

琉球大学
大学院医学研究科・医学部・大学病院
研究概要
令和 2 年

Annual Report on Research Activity

by

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

2020

本書は、旧「琉球大学医学部研究概要」の名称を変更したものである。

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

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

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

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

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

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

C：査読のない雑誌(商業誌など)に掲載された原著論文や症例報告など。

目次

大学院医学研究科, 医学部, 大学病院	1	薬剤部	218
システム生理学講座	1	血液浄化療法部	221
放射線診断治療学講座	4	臨床研究教育管理センター	224
脳神経外科学講座	14	診療情報管理センター	225
眼科学講座	21	総合臨床研修・教育センター	227
育成医学講座	25	保健学科	228
耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座	32	基礎看護学講座 基礎看護学分野	228
精神病態医学講座	38	基礎看護学講座 疫学・健康教育学分野	230
再生医学講座	42	基礎看護学講座 生物統計学分野	232
先進ゲノム検査医学講座	45	成人・老年看護学講座 成人・がん看護学分野	233
分子解剖学講座	47	成人・老年看護学講座 在宅・慢性期看護学分野	235
ゲノム医科学講座	51	成人・老年看護学講座 老年看護学分野	236
人体解剖学講座	52	母子看護学講座 母性看護・助産学分野	237
分子・細胞生理学講座	56	母子看護学講座 小児看護学分野	239
薬理学講座	58	母子看護学講座 国際地域保健学分野	240
胸部心臓血管外科学講座	61	地域看護学講座 地域看護学分野	243
麻酔科学講座	67	地域看護学講座 精神看護学分野	245
整形外科学講座	71	地域看護学講座 臨床心理・学校保健学分野	246
形成外科学講座	85	生体検査学講座 生体代謝学分野	247
腎泌尿器外科学講座	87	生体検査学講座 分子遺伝学分野	249
顎顔面口腔機能再建学講座	91	生体検査学講座 形態病理学分野	250
救急医学講座	95	病態検査学講座 病原体検査学分野	252
臨床薬理学講座	97	病体検査学講座 生理機能検査学分野	254
医化学講座	102	病態検査学講座 血液免疫検査学分野	255
生化学講座	104	先端医学研究センター	257
腫瘍病理学講座	106	共通機器・RI 研究支援分野	257
細胞病理学講座	108	動物実験分野	258
衛生学・公衆衛生学講座	112	バイオバンク分野	259
法医学講座	114	再生医療分野	260
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座	116	臨床研究総合支援分野	262
循環器・腎臓・神経内科学講座	126	生物統計・産官学連携分野	263
消化器・腫瘍外科学講座	132	医学部附属施設	264
女性・生殖医学講座	140	附属実験実習機器センター	264
微生物学・腫瘍学講座	156	附属動物実験施設	265
細菌学講座	161	受入研究費による研究課題	266
寄生虫・免疫病因病態学講座	164	1. 令和2年度日本学術振興会 科学研究費補助金による研究	266
皮膚科学講座	167	2. 厚生労働省からの受託研究	274
先進医療創成科学講座	175	3. 日本医療研究開発機構 (AMED) による研究	275
感染症・呼吸器・消化器内科学講座	176	4. その他の公的機関からの研究費	278
ウイルス学講座	186	5. その他の民間機関からの研究費	281
臨床研究教育学講座	190	研究成果による産業財産権	284
医学教育企画室	191	【出願】 計(1件)	284
検査・輸血部	193	【取得】 計(2件)	285
医療情報部	196		
地域・国際医療部	197		
周産母子センター(産婦人科, 小児科)	200		
病理部	210		
光学医療診療部	211		
リハビリテーション部	214		
がんセンター	215		

大学院医学研究科，医学部，大学病院

システム生理学講座

A. 研究課題の概要

1. 排尿の中樞神経機構の解明(宮里実, 上條中庸)

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

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

2. 膀胱機能の自然史に着目した加齢、糖尿病に伴う排尿障害機序の解明(宮里実, 上條中庸, 大城琢磨(腎泌尿器外科), 木村隆(腎泌尿器外科), 泉恵一郎(大学院生))

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

3. 腹圧性尿失禁の発生機序と創薬の開発(宮里実, 長嶺寛子(大学院生))

腹圧性尿失禁の原因はこれまで解剖学的構築の破

綻が原因とされてきたが、これまでの我々の基礎研究で脳幹を中心とする尿禁制反射の障害が主因であることが明らかとなった。脳幹青斑核、縫線核からの下行経路に、尿禁制反射に関与するノルアドレナリン、セロトニン受容体が多く存在することを報告してきた。セロトニン 2C 受容体を標的とした創薬開発が我々の研究をもとに始まっている。もう一つ別の経路として、オピオイド受容体の中で μ 受容体が尿禁制反射を増強することを解明し、特許出願(特願 2017-235701「脊髄オピオイド μ 受容体を介した新規腹圧性尿失禁薬剤」)を行った(宮里実, 芦刈明日香)。さらに、脳梗塞ラットを用いて尿禁制反射の減弱による排尿障害機序の解明を行っている。

4. 光学的測定法によるモルモット一次聴覚野の下行 FM 音応答へのサリチル酸の影響(細川浩, 窪田道典, 杉本俊二, 堀川順生)

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

下行 FM 音(From 16-kHz to 0.5-Hz)による神経活動は、16-kHz 周波数バンドに初期活動スポットは現れて皮質全体に広がり(過渡応答成分)、その後、その時点の FM 音の周波数に応じた活動スポットが現れ周波数バンドを横切る方向に移動した(FM 音応答成分)。音圧 45, 55, 65, 75 dB SPL での条件でも基本的に活動スポットの動きは同じであった。音圧 45 dB SPL でサリチル酸付加後 1 時間で初期活動スポットは 8-kHz-Band よりにずれて出現した。2 時間後には 8-kHz-band に初期活動スポットは移動した。音圧を上昇させると初期活動スポットは、逆に 16-kHz-Band よりに移動した。この現象は、サリチル酸による周波数特性の変化を反映したものであり、光学的計測法により、サリチル酸の聴覚皮質の応答の時間的影響を可視化できた。

5. 海馬歯状回における神経細胞活動の調節機序の解明(上條中庸, 宮里実)

患者の QOL を著しく低下させる疾患であるてんかんは、その原因の一端が海馬の神経回路の変性にあるとされている。近年の研究から、海馬は記憶形成以外にも歯状回の興奮細胞が異常発火することがてんかんの原因のひとつであると考えられている。しかし、異常発火が起こる顆粒細胞の発火調節機構については、具体的なメカニズムの解明には至っていない。そこで本研究では、歯状回顆粒細胞の入力部位である樹状突起の入力部位である樹状突起の細胞体近位部フィードバック回路に着目し、その性質を調べることによって、顆粒細胞の情報統合や発火調節のメカニズムを明らかにし、てんかん発生のメカニズムについて解明を目指している。

6. 夜間頻尿の疫学と生命予後改善を目指した介入研究(宮里実, 芦刈明日香(腎泌尿器外科))

我々のこれまでの疫学調査で、高血圧、糖尿病、肥満といった生活習慣病と夜間頻尿は深く関連することが明らかとなった。食生活の欧米化、車社会の弊害として沖縄県は肥満、生活習慣病発症、平均寿命の凋落が大きな問題となっている。久米島をフィールド

として、IT とヘルスケアを融合した健康増進のための社会実証事業「久米島デジタルヘルスプロジェクト(2017-2020年)」を行ってきた。その中で、排尿パラメーターと身体的パラメーターの関係性を解析している。従来の自己測定による日誌記録(アナログ)に代わり、サイマックス社(東京)が開発したトイレ後付型分析装置を使用して共同研究を行っている。健康寿命を延長させる新たなエビデンスの構築を目指している。

7. 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)

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

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	宮里実(分担): 一般社団法人 日本排尿機能学会 標準用語集 第1版. 日本排尿機能学会用語委員会. 東京: 中外医学社, 1-47, 2020	(B)	
原著			
OI20001:	Heianna J, Makino W, Ariga T, Ishikawa K, Kusada T, Maemoto H, Toguchi M, Ito J, Goya M, Miyazato M, Iraha Y, Murayama S. Concomitant radiotherapy and transarterial chemoembolization reduce skeletal-related events related to bone metastases from renal cell carcinoma. <i>Eur Radiol.</i> 30(3):1525-1533, 2020 doi: 10.1007/s00330-019-06454-8.	(A)	○
OI20002:	Takahashi R, Sumino Y, Miyazato M, Nishii H, Oshiro T, Mimata H, Saito S, Yoshida M, Eto M. Tadalafil Improves Nocturia and Nocturia-Related Quality of Life in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia (KYU-PRO Study). <i>Urol Int</i> 104(7-8):587-59, 2020 doi: 10.1159/000506489.	(A)	○
総説			
RD20001:	宮里実, 芦刈明日香: Central Neuro-Uro-Pharmacology 研究最前線 腹圧性尿失禁の新たな中枢標的 日薬理誌(Folia Pharmacol. Jpn.)155: 16-19, 2020.	(B)	○
RD20002:	吉村直樹, 橘田岳也, 嘉手川豪心, 宮里実, 清水孝洋: Central Neuro-Uro-Pharmacology 研究最前線 中枢神経系における排尿薬理機構の概説 日薬理誌(Folia Pharmacol. Jpn.)155: 4-9, 2020.	(B)	○
RD20003:	宮里実: 特集 いま話題の低活動膀胱—これを読めば丸わかり! 低活動膀胱に対する理学療法・電気刺激療法 臨床泌尿器科. 74(2): 140-3, 2020.	(B)	○
RD20004:	宮里実, 與那嶺智子, 大城琢磨: ワークショップ2: 症例から学ぶ難治性排尿障害の治療戦略. 薬剤抵抗性の尿排出障害: 前立腺肥大症. 西日本泌尿器科. 82: 219-23, 2020.	(B)	○

国際学会発表

- PI20001: Liang Y-F, Ke B: Overview of the New Coronavirus Epidemic and the Application of Natural Therapy in Japan. Hong Kong: Collection of the 14th Conference (Web) of World Natural Medicine. 21-23, 2020

国内学会発表

- PD20001: 宮里実. 第108回日本泌尿器科学会総会. 卒後教育プログラム[16]. 夜間頻尿の診断と治療, 神戸, 2020.
- PD20002: 宮里実, 芦刈明日香. シンポジウム4. 夜間頻尿～多尿・夜間多尿の原因と治療～. 夜間多尿の行動療法. 第27回日本排尿機能学会, 東京, 2020.
- PD20003: Hosokawa Y, Kubota M, Sugimoto S, Horikawa J: Salicylate-induced changes of the responses to the downward FM sounds in AI and DC field of guinea pigs observed by optical recording. J Physiol Sci 70 (Suppl. 1): S109, 2020
- PD20004: 泉恵一朗, 宮里実. (一般演題)ストレプトゾトシン誘発I型糖尿病ラットの経時的膀胱・尿道機能変化. 第27回日本排尿機能学会, 東京, 2020.
- PD20005: 長嶺覚子, 芦刈明日香, 大城琢磨, 宮里実. 脳梗塞ラットの膀胱・尿道機能変化とトラマドールによる影響. 第27回日本排尿機能学会, 東京, 2020.
- PD20006: 上條中庸, 宮里実. 母子隔離ストレスモデルによる海馬可塑性変化と下部尿路機能障害発症機序の解明. 2020 排尿機能セミナー, 沖縄, 2020.
- PD20007: 長嶺覚子, 芦刈明日香, 大城琢磨, 宮里実. 脳梗塞ラットの膀胱・尿道機能変化とトラマドール投与による変化. 2020 排尿機能セミナー, 沖縄, 2020.

その他の刊行物

- MD20001: 細川浩, 杉本俊二, 堀川純正: サルチル酸過剰投与によるモルモット一次聴皮質の空間的周波数特性変化 日本音響学会聴覚研究会資料 Vol.50, No.1, 91-94, 2020

A. 研究課題の概要

【放射線診断部門】

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

4D flow MRIでは渦流やらせん流など異常な血流を視覚的に評価でき、最近では渦流を定量的に評価するvorticity解析(渦度解析)が新たに開発されている。本研究ではvorticity解析をファロー四徴症術後患者に応用し、4D flow MRIを用いて計測した肺動脈のvorticityの上昇が右心機能低下と関連することを明らかにした。Vorticity解析はこれまでの4D flow MRIによる渦流解析のlimitationを克服した画期的な指標で、今後さらなる知見を生み出すと期待されている。現在海外英文雑誌に投稿中である。

2. 320列CTスキャナーを用いた胸部CTの研究(椿本真穂, 村山貞之)

当講座は平成21年より、320列area-detector CT(Aquilion ONE, キヤノンメディカルシステムズ社)を用いた胸部疾患の多施設共同研究'ACTIve Study (Area-detector Computed Tomography for the Investigation of Thoracic Diseases)'の主任施設になっている。同CTには、平成23年秋よりAIDR3D (Adaptive Iterative Dose Reduction using Three Dimensional Processing)と呼ばれる新しい画像再構成法(逐次近似法)が搭載されている。逐次近似法を使用することにより、大幅な画像ノイズの低減が可能になり、これによりCT撮影時のX線被曝量の削減が可能になった。

ACTIve Studyでは、参加の施設が共同し、AIDR3Dを使用しての胸部CTの画質改善・低線量化に関して精力的に研究を行っている。現在、山城を研究代表者とする特定臨床研究として、呼吸器外科の術前精査に呼吸ダイナミックCTで良性・炎症性の胸膜癒着を検出する前向き多施設共同研究が進んでいる(全施設での症例収集が完了し、令和2年度に読影実験を行うため準備中である)。

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

肺癌は日本人における癌死の第1位であり、発生率は50歳以上で急激に増加する。日本人が生涯のうちに肺癌になる割合は男性で7.4%、女性で3.1%である。肺癌は組織型により大きく非小細胞肺癌と小細胞肺癌に分けられ、肺腺癌は、非小細胞肺癌の中で最も多い組織型の肺野型肺癌である。我が国においても、肺腺癌の占める割合は、徐々に増加傾向にある。肺腺癌は、2011年より浸潤という概念が取り入れられ、前浸潤性病変(異型腺腫様過形成, 上皮内腺癌), 微小浸潤性腺癌, 浸潤性腺癌, 特殊型腺癌に細分化されるようになった。

また、The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)より肺癌TNM分類第8版が提唱され、腫瘍全体径による予後の差を重要視する一方で、浸潤径を重要視した分類となっている。つまり、CT画像から浸潤成分を評価することは重要であり、肺腺癌のT分類や予後を検討する際に重要な情報となる。近年、CTの空間分解能が大幅に向上し、従来に比して、面内・体軸方向ともに2倍の空間分解能を実現した超高精細CT(Aquilion PrecisionTM, Canon Medical Systems)が登場した。伸展固定肺を用いた研究では、超高精細CTでは、空間分解能を大幅に向上させることで、肺の解剖構造をはじめ、病変の辺縁や内部性状に至るまで、かなり詳細な評価が可能であることが判明している。しかしながら、これまでに、臨床例において、超高精細CTを用いた肺癌の詳細な画像学的検討に関する報告はない。その超空間分解能を活かし、肺癌の形態評価、定量評価(volumetryやtexture解析など)を詳細に検討すれば、浸潤成分を画像学的により正確に予測可能となり、肺癌の画像診断や浸潤成分を予測する上で、有益な情報になる可能性がある。超高精細CTを用いた研究は、画像診断能の向上や非侵襲的な画像診断基準の確立に繋がり、適切な治療法選択、治療効果向上、ひいては公共の福祉向上に寄与するものと考えられる。本研究の目的は、主に肺腺癌を中心とした、肺癌の超高精細CT画像所見と病理組織所見とを対比・検討し、浸潤成分を予測する為に有用なCT画像所見を統計学的に解析し、その臨床的有用性を検証することである。現在データ解析中である。

4. 胎盤ポリープや子宮血管奇形における出血リスクの予測(伊良波裕子, 渡口真史, 平安名常一, 村山貞之)

産後遅発性に大量子宮出血を来す原因疾患のひとつは胎盤ポリープともいわれているが、しばしば血管奇形など血管異常を伴う場合や、あるいは血管性病変そのものがある。胎盤ポリープに対する治療は通常子宮内膜搔爬術であるが、血管異常を伴う場合は大量出血を惹起する可能性もあるため内膜搔爬は禁忌となる。このため血管異常の評価は非常に重要である。診断は超音波(US)による画像評価が重要であり、ドップラーで血流の評価を行うことにより、出血リスクの予測がある程度可能である。しかしUSは他覚的評価に欠けるため、CTやMRIで出血リスクの予測が可能となれば、その臨床的意義は高い。産後遅発性の子宮出血あるいは流産後の子宮出血を来す病変を高精細CTと3テスラMRIで評価し、出血リスクの指標を明らかにする。

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

間質性肺水腫の胸部単純写真の所見としてKerleyラインはよく知られている。Bライン, Cラインはそれぞれ肺の末梢, 肺の内部の小葉間隔壁の浮腫による肥厚が所見の本態であることが示されており、一

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

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

縦隔気腫患者において認められる気管支血管束周囲肺実質内気腫 (peribronchovascular PIE(Pulmonary interstitial emphysema))は、縦隔の air が肺に由来することを示唆する所見(Macklin effect)として良く知られている。この所見は胸部CT検査によって得られる所見で、縦隔気腫の原因と特定するのに非常に必要な所見である。高分解能CTの発達により、この所見はより明瞭に観察されるようになった。この所見に加えて、2016年に特発性縦隔気腫患者において胸膜下にも肺実質内気腫(Subpleural PIE)が17%に認められることが報告され、こちらも肺胞損傷に起因する air であると考察されている2)が、その後の追従研究は無い。また鈍的外傷やその他の二次性縦隔気腫患者においてSubpleural PIEの有無を検討した報告も存在しない。本研究ではSubpleural PIEが様々な原因の縦隔気腫患者で認められるかどうか、その頻度において特発性縦隔気腫患者と差があるかどうかを明らかにする。先行研究ではSubpleural PIEも肺胞の破綻に由来する air を見ていると想定しているが、鈍的外傷やその他の縦隔気腫患者でのSubpleural PIEの発生頻度を調べることにより、Subpleural PIEが肺胞損傷に由来する air であるかどうかを明らかにする(肺胞損傷に由来するのであれば特発性縦隔気腫や鈍的外傷患者では認められるが、術後や食道損傷などに由来する縦隔気腫では認められないと想定される)。現在データ解析中である。

7. 頭部CTを用いた側頭骨乳突部の形成に関する研究(花城南都子, 山城恒雄, 村山貞之)

側頭骨乳突部の発達および形成は、小児期から学童期における中耳炎などの中耳疾患の長期罹患と関連があるとされる。本県は戦前から現在までの社会変遷が著しく、医療水準も劇的な向上がみられてい

る。そのため小児の中耳炎の診療においても、早期の治癒や慢性化の回避が可能になっていると思われる。成人期の乳突部のサイズに関して、世代や体格との関係を明らかにした先行研究は見られない。本研究では、頭部CTを用いて、県内における側頭骨乳突部の形成と、生年や体格との関連を検討する。現在症例蓄積を終了し、データを解析中である。

8. CT画像において水気胸時にみられる胸水面気泡の臨床的意義の検討—特に気管支胸膜瘻との関連性について—(塩谷紫, 土屋奈々絵, 村山貞之)

膿胸や肺腫瘍切除後には遷延性の胸水が生じ、合併症として水気胸が発生することがある。また、自然気胸など気胸に胸水が合併し、水気胸が生じることがある。水気胸の画像評価として、CTが通常施行される。肺腫瘍切除後では約1%に膿胸を合併し、そのうち80%は気管支胸膜瘻が原因とされる。残り20%は主に術中の好気性菌の混入が原因と考えられている。気管支胸膜瘻を示唆する画像所見としては7日以上残存する気腫、新規の縦隔気腫、新規の胸腔内液面形成が挙げられる。(1) CT画像上で直接的な気管支胸膜瘻の描出は30-53%と報告されており、検出が困難なこともある(2-4)。膿胸に気管支胸膜瘻を合併しているか、いないかは、治療方針決定や再感染のリスク評価に関わり、臨床的に重要である(1)。我々は、最近の多列CTを用いて三次元画像を用いて水気胸症例を評価している際に、横断像で見られる胸水と気胸の境界の air-fluid level を冠状断で観察したところ、多数の気泡が生じている症例に遭遇した。その症例は肺癌術後で気胸が遷延し、気管支胸膜瘻がその原因と考えられた。その後、水気胸の症例を観察する際は、冠状断も観察するようにしているが、多数の気泡が見られる症例はまれである。この胸水水面に多数の気泡が見られる症例は我々が知るところでは現在までに報告がないが、気管支胸膜瘻から呼気時に空気が漏れて胸水面に当り、気泡が生じることが推察される。そこで、この水気胸の胸水面の気泡描出の臨床的意義を検討する。最初に発見された症例のように気管支胸膜瘻が原因になると想定している。画像診断では、気管支から延びて胸膜に達する気管支胸膜瘻の検出は困難なことがある。気管支胸膜瘻により胸水面に水気泡が生じることが証明できれば診断の傍証となり、臨床的価値は高い。現在画像解析中である。

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

妊娠時の子宮動脈血流の異常は、妊娠高血圧症候群の発症に密接に関わることが知られている。また、癒着胎盤では胎盤内部や胎盤周囲の血流が異常に増加し、術中出血量と相関すると報告されている。

妊娠が成立すると子宮動脈の血流量は増加し、ドプラ超音波の血流評価で子宮動脈の血管抵抗は有意に低下する。しかし妊娠高血圧症候群では血管抵抗が高いまま推移する。一方、癒着胎盤では胎盤内部や癒着部位における血流が増加する。

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

10. 超高精細 CT 装置での頭部 CT アンギオグラフィにおける細動脈の描出能の検討(與儀彰, 比嘉大地, 中俣彰裕, 與儀聡子, 石神康生, 村山貞之)

平成 29 年 8 月 1 日より、当院では超高精細 CT (Aquilion Precision, キヤノンメディカルシステムズ社) が、世界で 8 番目に導入され、稼働している。従来機の 2 倍以上の空間分解能を誇る最先端の CT スキャナーである本機を用いた頭部 CT アンギオグラフィ (CTA) なら、これまで安定した描出が困難であった穿通枝の描出力が向上することが期待される。そこで我々は、本機における穿通枝の描出能の検討を開始した。

2016 年 10 月～2020 年 12 月の期間、320 列 CT Aquilion ONE (Canon Medical Systems, Tokyo, Japan) および超高精細 CT Aquilion Precision (Canon Medical Systems, Tokyo, Japan) の両機で頭部 CTA が施行された 19 例を対象に、眼動脈、全脈絡動脈、レンズ核線条体動脈、内側線条体動脈、視床穿通動脈の起始部および末梢の描出について、five-point scale で評価した。また MIP 像に対して line profile method を用い、中大脳動脈終末枝の本数を計測した。得られた結果を撮影機器に応じて ONE 群、Precision 群に分類し、paired t test および Wilcoxon signed rank test で比較した。その結果、Precision 群が全ての頭蓋内細動脈の起始部および末梢の描出において有意に高い点数を示した ($p < 0.01$)。また中大脳動脈終末枝も Precision 群で有意に多く描出された ($p < 0.0002$)。本検討の結果を第 48 回日本神経放射線学会 (2019 年 2 月)、第 78 回日本医学放射線学会総会 (2019 年 4 月)、57th. Annual meeting of American Society of Neuroradiology (2019 年 5 月) で発表した。その後ファントム実験を行い、特定の濃度における空間分解能を示す task-based modulation transfer index (MTFtask) の測定を行い、CTA での細動脈内の濃度と仮定した 340HU の描出において Precision が高い分解能を示すことが判明した。本結果は Radiology 誌または European Radiology 誌への投稿に向けて執筆中。

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

SafeCT は低線量 X 線で撮影された CT 画像のノイズを除去し、通常線量の X 線で撮影された高精細 CT 画像に近い画像を作成するソフトである。コントラ

スト雑音比 (CNR) や信号雑音比 (SNR) を向上されることで、通常線量の画像と同等の画質を得ることが出来る。ファントムを用いた実験により、この SafeCT を通常線量で撮影された頭部 CT に処理を施すと、CNR や SNR の上昇によって、灰白質-白質のコントラストが大きく上昇することが判明した。そこで我々は、急性期脳梗塞によって撮影された頭部 CT 画像に対して SafeCT によるノイズ除去を行い、early CT sign の描出に与える影響の検討を開始した。

2015 年 1 月から 2018 年 11 月までの期間に、琉球大学医学部附属病院にて、急性期脳梗塞によって頭部 CT および拡散強調像 (DWI) が施行された 27 名を対象とした。CT データから 0.625-mm slice (thin-slice 群)、5-mm slice (5-mm 群) の画像が作成され、さらに thin-slice group に対して SafeCT によるノイズ除去を行った (SafeCT 群)。1 名の放射線科医が CT 画像を後方視的に確認し、early CT sign の有無と範囲について評価を行った。DWI における拡散制限域を reference standard として、CT 評価の結果を比較し、一致率を 3 段階でスコア化した。また評価の自信度を 5 段階で評価し、判定に要した時間も記録した。これらの結果を 3 群で評価し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

その結果、一致率の平均は thin-slice 群、5-mm 群、SafeCT 群でそれぞれ 1.5, 1.7, 1.9 で、3 群間での有意差を認めた (Friedman 検定, $p < 0.03$)。自信度は群間で有意差はなかったが、判定時間は 47 秒、56 秒、33 秒と、SafeCT 群で有意に短くなった (one-way ANOVA, $p < 0.000$)。さらに多重比較にて、SafeCT 群は 5-mm 群、thin-slice 群に対しても有意に判定時間が短かった (Turkey 検定, $p < 0.03$, $p < 0.0001$)

このことから、SafeCT は急性期脳梗塞患者の診療に寄与する可能性が考えられた。また放射線科診断専門医よりは、研修医など読影経験の浅い医師に対して大きく貢献出来ると考えられる。今後は後期研修医を対象に同様の検討を行い、有用性を検証していく。今回の結果は第 49 回神経放射線学会、ASNR 58th. Annual meeting で発表した。現在は Neuroradiology 誌に投稿予定。

12. Arterial spin labeling (ASL) を用いた MRA による外頸動脈系の描出能の検討(與儀彰, 牧野航, 髙原章太, 平安名常一, 村山貞之)

頭頸部癌に対する動注化学放射線療法は重要な治療法のひとつである。安全かつ正確に手技を行うために術前の頭頸部 CTA が施行されるが、腎機能障害にて造影剤が使用不可能な症例や、インプラントによる金属アーチファクトで動脈の描出が不良となる症例にもしばしば遭遇する。代替法として time of flight (TOF) 法を用いた MRA が挙げられるが、外頸動脈の分枝は 3 方向に複雑に走行するため十分な inflow 効果が得られず、末梢の描出は困難である。近年開発された Arterial spin labeling (ASL)-MRA (ASL-MRA) は方向に依存することなく動脈を描出することが可能でもやもや血管を正確できることが報告されている。しかし外頸動脈系の描出に関する

報告はない。そこでわれわれは頭頸部癌に対して動注化学放射線療法が施行される症例を対象に、ASL-MRAによる外頸動脈の描出能の検討を開始した。

2020年4月から頭頸部動注化学放射線療法を施行予定で、術前に頭頸部CTA、TOF-MRAが施行された症例の登録を開始した。現在は10例が登録されている。まだ統計解析は行っていないが、ASL-MRAがTOF-MRAに比べて明らかに外頸動脈系の描出が良好であり、症例によってはCTAと同程度に描出されていた。今後も症例を蓄積し、国内、国際学会で発表していく予定である。

【核医学部門】

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

本研究は生体機能イメージングであるドパミントランスポータ(dopamine transporter: DAT)SPECT画像(DAT-SPECT)などの核医学画像および神経心理検査データを用いたパーキンソン病(Parkinson's disease: PD)および非典型的パーキンソン症候群(atypical parkinsonian syndrome: APS)の診断・予後予測支援システムを開発することが目的である。近年、放射線医学分野では疾患の分類や予後予測などに対して機械学習や深層学習の応用が試みられている。これまでにPDと正常群の分類では、DAT-SPECT画像のボクセル値を特徴量とした機械学習により高い分類精度が得られることがわかっている(*J Neural Eng.* 2015; 12: 2)。しかしDAT-SPECT画像の線条体への集積形状パターンを定量化し、PDやAPSの分類に利用する研究報告はなされていない。DAT-SPECT画像特徴量および神経心理検査データを用いた診断・予後予測支援システムを構築することで、早期におけるPDとAPSの画像診断精度の向上や予後の予測が可能になると見込まれる。さらに、早期に正確な診断を行い、治療を開始することでPDとAPS患者の生活の質の維持に貢献できると考えられ、医療資源の適切な利用にもつながると期待できる。

【放射線腫瘍学部門】

1. 進行上顎洞(副鼻腔)癌に対する選択的動注化学放射線療法の検討(平安名常一, 牧野航, 有賀拓郎, 石川和樹, 渡口真史, 草田武朗, 富田隼人, 伊良波裕子, 村山貞之)

我が国では、局所進行上顎洞(副鼻腔)癌に対しては未だ外科的治療を行う施設が主流となっている。局所進行上顎洞(副鼻腔)癌に対する外科治療においては患者のQOLを著しく損ねてしまうのが問題となっているが、当科では2013年より耳鼻科と共同で進行上顎洞(副鼻腔)癌に対する選択的動注療法を併用した放射線治療により根治を目指している。この治療法が確立すれば、患者のQOLを損なう事なく生活する事が可能となる。現在は症例患者の蓄積中であり、治療成績及び、有害事象の解析中である。初期治療報告として第45回IVR学会総会、第54回日本癌治療学会にて発表し、その成績を論文化している最中である。

2. 進行中咽頭癌に対する選択的動注化学放射線療法の検討(平安名常一, 牧野航, 有賀拓郎, 石川和樹, 渡口真史, 草田武朗, 富田隼人, 伊良波裕子, 村山貞之)

中咽頭癌はHPV(ヒトパピローマ・ウイルス)の感染の有無により治療成績が異なる。HPV陰性のものは、HPV陽性の中咽頭癌に比較して治療成績が極めて不良なものとなっている。HPV陰性の局所進行中咽頭癌に対しては化学放射線治療により根治を得られない事が多く、わが国では、未だ外科的治療を行う施設が主流となっている。局所進行中咽頭癌に対する外科治療においては患者のQOLを著しく損ねてしまうのが問題となっているが、当科では2014年より耳鼻科と共同で進行中咽頭癌に対する選択的動注療法を併用した放射線治療により根治を目指している。この治療法が確立すれば、患者のQOLを損なう事なく生活する事が可能となる。現在は症例患者の蓄積中であり、治療成績及び、有害事象の解析中である。初期治療報告として第76回日本放射線学会総会、第43回日本頭頸部癌学会にて発表し、その成績を英語論文化し、現在投稿中である。

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

根治治療を目指して手術(+術後全身化学療法、放射線治療)、化学放射線療法を施行したのちに再発を来した症例、あるいは、全身化学療法、放射線治療に抵抗性の進行癌症例に対し、その後の有効な追加治療が無いのが現実となっている。追加照射を検討する場合も重篤な合併症の危険性が高まるため、なかなか施行する事ができない。当科では2013年より、このような進行・再発癌に対して選択的動注化学塞栓療法を開始した。まだ症例数はわずかであるが、今までにない患者のQOLの改善が見られており、選択的動注化学塞栓術は新たな緩和治療として期待が持てるものと思われる。現在は症例患者を蓄積中であり、治療成績及び、有害事象の解析中である。初期経験報告として第77回日本医学放射線学会総会、第56回日本癌治療学会にて発表した。症例数および、治療成績の解析が終了次第、英語論文化する予定である。

4. 再発骨転移の症状緩和に対する動注化学塞栓療法(TACE)の検討(平安名常一, 牧野航, 渡口真史, 有賀拓郎, 石川和樹, 伊藤純二, 伊良波裕子, 村山貞之)

骨転移に対する標準的治療は放射線治療である。最もエビデンスが存在する領域であるが、放射線治療後に再発を来した骨転移に対する追加治療に関しては有効な治療が少なく、救済手術ができない症例においては疼痛コントロールを得る事が困難となる。当科ではそのような放射線治療後の再発骨転移症例に対し平成26年よりTACEを開始した(低骨髄機能症例、腎機能不良症例に関してはTAEのみ)。多くの症例で疼痛コントロールが再度得られてきており、新

たな治療法として期待が持てるものとする。現在は症例患者を蓄積中であり、初期治療成績の蓄積が概ね終了した。成績報告として第46回日本IVR学会総会、第55回日本癌治療学会にて発表した。研究結果を英語論文として2020年にJournal of Vascular and Interventional Radiologyに掲載された。

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

骨転移によるMSCCの標準的治療は手術不能例に対しては放射線治療となっている。最もエビデンスが存在する領域であるが、放射線治療後にMSCC再燃を来した場合、救済手術が困難な場合には救済治療に関しては有効な治療がなく、多くの患者は脊髄麻痺を余儀なくされる。当科ではそのような放射線治療後のMSCC再燃症例に対し2014年よりTACEを開始した(低骨髄機能症例、腎機能不良症例に関してはTAEのみ)。多くの症例で症状の改善が得られ、脊髄圧迫を回避できる症例が得られている。MSCC再燃症例に対する新たな治療法として期待が持てるものとする。現在は症例患者を蓄積中であり、初期成績報告として第7回緩和IVR研究会、第48回日本IVR学会総会にて発表した。IVR学会総会では優秀研究発表賞を受賞した。研究結果を英語論文として、現在投稿中である。

6. 腎癌骨転移の骨関連有害事象(SRE)に対する放射線治療併用動注化学塞栓術(TACE)の有用性の検討(平安名常一, 牧野航, 渡口真史, 有賀拓郎, 石川和樹, 前本均, 草田武朗, 伊藤純二, 伊良波裕子, 村山貞之)

腎癌骨転移は放射線治療抵抗性であり、放射線治療により一時的に症状緩和は得られるものの、すぐに症状の再燃を来するのが特徴である。近年、分子標的薬治療、免疫チェックポイント阻害剤の導入により、腎癌担癌患者の予後は以前に比し、著明に延長した。そのため、腎癌骨転移患者は放射線治療後に骨転移の再燃による骨関連有害事象(SRE)[圧迫骨折、脊髄圧迫、手術、再照射など]が問題となり、多くは緩和ケアチームをもってしても、SREに対する十分な対応が困難であるというのが大きな問題となっている。当科では腎癌骨転移のSRE減少を目的として、2016年より放射線治療のみでは対応困難と推測される巨大溶骨性骨転移症例に対し、放射線治療併用のTACEを開始した。治療症例全てにおいて生存中はSREを回避できた。成績報告として第57回日本癌治療学会にて発表予定である。また、英語論文(Concomitant radiotherapy and transarterial chemoembolization reduce skeletal-related events related to bone metastases from renal cell carcinoma)はすでに終了し、European Radiologyに掲載された。

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

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

8. ケロイドの術後放射線治療効果の予後予測因子の探索(前本均, 石神康生, 村山貞之)

これまでにケロイドの術後放射線治療に関する質の高いランダム化比較試験や大規模な観察研究は行われていない。予後予測因子についても複数の報告されているが、未だ評価が定まっていない因子が多く存在する。本研究は自施設でケロイドに対する手術+術後放射線治療を行った患者を対象に後ろ向きに治療成績を評価し、これまでに報告されている予後予測因子の有用性の確認ならびに新たな予後予測因子を探索することを目的とした。

本研究結果は英語論文として(Risk factors of recurrence after postoperative electron beam radiation therapy for keloid: Comparison of long-term local control rate), Reports of Practical Oncology & Radiotherapy誌に掲載された。

9. 子宮頸癌の画像誘導小線源治療における経口腸管造影剤使用についての研究(前本均, 草田武朗, 有賀拓郎, 牧野航, 石川和樹, 平安名常一, 村山貞之)

我々は子宮頸癌の画像誘導小線源治療時の小腸の囲い込みを容易にする目的で2017年から経口腸管造影剤を日常診療に取り入れてきた。この取り組みは非常に有効で、安全性も高いと考えているが、これまで検証を行ってこなかった。本研究では、子宮頸癌の腔内照射時に使用する経口腸管造影剤の有効性と安全性を評価することを目的としている。現在、データ収集作業がほぼ完了し、2021年中の英語論文を目指している。

10. 次世代シーケンサーを用いて子宮頸癌の遺伝子変異情報を網羅的に解析し、新たな治療戦略の開発を目指す研究(前本均, 石川和樹, 嵩原章太, 牧野航, 草田武朗, 有賀拓郎, 平安名常一, 村山貞之)

本研究は前向き観察研究として、細胞病理学講座、女性・生殖医学講座の協力を得て、生検体ある

いは新鮮凍結検体を用いて次世代シーケンサーで子宮頸癌の網羅的遺伝子変異解析を行い、遺伝子変異と放射線治療の効果や予後との関連を解析し、最終的には遺伝子変異情報に基づいて個別化した新たな治療戦略の開発を目指している。現在は症例登録を進めている。本研究は、令和2年度日本学術振興会 科学研究費補助金事業に採択された。

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

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

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

前立腺癌に対する根治的放射線治療は良好な治療成績が報告されており、標準治療の1つとされてきた。近年では小線源治療やIMRTの導入により直腸線量を低減することが可能となっている。しかし、前立腺に近接している直腸の線量は照射方法の工夫だけでは線量低減が不十分となることもあった。当院では根治的放射線治療の際に直腸と前立腺の間にハイドロゲルを刺入し、直腸の線量を低減させることがある。そこで、前立腺癌の根治的放射線治療の治療期間内におけるハイドロゲルの体積と直腸線量低減効果の変化について明らかにすることを目的として本研究を行うこととした。ハイドロゲルの体積や効果の治療期間内における経時変化を明らかにすることで、より適切なハイドロゲルの使用方法を確立することができると思われる。

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

朗, 村山貞之)

頭頸部癌では外科的切除後に断端陽性やリンパ節外浸潤陽性など再発のリスクが高い症例に対して、術後に化学放射線療法または放射線療法を行うことが推奨されている。一般に予防リンパ節領域には45~50Gy相当の線量が必要で、高リスク領域には60~66Gy相当の線量が必要とされている。しかし、頭頸部癌の中でも口腔癌ではとりわけ再発のリスクが高く、その至適線量がわかっていないのが現状である。そこで2009年4月から2017年の期間に琉球大学医学部附属病院において、口腔を含む頭頸部癌に対して根治的切除術の術後に放射線治療を行なった全ての症例についてその治療成績や有害事象を後方視的に検討する。これまで治療した頭頸部癌患者の治療成績をまとめることで、癌の発生部位ごとの至適線量を決定できる可能性がある。初期経験報告として、第77回日本医学放射線学会総会にて発表した。またさらに解析を加えて、第32回日本放射線腫瘍学会にも発表した。論文はほぼ完成しており、現在査読付き英文雑誌への投稿準備中である。

14. 子宮頸癌に対する根治放射線治療時における腰椎・骨盤骨折のリスク線量の検討(石川和樹, 有賀拓郎, 山城恒雄, 戸板孝文, 平安名常一, 前本均, 草田武朗, 牧野航, 村山貞之)

子宮頸癌の根治照射による晩期合併症の一つとして腰椎や骨盤骨の骨折が知られているが、外照射と腔内照射の線量を合算したDVHから骨折リスクとなるパラメーターを評価した研究や、腔内照射からの寄与線量を合算して検討した研究は少ない。そこで本研究ではDVHパラメーターや骨密度の代替として用いた平均CT値などについて解析して、骨折リスク因子を同定することを目的とした。

骨折の一番のリスク因子は平均CT値であり、今回の研究だけでは有意と断言できないが、恥骨のDVHパラメーターについても骨折のリスク因子となる可能性が示せた。

本研究は既に終了し、英文誌で公表されている(Ishikawa K, Yamashiro T, Ariga T, Toita T, Kudaka W, Heianna J, Maemoto H, Kusada T, Makino W, Aoki Y, Murayama S. Predictive factors of posttreatment fracture by definitive radiotherapy for uterine cervical cancer. Jpn J Radiol. 2021 Jan;39(1):93-99. doi: 10.1007/s11604-020-01039-8. Epub 2020.)

15. 治療計画における反復計算回数との関連性(金城優志, 垣花泰政, 石川和樹, 牧野航, 草田武朗, 前本均, 有賀拓郎, 平安名常一, 村山貞之)

当施設の治療計画装置は、リニアック用の

Eclipse(AAA Ver11.3)とトモセラピー用のPresicion(iDMS v1.1.1.1)がある。高精度放射線治療の計画では、最適化計算が必須であり、パラメータの1つに反復計算の回数がある。Eclipseでは、反復計算の回数を増やすことでPTV内にホット及びクールスポットが発生しやすくなり、照射時間も増加することが確認されている。Presicionでは、現在400回前後の反復計算回数を採用しているが、治療計画との関連性は評価されていない。

本研究では、Presicionにおける反復計算回数の妥当性を検討した。

検討するプランは、ファントム画像を用いてBladder, Rectum, Prostate, PTVの輪郭入力を行い、PTVはBladder, Rectumとそれぞれ0.5cmずつoverlapするように作成した。Presicionで、反復計算の回数を10, 50, 100, 200, 400回に変更した場

合の治療計画を比較する。

最適化計算の時間は、10回(約4分)から400回(約1時間)となった。照射時間に関しては、差異は無かった。PTVのD95%は、10回: 92.3%, 50回: 91.5%, 100回: 91.9%, 200回: 92.2%, 400回: 92.4%となった。OARの平均線量は、400回でRectum: 30.01Gy, Bladder: 20.12でそれぞれ最小となった。線量分布では、計算回数を増加するとAP方向の線量は低減され、左右方向は線量が増加される傾向となり、OARの線量が低減されていることを確認した。

本研究では、反復計算回数を増加することにより、PTVの線量集中性が向上しOARの線量を低減されることが示された。今後の展望としては、実際の患者プランを用いた検討や、新規導入されたRayStationにおいても同様に検討を行いたい。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI20001:	Griffin L, Swift AJ, Tsuchiya N, Franchois C, Humbert M, Cohen G, Schiebler ML. Multimodality Imaging of pulmonary hypertension: prognostication of therapeutic outcomes. In Ohno Y, Hatabu H, Kauczor HU, editors. Pulmonary Functional Imaging: Basics and Clinical Applications. Cham: Springer Nature: 227-250, 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-43539-4_12	(A)	
原著			
OI20001:	Maemoto H, Ishigami K, Iraha S, Arashiro K, Kusada T, Ganaha F, Murayama S. Analyses of size and computed tomography densitometry parameters for prediction of keloid recurrence after postoperative electron beam radiation therapy. <i>Skin Res Technol</i> 26: 125-131. 2020. doi:10.1111/srt.12775.	(A)	○
OI20002:	Heianna J, Makino W, Ariga T, Ishikawa K, Kusada T, Maemoto H, Toguchi M, Ito J, Goya M, Miyazato M, Iraha Y, Murayama S. Concomitant radiotherapy and transarterial chemoembolization reduce skeletal-related events related to bone metastases from renal cell carcinoma. <i>Eur Radiol</i> 30: 1525-1533. 2020. doi:10.1007/s00330-019-06454-8.	(A)	○
OI20003:	Toguchi M, Iraha Y, Ito J, Makino W, Azama K, Heianna J, Ganaha F, Aoki Y, Murayama S. Uterine artery embolization for postpartum and postabortion hemorrhage: a retrospective analysis of complications, subsequent fertility and pregnancy outcomes. <i>Jpn J Radiol</i> 38: 240-247. 2020. doi:10.1007/s11604-019-00907-2.	(A)	○
OI20004:	Kusada T, Toita T, Ariga T, Kudaka W, Maemoto H, Makino W, Ishikawa K, Heianna J, Aoki Y, Murayama S. Definitive radiotherapy consisting of whole pelvic radiotherapy with no central shielding and CT-based intracavitary brachytherapy for cervical cancer: feasibility, toxicity, and oncologic outcomes in Japanese patients. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> 25: 1977-1984. 2020. doi:10.1007/s10147-020-01736-4.	(A)	○
OI20005:	Maemoto H, Iraha S, Arashiro K, Ishigami K, Ganaha F, Murayama S. Risk factors of recurrence after postoperative electron beam radiation therapy for keloid: Comparison of long-term local control rate. <i>Reports of Practical Oncology and Radiotherapy</i> 25:	(A)	○

- 606-611. 2020. doi:10.1016/j.rpor.2020.05.001.
- OI20006: Morita Y, Yamashiro T, Tsuchiya N, Tsubakimoto M, Murayama S. (A) ○
Automatic bronchial segmentation on ultra-HRCT scans: advantage of the 1024-matrix size with 0.25-mm slice thickness reconstruction. *Jpn J Radiol* 38: 953-959. 2020. doi:10.1007/s11604-020-01000-9.
- OI20007: Tsuchiya N, Schiebler ML, Evans MD, Cadman RV, Sorkness RL, (A) ○
Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Jarjour NN, Denlinger LC, Fain SB. Safety of repeated hyperpolarized helium 3 magnetic resonance imaging in pediatric asthma patients. *Pediatr Radiol* 50: 646-655. 2020. doi:10.1007/s00247-019-04604-0.
- OI20008: Tsuchiya N, Iwasawa T, Ogura T, Yamashiro T, Yara S, Fujita J, (A) ○
Murayama S. Pulmonary flow assessment by phase-contrast MRI can predict short-term mortality of fibrosing interstitial lung diseases. *Acta Radiol* 61: 1350-1358. 2020. doi:10.1177/0284185120901503.
- OI20009: Tsuchiya N, Benson DG, Longhurst C, François CJ, Reeder SB, (A) ○
Repplinger MD, Schiebler ML. Interobserver agreement for the direct and indirect signs of pulmonary embolism evaluated using contrast enhanced magnetic angiography. *Eur J Radiol Open* 2020 Sep 10;7:100256. doi:10.1016/j.ejro.2020.100256.
- OI20010: Tomori Y, Yamashiro T, Tomita H, Tsubakimoto M, Ishigami K, (A) ○
Atsumi E, Murayama S. CT radiomics analysis of lung cancers: Differentiation of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma, a correlative study with FDG uptake. *Eur J Radiol* 2020 Jul; 128:109032. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109032.
- OI20011: Heianna J, Makino W, Toguchi M, Iraha T, Ishikawa K, Kusada T, (A) ○
Maemoto H, Takehara S, Ariga T, Murayama S. Transarterial Chemoembolization for the Palliation of Painful Bone Metastases Refractory to First-Line Radiotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2020 Dec 12:S1051-0443(20)30965-9. doi:10.1016/j.jvir.2020.10.031.
- OI20012: Ishikawa K, Yamashiro T, Ariga T, Toita T, Kudaka W, Heianna J, (A) ○
Maemoto H, Kusada T, Makino W, Aoki Y, Murayama S. Predictive factors of posttreatment fracture by definitive radiotherapy for uterine cervical cancer. *Jpn J Radiol* 39: 93-99. 2021. doi:10.1007/s11604-020-01039-8.
- OI20013: Azuma M, Kumamaru KK, Hirai T, Khant ZA, Koba R, Ijichi S, (A) ○
Jinzaki M, Murayama S, Aoki S. A National Survey on Safety Management at MR Imaging Facilities in Japan. *Magn Reson Med Sci* 2020 Nov 26. doi:10.2463/mrms.mp.2020-0084.
- OI20014: Yamauchi M, Haranaga S, Parrott G, Kinjo T, Yamashiro T, (A) ○
Tsubakimoto M, Ohtsu H, Ueda S, Fujita J. Analysis of bronchoalveolar lavage samples collected from 30 patients with drug-induced pneumonitis. *Respir Investig* 58: 204-211. 2020. doi:10.1016/j.resinv.2020.01.002.

症例報告

- CI20001: Kusada T, Ito M, Karube K, Shimoji S, Oota Y, Zaha M, Maemoto H, (A) ○
Makino W, Ishikawa K, Takehara S, Ariga T, Heianna J, Murayama S. Indocyanine green fluorescence angiography for detection of cutaneous angiosarcoma of the scalp: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 32. 2020. doi:10.1016/j.pdpdt.2020.102087.
- CI20002: Heianna J, Yamashita Y, Iraha Y, Murayama S. (A) ○
A rare case of cerebral hemorrhage associated with intra-arterial infusion chemotherapy for advanced sphenoid sinus cancer. *J Cancer Res Ther* 16: 686-689. 2020. doi:10.4103/jcrt.JCRT_1444_16.

総説

- RI20001: Tsuchiya N, Griffin L, Yabuuchi H, Kawanami S, Shinzato J, Murayama S. Imaging findings of pulmonary edema: Part 1. Cardiogenic pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Acta Radiol* 61: 184-194. 2020. doi: 10.1177/0284185119857433. (A) ○
- RI20002: Tsuchiya N, Griffin L, Yamashiro T, Gibo S, Okane T, Yasutani T, Murayama S. Imaging findings of pulmonary edema: Part 2. Infrequent or unusual pulmonary edema with definitive imaging findings. *Acta Radiol* 61: 195-203. 2020. doi: 10.1177/0284185119856880. (A) ○
- RD20001: 伊良波裕子, 石神康生, 銘苺桂子: 異所性妊娠のMRI診断. *産科と婦人科* 87: 771-775, 2020. (B) ×
- RD20002: 山城恒雄. 透過性亢進. *呼吸器ジャーナル* 68: 122-128. 2020. (B) ×
- RD20003: 與儀彰, サラモン典子: 16. てんかん 総論. よく分かる脳MRI 改訂第4版 730-733, 2020. (B) ×

国際学会発表

- PI20001: Makino W, Heianna J, Ishikawa K, Iraha Y, Nakamata A, Murayama S. Transcatheter Arterial Chemoembolization on Relapsed Metastatic Spinal Cord Compression after Radiotherapy. PAIRS 2020. Dubai, United Arab Emirates.
- PI20002: Tsuchiya N, Nagao M, Shiina Y, Miyazaki S, Inai K, Murayama S, Sakai S. Geometric vortex in the main pulmonary artery burdens right ventricular function in patients after tetralogy of Fallot repair: a novel vorticity analysis using 4D flow MRI. The 106th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America, Web, USA. 2020.
- PI20003: Iraha Y. MR Imaging of Endometriosis: What Radiologists Should Know. ISMRM 28th annual Meeting. Virtual Conference. 2020.
- PI20004: Yogi A, Ishigami K, Higa D, Nakamata A, Okuma M, Yogi S, Murayama S. Can imaging-based iterative reconstruction by SafeCT[®] improve visualization of the early CT sign of acute brain infarct? 58th. Annual Meeting of American Society of Neuroradiology. Virtual Conference. 2020.

国内学会発表

- PD20001: 土屋奈々絵, 金城秀人, 石神康生, 與儀彰, 有賀拓郎, 村山貞之: トレーニング: 術中・術後の遺残ガーゼを見つける. 第79回日本医学放射線学会総会. Web開催. 2020.
- PD20002: 伊良波裕子, 楫靖, 他. JRS2020 シンポジウム 画像診断ガイドラインの作成とその活用～役に立つ検査ってなんだろう～. 第79回日本医学放射線学会総会. Web開催. 2020.
- PD20003: 伊良波裕子: 出産前後の画像診断. 第56回日本医学放射線学会秋季臨床大会. Web開催. 2020.
- PD20004: 與儀彰: 脳炎, 脳症の画像診断 Imaging spectrum of encephalitis and encephalopathy. 第56回日本医学放射線学会秋季臨床大会. Web開催. 2020.
- PD20005: 與那嶺恵里, 土屋奈々絵, 村山貞之: 超高精細CTによる肺サルコイドーシスの画像所見. 第56回日本医学放射線学会秋季臨床大会. Web開催. 2020.
- PD20006: 草田武朗, 平安名常一, 松尾雄司, 有賀拓郎, 前本均, 牧野航, 石川和樹, 山形航, 村山貞之: IMRTで良好な局所制御を得た頭部血管肉腫の1例. 第190回日本医学放射線学会九州地方会. 佐賀. 2020.
- PD20007: 塩谷紫, 山城恒雄, 山形航, 伊良波裕子, 新田迅, 村山貞之: 羊水塞栓症の一例. 第190回日本医学放射線学会九州地方会. 佐賀. 2020.

- PD20008: 嘉陽安美子, 山城恒雄, 村山貞之: 免疫チェックポイント阻害薬による下垂体炎の1例. 第190回日本医学放射線学会九州地方会. 佐賀. 2020.
- PD20009: 土屋奈々絵, 大野良治, 中野恭幸, 山城恒雄, 宜保慎司, 村山貞之: 溺水の治療方針決定における胸部CTの役割. 第12回呼吸機能イメージング研究会学術集会. 東京. 2020.
- PD20010: 山城恒雄: 4次元呼吸ダイナミックCTデータを用いた種々の動態解析. 第11回バイオメディカルインターフェースワークショップ. 宮古島. 2020.
- PD20011: 山城恒雄: 超高精細CTにより劇的に変化した中内耳疾患の画像診断: 画像診断医の立場から. 第30回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会. 宜野湾. 2020.
- PD20012: 山城恒雄: 自由呼吸下の4次元胸部CT「呼吸ダイナミックCT」の世界. 第98回慈大呼吸器疾患研究会. 東京. 2020.
- PD20013: 土屋奈々絵, 宮城一也, 熱海恵理子, 青山肇, 安富由衣子, 藤田次郎, 村山貞之: 腸型肺腺癌の一例. 第34回胸部放射線研究会. Web開催. 2020.
- PD20014: 金城優志, 垣花泰政, 有賀拓郎, 石川和樹, 牧野航, 草田武朗, 前本均, 平安名常一, 村山貞之: 治療計画における反復計算回数に関連性. 第33回高精度放射線外部照射部会学術大会. Web開催. 2020.
- PD20015: Kinjyo M, Kakinohana Y, Ishikawa K, Makino W, Kusada T, Ariga T, Heianna J, Murayama S. Relationship between the number of iteration and dose distribution. 第119回日本医学物理学会学術大会. Web開催. 2020.
- PD20016: Yogi A, Ishigami K, Higa D, Nakamata A, Okuma M, Yogi S, Murayama S. Can imaging-based iterative reconstruction by SafeCT[®] improve visualization of the early CT sign of acute brain infarct? 第49回神経放射線学会. Web開催. 2020.
- PD20017: Heianna J, Makino W, Toguchi M, Ito J, Ishikawa K, Iraha Y, Murayama S. Palliative therapy for bone metastasis after radiotherapy with transarterial chemoembolization. 第49回日本IVR学会総会. Hybrid Conference. 2020.

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、

1. 脳神経外科疾患に伴う脳機能障害の病態解明
2. 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課題として研究活動を行っている。特に、細胞レベルでの神経細胞の働きを理解するだけでなく、神経回路網の再構成、シナプスの可塑性を基礎として、記憶・学習などの高次脳機能の構成及び機能原理を明らかにする事で脳機能修復に関する知見を得ることに着目して研究推進をしています。

2020年度に獲得した文科省科学研究費を含む外部資金は以下の通りです。

A) 2020年度琉球大学先端医学研究支援事業「革新的次世代型医療技術開発-最先端リハビリテーションの診断および治療技術の創出- PART II」

2020年度事業実施経費総額 1,800千円（総額 1,800千円）研究代表 石内勝吾

B) 2020年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「放射線療法における高気圧酸素併用の分子機構の解明」

2020年度事業実施経費総額 1,430千円（総額 4,290千円）研究代表 片桐千秋

C) 2020年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「脳機能ネットワークの観点から行う Pusher 現象の病態解析と新規治療法の開発」

2020年度事業実施経費総額 1,040千円（総額 3,900千円）研究代表 西村正彦

D) 2020年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「手術のためのバーチャルリアリティ変形性物理シミュレーション・システムの開発」

2020年度事業実施経費総額 390千円（総額 2,600千円）研究代表 宮城智央

E) 2020年度 文部科学省科学研究費補助金 若手研究「ヒト海馬神経新生能の非侵襲的測定」

2020年度事業実施経費総額 390千円（総額 780千円）研究代表 小林繁貴

F) 2020年度 文部科学省科学研究費補助金 若手研究「小脳腫瘍摘出前後での fMRI と脳波の同時計測によるバイオマーカー同定」

2020年度事業実施経費総額 390千円（総額 1,300千円）研究代表 上薫

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

AMPA 型グルタミン酸受容体は中枢神経に広く分布するイオンチャネル共益型受容体である。4つのサブユニット(GluA1, GluA2, GluA3, GluA4)があり、それらがホモ、ヘテロの4量体を形成する。このうち GluA2 は Ca^{2+} 非透過性の性質を持ち、サブユニット内に GluA2 をもつ AMPA 受容体は Ca^{2+} 非透過性となる。神経膠芽腫において細胞内への Ca^{2+} の流入は下

流のシグナルを活性化させ、増殖性、浸潤性、遊走性を亢進させる。ゆえに Ca^{2+} の透過性、非透過性を担う GluA2 の転写調節機構の解明は重要である。転写調節機構には転写因子の結合や、ヒストンの修飾、DNA のプロモーター領域のメチル化などがある。DNA メチル化は CpG アイランドというシトシン(C)とグアニン(G)が連続した CG 配列の C 残基がメチル化修飾を受けることにより、転写因子複合体の結合が阻害され転写効率の減少が起こる。これまでに GluA2 プロモーター領域のメチル化を種々の神経膠芽腫細胞株で解析してきた。GluA2 の発現調節機構において転写開始点のメチル化が極めて重要な働きをしていること、上流 70bp の範囲内に存在する転写因子結合領域 Sp1 および NRSE 配列を用いた転写が行われていることを明らかにしている。本年度は転写因子による調節機構について探索するために、ターゲット DNA 配列を免疫沈降で回収し DNA に結合している転写因子を解析する enChIP システムを用いた解析を行った。種々のグリオブラストーマ細胞株に dCas9 とガイド RNA (gRNA) を恒常的に発現するようレトロウィルスベクターを用いて樹立した。しかしながら恒常発現細胞株は細胞死を起こすことが判明した。そこで dCas9 のみが恒常的に発現する細胞株にガイド RNA を一過性に発現させる手法に切り替えた。今後 enChIP アッセイを行い GluA2 の発現調節に寄与する転写因子およびヒストン修飾を解析していく予定である。

-光線力学療法と画像誘導手術を併用した悪性脳腫瘍に対する手術療法の開発と有用性の検討~初発神経膠腫に対する光線力学療法後の再発様式についての解析~

【背景】周囲脳組織への高い浸潤能を特徴とする神経膠腫であるが、その再発様式はほとんどが局所再発であり、神経膠腫患者の生命予後は如何に局所制御できるかによる。光線力学療法

(PDT; photodynamic therapy) は腫瘍親和性の光感受性物質とレーザー光との光化学反応で発生した一重項酸素などの活性酸素種 (ROS) を利用して腫瘍細胞を選択的に変性、壊死させる治療法である。悪性脳腫瘍では 2013 年に光感受性物質 Talaporfin sodium (NPe6) と PDT 半導体レーザーを用いた光線力学療法が認可され、腫瘍切除断端に対する術中の局所療法として、その上乘せ効果が期待される。レーザー光の切除断端への透過深度は 5~10 mm 程度であることから、光線力学療法の効果を最大限に得るためには腫瘍を最大限摘出し、その切除断端の腫瘍浸潤部位に対して光線力学療法を行うことが求められる。しかしながら腫瘍を可視化して腫瘍の最大限の摘出を可能とする 5-アミノレブリン酸投与下術中蛍光診断は安全性の問題から光線力学療法と併用でき

ないという問題点がある。この問題を克服するため当科では術中MRIとナビゲーションを併用した画像誘導手術と光線力学療法とを組み合わせた手術療法を開発した。局所制御率の向上が期待されるが、一方で遠隔部位での再発の増加が懸念される。今回、自験例における光線力学療法後の再発様式について検討を行った。

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

【結果】2016年11月~2020年12月に初発23例、再発16例、計39例の摘出術にPDTを併用した。定期的な画像検査による6ヵ月以上の追跡調査が可能であった初発症例14例を解析対象とした。年齢は中央値57才(19-76)。男女比は8:6。病理組織診断はGlioblastoma, IDH-wild type:11例, Glioblastoma, IDH-mutant:1例, Anaplastic astrocytoma, IDH-wild type:1例, Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant:1例。左右は7:7。部位は前頭葉:8例, 頭頂葉:3例, 側頭葉:2例, 前頭頭頂葉:1例。手術摘出度は肉眼的全摘出:10例, 亜全摘出:2例, 部分摘出:2例。術後補助療法としてテモゾロミド併用放射線治療を全例に行い、ベバシズマブは4例に併用した。追跡期間は中央値19.7ヵ月(6.0-34.4ヵ月)であった。14例中10例(71%)に再発を認め、無再発期間(PFS)は中央値14.6ヵ月(95%CI:7.2-22.0ヵ月)であった。10例中7例(70%)で局所再発を認め、そのうち3例は切除断端の非レーザー照射部位、1例は切除断端のレーザー照射部位、3例は摘出腔深部(非レーザー照射部位)であった。局所無再発期間(local-PFS)は中央値20.0ヵ月(95%CI:10.3-29.7ヵ月)であった。10例中3例(30%)で遠隔部位に再発を認めた。生存期間(OS)は中央値34.4ヵ月であった。

【結果のまとめ】

14例のPFSは14.6ヶ月、local-PFSは20.0ヶ月、OSは34.4ヶ月であった。再発は14例中10例(71%)に認め、7例(70%)は局所再発、3例(30%)は遠隔再発であった。局所再発の大部分は非照射部位または摘出腔深部への再発であった。レーザー照射部位への再発は10例中1例(10%)であり、部分摘出症例であった。遠隔再発例では再発までの期間は11.9ヶ月、14.6ヶ月、19.4ヶ月と長い傾向にあり、局所制御は良好であった。

【考察および結論】PDTを併用して治療を行った初発神経膠腫14例の再発様式について検討を行っ

た。自験例ではレーザー照射部位の再発や遠隔の再発は少ない傾向にあった。Multimodalityによる治療を行っておりPDT単独の治療効果を判定するのは難しく、また症例数も限られており、さらなる検証が必要であると考えられた。

—健常者のPattern separation 課題成績と灰白質体積との関連性に関する研究—

前回の研究概要の提出時から、高解像度T2画像を用いた追加解析をおこない、論文掲載(Brain and behavior. Volume10. Issue12. 2020)されました。

神経新生は海馬歯状回で生涯持続し、認知機能の維持に重要である。海馬は記憶に関与し、パターン分離とパターン補完を担う。パターン分離は似て異なる刺激を検出する能力で、海馬歯状回と機能的関連を有する。パターン補完は部分的な情報から全体を復元する能力で、海馬アンモン角(Cornu ammonis: CA)3とCA1との機能的関連がげつ歯類において報告されている。しかしヒトにおける関連性は不明である。我々はヒト全脳(関心領域46箇所)、海馬(CA1, CA2/3, CA4, 顆粒細胞層, 分子層, 海馬台)、海馬近傍(海馬扁桃体移行領域: HATA hippocampal-amygdaloid transition area, 傍海馬台, 前海馬台, 海馬采, 尾部)の体積と記憶成績との関連を解明する事を目的とした。

健常若年者58人(平均25.0±4.4歳, 18から40歳)を対象とし、記憶課題を実施し、MRIを撮像した。記憶課題として被験者に写真がランダム提示され、新規刺激なのか、先行刺激と比較し似て異なる刺激(パターン分離)なのか、また同じ刺激(パターン補完)なのかの反応求め、その正答率を測定した。次いで各被験者の全脳、海馬と海馬近傍の下位領域体積をFreesurfer 6を用いて推定し、回帰分析を実施した。

パターン分離課題正答率は、全脳関心領域箇所の内、特に両側小脳皮質体積と有意な負の関連がみられ(p<0.01)、海馬と海馬近傍の下位領域とは、左側HATAのみ負の関連がみられた(p=0.03)。またパターン補完と全脳領域との関連性は、両側前帯状回、右尾状核、右視床のみ正の関連を有したが(p<0.05)、海馬領域との関連は認められなかった。

パターン分離能力と負の関連を有したHATAはCA1先端部に隣接し、海馬と扁桃体を橋渡しする密な細胞構築を有する中継領域である。この経路が海馬神経新生能を調整し、パターン分離能力に抑制性の影響を与えている可能性が示唆された。今後、精神疾患の病態に関しHATA体積と情動との関連性を検討することで、あらたな指標創出の可能性がある。全脳領域の解析では、特に両側小脳皮質領域に強い関連性を有していた。小脳外側皮質とパターン分離能力との機能的関連性は既に報告されており、構造的な関連性について、今後の詳細な検討が求められる。

海馬神経新生能と関連がある海馬歯状回のパターン分離能力は、健常若年者の場合、“Bigger is better”の法則は成立せず、扁桃体と海馬の中継路

である HATA が大きい程、低成績であるとする構造可塑性を世界で初めて見出し報告した。今後、情動と HATA そしてパターン分離能力との関連性について検討していく予定である。

-海馬機能検査を用いた認知機能解析-

近年、海馬歯状回の顆粒細胞がヒトの認知・記憶において重要なパターン分離能に関係することが示唆されている。海馬歯状回の顆粒細胞は 28 日周期で新生されると考えられており、未熟な顆粒細胞はパターン分離に関与していると考えられている。この顆粒細胞は様々な要因で神経新生が促進され、または抑制される。例えば、放射線照射では神経新生を抑制するが、ジョギングなどの運動によって新生は促進される。

当科ではパターン分離能を評価できる課題を用いて機能的 MRI による機能画像を利用することで顆粒細胞の機能を推察する方法、海馬機能検査を樹立している。海馬機能検査はパターン分離と同時にパターン補完も評価することができ、当科では、疾患脳における海馬機能への影響について解析を行っている。海馬機能検査は、MRI コイル上に固定された液晶ディスプレイに表示される写真が新規なもの (New) であるか、似て非なる写真 (Lure: パターン分離)、前に呈示された写真と同じものか (Same: パターン補完) をそれぞれ示指、中指、環指にてボタンを押して回答してもらう。被験者の回答はパーソナルコンピューターに記録され、各課題 (New, Lure, Same) の正答率が算出される。

2020 年 1 月から 12 月までの fMRI 検査総数 192 件 (男性 107 名、女性 85 名、平均年齢 56 歳 ± 17.6 歳、10 歳 ~ 92 歳) であった。昨年の検査総数 207 件で、今年度は 15 件減少した。3 ~ 5 月の緊急事態宣言発令時に外来患者数の減少が関係していると思われる。

検査の内訳は神経膠腫患者が 77 件 (うち海馬記憶課題を実施したのは 58 件)、髄膜腫患者は 46 件 (海馬課題は 31 件が実施)、転移性脳腫瘍 8 件、神経鞘腫 8 件、血管腫 12 件、外傷性脳損傷 7 件、その他疾患 16 件、健常者 12 件であった。

192 件のうち海馬機能検査を実施したのは 139 件であった。健常者及び疾患群の成績は以下の通りであった。

健常者群 new: 94.2 ± 5.4%, lure: 51.6 ± 28.7%, same: 85.6 ± 18.1%
神経膠腫群 new: 80.4 ± 25.5%, lure: 24.6 ± 23.8%, same: 61 ± 25.6%
髄膜腫群 new: 85.7 ± 21.8%, lure: 36.4 ± 27.4%, same: 74 ± 24%
転移性脳腫瘍群 new: 91.7 ± 7.5%, lure: 33.3 ± 21.4%, same: 80.2 ± 7.4%
神経鞘腫群 new: 88.4 ± 13.5%, lure: 33.4 ± 14.6%, same: 83.3 ± 14.2%
血管腫群 new: 93.8 ± 6.6%, lure: 38.8 ± 4.8%, same: 90.8 ± 8.6%
外傷性脳損傷群 new: 94.8 ± 5.1%, lure:

43.8 ± 34.5%, same: 93.8 ± 10.4%

疾患脳と健常者での正答率の比較に、Kruskal-Wallis 検定を行った。Kruskal-Wallis 検定は一元配置分散分析法に相当するノンパラメトリック手法である。事後解析には Scheffe の多重比較法を用いた。

New 課題の正答率には各群間に有意差は無かった。Lure 課題では健常者群に比べ神経膠腫群の正答率が有意に低下した ($p < 0.05$)。その他の群間には有意差は無かった。same 課題の正答率では神経膠腫群の正答率が健常者群、血管腫群、TBI 群に比べ有意に低かった ($p < 0.05$)。

解析の結果、神経膠腫患者の Lure と Same 正答率が低下することが分かった。神経膠腫の標準治療は放射線治療とテモゾロミドを用いた化学療法である。どちらの治療法も腫瘍幹細胞を抑制させるものである。これらの治療薬が歯状回の神経新生を抑制した結果、パターン分離能だけでなくパターン補完能の低下に繋がったのではないかと考えられる。

今後は神経膠腫患者の治療中に海馬機能を維持する方法を確立することが必要と思われる。また、治療の頻度や照射量における影響についても今後解析を行いたい。

-術前ニューロリハビリテーションによる歩行障害の予防と改善-サイボーグ型ロボットを利用した歩行トレーニング-

歩行機能は日常生活や社会生活を営む上で重要な機能である。脊髄損傷や脳腫瘍などの中枢神経疾患によって歩行機能は障害され、患者の社会復帰はしばしば阻害される。歩行機能の改善には、立位バランス機能、下肢運動機能、体幹の運動機能など複数の運動機能や平衡感覚機能への治療的な介入が必要となる。また、疾病の罹患によって障害された歩行機能の改善だけでなく、手術療法後の合併症を防ぐために周術期のニューロリハビリテーションは重要である。

近年、平行棒や起立台などの従来のリハビリテーションだけでなく、ロボットを用いた歩行トレーニングが普及しつつある。ロボットスーツ HAL (CYBERDYNE 社製、以下 HAL) は歩行動作を補助する目的で山海らが開発した医工学融合による人間の意志に従う随意制御機構とロボットの自律制御機能を両立するハイブリッド制御機能を有するサイバニックロボットスーツである。HAL は患者自身の筋電信号を読み取り信号の強弱に合わせて、HAL の関節部に内蔵されたモーターが関節運動を補助する。関節運動を補助するトルクの設定は患者の信号の強度、筋力に合わせて調整することが出来る。また、筋収縮がほとんど感じられない脊髄損傷患者であってもセンサーの感度を調整することで、筋電信号を読み取ることができる。歩行動作を補助する HAL とともに当科では脳腫瘍や脊髄腫瘍などの手術療法が必要な患者に対して、術後の歩行機能の維持や改善を目的に周術期ニューロリハビリテーションを行っている。HAL による歩行トレーニングにはバランス機

能の安定、転倒などの事故予防をするために免荷式歩行器を併用している。

HAL を利用し、周術期のニューロリハビリテーションを 34 例の患者に(男性 17 例, 女性 17 例, 平均年齢 57.2 歳±17.5 歳, 20 歳~84 歳)実施した。

内訳 HAL による歩行トレーニングを実施した患者の疾患の内訳は髄膜腫 14 例, 神経膠腫 10 例, 転移性脳腫瘍 4 例, 神経鞘腫 3 例, その他 3 例(血管芽腫, 類状皮腫, 悪性リンパ腫)であった。

HAL でのニューロリハビリテーションでは, HAL 及び免荷式歩行器を併用しての立位バランス訓練, 歩行訓練を 30 分~40 分 週 3 回の頻度で実施し, 週 2 回は従来方法のリハビリテーションを行った。82%(34 例中 28 例)の患者において, HAL による歩行トレーニング後の歩行機能は改善もしくは維持できた。

脳腫瘍などの中枢神経疾患によって歩行障害を合併する患者は, 身体半身の麻痺を呈しており, 歩行障害だけでなく, 自力での座位や立位の保持も困難となる。下肢機能を補助する HAL と体幹バランスの安定を保持する免荷式歩行器を併用した歩行トレーニングは重度な麻痺があっても安全に歩行トレーニングが行える。術前からの歩行トレーニングが実施できる HAL と免荷式歩行器は, 術後の運動機能の低下を最小限にできる有効なリハビリテーションツールである。

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

脳疾患患者は様々な, 認知機能の低下を示す。我々は海馬における記憶の生成の根幹を成すパターン分離能(pattern separation ability; 似て非なる経験を識別する能力)に着目して研究を推進している。ヒトを対照とする臨床研究では非侵襲的な評価が重要である。プロトン磁気共鳴分光法(magnetic resonance spectroscopy; ¹H-MRS)で得られた海馬の代謝産物 Lip13a, N-acetyl-L-aspartate (NAA), N-acetyl-L-aspartyl-glutamate (NAAG), Glutamate (Glu), Creatine (Cr), Choline (Cho), Myo-inositol (MyoI) を LCModel 解析を行い, fMRI を用いた Lure task (pattern separation ability を評価する task) との関係性を調べた。22~31 歳の若年健康者 23 人 (M:F=15:8, mean age 24.7±2.6) を対象とした解析において, 右海馬の新生能を反映する Lure task と各代謝産物濃度との関連では MyoI/Cr 0.90±0.24 (r=0.53, P<0.05) で有意な正の相関を認め, Lip13a/Cr 0.34±0.43 (r=-0.55, P<0.05), Lip13a/NAA 0.25±0.30 (r=-0.64, P<0.01, n=22) および Lip13a/(NAA+NAAG) 0.25±0.29 (r=-0.65, P<0.01) で有意な負の相関を認めた。左海馬の各代謝産物濃度と Lure task では有意な相関は認めなかったことより, パターン分離能においては右側海馬の代謝とパターン分離能との関連が示唆された。

Lip13a (1.28ppm) は 1 価不飽和脂肪酸の一種であ

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

胎児脳では神経幹細胞および神経前駆細胞が豊富に含有されている。ICR マウス胎児脳の溶解液の ¹H-MRS では, 全脳 (N=3), 大脳 (N=5) では Lip13a (1.28ppm) が検出されるものの, 小脳・脳幹 (N=5) では検出されなかった。glioblastoma 患者 16 名において, Lip13a/Cr 26.42±50.55 と著明な上昇を認めた。また, glioblastoma 患者の摘出検体の溶解液における ¹H-MRS でも Lip13a (1.28ppm) の著明な上昇が見られ, 術前に撮像した ¹H-MRS と同様のパターンを呈した。グリオーマ腫瘍塊には神経幹細胞 (CD133 および nestin 陽性) が豊富に含まれており¹³⁾, Lip13a (1.28 ppm) は未熟な細胞成分, とりわけ神経幹細胞および神経前駆細胞を反映している可能性がある。

放射線治療中のグリオーマ患者において解析を推進し, MyoI, Lip13a と神経新生との代謝機構の背景についても培養系における解析やメタボローム解析を併用した検討を予定したい。

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

悪性脳腫瘍, 特に神経膠腫の手術において最大限の腫瘍摘出と脳機能の温存とを両立するため画像誘導手術は必要不可欠と考えられる。術中 MRI は画像誘導手術の中心的な役割を担い, 近年, その有用性が数多く報告されている。当院では 2014 年度に既設の手術室の限られた面積に設置可能な小型低磁場 MRI を導入した。術中 MRI と並んで画像誘導手術の核となるニューロナビゲーションにおいては術中のブレインシフトによるナビゲーション精度の低下が問題となるが, 術中 MRI を併用することにより術中に補正してナビゲーションの精度を維持できることが利点であり, より正確で安全な手術が可能となる。

悪性脳腫瘍 101 例 (2014 年 8 月から 2020 年 12 月) に対して術中 MRI, ニューロナビゲーションを用いた画像誘導手術を施行した。脳機能モニタリングを併用した。まず安全な範囲で腫瘍を摘出した後, 術中 MRI によりナビゲーションのアップデートに利用可能なボリュームデータを撮像。残存腫瘍を把握するとともに Restore-registration 法によってナビゲーション情報をアップデートして残存病変の摘出を追加し, 手術を終了とした。年齢中央値 51 才, 男女比は 65:36。病理組織診断は神経上皮性腫瘍 98 例 (high grade 75 例, low grade 23 例), 転移性 3 例。腫瘍局在は前頭葉 49 例, 側頭葉 33 例, 島回 6

例、側脳室 5 例、頭頂葉 4 例、視床 2 例、その他 2 例。左右は右 52 例、左 48 例、正中 1 例であった。手術摘出度は肉眼的全摘出 54 例、亜全摘出 11 例、部分摘出 36 例。術前検討で肉眼的全摘出が可能と判断された症例において、予定通りの摘出が達成された。全摘出困難な症例でも術中に摘出深達度を確認することにより安全な範囲で最大限の摘出を行うことが可能であった。術中 MRI、ニューロナビゲーションを併用した画像誘導手術はより確実により安全な手術が可能であり、非常に有用と考えられた。

-高次脳機能障害に対する神経心理学的研究-

高次脳機能障害は器質的病変の多様性や重篤性は症例ごとに様々である。高次脳機能障害のアセスメントおよび治療有効性を評価するために、神経心理学的検査を行い解析した。

神経心理学的検査は全般性認知機能評価に 3 MS(Modified Mini-mental state examination), MMSE(Mini-mental state examination), 記憶機能評価に HDS-R(長谷川式簡易知能評価スケール)を使用した。より具体的な認知機能領域の評価として以下の検査を実施した。情報処理速度評価に WAIS-III の Digit symbol test(DST), 注意・作業記憶の評価に WAIS-III の Digit span test, 実行機能のセットシフティングの評価に Trail Making Test(TMT), 実行機能の抑制の評価に Stroop test(ST), そして視空間構成機能評価に WAIS-III の Block test を使用した。

2020 年に行った神経心理学的検査は 156 件、延べ人数 111 名(男性 62 名, 女性 49 例, 平均年齢 56.4 歳±18.7 歳)であった。患者の内訳は、髄膜腫(n=28, 平均年齢 60.32±15.84), 神経膠腫(n=27, 平均年齢 58.81±17.50), 血管障害(n=9, 平均年齢 63±12.75), 神経鞘腫(n=7, 平均年齢 59.86±19.67), 転移性脳腫瘍(n=5, 平均年齢 66.8±10.23), 交通外傷(n=4, 平均年齢 39.5±3.42), 海綿状血管腫(n=3, 平均年齢 56±27.62), 血管芽腫等のその他の腫瘍(n=9, 平均年齢 45.56±22.68), 三叉神経痛や海馬硬化症などを含むその他(n=12, 平均年齢 58.17±23.73)であった。病変の種類によって認知機能に差異があるかを調べるために、前頭葉病変 31 例、側頭葉病変 22 例、頭頂葉病変、小脳病変、小脳橋角部病変、頭頂葉病変にたいして、病変の種類と神経心理検査の評価の関連をそれぞれの部位ごとに検討した。

前頭葉病変では神経膠腫(n=16), 髄膜腫(n=10), 転移性脳腫瘍などのそのほかの腫瘍(n=4)を検討の対象とした。腫瘍の種類を説明変数、各検査の得点を目的変数として Kruskal-wallis の検定を行った。その結果、DST で有意な差が認められた(p=0.0346)。多重比較として Steel-Dwass 法を行ったところ、神経膠腫と比較して、その他の腫瘍が有意に得点が低かった(p=0.048)。側頭葉病変では神経膠腫(n=5), 髄膜腫(n=5), 転移性脳腫瘍などのそのほかの腫瘍(n=7)を検討の対象とした。その結果、

すべての病変の種類に神経心理検査評価の差はなかった。小脳病変では髄膜腫(n=4), 神経鞘腫(n=6), 転移性脳腫瘍などのその他(n=6)を検討の対象とした。その結果、すべての病変の種類で神経心理検査評価の差はなかった。

術前と術後に検査のフォローを行っているのは 21 例(男性 14 例, 女性 7 例, 平均年齢 52.38 歳±16.58 歳)であった。患者の内訳は神経膠腫 9 例, 髄膜腫 5 例, 神経鞘腫 2 例, そのほか 5 例(三叉神経痛, 転移性脳腫瘍など)であった。認知機能検査のうち、全般性の認知機能検査について術前と術後で Wilcoxon の符号付順位検定を用いて比較したところ、有意な差は認められなかった。しかし、詳細な検査について術前と術後で Wilcoxon の符号付順位検定を用いて比較した結果、Disit Symbol test(p<0.04), Trail Making test -A (p<0.019), Trail Making test -B(p<0.05)で有意な差が認められた。

病変の種類によって認知機能の評価に差が出るかを調べるために、各病変部位ごとの神経心理検査の結果を比較した。その結果、全般的な認知機能を測定する検査では差がなかったが、前頭葉病変について髄膜腫と神経膠腫が転移性脳腫瘍などのそのほかの腫瘍群と比較して DST において有意に成績が良かった。腫瘍の播種状態や浸潤状況に応じて成績の低下が起こる可能性がある。

-疾患脳に対する高密度脳波計によるパターン分離課題 ERP 解析-

疾患脳における認知機能の評価及び治療有効性を評価するために、当科では海馬機能評価を機能的 MRI 用いて、BOLD 解析を行っている。さらに BOLD 活動の背景にあるシナプス後電位、ローカルフィールドポテンシャル(LFP)を解析できる 256ch 高密度脳波計を用いてパターン分離課題中の脳波計測を行い、事象関連電位(Event related potential: ERP)と時間周波数解析(Time Frequency wavelet analysis:TFA)を行った。

2020 年 1 月から 2020 年 12 月までに高密度脳波計を用いて脳波計測件数は 58 例、延べ人数 53 人(男性 28 例, 女性 25 例, 平均年齢 51±20.4 歳)であった。患者の内訳は、前頭葉病変 16 例、側頭葉病変 8 例、頭頂葉病変 3 例、小脳病変 3 例、小脳橋角部病変 3 例であった。

疾患別の海馬機能課題の Lure 正答率は、前頭葉病変 36.73%(修正 Lure24.39%), 側頭葉病変 44.5%(12.3%), 頭頂葉病変 37.53%(27.3%), 小脳病変 39.63%(28.2%), 小脳橋角部病変 38.2%(13.55%)であった。

前頭葉病変について右の前顔部電極では ERP で 300ms, 800ms, 1500ms で陰性の大きなピークが確認され、TFA でも同時刻に θ 波の賦活が認められた。また、左の前顔部電極は右ほどの賦活はないが、明らかに同期をしているような様子が認められる。また、左右の前顔部も同様に右の前顔部電極との同期が認められる。一方、正中の前顔部電極と左右の小

脳 Crus I 直上の電極では基準関連脱同期が認められた。

側頭葉病変について右の前頬部電極では ERP で 1100ms, 1600ms で陰性の大きなピークが確認され、TFA では 1100ms は α 波, 1600ms では θ 波の賦活が認められた。また、左の前頬部電極は右ほどの賦活はないが、明らかに同期をしているような様子が認められる。また、左右の前頭部も同様に右の前頬部電極との同期が認められる。正中の前頭部電極と左右の小脳 Crus I 直上の電極では θ 波帯の同期が認められた。

小脳病変について右の前頬部電極では ERP で 700ms, 1200ms, 1900ms で陰性の大きなピークが確認され、TFA でも同時刻帯に θ 波の賦活が認められた。TFA でも同時刻に θ 波の賦活が認められた。また、左の前頬部電極は右ほどの賦活はないが、明らかに同期をしているような様子が認められる。また、左右の前頭部も同様に右の前頬部電極との同期が認められる。一方、正中の前頭部電極と左右の小脳 Crus I 直上の電極では基準関連脱同期が認められた。

これらの結果から病変の部位によって、海馬機能

評価中の ERP, TFA に違いがある可能性が示された。

-高脂肪食摂取マウスで観察されるグルタミン酸受容体の機能変化-

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

高脂肪食を長期摂取した、マウス海馬体ではグルタミン酸受容体の変容が観察され、さらにグルタミン酸受容体の機能の減弱も誘導された。グルタミン酸受容体の機能変化は薬剤により反応した。

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

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

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Sugi R, Nishimura M, Ishiuchi S. Analysis of human hippocampal volumetry in relation to pattern separation ability in healthy young subjects. Brain and Behavior 10(12), 2020. doi: 10.1002/brb3.1878	(A)	○
国際学会発表			
PI20001:	Ishiuchi S. Prevention of cranial neurotoxicity by radiotherapy. The 10th Annual Meeting of The International Society of Radiation Neurobiology. Keynote lecture. Tokyo(held on the magazine). 2020.		
国内学会発表			
PD20001:	石内勝吾: 高気圧酸素療法(Hyperbaric Oxygenation Therapy:HB0)をシーズとしたニーズ高次脳機能障害. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. シンポジウム. 岡山県. 2020. 10. 16.		
PD20002:	高木博: 誰もが楽しく学べる脳科学. 放送大学沖縄学習センター客員教員による特別公開講座. 一般口演. 沖縄県. 2020.		
PD20003:	高木博, 嘉手納樹京, 照屋仁奈, 我如古有理: 脳腫瘍の治療とがん検診の進歩について. 次世代産業システム研究会. 一般口演. 沖縄県. 2020.		
PD20004:	菅原健一, 金城雄生, 小林繁貴, 上原卓実, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾: 初発神経膠腫に対する光線力学療法後の再発様式についての検討. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. 岡山県. 2020. 宮城智央, 金城雄生, 小林繁貴, 上原卓実, 長嶺英樹, 外間洋平, 上薫, 宇杉竜一, 片桐千秋, 西村正彦, 菅原健一, 高木博, 石内勝吾: 複数人の参加が可能な脳神経外科バーチャルリアリティ・シミュレーションシステム. 第 43 回日本脳神経 CI 学会. 岡山県. 2020.		
PD20005:	宮城智央, 石内勝吾: 遠隔による複数人の参加が可能な脳神経外科手術バーチャルリアリティ・シミュレーションシステム. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. 岡山県. 2020.		

- PD20006: 外間洋平, 石内勝吾. 小脳橋角部腫瘍手術における Diffusion tensor tractography による顔面神経描出. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. 岡山県. 2020.
- PD20007: 長嶺英樹, 石内勝吾: 髄膜腫術前精査に於ける Brain surface motion imaging の有用性. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. 岡山県. 2020.
- PD20008: 小林繁貴, 石内勝吾: ¹H-MR spectroscopy を用いた放射線治療患者の海馬機能解析. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. 岡山県. 2020.
- PD20009: 上原卓実, 石内勝吾. 小児に発生した髄膜腫の一例. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. ポスター. 岡山県.
- PD20010: Chiaki Katagiri, Taku Kaitsuka, Chigusa Shimizu, Kazuhiko Tomizawa, Chitoshi Takayama, Masayuki Matsushita. kinase activity of TRPM7 involvement in the regulation of lipid transfer. 第 97 回日本生理学会大会. 一般口演. 大分県. (誌上開催)
- PD20011: 宮里清隆, 石内勝吾. 中頭蓋アプローチにて摘出した真珠腫性中耳炎の一例. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. ポスター. 岡山県.

A. 研究課題の概要

1. 沖縄における加齢黄斑変性の臨床的特徴の検討(古泉英貴, 寺尾信宏)

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

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

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

3. 正常眼データベース構築を通じた脈絡膜異常の病態解明(古泉英貴, 寺尾信宏, 澤口翔太)

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

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

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

助的療法となっている。近年開発されたナビゲーション光凝固装置(Navilas 577s PRO)は, 事前に眼底画像にオーバーレイされた治療計画に従い, 低エネルギーかつ最低限の照射回数での治療ができるため, 従来の光凝固よりも, より正確に低侵襲に治療が可能である。本研究では, DME の原因となり, 網膜内層に存在する MA に著目, 非侵襲的に MA を検出可能な OCT angiography(OCTA)を用いることで, より低侵襲に DME を治療することを目的とする。

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

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

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

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

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

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

8. あたらしい緑内障手術手技の評価(新垣淑邦, 力石洋平)

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	古泉英貴: 私はこう治療している 眼底出血. 今日の治療指針, 福井次矢, 高木誠, 小室一成(編), 1559, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20002:	古泉英貴: 黄斑部 黄斑部毛細血管拡張症/黄斑部毛細血管拡張症 Type2 全層黄斑円孔を合併した黄斑部毛細血管拡張症(MacTel)Type 2 の症例. 眼科診療ビジュアルラーニング, 大鹿哲郎, 大橋裕一, 飯田知弘(編), 257-260, 中山書店, 東京, 2020.	(B)	
原著			
OI20001:	Koizumi H, Yamamoto A, Ogasawara M, Maruko I, Hasegawa T, Itagaki K, Sekiryu T, Okada A, and Iida T: Macular atrophy after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration: outcomes of Japanese multicenter study. <i>Jpn J Ophthalmol.</i> 64: 338-345, 2020.	(A)	○
OI20002:	Terao N, Koizumi H, Kojima K, Kusada N, Nagata K, Yamagishi T, Yoneda K, Yoshii K, Kinoshita S, Sotozono C: Short axial length and hyperopic refractive error are risk factors of central serous chorioretinopathy. <i>Br J Ophthalmol.</i> Sep, 104(9): 1260-1265, 2020.	(A)	○
OI20003:	Imanaga N, Terao N, Nakamine S, Tamashiro T, Wakugawa S, Sawaguchi K, Koizumi H: Scleral Thickness in Central Serous Chorioretinopathy. <i>Ophthalmol Retina.</i> Jul 16: S2468-6530(20)30289-X. doi: 10.1016/j.oret. 2020.07.011. 2020.	(A)	○
OI20004:	Chaikitmongkol V, Cheung CMG, Koizumi H, Govindahar V, Chhablani J, Lai TYY: Latest Developments in Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment. <i>Asia Pac J Ophthalmol (Phila).</i> May-Jun, 9(3):260-268, 2020.	(A)	○
OI20005:	Mieno H, Yoneda K, Terao N, Yoshii K, Kojima K, Nagata K, Sotozono C: Prospective Clinical Trial of Intravitreal Aflibercept Treat-and-extend Regimen for Diabetic Macular Edema: 1-Year Outcomes. <i>Korean J Ophthalmol.</i> Aug, 34(4): 290-296, 2020.	(A)	○
OI20006:	Arakaki Y, Sawaguchi S, Iwase A, Tomidokoro A, Araie M: Pseudoexfoliation syndrome and relating factors in a rural Japanese population: the Kumejima Study. <i>Acta Ophthalmologica.</i> Mar, doi: 10.1111/aos.14396. 2020.	(A)	○
OI20007:	Cehofski LJ, Kojima K, Terao N, Kitazawa K, Thineshkumar S, Grauslund J, Vorum H, Honoré B: Aqueous Fibronectin Correlates With Severity of Macular Edema and Visual Acuity in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion: A Proteome Study. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> Dec, 61(14):6. doi: 10.1167/iovs.61.14.6. 2020.	(A)	○
OI20008:	Ogawa Y, Maruko I, Koizumi H, Iida T: Quantification of choroidal vasculature by high-quality structure en face swept-source optical coherence tomography images in eyes with central serous chorioretinopathy. <i>Retina.</i> 40: 529-536, 2020.	(A)	○
OI20009:	Maruko I, Ogasawara M, Yamamoto A, Itagaki K, Hasegawa T, Arakawa H, Nakayama M, Koizumi H, Okada AA, Sekiryu T, Iida T: Two-year outcomes of treat-and-extend intravitreal aflibercept for exudative age-related macular degeneration: A prospective study. <i>Ophthalmol Retina.</i> 4: 767- 776, 2020.	(A)	○
OD20001:	高橋寛二, 大島裕司, 古泉英貴, 五味文, 辻川明孝, 森隆三郎, 安川力: 滲出型加齢黄斑変性診療の実態 実地診療を担う専門医を対象としたアンケート調査. <i>眼科</i> 62: 491-502, 2020.	(B)	○
OD20002:	高橋寛二, 大島裕司, 大中誠之, 古泉英貴, 丸子一朗, 安川力: 滲出型加齢黄斑変性治療の臨床エビデンスと実態. <i>日眼会誌</i> 124: 902-924, 2020.	(B)	○

症例報告

- CD20001: 古泉英貴, 長谷川泰司, 丸子一朗, 飯田知弘: 滲出型加齢黄斑変性に対する多数回の抗血管内皮増殖因子薬治療を契機に発症した交感性眼炎の1例. 日本眼科学会雑誌 124: 713-719, 2020. (B) ○

総説

- RD20001: 寺尾信宏, 古泉英貴: 高齢者に対する包括的感觉器ケアと疾患治療 高齢者に対する加齢黄斑変性の抗 VEGF 薬治療. Geriatric Medicine 58: 111-117, 2020. (B) ×
- RD20002: 玉城環, 古泉英貴: 連載 今月の話題 pachychoroid neovascularopathy 新たな疾患概念とアジアにおける重要性. 臨床眼科 74: 252-257, 2020. (B) ×
- RD20003: 寺尾信宏: 難渋症例にチャレンジ! 眼科診断トレーニング Torpedo maculopathy. 眼科グラフィック 9: 228-230, 2020. (B) ×
- RD20004: 酒井寛, 力石洋平: ここまでできる緑内障診療 緑内障の隅角病変は見逃されやすい. MB OCULISTA 87: 39-44, 2020. (B) ×
- RD20005: 湧川空子, 古泉英貴: 眼科イメージング 2020 Q&A II 網膜・硝子体 I. 加齢黄斑変性関係 自発蛍光を用いた AMD へのアプローチを教えてください. あたらしい眼科 37(増): 71-76, 2020. (B) ×
- RD20006: 澤口翔太, 古泉英貴: 再考! 脈絡膜疾患診療. Monthly Book OCULISTA 92: 1-9, 2020. (B) ×
- RD20007: 愛知高明, 力石洋平: 11 緑内障 周辺虹彩切除術. 臨床眼科 74 増刊: 196-197, 2020. (B) ×

国際学会発表

- PI20001: Koizumi H: Is CSC a Scleral Disease? ATLANTIC COAST RETINA CLUB MACURA2020. Invited lecture, New York, USA, 2020.
- PI20002: Imanaga N, Terao N, Sawaguchi S, Nakamine S, Tamashiro T, Wakugawa S, Koizumi H: Clinical factors related to loculation of fluid in central serous chorioretinopathy. The 13th Joint Meeting of Korea-China-Japan Ophthalmologists, Seoul, Korea, 2020.

国内学会発表

- PD20001: 古泉英貴: モーニングセミナー1 スウェプトソース OCT を使いこなす! エキスパートが語る Triton の活用法 Pachychoroid 関連疾患アップデート. 第124回日本眼科学会, 東京, 2020.
- PD20002: 古泉英貴: モーニングセミナー14 使える! AI&超広角 OCT 木を見て森を見る~Xephilio で切り拓く新たな世界~. 第124回日本眼科学会, 東京, 2020.
- PD20003: 古泉英貴: イブニングセミナー5 スウェプトソース OCT を使いこなす エキスパートが語る Triton 活用法 Pachychoroid 関連疾患アップデート. 第74回臨床眼科学会, 東京, 2020.
- PD20004: 古泉英貴: モーニングセミナー10 前眼部 OCT CASIA2 Advance はこう活かす 強膜断層撮影を用いた黄斑疾患へのアプローチ. 第74回臨床眼科学会, 東京, 2020.
- PD20005: 古泉英貴: ランチョンセミナー4 なぜ T&E が選ばれる? 社会的価値から考える患者負担軽減を目指した AMD 治療 AMD 治療における抗 VEGF 役の適切な使い方: T&E が選ばれる理由とは? 第59回日本網膜硝子体学会, 福岡, 2020.
- PD20006: 古泉英貴: モーニングセミナー4 AMD 診療 -新時代の幕開け~軌跡と今後の展望. 第59回日本網膜硝子体学会, 福岡, 2020.
- PD20007: 山内遵秀: ランチョンセミナー 硝子体道場 2020~道を極める!~ 難症例に挑む~道を極めるのも基本から~. 第43回日本眼科手術学会学術総会, 東京, 2020.
- PD20008: 今永直也, 寺尾信宏, 仲嶺盛, 玉城環, 湧川空子, 澤口桂子, 古泉英貴: 一般講演 中心性漿液性脈絡網膜症における脈絡膜血管対称性に関する解剖学的因子. 第124回日本眼科学会総会, 東京, 2020.

- PD20009: 愛知高明, 力石洋平, 新垣淑邦, 古泉英貴: 一般講演 当科でのマイクロパルス経強膜毛様体光凝固術の短期治療成績. 第 90 回九州眼科学会, 福岡, 2020.
- PD20010: 知念央恵, 今永直也, 仲嶺盛, 江夏亮, 寺尾信宏, 山内遵秀, 新垣淑邦, 古泉英貴: 一般講演 前眼部 OCT を用いた水晶体亜脱臼に併発する緑内障発作の周術期評価. 第 90 回九州眼科学会, 福岡, 2020.
- PD20011: 大城綾乃, 今永直也, 仲嶺盛, 江夏亮, 山内遵秀, 古泉英貴: 一般講演 受傷後 1 日で急性憎悪した *Enterobacter cloacae* による外傷性眼内炎の 1 例. 第 90 回九州眼科学会, 福岡, 2020.
- PD20012: 力石洋平: WEB 共催セミナー エイベリス点眼液の位置付け～当院での臨床成績を添えて～ 第 90 回九州眼科学会, 福岡, 2020.
- PD20013: 力石洋平, 新垣淑邦, 古泉英貴: 一般講演 低加入度数分節眼内レンズを使用した原発閉塞隅角病の前房及び隅角の変化. 第 31 回日本緑内障学会, 大分, 2020.
- PD20014: 根本蒼, 力石洋平, 新垣淑邦, 古泉英貴: 一般講演 抗血管内皮増殖因子薬硝子体内注射直後の網膜内層複合体厚と網膜血管密度の変化. 第 31 回日本緑内障学会, 大分, 2020.
- PD20015: 澤口翔太, 仲嶺盛, 今永直也, 寺尾信宏: 一般講演 ステロイド起因性中心性漿液性脈絡網膜症の強膜厚の検討. 第 74 回日本臨床眼科学会, 東京, 2020.
- PD20016: 石龍鉄樹, 飯田知弘, 角田和繁, 古泉英貴, 丸子一郎: 一般講演 眼底自発蛍光を使いこなす. 第 74 回日本臨床眼科学会, 東京, 2020.
- PD20017: 丸子留佳, 丸子一郎, 古泉英貴, 山本亜希子, 小笠原雅, 板垣加奈子, 岡田アナベルあやめ, 石龍鉄樹, 飯田知弘: 一般講演 アフリベルセプト導入期治療後に進出が残存する滲出型加齢黄斑変性の特徴. 第 74 回日本臨床眼科学会, 東京, 2020.
- PD20018: 今永直也, 山内遵秀, 澤口翔太, 仲嶺盛, 寺尾信宏, 古泉英貴: 一般講演 フランジ法眼内レンズ強膜内固定術におけるループ切除量と屈折誤差. 第 74 回日本臨床眼科学会, 東京, 2020.
- PD20019: 大城綾乃, 今永直也, 寺尾信宏, 谷地森隆二, 仲村貞郎, 高橋利幸, 古泉英貴: 一般講演 ステロイドパルス療法後に追加治療を要した抗 MOG 抗体陽性小児視神経炎の 2 症例. 第 74 回日本臨床眼科学会, 東京, 2020.
- PD20020: Imanaga N, Terao N, Sawaguchi K, Nakamine S, Tamashiro T, Wakugawa S, Koizumi H: 優秀演題シンポジウム 2 Clinical factors for loculation of fluid central serous chorioretinopathy. 第 59 回日本網膜硝子体学会総会, 福岡, 2020.
- PD20021: 福澤憲司, 白川雄一, 稲富勉, 寺尾信宏, 古泉英貴: 一般演題(学術展示) 滲出型加齢黄斑変性患者における抗 VEGF 療法の中断因子の検討. 第 59 回日本網膜硝子体学会, 福岡, 2020.
- PD20022: 澤口翔太, 寺尾信宏, 加瀬諭, 古泉英貴: 一般演題(学術展示) 成人 T 細胞白血病リンパ腫に bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation を随伴した 1 例. 第 59 回日本網膜硝子体学会総会, 福岡, 2020.
- PD20023: 我謝朱莉, 寺尾信宏, 大城綾乃, 南場研一, 古泉英貴: 一般演題(学術展示) Relentless placoid chorioretinitis のマルチモダルイメージング. 第 59 回日本網膜硝子体学会総会, 福岡, 2020.

その他の刊行物

- | | | | |
|----------|--|-----|---|
| MD20001: | 古泉英貴: AMD の診るべきポイント. ノバルティス, vol.1, 2020. | (B) | × |
| MD20002: | 古泉英貴: AMD 診療のポイント治療初期編 動画コンテンツ. ノバルティス, vol.1, 2020. | (B) | × |

A. 研究課題の概要

小児腎臓病分野

1. 腎炎・ネフローゼ症候群に対する臨床治療研究(中西浩一, 島袋渡)

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

2. 遺伝性, 先天性腎疾患に関する研究(中西浩一, 島袋渡)

1) アルポート症候群に関する研究

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

2) ネフローゼ症候群の原因遺伝子に関する研究

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

3) 多発性嚢胞腎に関する研究

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

3. 慢性腎疾患の発症・進展機序・管理に関する研究(中西浩一, 島袋渡)

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

小児免疫膠原病分野

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

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

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

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

3. 自己炎症性疾患の病態解明(金城紀子, 浜田和弥)

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

1. 腸内細菌叢に着目した食物アレルギー寛解機序の解明(浜田和弥)

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

小児神経内分泌代謝分野

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

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

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

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

3. 小児難治性神経疾患の診断と治療(仲村貞郎, 知念安紹)

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

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

原因不明の稀少難治性疾患に対して遺伝子解析等により病気の原因を解明し, 治療に役立てるプロジェクト「未診断疾患イニシアチブ[Initiative on Rare and Undiagnosed Disease(IRUD)]:希少未診断

疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」の事業で、沖縄 IRUD 診断委員会にて毎月地域担当医に参加し検討し新しい疾患の確立と治療の手がかりを目指す。

周産母子センター分野

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

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

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

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

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

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

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

免疫寛容を誘導する制御性 T 細胞は妊娠維持に重

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

小児血液腫瘍分野

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

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

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

結果: 正常コントロール(n=4)の PDMP 補正值の平均は 0.3(x10⁴U/mL)であり, これを基準値とした。なお, 移植後 2 週目に早期死亡した 1 例は解析から除外した。PDMP 補正值は全例で移植時から上昇傾向を示し, 一方 GP I b α は低下する傾向にあった。そこで PDMP と GP I b α の変動を評価する為に, PDMP-high/low と GP I b α -high/low の 4 分画しデータを解析した。合併症のない例は移植後 1-2 週は PDMP-high かつ GP I b α -high/low 分画内にあり, 4 週までに PDMP-low, GP I b α -high/low 分画に移行した。これに対し, 重症感染症や SOS を発症した 2 例では 3~4 週においても PDMP-high かつ GP I b α -low 分画に留まっていた。

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

2. 慢性 GVHD 発症の機序(浜田聡)

造血細胞移植後合併症である慢性 GVHD は再発・生存率と生活の質に関わる重要な晩期合併症であり, 多臓器におよぶ多彩な自己免疫疾患に類似した臨床像を呈する。移植後の免疫再構築における T 細胞の回復遅延は感染症及び原疾患の再発に関与することが知られている。また近年, T 細胞サブセット

における制御性T細胞と通常T細胞バランス不均衡が慢性GVHD発症に関与することが成人移植症例にて報告されている。このT細胞の不均衡に関与する因子として移植後リンパ球減少期において胸腺分化の障害(移植前処置やGVHDによるもの)によるnaïve T細胞より分化する制御性T細胞の減少と自己応答性の成熟T細胞がhomeostatic proliferationによる増加することが考えられる。またウイルス感染や加齢によって生じるリンパ球減少は、自己免疫の素因をもった個体において自己免疫発症の危険性を内

在するとともに、制御性T細胞による制御機構の存在が報告されている。これらのT細胞サブセットは増殖機構に相違があり、制御性T細胞はIL-2により、また自己応答性T細胞はIL-7による。そこでIL-2阻害剤である免疫抑制剤の介入が病態発症に寄与している可能性がある。本研究は胸腺機能低下の影響がすくない小児例を対象に移植後リンパ球減少期における自己応答性T細胞と制御性T細胞の動態を前方視的に解析し、慢性GVHD発症への関与を明らかにする。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	中西浩一: 小児のネフローゼ症候群. 今日の治療指針. 福井次(編), 矢高木誠(編), 小室一成(編), 1496-1497, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20002:	中西浩一: 腎・泌尿器 43 IgA腎症 小児IgAガイドライン1.0版. 小児科小児診療ガイドラインのダイジェスト解説&プログレス. 伊藤保彦(編), 中西敏雄(編), 岡部信彦(編), 清水直樹(編), 高橋孝雄(編), 739-743, 金原出版株式会社, 東京, 2020.	(B)	
BD20003:	中西浩一: Alport 症候群. 今日の小児治療指針 第17版. 水口雅(編), 市橋光(編), 崎山弘(編), 伊藤秀一(編), 617-618, 株式会社医学書院, 東京都, 2020.	(B)	
BD20004:	金城紀子: 第I部 総論 9. 小児リウマチ性疾患の多臓器病変の評価と生理学的検査. 小児リウマチ学, 伊藤秀一・森雅亮(監修), 日本小児リウマチ学会(編), 56-60, 朝倉書店, 東京, 2020.	(B)	
BD20005:	金城紀子: 9. リウマチ, 膠原病, 免疫不全. 全身性エリテマトーデス, 今日の小児治療指針, 水口雅, 市橋光, 崎山弘, 伊藤秀一(編), 271-273, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
原著			
OI20001:	Nagano C, Yamamura T, Horinouchi T, Aoto Y, Ishiko S, Sakakibara N, Shima Y, Nakanishi K, Nagase H, Iijima K, Nozu K. Comprehensive genetic diagnosis of Japanese patients with severe proteinuria. <i>Sci Rep.</i> 10: 270, 2020.	(A)	○
OI20002:	Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Sato M, Tanaka Y, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Crescentic IgA nephropathy in children. <i>Pediatr Nephrol.</i> 35: 1005-1014, 2020.	(A)	○
OI20003:	Sakakibara N, Nagano C, Ishiko S, Horinouchi T, Yamamura T, Minamikawa S, Shima Y, Nakanishi K, Ishimori S, Morisada N, Iijima K, Nozu K. Comparison of clinical and genetic characteristics between Dent disease 1 and Dent disease 2. <i>Pediatr Nephrol.</i> 35: 2319-2326, 2020.	(A)	○
OI20004:	Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Omori T, Sakakibara N, Aoto Y, Ishiko S, Nakanishi K, Shima Y, Nagase H, Takeda H, Rossanti R, Ye MJ, Nozu Y, Ishimori S, Ninchoji T, Kaito H, Morisada N, Iijima K, Nozu K. Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. <i>Kidney Int.</i> 98: 1605-1614, 2020.	(A)	○
OI20005:	Horinouchi T, Yamamura T, Minamikawa S, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Morisada N, Ishiko S, Aoto Y, Nagase H, Takeda H, Rossanti R, Ishimori S, Kaito H, Matsuo M, Iijima K, Nozu K. Pathogenic evaluation of synonymous COL4A5 variants in X-linked Alport syndrome using a minigene assay. <i>Mol Genet Genomic Med.</i> 8: e1342, 2020.	(A)	○

- OI20006: Ishiko S, Horinouchi T, Fujimaru R, Shima Y, Kaito H, Tanaka R, Ishimori S, Kondo A, Nagai S, Aoto Y, Sakakibara N, Nagano C, Yamamura T, Yoshimura M, Nakanishi K, Fujimura J, Kamiyoshi N, Nagase H, Yoshikawa N, Iijima K, Nozu K. Glomerular galactose-deficient IgA1 expression analysis in pediatric patients with glomerular diseases. *Sci Rep.* 10: 14026, 2020. (A) ○
- OI20007: Minamikawa S, Miwa S, Inagaki T, Nishiyama K, Kaito H, Ninchoji T, Yamamura T, Nagano C, Sakakibara N, Ishimori S, Hara S, Yoshikawa N, Hirano D, Harada R, Hamada R, Matsunoshita N, Nagata M, Shima Y, Nakanishi K, Nagase H, Takeda H, Morisada N, Iijima K. Nozu K. Molecular mechanisms determining severity in patients with Pierson syndrome. *J Hum Genet.* 65: 355-362, 2020. (A) ○
- OI20008: Aoto Y, Kise T, Nakanishi K, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ishiko S, Sakakibara N, Shima Y, Morisada N, Iijima K, Nozu K. A case with somatic and germline mosaicism in COL4A5 detected by multiplex ligation-dependent probe amplification in X-linked Alport syndrome. *CEN Case Rep.* 9: 431-436, 2020. (A) ○
- OI20009: Nakamura S, Chinen Y, Satou K, Tokashiki T, Kumada S, Yanagi K, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. A severe case of status dystonicus caused by a de novo KMT2B missense mutation. *Eur J Med Genet.* 63: 104057, 2020. (A) ○
- OI20010: Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Tanaka Y, Wada T, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Clinicopathological significance of glomerular capillary IgA deposition in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* Oct 4. Epub ahead of print. 2020. (A) ○
- OI20011: Horinouchi T, Yamamura T, Nagano C, Sakakibara N, Ishiko S, Aoto Y, Rossanti R, Nakanishi K, Shima Y, Morisada N, Iijima K, Nozu K. Heterozygous urinary abnormality-causing variants of COL4A3 and COL4A4 affect severity of autosomal recessive Alport syndrome. *Kidney360* 1: 936-942, 2020. (A) ○
- OI20012: Chinen Y, Yanagi K, Nakamura S, Nakayama N, Kamiya M, Nakayashiro M, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. A novel homozygous missense SLC25A20 mutation in three CACT-deficient patients: clinical and autopsy data. *Hum Genome Var.* 7: 11, 2020. (A) ○
- OI20013: Yoshida T, Goya H, Iida N, Arakaki M, Sanabe N, Nakanishi K. Early parenteral nutrition in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Int.* 62: 200-205, 2020. (A) ○
- OI20014: Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, Yasumi T, Iwata N, Umebayashi H, Okura Y, Kinjo N, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Mohri M, Yashiro M, Yasumura J, Wakiguchi H, Mori M. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* Jan 10;18(1):2. doi:10.1186/s12969-020-0399-1. 2020. (A) ○
- OI20015: Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, Hamada K, Sugiura S, Ito K. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.021 (A) ○
- OI20016: Kanemura A, Masamoto H, Kinjo T, Mekaruru K, Yoshida T, Goya H, Aoki Y. Evaluation of neonatal withdrawal syndrome in neonates delivered by women taking psychotropic or anticonvulsant drugs: A retrospective chart review of the effects of multiple medications and breastfeeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 254: 226-230, 2020. (A) ○

OI20017: Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanazaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant*. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1. 2020. (A) ○

OD20001: 山本幸代, 香月きょう子, 徳永剛, 是松聖悟, 木下英一, 長谷川宏, 松本志郎, 澤田浩武, 鮫島幸二, 鹿島直子, 吉田朝秀, 宮里善次, 九州学校検診協議会成長発達・小児生活習慣病等専門委員会: 学校検尿での尿糖強陽性緊急受診システムの現状. *日本小児科学会雑誌* 124:1022-1027, 2020. (B) ○

症例報告

CI20001: Isagawa S, Shiohira H, Hokama N, Nitta H, Yoshida T, Masamoto H, Aoki Y, Nakamura K. Measurement of zinc concentration in blood and breast milk of a Wilson's disease patient taking zinc acetate. *Pharmazie*. 75: 177-178, 2020. (A) ○

CI20002: Yonamine T, Kaname T, Chinen Y, Tamashiro K, Kosuge N, Saito S. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): A case report. *Urol Case Rep*. 30: 101141, 2020. (A) ○

CD20001: 黒川慎吾, 知念安紹, 小椋奈緒, 円谷悠子, 上原弘嵩, 武富博寿, 前田康博, 小林正久, 高山良野, 又吉容子, 山城里奈, 新垣真弓, 呉屋英樹, 仲村貞郎, 吉田朝秀, 中西浩一: 新生児タンデムマスキリーニングにより急性発症に早期対応したプロピオン酸血症の一例, *沖縄医学会雑誌*, 58(4): 20-24, 2020. (B) ○

CD20002: 内原志野, 仲村貞郎, 金城紀子, 黒川慎吾, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 兼次拓也, 知念安紹, 中西浩一: 発症早期にステロイドパルス療法と軽度脳低温療法を併用した急性壊死性脳症の一例, *日本小児救急医学会雑誌*, 19(3): 333-337, 2020. (B) ○

CD20004: 比嘉詠美, 桃原由二, 池宮城梢, 吉田朝秀, 屋良朝雄: 胃破裂の発症に母児間輸血症候群の関与が考えられた極低出生体重児の1例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 56: 305-308, 2020. (B) ○

CD20005: 阿部仁美, 浜田聡, 屋宜孟, 屋良朝太郎, 上原朋子, 屋良朝雄, 玉城昭彦, 佐辺直也, 新垣京子, 百名伸之, 中西浩一: 横隔膜ヘルニア, 先天性肺気道奇形(CPAM)と鑑別を要したDICER1遺伝子変異を伴う胸膜肺芽腫の一例. *日本小児血液・がん学会雑誌* 57: 168-172, 2020. (B) ○

総説

RI20001: Imafuku A, Nozu K, Sawa N, Nakanishi K, Ubara Y. How to resolve confusion in the clinical setting for the diagnosis of heterozygous COL4A3 or COL4A4 gene variants? Discussion and suggestions from nephrologists. *Clin Exp Nephrol*. 2020; 24:651-656 (A) ○

RD20001: 中西浩一. I 症候からみる臨床検査の進めかた 浮腫. *小児科診療 症候・疾患からみる小児の検査* 2020年増刊号. 83: 18-24, 2020. (B) ○

RD20002: 森貞直哉, 野津寛大, 中西浩一, 飯島一誠: 遺伝学的に診断できた常染色体劣性多発性嚢胞腎の遺伝型と臨床像. *発達腎研究会誌*. 28(1): 33-35, 2020. (B) ○

RD20003: 中西浩一. 各論VII. 腎疾患 2. 多発性嚢胞腎. *小児科臨床 特集 診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために*. 73(5): 782-785, 2020. (B) ○

RD20004: 中西浩一. 第5章⑤アルポート症候群. *月刊薬事* 5月臨時増刊号小児疾患の薬物治療ガイドライン総まとめ. 62(7): 170-175, 2020. (B) ○

RD20005: 中西浩一. 【各論: 疾患別の移行期医療—現状と問題点】多発性嚢胞腎—ARとADを含めて—. *腎と透析*. 89(5): 856-861, 2020. (B) ○

国際学会発表

- Yamamura T, Horinouchi T, Ishiko S, Aoto Y, Sakakibara N, Nagano C, Ninchoji T, Shima Y, Nakanishi K, Nozu K, Iijima K. NPHS1 Variants Can Cause Persistent Asymptomatic Proteinuria: Genetic and Clinical Characteristics of Patients with NPHS1 Variants in Japan. 53rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology (Web) 2020.
- PI20001: Yamamura T, Horinouchi T, Ishiko S, Aoto Y, Sakakibara N, Nagano C, Ninchoji T, Shima Y, Nakanishi K, Nozu K, Iijima K. NPHS1 Variants Can Cause Persistent Asymptomatic Proteinuria: Genetic and Clinical Characteristics of Patients with NPHS1 Variants in Japan. 53rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology (Web) 2020.
- PI20002: Aoto Y, Nakanishi K, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ishiko S, Sakakibara N, Shima Y, Iijima K, Nozu K. A Case with Somatic and Germline Mosaicism in *COL4A5* Detected by Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification in X-Linked Alport Syndrome. 53rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology (Web) 2020.
- PI20003: Ishiko S, Nozu K, Fujimaru R, Shima Y, Kaito H, Tanaka R, Ishimori S, Aoto Y, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Glomerular Galactose-Deficient IgA₁ Expression Analysis in Pediatric Patients with Glomerular Diseases. 53rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology (Web) 2020.
- PI20004: Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Tanaka Y, Wada T, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Comparison of Clinicopathological Findings Between Childhood IgA Nephropathy and IgA Vasculitis Nephritis Using Oxford Classification. 53rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology (Web) 2020.

国内学会発表

- PD20001: 呉屋秀樹, 新垣真弓, 吉田朝秀, 仲西大輔, 中西浩一: 当院に置ける在胎30週未満児の短期予後に関する検討. 第97回沖縄小児科学会. 沖縄(紙面発表). 3, 2020.
- PD20002: 渡慶次綾香, 仲村貞郎, 崎山秀樹, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一, 今永直也: ステロイドパルス療法が著効し視神経炎と大脳白質病変を呈した抗myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)抗体関連疾患の5歳男児. 第97回沖縄小児科学会. 沖縄(紙面発表). 3, 2020.
- PD20003: 崎山秀樹, 渡慶次綾香, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 仲村貞郎, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一: 社会的背景に配慮した管理により寛解を維持できたステロイド依存性ネフローゼ症候群の1例. 第97回沖縄小児科学会. 沖縄(紙面発表). 3, 2020.
- PD20004: 大城登喜子, 浜田聡, 内原志野, 黒川慎吾, 百名伸之, 中西浩一, 大藤剛宏: 造血細胞移植後の治療抵抗性閉塞細気管支炎に対して生体肺移植を要した1例. 第97回沖縄小児科学会. 沖縄(紙面発表). 3, 2020.
- PD20005: 阿部仁美, 百名伸之, 崎山秀樹, 大城登喜子, 浜田聡, 中西浩一, 久田正昭, 高槻光寿: 小児肝原発腫瘍7例の後方視的検討. 第98回沖縄小児科学会. 沖縄(紙面発表). 9, 2020.
- PD20006: 仲田昌吾, 島袋渡, 當山真紀, 島田浩平, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一: 原発性シューグレン症候群に二次性ネフローゼ症候群を合併した1例. 第98回沖縄小児科学会. 沖縄(紙面発表). 9, 2020.
- PD20007: 浜田和弥, 金城紀子, 島田浩平, 名嘉山賀子, 仲田昌吾, 島袋渡, 仲村貞郎, 兼次拓也, 知念安紹, 中西浩一: 琉球大学病院における小児COVID-19の検討. 第98回沖縄小児科学会. 沖縄(紙面発表). 9, 2020.
- PD20008: 大木弓月, 黒川慎吾, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一: 新型コロナウイルス(COVID-19)陽性妊婦から出生した児の管理経験. 第98回沖縄小児科学会. 沖縄(紙面発表). 9, 2020.
- PD20009: 崎山秀樹, 大城登喜子, 阿部仁美, 浜田聡, 百名伸之, 中西浩一: Azacitidine で病状を安定させ非血縁骨髄移植に成功した若年性骨髄単球性白血病(NFI)の1例. 第99回沖縄小児科学会. 沖縄(Web発表). 12, 2020

- PD200010: 下里伶香, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一: 当院における近年の新生児サイトメガロウイルス感染の現状. 第99回沖縄小児科学会. 沖縄(Web発表). 12, 2020.
- PD200011: 浜田聡, 大城登喜子, 仲西大輔, 喜友名しのぶ, 百名伸之, 中西浩一: 移植後ネフローゼ症候群を併発した自己免疫性造血不全におけるB細胞調整不全. 第43回日本造血細胞移植学会総会. 東京(誌面発表). 3, 2020.
- PD200012: 大城登喜子, 浜田聡, 松田竹広, 百名伸之, 中西浩一: 小児軟部肉腫5例に対する陽子線治療の検討. 第62回小児血液・がん学会総会. 福島(WEB発表). 11, 2020.
- PD200013: 仲村貞郎, 當山真紀, 浜田有為子, 知念安紹, 中西浩一: ジストニア重積状態を来した*KMT2B*遺伝子変異による早発型ジストニアの1例. 第88回日本小児神経学会九州地方会. 久留米. 1, 2020
- PD200014: 仲西大輔, 仲村貞郎, 渡久地愛梨, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一: サイトカインストーム型の急性脳症を発症したDravet症候群の1症例. 第123回日本小児科学会学術集会. 神戸 8, 2020.
- PD200015: 島田浩平, 仲村貞郎, 知念安紹, 中西浩一: ケトン食療法が有効であった大田原症候群合併のPDHC欠損症の一例. 第62回日本小児神経学会学術集会. 幕張. 8, 2020.
- PD200016: 仲村貞郎, 玉城邦人, 神谷武志, 柳田晴久, 知念安紹, 中西浩一: 側湾症に対する矯正固定術と呼吸リハビリテーションが呼吸機能に有効であったUllrich型先天性筋ジストロフィーの1例. 第62回日本小児神経学会学術集会. 幕張. 8, 2020.
- PD200017: 知念安紹, 仲村貞郎, 上原弘崇, 武富博寿, 前田康博, 小林正久, 高山良野, 又吉容子, 山城里奈, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一: 沖縄県新生児タンデムマススクリーニングにおけるプロピオン酸血症について. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 岐阜市. 9, 2020.
- PD200018: 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 柳久美子, 要匡, 成富研二, 中西浩一: *TMEM107* 遺伝子変異によるOral-facial-digital syndrome XVI (OFD16)の1家系. 第65回日本人類遺伝学会学術集会. 名古屋市. 11, 2020.

その他の刊行物

- | | | | |
|----------|--|-----|---|
| MD20001: | 中西浩一: IV治療5小児IgA腎症の治療総論. 小児IgA腎症診療ガイドライン2020. 小児腎臓病学会. 19-25, 2020. | (B) | ○ |
| MD20002: | 中西浩一: 4小児の治療. エビデンに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020. 東京医学社. 65-69, 2020. | (B) | ○ |
| MD20003: | 中西浩一: ARPKD:疾患概念・定義 病因・病態生理. エビデンスに基づく多発性嚢胞腎PKD診療ガイドライン2020. 東京医学社. 77-90, 2020. | (B) | ○ |
| MD20004: | 中西浩一: 沖縄県宮古島市でのエコチル調査のさらなる発展を目指して. ちゅらちるだよりVol14 エコチル調査 南九州・沖縄ユニットセンター琉球大学(沖縄)サブユニットセンター. 2, 2020. | (C) | |
| MD20005: | 中西浩一: 小児IgA腎症診療ガイドラインupdate. 小児科診療UP-to-DATE ラジオNIKKEI 放送内容集 Vol 45. マルホ株式会社. 16-20, 2020. | (B) | |

A. 研究課題の概要

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

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

まずはHPV16及びHPV6/11型のVLPを作製した。次にVirus overlay protein binding assayを用いてVLPと結合するタンパク質の検討を行った。しかしCBB染色で確認するとゲルのバンドが非常に多いため, 結合部位のみを切り出して質量分析にかけることは困難であると判断した。そのため免疫沈降法を用いて扁桃の膜タンパクとVLPとの結合を評価した。いくつか沈降するタンパクは同定できたが, その意義について現在評価中である。

本研究は若手研究(B)の研究助成を受け実施中である。

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

声帯に器質的異常のない音声障害(痙攣性発声障害, 心因性失声症, 本態性音声振戦症)では脳活動の異常がその病態として推定されているが, 対症療法のみ存在し病態に応じた治療法は確立されていない。経頭蓋直流刺激(transcranial direct current stimulation; 以下tDCSと略す)は経皮的に脳組織へ弱い直流電流を流す事で脳神経の活動を修飾するもので, 脳卒中回復期リハビリ, 鬱病などの治療として臨床で用いられつつある。本研究の目的は, 声帯に器質的異常のない音声障害の脳活動を計測し, その結果に基づいてtDCSをリハビリテーションに併用し, より効果を上げる治療法を確立することである。今回tDCSを器質的異常のない音声障害5例(痙攣性発声障害3例, 心因性発声障害1例, 本態性音声振戦症1例)に対して音声訓練と併用して行った。痙攣性発声障害症例において一時的に他覚的・自覚的に症状の改善がみられる症例も認めたものの, 症例によるばらつきや再現性に乏しく, 客観的に有意な改善までには至っていない。より改善がみられる脳の刺激領域, リハビリのタスクに関しての検討が必要であると考えている。なお, 本研究は, 2018年度~2021年度(若手B)の科学研究費助成金を受けて実施中である。

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

喉頭乳頭腫(以下, 乳頭腫)は, ヒトパピローマウイルス6型または11型(以下, HPV-6, HPV-11)が喉頭に感染することで形成される腫瘍で, 多発性かつ再発性であり, 難治性の疾患である。HPVは9つの遺伝子を持つが, 乳頭腫におけるHPVの各遺伝子の詳細な機能はまだよくわかっていない。また乳頭腫では, 上皮成長因子受容体(EGFR)の発現とその下流シグナルが亢進する。また乳頭腫は免疫回避能力を獲得していることが示唆されている。そこで我々は, 乳頭腫治療法の開発のための研究基盤の確立を目指し, 喉頭乳頭腫におけるHPVの各遺伝子の発現パターンと発現量を明らかにし, EGFRの発現亢進に関わる遺伝子, 免疫回避を誘導する遺伝子を明らかにすることを目指している。また乳頭腫の治療薬の開発には, 薬の評価などをするため, 乳頭腫モデルとなる細胞株と培養系が必要となるが, 現在まで確立されていない。

我々はHPV-6関連喉頭乳頭腫において9つの遺伝子の発現量をリアルタイムPCR法で測定した。その結果, E4遺伝子が最も高く発現しており, つづいてE5b, E5aの順に高い発現がみられた。一方, この3遺伝子に比べ, E6, E7, E1, E2, L2およびL1の発現は有意に低かった(E4, E5aおよびE5bがウイルスの9つの遺伝子の96%の発現を占めており, 他の遺伝子は4%しか発現していなかった)。そこで, つづいてRNA in situ hybridization(RNA ISH)法を用いてこのE4, E5aおよびE5bの遺伝子の発現局在を調べた。その結果, 3遺伝子は乳頭腫の中層から上層に限定されて発現することがわかった。

さらにE4, E5aおよびE5bが同一の細胞内で働いているのかを明らかにするため, 蛍光RNAプローブを用いて多重RNA ISHを行った。その結果, 3遺伝子は同一の細胞に発現することが明らかとなった。さらにファージディスプレイ法を用いて抗HPV-6 E4抗体を作製に取り組んだ。作製した抗HPV-6 E4抗体はウエスタンブロット法, ELISA法および免疫染色法においてHPV-6 E4タンパク質に対して特異的に結合することから, 優れた抗体であることがわかった。抗HPV-6 E4抗体を用いて喉頭乳頭腫において免疫染色を行ったところ, E4タンパク質もE4 mRNAと同様に中層から上層に主に発現していることが明らかとなった。

今後, E4, E5a, E5bの機能の解明を行う予定である。また喉頭乳頭腫のモデルとなる細胞株が求められていることから, HPV-6またはHPV-11の感染細胞株を作製し, *in vitro*で喉頭乳頭腫の再現も今後行っていく予定である。

本研究は基盤(C)の研究助成を受け実施中である。

4. 頭頸部癌における癌幹細胞研究(近藤俊輔, 池上太郎)

口腔咽頭癌の罹患率はHPV関連癌の増加に伴い年々増加傾向にある。分子標的薬や免疫チェックポイント薬を中心とした新規の薬物療法の開発に伴い、予後の改善が期待されるが、いまだに口腔咽頭癌の5年生存率は60%前後である。加療後にCRの評価となった症例においても再発が多く見られる。このような再発や転移の要因の一つが癌幹細胞の存在である。白血病等の血液腫瘍分野では癌幹細胞の研究は進展しており、既に癌幹細胞の生着に必要な分子の同定などめざましい進展を遂げている。しかし頭頸部癌の分野ではまだ十分な癌幹細胞研究の進展は見られていない。その為、我々は頭頸部癌に特化した癌幹細胞研究が必要と考え、本研究を立案した。

現在組織検体を用いて、頭頸部癌に特異的な癌幹細胞マーカーの検討を行っている段階である。

本研究は科学研究費補助金(若手)の研究助成を受け実施中である。

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

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

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

IPの悪性転化にはヒト乳頭腫ウイルス(以下HPV)の感染が示唆されている。中咽頭癌の一部はHPV関連癌とされ、中咽頭癌におけるHPV感染のサロゲートマーカーであるp16をIPで検討したが、IPではp16がHPV感染と関係なく高発現しており、IPではp16はHPV感染のサロゲートマーカーにならないことがわかった。p16は前癌病変において癌抑制の一つとされるcellular senescence(細胞老化)のマーカーでもあり、IPは悪性転化する腫瘍であり、IPでのp16発現がcellular senescenceの誘導によるものとも考えられ、IPにおけるp16発現はcellular senescenceとHPV感染によるものが混在していることが予測された。cellular senescenceではp21とsenescence-associated beta-galactosidase(SA β -gal)の発現も重要で、IPをcellular senescenceの観点からも検討することにより、IPの悪性化機序の解明、バイオマーカーの推定をしていく。

本研究は2019年度から科学研究費補助金(基盤C)を獲得し実施中である。

6. DNA修復酵素の遺伝子多型と頭頸部癌の予後予測

(平川仁, 池上太郎, 鈴木幹男)

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

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

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

【結果】現時点で115検体を採取しDNA抽出している。下咽頭癌57例、中咽頭癌7例、喉頭癌8例、口腔癌28例、上顎癌6例、眼瞼扁平上皮癌1例、甲状腺癌4例、原発不明癌4例に対し血漿DNAを抽出できることを確認した。引き続き検体を集積していく。

【今後の展望】ctDNAは腫瘍由来ゲノム情報を含むため、癌の予後予測、微小残存癌測定による再発リスク判定、分子標的薬を含めた薬物療法の効果予測などへの応用が期待できる。今後のprecision medicineへ近づき、不要な治療を減らし、医療費の削減や患者さんのQOL向上につながると想定している。

本研究は科学研究費補助金(基盤C)を用いて実施中である。

7. 脳機能画像を用いた顔面神経麻痺の中枢制御機構の解明と新規リハビリテーション開発(喜瀬乗基, 喜友名朝則, 平塚宗久, 鈴木幹男)

末梢性顔面神経麻痺(Facial Palsy: FP)は自然治癒傾向があるが、高度麻痺が生じた場合、麻痺の残存や病的共同運動が生じやすいことが知られている。薬物治療や顔面神経減荷術などの手術治療と並び、リハビリテーションも病的共同運動が生じないようにするために重要であるが、FP時の顔面運動の中枢制御機構やリハビリテーションによる脳活動の変化については報告が少なく、FPリハビリテーションは経験則により実施されているのが現状である。また、高度麻痺が残存する場合には、舌下神経-顔面神経吻合術がFPの動的再建手術として行われ、顔面

表情筋が顔面神経と舌下神経の二重支配を受けることが動物実験で証明されている。動的再建術後では、リハビリテーションが機能回復に重要であるが、リハビリテーションの効果を脳活動から裏付ける研究は未だ無い。本研究では、機能的核磁気共鳴画像(functional MRI:fMRI)を用いて、FP症例の脳活動を検討することによって、顔面運動の中枢制御機構とリハビリテーションの治療効果を脳機能面から明らかにし、より有効なリハビリテーション法を新規開発することを目的としている。

左急性FP15例と健常人15例を対象とした解析では、健側(右)の脳感覚運動野に強い賦活が認められたが、その一方で、麻痺側(左)の一次運動野および健側(右)の小脳では賦活が減少していた。このことから、末梢性顔面神経麻痺の急性期には、健側の脳運動皮質においては興奮性制御が生じ、麻痺側の脳運動皮質および健側小脳に対しては抑制性制御が生じている可能性が示唆された。現在、右急性FP例での解析を進めている。

今後は左FP例と右FP例とで、神経賦活領域に差がないかを確認する予定である。さらに慢性期FP例での検討も行っていく予定である。

本研究は科学研究費補助金(若手)の研究助成を受け実施中である。

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

【研究概要】粘膜型ヒト乳頭腫ウイルス感染(HPV)は、扁桃・喉頭や子宮頸部に生じやすい。持続的なHPV感染からヒト宿主遺伝子への組み込みが生じると異形成や癌化へのステップへ進む。頭頸部領域に生じる代表的な先天性頸部腫瘍には、鰓性嚢胞、正中頸嚢胞、嚢胞性リンパ管腫がある。近年、鰓性嚢胞(第2鰓弓性嚢胞)のHPV感染が初めて報告がされた。HPV感染を伴ったまま長期間経過すると癌化する可能性もありHPV感染の有無、感染様式を調査することは重要である。本研究の目的は、先天性頸部嚢胞性疾患におけるヒト乳頭腫ウイルス感染を解明することである。

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

本研究は科学研究費補助金(若手)の助成を受け実施中である。

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

High-risk types of human papillomaviruses (HR-HPVs) such as HPV16 and HPV18, are a significant causing agent of oropharyngeal cancers and understanding molecular mechanisms of the virus-driven carcinogenesis is thus vitally important to the development of clinical treatments. To date, plausible mechanisms of HPV-driven carcinogenesis have been proposed but several missing links in comprehensive understandings for advanced molecular therapies have remained to be elucidated. Current molecular biological approaches have investigated noncoding RNAs (ncRNAs) as key players in various types of cancer since human genome comprises less than 2% of coding exons and the vast majority of noncoding regions are actively transcribed. In addition, viral ncRNAs have begun to attract much attention in virology but their functional roles in tumorigenesis have been mostly unveiled. Recently, we found HPV long ncRNAs (lncRNAs) in squamous cell carcinomas and thus initiated to characterize their functional expression for carcinogenesis. Expression analyses demonstrated differential HPV16 lncRNA sequences exist in squamous cell carcinomas and their subcellular distribution patterns suggest regulatory roles for some of the HPV16 coding sequences such as mRNAs for the oncoproteins E6 and E7. Further cell-based assays will identify details of potential associations with mechanisms for carcinogenesis. In this year, we will focus on elucidating functional roles of HPV16 lncRNAs in DNA damage response.

本研究は科学研究費補助金(若手)を用いて実施中である。

10. 上咽頭癌におけるリゾフォスファチジン酸受容体5の発現解析(又吉宣)

リゾフォスファチジン酸(LPA)は生体内において細胞の増殖能や遊走能の亢進、抗アポトーシス作用等様々な生理活性を有する脂質メディエーターである。その受容体のサブタイプは、以前より知られているLPA1-3に加え、新たに遺伝的系譜を異にするLPA4-6に関する研究が進んでいる。我々は、ヒト喉頭癌細胞株SQ20B、ヒト咽頭癌細胞株Detroit562、ヒト子宮頸癌細胞株HeLa等を用いLPA受容体サブタイプの発現様式やLPA刺激に対する増殖応答、遊走、抗アポトーシス作用に関する変化を調べた。SQ20Bでは増殖、遊走能においてLPA刺激に対する応答がみられ、アデノウイルスベクターを用いLPA4を過剰発現させた細胞

株ではその作用が減弱した。LPA1 と LPA4 の下流のシグナリングが拮抗することが示唆され、その下流のシグナリングについて解析し、国際誌に発表した。

また、下咽頭癌、喉頭癌症例に関して LPA 受容体、LPA 産生酵素である ATX、LPA 分解酵素である ACP6 についての発現量に関する解析を行った。現在は上咽頭癌症例に対して LPA5 を中心とした発現解析を行っている。

本研究は科学研究費補助金(若手)を用いて実施中である。

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

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

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

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

また研究 1 の進捗に追加する予定として、mTOR 阻害剤および Raptor の siRNA に併せて Cisplatin および EGFR 阻害剤を併用し、細胞株における細胞増殖およびアポトーシスに関する解析を行い抗腫瘍効果について検討することも予定している。

本研究は科学研究費補助金(若手)の研究助成を受け実施中である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Hirakawa H, Ikegami T, Azechi S, Agena S, Uezato J, Kinjyo H, Yamashita Y, Kiyuna A, Tanaka K, Kondo S, Maeda H, Suzuki M, Ganaha A. Induction chemotherapy in hypopharyngeal cancer: influence of DNA repair gene polymorphisms. <i>Anticancer Res</i> 40: 3277-3285, 2020.	(A)	○
OI20002:	Akazawa Y, Ganaha A, Higa T, Kondo S, Oyakawa Y, Hirakawa H, Suzuki M, Yamashiro T. Measurement of stapes footplate thickness in otosclerosis by ultra-high-resolution computed tomography. <i>Acta Otolaryngol</i> 140: 899-903, 2020.	(A)	○
OI20003:	Heianna J, Yamashita Y, Iraha Y, Murayama S. A rare case of cerebral hemorrhage associated with intra-arterial infusion chemotherapy for advanced sphenoid sinus cancer. <i>J Cancer Res Ther</i> 16: 686-689, 2020.	(A)	○
OI20004:	Kiyuna A, Kise N, Hiratsuka M, Maeda H, Hirakawa H, Ganaha A, Suzuki M. Brain activity in patients with unilateral vocal fold paralysis detected by functional magnetic resonance imaging. <i>J Voice</i> . 30:S0892-1997: 30294-0, 2020.	(A)	○

- OI20005: Hirakawa H, Ikegami T, Azechi S, Agena S, Uezato J, Kinjyo H, Yamashita Y, Tanaka K, Kondo S, Maeda H, Suzuki M, Gahana A. ERCC1 C8092A polymorphism predicts fair survival outcome in Japanese patients with pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277: 601-610, 2020. (A) ○
- OD20001: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 我那覇章, 鈴木幹男: 顔面神経減荷術を施行した外傷性顔面神経麻痺症例. *Facial Nerve Research* 39: 85-86, 2020. (B) ○
- OD20002: 疇地里衣, 平川仁, 池上太郎, 長谷川成海, 山下懐, 安慶名信也, 上原貴行, 田中克典, 上里迅, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 下咽頭癌におけるDNA修復酵素遺伝子多型と発癌についての検討. *耳鼻と臨床* 66: 35-40, 2020. (B) ○
- OD20003: 上里迅, 真栄田裕行, 金城秀俊, 安慶名信也, 平川仁, 鈴木幹男: 肺癌患者における開胸肺葉切除術と頸部操作による腺腫様甲状腺腫摘出術の同時施行例. *頭頸部外科* 30: 233-238, 2020. (B) ○

症例報告

- CI20001: Maeda H, Kayo Y, Kinjo H, Uezato J, Agena S, Suzuki M. Difficult preoperative diagnosis in a rare case of adenocarcinoma arising from a bronchogenic cyst in the neck. *Otolaryngology Case Reports* 15: 100162, 2020. (A) ○
- CD20001: 金城秀俊, 安慶名信也, 上里迅, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 腎細胞癌の甲状腺転移例. *頭頸部外科* 30: 67-72, 2020. (B) ○
- CD20002: 金城秀俊, 安慶名信也, 金城賢弥, 喜瀬乗基, 上里迅, 喜友名朝則, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 頸部から縦隔に連なる巨大成熟奇形腫の1例. *日本気管食道科学会会報* 71: 331-337, 2020. (B) ○

総説(解説)

- RD20001: 鈴木幹男: 気道異物 その時どう対応するか? 小児の気道異物の取り扱い 耳鼻咽喉科の立場から. *小児耳鼻咽喉科* 41: 22-26, 2020. (B) ×
- RD20002: 鈴木幹男: 異物 初期対応から摘出まで. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 123: 754-761, 2020. (B) ×
- RD20003: 真栄田裕行: 下頸部・鎖骨上窩から上縦隔まで. *頭頸部外科* 2: 177-182, 2020. (B) ×
- RD20004: 近藤俊輔: 老人性難聴 補聴器装用を中心に. *沖縄県医師会報* 56: 616-619, 2020. (B) ×

国内学会発表

- PD20001: 真栄田裕行: 下頸部・鎖骨上窩から上縦隔まで. 第30回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 沖縄県. 1/30~1/31. 2020.
- PD20002: 喜友名朝則: 喉頭微細手術. 第30回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 沖縄県, 2020.
- PD20003: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 当科で手術を施行した原発性中耳コレステリン肉芽腫症例. 第30回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 沖縄県, 2020.
- PD20004: 金城秀俊, 安慶名信也, 上里迅, 田中克典, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科を受診した頸動脈小体腫瘍例の検討. 第30回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 沖縄県. 1/30~1/31. 2020.
- PD20005: 平川仁, 池上太郎, 安慶名信也, 仲吉博紀, 島袋拓也, 田中克典, 上里迅, 金城秀俊, 真栄田裕行, 鈴木幹男: エナジーデバイスからの距離と組織の温度との相関. 第44回日本頭頸部癌学会, Web参加, 大阪府, 2020.
- PD20006: 喜友名朝則: 半回神経切除後の声帯麻痺に対する音声再建手術. 第2回沖縄甲状腺研究会, 沖縄県, 2020.
- PD20007: 鈴木幹男: 頭頸部外科手術-副損傷の予防と対応-. 第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会, Web参加, 岡山県, 2020.
- PD20008: 喜友名朝則: 耳鼻咽喉科におけるイメージング-技術の進歩と応用. 第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会, Web参加, 岡山県, 2020.

- PD20009: Hirakawa H, Shinozaki T, Ebihara M, Shinbashi W, Kamiyo T, Okamoto M, Beppu T, Ohori J, Matsuura K, Suzuki M, Nishino H, Sato Y, Ishiki H: Symptom Prevalence and Functional Status in Patient with Terminal Phase of Head and Neck Cancer-Multi-Institutional Research. 第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会, 岡山県, 2020.
- PD20010: 田中克典, 真栄田裕行, 平川仁, 安慶名信也, 上里迅, 鈴木幹男: 当科における Nivolumab の使用経験. 第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会, 岡山県, 2020.
- PD20011: 喜瀬乗基, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 急性期顔面神経麻痺における脳機能画像解析の検討. 第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会, 岡山県, 2020.
- PD20012: 池上太郎: ヒトパピローマウイルス関連腫瘍診断薬の開発. BioJapan 2020, 神奈川県, 2020.
- PD20013: 喜友名朝則: fMRI による SD の中枢神経系の活動の解析. 第65回日本音声言語医学会総会・学術講演会, Web参加, 愛知県, 2020.
- PD20014: 鈴木幹男: 鼻副鼻腔内反性乳頭腫の診断と治療. 第59回日本鼻科学会総会・学術講演会, 東京都, 2020.
- PD20015: 山下懐, 當山昌那, 比嘉朋代, 鈴木幹男: 当科で経験した先天性嗅覚障害9例の検討. 第59回日本鼻科学会総会・学術講演会, Web参加, 2020.
- PD20016: 當山昌那, 神前英明, 鈴木幹男: 酪酸による好酸球性副鼻腔炎の抑制効果. 第59回日本鼻科学会総会・学術講演会, 東京都, 2020.
- PD20017: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 鈴木幹男, 我那覇章: Saito-Box を用いた顔面神経麻痺評価. 第43回日本顔面神経学会, Web参加, 愛媛県, 2020.
- PD20018: 比嘉輝之, 近藤俊輔, 親川仁貴, 我那覇章, 鈴木幹男: 当科での真珠腫性中耳炎に対する外耳道閉鎖術の検討. 第30回日本耳科学会総会・学術講演会, Web参加, 福岡県, 2020.
- PD20019: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 親川仁貴, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 顔面神経麻痺を来した真珠腫性中耳炎症例の検討. 第30回日本耳科学会総会・学術講演会, Web参加, 福岡県, 2020.

その他の刊行物

- MD20001: 真栄田裕行: 若手育成が離島医療の鍵 頭頸部がんの研究も促進. 九州医事新報社, P19, 4/20, 2020.
- MD20001: 近藤俊輔: 難聴早期発見へ助成金必要【論壇】. 琉球新報. 9/12, 2020.

A. 研究課題の概要

1. 臨床精神神経薬理学に関する研究

原則的に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、標準的薬物療法に治療反応性が乏しくうつ症状が遷延する患者は少なからず存在し、うち何割かは治療抵抗性を示すことは臨床的事実である。我々は治療抵抗性うつ病に新たな治療戦略を開発すべく、気分安定薬である lamotrigine (LTG) を強化療法として用い、この薬物の有用性を立証した (Kagawa et al, Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics, 2010)。また、その治療反応性には LTG 治療濃度域が存在することを明らかにした (Kagawa et al, Therapeutic Drug Monitoring, 2014)。以降、我々は治療抵抗性うつ病性障害に対する LTG 強化療法の合理的薬物療法に関する研究を継続している。

1) 前年度に Therapeutic Drug Monitoring に受理された論文である A high plasma lamotrigine concentration at week 2 as a risk factor for lamotrigine-related Rash が第 30 回日本精神神経薬理学会にて学会奨励賞を受賞した。

2) 難治性うつ病性障害における LTG 強化療法の治療反応性と UGT2B7 遺伝子多型との関連

血液脳関門には LTG の主要代謝酵素である UGT2B7 が存在し、その遺伝子多型は酵素活性に影響を与えることが報告されている。我々は難治性うつ病性障害 55 例で LTG 強化療法の治療反応性と UGT2B7 -161C>T および 372A>G 遺伝子多型との関連を検討した。すると、UGT2B7 372A>G の A/A (32 例) は A/G および G/G (23 例) と比較し、症状改善率が有意に高値であった。したがって、UGT2B7 372A>G が難治性うつ病性障害の治療反応性に少なくとも部分的に影響する可能性が示唆された。本結果について、英文学術雑誌の投稿中である。

3) 今後の展望

難治性うつ病性障害の症状を factor-model にて分析し、LTG 強化療法による治療反応性との関連を検討する。難治性うつ病性障害の治療反応性と関連すると報告されている腫瘍壊死因子の結成濃度を測定し、うつ症状、LTG による治療反応性との関連を探索する。更に、LTG と併用される頻度が高い気分安定薬 quetiapine との薬物相互作用を 8 週間の治療経過の中で探索する。

2. 臨床心理学・精神病理学・社会精神医学分野における研究

精神疾患に対する治療法の一つに精神療法(心理療法)がある。近年、精神療法の治療効果研究も数

多く実施され、「どのような疾患に」、「どのような精神療法が」、「どの程度効果的であるのか」については、実証的なデータによって説明することが可能となってきた。一方で、こうした臨床試験の結果のみに基づく治療法の選択では、たんにマニュアル化された治療を機械的に適用することとなり、真に効果を発揮することはできない。そこで、「どのような人に」、「どのような精神療法を逃えることが」、「どの程度効果的であるのか」についても検証する必要がある。こうした問題意識に基づき、当講座では、複数の個人差変数(病前気質や情報処理スタイル)に焦点を当て、症状の程度や疾患、治療技法との関連および因果関係について検討を進めている。

臨床心理学・精神病理学グループとして精神疾患の病態特性の詳細な解明に取り組んでいる。とくに、「抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討(基盤 C)」、「うつからの回避的な認知・行動パターンによるうつ病の再分類と治療アプローチの開発(若手 B)」という二つの研究プロジェクトでは、科研費の補助を受け、体系的に研究を行っている。

また、自殺予防対策は、国民・国家にとって喫緊の課題であり、メンタルヘルスや精神疾患の予防・治療の両輪が、その対策の主軸にもなる。当講座では、一般住民をはじめ、広くゲートキーパーの要請に資する講演・啓発・研修活動を行っており、こうした実践活動が、「本当に役に立つ」ゲートキーパーを要請できているのか否かを、実証的な見地から検証している。

1) TEMPS-A / MPT 気質評価の臨床応用可能性に関する研究

今日の気分障害の診断・治療は、soft bipolarity の検出が重要である。近年、soft bipolarity の指標として病前気質評価が着目されている。本研究では、気分障害の病前気質評価スケールである Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-autoquestionnaire (TEMPS-A) 短縮版と Munich Personality Test (MPT) の一部を使用し、うつ病性障害、双極性障害、不安障害といった精神疾患の気質プロファイルの評価や抑うつ症状や認知機能への影響力を検討している。

症例対照研究では、一般健常人とうつ病性障害・双極性障害に罹患している者との病前気質を比較した。健常群 531 名、大うつ病性障害 (MDD) 131 名、双極 II 型障害 (BD II) 31 名、双極 I 型障害 (BD I) 12 名に TEMPS-A/MPT バッテリーを施行した。その結果、①循環、不安、メランコリー気質は、気分障害群が全般に高い、②BD II は MDD より循環気質が高い、③BD II と BD I との間には有意差が見られないことが分かった。ただし、③については BD I の症

例が少ないため、今後は症例数を追加して検討する必要がある。本研究は、Journal of Affective Disorders 誌に投稿準備中である。

2) 曖昧さへの態度が抑うつ・不安症状に及ぼす影響

曖昧さへの態度とは、“曖昧な刺激の処理において生じる、認知的・情緒的反応パターン”と定義され(西村, 2007), 心理的不適応との関連が示されている。実際、心理的不適応を引き起こすストレスの多くは、個人特性、環境、文脈、時期などによって、肯定的とも否定的とも捉えられる曖昧なものが多い。そのため、心理的不適応を引き起こすメカニズムにおいて、曖昧さへの態度を含めた、曖昧刺激に対する情報処理過程は重要な役割を担っており、心理的不適応との関連を明らかにすることは意義深い(e. g., McEvoy & Mahoney, 2011)。

平成 31 年・令和元年度は、曖昧さへの態度を測定する自記式質問紙である ATAS(Enoki et al., 2018)と、抑うつ・不安症状との関連を検討した研究を実施した。その結果、①曖昧さを享受することが、抑うつ・不安症状の軽減と関連し、②曖昧さを不安に思うことが、抑うつ・不安症状の増大と関連することが示された。精神療法への示唆として、日常の(あるいは非日常)における曖昧さに対する不安を軽減し、それを楽しむ(享受する)態度を涵養することが重要であることが挙げられる。本知見は国際誌で報告した(Enoki et al., 2019 Health Psychology Open 誌)

また、自閉スペクトラム症傾向と抑うつ・不安症状の間で果たす曖昧さへの態度の機能を検討し、解析結果を現在国際誌に投稿中である。

3) 抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討

抑うつ性混合状態は、うつ状態に躁的な成分が一過性に混在したものとされる。その病態は極めて不安定で純粋な躁またはうつ状態よりも衝動性を孕むことが多く、シンプルな抗うつ薬使用のみの治療は、不適切であり、場合によっては自傷・自殺リスクを高める結果となる。可及的に早急な治療・保護・管理を要するにもかかわらず、患者自身はその内面の変化をうまく言語化できないことが多く、診断上の見逃しや誤診にもつながりやすい。

そこで我々は、抑うつ性混合状態の定量的評価法を開発し、それらを用いて本病態の実質的な頻度や重症度分布を明らかにする研究を実施し、一定の感度で抑うつ性混合状態を定量する、頻度の高い非特異的症状を含む 12 項目の評価票として、Assessment for Depressive Mixed State-12(DMX-12)を開発した(Shinzato et al., 2019 Neuropsychiatr Dis Treat)。

令和 2 年度には DMX-12 のスクリーニングツールとしての有用性を検討した。連続受診 190 名のうつ病エピソードの患者を対象とし、190 名中 43 名(22.6%)が Mixed depression by Benazzi, 8 名(4.2%)が mixed features by DSM-5 の定義を満たし

た。

DMX-12 の 12 症状のうち、Mixed depression, mixed features 共に AUC>0.6 を示した 8 症状の総和(8 symptoms selected for screening of DMX)について ROC 解析を行った。この 8 症状を用いることで共に同じカットオフ値(≥13)で全体の 40.5%の患者がスクリーニングされた。AUC, 感度/特異度, 陰性適中率のバランスが最も優れていた。

8 symptoms selected for screening of DMX を用いることで陰性的中率は Mixed depression by Benazzi では.903, mixed features by DSM-5 では.991 と高く、抑うつ性混合状態のスクリーニングツールとしての有用性が示唆された。この成果は国際誌に投稿し受理された(Shinzato et al., 2020 Brain Sci)。

また次に DMX-12 を用いて自閉症スペクトラム障害(ASD)のうつ病エピソードにおける抑うつ性混合状態の有病率と臨床的特徴に関する研究を行った。

大うつ病エピソードを有する 182 名(ASD36 名, non-ASD146 名)の連続した患者を対象とした。ASD 患者は non-ASD 患者よりも抑うつ性混合状態の有病率が高かった(36.1%対 18.5%)。ASD 患者では non-ASD 患者よりも気分易変性, 注意散漫, 衝動性, 攻撃性, 易怒性, 不快気分, 危険行為の因子, DMX-12 の総得点とその破壊的情動/行動の下位項目での得点高値を認めた。重回帰分析の結果, ASD が破壊的情動/行動の項目に有意に寄与していることが明らかになった。この事から ASD 患者のうつ病エピソードにおいては、抑うつ性混合状態の可能性を慎重にモニタリングする必要性が示唆された。この成果は現在国際誌に投稿中である。

臨床背景の詳細なプロフィール(自殺関連行動), 病前気質, 精神症状, 神経栄養因子(BDNF)および炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-6, TNF- α), 近赤外スペクトロスコーピー(NIRS)のデータとの関連についても統計的解析を行い、成果の一部は日本精神神経学会にて発表を予定しており、国際誌に投稿予定である。

4) 自殺対策に関する社会精神医学的研究(一般住民に対するうつ病啓発講演の偏見・誤解)

メンタルヘルス対策(一次予防)およびうつ病の早期発見・早期治療(二次予防)において、うつ病の正しい理解、対策は重要な点である。当講座では、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)や一般的な精神医学的内容の講演(標準化講演)を複数の対象(一般市民, 医学生, 一般内科医・かかりつけ医, ゲートキーパー)に対して実施している。そして、講演の前後に、うつ病の病態や治療に関する認識を問うアンケート調査を実施し、アンケート結果の変化から、講演の効果を検証し、より効果的・効率的なゲートキーパー養成のプログラムを検討している。

一部の成果は、すでに国際誌に発表され、学位論文を取得している(Fukuhara et al., 2012 Ryukyuu Medical Journal 誌; Yakushi et al., 2017 BMC

Health Services Research 誌)。他の成果についても、すでに投稿および投稿準備中である(Kuba et al., in preparation; Nakamoto et al., in preparation; Tanaka et al., in preparation)。これまでの成果を活かし、今後は、より洗練された内容のゲートキーパー養成プログラムを開発し、その普及・評価を進めていく予定である。

5) 前駆期統合失調症病理の研究

統合失調症は顕在発症前の早期介入の重要性が示唆されている。前駆期として、at risk mental state (ARMS) や初期統合失調症(中安, 1990)が存在する。若年層を対象とした前駆状態を含めた統合失調症スペクトラムを有する病態に関して、その精神病理学や症候学的分布の詳細にはまだ不明な点が多く、診断、治療反応、経過や予後を含めた包括的な研究もまだ少ないのが現状である(Tiffin &

Welsh, 2013)。

当科を初診した20歳未満の患者のうち、診療録より統合失調症・精神病・ARMS・PLEsの関連語を含む症例を抽出し、該当した45例の臨床背景、初診時所見および治療経過について調査・解析を行った。その結果、初期症状/微弱陽性症状や抑うつ症状に着目した問診を行い、病識・病感や援助希求を有する症例に対応すること。早期には精神療法や環境調整で改善する例もあり、信頼関係を形成しながらの積極的な介入が望まれる改善後も治療終結とせず、モニタリングを継続することが望ましいこと。ARMS/初期統合失調症の例においては、顕在発症への移行に留意しながら、6か月を目安に可能な限り機能の改善を図るべきことなどが示唆された。本内容については学会発表および国際誌に投稿を予定している。

B. 研究業績

著書

- BI20001: 近藤毅, 新里輔鷹. 第7章. 成人の発達障害に投与する薬. 日本臨床精神神経薬理学会 監修. 寺尾岳 編集. 精神科薬物療法にチャレンジ. 星和書店. 2020; 179-202. (B)

原著

- OI20001: Suzuki T, Mihara K, Nagai G, Kagawa S, Nakamura A, Nemoto K, Kondo K: A High Plasma Lamotrigine Concentration at Week 2 as a Risk Factor for Lamotrigine-Related Rash. Ther Drug Monit 42(4): 631-635, 2020. (A) ○
- OI20002: Shinzato H, Zamami Y, Kondo T: The 12-Item self-rating questionnaire for depressive mixed state (DMX-12) for screening of mixed depression and mixed features. Brain Sci 10(10): 678, 2020. (A) ○
- OI20003: Kuba T, Nakamoto Y, Koda M, Fukuhara H, Michishita S, Yakushi T, Tanaka O, Kondo T: Public recognition and attitudes toward suicidality: a study of various factors affecting gatekeeper capability. Ryukyu Med J 39(1-4), 1-13, 2020. (A) ○
- OI20004: Ishibashi T, Shinzato H, Zamami Y, Shimabukuro M, Kondo T: Psychopathology and clinical outcome of first-visit outpatients under 20 years old exhibiting a psychotic state. Ryukyu Med J 39(1-4), 29-40, 2020. (A) ○
- OD20005: 近藤毅. 初診時に精神病症状を呈する20歳未満の患者の特徴. 児童青年精神医学とその近接領域 61: 215-220, 2020. (B) ○

国内学会発表

- PD20001: 甲田宗良, 榎木宏之, 近藤毅: 過去の躁病エピソードの経験と現在の気分症状の関係に対するマインドフルネスの調整効果. 第84回日本心理学会大会発表論文集 84, 2020.
- PD20002: 田代凌大, 石橋孝勇, 近藤毅: 20歳未満の統合失調症関連障害患者において、顕在発症に関わる精神病症状. 琉球医学会誌 39(1-4): 88, 2020.
- PD20003: 篠川千絵, 新里輔鷹, 近藤毅: 気質がうつ病の病理に与える影響 抑うつ性混合状態に着目して. 琉球医学会誌 39(1-4): 106, 2020.
- PD20004: 比嘉大, 玉城祐一郎, 小渡千聖, 伊佐賢悟, 石橋孝勇, 新里輔鷹, 島袋盛洋, 近藤毅: 慢性腎不全で人工透析中に多彩な精神症状認めオランザピンが著効した一例. 第41回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2020.

- PD20005: 稲村靖彦, 大城早貴, 仲里美希, 深水泰宏, 渋谷洋輔, 座間味優, 松隈憲吾: 維持透析を受けている統合失調症患者に修正型電気痙攣療法(mETC)を施行した一例. 第41回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2020.
- PD20006: 仲里美希, 大城早貴, 稲村靖彦, 深水泰宏, 石橋孝勇, 座間味優, 渋谷洋輔, 松隈憲吾, 三原一雄, 近藤毅: こだわりの強さを活かして治療した神経性無食欲の1例. 第41回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2020.
- PD20007: 大城早貴, 仲里美希, 稲村靖彦, 深水泰宏, 渋谷洋輔, 座間味優, 松隈憲吾, 三原一雄, 近藤毅: 母子関係に着目し母をエンパワメントしたことでADHD児の不応行動が顕著に完全した一例. 第41回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2020.
- PD20008: 座間味優, 松隈憲吾, 島袋盛洋, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 琉球大学医学部附属病院精神科神経科における2019年の外来新患および新規入院患者の報告. 第1回沖縄精神神経学会. 南風原町. 2020.

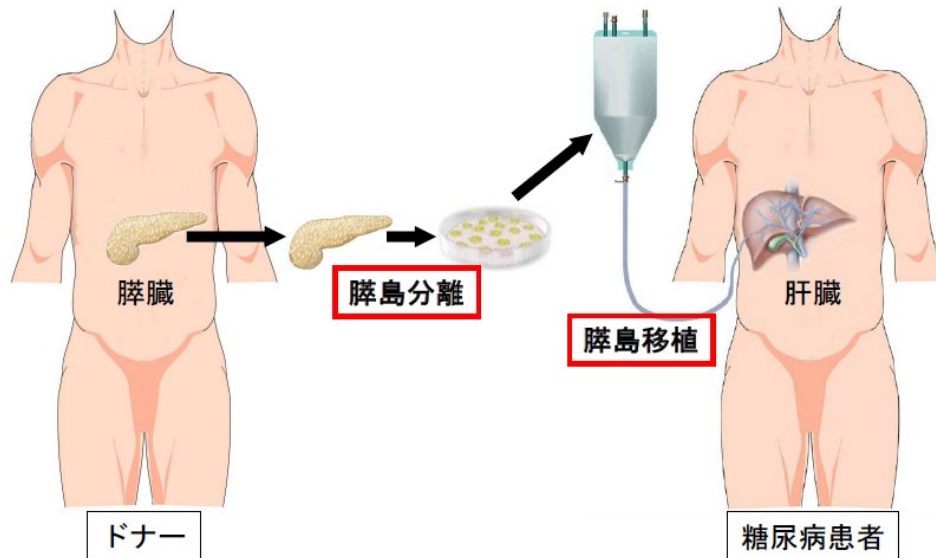
再生医学講座

A. 研究課題の概要

1. 細胞療法の臨床実施

琉球大学のスタッフが、外部の大学・医療機関で行われている臨床膵島移植プロジェクトに参加し、現地スタッフとともに膵島分離・移植を行っております。また、

琉球大学内で膵島移植のトレーニング施設を開設し（平成 27 年 6 月設置）、複数の大学、医療機関から医師を受け入れています。

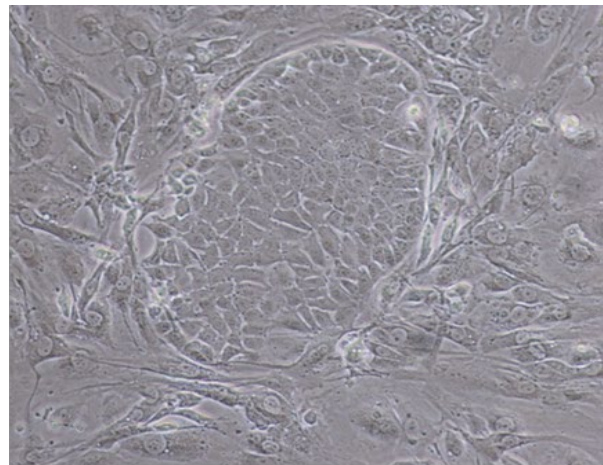
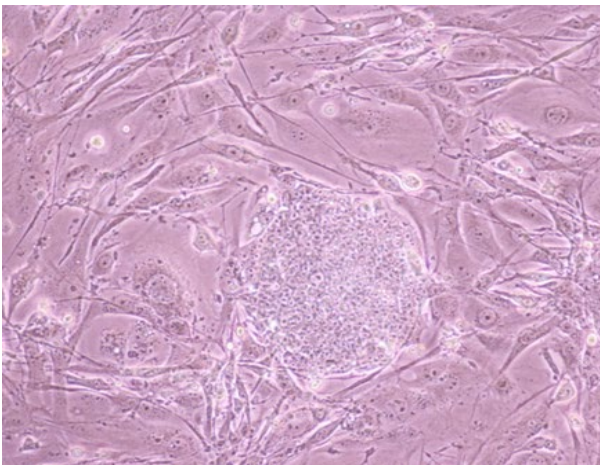


膵島移植

2. 幹細胞・再生医療研究

ES 細胞, iPS 細胞, 組織特異的幹細胞から肝・膵細胞への分化誘導を行う研究や、最近樹立することに成功した人工膵幹細胞 (iTS-P 細胞) および人工肝幹細胞 (iTS-L 細胞) に関する研究を行っています。また、骨髄

間葉系幹細胞や脂肪由来間葉系幹細胞を用いた治療の臨床応用化を目指した基礎実験を行っています。さらに、血糖反応性インスリン分泌機能を持ったデバイス開発も行っています。

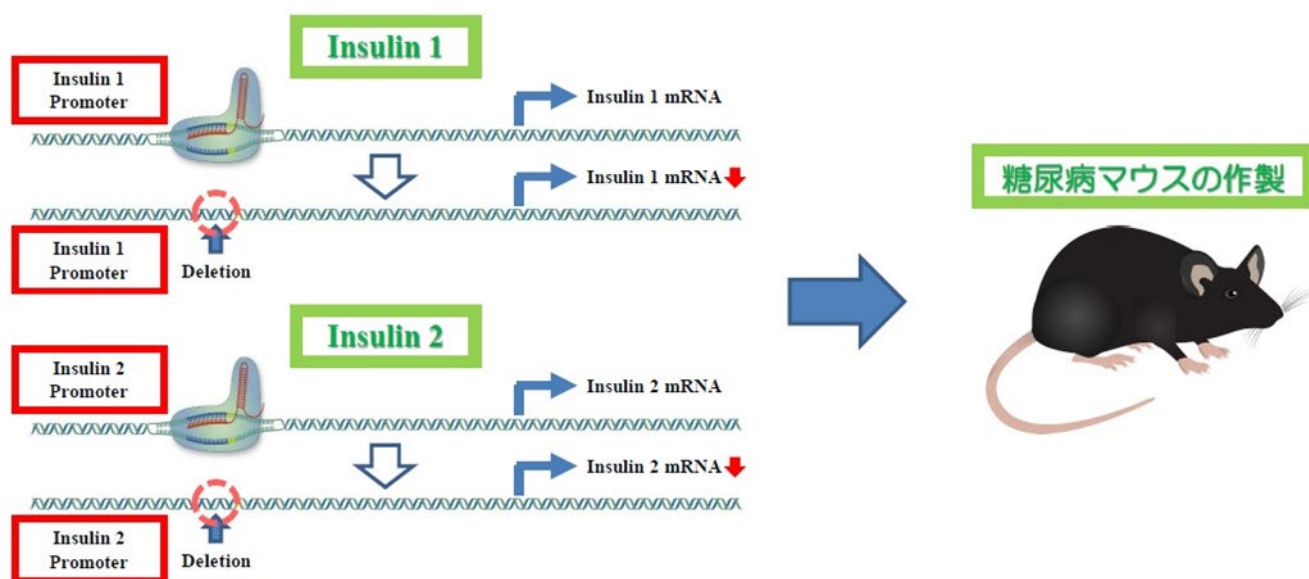


iPS 細胞(左)と iTS-P 細胞(右)

3. CRISPR-Cas9 技術を用いた糖尿病マウスの作製

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

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



B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Saitoh I, Watanabe M. Novel cell-permeable p38-MAPK inhibitor efficiently prevents porcine islet apoptosis and improves islet graft function. <i>Am J Transplant</i> 20(5):1296 - 1308, 2020.	(A)	○
OI20002:	Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Kinjo T, Saitoh I, Watanabe M. Mutations in the C1 element of the insulin promoter lead to diabetic phenotypes in homozygous mice. <i>Commun Biol</i> 3(1):309, 2020.	(A)	○
OI20003:	Nakamura T, Fujikura J, Anazawa T, Ito R, Ogura M, Okajima H, Noguchi H, Uemoto S, Inagaki N. Reduced glycemic variability and flexible graft function after islet transplantation: A case report. <i>J Diabetes Investig</i> 11(6):1677-1680, 2020.	(A)	○
OI20004:	Kiyokawa Y, Sato M, Noguchi H, Inada E, Iwase Y, Kubota N, Sawami T, Terunuma M, Maeda T, Hayasaki H, Saitoh I. Drug-Induced Naïve iPS Cells Exhibit Better Performance than Primed iPS Cells with Respect to the Ability to Differentiate into Pancreatic β -Cell Lineage. <i>J Clin Med</i> 9(9):2838, 2020.	(A)	○
OI20005:	Miyagi-Shiohira C, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. Kyoto probe-1 reveals phenotypic differences between mouse ES cells and iTS-P cells. <i>Sci Rep</i> 10(1):18084, 2020.	(A)	○
OI20006:	Yonaha T, Miyagi-Shiohira C, Kuwae K, Tamaki Y, Nishime K, Sakai-Yonaha M, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. Pancreas preservation in extracellular-type p38 inhibitor-containing solution improves islet yield for porcine islet isolation. <i>Xenotransplantation</i> 24:e12661, 2020.	(A)	○

症例報告

CD20001: 富丸 慶人, 江口 英利, 伊藤 壽記, 野口 洋文, 宮下 和幸, 川本 弘一, 岩上 佳史, 秋田 裕史, 野田 剛広, 後藤 邦仁, 小林 省吾, 永野 浩昭, 森正樹, 土岐 祐一郎: 著明な QOL の改善が得られた, 遺伝性膵炎に対する自家膵島移植の本邦第 1 例. 移植 54 : 217-222, 2020 (B) ○

総説

RI20001: Noguchi H. Pancreatic Islet Purification from Large Mammals and Humans Using a COBE 2991 Cell Processor versus Large Plastic Bottles. J Clin Med 23;10(1):10, 2020. (A) ○

A. 研究課題の概要

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

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

2. 沖縄県における生活習慣病の遺伝的要因解明に向けた全ゲノム解析研究(前田士郎, 今村美菜子, 松波雅俊, 内里開)

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

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

に入ってから飛躍的に発展し、様々な生活習慣病のなりやすさに関わるゲノム情報、薬の効きやすさ、副作用に関わるゲノム情報等が数多く分かって来ている。現在では、このようなゲノム情報を利用した個別化医療、個別化予防の取り組みが行われている。しかしながら、遺伝的背景には人種をよび地域による差があることから沖縄県では沖縄県民での情報を得る事が必要と考えられる。

このような背景をもとに沖縄県における大規模なゲノムコホート研究の基盤となる研究資源を構築するとともに、その資源を活用して糖尿病、虚血性心疾患に代表される生活習慣病の病態解明ならびに治療法開発を目指す。

そのために、県内の職員健診、特定健診受診者を対象とした2万人規模のゲノムコホートを立ち上げ、ゲノムDNA、血清、健診情報を収集管理するとともに試料、臨床情報管理、ゲノム解析に必要な人材育成を行っていく。このような大規模ゲノムコホートおよびゲノムDNAを含む資源バンク(沖縄バイオインフォメーションバンク)の構築を行い、その資源を利用して、生活習慣病の発症に関わる遺伝子の解明、生活習慣病に関するエピゲノム・腸内細菌叢解析などによる遺伝環境要因相互作用の解明を目指す。

本研究は、沖縄地域の島嶼性を生かした遺伝的・環境的要因の特性を切り口とした独創的アプローチと、これまで培ってきたゲノム解析技術等の実績のある研究手法により、沖縄県民に引き起こされる疾患を対象とした病態解析・遺伝的背景の解明を実施し、沖縄の健康長寿社会の復興を目指すと共に、日本全域を含めた東アジア地域の医療・保健の向上の先駆けとなる診断技術や再生医療を活用した新規治療法の開発を目指すものである。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著 OI20001:	Spracklen CN, Horikoshi M, Kim YJ, Lin K, Bragg F, Moon S, Suzuki K, Tam CHT, Tabara Y, Kwak S-H, Takeuchi F, Long J, Lim VIY, Chai J-F, Chen C-H, Nakatochi M, Yao J, Choi HS, Iyengar AK, Perrin HJ, Brotman SM, van de Bunt M, Gloyne AI, Below JE, Boehnke M, Bowden DW, Chambers JC, Mahajan A, McCarthy MI, Ng MCY, Petty LE, Zhang W, Morris AP, Adair LS, Akiyama M, Bian Z, Chan JCN, Chang L-C, Chee ML, Chen Y-DI, Chen YT, Chen Z, Chuang L-M, Du S, Gordon-Larsen P, Gross M, Guo X, Guo Y, Han S, Howard A-G, Huang W, Hung Y-J, Hwang MY, Hwu C-M, Ichihara S, Isono M, Jang H-M, Jiang G, Jonas JB, Kamatani Y, Katsuya T, Kawaguchi T, Khor C-C, Kohara K, Lee M-S, Lee NR, Li L, Liu J, Luk AO, Lv J, Okada Y, Pereira MA, Sabanayagam C, Shi J, Shin DM, So WY, Takahashi A, Tomlinson B, Tsai F-J, van Dam RM, Xiang Y-B,	(A)	○

Yamamoto K, Yamauchi T, Yoon K, Yu C, Yuan J-M, Zhang L, Zheng W, Igase M, Cho YS, Rotter JI, Wang Y-X, Sheu WHH, Yokota M, Wu J-Y, Cheng C-Y, Wong T-Y, Shu X-O, Kato N, Park K-S, Tai E-S, Matsuda F, Koh W-P, Ma RCW, Maeda S, Millwood IY, Lee J, Kadowaki T, Walters RG, Kim B-J, Mohlke KL & Sim X.

Identification of type 2 diabetes loci in 433,540 East Asian individuals. *Nature* 582: 240-245, 2020

- OI20002: Matsunami M, Miura T, Kishida O, Michimae H, Nishimura K. 2020. Expression of genes involved in offensive and defensive phenotype induction in the pituitary gland of the Hokkaido salamander (*Hynobius retardatus*). *Zoological Science*, 37:563-574. (A) ○
- OI20003: Michimae H, Matsunami M, Emura T. 2020. Robust ridge regression for estimating the effects of correlated gene expressions on phenotypic traits. *Environmental and Ecological Statistics*, 27:41-72 (A) ○

総説

- RD20001: 前田士郎: 2型糖尿病のGWAS 月刊糖尿病 12(6): 77-81, 2020 (B)

国際学会発表

- PI20001: Minako Imamura, Department of Advanced Genomic and Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Genetics of type 2 diabetes and its implication for drug discovery, The 1st International Symposium on Human InformatiX (Hybrid), Friday, Feb 28, 2020, 11:20 - 11:55@Advanced Telecommunications Research Institute International (ATR), Kyoto

国内学会発表

- PD20001: 前田士郎: 2型糖尿病のゲノム解析の基礎と現状. 第54回糖尿病学の進歩. 金沢(WEB配信), 2020.
- PD20002: 前田士郎: 糖尿病合併症(腎症)のゲノム解析の現状と今後. 第64回日本糖尿病学会年次学術集会. 滋賀(WEB配信), 2020.
- PD20003: 今村美菜子, 高橋篤, 松波雅俊, 堀越桃子, 前田士郎, 日本人2型糖尿病集団における糖尿病網膜症のゲノムワイド関連解析. 第35回日本糖尿病合併症学会. 金沢(WEB配信), 2020.
- PD20004: 前田士郎, 今村美菜子, 松波雅俊, 内里開, 赤迫初美: 沖縄県住民を対象とした肥満関連ゲノム領域の同定. 第35回日本糖尿病合併症学会. 金沢(WEB配信), 2020.
- PD20005: 今村美菜子: ヒトゲノム解析研究による2型糖尿病および糖尿病合併症の病因解明と新規治療法探索. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会日本糖尿病学会. 女性研究者賞 受賞講演. 滋賀(WEB配信), 2020.
- PD20006: 今村美菜子: 2型糖尿病のゲノム研究の現状とその臨床応用. 第58回日本糖尿病学会九州地方会. 大分(WEB配信), 2020.

A. 研究課題の概要

1. 神経回路形成後に見られる抑制性入力の変化的変化に関する研究 (小林しおり, 高山千利)

脳機能の基盤である神経回路網の形成機構には不明な点が多い。特に(1)神経回路完成後の変化, (2)抑制性入力の変化に関しては, ほとんど知られていない。本研究では, 加齢に伴いGABA作動性の小脳プルキンエ細胞からのGABA放出が徐々に減少・消失する遺伝子改変マウス(L7-VGATマウス)を用いて, 神経回路形成後の入力変動に伴う小脳核に形成される抑制性シナプスの変化を形態学的に解析した。その結果, 生後13か月齢L7-VGATマウスの小脳室頂核では, 野生型と比較して, GABA/グリシン両方を伝達物質とする抑制性入力が有意に増加していた。このことから, GABA入力の消失によって, 代償性にグリシン・GABA両方を放出するシナプスが増加することが明らかになった。

以上の結果は, *Neuroscience* 誌に掲載され, 表紙に採用された。

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

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

マウス脊髄の発達過程におけるGlyT1の発現変化を免疫組織化学法により検討し, 神経終末及びアストロサイトにおける抑制性神経伝達物質の除去システムを総合的に解明することを試みた。その結果, 胎齢12日ではGlyT1は, 外套層に局在する放射状グリアに認められたが, 前索に見られるGAT-3とは異なっていた。胎齢14日にはGlyT1は, 放射状グリアの突起に見られたが, GAT-3は横方向に走る線維に見られた。胎齢18日以降には, GlyT1とGAT-3はアストロサイトに発現し, 脊髄全体に見られた。GlyT2との2重染色より, グリシン作動性神経終末が形成される以前に, GlyT1が発現していた。これらの結果から, ①グリシンとGABAのグリア細胞への取り込みは,

放射状グリア上の異なる場所で行われ始める, ②アストロサイトへの分化に伴い, アストロサイトの同じ場所に, グリシンもGABAも取り込まれるようになること, ③グリシン作動性神経終末の形成以前にグリシン除去システムは準備されていることが示唆された。

以上の結果は, 第97回日本生理学会及び第63回日本神経化学会にて発表した。

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

本講座では, 舌下ならびに顔面神経を切断・縫合したモデルマウスを用いた研究から, 神経損傷後, GABAの作用が興奮性に変化することを明らかにし, GABAの興奮性作用が神経軸索の再伸長に寄与するとの仮説を立てた(立津ら2012, Kimら2018)。この仮説を実証するために以下の実験を行っている。

1) 舌下神経, 顔面神経損傷マウスを用いた解析

GABAのシナプス放出に関与する小胞型GABA輸送体(VGAT), GABAの作用を抑制性に導く K^+Cl^- 共輸送体(KCC2)をノックアウトしたマウスのヘテロ接合体(発現量がおよそ半分)を用いて, 舌下神経ならびに顔面神経切断・縫合モデルマウスを作製し, 再生過程を解析した。その結果, VGATヘテロマウスでは再生が遅延し, 逆にKCC2ヘテロマウスでは, 再生が促進されていた。このことから, GABA放出と興奮性作用が神経再生を促進する可能性が示唆された。

2) 脛骨神経損傷マウスを用いた解析

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

以上の結果は, 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会にて発表した。

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

坐骨神経軸索を緩く結紮した(50%程度)マウスを作製し, ①運動機能(SFI), ②坐骨神経の組織, ③脊髄前角におけるGABA伝達を含む様々なマーカー分子の発現, ④脊髄前角におけるミクログリアの時間的・空間的变化を解析した。その結果, 以下の事が明

らかになった。①運動機能は術後 3 日目に一気に低下し、その後 28 日目に向かって緩やかに回復した。②坐骨神経の正常軸索は術後 21 日目では完全変性し、28 日以降再生が進み、56 日ではほぼ完成していた。③前角運動ニューロンにおいて、運動神経のマーカーである ChAT 発現の急激な低下、KCC2 の有意な発現低下が認められ、56 日目に向けて緩やかに回復した。④CGRP、ガラニンの発現が増加し 28 日に正常化した。④ミクログリアが活性化され、28 日に正常化した。以上の結果から、結紮により、神経が完全に変性し、運動機能が著しく低下する。その期間、ミクログリアの活性化が惹起する KCC2 の発現低下により GABA 抑制性の減弱または興奮性へのシフトが起こる可能性が示唆された。坐骨神経の軸索は速やかに再生されるが、運動機能の回復は十分ではなく、筋萎縮なども含めた他の要因が影響していると考えられた。

以上の結果は、第 43 回日本神経科学大会にて発表された。

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

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

以上の結果は、Brain Research 誌に掲載され、小坂祥範が博士号を取得した。

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

胎児は母体を離れ外界に出たとき、オギャーと泣き、呼吸を始める。脳の延髄では、呼吸が正しく行われるよう、呼吸リズムを形成している。呼吸リズムは、胎児期から成熟期にかけて大きく変化していることが知られているが、なぜかはわかっていない。また、呼吸リズムが正しく刻まれるためには、GABA が抑制的に働くことが重要である。GABA の抑制性応答には低い細胞内 Cl⁻濃度 ([Cl⁻]_i) が必要であり、それを担う分子として K⁺-Cl⁻共輸送体 (KCC2) が知られている。KCC2 遺伝子欠損マウスは、胎児期からの呼吸リズム失調による呼吸不全で生直後に死亡することも報告されている。そこで、

我々は、発達期の延髄毛様体領域における自発性リズム発火の調節機構を明らかにする目的で、呼吸リズムと KCC2 蛋白質の発現変化、[Cl⁻]_i の変化、GABA に対する応答性の変化がいつ、どこで、どのようにかかわっているのかを組織学的及び電気生理学的に検討している。具体的には、舌下神経核を含む延髄毛様体領域の急性スライス標本を作製し、人工脳脊髄液の K⁺ を 8mM にして灌流すると、舌下神経核から細胞外電極により呼吸様リズム性の発火 (respiration-related rhythmically activity: RRA) が記録できる。そこで、舌下神経核で観察される RRA は発達に伴って、そのリズム調節機構が変化するのではないかと考え、以下の点に注目して研究を行っている。周産期発達過程における RRA に関わる①GABA 作動性の神経活動の役割、②KCC2 の発現パターンとそれが担う [Cl⁻]_i についての経時的変化と相関を、電気生理学的手法及び組織学的手法を用いて検討している。現在までに、周産期の発達過程において、出生を境にして GABA は RRA の頻度減少から増加へ、KCC2 の阻害剤 (DIOA) による [Cl⁻]_i の増加は RRA の頻度増加から減少へ転じることを明らかにした。

7. エポソ切片走査電顕法を応用した、マウス神経損傷モデルにおける神経組織修復過程の形態計測学的評価法の開発 (大倉信彦, 安藤博之, 小坂祥範, 屋富祖司, 清水千草, 高山千利)

スライドガラスに貼り付け電子染色を施したエポソ準超薄切片を、反射電子モードの走査型電子顕微鏡 (SEM) で観察すると、超薄切片の透過型電子顕微鏡 (TEM) 像に類似した像を得ることができる。SEM 像の解像度は、TEM 像のそれには及ばないが、光学顕微鏡像よりもはるかに高解像度である。さらに、SEM では TEM よりも広範囲の観察が非常に容易である。従って、エポソ切片 SEM 法を応用することで、肉眼解剖学的な神経を丸ごと形態計測学的に調べることが可能である。これまで、分子解剖学講座では、マウス下肢神経の損傷モデルを用いて下肢運動機能障害の回復過程を行動学的に研究してきた (例えば 2019 年度、安藤博之修士論文)。しかし、損傷を受けた神経自体がどのように修復していくのかについては未だ詳細にはわかっていない。そこで、この神経損傷モデルを用いて、運動に関与する有髄神経線維の修復過程を定量的に評価するために、エポソ切片 SEM 法を応用した形態計測学的方法を開発した。

この方法を使って、種々の神経損傷モデルマウス の下肢運動神経の回復過程を解析している。

以上の結果は、第 43 回日本神経科学大会にて発表した。また、Brain Research 誌に掲載された。

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

病原性レプトスピラは腎臓の尿管腔で増殖することが知られているが、尿管腔への詳細な移動経路は未だ知られていない。そこで、この移動経路と

メカニズムを明らかにするために、尿細管上皮培養・感染系における菌と上皮の相互作用を電子顕微鏡を使って調べている。

9. 受精しない異形精子の機能に関する研究 (大倉信彦)

一般に動物の精子は生まれる子供の数よりもはるかに多く造られるので、精子には、卵と受精する極少数の精子と、受精しない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動態を把握し、正型精子が雌の貯蔵部位で約半年間貯蔵されることを明らかにした。そこで、正型精子の長期生存に関与する正型精子貯蔵部位の微小環境の解析を試みている。

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

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

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Kosaka Y, Yafuso T, Shimizu-Okabe C, Kim J, Kobayashi S, Okura N, Ando H, Okabe A, Takayama C: Development and persistence of neuropathic pain through microglial activation and KCC2 decreasing after mouse tibial nerve injury. <i>Brain Research</i> 1733, (15 April 2020, 146718), 2020. DOI:10.1016/j.brainres.2020.146718.	(A)	○
OI20002:	Kobayashi S, Kim J, Yanagawa Y, Suzuki N, Saito H, Takayama C: Hyper-Formation of GABA and Glycine Co-Releasing Terminals in the Mouse Cerebellar Nuclei after Deprivation of GABAergic Inputs from Purkinje Cells. <i>Neuroscience</i> 426: 88-100, 2020. DOI:10.1016/j.neuroscience.2019.11.030.	(A)	○
総説			
RD20001:	高山千利: GABA 作動性ニューロンの発生. <i>Clinical Neuroscience</i> Vol. 38 no. 12, 1519-1522, 2020.	(B)	×
国内学会発表			
PD20001:	清水千草, 小俣大輔, 友寄竜司, 岡野貴江, 小林しおり, 岡部明仁, 高山千利: 脊髄におけるグリシントランスポーター1の発達変化. 第97回日本生理学会大会. 誌上開催, 2020.		
PD20002:	安藤博之, 屋富祖司, 小坂祥範, 小林しおり, 大倉信彦, 清水千草, 高山千利: KCC2の発現低下は、脛骨神経損傷による運動障害を軽減する. 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会. 誌上開催, 2020.		
PD20003:	Yafuso T, Kosaka Y, Shimizu-Okabe C, Kobayashi S, Kim J, Ando H, Okabe A, Takayama C: De- and Regeneration of sciatic nerves through microglial activation and KCC2 decreasing in the spinal cord after loose ligation. 第43回日本神経科学大会. Web開催, 2020.		

PD20004: Shimizu-Okabe C, Kobashigawa A, Omata D, Tomoyose R, Okano K, Takayama C: The glycine-removal system in the astrocytes during development in the spinal cord. 第 63 回日本神経化学会大会. Web 開催, 2020.

A. 研究課題の概要

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

HERV-HML6c14(以下 HML6c14)はレトロウイルス型レトロトランスポゾンの1つであり14q24.2に局在している。その発現はヒト胎盤で特異的に検出され、全長型とスプライス型の2種類が確認されている。正常胎盤を用いたISHではその組織学的形態から絨毛の合体性栄養膜細胞と思われる細胞の核領域に転写物のシグナルが得られた。また、転写物上に検出された100アミノ酸以上で構成されるタンパク読み取り枠はFLAGタグを指標としたCOS7およびHeLaでの発現解析で融合タンパクとして検出されなかった。これらの結果よりHML6c14は核内で機能する非翻訳RNA遺伝子であると予想している。一方、絨毛癌由来の細胞株BeWoはForskolin処理により細胞融合が促進される事が知られており、それにはSyncytin-1というヒト胎盤で特異的な発現を示すレトロウイルス型レトロトランスポゾンが作り出す細胞融合作用を有する機能タンパクが関与する。Forskolinが促進するこの細胞融合に伴ってHML6c14の転写が亢進する事が分かったことで、HML6c14もBeWoでの細胞融合に関与しているとの仮説を立てた。Forskolin処理に伴うSyncytin-1の発現亢進には隣接領域に結合部位を持つ転写因子GCMa/1の関与が大きいとされ、HML6c14の5'側隣接領域25kb内にもGCMa-binding site (GBS)が5個検出された。現在、HML6c14のプロモーター領域のゲノム編集によりForskolin処理下でも転写亢進が抑制されるBeWo改変株の作製にむけて各GBSの発現への関与をDual-Luciferase Reporter Assayで解析中である。

A. 研究課題の概要

縄文人ゲノム解析から見えてきた東ユーラシアの人類史(石田肇・木村亮介)

東京大学と金沢大学を中心とする日本のゲノム研究者グループに琉球大学の研究者も参画し、それにコペンハーゲン大学・ダブリン大学の研究者が加わる国際共同研究チームが、愛知県伊川津貝塚遺跡出土の縄文人骨の全ゲノム配列を解析した。その結果、縄文人は、アフリカ大陸からヒマラヤ山脈以南を通り、ユーラシア大陸東端に到達した最も古い系統の一つであることが明らかになった。本研究の成果は、日本列島・本州に約2千500年前に縄文文化の中を生きていた人が、約2万6千年前より以前に、東南アジアにいた人類集団から分岐した「東ユーラシア基層集団(東アジア人と北東アジア人が分岐する以前の集団)」の根っこに位置する系統の子孫であることを明らかにした点にある。

ネアンデルタール人胸郭は、現生人類と比較して、出生時からその特有の形態を示している(石田肇)

フランスのボルドー大学を中心とする国際共同研究チームに、琉球大学の研究者も参画し、ネアンデルタール乳幼児の深く短い胸郭形態は遺伝的に決定されていて、ネアンデルタール人の大きな体を支える高い代謝と関連する可能性があることを明らかにした。

個体発生研究は、絶滅した種の重要な生物学的情報を理解するための手がかりを提供する。現生人類と比較すると、ネアンデルタール成人の胸部はより短く、深く、そして広いことが分かっている。これはネアンデルタール人の体の大きさに関連しており、エネルギーと酸素がより必要であるという仮定に一致する。これらの違いが出生時にすでに確立されているのか、発育中に後で現れるのかは不明だった。この疑問を解決するために、仮想復元ツールと幾何学的形態計測を使用して、生まれてから約3歳までのネアンデルタール乳幼児肋骨の3D形態を復元した。使用したのは、メスマイスカヤ1、ルムスティエ2、デデリエ1、ロックデマルサルスの4個体である。結果は、ネアンデルタール人の比較的深く短い胸郭が、他の種特有の特徴と同様に、出生時にすでに存在していたことを示した。この形態は、ホモ・エレクトスとの共有原始形質を表している可能性があり、よりエネルギーが必要であることに関連しているかもしれない。

沖縄県民の標準ゲノム配列情報の整備、および集団構造・集団形成史の解明(木村亮介・石田肇)

沖縄県出身者の全ゲノムシーケンスデータを得るとともに、既存のデータとの統合を推進した。集団構造および集団形成史の解明に取り組み、とくに八重山諸島集団を中心とした解析を進めた。

解剖学的形態と関連する遺伝子多型の探索(木村亮介・石田肇)

歯、顔面、手などを対象に形態と関連する遺伝子多型の探索を進めている。ゲノムワイド関連解析を進め、候補遺伝子領域の絞り込み、複数のサンプルセットにおけるメタ解析などを行なった。

古代ゲノムで解明するバイカル地域人類集団の変遷(木村亮介・石田肇)

ロシアの研究機関と共同で、バイカル湖周辺における先史時代から現代にかけての人類集団の変遷を復元することを目的として、古人骨DNA解析を進めている。新石器時代人骨から得られたDNAからライブラリーを作成し、次世代シーケンシングによりゲノムデータを取得、集団遺伝学解析を進めた。主成分分析、ADMIXTUREを用いたクラスター解析、TreeMixを用いた系統樹解析、D統計量などを用いた解析の結果として、バイカル湖周辺の新石器時代人は、現代のシベリアを含む北アジア集団とも東アジア集団とも異なることが示された。この結果から、後期旧石器時代および新石器時代以降における絶え間ない南北方向のヒトの拡散が示唆された。

アジア太平洋地域におけるヒト皮膚形質の環境適応(木村亮介)

ヒトが拡散する過程で、新天地における紫外線量、温度、湿度といった物理環境およびそれに依存する微生物環境にヒトの皮膚は適応してきたと考えられる。そこで本研究課題では、集団遺伝学的にアジアにおいて自然選択が働いてきたことが示された遺伝子変異と、顔面の水分量、油分量、ポルフィリン量、細菌叢などの皮膚形質との関連を調べた。古代人類から受け継いだアシルが現生人類において正の自然選択を受けた痕跡がみられる *Pou2F3* の周辺配列が皮膚形質と関連することなどが見いだされた。

集団遺伝学的手法による琉球諸語の解析(木村亮介)

本学・狩俣繁久名誉教授との共同研究として、集団遺伝学的手法の言語データへの適用方法について検討し、解析を行なっている。特に音韻データを解析し、言語の近縁関係や各単語の系統関係について検討している。

環境DNA解析によるレプトスピラの検出(木村亮介)

本学戦略的研究プロジェクトセンターおよび細菌学講座が主体として進めるレプトスピラの環境DNA解析に共同研究者として参画した。スリランカにおいて、農業用の灌漑水の環境DNA解析を行い、哺乳類などの動物からヒトに伝播して感染症を引き起こす病原体レプトスピラのDNAを高感度で検出できることを示した。さらに、レプトスピラと同時に検出される動物のDNAを調べることで、レプトスピラの感染源となっている動物の候補(スイギュウ、ジャコウネコなど)を

推定した。

付着生物ホヤにおける付着基質の物性と付着および変態に関する研究(泉水奏)

原索動物のホヤは幼生時代には尾があり浮遊運動生活をおくっているが、変態時に環境中の何らかの基質へ付着し定着生活へと移行する。この時の基質の物性と付着変態との関係を調べている。様々な基質を対して幼生の付着選択性と基質の疎水性と親水性の関係を調べた結果ホヤ幼生は親水性より疎水性の基質を選んで付着変態する傾向があることを明らかにしてきた。そして、その傾向はこれまで調べてきた *Phallusia philippinensis* に加え、スジキレボヤに於いても同様の傾向が観察された。今後、付着基質の基質濡れ性のみならず、基質の表面の凸凹と付着との関係を明らかにするとともに、検定する種数を増やし付着特異性に関して一般性と種特異性を明らかにする予定である。またホヤ幼生が全く付着しない親水性基質においても変態後、体壁の構成組織である皮嚢は付着伸長することから、幼生の付着時と変態後の成体では、付着と基質物性との関係は異なっているものと考えられ、今後付着性質の変化に関する研究も行う予定である。

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

HE染色は100年以上前に開発され、組織学、病理学の標準染色として位置づけられ、世界中に数多くの標本が存在している。哺乳類等、脊椎動物では、パラフィン包埋切片 HE染色標本を用いた蛍光顕微鏡観察や偏光顕微鏡観察など、様々な顕微鏡観察がなされている。

一方、無脊椎動物においてはHE染色標本のこれらの観察法による報告はすくない。そこで、刺胞動物、扁形動物、軟体動物、棘皮動物、頭索動物、尾索動物といった無脊椎動物において、まずパラフィン包埋切片のHE染色標本について蛍光顕微鏡観察をおこなった。その結果、褪色した標本においても組織構造が明瞭に観察された。またナメクジウオ(頭索動物)、イソギンチャク類、スナギンチャク類(刺胞動物)、ヒラムシ(扁形動物)、巻貝(軟体動物)、トリノアシ(棘皮動物)、群体ホヤ(尾索動物)といった多様な動物門において、通常透過光では観察しづらい構造も、蛍光観察ではより明瞭に観察できた。今後、さらに動物種を拡げ観察する予定である。

また、これまで調べた動物門において無染色標本自体が蛍光(自家蛍光)発することから、HE染色ではエオシンの蛍光と自家蛍光と合したものを観察していると考えられた。

メダカ科魚類の多様化メカニズムの解明(藤本真悟)

時空間ゲノミクスに関する研究支援として、熱生研西原施設の山平寿智博士らとの共同研究を行った。インドネシア・スラウェシ島に分布する固有のメダカ属魚類の全ゲノムシーケンスデータを用いて、集団遺伝構造と過去の集団サイズ動態を検討した。Admixture graphを用いた解析結果から、多くの種が過去に二次的接触後の遺伝的交雑を経験しながら現生集団に分岐してきたことが明らかになってきた。今後は、これら交雑イベントが種分化や形質進化に対して、どのように関与したか検討していく必要がある。

これら共同研究に関連する成果として、メダカ科魚類における性的二型の緯度間変異に関する論文2篇を責任著者として出版した。この論文では、メダカ科魚類32種を用いて、体サイズや性差を示す鰭長といった性的二型の程度が緯度と相関するか検討した。遺伝的距離が異なる種間比較では、系統樹上の距離を考慮して相関を検討する必要がある。Phylogenetic generalized least square (PGLS)を用いて系統の効果も補正して解析した。

非破壊的な理化学分析による南琉球の土器の元素組成分析(藤本真悟)

琉球列島の土器の元素成分分析に関する研究論文1篇を戦略的研究プロジェクトセンターの山極海嗣博士らとの共同研究として出版した。この論文では、主としてデータ分析および統計解析を担当した。

集団ゲノミクスによるメダカ野生集団に働く淘汰メカニズムの分析(藤本真悟)

受入研究費による研究課題として、科研費・若手研究で日本のメダカ野生集団 (*Oryzias latipes*, *O. sakaizumii*)について集団ゲノミクスに基づく解析を行うためのデータ整備を進めた。西日本と東日本の日本海側を主として野生個体のサンプリングを行い、19集団77個体の全ゲノムリシーケンス解析を行って、ゲノムワイドなSNPsカタログを取得した。これらデータを用いて、1. 集団遺伝構造と過去の有効集団サイズ変動の推定、2. 生活史の気候適応と関連する遺伝領域の探索、3. *Oryzias latipes* 種内で進化した新規な性決定遺伝子の分子メカニズムの解析、といった点について解析を進めている。

2020年は主として、野生集団間に見られる生活史特性の変異について、表現型の差異が知られる *O. latipes* と *O. sakaizumii* の野生集団で交配家系を作出して、F₂個体を用いて量的形質遺伝子座(QTL)解析を行った。配偶行動、産卵数や体サイズといった生活史に関わる、いくつかの表現型で候補領域が得られたので、これら表現型の遺伝基盤に関わる研究結果をまとめて口頭発表を行った。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI20001:	木村亮介: 東ユーラシア系集団および日本列島集団の表現型多様性. 最新 DNA 研究が解き明かす. 日本人の誕生, 斎藤成也(編), 127-166, 秀和システム, 東京, 2020.		
原著			
OI20001:	Gakuhari T, Nakagome S, Rasmussen S, Allentoft M, Sato T, Korneliussen T, Chuinneagáin BN, Matsumae H, Koganebuchi K, Schmidt R, Mizushima S, Kondo O, Shigehara N, Yoneda M, Kimura R, Ishida H, Masuyama T, Yamada Y, Tajima A, Shibata H, Toyoda A, Tsurumoto T, Wakebe T, Shitara H, Hanihara T, Willerslev E, Sikora M, Oota H. Ancient Jomon genome sequence analysis sheds light on migration patterns of early East Asian populations. <i>Commun Biol</i> 3: 437, 2020. DOI: 10.1038/s42003-020-01162-2	(A)	○
OI20002:	García-Martínez D, Bastir M, Gómez-Olivencia A, Maureille B, Golovanova L, Doronichev V, Akazawa T, Kondo O, Ishida H, Gascho D, Zollikofer CPE, de León MP, Heuzé Y. Early development of the Neanderthal ribcage reveals a different body shape at birth compared to modern humans. <i>Sci Adv</i> 6: eabb4377, 2020. DOI:10.1126/sciadv.abb4377	(A)	○
OI20003:	Gamage CD, Sato Y, Kimura R, Yamashiro T, Toma C. Understanding leptospirosis eco-epidemiology by environmental DNA metabarcoding of irrigation water from two agro-ecological regions of Sri Lanka. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> 14(7): e0008437, 2020. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008437	(A)	○
OI20004:	Isshiki M, Naka I, Watanabe Y, Nishida N, Kimura R, Furusawa T, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ishida T, Eddie R, Ohtsuka R, Ohashi J. Admixture and natural selection shaped genomes of an Austronesian-speaking population in the Solomon Islands. <i>Sci Rep</i> 10: 6872, 2020. DOI:10.1038/s41598-020-62866-3	(A)	○
OI20005:	Aoyama H, Yamagiwa K, Fujimoto S, Izumi J, Ganeko S, Kameshima S. Non-destructive elemental analysis of prehistoric potsherds in the southern Ryukyu Islands, Japan: Consideration of the pottery surface processing technique in the boundary region between the Japanese Jōmon and Neolithic Taiwan. <i>J Archaeol Sci</i> 33: 102512, 2020. DOI:10.1016/j.jasrep	(B)	○
OI20006:	Sumarto BKA, Kobayashi H, Kakioka R, Tanaka R, Maeda K, Tran HD, Koizumi N, Morioka S, Bounsong V, Watanabe K, Musikasinthorn P, Tun S, Yun LKC, Anoop VK, Raghavan R, K Masengi KWA, Fujimoto S, Yamahira K. Latitudinal variation in sexual dimorphism in a freshwater fish group. <i>Biol J Linn Soc Lond</i> 131: 898-908, 2020. DOI:org/10.1093/biolinnean/blaa166	(A)	○
OD20007:	Sumarto BKA, Nofrianto AB, Mokodongan DF, Lawelle SA, Masengi KWA, Fujimoto S, Yamahira K. Variation in mating behaviors between a tropical and a temperate species of medaka fishes. <i>Zool Sci</i> 38: 45-50, 2020. DOI:10.2108/zs200114	(B)	○
総説			
RD20001:	木村亮介. ゲノムで解き明かされるヒトの遺伝適応: ヒトは如何にして厳しい環境や病原体を克服したのか? 日本マスキリーニング学会誌 30: 237-245, 2020.		
国内学会発表			
PD20001:	藤本真悟. 気候適応がもたらす繁殖の季節性がメダカ魚類の性淘汰圧を変える. 第67回日本生態学会大会・シンポジウム, 名古屋, 2020年3		

- 月4-8日.
- PD20002: Sumarto B, Fujimoto S, Kobayashi H, Yamahira K. Are tropical medaka fishes sexually more dimorphic than temperate ones?: tests by phylogenetic comparative methods. 第67回日本生態学会大会, 名古屋, 2020年3月4-8日.
- PD20003: 木村亮介. ヒトゲノムはどのように環境に適応してきたか?. 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会・特別講演, オンデマンドweb配信, 2020年7月3-5日.
- PD20004: 石田肇. ヒトの皮膚の進化と琉球人の渡来. 日本皮膚科学会第90回沖縄地方会特別講演, 浦添, 2020年8月1日.
- PD20005: 明正大純, 藤本真悟, 小林亨. 長崎県平戸産ミナミメダカ個体群におけるRetrotransposonの挿入による新規性決定遺伝子GsdfNeoYへの進化. 日本動物学会第91回大会, Web開催, 2020年9月4-5日.
- PD20006: 泉水奏, 広瀬 裕一. ホヤ幼生の付着・変態における基質選択と基質濡れ性. 日本動物学会第91回大会, Web開催, 2020年9月4-5日.
- PD20007: 泉水奏. インドヒラマキガイの生殖と世代間飼育. 第5回生殖若手の会, Web開催, 2020年10月8日.
- PD20008: 仲村武裕, 山城清人, 上原盛幸, 上間次巳, 宮里実, 中村幸志, 松下正之, 石田 肇, 益崎裕章. 沖縄県久米島デジタルヘルスプロジェクト: IoTとAIによる体重減少・HbA1c改善効果. 第58回日本糖尿病学会九州地方会, Web開催, 2020年10月16-17日.
- PD20009: 1. 泉水奏. ホヤ付着・変態に於ける基質選択と基質濡れ性.
2. 第5回ホヤ研究会, Web開催, 2020年10月30日.
- PD20010: 藤本真悟, 北野潤, 山平寿智. メダカ野生集団における季節性繁殖に関連する量的形質遺伝子座の探索. 第39回日本動物行動学会大会, Web開催, 2020年11月20-22日.
- PD20011: 木村亮介. 集団遺伝学的手法による琉球諸語の解析. 国立国語研究所シンポジウム「日琉諸方言系統論の展望」, web開催, 2020年12月20日.

A. 研究課題の概要

1. 精神疾患のゲノム解析と iPS 細胞からの神経誘導システムを用いた病態解析

統合失調症, 双極性障害, 自閉症などの精神疾患は遺伝性が認められているが, その分子レベルでの発症機序の多くは不明である。脳は複雑な神経ネットワークより構築され, 高度な機能を司る器官であるため, 遺伝子異常に基づいて構築される構造や機能変化は, 多彩な表現型を示すことや, 多種の遺伝子の変異が同様な表現型を引き起こす可能性(遺伝的異質性)がある。そのために, 精神疾患の症状のみからの疾患候補遺伝子の探索は困難であると認識されている。本研究では, 疾患家系から血液サンプルを採取した後にゲノム解析と iPS 細胞を樹立し, 神経細胞への *in vitro* での分化誘導を行い, 誘導した神経細胞を用いて, シナプス形成などの形態学的解析や薬剤刺激によるカルシウムイメージングなどの生理学的機能的評価を, 健康人から誘導した神経細胞と比較検討を行い病態の解明を目指している。

2. 小児造血細胞移植後の血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)と GPIb α の測定意義

小児の造血幹細胞移植は, 成人と比較して移植成績が良好で長期生存率が高い。しかし, 抗がん剤, 放射線照射などの前処置に伴う粘膜障害, 臓器障害, 免

疫不全に伴う重症感染症, さらに移植片対宿主病(GVHD)などの移植関連合併症をしばしば発症する。合併症を契機として血管内皮細胞障害から播種性血管内凝固症候群(DIC), 血栓性微小血管症(TMA), 類洞閉塞症候群(SOS)などの凝固障害が発生し, 移植後3か月以上経過しても生命予後に影響している。このような凝固障害を早期に検出するための検査やパラメーターの開発が急務である。本研究は, 育成医学講座との共同研究で, 小児領域の造血幹細胞移植後に生じる凝固障害を早期に把握する為のパラメーターを追究するのを目的とし, 血中内 PDMP 値の上昇動態と同時測定した FACS 法による GPIb α 発現減少に着目した。血小板が活性化した際に上昇する PDMP 値は良く知られている。一方, 血小板膜に存在する血小板粘着と関連する糖タンパク GPIb α についてはこれまで注目されていない。本研究では, 糖タンパク GPIb α の N 末端のトロンビンと結合する部位を認識する抗体を用いた FACS 法を開発した。その FACS 法で GPIb α 発現の減少が凝固初期のトロンビン発生を検知するのに有効であると推察した。よって, PDMP 値と GPIb α の両因子を同時に解析すると凝固障害の早期検出に有用であろうと推察された。

今後, 解析症例を 20 例以上に重ね, この有用性を論理的に証明できるよう基礎的解析を行う予定である。

B. 研究業績

原著

- OI20001: Rockwood J, Kaitsuka T, Zhelay T, Hourani S, Matsushita M, Kozak JA. (A) ○
Phagocytic activity of splenic macrophages is enhanced and accompanied by cytosolic alkalinization in TRPM7 kinase-dead mice. Beesetty P, FEBS J, 2020. doi: 10.1111/febs.15683.
- OI20002: Kaitsuka T, Matsushita M, Matsushita N. SIRT2 inhibition activates (A) ○
hypoxia-inducible factor 1 α signaling and mediates neuronal survival. Biochem Biophys Res Commun 3;529(4):957-962, 2020. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.06.
- OI20003: Millman J, Okamoto S, Kimura A, Uema T, Higa M, Yonamine M, Namba T, (A) ○
Ogata E, Yamazaki S, Shimabukuro M, Tsutsui M, Matsushita M, Ikematsu S, Masuzaki H. Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. Eur J Nutr 59(6):2411-2425, 2020. doi: 10.1007/s00394-019-02088-0.
- OI20004: Kaitsuka T, Tomizawa K, Matsushita M. Heat shock-induced (A) ○
dephosphorylation of eukaryotic elongation factor 1BdeltaL by protein phosphatase 1. Frontiers Molecular Biosciences, 2020. DOI: 10.3389/fmolb.2020.598578.

国内学会発表

- PD20001: 高松岳矢, 李俊錫, Dimitar Dimitrov, 馬目陽子, 當山奏子, 原(宮内)央子, 長谷川実奈美, 早川朋子, 柳久美子, 小金渕佳江, 服部功太郎, 功刀浩, 近藤毅, 木村亮介, 要匡, 高橋智幸, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之: 双極性障

- 害多発家系 iPS 細胞の分化誘導神経細胞の検討. 第 41 回沖縄精神神経学会. 那覇市, 2020.
- PD20002: 中村真理子, 玉寄千咲, 浜田聡, 貴島ちあき, 百名伸之, 砂川昌範, 中西浩一, 松下正之: 小児造血細胞移植後の血中血小板由来マイクロパーティクル (PDMP) と GPIb の測定意義. 第 97 回日本生理学会大会. 別府市(誌上開催), 2020.
- PD20003: 高松岳矢, 柳久美子, 馬目陽子, 李俊錫, 當山奏子, Dimitar Dimitrov, 原(宮内)央子, 長谷川実奈美, 小金渕佳江, 早川朋子, 服部功太郎, 功刀浩, 近藤毅, 高橋智幸, 要匡, 木村亮介, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之: 双極性障害モデル細胞の開発: 沖縄県の疾患多発家系を用いた疾患ゲノムと iPS 細胞の統合アプローチ, 第 43 回日本神経科学大会. 神戸市(Web 開催), 2020.
- PD20004: 高松岳矢, 柳久美子, 馬目陽子, 小金渕佳江, 李俊錫, 當山奏子, 佐藤万仁, Dimitar Dimitrov, 原(宮内)央子, 長谷川実奈美, 早川朋子, 近藤毅, 服部功太郎, 功刀浩, 高橋智幸, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 要匡, 松下正之: 双極性障害・反復性うつ病多発家系の強い遺伝要因の探索: 家系列のゲノムシーケンスと疾患 iPS 細胞の統合アプローチ. 第 50 回日本神経精神薬理学会年会・42 回日本生物学的精神医学会年会・第 4 回日本精神薬学会総会・学術集会. 仙台市(Web 開催), 2020.
- PD20005: 松下正之: 低酸素応答から見えてきた神経細胞における新たなストレス制御機構(特別講演). 第 24 回日本神経麻酔集中治療学会. Web 開催, 2020.
- PD20006: 高松岳矢, 柳久美子, 馬目陽子, 李俊錫, 當山奏子, Dimitar Dimitrov, 原(宮内)央子, 長谷川実奈美, 小金渕佳江, 早川朋子, 服部功太郎, 功刀浩, 近藤毅, 木村亮介, 高橋智幸, 岡野ジェイムス洋尚, 要匡, 松下正之: 特定の遺伝要因をもつ双極性障害 iPS モデル細胞の開発の試み. 第 116 回日本精神神経学会学術総会. 仙台市(Web 開催), 2020.

A. 研究課題の概要

代謝症候群における活性イオウ分子種合成酵素系 (CBS/CSE/3MST 系) の病因的役割の解明 (伊波幸紀, 筒井正人)

硫化水素 (H_2S) は、一酸化窒素 (NO), 一酸化炭素 (CO) に次いで第 3 番目に発見されたガス状生理活性物質である。 H_2S は, cystathionine β -synthase (CBS), cystathionine γ -lyase (CSE), 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) の 3 つの酵素から合成される。最近, これらの酵素は, H_2S のみならず H_2S より強力な生物活性を有する活性イオウ分子種 (システイン パースルフィド [CysteineSSH] 等) を合成することが報告された。しかし, 生体内における活性イオウ分子種合成酵素系 (CBS/CSE/3MST 系) の意義は不明である。この点を検討するために, 私達は CBS/CSE/3MST トリプル欠損マウスを作製した。予備的検討では, このマウスに著明な高ホモシステイン血症, 体重増加, 空腹時高血糖, および高血圧が認められた。以上より, 活性イオウ分子種合成酵素系 (CBS/CSE/3MST 系) は代謝症候群の発症において抑制的役割を果たしていることが示唆された。本研究によって代謝症候群の全く新しい分子機序が解明されれば, 当該疾患の全く新しい治療法の開発に繋がるのが期待される。

心筋梗塞の発症における糞便移植の抑制作用 : 2/3 腎摘 triple n/i/eNOSs 欠損マウスを用いた検討 (平良雄司, 筒井正人)

一酸化窒素 (NO) は生体の恒常性の維持に重要な役割を担っている。私達は 2/3 腎摘 NO 合成酵素系完全欠損マウス (2/3NX-TKO) マウスが早期に高率に心筋梗塞を発症することを見出し, 実験に有用な心筋梗塞を発症する動物モデルの開発に成功した (*J Mol Cell Cardiol* 2014)。最近, 正常な糞便 (腸内細菌叢) の移植が動脈硬化の抑制に有効であることが報告された。マウスは他のマウスの糞便を食べる習性があり, 系統の違うマウスを同一ケージで飼育 (co-housing) することにより糞便移植の作用を検討することができる。これらの背景を踏まえて, 本研究では, 2/3NX-TKO マウスの心筋梗塞の発症における糞便移植の作用を co-housing によって検討した。2/3NX-TKO マウスの約 90% は心筋梗塞で死亡することから死亡率を心筋梗塞発症の大まかな指標とした。2/3NX-TKO マウスの死亡率は, 2/3NX-TKO マウスだけで飼育した群に比して WT マウスと co-housing した群で有意に低かった。糞便中の酢酸濃度は, 2/3NX-TKO マウスだけで飼育した群では WT マウス群に比して有意に低下していたが, WT マウスと co-housing した 2/3NX-TKO マウス群ではその低下は見られなかった。2/3NX-TKO マウスに対する酢酸の長期経口投与は, 高血圧と空腹時高血糖を改善した。以上より, 糞便移植 (腸内細菌叢移植) は 2/3NX-TKO マウスの心筋梗塞の発

症を抑制すること, および, この機序には糞便中の酢酸が一部に関与していることが示唆された。

NO 合成酵素系の完全欠損はマウスに肺気腫の自然発症を引き起こす (加藤香織, 筒井正人)

肺気腫は労作時息切れを主症状とする慢性肺疾患であり, 終末細気管支より末梢の肺胞の気腔サイズの拡大として定義される。肺気腫は死因の上位を占めるが, その発症機序が十分に明らかでないために治療法の開発は進んでいない。本研究では, この点を, NO 合成酵素系完全欠損マウス (triple n/i/eNOSs^{-/-}) を用いて検討した。生後 8 週齢の雄の野生型マウス (WT), single nNOS^{-/-}, iNOS^{-/-}, eNOS^{-/-}, double n/iNOS^{-/-}, n/eNOS^{-/-}, e/iNOS^{-/-} および triple n/i/eNOSs^{-/-} マウスを実験に使用した。WT マウスと比較して triple n/i/eNOSs^{-/-} マウスでは, 肺胞隔壁の破壊, 肺胞隔壁間距離の拡大, 肺野 CT 値の低下, および呼気終末肺容量の増加を認めた。一方, single NOS^{-/-} マウスおよび double NOSs^{-/-} マウスではそのような所見は見られなかった。triple n/i/eNOSs^{-/-} マウスにおける上記異常所見は生後 4 週齢の早期から認められた。以上より, NOSs 系が肺気腫の発症において抑制的に作用していることが示唆された。

マウスモデルを用いた食物アレルギーの発症に及ぼす食品添加物の影響についての検討 (山下弘高, 筒井正人)

食物アレルギーは, 「食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象」と定義されるが, 栄養となるべき食べ物に対して, アレルギー症状が引き起こされる詳細な機序は解明されていない。食物アレルギーは乳幼児に多い疾患であることから, 食物アレルギーの発症には乳幼児期の食事が関与する可能性が考えられる。本研究では, 乳幼児期に摂取する食品添加物が食物アレルギーの発症を補助する可能性について, マウスモデルを用いて検討した。雌性 BALB/c マウスに, 卵の代表的な抗原である卵白アルブミン (ovalbumin, OVA) を腹腔内注射し, OVA を反復経口投与することで, 食物アレルギー様症状を呈する食物アレルギーモデルを作製した。また, 腹腔内注射による感作前に OVA を経口投与することで, 経口免疫寛容が誘導されて, 食物アレルギー発症が抑制される経口免疫寛容モデルを作製した。経口免疫寛容モデルにおいて, 免疫寛容の誘導操作である OVA 投与時に, 食品添加物と混合して投与することで, 食品添加物の食物アレルギーへの発症の関与を検討した。食物アレルギーモデルでは, 血中の OVA 特異的 IgE 値が上昇し, OVA の反復経口投与によって, 体温低下や下痢などのアナフィラキシー症状が確認された。経口免疫寛

容モデルでは、OVA を腹腔内投与して免疫感作を試みたとしても、OVA 特異的 IgE 値の上昇が完全に抑制された。人工甘味料、保存料や着色料などの食品添加物を免疫寛容の誘導操作時に投与すると、特に人工甘味料のサッカリンにおいて、経口免疫寛容の獲得が阻害されて、血中の OVA 特異的 IgE 値が上昇し、食物アレルギー様症状が惹起された。また、症状には用量依存性が確認され、複数の食品添加物の摂取により増悪する可能性が示唆された。幼少期の食品添加物の過剰な摂取は、食物アレルギーの発症のリスク因子となる可能性が示唆された。

慢性アレルギー疾患に奏効する漢方薬の探究(山下弘高)

日本国民の2人に1人はなんらかのアレルギー疾患に罹患している現状において、漢方薬への期待と果たす役割は大きくなっている。これまでに私は、アレルギー疾患のマウスモデルを作製し、そのモデルを用いて漢方薬の効果を検証してきた。アトピー性皮膚炎は増悪・寛解を繰り返し、強い痒みを伴う皮膚疾患である。アトピー性皮膚炎に奏効する漢方薬の探索にあたり、マウスの耳介にアレルゲンとなる化学物質（ハブテン）を3か月間塗布することで、アトピー性皮膚炎様の常に引っ掻き行動を示すマウスモデルを作製した。このハブテン反復塗布によるアトピー性皮膚炎様慢性掻痒モデルを用いて、アトピー性皮膚炎の治療に使用されている、補中益気湯、十全大補湯、消風散、

黄連解毒湯など7方剤の効果を検討した。その結果、古典的に痒みの強い慢性の皮膚病に効果があるとされていた消風散に、慢性掻痒の強い抑制効果が確認された。また、同様のハブテンの塗布モデルであるが、耳介への

ハブテンの塗布直後の激しい炎症に対して、特に黄連解毒湯において、耳介腫脹と掻痒行動の抑制作用が確認された。このように熱感が強いと想像されるモデルでは、清熱作用が強い黄連解毒湯に効果があったと考えられた。食物アレルギーは、近年増加しているアレルギー疾患の一つだが、有効な治療法や治療薬は確立していない。そこで、食品抗原として卵白アルブミン（OVA）を用いたマウス食物アレルギーモデルを作製した。この食物アレルギーモデルにおいて、小建中湯や黄耆建中湯などの建中湯類、六君子湯や補中益気湯などの補剤、柴胡清肝湯や越婢加朮湯などの清熱剤の合計18方剤を評価した。その結果、越婢加朮湯にマスト細胞の脱顆粒を抑制し、体温低下やアレルギー性下痢などのアナフィラキシー症状の抑制作用が確認された。追加の検討において、麻杏甘石湯や麻黄湯でも観察されたことから、食物アレルギーの抑制作用には、麻黄が中心的な役割を担っていると考えられた。慢性アレルギー疾患は複雑な病態を呈するため、複雑な作用を有する漢方薬による薬物療法は適した治療法である。また、漢方薬の魅力は、基礎実験のデータが臨床現場にすぐに還元できることにある。今後も基礎研究の立場から、漢方薬の作用機序を追求し臨床現場へ情報を供給したい。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Liu J, Iwata K, Zhu K, Matsumoto M, Asaoka N, Zhang X, Ibi M, Katsuyama M, Tsutsui M, Kato S, and Yabe-Nishimura C. NOX1/NADPH oxidase in bone marrow-derived cells modulates intestinal barrier function. <i>Free Radical Biology and Medicine</i> 147: 90-101, 2020.	(A)	○
OI20002:	Kimura M, Ogura M, Akamatsu M, Sugimoto K, Maeda M, Nitoda T, Nagasawa-Fujimori H, Yamashita H and, Kimura Y. Convenient preparation of an antigenic oligosaccharide from white kidney bean powder: A useful plant oligosaccharide for synthesis of immunoactive glycopolymer. <i>International Journal of Biological Macromolecules</i> 153: 1016-1023, 2020.	(A)	○
国際学会発表			
PI20001:	Kato K, Tsutsui M, Noguchi S, Naito K, Ogoshi T, Wang KY, Shimokawa H, Yatera K. Spontaneous development of pulmonary emphysema in mice lacking all three nitric oxide synthases: The American Thoracic Society 2020 International Conference. Pennsylvania Convention Center. Philadelphia, PA, U.S.A. 5/15 2020.		
国内学会発表			
PD20001:	筒井正人, 加藤香織, 生越貴明, 矢寺和博. 呼吸器疾患の成因における NO 合成酵素系の役割の多様性. 第 30 回日本循環薬理学会. 秋田 (WEB 開催). 2020.		

- PD20002: 山下弘高, 田中宏幸, 稲垣直樹, 筒井正人. マウスモデルを用いた食物アレルギーの発症に及ぼす食品添加物の影響についての検討. 第 73 回日本薬理学会西南部会. 熊本大学. 熊本. 2020.
- PD20003: 山下弘高. 慢性アレルギー疾患に奏効する漢方薬の探究. 第 37 回和漢医薬学会学術大会. 京都薬科大学. 京都(オンデマンド配信). 2020.
- PD20004: 加藤香織, 筒井正人, 野口真吾, 内藤圭佑, 生越貴明, 矢寺和博. 一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスは肺気腫を自然発症する. 第 60 回日本呼吸器学会学術講演会. 名古屋国際会議場. 名古屋. 2020.
- PD20005: 村田美怜, 山下弘高, 森翔太, 松井照明, 伊藤浩明, 稲垣直樹, 田中宏幸. 食物アレルギーの即時型症状に対するステロイド薬の作用機序の解析. 国立京都国際会館. 京都(Web 開催). 2020.
- PD20006: 筒井正人. 生体における一酸化窒素合成酵素系の意義. 第 49 回日本心脈管作動物質学会年会 理事長講演(招待講演). 久留米大学医学部. 久留米. 2020.

A. 研究課題の概要

1) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」

我々は研究分担施設として上記研究に参加している。門脈血行異常症に関する調査研究班の研究目的は、原因不明で門脈血行動態の異常を来す特発性門脈圧亢進症(IPH), 肝外門脈閉塞(EHO), バッドキアリ症候群(BCS)を対象疾患として、これらの疾患の病因および病態の追求とともに治療上の問題点を明らかにし、予後の向上を目指すところにある。門脈血行異常症に関する調査研究班は厚生省特定疾患として昭和59年に発足し、今までに様々な観点から、IPH, EHO, BCSを対象疾患として病因・病態の解明を行ってきた。しかし、未だその根本的な解決には至っていない。そのため、IPH, EHO, BCSに対する治療も対症療法にとどまっているのが現況である。したがって、門脈血行異常症の病因病態を解明することは、根本的治療の確立につなげることができ、極めて意義のあるものと考えられる。当科においては、分担研究課題としてBCSに対する治療指針の作成、BCS手術方法・治療方法の治療成績の比較を行っている。

2020年の班会議において、術前の肝静脈の同定、評価が困難であった全肝静脈閉塞型BCSの1例を報告した。BCSにおいて肝静脈が完全閉塞した場合、造影CTでは肝静脈を描出できないが、MRIは造影剤を用いずに肝静脈を描出でき、造影剤アレルギー患者において特に有用である。近年、MRI技術の発達により、多時相の血管イメージである4D PCA(phase contrast angiography)の心血管病変の血行動態把握への有用性が報告されているが、我々の症例においてもこの技術により下大静脈狭窄および術後に再開通した肝静脈の評価に有用であった。4D PCAの時相をうまく調整できれば、BCS患者の肝静脈血流やIVCの血流だけでなく、側副血行路の血流や方向も確認でき、BCSの術前術後の血行動態解明に有効となる可能性が示唆された。ただし、4D PCAにおいてはその時相の設定が難しく、その結果撮影に時間を要するため患者への負担がかかり、今後のさらなる経験が必要である。MRIでは、肝静脈-下大静脈接合部の評価や血流の評価が不十分である場合があり、かかる症例には血管内超音波検査(ドップラー)が有用と考えられた。単純MRI、4D PCAおよび血管内超音波検査は造影剤アレルギー患者にも安全に行うことができ、閉塞肝静脈の評価および術後の血流評価に有用であった。

今後は、我々が独自に開発したBCSに対する直達手術の有効性を国内だけでなく国外にも広く発信していくと同時に、関連学会と協力して同手術の保険収載を目指していく予定である。また、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室にて行われている疫学調査に協力し、患者登録を行っていく。

2) 左室補助人工心臓(Left Ventricular assist device: LVAD)と植込み型除細動器(Implantable Cardioverter-Defibrillator: ICD)併用による機器の影響および誤作動に関する注意点をまとめるための研究

拡張型心筋症や虚血性心筋症など、心機能低下(左室駆出率 $\leq 35\%$)を伴う重症心不全患者において、心室頻拍などの致死性不整脈に対するICDはよい適応である。また、このような重症心不全患者に対しては、LVADも適応される。日本の補助人工心臓市販後レジストリ(J-MACS)からの報告では、2019年4月30日までにVAD患者は945例で、うちICD患者は487例(52%)であった。LVAD、ICDともに今後も新機種が登場し、さらに両者の併用も増加することが予想される。しかしながら、LVADとICDの併用による影響や不具合の発生、併用にあたっての具体的な注意点に関する報告は少ない。ICDがLVADの駆動やノイズを不整脈として誤認識した場合、電気的ショックが誤作動する可能性があり、その場合は患者のQOLの悪化やLVAD故障の原因となりうる。本研究の目的は、重症心不全患者に対するLVADとICDの併用において、作動状態を検証し機器の誤認識や誤作動が起こることに対する注意点をまとめ、今後のLVAD治療向上を目指す。方法として、左室補助人工心臓(LVAD)と植込み型除細動器(ICD)が同時に植え込まれている場合に、各種、各設定項目を検証し結果をまとめる。実際、皮下植込み型除細動器(S-ICD)が植え込まれている患者に植込み型LVAD手術を行い、術後2つのセンシング経路にて誤認識を認めた。今後はさらに症例を重ねて報告する予定である。

3) 重症心不全患者に対する植込み型補助人工心臓治療成績向上に関する研究

我々は2012年に植込み型補助人工心臓(iVAD)の実施施設に認定された。iVADは現在日本においては重症(末期)心不全患者に対する心臓移植までのブリッジ治療として保険適応されている。日本ではドナー不足の問題から、心臓移植まで長期(3-4年)の待機期間を要する。心臓移植までQOLを維持したまま無事に到達できるようiVADの管理を行うことは重要であり、iVADの治療成績向上に向けた取り組みを行っている。ドライブライン(DL)感染はポンプ感染のリスクとなる主要合併症の一つである。ポンプ感染は予後不良であり、iVAD治療の長期成績向上にはDL感染対策は重要である。当院で行っている植込み型補助人工心臓の治療成績を報告するとともに、DL感染対策について報告する。特に①DLの経路、②簡易大網被覆法、③新しい消毒剤の使用について報告する。これまで15例にiVAD手術を施行した。平均年齢は49歳(34-64)で、男性14例であった。診断は拡張型

心筋症 6 例, 虚血性心筋症 5 例, 肥大型心筋症 2 例, 拘束型心筋症 1 例, 好酸球性心筋炎 1 例であった。使用したデバイスは EVAHEART: 4, EVAHEART2: 3, HeartMate II: 5, Jarvik 2000: 2, HeartMate3: 1 であった, ①DL 経路は, 初期の 5 例は右に貫通部を形成した。5 例は, 臍下部(皮下)を経由し右から左腹直筋を通して左に貫通部を形成。最近の 5 例は, 臍上部を腹腔内または腹膜直上を経由して左に貫通部を形成した。②簡易大網被覆法は, 右胃大網動脈を剥離処理せず, 横行結腸直上で大網を切離し, 部分的に大網を翻転し血液ポンプおよび DL の一部を被覆した。③バイオフィームを伴う感染に対して, 界面活性剤と抗菌剤が含まれるプロントザンを使用した。

当院のiVADの生存率は1年93%, 3年84%, 5年84%であった。平均35(1-70)か月の観察期間中, DL(貫通部)感染を来したのは8例(58%), 17回(2-3回/人)であった。右側貫通部の1例でDL感染からポンプ感染へと発展しpump交換を要した。また, DL臍下部経由の1例でDLの感染と断線を来しpump交換を要した。初回DL感染までの期間は平均14(8-25)カ月であった。起炎菌は緑膿菌が最も多く, 13/17(76%)であった。大網被覆の4例中2例にDL感染を認めたが。ポンプ感染への拡大はなかった。バイオフィームを伴う3例にプロントザンを使用し, 外科的処置を回避できた。DL臍上部経由例では平均観察期間が7(1-17)か月と短いものの, 感染や断線はなく, しかも直近の監視培養は全例陰性であった。当院のiVAD治療成績は心臓移植施設の報告と比較しても遜色のないものであった。DLの臍上部経路は貫通部感染予防に有効であった。簡易大網被覆はDL感染からポンプ感染を予防できる可能性がある。プロントザンの有用性は今後の観察が必要である。

4) 健康人を対象とした発酵シークワーサー〔シンジムン〕の末梢血流改善効果を評価する二重盲検ランダム化クロスオーバー試験

本研究は, 沖縄県新産業事業化促進事業補助金/公益財団法人沖縄県産業振興公社の研究費を資金源とした株式会社カタリスト琉球からの受託研究として実施する。

脳血管障害・心臓血管疾患に大きく関わっているのが動脈硬化である。コレステロールやトリグリセライド(中性脂肪)などが血液中に増えて悪玉コレステロールと呼ばれる LDL-C の上昇および善玉コレステロールと呼ばれる HDL-C が減少し, 動脈硬化促進につながる。その結果, 虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞など), 脳血管障害(脳梗塞・脳出血)などが起こりやすくなる。脳血管障害・心臓血管疾患に対する治療成績の向上と同時に, これらの発症を予防する一次予防も重要となってきた。なかでも, 科学的な根拠に基づいた機能性食品の開発に大きな注目が集められている, 健康食品への関心が高まる中, 様々な健康食品による機能性の開発が進んでいる。脳血管障害・心臓血管疾患への効果が期待される機能性食品の一つにヘスペリジンがある。ヘスペリジンは, みかんやオレンジといった柑橘系の果皮に多く含まれ

るフラボノイドの一種で, 血管平滑筋の収縮を抑制し, 血管の内膜, 中膜肥厚を抑制する作用をもつ物質として発見され, いわゆるビタミン P と呼ばれている。漢方薬の陳皮(ちんぴ)の主成分でもあり, 長期間にわたり摂取されてきた食経験のある物質である。ヘスペリジンの生理機能としては, 毛細血管の膜の透過性を調整する作用, 抗炎症作用, 中性脂肪の高い人に対して血清中性脂肪低下作用がある。糖転移ヘスペリジンは腸管から吸収される際, 糖鎖が切断され, アグリコンのヘスペレチンになる。ヘスペレチン濃度依存的に一酸化窒素(N)産生量が有意に増加することが確認され, ヘスペリジンの毛細血管拡張作用には血管内皮細胞由来の NO 産生促進作用の関与が示唆されている。メタボリックシンドロームを有する患者においてヘスペリジンは血管内皮細胞機能を改善し NO 産生を促進し炎症反応マーカーを改善させるとの報告がある。さらに, ヘスペリジンはメタボリックシンドロームを有する患者において中性脂肪を下げる働きが証明されている。

ヘスペリジンの末梢血流改善効果および中性脂肪改善効果は循環器疾患予防に大きく関わる要素と考えられている。しかしながら, ヘスペリジンは水溶性が極めて低く, その利用範囲は限定されていた。糖転移ヘスペリジンは, ヘスペリジンをシクロデキストリン合成酵素によりグルコースを 1 分子付加したもので, 従来の約 10 万倍も水に溶けやすくなり, 体内への吸収性が約 4 倍に向上する。この糖転移ヘスペリジンは末梢血流改善作用や血清中性脂肪改善作用などさまざまな効果が報告されている。

今回, 沖縄産スーパーフードとして認定されているシークワーサーの皮に含まれるヘスペリジンに注目した。株式会社カタリスト琉球は, 発酵シンジムン製法(沖縄伝統加工技術である発酵, シンジ)によってシークワーサー未熟果皮を発酵後, シークワーサー果汁のみでシンジ(煎じる)することで, ヘスペリジンが 5.6 倍, 水への溶出性が 2 倍にアップすることを発見した。さらに, ヘスペリジンを強化するため, 体内への吸収性を高めた, 機能性表示食品制度対応原料である糖転移ヘスペリジン(グリコ栄養食品製)と, より吸収性を高めたペレチン(グリコ栄養食品製)を添加することで, ヘスペリジンをより効果的かつ持続性を高めた配合を開発した。これを第 30 年度沖縄県新産業事業化促進事業補助金により製品化し, すでに販売している。本製品は, 2019 年に機能性食品(届出番号:E426, 商品名:シンジムンの力, 発酵シークワーサー)として承認されている。

ヘスペリジンの末梢血流改善効果および中性脂肪改善効果は循環器疾患予防に大きく関わる要素である。沖縄産シークワーサーを原料としたヘスペリジンの末梢血流改善および中性脂肪改善効果を証明することにより, 脳血管障害・心臓血管疾患の予防さらには健康長寿延伸への一助となると考えられる。今回の研究では, ヘスペリジンの末梢組織の血流量増加作用, 中性脂肪改善効果を証明することを目的とする。

発酵シークワーサー〔シンジムン〕(カタリスト琉

球)またはプラセボ(乳糖を充填したゼラチンカプセル)をそれぞれ1週間投与する。投与順序はランダム化により決定する。各群、第一投与終了後4週間のwash-out期間を設定する。本研究は、2020年に琉球大学における臨床研究倫理審査委員会にて承認を受けている。2021年度より実際に臨床研究を行う予定である。

5) ノルアドレナリン投与による脊髄血流増加のメカニズム-血管抵抗値を用いた証明-

目的:胸腹部大動脈手術の際には、脊髄虚血に伴う術後対麻痺が最も懸念される合併症である。大動脈遮断時の脊髄血流量(SCBF)低下に対して、collateralnetworkを介した供血が重要で、循環作動薬を用いた平均体血圧(mBP)上昇が効果的とされる。

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

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

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

実験・方法:中型犬を用いて、胸腹部大動脈及びL2-L7の脊髄分節動脈(SAs)を露出し、臨床に模して遠位側灌流用バイパスを作成した。SCBFはL5位硬膜でレーザー血流計にて測定し、脊髄灌流圧(SCPP)は遮断した大動脈内圧測定にて行った。L2からL7までのSAs計6対を遮断し、遮断前後およびNOA0.5 μ g/Kg/min持続投与後のmBP、SCBFおよびSCPPを測定し、測定項目より体血管抵抗値(SVR)および脊髄血管抵抗値(SaR)の変化率を算出する。

結果・結論:以上の実験結果を解析し、体血管抵抗値(SVR)と脊髄血管抵抗値(SaR)の変化率を比較し、生体を閉鎖循環回路内とした臓器血流分布の傾向を示す。

上記研究は2019年度より継続しているものである。

6) 胸部下行および胸腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術(TEVAR)においてMEP(Motor Evoked Potential: 運動誘発電位)の変動およびその意義に関する研究

概要:胸部下行、胸腹部大動脈瘤に対する外科手術は高侵襲手術であり、周術期での合併症予防が手術の成否に大きく関与する。その中でも特に、脊髄虚血による対麻痺はある一定の頻度で発生し患者のADLを著しく低下させ、最大の予後不良因子である。

胸部下行大動脈瘤、胸腹部大動脈瘤に対する標準治療は、瘤切除・人工血管置換術の外科手術であるが、

その際の術後対麻痺発生率は平均10%前後である。本合併症予防策として術中に脊髄虚血を迅速に反映するMEPの変化を頼りにしてAKAの再建等のさまざまな脊髄虚血予防策が行われ、その結果最近のTAAA手術時の術後対麻痺合併率は大きく低下してきている。しかしながら、TEVARにおいては、直接AKAを被覆、閉塞し脊髄虚血が必発な手技であるにも拘わらずその対麻痺発生率は外科手術より低い。このことは、術後対麻痺の発症が解剖学的な脊髄栄養動脈以外の因子が大きく関与していることが推察される。そこで、TEVAR施行時のMEP変動と他周術期の諸因子との関連を検討することにより脊髄虚血に与える新たな因子を探索する目的で本研究を行う。このようなTEVAR時のMEP変動に関する研究により新たな脊髄虚血関連因子を探る研究報告は国際的にもまだ多くない。本研究により新たな脊髄虚血に関する事実が明らかになれば、TEVARおよび外科手術後の予後改善に大きく寄与するものと考えられる。現在論文執筆中。

7) スtentグラフト留置長と脊髄虚血の関連について

概要:当科で先行する臨床研究において、ステントグラフト留置長がTEVAR術後の脊髄虚血発症におけるリスクファクターの一つにあげられている。イヌを用いた実験においてステントグラフト留置長と脊髄虚血の関連について証明するために本実験を行った。全身麻酔施行後に脊髄を露出し肋間動脈を1対ずつクリップで遮断しMEP変化を観察したが、8椎体以上の肋間動脈閉鎖でMEP振幅が低下あるいは消失した。振幅が低下あるいは消失した際に速やかにノルアドレナリンを用いて血圧をあげると振幅回復が得られたが、振幅が消失した状況を10分以上、何の対処もせず観察のみ行くと、MEP振幅の回復は得られなかった。また、本研究を行う際にモニタリングとして脊髄温と直腸温を測定したが、脊髄温は直腸温より常に0.1~0.2 $^{\circ}$ C、高値で推移することが分かった。

8) J-ORCHESTRA Study

J-Open cardiac aortic arch disease replacement Surgical Therapy Study

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

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

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

における胸膜内 B 細胞の意義の解明

本研究は病理組織、細胞標本を用いた解析を中心とした、介入と侵襲を伴わない研究である。沖縄県 2 病院 (琉球大学医学部附属病院, 国立沖縄病院) において、2000 年~2018 年の間に治療を行った胸腺腫、重症筋無力症症例のうち、診断に用いられた病理組織標本に残余検体があるものに加えて、通常の診療業務の範囲内で行った手術から得た新鮮検体を対象とする。パラフィンブロックを対象とした酵素免疫染色法に加えて、さらに新鮮検体を対象として蛍光免疫染色法およびフローサイトメトリーを行う、症例全体として臨床病理学的解析を行う。

10) 縦隔原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫の発症

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Satoshi YAMASHIRO, Yuya KISE, Hitoshi INAFUKU, Takaaki NAGANO, Yukio KUNIYOSHI. Survival and cause of death after aortic arch aneurysm repair. The Journal of Cardiovascular Surgery 2020. DOI:10. 23736/S0021-9509. 20. 11245-X	(A)	○
症例報告			
CI20001:	Shotaro Higa, Takaaki Nagano, Satoshi Tamashiro, Masashi Iwabuchi: Mitral valve perforation during transcatheter aortic valve replacement. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2020.	(A)	
CD20001:	比嘉章太郎, 永野貴昭, 上門あきの, 安藤美月, 山城聡: IMPEDE を用いて右内腸骨動脈を塞栓し EVAR を施行した 1 例. 脈管学(0387-1126), 60(9): 67-170, 2020.	(B)	
国際学会発表			
PI20001:	Mizuki Ando, Yuya Kise, Shotaro Higa, Tatsuya Maeda, Takaaki Nagano, Yukio Kuniyoshi, Kojiro Furukawa. How to prevent SCI during TEVAR? Usefulness of MEP and analysis of risk factor of SCI from 330 cases. The ESVS 34th Annual meeting, 2020.		
PI20002:	Mizuki Ando, Yuya Kise, Shotaro Higa, Tatsuya Maeda, Takaaki Nagano, Yukio Kuniyoshi, Kojiro Furukawa. How to prevent spinal cord ischemia during TEVAR? Usefulness of MEP and analysis of risk factor of spinal cord ischemia from 330 cases of TEVAR, The ESVS 34th Annual meeting, October 20th, 2020.		
国内学会発表			
PD20001:	比嘉章太郎, 永野貴昭, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斎, 仲榮眞盛保, 山城聡, 古川浩二郎: IMPEDE を用いて内腸骨動脈を塞栓し EVAR を施行した 1 例, 第 61 回日本脈管学会総会, 2020.		
PD20002:	比嘉章太郎, 永野貴昭, 山城聡: トラネキサム酸投与により瘤径縮小を得られた 2 例, 第 53 回日本胸部外科学会九州地方会総会, 2020.		
PD20003:	Shotaro Higa, Takaaki Nagano, Akino Uejo, Mizuki Ando, Tatsuya Maeda, Yuya Kise, Hitoshi Inafuku, Moriyasu Nakaema, Satoshi Yamashiro, Kojiro Furukawa: Two cases of computed tomography-guided percutaneous drainage for infected descending thoracic aortic aneurysm, 第 73 回胸部外科学会定期学術集会, 2020.		
PD20004:	比嘉章太郎, 永野貴昭, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斎, 仲榮眞盛保, 山城聡, 古川浩二郎: 偽腔破裂を伴う Stanford B 型大動脈解離に対する TEVAR において対麻痺回避に MEP モニターが有用であった 1 例. 第 48 回日本血管外科学会学術総会, 2020.		

- PD20005: 山城聡, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 永野貴昭, 國吉幸男: 弓部大動脈病変に対する手術戦略を再考する. 第 50 回日本心臓血管外科学会総会, 2020.
- PD20006: 山城聡, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 永野貴昭, 國吉幸男: 超高齢者に対する急性 A 型大動脈解離の手術の是非. 第 50 回日本心臓血管外科学会総会, 2020.
- PD20007: 古堅智則: 膝頭部癌根治術後、異時性の膝癌肺転移に対して 3 回の肺切除術を行い、12 年間無再発生存を得ている 1 例. 肺癌 60 : 740, 2020.
- PD20008: 上門あきの, 仲栄真盛保, 山城聡, 古川浩二郎 他: 狭小静脈グラフトによる distal bypass の検討. 第 48 回 日本血管外科学会, 東京, 2020.
- PD20009: 安藤美月, 喜瀬勇也, 上門あきの, 比嘉章太郎, 前田達也, 古堅智則, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 山城聡: TEVAR における脊髄虚血リスク因子の解明. 第 53 回胸部外科学会九州地方会 JATS Case presentation award, 2020.
- PD20010: 安藤美月, 喜瀬勇也, 上門あきの, 比嘉章太郎, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 古川浩二郎: TEVAR における脊髄虚血リスク因子解析~TEVAR 367 例の検討~, 第 61 回日本脈管学会総会 JCAA 2020.
- PD20011: 安藤美月, 喜瀬勇也, 上門あきの, 比嘉章太郎, 前田達也, 古堅智則, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 山城聡, 古川浩二郎: TEVAR における脊髄虚血~ステントグラフト留置長と脊髄虚血の関連性~. 第 73 回 胸部外科学会定期学術集会, 2020.
- PD20012: Mizuki Ando, Yuya Kise, Shotaro Higa, Tatsuya Maeda, Takaaki Nagano, Yukio Kuniyoshi, Kojiro Furukawa: Mizuki Ando, Yuya Kise, Shotaro Higa, Tatsuya Maeda, Takaaki Nagano, Yukio Kuniyoshi, Kojiro Furukawa. 第 48 回日本血管外科学会学術総会, 2020.
- PD20013: 喜瀬勇也, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 高度粥腫を有する胸腹部大動脈瘤に対する一手術治療例 -脊髄保護・臓器保護の工夫-. 第 115 回日本血管外科九州地方会, 2020.
- PD20014: 喜瀬勇也, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 大静脈腫瘍浸潤手術時における体外循環の有用性. 第 50 回日本心臓血管外科学会総会, 2020.
- Pd20015: 喜瀬勇也, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 古堅智則, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 山城聡, 國吉幸男: 大静脈浸潤腫瘍切除時における体外循環(CPB ; Cardiopulmonary bypass)の有用性. 第 120 回日本外科学会総会, 2020.
- PD20016: 喜瀬勇也, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 2 本の神経根髄質動脈を有する胸腹部大動脈瘤に対して脊髄保護を主眼とした手術を行った一例. 第 48 回日本血管外科学会学術総会, 2020.
- PD20017: 喜瀬勇也, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 稲福斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 國吉幸男: 大静脈腫瘍浸潤手術時における体外循環の有用性. 第 40 回日本静脈学会総会, 2020.
- PD20018: 稲福斉, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 山城聡, 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群に対する直達手術 71 例の検討. 第 50 回日本心臓血管外科学会学術総会, 2020.
- PD20019: 稲福斉, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 古川浩二郎: 植込み型補助人工心臓患者におけるドライブライン感染対策. 第 58 回日本人工臓器学会大会, 2020.
- PD20020: 稲福斉, 比嘉章太郎, 上門あきの, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城聡, 古川浩二郎: Stanford A 型急性大動脈解離に対する Bentall 手術の検討. 第 48 回日本血管外科学会学術総会, 2020.

- PD20021: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 山城聡, 國吉幸男:Re-interventionを減らすには?AFX with VELA. First! The 6th kyusyu Surgical Topics 2020 January 11 HUKUOKA. 2020.
- PD20022: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 山城聡, 國吉幸男:Current surgical and endovascular management of chronic type B aortic dissection. LEAD OKINAWA 2019 Discussion about Endvascular Treatment and Aortic Surgery, 2020.
- PD20023: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 山城聡, 國吉幸男:新たなフェーズに突入したAS治療~真のハートチームとは?~. 第53回日本胸部外科学会九州地方会, 2020.
- PD20024: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 山城聡, 古川浩二郎:New Generation TEVAR device for Aortic Arch-related Pathologies, Medtronic Aortic Web Seminar, 2020.
- PD20025: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 山城聡, 古川浩二郎:IMPEDE 塞栓プラグの初期使用経験-Shape memory polymerの可能性-. 第48回日本血管外科学会学術総会, 2020.
- PD20026: 古川浩二郎, 田山栄基, 恩塚龍士, 平田雄一郎, 福田倫史, 野村竜也, 森田茂樹:閉塞性肥大型心筋症に対する経大動脈+経心尖アプローチによる心筋切除術(テクノアカデミー). 第73回日本胸部外科学会学術総会, 2020.
- PD20027: 古川浩二郎, 福田倫史, 平田雄一郎, 恩塚龍士, 森田茂樹:右冠動脈大動脈起始異常に対する冠動脈移植術(テクノアカデミー). 第73回日本胸部外科学会学術総会, 2020.
- PD20028: 古川浩二郎, 福田倫史, 平田雄一郎, 恩塚龍士, 森田茂樹:右冠動脈大動脈起始異常に対する冠動脈移植術(テクノアカデミー). 第73回日本胸部外科学会学術総会, 2020.
- PD20029: 古川浩二郎, 福田倫史, 平田雄一郎, 恩塚龍士, 森田茂樹:右冠動脈大動脈起始異常に対する冠動脈移植術(テクノアカデミー). 第73回日本胸部外科学会学術総会, 2020.
- PD20030: 古川浩二郎:不整脈外科の歴史と今後の展望. 沖縄県医療連携 WEB セミナー~心房細動~, 2020.

A. 研究課題の概要

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

- 遅発性脊髄障害モデル(マウス)：
マウスの大動脈及び鎖骨下動脈を動脈クリップで遮断する脊髄虚血モデルであり、遅発性(48時間以降)に対麻痺を生じる。
- 虚血性脊髄障害モデル(ラット)：
ラットの大動脈を、バルーン付きカテーテルを用いて遮断する独自の脊髄虚血モデルを開発した。このモデルでは、10分間の動脈遮断と低血圧を同時に生じさせることで両下肢の完全麻痺を生じる。
- 脊髄横切断モデル(ラット)：
ラット脊髄を椎弓切除した部位(第8胸椎レベル)で完全横切断し、切断部位以下の完全脊髄損傷を生じる。
- くも膜下腔カテーテル埋め込み(ラット)：
ラットの大槽膜から挿入したカテーテルを腰髄膨大部近傍に留置し、カテーテルの他端を頭頂部の皮下から体外に出して、慢性的くも膜下カテーテル埋め込みモデルの手技を確立している。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可能である。
- 軟膜下投与(ラット・マウス)：
ラットあるいはマウスの脊椎椎弓切除(頸椎・胸椎・腰椎)を行い、脊髄を露出した後に硬膜を切除する。軟膜を小切開し軟膜下にカテーテルあるいは注入針を挿入して注入する方法を有している。注入できるものとして薬剤・ウイルス・細胞などである。

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

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

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

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

術中の脊髄機能モニタリングとして、運動機能を反映しているといわれる運動誘発電位(MEP)は比較的容易に実施することができ、その感度・特異度ともに従来のモニタリングと比較し優れていると報告されている。しかしながら、周術期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・精度が高いため偽陰性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(偽陰性)がある。この原因を基礎では脊髄病理組織学的に検討している。また臨床では脊髄機能モニタリングに関する多施設共同研究にも参加しており、観察研究にて検討・報告している。

3. マウス遅発性脊髄障害への硫化水素吸入の治療効果(垣花学, 淵上竜也, 照屋孝二)

脊髄虚血性障害の研究は、脊髄虚血のみならず脊髄外傷にも応用できる。さらに脊髄虚血後遅発性対麻痺モデルは、神経変性疾患と共通する神経障害機序を有するため、この分野の研究は広く臨床に貢献できる可能性がある。我々は、独自に開発したマウス脊髄虚血後遅発性対麻痺モデルを用い、虚血後24時間から行う硫化水素(H_2S)吸入が、この遅発性対麻痺の発生を著しく減少させることを発見した。我々は、このマウスモデルを用い H_2S 吸入による脊髄神経保護効果の機序について、病理組織学的、分子生物学的アプローチならびに遺伝子改変マウスを用いることにより解明することを目的とし、さらに臨床応用を目指している。

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

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

5. 敗血症に対する抗炎症性ガス分子を用いた治療の可能性(林美鈴, 照屋孝二, 垣花学, 神里興太, 淵上竜也, 久保田陽秋)

抗炎症作用を期待し、全身性炎症モデル動物に対する低-中等量の硫化水素吸入あるいはドナー投与の効果を検討している。動物モデルとしては細胞外毒素腹腔内投与モデル・腹腔内虚血再灌流モデルを用い検討している。敗血症によりもたらされる高サイトカイン血症とそれに引き続き発症する全身性炎症症候群のコントロールのために硫化水素による保護効果を検討しており、至適投与のタイミングや至適吸入濃度等について生存率や肺・肝臓をはじめとした組織の細胞障害度などを指標として評価している。

6. 脊髄障害に対する脊髄脂肪幹細胞の試み(神里興太, 垣花学)

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

7. 抗炎症性ガス分子を用いた創傷治癒促進の可能性(垣花学, 和泉俊輔, 渡邊洋平)

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

8. 人工呼吸による肺傷害発生の成原因と治療法に関する研究(照屋孝二, 瀧上竜也, 神里興太)

呼吸不全に対する人工呼吸は、生命維持のために集中治療では頻繁に行なわれる。しかし、人工呼吸そのものが、さらに肺傷害を起し多臓器不全の成原因にも関与する可能性が指摘されている。人工呼吸中の高濃度酸素投与や過大な換気が全身性に過剰な炎症反応を惹起し、肺傷害や他の臓器障害の成原因となっているとの仮説をもとに、酸素濃度、換気条件を緩和できる治療法を研究している。人工呼吸換気法の変更以外にも一酸化窒素(Nitric oxide: NO)の吸入療法や、体外式肺補助法(Extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)により、換気・血流比不均等の改善、換気条件の緩和などにより、酸素化を改善すると共に、圧傷害などの予防と炎症の抑制を期待して、これら特殊治療法の安全な実施法の研究、効果発現機序の基礎的研究を進めている。

9. 海外における活動

平成7年に平良豊が留学して以来、垣花学、垣花脩、笹良剛史、徳嶺譲芳、中村清哉、瀧上竜也、大城匡勝、神里興太がカリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)に留学し、それぞれ研究成果をあげてきた。帰国後も脊髄損傷後の異常運動抑制と機能回復に関してUCSDと共同研究を当大学で継続している。また田所貴弘が平成27年12月、和泉俊輔が平成30年6月より留学し、脊髄障害とその治療に関する共同研究を米国で推進している。

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Arakaki K, Uehara A, Higa-Nakamine S, Kakinohana M, Yamamoto H. Increased expression of EGR1 and KLF4 by polysulfide via activation of the ERK1/2 and ERK5 pathways in cultured intestinal epithelial cells. Biomed Res 41:119-129, 2020.	(A)	○
OI20002:	Nakayama I, Higa-Nakamine S, Uehara A, Sugahara K, Kakinohana M, Yamamoto H. Regulation of epidermal growth factor receptor expression and morphology of lung epithelial cells by interleukin-1 β . J Biochem 68:113-123, 2020.	(A)	○
OI20003:	Marsala M, Kamizato K, Tadokoro T, Navarro M, Juhas S, Juhasova J, Marsala S, Studenovska H, Proks V, Hazel T, Johe K, Kakinohana M, Driscoll S, Glenn T, Pfaff S, Ciacci J. Spinal parenchymal occupation by neural stem cells after subpial delivery in adult immunodeficient rats. Stem Cells Transl Med 9:177-188, 2020.	(A)	○
OI20004:	Kawaguchi M, Iida H, Tanaka S, Fukuoka N, Hayashi H, Izumi S, Yoshitani K, Kakinohana M. A practical guide for anesthetic management during intraoperativemotor evoked potential monitoring. J Anesth 34:5-28, 2020.	(A)	○

- OI2005: Kinjo T, Tadokoro T, Tokushige A, Zamami T, Taira S, Ikehara Y, Tsuhako C, Ohtsu H, Ueda S, Kakinohana M. Effects of Perioperative Administration of Acetaminophen on Postoperative Shivering: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Analg* 130:983-990, 2020. (A) ○
- OD20001: 島袋大地, 瀧上竜也, 神里興太, 照屋孝二, 上原真人, 垣花学: 経尿道的尿路結石破碎術後の敗血症性ショックに関する遡及的検討. *麻酔* 69: 83-86, 2020. (B) ○
- OD20002: 古賀勇太, 野口信弘, 宜野座到, 和泉俊輔, 垣花学: Osler-Weber-Rendu 病患者の大動脈弁置換術の麻酔経験. *麻酔* 69: 177-180. 2020. (B) ○

症例報告

- CD20001: 宜野座到, 渡邊洋平, 和泉俊輔, 野口信弘, 照屋孝二, 垣花学: 声門狭窄患者に対して一期的に気管切開術と冠動脈バイパス術を行った麻酔経験. *Cardiovascular Anesthesia* 24:79-83, 2020. (B) ○
- CD20002: 西啓亨, 神里興太, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花学: 経皮的気道確保後に血餅による気道閉塞を起こした 2 症例の検討. *日本集中治療医学会雑誌* 27:109-110, 2020. (B) ○

総説

- RD20001: 野口信弘, 垣花学: [周術期管理] (PART3) 周術期のリスク評価と検査項目術後シバリング. *LISA 別冊*: 177-181. 2020. (B) ×
- RD20002: 照屋孝二, 垣花学: 【術前・術後管理必携 2020】合併症を有する患者の術前・術後管理 腎・尿路系 急性腎障害(AKI)・慢性腎臓病(CKD). *消化器外科* 43: 797-800. 2020. (B) ×

国内学会発表

- PD20001: 野口信弘: イオン化マグネシウム測定的重要性. 日本麻酔科学会第 67 回学術集会. WEB 開催, 2020.
- PD20002: 伊良部加那子: 抜去困難な硬膜外カテーテルに対して 3DCT が有用であった 1 例. 日本区域麻酔学会第 7 回学術集会. WEB 開催, 2020.
- PD20003: 赤嶺斉: TAVI での SuicideLeftVentricle ハイリスク症例に対する β ブロッカーの使用経験. 日本心臓血管麻酔学会第 25 回学術大会. WEB 開催, 2020.
- PD20004: 我喜屋亮太: 重症低酸素血症をきたした腎機能障害を伴わない Goodpasture 症候群の 1 例. 日本集中治療医学会第 4 回九州支部学術集会. WEB 開催, 2020.
- PD20005: 木村祥子, 安部真教, 大久保潤一, 中村清哉, 垣花学: 直腸テネムスに対しても膜下フェノールブロックが著効した 1 例. 第 38 回九州ペインクリニック学会. 福岡, 2020.
- PD20006: 林美鈴: 硬膜外カテーテル吸引液の β -traceprotein 濃度測定-脳脊髄液鑑別への有用性の検討. 日本臨床麻酔学会第 40 回大会. WEB 開催, 2020.
- PD20007: 林美鈴: ロクロニウムの投与量は体重を元に計算するだろうか?. 日本臨床麻酔学会第 40 回大会. WEB 開催, 2020.
- PD20008: 我喜屋亮太: 先天性心疾患発症成人患者の腹膜透析カテーテル留置術の麻酔管理で腹横筋膜面ブロックが有用であった 1 症例. 日本臨床麻酔学会第 40 回大会. WEB 開催, 2020.
- PD20009: 宜野座到: 琉球大学における「ロボット麻酔システム」治験への取り組み. 日本臨床麻酔学会第 40 回大会. WEB 開催, 2020.
- PD20010: 大久保潤一: 外眼筋麻痺を合併した三叉神経帯状疱疹の 1 例. 日本ペインクリニック学会第 54 回学術集会. WEB 開催, 2020.+
- PD20011: 瀧上達也: 治療方針の決定に難渋した腎細胞癌に対するニボルマブ投与に関連した重症筋無力症の一例. 第 42 回日本呼吸療法医学会学術集会. WEB 開催, 2020.
- PD20012: 渡邊洋平, 宜野座到, 神里興太, 垣花学: ロボット支援腎部分切除術後に Quadrilateral space syndrome を合併した 1 例. 第 24 回日本神経麻酔集中治療学会. WEB 開催, 2020.

- PD20013: 富田寛生, 久保田陽秋, 神里興太, 垣花学: 術後1日目に脳梗塞が明らかとなった経カテーテル大動脈弁留置術後の1症例. 第24回日本神経麻酔集中治療学会. WEB開催, 2020.
- PD20014: 宮城紀孝, 神里興太, 垣花学: 粘膜下投与法を用いた中枢神経系への脂肪組織由来幹細胞移植. 琉球医学会. 2020.
- PD20015: 崎山大輝, 神里興太, 垣花学: 敗血症マウスに対する硫化水素の有効性リポポリサッカライド腹腔内投与モデルにおける検討. 琉球医学会. 2020.

A. 研究課題の概要

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

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

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

超高齢社会に伴い、骨粗鬆症性椎体骨折が増加している。脊椎椎体骨折は、高齢者のQOLを低下させ寝たきりや要介護になる大きな原因の一つである。現時点で骨粗鬆症性椎体骨折の標準的治療法は確立されておらず、合併症(偽関節、遅発性麻痺、後弯変形)に進行する前に治療することが求められている。本研究の目的は沖縄県における骨粗鬆症性椎体骨折の疫学・治療調査を行い、この結果を解析することにより手術の要・不要の早期判断の為の指標作成である。

そこで我々は、沖縄県内における入院治療が行われた骨粗鬆症性椎体骨折の発生率、骨折部位、骨折型、骨密度、治療法、治療期間、合併症(偽関節、遅発性麻痺、後弯変形)を調査する。初診時、単純レントゲン像・MRIでの合併症(偽関節、遅発性麻痺、後弯変形)発症の予側の可能性を検討する。さらに、姿勢異常と骨折の関係、麻痺症状を含めた日常生活障害度を調べ、障害度を簡略化および点数化し、治療介入の指標、作成を

目標とする。

3. 脳性麻痺の実態調査と脳性麻痺に伴う側弯症の治療指針の作成(西田康太郎, 島袋孝尚, 金城英雄, 山川慶)

脳性麻痺患者は重度な運動障害に加えて呼吸機能障害、摂食障害など様々な重複障害や二次障害を有している。脳性麻痺に伴う神経筋原性側弯症は20~25%と高率発症し、側弯症の進行により呼吸機能は悪化する。脳性麻痺に伴う側弯症は保存治療の有効性は低いとされているが、積極的な手術治療は行われていない。手術治療が積極的に行われていない理由には手術治療の困難さがあるが、予後、側弯症の自然経過・特異性が解明されていないことも一因であると考えられる。本研究の目的は沖縄県における脳性麻痺患者の実態調査、側弯評価を行い、予後不良因子を明らかにし、側弯症手術の適応・指標作成を行うことである。そこで我々は、沖縄県の重度心身障害者施設に入所されていた脳性麻痺患者を対象に麻痺型、重症度分類、単純X線所見、呼吸器症状の有無、併存疾患の有無、手術歴、予後、死亡原因を調査し、予後不良となりうるパラメーターを検討する。さらに、予後不良因子を点数化し、側弯手術治療介入の指標作成、早期治療を目標とする。

4. 胸椎後縦靭帯骨化症の治療(西田康太郎, 島袋孝尚, 金城英雄, 山川慶)

胸椎後縦靭帯骨化症に対する手術法として前方法や後方法、前方後方併用法など各種の治療法が行われているが、合併症や術後に神経症状の悪化を来すことも報告されており、確立された手術法はない。私たちはinstrument併用後方除圧固定術を行っている。術後神経症状の悪化を来した症例はなく、髄液漏を1例に生じたが他に重篤な合併症はなかった。同術式の手術成績は比較的良好で、直接骨化巣を切除する必要がないため、術後の神経症状悪化のリスクが低く、安全で有用な術式であると考えられる。今後は術後の骨化巣の増加の有無や長期成績について検討していきたい。

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

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

性について検討していく。

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

骨肉腫に代表される悪性骨腫瘍の生存率は、化学療法の進歩により近年飛躍的に向上した。しかし化学療法のみによる治療だけでは完治させることは難しく、手術療法が不可欠である。術式としては、1970年以前は切断術が主流であったが、1980年以降患肢温存術が積極的に行われるようになった。患肢温存を行うためには、腫瘍用人工関節や処理骨を用いた手術が必要である。腫瘍用人工関節においては、耐久性や感染の問題があり、再置換術を余儀なくされる事が多い。処理骨とは、罹患骨に腫瘍細胞を死滅させる処理を施し、再度骨欠損部へ戻す方法である。罹患骨を処理する方法には、放射線処理、オートクレーブ処理、パストゥール処理(切除した罹患骨を熱処理することにより腫瘍細胞を死滅させてから患部に戻す)などの方法が試みられてきた。これらの処理では、感染が多く、またオートクレーブ処理やパストゥール処理では骨伝導能(処理骨が新生骨に置換されるための骨形成の足場)は温存されるものの、加熱により骨形成因子の失活が生じ骨誘導能(処理骨へ骨形成細胞を誘導する)の消失が起こるため骨癒合には不利である。そこで熱処理とは逆に、罹患骨を液体窒素で冷却処理することで再建に用いる液体窒素処理が考案された。液体窒素の沸点は約-196℃と極低温であり、オートクレーブ処理やパストゥール処理と比べて処理中の温度管理が容易で、器材も耐熱容器さえあればよい。液体窒素処理骨では、骨形成因子も温存され、骨癒合の点でも有利である。また、従来の処理骨に比べ感染にも強く、良好な成績が期待される。

7. 骨肉腫における遺伝子伝達による肺転移能の獲得(當銘保則, 大城裕理, 青木佑介)

骨肉腫の転移のメカニズムを解明することは骨肉腫患者の生命予後を改善するためには重要な課題である。これまで癌細胞同士が遺伝子伝達することによって癌細胞の増殖能や薬剤耐性を獲得することが報告されていた。

私たちは骨肉腫の肺転移能の獲得においても腫瘍細胞同士の遺伝子伝達が関与しているのではないかと考え、骨肉腫細胞同士の遺伝子伝達を、蛍光蛋白を用いた生体イメージングで解析を進めてきた。

高い肺転移能を有する骨肉腫細胞株と低い肺転移能を有する骨肉腫細胞株を有する2種類の骨肉腫細胞株にそれぞれ異なる色の蛍光蛋白を導入してマウスの脛骨に移植したモデルでは転移能の低い細胞株が高い確率で転移していることを蛍光イメージングで捉えた。また転移を起こした転移能の低い細胞株には転移能の高い細胞株の遺伝子が伝達されていることを遺伝子解析で確認した。

今後は、このモデルをさらに発展させてどの遺伝子が伝達されるかを網羅的に解析するとともにどの遺伝子が伝達された場合に転移能が上昇するか解析をすすめていきたい。

8. 骨肉腫肺転移における α_v インテグリンのin vivo 分子イメージング(當銘保則, 大城裕理, 青木佑介)

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

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

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

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

9. 悪性骨・軟部腫瘍におけるヒト由来同所性移植マウスモデルを用いた新規薬剤の探索(大城裕理, 當銘保則, 青木佑介)

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

10. 転移性骨腫瘍における骨有害事象に対する予後予測マーカーの探索(當銘保則, 大城裕理, 青木佑介)

近年、がん治療の発展に伴い転移性骨腫瘍の罹患数が増加傾向にある。脊椎転移性骨腫瘍の病的骨折による脊髄損傷・神経障害や四肢転移性骨腫瘍の病的骨折は疼痛だけでなく、運動機能の障害や寝たきりの原因にもなり著しくADLやQOLの低下をきたす。これらの骨有害事象の予防は非常に重要と考えられる。近年、骨転移のスクリーニングや骨有害事象の予後予測マーカーとして、骨代謝マーカーのBAP, TRACP-5b, ICTPなどが有用であると報告されている。当科では、骨修飾剤や放射線治療後の骨有害事象に対する予後予測マーカーとして前述の骨代謝マーカーが予後予測因子とな

るか明らかにしたい。当院で転移性骨腫瘍の治療介入が行われる症例に対して、BAP, TRACP-5b, ICTP など骨代謝マーカーを治療介入前後で計測し、治療の予後予測因子として検討行う。

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

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

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

12. 先天性橈尺骨癒合症における骨形態の検討および前腕回内外運動の動態解析(仲宗根素子, 金城政樹, 大久保宏貴, 金城忠克, 知念修子)

先天性橈尺骨癒合症に対して私たちは有茎筋膜脂肪弁を用いた分離授動術をおこない、再癒合率が少なく、比較的安定した成績が得られた。しかし、術後成績に影響を与える因子のひとつとして、橈骨の湾曲や橈骨頭の後方脱臼、尺骨の回旋変形などの先天的な骨形態の異常があげられるが、その計測方法は確立しておらず、病態は不明な点が多い。3D-CTを用いた骨形態の検討と、授動術後の回内外運動の動態解析を行い、本症の病態を解明するとともに、より効果的な手術方法を検討していききたい。

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

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

14. 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, 知念修子, 仲宗根素子, 金城忠克, 金城政樹)

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、専門的なり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。

15. 小児肘関節骨折における肘関節アライメントが与える影響(大久保宏貴, 知念修子, 仲宗根素子, 金城忠克, 金城政樹)

小児肘関節骨折において骨折型による頻度は本法と海外とは異なる。受傷機転の多くは差がないのにも関わらず頻度が異なるのは受傷前の肘関節アライメントに差がある可能性がある。骨折患者における健側の画像を調査し、骨折型によってアライメントに差があるか検討する。

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

沖縄県は、全国でも骨粗鬆症に伴う大腿骨近位部骨折の患者数が男性は1位、女性は2位と他県と比し、非常に多い。大腿骨近位部骨折は高齢者に多く、脳卒中に次ぐ寝たきりの原因疾患である。大腿骨近位部骨折は大腿骨頸部骨折と大腿骨転子部骨折に分類され、一般に75歳までの前期高齢者には頸部骨折が多く、80歳以降になると転子部骨折が多くなる。沖縄県内での2004年の1年間に発生した大腿骨近位部骨折は1,267例で、このうち頸部骨折は611例、転子部骨折は656例であった。通常、転子部骨折の発生件数は頸部骨折の1.5倍程度と報告されているが、沖縄県では他の地域と比較して頸部骨折の割合が高い。このような差がなぜ生じるのかを明らかにするために、沖縄県の高齢者における骨粗鬆症の罹患率と程度について検討する予定である。また大腿骨近位部骨折罹患後の予後調査や、罹患前後のADLやQOLの変化について調査したい。将来的には大腿骨近位部骨折を予防するために、どのような具対策が必要なのかを検討する。

17. 血友病性関節症に対する人工膝関節置換術およびリハビリテーションの有用性についての検討(東千夏, 上原史成, 当真孝, 比嘉浩太郎)

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。

18. 下肢人工関節の長期有用性についての検討(仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道)

四肢関節の種々の疾患に対する人工関節置換術は整形外科的治療の中で近年著しく進歩してきた領域である。特に変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された下肢関節(主に股・膝)では、人工関節により疼痛の軽減および日常生活の改善が得られる症例が多く、さらにその需要は増加している。しかし、その歴史はまだ浅く、人工関節のゆるみや感染、再置換といった問題と取り組みながら長期の経過観察を要しているのが現状である。様々な機種的人工関節が登場する中で当科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。

19. 人工関節置換術後の疼痛コントロールについての検討(仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道)

人工関節置換術は、変形性関節症や関節リウマチに対して行われ、痛みと歩行能力を改善し、患者の生活の質の向上をもたらす手術である。近年その需要が増加するにつれ、早期リハビリテーションに対する意識が高まっている。早期リハビリテーションには術後の疼痛コントロールが不可欠で、そのコントロール方法について様々な議論がなされている。当科では、疼痛コントロールとして硬膜外麻酔や大腿神経ブロック、術中の関節周囲への注射、クーリング、消炎鎮痛剤などを使用し、早期リハビリテーションを行っている。これらの疼痛コントロールの安全性と効果を比較し、より良い疼痛コントロールの方法について検討する。

20. 骨盤骨折に対するナビゲーション治療の有用性(仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道)

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

21. 人工関節置換術における術中支援デバイスによる人工関節設置精度の検討(仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道)

変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された関節に対し、人工関節に置換することで疼痛の軽減および変形が改善されるためADLが著しく向上する。しかし、その歴史は浅く、人工関節のゆるみや破損、再置換といった問題と取り組みながら経過観察をしているのが現状である。長期成績を良好にする要因の一つに、理想的な位置に人工関節が設置されることがあげられる。当院では、理想的な位置に人工関節を設置するために、術中支援デバイスを導入し、手術を行うようにしている。術後はX線学的に設置角度などの詳細な評価を行い、術中支援デバイスの有効性について検討していく。

22. 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の三次元術前計画(石原昌人, 仲宗根哲, 翁長正道, 平良啓之)

大腿骨頭壊死症とは、大腿骨頭の骨が壊死する疾患である。壊死の範囲や部位によっては壊死部に荷重がかかり、骨頭の圧潰を来し、歩行障害を来す。そのため、大腿骨近位部を骨切りし、荷重部に健常領域を移動させる手術がある。そのため大腿骨骨切り術において健常領域をできるだけ荷重部に移動させる必要がある。しかし、どの方向に、どの程度移動させたら良いかの三次元的な術前計画は確立されていない。今回、術前術後のCTを用いて大腿骨頭壊死症における壊死領域の三次元評価を行い、術前計画方法を検討する。

23. 大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節置換術のピットフォール(石原昌人, 仲宗根哲, 翁長正道, 平良啓之)

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

24. 人工股関節大腿骨コンポーネントを正確に入れるための骨性特徴(翁長正道, 仲宗根哲, 石原昌人, 平良啓之)

人工股関節置換術は、変形性股関節症に多く適応され、除痛、可動域が拡大し、日常生活動作が改善する術式である。一方、重大な合併症の一つに術後の脱臼がある。脱臼の一因には人工関節臼蓋コンポーネントと大腿骨コンポーネントがインピンジメントすることが挙げられる。そのため、人工関節を至適位置に設置することは重要である。近年、さまざまな人工関節の開発や改良がなされ、とくに大腿骨コンポーネントは、固定性が向上し、薄い形状になっている。そのた

め薄い形状の大腿骨コンポーネントは大腿骨頸部骨切り部からの挿入位置や角度にある程度自由な設置が可能である。今回、薄い形状の大腿骨コンポーネントを正確に入れるための大腿骨頸部骨切り面の骨性特徴を検討する。

25. 前方アプローチ人工股関節における大腿挙上デバイスの有用性(翁長正道, 仲宗根哲, 石原昌人, 平良啓之)

人工股関節置換術の重大な合併症の一つに術後の脱臼がある。そのリスクを低減するためにいくつかのアプローチが考案されている。そのなかで前方アプローチは筋腱を切らずに股関節へ到達し、また仰臥位での手術のため術中支援デバイスや透視を使用でき、より正確なコンポーネント設置が可能である。そのため脱臼リスクを低減でき術後疼痛を抑え筋力回復も早く当院でもこの前方アプローチを採用している。しかし前方アプローチでは大腿骨にコンポーネントを入れるためには大腿骨頸部骨切り部の挙上が必要であり、通常ベッドを折って股関節を過伸展しなければならない。股関節を過伸展することで大腿神経麻痺や筋損傷のリスクがある。当院ではベッドを折らずに大腿骨にフックをかけて挙上する大腿骨挙上デバイスを用いて大腿骨コンポーネント設置を行っている。今回、大腿骨挙上デバイスを使用した大腿骨コンポーネントの設置誤差を検討する。

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

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

27. Guided growth(誘導成長)における骨端線周辺部の骨成長に与える影響の検討(神谷武志)

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

28. 重症心身障害児(者)の骨密度評価について(神谷武志)

重症心身障害児(者)の骨粗鬆症の有病率は高く、施設入所者の骨折発生率は年間約2-3%と報告されている。重症心身障害児(者)では骨代謝回転が亢進

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

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

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

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

現在、国内の幹細胞や製薬開発のための細胞は海外からの購入がほとんどである。本研究の目的は、企業が細胞原料を琉球大学より入手できる体制の整備である。沖縄県は本州における地政学的リスク(地震、大規模停電)が比較的少なく、またアジアに開けた立地条件があるため、沖縄県から細胞供給できる支援体制の整備は今後必須と考えられる。そのために、商用利用可能な細胞・組織提供を審議するための新たな倫理委員会の設置、インフォームドコンセント実施体制の整備・長期情報管理体制を構築した。現在は臨床診療科(形成外科, 整形外科, 歯科口腔外科)が協働して、インフォームドコンセントに基づいた「脂肪」「皮膚」「滑膜・軟骨」「歯髄」「骨髄」の組織採取を行う実施体制を構築し、当科では滑膜、軟骨、骨髄について担当している。また、本事業の最大の目的は、持続性ある自立運営可能な細胞・組織提供体制の検討と構築である。

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

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

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

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

33. 沖縄県における下肢疲労骨折の疫学調査

(後ろ向き観察研究)(上原史成, 東千夏, 当真孝, 比嘉浩太郎)

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

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

外反母趾は母趾が外側に曲がる変形であり, 最も頻度の多い足部・足関節疾患である。外反母趾は足の痛みや履物の制限の原因となり, 生活の質(QOL)を低下させる。また, 変形が進行するほどQOLの障害が大きくなるため, 変形の程度に応じた適切な治療が必要である。外反母趾の発生には, 様々な内的, 外的因子が関わっている。外反母趾により足の荷重分布が変化するため, 足底や足趾の痛みも引き起こす。また, 足背の痛みなど様々な部位に痛みを生じる。変形の程度と痛みの頻度との関連に関しては, 一定の見解がない。本研究の目的は本邦における, ①外反母趾の年齢別頻度, ②外反母趾と研究対象者背景との関連, ③外反母趾と痛み, 足部関連QOLとの関連を全国規模の調査で明らかにすることである(千葉大学はじめ全国の施設との共同研究)。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Hikata T, Ishii K, Matsumoto M, Kobayashi K, Imagama S, Ando K, Ishiguro N, Yamashita M, Seki S, Terai H, Suzuki A, Tamai K, Aramomi M, Ishikawa T, Kimura A, Inoue H, Inoue G, Miyagi M, Saito W, Yamada K, Hongo M, Endo K, Suzuki H, Nakano A, Watanabe K, Ohya J, Chikuda H, Aoki Y, Shimizu M, Futatsugi T, Mukaiyama K, Hasegawa M, Kiyasu K, Iizuka H, Kobayashi R, Iizuka Y, Nishida K, Kakutani K, Nakajima H, Murakami H, Demura S, Kato S, Yoshioka K, Namikawa T, Watanabe K, Nakanishi K, Nakagawa Y, Yoshimoto M, Fujiwara H, Nishida N, Imajo Y, Yamazaki M, Abe T, Fujii K, Kaito T, Eguchi Y, Furuya T, Orita S, Ohtori S. Risk Factor for Poor Patient Satisfaction After Lumbar Spine Surgery in Elderly Patients Aged Over 80 years. <i>Clin Spine Surg</i> Volume Publish Ahead of Print - Issue -: 2020 Oct 13. DOI: 10.1097/BSO.0000000000001101.	(A)	○
OI20002:	Takeoka Y, Yurube T, Nishida K: Gene therapy approach for intervertebral disc degeneration: An update. <i>Neurospine</i> 17(1): 3-14. 2020. DOI https://doi.org/10.14245/ns.2040042.021	(A)	○
OI20003:	Imanaga S, Murakami H, Kaito T, Matsuyama Y, Yamashita T, Kawakami M, Takahashi K, Yoshida M, Ohtori S, Taguchi T, Haro H, Taneichi H, Yamazaki M, Inoue G, Nishida K, Yamanada H, Kabata D, Shintani A,	(A)	○

- Iwasaki M, Ito M, Miyakoshi N, Mochida J, Project Committee fo the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research (JSSR). Impact of background factors on outcomes of pharamacological therapy for chronic low back pain: A nationwide multicenter prospective study. *J Orthp Sci* article in press S0949-2658(29) 30051-8, 2020. DOI: 10.1016/j.jos.2020.02.003.
- OI20004: Hayashi S, Hashimoto S, Matsumoto T, Takayama K, Shibamura N, Ishida K, Niikura T, Nishida K, Kuroda R. Postoperative excessive anterior acetabular coverage is associated with decrease in range of motion after periacetabular osteotomy. *Hip Int* First Published Mar 4 1120700020910370, 2020. DOI: 10.1177/1120700020910370. (A) ○
- OI20005: Miyakoshi N, Kudo D, Matsuyama Y, Yamashita T, Kawakami M, Takahashi K, Yoshida M, Kaito T, Imanaga S, Ohtori S, Taguchi T, Haro H, Taneichi H Yamazaki M, Inoue G, Nishida K, Yamada H, Kabata D, Shintani A, Iwasaki M, Ito M, Muraka H, Yonenobu K, Takura T, Mochida J. Impact of consultation length on satisfaction in patients with chronic low back pain: A nationwide multicenter study in Japan. *Spine Surg Relat Res* 4(3): 208-215, 2020. DOI: 10.22603/ssrr.2019-0111 (A) ○
- OI20006: Takeoka Y, Yurube T, Morimoto K, Kunii S, Kanda Y, Tsujimoto R, Kawakami Y, Fukase N, Takemori T, Omae K, Kakiuchi Y, Miyazaki S Kakutani K, Takada T, Nishida K, Fukushima M, Kuroda R: Reduced nucleotomy-induced intervertebral disc disruption through spontaneous spheroid formation by the low adhesive scaffold collagen (LASCo1). *Biomaterials* 235 Mar: 119781, 2020. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119781 (A) ○
- OI20007: Miyazaki S, Suxuki T, Yurube T, Kakutani K, Nishida K, Uno K. Postoperative sagittal alignment of congenital thoracolumbar to lumbar kyphosis of kyphoscoliosis: a minimum 10-year follow-up study. *Spine Deform* 8(2): 245-256, 2020. DOI:10.1007/s43390-019-00020-4 (A) ○
- OI20008: Takeoka Y, Yurube t, Maeno K, Kanda Y, Tsujimoto R, Miyazaki K, Kakiuchi Y, Miyazaki S, Zhang Z, Takada T, Nishida K, Doita M, Kuroda R, Kakutani. Improved bone bonding of hydroxyapatite spacers with a high porosity in a quantitative computed tomography-image pixel analysis: A prospective 1-year comparative study of the consecutive cohort undergoing double-door cervical laminoplasty. *JOR Spine* 3(1): e1080, 2020. DOI: 10.1002/jsp2.1080 (A) ○
- OI20009: Hosoi T, Hasegawa M, Tone S, Nakasone S, Kishida N, Marin E, Zhu W, Pexxoti G, Sudo A. MPC-grafted highly cross-linked polyethylene liners retrieved from short-term total hip arthroplasty: Further evidences for the unsuitability of the MPC method. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 108(7): 2857-2867, 2020. DOI: 10.1002/jbm.b.34617 (A) ○
- OI20010: Katsuya Y, Miyake K, Higuchi T, Oshiro H, Sugisawa N, Singh SR, Goto Y, Zhao M, Hoffman RM. Comparison of the efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors erlotinib and low-dose osimertinib on a PC-9-GFP EGFR mutant non-small-cell lung cancer growing in the brain of nude mice. *In Vivo* 34(3): 1027-1030, 2020. DOI: 10.21873/invivo.11871 (A) ○
- OI20011: Igarashi K, Kawaguchi K, Zhao M, Han Q, Tan Y, Kiyuna T, Miyake K, Higuchi T, Nelson SD, Dry SM, Li Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Recombinant methioninase combined with tumor-targeting Salmonella typhimurium AI-R induced regression in a PDOX mouse model of doxorubicin-resistant dedifferentiated liposarcoma. *Anticancer Res* 40(5): 2515-2523, 2020. DOI: 10.21873/anticancer.14222 (A) ○
- OI20012: Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake K, Higuchi T, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Eribulin regresses a doxorubicin-resistant dedifferentiated liposarcoma in a

- patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Cancer Genomics Proteomics* 17(4):351-358, 2020. DOI: 10.21873/cgp.201194
- OI20013: Salem AF, Gambini L, Billet S, Sun Y, Oshiro H, Zhao M, Hoffman RM, Bhowmick NA, Pellicchia M. Prostate cancer metastases are strongly inhibited by agonistic EphA2 ligands in an orthotopic mouse model. *Cancers (Basel)* 12(10): E2854, 2020. DOI: 10.3390/cancers12102854. (A) ○
- OI20014: Zhang Z, Hu K, Miyake K, Kiyuna T, Oshiro H, Wangsiricharoen S, Kawaguchi K, Higuchi T, Razmjooei S, Miyake M, Chawla SP, Singh SR, Hoffman RM. A novel patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model of highly-aggressive liver metastasis for identification of candidate effective drug-combinations. *Sci Rep* 10(1): 20105, 2020. DOI: 10.038/s41598-020-76708-9 (A) ○
- OD20001: 渡久知かおり, 大久保宏貴, 西田康太郎: 【手外科リハビリテーション診療】 Dupuytren 拘縮における後療法の実際 手術療法後と酵素注射療法後のリハビリテーション. *MEDICAL REHABILITATION* 244: 72-77, 2020. (B) ○
- OD20002: 今井さくら, 高江洲美香, 宮田佳英, 知念修子, 仲宗根哲, 西田康太郎: 非転位型大腿骨頸部骨折 Pauwels type 3 に対する 3 重バレル CHS を用いた治療経験. *骨折* 42(2): 491-494, 2020. (B) ○
- OD20003: 伊波優輝, 仲宗根哲, 西田康太郎: 術後 6 ヶ月以上観察した大腿骨転子部骨折に対する髓内釘 ASULOCK の治療成績. *骨折* 42(2): 532-535, 2020. (B) ○
- OD20004: 親富祖徹, 山口浩, 大槻健太, 当真孝, 呉屋五十八, 喜友名翼, 森山朝裕, 當銘保則, 前原博樹, 金谷文則: Locking Plate 固定 (PHILOS™) を行った上腕骨近位端骨折の治療成績. *整形外科と災害外科* 69(2): 344-348, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.344 (B) ○
- OD20005: 大槻健太, 山口浩, 親富祖徹, 当真孝, 呉屋五十八, 喜友名翼, 森山朝裕, 當銘保則, 前原博樹, 金谷文則: 髓内釘を用いた上腕骨近位端骨折の治療成績. *整形外科と災害外科* 69(2): 340-343, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.340 (B) ○
- OD20006: 当真孝, 山口浩, 呉屋五十八, 森山朝裕, 大槻健太, 親富祖徹, 當銘保則, 金谷文則: 保存的加療を行った上腕骨近位端骨折の治療成績. *整形外科と災害外科* 69(2): 336-339, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.336 (B) ○
- OD20007: 親富祖徹, 山口浩, 呉屋五十八, 当真孝, 森山朝裕, 當銘保則, 金谷文則: 肩腱板広範囲断裂に対する腱板縫合術の成績 —非手術側(健側)との比較—. *整形外科と災害外科* 69(1): 101-104, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.101 (B) ○
- OD20008: 東千夏, 山中理菜, 比嘉浩太郎, 仲宗根素子, 神谷武志, 西田康太郎: 関節リウマチ患者に対する自己記入式足部足関節評価質問票 (SAFE-Q) の調査. *日本足の外科学会雑誌* 41(1): 167-169, 2020. (B) ○
- OD20009: 伊藝尚弘, 高江洲美香, 仲宗根哲, 西田康太郎: 不安定型大腿骨転子部骨折に対する middle femoral nail の使用経験. *Hip Joint* 46(1): 64-67, 2020. (B) ○
- OD20010: 高江洲美香, 仲宗根哲, 伊藝尚弘, 石原昌人, 西田康太郎: 大腿骨頸部骨折に対する Prima Hip Screw Side Plate System の使用経験. *Hip Joint* 46(1): 87-91, 2020. (B) ○
- OD20011: 青木佑介, 大瀧一郎, 鷺崎郁之, 翁長正道, 仲宗根哲, 西田康太郎: 仰臥位前方アプローチによる人工股関節全置換術における大腿骨挙上に関する因子の検討. *Hip Joint* 46(1): 147-149, 2020. (B) ○
- OD20012: 仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道, 平良啓之, 西田康太郎, 高江洲美香: 側臥位 THA における機能的骨盤基準面を参照したカップ設置支援デバイスを用いたカップ設置精度. *Hip Joint* 46(1): 219-224, 2020. (B) ○
- OD20013: 翁長正道, 仲宗根哲, 石原昌人, 平良啓之, 西田康太郎, 高江洲美香: DAA-THA における大腿骨挙上デバイスを用いたテーパーウェッジ型ステムの設置角度の検討. *Hip Joint* 46(2): 857-860, 2020. (B) ○
- OD20014: 石原昌人, 仲宗根哲, 翁長正道, 平良啓之, 西田康太郎: 当院における急速破壊型股関節症に対して THA を行った症例の検討. *Hip Joint* 46(2): 1112-1115, 2020. (B) ○

- OD20015: 青木佑介, 大湾一郎, 伊佐智博, 森山朝裕, 金城聡, 西田康太郎: 大腿骨頸部骨折に対する人工骨頭置換術後の術前心機能と歩行能力, 生命予後の関係. 整形外科と災害外科. 69(3): 678-680, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.678 (B) ○
- OD20016: 藤本泰毅, 東千夏, 比嘉浩太郎, 翁長正道, 松田英敏, 石原昌人, 仲宗根哲, 神谷武志, 當銘保則, 西田康太郎: 当院における両側同時人工膝関節置換術の臨床成績. 整形外科と災害外科 69(4): 864-866, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.864 (B) ○
- OD20017: 翁長正道, 仲宗根哲, 石原昌人, 西田康太郎: DAA-THA におけるテーパードウェッジ型ステムアライメントと頸部骨切りレベルの検討. 日本人工関節学会誌 50: 311-312, 2020. (B) ○
- OD20018: 翁長正道, 仲宗根哲, 石原昌人, 平良啓之, 金谷文則, 高江洲美香, 宮田佳英: ノンナビゲーションのコンピューター支援技術を用いた DAA-THA の現状と課題. 整形外科と災害外科 69(1): 223-227, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.223 (B) ○
- OD20019: 仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道, 金谷文則, 高江洲美香, 宮田佳英: ハイブリッド手術室の 2D/3D ナビゲーションを用いた経皮的骨盤スクリュー固定術の現状と課題. 整形外科と災害外科 69(2): 233-236, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.233 (B) ○
- OD20020: 島袋全志, 玉城一, 伊波優輝, 藤本泰毅, 仲宗根哲, 金谷文則: 大腿骨転子部骨折に対する髄内釘 ASULOCK の使用経験. 整形外科と災害外科 69(2): 101-104, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.329 (B) ○
- OD20021: 神谷武志, 名嘉太郎, 石原綾乃, 普久原朝規, 大屋祐輔: 大学病院における義肢リハビリテーション治療について. Jpn J Rehabil Med 57: 1181-1182, 2020. (B) ○
- OD20022: 普天間朝上, 知念修子, 金城政樹, 大久保宏貴, 仲宗根素子, 大中敬子: 橈骨遠位端骨折変形治癒後に回外制限を来した遠位橈尺関節障害. 日本手外科学会雑誌 36(6): 993-997, 2020. (B) ○
- 症例報告**
- CD20001: 大中敬子, 普天間朝上, 金城政樹, 大久保宏貴, 仲宗根素子, 金谷文則: 小児足趾不全切断の 2 例. 日本マイクロサージャリー学会会誌 33(1): 19-23, 2020. DOI: 10.11270/jjsrm.33.19 (B) ○
- CD20002: 伊波優輝, 東千夏, 山中理菜, 比嘉浩太郎, 松田英敏, 石原昌人, 仲宗根哲, 神谷武志, 當銘保則, 金谷文則: von Recklinghausen 病による下腿偽関節症に続発した足関節外反変形に対して距腿関節固定術を施行した 1 例. 整形外科と災害外科 69(2): 274-277, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.274 (B) ○
- CD20003: 藤本泰毅, 島袋孝尚, 山川慶, 金城英雄, 當銘保則, 金谷文則: 同一高位に発生した胸髄膜腫・神経鞘腫の 1 例. 整形外科と災害外科 69(1): 195-199, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.195 (B) ○
- CD20004: 大槻健太, 山口浩, 当真孝, 呉屋五十八, 宮田佳英, 森山朝裕, 當銘保則, 金谷文則: 陳旧性肩関節脱臼の 1 例. 整形外科と災害外科 69(1): 127-131, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.127 (B) ○
- CD20005: 当真孝, 山口浩, 呉屋五十八, 森山朝裕, 當銘保則, 金谷文則: 乳がん手術後の肩関節機能障害に対してリハビリテーションが有効であった 2 例. 整形外科と災害外科 69(1): 123-126, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.123 (B) ○
- CD20006: 大中敬子, 大久保宏貴, 金城政樹, 仲宗根素子, 西田康太郎, 金谷文則: 尺骨神経内ガングリオンによる Guyon 管症候群の 1 例. 末梢神経 31(1): 160-164, 2020. (B) ○
- CD20007: 知念修子, 高江洲美香, 仲宗根素子, 仲宗根哲, 西田康太郎: 橈骨遠位端骨折術後に掌側月状骨窩骨片の転位を生じた 3 例. 骨折 42(4): 1149-1153, 2020. (B) ○
- CD20008: 水田康平, 大久保宏貴, 大中敬子, 仲宗根素子, 金城政樹, 西田康太郎: 若年者キーンバック病に対して橈骨短縮骨切り術を行った 1 例. 整形外科と災害外科 69(3): 508-511, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.508 (B) ○

- CD20009: 青木佑介, 山口浩, 伊佐智博, 森山朝裕, 金城聡, 大湾一郎, 西田康太郎: (B) ○
上腕骨近位端骨折後内反変形の3例. 整形外科と災害外科 69(3): 578-581,
2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.578
- CD20010: 当真孝, 山口浩, 大城裕理, 呉屋五十八, 森山朝裕, 當銘保則, 西田康太郎: (B) ○
頭部外傷に肩関節周囲外傷を合併した3例. 整形外科と災害外科 69(3):
585-589, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.585
- CD20011: 津覇雄一, 山口浩, 当真孝, 呉屋五十八, 大城裕理, 森山朝裕, 當銘保則, (B) ○
西田康太郎: 肩腱板広範囲断裂を合併した肩関節不安定症の1例. 整形外科
と災害外科 69(3): 570-573, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.570
- CD20012: 親富祖徹, 山口浩, 呉屋五十八, 当真孝, 森山朝裕, 大城裕理, 砂川秀之, (B) ○
當銘保則, 西田康太郎: 肩関節後方脱臼骨折術後に再脱臼をきたした1例.
整形外科と災害外科 69(3): 594-597, 2020. DOI:
10.5035/nishiseisai.69.594
- CD20013: 青木佑介, 伊佐智博, 森山朝裕, 金城聡, 大湾一郎, 仲宗根哲, 西田康太郎: (B) ○
レボフロキサシン服用後にアキレス腱断裂を受傷した若年患者の1例. 整形
外科と災害外科 69(3): 625-627, 2020. DOI: 10.5035/nishiseisai.69.625
- CD20014: 蛸子隼, 金城政樹, 村上弘, 赤嶺良幸, 當銘保則: 血清コレステロール値が (B) ○
正常を示した腱黄色腫の1例. 整形外科と災害外科 69(4): 884-887, 2020.
DOI: 10.5035/nishiseisai.69.884
- CD20015: 石原昌人, 仲宗根哲, 翁長正道, 平良啓之, 西田康太郎: THA 後反復性脱臼 (B) ○
に対して cup in cup 再置換術を行った1例. 日本人工関節学会誌 50: 513-
514, 2020.
- CD20016: 勝木亮, 大久保宏貴, 金城政樹, 普天間朝上, 金谷 文則: 長橈側手根伸筋裂 (B) ○
離骨折後偽関節の1例. 整形外科と災害外科 69(2): 376-380, 2020. DOI:
10.5035/nishiseisai.69.376

総説

- RD20001: 仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道, 平良啓之, 西田康太郎, 高江洲美香, 宮田 (B) ○
佳英: 股関節領域の術前・術中支援技術 Up to date】術中手術支援 仰臥位
THA のための簡便な術中カップ設置支援デバイス HipPointer いつでも, どこ
でも, 誰とでも正確なカップ設置(解説/特集). 関節外科 39(6): 688-694,
2020.
- RD20002: 島袋孝尚, 西田康太郎: 頸・肩・腰痛の最新の診断と治療】腰痛の診療 腰 (B) ○
部脊柱管狭窄症(解説/特集). 臨牀と研究 97(7): 844-850, 2020.

国際学会発表

- PI20001: Oshiro H, Tome Y, Toma T, Maehara H, Robert M. Hoffman, and Nishida (B) ○
K. Temozolomide arrests a doxorubicin-resistant follicular dendritic
cell sarcoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model.
Orthopaedic Research Society 2020 Annual Meeting, Phoenix, AL.
- PI20002: Oshiro H, Tome Y, Toma T, Maehara H, Robert M. Hoffman, and Nishida (B) ○
K. Combination therapy of mTOR inhibitor and VEGFR inhibitor regress
a doxorubicin-resistant osteosarcoma in a patient-derived orthotopic
xenograft (PDOX) mouse model and the in vivo angiogenesis assay
model. Orthopaedic Research Society 2020 Annual Meeting, Phoenix, AL.
- PI20003: Oshiro H, Tome Y, Toma T, Maehara H, Robert M. Hoffman, and Nishida (B) ○
K. Temozolomide suppresses a doxorubicin-resistant follicular
dendritic cell sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft
(PDOX) mouse model. American Association for Cancer Research Annual
Meeting 2020. San Diego, CA.
- PI20004: Oshiro H, Tome Y, Toma T, Maehara H, Robert M. Hoffman, and Nishida (B) ○
K. mTOR inhibitor and VEGFR inhibitor combination therapy regress a
doxorubicin-resistant osteosarcoma in a patient-derived orthotopic
xenograft model and in vivo angiogenesis assay model. American
Association for Cancer Research Annual Meeting 2020. San Diego, CA.
- PI20005: Oshiro H, Tome Y, Toma T, Maehara H, Robert M. Hoffman, and Nishida (B) ○
K. mTOR inhibitor and VEGFR inhibitor combination therapy regress a
doxorubicin-resistant osteosarcoma in a patient-derived orthotopic

xenograft model and in vivo angiogenesis assay. 21st European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology Annual Congress Vienna 2020. Vienna, Austria.

- PI20006: Wakako Miyagi, et al. Functional evaluation of a congenital radio-ulnar synostosis before and after surgery. 12th Annual Scientific Meeting of the Asia Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand (APFSSH), 2020.
- PI20007: Kotaro Higa, et al. Correlation Between Clinical And Radiographic Evaluation After MPFL Reconstruction With Elmslie-Trillat Procedure; 1-year Follow-up Study. Orthopaedic Research Society 2020 Annual Meeting, Phoenix, AL.
- PI20008: Susumu Yoneda, et al. Intrasynovial versus Extrasynovial Tendon Repair: An in vivo Gene Expression and Histologic Study at the Early Phase of Healing. Orthopaedic Research Society 2020 Annual Meeting, Phoenix, AL.

国内学会発表

- PD20001: 石原昌人. THA 後反復性脱臼に対して cup in cup 再置換術を行った 1 例. 第 50 回日本人工関節学会, 2020.
- PD20002: 翁長正道. DAA-THA におけるテーパーウェッジ型ステムのアライメントと頸部骨切り長との関係. 第 50 回日本人工関節学会, 2020.
- PD20003: 橋本雄太. コラーゲンタイプ 2 異常症に対してセメントレス THA を行った一例. 第 139 回西日本整形・災害外科学会. 北九州, 2020.
- PD20004: 翁長正道. 人工股関節置換術後に座位で前方脱臼した 1 例. 第 139 回西日本整形・災害外科学会. 北九州, 2020.
- PD20005: 水田康平. 化膿性股関節炎と鑑別を要した副腎不全の一例. 第 139 回西日本整形・災害外科学会. 北九州, 2020.
- PD20006: 水田康平. 高度彎曲を有する大腿骨骨幹部骨折に対して矯正骨切り術を併用した髓内釘固定を行った 1 例. 第 139 回西日本整形・災害外科学会. 北九州, 2020.
- PD20007: 仲宗根哲. ハイブリッド手術室における経皮的骨盤スクリュー固定術の治療経験. 第 139 回西日本整形・災害外科学会. 北九州, 2020.
- PD20008: 仲宗根哲. 骨盤輪・寛骨臼に対する 2D/3D ナビゲーションを用いた経皮的骨盤スクリュー固定法. 第 93 回日本整形外科学会学術総会. 福岡, 2020.
- PD20009: 翁長正道. 仰臥位 THA における骨盤傾斜を補正するカップ設置支援デバイスを用いたカップ設置精度. 第 93 回日本整形外科学会学術総会. 福岡, 2020.
- PD20010: 大槻健太. 尺骨茎状突起骨折を伴う橈骨遠位端骨折に対する術中 DRUJ 不安定性評価の有用性. 第 46 回日本骨折治療学会, 2020.
- PD20011: 今井さくら. 大腿骨頸基部骨折に対する髓内釘と前方支持スクリューを用いた手術成績. 第 46 回日本骨折治療学会, 2020.
- PD20012: 高江洲美香. 当院における大腿骨近位部骨折患者に対する多職種連携骨粗鬆症治療. 第 46 回日本骨折治療学会, 2020.
- PD20013: 平良啓之. 通電刺激が金属片上に形成される細菌性バイオフィルムに与える影響に関する研究. 第 35 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2020.
- PD20014: 翁長正道. 変形性股関節症における冠状面骨盤傾斜と下肢アライメントの検討. 第 47 回日本股関節学会, 2020.
- PD20015: 石原昌人. 診断に難渋した股関節結核に対して二期的セメントレス人工股関節置換術を行った 1 例. 第 47 回日本股関節学会, 2020.
- PD20016: 仲宗根哲. 側臥位 THA におけるデバイス固定スクリュー挿入のメカニカルナビゲーション. 第 47 回日本股関節学会, 2020.
- PD20017: 高江洲美香. 高齢者の大腿骨ステム周囲骨折 Vancouver typeB1 に対する骨接合術の治療経験. 第 47 回日本股関節学会, 2020.
- PD20018: 當銘保則, 大城裕理, 当真孝, 西田康太郎. セメントシステムを用いた腫瘍用人工関節の治療成績. 第 3 回サルコーマ治療研究学会 大阪, 2020.
- PD20019: 大城裕理, 當銘保則, 当真孝, 前原博樹, Robert M. Hoffman, 西田康太郎. ヒト由来同所移植マウス (PDOX) モデルを使用した Follicular dendritic cell sarcoma の治療効果. 第 3 回サルコーマ治療研究学会 大阪, 2020.

- PD20020: 大城裕理, 當銘保則, 当真孝, 前原博樹, Robert M. Hoffman, 西田康太郎. mTOR 阻害薬と VEGFR 阻害薬併用療法を使用した骨肉腫ヒト由来同所移植マウス (PDOX) モデルにおける治療効果. 第 3 回サルコーマ治療研究学会 大阪, 2020.
- PD20021: 當銘保則, 大城裕理, 青木佑介, 西田康太郎. 長管骨類骨骨腫に対して術中 CT ナビゲーション手術を施行した 3 例. 第 139 回西日本整形災害外科学会 北九州, 2020.
- PD20022: 大城裕理, 當銘保則, 青木佑介, 西田康太郎. 異所性に発生し異なる組織型を示した脂肪肉腫の 1 例. 第 139 回西日本整形災害外科学会 北九州, 2020.
- PD20023: 當銘保則, 大城裕理, 当真孝, 前原博樹, 西田康太郎. 下肢悪性骨・軟部腫瘍切除後の自家液体窒素処理骨とバスツール処理骨移植の比較検討. 第 93 回日本整形外科学会学術総会 福岡, 2020.
- PD20024: 大城裕理, 當銘保則, 当真孝, 前原博樹, Robert M. Hoffman, 西田康太郎. CDK4/6 阻害薬と mTOR 阻害薬併用療法は骨肉腫のヒト由来同所移植マウス (PDOX) モデルにおいて抗腫瘍効果を示す. 第 93 回日本整形外科学会学術総会 福岡, 2020.
- PD20025: 當銘保則, 大城裕理, 当真孝, 前原博樹, 西田康太郎. 骨巨細胞腫の中期治療成績. 第 53 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 札幌, 2020.
- PD20026: 大城裕理, 當銘保則, 当真孝, 前原博樹, Robert M. Hoffman, 西田康太郎. 骨肉腫ヒト由来同所移植マウス (PDOX) モデルに対する CDK4/6 阻害薬と mTOR 阻害薬の併用療法における治療効果の検討. 第 53 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 札幌, 2020.
- PD20027: 青木佑介, 當銘保則, 大城裕理, 石川樹, 山城正一郎, 西田康太郎. 70 歳以上の軟部肉腫患者に対する広範囲切除単独療法の治療成績. 第 140 回西日本整形災害外科学会 別府, 2020.
- PD20028: 石川樹, 當銘保則, 大城裕理, 青木佑介, 山城正一郎, 西田康太郎. 当院における骨原発 Langerhans cell histiocytosis (LCH) の検討. 第 140 回西日本整形災害外科学会 別府, 2020.
- PD20029: 山城正一郎, 當銘保則, 大城裕理, 青木佑介, 石川樹, 西田康太郎. 悪性軟部腫瘍に対して片側皮質骨切除後に自家液体窒素処理骨移植を施行した 4 例. 第 140 回西日本整形災害外科学会 別府, 2020.
- PD20030: 大城裕理, 當銘保則, 当真孝, 前原博樹, Robert M. Hoffman, 西田康太郎. 骨肉腫ヒト由来同所移植マウス (PDOX) モデルと血管新生評価モデルにおける mTOR 阻害薬と VEGFR 阻害薬の併用療法の治療効果の検討. 第 35 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2020.
- PD20031: 島袋孝尚. Intracanal buttress screw (ISBS) を用いて整復固定術を行った腰椎形成不全性すべり症の 2 例. 第 28 回日本腰痛学会, 2020.
- PD20032: 山川慶. 癒着性クモ膜炎に対して術中エコーにて病態を確認後、クモ膜下腔-クモ膜下腔シャント (S-S シャント) 術を行った 1 例. 第 28 回日本腰痛学会, 2020.
- PD20033: 神谷武志, 仲舛美希, 名嘉太郎, 浅見晴美, 大屋祐輔, 名嘉栄勝. 療養型病棟におけるボツリヌス治療の経験. 第 47 回日本リハビリテーション医学会九州地方会, 2020.
- PD20034: 神谷武志, 山中理菜, 西田康太郎. Ollier 病の下肢変形に対して創外固定器を用いて治療し、成長終了まで経過観察した 2 例. 第 33 回日本創外固定骨延長学会, 2020.
- PD20035: 山中理菜, 西川正修, 神谷武志, 西田康太郎. 左大腿骨遠位骨肉腫治療後の脚長差に対して脚延長術を施行した 1 例. 第 33 回日本創外固定骨延長学会, 2020.
- PD20036: 神谷武志, 重石祐希, 宮沢優紀, 西田康太郎. 3 歳以下の保育園児の保護者を対象とした靴に関するアンケート調査. 第 34 回日本靴医学会, 2020.
- PD20037: 神谷武志, 根路銘安秀. 脳性麻痺の肩関節痛に対してボツリヌス治療を行った一例. 第 7 回日本ボツリヌス治療学会, 2020.
- PD20038: 普久原朝規, 名嘉太郎, 石原綾乃, 神谷武志, 大屋祐輔, 仲村秀太, 藤田次郎. 当院で COVID-19 陽性患者に対して行ったリハビリテーション治療について. 第 48 回日本リハビリテーション医学会九州地方会, 2020.

- PD20039: 神谷武志、知念修子、比嘉浩太郎、上原史成、金城忠克、仲宗根素子、大久保宏貴、東千夏、金城政樹、當銘保則、西田康太郎. ウサギ大腿骨 hemiepiphyodesis モデルにおけるインプラント除去後の内外側成長軟骨板の骨成長に関する検討. 第 35 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2020.
- PD20040: 神谷武志、名嘉太郎、普久原朝規、西田康太郎. 沖縄県の老人保健施設における骨粗鬆症治療の現状と大腿骨近位部骨折の調査. 第 4 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 2020.
- PD20041: 名嘉太郎、神谷武志、普久原朝規、西田康太郎. 沖縄の老人保健施設における大腿骨近位部骨折と認知症に対する薬物療法との関連性. 第 4 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 2020.
- PD20042: 金城政樹. 尺骨遠位部変形の小児例. 第 41 回九州手外科学会, 2020.
- PD20043: 金城政樹. 上腕骨の穿孔、骨欠損に対して腸骨移植を併用した人工肘関節置換術の 3 例. 第 32 回日本肘関節学会学術集会, 2020.
- PD20044: 仲宗根素子. 先天性内反肘に伴う後外側回旋不安定症に対して上腕骨矯正骨切り術と靭帯再建術を行った一例. 第 32 回日本肘関節学会学術集会, 2020.
- PD20045: 大久保宏貴. 遠位上腕二頭筋腱皮下断裂の治療経験. 第 32 回日本肘関節学会学術集会, 2020.
- PD20046: 大中敬子. 小児内反肘変形に対する患者適合型変形矯正カッティングガイドの治療戦略-従来法との比較-. 第 32 回日本肘関節学会学術集会, 2020.
- PD20047: 大久保宏貴. 小児肘関節周囲骨折における肘関節アライメントが骨折型に与える影響. 第 93 回日本整形外科学会学術集会, 2020.
- PD20048: 山城正一郎. 非外傷性両母指ボタンホール変形の治療経験. 第 139 回西日本整形・災害外科学会, 2020.
- PD20049: 金城政樹. 重症手根管症候群に対する Camitz 変法の術後成績—WALANT と腋窩ブロックにおける比較—. 第 63 回日本手外科学会学術集会, 2020.
- PD20050: 仲宗根素子. 当科における Wassel 分類 4 型の母指多指症の術後成績. 第 63 回日本手外科学会学術集会, 2020.
- PD20051: 白瀬統星. 中側部側面より挙上した逆行性指動脈皮弁の治療成績. 第 63 回日本手外科学会学術集会, 2020.
- PD20052: 普天間朝上. 手関節外傷後に回外制限を来した DRUJ 障害の治療. 第 63 回日本手外科学会学術集会, 2020.
- PD20053: 比嘉浩太郎. バイオ 3D プリンタで作製した脂肪幹細胞構造体が ACL 再建術における骨-移植腱結合部癒に与える影響. 第 19 回再生医療学会, 2020.
- PD20054: 上原史成. 夏の高校総体サッカーにおける暑熱環境-2019 年大会と 2010 年美ら島総体との比較-. 第 31 回日本臨床スポーツ学会, 2020.
- PD20055: 東千夏. チームキャンプに対するメディカルサポート. 第 31 回日本臨床スポーツ学会, 2020.
- PD20056: 当真孝. 後内反転位を生じた上腕骨近位端骨折の手術成績の検討. 第 139 回西日本整形災害外科学会, 2020.
- PD20057: 当真孝. 腱板断裂性肩関節症に対し大胸筋移行術を併用したリバーズ型人工肩関節置換術の 2 例. 第 140 回西日本整形災害外科学会, 2020.
- PD20058: 当真孝. 上腕骨近位端骨折に対する保存治療の成績—多施設研究—. 第 140 回西日本整形災害外科学会, 2020.
- PD20059: 当真孝. 大学生野球選手の投球肩障害調査. 第 12 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 2020.
- PD20060: 上原史成. DLO 術後に脛骨の anterior flange が転位し、再固定術を要した 1 例. 第 12 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 2020.
- PD20061: 上原史成. MODTO における脛骨 anterior flange の骨癒合と固定スクリュー長は関係するか. 第 12 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 2020.
- PD20062: 比嘉浩太郎. Clinical and Radiographic Evaluation After Arthroscopic Synovectomy of Tenosynovial Giant Cell Tumor of the Knee. 第 12 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 2020.
- PD20063: 東千夏. 関節リウマチ患者に対する自己記入式足部足関節評価質問票 (SAFE-Q) と足部・足関節 X 線像との相関. 第 64 回日本リウマチ学会, 2020.
- PD20064: 東千夏. 関節リウマチの前足部変形に対し足趾形成術を施行した症例の検討. 第 45 回足の外科学会, 2020.

- PD20065: 普天間朝上. 尺骨遠位端骨折後に前腕回旋障害を来した4例. 第41回九州手外科研究会, 2020.
- PD20066: 知念修子. 月状三角骨靭帯損傷に対して人工靭帯を用いて再建術を行った1例. 第41回九州手外科研究会, 2020.
- PD20067: 米田晋. 腱鞘内腱および腱鞘外腱縫合後の初期腱治癒過程での差異. 第35回日本整形外科学会基礎学術集会, 2020.
- PD20068: 大中敬子. 神経内ガングリオンで生じた Guyon 管症候群の一例. 第41回九州手外科研究会, 2020.
- PD20069: 大中敬子. 小児手関節骨折の疫学調査. 第62回日本手外科学会学術集会, 2020.
- PD20070: 大中敬子. 尺骨遠位端骨折後に前腕回旋障害を来した3例. 第140回西日本整形・災害外科学会学術集会, 2020.
- PD20071: 大中敬子. 受傷12日後に graft on flap 法を行った指尖部切断の1例. 第47回日本マイクリサージャリー学会学術集会, 2020.

形成外科学講座

A. 研究課題の概要

1. ラット脊髄軟膜下への脂肪幹細胞注入(清水雄介, 高原英作)

麻酔科学教室と共同してラットの脊髄軟膜下に脂肪幹細胞の注射を行い, その分布を確認する研究を実施した。

2. ナノファイバー不織布を用いた幹細胞培養キットの開発, 臨床応用のための非臨床研究準備(清水雄介)

株式会社オルソリバースと共に開発して上市した生体吸収性の幹細胞抽出キットを臨床応用するための非臨床研究を進めた。

3. 細胞ストック基盤実用化事業(清水雄介)

琉球大学医学部に保存された脂肪幹細胞の活用方法を模索する事業を開始した。

4. 再生医療研究を目的とした株式会社 Grancell との共同研究(清水雄介, 野村紘史)

2017年7月19日に琉球大学1号ベンチャーとして認定された株式会社 Grancell がスキンケア製品「COSME ACADEMIA」を2018年3月から発売した。その際の培養上清液を供給し分析する共同研究を行った。

5. AMED 事業(清水雄介)

「琉球大学を起点としたヒト同種体性幹細胞原料の安定供給システムの構築」を推進し, 学内での基盤構築に努め, 複数の企業との共同研究を開始した。産業利用倫理審査委員会設立, みらいバンク設立に繋がった。

6. コードレスライト付筋鈎の販路拡大(清水雄介)

2017年に上市したLEDで発光する電池内蔵の筋鈎「koplight」の販路を海外も含めて拡大した。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	清水雄介: 先天性眼瞼下垂に対する眼瞼下垂手術. PEPARS 160 眼瞼下垂手術 整容と機能の両面アプローチ 58-69, 2020.		
原著			
OI20001:	Ntege E, Sunami H, Shimizu Y. Advances in regenerative therapy: A review of the literature and future directions. Regen Ther 14:136-153, 2020.	(A)	○
OI20002:	Shimizu Y, Kishi K. Reconstruction of large perineal defects after advanced malignant tumour resection: a simple gluteal thigh flap modification. J Plast Surg Hand Surg 14:1-4, 2020.	(A)	○
OI20003:	Sunami H, Shimizu Y, Denda J, Yokota I, Kishimoto H, Igarashi Y. A 3D microfabricated scaffold system for unidirectional cell migration. Adv Biosyst. 4(10): e2000113, 2020. DOI: 10.1002/adbi.202000113.	(A)	○
OI20004:	Ntege E, Sunami H, Denda J, Futenma N, Shimizu Y. Effects of Hydroxyapatite-Coated Nonwoven Polyethylene /Polypropylene Fabric on Non-mesodermal Lineage-Specific Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells. BMC Res Notes. 13(1):471, 2020. doi: 10.1186/s13104-020-05315-8.	(A)	○
OI20005:	Kasi S, Shimizu Y, Ohara H, Kiuchi T, Ihara J, Kishi K Use of an Orbital Septum Flap for Correcting Severe Blepharoptosis. Aesthe Plast Surg. Online ahead of print. 2020. doi: 10.1007/s00266-020-02087-1.	(A)	○
OD20001:	石井直弘, 清水雄介, 青木麻利江, 鈴木彩馨, 貴志和生: 周術期皮弁血行動態の変化から動脈化足趾爪静脈皮弁の生着過程の分析を行った2症例. マイクロサージャリー学会誌 3:178-181, 2020.	(B)	○
OD20002:	角南寛, 清水雄介, 普天間直子, 牧田昌士, 大坂直也, 西川靖俊: 組織再生を促進する幹細胞抽出培養シートの開発. BIO INDUSTRY 36 :38-47, 2020.	(B)	○

症例報告

- CI20001: Ryogo K, Shimizu Y, Reina K, Shun Y. Posterior external jugular vein: a useful alternative recipient vessel in head and neck free flap reconstructions. *Europ J Plast Surg* 43:661-664, 2020.

(A)



国際学会発表

- PI20001: Shimizu Y. Clinical trial for the treatment of facial lesions using cultured adipose derived stem cells. 78th Korean Society of Plastic and Reconstructive Surgeons Congress (PRS KOREA 2020). Seoul, Korea (Web), 2020.

国内学会発表

- PD20001: 清水雄介: アントレプレナーシップを持つ医師を目指して. 第 21 回耳鼻咽喉科手術支援システムナビ研究会. 沖縄, 2020.
- PD20002: 清水雄介: 再生医療研究をゼロからスタートして. 鳥取大学再生医療研究学セミナー. 鳥取, 2020.
- PD20003: 清水雄介: 産官学連携 ～臨床医の私が気をつけているポイント～. 第 77 回九州連合産科婦人科学会. 沖縄(WEB 開催), 2020.
- PD20004: 清水雄介: 埋没法を用いた眼瞼下垂手術 ～演者の考える眼瞼痙攣をおこさないためのポイント～. 第 25 回日本形成外科手術手技学会. 浜松, 2020.
- PD20005: 清水雄介: 琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築. AMED シンポジウム, 沖縄, 2020.
- PD20006: 清水雄介, 角南寛, 普天間直子, 島袋真人, 牧田昌士, 大坂直也, 西川靖俊: 生分解性不織布を用いた新しい「細胞抽出培養シート」の開発. 第 63 回日本形成外科学会・学術集会. 名古屋, 2020.
- PD20007: 田中一郎, 佐久間恒, 矢澤真樹, 清水雄介: 「私ならこうする！」顔面神経の動的再建咬筋神経・顔面神経の二重支配による, 多方向の表情筋ベクトルを考慮した薄層前鋸筋による笑いの再建. 第 63 回日本形成外科学会・学術集会. 名古屋, 2020.
- PD20008: 清水雄介, 鈴木悠史, 笠井昭吾: 蛍光イメージングを用いた安全な鎖骨上動脈を茎とする皮弁の挙上. 第 3 回日本蛍光ガイド下手術研究会. Web 開催, 2020.
- PD20009: 清水雄介: 発展途上国での頭蓋顎顔面外科手術の実情と我々にできること. 第 38 回日本頭蓋顎顔面外科学会. 東京, 2020.
- PD200010: 清水雄介: 琉球大学における再生医療の現況 -ヒト同種体性幹細胞原料の供給を目指して-. 第 10 回がん新薬開発合同プロジェクト. Web 開催, 2020.

A. 研究課題の概要

腎泌尿器外科学講座は、臨床に即した研究に重点をおいており、毎日の臨床活動から生ずる疑問に発した新しい治療法の開発や実験的研究を目指している。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5名おり、体に負担の少ない腹腔鏡手術を積極的に行っている。特に、癌の中で、最も増加率が高い前立腺癌の研究では、骨転移の機序や腫瘍マーカーと糖鎖研究など新機軸の展開へ向け、準備をしている。

1. 泌尿器系癌における新たなバイオマーカーの探索とその生物学的役割に関する研究(田中慧, 與那嶺智子, 仲西昌太郎, 須田哲司, 斎藤誠一)

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

2. 下部尿路機能障害メカニズムの解明(芦刈明日香, 木村隆, 斎藤誠一, 宮里実(共同研究, システム生理学講座))

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

3. 腎移植の臨床的研究(泉恵一朗, 木村隆, 斎藤誠一)

末期腎不全患者に対する唯一の根治治療として腎移植術(生体, 献腎)を行っている。移植腎の生着率および生存率を向上させるために移植手術の技術の成熟と向上、最適な免疫抑制療法の開発が必要である。特に生体腎移植ではドナーの身的負担を軽減するために腹腔鏡下ドナー腎摘出術を2008年から導入し、良好な成績をおさめている。また、これまで脾臓摘出が必要であった血液型腎移植においては抗CD20モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法で脾臓摘出を行わなくても良好な成績を収めている。また、従来は予後不良とされてきた抗体関連型の拒絶反応に対しても、血漿交換療法、ステロイドパルス療法、IVIg療法、デオキシススパガリンを組み合わせる等の改良を行い、治療が可能となってきた。

3. 泌尿器科鏡視下手術の技術向上の研究(木村隆, 仲西昌太郎, 芦刈明日香, 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が導入されている。鏡視下手術は開腹手術に比べ患者さんの負担が少ないものの、その手術手技は難易度が高くなっている。琉球大学腎泌尿器外科でも主に副腎腫瘍、腎腫瘍に対して鏡視下手術を行っており、症例数も増加し、技術も向上している。最近では術中の血圧や脈拍の変動が激しい開腹手術のほか難易度の高い褐色細胞腫や、腫瘍サイズの大きいT2の腎腫瘍に対しても適応を広げている。さらに2008年からは、より難易度の高い小径腎腫瘍に対する鏡視下腎部分切除も開始している。泌尿器科腹腔鏡下手術技術認定医が5名おり沖縄県内外でも有数であり、後進の指導および技術の向上の研究を行っている。

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

5. 転移性腎癌の臨床的研究(田中慧, 與那嶺智子, 仲西昌太郎, 木村隆, 斎藤誠一)

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

6. 尿路結石に対する集学的外科治療の臨床的検討
(泉恵一朗, 田中慧, 斎藤誠一)

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

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

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

8. 新しい前立腺癌マーカーRM2 抗原の前立腺癌組織・血清における発現と RM2 抗原発現の意義(田中慧, 與那嶺智子, 仲西昌太郎, 須田哲司, 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高く, 悪性度(Gleason pattern)を反映するが, 良性腺管ではRM2が反映しないか, 反応レベルが極めて低いことが判明した。現在, 血清中でRM2が反応する糖蛋白の同定に努めている。

9. 小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)における逆流性腎症発症機構の解明(仲西昌太郎, 斎藤誠一, 宮里実(システム生理学))

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。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Matsumura E, Kosuge N, Nakanishi S, Suda T, Sugawa A, Fujimura T, Miyagi R, Yoshimi N, Saito S. Urine Lactoferrin as a Potential Biomarker Reflecting the Degree of Malignancy in Urothelial Carcinoma of the Bladder. <i>Tohoku J Exp Med</i> 252: 225-244, 2020. doi: 10.1620/tjem.252.225.	(A)	○
OI20002:	Tsuchida A, Senda M, Ito A, Saito S, Kiso M, Ando T, Harduin-Lepers A, Matsuda A, Furukawa K, Furukawa K. Roles of GalNAc-disialyl Lactotetraosyl Antigens in Renal Cancer Cells. <i>Sci Rep</i> 10: 6416, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-63112-6.	(A)	○
OI20003:	Yuno T, Miyata Y, Matsuo T, Mukae Y, Otsubo A, Mistunari K, Ohba K, Suda T, Saito S, Sakai H. relationship Between Stage-specific Embryonic Antigen-4 and Anti-cancer Effects of Neoadjuvant Hormonal Therapy in Prostate Cancer. <i>Anticancer Res</i> 40: 5567-5575. 2020. doi: 10.21873/anticancer.14569.	(A)	○
OI20004:	Ito K, Mikami S, Kuroda N, Nagashima Y, Tatsugami K, Masumori N, Kondo T, Takagi T, Nakanishi S, Eto M, Kamba T, Tomita Y, Matsuyama H, Tsushima T, Nakazawa H, Oya M, Kimura G, Shinohara N, Asano T. Difficulty in differential diagnosis for renal cancer with microscopic papillary architecture: overlapped pathological features among papillary renal cell carcinoma (RCC), mucinous tubular and spindle cell carcinoma, and unclassified RCC. Lessons from a Japanese multicenter study. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 50: 1313-1320. 2020. doi: 10.1093/jjco/hyaa114.	(A)	○
OI20005:	Kobayashi T, Ito K, Kojima T, Kato M, Kanda S, Hatakeyama S, Matsui Y, Matsushita Y, Naito S, Shiga M, Miyake M, Muro Y, Nakanishi S, Kato Y, Shibuya T, Hayashi T, Yasumoto H, Yoshida T, Uemura M, Taoka R, Kamiyama M, Ogawa O, Kitamura H, Nishiyama H; Japan Urological	(A)	○

- Oncology Group. Risk stratification for the prognosis of patients with chemoresistant urothelial cancer treated with pembrolizumab. *Cancer Sci*, 2020. doi: 10.1111/cas.14762.
- OI20006: Takahashi R, Sumino Y, Miyazato M, Nishii H, Oshiro T, Mimata H, Saito S, Yoshida M, Eto M. Tadalafil Improves Nocturia and Nocturia-Related Quality of Life in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia (KYU-PRO Study). *Urol Int* 104: 587-593, 2020. doi: 10.1159/000506489. (A) ○
- OI20007: Heianna J, Makino W, Ariga T, Ishikawa K, Kusada T, Maemoto H, Toguchi M, Ito J, Goya M, Miyazato M, Iraha Y, Murayama S. Concomitant radiotherapy and transarterial chemoembolization reduce skeletal-related events related to bone metastases from renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 30: 1525-1533, 2020. doi: 10.1007/s00330-019-06454-8. (A) ○
- OD20001: 宮里 実, 芦刈 明日香. 腹圧性尿失禁の新たな中枢標的. *日本薬理学雑誌*. 155 巻 1 号, 2020. (B) ○
- OD20002: 西田翔, 萩原正幸, 荘所一典, 萩生田純, 香野日高, 中川健. 経尿道的前立腺核出術の術後尿道狭窄に関する規定因子の検討. *泌尿器外科* 33(臨時増刊): 872-872, 2020. (B) ×
- OD20003: 木村隆. ハイリスク DM 患者の腎移植. *西日本泌尿器科* 82(suppl): 92-92, 2020. (B) ×
- OD20004: 芦刈明日香. 女性骨盤臓器脱での排尿障害治療. *西日本泌尿器科* 82(suppl): 99-99, 2020. (B) ×
- OD20005: 木村隆, 崎浜綾乃, 下地昭久, 本永葵, 小池慎, 田中慧, 西田翔, 泉恵一朗, 芦刈明日香, 仲西昌太郎, 斎藤誠一. 当院における腎部分切除の術式間比. *西日本泌尿器科* 82(suppl): 163-163, 2020. (B) ×
- OD20006: 下地昭久, 仲西昌太郎, 崎浜綾乃, 本永葵, 小池慎, 田中慧, 西田翔, 泉恵一朗, 芦刈明日香, 木村隆, 斎藤誠一, 宮里実. 当院で経験した ipilimumab・nivolumab 併用療法の検. *西日本泌尿器科* 82(suppl): 165-165, 2020. (B) ×
- OD20007: 仲西昌太郎, 崎浜綾乃, 下地昭久, 本永葵, 小池慎, 田中慧, 西田翔, 泉恵一朗, 芦刈明日香, 木村隆, 斎藤誠一. 転移のある非淡明型腎細胞癌に対してアベルマブとアキシチニブの併用療法を施行した 2. *西日本泌尿器科* 82(suppl): 167-167, 2020. (B) ×
- OD20008: 本永葵, 仲西昌太郎, 崎浜綾乃, 下地昭久, 小池慎, 田中慧, 西田翔, 泉恵一朗, 木村隆, 芦刈明日香, 宮里実, 斎藤誠一. 免疫チェックポイント阻害薬により下垂体炎を発症した進行性腎癌の一. *西日本泌尿器科* 82(suppl): 168-168, 2020. (B) ×
- OD20009: 宮里実, 與那嶺智子, 大城琢磨. 薬剤抵抗性の尿排出障害 : 前立腺肥大症. *西日本泌尿器科* 82: 219-223, 2020. (B) ○
- OD20010: 宮里実, 芦刈明日香. 夜間頻尿～多尿・夜間多尿の原因と治療～ 夜間多尿の行動療法. *日本排尿機能学会誌* 31:119, 2020. (B) ○
- 症例報告**
- CI20001: Yonamine T, Kaname T, Chinen Y, Tamashiro K, Kosuge N, Saito S. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): A case report. *Urol Case Rep* 30: 101141. 2020. doi:10.1016/j.eucr.2020.101141. (C) ○

国内学会発表

- PD20001: 木村隆: ハイリスク DM 患者の腎移植. 第 72 回西日本泌尿器科学会総会. 沖縄, 2020.
- PD20002: 芦刈明日香: 女性骨盤臓器脱での排尿障害治療. 第 72 回西日本泌尿器科学会総会. 沖縄, 2020.
- PD20003: 木村隆: 当院における腎部分切除の術式間比較. 第 72 回西日本泌尿器科学会総会. 沖縄, 2020.
- PD20004: 下地昭久: 当院で経験した ipilimumab・nivolumab 併用療法の検討. 第 72 回西日本泌尿器科学会総会. 沖縄, 2020.

- PD20005: 仲西昌太郎: 転移のある非淡明型腎細胞癌に対してアベルマブとアキシチニブの併用療法を施行した 2 例. 第 72 回西日本泌尿器科学会総会. 沖縄
- PD20006: 本永葵: 免疫チェックポイント阻害薬により下垂体炎を発症した進行性腎癌の一例. 第 72 回西日本泌尿器科学会総会. 沖縄, 2020.
- PD20007: 與那嶺智子: 転移性腎癌 intermediate risk 群における予後因子についての検討. 第 108 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 2020.
- PD20008: 仲西昌太郎: 喫煙歴があり無数の肺転移を認めた nonseminoma の症例. 第 108 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 2020.
- PD20009: 呉屋真人: 原発巣の診断と治療: 現状と課題. 第 108 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 2020.
- PD20010: 呉屋真人: 新規 AR 標的薬使用後に病勢進行を来した mCRPC 症例に対する二次治療について. 第 108 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 2020.
- PD20011: 木村隆: 当院における鏡視下腎部分切除術の検討. 第 108 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 2020.
- PD20012: 西田翔: TDM 解析後に発症した CNI induced pain syndrome の一例. 第 53 回臨床腎移植学会総会. 東京, 2020.
- PD20013: 西田翔: HBV 抗原陽性ドナーから HBV 既感染レシピントへの生体腎移植を施行した一例. 第 56 回日本移植学会総会. 秋田, 2020.
- PD20014: 西田翔: 尿管異所開口を伴う低形成腎に対し, 後腹膜鏡下腎摘出術を施行した一例. 第 34 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 岡山, 2020.

A. 研究課題の概要

1. 口唇口蓋裂に関する研究(中村, 後藤(尊), 片岡, 白川, 島袋)

口唇口蓋裂児が心身ともに健全な状態で社会生活を営むためには, 出生直後から成人に達するまでに審美障害のみならず哺乳障害, 発音・構音障害, 不正咬合, さらに心理的問題など多岐にわたる問題点の治療が必要となる。これらの問題点に対する治療を円滑に行い, 所期の目的を達するには口腔外科, 形成外科, 矯正歯科, 言語聴覚士などの多くの専門家が, 問題点の原因や対策を考え, 円滑なチームワークに基づく一貫治療が不可欠である。当科では, これらさまざまな問題点を解決するために多方面に亘って研究を遂行している。

1) 術前顎矯正・哺乳障害改善に対する臨床研究

口唇口蓋裂患者の出生直後の重篤な問題の一つに哺乳障害がある。哺乳障害改善のために哺乳床及び口蓋裂用乳首を使用し, 殆ど場合は改善が見られ, 経管栄養をせずに良好な体重増加が見込まれる。哺乳床ならびに哺乳床に鼻を持ち上げる装置を付与したNAM(Nasoalveolar Molding Plate)は, 手術前に顎や鼻の形態を矯正する効果があり, 哺乳床による術前顎矯正の効果を多数報告してきた。今後は, 術前顎矯正による手術前後の3次元的な形態評価やNAMを使用することによる術後変形の抑制効果等の研究を行う予定である。

2) 顎裂部骨移植術による臨床的研究

唇(顎)口蓋裂患者に行われる顎裂部骨移植術は, 顎裂側の永久犬歯および側切歯の萌出誘導を目的として, 患者の咬合再建に用いられる。しかし, 術後早期に移植骨が吸収し, 所期の目的が達成されないことがあり, これまでわれわれは, 顎裂に対する自家骨移植後の骨吸収の予後に関わる因子として最適な手術時期の設定, 手術法の改良, 自家骨と骨成長因子(多血小板血漿など)の混合移植術の有用性などを報告してきた。顎裂部骨移植術の最終評価は, 患者の成人期の咬合完成期に行われ長期経過観察が必要のため, 継続的な研究を行っている。今後は, 骨移植材として用いられている自家腸骨海綿骨を使用しない人工骨移植材, さらに再生医療によって造成した骨を用いた新たな手術法を開発したいと考えている。

3) 口蓋裂術後の言語と顎発育治療に関する研究

口蓋裂治療は, 口蓋裂手術後に鼻咽腔閉鎖機能ならびに正常構音を獲得し, 正常人と変わらない言語を発することを目的としている。その目的を達成するには, 客観的手法による鼻咽腔閉鎖不全の評価法を行う必要があるが, 現在その評価基準は曖昧である。そこで, 当科では異常構音の発現要因を追求し, 口蓋裂手術を改良して言語治療の成績を向上させるために, ナゾメータを用いた客観的評価法を用いて言語治療の研究を行っている。

4) 口唇口蓋裂に関連する遺伝子と予防に関する研究
口唇口蓋裂は複雑な病因を持つ先天異常である。先天性の体表奇形として最も頻度が高く, 患者の多くが遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合って発症に至る多因子疾患と考えられている。世界各国の研究者により原因遺伝子や, 環境要因解明のための研究を行うもその全容解明には至っていない。そこで, 当科における対外的に高い評価を得てきたラオス国での口唇口蓋裂医療援助活動を通じて, ラオス人の血液試料を積極的に収集し, 遺伝的解析と疾患予防に関する研究を行っている。また, 遺伝子サンプルはアフリカ・エチオピア国でも収集されており, 今後はアジア, アフリカなど多地域の解析を進めていく予定である。

2. 口腔癌に関する研究(中村, 仲宗根, 又吉, 丸山)

(1) 口腔領域悪性腫瘍のうち, 最も頻度の高い扁平上皮癌を対象に, 根治性を高め, かつ顎顔面形態と口腔機能の温存を図る目的で1985年より各症例の臨床病理学的悪性度とinduction chemotherapyの臨床効果に応じて切除範囲を設定する体系的治療を行っており, 2013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721例のdisease specificの5年累積生存率は79.3%と良好な治療成績が得られている。その治療において抗癌剤を低用量頻回投与するメトロノーム化学療法は, 従来の最大耐用量に基づく(Maximum Tolerated Dose:MTD)化学療法と比較して, 患者の生存期間の改善が認められるとする報告が出されている。頭頸部領域においても, メトロノーム化学療法の効果が確認されている。しかしながら, 術前のメトロノーム化学療法に関しては, 頭頸部領域においては報告が皆無である。当科で行われていた, 5-FU prodrug とbleomycinを用いた術前メトロノーム化学療法の効果(Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Oct;78(4):833-40. doi: 10.1007/s00280-016-3141-4. Epub 2016 Aug 30)をNCCNガイドラインに沿った標準治療と比較し, どのような効果があるか, 現在検討中である

(2) 抗癌剤感受性の指標となるバイオマーカーの探索抗癌剤感受性は, 患者の予後に影を及ぼす重要な因子である。抗癌剤治療後の患者の予後には, 数か月から数十年と非常に大きな開きが生じている。このような開きが生じている原因を解明することは, 今後新規治療戦略を講じるうえで非常に重要であると推察される。これまでに我々は, 抗癌剤感受性に影響を与える受容体型チロシンキナーゼとして, PDGFRを報告している(Eur J Pharmacol. 2013 Jan 15; 699(1-3):227-32.)。さらに現在は, 抗癌剤感受性に影響をあたえる新たな因子としてEphA4を見

出している。EphA4 を阻害した結果、抗癌剤曝露により生じる癌細胞死が抑制された。子宮頸癌細胞株である Caski 細胞は、子宮頸がん細胞中で、もっとも抗癌剤感受性が高く、かつ EphA4 の発現も高くなっている。EphA4 のチロシンキナーゼ活性は、癌細胞の形態や生存に関与していることが判明している。さらに EphA4 は分子標的薬による細胞死も制御していることを見出している。これらの結果は、EphA4 が抗癌剤感受性の新たなバイオマーカーとなる可能性を唆している。今後は、患者血液サンプルと癌細胞組織生検中の EphA4 の発現との相関の有無を検討することで、実際の抗癌剤治療のバイオマーカーたりうるか検討を進めている。

(3) 2017 年 1 月より頭頸部癌においても Union for International Cancer Control (UICC) および American Joint Committee on Cancer (AJCC) の Classification of Malignant Tumors (TNM) が大きく改訂された。そこで早期舌癌における後発頸部リンパ節転移の指標として、これまで本邦において最も一般的であった Y-K 分類(癌浸潤様式)と比較して Worst pattern of invasion (WPOI) と後発頸部リンパ節転移の指標になりうるか検討を進めている。

(4) 口腔癌からの擦過細胞を用いた臨床研究ならびに基礎的研究(細胞レベル・動物レベル)。前研究で後発頸部リンパ節転移の予後マーカーとして見出した micro RNA-196a-5p (Oncology Letters 15: 2349-2363, 2018.) の次の段階の研究として、発現解析・機能解析を行っている。

(5) 口腔癌の頸部リンパ節に特異的にみられる良性組織迷入(International Journal of Clinical and Experimental Pathology 9: 4027-4032, 2016.) に着目し、同疾患組織に対しマイクロアレイを用いた micro RNA の網羅的発現解析を行っている。

る。また、細胞レベル・動物レベルでの発現解析・機能解析を進めている。

3. 顎変形症に関する研究(中村, 片岡, 仲宗根)

当科では 1990 年以降、顎変形症患者に対して外科的矯正治療を施行し、臨床的検討をおこなってきた。また 1998 年以降、当科においても歯科矯正歯科医主導で術前・術後治療をおこない症例を積み重ねてきている。さらに 2014 年以降は上下顎を同時に移動させる 2 jaw surgery(これまでもおこなっていたが、咬合関係の完成度を高めるために積極的に)や、ミニインプラントアンカーを利用し歯の圧下や牽引を含めた三次元的な咬合誘導を治療法に取り入れ、理想的な咬合平面および咬合位関係を構築させている。臨床研究では、当疾患に対する外科手術の中で頻用される下顎枝矢状分割術施行時に発生するオトガイ神経知覚鈍麻について、それぞれの顎骨の形態による発生頻度と程度の相関について検討している。これまで下顎枝矢状分割術術後に下唇からオトガイ部にかけて出現する知覚鈍麻に対する研究は多くおこなわれてきたが、その多くは下顎管までの距離を外側皮質骨から計測し検討している。しかしながら実際に骨切りをおこなうのは大部分が髄質であるため、下顎骨側皮質骨の内側から下顎管までの距離が重要であると考えた。現在、術者と術式を統一し、再現性のある計測スライス面を設定した 14 症例(28 側)対象とし、下顎骨を 8 つの計測ポイントで距離を検討したところ、術後オトガイ神経領域知覚鈍麻との統計学的な相関はなかったが、遠位骨片移動距離、下顎管直径、内側皮質骨～下顎管距離の項目では相関関係が認められた。今後は症例を増やし、統計学的な傾向が捉えられるかどうか検討していく予定である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Takahiro Goto, Atsushi Yamashiro, Nobuyuki Maruyama, Fusahiro Hirano, Toshiyuki Nakasone, Kazuhide Nishihara. Acetaminophen-induced atypical Stevens-Johnson syndrome in a patient with acute oral bacterial infection: a case report and literature review. Oral Sci Int 00:1-5, 2020.	(A)	○
OI20002:	MARUYAMA N, UMIKAWA M, MATSUMOTO H, MARUYAMA T, NISHIHARA K, NAKASONE T, MATAYOSHI A, GOTO T, HIRANO F, ARASAKI A, NAKAMURA H, MATSUZAKI G, TAKAESU G. miR-935 Inhibits Oral Squamous Cell Carcinoma and Targets Inositol Polyphosphate-4-phosphatase Type IA (INPP4A). Anticancer Research 40(11): 6101-6113, 2020.	(A)	○
OI20003:	Maruyama N, Okubo Y, Umikawa M, Matsuzaki A, Hokama A, Hirano F, Maruyama T, Nishihara K, Nakasone T, Makishi S, Nakamura H, Yoshimi N. Quadruple multiple primary malignancies: early detection of second primary malignancy by esophagogastroduodenoscopy/colonoscopy is crucial for patients with classic Kaposi's sarcoma. Diagnostics 10(4):218, 2020.	(A)	○
OI20004:	Tomoki Kato, Akira Matayoshi, Toshiyuki Nakasone. A case of oral cancer with preoperative transcatheter aortic valve implantation for	(A)	○

- aortic stenosis: A case report. *Molecular and clinical oncology* 13(4): 36 - 36, 2020.
- OI20005: Kato T, Sunagawa N, Higa M. Preoperative management of a patient with hereditary angioedema with prophylactic administration of C1 esterase inhibitor. *Ryukyu medical journal* 39(1-4):45-48, 2020 (A) ○
- OI20006: Matayoshi A, Nakasone T, Makishi S, Goto S, Hirano F, Maruyama N, Nakamura H. Plunging Ranula Extended to the Inferior Lingual Segment of the Left Lung. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, In press (A) ○
- OI20007: Maruyama N, Shimizu Y, Nakaema M, Nishihara K, Nakasone T, Matumoto H, Kusada T, Nimura F, Matayoshi A, Maruyama T, Yoshimi N, Arasaki A. Early computed tomography for detection of internal jugular vein thrombosis after neck dissection and/or reconstruction surgery for head and neck cancer patients. *Int J Clin Exp Med* 12(5):6258-6266, 2020. (A) ○
- OI20008: Hiroyuki Nakamura, Phoung Vo, Ioannis Kanakis, Ke Liu, George Bou-Gharios. Aggrecanase-selective tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP3) protects articular cartilage in a surgical mouse model of osteoarthritis. *Scientific reports* 10(1) 9288 -9288, 2020. (A) ○
- OI20009: Nakasone T, Yamaguchi S, Kinjo T, Matayoshi A, Makishi S, Nakamura H. Early invasive squamous cell carcinoma arising from pemphigus vulgaris in the tongue: a case report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, In press (A) ○
- OD20001: 加藤大貴, 又吉亮, 後藤新平, 仲宗根敏幸: 頸部郭清術後の神経刺激装置の刺激により横隔神経麻痺を来した一例. *琉球医学会誌* 39: 41-44, 2020. (B) ○
- OD20002: 後藤 新平, 加藤 大貴, 又吉 亮, 仲松 正司, 仲宗根 敏幸: 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に起因した壊死性軟部組織感染症の1例. *日化療会誌* 68(6): 619-626, 2020. (B) ○

国内学会発表

- PD20001: 伊佐美歌奈, 中村博幸, 後藤尊広, 加藤大貴: 先天性粘液嚢胞の一例. 第88回日本口腔外科学会九州支部学術集, 福岡, 2020.
- PD20002: 又吉亮, 仲宗根敏幸, 仲西奈穂, 加藤大貴, 宮本昇, 後藤新平: 緩和治療としてのカルボプラチン動注化学療法の有効性について. 第38回日本口腔腫瘍学会 総会・学術大会, 東京, 2020.
- PD20003: 島田綾彩, 加藤大貴, 後藤新平, 片岡恵一, 後藤尊広, 牧志祥子, 又吉亮, 中村博幸: 当院障害者歯科センターの最近15年における実態調査. 第37回日本障害者歯科学会 総会・学術大会, Web開催, 2020.
- PD20003: 又吉亮, 仲宗根敏幸, 後藤新平, 平野惣大, 牧志祥子, 中村博幸: 左肺舌区まで進展したラヌーラの1例. 第65回日本口腔外科学会総会学術大会, Web開催, 2020.
- PD20004: 仲宗根敏幸, 又吉亮, 中村博幸: 尋常性天疱瘡を伴った早期浸潤性舌扁平上皮癌の1例. 第65回日本口腔外科学会総会学術大会, Web開催, 2020.
- PD20005: 仲宗根敏幸, 又吉亮, 加藤大貴, 砂川奈緒: 明細胞性歯原性癌の3例. 第38回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 東京, 2020.
- PD20006: 仲宗根敏幸, 中村博幸: 当科における口腔悪性腫瘍患者の臨床統計的検討. 第31回日本老年歯科医学会・学術大会, Web開催, 2020.
- PD20007: 西原一秀, 後藤尊広, 岐部俊郎, 中村典史, 古川博雄, 夏目長門, 砂川元: ラオス国・エチオピア国における口唇口蓋裂医療援助活動 第44回日本口蓋裂学会総会・学術集会, 愛知, 2020.
- PD20008: 片岡恵一, 後藤新平, 仲宗根敏幸: 矯正治療の再治療のために顎矯正手術を併用した骨格性III級症例. 第30回特定非営利活動法人日本顎変形症学会総会・学術大会, Web開催, 2020.

- PD20009: 片岡恵一, 藤田浩徳, 伊佐睦実, 川口亮, 後藤新平, 新崎章, 石田肇, 木村亮介: ヒト EDAR 370V/A 多型は反応-拡散系を調節することで歯根の形態に影響する. 第 125 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 山口, 2020.
- PD20010: 後藤新平, 片岡 恵一, 石田 肇, 木村 亮介: 頭蓋骨厚と TNFSF11 遺伝子多型との関連. 第 125 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 山口, 2020.

A. 研究課題の概要

1. 災害医療および島嶼災害医療の研究(中島重良, 玉城佑一郎, 大内元, 福田龍将, 寺田泰蔵, 久木田一朗)

沖縄県は本島が隣県からも約 600km 離れた孤島であり, かつ東西 1000km, 南北 400km の広大な海域に有人離島を 40 程持つという特殊な地理環境を持つ。特殊な環境にある沖縄県で, 自然災害, 人的災害への医療対応は重要な研究テーマである。当分野では在沖米軍海軍病院および米軍災害医療システム(NDMS)との共同研究による DMEP(Disaster Management Emergency Preparedness)の日本開催, 米国における災害マネジメントの共通基盤である ICS(Incident Command System)のシミュレーション教育のハワイ大学との共同研究開発を含め, 遠隔地対応の災害医療の研究に取り組んでいる。ICT 活用による遠隔医療, 航空医療搬送など島嶼災害医療の研究を行っている。

2. 感染症と多臓器不全の病態解明・呼吸管理に関する研究(玉城佑一郎, 富加見昌隆, 関口浩至, 福田龍将, 平良隆行, 大内元, 久木田一朗)

感染症の発症に伴い, 過剰な炎症反応が惹き起され, 多臓器不全(multiple organ dysfunction syndrome: MODS)と密接に関係する。人工呼吸を必要とする重症呼吸不全(acute respiratory distress syndrome: ARDS)では救命のための人工呼吸が逆に肺や遠隔臓器を傷める(ventilator-induced lung injury: VILI)ため, 低侵襲な人工呼吸の理論的解明をめざす研究, 重症呼吸不全に対する(extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)の研究を続けている。また, 呼吸管理の安全性向上, 努力呼吸の評価, 人工呼吸からのウィーニングの研究を行っている。

3. ER 救急の臨床研究(寺田泰蔵, 富加見昌隆, 大内元, 玉城佑一郎, 平良隆行, 久木田一朗)

救急部では初期から 3 次の救急患者まで, 老若男女を問わず救急患者の初期対応を行う。臓器別医療の対局にある救急医療を行う必要があるため, 疾患の初期診断・治療に関する ER 救急の効果を検討する

研究を行っている。地域医療における夜間急病センターと 2 次救急病院との連携で, 医師の少ない地方での地域救急医療体制の構築を研究している。

4. 心肺蘇生法の研究(関口浩至, 福田龍将, 玉城佑一郎, 大内元, 久木田一朗)

心肺(脳)蘇生法は, 救命救急医療の重要な分野である。心肺停止患者に対する経皮的な心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)を用いた蘇生法での脳障害規定因子の研究(Resuscitation 発表), 致命的喘息重積に対する救命手段としての PCPS(救急医学発表), 高度な人工呼吸器の機能の研究等(呼吸管理 Q&A 発表)救命救急医療に用いられる種々の人工補助療法の研究を行ってきた。さらに, 国際的なガイドラインであるガイドライン 2015 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, 新ガイドラインの普及が地域の蘇生率にどのように影響するかを研究する。

5. 外傷・外因性疾患の研究(福田龍将, 平良隆行, 中島重良, 大内元, 久木田一朗)

外傷事故死は 10 代~20 代で死亡原因の第 1 位であり, 日本における外傷治療の質向上へ向けた研究が必要である。院外の外傷性心停止への蘇生法, システム等に関する研究を行っている。溺水は致死的であり, その蘇生法の進歩のための研究を行っている。

6. 医学教育の研究(大内元, 玉城佑一郎, 関口浩至, 久木田一朗)

医学教育には静脈確保や身体診察など実際の臨床現場でできるものがあるが, 限界もある。安全に効果的に能力を高めるにはシミュレーション教育が医学には必須である。医学生・研修医はもちろん看護師などの多職種への医学教育に役立つシミュレーション教育に関して研究・開発を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書 BI20001:	Yuichiro Tamaki, Editor Jiro Fujita. Oral Finding of Influenza Viral infection: What Are the Characteristic Pharyngeal Findings of Influenza?, Part III Diagnosis, Influenza-Advances in Diagnosis and Management, Respiratory Disease Series. Diagnostic Tools and Disease Management :101-103, 2020	(A)	

- BD20001: 福田龍将, II. 緊急病態と処置 緊急病態 チアノーゼ. 救急・集中治療 : (A)
ICU 治療指針Ⅲ. (1404-1406), 総合医学社, 東京, 2020.
- BD20002: 橋本英樹, 福田龍将: II. 緊急病態と処置 緊急病態 高体温/過高熱. 救急・ (A)
集中治療: ICU 治療指針Ⅲ. (1428-1430), 総合医学社, 東京, 2020.
- BD20003: 中野秀比古, 福田龍将: II. 緊急病態と処置 緊急病態 血液型不適合輸血. (A)
救急・集中治療: ICU 治療指針Ⅲ. (1434-1436), 総合医学社, 東京, 2020.

原著

- OI20001: Hiroshi Sekiguchi, Akira Minei, Masako Noborikawa, Yutaka Kondo, (A) ○
Yuichiro Tamaki, Tatsuma Fukuda, Kazuhiko Hanashiro, Ichiro Kukita.
Difference in electromyographic activity between the trapezius
muscle and other neck accessory muscles under an increase in
inspiratory resistive loading in the supine position. *Respiratory
Physiology & Neurobiology*. 281, 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103509>
- OI20002: Tatsuma Fukuda, Hiroshi Sekiguchi, Takayuki Taira, Naoki Hashizume, (A) ○
Yusuke Kitamura, Taizo Terada, Naoko Ohashi-Fukuda, Ichiro Kukita.
Type of advanced airway and survival after pediatric out-of-hospital
cardiac arrest. *Resuscitation*, 150:145-153, 2020. (IF 4.215, 5-year
IF 5.134, Google Scholar CI -)
- OD20001: 森村嘉孝, 村田幸雄, 合志清隆, 大坪仁, 千崎正教, 久保田優斗, 森美穂 (B) ○
子, 久木田一朗, 石竹達也: インストラクターダイバーの唾液中コルチゾール
を用いたストレス評価. 九州高気圧環境医学会紙 20: 7-14, 2020.

国際学会発表

- PI20001: Tatsuma Fukuda, Naoko Ohashi-Fukuda, Yutaka Kondo, Hiroshi
Sekiguchi, Ichiro Kukita. Time to advanced airway management and
neurologically favorable survival after out-of-hospital cardiac
arrest (Oral presentation: New insights into mechanical ventilation
in the intensive care unit). *ERS (European Respiratory Society)
International Congress*. 2020.9

国内学会発表

- PD20001: 福田龍将: WS8-0 企画趣旨(ワークショップ8 臨床研究の書き方・教え方;
僕のやり方見せます!). 第47回日本集中治療医学会学術集会. 愛知.
2020.3
- PD20002: 福田龍将: SY10-1 敗血症に対するステロイド療法のエビデンス解説(シンポ
ジウム10 日本版敗血症診療ガイドライン2020; 初期蘇生・ステロイドを
知る). 第47回日本集中治療医学会学術集会. 愛知. 2020.3
- PD20003: 玉城佑一郎: スポーツにおける救急医療. 令和元年度 公認アスレティック
トレーナー連絡会議 九州ブロック研修会 第1回沖縄研修会 開催要項
「スポーツ現場における救急医療の知識」. 沖縄. 2020.1.
- PD20004: 玉城佑一郎: プレホスピタル最前線 SMAQ九州・沖縄ブロック主催 日本
救急医学会. オンライン. 2020.10.3
- PD20005: 玉城佑一郎: 離島医療の安全・安心をサポートする民間航空医療(NPO 法人
メッシュ・サポート)の取り組み 第14回 防災・環境シンポジウム. 沖縄.
2020.12.

A. 研究課題の概要

1. コルヒチン医師主導治験 第2相用量設定試験 (AMED 研究費)

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

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

3. 2型糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究 2型糖尿病を合併した冠動脈疾患のレジストリを構築し, コホート研究としてのフォローアップを行い, データを収集。

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

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

5. 抗凝固薬服用中の心房細動患者レジストリによるコホート研究 (製薬企業の研究助成による)

6. 臨床研究の人材育成 (臨床研究教育管理学会講座と共同, AMED 研究費)

春期および夏期ワークショップ開催, 臨床研究インテンシブフェローシップ開講, 沖縄県基幹病院, 離島におけるレクチャー, リサーチカンファランス開催。

7. 循環器疾患の次世代型精密医療を実現する冠動脈疾患コホートゲノム研究

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

た資源バンクの構築を行う。そして, 心血管疾患の病態解明, ゲノム治療法開発のためのゲノムコホートを構築することを目的とする。

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

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

9. 白血球活性化抑制による動脈硬化治療を目指した臨床薬理学研究 (松下明子)

動脈硬化の病態は慢性炎症であるという説は広く支持されているが, この慢性炎症への効果的な介入は未だ同定されていない。コルヒチンは微小管の重合を阻害することで痛風発作(炎症)を引き起こす白血球の活性化を抑制する薬剤である。白血球活性化は動脈硬化進展に関与することが知られているが, コルヒチンによる白血球活性化抑制が動脈硬化進展をも抑制するだろうか? 本研究では, まず健常者においてコルヒチンの血中および白血球中の薬物動態試験を実施し, 日本人でのデータの無い白血球でのコルヒチン動態を明らかにする。そしてコルヒチンのヒト白血球における活性化抑制作用およびヒト内皮機能改善作用を *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* 実験系で明らかにする。ハイリスク動脈硬化性疾患患者におけるイベント抑制薬候補としての科学的妥当性を検証する。

10. 抗炎症薬の腫瘍循環器領域への応用を目指した探索的研究 (松下明子)

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

一方動脈硬化性疾患では炎症と心血管イベントの関連は疫学的, 病理学的に強く示唆されてきたが有効な抗炎症治療は確立していなかった。しかし最近

発表された CANTOS 研究では炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)1 β のモノクロナル抗体カナキマブが炎症反応の亢進した患者で心血管イベントリスクを抑制し、慢性炎症の抑制が予後を改善できることが初めて示された。興味深いことにこの試験ではカナキマブ高用量投与群で肺がんの死亡率が77%、発生率が67%減少している。すなわちIL-1 β が強く関与する炎症の抑制は抗動脈硬化的、抗腫瘍的に働く可能性がある。

最近我々は炎症反応の亢進した冠動脈疾患の心血管イベント抑制を目的として抗炎症薬コルヒチンの臨床試験を実施している。痛風発作の緩解・予防に古くから用いられているコルヒチンは、細胞の分裂や形態変化、炎症性サイトカイン産生等に重要な微小管を構成するチューブリンに不可逆的に結合し、微小管機能を阻害することで、様々な刺激に対する白血球活性化を抑制する。我々の薬物動態試験、薬物動態・薬理学試験からコルヒチン低用量投与でも好中球など細胞中に長時間留まり、細胞の形態変化(運動)を抑制することが観察されている。これらは基礎的な実験で示唆されている培養がん細胞、動物がんモデルにおけるコルヒチンのがん転移、浸潤抑制作用と関連する可能性があり、また先述したカナキマブと同様、インフラマゾーム形成抑制やIL-1 β 抑制作用を持つことからがんによる死亡リスク、がん発生にも抑制的に働く可能性がある。加えて新規がん治療薬の登場により、がん患者の生存率はこの20年ほどの間、上昇し続けている。それに伴い、動脈硬化性心血管病を合併するがん患者、がん罹患歴患者が増加している。近年の分子標的薬、例えば抗HER2抗体薬トラスツズマブや抗VEGF抗体薬ベバシズマブ、抗PD-1抗体薬ニボルマブなどは、血栓塞栓症や高血圧など心血管系への副作用を呈することが知られており、動脈硬化とがんに共有される病態生理学的メカニズムが標的として同定されれば、より予後の改善を図ることができる。

古くから用いられているコルヒチンは、現在本邦での適応は痛風発作の緩解および予防であるが、家族性地中海熱やベーチェット病にも用いられる場合がある。その長い使用歴史から安全性が高く、また安価である。現在めざましい勢いで新しい効果の高いがん治療薬が開発・販売されてきており、がん患者の生存率は上昇し続けている。しかし新薬は高価であり、また多くの分子標的薬はターゲットが絞られており、様々ながん汎用でき得る薬物はあまり多くはない。コルヒチンはその薬理作用から、免疫チェックポイント阻害関連薬剤との併用は難しいと予測するが、それ以外のがん標準治療への併用薬として、抗炎症作用や抗細胞分裂作用を介して予後改善をもたらす薬剤と考える。

動脈硬化領域でのコルヒチン研究につづき、本研究ではコルヒチンのがん領域、腫瘍循環器学の分野への可能性を検討する。

1.1. 遊離脂肪酸上昇ヒト血管内皮機能低下病態モデルにおける食塩摂取の影響および抗アルドステロン薬の影響(松下明子)

これまで当研究室において脂肪製剤とヘパリンの同時投与により血液中の遊離脂肪酸濃度を急速に上昇させると、若い健常者においても再現性高く血管内皮機能障害とインスリン感受性の一時的な低下が出現し、メタボリックシンドロームに類似した状態を呈することを確認してきた(Hypertension 2010)。このメタボリックシンドロームを想定した遊離脂肪酸上昇ヒト実験モデルをひとつの薬効評価モデルとしてトランスレーショナルリサーチに活用している。本研究では若年高血圧患者を対象として食塩負荷後および制限後に脂肪酸負荷を行い、食塩摂取が遊離脂肪酸による血管内皮機能低下に与える影響を検討し、さらに二重盲検法で抗アルドステロン薬の内皮機能改善作用を検討している。

1.2. 遊離脂肪酸による炎症反応亢進メカニズムの解明と治療法の探索(松下明子)

肥満が高血圧や種々の動脈硬化性疾患と関連することは多くの疫学研究で明らかであるが、その機序については解明されていない点が多い。遊離脂肪酸は内蔵脂肪から遊離され、骨格筋でのインスリンを介した糖の取り込みを抑制し、肝臓での糖新生を亢進させるなど糖尿病発症を助長するアディポサイトカインのひとつと考えられている。我々のグループはこれまで脂肪酸がヒト血管内皮機能を障害することを報告してきたが、その機序は明らかではなかった。最近脂肪酸がヒト白血球を活性化し、それが内皮機能低下に強く関連することを見だし、脂肪酸上昇による炎症反応の亢進がその後の動脈硬化の進展に関与している可能性が示唆された。脂肪酸による炎症反応亢進に関わるシグナルの解明は、病態の発症や進展を予防することにつながると考えられる。

近年、炎症、免疫のシグナル伝達に重要な役割を担っているToll-like receptor 4(TLR4)が活性化する際、細胞膜の非カベオラ/ラフトからカベオラ/ラフトに集積し、下流(NF κ B)へシグナルを伝達していることが報告されている。TLR4は血管内皮にも存在し、血管の炎症、動脈硬化への進展に深く関与していると考えられる。TLR4の代表的リガンドはリポ多糖類(LPS)が知られているが、最近の研究では血中の遊離脂肪酸がTLR4のリガンドとして働き、脂質異常症における炎症、動脈硬化を進展することが示唆されているが詳細は分かっていない。

我々はまず新規な*in vitro*での脂肪酸投与方法を開発した。従来多く用いられる方法は、牛血清アルブミン(BSA)に脂肪酸を結合させ可溶化させている。しかしこの方法で調整した脂肪酸サンプルには、LPSが多量に含まれる、BSA自体が多く細胞のシグナリングに影響する、調整の際、アルカリで熱をかけるため、できあがったサンプルが界面活性剤になってしまう、などの重大な欠点がある。そこで我々はフォスファチジルコリンベジクルを用いた調整法を開発し、上記のBSAを用いる場合のすべての欠点をなくした脂肪酸サンプルの調整に成功した。この方法で飽和脂肪酸単独、不飽和脂肪酸単

独, それらのブレンド, それぞれのサンプルを調整し, さらに不飽和脂肪酸については過酸化の度合いが低いものと高いものを調整した。これらの脂肪酸を培養血管内皮細胞へ急性投与したところ, 脂肪酸がLPSのようなTLR4活性化を起こすには, 過酸化が進んだ不飽和脂肪酸であることが重要なことがわかった(Life Sciences 2013)。

またカベオラ, ラフトには, NO合成酵素や成長因子受容体, Rhoなどのsmall G proteinなど, 様々なシグナル伝達分子が活性化する際に集積, あるいは離散することが知られている。内皮型一酸化窒素(NO)合成酵素eNOSはカベオラに局在し, caveolin-1がeNOS活性を抑制することが知られている。我々はミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エプレレノンがMR非依存的に内皮細胞においてcaveolin-1発現を低下させ, 血管内皮機能を向上した。

脂肪酸刺激によるTLR4活性化, 下流へのシグナル伝達を, 前述のエプレレノンやスタチン系薬剤のようなcaveolin-1/カベオラをmodulateする薬剤介入が及ぼす影響について研究中である。

13. ヒト血中マイクロパーティクルの機能と血管内皮機能(松下明子)

メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能障害のメカニズムとマイクロパーティクルの関係を解明し, さらにマイクロパーティクルに含まれる分子が血管内皮機能のマーカーになり得るかをヒトおよび培養細胞で検証することを目的とする。真核細胞は細胞膜からマイクロパーティクル(MPs)とよばれる微少なベジクルを遊離する。MPsの量, 内包物や膜上分子からは, 由来細胞の状態(活性化, 分化, 癌, 炎症, 老化, アポトーシスなど)を解析でき, またMPsを介した細胞間の様々な情報伝達が起こっていることが近年分かってきた。血管内皮機能の異常は様々な心血管病の基礎病態であるため, その保護は心血管病の治療を考える上で鍵となる。

ヒトへの脂肪酸全身投与は血管内皮機能を低下させることは以前より報告されているが, その機序に関しては諸説ある。我々はヒトへの脂肪酸投与が血中MPsの量を上昇させ, さらにMPs内の分子群の存在比変化等を確認した。本研究ではMPsと血管内皮機能の関係を, ヒト脂肪酸投与実験系, 培養細胞

(血管内皮細胞, 単球細胞等)実験系, およびその組み合わせで明らかにし, 診断・治療への応用を目指す。

14. 血管内皮由来マイクロパーティクルの内因性NOドナーとしての役割(松下明子)

我々は, 培養血管内皮細胞を用い, 内皮細胞由来MPsを解析したところ, その中にはeNOSが含まれており, さらに遊離したMPsをATPやionomycinのようなCa²⁺上昇を惹起する試薬で刺激するとNO産生が上昇した。このNO産生はNOS阻害薬の処置や, 遠心によるMPs除去により消失したことから, MPsに含まれるeNOSは内皮細胞から隔離していてもNO合成能を有していることがわかった。(AHA Scientific Sessions 2013, Council on ATVB Travel Award for Young Investigators 受賞)。

これらの結果は, 内皮細胞由来MPsが, 内皮細胞を離れ自在に血中を循環し, 末梢血管や局所的に血管内皮機能障害が生じている血管でもNOを供給しうるNOドナーとして機能している可能性を示唆する。

本結果をもとに, 今後はNOドナーとしてのMPsの生理的意義, 全身のNO動態への寄与の大きさを明らかにし, また, 血中MPsの大部分は血球(血小板)由来MPsであることから, 血球(血小板)由来MPsと血管内皮機能および内皮由来MPsの機能との関わりを調べる。さらにレニン・アンジオテンシン系抑制薬などの薬効の発揮への関与も検討する予定である。

血管内皮の最も重要な機能であるNO産生は, 健全な血管内皮細胞において産生され, 血管拡張や抗血小板凝集, 白血球接着抑制などの作用を発揮する。NO自体は不安定なガス分子であり, その半減期は数秒であるため, 広範囲に拡散することができない。

本研究は血管内皮細胞から脱離し, 全身を循環するNO合成能を保ったeNOSを有する血管内皮由来MPsが, 内因性NOドナーとしての生理的意義をもつかどうか検討する。新規の循環動態制御因子としての働きが明らかになれば, 循環生理やさまざまな循環器系疾患の病態生理の解明, さらに新規治療ターゲットとして貢献できると考えられる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I20001:	Ohta Y, Kamide K, Hanada H, Morimoto S, Nakahashi T, Takiuchi S, Ishimitsu T, Tsuchihashi T, Soma M, Katsuya T T, Sugimoto K, Rakugi H, Oukura T, Higaki J, Matsuura H, Shinagawa T, Miwa Y , Sasaguri T, Igase M, Miki T, Takeda K, Higashiura K, Shimamoto K, Katabuchi R, Ueno M, Hosomi N, Kato J, Komai N, Kojima S, Sase K, Iwashima Y, Yoshihara F, Horio T, Nakamura S, Nakahama H, Miyata T, Kawano Y. Genetic factors associated with elevation of uric acid after	(B)	○

- treatment with thiazide-like diuretic in patients with essential hypertension. *Hypertension research* 43(3): 220–226, 2020.
- OD20002: Furuhashi M, Sakuma I, Morimoto T, Higashiura Y, Sakai A, Matsumoto M, Sakuma M, Shimabukuro M, Nomiyama T, Arasaki O, Node K, Ueda S. Independent and Distinct Associations of FABP4 and FABP5 With Metabolic Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol* 11:575557, 2020. doi:10.3389/fendo.2020.575557 (A) ○
- OD20003: Shinoura S, Tokushige A, Chinen K, Mori H, Kato S, Ueda S. Endosonographic finding of the simultaneous depiction of bile and pancreatic ducts can predict difficult biliary cannulation on endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *PLoS One* 15(7): e0235757, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0235757 (A) ○
- OD20004: Shinoura S, Tokushige A, Chinen K, Mori H, Kato S, Ueda S. Association between contrast-induced nephrotoxicity and computed tomography scan with intravenous contrast followed by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Radiol* 129:109074, 2020. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109074. (A) ○
- OD20005: Yamaguchi S, Abe M, Iseki K, Arasaki T, Osamu A, Shimabukuro M, Ueda S. Prognostic impact of the early changes in serum chloride level among hospitalized acute heart failure patients: A Retrospective Cohort Study *Circ Rep* 2(8):409–419, 2020. doi: 10.1253/circrep.CR-20-0058 (A) ○
- OD20006: Furuhashi M, Sakuma I, Morimoto T, Higashiura Y, Sakai A, Matsumoto M, Sakuma M, Shimabukuro M, Nomiyama T, Arasaki O, Node K, Ueda S. Treatment with anagliptin, a DPP-4 inhibitor, decreases FABP4 concentration in patients with type 2 diabetes mellitus at a high risk for cardiovascular disease who are receiving statin therapy. *Cardiovasc Diabetol.* 19(1):89, 2020. doi: 10.1186/s12933-020-01061-0. (A) ○
- OD20007: Nagata M, Ito H, Yoshida T, Tokushige A, Ueda S, Yokose T, Nakayama H. Risk factors for progressive sarcopenia 6 months after complete resection of lung cancer: what can thoracic surgeons do against sarcopenia? *J Thorac Dis* 12(3):307–318, 2020. doi:10.21037/jtd.2020.01.44. (A) ○
- OD20008: Tanaka A, HIsauchi I, Taguchi I, Sezai A, Toyoda S, Tomiyama H, Sata M, Ueda S, Oyama Kitakaza M, Murohara T. Node K on behalf of the CANDLE Trial Investigators Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized trial (CANDLE). *ESC Heart Failure* 7(4): 1585-1594, 2020. doi:10.1002/ehf2.12707 (A) ○
- OD20009: Tanaka A, Taguchi I, Teragawa H, Ishizaka N, Kanzaki Y, Tomiyama H, Sata M, Sezai A, Eguchi K, Kato K, Toyoda S, Ishibashi R, Kario K, Ishizu T, Ueda S, Maemura K, Higashi Y, Yamada H, Ohish Mi, Yokote K, Murohara T, Oyama J, Node K. Febuxostat does not delay progression of carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hyperuricemia: A randomized, controlled trial. *PLoS Med* 17(4):e1003095, 2020. doi:10.1371/journal.pmed.1003095. (A) ○
- OD20010: Tanaka A, Shimabukuro M, Noritaka M, Hiroki T, Okada Y, Shima K, Takamura T, Taguchi I, HIsauchi I, Toyoda S, Matsuzawa Y, Tomiyama H, Yamaoka-Tojo M, Ueda S, Higashi Y, Node K. Secondary analyses to assess the profound effects of empagliflozin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular diseases: the placebo-controlled double-blind randomized EMBLEM trial. *J Diabetes Invest* 11(6):1551–1563, 2020. doi: 10.1111/jdi.13289. (A) ○

- OD20011: Yamauchi M, Haranaga S, Parrott G, Kinjo T, Yamashiro T, Tsubakimoto M, Ohtsu H, Ueda S, Fujita J. Analysis of Bronchoalveolar Lavage Samples Collected From 30 Patients with Drug-Induced Pneumonitis. *Respir Investig* 58(3):204-211, 2020. doi: 10.1016/j.resinv.2020.01.002. (A) ○

総説

- RI20001: 三輪宜一, 植田真一郎: 降圧治療 Update 内科(株式会社南江堂), 125(2):205-209. 2020年02月. B
- RD20002: 三輪宜一, 植田真一郎: 積極的降圧に優先すべき降圧薬選択 日本臨床増刊号 高血圧学(下), 株式会社日本臨床社, 2020年07月. B

国内学会発表

- PD20001: 植田真一郎: 非拠点 ARO のミッション. 第41回日本臨床薬理学会学術総会. 福岡, 2020.
- PD20002: 植田真一郎: 臨床薬理専門医 Too Young to Die again. 第41回日本臨床薬理学会学術総会. 福岡, 2020.
- PD20003: 大久周人, 新里康太, 植田真一郎, 松下(武藤)明子: 非増殖性細胞における抗がん薬毒性の機序. 第3回日本腫瘍循環器学会学術集会. Web開催, 2020.
- PD20004: 新里康太, 大久周人, 植田真一郎, 松下(武藤)明子: ドキソルビシンの非増殖性細胞における細胞内薬物動態と毒性発現の機序. 第41回日本臨床薬理学会学術総会. 福岡, 2020.

A. 研究課題の概要

1. Rap2-REK シグナル伝達経路の機能解析

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

一方、代表的 Ras 類縁分子 Rap1 の標的結合ドメインが Ras と同じであるのに対し、Rap2 は重要なアミノ酸が 1 つ異なる (F39)。このことから私共は Rap2 が Ras/Rap1 と結合しない独自の標的分子を持ちうるとの仮説を立て、YTH 法およびアフィニティー精製と LC-MS/MS 質量分析の組み合わせでマウス脳をスクリーニングし、その結果複数の分子を同定した [Machida 他, *JBC* 279, 15711-4, 2004. Taira 他, *JBC* 279, 49488-96, 2004. Myagmar 他, *BBRC* 329, 1046-52, 2005. Nonaka 他, *BBRC* 377, 573-8, 2008.]。このうち 3 種の類縁キナーゼ (NIK, TNIK, MINK) に共有する Rap2 結合ドメインは Ras/Rap1 の RBD/RAD と相同性が無く、Rap2 の F39 を認識して結合するものの Ras/Rap1 (S39) を認識しない。類似のドメインはヒトゲノム上でもこの 3 キナーゼにしか見当たらず、私共は Rap2 effector kinases (REKs) とも呼べるキナーゼ群を網羅したと考えている。この新規シグナル経路 Rap2-REK 系を線虫やハエにおいても YTH 法で見出しているが、哺乳類にのみ 3 種の REK が存在することから機能の分担/相補が窺われる。例えば神経細胞では TNIK を足場に Nedd4-1 が Rap2 をユビキチン化すると Rap2-REK 系全体が機能を失うが、TNIK をノックダウンして Nedd4-1 の足場を奪い Rap2 さえ温存すれば、TNIK が無くとも MINK により Rap2-REK 系が機能する [Kawabe 他, *Neuron* 65, 358-72, 2010.]。

Rap2-REK 系の新規性として、Ras/Rap1 が MAP3K の Raf を介して古典的 MAPK の ERK を制御するのに対し、Rap2 が MAP4K の REK を介してストレス応答 MAPK の JNK を制御するという 2 点が挙げられる [Machida 他]。さらに Rap2-REK 系には JNK を介さない機能もあり、TNIK の細胞形態・接着制御能 [Taira 他] や、TNIK, MINK のシナプス分子 TANC1

リン酸化能 [Nonaka 他] は JNK を介さない。また、REK は Smad をリン酸化して TGF/BMP 系を阻害するし [Kaneko 他, *PNAS* 108, 1127-32, 2011.], TNIK が Wnt 経路を活性化することも他のグループにより報告されている。Rap2 が Ras と同様 PLCe を活性化することも報告されているが、私共も当初から PLCe との結合を見出していた。なお、Ras と同様、Rap2 の C 末端も脂質修飾されるが、私共は Rap2 がパルミチン酸修飾によりリサイクリング小胞 (RE) に局在すること、この局在が TNIK による細胞形態・接着制御に必須であることを見出した [Uechi 他, *BBRC* 378, 732-7, 2009.]。その後、RE への局在により Rap2 がシナプス伝達を抑制することが報告されているが、いずれの現象も Rap2 が TNIK を介してインテグリンやグルタミン酸受容体を RE にトラップすることで細胞膜への露出を制御するためと考えられている。さらに私共はエキソサイトーシスに關わる exocyst 複合体の sec5 と REK の結合も確認しており、Rap2-REK 系の細胞機能は今後も解析を要する。

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

2. その他の研究

シグナル経路研究のため自らの研究室に確立したプロテオーム・トランスクリプトーム解析法は、臨床講座等との共同研究にも応用してきた (緑内障 [Shinzato 他, *Ophthalmic Res* 39, 330-7, 2007. Miyara 他, *Jpn J Ophthalmol* 52 84-90, 2008.], 皮膚扁平上皮癌 (cSCC), 子宮頸癌など)。cSCC は形質転換表皮ケラチノサイトが基底膜を超えて浸潤癌となり転移するが、この浸潤・転移機構の詳細は未だ不明である。そこで、マウスに移植しても浸潤・転移能の低い低転移株とこの低転移株から *in vivo* セレクションにより樹立された高転移株を 2 次元電

気泳動 (2D-DIGE) と MALDI-TOF/TOF によるプロテオーム解析で比較し, 高転移株のみで単層上皮ケラチンペア (Krt8/18) の異所性共発現を見出し, 実験的に基底膜浸潤能への関与を示した。さらに, 本学附属病院症例を免疫組織染色で検討して Krt8/18 の異所性共発現と基底膜浸潤の間に有意の相関を認め [Yamashiro 他, *BBRC* 399, 365-72, 2010.], 浸潤癌症例では転移との間にも有意な相関を認めた。同様に, トランスクリプトーム解析による比較から浸潤癌症例の転移と相関する microRNA ペアも見出し, 本学症例での cSCC 転移との間に有意な相関を認めている。この他にも, 子宮頸癌患者由来異種移植マウス実験系と同腫瘍由来頸癌細胞株の樹立を行う一方, 教室独自の研究としてアンギオポエチン様蛋白質や受容体の機能解析 [Umikawa 他, *BBRC* 467, 235-41, 2015] も進めている。

A. 研究課題の概要

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

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

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

GnRH 受容体刺激により活性化される細胞内情報伝達機構を検討する中で、GnRH 受容体の強い刺激により、EGF 受容体ファミリーの中の ErbB4 が細胞膜上で限定分解を受け、脱感作されることを見いだしました (J. Cell. Physiol., 2012)。見いだした反応は、GnRH ニューロンの機能に大きな影響を持つ可能性が考えられます。さらに、同様の脱感作現象が下垂体前

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

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

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

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

Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT, 上皮間葉移行) は、上皮細胞が間葉系細胞に変化する現象です。EMT は発生の過程において重要ですが、炎症時の肺の線維化や、癌細胞の浸潤との関連でも注目されています。私達は、本学の麻酔科学講座と救急医学講座との共同研究で、肺胞細胞の EMT の分子機構について、肺胞 II 型細胞の培養細胞株を用いて検討しています。これまでに、Toll 様受容体 5 の刺激による EMT 様変化と EGF 受容体のリン酸化による脱感作現象を見だし、報告してきました (Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2012; Arch. Biochem. Biophys., 2013; Eur. J. Pharmacol., 2015; Pulm. Pharmacol. Ther., 2018; J. Biochem., 2020)。また、腸管上皮細胞では、Toll 様受容体 5 の刺激により EMT は起こらずに遊走が促進されるという意外な結果が得られました (J. Cell. Biochem.,

2016)。この反応の分子機構と病態生理学的意義についても興味を持っています。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Higa-Nakamine S, Okitsu-Sakurayama S, Kina S, Yamamoto H. Fyn-mediated phosphorylation of Pyk2 promotes its activation and dissociation downstream of gonadotropin-releasing hormone receptor. FEBS J 287: 3551-3564, 2020. doi: 10.1111/febs.15231.	(A)	○
OI20002:	Nakayama I, Higa-Nakamine S, Uehara A, Sugahara K, Kakinohana M, Yamamoto H. Regulation of epidermal growth factor receptor expression and morphology of lung epithelial cells by interleukin-1 β . J Biochem 168: 113-123, 2020. doi: 10.1093/jb/mvaa015.	(A)	○
OI20003:	Arakaki K, Uehara A, Higa-Nakamine S, Kakinohana M, Yamamoto H. Increased expression of EGR1 and KLF4 by polysulfide via activation of the ERK1/2 and ERK5 pathways in cultured intestinal epithelial cells. Biomed Res 41: 119-129, 2020. doi: 10.2220/biomedres.41.119.	(A)	○
OI20004:	Sugaya K, Nishijima S, Noguchi K, Okitsu S, Kadekawa K, Karube K, Yamamoto H. Intravesical infusion of budesonide foam improves symptoms in a bladder pain syndrome/interstitial cystitis rat model. Open J Urol 10:123-133, 2020. doi: 10.4236/oju.2020.105014.	(A)	○
OI20005:	Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Noguchi K, Ueda T, Yamamoto H. Mirabegron causes vesical and urethral relaxation in rats with spinal cord injury. Low Urin Tract Symptoms 12:92-98, 2020. doi: 10.1111/luts.12279.	(A)	○
国内学会発表			
PD20001:	鳥原英嗣, 仲嶺三代美, 澳津志帆, 山本秀幸: ゼブラフィッシュを用いたリボソームタンパク質 S19 のリン酸化反応による先天性貧血モデルの解析. 第 93 回日本薬理学会年会, 紙上開催, 2020.		
PD20002:	山本秀幸, 中山泉, 仲嶺三代美: 培養肺胞上皮細胞での IL1- β による上皮成長因子受容体の制御機構. 第 93 回日本薬理学会年会, 紙上開催, 2020.		
PD20003:	仲嶺三代美, 澳津志帆, 山本秀幸: 視床下部由来の培養神経細胞における Pyk2 と Fyn の相互作用におけるダサチニブの増強作用. 第 93 回日本薬理学会年会, web 開催, 2020.		
PD20004:	仲嶺三代美, 澳津志帆, 宮城怜奈, 山本秀幸: 培養神経細胞における Pyk2 活性化への FIP200 の作用. 第 93 回日本生化学会, web 開催, 2020.		
PD20005:	山本秀幸, 仲嶺三代美, 澳津志帆, 鳥原英嗣: GnRH による Pyk2 の活性化のシグナル伝達への CaM キナーゼグループの関与. 第 63 回日本神経化学会大会, web 開催, 2020.		
PD20006:	澳津志帆, 仲嶺三代美, 鳥原英嗣, 山本秀幸: GnRH 受容体刺激後のシグナル伝達における Pyk2 の機能. 第 73 回日本薬理学会西南部会, web 開催, 2020.		
PD20007:	仲嶺三代美, 澳津志帆, 宮城怜奈, 伊波正人, 山本秀幸: 培養神経細胞における Pyk2 活性化への FIP200 の関与. 第 73 回日本薬理学会西南部会, web 開催, 2020.		

A. 研究課題の概要

1. リンパ形質細胞性リンパ腫の分化に対してグルタミンが及ぼす効果について

グルタミンは細胞増殖だけではなく細胞分化にも重要な役割を果たしている。グルタミンはリンパ球の分化に重要な役割を果たしているが、リンパ腫の分化に対してグルタミンが及ぼす効果については知見が乏しい。リンパ形質細胞性リンパ腫は形質細胞分化を伴う B 細胞性リンパ腫で、B リンパ球と形質細胞の性格を併せ持つので、リンパ腫の分化について検討しやすい腫瘍である。

和田直樹(腫瘍病理学講座)は、大阪にいた頃、リンパ形質細胞性リンパ腫の細胞株を用いて、リンパ腫の分化に対してグルタミンが及ぼす効果を調べた。その結果、グルタミンは p38 MAPK を介して形質細胞分化を促進していることが分かった。和田直樹(腫瘍病理学講座)は、リンパ形質細胞性リンパ腫において、B リンパ球と形質細胞の性格を両方持たない未熟な細胞群が少数存在し、その細胞群は多分化能を有しアポトーシス耐性であること、逆に、B リンパ球と形質細胞の性格を両方強く持つ分化した細胞群はアポトーシスに脆弱なことを既に報告した。グルタミンは、未熟なアポトーシス耐性細胞群の割合を減らし、アポトーシスに脆弱な分化した細胞群の割合を増やす因子であることが分かった。このことは抗腫瘍効果(分化誘導療法など)への活用につながる可能性があると考えられる。

以上の研究成果を第 109 回日本病理学会総会(2020 年)で発表した。口演発表予定だったが(一般口演 13/血液・リンパ節 1/2-D-02)、コロナ禍のため web 発表となった。

2. 硝子化肉芽腫の症例報告

和田直樹(腫瘍病理学講座)は琉球大学病院病理診断科長を併任している。2019 年・2018 年、病理診断科専任医師の成果は腫瘍病理学講座の研究概要に記載されている。2020 年も 2019 年・2018 年の慣例にならぬ、腫瘍病理学講座の研究概要で病理診断科専任医師の成果を記載する。

硝子化肉芽腫は原因不明の非腫瘍性肺結節病変で非常に稀な疾患である。病理組織学的には血管周囲性に膠原線維束が増生する特徴を示す。今回、比較的若年女性に発症した症例で、術前に転移性腫瘍や低異型度リンパ腫が疑われた硝子化肉芽腫の一例を屋嘉比智麻紀(病理診断科)らが経験した。

[症例] 30 代女性、アレルギー性鼻炎の既往がある。職場検診で胸部異常陰影を指摘され、胸部 CT にて両側肺野の 1cm 大の多発結節を認めた。画像検査では転移性肺腫瘍・低異型度リンパ腫を疑われるも、消化管内視鏡検査・経気管支鏡肺生検では診断確定には至らなかった。病変指摘から 5 ヶ月でサイズ変化は認めなかったが、診断確定のため胸腔鏡下肺部分切除を行った。

[病理所見] 胸膜直下の 1.6cm 大のやや境界不明瞭な白色結節で、組織学的には capillary を取り囲む様な分布で癒合網目状に硝子様間質成分が沈着し、肺胞構造は消失していた。結節内には炎症細胞浸潤は乏しいが、結節周囲には小リンパ濾胞形成を伴うリンパ球・形質細胞浸潤が目立っていた。免疫染色にてリンパ腫や IgG4 関連疾患、アミロイドーシスは否定され、硝子化肉芽腫の診断となった。

以上について文献的考察を含めた症例報告の学会発表 [第 66 回日本病理学会秋期特別総会(2020 年)] が屋嘉比智麻紀(病理診断科)らにより行われた。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Kanou T, Minami M, Wada N, Funaki S, Ose N, Fukui E, Shintani Y. Usefulness of a preoperative inflammatory marker as a predictor of asymptomatic acute rejection after lung transplantation: a Japanese single-institution study. J Thorac Dis 12(9): 4754-4761, 2020.	(A)	○
OI20002:	Ohshima K, Nojima S, Tahara S, Kurashige M, Kawasaki K, Hori Y, Taniguchi M, Umakoshi Y, Okuzaki D, Wada N, Ikeda J, Fukusaki E, Morii E. Serine racemase enhances growth of colorectal cancer by producing pyruvate from serine. Nat Metab 2(1): 81-96, 2020.	(A)	○

国内学会発表

- PD20001: 和田直樹, 大畑麻衣, 田中さやか, 桑江優子, 大澤政彦, 森井英一: リンパ形質細胞性リンパ腫の分化に対してグルタミンが及ぼす効果について, 第109回日本病理学会総会, Web開催, 2020.
- PD20002: 野浦郁恵, 佐々木香織, 皆見勇人, 小林郁江, 大畑麻衣, 和田直樹, 田中さやか, 桑江優子, 大澤政彦: 肝 reactive lymphoid hyperplasia の1例 (A case of reactive lymphoid hyperplasia of the liver), 第109回日本病理学会総会, Web開催, 2020.
- PD20003: 佐々木香織, 皆見勇人, 野土希実, 野浦郁恵, 小林郁江, 大畑麻衣, 田中さやか, 和田直樹, 桑江優子, 大澤政彦: 4回の再発をきたした背部 Granular cell tumor の一例, 第109回日本病理学会総会, Web開催, 2020.
- PD20004: 田中さやか, 佐々木香織, 皆見勇人, 野浦郁恵, 小林郁江, 大畑麻衣, 和田直樹, 桑江優子, 大澤政彦: 動脈炎におけるステロイド治療が及ぼす組織学的変化 (Histological change of Arteritis under steroid treatment), 第109回日本病理学会総会, Web開催, 2020.

A. 研究課題の概要

研究題目(1) : びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における JAK-STAT 経路活性化の意義

研究者 : 加留部謙之輔, 崎浜秀悟

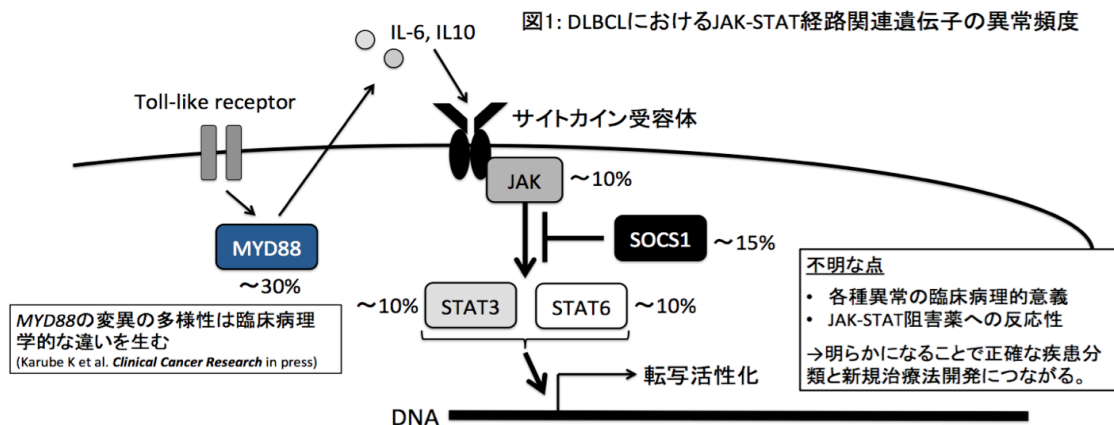
研究の背景

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)は最も頻度の高いリンパ系悪性腫瘍であり, 遺伝子発現プロファイルにもとづいて予後良好群の GCB 型, 不良群の ABC 型に分類される(Alizadeh 2000)。近年, 次世代シーケンスを用いた大規模解析により他の腫瘍同様, DLBCL においてもさまざまな遺伝子異常が同定されてきている。しかし, それぞれの遺伝子異常が臨床病理学的所見にどのように反映しているのか, どのようなメカニズムで発がんに関与しているのかについては, 多くが未知である。本研究で注目する JAK-STAT 経路も DLBCL において近年高頻度に分子異常が認められ, その腫瘍化への影響が注目されているが, 具体的な臨床病理学的, 生物学的意義が明らかでない分子経路のひとつである。

JAK-STAT 経路の DLBCL への関与はこれまでにいくつかの報告がなされている。JAK-STAT 経路の活性化の間接的な所見であるリン酸化 STAT3 が陽性の DLBCL 症例は予後不良との報告があり, その理由として JAK-STAT 経路の活性化は ABC 型と密にリンクしているためと考えられてきた(Ok 2014, Huang 2013, Ngo 2011)。実際 DLBCL の約 30% に認められ, 最も頻度の高い遺伝子異常のひとつである MYD88 変異は予後不良な ABC 型に多く, IL-6 や IL-10 などのサイトカインの分泌を促進し, 機能的に JAK-STAT 経路を活性化

路の活性化を示すが, それらの大部分は予後良好な GCB 型であることがわかった(Mottok 2009, Schiff 2013)。つまり JAK-STAT 経路が活性化していることは同じでも, 活性化の原因となる遺伝子の種類により腫瘍の表現型や臨床所見が異なることがわかってきた。さらに近年, JAK-STAT 経路のエフェクター遺伝子である JAK2, STAT3, STAT6 自体にもそれぞれ約 10% の症例において遺伝子異常が同定され, MYD88 と SOCS1 以外の遺伝子の関与も強く疑われるようになった(Morin 2011, Monti 2012) (図 1)。また, 申請者らは MYD88 変異の臨床病理学的意義について詳細に解析し, MYD88 遺伝子の変異が存在するドメインによって予後へのインパクトに差があることを最近報告し, 同じ遺伝子の異常でも, その変異のコンテキストにより異なる生物学的影響がもたらされることを示した(Rovira J, Karube K et al. *Clinical Cancer Research*, 論文リスト(1))。このように DLBCL における JAK-STAT 経路は遺伝子の面でも, その脱制御機構の面でも多様であり, これらを詳細に検討しなければ正確な臨床病理学的特徴を反映し得ないと考えられる。

JAK-STAT 経路の活性化に対する各種阻害剤の開発は進んでおり, TG101348(Hu 2013), AZD1480(Headvat 2009), Ruxolitinib(Vannucchi 2014)などの JAK 阻害剤は主に骨髄増殖性疾患を対象に phase3 の治験が行われている。一方 STAT 阻害剤は JAK 阻害剤に比べ臨床段階への応用はまだ早期の段階である。これら



することが示されている(Ngo 2011) (Ok 2014)。一方, 約 15% の症例は JAK-STAT 経路を抑制する働きのある SOCS1 の機能喪失型の遺伝子変異を示すことで同経

の薬剤は JAK-STAT 経路の異なるステップに関与しているため標的となる遺伝子異常もそれぞれで異なる可能性があり, 実際に治療法として確立された際は

上記の多様な遺伝子異常との比較検討が必須になると思われる。

以上のような背景から本研究では、DLBCL における JAK-STAT 関連遺伝子異常の詳細な解析を通して、より臨床予後や疾患分類に直結する分子メカニズムおよび将来的な分子標的治療の効果判定につながるバイオマーカーを確立することを目的とする。具体的には下記の3点である。

ステップ(A): 病理組織検体を用いて免疫染色および遺伝子変異解析を行い、JAK-STAT 経路の活性化状態とその関連遺伝子異常との相関性を明らかにする。

ステップ(B): (A)で明らかになった JAK-STAT 経路異常と予後情報をはじめとした臨床病理学的特徴との関連性を明らかにする。ステップ(C): 細胞株を用いた機能実験により DLBCL における JAK-STAT 経路活性化のメカニズムを明らかにし、さらに同経路を標的にした新規治療薬の同定につなげる。

研究の進捗状況

検体の収集は終了し、全部で 290 例の解析が可能であった。COO 分類では GCB 型 159 例 (55%), non-GCB 型 131 例 (45%) であった。118 例 (41%) に pSTAT3 発現が認められ、non-GCB 型に有意に多く認められた ($P < 0.001$) が、全体の予後には相関しなかった。COO 別に症例を分けると、pSTAT3 発現群は GCB 型で予後が良い傾向にあった ($P = 0.06$)。MYD88 変異は 22% の症例で認められ、L265P 変異を示す群は non-GCB 型に多く、pSTAT3 発現と強い相関を認めた ($P < 0.001$)。一方で、L265P 以外の MYD88 変異群 (non-L265P 群) は L265P 群に比べて GCB 型に多く (10/13; 77%, $P = 0.01$)、pSTAT3 発現との関連を認めず ($P = 0.90$)、L265P 群と比べて予後良好な傾向を示した ($P = 0.07$)。STAT3 遺伝子変異及び EBV 陽性はいずれも pSTAT3 発現と有意な相関があったが、STAT3 変異群は GCB 型に多く予後良好 ($P = 0.048$)、EBV 陽性群は non-GCB 型に多く、予後不良 ($P = 0.001$) と、対照的な相関を示した。JAK-STAT3 経路活性化の抑制因子とされる SOCS1 の truncating 変異 (機能喪失型変異) は 23 例 (8.2%) 存在したが、これらはむしろ pSTAT3 発現と負の相関を示した ($P = 0.03$)。In vitro 実験において、MYD88, L265P 変異株及び STAT3 変異株は pSTAT3 発現を示し、JAK inhibitor I に感受性を示したが、SOCS1 変異株は pSTAT3 発現を伴っておらず、かつ JAK inhibitor I に対して抵抗性を示した。

STAT3 活性化誘導因子として報告されている各因

子を詳細に解析した結果、STAT3 活性化に関わるのは MYD88, L265P 変異, STAT3 変異及び EBV 陽性であり、SOCS1 や MYD88, non-L265P の変異は関係していないことがわかった。さらに、STAT3 活性化症例においても、その背景となる因子により予後への影響が異なっており、このことが従来の報告で STAT3 活性化の予後に関する結果が各報告で乖離していた原因と考えられた。In vitro 実験の結果は、STAT3 変異例、MYD88-L265P 変異例に関して STAT3 阻害剤の有効性が示唆された一方、SOCS1 変異例に対しては同剤の投与を慎重にするべきことを示唆した。クリニカルシーケンスの結果に応じた個別化医療が確立する為には、本研究のような、各遺伝子に関する詳細な臨床病理学的、分子学的解析をより行なっていく必要性があると言える。

本研究は、American Journal of Surgical Pathology (IF:4.958) に受理され、2021 年に出版予定である。

研究題目(2): 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫における遺伝子異常とウイルス学的、臨床病理学的関連性
研究者: 加留部謙之輔, 崎浜秀悟

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) における遺伝子異常と病態・予後との関連を解析した研究は依然として少数であり、また一部の変異遺伝子は地域間で検出頻度に差が見られる。我々は、このような地域差の背景に、人種や環境の他にウイルスの遺伝子型の違いがあるのではないかと考えた。そこで、本研究では ATLL の遺伝子異常とヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) の遺伝子型 (taxA / taxB) との関連を調べるとともに、遺伝子異常と予後との関連を解析した。沖縄県における aggressive ATLL 患者 89 例を対象とし、ターゲットシーケンスによる変異解析および SNP アレイによるコピー数異常解析を実施した。全体として、本研究で検出された遺伝子異常は過去の報告と概ね一致した。一方、GATA3 および RHOA の変異は taxA 型 HTLV-1 に感染した患者に偏っており ($P < 0.05$)、一部の変異遺伝子の頻度は HTLV-1 のウイルスタイプの違いにより異なる可能性が示唆された。また、遺伝子変異およびコピー数異常を組み合わせた解析により、TBL1XR1 および PRDM1, ITGB1, TP53, CDKN2A には高頻度に両アレル異常が起こっていることが確認された。生存解析では、PRDM1 両アレル異常と予後不良との関連が示唆され ($P < 0.05$)、変異およびコピー数異常の両方を解析する重要性が示さ

れた。

本研究は, Cancer Science (IF:4.966)に受理され, 2021年に出版予定である

研究題目(3) : 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫における新規診断法の開発

研究者 : 加留部謙之輔, 崎浜秀悟

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の確定診断にはサザンブロット(SBH)法で HTLV-1 プロウイルスのモノクローナルな組み込みが確認されること必要であるが, 大量の生検体を要し, 少量検体や FFPE 検体では実施困難である。そこで, 本研究はウイルス関連遺伝子である HBZ に対する RNA *in situ* hybridization(HBZ-ISH)法および tax 遺伝子の定量 PCR(tax-qPCR)法を併用し, SBH 法の代替法としての有用性を検討した。ATLL53 例, HTLV-1 キャリア 38 例を含む非 ATLL 症例 54 例で解析を行った。HBZ-ISH 法は ATLL53 例中 33 例(62%)でウイルス感染細胞の局在と浸潤範囲の把握が可能であった(図 1)。一方, tax-qPCR 法は, 100 有核細胞中の HTLV-1 プロウイルス量のカットオフ値を 10%とすると, ATLL53 例中 47 例(89%)で陽性と判定でき, キャリア検体は全例陰性であった。両者を組み合わせた診断アルゴリズムによって, 95%(102/107 例)で解析可能であり, 感度および特異度ともに 100%で ATLL を鑑別できた(図 2)。

この成果は Modern Pathology (IF:5.988)に受理され, 2020 年に電子出版された。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	加留部謙之輔. 「T/NK 細胞リンパ腫各疾患の病理診断のポイント」(監修: 飛内賢正、木下朝博、塚崎邦弘) 悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第5版 . 46-51, 2020.	(B)	
原著			
OI20001:	Takatori M, Sakihama S, Miyara M, Imaizumi N, Miyagi T, Ohshiro K, Nakazato I, Hayashi M, Todoroki J, Morishima S, Masuzaki H, Fukushima T, <u>Karube K</u> . A new diagnostic algorithm using biopsy specimens in adult T-cell leukemia/lymphoma: combination of RNA in situ hybridization and quantitative PCR for HTLV-1. Mod Pathol Online publication, 2020.	(A)	○
OI20002:	Chinen S, Miyagi T, Murakami Y, Takatori M, Sakihama S, Nakazato I, Kariya Y, Yamaguchi S, Takahashi K, <u>Karube K</u> . Dermatopathic reaction of lymph nodes in HTLV-1 carriers: a spectrum of reactive and neoplastic lesions. Histopathology 77: 133-143 2020.	(A)	○
症例報告			
CI20001:	<u>Karube K</u> , Feldman AL. “Double-hit” of DUSP22 and TP63 rearrangements in anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative Blood 135, 700, 2020.	(A)	○
CI20002:	Tsuruta Y, <u>Karube K</u> . Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells infected with human T-cell leukemia virus type 1. Blood 136, 257, 2020.	(A)	○
国内学会発表			
PD20001:	加留部謙之輔: 悪性リンパ腫の臨床病理学的解析におけるターゲットシーケンスの役割. 第109回日本病理学会, Web開催, 2020.		

A. 研究課題の概要

1. 一般人での生活習慣・バイオマーカーと非感染性疾患(特に循環器系領域)

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

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

2. 公衆衛生の立場での生活習慣病予防対策

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

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

タ解析および論文文化)しています。

3. 妊婦の生活習慣や環境と子どもの成長発達

妊婦の生活習慣や環境(化学物質の曝露など)が子どもの成長・発達(身体発育、先天異常、性分化の異常、精神神経発達障害、免疫系の異常、代謝・内分泌系の異常など)に影響を及ぼす可能性があります。その影響を明らかにする研究は、子どもが健やかに成長できる環境、安心して子育てができる環境の実現につながります。

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

4. 臨床研究への疫学専門家としての協力

疫学は人を対象とする研究の基礎をなす学問であり、臨床研究にも通じるものです。疫学専門家として培った人対象研究のノウハウを活かし、臨床医が実施する患者集団を対象とする臨床研究(主に観察型)のデザイン設計、質問票推敲、調査の諸作業、データ解析などに協力することが可能です。

厚生労働科学研究「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証研究班」の多発性硬化症全国調査(九州大学神経内科)、厚生労働科学研究「びまん性肺疾患に関する調査研究班」の特発性間質性肺炎重症度分類調査(札幌医科大学呼吸器・アレルギー内科)に参画しています。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	中村幸志: 疫学. 基礎から学ぶ健康管理概論改訂第5版(尾島俊之, 堤明純編). 南江堂, 東京; 15-37, 2020.	(B)	
BD20002:	中村幸志: 危険因子集積の概念. よくわかる高血圧と循環器病の予防と管理第二版(日本高血圧学会, 日本循環器病予防学会, 日本動脈硬化学会, 日本心臓病学会監修, 高血圧・循環器病予防療養指導士認定委員会編集). 社会保険研究所, 東京; 86-89, 2020.	(B)	
原著			
OI20001:	Yamamura R, Nakamura K, Kitada N, Aizawa T, Shimizu Y, Nakamura K, Ayabe T, Kimura T, Tamakoshi A: Associations of gut microbiota,	(A)	○

- dietary intake, and serum short-chain fatty acids with fecal short-chain fatty acids. *Biosci Microbiota Food Health* 39, 11-17, 2020.
- OI20002: Chen Y, Hui SP, Miura Y, Kato S, Sakurai T, Chen Z, Okada E, Ukawa S, Nakagawa T, Nakamura K, Tamakoshi A, Chiba H, Minami H, Mizuta M: Multivariate analysis for molecular species of cholesteryl ester in the human serum. *Anal Sci* 36, 373-378, 2020. (A) ○
- OI20003: Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Ukawa S, Nakamura K, Nakagawa T, Terauchi Y, Tamakoshi A, Atsumi T: Correlation between serum proinsulin levels and fatty liver: The Dynamics of Lifestyle and Neighborhood Community on Health Study Health Study. *J Diabetes Investig* 11, 964-970, 2020. (A) ○
- OI20004: Hirabayashi Y, Nakamura K, Sonehara T, Suzuki D, Hanzawa S, Shimizu Y, Aizawa T, Nakamura K, Tamakoshi A, Ayabe T: Analysis of Serotonin in Human Feces Using Solid Phase Extraction and Column-Switching LC-MS/MS. *Mass Spectrom (Tokyo)* 9, A0081, 2020. (A) ○
- OI20005: Nishikiori H, Chiba H, Lee SH, Kondoh S, Kamo KI, Nakamura K, Ikeda K, Kuronuma K, Chung MP, Kondoh Y, Homma S, Inase N, Park MS, Takahashi H: A modified GAP model for East-Asian populations with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 58: 395-402, 2020. (A) ○
- OI20006: Yanagiya S, Nakamura K, Ukawa S, Tsutsumi A, Atsumi T, Tamakoshi A: Household income and the risk of incident hypertension in employees at multiple workplaces in Japan: J-HOPE. *Hypertens Res* 43, 1445-1453, 2020. (A) ○
- OD20001: 真殿亜季, 由田克士, 栗林徹, 奥田奈賀子, 中村幸志, 渡邊至, 樺山舞, 神出計, 三浦克之, 板井一好, 岡山明: 遅い夕食習慣は中年男性のメタボリックシンドローム発症リスクを増加させる. *日本循環器病予防学会誌* 55, 40-49, 2020. (B) ○
- OD20002: 樋口温子, 樺山舞, 神出計, 呉代華容, 赤木優也, 奥田奈賀子, 中村幸志, 渡邊至, 栗林徹, 板井一好, 由田克士, 三浦克之, 岡山明: 特定保健指導積極的支援における中性脂肪該当者の特徴と中性脂肪に対する指導効果の検討. *日本循環器病予防学会誌* 55, 124-133, 2020. (B) ○

A. 研究課題の概要

1. 海洋法医学的研究(深沢真希, 二宮賢司, 川上由香)

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

2. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究(二宮賢司)

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

3. 血中メソミルの死後分解に関する実験的研究(川上由香)

メソミルはカーバメイト系農薬の一種であり、日本においては年間約 60 件の中毒死亡が報告されてい

る。しかし、それらの症例において、剖検試料である血液からメソミルが検出されない、もしくは検出されても微量であるケースが報告されている。我々は、この事象が起こる原因に関して腸管内の細菌による死後の分解の可能性に着目し、*in vitro* で血液に添加したメソミルを分解する菌の検索を行っている。現在までに、メソミルを分解する細菌を二種類同定している。最終的には、実際の中毒死症例の血液試料中におけるメソミル分解細菌の存在を証明し、分解に関与する酵素を同定することを目標としている。

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

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

5. 法医病理学的研究(二宮賢司, 深沢真希, 川上由香)

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD20001:	川上由香, 二宮賢司, 深沢真希, 池松夏紀, 町田大輔: 沖縄県の法医解剖事例における頭蓋骨縫合の正常変異の検討. 日法医誌 74: 65, 2020.		
PD20002:	池松夏紀, 二宮賢司, 深沢真希, 川上由香, 町田大輔: クロカプラミン中毒死の一部検例. 日法医誌 74: 68, 2020.		

- PD20003: 二宮賢司, 深沢真希, 川上由香, 池松夏紀, 町田大輔: 沖縄県の法医解剖事例における孤独死の検討. 第 70 回日本法医学会学術九州地方集会 抄録集 18, 2020.
- PD20004: 池松夏紀, 高橋由美子, 二宮賢司, 深沢真希, 川上由香: 琉大法医学講座における事例データの電子的一括管理システム. 第 70 回日本法医学会学術九州地方集会 抄録集 23, 2020.

A. 研究課題の概要

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

1. 内分泌・糖尿病・代謝内科グループ

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

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

全国屈指の肥満県，糖尿病県となった要因として，沖縄型食・ライフスタイルに注目し，臨床介入試験やメタボローム解析，病態モデルマウスを用いたメカニズム解明，新規の治療法の開発を進め，以下のような英文学術論文を発表してきた(γ -Oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology* 156:1242-1250, 2015, A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -Oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet. *Br J Pharmacol* 172:4519-4534, 2015, Impact of Brown Rice-Specific γ -Oryzanol on Epigenetic Modulation of Dopamine D2 Receptor in Brain Striatum of High Fat Diet-Induced Obese Mice. *Diabetologia* 60:1502-1511, 2017, Marked Augmentation of PLGA Nanoparticle-Induced Metabolically-Beneficial Impact of γ -Oryzanol on Fuel Dyshomeostasis in Genetically Obese-Diabetic *ob/ob* Mice. *Drug Delivery* 24:558-568, 2017, Brown Rice-Specific γ -Oryzanol-Based Novel Approach toward Lifestyle-Related Brain Dysfunction and Impaired Glucose Metabolism. *Glycative Stress Research* 4:58-66, 2017, Brown rice-specific γ -Oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investigation* 10:18-25, 2019

● 脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

慢性的な高脂肪食習慣が食行動を変容させる分子メカニズムを脳科学のアプローチにより詳細に解析し

ている。また，脂肪(酸)の質的，量的異常がインスリン抵抗性や血管障害をおこす分子機構(*Diabetes Care* 34: 686-690, 2011)，異所性脂質蓄積のメカニズムを研究している(*Intern Med* 52: 1561-1571, 2013)。

● 分子栄養学研究と臨床介入試験の展開

現代沖縄型のファストフード・ジャンクフード食習慣に対する有効な介入方法を研究している。玄米食がもたらす減量効果，代謝改善効果，血管機能改善効果を介入臨床試験で明らかにし(*British J Nutr* 111: 310-320, 2014; Effects of Brown Rice Diet on Visceral Obesity and Endothelial Function: The BRAVO Study)，玄米に高濃度に含まれる γ -オリザノールが高脂肪食敬遠効果を持つこと，視床下部小胞体ストレスを抑制するシャペロン作用を持っていることを世界で初めて証明した

(*Diabetes* 61: 3084-3093, 2012. *Obes Res Clin Pract* 7: e165-e172, 2013)。難消化米を用いた臨床介入研究(国際医療クラスター事業)， γ -オリザノール含有機能性食品を用いた臨床介入試験(JST研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 産学共同推進ステージ ハイリスク挑戦タイプ(復興支援型) グラント：玄米含有機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究開発・実用化に成功している(UMIN 臨床試験登録 000017485)。研究課題名：玄米含有 機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究・商品開発

農林水産省フードアクション ニッポン アワード (FAN) 2015 研究開発・新技術部門優秀賞受賞。

また， γ -オリザノールによる膵内分泌機能の改善に関して，小胞体ストレスやドパミン受容体シグナルを介する新規の分子メカニズムを明らかにした(γ -Oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice *Endocrinology* 156:1242-1250, 2015, A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -Oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet *Br J Pharmacol* 172:4519-4534, 2015)。

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

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

特許の取得(6件)

■ γ -オリザノール含有機能性食品と糖尿病改善薬

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6098973 号(登録日: 2017 年 3 月 3 日)

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

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6143215 号(登録日: 2017 年 5 月 19 日)

特許: 第 6281919 号(登録日: 2018 年 2 月 22 日)

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

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6182540 号(登録日: 2017 年 7 月 28 日)

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

■ 代謝改善剤

(発明者代表: 益崎 裕章)

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

商標登録の取得(1件)

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

(発明者代表: 益崎 裕章)

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

● 尿酸生成酵素, キサンチンオキシダーゼの分子医学的研究

キサンチンオキシダーゼ(XO)の作用過剰が高尿酸血症のみならず血管内皮機能の悪化を惹起することに関して病態モデルマウスを用いて研究している。加えて、ヒト血中 XO 活性の測定系を樹立し、FMD で評価された血管内皮機能との関連性を新規に明らかにし、研究成果を以下のように英文論文に発表している(Shirakura T, Masuzaki H et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 389:831-838, 2016, Sunagawa S, Masuzaki H et al. Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: A pilot exploratory study. *J Diabetes Investigation* 10(1):94-103, 2019, Hokama N, Masuzaki H et al. A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with

hematological malignancies using a highly sensitive assay. *Hematol Oncol* 37(4):527-530, 2019)

● CGM continuous glucose monitoring: 24 時間持続血糖測定を活用した血糖管理 最適化医療の構築
食後高血糖や血糖変動の増大が血管合併症、特に冠動脈・脳血管イベントの強い危険因子であることが注目されている。血糖変動の大きな症例の場合、1 日 2~6 回の従来の自己血糖測定では実態を把握しきれない場合が多い。CGM continuous glucose monitoring を活用した 24 時間持続血糖測定により食事や運動、投与中の経口血糖降下薬による血糖値の推移を解析し良質の血糖管理を目指す臨床データを蓄積している。経口血糖降下薬 DPP-IV 阻害剤の標的分子である酵素、DPP-IV の血中・尿中動態変化と血糖管理に関する臨床研究が進行中である。

● グルコースクランプを用いた臨床研究

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

● 血管拡張反応検査(Flow Mediated Dilation, FMD)を活用した臨床研究

血管内皮機能の評価する検査法の一つ。血管内皮機能障害は、動脈硬化の器質的変化が起きる前の段階から現れる障害であり、それを非侵襲的に検査する FMD 検査は動脈硬化を早期に評価可能な検査である(*Circ J* 76: 593-595, 2012, *Cardiology Research and Practice* ID 754181, 2012, *Int J Cardiol* 167: 2108-2113, 2013)。

2. 血液内科グループ

● 血液悪性腫瘍における臨床研究

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

● GVHD 予防・緩和を目指す新規の細胞治療・再生医療の開発研究

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

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

HTLV-1 感染から ATL 発症に至る自然経過を明らかにすることは ATL の発症メカニズムを考えるうえから

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

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

沖縄県7病院(県立中部病院, 中頭病院, ハートライフ病院, 那覇市立病院, 南部医療センター, 沖縄赤十字病院, 琉球大学医学部附属病院)において2002年~2011年の間に発症した高悪性度ATL659例について調査を行い、全国調査と比較し超高齢患者の割合が高いこと・糞線虫罹患率が高いこと・治療成績が不良であることなどの沖縄県特有の臨床病態を明らかにした(*Int J Hematol.* 104:468-475, 2016)。さらに、集積した臨床データを用いてATLの生命予後と関連する因子を解析し、沖縄県のATL患者における既存の予後予測モデルでの層別化を検証して英文論文として報告した(*Cancer Sci.* 2018;109:2286-2293)。また同種造血幹細胞移植症例を抽出し、治療成績を検討するとともに、長期生存例については分子生物学的解析を行っている。

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

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

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

に、SGLT2 阻害薬による抗腫瘍効果を細胞実験及びマウスを用いた実験で検証する。

● 成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)の発症と進行に関連する HLA を含む免疫遺伝学的背景因子と遺伝子異常の解明

ATLL 患者の発症・進展リスクに基づく新たな治療法・診断法の開発への基盤となる基礎的データを構築するために、HLA を含んだ免疫遺伝学的背景因子、ならびにそれらの遺伝子異常について検索する。沖縄県内の HTLV-I キャリア及び ATLL 患者の検体を継続的に集積し、解析を進めている。

● 同種造血幹細胞移植における HLA の意義

同種造血幹細胞移植の合併症である移植片対宿主病 (GVHD) と HLA の関連性について、解析を行っている。HLA-DPB1 遺伝子は進化的に構造が異なり、発現レベルが高い HLA アリルを患者が所有し、ドナーと不適合となる場合に GVHD のリスクが高くなることを見出した (*Blood* 131:808-817, 2018)。HLA 適合同種造血幹細胞移植において、個人の HLA が急性 GVHD や白血病再発のリスクと関連する可能性を報告した (*Bone Marrow Transplant.* 2020 Oct 9. doi: 10.1038/s41409-020-01070-3. Online ahead of print)

● 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄破壊の前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療法に関する第 II 相試験 (JCOG0907)

初発成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした、同種造血幹細胞異色療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 高リスクびまん性大細胞型 B リンパ腫に対する導入化学療法と大量化学療法 (LEED) の有用性に関するランダム化第 II 相試験 (JCOG0908)

未治療高リスク群びまん性大細胞型 B リンパ腫を対象とした、bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開し解析結果を英文論文として報告した (*Cancer Sci.* 111:3770-3779, 2020)。

● 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対するインターフ

ェロン α /ジドブジン併用療法と Watchful waiting 療法の第 III 相ランダム化比較試験 (JCOG1111)

低悪性度成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした、前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● Interim PET に基づく初発進行期ホジキンリンパ腫に対する ABVD 療法および ABVD/増量 BEACOPP 療法の非ランダム化検証的試験 (JCOG1305)

初発進行期ホジキンリンパ腫を対象とした、interim PET に基づく治療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ療法早期介入に関するランダム化比較第 III 相試験 (JCOG1411)

未治療の低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ早期介入の臨床的有用性を標準治療である watchful waiting とのランダム化比較にて検証する多施設共同研究を展開している。

● 成人T細胞白血病リンパ腫 (ATLL) における同種造血幹細胞移植成績に及ぼす因子の解析

非寛解期の ATLL の同種造血幹細胞移植において、移植後合併症が移植成績に大きく関与することを明らかにした (*Bone Marrow Transplant* 55:233-241, 2020)。

3. 膠原病・リウマチ内科グループ

● 血液疾患、内分泌代謝疾患、膠原病リウマチ性疾患における自己免疫機序の臨床的解明を進めている。

● 関節リウマチにおける関節破壊や炎症を関節エコーによって評価し、治療モードの最適化に役立てる臨床研究を進めている。また、生物学的製剤の治療効果や有害事象について産業医科大学とともに臨床研究を進めている。

● 自己免疫疾患に対する治療薬として汎用されているステロイド剤がもたらす下垂体機能不全や副腎機能不全、骨粗鬆症の病態把握、ステロイド剤がもたらす高血糖の持続ががん治療効果の減弱を引き起こす分子メカニズムの解明に取り組んでいる。

● 種々の膠原病・リウマチ疾患で汎用されている生物学的製剤の作用機構や自己炎症症候群のメカニズム解明に取り組んでいる。また、自己免疫疾患と内分泌代謝疾患、自己免疫疾患と血液疾患との病態連関について分子医学的な解明を進めている。

4. リサーチグループ

内分泌・代謝・糖尿病、血液疾患、膠原病・リウマチ性疾患の各3分野間の研究を包括的に統合し推進するリサーチ部門では、分子生物学と動物行動学を駆使した基礎研究と先進的な臨床介入研究を実施している。

● 食による脳機能低下の改善と回復の脳内メカニズム解析—玄米機能成分γ-オリザノールによる依存症並びに認知機能改善の作用機序の解明

玄米に高濃度に含まれるγ-オリザノールの幅広い有効性を検討するため、各種依存症(アルコール、ニコチン、動物性脂肪)や認知機能障害に対する有効性を検討している。γ-オリザノール含有飼料摂餌によってアルコール嗜好性軽減効果や老齢マウスの認知機能回復効果を見出し、その脳内分子メカニズムの解明を進めている。

● 機能性食品油による認知機能の改善と腸脳連関

メカニズム解析

地中海食のベースをなすエクストラバージンオリーブオイル(EVOO)や栄養サプリメントに用いられる亜麻仁油(FO)を多く含む飼料を摂餌させたマウスは、ラード含有飼料により肥満したマウスに比べ、高血糖が緩和され、腸内細菌叢のアンバランス是正、血漿中短鎖脂肪酸濃度の上昇(発酵力の改善)がもたらされることを見出した。その分子基盤として、腸管における制御性T細胞の機能が高まり、タイトジャンクション(TJ)プロテインの発現亢進により腸管バリア機能が強化されることを解明した(Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. *Eur J Nutr.* 59(6):2411-2425. doi: 10.1007/s00394-019-02088-0)。さらに腸と脳に発現する共通分子に着目し、EVOOやFOによる認知機能回復効果の検証と分子メカニズムの解明を進めている。老化促進マウス(SAMP8)を用いて認知機能行動解析を行い、EVOOまたはFOを多く含む飼料を摂餌させたマウスの血液脳関門及び腸内バリア機能改善効果に着目し、解析を進めている。

● 食嗜好性の脳内制御機構の解明と機能解析

高脂肪食と高炭水化物食の食べ分けを制御する食嗜好性制御中枢に着目し、様々な栄養状態、系統差、性差、ストレス負荷時における適切な栄養素を選択摂取する食嗜好性の脳内制御機序を解析し、以下の英文レビューを発表した。(Homeostatic versus hedonic control of carbohydrate selection. *J Physiol.* (2020) Jul 9. doi: 10.1113/JP280066.)。

● 肥満外科手術後の減量効果維持に関わる責任因子解析

高度肥満者に実施される肥満外科手術後の減量効果維持に関わる因子を探索している。医療法人おもとと会 大浜第一病院と共同研究を行い、肥満の再発を防ぐ最も効果的な事象を施術前後における様々な要因から探索し、介入試験を計画している。

● 血液悪性腫瘍患者におけるキサンチンオキシダーゼ(XO)活性の意義

血液悪性腫瘍患者の治療経過中のサンプルを用いて、血漿XO活性が化学療法や造血細胞移植療法に伴う肝機能障害と関連することを世界で初めて明らかにした。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査 読 有 無
原著			
OI20001:	Minokoshi Y, Nakajima KI, Okamoto S. Homeostatic versus hedonic control of carbohydrate selection. <i>J Physiol</i> , 2020. doi: 10.1113/JP280066. Epub ahead of print. PMID: 32643799.	(A)	○
OI20002:	Tomori S, Morishima S, Nishi Y, Nakachi S, Tamaki K, Morichika K, Tedokon I, Shimabukuro N, Hanashiro T, Kitamura S, Uchibori S,	(A)	○

- Miyagi R, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tomoyose T, Karube K, Fukushima T, Masuzaki H. Transplant-related complications are impediments to the success of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia patients in non-complete remission. *Bone Marrow Transplantation* 55: 233-241, 2020. DOI: 10.1038/s41409-019-0669-z.
- OI20003: Millman J, Okamoto S, Kimura A, Uema T, Higa M, Yonamine M, Namba T, Ogata E, Yamazaki S, Shimabukuro M, Tsutsui M, Matsushita M, Ikematsu S, Masuzaki H. Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. *European Journal of Nutrition* 59: 2411-2425, 2020. DOI: 10.1007/s00394-019-02088-0. (A) ○
- OI20004: Guo T, Tanaka Matsumoto M, Kaneko K, Unzai T, Ogino Y, Aotani D, Kusakabe T, Iwakura H, Miyazawa T, Sawamoto K, Minokoshi Y, Masuzaki H, Inagaki N, Nakao K. A combination of dietary fat intake and nicotine exposure enhances CB1 endo-cannabinoid receptor expression in hypothalamic nuclei in male mice. *Neurosci Lett* 714: 134550, 2020. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134550. (A) ○
- OI20005: Maimaituxun G, Fukuda D, Izaki H, Hirata Y, Kanayama H, Masuzaki H, Sata M, Shimabukuro M. Levels of adiponectin expression in peri-renal and subcutaneous adipose tissue and its determinants in human biopsied samples. *Frontiers in Endocrinology* 10: 897, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2019.00897. (A) ○
- OI20006: Maimaituxun G, Yamada H, Fukuda D, Yagi S, Kusunose K, Hirata Y, Nishio S, Soeki T, Masuzaki H, Sata M, Shimabukuro M. Association of local epicardial adipose tissue depots and left ventricular diastolic performance in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation Journal* 84: 203-216, 2020. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0793. (A) ○
- OI20007: Nabeya D, Kinjo T, Parrott GL, Nakachi S, Yamashiro T, Ikemiyagi N, Arakaki W, Masuzaki H, Fujita J. Chest computed tomography abnormalities and their relationship to the clinical manifestation of respiratory syncytial virus infection in a genetically confirmed outbreak. *Intern Med* 59: 247-252, 2020. DOI: 10.2169/internalmedicine.3117-19. (A) ○
- OI20008: Masuzaki H, Fukuda K, Ogata M, Kinjo A, Matsuo T, Nishihira J. Safety and efficacy of nanoparticulated brown rice germ extract on reduction of body fat mass and improvement of fuel metabolism in both preobese and mild obese subjects without excess of visceral fat accumulation. *Glycative Stress Research* 7: 1-12, 2020. (A) ○
- OI20009: Guerrero C, Yoshiko Yamashita Y, Kuba-Miyara M, Imaizumi N, Kato M, Sakihama S, Hayashi M, Miyagi T, Karimata K, Uchihara J, Ohshiro K, Todoroki J, Nakachi S, Morishima S, Karube K, Tanaka Y, Masuzaki H, Fukushima T. Proteomic profiling of HTLV-1 carriers and ATL patients reveal soluble TNFR2 as a novel diagnostic and chemosensitivity biomarker for ATL. *Blood Advances* 4: 1062-1071, 2020. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001429. (A) ○
- OI20010: Machii N, Kudo A, Saito H, Tanabe H, Iwasaki M, Hirai H, Masuzaki H, Shimabukuro M. Walking speed is the sole determinant criteria of sarcopenia of mild cognitive impairment in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med* 9: E 2133, 2020. DOI: 10.3390/jcm9072133. (A) ○
- OI20011: Tanabe H, Saito H, Kudo A, Machii N, Hirai H, Maimaituxun G, Tanaka K, Masuzaki H, Watanabe T, Asahi K, Kazama J, Shimabukuro M. Factors associated with risk of diabetic complications in novel

- cluster-based diabetes subgroups: A Japanese retrospective cohort study. *J Clin Med* 9: E 2083, 2020. DOI: 10.3390/jcm9072083.
- OI20012: Takatori M, Sakihama S, Miyara M, Imaizumi N, Miyagi T, Ohshiro K, Nakazato I, Hayashi M, Todoroki J, Morishima S, Masuzaki H, Fukushima T, Karube K. A new diagnostic algorithm using biopsy specimens in adult T-cell leukemia/lymphoma: combination of RNA in situ hybridization and quantitative PCR for HTLV-1. *Mod Pathol*. 2020 Aug 17. Online ahead of print. DOI: 10.1038/s41379-020-0635-8. (A) ○
- OI20013: Morishima S, Fukuda T, Doki N, Mori T, Onizuka M, Kawakita T, Kato C, Ozawa Y, Tanaka M, Kurokawa M, Kamimura T, Inoue M, Tanaka J, Ichinohe T, Atuta Y, Morishima Y. Individual HLAs influence immunological events in allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors. *Bone Marrow Transplant* 2020 Oct 9. Online ahead of print. DOI: 10.1038/s41409-020-01070-3 (A) ○
- OI20014: Kagami Y, Yamamoto K, Shibata T, Tobinai K, Imaizumi Y, Uchida T, Shimada K, Minauchi K, Fukuhara N, Kobayashi H, Yamauchi N, Tsujimura H, Hangaishi A, Tominaga R, Suehiro Y, Yoshida S, Inoue Y, Suzuki S, Tokuhira M, Kusumoto S, Kuroda J, Yakushijin Y, Takamatsu Y, Kubota Y, Nosaka K, Morishima S, Nakamura S, Ogura M, Maruyama D, Hotta T, Morishima Y, Tsukasaki K, Nagai H. R-CHOP-14 versus R-CHOP-14/CHASER for upfront autologous transplantation in diffuse large B-cell lymphoma: JCOG0908 study. *Cancer Sci* 111: 3770-3779, 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1111/cas.14604. (A) ○
- OI20015: Yamamoto F, Suzuki S, Mizutani A, Shigenari A, Ito S, Kametani Y, Kato S, Fernandez-Viña M, Murata M, Morishima S, Morishima Y, Tanaka M, Kulski JK, Bahram S, Shiina T. Capturing Differential Allele-Level Expression and Genotypes of All Classical HLA Loci and Haplotypes by a New Capture RNA-Seq Method. *Front Immunol* 11: 941, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00941. (A) ○
- OI20016: Kanda J, Kawase T, Tanaka H, Kojima H, Morishima Y, Uchida N, Nagafuji K, Matsuhashi Y, Ohta T, Onizuka M, Sakura T, Takahashi S, Miyakoshi S, Kobayashi H, Eto T, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S. Effects of Haplotype Matching on Outcomes after Adult Single-Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 26: 509-518, 2020. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.09.035. (A) ○
- OI20017: Morishima Y, Morishima S, Murata M, Arima N, Uchida N, Sugio Y, Takahashi S, Matsuhashi Y, Onizuka M, Eto T, Nagafuji K, Onishi Y, Inoue M, Atsuta Y, Fukuda T, Ichinohe T, Kato S, Kanda J. Impact of Homozygous Conserved Extended HLA Haplotype on Single Cord Blood Transplantation: Lessons for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation in Allogeneic Settings. *Biol Blood Marrow Transplant* 26: 132-138, 2020. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.09.009. (A) ○
- OD20001: 益崎裕章, 上間次己, Jasmine F. Millman: 糖尿病の薬物治療が腸内細菌に与える影響. *糖尿病ケア* 17: 42-46, 2020. (B) ○
- OD20002: 益崎裕章, 上間次己, Jasmine F. Millman: 腸内細菌をととのえる食事と糖尿病食事療法との関係. *糖尿病ケア* 17: 47-51, 2020. (B) ○
- OD20003: 益崎裕章: 特集: STOP 医者の不養生分かつちゃいるけど, やめられない…食と行動の科学. *月刊保団連* 1308: 10-15, 2020. (B) ○
- OD20004: 山崎聡, 尾形絵美, 岡本土毅, 島袋充生, 益崎裕章: 合併症を伴う高血圧症の治療: 脂質異常症・肥満症・高尿酸血症. *臨牀と研究* 97: 72-77, 2020. (B) ○
- OD20005: 益崎裕章, 砂川澄人, 山崎聡, 岡本土毅: XOR, XO の尿酸代謝・酸化ストレス生成における役割と病態的意義 -血中の XO 活性と血清尿酸値との関連性をめぐる最近の知見-. *循環器内科* 87: 4-10, 2020. (B) ○

- OD20006: 山崎聡, 尾形絵美, 岡本土毅, 島袋充生, 益崎裕章: 特集: 高血圧診療 Update: 高血圧治療ガイドライン2019で何が変わるのか? 他疾患に合併する高血圧: 肥満症・メタボリックシンドローム. 内科 125: 227-230, 2020. (B) ○
- OD20007: 玉城啓太, 森島聡子, 野村尚吾, 西由希子, 仲地佐和子, 福島卓也, 益崎裕章: 糞線虫症はアグレッシブ成人T細胞白血病リンパ腫に影響を与えるか?: 沖縄県アグレッシブATLデータベースの解析. 沖縄県医師会報 56: 202-208, 2020. (B) ○
- OD20008: 益崎裕章, 福田宏太郎, 尾形望嘉, 金城綾乃, 松尾タケル, 西平順: 内臓脂肪組織の過剰蓄積を認めない軽度肥満者及び前肥満者を対象としたナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス摂取による安全性検証及び体脂肪量の軽減効果・代謝改善効果の検討. Glycative Stress Research 7: 1-12, 2020. (B) ○
- OD20009: 益崎裕章: バランスの良い食生活を支える頼れるパートナー: 玄米食の勧め. 月刊糖尿病ライフ さかえ 60: 17-22, 2020. (B) ○
- OD20010: 久場美鈴, 岡本土毅, 上間次己, 加島ひとみ, 稲嶺進, 仲地佐和子, 難波豊隆, 山崎聡, 益崎裕章: 肥満外科手術後早期における減量効果に寄与する要因の探索. 肥満研究 26: 291-299, 2020. (B) ○
- OD20011: 益崎裕章: 人生100年時代を支える“食のあるべき姿”を科学する. むすび 64: 2-3, 2020. (B) ○
- OD20012: 益崎裕章, 山崎聡, 島袋充生: 糖・脂質代謝領域における高血圧学の現状と展望. 日本臨牀 高血圧学 上: 105-110, 2020 (B) ○
- OD20013: 益崎裕章: 動物性脂肪に対する嗜好性と生活習慣病. 日本医師会雑誌 149: 1072, 2020. (B) ○
- OD20014: 益崎裕章, 稲嶺進, 岡本土毅: 肥満・糖尿病の予防. メタボリックサージェリー: 222-225, 2020. (B) ○
- OD20015: 稲嶺進, 益崎裕章: 腹腔鏡下ルーワイ胃バイパス術 (LRYGB). メタボリックサージェリー: 103-111, 2020. (B) ○
- OD20016: 益崎裕章: 脳科学の進歩をふまえた肥満症・糖尿病に対する効果的な食事療法とは? 日本医事新報 5029: 50-51, 2020. (B) ○
- OD20017: 長谷川千穂, 中山良朗, 玉城敦子, 屋比久賢光, 吉村蘭, 山城清人, 池間朋己, 益崎裕章: Carboplatin (CBDCA) + Etoposide (VP-16) 療法が奏功した原発臓器不明の神経内分泌がん (NEC) の一例. 日本内分泌学会雑誌 第29回臨床内分泌代謝 Update Proceeding 96: 137-140, 2020. (B) ○
- OD20018: 今泉直樹, Guerrero Carmina Louise Hugo, 山下慶子, 宮良恵美, 加藤愛美, 崎浜秀悟, 加留部謙之輔, 田中勇悦, 益崎裕章, 福島卓也: ATL発症予測新規バイオマーカーの探索. 日本検査血液学会雑誌 21: S160, 2020. (B) ○
- OD20019: 比嘉盛丈, 澤紙亜希子, 盛島菜美, 井口梓, 眞境名豊文, 座覇明子, 高良正樹, 當眞武, 益崎裕章, 島袋充生: 腎機能別にみた長時間作用型GLP-1受容体作動薬の腎保護効果の検討. 日本内科学会雑誌 109: 168, 2020. (B) ○
- OD20020: Maimaituxun Gulinu, 福田大受, 井崎博文, 平田陽一郎, 金山博臣, 益崎裕章, 佐田政隆, 島袋充生: Levels of Adiponectin Expression in Peri-Renal and Subcutaneous Adipose Tissue and Its Determinants in Human Biopsied Samples. 日本臨床分子医学会学術総会プログラム・抄録集 57: 75, 2020. (A) ○
- OD20021: ミルマン・ジャスミン, 岡本土毅, 木村碧樹, 上間次己, 比嘉萌子, 難波豊隆, 山崎聡, 島袋充生, 池松真也, 益崎裕章: Extra virgin olive and flaxseed oils modulate gut microbiota, enhancing mucosal and metabolic health in mice. 日本臨床分子医学会学術総会プログラム・抄録集 57: 64, 2020. (A) ○
- OD20022: 益崎裕章: 改訂ガイドラインの評価と今後の課題~関連学会の立場から~ 肥満症・メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の捉え方. 日本痛風・核酸代謝学会総会プログラム抄録集 53: 53, 2020. (B) ○
- OD20023: 益崎裕章: メタボリック症候群と脳の慢性炎症・脳機能異常をめぐる研究. 別冊Bio Clinica: 慢性炎症と疾患 8: 31-33, 2020. (B) ○
- OD20024: 小橋川広樹, 金城圭美, 仲嵩緑, 中島貴子, 山田安裕奈, 大城ちか子, 照屋秀侍, 力石幸枝, 山川房江, 難波豊隆, 中島信久, 益崎裕章: 緩和ケア

チーム活動における管理栄養士の取り組み 治療による有害事象時の栄養介入システムの構築. 日本病態栄養学会誌 23: S-8, 2020.

- OD20025: 益崎裕章, Millman Jasmine, 岡本土毅, 島袋充生: 食行動変容をめぐる臨床分子医学の最近の進歩 糖尿病・肥満症診療への応用. 日本臨床分子医学会学術総会プログラム・抄録集 57: 46, 2020. (B) ○
- OD20026: 岡本土毅, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米機能成分 γ -オリザノールによるアルコール依存軽減の新規脳内メカニズム. 日本臨床分子医学会学術総会プログラム・抄録集 57: 56, 2020. (B) ○
- OD20027: 西由希子, 村上明一, 村山裕子, 塚原成俊, 岡本土毅, 仲地佐和子, 森近一穂, 玉城啓太, 福島卓也, 森島聡子, 岸本英博, 益崎裕章: 脂肪組織由来間葉系幹細胞による移植片対宿主病(GVHD)関連骨髄不全予防効果. 日本臨床分子医学会学術総会プログラム・抄録集 57: 57, 2020. (B) ○
- OD20028: 森近一穂, 加留部謙之輔, 嘉陽広菜, 内野周太, 西由希子, 仲地佐和子, 岡本土毅, 森島聡子, 大城一郁, 仲里巖, 福島卓也, 益崎裕章: くすぶり型成人T細胞性白血病・リンパ腫(ATLL)組織におけるリン酸化STAT3発現頻度の上昇は予想外に良好な予後と関連する. 日本臨床分子医学会学術総会プログラム・抄録集 57: 57, 2020. (B) ○

症例報告

- CD20001: 山城清人, 照屋太輝, 中山良朗, 玉城敦子, 屋比久賢光, 長谷川千穂, 吉村蘭, 難波豊隆, 山崎聡, 池間朋己, 益崎裕章: 耐糖能障害を来した筋強直性ジストロフィー患者に対するメトホルミン療法の有効性. 糖尿病 63: 291-292, 2020. (B) ○
- CD20002: 中山良朗, 久高将太, 玉城敦子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 吉村蘭, 山城清人, 長谷川千穂, 金城由美子, 池間朋己, 益崎裕章: NDBとKDBからみた沖縄県の糖尿病診療における課題. 糖尿病 4: 226, 2020. (B) ○
- CD20003: 照屋理子, 中山良朗, 久高将太, 玉城敦子, 安澤由香利, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 吉村蘭, 山城清人, 長谷川千穂, 竹本のぞみ, 難波豊隆, 池間朋己, 益崎裕章: 血漿交換により救命出来た多臓器不全を合併した甲状腺クリーゼの一例. 日本内分泌学会雑誌 95: 1361, 2020. (B) ○
- CD20004: 屋比久賢光, 中山良朗, 玉城敦子, 久高将太, 本間健一郎, 吉村蘭, 長谷川千穂, 山城清人, 池間朋己, 益崎裕章: ペムプロリズム投与後に視床下部性のACTH単独欠損症を発症した一例. 日本内分泌学会雑誌 95: 1251, 2020. (B) ○

総説

- RD20001: 益崎裕章, 岡本土毅: 肥満に伴う認知機能障害:脳科学基礎研究の動向. 肥満研究 26: 262-268, 2020. (B) ○

国内学会発表

- PD20001: 益崎裕章: 生活習慣病におけるMRシグナリング遮断の意義と有用性. 第24回山形糖尿病研究会学術講演会, 1月17日, 山形, 2020.
- PD20002: 益崎裕章: 高尿酸血症・痛風の病態解明と治療法の進歩. 日本医師会生涯教育協力講座 これからの高尿酸血症・痛風の治療戦略, 1月25日, 愛媛, 2020.
- PD20003: 益崎裕章: IoT, AIを活用する行動変容と糖尿病の予防・進展阻止 ~沖縄県久米島デジタルヘルス・プロジェクトの試み~. 糖尿病治療 ADVANCED FORUM JAPAN 2020 ~日本人と糖尿病: 未来への提言~, 2月2日, 東京, 2020.
- PD20004: 益崎裕章: アルコール依存を緩和する機能性商品の試作品開発に向けた学術基盤の構築. 平成31年度沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業シンポジウム, 2月6日, 沖縄, 2020.
- PD20005: 益崎裕章: 行動変容の科学を糖尿病診療に活かすアプローチ. 糖尿病ライブ配信講演会, 2月6日, 沖縄, 2020.
- PD20006: 益崎裕章: 令和時代の糖尿病診療: 近未来展望と新たな視点. 第7回DM Basic Seminar in Okinawa, 2月8日, 沖縄, 2020.
- PE20007: 岡本土毅, 益崎裕章: 玄米機能成分 γ -オリザノールによるアルコール依存症改善に対する脳内分子メカニズムの解明 第1回メディカルライス協会国際学術集会, 2月10日, 東京, 2020.

- PD20008: 益崎裕章: 肥満症・メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の捉え方. 第53回日本痛風・尿酸核酸学会総会シンポジウム: 改訂ガイドラインの評価と今後の課題: 関連学会の立場から, 2月13日, 福岡, 2020.
- PD20009: 益崎裕章: 満足できない脳を足るを知る脳へ変える! ~玄米機能成分をめぐる脳科学研究~. 2019年度生産開発科学研究所健康食品講演会: メディカルライスを知ろう, 2月14日, 京都, 2020.
- PD20010: 益崎裕章: 視床下部の機能と病態・間脳下垂体疾患. 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2月21日, 東京, 2020.
- PD20011: 益崎裕章: 糖尿病診療に腸内フローラ研究・分子栄養学を活かす. 第12回東播磨糖尿病教育セミナー, 2月22日, 兵庫, 2020.
- PD20012: 益崎裕章: 生活習慣病におけるMRシグナリング遮断の意義と有用性. 佐賀県医師会学術講演会, 2月27日, 佐賀, 2020.
- PD20013: 益崎裕章: 生活習慣病におけるMRシグナリング遮断の意義と有用性. 第112回伊勢崎糖尿病勉強会学術講演会 (WEB), 4月8日, 群馬, 2020.
- PD20014: 益崎裕章: IoT, AIを活用する行動変容と糖尿病の予防・進展阻止. 糖尿病治療を考える会 (WEB), 7月2日, 山梨, 2020.
- PD20015: 益崎裕章: 若者の耐糖能異常・糖尿病をどうする? 第84回日本循環器学会学術集会シンポジウム: 人生100年時代の健康長寿: 若い時こそ健康長寿を目指そう!! (WEB), 7月12日, 沖縄, 2020.
- PD20016: 益崎裕章: 運動・食事のプチ改善が人生を変える! ~肥満症・2型糖尿病診療をめぐる最近の話題~. 第28回西日本肥満研究会ランチョンセミナー (WEB), 7月18日, 岡山, 2020.
- PD20017: 益崎裕章: 行動変容の科学と2型糖尿病診療. 第93回日本内分泌学会 (WEB) (NBI), 7月22日, 浜松, 2020.
- PD20018: 益崎裕章: 2型糖尿病診療におけるSGLT2阻害剤のポジショニング. 糖尿病診療 Update 2020 (WEB) (NIL・NBI), 7月29日, 沖縄, 2020.
- PD20019: 益崎裕章: 食と行動の科学: 肥満症をめぐる臨床と研究の現在. 沖縄県国民健康保健団体連合会 令和2年度沖縄県保健者協議会合同研修会 (WEB), 8月4日, 沖縄, 2020.
- PD20020: 益崎裕章: アレルギー診療にも役立つ運動・食事の分子医学. 第14回相模原臨床アレルギーセミナー パシフィコ横浜 (WEB), 8月21日, 沖縄, 2020.
- PD20021: 益崎裕章: 運動療法のサイエンス・エビデンス・プラクティス. 第54回糖尿病学の進歩 (WEB), 9月3日, 沖縄, 2020.
- PD20022: 益崎裕章: 糖尿病食事療法のサイエンスとトピックス. Table Discussion Meeting in 中越 (WEB), 9月8日, 新潟, 2020.
- PD20023: 益崎裕章: 実効性を高める糖尿病診療脳科学・分子栄養学からの新しいアプローチ. 栃木県糖尿病臨床研究会 2020 (WEB), 9月11日, 沖縄, 2020.
- PD20024: 益崎裕章: 生活習慣病におけるMRシグナル遮断の意義と有用性. 高血圧 WEB Seminar, 9月14日, 沖縄, 2020.
- PD20025: 益崎裕章: With コロナ時代の肥満2型糖尿病診療. WEB Seminar 糖尿病と感染症, 9月16日, 沖縄, 2020.
- PD20026: 益崎裕章: With コロナ時代の型糖尿病診療: 新常态に求められる治療戦略. 第20回日本内分泌学会九州支部学術集会 (WEB), 9月18日, 沖縄, 2020.
- PD20027: 益崎裕章: 新常态における糖尿病診療: 運動・食の科学と薬物療法のハーモニー. 第4回SGLT2阻害薬の未来を考える会 (WEB), 9月24日, 大阪, 2020.
- PD20028: 益崎裕章: 新型コロナウイルス感染症と糖尿病診療: 最近のトピックス. 糖尿病エリア WEB SEMINAR, 9月28日, 沖縄, 2020.
- PD20029: 益崎裕章: 生活習慣病におけるMRシグナル遮断の意義と有用性. 高血圧 WEB Seminar, 10月8日, 沖縄, 2020.
- PD20030: 益崎裕章: 生活習慣病におけるMRシグナル遮断の意義と有用性. 新潟市内科医会学術講演会 (WEB), 10月15日, 新潟, 2020.

- PD20031: 益崎裕章: 人生 100 年時代の糖尿病診療 ～行動変容の脳科学と AI・IoT の活用～. 第 58 回日本糖尿病学会九州地方会 (WEB), 10 月 17 日, 大分, 2020.
- PD20032: 益崎裕章: IoT・AI を活用する生活習慣病診療. 日本内科学会学術集会第 48 回内科学の展望: 令和時代の総合内科学, 11 月 22 日, 福岡, 2020.
- PD20033: 北村紗希子、西由希子、友利昌平、宮城理子、内堀幸恵、花城多恵子、島袋奈津紀、玉城啓太、手登根伊織、森近一穂、仲地佐和子、加留部謙之輔、福島卓也、森島聡子、益崎裕章: ATL 移植前のモガムリズマブ投与は回避すべきか? 第 42 回日本造血細胞移植学会(抄録発表)、3 月 4 日, 東京, 2020.
- PD20034: 宮城理子、仲地佐和子、玉城泰太郎、北村紗希子、内堀幸恵、友利昌平、花城多恵子、島袋奈津紀、玉城啓太、手登根伊織、森近一穂、西由希子、加留部謙之輔、福島卓也、森島聡子、益崎裕章. 同種造血幹細胞移植後に発症した間質性肺炎合併無筋症性皮膚筋炎の 1 例. 第 42 回日本造血細胞移植学会(抄録発表)、3 月 4 日, 東京, 2020.
- PD20035: 北村紗希子、西由希子、友利昌平、宮城理子、内堀幸恵、花城多恵子、島袋奈津紀、玉城啓太、手登根伊織、森近一穂、仲地佐和子、加留部謙之輔、福島卓也、森島聡子、益崎裕章: ATL 患者における移植前モガムリズマブ投与の適応についての検討. 第 82 回日本血液学会学術集会 (WEB), 10 月 10 日, 京都, 2020.
- PD20036: 友利昌平, 森島聡子, 加藤光次, 仲宗根秀樹, 福田隆浩, 中野伸亮, 衛藤徹也, 内田直之, 末廣陽子, 澤山靖, 河北敏郎, 諫田淳也, 熱田由子, 吉満誠: 傾向スコアマッチングを用いた ATL と急性白血病との移植合併症の比較検討. 第 82 回日本血液学会学術集会 (WEB), 10 月 10 日, 京都, 2020.
- PD0037: 森島聡子、進藤岳夫、宇都宮與、石田高司、福田隆浩、中野伸亮、川北敏郎、衛藤徹也、末廣陽子、澤山靖、宮本敏浩、一戸辰夫、熱田由子、吉満誠、加藤浩次: ATL の HLA 適合同種移植において個人の HLA が生存に与える影響. 第 82 回日本血液学会学術集会 (WEB), 10 月 10 日, 京都, 2020.

A. 研究課題の概要

1. 臨床研究および臨床試験

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

【高血圧・腎臓部門】

①生活習慣病及び心血管患者における減塩の意義とその実態・減塩システムの構築：

高血圧の予防および治療の基本は生活習慣の修正である。そのなかでも減塩は特に重要である。日本人の食塩摂取量はまだ10g/日を超えており、高血圧治療ガイドライン(JSH2019)の推奨する6g/日未満の達成には新たな減塩システムの構築が必要である。食塩摂取量の評価のゴールデンスタンドは管理栄養士による食塩摂取量の評定あるいは24時間蓄尿による定量であるが、簡便性に乏しく、これらを日常臨床の現場でルーチン化することは容易なことではない。我々は、スポット尿による推定食塩摂取量の意義を明らかにし、実臨床に即した減塩システムの構築に取り組んでいる。琉球大学病院での調査に加え、関連施設での調査を終え、減塩意識と食塩摂取量に相関をみいだした。さらに、治療抵抗性高血圧患者における減塩意識と食塩摂取量に関して分析を開始した。

②高齢者高血圧の実態に関する臨床研究：

外来通院中の高齢高血圧者のデータを解析し、高齢者においても塩分の過剰摂取は血圧高値と降圧薬数増加と関連することを見だし報告した。

③治療抵抗性高血圧の疫学研究：

治療抵抗性高血圧に関する知見をまとめ、学会報告および総説執筆を行った。

④高血圧者のカリウム摂取量と血圧コントロール状況：

カリウム摂取を増やすことは減塩とともに高血圧者の生活習慣修正項目の一つである。沖縄県は他府県に比べ野菜摂取量が少ない。外来通院中高血圧者の尿中カリウム排泄量を調べ、カリウム摂取量を評価した。高血圧者のカリウム摂取量は推奨摂取量に比べ低かった。塩分摂取とカリウム摂取には正の相関を認めた。

⑤末梢動脈疾患に関する研究：

人間ドック受診者を対象として、沖縄県における末梢動脈疾患の有病率を明らかにし、国内外の学会で報告した。さらに、足関節上腕血圧比(ABI)の年齢変化を明らかにし、若年女性では血管狭窄がなくてもABIが低値を示すことを国際誌に論文報告した。ABIの5年間

の経年変化を調べ、若年者のABI境界低値群は血管狭窄によるものではない可能性が高いことを国内外の学会で発表し、国際誌に論文報告した。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。

⑥動脈スティフネスに関する研究：

血管病は、粥状動脈硬化による狭窄病変と動脈スティフネス進行による動脈壁硬化病変が相乗的に脳・心血管病や腎臓病の発症に関与する(脳-心臓-腎臓-血管連関)。その病態を解明し、早期発見や治療法開発のための研究を行っている。

1) 足関節上腕血圧比(ABI)の新たな動脈スティフネスおよび臓器障害の指標としての可能性：

ABIは粥状動脈硬化による下肢動脈狭窄の指標だけでなく、動脈スティフネスや反射波の指標となり、高血圧や高血圧性臓器障害(脳-心臓-腎臓連関)の有用なマーカーであることを沖縄県の間人ドックデータベースを利用して明らかにしてきた。さらに、若年者においてABIが高血圧新規発症の予測因子である可能性を明らかにし、国際誌に論文報告した。ABIの動脈スティフネスおよび臓器障害の新たな指標としての可能性をまとめた本研究の成果を、国際学会の招待講演で発表した(Pulse of Asia, 2018年)。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。疫学的研究で得られた治験をもとに、臨床研究を行い、腎生検組織における小動脈硬化病変とABIの関連を明らかにし、国際誌に論文報告した。

2) 肥満関連指標と動脈スティフネスの関連に関する疫学研究：

沖縄県における健康・長寿復活には肥満率の改善は喫緊の課題である。Body mass index (BMI)で評価すると、軽度肥満群のほうが生命予後は良いという「肥満パラドックス」の現象が指摘されており、単なる体重過剰だけでなく肥満の質が重要と考えられている。肥満の質を異なる3つの指標(BMI, 腹囲, 内臓脂肪面積)で評価し、血圧および動脈スティフネスに与える影響を明らかにしている。

3) 新たな動脈スティフネス指標の臨床評価研究：

新たな血管機能の指標であるAVI(arterial velocity pulse index)とAPI(arterial pressure volume index)の中心血圧および四肢血圧との関連を調べる臨床研究を、心疾患患者と透析患者を対象として行っている。

4) 脈波解析の臨床評価：

外来および入院患者を対象として脈波解析を行い、中心血圧、大動脈PWV, Augmentation indexなど反射波指標を同時に測定し、その有用性の検討を開始した。

5) 食事(塩分摂取, カリウム摂取)と動脈スティフネスおよび臓器障害に関する疫学調査:

食事(塩分・カリウム摂取)は血圧上昇と強い関連がある。食事介入研究を長期間継続することは極めて困難であるため、lifelongな特殊な食習慣を有する地域の疫学研究を開始した。「塩なし文化地域」における血圧や動脈スティフネスなど中心血行動態の加齢変化を明らかにすることを目的として2014年に現地調査(インドネシア・パプア州)を行った。社会のグローバル化に伴い食習慣が変化し、その結果、体重や塩分摂取量が増えてきていることがわかった。しかし、現在でも収縮期血圧の加齢変化がないにもかかわらず、動脈スティフネスが加齢に伴い上昇していることを明らかにし、国際誌に論文報告した。2017年に再度現地調査を行なった。2014年に実施した食事調査や中心血行動態の評価以外に心臓超音波検査を実施した。血圧加齢変化がなくても左室拡張機能は低下し、動脈スティフネスと強い関連があることを明らかにし、国際学会で発表した。本研究は京都大学東南アジア研究所、高知大学、小倉記念病院、インドネシア共和国チェンダラワシ大学との共同研究である。

6) 認知機能と動脈スティフネスおよび粥状動脈硬化との関連調査:

沖縄県北部地域(国頭村)在住者と米国ハワイ州オアフ島在住の沖縄県出身者および沖縄県系日系人(Uchinanchu)の認知機能と動脈硬化関連指標との関連を調べ、先天的要因(アポリポ蛋白E遺伝子など)と後天的要因(食習慣, 運動習慣, 社会活動など)による影響を解析する共同研究を進めている。

7) 臓器障害の指標としての四肢血圧差:

血圧は粥状動脈硬化による動脈狭窄の指標となり、上腕血圧の左右差がバイオマーカーとして有用であることが示されている。しかし、四肢血圧差(上腕血圧左右差, 下肢血圧左右差, ABI左右差)に関しては、まだ明らかではないため人間ドックのデータベースを利用した解析を進めている。

⑦ 沖縄およびハワイのウチナーンチュの腸内細菌叢および認知・血管機能との関連に関する他施設国際共同研究:

沖縄およびハワイ在住のウチナーンチュおよびその子孫を対象とし、腸内細菌叢, 認知機能, 血管機能を比較し、その関連を明らかにするための研究を計画し、令和2年度沖縄・ハワイ協力推進事業として採択され、認知機能評価のためのアプリケーションを作成した。本研究は、名桜大学, 琉球大学, ハワイ大学のコンソーシアム協定に基づく連携および国立病院機構沖縄病院, 国立沖縄工業高等専門学校との共同研究である。

⑧ FMDの臨床的有効性についての多施設共同研究B: 高血圧患者における尿中Na排泄量と血圧(家庭と診察室)および血管機能(血流介在性血管拡張反応と脈波伝播速度)の関連を明らかにするための解析を進め、国際学会で発表予定である。

⑨ 蛋白尿の有病率に対する血圧レベルと高尿酸血症の交互作用の検討:

沖縄健康づくり財団の人間ドックデータを用いて血圧レベルの上昇に関連した蛋白尿の有病率増加に対する高尿酸血症の交互作用について検討し、論文作成中である。

⑩ 腎細動脈リモデリングと腎内レニン・アンジオテンシン系の関連

腎細動脈リモデリングに尿中アンジオテンシノゲンに関連することを明らかにして国内の学会で発表し現在、論文作成中である

⑪ 糸球体密度に関連する因子の検討:

腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密度に関連する因子について当科の腎生検例を用いて検討を進めている。

⑫ IgA腎症の早期診断バイオマーカーの有用性に関する研究:

糖鎖異常IgAとそれに対する抗体がIgA腎症早期診断のためのバイオマーカーとして有用である可能性を順天堂大学が明らかにしてきた。さらに実臨床における有用性を検討する目的でAMEDの予算を用いて検証事業が行われている。当科も研究協力者として沖縄県内の症例を登録し、追跡調査を行っている。

⑬ 糖尿病性腎症と腎硬化症の病理所見と予後との関連:

金沢大学を中心に全国の主要施設の腎生検例を登録しAMED関連の研究として進行中である。当科も共同研究者として研究に参加し、これまで英文誌に研究結果を報告してきた。2020年に糖尿病性腎症でeGFR低下率が大きい患者に関する検討結果を英文誌に報告した。BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Jun;8(1):e001157.

⑭ 南城市におけるCKD重症化予防事業の検証:

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業が南部医師会の協力の下行っている。本事業導入後、新規透析導入患者数が半減し、透析医療費の大幅な削減につながっている。今後、沖縄県内の他の市町村におけるCKD重症化予防にも展開していく予定である。

⑮ 二次性巣状分節性糸球体硬化(FSGS)病変と糸球体腫大との関連

二次性FSGS病変に関連する糸球体サイズの閾値を明らかにし学会報告を行い、論文投稿中である。

⑯ 加齢に伴う腎細動脈硬化病変に関連する因子の検討
若年期から加齢に伴い腎細動脈硬化病変の合併率や重症度が増加すること、また、その関連にbaPWVが関連していることを明らかにし、現在、論文作成中である。

⑰ CKD患者の個別化治療支援システム構築に関する産

学連携事業

ベンチャー起業とCKD患者の個別化治療支援するタブレット端末を用いたシステム開発を行った。本研究は沖縄県の令和2年度 沖縄イノベーション共同研究促進事業として採択された。

⑱内シャント穿刺部位の感染症に関する実態調査
とうま内科クリニックの當間先生が中心に行った沖縄県人工透析研究会主導の調査研究結果を英文誌に報告した。(Ther Apher Dial. 2020 Jul 25.)

⑲オクトパス研究サブ解析
以前井関らが行ったオクトパス研究のサブ解析を行っている。短期予後と長期予後でそれぞれ関連する因子の違いを明らかにし国際誌に報告した。

⑳ URIC CKD スタディ
慢性腎臓病ステージ3の患者に対する尿酸降下薬の腎障害進展抑制効果を明らかにする目的でフェブキソスタットとベンズブロマロンの群間並行無作為化前向き介入研究を実施した。現在、結果を集計しているところで、今後、学会発表並びに論文かを予定している

㉑ SGLT2 阻害薬の腎保護効果に関する研究
ルセオグリフロジンの第Ⅲ相試験の統合解析を行い、eGFRのinitial dipの実態、関連する因子、その後のeGFRの推移への影響について世界に先駆けて論文報告した。(Hyperetens Res 2021)本研究のあと、世界的な大規模臨床研究のサブ解析で同様な結果を報告されている。

㉒ 慢性腎臓病患者の身体活動量と腎機能低下との関連
当科の慢性腎臓病患者で低身体活動量がその後の腎機能低下に関連することを明らかにして琉球医学会誌に報告した。

㉓ 維持血液透析患者における倦怠感と筋症状の関連
沖縄県人工透析研究会のアンケート調査結果を用いて維持血液透析患者で倦怠感が高頻度に見られること、また筋症状と関連があることを明らかにし学会報告した。現在、論文作成中である。

【循環器・心臓リハビリテーション部門】

虚血性心疾患、重症心不全、大動脈弁狭窄症、肺高血圧症における研究をすすめている。なかでも血管内皮機能や酸化ストレス、心血管リハビリをキーワードに研究を展開している。全国レベルで行われている大規模臨床試験にも積極的に参加し、レジストリー型臨床研究基盤をCRCの協力を得て構築中である。また、沖縄県を対象とした疫学研究や沖縄特有の疾患に関するの遺伝子解析にも取り組んでいる。当院では、植え込み型左室補助人工心臓(LVAD)や経カテーテル大動脈弁置留術(TAVI)、バルーン肺動脈形成術(BPA)、経カテーテル人工弁周囲逆流閉鎖術といった治療を行っており、今後もこれらに関連した研究をすすめていく予定

である。

－臨床研究－

虚血性心疾患関連
虚血性心疾患患者及び末梢動脈患者の運動習慣、食生活の研究

模擬冠動脈病変(琉大モデル)による冠動脈治療デバイスに関しての実験的研究

沖縄県の慢性冠動脈疾患患者におけるクロピドグレルからプラスグレルへの変更後の血小板凝集能に及ぼす検討(CHIMU study)

沖縄県と北九州市の冠動脈疾患のEPA/AA比と予後の比較に関する研究

心血管イベントのバイオマーカーとしてのアキレス腱肥厚の有用性に関する横断研究

血管疾患および心臓疾患の診断評価のための自動画像処理システム

心不全、心臓リハビリテーション関連

心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行に関連する因子の検討

遺伝性心血管疾患の感受性遺伝子解析研究(全国多施設共同研究)

心サルコイドーシスにおける多施設後向きレジストリー研究

高齢心不全患者における身体的・社会的フレイルに関する疫学・予後調査(多施設前向きコホート研究)

大動脈弁狭窄症、カテーテル治療関連

重症大動脈弁狭窄症患者の予後に関する前向き研究(沖縄県:ASレジストリー)

経カテーテル的大動脈弁置換術前後における非侵襲的脈波指標(AVI)と左室大動脈弁圧較差の変化との比較

ハイリスク症候性人工弁周囲逆流に対して経カテーテル逆流閉鎖術を施行した症例の予後調査のための前向きレジストリー研究(全国他施設研究:RESEALD Registry)

3) 超音波腎デナビレーションシステムを用いた治療抵抗性高血圧を対象とした臨床試験

不整脈関連

0) 非弁膜症性心房細動を有する後期高齢患者を対象とした前向き観察研究(全国多施設共同研究:ANAFIE REGISTRY)

肺高血圧症

0) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)を対象としたセレキシバグの有効性及び安全性の検証試験(第三相)

1) CTEPH レジストリー:慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する多施設共同レジストリー研究

2) BPA レジストリー:慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するbaloon pulmonary angioplasty(BPA)の有効性と安全性に関するレジストリー

－疫学研究－

重症大動脈弁狭窄症患者の予後に関する前向き研究(沖縄県:ASレジストリー)

高齢心不全患者における身体的・社会的フレイルに関

する疫学・予後調査(多施設前向きコホート研究)
沖縄の心房細動患者の予後に関する研究
沖縄県宮古地域における循環器疾患発症調査
レセプト及びDPCデータを用いた心疾患における医療
の質に関する研究

ーヒトゲノム・遺伝子解析ー

家族性地中海熱(Familial Mediterranean Fever: FMF)
における遺伝子解析ならびに遺伝子診断研究

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

家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多く
みられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが、近年、原
因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患
であるために遺伝子解析の報告が少ないが、当院での
症例をはじめとして、他施設からの依頼も合わせて解
析を行なっている。

【神経部門】

脳血管障害および神経変性疾患について積極的に診
療を行っている。また、県内の神経内科、精神科およ
び脳神経外科医と協力し、脳卒中地域連携や認知症の
臨床研究・一般への啓蒙活動などへ取り組んでいる。

①頸動脈超音波検査および大動脈脈波速度:

脳卒中患者を対象に脳血管障害と頸動脈雑音、頸動脈
狭窄、大動脈脈波速度との相関について研究を引き続
き進めている。崎間は左椎骨動脈波形が左鎖骨下動脈
狭窄度と関連することを見出し、その関連性を分類化
し論文としてまとめ、報告した。また、超音波検査技
法としてmicro convex probeを用いた経口腔頸部血
管超音波検査法について報告した。

②脳卒中地域連携および発症登録事業:

近年、全国各地で脳卒中における地域連携の取り組
みが進められている。沖縄県においても中部保健医療圏
に続き、南部保健医療圏で地域連携の取り組みが開始
され、現在では北部保険医療圏や離島にまで拡大して
いる。伊佐および渡嘉敷が沖縄県医師会を中心とした
おきなわ脳卒中地域連携委員会のメンバーとしてシス
テム作りに参画した。2011年度以降は毎年度、「おきな
わ脳卒中地域連携パス」の脳卒中急性期のデータにつ
いて分析し、県医学会総会で報告している。データ解
析は連携パス開始時は伊佐が担当し、2014年度からは
崎間が引継ぎ継続しており、2019年からは國場が加わ
った。2011年度分、2014年度分は県医学会誌へ投稿し
掲載されている。おきなわ脳卒中地域連携委員会は沖
縄県の脳卒中の現状を明らかにしその予防に役立てる
事を目的に、2018年度から連携パスのデータ解析に加
えて県内DPC病院のデータを全施設より承諾を得て活
用している。その結果から沖縄県では脳出血が全国に
比べて多く、男性の50代から60代の働き盛り世代で
特に目立っていることが明らかになった。脳出血の大
きな原因である高血圧対策が今後重要である。この結
果を一般市民への脳卒中予防啓発活動に役立てていく。

③宮古島研究(沖縄県宮古地区における脳卒中罹患率
経年変化の要因研究)

沖縄県宮古地区で発症した脳卒中は全例に近い症例数
が中核病院に搬送されるため悉皆性のある調査に適し
ており、これまで第1回(1988~1991年)、第2回(2002
年~2005年)の2度の調査で宮古島地区の初回脳卒中
の罹患率の経年的変化を明らかにしてきた。現在、國
場が第3期調査として2012年~2015年の期間にかけ
ての発症登録を行い初回脳卒中罹患率の経年変化を評
価中である。

④認知症:

高齢化社会における社会的問題点のひとつに認知症老
人の増加が挙げられる。認知症の早期発見、治療およ
び対策が求められている。琉球大学病院は沖縄県にお
ける基幹型の認知症疾患医療センターに指定されてお
り、診断や治療に関して当科も協力態勢を取っている。
認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病の治療薬
として、ドネペジルに加え、ガランタミン、リバスチ
グミン、メマンチンが日常臨床で使用可能となった。
治療を開始した症例について、治療効果の予測およ
び判定の一手法として治療前後におけるMRIによる
volumetry法(VSRAD)や脳血流シンチグラム(ECD-
SPECT)を施行し、評価を進めている。

⑤HTLV-1関連脊髄症:

沖縄・九州地方に多いHTLV-1関連脊髄症に対する治療
法はその希少性から治療方針が確立されていなかった
が、ステロイドおよび成人Tリンパ球性白血病の治療
薬であるモガムリズマブによる治療効果および安全性
を評価するための多施設共同研究に参加している。

⑥脳脊髄液漏出症:

脳脊髄液漏出症の診断を当科で行った症例が蓄積され
つつあり、有効な診断方法の検討を行っている。

⑦ボツリヌス治療:

ボツリヌス治療が眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸に
加え、上下肢痙縮に対する保険適用が拡大された。ボ
ツリヌス治療の対象となる痙縮の原因疾患は脳卒中後
遺症が多いが、神経変性疾患でも痙縮に対するボツリ
ヌス治療が有効となる場合があり、今後もボツリヌス
治療を継続して行い臨床的評価を進めていく。

⑧宜野湾市高齢者研究

2007年と2011年の先行研究の参加者を含めて、対象
を80歳以上の地域(宜野湾市)在住高齢者として、継続
的に調査を行い、認知機能維持にどのような因子が関
与するか検討している。

身体計測(身長、体重、血圧、血管内皮機能)、歩行テス
ト、既往歴と現病歴、ADL、IADL、生活習慣(趣味、身体
的活動、喫煙、飲酒、睡眠)、認知機能評価:Mini-Mental
State Examination (MMSE)、MOCA 日本語版、老年期う
つ病評価尺度(GDS)、栄養摂取量調査(BDH-Q)、血液検
査(血算、血糖、HbA1c、 ω -3系脂肪酸、血管内皮前駆

細胞数), 頭部 MRI (機能的磁気共鳴法 (fMRI) や拡散テンソル画像法 (DTI) を含む) など を評価し, 沖縄県の健康長寿の要因を探求している。これまでに認知機能と ω -3 脂肪酸との関連 (Nishihira J et al. J Alzheimers Dis. 2016) や血中 Cu や HbA1c と大脳履灰白質容積の減少との関連 (Lisa S et al. J Alzheimers Dis. 2018) を見出し発表した。現在も引き続き, 認知機能と各血管機能指標との相関, さらに認知機能と各種バイオマーカーとの相関を検討している。

2. 実験的研究

生化学, 病理学, 細胞生物学, 分子生物学など複数の手法を使い, 多方面から, 高血圧, 心臓疾患, 腎臓疾患の病態とその関連因子の研究を行っている。実験結果が臨床に結びつくような方向性で実験を行っている。

1) 中枢性循環調節に関する研究:

Ang II 持続投与高血圧ラットを作成し, 骨髄由来細胞の脳室内自家移植は Ang II 持続投与による交感神経活動の亢進をおさえ血圧上昇を抑制することを見出し, 論文発表した。骨髄由来細胞の脳室内投与では脳内レニン-アンジオテンシン系と脳内炎症の調節作用がその機序として推測された。本論文は日本高血圧学会誌の 10th Hypertension Research Award を受賞した。DOCA 食塩高血圧ラットにおいても骨髄由来細胞の脳室内自家移植が交感神経活動の亢進を抑え, さらに心筋の線維化を抑制することを見だし国内国際学会で発表し, 論文投稿中である。また, 骨髄由来細胞脳室内移植の効果に関連し, 脳室内マクロファージが脳内へ

の炎症の増幅波及に重要な役割を担っているという仮説で解析を進めている。

アミノペプチダーゼ A (APA) はペプチド鎖 N 末端の酸性アミノ酸を切断する酵素で Ang II の分解酵素として知られている。高血圧動物の脳内で APA が増加していることより脳内 APA の循環調節作用について検討を進めている。外因性の APA の脳室内投与が血圧を上昇させ, アンジオテンシン受容体拮抗薬の前投与でその作用の一部が抑制されることを見出し論文発表した。

高血圧自然発症ラットの血管運動中枢である吻側延髄腹外側野において, 交感神経活動および血圧調節に対する α 2/I1 イミダズリン受容体の反応性が亢進していることを見出し論文発表した。

2) 肺高血圧モデル動物における細胞治療:

琉球大学第一内科との共同研究である。モノクローリン誘導肺障害ラットへの自家骨髄由来細胞の経気道移植は血管壁肥厚と炎症細胞浸潤を抑制することを見出した, その機序に骨髄由来細胞移植に伴うマクロファージの M2 転化が関与する可能性を確認した。論文発表を行った。

3) 糸球体過剰濾過モデル動物における ENaC の役割の検討:

ラットに片腎摘処置を行い, 腎臓のサイズ, 蛋白尿, 糸球体径と腎組織の ENaC の発現の評価を進めている。評価法が安定したのち, ENaC ブロッカーをラットに投与してその役割の検討を試みる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
症例報告			
CI20001:	Oshiro N, Kohagura K, Zamami R, Omine K, Sunagawa Y, Taira H, Kinjyo K, Nakamura T, Kinjo T, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y. Incidental detection of <i>Corynebacterium jeikeium</i> endocarditis via regular blood examination in an afebrile hemodialysis patient. CEN Case Reports		
CI20002:	Ikemiyagi H, Ishida A, Kinjo K, Ohya Y. A high normal ankle-brachial index is associated with electrocardiography-determined left ventricular hypertrophy. the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study (OPADS).		
CI20003:	Kohagura K, Kochi M, Zamami R, Ohya Y. Understanding the Complex Interaction Between Uric Acid and Hypertension.		
CI20004:	N Oshiro, K Kohagura, S Tsuneyoshi, M Tateyama, R Zamami, H Uehara, J Fujita, Y Ohya. Changes in serum concentration of rilpivirine in an HIV-infected patient treated with a combination therapy of hemodialysis and peritoneal dialysis. : Renal Replacement Therapy		
CD20001:	山城貴之, 崎間洋邦, 國場和仁, 金城史彦, 谷川健祐, 當銘大吾郎, 名嘉太郎, 波平幸裕, 城間加奈子, 石原聡, 大屋祐輔: 発症時脳血管障害が疑われた透析患者におけるアシクロビル脳症の 2 例. 沖縄医学会雑誌 (0911-5897) 58(2): 18-21, 2020.		

国内学会発表

- PD20001: 永田春乃:左鎖骨下動脈狭窄によりシャント側の左内胸動脈バイパスに盗血症候群を認めた重症虚血性心疾患の一例. 第129回日本循環器学会九州地方会. Web開催, 2020.

その他の刊行物

- MD20001: 大屋祐輔:循環器病予防総説(シリーズ18) 対策編 高血圧の管理および治療の基本方針:日本循環器病予防学会誌 (1346-6267)55(1): 8-16, 2020.
- MD20002: 又吉哲太郎, 大屋祐輔:【循環器症候群(第3版)-その他の循環器疾患を含めて-】血圧異常 高血圧緊急症:日本臨床 (0047-1852)別冊循環器症候群IV :105-110, 2020.
- MD20003: 崎間敦, 大屋祐輔:【高血圧診療 update-診断・治療の最新動向-】高血圧の最新治療 JSH2019ガイドラインを踏まえて 降圧目標:日本臨床 (0047-1852)78(2): 279-284, 2020.
- MD20004: 當間 裕一郎:【キケンを察知!フレイル・認知症…心不全患者さんの併存症ケア】慢性腎臓病の患者さんがやってきた!:ハートナーシング (0914-2819)33(9): 866-873, 2020.

A. 研究課題の概要

1. 不可逆性肝疾患に対する肝移植の成績改善のための研究(石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 高槻光寿)

非代償性肝硬変や劇症肝不全などの不可逆性肝疾患に対し、肝移植は有効な治療であるが、1年生存率は85%程度であり、改善の余地がある。また、長期経過症例における免疫抑制療法についても確立されたものではなく、腎機能障害や発癌などが問題となっている。沖縄においても相当数の肝移植適応患者がいるが、現在まで他県に手術を依頼する状況が続いている。「沖縄で完結」を目標に琉球大学でも生体肝移植を導入するとともに、短期および長期成績改善のため、拒絶反応の制御・感染症予防・免疫寛容の導入などについての研究を進めていく。

2. 膵癌の治療成績向上のための研究(石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 高槻光寿)

癌に対する治療成績が全体的に向上している現代においても、膵癌は根治切除後の5年生存率20%程度と極めて予後不良な疾患である。成績改善のためには、早期発見と化学放射線療法を組み合わせた集学的治療が必要であるが、手術適応についても再考すべきであろう。膵癌の予後規定因子を過去の画像診断や切除症例の病理所見から解析し、最善の治療法と手術適応を明らかにする。

3. 大腸癌肝転移に対する治療法についての研究(石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 高槻光寿)

大腸癌は肺癌とともに近年増加傾向にあり、それに伴って転移性肝癌症例も増えている。「大腸癌治療ガイドライン2019年度版」において、大腸癌肝転移の治療の第一選択は肝切除とされているが、転移巣の数や大きさにより化学療法の併用が必要な症例も多い。しかしその適応と具体的な併用法についてのエビデンスはないため、最善の治療法についてのプロトコルを確立する。

4. 肝胆膵領域の癌に対する低侵襲手術についての研究(石野信一郎, 川俣太, 大野慎一郎, 高槻光寿)

消化器外科領域において腹腔鏡やロボットを用いた低侵襲手術の発展はめざましいが、肝胆膵領域では消化管領域ほど確立されていないのが現状である。右葉切除や左葉切除などのいわゆる大肝切除も保険収載されたが、その効果や有用性についてはまだ明らかでない。進行癌に対する低侵襲手術はその後の補助療法導入のためにも有用である可能性があるがこれも十分なエビデンスがなく、肝胆膵領域癌の進行度に応じた低侵襲手術の適応を明らかにする。

5. 膵癌におけるhCG β およびIntegrin $\alpha v \beta 8$ 高発現の意義(上里安範, 川俣太, 大野慎一郎, 高

槻光寿)

膵癌は予後不良の疾患であり新たな治療薬が求められている。そのためには膵癌の発生や伸展の機序を解明する必要がある。膵癌の伸展にはTGF β シグナルが重要な役割を担っていることがわかっており、今回我々が注目したのはTGF β と構造的類似性をもつhCG β と、TGF β 受容体の上流に位置するIntegrin $\alpha v \beta 8$ という分子である。過去に手術を施行した症例の病理標本をこれらの抗体を用いて免疫染色し、その発現量と臨床学的因子との関連を調べる。

6. 生体肝移植周術期の腸内フローラ解析と肝再生メカニズムの新規解明(石野信一郎, 上里安範, 川俣太, 大野慎一郎, 高槻光寿)

ヒトの腸管には多種多様な腸内細菌が生息し、生体の恒常性維持に重要な役割を担っている。特に近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子レベルの網羅的解析が行われるようになり、様々な疾患患者の腸内細菌叢の解析が行われ、疾患と腸内細菌叢の関連の解明が進められている。近年、このdysbiosis(腸内細菌叢の菌種構成の変化や菌種数・菌種の異常)により生じた蛋白質や細菌・ウイルスなどの異物が消化管粘膜上皮から血流に入り、門脈を経由して肝臓にたどり着くことで、肝疾患の増悪(肝不全, 肝硬変)を引き起こすという*Liver-gut axis*という概念が提唱されている。

特に末期肝不全, 肝硬変に対する唯一の治療法である肝移植手術においても、肝移植患者においては、術前からいわゆる免疫不全状態であり、術後はさらに侵襲の大きい手術と免疫抑制療法により多剤耐性菌に感染し、術後の合併症や死亡率が増加する。また、感染症と並行して問題となるのが急性拒絶反応であり、これらの病態の解明には、生体肝移植周術期の腸内フローラ解析と肝再生メカニズムの解明が非常に重要である可能性がある。従って、「生体肝移植のレシピエント患者の周術期の腸内フローラがどのように生体肝移植後の周術期合併症, 急性拒絶反応に関与しているのか? またどのような肝再生メカニズムが引き起こされるのか」が本研究の研究課題である。

腸内細菌叢の変化と肝移植患者の臨床経過を詳細に検討することで、移植成績を向上させるための新たな介入戦略を構築できる可能性がある。具体的にはMicrobiomeの変化を観察するため、各時期(定期的及び急性拒絶時)に患者から取れた便からゲノムDNAを抽出する。16S rRNA 遺伝子のhypervariable regions (V3-4)をPCR増幅し、Multiplexed amplicon pyrosequencingを行い、それらをGLSEARCHソフトウェアにて解析する。また、経時的な腸内細菌叢の構成の変化を分析し、シャノン・ウィーナーの多様度指数(SDI: Shannon Diversity Index)を算出する。さら

に、急性拒絶群と非拒絶群において、腸内細菌叢の構成と SDI を比較検討し、生体肝移植のレシピエント患者の周術期の腸内フローラがどのように生体肝移植後の肝再生メカニズムや急性拒絶反応に関与しているかを明らかにする。

7. 再発食道癌に対する DCS 療法の検討 (下地英明, 高槻光寿, 狩俣弘幸)

再発食道癌は、治癒困難で予後不良の癌の一つである。これまで、我々は進行食道癌の予後改善を目的に、集学的治療を行い、その有用性を報告してきた。一方、最近 JCOG9907 の結果より Stage II/III 食道癌に対する術前化学療法の有用性が明らかにされ、術前化学療法が食道癌の標準治療とされている。食道癌に対する化学療法としては、FP 療法や FAN 療法が代表的だが、いまだ効果の少ない症例も多く、最近三剤併用療法の効果が期待されている。これまで、我々は進行食道癌に対する、DCS (TS-1, DOC, CDDP) 療法の有効性を報告してきた。現在、再発食道癌に対する DCS 療法の治療効果と安全性について検討中である。

8. 食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーに関する多施設共同観察研究 (KSCC1307) (下地英明, 高槻光寿, 狩俣弘幸)

進行食道癌に対して down-staging 目的で術前化学療法、あるいは術前化学照射療法が施行されることが多いが、術前化学放射線療法は術後合併症発生のリスク因子となり、また術前放射線療法例では、さまざまな免疫パラメーターが低下するため、治療前の治療効果予測に基づく治療対象患者の選別が極めて重要であると考えられる。食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーを明らかにすべく、多施設共同観察研究として、九州消化器癌化学療法研究会 (KSCC) の参加施設において、2000 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日に術前治療 (化学放射線療法, FP 療法, DCF 療法) 後に食道切除術を施行した食道扁平上皮癌症例を対象に、術前治療前生検組織を用いて、抗 Rad51 抗体, 抗 p53 抗体, 抗 p21 抗体による免疫組織化学染色を行い、組織学的治療効果, 臨床病理学的因子との関連を解析し、治療効果予測バイオマーカーとしての意義について検討する。現在試験終了し、本部で解析中である。

9. KSCC1501A 化学療法未治療の HER2 陰性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1 療法について検討する第 II 相臨床試験 (下地英明, 高槻光寿, 狩俣弘幸)

本邦においては 2014 年 9 月 5 日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり、日本胃癌学会のそのホームページで SOX 療法 (オキサリプラチンの投与量 130mg/m²) を治療の 1 レジメンと認めて掲載している。しかしながら、本邦での治験 G-SOX 試験における SOX 療法のオキサリプラチンの投与量は 100mg/m² で、オキサリプラチンの投与量が 130mg/m² である SOX 療法に関する切除不能胃癌の臨床データは本邦にはない状況である。現在、化学療法未治療の HER2 陰性進

行・再発胃癌を対象として、オキサリプラチン 130mg/m² 投与のオキサリプラチン+S-1 (SOX) 療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

10. KSCC1501B 化学療法未治療の HER2 陽性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法について検討する第 II 相臨床試験 (下地英明, 高槻光寿, 狩俣弘幸)

本邦においては 2014 年 9 月 5 日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり、日本胃癌学会のそのホームページで SOX 療法 (オキサリプラチンの投与量 130mg/m²) を治療の 1 レジメンと認めて掲載している。しかしながら、HER2 陽性胃癌に対する治療レジメンとして CapeOX+トラスツズマブ併用療法について海外からは報告されているが、SOX+トラスツズマブ併用療法に関しては本邦および海外からも報告がない。現在、化学療法未治療の HER2 陽性進行・再発胃癌を対象として、オキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

11. 直腸癌局所再発の診断と集学的治療と機能温存手術 (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部 (中心部) 再発, 側方再発, 前方再発, 後方再発に分類する事が出来る。中心部再発, 前方再発, および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した場合は根治を目指した再切除術は困難であるが、後方再発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治癒切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方切除術に仙骨合併切除を行うことで再発・高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また、前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが、泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応であった症例の合併切除を最小限にし、特に膀胱機能を温存する方法について検討している。また、根治不能直腸癌局所再発例を詳細に検討し放射線化学療法, 重粒子線治療を含めた集学的治療の可能性を検討している。

12. 腹腔鏡補助下大腸切除術 (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

内視鏡下手術は胆嚢摘出術に始まり大腸・胃の手術まで適応範囲が拡大してきている。術創が小さい事の利点は美容的な意義から術後回復期間の短縮と晩期合併症の改善まで見込める可能性があると思われるが、その安全性および長期予後, 医療経済面でのメリットが実際にあるかどうかまだ十分に検討されていない。腹膜翻転部までは漿膜下浸潤までの N1 までの症例を対象に、腹膜翻転部以下では固有筋層まで、cN0 (臨床病期でリンパ節転移なし) の症例を対

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

13. 後期高齢者低位直腸癌(高リスク pT1, 低リスク pT2)に対する準標準的治療を評価する多施設共同前向き観察研究(金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

局所切除で一括切除かつ側方・垂直断端陰性であった後期高齢者の早期低位直腸癌(高リスク pT1 癌および低リスク pT2 癌)に対して, 標準治療である追加外科手術を行わないことの有効性, 妥当性を評価する。本試験で選択されうる治療は標準治療も含め, 非高齢者においては安全性が確立されており, 高齢者に対しても日常臨床で行なわれている治療である。QOL を保ちながら一定の生存期間も獲得することを目指していくという点において, 今後の高齢者医療のあり方に一石を投じるものであり, 根治性と QOL の両立や, 高齢者の余生の生き方などの様々なニーズに対して, その治療成績を提示するということが意義が深い。また標準治療の「オプション」として非後期高齢者にも新たな治療選択肢を確立するきっかけにもなりうる。現在, この臨床試験に参加中である。

14. 肥満大腸癌患者に対する腹腔鏡下手術の腫瘍学的安全性を評価する後ろ向き試験(金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

本研究では, 肥満患者に対する腹腔鏡下手術の短期, 及び長期成績について後ろ向きにデータ解析を行い, 肥満患者に対する腹腔鏡下手術の腫瘍学的安全性について検討する。腹腔鏡下手術は低侵襲手術として肥満者に対しても日常診療では安全に施行されている手術手技である。海外では BMI30 (kg/m²) 以上の肥満患者, 非肥満患者で比較した短期・長期成績では有意差を認めなかった。本邦では行われた JCOG0404(進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験)では, サブグループ解析にて, 肥満患者(BMI25 (kg/m²) 以上)に対する腹腔鏡群が開腹群に比べて有意に予後不良であることが示された。しかし, 高度肥満患者(BMI30 (kg/m²) 以上)はほとんど存在しなかったこと, 不十分な症例数により再発形式等の詳細な検討が行えなかった。そのため本研究で大腸癌患者に対する腹腔鏡下手術の短期・長期成績を評価することにより腫瘍学的安全性が示すことは十分に意義があることであると考えられる。現在, この臨床試験に参加中である。

15. 腹腔鏡下直腸癌手術後の縫合不全予防に対する近赤外光観察を用いた腸管血流評価の有効性に関するランダム化比較試験(金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

Indocyanine green (ICG) を用いた近赤外光観察による血流評価は直腸癌に対する括約筋温存手術における縫合不全予防として有効性を検証する。以前

行われた DS study study での縫合不全率が 15.9%(Grade A まで含む), NCD の縫合不全率が 10%(Clinical Clinical な縫合不全), 血流評価による追加切除率が 6%の切除率となっており, 6%程度予防できると考えられる。現在, この臨床試験への参加準備中である。

16. 肛門管癌の病態解明と Staging に関する研究(金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

肛門管は発生学的には内胚葉と外胚葉組織の接合部であり多彩な組織を有している。その部位から発生する癌も多彩であるのに対し, 本邦の大腸癌取扱い規約(規約)は腺癌を中心に分類されているので肛門管癌の特殊性のために規約に合致しない事項があるのが現状である。一方, UICC, AJCC の TNM 分類では肛門管癌は, 大腸癌とは別に分類されている。また, 欧米での肛門管癌の多くは扁平上皮癌であるのに対し, 本邦における肛門管癌のアンケート調査では多くが腺癌であり, 扁平上皮癌は 14.7%と低率であった。さらに, 肛門管腺癌に対する主な治療は手術療法であるが, 肛門管扁平上皮癌に対しては放射線化学療法が主体となってきている。そのため, 現在の規約では, 肛門管癌の取扱いにはそぐわない可能性が考えられ, UICC, AJCC の TNM 分類の妥当性, 適切な Staging の提案は重要な課題である。今回の研究では, 本邦における肛門管癌の病態解明とともに, 肛門管扁平上皮癌の実臨床に沿った Staging を行い, その治療方針の提案を行うことを目的としている。現在, この臨床試験に参加中である。

17. バイオチップを用いた大腸癌超早期診断法の確立(金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

本研究は銀ナノ錯体(nanoscale hexagonal columns)を搭載したバイオチップを使用した患者血清を用いた大腸癌の早期診断法の確立が目的である。①大腸癌においてバイオチップを用いて患者血清の大腸癌の早期迅速診断が可能である。②大腸癌においてバイオチップの結果と大腸癌の病期分類および臨床病理学的因子が相関する。これらを検証すべく, 大腸癌において, 原発巣切除前の末梢血血清にてバイオチップ検査法を確立する。本研究で使用するバイオチップでは少量サンプルで迅速かつ網羅的な血清スペクトラム解析を行うことが可能であり, 大腸癌臨床病理学的因子, 治療効果などの相関性が実証できれば, 今後の大腸癌治療において低侵襲かつ迅速に治療方針を決定できる非常に有効なツールとなり得る。

18. RAS 野生型進行大腸癌患者における FOLFOXIRI+セツキシマブと FOLFOXIRI+ベバシズマブの最大腫瘍縮小率(DpR)を検討する無作為化第 II 相臨床試験(JACCRO CC-13)(金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

最近, GONO の行った FOLFOXIRI+(セツキシマブ, パニツムマブ)療法と FOLFOXIRI+ベバシズマブ療法を比較したレトロスペクティブ解析研究において RAS/BRAF 野生型において 4 ヶ月時点での最大腫瘍縮

小率(DpR)では 48.6%, 37.8%と有意な差が得られ、8 週時点における早期腫瘍縮小率(ETS)中央値でも 40.8%, 26.4%と FOLFOXIRI+抗 EGFR 抗体療法が有意に優れていた。生存期間の新しい Surrogate endpoint として ETS および DpR が適切である可能性を示唆する報告は、FIRE-3 試験以外に TRIBE 試験のサブグループ解析でも報告されており、さらに CRYSTAL 試験と OPUS 試験における、一次治療後の増悪生存期間(PPS)と DpR の影響について解析した報告では、DpR は PPS と相関し、OS と直接相関することが示されており、今後の前向き試験において検討していくことは科学的に興味が高い。これまでに FOLFOXIRI 療法をプラットフォームとして場合におけるセツキシマブとベバシズマブの比較検討はまだされて十分にされておらず、腫瘍縮小効果が高いセツキシマブを有力なオプションレジメンである FOLFOXIRI と併用した場合にベバシズマブよりも効果が優れるのかどうかを検証することは意義が高い。

19. FOLFOXIRI+BEV 治療 後の 切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療例に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討 臨床第 II 相試験(KSCC1901)(金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

大腸癌治療ガイドラインでは一次療法に FOLFOXIRI+bevacizumab 療法が掲載されている。しかし、本治療法を行った後の二次療法については明確な答えはない。

現在、二次療法の分子標的薬の選択は抗 VEGF 抗体が中心となる。TML 試験では Bevacizumab beyond progression (BBP)が証明された。また、RAISE 試験では抗 VEGF 抗体である Ramucirumab の FOLFIRI 療法 I への上乗せ効果が証明された。されには、VELOUR 試験で、aflibercept の FOLFIRI 療法への上乗せ効果が証明された。それぞれ別の試験であるため、直接の比較はできないが、これら三剤の中で一番 response rate が高かったのは aflibercept であった。FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の二次療法として用いる抗 VEGF 抗体は aflibercept が適しているのはいいか、と考える。本研究を行うことで、FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の後の二次治療に何を行えばいいのか、一つの回答が得られるのではないかと考える。本試験を行う意義としては FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の二次療法の明確な位置づけの証明ができるものと考え。

20. RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第 II 相試験(JACCRO CC-16)(金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌に対して本研究では一次治療で抗 EGFR 抗体薬併用療法を行い、不応または不耐となった症例および一次治療で抗 EGFR 抗体薬併用療法を受けた症例で ETS を得られなかった症例に対する二次治療としての FOLFIRI+ラムシルマブ療法の有効性と安全性を探索する。さらに FOLFOXIRI 療法後の二次治療につい

て前向きに検証した研究が少ないことから、一次治療で FOLFOXIRI+抗 EGFR 抗体薬治療を実施した症例も対象とする。本研究を行うことで、世界で初めて一次治療で抗 EGFR 抗体薬後の二次治療での VEGF 阻害薬の治療効果が前向きに探索でき、さらに一次治療で FOLFOXIRI 療法を行った症例において二次治療でベバシズマブ以外の VEGF 阻害薬が有効であるかを探索できるとともに、イリノテカン再導入の意義を確認することができる。

21. 「RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第 II 相試験(JACCRO CC-16)」におけるバイオマーカー研究(JACCRO CC-16AR)(金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

本研究では、JACCRO CC-16 試験に登録された症例を対象として、RAISE 試験のバイオマーカー研究で示された血中 VEGF-D タンパクをラムシルマブの効果予測因子として再評価し、血液生検・ctDNA 解析など用いてラムシルマブの新たなバイオマーカーを探索する。

22. 直腸癌術後骨盤内再発に対する術前治療および術式に関する後ろ向き研究(金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

直腸癌術後骨盤内再発症例における術前治療の必要性および有用性の評価と適切な切除範囲に関する検討を行う。直腸癌術後再発には局所再発が最も多く、再発巣の完全切除により長期予後が期待される。一方で局所再発に対する手術は侵襲度が高く、術後合併症発生率も高く、術後の QOL も損なわれることが多く、手術適応は慎重に判断する必要がある。また、手術適応と判断された場合でも根治性をあげるため、術前治療の必要性や切除範囲についての検討が必要であるが、いまだ標準化された方法がない。今回の研究では当施設における直腸癌術後に発生した骨盤内再発症例について後ろ向き研究として、臨床病理学的因子と治療成績の解析を行い、最適な治療法を検討していくことを目的としている。再発時の評価は術前治療の必要性や切除範囲の決定に不可欠であり、術後病理所見や予後と比較することで最適な治療法が確立できれば今後の直腸癌術後再発症例における治療として意義のある研究となる。

23. 経肛門的内視鏡下直腸切除術(TaTME: Trans anal total mesorectal excision)の Feasibility および Safety に関する前向き研究(金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

TaTME は直腸癌に対して会陰から直腸間膜剥離(TME: Total Mesorectal Excision)をおこなう手術手技である。TaTME は従来の腹腔鏡アプローチと比較し、TME の剥離面における腫瘍陽性率(CRM: circumferential radial margin)が有意に優れていると報告されている。完全 TME および CRM は直腸癌の局所再発に深く関与する因子であり、最近では腫瘍肛門側の TME 剥離は TaTME が優れていると報告さ

れている。ほかにも従来法と比較し、周術期合併症が有意に少ない、術後在院日数が少ない、開腹移行率が低い、術後排尿機能が良好などの報告がみられる。TaTME は特に男性狭骨盤症例や巨大腫瘍症例では有用性と報告されている。一方で従来法では認められなかった合併症で尿道損傷が報告されており、尿道近傍の剥離を要する括約筋間直腸切除 (ISR) 及び直腸切断 (APR) 症例では TaTME をおこなう際には十分な注意を要する。現在、欧州において従来の腹腔鏡アプローチ法と TaTME のランダム化比較試験が行われている (COLOR III 試験)。世界的にも術中および術後合併症が多く報告されており、近年では International TaTME Educational Collaborative Group で TaTME におけるトレーニングカリキュラムのコンセンサスミーティングが行われ、この術式を安全に広めるための教育システム整備が開始されている。本邦においてははまだこのような導入基準は未だ検討されていない。TaTME 手術に関して前向きに症例を集積し、Feasibility と Safety に関する研究を行う。

24. 腹腔鏡下直腸癌切除における技術認定医手術参加の有用性に関する検討 The Study investigating the Impact of Endoscopic Surgical Skill Qualification in Laparoscopic Resection for Rectal Cancer in Japan (EnSSURE study) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

結腸癌における腹腔鏡手術は、開腹術と比較して、短期成績でより優れ、長期成績で劣らず、今日では世界的に広がりを見せている。本邦に於いても、エキスパートによる腹腔鏡下結腸切除の短期長期的有用性が示されている。また、直腸癌においても、腫瘍学的あるいは長期な安全性において結論が出ていないものの、短期成績における優越性を示唆する報告を多く認め、本邦に於ける 30%以上の直腸癌手術が腹腔鏡下に行われている。一方、2004 年に日本内視鏡外科学会により制定された内視鏡外科学会技術認定制度は、技術基準及び、後進を指導するにたる所定の基準を満たした者の技術を認定している。この技術認定制度はこれまで、日本の腹腔鏡下大腸切除の普及や発展に貢献してきたと考えられ、技術の伝承および質の担保に有用と考えられる。しかしながら、技術認定医による手術指導の有用性などを示した小報告を認めるものの、多施設大規模研究の報告は未だ存在せず、その文献的根拠は乏しい。そこで、今回、年代を新しくし、対象集団を一地方に限定せず、対象認定医数を増やし、術式を絞った検討を行う。

25. 腹腔鏡下直腸癌術後性機能障害に関する多施設前向き観察研究 The Comprehensive Multi Center Survey on Sexual Dysfunction following Conventional Laparoscopic and Modern Minimally Invasive Approaches for Rectal Cancer (the LANDMARC Study) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

男性の性機能障害 (Sexual Dysfunction: SD) は、勃起や射精の障害により性的行為を満足に達成出来ない状態と定義され、肉体的、精神的、社会的な影響

を及ぼすことにより生活の質の低下につながる。直腸癌術後の SD (術後 SD) は、術中の骨盤内自律神経損傷に起因し、その割合は 25-75%と比較的頻度が高いとされる。一方、術後 SD には術前から SD (術前 SD) を有している症例が含まれるため、合併症として発生した SD (合併症 SD) と術後 SD とは明確に区別すべきものであるが、合併症 SD の頻度を明らかにしている報告は少ない。昨今、直腸癌に対する腹腔鏡下手術は、従来型腹腔鏡下直腸間膜切除術 (Laparoscopic total mesorectal excision: Lap-TME) のみならず、ロボット支援下直腸間膜切除術 (Robotic total mesorectal excision: Ro-TME)、経肛門的腹腔鏡下直腸間膜切除術 (Transanal laparoscopic total mesorectal excision: taTME) など、多様化が進み、それぞれのアプローチにおいて安全性や長期成績に関するエビデンスが構築されつつある。今後、これらの腹腔鏡下手術が拡大される中で、安全性や長期成績と同様に、機能温存率も向上させる事が重要である。縫合不全や局所再発については、近年の大規模試験でその発生率が概ね近似しており、これらをランドマークとして、各施設の成績評価が可能である。一方、腹腔鏡下直腸癌術後の合併症 SD 割合に関しては、エビデンスが乏しい。本研究は、本邦における腹腔鏡下手術の熟練施設から成る腹腔鏡下大腸切除研究会で、合併症 SD 発生割合を示し、ランドマークデータを形成することを主な目的とする。また、現時点で存在する 3 つの腹腔鏡下アプローチ (Lap-TME, Ro-TME, taTME) において、合併症 SD 発生割合に差があるかを同時に検討する。

26. 根治的外科治療可能な結腸・直腸癌を対象としたレジストリ研究 GALAXY trial (Genetic Alterations and clinical record in radically resected colorectal cancer revealed by Liquid biopsy And whole eXome analysis) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

根治的外科治療を予定している結腸・直腸癌患者を対象に、腫瘍検体を用いた全エクソーム解析 (Whole-exome sequencing: WES) を実施し、腫瘍組織及び血液検体で検出される遺伝子変化と臨床経過との関連についてレジストリを構築する。バイオマーカーに基づく治療開発は、今後根治的外科治療が行われる結腸・直腸癌に対する周術期治療 (薬物療法) に展開する。しかしながら、希少フラクションを対象とした治療開発は、切除不能例と同様に、極めて少ない患者を対象としたものとなり、ランダム化比較試験による有効の検証が不可能であることが想定される。その際に、本研究において、全エクソーム解析 (Whole-exome sequencing: WES) を実施し、かつ、希少な遺伝子異常をもつ患者の自然歴を追跡し、経過を明らかにしておくことは、将来、治療開発試験が実施された際の対照群として活用することができ、患者の利益に繋がることが期待される。

27. 血液循環腫瘍 DNA 陰性の高リスク Stage II 及び低リスク Stage III 結腸癌治療切除例

に対する術後補助化学療法としての CAPOX 療法と手術単独を比較するランダム化第 III 相比較試験 VEGA trial (Vanished ctDNA Evaluation for MRD-Guided Adjuvant chemotherapy for colon cancer) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

術後 ctDNA 陰性の高リスク Stage II 及び低リスク Stage III 結腸癌(直腸 S 状部癌含む) 治癒切除症例を対象に, 術後補助化学療法としての CAPOX 療法の 3 か月間投与方法(対照群: S 群)に対する手術単独(試験群: T 群)の登録 3 か月時点の ctDNA 陰性率及び無病生存期間における非劣性を前向き国際プロジェクト CIRCULATE-IDEA collaboration*にて統合解析する予定である。本研究の目的は CIRCULATE-IDEA collaboration に参加し, 日本からの(又はアジアからの)データを提供することにある。

*CIRCULATE-IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy colon cancer prospective pooled analysis) collaboration は, 日本・米国・欧州・オーストラリアの臨床試験グループで進行中のランダム化第 III 相試験のデータを統合解析し, 上記の結果を検証する試験である。

28. 血中循環腫瘍 DNA 陽性の治癒切除後結腸・直腸がん患者を対象とした FTD/TPI 療法とプラセボとを比較する無作為化二重盲検第 II 相試験 ALTAIR study (Initial attack on latent metastasis using TA S 102 for circulating tumor DNA identified colorectal cancer patients after curative resection) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

結腸・直腸がん患者に対し, 治癒切除が施行されたのち Natera 社の残存腫瘍検出用血液循環腫瘍 DNA(ctDNA) 検出システム SignateraTM によるモニタリングにより ctDNA 陽性と判定された画像上の明らかな再発のない患者を対象とする。標準治療である経過観察と比較し, トリフルリジン・チピラシル塩酸塩(FTD/TPI)による先制治療を行うことの有効性と安全性を検証する。

29. 高齢者 Stage III 大腸癌に対する術後補助化学療法の現状調査(多施設共同観察研究) A multicenter observational study of adjuvant chemotherapy for elderly patients with stage III colorectal cancer (MOEST study) (金城達也, 宮城良浩, 高槻光寿)

我が国のガイドラインでは, 根治切除を行った Stage III 大腸癌には, 再発の抑制と生存期間の延長を目的に術後補助化学療法を行うことが推奨されており, 70 歳以上の高齢者に対しても Performance status (PS) が良好で主要臓器機能が保たれていれば, リスクを考慮した上で術後補助化学療法を行うことが推奨されている。しかし, 大規模臨床試験に参加する高齢者は少ないことから高齢者に対する術後補助化学療法の有効性や安全性に関する情報は不足している。

米国の一般人口集団を対象にした研究において, 75 歳以上のステージ III 大腸癌患者における術後補助

化学療法の有用性が報告されたが, 施行率は低かった。大規模臨床試験の pooled analysis において 70 歳以上の高齢者に対するフッ化ピリミジン系薬剤を用いた術後補助化学療法の有用性が報告されている。オキサリプラチンを併用した術後補助化学療法については, 70 歳以上の高齢者では有用性が認められなかったとする報告もあるが, 大規模臨床試験の pooled analysis ではオキサリプラチン併用による生存期間の延長が認められたと報告されている。

高齢者の術後補助化学療法に対するクリニカルケースションとして, ①術後補助化学療法の実施割合とその背景, ②補助化学療法のレジメン選択の現状, ③補助化学療法の有効性と安全性, 治療コンプライアンス, などがある。これらを明らかにすることは, 高齢者に対する大腸癌治療の向上に重要である。

30. 当科における原発不明乳がんへの取り組み(野村寛徳, 高槻光寿)

原発不明乳がんは, 乳がん全体の 1% 未満と比較的稀な病態である。MRI を含む画像診断で乳腺内病変が証明できない症例に対し, 生検で得られた病変部分の免疫染色により診断される。Locoregional disease と考えられる場合は, modified radical mastectomy 若しくは全乳房照射に加え, 腋窩ないし鎖骨上照射が推奨されている。また, 近年ではサブタイプに応じた薬物療法も積極的に行われ, 予後が改善してきているとの報告もある。

我々は, 2010 年から 2017 年 11 月までに 5 例の原発不明乳がんを診断し, 治療した。2 例は locoregional disease と診断され, 腋窩リンパ節郭清及び全乳房と領域リンパ節への照射が行われた。1 例は HER2 enriched type, もう 1 例は triple negative の診断にて, それぞれ抗 HER2 療法を含む化学療法及び化学療法も施行された。各々 3 年 9 か月及び 9 か月無再発生存中である。また, advanced disease と診断された 3 例を経験した。1 例は HER2 enriched type で, 抗 HER2 療法を含めた化学療法により CR となり, 現在再燃徴候なく, 治療開始後 7 年 7 か月時点で生存中である。

31. 骨転移キャンサーボード(野村寛徳, 高槻光寿)

～病院, 診療科を超えた固形がん骨転移への取り組み～

当科では消化器がん, 乳がん, 甲状腺がんを主に診療している。特に再発乳がんでは 65～80% に骨転移を合併すると言われ, 実際乳がん担当医師は骨転移診療を多く経験している。その中で, bone modifying agents を使用していてもマネジメントに難渋する症例を多く経験する。そこで我々は, 沖縄県内の複数の施設より複数の診療科の医師が参加し, 固形がん骨転移のマネジメントを学ぶ目的で, 2013 年 11 月に骨転移カンファレンスを開催した。そこでは, まず放射線科医師が骨転移の診断に関して, また筆者が bone modifying agents の変遷についての総論を提示した

。次いで消化器外科・泌尿器科・整形外科・呼吸器内科医師より各科で扱っている固形がん骨転移に関するエビデンス及び実際の診療各論が示された。固形がん骨転移という一つのテーマを通して各科の診療内容に接するのは大変興味深いものであり、また施設・診療科を超えた医師同士の結びつきが生まれた。その後会の名称を骨転移がんボードと改め、半年おきに開催している。基調講演ではさまざまながん種での骨転移診療に関する基礎的・臨床的情報提供を、またがんボードセッションでは骨転移症例に関し参加者全員でのディスカッションを行っている。これまでテーマとして、骨転移の診断や治療に加え、緩和ケア的アプローチやリハビリに関しても取り上げられた。直近では2017年2月に開催され、歯科口腔外科医師より顎骨壊死に関する基調講演があり、沖縄県歯科医師会の呼び掛けにより、歯科医師も多く参加した。現在、乳腺外科医師と整形外科医師が中心となり、様々な施設・科の医師、歯科医師、薬剤師、看護師、理学療法士が集まり、実臨床に役立つディスカッションが行われている。また、急ぎの症例に関してはメールでの相談も受け付けている。

32. ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌に対するソラフェニブの使用経験（野村寛徳，高槻光寿）

背景：ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌（IRDTC）に対して、従来有効な治療薬がなかった。2014年6月に本邦でもソラフェニブが適応追加となり、当科ではこれまで5例に使用している。

目的：ソラフェニブを使用したIRDTCにおいて、有効性・安全性を検討する。

方法：ソラフェニブを使用したIRDTC症例を対象とした。最初の症例は800mg/dayより開始。2例目以降は全て400mg/dayにて開始した。全例で手足の保湿のためヘパリン類似物質含有軟膏を使用した。

結果：症例は5例、女性4例、男性1例。乳頭癌4例、濾胞癌1例。年齢の中央値は67歳。開始時PSは0が4例、1が1例。5例中4例でヨード治療抵抗性が確認されていた。現在までに3例で治療効果判定が行われ、PR2例、SD1例。PRの1例では肺転移による無気肺に細菌感染が合併していたが、開始後無気肺が解除され肺炎も治癒した。SDの症例では判定後に600mg/dayに増量された。血液毒性は認めなかった。非血液毒性では、hand-foot syndrome 5例（grade 3;1例、grade 1;4例）、grade 3 hypertension 1例を認めた。

結論：ソラフェニブはIRDTCに対し臨床的に有効であった。副作用や費用の観点から、400mg/dayで開始し効果不十分の場合に増量する使用法は合理的だと思われた。

33. 小児鼠径ヘルニアに対する新しいアプローチ法を用いた腹腔鏡下経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖手術（LPEC）の有効性の研究（久田正昭，高槻光寿）

小児外科分野において、最も多い疾患が鼠径ヘルニアである。その術式は長期間にわたり、完成され

た方法であり何十年も変わらずに行われてきた。近年腹腔鏡手術が様々な手術に用いられるようになり、小児鼠径ヘルニアに対して経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術が開発された。まだ全国的に標準治療までは至っていないが、従来の術式（従来法）と比べ、片側性の場合、対側の内鼠径輪も同時に確認することが可能であり、術後に対側が発症するのを予防することが可能などの有効性が考えられる。両側生の場合にも同じ手術を二回繰り返す従来手術に比べると明らかに短時間で手術を行うことが可能です。また従来法では鼠径管を開放し、鼠径管内の精索から、精管や精巣動静脈、更にヘルニア嚢の剥離が必要であり、鼠径管の構造を破壊するが、LPEC法では、特殊な専用の針を用いることで、鼠径管の構造を壊すことなくヘルニア嚢の結紮が可能と考えられる。このことから鼠径管の構造を壊すことで生じる患側精巣の萎縮や挙上などの合併症に関して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。

34. 小児消化管間質腫瘍(GIST)の遺伝子検索と遺伝子変位による化学療法の有効性の研究（久田正昭，高槻光寿）

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

35. 乳児・学童における超音波ガイド下中心静脈カテーテル挿入術の有用性の検討（久田正昭，高槻光寿）

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

36. 重症先天性横隔膜ヘルニアに対するECMO治療戦略の検討（久田正昭，高槻光寿）

先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの、その治療は術前の呼吸・循環管理に終止する。即ち、より安全で効果的な全身管理ののち根治手術に導入し、さらに術後の合併症をおこさずに管理を続けることが肝要である。重症の先天性横隔膜ヘルニアに対するECMOの適応、効果は一定のコンセンサスを得ているが、最重症症例に対

してはたとえECMOを導入してもその予後は悪い。しかし、近年全国的にECMOが必要な症例の減少が言われてきており、様々な呼吸循環管理が改善してきた結果と考えられている。当科では小児科と共同でECMO導入した重症例に対し、positioningやopen lung techniqueを用いた治療戦略を展開し、良好な成績をおさめている。当科でも近年ECMO導入が必要な症例は減少しており、横隔膜ヘルニアに対するECMOを含めた治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っていく。

37. 小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 と主要なシグナル伝達経路の標的分子としての評価 (平成29年度基盤研究(C), 課題番号 17K11512) (久田正昭, 高槻光寿)

小児がんのうち悪性軟部腫瘍は予後不良で、特に胞巣型横紋筋肉腫の5年生存率は約50%である。

Forkhead box M1 (FOXM1) はForkhead box family に属し、細胞周期を制御する転写因子として知られていたが、現在新たな治療標的として最も注目されている分子の一つである。FOXM1 は大多数の悪性腫瘍で発現を認め、細胞増殖や細胞分化、DNA 修復、組織の恒常性、血管新生、アポトーシスへの関与を通して、腫瘍の悪性化や薬剤感受性、転移、予後などとの相関が報告されている。2016年9月までに小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 の研究報告は少なく、特に多数の臨床検体を用いた研究は近年の我々の研究報告以外に無い。この研究では、小児悪性軟部腫瘍(横紋筋肉腫およびEwing肉腫、滑膜肉腫、悪性ラブドイド腫瘍)における FOXM1 と主要なシグナル伝達回路について解析し、組織亜型や予後などの臨床病理学的事項との相関について検討し、小児悪性軟部腫瘍における分子標的療法の標的としての可能性を検討する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsunashi H, Eguchi S: Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients. <i>Hepatol Res.</i> 50: 419-425, 2020.	A	○
OD20002:	Uesato Y, Sasahira N, Ozaka M, Sasaki T, Takatsuki T, Zembutsu H: Evaluation of Circulating Tumor DNA as a Biomarker in Pancreatic Cancer With Liver Metastasis. <i>PLOS ONE</i> .2;15(7):e0235623, 2020.	A	○
OD20001:	高槻光寿: 消化器外科手術アトラス「生体肝移植ドナー手術 ドナーの安全とグラフトの質を両立させるための工夫」. <i>消化器外科</i> 43: 1619-1627, 2020.	B	○
症例報告			
CI20001:	Miyagi Y, Kinjo T, Yoshizumi T, Harada N, Arakaki S, Kinjo T, Hokama A, Takatsuki M. Elective staged proctocolectomy and living donor liver transplantation for colon cancer with sclerosing cholangitis-related ulcerative colitis: a case report. <i>Surg Case Reports</i> 6, Article number: 278, 2020.	A	○
CD20002:	Uesato Y, Tamashiro K, Takatsuki M: Long-term survival after repeated resection for lung metastasis originating from pancreatic cancer: a case report. <i>Surgical Case Reports</i> 6, Article number: 66, 2020.	A	○
CD20003:	Uesato Y, Takatsuki M: A Case of bilateral concomitant inguinal and femoral hernias treated with transabdominal preperitoneal repair. <i>Clinical Case Reports</i> 00:1-4, 2020.	A	○
CD20001:	藤澤重元, 國仲弘一, 牧野航, 平安名常一, 高槻光寿: 集学的治療により切除しえた乳腺巨大葉状腫瘍の1例. <i>Ryukyu Med. J.</i> , 39:49-58. 2020.	B	○
国内学会発表			
PD20001:	金城達也, 西垣大志, 中川裕, 宮城良浩, 林裕樹, 高槻光寿: 下部直腸癌における側方リンパ節郭清の適応と治療成績の検討. 第92回大腸癌研究会, プログラム・抄録集 66, 2020.		

A. 研究課題の概要

I. 婦人科・腫瘍学

1. 初期浸潤子宮頸癌に対する広汎性子宮頸部摘出術 (radical trachelectomy) による妊孕能温存と治療予後に関する研究 (久高亘, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 正本仁, 青木陽一)

若年の子宮頸癌患者の増加および晩婚化という社会的背景が重なり、妊孕能温存治療を希望するケースが増えてきている。現在のところは妊孕能温存が希望される場合に臨床進行期 I A1 期までの微小浸潤扁平上皮癌に対しては、子宮頸部円錐切除術の適応が広くコンセンサスとして得られてきている。しかしながら、IA2 期以上の扁平上皮癌および 0 期を超える腺癌に対しては、標準的治療として、骨盤リンパ節郭清術を含めた根治的な子宮摘出術が行われている。近年、本邦でも初期の浸潤子宮頸癌(臨床進行期 IA2 期, IB1 期)を対象に子宮頸部円錐切除術と広汎性子宮全摘出術との中間的な術式として、基靭帯を含めて子宮頸部を摘出し、子宮体部を残すことにより妊孕能温存をはかる広汎性子宮頸部摘出術(Radical trachelectomy: RAT)が行われるようになってきた。当科でも本学臨床研究倫理委員会の承認を得て、平成 21 年から RAT を施行している。RAT 症例の問題点を明らかにするため、中間解析を行った。これまでの臨床試験に登録された 14 例を対象に、患者背景、術中・術後合併症、再発の有無、術後の月経、不妊症、妊娠について後方視的検討を行った。観察期間の中央値は 14 ヶ月(1-33 ヶ月)。術中迅速検査でリンパ節陽性であった 1 例は広汎子宮全摘出術に変更した。臨床進行期は全例 IB1 期。術後合併症として脛-子宮縫合部壊死を 1 例、頸管狭窄を 4 例に認めた。挙児希望 2 例のうち 1 例は不妊治療を施行された。1 例に自然妊娠成立を認め、健児をえている。生命予後を含め、有害事象、妊孕能を含めて長期的な経過観察が必要である。平成 25 年 8 月、浸潤子宮頸癌の妊婦(妊娠 17 週)に、胎児を子宮内に残したまま患部を切除する本手術を行い満期まで妊娠を継続し、平成 26 年 1 月妊娠 38 週に帝王切開で無事健常児を得た。帝切後、母子ともに健康で経過は順調で、今後も新たに妊娠、出産できる可能性がある。妊娠中の本手術の報告は世界でこれまで 10 例のみで、国内では手術後無事に妊娠継続し満期での分娩例は大阪大学の 1 例に次いで 2 例目である。

2. 傍大動脈、総腸骨リンパ節腫大例に対する Taxol, CDDP による Neoadjuvant chemotherapy と主治療としての Taxol, CDDP を用いた Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) (下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 久高亘, 仲本朋子, 青木陽一, 放射線医学講座との共同研究)

傍大動脈、総腸骨リンパ節腫大例の予後は、極めて不良である。本学臨床研究倫理委員会の承認を得て、Taxol, CDDP による Neoadjuvant chemotherapy と主治療としての Taxol, CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) の臨床試験を開始した。IRB 承認後から 2017 年にかけて 37 例の治療を行ってきた。進行期は IB 期 9 例, IIB 期 10 例, IIIB 期 17 例, IVA 期 1 例。NAC は Paclitaxel (175mg/m²) + CDDP (50mg/m²), 21 日毎 (TP NAC) を 2 コース施行し、奏効例に CCRT (Paclitaxel 50mg/m²/week + CDDP 50mg/m²/3 weeks, 放射線外照射は拡大照射野 (EF) 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 0 例, PR 28 例, SD 6 例, PD 3 例で奏効率 75.7% であった。PD 例を除く 34 例に EF の TP-CCRT を行い、31 例に予定放射線療法が完遂できた。37 例の TP NAC + TP-CCRT プロトコール治療の完遂・奏効について、完全奏効 31 例 (83.8%), 局所遺残は 2 例, NAC で PD は 3 例, CCRT 中止は 1 例であった。(2) 5 年全生存率は 57.5%, 5 年無病生存率は 51.2% であった。進行期別の解析では、5 年全生存率は IB 期, IIB 期それぞれ 100%, 80% であったのに対し, IIIB 期では 24.2% と不良であった。以前の CDDP のみによる CCRT (n=25) における 5 年全生存率は, IIB 期 (6 例) では 16.7% であり、症例数は少ないものの TP NAC + TP-CCRT が良好な結果 (p = 0.0059, log-rank test) であったが、5 年無病生存率の比較では, TP NAC + TP-CCRT / P-CCRT: 60% / 0% (p = 0.065, log-rank test) と有意差は認めなかった。一方, P-CCRT 症例 IIIB 期の 5 年全生存率は 37.5%, TP NAC + TP-CCRT と同等の結果 (p = 0.638, log-rank test) であり, IIIB 期では有効性が示されなかった。

3. 進行子宮頸部腺癌に対する Taxol, CDDP を用いた Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) (新垣精久, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一, 放射線医学講座との共同研究)

進行子宮頸部腺癌(頸部腺癌)の治療成績は、放射線治療(放治)単独、cisplatin(CDDP)を用いた CCRT において不良であった。局所制御は放治単独で 13 例中 3 例(23.1%)、CCRT で 8 例中 1 例(12.5%)と不良であった。局所制御率を改善するため、paclitaxel(PTX), CDDP を用いた CCRT を 2003 年から検討している。2010 年までに、PTX + CDDP による CCRT を 10 例に行ってきた。重篤な有害事象は認めていない。局所制御に関して、これまで 10 例中 8 例が、局所再発なく経過し、CDDP のみを用いた CCRT に比べ良好な局所制御が得られている。

4. 子宮頸癌に対する術後補助療法としての

Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab 併用療法 (TC+Bmab 療法)の第 II 相試験 (久高亘, 大山拓真, 平良祐介, 新垣精久, 下地裕子, 兼島いとみ, 西平久美子, 青木陽一)

子宮頸癌の術後化学療法は前方視的な放射線療法との比較研究は少ないが、有害事象の分野で放射線治療を含む治療に勝ると考えられている。同等の治療成績でも first-line 治療となりうると思われ、本邦において広く実施されている。子宮頸癌 IVB 期または再発例に対する化学療法にベバシズマブ併用の効果を検証した GOG0240 試験で、ベバシズマブ併用群が化学療法単独に比べ、全生存期間の有意な延長が示されている。現在、子宮頸癌に対する最も効果的な化学療法レジメンはベバシズマブ併用の化学療法であると考えられるが、子宮頸癌の術後補助としての有用性に関する検証は、まだほとんど報告はない。子宮頸癌術後の補助療法としてのベバシズマブ併用化学療法の有用性を前方視的に検証する第 II 相試験の重要性は極めて高いと考える。

5. 沖縄の子宮頸癌発生に特有の腔内マイクロバイオーーム分布の解析 (平良祐介, 西平久美子, 兼島いとみ, 久高亘, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 大山拓真, 青木陽一)

沖縄県の子宮頸癌の発生基盤、罹患率、検診等の特徴・問題点は、1) 罹患率は約 20 数年間減少なく、近年は全国と同様増加傾向にある。2) 進行例の比率が高い。沖縄県では進行期 II~III 期にピークが見られる。3) 子宮頸癌検診の偏りがあり、沖縄県の統計では 30~50 歳代の検診率が低く、60, 70 歳代の検診率が高い。4) 正常細胞診者の HPV 陽性癌で検出される HPV の型が異なる。HPV 31, 33, 35, 58 型の頻度が高く、HPV18 型の頻度が低いため、HPV 16 型+18 型の頻度は 52%と世界の他地域や日本全国と比べ低率である。検診率は全国平均上回るが、罹患率・死亡率は高率である。この原因として、喫煙、クラミジア感染以

外に沖縄県に特有の co-factor の存在が推測される。腔内マイクロバイオーームは、年齢、生殖状況、民族性、pH、および他の因子により影響を受け、生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている(Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され、多様性があり、流早産(Hyman RW, et al. 2014)、婦人科感染およびがん患者(Chase D, et al. 2015)の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影響を与えている可能性について探索したいと考えた。通常の細菌培養では、検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影響を与えている可能性について腔内マイクロバイオーーム解析により明らかにすることを目的として、正常細胞診例、LSIL, HSIL, 子宮頸癌症例を対象として、横断的観察研究を計画した。主要評価項目は、腔内マイクロバイオーーム、副次評価項目は、1) HPV タイピング、2) クラミジア抗原とした。正常細胞診例、LSIL, HSIL, 子宮頸癌症例を対象にリクルートを行い、文書同意を取得後、その時点で腔分泌物を採取し腔内マイクロバイオーーム解析、HPV タイピング検査の検体とする。現在、症例登録中である。

6. 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法(以下 CCRT)前後の筋肉量の変化と予後との関連 (新垣精久, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 大山拓真, 青木陽一)

局所進行子宮頸癌について、いくつかのランダム化比較試験により CCRT が生存率を改善することが示され、現在はシスプラチンを含むレジメンでの CCRT は、局所進行子宮頸癌に対する標準治療と考えられている。CCRT の治療期間はおよそ 1.5~2 ヶ月であるが、その期間は治療関連の有害事象等により活動量が低下すると考えられる。局所進行子宮頸癌の予後を予測する因子として、これまで腫瘍径、リンパ節転移の有無、子宮傍組織浸潤が知られているが、近年、種々の癌腫において、癌の悪液質による骨格筋肉量の低下が、予後を予測する因子であることが報告されている。子宮頸癌においても、筋肉量低下が予後を予測する因子となりうるのかを検討する。当院で子宮頸癌に対して CCRT を行った患者を対象に、治療前後の骨格筋肉量が予後に与える影響について調べることを目的として、後方視的観察研究を計画した。琉球大学病院で CCRT を施行し、治療前 1 ヶ月以内に当院で胸腹部 CT を撮影、さらに治療後 3 ヶ月以内に当院で胸腹部 CT 撮影を行う。主要評価項目は、CT 画像における L3 レベルの骨格筋・腸腰筋の面積と

PFS(progression free survival) , OS(overall survival), 副次的評価項目は年齢, 病期, 体重変化, 血液検査, 有害事象とした診療録調査による観察研究である。

7. 妊娠性絨毛性腫瘍の治療成績 (宮崎尚子, 平良祐介, 大山拓真, 柱本真, 宮城美紀, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一)

妊娠性絨毛性腫瘍(Gestational Trophoblastic Neoplasia;以下 GTN)について, 当院での治療成績と問題点を明らかにするため, 1992年-2019年に治療を行った58例(侵入奇胎群43例, 絨毛癌群15例)を対象に患者背景, 治療内容, 予後を診療録より後方視的に検討した。侵入奇胎群42例にMTX単剤療法を施行, 10例が有害事象, 9例は薬剤抵抗性のため薬剤変更を要したが寛解率は100%であった。3例はFIGO 2000 staging and risk factor scoring system(以下FIGO 2000 system)によりHigh risk GTN, うち2例はMTX単剤療法に対して抵抗性であった。絨毛癌群11例にEMA/CO療法を施行, 寛解9例中1例が再発したが集学的治療で寛解に至り, 寛解率は100%であった。侵入奇胎群14例, 絨毛癌群4例は治療後に妊娠, 14人の生児を得た。侵入奇胎群, 絨毛癌群ともに病巣摘出術や集学的治療を必要とする症例があったが, 生存率は100%であり, 治療成績は良好であった。臨床的侵入奇胎と診断された症例でもFIGO 2000 systemでHigh risk GTNに分類された場合は薬剤抵抗性となる可能性があり, 治療経過に注意を払わねばならない。

8. 卵巣腫瘍良・悪性鑑別におけるROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)の有用性(柱本真, 仲本朋子, 新垣精久, 宮崎尚子, 宮城美紀, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一)

上皮性卵巣腫瘍の良悪性鑑別におけるROMA(Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, Mooreら2008)の有用性を検討した。2017年4月から2019年6月に当院にて手術療法を行った上皮性卵巣腫瘍39例を対象とし, 診療録を後方視的に検討した。上皮性卵巣腫瘍39例中, 良性腫瘍16例(41%), 境界悪性腫瘍4例(10%), 悪性腫瘍19例(49%)であった。悪性腫瘍19例の組織学的分類は, 粘液性癌が8例(42%)と最も多く, 次いで漿液性癌5例(26%), 類内膜癌3例(15%), 明細胞癌3例(15%)であった。悪性腫瘍ではCA125値の偽陰性が6例(32%)みられたのに対し, ROMAでは偽陰性が閉経前4例(44%), 閉経後では認めなかった。境界悪性腫瘍および悪性腫瘍におけるCA125値, 閉経前ROMA, 閉経後ROMAの感度は, それぞれ0.696(95%CI

0.566-0.788) , 0.500(95%CI 0.317-0.500) , 0.923(95%CI 0.786-0.923), 特異度は0.750(95%CI 0.563-0.882), 1.00(95%CI 0.797-1.00), 1.00(95%CI 0.745-1.00)であった。上皮性卵巣腫瘍における良悪性の鑑別において, ROMAはCA125値よりも特異度が高く, 閉経後では感度も高く, 有用な指標であると考えられた。

9. 子宮頸癌に対する卵巣温存子宮全摘出症例の予後および卵巣機能について (仲村和歌子, 知念終子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一)

若年子宮頸癌患者の手術による外科的閉経は, 長期的な健康障害をきたし, 治療後QOLに負の影響が懸念され, 再発リスク因子を評価した上での卵巣温存を考慮すべきとされている。2006年~2020年に当科で子宮頸癌に対して卵巣温存子宮全摘術を施行した77例を対象に予後および術後の卵巣機能の評価, 検討を行った。5年全生存率は90.9%, 5年無病生存期間は85.3%であり, 卵巣摘出例と同等の成績であった。術後に卵巣機能の評価が行われたのは34/77例(44.2%)であった。卵巣機能は30/34例(88.2%)で保持されており, 40歳以上でも11/13例(84.6%)で卵巣機能は高率に保持されていた。卵巣機能低下のリスク因子についての統計学的検討は, 対象症例が少数のため行えなかった。

10. 黄体ホルモン療法後の再発子宮内膜異型増殖症および子宮体癌に対する黄体ホルモン再投与の検討 (知念終子, 仲本朋子, 仲村和歌子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 久高亘, 青木陽一)

黄体ホルモン療法後に再発した子宮内膜異型増殖症および子宮体癌IA期 類内膜癌Grade1に対する黄体ホルモン再投与の治療成績を明らかにするため, 当科で治療した32例の患者背景, 病理診断, 病理学的CR率, 再発率, 有害事象, 妊娠予後を後方視的に検討した。初回治療の病理学的CR率は87.5%(28/32), 再発率は39.3%(11/28), 再発までの期間中央値は17か月であった。再発した11例中2例には手術を施行し, 卵巣癌IA期の併発および類内膜癌Grade3を認めた。他の9例には黄体ホルモン投与による再治療を行い, 現在治療継続中の1例を除く8例の病理学的CR率は100%(8/8), 再々発率は62.5%(5/8)であった。再治療例では初回治療例より病理学的CRまでの期間が有意に短かったが, 再発までの期間, 再発率に有意差はなかった。初回治療後に8例で12妊娠を認めたが, 再治療後は2例で2妊娠のみであった。治療中に問題となる副作用はなく, 再発時の黄体ホルモン再投与は許容可能と考えられた。

11. 各種臨床試験・治験への登録・参加（西平久美子，兼島いとみ，下地裕子，平良祐介，新垣精久，仲本朋子，大山拓真，久高亘，青木陽一）

1) GOG 試験(米国 Gynecologic Oncology Group が行う国際共同臨床試験)：平成 22 年に施設申請を行い平成 23 年に登録施設に認定された。以下の臨床試験の症例登録を開始した。

- (1) A PHASE II EVALUATION OF TEMSIROLIMUS (CCI-779) (NCI SUPPLIED AGENT: NSC# 683864, IND# 61010) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL FOLLOWED BY TEMSIROLIMUS (CCI-779) CONSOLIDATION AS FIRST-LINE THERAPY IN THE TREATMENT OF STAGE III-IV CLEAR CELL CARCINOMA OF THE OVARY (GOG 0268)
- (2) COMPARATIVE ANALYSIS OF CA-IX, p16, PROLIFERATIVE MARKERS AND HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) IN THE DIAGNOSIS OF SIGNIFICANT CERVICAL LESIONS IN PATIENTS WITH A CYTOLOGIC DIAGNOSIS OF ATYPICAL GLANDULAR CELLS (AGC) (GOG 0237)
- (3) 低リスク妊娠性絨毛性腫瘍におけるアクチノマイシン D 単回投与対メトトレキサート複数日投与のランダム化第Ⅲ相試験 (GOG 0275)

2) JCOG 試験：平成 21 年から JCOG 試験の登録施設に認定され、JCOG 試験への登録を行っている。

- (1) JCOG1402：子宮頸癌術後再発高リスクに対する強度変調放射線療法(IMRT)を用いた術後同時化学放射線療法の多施設共同非ランダム化検証的試験
- (2) JCOG1412：リンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化第Ⅲ相試験
- (3) JCOG1203：上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化比較試験
- (4) JCOG1311：初発子宮頸癌 IVB 期および再発・増悪・残存子宮頸癌に対する TC 併用療法 vs. Dose-dense TC 併用療法のランダム化第Ⅱ/Ⅲ相比較試験

3) JGOG 試験：婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)が施行している臨床試験への登録・参加を行っている。

- (1) ステージングが行われた上皮性卵巣癌 I 期における補助化学療法の必要性に関するランダム化第Ⅲ相試験 (JGOG3020)
- (2) 子宮頸部扁平上皮癌 Ia2 期における縮小手術の可能性を検討するための観察研究(JGOG1071S)
- (3) ベバシツマブ既治療のプラチナ製剤抵抗性再発の上皮性卵巣がん，卵管がん，原発性腹膜がんにおける化学療法単剤に対する化学療法+ベバシ

ツマブ併用のランダム化第Ⅱ相比較試験 (JGOG3023)

- (4) 卵巣癌における相同組換え修復異常の頻度とその臨床的意義を明らかにする前向き観察研究 (JGOG3025)
 - (5) 進行・再発子宮頸癌に対する Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab 併用療法の有効性に関する第Ⅱ相試験(JGOG1079)
 - (6) 初発子宮頸がん患者を対象とした治療後のセクシュアリティの変化に関する前向きコホート研究(JGOG9004)
 - (7) 術後化学療法を受けた子宮体癌における新たな予後因子の検討(JGOG2043-A2)
 - (8) 卵巣高異型度漿液性癌の病理組織学的細分類における診断再現性の検討(JGOG3022-A1)
 - (9) 子宮頸部すりガラス細胞癌の臨床病理学的調査研究(JGOG1086S)
- 4) 治験：
- (1) FIGO Stage ⅢB 期の子宮頸癌患者を対象とした Z-100 第Ⅲ相アジア共同試験
 - (2) 思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後における子宮頸癌の HPV16・18 陽性割合の推移に関する長期疫学研究 (MINT project)
 - (3) GOTIC-002 LUFT 試験 局所進行子宮頸癌根治放射線療法施行例に対する UFT による補助化学療法のランダム化第Ⅲ相比較試験
 - (4) 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Ⅲ相比較試験 (JGOG DT 104)
 - (5) 進行・再発婦人科癌患者を対象とした Perifosine の第Ⅱ相試験
 - (6) ON04538 卵巣がん治験：プラチナ抵抗性の再発卵巣がんに対するニボルマブ対化学療法の第Ⅲ相試験
 - (7) Japan CHARLOTTE：卵巣癌に対する横断研究：BRCA 遺伝学検査に関する研究 CHARacterizing the cross-sectional approach to Ovarian cancer: geneTic TESting of BRCA
 - (8) 直近のプラチナ製剤を含む化学療法で完全奏効、または部分奏効が得られたプラチナ感受性の再発性上皮性卵巣癌，卵管癌，または原発性腹膜癌の日本人患者を対象として niraparib の安全性と有効性を評価する第 2 相，多施設共同，非盲検，単群試験 (Niraparib-2001)
 - (9) 3 または 4 ラインの前治療歴を有する進行・再発性の高異型度漿液性卵巣癌，卵管癌，または原発性腹膜癌の日本人患者を対象として niraparib の有効性および安全性を評価する，第 2 相，多施設共同，非盲検，単群試験 (Niraparib-2002)

- (10) 治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌の未治療患者を対象としたペムプロリズマブ(MK-3475)及び化学療法併用投与とプラセボ及び化学療法併用投与を比較する二重盲検、プラセボ対照、無作為化、第Ⅲ相試験
- (11) 進行又は再発の子宮体癌患者を対象としたペムプロリズマブ(MK-3475)とレンバチニブ(E7080/MK-7902)の併用療法と化学療法を比較する第Ⅲ相無作為化多施設共同非盲検試験
- (12) BRCA 変異陰性の進行上皮性卵巣癌の未治療患者を対象としたペムプロリズマブ及び化学療法併用投与後に維持療法としてペムプロリズマブ及びオラパリブの併用投与群とペムプロリズマブ及び化学療法併用投与後に維持療法としてペムプロリズマブ単独投与群を化学療法投与群と比較する二重盲検、無作為化、第Ⅲ相試験
- (13) A Phase III, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With and following Chemoradiotherapy Compared to Chemoradiotherapy Alone for Treatment in Women With Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA)
- (14) 再発性又は転移性子宮頸癌を対象に、REGN2810(Cemiplimab)と治験担当医師が選択した化学療法とを比較する非盲検、無作為化、第Ⅲ相試験
- (15) シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の嘔気・嘔吐に対する六君子湯の効果-プラセボ対照無作為化二重盲検比較検証試験
- (16) プラチナ系化学療法の実施中又は実施後に病勢進行が認められた切除不能進行子宮頸癌患者を対象とした bintrafusp alfa (M7824) 単剤療法の第Ⅱ相多施設共同非盲検試験

12. 沖縄県婦人科腫瘍登録 (久高亘, 青木陽一)

沖縄県における婦人科悪性腫瘍の罹患率・予後を把握し、予防および治療に役立てることを目的とし、沖縄県婦人科腫瘍登録を立ち上げ 13 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 30 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 42 巻に公表した。当科のホームページでも公開している。

II. 産科周産期医学

1. 帝王切開子宮切開創マーキングの子宮筋層菲薄化防止効果について (金城忠嗣, 屋良奈七, 新田迅, 正本仁, 青木陽一)

帝王切開の際、良好な創傷治癒を目的に子宮切開創部の上下筋層を正しく合わせて縫合することは、子宮筋層の菲薄化を回避し次回妊娠の子宮破裂リスクを低下させるのに極めて重要である。当科では子宮筋層切開前に切開予定部をマーキングし、筋層縫合時にこのマーキング部位を参考に切開面を正しく合わせる術式を導入している。帝王切開での子宮切開創マーキングが子宮筋層の菲薄化防止に有効か検討した。

2013 年 10 月～2019 年 11 月の期間に、帝王切開既往がある単胎妊娠の予定帝王切開例を対象とした。対象を前回帝王切開時に子宮筋層をマーキングした A 群、マーキングしていない B 群に分け、術前の子宮下節 (lower uterine segment: LUS) の計測値と LUS の grade を両群で比較検討した。LUS の厚さは、帝王切開前に経膈超音波を用い、全層 (full LUS: fLUS) と筋層 (muscular LUS: mLUS) の両者を測定した。帝王切開時の LUS 肉眼所見は、grade I; 異常を認めない, grade II; 子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化, grade III; 子宮内容を透見できる筋層菲薄化, grade IV; 漿膜のみを残した筋層欠損, とした。成績として、A 群は 33 例、B 群は 67 例であり、超音波の fLUS, mLUS 計測値は 2 群間で差がなかった。LUS の grade III と IV は B 群でのみ確認された。LUS grade II・III・IV を子宮筋層菲薄化群とし、両群で統計的な差があるか検討したところ、両群で有意差はなかったが (p=0.19), A 群で mLUS が厚い傾向にあった。結論として、帝王切開時に予定切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化予防に貢献できる可能性が示唆された。

2. 当科における胎児発育不全に対する管理の検討 (玉城夏季, 金城忠嗣, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一)

当科における胎児発育不全 (Fetal growth restriction: FGR) 症例の管理と、出生した児の周産期予後や合併症を明らかにするため、2013 年から 2019 年において当科で管理した FGR 症例 113 例のうち除外例を除く 92 例を対象に母体背景、分娩適応、新生児予後、診断時期でわけた児の予後を診療録より後方視的に検討した。母体年齢の中央値は 33 歳、初産婦は 46 例 (50%) であった。分娩決定は早産例では胎児心拍陣痛図 (Cardiotocogram: CTG) 異常による胎児適応が 26%、正産期では破水や絨毛膜羊膜炎などの産科適応が 76% と多かった。胎児発育停滞によるものは 34 週以降の分娩中 11 例 (14%) のみで、頭囲発育停滞での分娩決定は認めなかった。新生児合併症は未熟児網膜症 5 例 (5%) であり、

いずれも 33 週未満で分娩となった症例において認めた。周産期死亡は 3 例 (3.3%) で、いずれも Early onset かつ早産となった症例において認めた。Early onset で早産となった症例で、羊水過少・臍帯動脈血流異常の頻度が有意に高く、予後不良の予知因子と考えられた。

3. 子宮頸部円錐切除後妊娠における腔内細菌叢と流早産発生に関するマイクロバイーム解析 (金城忠嗣, 新田迅, 金城唯, 正本仁, 青木陽一)

腔内マイクロバイームは、年齢、生殖状況、民族、性、pH、および他の因子により影響を受け、生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている (Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され、多様性があり、流早産 (Hyman RW, et al. 2014)、婦人科感染・癌および癌患者 (Chase D, et al. 2015) の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが、円切後の早産発生に何らかの影響を与えている可能性について探索したいと考えた。円錐切除後妊娠の流早産発生と腔内マイクロバイームの関連を調べ、正常腔内細菌叢の破綻が流早産発生への関与を明らかにすることを目的として、前方視的コホート研究を計画した。主要評価項目は腔内マイクロバイーム、副次評価項目は 1) 流早産治療の有無 2) 子宮頸管長 (14 週～22 週) 3) 腔分泌物顆粒球エラスターゼ値とした。現在症例登録中である。

4. 胎児発育不全に対するタダラフィルの経母体投与の有効性・安全性に関する臨床試験 プラセボ対照ランダム化比較第Ⅱ相多施設共同研究- TADAFER II b - (金城忠嗣, 金城淑乃, 知念行子, 青木陽一)

子宮内で胎児の発育が制限される胎児発育不全 (Fetal growth restriction: FGR) は、周産期領域における重要な疾患である。理由は、FGR は胎児・新生児・乳児死亡の生命予後を悪化させ、生存した場合においても運動発達遅延、知的障害、自閉症スペクトラム、注意欠如・多動症などの神経学的後遺症を増加させるからである。加えて、胎内で制限された発育に起因したプログラミングにより、成人以降の糖尿病、高血圧などの生活習慣病のハイリスク群となる。しかし、FGR に対する有効な治療法はなく、胎児の発育が限界を迎えた時点で仮に早産であっても、胎外へ娩出することが唯一の対応手段である。

FGR の原因として、胎盤が形成される段階で子宮らせん動脈のリモデリングが障害され、虚血胎盤が形成されることが示されている。近年、このような虚血に陥った胎盤の機能を改善させるための 1 つの治療薬として、ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬が注目されている。PDE5 阻害薬は、一酸化窒素 (NO) の経路を介して血管平滑筋の弛緩および血管拡張作用を有する。三重大学のグループは、PDE5 阻害薬の 1 つであるタダラフィルを用いて、胎児発育不全症例を対象としたタダラフィル療法の有効性およ

び安全性をプラセボを用いた二重盲検ランダム化比較試験にて行う、という多施設共同研究を実施している。琉球大学産婦人科も研究協力施設として症例登録中である。

5. 沖縄県における早産発生のリスクファクターに対するケースコントロール研究 (金城淑乃, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

児の未熟性が問題となる妊娠 35 週未満での早産率に関して厚生労働省人口動態統計によると平成 24 年、25 年、26 年で各々 2.85%、2.85%、2.82% であるのに対し、沖縄県においては同期間の 35 週未満早産率は 3.30%、3.32%、3.36% と全国と比べて効率となっている。高い早産率を反映して低出生児体重児の出生も多く、平成 30 年度の母子保健の主たる統計によると全国では 9.4% であるのに対し、沖縄県は 11.0% と全国一高い率を示している。早産のリスク因子としては、絨毛膜羊膜炎、歯周病、母体合併症、妊娠中の喫煙、多胎妊娠、既往早産、やせや妊娠中体重増加不良、妊娠中の喫煙、子宮奇形、胎児発育不全などがあげられる。出生率全国一として知られる一方で早産率の高いわが県において、早産発生のリスク因子を明らかにし、それらを考慮した早産予防策を確立することが重要と考え、この研究を行う方針とした。

2013 年 1 月から 2019 年 12 月の期間に妊娠 22 週以降で分娩した症例、琉球大学病院 2236 例、沖縄県立中部病院 7213 例、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 2683 例、合わせて 13466 例を対象とした。早産例と正常産例の背景を比較し早産におけるリスクファクターを調べることを目的とし、現在研究を継続している。

6. 向精神薬、抗てんかん薬服用妊婦の出生児において授乳が薬物離脱症状発現に与える影響について (金城淑乃, 金城唯, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一, 呉屋英樹, 吉田朝秀)

向精神薬、抗てんかん薬投与妊婦の出生児は薬物離脱症候群の高リスクとされている。母乳投与は、移行剤の児への直接的作用が懸念される一方、母乳中の微量薬物が症状抑制につながる可能性も指摘されている。向精神薬、抗てんかん薬投与妊婦の出生児において母乳投与が薬物離脱症状に与える影響について検討した。

研究方法については、分娩まで向精神薬、抗てんかん薬を投与された妊娠例中、早産、児先天異常、児症状を発現する母体合併症例を除いた 129 妊婦の児 131 例を対象とした。児離脱症状の評価は、磯部らの新生児薬物離脱症候群チェックリストを用いて生後 6-8 時間毎にスコア化し、最低生後 48 時間は継続した。対象を母体単剤投与、2 剤投与、3 剤以上投与例に分け各グループ内で母乳群と断乳群の離脱症状スコアを比較した。

成績としては、単剤投与 (n=35) では母乳群 25 例、断乳群 10 例、2 剤投与 (n=42) は母乳群 24 例、断乳群 18 例、3 剤以上 (n=54) では母乳群 22 例、断乳群

が32例であった。平均の離脱症状スコアは、単剤投与では母乳群 0.92 ± 0.31 、断乳群 0.60 ± 0.48 で両群間に差が無かった。2剤投与では母乳群 1.08 ± 0.46 、断乳群 3.33 ± 0.54 で断乳群が有意に高かった ($p=0.003$)。3剤以上では母乳群 1.91 ± 0.60 、断乳群 3.00 ± 0.49 で有意差が無かった。薬物治療適応となるスコア8点以上の例は5例で全て断乳例であった。

以上の成績から、結論として母乳投与は児離脱症状発現低下に働く場合があり、その可否については一様な断乳ではなく、薬剤母乳移行性、薬剤数、母乳育児可能な環境か等の問題を検討して判断することが望ましいことが示唆された。

7. 双胎妊娠 GDM における small for gestational age 児発生率の検討。— 沖縄県立中部病院、県立南部医療センター・こども医療センターとの共同研究 — (池村晶子, 正本仁, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一, 大畑尚子, 金城国仁, 橋口幹夫, 山下薫, 長井裕, 佐久本薫)

子宮内で2児の発育を担う双胎妊娠は単胎妊娠に比較し栄養需要が高い。一方で現行の妊娠糖尿病 (GDM) の管理法は単胎妊娠の検討から考案されたもので、双胎妊娠に適用した場合低栄養由来の small for gestational age (SGA) 児出生のリスクが高くなる懸念がある。治療管理した双胎妊娠の GDM 例の SGA 児率を非 GDM 例と比較し、現行の GDM 管理での双胎妊娠 SGA 児発生リスクを検討した。

研究対象は、当院を含む3施設にて管理した双胎妊娠 GDM 母体56例と出生児112例を GDM 群、非 GDM 双胎妊娠の母体716例と出生児1432例を非 GDM 群とした。分娩週数、妊娠高血圧症候群 (HDP) 発症率、出生体重、3, 10パーセンタイル未満 SGA 児の率、児酸素投与例、児挿管例、新生児低血糖、新生児死亡例の率を周産期登録データから後方視的に調べ両群で比較した。

成績については、分娩週数の中央値は GDM 群 36 週 (range 25-38)、非 GDM 群 36 週 (22-39) で両群に差がなかった。HDP 発症率は GDM 群 7 例 (12.5%)、非 GDM 群 95 例 (13.3%) で差がなかった。出生体重の中央値は GDM 群 2165g (710-3330)、非 GDM 群 2240g (384-3505) で差がなかった ($p=0.49$)。10パーセンタイル SGA 児の率は GDM 群 30 例 (26.8%)、非 GDM 群 374 例 (26.1%) で両群の差は認めず ($p=0.91$)、3パーセンタイル SGA 児の率も GDM 群 12 例 (10.7%)、非 GDM 群 178 例 (12.4%) で差がなかった ($p=0.76$)。児酸素投与例、児挿管例、新生児低血糖、新生児死亡例の率についても両群で差は認めなかった。

本研究の成績から、双胎妊娠 GDM においては、現行の GDM 管理下でも SGA 児出生リスクは増加しないことが示唆された。

III. 不妊・内分泌学

1. 肥満は血清 AMH に影響するのか? (赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真

帆, 青木陽一)

肥満女性では IVF 治療成績が低下することが知られているが、原因として卵胞内のホルモン合成や代謝の変化、炎症、酸化ストレス反応の上昇、肥満女性特有の代謝の変化 (インスリン、レプチンなど) が胞発育や黄体機能、初期の胚発育、絨毛機能、内膜受容能に影響するのではないかと推測されている。そこで、肥満による卵巣予備能への影響もあるのでないかと仮説をたて、卵巣予備能の指標として AMH を用い、肥満が AMH に与える影響を調べることを目的とした。挙児希望にて当院初診となり AMH 測定を行った患者208例 (PCOS 患者は除外) を対象とし、診療録を後方視的検討した。評価項目として、BMI と AMH の関係、AMH に影響を与える因子の抽出を行った。統計学的方法是 pearson の相関係数、重回帰分析を用いた。対象208例の AMH の平均値は 2.49 ng/ml 、AMH 測定時の年齢は 36.9 歳であった。BMI 25 以上の肥満は 20.8% で、全国平均に比較し肥満率は同等であった。喫煙者は 10.6%、20g 以上の飲酒を 11.5% に認め、全国平均よりやや高い傾向にあった。BMI と AMH の相関を調べたところ関連を認めなかった ($r=0.02$, $p=0.77$)。次に、BMI ごとに、やせ、標準、肥満の3群に分けて、年齢調整後の AMH の平均値を比較したが有意差はなく、BMI と AMH に関連を認めなかった ($p=0.39$)。最後に、AMH に影響を与える因子を抽出するため、年齢、BMI、喫煙、飲酒、卵巣手術の既往の項目で多変量解析を行うと、年齢のみが AMH に影響をあたえる独立した因子となり、BMI は関連を認めなかった。肥満は血清 AMH 値に影響を与えないことが示唆された。

2. 甲状腺機能低下症を有する症例における体外受精・胚移植の治療成績と周産期予後 (平敷千晶, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

妊婦における TSH 上限は $2.5 \mu \text{ IU/mL}$ とされているが、不妊治療症例の甲状腺機能の最適な治療目標は明らかでない。甲状腺機能低下症を適切に治療して IVF を施行した場合の治療成績を明らかにする。

【方法】2009年1月から2015年12月までの期間、当科で初回の IVF-ET を施行した343症例を対象とし後方視的検討を行った。初診時に甲状腺機能をスクリーニングし、甲状腺機能低下症を有する場合は専門医による診察および甲状腺自己抗体が測定され必要に応じて LT4 治療が開始された。甲状腺機能が正常化 ($\text{TSH} < 4.2 \mu \text{ IU/mL}$) した時点で IVF-ET を施行した。また、甲状腺機能低下症例の不妊治療開始時 TSH 値を $\geq 2.5 \mu \text{ IU/mL}$ と $< 2.5 \mu \text{ IU/mL}$ に分けた場合、甲状腺自己抗体の有無による治療成績を比較した。対象343症例のうち甲状腺機能正常は310症例、甲状腺機能低下症を認めたのは33症例であった。甲状腺機能低下症のうち20症例は IVF-ET 開始時点で $\text{TSH} < 2.5 \mu \text{ IU/mL}$ 、13症例は $\text{TSH} \geq 2.5 \mu \text{ IU/mL}$ であった。甲状腺機能正常群、 $\text{TSH} < 2.5$ 群、 $\text{TSH} \geq 2.5$ 群の3群に分類し患者背景を比較すると、年齢、BMI、経妊回数、不妊期間、不妊因子、AMH、FSH 基礎値は同等であった。

初診時 TSH はそれぞれ 1.7 ± 0.9 , 4.3 ± 3.4 , 5.3 ± 5.8 と有意に甲状腺機能正常群で低値 ($p < 0.0001$), 初診時 FT4 は 1.2 ± 0.2 , 1.13 ± 0.3 , 1.09 ± 0.2 と有意に甲状腺機能正常群で高値であった ($p = 0.0101$)。甲状腺機能低下症例では甲状腺機能正常化までの期間は TSH < 2.5 群と TSH ≥ 2.5 群で同等であったが (1.5 ± 2.2 vs. 2 ± 3.2), 甲状腺機能正常化に要した LT4 投与量は 43.8 ± 29.8 vs. 0 ± 18 と有意に TSH < 2.5 群で多かった ($p < 0.01$)。治療成績について, 調節卵巣刺激法, 受精方法, 採卵前 E₂ 値, 採卵数, 受精卵数, 良好胚数, 胚盤胞移植率, 融解胚移植率, 臨床的妊娠率, 生児獲得率, 流産率, 周産期合併症, 児の出生体重と合併症に関して有意差は認めなかった。

次に甲状腺機能低下症 33 症例において甲状腺自己抗体の有無により 2 群に分類し治療成績, 周産期予後を比較した。甲状腺自己抗体陽性群 ($n = 15$), 陰性群 ($n = 18$) の治療成績, 周産期予後は同等であった。甲状腺機能低下症を有する場合も, 適切な治療により甲状腺機能が正常化した時点で IVF-ET を施行すれば, TSH の治療目標値や甲状腺自己抗体の有無に関わらず治療成績と周産期予後は良好であった。

3. Artificial Shrinkage を用いた凍結融解単一胚盤胞移植成績について (宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

拡張期胚盤胞の凍結による変性防止を目的に, 胞胚腔内の水分を除去し氷晶形成を防ぐ Artificial Shrinkage (人工的胞胚腔収縮処理: 以下 AS) を行うことがある。当院で施行した AS について臨床成績の検討を行った。2014 年 12 月から 2017 年 12 月に凍結融解単一胚盤胞移植を行った 287 周期を対象とし, AS を用いて凍結融解単一胚盤胞移植を行った 107 周期 (AS 群: 2016 年 6 月~2017 年 12 月), AS を用いていない 180 周期 (NAS 群) について以下の検討を行った。AS 処理および凍結には Sucrose 溶液を使用し, cryotop 法による Vitrification を行った。[検討 1] 全ての周期における臨床的妊娠率及び流産率, [検討 2] 単一拡張良好胚盤胞移植周期 (Gardner 分類 4 BB 以上) における臨床的妊娠率及び流産率, [検討 3] 単一拡張良好胚盤胞移植周期における ET キャンセル周期, の 3 つの検討項目で臨床妊娠率および流産率を比較した。AS 群および NAS 群の患者年齢は 37.8 ± 4.1 歳 vs 37.3 ± 3.7 歳, 移植時子宮内膜厚は 10.7 ± 1.9 mm vs 10.5 ± 1.8 mm, その他患者背景に有意差はみられなかった。検討項目別の AS 群および NAS 群の臨床妊娠率, 流産率は以下の通りである。[検討 1] 全ての周期: 臨床妊娠率 43.9% vs 37.8% ($p = 0.17$), 流産率 14.9% vs 17.6% ($p = 0.61$)。[検討 2] 単一拡張良好胚盤胞移植周期: 臨床妊娠率 52.8% vs 47.4% ($p = 0.39$), 流産率 13.2% vs 16.2% ($p = 0.16$)。[検討 3] 単一拡張良好胚盤胞移植周期における ET キャンセル率: 2.8% vs 6.4% ($p = 0.02$) であった。AS を施行することで ET キャンセル率を有意に低下させた。また, 有意差は得られなかったものの, AS 非施行群よりも AS 施行群において臨床成績が良好である傾向を認めた。単一拡張良好胚盤胞凍結前の AS は有用で

あることが示唆された。

4. 早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の治療成績 (赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 久高亘, 青木陽一)

子宮体癌 IA 期 (類内膜腺癌 G1) の術前診断で腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術を受けた症例の, 治療成績, 安全性を検討することを目的とした。腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術は, 2014 年 6 月に当院倫理委員会の承認を受け, 2014 年 11 月に実施医療施設の認可を受け導入した。子宮体癌 IA 期 (類内膜腺癌 G1) と診断され同手術を受けた症例のうち, 導入初期 (2014 年 6 月~2016 年 12 月: 27 例) と現在 (2017 年 1 月から 12 月: 19 例) の診療録を後方視的に検討した。導入初期は婦人科腫瘍専門医のもと内視鏡技術認定医が固定で手術を行ったが, 現在は内視鏡技術認定医のもとで技術認定を目指す複数の婦人科腫瘍専攻医が執刀している。腹腔鏡手術の治療的, 技術的妥当性については, 腫瘍・内視鏡両チーム合同で議論し適応を判断している。導入初期と現在で, 年齢, BMI の平均値は 58 vs. 60 歳, 25 vs. 27 kg/m² と初期に比べ現在では BMI が高いより難度の高い症例にも施行していた。両群間で, 術中出血量 200 vs. 115 g, 手術時間 264 vs. 251 分, 摘出リンパ節数 9.1 vs. 7.2 個と有意差なく, リンパ節転移や再発も認めなかった。合併症は, 導入初期で, 助手の視野外での鉗子操作が原因の小腸穿孔 1 例とヘパリン使用症例の術後出血 1 例を認めたが, 現在では腔断端感染 3 例のみで, 初期に比較すると重篤な合併症が少なかった。腹腔鏡下悪性腫瘍手術は, 現時点で再発はなく, 重篤な合併症も減少し, 安全に施行できていると考える。治療成績を維持し安全性を確保しながら手術を行うために, 婦人科腫瘍医, 内視鏡技術認定医の連携が必要であり, チーム全体で内視鏡手術に対してのリスクを共有することが重要である。

5. 多価不飽和脂肪酸がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について (銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

わが国の社会では, 晩婚化により初産年齢が高齢化の一途をたどっており, 波及的な影響として望むときに子供に恵まれず, 不妊治療を要するカップルが急増している。不妊治療における体外受精の実施件数も増加しており, その結果として H22 年では総出生児数に占める体外受精出生児数の割合が 2.7% となるなど, こちらも増加の一途をたどっている。体外受精・胚移植 (In vitro fertilization- Embryo transfer; IVF-ET) では顕微操作など技術の発展が著しいものの, 最終的な妊娠成功には卵子や精子の質が重要であり, 最近になって体外受精・胚移植における胚の質には食生活や生活習慣が影響を及ぼすと報告がなされている (Braga et al. 2015 Reprod

Biomed Online 31)。食生活をはじめとする生活習慣が妊娠や胚の質に及ぼす影響については社会的な関心が高まっているものの、どの様な因子がどの程度、妊娠成功や胚の質に実際に関わっているかは明らかではなく、科学的な根拠に基づく詳細な解析が求められていた。卵子と顆粒膜細胞の細胞膜には豊富な脂肪酸が存在し、卵子の核成熟から胚発育までのエネルギー源として利用される。必須脂肪酸である α -リノレン酸は卵子の核成熟に関連しているという報告がある(Kim JY, et. al. 2001)。ヒトのIVF-ETにおいては、n-3系不飽和脂肪酸を多く摂取することと良好胚の獲得に相関があるとの報告や(Fatina H et al. 2011)、リノール酸は受精率と正の相関を、アラキドン酸は負の相関を認めた(Shaaker et al. 2013)との報告がある。しかしながら、国内外を通して不妊と生殖に関する研究は少なく、今回の研究テーマである卵胞液や血液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質、胚発生能、妊娠成立との関連については明らかになっていない。本研究では、IVF-ET施行例の血中脂肪酸濃度と卵胞液内脂肪酸濃度を測定した。血中脂肪酸濃度と卵胞液内濃度は相関を示した。卵胞液中のn-3多価不飽和脂肪酸/n-6多価不飽和脂肪酸比は受精率と正の相関を示し、EPAやDHAを含む魚類の摂取が受精に関連することが示唆された。しかしながら、それら脂肪酸がどのような形で存在しどのように代謝されているのかはまだ不明である。今後の研究課題としては、受精に関わる脂肪酸の同定と代謝、受精以降の胚発生における脂肪酸の役割について明らかにする。まず、血液中と卵胞液中の脂肪酸と卵子の質、受精率の関連を検討し、受精に関わる脂肪酸を同定する。次に、同定した脂肪酸の血中、卵胞液中の代謝を明らかにする。さらに、同定した脂肪酸のIVF-ET実施者への経口投与(臨床研究)により卵子の質や受精率の向上や胚の質の向上が得られるかどうかについて明らかにする。

6. 不良胚移植後妊娠の妊娠予後 (赤嶺こずえ, 銘莉桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 平敷千晶, 正本仁, 青木陽一)

体外受精の成績は向上してきたが、加齢や卵巣機能低下など、難治性不妊症と呼ばれる患者に対しての成績は、いまだ低い状態である。このような症例の多くは、排卵誘発剤に対する反応が極端に悪いいため、1回の採卵で得られる受精卵の個数は少なく、1個も得られない周期も少なくない。貴重な受精卵が形態学的不良胚のみであった場合、移植後の流産、周産期予後に関して不安を訴える患者も多く、移植すべきか苦慮することがある。良好胚に比べる

と、不良胚の移植周期あたりの臨床的妊娠率、生児獲得率が低いことは、これまで多くの文献で報告されているが、不良胚移植後の妊娠転帰に関してはまだ不明な点が多い。良好胚移植後妊娠と不良胚移植後妊娠を比較し、不良胚移植後妊娠の妊娠予後を明らかにする。方法は、2008年1月から2014年12月の期間、当院で胚移植を施行した802周期のうち、良好胚のみを移植した周期(G群; n=338)と不良胚のみを移植した周期(P群; n=365)の妊娠転帰と周産期予後を比較した。良好胚は、初期胚はVeeck分類Grade2以上、胚盤胞はGardner分類3BB以上とし、それ以外を不良胚とした。胎嚢が確認できた場合を、臨床的妊娠と定義した。移植周期あたりのG、P群の臨床的妊娠率は37.6 vs. 15.6% ($p < 0.0001$)、生児獲得率は25.7 vs. 7.7% ($p < 0.0001$)で、G群が有意に高率であった。臨床的妊娠あたりのG、P群の生児獲得率は68.5 vs. 49.1% ($p = 0.013$)とG群で有意に高く、流産率は26 vs. 40.4% ($p = 0.053$)で有意差はないものの、P群で高率であった。生児獲得した症例のうち、単胎で妊娠転帰の詳細が得られた症例(G群; n=80, P群; n=25)で、出生体重、出生週数、分娩方法、SAG, LGA, preterm PROM, 早産率、低出生体重率、巨大児、臍帯動脈血pH < 7.20, 奇形率の項目で周産期予後を比較すると、いずれの項目も2群間に有意差はなく、周産期予後は同等であった。結論として、不良胚移植は、臨床的妊娠後の生児獲得率が低く、流産が高率であったが、生児獲得例の周産期予後は良好胚と同等である。

7. 若年がん患者に対する精子凍結保存の現状について (宜保 敬也, 銘莉桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

当院での妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の現状を解析し、課題を明らかにする。対象は、1998年2月~2018年10月に精子凍結を希望し、当科のほとんど生殖医療カウンセリング外来を受診した93例。精子凍結前に日本産科婦人科学会の見解に基づき文書による説明と同意を得た。また、精子凍結は精液所見に応じて1~4本、精液所見不良時は複数回の採精を依頼した。セラムーブを用いて、簡易液体窒素蒸気法で凍結した。受診した93例のうち、精子凍結実施症例は79例であった。沖縄がんと生殖医療ネットワーク構築を開始した2014年7月以降、60例が受診し46例に凍結を実施した。精液所見不良または採精困難にて凍結ができなかったものが11例、カウンセリングのみが3例であった。また、化学療法前の凍結が77例、化学療法後の凍結が2名であった。凍結時年齢は、平均30.2 \pm 9.2歳(15~52歳)で、20代(39.2%)が最も多かった。疾患の内訳は、精巣腫瘍30例(38.0%)、悪性リンパ腫15例(19.0%)、急性白血病12例(15.2%)、その他17例(21.5%)であった。乏精子症を42例(53.2%)に認め、うち精巣腫瘍患者が22例(27.8%)。射出精液中に精子を確認できずOnco-TESEを施行した2例のうち、1例で凍結が可能であった。12例17周期で凍結精子を用いてIVF-ICSIを施行。13周期(76.5%)で受精卵獲得、12周期で妊娠

成立，9周期(69.2%)で生児獲得または継続中である。受精卵を得られなかった2例4周期は，融解後に運動精子を認めないものであった。一方で，治療後自然妊娠をした，更新希望なし，または本人が亡くなっている，などの理由で破棄希望が5例，凍結保管後の未更新が9例(11.4%)であった。融解後の運動精子を認めた場合は，生児獲得率は高く，妊孕性温存目的の精子凍結は有用であると考えられる。しかしながら，がん治療前であっても精液所見が不良である頻度は高い。凍結-融解後に精子の運動性を認めず，受精卵が得られないというリスクを説明しておく必要がある。

8. ホモシステインがヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について (赤嶺こずえ，銘苺桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，平敷千晶，杉山仁，青木陽一)

ホモシステイン(Hcy)はメチオニンの代謝過程で生成されるアミノ酸であり，精子数や運動率の減少，卵の質の低下など，生殖に及ぼす有害作用が報告されている。Hcy代謝に必要な補酵素(VB12，葉酸)の摂取不足がHcy上昇の一因と言われているが，食生活と不妊との関連に関する情報はほとんどない。本研究の目的は，FFQ 摂取アンケートでビタミン摂取量(VB12，葉酸)を算出し，血清や卵胞液中のHcy，VB12，葉酸濃度との相関を評価し，ホモシステインがヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響を明らかにすることである。当科にてIVFを施行した10例を対象とし，過去1年間の標準摂取量を food frequency questionnaire (FFQ)により聴取し，VB12，葉酸の摂取量と血清濃度との相関を評価した。また，血清と卵胞液中の葉酸，VB12，Hcy濃度の相関を評価した。統計はピアソンの相関分析を用いて行った。10例の平均年齢は 36.2 ± 4 ，平均BMIは 21.7 ± 3.2 であった。摂取VB12平均値は $4.4 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$ ，葉酸平均値は $229 \pm 61 \mu\text{g/mL}$ であった。血清濃度は，VB12平均値 $381 \pm 162 \text{ pg/mL}$ ，葉酸平均値 $13.2 \pm 7.3 \text{ ng/mL}$ ，Hcy平均値 $5.7 \pm 1.7 \text{ nmol/mL}$ で，摂取量と血清量との相関は認めなかった。卵胞液中濃度は，VB12平均値 $295 \pm 108 \text{ pg/mL}$ ，葉酸平均値 $17.7 \pm 9.9 \text{ ng/mL}$ ，Hcy平均値 $4.7 \pm 1.3 \text{ nmol/mL}$ で，血清濃度とそれぞれ強い相関を認めた(VB12， $r^2=0.66$ ，葉酸， $r^2=0.89$ ，Hcy， $r^2=0.73$)。結論として，FFQより算出された葉酸，VB12摂取量と血清濃度には相関を認めなかったが，血清と卵胞液中の濃度には相関が認められた。今後は症例数を増やし，卵の質および妊娠率との関連を追跡し，食生活と不妊症との関連に関して解明していきたい。

9. 深部子宮内膜症を有する不妊症例に対する腹腔鏡手術 (銘苺桂子，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一)

不妊治療目的に腹腔鏡下子宮内膜除去術を施行した症例において，深部子宮内膜症を有した症例の周術期合併症と妊娠率を調査した。2013年1月から2016年8月の期間に，不妊治療目的に子宮内膜症除

去術を施行した際に深部子宮内膜症を認め，術後観察期間が6か月以上の13例を対象とした。深部子宮内膜症切除は，直腸側腔を展開して尿管を剥離し，腸管を剥離してダグラス窩を解放し内膜症組織と思われる結合組織を切除した。r-ASRM分類，Endometriosis Fertility Index(EFI)で分類し，子宮内膜症の重症度と妊娠との関連を調査した。子宮内膜症性嚢胞は両側性が12例，片側性が1例，全例に卵巣嚢腫核出術と付属器周囲癒着剥離術，深部子宮内膜症切除術を施行した。r-ASRM分類は全例IV期，score値の中央値は85.2点(52~122点)と高く，EFI中央値は3.3点(1~6点)と低かった。腸管や尿管損傷などの周術期合併症は認めなかった。7例(58.3%)に妊娠成立し6例が生児獲得した。妊娠例($n=7$)と非妊娠例($n=6$)を比較すると，平均年齢(33.9 vs. 32.9歳)，不妊期間(4.3 vs. 3.8年)，AMH値(1.73 vs 2.56)，r-ASRM score(85.3 vs. 85点)，EFI(3.3 vs 4点)に有意差を認めなかった。IVFは妊娠例の6例(86%)，非妊娠例の2例(33%)に施行され，平均採卵数は有意に妊娠例で多かった(5.7 vs 3個， $p=0.04$)。また術後不妊治療期間は非妊娠例で有意に長く(10.1 vs 21.3ヶ月， $p=0.005$)，妊娠例では早期にIVFを施行し妊娠している一方で，非妊娠例は一般不妊治療で治療が長期化していた。不妊治療目的に深部内膜症手術を施行した症例において，妊娠例と非妊娠例の子宮内膜症重症度に大きな差はないが，IVFを早期に施行し多くの胚を得られた症例が妊娠例に多く認められた。挙児希望症例においては深部子宮内膜を外科的に切除できたとしても積極的なIVFの導入が必要である。

10. 当院における日本人患者と外国人患者のIVF治療成績について (長田千夏，銘苺桂子，宜保敬也，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一)

当院は近隣に国外の基地が存在することもあり外国人患者を受け入れている。日本人患者(Jp群)と外国人患者(Fp群)のIVF治療成績を比較しその違いについて明らかにする。2012年から2016年の期間にIVFを施行したFp群40例，採卵41周期，移植69周期，Jp群462例，採卵868周期，移植820周期を対象としIVF治療成績を検討した。統計は χ^2 検定及び t 検定で行い， $P < 0.05$ を有意差ありとした。Fp群 vs Jp群における採卵周期の年齢，不妊期間，AMH値，採卵数の平均はそれぞれ34.3歳 vs 39.1歳($p < 0.01$)，3.6年 vs 3.7年($p=0.58$)，4.7 ng/ml vs 2.1 ng/ml($p < 0.01$)，10.6個 vs 6.3個($p < 0.01$)であり，不妊期間以外で有意差を認めた。同様に移植周期での年齢，不妊期間，AMH値の平均はそれぞれ33.8歳 vs 38.6歳($p < 0.01$)，3.4年 vs 3.6年($p < 0.01$)，6.4 ng/ml vs 2.7 ng/ml($p=0.02$)，平均IVF回数は1.3回 vs 4.0回($p < 0.01$)で有意差を認めた。Fp群とJp群の不妊原因は子宮内膜症5.7% vs 8%($p=0.63$)，男性因子28.6% vs 42.1%($p=0.12$)，受精障害0% vs 12.2%($p=0.03$)，卵管因子45.7% vs 28.5%($p=0.03$)，原因不明不妊28.6% vs 9.4%($p < 0.01$)，卵巣機能低下2.9% vs 38.8%($p < 0.01$)，男性因子と原因不

明不妊の両方 10.0% vs 0% ($p < 0.01$), 男性因子と子宮内膜症以外で有意差を認めた。

Fp 群 vs Jp 群の移植あたり妊娠率は 36.2% (25 / 69 周期) vs 24.8% (203 / 820 周期), $p = 0.03$, 症例あたり妊娠率は 54.3% (19 / 34 例) vs. 46.6% (170 / 365 例), $p = 0.30$, 両群の臨床妊娠群の平均移植回数は 2.4 回 vs 4.5 回 ($p < 0.01$), 移植あたりの妊娠率と両群の臨床妊娠群の平均移植回数で有意差を認めた。当院を受診する外国人女性は日本人女性よりも有意に若く, 卵管因子や原因不明で IVF を施行する頻度が高い。逆に卵巣機能低下の頻度は有意に低く, 日本人女性に比較して少ない移植回数で妊娠に至る。以上より外国人女性の臨床成績は, 早い時期に不妊治療を開始する利点を示していると考えられる。

11. 若年 AMH 低値症例の IVF 治療における生児獲得転帰 (宮城真帆, 銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

Anti-Mullerian hormone (AMH) は卵巣予備能を表し, IVF 転帰の予知に利用される。しかしながら若年の AMH 低値症例は, 生児獲得の予知が困難であるとされる。当科における若年 AMH 低値症例の生児獲得率を明らかにすることを目的とした。

方法: 2015 年 1 月~2017 年 12 月, 当科で初回採卵時に AMH を測定した 25 歳~42 歳の不妊症患者 296 人, 1077 周期を対象とし, 25~38 歳を young group, 39~42 歳を older group とし, AMH $< 1.0\text{ng/mL}$ と $\geq 1.0\text{ng/mL}$ で IVF 転帰を比較した。young group の AMH $< 1.0\text{ng/mL}$ (young low group) と AMH $\geq 1.0\text{ng/mL}$ (young normal group) の平均採卵数は 2.8 個 vs. 11.5 個 ($p=0.0001$), と young normal group で有意に採卵数が多いものの, 症例あたり累積妊娠率はそれぞれ 50% vs. 65.9%, 累積生児獲得率は 39.3% vs. 50% であり, 有意差を認めなかった。Older group の AMH $< 1.0\text{ng/mL}$ (older low group) と AMH $\geq 1.0\text{ng/mL}$ (older normal group) の平均採卵数は 1.96 個 vs. 6.83 個 ($p=0.0001$), 症例あたり累積妊娠率は 14.6% vs. 19.8% ($p=0.0038$), 累積生児獲得率は 6.3% vs. 20.8% ($p=0.029$) であり, いずれも normal group で有意に良好な成績であった。young low group の妊娠例と

非妊娠例の比較では, 胚盤胞移植率が 63.6% vs. 11.8% ($p=0.010$) と有意に高く, 生児獲得にいたるまでの採卵回数は有意に多かった。結論として若年の AMH 低値症例は, 採卵回数は増えるものの, 胚盤胞移植が可能な症例で生児獲得の可能性がある。

12. 当科における造血器悪性腫瘍症例に対する妊孕性温存療法の現状と課題 (銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

当科で施行した造血器悪性腫瘍症例に対するがん生殖に関するカウンセリングと妊孕性温存療法の現状を調査し, 課題を抽出する。2013 年 5 月~2018 年 12 月の期間, 妊孕性温存についてカウンセリングを施行した 53 例のうち, 造血器悪性腫瘍女性 15 例について後方視的に調査した。排卵誘発方法は患者の卵巣機能に応じて選択し, 卵子・胚凍結は Vitrification 法で行った。造血器悪性腫瘍 15 例の内訳は, 悪性リンパ腫 10 例, 急性骨髄性白血病 3 例, 慢性骨髄性白血病 1 例, キャッスル病 1 例, 5 例は既に化学療法が施行されていた。卵子凍結についてカウンセリングを行った 8 例中, 採卵を施行したものは 3 例であり, 年齢はそれぞれ 16, 25, 26 歳, 2 例はすでに化学療法が開始され, AMH 値は 0.59, 0.68, 2.34ng/ml と低値であり, 凍結 MII 卵子は 4, 12, 13 個であった。胚凍結についてカウンセリングを行った 6 例中 3 例が採卵を行い, 年齢はそれぞれ 26, 28, 30 歳, AMH は 0.99, 5.48, 5.67ng/ml, 2 例は悪性腫瘍診断時妊娠初期であったため, 流産手術を施行後に排卵誘発を行った。採卵数はそれぞれ 8, 8, 18 個, 凍結胚数は初期胚 3 個, 胚盤胞がそれぞれ 4, 5 個であった。月経中に排卵誘発開始を 4 例, ランダムスタートを 3 例に施行し, カウンセリング開始から採卵までの期間の中央値はそれぞれ 37 vs 15 日であり, 採卵数は 7.5 vs 13 個, ランダムスタートにおいて採卵数の低下を認めずに有意に期間を短縮することができた。結論として, 造血器悪性腫瘍症例はすでに化学療法施行されている症例が多く, 治療前の早急なカウンセリングが求められる。ランダムスタートにより採卵までの期間を短縮することで, 治療開始前に時間的余裕のない症例でも採卵の適応を広げられる可能性がある。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Kanemura A, Masamoto H, Kinjo T, Mekar K, Yoshida T, Goya H, Aoki Y: Evaluation of neonatal withdrawal syndrome in neonates delivered by women taking psychotropic or anticonvulsant drugs: A retrospective chart review of the effects of multiple medications and breastfeeding. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 254: 226-230, 2020.	(A)	○
OI20002:	Yamamoto M, Yoshida Y, Itani Y, Sato S, Futagami M, Sakai H, Kajiyama H, Fujimura M, Aoki Y: How do Japanese Gynecologic Oncologists choose treatment for older gynecological cancer	(A)	○

- patients?: A Japan Clinical Oncology Group survey of gynecologic oncologist. *Int J Clin Oncol* 25: 741-745, 2020. doi:10.1007/s10147-019-01574-z.
- OI20003: Nakasone T, Taira Y, Shimoji Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Kaneshima I, Nishihira K, Mekaru K, Aoki Y: Hysterectomy for recurrent/residual cervical cancer following definitive radiotherapy. *In Vivo* 34:2173-2177, 2020. doi:10.21873/invivo.12026. PMID:32606201. (A) ○
- OI20004: Shimoji Y, Nagai Y, Toita T, Ariga T, Heianna J, Nakasone T, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Kudaka W, Kaneshima I, Nishihira K, Mekaru K, Aoki Y: A phase II study of neoadjuvant chemotherapy followed by extended field concurrent chemoradiotherapy for para-aortic lymph node positive cervical cancer. *Anticancer Res* 40: 3565-3570, 2020. PMID:32487659 doi:10.21873/anticancer.14346. (A) ○
- OI20005: Onuki M, Matsumoto K, Iwata T, Yamamoto K, Aoki Y, Maenohara S, Tsuda N, Kamiura S, Takehara K, Horie K, Tasaka N, Yahata H, Takei Y, Aoki Y, Katoh H, Motohara T, Nakamura K, Ishikawa M, Kato T, Yoshida H, Matsumura N, Nakai H, Shigeta S, Takahashi F, Noda K, Yaegashi N, Yoshikawa H: HPV genotype contribution to cervical cancer and precancer: implication for screening and vaccination in Japan. *Cancer Sci* 111: 2546-2557, 2020. doi:10.1111/cas.14445. PMID:32372453. (A) ○
- OI20006: Nakamura R, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Mekaru K, Kudaka W, Kinjo T, Aoki Y: Malignant bowel obstruction in recurrent gynecologic cancer: Who will benefit from palliative surgical intervention. *Eur J Gynaecol Oncol* 41: 513-516, 2020. ISSN:0392-2936 41,n.4,2020. doi:10.31083/j.ejgo.2020.04.5070. (A) ○
- OI20007: Arakaki Y, Ariga T, Heianna J, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Kaneshima I, Nishihira K, Mekaru K, Aoki Y: Long-term outcomes of cervical adenocarcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy using paclitaxel and cisplatin. *In Vivo* 34: 2739-2743, 2020. doi:10.21873/invivo.12096. (A) ○
- OI20008: Nishio S, Murotani K, Nakao S, Takenaka M, Suzuki S, Aoki Y, Todo Y, Hosaka M, Nakai H, Katabuchi H, Nishi H, Takekuma M, Mikami M, Enomoto T: Investigation of clinicopathological features of vulvar cancer of 1,068 patients: a Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) nationwide survey study. *Gynecol Oncol* 159: 449-455, 2020. 2020 Aug 24: S0090-8258(20)33820-8. doi:10.1016/j.ygyno.2020.08.019. PMID:32854973. (A) ○
- OI20009: Kusada T, Toita T, Ariga T, Kudaka W, Maemoto H, Makino W, Ishikawa K, Heianna J, Nagai Y, Aoki Y, Murayama S: Definitive radiotherapy consisting of whole pelvic radiotherapy with no central shielding and CT-based intracavitary brachytherapy for cervical cancer: feasibility, toxicity and oncologic outcomes in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 25: 1977-1984, 2020. 2020 Aug 27. doi:10.1007/s10147-020-01736-4. (A) ○
- OI20010: Taira Y, Shimoji Y, Nakasone T, Arakaki Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Keneshima I, Nishihira K, Aoki Y: Usefulness of separately evaluating lymphatic and venous vessel invasion in cervical adenocarcinoma. *Ryukyu Med J* 39: 21-28, 2020. (A) ○
- OI20011: Nakamura R, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Mekaru K, Aoki Y: Relative dose intensity and overall treatment time in older patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Geriatr Oncol* 2020 Sep 13;S1879-4068(20)30434-3. doi:10.1016/j.jgo.2020.09.007. (A) ○

- OI20012: Toguchi M, Iraha Y, Ito J, Makino W, Azama K, Heianna J, Ganaha F, Aoki Y, Murayama S: Uterine artery embolization for postpartum and postabortion haemorrhage: a retrospective analysis of complications, subsequent fertility, and pregnancy outcomes. *Jpn J Radiol* 38:240-247, 2020. doi: 10.1007/s11604-019-00907-2. (A) ○
- OI20013: Isagawa S, Shiohira H, Hokama N, Nitta H, Yoshida T, Masamoto H, Aoki Y, Nakamura K: Measurement of zinc concentration in blood and breast milk of Wilson's disease patients taking zinc acetate. *Pharmazie* 75:176-177, 2020. doi: 10.1691/ph.2020.9765. (A) ○
- OI20014: Akamine K, Mekaru K, Gibo K, Nagata C, Nakamura R, Oishi S, Miyagi M, Heshiki C, Aoki Y: Impact of the one-carbon metabolism on oocyte maturation, fertilization, embryo quality, and subsequent pregnancy. *Reprod Med Biol* 25: 76-82, 2020. doi:10.1002 /rmb2.12354. PMID:33488286; PMCID: PMC7812474. (A) ○
- OD20001: 井坂亮司, 新田迅, 金城淑乃, 金城唯, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 当科における高齢妊娠の検討. *沖産婦誌* 42:11-16, 2020. (B) ○
- OD20002: 喜舎場千裕, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 子宮内膜症性不妊症と原因不明不妊の IVF 治療成績の比較検討. *沖産婦誌* 42:17-20, 2020. (B) ○
- OD20003: 宮崎尚子, 平良祐介, 大山拓真, 柱本真, 宮城美紀, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一: 当院における妊娠性絨毛性腫瘍の治療成績. *沖産婦誌* 42:27-34, 2020. (B) ○
- OD20004: 柱本真, 仲本朋子, 新垣精久, 宮崎尚子, 宮城美紀, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一: 卵巣腫瘍良・悪性鑑別における ROMA (Risk of ovarian malignancy algorithm) の有用性 *沖産婦誌* 42:35-40, 2020. (B) ○

症例報告

- CI20001: Kinjo Y, Kinjo T, Mekaru K, Nitta H, Masamoto M, Aoki Y: Development of vaginal pseudoaneurysm 3 years after cesarean section possibly induced by anticoagulant and antiplatelet therapies. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2020 March; ID 6196575:https://doi.org/10.1155/2020/6196575 (A) ○
- CI20002: Oishi S, Mekaru K, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y: Tubal pregnancy with acute bleeding treated by laparoscopic surgery: Tips and case presentation. *Open J Obstet Gynecol* 2020, 10, 100-107 https://www.scirp.org/journal/ojog. (A) ○
- CD20001: 渡部俊陽, 金城忠嗣, 金城唯, 金城淑乃, 新田迅, 正本仁, 青木陽一: 妊娠 33 週に発症した S 状結腸捻転の一例. *沖産婦誌* 42: 51-55, 2020. (B) ○
- CD20002: 仲宗根忠栄, 山田久子, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一: 臨床経験 Best supportive care も考慮された卵巣明細胞癌の再発例に対してペンブロリズマブが著効した 1 例 *産婦人科の実際* 69: 1667-1670, 2020. (B) ○
- CD20003: 大石杉子, 銘苺桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 周術期抗凝固療法を行い腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術 4 日後に大量出血をきたした卵巣成熟奇形腫の 1 例: 周術期抗凝固療法のリスクを再考する *Ryukyu Med J* 39(1~4):59~64, 2020. (B) ○

総説

- RD20001: 青木陽一: 発熱診療のポイント婦人科領域の発熱 臨牀と研究 97:1260-1264, 2020. (B) ○

国際学会発表

- PI20001: Itani Y, Sakai H, Sato M, Sato S, Futagami M, Suzuki N, Fujimura M, Aoki Y, Hamano T, Yoshida Y: A post-hoc study of relative dose intensity in elderly patients with advanced ovarian cancer (JGOG3016-A3). 2020 ASCO Annual Meeting Chicago 2020.5.29-6.2. (A) ○

国内学会発表

- PD20001: 銘苺桂子: 女性に求められているリーダー像の追求 女性団体連合協議会新春の集い. 那覇市, 2020.
- PD20002: 青木陽一: 特別講演 子宮頸癌に対する琉球大学の治療戦略. 2019 年度第 3 回 聖隷浜松病院院内学術セミナー. 浜松, 2020.
- PD20003: 青木陽一: 特別講演 婦人科癌治療 最近の話題. 第 335 回奇松会例会 奇松会学術講演会. 浜松, 2020.
- PD20004: 銘苺桂子: 癌克服後に子供を授かる可能性をのこすために何ができるか. 小児・AYA 世代のがん患者に対する妊孕性温存療法に関する研修会. 琉球大学病院, 2020.
- PD20005: 銘苺桂子, 赤嶺こずえ: 女性の健康週間に学ぶプロダクティブヘルス これからの自分のために, いまできること. 那覇市, 2020.
- PD20006: 赤嶺こずえ: これって更年期? 女性ホルモンとの上手な付き合い方 女性の健康週間に学ぶプロダクティブヘルス これからの自分のために, いまできること. 那覇市, 2020.
- PD20007: 平敷千晶: 知っておきたい女性ホルモンのはなし 女性の健康週間に学ぶプロダクティブヘルス これからの自分のために, いまできること. 那覇市, 2020.
- PD20008: 銘苺桂子: 第 1 回おきなわ妊活フェスタ. 浦添市, 2020.
- PD20009: 銘苺桂子: 正解のない子宮内膜症をどうみるか~生殖医療専門医とラパロスコピストとしての視点から~ 東海不妊研究会. 浜松, 2020.
- PD20010: 銘苺桂子, 平良祐介, 大石杉子, 宮城真帆, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一: 腹腔鏡下準広範子宮全摘術におけるガットクランパーの使用経験~cancer cell spillage 予防のための工夫~ 第 42 回日本産婦人科手術学会 第 8 回ロボット手術学会. 京都, 2020.
- PD20011: 金城淑乃, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 前置癒着胎盤の予防的大動脈バルーン閉塞下 cesarean hysterectomy における INVOS 5100C を用いた下肢 rSO₂ 測定の有用性. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD20012: 柱本真, 仲本朋子, 新垣精久, 宮崎尚子, 宮城美紀, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一: 卵巣腫瘍良・悪性鑑別における ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) の有用性. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD20013: 宮崎尚子, 平良祐介, 大山拓真, 柱本真, 宮城美紀, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一: 当院における過去 28 年間の妊娠性絨毛性腫瘍の治療成績. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD20014: 仲宗根忠栄, 下地裕子, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一: Best supportive care も考慮された卵巣明細胞癌再発症例に対してペムブロリズマブが著効した 1 例. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD20015: 平良祐介, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一: 胎児共存奇胎娩出後に絨毛癌を生じた一例. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD20016: 仲村理恵, 山田久子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一: 65 歳以上の高齢子宮頸癌患者における同時化学放射線療法の relative dose intensity および overall treatment time に関する研究. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD20017: 大石杉子, 銘苺桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 妊孕性温存療法におけるランダムスタートの有効性. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD20018: 高江洲朋子, 銘苺桂子, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 宮城真帆, 浦添千晶, 青木陽一: 妊孕性温存目的に卵子凍結を行い, がん治療後に胚移植に至った 2 症例について. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.

- PD20019: 喜舎場千裕, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 子宮内膜症が IVF 治療成績に与える影響について 子宮内膜症性不妊症と原因不明不妊の IVF 治療成績の比較. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD20020: 宮城真帆, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 子宮内膜症性不妊症に対する ART 施行前の腹腔鏡手術は有効か? ART 施行前に周術介入をした群としなかった群の比較. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD20021: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 青木陽一: 帯下異常を有する OHVIRA 症候群に対する膣中隔切除術 術後 3 児を獲得した 1 例とレゼクとスコープが有用であった 1 例. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD200022: 井坂亮司, 新田迅, 金城淑乃, 金城唯, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 当科における高齢妊娠の検討. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD20023: 渡部俊陽, 金城唯, 金城淑乃, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 妊娠 33 週に合併した S 状結腸軸捻転症の一例. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. WEB 開催, 2020.
- PD20024: 銘苺桂子: 癌克服後に子供を授かる可能性をのこすために何ができるか 小児・AYA 世代のがん患者に対する妊孕性温存療法に関する研修会. 名護市, 2020.
- PD20025: 金城忠嗣, 銘苺桂子, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 青木陽一: 責任血管である内陰部動脈を塞栓後に側副血行路である下腸間膜動脈からの出血を認めた膣壁血腫 第 44 回日本女性栄養・代謝学会. WEB 開催, 2020.
- PD20026: 玉城夏季, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 池村晶子, 河野智穂, 仲村和歌子, 屋比久彩, 知念佟子, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 青木陽一: 当科の胎児発育不全に対する管理の検討. 第 50 回沖縄産科婦人科学会. Zoom 開催, 2020.
- PD20027: 池村 晶子, 正本 仁, 山田 久子, 金城 淑乃, 知念 行子, 金城 忠嗣, 銘苺桂子, 青木 陽一, 大畑 尚子, 金城 国仁, 橋口 幹夫, 山下 薫, 長井 裕, 佐久本 薫: 妊娠糖尿病合併双胎妊娠における Small for gestational age 児発生率の検討. 第 50 回沖縄産科婦人科学会. Zoom 開催, 2020.
- PD20028: 知念 行子, 金城 忠嗣, 山田 久子, 金城 淑乃, 正本 仁, 銘苺 桂子, 青木陽一: 当科における COVID-19 感染症に対する対応. 第 50 回沖縄産科婦人科学会. Zoom 開催, 2020.
- PD20029: 知念佟子, 仲村和歌子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一: 妊孕性温存療法後の再発子宮内膜異型増殖症/子宮体癌症例に対する黄体ホルモン再投与の治療効果に関する検討 第 50 回沖縄産科婦人科学会. Zoom 開催, 2020.
- PD20030: 仲村和歌子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一: 子宮頸癌に対する卵巣温存子宮全摘術症例の予後および卵巣機能について. 第 50 回沖縄産科婦人科学会. Zoom 開催, 2020.
- PD20031: 仲村理恵, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一: 当院における卵巣癌患者のコンパニオン診断として行われる BRCA1/2 遺伝子検査の現況について. 第 50 回沖縄産科婦人科学会. Zoom 開催, 2020.
- PD20032: 屋比久彩, 赤嶺こずえ, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 金城忠嗣, 正本仁, 銘苺桂子, 青木 陽一: 当科で管理した子宮筋腫核出術後妊娠の周産期予後について. 第 50 回沖縄産科婦人科学会. Zoom 開催, 2020.
- PD20033: 河野智穂, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 当科における Testicular sperm extraction (TESE) の成績について. 第 50 回沖縄産科婦人科学会. Zoom 開催, 2020.

- PD20034: 銘苺桂子: 子宮内膜症症例におけるプレコンセプションケア. 第 50 回沖縄産科婦人科学会. Zoom 開催, 2020.
- PD20035: 銘苺桂子: 癌克服後に子供を授かる可能性をのこすために何ができるか. 小児・AYA 世代のがん患者に対する妊孕性温存療法に関する研修会. 中頭, 2020.
- PD20036: 銘苺桂子: 琉球大学病院における働き方改革～何を, どう変えるか～. 琉球医学会教授就任講演 琉球大学医学部, 2020.
- PD20037: 平良祐介, 宮崎尚子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一: 当科における妊娠性絨毛癌治療後の妊娠例の検討 第 58 回日本癌治療学会. WEB 開催, 2020.
- PD20038: 正本 仁, 金城淑乃, 仲村和歌子, 河野智穂, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一, 野口信弘, 山城 聡: 前置癒着胎盤の大動脈 balloon 留置 Cesarean hysterectomy での下肢 rSO2 測定の経験と血流遮断時間に関する検討. 日本産婦人科手術学会. WEB 開催, 2020.
- PD20039: 仲村理恵: 当院で卵巣癌患者に行うコンパニオン診断 BRCA1/2 遺伝子検査の取り組み. 卵巣がん治療オンラインセミナー沖縄. Zoom 開催, 2020.
- PD20040: 仲宗根忠栄, 仲村理恵, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一: 当科で経験した高頻度マイクロサテライト不安定性を有する再発婦人科癌症例の検討. 日本人類遺伝学会第 65 回大会. WEB 開催, 2020.
- PD20041: 仲本朋子: がん関連血栓症予防の取り組みと薬物治療 がんと血栓症対策について考える ～がん関連血栓症 (CAT)～. WEB 配信セミナー, 2020.

A. 研究課題の概要

当該講座ではウイルスや細菌などの感染病原体を原因とする「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」の発症・進展機構の解明に取り組んでいる。微生物関連疾患の特殊性を活用し、最終的には「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」に共通の発症機構を解明したいと考えている。「細胞」を用いて試験管内で示した結果を「動物」や「ヒト」でも確認・検証し、よりインパクトの強い研究を目指している。「研究を通じて、人類の幸福と福祉に貢献する」ために、悪性腫瘍の発症予防・治療薬や抗ウイルス薬、抗炎症薬の開発も行っている。それら候補薬の中には、低分子化合物に加えて、沖縄県産の天然資源も含まれており、産学官共同事業としての展開を目指し、特許取得も行っている。

1. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 研究

現在、HTLV-1 感染者は全国に 80 万人存在すると試算されており、60 年以上の潜伏期間を経て 5% の感染者が予後不良の成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症する。毎年 1,000 名を超える方が全国で亡くなられており、沖縄県でも毎年 80 名の死亡が確認されている。ATL の制圧を沖縄県の医療上の重点課題と捉え、発がんや多臓器浸潤などの特徴的病態の分子機構の解明を基にした治療法や発症予防法の確立を目指している。

(1) 発がん機構

a. インポーチン (IMP)

HTLV-1 は CD4 陽性 T 細胞に感染し、ウイルスタンパク質 Tax が形質転換を誘導後、ATL を発症させるが、その発がん機構の全貌はいまだ解明されていない。また、多くの ATL 細胞は *tax* 遺伝子の変異や *tax* のプロモーターの欠失、メチル化により、*tax* 遺伝子の発現を欠く。転写因子 NF- κ B や AP-1 は ATL の発症や進展に重要な細胞内シグナル分子であり、核内で上記転写因子の結合配列をそのプロモーター領域に含む遺伝子の発現を制御している。IMP α/β は二量体を形成し、転写因子の核移行に関与する因子である。HTLV-1 感染 T 細胞株では IMP β 1 の発現が亢進しており、健常人末梢血単核球 (PBMC) に HTLV-1 を感染させると、その発現が増強した。IMP β 1 遺伝子のノックダウンは細胞増殖を抑制し、*c-myc* や *cyclin D1/C2* の発現を阻害した。IMP β 1 阻害剤インポータゾルや IMP α/β 1 阻害剤イベルメクチンは、NF- κ B や AP-1 の核移行を阻害し、標的遺伝子である細胞周期関連タンパク質 (*cyclin D1/D2/E*, *CDK2/4/6*, *c-Myc*) やアポトーシス阻害タンパク質 (*survivin*, *c-IAP1/2*, *XIAP*, *Bcl-xL*) の発現を抑制した。その結果、細胞周期を G1 期で停止させ、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに ATL モデルマウスでもイベルメクチンの抗 ATL 効果が認められた。IMP が ATL の新規治療標的分子であることが明らかとなり、ATL で合併の見

られる糞線虫症の治療薬イベルメクチンが直接的な抗腫瘍効果を有するという興味深い結果が得られた (Ishikawa et al., *Invest New Drugs* 2020 Sep 21. doi: 10.1007/s10637-020-01007-z)。

b. エクスポーチン (XPO)

がん抑制因子や細胞増殖制御因子を核から細胞質へ搬出するタンパク質である XPO も多くの腫瘍細胞で過剰発現や機能不全を起こしていることが知られている。XPO1 のノックダウンは、HTLV-1 感染 T 細胞の増殖を阻害した。XPO1 阻害剤 KPT-330 は多発性骨髄腫や非ホジキンリンパ腫を対象に臨床試験が実施されているが、KPT-330 は選択的に HTLV-1 感染 T 細胞株の細胞生存率を抑制した。同薬は細胞周期を G1 期で停止させ、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。現在、その作用機序について解析を行っており、マウスを用いて抗 ATL 効果も検証する予定である。

c. SENP1

転写因子はタンパク質の翻訳後修飾であるユビキチン化に加え、SUMO 化・脱 SUMO 化により制御されている。SUMO はタンパク質安定性、タンパク質間相互作用、細胞核-細胞質の輸送や転写制御に作用する。SUMO 化は可逆的の反応であり、SENP と呼ばれる脱 SUMO 化酵素によりタンパク質から除去される。SENP ファミリーの一つ、SENP1 の HTLV-1 感染 T 細胞株での過剰発現を見出した。健常人 PBMC に HTLV-1 を感染させると SENP1 の発現が誘導された。SENP1 阻害剤 momordin Ic (Mc) は感染 T 細胞株の SENP1 の発現を抑制し、細胞生存率を時間・濃度依存性に阻害した。Mc はカスパーゼ依存性アポトーシスと G1 期での細胞周期停止を誘導した。さらに、Mc は NF- κ B, AP-1, STAT5 の DNA 結合を阻害した。NF- κ B や AP-1 シグナルの阻害は、I κ B α のリン酸化や JunD 発現の抑制によるものであった。これらの生存シグナルに制御され、G1 期から S 期への移行に重要な *cyclin D2* や抗アポトーシスタンパク質 (*c-IAP1/2*, *XIAP*, *survivin*, *Bcl-xL*, *Mcl-1*) の発現を Mc は抑制し、アポトーシス促進性タンパク質 (*Bax*, *Bak*) の発現を増強した。

d. MALT1

パラカスパーゼ MALT1 とアダプタータンパク質 BCL10 は MALT リンパ腫から単離された遺伝子であり、CARD11 と複合体 (CBM 複合体) を形成し、T 細胞受容体 (TCR) や B 細胞受容体 (BCR) からの NF- κ B 活性化を誘導する。抗原受容体刺激により活性化された PKC θ や PKC β は CARD11 をリン酸化する。リン酸化された CARD11 は MALT1 と BCL10, TAK1 及び IKK 複合体を引き寄せる。TAK1 は IKK β を活性化し、その結果、I κ B α のリン酸化と分解が促進し、細胞質で I κ B α と結合していた NF- κ B は核へと移行し、転写因子として機能する。ATL では TCR/BCR-NF- κ B シグナルに関連する PKC β や CARD11 に活性型変異が集積している。健常人

PBMC や非感染 T 細胞株, Tax を発現する HTLV-1 形質転換 T 細胞株と比べて, Tax 非発現の ATL 由来 T 細胞株で MALT1 は強く発現していた。MALT1 遺伝子のノックダウンは細胞増殖を抑制した。MALT1 阻害剤 MI-2 は MALT1 の標的タンパク質 CYLD の切断を抑制し, 細胞の増殖・生存を阻害した。MI-2 処理により, G1 期での細胞周期停止, カスパーゼ 3/8/9 の活性化, アポトーシスの誘導が観察された。また, pRb の脱リン酸化や細胞周期関連タンパク質 (CDK2/4/6, cyclin D2/E, c-Myc) 及びアポトーシス阻害タンパク質 (Bcl-xL, survivin, XIAP, c-IAP1/2, FLIP) の発現抑制が観察された。シグナル伝達経路に関しては, MI-2 処理により, IKK α/β , I κ B α , NF- κ B の脱リン酸化や NF- κ B の DNA 結合の阻害も認められた。MALT1 は Tax を発現していない ATL 細胞における NF- κ B 活性化に関与しており, 新規治療標的となり得ることが示唆された (Ishikawa & Mori. *Eur J Haematol* 105: 460-467, 2020)。なお, 本論文は表紙絵として採用された。

e. BCL6

BCL6 はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の染色体転座部位から同定されたがん遺伝子であり, 細胞核内で遺伝子の転写抑制因子として機能する。BCL6 の標的遺伝子としては, がん抑制遺伝子 ARF, p27 や遺伝毒性ストレスに対応して細胞周期停止や細胞死をもたらす ATR-Chk1-p53-p21 活性化経路の各因子が知られている。T 細胞株で BCL6 の発現を検討したところ, ATL 由来 T 細胞株や HTLV-1 感染 T 細胞株の核内で恒常的な発現を認めた。Tax により BCL6 の発現は誘導され, AP-1 ファミリーの JunB の関与も示唆された。BCL6 のノックダウンは感染 T 細胞株の増殖を阻害し, BCL6 阻害剤 FX1 は感染 T 細胞株の細胞周期を G1 期で停止させ, カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。FX1 は BCL6 の標的である p53, p21, p27 の発現を増強し, p53 の標的である Bak の発現誘導や Akt, NF- κ B の不活化を起し, DNA 損傷も誘導した。BCL6 阻害は p53 の機能を活性化することで抗 ATL 作用を発揮することが示唆された (第 79 回日本癌学会学術総会発表)。

f. Nrf2

ストレス応答転写因子 Nrf2 は抗酸化酵素群の遺伝子発現を誘導し, 生体防御機構を担うとともに, がんの発症においてはがん抑制遺伝子とがん遺伝子という二面性を持つ。Nrf2 タンパク質の発現は感染 T 細胞株で増強していた。Nrf2 阻害薬 ML385 は G1 期での細胞周期を停止し, カスパーゼ依存性アポトーシスを誘導した。また, Nrf2 はグルコース代謝機構を制御するため, グルコース取り込みを解析すると, ML385 は取り込みを抑制した。現在, Nrf2 タンパク質の発現を制御する Keap1 の発現や酸化-抗酸化機構に及ぼす ML385 の影響を検討中である。

g. GLUT8

グルコースの輸送を担う GLUT の発現を検討したところ, GLUT8 の発現が感染 T 細胞株で亢進していた。解糖系の阻害剤 2-DG はアポトーシスを誘導し, ROS の産生を増強した。解糖系は NF- κ B を制御

することも知られているため, 2-DG の NF- κ B シグナルに及ぼす影響を検討する予定である。

h. MUC1

ムチンはコアタンパク質 (MUC) が, 糖鎖により修飾されてきた巨大分子であり, MUC をコードする遺伝子は 20 数種が同定されている。ムチンは分泌型と膜結合型に分類され, 前者は粘膜層を構成し, 保護作用を担う。一方, 後者に属する MUC1 は上皮性がんが発現が増加している。MUC1 阻害剤 G0-203 を HTLV-1 感染 T 細胞株に作用させたところ, 濃度依存性の細胞生存率の低下を観察した。今後, 膜結合型 MUC の HTLV-1 感染 T 細胞株での発現を検討し, その発現制御機構や ATL の発症・進展における役割を明らかにし, 治療標的の可能性についても検討する予定である。

i. その他

発がんに関与する分子として, HTLV-1 感染 T 細胞株における bZip 型転写因子 ATF-3 や LIM ドメイン及びホメオドメインを有する転写因子 ISL-1 の選択的発現を確認した。Tax が ATF-3 や ISL-1 の発現を誘導することを見出しており, その発現制御機構を解析している。また ATF-3 の遺伝子ノックダウンは感染 T 細胞株の増殖を抑制し, ISL-1 を非感染 T 細胞株に過剰発現させると増殖が促進した。以上の結果から, ATF-3 や ISL-1 も治療標的の候補と考えられた。

(2) 臓器浸潤の分子機構

ATL の特徴として多臓器浸潤があり, 予後にも影響している。また, ATL 細胞の遊走にはケモカインの重要性が知られている。ケモカイン CCL19 は ATL 細胞のリンパ組織浸潤への関与が報告されている CCR7 のリガンドであり, LFA-1 を活性化し, ローリング状態のリンパ球と高内皮細静脈の ICAM-1 との強固な結合を誘導する。CCL19 は HTLV-1 感染 T 細胞株で特異的に発現がみられ, リンパ節及び皮膚へ浸潤した ATL 細胞に CCL19 発現が認められた。Tax による CCL19 の発現誘導が観察され, CCL19 遺伝子プロモーターの Tax 応答領域を解析したところ, -363/-354 bp と -62/-52 bp にある二つの NF- κ B 結合配列のうち, -62/-52 bp の NF- κ B 結合配列が Tax 応答領域であった。

(3) ATL のバイオマーカーの探索

CD150 は麻疹ウイルスレセプターであり, 未熟胸腺細胞, 成熟樹状細胞, 活性化 T 細胞, B 細胞, 単球などの免疫系細胞に発現している。HTLV-1 感染 T 細胞株の一部で RT-PCR 法や抗体を用いたフローサイトメトリー法にて CD150 の発現が確認できた。また, Tax により CD150 の誘導も認められた。現在, 発現制御機構や発現意義に関して検討を行っている。

2. バーキットリンパ腫 (BL) 及びホジキンリンパ腫 (HL) の発症機構の解析

CCL20 は種々の免疫担当細胞を動員し, 感染防御や腫瘍免疫, 発がんへの関与が知られているケモカインである。HL のリンパ節に CCL20 の発現が見られ

たため、その発現制御機構について解析している。TNF レセプターファミリーに属する CD30 のシグナルは細胞増殖から細胞死に至る多様な作用をもたらす。HL ではリガンド CD30L に依存せず、CD30 過剰発現が自己活性化を起こして NF- κ B を活性化することが知られている。CD30 は C 末端の TRAF 結合領域を介して、NIK-IKK-NF- κ B を活性化し、CCL20 遺伝子のプロモーターを活性化した(論文準備中)。

また、HL 細胞は転写因子 ATF-3 を過剰発現しており、ATF-3 は細胞増殖にも関与しているが、HL における ATF-3 の発現制御機構はいまだ不明である。CD30 が ATF-3 の発現を ATF/CRE 配列を介して誘導することを見出し、解析を進めている。また BL 細胞株や BL リンパ節における ATF-3 の過剰発現も見出し、その発現制御機構や機能について解析中である。

カベオラの主要構成タンパク質として同定されたカベオリン-1 は scaffolding domain を介してさまざまなシグナル伝達分子と結合し、細胞増殖などの機能制御を行っている。HL 細胞株や HL リンパ節ではカベオリン-1 が高発現しているが、BL ではそのような現象がみられないことを見出した。CD30 は NF- κ B の活性化を介してカベオリン-1 遺伝子の転写を活性化することを確認しており、カベオリン-1 の発現制御機構や機能について詳細な解析を行っている。

3. 白血病・悪性リンパ腫の発症予防法並びに新規治療薬の開発

ATL や BL, HL に加えて、難治性のカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染原発性体腔液性リンパ腫 (PEL) も含めて白血病・悪性リンパ腫の発症予防法や治療薬の開発を行っている。

(1) PBK/TOPK 阻害剤

細胞分裂期に発現が亢進し、細胞周期依存的に活性化される PBK/TOPK (PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase) は、HL や PEL 細胞株で発現やリン酸化が亢進しており、PBK/TOPK をリン酸化する CDK1/cyclin B1 の発現も増強していた。PBK/TOPK 阻害剤 HI-TOPK-032 は HTLV-1 感染 T 細胞株で認められたように、HL 細胞株や PEL 細胞株の PBK/TOPK の基質として知られる PTEN、その下流に位置する AKT や IKK α/β , I κ B α の脱リン酸化や AP-1 ファミリータンパク質 JunB, JunD の発現低下を誘導した。さらに、インターフェロン (IFN) 誘導遺伝子である IFIT1-3 の発現を誘導した。このように、HI-TOPK-032 は PI3K-AKT, NF- κ B, AP-1, IFN シグナルに作用し、G1 期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。PEL モデルマウスでも HI-TOPK-032 は抗腫瘍効果を認めた。

(2) IMP 阻害剤

転写因子の核内移行に重要な IMP β 1 に関しても HTLV-1 感染 T 細胞株と同様に PEL 細胞株での発現増強を見出し、インポータゾルとイベルメクチンの in vitro 及び in vivo での抗腫瘍効果を検証し、その作用機序を解析した(論文準備中)。

(3) XP01 阻害剤 KPT-330

KPT-330 の抗 PEL 効果についても解析しており、マウスでの抗腫瘍効果を検証予定である。

(4) PI3K/mTOR 二重阻害剤 BEZ235

シグナル伝達阻害剤は単剤での使用は限局的であるが、2 剤の併用は殺細胞効果の相乗作用をもたらす。これまで PI3K-AKT-mTOR シグナルが ATL の発症・進展に関与することを見出し、PI3K/mTOR 二重阻害剤 BEZ235 が PI3K 阻害剤 BKM120 や mTOR 阻害剤 RAD001 単剤に比べて、より抗 ATL 効果が強いことを発表した。BEZ235 の抗 BL 効果についても認めており、現在その分子機構を解析中である。

(5) SYK/JAK 二重阻害剤 cerdulatinib

チロシンキナーゼ SYK/JAK 二重阻害剤 cerdulatinib の抗 ATL 効果についても発表しており、抗 HL 効果や抗 PEL 効果についても検証中である。

(6) PI3K/ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 二重阻害剤 CUDC-907

PI3K/HDAC の二重阻害剤 CUDC-907 について抗 ATL 効果や抗 PEL 効果を検証した。HTLV-1 感染 T 細胞株や PEL 細胞株において、PI3K 阻害剤と HDAC 阻害剤の併用は相乗的な殺細胞効果を示し、CUDC-907 は PI3K や HDAC 阻害剤の単剤使用よりも強い細胞傷害活性を示した。CUDC-907 は HDAC 阻害の結果、HSP90 を不活化し、さらに PI3K を阻害することで AKT, NF- κ B, AP-1 シグナルを強く抑制した。その結果、アポトーシス阻害タンパク質 (Bcl-xL, Bcl-2, Mcl-1, XIAP, survivin, c-IAP1/2) や細胞周期進行タンパク質 (cyclin D1/D2, CDK4/6, c-Myc, リン酸化 pRb) の発現を抑制した。さらに、細胞周期停止タンパク質 (p21) やアポトーシス誘導タンパク質 (Bax, Bak) の発現を増強した。最終的には DNA 損傷を引き起こし、細胞周期を G1 期で停止させ、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した (Ishikawa & Mori. Eur J Haematol 105: 763-772, 2020)。

(7) アルテスネイト (ART)

キク科ヨモギ属の植物から分離されたアルテミシエンとその誘導体アルテスネイト (ART) は、マラリアの治療薬として使用されているが、抗腫瘍効果も報告されている。ART は非感染 T 細胞株や健康人 PBMC と比べて、強力に感染 T 細胞株の増殖/生存を阻害した。G1 期あるいは G2/M 期での細胞周期停止、カスパーゼ 3/8/9 の活性化、アポトーシスの誘導が観察され、ROS の発生と DNA 損傷を検出する H2AX の活性化も見られた。ROS スカベンジャーや鉄キレート剤、ネクロトーシス、フェロトーシス阻害剤により ART の殺細胞効果は部分的に抑制された。細胞周期関連タンパク質 (CDK1/2/4/6, cyclin B1/D2/E, c-Myc) やアポトーシス阻害タンパク質 (Bcl-xL, Bcl-2, Mcl-1, survivin, XIAP, c-IAP1/2) の発現抑制やアポトーシス誘導タンパク質 (Bak) の発現誘導が観察され、IKK α/β , I κ B α の脱リン酸化や JunB/JunD の発現抑制、NF- κ B や AP-1 の DNA 結合の阻害も認められた。In vivo でも ART は重篤な副作用を認めず、抗腫瘍効果を発揮し、組

織学的にアポトーシスの誘導が見られた(Ishikawa et al. *Eur J Pharmacol* 872: 172953, 2020)。ARTの抗 PEL 効果も in vitro 及び in vivo で検証し、その作用機序を明らかにした(Ishikawa & Mori. *Invest New Drugs* 39: 111-121, 2021)。

(8) ピモジド

抗精神病薬ピモジドには抗がん作用もあることが知られている。そこで、抗 ATL 効果について検討したところ、感染 T 細胞株に選択的に G1 期での細胞周期停止とアポトーシスやネクローシスを誘導した。ピモジドはドーパミン D2 様受容体ファミリー(D2, D3, D4)の拮抗薬であるが、感染 T 細胞株では非感染 T 細胞株と比べてドーパミン D2 様受容体ファミリーの発現が増強していた。ピモジドは ROS の産生も増強し、DNA 損傷や小胞体ストレスも誘導した。ピモジドは STAT3/5 を阻害する作用が知られているが、NF- κ B, AP-1, AKT シグナルも阻害することを明らかにし、マウスでも抗 ATL 効果が確認できた(第 82 回日本血液学会学術集会発表, 論文投稿中)。ピモジドには抗 PEL 効果も認められており、その作用機序やマウスでの抗 PEL 効果を検討する予定である。

(9) ミリン科アガーディエラ属紅藻抽出物

ATL の発症には長期の潜伏期間を要するため、発症予防も重要である。しかしながら、確立された発症予防法はない。予防には経口の天然物質が適切であるという考えのもと、抗 ATL 効果や抗 PEL 効果を検証し、細胞生存シグナルに及ぼす影響も解析している。ミリン科アガーディエラ属紅藻抽出物について、選択的な抗 ATL 効果や抗 PEL 効果を認めた。本抽出物は光合成色素タンパク質の一種である赤色のフィコエリスリン(タンパク質とフィコエリスロピリン色素の共有結合体)を含むが、水抽出物の方が熱水抽出物やサーモライシン加水分解物より抗 ATL 効果が強く、活性本体は抽出物中のフィコエリスロピリン色素ではなくフィコエリスリンである可能性が高い。抽出物は PBK/TOPK の発現を阻害し、その標的である AKT の脱リン酸化、さらに下流のシグナルである IKK α/β や NF- κ B の脱リン酸化を誘導した。さらに JunB の発現抑制や STAT3/5 の脱リン酸化も認めた。その結果、アポトーシス阻害タンパク質(survivin, XIAP, c-IAP1/2)の発現を阻害し、アポトーシス誘導タンパク質(Bax, Bak)の発現を誘導することで、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに、ROS の産生誘導も確認できた。ATL 動物モデルでの抗腫瘍効果も検証でき、発症予防に利用できると考えられた。PEL の動物モデルでも抗腫瘍効果を検証する予定である。本抽出物は商品化を計画しており、大量生産に向けて乾燥方法(スプレードライ方式とフリーズドライ方式)による抗腫瘍効果の違いも検討している。

(10) その他

白血病・悪性リンパ腫の新規治療標的候補として、NF- κ B 活性を制御するリン酸化タンパク質 NIK や PKC β , アセチル化ヒストンを認識し、転写因子の動員を介して遺伝子の転写を調節する BET タンパク質、熱ショック転写因子 HSF1, ユビキチンリガーゼの活性を制御する NEDD8 活性化酵素 NAE を見出し、阻害剤の抗腫瘍効果を検証中である。

4. *Helicobacter pylori* 研究

H. pylori は胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃がんの原因細菌である。前述した発がんに関連すると思われる ATF-3 やカベオリン-1 の発現が *H. pylori* 感染により胃上皮細胞に誘導されることを見出し、*H. pylori* の病原因子 *cag* PAI, CagA, VacA との関連や、発現制御機構並びに機能の解析を行っている。また、胃炎の発症機構の解析のため、胃上皮細胞と T 細胞における *H. pylori* 感染に対する細胞応答の相違を *H. pylori* の病原因子とシグナル伝達経路の解析から検討している。*H. pylori* によるケモカイン IL-8 の発現誘導に関しては、胃上皮細胞と T 細胞とでは異なっており、現在、詳細なシグナル伝達経路の解析を行っている。

5. *Legionella pneumophila* 研究

L. pneumophila はエアロゾルの吸入によって肺胞内に到達し、肺胞マクロファージに貪食されるが、その殺菌機構を逃れて、細胞質内で増殖する。*L. pneumophila* を肺上皮細胞株に感染させると、マクロファージの走化性因子である MCP-1 の mRNA 発現や分泌が増強することを見出した。この増強作用は鞭毛の構成タンパク質の一つである flagellin 依存性であった。MCP-1 遺伝子発現制御機構について flagellin からのシグナル伝達経路の解析を中心に研究を進めている。

6. 骨肉腫研究

骨肉腫は骨原発性悪性腫瘍の中では最も発生頻度が高く、10 代に多発する。その治療成績は化学療法の導入により近年目覚ましく向上しているが、肺転移が予後の改善を妨げている。これまでにオキナワモズクより抽出したカロテノイドであるフコキサンチン(FX)やその代謝産物フコキサンチノール(FXOH)の骨肉腫細胞に対する in vitro での細胞周期停止、アポトーシス誘導、細胞浸潤・遊走の抑制効果やマウスモデルにおける FX の肺転移抑制並びに腫瘍増殖抑制効果を証明したが、その機序として AKT の不活化による細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現抑制を見出した。AKT が骨肉腫の治療標的となることが判明したため、PI3K-mTOR 二重阻害剤 BEZ235 の新規治療薬としての可能性について検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Ishikawa C, Senba M, Mori N. Evaluation of artesunate for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. <i>Eur J Pharmacol</i> 872: 172953, 2020.	(A)	○
OI20002:	Ishikawa C, Mori N. MALT-1 as a novel therapeutic target for adult T-cell leukemia. <i>Eur J Haematol</i> 105: 460-467, 2020.	(A)	○
OI20003:	Ishikawa C, Mori N. The role of CUDC-907, a dual phosphoinositide-3 kinase and histone deacetylase inhibitor, in inhibiting proliferation of adult T-cell leukemia. <i>Eur J Haematol</i> 105: 763-772, 2020.	(A)	○
国内学会発表			
PD20001:	Mori N, Ishikawa C. BCL6 inhibitor FX1 targets adult T-cell leukemia. The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM: 157, 2020.		
PD20002:	Mori N, Ishikawa C. The anti-psychotic drug pimozide is a novel chemotherapeutic for adult T-cell leukemia. 第82回日本血液学会学術集会, 京都市, 2020年10月9日-11日.		

A. 研究課題の概要

1. ベトナムに於ける下痢症の研究(山城 哲)

ベトナムにおいて、農村コミュニティを基盤とした全年齢層に渡る前向きの下痢症疫学研究を行う。軽症-重症下痢症例を含み、下痢原性細菌、胃腸炎ウイルス、下痢原性原虫を標的とした広範な下痢原性微生物の検出を試みる。ベトナム農村部では、ヒトと家畜との生活環が重なり、人獣共通下痢症が発生する土壌があるため、ウシ、ブタ、家禽等の糞便からも下痢原性微生物の検出を試み、人獣間における伝播の実態を分子疫学的に解明する。ベトナムでは様々な起炎微生物により下痢が起こる。下痢によりどのように腸内細菌叢が攪乱されまた回復していくかを各種下痢原性微生物において解明する。気候・文化の異なる北部、中部、南部ベトナムに拠点を置き、ベトナム全土を網羅して下痢症の外部環境および内部環境を踏まえた全容の解明を試みる。

2. 沖縄県の都市河川におけるビブリオの分離および解析に関する研究(山城 哲, 比嘉 直美)

1980年に沖縄本島南部の都市河川の汚泥および河川水から *Vibrio cholerae* 01 生物型 E1 Tor 血清型 イナバが分離された。これらの河川分離 *Vibrio cholerae* 01 を Syncase 培地で 37°C, 20 時間振とう培養し、培養上清中のコレラ毒素(CT)を抗 CT 感受ラテックスの逆受け身凝集反応(RPLA)法およびウサギ結紮腸管法による De-test で検出を試みたが全て陰性で、ウサギ小腸粘膜への付着も見られなかったため、非病原性 *Vibrio cholerae* 01 とされた。河川分離 *Vibrio cholerae* 01 の 12 株中 5 株を選定して次世代型シーケンサー(NGS)にて全ゲノム配列を決定し、様々な地域で分離された *V. cholerae* 臨床由来および環境由来株のゲノム情報と合わせて合計 199 情報とし、それを用いてコア遺伝子 SNPs に基づく系統樹を作成して河川分離コレラ菌株の遺伝的背景を推定した。また、当講座で開発した AKI-SW 法を用いて同株の CT 産生性を検討し、RPLA 法、western blotting 法で解析した。都市河川分離 *Vibrio cholerae* 01 の 12 株中 5 株は典型的な活性を持つ CT を産生した。NGS 解析の結果、沖縄の都市河川に生息していた毒素産生性コレラ菌を含む *Vibrio cholerae* 01 は、非常に多様な遺伝子背景を有する事が判明した。

3. 病原性レプトスピラの上皮細胞の感染メカニズムの解明(トーマ クラウディア)

病原性レプトスピラは野生動物(ネズミ、イノシシなど)、家畜(ウシ、ウマ、ブタなど)、ペット(イヌ)などに病原性を示すほか、これらの動物は保菌動物となって腎臓に保菌し、尿中に菌が排出される。ヒトは、保菌動物の尿、または尿で汚染された水や土壌に接触することにより感染する。沖縄県での患者発生

は他県に比べて多く、河川でのレジャー等により集団発生が起きており、本県の生命線である観光産業へ大きく影響するものとして懸念されている。

病原性レプトスピラには 200 以上の血清型が存在し、未だに診断が困難である。現在行われているレプトスピラ症の確定診断法は、血清診断法、病原体の分離、DNA の検出等であり、いずれの方法でも結果が得られるまでに時間が要すること、簡便ではないことが欠点である。沖縄県のレプトスピラ症に関する医療現場ニーズとして、迅速診断キットの開発が期待されている。

細菌学講座では、レプトスピラの上皮細胞の感染に関与している細菌因子と宿主因子を同定し、診断・予防に有用な抗原となりうるかを評価することを一つの目的としている。また、琉球大学の時空間ゲノミクス研究チームの支援を受けスリランカにおけるレプトスピラの環境 DNA の調査を行っている。

4. 細菌性バイオフィーム形成およびその防止に関する研究(平良 啓之, 山城 哲)

医学研究科整形外科学講座、および本学工学部と共同で、手術用インプラントに発生する細菌性バイオフィーム(BF)を効果的に除去する方法の研究を行っている。細菌感染に係る BF とは、微生物細胞(生菌または死菌)および細菌が産生する EPS(extra cellular polymeric substances)で構成されている。BF は人工関節置換術後の重大な合併症である。このほど *in vitro* における効果的な条件の検討をほぼ終了し、引き続き、効果的な BF 除去の機序の解明、実験動物を用いた検討を行っている。

5. 紅麹菌抽出物のコレラ毒素産生に対する影響(橘信二郎, 山城 哲)

紅麹菌(*Monascus* 属)は、東南アジアおよび沖縄県において発酵食品や天然着色料に活用される食用糸状菌である。近年、紅麹菌発酵抽出物が多様な生物活性を示すことが示されている。コレラ菌は経口的に人に感染し、宿主腸粘膜細胞表面に接着した後増殖してコレラ毒素(CTx)を産生することで致死的な下痢症を誘発する。我々は紅麹菌発酵抽出物(標品)を用いて、コレラ菌の示す病原性に及ぼす影響について検討している。本研究は、琉球大学農学部橘信二郎博士との共同研究である。

6. 紅麹菌代謝産物によるコレラ菌の持つ病原性の抑制作用に関する研究(許 駿, 山城 哲)

コレラ菌は一本の極べん毛を持ち、その回転によっておよそ 100 $\mu\text{m/s}$ の速度で液体中を運動するとされている。経口的にヒトに感染したコレラ菌は、活発な運動能で小腸上部に達しそこで付着・増殖し CTx を分泌する。CTx および付着因子である GbpA 等の制御に

関する研究は盛んに行われているが、コレラ菌の運動性の制御を視野に入れた総合的なコレラ菌の病原性制御に関する研究は少ない。一方、糸状菌である紅麹菌(*Monascus*)は、東アジア、東南アジアおよび沖縄県において発酵食品や天然着色料として活用されている。本研究では、コレラ菌主要病原因子であるCTx分泌、運動性および細胞付着能に対する紅麹菌代謝産物の抑制効果を検討し、その機序を生物学・生物物理学的手法で解明することを試みる。本研究は、細胞エネルギーとそれに関連する生理活動の視点、いわゆる生物・物理学的観点からコレラ菌の病原性を解析しようとする点で新規性があると思われる。将来的には紅麹菌から当該コンパウンドを精製し、コレラによる下痢の有効な治療法の開発に発展する可能性がある独自性および創造性がある研究だと思われる。本研究は、琉球大学農学部橘信二郎博士との共同研究である。

7. コレラ菌の Viable But Not Culturable (VBNC) の研究(荒木 かほる, 山城 哲)

VBNC(Viable But Not Culturable)状態とは、その細菌が文字通り生存はしているものの増殖できない状態の事であり、生存・増殖に適さない環境における細菌の適応戦略のひとつとされている。コレラ菌でもVBNCに移行する事が知られているが、特殊条件下におけるコレラ菌の状態変化の機序等の解明を行っている。

8. コリスチン等各種薬剤に耐性を示す菌の研究(高橋 安実, 山城 哲)

感染症法で7種類の薬剤耐性菌が5類感染症に分類されており、バンコマイシンやカルバペネム系薬剤に対する耐性菌の報告も増えてきている。そのような状況でコリスチンは切り札的な存在とされているが、近年そのコリスチンに対する耐性菌の報告が国内でもなされつつある。プラスミド性コリスチン耐性遺伝子の報告が中国でなされ、その世界的な拡散が危惧されている。我々の講座ではそのプラスミド性コリスチン耐性遺伝子の分布等の調査を始めつつある。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI20001:	Toma C and Suzuki T. Chapter 18. Evaluation of Intracellular Trafficking in Macrophages. <i>Leptospira</i> spp. Part of the Methods Mol Biol 2134:199-206, 2020. doi: 10.1007/978-1-0716-0459-5_18. 300 Seiten, 2020. Springer-Verlag New York Inc. 978-1-0716-0458-8 (ISBN)	(A)	
原著			
OI20001:	Futami K, Iwashita H, Higa Y, Lutiali PA, Sonye GO, Mwatele C, Njenga SM, Minakawa N. Geographical Distribution of <i>Aedes aegypti aegypti</i> and <i>Aedes aegypti formosus</i> (Diptera: Culicidae) in Kenya and Environmental Factors Related to Their Relative Abundance. J Med Entomol 57:772-779, 2020. pii:tjz233. doi: 10.1093/jme/tjz233.	(A)	○
OI20002:	Maeda Y, Takemura T, Chikata T, Kuwata T, Terasawa H, Fujimoto R, Kuse N, Akahoshi T, Murakoshi H, Tran GV, Zhang Y, Pham CH, Pham AHQ, Monde K, Sawa T, Matsushita S, Nguyen TV, Nguyen KV, Hasebe F, Yamashiro T, Takiguchi M. Existence of Replication-Competent Minor Variants with Different Coreceptor Usage in Plasma from HIV-1-Infected Individuals J Virol 94:e00193-20, 2020. doi: 10.1128/JVI.00193-20.	(A)	○
OI20003:	Gamage CD, Sato Y, Kimura R, Yamashiro T, Toma C. Understanding leptospirosis eco-epidemiology by environmental DNA metabarcoding of irrigation water from two agro-ecological regions of Sri Lanka. PLoS Negl Trop Dis 14:e0008437, 2020. doi: 10.1371/journal.pntd.0008437.	(A)	○
OI20004:	Xu J, Koizumi N, Nakamura S. Crawling motility on the host tissue surface is associated with the pathogenicity of the zoonotic spirochete <i>Leptospira</i> . Front Microbiol 11:1886, 2020. doi: 10.3389/fmicb.2020.01886.	(A)	○
OI20005:	Morita M, Okada K, Yamashiro T, Sekizuka T, Roobthaisong A, Wongboot W, Chantaroj S, Nguyen DT, Xangsayarath P, Sithivong N, Noilath K, Vongdouangchanh A, Kuroda M, Hamada S, Izumiya H, Ohnishi M. Phylogenetic Analysis Revealed the Dissemination of Closely Related	(A)	○

- Epidemic *Vibrio cholerae* O1 Isolates in Laos, Thailand, and Vietnam. Open Forum Infect Dis 7:ofaa492, 2020. doi: 10.1093/ofid/ofaa492.
- OI20006: Iwashita H, Sugamoto T, Takemura T, Tokizawa A, Thiem VD, Nguyen HT, Pham TD, Tran NL, Doan HT, Pham AHQ, Yamashiro T. Molecular epidemiology of *Giardia* spp. in northern Vietnam: Potential transmission between animals and humans. Parasite Epidemiology and Control e00193. 2020. doi: 10.1016/j.parepi. 2020. e00193. (A) ○

学会発表

- PD20001: Jun Xu: (2S-17-7) Studies on bacterial motility as the virulence factor. 第58回日本生物物理学会年会. Online Conference (オンライン開催), 9/16-18, 2020.
- PD20002: 平良啓之, 仲宗根哲, 西田康太郎, 屋我実, 山城哲: (一般演題 感染1: 2-9-4) 通電刺激が金属片上に形成される細菌性バイオフィームに与える影響に関する研究. 第35回日本整形外科学会基礎学術集会. 京王プラザホテル(東京都新宿区)→Live-web開催, 10/15-16, 2020.
- PD20003: トーマクラウディア: レプトスピラ症の早期診断: 尿中抗原を標的にする診断法の開発. ライフサイエンス 新技術説明会(科学技術振興機構オンライン開催), 12/8, 2020.
- PD20004: 山城哲: 紅麹菌発酵抽出物の下痢原性細菌に及ぼす影響について. 2020年度九州微生物研究会. (オンライン開催), 12/11, 2020.

A. 研究課題の概要

1. 免疫学的記憶の確立とマラリア感染(岸本英博, 當眞弘, 村上明一, 蔵下一枝, 喜友名しのぶ)

ワクチン効果の基盤である免疫記憶の構築には、記憶 T 細胞への分化と共に、記憶 B 細胞への分化誘導が必須であり、T 細胞と B 細胞の細胞間の時間経過ごとの統制のとれた情報伝達が重要である。そのためには免疫応答が効率よく起きる“場”が必要であり、その免疫応答の“場”を知ることがワクチン開発の重要な知見になると考える。マラリア感染においての重要な免疫応答に関わる“場”，すなわち T 細胞が活性化・増殖する組織を可視化した研究は他に殆ど見られない。スポロゾイトやメロゾイトを利用した感染実験やワクチン研究では、ワクチン効果による再感染に対する予防効果を認めていることから、マラリア感染においても免疫記憶の確立が認められる。マラリア感染では直接、血管から血液中にマラリア原虫が侵入するため通常の免疫応答に見られる免疫応答の“場”である所属リンパ節が存在しない。

私たちの IFN γ -VENUS-BAC Tg マウス赤血球型マラリア感染実験の研究結果では、感染 2 週間後の IFN γ +の活性化 T 細胞は、主に脾臓に存在していた。これは、赤血球型マラリア感染の免疫応答の主戦場が脾臓であることを強く示唆している。

私たちは、マラリア感染のように直接血管から血液中に侵入する抗原に対しての免疫応答を4次元(3次元+時間)に解析し、①いつ ②どこで免疫応答が強く起きるか?また③どこで免疫記憶は維持されるかをニワトリのアルブミンと GFP 蛍光タンパク質を強制発現させたマウスの赤血球型マラリアを用いて検証し、効率の良いワクチン接種法の開発につなげることを目指している。

2. ラクダ科 VHH 抗体作製技術を活用した熱安定性低コスト生産性を有する新興感染症診断・治療薬の研究開発(岸本英博, 村上明一)

医薬品開発領域において「抗体医薬」の製品化が展開されているが、高分子蛋白であるため、その開発・製造コストは高く、長期保存性に欠けるなど解決すべき課題が山積している。私たちは、ラクダ科動物が有する H 鎖のみで構成される抗体の研究を行い、ラクダ科アルパカ由来の H 鎖抗体可変領域(VHH)遺伝子を基に VHH 抗体提示ファージライブラリーの構築技術確立した。VHH 抗体は 15KDa 以下の低分子抗体であり、大腸菌などの下等生物を用いた生産が可能であることから安価に製造できる。さらに、VHH 抗体は

独特な分子構造を進化的に得ており非常に安定な抗体が作製しやすく、保存安定性も高い。

沖縄県の地理的環境、物流拠点としての要因や、観光・基地などによる人の流入の多さから懸念されている「新興感染症」に対する画期的診断・治療薬の迅速開発法の確立は、急務となってきた。また、将来的に出現する新興感染症に対しても、迅速に診断・治療に利用できる VHH 抗体の開発技術は有用性が高い。

私たちは、既に抗体ライブラリーの構築技術確立し、多種多様な標的抗原に特異的に結合する抗体開発に成功した。現在、いかなる抗原に対しても VHH 抗体の取得を可能にする高性能なファージライブラリーの構築に成功した。さらにインフルエンザウイルスやノロウイルスを標的とした実用的な VHH 抗体の開発を行い様々なスクリーニングシステムを用いて試行することで、抗体開発の短期化と標準化を目指している。

3. アフリカ豚熱 (ASF) に対するワクチン開発(岸本英博, 村上明一, 喜友名しのぶ)

アフリカ豚熱 (ASF) は、アフリカ豚熱ウイルスによる豚やイノシシの熱性伝染病で、強い伝染性と高い致死率を特徴とする。特に甚急性や急性では、感染後 1 週間程度で発熱、食欲不振および粘血便を呈し、その致死率は 100% 近くに達する。ASF はアジア諸国において感染の拡大が続いており、隣国である中国や韓国まで感染が広がっているが、治療法やワクチンがまだ開発されていない。沖縄県に ASF が持ち込まれた場合、沖縄在来固有種・沖縄アグー豚の感染等により甚大な打撃を受ける可能性が高い。したがって発生に備え、早急なワクチン開発が求められていることから、沖縄県のベンチャー企業と宮崎大学と共同で候補となる複数の ASF 抗原タンパク質を沖縄産エリ蚕サナギで発現・精製し、ワクチン候補製剤を開発している。マウス実験により抗体産生が確認された候補抗原をベトナムにて安全性、有効性を検証する予定である。

4. 人体寄生虫および動物由来寄生虫症の研究(當眞弘, 岸本英博)

最近全国的に増加傾向にあるアニサキス症について県産魚介類のアニサキス幼虫保有状況調査を行った。2016 年 12 月に粟国島沖水深 100M 付近で釣り上げられた魚類は 4 種 7 尾で、オオヒメ 3 尾中 2 尾から合計 2 隻のアニサキス幼虫が検出された。また、ウメイロからは 2 尾中 2 尾から合計 4 隻、アオダイとクサヤムロからそれぞれ 1 尾中 1 隻のアニサキス幼虫が検出された。また塩基配列解読の結果、そのうち

の7隻は *Anisakis typica*, ウメイロから回収された1隻は *A. simplex* s. s. であった。2019年4-5月に県下3漁協で購入した魚介類は7種35尾で、オキナワオオタチ5尾中5尾から計401隻、カツオ4尾中4尾から計23隻、トビイカ12尾中10尾から計23隻、合計447隻のアニサキス幼虫が検出された。回収された虫体はすべて内臓からで、筋肉からは検出されなかった。またカツオからの全25隻、オキナワオオタチからの計25隻、トビイカからの計3隻の合計51隻について塩基配列を解読したところ、*A. typica*(I型)、*A. physeteris*(II型)、*Anisakis* sp. (III型)、*Raphydascaris trichiuri* および不明2種が認められた。沖縄近海の魚介類には以前よりアニサキス幼虫の存在は知られて、浅石らによれば、石垣島の魚類にアニサキス幼虫 I, II 型およびテラノーバ幼虫が確認されている。また、県内全域で水揚げされた魚類にもアニサキス幼虫 I, II 型および *Raphydascaris* sp. が確認されている。最近では分子同定技術の導入により種同定まで行われることになり、*A. typica* および *A. physeteris* の寄生が沖縄近海産魚介類で特定されている。今回はその2種に加えて、*A. simplex* s. s., *Anisakis* sp., アニサキス科の *R. trichiuri* が確認された。今回県内産の魚類に *A. simplex* s. s. が検出されたのは初めてである。本種はアニサキスI型に属し、アニサキス症を引き起こす最重要種とされており、これまで県内で発生した本症も本土より移入されたサバ類(マサバ, ゴマサバ)に寄生していた本種によるものと考えられている。*Anisakis* sp. については、これまで海外のいくつかの地域で報告され、データベース上で塩基配列が一致するものであるが、未だ種名は特定されていない。また、本症を引き起こすかどうかについても定かではない。白木による分類によればIII型と考えられている。

5. 新規がん免疫療法(CAR-T 細胞療法およびセラノスティクス)の開発(岸本英博, 村上明一, 奥那嶺周平)

がんの三大療法は、手術療法、化学療法、放射線療法であるが、第4の新たながん治療法として免疫療法が注目されている。第一に免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫応答の賦活であり、第二は、最も新しい免疫細胞であるキメラ抗原受容体 T 細胞療法(CAR-T 細胞療法)である。がん細胞は免疫細胞上の免疫チェックポイント分子に対するリガンドをしば

しば高発現しており、これら分子間の結合により制御性シグナルを伝達することで免疫応答を不活化し回避する。免疫チェックポイント阻害剤として働く抗体は免疫チェックポイント関連分子に結合してこの経路を阻害し、がんに対する免疫を高めて治療効果を発揮する。CAR-T 細胞療法は、腫瘍抗原に対する抗体の可変領域(一本鎖抗体, scFV)と T 細胞受容体と鎖とを融合させたキメラ抗原受容体(CAR)を患者由来の T 細胞に発現させて、患者体内に戻す免疫細胞療法で、がん高原特異的なキメラ抗原受容体を発現した T 細胞は、非常に効率よくがん細胞をターゲットとして免疫応答を起こし、がん細胞を死滅させていく。私たちは、ラクダ科 VHH 抗体をキメラ抗原受容体の抗原結合部に使用し、免疫チェックポイント関連分子に競合的に拮抗する抗体を「デコイ」として細胞表面に発現させた新規の CAR-T 細胞の作製を計画した。腫瘍抗原は、細胞増殖や細胞分化に関与し、乳がんや脳のグリオーマなどで過剰発現が見られることがある human epidermal growth factor receptor 2(HER2) と epidermal growth factor receptor(EGFR)を用いた。また、免疫チェックポイント分子 PD-1 のリガンドとして働く PD-L1, L2 を標的として VHH 抗体を得ることに成功した。今回得た VHH 抗体を治療用抗体として使用できる可能性もあるが、これらのクローンを用いて CAR-T の作製を進めている。がん細胞には正常細胞と比べ高発現もしくは特異的に発現する分子が存在し、それらの分子を標的とした分子標的薬が特に注目されている。しかし、大きな課題はその高額な薬価である。当研究室では、安価に大量生産が可能な VHH 抗体を作製する技術を有し、既に HER2 や EGFR などのがん細胞特異的 VHH を作製している。近年、分子標的薬の登場とともに、診断・治療が同時に行える、効率的ながん治療であるセラノスティクス製剤の開発に大きな期待が寄せられて来た。セラノスティクス製剤を開発するためには、抗がん剤を効果的ながん患部に集積させるのと同時に画像診断可能なシグナルを持つことが必要とされる。そこで、がん患部に薬剤を集積させることを目的として抗がん VHH と細胞侵入性ペプチド(CPP)の利用し、がん細胞特異性と細胞侵入性を組み合わせ、抗がん物質や放射性同位元素のうち最もエネルギーの高いアルファ線を放出する核種を細胞内へと効果的に導入する分子の設計を試みている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Jayathilake C, Kumachi S, Arai H, Motohashi M, Terai T, Murakami A, Nemoto N: In vitro selection of anti-gliadin single-domain antibodies from a naïve library for cDNA- display mediated immuno-PCR. Anal Biochem 589: 2020.	(A)	○

0I20002: Sunami H, Shimizu Y, Denda J, Yokota I, Kishimoto H, Igarashi Y: A 3D microfabricated scaffold system for unidirectional cell migration. Adv Biosys 4: 2020, DOI 10.1002/adbi.2020000113. (A) ○

国内学会発表

PD20001: 當眞弘, 岸本英博: 沖縄県産魚介類に寄生するアニサキスについて. 2020年度九州沖縄地区合同シンポジウム「南西諸島近海における大気・海洋・生態系」, 沖縄, プログラム・抄録集 9. 2020.

A. 研究課題の概要

1. 頭部血管肉腫の疫学調査

頭部血管肉腫は高齢者の頭部、顔面に好発する皮膚科領域で最も予後の悪い悪性腫瘍である。手術、放射線療法、化学療法などを組み合わせた集学的治療が行われるが、患者の多くは2年以内に局所進展や肺転移のために死亡する。海外、県外の地域を通して血管肉腫の年間の発症率は0.5人/100万人であるにも関わらず、沖縄県では患者が多いことが指摘されていた。我々が行った県内の頭部血管肉腫症例の疫学調査(1987-2019年, 97症例)では、県内の発症率は2.2人/100万人であり、他地域と比較し4倍以上高いことがわかった。また、初診から死亡までの生存期間中央値は約450日、5年生存率は11%と、改めて、予後の悪い疾患であることも明らかになった。我々は、この疫学調査で明らかになった長期生存者に焦点を当て、生存期間が1272日以上の子後良好群5症例と281日以下の予後不良群4症例の患者腫瘍組織(ホルマリン固定パラフィン包埋組織)を用いてトランスクリプトーム解析を行い、2群の遺伝子発現の違いを比較することで、長期生存に重要な因子を同定したいと考えている。さらに、上記のトランスクリプトーム解析データに、エクソーム解析データを加え、治療標的となる腫瘍ドライバー変異の検索を行う予定である。

2. 沖縄県におけるカポジ肉腫高発症の原因解明

カポジ肉腫はHHV-8(Human herpesvirus8)によって生じる血管系腫瘍であり、古典型、アフリカ型、医原性型、AIDS型といった4つの臨床型に分類される。最近の日本国内ではカポジ肉腫の大部分がAIDS型であり、古典型および医原性カポジ肉腫、すなわち非AIDS関連カポジ肉腫は非常に稀である。しかし沖縄県では、当科が把握する症例に限っても1984年から2014年までの31年間で非AIDS関連カポジ肉腫を61例経験している。症例の半数は宮古諸島出身者であり、宮古諸島における非AIDS関連カポジ肉腫の発症率は、カポジ肉腫の世界的な好発地域として知られる地中海諸島における発症率に匹敵する値であった。

我々は宮古諸島におけるHHV-8感染率調査を行い、宮古諸島では日本本土、沖縄諸島に比べ高いウイルス感染率が前年度までに確認された。しかし、沖縄県民におけるカポジ肉腫の高い発症率は、得られたHHV-8感染率のみでは説明がつかなかった。我々は当地に流布するHHV-8の全ウイルス配列を同定し、沖縄県および宮古諸島由来のHHV-8にはこれまで世界的に報告されていない独自のウイルス蛋白変異が複数あることを突き止めた。これらの変異が実際の病原性に影響しているのか、これらの変異と臨床症状や予後、治療反応性との関連について調査している。また沖縄におけるカポジ肉腫の好発に民

族的側面が関与している可能性も考え、患者ゲノムの解析を進めている。

これまでに腫瘍組織について次世代シーケンサを用いたトランスクリプトーム解析と変異解析を行っている。カポジ肉腫の腫瘍形成に強く関連するドライバー遺伝子変異や腫瘍特異抗原の同定を試みている。

現在、カポジ肉腫に対して保険を有する薬剤はパクリタキセルのみである。そのため、抵抗性を示す症例や、副作用で使用できない症例では適応外の治療法しかない。また、必ずしも副作用の多い治療を必要としない症例もある。沖縄県の症例の集積データから、臨床に即した新しい治療を提言したいと考えている。

3. 抗酸菌感染症

抗酸菌感染症の原因菌は、結核菌群、*M. ulcerans*を含む非結核性抗酸菌、らい菌の3つに分類される。結核、非結核性抗酸菌症のいずれも好発臓器は肺であり、その他、リンパ節、関節や皮膚、さらに全身臓器に播種性の病変を生じる。一方、らい菌は、皮膚の真皮マクロファージと末梢神経を感染巣とする。

近年、後天性免疫不全症候群(AIDS)をはじめ、ステロイドや免疫抑制剤、抗がん剤等の使用による易感染性患者での非結核性抗酸菌症が増加しており、皮膚の非結核性抗酸菌感染症は肺に次いで多い。非結核性抗酸菌の多くは土壌や川などの自然環境中に生息しており、そこからヒトに感染する。ヒトに病原性を持つ非結核性抗酸菌は約30種類が知られており、皮膚領域では、*Mycobacterium marinum*感染症の報告が最も多い。紅斑、結節、皮下膿瘍、潰瘍、瘻孔など多彩な皮疹を呈し緩徐に進行する。

*M. ulcerans*は、深く大きな皮膚潰瘍を形成し、重症例では関節拘縮などの後遺症を残す。コートジボワールやガーナなどの西アフリカや中央アフリカに多く、年間約5000例以上の新規患者が報告されている。日本では1980年から2015年までに57例の報告があり、全て、*M. ulcerans subsp.*

*Shinshuense*が同定されている。アフリカ諸国では5-15歳と若年発症が多いが、日本では2-87歳(平均44才)で50歳以上に多い。我々は、コートジボワールやガーナにおける、米国、日本の4カ国の研究協力体制を通して、ブルーリ潰瘍と皮膚NTDsのサーベイランスおよび診断・治療体制強化を目指し、活動を行っている。現在、コートジボワールの中南部に位置するOume周囲の集落を中心に現地研究者および医療従事者と連携し、ブルーリ潰瘍患者の臨床症状、皮膚病変画像、治療経過などの臨床情報の集積を進めている。さらに、感染経路の解明を進め、ブルーリ潰瘍に対する予防策の確立に貢献したい。

日本におけるハンセン病の新規発症は、年間10例に満たない。そのうち、日本人は0-2例であり、そのほとんどが沖縄からの報告となっている。琉球大学医学部附属病院における新患集計記録は昭和57年から開始され、以降29年間に151名の新患発生があった。今後も散発的にみられる可能性がある。一方、世界では東南アジアを中心に年間22万人以上の新規発症があり、世界的に未だ問題の多い疾患である。ハンセン病は末梢神経障害を生じ、手足や鼻の変形や脱落、四肢の運動機能障害、麻痺性兔眼や顔面神経麻痺による顔面変形などの症状を生じる。大きく多菌型と少菌型に分けられ、宿主側の免疫機能や状態により、らい菌感染への反応が異なる特徴がある。抗酸菌感染症は、感染経路や免疫応答など、いまだ解明されていないことも多い。現在、病態解明のため、琉球大学に蓄積された臨床データと臨床検体をもとに、遺伝子発現解析を行っている。

4. アタマジラミ医師主導治験

国内のアタマジラミ症は、ピレスロイド系殺虫剤のフェノトリンを0.4%含有するOTCであるスミスリン製剤が唯一の治療薬である。海外ではピレスロイド系薬剤への抵抗性アタマジラミが報告され、本邦においても抵抗性アタマジラミの存在が確認されている。実際に沖縄県以外の抵抗性率は数パーセントであるのに対し、沖縄県では96%であった。沖縄県においては、欧米由来のピレスロイド抵抗性アタマジラミが早期に侵入し、市販薬が無効であったため全てのアタマジラミが抵抗性を示すまでに蔓延したと考えられる。現時点で、抵抗性のすすんだ沖縄においてアタマジラミに有効な治療薬がない。さらに、全国各地より、治療抵抗性のアタマジラミ検体を送付してもらい、耐性遺伝子の有無を調べているが、100%の確率で抵抗遺伝子を持っており、沖縄のみならず、全国的にも耐性化が進んでいると予想される。

ピレスロイド抵抗性アタマジラミにも有効な製剤の導入を目指し、琉球大学皮膚科では、東京理科大学、国立感染症研究所と共同で米国では処方薬(Sklice lotion)の医師主導治験を行い、抵抗性アタマジラミに対する有効性と安全性を確認した。現在、Sklice lotionは日本への導入に向けて、治験が予定されている。また、琉球大学皮膚科と製薬会社の共同研究として、新規薬剤について臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認した。現在、製薬会社が上市に向けて準備中である。

5. Olmsted 症候群の病態の解明について

Olmsted 症候群は TRPV3 遺伝子の変異により発症する稀な先天性掌蹠角化症である。掌蹠に痛性の過角化とともに、口囲、鼻腔、臍、外陰部、肛門周囲にも過角化を伴う。乳児期に発症することが多く、根本的な治療法はなく難治性の疾患である。

当科で経験した Olmsted 症候群の症例では、これらの典型的な症状とともに、手指末節骨の骨融解像

と著明な疼痛があり、他の掌蹠角化症ではみられない Olmsted 症候群に特異的な所見と考えられた。

Olmsted 症候群における皮膚の過角化の起こる機序、疼痛の起こる機序、骨融解の起こる機序を解明することを目的とし、リアルタイム PCR や次世代シーケンス、マイクロアレイを用いた患者検体皮膚組織の解析で、EGFR リガンドの発現やプロスタグランジン関連遺伝子の発現の変動がみられている。本疾患における皮膚の過角化や疼痛が起こる機序との関連が考えら

れ、現在は更に培養細胞を用いて解析を行っている。Olmsted 症候群およびその他の掌蹠角化症の病態の解明や、新しい治療法の発見につなげたい。

6. ヒト・類人猿・霊長類・齧歯類の比較による、ヒトの皮膚の進化と特殊性

哺乳動物の皮膚は、表皮・真皮・皮下脂肪織の3層構造を持ち、外界の温度・乾燥や物理刺激から内部環境を保護するとともに、細菌やアレルゲンの侵入を防ぐ働きが求められる。このため、外傷などで皮膚を欠損すると、創面をすばやく元通りに戻す必要がある。秒単位の止血から始まり、時に数ヶ月単位となる再上皮化に至るまでの過程を「創傷治癒」という。ヒトの皮膚の創傷治癒に要する時間は、年齢や受傷部位、合併症などに多少とも影響をうける。临床上問題となるのは、寝たきりの高齢者に発生する褥瘡や糖尿病患者の四肢末端に生じた難治性潰瘍である。いずれも治療は容易ではなく患者のQOLを大幅に低下させる。

創傷治癒研究の多くは、モデル動物としてマウスを用いてなされてきた。しかし、マウス皮膚はヒトと構造が異なり、表皮は非常に菲薄であり脂肪組織も乏しい。さらに毛包の数はヒトよりも圧倒的に多く、汗腺はマウス皮膚には存在しない。経験的にマウス皮膚の創傷はヒト皮膚と比較しその創傷速度が著しく速いことが知られている。マウス皮膚は様々な点でヒト皮膚とその特徴を異にしていることから、創傷治癒や皮膚の機能の進化の研究には、よりヒトに近縁な霊長類の皮膚を用いた検討が望まれる。

これまでに皮膚科学教室では、ケニアの霊長類研究所においてアヌビスヒヒ・サイクスモンキー、ベルベットモンキーの旧世界サルを含め、各種の哺乳動物を対象として、治癒速度を検証する実験を行ってきた。これら動物に比較し、ヒトの創傷治癒速度は霊長類や齧歯類と比較し6倍以上も遅いことがわかった。ヒトの入院患者の皮膚欠損は定期的な創傷洗浄や外用処置などを施された理想的な環境下で測定されてものであり、実際の創傷治癒速度の差は更に大きいものと考えられた。

ヒト以外の陸生哺乳類の創傷治癒速度はほぼ同等で、ヒトのみが極端に遅い可能性が示唆された。霊長類はヒトと遺伝学的には非常に近縁であるが、創傷治癒の側面から見るとその差異が大きいことは非常に興味深い。ヒトの皮膚の特殊性や進化の意味合いを探る意味で、ヒトを含めた各種の哺乳動物の皮

膚で発現する遺伝子群のトランスクリプトームデータの比較解析を行っている。さらに今後、を用いたヒト皮膚創傷の治癒経過の観察実験および創傷作成前後の皮膚トランスクリプトーム解析を予定している。霊長類の創傷モデルとしてアカゲザルの背部に人工的な皮膚欠損を作成し、皮膚欠損作成時および創傷治癒経過中の皮膚組織を採取した。現在シーケンスの準備段階であり、これらの皮膚組織のトランスクリプトームデータをもとに、アカゲザルの創傷治癒過程における遺伝子発現変動解析を行う。

7. 沖縄県における HTLV-I 感染者の疫学

HTLV-I 感染者は九州沖縄地方に多いことは周知のことである。しかし、沖縄県における HTLV-I の感染状況とその発病率とその動向、および臨床像に関しての調査は少ない。また、HTLV-I は HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) やぶどう膜炎 (HU) といった HTLV-I 関連疾患のみならずシェーグレン症候群といった自己免疫疾患との関連が指摘されている。そのため、当科では抗 HTLV-1 抗体陽性者における臨床像について調査することとした。2003 年から 2012 年までに琉球大学医学部附属病院受診患者の抗 HTLV-1 抗体の有無を調査し、陽性者における下記の臨床像について調査することとした。抗体陽性者数の推移、抗体陽性者における成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の発症率および、随伴した膠原病および皮膚科関連疾患について調査することとした。その結果、2003 年から 2012 年までに抗 HTLV-I 抗体検査を行った症例のうち、抗 HTLV-I 抗体陽性率は 12.67% で、抗体陽性者の中で ATLL は 10.3% を占めた。これから随伴した自己免疫疾患および皮膚科関連疾患について調査をした結果、全身性強皮症、MCTD などの自己免疫疾患が多い傾向があった。HTLV-I 感染細胞は、紫外線曝露を受けた表皮の角化細胞が分泌する PGE2 により、IL-6 などの炎症性サイトカインを分泌することを同定した。IL-6 は、全身性強皮症の病態形成に関与していると考えられており、現在、このサイトカインに関連した治療薬の治験が国内外で行われている。強固な紫外線を含め、沖縄県の自然環境が、HTLV-I 感染者にどのような影響を及ぼしているか検討している。

8. 組織検体のトランスクリプトーム解析による遺伝子発現情報に基づいた補助的病理診断

皮膚疾患の診断において皮膚生検組織の病理組織学的診断は重要な診断根拠である。特に皮膚腫瘍の診断においては、病理組織学的診断が最重要である。しかし、しばしば病理組織に特徴的な所見が得られず、確定的な診断が得られない症例を経験する。たとえば、種々の画像検索で原発巣が特定できない転移性皮膚悪性腫瘍において、病理組織像からも原発巣の癌腫が推定できない場合は、臨床的に適切な治療選択に難渋する。このように病理組織学的な診断が困難な状況においては、それに代替しうる診断方法が必要である。

組織抽出 RNA を用いた次世代シーケンサによる解

析であるトランスクリプトーム解析により、組織の網羅的遺伝子発現情報が得られる。皮膚疾患の病理組織検体はそれぞれ特有の遺伝子発現パターンを示すと考えられ、トランスクリプトーム解析により、そのパターンの同定が可能となる。また、種々のデータベースに皮膚疾患トランスクリプトームデータが登録されている。現在、当科での病理組織診断で診断困難な症例について、組織検体のトランスクリプトーム解析を行い、既存のデータベースより得られる各種皮膚疾患のデータと比較することで補助的診断を行うアルゴリズムの構築を行っている。

また腫瘍組織の診断補助以外にも、培養、特殊染色、免疫染色を用いても検出が困難な皮膚感染症組織の RNA シーケンスデータから病原体の RNA 配列断片を検出することにより、疾患の原因となる病原体の存在を確認する手法を構築中である。

沖縄県においては他県と比較し血管肉腫、カポジ肉腫の発症率が高い。これらの疾患は病理組織学的に診断がなされるが、非典型的な病理組織像を呈する症例では確定診断が困難な場合もある。トランスクリプトーム解析による血管肉腫、カポジ肉腫の遺伝子発現パターンが明らかになれば、診断困難な症例において診断の補助となる可能性が考えられる。当科で経験した血管肉腫、カポジ肉腫のトランスクリプトーム解析を行った。解析を進めこれらの皮膚腫瘍の特徴的遺伝子発現パターンを見出したい。

9. 掌蹠と体部皮膚の違い

皮膚は一見単純な構造物に見えるが、実際は解剖学的部位において形態学的にも生理学的にも同質・同等ではない。特に、掌蹠と体幹で比較すると、角質の厚さ、毛や汗腺、脂腺などの付属器の構造や機能に大きな違いがあるが、どのような遺伝子制御メカニズムによってその違いが生み出されるのかは未だ解明されていない。掌蹠および体幹の正常皮膚組織を用いてトランスクリプトーム解析を行い両者での遺伝子発現の差を比較した。掌蹠の皮膚の特徴である皮膚の厚さ、中でも角層の肥厚を説明しうる特異的な角化メカニズムとしては、セリンプロテアーゼである Kallikrein-related peptidase (KLKs) と、これを可逆的に阻害する Kazal 型セリンプロテアーゼインヒビター (SPINKs)、不可逆に阻害するセルピンスーパーファミリー (SERPINs) の各遺伝子群の発現バランスが大きく異なっていた。また、自然免疫を担う抗菌ペプチドの mRNA 発現が掌蹠では体幹と異なり、皮膚マイクロバイオームの部位による違いを説明する事象であると思われた。表皮を構成するケラチノサイトの部位特異性は、真皮の線維芽細胞によって分泌される可溶性因子によって支配されると考えられている。実際に、掌蹠の線維芽細胞は、掌蹠由来ではないケラチノサイトに掌蹠のみで発現するケラチン 9 を誘導できることが報告されている。我々はこの解析を用いて、掌蹠型表皮の誘導因子を特定しようと試みている。

10. 化膿性汗腺炎患者を対象とした疫学研究, 病変部皮膚における遺伝子発現解析

化膿性汗腺炎は、腋窩や鼠径部、臀部などに、結節や膿瘍、瘻孔を多発し瘢痕を形成する慢性炎症性の皮膚疾患である。思春期以降に発症し慢性経過し醜形を残すため、生涯に亘り患者のQOLを著しく損なう。

沖縄県は他県と比較して化膿性汗腺炎患者が多いことが知られている。琉球大学皮膚科では、その中でも重症例に対して生物学的製剤による治療や手術療法を行なっている。2010年から2019年までの10年間で琉球大学皮膚科に通院した化膿性汗腺炎患者58人について、生活歴、重症度、合併症などについての検討を行なった。また、過去の欧米やアジアの報告と比較することにより、沖縄やアジアにおける患者の特徴を見出した。

また、病変部の遺伝子発現解析を行い乾癬などの他の炎症性皮膚疾患と比較することで、化膿性汗腺炎に特徴的な炎症細胞や、線維化マーカーを見出した。今後は病変部や患者血球のシングルセル解析、マイクロバイオームの解析や患者血清を用いたバイオマーカーの探索を行い、病態の解明や治療対象となるサイトカインの特定を目指している。

12. ネザートン症候群の新たな診断方法

ネザートン症候群は、*SPINK5* 遺伝子の変異による先天性魚鱗癬、毛髪異常、アトピー素因を三徴とする

常染色体劣性遺伝の先天性角化症である。患者にみられる陥入性裂毛(bamboo hair)は、診断に重要な毛髪異常所見であるが、成長とともに減少するため診断に難渋する場合も多い。我々は、ネザートン症候群患者の毛髪が偏光フィルター存在下の顕微鏡観察で特徴的な

所見を示すことを新たに見出した。この偏光フィルター存在下で見られるネザートン症候群患者毛髪の特徴的な所見は、0.1~1 mm程度の幅で周囲の毛髪と比較し明るい帯状の偏光(band-like pattern)として観察された。この異常偏光所見は8例のネザートン症候群患者の全てに共通して見られたが、10人の健常人および10人のアトピー性皮膚炎患者の毛髪では、同様の所見は確認されなかった。また陥入性裂毛が存在しない患者毛髪でもこの異常偏光所見が観察されたから、これまで重要な診断基準とされていた陥入性裂毛よりも感度の高い所見である。この観察方法は非常に簡便で、通常の診療室で観察可能であることから、ネザートン症候群の新たな診断手法としての臨床的意義は高いと考える。陥入性裂毛が観察されないためネザートン症候群の確定診断がなされずに、重症のアトピー性皮膚炎とされている潜在患者が存在することも考えられる。この異常偏光所見を根拠とした診断方法は、ネザートン症候群診断の感度を高められる可能性があり、今後の皮膚科臨床での応用が期待される。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	高橋健造: 皮膚科 感染症. 病気が見える vol. 114 232-251, メディックメディア社, 東京, 2020.	(B)	
BD20002:	高橋健造: 乾癬と喫煙. 皮膚科ベストセクション 乾癬・掌蹠膿疱症 病態の理解と治療最前線, 山本俊幸(編), 152-157, 中山書店, 東京, 2020.	(B)	
BD20003:	高橋健造: 私の視点コーナー. 皮膚病診療, 斉藤 隆三(編), 925, 協和企画, 東京, 2020.	(B)	
BD20004:	山口さやか, 高橋健造: シラミ症. エビデンスに基づく Q and A でわかる皮膚感染症治療, 宮地良樹(編), 338-343, 中山書店, 東京, 2020.	(B)	
BD20005:	高橋健造: 沖縄のちょっと違った皮膚病. 皮膚科の臨床, 土田哲也(編), 175-182, 金原出版社, 東京, 2020.	(B)	
BD20006:	山口さやか: シラミ症 アタマジラミ・ケジラミ・コロモジラミ. 内科医が知っておくべき疾患 102, 宮城良樹(編), 40-41, 中山書店, 東京, 2020.	(B)	
BD20007:	山口さやか: 輸入感染症. 昔の頭で診ていませんか? 皮膚診療をスッキリまとめました, 林 伸和(編), 179-185, 南江堂, 東京, 2020.	(B)	
BD20008:	山口さやか: 抗酸菌感染症 最近の動向. エビデンスに基づく Q and A でわかる皮膚感染症治療, 宮地良樹(編), 278-283, 中山書店, 東京, 2020.	(B)	
BD20009:	山口さやか: 皮膚結核. エビデンスに基づく Q and A でわかる皮膚感染症治療, 宮地良樹(編), 284-290, 中山書店, 東京, 2020.	(B)	
BD20010:	山口さやか: シラミとりシャンプーが効かない!? アタマジラミ. WHAT'S NEW in 皮膚科学 2020-2021, 常深祐一郎, 鶴田大輔(編), 156-157, メディカルレビュー社, 東京, 2020.	(B)	
BD20011:	山口さやか, 高橋健造: 神経線維腫症 1 型と他の褐色斑との鑑別. 症候から入る小児の身体検査, 稲毛康司(編), 文光堂, 東京, 2020.	(B)	
BD20012:	山口さやか, 栗澤遼子, 高橋健造: 沖縄におけるカポジ肉腫と HHV-8. Derma	(B)	

浅田 秀夫(編), 全日本病院出版会, 東京, 2020.

原著

- OI20001: Sakugawa H, Hayashi K, Uema M, Miyagi T, Utsumi D, Yamaguchi S, Takahashi K. Carney complex 1 with PRKAR1A mutations presented with multiple repeated skin myxomas: a case report. *The Journal of Dermatology* 47: e122-e124, 2020. (A) ○
- OI20002: Utsumi D, Yasuda M, Amano H, Suga Y, Seishima M, Takahashi K: Hair abnormality in Netherton syndrome observed under polarized light microscopy. *J Am Acad Dermatol* 83: 847-853, 2020. (A) ○
- OI20003: Omine T, Yamaguchi S, Yasumura R, Asakura Y, Takahashi K. I. Iatrogenic Kaposi's sarcoma in a myelofibrosis patient treated with ruxolitinib. *The Journal of Dermatology* 47: e131-e132, 2020. (A) ○
- OI20004: Komatsu K, Yamaguchi S, Yasumura R, Takahashi K. Cutaneous abscess due to *Candida dubliniensis*: A case report. *The Journal of Dermatology* 47: e253-e254, 2020. (A) ○
- OI20005: Minakawa T, Shumoto G, Kezuka C, Izawa T, Sasaki, Yamaguchi S, Kamezaki N, Yamate J, Konno T, Sano A, Nakagawa-Itano E, Wada S. Chris Willson. Keiichi Ueda Seroprevalence of Antibodies Against *Paracoccidioides* Spp. in Captive Dolphins from Three Aquaria in Japan. *Mycopathologia* 185: 1013-1020, 2020. (A) ○
- OI20006: Kaneko S, Tsuruta N, Yamaguchi K, Miyagi T, Takahashi K, Higashi Y, Morizane S, Nomura H, Yamaguchi M, Hino R, Sawada Y, Nakamura M, Ohyama B, Ohata C, Yonekura K, Hayashi H, Yanase T, Matsuzaka Y, Sugita K, Kikuchi S, Mitoma C, Nakahara T, Furue M, Okazaki F, Koike Y, Imafuku S. *Mycobacterium tuberculosis* infection in psoriatic patients treated with biologics: Real-world data from 18 Japanese facilities. Western Japan Inflammatory Disease Research Group. *J Dermatol* 47: 128-132, 2020. (A) ○
- OI20007: Chinen S, Miyagi T, Murakami Y, Takatori M, Sakihama S, Nakazato I, Kariya Y, Yamaguchi S, Takahashi K, Karube K: Dermatopathic reaction of lymph nodes in HTLV-1 carriers. a spectrum of reactive and neoplastic lesions. *Histopathology* 77: 133-143, 2020. (A) ○
- OI20008: Komoda M, Yamaguchi S, Takahashi K, Yanase K, Umezawa M, Miyajima A, Yoshimasu T, Sato E, Ozeki R, Ishii N. Efficacy and safety of a combination regimen of phenothrin and ivermectin lotion in patients with head lice in Okinawa, Japan. *J Dermatol* 47: 720-727, 2020. (A) ○
- OI20009: Omine T, Miyagi T, Hayashi K, Yamaguchi S, Takahashi K. Clinical characteristics of hidradenitis suppurativa patients in Okinawa, Japan: Differences between East Asia and Western countries. *J Dermatol* 47: 855-862, 2020. (A) ○
- OI20010: Saito T, Hayashi M, Yaguchi Y, Okamura K, Araki Y, Yamaguchi S, Sano A, Ohe R, Suzuki T. Case of phaeohyphomycosis caused by *Cladophialophora boppii* successfully treated with local hyperthermia and systemic terbinafine. *J Dermatol* 47: e250-e251, 2020. (A) ○
- OD20011: 佐久川裕行, 山口さやか, 山城充士, 荻谷嘉之, 新嘉喜長, 山本雄一, 高橋健造: 妊婦に生じた悪性黒色腫の1例. *西日本皮膚科* 82: 94-98, 2020. (B) ○
- OD20012: 與那嶺周平, 松尾雄司, 山口さやか, 高橋健造: 【これだけは知っておきたい間葉系腫瘍】イミキモドクリームが著効した古典型 Kaposi 肉腫. *皮膚病診療* 42: 434-437, 2020. (B) ○
- OD20013: 砂川文, 山口さやか, 深井恭子, 山本雄一, 栗澤剛, 内原潤之介, 高橋健造: 後天性血友病 A の 2 例. *日本皮膚科学会雑誌* 130 2567-2571, 2020. (B) ○

総説

- RD20001: 深井恭子, 高橋健造: 【昔ながらの外用薬と新しい外用薬-理論を学び, 実践に移す】(Part2)昔ながらの外用薬 アズノール軟膏とゲーベッククリーム(コラム4) 外用薬による接触皮膚炎. *Visual Dermatology* 19: 1032-1034, 2020. (C) ×

RD20002	高橋健造: 私の視点 皮膚の色 在沖軍人の BCC と乾癬. 皮膚病診療 42:925, 2020.	(C)	×
RD20003:	山口さやか, 栗澤遼子, 高橋健造: 【ウイルス性疾患 最新の話】沖縄におけるカポジ肉腫と HHV-8. <i>Derma</i> 297: 95-102, 2020.	(C)	×
RD20004:	高橋健造: 私の視点 皮膚の色 在沖軍人の BCC と乾癬 皮膚病診療 42: 925, 2020.	(C)	×
RD20005:	大嶺卓也, 高橋健造: 【付属器疾患 その疑問にお答えします!-ニキビから巻き爪まで Q&A50-】 (第 II 章) 脂腺 (Q32) 化膿性汗腺炎の治療の最新情報を教えてください. 皮膚科の臨床 62: 860-866, 2020.	(C)	×
RD20006:	山口さやか, 高橋健造: 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 シラミ症. <i>日本医事新報</i> 4996: 49, 2020.	(C)	×
RD20007:	山口さやか: アタマジラミ症. 皮膚と美容 52: 47-52, 2020.	(C)	×
RD20008:	山口さやか: ハンセン病から学んだこと. <i>臨床皮膚科</i> 74: 680-681, 2020.	(C)	×

国内学会発表

PD20001:	與那嶺周平, 山口さやか, 山城栄津子, 高橋健造: 環状弾性線維融解性巨細胞肉芽腫の 1 例. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20002:	堀川知久, 松尾雄司, 山城充士, 林健太郎, 高橋健造: 琉球大学における 2018 年の皮膚悪性腫瘍症例のまとめ. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20003:	松尾雄司, 苅谷嘉之, 宮城拓也, 高橋健造: シロスタゾールが著効した皮膚型結節性多発動脈炎の 1 例. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20004:	松尾雄司, 苅谷嘉之, 山城充士, 高橋健造, 山城凜々子, 屋宜宣武: 右鼠径部に生じた進行性メルケル細胞癌の 1 例. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20005:	新城愛, 與那嶺周平, 山口さやか, 高橋健造: 病理検査が診断に有効であった小児の抜毛症の 1 例. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20006:	小濱望, 宮城拓也, 安村涼, 高橋健造: イキセキズマブが著効した乾癬性関節炎の 1 例. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20007:	小松恒太郎, 山口さやか, 安村涼, 高橋健造: <i>Candida dubliniensis</i> による皮下膿瘍の 1 例. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20008:	工藤真未, 山城充士, 山口さやか, 新嘉喜長, 高橋健造: ステントグラフト内挿術後にコレステロール結晶塞栓症を生じた 1 例. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20009:	下地志月, 松尾雄司, 宮城拓也, 高橋健造: 腸性肢端皮膚炎を疑った 11 ヶ月男児. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20010:	伊藤誠, 山城充士, 宮城拓也, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造: ベタメタゾンによるステロイドパルス療法が著効した特発性後天性全身性無汗症の 1 例. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20011:	岩元凜々子, 屋宜宣武, 福嶋晴太, 西関修, 仲里巖: 2019 年の当科における悪性皮膚腫瘍症例. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20012:	兼島明子, 砂川文, 栗澤剛: 結節性皮膚アミロイドーシスの 1 例. 第 89 回沖縄地方会, 誌上開催, 2020.
PD20013:	上原遥, 山城充士, 宮城拓也, 高橋健造: 臀部の化膿性汗腺炎を発生母地とした G-CSF 産生有棘細胞癌の 1 例. 第 119 回日本皮膚科学会総会, Web 開催, 2020.
PD20014:	下地志月, 大嶺卓也, 林健太郎, 山城充士, 高橋健造: 多発性脂腺嚢腫から発生した有棘細胞癌の 1 例. 第 119 回日本皮膚科学会総会, Web 開催, 2020.
PD20015:	宮城拓也, 内海大介, 山口さやか, 高橋健造, 柳瀬隆史, 吉田由起子, 浅井達哉, 大堀耕太郎. AI の新技術 Wide Learning を皮膚病の病態解析や診断の適正化へ用いる試み. 第 119 回日本皮膚科学会総会, Web 開催, 2020.
PD20016:	岩元凜々子, 大平葵, 宮城拓也, 屋宜宣武, 仲里巖: 小児の皮下型環状肉芽腫の 1 例. 第 90 回沖縄地方会, 浦添市, ハイブリッド開催, 2020.

- PD20017: 小濱望, 佐久川裕行, 堀口垂有未, 高橋健造: パラジウム含有歯科金属の除去で改善した全身性接触皮膚炎の1例. 第90回沖縄地方会, 浦添市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20018: 新城愛, 佐久川裕行, 高橋健造: レクチゾールが奏功した線状IgA水疱性皮膚症. 第90回沖縄地方会, 浦添市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20019: 上原遥, 山城充士, 高橋健造: ドキシサイクリンによる薬剤誘発性ループスの1例. 第90回沖縄地方会, 浦添市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20020: 小松恒太郎, 宮城拓也, 高橋健造: 既存治療に抵抗性の結節性痒疹にデュピクセント®が著効した一例. 第90回沖縄地方会, 浦添市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20021: 與那嶺周平, 宮城拓也, 新城愛, 下地志月, 山城充士, 高橋健造: 血疱を伴う紫斑から診断した成人T細胞白血病・リンパ腫急性型の1例. 第90回沖縄地方会, 浦添市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20022: 堀川知久, 松尾雄司, 山城充士, 林健太郎, 宮城拓也, 高橋健造: ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法により横紋筋融解症を来した悪性黒色腫の1例. 第90回沖縄地方会, 浦添市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20023: 砂川文, 兼島明子, 上江渕一平, 宮里浩, 栗澤剛: 肛門部に再発した陰部Paget病にMiles手術を行い薄筋皮弁で再建した1例. 第90回沖縄地方会, 浦添市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20024: 兼島明子, 砂川文, 大城互, 栗澤剛: 虫刺症によって発症したコンパートメント症候群の2例. 第90回沖縄地方会, 浦添市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20025: 宮城拓也, 工藤真未, 小濱望, 新城愛, 下地志月, 伊藤誠, 小松恒太郎, 松尾雄司, 林健太郎, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造: 琉球大学附属病院皮膚科の2019年度の紹介患者の報告. 第90回沖縄地方会, 浦添市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20026: 小濱望, 宮城拓也, 高橋健造: リサンキズマブで足趾炎が改善した乾癬性関節炎の1例. 第91回沖縄地方会, 那覇市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20027: 小濱望, 岩元凜々子, 山城充士, 高橋健造, 栗澤遼子: 乳児の皮膚肥満細胞症の1例. 第91回沖縄地方会, 那覇市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20028: 新城愛, 下地志月, 山城充士, 山口さやか, 高橋健造: ステロイド外用により深在性白癬に進展した体部白癬の1例. 第91回沖縄地方会, 那覇市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20029: 上原遥, 屋宜宣武: 外傷を契機に発症した難治性下腿潰瘍. 第91回沖縄地方会, 那覇市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20030: 堀川知久, 佐久川裕行, 松尾雄司, 山城充士, 宮城拓也, 高橋健造: 直腸癌に伴うフルニエ壊疽の一例. 第91回沖縄地方会, 那覇市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20031: 兼島明子, 砂川文, 白瀬春奈, 栗澤剛: 急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)との鑑別を要した膿胞性乾癬の一例. 第91回沖縄地方会, 那覇市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20032: 砂川文, 兼島明子, 白瀬春奈, 栗澤剛: Gluteal fold flapにて再建を行

- った会陰部 Paget 病の 1 例. 第 91 回沖縄地方会, 那覇市, ハイブリッド開催, 2020.
- PD20033: 工藤真未, 山城充士, 宮城拓也, 安村 涼, 高橋健造: 抜歯により治癒した肉芽腫性口唇炎の 1 例. 第 84 回東部支部学術大会, Web 配信, 2020.
- PD20034: 與那嶺周平 ほか: 皮疹や筋病変の解釈に難渋した diffuse large B cell lymphoma の 1 例. 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会, 高知県(オンデマンド配信), 2020.
- PD20035: 與那嶺周平, 堀川知久, 宮城拓也, 高橋健造: ダブラフェニブ, トラメチニブを継続しつつ, 肝転移巣を切除した進行期悪性黒色腫の 1 例. 第 71 回日本皮膚科学会中部支部学術集会, Web 開催, 2020.
- PD20036: 山口さやか: マイコバクテリウム感染症の病理. 第 16 回加齢皮膚医学研究会, 神戸市, 2020.
- PD20037: 山口さやか: シンポジウム マイコバクテリウム感染症の病理. 第 72 回日本皮膚科学会西部支部学術集会, Web 開催, 2020.
林健太郎: 教育講演 33 化膿性汗腺炎の治療選択. 第 119 回日本皮膚科学会総会, Web 開催, 2020.

その他の刊行物

- MD20001: 山口さやか: Try the Quiz!. INFERTION FRONT 48: 17-19 2020.

A. 研究課題の概要

(注)一部、免疫学講座(2020年1月～3月)での内容も含む。

1. HTLV-1 感染予防・感染制御に関する研究(田中勇悦, 高橋良明, 水口真理子, 田中礼子)

- (1) HTLV-1 の感染モデルとなる霊長類(カニクイザル)実験系の作製に取り組み感染系を確立した(霊長類研究所との共同研究)。
- (2) HTLV-1 に対する中和抗体 LAT-27 を含む単クローン抗体の管理維持(産生と精製および品質検査)を基本として国内外の共同研究を進めた。
- (3) ヒトや異種動物細胞の移植を許容する免疫不全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)を作製し, *in vivo* での中和抗体による HTLV-1 感染防御実験を行った。
- (4) ヒト化 LAT-27 の詳細な反応性について解析し, かつこの抗体が反応する HTLV-1 のエピトープの広域保存性を証明した。

2. 企業との HTLV-1 感染防御および ATL 治療共同研究(田中勇悦, 高橋良明, 水口真理子, 田中礼子)

- (1) ATL 細胞が特異的に発現する抗原で患者 CTL が認識すると想定される HLA 拘束性ペプチドの

スクリーニングを進めた。

- (2) mRNA 免疫による新規の HTLV-1 中和抗体の作出と検証を進めた。

3. ATL 細胞の増殖機構に関する研究 (水口真理子, 田中勇悦, 高橋良明, 田中礼子)

患者 ATL 細胞は末梢血以外の組織で増殖し, 末梢血中では休止期へ誘導されていることを明らかにした。

4. HTLV-1 ワクチンに関する研究(高橋良明, 田中勇悦, 水口真理子, 田中礼子)

HTLV-1 エンベロープ高発現型超弱毒組換えワクシニアウイルス(m8 Δ HTLV-1env 株等)を HTLV-1 感染モデル動物に接種して, HTLV-1 感染防御能を検証した。

5. 新たな ATL 治療法に関する研究(高橋良明)

ATL 細胞に高発現する CADM1 分子を標的にした治療法を開発するため, CADM1 に対するモノクローナル抗体を作製した(国内大学との共同研究)。

6. ハブ咬傷時に投与する安全な抗毒素抗体の開発(高橋良明)

効果的かつ安全性の高い, ヒト化抗体あるいは完全ヒト抗体からなるカクテル治療薬の開発を目指し, 毒素中和能を有する数種類のマウスモノクローナル抗体を作製した(県内外の企業との共同開発)。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Mizuguchi M, Takahashi Y, Tanaka R, Fukushima T and Tanaka Y. Conservation of a neutralization epitope of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) among currently endemic clinical isolates in Okinawa, Japan. <i>Pathogens</i> 9(2):82, 2020. doi:10.3390/pathogens9020082.	(A)	○
OD20002:	Kato H, Okabe K, Miyake M, Hattori K, Fukaya T, Tanimoto K, Beini S, Mizuguchi M, Torii S, Arakawa S, Ono M, Saito Y, Sugiyama T, Funatsu T, Sato K, Shimizu S, Oyadomari S, Ichijo H, Kadowaki H and Nishitoh H. ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue. <i>Life Sci Alliance</i> 3:e201900576, 2020.	(A)	○

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

当科では全ての感染症において起炎菌の確定診断に注力しているが、特に呼吸器感染症の起病病原体診断のために multiplex PCR とマイクロチップ電気泳動装置を用いて各種細菌、ウイルス、非定型病原体などの検出をおこなっている。2012 年はヒト・メタニューモウイルスの大量集団感染事例を診断し、詳細が不明な同感染症の病態像を解析し報告した。また、2014 年には血液内科病棟での RS ウイルスのアウトブレイクも証明した。

インフルエンザについては、沖縄県内の重症インフルエンザ症例を集積し解析し、インフルエンザ様症状で救急室を受診する患者の起病病原ウイルスを調査し、インフルエンザとの臨床像の違いを検証し報告した。また、那覇市医師会などと連携し、亜熱帯におけるインフルエンザの疫学調査を継続的に実施している。

沖縄特有の感染症である糞線虫の過剰感染症の肺病変症例については沖縄県内の症例を蓄積し臨床背景や、画像の特徴を明らかにした。また沖縄県における市中肺炎の疫学調査から HTLV-1 感染が、危険因子となることを示した。

結核、非結核性抗酸菌 (NTM) に関する臨床研究も行っており、前者に関しては関連病院と共同で活動性肺結核の診断に有用な血清マーカーの探索的研究を行い論文化した。また、後者に関しても沖縄県全体の肺 NTM 症の原因菌種を調査する疫学研究、臨床像・画像所見を検討する臨床研究を進めている。

2) HIV 感染症に関する基礎的および臨床的研究

当院はエイズ中核拠点病院としては西日本で最も多い 400 人の患者の診療実績がある。診療では感染症教室として日和見感染症の診断に特に注力しており、臨床検査部および外科や病理部との連携で高い確定診断率を達成し、国内初の症例も多数報告している。臨床研究では、日本における、未だ診断されていない潜在的感染者数を推定するため、国立感染研究所と共同研究を行い、解析を進めている。また、HIV 領域で注目を集める HIV Associated Neurocognitive disorders (HAND) に関しては国内の嚆矢であり、神経心理検査および画像検査、バイオマーカーの観点から数多く報告しており、その成果は国内でも高く評価されている。

3) 院内感染対策

感染対策室と共同して、インフルエンザ対策や種々の院内感染対策について、その有効性を検証している。インフルエンザでは予防内服の評価、百日咳では難しいとされる抗体診断法を論文報告した。ま

た、レジオネラの病院内環境汚染調査も定期的に論文報告している。血液内科病棟での RS ウイルスの集団感染についても、PCR や抗原検査を用いて対応した。

呼吸器グループ

呼吸器では感染症の他に、肺癌、びまん性肺疾患 (間質性肺炎)、気管支喘息、COPD (慢性閉塞性肺疾患) 等さまざまな疾患に関して診療、及び研究を行っている。

びまん性肺疾患 (間質性肺炎) の分野では、これまでブレオマイシン (BLM) 肺炎モデルマウスを用いての間質性肺炎、肺線維症の発症病態や治療法の研究や、本邦では沖縄、九州に多い“HTLV-1”に関連する肺疾患、特に細気管支炎様陰影 (DPB 様陰影) の病態・発症機序に関する研究をトランスジェニックマウスを用いた基礎研究や患者 BALF 検体を用いての臨床に即した研究等を行ってきた。今後ともさらに症例数を重ね臨床研究、基礎研究ともますます発展させていく予定である。

また現在、長崎大学を主幹とする早期肺線維症の治療薬に関する共同研究にも参加している。

家族性間質性肺炎に関しては東北大学、埼玉医大、徳島大学、京都大学との共同研究 (IPF/UIP の遺伝子解析のため) を行っている。また“(生体)肺移植”可能な症例を早めに見出し、患者さんの QOL を高めていく (これまでに当学症例では 4 症例施行済み)。その他広く“びまん性肺疾患”に関しての診療、教育、研究を行っているところである。

肺癌は年々増加しており、大学病院には常に肺癌患者が入院している。当グループでは、主に進行肺癌患者を担当しており、診断及びブステージの決定を行った上で第二外科 (呼吸器外科)、放射線科、麻酔科、整形外科などの科と連携し、最善と考えられる治療を行っている。また、必要に応じて、地域の医療機関とも連携している。その他、県外の臨床試験グループに属し、各種臨床試験の症例集積に努めている。

研究面では、肺癌薬物療法の効果・安全性・耐性機序などを中心に検討を行っている。“隆起性皮膚線維肉腫肺転移に対するイマチニブ使用”や“上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性肺腺がん薬剤耐性機序としての小細胞がんへの転化”“放射線照射後に肉腫を発症した EGFR 陽性進行肺腺がんの症例”などの臨床経験を報告している。

気管支喘息においては呼気 NO 測定を用いた喘息や類似疾患の診断や鑑別に努め、質問紙法による鼻炎合併喘息の定期的調査の有用性の検討も行っている。

気管支内視鏡手技においては手術困難な巨大肺嚢胞や肺膿瘍に対する経気管支内視鏡的ドレナージ法を確立し、報告している。呼吸不全症例に対する High

Flow Nasal Cannula 使用下の、気管支鏡の有用性も検証し報告している。

消化器グループ

消化管グループ:

診療においては、超音波内視鏡検査や拡大内視鏡検査を駆使して消化管腫瘍の早期診断に努めている。消化管の早期癌に対する内視鏡的治療を積極的に行い、切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に務めている。また、カプセル内視鏡やバルーン内視鏡による小腸検査、炎症性腸疾患に対する生物学的製剤による治療を推進している。

研究においては、糞線虫症の疫学調査、ピロリ菌の薬剤耐性と新型コロナウイルス感染症の消化器合併症の病態解析に取り組んでいる。

肝胆膵グループ:

肝臓病領域では、診療面では、B型及びC型肝炎などにおける抗ウイルス療法や、近年増加が著しい脂肪性肝疾患の進行予防対策、また合併する肝硬変や肝癌の治療を中心に行っている。高次機能病院として、急性肝不全の内科的治療を集中的に行っているが、それでも救命が困難と思われる症例に関しては

肝移植が速やかに施行できるよう外科的要素も加えながら診療を行っている。加えて慢性的な肝硬変症例でも肝移植適応症例では肝移植前後の内科的管理を行っている。

また、肝疾患診療拠点病院として、肝炎情報センターや沖縄県と連携して市民公開講座や講演会を開催し、一般の方々や、医療従事者への情報提供を行っている。さらに沖縄県内の肝炎診療ネットワークを構築し、県内の肝炎診療の底上げを目的として活動している。

胆膵領域では発展目覚ましい内視鏡的逆行性胆管膵管造影と超音波内視鏡検査を駆使して診断と治療を行っている。特に、超音波内視鏡下穿刺吸引術や胆管・膵管のステント治療、術後腸管に対しての小腸内視鏡を用いての検査治療を推進している。胆膵領域の切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に務めている。

研究面においては、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスだけでなく、沖縄県に特有のD型肝炎ウイルスにおけるゲノム解析と臨床経過を検討する分子疫学研究を継続しながら、さらに近年注目されている非アルコール性脂肪肝炎、自己免疫性肝疾患などの疫学研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI20001:	Kinjo T, Fujita J. Differential diagnosis between influenza and other respiratory viral infections: What are the differential diagnoses?. In: Fujita J. editors. Influenza-Advances in Diagnosis and Management. Shingapore: Springer: 79-90, 2020.	(A)	
BI20002:	Ohtsuki Y, Fujita J. Pathology of severe influenza virus pneumonia: What is the importance of alveolar mouths?. In: Fujita J, editors. Influenza-Advances in Diagnosis and Management. Shingapore: Springer: 47-55, 2020.	(A)	
BI20003:	Fujita J. Preface. In: Fujita J, editors. Influenza-Advances in Diagnosis and Management. Shingapore: Springer v-vi, 2020.	(A)	
BD20001:	藤田次郎: セフェム系抗菌薬. Pocket Drugs 2020, 小松康弘, 渡邊裕司(編), 666-681, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20002:	藤田次郎: 感染症 最近の動向. 今日の治療指針 2020年版(Volume62), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 66-172, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20003:	外間昭: コレラ. 今日の治療指針 2020年版(Volume62), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 179, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20004:	原永修作: リケッチア感染症(つつが虫病, 日本紅斑熱). 今日の治療指針 2020年版(Volume62), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 187-188, 医学書院, 東京.	(B)	
BD20005:	健山正男: 糞線虫症. 今日の治療指針 2020年版(Volume62), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 249-250, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20006:	健山正男: レジオネラ症(在郷軍人病). 今日の治療指針 2020年版(Volume62), 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 192, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20007:	健山正男: ニューモシスチス肺炎. 寄生虫薬物治療の手引き-2020-, 37-40, 日本医療研究開発機構熱帯病治療薬研究班, 宮崎, 2020.	(B)	
BD20008:	藤田次郎: 感染症疾患を理解するためのポイント. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1532-1542, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	

- BD20009: 藤田次郎: HTLV-1 関連肺病変, HTLV-1 関連細気管支炎, HTLV-1 関連間質性肺疾患. Current Decision Support 今日の疾患辞書デジタル版, 2020. (B)
- BD20010: 藤田次郎: エプスタイン-バー(EB)ウイルス感染症. 新臨床内科学第 10 版, 矢崎義雄(編), 1637-1640, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20011: 藤田次郎: サイトメガロウイルス感染症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1640-1641, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20012: 藤田次郎: 伝染性紅斑. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1641-1642, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20013: 平田哲生: 回虫症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1614, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20014: 平田哲生: アニサキス症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1614-1615, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20015: 平田哲生: 吸虫症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1615, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20016: 平田哲生: 消化管外線虫症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1616-1617, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20017: 平田哲生: 条虫症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1616-1617, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20018: 外間昭: 細菌性食中毒. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1547-1548, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20019: 外間昭: エンテロバクター感染症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1574, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20020: 外間昭: 腸炎ビブリオ感染症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1574, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20021: 外間昭: エルシニア感染症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1574-1575, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20022: 藤田次郎: ニューモシスチス肺炎. 今日の診断指針, 永井良三(編), 935-937, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20023: 藤田次郎: インフルエンザ. 今日の診断指針, 永井良三(編), 1336-1338, 医学書院, 東京, 2020. (B)
- BD20024: 足立拓也, 氏家無限, 大曲貴夫, 加藤康幸, 川名明彦, 忽那賢志, 小谷透, 西條政幸, 徳田浩一, 橋本修, 馳, 藤田次郎, 藤野勇士, 迎寛, 倭正也, 横山彰仁: 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 2 版. 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 2 版, 診療の手引き検討委員会・作成班, 1-32, 厚生労働省, 東京, 2020. (B)
- BD20025: 藤田次郎, 喜舎場朝雄: 改定第 3 版序文. 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 3 版, 藤田次郎, 喜舎場朝雄(編), 南江堂, 東京, 2020. (B)
- BD20026: 屋良さとみ: 肺機能検査と血液ガス分析. 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 3 版, 藤田次郎, 喜舎場朝雄(編), 170-172, 南江堂, 東京, 2020. (B)
- BD20027: 山里代里子: 気管支肺胞洗浄(BAL). 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 3 版, 藤田次郎, 喜舎場朝雄(編), 173-177, 南江堂, 東京, 2020. (B)
- BD20028: 仲村秀太: ニューモシスチス肺炎. 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 3 版, 藤田次郎, 喜舎場朝雄(編), 426-429, 南江堂, 東京, 2020. (B)
- BD20029: 藤田次郎: Hamman-Rich 症候群と純インフルエンザウイルス肺炎. 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 3 版. 藤田次郎, 喜舎場朝雄(編), 18-19, 南江堂, 東京, 2020. (B)
- BD20030: 藤田次郎: 特発性間質性肺炎分類の歴史. 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 3 版, 藤田次郎, 喜舎場朝雄(編), 39, 南江堂, 東京, 2020. (B)
- BD20031: 原永修作: ばち指の定義とその機序. 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 3 版, 藤田次郎, 喜舎場朝雄(編), 52-53, 南江堂, 東京, 2020. (B)
- BD20032: 原永修作: 細菌感染症と間質性肺炎との関連. 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 3 版, 藤田次郎, 喜舎場朝雄(編), 438-439, 南江堂, 東京, 2020. (B)
- BD20033: 藤田次郎: インフルエンザウイルス感染症と間質性肺炎との関連. 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 3 版, 藤田次郎, 喜舎場朝雄(編), 440-442, 南江堂, 東京, 2020. (B)

- BD20034: 藤田次郎: 総論Ⅱ疫学. 新呼吸器専門医テキスト改訂2版, 日本呼吸器学会 (編), 24-28, 南江堂, 東京, 2020. (B)
- BD20035: 藤田次郎: 肺膿瘍. 呼吸器疾患 診療指針 2021-' 22, 弦間昭彦(編), 44-48, 総合医学社, 東京, 2020. (B)
- BD20036: 砂川智子, 藤田次郎, 伊波義一: 沖縄でのインフルエンザ流行の特徴は?. 新型コロナウイルス感染症流行下のインフルエンザ診療ガイド 2020-2021, 菅谷憲夫(編), 233-236, 日本医事新報社, 東京, 2020. (B)
- BD20037: 平田哲生: 糞線虫症. 本質の寄生虫, 岩田健太郎(編), 125-130, 中外医学社, 東京, 2020. (B)

原著

- OI20001: Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Hokama A, Fujita J. Jejunal diverticulosis. *Korean J Intern Med* 35: 349, 2020. doi: 10.3904/kjim.2018.219. (A) ○
- OI20002: Fujita J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the lung in non-human immunodeficiency virus patients. *Respir Investig* 58: 36-44, 2020. doi: 10.1016/j.resinv.2019.11.001. (A) ○
- OI20003: Fujita J. Introducing the new anti-influenza drug, baloxavir marboxil. *Respir Investig* 58: 1-3, 2020. doi: 10.1016/j.resinv.2019.10.005. (A) ○
- OI20004: Yamauchi M, Kinjo T, Parrott G, Miyagi K, Haranaga S, Nakayama Y, Chibana K, Fujita K, Nakamoto A, Higa F, Owan I, Yonemoto K, Fujita J. Diagnostic performance of serum interferon gamma, matrix metalloproteinases, and periostin measurements for pulmonary tuberculosis in Japanese patients with pneumonia. *PLoS One* 15: e0227636, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0227636. (A) ○
- OI20005: Nabeya D, Kinjo T, Parrott GL, Nakachi S, Yamashiro T, Ikemiyagi N, Arakaki W, Masuzaki H, Fujita J. Chest computed tomography abnormalities and their relationship to the clinical manifestation of respiratory syncytial virus infection in a genetically confirmed outbreak. *Intern Med* 59: 247-252, 2020. doi: 10.2169/internalmedicine.3117-19. (A) ○
- OI20006: Tabata S, Miyazato K, Hoshino K, Arakaki S, Hokama A, Fujita J. Diagnosis of Lemmel's syndrome by air insufflation during endoscopy. *Pol Arch Intern Med* 130: 66-67, 2020. doi: 10.20452/pamw.14977. (A) ○
- OI20007: Fujita J, Tasato D, Arakaki W, Uechi K. Aspiration Pneumonia by Monoclonal Growth of *Streptococcus pneumoniae*. *Intern Med* 59: 1011-1012, 2020. doi: 10.2169/internalmedicine.3807-19. (A) ○
- OI20008: Maruyama N, Okubo Y, Umikawa M, Matsuzaki A, Hokama A, Hirano F, Maruyama T, Nishihara K, Nakasone T, Makishi S, Nakamura H, Yoshimi N. Quadruple multiple primary malignancies: Early detection of second primary malignancy by esophagogastroduodenoscopy/colonoscopy is crucial for patients with classic Kaposi's sarcoma. *Diagnostics (Basel)* 10: E218, 2020. doi: 10.3390/diagnostics10040218. (A) ○
- OI20009: Fujita J. Comparison of chest computed tomography findings in nontuberculous mycobacterial diseases and *Mycobacterium tuberculosis* lung disease. *Respir Investig* 58: 134-136, 2020. doi: 10.1016/j.resinv.2020.02.001 (A) ○
- OI20010: Yamauchi M, Haranaga S, Parrott G, Kinjo T, Yamashiro T, Tsubakimoto M, Ohtsu H, Ueda S, Fujita J. Analysis of bronchoalveolar lavage samples collected from 30 patients with drug-induced pneumonitis. *Respir Investig* 58: 204-211, 2020. doi: 10.1016/j.resinv.2020.01.002. (A) ○
- OI20011: Bamba S, Sakemi R, Fujii T, Takeda T, Fujioka S, Takenaka K, Kitamoto H, Umezawa S, Sakuraba H, Inokuchi T, Fukata N, Mizuno S, Yamashita M, Shinzaki S, Tanaka H, Takedatsu H, Ozaki R, Moriya K, Ishii M, Kinjo T, Ozeki K, Ooi M, Hayashi R, Kakimoto K, Shimodate (A) ○

- Y, Kitamura K, Yamada A, Sonoda A, Nishida Y, Yoshioka K, Ashizuka S, Takahashi F, Shimokawa T, Kobayashi T, Andoh A, Hibi T. A nationwide, multi-center, retrospective study of symptomatic small bowel stricture in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 55: 615-626, 2020. doi: 10.1007/s00535-020-01670-2.
- OI20012: Hashioka H, Kami W, Miyazato K, Miyagi K, Hokama A, Fujita J. Hemobilia and cholangitis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Pol Arch Intern Med* 130: 440-441, 2020. doi: 10.20452/pamw.15228. (A) ○
- OI20013: Hirai J, Sakanashi D, Momose M, Koga T, Kinjo T, Haranaga S, Motonaga E, Fujita J. Case report of primary lung abscesses due to hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (Serotype K2, Sequence Type 375): an emerging isolate in Okinawa, Japan. *Infect Drug Resist*: 1691-1695, 2020. doi: 10.2147/IDR.S252251. (A) ○
- OI20014: Elshawy M, Toshima T, Asayama Y, Kubo Y, Ikeda S, Ikegami T, Arakaki S, Yoshizumi T, Mori M. Post-transplant inflow modulation for early allograft dysfunction after living donor liver transplantation. *Surg Case Rep* 6: 164, 2020. doi: 10.1186/s40792-020-00897-8. (A) ○
- OI20015: Hokama A, Miyagi T, Takeichi Y, Uema E, Takehara S, Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Fujita J. Sausage-like fingers in Crohn's disease. *Intest Res* 18: 341-342, 2020. doi: 10.5217/ir.2020.00036. (A) ○
- OI20016: Hirai J, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J. A case report of cerebral meningitis caused by penicillin-non-susceptible group B *Streptococcus* in an immunocompromised adult patient. *Infect Drug Resist* 6: 2155-2160, 2020. doi: 10.2147/IDR.S251250. (A) ○
- OI20017: Hirai J, Sakanashi D, Kinjo T, Haranaga S, Fujita J. The first case of community-acquired pneumonia due to capsular genotype K2-ST86 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Okinawa, Japan: A case report and literature review. *Infect Drug Resist* 10: 2237-2243, 2020. doi: 10.2147/IDR.S252637. (A) ○
- OI20018: Fujita J. Clinical application of baloxavir marboxil in the treatment of influenza. *Respir Investig* 58: 301-304, 2020. doi: 10.1016/j.resinv.2020.06.003. (A) ○
- OI20019: Fujita J, Kinjo T. Where is *Chlamydophila pneumoniae* pneumonia?. *Respir Investig* 58: 336-343, 2020. doi: 10.1016/j.resinv.2020.06.002. (A) ○
- OI20020: Fujita M, Matsumoto H, Inafuku Y, Toyama J, Fujita J. A retrospective observational study of the treatment of a nosocomial infection caused by oseltamivir-resistant influenza virus A with baloxavir marboxil. *Respir Investig* 58: 403-408, 2020. doi: 10.1016/j.resinv.2020.05.002. (A) ○
- OI20021: Hokama A, Haranaga S, Tanaka T, Kinjo T, Hirata T, Fujita J. Pneumatosis intestinalis and hepatic portal venous gas in paralytic ileus due to *Strongyloides stercoralis* infestation. *Pol Arch Intern Med* 13: 681-682, 2020. doi: 10.20452/pamw.15352. (A) ○
- OI20022: Shimbashi R, Suzuki M, Chang B, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Takeda H, Kasahara K, Fujita J, Nishi J, Kubota T, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Oishi K; Adult IPD Study Group. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in adults, Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis* 26: 2378-2386, 2020. doi: 10.3201/eid2610.191531. (A) ○
- OI20023: Nakamura H, Kinjo T, Arakaki W, Miyagi K, Tateyama M, Fujita J. Serum levels of receptor-interacting protein kinase-3 in patients with COVID-19. *Crit Care* 24: 484, 2020. doi: 10.1186/s13054-020-03209-6. (A) ○

- OI20024: Hokama A, Kinjo T, Fujita J. Growing role of magnetic resonance enterography in the management of Crohn disease. *Pol Arch Intern Med* 130: 7214-725, 2020. doi: 10.20452/pamw.15628. (A) ○
- OI20025: Fujita J. SARS-CoV-2 as a causative agent of idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia associated with collagen vascular disorders. *Respir Investig* 58: 427-9 2020. doi: 10.1016/j.resinv.2020.09.002. (A) ○
- OI20026: Tsuchiya N, Iwasawa T, Ogura T, Yamashiro T, Yara S, Fujita J, Murayama S. Pulmonary flow assessment by phase-contrast MRI can predict short-term mortality of fibrosing interstitial lung diseases. *Acta Radiol* 61: 1350-1358, 2020. doi: 10.1177/0284185120901503. (A) ○
- OI20027: Nabeya D, Kinjo T, Yamaniha K, Yamazato S, Tome R, Miyagi K, Nakamura H, Kinjo T, Haranaga S, Higa F, Fujita J. Use of steroids to treat anti-tumor necrosis factor α induced tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 99: e22076, 2020. doi: 10.1097/MD.00000000000022076. (A) ○
- OI20028: Miyagi Y, Kinjo T, Yoshizumi T, Harada N, Arakaki S, Kinjo T, Hokama A, Takatsuki M. Elective staged proctocolectomy and living donor liver transplantation for colon cancer with sclerosing cholangitis-related ulcerative colitis: a case report. *Surg Case Rep* 6: 278, 2020. doi: 10.1186/s40792-020-01059-6. (A) ○
- OI20029: Nakamura H, Miyagi K, Otsuki M, Higure Y, Nishiyama N, Kinjo T, Nakamatsu M, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. Use of the interleukin 6 inhibitor tocilizumab in Japanese patients with cytokine release syndrome caused by COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: A case series. *Respir Investig* 58: 510-2, 2020. doi: 10.1016/j.resinv.2020.09.006. (A) ○
- OI20030: Hokama A, Irei Y, Aoyama H, Fujita J. Jejunal schwannoma detected by video capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 112: 883-884, 2020. doi: 10.17235/reed.2020.6474/2019. (A) ○
- OI20031: Hirai J, Kinjo T, Koga T, Haranaga S, Motonaga E, Fujita J. Clinical characteristics of community-acquired pneumonia due to *Moraxella catarrhalis* in adults: a retrospective single-centre study. *BMC Infect Dis* 20: 821, 2020. doi: 10.1186/s12879-020-05564-9. (A) ○
- OI20032: Nakamura H, Miyagi K, Otsuki M, Higure Y, Nishiyama N, Kinjo T, Nakamatsu M, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. Acute hypertriglyceridaemia caused by tocilizumab in a patient with severe COVID-19. *Intern Med* 59: 2945-2949, 2020. doi: 10.2169/internalmedicine.5244-20. (A) ○
- OI20033: Arakaki W, Kinjo T, Nakamura H, Fujita J. Seizure followed by lung edema: An intriguing link between the brain and the lung. *Clin Case Rep* 8: 2291-2292, 2020. doi: 10.1002/ccr3.3139. (A) ○
- OI20034: Shinzato A, Kinjo T, Miyagi T, Yamazato S, Kaneku K, Nishiyama M, Miyagi K, Furugen M, Fujita J. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy due to lung cancer: A case report and literature review. *Clin Case Rep* 8: 3510-3514, 2020. doi: 10.1002/ccr3.3481. (A) ○
- OI20035: Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Higa F, Matsuzaki A, Yoshimi N, Fujita J. Human immunodeficiency virus-associated pulmonary sarcoidosis in a Japanese man as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Case Rep* 8: 3440-3444, 2020. doi: 10.1002/ccr3.3438. (A) ○
- OI20036: Oshiro N, Kohagura K, Tsuneyoshi S, Tateyama M, Zamami R, Uehara H, Fujita J, Ohya Y. Changes in serum concentration of rilpivirine in an HIV-infected patient treated with a combination therapy of (A) ○

	hemodialysis and peritoneal dialysis. Renal Replacement Therapy 6: 33, 2020.		
OD20001:	田中照久, 平田哲生, 金城徹, 外間昭, 藤田次郎: ランブル鞭毛虫症における上部消化管内視鏡検査所見の検討. 日本臨床寄生虫学会誌 30: 34-36, 2020.	(B)	○
OD20002:	健山正男, 上薫: HIV 関連神経認知障害の病態と治療の現況. 日本化学療法学会雑誌 68: 108-115, 2020	(B)	○
OD20003:	平井潤, 原永修作, 柴原大典, 金城武士, 百瀬匡, 與那覇忠宏, 與那覇翔, 湧川朝雅, 本永英治, 藤田次郎: レボフロキサシン投与が診断遅れの要因となったと考えられる介護施設における結核集団感染事例. 結核 95: 67-72, 2020.	(B)	○
OD20004:	平井潤, 原永修作, 柴原大典, 金城武士, 百瀬匡, 與那覇忠宏, 與那覇翔, 湧川朝雅, 本永英治, 藤田次郎: 寝たきり高齢者における肺結核の胸部 CT 所見の検討. 結核 95: 93-98, 2020.	(B)	○
OD20005:	三木誠, 三笠桂一, 門田淳一, 迎寛, 藤田次郎, 堀誠治, 柳原克紀, 館田一博, 戸塚恭一, 永楽智彦, 河野茂: 慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎患者における lascufloxacin の一般臨床試験. 日本化学療法学会雑誌 68: 55-67, 2020.	(B)	○
OD20006:	三木誠, 三笠桂一, 門田淳一, 迎寛, 藤田次郎, 堀誠治, 柳原克紀, 館田一博, 戸塚恭一, 梅本恭子, 河野茂: 市中肺炎患者における lascufloxacin と levofloxacin の第Ⅲ相二重盲検比較試験. 日本化学療法学会雑誌 68: 41-54, 2020.	(B)	○
OD20007:	上地幸平, 仲松正司, 山内恵, 當銘高明, 下地真理有, 高橋安実, 与座翔平, 藤田次郎, 前田士郎: 血液培養検査の運用変更が Turnaround time (TAT) 短縮と抗菌薬適正使用に及ぼす効果. 臨床病理 68: 966-972, 2020.	(B)	○

症例報告

CD20001:	金城武士, 藤田次郎: 大酒家や糖尿病患者に発症した大葉性肺炎の起炎菌と云えば?. 日本医事新報 8 月 8 日号: 1-2, 2020.	(B)	×
CD20002:	太田圭人, 田里大輔, 名嘉真智樹, 諸岡遼子, 兼久梢, 山里将慎, 長澤慶尚, 諸喜田林, 藤田次郎. 山羊刺し摂取後に伝染性単核球症様症状を呈した急性トキソプラズマ感染症の 1 例. 沖縄医学会雑誌 58: 54-57, 2020.	(B)	×
CD20003:	大石有衣子, 外間昭, 藤田次郎: 化学療法中の下痢、発熱、意識障害の原因をどう考えるか?. 週刊日本医事新報 8 月 8 日号: 1-2, 2020.	(B)	×
CD20004:	宮里公也, 外間昭, 藤田次郎: 腭頭部の多血性腫瘍をどう考えるか?. 週刊日本医事新報 8 月 8 日号: 1-2, 2020.	(B)	×
CD20005:	仲村秀太, 藤田次郎: HIV 陽性者の四肢および体幹に出現した潰瘍形成を伴う湿疹. 週刊日本医事新報 8 月 8 日号: 1-2, 2020.	(B)	×

総説

RD20001:	金城徹, 伊良波淳, 外間昭: 胃リンパ管腫. 別冊日本臨床消化管症候群(第 3 版) I: 201-203, 2020.	(B)	×
RD20002:	藤田次郎, 砂川智子: 糖尿病患者における感染症ハイリスク患者群への対応. 月刊糖尿病 DIABETES 12: 14-21, 2020.	(B)	×
RD20003:	金城武士, 藤田次郎: 上気道炎(インフルエンザを含む). 病気とくすり 71: 1302-1304, 2020.	(B)	×
RD20004:	宮城一也, 藤田次郎: 気管支炎. 病気とくすり 71: 1305-1307, 2020.	(B)	×
RD20005:	鍋谷大二郎, 藤田次郎: 扁桃炎. 病気とくすり 71: 1308-1310, 2020.	(B)	×
RD20006:	仲本敦, 藤田次郎: 肺結核. 病気とくすり 71: 1311-1315, 2020.	(B)	×
RD20007:	原永修作, 藤田次郎: 百日咳. 病気とくすり 71: 1316-1319, 2020.	(B)	×
RD20008:	藤田次郎: 肺炎の画像診断. 呼吸器ジャーナル 68. 202-209, 2020.	(B)	×
RD20009:	藤田次郎: 肺結核の画像診断. 呼吸器内科 37: 531-539, 2020.	(B)	×
RD20010:	藤田次郎: オリ・パラ東京開催とインバウンド感染症. 感染と消毒 27: 3-11, 2020.	(B)	×
RD20011:	金城徹, 外間昭, 伊良波淳, 大平哲也, 田中照久, 大石有衣子, 島袋耕平: 当院における小腸カプセル内視鏡検査の現状について. 沖縄県医師会報 56: 21-25, 2020.	(B)	×

RD20012:	藤田次郎, 伊波義一, 砂川智子: インフルエンザウイルス感染症に関する最近の話題. 明解画像診断の手引き:呼吸器領域編 183: 1-16, 2020.	(B)	×
RD20013:	峯松秀樹, 外間昭: 腸管寄生虫症. 別冊日本臨牀消化管症候群(第3版)(Ⅲ): 59-63, 2020.	(B)	×
RD20014:	藤田次郎: 抗菌薬の適正使用 マクロライド系. 臨牀と研究 97: 961-968, 2020.	(B)	×
RD20015:	金城武士: 肺結核と肺非結核性抗酸菌症の見分け方. 呼吸器ジャーナル 68: 524-529, 2020.	(B)	×
RD20016:	藤田次郎: 臨床像: 呼吸器内科の立場から一感染症と特発性間質性肺炎の接点一. 日本内科学会雑誌 11: 2290-2296, 2020.	(B)	×
RD20017:	藤田次郎: With コロナのインフルエンザリスクとインフルエンザワクチン戦略. 感染と抗菌薬 23: 254-261, 2020.	(B)	×
RD20018:	金城 徹, 田中照久, 外間昭: 糞線虫症. 消化器内視鏡 大腸疾患アトラス update 32: 174-175, 2020.	(B)	×

国内学会発表

PD20001:	西山直哉, 上地幸平, 仲松正司, 金城武士, 健山正男, 藤田次郎: 血液培養より分離した ESBL 産生大腸菌の遺伝子型に関する検討. 第 31 回日本臨床微生物学会総会, 2020.
PD20002:	伊良波淳, 金城徹, 外間昭: 当院における大腸憩室出血症例の検討. 第 16 回日本消化管学会総会学術集会, 2020.
PD20003:	島袋耕平, 大平哲也, 伊良波淳, 外間昭: オルメサルタンによると思われる好酸球性胃腸炎の一例. 第 16 回日本消化管学会総会学術集会, 2020.
PD20004:	大槻真理子, 古堅誠, 柴原大典, 日暮悠璃, 笠島志穂, 山城朋子, 池宮城七重, 當銘玲央, 新垣若子, 上若生, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 有賀拓郎, 平安名常一, 村山貞之, 藤田次郎: 予防的全脳照射後の脳転移再発に対して定位放射線照射を施行し長期生存が得られている限局型小細胞肺癌の 1 例. 第 60 回日本肺癌学会九州支部学術集会, 2020.
PD20005:	笠島志穂, 新垣若子, 古堅誠, 日暮悠璃, 大槻真理子, 當銘玲央, 山城朋子, 池宮城七重, 仲村秀太, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 頭頸部手術後に判明した肺腺癌中咽頭(舌根部)転移の一例. 第 60 回日本肺癌学会九州支部学術集会, 2020.
PD20006:	金城徹, 伊良波淳, 外間昭, 鶴飼明宏, 中田安香, 柳田明希, 上間恵理子, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 大平哲也, 藤田次郎: HTLV-1 陽性炎症性腸疾患患者における診療の現状. 第 115 回日本消化器病学会九州支部例会(誌上開催), 2020.
PD20007:	大平哲也, 金城徹, 嵩原小百合, 柳田明希, 上間恵理子, 中田安香, 田中照久, 大石有衣子, 古賀絵莉香, 島袋耕平, 星野訓一, 田端そうへい, 宮里公也, 圓若修一, 伊良波淳, 新垣伸吾, 前城達次, 外間昭: 当院における胃粘膜下腫瘍症例の検討. 第 115 回日本消化器病学会九州支部例会(誌上開催), 2020.
PD20008:	中田安香, 鶴飼明宏, 柳田明希, 上間恵理子, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 島袋耕平, 田中照久, 田端そうへい, 宮里公也, 圓若修一, 星野訓一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城徹, 前城達次, 外間昭, 石野信一郎, 高槻光寿: インフリキシマブ投与中のクローン病患者に生じた肝細胞癌の一例. 第 115 回日本消化器病学会九州支部例会(誌上開催), 2020.
PD20009:	Nakada Y, Ukai A, Yanagida A, Uema E, Takehara S, Koga E, Shimabukuro K, Oishi Y, Miyazato K, Tanaka T, Tabata S, Hoshino K, Maruwaka S, Ohira T, Iraha A, Arakaki S, Kinjo T, Maeshiro T, Hokama A, Fujita J: A case of with trisomy 8 myelodysplastic syndrome-associated intestinal Behcet's disease. 第 99 回日本消化器内視鏡学会総会(オンライン発表), 2020.
PD20010:	仲村秀太, 宮城一也, 大槻真理子, 日暮悠璃, 西山直哉, 金城武士, 仲松正司, 健山正男, 藤田次郎: サイトカイン放出症候群を伴った重症 COVID-19 症例 7 例におけるトシリズマブの有効性に関する後視方的検討. 第 90 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2020.

- PD20011: 健山正男: 保健所以外の施設における HIV 検査体制構築の試み. 第 90 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2020.
- PD20012: 金城武士: 呼吸器内科医が行う COVID-19 治療の医師主導治験. 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 2020.
- PD20013: 金城達也, 宮城良浩, 中川裕, 上里安範, 中村陽二, 石野信一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 金城 徹, 外間昭, 新垣伸吾, 前城達次, 高槻光寿: 原発性硬化性胆管炎合併の潰瘍性大腸炎に対する診療連携と外科治療介入のタイミング. 第 62 回日本消化器病学会大会, 2020.
- PD20014: 新垣若子, 古堅誠, 大槻真理子, 日暮悠璃, 山城朋子, 仲村秀太, 池宮城七重, 柴原大典, 兼久 梢, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 診断に苦慮した悪性リンパ腫合併肺癌の 3 症例. 第 61 回日本肺癌学会学術集会, 2020.
- PD20015: 池宮城七重, 古堅誠, 上野志穂, 當銘玲央, 新垣若子, 柴原大典, 宮城一也, 内原照仁, 藤田次郎: 若年女性に発症した肉腫型悪性胸膜中皮腫の 1 例. 第 61 回日本肺癌学会学術集会, 2020.
- PD20016: 藤田昌樹, 温麟太郎, 松本武賀格, 海老規之, 土井誠志, 石井 寛, 古堅誠, 藤田次郎, 井出真亜子, 岸本淳司: 肺癌化学療法時の低リスク群発熱性好中球減少症に対するシタフロキシンの効果と安全性を検討する II 相試験. 第 61 回日本肺癌学会学術集会, 2020.
- PD20017: 前城達次, 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 石野信一郎, 高槻光寿: 非肝移植施設における消化器内科医が担当した肝移植患者の検討. 第 38 回日本肝移植学術集会(誌上開催), 2020.
- PD20018: 新垣伸吾, 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 前城達次, 外間昭, 藤田次郎, 石野信一郎, 高槻光寿: 生体肝移植後に妊娠、出産した 2 例. 第 38 回日本肝移植学術集会(誌上開催), 2020.

その他の刊行物

- | | | | |
|----------|--|-----|---|
| MD20001: | 外間昭: 疾患活動性が認められない潰瘍性大腸炎患者の粘膜におけるヘルパー T 細胞および制御性 T 細胞に関連する免疫分子の発現プロファイルは将来の再燃を予測する(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 11: 13-23, 2020. | (C) | × |
| MD20002: | 藤田次郎: レファムリンの市中細菌性肺炎への有用性はモキシフロシサシンと同等 原稿抗菌薬の倍数の価格 使用制限する要因と可能性. The Mainichi Medical Journal 16: 13, 2020. | (C) | × |
| MD20003: | 健山正男: 新型コロナウイルスで気をとられている今だからこそ HIV 血液曝露対策を見直したい. 那覇市医師会報 48: 51-53, 2020. | (C) | × |
| MD20004: | 健山正男, 宮城京子, 前田サオリ, 仲村秀太: 地方における新たな検査機会の開発-医療者からの検査推奨による MSM の検査受検環境改善-. MSM に対する有効な HIV 検査提供とハイリスク層への介入方法の開発に関する研究-令和元年度 総括・分担研究報告書-: 33-38, 2020. | (C) | × |
| MD20005: | 健山正男, 宮城京子, 前田サオリ, 仲村秀太: 地方における新たな検査機会の開発-医療者からの検査推奨による MSM の検査受検環境改善-. MSM に対する有効な HIV 検査提供とハイリスク層への介入方法の開発に関する研究-平成 29 年度~令和元年度 総合研究報告書-: 57-64, 2020. | (C) | × |
| MD20006: | 藤田次郎: 沖縄における新型コロナウイルス感染症 これまでの動向. 感染症対策 Online: 2020. | (C) | × |
| MD20007: | 外間昭: 抗 TNF 製剤単独療法中の炎症性腸疾患患者における高用量インフルエンザワクチンの免疫原性: 無作為化臨床試験(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 11: 30-31, 2020. | (C) | × |
| MD20008: | 外間昭: ファイバーフィルターを用いた白血球除去療法はカルシトニン遺伝子関連ペプチド産生の誘導を介して大腸障害を抑制する(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 11: 34-35, 2020. | (C) | × |
| MD20009: | 藤田次郎: 新型コロナ第 3 波 沖縄県の現状. 感染対策 Online: 2020. | (C) | × |
| MD20010: | 松本哲哉, 柏木征三郎, 藤田次郎: 新型コロナウイルス感染の実態, その治療と予防. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症] 21: 7-13, 2020. | (C) | × |

- | | | | |
|----------|--|-----|---|
| MD20011: | 藤田次郎: 新崎 章教授の退職に寄せて. 新崎 章教授退職記念誌: 6, 2020. | (C) | × |
| MD20012: | 眞栄田篤彦, 権田憲士, 名嘉正光, 高良健, 東良和, 石嶺伝一郎, 照喜名重一, 竹之下誠一, 藤田次郎: 「いつでも、誰でも、何度でも」。沖縄臨床検査センターが開設、運営中. オキナワグラフ: 40-43, 2020. | (C) | × |
| MD20013: | 外間昭: 光学医療診療部「凄まじいチームワークを発揮する心優しい仲間たち」。琉球大学医学部医学科同窓会報 南風(ふえ〜) 28: 13, 2020. | (C) | × |
| MD20014: | 金城武士: 学術奨励賞(地域貢献部門)受賞によせて. 琉球大学医学部医学科同窓会報 南風(ふえ〜) 28: 9, 2020. | (C) | × |

A. 研究課題の概要

I. ウイルス感染メカニズムの解明(大野, 渡部)

ウイルスは細胞表面へと結合し、細胞内に侵入する。この結合はウイルス表面と細胞表面のタンパク質が互いに結合することにより起こり、臓器や細胞指向性を決定するうえで重要である。

中和抗体を回避する日本脳炎ウイルスに生じた、感染に重要な働きをする E タンパク質の変異を確認したが既に報告された変異であり、残念ながら新規変異の同定には至らなかった。また、Epstein-Barr ウイルスの T 細胞への侵入メカニズムについても継続して研究を進めている。

II. ウイルスの増殖・感染維持・病原性にかかわるウイルス遺伝子・宿主因子の研究(大野, 渡部)

ウイルスは自立増殖のために、宿主細胞のタンパク質と結合することで、細胞が持つ様々な機構を乗っ取る。ウイルスと宿主のタンパク質との相互作用を阻害できれば、治療薬としての応用が期待できる。

宮古島に多発する古典型カポジ肉腫の原因解明のために、腫瘍細胞中のウイルスゲノムを効率よく細菌人工染色体(BAC)にクローニングするための技術基盤を作成中である。

麻疹ウイルスのリーダー配列はウイルス増殖に重要であることは分かっているが、転写・ゲノム複製のいずれに作用するのかがよくわかっていない。リーダー配列に変異を導入したミニゲノムを用いて、転写に対して主に作用していること示唆するデータを得た。今後は組換えウイルスを作成して検討を進める。

新規にパルボウイルス B19 に注目した。妊婦への感染で、胎児水腫などを引きおこし、妊娠途絶のリスクがあるが、ワクチン開発はなされていない。病態解明や基礎的ワクチン研究に向けてウイルスゲノム、ウイルス遺伝子のクローニングを進めている。

また、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスがコードしているウイルスタンパク質の性状解析、日本脳炎ウイルスの増殖に関わる宿主タンパク質の探索についても引き続き検討を行っている。

III. 沖縄の環境下に生息するファージの収集とファージ療法への応用に向けた研究(大野)

抗生物質開発と多剤耐性菌との競争により、難治性の細菌感染症が問題となっている。ファージは細菌に対するウイルスであり、溶菌作用がある。この働きを利用して、細菌感染症に対するファージ療法が開発されている。環境中には非常に多種多様のファージが存在することから、大腸菌に感染する環境ファージを探索した。10 種程度が得られたが、不活性化しにくい3つに絞り、熱耐性、酸耐性、アルコール耐性などについて検討した。将来的には、腸管出血性大腸菌などのマウス感染モデルを構築し、基礎的な知見を収集する予定である。

IV. 蚊媒介性感染症対策におけるシチズンサイエンスの可能性(斉藤)

科学者と市民が協働し科学の成果を生み出す「シチズンサイエンス」が、新しい研究の潮流として注目され、急速に変革する科学技術と市民参加が、多くの社会課題を解決する可能性があり、SDGs 目標達成へ実践研究を行う。現在、住民参加型媒介蚊モニタリングシステム構築、伝統薬の掘り起しと科学的検証を行っている。(琉球大学博物館、農学部、酪農学園大学との共同研究)

V. 沖縄の蚊媒介性感染症及び対策の歴史的考察(斉藤)

亜熱帯である沖縄には、マラリア、フィラリア、日本脳炎、デングなど蚊媒介性感染症に苦しみ、それらと闘い撲滅あるいは制御してきた対策の歴史がある。現在地球上の問題である災害、戦争による土地利用の変化、グローバル化による人どもの移動、地球温暖化は蚊媒介性新興再興感染症発生リスクを高めている。Covid19 パンデミックの現在、歴史の教訓を現在に生かすこと、伝統の知恵や習慣を集積することが求められている。(酪農学園大学、琉球大学農学部、保健学科、島嶼地域科学研究所との共同研究)

VI. 人獣共通感染症の疫学的研究(斉藤)

沖縄の日本脳炎ウイルスの分子疫学的検討、沖縄に生息するコウモリの感染症伝搬に果たす役割の検討を行なっている。(琉球大学「時空間ゲノミクス」プロジェクトの支援を受け実施)

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価
ランク

査読
有無

原著

0I20001: Ueo A, Kubota M, Shirogane Y, Ohno S, Hashiguchi T, Yanagi Y. Lysosome-Associated Membrane Proteins Support the Furin-Mediated Processing of the Mumps Virus Fusion Protein. J Virol 94(12): e00050-20, 2020.

(A)

○

- OI20002: Ikeda M, Watanabe T, Ito A, Fujimuro M. Herpes simplex virus 1 infection induces ubiquitination of UBE1a. *Biochem J* 478: 261-279, 2020. DOI: 10.1042/BCJ20200885. (A) ○
- OI20003: Ishimaru H, Hosokawa K, Sugimoto A, Tanaka R, Watanabe T, Fujimuro M. MG132 exerts anti-viral activity against HSV-1 by overcoming virus-mediated suppression of the ERK signaling pathway. *Sci Rep* 10: 6671, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-63438-1. (A) ○
- OI20004: Hosokawa K, Ishimaru H, Watanabe T, Fujimuro M. The lysosome pathway degrades CD81 on the cell surface by poly-ubiquitination and Clathrin-mediated endocytosis. *Biol Pharm Bull* 43: 540-545, 2020. DOI: 10.1248/bpb.b19-01097. (A) ○
- OI20005: Watanabe T, Nishimura M, Izumi T, Kuriyama K, Iwaisako Y, Hosokawa K, Takaori-Kondo A, Fujimuro M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF66 is essential for late gene expression and virus production via interaction with ORF34. *J Virol* 94: e01300-19, 2020. DOI: 10.1128/JVI.01300-19. (A) ○
- OI20006: Akira Ito, Mika Saito, Meritxell Donadeu, Marshall W Lightowlers. Kozen Yoshino's experimental infections with *Taenia solium* tapeworms: An experiment never to be repeated. *Acta Tropica* 205: 105378, 2020. DOI: 10.1016/j.actatropica.105378 (A) ○
- OD20001: 齊藤美加, 八重山のマラリア対策の歴史, 沖縄・八重山文化研究会会報, 第263号, 2020. (B) ×

国際学会発表

- PI20001: Mika Saito, WILL CITIZEN SCIENCE CHANGE HUMAN BEHAVIOR AGAINST INFECTIOUS DISEASE CONTROL. JITMM, Bangkok, Thailand (Web meeting), 2020.

国内学会発表

- PD20001: 門田彩乃, 森口美里, 渡部匡史, 中村成夫, 安野拓実, 大江知之, 増野匡彦, 藤室雅弘: ピリジニウム型フラレン誘導体は Wnt シグナル抑制によりウイルス感染リンパ腫の細胞増殖を抑制する, 第93回日本薬理学会年会. 横浜 (誌上開催), 2020.
- PD20002: 酒井智帆, 細川晃平, 大川浩史, 渡部匡史, 上田啓次, 藤室雅弘: B型肝炎ウイルス様粒子の DDS への応用. 第93回日本薬理学会年会. 横浜 (誌上開催), 2020.
- PD20003: 渡部匡史: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス薬および分子標的探索研究の進展. シンポジウム: 抗ウイルス感染症研究のフロンティア-新たな発想による抗ウイルス薬開発と展開-. 日本薬学会第140年会. 京都 (誌上開催), 2020.
- PD20004: 森口美里, 門田彩乃, 渡部匡史, 藤室雅弘: カプサイシンは ERK と p38 MAPK シグナル抑制および ATF4-CHOP シグナル活性化を介して原発性体腔性リンパ腫のアポトーシスを誘導する. 日本薬学会第140年会. 京都 (誌上開催). 2020.
- PD20005: 石丸華子, 細川晃平, 杉本温子, 田中里歩, 渡部匡史, 藤室 雅弘: プロテアソーム阻害薬 MG132 は単純ヘルペスウイルスによる ERK シグナル抑制を阻害することで抗ウイルス活性を示す. 日本薬学会第140年会. 京都 (誌上開催), 2020.
- PD20006: 山口達生, 渡部匡史, 藤室 雅弘: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV) ウイルス性キナーゼ ORF21 の機能解析. 日本薬学会第140年会. 京都 (誌上開催), 2020.
- PD20007: 祝迫佑紀, 渡部匡史, 鈴木陽一, 中野隆史, 藤室雅弘: KSHV ORF7 はカプシド成熟に関与する. 日本薬学会第140年会. 京都 (誌上開催), 2020.
- PD20008: 花尻美月, 寺尾友岐, 松本遼太郎, 渡部匡史, 藤室雅弘: KSHV 感染は Snail の安定化により上皮間葉転換を促進する. 日本薬学会第140年会. 京都 (誌上開催), 2020.

- PD20009: 池上晴香, 森口美里, 門田彩乃, 渡部匡史, 松本 崇宏, 渡辺 徹志, 藤室 雅弘: ランサ葉部由来のトリテルペノイドおよびレモン果皮由来のフラノクマリンの B 細胞性リンパ腫に対する増殖抑制活性. 日本薬学会第 140 年会. 京都 (誌上開催), 2020.
- PD20010: 井上絵美子, 黒澤まどか, 岩部愛, 日紫喜隆行, 加藤文博, 田良島典子, 南川典明, 松本崇宏, 渡辺徹志, 渡部匡史, 藤室雅弘: デングレブリコン維持細胞を用いた抗デングウイルス化合物の探索. 日本薬学会第 140 年会. 京都 (誌上開催), 2020.
- PD20011: 門田彩乃, 森口美里, 渡部匡史, 中村成夫, 安野拓実, 大江知之, 増野匡彦, 藤室雅弘: Wnt シグナル抑制によりウイルス感染非ホジキンリンパ腫の細胞増殖を抑制するフラレン誘導体の開発. 日本薬学会第 140 年会. 京都 (誌上開催), 2020.
- PD20012: 酒井智帆, 大川浩史, 細川晃平, 渡部匡史, 上田啓次, 藤室雅弘: B 型肝炎ウイルス様粒子を用いた肝細胞特異的 DDS 製剤の開発. 日本薬学会第 140 年会. 京都 (誌上開催), 2020.
- PD20013: 山元優輝, 小久保友絵, 渡部匡史, 藤室雅弘: 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) 感染細胞は毒性分子を産生し神経細胞に対する殺細胞活性を示す. 日本薬学会第 140 年会. 京都 (誌上開催), 2020.
- PD20014: 酒井智帆, 細川晃平, 大川浩史, 渡部匡史, 上田啓次, 藤室雅弘: B 型肝炎ウイルス様粒子を用いた肝特異的な薬物送達キャリアの開発. 第 36 回日本 DDS 学会. 神戸 (Web 開催), 2020.
- PD20015: 池田茉莉那, 伊藤昭博, 渡部匡史, 藤室雅弘: 単純ヘルペスウイルス 1 型感染時におけるユビキチン活性化酵素 UBE1 のユビキチン化修飾の機能解析. 第 93 回日本生化学会大会. 横浜 (Web 開催), 2020 年.
- PD20016: 池上晴香, 森口美里, 門田彩乃, 渡部匡史, 関根勇一, 松本崇宏, 渡辺徹志, 藤室雅弘: ランサ葉部, レモン果皮, クロモジ葉部由来の化合物の B 細胞性リンパ腫に対する増殖抑制活性. 第 70 回日本薬学会関西支部大会. 京都 (Web 開催), 2020.
- PD20017: 門田彩乃, 森口美里, 渡部匡史, 関根勇一, 中村成夫, 安野拓実, 大江知之, 増野匡彦, 藤室雅弘: ペリジニウム型フラレン誘導体はウイルス感染リンパ腫に対する細胞増殖を抑制する. 第 70 回日本薬学会関西支部大会. 京都 (Web 開催), 2020.
- PD20018: 酒井智帆, 細川晃平, 大川浩史, 渡部匡史, 上田啓次, 藤室雅弘: B 型肝炎ウイルス様粒子を用いた肝臓を標的とする薬物送達キャリアの開発. 第 70 回日本薬学会関西支部大会. 京都 (Web 開催), 2020.
- PD20019: 森口美里, 関根勇一, 渡部匡史, 上原孝, 藤室雅弘: KSHV がコードするウイルスタンパク質 K-bZIP の S-ニトロシル化修飾. 第 43 回日本分子生物学会年会 (Web 開催), 2020.
- PD20020: 酒井智帆, 細川晃平, 大川浩史, 渡部匡史, 上田 次, 藤室雅弘: Development of liver-targeted drug delivery vehicle using hepatitis B virus-like particles (B 型肝炎ウイルス様粒子を用いた肝臓を標的とする薬物送達キャリアの開発). 第 43 回日本分子生物学会年会 (Web 開催), 2020.
- PD20021: 門田彩乃, 森口美里, 渡部匡史, 関根勇一, 中村成夫, 安野拓実, 大江知之, 増野匡彦, 藤室雅弘: ペリジニウム型フラレン誘導体はウイルス感染リンパ腫に対して抗腫瘍活性を示す. 第 10 回京都四大学連携研究フォーラム (Web 開催), 2020.
- PD20022: 酒井智帆, 細川晃平, 大川浩史, 渡部匡史, 上田啓次, 藤室雅弘: B 型肝炎ウイルス様粒子を用いた肝特異的な薬物送達キャリアの開発. 第 10 回京都四大学連携研究フォーラム (Web 開催), 2020.
- PD20023: 斉藤美加: なぜ、八重山のマラリアは撲滅できたか? 沖縄・八重山文化研究会 2 月定例会, 2020 年 2 月 3 日, 沖縄県立芸術大学, 沖縄
- PD20024: 斉藤美加: 八重山のマラリア撲滅に果たしたサイエンスと強制力の役割, シンポジウム 感染症対策における「行動変容」の歴史的な文脈, グローバルヘルス合同大会. 大阪 (Web 開催), 2020.

PD20025: 齊藤美加: 沖縄の蚊媒介性感染症の疫学と対策, 日本熱帯医学会女性賞
受賞講演, グローバルヘルス合同大会. 大阪(Web開催), 2020.

その他の刊行物

MD20001:	齊藤美加: 新型コロナパンデミック: なぜ、八重山のマラリアは撲滅で きたか, 琉球新報文化欄, 2020, 4月7日	(B)	×
MD20002:	齊藤美加: 脆弱な小規模島嶼 コロナ水際対策の強化を, 沖縄タイムス 論壇, 2020年4月11日	(C)	×
MD20003:	齊藤美加: 八重山のマラリア対策の歴史, 八重山毎日新聞, 2020年4月 11日	(C)	×

臨床研究教育管理学講座

A. 研究課題の概要

1. Adage Joto study (大学院生)
2. コホート研究による抗凝固薬の第3相臨床試験の一般化可能性の検討(大学院生)
3. ワルファリン服用者とリバーロキサバン服用者における抗凝固療法に対する満足度調査(大学院生)
4. 各科専門医とプライマリケア医の患者の引き継ぎによる多剤併用/潜在的な不適切処方の実態調査及びその後の有害事象発生との関連に関する解析(大学院生)
5. 小児における抜管前リークテストの定量化(大学院生)
6. 回復期リハビリテーション病棟のアウトカム評価と在院日数, FIM 利得, 実績指数の予測(大学院生)
7. 2:1 実習と 1:1 実習の教育効果の比較研究(大学院生)
8. 前十字靭帯再建術後の膝蓋下脂肪体の変化量とスクワット動作との関係-超音波エコーによる定量的評価-(大学院生)
9. 治療抵抗性統合失調症患者に対するクロザピンの治療効果と入院期間への影響についての観察研究(大学院生)
10. 高齢重度要介護者における変化の捉え方に対するご家族と職員間での相違について(大学院生)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	吉年俊文: 黄疽. 小児の薬の選び方・使い方, 横田俊平, 田原卓浩, 加藤英治, 井上信明 (編), 89-92, 南山堂, 東京, 2020.	(C)	
BD20002:	吉年俊文: 肥満. 小児の薬の選び方・使い方, 横田俊平, 田原卓浩, 加藤英治, 井上信明 (編), 181-185, 南山堂, 東京, 2020.	(C)	
原著			
OI20001:	Shinoura S, Tokushige A, Chinen K, Mori H, Kato S, Ueda S. Association between contrast-induced nephrotoxicity and contrast enhanced computed tomography followed by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Eur J Radiol. 129: 109074. 2020. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109074.	(A)	○
OI20002:	Shinoura S, Tokushige A, Chinen K, Mori H, Kato S, Ueda S. Endosonographic finding of the simultaneous depiction of bile and pancreatic ducts can predict difficult biliary cannulation on endoscopic retrograde cholangiopancreatography. PLoS One 15(7): e0235757. 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0235757	(A)	○
OI20003:	Yodoshi T, Kaneko M, Improving the feasibility of academic writing by pediatric residents. Pediatr Int. 62(6): 762, 2020. DOI: 10.1111/ped.14193	(A)	○
OD20001:	木田直也, 大鶴卓, 久保彩子 他: 心神喪失者等医療観察法医療と clozapine-琉球病院での臨床経験から-。臨床精神薬理 23: 43-52, 2020.		○
国内学会発表			
PD20001:	木田直也, 大鶴卓, 村上優 他: クロザピン治療に関する好事例病院へのヒアリング調査と CPMS 登録の医療機関へのアンケート調査について. 第 41 回沖縄精神神経学会. 2020.		
PD20002:	木田直也, 村上優, 宮田量治 他: クロザピン治療に関する好事例病院へのヒアリング調査と CPMS 登録の医療機関へのアンケート調査について. 第 116 回日本精神神経学会学術総会. 2020.		
PD20003:	吉年俊文: アメリカの小児 NAFLD 臨床研究の最前線, 第 47 回日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会. 2020.		

医学教育企画室

A. 研究課題の概要

A. 【医学教育】

1. 琉球大学医学部医学科の正規カリキュラムにおける早期体験実習としての外来患者付添い実習(1年次)、体験学習(2年次)、離島地域病院実習(3年次)の医学生教育に対する効果(屋良さとみ、名嘉地めぐみ)

琉球大学医学部医学科では、1年次から外来患者付添い実習が実施され、体験学習(2年次)、離島地域病院実習(3年次)と毎年学年全員が正規実習として、患者さんとコミュニケーションを取ることに可能な実習を行っている。低学年から毎年実習を行っている医学科は全国でもそう多くはない(当医学科では4年次から臨床実習が始まるので、6年間毎年対患者の実習を行っていることとなる)。

医学科早期から対患者の実習を行うことにより、教科書紙面上では学べない多くの実体験ができ、将来の目標とする医師像に結び付く。毎年の実習の効果を確認していくことにより、更なる効果のある実習に発展させていくことが出来ると思われる。

但し令和2年度はコロナ禍のため、1年次外来患者付添い実習は翌年度に延期、体験学習(2年次)は遠隔講義となり、離島地域病院実習(3年次)も複数の病院が遠隔講義に変更となった。

2. 琉球大学医学部医学科の進級・卒業試験としての総合試験の効果と成果(屋良さとみ)

平成24年2月に、総合試験Ⅰ(5年次)、Ⅱ・Ⅲ(6年次)が本格的に実施され、5年次から実施することにより、医師国家試験勉強への取り組みが早まった。併せて6年次では、国家試験対策集中講義を実施し、国家試験の合格率(全国医科大学80校中の順位)が、第108回(平成26年2月)からは上昇してきている。総合試験Ⅱ・Ⅲの結果は国家試験の結果にはほぼ相関しており、総合試験の有用性を示している。また、総合試験ⅠとⅡの後に毎年、成績下位者(希望者)に個人面談を行い、助言および指導をしている。国家試験の合格率を上昇させるため、国家試験に則した総合試験となるよう、さらなる改善をしていく。

3. 4年次TBL(Team based learning)における教授法・講義方法の検討(屋良さとみ)

教育方法の中のアクティブラーニングの1つであるTBLを当医学科では臨床系TBLとして臨床実習移行前の4年次前期の正課として、“student doctor”として臨床実習を行うことができ、医師にとって重要な“臨床推論力”の育成を目指し、全30講義を学内各講座・学外講師が分担し実施している。TBLオーガナイザーの屋良は、学生へのTBLのオリエンテーションを兼ねて第1回目の講義を担当している。内容は「医学教育モデル・コア・カリキュラム」の「診療の基本：症候・病態からのアプローチ」の中の37種の症候・病態から選んでいる。4年次全学生を対象とし、毎回の

講義で以下の①～⑥を実施している。

①事前学習：担当科より提示された資料により各自事前学習。

②IRAT(個別導入試験)：設問を個人で解き提出(出席票兼ねる)。

③GRAT(班別導入試験)：IRATと同じ設問を班で話し合っ

て解答する。

④IRAT・GRATの教員からの解説。

⑤応用課題：具体的症例を提示し、各班間での討議や教員との双方向討議を行う。

⑥省察レポート(ポートフォリオ)提出：講義後

Webclassにて記載。

毎年、上記の教授法の向上を目指し、改善の検討を重ねている。

令和2年度はコロナ禍のため、遠隔講義形式(Microsoft Teams)にて行った。

4. 琉球大学における臨床実習の取組(名嘉地めぐみ)

本学部は、卒前の臨床教育に力を注いでおり、本学の学生は卒業時に研修医3か月の診療能力を修得することを目標に掲げ、平成24年度～平成28年度文部科学省の「基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成」事業を通して、臨床実習を改革してきた

(http://www.mext.go.jp/component/a_menu/education/detail/_icsFiles/afieldfile/2018/03/29/1402818_15.pdf)。本事業では、①グローバルな基準を満たすカリキュラムの実現、②地域・離島医療の充実に繋がる教育(ローカル)の導入を2つの柱とし、臨床実習期間(72週間以上)の確保、県内外の先進的リソースの取り込み(沖縄県立中部病院やハワイ大学など)、シミュレーション教育と臨床倫理教育の充実を図った。また地域・離島病院での臨床実習を導入し、学生が総合診療、救急、プライマリ・ケア等の地域医療を学ぶ機会を提供してきた。本事業の中間評価は、5段階のうちの2番目に評価が高い「A」と認められ

(http://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/kaikaku/_icsFiles/afieldfile/2015/05/29/1358376_01.pdf)

、また、大学機関別認証評価(平成29年度)では、優れた点として、「本事業が新たな診療参加型臨床実習モデルを構築している。」として評価された

(http://www.old.niad.ac.jp/n_hyouka/daigaku/hyouka/h_29/no6_1_1_u-ryukyu_d201803.pdf)。

上記のような取組を実施し、卒業時コンピテンスの策定、臨床実習で臨床現場での形成的評価も導入し、卒前のカリキュラム改革で一定の成果を上げてきた。

必修実習を終えた5年次を対象にアンケートを実施したところ、臨床実習を通して意欲が向上した学生は82.5%、診察技能の到達度に関して、医学知識の修得、病歴聴取、カルテ記載、プレゼンテーション、患者とのコミュニケーション等の項目で可能になったと肯定した学生が80%以上に達していた。逆に、身体

診察、鑑別疾患の列挙、医療スタッフとのコミュニケーションの項目で80%未満となった。有用な実習内容は、病歴聴取、カルテ記載、講義、シミュレーション実習、手術への参加、手洗い、縫合、エコー、採血等が挙げられた。良かった診療科あるいは良くしてくれた指導医を選択した理由として、学生のことを考えて熱心に指導してくれた、フィードバックしてくれた等が挙げられた。実習への意見として、回診が長い、指導医に差がある、先生が多忙、学生用の電子カルテや控室の確保の要望が挙げられた。その一方、複数の患者を担当したかった、見学より参加したかったという意欲的な意見もあった。今後、本アンケート結果を踏まえ、教育方法や実習内容を見直していく。

【内科系】

5. 早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ投与の有効性と安全性に関する解析(長崎大学との共同研究:屋良さとみ)

特発性肺線維症(IPF)は肺の間質に原因不明の線維化をきたす疾患である。IPFの主要病態としては、肺胞上皮細胞に対する慢性的な障害から、慢性の線維化が生じてくる過程が考えられている。原因不明の間質性肺炎である特発性間質性肺炎のなかでも、IPFは50~60%を占める代表的な疾患であり、北海道におけるIPFの年間発症率は10万人あたり2.23人、有病率は10万人あたり10.0人と報告されており、この値に基づくと、日本におけるIPFの推定患者数は1万数千人と考えられ、指定難病に指定されている。

IPFの予後は不良であり、生存期間中央値は約3年と報告されており、経年的な呼吸機能低下、呼吸器症

状悪化、身体活動度悪化、急性増悪発症などが、予後不良因子とされている。

ニンテダニブに関しては、各種臨床試験において、呼吸機能低下の抑制に加え、予後不良因子として報告されている急性増悪発症や健康関連 QOL 悪化の抑制効果についても期待できる結果が報告されている。

本研究では、早期 IPF 患者に対してニンテダニブ投与が行われた際の安全性と有効性を評価する。日本の重症度基準における I, II 期 IPF 症例に対するニンテダニブの安全性と忍容性および臨床経過を前向き観察し、IPF 早期症例に対してニンテダニブが安全でかつ有用な治療法であるかを検討する。ニンテダニブの安全性と有効性が示されれば、より早期の IPF 治療介入の促進、及び予後の改善につながるものと考えられる。

6. 異なる調理法によるへちま摂取の血圧に与える影響の検討(名嘉地めぐみ)

蒸し調理したへちま(蒸し料理を想定して作成したへちまスムージー、生へちま約 180g 相当)を摂取する群、茹で調理したへちま(茹で料理を想定して作成したへちまスムージー、生へちま約 180g 相当)を摂取する群、または、対照(へちま摂取なし)群に被験者をランダムに分け、へちま摂取による血圧に与える影響、および、異なる調理法により調理されたへちまの摂取の血圧に与える影響の違いを検討している。へちまは、被験者の日常に摂取する食事の一部として摂取してもらう。令和2年度に結果が集計され、学会等で発表する予定である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD20001:	屋良さとみ, 川妻由和, 名嘉地めぐみ, 山本秀幸: 琉球大学医学部医学科地域枠一年次 県外地域医療実習. 第 52 回日本医学教育学会大会, 誌上発表, 2020 年 7 月 18 日~10 月 17 日 (WEB 公開).		
PD20002:	名嘉地めぐみ, 屋良さとみ, 山本秀幸: 選択臨床実習前後における医学生の臨床能力の比較検討. 第 52 回日本医学教育学会大会, 誌上発表, 2020 年 7 月 18 日~10 月 17 日 (WEB 公開).		

検査・輸血部

A. 研究課題の概要

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

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

2. 地域におけるアルツハイマー病発症のリスク因子の検討(国際共同研究)(東上里康司)

米国オレゴン州と沖縄宜野湾市で、アルツハイマー病の有病率や発症を経年的に調査している。80歳以上の高齢者に検診を行い、認知機能の評価及びその危険因子について検討している。本研究はオレゴン州立大学、琉球大学衛生学・公衆衛生学講座ならびに循環器・腎臓・神経内科学講座との共同研究である。

3. 離島・僻地に対する遠隔医療支援の検討(東上里康司)

琉球大学循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)との共同研究で家庭血圧転送システムを利用した離島在住高齢者の生活の質および健康への影響についての調査を実施している。また、生理機能検査の遠隔診断支援として、心電図、ホルター心電図、超音波検査等を検討している。

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

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

屋祐輔教授)との共同研究である。

5. GVHD 予防・緩和を目指す新規の細胞治療・再生医療の開発研究(西由希子)

骨髄移植に伴う GVHD の予防や緩和は血液悪性腫瘍の治療における大きな unmet needs となっている。脂肪組織由来間葉系幹細胞(AD-MSC)の GVHD に対する有効性を検証するため、GVHD モデルマウス作製法及び AD-MSC の分離培養法を確立した。この GVHD モデルマウスを用いて脂肪組織由来間葉系幹細胞の有効性、更に AD-MSC 由来エクソソームの有効性や有効性の機序を検討する。新しい細胞治療の確立を目指した先進的トランスレーショナル研究を進めている。

6. 沖縄県における生活習慣病の遺伝要因解明に向けた全ゲノム解析研究(前田士郎, 今村美菜子)

県内職員健診、特定健診受診者を対象とした 2 万人規模のゲノムコホートを立ち上げ、ゲノム DNA、血漿、健診情報を収集するとともに試料、臨床情報管理、ゲノム解析に必要な人材育成を行っていく。この大規模ゲノムコホートおよびゲノム DNA を含む資源バンク(沖縄バイオインフォメーションバンク)の構築を行い、その資源を利用して、生活習慣病の発症に関わる遺伝因子の解明、遺伝環境要因相互作用の解明を目指す。本研究は、沖縄地域の島嶼性を生かした遺伝的・環境的要因の特性を切り口とした独創的アプローチと、これまで培ってきたゲノム解析技術等の実績のある研究手法により、沖縄県民に引き起こされる疾患を対象とした病態解析・遺伝的背景の解明を実施し、沖縄の健康長寿社会の復興を目指すと共に、日本全域を含めた東アジア地域の医療・保健の向上の先駆けとなる診断技術や再生医療を活用した新規治療法の開発を目指すものである。

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価 ランク

査読 有無

原著

OI20001: Spracklen CN, Horikoshi M, Kim YJ, Lin K, Bragg F, Moon S, Suzuki K, Tam CHT, Tabara Y, Kwak S-H, Takeuchi F, Long J, Lim VIY, Chai J-F, Chen C-H, Nakatochi M, Yao J, Choi HS, Iyengar AK, Perrin HJ, Brotman SM, van de Bunt M, Gloyn AI, Below JE, Boehnke M, Bowden DW, Chambers JC, Mahajan A, McCarthy MI, Ng MCY, Petty LE, Zhang W, Morris AP, Adair LS, Akiyama M, Bian Z, Chan JCN, Chang L-C, Chee ML, Chen Y-DI, Chen YT, Chen Z, Chuang L-M, Du S, Gordon-Larsen P, Gross M, Guo X, Guo Y, Han S, Howard A-G, Huang W, Hung Y-J, Hwang MY, Hwu C-M, Ichihara S, Isono M, Jang H-M, Jiang G, Jonas JB, Kamatani Y, Katsuya T, Kawaguchi

(A)

○

T, Khor C-C, Kohara K, Lee M-S, Lee NR, Li L, Liu J, Luk AO, Lv J, Okada Y, Pereira MA, Sabanayagam C, Shi J, Shin DM, So WY, Takahashi A, Tomlinson B, Tsai F-J, van Dam RM, Xiang Y-B, Yamamoto K, Yamauchi T, Yoon K, Yu C, Yuan J-M, Zhang L, Zheng W, Igase M, Cho YS, Rotter JI, Wang Y-X, Sheu WHH, Yokota M, Wu J-Y, Cheng C-Y, Wong T-Y, Shu X-O, Kato N, Park K-S, Tai E-S, Matsuda F, Koh W-P, Ma RCW, Maeda S, Millwood IY, Lee J, Kadowaki T, Walters RG, Kim B-J, Mohlke KL & Sim X. Identification of type 2 diabetes loci in 433,540 East Asian individuals. *Nature* 582: 240-245, 2020.

- OI20002: Tohya M, Uechi K, Tada T, Hishinuma T, Kinjo T, Ohshiro T, Maeda S, Kirikae T and Fujita J. Emergence of clinical isolates of *Pseudomonas asiatica* and *Pseudomonas monteilii* from Japan harbouring an acquired gene encoding a carbapenemase VIM-2. 2020. *J Med Microbiol.* doi: 10.1099/jmm.0.001258. Online ahead of print. (A) ○
- OD20001: 今井 千春, 谷口 純一, 東上里 康司, 植田 真一郎, 伊敷 晴香, 新里 敬, 前田 顕子, 尾原 晴雄 ポリファーマシー、沖縄からの挑戦状 日本内科学会雑誌 109(4): 827-834, 2020. 上地 幸平, 仲松 正司, 山内 恵, 當銘 高明, 下地 真里有, 高橋 安美, 与儀 翔平, 藤田 次郎, 前田 士郎 血液培養検査の運用変更が Turn Around time (TAT)短縮と抗菌薬適正使用に及ぼす効果 臨床病理 68: 966-972, 2000. (B) ○

症例報告

- CD20001: 上地幸平、西山直哉、大城健哉、八幡照幸、上地あゆみ、藤田次郎、前田士郎：沖縄県内で分離された *Streptococcus agalactiae* (GBS) の薬剤感受性とペニシリン低感受性株の検出状況. 2020. *医学検査* 69 (3): 424-431. (B) ○

総説

- RD20001: 前田 士郎：2型糖尿病のGWAS. *月刊糖尿病*, 12(6), 77-81, 2020. (B)

国際学会発表

- PI20001: Minako Imamura, Department of Advanced Genomic and Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Genetics of type 2 diabetes and its implication for drug discovery, The 1st International Symposium on Human InformatiX (Hybrid), Friday, Feb 28, 2020, 11:20 - 11:55@Advanced Telecommunications Research Institute International (ATR), Kyoto

国内学会発表

- PD20001: 前田 士郎：2型糖尿病のゲノム解析の基礎と現状. 第54回糖尿病学の進歩, 主催 金沢医科大学, WEB 配信(2020/9/14-23)
- PD20002: 前田 士郎：糖尿病合併症(腎症)のゲノム解析の現状と今後. 第64回日本糖尿病学会年次学術集会, シンポジウム5, 主催 滋賀医科大学, WEB 配信(2020/10/5-16)
- PD20003: 今村 美菜子, 高橋 篤, 松波 雅俊, 堀越 桃子, 前田 士郎：日本人 2 型糖尿病集団における糖尿病網膜症のゲノムワイド関連解析. 第35回日本糖尿病合併症学会, 主催 金沢医科大学, WEB 配信(2020/12/7-21)
- PD20004: 前田 士郎, 今村 美菜子, 松波 雅俊, 内里 開, 赤迫 初美：沖縄県住民を対象とした肥満関連ゲノム領域の同定. 第35回日本糖尿病合併症学会, 主催 金沢医科大学, WEB 配信(2020/12/7-21)
- PD20005: 今村美菜子：ヒトゲノム解析研究による2型糖尿病および糖尿病合併症の病因解明と新規治療法探索. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会日本糖尿病学会女性研究者賞 受賞講演 主催 滋賀医科

- 大学, WEB 配信 (2020/10/5-16)LIVE 配信 10/10(土) 15:55～16:15.
- PD20006: 今村 美菜子: 琉球大学大学院医学研究科 2 型糖尿病のゲノム研究の現状とその臨床応用. 第 58 回日本糖尿病学会 九州地方会教育講演 主催大分大学, WEB 配信 (2020/10/16-26)
- PD20007: 石原 美紀, 饒平名 聖, 島袋 末美, 渡嘉敷 良乃, 百名 伸之, 前田 士郎: 慢性骨髄性白血病から急性転化での発症が示唆された乳児 ALL の一例. 第 21 回日本検査血液学会学術集会 (金沢) (2020.7)
- PD20008: 石垣永夢歌, 又吉拓, 屋嘉比静子, 宮城保浩, 西由希子, 前田士郎: 琉球大学病院で調製したクリオプレシピテート製剤の品質検討: 日本医療検査科学会第 52 回大会(横浜)WEB 配信 (2020/10/1-31)
- PD20009: 津波瞳, 川上麻世, 伊佐和貴, 國場和仁, 安藤美月, 喜瀬勇也, 東上里康司, 大屋祐輔, 前田士郎: 成人で認めた右内頸静脈拡張症の 1 症例. 日本医療検査科学会第 52 回大会(横浜) WEB 配信 (2020/10/1-31)

医療情報部

- A. 研究課題の概要
- B. 研究業績

地域・国際医療部

A. 研究課題の概要

1. 緩和ケア・支持療法領域の研究(中島信久)

表記タイトルの内容に関連して行っている研究を以下に記す。

(1) 終末期がん患者の身体症状に対する薬物療法の効果を推定するための全国多施設レジストリ研究
がん患者の死前喘鳴に対する薬物療法の効果を推定するための全国レジストリ研究(文部科学研究 2018-2020:主任研究者)

(2) がん情報提供体制の確立に関する研究
科学的根拠に基づくがん情報の迅速な作成と提供のための体制整備のあり方に関する研究(厚生労働科学研究 2020-2022:分担研究者)

(3) 緩和ケア領域のクリニカル・オーディットツール関連に関する研究
IPOS (Integrated Palliative care Outcome Scale) 日本語版の開発ならびにその有用性の検証
クリニカル・オーディットツールの活用による質の高い緩和ケア提供体制確立のための研究-IPOS 日本語版の沖縄県内医療機関への普及ならびにこれを用いた緩和ケアの質の向上に関する検討(笹川保健財団研究助成 2020-2021:主任研究者)

(4) 診療ガイドライン関連に関する研究
日本緩和医療学会・診療ガイドラインの有用性に関する研究:研究成果を J Palliat Med, Cur Opin Support Palliat Care, Eur J Palliat Med, Am J Hosp Palliat Care などに筆頭著者として掲載あり。2020年に掲載された論文を下記に示す。
Nakajima N.
The effectiveness of artificial hydration therapy for patients with terminal cancer having overhydration symptoms based on the Japanese clinical guidelines. A pilot study. Am J Hosp Palliat Care. 2020; 37: 521-526

(5) 包括的緩和ケアシステム構築に関する研究
島嶼県沖縄における包括的緩和ケア提供体制の確立に向けて、緩和ケアを「広める」「高める」「深める」「繋げる」の4つの柱をもとに取り組んでいる。

その概要については、第25回日本緩和医療学会学術集会(2020年8月)において「最優秀演題賞」を受賞した。

2. 臨床研修指導医養成に関する研究(武村克哉)

地域・国際医療部は、地域医療を担う医療人の育成に寄与するため、当院の臨床研修指導医講習会およびハワイ-沖縄医学教育フェローシップに関わっている。ハワイ-沖縄医学教育フェローシップは、2012年度からハワイ大学の協力の下、沖縄県内の臨床研修病院群(県立病院群, 群星沖縄, RyuMIC 群)の指導医と共同で実施されているプログラムである。各年度6~7名の若手指導医が月1回通年で計70時間の研修を行い、臨床教育に必要な知識・技術を学んでいる。受講者の指導能力向上, 施設内の教育活性化, 臨床研修病院群の垣根を越えた指導医ネットワーク形成に寄与しているかの検討を行なっている。

3. カード方式倫理事例検討法に関する研究(金城隆展)

医療従事者が自ら考えて情報を収集し、事例を再構成する能力を訓練することができる新たな倫理事例検討法が求められている。地域・国際医療部ではカードを使って模擬的に倫理委員会や病棟カンファレンス, 担当者会議, ケアカンファレンスを再現した上で, 参加者が自ら考えて情報を収集し, 協働して再構成した事例を倫理的に検討, 「何をなすべきか」を考える, 問題解決型, チーム基盤型, シミュレーション体験型の事例検討法の開発, 精錬を行っている。医療従事者間の連携のみならず, 医療者と患者の間の協働連携の機会として, カード方式事例検討の有用性を検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI20001:	金城隆展: 臨床倫理とナラティブ in 「日本の高価値医療」シリーズ⑥ コミュニケーションと倫理のハイバリューケア. 32-39, カイ書林, 埼玉, 2020.	(B)	
原著			
OI20001:	Nakajima N. Challenges of dental hygienists in a multidisciplinary team approach during palliative care for patients with advanced cancer: A Nationwide Study. Am J Hosp Palliat Care Sep 24: 2020. DOI: 10.1177/1049909120960708. Online ahead of print.	(A)	○

	PMID: 32969232		
OI20002:	Nakajima N. The effectiveness of artificial hydration therapy for patients with terminal cancer having overhydration symptoms based on the Japanese clinical guidelines. A Pilot Study. Am J Hosp Palliat Care 37: 521-526, 2020. PMID: 31867980	(A)	○
OI20003:	Matsuda Y, Maeda I, Nakajima N, et al. Reversibility of delirium in ill-hospitalized cancer patients: Does underlying etiology matter? Cancer Med 9: 19-26, 2020. PMID: 31696671	(A)	○
OD20001:	中島信久: 尊厳と安心のある社会に向けた緩和ケアと地域づくり－医療者間コミュニケーションの視点から－. 医療と社会 30: 43-51, 2020.	(B)	○
総説			
RI20001:	金城隆展: 患者に寄り添った医療をナラティブアプローチの視点から考える. ファルマルシア 56(2): 114-118, 2020.	(B)	×
国際学会発表			
PI20001:	Nakajima N. Impact of differential diagnosis of cachexia and refractory cachexia and appropriate nutritional support for cachexia on survival in terminal cancer patients. ESMO virtual congress 2020 (European Society of Medical Oncology) (19-21. Sep. 2020: Online)		
PI20002:	Nakajima N. Effectiveness of artificial hydration therapy for terminal cancer patients based on the Japanese clinical guideline. 11 th World Research Congress of the European Association for Palliative Care (7-9. Oct. 2020: Online)		
PI20003:	Nakajima N. Why is the quality of Japanese clinical practice guidelines on palliative care higher? What should we do for further improvement of the quality of these guidelines? 11 th World Research Congress of the European Association for Palliative Care (7-9. Oct. 2020: Online)		
国内学会発表			
PD20001:	中島信久: がん悪液質に対する栄養治療－「悪液質」と「不可逆性悪液質」の鑑別と栄養治療の評価. 第35回日本臨床栄養代謝学会学術集会(2020. 2. 27-28)		
PD20002:	中島信久: がん終末期にだんだんと食べられなくなっていく中で, 口腔環境を保つことが全人的苦痛の緩和に果たす役割. 第35回日本臨床栄養代謝学会学術集会(2020. 2. 27-28)		
PD20003:	中島信久: 緩和ケアの均てん化に向けた沖縄の取り組み－緩和ケアを「広める・高める・深める・繋げる」包括的緩和ケアシステムの構築. 第25回日本緩和医療学会学術集会(2020. 8. 9-10)		
PD20004:	中島信久: がん患者の悪液質を正しく評価し適切に介入する－不可逆性悪液質の見極めと栄養治療の適応の評価. 第25回日本緩和医療学会学術集会(2020. 8. 9-10)		
PD20005:	中島信久: Integration of Oncology and Palliative Care(IOP)の具体的な取り組み. ESMO-DC 申請プロセスにおいて見えてきた課題と解決策 第25回日本緩和医療学会学術集会(2020. 8. 9-10)		
PD20006:	中島信久: 診療ガイドライン作成プロセスをもとに日常の臨床実践の中で生じる「ギモン」を研究に繋げる. 第17回日本口腔ケア学会学術大会(2020. 9. 2-3)		
PD20007:	Nakajima N: Impact of diagnosis of refractory cachexia and appropriate nutritional support on survival in terminal cancer patients. 58 th Annual meeting of Japan Society of Clinical Oncology (2020. 10. 22-24)		
その他の刊行物			

MD20001: 中島信久: 緩和ケアと口腔管理 がん終末期の口腔ケア –だんだんと食べられなくなっていく中での役割–. 周術期等口腔機能管理の実際がよくわかる本 84-88, クインテッセンス出版, 東京, 2020.

×

A. 研究課題の概要

I. 産科周産期医学

1. 帝王切開子宮切開創マーキングの子宮筋層菲薄化防止効果について(金城忠嗣, 屋良奈七, 新田迅, 正本仁, 青木陽一)

帝王切開の際, 良好な創傷治癒を目的に子宮切開創部の上下筋層を正しく合わせて縫合することは, 子宮筋層の菲薄化を回避し次回妊娠の子宮破裂リスクを低下させるのに極めて重要である。当科では子宮筋層切開前に切開予定部をマーキングし, 筋層縫合時にこのマーキング部位を参考に切開面を正しく合わせる術式を導入している。帝王切開での子宮切開創マーキングが子宮筋層の菲薄化防止に有効か検討した。

2013年10月~2019年11月の期間に, 帝王切開既往がある単胎妊娠の予定帝王切開例を対象とした。対象を前回帝王切開時に子宮筋層をマーキングしたA群, マーキングしてないB群に分け, 術前の子宮下節(lower uterine segment: LUS)の計測値とLUSのgradeを両群で比較検討した。LUSの厚さは, 帝王切開前に経腔超音波を用い, 全層(full LUS: fLUS)と筋層(muscular LUS: mLUS)の両者を測定した。帝王切開時のLUS肉眼所見は, grade I; 異常を認めない, grade II; 子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化, grade III; 子宮内容を透見できる筋層菲薄化, grade IV; 漿膜のみを残した筋層欠損, とした。成績として, A群は33例, B群は67例であり, 超音波のfLUS, mLUS計測値は2群間で差がなかった。LUSのgrade IIIとIVはB群でのみ確認された。LUS grade II・III・IVを子宮筋層菲薄化群とし, 両群で統計的な差があるか検討したところ, 両群で有意差はなかったが(p=0.19), A群でmLUSが厚い傾向にあった。結論として, 帝王切開時に予定切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化予防に貢献できる可能性が示唆された。

2. 当科における胎児発育不全に対する管理の検討(玉城夏季, 金城忠嗣, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一)

当科における胎児発育不全(Fetal growth restriction: FGR)症例の管理と, 出生した児の周産期予後や合併症を明らかにするため, 2013年から2019年において当科で管理したFGR症例113例のうち除外例を除く92例を対象に母体背景, 分娩適応, 新生児予後, 診断時期でわけた児の予後を診療録より後方視的に検討した。母体年齢の中央値は33歳, 初産婦は46例(50%)であった。分娩決定は早産例では胎児心拍陣痛図(Cardiotocogram: CTG)異常による胎児適応が26%, 正期産では破水や絨毛膜羊膜炎などの産科適応が76%と多かった。胎児発育停滞によるものは34週以降の分娩中11例(14%)のみで, 頭圍発育停滞での分娩決定は認めなかった。新生児合併症

は未熟児網膜症5例(5%)であり, いずれも33週未満で分娩となった症例において認めた。周産期死亡は3例(3.3%)で, いずれもEarly onsetかつ早産となった症例において認めた。Early onsetで早産となった症例で, 羊水過少・臍帯動脈血流異常の頻度が有意に高く, 予後不良の予知因子と考えられた。

3. 子宮頸部円錐切除後妊娠における腔内細菌叢と流早産発生に関するマイクロバイーム解析(金城忠嗣, 新田迅, 金城唯, 正本仁, 青木陽一)

腔内マイクロバイームは, 年齢, 生殖状況, 民族, 性, pH, および他の因子により影響を受け, 生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている(Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され, 多様性があり, 流早産(Hyman RW, et al. 2014), 婦人科感染・癌および癌患者(Chase D, et al. 2015)の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが, 円切後の早産発生に何らかの影響を与えている可能性について探索したいと考えた。円錐切除後妊娠の流早産発生と腔内マイクロバイームの関連を調べ, 正常腔内細菌叢の破綻が流早産発生への関与を明らかにすることを目的として, 前方視的コホート研究を計画した。主要評価項目は腔内マイクロバイーム, 副次評価項目は1)流早産治療の有無 2)子宮頸管長(14週~22週) 3)腔分泌物顆粒球エラストアーゼ値とした。現在症例登録中である。

4. 胎児発育不全に対するタダラフィルの経母体投与の有効性・安全性に関する臨床試験 プラセボ対照ランダム化比較第II相多施設共同研究-TADAFER II b - (金城忠嗣, 金城淑乃, 知念行子, 青木陽一)

子宮内で胎児の発育が制限される胎児発育不全(Fetal growth restriction: FGR)は, 周産期領域における重要な疾患である。理由は, FGRは胎児・新生児・乳児死亡の生命予後を悪化させ, 生存した場合においても運動発達遅延, 知的障害, 自閉症スペクトラム, 注意欠如・多動症などの神経学的後遺症を増加させるからである。加えて, 胎内で制限された発育に起因したプログラミングにより, 成人以降の糖尿病, 高血圧などの生活習慣病のハイリスク群となる。しかし, FGRに対する有効な治療法はなく, 胎児の発育が限界を迎えた時点で仮に早産であっても, 胎外へ娩出することが唯一の対応手段である。

FGRの原因として, 胎盤が形成される段階で子宮らせん動脈のリモデリングが障害され, 虚血胎盤が形成されることが示されている。近年, このような虚血に陥った胎盤の機能を改善させるための1つの治療薬として, ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬が注目されている。PDE5阻害薬は, 一酸化窒素(NO)の経路を

介して血管平滑筋の弛緩および血管拡張作用を有する。三重大学のグループは、PDE5 阻害薬の1つであるタダラフィルを用いて、胎児発育不全症例を対象としたタダラフィル療法の有効性および安全性をプラセボを用いた二重盲検ランダム化比較試験にて行う、という多施設共同研究を実施している。琉球大学産婦人科も研究協力施設として症例登録中である。

5. 沖縄県における早産発生のリスクファクターに対するケースコントロール研究(金城淑乃, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

児の未熟性が問題となる妊娠 35 週未満での早産率に関して厚生労働省人口動態統計によると平成 24 年, 25 年, 26 年で各々 2.85%, 2.85%, 2.82% であるのに対し, 沖縄県においては同期間の 35 週未満早産率は 3.30%, 3.32%, 3.36% と全国と比べて効率となっている。高い早産率を反映して低出生児体重児の出生も多く, 平成 30 年度の母子保健の主なる統計によると全国では 9.4% であるのに対し, 沖縄県は 11.0% と全国一高い率を示している。早産のリスク因子としては, 絨毛膜羊膜炎, 歯周病, 母体合併症, 妊娠中の喫煙, 多胎妊娠, 既往早産, やせや妊娠中体重増加不良, 妊娠中の喫煙, 子宮奇形, 胎児発育不全などがあげられる。出生率全国一として知られる一方で早産率の高いわが県において, 早産発生のリスク因子を明らかにし, それらを考慮した早産予防策を確立することが重要と考え, この研究を行う方針とした。

2013 年 1 月から 2019 年 12 月の期間に妊娠 22 週以降で分娩した症例, 琉球大学病院 2236 例, 沖縄県立中部病院 7213 例, 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 2683 例, 合わせて 13466 例を対象とした。早産例と正常産例の背景を比較し早産におけるリスクファクターを調べることを目的とし, 現在研究を継続している。

6. 向精神薬, 抗てんかん薬服用妊婦の出生児において授乳が薬物離脱症状発現に与える影響について(金城淑乃, 金城唯, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一, 呉屋英樹, 吉田朝秀)

向精神薬, 抗てんかん薬投与妊婦の出生児は薬物離脱症候群の高リスクとされている。母乳投与は, 移行剤の児への直接的作用が懸念される一方, 母乳中の微量薬物が症状抑制につながる可能性も指摘されている。向精神薬, 抗てんかん薬投与妊婦の出生児において母乳投与が薬物離脱症状に与える影響について検討した。

研究方法については, 分娩まで向精神薬, 抗てんかん薬を投与された妊娠中, 早産, 児先天異常, 児症状を発現する母体合併症例を除いた 129 妊婦の児 131 例を対象とした。児離脱症状の評価は, 磯部らの新生児薬物離脱症候群チェックリストを用いて生後 6-8 時間毎にスコア化し, 最低生後 48 時間は継続した。対象を母体単剤投与, 2 剤投与, 3 剤以上投与例に分け各グループ内で母乳群と断乳群の離脱症状スコアを比較した。

成績としては, 単剤投与 (n=35) では母乳群 25 例, 断乳群 10 例, 2 剤投与 (n=42) は母乳群 24 例, 断乳群 18 例, 3 剤以上 (n=54) では母乳群 22 例, 断乳群が 32 例であった。平均の離脱症状スコアは, 単剤投与では母乳群 0.92 ± 0.31 , 断乳群 0.60 ± 0.48 で両群間に差が無かった。2 剤投与では母乳群 1.08 ± 0.46 , 断乳群 3.33 ± 0.54 で断乳群が有意に高かった ($p=0.003$)。3 剤以上では母乳群 1.91 ± 0.60 , 断乳群 3.00 ± 0.49 で有意差が無かった。薬物治療適応となるスコア 8 点以上の例は 5 例で全て断乳例であった。

以上の成績から, 結論として母乳投与は児離脱症状発現低下に働く場合があり, その可否については一律な断乳ではなく, 薬剤母乳移行性, 薬剤数, 母乳育児可能な環境か等の問題を検討して判断することが望ましいことが示唆された。

7. 双胎妊娠 GDM における small for gestational age 児発生率の検討。ー沖縄県立中部病院, 県立南部医療センター・こども医療センターとの共同研究ー(池村晶子, 正本仁, 金城淑乃, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一, 大畑尚子, 金城国仁, 橋口幹夫, 山下薫, 長井裕, 佐久本薫)

子宮内で 2 児の発育を担う双胎妊娠は単胎妊娠に比較し栄養需要が高い。一方で現行の妊娠糖尿病 (GDM) の管理法は単胎妊娠の検討から考案されたもので, 双胎妊娠に適用した場合低栄養由来の small for gestational age (SGA) 児出生のリスクが高くなる懸念がある。治療管理した双胎妊娠の GDM 例の SGA 児率を非 GDM 例と比較し, 現行の GDM 管理での双胎妊娠 SGA 児発生リスクを検討した。

研究対象は, 当院を含む 3 施設にて管理した双胎妊娠 GDM 母体 56 例と出生児 112 例を GDM 群, 非 GDM 双胎妊娠の母体 716 例と出生児 1432 例を非 GDM 群とした。分娩週数, 妊娠高血圧症候群 (HDP) 発症率, 出生体重, 3, 10 パーセントイル未満 SGA 児の率, 児酸素投与例, 児挿管例, 新生児低血糖, 新生児死亡例の率を周産期登録データベースから後方視的に調べ両群で比較した。

成績については, 分娩週数の中央値は GDM 群 36 週 (range 25-38), 非 GDM 群 36 週 (22-39) で両群に差がなかった。HDP 発症率は GDM 群 7 例 (12.5%), 非 GDM 群 95 例 (13.3%) で差がなかった。出生体重の中央値は GDM 群 2165g (710-3330), 非 GDM 群 2240g (384-3505) で差がなかった ($p=0.49$)。10 パーセントイル SGA 児の率は GDM 群 30 例 (26.8%), 非 GDM 群 374 例 (26.1%) で両群の差は認めず ($p=0.91$)。3 パーセントイル SGA 児の率も GDM 群 12 例 (10.7%), 非 GDM 群 178 例 (12.4%) で差がなかった ($p=0.76$)。児酸素投与例, 児挿管例, 新生児低血糖, 新生児死亡例の率についても両群で差は認めなかった。

本研究の成績から, 双胎妊娠 GDM においては, 現行の GDM 管理下でも SGA 児出生リスクは増加しないことが示唆された。

II. 不妊・内分泌学

1. 肥満は血清 AMH に影響するのか? (赤嶺こずえ,

銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 青木陽一)

肥満女性では IVF 治療成績が低下することが知られているが, 原因として卵胞内のホルモン合成や代謝の変化, 炎症, 酸化ストレス反応の上昇, 肥満女性特有の代謝の変化(インスリン, レプチンなど)が胎発育や黄体機能, 初期の胎発育, 絨毛機能, 内膜受容能に影響するのではないかと推測されている。そこで, 肥満による卵巣予備能への影響もあるのではないかと仮説をたて, 卵巣予備能の指標として AMH を用い, 肥満が AMH に与える影響を調べることを目的とした。挙児希望にて当院初診となり AMH 測定を行った患者 208 例(PCOS 患者は除外)を対象とし, 診療録を後方視的検討した。評価項目として, BMI と AMH の関係, AMH に影響を与える因子の抽出を行った。統計学的方法是 pearson の相関係数, 重回帰分析を用いた。対象 208 例の AMH の平均値は 2.49ng/ml, AMH 測定時の年齢は 36.9 歳であった。BMI 25 以上の肥満は 20.8%で, 全国平均に比較し肥満率は同等であった。喫煙者は 10.6%, 20g 以上の飲酒を 11.5%に認め, 全国平均よりやや高い傾向にあった。BMI と AMH の相関を調べたところ関連を認めなかった($r=0.02$, $p=0.77$)。次に, BMI ごとに, やせ, 標準, 肥満の 3 群に分けて, 年齢調整後の AMH の平均値を比較したが有意差はなく, BMI と AMH に関連を認めなかった($p=0.39$)。最後に, AMH に影響を与える因子を抽出するため, 年齢, BMI, 喫煙, 飲酒, 卵巣手術の既往の項目で多変量解析を行うと, 年齢のみが AMH に影響をあたえる独立した因子となり, BMI は関連を認めなかった。肥満は血清 AMH 値に影響を与えないことが示唆された。

2. 甲状腺機能低下症を有する症例における体外受精・胚移植の治療成績と周産期予後 (平敷千晶, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

妊婦における TSH 上限は $2.5 \mu\text{IU/mL}$ とされているが, 不妊治療症例の甲状腺機能の最適な治療目標は明らかでない。甲状腺機能低下症を適切に治療して IVF を施行した場合の治療成績を明らかにする。

【方法】2009 年 1 月から 2015 年 12 月までの期間, 当科で初回の IVF-ET を施行した 343 症例を対象とし後方視的検討を行った。初診時に甲状腺機能をスクリーニングし, 甲状腺機能低下症を有する場合は専門医による診察および甲状腺自己抗体が測定され必要に応じて LT4 治療が開始された。甲状腺機能が正常化($\text{TSH} < 4.2 \mu\text{IU/mL}$)した時点で IVF-ET を施行した。また, 甲状腺機能低下症例の不妊治療開始時 TSH 値を $\geq 2.5 \mu\text{IU/mL}$ と $< 2.5 \mu\text{IU/mL}$ に分けた場合, 甲状腺自己抗体の有無による治療成績を比較した。対象 343 症例のうち甲状腺機能正常は 310 症例, 甲状腺機能低下症を認めたのは 33 症例であった。甲状腺機能低下症のうち 20 症例は IVF-ET 開始時点で $\text{TSH} < 2.5 \mu\text{IU/mL}$, 13 症例は $\text{TSH} \geq 2.5 \mu\text{IU/mL}$ であった。甲状腺機能正常群, $\text{TSH} < 2.5$ 群, $\text{TSH} \geq 2.5$ 群の 3 群に分類し患者背景を比較すると, 年齢, BMI, 経妊回数, 不妊期間, 不妊因子, AMH, FSH 基礎値は同等であった。初診時 TSH はそ

れぞれ 1.7 ± 0.9 , 4.3 ± 3.4 , 5.3 ± 5.8 と有意に甲状腺機能正常群で低値($p < 0.0001$), 初診時 FT4 は 1.2 ± 0.2 , 1.13 ± 0.3 , 1.09 ± 0.2 と有意に甲状腺機能正常群で高値であった($p=0.0101$)。甲状腺機能低下症例では甲状腺機能正常化までの期間は $\text{TSH} < 2.5$ 群と $\text{TSH} \geq 2.5$ 群で同等であったが(1.5 ± 2.2 vs. 2 ± 3.2), 甲状腺機能正常化に要した LT4 投与量は 43.8 ± 29.8 vs. 0 ± 18 と有意に $\text{TSH} < 2.5$ 群で多かった($p < 0.01$)。治療成績について, 調節卵巣刺激法, 受精方法, 採卵前 E_2 値, 採卵数, 受精卵数, 良好胚数, 胚盤胞移植率, 融解胚移植率, 臨床的妊娠率, 生児獲得率, 流産率, 周産期合併症, 児の出生体重と合併症に関して有意差は認めなかった。

次に甲状腺機能低下症 33 症例において甲状腺自己抗体の有無により 2 群に分類し治療成績, 周産期予後を比較した。甲状腺自己抗体陽性群($n=15$), 陰性群($n=18$)の治療成績, 周産期予後は同等であった。甲状腺機能低下症を有する場合も, 適切な治療により甲状腺機能が正常化した時点で IVF-ET を施行すれば, TSH の治療目標値や甲状腺自己抗体の有無に関わらず治療成績と周産期予後は良好であった。

3. Artificial Shrinkage を用いた凍結融解単一胚盤胞移植成績について (宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

拡張期胚盤胞の凍結による変性防止を目的に, 胞腔内の水分を除去し氷晶形成を防ぐ Artificial Shrinkage(人工的胞腔収縮処理: 以下 AS)を行うことがある。当院で施行した AS について臨床成績の検討を行った。2014 年 12 月から 2017 年 12 月に凍結融解単一胚盤胞移植を行った 287 周期を対象とし, AS を用いて凍結融解単一胚盤胞移植を行った 107 周期(AS 群: 2016 年 6 月~2017 年 12 月), AS を用いていない 180 周期(NAS 群)について以下の検討を行った。AS 処理および凍結には Sucrose 溶液を使用し, cryotop 法による Vitrification を行った。[検討 1]全ての周期における臨床的妊娠率及び流産率, [検討 2]単一拡張良好胚盤胞移植周期(Gardner 分類 4BB 以上)における臨床的妊娠率及び流産率, [検討 3]単一拡張良好胚盤胞移植周期における ET キャンセル周期, の 3 つの検討項目で臨床妊娠率および流産率を比較した。AS 群および NAS 群の患者年齢は 37.8 ± 4.1 歳 vs 37.3 ± 3.7 歳, 移植時子宮内膜厚は $10.7 \pm 1.9\text{mm}$ vs $10.5 \pm 1.8\text{mm}$, その他患者背景に有意差はみられなかった。検討項目別の AS 群および NAS 群の臨床妊娠率, 流産率は以下の通りである。[検討 1]すべての周期: 臨床妊娠率 43.9% vs 37.8% ($p=0.17$), 流産率 14.9% vs 17.6% ($p=0.61$)。[検討 2]単一拡張良好胚盤胞移植周期: 臨床妊娠率 52.8% vs 47.4% ($p=0.39$), 流産率 13.2% vs 16.2% ($p=0.16$)。[検討 3]単一拡張良好胚盤胞移植周期における ET キャンセル率: 2.8% vs 6.4% ($p=0.02$)であった。AS を施行することで ET キャンセル率を有意に低下させた。また, 有意差は得られなかったものの, AS 非施行群よりも AS 施行群において臨床成績が良好である傾向を認めた。単一拡張良好胚盤胞凍結前の AS は有用であることが示唆された。

4. 早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の治療成績（赤嶺こずえ，銘苺桂子，大石杉子，宮城真帆，久高亘，青木陽一）

子宮体癌 IA 期（類内膜腺癌 G1）の術前診断で腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術を受けた症例の，治療成績，安全性を検討することを目的とした。腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術は，2014 年 6 月に当院倫理委員会の承認を受け，2014 年 11 月に実施医療施設の認可を受け導入した。子宮体癌 IA 期（類内膜腺癌 G1）と診断され同手術を受けた症例のうち，導入初期（2014 年 6 月～2016 年 12 月：27 例）と現在（2017 年 1 月から 12 月：19 例）の診療録を後方視的に検討した。導入初期は婦人科腫瘍専門医のもと内視鏡技術認定医が固定で手術を行ったが，現在は内視鏡技術認定医のもとで技術認定を目指す複数の婦人科腫瘍専攻医が執刀している。腹腔鏡手術の治療的，技術的妥当性については，腫瘍・内視鏡両チーム合同で議論し適応を判断している。導入初期と現在で，年齢，BMI の平均値は 58 vs. 60 歳，25 vs. 27 kg/m² と初期に比べ現在では BMI が高いより難度の高い症例にも施行していた。両群間で，術中出血量 200 vs. 115 g，手術時間 264 vs. 251 分，摘出リンパ節数 9.1 vs. 7.2 個と有意差なく，リンパ節転移や再発も認めなかった。合併症は，導入初期で，助手の視野外での鉗子操作が原因の小腸穿孔 1 例とヘパリン使用症例の術後出血 1 例を認めたが，現在では腔断端感染 3 例のみで，初期に比較すると重篤な合併症が少なかった。腹腔鏡下悪性腫瘍手術は，現時点で再発はなく，重篤な合併症も減少し，安全に施行できていると考える。治療成績を維持し安全性を確保しながら手術を行うために，婦人科腫瘍医，内視鏡技術認定医の連携が必要であり，チーム全体で内視鏡手術に対してのリスクを共有することが重要である。

5. 多価不飽和脂肪酸がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について（銘苺桂子，宜保敬也，長田千夏，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，平敷千晶，青木陽一）

わが国の社会では，晩婚化により初産年齢が高齢化の一途をたどっており，波及的な影響として望むときに子供に恵まれず，不妊治療を要するカップルが急増している。不妊治療における体外受精の実施件数も増加しており，その結果として H22 年では総出生児数に占める体外受精出生児数の割合が 2.7% となるなど，こちらも増加の一途をたどっている。体外受精・胚移植（In vitro fertilization- Embryo transfer; IVF-ET）では顕微操作など技術の発展が著しいものの，最終的な妊娠成功には卵子や精子の質が重要であり，最近になって体外受精・胚移植における胚の質には食生活や生活習慣が影響を及ぼすとの報告がなされている（Braga et al. 2015 Reprod Biomed Online 31）。食生活をはじめとする生活習慣が妊娠や胚の質に及ぼす影

響については社会的な関心が高まっているものの，どのような因子がどの程度，妊娠成功や胚の質に実際に関わっているかは明らかではなく，科学的な根拠に基づく詳細な解析が求められていた。卵子と顆粒膜細胞の細胞膜には豊富な脂肪酸が存在し，卵子の核成熟から胚発育までのエネルギー源として利用される。必須脂肪酸である α -リノレン酸は卵子の核成熟に関連しているという報告がある（Kim JY, et. al. 2001）。ヒトの IVF-ET においては，n-3 系不飽和脂肪酸を多く摂取することと良好胚の獲得に相関があるとの報告や（Fatima H et al. 2011），リノール酸は受精率と正の相関を，アラキドン酸は負の相関を認めた（Shaaker et al. 2013）との報告がある。しかしながら，国内外を通して不妊と生殖に関する研究は少なく，今回の研究テーマである卵胞液や血液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質，胚発生能，妊娠成立との関連については明らかになっていない。本研究では，IVF-ET 施行例の血中脂肪酸濃度と卵胞液内脂肪酸濃度を測定した。血中脂肪酸濃度と卵胞液内濃度は相関を示した。卵胞液中の n-3 多価不飽和脂肪酸/n-6 多価不飽和脂肪酸比は受精率と正の相関を示し，EPA や DHA を含む魚類の摂食が受精に関連することが示唆された。しかしながら，それら脂肪酸がどのような形で存在しどのように代謝されているのかはまだ不明である。今後の研究課題としては，受精に関わる脂肪酸の同定と代謝，受精以降の胚発生における脂肪酸の役割について明らかにする。まず，血液中と卵胞液中の脂肪酸と卵子の質，受精率の関連を検討し，受精に関わる脂肪酸を同定する。次に，同定した脂肪酸の血中，卵胞液中の代謝を明らかにする。さらに，同定した脂肪酸の IVF-ET 実施者への経口投与（臨床研究）により卵子の質や受精率の向上や胚の質の向上が得られるかどうかについて明らかにする。

6. 不良胚移植後妊娠の妊娠予後（赤嶺こずえ，銘苺桂子，大石杉子，宮城真帆，新田迅，知念行子，金城忠嗣，平敷千晶，正本仁，青木陽一）

体外受精の成績は向上してきたが，加齢や卵巣機能低下など，難治性不妊症と呼ばれる患者に対しての成績は，いまだ低い状態である。このような症例の多くは，排卵誘発剤に対する反応が極端に悪いため，1 回の採卵で得られる受精卵の個数は少なく，1 個も得られない周期も少なくない。貴重な受精卵が形態学的不良胚のみであった場合，移植後の流産，周産期予後に関して不安を訴える患者も多く，移植すべきか苦慮することがある。良好胚に比べると，不良胚の移植周期あたりの臨床的妊娠率，生児獲得率が低いことは，これまで多くの文献で報告されているが，不良胚移植

後の妊娠転帰に関してはまだ不明な点が多い。良好胚移植後妊娠と不良胚移植後妊娠を比較し、不良胚移植後妊娠の妊娠予後を明らかにする。方法は、2008年1月から2014年12月の期間、当院で胚移植を施行した802周期のうち、良好胚のみを移植した周期(G群; n=338)と不良胚のみを移植した周期(P群; n=365)の妊娠転帰と周産期予後を比較した。良好胚は、初期胚はVeeck分類Grade2以上、胚盤胞はGardner分類3BB以上とし、それ以外を不良胚とした。胎嚢が確認できた場合を、臨床的妊娠と定義した。移植周期あたりのG、P群の臨床的妊娠率は37.6 vs. 15.6% (p<0.0001)、生児獲得率は25.7 vs. 7.7% (p<0.0001)で、G群が有意に高率であった。臨床的妊娠あたりのG、P群の生児獲得率は68.5 vs. 49.1% (p=0.013)とG群で有意に高く、流産率は26 vs. 40.4% (p=0.053)で有意差はないものの、P群で高率であった。生児獲得した症例のうち、単胎で妊娠転帰の詳細が得られた症例(G群; n=80, P群; n=25)で、出生体重、出生週数、分娩方法、SAG, LGA, preterm PROM, 早産率、低出生体重率、巨大児、臍帯動脈血pH<7.20、奇形率の項目で周産期予後を比較すると、いずれの項目も2群間に有意差はなく、周産期予後は同等であった。結論として、不良胚移植は、臨床的妊娠後の生児獲得率が低く、流産が高率であったが、生児獲得例の周産期予後は良好胚と同等である。

7. 若年がん患者に対する精子凍結保存の現状について (宜保 敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

当院での妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の現状を解析し、課題を明らかにする。対象は、1998年2月~2018年10月に精子凍結を希望し、当科のがんと生殖医療カウンセリング外来を受診した93例。精子凍結前に日本産科婦人科学会の見解に基づき文書による説明と同意を得た。また、精子凍結は精液所見に応じて1~4本、精液所見不良時は複数回の採精を依頼した。セムチューブを用いて、簡易液体窒素蒸気法で凍結した。受診した93例のうち、精子凍結実施症例は79例であった。沖縄がんと生殖医療ネットワーク構築を開始した2014年7月以降、60例が受診し46例に凍結を実施した。精液所見不良または採精困難にて凍結ができなかったものが11例、カウンセリングのみが3例であった。また、化学療法前の凍結が77例、化学療法後の凍結が2名であった。凍結時年齢は、平均30.2±9.2歳(15~52歳)で、20代(39.2%)が最も多かった。疾患の内訳は、精巣腫瘍30例(38.0%)、悪性リンパ腫15例(19.0%)、急性白血病12例(15.2%)、その他17例(21.5%)であった。乏精子症を42例(53.2%)に認め、うち精巣腫瘍患者が22例(27.8%)。射出精液中に精子を確認できずOnco-TESEを施行した2例のうち、1例で凍結が可能であった。12例17周期で凍結精子を用いてIVF-ICSIを施行。13周期(76.5%)で受精卵獲得、12周期で妊娠成立、9周期(69.2%)で生児獲得または継続中である。受精卵を得られなかった2例4周期は、融解後に運動精子を認めないものであった。一方で、治療後自然妊娠をした、更新希望なし、または

本人が亡くなっている、などの理由で破棄希望が5例、凍結保管後の未更新が9例(11.4%)であった。融解後の運動精子を認めた場合は、生児獲得率は高く、妊孕性温存目的の精子凍結は有用であると考えられる。しかしながら、がん治療前であっても精液所見が不良である頻度は高い。凍結-融解後に精子の運動性を認めず、受精卵が得られないというリスクを説明しておく必要がある。

8. ホモシステインがヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について (赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 平敷千晶, 杉山仁, 青木陽一)

ホモシステイン(Hcy)はメチオニンの代謝過程で生成されるアミノ酸であり、精子数や運動率の減少、卵の質の低下など、生殖に及ぼす有害作用が報告されている。Hcy代謝に必要な補酵素(VB12, 葉酸)の摂取不足がHcy上昇の一因と言われているが、食生活と不妊との関連に関する情報はほとんどない。本研究の目的は、FFQ摂食アンケートでビタミン摂取量(VB12, 葉酸)を算出し、血清や卵胞液中のHcy, VB12, 葉酸濃度との相関を評価し、ホモシステインがヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響を明らかにすることである。当科にてIVFを施行した10例を対象とし、過去1年間の標準摂取量をfood frequency questionnaire (FFQ)により聴取し、VB12, 葉酸の摂取量と血清濃度との相関を評価した。また、血清と卵胞液中の葉酸, VB12, Hcy濃度の相関を評価した。統計はピアソンの相関分析を用いて行った。10例の平均年齢は36.2±4, 平均BMIは21.7±3.2であった。摂取VB12平均値は4.4±1.5 μg/mL, 葉酸平均値は229±61 μg/mLであった。血清濃度は、VB12平均値381±162 pg/mL, 葉酸平均値13.2±7.3 ng/mL, Hcy平均値5.7±1.7 nmol/mLで、摂取量と血清量との相関は認めなかった。卵胞液中濃度は、VB12平均値295±108 pg/mL, 葉酸平均値17.7±9.9 ng/mL, Hcy平均値4.7±1.3 nmol/mLで、血清濃度とそれぞれ強い相関を認めた(VB12, r²=0.66, 葉酸, r²=0.89, Hcy, r²=0.73)。結論として、FFQより算出された葉酸, VB12摂取量と血清濃度には相関を認めなかったが、血清と卵胞液中の濃度には相関が認められた。今後は症例数を増やし、卵の質および妊娠率との関連を追跡し、食生活と不妊症との関連に関して解明していきたい。

9. 深部子宮内膜症を有する不妊症例に対する腹腔鏡手術 (銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

不妊治療目的に腹腔鏡下子宮内膜除去術を施行した症例において、深部子宮内膜症を有した症例の周術期合併症と妊娠率を調査した。2013年1月から2016年8月の期間に、不妊治療目的に子宮内膜症除去術を施行した際に深部子宮内膜症を認め、術後観察期間が6か月以上の13例を対象とした。深部子宮内膜症切除は、直腸側腔を展開して尿管を剥離し、腸管を剥離してダグラス窩を解放し内膜症組織と思われる結合組織を切除した。r-ASRM分類, Endometriosis Fertility Index (EFI)で分類し、子宮内膜症の重症度と妊娠との

関連を調査した。子宮内膜症性嚢胞は両側性が12例、片側性が1例、全例に卵巣嚢腫核出術と付属器周囲癒着剥離術、深部内膜症切除術を施行した。r-ASRM分類は全例IV期、score値の中央値は85.2点(52~122点)と高く、EFI中央値は3.3点(1~6点)と低かった。腸管や尿管損傷などの周術期合併症は認めなかった。7例(58.3%)に妊娠成立し6例が生児獲得した。妊娠例(n=7)と非妊娠例(n=6)を比較すると、平均年齢(33.9 vs. 32.9歳)、不妊期間(4.3 vs. 3.8年)、AMH値(1.73 vs 2.56)、r-ASRM score(85.3 vs. 85点)、EFI(3.3 vs 4点)に有意差を認めなかった。IVFは妊娠例の6例(86%)、非妊娠例の2例(33%)に施行され、平均採卵数は有意に妊娠例で多かった(5.7 vs 3個, $p = 0.04$)。また術後不妊治療期間は非妊娠例で有意に長く(10.1 vs 21.3ヶ月, $p = 0.005$)、妊娠例では早期にIVFを施行し妊娠している一方で、非妊娠例は一般不妊治療で治療が長期化していた。不妊治療目的に深部内膜症手術を施行した症例において、妊娠例と非妊娠例の子宮内膜症重症度に大きな差はないが、IVFを早期に施行し多くの胚を得られた症例が妊娠例に多く認められた。挙児希望症例においては深部子宮内膜を外科的に切除できたとしても積極的なIVFの導入が必要である。

10. 当院における日本人患者と外国人患者のIVF治療成績について(長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

当院は近隣に国外の基地が存在することもあり外国人患者を受け入れている。日本人患者(Jp群)と外国人患者(Fp群)のIVF治療成績を比較しその違いについて明らかにする。2012年から2016年の期間にIVFを施行したFp群40例、採卵41周期、移植69周期、Jp群462例、採卵868周期、移植820周期を対象としIVF治療成績を検討した。統計は χ^2 検定及びt検定で行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。Fp群 vs Jp群における採卵周期の年齢、不妊期間、AMH値、採卵数の平均はそれぞれ34.3歳 vs 39.1歳($p < 0.01$)、3.6年 vs 3.7年($p = 0.58$)、4.7 ng/ml vs 2.1ng/ml ($p < 0.01$)、10.6個 vs 6.3個($p < 0.01$)であり、不妊期間以外で有意差を認めた。同様に移植周期での年齢、不妊期間、AMH値の平均はそれぞれ33.8歳 vs 38.6歳($p < 0.01$)、3.4年 vs 3.6年($p < 0.01$)、6.4 ng/ml vs 2.7 ng/ml ($p = 0.02$)、平均IVF回数は1.3回 vs 4.0回($p < 0.01$)で有意差を認めた。Fp群とJp群の不妊原因は子宮内膜症5.7% vs 8%($p = 0.63$)男性因子28.6% vs 42.1%($p = 0.12$)受精障害0% vs 12.2%($p = 0.03$)、卵管因子45.7% vs 28.5%($p = 0.03$)、原因不明不妊28.6% vs 9.4%($p < 0.01$)、卵巣機能低下2.9% vs 38.8%($p < 0.01$)、男性因子と原因不明不妊の両方10.0% vs 0%($p < 0.01$)、男性因子と子宮内膜症以外で有意差を認めた。Fp群 vs Jp群の移植あたり妊娠率は36.2% (25 / 69周期) vs 24.8% (203 / 820周期)、 $p = 0.03$ 、症例あたり妊娠率は54.3% (19 / 34例) vs. 46.6% (170 / 365例)、 $p = 0.30$ 、両群の臨床妊娠群の平均移植回数は2.4回 vs 4.5回($p < 0.01$)、移植あたりの妊娠率と両群の臨床妊娠群の平均移植回数で有意差を認め

た。当院を受診する外国人女性は日本人女性よりも有意に若く、卵管因子や原因不明でIVFを施行する頻度が高い。逆に卵巣機能低下の頻度は有意に低く、日本人女性に比較して少ない移植回数で妊娠に至る。以上より外国人女性の臨床成績は、早い時期に不妊治療を開始する利点を示していると考えられる。

11. 若年AMH低値症例のIVF治療における生児獲得転帰(宮城真帆, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

Anti-Mullerian hormone (AMH)は卵巣予備能を表し、IVF転帰の予知に利用される。しかしながら若年のAMH低値症例は、生児獲得の予知が困難であるとされる。当科における若年AMH低値症例の生児獲得率を明らかにすることを目的とした。

方法:2015年1月~2017年12月、当科で初回採卵時にAMHを測定した25歳~42歳の不妊症患者296人、1077周期を対象とし、25~38歳をyoung group、39~42歳をolder groupとし、AMH <1.0ng/mLと ≥ 1.0 ng/mLでIVF転帰を比較した。young groupのAMH <1.0ng/mL (young low group)とAMH ≥ 1.0 ng/mL (young normal group)の平均採卵数は2.8個 vs. 11.5個($p = 0.0001$)、とyoung normal groupで有意に採卵数が多いものの、症例あたり累積妊娠率はそれぞれ50% vs. 65.9%、累積生児獲得率は39.3% vs. 50%であり、有意差を認めなかった。Older groupのAMH <1.0ng/mL (older low group)とAMH ≥ 1.0 ng/mL (older normal group)の平均採卵数は1.96個 vs. 6.83個($p = 0.0001$)、症例あたり累積妊娠率は14.6% vs. 19.8% ($p = 0.0038$)、累積生児獲得率は6.3% vs. 20.8% ($p = 0.029$)であり、いずれもnormal groupで有意に良好な成績であった。young low groupの妊娠例と非妊娠例の比較では、胚盤胞移植率が63.6% vs. 11.8% ($p = 0.010$)と有意に高く、生児獲得にいたるまでの採卵回数は有意に多かった。結論として若年のAMH低値症例は、採卵回数は増えるものの、胚盤胞移植が可能な症例で生児獲得の可能性はある。

12. 当科における造血器悪性腫瘍症例に対する妊孕性温存療法の現状と課題(銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

当科で施行した造血器悪性腫瘍症例に対するがんと生殖に関するカウンセリングと妊孕性温存療法の現状を調査し、課題を抽出する。2013年5月~2018年12月の期間、妊孕性温存についてカウンセリングを施行した53例のうち、造血器悪性腫瘍女性15例について後方視的に調査した。排卵誘発方法は患者の卵巣機能に応じて選択し、卵子・胚凍結はVitrification法で行った。造血器悪性腫瘍15例の内訳は、悪性リンパ腫10例、急性骨髄性白血病3例、慢性骨髄性白血病1例、キャスル病1例、5例は既に化学療法が施行されていた。卵子凍結についてカウンセリングを行った8例中、採卵を施行したものは3例であり、年齢はそれぞれ16, 25, 26歳、2例はすでに化学療法が開始され、AMH値は0.59, 0.68, 2.34ng/mlと低値であり、凍結MII卵子は4, 12, 13個であった。胚凍結についてカウ

セリングを行った6例中3例が採卵を行い、年齢はそれぞれ26, 28, 30歳、AMHは0.99, 5.48, 5.67ng/ml、2例は悪性腫瘍診断時妊娠初期であったため、流産手術を施行後に排卵誘発を行った。採卵数はそれぞれ8, 8, 18個、凍結胚数は初期胚3個、胚盤胞がそれぞれ4, 5個であった。月経中に排卵誘発開始を4例、ランダムスタートを3例に施行し、カウンセリング開始から採卵までの期間の中央値はそれぞれ37 vs 15日であり、採卵数は7.5 vs 13個、ランダムスタートにおいて採卵数の低下を認めずに有意に期間を短縮することができた。結論として、造血悪性腫瘍症例はすでに化学療法施行されている症例が多く、治療前の早急なカウンセリングが求められる。ランダムスタートにより採卵までの期間を短縮することで、治療開始前に時間的余裕のない症例でも採卵の適応を広げられる可能性がある。

III. 未熟児・新生児学

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

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

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

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

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

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

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

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Kanemura A, Masamoto H, Kinjo T, Mekaru K, Yoshida T, Goya H, Aoki Y: Evaluation of neonatal withdrawal syndrome in neonates delivered by women taking psychotropic or anticonvulsant drugs: A retrospective chart review of the effects of multiple medications and breastfeeding. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 254: 226-230, 2020.	(A)	○
OI20002:	Nakasone T, Taira Y, Shimoji Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Kaneshima I, Nishihira K, Mekaru K, Aoki Y: Hysterectomy for recurrent/residual cervical cancer following definitive radiotherapy. <i>In Vivo</i> 34:2173-2177, 2020. doi:10.21873/invivo.12026. PMID:32606201.	(A)	○

- OI20003: Shimoji Y, Nagai Y, Toita T, Ariga T, Heianna J, Nakasone T, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Kudaka W, Kaneshima I, Nishihira K, Mekaru K, Aoki Y: A phase II study of neoadjuvant chemotherapy followed by extended field concurrent chemoradiotherapy for para-aortic lymph node positive cervical cancer. *Anticancer Res* 40: 3565-3570, 2020. PMID:32487659 doi:10.21873/anticancer. 14346. (A) ○
- OI20004: Nakamura R, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Mekaru K, Kudaka W, Kinjo T, Aoki Y: Malignant bowel obstruction in recurrent gynecologic cancer: Who will benefit from palliative surgical intervention. *Eur J Gynaecol Oncol* 41: 513-516, 2020. ISSN:0392-2936 41,n. 4,2020. doi:10.31083/j.ejgo. 2020.04. 5070. (A) ○
- OI20005: Arakaki Y, Ariga T, Heianna J, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Kaneshima I, Nishihira K, Mekaru K, Aoki Y: Long-term outcomes of cervical adenocarcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy using paclitaxel and cisplatin. *In Vivo* 34: 2739-2743, 2020. doi:10.21873/invivo. 12096. (A) ○
- OI20006: Nakamura R, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Mekaru K, Aoki Y: Relative dose intensity and overall treatment time in older patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Geriatr Oncol* 2020 Sep 13;S1879-4068(20)30434-3. doi:10.1016/j. jgo. 2020. 09. 007. (A) ○
- OI20007: Isagawa S, Shiohira H, Hokama N, Nitta H, Yoshida T, Masamoto H, Aoki Y, Nakamura K: Measurement of zinc concentration in blood and breast milk of Wilson's disease patients taking zinc acetate. *Pharmazie* 75:176-177, 2020. doi: 10.1691/ph. 2020. 9765. (A) ○
- OI20008: Akamine K, Mekaru K, Gibo K, Nagata C, Nakamura R, Oishi S, Miyagi M, Heshiki C, Aoki Y: Impact of the one-carbon metabolism on oocyte maturation, fertilization, embryo quality, and subsequent pregnancy. *Reprod Med Biol* 25: 76-82, 2020. doi:10.1002 /rmb2. 12354. PMID:33488286; PMCID: PMC7812474. (A) ○
- OI20009: Yoshida T, Goya H, Iida N, Arakaki M, Sanabe N, Nakanishi K. Early parenteral nutrition in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Int.* 62: 200-205, 2020. (A) ○
- OD20001: 山本幸代, 香月きょう子, 徳永剛, 是松聖悟, 木下英一, 長谷川宏, 松本志郎, 澤田浩武, 鮫島幸二, 鹿島直子, 吉田朝秀, 宮里善次, 九州学校検診協議会成長発達・小児生活習慣病等専門委員会: 学校検尿での尿糖強陽性緊急受診システムの現状. *日本小児科学会雑誌* 124:1022-1027, 2020. (A) ○
- OD20002: 井坂亮司, 新田迅, 金城淑乃, 金城唯, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 当科における高齢妊娠の検討. *沖産婦誌* 42:11-16, 2020. (B) ○
- OD20003: 喜舎場千裕, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 子宮内膜症性不妊症と原因不明不妊の IVF 治療成績の比較検討. *沖産婦誌* 42:17-20, 2020. (B) ○

症例報告

- CI20001: Kinjo Y, Kinjo T, Mekaru K, Nitta H, Masamoto M, Aoki Y: Development of vaginal pseudoaneurysm 3 years after cesarean section possibly induced by anticoagulant and antiplatelet therapies. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2020 March; ID 6196575:<https://doi.org/10.1155/2020/6196575> (A) ○
- CI20002: Oishi S, Mekaru K, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y: Tubal pregnancy with acute bleeding treated by laparoscopic surgery: Tips and case presentation. *Open J Obstet Gynecol* 2020, 10, 100-107 <https://www.scirp.org/journal/ojog>. (A) ○
- CD20001: 比嘉詠美, 桃原由二, 池宮城梢, 吉田朝秀, 屋良朝雄: 胃破裂の発症に母児間輸血症候群の関与が考えられた極低出生体重児の1例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 56: 305-308, 2020. (B) ○

- CD20002: 渡部俊陽, 金城忠嗣, 金城唯, 金城淑乃, 新田迅, 正本仁, 青木陽一: 妊娠 33 週に発症した S 状結腸捻転の一例. 沖産婦誌 42: 51-55, 2020. (B) ○
- CD20003: 大石杉子, 銘苺桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 周術期抗凝固療法を行い腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術 4 日後に大量出血をきたした卵巣成熟奇形腫の 1 例: 周術期抗凝固療法のリスクを再考する Ryukyu Med J 39(1~4):59-64, 2020. (B) ○

国内学会発表

- PD20001: 銘苺桂子: 女性に求められているリーダー像の追求 女性団体連合協議会新春の集い. 那覇市 沖縄県男女共同参画センターでいるる 令和 2 年 1 月 11 日.
- PD20002: 銘苺桂子: 癌克服後に子供を授かる可能性をのこすために何ができるか. 小児・AYA 世代のがん患者に対する妊孕性温存療法に関する研修会 琉球大学病院 令和 2 年 1 月 22 日.
- PD20003: 銘苺桂子, 赤嶺こずえ: 女性の健康週間に学ぶプロダクティブヘルス これからの自分のために、いまできること 那覇市 沖縄県市町村自治会館 令和 2 年 2 月 1 日.
- PD20004: 赤嶺こずえ: これって更年期? 女性ホルモンとの上手な付き合い方 女性の健康週間に学ぶプロダクティブヘルス これからの自分のために、いまできること 那覇市 沖縄県市町村自治会館 令和 2 年 2 月 1 日.
- PD20005: 銘苺桂子: 第 1 回おきなわ妊活フェスタ. 浦添市 ハーモニーセンター 令和 2 年 2 月 2 日.
- PD20006: 銘苺桂子: 正解のない子宮内膜症をどうみるか~生殖医療専門医とラパロスコピストとしての視点から~ 東海不妊研究会 浜松 令和 2 年 2 月 15 日.
- PD20007: 銘苺桂子, 平良祐介, 大石杉子, 宮城真帆, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一: 腹腔鏡下準広範子宮全摘術におけるガットクランパーの使用経験~cancer cell spillage 予防のための工夫~ 第 42 回日本産婦人科手術学会 第 8 回ロボット手術学会 京都 令和 2 年 2 月 22 日~2 月 23 日.
- PD20008: 呉屋秀樹, 新垣真弓, 吉田朝秀, 仲西大輔, 中西浩一: 当院に置ける在胎 30 週未満児の短期予後に関する検討. 第 97 回沖縄小児科学会 沖縄 紙面発表 令和 2 年 3 月 8 日.
- PD20009: 金城淑乃, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 前置癒着胎盤の予防的大動脈バルーン閉塞下 cesarean hysterectomy における INVOS 5100C を用いた下肢 rSO₂ 測定の有用性. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会 WEB 開催 令和 2 年 4 月 23 日~28 日.
- PD20010: 大石杉子, 銘苺桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 妊孕性温存療法におけるランダムスタートの有効性. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会 WEB 開催 令和 2 年 4 月 23 日~28 日.
- PD20011: 高江洲朋子, 銘苺桂子, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 宮城真帆, 浦添千晶, 青木陽一: 妊孕性温存目的に卵子凍結を行い、がん治療後に胚移植に至った 2 症例について. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会 WEB 開催 令和 2 年 4 月 23 日~28 日.
- PD20012: 喜舎場千裕, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 子宮内膜症が IVF 治療成績に与える影響について 子宮内膜症性不妊症と原因不明不妊の IVF 治療成績の比較. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会 WEB 開催 令和 2 年 4 月 23 日~28 日.
- PD20013: 宮城真帆, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 子宮内膜症性不妊症に対する ART 施行前の腹腔鏡手術は有効か? ART 施行前に周術介入をした群としなかった群の比較. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会 WEB 開催 令和 2 年 4 月 23 日~28 日.
- PD20014: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 青木陽一: 帯下異常を有する OHVIRA 症候群に対する膈中隔切除術 術後 3 児を獲得した 1 例とレゼクとスコープが有用であった 1 例. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会 WEB 開催 令和 2 年 4 月 23 日~28 日.

- PD20015: 井坂亮司, 新田迅, 金城淑乃, 金城唯, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 当科における高齢妊娠の検討. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会 WEB 開催 令和 2 年 4 月 23 日~28 日.
- PD20016: 渡部俊陽, 金城唯, 金城淑乃, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一: 妊娠 33 週に合併した S 状結腸軸捻転症の一例. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会 WEB 開催 令和 2 年 4 月 23 日~28 日.
- PD20017: 銘苺桂子: 癌克服後に子供を授かる可能性をのこすために何が出来るか 小児・AYA 世代のがん患者に対する妊孕性温存療法に関する研修会 北部地区医師会病院 令和 2 年 7 月 16 日.
- PD20018: 金城忠嗣, 銘苺桂子, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 青木陽一: 責任血管である内陰部動脈を塞栓後に側副血行路である下腸間膜動脈からの出血を認めた膈壁血腫. 第 44 回日本女性栄養・代謝学会 WEB 開催 令和 2 年 9 月 3, 4 日.
- PD20019: 大木弓月, 黒川慎吾, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一: 新型コロナウイルス (COVID-19) 陽性妊婦から出生した児の管理経験. 第 98 回沖縄小児科学会 沖縄 紙面発表 令和 2 年 9 月 13 日.
- PD20020: 玉城夏季, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 池村晶子, 河野智穂, 仲村和歌子, 屋比久彩, 知念柊子, 山田久子, 金城淑乃, 知念行子, 正本仁, 青木陽一: 当科の胎児発育不全に対する管理の検討. 第 50 回沖縄産科婦人科学会 Zoom 開催 令和 2 年 9 月 27 日.
- PD20021: 池村 晶子, 正本 仁, 山田 久子, 金城 淑乃, 知念 行子, 金城 忠嗣, 銘苺桂子, 青木 陽一, 大畑 尚子, 金城 国仁, 橋口 幹夫, 山下 薫, 長井 裕, 佐久本 薫: 妊娠糖尿病合併双胎妊娠における Small for gestational age 児発生率の検討. 第 50 回沖縄産科婦人科学会 Zoom 開催 令和 2 年 9 月 27 日.
- PD20022: 知念 行子, 金城 忠嗣, 山田 久子, 金城 淑乃, 正本 仁, 銘苺 桂子, 青木 陽一: 当科における COVID-19 感染症に対する対応. 第 50 回沖縄産科婦人科学会 Zoom 開催 令和 2 年 9 月 27 日.
- PD20023: 屋比久彩, 赤嶺こずえ, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 金城忠嗣, 正本仁, 銘苺桂子, 青木 陽一: 当科で管理した子宮筋腫核出術後妊娠の周産期予後について. 第 50 回沖縄産科婦人科学会 Zoom 開催 令和 2 年 9 月 27 日.
- PD20024: 河野智穂, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一: 当科における Testicular sperm extraction (TESE) の成績について. 第 50 回沖縄産科婦人科学会 Zoom 開催 令和 2 年 9 月 27 日.
- PD20025: 銘苺桂子: 子宮内膜症症例におけるプレコンセプションケア. 第 50 回沖縄産科婦人科学会 Zoom 開催 令和 2 年 9 月 27 日.
- PD20026: 銘苺桂子: 癌克服後に子供を授かる可能性をのこすために何が出来るか. 小児・AYA 世代のがん患者に対する妊孕性温存療法に関する研修会 中頭病院 令和 2 年 9 月 30 日.
- PD20027: 銘苺桂子: 琉球大学病院における働き方改革~何を, どう変えるか~ 琉球医学会教授就任講演 琉球大学医学部 令和 2 年 10 月 20 日.
- PD20028: 正本 仁, 金城淑乃, 仲村和歌子, 河野智穂, 知念行子, 金城忠嗣, 銘苺桂子, 青木陽一, 野口信弘, 山城 聡: 前置癒着胎盤の大動脈 balloon 留置 Cesarean hysterectomy での下肢 rSO2 測定の実験と血流遮断時間に関する検討. 日本産科婦人科学会 WEB 開催 令和 2 年 11 月 9~23 日.
- PD20029: 下里伶香, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一: 当院における近年の新生児サイトメガロウイルス感染の現状. 第 99 回沖縄小児科学会 沖縄 WEB 開催 令和 2 年 12 月 20 日.

A. 研究課題の概要

成人 T 細胞性白血病/リンパ腫における新規診断法の開発

研究者：加留部謙之輔

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の確定診断にはサザンブロット(SBH)法で HTLV-1 プロウイルスのモノクローナルな組み込みが確認されること必要であるが、大量の生検体を要し、少量検体や FFPE 検体では実施困難である。そこで、本研究はウイルス関連遺伝子である HBZ に対する RNA *in situ* hybridization(HBZ-ISH)法および tax 遺伝子の定量 PCR(tax-qPCR)法を併用し、SBH 法の代替法としての有用性を検討した。ATLL53 例、

HTLV-1 キャリア 38 例を含む非 ATLL 症例 54 例で解析を行った。HBZ-ISH 法は ATLL53 例中 33 例(62%)でウイルス感染細胞の局在と浸潤範囲の把握が可能であった(図 1)。一方、tax-qPCR 法は、100 有核細胞中の HTLV-1 プロウイルス量のカットオフ値を 10%とすると、ATLL53 例中 47 例(89%)で陽性と判定でき、キャリア検体は全例陰性であった。両者を組み合わせた診断アルゴリズムによって、95%(102/107 例)で解析可能であり、感度および特異度ともに 100%で ATLL を鑑別できた(図 2)。この成果は Modern Pathology 誌にて発表された。

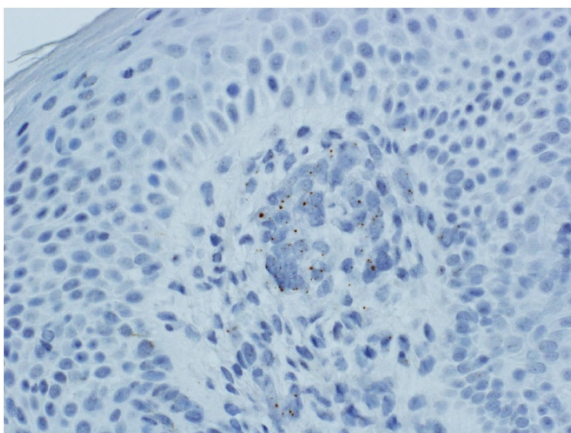


図 1

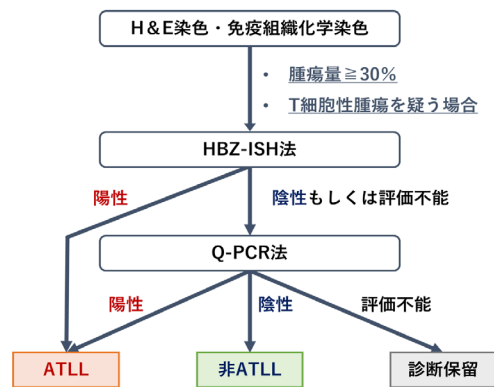


図 2

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Takatori M, Sakihama S, Miyara M, Imaizumi N, Miyagi T, Ohshiro K, Nakazato I, Hayashi M, Todoroki J, Morishima S, Masuzaki H, Fukushima T, Karube K. A new diagnostic algorithm using biopsy specimens in adult T-cell leukemia/lymphoma: combination of RNA in situ hybridization and quantitative PCR for HTLV-1. Modern Pathology 34 (1) 51-58 2021	(A)	
症例報告			
CI20001:	Karube K, Takatori M, Kohno K, Tomoyose T, Ohshiro K, Nakazato I. Co-occurrence of EBV-positive classic Hodgkin lymphoma and B-cell lymphomas of different clonal origins: A case report and literature review. Pathology International 70(11) 893-898	(A)	
国内学会発表			
PD20001:	西平紀介, 青山肇, 喜納はるみ, 松崎晶子, 比嘉盛治, 松本裕文, 崎山三千代, 樋口佳代子, 瑞慶覧陽子, 加留部謙之輔: コロナ渦における沖縄県での web 症例検討会開催の試み. 第 59 回日本臨床細胞学会秋期大会(2020. 11)	(B)	
PD20002:	西平紀介, 仲宗根克, 瑞慶覧陽子, 西平育子, 平田幸也, 石井朗子, 松本裕文, 松崎晶子, 吉見直己: 尿中に見られた Small round cell tumor の 2 例. 第 61 回日本臨床細胞学会総会春期大会(2020. 6)	(B)	

A. 研究課題の概要

消化器グループ

消化管グループ:

診療においては、超音波内視鏡検査や拡大内視鏡検査を駆使して消化管腫瘍の早期診断に努めている。消化管の早期癌に対する内視鏡的治療を積極的に行い、切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に務めている。また、カプセル内視鏡やバルーン内視鏡による小腸検査、炎症性腸疾患に対する生物学的製剤による治療を推進している。

研究においては、糞線虫症の疫学調査、ピロリ菌の薬剤耐性と新型コロナウイルス感染症の消化器合併症の病態解析に取り組んでいる。

肝胆膵グループ:

肝臓病領域では、診療面では、B型及びC型肝炎などにおける抗ウイルス療法や、近年増加が著しい脂肪性肝疾患の進行予防対策、また合併する肝硬変や肝癌の治療を中心に行っている。高次機能病院として、急性肝不全の内科的治療を集中的に行っているが、それでも救命が困難と思われる症例に関しては肝移植が速やかに施行できるよう外科的要素も加えながら診療を

行っている。加えて慢性的な肝硬変症例でも肝移植適応症例では肝移植前後の内科的管理を行っている。

また、肝疾患診療拠点病院として、肝炎情報センターや沖縄県と連携して市民公開講座や講演会を開催し、一般の方々や、医療従事者への情報提供を行っている。さらに沖縄県内の肝炎診療ネットワークを構築し、県内の肝炎診療の底上げを目的として活動している。

胆膵領域では発症目覚ましい内視鏡的逆行性胆管膵管造影と超音波内視鏡検査を駆使して診断と治療を行っている。特に、超音波内視鏡下穿刺吸引術や胆管・膵管のステント治療、術後腸管に対しての小腸内視鏡を用いての検査治療を推進している。胆膵領域の切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に務めている。

研究面においては、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスだけでなく、沖縄県に特有のD型肝炎ウイルスにおけるゲノム解析と臨床経過を検討する分子疫学研究を継続しながら、さらに近年注目されている非アルコール性脂肪肝炎、自己免疫性肝疾患などの疫学研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	外間昭: コレラ. 今日の治療指針 2020 年版(Volume62), 福井次矢, 高木誠, 小室一成(編), 179, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20002:	平田哲生: 回虫症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1614, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20003:	平田哲生: アニサキス症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1614-1615, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20004:	平田哲生: 吸虫症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1615, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20005:	平田哲生: 消化管外線虫症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1616-1617, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20006:	平田哲生: 条虫症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1616-1617, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20007:	外間昭: 細菌性食中毒. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1547-1548, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20008:	外間昭: エンテロバクター感染症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1574, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20009:	外間昭: 腸炎ビブリオ感染症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1574, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20010:	外間昭: エルシニア感染症. 新臨床内科学 10 版, 矢崎義雄(編), 1574-1575, 医学書院, 東京, 2020.	(B)	
BD20011:	平田哲生: 糞線虫症. 本質の寄生虫, 岩田健太郎(編), 125-130, 中外医学社, 東京, 2020.	(B)	

原著

- OI20001: Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Hokama A, Fujita J. Jejunal diverticulosis. *Korean J Intern Med* 35: 349, 2020. doi: 10.3904/kjim.2018.219. (A) ○
- OI20002: Tabata S, Miyazato K, Hoshino K, Arakaki S, Hokama A, Fujita J. Diagnosis of Lemmel's syndrome by air insufflation during endoscopy. *Pol Arch Intern Med* 130: 66-67, 2020. doi: 10.20452/pamw.14977. (A) ○
- OI20003: Maruyama N, Okubo Y, Umikawa M, Matsuzaki A, Hokama A, Hirano F, Maruyama T, Nishihara K, Nakasone T, Makishi S, Nakamura H, Yoshimi N. Quadruple multiple primary malignancies: Early detection of second primary malignancy by esophagogastroduodenoscopy/colonoscopy is crucial for patients with classic Kaposi's sarcoma. *Diagnostics (Basel)* 10: E218, 2020. doi: 10.3390/diagnostics10040218. (A) ○
- OI20004: Elshawy M, Toshima T, Asayama Y, Kubo Y, Ikeda S, Ikegami T, Arakaki S, Yoshizumi T, Mori M. Post-transplant inflow modulation for early allograft dysfunction after living donor liver transplantation. *Surg Case Rep* 6: 164, 2020. doi: 10.1186/s40792-020-00897-8. (A) ○
- OI20005: Hokama A, Miyagi T, Takeichi Y, Uema E, Takehara S, Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Fujita J. Sausage-like fingers in Crohn's disease. *Intest Res* 18: 341-342, 2020. doi: 10.5217/ir.2020.00036. (A) ○
- OI20006: Hokama A, Haranaga S, Tanaka T, Kinjo T, Hirata T, Fujita J. Pneumatosis intestinalis and hepatic portal venous gas in paralytic ileus due to *Strongyloides stercoralis* infestation. *Pol Arch Intern Med* 13: 681-682, 2020. doi: 10.20452/pamw.15352. (A) ○
- OI20007: Hokama A, Kinjo T, Fujita J. Growing role of magnetic resonance enterography in the management of Crohn disease. *Pol Arch Intern Med* 130: 7214-725, 2020. doi: 10.20452/pamw.15628. (A) ○
- OI20008: Miyagi Y, Kinjo T, Yoshizumi T, Harada N, Arakaki S, Kinjo T, Hokama A, Takatsuki M. Elective staged proctocolectomy and living donor liver transplantation for colon cancer with sclerosing cholangitis-related ulcerative colitis: a case report. *Surg Case Rep* 6: 278, 2020. doi: 10.1186/s40792-020-01059-6. (A) ○
- OI20009: Hokama A, Irei Y, Aoyama H, Fujita J. Jejunal schwannoma detected by video capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 112: 883-884, 2020. doi: 10.17235/reed.2020.6474/2019. (A) ○
- OD20010: 田中照久, 平田哲生, 金城徹, 外間昭, 藤田次郎: ランブル鞭毛虫症における上部消化管内視鏡検査所見の検討. *日本臨床寄生虫学会誌* 30: 34-36, 2020. (B) ○

症例報告

- CD20001: 大石有衣子, 外間昭, 藤田次郎: 化学療法中の下痢、発熱、意識障害の原因をどう考えるか?. *週刊日本医事新報* 8月8日号: 1-2, 2020. (B) ×
- CD20002: 宮里公也, 外間昭, 藤田次郎: 膝頭部の多血性腫瘍をどう考えるか?. *週刊日本医事新報* 8月8日号: 1-2, 2020. (B) ×

総説

- RD20001: 金城徹, 伊良波淳, 外間昭: 胃リンパ管腫. *別冊日本臨床消化管症候群(第3版) I*: 201-203, 2020. (B) ×
- RD20002: 金城徹, 外間昭, 伊良波淳, 大平哲也, 田中照久, 大石有衣子, 島袋耕平: 当院における小腸カプセル内視鏡検査の現状について. *沖縄県医師会報* 56: 21-25, 2020. (B) ×
- RD20003: 峯松秀樹, 外間昭: 腸管寄生虫症. *別冊日本臨床消化管症候群(第3版)(III)*: 59-63, 2020. (B) ×
- RD20004: 金城徹, 田中照久, 外間昭: 糞線虫症. *消化器内視鏡 大腸疾患アトラス update* 32: 174-175, 2020. (B) ×

国内学会発表

- PD20001: 伊良波淳, 金城徹, 外間昭: 当院における大腸憩室出血症例の検討. 第16回日本消化管学会総会学術集会, 2020.

- PD20002: 島袋耕平, 大平哲也, 伊良波淳, 外間昭: オルメサルタンによると思われる好酸球性胃腸炎の一例. 第 16 回日本消化管学会総会学術集会, 2020.
- PD20003: 金城徹, 伊良波淳, 外間昭, 鶴飼明宏, 中田安香, 柳田明希, 上間恵理子, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 大平哲也, 藤田次郎: HTLV-1 陽性炎症性腸疾患患者における診療の現状. 第 115 回日本消化器病学会九州支部例会(誌上開催), 2020
- PD20004: 大平哲也, 金城徹, 嵩原小百合, 柳田明希, 上間恵理子, 中田安香, 田中照久, 大石有衣子, 古賀絵莉香, 島袋耕平, 星野訓一, 田端そうへい, 宮里公也, 圓若修一, 伊良波淳, 新垣伸吾, 前城達次, 外間昭: 当院における胃粘膜下腫瘍症例の検討. 第 115 回日本消化器病学会九州支部例会(誌上開催), 2020.
- PD20005: 中田安香, 鶴飼明宏, 柳田明希, 上間恵理子, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 島袋耕平, 田中照久, 田端そうへい, 宮里公也, 圓若修一, 星野訓一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 外間昭, 石野信一郎, 高槻光寿: インフリキシマブ投与中のクローン病患者に生じた肝細胞癌の一例. 第 115 回日本消化器病学会九州支部例会(誌上開催), 2020.
- PD20006: Nakada Y, Ukai A, Yanagida A, Uema E, Takehara S, Koga E, Shimabukuro K, Oishi Y, Miyazato K, Tanaka T, Tabata S, Hoshino K, Maruwaka S, Ohira T, Iraha A, Arakaki S, Kinjo T, Maeshiro T, Hokama A, Fujita J: A case of with trisomy 8 myelodysplastic syndrome-associated intestinal Behcet's disease. 第 99 回日本消化器内視鏡学会総会(オンライン発表), 2020.
- PD20007: 金城達也, 宮城良浩, 中川裕, 上里安範, 中村陽二, 石野信一郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 金城徹, 外間昭, 新垣伸吾, 前城達次, 高槻光寿: 原発性硬化性胆管炎合併の潰瘍性大腸炎に対する診療連携と外科治療介入のタイミング. 第 62 回日本消化器病学会大会, 2020.
- PD20008: 前城達次, 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 新垣伸吾, 石野信一郎, 高槻光寿: 非肝移植施設における消化器内科医が担当した肝移植患者の検討. 第 38 回日本肝移植学術集会(誌上開催), 2020.
- PD20009: 新垣伸吾, 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 前城達次, 外間昭, 藤田次郎, 石野信一郎, 高槻光寿: 生体肝移植後に妊娠、出産した 2 例. 第 38 回日本肝移植学術集会(誌上開催), 2020.

その他の刊行物

- | | | | |
|----------|--|-----|---|
| MD20001: | 外間昭: 疾患活動性が認められない潰瘍性大腸炎患者の粘膜におけるヘルパーT細胞および制御性T細胞に関連する免疫分子の発現プロファイルは将来の再燃を予測する(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 11: 13-23, 2020. | (C) | × |
| MD20002: | 外間昭: 抗 TNF 製剤単独療法中の炎症性腸疾患患者における高用量インフルエンザワクチンの免疫原性: 無作為化臨床試験(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 11: 30-31, 2020. | (C) | × |
| MD20003: | 外間昭: ファイバーフィルターを用いた白血球除去療法はカルシトニン遺伝子関連ペプチド産生の誘導を介して大腸障害を抑制する(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 11: 34-35, 2020. | (C) | × |
| MD20004: | 外間昭: 光学医療診療部「凄まじいチームワークを発揮する心優しい仲間たち」. 琉球大学医学部医学科同窓会報 南風(ふえ〜)28: 13, 2020. | (C) | × |

リハビリテーション部

- A. 研究課題の概要
- B. 研究業績

A. 研究課題の概要

1. 科学的根拠に基づいたがん診療の質指標(Quality Indicator; QI)を用いて、がん診療の質指標の評価結果を測定し、フィードバックすることで、診療の質の向上を図れるかに関する研究(令和元~3年度文科科研基盤研究「診療の質指標の評価結果のフィードバックで、大腸がん診療の質の格差を解消できるか?」; 増田班)(増田昌人, 伊佐奈々)

主任研究者として、研究を主宰した。北米ではがん医療の質の評価を行うことが一般的であるが、我が国ではがん診療連携拠点病院においてさえも、がん医療の質がどの程度の水準なのかどうかはほとんど分かっていない。また、がん医療の均てん化、質の向上に何が必要なのかも明らかになっていない。本研究によって、大腸がん診療について、これらの医療機関のがん医療の質に差があるのかを検証している。また、標準診療がどの程度行われているのかについて明らかにしている。さらに、個々の臨床医および医療機関への QI の実施率の測定結果に基づくフィードバックが、がん医療の均てん化、質の向上につながり、がん患者の生存率の向上に寄与するかどうかを明らかにしている。

本研究の一部は、シンポジストとして、第15回医療の質・安全学会学術集会シンポジウムで報告した。

2. 日本版 CHeReL の運用及びプロトタイプを検証に関する研究(令和 2~4 年度文科科研基盤研究「医療施策の評価を目的とした保健医療情報のレコード・リンクージュに関する研究」; 井岡班)(増田昌人, 伊佐奈々)

分担研究者として、研究に参画している。分担研究者として、医療施策の成果(アウトカム)を評価するために、様々な機関で保有されているデータ間の連結(=レコード・リンクージュ)を、個人情報取り扱いを最小限にして行う新技術を開発する。オーストラリアでは、施策の評価を正確に捉えることを目的に、各機関が保有する保健医療関連情報のレコード・リンクージュのみを行う組織(Centre for Health Record Linkage (CHeReL))が組織されているが、このような事例を踏まえて、各保険者が有するレセプト情報と特定健診等情報を、1カ所に集めることなく連結する方法を提案する。さらに、この技術を用いて、連結された情報に住民基本台帳ネットワークシステム(住基ネット)が保有する生死情報を連結させ、医療施策を生存率や死亡リスク等を用いて評価する。

本研究の一部は、シンポジストとして、第79回日本公衆衛生学会総会シンポジウムで報告した。

3. 沖縄県におけるがん対策の進捗評価と国との連携方法の検討(令和 2~4 年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「次期がん対策推進基本計画に向けた新たな指標及び評価方法の開発のため

の研究」班; 東班)(増田昌人, 伊佐奈々)

分担研究者として、研究に参画している。

分担研究者として、厚生労働省委託事業「がん対策評価事業」の「患者体験調査」の原案を中心となって作成した。さらに今回は、その「報告書」の作成を行った。https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/1014/index.html

本研究の一部は、シンポジストとして、第58回日本医療・病院管理学会学術総会シンポジウムで報告した。

4. 厚生労働省委託事業「患者体験調査」の「患者体験調査に基づく提言書」の作成(令和 2~4 年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「次期がん対策推進基本計画に向けた新たな指標及び評価方法の開発のための研究」班; 増田小班)(増田昌人)

前述の東班の中の『増田小班』として、厚生労働省委託事業「がん対策評価事業」の「患者体験調査」の「患者体験調査に基づく提言書」の作成を中心となり行った。

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/1107/index.html

5. 我が国のがん対策におけるがん教育の進捗評価方法の検討(令和 2~4 年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「次期がん対策推進基本計画に向けた新たな指標及び評価方法の開発のための研究」班; 教育小班)(増田昌人)

前述の東班の中の『教育小班』として、我が国におけるがん教育の進捗評価の方法及び指標について検討を行っている。

特に沖縄県教育庁の沖縄県がん教育協議会会長として沖縄県での実践を基に指標等についての提案を行っている。

6. 沖縄県におけるがん対策の進捗評価と国との連携方法に関する研究(平成 29 年~令和元年度厚生労働省科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「がん対策の進捗管理のための指標と特定の継続的な発展に向けた研究」; 東班)(増田昌人)

研究助成終了後も、引き続き研究を継続している。

分担研究者として、沖縄県から委託されて第2次沖縄県がん対策推進計画の中間評価を行った経験と第3次沖縄県がん対策推進計画の策定に深くかかわった経験をもとに、沖縄県におけるがん対策の進捗評価を、国の第3期がん対策推進基本計画に準用できるかどうかについて検討を行っている。特に、ロジックモデルを用いて、国の第3期がん対策推進基本計画を再構築し、その上で各分野の最終アウトカムを評価できる評価指標について、沖縄県と対比させながら、指標選定を行っている。

本研究の一部は、シンポジストとして、第15回医療経済学会研究大会シンポジウムで報告した。

7. 地域統括相談支援センター事業(令和2年度沖縄県受託事業)(増田昌人, 浦崎美由貴)

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。
 沖縄県で活動するがんピアサポーター(がんに罹患した経験を持つ相談員)養成のため、がんピアサポーター養成研究会等を実施し、人材育成を行っている。また、がん患者は、身体的・精神的な苦痛のみならず、社会的な苦痛や療養生活が長期にわたることに伴う苦痛、就労や治療に伴う外見(アピアランス)の変化等に対する悩みを抱えていることを踏まえ、がんピアサポーターによる相談業務を実施している。

8. がん患者等支援事業(令和2年度沖縄県受託事業)(増田昌人, 東啓子)

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。沖縄県民に対し、情報取得者の視点に立ったがん医療及びがん患者支援に関する情報を提供することを目的に、がん情報に関するセミナーの開催やがん情報提供資料の作成、印刷製本及び関係機関への発送などを行い、広報活動を行っている。
 本事業の実施により、がん患者及びその家族の療養生活の質の維持向上並びに身体的、精神的及び経済的な負担の軽減が期待されている。

9. 日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会における共同研究(増田昌人)

(1) 晩期合併症とQOL WGとしての共同研究

WG委員として、研究に参画している。
 TRUMP dataを用いた登録研究として、膨大な死因情報の整理を行い、移植後晩期死亡に関する研究を開始した。さらに、移植後長期生存患者におけるQOLの横断的研究を成人・小児それぞれ開始した。

(2) ドナーの安全性(骨髄・末梢血)WGとしての共同研究

WG委員として、研究に参画している。
 日本造血細胞移植学会ドナー登録センターで集積した血縁ドナー年次アンケート結果の一部であるドナーの意見(ドナーの声)を解析した。

10. 日本がんサポーターブケア学会患者・医療職部会における共同研究(増田昌人)

部会委員として、研究に参画している。
 部会委員として、行動変容をもたらすがんの支持療法に関する教育・研修の企画立案に関する研究を行っている。また、部会としては、がん治療、がん治療の有害事象とマネジメント、支持療法に関する情報の収集と評価分析に関する研究、がん治療、支持療法等に関する最新の信頼できる情報の発信と普及啓発に関する研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD20001:	増田昌人:(シンポジウム)沖縄県における医療計画策定, がん計画策定と専門的がん医療機関の選定条件策定 ロジックモデルを基礎にした第3次沖縄県がん対策推進計画(沖縄県がん診療連携協議会案)の策定. 日本医療・病院管理学会誌 57: 123, 2020.		
PD20002:	増田昌人:(シンポジウム)沖縄県における医療計画, がん計画, 専門的がん医療機関の選定とレコード・リンケージ 沖縄県におけるロジックモデルとがん登録等のデータを基礎にしたがん計画策定. 第79回日本公衆衛生学会総会抄録集: 175, 2020.		
PD20003:	増田昌人:(シンポジウム)沖縄県における医療計画, がん計画, 専門的がん医療機関の選定と医療の質 ロジックモデルを活用した第3次沖縄県がん対策推進計画(沖縄県がん診療連携協議会案)の策定と医療の質の評価. 医療の質・安全学会誌 15: 136, 2020.		
PD20004:	増田昌人:(シンポジウム)ロジックモデルを活用した第3次沖縄県がん対策推進計画(沖縄県がん診療連携協議会案)の策定と沖縄県への提言. 第15回医療経済学会研究大会. 2020		
PD20005:	伊佐 奈々, 増田 昌人:(シンポジウム)沖縄県における医療計画, がん計画, 専門的がん医療機関の選定とレコード・リンケージ 沖縄県におけるがん登録等のデータを基礎にした専門的がん医療機関の選定条件策定. 第79回日本公衆衛生学会総会抄録集: 175, 2020		
PD20006:	伊佐 奈々, 増田 昌人:(シンポジウム)沖縄県における医療計画, がん計画, 専門的がん医療機関の選定と医療の質 沖縄県におけるがん医療の質向上を目指した12がん種の専門的がん医療機関の選定条件策定. 医療の質・安全学会誌 15: 137, 2020.		
PD20007:	井岡 亜希子, 増田 昌人:(シンポジウム)沖縄県における医療計画, がん計画, 専門的がん医療機関の選定とレコード・リンケージ 医療施策の評価を		

目的とした保健医療情報のレコード・リンケージの方法と精度. 第 79 回日本公衆衛生学会総会抄録集:176 2020.

PD20008: 伊佐奈々: 沖縄県における医療計画策定, がん計画策定と専門的がん医療機関の選定条件 沖縄県における沖縄県医療計画に基づく 12 がん種の専門的がん医療機関の選定条件策定. 日本医療・病院管理学会誌 57:124, 2020.

その他の刊行物

MD20001: 琉球大学医学部附属病院がんセンター: 院内がん登録からみる沖縄県のがん診療の現状 2018 年症例沖縄県院内がん登録報告書. 1-288, 2020.

MD20002: 琉球大学医学部附属病院がんセンター: 地域の療養情報 おきなわがんサポートハンドブック. 1-110, 2020.

A. 研究課題の概要

1. 抗体医薬投与時の副作用発症に関する研究(中村克徳, 潮平英郎, 大田久美子, 与那覇房子, 橋田律, 山田智史, 安藤泰樹)

近年, 分子標的薬の使用が増加しており, なかでも抗体医薬はその中心的役割を担っている。このため, 抗体医薬投与直後に発現する副作用の予測は非常に重要になってきている。現在, ヒトにおけるインフュージョンリアクションを正確に評価するインビトロ試験系は存在しない。本研究では, インフュージョンリアクション評価系の作成を目的としている。インフュージョンリアクション評価系の構築は, 抗体医薬等を最初にヒトへ投与する臨床試験前に行う前臨床試験に応用可能であることが期待される。モノクローナル抗体製剤などの分子標的薬投与後にインフュージョンリアクションを発症した患者の臨床検査データの検証を行い, 併用薬や遺伝子多型などのリスク因子を解析する。現在, インフュージョンリアクションを評価する場合には, ヒトであっても治療および予防に用いる薬物の有無, 投与量, 人種差および環境因子による影響が無視できないことが予想される。本研究で, インフュージョンリアクションリスク因子をカルテ情報から調査し, 経口ステロイドの投与の有無が関係することを明らかにした。今後遺伝子解析等を進めることにより, 抗体医薬を最初にヒトへ投与する前臨床試験に応用可能であることが期待される。安藤泰樹が理化学研究所で, 抗体医薬の安定性に関わる遺伝子の解析を実施した結果 FcRn 遺伝子多型による影響が示唆された。現在さらに詳細について研究中である。

2. シスプラチンによる腎機能障害予防のための硫酸マグネシウム投与量及び投与濃度の検討(石井岳夫, 鈴木毅, 難波有智, 井口菜摘, 潮平英郎, 中村克徳)

CDDP 投与患者への Mg 投与量及び, 投与濃度が腎機能障害へ及ぼす影響を検討した。機能障害は CDDP 初回投与日直前の Cre 値と投与終了後 21 日以内で最高であった Cre 値の上昇値を比較し評価した。重篤度は CTCAE ver 4.0 に基づいて分類した。調査は電子カルテを閲覧し後方視的に行った。CDDP 高用量の場合には, Mg 投与をすることで腎保護に有用であることが考えられ, 副作用の軽減が期待できる。Mg 投与は腎保護に有用であることが示唆され, CDDP 高用量の場合には投与量及び投与濃度も考慮する必要があると考えられた。また, 抗がん剤調製者の暴露防止についても研究している。

3. 薬物代謝酵素によって mechanism-based inhibition (MBI) を起こす医薬品投与による副作用評価系の構築(砂川智子, 潮平英郎, 中村克徳)

抗がん剤投与前に, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることで薬物相互作用のリスクを軽減することを目的とする。CYP3A4 野生型 (WT), .2, .7, .16, .18 各 variants の酵素活性

に対する阻害薬の MBI 阻害特性をミダゾラムの 1'-水酸化活性を指標に比較した。得られた酵素活性から不活性化速度定数 k_{obs} を算出し, MBI パラメータとして最大不活性化速度 $k_{inact, max}$ 及びその 1/2 の不活性化をもたらす阻害剤濃度 KI を算出した。抗がん剤は CYP3A4 に代謝・解毒されるものが多いことから, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることにより薬物相互作用のリスクを軽減できる。また, CYP2C19 遺伝的 variants についても検討を開始している。

4. 糖尿病治療薬のアドヒアランスに与える諸因子の研究(砂川智子, 砂川由佳, 外間登, 潮平英郎, 中村克徳)

糖尿病治療薬アドヒアランスの向上を目指した患者指導や多職種による医療従事者の連携推進する活動を行っている。

5. 抗生物質の TDM による適正使用の研究(潮平英郎, 古謝さなえ, 山田智史, 上原仁, 中村克徳)

抗生物質の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。特に, 腎機能低下患者について, 抗生物質の TDM による適正使用の研究を行っている。

6. 医薬品の副作用に関する研究(潮平英郎, 大城祥子, 有本諭司, 小島みどり, 古波蔵直子, 山田智史, 上原仁, 与那覇房子, 外間惟夫, 中村克徳)

いわゆる健康食品と医薬品の相互作用に関する研究や, 医薬品の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。新規医薬品の適正使用について, カルテ調査から CYP3A を介した薬物相互作用の有無を検討している。また, 後発医薬品(ジェネリック医薬品)については, 先発医薬品と治療学的に同等であるとされており, 先発医薬品に比べて薬価が安くなっている。しかし, 先発医薬品と比較して効果が低下しているとの患者からの訴えを聞くことも多い。先発品から後発品への切り替えの際に問題になることが多い後発医薬品を調査し, その原因を明確にするとともに対応策を確立する研究を行っている。先発品から後発品への切り替えの際にどの程度病院の利益・患者利益につながるかを公平な立場で研究している。

7. 島嶼・地域医療に関する研究(潮平英郎, 大城祥子, 山田智史, 潮平英郎, 中村克徳)

島嶼・地域医療におけるお薬手帳の有効利用に関する研究や, 島嶼・地域医療での医薬品適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。名古屋市立大学(医・薬・看護学部)および高崎健康福祉大学薬学部と協力して北部地区薬剤師会と地域医療の見学・体験実習を実施している。

8. アンチドーピングに関する研究(潮平英郎, ホセ・カルロス・タヤグ, 山本亮平, 中村克徳)

漢方薬やのど飴などに含まれる禁止薬物ヒゲナミ

ンの検出方法確立に関する研究や、アンチドーピングの普及に関する活動・研究を行っている。さらにエフェドリンとの同時分析法も開発中である。

9. 精神疾患合併妊婦における向精神薬の処方実態調査 (伊差川サヤカ, 大田久美子, 中村克徳)

精神神経疾患は、妊娠・出産が可能な年齢において発症率が高い。精神科疾患合併妊娠は増加傾向にあり、薬物療法の進歩や認知行動療法の発展により、患者の地域社会への復帰も早くなっている。向精神薬の中には副作用モニタリングのために血中濃度測定を必要とするものや、相互作用に注意が必要なものが含まれている。また、妊娠中は、薬物の体内動態が可逆的に変化し、向精神薬の血中濃度が変化することから、妊娠期・産褥期に投与量の見直しが必要となることが報告されている。実臨床での妊婦への向精神薬使用の実態を把握し、適正なタイミングでの血中濃度確認を提案していくことが、安全な薬物療法の支援につながると考えられるが、現時点で処方動向や血中濃度測定がどの程度行われているか調査した報告は少ない。本研究で妊娠期の向精神薬の処方動向と適切な血中濃度測定が行われているかを明らかにする。

10. 病棟薬剤業務開始による塩酸バンコマイシン TDM 実施率および血中濃度コントロール変動の検討 (潮平英郎, 伊差川サヤカ, 座間味丈人, 中村克徳)

従来は数人の TDM 担当薬剤師が依頼を受けて実施

していた VCM TDM であるが、VCM 使用患者への積極的な TDM 実施提案等は担当者からは行われていなかった。各病棟一人の担当薬剤師が実施する体制になったことにより、日常的な治療経過のフォローが可能となり、TDM 実施率の向上が期待される。また、医師への TDM 実施提案等も積極的に実施する体制となったことから、VCM 血中濃度コントロールの向上も期待されることから、血中濃度コントロールおよび MRSA 感受性の変動を検討する。また、VCM 適正使用が、MRSA の MIC にもたらす影響についても検討を行う。

11. 5-fluorouracil による薬物代謝酵素阻害作用を介した薬物相互作用研究 (潮平英郎, ホセ・カルロス・タヤグ, 國場訓, 中村克徳)

フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬である 5-fluorouracil (5-FU) は胃、肝、結腸、直腸を始めとする幅広い癌腫の治療薬として用いられている。これまでに、5-FU は薬物代謝酵素の直接阻害作用を有しないという報告があるにも関わらず、cytochrome 450 (CYP)2C9 および CYP3A4 基質であるワルファリンとの相互作用が数例レベルの報告で多数なされているが、相互作用機序は未だ未解明である。本研究では、ワルファリンを含め複数の CYP2C9 基質を対象とし、統計学的比較検討が可能な集団を対象に PK/PD パラメータを用いた薬物代謝酵素を介した相互作用を検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	S. Isagawa, H. Shiohira, N. Hokama, H. Nitta, T. Yoshida, H. Masamoto, Y. Aoki, K. Nakamura. Measurement of zinc concentration in blood and breast milk of a Wilson's disease patient taking zinc acetate. Die Pharmazie 75(5): 177-178, 2020.	A	○
OI20002:	Koeda A, Iwao T, Nakanishi A, Mizuno S, Yamashita M, Sakai Y, Nakamura K, Tamihide Matsunaga. Comparison of the Inducibility of CYP mRNA Exposed to Typical Inducers in Fresh and Cryopreserved Cynomolgus Monkey Hepatocytes. Drug Metabolism and Pharmacokinetics 2020; 35(3): 304-312.	A	○
症例報告			
CI20001:	Kojya S, Shiohira H, Sunagawa Y, Tsuneyoshi S, Kohagura K, Ohya Y, Yonaha F, Hokama N, Nakamura K. Therapeutic drug monitoring in peritoneal dialysis: A case of nontuberculous mycobacterium catheter-related infection treated with amikacin. Clin Case Rep. 2020; 8: 995-998.	A	○
総説			
RD20001:	藤田次郎, 砂川智子: 糖尿病患者における感染症ハイリスク患者群への対応. 月刊糖尿病 12(3): 14-21, 2020	C	×
RD20002:	砂川智子, 伊波義一, 藤田次郎: 沖縄県でのインフルエンザ流行の特徴. インフルエンザ診療ガイド 2020-21, 菅谷 憲夫(著), 233-236, 日本医事新報社, 東京, 2020	C	×
RD20003:	潮平 英郎, 當銘(古謝) さなえ, 中村 克徳. 腎機能低下患者(5)腹膜透析患者. スペシャル・ポピュレーションの抗菌薬投与設計. 月刊薬事 7月増刊号, 62巻, 115-120 (2020).	C	×
RD20004:	潮平 英郎, 座間味 丈人, 中村 克徳. 新型コロナウイルス感染症に関する最近の知見～薬学的視点から～. 九州薬学会雑誌. 74, 1-6 (2020).	C	×
国内学会発表			
PD20001:	座間味丈人, 潮平英郎, 仲松正司, 西山直哉, 健山正男, 藤田次郎, 中村克徳: 当院における経口抗菌薬適正使用への取り組みの成果と今後の課題: 第 68 回 日本化学療法学会総会. 2020 年 9 月 13~9 月 14 日(神戸市)		
PD20002:	上原 仁, 健山 正男, 座間味 丈人, 藤田 次郎, 中村 克徳: 腸瘻からの抗 HIV 薬の投与において血中濃度測定を行い用量調節した一例: 第 68 回 日本化学療法学会総会. 2020 年 9 月 12-14 日(神戸市 兵庫県)		
PD20003:	潮平 英郎, 座間味丈人, 仲松正司, 藤田次郎, 中村克徳. シンポジウム 34 感染制御活動において薬剤師が発揮すべきリーダーシップと今後の展望「AMR 対策における薬剤師のリーダーシップ」: 第 94 回日本感染症学会総会学術講演会, 台場 東京. 2020 年 8 月 19 日~21 日.		
PD20004:	タヤグ ホセ カルロス, 潮平英郎, 福永航也, 玉城優里華, 薙田泰誠, 中村克徳. フッ化ピリミジン系抗がん剤のチトクローム P450 遺伝子発現量に対する影響の検討. 第 35 回日本薬物動態学会年会. オンライン. 2020 年 12 月 1 日.		

A. 研究課題の概要

①蛋白尿の有病率に対する血圧レベルと高尿酸血症の交互作用の検討： 沖縄健康づくり財団の人間ドックデータを用いて血圧レベルの上昇に関連した蛋白尿の有病率増加に対する高尿酸血症の交互作用について検討し、論文作成中である。

②腎細動脈リモデリングと腎内レニン・アンジオテンシン系の関連： 腎細動脈リモデリングに尿中アンジオテンシノゲンに関連することを明らかにして国内の学会で発表し現在、論文作成中である。

③糸球体密度に関連する因子の検討： 腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密度に関連する因子について当科の腎生検例を用いて検討を進めている。

④IgA 腎症の早期診断バイオマーカーの有用性に関する研究： 糖鎖異常 IgA とそれに対する抗体が IgA 腎症早期診断のためのバイオマーカーとして有用である可能性を順天堂大学が明らかにしてきた。さらに実臨床における有用性を検討する目的で AMED の予算を用いて検証事業が行われている。当科も研究協力者として沖縄県内の症例を登録し、追跡調査を行っている。

⑤糖尿病性腎症と腎硬化症の病理所見と予後との関連： 金沢大学を中心に全国の主要施設の腎生検例を登録し AMED 関連の研究として進行中である。当科も共同研究者として研究に参加し、これまで英文誌に研究結果を報告してきた。2020 年に糖尿病性腎症で eGFR 低下率が大きい患者に関する検討結果を英文誌に報告した。
BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Jun;8(1):e001157.

⑥南城市における CKD 重症化予防事業の検証： 南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業が南部医師会の協力の下行っている。本事業導入後、新規透析導入患者数が半減し、透析医療費の大幅な削減につながっている。今後、沖縄県内の他の市町村における CKD 重症化予防にも展開していく予定である。

⑦二次性巣状分節性糸球体硬化 (FSGS) 病変と糸球体腫大との関連： 二次性 FSGS 病変に関連する糸球体サイズの閾値を明らかにし学会報告を行い、論文投稿中である。

⑧加齢に伴う腎細動脈硬化病変に関連する因子の検討 若年期から加齢に伴い腎細動脈硬化病変の合併率や重症度が増加すること、また、その関連に baPWV が関連していることを明らかにし、現在、論文作成中である。

⑨ CKD 患者の個別化治療支援システム構築に関する産学連携事業： ベンチャー起業と CKD 患者の個別化治療支援するタブレット端末を用いたシステム開発を行った。本研究は沖縄県の令和 2 年度沖縄イノベーション共同研究促進事業として採択された。

⑩内シャント穿刺部位の感染症に関する実態調査： とうま内科クリニックの當間先生が中心に行った沖縄県人工透析研究会主導の調査研究結果を
Ther Apher Dial. 2020 Jul 25.

⑪オクトパス研究サブ解析： 以前、井関らが行ったオクトパス研究のサブ解析を行っている。短期予後と長期予後でそれぞれ関連する因子の違いを明らかにし国際誌に報告した。

⑫ URIC CKD スタディ： 慢性腎臓病ステージ 3 の患者に対する尿酸降下薬の腎障害進展抑制効果を明らかにする目的でフェブキソスタットとベンズブロマロンの群間並行無作為化前向き介入研究を実施した。現在、結果を集計しているところで、今後、学会発表並びに論文かを予定している

⑬ SGLT2 阻害薬の腎保護効果に関する研究： ルセオグリフロジンの第Ⅲ相試験の統合解析を行い、eGFR の initial dip の実態、関連する因子、その後の eGFR の推移への影響について世界に先駆けて論文報告した。(Hyperetens Res 2021)本研究のあと、世界的な大規模臨床研究のサブ解析で同様な結果を報告されている。

⑭慢性腎臓病患者の身体活動量と腎機能低下との関連： 当科の慢性腎臓病患者で低身体活動量がその後の腎機能低下に関連することを明らかにして琉球医学会誌に報告した。

⑮維持血液透析患者における倦怠感と筋症状の関連： 沖縄県人工透析研究会のアンケート調査結果を用いて維持血液透析患者で倦怠感が高頻度に見られること、また筋症状と関連があることを明らかにし学会報告した。現在、論文作成中である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Kohagura K, Yamasaki H, Takanori H, Ohya Y, Seino Y. Luseogliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, preserves renal function irrespective of acute changes in the estimated glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes. <i>Hypertension Res</i> : 43(9): 876-883. 2020 Sep. DOI 10. 1038/s41440-020-0426-0	(A)	○
OI20002:	Zamami R, Ishida A, Miyagi T, Yamazato M, Kohagura K, Ohya Y. A high normal ankle-brachial index is associated with biopsy-proven severe renal small artery intimal thickening and impaired renal function in chronic kidney disease. <i>Hypertens Res</i> : 43(9):929-937. 2020 Sep. DOI 10. 1038/s41440-020-0433-z	(A)	○
OI20003:	Furuichi K, Shimizu M, Yamaguchi M, Hoshino J, Sakai N, Iwata Y, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Yazawa Y, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ueda Y, Nishi S, Nishino T, Samejima A, Kohagura K, Sibagaki Y, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Yokoyama H, Wada T. Clinicopathological features of fast eGFR decliners among patients with diabetic nephropathy. <i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> : 2020; 8(1): e001157. Published online 2020 Jun 4. DOI 10. 1136/bmjdr-2019-001157	(A)	○
OD20001:	徳元亮太, 兼島宏樹, 渡嘉敷かおり, 古波蔵健太郎, 宮城信雄: 維持血液透析患者における透析前血清カリウム値と身体機能の関連性. <i>理学療法沖縄</i> : 21 巻 15-18, 2020.	(B)	○
症例報告			
CI20001:	Oshiro N, Kohagura K, Zamami R, Omine K, Sunagawa Y, Taira H, Kinjyo K, Nakamura T, Kinjo T, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y. Incidental detection of <i>Corynebacterium jeikeium</i> endocarditis via regular blood examination in an afebrile hemodialysis patient. <i>CEN Case Rep</i> : 2020 Aug; 9(3):220-224. Published online 2020 May 16. DOI 10. 1007/s13730-020-00458-w	(A)	○
CI20002:	Kojya S, Shiohira H, Sunagawa Y, Tsuneyoshi S, Kohagura K, Ohya Y, Yonaha F, Hokama N, Nakamura K. Therapeutic drug monitoring in peritoneal dialysis: A case of nontuberculous mycobacterium catheter-related infection treated with amikacin. <i>Clin Case Rep</i> : 2020 Jun; 8(6): 995-998. Published online 2020 May 11. DOI 10. 1002/ccr3. 2774	(A)	○
CI20003:	Oshiro N, Kohagura K, Tsuneyoshi S, Tateyama M, Zamami R, Uehara H, Fujita J, Ohya Y. Changes in serum concentration of rilpivirine in an HIV-infected patient treated with a combination therapy of hemodialysis and peritoneal dialysis. <i>Renal Replacement Therapy</i> : 2020 6: 33 DOI 10. 1186/s41100-020-00282-z	(A)	○
総説			
R20001:	Kohagura K, Kochi M, Zamami R, Ohya Y. Understanding the Complex Interaction Between Uric Acid and Hypertension. <i>Am J Hypertens</i> : 33(9):822-824s. 2020 Sep. DOI 10. 1093/ajh/hpaa050	(A)	○
国内学会発表			
PD20001:	古波蔵健太郎: 腎機能障害進展抑制を目指した高尿酸血症治療. 日本透析医学会学術集会・総会: 53 巻 276, 2020.		
PD20002:	当真結衣: 糸球体肥大による二次性巣状分節性糸球体硬化症の発症閾値の検討. <i>琉球医学会誌</i> : 39 巻 1-4 号 78, 2020.		
PD20003:	砂川陽子, 宮里恵美, 山川房江, 玉城賢志, 金城興次郎, 上間貴志, 上原尚利, 榮野川喜美子, 古波蔵健太郎: チームで取り組む栄養管理が効果的であった一例. <i>日本透析医学会雑誌</i> : 53 巻 683, 2020.		

- PD20004: 勝連英亮, 平良浩菜, 新里勇樹, 金城孝典, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 自己免疫性後天性凝固第Ⅴ因子欠乏症を発症した末期不全患者の一例. 日本透析医学会雑誌: 53 卷 464, 2020.
- PD20005: 金城興次郎, 平良浩菜, 中村卓人, 座間味亮, 金城孝典, 又吉鉄太郎, 山里正演, 古波蔵健太郎, 石田明夫, 大屋祐輔: 当院独自の透析導入・非導入の意思決定支援ツールを用いて血液透析を導入した悪性腫瘍終末期患者の一例. 日本透析医学会雑誌: 53 卷 370, 2020.
- PD20006: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: 糸球体肥大による二次性巣状分節性糸球体硬化症の発症閾値の検討. 日本腎臓学会誌: 62 卷 4 号 280, 2020.
- PD20007: 金城孝典, 古波蔵健太郎, 中村卓人, 宮城剛志, 大屋祐輔: IgA 腎症における腎内レニンアンジオテンシン系と腎細動脈硝子化との関連. 日本腎臓学会誌: 62 卷 4 号 317, 2020.
- PD20008: 槇野崇史, 古波蔵健太郎, 宮城剛志, 座間味亮, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における腎内レニンアンジオテンシン系と腎細動脈リモデリングの関連. 日本腎臓学会誌: 62 卷 4 号 309, 2020.
- PD20009: 幸地政子, 古波蔵健太郎, 長浜一史, 金城幸善, 大屋祐輔: 高尿酸血症は血圧依存性に蛋白尿合併率を増強させる. 痛風と尿酸・核酸:44 卷 1 号 147, 2020.

A. 研究課題の概要

1. 医師主導治験のプロジェクトマネジメントに関する研究(植田真一郎, 池原由美, 宇根香, 広田沙織)
AMED から支援を受けているコルヒチン医師主導治験を対象に, 試験の準備から実施, 終了後の治験総括報告書作成までのプロセスにおける, 進捗を阻害する因子の解明, リスクの分析およびマネジメントに関する研究を行なっている。
2. 医師主導治験および研究者主導臨床試験の品質管理に関する研究(植田真一郎, 池原由美)
全国規模の多施設共同研究および県内多施設共同研究を対象に, 医師主導治験・臨床試験におけるモニタリングによる品質管理による質の担保について研究を行なっている。
3. 医師主導治験および臨床試験における監査による信頼性保証についての研究(植田真一郎, 池原由美)
実施医療機関, データセンター, 試験運営組織の監査実施を通して, 試験の信頼性に影響を与える因子の特定, 実地監査による品質の推定, 監査による信頼性保証に関する研究を行なっている。
4. 臨床試験のデータ収集システムに関する研究(池原由美)
医学アカデミアにおける安価かつ高性能な国際標準 EDC システム” REDCap “の我が国の臨床研究・治験促進を目指した普及に関する多施設共同研究に参加し, 特に治験利用におけるコンピュータバリデーションに関する研究を行なっている。
5. 臨床試験の効率化に向けた中央モニタリング手法の開発(池原由美)
モニタリングの効率化のため, 実施医療機関における原データのリスクの特定, セントラルモニタリングとオンサイトモニタリングの効果的なコンビネーションのあり方を研究している。
6. 琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築(植田真一郎, 池原由美, 小林夏樹)
AMED のモデル事業として, 再生医療の推進基盤として, 当院受診者から体制幹細胞の提供を受け, 組織の採取および企業への提供を行うことの, 倫理的・法的・社会的課題の検討に基づく実施体制の整備に関する研究を実施。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原書 OI18001:	The J-DAVID investigators. Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis. The J-DAVID Randomized Clinical Trial <i>JAMA</i> . 2018;320:2325-2334. doi:10.1001/jama.2018.17749 1/jama.2018.17749	(A)	○

A. 研究課題の概要

1. 診療記録記載改善に向けた診療記録監査方法の確立

診療記録の監査の目的は、診療記録の整備により医療の安全性と質の向上を図ることである。当院では2015年4月より診療情報管理士による全入院患者の診療記録量的監査を行い、診療記録の記載改善を行ってきた。更に同年9月には診療録の記載内容の妥当性を検討するため、診療科間相互チェックによる診療録の質的監査を開始し、各診療科に結果をフィードバックしてきた。しかし、その後の診療録記載内容の改善効果に関しては十分に把握していないのが実情である。そこで、診療科間相互監査による診療記録改善効果に関して有効性の検証を行い診療記録監査方法の確立を目指す。

2. 画像等レポート見落とし防止を目的としたアラートシステムの構築と検証

放射線、病理レポートの見落としは、重要所見があった場合には重大なインシデントとなる。当院では現在、ToDoシステムを使用しアラートシステムを構築中である。更に、未読をリストアップする機能を実装し、当センターで確認漏れを防ぐ運用とし本システムの有効性の検証を行い安全なシステムの構築を目指す。

3. 診療録におけるデータ抽出の自動化およびデータクオリティーマイニングに関する方法の確立

日々診療業務によって生成された情報は電子カ

ルテ、部門システム等に格納されたものもあれば、紙に書かれた文書をスキャンして管理されているものもある。それらの情報の一元管理が望ましいが、効率よく統合された一つのシステムに完結できることは困難である。当院では、診療端末の自動操作によって異なる複数のシステムからデータを抽出し、データクオリティーマイニングを行い、記載漏れや記載ミスの対策に参考できる情報提供の方法を確立する。

4. クリニカルパスにおけるAIを用いたバリエーション解析

クリニカルパスは医療の標準化、質の改善において非常に重要なツールであり、運用上バリエーションの入力やその解析、および得られた知見をパスの改変へとフィードバックすることによって初めて最大限の効果をえられる。しかし、当院ではバリエーションの入力が行われているクリニカルパスは1%程度にとどまり、入力されたバリエーションデータのみ解析ではクリニカルパスの真価を発揮出来ない。実臨床では、バイタルデータや処方、注射、処置等の入力膨大に発生しており、これらのデータを解析することで臨床的に起こりえたイベントを数値化し、解析できる可能性がある。そこでAIを使用して、得られた入力値をパラメーター化し、臨床的な経過およびアウトカムのDecision tree analysisが可能となる。本研究を通してバリエーションの入力が少なくとも、クリニカルパスを有効活用することが可能になると考えられる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	平田哲生: 糞線虫症. 本質の寄生虫 臨床医のための寄生虫感染症, 125-130, 中外医学社, 東京, 2020.	(B)	
BD20002:	平田哲生: 寄生虫疾患. 回虫症. 1614, 新臨床内科学. 医学書院, 東京 2020.	(B)	
BD20003:	平田哲生: 寄生虫疾患. アニサキス症. 1614-1615, 新臨床内科学. 医学書院, 東京 2020.	(B)	
BD20004:	平田哲生: 寄生虫疾患. 吸虫症. 1615-1616, 新臨床内科学. 医学書院, 東京 2020.	(B)	
BD20005:	平田哲生: 寄生虫疾患. 消化管外線虫症. 1616-1618, 新臨床内科学. 医学書院, 東京 2020.	(B)	
BD20006:	平田哲生: 寄生虫疾患 条虫症. 1616-1618, 東京, 新臨床内科学. 医学書院 2020.	(B)	
原著			
OI20001:	Hokama A, Haranaga S, Tanaka T, Kinjo T, Hirata T, Fujita J. Pneumatosis intestinalis and hepatic portal venous gas in paralytic	(A)	○

- ileus due to Strongyloides stercoralis infestation. Polish Archives of Internal Medicine 130 7-8: 681-682, 2020.
- OI20002: Shimoji Y, Nagai Y, Toita T, Ariga T, Heianna J, Nakasone T, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Kaneshima I, Nishihira K, Mekaru K, Aoki Y. A Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Extended Field Concurrent Chemoradiotherapy for Para-aortic Lymph Node Positive Cervical Cancer. ANTICANCER RESEARCH: 40 3565-3570, 2020. (A) ○
- OI20003: Kusada T, Toita T, Ariga T, Kudaka W, Maemoto H, Makino W, Ishikawa K, Heianna J, Nagai Y, Aoki Y, Murayama S. Definitive radiotherapy consisting of whole pelvic radiotherapy with no central shielding and CT-based intracavitary brachytherapy for cervical cancer: feasibility, toxicity, and oncologic outcomes in Japanese patients. International Journal of Clinical Oncology 25: 1977-1984, 2020. (A) ○
- OI20004: Arakaki Y, Ariga T, Heianna J, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Kaneshima I, Nishihira K, Mekaru K, Aoki Y. Long-term Outcomes of Cervical Adenocarcinoma Treated With Concurrent Chemoradiotherapy Using Paclitaxel and Cisplatin. In Vivo 34: 2739-2743, 2020. (A) ○
- OI20005: Ishikawa K, Yamashiro T, Ariga T, Toita T, Kudaka W, Heianna J, Maemoto H, Kusada T, Makino W, Aoki Y, Murayama S. Predictive factors of posttreatment fracture by definitive radiotherapy for uterine cervical cancer. Japanese Journal of Radiology. 2020. (A) ○
- OI20006: Kusada T, Ito M, Karube K, Shimoji S, Oota Y, Zaha M, Maemoto H, Makino W, Ishikawa K, Takehara S, Ariga T, Heianna J, Murayama S. Indocyanine green fluorescence angiography for detection of cutaneous angiosarcoma of the scalp: A case report. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 32: 2020. (A) ○
- OI20007: Heianna J, Makino W, Toguchi M, Iraha T, Ishikawa K, Kusada T, Maemoto H, Shota Takehara, Ariga T, Murayama S. Transarterial Chemoembolization for the Palliation of Painful Bone Metastases Refractory to First-Line Radiotherapy. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2020. (A) ○
- OD20001: 平安名常一, 牧野航, 草田武朗, 前本均, 石川和樹, 嵩原章太, 有賀拓郎, 村山貞之: 骨転移に対する積極的緩和治療. 臨床放射線 65: 529-541, 2020. (B) ×

国内学会発表

- PD20001: 清水雄介, 植田真一郎, 角南寛, 池原由美, 平田哲生, 西原一秀, 東千夏, 銘苺桂子, 殿岡裕樹: 琉球大学における「企業への体性幹細胞原料供給システム構築」の取組み. 第19回日本再生医療学会総会(WEB開催), 2020.

その他の刊行物

- MD20001: 有賀拓郎: BIによる業務分析とタスクシフト先の業務軽減も視野に入れた働き方改革. JASTRO NEWSLETTER 2:18-20, 2020. (B) ×

総合臨床研修・教育センター

- A. 研究課題の概要
- B. 研究業績

保健学科

基礎看護学講座 基礎看護学分野

A. 研究課題の概要

日本は諸外国に例をみない速さで高齢化が進行しており、団塊の世代が75歳以上となる平成37年(2025年)以降は、国民の医療・介護を必要とする人が現在より300万人以上増加し、入院患者数は2008年度の3倍以上、年間死亡患者数は1.5倍の約160万人と予想され、地域包括ケアシステムの構築が急務の課題となっている。さらに、慣れ親しんだ地で最期までその人らしく生きることを支えるには、対象の多様な医療・健康ニーズに適切に対応できる能力と、対象を全人的に理解し包括的にケアを展開できる能力を備える看護師の育成が求められている。

このような時代の要請に対応すべく、保健学科基礎看護学分野では、地域(家族)の受け入れ体制の構築、看護師不足の解消および看護教育のあり方など地域包括ケアシステムの構築に対する課題に対し、教育・研究を通し積極的に取り組んでいる。

1. 看護師のワークライフバランスと精神健康との関連及び職場内信頼感による緩衝作用

看護師不足の解消については、沖縄県内の看護師2595名を対象に調査を行った結果、看護師の職場内信頼感(Work-place social capital)はワークファミリーコンフリクトに伴う精神健康の悪化を有意に緩衝することが明らかにし、職場内信頼感の向上に向けた取り組みを推進している。

2. 看護師の死生観とターミナルケア態度や有益性との関連及び看護教育との関連

看護教育のあり方については、沖縄県内の看護師1470名を対象に死生観とターミナルケア態度の積極性について検討した結果、「死の恐怖」、「死の回避」および「逃避型受容」がターミナルケア態度の積極性に対して負の影響を与えること、「死の回避」は学生時代と臨床での教育や研修により改善することを明らかにし、死生観の醸成に向けた系統的に学習できる教育プログラムの構築に向けた取り組みを継続して行なっている。また、看護現任教育として、琉球大学医学部附属病院看護部と協働して在宅療養支援における実践能力養成プログラムの構築を目指し、「急性期医療を担う病院看護師と在宅医療を担う訪問看護師の相互研修」等を行なっている。

3. 地域住民の親扶養意識と経済状況との関連及びソーシャルキャピタル(地域愛着)による緩衝作用

地域(家族)の受け入れ体制については、沖縄県の20歳以上の地域住民2663名を対象とした調査の結果、経済状況の低さが親扶養意識の低さに影響を及ぼすこと、経済状況が低い状況においても地域愛着(ソ

ーシャルキャピタル)の向上によって親扶養意識は高まることを明らかにし、地域の物理的な環境整備とともに地域住民のネットワーク形成につながるような施策を取り入れた地域づくりの重要性を示した。

4. 地域住民の主観的健康とソーシャルキャピタルとの関連及び健康関連行動による媒介モデルの検証

地域社会における人々の信頼関係や結びつきを表すソーシャルキャピタルは、健康を支え、守るための社会環境整備目標の一つに挙げられている。当研究室における市街地および農村地の地域住民を対象とした研究結果より、ソーシャルキャピタルが健康関連行動に良好に作用し、その関連の大きさ(強さ)は性別や年代で異なることを明らかにし、国内外の学会等で報告している。ソーシャルキャピタルを基盤とした地域全体の健康づくりを推進していくシステムの構築は、地域住民の心身の健康問題を改善する有効なアプローチとなることが示唆された。

5. 琉球大学医学部附属病院看護部との看護研究ユニフィケーション

琉球大学医学部保健学科と琉球大学医学部附属病院看護部との「看護研究ユニフィケーション」は、平成24年度に「ユニフィケーション委員会」の設置を機に現在まで継続的に取り組まれている。基礎看護学分野では「継続看護に向けた心不全患者の看護サマリーのあり方について」「経口栄養開始訓練に伴い経鼻胃チューブへ変更による呼吸機能への影響の検証」「放射性ヨード内用療法を受ける患者に対するオリエンテーション用DVD導入による不安軽減効果の検証」「脳の障害部位および高次脳機能障害と転倒・転落の関連」「PET-CTにおける看護師の被ばく線量と看護行為との関連」など臨床看護の質の向上に取り組んでいる。

6. 新人看護師の臨床実践能力向上に向けたプリセプターシップの教育効果に関する研究

本研究室では、新人看護師の臨床実践能力に関連するプリセプターシップの教育効果に関する研究に取り組んでいる。沖縄県内の新人看護師252名、プリセプター看護師254名を対象に調査を行った。

7. 新人看護師の臨床実践能力に関連する要因の整理・測定ツールの開発

新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動は明らかにされておらず、それを測定する尺度も見られないため、新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動尺度を作成した。「プリセプター

の「ロールモデル行動尺度」は、信頼性と妥当性が確認された。管理者が新人看護師の認識するプリセプターのロールモデル行動を客観視する尺度として、使用可能性が期待できる。

8. 新人看護師の成長促進因子となる「ロールモデル」としてのプリセプターの存在

新人看護師の看護実践能力向上の要因の一つとしてロールモデルの存在が示されているが、新人看護師の看護実践能力の習得には、ロールモデルだけでなく、個人の制御焦点を含めた検討が必要である。そこで、ロールモデルと制御焦点が新人看護師の看護実践能力に与える影響を明らかにするため調査を行った結果、制御焦点が新人看護師の看護実践能力に影響していることが明らかになった。新人看護師の看護実践能力習得を促進するためには、個人の特性を踏まえた

教育的関わりが重要であることが示された。

9. プリセプターの看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果

プリセプター看護師を対象とした、看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果について検証した結果、管理的な組織風土と看護実践能力との有意な関連が認められ、その関連性には批判的思考態度が媒介していることが明らかとなった。管理的な組織風土により、プリセプターの批判的思考が育成され、看護実践能力が向上することが示唆された。また、看護師長や教育担当部門の管理者による、プリセプター準備教育指導や定期的なフィードバック、研修会の実施等、管理の行き届いた組織風土を構築することで、プリセプター看護師の批判的思考が育成され、看護実践能力向上につながることを示唆された。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ラン ク	査読 有無
国内学会発表			
PD20001:	山口航, 豊里竹彦, 眞榮城千夏子: 看護師のキャリア成熟とワークエンゲイジメントおよび離職との関連. 沖縄看護卒業研究発表会, 2020. 2.28. 名桜大学		
PD20002:	東恩納 拓人, 豊里竹彦, 眞榮城千夏子: 沖縄県内の MSM (Men who have sex with men) における HIV 検査受検の促進・阻害要因の解明を目的とした質的研究. 沖縄看護卒業研究発表会, 2020. 2.28. 名桜大学		
その他の刊行物			
MD20001:	豊里竹彦, 田場仁子, 眞榮城千夏子, 平安名由美子: 看護師に対する看取りケア教育プログラム開発のための基礎研究. 政策医療振興財団 医療の広場. 22-25, 2020.		

A. 研究課題の概要

1. 学校保健

- 1) 青少年の健康と社会的決定要因に関する社会疫学研究
- 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) 児童思春期の身体活動・体力と学力向上に関する横断・縦断研究
- 4) 学校健康教育とライフスキルに関する研究
- 5) 児童思春期の身体活動量質問項目に関する validation study (沖縄女子短期大学, 桜美林大学, 女子栄養大学との共同研究)

2. 社会疫学・行動疫学

- 1) 地域住民の健康に関する社会的決定要因に関する社会疫学研究
- 2) 地域住民の身体活動と近隣環境に関する疫学研究
- 3) 沖縄県の青少年のヘルスリスク行動および関連要因の時間的変化について

- 4) 児童思春期のヘルスリスク行動のクラスターリングについて
- 5) 児童思春期のヘルスリスク行動と社会経済的格差について
- 6) 児童思春期における喫煙・飲酒・薬物乱用防止に関する介入研究
- 7) 児童思春期における心の健康に関する介入研究
- 8) 青少年のリスク性行動予防に関する行動疫学研究
- 9) 青少年の身体活動および座位行動の測定と環境要因に関する研究
- 10) 加速度計を用いた青少年の身体活動量測定とその決定要因について
- 11) 食育における長期的健康情報介入により、食行動は変化するか? (放送大学との共同研究)
- 12) 幼児・児童思春期の 24 時間生活行動ガイドラインに関わる疫学研究 (沖縄女子短期大学, 桜美林大学, 女子栄養大学, 豪州 University of Wollongong との共同研究)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OD20001:	我部杏奈, 高倉実, 宮城政也, 喜屋武享: 小学生の永久歯齲蝕と社会経済因子および学校給食後の歯みがき時間設定状況との関連. 学校保健研究 62: 4-10, 2020. doi: 10.20812/jpnjschhealth.62.1_1	(B)	○
OD20002:	高倉実, 宮城政也, 喜屋武享: 沖縄県の高校生における危険行動の動向: 2002 年~2016 年. 学校保健研究 62: 43-51, 2020. doi: 10.20812/jpnjschhealth.62.1_43	(B)	○
OD20003:	田中千晶, 岡田真平, 高倉実, 橋本圭司, 目澤秀俊, 安藤大輔, 田中茂穂. Anthony D Okely: 幼児の WHO ” 24-hour movement guidelines” の充足と運動機能・認知機能との関係: SUNRISE pilot study. 体力科学 69: 327-333, 2020. doi: 10.7600/jspfsm.69.327	(B)	○
OD20004:	喜屋武享, 高倉実: 授業中の学習を伴う身体活動プログラム(アクティブ・レッスン・プログラム)の提案: 算数を例とした場合. 日本健康教育学会誌 28: 169-175, 2020. doi: 10.11260/kenkokyoiku.28.169	(B)	○
OD20005:	喜屋武享, 高倉実: 沖縄県の中学生における学校連結性の身体活動への影響: 1 年間の縦断研究. 発育発達研究 88: 1-10, 2020. doi: 10.5332/hatsuhatsu.2020.88_1	(B)	○
OD20006:	伊藤早苗, 朝倉敬子, 杉山賢明, 高倉実, 等々力英美: 沖縄県における小学生とその母親における随時尿より推定した食塩・カリウム摂取量の実態. 日本健康学会 86: 76-82, 2020. doi: 10.3861/kenko.86.2_76	(B)	○
OD20007:	籠谷恵, 高倉実: 融合学術領域としての学校保健学の可能性: 多様な学問領域, 理論と実践を串刺しする. 学校保健研究 61: 313-317, 2020. http://id.ndl.go.jp/bib/030294062	(B)	○

- OD20008: 神谷義人, 島袋愛, 金城昇, 高倉実: 地域住民における健康づくり推進員の認知状況と人口統計学的変数との関連: 南城市 A 地区の事例から. 沖縄県公衆衛生学会誌 50・51: 60-62, 2020. (C)

国際学会発表

- PI20001: Kobayashi M, Takakura M, Kakazu K, Gredzuk S, Masuzawa T, Kyan A, Ganaha Y, Endoh H. Study of factors related to social and emotional skills in early childhood in Japan. Eur J Public Health 30(Supplement_5): ckaa166.388, 2020. doi: 10.1093/eurpub/ckaa166.388

国内学会発表

- PD20001: 喜屋武享, 高倉実, 田中茂穂, 田中千晶: 沖縄県の小・中学生における身体活動量の実態およびWHO身体活動ガイドラインの達成状況. 第51回沖縄県公衆衛生学会 2020.
- PD20002: 等々力英美, 伊藤早苗, 杉山賢明, 朝倉敬子, 高倉実: 沖縄県小学校における親と児童の食事摂取と家族機能との関係性. 第 51 回沖縄県公衆衛生学会 2020.
- PD20003: 神谷義人, 島袋愛, 金城昇, 高倉実: 地域住民における健康づくり推進員の認知状況と人口統計学的変数との関連: 南城市 A 地区の事例から. 第 51 回沖縄県公衆衛生学会 2020.
- PD20004: 高倉実, 宮城政也, 喜屋武享: 社会人口統計学的特性別にみた思春期アルコール使用の経年変化: 2008 年~2016 年. 第 184 回琉球医学会 2020.
- PD20005: 田中千晶, 岡田真平, 高倉実, 田中茂穂, 安藤大輔, Okely A: 幼児における“WHO 24-Hour Movement Guidelines”の国際比較調査のパイロットスタディ. 第 18 回日本発育発達学会 2020.
- PD20006: 神谷義人, 喜屋武享, 高倉実, 金城昇, 仲宗根正: 沖縄県 A 市の乳幼児における社会経済的状況と生活習慣との関連. 日本公衆衛生学雑誌 67(10): 366, 2020. 【優秀ポスター賞受賞】

その他の刊行物

- MD20001: 山北満哉, 喜屋武享, 井上茂, 高倉実, 田中千晶, アクティブ ヘルシー キッズ ジャパン: 子どもの身体活動(遊び・運動)に関わるすべての皆様向け New「新型コロナウイルス感染症拡大時でも子供がからだを動かせるように」. 2020. 04. 14.
<http://activekids.jp/wp-content/uploads/2020/04/ACSM20200414.pdf>
<http://activekids.jp/wp-content/uploads/2020/04/WHO-Healthy-At-Home-by-AHKJ.pdf>
- MD20002: 毎日新聞: 子どもたちへ. 積極的に運動を 研究者らが警鐘 「成長期、家事でもOK」. 2020. 04. 16.
<https://mainichi.jp/articles/20200416/k00/00m/040/199000c>
- MD20003: 琉球新報. 沖縄の高校生、飲酒・喫煙が急減 学校の対策と社会の変化反映か 琉大調査 - 琉球新報 - 沖縄の新聞、地域のニュース. 2020. 06. 26.
<https://ryukyushimpo.jp/news/entry-1145078.html>

A. 研究課題の概要

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I20001:	Yamauchi M, Kinjo T, Parrott G, Miyagi K, Haranaga S, Nakayama Y, Chibana K, Fujita K, Nakamoto A, Higa F, Owan I, Yonemoto K, Fujita J: Diagnostic performance of serum interferon gamma, matrix metalloproteinases, and periostin measurements for pulmonary tuberculosis in Japanese patients with pneumonia. PLoS ONE 15(1): e0227636, 2020.	(A)	○
0I20002:	Kuwano M, Nakao T, Yonemoto K, Yamada S, Murayama K, Okada K, Honda S, Ikari K, Tomiyama H, Hasuzawa S, Kanba S: Clinical characteristics of hoarding disorder in Japanese patients. Heliyon 6. e03527, 2020.	(A)	○
0I20003:	Ninomiya T, Nakaji S, Maeda T, et.al. (Yonemoto K (15 番目)): Study design and baseline characteristics of a population-based prospective cohort study of dementia in Japan: the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD). Environmental Health and Preventive Medicine 25(1):64. 2020.	(A)	○

A. 研究課題の概要

1. 小学生におけるがん予防教育に関する研究(照屋典子)

国は2017年度から、学校教育におけるがん教育の推進を目標に掲げているが、沖縄県におけるがん教育の取り組みは始まったばかりである。2018年9月、沖縄県内沖縄市立のA小学校の小学6年生(142名)を対象として、外部講師(医師)によるがんについての授業を行い、がんやがん患者への理解の状況を把握することを目的として、授業後のふりかえりワークシートの質的分析を行った。その結果、小学生においても、授業を通して、がんやがん予防、がん患者への理解が十分できることが示唆された。本成果については、The 6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Scienceにて発表を行った。さらに、2020年2月、小学校6年クラス担任によるがんについての授業を行った後、がん体験者による授業を行うプログラムを児童へ提供し、その学びに関する評価を検討し、本研究成果については、第35回日本がん看護学会学術集会にて発表を行った。本研究は、科研費補助金基盤研究(C)「親子で学ぶがん予防教育プログラムの実践と評価」の助成を受けて実施した。

2. 発達障害傾向のある看護学生への支援に関する研究(照屋典子)

日本学生支援機構(2017)によると、大学において、発達障害または発達障害の診断書はないものの特別な支援を受けている学生は6,166人とされ、年々増加傾向にあることが報告されていることから、今後、発達障害傾向のある看護学生や看護師が増加していくことが考えられる。そこで、発達障害及びその傾向のある看護学生への現任教育まで含めた適応支援ガイドライン作成に向けた基礎資料を得ることを目的として、207看護系大学の教員を対象とした調査を実施した。その結果、看護教員の多くが発達障害傾向のある学生を支援した経験を持ち、支援によって一時的に課題解決はできるが、継続した解決には至っていないことが明らかとなった。または発達障害と診断された学生への支援を経験した教員による調査結果においては、主として科目担当教員が個別指導、学内教職員や実習指導者、保護者、他学生への協力要請を担っており、中には合理的配慮申請を行い、支援者配置による環境調整を行うなど、指導を担当する教員の負担増が明らかとなった。以上のことから、発達障害傾向および発達障害学生への支援においては、担当教員のほかに学内外の関係者を含め、本人の了解による支援制度を有効に活用する等、支援システムの構築も含めた包括的支援体制の必要性が示唆された。本研究成果については、第40回日本看護科学学会学術集会にて発表を行った。本研究は科研費基盤研究(B)「発達障害傾向のある看護学生へ

の現任教育まで含めた適応支援ガイドラインの作成」(代表者：関西医科大学 安酸史子)の助成を受けて実施した。

費補助金基盤研究(C)「親子で学ぶがん予防教育プログラムの実践と評価」の助成を受けて行っている。

3. 感染看護・感染制御に関する研究(大湾知子)

本学病院感染対策室の感染対策担当看護師 ICN(Infection Control Nurse)として併任し、感染看護・感染制御に関する教育・実践・研究活動を行っている。新型コロナウイルス感染症対策も含め、沖縄県看護協会と連携し、感染管理認定看護師の育成を行っている。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家を育成する。

看護の人材育成と研究を進めるシステムの開発をめざし、個性、自主性を伸長することを重視した教育・研究を行っている。大学生における新型コロナウイルス感染症による日常生活への影響と対策について研究している。さらに沖縄県 ICN ネットワーク世話人代表として県内看護師の協力を得て感染対策の地域連携を行っている。

4. 医療従事者の手洗い行動に関する研究(大湾知子)

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。本学部学生や国際協力機構 JICA 研修生へ遠隔授業として手衛生教育を行った。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、手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

5. 尿失禁看護に関する研究(大湾知子)

コンチネンスアドバイザーとは、排便・排尿のコントロールを習得するプロセスに関わって、クライアントの日常生活にあった具体的な指導ができる能力(知識・技術・態度)を有する専門家である。排尿自立支援に関する人材育成のために学会シンポジウムで報告し啓発活動を行なっている。

病院長と看護部長の支援を得て、2016年に排尿ケアチームを発足して継続して尿路感染症防止対策に努めている。排尿ケアチームによる排尿自立指導の目的は、患者に使用された尿道カテーテルを1日でも早く抜去し、尿路感染を防ぐとともに、排尿自立「排尿管理方法は問わず、自力で排尿管理が完結

できること」の方向に導く。チームのメンバーは、専任の腎泌尿器外科医師，皮膚排泄ケア認定看護師，理学療法士そして腎泌尿器外科・消化器外科・産婦人科の病棟看護師，医療支援課事務職員，コンチネンスアドバイザーから成る。

病棟回診の実施，院内研修会を開催して排尿ケア

チームとして病棟の医師・看護師と包括ケアを行い排尿に関する悩みを抱えている患者を支援している。

病棟回診の実施，院内研修会開催して排尿ケアチームとして病棟の医師・看護師と包括ケアを行い排尿に関する悩みを抱えている患者を支援している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	大湾知子: 知っておきたい耳鼻咽喉科用軟性内視鏡の洗浄・消毒. Advanced Sterilization Products. 1-14. 2020.	(B)	
総説			
RD20001:	大湾知子: 安全・安心のための適切な感染性廃棄物処理への取り組み. 琉球大学環境報告書 Environmental Report 2020:36, 2020.	(C)	×
国際学会発表			
PI20001:	Teruya N, Kimura Y, Sunagawa Y. Evaluation of a cancer education program for elementary school students. The 6 th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science 2020 (Osaka, Japan)		
PI20002:	Kimura Y, Ikehara H, Teruya N. Characteristics of Patients/Families impending End-of-Life discussion of Advanced Cancer Patients. The 6 th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science 2020 (Osaka, Japan)		
国内学会発表			
PD20001:	照屋典子, 太田里枝, 藤川真紀, 宮林郁子, 安酸史子, 他: 発達障害と診断された看護学生に対する支援・合理的配慮に関する検討—看護教員と対象とした調査結果から—. 第40回日本看護科学学会学術集会発表. 2020, 12月		
PD20002:	太田里枝, 藤川真紀, 照屋典子, 宮林郁子, 安酸史子, 他: 看護教員が行った発達障害傾向のある看護学生への支援. 第40回日本看護科学学会学術集会発表. 2020, 12月		
PD20003:	大湾知子: 多職種で取り組む排尿ケア—看護師の立場から—. 第27回日本排尿機能学会シンポジウム5. 123. 2020.		
その他の刊行物			
MD20001:	大湾知子: 排尿自立のための骨盤底筋体操と自己導尿を学びませんか? キャmpasニライ第96号. 10. 2020.	(C)	×
MD20002:	大湾知子: 最近の感染症について. 第69回婦人大会. 6. 2020.	(C)	×
MD20003:	大湾知子: 文芸投稿コーナー: 琉歌の部, 琉球大学同窓会会報第42号: 28, 2020.	(C)	×

成人・老年看護学講座 在宅・慢性期看護学分野

- A. 研究課題の概要
- B. 研究業績

A. 研究課題の概要

1. **沖縄県介護保険施設における高齢者虐待に関する研究(國吉緑)**
 養介護施設従事者等による高齢者虐待件数は年々増加しており、職員の教育・知識・介護技術、ストレスや感情コントロール等の問題が最も高い要因として報告されている。我々は沖縄県の介護保険施設従事者における高齢者虐待・不適切なケアに関する実態調査を行っている。その一環として、今回、職場ストレスと高齢者に対する不適切な行為の関連について報告した。
2. **看護提供方式と患者アウトカム(東恩納美樹)**
 DPC情報を用いて、看護提供方(Partnership Nursing System®, 固定チームナーシングなど)と患者アウトカムの関連を検証している。
3. **臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的
 研究倫理学習プログラムの開発(東恩納美樹)**
 兵庫医科大学のAMED研究の分担研究者として、研究シミュレーションに組み入れる研究公正に関する仮想シナリオ等の開発に取り組んでいる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OD20001:	Miki Higaonna, Takeshi Morimoto, Shinichiro Ueda. Association between nursing care delivery models and patients' health outcomes in a university hospital: A retrospective cohort study based on the Diagnostic Procedure Combination database. Japan Journal of Nursing Science 17 (2): e12319, 2020. DOI: 10.1111/jjns.12319	(A)	○
国内学会発表			
PD20001:	東恩納美樹, 西村理恵, 武内治郎, 作間未織, 植田真一郎, 森本剛: ケースメソッドで研究公正・倫理を学習するためのケース作成の課題, 第52回日本医学教育学会大会, 医学教育 51 suppl.: 145, 2020.		
その他の刊行物			
MD20001:	山城宗侑, 照屋寛太郎, 國吉緑: 介護保険施設従事者における職場ストレスと不適切な行為の関連. 地域ケアリング 22(12): 93-97, 2020.		
MD20002:	丑番貴一, 國吉緑, 東恩納美樹: 急性期A病院の一般病棟における看護師の身体拘束廃止の認識と取り組み. 令和元年度卒業研究論文集, 47: 103-108, 2020.		
MD20003:	神谷桂太郎, 國吉緑: 急性期A病院の一般病棟における看護師の身体拘束廃止の認識とせん妄ケア実施頻度との関連. 令和元年度卒業研究論文集, 47: 109-114, 2020.		
MD20004:	仲間梨菜, 丸尾泰輔, 東恩納美樹: 患者の病床環境における転倒転落リスク因子への看護学生の認知. 令和元年度卒業研究論文集, 47: 95-98, 2020.		
MD20005:	丸尾泰輔, 仲間梨菜, 東恩納美樹: 患者の病床環境における転倒転落リスク因子への看護学生の対応. 令和元年度卒業研究論文集, 47: 99-102, 2020.		

A. 研究課題の概要

1. へき地に勤務する看護職のストレス要因、対処行動および健康に関する研究

離島を含むへき地に勤務する看護職はマンパワー不足による多重役割や超過、時間外勤務への対応等、厳しい勤務体制にあり、それらに関連したストレスや負担感を有している。看護職は一般職と比較して高ストレス集団で不定愁訴有訴率が高く、職能団体である日本看護協会は、組織と個人の双方からメンタルヘルスケアに取り組む必要性を指摘している。都市部に勤務する日本人看護職のストレス反応(心身の健康)を左右する要因として、仕事の量的負担や役割ストレス、常に注意や緊張を強いられる環境等があげられている。それらストレスに対し、看護職自身の物事の受け止め方を変える視点の転換や上司の支援が、ストレス反応の低減に有効である。しかし、都市部とは異なる厳しい環境下で職務に従事するへき地勤務看護職のストレス要因とその対処、健康に関する実態は明らかではない。

そこで本研究では、量的および質的研究法を用いてこれらの関連を探索的に明らかにし、へき地に勤務する看護職のストレスマネジメントあり方を検討する。

2. 孫育てにかかわる祖父母のニーズ、心身の健康に関する研究

少子高齢化が叫ばれる中、孫に複数の祖父母が関わる時代を迎えている今日の祖父母役割は変化し、自分の個としての生き方と、孫を育て、子世代を支えるということをバランス良く叶えることが求められている。しかし、それは必ずしも容易なことではない。祖父母にとって子や孫の存在は大きな心の支えとなるが、加齢に伴う心身両面が変動する時期であり、育児支援において子世代と同様の健康状態や体力を維持することは難しい。また、社会的役割の変化に伴い心理社会的にも老年期への移行が必要となる。自身の子育て以来、孫の育児支援にあたる祖父母は、今日的な育児方法に対して様々な戸惑いや不安を覚える可能性がある。乳幼児を育てる親たちにとって祖父母は重要なサポート源であり、祖父母の孫育てを支援するということは、子育てをめぐる重要な社会資源を育成することと考えられる。しかし、急速に広まった子育て支援に比べ、直接的、あるいは子世代を通じて間接的に孫に影響を与える祖父母の孫育て支援は未だ少なく、その課題や支援ニーズに関する報告も少ない。

以上から、本研究では祖父母の孫育てに関するニーズや心身の健康を調査し、孫育てに関わる祖父母の支援策を検討する。

3. 女子大学生の月経・基礎体温を利用した生活習慣・食習慣改善プログラムの構築

基礎体温は、婦人体温計を用い、早朝覚醒時ただちに口腔内で体温を測定し、これを連続的に記録したものである。月経開始初日から次の月経開始前日までの測定値を結んでできる折れ線グラフのパターンから、排卵の有無およびその時期の推定が可能であるため、家族計画や避妊に用いられている。また、排卵日を境に低温相と高温相に分かれ、松本の分類により7型に分類され、黄体機能をある程度判定することが可能なために、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。月経やそれに伴う症状を認識するに留まらず、自己の身体の変化を知って行動するスキルをみにつけることにつながり、女性のセルフケアには大変有用であることも示されている。

妊娠前の体格が[やせ]の場合、妊娠期の体重増加量が9kg未満になると、低出生体重児のリスクが高まるといわれている。出生体重はこの30年来減少傾向にあり、出生体重の低下は胎内の栄養環境の悪化により生ずる現象で、成人病胎児期発症説から将来の成人病(生活習慣病)の多発が危惧されている。そこで、近い将来、妊娠・出産をする年代である女子大学生を対象に、月経・基礎体温を使用しての健康管理を実践していくプログラムを作成することを目的に調査を実施している。

4. 妊娠期におけるコミュニケーションツールとしてのポータブル超音波機器の有効性の検討

少子化や女性の社会進出により父親の役割が重要視されている。父親の育児行動は子どもの社会性などの発達に影響を与え、さらに母親の満足感や育児不安の軽減をもたらすことが明らかになっている。母親は自らの体験をとおして、胎児や子どもの成長を自覚しつつ母性を育てることが可能である。しかし、男性は視覚・聴覚・触覚などの五感で感じ取れる状況において父親であると自己認識している。父子の早期接触は「父親であるという実感」を促すために重要であり、早期に接触できる機会を作る必要がある。そこで本研究は、父親の児との早期接触を胎児期とし、ポータブル超音波で胎児と夫婦間でコミュニケーションをとることにより父性を促進することは可能かを検討し、父性の早期獲得が妊婦・褥婦の精神状態に与える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

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Kutsunugi S, Tsujino K, Murakami K, Iida K, Gima T, Endoh Y, Tamashiro Y, Stone TE, Kobayashi J: Mothers' experiences of parenting a child with chromosomal structural abnormalities: The journey to acceptance. Japan journal of nursing science: JJNS e12387 2020. doi/10.1111/jjns.12387	(A)	○
OD20001:	嵩元リカ, 大嶺ふじ子, 遠藤由美子, 玉城陽子, 高山智美, 與那嶺佳奈子, 川満恵子: 異常分娩を経験した女性の出産後3ヵ月間のレジリエンスと抑うつ状態-正常分娩を経験した女性との比較から-. 母性衛生 61(1):112-122, 2020	(B)	○
総説			
RD20001:	玉城(長田)あさ香, 遠藤由美子, 赤堂秀馬, 許田将司, 野村宏太, 遠藤洋志: 生姜成分摂取による月経痛緩和効果. 琉球大学教育学部紀要. 96(1):131-136, 2020	(C)	×
国際学会発表			
PI20001:	Hasegawa T, Koja Y, Endoh Y, Tamashiro Y. Father's experience about living with children with profound intellectual and multiple disabilities. The 6th WANS, Osaka February 28, 29.		
PI20002:	Tamashiro Y, Endoh Y, Takemoto R, Uehara M, Yonamine K, Gima T, Omine F. Changes in the ovulation/anovulation cycle, diet, and mental health of nursing students in okinawa, japan: an intervention study with the basal body temperature measurement. The 6th WANS Osaka February 28, 29.		
PI20003:	Kanako Yonamine, Fujiko Omine, Yumiko Endoh, Yoko Tamashiro, Rika Tamemoto: Self-care during pregnancy to improve readiness for childbirth and childcare: a qualitative study of midwives who provide one-on-one care and postpartum women. The 6th WANS, Osaka February 28, 29.		
国内学会発表			
PD20001:	宮國早江, 山田忍, 喜納綾乃, 西みゆき, 比嘉泉, 眞榮城智子, 遠藤由美子: 早産児を出産した母親の母乳産生促進のための早期介入が搾乳回数と量へ与える効果. 第34回日本助産学会, 新潟, 2020年3月.		
PD20002:	遠藤由美子, 玉城陽子, 眞榮城千夏子: 離島で働く看護職の健康に関する国内研究の動向. 第40回日本看護科学学会学術集会, 東京, 2020年12月.		
PD20003:	儀間 繼子, 上原真名美, 辻野久美子, 玉城陽子, 遠藤由美子: 遅寝である児の保護者の睡眠に関する自由記述の分析. 第40回日本看護科学学会学術集会, 東京, 2020年12月.		
その他の刊行物			
MD20001:	川満由佳, 玉城陽子, 遠藤由美子, 大嶺ふじ子: 女子学生の月経随伴症状と食習慣およびメンタルヘルスとの関連. 令和元年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 47:163-168, 2020.		×
MD20002:	伊敷雪華, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子: ピアエデュケーションを用いた性教育に対する男女中学生の受け止め方. 令和元年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 47:169-173, 2020.		×
MD20003:	上里愛, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子: 産後3ヵ月間の母親のレジリエンスと対児愛着の関連. 令和元年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 47:175-179, 2020.		×
MD20004:	田場由佳, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子: 産後3ヶ月までの母親役割獲得に関連する要因. 令和元年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 47:181-185, 2020.		×

A. 研究課題の概要

1. 自閉スペクトラム症のある子どもと家族への看護支援

自閉スペクトラム症(以下自閉症)のある子どもたちは対人相互交流の障害や言葉を中心とするコミュニケーション障害、活動・興味の限局性等があるため、他者との相互交流やルールに沿った行動が困難で、こだわりやかんしゃく、パニック等の問題を持つことが多い。本研究室では自閉症に対する理解を深めるために、母親、看護職者、保育士、学生、児のきょうだい等を対象に、自閉症のある児を取り巻く現状について多角的な視点から調査し、自閉症のある児と家族への看護支援について検討している。

2. 先天異常をもつ子どもと家族への看護的支援

先天異常をもつ子どもの発達支援・育児支援には、遺伝看護の知識と実践能力が必要である。特に稀な先天異常については、症状や生育歴など医学的情報が少なく、看護に関する知識や情報は皆無に等しい現状がある。本研究室では個々の先天異常について、発達と育児に関連した問題を丁寧に分析し、看護的支援方法の確立を目指している。

3. 小児の睡眠に関する研究

沖縄県でもたびたび夜型社会の弊害が指摘されてお

り、乳幼児連れの家族の夜間外出が見受けられ、幼児期の睡眠習慣は児童期以降も継続する。さらに、親の睡眠配慮は子どもの睡眠にも影響することより、子どもの睡眠習慣形成には、親の睡眠への意識が関係することは容易に推察できる。そこで、沖縄県の3歳児の睡眠の実態と睡眠に対する保護者の意識(価値観や知識)を調査し、両者の関係等について検討している。

4. 5歳児の間食習慣及び間食内容と保護者の間食に対する意識調査

これまで、食欲不振やむら食いの要因として、間食の量や不規則な間食が関連していると報告されている。また、子どもが欲しがるときに間食を与えれば、食事時の食欲に影響を及ぼし、夜食をとる習慣にもつながり、その結果、生活リズムの乱れを引き起こす要因になる。このように、間食は生活に影響するものとなっており、生活を整えるうえで重要な役割があると考えられる。保護者の基本属性(年代、経済状況、就労状況等)、保護者の間食に対する実際の取り組みと子どもの間食状況の関連性を明らかにし、保護者の間食に対する意識の改善につながる資料とすることを目的とした。通園中の児に対しての看護支援を検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Kutsunugi S, Tsujino K, Murakami K, Iida K, Gima T, Endoh Y, Tamashiro Y, Stone TE, Kobayashi J. Mothers' experiences of parenting a child with chromosomal structural abnormalities: The journey to acceptance. Japan journal of nursing science: JJNS:2020. DOI	(A)	○
国際学会発表			
PI20001:	Tamashiro Y, Endoh Y, Takemoto R, Uehara M, Yonamine K, Gima T, Omine F. Changes in the ovulation/anovulation cycle, diet, and mental health of nursing students in okinawa, japan: an intervention study with the basal body temperature measurement. The 6th WANS Osaka February 28, 29		
国内学会発表			
PD20001:	儀間継子, 上原真名美, 辻野久美子, 玉城陽子, 遠藤由美子: 遅寝である児の保護者の睡眠に関する自由記述の分析. 第40回日本看護科学学会学術集会, 東京, 2020年12月		

A. 研究課題の概要

1. 低中所得国への学校保健普及に関する研究

国際地域保健学教室に事務局を置く国際学校保健コンソーシアムは日本小児科学会の国際誌である *International Pediatrics* 誌に特別号 “School Health Promotion in Japan and its Contribution to Asia and Africa” を発刊しゲストエディターとしてまとめている。日本の学校保健のシステム及び、日本の貢献による低中所得国への普及について、現在まで論文 8 篇の掲載を行ってきた。国際地域保健分野では、4 篇の論文を投稿し、日本の貢献による東南アジアへの学校保健の普及と、インドネシアのいじめ予防に関する研究についての 2 篇が採択され掲載された。また国際学校保健コンソーシアムは大阪大学 UNESCO チェア (Global Health and Education) と連携して Health Promoting School のアジアでの普及について研究を進めているとともに、UN 機関等各開発パートナーと連携して研究を進めている。

低中所得国での精神保健導入として宗教教育・道徳教育の有効性についての研究を進め、その有効性を論文としてまとめ 2019 年に発刊した。さらにインドネシア・ロンボク島中高等学校においてにケーススタディを実施し、宗教教育がいじめ予防に有効に働いていることについて明らかにし論文として掲載した。また東南アジア教育大臣機構 (SEAMEO) 公衆衛生熱帯医学ネットワークと連携し、学校保健における精神保健導入のためのアクションリサーチを実施し、東南アジア地域の現状を明らかにし論文として掲載し、東南アジア地域への導入マニュアルを作成した。

ケニア国ビクトリア湖畔ビタ地区において 2017 年度まで 5 年間にわたって JICA と長崎大学が展開した包括的學校保健普及のための草の根プロジェクトに対して技術支援を行ってきた。これに関連して観察研究を展開してきた。包括的學校保健の妥当性と、導入が欠席率、学業成績への影響について明らかにしそれぞれ論文として掲載した。

2. アジア低中所得国における精神保健に関する研究

厚生労働省医療技術等国際展開推進事業において、国立国際医療研究センター国府台病院児童精神センターとタイアップして、フィリピンにおける精神保健普及事業を展開するなかで、日本とフィリピンの相互の普及における経験をシェアし、得られた知見をまとめて論文を 2 篇発刊してきた。今年度は、地域保健を基盤とした精神保健の普及について、世界戦略、フォークセクターの巻き込み、沖縄の離島での取り組みについて教材を作成した。この点についても両国の知見をまとめる作業を行う予定である。

3. アジアにおける高齢者保健医療政策に関する研究

超高齢社会に突入する日本と急速な少子高齢化を迎えるアジア諸国に対し、アジア地域の高齢化対策にお

ける Active aging に向けた健康づくりの推進、地域における包括的ケアの提供、認知症患者への対応のあり方に関し、多国間比較から政策への提言を導き出した。今後のアジア低中所得国への展開として、タイ・フィリピン・インドネシアでの分析結果から、プライマリーヘルスケアによるコミュニティでの包括的ケアのシステムを活かした高齢者ケアの展開が有効と結論づけた。

4. ラオス貧困僻地農村部における地域保健を基盤としたマラリア対策・母子保健に関する研究

ラオスでは保健省熱帯公衆衛生研究所とタイアップして、少数民族が居住する貧困僻地郡であるサバナケット県セボン郡において地域保健を基盤とした研究を 2008 年より展開している。2021 年に JICA 草の根パートナー型プロジェクト「貧困僻地郡における女性のエンパワメントによる母子保健強化プロジェクト」を 5 年間実施予定である。このプロジェクトと平行して、女性ボランティア活用スケールアップ評価、産後ケアの導入効果、母子栄養、早期妊娠対策等の課題についての関連研究を実施予定である。

ラオス国も含め多くの低所得国において、下痢症は 5 歳未満児の主な死因の一つである。石鹼を用いた手洗いは、下痢症などの感染症の予防に効果的であるが、多くの国々において普及していない。石鹼を用いた手洗いを普及させるために、新規的手法 (ポジティブ・デビアンズ手法) を用いた介入研究の準備を進めてきた。しかしながら、コロナ禍発生のため現地における研究活動は延期せざるを得なくなった。そこで、ラオス国の全世帯を代表する世帯調査データを入手・解析した。関連する因子を統計的に調整しながら 5 歳未満児の下痢症と世帯における手洗い施設 (石鹼、水) の関連を解析した。その結果、石鹼を手洗い場に設置することによって、下痢症の罹患率が有意に減少するエビデンスが得られた。その論文は国際誌に受理された。

5. アジア太平洋島嶼における COVID-19 パンデミックにおけるレジリエンスに関する研究

琉球大学島嶼地域科学研究所が実施する「レジリエンス」と「バイタリティ」に着目した共同研究の一分野として、COVID-19 パンデミックにおいて、沖縄、インドネシア・ロンボク島、フィリピンにおいての保健医療関係者や一般住民の個人、組織、地域のレジリエンスに関しての研究を開始した。

6. 持続血糖測定器に関する研究

2009 年に我が国に認可された持続血糖測定器はこれまでにない情報から糖尿病治療の適正化に期待されている。血糖測定期間は当初の 3 日から 2017 年には 14 日間の測定を可能にした。2019 年には

intermittent-scanning continuous glucose monitoring (isCGM) と学会により用語が統一された。2013年に2型糖尿病患者にグラントセオリーアプローチ法を用いた解析では、豊富な情報は患者のエンパワーメントを強化し、自己管理への主体性を高めることを見出した。研究成果は国際学会にて発表した。さらに、主として1型糖尿病を有する患者が isCGM 前後で心理的負担感にどのような効果がもたらせられたのかを糖尿病領域別負担感情調査 problem areas in diabetes (PAID)によって評価し、46名を対象に統計的に解析した結果、「治療」だけでなく「疾患」「社会的サポート」においても負担感を減少させていることや負担感の軽減に関連する因子として「年齢」「性」「糖尿病網膜症」が関与していることを見出した。これらの知見は論文として日本糖尿病学術誌に投稿した。

7. 糖尿病患者教育に関する研究

臨床看護師および糖尿病療養指導看護師と連携して研究を進めている。日本糖尿病協会は2017年に糖尿病療養指導カードシステム教育法を開発した。本支援法を用いた医療者側の利点は報告されているが、患者側

の利点に関する報告は、今だ見当たらない。そこで、入院患者を対象に本教育支援前後で PAID 調査を解析した結果「疾患」「食事」「治療」領域において患者の心理的負担感が減少することが見出された。さらに、糖尿病最小血管合併症との検討では、合併症初期段階において負担感情の軽減が有意に減少することを見出した。

8. ペン型インスリン注射器への血液逆流リスクに関する研究

臨床看護師および糖尿病療養指導看護師と連携して研究を進めている。ペン型インスリン注射器内には血液逆流リスクがある。他患者に誤注射した際は「血液交差事故」となる。米国では2009年～2014年に約1万人の患者に本件誤注射事故が発生した。2012年調査で誤注射事故は一部の看護師の認識不足で発生し医療施設の教育体制不備が原因であると指摘している。琉球大学病院看護師610名を対象に血液逆流に関するWeb調査で有効回答330名を分析した結果、誤注射時の認識は「薬液曝露のみ」49.7%と回答した。約半数の看護師は血液逆流リスクを認識していないことが明らかとなった。早急に教育体制を整えていく。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Akiyama T, Njenga SM, Njomo DW, Takeuchi R, Kazama H, Mutua A, Walema B, Tomokawa S, Estrada CA, Henzan H, Asakura T, Shimada M, Ichinose Y, Kamiya Y, Kaneko S, Kobayashi J. Implementation of Kenyan comprehensive school health program: improvement and association with students' academic attainment. Health Promot Int. 2020. doi: 10.1093/heapro/daaa005	(A)	○
OI20002:	Tomokawa A, Asakura T, Njenga SM, Doris Njomo D, Takeuchi R, Akiyama T, Kazama H, Mutua A, Barnett W, Henzan H, Shimada M, Ichinose Y, Kamiya Y, Kaneko S, Miyake K, Kobayashi J. Examining the appropriateness and reliability of the strategy of the Kenyan Comprehensive School Health Program. Global Health Promotion. 27(4):78-87 2020. doi: 10.1177/1757975920917976	(A)	○
OI20003:	Noboru T, Amalia E, Hernandez PMR, Nurbaity L, Affarah WS, Nonaka D, Takeuchi R, Kadriyan H, Kobayashi J. School-based education to prevent bullying in high schools in Indonesia. Pediatr Int. 2020. doi: 10.1111/ped.14475	(A)	○
OI20004:	Estrada CA, Usami M, Satake N, Gregorio EJ, Leynes C, Balderrama N, Leon JF, Concepcion RA, Timbalopez CT, Tsujii N, Harada I, Masuya J, Kihara H, Kawahara K, Yoshimura Y, Hakoshima Y, Kobayashi J. Current situation and challenges for mental health focused on treatment and care in Japan and the Philippines - highlights of the training program by the National Center for Global Health and Medicine. BMC Proceedings. 2020. doi: 10.1186/s12919-020-00194-0	(B)	○
OI20005:	Kutsunugi S, Tsujino K, Murakami K, Iida K, Gima T, Endoh Y, Tamashiro Y, Stone TE, Kobayashi J. Mothers' experiences of parenting a child with chromosomal structural abnormalities: The	(A)	○

journey to acceptance Jpn J Nurs Sci. 6:e12387. 2020.
doi:10.1111/jjns.12387

- OD20006: Nam EW, You B, Noda S, Kobayashi J, Shon C. Analysis of integrated health and welfare services and the direction of community care in Seoul and Japan using capacity mapping tool. (in Korean) The Seoul Intitute Journal 2020, 19, 2-4 (C) ○
- OI20007: Tomokawa S, Miyake K, Takeuchi R, Kokudo S, Asakura T. Participation of children in school health in Japan. Pediatr Int. 62:1332-1338. 2020. doi: 10.1111/ped.14347. (A) ○

総説

- RI20001: Estrada CAM, Gregorio ERJ, Kanyasan K, Jeudyla H, Tomokawa S, Dumlao MC, Kobayashi J School Health Promotion in Southeast Asia by the Japan and Partners. Pediatr Int. 62(9):1029-1038. 2020. doi:10.1111/ped.14284. (A) ○
- RI20002: Nishio A, Kakimoto M, Bermardo TMS, Kobayashi J. Current situation and comparison of school mental health in ASEAN countries. Pediatr Int. 62(4):428-443. 2020. doi:10.1111/ped.14137 (A) ○
- RI20003: Tokomaka S, Asakura T, Akiyama T, Makino Y, Nhishio A, Kobayashi J, Jimba M, Ayi I, Njenga SM, Asakura T. Effective school-based preventive interventions for alcohol use in Africa: A systematic review. African Health Sciences 20(3):1397-1406. 2020. doi:10.4314/ahs.v20i3.45 (A) ○

国内学会発表

- PD20001: Jun Kobayashi Direction of school health promotion in new normal, Symposium: Direction of Global Health in new normal 11月2日 グローバルヘルス合同大会 オンライン開催.
- PD20002: 辻和歌子, 小林潤, 野中大輔. 沖縄県内の分娩施設において早期母子接触は実施されているのか-記述的研究-. 第51回沖縄県公衆衛生学会, 那覇, 2020年1月10日.
- PD20003: 吉田なつき, 野中大輔, 小林潤. 沖縄県の若年妊婦において妊娠届出時期が遅れる理由に関する研究: 混合研究法. 第51回沖縄県公衆衛生学会, 那覇, 2020年1月10日.
- PD20004: Yuko Noguchi, Daisuke Nonaka, Sengchanh Kounnavong, Jun Kobayashi. Effect of handwashing facility with water and soap on diarrhea among children under five years in Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional study. グローバルヘルス合同学会 2020 大阪, オンライン大会, 2020年11月1-3日.
- PD20005: 吉田なつき, 野中大輔, 小林潤. 沖縄県の若年妊婦において妊娠届出時期が遅れる要因: 横断研究. グローバルヘルス合同学会 2020 大阪, オンライン大会, 2020年11月1-3日.
- PD20006: 呉屋秀憲, 具志堅美智子, 赤嶺須賀子, 花城貴子, 大城瑠香, 喜友名真由美, 又吉桃子, 野村美帆, 比嘉泉, 益崎裕章. 糖尿病療養指導カードシステム®教育支援法のPAIDを用いた評価. 第63回日本糖尿病学会 オンライン開催.

A. 研究課題の概要

1. 沖縄の公衆衛生看護婦の活動及び育成に関する研究

沖縄県では第二次世界大戦後の公衆衛生の荒廃や島嶼性という地域特性などから、地域保健活動の担い手として保健所保健師(当時は公衆衛生看護婦)を市町村に駐在させ、保健師の地域駐在制度を構築し公衆衛生の向上に寄与してきた。これらの保健師の感染症対策や母子保健活動における役割や制度及び保健師の育成について研究を行っている。

2. ラオス国における貧困へき地、少数民族の保健に関する研究

ラオス国は、近年発展が著しいアジア諸国の中で、未だ発展の遅れている後発開発途上国である。特に少数民族の多い地域では、妊婦健診、産後健診等の母子保健継続ケアの受診率が低く、自宅分娩を選択する女性が多いことから、乳幼児死亡率が高いことが課題である。現在、NGOの協力によりパイロット地域において女性ボランティアを活用した介入プロジェクトを実施しており、この地域における女性を対象に母子保健に関する研究を行っている。

3. 母子健康手帳に関する研究

母子手帳は妊娠届出をした者に対して市町村で交付されており、妊婦から乳幼児までの一貫した母子保健サービスを実施するための出発点として重要なもので

ある。母子手帳に関する研究として、母子手帳の内容に関する調査研究及び母子手帳交付時の保健師の支援に関する研究を行っている。

母子健康手帳交付時は保健師や助産師等の専門職が面接することが多くなっており、相談支援のきっかけになっている。そこで、母子健康手帳交付時の面接内容及びその後の支援を含む母子健康手帳交付の実態と引き継ぎ方法のプロセスを明らかにすることを目的とし、保健師を対象とした調査研究を実施している。

また、日本語を母国語としない家族の増加により母子健康手帳の多言語化が必要とされているため、全国の市町村における外国人親子への支援に関する質問紙調査と支援事例のインタビュー等を行った。現在は、母子健康手帳の効果に関する国内外の研究のレビューを行っており、次年度は日本国内において実態調査を行う予定である。

4. 地域ケアシステムに関する研究

公衆衛生看護活動において住民のボランティアなどから構成される住民組織との協働は欠かせない。沖縄県で活動している母子保健のボランティアである母子保健推進員と保健師の協働について研究を行っている。

また、病棟看護師の退院支援に関する研究及びポストコロナ・太平洋島嶼地域における健康に関する研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0D20001:	外間知香子, 當山裕子: 母子健康手帳交付面談で把握した妊婦を地区担当保健師へ引き継ぐ基準と方法. 沖縄県公衆衛生学会誌, 50・51: 55-59, 2020.	(B)	×
国際学会発表			
PI20001:	Yuko Toyama, Chikako Hokama, Noriko Toyama: Fostering Maternal and Child Health Promoters as Partners of Public Health Nurses in Okinawa. The 6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science, Osaka, Japan, 2020.		
PI20002:	Yuko Toyama, Chikako Hokama, Noriko Toyama: How were maternal and child health promoters organized and scaled-up in Okinawa, Japan? The 3rd International Symposium on Global Health, Okinawa, Japan. 2020.		
PI20003:	Noriko Toyama, Inthanomchan Vongphoumy, Manami Uehara, Chika Sato, Futoshi Nishimoto, Kazuhiko Moji, Tiengkham Pongvongsa, Kokoro Shirai, Sengchanh Kounnavong, Jun Kobayashi: Contribution of male and female health volunteer pairs towards improving husband's support for ethnic minority mothers in remote rural areas in Lao PDR, 6th International Nursing Research Conference, Osaka, Japan, 2020.		
PI20004:	Yoshiko Ozasa, Chie Nagahiro, Yuko Toyama, Chikako Hokama, Hiroko Nakano: Public health nurse's recognition and support skills for child abuse borderline cases. The 6th International Nursing Research Conference		

of World Academy of Nursing Science, Osaka, Japan, 2020.

国内学会発表

- PD20001: 當山 紀子, 佐藤 拓代, 安達 久美子, 鏑溝 和子, 山口 実花, 中村 安秀: 母子健康手帳の多言語化と外国人妊産婦への支援 第3報: 外国人親子への支援事例, 日本公衆衛生学会総会, 2020.
- PD20002: 外間知香子, 當山裕子, 小笹美子, 長弘千恵: A県における母子健康手帳交付面談の実態(第一報). 第8回日本公衆衛生看護学会学術集会, 2020.
- PD20003: 外間知香子, 當山裕子: 母子健康手帳交付面談で把握した妊婦を担当保健師へ引き継ぐ基準と方法. 第51回沖縄県公衆衛生学会, 2020.
- PD20004: 佐藤 拓代, 安達 久美子, 當山 紀子, 鏑溝 和子, 山口 実花, 中村 安秀: 母子健康手帳の多言語化と外国人妊産婦への支援 第1報: 全国市町村の状況. 日本公衆衛生学会総会, 2020.
- PD20005: 安達 久美子, 佐藤 拓代, 當山 紀子, 鏑溝 和子, 山口 実花, 中村 安秀: 母子健康手帳の多言語化及び効果的な支援方法 第2報: 外国人妊婦への支援. 日本公衆衛生学会総会, 2020.

その他の刊行物

- MD20001: 外間知香子: 保健師による母子手帳交付面接の実態と引き継ぎ方法研究報告書. 2020. (B) ×

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県島嶼地域における地域力と介護に関する調査研究

島嶼県沖縄では、小離島でありながら島独自の慣習や伝統文化を維持伝承しつつ、高齢者の“生”を島で全うさせ得るような介護体制を構築した自治体が見られる。その基盤をなす重要な要因として、地域の基層にある“シマ”意識、住民の高齢者支援や親族ネットワーク機能等の“シマ”特有の伝統型地域力がきわめて有機的に紐帯していることが明らかにされている。地域密着型の伝統型地域力を活用した地域包括ケア体制構築の取組みは、高齢者の介護や看取りのみならず、地域の連携・協働を高め、地域力の強化および活性化につながることで、さらに医療経済への波及効果も大きく、地域貢献への大きな成果が期待できる。その一方で、高齢者の入所施設や在宅サービスが未整備な島ほど親族支援も乏しい実情も指摘されており、親族ネットワーク機能が乏しくサービスが少ない地域に対する高齢者支援の地域づくりや施策化が課題としてあげられる。そこで、本研究は島嶼地域における地域力

と介護に関連する調査研究により、地域社会の扶養能力獲得の向上、高齢者介護を包含した地域密着型保健医療サービスの充実に向けた、地域包括ケア体制構築の取組みに資することを目的とする。

2. 統合失調症患者を抱える家族の心的外傷と認知行動療法的介入効果の検証

本研究は、統合失調症患者を抱える家族を対象に、急性期の精神症状にともなう心的外傷体験に焦点をあて、認知行動療法的介入を行う。対象者に対して質問紙調査と半構造化面接、フォーカスグループインタビューを実施する。次に、患者の急性期精神症状や家族の介護上の悩みや苦悩を抽出し、SST (Social Skills Training) を活用した認知行動療法的介入を行う。本介入により、家族が患者の疾患や症状、対処行動に対する認知の歪みの矯正を通じて、主観的介護困難・負担感の軽減およびストレス脆弱性に対する耐性能力の向上を図り、患者および家族の療養・生活環境の改善や再入院・社会的入院の防止に資することを目的とする。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国際学会発表			
PI20001:	Takahara M, Koja Y, Miyagi T, Takahara D, Toyosato T, Yokota T. The Effectiveness of Social Skills Training (SST) in “Family Associations” of Schizophrenia Patients: From an Analysis of Focus Group Interview Data. The 6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science, Japan 2020.		
PI20002:	Hasegawa T, Koja Y, Endoh Y, Tamashiro Y, Takahara M. Fathers’ experience about living with children with profound intellectual and multiple disabilities. The 6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science, Japan 2020.		

A. 研究課題の概要

1. 米国占領政策下の沖縄における学校保健制度__特に養護教諭制度がもたらした影響に関する研究 (和氣則江)

第二次世界大戦後の日本においては、子供たちの健康の保持増進をはかるうえで、戦前から行われてきた学校保健活動を早期に復活させるために養護教諭の養成・配置がなされ、成果をあげていた。しかし、地上戦が行われ、戦後すぐに米国占領政策下におかれた沖縄ではインフラ整備が優先され、公衆衛生看護婦の駐在制度など独自の公衆衛生施策がとられて、学校保健は等閑視されていた。

そのような中で、まだ日本復帰の目途もつかなかった1958年に、日本独自の職とされる「養護教諭」制度が設けられ、それを契機に学校保健に関する制度整備が進んでいた。米国統治下でありながら、「養護教諭」制度を設けることができた背景や学校保健に関する制度の整備がなされていく経緯を明らかにするとともに、それらの制度整備が進むにつれ、学童の健康や教育現場にもたらされた影響を明らかにするため、前回の調査で不足していた資料の収集や、先駆者へのインタビュー調査を予定していたが、Covid-19の影響により進んでいない。今後、継続して研究を進めていく予定である。

A. 研究課題の概要

1. 「柑橘類由来フラボノイドによる抗腫瘍効果に関する研究」(原嶋)

ポリフェノールやフラボノイドが種々単離され、抗酸化作用の他に、腫瘍血管新生阻害作用や抗ウイルス作用、抗炎症作用などが報告され、近年は抗腫瘍効果を発揮する次世代のがん治療薬候補としても注目されている。柑橘類由来のフラボノイドであるノビレチンやタンゲレチンは、なかでもシークワサー果皮に多く含まれる希少なポリメトキシフラボノイドであるが、大腸がん細胞に対する抗腫瘍効果の作用機序については不明であった。

そこで本研究では、沖縄県におけるがん罹患数の多い大腸がんおよび乳がんに着目し、ヒトがん細胞株を用いてノビレチンやタンゲレチンによる細胞増殖抑制効果や細胞死誘導およびその分子生物学的機序について検討した。ノビレチンは大腸がん細胞死を誘導し、それはミトコンドリアを介した内因性アポトーシスや細胞周期のG2/M期停止から細胞死をおこしたことが判明した。一方タンゲレチンは、6種類の大腸がん細胞において細胞増殖抑制がみられ、ミトコンドリア膜電位低下からアポトーシスを誘導していることがわかった。

さらに乳がん細胞において、ノビレチンはがん転移促進因子MMP9およびがん細胞遊走マーカーMMP9の発現を抑制することがわかり、今後さらに詳細に検討予定である。

2. 「沖縄自生植物由来新規抗がん治療薬候補探索に関する研究」(原嶋)

新規抗がん治療薬候補となりうる成分や植物を探索するため、沖縄県内に自生する毒性が報告されていない植物計12種類を採取、葉や根からメタノール抽出後凍結乾燥したものを植物抽出物として用いた。植物抽出物の抗腫瘍効果は、3種類のヒト大腸がん細胞株と2種類のヒト乳がん細胞株を使用し、生体内での反応を予測し評価できるセルベースアッセイによるスクリーニングにて検証した。

特に大腸がんSW620細胞に対し、今回調べた6種類の植物抽出物すべてが高い細胞増殖抑制効果を示した。細胞の形態学的変化、DAPI染色による死細胞検出、蛍光二重染色によるアポトーシス検出を行い、それぞれの植物抽出物によるがん細胞死についての解析も行った。さらに、植物抽出物の抗酸化能(ラジカル消去能)を測定し、細胞増殖アッセイとの相関関係を検証すると、SW620細胞に対してのみ、ラジカル消去活性が高い植物ほど低濃度でがん細胞増殖抑制をおこすことがわかった。これは、植物抽出物添加培養後の大腸癌細胞内で、酸化ストレス応答分子が蓄積し、アポトーシス促進に働いた可能性が高いことが示唆された。

特にがん細胞増殖抑制効果のあった植物抽出物については、今後詳細な細胞死誘導機序を解析予定である。

3. 「沖縄野菜摂取の血圧に与える影響に関する研究」(伊藤)

本研究では、沖縄野菜の一つである「へちま」に着目し、調理法の異なるへちまの継続的摂取が血圧に対して与える影響を明らかにすることを目的とし、ヒト介入試験を昨年度より実施している。現在は、追加試験が終了したところである。今後、得られた結果を解析する。

上記ヒト介入試験に先立ち、へちまに期待される、血圧に影響を与える成分の一つであるγ-アミノ酢酸(GABA)に着目し、GABA摂取量の推定を試みた。沖縄県内の病院で提供された食事(普通食)10日分(朝食、昼食、夕食計30食)を食事毎にサンプリングし、GABA含有量を直接分析した。また、献立情報を入手し、現在、文献等で得られる食品毎のGABA量のデータをもとに、GABA含有量を計算した。その結果、献立に出現した食品重量のうち、49.3%のみGABA量を計算できた。1日あたりのGABA摂取量の分析値の中央値は67.3 mg/日であり、計算値の中央値は30.0 mg/日であった。分析値67.3 mg/日という数値は、種々の保健機能食品の血圧降下作用に期待されているGABA摂取量の目安10~20 mg/日より数倍も多い。分析値と計算値の相関を検討したところ、有意な正の相関がみられた($r_s = 0.695$, $p < 0.001$)。今後、食品中のGABA含有量のデータベース拡充によって、GABA摂取量をより正確に推定できる可能性が示唆された。

4. 「出生前後の栄養状態とその後の健康の関係に関する研究」(伊藤)

「小さく生まれ大きく育つ」と将来の肥満や生活習慣病のリスクが高まることが明らかとなってきた。この現象が我が国で最も顕在化しているのが沖縄県である。本研究は、将来の肥満や生活習慣病のリスクとなる「小さく生まれ大きく育つ」現象の要因を解明することを目的として、現在、①食行動などの生活習慣、②母親の食知識・態度、③家庭状況・社会経済的状況を問う調査の準備を行っている。

また、沖縄県の子どもの発育状況を時系列的に理解するため、過去の学校保健統計、出生に関するデータおよび健康・栄養調査等のデータを収集しているところである。出生年度ごとの18歳までの発育の状況(主に身長、体重)と将来の疾病との関係について、沖縄県と全国とで比較し、これらに影響する要因について検討する予定である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	青木三恵子, AKINTIJE SIMBA Calliope, 伊藤早苗, 荻野隆光, 奥谷文乃, Carmen miwa Shindoi Kurosawa, 佐々木敏, 澤田崇子, 重宗之雄, 高橋脩, 等々力英美, 中川聡, 林健太郎, 古川福実, 村瀬嘉代子, 村田吉弘, 森温子, 森崎菜穂, 横溝功: 子どもの食と栄養～生きる力を育むために～. 1-22, 講談社サイエンティフィック, 東京, 2020	(B)	
原著			
OD20001:	伊藤早苗, 朝倉敬子, 杉山賢明, 高倉実, 等々力英美: 沖縄県における小学生とその母親における随時尿より推定した食塩・カリウム摂取量の実態. 日本健康学会誌 86(2): 76-82, 2020.	(B)	○
OD20002:	大野公子, 野澤美樹, 伊藤早苗, 佐藤理恵子, 石田裕美, 上西一弘: 中学1年生における鉄欠乏のリスク因子の検討. 栄養学雑誌 78(2), 57-65, 2020.	(B)	○
総説			
RD20001:	伊藤早苗, 等々力英美: GABA を含む食品の健康機能－高血圧予防の可能性－. 食品と容器 61(10) 604-609, 2020.	(B)	×
国内学会発表			
PD20001:	福岡秀興, 尾崎貴祝, 真鍋正博, 伊藤早苗: DOHaD 説からみた思春期発来早期化の意義とその予防. 第 39 回日本思春期学会総会・学術集会 教育講演, 2020.		

- A. 研究課題の概要
- B. 研究業績

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県の口腔癌と EBV 及び HPV 感染の関連について(金城貴夫, 上原佳里奈)

EBV 感染は様々な悪性腫瘍(悪性リンパ腫, 胃癌, 鼻咽頭癌等)の発生に関与している事が知られているが, 癌細胞中では EBV は潜伏感染の状態ではわずか数種類の遺伝子が発現しているにすぎず, EBV による発癌メカニズムの詳細は明らかではない。沖縄県と本土で口腔扁平上皮癌の EBV と HPV の感染率を比較したところ, 沖縄県の口腔扁平上皮癌は本土の症例に比べて EBV と HPV の感染率が高く, 腫瘍発生との関連が示唆された。そこで EBV と HPV 重複感染による腫瘍発生を検討する為, EBV の LMP1, EBNA1 や HPV16 の E6, E7 を様々な組み合わせでマウス胚線維芽細胞に発現させ, 形質転換の誘導について解析した。ウイルス遺伝子を単独で発現させても形質転換は起こらないが, EBV と HPV 遺伝子を共発現させると形質転換が誘導された。EBV と HPV 遺伝子の共発現による形質転換のメカニズムについては, EBV と HPV 遺伝子共発現では DNA damage は発生するが DNA damage response (DDR) は誘導されておらず, DDR の破綻が形質転換に関与する事を明らかにした。沖縄県の口腔癌では low risk HPV と EBV の二重感染が見られる症例があり, この組み合わせでも形質転換が誘導されるか動物実験を含めた検討を行っている。さらに当研究室では HPV 感染口腔癌が予後良好である機序について酸化ストレスとの関連に着目し検討を進めている。

2. 沖縄県の HHV-8 感染とカポジ肉腫の発生について(金城貴夫, 上原佳里奈)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス 8 型(HHV-8)が関与している。本土では AIDS 関連型カポジ肉腫が多いが, 沖縄県では古典型カポジ肉腫の発症頻度が高い。臨床像を比較すると AIDS 関連型は皮膚だけではなく内臓にも病変を形成し急速に進展するのに対し, 古典型は高齢者に多く四肢に限局し, AIDS 関連型と異なり内臓病変はまれで, しかも自然退縮する事さえある。この臨床像の違いが何故生じているかについてはよく分かっていない。AIDS 関連型と古典型カポジ肉腫について HHV-8 の塩基配列を比較したところ, 古典型では K1 遺伝子 VR2 領域に 5 アミノ酸の欠失が認められたのに対して, AIDS 関連型はこのような変異はみられなかった。この K1 遺伝子の変異の有無が病像の違いに関連していると考えられた。そこで古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子をマウス初代胚線維芽細胞に導入し, 形質転換能の違いを比較したところ, AIDS 関連型 K1 は古典型 K1 に比べて細胞増殖能が高く, アポトーシスへの抵抗性も強く, in vitro の検討では形質転換能に差がみられた。ヌードマウスへ古典型 K1 あるいは AIDS 関連型 K1 発現細胞を接種したところ,

AIDS 関連型 K1 のみ腫瘍形成が見られた。さらに AIDS 関連型 K1 は古典型 K1 よりも細胞内 ITAM 活性の違いや NF- κ B 活性が高い事を見出した。K1 はオリゴマーを形成しシグナルを伝える事が知られており, 現在古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子のオリゴマー形成能の違いについて検討を行っている。

3. 扁平上皮化生発生のメカニズムについて(金城貴夫, 上原佳里奈)

1980 年代から 2000 年にかけて沖縄県の肺癌の組織像を検討したところ, 沖縄では扁平上皮癌の頻度が高く, しかも高分化型の割合が本土に比べて多い事を見出した。さらに沖縄県の肺扁平上皮癌からは高率に HPV が検出された。しかし近年は沖縄県の肺扁平上皮癌は減少しており, これとは対照的に腺癌が増加している。沖縄県の肺癌は本土や欧米の肺癌組織型の頻度に近付いている。2000 年以降も沖縄県の肺癌は扁平上皮癌の減少と HPV 検出率の減少がみられ, さらに扁平上皮癌の分化度も低下している事も確認され, 沖縄県肺扁平上皮癌と HPV の関連が分子疫学的に示唆された。HPV による扁平上皮への分化誘導(扁平上皮化生)のメカニズムに関しては, 培養腺癌細胞に HPV を導入し形態学的にも分子生物学的にも扁平上皮化生が誘導されている事を証明した。HPV 遺伝子の発現が幹細胞の形質を誘導している可能性があり, さらに検討する必要がある。

4. ウイルス遺伝子発現によるマウス ES 細胞の形質の変化について(金城貴夫, 上原佳里奈)

我々は HTLV-I Tax がヒトの線維芽細胞や T リンパ球に発現すると活性酸素を産生し DNA を障害する事により, 細胞老化を誘導する事を見出した。一般的に分化した細胞における癌遺伝子の過剰発現は細胞老化を誘導する事が知られており, 腫瘍発生を抑制するメカニズムのひとつとして理解される。我々の検討では, 分化した細胞においてウイルス遺伝子を発現させると細胞内活性酸素が発生し DNA damage を誘導し, 最終的には増殖の停止する(細胞老化の現象の一つ)事を報告している。しかし未分化な細胞におけるウイルス遺伝子発現がどのような影響を与えるかについては明らかではない。そこでマウス ES 細胞, 中・内胚葉系幹細胞と外・中胚葉系幹細胞に Tax を発現させ, 増殖能やアポトーシスへの抵抗性を検討した。ES 細胞に Tax を発現させると増殖能が低下しアポトーシスが誘導されるのに対して, 幹細胞に Tax を発現させると ES 細胞より増殖能が高くなり, 各種のアポトーシス誘導に対して抵抗性を示した。これらの結果からウイルス発現による様々な形質の変化は細胞の分化段階により異なる事が示唆された。今後は形質転換能について詳細に検討する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Kinjo T, Saitoh I, Watanabe M.: Mutations in the C1 element of the insulin promoter lead to diabetic phenotypes in homozygous mice. <i>Commun Biol</i> 3: 309, 2020 doi:10.1038/s42003-020-1040-z	(A)	○
OI20002:	Shimada M, Yamashita A, Saito M, Ichino M, Kinjo T, Mizuki N, Klinman DM, Okuda K. The human papillomavirus E6 protein targets apoptosis-inducing factor (AIF) for degradation. <i>Sci Rep</i> 10:14195, 2020 doi:10.1038/s41598-020-71134-3	(A)	○
国内学会発表			
PD20001:	山川奈津子, 上原佳里奈, 喜名振一郎, 新崎章, 金城貴夫. 口腔癌細胞株における PARP 活性とシスプラチン感受性について. 第 109 回日本病理学会総会 2020 年 4 月 17 日.		
PD20002:	上原佳里奈, 広田信太郎, 前原博樹, 金城貴夫. 沖縄県の軟骨肉腫における IDH 変異と酸化ストレス及び DNA 損傷の関連. 第 109 回日本病理学会総会 2020 年 4 月 18 日.		
PD20003:	山川奈津子, 金城貴夫, 上原佳里奈. AIDS 関連型及び古典型カポジ肉腫に由来する KSHV K1 遺伝子の形質転換能の比較. 第 109 回日本病理学会総会 2020 年 4 月 18 日.		
PD20004:	石川晴菜, 金城貴夫, 上原佳里奈. 沖縄県のカポジ肉腫症例における KSHV 遺伝子型及び生物学的特性の検討. 第 109 回日本病理学会総会 2020 年 4 月 18 日.		
PD20005:	島田勝, 山下暁朗, 金城貴夫, 市野素英, 奥田研爾. ヒトパピローマウイルス E6 蛋白がアポトーシス誘導因子(AIF)の作用に関する研究. 第 79 回日本癌学会学術総会 2020 年 10 月 3 日.		

A. 研究課題の概要

1. 臨床と環境から分離された *Aeromonas* 属菌の *flaA* 遺伝子の病原性に関連する遺伝子学的研究 (宮城 和文)

Aeromonas 属菌は、特に基礎疾患を持つ人や免疫力の低下した人に食中毒、創傷感染症、敗血症等の疾病を惹起することで知られている水系細菌である。本菌属は *aer* や *hlyA*, *fla* 遺伝子などの多くの病原遺伝子を保有するが、実際にはどの病原遺伝子が最も疾病に関与しているのかは明らかになっていない。また、臨床と環境由来株で病原遺伝子の塩基配列に違いがあるかどうか分かっていない。そこで、2016~2018年に沖縄県内の病院と一般家庭の井戸水から分離された *Aeromonas* 属菌を用い、疾病への関与が強く疑われている *flaA* 遺伝子について、臨床と環境株で塩基配列に違いがあるかどうか調べた。

その結果、シーケンスした臨床由来 22 株と井戸水由来 38 株の *flaA* 遺伝子の全長は、*A. dhakensis* と *A. hydrophila* の菌株については、ほとんど 912 bp の長さだった。しかし、*A. caviae* と *A. veronii* bv. *sobria* の菌株は、それぞれ 894~945 bp と 903~939 bp の幅で様々な長さの *flaA* 遺伝子を保有していた。*flaA* 遺伝子のマルチアライメントでは、*Aeromonas* 属の Type strain を基準にして 481~632 bp の領域に各菌株間で多数のアライメントギャップが見られた。今回は病原性に関与するような反復配列は確認できなかったが、この領域で *flaA* 遺伝子の長さに違いが生じていた。また、*flaA* 遺伝子の無根系統樹においては、概ね臨床と井戸水由来株はそれぞれのクラスターに混在し、由来ごとに分岐しなかった。しかし、*A. veronii* bv. *sobria* は臨床と環境株毎のクラスターに分かれる可能性が見られたため、さらに多くの菌株を用いた検討が必要と思われた。

2. CTX-M 型拡張スペクトル β -ラクタマーゼ遺伝子 *bla*_{CTX-M} をモデルとした、薬剤耐性遺伝子挿入位置解析法の確立 (平井 到)

CTX-M 型拡張スペクトル β -ラクタマーゼ (ESBL) 遺伝子 *bla*_{CTX-M} は、これまで主に薬剤耐性プラスミドによって運ばれていると考えられてきた。しかしながら *bla*_{CTX-M} は挿入配列 *ISEcpI* によって細菌ゲノム中を複製されながら移動するために、薬剤耐性プラスミドに加えて、染色体にも位置する *bla*_{CTX-M} を保有する大腸

菌の存在確認されている。

一般的に、薬剤耐性遺伝子が細菌ゲノムのどこに挿入されているかについては、薬剤耐性菌の伝播に関する分子疫学的解析には重要な指標となる。しかしながら、次世代シーケンサーが発達し細菌の全ゲノム解析が比較的安価にできる現在においても、細菌ゲノム中に複数コピー存在する *bla*_{CTX-M} など一部の薬剤耐性遺伝子の細菌ゲノム中の挿入位置を特定することは容易ではない。

本研究では、ベトナムおよびインドネシアの健常人から分離された CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌を対象として *bla*_{CTX-M} の挿入位置解析法の確立と CTX-M 型 ESBL 産生菌の分類法への応用を検討した。

CTX-M 型 ESBL 産生菌から抽出した DNA を制限酵素により消化し、バーコードアダプターを付加した後に、*ISEcpI-bla*_{CTX-M} の上流部分の遺伝子配列を含む部分を PCR 法により増幅し、Nanopore シーケンサーにより遺伝子配列解析を行った。その結果、ベトナムの健常人由来の 160 株を対象として行った検討では、これらの細菌株は *ISEcpI-bla*_{CTX-M} の上流部分の遺伝子配列によって 9 種類に分類することができ、そのうち 8 種類はプラスミド上に、残りの 1 種類は *ISEcpI-bla*_{CTX-M} の存在が確認された。これらの存在位置は、キャピラリーシーケンサーやパルスフィールド電気泳動法などの従来の解析方法によって確認され、本研究で確立した解析方法が、少なくとも *bla*_{CTX-M} の細菌ゲノムにおける挿入位置の正しい解析に用いることができることが示唆された。

また、確立した解析方法によって得られた遺伝子配列をもとに、ベトナムおよびインドネシアの健常人から分離された約 500 菌株の CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌をもちいた検討では、ベトナムおよび、インドネシアの 2 国間で共通の遺伝子配列が得られ、これら二国間で共通の薬剤耐性プラスミドが分布している可能性をしたものの、大部分の CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌はそれぞれの国で、薬剤耐性プラスミド上に *bla*_{CTX-M} を保持していることが示唆された。

現在、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析が進んでおり、それに伴って GenBank などの公的なデータベースが拡充されている。我々が確立した薬剤耐性遺伝子の細菌ゲノム中の挿入位置特定法は、これら公的なデータベースのさらなる拡充に伴い、より精度の高い解析に資するも可能性がある。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Hamamoto K, Tokunaga T, Yagi N, Hirai I. Characterization of <i>bla</i> _{CTX-M-14} Transposition From Plasmid to Chromosome in <i>Escherichia coli</i> Experimental Strain. <i>Int J Med Microbiol.</i> 310(2):151395. doi: 10.1016/j.ijmm.2020.151395.	(A)	○
OI20002:	Yamaguchi T, Kawahara R, Hamamoto K, Hirai I, Khong DT, Nguyen TN, Tran HT, Motooka D, Nakamura S, Yamamoto Y. High Prevalence of Colistin-Resistant <i>Escherichia coli</i> with Chromosomally Carried <i>mcr-1</i> in Healthy Residents in Vietnam. <i>mSphere.</i> 5(2):e00117-20. 2020. doi: 10.1128/mSphere.00117-20.	(A)	○
OI20003:	Rosantia S, Higa T, Yagi N, Tokunaga T, Higa S, Yakabi Y, Shirakawa T, Kuntaman K, Hirai I. Characterization of CTX-M-type-extended-spectrum beta-Lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae isolated from Indonesian undergraduate medical students of a university in Surabaya, Indonesia., <i>J Infect Chemother.</i> , 26(6):575-581. 2020. doi: 10.1016/j.jiac.2020.01.010.	(A)	○
国内学会発表			
PD20001:	Fikri Widyatama, Rosantia Sarassari, 比嘉祐也, 浜元宏太, Kuntaman Kuntaman, 平井 到: Characterization of ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> in Surabaya, Indonesia. 第93回日本細菌学会総会, 名古屋, 2月19-21, 2020.		
PD20002:	Rosantia Sarassari, 比嘉祐也, 屋宜宣慶, Kuntaman Kuntaman, 平井 到: Characterization of CTX-M type ESBL-producing <i>E. coli</i> from ICU and non-ICU ward in Indonesia. 第93回日本細菌学会総会, 名古屋, 2月19-21, 2020.		
PD20003:	浜元宏太, 徳永敏郎, 屋宜宣慶, 平井到: <i>ISEcp1</i> による多様な右側末端配列を用いた薬剤耐性遺伝子の転移. 第93回日本細菌学会総会, 名古屋, 2月19-21, 2020.		
PD20004:	屋宜 宣慶, 平井 到: 家族内および家族間における <i>bla</i> _{CTX-M} の伝播. 第93回日本細菌学会総会, 名古屋, 2月19-21, 2020.		

A. 研究課題の概要

1: 沖縄県児童生徒の身長と体重の変遷(尾尻義彦)

文部科学省及び沖縄県教育委員会による学校保健統計調査報告書より、1955年から2015年の60年間における全国と沖縄の児童生徒の身長と体重の推移を比較した。その結果、沖縄県の児童生徒の身長は1955年に全国と比較して-3から-4%、体重は-4から-10%、の低値を示し、その差は1985年までに身長でほぼ-1%未満に、体重で全国とほぼ同程度に増加した。1985年以後は、身長と体重の全国差は2015年まで変化しなかった。

2: 沖縄県内の各地域における児童生徒の身長と体重の変遷(尾尻義彦)

沖縄県学校保健統計調査報告書より1969年から2017年の48年間における沖縄県教育事務所別(国頭, 中頭, 那覇, 島尻, 宮古, 八重山, 沖縄平均)の児童生徒の身長と体重を比較検討した。1969年から2017年までの各地区の平均身長と体重は、いずれの年齢もほぼ±2%の範囲内であった。しかしながら、宮古と八重山地区は2005年から2017年にかけて沖縄県平均よりも6から10%の高値を示し、肥満傾向を疑わせる結果を示した。

A. 研究課題の概要

1. 沖縄 ATL/HTLV-1 バイオバンクの運営 (福島卓也)

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)の病因の解明、沖縄県のヒト T 細胞白血病ウイルス I 型(HTLV-1)キャリアの実態調査とウイルス撲滅を目指した研究を進めるために、ATL 患者および HTLV-1 患者から得た末梢血単核球、リンパ節、皮膚などから得た腫瘍細胞、血漿などを収集、凍結保存する沖縄 ATL/HTLV-1 バイオバンクを構築し、現在も拡充中である。さらに希少難治性疾患生体試料バイオバンクに参加し発展中である。現在収集した生体試料は 700 強となっている。また東南アジアでもキャリア調査を行い、検体を採取・保存している。これらの生体試料は、専門的なウイルス・免疫学的解析を行うためのリソースとなり、これを用いた研究が次々と発表されている(後述)。

2. aggressive ATL に対する同種造血幹細胞移植を用いた多施設共同臨床試験(福島卓也)

通常化学療法では 50%生存期間が 8-10 ヶ月と極めて予後不良な aggressive ATL に対して、化学療法の治療成績に比して良好な成績が報告されている同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性を検証するための第Ⅲ相多施設共同臨床試験を JCOG で行っており、研究事務局を担当している。目標症例数 110 例を 1 例上回る 111 例が登録され、2020 年 6 月 19 日に症例登録が終了した。現在 3 年間の経過追跡期間である。

3. indolent ATL に対する効果的治療法の開発 (福島卓也)

欧米において indolent ATL に対して高い有効性が報告されているジドブジンとインターフェロンの併

用療法について、無治療経過観察との第Ⅲ相比較試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG)において実行中で、研究事務局を担当している。本研究は先進医療 B 制度の下、医師主導で行われる。琉球大学からも 2 症例が登録され、38 例が登録された段階で新規登録が終了し、経過追跡期間である。

4. HTLV-1 キャリアから ATL 発症を予測するバイオマーカーの探索(福島卓也)

HTLV-1 キャリアから ATL 発症を早期に予測するバイオマーカーは同定されていない。そこで NEC 社との共同研究で沖縄 ATL/HTLV-1 バイオバンクの血漿試料を用いて網羅的蛋白解析を行い、HTLV-1 キャリアと ATL 患者との間で比較検討した。1,305 の蛋白を解析し、631 に両者間で有意差を認めていた。そして HTLV-1 キャリアと比べ ATL 患者で有意に上昇していた 333 蛋白のうち、トップ 10 の蛋白について ELISA 法による検証を行い、ATL 発症予測新規バイオマーカーとして soluble tumor necrosis factor receptor 2 (sTNFR2)を同定した。本研究成果は Blood Advances (IF=4.910)に採択されるとともに、特許申請、そしてプレスリリースを行った。

5. HTLV-1 および ATL に対する新規免疫療法としての抗体薬の開発(福島卓也)

琉球大学名誉教授 田中勇悦先生を研究代表者とする AMED 研究班で抗 HTLV-1 抗体薬の開発研究を行っており、研究分担者として参画している。また先に紹介した新規バイオマーカー sTNFR2 の発見を基に、TNFR2 を標的とした抗 TNFR2 抗体の開発を進めている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD20001:	福島卓也 : EBM 血液疾患の治療(木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸、大森司、山崎宏人編)IV. リンパ系腫瘍 E. T/NK 細胞リンパ腫 2. CD30 陰性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) の初回治療方針, 325-331 頁, 中外医学社, 東京, 2020		
原著			
OI20001:	Tomori S, Morishima S, Nishi Y, Nakachi S, Tamaki K, Morichika K, Tedokon I, Shimabukuro N, Hanashiro T, Kitamura S, Uchibori S, Miyagi R, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tomoyose T, Karube K, Fukushima T, Masuzaki H: Transplant-related complications are impediments to the success of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia patients in non-complete remission. Bone Marrow Transplant 55: 233-241, 2020. DOI: 10.1038/s41409-019-0669-z	(B)	○
OI20002:	Mizuguchi M, Takahashi Y, Tanaka R, Fukushima T, Tanaka Y.	(A)	○

Conservation of a Neutralization Epitope of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) among Currently Endemic Clinical Isolates in Okinawa, Japan. Pathogens 92:82-82, 2020
doi:10.3390/pathogens9020082

- OI20003: Carmina Louise Hugo Guerrero, Yamashita Y, Miyara M, Imaizumi N, Kato M, Sakihama S, Hayashi M, Miyagi T, Karimata K, Uchihara J, Kazuiku Ohshiro, Junpei Todoroki, Nakachi S, Morishima S, Karube K, Tanaka Y, Masuzaki H, Fukushima T. : Proteomic profiling of HTLV-1 carriers and ATL patients reveals sTNFR2 as a novel diagnostic biomarker for acute ATL. Blood Advances 4: 1062-1071, 2020. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001429 (A) ○
- OI20004: Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Sakai R, Fukushima N, Fukushima T, Moriuchi Y, Itoh K, Nosaka K, Choi I, Sawa M, Okamoto R, Tsujimura H, Uchida T, Suzuki S, Okamoto M, Takahashi T, Sugiura I, Onishi Y, Kohri M, Yoshida S, Kojima M, Takahashi H, Tomita A, Atsuta Y, Maruyama D, Tanaka E, Suzuki T, Kinoshita T, Ogura M, Ueda R, Mizokami M. Ultra-high sensitivity HBsAg assay can diagnose HBV reactivation following rituximab-based therapy in patients with lymphoma. Journal of Hematology 72: 285-293, 2020. Doi:10.1016/j.jhep.2020.03.009 (A) ○

国内学会発表

- PD20001: Kato M, Imaizumi N, Yamazhita Y, Cuerrero C, Miyara M, Yahashi M, Miyagi T, Morishima S, Karube K, Tanaka Y, Masuzaki H, Fukushima T. Investigation of immune checkpoint molecules LAG-3 and TIM-3 in ATL patients and HTLV-1 carriers. 第82回日本血液学会学術集会, Web開催, 2020.
- PD20002: Tomori S, Miyagi R, Sachio Uchibori, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tamaki K, Tedokon I, Morichika K, Nakachi S, Karube K, Fukushima T, Masuzaki H. Evaluation of pretransplant mogamulizumab therapy for patients with ATL. Kitamura S, Nishi Y, 第82回日本血液学会学術集会, Web開催

先端医学研究センター

共通機器・RI 研究支援分野

[\(附属実験実習機器センターの頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

動物実験分野

[\(附属動物実験施設の頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

バイオバンク分野

[\(先進ゲノム検査医学講座の頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

A. 研究課題の概要

1. 強固な骨接合を促進する軟骨再生マイクロパターン基材の開発 [科研費基盤B] (代表:角南 寛)

本研究は、軟骨と骨を強固に接合させるマイクロパターン基材を開発するものである。関節軟骨の欠損部を再生治療する場合、軟骨と骨を強固に接合させることが重要である。我々はこれまでに基材のマイクロパターン形状を調節することにより、単層に播種された脂肪幹細胞から2週間の分化誘導で100 μmを超える厚さの軟骨組織を形成させることに成功している。適切な形状を持ったマイクロパターン基材上で脂肪幹細胞を培養すれば、軟骨と骨が強固に接合した軟骨-骨組織を作製できると考えられる。本研究では、この軟骨-骨組織の強固な接合を創出する、軟骨再生マイクロパターン基材を開発する。将来的には、関節軟骨欠損部の骨表面を直接マイクロパターン化し、軟骨と骨を強固に接合させる新しい軟骨再生治療技術の開発を目指す。こういった骨接合を重視した新しい軟骨再生治療技術は、腱や靭帯と骨を強固に接合させる再生治療にも応用できると期待される。

2. 機能性および汎用性の高い培養容器の開発 [沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業] (代表:角南 寛)

これまでに、我々は、ストライプ状の凹凸構造を有する培養容器を試作し、細胞の形態や増殖、遊走、代謝、分化、組織形成などを促進させる技術を開発してきた。この独自技術を武器に、我々は、機能性および汎用性の高い培養容器(ストライプシャーレ)の開発を目指す。ストライプシャーレは、そのストライプ状構造を調節すれば、細胞の形態や増殖、遊走、代謝、分化、組織形成を制御できる。つまり、用途に応じたストライプ状構造をラインナップすることで、あらゆる培養系に対応した機能性の高い製品を提供できる見込みである。共同研究先の阪神化成工業(株)は、既にシャーレの製造と販売を行っており、本研究課題で開発されるストライプシャーレは、スムーズに阪神化成工業(株)で商品化され販売される予定である。

3. 琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築 [AMED・再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業] (分担:角南 寛)

本事業の中で、臍帯、羊膜、臍帯血、歯髄、滑膜、骨髄、骨髄液、脂肪、皮膚などの採取組織の処理技術の開発とこれらから体性幹細胞の抽出および培養技術の開発を実施し、その技術をまとめた標準操作手順書(SOP)の作成を担当している。また、各

組織で採取される細胞原料情報を管理するための原料管理システム(琉球大学細胞原料管理システム)の構築を担当し、これを琉球大学医学部附属病院の電子カルテサーバールームに設置して運用可能な状態にした。これらのシステムの運用を担う培養士の教育も担当した。

4. 幹細胞抽出培養シートの臨床応用に向けた研究開発 [先端医療技術実用化促進事業再委託業務] (分担:角南 寛)

我々は、ORTHOREBIRTH(株)と「生分解性を有する幹細胞抽出培養シート(特許登録済み)」の開発に成功した。このシートは、既にフナコシ(株)より研究用に販売されている。この幹細胞抽出培養シートを用いて患者の脂肪組織から脂肪幹細胞を非常に簡便かつ低コストに抽出培養できることは、既に実証されている。そこで、次のステップとして、本シートを用いて様々な組織から幹細胞を抽出培養し細胞シートを作製する検討を行っている。現在、皮膚のシート、毛髪のシート、血管のシート、骨のシート、軟骨のシート、神経のシート、肝臓のシート、膵臓のシート、癌治療用の免疫細胞シートなどの研究開発も進めている。このシートは医療グレードの生分解性高分子を用いて作製されており、医療機器として認可を受けることを目指している。

5. 体性幹細胞を安全かつ高品質にストックし企業や研究機関に供給する技術の開発 [細胞ストック基盤実用化事業] (分担:角南 寛)

体性幹細胞の収集および保管を継続し、その技術を改良することで、品質の担保された体性幹細胞を確実に企業に供給できる体制を構築する。本事業は、脂肪幹細胞だけでなく、企業ニーズの高い歯髄や臍帯由来の体性幹細胞の収集および品質評価、保管技術を開発する。品質評価技術としては、メタボローム解析やDNA発現解析を中心に研究開発中である。更に、製薬企業や医療機器関連企業、バイオ産業関連企業に対して積極的にアプローチし、体性幹細胞を用いた共同研究を実施する。この共同研究は、収集から品質評価、輸送までの企業に体性幹細胞を供給する一連の流れを対象にする。最後に輸送試験までを実施することで、琉球大学から企業へ対して企業が望む品質の体性幹細胞を供給する一連の技術を確立する。この共同研究は企業に対するプロモーションを兼ねている。

本事業の最終的な目的は産業利用倫理審査委員会の承認の後、体性幹細胞を有償で企業に供給する新しい試みを開始するものである。これは、品質

の担保された多種類の体性幹細胞を正しい手続きを踏んで安定的に企業に供給し、医療機器や再生医療等製品の開発を促進すると共に、再生医療の産業化に大きく貢献するものである。

6. **高純度エクソソーム(細胞外小胞)の生産技術の開発と医療・化粧品産業への応用** [成長分野リーディングプロジェクト創出事業](分担:角南 寛)
 琉球大学が開発するエクソソーム大量生産技術

とヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ(株)が開発するエクソソーム精製技術を併せて、高純度のエクソソームを迅速かつ低コストに大量生産するシステムを開発する。エクソソームの将来的な臨床応用および化粧品原料として生産も見据えて研究を実施する。研究実施期間内に知的財産権化を行うとともに、エクソソームを大量生産および高純度精製する新しいキットとしてサンプル提供を開始し、研究期間終了後に販売開始を目指す。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Hiroshi Sunami, Yusuke Shimizu, Junko Denda, Ikuko Yokota, Hidehiro Kishimoto, and Yasuyuki Igarashi: A 3D Microfabricated Scaffold System for Unidirectional Cell Migration, <i>Advanced Biosystems</i> 4(10): e2000113, September 2020. DOI: 10.1002/adbi.202000113	(A)	○
OI20002:	<u>Edward Hosea Ntege, Hiroshi Sunami, Junko Denda, Naoko Futenma, Yusuke Shimizu</u> : Effects of hydroxyapatite-coated nonwoven polyethylene/polypropylene fabric on non-mesodermal lineage-specific differentiation of human adipose-derived stem cells, <i>BMC Res Notes</i> 7;13(1):471, oct 2020. doi: 10.1186/s13104-020-05315-8 .	(A)	○
総説			
RI20001:	<u>Edward H Ntege, Hiroshi Sunami, Yusuke Shimizu</u> : Advances in regenerative therapy: A review of the literature and future directions, <i>Regenerative Therapy</i> 20;14:136-153, Feb 2020. doi: 10.1016/j.reth.2020.01.004 .	(A)	○
国内学会発表			
PD20001:	藤本哲太, 宇田耀一, 大沼かおり, 川瀬倫子, 石黒亘, 朝比奈潤子, 角南寛, 清水雄介, 佐々木一謹: サイズ排除クロマトグラフィー精製を用いた細胞外小胞メタボローム解析手法の開発, 日本細胞外小胞学会, 10月 web 2020.		
PD20002:	角南寛, 傳田淳子, 清水雄介, 普天間直子, 牧田昌士, 大坂直也, 西川靖俊: 幹細胞の抽出培養を促進する三次元培養基材の開発, 日本再生医療学会, 5月-6月 Web 2020.		

臨床研究総合支援分野

[\(臨床薬理学講座の頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

生物統計・産官学連携分野

[\(基礎看護学講座 生物統計学分野の頁へ\)](#)

A. 研究課題の概要

医学部附属施設

附属実験実習機器センター

A. 研究課題の概要

1. 医療情報に関する研究(江口幸典)

入力支援に看護標準用語データベースを用いた訪問看護記録システムの開発を行っている。本システムは、訪問看護師が訪問先でタブレット端末を用いて容易に入力出来る多機能なシステムで、更なる完成度を目指している。

2. 沖縄由来天然物より化粧品素材となる成分の検索(江口幸典)

沖縄産の植物などから化粧品領域の素材となる成分の検索を行っている。各種の抽出方法を行い、候補となる機能に基づき粗精製を行っている。今後さらに精製を進める予定である。

3. 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。次世代 DNA シークエンサーにより得られる大量のデータを効率良く解析できる様に並列化計算ソフトの開発を試みている。ソフトの利用例として、現在までの研究により、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などの仕組みが考えられること、近年鳥類のゲノム解析が進んだ事より、これらのデータを基に関連遺伝子群の解析を進めている。

4. 電子顕微鏡等による組織細胞化学(嘉陽 進)

細胞内外の構造と機能、生理的病理的な種々の反応の機構を把握、解明するために必要な組織細胞の形態、超微細構造等を保持し、それらを可視化する方法・技術についての研究。

5. 真菌の電子顕微鏡による微細構造の解析(嘉陽 進)

附属動物実験施設

A. 研究課題の概要

1. 表皮ケラチノサイトにおける CBP/p300 の機能解析 (市瀬 広武, 市瀬 多恵子)

CBP/p300 は、ヒストンや転写因子などのリシン残基をアセチル化することでクロマチン構造の弛緩や転写活性化に寄与する、エピジェネティック制御因子である。CBP/p300 は細胞増殖やがん化シグナル下流の転写活性化を促進すると考えられているが、がん、たとえばヒト皮膚扁平上皮癌で CREBBP/EP300 の機能喪失変異が高頻度に見つかることから、機能喪失変異ががん化を促進する可能性も示唆されている。そこでわれわれは、Ras/Erk MAP キナーゼ経路の活性化に起因するマウスの表現型異常を指標にして、表皮ケラチノサイトにおける CBP/p300 の役割を解析している。

2. マウスおよび動物細胞の遺伝子改変技術の開発 (市瀬 広武, 市瀬 多恵子)

初代細胞の本来の性質を保持した不死化細胞の作製や、時期・組織特異的な遺伝子発現誘導・遺伝子欠損などの技術の開発を進めている。

3. 生殖工学研究支援 (中島竜之)

マウス胚および精子の凍結保存、凍結胚からの個体作出などの生殖工学技術を活用し、学内における遺伝子改変マウスの効率的な系統維持や保存、および輸送を支援している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI20001:	Geng X, Yanagida K, Akwii RG, Choi D, Chen L, Ho Y, Cha B, Mahamud MR, Berman de Ruiz K, Ichise H, Chen H, Wythe J, Mikelis CM, Hla T, Srinivasan RS. S1PR1 regulates the quiescence of lymphatic vessels by inhibiting laminar shear stress-dependent VEGF-C signaling. JCI Insight. 5:e137652, 2020. doi: 10.1172/jci.insight.137652.	(A)	○
総説			
RD20001:	市瀬 広武: マウスを用いたリンパ管形成機構の解析. 九州実験動物雑誌, 36, 3-7, 2020.	(C)	×
国内学会発表			
PD20001:	市瀬 広武, 市瀬 多恵子: トランスジェニックアレルを利用したマウス内皮細胞の選択的培養法. 第 67 回 日本実験動物学会総会, 2020 年(紙上開催)		

受入研究費による研究課題

1. 令和2年度日本学術振興会 科学研究費補助金による研究

研究代表者	研究種目	助成金額 (千円)	研究課題
宮里 実	基盤研究(C)	910	加齢による過活動膀胱に対する新しい低出力体外衝撃波システムの確立
宮里 実 (代表者：腎泌尿器外科 大城琢磨)	基盤研究(C)	300	加齢による排尿障害を克服，neuromodulationによる血流増加と尿道機能
宮里 実 (代表者：腎泌尿器外科 芦刈明日香)	基盤研究(C)	300	女性骨盤底機能障害のレジストリ作成に基づいた予防・先端治療の確立
細川 浩	基盤研究(C)	440	耳鳴モデル動物の皮質可視化による聴覚野の皮質過剰補正の検証
上條 中庸	研究活動スタート支援	1,430	母子隔離ストレスモデルによる海馬可塑性変化と下部尿路機能障害発症機序の解明
村山 貞之	基盤研究(C)	645	4D-flow MRIによる肺高血圧症の早期発見と治療効果判定法の開発
戸板 孝文	基盤研究(C)	1,290	高精度放射線治療を用いた子宮頸癌最適治療スケジュールの開発
伊良波 裕子	若手研究(B)	1,950	子宮動脈に対する4D-flow MRIの有効性と臨床的有用性の検討
土屋 奈々絵	若手研究(B)	1,430	4D-flow MRIを用いたバッド・キアリ症候群の血流定量解析
前本 均	若手研究(B)	3,250	子宮頸癌の網羅的ゲノム解析による放射線治療効果の予測因子の探索
草田 武朗 (代表者：琉球大学 戸板孝文)	基盤研究(C)	50	高精度放射線治療を用いた子宮頸癌最適治療スケジュールの開発
片桐 千秋	基盤研究(C)	1,430	放射線療法における高気圧酸素併用の分子機構の解明
西村 正彦	基盤研究(C)	1,040	脳機能ネットワークの観点から行うPusher現象の病態解析と新規治療法の開発
宮城 智央	基盤研究(C)	390	手術のためのバーチャルリアリティ変形性物理シミュレーション・システムの開発
小林 繁貴	若手研究	390	ヒト海馬神経新生能の非侵襲的測定
上 薫	若手研究	390	小脳腫瘍摘出前後でのfMRIと脳波の同時計測によるバイオマーカー同定
今永 直也	若手研究	1,400	強膜断層像に着目した黄斑疾患の病態解明
中西 浩一	基盤研究(C)	4,290	組織トランスグルタミナーゼに着目した多発性嚢胞腎病態に基づく疾患特異的治療の開発
中西 浩一 (代表者：和歌山県立医科大学 島友子)	基盤研究(C)	130	尿バイオマーカーによる小児紫斑病性腎炎新規診断法の開発
浜田 和弥	若手研究	1,430	腸内細菌叢に着目した食物アレルギー寛解機序の解明
山下 懐	基盤研究(C)	780	鼻副鼻腔内反性乳頭腫の診断，再発，悪性転化のバイオマーカー探索と機序の解明
池上 太郎	若手研究	1,170	HPVによる喉頭乳頭腫形成機構：増殖制御と免疫回避システムからのアプローチ
平川 仁	基盤研究(C)	1,950	頭頸部癌におけるctDNA検出法の確立および臨床応用

喜友名 朝則	若手研究	1, 170	脳機能画像を応用した経頭蓋直流刺激による音声障害・嚥下障害の治療
又吉 宣	若手研究	1, 300	上咽頭癌におけるリゾfosファチジン酸受容体5の発現解析
上原 貴行	若手研究	1, 300	HPV関連頭頸部癌におけるmTOR経路Rap t o r を標的とした新規治療の開発
上里 迅	若手研究	1, 040	先天性頸部疾患におけるヒト乳頭腫ウイルス感染
近藤 俊輔	若手研究	1, 300	頭頸部癌における癌幹細胞マーカーの同定
金城 秀俊	若手研究	650	頭頸部領域のヒト乳頭腫ウイルス受容体の解析
喜瀬 乗基	若手研究(B)	1, 040	脳機能画像を用いた顔面神経麻痺の中核制御機構の解明と新規リハビリテーション開発
小杉 隆誠	若手研究	1, 950	Novel viral noncoding RNAs in head and neck cancers
池上 太郎 (代表者:長崎大学 及 川大地)	基盤研究(C)	250	ツバキ油の経口摂取は皮膚の脂質代謝に影響を与えるのか?
近藤 毅	基盤研究(C)	1, 430	抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討
三原 一雄	基盤研究(C)	537	腫瘍壊死因子から見た難治性うつ病性障害の病態解明とその治療戦略について
城間 綾乃	若手研究	215	安静時機能的MRI との対応による認知症の包括的認知機能評価システムの構築
野口 洋文	基盤研究(B)	6, 110	ブタを in vivo bioreactor として用いた, ヒト臍島再生療法の開発
野口 洋文 (代表者:岡山大学 渡 部昌実)	基盤研究(A)	1, 300	細胞骨格ダイナミクスに基づく分子輸送制御システムの解明と革新的癌創薬への新展開
野口 洋文 (代表者:鹿児島大学 稲田絵美)	基盤研究(C)	65	遺伝子工学的手法による乳歯歯髄細胞からの体性幹細胞単離とその特性解析
野口 洋文 (代表者:新潟大学 齊 藤陽子)	基盤研究(C)	130	低ホスファターゼ症の遺伝子治療へ向けた分子生物学的アプローチ
野口 洋文 (代表者:鹿児島大学 窪田直子)	基盤研究(C)	130	幹細胞マーカーであるアルカリホスファターゼのヒト乳歯歯髄細胞における機能的解析
野口 洋文 (代表者:琉球大学 潮 平知佳)	基盤研究(C)	70	TASCL を用いた人工臍幹細胞からインスリン分泌細胞への分化誘導法の開発
潮平 知佳	基盤研究(C)	1, 560	TASCL を用いた人工臍幹細胞からインスリン分泌細胞への分化誘導法の開発
今村 美菜子	基盤研究(C)	1, 690	新たなゲノム創薬手法による新規2型糖尿病治療標的の同定
松波 雅俊 (代表者:国立遺伝学研 究所 齋藤成也)	新学術領域研究	4, 000	現代人ゲノム配列解析にもとづくヤポネシア人進化の解明
清水 千草	基盤研究(C)	1, 000	脊髄におけるGABAの放出及びその抑制性応答と胎児期の運動機能発達との関連
高山 千利 (代表者:琉球大学 清水 千草)	基盤研究(C)	100	脊髄におけるGABAの放出及びその抑制性応答と胎児期の運動機能発達との関連
小林 しおり	若手研究	1, 600	脳幹における抑制性神経細胞の発生
小坂 祥範	若手研究	1, 300	脛骨神経損傷マウスを用いた神経障害性疼痛の慢性化メカニズムと改善する運動療法の開発
木村 亮介	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	4, 800	古代ゲノムで解明するバイカル地域人類集団の変遷

木村 亮介	新学術領域研究(研究領域提案型)	4,000	琉球列島集団の形成過程と遺伝的および形態的多様性の解明
木村 亮介	新学術領域研究(研究領域提案型)	4,100	アジア太平洋地域におけるヒト皮膚形質の環境適応
藤本 真悟	若手研究	1,100	集団ゲノミクスによるメダカ野生集団に働く淘汰メカニズムの分析
石田 肇 (代表者:東京大学 西秋良宏)	新学術領域研究(研究領域提案型)	4,500	アジアにおけるホモ・サピエンス定着プロセスの地理的編年的枠組み構築
石田 肇 (代表者:琉球大学 木村亮介)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	400	古代ゲノムで解明するバイカル地域人類集団の変遷
木村 亮介 (代表者:東海大学 今西規)	基盤研究(A)	300	顔形状を規定するゲノム変異の網羅的探索によるゲノム・モンタージュ技術の開発
木村 亮介 (代表者:琉球大学 狩俣繁久)	基盤研究(S)	750	言語系統樹を用いた琉球語の比較・歴史言語学的研究
高松 岳矢	若手研究	1,170	細胞内カルシウム動態に着目した双極性障害病態モデル iPS 細胞の作成
松下 正之 (代表者:福岡歯科大学 岡部幸司)	基盤研究(B)	130	チャンネルキナーゼ TRPM7 による骨格形成制御機構の解明
筒井 正人	基盤研究(C)	1,560	「呼吸器疾患における一酸化窒素合成酵素系の役割の多様性の解明」
山下 弘高	基盤研究(C)	780	「消化管からはじまるアレルギー」と「皮膚からはじまるアレルギー」
垣花 学	基盤研究(B)	3,325	硫化水素ガス吸入療法による脊髄虚血後運動神経保護効果のプロテオーム解析
神里 興太	基盤(C)	1,720	新規ウイルス投与方法による ALS 局所モデルと治療法の探索:TDP43 断片化の病理
渡邊 洋平 神里 興太 (代表者:琉球大学 清水雄介)	若手 基盤(C)	1,075 400	硫化水素による褥瘡治療効果の検討 脂肪幹細胞由来神経細胞による胸腹部大動脈術後虚血
清水 雄介	基盤研究(C)	1,084	脂肪幹細胞由来神経細胞による胸腹部大動脈術後虚血性対麻痺に対する新規治療法の開発
笠井 昭吾	若手研究(B)	1,035	磁性アタッチメントを用いた簡単かつ低侵襲なエピテューゼ装着法開発
清水 雄介 (代表者:先端医学研究センター 角南寛)	基盤研究(B)	300	強固な骨接合を促進する軟骨再生マイクロパターン基材の開発
市瀬 多恵子	基盤研究(C)	208	CBP/p300 依存性 EGFR シグナリングを利用した皮膚恒常性維持制御法の開発
大城 琢磨	基盤研究(C)	330	加齢による排尿障害を克服、neuromodulation による血流増加と尿道機能
芦刈 明日香	基盤研究(C)	1,420	女性骨盤底機能障害のレジストリ作成に基づいた予防・先端治療の確立
木村 隆	若手研究(B)	430	糖尿病性膀胱機能障害への磁気刺激神経調整的新システムの確立 - 基礎・臨床的検討
須田 哲司	基盤研究(C)	1,512	前立腺癌の悪性度に関わる幹細胞マーカーSSEA-4の役割

齋藤 誠一 (代表者：琉球大学 須田哲司)	基盤研究 (C)	100	前立腺癌の悪性度に関わる幹細胞マーカーSSEA-4の役割
丸山 修幸	特別研究員奨励費	2, 100	多形腺腫内癌のマイクロ RNA に着目した唾液腺腫瘍の高悪性度ならびに悪性化能の解明
西原 一秀	基盤研究 (C)	4, 290	成長因子・骨補填材を用いた唇顎口蓋裂患者の隠れ粒骨移植術の臨床的研究
仲宗根 敏幸	基盤研究 (C)	4, 420	抗癌剤耐性高分化型口腔癌に対する EphA4 を標的とした分子生学的メカニズムの解明
宮本 昇	若手研究 (B)	4, 030	ナチュラルペプチドの網羅的解析による口腔がん幹細胞特異的再発予防ワクチンの開発
仲宗根 敏幸 (代表者：群馬大学 喜名振一郎)	基盤研究 (C)	4, 810	抗癌剤曝露依存的に活性化される EphA4 を標的とした新規治療戦略の構築
宮本 昇 (代表者：札幌医科大学 宮崎晃亘)	基盤研究 (C)	4, 290	口腔がん幹細胞標的ワクチンを主体とした個別化・複合がん免疫療法の開発
宮本 昇 (代表者：札幌医科大学 荻和弘)	基盤研究 (C)	4, 420	再発口腔がんに対する遺伝子変異量が免疫チェックポイント阻害剤の有効性を検証する
植田 真一郎	基盤研究 (C)	1, 555	抗がん剤心血管毒性の克服とがんサバイバーの心血管リスク低減を目指した臨床研究
武居 公子	基盤研究 (C)	1, 100	有棘細胞癌の新規癌幹細胞マーカーの探索
海川 正人 (代表者：琉球大学 武居公子)	基盤研究 (C)	100	有棘細胞癌の新規癌幹細胞マーカーの探索
海川 正人 (代表者：琉球大学 新崎章)	基盤研究 (C)	300	口腔癌擦過細胞のマイクロ RNA 解析による後発頸部リンパ節転移予測マーカーの確立
鳥原 英嗣	基盤研究 (C)	1, 450	リボソームタンパク質のリン酸化を介した先天性貧血における造血制御機構の解析
仲嶺 三代美 (代表者：琉球大学 鳥原英嗣)	基盤研究 (C)	150	リボソームタンパク質のリン酸化を介した先天性貧血における造血制御機構の解析
和田 直樹	基盤研究 (C)	4, 550	リンパ形質細胞性リンパ腫の分化動態に関わる因子の解明
加留部 謙之輔	基盤研究 (C)	4, 290	HTLV-1 ウイルス遺伝子産物の組織内同定法の開発とその病理学的意義の解明
崎浜 秀悟	若手研究 (B)	4, 290	沖縄県における成人 T 細胞白血病/リンパ腫のゲノム解析
中村 幸志	基盤研究 (B)	944	血中低比重リポ蛋白の性質と生活習慣・代謝異常・動脈硬化に関する地域疫学研究
中村 幸志 (代表者：北海道文教大学 佐々木幸子)	基盤研究 (C)	100	慢性腎臓病の予防対策として推奨される身体活動量の検討
中村 幸志 (代表者：岡山大学 神田秀幸)	基盤研究 (C)	50	インターネット依存における頸性うつをターゲットとした身体的精神的影響の解明
中村 幸志 (代表者：琉球大学 井岡亜希子)	基盤研究 (C)	100	保健医療情報のレコード・リンケージからデータ提供までの自動処理化に関する研究
池松 夏紀	若手研究	1, 720	腐敗剖検試料におけるエタノール死後産生の評価に有用な揮発性成分の定量解析

池松 夏紀 (代表者：福岡大学 久保真一)	基盤研究 (C)	176	尿毒素としての腸内細菌産生フェニルアセチルグルタミンの法医剖検診断の意義の解明
益崎 裕章	基盤研究 (C)	1, 430	玄米機能成分による脳内アセチルコリンシグナル制御と依存症・認知症改善の分子機構
森島 聡子	基盤研究 (C)	1, 690	HLA の異常に基づく成人 T 細胞白血病リンパ腫の個別化免疫療法を目指した基礎的研究
岡本 士毅	基盤研究 (C)	1, 300	肥満後の急激な減量に伴う食嗜好性変容の脳内分子メカニズム
森島 聡子	新学術領域研究 (研究領域提案型)	3, 900	造血細胞移植に関わる新たなアロ免疫認識機構の解明
森近 一穂	若手研究	1, 430	成人 T 細胞白血病リンパ腫における STAT3 活性化とインターフェロン療法の関連性
山崎 聡	若手研究	520	若年ニコチン暴露がもたらす時を超えた食行動変化：報酬系を介した脳内分子メカニズム
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 中村 克徳)	基盤研究 (C)	150	バイオ医薬品の有効性・安全性に関わる因子の検討
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 岡本 士毅)	基盤研究 (C)	100	肥満後の急激な減量に伴う食嗜好性変容の脳内分子メカニズム
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 森島 聡子)	基盤研究 (C)	450	HLA の異常に基づく成人 T 細胞白血病リンパ腫の個別化免疫療法を目指した基礎的研究
岡本 士毅 (代表者：琉球大学 益崎 裕章)	基盤研究 (C)	200	玄米機能成分による脳内アセチルコリンシグナル制御と依存症・認知症改善の分子機構
山崎 聡 (代表者：琉球大学 益崎 裕章)	基盤研究 (C)	100	玄米機能成分による脳内アセチルコリンシグナル制御と依存症・認知症改善の分子機構
久田 正昭	基盤研究 (C)	325	小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 と主要なシグナル伝達経路の標的分子としての評価
川俣 太	研究活動スタート支援	1, 100	ゲノム解析を応用した膵癌遠隔転移制御の解明とその新規治療戦略
大野 慎一郎	若手研究	1, 200	抗原性を消失させた膵島細胞シート移植による免疫寛容導入の試み
銘苅 桂子	基盤研究 (C)	4, 680	ヒト卵子形成および胚発生における卵胞液中・血中脂肪酸の影響
山城 哲	基盤研究 (A)	1, 151	ベトナムにおける下痢症の研究
トーマ クラウディア	基盤研究 (B)	2, 210	腎近位尿管上皮細胞を足場とするレプトスピラの感染機構の解明
許 駿	研究活動スタート支援	1, 430	紅麹菌代謝産物によるコレラ菌の持つ病原性の抑制作用に関する研究
岸本 英博	基盤研究 (C)	1, 100	赤血球型マラリア感染における記憶 B 細胞維持の場の可視化
村上 明一	基盤研究 (C)	1, 100	VHH 抗体の欠点を克服するヘテロ 2 量体化「挟み込み」抗体の研究
村上 明一 (代表者：鹿児島大学 橋口周平)	基盤研究 (C)	50	ファージワクチンの免疫応答誘導メカニズムの解明と B 細胞移入療法への応用の試み
宮城 拓也	若手研究	2, 080	新規 AI による病態関連遺伝子群の複合的抽出による皮膚型 ATL の鑑別アルゴリズム
山本 雄一	基盤研究 (C)	1, 810	ヒト皮膚の部位特異性を決定する遺伝子クラスター解析による限局性皮膚症の病態解明
高橋 健造	基盤研究 (C)	1, 160	皮膚の内因性老化が促進する個体老化の実態と、炎症抑制介入による可逆性の探索
高橋 健造 (代表者：琉球大学 山本雄一)	基盤研究 (C)	400	ヒト皮膚の部位特異性を決定する遺伝子クラスター解析による限局性皮膚症の病態解明

内海 大介	若手研究	1,950	頭部血管肉腫の病態に迫る複層的な腫瘍ゲノム変異パターンの解析から治療戦略の構築へ
林 健太郎	若手研究	1,820	沖縄に残るハンセン病既存検体を用いた遺伝子発現解析による各病型の発症機序の解明
山口 さやか (代表者：琉球大学 高橋健造)	基盤研究(C)	200	皮膚の内因性老化が促進する個体老化の実態と、炎症抑制介入による可逆性の探索
内海 大介 (代表者：琉球大学 高橋健造)	基盤研究(C)	200	皮膚の内因性老化が促進する個体老化の実態と、炎症抑制介入による可逆性の探索
山口 さやか	若手研究	1,820	アテロームの2病型をモデルとした、表皮一毛包上皮間の相互分化機序の理解
高橋 健造 (代表者：琉球大学 金城貴夫)	基盤研究(C)	50	古典型カポジ肉腫の自然消退のメカニズムの解明と治療への応用について
山本 雄一 (代表者：筑波大学 加藤大智)	基盤研究(A) (海外学術調査)	200	リーシュマニア症およびシヤーガス病の感染・病態リスク評価系の構築
高橋 良明	基盤研究(C)	1,170	新規高度 Env 発現組換えワクシニアウイルスワクチンによる HTLV-1 感染制御
水口 真理子	基盤研究(C)	1,300	ATLにおける制御性T細胞の選択的な増殖機構：OX40L/OX40に着目して
藤田 次郎	基盤研究(C)	2,277	沖縄県における夏のインフルエンザ流行パターンとウイルスのゲノム解析
健山 正男 (代表者：琉球大学 藤田次郎)	基盤研究(C)	100	沖縄県における夏のインフルエンザ流行パターンとウイルスのゲノム解析
金城 武士 (代表者：琉球大学 藤田次郎)	基盤研究(C)	123	沖縄県における夏のインフルエンザ流行パターンとウイルスのゲノム解析
原永 修作 (代表者：琉球大学 藤田次郎)	基盤研究(C)	100	沖縄県における夏のインフルエンザ流行パターンとウイルスのゲノム解析
宮城 一也 (代表者：琉球大学 藤田次郎)	基盤研究(C)	100	沖縄県における夏のインフルエンザ流行パターンとウイルスのゲノム解析
金城 武士 (代表者：微生物病研究所 中村昇太)	国際共同研究加速機器 (国際共同研究強化(B))	1,000	インドネシアに流行する抗酸菌のゲノム疫学研究
大野 真治	基盤研究(C)	1,430	宮古島のHHV8にみられる遺伝子変異の意義
斉藤 美加	基盤研究(C)	72	沖縄のコウモリに関与する感染症生態学の好感度網羅的 遺伝子探索による解析
斉藤 美加	挑戦的萌芽	2,472	八重山のマラリア撲滅に果たした「サイエンス」の役割の社会学的調査と検証
渡部 匡史 (代表者：京都薬科大学 松本崇宏)	基盤研究(B)	200	がん化学療法抵抗性改善機能に基づく天然由来新規医薬品シーズの開拓
斉藤 美加 (代表者：琉球大学 小林潤)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	0	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時のデング熱発生リスク評価の研究
吉年 俊文	研究活動スタート支援	2,860	幼児肥満を規定する医学・社会経済的因子の解明
今村 美菜子	基盤研究(C)	1,690	新たなゲノム創薬手法による新規2型糖尿病治療標的の同定
西 由希子	若手研究(B)	4,290	GVHD 関連骨髄不全の脂肪組織由来間葉系幹細胞エクソソームによる治療開発
中島 信久	若手研究	4,100	がん患者の死前喘鳴に対する薬物療法の効果を推定するための全国レジストリ研究
金城 隆展 (代表者：大阪市立大学 服部俊子)	基盤研究(C)	4,290	「医療組織倫理学の構築に向けて」(課題番号 19K00014)

銘苅 桂子	基盤研究(C)	4,680	ヒト卵子形成および胚発生における卵胞液中・血中脂肪酸の影響
増田 昌人	基盤研究(C)	800	診療の質指標の評価結果のフィードバックで、大腸がん診療の質の格差を解消できるか？
増田 昌人 (代表者：琉球大学 井岡亜希子)	基盤研究(C)	100	医療施策の評価を目的とした保健医療情報のレコード・リンケージに関する研究
中村 克徳	基盤研究(C)	4,420	バイオ医薬品の有効性・安全性に関わる因子の検討
池原 由美 (代表者：東京都健康長 寿医療センター 上野 悟)	基盤研究(C)	150	臨床試験の効率化に向けた中央モニタリング手法の開発
豊里 竹彦	基盤研究(C)	4,290	ソーシャルキャピタルを基盤とした看護師のワークライフバランス推進モデルの構築
豊里 竹彦 (代表者：琉球大学 大嶺ふじ子)	基盤研究(C)	100	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価
高倉 実	基盤研究(C)	1,300	青少年の社会経済的不利と健康の関係に対する学校・地域の集積的効力の同時的修飾効果
高倉 実 (代表者：文教大学 小林稔)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	500	健康・学力格差の是正をねらった幼少期教育プログラム(沖縄-マオリ)モデルの開発
照屋 典子 (代表者：名桜大学 木村安貴)	基盤研究(C)	100	がん化学療法患者の離職予防に向けた就労関連スティグマ低減の双方向支援ツールの開発
國吉 緑	基盤研究(C)	450	介護施設の高齢者虐待行為及び不適切なケアに対する予防実践プログラムの開発
東恩納 美樹	若手研究	1,300	パートナーシップ・ナーシング・システムと患者アウトカムの関連
遠藤 由美子	基盤研究(C)	900	離島で働く看護師の未病およびストレスコーピングに関する研究
遠藤 由美子 (代表者：山形大学 山口咲奈枝)	基盤研究(C)	20	成人学習理論に基づく父親の育児行動促進のための周産期の看護介入プログラムの開発
玉城 陽子 (代表者：琉球大学 遠藤由美子)	基盤研究(C)	50	離島で働く看護師の未病およびストレスコーピングに関する研究
玉城 陽子 (代表者：琉球大学 大嶺ふじ子)	基盤研究(C)	0	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価
遠藤 由美子 (代表者：琉球大学 大嶺ふじ子)	基盤研究(C)	0	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価
小林 潤	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	700	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時の Dengue 熱発生リスク評価の研究
野中 大輔	基盤研究(C)	650	途上国における石鹸を用いた手洗い行動普及のためのポジティブデビエンス・アプローチ
小林 潤 (代表者：帝京大学 高橋謙造)	基盤研究(C)	100	日本の乳幼児死亡率等改善の歴史を活用した国際保健教材の開発
小林 潤 (代表者：信州大学 友川幸)	挑戦的研究(萌芽)	100	ケイパビリティ(潜在能力)の保障のためのアジアの就学前児の発育発達評価方法の開発
竹内 理恵 (代表者：信州大学 友川幸)	挑戦的研究(萌芽)	221	ケイパビリティ(潜在能力)の保障のためのアジアの就学前児の発育発達評価方法の開発
竹内 理恵 (代表者：東京学芸大学 朝倉隆司)	挑戦的研究(萌芽)	300	エコヘルスアプローチによる開発途上国の若者の健康発達のリスク因子と保護因子の探求

竹内 理恵 (代表者：琉球大学 小林潤)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	100	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時のデ ング熱発生リスク評価の研究
カラベオ・メディ ナ・ジョンロバー ト (代表者：琉球大学 小林潤)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	100	市民科学と時空間解析による COVID-19 流行時のデ ング熱発生リスク評価の研究
小林 潤 (代表者：琉球大学 斉藤美加)	挑戦的研究(萌芽)	700	八重山のマラリア撲滅に果たした「サイエンス」の 役割の社会学的調査と検証
當山 裕子	基盤研究(C)	1,760	沖縄県における母子保健推進員の組織化と駐在保 健婦の機能
當山 裕子 (代表者：活水女子大 学・山口智美)	基盤研究(C)	140	高齢期、慢性・虚弱化、終末期患者家族支援とし ての介護者 QOL の定量化に関する研究
當山 紀子	基盤研究(C)	1,200	ラオス国少数民族の母子保健継続ケアの利用と関 連する要因に関する介入研究
當山 紀子 (代表者：帝京大学・ 高橋謙造)	基盤研究(C)	250	日本の乳幼児死亡率等改善の歴史を活用した国際 保健教材の開発の研究
高原 美鈴	若手研究(B)	500	統合失調症患者を抱える家族の心的トラウマへの 認知行動療法の効果検証
伊藤 早苗	若手研究	650	将来の肥満・生活習慣病のリスク「小さく生まれ大 きく育つ」要因の解明
上原 佳里奈	若手研究	1,040	HPV 関連口腔がんにおけるポリ ADP リボースポリ メラーゼの治療感受性に対する役割
上原 佳里奈 (代表者：琉球大学 金城貴夫)	基盤研究(C)	50	古典型カポジ肉腫の自然消退のメカニズムの解明 と治療への応用について
金城 貴夫	基盤研究(C)	1,540	古典型カポジ肉腫の自然消退のメカニズムの解明 と治療への応用について
金城 貴夫 (代表者：琉球大学 仲宗根敏幸)	基盤研究(C)	150	抗癌剤耐性高分化型口腔癌に対する EphA4 を標的 とした分子生学的メカニズムの解明
平井 到	基盤研究(B)	3,770	コミュニティにおける薬剤耐性菌健康保菌の意義 解明と薬剤耐性菌拡散封じ込めの試み
福島 卓也	基盤研究(C)	1,000	アジア・太平洋地域の HTLV-1 分布調査および genotype 解析
福島 卓也 (代表者：沖縄大学 宮良恵美)	基盤研究(C)	100	機能性食品素材フコイダンのHTLV-1感染抑制作用 機構と腸管吸収
市瀬 広武 (代表者：琉球大学 市瀬多恵子)	基盤研究(C)	1,200	CBP/p300 依存性 EGFR シグナリングを利用した皮 膚恒常性維持制御法の開発
角南寛	基盤研究(B)	5,850	強固な骨接合を促進する軟骨再生マイクロパター ン基材の開発
角南寛 (代表者：琉球大学 清水雄介)	基盤研究(C)	200	脂肪幹細胞由来神経細胞による胸腹部大動脈術後 虚血性対麻痺に対する新規治療法の開発

2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	研究事業名	助成金額 (千円)	研究課題
古泉 英貴 (代表者：鹿児島大学 坂本泰二)	難治性疾患政策研究事業	代表者 一括	網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究
中西 浩一 (代表者：北里大学 石倉健司)	難治性疾患対策研究事業	500	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診察・研究体制の発展
鈴木 幹男 (代表者：国立大学法人 信州大学 宇佐美真一)	難治性疾患政策研究事業	500	難治性聴覚障害に関する調査研究
石田 肇	厚生労働省 社会・援護局	424	沖縄県内において収容された遺骨の鑑定
加留部 謙之輔 (代表者：九州大学 赤司浩一)	厚生労働省科学研究費補助金	500	造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築およびガイドライン作成に資する研究
高槻 光寿 (代表者：長崎大学 江口晋)	厚生労働行政推進調査事業費	200	血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植に関する研究(H30-エイズ-指定-003)
藤田 次郎 (代表者：富山県衛生研究所 大石和徳)	振興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業	400	成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
健山 正男 (代表者：大阪青山大学 塩野徳史)	エイズ対策政策研究事業	1000	MSM に対する有効な HIV 検査提供とハイリスク層への介入に関する研究
健山 正男 (代表者：大阪青山大学 塩野徳史)	エイズ対策政策研究事業	800	MSM における予防啓発活動の評価手法の確立及び PDCA サイクル構築のための研究
前城 達次 (代表者：ロコモディカル総合研究所 江口有一郎)	肝炎等克服政策研究事業	2500	非ウイルス性を含めた肝疾患のトータルケアに資する人材育成などに関する研究
中島 信久 (代表者：国立がん研究センター 若尾文彦)	厚生労働科学研究事業	0 実費請求	科学的根拠に基づくがん情報の迅速な作成と提供のための体制整備のあり方に関する研究
加留部謙之輔 (代表者：九州大学 赤司浩一)	厚生労働省科学研究費補助金	500	造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築およびガイドライン作成に資する研究
増田 昌人 (代表者：国立がん研究センター 東尚弘)	がん対策推進総合研究事業	300	次期がん対策推進基本計画に向けた新たな指標及び評価方法の開発のための研究
當山 紀子 (代表者：甲南女子大学・中村安秀)	健やか次世代育成基盤研究事業	0	母子健康手帳のグローバルな視点を加味した再評価と切れ目のない母子保健サービスに係る研究

3. 日本医療研究開発機構 (AMED) による研究

研究代表者	研究事業名	助成金額 (千円)	研究課題
宮里 実	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	10,000	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
知念 安紹 (代表者: 国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋)	難治性疾患実用化研究事業	3,000	未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD)): 希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究
前田 士郎 (代表者: 東京大学 門脇 孝)	ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業	1,500	糖尿病発症・合併症・重症化の遺伝・環境因子の再現性検証と重症化・合併症予測モデルの検証
前田 士郎 (代表者: 独立行政法人 国立病院機構京都医療 センター 浅原 哲子)	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業	1,000	肥満症における減量治療反応性・抵抗性に関連する遺伝素因の同定と精密医療の確立
前田 士郎 (代表者: 琉球大学 宮里 実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	3,000	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
垣花 学 (代表者: 福井大学 重見 研司)	医師主導治験	6,017	プロポフォール, レミフェンタニル及びロクロニウムを使用して全身麻酔を受ける患者を対象とした静脈麻酔自動調整ソフトウェア (ROP-CT) と手動との非劣性無作為比較試験
東 千夏 (代表者: 琉球大学 清水雄介)	再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 (国内医療機関からヒト (同種) 体性幹細胞原料の安定供給モデル事業)	1,000	琉球大学を起点としたヒト (同種) 体性幹細胞原料の安定供給システムの構築
西田康太郎 (代表者: 琉球大学 宮里実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	200	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
清水 雄介	モデル事業 A 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (国内医療からのヒト (同種) 体性幹細胞原料の安定供給モデル事業)	23,200	琉球大学を起点としたヒト (同種) 体性幹細胞原料の安定供給システムの構築
中村 博幸 (代表者: 清水雄介)	日本医療研究開発機構 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業	117,000	琉球大学を起点としたヒト (同種) 体性幹細胞原料の安定供給システムの構築
植田 真一郎	臨床研究・治験推進研究事業	26,774	糖尿病合併冠動脈疾患レジストリを基盤としたコルヒチン第3相検証的試験の実施と RCT On Registry に向けたレジストリデータの品質管理と標準化に関する研究
植田 真一郎	中央 IRB 促進事業	26,000	臨床研究プロフェッショナル育成プログラムの作成
植田 真一郎 (代表者: 東京大学・ 小室一成)	ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 先端ゲノム研究開発	9,200	マルチオミックス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現
植田 真一郎 (代表者: 兵庫医科大学・ 森本剛)	研究公正高度化モデル開発支援事業	4,550	臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的研究倫理学習プログラムの開発
植田 真一郎 (代表者: 琉球大学 金城武士)	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	30,000	新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する重症化予防を目的とした抗炎症薬コルヒチンの第2相試験

益崎 裕章 (代表者:相模原病院 海老澤元宏)	免疫アレルギー疾患実 用化研究事業(免疫アレ ルギー疾患 実用化研究 分野)	2,600	重症食物アレルギー患者への管理および治療の安 全性向上に関する研究
益崎 裕章 (代表者:千葉大学 横手幸太郎)	難治性疾患実用化研究 事業(希少難治性疾患に 対する画期的な再生・ 細胞医療・遺伝子治療 の実用化に関する研究 分野)	1,950	家族性 LCAT 欠損症を対象とした LCAT-GMAC 治療 実用化に向けた医師主導治験
森島 聡子 (代表者:名古屋大学 村田誠)	移植医療技術開発研究 事業(【造血分野】造血 幹細胞移植後の長期生 存や QOL の改善を目的 とした、最適化した造 血細胞移植療法の開発 を目指す研究)	650	ゲノム情報により造血幹細胞移植の最適化を目指 す研究
青木 陽一 (代表者:昭和大学 松本光司)	新興・再興感染症に対 する革新的医薬品等開 発推進研究事業	260	思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後にお ける子宮頸癌の HPV16/18 陽性割合の推移に関す る疫学研究
青木 陽一 (代表者:北海道大学 渡利英道)	革新的がん医療実用化 研究事業/領域 5:新た な標準治療を創るため の研究/科学的根拠に基 づくがんの支持療法/緩 和療法の開発に関する 研究	520	シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮が ん患者の嘔気・嘔吐に対する六君子湯の効果-プ ラセボ対照無作為化二重盲検比較検証試験
青木 陽一 (代表者:筑波大学 佐藤豊実)	革新的がん医療実用化 研究事業	975	上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大 のための非ランダム化検証的試験
銘苺 桂子 (代表者:琉球大学 清水雄介)	AMED 研究事業	3,000	臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方 法の検討
銘苺 桂子 (代表者:システム生理 学講座 宮里実)	女性の健康の包括的支 援実用化研究事業	200	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基 づいた選別化と個別化治療戦略
高橋 健造 (代表者:帝京大学 鈴木幸一)	医療分野国際科学技術 共同研究開発推進事業	6,500	西アフリカにおけるブルーリ潰瘍とその他の皮膚 NTDs 対策のための統合的介入
高橋 健造 (代表者:日本皮膚科学 会 天谷雅行)	臨床研究等 ICT 基盤構 築・人工知能実装研究 事業	2,990	皮膚疾患画像ナショナルデータベースの構築と AI 活用診療支援システムの開発
健山 正男 (代表者:国立感染研究 所 菊池正)	感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究 事業	517	国内流行 HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向把 握に関する研究
金城 武士	振興・再興感染症に対 する革新的医薬品等開 発推進研究事業	1,159	新型コロナウイルス感染症(COVID-19)患者にお ける低用量コルヒチンによる宿主過敏炎症反応予 防に向けた抗炎症治療の医師主導治験による開 発
銘苺 桂子 (研究代表者:琉球大学 清水雄介)	AMED 研究事業	3,000	臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方 法の検討
銘苺 桂子 (研究代表者:琉球大学 宮里実)	女性の健康の包括的支 援実用化研究事業	200	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基 づいた選別化と個別化治療戦略
池原 由美 (代表:琉球大学 植田真一郎)	臨床研究・治験推進事 業	0	糖尿病合併冠動脈疾患レジストリを基盤としたコ ルヒチン第 3 相検証的試験の実施と RCT on Registry に向けたレジストリデータの品質管理と 標準化に関する研究

植田 真一郎・池原 由美 (代表: 琉球大学 清水雄介)	再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業	12,000	琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築
植田 真一郎・池原 由美 (代表: 琉球大学 植田真一郎)	臨床研究・治験基盤事業部	13,000	臨床研究プロフェッショナル育成プログラムの作成
植田 真一郎・池原 由美 (代表: 琉球大学 金城武士)	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	32,991	新型コロナウイルス感染症(COVID-19)患者における低用量コルヒチンによる宿主過剰炎症反応予防に向けた抗炎症治療の医師主導治験による開発
古波蔵 健太郎 (代表者: 順天堂大学 鈴木祐介)	腎疾患実用研究事業	325	国際展開をふまえた新規バイオマーカーを用いたスコア法によるIgA腎症早期発見・早期診断を介した透析移行ゼロ化に向けた
平田 哲生 (代表者: 琉球大学 清水雄介)	再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業	500	琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築
東恩納 美樹 (代表者: 兵庫医科大学 森本剛)	研究公正高度化モデル開発支援事業	910	臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的な研究倫理学習プログラムの開発
米本 孝二 (代表者: 琉球大学 宮里実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業—WISE	200	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療選択
福島卓也 (代表者: 琉球大学 田中勇悦)	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	500	HTLV-1 母子感染予防法の開発を目指した遺伝子組換え型ヒト免疫グロブリン医薬開発と霊長類モデルを用いた評価
角南寛 (代表者: 琉球大学 清水雄介)	AMED・再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業	1,500	琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築

4. その他の公的機関からの研究費

研究代表者	助成事業者名	助成金額 (千円)	研究課題
宮里 実	2020 年度公益財団法人 琉球大学後援財団 教育 研究奨励事業 学会及び シンポジウム等開催の 助成	100	第 72 回西日本泌尿器科学会総会サテライトシン ポジウム西日本若手排尿研究最新情報
石内 勝吾	令和 2 年度琉球大学先 端医学研究支援事業	1,800	革新的次世代型医療技術開発 -最先端リハビリテ ーションの診断および治療技術の創出- PART II
古泉 英貴 (代表者：国立研究開発 法人国立長寿医療研究 センター 山中行人)	国立研究開発法人国立 長寿医療研究センター	200	視機能/加齢性疾患が高齢者の身体機能に与える 影響および予防・治療法の開発に関する研究
中西 浩一	環境省	45,239	子どもの健康と環境に関する全国調査
知念 安紹 (代表者：国立成育医療 センター 但馬剛)	成育医療研究開発費	300	自治体の枠を超えた新生児マススクリーニングの 標準化・効率化に関する研究
池上 太郎	公益財団法人沖縄科学 技術振興センター	5,000	ヒトパピローマウイルス関連腫瘍の病理組織診断 薬開発の研究
鈴木 幹男	沖縄県	6,800	新生児聴覚検査体制整備事業
野口 洋文	公益財団法人 沖縄科学 技術振興センター	5,000	マイクロデバイスを用いたインスリン分泌細胞の 作製
前田 士郎	沖縄県先端医療技術実 用化促進事業委託業務	40,000	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究
小坂 祥範	琉球大学 先端医学研究支援事業	1,800	末梢神経損傷によって生じる運動障害からの早期 回復、痛覚障害からの離脱に向けた治療法の開発
石田 肇 (代表者：琉球大学 前田士郎)	沖縄県	188	先端医療実用化推進事業(沖縄県の健康長寿復興 を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成 事業)
松下 正之	琉球大学	1,000	大規模家系を用いた双極性障害の分子病態(令和 2 年度科研費等獲得インセンティブ経費)
稲福 斉	沖縄県新産業事業化促 進事業補助金(公益財団 法人沖縄県産業振興公 社)	2,200	健常人を対象とした発酵シークワサー [シンジ ム] の末梢血流改善効果を評価する二重盲検ラ ンダム化クロスオーバー試験の研究
垣花学	沖縄科学技術振興 センター	4,575	生体内ガス分子硫化水素ガスの医療応用と 研究
東 千夏 (代表者：佐賀大学 中山功一)	沖縄県	9,259	「先端医療産業開発拠点実用化事業」(バイオ 3D プリンターを用いたスポーツ損傷に対する再生医 療技術開発等)
清水 雄介 (代表者：佐賀大学 中山功一)	沖縄県商工労働部もの づくり振興課	17,690	バイオ 3D プリンターを用いたスポーツ損傷に対 する再生医療の技術開発等
木村 隆	沖縄県医科学財団	200	糖尿病における排尿障害メカニズムの解明と磁気 刺激神経調整的新システムの確立
仲宗根 敏幸	文部科学省 センター・ オブ・イノベーション (COI)	37,000	沖縄県北部地区住民における健康調査およびこれ に基づく疾患予兆法と予防法の開発(歯科部門)
久木田 一郎	地域医療介護総合確保 基金	12,066	救急から提案する地域包括医療

大内 元	重点配分経費	500	令和2年度ポストコロナ社会実現研究プロジェクト
植田 真一郎 (代表者：琉球大学・清水雄介)	沖縄県	1,980	先端医療技術実用化促進事業(再生医療に係る治験等実施体制の構築)
植田 真一郎	沖縄県	7,854	先端医療技術実用化促進事業(沖縄県の健康長寿復興に向けた疾患ゲノム研究)
益崎 裕章	公益財団法人飯島藤十郎記念食品科学振興財団	4,000	玄米機能成分 γ -オリザノールの科学的エビデンスに基づくアルコール依存およびニコチン依存性肥満改善の試み
益崎 裕章	一般財団法人藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会	2,000	アルコール依存に関わる新規脳内分子メカニズムの解明と治療応用
山崎 聡	一般財団法人藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会	2,000	幼若期の短期間ニコチン暴露によって誘導される成獣期肥満の病態モデルマウスの確立と脳内分子機構の解明
岡本 士毅	一般財団法人藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会	2,000	玄米機能成分 γ -オリザノールが改善する軽度認知機能障害の検証と脳内メカニズム解析
益崎 裕章	令和2年度沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業	5,000	過度なアルコール嗜好性および軽度認知機能障害を緩和する機能性食品の試作品開発と実用化・学術基盤の構築
石田 明夫	沖縄・ハワイ協力推進事業	1,507	環境要因による腸内細菌叢の変化は認知機能に影響するかー沖縄在住およびハワイ在住ウチナーンチュの複数世代の比較研究ー
山城 哲	琉球大学(令和2年度先端医学研究支援事業)	1,800	微量極短時間通電による、手術用インプラント上に形成される細菌性バイオフィルムの効果的除去に関する研究
村上 明一	沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業(公益財団法人 沖縄科学技術振興センター)	5,000	迅速な至適タンパク質作製プラットフォームの開発研究
岸本 英博	令和2年度 成長分野リーダーディングプロジェクト創出事業	2,999	沖縄産エリ蚕サナギを用いた産学官・国際連携によるアフリカ豚熱経ロワクチンおよび簡易診断キットの開発
高橋 良明 (代表者：イーバック株式会社 寅嶋崇)	沖縄県	0	ハブ咬傷時に投与する安全な抗毒素抗体の開発
藤田 次郎	沖縄県	5,000	感染症指定医療機関運営費補助金
健山 正男	沖縄県	917	沖縄県エイズ治療拠点病院研修委託事業
健山 正男	沖縄県	6,006	沖縄県感染症診療ネットワーク事業
健山 正男	エイズ予防財団	750	HIV 感染者等保健福祉相談事業
健山 正男	国立病院機構九州医療センター	198	HIV 診療医師情報網支援事業
前城 達次	沖縄県	11,534	肝疾患診療連携拠点病院事業
前城 達次	国立国際医療研究センター	833	肝炎情報センター戦略的強化事業
金城 武士	公益財団法人パブリックソース財団	5,000	コロナ給付金寄付プロジェクト医療分野助成基金
渡部 匡史	琉球大学(若手・女性・外国人研究者支援研究費)	1,000	がんウイルスが創り出すウイルス性・宿主性因子ハイブリッド複合体の形成機構の解明
前田 士郎	沖縄県先端医療技術実用化促進事業委託業務	40,000	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究
名嘉地 めぐみ (代表者：琉球大学等々力英美)	地域の農林水産物食品の機能性発掘のための研究開発(農林水産省)	15,000	沖縄伝統野菜のヒト介入試験

中島 信久	笹川保健財団	500	クリニカル・オーディットツールの活用による質の高い緩和ケア提供体制確立のための研究 IPOS(Integrated Palliative care Outcome Scale)日本語版の沖縄県内医療機関への普及ならびにこれを用いた緩和ケアの質の向上に関する検討
増田 昌人	沖縄県	8,800	地域統括相談支援センター事業
増田 昌人	沖縄県	9,200	がん患者等支援事業
古波蔵 健太郎 (代表者:さうすウェーブ 前田憲)	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	550	地域自治体向け慢性腎臓病重症化予防事業支援ツールの研究開発
米本 孝二	先端医学研究支援事業経費	1,800	琉球大学および沖縄県における生物統計分野としての取り組み
大湾 知子	島嶼防災研究センター研究・活動助成	250	大学生における新型コロナウイルス感染症による日常生活への影響と対策
小林 潤 (代表者:国立国際医療研究センター 早川達郎)	国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費	1,700	SDGsに資する従来の学校保健を超越した政策提言に関する研究
小林 潤 (代表者:国立国際医療研究センター 溝上哲也)	国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費	2,000	フィリピン、インドネシアを中心とした東南アジアと日本における持続可能な精神保健システムの強化に資する研究
具志堅 美智子	沖縄内科学学術研究振興会	200	Effect of Flash Glucose monitoring on Burden Feeling in People with Diabetes
角南寛	沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業	5,000	機能性および汎用性の高い培養容器の開発

5. その他の民間機関からの研究費

研究代表者	助成事業者名	助成金額 (千円)	研究課題
村山 貞之	キヤノンメディカルシステムズ株式会社	10,000	面検出器 CT 及び超高精細 CT を用いた動態画像/高分解画像の研究
村山 貞之	株式会社ネット・メディカルセンター	330	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
石内 勝吾	大塚製薬株式会社	1,000	非開示
石内 勝吾	日本化薬株式会社	1,000	非開示
石内 勝吾	第一三共株式会社	700	非開示
石内 勝吾	エーザイ株式会社	500	非開示
石内 勝吾	エーザイ株式会社	500	非開示
石内 勝吾	中外製薬株式会社	500	非開示
石内 勝吾	塩野義製薬株式会社	300	非開示
石内 勝吾	武田薬品工業株式会社	300	非開示
石内 勝吾	帝人ファーマ株式会社	250	非開示
石内 勝吾	HOYA Technosurgical 株式会社	200	非開示
石内 勝吾	KM バイオロジクス株式会社	200	非開示
石内 勝吾	日本血液製剤機構	100	非開示
石内 勝吾	株式会社ツムラ	100	非開示
古泉 英貴	(有)ファーストメディカル	432	狭隅角眼への眼内レンズ挿入術前後の屈折
古泉 英貴	バイエル薬品株式会社	500	前眼部 OCT を用いた強膜断層像と脈絡膜循環との関連の検討
古泉 英貴	日本アルコン株式会社	300	加齢黄斑変性の病態メカニズム解明～沖縄固有因子からのアプローチ～
今永 直也	公益財団法人琉球大学後援財団「教育研究奨励事業」	150	強膜断層像に着目した中心性漿液性脈絡網膜症の病態解明
今永 直也	日本アルコン株式会社研究助成	500	強膜断層像に着目した黄斑疾患の病態解明
寺尾 信宏 (代表者：高齢者眼疾患研究財団 佐伯宏三)	高齢者眼疾患研究財団	1,000	中心性漿液性脈絡網膜症固有の脈絡膜異常に係る分子病態解明
浜田 聡	日本血液学会研究助成	300	NKG2D+CD4+CD28null T 細胞を標的とした慢性移植片対宿主病の治療開発
鈴木 幹男	公益社団法人琉球耳鼻咽喉科学研究振興会	440	耳鼻咽喉科領域の感覚・運動障害、腫瘍、先天奇形に関する研究
高山 千利	オーピーバイオファクトリー株式会社	275	沖縄産微細藻類 OPMS30543 株の有用性評価
大倉 信彦	日本科学者会議	199	有機フッ素化合物(perfluorinated compounds: PFCs)汚染水域に生息する水棲動物の様々な組織における元素分析を用いた汚染評価法の検討
松下 正之	小野薬品工業株式会社	3,000	統合失調症双子家系 iPS 細胞を用いた病態解析
高松 岳矢	公益財団法人 先進医薬研究振興財団	1,000	多発家系 iPS 細胞とアレル特異的発現解析による双極性障害の遺伝要因の探索
山下 弘高	公益財団法人ニッポンハム食の未来財団	2,000	食物アレルギーにおける経皮感作と経口免疫寛容のバランスの解明
清水 雄介	株式会社グランセル	1,447	脂肪組織由来幹細胞を用いた再生医療の産業化研究
清水 雄介	タカラバイオ	1,500	研究用製品・受託研究サービスへの利用を目的とした日本人由来ヒト初代細胞の品質および機能の評価

清水 雄介	生命科学インスティテュート	5,000	体性幹細胞 Muse 細胞の単離とその性質及び輸送による影響に関する研究
清水 雄介	JRC ファーマ株式会社	502	歯髄組織由来葉系幹細胞の抽出培養技術および輸送技術の開発
清水 雄介	HMT バイオメディカル	286	中胚葉性幹細胞由来エクソソームの産生量工場およびエクソソーム精製技術確立に向けた研究
清水 雄介	一般社団法人トロピカルテクノプラス	35,372	令和2年度「先端医療産業技術事業化推進事業」(再生医療に係る治験等実施体制の構築)
清水 雄介	一般社団法人トロピカルテクノプラス	1,452	令和2年度沖縄型医療機器製造基盤創出事業委託業務
清水 雄介	一般社団法人トロピカルテクノプラス	9,000	高純度エクソソーム(細胞外小胞)生産技術の開発と医療・化粧品産業への応用。
清水 雄介	一般社団法人トロピカルテクノプラス	38,088	令和2年度細胞ストック基盤実用化事業
清水 雄介	第一三共株式	2,640	臍帯・臍帯血・羊膜(臍帯関連組織)からの各種細胞の単離と輸送による影響に関する研究
清水 雄介	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	25,390	先端医療技術実用化促進事業委託業務(幹細胞抽出培養シートの臨床応用に向けた研究開発)
清水 雄介	ロート製薬株式会社	2,722	「包括的高度慢性下肢虚血患者を対象とするADR-001の第I/II相試験(仮)」の準備業務
斎藤 誠一	武田薬品工業株式会社	700	幹細胞マーカー Stage-specific embryonic antigen-4 (SSEA-4) の前立腺癌細胞における生物学的役割
斎藤 誠一	小野薬品工業株式会社	1,000	幹細胞マーカー Stage-specific embryonic antigen-4 (SSEA-4) の前立腺癌細胞における生物学的役割
斎藤 誠一	中外製薬株式会社	300	幹細胞マーカー Stage-specific embryonic antigen-4 (SSEA-4) の前立腺癌細胞における生物学的役割
斎藤 誠一	大鵬薬品工業株式会社	100	幹細胞マーカー Stage-specific embryonic antigen-4 (SSEA-4) の前立腺癌細胞における生物学的役割
斎藤 誠一	日本新薬株式会社	1,000	前立腺癌のマーカー探索研究
久木田 一朗	日本製薬株式会社	50	人体の治癒力をいかに活用できるか
久木田 一朗	エーザイ株式会社	500	
久木田 一朗・寺田 泰蔵	医療法人ハイパー酸素江州会	20	
久木田 一朗	北部地区医師会	1,000	地域医療の発展に関する救急医学の関与
植田 真一郎	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社	3,957	新規経口抗凝固剤の有効性に関する比較研究(CER)
山本 秀幸	サザンナイトラボラトリー有限責任事業組合	440	下部尿路機能障害に関する基礎的研究
加留部 謙之輔	高松宮妃癌研究基金研究助成金	2,000	空間的多様性を伴う病変の網羅的遺伝子解析による成人T細胞性白血病/リンパ腫の病態解明
益崎 裕章	株式会社 実身美	5,239	玄米に特異的に含まれる有効成分、 γ -オリザノールを含む健康飲料の開発および同商品を用いた生活習慣病予防効果・便秘改善効果・痩身効果の医学的検証
岡本 士毅	一般社団法人メディカルライス協会	1,000	玄米機能成分 γ -オリザノールによるアルコール依存症改善に対する脳内分子メカニズムの解明
岡本 士毅	公益財団法人 テルモ生命科学振興財団	2,000	若いうちに脳を鍛えて肥満を防ぐ
大屋 祐輔	協和キリン株式会社	200	超高齢者の認知機能と生活習慣および栄養に関する研究
石田 明夫	協和キリン株式会社	200	沖縄県宮古地区における急性期脳卒中患者における微小脳出血の背景因子に関する研究

石田 明夫	大日本住友製薬株式会社	200	塩なし文化地域における動脈スティフネスと左室機能の関連と加齢変化に関する研究
石田 明夫	エーザイ株式会社	500	脳ドック受診者における認知機能および脳小血管病に関連する因子の探索
石田 明夫	大塚製薬株式会社	500	環境要因は腸内細菌叢の変化をさせ、認知症に影響を及ぼすか
石田 明夫	田辺三菱製薬株式会社	200	高血圧患者における食塩摂取量、家庭血圧、早期血管老化バイオマーカーの関連
山城 哲	(株)ヤクルト本社	400	紅麹抽出物のコレラ菌に対する抗病原性活性の検討
岸本 英博	RePHAGEN 株式会社	500	抗体性能向上システムの開発
大平 葵	宇流麻研究助成金	240	沖縄に多発する頭部血管肉腫の病態解明と治療ターゲットとなる免疫抑制因子の決定
大嶺 卓也	沖縄県医科学財団	200	沖縄に多発する化膿性汗腺炎に生じる線維化や疼痛の理解と治療標的の網羅的探索
金城 武士	Seegene Inc.	1,056	COVID-19 流行期における他の呼吸器ウイルス流行状況の検討および各種検査法の性能を評価する観察研究
大野 真治	乳酸菌研究会	300	日本脳炎ウイルスの増殖におけるアネキシン A2 の影響
渡部 匡史	公益財団法人 武田科学振興財団(薬学系研究助成)	2,000	がんウイルスがコードする転写開始前複合体とウイルスゲノム高次構造との機能的関係性の解明
渡部 匡史	一般財団法人 化学及血清療法研究所(化血研若手研究奨励助成)	3,000	沖縄古典型カポジ肉腫における KSHV vIRF2 遺伝子変異の分子ウイルス学的解析
斉藤 美加 (代表者:琉球大学 諏訪竜一)	トヨタ財団研究助成	1,700	蚊媒介性感染症対策における伝統知と科学知の融合—おばあちゃんの知恵が高める災害後のレジリエンス
屋良さとみ (代表者:長崎大学 迎寛)	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	1 症例あたり 100	早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ投与の有効性と安全性に関する解析
加留部 謙之輔	武田科学振興財団医学系研究助成	2,000	超高感度 RNA in situ hybridization を用いたヒト T 細胞白血病ウイルス転写因子の組織内局在の解明と新規診断法としての活用
増田 昌人	公益財団法人 沖縄県医科学研究財団	50	がん医療における正しい情報を得るには
玉城 陽子	レキオ・パワー・テクノロジー株式会社	1,000	妊娠期におけるコミュニケーションツールとしてのポータブル超音波機器使用効果研修のための縦断的調査研究
遠藤 由美子 (代表者:琉球大学 玉城陽子)	レキオ・パワー・テクノロジー株式会社	0	妊娠期におけるコミュニケーションツールとしてのポータブル超音波機器使用効果研修のための縦断的調査研究
金城 貴夫	臨床病態医学研究所	7,025	沖縄県の疾病構造の変遷に関する病理学的解析と検討(1)
福島 卓也	第一三共株式会社	2,750	HTLV-1 既感染者血液検体を用いた免疫応答評価に関する臨床研究と HTLV-1 に対する試作ワクチンの非臨床薬理評価
市瀬 広武	公益信託 宇流麻学術研究助成基金	260	沖縄県での研究に適した代謝疾患モデルマウスの作製および共有リソース化

研究成果による産業財産権

【出 願】 計(1件)

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	出願年月日	国内・外国 の別
受動喫煙に起因する小児 肥満の予防又は治療剤	益崎 裕章	琉球大学、福 島県立医科大 学	PCT/JP2020/034134	2020年9月 9日	国際

【取得】 計(2件)

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	取得年月日	国内・外国 の別
コラゲナーゲを用いないで脂肪組織から脂肪由来幹細胞を分離抽出培養するための方法, 及び脂肪由来幹細胞分離抽出用キット	角南寛, 清水雄介, 普天間直子, 牧田昌士, 大坂直也	国立大学法人 琉球大学 ORTHOREBIRTH 株式会社	特許第 6783969 号	令和 2 年 10 月 26 日	国内
代謝改善剤	益崎 裕章	琉球大学	特許, 第 6792848 号	2020 年 11 月 11 日	国内