR および HPV (ヒトパピローマウィルス)タンパク質が関与している。HPV 感染癌細胞の活性酸素感受性を調べて得られた実験結果より，HPV 感染の有無が分子標的薬投与の指針となる可能性について検討している。

3. 顎変形症の治療に関する研究（砂川，新崎，新垣，天願，澤田）

当科では1990年以降，顎変形症患者に対し外科的矯正治療を施行し，臨床的検討を行い以下の結果を得た。1.1990年１月から2010年12月までの21年間に当科で顎矯正手術を施行した症例は，215例(男性68例，女性147例)であった。 2.男女比は，1.0:2.2であった。 3.当科初診時平均年齢は21.6歳で，男性21.7歳，女性21.4歳であった。また，手術時平均年齢は23.6歳で，男性23.8歳，女性23.4歳であった。 4.手術時年齢は，男女ともに20代に最も多く認められた。 5.紹介元別では，歯科(歯科口腔外科：17件:7.9%，矯正歯科：64件:29.6%，開業歯科：68件:31.5%)では69.0%，無し:61件:28.2%，医科：6件:2.8%であった。出身地別にみると県内196例，県外20例であった。 6.県内での内訳をみると中部地区で半数以上を占め，離島では宮古地方に多い傾向がみられた。7.主訴による内訳では，審美障害が最も多くついで不正咬合であった。 8.病脳自覚時期では,小学生時：91名：42.1%，中学生時：67名:31.0%で合計73.1%と大半を占めていた。 9.臨床診断名別では，多い順に下顎前突症:65例：30.1%,下顎前突症＋非対称：39例：18.1%,下顎前突症＋開咬症:28例:13.0%,下顎前突症十下顎非対称＋開咬症:29例:13.4%,下顎非対称:22例:10.2%などであった。10.術式別にみると，下顎枝矢状分割:164例:75.9%，下顎枝矢状分割十Le Fort 1 型骨切り38例:17.6%であった。11.下顎枝矢状分割術における入院期間は16.1±6.7日，顎間固定期間6.6±3.2日，出血量364.5±323.4ml，手術時間3時間51分±1時間25分であった。 12.下顎枝矢状分割術十Le Fort 1 型骨切り術における入院期間は18.1±6.9日，顎間固定期間8.0±3.2日，出血量369.8±333.4ml，手術時間5時間43分±1時間28分であった。13.顎矯正手術術後，/ie/音，/ie/列音の舌出しの改善が認められない症例に後戻りの傾向が認められた。また，当科では唇顎口蓋裂患者の上顎劣成長に対し，Le Fort 1 型骨切り術や上顎骨延長術を適用した外科的矯正治療や小下顎症が原因で閉塞性睡眠時無呼吸症候群を呈した症例に対して下顎骨延長術を適用し，良好な結果を得ている。一方，唇顎口蓋裂患者の上顎劣成長については，一貫治療の中で粘膜弁変法により従来に比べ上顎劣成長に対し外科的矯正治療の適応となるような症例は減少しており，矯正歯科専門医による歯科矯正治療により早期に上下顎の正常な被蓋関係を獲得したことで外科矯正治療を回避できた症例も少なくない。このように，顎変形症の病態は多岐にわたっており，より安全で安心な外科

的矯正治療の確立を目指している。また，当科では，本疾患に関し，当科ホームページや市民公開講座等，情報公開を積極的に行い周知を図っている。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: Matayoshi A, Nakasone T, Kina S, Arakaki K, Takemoto H, Liang F, Phonaphonh T, Kuang H, Sunakawa H. Evalution of delayed cervical lymph node metastasis in T1/2 squamous cell carcinoma of the tongue. Ryukyu Med. J. 2010;29(3,4): 31-38. (B)

OD10002: Nimura H, Arakaki K, Wakasugi Y, Sunakawa H. (2010) Evaluation of Swallowing Function following Oncologic Surgery for Oral Cancer in the Elderly. Ryukyu Med. J. 2010; 29(3,4): 22. (B)

OD10003: Takemoto H, Kina S, Arakaki K, Matayoshi A, Lian F, Phonaphon T, Kuang H, Sunakawa H. HPV E6 is an H2O2 responsive molecule associated with IL-8 production. Ryukyu Med. J. 2010; 29(3,4): 23-30. (B)

OD10004: 新垣敬一，仲間錠嗣，砂川奈穂，天願俊泉，比嘉 努，狩野岳史，石川 拓，後藤尊広，砂川 元: 口唇裂口蓋裂患者の顎裂部骨移植に伴う外鼻形態の変化について－顎裂部骨移植単独症例と鼻修正同時施行症例との比較検討－. 日口蓋誌，35: 18-27，2010. (B)

OD10005: 後藤尊広，新垣敬一，仲間錠嗣，石川 拓，砂川奈穂，藤井亜矢子，片嶋弘貴，砂川 元: おしゃぶりを利用した哺乳装置で早期に経口摂取が可能となった Treacher Collins 症候群と Pierre Robin 症候群を合併した口蓋裂児の１例. 日口蓋誌，35: 254-257，2010. (B)

症 例 報 告

CD10001: 仁村文和，新垣敬一，上田剛生，比嘉 優，狩野岳史，砂川 元: 口底部に生じた明細胞癌 NOS の一例. Jpn. J. Oral Maxillofac. Surg., Vol.56 No.7: 432-436，2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Keiichi ARAKAKI, Yoshihiko NAKAMA, Taku ISHIKAWA, Joji NAKAMA, Toshimoto TENGAN, Feixin Liang, Hajime SUNAKAWA: The effect of Palatal Plate on Velopharyngeal Function and Occlusion for Children with Cleft Lip and Palate after Primary Palatoplasty. 国際口蓋裂学会(CLEFT2010)

PI10002: Joji Nakama, Keiichi Arakaki, Tsutomu Higa, Nao Sunakawa, Ayako Fujii, Hirotaka Katashima, Zhu Haiying, Hajime Sunakawa: Report of the international medical assistance in Lao.P.D.R. 国際口蓋裂学会(CLEFT2010)

PI10003: Kiyomi Takara, Keiichi Arakaki, Joji Nakama, Nao Sunakawa, Ayako Fujii, Kayoko Shinzato, Hajime Sunakawa: Report of the international medical assistance in Lao.P.D.R.-Preoperative examination of anesthesia- 国際口蓋裂学会(CLEFT2010)

国内学会発表

PD10001: 嵩元裕之，喜名振一郎，仲宗根敏幸，牧志祥子，砂川奈穂，又吉 亮，Thongsavanh PHONAPHON，梁飛 新，砂川 元: HPV 陽性上皮細胞における HPV18E6 および鉄取り込み機構の意義. 第 28 回口腔腫瘍学会

PD10002: 梁飛 新，喜名振一郎，嵩元裕之，又吉 亮，Thongsavanh PHONAPHONH，仲宗根敏幸，砂川奈穂，片嶋弘貴，久保雄二，砂川 元: Hela 細胞における活性酸素依存的な HIF-alpha の発現制御.

第28回口腔腫瘍学会

PD10003: Thongsavanh PHONAPHONH, 喜名振一郎, 仲宗根敏幸, 牧志祥子, 砂川奈穂, 又吉 亮, 嵩元裕之, 梁飛 新, 砂川 元: 炎症状態下でのHela細胞におけるInterleukin-8発現制御機構の解明 第28回口腔腫瘍学会

PD10004: 後藤尊広, 新垣敬一, 夏目長門, Jeffrey Murray, 砂川 元: Replication of genome wide association signal on 8q associated with cleft lip and palate 8q24 はヨーロッパ人種における口唇口蓋裂発生に関与する　第34回口蓋裂学会

PD10005: 天願俊泉, 比嘉 努, 新垣敬一, 砂川 元, 山内昌浩, 桃原 均, 古堅 信: 外科的矯正治療患者の当科に至るまでの来院経路について　第20回顎変形症学会

PD10006: 新垣敬一, 天願俊泉, 石川 拓, 仲間錠嗣, 片嶋弘貴, 朱海 英, 砂川 元: 両側性唇顎口蓋裂と片側性唇顎裂を有した一卵性双生児の顎発育に関する観察　第一報 －口蓋床早期使用による顎発育への影響－　第64回口腔科学会

PD10007: 藤井亜矢子, 新垣敬一, 比嘉 努, 狩野岳史, 砂川奈穂, 高良清美, 和田東洋磨, 新崎 章, 砂川 元: 粘液嚢胞の臨床的検討　第64回口腔科学会

PD10008: 新里佳世子, 新垣敬一, 仲宗根敏幸, 牧志祥子, 後藤尊広, 幸地真人　新崎 章, 砂川 元: 当科におけるHIV/AIDS患者に対する歯科治療の現状について　第64回口腔科学会

PD10009: 砂川奈穂, 牧志祥子, 新垣敬一, 新崎 章, 砂川 元: 当科における過去４年間のアコニンサン投与症例についての検討　第36回アルカロイド研究会

PD10010: 神農悦輝, 新垣敬一, 比嘉 努, 金城 真, 砂川 元: 下顎頭に生じた巨細胞肉芽腫の一例　第23回顎関節学会

PD10011: 又吉 亮, 砂川 元: tage Ⅰ/Ⅱ舌癌の後発リンパ節転移に関わる因子の検索　第 20 回日本口腔粘膜学会

PD10012: 新垣敬一, 上田剛生, 仁村文和, 新崎 章, 砂川元：当科におけるYK-4D症例の臨床病理学的検討 第78回口腔外科学会地方会

PD10013: 仁村文和, 新垣敬一, 坂本安繁, 金城南海子, 嵩元裕之, 上田剛生, 新崎 章, 砂川 元: 口腔癌頸部リンパ節転移への超選択的動注放射線化学療法の治療効果の検討　第78回口腔外科学会地方会

PD10014: 嵩元裕之, 喜名振一郎, 仲宗根敏幸, 又吉 亮, トンサヴァン フォナポン, 梁飛 新, 砂川奈穂, 牧志祥子, 砂川 元: ヒトパピローマウイルス(HPV)は酸化ストレス応答性をもち IL-8 産生を促す 第78回口腔外科学会地方会

PD10015: トンサヴァン フォナポン, 喜名振一郎, 仲宗根敏幸, 嵩元裕之, 又吉 亮, 梁飛 新, 砂川奈穂, 牧志祥子, 砂川 元: Hela 細胞における酸化ストレス依存的なケモカイン産生機構の解析　第 78 回口腔外科学会地方会

PD10016: 比嘉盛敏, 新垣敬一, 砂川 元: 小児期腫瘍の臨床統計的観察　西日本臨床小児口腔外科学会

PD10017: 新垣敬一, 上田剛生, 和田東洋磨, 新里佳世子, 狩野岳史, 砂川 元: 顎下腺腺様嚢胞癌の一例 第55回口腔外科学会

PD10018: 仲宗根敏幸, 狩野岳史, 藤井亜矢子, 新里佳世子, 和田東洋磨, 新崎 章, 砂川 元: アミロイドーシスにより生じた巨舌症の１例　第55回口腔外科学会

PD10019: 上田剛生, 棚田美香, 幸地真人, 新垣敬一, 砂川 元: 当科における舌扁平上皮癌患者の治療成績の検討　第55回口腔外科学会

PD10020: 棚田美香，上田剛生，幸地真人，新垣敬一，砂川 元：当科における過去 25 年間の口腔扁平上皮癌症例の臨床統計的検討　第 55 回口腔外科学会

PD10021: 片嶋弘貴，新垣敬一，天願俊泉，砂川奈穂，後藤尊広，藤井亜矢子，朱海 英，仲間錠嗣，石川拓，牧志祥子，砂川 元：片側性唇顎口蓋裂患者の矯正治療開始前(IVA 期)における顎顔面形態についての検討　第 55 回口腔外科学会

PD10022: 朱海 英，新垣敬一，片嶋弘貴，天願俊泉，砂川奈穂，後藤尊広，藤井亜矢子，仲間錠嗣，石川拓，砂川 元：片側性唇顎口蓋裂児のう蝕と顎発育との関連　第 55 回口腔外科学会

PD10023: 幸地真人，新垣敬一，比嘉 努，高良清美，棚田美香，新崎 章，砂川 元：当科における舌癌患者の口腔衛生状況に関する検討　第 55 回口腔外科学会

PD10024: トンサヴァン フォナポン，喜名振一郎，新垣敬一，仲宗根敏幸，嵩元裕之，又吉 亮，梁飛 新，上田剛生，仁村文和，砂川奈穂，棚田美香，牧志祥子，砂川 元：Hela 細胞における酸化反応を介したケモカイン産生の制御について　第 148 医学会例会

PD10025: 高良清美，新垣敬一，新崎 章，天願俊泉，仁村文和，後藤尊広，仲間錠嗣，砂川 元：当科外来に受診したアレルギー性疾患患者の臨床統計と治療体系について　第 27 回障害者歯科学会

PD10026: 上田剛生，新垣敬一，新崎 章，砂川 元：当科における口腔扁平上皮癌症例の臨床統計的検討　第 48 回癌治療学会

PD10027: 新垣敬一，仁村文和，棚田美香，金城南海子，狩野岳史，砂川 元：小児期特に乳幼児期の軟組織損傷を伴う外傷について　第 10 回外傷歯学会

PD10028: 金城南海子，新垣敬一，砂川 元：下顎骨骨折における骨折線上の歯牙について．第 10 回外傷歯学会

PD10029: 新崎 章，幸地真人，具志堅真希，仁村文和，新垣敬一，濱川恵理子，浜川きえ子，源河里美，砂川元：VE，VF による摂食・嚥下評価に基づく機能訓練を行い，経口摂取が可能となった摂食・嚥下障害の 2 症例　第 7 回口腔ケア学会

PD10030: 具志堅真希，新崎 章，新垣敬一，濱川恵理子，浜川きえ子，兼城緑子，源河里美，知花ゆき子，砂川 元：頭頸部癌患者に対する放射線治療の口腔ケアの比較　第 7 回口腔ケア学会

微生物学・腫瘍学講座

A. 研究課題の概要

当講座では感染病原体を一つのツールとして捉え，「がん」と「炎症」の発症機構の解明に取り組んでいる。研究対象をウイルス感染症に限定せず，非感染性の「がん」の発症機構に関しても解析を進めている。「細胞」を用いて試験管内実験で確認した結果を「動物」や「ヒト」でも検証し，よりインパクトの強い研究を目指している。さらに，「ヒト」を含む集団社会における医学・病理学としての「疫学」の視点からの感染症研究も重視している。感染病原体としては，発がんウイルスや新興・再興感染症ウイルスはもとより，ヘリコバクター・ピロリ(*H. pylori*)やレジオネラ(*L. pneumophila*)なども取り扱っている。最終目標は「研究を通じて，人類の幸福と福祉に貢献する」ことであり，そのためにワクチンや抗ウイルス薬，がんの予防・治療薬の開発に取り組んでいる。それら候補薬の中には，沖縄の天然資源も含まれ，産学官共同事業としての発展を目指している。さらに，新しいウイルス関連疾患，特にヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)関連疾患を沖縄で見つけるという目標をもち，研究を行っている。

1. HTLV-1研究(森)

a. 発がん機構

現在，HTLV-1 感染者は全国に 108 万人存在すると試算されており，50年以上の潜伏期間を経て5%の感染者が成人T細胞白血病(ATL)を発症する。毎年1000名を超える方が全国で亡くなられており，沖縄でも毎年 80 名の死亡が確認されている。効果的な治療法が少ないことから，発がん機構の解明が望まれる。細胞ゲノムの不安定性の誘導はがん化に必須の基盤であり，HTLV-1のTaxタンパク質も細胞のDNA修復機構の阻害や細胞周期のチェックポイント制御の逸脱を誘導することが知られている。Activation-induced cytidine deaminase(AID)はシチジン脱アミノ活性をもち，ヒトの免疫グロブリン遺伝子を改変する能力を有する遺伝子編集酵素である。最近の研究で抗体遺伝子だけでなく，その他の遺伝子にも変異を導入し，発がんとの関連が示唆されるようになってきた。我々はHTLV-1感染T細胞株やATL白血病細胞がAIDを恒常的に発現していることを見出し，TaxがT細胞にAIDの発現を誘導し，その誘導にはNF-κBやCREBの活性化が重要であることを明らかにした。興味あることに，NF-κB 配列に結合しているタンパク質は転写活性化能をもたないp50のホモ二量体であり，Bcl-3と複合体を形成することにより，p50はAID遺伝子転写活性化に関与していた(Ishikawa et al. Carcinogenesis 2011; 32: 110-9)。その他，発がんに関与する分子として，新型 PKC に属する PKCδ，セリン/スレオニンキナーゼ Pim-3，bZip 型転写因子 ATF3，ミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸・グルタミン酸輸送体シトリン，レセプター/チロシンキナーゼファミリーの一つであるEph receptor A4とそのリガンドであるephrin-A3 の発現異常や活性化を見出し，発現制御機構や機能の解析を行っている。

b. 臓器浸潤の分子機構

ATL の特徴として多臓器浸潤があり，予後にも影響している。Matrix metalloproteinase(MMP)は細胞外マトリックスの分解に寄与し，細胞の増殖や運動，血管新生，がん細胞の転移・浸潤などと深く関わっている。MMP の多くは間質細胞によって産生されるが，MMP-7 を含む限られた MMP はがん細胞自身に発現している。HTLV-1 感染T細胞株やATL細胞でMMP-7の発現が亢進しており，HTLV-1 感染は MMP-7 の発現を誘導した。Tax は AP-1，特に JunD の活性化を介して MMP-7 遺伝子の転写を亢進させた。JunD の活性化には ERK や JNK によるリン酸化が不可欠であった。HTLV-1 感染 T 細胞株は非感染 T 細胞株に比べて浸潤能が亢進しており，MMP-7 の中和抗体や JunD のノックダウンは感染 T 細胞株の浸潤能を低下させた(Nakachi et al. Biochim Biophys Acta 2011; 1813: 731-41)。

ATL 細胞の遊走にはケモカインの重要性が知られている。CCL19はATL細胞のリンパ組織浸潤への関与が報告されている CCR7 のリガンドであり，LFA-1 を活性化し，ローリング状態のリンパ球と ICAM-1 との強固な結合を誘導する。CCL19 は HTLV-1 感染 T 細胞株で選択的に発現がみられた。また，免疫組織染色を行ったところ，ATL 患者検体においてリンパ節および皮膚へ浸潤した ATL 細胞に CCL19 発現が認められた。Tax による CCL19 の発現誘導が観察され，CCL19 遺伝子プロモーターの Tax 応答領域を解析したところ，-363/-354 bp と -62/-52 bp にある 2 つの NF-κB 結合配列のうち，-62/-52 bp の NF-κB が Tax 応答領域であることを明らかにした。

c. ATLのバイオマーカーの探索

CD150 は麻疹ウイルスレセプターであり，未熟胸腺細胞，成熟樹状細胞，活性化T細胞，B細胞，単球などの免疫系細胞に発現している。HTLV-1 感染 T 細胞株の一部で RT-PCR およびフローサイトメトリーにて CD150 の発現が確認できた。また，IL-2Rα鎖よりは遅れるものの，Tax による誘導も認められた。今後，発現制御機構や発現意義に関して検討する予定である。

d. HTLV-1関連肺疾患の発症機構(森)

HTLV-1 が感染する場合，フリーのウイルスは感染効率が悪く，細胞-細胞接着が必須である。肺上皮細胞への HTLV-1 感染には，感染 T 細胞と肺上皮細胞との接着が重要であると推測される。感染 T 細胞株が分泌する IL-1αが肺上皮細胞株の ICAM-1 発現を誘導することを

見出し，ICAM-1 の感染 T 細胞と肺上皮細胞との接着への関与を認めた。ICAM-1 の発現誘導は NF-κB 依存性であった。また，HTLV-1 は感染 T 細胞から肺上皮細胞に接着を介して感染するが，その際も肺上皮細胞に ICAM-1 の発現が誘導された。しかしながら，IL-1αによる誘導と比較すると軽微であった。関連肺疾患症例の肺胞洗浄液中細胞に，IL-1α mRNA の発現を認め，肺胞洗浄液中の IL-1αが高値の症例も存在した。さらに関連肺疾患症例や Tax トランスジェニックマウスの肺組織において IL-1αや ICAM-1 の発現を確認した。

e. 動脈硬化と HTLV-1（玉城）

動脈硬化症の成立には炎症が関与するとされる傷害反応仮説が一般に受け入れられるようになっている。炎症を引き起こす危険因子として肺炎クラミジア感染が注目されているが，HTLV-1 も炎症を引き起こすため，動脈硬化症との関連を解析している。脈派伝播速度(PWV)が 1400cm/s 以上の頸動脈硬化群では，抗 HTLV-1 抗体陽性率が高く，ロジスティック回帰分析にて HTLV-1 感染は動脈硬化症の危険因子となる確率が高いという結果を得た。一方，抗肺炎クラミジア抗体の陽性率は，頸動脈硬化群と正常群の間で差がなかった。冠状動脈由来正常ヒト平滑筋細胞や内皮細胞に HTLV-1 が感染することを証明し，NF-κB や AP-1 の活性化の結果，種々のサイトカイン/ケモカインの産生が誘導されることを明らかにした。さらに感染者のサンプル数を増やして解析する予定である。

2. ホジキンリンパ腫(HL)およびバーキットリンパ腫(BL)の発症機構(森)

CD30 は HL 細胞株，L-428 をマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体，Ki-1 抗体が認識する膜タンパク質として報告され，TNF レセプターファミリーに属する。CD30 シグナルは細胞増殖から細胞死に至る多様な作用をもたらし，HL では CD30 過剰発現がリガンド CD30L に依存せず，自己活性化を起こして NF-κB を活性化することが知られている。HL 細胞は ATF3 を過剰発現しており，細胞増殖にも関与していることが報告されているが，ATF3 の発現制御機構は不明である。CD30 が ATF3 の発現を ATF/CRE 配列を介して誘導することを見出し，解析を進めている。また BL 細胞株や BL リンパ節における ATF3 の過剰発現も見出し，その発現制御機構や機能について解析中である。

カベオラの主要構成タンパク質として同定されたカベオリン-1 は scaffolding domain を介してさまざまなシグナル伝達分子と結合し，細胞増殖などの機能制御を行っている。HL 細胞株や HL リンパ節ではカベオリン-1 が高発現しているが，同じ B 細胞性悪性リンパ腫である BL ではそのような現象はみられないことを見出した。CD30 は NF-κB の活性化を介してカベオリン-1 遺伝子の転写を活性化することを確認しており，さらに詳細なカベオリン-1 の発現制御機構や機能について解析を行っている。

3. 白血病・悪性リンパ腫の発症予防法ならびに新規治療薬の開発(森，仲間)

分裂期キナーゼの 1 つである Aurora キナーゼファミリーには，3 つのホモログ，Aurora-A，-B，-C が存在する。Aurora-A 阻害剤 MLN8237 による抗 ATL 効果について in vitro で解析し，報告した(Tomita & Mori. Cancer Sci 2010; 101: 1204-11)。また，HL や BL で Aurora-A，-B が異常発現し，活性化していることを明らかにし，Aurora-B 阻害剤 AZD1152 の HL および BL 細胞株に対する in vitro および in vivo での抗腫瘍効果ならびにその作用機序について解析した。そして，AZD1152 はサバイビン発現を抑制し，アポトーシスを誘導するという新規の分子機構を提唱した(Mori et al. Biochem Pharmacol 2011; 81: 1106-15)。

サンゴ礁生物由来ヒップリスタノールは真核生物翻訳開始因子 eIF4A と結合し，eIF4A と mRNA の結合を阻害する翻訳阻害物質である。eIF4A の発現は，HTLV-1 感染 T 細胞株では高く，ヒップリスタノールの選択的な抗 ATL 効果を in vitro および in vivo で認めた。その作用機序として，IKKα，IKKγや JunB，JunD の翻訳阻害による NF-κB と AP-1 の不活化に加えて，carbonic anhydrase type II(CA II)の翻訳阻害が示唆された。CA 阻害剤による HTLV-1 感染 T 細胞株の増殖抑制効果も認めており，分子標的としての CA II の可能性についても検討している(Tsumuraya et al. Biochem Pharmacol 2011; 81: 713-22)。その他に抗 ATL 効果を示す化合物として，デュアル PI3K-mTOR 阻害剤 BEZ235 を見出し，現在，PI3K 阻害剤 BKM120 や mTOR 阻害剤 RAD001 との効果の比較や詳細な作用機構の解析を行っている。

オカダ酸は有毒渦鞭毛藻より産生される毒素であり，治療薬としての応用は不可能であるが，セリン/スレオニンホスファターゼ PP2A 阻害活性を有することから PP2A 阻害剤の ATL 治療への応用という観点からオカダ酸について検討している。オカダ酸は HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞に選択的毒性を示した。ホスファターゼ阻害作用により IKK や Akt 活性を増強するものの NF-κB の DNA 結合を阻害し，細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現を抑制し，細胞周期停止タンパク質の発現を増強した。オカダ酸の作用には ROS の誘導も関与しており，PP2A のノックダウンは HTLV-1 感染 T 細胞株の増殖を抑制した。したがって，PP2A は ATL の新規治療標的であると言える。

ATL の発症には 50 年以上という潜伏期間を要するため，発症予防も重要であるが，確立された方法はない。予防には経口の天然物質が適するという考えのもと，宮古島のタチアワユキセンダングサである宮古ビデンス・ピローサ(MMBP)の抗 ATL 活性について検証した。MMBP の熱水抽出物は in vitro および in vivo で強い抗 ATL 効果を認め，IKKβのリン酸化阻害や ROS の産生誘導による NF-κB の不活化ならびに JunB，JunD の発現抑制に

よる AP-1 の不活化がその作用機序であった(Nakama et al. Int J Oncol 2011; 38: 1163-73)。天然物質としてはカロテノイドであるペリジニンやシホナキサンチンエステル，またマグノリア(モクレンの類)の成分ホノキオールに選択的な抗 ATL 効果を見出し，細胞生存シグナルに及ぼす影響を詳細に解析している。

また，ワカメやオキナワモズクより抽出したカロテノイドであるフコキサンチン(FX)，フコキサンチノール(FXOH:FX の消化管内での加水分解産物)の原発性体腔液性リンパ腫(PEL)細胞株に対する効果を in vitro および in vivo で解析した。FX や FXOH は NF-κB，AP-1，Akt の不活化により，細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現を抑制した。その結果，G1 期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。FX や FXOH により発現が抑制されたタンパク質は Hsp90 のクライアントタンパク質であり，プロテアソーム阻害剤は FXOH によるタンパク質の発現抑制を解除したことから，FX/FXOH は Hsp90 阻害作用があることが示唆された。PEL のマウスモデルで FX の効果を検証でき，予後不良の PEL の新規治療薬としての可能性を示すことができた(Yamamoto et al. Cancer Lett 2011; 300: 225-34)。なお，前述したペリジニンやヒストン脱アセチル化酵素阻害剤にも抗 PEL 作用があることを見出しており，今後の解析が待たれる。

4. 天然物質の抗ウイルス作用，抗炎症作用，抗腫瘍作用(森，玉城，仲間，木村)

MMBP の抗ウイルス活性を検討した。単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)および HSV-2 に対して MMBP は中和活性を有し，プラーク形成抑制試験ではウイルスの吸着，侵入，複製過程を阻害した。またアシクロビルやホスホノ酢酸耐性 HSV 株にも効果を示した。マウス感染モデルで経口投与による皮膚病変の抑制効果も確認できた(特許出願中)。なお MMBP はマウスマクロファージの iNOS 発現を NF-κB 依存的に誘導し，抗ウイルス作用が報告されている NO 産生を増強したが，NO 産生誘導効果は抗 HSV 効果には関与していなかった。興味あることに，MMBP は LPS 誘導性 iNOS 発現を逆に抑制することを見いだしており，この二機能性についても解析を進める予定である。MMBP 抽出物に含有されるカフェ酸に中和活性を認めており，今後はカフェ酸の関与や MMBP 抽出物の分画による作用解析を行い，有効成分を同定する。さらに，マウス肉腫細胞株 S180 に対する抗腫瘍効果についても検討を行う予定である。一方，C 型肝炎ウイルス(HCV)のレプリコンシステムを用いて，抗 HCV 活性を検討したところ，有効であり，その作用機序について解析中である。

また，オキナワモズクより抽出したフコイダン(フコースを主成分とし，このフコースに硫酸基やウロン酸がついた多糖)の抗日本脳炎ウイルス(JEV)作用についても検討した。フコイダンは JEV に対して弱い中和活性を有しており，この中和活性には硫酸基が重要であった。プラーク形成抑制試験やフォーカス形成抑制試験の結果，フコイダンの作用点は吸着過程が最も強く，侵入過程以降にも作用することが分かった。なお，この場合も硫酸基が重要であった。フコイダンには抗 HCV 活性をレプリコンシステムで認めており，HCV 感染者にフコイダンを投与する臨床試験において，ウイルス量の低下と肝機能の改善を一過性に認めた症例が存在した。IFN-α誘導効果はなく，免疫学的機序を含めた生体内での作用機構について解析予定である。

抗腫瘍効果についても検討しており，フコイダンはマウスマクロファージにおいて NF-κB の活性化を介して iNOS 発現を誘導し，NO 産生を増強した。産生された NO はマウス肉腫細胞株 S180 に細胞周期停止やアポトーシスを誘導した。ヌードマウスに S180 を移植したモデルではフコイダン投与群で著明な腫瘍増殖抑制効果を観察しており，今後はマクロファージから産生された NO の抗腫瘍効果への関与や硫酸基，ウロン酸の重要性について解析を行う予定である。

5. *H. pylori* 研究(森)

H. pylori は胃炎，胃潰瘍，十二指腸潰瘍，胃がんの原因細菌である。前述した発がんに関連すると思われる ATF3 やカベオリン-1 の発現が *H. pylori* 感染により胃上皮細胞に誘導されることを見出し，病原因子 *cag* PAI，CagA，VacA との関連や，発現制御機構ならびに機能の解析を行っている。

また，胃炎の発症機構の解析のため，胃上皮細胞と T 細胞における *H. pylori* 感染に対する細胞応答を *H. pylori* の病原因子とシグナル伝達経路の解析から検討している。IL-8 の発現誘導に関しては胃上皮細胞と T 細胞とでは異なっており，現在，詳細なシグナル伝達経路の解析を行っている。また，$CD4^+$T 細胞における *H. pylori* 感染による CD69 発現制御機構についても解析を行った。CD69 は膜貫通型タンパク質であり，activation inducer molecule として T または B リンパ球の活性化後，非常に早い段階で発現する。CD69 刺激は TGF-βの産生を誘導することで T 細胞の分化や抗原提示を抑制し，免疫抑制的に働くことが報告されている。免疫組織染色を行い，*H. pylori* 陽性の慢性胃炎症例の胃粘膜組織においてリンパ球やマクロファージに CD69 の発現を検出した。*Cag* PAI 陽性 *H. pylori* や CagA の分泌に重要な virD4 欠失株は Jurkat 細胞株に CD69 の発現を誘導したが，*cag* PAI 欠失株は CD69 の発現を誘導できなかった。*H. pylori* は PBMC や $CD4^+$T 細胞にも CD69 の発現を誘導した。*H. pylori* による CD69 遺伝子プロモーターの活性化は NF-κB 依存性であり，プロモーター上の 2 つの NF-κB 結合配列が重要であった。T 細胞における *cag* PAI 依存性の CD69 の発現誘導は *H. pylori* の感染の持続に関与している可能性が示唆された(Mori et al. World J Gastroenterol In press)。

6. *L. pneumophila*研究(森)

L. pneumophila はエアロゾルの吸入によって肺胞内に到達し，肺胞マクロファージに貪色されるが，その殺菌機構を逃れて，細胞質内で増殖する。*L. pneumophila* を肺上皮細胞株に感染させると，マクロファージの走化性因子である MCP-1 の mRNA 発現や分泌が増強することを見出した。この増強作用は鞭毛の構成タンパク質の一つである flagellin 依存性であった。今後は MCP-1 遺伝子発現制御機構について flagellin からのシグナル伝達経路の解析を中心に研究を進めて行く予定である。

7. 骨肉腫研究(木村)

a. 肺転移の分子機構

骨肉腫は骨原発性悪性腫瘍の中では最も発生頻度が高い。骨肉腫の好発転移部位は肺であり，現在でも肺転移の有無が予後を大きく左右する。まず，ヒト骨肉腫細胞株 TE85 から樹立した肺高転移株 143B と肺低転移株 MNNG/HOS のマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果，MNNG/HOS に比べて 143B では，MMP-1 の遺伝子発現が 100 倍以上増強していることが分かった。MMP-1 は I 型コラーゲンを分解するコラゲナーゼ活性を有し，細胞の浸潤機構に関与する。したがって，骨肉腫の肺転移には，MMP-1 による骨肉腫細胞の浸潤，および肺への特異的転移機構の存在が示唆された。そこで本研究では，MMP-1 依存的な骨肉腫細胞の浸潤，および骨肉腫細胞における MMP-1 遺伝子発現の転写制御機構を解析した。143B の細胞浸潤は MMP-1 に依存しており，MMP-1 遺伝子の発現にはプロモーターに存在する AP-1 結合配列が重要であった。143B 細胞では AP-1 結合配列に c-Jun と Fra-1 がヘテロ二量体を形成しており，c-Jun/Fra-1 はリン酸化されていた。c-Jun/Fra-1 の上流キナーゼである JNK と ERK もリン酸化されており，各種阻害剤や c-Jun/Fra-1 のノックダウンの実験結果より，MAPK/AP-1/MMP-1 が肺高転移骨肉腫細胞の浸潤機構において重要な役割を果たしていることを明らかにした(Kimura et al. Biochim Biophys Acta 2011; 1813: 1543-53)。

b. 発症予防および治療薬の開発

カロテノイドである FX/FXOH，ペリジニン，β-カロテン，アスタキサンチンについて骨肉腫細胞株に対する細胞毒性を検討したところ，FX/FXOH とペリジニンに強い細胞生存率抑制効果を認めた。FXOH は G1 期での細胞周期停止とアポトーシスを誘導し，その機序は Akt や NF-κB の不活化による細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現抑制であった。MMP-1 の発現抑制や細胞浸潤・遊走の抑制効果も認めており，今後はマウスモデルにおける肺転移抑制効果や腫瘍増殖抑制効果を検証する予定である。また，Akt が治療標的となることが判明したため，デュアル PI3K-mTOR 阻害剤 BEZ235 の新規治療薬としての可能性も検討する。

8. 渡り鳥での新興感染症病原体に対する抗体反応性解析・評価(只野)

かつて，ウエストナイルウイルス(WNV)はアフリカからインド西部までの地域に分布し，トリと蚊の間で感染環を形成し，ヒトに感染しても重篤にならないと理解されていた。1999 年に WNV が米国ニューヨークでヒトとトリから分離され，同ウイルスの分布域は北米から中南米に拡大している。新大陸においても WNV は，野生の鳥類と蚊類の間で自然感染環を形成しているようだが，鳥類の間で大量死が発生している事や，ヒトの間で重症の症例が多く発生した事などから，今までの認識とは異なり，新大陸に定着した WNV の病原性は強いといえる。我国でも米国同様に WNV に感受性のある脊椎動物と媒介昆虫が生息していることから，一旦侵入すれば容易に感染環が成立すると推察され，ヒトやウマの健康被害のみならず，希少鳥類の存続にも多大な影響をおよぼすことが危惧される。また，WNV は極東ロシアにも分布が拡大しており，極東ロシアから我国に渡ってくる鳥類を介して WNV が侵入する可能性は否定できない。今まで日本で捕獲されたカモ類の血清疫学調査で極僅かの個体から WNV に対する抗体が検出されたが，カモが渡ってくるシーズンは媒介昆虫が吸血活動しない冬であるから，仮に僅かのカモがウイルスを持ち込んでも，ウイルス感染が日本で広がる危険性は低い。しかし，シベリアで繁殖したシギやチドリの群れは，日本で夏によく見られることから，同鳥類がウイルスに感染していれば，日本でウイルス感染が他の鳥類に広がることが危惧される。

本研究では極東ロシア地域より我国に渡ってくるシギやチドリ類を中心に，渡り鳥の WNV 感染状況を知ることを目的として，北海道および沖縄県で捕獲されたシギチドリ類の血清について，WNV に対する中和抗体を測定した。また，WNV の鳥類に対する病原性を検討する目的で，家禽や野鳥由来の培養細胞へのウイルス接種実験で，WNV の増殖特性および細胞変性効果を調査した。シギチドリ類の血清を用いた中和試験の結果，2009 年と 2010 年に採集された 152 検体および 222 検体からは WNV を中和する抗体は検出されなかった。また，ウイルスに対する鳥類由来細胞の感受性試験では，家禽やウズラ，アイガモ，ハト，カラスでは WNV がよく増殖したのに対して，希少鳥類の一種であるヤンバルクイナ由来細胞では全く増殖しなかった。

渡り鳥の血清疫学は更に続け，鳥類由来細胞の WNV 感受性試験は対象をトキ，コウノトリ，ノグチゲラ，タンチョウヅルなどの希少鳥類にも広げて行う予定である。

9. 日本脳炎ウイルス(JEV)研究(斉藤)

a. 生態学的，疫学的検討 -JEV 感染，侵入のリスク評価の一環として-

JEV は蚊媒介性フラビウイルスに属し，近年，分布域を拡大しているため，新興・再興感染症の病原体として認識されている。このウイルスの特徴に，その広い宿主域があげられる。昆虫，鳥類，哺乳類での感染，増殖が

可能である人獣共通感染症であるため，気候や経済活動を伴う環境要因が疾病の発生，分布域に大きく影響する。

JEV により発症する日本脳炎には有効な治療薬はなく，ワクチンは存在するが，ウイルス株間の抗原性に対応出来るかについて，未だ議論がある。そのため，サーベイランスによる現状把握や，リスク評価が大変重要である。

沖縄島において，JEV の生態学的研究を進めており，JEV の活動状況と JEV 感染リスクを沖縄に生息する野生動物，豚，住民の血清学的，ウイルス学的手法を用いて，評価している。また，沖縄島に JEV が侵入するリスクを，渡り鳥類，哺乳類の血清疫学的方法を用いて，評価を行なっている(Saito et al. Vector Borne Zoonotic Dis 2009; 9: 259-66, 斉藤美加. 日本福祉大学紀要-現代と文化. 2010; 121: 233-45)。

サーベイランスが行なわれ，指標として一般に用いられている JEV 増幅動物の豚と同様，生息している野生動物(マングース，留鳥，コウモリ等)の指標としての有用性を示し，また，一部の渡り鳥に高い抗体保有率が認められたため，JEV の移入にこれら渡り鳥が関与している事が示唆されている(Saito et al. Encephalitis book 1. InTech-Open Access Publisher In press.)。

b. 分子疫学的研究

JEV は 1990 年代以前，遺伝子型 1-5 型の 5 つの型が地理的に棲み分けされ分布していた。過去 20 年間にこの分布が劇的に変化しており，特に，広域アジアに分布していた遺伝子型 3 型から遺伝子型 1 型への主な遺伝子型の変化(genotype-shift)が，ベトナム，韓国，日本，タイの南部，台湾で確認されている。我々は沖縄島でも同様に遺伝子型 3 型から 1 型への変化を報告した(Saito et al. Am J Trop Med Hyg 2007; 77: 737-46)。

この変化がどのような機序で，そしてどのようなルートで生じているかを解明する事は，JEV の生態にとり，また，これからの侵入に備え対策を講じる上で重要である。

我々は JEV 沖縄株の塩基配列の解析から，分子系統上の位置，国内外の株との位置関係を明らかにし，ウイルス侵入ルートや頻度，機序等を類推する予定である。また，これら研究からウイルス抗原性に関与する遺伝子領域の特定を試みようとしている。

B. 研究業績

著　　書

BI10001: Senba M, Mori N, Wada A. Outbreak control for emerging, and re-emerging infectious diseases, and challenge to threat of invisible transmission. In: Alvintzi P, Eder H, editors. Crisis Management. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2010: 159-186. (A)

原　　著

OI10001: Senba M, Mori N, Wada A, Fujita S, Yasunami M, Irie S, Hayashi T, Igawa T, Kanetake H, Takahara O, Toriyama K. Human papillomavirus genotypes in penile cancers from Japanese patients and HPV-induced NF-κB activation. Oncol Lett 2010; 1: 267-272. (A)

OI10002: Tomita M, Mori N. Aurora A selective inhibitor MLN8237 suppresses the growth and survival of HTLV-1-infected T cells *in vitro*. Cancer Sci, 2010; 101: 1204-1211. (A)

OI10003: Senba M, Mori N, Fujita S, Jutavijittum P, Yousukh A, Toriyama K, Wada A. Relationship among human papillomavirus infection, $p16^{INKa}$, p53 and NF-κB activation in penile cancer from northern Thailand. Oncol Lett 2010; 1: 599-603. (A)

OD10001: 武嶋恵理子，金城福則，藤田次郎，森 直樹: *Helicobacter pylori* 感染による胃上皮細胞における ATF3 の発現誘導. 日本ヘリコバクター学会誌, 11: 43-46, 2010. (B)

OD10002: 斉藤美加: 共生社会へ向けて: 感染症対策から紐解く環境問題の一考察. 現代と文化:日本福祉大学研究紀要, 121: 233-245, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 森 直樹: ウエストナイルウイルス. 臨床と微生物, 37:67-73, 2010. (B)

RD10002: 森 直樹, 武嶋恵理子: *Helicobacter pylori* の CagA およびタイプ IV 分泌機構により活性化されるシグナル伝達経路. Helicobacter Research, 14: 18-23, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Mutoh A, Yasu T, Kobayashi M, Inoue T, Mori N, Ueda S. Caveolin-1 is involved in anti-inflammatory effect of eplerenone. The 3rd International Aldosterone Forum in Japan, Tokyo, Japan, May 15-16, 2010.

PI10002: Mutoh Matsushita A, Yasu T, Kobayashi M, Inoue T, Mori N, Ueda S. Involvement of modulated lipid microdomains in anti-inflammatory effect of eplerenone. The 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Vancouver, Canada, September 26-30, 2010.

PI10003: Saito M. Distinct distribution for different clusters of Japanese encephalitis virus genotype I. World Congress of Virus and Infection, Busan, Korea, July 31-August 3, 2010.

国内学会発表

PD10001: 武嶋恵理子, 藤田次郎, 森 直樹: *Helicobacter pylori* 感染胃上皮細胞における ATF3 の発現制御機構. 感染症学雑誌, 84: 259, 2010.

PD10002: 名嘉山裕子, 屋良さとみ, 藤田次郎, 森 直樹: HTLV-1 関連肺疾患の肺胞上皮細胞における ICAM-1 発現制御機構. 感染症学雑誌, 84: 211, 2010.

PD10003: 森 直樹: HTLV-1 と発癌. 感染症学雑誌, 84: 130, 2010.

PD10004: 石川千恵: 沖縄の海洋生物資源による癌治療の可能性. 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会プログラム・要旨集, 35 Supplement: S35, 2010.

PD10005: 武嶋恵理子, 合田 悟, 金城福則, 平山壽哉, 森 直樹: T 細胞における *Helicobacter pylori* 誘導性 IL-8 発現制御機構. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会プログラム抄録集, 117, 2010.

PD10006: 合田 悟, 武嶋恵理子, 平山壽哉, 森 直樹: *Helicobacter pylori* 感染による T 細胞における CD69 の発現誘導機構. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会プログラム抄録集, 118, 2010.

PD10007: Shiohara M, Fujii M, Nakamura M, Mori N, Furuta S, Kamata T: A novel mediating role of ROS-generating Nox5 in growth and survival of HTLV-1-infected T cells. 69th Annual Meeing of the Japanese Cancer Association-PROCEEDINGS-, 84, 2010.

PD10008: Uchida T, Ishikawa C, Sawada S, Nakachi S, Tsumuraya T, Mori N: Activation of PKCδ in adult T-cell leukemia.69th Annual Meeing of the Japanese Cancer Association -PROCEEDINGS-, 94, 2010.

PD10009: Yamamoto K, Ishikawa C, Sawada S, Nakachi S, Mori N: Involvement of ROS in apoptosis caused by the inhibition of PP2A in HTLV-1-infected T-cell lines and primary ATL cells. 69th Annual Meeing of the Japanese Cancer Association-PROCEEDINGS-, 156, 2010.

PD10010: Kunami N, Ishitsuka K, Yotsumoto F, Ishikawa C, Katsuya H, Sawada S, Tanji H, Takeshita M, Mori N, Miyamoto S, Kuroki M, Tamura K: Targeting Bcl-2 family proteins in adult T-cell leukemia/lymphoma. 69th Annual Meeing of the Japanese Cancer Association -PROCEEDINGS-, 192, 2010.

PD10011: Kimura R, Ishikawa C, Rokkaku T, Mori N: Matrix metalloproteinase-1-dependent osteosarcoma invasion and pulmonary metastases. 69th Annual Meeing of the Japanese Cancer Association -PROCEEDINGS-, 224, 2010.

PD10012: Rokkaku T, Yamamoto K, Ishikawa C, Mori N: Fucoxanthin and fucoxanthinol inhibit growth and induce apoptosis in osteosarcoma via NF-κB and Akt signaling. 69th Annual Meeing of

the Japanese Cancer Association -PROCEEDINGS-, 224-225, 2010.

PD10013: 只野昌之: 渡り鳥におけるフラビウイルス感染の調査. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 342, 2010.

PD10014: 玉城和美, 只野昌之, 森 直樹: オキナワモズク由来フコイダンの抗日本脳炎ウイルス作用. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 346, 2010.

PD10015: 石川千恵, 森 直樹: 成人 T 細胞白血病におけるケモカイン CCL19 遺伝子発現制御機構. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 467, 2010.

PD10016: 武嶋恵理子, 小橋川ちはる, 知念 寛, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎, 森 直樹: *Helicobacter pylori* による ATF3 発現誘導. 日本消化器病学会雑誌, 107: 801, 2010.

PD10017: 斉藤美加, Soukaloun D, Phongsavath K, Phommasack B, Insisiengmay S, 牧野芳大: 日本脳炎ウイルス遺伝子型 I 型の分集団を形成するウイルスの地理的分布の特徴. 第 51 回日本熱帯医学会大会・プログラム抄録集, 52, 2010.

PD10018: Ishitsuka K, Ishikawa C, Kunami N, Katsuya H, Yotsumoto F, Sawada S, Tanji H, Takeshita M, Miyamoto S, Mori N, Tamura K: Targeting Bcl-2 family proteins for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. 臨床血液 第 72 回日本血液学会学術集会プログラム・抄録集, 51: 344, 2010.

その他の刊行物

MD10001: 石川千恵: ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の発癌機構における遺伝子編集酵素 AID の関与. 亜熱帯島嶼科学超域研究推進機構平成 21 年度学内シンポジウム 亜熱帯島嶼科学の創生, 17, 2010.

MD10002: 森 直樹, 澤田茂樹, 武嶋恵理子, 丹治弘江, 仲地佐和子, 名嘉山裕子, 玉城和美, 石川千恵: HTLV-1 関連疾患の発症機構の解析. 平成 21 年度 文部科学省特別教育研究経費「研究推進(大学間連携経費)」による事業 HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究 研究成果発表会および一般向け講演会 プログラム・研究発表会抄録集, 13, 2010.

MD10003: 森 直樹: はじめに. 文部科学省特別教育研究経費「研究推進(大学間連携経費)」による事業 HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究 平成 21 年度研究成果報告書, 2, 2010.

MD10004: 森 直樹: HTLV-1 関連疾患の発症機構の解明と新規治療法の開発. 文部科学省特別教育研究経費「研究推進(大学間連携経費)」による事業 HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究 平成 21 年度研究成果報告書, 71-80, 2010.

MD10005: 森 直樹: 呼吸器・消化器感染症における上皮細胞及び T 細胞を中心とした粘膜反応の研究. 文部科学省特別教育研究経費「新興・再興感染に対する粘膜ワクチンの開発研究」平成 17～21 年度業績報告書, 20-21, 2010.

MD10006: Naoki Mori: The role of epithelial cells and T lymphocytes in the lung and stomach infected with microorganism. 呼吸器・消化器感染症における上皮細胞及び T 細胞を中心とした粘膜反応の研究. 文部科学省特別教育研究経費「新興・再興感染に対する粘膜ワクチンの開発研究」平成 17～21 年度業績報告書, 44-45, 2010.

MD10007: 森 直樹: 言葉にあるものは, すべてある. かりゆシーサー, 15, 2010.

MD10008: 森 直樹: 栄養をサイエンス: 沖縄モズク由来フコイダン. からだ情報すこぶる, 16-19, 2010.

MD10009: 石川千恵: 沖縄の海洋生物資源による成人 T 細胞白血病の治療. 沖縄科学の最前線 2010 展示プロ

グラム,5, 2010.

MD10010: 石塚賢治, 石川千恵, 工並直子, 勝屋弘雄, 四元房典, 澤田茂樹, 丹治弘江, 竹下盛重, 宮本新吾, 森 直樹, 田村和夫: Bcl-2 関連抗アポトーシス蛋白は成人 T 細胞白血病・リンパ腫の新たな治療標的である. 第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 50, 2010.

細菌学講座

A. 研究課題の概要

細菌学講座では病原細菌の感染の分子メカニズムとこれらの感染に対する宿主の応答機構を明らかにし，感染や発症の制御に必要な技術的基盤を構築するための新しい知見を取得することを目指している。病原細菌が惹き起こす疾患（感染の結果）は臨床上明らかな特徴が出るものが多くわかりやすいが，感染から発症までにいたる分子レベルでの機序は未だ不明な点が多いといえる。しかしながら，病原細菌学の最近の進展によって，グラム陰性細菌には特殊に分化した分泌装置が備わっており，これによって様々な作用を持つ機能性タンパク質（エフェクター）が宿主細胞へ注入され感染が進行するという概念が確立されてきた。これらエフェクターは単独で細胞に外側から作用させても何も起こらないが宿主細胞内へ直接注入させると細胞高次機能に直接介入していく。たとえば細胞骨格制御系に作用し細胞に貪食作用を誘導することによって細菌の細胞侵入を惹き起こす，あるいは遺伝子発現系に干渉して宿主の炎症性サイトカイン産生を抑制することによって宿主の防御システムを破綻させることが明らかになってきた。この類いの研究にはエフェクター機能と宿主標的分子の同定およびシグナル伝達系の解析といった従来の細菌学を超えた研究スキルが必要である。相手（宿主）があって初めて病気（感染症）がおこる。したがって感染の成立を考える場合には病原体と宿主の両面から解明していく必要がある。宿主の自然免疫機構の分子機構が近年急速に明らかになるにつれ，病原細菌の感染の初期過程すなわち細菌と宿主免疫担当細胞が出会う場面における様々な事象が分子レベルで解析できるようになってきた。多くの遺伝子欠損・導入マウスが作製され，これらのマウスあるいはその細胞を使うことによって感染における宿主因子機能の解析が可能である。また，年を追うごとに様々な抗生剤耐性菌が現れてきている。抗生物質に対する耐性菌の問題は今後も根本的な解決法が見つかることなく続くと思われる。なぜなら，病原細菌のほうが我々人類よりもはるかに長い歴史があり，その世代時間も圧倒的に短いからである。したがって抗生剤に対抗する手段を驚くほど早く獲得していく。もちろん抗生剤は現在もっとも強力な治療手段であることに変わりはないが，病原細菌の感染メカニズムを明らかにしていきながら新しい治療薬，ワクチンといった様々な手段も考えていく必要があると思われる。

具体的に以下の 2 テーマがある。

1. 粘膜病原細菌の感染と宿主免疫応答の分子機構

我々の研究室では，粘膜病原細菌（ビブリオ，エロモナス，サイトロバクター等）の粘膜上皮付着，侵入といったイベントの分子メカニズムの解明とそれに伴って惹き起こされる宿主上皮細胞の炎症誘導性反応の研究，また感染に対して最前線で戦うマクロファージや抗原提示を行う樹状細胞といった貪食細胞に対する病原細菌の攻撃・回避戦略や炎症誘導の機構を研究している。さらに，得られた知見をもとに腸管感染症マウスモデルの作成を行い，マウス及び各種遺伝子改変マウスを用いることによって，腸管感染症におけるサイトカインの誘導，病態形成における宿主応答のメカニズムの解明を行っている。その他に新しい動物感染モデルの作成や新規ワクチン開発も視野に入れて研究にとりくんでいる。

2. 人獣共通感染症の原因菌であるレプトスピラの研究

亜熱帯地域である沖縄では，げっ歯類が宿主となり，人に感染を起こすレプトスピラ感染症が全国に比べて高頻度で報告されている。レプトスピラは遺伝子操作が難しくその感染メカニズムや病原因子についてはまだ不明な点が多いというのが現状である。そこで，病態形成に関与する宿主応答のメカニズムを明らかにするためにマクロファージ等各種細胞に対する感染の様式を細胞生物学的手法により解析する。また，マウス(各種遺伝子改変マウスを含む)を用いた感染実験により感染における免疫応答システムを明らかにしていく。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Toma C, Higa N, Koizumi Y, Nakasone N, Ogura Y, McCoy AJ, Franchi L, Uematsu S, Sagara J, Taniguchi S, Tsutsui H, Akira S, Tschopp J, Núñez G, Suzuki T. Pathogenic *Vibrio* activate NLRP3 inflammasome via cytotoxins and TLR/nucleotide-binding oligomerization domain-mediated NF-kappa B signaling. J Immunol 2010;184: 5287-5297. (A)

OI10002: McCoy AJ, Koizumi Y, Toma C, Higa N, Dixit V, Taniguchi S, Tschopp J, Suzuki T. Cytotoxins of the human pathogen *Aeromonas hydrophila* trigger, via the NLRP3 inflammasome, caspase-1 activation in macrophages. Eur J Immunol 2010;40: 2797-2803. (A)

OI10003: McCoy AJ, Koizumi Y, Higa N, Suzuki T. Differential regulation of caspase-1 activation via NLRP3/NLRC4 inflammasomes mediated by aerolysin and type III secretion system during *Aeromonas veronii* infection. J Immunol 2010; 185: 7077-7084. (A)

国際学会発表

PI10001: Toma C, Koizumi Y, Okura N, Nakasone N, Higa N, Ogura Y, Takayama C, Suzuki T. Mechanism of macrophage infection by *Leptospira interrogans*. Gordon Research Conference, Biology of Spirochetes (Ventura, CA, USA, January 31-February 5, 2010)

PI10002: McCoy AJ, Koizumi Y, Suzuki T. Differential regulation of caspase-1 activation via NLRP3/NLRC4 inflammasomes mediated by aerolysin and type III secretion system during *Aeromonas veronii* infection. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity (Awaji City, Hyogo, Japan, September 7-10, 2010)

国内学会発表

PD10001: Koizumi Y, Nakasone N, Toma C, Higa N, Tanaka S, Suzuki T. Mechanisms of inflammasome activation by TTSS of enteropathogenic *E. coli* (EPEC). 第 83 回日本細菌学会総会 ワークショップ(横浜, 3/27-29, 2010)

PD10002: Nakasone N, Ogura Y, Suzuki T. Purification of multifunctional repeat-in-toxin (Rtx) of *Vibrio cholerae* 01. 第 83 回日本細菌学会総会(横浜, 3/27-29, 2010)

PD10003: Higa N, Toma C, Nakasone N, Ogura Y, Koizumi Y, Suzuki T. The NLRP3- and NLRC4-mediated inflammasome activation by the infection of *Vibrio parahaemolyticus*. 第 83 回日本細菌学会総会(横浜, 3/27-29, 2010)

PD10004: Tanaka S, Ogura Y, Suzuki T. Caspase-1 activation by environmentally isolated bacteria. 第 83 回日本細菌学会総会(横浜, 3/27-29, 2010)

PD10005: Toma C, Koizumi Y, Nakasone N, Higa N, Ogura Y, Suzuki T. Mechanism of macrophage infection by *Leptospira interrogans*. 第 83 回日本細菌学会総会(横浜, 3/27-29, 2010)

PD10006: 仲宗根 昇, 小倉裕範, トーマ クラウディア, 比嘉直美, 小泉由起子, 鈴木敏彦. *Vibrio vulnificus* NF-kB 活性化因子の解析. 第 63 回日本細菌学会九州支部総会(宮崎, 9/3-4, 2010)

その他の刊行物

MD10001: 小泉由起子, トーマ クラウディア, 鈴木敏彦: 細菌感染によって誘導されるカスパーゼ-1 活性化と炎症応答. 化学療法の領域, 26: 1274-1281, 医薬ジャーナル社, 2010.

MD10002: 鈴木敏彦, 小泉由起子: 感染症と炎症の接点. 細胞, 42: 364-367, ニューサイエンス社, 2010.

医化学講座

A. 研究課題の概要

1. Ras 類縁分子 Rap2 を介する新規細胞内シグナル伝達経路の探索と解析

細胞内シグナル伝達経路の構成分子群は，分子間結合ドメインでネットワークを形成し多彩な細胞機能を時間的･空間的に制御する。私共は，分子間結合を手がかりに，未知の伝達経路と構成分子の機能を解明する探索研究を進めている。

癌遺伝子産物でもある低分子量 G 蛋白質 Ras は，代表的シグナル伝達分子として詳しく解析されている。Ras は標的分子との結合により下流にシグナルを伝達するが，標的分子 Raf は RBD と呼ばれる Ras 結合ドメインを持つ。一方，私共は数年前に Yeast Two-Hybrid (YTH) スクリーニングで線虫から Ras の新規標的 plc210/plc-1/PLCepsilon(PLCe)を見出しヒト PLCe も世界で最初に単離した。PLCe は RBD に似た立体構造の Ras 結合ドメイン(RAD)を持っていた。そこで私共は RAD を欠く遺伝子変異線虫を作成して，PLCe が実際に細胞内 Ca^{2+}を介する生体機能を制御することなどを示してきた[Kariya et al., *Dev Biol* 274, 201-10, 2004; Hiatt et al., *MBC* 20,3888-95,2009]。

Ras の類縁分子についても Rap1 をはじめとして機能解明が進んでいるが，Rap1 の標的結合領域は Ras と同一である。これに対し，機能不明であった Rap2 の標的結合領域はアミノ酸が 1 つ異なる (F39)。そこで私共は Rap2 結合分子を YTH やアフィニティー精製/質量分析で探索し，Rap2 の特異標的を複数同定し機能を解析してきた[Machida et al., *JBC* 279, 15711-4, 2004; Taira et al., *JBC* 279, 49488-96, 2004; Myagmar et al., *BBRC* 329, 1046-52, 2005; Nonaka et al., *BBRC* 377, 573-8, 2008]。このうち 3 つの類縁キナーゼ(NIK, TNIK, MINK)の Rap2 結合ドメインは，F39 を認識するが RBD や RAD を含まず，Ras と結合しない。この新規ドメインはヒトゲノム上 NIK, TNIK, MINK 以外に無く，私共は Rap2-effector-kinases (REK) 1-3 とも呼ぶべきキナーゼ群を網羅したと考えている。線虫 YTH でも Rap2-REK 系を見出しており，進化を越えて保存された重要な系と考えているが，3 種の REK を持つのは哺乳動物のみで，機能の分担と重複が認められる。例えば海馬神経細胞で TNIK を足場とする Nedd4-1 により Rap2 がユビキチン化により不活化されると Rap2-REK 系全体が機能を失うが，TNIK を排除して Nedd4-1 による Rap2 の不活化を解除すると，TNIK が無くとも MINK により Rap2-REK 系が機能する[Kawabe et al., *Neuron* 65, 358-72, 2010]。

Ras が「MAP3K」である Raf を標的として「古典的」MAP キナーゼ ERK を制御するのに対し，Rap2 は「MAP4K」の REK を標的として「ストレス応答性」MAP キナーゼ JNK を制御する。これらの相違点のうち JNK の制御がよく引用されるが，私共は Rap2-REK 系の JNK 非依存的機能にも注目している。特に，TNIK による細胞形態と接着の制御や，TNIK, MINK による神経シナプス足場分子 TANC1 のリン酸化は JNK 非依存的機能と考えている。また，Rap2 が PLCe を活性化することが報告されているが，Rap2 は Ras の標的と結合出来ても活性化出来ないことが多く，PLCe は例外的な Rap2 標的かもしれない。最近では Rap2-REK 系による Wnt 経路の制御もあいついで報告されている。

一方，Rap2 は Ras と同様に C 末端が脂質修飾されるが，私共はパルミチン酸修飾を受けた Rap2 がリサイクリング小胞(RE)と呼ばれる細胞内小胞に局在すること，この局在が細胞接着制御など TNIK の JNK 非依存的機能に必要であることを見いだした[Uechi et al., *BBRC* 378, 732-7, 2009]。RE は小胞輸送のセンターの一種として細胞膜やシナプスのシグナル伝達，細胞接着や運動など多彩な細胞機能の調節に関与するため，引きつづき解析を行っている。また，Rap2-REK 系に関与する分子群のコンディショナルノックアウトマウスの作成も進めており，完成したものから解析を開始している。

2. 臨床講座等との研究交流

上記 Rap2-REK 系の機能解析のために確立したプロテオーム・トランスクリプトーム解析法を，緑内障[Shinzato et al., *Ophthalmic Res* 39, 330-7, 2007; Miyara et al., *Jpn J Ophthalmol* 52 84-90, 2008]，皮膚扁平上皮癌(cSCC)，皮膚リーシュマニア原虫症，子宮頸癌などに応用してきた。cSCC は表皮ケラチノサイトの形質転換に由来する。放置すると基底膜を超えて浸潤癌となり，転移を含む深刻な予後に結びつく例が少なくないが，形質転換ケラチノサイトの浸潤･転移機構の詳細は不明である。そこでマウスに移植しても転移能の低い「低転移株」と低転移株由来の「高転移株」をプロテオーム・トランスクリプトーム解析で比較したところ，高転移株のみで単層上皮ケラチンペア (Krt8/18) の異所性共発現が見出された。基底膜浸潤能を in vitro で評価すると高転移株のみが基底膜浸潤能を示したが，低転移株に Krt8/18 をレトロウイルスで共発現させると基底膜浸潤能を獲得した。また，cSCC 症例について免疫組織染色法で検討したところ，Krt8/18 の異所性共発現と基底膜浸潤との間に有意な相関が認められた[Yamashiro et al., *BBRC* 399, 365-72, 2010]。また，本学以外の施設についても，沖縄科学技術研究基盤整備機構(沖縄科学技術大学院大学, OIST)との交流も進めている(モデル生物についての大学院共同演習科目等)。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Yamashiro Y, Takei K, Umikawa M, Asato T, Oshiro M, Uechi Y, Ishikawa T, Taira K, Uezato H, Kariya K. Ectopic coexpression of keratin 8 and 18 promotes invasion of transformed keratinocytes and is induced in patients with cutaneous squamous cell carcinoma. Biochem Biophys Res Commun. 2010; 399: 365-372. (B)

OI10002: Ferdousi J, Nagai Y, Asato T, Hirakawa M, Inamine M, Kudaka W, Kariya K, Aoki Y. Impact of human papillomavirus genotype on response to treatment and survival in patients receiving radiotherapy for squamous cell carcinoma of the cervix. Exp Ther Med. 2010; 1: 525-530. (B)

OI10003: Kawabe H, Neeb A, Dimova K, Young SM Jr, Takeda M, Katsurabayashi S, Mitkovski M, Malakhova OA, Zhang DE, Umikawa M, Kariya K, Goebbels S, Nave KA, Rosenmund C, Jahn O, Rhee J, Brose N. Regulation of Rap2A by the ubiquitin ligase Nedd4-1 controls neurite development. Neuron 2010; 65: 358-372. (A)

ゲノム医科学講座

A. 研究課題の概要

ヒトに関する分子遺伝学的研究のすべてが研究対象となる。研究領域ないしは研究分野によってこの研究室が展開している研究課題を分類すると以下のようになる。

(1) ヒト内在性レトロウイルス（human endogenous retrovirus, HERV）研究
(2) エピジェネティクス（epigenetics）の複合遺伝性疾患への関わり
(3) その他；疾患の性差とその原因メカニズムの究明

キーワード：HERV，レトロトランスポゾン，エピジェネティクス，DNA メチル化，性差，精神疾患，胎盤，妊娠高血圧症

ヒトゲノムの特徴ないしは不思議の一つは，他種の哺乳類との外観の差に比べて，意外に遺伝子の数が少ないことである。 逆に，蛋白をコードしない種々のサイズ・形のノンコーディング RNA を発現する遺伝子または DNA 配列がゲノムの至る所に見出される。蛋白を作る遺伝子配列が全体の 5% に過ぎないのに対して，転移因子であるレトロトランスポゾンがゲノムの半分を占めることも興味深い。一見無駄とも見えるゲノムの姿は進化の歴史の刻印であり，現在の多様性の原動力である。同時に，将来の予期せぬ変化に対応する能力の温存とも考えられる。

HERV はレトロトランスポゾンの一つである。蛋白・RNA・DNA としての機能やメチル化のターゲットとしての疾患への関連や癌との関連などほとんど未解明な状態である。これらを通じて HERV の具体的な働きを明らかにし，進化上ヒトゲノム及び人体に果たした役割を知ることが HERV 研究の目的となる。

エピジェネティクス研究は DNA メチル化に始まり，ヒストンのアセチル化及びメチル化へと急激な発展を示している。この研究室では，それらのメカニズムの解明よりも遺伝の仕方や病気との関連に主眼を置く。DNA メチル化の生物学的重要性は良く認識されているが，癌を除けば疾患原因メカニズムとしての重要性は確立されていない。DNA メチル化異常による疾患を見出して，エピジェネティクス病の疾患範疇（ないしは，概念）を確立することを目論んでいる。

また，多くの複合遺伝性疾患は遺伝要因だけで発症するものではなく，環境要因が作用して発症に至る。この２つの要因の間に介在して媒介的役割を果たすのがレトロトランスポゾンであると仮定し，その検証を行っている。

ある疾患はその罹患率において，また，ある疾患は臨床像において性別で相違が存在する。その性差の原因メカニズムを明らかにする。このことは，性の役割にとどまらず，疾患の発症メカニズムを解明することに役立つはずである。

以下，これまでに行ってきた研究について簡潔に述べる。

1. 発現活性型 HERV の同定と特性解析−特に，胎盤との関連について

ゲノム中の夥しい数の HERV が種々の変異・欠失等によって生物活性を失っているが，癌細胞ではしばしば発現亢進が認められる。正常組織で発現している HERV の探索・同定を行い，これまで既に論文に発表したものを含めて，ノーザンレベルで検出できる HERV を 4 つ（*ERVE1*, HERV-Fb1, HERV-HML6c14, HERV-H7/F(XA34)）見出した。これらのうち 3 つは胎盤特異的に発現しており，胎盤での何らかの役割（機能）が期待される。胎盤は HERV 発現においても DNA メチル化においても他の組織と異なった挙動を示す興味深い器官である。

そこで，*syncytin* (HERV-W) 及び *syncytin 2* (HERV-FRD) を加えた計 5 つの HERV について，胎盤の発育段階ごとの発現の変化を明らかにした。更に，*in situ* hybridization によって，発現細胞を特定した。また，TaqMan RT-PCR によって転写物の定量を行い，妊娠高血圧妊婦からの胎盤（n = 22）と正常血圧妊婦からの胎盤（n = 87）での HERV 発現量の相違の有無を調べた。その結果，*syncytin 2* は cytotrophoblasts のみで発現していること，HERV-HML6c14 は trophoblasts の核内に局在すること，*syncytin* 及び HERV-H7/F(XA34) は妊娠高血圧症胎盤で発現が低い有意の差（p = 0.0012 and 0.0007, respectively）が認められるなどの興味深い知見を得ている。

現在，HERV-H7/F(XA34) については gag 蛋白の機能解明に向けて作業を続けている。HERV-HML6c14 mRNA には全長型とスプライス型があり，スプライス型は細胞質に局在することを確認しており，核内局在配列の同定に向けて作業を進めている。

2. 膵臓及び甲状腺特異的 HERV の機能解析

整形外科出身の院生(城間隆史)が，膵臓及び甲状腺で強く発現している HERV（*ERVE1*)を発見した。これは OMIM（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez）にも［*606601］のナンバーで取り上げられている。*ERVE1* は 4 種の splice variants を発現するが，主要な転写産物は 3.3 kb の env への一回スプライス型である。これは 25 kDa の蛋白をコードする読み取り枠（open reading frame; ORF）を持っている。*in vitro* において，糖鎖付加を受けて約 30 kDa の糖蛋白を産生することを確認している。特異性の高い抗体が得られず，足踏み状態にある。

3. メチル化と統合失調症-特に，性差の存在について

長崎大学，三重大学，及び理化学研究所（和光）との共同研究で統合失調症の DNA メチル化解析を行った(210 例の統合失調症患者および 237 例の健常者，計 447 例)。精神科出身の院生（島袋盛洋）は,男性患者のメチルシトシン総量は健常男性に比べて低いこと（p = 0.048),および男女差があること（男性に高い: 健常者群で $p < 0.0001$; 患者群で $p = 0.027$）を見出した。更に，ラットで行った実験から，ハロペリドールが DNA のメチル化に影響を与え得ること，とりわけ，脳においては雌ラットで反応性が高く，プラセボ群に比べて有意（$p = 0.026$; n = 10）な低下作用を持つことを発見した。バルプロ酸の低メチル化作用および統合失調症の臨床像（発症年齢，薬効等）に男女差があることを考えたとき，この発見は極めて興味深い。

今後，ハロペリドールによるメチル化状態の変化を示す DNA 配列の探索と RNA の発現変化を示す遺伝子解析によって，ハロペリドールからメチル化までの経路を明らかにして行く。発現からのアプローチは理研との共同研究で，マイクロアレイを用いて発現解析を進めた。発現変化の条件として，1.5 倍以上（または，1/1.5 以下）で有意の差（$p < 0.05$）を示す遺伝子としたとき，226 遺伝子が増加を示し，68 遺伝子が減少していた。これらの結果の検証を quantitative real-time RT-PCR で行った。現在，85 遺伝子の検証を行い，36 遺伝子がマイクロアレイの結果とよく一致した。

今後は,種々の情報に基づいてターゲットを絞り込みメチル化解析を行う予定である。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: 久高 亘，陣野吉廣，青木陽一: 妊娠高血圧症候群の病態解明　分子機構を中心に　胎盤で発現するヒト内在性レトロウイルス転写物の細胞局在と妊娠高血圧症候群での発現変化．産婦人科の実際，59: 1079-1085，2010.　(C)

国内学会発表

PD10001: 杉本 潤，Bernstein Helene，陣野吉廣，Schust Dann: ヒト内在性レトロウイルス env タンパク Suppressyn は細胞融合を抑制する．第 55 回日本人類遺伝学会，埼玉，2010.

感染症・呼吸器・消化器内科学講座

A. 研究課題の概要

感染症グループ

1) 呼吸器感染症の病態・疫学・治療に関する研究

呼吸器感染症の重症化の機序を分子レベルから解析する研究を行っている。レジオネラ肺炎における肺胞上皮細胞障害の機序とその制御の重要性を報告した。自然免疫における肺胞上皮細胞の役割について検討をすすめている。

沖縄県における市中肺炎の疫学調査から，HTLV-1 感染が危険因子となることを示した。透析患者における結核の実態について検討報告した。現在，国際ワクチン研究所との共同研究による我が国における市中肺炎疫学調査を行っている。また，那覇市医師会などと連携し，亜熱帯におけるインフルエンザの疫学調査を継続的に実施している。また，種々の新規抗菌薬の有用性に関する臨床試験に参画している。

2) ＨＩＶ感染症に関する基礎的および臨床的研究

当院は都道府県単位で指定されているエイズ中核拠点病院としては西日本で最も多い患者の診療実績がある。診療では感染症教室として日和見感染症の診断に特に注力しており，臨床検査部および外科や病理部との連携で高い確定診断率を達成している。2010 年には世界で 5 例目の非結核性抗酸菌症の症例を報告した。基礎的研究では免疫再構築症候群の病態生理，ＭＡＣ症の進展機序の解明を報告している。臨床研究では従来の検査では検出できないＨＩＶ脳症の診断に視知覚から動作表出への一連の処理速度(Digit Symbol Test，前頭葉性の注意記憶とワーキングメモリを評価する Trail Marking Test，認知的抑制機能を評価する Stroop 検査を組み合わせた神経心理検査を用いた診断法)を臨床研究し，その成果は国内でも高く評価されている。ニューモシスチス肺炎における KL-6，βD グルカンの血清マーカーの診断的意義も最初に報告した。

3) 院内感染対策

感染対策室と共同して，新型インフルエンザ対策や種々の院内感染対策について，その有効性を検証している。

呼吸器グループ

呼吸器では感染症の他に，肺癌，びまん性肺疾患(間質性肺炎)，気管支喘息，COPD(慢性閉塞性肺疾患)等さまざまな疾患に関して診療，及び研究を行っている。

これまでブレオマイシン(BLM)肺炎モデルマウスを使っての間質性肺炎，肺線維症の発症病態や治療法の研究や，本邦では沖縄，九州に多い“HTLV-1”に 関連する肺疾患，特に”細気管支炎様陰影(DPB 様陰影)”の病態・発症機序に関する研究をトランスジェニックマウスを用いた基礎研究や患者 BALF 検体を用いての臨床に即した研究等を行ってきた。今後とも臨床研究，基礎研究ともにますます発展させていく予定である。

HTLV-1 関連肺疾患に関してはさらに症例数を重ね，詳細な検討 を加えていく。家族性間質性肺炎に関しては東北大学，埼玉医大との共同研究（IPF/UIP の遺伝子解析のための homozygosity fingerprinting 法等)，東北大学との共同研究(家族性間質性肺炎の SP-C 遺伝子等)を行っている。また”(生体)肺移植”可能な症例を早めに見い出し，患者さんの QOL を高める。(これまでに 2 症例施行済み。)その他広く“びまん性肺疾患”に関しての診療，教育，研究を行っているところである。

肺癌は年々増加しており，大学病院には常に肺癌患者が入院している。当グループでは，主に進行肺癌患者を担当しており，診断及びステージの決定を行った上で第二外科（呼吸器外科)，放射線科，麻酔科，整形外科などの科と連携し，最善と考えられる治療を行っている。また，必要に応じて，地域の医療機関とも連携している。

抗癌剤は毒性が強いため，その使用にあたっては十分な経験を持つ医師のもとで適正に行うことが義務づけられている。最近，地方におけるがん治療成績の格差が問題となっており(実際はそのような格差は少ないと思われるが)，がん治療専門家の養成が課題となっている。将来的にはすべてのがん化学療法に精通した腫瘍内科医の養成を行うことになるが，当面は各臓器の専門家ががん診療に当たることになる。琉大病院は日本臨床腫瘍学会専門医制度認定施設であり，希望があれば臨床腫瘍学会専門医を取得できる体制を整えている。

消化器グループ

診断においては，内視鏡検査，消化管造影検査だけでなく，超音波内視鏡検査や超音波内視鏡下穿刺術，拡大内視鏡検査を行っている。早期癌であれば内視鏡的治療(EMR，ESD)を行い，切除不能進行癌の場合は抗癌剤治療および症状緩和(がん性疼痛管理)に務めている。切除不能な進行胃癌や大腸癌に対しては日本および世界の標準的抗癌剤治療を行い，食道癌においては放射線療法・化学療法を中心に治療を行っている。また癌患者個々のニーズに応えられる診療をめざして，関連施設と連携しながら外来治療を中心とした抗癌剤の投与も行っている。標準的抗癌剤治療だけでなく，全国的な多施設共同 Phase I/II study にも参加し臨床試験薬の投与も行うなど，最先端の臨床データに基づいた医療を実践している。

1) 糞線虫症

糞線虫グループでは沖縄県における糞線虫の感染状況とヒトＴ細胞向性ウイルス１型(HTLV-1)の関連を検討

し，HTLV-1 感染者においては，非感染者と比較し，①有意に糞線虫感染率が高い，②血清 IgE 値，末梢血好酸球数が有意に低い，および③イベルメクチンによる駆虫率が有意に低いことを明らかにした。HTLV-1 感染時には Th2 型の免疫応答が低下することにより，糞線虫の駆除に重要である好酸球，および IgE の低下が引き起こされると考えられた。

このような糞線虫の疫学的検討に加え，糞線虫が寄生する十二指腸周囲の癌について検討を行い，糞線虫感染者においては非感染者と比較し 2.7 倍胆道癌に罹患するリスクがあることを明らかにした。

しかし，本来寄生虫はヒトと共存し生活するものであり，糞線虫に何らかの利点はないのであろうか。近年，自己免疫が関与した疾患は増加の一途にある。その原因として衛生環境がよくなることにより免疫状態に変化が起き自己免疫疾患，アレルギー疾患が起こるという「衛生仮説」が言われている。これまでに当グループでは肝臓における自己免疫性疾患(自己免疫性肝炎，原発性胆汁性肝硬変，原発性硬化性胆管炎)患者においては有意に糞線虫陽性率が低いこと，および自己免疫が関与していると推測されている炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎，クローン病)においても糞線虫陽性率が低い傾向にあることを明らかにしてきた。これらの結果は「衛生仮説」を支持するものである。

その他，重症および難治性糞線虫症の治療法を確立し，重症例の画像所見の解析などもこれまで行ってきた。今後は糞線虫感染時の免疫応答の性差に関し検討を行う予定である。

2) *H.pylori*

沖縄県における消化性潰瘍(胃潰瘍・十二指腸潰瘍)の比率は，本土とは異なり高齢者においても十二指腸潰瘍の比率が高く，欧米と同様な傾向であることが知られている。また，胃癌の死亡率，集団検診発見率においては，本土平均の半分以下であり疾患構造が異なることが指摘されている。

これらの上部消化管疾患における *H.pylori* の作用機序は全世界的に解明されつつあり，大きく関与していることは間違いない。われわれは，平成 4 年・7 年に一般住民の *H.pylori* 感染率を本土と比較し感染率には有意差が無いことを示した。感染率には差が無いのに疾患構造が異なる？　*H.pylori*―宿主との免疫応答の違い・菌体側(病原因子)の違い，双方の視点から研究を進めている。

治療に関しては，消化性潰瘍に対する HP 除菌療法はもとより，MALT リンパ腫，内視鏡的粘膜切除術後・粘膜下剥離術後の胃癌症例また特発性血小板減少性紫斑病に対する除菌療法も取り組んでいる。1 次除菌失敗例に対する 2 次除菌に対しても患者さんの同意を得た上で積極的に行っており，高い成功率を維持している。

3) 下部消化管

臨床・教育重視であるが，炎症性腸疾患の厚生労働省研究班関連施設として研究活動も臨床研究を中心に活発に行っている。独自に行っている難治性潰瘍性大腸炎に対するスクラルファート混合ベクロメタゾン注腸療法や免疫抑制剤・白血球除去療法の適切な使用，クローン病に対する抗サイトカイン療法，大腸腫瘍における最新の拡大内視鏡による pit pattern 診断を用いた質的診断の向上と治療への応用などを主な研究テーマにしている。基礎研究では潰瘍性大腸炎モデルの T cell receptor knock out mouse を用いて，病因の根幹となる自己抗原が大腸上皮内に存在する糖結合蛋白の galectin-4 であることを初めて解明した。根本療法への突破口として更に病態解明を図っていきたいと考えている。

4) 肝疾患

沖縄県はウイルス性肝疾患における肝炎ウイルスの分布が日本本土と違い特徴的で，特に B 型肝炎ウイルスやデルタ肝炎ウイルスに関する調査研究が行われている。

沖縄県における B 型肝炎ウイルス感染者の分布は特異的で，ウイルス感染者の割合が日本全体の平均に比べて高率であるにも関わらず，B 型慢性肝疾患(肝硬変・肝癌)の死亡率が低率である。そのため B 型肝炎ウイルス感染者におけるその自然経過や予後に関する研究を行っている。また本邦では稀とされているデルタ肝炎ウイルスの高浸淫地区も存在しているので，デルタ肝炎に関する臨床及び遺伝子検索を含めた疫学的特徴を明らかにするための調査研究などを行っている。非ウイルス性肝疾患の研究としては，非アルコール性肝炎(NASH)や原発性胆汁性肝硬変などの臨床研究を中心に行っている。また実際の臨床としては大学病院だけでは十分な症例の経験は不足しがちであるので，多数の症例を経験できるように関連病院との連携をとりながら行っている。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 藤田次郎: 感染症　最近の動向.今日の治療指針 2010 年版，山口 徹，北原光夫，福井次矢，150-153，医学書院，東京都，2010.　(B)

BD10002: 金城福則: 細菌性赤痢，今日の治療指針 2010 年版，山口 徹，北原光夫，福井次矢，161-161，医学書院，東京都，2010.　(B)

BD10003: 原永修作: 炭疽, 今日の治療指針 2010 年版, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 165-166, 医学書院, 東京都, 2010. (B)

BD10004: 比嘉 太: レジオネラ症(在郷軍人病), 今日の治療指針 2010 年版, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 170-171, 医学書院, 東京都, 2010. (B)

BD10005: 健山正男: HIV-1 感染症, 今日の治療指針 2010 年版, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 172-173, 医学書院, 東京都, 2010. (B)

BD10006: 藤田次郎: 肺結核, 今日の治療指針 2010 年版, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 172-173, 医学書院, 東京都, 2010. (B)

BD10007: 藤田次郎: オウム病, 呼吸器疾患最新の治療 2010-2012, 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一, 240-243, 南江堂, 東京都, 2010. (B)

BD10008: 金城福則: 感染性下痢症, ガイドライン外来診療 2010, 泉 孝英, 163-168, 日経メディカル開発, 東京都, 2010. (B)

BD10009: 金城福則: 寄生虫検査, 今日の消化器疾患治療指針, 幕内雅敏, 菅野健太郎, 工藤正俊, 68-69, 医学書院, 東京都, 2010. (B)

BD10010: 平田哲生: 糞線虫症, 寄生虫症薬物治療の手引き　改訂 第 7.0 版, 59-60, ヒューマンサイエンス振興財団政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する希少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班, 2010. (B)

BD10011: 金城 徹, 野中 哲, 小田一郎, 斎藤 豊: 食道 A. 扁平上皮癌, 他　総論, 画像強調観察による内視鏡診断, 丹羽寛文, 63-71, 日本メディカルセンター, 東京都, 2010. (B)

BD10012: 藤田次郎: 重症肺炎の治療は？：内科, インフルエンザの最新知識Ｑ＆Ａ, 鈴木 宏, 松本慶蔵, 130-138, 医薬ジャーナル社, 大阪府, 2010. (B)

BD10013: 藤田次郎: マイコプラズマに遭遇したら, 抗菌薬 PK-PD 実践テクニック, 渡辺 彰, 藤村 茂, 85-95, 南江堂, 東京都, 2010. (B)

BD10014: 藤田次郎: 間質性肺炎とは-定義と疾患概念-, 間質性肺炎疾患診療マニュアル, 久保惠嗣, 藤田次郎, 2-7, 南江堂, 東京都, 2010. (B)

BD10015: 藤田次郎: Hamman-Rich 症候群と純インフルエンザウイルス肺炎, 間質性肺炎疾患診療マニュアル, 久保惠嗣, 藤田次郎, 14-15, 南江堂, 東京都, 2010. (B)

BD10016: 原永修作: ばち指の定義とその機序は?, 間質性肺炎疾患診療マニュアル, 久保惠嗣, 藤田次郎, 33-34, 南江堂, 東京都, 2010. (B)

BD10017: 山城 信: ベルクロ・ラ音由来は?, 間質性肺炎疾患診療マニュアル, 久保惠嗣, 藤田次郎, 35, 南江堂, 東京都, 2010. (B)

BD10018: 屋良さとみ: 呼吸器検査と血液ガス分析, 間質性肺炎疾患診療マニュアル, 久保惠嗣, 藤田次郎, 129-131, 南江堂, 東京都, 2010. (B)

BD10019: 山里代利子: 気管支肺胞洗浄(BAL), 間質性肺炎疾患診療マニュアル, 久保惠嗣, 藤田次郎, 132-134, 南江堂, 東京都, 2010. (B)

BD10020: 藤田次郎:「肺炎」について, 成人市中肺炎　こう診る・こう考える, 三笠桂一, 5-10, 日本医事新報社, 東京都, 2010. (B)

BD10021: 比嘉 太:「レジオネラ肺炎に対する考え方」について，成人市中肺炎　こう診る・こう考える，三笠桂一，41-45，日本医事新報社，東京都，2010. (B)

BD10022: 金城福則，知念 寛: 腸管外合併症，炎症性腸疾患，日比紀文，20-25，医学書院，東京都，2010. (B)

BD10023: 健山正男: インフルエンザ治療薬の基礎知識と使い方，これでわかるインフルエンザ診療のポイント―診断・治療・予防がすっきりわかる，藤田次郎，21-32，南江堂，東京都，2010. (B)

BD10024: 藤田次郎: インフルエンザウイルス感染症に合併する肺炎に関して，これでわかるインフルエンザ診療のポイント―診断・治療・予防がすっきりわかる，藤田次郎，35-48，南江堂，東京都，20010. (B)

BD10025: 比嘉 太: インフルエンザ院内感染対策，これでわかるインフルエンザ診療のポイント―診断・治療・予防がすっきりわかる，藤田次郎，99-108，南江堂，東京都，2010. (B)

原　　著

OI10001: Hokama A, Inamine M, Kishimoto K, Kinjo F, Aoki Y, Fujita J. Telescope sign of intussusception in Peutz-Jeghers syndrome. Dig Liv Dis 2010; 2: 153. (A)

OI10002: Hokama A, Ihama Y, Chinen H, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. The sigmoid colon of ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2010; 55: 538. (A)

OI10003: Hokama A, Ihama Y, Chinen H, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. Appendiceal orifice inflammation in ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2010; 55: 1189. (A)

OI10004: Schunder E, Adam P, Higa F, Remer K.A., Lorenz U, Bender J, Schulz T, Flieger A, Steinert M, Heuner K. Phospholipase PlaB is a new virulence factor of *Legionella pneumophila*. Int J Med Microbiolo 2010; 300: 313-323. (A)

OI10005: Nakamura Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, Sano K, Kondo F, Fukusato T, Tsuneyama K, Ito M, Wakasa K, Nomoto M, Minato H, Haga H, Kage M, Yano H, Haratake J, Aishima S, Masuda T, Aoyama H, Miyakawa-H A, Matsumoto T, Sanefuji H, Ojima H, Chen T-C, Yu E, Kim J-H, Park Y N, Tsui W. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. Pathol Int 2010; 66: 167-174. (A)

OI10006: Kobashigawa C, Nakamoto M, Hokama A, Hirata T, Kinjo F, Fujita J. Pseudocirrhosis in metastatic esophageal cancer. South Med J 2010; 103: 488-489. (A)

OI10007: Hokama A, Kishimoto K, Ihama Y, Chinen H, Kinjo F, Fujita J. A food impaction in Crohn's ileal stricture. West J Emerg Med 2010, 11: 106. (A)

OI10008: Hokama A, Kishimoto K, Azama K, Chinen H, Kinjo F, Kato S, Fujita J. An unusual cause of haematochezia. Gut 2010; 59: 728,793. (A)

OI10009: Hokama A, Yamamoto Y, Taira K, Nakamura M, Kobashigawa C, Nakamoto M, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Fujita J. Esophagitis dissecans superficialis and pemphigus vulgaris: a review. World J Gastrointest Endosc 2010; 2: 252-256. (A)

OI10010: Hui Y, Higa F, Hibiya K, Furugen M, Sato Y, Shinzato T, Haranaga S, Yara S, Tateyama M, Fujita J, Huiping L. Computed tomographic features of 23 sporadic cases with *Legionella pneumophila* pneumonia. Eur J Radiol 2010; 74: e73-78. (A)

OI10011: Haroon A, Koide M, Higa F, Hibiya K, Tateyama M, Fujita J. Repetitive element-polymerase chain reaction for genotyping of clinical and environmental isolates of *Legionella* spp. (A)

Diag Microbiol Infect Dis 2010; 68: 7-12.

OI10012: Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koide T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwade surveillance from 2003 to 2008 in Japan. Antiviral Res 2010; 88: 72-79. (A)

OI10013: Teruya H, Tateyama M, Hibiya K, Tamaki Y, Haranaga S, Nakamura H, Tasato D, Higa F, Hirayasu T, Furugen T, Kato S, KazumiY, Maeda S, Fujita J. Pulmonary *Mycobacterium parascrofulaceum* infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in an AIDS patient. Intern Med 2010; 49: 1817-1821. (A)

OI10014: Hibiya K, Kazumi Y, Nishiuchi Y, Sugawara I, Miyagi K, OdaY, Oda E, Fujita J. Descriptive analysis of the prevalence and the molecular epidemiology of *Mycobacterium avium* complex-infected pigs that were slaughtered on the main island of Okinawa. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2010; 33: 401-421. (A)

OI10015: Namisato S, Nakasone C, Okudaira S, Touyama M, Ishikawa N, Higa H, Fujita J. A case of afebrile miliary tuberculosis that progressed from tuberculous spondylitis with iliopsoas abscess. Intern Med 2010; 49: 2151-2155. (A)

OI10016: Takayama T, Kamada N, Chinen H, Okamoto S, Kitazume MT, Chang J, Matuzaki Y, Suzuki S, Sugita A, Koganei K, Hisamatsu T, Kanai T, Hibi T. Imbalance of NKp44+NKp46- and NKp44-NKp46+ natural killer cells in the intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2010; 139: 882-892. (A)

OI10017: Hokama A, Fujita J. Mondor disease: an unusual cause of chest pain. South Med J 2010; 103: 1189. (A)

OI10018: Kinjo T, Kusano C, Oda I, Gotoda T. Prague C&M and Japanese criteria: shades of Barrett's esophagus endoscopic diagnosis. J Gastroenterol 2010; 45: 1039-1044. (A)

OI10019: Hokama A, Taira K, Yamamoto Y, Kinjo N, Kinjo F, Takahashi K, Fujita J. Cytomegalovirus gastritis. World J Gastrointest Endosc 2010; 2: 379-380. (A)

OI10020: Yamaguchi K, Shijubo N, Kodama T, Mori K, Sugiura T, Kuriyama T, Kawahara M, Shinkai T, Iguchi H, Fujita J (appendix). Clinical implication of the antidiuretic hormone (ADH) receptor antagonist mozavapta hydrochloride in patients with ectopic ADH syndrome. Jpn J Clin Oncol 2010; 41: 148-152. (A)

OI10021: Hokama A, Kishimoto K, Ihama Y, Chinen H, Kinjo F, Fujita J. Gallbladder dysfunction diagnosed by cholescintigraphy with a fatty meal. Gut Liver 2010; 4: 556-557. (A)

OI10022: Hibiya K, Utsunomiya K, Yoshida Y, Toma S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Pathogenesis of systemic *Mycobacterium avium* infection in pigs through histological analysis of hepatic lesions. Can J Vet Res 2010; 74: 252-257. (A)

OD10001: 藤田次郎(監修：宮城征四郎)：コレクション呼吸器疾患第10回 JIM, 20: 74-80, 2010. (B)

OD10002: 原永修作，玉寄真紀，仲村秀太，古堅 誠，屋良さとみ，比嘉 太，健山正男，藤田次郎：肺炎球菌性肺炎に続発した器質化肺炎の1例．日本呼吸器学会雑誌，48: 128-133, 2010. (B)

OD10003: 藤田次郎，比嘉 太：レジオネラ感染症の臨床と保険診療の課題．医学のあゆみ，232: 810- (B)

814,2010.

OD10004: 健山正男: 2009 年の沖縄県における新型インフルエンザ入院症例の検討. 沖縄医報, 46: 21-24, 2010. (B)

OD10005: 藤田次郎: クラビット R による 500mg１日１回投与高投与量抗菌剤薬物療法. JIM, 20: 254-257, 2010. (B)

OD10006: 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 田村次朗, 高木 亮, 大城 勝, 平田哲生, 金城福則, 藤田次郎: シングルバルーン小腸内視鏡検査に続発した急性膵炎の 1 例. 日本消化器内視鏡学会雑誌, 52: 1281-1284, 2010. (B)

OD10007: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患 第 11 回. JIM, 20: 382-388, 2010. (B)

OD10008: 松本 強, 藤田次郎, 名嘉村 博, 當銘正彦, 嘉数光一郎, 仲程正哲, 嘉数朝一, 伊志嶺朝彦, 知花なおみ, 玉城 仁, 金城俊一, 宮城征四郎: 『ＥＲプロジェクト』―ＥＲ受信時の患者教育, 吸入ステロイド薬/合剤導入の有用性の検討. 沖縄医学会雑誌, 48: 35-38, 2010. (B)

OD10009: 仲宗根 力, 當山真人, 並里 俊, 奥平笙子, 藤田次郎. 気管支喘息重責発作に対するクリティカルケア型人工呼吸器を用いた非侵襲的陽圧換気療法. 日本呼吸器学会雑誌, 48: 370-374, 2010. (B)

OD10010: 藤田次郎: セルフ・アセスメント. Medical Technology, 38: 692-698, 2010. (B)

OD10011: 藤田次郎(監修：宮城征四郎): コレクション呼吸器疾患 第 12 回. JIM, 20; 546-552, 2010. (B)

OD10012: 渡辺 彰, 徳江 豊, 青木信樹, 松本哲朗, 柳原克紀, 比嘉 太, 津下宏之, 長島正人, 松岡ひろみ, 笹川裕次, 松本正人, 藤巻一雄, 田口賢治, 有安まり, 山本典史, 國井乙彦, 柴 孝也: 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会最終報告「抗微生物薬安全性評価基準」. 日本化学療法学会雑誌, 58: 484-493, 2010. (B)

OD10013: 健山正男: ＨＩＶ感染症の最新の現況. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌, 41: 15-21, 2010. (B)

OD10014: 藤田次郎（監修：宮城征四郎）: コレクション呼吸器疾患 第 13 回. JIM, 20: 710-716, 2010. (B)

OD10015: 日比谷健司, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: ヒト型結核菌による腸結核における感染と発病の機序. 結核, 2010; 85: 711-721. (B)

OD10016: 豊見山良作, 金城　譲, 宮里　賢, 仲地紀哉, 島尻博人, 金城福則. 大腸がん検診について―沖縄県の現況と課題および高危険群. 那覇市立病院医学雑誌, 2: 1-5, 2010. (B)

OD10017: 金城 渚, 金城福則, 金城 徹, 小橋川ちはる, 仲本 学: 沖縄県における *H.pylori* 感染症診療の現状をみる-アンケート調査と沖縄内視鏡会データより-. Helicobacter Research, 14: 59-65, 2010. (B)

OD10018: 藤田次郎（監修：宮城征四郎）: コレクション呼吸器疾患 第 14 回. JIM, 20: 898-904, 2010. (B)

OD10019: 田中照久, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 岸本一人, 金城 渚, 金城福則, 中村 広, 山根誠久: 琉球大学医学部附属病院における糞線虫と他の腸管寄生虫の重複感染に関する検討. Clinical Parasitology, 21: 61-62, 2010. (B)

OD10020: 吉永繁高, 瀧澤 初, 野中 哲, 坂本 琢, 金城 徹, 多田和 弘, 松本美野里, 小田一郎, 後藤田卓志: 当院における超音波内視鏡下穿刺吸引術(EUS-FNA)の経験.
Progress of Digestive Endoscopy, 77: 44-48, 2010. (B)

OD10021: 吉永繁高, 瀧澤 初, 松本美野里, 金城 徹, 多田和 弘, 野中 哲, 坂本 琢, 中島 健, 小田一郎, 後藤田卓志, 森田信司, 谷口浩和, 九嶋亮治, 関根茂樹: 範囲診断が困難であった低異型度文化型 (B)

早期胃癌(手つなぎ・横這型癌)の１例. 胃と腸, 45: 1235-1243, 2010.

総　　説

RD10001: 金城 渚: 今年の抱負. 沖縄医報, 46: 102-103, 2010. (C)

RD10002: 仲村 究: 今年の抱負. 沖縄医報, 46: 112-113, 2010. (C)

RD10004: 健山正男, 仲宗根　勇, 峰　嘉子: 市中感染型MRSA. 化学療法の領域, 26: 3-9, 2010. (C)

RD10005: 比嘉 太: レジオネラ. 化学療法の領域, 26. 84-89, 2010. (C)

RD10006: 原永修作, 藤田次郎: 換気機能障害―COPD. 検査と技術, 38. 46-48, 2010. (C)

RD10007: 伊志嶺朝彦, 藤田次郎: 換気機能障害　―OSAS. 検査と技術, 38. 117-120, 2010. (C)

RD10008: 藤田次郎, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男: 非結核性抗酸菌症. 化学療法の領域, 26. 88-94, 2010. (C)

RD10009: 玉寄真紀, 藤田次郎: 拘束性換気機能障害―間質性肺炎. 検査と技術, 38. 224-227, 2010. (C)

RD10010: 屋良さとみ, 藤田次郎: 拘束性換気機能障害―間質性肺炎以外の疾患. 検査と技術, 38. 228-231, 2010. (C)

RD10011: 平田哲生: 糞線虫と過剰感染. Medical Technology, 38. 384, 2010. (C)

RD10012: 藤田次郎: 耐性菌の動向とニューキノロン系抗菌薬の使い分け. Otol Jpn, 20. 37-44, 20010. (C)

RD10013: 藤田次郎: 膠原病に合併する肺病変の鑑別診断. Medical Trend, 16-21, 2010. (C)

RD10014: 比嘉 太: かぜと気道感染-重症化する例を見極める-. Modern Physician, 30. 601-604, 2010. (C)

RD10015: 山里代利子, 藤田次郎: 肺高血圧症. 検査と技術,38. 437-439, 2010. (C)

RD10016: 比嘉 太: 市中肺炎. 感染と抗菌薬, 13. 1510-155, 2010. (C)

RD10017: 比嘉 太: かぜと気道感染-重症化する例を見極める-. Modern Physician, 30. 601-604, 2010. (C)

RD10018: 藤田次郎: ニューキノロン系抗菌薬の１日１回投与の意義-レボフロキサシンを中心に-. 化学療法の領域, 26. 48-57, 2010. (C)

RD10019: 知念 寛, 金城福則, 藤田次郎: 特殊な腸管感染症. 消化器内科, 50. 550-558, 2010. (C)

RD10020: 比嘉 太: 誤嚥性肺炎と抗菌薬の適応. 化学療法の領域, 26. 136-142, 2010. (C)

RD10021: 藤田次郎: 肺炎/呼吸器感染症の病歴と身体所見のとりかた. 呼吸器科, 18. 22-30, 2010. (C)

RD10022: 原永修作, 藤田次郎: 器質化肺炎と感染症の接点. 化学療法の領域, 26. 161-167, 2010. (C)

RD10023: 藤田次郎, 比嘉 太: 療養型医療施設における高齢者感染症の診療の実際. Geriatric Medicine, 48. 1321-1329, 2010. (C)

RD10024: 藤田次郎: すりガラス陰影と診断のアプローチ. 日本医事新報, 69-72, 2010 (C)

RD10025: 藤田次郎: 呼吸器疾患と炎症-感染症と特発性間質性肺炎の接点-. 最新医学, 65. 58-67, 2010. (C)

RD10026: 藤田次郎: 感染症:診断と治療の進歩. 日本内科学会雑誌, 99. 2659-2661, 2010. (C)

RD10027: 藤田次郎: 胸部・内臓病変 -画像所見, 骨病変の合併頻度-. 関節外科, 29. 34-41, 2010. (C)

RD10028: 比嘉 太, 藤田次郎: 呼吸不全. 検査と技術, 38. 1231-1235, 2010. (C)

RD10029: 健山正男: カルバペネムか注射用キノロンか. 感染と抗菌薬, 13. 354-358, 2010. (C)

国内学会発表

PD10001: 知念 寛, 岸本一人, 金城 渚, 金城福則. 当院における最近 10 年間の腸結核症例の検討. 第 6 回日本消化管学会総会学術集会プログラム・抄録集: 193.

PD10002: 岸本一人, 知念 寛, 平田哲生, 外間 昭, 金城 渚, 金城福則, 藤田次郎. 重症糞線虫症における下部消化管内視鏡所見. 第6回日本消化管学会総会学術集会プログラム・抄録集: 196.

PD10003: 新垣伸吾, 海田正俊, 伊良波 淳, 仲村光輝, 東新川実和, 柴田大介, 城間丈二, 前城達次, 山城剛, 藤田次郎, 金城福則, 佐久川 廣. B型肝疾患に対するエンテカビルの治療効果に関しての検討. 日本消化器病学会雑誌: A409.

PD10004: 伊良波 淳, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 海田正俊, 仲村光輝, 安座間欣也, 東新川実和, 佐久川 廣, 金城福則, 藤田次郎. 肝細胞癌多発肝転移が消失したC型肝硬変の 2 例. 日本消化器病学会雑誌: A442.

PD10005: 知念 寛, 海田正俊, 伊良波 淳, 仲村光輝, 新垣伸吾, 東新川実和, 柴田大介, 小橋川ちはる, 井濱 康, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 当院におけるクローン病に対するインフリキシマブ維持投与療法の現況. 日本消化器病学会雑誌: A292.

PD10006: 前城達次, 海田正俊, 伊良波 淳, 仲村光輝, 新垣伸吾, 東新川実和, 柴田大介, 城間丈二, 藤田次郎, 金城福則, 佐久川 廣. HIV/HBV 重複感染者における Tenofovir 及び Emtricitabine による抗 HBV 効果の検討. 日本消化器病学会雑誌: A319.

PD10007: 健山正男, 糸数 公, 比嘉 太, 日比谷健司, 原永修作, 藤田次郎. 沖縄県における新型インフルエンザ入院症例 242 例の検討. 感染症学雑誌:231.

PD10008: 井濱 康, 金城 渚, 金城福則. 貧血精査時に小腸カプセル内視鏡にてみられる小腸びらんの臨床的意義. 第 3 回日本カプセル内視鏡研究会総会・学術集会プログラム・抄録集: 50.

PD10009: 金城 渚, 小橋川ちはる, 知念 寛, 岸本一人, 仲本 学, 金城福則, 海田正俊, 伊良波 淳, 仲村光輝, 新垣伸吾, 東新川実和, 井濱 康, 柴田大介, 川田晃世, 青山 肇, 山城 剛, 前城達次, 前田企能, 川上祐子, 平田哲生, 外間 昭. 当科における小腸カプセル内視鏡の臨床的検討. 日本消化器内視鏡学会雑誌: 1092.

PD10010: 伊良波 淳, 圓若修一, 星野訓一, 海田正俊, 仲村光輝, 新垣伸吾, 東新川実和, 柴田大介, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 山城 剛, 平田哲生, 外間 昭, 金城 渚, 金城福則, 藤田次郎. Infliximab 維持投与中にヘルペス食道炎を発症したクローン病の一例. 第 95 回日本消化器病学会九州支部例会 第 89 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 131.

PD10011: 海田正俊, 仲村光輝, 柴田大介, 小橋川ちはる, 前城達次, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間昭, 金城福則, 藤田次郎. 化学療法が早期から有効であった悪性腹膜中皮腫の 1 例. 第 95 回日本消化器病学会九州支部例会 第 89 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 167.

PD10012: 近藤健夫, 本成 永, 屋嘉比聖一, 砂川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 外間雪野, 内間庸文, 金城福則. 当院における上部消化管異物 40 症例の検討. 第 95 回日本消化器病学会九州支部

例会 第89回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 183.

PD10013: 谷口春樹, 屋嘉比聖一, 砂川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 内間庸文, 外間雪野, 嘉手納啓三, 金城福則. 吐血により発症した胃ＧＩＳＴの 2 例. 第 95 回日本消化器病学会九州支部例会 第89回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 187.

PD10014: 安田一行, 屋嘉比聖一, 松川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 内間庸文, 外間雪野, 金城福則, 藤田次郎. 当院における糞線虫感染症例に関する検討. 第 95 回日本消化器病学会九州支部例会 第89回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 195.

PD10015: 松成 修, 塩田星児, 村上和成, 金城 渚, 錦田雅秀, 児玉雅明, 沖本忠義, 棚橋 仁, 安部高志, 金城福則, 藤岡俊夫, 山岡吉生. 欧米型 cagA を有する *Helicobacter pylori* の起源と胃癌との関連性についての検討. 第16回日本ヘリコバクター学会学術集会プログラム抄録集: 50.

PD10016: 清水佐知子, 赤嶺盛和, 那覇 唯, 内原照仁, 親川幸信, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎. 救命しえた重症新型インフルエンザ肺炎の1例. 沖縄医学会雑誌: 61.

PD10017: 原　真紀子, 那覇 唯, 仲本 敦, 大湾勤子, 藤田香織, 宮城 茂, 久場睦夫. 健診で発見された粟粒結核症の1例. 沖縄医学会雑誌: 63.

PD10018: 仲本 敦, 那覇 唯, 藤田香織, 原 真紀子, 大湾勤子, 宮城 茂, 久場睦夫. 難治性気胸を合併した粟粒結核の一例. 沖縄医学会雑誌: 63.

PD10019: 那覇 唯, 仲松正司, 原 真紀子, 仲本 敦, 河崎英範, 比嘉 昇, 大湾勤子, 藤田香織, 宮城 茂, 久場睦夫. 外科的切除にて軽快した *M. intracellulare*症の2例. 沖縄医学会雑誌: 64.

PD10020: 當間 智, 新里仁哲, 永田凱彦. バリスムで発症した脳梗塞の一例. 沖縄医学会雑誌: 85.

PD10021: 小豆沢浩司, 上笹 航, 末吉健次, 岸本華代子, 高良 誠. ＭＲＩ拡散強調画像で特徴的な所見を呈した低血糖昏睡の一例. 沖縄医学会雑誌: 86.

PD10022: 親川幸信, 友寄毅昭, 佐藤志恒, 内原照仁, 那覇 唯, 赤嶺盛和, 島田篤子. 高アンモニア血症を呈し急激な経過をたどった Intravascular Lymphoma(IVL)の1例. 沖縄医学会雑誌: 99.

PD10023: 山田絵美理, 東 拓一郎, 普久原朝史, 屋嘉比聖一, 松川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 内間庸文, 外間雪野, 嘉手納啓三. 癌性腹膜炎との鑑別が困難であった甲状腺機能低下症の1例. 沖縄医学会雑誌: 100.

PD10024: 谷口春樹, 屋嘉比聖一, 砂川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 内間庸文, 外間雪野, 嘉手納啓三, 金城福則. 吐血により発症した胃 GIST の症例. 沖縄医学会雑誌: 119.

PD10025: 小橋川嘉泉, 仲村将泉, 内間庸文, 普久原朝史, 谷口春樹, 屋嘉比聖一, 松川しのぶ, 末吉 宰, 外間雪野, 真口宏介. 内視鏡的十二指腸 Vater 乳頭腺腫切除後膵炎の1例. 沖縄医学会雑誌: 119.

PD10026: 宮里 賢, 金城 譲, 豊見山良作, 仲地紀哉, 島尻博人. 自己抗体陽性の NASH の1例.
沖縄医学会雑誌: 122.

PD10027: 仲村将泉, 普久原朝史, 谷口春樹, 屋嘉比聖一, 松川しのぶ, 末吉 宰, 外間雪野, 小橋川嘉泉, 内間庸文, 嘉手納啓三. 進行肝細胞癌のソラフェニブの使用経験. 沖縄医学会雑誌: 122.

PD10028: 金城 渚, 金城 徹, 小橋ちはる, 仲本 学, 金城福則. *H. pylori* 除菌療法の展開-除菌の有効性は実証されたか？- 除菌法の選択と現状（アンケート結果を含む）.
第8回九州消化管疾患治療研究会プログラム: 7.

PD10029: 海田正俊, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 伊良波 淳, 金城 徹, 井濱 康, 小橋川ちはる, 知念 寛, 仲本 学, 金城 渚, 金城

福則，半仁田慎一．平成 21 年度胃がん検診成績について．第 40 回日本消化器がん検診学会九州地方会プログラム・抄録集：20.

PD10030：金城 徹，伊良波 淳，小橋川ちはる，井濱 康，知念 寛，仲本 学，金城 渚，金城福則，星野訓一，圓若修一，海田正俊，新垣伸吾，柴田大介，川上裕子，前城達次，前田企能，岸本一人，平田哲生，外間 昭，藤田次郎，新垣義人，半仁田慎一．平成 21 年度沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について．第 40 回日本消化器がん検診学会九州地方会プログラム・抄録集：28.

PD10031：松成 修，金城福則，山岡吉生．欧米型 cagA を有する *Helicobacter pylori* の起源と疾患との関連性についての検討．日本消化器病学会雑誌：A479.

PD10032：武嶋恵理子，小橋川ちはる，知念 寛，岸本一人，仲本 学，平田哲生，金城 渚，外間 昭，金城福則，藤田次郎．*Helicobadter pylori* による ATF3 発現誘導．日本消化器病学会雑誌.：A801.

PD10033：伊良波 淳，圓若修一，星野訓一，海田正俊，仲村光輝，新垣伸吾，東新川実和，柴田大介，小橋川ちはる，井濱 康，知念 寛，前城達次，岸本一人，仲本 学,平田哲生，金城 渚，山城 剛，外間 昭，金城福則，藤田次郎．Infliximab 投与中に重症感染症を合併したクローン病の 3 例．日本消化器病学会雑誌：A857.

PD10034：仲村光輝，海田正俊，伊良波 淳，東新川実和，小橋川ちはる，仲本 学，平田哲生，金城 渚，外間 昭，金城福則，藤田次郎．Cushing 症候群（異所性 ACTH 産生腫瘍）を呈した原発不明神経内分泌腫瘍の 1 例．日本消化器病学会雑誌：A928.

PD10035：金城 渚，海田正俊，伊良波 淳，井濱 康，新垣美貴，金城 徹，知念 寛，小橋川ちはる，前田企能，仲本 学，金城福則，圓若修一，星野訓一，新垣伸吾，柴田大介，山城 剛，前城達次，岸本一人，平田哲生，外間 昭，藤田次郎．当科における小腸カプセル内視鏡の臨床的検討．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：91.

PD10036：柴田大介，星野訓一，圓若修一，新垣伸吾，山城 剛，前城達次，藤田次郎，金城福則，佐久川廣．当院における de novo Ｂ型肝炎例の検討．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：13.

PD10037：石原 淳，石原昌清，座覇 修，中村 献，伊禮史朗，灰本耕基，石原健二，崎原まさき，笹野なつき，末松直美，青山 肇，町田 宏，金城福則．内視鏡的粘膜下剥離術(ESD)で治療したバレット食道腺癌の 5 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：118.

PD10038：松成 修，綿田雅秀，塩田星児，花田克浩，金城福則，山岡吉生．沖縄におけるピロリ菌の遺伝子解析と消化管病変．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：125.

PD10039：知念 寛，圓若修一，星野訓一，海田正俊，伊良波 淳，新垣伸吾，柴田大介，金城 徹，小橋川ちはる，井濱 康，前城達次，岸本一人，仲本 学，平田哲生，金城 渚，山城 剛，外間 昭，金城福則，藤田次郎．当院におけるクローン病に対するインフリキシマブの治療成績．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：130.

PD10040：金城 譲，宮里 賢，仲地紀哉，豊見山良作，島尻博人，金城福則．Cronkhite-Canada 症候群の 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：131.

PD10041：星野訓一，圓若修一，新垣伸吾，柴田大介，山城 剛，前城達次，藤田次郎，金城福則，佐久川廣．エンテカビル耐性株出現にて肝炎増悪を認めたＢ型慢性肝炎の 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：141.

PD10042：城間丈二，新城勇人，折田 均，宮城 純，佐久川 廣，前城達次，金城福則，藤田次郎，平良正昭．

自己免疫性肝炎と鑑別が困難であった原発性硬化性胆管炎の一例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：143.

PD10043：奥山和明，加藤功大，與儀竜治，峯松秀樹，玻座真博明，真喜志知子，新垣京子．胃カルチノイドの 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：159.

PD10044：石原健二，笹野なつき，崎原正基，灰本耕基，伊禮史朗，中村 献，石原 淳，座覇 修，石原昌清，末松直美，金城福則．内視鏡下での腫瘍同定困難であった多発性印環細胞癌の 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：159.

PD10045：大城拓己，峯松秀樹，田中健児，奥山和明，石原祐史，與儀竜治，玻座真博明，真喜志知子，加藤功大，新垣京子．胃癌の内視鏡治療を契機に診断された糞線虫症の 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：160.

PD10046：灰本耕基，笹野なつき，崎原正基，石原健二，伊禮史朗，中村 献，石原 淳，座覇 修，石原昌清，青山　肇，末松直美，町田　宏，知念隆之，金城福則．内視鏡的に切除し得た十二指腸腫瘍の 10 例（腺腫 9 例，腺腫内癌 1 例）．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：160.

PD10047：笹野なつき，崎原正基，石原健二，灰本耕基，伊禮史朗，中村 献，石原 淳，座覇 修，石原昌清，金城福則．大建中湯の併用で緩解に至った Crohn 病の一例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：168.

PD10048：崎原正基，中村 献，笹野なつき，灰本耕基，石原健二，伊禮史朗，石原 淳，座覇 修，石原昌清，金城福則．EU ガイド下膵嚢胞ドレナージを施行した仮性膵嚢胞疑いの 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：172.

PD10049：普久原朝史，屋嘉比聖一，砂川しのぶ，末吉 宰，仲村将泉，小橋川嘉泉，外間雪野，内間庸文，金城福則．潰瘍性大腸炎の経過中に大動脈炎症候群を合併した 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：178.

PD10050：渡辺 丞，屋嘉比聖一，松川しのぶ，末吉 宰，小橋川嘉泉，仲村将泉，内間庸文，外間雪野，大城勝，金城福則．止血目的の放射線療法が有効であった切除不能進行癌の 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：180.

PD10051：前住忠秀，屋嘉比聖一，砂川しのぶ，末吉 宰，仲村将泉，小橋川嘉泉，外間雪野，内間庸文．健常人発症のサイトメガロウイルス肝炎の一例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：196.

PD10052：富里孔太，佐久川 廣，城間丈二，新城勇人，折田 均，宮城 純．アザチオプリンが奏功した原因不明の慢性活動性肝炎の 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会 第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：196.

PD10053：小橋川ちはる，仲本 学，平田哲生，金城 渚，外間 昭，金城福則，藤田次郎．化学療法が有効であった肺の癌性リンパ管症を伴う進行胃癌の 2 例．日本癌治療学会会誌：798.

PD10054：金城 譲，豊見山良作，宮里 賢，仲地紀哉，島尻博人．糞線虫感染を合併した潰瘍性大腸炎の 1 例．第 18 回沖縄大腸疾患研究会プログラム：1.

PD10055：金城 徹，松田尚久，斉藤 豊，金城福則．粘膜下腫瘍様の形態を呈した直腸粘膜内癌の 1 例．第 18 回沖縄大腸疾患研究会プログラム：1.

PD10056：伊良波 淳，金城 徹，知念 寛，井濱 康，岸本一人，外間 昭，金城福則，藤田次郎．難治性潰瘍性大腸炎に対するベクロメタゾン注腸療法の検討．第 18 回沖縄大腸疾患研究会プログラム：1.

PD10057: 知念 寛. クローン病治療における成分栄養療法を見直す～現在のクローン病治療にエレンタールＲは必要か？～. 第 18 回沖縄大腸疾患研究会プログラム: 1.

PD10058: 健山正男. 肺 MAC 症の進展機序解明へのアプローチ -エイズと健常人の病理像から見えたもの- . 第 65 回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部秋季学術講演会プログラム・抄録集:63.

臨床薬理学講座

A. 研究課題の概要

A-1 課題名 「Caveolin-1 を標的とした血管内皮機能障害の予防・治療開発」(松下(武藤)明子)

動脈硬化をはじめとする様々な心血管病の初期病態形成には，血管内皮機能障害が関与していることが知られている。さらに肥満，脂質異常，インスリン抵抗性などの病態は心血管病の高リスク群であるといわれており，従ってこれらの病態における心血管病の予防，初期治療には血管内皮機能の改善を図る介入がとられるべきである。

以前より松下は細胞内 Ca^{2+}シグナルと血管内皮細胞機能との関連，またそれらとコレステロールリッチな細胞膜マイクロドメインとして知られているカベオラとの関わりについて研究を行ってきた。近年では血管内皮機能とアルドステロンの急性作用のメカニズムに関して解析を行ったが，その際，ミネラルコルチコイド受容体(MR)阻害薬エプレレノンが，他の MR 阻害薬であるスピロノラクトンでは抑制されないとも報告されているアルドステロンの急性作用を抑制する結果を得て，エプレレノン特異的な作用の存在が示唆されていた。

その後，肥満モデルラットに対して，降圧作用，電解質変化を示さない用量のエプレレノンが，大動脈リング標本における内皮依存性弛緩反応を有意に増強する結果を得た。

さらにその大動脈組織の western blotting を行ったところ，エプレレノン投与群で caveolin-1 発現の低下を認めた。Caveolin-1 は eNOS 抑制分子としても働くことが知られているので，エプレレノンによる血管内皮機能改善効果に caveolin-1 が関与する，という仮説を立て，培養内皮細胞を用いた詳細な検討を行った。

エプレレノンは培養内皮細胞においても同様に caveolin-1 発現を低下させたが，驚くべきことにその効果は $1x10^{-11}$ mol/L でも保たれており，さらに caveolin-1 低下とはパラレルに eNOS 活性化を示す Ser^{1179} リン酸化の亢進が認められた。

リガンドのアルドステロン，また他の MR 阻害薬であるスピロノラクトンの caveolin-1 発現への影響を検討したが，これらの処置は影響しなかったため，本機序はアルドステロン-MR 経路には非依存的であることがわかった。

一酸化窒素(NO)自体が様々なシグナルを動かすことが知られているので，何らかの原因で亢進した NO が caveolin-1 発現に影響するかどうかを，NO 合成酵素阻害薬 L-NAME と NO ドナーの SNP の caveolin-1 発現に対する影響を検証したが，不変であった。

eNOS リン酸化と caveolin-1 の関係を明らかにするため，内皮細胞に対し caveolin-1 を強制発現し，eNOS リン酸化を調べたところ，リン酸化が有意に低下した。従って caveolin-1 発現レベルの低下が eNOS リン酸化亢進に働いていることが示唆された。

これまでの研究成果より，エプレレノンは MR 非依存的な経路で caveolin-1 発現を低下し，それが eNOS 活性化に働くことがわかった。エプレレノンは様々な心血管病を改善することが報告されているが，その機序には不明な点が多い。本結果より，エプレレノンの心血管病改善作用には，MR 非依存的な eNOS のバイオアベイラビリティを向上する作用が効いている部分の存在が示唆されるため，今後さらなる詳細な機序解明していく(論文投稿中)。

課題名「遊離脂肪酸による炎症反応亢進メカニズムの解明」(松下(武藤)明子)

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

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

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

本研究は LPS 刺激と同様に脂肪酸刺激が TLR4 活性化を起こし，下流へのシグナル伝達が生じるか，さらに前

述のエプレレノンやスタチン系薬剤のような caveolin-1／カベオラを modulate する薬剤介入が TLR4 活性化にどのように影響するかを検証することを目的とする。また，これまでに報告されている脂肪酸と炎症に関係する報告では，脂肪酸の飽和度の違いで異なる結果が示されているが，我々の脂肪酸によるヒト血管内皮機能低下モデルの場合，脂肪酸急性刺激となり，脂肪酸の慢性的な作用とは異なることが考えられる。従って脂肪酸急性刺激の際の脂肪酸の飽和度の違い，あるいは酸化ストレス存在下における TLR4 を介するシグナル伝達を詳細に検討する(二論文準備中)。

A-2 日本人本態性高血圧患者における利尿薬の糖尿病発症リスクに関するランダム化臨床試験の実施と試験支援人材の育成

利尿薬は降圧薬として，心血管イベントリスクを減少させるという多くのエビデンスを持ちながら，糖尿病発症リスク増大が懸念され，使用頻度は低い。しかし利尿薬は低用量を用いて，適切な併用を行えば糖尿病発症リスクは決して増大せず，むしろ安価に降圧を達成できる可能性がある。本研究はこの仮説を証明するための，真の医師主導型臨床試験である。日本高血圧学会が共催している。またこの試験を実施しながら，基盤となるデータセンターの設置，臨床研究コーディネーター(CRC)やデータマネジャーの育成を行っている。日本にはようやく治験の CRC は増えてきているが，純粋な医師主導型臨床試験の CRC はほとんどいない。本研究を通して 6 名の CRC を育成し，試験支援を推進している。大学医学部にこのような研究室は他にない。

A-3 糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究， ランダム化臨床試験の計画作成(厚生労働省科学研究費補助金による研究， 主任研究者 植田真一郎)

糖尿病合併 CHD 患者が増加し，日本人でも積極的なリスク管理が必要である。ハイリスク CHD 患者における積極的脂質低下，降圧療法は，欧米では標準とされているが，本邦では一部適応外で，我々の調査の結果，専門医の間にも十分に浸透していないことが判明した。積極的治療の妥当性を問う RCT と，より広い範囲の患者に適用できる，真の effectiveness を証明する観察研究が必要である。沖縄県基幹病院，県外の共同研究施設において心臓カテーテル検査の結果から，糖尿病合併冠動脈疾患患者の治療状況に関するデータベースを作成し，その結果をふまえてコホート研究とハイリスク患者におけるランダム化臨床試験の研究計画を作成した。現在コホート研究は約 3500 例の症例を登録，ランダム化比較試験は 2011 年開始した。

A-4 ランダム化臨床試験の実施支援

琉球大学医学部附属病院の医師が研究代表者を務める多施設共同ランダム化臨床試験(OCTOPUS 試験，主任研究者血液浄化療法部　井関邦敏，OKINAWA 試験　内分泌代謝内科 幸喜 毅)の実施支援をおこなっている。専任 CRC を施設に派遣し，患者スクリーニング，同意説明，患者登録，フォローアップ，有害事象の報告などを実施している。このような形の支援を行うことにより，試験の円滑な進捗のみならず安全性の確保，試験の透明性の確保に貢献している。大学病院においてこのような形の臨床試験実施支援をおこなっているところは少ない。

A-5 がん臨床試験の支援

CRC を派遣し，臨床研究支援センターとして JCOG，JGOG など医師主導型のがん臨床試験を支援している。JGOG などが主催する CRC セミナー等に積極的に派遣し，がん研究支援人材の育成に務めている。

A-6 臨床研究専門医と上級 CRC の育成

平成 19 年度地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム(医療人 GP)に「臨床研究専門医と上級 CRC の育成」が採択され，臨床研究の人材育成を大学院プログラムとして開始した。平成 20 年度は大学院セミナーの開催，8 月に臨床研究ワークショップ，平成 21 年 3 月には同じ GP を取得している慈恵医大と合同で臨床研究初心者のためのワークショップを開催した。このプログラムは将来，主任研究者として真の医師主導型臨床試験の研究計画作成，研究体制構築，実施，データ管理，解析などを実施できる能力を涵養しようとするものである。治験の基盤整備の議論は活発であるが，患者の予後を改善するためには質の高い臨床試験実施が必要である。しかしそれを実施できる研究者の育成プログラムは無く，極めてオリジナリティの高い取組である。支援スタッフに関しても治験ではなく，研究者主導の臨床研究，臨床試験を支援できる人材が必要であるが，ありふれた机上の空論の座学だけでは養成できない。本取組ではがん，動脈硬化性疾患の臨床試験の支援を通して極めて質の高い OJT が可能である。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Azekoshi Y, Yasu T, Watanabe S, Tagawa T, Abe S, Yamakawa K, Uehara Y, Momomura S, Urata H, Ueda S. Free fatty acid causes leukocyte activation and resultant endothelial dysfunction through enhanced angiotensin II production in mononuclear and polymorphonuclear cells. Hypertension 2010; 56: 136-142. (A)

OI10002: Ueda S. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: evidence from randomized controlled trials (RCTs) of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II-receptor blockers. Questions remain unsolved. J Pharmacol Sci 2010; 113: 292-295. (B)

総　　説

RI10001: 植田真一郎: 未来の臨床研究　大規模ランダム化比較試験の限界と克服. 循環制御, 31: 120-123, 2010. (C)

RI10002: 植田真一郎: トランスレーショナルリサーチとしての臨床薬理学研究. 日薬理誌, 136: 107-110, 2010. (C)

RI10003: 植田真一郎: 論文解釈のピットフォール：臨床研究論文を正しく読もう. Medicina, 47: 1134-39, 2010. (C)

RI10004: 植田真一郎: サイアザイド系利尿薬は副作用の多い降圧薬か？. Medicina, 47: 1217-20, 2010. (C)

RI10005: 井上 卓: 脈拍数とメタボリック症候群. 血圧, Vol.16: 1039-1037, 2010. (B)

RI10006: 井上 卓, 大屋祐輔: Prehypertension(高血圧前症)の代謝的特長. 血圧, 17: 280-282, 2010. (B)

RI10007: 井上 卓, 植田真一郎: 他科処方薬と降圧薬との相互作用. 血圧, 17: 784-788, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Mutoh A, Yasu T, Kobayashi M, Inoue T, Mori N, Ueda S. Involvement of modulated lipid microdomains in anti-inflammatory effect of eplerenone. The23rd Scientific meeting of the International Society of Hypertension. Vancouver, Canada.September 2010.

PI10002: Mutoh A, Yasu T, Kobayashi M, Inoue T, Mori N, Ueda S. Caveolin-1 is involved in anti-inflammatory effect of eplerenone. The3rd International Aldosterone Forum in Japan. Tokyo, Japan. May 2010.

国内学会発表

PD10001: 植田真一郎: effectiveness を評価する医師主導型研究　必要性と適切な研究計画, 研究基盤. 第 31 回日本臨床薬理学会シンポジウム 標準治療確立のための動脈硬化性疾患領域の医師主導臨床試験のあり方. 2010 年 12 月 2 日. 京都.

PD10002: 植田真一郎: 研究仮説と研究デザイン 第 33 回日本高血圧学会パネルディスカッション より高い日本発エビデンスを生み出すために何をなすべきか？. 2010 年 10 月 16 日, 福岡.

PD10003: 植田真一郎: 臨床試験解釈のピットフォール. 第 33 回日本高血圧学会教育講演. 2010 年 10 月 17 日. 福岡.

PD10004: 井上 卓: Heart Rate Predicts Developing Proteinuria in Subjects with Pre-Diabetes and Diabetes Mellitus. 第 74 回日本循環器学会総会. 2010. 京都.

PD10005: 井上 卓: 心拍数は心血管疾患を有さない対象者において不顕性炎症と関連する. 第 58 回日本心臓病学会. 2010. 東京.

PD10006: 武藤明子, 植田真一郎: 遊離脂肪酸による Toll-like receptor 4 のシグナル伝達亢進と細胞膜脂質マイクロドメインによる調整. 第 33 回日本高血圧学会総会. 2010. 福岡.

手術部

A. 研究課題の概要

1.手術室における医療安全（久田友治，具志堅興治，岡山晴香）

リスクマネジメントの目的はエラーを発生させないか，エラーが発生しても事故につながらないシステムを作る事である。当手術部においても手術関連のインシデント報告からシステム作成へと改善を進めており，また，その達成度を検討している。インシデント報告により改善に繋がる例は多く，対策として最も必要性が高かったのは教育や指導であり，また，体制（システム）の見直しや新しい方法の開発やその導入も必要である。具体的には，周術期における静脈血栓塞栓症，ライン・チューブのインシデント，医療機器特に輸液・シリンジポンプのインシデント，臨床指標の評価について報告した。また，全国国立大学手術部会議幹事会の仕事として「手術用機器・設備の故障・事故」,「手術におけるタイムアウト」,「貸出器械」,「業者立会い」等の検討を行っている。

2.周術期の感染対策（久田友治,具志堅興治，岡山晴香）

手術部位感染(SSI)サーベイランスを実施して，周術期の感染対策が適切に行われているかを，院内感染対策室と協同で検討している。また，手術時手洗い評価法としてのアデノシン三リン酸測定法の評価，手術室における針刺しの現状と対策の検討を行っている。

3. 発展途上国を対象とした「感染看護教育プログラム」の開発(基礎看護学分野との共同)

2001 年からラオス国ビエンチャン市の病院において,MRSA を中心に院内耐性菌の動向を調査してきた。2003～2005 年に行った調査「看護職の院内感染に対する意識と院内耐性菌の動向」の結果，感染看護教育の充実が緊急の課題であることが強く示唆された（科学研究費補助金基盤研究（C）一般 15592235）。また，同国では,感染対策に必要な設備や物品が日常的に不足している。従って，自国の現状の中で，いかに効果的な感染対策を実施できるかを考究できる看護師の育成が目標である。この結果をふまえて，2006～2008 年は「発展途上国を対象とした『感染看護教育プログラム』の開発」のテーマで，ラオス国の 2 病院をフィールドにして実践的な調査研究を実施した。内容は院内感染のエビデンス調査を看護職員が中心になって行い，その結果を教材にした感染看護教育の開発を行った（科学研究費補助金基盤研究（C）18592319）。2009 年より「開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用（科学研究補助金基盤研究（C）21592699）」のテーマで，開発した感染看護教育を対象国の医療従事者と協働で実施中であり，その効果を評価していく。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: T Kuda, Y Tanaka, S Nakata: Occurrence and Prevention of Sharps Injuries in the Operating Room --- Differences between occupations or subspecialties of doctor. Jap. J. Operative Medicine 2010; 31(1): 30-36. (A)

OD10002: 佐藤一史，久田友治，畠山 登，柴田 治: 立会い基準実施後の国立大学病院手術部における現状. 日手術医会誌, 31(2): 100-104, 2010. (B)

OD10003: 久田友治，吉中平次，柴田 治，甲斐哲也，荒木和邦，生田義浩，指宿昌一郎: 手術部看護師の針刺しリスクの評価　部署間および施設間での比較. 日手術医会誌, 31(2): 200-203, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 久田友治: 患者の感染防止９．オペナーシング，　25: 56-60, 2010. (C)

国内学会発表

PD10001: 久田友治，富島美幸，大湾知子，比嘉 太，健山正男，藤田次郎: 電子カルテと支援システムによる SSI サーベイランス. 第 25 回日本環境感染学会

PD10002: 久田友治，太田光紀，具志堅興治，岡山晴香，内間辰也，親川メイ子，城間安夫，宮城 孝，垣花シゲ: 手術時手指消毒の評価法としてのアデノシン三リン酸測定法の試み.

第 25 回日本環境感染学会

PD10003: 久田友治，岡山晴香，具志堅興治，宮城孝徳：手術件数増加への対応と手術部運営の効率化の指標．第 32 回日本手術医学会

PD10004: 岡山晴香，久田友治，具志堅興治，宮城孝徳：ATP 測定を用いたグローブジュース法の開発．第 32 回日本手術医学会

PD10005: 謝名堂昌人，兼城まゆみ，宮城孝徳，久田友治，岡山晴香，具志堅興治：当院におけるタイムアウトの実施状況と適正な基準．第 32 回日本手術医学会

PD10006: 柴田 治，村田寛明，三好 宏，久田友治，佐藤一史，畠山 登：タイムアウトに関するアンケート調査結果．第 32 回日本手術医学会

PD10007: 久田友治，加治木選江，國吉ひろみ，西巻 正：ライン・チューブに関するインシデントの対策．第 5 回医療の質・安全学会

PD10008: 南須原康行，石川 誠，兼児敏浩，久田友治，福井康三，藤盛啓成，本間 覚，宮本智行：国立大学附属病院における医師・歯科医師 GRM の業務・役割の現状．第 5 回医療の質・安全学会

その他の刊行物

MD10001: 久田友治，國吉ひろみ，西巻 正：輸液ポンプ，シリンジポンプについての取り組みと成果．http://kyodokodo.jp/doc/wo/webmaga19.pdf

MD10002: 久田友治：医療安全全国共同行動セミナー in 沖縄．沖縄県医師会雑誌　5 月号．

MD10003: 久田友治：医師は自らのミスを報告できるか～医療安全推進週間に因んで～．沖縄県医師会雑誌 11 月号．

MD10004: 久田友治，柴田 治，畠山 登，佐藤一史：手術用機器・設備の故障・事故に関する調査 2010．第 47 回全国国立大学病院手術部会議　資料集．

MD10005: 柴田 治，久田友治，佐藤一史，畠山 登：業者による手術台・無影灯の定期点検について–のアンケート調査．第 47 回全国国立大学病院手術部会議　資料集．

MD10006: 畠山 登，久田友治，佐藤一史，柴田 治：手術器械のトレーサビリティに関する調査．第 47 回全国国立大学病院手術部会議　資料集．

MD10007: 佐藤一史，久田友治，畠山 登，柴田 治：プリオン病ハイリスク手術に使用した手術器具の取り扱いに関する調査．第 47 回全国国立大学病院手術部会議　資料集．

地域医療部

A. 研究課題の概要

1. 地域医療教育に関する研究(武村克哉)

1) 離島へき地医療に対する学生の意識調査：医学科4年次の学生は，平成18年から県立宮古病院，八重山病院，公立久米島病院，県立北部病院(平成21年～)にて5日間の病院実習を行っている。平成18年から22年の実習前後のアンケートを集計した結果，「離島へき地医療に興味がある」と答えた学生は，実習前が66.7%だったのに対して，実習後は80.6%に増加していた。その結果は第42回Asia Pacific Academic Consortium for Public Health Conferenceにて発表した。

2) 地域医療，地域枠制度に関する大学教員・自治体職員の意識調査：平成21年から琉球大学医学科では地域枠選抜制度が導入された。地域医療を充実・発展させるための教育・研修カリキュラム作成に向けて，地域医療，地域枠制度に関する大学教員・自治体職員の意識調査を行った。医師の地域偏在についての認識は大学教員・行政職員ともほぼ一致していたが，診療科の偏在については認識の異なる部分がみられており，大学と自治体の更なる連携の必要性が示唆された。その結果は第42回日本医学教育学会にて発表した。

2. 医師偏在の背景因子に関する研究(共同研究)

医師の診療科および地域における偏在が問題となっている。全国の医学部４・６年生，初期研修医を対象に，診療科および診療地域の選択要因につき調査した。診療科選択理由には，上位5項目に「仕事の内容に興味がある」「やりがいがありそう」「雰囲気の良い診療科」「尊敬できる教員・指導医がいる」「自分に適性があると思う」が挙がった。仕事の内容など診療科の特性に加え，診療科の雰囲気や教員・指導医の存在が選択に影響することがうかがえた。離島・へき地での勤務については，「積極的に従事したい」「一定期間ですむなら従事したい」という回答が学生・研修医ともほぼ2/3を占めた。診療地域の決定要因については，「協力し合える医師が身近にいるか」「協力の得られる医療機関が近くにあるか」といった診療環境や，「自分のライフ・スタイル」「子供の教育環境」が上位に挙がった。

3. 医療倫理とナラティヴエシックスに関する研究(金城隆展)

医師・医療従事者に対する地域医療に即した倫理教育の充実が求められている。これまで医療倫理は伝統的な規範倫理学を中心に展開されてきたが，そのような規範倫理学は主に医療従事者の行為の正当性を示唆する役割を果たしてきたものの，患者や家族の病いの経験に寄り添う倫理ではなかった。近年，患者・家族の生活世界に根ざした，地域医療との親和性が高い倫理の方法論として，ナラティヴエシックスが注目を集めている。地域医療部では，1)ナラティヴエシックスの理論の研究，及び，2)ナラティヴの能力に関する研究を実施しており，今後は，ナラティヴエシックスの方法論を確立した上で，地域医療教育へのナラティヴエシックスの導入に関する研究を継続して実施していく予定である。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Katsuya Takemura, William C. Taylor. A Case Study of an International Fellowship to Improve Clinical Education in a Cross-cultural Setting. Medical Education Development 2010; 1(1): e2, 4. (A)

OI10002: Takanobu Kinjo, Masahiro Morioka. Narrative responsibility and moral dilemma: A case study of a family’s decision about a brain-dead daughter. Theoretical Medicine and Bioethics 2010; 1-9. (A)

OD1003: 金城隆展: 倫理コンサルテーションとナラティヴの能力. 生命倫理(1343-4063), 20(1): 4-12, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Katsuya Takemura. Program for nurturing rural medical doctors in Okinawa, Japan. The 42nd APACPH Conference: Symposium 9 (Island health). (25th Nov. 2010. Bali.Indonesia)

国内学会発表

PD10001: 武村克哉，瑞慶覧涼子，宮平栄理子，新垣久美子，大屋祐輔，崎原永作，村山貞之．地域枠学生に関わる大学教職員および自治体職員の意識調査．第 42 回日本医学教育学会大会 2010．（医学教育 41(Suppl):98）（2010.07）

PD10002: 増田昌人，西田悠希子，金城尚美，田名 勉，玉城徳正，崎浜海里，仲村実和子，城間駒生，石郷岡美穂，樋口美智子．セカンドオピニオン外来の役割 沖縄県内のがん診療連携拠点病院の医師のセカンドオピニオン外来に対する認識と実践．第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010．（日本癌治療学会誌 45(2):400）（2010.09）

PD10003: 西田悠希子，仲村実和子，金城尚美，石郷岡美穂，樋口美智子，増田昌人．沖縄県がん診療連携拠点病院における統一相談記録様式の作成とがん相談データの解析．第 12 回日本医療マネジメント学会学術集会 2010．（日本医療マネジメント学会雑誌 11(Suppl):204）（2010.06）

その他の刊行物

MD10001: 石郷岡美穂:「苦難は分かち合うと強さに変わる」情報誌がんかわら版 VOL.1．平成 22 年 6 月．

MD10002: 武田裕子，稲福徹也，大滝純司，甲斐一郎，高橋 都，高屋敷明由美，武村克哉，森尾邦正，安井浩樹:「医師偏在の背景因子に関する研究 −診療科ならびに診療地域選択の影響要因の解析−」課題番号：19590508　H19-21 年度　科学研究費補助金　基盤研究(C)　調査報告書．

MD10003: 武村克哉:「持続可能な発展＜Sustainable Development＞をめざして「タイ発！地域医療再生の処方箋」〜地域づくりから始めた医師夫妻 24 年の歩み〜」沖縄県医師会会報，平成 22 年 6 月号．

高気圧治療部

A. 研究課題の概要

1. 高気圧酸素治療領域における治療指針の作成

日本高気圧環境・潜水医学会の学術委員代表として治療指針の作成に平成20年度から取りかかり，既に「資料；国内外の文献紹介」として No.1：糖尿病性足部病変に対する高気圧酸素療法（HBO），No.2：急性一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法（HBO），No.3：Clostridium性ガス壊疽，壊死性筋膜炎，Fournier壊疽など致死性軟部感染症に対する高気圧酸素療法（HBO），No.4：悪性グリオーマなどに対するHBO，また本院眼科学教室との共同研究としてNo.5：網膜動脈閉塞症及び黄斑浮腫を伴った網膜静脈閉塞症，糖尿病性網膜症などに対する高気圧酸素療法（HBO）などを日本高気圧環境・潜水医学会誌に掲載し，ホームページにPDFとして載せている。また本学整形外科学教室との共同研究としてNo.6：HBOの骨形成促進作用を執筆中である。

2. 減圧症（いわゆる潜水病）の予防と治療

近年，女性ダイバーが増加し，男性と比べ，減圧症に罹患し易い体質やパニックに陥り易い気質があり，過去20 年間に扱った減圧症症例及び潜水中の急浮上や溺水症例などから，診断・治療上の問題点や精神的トラウマを残す要因などを検討している。

B. 研究業績

総　　説

RI10001: 井上 治，久木田一朗，田村裕昭，合志清隆: Clostridium 性ガス壊疽，壊死性筋膜炎，Fournier 壊疽など致死性軟部感染症に対する高気圧酸素療法(HBO)～国内外の主要な文献から～. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌，45: 47-64，2010. (B)

国内学会発表

PD10001: 井上 治:パネルディスカッション: 高気圧酸素療法(HBO)は日本の医療を底上げできるか？ -学術委員会からの提言-. 高気圧環境・潜水医学会雑誌，45: 162，2010.

PD10002: 井上 治，尾尻義彦，砂川昌秀，野原 敦: 琉大式低酸素トレーニング装置による高所順応の可能性. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌，45: 206，2010.

PD10003: 井上 治，砂川昌秀，大城吉則，佐村博範，小川和彦: 放射線性膀胱炎及び腸炎に対する高気圧酸素療法. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌，45: 224，2010.

血液浄化療法部

A. 研究課題の概要

1. 日本透析医学会の統計資料の解析

日本透析医学会(JSDT)の統計調査委員の１人として，2000 年度～2010 年度の資料より解析用の標準ファイル(SAF)を作成している(井関)。主な課題として慢性透析患者の高血圧の頻度，規定因子，および生命予後，また体格(BMI)と生命予後の関連も検討している。

2. 慢性腎疾患および末期腎不全の発症危険因子の解析

1)沖縄県における慢性腎疾患の実態調査：増え続ける透析導入患者に対して，日本腎臓学会が主導する腎不全撲滅キャンペーンが 2004 年度より開始された。その企画の段階よりワーキング・グループの一員として参画している。わが国の慢性腎疾患の実態を明らかにする目的で慢性腎疾患の登録事業を開始した。末期腎不全発症のハイリスクである高クレアチニン血症（血清クレアチニン≥2mg/dl）および腎生検施行者を登録し，経過を観察する。

2)症例研究：琉大病院内外の依頼により各種腎疾患，腎不全患者の診療に従事している。今後，新しい治療法の開発および治療成績の向上をめざして，臨床疫学的研究を開始する予定である。泌尿器科，第２内科，第３内科と協力して透析療法を施行している。

3)維持血液透析患者における血管内皮前駆細胞の動態と病態の関連に関して CD34 と動脈硬化のリスクファクターとの関連について検討している。

4)Calciphylaxis に対する thiosulfate Na の有効性の検討。長期透析患者のまれな合併症として Calciphylaxis という病態が知られている。副甲状腺ホルモンの過剰によって惹起されることが多いが，副甲状腺摘除患者にも見られ，治療抵抗性である。2004 年度に従来，シアン中毒などに使用される thiosulfate Na の静注療法が有効であったという報告がなされ注目されている。腎移植が少ないわが国では長期透析療法を余儀なくされる例が多く，今後増加すると予想される。

5)Fabry 病に対する酵素補充療法の臨床効果の検討。2004 年 5 月より Fabry 病に対する酵素補充療法が保険適応となった。現在，当科で管理している５家系のうち 5 症例について酵素補充療法を開始し経過を観察している。また透析患者を対象にした Fabry 病の疫学調査に協力している。

3. 日本透析医学会の統計資料の解析

一昨年度より日本透析医学会の統計調査委員として登録データ（JSDT）の解析にもたずさわることになった（井関)。2000 年度末にわが国で週 3 回血液透析施行中の患者総数約 13.3 万人を対象にした SAF の完成後，JSDT と OKIDS を比較対照し，末期腎不全登録の問題点および精度を調査する。JSDT のデータを用い慢性透析患者の高血圧，肥満(やせ)の病態，予後等について解析および地域差に関する検討を実施する。2008 年度より日本透析医学会の会員を対象にした公募研究および委員会委員による研究を立ち上げた。

4. 沖縄県総合保健協会の住民検診および人間ドック受診者を対象にした研究

1)慢性腎疾患および末期腎不全発症の危険因子の検討

透析患者の発症率を減少させるべく，その発症危険因子の研究をすすめている。1983 年度の住民検診(約 10.7 万人)，1993 年度の住民検診(約 13.3 万人)および 1997 年度の人間ドック受診者(約１万人)のデータを基に解析を行っている。OKIDS と照合することにより末期腎不全の発症を検討している。検診項目(肥満度，血圧，検尿，血液生化学検査，生活習慣)ごとに腎機能障害，末期腎不全の発症におよぼす危険度を検討している。わが国では糖尿病性腎症による透析導入が導入原因の第一位となっている。腎臓内科医の積極的関与が求められている。OGHMA の人間ドック受診者では空腹時血糖，ヘモグロビン A1c および治療歴等のデータが入力されている。

2)国際協同研究

糖尿病による末期腎不全の増加はわが国のみならず，世界的な傾向であり，とくに発展途上国での急増が懸念されている。国際腎臓学会では末期腎不全の予防を目的に新たな研究組織(ISN-COMGAN)で検尿，腎臓病の啓蒙活動を行っている。試験紙法による蛋白尿の程度と末期腎不全の発症率を示した図(井関)は，同委員会のパンフレットに採用され，世界中に配布されている。CKD の国際協同研究組織である Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO)において CKD 分類において疫学的根拠となる成績を発表した。2007 年度につづき 2009 年度も KDIGO の国際会議に招聘され講演を行った。

5. 他施設，関連学会および国際協同研究

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

1)日本透析医学会統計調査委員会委員としてわが国の慢性透析療法の現況報告を行っている。また JSDT2000 のデータベースをもとに慢性透析患者の高血圧の規定因子および予後との関連を検討している。

1)日本腎臓学会の慢性腎臓病対策小委員会の委員として

疫学データを提供している。　わが国ではアメリカの基準を用いると GFR の低い（60ml/min/1.73m^2 未満）住民が多いことを報告した。今後，低 GFR 住民の予後追跡が問題となっている。

2)透析患者の高血圧治療に対してはエビデンスがなく一般住民に準じて治療がなされている。しかし依然として高血圧のコントロールは不良であり，降圧目標値は不明である。我々は，慢性血液透析患者におけるＡＲＢ（オルメサルタン）の心血管系障害，生命予後に関する前向き調査研究(Multicenter, Randomized, Parallel Study of Angiotensin Receptor Blockade (Olmesartan) in Chronic Hemodialysis Patients Among OKIDS Group：：略称，オルメサルタンランダム化臨床試験 OCTOPUS (Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS))を行っている。県内の慢性透析施設の協力を得て，469 名をランダム化(RAS 系抑制薬を使用しない群と ARB を追加した群の 2 群)し臨床経過を追跡中である。2008 年 6 月に予定の登録患者数に達し，2011 年 6 月に観察終了となる。

6. 厚生労働科学研究　腎疾患対策研究事業・戦略研究(腎疾患重症化予防のための戦略研究)From-J

琉球大学が幹事施設として 2007 年 12 月の研究計画書に従い沖縄県内の 4 地区医師会(中部，浦添，那覇，南部)の同意を得て，かかりつけ医，CKD 患者の登録を行った。かかりつけ医は中部(5)，浦添(7)，那覇(10)，南部(10)の計 32 名で，登録 CKD 患者数は中部(22)，浦添(43)，那覇(112)，南部(53)の計 230 名である。那覇，南部，浦添地区医師会は介入Ａ群，中部地区医師会は介入Ｂ群となった。現在，順調にデータ収集が進められている。地区医師会ごとに年に一回のペースで CKD 啓発講演会を開催している。

CKDに対する認識，関心は着実に高まっている。今後，透析導入率の低下，CKD進展速度の鈍化が期待される。2014年3月まで研究期間が延長された。

1)厚生労働科学研究　腎疾患対策研究事業・腎不全の発症の地域差に関する研究

平成20年度の特定健診受診者のデータを収集し，CKD の頻度，関連因子および地域差を検討する目的で関係諸機関と交渉し協同研究を行っている。また地域住民，クリニック受診者を対象に微量アルブミン尿を測定した。沖縄県の平成20年度特定健診（国保）では健診受診率26.0%（全国25.8%），特定保健指導対象者の割合は全国一の21.3%（全国15.3%）であった。国保連合会および協会健保において関係者の理解が得られ，データベースの貸与を受けた。両者で県内医療保険者の約9割をカバーしている。協会健保(N=45140)と国保連合会(N=71971)のデータを比較するとeGFR<60ml/min/1.73m^{2}の頻度は前者が6.7%，後者が16.3%と大きく異なり，経済・社会的側面の影響も否定できない。検尿の結果(蛋白尿・血尿の有無)でみると検尿異常者では検尿正常者に比しCKDステージ3～5の頻度が約2倍であった。

2)厚生労働科学研究　循環器疾患・生活習慣病対策総合研究事業・今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病（CKD）の位置付けに関する検討

平成20年度の特定健診受診者のデータを収集し，CKD の頻度，関連因子および地域差を検討する目的で関係諸機関と交渉し協同研究を行っている。また地域住民，クリニック受診者を対象に微量アルブミン尿を測定した。沖縄県の平成20年度特定健診（国保）では健診受診率26.0%（全国25.8%），特定保健指導対象者の割合は全国一の21.3%（全国15.3%）であった。国保連合会および協会健保において関係者の理解が得られ，データベースの貸与を受けた。両者で県内医療保険者の約9割をカバーしている。協会健保（N=45140）と国保連合会（N=71971）のデータを比較するとeGFR<60ml/min/1.73m^{2}の頻度は前者が6.7%，後者が16.3%と大きく異なり，経済・社会的側面の影響も否定できない。検尿の結果(蛋白尿・血尿の有無)でみると検尿異常者では検尿正常者に比しCKDステージ3～5の頻度が約2倍であった。

7. 今後の展望

わが国の透析治療は DOPPS 研究に明らかにされたように世界一の治療成績である。しかし，治療法に関するエビデンスの発信数は質量ともに米国に劣っている。ESRD 予防対策は端緒についたばかりであり，すでに米国より数年遅れている。透析患者数とくに糖尿病患者が依然として増加し続けていることは，何らかの組織的対応の必要性を示している。

日本腎臓学会のみならず国際的に専門家が本気で取り組む必要がある。わが国は世界に冠たる検診事業を誇っているが，その有効性や問題点について検証がなされていない。とくに無症候の住民全員を対象にしたスクリーニングの是非，経済的効果およびスクリーニングに非協力的な住民の指導をどうするか，課題が多く残されている。しかし，わが国の豊富な経験はとくに発展途上国の腎不全予防事業に寄与すると期待される。2006 年度より日本腎臓学会では「CKD 対策委員会」を発足させ疫学的検討をおこなっている。我々の成績も参考に 2007 年度に「CKD 診療ガイド」が刊行され，2009 年度に改訂版および「CKD 診療ガイドライン」が作成された。2008 年度より日本透析医学会の統計調査委員会公募研究および委員会研究を開始した。そのためのデータベース整備，提供を行っている。今後，EDTA，USRDS と比較研究を促進する。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 井関邦敏(分担執筆): わが国の CKD の現状. 循環器臨床サピア７, CKD と心血管病を理解する. 責任編集-筒井裕之, 中山書店, 2-10, 2010. (B)

BD10002: 井関邦敏(分担執筆): 高カルシウム血症 Hypercalcemia. 今日の治療指針 2011 年版, 私はこう治療している, 山口 徹, 北原充夫, 福井次矢総編集, 医学書院, 562, 2011. (B)

BD10003: 井関邦敏(分担執筆): EBM 透析療法. 日本の透析医療の現況と患者予後, 深川雅史, 秋澤忠男編集, 中外医学社, 2-7, 2010. (B)

原　　著

OI10001: Yamagata K, Makino H, Akizawa T, Iseki K, Itoh S, Kimura K, Koya D, Narita I, Mitarai T, Miyazaki M, Tsubakihara Y, Watanabe T, Wada T, Sakai O, and Advisory Committee for FROM-J: Design and methods of a strategic outcome study for chronic kidney disease-Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J). Clin Exp Nephrol, 14: 144-151, 2010. (A)

OI10002: Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, Hirakata H, Iseki K, Kubota M, Kuriyama S, Komatsu Y, Suzuki M, Nakai S, Hattoru M, Babazono T, Hiramatsu M, Yamamoto H, Bessho M, and Akizawa T: 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. Ther Apher Dial, 14: 240-275, 2010. (A)

OI10003: Iseki K: Renal outcomes in chronic kidney disease. Nephrology, 15: S273-S276, 2010. (A)

OI10004: Nakai S, Suzuki K, Masakane I, Wada A, Itami N, Ogata S, Kimata N, Shigematsu T, Shinoda S, Shoji T, Taniguchi T, Tsuchida K, Nakamoto H, Nishi S, Nishi H, Hashimoto S, Hasegawa T, Hanafusa N, Hamano T, Fujii N, Marubayashi S, Morita O, Yamagata K, Wakai K, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y: An overview of regular dialysis treatment in Japan (As of December 31, 2008). Ther Apher Dial, 14: 505-540, 2010. (A)

OD10001: 鈴木一之, 井関邦敏, 中井 滋, 守田 治, 伊丹儀友, 椿原美治: 血液透析条件・透析量と生命予後～日本透析医学会の統計調査結果から. 透析会誌, 43: 551-559, 2010. (B)

OD10002: 中井 滋, 鈴木一之, 政金生人, 和田篤志, 伊丹儀友, 尾形 聡, 木全直樹, 重松 隆, 篠田俊雄, 庄司哲雄, 谷口正智, 土田健司, 中元秀友, 西 慎一, 西 裕志, 橋本整司, 長谷川 毅, 花房規男, 濱野高行, 藤井直彦, 丸林誠二, 守田 治, 山縣邦弘, 若井建志, 渡邊有三, 井関邦敏, 椿原美治: わが国の慢性透析療法の現況(2008 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会の統計調査委員会, 統計解析小委員会, 透析会誌, 43: 1-35, 2010. (B)

OD10003: 岡田一義, 天野 泉, 重松 隆, 久木田和丘, 井関邦敏, 室谷典義, 岩元則幸, 橋本寛文, 長谷川廣文, 新田孝作: 透析会誌日本透析医学会専門医制度の現状分析. 日本透析医学会専門医制度委員会, 透析会誌, 43: 817-827, 2010. (B)

OD10004: 徳山清之, 井関邦敏: 沖縄県における透析患者新型インフルエンザ罹患状況調査. 透析会誌, 7/14, 8/12R1. (B)

OD10005: 井関邦敏: PD レジストリーはどうあるべきか-JSDT 統計調査委員の立場から. 腎と透析, 別冊, 腹膜還流, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 井関邦敏: 臨床研究に参加する意義. J-DAVID ニュース, No.5: 2, 2010. (C)

PD10021: 銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一：初回 IVF における GnRH agonist long 法と GnRH antagonist 法の比較検討．第 28 回日本受精着床学会，パシフィコ横浜．平成 22 年 10 月 22 年 7 月 28，29 日．

PD10022: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一：当科における初期分割胚移植と胚盤胞移植の治療成績．第 28 回日本受精着床学会，パシフィコ横浜，平成 22 年 10 月 22 年 7 月 28，29 日．

PD10023: 安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一：当科で早発卵巣不全の治療を行った 7 例の検討．第 28 回日本受精着床学会，パシフィコ横浜，平成 22 年 10 月 22 年 7 月 28，29 日．

PD10024: 銘苅桂子，屋宜千晶，安里こずえ，青木陽一：腟欠損症に対して腹腔鏡補助下造腟術（Davydov 変法)を施行した 1 例．第 50 回日本産科婦人科内視鏡学会　東京　平成 22 年 7 月 29 日ー31 日

PD10025: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一：卵巣腫瘍と鑑別を要する骨盤内腫瘍の術前診断に関する検討．第 50 回日本産科婦人科内視鏡学会　東京　平成 22 年 7 月 29 日ー31 日

PD10026: 安里こずえ，銘苅桂子，屋宜千晶，佐久本 薫，青木陽一：卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療成績．第 50 回日本産科婦人科内視鏡学会　東京　平成 22 年 7 月 29 日ー31 日

PD10027: 正本 仁，大山拓真，青木陽一，宜保昌樹：大動脈バルーン留置による一時的血流遮断を併用し帝王切開を行った前置癒着胎盤の 2 症例．第 11 回 JSAWI シンポジウム，淡路夢舞台国際会議場，平成 22 年 9 月 3，4 日．

PD10028: 知念行子，叶 三千代，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一：臍帯動脈血の逆流・途絶を認めた子宮内胎児発育不全（IUGR）における娩出時期についての検討．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10029: 金城忠嗣，叶 三千代，大山拓真，知念行子，新田 迅，平良理恵，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一：当科における双胎妊娠の分娩方法と児の予後の検討．第 34 回沖縄産科婦人科学会，　ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10030: 比村美代子，知念行子，叶 三千代，正本 仁，青木陽一：当科における前置胎盤例の自己血輸血に関する検討　第 34 回沖縄産科婦人科学会．ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10031: 大石杉子，新田 迅，大久保鋭子，佐久本 薫，青木陽一，戸塚裕一，前田達也，新垣勝也，國吉幸男：妊娠 37 週に急性心不全を発症した僧帽弁腱索断裂の一例．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10032: 親川真帆，永山千晶，池宮城梢，當間 敬，渡嘉敷みどり：当院における過去 5 年間の産婦人科疾患に対する TAE（動脈塞栓）症例についての検討．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10033: 安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一：卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療成績．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10034: 銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一：腟欠損症に対して腹腔鏡補助下造腟術（Davydov 変法）を施行した 1 例．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル 宜野湾 平成 22 年 9 月 12 日

PD10035: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一：当科での 40 歳以上の IVF 症例における治療成績．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10036: スプラット智恵美，宮本二郎，呉屋英樹，吉田朝秀，長崎 拓，安里義秀：巨大仙尾部奇形腫の未熟児症例．第 71 回日本小児科学会沖縄地方会例会，南風原町，平成 22 年 9 月 12 日．

ASSOCIATES WITH HIGHER PREVALENCE AND INICIDENCE OF HIP FRACTURE IN HEMODIALYSIS PATIENTS.

PI10005: Hamano T, Fujii N, Taniguchi M, Shoji T, Shigematsu T, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y: THE LINK BETWEEN MIA AND INCIDENT HIP FRACTURE IN HEMODIALYSIS PATIENTS.

PI10006: Hasegawa T, Nakai S, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, and Tsubakihara Y: GREATER DIALYSATE ENDOTOXIN LEVEL ASOCIATED WITH INCREASED MORTALITY OF HEMODIALYSIS PATIENTS IN JAPAN.

PI10007: Ogata S, Nishi S, Wakai K, Iseki K, Tsubakihara Y: Factors influencing regional differences on the outcome of dialysis patients in Japan.

PI10008: Hanafusa N, Nishi H, Yamagata K, Shinoda T, Iseki K, Tsubakihara T: Current Status of Dialysis Initiation and Survival in Japan. Effect of Transfer and Facility.

PI10009: Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Fukagawa M: History of parathyroidism and survival among hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Results from a nationwide registry in Japan.

PI10010: Iseki K, Kohagura K: Characteristics of chronic hemodialysis patients with hypertension. Baseline data of the OCTOPUS Study.

PI10011: Tani Y, Tanaka K, Asahi K, Iseki K, Baba K, Itakura Y, Watanabe T: High incidence of albuminuria associated with cardiovascular risk factors in Japanese hypertensive patients. Cross-sectional study with a nation-wide internet survey (AVA-E Study).

PI10012: Kochi M, Kohagura K, Ohya Y, Iseki K: The association of disease activity and metabolic syndrome in lupus nephritis.

PI10013: Kohagura K, Kochi M, Kinjyo T, Miyagi T, Maehara Y, Yamazato M, Sakima A, Ohya Y, Iseki K: Sex difference in the association of renal arteriopathy and hyperuricemia in chronic kidney disease.

国内学会発表

PD10001: 井関邦敏: 共催シンポジウム「腎臓病総合レジストリー」透析導入における介入と予後, JIDCS 研究, 日本腎臓学会誌, 52: 260, 2010.

PD10002: 中井 滋, 山縣邦弘, 井関邦敏, 椿原美治: 日本透析医学会の取り組み～腎不全総合対策員会と統計調査委員会との連携. 日本腎臓学会誌, 52: 260, 2010.

PD10003: 幸地政子, 古波蔵健太郎, 野原千春, 富山のぞみ, 大浦 孝, 徳山清之, 井関邦敏, 大屋祐輔: ループス腎炎患者の疾患活動性とメタボリック症候群との関連. 日本腎臓学会誌, 52: 390, 2010.

PD10004: 古波蔵健太郎, 金城孝典, 荻堂綾乃, 前原優一, 山里正演, 石田明夫, 崎間 敦, 井関邦敏, 大屋祐輔: IgA 腎症患者における C3 の病態への関与と性差. 日本腎臓学会誌, 52: 393, 2010.

PD10005: 井関邦敏: 専門医制度委員会企画, 専門医・指導医の質をどう担保し育てるか？. 透析会誌, 43(Suppl 1): 328, 2010.

PD10006: 長谷川毅, 中井 滋, 政金生人, 渡辺有三, 井関邦敏, 椿原美治: 透析液エンドトキシン高値は血液透析患者の高い死亡リスクと関連している. (JSDT 統計調査委員会研究), 透析会誌, 43(Suppl 1): 533, 2010.

PD10007: 尾形 聡, 西 慎一, 若井健志, 中井 滋, 井関邦敏, 椿原美治: 都道府県別透析導入患者数に影響

を与える因子の検討(日本透析医学会統計調査委員会研究). 透析会誌, 43(Suppl 1): 759, 2010.

PD10008: 尾形 聡, 西 慎一, 若井健志, 中井 滋, 井関邦敏, 椿原美治: 都道府県別透析導入患者 1 年生存率に影響を与える因子の検討(日本透析医学会統計調査委員会研究). 治透析会誌, 43(Suppl 1): 759, 2010.

PD10009: 井関邦敏, 山縣邦弘, 椿原美治: 透析前の脈拍数と生命予後(統計調査委員会委員会研究). 透析会誌, 43(Suppl 1): 480, 2010.

PD10010: 花房規男, 山縣邦弘, 篠田俊雄, 守田 治, 井関邦敏, 椿原美治: 血液透析導入患者の動態 (統計調査委員会委員会研究) . 透析会誌, 43(Suppl 1): 759, 2010.

PD10011: 庄司哲雄, 政金生人, 渡邊有三, 井関邦敏, 椿原美治: 日本の透析患者の血清脂質と血管イベント発症リスクとの関係. 透析会誌, 43(Suppl 1): 480, 2010.

PD10012: 古波蔵健太郎, 前城竹美, 米須 功, 渡久山博也, 宮城信雄, 大屋祐輔, 井関邦敏: 入院透析患者における透析前血清K値の現状とK制限. 透析会誌, 43(Suppl 1): 800, 2010.

PD10013: 金城孝典, 古波蔵健太郎, 幸地政子, 荻堂綾乃, 前原優一, 野原千春, 富山のぞみ, 山里正演, 永野貴昭, 大屋祐輔, 國吉幸男, 井関邦敏: 大動脈ステントグラフト内挿術後の急性腎傷害発症率. 透析会誌, 43(Suppl 1): 665, 2010.

PD10014: 徳山清之, 井関邦敏: 沖縄県における(新型)インフルエンザ罹患状況. 透析会誌, 43(Suppl 1): 551, 2010.

PD10015: 小林修三, 井関邦敏, 田部井薫, 島本和明: 血圧異常. 透析会誌, 43(Suppl 1): 315, 2010.

PD10016: 井関邦敏: 透析導入患者の生命予後に及ぼす健診受診歴の影響に関する前向き調査研究(J-IDCS 研究). 透析会誌, 43(Suppl 1): 289, 2010

PD10017: 中井 滋, 山縣邦弘, 井関邦敏, 椿原美治: 日本透析医学会の取り組み～腎不全総合対策委員会と統計調査委員会との連携～. 透析会誌, 43(Suppl 1): 289, 2010.

PD10018: 井関邦敏: 透析患者の高血圧治療. 日腎誌, 52(6): 793, 2010.

PD10019: 前原優一, 照屋宏充, 原永修作, 金城孝典, 幸地政子, 古波蔵健太郎, 石田明夫, 山里正演, 井関邦敏, 藤田次郎, 大屋祐輔. MRSA (Panton-Valentine-Leukocidin 産生株) 感染後に急性腎障害, ネフローゼ症候群を呈した１症例. 日腎誌, 52(6): 840, 2010.

PD10020: 大内 元, 荻堂綾乃, 幸地政子, 古波蔵健太郎, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔, 井関邦敏: 感染性心内膜炎に合併した急速進行性糸球体腎炎の２例. 日腎誌, 52(6): 809, 2010.

PD10021: 渡辺 毅, 旭 浩一, 井関邦敏, 馬場健次, 板倉康史: 日本人高血圧症例におけるアルブミン尿の実態～AVA-E Study より～.

PD10022: 古波蔵健太郎, 山里正演, 石田明夫, 崎間 敦, 井関邦敏, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における降圧目標でなく尿蛋白寛解を指標とした RAS 阻害薬増量の効果. 第 33 回高血圧学会総会プログラム・抄録集. 368, 2010.

PD10023: 金城孝典, 野原千春, 富山のぞみ, 喜屋武郁夫, 井関邦敏: 入院中に大動脈源性塞栓性脳梗塞を発症した一例. 第 28 回沖縄県人工透析研究会プログラム・抄録集, 47, 2010.

医療情報部

A. 研究課題の概要

1. Clinical Thinking Process and Clinical Course model(廣瀬康行)

平成 12 年度から平成 14 年度末まで厚生労働省医療技術評価総合研究事業に端を発し，平成 15 年度から平成 16 年度末の厚生労働省医療技術評価総合研究事業では「病名変遷と病名-診療行為連関を実現する電子カルテ開発モデルに関する研究」の主任研究者として，また平成 17 年度から平成 18 年度末での同研究事業において「診療の方向性に基づいた監査や追跡性に資する電子カルテの記述モデルに関する研究」を主任研究者として，そして平成 19 年度から平成 20 年度末までは厚生労働省医療安全・医療技術評価総合研究事業において「診療ガイドラインによる診療内容確認に関する研究」の分担研究者として，臨床思考過程モデルと診療経過モデルとを融合した臨床思考診療経過モデルを考案するとともに，その応用について研究を実施してきており，現在も継続している。

その特徴は，意図と事由との明示にあって，これは POMR の形式上の弱点を埋め合わせるものである。これによって証跡性や対係争対策が確保されることは言うに及ばず，臨床における実践知の獲得と表出化，ならびに臨床研究や臨床教育にも資すると期待される。

2. Meta meta-Information Framework CSX(廣瀬康行)

上述した一連の研究においては同時に，ontology 的な解析と modeling と UML modeling とを応用して XML Schema にて定式化するという独特かつ先進的な手法によって ontology 的なコアモデルを構築した。

これまでの病院情報(管理)システムは，端的に言ってしまえば伝票処理システムに過ぎず，したがって種々の data は勿論のこと特に information の抽出と再利用については利便とは言い難いものであった。然るに 21 世紀は「知の時代」と言われており，知の蓄積を初めとして，その交換と比較と活用こそ，時代はもとより本邦の経済再生においても求められているところである。

よって病院情報(管理)システムの architectural design に関して，新しい視点に基づく提案を為すこととした。すなわち診療現場におけるシステム活用に即しつつも，そのオペレーションを，暗黙知たる経験知として活用しうるような診療履歴格納構造について分析考案している。

これは，全ての静的事象を内容(substance)と関係(relation)ならびに意味役割(semantic role)とから成る単純なコア構造によって表現することを本質としている。そして単純がゆえに現実世界における様々な複雑な事象，すなわち複雑なグラフ構造をも記述しうる能力を有しているものである。

なお上述した意味での「内容」と「関係」ならびに「意味役割」はハイパーグラフ構造を呈するので，上記の substance と relation および semantic role は，それぞれ infoNode と arcScope そして infoArc なるメタ情報オブジェクト要素として扱っている。

これら三つの要素名から窺い知れるように，要素には観(perspective)や相(aspect)を組み込んでいる点が特徴的かつ先進的である。そしてこの構造はまた，ontology に基づいた資源管理機構に貢献することになる。

3. Modeling of Conceptual Framework on Traditional East Asian Medicine(廣瀬康行，山本俊成)

上述の研究は知の表現の一つのありかたを探求するものであるが，知識の形式化については様々な手法が提案されている。そのうちには，比較的に primitive な様式とはいえ既に国際標準とされているものもあって，その一つが Categorial Structure と呼ばれる構造を定義する手法である(ISO 8087 および ISO 17115)。これは特定の関心領域 domain が規定する各種の制約 constraint(もしくは限定)を加味しながら，概念 concept の内包 intension を定義するものである。ただし内包は，意味結合 semantic link と特徴概念 characterizing concept との二つに分離しながらそれぞれを定義し，かつ，先に述べたように，意味結合にも特徴概念にも領域制約を加味せねばならない。具体的には，特徴概念については，想定した対象領域によって制約(または限定)された要素のみを定義する，という作業となる。

概念定義は，直接的に対象とする個々の概念を適切に規定することのみならず，それらの概念が，或る学的な体系のなかに適切に位置づけられていて初めて意味があり，また理解可能である。これらは取りも直さず，機械処理の可能性と妥当性を与える，ということでもある。そして，内包の定義と体系のなかでの位置づけは互いに影響しあうこととなるので，比較的に整理された現代医学においても，そのモデルを作ることは必ずしも容易とは言えない。

我々は，近年注目されつつある伝統東洋医学について，この Categorial Structure を応用して知識を形式的に表現することに取り組んでおり，その成果は，新たな国際標準の礎として提案するばかりでなく，来るべき将来に期待されている「知的な病院情報システム」にも応用していくことを視野に入れながら，研究を進めている。

B. 研究業績

国内学会発表

PD10001: 廣瀬康行, 関 隆志, 東郷俊宏, 津嘉山 洋, 豊玉速人, 元雄良治: 東アジア伝統医学のモデリングに際して経験した諸課題. 医療情報学, 30S: 354-359, 2010.

PD10002: 廣瀬康行: 用語標準化の最前線(ISO TC215 WG3, WHO ICD11 の現状と未来)「ISO/TC215/WG3 でのモデリング枠組の現況」. 第 14 回 日本医療情報学会春季学術大会 プログラム･抄録集, 66, 2010.

周産母子センター

A. 研究課題の概要

I. 周産期医学（産科部門）

1. 頭位―骨盤位双胎に対する分娩様式の検討
(金城忠嗣,新田 迅，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一)

当科における第１子頭位―第２子骨盤位双胎の分娩方法による新生児予後を検討し，経腟分娩の安全性と妥当性について検討した。当科では頭位―骨盤位双胎は，妊娠 36 週以降であること，両児ともに推定体重が 2,000g 以上であること，両児で極端な体重差がないことを条件に経腟分娩を試みてきた。実際の経腟分娩を試みる際は，産科医が２名以上，新生児専門医２名以上の立会い，緊急帝王切開術の準備を行い，第２子娩出時の微弱陣痛に備えて陣痛促進を準備し，胎位と心拍数確認のための超音波診断装置の準備を行いながら分娩時管理を行っている。2000 年１月から 2009 年 12 月に当科で取り扱った頭位―骨盤位の双胎 32 例を対象に診療録を後方視的に検討した。経腟分娩と帝王切開術にて出生した新生児について，短期予後の指標として第２子のアプガースコア，臍帯動脈血 pH を比較検討した。32 例のうち，19 例(52%)が帝王切開術分娩で，13 例(41%)が経腟分娩であった。帝王切開群のうち，12 例(62%)が緊急手術であった。帝切群では，初産が 37%，分娩週数の中央値は 36 週，第２子のアプガースコア１分値の７点未満は４例，アプガースコア５分値の７点未満は１例であった。臍帯動脈血 pH 7.1 未満は見られなかった。経腟分娩群では，初産婦は 0%で全て経産婦であった。分娩週数の中央値は 37 週，第 2 子のアプガースコア 1 分値７点未満は 4 例であった。アプガースコア５分値の７点未満は認めなかった。臍帯動脈血の低値例は見られなかった。当科の成績からは第 2 子の体重が 2,000g を超えていれば経腟分娩でも新生児の短期予後は良好であり，現時点では方針を大きく変更する必要性は見いだせなかった。

2. HIV 感染妊婦の実態調査とその解析(佐久本 薫)

平成 22 年度厚生労働省班研究「HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」(研究代表者：和田裕一)，その分担研究として行われた臨床的研究「HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築および HIV 感染妊婦の疫学的・臨床的上方解析」(研究分担者：喜多恒和)に参加した。平成 22 年度産婦人科・小児科統合データベースの更新により，2010 年３月までに報告された HIV 感染妊娠数は 694 例におよぶことが示され,52 例の母子感染例が報告されている。妊娠中も多剤による HAART 療法が行われるようになり,血中ウィルス量が良好にコントロールされる例が増加している。このような症例にこれまで行ってきた選択的帝王切開術を行うべきか議論があるところである。沖縄県の HIV 感染者/AIDS 患者数は 2007 年 31 例 ,2008 年 24 例，2009 年 22 例，2010 年 14 例であった。累積数も 189 例になった。人口比からは東京や大阪に続く頻度であり，緊急な対策が必要である。平成 22 年度は HIV 感染女性の妊娠管理を経験した。当診療科では拠点病院として,HIV 感染妊婦の管理体制を整え準備している。

3. 沖縄宮古島地区「子どもの健康と環境に関する全国調査」(佐久本 薫，衛生学・公衆衛生学講座青木一雄，育成医学講座太田孝男との共同研究)

環境省は平成 22 年度から全国的なプロジェクトとして，「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査)」を計画した。全国で約 10 万人の母親とその子どもを対象に，環境中の化学物質や生活習慣が子どもの成長や疾病にどのような影響を及ぼすかを調査するものである。3 年間はリクルート期間で，13 歳まで出生児の追跡調査が行われる。データ解析 5 年を含め，21 年間続く国家的プロジェクトである。南九州・沖縄ユニット(ユニットセンター長：遠藤文夫熊本大学教授)は，全国 15 か所の地域の一つとして選ばれ，熊本，宮崎，沖縄が含まれる。琉球大学はサブユニットセンター(センター長：太田孝男，調査責任者：青木一雄，地域責任者：佐久本薫)を立ち上げ，調査を沖縄宮古島市で行うことを決定した。研究計画を立案し，学内の疫学調査倫理委員会の承認を得た。沖縄県，宮古島市，宮古福祉保険事務所，宮古島地区医師会の協力を得て，運営協議会を立ち上げた。県立宮古病院産婦人科，奥平産婦人科で出産する妊婦を対象に調査を行うこととし，福祉保健所内に事務所を設置し，環境を整備した。コーディネーターの養成を行い，宮古島市における調査手順書を作成し，関係機関での連絡会を行った。平成 23 年２月１日よりリクルートを開始している。多くの妊婦，その家族の協力を得て宮古島市においてエコチル調査が開始された。小児科への引き継ぎをスムースに行い長期的，国家的な疫学調査が軌道に乗るように努力したいと考えている。

4. 癒着胎盤に対する大動脈バルーン留置血流遮断術に関する臨床的検討(正本 仁，大山拓真，青木陽一)

癒着胎盤は産科疾患のなかでも最も分娩時出血のリスクが高く，近年でも母体死亡の報告が散見される。癒着胎盤症例の帝王切開時の止血対策として内腸骨動脈や子宮動脈の結紮術，塞栓術，バルーンによる血流遮断が報告されているが，それらを併用しても外腸骨動脈系からの豊富な側副血行路のため出血 control が困難な症例があることが指摘されている。当科では放射線科の協力のもと，癒着胎盤例の帝切時に，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，術中出血量を減少させる試みを行っている。

現在症例を蓄積し，効果と治療上の問題点，術式の工夫について検討している。

5. 抗リン脂質抗体症候群不育症に対する短期ヘパリン療法の試みと治療成績の検討(正本 仁，青木陽一)

抗リン脂質抗体症候群(APAS)の不育症には，heparin と低用量 aspirin 併用療法が唯一 evidence をもって有効な治療法とされているが，治療期間に一定の見解がなく，多くの施設で妊娠後期まで heparin 投与が行われている。当科では長期 heparin 注射の弊害を避けるため，2001 年以降，従来妊娠 28 週まで行っていた heparin 投与を，既往流産が妊娠 15 週未満の例では妊娠 16 週までとし，それ以降は柴苓湯＋低用量 aspirin を 28 週まで行っている。APAS の不育症に対する heparin＋aspirin 療法の成績を検討し，heparin の適正な投与期間についても考察した。

3 回以上の流死産の既往を有する APAS 患者 38 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=12 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 26/38 妊娠で 68.4%であった。流死産は計 12 例に認められたが，うち 3 例は絨毛染色体核型異常，1 例は胎児共存奇胎を示し，これらは胎児因子によるものと推測された。2 群の生児獲得率の比較では，長期 heparin 群が 18/26 妊娠(69.2%)，短期 heparin 群が 8/12 妊娠(66.7%)となり，両群間に有意差を認めなかった。なお短期 heparin 群の流産は妊娠 8～14 週の流産で，全て heparin 投与中に発生しており，heparin 投与期間の短さが影響したものでは無かった。うち 1 例は絨毛染色体核型異常が判明し，胎児因子の流産であることが示唆された。

これらの成績から，APAS 不育症に対する heparin+aspirin 療法について，1)約 70%の生児獲得率が見込める有用な治療法であること，2)heparin の投与は，既往流産週数の早い例では，妊娠 16 週で終了しても有効であることが示唆された。

6. 糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病における母体の妊娠前 BMI，妊娠中体重増加率と児出生体重との関連について。- HFD 児防止のための至適母体体重増加率設定の試み-(正本 仁，林 彤，青木陽一)

一般の妊婦では母体の妊娠前 BMI や妊娠中体重増加が児出生体重と相関することが報告されているが，妊娠糖尿病(GDM)や糖尿病(DM)合併妊娠で，母体の妊娠前 BMI や妊娠中体重増加率が，児出生体重や heavy for date(HFD)児発生にどの程度影響するかは，欧米でごく少数の報告があるのみで，日本人を対象とした報告は未だない。GDM およびⅡ型 DM 合併妊娠例を対象として妊娠前 BMI，1 週あたりの体重増加率と児出生体重の相関を解析し，HFD 児を予防する母体体重増加率を考察した。

分娩前に目標とした血糖コントロールがほぼ得られた，正期産の単胎妊娠の GDM，Ⅱ型 DM 合併妊娠 59 例を対象とし，insulin を要した Insulin 群 30 例と，食事療法のみで治療しえた Diet 群 29 例の 2 群に分けて解析した。方法は，母体体重因子として妊娠前 BMI，妊娠全期間を通じての 1 週あたりの体重増加率，妊娠第 2 三半期の体重増加率，第 3 三半期の体重増加率を調べ，出生児因子は児出生体重を調べた。解析方法としては，まず各々の群で妊娠前 BMI，妊娠各期間の母体体重増加率と児出生体重の相関を解析し，次いで上記の結果から，回帰式を用いて HFD 児を防ぐ至適母体体重増加率の推定を試みた。成績としては，年齢，妊娠中の最終 HbA1c，妊娠前 BMI，妊娠第 2，第 3 三半期，妊娠全期間を通じての母体体重増加率といった母体因子に関して Insulin 群と Diet 群との間に差を認めなかった。また児出生体重，HFD 児の率についても両群間に差を認めなかった。Insulin 群では，妊娠全期間体重増加率と児出生体重との間に有意な相関を認めたが Diet 群では両者に相関を認めなかった。次いで Insulin 群を妊娠前 BMI が 18 未満の under-weight 群，18～24 の normal weight 群，24 超の over-weight 群に分け，各々の群で妊娠全期母体体重増加率と児出生体重の相関解析を試みたところ，over-weight 例では母体体重増加率と児出生体重との間に強い相関が認められ (R=0.70, p=0.001)，その回帰直線式は $y = 3592.2x + 2524.1$ と算出された。その結果 Insulin 療法下の over-weight 妊婦の HFD 児を予防する妊娠全期間を通じての母体体重増加率は 0.31kg/週未満と算出された。

7. 円錐切除後妊娠における頸管長と流早産，感染所見の関連について(正本 仁，佐久本 薫，青木陽一)

子宮頸癌に対する円錐切除術は，妊孕能温存の観点から適応が拡大しつつあるが，子宮膣部と頸管の一部を切除し頸管短縮や損傷をきたすため，流早産の high risk となると報告されている。しかし円切後妊娠例の超音波上計測上の頸管長と流早産との関連，流早産発生の機序に関し多数例で検討した報告は少ない。円切後妊娠例の頸管長と流早産の関連，流早産への感染の関与について検討した。

対象は当科で扱った円切後妊娠のうち，妊娠 17 週まで継続した単胎妊娠の 64 例とした。解析方法はまず，妊娠 17-23 週の超音波計測上の頸管長と流早産の発生率を調べ，次いで円切後の妊娠が正期産となった例を A 群，流早産となった例を B 群とし，両群の頸管長を比較した。また B 群について，前期破水の有無，発熱，白血球数，CRP 値，頸管粘液培養，頸管顆粒球 elastase，卵膜病理を検討し，頸管炎や絨毛羊膜炎を示す所見の有無を調べた。以上の成績から，円切後妊娠例の頸管長と流早産，感染の関連を検討した。対象全体の妊娠予後は正期産が 52 例(81.2%)，早産が 9 例(14.1%)，流産 3 例(4.7%)であった。A,B 群の年齢，初産と経産の率，既往流早産例の割合，頸管縫縮術の割合について有意な違いはなかっ

た。頸管長計測時の妊娠週数はA群21.9±1.6週，B群21.3±2.4週で差を認めなかったが，平均の頸管長はA群36.0±6.6mm，B群23.5±8.4mmで，B群で有意に短かった(p＜0.001)。ROC曲線を作成したところ，流早産予知に関する17－23週の頸管長cut-offとしては，25mmが最も適正と判定された。B群は，12例中11例が前期破水を先行しており，2例に分娩時の38度以上の発熱を，5例に分娩前の白血球数またはCRPの上昇を認めていた。分娩前の頸管培養では，8例に早産の原因となりうる細菌が検出され，頸管顆粒球elastaseは，6例中5例が異常高値を示した。分娩後採取された卵膜の病理所見では，9例中7例に好中球の異常増殖や浸潤といった絨毛羊膜炎の所見を認めた。結果としてB群全例に感染を示唆するなんらかの臨床所見，検査所見を認めた。

これらの成績から，円錐切除後妊娠例では，頸管における感染防御機構の解剖学的破綻が頸管炎や絨毛羊膜炎の素因となり，頸管短縮と共に流早産リスクを増加させることが強く示唆された。

II. 新生児医学（NICU部門）

1. 小児・新生児における重症呼吸循環不全に対する治療法の臨床応用と合併症予防に関する研究(安里義秀，吉田朝秀，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22年度に肺出血による呼吸障害1名にECMO導入例があり，平成12年以来，通算22例中，17例が救命となった。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，本年より保健適応となった。先天性横隔膜ヘルニアの他，重症感染症や新生児仮死，未熟児への導入が増え(平成22年2例，通算41例)，呼吸状態の改善した症例を認めている。

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

新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）は生命予後，神経学的予後の改善が遅れている疾患の一つである。従来の循環呼吸管理では脳の低酸素虚血後の再灌流によって生じる二次的脳神経障害は回避されない。当センターでは平成16年9月に本治療法の導入について当院倫理委員会より承認を得て以来，重症新生児仮死の11例に治療を行った。内9例は良好な発達経過をたどっており，今後さらに症例を重ねて有効性と安全性の検討を行う予定である。

3. 新生児における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。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. 早産児における体重変化と未熟児網膜症に関する検討(長崎 拓，太田孝男)

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

B. 研究業績

原　　著

OD10001: 鈴木さき，沈 泓，大山拓真，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一，長崎 拓，比嘉利恵子，吉田朝秀，安里義秀: 当院における絨毛膜羊膜炎症例の検討. 沖縄産婦誌，32: 3-7，2010. (C)

OD10002: 屋宜千晶，銘苅桂子，平川 誠，長井 裕，佐久本 薫，青木陽一: 当科における帝王切開瘢痕部妊娠6例の治療経験　沖縄産婦誌，32: 15-21，2010. (C)

OD10003: 久高 亘，陣野吉廣，青木陽一: 妊娠高血圧症候群の病態解明　分子機構を中心に胎盤で発現するヒト内在性レトロウイルス転写物の細胞局在と妊娠高血圧症候群での発現変化. 産婦人科の実際，59: 1079-1085，2010. (C)

症 例 報 告

CD10001: 永山千晶, 新田 迅, 上里忠和, 平川誠, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 教訓的症例から学ぶ産婦人科診療のピットフォール 吸引分娩後の腟壁仮性動脈瘤破綻により出血性ショックを呈した 1 例. 臨床婦産, 64: 93-95, 2010. (C)

CD10002: 知念行子, 大城美哉, 北條英史, 吉秋 研, 田村次郎, 大城 勝, 神谷知里, 兼城隆雄, 大嶺 靖: 妊娠 35 週, 横行結腸軸捻転・絞扼性イレウスの一例. 沖縄産婦誌, 32: 43-47, 2010. (C)

CD10003: 大山拓真, 鈴木さき, 上里忠和, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 当科で経験した前置癒着胎盤 3 症例についての検討. 沖縄産婦誌, 32: 48-54, 2010. (C)

CD10004: 沈 泓, 上里忠和, 正本 仁, 青木陽一, 宜保昌樹: 最近当科で経験した胎盤ポリープ症例についての検討. 沖縄産婦誌, 32: 59-62, 2010. (C)

CD10005: 沈 泓, 上里忠和, 正本 仁, 青木陽一, 宜保昌樹: 両側子宮動脈塞栓術とレゼクトスコープを用いた経頸管的切除術の併用にて子宮温存しえた胎盤ポリープの一例. 沖縄医学会誌, 48: 14-17, 2010. (C)

総　　説

RD10001: 佐久本 薫: 高齢妊娠を考える　高齢妊娠と婦人科腫瘍リスク. 産婦人科の実際, 59: 203-208, 2010. (C)

RD10002: 安里こずえ: 妊娠を考慮した子宮頸部初期病変への対応　円錐切除術と妊娠予後 1. 産科と婦人科, 77: 411-415, 2010. (C)

RD10003: 青木陽一: 教室紹介　琉球大学医学部附属病院産婦人科. 産科と婦人科, 77: 963-965, 2010. (C)

RD10004: 銘苅桂子, 青木陽一: 異所性妊娠　薬物療法のメリット・デメリット. 臨床婦人科産科, 64: 1085-1089, 2010. (C)

RD10005: 長井 裕, 佐久本 薫, 青木陽一: 卵巣腫瘍合併妊娠の取り扱い方. 産婦人科治療, 101: 287-290, 2010. (C)

RD10006: 佐久本 薫: HIV 母子感染予防の現状と課題　性の健康週間(11/25ー12/1) に寄せて. 沖縄県医師会報, 46: 1152-1155, 2010. (C)

RD10007: 正本 仁, 青木陽一: 外来診療マニュアル 周産期 前置胎盤. 産婦人科の実際, 59: 1801-1806, 2010. (C)

国内学会発表

PD10001: 比嘉利恵子, 長崎 拓, 吉田朝秀, 安里義秀, 太田孝男: 高インスリン血性低血糖症にジアゾキサイドを使用した早産児の 2 例. 第 70 回日本小児科学会沖縄地方会例会, 西原町, 平成 22 年 3 月 14 日.

PD10002: 大山拓真, 鈴木さき, 上里忠和, 正本 仁, 佐久本 薫, 青木陽一: 予防的大動脈バルーン留置を併用し帝王切開を行った前置癒着胎盤の 2 症例. 第 62 回日本産科婦人科学会学術集会, 東京, 平成 22 年 4 月 23 日ー25 日.

PD10003: 屋宜千晶, 銘苅桂子, 安里こずえ, 永山千晶, 佐久本 薫, 青木陽一: 当科での 40 歳以上の IVF 治療成績に関する検討. 第 62 回日本産科婦人科学会学術集会, 東京, 平成 22 年 4 月 23 日ー25 日.

PD10004: 正本 仁, 上里忠和, 佐久本 薫, 青木陽一: 糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病における母体の妊娠前 BMI, 妊娠中体重増加率と児出生体重との関連について　HFD 児防止のための至適母体体重増加率設定の試み. 第 62 回日本産科婦人科学会学術集会, 東京, 平成 22 年 4 月 23 日ー25 日.

PD10005: 上里忠和，沈 泓，鈴木さき，大山拓真，叶 三千代，伊波一郎，神谷 仁，清水正彦，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一：当期芍薬散の産褥期乳汁分泌への影響　ランダム化並行群間比較試験. 第62回日本産科婦人科学会学術集会，東京，平成22年4月23日ー25日.

PD10006: 鈴木さき，正本 仁，青木陽一：組織学的絨毛膜羊膜炎　臨床検査所見から進行度の推定は可能か?. 第62回日本産科婦人科学会学術集会，東京，平成22年4月23日ー25日.

PD10007: 喜多恒和，田口彰則，綾部琢哉，中西美紗緒，箕浦茂樹，松田秀雄，高野政志，岩田みさ子，佐久本 薫，塚原優己，稲葉憲之，和田裕一：わが国におけるHIV母子感染48例の疫学的・臨床的解析. 第62回日本産科婦人科学会学術集会，東京，平成22年4月23日ー25日.

PD10008: 銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一：腟欠損症に対して腹腔鏡補助下造腟術（Davydov 変法）を施行した1例. 九州産婦人科内視鏡下手術研究会，福岡，平成22年5月8日.

PD10009: 屋宜千晶，安里こずえ，大久保鋭子，銘苅桂子，青木陽一：当科における初期分割胚移植と胚盤胞移植の治療成績. 第67回日本生殖医学会九州支部会，福岡，平成22年5月9日.

PD10010: 正本 仁，上里忠和，青木陽一：ワークショップ「糖代謝異常合併妊娠の診断・管理」糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病における母体の妊娠前BMI，妊娠中体重増加率と児出生体重との関連. 第67回九州連合産科婦人科学会，久留米，平成22年5月23日.

PD10011: 鈴木さき，北條英史，大城美哉，吉秋 研：妊娠を契機に顕在化したGitelman症候群合併妊娠の1例. 第67回九州連合産科婦人科学会，久留米，平成22年5月23日.

PD10012: 沈 泓，上里忠和，正本 仁，青木陽一：子宮動脈塞栓術とレゼクトスコープを用いた経頸管的切除術の併用で治療した胎盤ポリープの3例. 第67回九州連合産科婦人科学会，久留米，平成22年5月23日.

PD10013: 知念行子，沈 泓，安里こずえ，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一：妊娠初期自然流産後に大量出血をきたした子宮仮性動脈瘤の一例. 第 67 回九州連合産科婦人科学会，久留米，平成22年5月23日.

PD10014: 銘苅桂子，屋宜千晶，安里こずえ，大久保鋭子，大山拓真，青木陽一：若年卵巣機能不全症例における骨密度に関する検討. 第67回九州連合産科婦人科学会，久留米，平成22年5月23日.

PD10015: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一：当科における初期分割胚移植と胚盤胞移植の治療成績. 第110回沖縄県医師会医学会，南風原，平成22年6月13日.

PD10016: 知念行子，沈 泓，安里こずえ，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，青木陽一：妊娠初期自然流産後に大量出血をきたした子宮動静脈奇形の一例. 第 110 回沖縄県医師会医学会，南風原，平成22年6月13日.

PD10017: 佐久本 薫，正本 仁，青木陽一，安里義秀，太田孝男：琉球大学「周産期医療専門医育成プログラム」について. 第110回沖縄県医師会医学会，南風原，平成22年6月13日.

PD10018: 沈 泓，上里忠和，正本 仁，青木陽一：至急動脈塞栓術とレゼクトスコープを用いた経頸管的切除術の併用で治療した胎盤ポリープ3例の検討. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会，神戸国際会議場，平成22年7月11日ー13日.

PD10019: 叶 三千代，正本 仁，青木陽一：当科で経験した産科出血に対するIVR症例の検討. 第 46 回日本周産期・新生児医学会学術集会，神戸国際会議場，平成22年7月11日ー13日.

PD10020: 正本 仁，青木陽一：抗リン脂質抗体症候群不育症に対する治療成績の検討と短期 heparin 療法の試み. 第 46 回日本周産期・新生児医学会学術集会，神戸国際会議場，平成 22 年 7 月 11 日ー13 日.

PD10021: 銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一：初回 IVF における GnRH agonist long 法と GnRH antagonist 法の比較検討．第 28 回日本受精着床学会，パシフィコ横浜．平成 22 年 10 月 22 年 7 月 28，29 日．

PD10022: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一：当科における初期分割胚移植と胚盤胞移植の治療成績．第 28 回日本受精着床学会，パシフィコ横浜，平成 22 年 10 月 22 年 7 月 28，29 日．

PD10023: 安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一：当科で早発卵巣不全の治療を行った 7 例の検討．第 28 回日本受精着床学会，パシフィコ横浜，平成 22 年 10 月 22 年 7 月 28，29 日．

PD10024: 銘苅桂子，屋宜千晶，安里こずえ，青木陽一：腟欠損症に対して腹腔鏡補助下造腟術（Davydov 変法)を施行した 1 例．第 50 回日本産科婦人科内視鏡学会　東京　平成 22 年 7 月 29 日ー31 日．

PD10025: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一：卵巣腫瘍と鑑別を要する骨盤内腫瘍の術前診断に関する検討．第 50 回日本産科婦人科内視鏡学会　東京　平成 22 年 7 月 29 日ー31 日．

PD10026: 安里こずえ，銘苅桂子，屋宜千晶，佐久本 薫，青木陽一：卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療成績．第 50 回日本産科婦人科内視鏡学会　東京　平成 22 年 7 月 29 日ー31 日．

PD10027: 正本 仁，大山拓真，青木陽一，宜保昌樹：大動脈バルーン留置による一時的血流遮断を併用し帝王切開を行った前置癒着胎盤の 2 症例．第 11 回 JSAWI シンポジウム，淡路夢舞台国際会議場，平成 22 年 9 月 3，4 日．

PD10028: 知念行子，叶 三千代，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一：臍帯動脈血の逆流・途絶を認めた子宮内胎児発育不全（IUGR）における娩出時期についての検討．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10029: 金城忠嗣，叶 三千代，大山拓真，知念行子，新田 迅，平良理恵，正本 仁，佐久本 薫，青木陽一：当科における双胎妊娠の分娩方法と児の予後の検討．第 34 回沖縄産科婦人科学会，　ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10030: 比村美代子，知念行子，叶 三千代，正本 仁，青木陽一：当科における前置胎盤例の自己血輸血に関する検討　第 34 回沖縄産科婦人科学会．ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10031: 大石杉子，新田 迅，大久保鋭子，佐久本 薫，青木陽一，戸塚裕一，前田達也，新垣勝也，國吉幸男：妊娠 37 週に急性心不全を発症した僧帽弁腱索断裂の一例．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10032: 親川真帆，永山千晶，池宮城梢，當間 敬，渡嘉敷みどり：当院における過去 5 年間の産婦人科疾患に対する TAE（動脈塞栓）症例についての検討．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10033: 安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一：卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療成績．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10034: 銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一：腟欠損症に対して腹腔鏡補助下造腟術（Davydov 変法）を施行した 1 例．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル 宜野湾 平成 22 年 9 月 12 日．

PD10035: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一：当科での 40 歳以上の IVF 症例における治療成績．第 34 回沖縄産科婦人科学会，ラグナガーデンホテル，宜野湾，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10036: スプラット智恵美，宮本二郎，呉屋英樹，吉田朝秀，長崎 拓，安里義秀：巨大仙尾部奇形腫の未熟児症例．第 71 回日本小児科学会沖縄地方会例会，南風原町，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10037: 宮本二郎，呉屋英樹，吉田朝秀，長崎 拓，安里義秀，太田孝男：体重増加不良と胆汁うっ滞を主訴として発見された ARC 症候群の 1 例．第 71 回日本小児科学会沖縄地方会例会，南風原町，平成 22 年 9 月 12 日．

PD10038: 知念行子，沈 泓，安里こずえ，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，長井 裕，正本 仁，青木陽一：癒着胎盤が原因と考えられた自然流産後の子宮仮性動脈瘤の 1 例．第 18 回日本胎盤学会，熊本，平成 22 年 9 月 30 日ー10 月 1 日．

PD10039: 吉田朝秀：胎児期の発育と生活習慣病危険因子．第 40 回日本小児科学会セミナー，那覇市，平成 22 年 10 月 10 日．

PD10040: 呉屋英樹，安里義秀，吉田朝秀，長崎 拓：新生児用声門上持続吸引付き気管内挿管チューブについて．第 55 回日本未熟児新生児学会，神戸市，平成 22 年 11 月 6 日．

PD10041: 銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一：初回 IVF における GnRH agonist 法と GnRH antagonist 法の比較検討．第 55 回生殖医学会，徳島，平成 22 年 11 月 11，12 日．

PD10042: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一：40 歳以上の症例における当科での IVF 治療成績に関する検討．第 55 回生殖医学会，徳島，平成 22 年 11 月 11，12 日．

PD10043: 安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一：卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療成績．第 55 回生殖医学会，徳島，平成 22 年 11 月 11，12 日．

PD10044: 佐久本 薫：シンポジウム　女性のセクシャルヘルスと HIV 感染　高校生対象の HIV 感染予防を通した性教育・人権教育．第 24 回日本エイズ学会学術集会，東京，平成 22 年 11 月 24 日ー26 日．

PD10045: 金城忠嗣，佐久本 薫，新田 迅，平良理恵，知念行子，叶 三千代，正本 仁，青木陽一：妊娠中に肺動静脈瘻に対して動脈塞栓術を施行した一例．第 111 回沖縄県医師会医学会総会 県医師会館　平成 22 年 12 月 12 日．

PD10046: 佐久本 薫：特別講演　卵巣腫瘍と妊娠．日本産科婦人科学会佐賀地方部会第 195 回学術研修会，佐賀市，平成 22 年 12 月 18 日．

その他の刊行物

MD10001: 喜多恒和，岩田みさ子，小林裕幸，佐久本 薫，高野政志，田口彰則，中西美佐緒，松田秀雄，箕浦茂樹，金子ゆかり：HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究．平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）2010.

病理部

A. 研究課題の概要

1. 免疫組織学的手法を用いた病理診断学の実践と分子病理診断手法の構築

本部局においては，現在積極的に抗体を用いたヒト組織の染色を行うことで，診断の精度向上に努めており，今後もその質を向上させ診療に寄与してゆく。他方，現在徐々に全国の大学病院で分子病理学的な診断手法が取り入れられつつある。そこで，現在病理部においても分子病理診断を行うための準備と検討に入ったところである。

2. 腫瘍微小環境と腫瘍の上皮間葉変換との関連性の検討

今まで腫瘍内浸潤単核食細胞(マクロファージ)の研究に取り組んできたが，それを一歩進める形で現在腫瘍の微小環境と腫瘍の上皮間葉変換との関連性の検討をすべく，準備検討に入ったところである。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: Naoi K, Sunagawa N, Yoshida I, Morioka T, Nakashima M, Ishihara M, Fukamachi K, Itoh Y, Tsuda H, Yoshimi N, Suzui M. Enhancement of tongue carcinogenesis in Hras128 transgenic rats treated with 4-nitroquinoline 1-oxide Oncol Rep. 2010; 23(2): 337-44. (B)

症 例 報 告

CD10001: 辻 雅子，﨑山三千代，知名吉江，玻名城真由美，安里良子，上原道子，吉見直己，松﨑晶子，山城竹信: 乳腺原発扁平上皮癌の１例. 日臨細胞九州会誌，41: 35-39，2010. (C)

CD10002: 瑞慶覧陽子，宮城恵巳，知念 広，上地英明，石川和夫，永山聖光，斉藤 学，松﨑晶子，吉見直己: 吸引痰の細胞診で発見に至った糞線虫症の一例. 日臨細胞九州会誌，41: 67-71，2010. (C)

CD10003: 川畑圭子，原 明，吉見直己: 嚢胞を伴った胸腺乳頭状腺癌の 1 例. 日本臨床細胞学会誌，49(1): 30-35，2010. (B)

CD10004: 加藤誠也，松本裕文: 目でみるページ 症例報告 心筋梗塞に合併した心破裂の 2 症例. Cardiac Practice，21(2): 113-117，2010. (C)

CD10005: 加藤誠也，松本裕文: 目でみるページ 症例報告 感染性心内膜炎(infective endocarditis)(図説/症例報告). Cardiac Practice，21(1): 10-15，2010. (C)

総　　説

RD10001: 澤井高志，長村義之，吉見直己，中尾正博，小川恵美子，松尾 聡，熊谷一広，笠井啓之. 超高速インターネット衛星"きずな"(WINDS)を用いた遠隔病理診断(テレパソロジー)の実証実験(第２報). 医学のあゆみ，253: 2,204，2010. (B)

RD10001: 加藤誠也,松本裕文，仲西貴也: 目でみるページ Cardiovascular Pathology 若年者の動脈硬化病変. Cardiac Practice，21(3): 224-229，2010. (C)

国際学会発表

PI10001: Kuroshima Y, Matsuzaki A, Tomita M, Saio M, Yoshimi N. A Case of Strongyloidiasis Detected by the Sputum in Mass Medical Health Examination. The 17th Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytopathology, 2010, 1 Thailand.

PI10002: Tomita M, Kaemoto S, Nakano M, Matsui Y, Morioka T, Cui CX, Yoshimi N. Caloric restriction inhibits 1,2-dimethylhydrazine-induced aberrant crypt foci formation and

induceds differential expression of sirtuins in colonic mucosa of F344 rats. 2010, 4 Washington DC, USA.

PI10003: Yoshida I, Nakashima M, Sshihara M, Morioka T, Itoh Y, Yoshimi N, Suzui M. Graowth inhibitory activity of ethanol extracts of Chinese and Brazilian propolis in human colon carcinoma cell lines. 2010, 4 Washington DC, USA.

国内学会発表

PD10001: 吉見直己: e-leaning ソフト WebClass を利用したバーチャルスライド実習. 第 99 回日本病理学会総会, 2010.4, 東京.

PD10002: 富田真理子, 森岡孝満, 松崎晶子, 齊尾征直, 富田秀司, 吉見直己: カロリー制限による DMH 誘発ラット大腸前癌病変抑制効果. 第 99 回日本病理学会総会, 2010.4, 東京.

PD10003: 黒瀬 顕, 三浦康宏, 吉見直己, 猪山賢一, 森谷卓也, 白石泰三, 渡辺みか, 松野吉宏, 澤井高志: バーチャルスライドを利用したコンサルテーションシステムの確立. 第 99 回日本病理学会総会, 2010.4, 東京.

PD10004: 富田真理子, 高松玲佳, 崔長 旭, 吉見直己: カロリー制限による DMH 誘発ラット大腸前癌病変抑制効果における SIRT 遺伝子群発現変化の意義. 第 25 回発癌病理研究会, 2010.8, 松島.

PD10005: 崔 長旭, 富田真理子, 森岡孝満, 高松玲佳, 富田秀司, 齊尾征直, 吉見直己: ラット大腸発癌前癌マーカーとしての粘液枯渇巣病変の解析. 第 69 回日本癌学会学術総会, がん制圧へ向けての知の統合, 2010.9, 大阪.

PD10006: 林 昭伸, 齊尾征直, 熱海恵理子, 松本裕文, 小菅則豪, 松崎晶子, 仲宗根 克, 豊田善成, 加藤誠也, 吉見直己: Paraganglioma の術中迅速診断において, 捺印細胞診が有用であった一例. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会, 2010.11, 神戸.

PD10007: 黒島義克, 大竹賢太郎, 又吉理子, 齊尾征直, 吉見直己: 子宮頸部細胞診における TACAS 法と SurePath 法の比較検討. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会, 2010.11, 神戸.

PD10008: 松本裕文: 心筋血管組織における中性脂質の沈着と病態との関連. 第 24 回久留米大学病理研究会, 2010.2, 久留米市.

PD10009: 仲西貴也, 松本裕文, 青山 肇, 新垣和也, 加藤誠也, 手島伸一: 良性ブレンナー腫瘍と明細胞腺癌成分を含む卵巣混合型上皮性腫瘍の一例. 第 99 回日本病理学会総会, 日本病理学会会誌, 99(1): 363, 2010.4, 東京都.

PD10010: 川崎美香, 仲宗根 克, 松崎晶子, 宮国孝男, 西平育子, 豊田善成, 松本裕文, 加藤誠也, 吉見直己, 齊尾征直: 甲状腺好酸性細胞腺腫の一例. 第 47 回沖縄県臨床検査技師会, 沖縄県臨床検査技師会誌, 48(1): 55, 2010.6, 那覇市.

PD10011: 仲西貴也, 松本裕文, 千葉俊明, 平野賢一, 池田善彦, 植田初江, 加藤誠也: 重症糖尿病を呈し心筋細胞質内に著明な中性脂肪の沈着を認めた高齢女性の一剖検例. 第 32 回心筋生検研究会, 2010.11, 東京都.

PD10012: Lin YH, Chiba S, Matayoshi S, Arakaki K, Matsumoto H, Nakanishi T, Arakawa F, Oshima K, Sugama K, Kato S. Altered IL-4 effects by cellular interaction between vascular smooth muscule cells and macrophages: an in vitro syudy. 第 12 回沖縄血管病態研究会, 2010.11, 宜野湾市.

PD10013: Lin YH, Chiba S, Matayoshi S, Arakaki K, Matsumoto H, Nakanishi T, Arakawa F, Oshima K, Sugama K, Kato S. Modification of IL-4 mediated vascular cell-cell interaction and phenotypes using cell-selective mouse IL-4 agonist. 第 56 回日本病理学会秋期特別総会, 日本病理学会会誌, 99(2): 50, 2010.11, 北九州市.

光学医療診療部

A. 研究課題の概要

消化器系・呼吸器系の内視鏡検査は，従来は主として診断を目的に行われていた。しかし，近年は，特に消化器系の分野においては，従来外科的手術が行われていた悪性腫瘍や前癌病変に対しても，内視鏡的治療が積極的に行われ，わが国でも症例数が著しく増加している。このような情勢下にあって，医療施設における内視鏡部門の充実，内視鏡診断・治療の発展は，国民への高度で質の良い医療の提供のみでなく，医療費の削減にも貢献することが期待されている。

近年の高齢化社会や疾病構造の変化に伴い，また，患者の QOL の面からも，診断・治療を目的とした内視鏡検査の需要は今後ますます増加することが予測され，当診療部への期待もますます増大している。今後も，光学医療診療部の開設理念に基づき，新しい治療法の開発・研究を行いつつ診療レベルの向上をはかり，癌やその他の病気の早期発見と治療による患者の QOL の向上に努め，地域社会へ貢献したい。

また，当院は卒後教育機関でもあり，日本消化器内視鏡学会，日本消化器病学会，日本大腸肛門病学会，日本消化器がん検診学会の認定指導施設として，その役割を十分に果たしてきた。県内の消化器系認定医・専門医の育成は当施設を中心に行われている。現在は，ラオス国のセタティラート病院における消化管内視鏡診療も指導・応援しており，県内だけでなく広く東南アジアを対象とした数多くの優れた技術や知識を持った医師とコメディカルの養成を行うことも目標の一つとしている。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 金城福則: 細菌性赤痢，今日の治療指針 2010 年版，山口 徹，北原光夫，福井次矢，161-161，医学書院，東京都，2010. (B)

BD10002: 金城福則: 感染性下痢症，ガイドライン外来診療 2010，泉 孝英，163-168，日経メディカル開発，東京都，2010. (B)

BD10003: 金城福則: 寄生虫検査，今日の消化器疾患治療指針，幕内雅敏，菅野健太郎，工藤正俊，68-69，医学書院，東京都，2010. (B)

BD10004: 金城 徹，野中 哲，小田一郎，斎藤 豊: 食道 A．扁平上皮癌，他: 総論，画像強調観察による内視鏡診断，丹羽寛文，63-71，日本メディカルセンター，東京都，2010. (B)

BD10005: 金城福則，知念 寛: 腸管外合併症，炎症性腸疾患，日比紀文，20-25，医学書院，東京都，2010. (B)

原　　著

OI10001: Hokama A, Inamine M, Kishimoto K, Kinjo F, Aoki Y, Fujita J. Telescope sign of intussusception in Peutz-Jeghers syndrome. Dig Liv Dis 2010; 2: 153. (A)

OI10002: Hokama A, Ihama Y, Chinen H, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. The sigmoid colon of ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2010; 55: 538. (A)

OI10003: Takamatsu R, Teruya H, Takeshima E, Ixhikawa C, Matsumoto K, Mukaida N, J-D Li, Heuner K, Higa F, Fujita J, Mori N. Molecular characterization of Legionella pneumophila-induced interleukin-8 espression in T cells. BMC Microbiology 2010; 10:1-18. (A)

OI10004: Hokama A, Ihama Y, Chinen H, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. Appendiceal orifice inflammation in ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2010; 55: 1. (A)

OI10005: Kobashigawa C, Nakamoto M, Hokama A, Hirata T, Kinjo F, Fujita J. Pseudocirrhosis in metastatic esophageal cancer. South Med J 2010; 103:488-489. (A)

OI10006: Hokama A, Kishimoto K, Ihama Y, Chinen H, Kinjo F, Fujita J. A food impaction in Crohn's (A)

ileal stricture. West J Emerg Med 2010, 11: 106.

OI10007: Hokama A, Kishimoto K, Azama K, Chinen H, Kinjo F, Kato S, Fujita J. An unusual cause of haematochezia. Gut 2010; 59: 728,793. (A)

OI10008: Hokama A, Yamamoto Y, Taira K, Nakamura M, Kobashigawa C, Nakamoto M, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Fujita J. Esophagitis dissecans superficialis and pemphigus vulgaris: a review. World J Gastrointest Endosc, 2010; 2:252-256. (A)

OI10009: Hokama A, Taira K, Yamamoto Y, Kinjo N, Kinjo F, Takahashi K, Fujita J. Cytomegalovirus gastritis. World J Gastrointest Endosc, 2010; 2:379-380. (A)

OI10010: Hokama A, Kishimoto K, Ihama Y, Chinen H, Kinjo F, Fujita J. Gallbladder gysfunction diagnosed by cholescintigraphy with a fatty meal. Gut and Liver, 2010; 4:556-557. (A)

OD10001: 仲村将泉，小橋川嘉泉，田村次朗，高木 亮，大城 勝，平田哲生，金城福則，藤田次郎：シングルバルーン小腸内視鏡検査に続発した急性膵炎の 1 例. 日本消化器内視鏡学会雑誌，52: 1281-1284, 2010. (B)

OD10002: 金城 渚，金城福則，金城 徹，小橋川ちはる，仲本 学：沖縄県における *H.pylori* 感染症診療の現状をみる-アンケート調査と沖縄内視鏡会データより-. Helicobacter Research, 14: 59-65, 2010. (B)

OD10003: 田中照久，平田哲生，外間 昭，藤田次郎，岸本一人，金城 渚，金城福則，中村 広，山根誠久：琉球大学医学部附属病院における糞線虫と他の腸管寄生虫の重複感染に関する検討. Clinical Parasitology, 21: 61-62, 2010. (B)

OD10004: 吉永繁高，瀧澤 初，野中 哲，坂本 琢，金城 徹，多田和弘，松本美野里，小田一郎，後藤田卓志. 当院における超音波内視鏡下穿刺吸引術(EUS-FNA)の経験. Progress of Digestive Endoscopy, 77: 44-48, 2010. (B)

OD10005: 吉永繁高，瀧澤 初，松本美野里，金城 徹，多田和弘，野中 哲，坂本 琢，中島 健，小田一郎，後藤田卓志，森田信司，谷口浩和，九嶋亮治，関根茂樹：範囲診断が困難であった低異型度文化型早期胃癌(手つなぎ・横這型癌)の 1 例. 胃と腸，45: 1235-1243, 2010. (B)

総　　説

RD10001: 金城 渚：今年の抱負. 沖縄医報，46: 102-103, 2010. (C)

RD10002: 知念 寛，金城福則，藤田次郎：特殊な腸管感染症. 消化器内科，50. 550-558, 2010. (C)

国内学会発表

PD10001: 金城 渚. 胃がん診断　Up To Date　-特に胃がん診断と内視鏡診断を中心に- . 胃がんに関する早期診断のための研修会プログラム: 1.

PD10002: 知念 寛，岸本一人，金城 渚，金城福則. 当院における最近 10 年間の腸結核症例の検討. 第 6 回日本消化管学会総会学術集会プログラム・抄録集: 193.

PD10003: 岸本一人，知念 寛，平田哲生，外間 昭，金城 渚，金城福則，藤田次郎. 重症糞線虫症における下部消化管内視鏡所見. 第 6 回日本消化管学会総会学術集会プログラム・抄録集: 196.

PD10004: 金城 渚. 当科における小腸カプセル内視鏡の現状. 例会通知: 1.

PD10005: 新垣伸吾，海田正俊，伊良波 淳，仲村光輝，東新川実和，柴田大介，城間丈二，前城達次，山城剛，藤田次郎，金城福則，佐久川 廣. Ｂ型肝疾患に対するエンテカビルの治療効果に関しての検

討. 日本消化器病学会雑誌: A409.

PD10006: 伊良波 淳, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 海田正俊, 仲村光輝, 安座間欣也, 東新川実和, 佐久川 廣, 金城福則, 藤田次郎. 肝細胞癌多発肝転移が消失したＣ型肝硬変の 2 例. 日本消化器病学会雑誌: A442.

PD10007: 知念 寛, 海田正俊, 伊良波 淳, 仲村光輝, 新垣伸吾, 東新川実和, 柴田大介, 小橋川ちはる, 井濱 康, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 当院におけるクローン病に対するインフリキシマブ維持投与療法の現況.
日本消化器病学会雑誌: A292.

PD10008: 前城達次, 海田正俊, 伊良波 淳, 仲村光輝, 新垣伸吾, 東新川実和, 柴田大介, 城間丈二, 藤田次郎, 金城福則, 佐久川 廣. HIV/HBV 重複感染者における Tenofovir 及び Emtricitabine による抗 HBV 効果の検討. 日本消化器病学会雑誌: A319.

PD10009: 井濱 康, 金城 渚, 金城福則. 貧血精査時に小腸カプセル内視鏡にてみられる小腸びらんの臨床的意義. 第 3 回日本カプセル内視鏡研究会総会・学術集会プログラム・抄録集: 50.

PD10010: 金城 渚, 小橋川ちはる, 知念 寛, 岸本一人, 仲本 学, 金城福則, 海田正俊, 伊良波 淳, 仲村光輝, 新垣伸吾, 東新川実和, 井濱 康, 柴田大介, 川田晃世, 青山 肇, 山城 剛, 前城達次, 前田企能, 川上祐子, 平田哲生, 外間 昭. 当科における小腸カプセル内視鏡の臨床的検討.
日本消化器内視鏡学会雑誌: 1092.

PD10011: 伊良波 淳, 圓若修一, 星野訓一, 海田正俊, 仲村光輝, 新垣伸吾, 東新川実和, 柴田大介, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 山城 剛, 平田哲生, 外間 昭, 金城 渚, 金城福則, 藤田次郎. Infliximab 維持投与中にヘルペス食道炎を発症したクローン病の一例. 第 95 回日本消化器病学会九州支部例会第 89 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 131.

PD10012: 海田正俊, 仲村光輝, 柴田大介, 小橋川ちはる, 前城達次, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間昭, 金城福則, 藤田次郎. 化学療法が早期から有効であった悪性腹膜中皮腫の 1 例. 第 95 回日本消化器病学会九州支部例会第 89 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 167.

PD10013: 近藤健夫, 本成 永, 屋嘉比聖一, 砂川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 外間雪野, 内間庸文, 金城福則. 当院における上部消化管異物 40 症例の検討. 第 95 回日本消化器病学会九州支部例会第 89 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 183.

PD10014: 谷口春樹, 屋嘉比聖一, 砂川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 内間庸文, 外間雪野, 嘉手納啓三, 金城福則. 吐血により発症した胃ＧＩＳＴ の 2 例. 第 95 回日本消化器病学会九州支部例会第 89 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 187.

PD10015: 安田一行, 屋嘉比聖一, 松川しのぶ, 末吉 宰, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 内間庸文, 外間雪野, 金城福則, 藤田次郎. 当院における糞線虫感染症例に関する検討. 第 95 回日本消化器病学会九州支部例会第 89 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 195.

PD10016: 松成 修, 塩田星児, 村上和成, 金城 渚, 錦田雅秀, 児玉雅明, 沖本忠義, 棚橋 仁, 安部高志, 金城福則, 藤岡俊夫, 山岡吉生. 欧米型 cagA を有する Helicobacter pylori の起源と胃癌との関連性についての検討. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会プログラム抄録集: 50.

PD10017: 金城 渚, 金城 徹, 小橋ちはる, 仲本 学, 金城福則. *H. pylori* 除菌療法の展開-除菌の有効性は実証されたか？- 除菌法の選択と現状（アンケート結果を含む）. 第 8 回九州消化管疾患治療研究会プログラム: 7.

PD10018: 海田正俊, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎, 伊良波 淳, 金城 徹, 井濱 康, 小橋川ちはる, 知念 寛, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 半仁田慎一. 平成 21 年度胃がん検診成績について. 第 40 回日本消化器がん検診学会九州地

方会プログラム・抄録集: 20.

PD10019: 金城 徹, 伊良波 淳, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 仲本 学, 金城 渚, 金城福則, 星野訓一, 圓若修一, 海田正俊, 新垣伸吾, 柴田大介, 川上裕子, 前城達次, 前田企能, 岸本一人, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎, 新垣義人, 半仁田慎一. 平成 21 年度沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について. 第 40 回日本消化器がん検診学会九州地方会プログラム・抄録集: 28.

PD10020: 松成 修, 金城福則, 山岡吉生. 欧米型 cagA を有する *Helicobacter pylori* の起源と疾患との関連性についての検討. 日本消化器病学会雑誌: A479.

PD10021: 武嶋恵理子, 小橋川ちはる, 知念 寛, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. *Helicobadter pylori* による ATF3 発現誘導. 日本消化器病学会雑誌.: A801.

PD10022: 伊良波 淳, 圓若修一, 星野訓一, 海田正俊, 仲村光輝, 新垣伸吾, 東新川実和, 柴田大介, 小橋川ちはる, 井濱 康, 知念 寛, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. Infliximab 投与中に重症感染症を合併したクローン病の 3 例. 日本消化器病学会雑誌: A857.

PD10023: 仲村光輝, 海田正俊, 伊良波 淳, 東新川実和, 小橋川ちはる, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. Cushing 症候群（異所性 ACTH 産生腫瘍）を呈した原発不明神経内分泌腫瘍の 1 例. 日本消化器病学会雑誌: A928.

PD10024: 金城 渚, 海田正俊, 伊良波 淳, 井濱 康, 新垣美貴, 金城 徹, 知念 寛, 小橋川ちはる, 前田企能, 仲本 学, 金城福則, 圓若修一, 星野訓一, 新垣伸吾, 柴田大介, 山城 剛, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎. 当科における小腸カプセル内視鏡の臨床的検討. 第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 91.

PD10025: 柴田大介, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 山城 剛, 前城達次, 藤田次郎, 金城福則, 佐久川廣. 当院における de novo Ｂ型肝炎例の検討. 第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 13.

PD10026: 石原 淳, 石原昌清, 座覇 修, 中村 献, 伊禮史朗, 灰本耕基, 石原健二, 崎原まさき, 笹野なつき, 末松直美, 青山 肇, 町田 宏, 金城福則. 内視鏡的粘膜下剥離術(ESD)で治療したバレット食道腺癌の 5 例. 第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 118.

PD10027: 松成 修, 綿田雅秀, 塩田星児, 花田克浩, 金城福則, 山岡吉生. 沖縄におけるピロリ菌の遺伝子解析と消化管病変. 第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 125.

PD10028: 知念 寛, 圓若修一, 星野訓一, 海田正俊, 伊良波 淳, 新垣伸吾, 柴田大介, 金城 徹, 小橋川ちはる, 井濱 康, 前城達次, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 山城 剛, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎. 当院におけるクローン病に対するインフリキシマブの治療成績. 第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 130.

PD10029: 金城 譲, 宮里 賢, 仲地紀哉, 豊見山良作, 島尻博人, 金城福則. Cronkhite-Canada 症候群の 1 例. 第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 131.

PD10030: 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 柴田大介, 山城 剛, 前城達次, 藤田次郎, 金城福則, 佐久川廣. エンテカビル耐性株出現にて肝炎増悪を認めたＢ型慢性肝炎の 1 例. 第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 141.

PD10031: 城間丈二, 新城勇人, 折田 均, 宮城 純, 佐久川 廣, 前城達次, 金城福則, 藤田次郎, 平良正昭. 自己免疫性肝炎と鑑別が困難であった原発性硬化性胆管炎の一例. 第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集: 143.

PD10032：石原健二，笹野なつき，崎原正基，灰本耕基，伊禮史朗，中村 献，石原 淳，座覇 修，石原昌清，末松直美，金城福則．内視鏡下での腫瘍同定困難であった多発性印環細胞癌の 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：159.

PD10033：灰本耕基，笹野なつき，崎原正基，石原健二，伊禮史朗，中村 献，石原 淳，座覇 修，石原昌清，青山 肇，末松直美，町田 宏，知念隆之，金城福則．内視鏡的に切除し得た十二指腸腫瘍の 10 例（腺腫 9 例，腺腫内癌 1 例）．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：160.

PD10034：笹野なつき，崎原正基，石原健二，灰本耕基，伊禮史朗，中村 献，石原 淳，座覇 修，石原昌清，金城福則．大建中湯の併用で緩解に至った Crohn 病の一例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：168.

PD10035：崎原正基，中村 献，笹野なつき，灰本耕基，石原健二，伊禮史朗，石原 淳，座覇 修，石原昌清，金城福則．EU ガイド下膵嚢胞ドレナージを施行した仮性膵嚢胞疑いの 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：172.

PD10036：普久原朝史，屋嘉比聖一，砂川しのぶ，末吉 宰，仲村将泉，小橋川嘉泉，外間雪野，内間庸文，金城福則．潰瘍性大腸炎の経過中に大動脈炎症候群を合併した 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：178.

PD10037：渡辺 丞，屋嘉比聖一，松川しのぶ，末吉 宰，小橋川嘉泉，仲村将泉，内間庸文，外間雪野，大城勝，金城福則．止血目的の放射線療法が有効であった切除不能進行癌の 1 例．第 96 回日本消化器病学会九州支部例会第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集：180.

PD10038：小橋川ちはる，仲本 学，平田哲生，金城 渚，外間 昭，金城福則，藤田次郎．化学療法が有効であった肺の癌性リンパ管症を伴う進行胃癌の 2 例．日本癌治療学会会誌：798.

PD10039：金城 徹，松田尚久，斉藤 豊，金城福則．粘膜下腫瘍様の形態を呈した直腸粘膜内癌の 1 例．第 18 回沖縄大腸疾患研究会プログラム：1.

PD10040：伊良波 淳，金城 徹，知念 寛，井濱 康，岸本一人，外間 昭，金城福則，藤田次郎．難治性潰瘍性大腸炎に対するベクロメタゾン注腸療法の検討．第 18 回沖縄大腸疾患研究会プログラム：1.

PD10041：知念 寛．クローン病治療における成分栄養療法を見直す～現在のクローン病治療にエレンタールＲは必要か？～．第 18 回沖縄大腸疾患研究会プログラム：1.

リハビリテーション部

A. 研究課題の概要

1. 麻痺による足部変形の治療効果(金谷文則，岸本幸明，新垣晴美)

脳性麻痺や脳卒中，二分脊椎，係留脊髄症候群などによって生じる症状の一つに足部の変形がある。足部の変形は患者の歩行能力に直接的に関与し，日常生活動作(Activity of Daily Living：ADL)や生活の質(Quality Of Life：QOL)に影響を与える。変形に対する治療には関節 可動域訓練などの理学療法や装具療法，筋弛緩薬の内服 や神経ブロックなどの薬物療法，腱延長術や腱移行術，関節固定術などの手術療法が代表的である。リハビリテーション部では患者の身体機能評価(関節可動域，筋力 など)を行い，リハビリテーション開始時の評価をもとにその治療効果を検討している。身体機能のみではなく，ADLやQOLの評価を行い足部変形の治療が患者の生活に 及ぼす効果も同時に検討している。

2. 下肢人工関節置換術後の歩行，ADL，QOL(金谷文則，岸本幸明，新垣晴美)

股関節や膝関節の人工関節は，関節リウマチや変形性関節症などの関節疾患に対する治療としては一般的なものとなっている。当院でもこれまで多くの人工股関節置換術や人工膝関節置換術が行われている。リハビリテーション部では術前より関節可動域や筋力のほか歩行能力,ADL，QOLを評価し，下肢人工関節置換術後の長期成績を評価検討している。

3. 関節リウマチ患者の人工肘関節置換術とADL，QOL(金谷文則，岸本幸明，新垣晴美)

近年関節リウマチによる肘関節の変形や疼痛に対する治療として人工肘関節置換術が行われるようになってきている。肘関節の機能改善によりリーチ動作が改善し，上肢機能全体の向上，ADL動作の改善が得られる。リハビリテーション部では術前より関節可動域や筋力，疼痛のほか上肢機能評価，ADL，QOLを評価し，人工肘関節置換術の手術前後の変化を評価検討している。

4. 高齢者の嚥下障害スクリーニング検査（岸本幸明，新垣晴美)

肺炎はがん，心臓病，脳卒中についで死亡原因の第4位である。またその死亡者の約95%が65歳以上の高齢者である。最近の研究では高齢者肺炎の主な原因は誤嚥性肺炎であるといわれている。嚥下障害のスクリーニング検査を老人保健施設の協力を得て行い，肺炎の既往や新たな発生との関連を検討する。

薬剤部

A. 研究課題の概要

1. グレープフルーツジュースと薬物との相互作用

1991 年 Bailey らにより報告された DHP 系 Ca 拮抗薬フェロジピンとグレープフルーツジュース(GFJ)との相互作用は，主に GFJ 成分による肝臓ではなく消化管(小腸)の主要薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 3A4 の阻害作用を特徴とする。これらが実際に臨床で起こる可能性を考慮し，汎用される医薬品が GFJ とともに飲用した場合の薬物動態学的または薬理学的解析を行い，GFJ による影響を検討した。

2. 抗潰瘍薬プロトンポンプ阻害剤(PPIs) の SNPs(一塩基変異)に関連した高感度定量と相互作用解析

プロトンポンプ阻害剤(PPIs)は胃酸分泌を抑制し，*H.Pylori* 陽性の胃・十二指腸潰瘍やゾリンジャーエリソン症候群を含む消化器疾患の治療に効果的とされ，その治療効果は血中濃度下面積(AUC)に比例する。しかしながら PPIs の薬物代謝には CYP2C19 が関与し，日本人では約 20%が欠損していることから AUC の個人差が大きいことも知られている。そのため，本邦で処方されている
3 種の PPIs(オメプラゾール，ランソプラゾール，ラベプラゾール)について臨床効果を反映する薬物治療モニタリング(TDM)を確立するため，簡便で迅速な HPLC を検討，現在最も高感度な定量法を可能とし，PCR(polymerase chain reaction)によって *CYP2C19* 遺伝子多型別に分類した薬物動態解析を検討した。さらに，CYP2C19 を含めた CYP 阻害剤が，これら PPIs を服用した *CYP2C19* 遺伝子多型群の体内動態にどのような影響をもたらすかをまとめた。

3. P 糖タンパク質(P-gp)の関連する薬物の相互作用

薬物トランスポータは CYP とともに臨床での薬物相互作用の決定因子であることが数多く示されている。季節性アレルギー薬の第一選択薬であるフェキソフェナジンは CYP により代謝を受けず，その体内動態（消化管，腎，肝細胞での組織輸送）に重要な因子として，取り込みと排出の相反するトランスポータの OATP(the organic anion transporting polypeptide)と P-gp の関与が示唆されている。そこで，フェキソフェナジンが，OATP 阻害剤により腎排泄阻害をされること，また P-gp 阻害剤により消化管または肝からの排泄阻害を受け，この影響は阻害剤の投与量や投与期間に依存しない可能性を示した。

4. 非定型抗精神病薬の薬物相互作用の解明

抗セロトニン作用と抗ドーパミン作用をあわせもつ新しいタイプの非定型抗精神病薬は従来の精神病薬に比べ，錐体外路系副作用が軽減され陰性症状にもよい効果が期待できるが，これらの代謝には cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2D6, 3A4 が関与しており，相互作用の可能性が高い薬物でもある。これらが実際に臨床で起こる可能性を考慮し，汎用される医薬品を非定型抗精神病薬とともに服薬した場合の薬物動態学的解析を行い薬物相互作用の研究を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Goto T, Miura M, Murata A, Terata K, Uno T, Yamamoto K, Abe Y. Standard warfarin dose in a patient with the CYP2C9*3/*3 genotype leads to hematuria. Clin Chim Acta 2010 Sep 6; 411(17-18): 1375-1377. (A)

OI10002: Akamine Y, Yasui-Furukori N, Kojima M, Inoue Y, Uno T. A sensitive column-switching HPLC method for aripiprazole and dehydroaripiprazole and its application to human pharmacokinetic studies. J Sep Sci 2010 Nov; 33(21): 3292-3298. (A)

OI10003: Akamine Y, Miura M, Sunagawa S, Kagaya H, Yasui-Furukori N, Uno T. Influence of drug-transporter polymorphisms on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. Xenobiotica 2010 Nov; 40(11): 782-789. (A)

OD10001: 赤嶺由美子，宇野 司: P 糖たんぱく質を介した薬物相互作用の臨床研究. 医薬品相互作用研究, 33: 45-51, 2010. (B)

総　　説

RI10001: Miura M, Uno T. Clinical pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. Expert Opin Drug (A)

Metab Toxicol 2010 Jan; 6(1): 69-74.

国内学会発表

PD10001: 潮平英郎, 立石智則, 宇野 司: Omeprazole およびキラル代謝物の同時測定法の確立と CYP2C19 の体内動態への関与. 第 27 回日本薬学会九州支部大会, 長崎市, 2010.

PD10002: 座間味丈人, 外間惟夫, 小島みどり, 潮平英郎, 宇野 司: 集中治療室と手術部における担当薬剤師の取り組み. 医療薬学フォーラム 2010 / 第 18 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 広島市, 2010.

PD10003: 佐久川 卓, 外間惟夫, 宇野 司: 当院におけるデュロテップ MT パッチ使用状況とレスキュー用量の検討. 第 4 回緩和医療薬学会, 鹿児島, 2010.

PD10004: 石井岳夫, 鈴木 毅, 難波有智, 外間惟夫, 宇野 司: 抗がん剤処方における内服・注射同時レジメンオーダ化へのシステム構築. 第 20 回日本医療薬学会年会, 千葉, 2010.

PD10005: 山田智史, 大城真理奈, 外間惟夫, 伊藤昌徳, 姫野耕一, 橋本孝夫, 宇野 司: ワルファリン適正使用のためのアンケート調査について. 第 20 回日本医療薬学会年会, 千葉, 2010.

PD10006: 今城宏文, 石井岳夫, 鈴木 毅, 外間惟夫, 神山康武, 宇野 司: FOLFOX,FOLFIRI ベースレジメンの投与逸脱と患者栄養指標との関連性. 第 20 回日本医療薬学会年会, 千葉, 2010.

PD10007: 山田智史, 三浦昌朋, 寺田 健, 外間惟夫, 宇野 司: ワルファリンとその代謝物同時測定法によって判明した CYP2C9PM 患者の 1 症例. 第 27 回日本薬学会九州支部大会, 長崎, 2010.

PD10008: Yumiko Akamine, Masatomo Miura, Norio Yasui-Furukori, Tsukasa Uno: OATPS-INHIBITED EFFECTS OF RIFAMPICIN ON THE PHARMACOKINETICS OF FEXOFENADINE ENANTIOMERS. 日本薬物動態学会第 25 回年会, 埼玉, 2010.

PD10009: 赤嶺由美子, 小島みどり, 古郡規雄, 井上義政, 兼子 直, 宇野 司: HPLC を用いた Aripiprazole 及びその代謝物の同時測定方法の開発. 日本臨床精神神経薬理学会第 20 回年会, 仙台, 2010.

PD10010: 砂川智子, 比嘉 太, 原永 修, 健山正男, 宇野 司, 藤田次郎: 沖縄, 沖縄以外の日本, および香港から分離された levofloxacin 耐性肺炎球菌の薬剤感受性および遺伝子型の比較.
第 58 回日本化学療法学会西日本支部総会, 大分, 2010.

基礎看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 看護実践能力開発をめざしたカリキュラムに関する研究

1) 看護倫理教育に関する研究

生命倫理や看護倫理に関する学生の主体的な学習を促し，かつ深く思考できるようディベートを演習に取り入れている。ペーパーシュミレーションと学生個々の体験事例を教材に使うことにより現実性を持たせ，自分自身の問題として思考し，討議が行えている。

2) 看護技術の教授方法に関する研究

看護技術を効果的に習得できるように，系統的な教育システムを構築し，その効果の実証に取り組んでいる。ビデオによる事前学習，自主練習のための看護技術演習ノート，バイタルサイン測定練習と自己の健康観察を目的とした健康記録表，授業1 週間後の技術チェック，最終評価の技術テストである。演習ノートは学生同士で役割を演じながら練習し，患者役や観察者から客観的な評価やコメントを受け，看護の視点が養われるように思考した。今後は経時的な追跡調査を卒業まで行う。

3) 看護診断の教授方法に関する研究

看護診断とは看護問題を根拠に基づいて表現した看護の国際共通言語である。当教室は1996年から看護過程に看護診断を取り入れて教授してきており，学生が対象を深く包括的に捉え，看護実践能力を高めることができた事例研究結果をすでに発表した。今後は看護診断用語の難解さ，日本文化の枠組みに馴染みのない概念を，学生が理解しやすい教授方法について検討していく。入院日数の短縮，電子カルテ化，情報開示に伴い，看護診断のIT化も進んでいる。アメリカ看護診断学会への参加や看護診断・介入・成果の実証も行う。

2. 感染看護に関する研究

1) 医療従事者の手洗い行動に関する研究

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量，手洗い設備などの外的・物理的要因，理解度などの内的要因が相互に関連しており，単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望めない。そこで，看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い，手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。また，簡便かつ定量的な手指衛生の評価法として，ATP拭き取り検査法の有用性を，グローブジュース法での評価と比較し，検討している。ATP拭き取り検査法は，培養操作が不要で，設備が十分でない発展途上国等での手指衛生の評価，感染教育や啓発活動への導入が期待される。

2) 発展途上国を対象とした「感染看護教育プログラム」の開発

2001年からラオス国ビエンチャン市の病院において，MRSAを中心に院内耐性菌の動向を調査してきた。2003～2005年に行った調査「看護職の院内感染に対する意識と院内耐性菌の動向」の結果，感染看護教育の充実が緊急の課題であることが強く示唆された（科学研究費補助金基盤研究(C)一般15592235）。また，同国では,感染対策に必要な設備や物品が日常的に不足している。従って，自国の現状の中で，いかに効果的な感染対策を実施できるかを考究できる看護師の育成が目標である。この結果をふまえて，2006～2008年は「発展途上国を対象とした『感染看護教育プログラム』の開発」のテーマで，ラオス国の2病院をフィールドにして実践的な調査研究を実施した。内容は院内感染のエビデンス調査を看護職員が中心になって行い，その結果を教材にした感染看護教育の開発を行った（科学研究費補助金基盤研究(C) 18592319)。2009年より「開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用（科学研究補助金基盤研究(C)21592699）」のテーマで，開発した感染看護教育を対象国の医療従事者と協働で実施中であり，その効果を評価していく。

3. 緩和ケアに関する研究

近年がん患者が増加し，2003年がん患者の死亡数は約30万人で，総死亡率の31%を占めている。緩和ケア病棟は，1991年の5施設から2004年には128施設と増加してきている。しかし，緩和ケア病棟で最後を迎えるがん患者は1 割にも満たない。多くの末期癌患者を看取っているのは，一般病院である。そこで，がん患者とその家族のQOLを向上させるためには，一般病棟における緩和ケアの充実をめざした看護者を含むコメディカルの人材育成が重要である。当教室では，緩和ケア病棟や一般病棟における緩和ケアの実態を患者・家族・医療者(特に看護師)の視点からWHO-QOLスケールを用い調査し，分析，検討を行っている。また，家族看護学の立場で，緩和ケア病棟の看護師の家族看護の実態を調査し，緩和ケアの質の向上を目指している。

4. 在宅療養ケアに関する研究

少子高齢社会，入院日数の短縮，価値観の多様化等を背景に，看護が責任を負う範囲は施設内から地域社会へと広がっている。長年住み慣れた家庭で人生を全うしたい・させたいと願う患者と家族は多い。在宅療養の準備期，開始期，安定期，終末期の各期において在宅療養の継続を困難にする要因等を検討し，在宅療養者のニーズを支えていく在宅ケアをめざす。また，大学生の喫煙経験者の立場から喫煙行動と自己効力感の関連，糖尿病の自己管理能力と生活行動の関連を調査し，生活習慣病の自己管理に関する研究を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Koja Y, Yokota T, Toyosato T, Toyama Y, Kuniyoshi M, Maeshiro C: Relationships among living preferences during the care period, the availability of elderly nursing care facilities, and intergenerational differeces for residents of small isolated islands. Jpn.J.Health Hum.Ecol. 2010; 76(1): 26-38. (A)

OD10002: 伊波佑香, 具志堅真理, 豊里竹彦, 宮森孝子, 眞榮城千夏子, 與古田孝夫: 日勤看護者におけるティートゥリーを用いたアロマテラピーの身体および精神健康に及ぼす効果の検証. 医学と生物学, 154(5): 240-245, 2010. (B)

OD10003: 眞榮城千夏子, 上原達郎, 太田光紀, 垣花シゲ, 古謝安子, 國吉 緑: 看護学生が「つまらない」と感じる授業の具体的要因. 医学と生物学, 154(9): 434-440, 2010. (B)

OD10004: 知念紫維菜, 内間智也, 豊里竹彦, 宮森孝子, 金武直美, 眞榮城千夏子, 古謝安子, 與古田孝夫: 認知症治療施設入所者の睡眠および日常生活動作能力周辺症状に及ぼすアロマテラピーの効果の検証. 医学と生物学, 154(11): 514-519, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Kanetake N, Higaonna M, Kuniyoshi M, Yokota T, Maeshiro C, Chinen S, Iha Y, Koja Y, Kakinohana S: Perception of physical restraint in long-term care insurance facility workers in Okinawa, Japan. 42th APACPH conference, Bali, Nov.24-27, 2010.

PI10002: Koja Y, Ogata A, Uza M, Ozasa Y, Toyama Y, Kuniyoshi M, Kakinohana S, Maeshiro C, Omine F: Regional differences of elderly needs during the care period in A city, Okinawa, Japan. 42th APACPH conference, Bali, Nov.24-27, 2010.

国内学会発表

PD10001: 垣花シゲ, 中座正樹, 太田光紀, 眞榮城千夏子, 古謝安子, 国吉 緑: 看護ケアにおける「タッチ」に対する患者と看護師の意識の比較. 第20回日本看護学教育学会. 大阪市. 2010年7月.

PD10002: 國吉 緑, 東恩納美樹, 眞榮城千夏子, 古謝安子, 金武直美, 久志啓祐, 金城 蘭, 根保利気: 0 県の介護保険施設従事者の高齢者虐待に関する意識調査－高齢者虐待防止法施行前との比較から－. 第15回日本老年看護学会. 前橋市. 2010年11月.

PD10003: 古謝安子, 宇座美代子, 小笹美子, 當山裕子, 國吉 緑, 垣花シゲ, 眞榮城千夏子, 緒方亜澄: 在宅要介護高齢者の最期を過ごしたい場所や介護者に関するニーズの都市部と農村部比較－4 市町村合併における地域間比較と地域包括ケアの課題－. 第 15 回日本老年看護学会. 前橋市. 2010 年 11 月.

PD10004: 太田光紀, 久田友治, 眞榮城千夏子, 垣花シゲ: 採血室で使用した未滅菌手袋のピンホール調査－ラテックスとニトリルの比較－. 第24回沖縄県感染管理研究会. 那覇市. 2010年11月.

PD10005: 中島舞子, 垣花シゲ, 太田光紀, 眞榮城千夏子, 比嘉未来, 新垣若菜: 新卒看護師のリアリティショック克服促進因子に関する研究. 第30回日本看護科学学会. 札幌市. 2010年12月.

PD10006: 伊良皆美香, 太田光紀, 眞榮城千夏子, 垣花シゲ, 與古田孝夫, 国吉 緑, 古謝安子: 急性期病院の看護師における身体拘束の認識とアセスメントに関する研究. 第 30 回日本看護科学学会. 札幌市. 2010年12月.

PD10007: 比嘉未来, 垣花シゲ, 太田光紀, 眞榮城千夏子, 與古田孝夫, 豊里竹彦, 新垣若菜, 中島舞子: 思

春期における摂食障害傾向と社会的価値観との関連．第 30 回日本看護科学学会．札幌市．2010 年 12 月．

PD10008：新垣若菜，太田光紀，眞榮城千夏子，垣花シゲ，比嘉未来，中島舞子：オストメイトが患者交流会から得た心理的サポートと生活の変化．第 30 回日本看護科学学会．札幌市．2010 年 12 月．

その他の刊行物

MD10001：新垣若菜，垣花シゲ，太田光紀，眞榮城千夏子：オストメイトの患者交流会を通した心身ともに安定した生活の構築．平成 21 年度卒業研究論文集，37：149-152，2010.

MD10002：川崎裕子，垣花シゲ，太田光紀，眞榮城千夏子：クローン病患者の食事管理における自己効力感と刺激因子の関連．平成 21 年度卒業研究論文集，37：153-156，2010.

MD10003：上原達郎，垣花シゲ，太田光紀，眞榮城千夏子：看護学生がつまらないと感じる授業の具体的要因に関する研究．平成 21 年度卒業研究論文集，37：157-160，2010.

MD10004：比嘉未来，垣花シゲ，太田光紀，眞榮城千夏子：思春期における摂食障害傾向と社会的価値観との関連．平成 21 年度卒業研究論文集，37：161-164，2010.

MD10005：中島舞子，垣花シゲ，太田光紀，眞榮城千夏子：新卒看護師のリアリティショック克服促進因子に関する研究．平成 21 年度卒業研究論文集，37：165-168，2010.

MD10006：砂川昌太，垣花シゲ，太田光紀，眞榮城千夏子：フライトナースのやりがいと困難さの実態と課題．平成 21 年度卒業研究論文集，37：169-172，2010.

疫学・健康教育学分野

A. 研究課題の概要

1. 学校保健
1) 青少年のソーシャル・キャピタルと健康に関する社会疫学的研究
2) 児童思春期の心理社会的学校環境と健康に関する疫学研究
3) 児童思春期の不登校に関するコホート研究
4) 児童思春期の抑うつ症状の実態とその関連要因に関する疫学研究
5) 学校健康教育と学習指導要領に関する研究
6) 児童思春期の体力と心理的関連要因に関するコホート研究（教育学部との共同研究）
7) 離島地域の児童の体力向上に関する介入研究（教育学部との共同研究）
8) 幼児の体力向上に関する介入研究（教育学部との共同研究）

2. 行動疫学
1) 児童思春期のヘルスリスク行動と関連要因についての疫学研究
2) 児童思春期のヘルスリスク行動のクラスタリングについて
3) 児童思春期における喫煙・飲酒・薬物乱用防止に関する介入研究
4) 児童思春期における心の健康に関する介入研究
5) 青少年のリスク性行動予防に関する行動疫学研究
6) 青少年の身体活動量の測定と環境要因に関する研究
7) 長期的健康情報介入により，身体活動は変化するか？(医学研究科衛生学・公衆衛生学分野 チャンプルスタディとの共同研究)

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Takakura M, Wake N, Kobayashi M. The contextual effect of school satisfaction on health-risk behaviors in Japanese high school students. Journal of School Health 2010; 80(11): 544-551. (A)

OD10001: Kobayashi M, Tsujimoto S, Ueji M, Takakura M. Seasonal changes in physical activity levels in female university students in Okinawa, Japan. Bulletin of Faculty of Education, University of the Ryukyus 2010;76: 229-239. (C)

OD10002: 高倉 実, 小林 稔: 高校生の性意識と個人および学校レベル要因との関連性について. 琉球大学教育学部紀要, 76：241-247, 2010. (C)

総　　説

RD10001: 高倉 実: 学校力を挙げてすべての子どもに豊かな健康を. 学術の動向, 4: 96-102, 2010. (B)

RD10002: 高倉 実: すべての子どもに豊かな健康を：マルチレベルからみた心理社会的学校環境の健康影響. 学校保健研究, 52(5): 367-371, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Takakura M, Kobayashi M, Kurihara A. Does social capital in schools affect students' smoking and drinking behaviors in Japan? The 20th IUHPE World Conferences on Health Promotion. TP-TUE-286, 2010 July. 11-15; Geneva.

PI10002: Kobayashi M, Takakura M, Kurihara A. The actual condition of children's fitness in recent years as viewed in Japanese national data and Okinawa. The 20th IUHPE World Conferences on Health Promotion. TP-THU-205, 2010 July. 11-15; Geneva.

PI10003: Kurihara A, Mitstake H, Shirahami T, Takakura M, Kobayashi M. How can web moral education contribute to mental health? The 20th IUHPE World Conferences on Health

Promotion. EP-MON-027, 2010 July. 11-15; Geneva.

PI10004: Takara M, Takakura M. Association between physical activity, screen-based media use, and depressive symptoms among Japanese adolescence. The 42nd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference Abstract. PP-HP-11. 380, 2010 Nov. 24-27; Bali.

PI10005: Syokida Y, Takakura M. Does school connectedness moderate the relationships between socioeconomic status and health risk behaviors among Japanese high school students? The 42nd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference Abstract. PP-SDH-32. 533, 2010 Nov. 24-27; Bali.

国内学会発表

PD10001: 諸喜田祐立, 髙良美乃里, 具志堅徳仁, 高倉 実: 高校生の飲酒・喫煙行動と社会経済的地位との関係に及ぼすソーシャルサポートの影響. 日本健康教育学会誌, 18(Suppl): 67, 2010. 2010 June 1-20; 京都.

PD10002: 具志堅徳仁, 諸喜田祐立, 髙良美乃里, 高倉 実: 高校生のコンビニエンスストア, ファストフード店利用頻度および部活動の参加状況が食行動に与える影響. 日本健康教育学会誌, 18(Suppl): 68, 2010. 2010 June 1-20; 京都.

PD10003: 髙良美乃里, 諸喜田祐立, 具志堅徳仁, 高倉 実: 高校生の身体活動とテレビ視聴時間, パソコン・ゲーム使用時間との関係. 日本健康教育学会誌, 18(Suppl): 69, 2010. 2010 June 1-20; 京都.

PD10004: 等々力英美, 高倉 実: 戦後沖縄における学童体重の特徴的変動 ーわが国の各地方別比較からー. 民族衛生 2010. 第 75 回日本民族衛生学会総会, 2010 Sep. 25-26; 札幌.

PD10005: 上地 勝, 荒井信成, 渡邉正樹, 市村國夫, 高倉 実: 課外活動や習い事が中高生の健康行動に及ぼす影響. 学校保健研究, 52 (Suppl) 2010. 第 57 回日本学校保健学会, 2010 Nov. 27-28; 坂戸.

その他の刊行物

MD10001: 高倉 実: 学習指導要領と保健教育. 平成 22 年度第 2 回養護教諭 10 年経験者研修. 沖縄県立総合教育センター. 1-11, 2010.

国際環境保健学分野

A. 研究課題の概要

1. イエカ属の蚊のプライマー作成

近年，外国との人的，物的交流が盛んになり，それにともないわが国への病原体やその伝播蚊の侵入の機会が増加している。地球温暖化に伴いそれらの侵入後の日本国内への定着，繁殖の可能性も考えられる。東南アジアでは日本脳炎媒介蚊として *Cx. tritaeniorhynchus* と同様に重要な蚊 *Cx. vishnui* の生息が，我々の調査で 1990 年に我国では初めて石垣島で確認された。その後，石垣，西表島，沖縄本島で蚊幼虫調査を行い，石垣島では，本種が多数生息し，すでに定着していることが明らかになった。*Cx. vishnui* が発見された時点で *Cx. vishnui* subgroup の 3 種を同定するためのプライマーの開発を行った(Toma et al., 2000)が，外来種の侵入を明らかにするためには，沖縄産の主要なイエカ属については，遺伝子レベルで同定できるようにする必要があり昨年度よりイエカ属のプライマー作成を試みている。

2. 東南アジアの蚊科の形態・分子分類および生態学的調査研究

H17 年度から継続しているマレーシア，サラワク博物館との共同研究，特に *Armigeres* クロヤブカ属と *Topomyia* ギンモンカ属の蚊についての形態的，分子分類および生態調査研究を行っている。

3. マングローブ地域とその隣接の森林地域に生息する蚊の生態と吸血源動物の検索

琉球列島の蚊相は豊富である。そのなかでも特に西表島は種類数が多く，特産種も多い。しかし，それらの蚊についての生態，特に吸血源動物についてはよくわかっていない。島の周辺部のマングローブ地域とその隣接森林地域で，ライトトラップやドライアイス，捕虫網などを用いて蚊を集め，生態を調査している。また，吸血源同定のための吸血蚊も採集し，分析も継続的に行っており，興味深い結果が出ている。

4. 蛙の鳴き声に刺激，誘引され，吸血行動を開始する西表島の森林内に生息する蚊類の研究

文部科学省科学研究費(萌芽)による研究でH17 年より，西表島で蛙の鳴き声に刺激，誘引され，吸血行動を開始する蚊について調査研究を行っている。通常，蚊は動物が出す二酸化炭素を感知し，誘引され，吸血を行うことが知られている。本研究により，まず，カエルの鳴き声に誘引され，動物に近づき，カエルを吸血する蚊が生息することが明らかになった。さらに，蚊が誘引される特異的な音を明らかにするための野外調査を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: Miyagi I, Toma T. Description of *Topmyia auriceps* Brug, 1939 and *Topomyia pseudoauriceps*, n. sp. from Sarawaka, Malaysia (Diptera: Culicidae). Med Entomol Zool 2010; 61: 27-38. (B)

OI10002: Miyagi I, Toma T, Tamashiro M, Higa Y, Kinjyo T, Takara T. Colonization and biology of the frog-feeding mosquito *Uranotaenia macfarlanei* in the Ryukyu Archipelago. J Am Mosq Control Assoc 2010; 26: 92-102. (A)

OI10003: Emilie CC, Richard CW, Mogi M, Miyagi I, Toma T, Heung-Chul K, Dina MF. Molecular phylogenetics of *Aedes japonicus*, a disease vector that recently invaded Western Europe, North America, and the Hawaiian Islands. J Med Entomol 2010;47: 527-535. (A)

OD10004: Higa Y, Toma T, Tsuda Y, Miyagi I. A mulitiplex PCR-based molecular identification of five morphologically related, medically important subgenus *Stegomyia* mosquitoes from the genus *Aedes* (Diptera: Culicidae) found in the Ryukyu Archipelago, Japan. Jpn J Infect Dis 2010; 63: 312-316. (B)

OD10005: Toma T, Miyagi I, Okazawa T, Higa Y, Moi UL. Redescription of five species of the genus *Armigeres*, subgenus *Armigeres* (Diptera: Culicidae) collected from fallen coconut fruits at the coastal plains of Sarawak, East Malaysia. Med Entomol Zool 2010; 61: 281-308. (B)

OD10006: Miyagi I, Toma T. *Topmyia* (*Suaymyia*) *kelabitense* (Diptera: Culicidae), a new species (B)

from Sarawaka, Malaysia. Med Entomol Zool 2010;61: 353-361.

OD10007: 桑原紀子，當間孝子，宮城一郎：バリ島を訪れた日本人旅行者の輸入感染症・デング熱の予防と感染症に対する危機管理に関する調査研究．日本渡航医学会誌，4:13-18,2010. (B)

国内学会発表

PD10001: 宮城一郎，當間孝子，万年耕輔：琉球列島各地で撮影された冷血動物を吸血するハエ類．衛生動物，61：37，2010.

PD10002: 當間孝子，宮城一郎，岡澤孝雄，万年耕輔：マレーシア国サラワク州のバリオ高地 2 村の人家内外で採集された蚊．衛生動物，61：37，2010.

PD10003: 岡澤孝雄，宮城一郎，當間孝子，比嘉由紀子，Charles L：*Topmyia*（*Suaymyia*）*nepenthicola* の棲息するウツボカズラ．衛生動物，61：38，2010.

PD10004: 當間孝子，宮城一郎，桑原紀子：インドネシア・バリ島の家屋内外に生息するシマカ類（*Stegomyia*）について．衛生動物，61：181，2010.

PD10005: 宮城一郎，當間孝子，玉城美加子，斉藤育弘，島袋拓也，赤堀ゆきこ：捕虫用蛍光灯 BL(4W)付きトラップと 30 年ぶりに西表島で採集したオキナワエセコブハシカ *Ficalbia ichiromiyagii*について．衛生動物，61：181，2010.

PD10006: 野田伸一，當間孝子：ミクロネシア連邦ヤップ州のヤップ島，ファララップ島およびファイス島における蚊の採集成績．衛生動物，61：182，2010.

成人看護学Ⅰ分野

A. 研究課題の概要

1. 緩和ケアに携わる看護師の継続教育支援－アクションリサーチによる介入と評価－(砂川洋子，照屋典子)

2007 年制定のがん対策基本法では，がん医療における医療従事者の育成及び，継続教育支援が緊急の課題とされている。本研究では，第一段階調査として，沖縄本島内 15 か所の総合病院に勤務する看護師 1377 名及び宮古・八重山の島嶼地域の看護師 188 名分析対象として，緩和ケアに関する意識調査を実施した。その結果，緩和ケアの実施にあたっては，約 9 割の近くの者が悩みや困難感を抱いており，特に「疼痛緩和」や「患者・家族の精神的ケア」に難しいと感じていることが明らかとなった。また継続学習にあたっての環境整備では，「院内教育プログラムの充実」を求める声が最も多く，次いで「院外講師を招いての研修会の開催」，「院外研修会へのサポートや資金的援助」等が主なものであった。また島嶼地域では，地域に居ながらにして外部の講義を受けることができる遠隔教育システムの導入などの声が挙がった。

そこで，今年度は，得られた成果を評価しながら，現場の看護師へのアクションリサーチを実施し，評価を行った。本結果については，第 15 回日本緩和医療学会に公表している。なお，本研究は，平成 20 年度～22 年度文科省科学研究費補助金（基盤研究Ｃ）の助成を受けて行っている。

2. 沖縄県内におけるがん患者の在宅療養支援ネットワーク構築に関する研究(照屋典子，砂川洋子)

がん対策基本法の施行をうけ，2008 年，沖縄県がん対策推進基本計画が策定された。その具体的施策として，がん診療連携拠点病院を中心とした医療連携体制の強化，地域連携クリティカルパスの整備，在宅療養支援体制の整備の推進などが挙げられている。病院から在宅，在宅から病院へとシームレスな緩和ケアを推進するためには，地域の特性やニーズを踏まえた上で，地域連携システムや在宅緩和ケアネットワーク等の構築に関する施策を講ずることが求められている。

そこで，本研究では，沖縄県全域にわたるがん患者の在宅療養移行を促進，または阻害する具体的要因の検討，並びにがん患者における在宅療養支援ネットワーク構築に向けた具体策を明らかにする目的として，県内のがん医療施設，及び在宅がん患者の療養支援を担う診療所，訪問看護ステーションにおける医師，看護師を対象とした調査研究に取り組み，本結果については，第 24 回日本がん看護学会，第 15 回日本緩和医療学会で公表した。

なお，本研究は，平成 21 年度～23 年度文科省科学研究費補助金（基盤研究Ｃ）の助成を受けて行っている。

3. 看護基礎教育に関する研究(砂川洋子，照屋典子)

1)看護基礎教育における臨床と大学との連携体制確立，並びにＦＤ＆ＣＳＤに関する調査研究

看護基礎教育において，臨地実習は看護学生の看護実践能力を育成する上で欠かせない学習過程である。その臨地実習指導においては，看護教員だけでなく，現場の臨床指導者における役割も大きく，学生の学習効果を上げるためにも大学と附属病院看護部における連携は必須である。従来から，当学科看護系教員と附属病院看護部においては，看護学連絡協議会が設置されており，臨地実習における連携・調整を行ってきたが，2009 年度より，看護学生並びに新人看護師における看護実践能力育成，キャリア基盤形成に向けて，大学側並びに附属病院看護部の双方からの支援について検討する目的として，琉球大学看護学教育ワークショップを実施した。そこで，今年度は，ワークショップ開催による附属病院看護部との協働を行う中で，看護系教員，並びに附属病院看護部職員を対象として，看護学実習における連携に関する調査研究を行い，看護基礎教育における臨床現場と教育の連携体制確立に向けた課題を明らかにした。本結果については，第 36 回日本看護研究学会で公表した。

また 2009 年度より，当学科看護コースは，福岡県立大学が代表校を務め，九州・沖縄地区の 14 大学が連携する「大学教育充実のための戦略的大学連携支援プログラム」『看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想』に参加している。その中で，当教室はケアリング FD&CSD（大学教員及び臨地実習指導者の教育力開発）を推進する役割を担っており，現在，各連携大学との共同による FD&CSD に関する調査研究にも取り組んでいる。

2)看護学生の死生観，並びに緩和ケアに関する意識調査

2009 年度の新カリキュラムでは，新たに看護コース学生の必修科目として，「緩和ケア論」を導入する予定である。「緩和ケア論」では，緩和ケアの概念を学び，患者をトータルペインの視点で捉え，患者の苦痛・症状緩和，QOL の改善に向けての援助を提供するための基本的知識の習得を目指している。また終末期看護についても学び，死をめぐる倫理的課題やチーム医療についても理解を深め，看取り時における看護の役割について考えることも目的としている。本研究では，死を身近に体験する機会が極端に少ない環境に育った若者の死生観，並びに緩和ケアに関する意識やイメージについて把握することで，将来看護職を目指す学生に対する看取りの教育及び緩和ケア教育における課題について検討することを目的とし，現在，取り組んでいる。

4. 外来通院中の乳がん患者の心理的適応と関する関連要因の検討(砂川洋子，照屋典子)

外来通院中の乳がん患者における心理的適応とそれに関連する要因を明らかにすることを目的とし，県内2施設の総合病院及び1施設のクリニックに化学療法治療のために通院している乳がん患者 87 名のうち，同意の得られた 73 名を対象に聞き取りによるアンケート調査を実施した。その結果，パートナーのいない者，職業や趣味のない者では，患者心理同志のセルフヘルプを強化する，楽しみを見つけるために患者会などの活動への参加を促すなどの心理的適応への支援が必要であることが示唆された。また罹病期間が長く，再発や転移などの状態の悪化で治療回数を重ねている患者への心理的サポートが必要であることが示唆された。本結果については，第23回日本がん看護学会において公表している。

5. 喉頭摘出術体験者における日常生活上の困難に対するセルフケアの促進，及び心理的適応に向けた看護支援に関する検討（砂川洋子，照屋典子）

沖縄県内の喉頭摘出術体験者における日常生活上の困難やセルフケアの状況を明らかにし，今後のセルフケア促進，及び心理的適応に向けた看護支援に示唆を得る目的で，喉頭摘出術体験者で構成される患者会1団体に登録している会員135名を対象とした調査を行った。その結果，対象となった喉頭摘出術体験者の約7割が，術後の失声により新たなコミュニケーション手段の獲得に向けて困難感を抱いており，また，体験者は，コミュニケーション，気管孔管理，食生活，排泄等のセルフケアにおいて様々な工夫をしていることが明らかとなった。このことから，今後は患者会や食道発教室の紹介，また，体験者の多くが経験している術後の生活上の困難への対処法に関する情報提供を行うなど，術後から退院後を通したきめ細やかな看護支援の必要性が示唆された。本結果については，第 42 回沖縄県公衆衛生学会において公表している。

6. 感染看護に関する研究（大湾知子）

1) 感染看護に関して，電子メールで米国の ICN（Infection Control Nurse：感染対策看護師）との通信や，米国を訪問して国際性豊かなカリキュラムの検討を行っている。 看護の知識体系と実践体系を統合し臨床指向の実践的院内感染対策における研究を行った。入院中の感染患者数の減少，病院内使用物品の有効性，病院経済の把握，専門職による質の高い感染看護の提供，新時代の実践的感染看護の専門看護師を育成する。看護の人材育成と研究を進めるシステムの開発をめざし，個性，自主性を伸長することを重視した教育・研究を行っている。

2) 医療従事者の手洗い行動に関する研究

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量，手洗い設備などの外的・物理的要因，理解度などの内的要因が相互に関連しており，単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望めない。そこで，看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い，手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

7. 尿失禁看護に関する研究（大湾知子）

コンチネンスアドバイザーとは，排便・排尿のコントロールを習得するプロセスに関わって，クライエントの日常生活にあった具体的な指導ができる能力（知識・技術・態度）を有する専門家である。その育成のために，関連施設の協力を得ながら尿失禁に関する外来窓口相談，セミナー，電話相談，公開講座，勉強会，研修会を行い，啓発活動を行なっている。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 大湾知子，鈴木志津枝，藤田佐和監修: 慢性の排泄機能障害をもつ患者の看護. 成人看護学 慢性期看護論，353-369，ヌーヴェルヒロカワ，東京，2010. (B)

BD10002: 大湾知子，野地有子，山崎久美子(編): 感染症対策と感染看護. 現代のエスプリ 看護という営み 最良のナースが育つことの大切さ，123-132，至文堂，東京，2010. (B)

BD10003: 大湾知子，後藤百万監修: 膀胱留置カテーテルの固定，尿漏れ，不快感についての Q&A 今日からケアが変わる排尿管理の技術 Q&A. 98-106，メディカ出版，大阪，2010. (B)

総　　説

RI10001: 砂川洋子: わが国における緩和ケアの現状と課題. 平成 22 年度琉球大学公開講座 がん患者・家族を癒す緩和ケアの実際. 琉球大学，1-5，2010. (B)

RI10002: 大湾知子: 最良の看護学生を育てる大事なコンチネンスケア，排尿ケアの教育，泌尿器ケア. (C)

メディカ出版，大阪，8:1，2010.

RI10003: 大湾知子: 感染症からみた Modern Nursing 院内感染対策を発展的に導く感染管理・感染看護教育. 臨床と微生物，近代出版，東京，37(3): 274-277，2010. (C)

RI10004: 大湾知子: 尿路カテーテルの種類（材質・形状・コーティングなど）と選択の基準. 感染対策 ICT ジャーナル，ヴァン メディカル社，5(3): 282-287，2010. (C)

国内学会発表

PD10001: 砂川洋子，宮城久美子，照屋典子: 看護学生の緩和ケア及び死に関する意識調査. 第 24 回日本がん看護学会学術集会講演集，220，2010.

PD10002: 宮城久美子，照屋典子，砂川洋子: リンパ管炎を繰り返し発症している患者へのセルフケア支援ー婦人科がん治療後の患者一事例に焦点をあててー. 第 24 回日本がん看護学会学術集会講演集，241，2010.

PD10003: 照屋典子，宮城久美子，砂川洋子: がん看護の在宅移行支援における現状分析ー退院調整に携わる看護師・MSW への面接調査からー. 第 24 回日本がん看護学会学術集会講演集，136，2010.

PD10004: 砂川洋子，照屋典子，笹良剛史，金城 恵，里見雄次，知念正佳: 看護師に対する緩和ケア研修会の実施とその評価. 第 15 回日本緩和医療学会講演集，225，2010.

PD10005: 知念正佳，砂川洋子: A 県島しょ地域でがん患者の診療に携わる医師の緩和ケアに対する意識調査. 第 15 回日本緩和医療学会講演集，217，2010.

PD10006: 照屋典子，砂川洋子，笹良剛史: がん患者の在宅療養への移行支援に関する病院看護師の意識調査. 第 15 回日本緩和医療学会講演集，196，2010.

PD10007: 砂川綾美，熊倉深里，照屋典子，田名 勉，砂川洋子: 喉頭摘出術体験者における日常生活上の困難及び工夫に関する検討. 第 42 回沖縄県公衆衛生学会抄録集，33-34，2010.

PD10008: 熊倉深里，砂川綾美，照屋典子，田名 勉，砂川洋子: 喉頭摘出術体験者の心理社会的適応状況の検討. 第 42 回沖縄県公衆衛生学会抄録集，35-36，2010.

PD10009: 大湾知子，垂 裕子，清小百合，富島美幸，藤田次郎，新崎 章，砂川 元: 経時的観察調査に基づく歯科口腔外科医の創部処置時における感染防止対策手順作成に関する検討. 第 25 回日本環境感染学会総会抄録集，東京，193，2010.

PD10010: 大湾知子: 病院の感染対策室 ICN と教育現場の研究者としての立場から 看護実践者と教育研究者の連携の促進を考える. 第 10 回日本感染看護学会学術集会講演集，神奈川，16-17，2010.

PD10011: 高良武博，大湾知子，伊波義一: 看護専門学校学生の手指衛生に関する実験レポート分析に基づいた教育方法の検討. 10 回日本感染看護学会学術集会講演集，神奈川，74-75，2010.

PD10012: 大湾知子，吉村 恵，上地里佳，古見智也子，伊波義一，大城琢磨，西島さおり，菅谷公男，嘉手川蒙心，安次富勝博: 3 度の腹圧性尿失禁防止術後に悩む尿失禁女性事例の病院から在宅にむけた看護実践の一考察. 第 17 回日本排尿機能学会抄録集，山梨，270，2010.

PD10013: 大城琢磨，菅谷公男，西島さおり，嘉手川豪心，安次富勝博，大湾知子: 体組成分析による腹圧性尿失禁患者の特徴. 第 17 回日本排尿機能学会抄録集，山梨，270，2010.

PD10014: 大湾知子，吉村 恵，高良武博，伊波義一，上地里佳，古見智也子，兼城縁子，宮國早江，平良智恵美，本永久美子，菅谷公男: 公開講座参加者への排泄に関するアンケート調査から尿失禁の悩み対策. 第 39 回日本女性心身医学会学術集会，大宮，72，2010.

PD10015: 久田友治，富島美幸，大湾知子，比嘉 太，健山正男，藤田次郎：電子カルテと支援システムによる SSI サーベイランス．第 25 回日本環境感染学会総会抄録集，東京，225，2010.

その他の刊行物

MD10001: 砂川洋子：緩和ケアに携わる看護師の継続教育支援－アクションリサーチによる介入と評価－ 平成 20 年度～平成 22 年度科学研究費補助金　基盤研究(C)研究成果報告書，2010.

MD10002: 照屋典子，砂川洋子(分担)：平成 22 年度看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想ローカル企画－中間報告書(2)－，2010.

MD10003: 大湾知子：琉大病院介護支援ボランティアの活動支援プロジェクト．平成 21 年度中期計画実現推進経費　教育・診療・学生支援等プロジェクト実施報告書．1-230，2010. (C)

MD10004: 大湾知子編集：第 1 回琉大病院介護ボランティアの活動支援プロジェクト講演会「生涯に育む病院ボランティアの活動支援」．成人看護学，1-38，2010. (C)

MD10005: 大湾知子，西村かおる，志良堂仁，町田礼子，新里 葵，島袋綾菜，菅谷公男，大湾知子監修：平成 22 年度琉球大学公開講座　排泄のことで悩んでいませんか？～みんなで尿漏れ対策～．西原町，1-23，2010. (C)

MD10006: 洲鎌則子，長嶺由樹子，安次富美恵子，平良智恵美，志良堂仁，町田礼子，屋比久春奈，瑞慶覧明菜，大湾知子，菅谷公男，大湾知子監修：琉球大学公開講座，保健医療福祉関係者に必要な自宅における尿失禁対策・感染防止対策・褥瘡処理・皮膚・排泄ケア．西原町，1-32，2010. (C)

MD10007: 大湾知子：第 2 回沖縄県インフェクションコントロール研修会開催のご挨拶．第 2 回沖縄県インフェクションコントロール研修会「医療・福祉施設における感染制御」抄録集，東京，1，2010. (C)

MD10008: 大湾知子：尿路感染対策としての自己導尿の重要性．第 2 回沖縄県インフェクションコントロール研修会「医療・福祉施設における感染制御」抄録集，東京，4-6，2010. (C)

MD10009: 大湾知子：第 5 回沖縄県 ICN ネットワークセミナー（第 19 回勉強会）開催のご挨拶．第 5 回沖縄県 ICN ネットワーク（第 19 回勉強会）5 周年記念大会「ゆとりある感染防止対策をめざす沖縄県 ICN ネットワーク」抄録集，西原町，2，2010. (C)

老年看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 高齢者虐待(身体拘束)に関する研究

沖縄県における高齢者虐待に関する実証的研究に取り組んでいる。平成 18 年 4 月に「高齢者虐待防止，高齢者の養護者に対する支援等に関する法律(高齢者虐待防止法)」が施行され，毎年，高齢者虐待件数が各都道府県で公表されるようになり，その件数は増加傾向を示している。本県においては毎年 100 件以上報告されているが，施設内虐待についてはこれまで数件の報告である。施設内虐待は，表面化され難く実態を明らかにすることが困難であるといわれている。本教室では，平成 16 年度に介護保険施設従事者(看護・介護)を対象に高齢者虐待に関する意識と実態調査を行い，その成果についてはすでに報告してきた。今年度，同様な調査を実施し，法律施行前後における施設従事者の高齢者虐待に関する意識を先の調査と比較し検討を行った。その結果について日本老年看護学会にて報告した。また，職種における身体拘束に関する意識の違いを分析した。その結果，看護・介護職に比べ他の職種(ヘルパー，その他)で意識が低かったことから，身体拘束に関する教育の必要性が示唆された(42thAPACPH にて報告した)。

2. 新人看護師の離職願望，自尊感情，職業性ストレスに関する研究(東恩納美樹)

新人看護師の早期離職防止に役立てるため，入職後 1 年未満の正看護師を対象に離職願望，職業上の悩み，自尊感情，職業性ストレスに関する横断研究を開始した。また，Marlene Kramer の Process of reality shock(リアリティショックの過程)や Patricia Benner の Stages of clinical competence(臨床看護実践の業務遂行レベル)といった看護理論を学習し，新人看護師としての経験を共有するピアディスカッションを行うプログラムの自尊感情への影響を検証するアクションリサーチを行った。今回，新人看護師の入職後 3 か月目における調査結果を 42thAPACPH で報告を行った。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Koja Y, Yokota T, Toyosato T, Toyama Y, Kuniyoshi M, Maeshiro C. Relationships among living preferences during the care period, the availability of elderly nursing care facilities, and intergenerational differences for residents of small isolated islands. Jpn J Health & Human Ecology 2010; 76(1): 26-38. (A)

OD10002: 眞榮城千夏子，上原達郎，太田光紀，垣花シゲ，古謝安子，國吉 緑: 看護学生が「つまらない」と感じる授業の具体的要因. 医学と生物学, 154(9): 434-440, 2010. (B)

国際学会発表

PI10001: Miki Higaonna, Naomi Kanetake, Midori Kuniyoshi. New graduate nurses' occupational stressors and stress responses. The 42nd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, November 24-27, 2010, Bali, Indonesia.

PI10002: Naomi Kanetake, Miki Higaonna, Midori Kuniyoshi, Takao Yokota, Chikako Maeshiro, Shiina Chinen, Yuka Iha, Yasuko Koja, Shige Kakinohana. Perception of physical restraint in long-term care insurance facility workers in Okinawa, Japan. The 42nd Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, November24-27, 2010, Bali, Indonesia.

PI10003: Y Koja, A Ogata, M Uza, Y Ozasa, Y Toyama, M Kuniyoshi, S Kakinohana, C Maeshiro. Regional Differences of Elderly Needs during The Care period in a city, Okinawa, Japan. 42th APACPH Conference 2010 Bali, Indonesia, 273-274.

国内学会発表

PD10001: 國吉 緑，久志啓祐，金城 蘭，根保利気，東恩納美樹，眞栄城千賀子，古謝安子，金武直美: 0 県の介護保険施設受持者の高齢者虐待に関する意識調査：高齢者虐待防止法施行前との比較から. 日本老年看護学会第 15 回学術集会，203，2010.

PD10002: 垣花シゲ，中座正樹，太田光紀，眞榮城千夏子，古謝安子，国吉 緑：看護ケアにおける「タッチ」に対する患者と看護師の意識の比較．第 20 回日本看護学教育学会，大阪市．2010 年 7 月．

PD10003: 伊良皆美香，太田光紀，眞榮城千夏子，垣花シゲ，與古田孝夫，国吉 緑，古謝安子：急性期病院の看護師における身体拘束の認識とアセスメントに関する研究．第 30 回日本看護科学学会，札幌市．2010 年 12 月．

PD10004: 古謝安子，緒方亜澄，宇座美代子，小笹美子，當山裕子，國吉 緑，垣花シゲ，眞栄城千夏子：在宅要援護高齢者の最期を過ごしたい場所や介護者に関するニーズの都市部と農村部比較．日本老年看護学会第 15 回学術集会抄録集，262，2010.

PD10005: 古謝安子，宇座美代子，小笹美子，當山裕子，國吉 緑，豊里竹彦，與古田孝夫：看護学生の死生観と終末期看護教育の課題．日本公衆衛生学会，10：508，2010.

その他の刊行物

MD10001: 金城 蘭，國吉 緑，眞榮城千夏子，東恩納美樹：沖縄県の介護保険施設における介護職の職業性ストレスの特徴．平成 21 年度卒業研究論文集，No.37：37-40，2010.

MD10002: 根保利気，國吉 緑，眞榮城千夏子，東恩納美樹：沖縄県介護保険施設従事者の健康関連 QOL に影響する要因．平成 21 年度卒業研究論文集，No.37：41-44，2010.

MD10003: 久志啓祐，國吉 緑，眞榮城千夏子，東恩納美樹：介護保険施設従事者の高齢者虐待に関する意識と実態．平成 21 年度卒業研究論文集，No.37：45-48，2010.

母性看護・助産学分野

A. 研究課題の概要

1. 母性看護学の地域実践力強化としての大学生と教員による思春期健康教育の教材開発と効果測定ツールの検討

母性看護学において，思春期健康教育の分野は重要であるにもかかわらず，学生の学習到達度はあまり高くない。講義で知識の習得はできるが，在学中に思春期健康教育の実践を通して学習する機会は少ない。思春期健康教育の目的を十分に達成するためには，大学カリキュラムの枠を超えて，学校現場，地域保健関係者が連携して実施する必要があると考えている。思春期は，仲間教育による活動が最も効果があるといわれており，当教室では，中高生の仲間として性教育に関心を持つ大学生(男女5～6人程度)と教員の共同による健康教育を，小・中・高等学校（養護教諭，保健体育担当教師，校長先生など）や，地域の保健師等と連携をとりながら実施してきた。

学校で行われる性教育に社会の注目が集まる中，我が国の10代の人工妊娠中絶率は上昇の一途をたどり，2003年全国平均13.0(10代女性1000対指数)とこの5年間で倍増しており，思春期教育研究会などを立ち上げ思春期教育に対する先駆的取り組みを行っている地方においてさえも平均20.0に迫る勢いであり，その上昇は止められないのが現状である。沖縄県の10代の人工妊娠中絶率も8.9とこの5年間で倍増しており，決して他岸の石ではない。思春期の若者の性交へのハードルは年々低くなり，高校3年生男女の性交経験率は50%を超える勢いで推移している。経済至上主義の豊かさを求める社会情勢の中，10代の人工妊娠中絶やSTD，援助交際等の問題行動の増加は，マスコミや10代向け雑誌等による性情報の氾濫，過った性知識を持つ若者の増加と女生徒の自尊心の低下が要因となっているといわれ，現場の教師のジレンマも大きい。このような情勢の中，助産師が小中学校に出向いて実施する性教育「いのちの出張講座」が，教師とはひと味違う視点からの性教育として高く評価されている。命ほど知識や情報として伝えるのが難しいものはなく，沖縄県の伝統的生命観(祖先からの生命の連鎖，生命(ぬぅち)どぅ宝)を根底にすえた，助産師ならではの講話を組み入れた健康教育の試みは，ピア・エデュケーションのみの取り組みに限界を感じていたこの時期，まさに時期を得た活動といえる。

経済至上主義の豊かさ観に対して，沖縄県では，地域に根ざした文化，地域の相互扶助であるユイマール精神，祖先崇拝，高齢者を大切にする風土が価値ある「豊かさ」としてかなり前より見直されてきている。自然を大切にし，自然の中に生き，自然と共に生きていくという思いがあり，これによって命にまさる大切なものはないという言葉“生命(ぬぅち)どぅ宝“という理念が生まれ出てきた。人々の生活様式や考え方の中にも，取り入れられ，自然をあがめ，祈り，自然への謙虚さをもち，自然を食や住に取り入れる生き方に民族的価値観，生命観をみる。

学校における性教育の充実が切実に求められている中，この 2～3 年のうちに，本出張講座の展開のための教育資源の整備，効果判定方法（全県的な中高生徒の性意識・健康生活調査および養護教諭対象の生徒の生活行動実態調査）を確立し，学校現場・地域・学内へのフィードバック等の活動を続けていきたいと考えている。

2. 産後 1 ヵ月の母親に対する出産体験満足度調査計画書

出産体験のとらえ方には，児に対する母親のイメージや，母親がどれだけ“母親”としての役割を受け入れているのか，産後の母親の健康状態，児の健康状態，信頼できる医療スタッフ，一対一の助産ケアの存在など，様々な事が影響を及ぼすと言われている。

現在，医療施設でのお産が一般化している中，医師不足や助産師不足などの影響で，母親たちの全てのニーズにこたえることは難しくなっている。しかし一方で，母親たちの満足のいくお産に近づけられるよう，お産の現場も徐々に変化してきている。

そこで，産後 1 ヵ月の母親の出産体験満足度を調査，検討し，より満足のいくお産のための援助のあり方を考察する。

3. 沖縄県の中学生・高校生の親性準備状態と関連する心身の健康状況調査

一般に女性に求められるものの一つである「母性」は自己犠牲や自己主張抑制といった側面を多く含むものと受け取られているため，必ずしも女子にとって受容しやすいものではないと考えられる。近年，女性の高学歴化，就学率・社会進出の増加に伴い，結婚・出産後も継続して働く人が増え，また，核家族化が進んでいることから養育環境は変化してきている。したがって，本研究では，親になるための準備状況を「母性準備性」としてではなく，男子も含む「親性準備性」として考察することにした。親性の形成要因の一つとして家庭環境，特に両親との関係，成育史，社会文化的な影響などがあげられており，特に，沖縄独特の養育環境，社会背景と親性準備性は何らかの関連があると思われる。沖縄は都道府県別にみると出生率・離婚率が高く，母親になることに関して，他県に比べ抵抗が少ないように見受けられる。また，長寿県であることから，高齢者とくに祖父母が果たす家族役割は高いと考えられる。そのような社会的特性と親性準備性には何らかの関連があると思われる。また，2007年度の中高生の入部率は 90.8%であり，運動部が 73.6%，文化部が 17.2%であり，思春期の健康と大きく関連する活動である(Wikipedia)。そのため，部活動は女性の月経現象や女性としての成熟や母性発達に様々な影響を及ぼしていると考えられる。

そこで，沖縄県内の中学生・高校生を対象に，親性準備性，家庭環境（親子関係，孫－祖父母関係），結婚・出産・乳幼児への好意感情，育児への積極性，また，女子においては，月経の状況を心身面から調査し検討している。

4．孫育てにかかわる祖父母のニーズ，心身の健康に関する研究

少子高齢化が叫ばれる中，少ない孫に複数の祖父母が関わる時代を迎えている。祖父母にとって子や孫の存在は大きな心の支えとなる一方で，近年の祖父母は就業や社会活動への意欲が高く，子や孫との実際の付き合いの密度は以前に比べて希薄化していると指摘されている。現代では，自分の個としての生き方と，孫を育て子世代を支えるということをバランス良く叶えることが，より今日的な祖父母役割として求められている。しかし，それは必ずしも容易なことではない。祖父母年齢は，加齢に伴う心身両面の揺れの大きな時期であり，子世代と同様の健康や体力を期待することは難しい。近年は女性だけでなく男性にも同様に，生物学的機能の衰退に伴う不定愁訴が存在することが指摘されており，社会的役割の変化に伴い心理社会的にも老年期への移行が必要となる。また，20，30 年ぶりに乳幼児の世話にあたる祖母や，仕事柄自分の子育てに関与し難かった祖父は，今日的な育児方法に対して，様々な戸惑いや不安を覚えるかもしれない。

乳幼児を育てる親たちにとっては，同居，核家族にかかわらず，祖父母は重要なサポート源である。すなわち，祖父母の孫育てを支援するということは，子育てをめぐる重要な社会資源を育成することだと考えられる。しかし，急速に広まった子育て支援に比べると，直接に孫と関わり，子世代を通じて間接的にも影響を与える祖父母の孫育てに向けた支援は未だ少なく，その課題や支援ニーズに関する報告も少ない。

以上から，本研究では祖父母の孫育てに関するニーズや心身の健康を調査することを目的とする。（本研究は，東北大学，山形大学，琉球大学の共同研究である。）

5．中高年看護職者の交替制勤務におけるワーク・ライフ・バランス調査　―就労継続を可能にする勤務体制の検討―

わが国では少子高齢化が進展しているにも関わらず，依然として病院では 20，30 代を中心とする就労構造にあり，離職，雇用のミスマッチ等を要因として人材不足が問題となっている。潜在看護職者は 65 万人と推定されており，労働環境の改善も十分には進んでいない。即戦力を求める求人側は離職期間の長い潜在看護職者を敬遠する傾向があり，とりわけ中高年看護職者の場合，雇用者は，採用の現実的場面で加齢による業務への影響を考え採用をためらうことがある。また，看護職者の労働環境は依然として厳しく，しかも一旦離職すると復職が極めて難しい。速やかにワーク・ライフ・バランス対策を講じ，定着促進と同時に復職の抜本的対策が必要である。しかし，中高年看護職者のセカンドキャリアに対するニーズや，求人側の雇用意向についてはほとんど分析されていない。

そこで本研究では，就労意欲と仕事能力がある限り，生涯現役で活躍できる持続可能な看護職人材確保策を検討することを最終目標として，4 年計画で検討を進めている。平成 22 年度は，看護師の典型的な就労形態である交替制勤務に焦点をあて，生活の実態や疲労，健康状態，家族との関係性，就労環境に関するニーズを明らかにし，中高年看護職者の就労を可能とする交替制勤務とそのワーク・ライフ・バランスの在り方を検討する。

（なお本研究は，山形大学，労働科学研究所，東北大学，同志社大学，愛知県立大学，琉球大学との共同研究である。）

6．基礎体温と頸管粘液による女性の健康に関する研究

基礎体温の測定は，排卵の有無およびその時期の推定が可能であることから家族計画や避妊指導によく用いられている。また高温相の状態からも黄体機能をある程度判定することができるために，基礎的な卵巣機能判定法の１つとして臨床上に広く利用されている。

現在，講義の一環として自己の健康意識を高めるために学生自身に基礎体温測定，頸管粘液の変化を記録することを課題としている。全周期正常な者は約４割と半数にも満たない。これらを，20代前半の女性は，まだ性成熟が完成されていないのか，または，生活環境の変化によるストレスへの適応不全により内分泌に影響をもたらしたのかを明確にする必要がある。

年代的な生活習慣の変化が20代前半の女性の健康にどのような影響があるかを分析することで，近い将来，子どもを産み育てるという大きな役割を担っている女性の健康教育に役立て，また，学生への生活指導の一助とするために基礎体温測定，頸管粘液の変化の調査を実施している。

7．妊娠期の栄養摂取状況が出生体重および母乳分泌に及ぼす影響

過去 50 年間 20 代と 30 代のいわゆる妊孕世代女性の BMI は急激に減少し，やせの比率が増加している。わが国では，肥満と妊孕世代のやせが増加するという，先進国のなかでも極めて特異な栄養状態を示している。妊娠前の体格が「やせ」の場合，妊娠期の体重増加量が 9 kg 未満になると，低出生体重児のリスクが高まるといわれている。出生体重はこの 30 年来減少傾向にあり，出生体重の低下は胎内の栄養環境の悪化により生ずる現象で，成人病胎児期発症説から将来の成人病(生活習慣病)の多発が危惧されている。

2000 年の平均寿命の都道府県順位は，沖縄県の女性は１位であったが，男性は 26 位となり全国平均をも下

回ったと2002年12月の地方紙の一面にとりあげられた。また，県別 DM 年齢調整死亡率の推移をみてみると，1975年では男47位・女43位であったのが，2005年には男女共1位になっている。長寿大国であった沖縄県の健康状態が危機的な状態にあることがうかがえる。

母乳栄養の効果は，従来から知られていることに加え，最近では肥満をはじめとしたメタボリック・シンドロームを予防するという観点から，注目されている。1・2型糖尿病，高コレステロール血症等の慢性疾患のリスクを軽減するといわれている。しかし，母乳栄養率は0ヶ月時1ヵ月時それぞれ，1985年59.9%，49.5%，1995年52.0%，46.2%，2005年 48.6%，42.4%と減少傾向にある。

そこで，母乳栄養推進の立場から，妊娠期の栄養摂取状況と出生体重および母乳分泌への影響を明らかにすることを目的として調査を実施している。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: 漆山 歩，遠藤由美子，山口咲奈枝: 小学生をもつ母親の更年期様症状，日常生活ストレスおよびその対処行動の実態. 北日本看護学会誌，12(2): 39-49，2010. (B)

OD10002: 浅川真由美，遠藤由美子，山口咲奈枝: 更年期症状に対する受診行動の関連要因に関する検討. 北日本看護学会誌，12(2): 69-79，2010. (B)

総　　説

RD10001: 遠藤由美子: 中年期女性の心身の特徴と健康支援. 琉球医学会誌，29(3,4): 5-9，2010. (B)

RD10002: 山形大学医学部看護学科厚生委員会(叶谷由佳，佐藤冨美子，遠藤由美子，鈴木育子，峯岸由紀子，赤間明子，横山浩之，吉谷須磨子，佐藤幸子，古瀬みどり，松嵜葉子，斉藤深雪，山口咲奈枝，松田友美，松浪容子，長谷川直人，馬場 薫，森鍵祐子，堀江竜弥): 看護系大学卒業生の職場定着および専門性獲得に関する意識調査. 看護展望，35(12): 71-77，2010. (C)

RD10003: 遠藤由美子，玉城陽子，大嶺ふじ子: アセスメントがよくわかる看護過程　子宮筋腫. ナーシングカレッジ9月号，14(10): 59-77，2010. (C)

国際学会発表

PI10001: Omine Fujiko, Tamashiro Yoko, Endo Yumiko, Gima Tsugiko, Kojya Yasuko. The Effective Midwifery Care From Pregnancy to Postpartum in Order to Promote Evidence-Based Midwifery Practice. The 42nd APACPH Proceedings; 375, 2010.

PI10002: Yumiko Endoh, Fujiko Omine, Yoko Tamashiro, Tsugiko Gima. The impact of past dieting experience in adolescence on current menopausal symptoms. The 42nd APACPH Proceedings; 341, 2010.

PI10003: Yoko Tamashiro, Fujiko Omine, Yumiko Endo, Thugiko Gima, Tomiko Hokama. A Survey on The Postpartum Care and The Maternal Feelings Toward Infants. The 42nd APACPH Proceedings; 389, 2010.

PI10004: Yuriya Yohen, Yoko Tamashiro, Tomiko Hokama. Stai, Soc and Salivary Stressw Marker in University Students with Menstrual Distress The 42nd APACPH Proceedings; 389, 2010.

国内学会発表

PD10001: 宮下ルリ子，遠藤由美子，山口咲奈枝: 東北地方 A 市在住中高年女性の生活習慣と生活習慣病リスクの実態. 第14回北日本看護学会学術集会，山形；2010.

PD10002: 石山絵美子，遠藤由美子，山口咲奈枝：死産・新生児死亡を経験した父親が受けたケアの実態. 第14回北日本看護学会学術集会，山形；2010.

PD10003: 遠藤由美子: 中年期女性の心身の特徴と健康支援. 第146回琉球医学会例会, 西原町；2010.

PD10004: 遠藤由美子: 看護職者の健康, 特に中高年女性看護職者の更年期症状, 心の健康. 看護経済・政策研究学会 10月シンポジウム, 山形；2010.

その他の刊行物

MD10001: 大嶺ふじ子: 南部スーダン戦略的保健人材育成プロジェクト 第 1 回派遣報告書 助産師指導者教育の研修実施計画, 15, 2010.

MD10002: 大嶺ふじ子, 古謝安子, 東恩名美樹: 南部スーダン戦略的保健人材育成プロジェクト 第 2 回派遣報告書, 31, 2010.

MD10003: 遠藤由美子: 看護学教育における臨床と教育のユニフィケーションの実際―山形大学医学部看護学科における取り組み―. 平成 21 年度看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想 ローカル企画―中間報告書―, 27-33, 2010.

MD10004: 玉城陽子: 平成 22 年度琉球大学公開講座 母と子の月経教室テキスト 私たちの体と月経 第 3 章 思春期の食生活, 26-34, 2010.

MD10005: 上間有紀, 神村彩乃, 知念由布奈, 大嶺ふじ子, 玉城陽子: 県内 5 施設で提供された助産ケアの検討 第一報 -産褥 1 ヶ月の母親に対する質問紙調査より-. 平成 21 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集, 37: 49-52, 2010.

MD10006: 神村彩乃, 上間有紀, 知念由布奈, 大嶺ふじ子, 玉城陽子: 県内 5 施設で提供された助産ケアの検討 第二報 -助産ケアと出産満足度の関連-. 平成 21 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集, 37: 53-56, 2010.

MD10007: 知念由布奈, 上間有紀, 神村彩乃, 大嶺ふじ子, 玉城陽子: 県内 5 施設で提供された助産ケアの検討 第三報 -助産ケアと母親役割受容及び育児ストレスとの関連について-. 平成 21 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集, 37: 57-60, 2010.

小児看護学分野

A. 研究課題の概要

1．子どもの痛みに対する研究

子どもの痛みについての研究は，外国においては多くされており，未熟児・新生児を含め多くの報告があるが，我が国においてはまだ多くはない。痛みは文化の違いにより，その表現が異なると言われており，日本の子ども達の痛みの表現も外国とは異なると考えられる。病院で痛みの体験を余儀なくされている子ども達の痛みの反応を研究することで，看護ケアのあり方を考えていくのは看護研究課題として必要だと考える。当教室は小児病棟や外来において，痛みの伴う処置場面を観察することで，処置を受ける小児と母親，医師，看護師などの反応，言動を分析し処置時少しでも痛みを緩和する方法について模索する研究を行っている。

2．小児看護学の演習のあり方に関する研究

看護系大学を含め看護学校を卒業し，就職した新人看護婦職員の約１割が，一年以内に離職をしているという背景には，卒業時の能力と現場で求められる能力との乖離があるといわれ，看護教育での基礎教育のあり方が問われている。そこで教育現場と臨床現場でのギャップを少しでも埋める小児看護学の演習ができないかを考え，臨床現場により近い感覚で「気づき」を高める演習を思案し，その実践および効果を学会等で報告している。

3．妊娠，出産，育児に関する風習の研究

この研究は沖縄の 1960 年代前後の妊娠，出産，育児に関する風習を検証することで，60 歳代以上の出産体験者の話から行なわれた風習を明らかにし，妊娠，出産，育児に関する質の高い支援方法を考える基礎資料を得ることを目的とした。その結果，妊娠，出産，育児に関する風習は，火の神との関りが強く延べられていた。火の神は台所という身近にありすぐ拝むことができ，分娩時の母子の安全や子どもの成長を祈願することで母親，家族の不安を軽減させ精神を落ち着かせるスピリチュアルなものとして伝承し，また，タンカーなど子どもの成長過程の節目を祝うことで親と子の愛情を強くし，母性を育て，家族の絆をともに，近隣との関りも深めたと考えられる。このような風習を理解して妊娠，出産，育児のケアすることは，看護者と対象者との信頼関係を深め，対象者の不安の軽減に役立つことが示唆された。

4．少子化に関する研究

少子化が続く昨今，小児に関わる教室として現在憂慮されている少子化に関する問題について調査し対策を考える研究を行っている。一般的な女子大生が子どもを持つことや子育て，育児と仕事の両立，キャリアの確立，夫・家族に対する期待等についてどのような考えを持っているか分析した。それらを基礎 Data として高学歴時代の子育てと少子化対策について考察したものを報告した。

又，平成 12 年に行った家族計画実態調査の結果から有効回答のあった 1165 人の母親の家族計画に対する意識や現存子ども数，欲しい子ども数の分析を通しての沖縄県の少子化対策を考える研究は継続している。平成 21 年の調査を行ったので，その結果を学会で報告する予定である。

5．妊娠中の運動が分娩に及ぼす影響についての研究

合併症のない初妊婦で協力が得られた妊婦を対象に妊娠中の運動として，キーゲル体操，ウォーキング，ストレッチング等の骨盤底筋運動を指導し，分娩にどう影響を及ぼすか検討した。方法として母親学級，助産師外来等でパンフレットを渡し，スライド，ビデオ等で運動を説明し，実施した。運動の実施状況の調査表を渡し，助産師外来受診時に運動の確認を行なった。その結果，分娩の所要時間は，運動群においては非運動群と比較して有意に短縮していた。妊婦が運動をしやすい状況を考慮し，運動プログラムを作成する予定である。今後もさらに例数を増やして検討する。

6．低出生体重児の家族のケア支援に関する研究

沖縄県の低出生体重児の出生率は全国平均に比べ高率である。そのため当教室では，健全な低出生体重児の発育・発達の助成を図る目的で，平成５年から継続して低出生体重児に関する調査を行っている。第一段階は，平成５年から平成８年までに出生した低出生体重児について調査し報告した。第２段階として，平成９年１月から平成 11 年 12 月までに沖縄県内の NICU でケアを受けた低出生体重児の母親に対し，出生状況と入・退院後の養育実態についてアンケート調査を行った。そのアンケート調査結果を統計的に分析したり自由記載の記述内容を，分析したりしているが，今年度は，調査時現在，実際に入院している低出生体重児の母親の母乳保育状況に焦点を当てて分析を試み，母乳栄養は，出生時体重が小さいほどまた，母親の生活のゆとりがあるほど行われていることを示した。また記述式の内容から，成熟児を出生した母親たちとは異なる心情を抽出することができた。今後も，低出生体重児に関する研究を続行する。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: 仲村美津枝，上原依子，美里佳奈子，儀間繼子: 合併症の少ない低出生体重児の出生体重からみた入院日数予測　第２報　－入院予測日数を指数関数回帰式から算出する方法の検証と臨床応用. 日本新生児看護学会誌，16(2): 17-26，2009. (B)

国際学会発表

PI10001: Omine Fujiko, Tamashiro Yoko, Endo Yumiko, Gima Tsugiko, Kojya Yasuko. The Effective Midwifery Care From Pregnancy to Postpartum in Order to Promote Evidence-Based Midwifery Practice. The 42nd APACPH Proceedings; 375, 2010.

PI10002: Yumiko Endoh, Fujiko Omine, Yoko Tamashiro, Tsugiko Gima. The impact of past dieting experience in adolescence on current menopausal symptoms. The 42nd APACPH Proceedings; 341, 2010.

PI10003: Yoko Tamashiro, Fujiko Omine, Yumiko Endo, Tsugiko Gima, Tomiko Hokama. A Survey on The Postpartum Care and The Maternal Feelings Toward Infants. The 42nd APACPH Proceedings; 389, 2010.

国内学会発表

PD10001: 上原依子，仲村美津枝，美里佳奈子，儀間繼子: 合併症の少ない低出生体重児の出生体重からみた入院日数予測　第 1 報―N病院の移設前・移設後の入院予測日数の変化－. 第 20 回新生児看護学会学術集会講演集；177，2010.

PD10002: 美里佳奈子，仲村美津枝，上原依子，儀間繼子: 合併症の少ない低出生体重児の出生体重からみた入院日数予測　第 2 報―R 病院の移転前後・移転後半での入院予測日数の変化－. 第 20 回新生児看護学会学術集会講演集；178，2010.

PD10003: 儀間繼子，仲村美津枝,上原依子，美里佳奈子: 合併症の少ない低出生体重児の出生体重からみた入院日数予測　第 3 報―N病院ＮＩＣＵとＲ病院ＮＩＣＵの入院予測日数の比. 第 20 回新生児看護学会学術集会講演集；179，2010.

PD10004: 仲村美津枝，上原依子，美里佳奈子，儀間繼子: 合併症の少ない低出生体重児の出生体重からみた入院日数予測　第 4 報―N病院およびＲ病院の入院予測日数の先行研究との比較－. 第 20 回新生児看護学会学術集会講演集；180，2010.

PD10005: 大浦早智，仲村美津枝，儀間繼子，宮城真規子，知念 蛍: 子どもが医療処置を受けるときの付添に対する保護者の認識. 日本小児看護学会第 20 回学術集会講演集；206，2010.

PD10006: 知念 蛍，仲村美津枝，儀間繼子，大浦早智，宮城真規子. 乳児期の栄養法別にみた母親の子どもと育児に対する認識の差異. 日本小児看護学会第 20 回学術集会講演集；216，2010.

PD10007: 宮城真規子，仲村美津枝，儀間繼子，知念 蛍，大浦早智: 痛みを伴う処置に対する保育園児の認識－保護者に処置時の様子を質問してもらった時の回答からの分析－. 日本小児看護学会第 20 回学術集会講演集；266，2010.

その他の刊行物

MD10001: 儀間繼子: 平成 22 年度琉球大学公開講座 母と子の月経教室テキスト 私たちの体と月経 第 6 章: 42-48，2010.

MD10002: 儀間繼子: 看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想中間報告書 平成 21 年

度 第四章 ケアリング・アイランド九州沖縄構想プロジェクトケアリングＦＤ小部会報告. 15, 2010.

MD10003: 儀間繼子: 平成 21 年度看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想 ローカル企画―中間報告書―. 81, 86, 89-93, 2010.

MD10004: 知念 蛍, 仲村美津枝, 儀間繼子: 乳児期の栄養法別にみた子どもの情緒的発達と母親の育児支援認識. 平成 21 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集, 37: 129-132, 2010.

MD10005: 大浦早智, 宮城真規子, 仲村美津枝, 儀間繼子: 子どもの痛みを伴う医療処置を受けるときの保護者の気持ち. 平成 21 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集, 37: 133-136, 2010.

MD10006: 宮城真規子, 大浦早智, 仲村美津枝, 儀間繼子: 痛みを伴う医療処置の際に親が付き添うことに対する幼児の思い. 平成 21 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集, 37: 137-140, 2010.

MD10007: 上原依子, 仲村美津枝, 儀間繼子: 沖縄県 A 病院 NICU における低出生体重児の入院日数予測. 平成 21 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集, 37: 141-144, 2010.

MD10008: 美里佳奈子, 仲村美津枝, 儀間繼子: 沖縄県 R 病院 NICU における低出生体重児の入院日数予測. 平成 21 年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集, 37: 145-148, 2010.

母子・国際保健学分野

A. 研究課題の概要

Ⅰ．母子・国際保健

母子・国際保健の分野では母乳栄養，育児および島嶼国際保健に関する調査研究を継続しており，特に平成22 年度は生活習慣病予防の観点と母乳栄養推進の立場から，妊娠期の栄養摂取状況と出生体重および母乳分泌の調査研究を開始した。

平成 22 年度の海外調査は，フィリピンで実施された。多くの有人島をかかえるアジア・太平洋地域各国の島嶼保健共通の課題は，保健医療サービスの提供が困難なことである。フィリピンではバランガイにおける母子保健に焦点をあて，保健医療サービスの問題点(保健人材，限られた予算)を明らかにするために現職の公衆衛生マネージャーとのフォーカスインタビューを行った。フィリピンの対人保健サービスは国から地方政府に委譲されており，バランガイ(市町村が設置する村落単位の保健所の支所)に公衆衛生マネージャーが配置され，実際の活動を実践している。沖縄県の駐在保健師制度，マリキナ市のヘルスワーカー制度をモデルとしたバランガイ公衆衛生マネージャー配置は，地域保健活動を支えるものとして大きな期待が寄せられており，フィリピン大学公衆衛生学部も公衆衛生マネージャーの育成，リカレント教育に力をそそいでいる。しかし母子保健サービスの実際(保健人材，予算，データーの記録・管理)は多くの課題を抱えており，公衆衛生マネージャーの活動を支援し，保健人材を有効に活用するために平成 23 年度もフィリピン大学と協働して調査研究を継続する予定である。

インターネットを利用したサイバー授業の実践的研究(日本学術振興会二国間共同研究事業「Problem / Competing-based learning (PBL/CBL) approach to online education in Public Health」)が平成 18 年度より平成 21 年度まで行われ，その成果の一部は“Competency-based learning program in system analysis and design for health professionals”として平成22年度に報告された。

Ⅱ．育児支援と看護診断に関する研究(具志堅)

電子メールを用いて都会に在住する一世帯の核家族に約2年間育児サポートを行った。メール送受信者は主に父親であった。行なった支援内容は母親の慢性育児疲労解消へのアドバイス，長期母乳栄養への卒乳支援，強制的な歯みがき導入による児のストレス症状へのアドバイスである。成果として母親の疲労回復，卒乳，円滑な歯磨き導入が得られた。育児サポートツールに電子メールを用いる有用性として以下のことが見出された。1)連絡がとり易く相談者の不安に即応できる 2)お互いに都合の良い時間帯での通信が可能である 3) 記録が残り正確な状況把握や確認ができる 4)資料の電子送付が可能である。電子メールは育児ソーシャルサポートツールとして有用であることが示唆された。

当学科は 1996 年から 4 年制の看護系大学ではいち早く看護診断を基礎看護学領域で教授している。2000 年には看護診断のアセスメントツールとして「ゴードンの健康機能パターン」を「看護に必要な情報」として導入した。実習施設では，近年の IT 化促進政策に伴う電子カルテ導入を機に 2004 年から NANDA (North American Nursing Diagnosis Association)の看護診断を取り入れている。看護診断が臨床現場で定着しつつある半面，基礎教育における取り組みは，教員の見解の相違から統合的なカリキュラムにはなっていない。本研究は，看護診断アセスメントツールが学生の学習にもたらした成果を検討するために，導入前後2年間の実習記録を比較した。その結果，導入後は看護診断数のみならず診断指標や関連因子の記載も増加していた。患者情報量の違いが成果を導いていることが推察された。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 具志堅美智子，他：0157 感染症．スペンサー．制腐法．赤痢．接種熱．接触伝染病．セラチア感染症．全身感染．全身性ウイルス感染症．全身性種痘疹．先天性水痘症候群．腺熱リケッチア症．戦慄．臓器結核症．創傷ジフテリア．創傷性猩紅熱．ソマトロピン．耐性菌出現率．大腸菌感染症．扁桃病巣感染症．淋菌性陰門腟炎．淋菌性外陰腟炎．看護大事典(第 2 版)，和田 攻，南裕子，小峰光博(編)，p.91 他，医学書院，2010. (B)

原　　著

OI10001: Byung Hwa Lee, Young Moon Chae, Tomiko Hokama, Kim Suk. Competency-based learning program in system analysis and design for health professionals. Asia-Pac J of Public Health 2010; 22: 299-309. (B)

OD10001: 具志堅美智子，垣花シゲ：「ゴードンの健康機能パターン」をアセスメントツールとして導入後の実習記録の分析．看護診断，15(1)：5-12，2010. (B)

OD10002: 具志堅美智子，外間登美子：電子メールを用いた育児支援の 1 例．沖縄の小児保健，37：39-42，2010. (B)

総　　説

RI10001: Colin Binns, Tomiko Hokama and Wah Yun Low. Island Health: Hope and Challenges for Public Health. Asia-Pac J of Public Health 2010; 22: 19-24. (B)

国際学会発表

PI10001: Tomiko Hokama. Symposium 9, Island Health -Introduction to Island Health-. 42nd APACPH Conference Proceedings 17, 2010.

PI10002: Yoko Tamashiro, Fujiko Omine, Yumiko Endo, Thugiko Gima, Tomiko Hokama. A survey on The Postpartum Care and The Maternal Feelings Toward Infants. 42nd APACPH Conference Proceedings 389, 2010.

PI10003: Yuriya Yohen, Yoko Tamashiro, Tomiko Hokama. University of the Ryukyus Stai, Soc. and Salivary Stressw Marker in University Students with Menstrual Distree. 42nd APACPH Conference Proceedings 389, 2010.

PI10004: Kantha Lankathilake and Tomiko Hokama. Panel Discussion, Meeting the Challenges in Environmental Health in the Asia-Pacific Region. 123rd Annual Scientific Sessions Sri Lanka Medical Association. 26, 2010.

国内学会発表

PD10001: 具志堅美智子，外間登美子：沖縄県２型糖尿病者骨密度の男女における年齢別比較．沖縄県公衆衛生学会誌，40・41：40-44，2010.

PD10002: 具志堅美智子，安仁屋智子，石川春美：糖尿病患者のセルフフットケアと爪切りに関する研究．第 15 回日本糖尿病教育・看護学会学術集会抄録集，14：158，2010.

その他の刊行物

MD10001: 伊佐歩希乃，具志堅美智子，外間登美子：小児のプレパレーションに関する看護師の意識調査．琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集，37：61-64，2010.

MD10002: 安仁屋智子，具志堅美智子，外間登美子：糖尿病患者のセルフフットケアに関する研究．琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集，37：65-68，2010.

MD10003: 牧野由依，外間登美子，粟田久多佳，尾尻義彦：ラベンダー芳香が身体に及ぼす影響．琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集，37：69-72，2010.

MD10004: 川野美香，外間登美子，粟田久多佳：ラベンダー芳香による唾液中ストレスマーカーの変化．琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集，37：73-76，2010.

地域看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄の歴史と文化に根ざした地域看護活動に関する研究

妊娠・出産・育児における沖縄の文化に根ざした看護援助に関する研究や，沖縄の中高年の心の健康とユイマールに関する研究に取り組んでいる。また，これらの研究結果は，看護基礎教育や継続教育に活用するために検討中である。

2. 小離島の高齢者介護と看取りに関する研究

小離島住民が自分の要介護期にどのように暮らしたいかについて，介護施設の有無及び世代間別に比較するため，沖縄県内で介護施設を有する人口が最も少ない A 島と B 島，介護施設のない同規模人口を有する C 島と D 島の住民を対象に調査を行い検討した。その結果，有施設群の老年世代の島外家族志向が有意に高く，無施設群ではどの世代も島内志向が高かった。これらは，島内介護の現状や社会経済的基盤及び島外の介護の実情が影響していると考察され，施設整備とともに在宅支援や地域づくりによる島内介護体制充実の必要性が示唆された。本研究は民族衛生学会誌に英語論文掲載され，優秀論文賞を受賞した。

また，渡嘉敷島に暮らす住民の最期を過ごしたい場所や介護の実際，安心して終末期を過ごせるための住民のニーズを把握し，小離島における介護と看取りへの支援について検討している。

3. 看護学生の死生観と終末期看護教育の課題に関する研究

今後進展する看取り社会を担う看護学生の終末期看護教育の課題を検討するために，A 大学の看護学生 1～4 年次 148 人の死生観を解析した。その結果，134 人から回答が得られ，女子は死後の世界観と寿命観が男子より有意に高く，また 2 年次において死への恐怖・不安が有意に高かったが，学年進行による死生観の深まりを示す結果は得られなかった。A 大学では終末期看護の科目はなく，各専門科目において担当教員が独自に時間配分し授業をしている。今回の結果を踏まえ，死生観を獲得する転換点にある 2 年次に対する死の準備教育をはじめ終末期看護教育の提供と，4 年次に対する命の尊さや生きる意味を考え人生の目的意識を高めるような学習を振り返る機会の提供が必要であり，今後も継続して取り組む予定である。

4. 子どもの虐待予防に関する研究

子ども未来財団の調査研究事業「こどもの虐待にかかわる頻度と対応に関する研究」を受託し，沖縄県，福岡県，佐賀県等の保健師を対象に郵送による自記式アンケート調査を行った。研究成果は報告書としてまとめ，学会等で発表する予定である。

5. 保健師と母子保健推進員との協働に関する研究

保健師と母子保健推進員との協働のあり方について研究を行っている。平成 22 年は母子保健推進員を対象に行ったインタビューの内容を，地域ケアシステムの中で母子保健推進員が果たしている「パイプ役」の構造に着目し質的に分析した。今後はインタビューの内容を保健師とのパートナーシップに焦点を当てて質的検討を行う予定である。

6. 看護者のキャリア開発に関する研究

保健師指導者の人材育成プログラムの開発に取り組み，沖縄県宮古島市の保健師を中心に新任保健師，中堅保健師，保健師管理者の 3 者それぞれを対象に OJT と OFF-JT を組み合わせた現任教育プログラムを実践している。また，中堅看護師の看護の質向上を目指した効果的な看護継続教育のあり方についての研究に取り組んでいる。

7. 卒業前看護技術トレーニングと授業開発にむけた研究

看護学生の臨地実習での体験を補完し就職前の学習意欲を高めるため，看護学教員と琉大附属病院看護部と協同し，卒業前看護技術集中トレーニング講座の開設と授業開発に取り組んでいる。内容は，人工呼吸器の管理，看護技術トレーニング，職場適応へのアドバイス，複合課題への対応（シミュレーション学習）で，学生は就職に向けた意識づくりができたと回答していたが，実践能力を高めるためには十分な時間を確保する必要がある。卒業前教育と入職後新人教育の目的や到達目標レベルの違いを踏まえ，学生がスムーズに臨床現場に適応できるよう看護部との協同体制をさらに強化充実する必要がある。

8. 看護実践能力育成に関する研究

全国の 10 大学の教員と共同で学生の看護実践能力を向上させるための大学教育のあり方について議論し，評価のあり方について共同研究を行い，第 2 回日中韓看護学会で「Evaluation for Nursing College Curriculum of Core Competencies for Basic Nursing Practice」を報告した。また「大学教育における看護実践能力育成に関する現状と要素」を看護教育 9 月号に投稿し掲載された。

新人保健師の成長を助けるために大学が果たすべき役割についてのアクションリサーチを実施し，日本地域看護学会第 13 回学術集会で「保健師が一人前になるための要因に関する研究」，第 69 回日本公衆衛生学会総会で「保健師一人前のイメージー保健師へのアンケート調査よりー」について報告した。

保健師学生に対する実習指導についての課題を明ら

かにすることを目的に沖縄県内の保健所・市町村に常勤する全保健師を対象にアンケート調査を行った。この結果については第 36 回日本看護研究学会学術集会で発表し，保健師ジャーナルに「大学主催の保健師実習指導者研修会」として掲載された。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: Koja Y, Yokota T, Toyosato T, Toyama Y, Kuniyoshi M, Maeshiro C. Relationships among living preferences during the care period, the availability of elderly nursing care facilities, and intergenerational differences for residents of small isolated islands. Jpn J Health & Human Ecology 2010; 76: 26-39. (A)

OD10002: 小笹美子，大塚眞理子，北川眞理子，斉藤ひさ子，山田ゆかり，赤井由紀子，中山和美，中嶋カツヱ，佐藤登代子，石井八恵子: 大学教育における看護実践能力育成に関する現状と要素. 看護教育，51(9): 800-805，2010. (B)

OD10003: 本田 光，宇座美代子: 一次スクリーニングにおける SOC(首尾一貫感覚)の使用可能性の検討- 3 歳児を持つ親の SOC と育児に対する心理的側面との関連性より. 日本看護研究学会雑誌，33(5): 101-108，2010. (B)

OD10004: 本田 光，宇座美代子: コミュニティーにおける人々の他者への信頼を測定するための尺度開発と理論的検証. 日本地域看護学会誌，13(1): 37-43，2010. (B)

OD10005: 豊里竹彦，與古田孝夫，岡村尚昌，矢島潤平，森山浩司，太田光紀，古謝安子，津田 彰，石津宏: 高齢者の唾液中ストレス関連物質 free-MHPG と精神保健との関連. 心身医学，50: 53-60，2010. (C)

OD10006: 豊里竹彦，本村 純，伊波佑香，古謝安子，與古田孝夫: 海水フローテイングの心身の健康影響に関する介入研究－STAI，VAS を用いた不安及び主観的身体･心理評価. 医学と生物学，154: 1-6，2010. (C)

OD10007: 伊波佑香，具志堅真理，豊里竹彦，宮森幸子，眞栄城千夏子，古謝安子，與古田孝夫: 日勤看護職者におけるティートゥリーを用いたアロマテラピーの身体および精神健康に及ぼす効果の検証. 医学と生物学，154: 240-245，2010. (C)

OD10008: 眞栄城千夏子，上原達郎，太田光紀，垣花シゲ，古謝安子，國吉 緑，東恩納美樹:看護学生が「つまらない」と感じる授業の具体的要因. 医学と生物学，154: 434-440，2010. (C)

OD10009: 知念紫維菜，内間智也，豊里竹彦，宮森孝子，金武直美，眞栄城千夏子，古謝安子，與古田孝夫: 認知症治療施設入所者の睡眠および日常生活動作能力周辺症状に及ぼすアロマセラピーの効果の検証. 医学と生物学，154: 514-518，2010. (C)

総　　説

RD10001: 宇座美代子，當山裕子，小笹美子，古謝安子: 沖縄の保健師活動の現状と課題-保健師現任教育と大学の関わり-. 保健の科学，52(9): 615-619，2010.

RD10002: 小笹美子，宇座美代子，古謝安子，當山裕子: 大学主催の保健師実習指導者研修会. 保健師ジャーナル，66(7): 6242-646，2010.

RD10003: 瀧澤真理子，加治木選江，津波初枝，宇座美代子: 業務実践リポート 看護実践・看護管理 その取り組みと成果(その 8)「新人看護師育成」編　指導者から見た"クリティカルな場面を任せられる新人看護師"のコンピテンシー(解説). 師長主任業務実践，15(313): 34-37，2010.

国際学会発表

PI10001: Y Koja, A Ogata, M Uza, Y Ozasa, Y Toyama, M Kuniyoshi, S Kakinohana, C Maeshiro. Regional Differences of Elderly Needs during The Care period in a city, Okinawa, Japan. 42th APACPH Conference 2010 Bali, Indonesia, 273-274.

PI10002: Ozasa Yoshiko, Otsuka Mariko, Kitagawa Mariko, Saito Hisako, Yamada Yukari Akai Yukiko, Nakayama Kazumi, Nakashima Katsue, Satou Toyoko, Ishii Yaeko: Evaluation for Nursing College Curriculum of Core Competencies for Basic Nursing Practice, 2nd Japan China Korea Nursing Conference, 227-228, 2010.

PI10003: N Kanetake, M higaonna, M Kuniyoshi, T Yokota, C Maeshiro, S Chinen, Y Koja. Perception of Physical restrain in long-Term Care Insurance Facility Workers in Okinawa, Japan. 42th APACPH Conference 2010 Bali, Indonesia, 269.

PI10004: T Toyozato, Y Iha, S Chinen, T Shimoji, Y Koja, C Maeshiro, N Kanetake. Relationship Between Depression and Spirituality among 65-years old and older people in Okinawa, Japan. 42th APACPH Conference 2010 Bali, Indonesia, 406.

PI10005: F Omine, Y Tamashiro, Y Endo, T Gima, Y Koja. The Effective Midwifery Care from Pregnancy to Postpartum in order to Promote Evidence-Based Midwifery Practice. 42th APACPH Conference 2010 Bali, Indonesia, 375.

国内学会発表

PD10001: 古謝安子，緒方亜澄，宇座美代子，小笹美子，當山裕子，國吉 緑，垣花シゲ，眞栄城千夏子: 在宅要援護高齢者の最期を過ごしたい場所や介護者に関するニーズの都市部と農村部比較. 日本老年看護学会第 15 回学術集会抄録集，262，2010.

PD10002: 古謝安子，宇座美代子，小笹美子，當山裕子，國吉 緑，豊里竹彦，與古田孝夫: 看護学生の死生観と終末期看護教育の課題. 日本公衆衛生学会，10: 508，2010.

PD10003: 小笹美子，宇座美代子，古謝安子，當山裕子: 保健師が一人前になるための要因に関する研究. 日本地域看護学会第 13 回学術集会，135，2010.

PD10004: 小笹美子，宇座美代子，古謝安子，當山裕子: 保健師一人前のイメージー保健師へのアンケート調査よりー. 第 69 回日本公衆衛生学会総会抄録集，東京，494，2010.

PD10005: 當山裕子，宇座美代子，古謝安子，小笹美子: 母子保健推進員が果たしている「住民と行政とのパイプ役」の構造. 日本地域看護学会第 13 回学術集会，2010.

PD10006: 當山裕子，宇座美代子，古謝安子，小笹美子: 大学が提供する Off-Jt「新任保健師のためのスキルアップ講座」プログラムの開発，第 36 回日本看護研究学会学術集会，2010.

PD10007: 赤嶺伊都子，新城正紀，宇座美代子，中森えり，藤本みゆき，宮城とも，西村智江，高江洲和代，清水孝宏: 臨床中堅看護師研修プログラムの評価および課題. 第 36 回日本看護研究学会学術集会，2010.

PD10008: 田場真由美，宇座美代子: 人間ドックを受診した中高年の年代別のこころの健康. 第 36 回日本看護研究学会学術集会，2010.

PD10009: Taylor Henry，宇座美代子，小笹美子，當山裕子，古謝安子，金城芳朗，畠田道恵: Maternal Nutritional Knowledge and Children Dietary Intakes. 第 69 回日本公衆衛生学会総会抄録集，東京，566，2010.

PD10010: 本田 光，宇座美代子，當山裕子: 地区担当保健師と業務担当保健師の連携による地区活動のモデル開発－母子保健推進員との協働活動を例にー. 日本地域看護学会第 13 回学術集会，2010.

PD10011: 本田 光，宇座美代子：3 歳児を持つ親の子育てと他者への信頼．第 69 回日本公衆衛生学会総会抄録集，東京，311，2010.

PD10012: 國吉 緑，久志啓祐，金城 蘭，根保利気，東恩納美樹，眞栄城千夏子，古謝安子，金武直美：0 県の介護保険施設従事者の高齢者虐待に関する意識調査．日本老年看護学会第 15 回学術集会抄録集，203，2010.

PD10013: 根間京子，砂川貴美，前川美奈代，本田 光，宇座美代子：分散配置等で状況が変化しても現任教育が継続できる要因．日本地域看護学会第 13 回学術集会，2010.

PD10014: 垣花シゲ，仲座正樹，太田光紀，眞栄城千夏子，古謝安子，國吉 緑：看護ケアにおける「タッチ」に対する患者と看護師の意識の比較．日本看護学教育学会，120：171，2010.

PD10015: 照屋典子，砂川洋子，小笹美子，宇座美代子：臨地実習指導にかかわる看護師の意識-実習に関するアンケート調査結果から-．第 36 回日本看護研究学会学術集会，2010.

PD10016: 伊良皆美香，太田光紀，眞栄城千夏子，垣花シゲ，與古田孝夫，國吉 緑，古謝安子：急性期病院の看護師における身体拘束の認識とアセスメントに関する研究．第 30 回日本看護科学学会学術集会講演集，385，2010.

PD10017: 知念正佳，宇座美代子，砂川洋子：島しょ地域の病院で療養するがん患者の支援ニーズに関する検討．第 36 回日本看護研究学会学術集会，2010.

その他の刊行物

MD10001: 大嶺ふじ子，古謝安子，東恩納美樹：南部スーダン戦略的保健人材育成プロジェクト．第 2 回派遣報告書，pp31，2010.

精神看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 地域高齢者のスピリチュアリティが生活の質(Quality of life)に及ぼす影響についての検討

高齢者が加齢のプロセスで重要となる霊性といったスピリチュアリティは，老いの受容を促進し，幸福感や自己実現へのモラールに影響することが考えられる。本研究は，地域高齢者のスピリチュアリティと高齢者の日常生活や性格，心身の状況，さらに社会活動性や性役割，地域支援ネットワークなど生活の質(Quality of life)に及ぼす影響について検討し，身体・心理・社会・霊的側面を包含したモデル構築を行うことを目的とする。

2. 唾液中ストレス関連物質を指標とした地域高齢者の精神健康に関する検証

本研究は唾液中ストレスマーカを指標に，地域高齢者の主観的幸福感，生活満足感や，活動能力やソーシャルサポート及び沖縄の伝統的精神風土などとの関連を総合的に検討し，心身の健康問題や健康増進を図る方策の一助とすることを目的とする。

3. アロマテラピーを活用した代替療法の身体及び精神健康に及ぼす効果について実証的介入研究

相補・代替療法 complementary & alternative medicine(CAM)は，西洋医学との融合により患者のみならず，健康な者に対しても全人的な治療や健康向上に有用であり，その重要性が指摘されている。代替療法のなかでもアロマテラピー(Aromatherapy)は，花・香草など植物に由来する芳香成分（精油）を用いて，ストレスを軽減し，心身をリラックスさせ，心身の健康をはかる療法であり，日常生活で容易に活用可能である。本研究は，認知症高齢者の周辺症状や問題行動に焦点をあて，アロマテラピー介入による身体及び精神健康への効果を検証することを目的とする。併せて，唾液中ストレス関連物質である Cortisol，free-MHPG および s-IgA を測定し精神神経免疫内分泌免疫学的側面から客観的に評価を行う。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 與古田孝夫: 宗教的治療の医療社会学. 医学のあゆみ 232(3), 207-209, 医歯薬出版, 東京, 2010. (B)

原　　著

OD10001: 豊里竹彦，與古田孝夫，岡村尚昌，矢島潤平，森山浩司，太田光紀，津田 彰，石津 宏: 高齢者の唾液中ストレス関連物質 free-MHPG と精神健康との関連. 心身医, 50(1): 53-60, 2010. (B)

OD10002: Yasuko Koja, Takao Yokota, Takehiko Toyosato, Yuko Toyama, Midori Kuniyoshi and Chikako Maeshiro. Relationships among living preferences during the care period, the availability of elderly nursing care facilities, and intergenerational differences for residents of small isolated islands. J Health & Human Ecolgy 2010; 76(1): 26-38. (A)

OD10003: 宮城哲哉，豊里竹彦，古謝安子，與古田孝夫: 統合失調症患者の社会復帰促進に向けた就労支援プログラムの実証的研究. 琉球医学会誌, 28(3,4): 35-42, 2010. (B)

OD10004: 豊里竹彦，本村純，荒川雅志，伊波佑香，古謝安子，與古田孝夫: 海水フローティングの心身の健康影響に関する介入研究－STAI，VAS を用いた不安及び主観的身体・心理評価－. 医学と生物学, 154(4): 212-217, 2010. (C)

OD10005: 伊波祐香，具志堅真理，豊里竹彦，宮森孝子，眞榮城千夏子，古謝安子，與古田孝夫: 日勤看護職者におけるティートゥリーを用いたアロマテラピーの身体および精神健康に及ぼす効果の検証. 医学と生物学, 154(5): 240-245, 2010. (C)

OD10006: 知念紫維菜，内間智也，豊里竹彦，宮森孝子，金武直美，眞榮城千夏子，古謝安子，與古田孝夫: 認知症治療施設入所者の睡眠および日常生活動作能力，周辺症状に及ぼすアロマテラピーの効果の検証. 医学と生物学, 154(11): 514-519, 2010. (C)

国際学会発表

PI10001: Yuka Iha, Takehiko Toyosato, Toshihiro Shimoji, Takao Yokota. The research on relation to spirituality and Subjective well-being more 80 years old longevities. 8th Inter-University Symposium - National Taiwan University (NTU) & University of the Ryukyus (UOR) -, Okinawa, Japan.

PI10002: Yuka Iha, Yoshirou Kinjyo, Takehiko Toyosato, Takao Yokota. The Research on Relation to Spirituality and Subjective Well-Being With Salivary Cortisol among More 80 Years Old Longevities. The 42th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 300, Bali, Indonesia.

PI10003: Naomi Kanetake, Miki Higaonna, Midori Kuniyoshi, Takao Yokota, Chikako Maeshiro, Shiina Chinen, Yuka Iha, Yasuko Koja. Perception of Physical Restraint in Long-Term Care Insurance Fasility Workers in Okinawa, Japan. The 42th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 302, Bali,Indonesia.

PI10004: Tetsuya Miyagi, Takehiko Toyosato, Takao Yokota. A Randomized Controlled Trail of a Work Support Program for People with Schizophrenia. The 42th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 320, Bali,Indonesia.

PI10005: Shiina Chinen, Mari Gushiken, Takehiko Toyosato, Takako Miyamori, Naomi Kanetake, Takao Yokota. The Effect of Aromatherapy on Unidentified Complaints, Physical and Psychological Conditions Among Day Shift Nurses. The 42th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 405-406, Bali, Indonesia.

PI10006: Takehiko Toyosato, Yuka Iha, Shiina Chinen, Toshihiro Shimoji, Yasuko Koja, Chikako Maeshiro, Naomi Kanetake, Takao Yokota. Relationship Between Depression and Spirituality among 65-years old and Older People in Okinawa, Japan. The 42th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 439, Bali,Indonesia.

PI10007: Takao Yokota, Kazuko Kishimoto, Takehiko Toyosato, Naomi Kanetake. Cumulative Fatigue Symptoms and Psychosocial Burden in Caregivers with Higher Brain Dysfunction. The 42th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 442, Bali, Indonesia.

国内学会発表

PD10001: 宮城哲哉，豊里竹彦，與古田孝夫: デイケア通院中の 統合失調症患者の就労支援介入プログラムの検証. 日本デイケア学会第15回年次大会仙台大会，抄録集: 123，2010.

PD10002: 伊良皆美香，太田光紀，眞榮城千夏子，垣花シゲ，與古田孝夫，國吉 緑，古謝安子: 急性期病院の看護師における身体拘束の認識とアセスメントに関する研究. 第 30 回日本看護科学学会学術集会(札幌)，抄録集: 84，2010.

PD10003: 比嘉未来，垣花シゲ，太田光紀，眞榮城千夏子，與古田孝夫，豊里竹彦，新垣若菜，中島舞子: 思春期における摂食障害傾向と社会的価値観との関連. 第30回日本看護科学学会学術集会(札幌)，抄録集: 84，2010.

その他の刊行物

MD10001: 具志堅真理，豊里竹彦，與古田孝夫: アロマテラピーを活用した看護職者の不定愁訴軽減効果に関する実証的研究-無作為化クロスオーバーデザインによる検討-. 財団法人赤枝医学研究財団助成研究報告集 17: 16-23，2010.

MD10002: 伊波佑香，豊里竹彦，與古田孝夫: 沖縄の伝統的精神風土に基づく 80 歳以上後期高齢女性のスピリチュアリティと精神健康との関連. 2009 年度財団法人明治安田こころの健康財団研究助成成果

臨床心理・学校保健学分野

A. 研究課題の概要

臨床心理・学校保健学分野が手がけてきた研究テーマは，臨床心理学，コミュニティメンタルヘルス，スクールカウンセリング，学校保健学領域など多岐にわたる。

具体的には心理学的なテーマとして，ターミナルケアとそれに関連するバーンアウトの研究，精神疾患へのアプローチとりわけ統合失調症の治療およびリハビリとその処遇に関する研究，さらに医療人類学的研究や比較文化精神医学分野では“カミダーリー”等の culture-bound syndrome や沖縄のシャーマニズム，留学生の異文化適応，多文化間カウンセリングの研究などである。近年では平成 19 年度～21 年度に科研[基盤研究(C)]の助成を得て，「中高年男性の自殺防止」について沖縄県全域での自殺率低減に向けた実践的な介入研究に取り組み，得られた知見は地域の保健医療・福祉，教育分野の啓発活動などに生かすべくシンポジウム・講演会活動で公表してきた。

学校保健学領域では，養護教諭の職務ストレスに関する研究や，保健室へ来た児童生徒への効果的な対応についての研究，さらに疫学・健康教育学分野との共同研究として，児童思春期のストレスやうつ・学校不適応などと心理社会的背景すなわち学校環境や家庭環境との関連についての研究等をすすめているところである。

B. 研究業績

原　　著

OD10001: Takakura M, Wake N, Kobayashi M. The contextual effect of school satisfaction on health-risk behaviors in Japanese high school students. J Sch Health 2010;80(11): 544-551. (B)

その他の刊行物

MD10001: 和氣則江，喜久川美沢: 保健室の運営を見直そう. 平成 22 年度教員免許状更新講習，琉球大学. 2010.

生体代謝学分野

A. 研究課題の概要

1. in vitro モデル系を用いた関節滑膜細胞の機械的ストレスによる炎症惹起のメカニズムの解明（田中）

顎関節部位は，その役割から長時間にわたり機械的負荷の状態に置かれている。歯ぎしりや過剰な開口等による機械的ストレスは，その周辺組織に炎症を誘発し関節炎を発症させることが知られているが，その分子機構は完全には解明されてはいない。その機構を明らかにする目的で in vitro のモデル系を作成し，培養滑膜線維芽細胞に対して周期的に伸展を繰り返すことで，分子レベルでどのような変化を細胞に与えるのかを研究した。

周期的な滑膜細胞の伸展は，COX-2(cyclooxygenase -2)および iNOS (inducible nitric oxide synthase)と言った炎症惹起因子の合成に関わる酵素が誘導された。両酵素をコードする遺伝子は，複数の転写調節因子によって調節されていることが知られている。NFκB の活性化を阻害する複数のインヒビターが，伸展ストレスに依存したこれら酵素の発現を抑制し，且つ，異なる転写調節因子応答配列を有するレポーター遺伝子を導入した場合においても，NFκB 応答配列を有するレポーター遺伝子の発現のみが亢進したことから，伸展ストレスは NFκB の活性化を介して両酵素を発現誘導する事が明らかになった。又，iNOS の発現誘導により，滑膜細胞における細胞刺激因子 NO の産生が数倍高まることも確認された。興味あることには，伸展ストレスは上記遺伝子の発現亢進と連動してポリ ADP リボース合成も促進したことから，伸展ストレスが細胞核 DNA の損傷を誘導する事が明らかとなった。おそらく，伸展ストレスにより細胞内にラジカルが発生させることが，DNA の障害の引き金になると推測された。本研究結果は，J. Biochem.に掲載された。

2. ポリ ADP リボース合成酵素-1 (PARP1)の役割について（田中）

ポリ ADP リボース合成酵素（PARP）は,NAD^+を基質としてポリ ADP リボース（PAR)鎖を形成し，自己を含むタンパク質の翻訳後修飾(ポリ ADP リボシル化; PAR 化)を触媒する酵素である。現在までに，十数種類のアイソフォームの存在が報告されており，主要な酵素 PARP1 は，DNA 修復過程に関与するとされているが，重度の酸化ストレス等に細胞が曝された場合，ラジカルで誘発される DNA の損傷部位に結合することで過剰に活性化され，大量の NAD^+を消費し，結果，ATP 合成も停止させて細胞死を導く作用を発揮するように，両刃の剣となる酵素である。一方，合成された PAR は，ポリ ADP リボース分解酵素（PARG）によって切断分解される。

PARP1 の機能について検討するため，PARP1(ポリ ADP リボース合成酵素-1)ノックアウトマウス由来の胚性線維芽細胞($PARP1^{-/-}$)ならびに野生株($PARP1^{+/+}$)を用いて PARP1 非依存的な PAR 合成活性に対するアセチル化の作用について検討を加えた。$PARP1^{+/+}$と $PARP1^{-/-}$間で，PARP2 量に有意な差はなく，$PARP1^{-/-}$細胞の PAR 合成活性は，野生株に比べ約 30%残存していた。しかしながら，PARG 活性にも有意な差がないにも拘わらず，野生株に比し，$PARP1^{-/-}$細胞では 65 kDa 近傍のタンパクが顕著に PAR 化されていた。また，過酸化水素処理によって，そのタンパクの PAR 化はさらに促進された。興味あることには，脱アセチル化酵素 SIRT1 の活性化剤レスベラトロールで処理した場合にも，PAR 化が亢進した。逆に，脱アセチル化酵素の阻害剤であるトリコスタチン A もしくは酪酸で $PARP1^{-/-}$細胞を処理すると，PAR 化修飾は激減し，同時に PARP 活性も半減した。脱アセチル化，阻害は,PARG 活性には影響を及ぼさなかったことから，おそらく PARP2 が 65kDa タンパクの PAR 化に関与し，その修飾反応はアセチル化によって抑制されることを示唆していた。以前に，演者らは，$PARP1^{-/-}$細胞では，一群のヒストンアセチル化酵素(HAT)の発現が低下していることを報告した。そこで，HAT の一種，PCAF を $PARP1^{-/-}$に強制発現させ，65kDa タンパクの PAR 化の変動を調べた。PCAF 発現は，有意に PAR 化を低下させた。

以上の結果は，PARP1欠損細胞では，PARP1の欠損にともなうHATの発現低下が，アセチル化によるPARP2の活性抑制機構を破綻させ，結果，恒常的にPARP2による65kDa近傍タンパクのPAR化が亢進していることを示唆している。本研究結果は，平成22年度日本生化学会大会にて報告された。

3. 正常型プリオン蛋白質およびファミリー蛋白質の機能解析（作道）

最近，プリオン蛋白質ファミリーとしてShadooが発見された。Shadooは正常型プリオン蛋白質のＮ末端側と一次構造が類似しているため，機能上の類似性に興味がもたれる。そこで，Shadooの機能解析を行うため，Shadoo発現細胞の作製を進めている。正常型プリオン蛋白質は抗酸化ストレス活性を持つことが知られていることから，今後，抗酸化ストレス活性の面でのこれらの蛋白質の類似性に着目して解析を進める。

4. 多価電荷性マグネティックビーズを用いたウイルス濃縮法の開発（作道）

ウイルスは環境中では低濃度であるため，環境中のウイルス測定を行うためには，ウイルス濃縮が必須である。また，感染性ウイルスはワクチン製造に必須であり，早期に感染性ウイルスを分離できるかが，ウイルス対策の重要ポイントの一つと考えられている。最近，新たなウイルス濃縮法の開発を行い，インフルエンザウイルスや Respiratory syncytial virus (RSV)濃縮への多価電荷性マグネットビーズの有効性を確認した。用いた多価電荷性ポリマーは poly (methyl vinyl ethermaleic

anhydride)で陰性に荷電しており，これをビーズにコートすることによりウイルス吸着が可能となる。本年度は，これまでの研究を発展させ，Borna病ウイルスやデングウイルスを対象に解析を行い，多価電荷性粒子ビーズによるウイルス濃縮を確認した。今後，E型肝炎ウイルスやアデノウイルスなど様々なウイルスへの適用可能性について研究を進める予定である。

5. ガスプラズマとウイルスの相互作用の解析（作道）

本研究では，N_2ガスプラズマをナノ粒子であるウイルスやプリオンと反応させることで，これまでに研究されてこなかったウイルス学分野にナノ界面プラズマの研究展開をはかることを目的として解析を進めている。本年度の解析の結果，N_2ガスプラズマの発生時には，温度上昇，紫外線発生，酸化ストレス源発生が起きていることが確認された。インフルエンザウイルスを用いた解析では，N_2ガスプラズマ処理により，ヌクレオプロテインの分解やエンベロープ膜の修飾が観察され，ウシ血清アルブミン（BSA）を用いた解析では処理によりαヘリックス構造が増加し，βターン構造が減少していた。一方で，BSAの温度処理の場合は，βシートが増加し，αヘリックスが減少していた。したがって，N_2ガスプラズマ処理による蛋白質の構造変化や分解は温度上昇によるものでなく，紫外線も蛋白質の構造変化や分解を起こさないため，プラズマ処理により発生した酸化ストレス源が蛋白質の構造変化や分解および脂質の修飾を引き起こしたのではないかと考えられた。また，プラズマ処理後のインフルエンザウイルスは構成蛋白質であるヌクレオプロテインが減少していることから，処理により有効に不活化されていることが示唆された。

B. 研究業績

著　　書

BI10001: Sakudo A, Ishikawa T, Ikuta K. Preparation and Production of Prepandemic and Pandemic Influenza Vaccine: A Personal View. In: Haugan S, Bjornson W, editors. Avian Influenza: Etiology, Pathogenesis and Interventions. New York: NOVA Science Publishers, 2010: 195-200. (B)

BD10001: 作道章一，小野寺節：慢性消耗病（CWD）とその他の動物プリオン病．プリオン病と遅発性ウイルス感染症，水澤英洋(編)，235-239，金原出版，東京，2010. (C)

原　　著

OI10001: Morisugi T, Tanaka Y, Kawakami T, and Kirita T. Mechanical stretch enhances NF-κB-dependent gene expressio and poly (ADP-ribose) synthesis in synovial cells. J Biochem 2010; 147: 633-644. (A)

OI10002: Uraki R, Sakudo A, Ando S, Kitani H, Onodera T. Enhancement of phagocytotic activity by prion protein in PrP-deficient macrophage cells. Int J Mol Med 2010;26: 527-532. (B)

OI10003: Ano Y, Sakudo A, Uraki R, Sato Y, Kono J, Sugiura K, Yokoyama T, Itohara S, Nakayama H, Yukawa M, Onodera T. Enhanced enteric invasion of scrapie agents into the villous columnar epithelium via maternal immunoglobulin. Int J Mol Med 2010;26: 845-851. (B)

OI10004: Ano Y, Sakudo A, Kimata T, Uraki R, Sugiura K, Onodera T. Oxidative damage to neurons caused by the induction of microglial NADPH oxidase in encephalomyocarditis virus infection. Neurosci Lett 2010; 469: 39-43. (B)

OI10005: Hirata Y, Ito I, Furuta T, Ikuta K, Sakudo A. Degradation and destabilization of abnormal prion protein using alkaline detergents and proteases. Int J Mol Med 2010; 25: 267-270. (B)

総　　説

RI10001: Ano Y, Tsubone H, Sakudo A, Fujiwara D. Mucosal Immune Regulation and Vaccines for Helicobacter-associated Gastritis. Curr Chem Biol 2010; 4: 219-224. (B)

RI10002: Shintani H, Sakudo A, Burke P, McDonnell G. Gas Plasma Sterilization of Microorganisms and Mechanisms of Action. Exp Ther Med 2010;1: 731-738. (B)

RI10003: Sakudo A, Xue G, Kawashita N, Ano Y, Takagi T, Shintani H, Tanaka Y, Onodera T, Ikuta K. Structure of the prion protein and its gene: an analysis using bioinformatics and computer simulation. Curr Protein Peptide Sci 2010;11: 166-179. (A)

RD10004: 作道章一: プリオン蛋白質遺伝子欠損細胞を用いた正常型プリオン蛋白質機能解析. 琉球医学雑誌, 29: 11-16, 2010. (C)

RD10005: 新谷英晴, 作道章一: 現在までに判明したプラズマ滅菌の研究の問題点とプラズマ滅菌のメカニズムの解明(講座「プラズマ滅菌・殺菌」). 防菌防黴, 38: 447-454, 2010. (C)

RD10006: 作道章一: プリオン病とプリオン不活化法の一般知識. 防菌防黴, 38: 149-153, 2010. (C)

RD10007: 作道章一:ウイルス不活化の一般知識と滅菌・消毒技術. 防菌防黴, 38: 81-88, 2010. (C)

国際学会発表

PI10001: Koga Y, Tanaka SI, Sakudo A, Ikuta K, Takano K, Kanaya S. Degradation of abnormal prion protein by a new protease from a hyperthermophile, Prion 2010, September 8-11, Salzburg, 2010.

国内学会発表

PD10001: 川崎美香, 知花宗仙, 作道章一, 川上哲司, 田中康春: アセチル化による PARP1 非依存的ポリ(ADP リボース)合成の制御. 第 83 回日本生化学会大会・第 33 回分子生物学会年会合同大会, 平成 22 年 12 月 7 日-10 日, 神戸.

PD10002: 作道章一: 可視・近赤外分光法の医学領域への利用: 感染症研究を中心に. 近赤外研究会, 平成 22 年 12 月 3 日, 茨城 [招待講演].

PD10003: 古賀雄一, 田中俊一, 作道章一, 高野和文, 金谷茂則: 超好熱菌由来プロテアーゼによる異常プリオン蛋白質分解. 第 62 回日本生物工学会大会, 平成 22 年 10 月 27 日-29 日, 宮崎.

PD10004: 作道章一, 田中康春: プリオン感染に伴う脳内酸化ストレス動態変化. 第 148 回琉球医学会例会, 平成 22 年 10 月 19 日, 沖縄.

PD10005: 作道章一, 阿野泰久, 小野寺節, 生田和良, 田中康春: プリオン感染時の脳内酸化ストレス動態解析学. 第 150 回日本獣医学会学術集会, 平成 22 年 9 月 16 日-18 日, 帯広.

PD10006: 新谷英晴, 作道章一: プラズマ滅菌の問題点と解決法, メカニズムならびに将来性について. 日本防菌防黴学会学術講演会 2010, 平成 22 年 5 月 26 日, 大阪.

PD10007: 作道章一: プリオン蛋白質遺伝子欠損細胞を用いた正常型プリオン蛋白質の機能解析. 琉球医学会例会准教授就任講演, 平成 22 年 4 月 20 日, 沖縄 [招待講演].

その他の刊行物

MI10001: Sakudo A. Editorial for "Infectious Disorders and Pathogens: Approaches from Diagnosis and Detection to Therapy and Sterilization", Curr Chem Biol 2010;4: 187.

分子遺伝学分野

A. 研究課題の概要

1. 膜結合性グルタチオン抱合酵素(MGST1)の研究

当教室では，毒性代謝物や抗がん剤等のグルタチオン抱合を触媒する酵素である glutathione transferase (GST)のうち，特に膜結合性 GST(MGST1)について研究している。肝ミクロソームの MGST1 は protease による限定分解で活性化されるが，我々はこの MGST1 を分解・活性化する protease の hepsin を肝ミクロソームより分離精製し，その活性化メカニズムを検討した。その結果，hepsin は精製した MGST1 に作用させると MGST1 の 2 量体形成を促進して活性化すること，および hepsin は MGST1 そのものではなく，その 2 量体を限定分解することを明らかにした。ミトコンドリアは活性酸素・酸化ストレスによりミトコンドリア膜透過性遷移(MPT)孔をオープンさせ，膨化(swelling)，膜電位の消失，cytochrome c の遊離を引き起こし，細胞のアポトーシスを引き起こすことが知られているが，我々は，肝ミトコンドリアの膜結合性 GST (mtMGST1)がミトコンドリアの MPT の調節に関与するという新機能を見出した。ミトコンドリア内膜の mtMGST1 は MPT 調節蛋白と呼ばれる adenine nucleotide translocator(ANT) および cyclophilin D と会合し，MPT 阻害剤によりその GST 活性が阻害されることが明らかにされた。また，mtMGST1 の酸化ストレス性のアポトーシスに関与する作用として，peroxynitrite（生体内で発生するとされる酸化物質）によるミトコンドリア swelling の際，内膜 mtMGST1 がこれら MPT 調節蛋白と複合体を形成し，MPT 孔として機能することを確認しつつある。さらに，mtMGST1 が MPT の調節蛋白である ANT によっても活性化される可能性が示された。

2. 沖縄産薬草・食材の抗酸化作用に関する研究

沖縄産モズクから単離・精製されたフコキサンチンの活性酸素消去作用，mtMGST1 阻害作用ならびに酸化ストレスによるミトコンドリア膜透過性遷移（MPT）孔の開口抑制作用が明らかにされた。また，紅麹から精製されたジメルミ酸の活性酸素消去作用，MPT 孔の開口抑制作用も明らかにされた。

3. アセトアミノフェン肝毒性メカニズムの研究

解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンは広く利用されているが，高用量ではしばしば重篤な肝毒性を生じる。このアセトアミノフェンの肝毒性に関しては，チトクロム P450 による代謝産物である NAPQI がミトコンドリア蛋白に共有結合するとされているが，詳細は解っていなかった。これまで当研究室で，NAPQI がミクロソーム GST (MGST1)に結合して，酵素を活性化することを報告しているが，さらに，本研究ではミトコンドリアの mtMGST1 が NAPQI の結合蛋白として活性化され，MPT 孔の開口に関与していることが明らかにされた。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Nakama S, Oshiro N, Aniya Y. Activation of rat liver microsomal glutathione transferase by hepsin. Biol Pharm Bull 2010; 33:561-567. (A)

OI10002: Ulziikhishig E, Lee KK, Quazi SH, Higa Y, Imaizumi N, Aniya Y. Inhibition of mitochondrial membrane bound-glutathione transferase by mitochondrial permeability transition inhibitors including cyclosporin A. Life Sci 2010; 86:726-732. (A)

国際学会発表

PI10001: Imaizumi N, Katayama R, Aniya Y. Mitochondrial membrane-bound glutathione transferase can form mitochondrial permeability transition pores. 9th International ISSX Meeting. Istanbul, Turkey, 2010.9.4-8. Abstracts 2010; 182.

国内学会発表

PD10001: Aniya Y, Imaizumi N. Oxidant-induced mitochondrial permeability transition: Involvement of membrane-bound glutathione transferase. 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会，シンポジウム，宜野湾市，2010.6.16-18. J Toxicol Sci 2010; 35(Suppl): S43.

PD10002: Ulziikhishig E, Imaizumi N, Aniya Y. Contribution of mitochondrial membrane-bound glutathione transferase to copper ion-induced mitochondrial permeability transition. 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会, 宜野湾市, 2010.6.16-18. J Toxicol Sci 2010; 35(Suppl): S165.

PD10003: Katayama R, Imaizumi N, Aniya Y. Involvement of mitochondrial membrane-bound glutathione transferase in acetaminophen-induced hepatotoxicity. 日本薬物動態学会第 25 回年会, さいたま市, 2010.10.7-9. 抄録集, 289, 2010.

形態病理学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県の口腔癌と EBV 感染について(島袋哲也，金城貴夫)

EBV 感染と悪性腫瘍との関連については，悪性リンパ腫や胃癌や鼻咽頭癌の発生に関与している事が知られている。EBV による発癌の詳細な機構は解明されていないが，癌細胞中では EBV は潜伏感染の状態でわずか数種類の遺伝子が発現している事が知られている。沖縄県と本土での口腔扁平上皮癌における EBV と HPV の感染率の比較を行ったところ，沖縄県の口腔領域の扁平上皮癌は本土の症例に比べて EBV と HPV の感染率が高く，腫瘍発生との関連が示唆された。そこで LMP1 や EBNA1 の発現ベクターを作成し，EBV 遺伝子が宿主のどの遺伝子に作用し発癌に至るか解析を行っている。また E6 や E7 発現ベクターも作製し，EBV と HPV 重複感染による腫瘍発生の検討も加えた。現在までの解析にて，ウイルス遺伝子の発現により，増殖能やアポトーシスの頻度に差がみられている。今後はウイルス遺伝子による形質転換についてさらに検討を進める。

2. 沖縄県の HHV-8 感染とカポジ肉腫の発生について(玉那覇歩未，金城貴夫)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス８型(HHV-8)が関与している。本土では AIDS との関連で報告される事が多いが，沖縄県では古典型カポジ肉腫の発症頻度が多い。古典型は高齢者に多く四肢に限局し，AIDS 関連型と異なり内蔵病変はまれで，しかも自然退縮する事がある。この臨床像の違いが何故生じているかについてはよく分かっていない。AIDS 関連型と古典型カポジ肉腫について HHV-8 の塩基配列を比較したところ，古典型では HHV-8 genotype II/C (K1 region), subtype C (ORF26 region)であり，K1 遺伝子 VR2 領域に５アミノ酸の欠失が認められた。一方 AIDS 関連型は HHV-8 genotype I/A, subtype B であり欧米でよく認められるタイプであった。genotype の違いが病像の違いに関連していると考えられた。これらの遺伝子の違いが腫瘍の発生にどのような影響を与えるか検討する為，古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子の発現ベクターを作成し，形質転換能の違いを比較した。古典型 K1 と AIDS 関連型 K1 では増殖能に違いが見られ，形質転換能に違いがあると考えられた。今後は古典型 K1 と AIDS 関連型 K1 のシグナル伝達を検討し，形質転換のメカニズムを明らかにする。

3. 扁平上皮化生発生のメカニズムについて(金城貴夫)

沖縄県の肺癌の組織像を検討したところ，沖縄では扁平上皮癌の頻度が高く，しかも高分化型の割合が本土に比べて多い事を見出した。さらに沖縄県の肺扁平上皮癌からは高率に HPV が検出された。近年沖縄県の肺癌は扁平上皮癌が減少し，代わりに腺癌が増加しているが，これと同時に HPV の検出率も減少している。沖縄県の肺扁平上皮癌の分化度も低下している事も確認している。HPV による扁平上皮への分化誘導（扁平上皮化生）に関しては，培養腺癌細胞に HPV を導入し，形態学的にも分子生物学的にも扁平上皮化生が誘導されている事を証明した。HPV 遺伝子の発現が幹細胞の形質を誘導している可能性があり，さらに検討する必要がある。

4. ウイルス遺伝子発現によるマウス ES 細胞の形質の変化について(北村文太，金城貴夫)

我々は HTLV-I Tax がヒトの線維芽細胞や T リンパ球で発現すると活性酸素を産生し DNA を障害する事により，細胞老化を誘導する事を見出した。分化した細胞における癌遺伝子の過剰発現は細胞老化を誘導する事が知られており，腫瘍発生を抑制するメカニズムのひとつとして理解される。しかし未分化な細胞におけるウイルス遺伝子発現がどのような影響を与えるかについてはまだ十分明らかではない。マウス ES 細胞を用いて様々なウイルス遺伝子を発現させ，形質の変化，特に形質転換能について検討する。

5. Myospherulosis の成因に関する実験的研究(大城吉秀)

Myospherulosis は組織学的に Cystic space の中に多数の endo body(spherules)とそれらを取り囲む袋状構造物(parent body)からなる特徴的な病変である。報告された最初の頃は，spherules の形態やその組織学的背景から真菌を含めた感染症が疑われ，種々の培養が試みられたがいずれも成功しなかった。一方，電顕を含めた形態学的検索で spherules 内部に核片様物質や filaments を認めたとの報告もあるが核そのものは未だ確認されておらず，真菌を含めた感染症は否定的であった。我々は，Myospherulosis の成因を明らかにするために in vitro においてラノリン，オレイン酸，リノール酸，ビタミンＥと，全血，洗浄赤血球，血漿，あらかじめ固定した赤血球を用いて Myospherulosis を作り出すことを試み，その経時的観察より parent body の成立とその組成，及び endobody の形成過程を解明しつつある。

6. 沖縄県における老人保健法に基づく子宮癌検診，肺癌検診の現状と問題点 - 特に細胞診の面から　－(大城吉秀)

昭和 58 年に老人保健法(老健法)が施行され子宮癌検診も細胞診を主体に実施されている。我々は昭和 58 年から平成２年までの８年間の沖縄県における子宮癌検診，肺癌検診の現状を各市町村が行なった検診報告書を基に検討を加えている。沖縄県と全国の受診率，要精検率，

癌発見率を比べてみると，沖縄県は全国に比べて受診率が高く，癌発見率も高い。また子宮癌の訂正死亡率でも高くなっている。那覇市と村部の比較では受診率では那覇市が低いが，癌発見率は那覇市が高い。沖縄県は子宮癌，肺癌の発見率が高く，今後那覇市の受診率の向上と子宮癌，肺癌の早期発見に努めるとともにスタッフ(特に細胞検査士)の養成に力を入れなければならない。

7. ストレスによる AGML の発生とその抑制（大城吉秀）

ラットを用いて拘束水浸ラットを付加して AGML の発現とその発現を抑制する栄養素の検討を行なっている。

8. トリプシンインヒビターによる肝癌発生の抑制（大城吉秀）

化学発癌による肝癌発生をトリプシンインヒビターによって抑制可能かを検討している。

B. 研究業績

原　　著

OI10001: Kinjo T, Ham-Terhune J, Peloponese JM Jr, Jeang KT. Induction of reactive oxygen species by human T-cell leukemia virus type 1 tax correlates with DNA damage and expression of cellular senescence marker. J Virol. 2010; 84: 5431-5437. (A)

国内学会発表

PD10001: 金城貴夫: Induction of reactive oxygen species by HTLV-1 Tax correlates with DNA damage and expression of cellular senescence marker. 第 30 回日本臨床細胞学会沖縄県支部総会･学術講演会, 2010 年 3 月 27 日(沖縄).

PD10002: 島袋哲也, 玉那覇歩美, 金城貴夫: HTLV-I Tax 発現による reactive oxygen species(ROS)の発生は DNA damage と cellular senescence と関連する. 第 99 回日本病理学会総会, 2010 年 4 月 27 日(東京).

その他の刊行物

MD10001: 仲西貴也, 新垣和也, 金城貴夫: 糖質代謝異常症・ガラクトース血症. 肝･胆道系症候群(第 2 版), 477-481, 日本臨牀社, 大阪, 2010.

MD10002: 新垣和也, 仲西貴也, 金城貴夫: 糖質代謝異常症・糖原病Ⅳ型. 肝･胆道系症候群(第 2 版), 482-485, 日本臨牀社, 大阪, 2010.

MD10003: 金城貴夫: 顕微鏡より覗いた沖縄の疾患. 知の津梁, 364-375, 沖縄タイムス, 沖縄, 2010.

MD10004: コリン･ウィリアム・ビンズ, 外間登美子(訳), 金城貴夫(訳): アジア・太平洋地域の島嶼保健. 知の津梁, 376-387, 沖縄タイムス, 沖縄, 2010.

病原体検査学分野

A. 研究課題の概要

1. 腸管内細菌の胆汁酸代謝における役割に関する研究

人の腸管には推定で500種以上，糞便1gあたり10^{11-12}個の多種多様な細菌が棲息している。胆汁酸は脂肪や脂溶性ビタミンの消化･吸収及び輸送に必須の生体内物質として知られている。近年はシグナル伝達分子としての胆汁酸の新たな機能がみいだされ，脂質代謝やエネルギー代謝を調節していることが明らかにされつつある。このような胆汁酸の機能は一次胆汁酸ばかりでなく二次胆汁酸にもあることが報告されている。二次胆汁酸は一次胆汁酸から腸内細菌叢によって生成されることから，二次胆汁酸生成菌は健康に少なからぬ影響を及ぼすことが考えられている。しかし，二次胆汁酸生成菌である腸管内細菌のエネルギー代謝調節への影響及び病態との関連は不明である。そこで，当教室では二次胆汁酸生成菌の探索を行い，これまで2種の新種を報告している。これまでに報告されている二次胆汁酸生成菌種は全てが偏性嫌気性菌であるが，腸内の菌の種類からすると研究は十分とは言えない。そこで，当研究室では，大腸疾病や生活習慣病の予防を最終目標として，次の研究を行っている。①腸内フローラによる胆汁酸代謝，②胆汁酸 7α-脱水酸化菌の探索，③胆汁酸 7α-脱水酸化菌の分子系統的解析，④胆汁酸7 α-脱水酸化機構に関する研究，⑤胆汁酸 7α-脱水酸化菌の制御に関する研究(プロバイオティクスの開発)，⑥胆汁酸 7α-脱水酸化菌定着マウスを用いた大腸ガンのプロモーションなど現在，新たな胆汁酸 7α-脱水酸化菌の検索と動物実験を通して，これら菌種の大腸発ガンへ及ぼす影響について検討中である。

2. 新興感染症起炎菌(*Cronobacter* spp.とAeromonas属菌)の感染予防に関する研究

免疫機能の低下したヒトに重症感染を起こすことが知られている*Cronobacter* sppとAeromonas属菌種による感染予防を最終目標にその生態，分類，疫学および病原因子に関する研究を行っている。

◎*Cronobacter* spp.は以前 *Enterobacter sakazakii* と称されていたが，2008年Enterobacter属から独立し，新しいCronobacter属となり現在5菌種からなる。本菌は黄色色素産生のグラム陰性通性嫌気性桿菌であり，河川，土壌など環境中に生息する。本菌の食品汚染，特に新生児において本菌で汚染された調製粉乳の摂取により髄膜炎を発症させ致命率の高い菌として報告されている。しかし，依然として本菌の生息場所は明確でなく，また，菌の病原因子やその感染機序は不明であり，その解明が待たれている。そこで，当研究室では，*Cronobacter* に関する以下の研究を行っている。①環境（河川，下水及び食品等）の *Cronobacter* spp.の分布調査，②*Cronobacter* spp.の系統分類学的解析，③温度抵抗性の機序に関する研究，④分離菌の薬剤感受性，⑤病原因子の探索と分離菌を用いたマウスへの感染実験(菌種による差異等)

◎Aeromonas 属はオキシダーゼ陽性，ブドウ糖発酵性の通性嫌気性グラム陰性桿菌であり，河川，湖沼，土壌および沿岸部に生息することは多くの研究からすでに明らかにされている。本菌の分類は複雑であり，現在 19 の表現型と 17 の遺伝子型に分類されている。その内約 10 種がヒトに腸管内感染症および敗血症，創傷感染，髄膜炎，肺炎などの腸管外感染症の原因菌として分離されている。沖縄県においても症例は少ないもののAeromonas 感染症が報告されている。しかし，沖縄県におけるAeromonas属の環境調査は十分とは言えず，現分類に即した研究が必要である。そこで，当研究室ではAeromonas 属について，環境中のAeromonas 属菌の分布調査を実施している。これまで，ダム，湧き水，井戸水等からAeromonas属の分離を行い。既知の報告同様沖縄県の水系にもAeromonas属が生息している状況を明らかにした。沖縄県は亜熱帯に位置し，渇水対策のため屋上に貯水タンク(高架水槽)を多くの家庭で設置しているが，夏場は気温が高く塩素濃度の低下に伴う水道水の汚染が危惧され，また，自然落下方式による給水方式であり，空気の出入り口から様々な微生物の汚染が推定される。そこで，本年度は家庭の水道水のAeromonas属菌の汚染状況を調査してきた。

3. 抗細菌・抗変異原作用に関する研究

沖縄産植物の口腔内細菌，腸管病原菌(食中毒菌)及び薬剤耐性菌に対する発育抑制物質のスクリーニング・及び抗変異原作用に関する研究を産学官で実施中。また，沖縄産食品から分離した菌種が産生する抗菌物質を医薬品として開発すべく研究を継続している。

B. 研究業績

国内学会発表

PD10001 宮城和文，高嶺房枝：環境水中における Aeromonas 属菌の生息状況. 日本細菌学会誌，65：106，2010.

PD10002 Fusae Takamine: *In Vitro* transformation of cholic acid by mixed fecal cultures in centenarians. 日本細菌学会誌, 65: 123, 2010.

PD10003 高嶺房枝, 大城郁子: 百寿者糞便細菌によるコール酸代謝及び胆汁酸 7α-脱水酸化菌. 第 32 回胆汁酸研究会プログラム・抄録集, 14, 2010.

その他の刊行物

MD10001: 桃原英子, 齋藤美緒, 喜久山直紀, 高嶺房枝: 沖縄県内環境水からの *Vibrio parahaemolyticus* の検出. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 38: 185-188, 2010.

MD10002: 齋藤美緒, 喜久山直紀, 桃原英子, 高嶺房枝: 沖縄県内の環境水における *trh* 遺伝子保有 *Vibrio parahaemolyticus* の生息状況調査. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 38: 189-192, 2010.

MD10003: 喜久山直紀, 桃原英子, 齋藤美緒, 高嶺房枝: 環境水由来 *Vibrio parahaemolyticus* からのプラスミドの検出. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集, 38: 193-196, 2010.

生理機能検査学分野

A. 研究課題の概要

1. 市民ランナーの走能力と身体機能評価

市民ランナーやランニング初心者がフルマラソンレースの完走を目標として行うトレーニングの指導と，走能力および身体機能の評価・分析

2. 本島北部 A 村のスポーツ活動支援と健康調査

本島北部 A 村において地域住民の健康増進を目的としたスポーツや身体活動の支援とその評価・分析

3. 幼児の土踏まず形成に対する身体活動の影響

幼児の足裏撮影による足長，足幅，土踏まず，浮き指の評価・分析と，足の発達に及ぼす身体活動の影響を評価

血液免疫検査学分野

A. 研究課題の概要

1. 骨髄性腫瘍の診断と分類法に関する研究

急性骨髄性白血病（AML）をはじめとする骨髄性腫瘍の分子病態解析は，急速な進展を見せており，これら分子病態に基づいた個別化治療研究も急展開を呈しているのが現状である。こうした骨髄性腫瘍研究を背景にして，WHO 分類は 2001 年に第３版として発表され，2008 年第４版として改定された。WHO 分類は，骨髄性腫瘍の分子病態研究成果を取り込み，より詳細かつ包括的分類法となってり，わが国においても急速に普及しつつある。筆者は各種血液学会や研究会，症例検討会など多方面で講演及びコメンテーターとして貢献し，また分担による WHO 分類の紹介解説書の執筆を行ってきた。成人白血病治療研究グループである Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)においても，FAB 分類から WHO 分類へ転換した中央診断システムを再構築して，個別化治療の本格的到来に対応すると共に WHO 分類の特徴と有用性を検討し，我が国における AML/WHO 分類の Evidence Based Medicine (EBM) を確立することを目的として多数の登録症例について解析を継続して行っていく。

2. 多血球系に異形成を認める急性骨髄性白血病の病因・病態研究

AML の WHO 分類における多血球系に異形成を伴う AML (AML-MRC)は，予後不良な病型であり，形態学的診断が重要かつ不可欠である。しかし，AML-MRC の病態，とくに分子病態に関しては殆ど解明されていない。JALSG における AML-MRC 多数例について染色体および各種遺伝子変異を検討した結果，複雑核型と TP53 遺伝子変異が特異的であることが判明した。今後もより多数例で確認していくと共にその病態解明に向けて研究を進める。

3. 骨髄異形成症候群の多施設共同研究

骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome; MDS）の新規薬剤であるアザシチジンは，DNA メチル化抑制作用及び殺細胞作用により骨髄の異常造血細胞に対して抗腫瘍効果を示す。JALSG では，MDS におけるアザシチジンの効果について標準的投与法を確立するための比較検討を行う。本研究には，登録症例の中央診断を WHO 分類で行うことで参画する。

4. 沖縄産生物資源の抗炎症・抗アレルギー作用に関する研究

沖縄県産生物資源の抗炎症・抗アレルギー作用について培養細胞における脱顆粒阻害試験や炎症性サイトカイン産生試験等により評価し，有用生物資源を探索するとともに，活性物質の分離・同定，その作用機序検討を行っている。明らかになった活性物質や植物抽出物を利用して，機能性食品素材の開発を試みる。

B. 研究業績

著　　書

BD10001: 栗山一孝: CASE 09 中等度の汎血球減少症を呈する 72 歳女性，New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 3，嘉数直樹・岡本真一郎編者，82-95，日本医事新報社，東京，2010. (C)

BD10002: 栗山一孝: 第１部 白血病 2.病型分類，造血器腫瘍取り扱い規約【第１版】，日本血液学会・日本リンパ網内系学会編，5-13，金原出版，東京，2010. (B)

BD10003: 栗山一孝: AML の分類は FAB 分類に慣れているが WHO 分類を使用すべきかさてどうしよう？，造血器腫瘍治療これは困ったぞどうしょう！(第 2 版)，押味和夫監修木崎昌弘松村到編集，2-6，中外医学社，東京，2010. (C)

BD10004: 栗山一孝: AML の患者化学療法後骨髄では blast 2，3%ただし形態学的に核小体明瞭細胞質の塩基性が強い細胞が存在する。寛解と判断してよいか？，造血器腫瘍治療これは困ったぞどうしょう！(第２版)，押味和夫監修木崎昌弘松村到編集，33-35，中外医学社，東京，2010. (C)

原　　著

OI10001: Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, Imanishi D, Yagasaki F, Tanimoto M, Kuriyama K, Kobayashi T, Imoto S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of (A)

Japan Adult Leukemia Study Group. Int J Hematol, 2010; 91: 97-103.

総　　説

RD10001: 田村和夫, 栗山一孝, 三浦偉久男, 阿南建一, 高松泰: 第 28 回九州白血病スライドカンファランス報告. 臨床と研究, 87: 137-141, 2010. (C)

国内学会発表

PD10001: Karimata K, Ohama M, Yoshida M, Miyagi T, Ohama K, Taira N, Eto T, Kuriyama K. Mixed phenotype acute leukemia having Ph chromosome and monosomy 7 after therapy for Hodgkin lymphoma. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 平成 22 年 9 月 24 日.

PD10002: Hoshino H, Kiyoi H, Miyawaki S, Miyazaki, Kuriyama K, Tomonaga M, Naoe T. Mutation of IDH1 and IDH2 genes in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 平成 22 年 9 月 25 日.

PD10003: 栗山一孝. 骨髄異形成症候群の診断と分類(コーポレートセミナー). 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 平成 22 年 9 月 25 日.

PD10004: 島袋奈津紀, 平良直也, 狩俣かおり, 宮城 敬, 大浜昌代, 大浜喜代人, 喜友名正也, 栗山一孝. ムコール症による後腹膜出血により死亡した骨髄異形成症候群の 1 例. 第 291 回日本内科学会九州地方会例会, 鹿児島, 平成 22 年 9 月 28 日.

附属実験実習機器センター

A. 研究課題の概要

1. グロビン遺伝子の構造と発現調節の研究（江口幸典）
　一連の研究により，ハト α^{D}-globin は核内で特異的に分解を受け，タンパク質として発現していないと考えられる。より詳細な解析を実施し，結合タンパク質の精製を試みている。

2. バイオインフォマティクスに関する研究（江口幸典）
　遺伝子機能及びタンパク質に関わるバイオインフォマティクス関連の研究を実施している。Phylogeny software package として多数利用されている PHYLIP package に対する GUI を開発し初心者にも利用しやすい操作性を持たせた。
　また，次世代 DNA シークエンサーにより得られる大量のデーターを効率良く解析できる様に並列化計算ソフトの開発も試みている。

3. 医療情報に関する研究（江口幸典）
　ICD-10 のコーディングに関するソフト開発も試みている。

4. 電子顕微鏡等による組織細胞化学（嘉陽 進）
　細胞内外の構造と機能，生理的病理的な種々の反応の機構を把握，解明するために必要な組織細胞の形態，超微細構造等を保持し，それらを可視化する方法・技術についての研究。

5. 皮膚病原真菌の電子顕微鏡による微細構造の解析（嘉陽 進）

B. 研究業績

症 例 報 告

CD10001: Arakaki O, Asato Y, Yagi N, Taira K, Ymamoto Y, Nonaka K, Hosokawa A, Kayo S, Hagiwara K, Uezato H. Phaeohyphomycosis caused by exophiala jeanselmei in a patient polymyalgia rheumatica. J Dermatol 2010; 37: 367-373. (A)

附属動物実験施設

A. 研究課題の概要

1. 各種実験動物の赤血球の変形能に関する研究

回転によるずり応力によって赤血球を楕円形に変形させ，その楕円変形をレザー光線の回折像を用いて調べるエクタサイトメトリ法(LORCA)により各種実験動物の赤血球の変形能について基礎的な検討を行っている。

また，各種の病態と変形能の関係や機能性食品が変形能に及ぼす影響についても検討している。

2. 行動科学的スクリーニング法による機能性食品の開発および評価に関する研究

ソムノクエスト(株)との共同研究として強制水泳試験やオープンスペース水泳試験により，うつ病症状を示すモデル動物を被検査対象として沖縄県産品を含む食品から機能性食品を開発するとともに，その効能の評価を行った。

受入研究費による研究課題

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

研究代表者	研 究 種 目	助成金額(千円)	研　究　課　題
石田　肇	基盤研究(B)	5,300	日本列島の南と北でヒト集団の生活誌と系統の多様性を探る
石田　肇(分担)	基盤研究(A)	440	ユーラシア北東部における後期旧石器時代人の適応行動に関する総合的研究
石田　肇(分担)	基盤研究(B)	500	環オホーツク海地域における前近代交易網の発達と諸民族形成史の研究
石田　肇(分担)	基盤研究(B)	800	新発見デデリエ洞窟幼児人骨の形態学的・堆積学的記載と分析
深瀬　均	研究活動スタート支援	1,508	下顎骨と歯牙の形態学的関連性とその機能的・進化的意義
土肥直美	基盤研究(C)	1,040	南西諸島先史時代人の成立ちを探る一形質に見られる地域変異の解明を目指して
土肥直美(分担)	基盤研究(A)	1,200	日本列島と大陸との人の交流に関する人類学的研究
高山千利	基盤研究(C)	910	神経系の発生，発達，再生過程における GABA シグナルの変化
屋比久浩市(代表), 高山千利(分担)	基盤研究(C)	300	若齢期の人口甘味料暴露によるレプチン抵抗性獲得機構の解明
松下正之	基盤研究(B)	8,060	細胞選択的導入ペプチドを用いた疾患治療戦略
松下正之(分担)	基盤研究(C)	150	血管平滑筋の形質変換における電位依存性カルシウムチャネルの役割
中村真理子(分担)	基盤研究(B)	600	ハブトビン組換え蛋白体の構造と抗血栓活性発現との関係性
中村真理子(分担)	基盤研究(C)	150	血管平滑筋の形質変換における電位依存性カルシウムチャネルの役割
砂川昌範(分担)	基盤研究(B)	350	ハブトビン組換え蛋白体の構造と抗血栓活性発現との関係性
砂川昌範	基盤研究(C)	1,400	血管平滑筋の形質変換における電位依存性カルシウムチャネルの役割
酒井哲郎	基盤研究(C)	1,950	摘出心房展開標本を用いた異常自動能にともなう不整脈発現機構の光イメージング解析
山本秀幸	基盤研究(C)	1,300	神経細胞の活動依存的なリボソーム機能の調節機構とシナプス可塑性
仲嶺三代美(分担)	新学術領域研究	1,300	自己免疫と RNA 修飾： 全身性エリテマトーデス発症の分子構造
青木一雄	基盤研究(C)	780	ドミニカ共和国における小児ヘリコバクタ・ピロリ感染及び慢性萎縮性胃炎有病率
等々力英美	基盤研究(B)	4,420	地域住民の行動変容を目指した沖縄野菜を主体とした沖縄型食事による介入研究

等々力英美(分担)	基盤研究(C)	300	高血圧の非薬物療法および一次予防を目指した沖縄型食事による介入研究
井濱容子	若手研究(B)	2,860	陰圧損傷が死をもたらすメカニズムを明らかにする
田中勇悦(分担)	新学術領域研究	6,500	がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動
田中勇悦	基盤研究(C)	200	新規ヒト化マウスを用いた HTLV-1 感染症に対する免疫療法の基礎研究
齊藤峰輝(分担)	基盤研究(C)	1,230	新規ヒト化マウスを用いた HTLV-1 感染症に対する免疫療法の基礎研究
要　匡	基盤研究(C)	1,300	次世代シーケンサーを利用した三角頭蓋症候群の原因および病態解明
柳 久美子	基盤研究(C)	910	自閉症スペクトラム感受性全遺伝子のハイスループット解析法の確立と臨床応用
吉見直己	基盤研究(C)	780	陥凹平坦型大腸癌の前癌病変としての粘液枯渇病巣の形態学的及び分子病理学的研究
加藤誠也	基盤研究(C)	1,170	動脈硬化モデルマウスの病変形成にあたえるうつ状態の影響
齊尾征直	基盤研究(C)	1,600	再生医学的視点による腫瘍内マクロファージの樹状細胞への再分化法の確立
松本裕文	基盤研究(C)	2,080	血管平滑筋細胞の動脈硬化性形質転換におけるトリグリセリド代謝の意義
千葉俊明	若手研究(B)	650	Lmxla 相同性遺伝子導入 ES 細胞を用いたドーパミン産生細胞の分化誘導と移植治療
山里正演	基盤研究(C)	780	骨髄由来細胞と脳内レニン-アンジオテンシン系のかかわりについての検討
又吉哲太郎	若手研究(B)	650	ビタミンＫ高含有沖縄野菜の摂取制限がワルファリンの薬効に与える影響の調査
村山貞之	基盤研究(C)	1,430	シネＭＲによる肺高血圧症例の肺動脈収縮期圧と体肺循環の短絡量測定とその臨床的意義
戸板孝文	基盤研究(C)	1,040	局所進行子宮頸癌の同時化学放射線療法における最適放射線治療スケジュールの開発
小川和彦	基盤研究(C)	650	中咽頭癌の放射線治療効果予測における低酸素状態に関連する遺伝子群の意義
戸板孝文(分担)	基盤研究(A)	215	早期の癌に対する標準的放射線治療方法の確立のための臨床試験
山城　剛	基盤研究(C)	2,860	C 型肝炎ウイルス複製に対する脂肪沈着，およびアディポサイトカインの作用
山根誠久	基盤研究(C)	1,040	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
菅原麻世	奨励研究	540	沖縄県における夜型の生活習慣が勤労者の血圧日内変動に与える影響の研究
筒井正人	基盤研究(B)	6,370	NO 合成酵素完全欠損マウスを用いた生体内 NO 合成酵素系の意義の解明
坂梨まゆ子	基盤研究(C)	753	三黄瀉心湯による抗メタボリックシンドローム作用の解明

垣花　学	基盤研究(B)	7,410	マウス遅発性脊髄障害への硫化水素吸入の治療効果
斎川仁子	基盤研究(C)	2,470	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
渕上竜也	基盤研究(C)	2,210	脊髄虚血後の痙攣性対麻痺に及ぼすα2アドレナリン受容体アゴニストの鎮痙作用
益崎裕章(分担)	基盤研究(C)	260	歯周病における細胞内グルココルチコイド活性化酵素11β-HSD1の役割の解明
益崎裕章(分担)	基盤研究(C)	160	若齢期の人工甘味料曝露によるレプチン抵抗性獲得機構の解明
島袋充生	基盤研究(C)	1,170	内臓脂肪由来活性酸素種による血管障害の分子メカニズム
島袋充生(分担)	基盤研究(C)	150	血管内皮細胞を指標とした抗動脈硬化薬の薬効評価システムの開発
島袋充生(分担)	基盤研究(C)	160	若齢期の人工甘味料曝露によるレプチン抵抗性獲得機構の解明
山川　研	基盤研究(C)	1,560	血管内皮細胞を指標とした抗動脈硬化薬の薬効評価システムの開発
比嘉　聡	基盤研究(C)	910	心房細動基質同定法と与論島遺伝的心房細動家系疫学調査に関する研究
屋比久浩市	基盤研究(C)	2,080	若齢期の人工甘味料曝露によるレプチン抵抗性獲得機構の解明
高橋健造	基盤研究(C)	1,300	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
下地英明	基盤研究(C)	1,950	食道癌術前化学療法の治療効果予測
青木陽一	基盤研究(C)	4,800	血清中ヘパラナーゼ測定法の確立と抗ヘパラナーゼ薬による癌転移抑制療法の開発
青木陽一(分担)	特定領域研究	200	子宮頸部発がんの宿主要因としての HLA 遺伝子多型に関する民族疫学的研究
斎藤誠一	基盤研究(C)	1,560	RM2が規定するハプトグロビンベータ鎖の前立腺癌細胞における機能的役割
松村英理	基盤研究(C)	1,430	尿路上皮癌患者尿のモノクローナル抗体 RM2 へ反応する糖蛋白の解析と臨床意義
石内勝吾(分担)	基盤研究(C)	1,170	グリオーマ幹細胞バンクの構築と ″stem cell phenotype″ の解析
石内勝吾(分担)	基盤研究(B)	2,990	がんに対する重粒子線治療の治療方法確立のためのトランスレーショナル研究
石内勝吾(分担)	基盤研究(B)	2,600	脳腫瘍の形態・遺伝子分類の確立-腫瘍の生物活性をよく反映する病理診断をめざして
鈴木幹男	基盤研究(C)	1,560	ナトリウム利尿ペプチドによる内耳水，電解質制御機構の解明
長谷川昌宏	若手研究(B)	1,690	内反性乳頭腫の再発，悪性化機序の解明
鈴木敏彦	特定領域研究	6,500	病原性ビブリオ属細菌による宿主炎症誘導機構

仲宗根 昇	基盤研究(C)	1,690	コレラ菌による NLRP3 活性化新規経路の解析
小倉裕範	基盤研究(C)	1,300	NALP3 および IPAF のリガンドの探索・同定
Toma Claudia	基盤研究(C)	1,300	人獣共通病原菌レプトスピラのマクロファージを利用した感染戦略の解明
小泉由起子	特定研究員奨励費	1,000	腸管病原性大腸菌における腸管の Nod 様受容体活性化機構
苅谷研一	基盤研究(C)	1,430	新規シグナル伝達系 Rap2-MAP4K 系の神経系新規標的分子
安里　剛	基盤研究(C)	1,170	プロテオミクス解析による子宮頸癌の放射線治療抵抗性予測
武居公子	若手研究(B)	1,950	ケラチノサイトの接着と運動における MAPKKK キナーゼ MINK の役割
大城　稔	奨励研究	560	リーシュマニア原虫感染マクロファージのプロテオミクス：本当に効くワクチンのために
山城義人	特別研究員奨励費	600	Ras 類縁分子 Rap2 の独自細胞機能に関するプロテオミクス的解析
藤田次郎	基盤研究(C)	900	沖縄県の島嶼環境を用いた亜熱帯感染疫学の解析
山城　剛	基盤研究(C)	2,860	C 型肝炎ウイルス複製に対する脂肪沈着，およびアディポサイントカインの作用
植田真一郎	基盤研究(C)	1,430	心血管系バイオマーカーとヒト薬効評価実験系に関する臨床薬理学的研究
井上　卓	基盤研究(C)	1,820	糖尿病合併冠動脈疾患患者における，心拍低下療法の妥当性を問う観察研究
久田友治(分担)	基盤研究(C)	1,560	開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用
井関邦敏	基盤研究(C)	2,600	地域(沖縄県浦添)における慢性腎臓病患者診療の実態:自然歴，治療経過に関する研究
垣花シゲ	基盤研究(C)	1,560	開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用
高倉　実	基盤研究(C)	910	マルチレベルからみた心理社会的学校環境が児童生徒の健康格差に与える影響
高倉　実(分担)	基盤研究(B)	100	亜熱帯島嶼地域における子どもの身体活動量増強のための実態把握と介入調査研究
砂川洋子	基盤研究(C)	650	緩和ケアに携わる看護師の継続教育支援―アクションリサーチによる介入と評価―
照屋典子	基盤研究(C)	650	沖縄県におけるがん患者の在宅療養支援ネットワーク構築に向けた包括的調査研究
國吉　緑	基盤研究(C)	2,210	沖縄県介護施設高齢者虐待防止への体制構築と教育プログラム開発に向けての実証的研究
遠藤由美子(分担)	基盤研究(B)	500	中高年看護職者のセカンドキャリア就労支援をめぐる経験的研究
宇座美代子	基盤研究(C)	910	沖縄の歴史と文化に根ざした地域看護活動に関する研究

宇座美代子(分担)	基盤研究(C)	195	臨床中堅看護師の効果的な看護継続教育プログラムの開発および評価
當山裕子	若手研究(B)	650	沖縄県の地域特性を考慮した保健師と母子保健推進員の協働に関する研究
豊里竹彦	若手研究(B)	1,040	唾液中ストレス関連物質を活用した地域高齢者の精神健康と地域支援介入モデルの構築
田中康春(分担)	基盤研究(C)	500	関節滑膜細胞におよぼす伸展ストレスの影響;酸化ストレスと遺伝子発現の制御
作道章一	新学術領域研究	3,380	プラズマとプリオンやウイルスのナノ粒子・構造体相互作用
作道章一(分担)	基盤研究(B)	100	エジプトの鳥インフルエンザウイルス H5N1 の疫学調査とそのウイルス学的研究

2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	研究事業	助成金額(千円)	研　究　課　題
石田　肇	社会・援護局	210	沖縄戦没者遺骨収集に伴う遺骨の鑑定
當眞　弘(協力)	新興・再興感染症研究事業	1,500	地球温暖化に伴い変化する感染症に対する早期防御法確立に関する研究
等々力英美(分担)	長寿科学総合研究事業	0	介護保険の総合的な政策評価ベンチマーク・システムの開発
田中勇悦(分担)	エイズ対策研究事業	3,400	HIV 感染病態に関わる宿主因子および免疫応答の解明
齊藤峰輝(分担)	第3次対がん総合戦略研究事業	3,500	ヒトT細胞白血病ウイルス1型関連疾患における感受性遺伝子多型の同定と発症危険群へのアプローチ
齊藤峰輝(分担)	難治性疾患克服研究事業	3,000	重症度別治療指針作成に貸す HAM の新規バイオマーカー同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発
成富研二(分担)	難治性疾患克服研究事業	1,000	オピッツ三角頭蓋症候群の症状把握と発達予後予測に重要な分子メカニズムの解明に関する研究
要　匡	難治性疾患克服研究事業	19,500	オピッツ三角頭蓋症候群の症状把握と発達予後予測に重要な分子メカニズムの解明に関する研究
吉見直己(分担)	国立がんセンター がん研究助成金	3,000	個体レベルでの発がん予知と予防に関する基盤的研究
吉見直己(分担)	がん臨床研究事業	250	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
加藤誠也(分担)	難治性疾患克服研究事業	350	中性脂肪蓄積心筋血管症の発見-その疾患概念の確立,診断法, 治療法の開発
太田孝男	難治性疾患克服研究事業	2,500	原発性高脂血症に関する調査研究
知念安紹	治験推進研究事業費	1,000	治験の実施に関する研究(L-アルギニン)
戸板孝文(分担)	がん臨床研究事業	1,000	がん医療の均てん化に資するがん診療連携拠点病院の機能強化に関する研究
戸板孝文(分担)	がん研究助成金	500	放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究

戸板孝文(分担)	第3次対がん総合戦略研究事業	400	がんの診療科データベースと Japanese National Cancer Database (JNCDB)の構築と運用
小川和彦(分担)	第3次対がん総合戦略研究事業	400	がんの診療科データベースと Japanese National Cancer Database (JNCDB)の構築と運用
島袋充生(分担)	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業	1,200	特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究
島袋充生(分担)	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業	4,200	健診データ(糖尿病, 脂質異常症, 高血圧症)のカットオフポイントの検討,心臓血管イベントエンドポイントとの関係についての臨床的検討
青木陽一(分担)	がん臨床研究事業	700	子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究
佐久本 薫(分担)	エイズ対策研究事業	200	HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究
金谷文則	長寿科学総合研究事業	200	医療機関受診者を対象として高齢者骨折の実態調査に関する研究
健山正男(分担)	エイズ対策研究事業	2,400	「男性間のHIV感染対策とその介入効果に関する研究」 沖縄地域における男性間のHIV感染予防介入研究
健山正男(分担)	エイズ対策研究事業	1,000	「HIV 診療支援ネットワークを活用した診療連携の利活用に関する研究」 患者データの収集に関する検討
健山正男(分担)	エイズ対策研究事業	1,800	「国内で流行する HIV 遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究」 沖縄県における薬剤耐性HIVの動向調査
前城達次(分担)	肝炎等克服緊急対策研究事業	1,000	「B型肝炎ジエノタイプA型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究」 当該地区における症例と臨床情報の把握検討と追跡
植田真一郎	医療技術実用化総合研究事業	60,850	日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的脂質低下・降圧療法の妥当性を問うランダム化臨床試験および観察研究
植田真一郎	沖縄県, 内閣府, 厚生労働省医政局研究開発振興課	32,674	沖縄県における臨床研究ネットワーク構築と研究者の育成, 支援
渡辺　毅	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業	1,000	今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討
山縣邦弘	腎疾患対策研究事業	1,000	「腎疾患重症化予防のための戦略研究」 かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究(基幹研究施設)
今井圓裕	腎疾患対策研究事業	1,500	「CKDの早期発見, 予防, 治療標準化, 進展阻止に関する調査研究」 腎不全発症率の地域格差の研究
當間孝子(協力者)	新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業	1,500	アジアの研究機関との連携におけるラボラトリーネットワークの強化に関する研究
當間孝子(協力者)	新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業	500	我が国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究
作道章一(分担)	難治性疾患克服研究事業	2,000	プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究

3. その他の研究費

3-1. 公的機関からの補助金

研究代表者	受託事業者	助成金額(千円)	研　究　課　題
石田　肇	琉球大学 亜熱帯島嶼科学超域研究推進機構	500	機構教員活動補助費
石田　肇	国立大学法人北海道大学	2,800	国立大学法人北海道大学医学部アイヌ納骨堂に安置されている遺骨整理
石田　肇	琉球大学 学生部	61	平成 22 年度中期計画達成プロジェクト経費(学生援護経費)
石田　肇	琉球大学 平成 22 年度中期計画達成プロジェクト経費(教育等プロジェクト経費)	2,931	多様な地域医療教育プログラム構築のための連携教育の推進
松下正之(分担)	独立行政法人科学技術振興機構平成 22 年度 JST 重点地域研究開発推進プログラム	10,000	先端的分子標的技術としての peptide-based RNA デリバリーシステムの開発研究
田中勇悦(分担)	文部科学省 特別経費	5,150	HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究
田中勇悦(分担)	琉球大学 平成 22 年度中期計画達成プロジェクト経費	2,000	病原体感染を契機とした発がんの分子機構解明とがんワクチンの開発
齊藤峰輝(分担)	琉球大学 特別経費	2,000	HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究
要　匡	沖縄県(先端バイオ研究高度化事業)	2,100	ゲノム関連疾患の原因特定から治療への研究開発
要　匡	平成 22 年度琉球大学 若手研究者支援研究費	1,000	次世代シーケンサーの有効活用へブレークスルーをもたらす，特定ゲノム領域抽出法の開発
柳 久美子(分担)	環境省(地球環境総合推進費)	3,315	南西諸島のマングースの水銀濃縮解明に関する研究
吉見直己	国立病院機構長良医療センター	605	遠隔病理診断
千葉俊明	平成 22 年度琉球大学 若手研究者支援研究費	500	多能性幹細胞および神経幹細胞分化過程における受容体特異的リゾリン脂質シグナリングの意義
新垣和也	平成 22 年度琉球大学 若手研究者支援研究費	1,000	重複危険因子症候群モデルマウスにおける内因性一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害物質(ADMA)代謝系の解析
太田孝男，青木一雄，佐久本 薫	環境省	17,000	「子どもの健康と環境に関する全国調査」
小川和彦	琉球大学 中期計画プロジェクト経費(戦略的研究推進経費)	8,900	沖縄県における悪性腫瘍の地域的特性･治療抵抗性機序の解明と新診断法・治療法の開発
村山貞之	琉球大学 中期計画プロジェクト経費	1,914	九州がんプロフェッショナル養成プラン～e-ラーニング事業～
高橋健造	琉球大学 重点配分経費	2,000	病原体感染を契機とした発がんの分子機構解明のがんワクチンの開発

高橋健造	琉球大学 重点配分経費	1,000	HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究
喜友名朝則	平成22年度琉球大学 若手研究者支援研究費	1,000	脳機能画像を用いた痙攣性発声障害の病態解明
只野昌之	独立行政法人 国立環境研究所	3,526	渡り鳥での新興感染症病原体に対する抗体反応性解析・評価に関する研究委託事業
鈴木敏彦	琉球大学 中期計画実現推進経費	8,900	病原体感染を契機とした発がんの分子機構解明とがんワクチンの開発
Toma Claudia	琉球大学 若手研究者育成支援研究費	500	レプトスピラ感染における宿主炎症応答機構の解明
藤田次郎	沖縄県	690	沖縄県エイズ治療拠点病院研修委託事業
屋良さとみ(分担)	琉球大学 特別経費	200	HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究
村山貞之, 砂川洋子	九州がんプロフェッショナル(琉球大学)	1,000	九州がんプロフェッショナル養成におけるプランにおける人材養成
宇座美代子, 砂川洋子	ケアリング・アイランド九州沖縄構想プロジェクト	1,000	ケアリング・アイランド九州沖縄による看護学教育の取組み
宇座美代子	ケアリング・アイランド九州沖縄プロジェクト	3,920	大学教育充実のための戦略的大学連携支援
安仁屋洋子(分担)	琉球大学 特別経費	2,000	麹を用いた健康食品素材開発と機能性解析
今泉直樹(分担)	琉球大学 特別経費	2,000	麹を用いた健康食品素材開発と機能性解析
久場恵美	(独)科学技術振興機構	4,000	ツバキ由来脱顆粒阻害物質のin vivoならびにin vitroにおける抗アレルギー作用の解明

3-2. 民間機関からの助成金

研究代表者	受託事業者	助成金額(千円)	研　究　課　題
益崎裕章(代表), 高山千利(共同)	武田科学振興財団	2,000	沖縄型食を背景とする肥満ニ型糖尿病の病態解析と新しい治療医学の創成
松下正之	平成22年度武田科学振興財団ビジョナリーリサーチ助成	2,000	人工ペプチドが拓く次世代医療技術
山本秀幸	サザンナイトラボラトリー有限責任事業組合	420	下部尿路機能障害に関する基礎研究
田中勇悦	(株)EM研究機構	1,420	有用微生物産生物質の抗ウイルス活性における研究
田中勇悦	(株)トロピカルテクノセンター	800	HIV感染診断薬の製造技術開発
要　匡	(株)大塚製薬	1,000	骨肉腫新規治療薬の開発
加藤誠也	臨床病態医学研究所	7,400	臨床病理学及び分子細胞生物学的手法による疾病構造の解析
千葉俊明	(財)琉球大学後援財団	500	神経幹細胞分化過程における受容体特異的リゾリン脂質シグナリングの意義

松本裕文	宇流麻学術研究助成基金	340	血管平滑筋の脂肪酸代謝と炎症型形質発現との関連について
仲西貴也	(財)琉球大学後援財団平成22年度教育研究奨励事業大学院生研究助成(博士)	300	培養心筋細胞における adipose triglyceride lipase の機能
村山貞之	(株)ネット・メディカルセンター	315	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
村山貞之	(株)東芝メディカルシステムズ	1,000	各種肺疾患に対する320列エリアディテクターCTを用いた撮影技術に関する研究
山根誠久	富士レビオ(株)	458	化学発光酵素免疫測定法を用いたウイルス性肝炎マーカー測定試薬の研究
山根誠久	第一三共(株)	65	クラビット特定使用成績(第9回抗菌薬感受性年次別推移の検討)
山根誠久	三光純薬(株)	210	ルミパルスプレスト PIVAK－Ⅱエーザイ 性能評価
山根誠久	塩野義製薬(株)	835	2010年臨床分離菌株の薬剤感受性調査
山根誠久	極東製薬工業(株)	255	自己免疫抗体測定用試薬の性能評価
筒井正人	第一三共(株)	7,090	拡張期心不全に対する Olmesartan 療法の確立
筒井正人	大日本住友製薬	1,275	慢性腎臓病に対する Irbesartan/Amlodipine 療法の確立
筒井正人	上原記念生命科学財団研究助成金	5,000	一酸化窒素産生系の破綻を基盤とした消化器病の本態解明
益崎裕章	武田科学振興財団	5,000	沖縄型食を背景とする肥満2型糖尿病の病態解析と新しい治療医学の創成
植田　玲	(財)琉球大学後援財団平成22年度教育研究奨励事業	500	肥満2型糖尿病における新しい治療戦略のためのグルコースクランプ法と CGM による病態把握
青木陽一	喫煙科学研究財団	2,000	子宮頸部発癌における喫煙の関与とそのしくみ HPV 感染細胞への喫煙関連物質の作用
青木陽一	ヤンセン ファーマ(株)	450	ドキシル注 20mg 長期使用に関する特定使用成績調査
青木陽一	大鵬薬品工業(株)	11,556	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
青木陽一	持田薬品(株)	60	ディナゲスト錠1 mg 使用成績調査
青木陽一	第一三共(株)	225	トポテシン特定使用成績調査
青木陽一	サノフィ・アベンティス㈱	600	クレキサン皮下注特定使用成績
青木陽一	旭化成ファーマ(株)	180	リコモジュリン点滴静注用特定使用成績調査
長井　裕	ゼリア新薬工業(株)	149	Z-100 第 III 相比較試験
三原一雄	統合失調症研究会	500	難治性統合失調症に対する気分安定薬の治療反応性と神経栄養因子及びその遺伝子多型との関連について
三原一雄	先進医薬研究振興財団	1,000	難治性うつ病に対する気分安定薬の治療反応の評価・予測に関する研究
新城宏隆	萬有製薬(株)	120	Tendon-bone healing と骨孔拡大に対するアレンドロネートの影響

大湾一郎	萬有製薬(株)	175	フォサマック[R]錠 35mg 特定使用成績調査(安全性)
喜友名朝則	(株)山田養蜂場本社	1,830	プロポリスを用いた化学放射線治療中の真菌による粘膜炎，嚥下障害の予防
喜名振一郎	(財)琉球大学後援財団	500	HPV 陽性上皮細胞におけるプロテアソーム阻害の役割について
鈴木幹男	(社)琉球耳鼻咽喉科学研究振興会	420	口唇，口蓋裂，小児難聴患者における言語発達に関する研究
比嘉直美	(財)琉球大学後援財団女性研究者による研究への支援	500	腸炎ビブリオ感染における NOD 様受容体を介したカスパーゼ-1 活性化機構の解明
田中脩嗣	(財)琉球大学後援財団若手研究者による琉球・沖縄研究への支援	500	沖縄で多発する感染症：レプトスピラによる自然環境汚染
鈴木敏彦	ノバルティス研究奨励金	1,000	Nod 様受容体 NLRP3 を介した宿主炎症誘導の分子機構
小倉裕範	武田科学振興財団医学系研究奨励	3,000	NLRP3 リガンドの探索
藤田次郎	うるまバイオ(株)	3,150	オキナワモズク由来のフコイダンの腸管免疫系に及ぼす影響に関する研究
健山正男	エイズ予防財団	900	HIV 感染者等保健福祉相談事業
垣花シゲ	(財)沖縄県医科学研究財団	50	市民公開講座「大学院進学を希望する看護職(社会人)のための英語論文購読講座」
大嶺ふじ子	(財)こども未来財団	1,893	助産学実習を通して考察する母親のニードに沿い根拠に基づく助産ケアの検討
遠藤由美子(分担)	(財)こども未来財団	500	助産学実習を通して考察する母親のニードに沿い根拠に基づく助産ケアの検討
玉城陽子（分担）	(財)こども未来財団	300	助産学実習を通して考察する母親のニードに沿い根拠に基づく助産ケアの検討
外間登美子	(財)琉球大学後援財団	220	上原基金による保健学科比国交流事業
小笹美子	(財)こども未来財団	3,000	こどもの虐待にかかわる頻度と対応に関する研究
宇座美代子	ケアリング・アイランド九州沖縄プロジェクト	3,920	大学教育充実のための戦略的大学連携支援
宮城哲哉	平成 22 年度政策医療振興財団助成	354	統合失調症患者をもつ患者家族の退院阻害要因に関する検討
作道章一	旗影会研究助成金	1,000	窒素ガスプラズマを用いた鶏卵の殺菌・消毒法の開発
作道章一	不二たん白財団研究助成金	500	豆腐よう抽出物の抗インフルエンザウイルス効果の解析
作道章一(分担)	(財)千里ライフサイエンス振興財団 イノベーションシステム整備事業	9,000	「地域イノベーションクラスタープログラム」プリオン病の二次感染防止に有効な耐熱性プロテアーゼの生産と新規洗浄剤の開発
今泉直樹	(財)沖縄県医科学研究財団	100	沖縄産薬草のアルコール性肝障害軽減作用の検討

研究成果による産業財産権

【出　願】　計（2）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類，番号	年月日	国内・国外の別
癌細胞選択的膜透過性ペプチドおよびその利用	松下正之，近藤英作	三菱化学株式会社，愛知県	特願 2010-088186	2010.4.6	国内
抗ウイルス剤	森 直樹，只野昌之，玉城和美，仲間真司	株式会社 武蔵野免疫研究所，国立大学法人琉球大学	特願 2010-082166	2010.3.31	国内

【取　得】　計（1）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類，番号	年月日	国内・国外の別
医薬およびこれに使用する抽出物	森 直樹，吉見直己，森岡孝満，和田浩二，岩崎公典	国立大学法人琉球大学	特許 第4649617号	2010.12.24	国内