

琉球大学
大学院医学研究科・医学部・附属病院

研究概要

平成 26 年

Annual Report on Research Activity

by

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

2014

本書は、旧「琉球大学医学部研究概要」の名称を変更したものである。

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

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

目次

大学院医学研究科, 医学部, 附属病院

システム生理学講座	4
放射線診断治療学講座	6
脳神経外科学講座	25
眼科学講座	34
育成医学講座	36
耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座	43
精神病態医学講座	50
再生医学講座	58
先進ゲノム検査医学講座	60
分子解剖学講座	62
ゲノム医科学講座	66
人体解剖学講座	68
分子・細胞生理学講座	75
薬理学講座	77
胸部心臓血管外科学講座	82
麻酔科学講座	87
整形外科学講座	92
腎泌尿器外科学講座	105
顎顔面口腔機能再建学講座	111
救急医学講座	114
臨床薬理学講座	117
医化学講座	121
生化学講座	123
腫瘍病理学講座	125
衛生学・公衆衛生学講座	130
法医学講座	135
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座	137
循環器・腎臓・神経内科学講座	148
消化器・腫瘍外科学講座	162
女性・生殖医学講座	171
微生物学・腫瘍学講座	188
細菌学講座	191
寄生虫・免疫病因病態学講座	194
皮膚病態制御学講座	197
免疫学講座	205
感染症・呼吸器・消化器内科学講座	210
検査部	227
手術部	229
地域医療部	231
高気圧治療部	233
医療情報部	236
周産母子センター	238

病理部	249
光学医療診療部	252
リハビリテーション部	259
がんセンター	260
薬剤部	265

保健学科

基礎看護学分野	268
疫学・健康教育学分野	270
成人・がん看護学分野	272
在宅・慢性期看護学分野	277
老年看護学分野	280
母性看護・助産学分野	281
小児看護学分野	284
国際地域保健学分野	286
地域看護学分野	288
精神看護学分野	290
生体代謝学分野	292
分子遺伝学分野	296
形態病理学分野	297
病原体検査学分野	299
生理機能検査学分野	301
血液免疫検査学分野	302

附属実験実習機器センター	305
--------------	-----

附属動物実験施設	306
----------	-----

受入研究費による研究課題

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究	307
2. 厚生労働省からの受託研究	315
3. その他の研究費	
3-1. 公的機関からの補助金	317
3-2. 民間機関からの助成金	322

研究成果による産業財産権

出願	325
取得	325

A. 研究課題の概要

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

膜電位感受性色素を用いた膜電位の光学的多部位同時測定法(multiple-site optical recording / optical imaging method)を心臓標本に適用することにより、標本の多数の領域から電気的活動を同時記録することが可能となり、これをもとに興奮伝播パターンのマッピング/イメージングをおこなうことができる。われわれはこの測定法を約1cm四方の小さなラット摘出心房標本に適用し、電気刺激により実験的心房細動(tachycardia-like excitation)を誘発して、そのときの心房標本内の興奮波伝播パターンのmappingをおこない、その解析を進め、心房細動の実態を明らかにする研究をすすめている。

Matrix型 photodiode array (PDA) を受光素子として用いた興奮波伝播のmappingにより、tachycardia-like excitation 発現時には標本内を小さな興奮波の旋回、すなわち“micro re-entry”と異常自動能(abnormal automatism)を伴った複雑かつ不規則な興奮伝播が発現していることを明らかにした。さらにこの実験系の受光素子として scMOS カメラを導入することにより、興奮伝播パターンを動画化する試みを開始した。

2. モルモット左右一次聴覚領における上向 FM 音と下向 FM 音の変調速度特性のイメージング(細川浩, 窪田典典, 杉本俊二, 堀川順生)

ほ乳類や鳥類は種固有音を用いてお互いに情報を交換している。種固有音をどのように聴覚領で処理しているかを研究することは非常に興味深く、言語の皮質処理機構の研究にとって有意義と思われる。本研究では、モルモットの Whistle 音に含まれる FM 音に注目して、FM 音

に対して左右聴覚皮質がどのような活動パターンを示すかについて電位感受性色素と CMOS カメラを用いて可視化し、時空間的に測定した。

FM 音による活動は、開始周波数に応じた一次聴覚領の周波数バンドに最初現れ皮質全体に広がり(過渡的応答成分)、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)。前年度の実験では、上向 FM 周波数の変調速度を速くする(0.5kHz/ms 以上)と、過渡的応答成分の活動スポットが高い周波数バンド方向へのずれが観察された。今年度は、下向 FM 音での変調速度特性を調べた。下向 FM 変調では変調速度による過渡的応答成分の活動スポットによる低い周波数バンド方向のずれは観察されなかった。上向 FM 音と下向 FM 音の変調速度に対する応答の差異は、一つには、末梢での音の周波数分析における蝸牛進行波の発生に起因すると考えられる。音情報は蝸牛内入口の高周波数センサー部の基底膜から奥の低周波数センサー部の基底膜に伝わり、基底膜同調により進行波が発生し、周波数分析が行われる。この解析の時間応答の差が関係していると推察される。

3. 複合有用微生物抽出物(EM-X)に関する基礎医学研究(梁運飛)

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

B. 研究業績

原著

- OI14001: Kasai M, Hososhima S, Liang Y-F. Menthol Induces Surgical Anesthesia and Rapid (A)
Movement in Fishes. *The Open Neuroscience J.* 8: 1-8, 2014.
- OD14001: 柯彬, 梁運飛: 気功・食療・温泉総合トリートメントによる II 型糖尿病患者の生理 (B)
的及び心理的变化。糖尿病. 57: 4, 2014.

国際学会発表

- PI14001: Ke B, Liang Y-F, Xie Q. Effects of dao-yin qigong in management of type-II diabetes. Abstracts of the 8th World Medical Qigong Conference of the WASMQ. Beijing, China. 6; p83-86. 2014

PI14002: Ke B, Liang Y-F. Anti-tumor effects of algae and its extract - fucoidan. Collection of 2014 World Natural Medicine Forum. Kuala Lumpur, Malaysia. 12; p216-222. 2014

PI14003: Ke Bin, Liang Y-F. The health studies on fucoidan extracted from mozuku. Collected Papers. The Fifth Lifestyle and Health International Forum for the Federation of Worldwide Healthy Lifestyle Promotion Association. Taian, China. 8; p138-140. 2014

国内学会発表

PD140001: 酒井 哲郎: 摘出心房標本における興奮巡回性不整脈発現条件の光学的マッピングによる探索 第 91 回日本生理学会大会 2014 年 3 月 鹿児島.

PD140002: 酒井 哲郎: cMOS イメージセンサーと膜電位感受性色素による心筋興奮伝播の可視化 第 65 回西日本生理学会 2014 年 10 月 沖縄県西原町.

PD140003: Hosokawa Y, Kubota M, Sugimoto S, Horikawa J: Neural activities to frequency-modulated sounds in the frequency bands of the primary auditory cortex of guinea pigs observed by optical recording J Physiol Sci 64 (Suppl.): S250, 第 91 回日本生理学会大会 2014 年 3 月 鹿児島.

PD140004: 細川 浩, 窪田道典, 杉本俊二, 堀川純正: FM 音応答の聴覚皮質の周波数バンドにおける情報処理. 第 65 回西日本生理学会 2014 年 10 月 沖縄県西原町.

その他の刊行物

MD14001: 細川 浩, 杉本俊二, 堀川純正: モルモット左右聴覚皮質の FM 変調速度特性の光学的測定. 日本音響学会聴覚研究会資料 Vol144, No. 1, H-2014-4, 19-22, 2014



A. 研究課題の概要

【放射線診断部門】

1. Phase-contrast MRI による肺高血圧症の評価(土屋 奈々絵, 伊良波倫, 鮎川雄一郎, 村山貞之)

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

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

これまで1999-2002年「肺血流灌流量測定による放射線肺臓炎の発症予測の確立」、2005-2008年「cineMRI を用いた肺動脈流速測定による二次性肺高血圧症の評価法の確立」、2009-2011年「シネ MR による肺高血圧症例の肺動脈収縮期・体肺循環の短絡量測定とその臨床的意義」というテーマで研究を行い PC 法の有用性を示してきた。

2012年度からは「Phase-contrast cine MRI (PC-MRI) による肺高血圧症の治療効果評価法の開発」というテーマで研究を深めている。これまでの研究で、心臓ドップラーエコーの肺高血圧症患者の三尖弁圧較差と PC-MRI から算出できる指標が非常に高い相関があることを証明した(論文投稿中)。このほかにも内外の研究報告から PC-MRI は肺動脈本幹の時間流速曲線を描くことにより肺動脈圧を類推し、肺高血圧を診断することが可能であることが判明してきている。現在は PC-MRI は肺高血圧の診断に対して臨床的に確立された方法であり、肺高血圧患者の治療効果を判断する方法としての有用性を検討する段階に来ていると考える。本年度は「Phase-Contrast MRI の MR 機種による肺血流評価の再現性の検討」の解析を終了した。同じ PC-MRI を行うとしても装置の相違による測定値の違いが生じる可能性があるため、神奈川県立循環器呼吸器病センターと共同研究にて、同じ被験者に対して、異なる施設で同じ測定値が得られるかを検討した。健常ボランティア 10 例対象に 2 施設の MR 機器で PC-MRI による肺血流(肺動脈本幹, 左右肺動脈)を評価した。肺動脈本幹, 左肺動脈では面積や速度の計測値に有意差が見られたが、右肺動脈では有意差はみられなかった。PC 法での血流評価では対象血管の直交断面での測定が真の値に近くなる。肺動脈本幹や左肺動脈は血管長が短く湾曲しているため直交断面を得るのが難しいが、右肺動脈は長くまっすぐ走行しているため誤差が少ないと考えられる。血流量や時間流量曲線から得られる指標はいずれの血管でも有意差はなく、ブランドアルトマンプロットでも

95%信頼区間内に位置した。よって PC 法による血流量測定や時間流量曲線は異なる MR 機器でも再現性のある評価が可能と考えられた。他に、「Phase-contrast MRI による間質性肺炎の急性増悪の予測」に関しても検討した。肺高血圧合併は間質性肺炎急性増悪のリスクと報告されており、我々は間質性肺炎の急性増悪と PC 法により測定した肺血流量の関連について調査した。PC 法により肺血流の測定歴のある 43 例を前向きデータベースから抽出し評価した。MR 撮影後に急性増悪を起こした群(8 例)と起こさなかった群(35 例)に分けて比較検討した。急性増悪群では肺動脈本幹の平均流速, 平均血流量が有意に低い値であった。肺血流量が低い間質性肺炎患者で急性増悪の可能性が高く、肺高血圧症合併と間質性肺炎急性増悪の関連を裏づける結果となった。これらの結果は学術大会で発表する予定である。

2. 320 列 CT スキャナーを用いた胸部 CT の研究(山城恒雄, 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, 東芝メディカルシステムズ社) を用いた胸部疾患の多施設共同研究「ACTIve Study (Area-detector Computed Tomography for the Investigation of Thoracic Diseases)」の主任施設になっている。同 CT には, 平成 23 年秋より AIDR3D (Adaptive Iterative Dose Reduction using Three Dimensional Processing) と呼ばれる新しい画像再構成法(逐次近似法)が搭載されている。逐次近似法を使用することにより, 大幅な画像ノイズの低減が可能になり, これにより CT 撮影時の X 線被曝量の削減が可能になった。

ACTIve Study では, 参加の施設が共同し, AIDR3D を使用しての胸部 CT の画質改善・低線量化に関して精力的に研究を行っている。当講座が主管しているものとしては, まず 3 種類の線量設定(240mA, 120mA, 60mA)で撮影された胸部 CT の定性的・定量的な画質解析がある。これは AIDR3D を用いることで, 少なくとも 50%程度の被曝線量の削減が図れることを示した研究であるが, 平成 26 年に国際的な学術誌より出版された (Yamashiro T, Miyara T, et al. Adaptive Iterative Dose Reduction Using Three Dimensional Processing (AIDR3D) improves chest CT image quality and reduces radiation exposure. PLoS One. 2014;9(8):e105735)。

この 3 種類の胸部 CT を用いた, 肺気腫の定量的評価に関する研究も当講座が主体になっている。AIDR3D を用いることで, 低線量 CT でも肺気腫の測定値が安定すること, および高体重患者における肺気腫の過大評価傾向が抑制されることを示したものだが, こちらの結果も平成 26 年度中に学術誌より

出版することができた (Yamashiro T, Miyara T, et al. Iterative reconstruction for quantitative CT analysis of emphysema: consistent results using different tube currents. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:321-7)。

Aquilion ONE の z 軸方向に長い撮影範囲に加えて、AIDR3D を用いることにより、従来は過剰被曝になるため行えなかったような広範囲かつ連続長時間の CT 撮影も可能になっている。当科と東芝メディカルシステムズ社が共同し、呼吸運動時の中枢気道の動きを自動解析できるソフトウェアが実用化された。平成 27 年度のアメ利カ胸部学会にて発表することが確定しているが、このソフトウェアを用いた、4 次元呼吸ダイナミック CT における世界初の気道・肺の定量的解析が平成 27 年度の主要な研究テーマの一つになるものと思われる。

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

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

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

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

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

2005 年 1 月から 2010 年 12 月の間に胸部 CT を撮影した症例のうち、14 症例が抽出され (男性 9 例, 女性 5 例, 平均 56 歳)、そのうち 1 例は左右胸腔が対象となった。BPF を認めた胸腔は、全 15 胸腔中 9 胸腔 (64%) であった。肺手術後症例は経皮的ラジオ波焼灼療法 (RFA) 後の症例 2 例を含め 7 例であったが、BPF が認められたのは 3 (43%) であった。BPF が認められ、経過が追えた 7 例全例で BPF に対する外科的治療は行われていなかったが、保存的に治癒、あるいは気体の縮小を認めた。これらの結果から考察すると胸腔内に遷延する胸水と内部の気体が認められる場合は、BPF が存在する頻度は高いと考えられる。この内容は学術誌 *Journal of Computer Assisted Tomography* に掲載予定である。現時点では症例数が少なく、外科的治療を要した例や重症例の検討がなされていないが、今後症例を蓄積し重症例や難治例の転機についても検討していく予定である。

5. 呼吸同期 FDG-PET/CT を用いた肺腫瘍の予後の検討及び CT ヒストグラムを用いた肺腫瘍の性状評価 (樺本真穂, 山城恒雄, 岡田真広, 村山貞之)

18F-FDG の集積程度を示す半定量的指標である SUV や MTB などの各種測定項目は、悪性腫瘍での代謝活動性や細胞密度などを複合的に表現していると考えられ、予後との相関があるとの報告が散見される。通常の FDG-PET/CT は自由呼吸下で画像の収集を行うため、肺など呼吸による動きの加わる部位では動きによる画像のずれが生じるが、呼吸同期撮影法を行うことでより高い精度で評価できる。

また、CT 値とは CT 画像における濃度を相対的に数値化した値であるが、CT 値の高い肺腫瘍は充実部分の多い病変と考える事ができ、空気を多く含む肺という構造体の中で腫瘍細胞の多寡をある程度反映した数値を示すと考えられる。腫瘍内部の CT 値に関してヒストグラム解析を行うことで、腫瘍内部の均一性などの性状や充実成分の多寡などを表現することが可能になると考えられる。

これらのことから、PET-CT や呼吸同期 PET-CT における SUV や MTB, CT 値ヒストグラムの形態と腫瘍の相関関係を評価する事で術前の腫瘍の悪性度予測の一助となるのではないかと考えた。

そこで、今回の研究においては肺結節の術前診断の症例を対象に、通常の PET-CT, 呼吸同期 PET-CT や同時に撮影する病変部みの HRCT から計算した CT 値ヒストグラム等のパラメーターと予後の相関の有無を前向きに検討する。その他副検討項目としては、CT 値ヒストグラムを用いた組織型の鑑別などを考えている。2015 年 8 月から症例の収集を開始しており、目標症例数は約 100 例である。

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

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

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

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

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

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

放射線治療は前立腺がんの治療法として需要が高まっているが、放射線治療後の前立腺MRI検査では腫瘍と正常組織の縮小効果により病変同定が困難となることが多い。臨床ではPSAの測定が重要であり、画像検査としてはMRIにおける拡散

強調画像の有用性も知られているが、MRIの基本的シーケンスであるT2強調像について、放射線治療前後で詳細に評価した報告は乏しい。そこで前立腺がんの放射線治療が行われる症例で、前立腺MRIにおけるT2強調画像の評価を行い、放射線治療前後の前立腺の体積変化についても検討する。

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

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

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

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

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

結節性硬化症 (TSC) 患者に生じる皮質結節はしばしばてんかんの原因となり、患者の約 90% はてんかんに由来する。さらにその約 25~30% は内服治療に抵抗性で、てんかんの原因となる皮質結節の外科的切除が必要となることもある。しかし責任病変の同定は困難なことが多い。侵襲的な検査が必要となることや、そもそも手術そのものが非適応となることも多々見られる。

近年、皮質脳波検査および組織標本を用いた検討で、TSC 患者のてんかん原性は皮質結節そのものではなく周囲の組織に由来することが指摘されている。FDG-PET を用いた検討では同部にもと糖代謝の低下を認め、てんかん原性領域ではより強い代謝の低下を呈するが報告された。MR 画像のひとつである拡散テンソル (DTI) は、apparent diffusion coefficient (ADC) と fractional anisotropy (FA), axial diffusivity (AD), radial diffusivity (RD) といった指標を解析することで神経線維の走行や軸索、髄鞘の状態を定量的に評価することができる。DTI を用いた皮質結節周囲組織の検討も報告されているが、これらの検討では測定に小さな関心領域 (ROI) を使用しており、皮質結節周囲組織全体の特徴を捉えているとは言い難い。今回我々は、DTI を用いて皮質結節および周囲組織全体の状態を解析し、てんかん原性の評価に有用かどうかを検討した。

2004~2011 年の間に、UCLA にて手術が施行され、術前に DTI が施行された TSC 患者 23 名 (0.4-19.6 歳; 平均年齢 5.2 歳; 女性 13 名, 男性 10 名), 皮質結節 545 個 (てんかん原性皮質結節: 33 個, 非てんかん原性皮質結節: 512 個) を遡及的に検討した。てんかん原性の有無は、各種術前検査の結果、術後のてんかん改善の有無により評価した。撮影には 1.5T MR 装置、3T MR 装置が用いられ、DTI 像の他に T1 強調像, T2 強調像, FLAIR, 造影後 T1 強調像が施行された。はじめに、これらの画像を参考にしながら ADC map 上で用手的に皮質結節の ROI (ROI tuber) を作成した。続いて ROI tuber は自動的に 4mm の範囲で拡張され、皮質結節および周囲組織を含む ROI (ROI tuber + perituber) が作成された。最後に ROI tuber + perituber から ROI tuber を除くことで、周囲組織のみを含めた ROI (ROI perituber) を作成し、ROI tuber, ROI perituber, ROI tuber + perituber の 3 種類の ROI を検討に使用した。flow void や脳脊髄液、骨、空気は慎重に ROI から除外した。ROI 作成は 2 名の検者の合議にて進められ、ADC map 上で作成された ROI を FA map, RD map, AD map にも投影した。全ての皮質結節に対してこれら ROI の ADC, FA, RD, AD の最大値, 最小値, 平均値, 中間値を計測し、てんかん原性皮質結節群と非てんかん原性皮質結節群とで有意な差を呈するか検討した。

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

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

今回は手術を施行した患者のみを対象として後ろ向き検討であったが、DTI がてんかん原性病変の同定に有用であることが示された。DTI を含む MRI, FDG-PET, 術中皮質脳波検査, 組織像を用いた大規模な前向き検討により、てんかん原性皮質結節に対するより深い知見と、より効率的かつ非侵襲的なてんかん原性領域の同定が期待出来る。

2015 年 8 月現在、本研究の論文は Neurology に採択され、後日掲載予定である。

12. 結節性硬化症 (TSC) 患者の小脳皮質結節: MRI 所見およびその経時的変化、臨床像との相関について (興儀彰, 平田容子, Ilana Neuberger, Patrick Pan, Joyce Y Wu, Michael Linetsky, Gary W Mathern, Noriko Salamon)

先天性疾患である結節性硬化症 (TSC) は乳児てんかん (IS) を含むてんかん発作、自閉症スペクトラム (ASD) などの様々な神経学的異常を来す。中枢神経病変としては大脳皮質結節、上下大巨細胞性星細胞腫 (SEGA) などが知られている。

大脳皮質結節に比べて小脳皮質結節は比較的にまれな病態で、その臨床像はまだ明らかではない。今回我々は、当院の TSC 患者を対象に小脳皮質結節の画像所見と経時的変化、他の臨床像との関連について検討した。

2001~2014 年の間に UCLA を受診した TSC 患者 75 名 (0.2-26.4 歳; 平均年齢 7.4 歳; 女性 43 名, 男性 32 名) を対象に小脳皮質結節の有無を確認した結果、25 名の患者に 28 個の小脳皮質結節が認められた。さらに患者 22 名、25 個の皮質結節でフォローアップ撮影が施行されていた。

まず小脳皮質結節の画像所見の検討として、T1 強調像および T2 強調像での信号変化や、石灰化・造影増強効果・収縮性変化・異常血管の有無について調べ、その経時的変化についても確認した。発生部位については小葉単位で占拠範囲を確認し、また各小脳皮質結節のマスクと MNI 標準脳を用いて、小脳皮

質結節の分布図も作成した。異常血管の有無は、小脳皮質結節に隣接する拡張した flow void の有無にて判断した。

TSC 患者の臨床上的との関連について調べるため、全 TSC 症例を対象に SEGA、内部変性を来した大脳皮質結節の有無も確認し、またカルテから IS、ASD の有無を確認した。画像および臨床情報の解析は 2 名の検者の合議にて行われた。

まず TSC 患者を小脳皮質結節の有無にて分け、TSC 患者の他の臨床像と関連するか調べた。続いて小脳皮質結節を有する TSC 患者を経時的変化の有無で分け、それぞれにおいて各画像所見、TSC 患者の他の臨床像との相関の有無について調べた。SPSS によってカイ二乗検定また Fisher exact test を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

全ての皮質結節が全体的に T1・T2 延長を呈していたが、石灰化を認めた 12 個では、様々な程度で T1・T2 短縮域が混在していた。その他、全ての結節が収縮性変化を来していた。造影増強効果、異常血管はそれぞれ 10 個、12 個の結節にみられた。皮質結節は全て小脳半球外側に局限して発生し、特に水平裂を挟んで上・下小脳半月葉に集中していた。

15 個の皮質結節が何らかの経時的変化を示し、石灰化と異常血管を除く全ての所見で増悪(増大)と軽減(縮小)の繰り返しを認めた。また異常血管の増悪は 1 症例のみだったが、発生から 11 年後に小脳出血を来した。

小脳皮質結節の有無と他の臨床像との間に相関は認めなかった。経時的変化の有無と結節の画像所見については、造影増強効果の有無と間にのみ強い相関を認めた($p = 0.001$)。また、経時的変化の有無と SEGA の有無にも軽度の相関($p = 0.02$)を認めたが、他の病態との相関は認められなかった。

今回の検討で小脳皮質結節の画像所見は過去の報告とほぼ同様であったが、異常血管についてはまだ報告されていない。比較的高頻度に発生し、1 例では小脳出血の原因となった。病態や機序は明らかではないが、重要な画像所見の 1 つであると考えられる。また主な発生部位であった小脳半球外側域は、fMRI を用いた報告で高次機能との関連が報告されており、ASD やてんかんとは別に高次機能に影響を与えている可能性もあり得る。結節の経時的変化と造影増強効果との相関は、結節の活動性を反映している可能性がある。また経時的変化の有無と SEGA との間に相関を認めたことから、結節の経時的変化に SEGA 発生の主要経路である哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)経路の関与が示唆される。

小脳皮質結節はてんかんの原因とはならないと考えられているため、臨床的な関心は薄い。しかし大脳皮質結節とは異なりダイナミックな変化を来すこと、出血や高次機能障害の原因となっている可能性があることは認識しておく必要がある。

今回の結果は original article として American journal of neuroradiology (AJNR) に投稿予定である。

13. Tract-based spatial statistics (TBSS) を用いた、

てんかんを有する結節性硬化症(TSC)患者の大脳半球白質非対称性の初期検討(與儀彰, Davis Woodworth, 平田容子, Patrick Pan, Ilana Neuberger, Joyce Y Wu, Gary W Mathern, Benjamin Ellingson, Michael Linetsky, Noriko Salamon)

結節性硬化症(TSC)患者の約 90% はてんかんを来す。てんかんによる脳白質障害は認知機能などの高次機能に影響すると考えられている。拡散テンソル画像(DTI)を用いた検討では皮質結節周囲白質での FA 値低下、ADC 値上昇が報告されている。さらに通常の MRI では異常を認めない大脳白質(normal appearing white matter: NAWH)においても同様な変化が認められ、てんかん原性皮質結節の近傍の白質の方が変化の程度が強いことが指摘されている。しかし、これらの報告の大部分は関心領域(ROI)を用いた検討であり、部分容積減少やパイアスの問題がつきまとう。Tract-based spatial statistics (TBSS) は voxel-wise analysis method のひとつで、これらの問題の影響を受けずに白質の DTI 計測値の群間比較を行うことができる。今回我々は、一側大脳半球のみでてんかん原性を示した TSC 患者を対象に、TBSS を用いて半球間での FA 値、ADC 値の比較を行い、てんかんによる白質障害の左右差について検討した。

2004~2013 年の間に UCLA を受診し、一側のみでてんかん原性を示した TSC 患者 26 名(0.6-19.6 歳、平均 3.3 歳; 男性 13 名、女性 13 名)を対象とした。術後症例や水頭症により脳実質に強い変形を認めた症例は除外した。利き腕は右側が 3 名、左側が 4 名で、他の患者は乳幼児のため利き腕は不明であった。てんかん原性は semiology、脳電図、FDG-PET、脳磁図にて決定され、さらに手術を受けた 19 例に対して、術後のてんかん活動性の改善も確認した。その結果、てんかん原性皮質結節が右ないし左大脳半球に認めた症例数は、どちらも 13 例だった。撮影には 1.5T MR 装置、3T MR 装置が用いられ、得られた DTI の DICOM data は体動補正や過電流補正を行った後、NIFTI file に変換した。また画像反転を行い、全症例のてんかん原性皮質結節を有する大脳半球(てんかん原性半球)を一側に揃えた。

Functional MR Imaging of the Brain Software Library toolbox Version 5.0 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) を用いて左右半球比較の TBSS を行った。まず全症例の FA data から、全主要白質路の中心を示す mean FA skeleton を作成した。その後、skeleton の左右対称化を行い、個々の FA data はこの 4D skeleton に投影され、さらに skeleton の左半側から右半側を差分した skeleton を作成した。作成された 4D skeleton を基に、FSL “rondomise” function を用いてノンパラメトリック 1 標本 t 検定を施行し、 $p < 0.05$ を有意として各ボクセルの平均がゼロを上回るかどうか検討した。有意差を示した白質の同定は、ICBM-DTI-81 白質アトラスを参考とした。ADC data に対しても、作成された skeleton を用いて同様の操作を行った。

この際、皮質結節はしばしば皮質直下から比較的深部の白質まで占拠するため、skeletonにtuberが混入する可能性が考えられた。そのため、全症例で同定された皮質結節554個全てのマスクを作成・統合し、先のTBSSプロセスで行った変換と同様の処理を施した後にskeletonと重ね、皮質結節とskeletonの重複の有無を確認した。

てんかん側半球のFA値は帯状回、内包、大脳脚、中小脳脚で有意に低値だった。また眼窩回、視床、中小脳脚でFA値は有意に高値だった。ADC値に明らかな左右差は認めなかった。全皮質結節のマスクとの重複は、てんかん側半球の眼窩回にて認められた。

今回の検討で、てんかん側・非てんかん側半球間で白質のFA値の差を認めることが出来た。てんかん原性半球の帯状回、内包、大脳脚のFA値の低下は、てんかん活動性による軸索障害、皮質障害に伴う二次変性、もしくはその両者によって生じた白質障害が寄与していると考えられる。眼窩回におけるFA値上昇の原因は不明だが、同部では皮質結節が混入していた可能性が強いため、皮質結節そのもののFA値が影響した可能性がある。視床のFA値上昇の原因も不明で、ノイズや画像変換時のゆがみ、ミスマッチが考えられる原因として挙げられる。

今回は比較的少ない症例数での検討であった。より大きな症例数での検討で、TSC患者のてんかんネットワークの解明や、臨床像および予後との関連への理解に貢献出来ると期待している。

本研究はoriginal articleとしてAmerican journal of neuroradiology(AJNR)に投稿予定である。

14. 日常診療下における心臓CTの被曝線量に関する調査研究(飯田行, 村山貞之)

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

【核医学部門】

1. FDG および FAZA-PET による治療前悪性腫瘍の糖代謝活性や低酸素状態の評価と、低酸素状態に関連する遺伝子群の発現状態、および治療効果との関連性についての検討(千葉至, 小川和彦, 村山貞之)

fluorodeoxy glucose(FDG)はグルコースと同様に膜蛋白の

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

一方、FAZA(1-(5-[18F]Fluoro-5-deoxy- α -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazol, [18F]FAZA)は、低酸素腫瘍診断薬剤として近年開発されたPET検査薬で、直接悪性腫瘍内の低酸素組織を描出することができる。これまでの研究は基礎的なものが多く、食道癌や頭頸部癌における、腫瘍糖代謝や腫瘍低酸素のPET画像および免疫染色による評価とCCRT後の治療効果との関連性については現在まで報告がない。したがって、これらの関連性を明らかにすることで、CCRTの治療効果を予測できる治療前検査としてこれらのPET検査や免疫染色検査が活用できるかどうかを示唆され、またCCRTを含めた様々ながん治療法の中から最適な選択が可能となることが期待される。

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

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

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

3. PD と APS の鑑別を目的としたドパミントランスポーターシンチの画像解析法の検討(千葉至, 飯田行, 東江ゆりか, 村山貞之)

ドパミントランスポーターシンチ(DATシンチ)は、大脳基底核において黒質線条体などに分布するドパミントランスポーター(DAT)に高い親和性を有する診断用放射性医薬品であるイオフルパン(123I)を用いて、黒質線条体のDAT分布を画像

化する検査である。DAT シンチはパーキンソン病(PD)やレビー小体型認知症(DLB)の診断精度向上に寄与すると言われているが、非定型パーキンソニズム(APS)でも同様の集積低下がみられることがあり、PD との区別に苦慮することがある。そこで我々はDAT シンチにより得られた画像や定量値を解析して、PD と APS との鑑別に有用な方法がないか検討する。

琉球大学附属病院、国立病院機構沖縄病院、県立南部医療センターの3施設で、PD、DLB、PSP、CBD、APS、Non-PD、血管性/薬剤性PSなどの患者に施行されたダツトスキャンについて、黒質線条体と全脳との特異的集積比(SBR)や集積左右比(AI)、集積低下パターンについて検討する。

4. 脳変性性疾患における VSRAD および eZIS の有用性の検討(飯田行, 村山貞之)

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

【放射線腫瘍学部門】

1. 放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究(戸板孝文, 平安名常一, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政, 産科婦人科学講座, 臨床研究支援センター)

1) 日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)

JCOG 放射線治療グループ参加施設として放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究に参画している。これまで複数の試験(JCOG0701, 0906)に症例登録を行ってきた。引き続き JCOG1408 試験(臨床病期 IA 期非小細胞肺癌もしくは臨床的に原発性肺癌と診断された 3cm 以下の孤立性肺腫瘍に対す体幹部定位放射線治療線量増加ランダム化比較試験)に参画すべく準備を進めている。現在、子宮頸癌に対する強度変調放射線治療(Intensity modulated radiotherapy: IMRT)を用いた術後同時化学放射線療法の臨床試験(JCOG1402)の研究代表者として、医学物理的品質保証(quality assurance:QA)プログラムの標準化作業とともに準備を進めている。

また JCOG 放射線治療委員会委員として、JCOG 臨床試験における放射線治療プロトコルの立案、QA/QC に関与している。

JCOG 婦人科腫瘍グループにおいては、子宮頸がんプロトコル委員会委員として新規プロトコルの策定等に関与している。

現在 JCOG 婦人科腫瘍グループの中で早期子宮頸癌に対する縮小手術の有効性に関する臨床試験(JCOG1101)における放射線治療事務局を担当している。

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

JGOG は全国の婦人科腫瘍医、腫瘍内科医、放射線腫瘍医から構成された婦人科悪性腫瘍の臨床研究グループである。これまで JGOG1066(局所進行子宮頸癌に対する同時化学放射線療法の第2相試験)の研究代表者として関与するなど、婦人科腫瘍におけるエビデンスの構築に貢献してきた。JGOG 放射線治療委員会委員長として、各種治験/臨床試験における放射線治療のQA/QCを実施・統括している。

3) 日本放射線腫瘍学研究機構(Japanese Radiation Oncology Study Group: JROSG)

婦人科腫瘍委員会、緩和医療委員会の委員として(戸板, 平安名)、観察研究や臨床試験の立案と実施にあたっている。JROSG12-2(日本人の頭頸部癌患者における Cetuximab を含む治療の観察研究)に症例を登録中である。

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

近年急速に放射線治療の高度化が進み、治療成績の向上ならびに有害事象の軽減が期待されている。一方で全国的な安全管理・精度管理体制は不十分であり、飛躍的に増加する精度管理項目が確実に実行できる放射線治療体制の構築が重要である。また、がん診療連携拠点病院における高精度放射線治療(子宮頸癌に対する小線源治療、頭部および体幹部定位放射線治療や強度変調放射線治療など)の実施率は必ずしも高くなく、有効性が証明されている治療法が全国均一に提供できていないのが現状である。本研究班は質の高い放射線治療を実施するための放射線治療安全管理体制を確立することを目的とする。さらに、高精度放射線治療未施行施設においてはその安全な導入に向けて精度管理面および臨床面から実施体制の確立支援をし、均てん化を目指すことを目的とする。研究方法として、1)がん診療連携拠点病院への施設支援訪問(放射線治療に特化)を継続し、施設訪問の様式を確立する、2)小線源治療の品質管理体制を構築する、3)放射線治療関連インシデント・アクシデントレポートシステムを作成する、4)放射線安全講習会を開催する、5)がん診療連携拠点病院における高精度放射線治療の実態を把握する、6)高精度放射線治療の安全な導入と普及にむけての医学物理士、放射線治療品質管理士、診療放射線技師、医師を対象とした講習会を開催する。

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

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

厚労省科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業(がん政策研究事業):手島班に分担研究者として参画している。本研究は、臨床治療面を重視した全国がん診療評価システム(有効性・安全性)の構築と運用, 診療科DB整備, 臓器別・院内・地域がん登録との情報共有, 電子カルテ・院内情報システムへの装填等を目的とする。これまでに、臓器別がん登録との情報共有, 放射線治療基本DBの開発, IHE-JROとの連携, IMPAC社との共同開発, JNCDBの試験運用, を行なった。今後の課題は、学会事業としてのJNCDBの本格運用, 治療RISへの装填開発, 臓器別・院内がん登録との連携発展である。

4. 沖縄県における高精度放射線治療の推進と安定供給に向けた基盤構築: 医療基盤活用型クラスター形成支援事業(琉球大学附属病院放射線科・放射線部, 沖縄県内放射線治療実施施設)

放射線治療はがんの集学的治療における標準治療として重要な位置づけとされる(米国ガイドラインNCCN, NCI-PDQガイドライン等)。近年の急速な放射線治療装置及び周辺機器(治療計画コンピュータ等)の進歩により, 正常臓器の被曝を最小にとどめ, ターゲットに高線量を投与しうる様々な「高精度放射線治療」が開発され実用化されている。本事業では沖縄県内の既存の放射線治療施設設備を活用した高精度放射線治療の開発推進と人材育成を行い, 沖縄県において高精度放射線治療が適応患者に適切かつ安定して実施される基盤の構築を進める。強度変調放射線治療(IMRT)・定位放射線治療(SRT)・画像誘導放射線治療(IGRT)等の高精度治療の新規治療開発, 高精度放射線治療の安定供給(均てん化)に向けたプログラム策定と実施, 専門スタッフの教育(九州がんプロ養成基盤推進プログラムと連携)を通じた沖縄県に多いがん(頭頸部がん, 子宮頸がん, 肺がん)の手術・化学療法と組み合わせた集学的治療体制を構築する。更にMRIやPET-CT等の画像診断技術(琉球大学に既存の施設活用)の放射線治療を中心とした集学的治療における有効利用に関する研究, 新規高精度放射線治療技術の開発研究, 多施設臨床試験の実施を進める。更に, 医療関係者や市民に対するセミナー, 講演会, カンファレンスを積極的に行い, 高精度放射線治療の啓発活動を行い, 沖縄県のがん治療における放射線治療適用の拡大をはかる。

5. 局所進行頭頸部(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, 戸板孝文, 安座間喜明, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政, 村山貞之)

我が国では, 局所進行頭頸部(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。局所進行頭頸部(副

鼻腔)癌に対する外科治療においては患者のQOLを著しく損ねてしまうのが問題となっているが, 当科では2013年より耳鼻科と共同で局所進行頭頸部(副鼻腔)癌に対する選択的動注療法を併用した根治的放射線治療を行っている。この治療法が確立すれば, 患者はQOLを損なう事なく生活する事が可能となる。現在は症例の蓄積中であり, 今後, 治療成績及び, 有害事象の解析を行う予定である。

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

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

同内容の発表を第27回日本放射線腫瘍学会学術総会にて発表した。同内容の論文がAnnals of Nuclear Medicineに受理された(in press)。

7. 進行・再発癌に対する緩和治療法の検討(平安名常一, 戸板孝文, 安座間喜明, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政, 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。また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。現在は症例を蓄積中であり, 今後, 治療成績, 有害事象の解析を行う予定である。

8. 再発骨転移に対する緩和治療の検討(平安名常一, 安座間喜明, 伊良波裕子, 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 橋本成司, 前本均, 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 年より動注化学塞栓療法を開始した(低骨髄機能症例、腎機能不良症例に関しては塞栓術のみ)。また症例数はわずかであるが、疼痛コントロールが再度得られている症例も経験してきており、新たな治療法として期待が持てるものとする。現在は症例を蓄積中であり、今後、治療成績、有害事象の解析を行う予定である。

9. 再発子宮頸癌に対する緩和治療法の検討(平安名常一, 戸板孝文, 安座間喜明, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 橋本成司, 前本均, 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し、そのような場合は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。また症例数はわずかであるが、再発病変の消失例を経験してきており、新たな治療選択肢として期待が持てるものとする。現在は症例を蓄積中であり、今後、治療成績、有害事象の解析を行う予定である。

10. 子宮頸癌に対する 3 次元計画腔内照射(3D-ICBT)などの研究(粕谷吾朗, 戸板孝文, 平安名常一, 有賀拓郎, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政)

1) 子宮頸癌 3D-ICBT における膀胱容量と腹側小腸線量との関係

目的: 3D-ICBT 施行時の至適な膀胱容量について検討する。対象と方法: 琉球大学附属病院にて 2012 年 1 月から 2013 年 12 月までに根治的放射線治療が施行された子宮頸癌症例の中で、タンデムオボイドアプリータを用いた 3D-ICBT 腔内照射が施行された 65 症例, 191 回の 3D-ICBT。A 点 6Gy 処方, 均等配分のシミュレーションによる再計算を行った。膀胱容量を 100ml 以下, 100-200ml, 200ml 以上の 3 群に分け, 小腸線量との関係を検討した。結果: 膀胱容量 100-200ml の群は 200ml 以上群より小腸平均 D2cc が有意に高値であった。小腸 D2cc が 5Gy 以上被曝される割合は 200ml 以上の群が有意に低かった。膀胱 D2cc は 100-200ml, 200ml 以上の群が 100ml 以下の群よりもそれぞれ有意に高値となった。S 状結腸や直腸では各群において有意差は認められなかった。結論: 子宮頸癌 3D-ICBT では膀胱容量を 200ml 以上にすべきと考えられた。

第 73 回日本医学放射線学会総会で発表した(Silver medal 授与)。現在, 国際誌に投稿中である。

2) 子宮頸癌の根治的放射線治療における中央遮蔽を用いない外部照射スケジュールの適用可能性(粕谷吾朗, 戸板孝文,

平安名常一, 有賀拓郎, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政)

目的: 中央遮蔽を用いない全骨盤照射 45Gy/25 回と 3D-ICBT 20Gy/4 回(A 点処方)の治療スケジュールを考案した。リスク臓器(OAR)に対する線量シミュレーションにより, その適用可能性を検討する。方法: GEC-ESTRO の推奨耐容線量(直腸 116Gy3, 膀胱 150Gy3, S 状結腸 125Gy3)に基づき, 全骨盤照射 45Gy/25 回と 3D-ICBT 20Gy/4 回の治療スケジュールにおいて, 許容される 3D-ICBT 1 回(A 点 5Gy)あたりの OAR の耐容線量を, 直腸 4.4Gy, 膀胱 6.2Gy, S 状結腸/小腸 5Gy と算出した。2011 年~2013 年に連続的に施行された子宮頸癌患者 66 症例(IB1 13, IB2 10, IIA2 1, IIB 24, IIIB 17, IVA 1)194 session について, A 点 5Gy で改めて線量計算を行った。各治療計画における OAR の D2cc が, 上記線量限度を超える session の割合を算出した。各 OAR 線量が線量限度を超える場合の因子も検討した。50 歳以上の症例には外部照射開始時よりエストロゲン製剤が投与された。結果: 全 sessions において D2cc が線量限度を超えたのは, 直腸 5sessions (3%), 膀胱 10sessions (5%), S 状結腸 18sessions (9%), 小腸 13sessions (7%) だった。線量限度を超えた session において, 膀胱では子宮頸部前壁厚 11mm 未満が 11 mm 以上と比較して(10/63:16% vs 0/131:0%; p<0.001), S 状結腸と小腸では tandem から各臓器への最短距離 15 mm 未満が 15 mm 以上と比較して(S 状結腸 17/35:49% vs 1/159:1%; p<0.001, 小腸 13/40:33% vs 0/154:0%; p<0.001)それぞれ有意差を認めた。結論: 中央遮蔽を用いない全骨盤照射 45Gy/25 回と 3D 計画高線量率腔内照射(3D-ICBT)20Gy/4 回(A 点処方)の治療スケジュールは, 多くの場合で GEC-ESTRO が推奨する OAR の耐容線量を超えることなく適用可能と考えられた。また OAR が推奨耐容線量を超える場合の特徴が示唆された。

小線源治療部会第 16 回学術大会, 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術集会において発表した。現在論文執筆中である。

3) 子宮頸癌の 3D-ICBT における膀胱内膜/小腸線量に影響を与える因子の検討(粕谷吾朗, 戸板孝文, 平安名常一, 有賀拓郎, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政)

目的: 子宮頸癌 3D-ICBT において, 子宮/腔の幾何学的因子が膀胱内膜/小腸 D2cc に与える影響を検討する。方法: 2012 年~2013 年に連続的に治療された子宮頸癌患者 49 症例(IB1:12, IB2:6, IIB:18, IIIB:12, IVA:1)の 3D-ICBT 148 session(A 点 6Gy 処方)を対象とした。全 session でタンデムオボイドアプリータ(CT/MRI-compatible applicators)を使用し, 1.25mm スライス厚で CT 撮影した。120 sessions (81%) において, 生理食塩水(100-200ml)を膀胱内に注入した。全 session で膀胱内腔および小腸のコンツールを行った。治療計画 CT 再構成矢状断像で, 子宮頸部前壁厚(anterior wall thickness of uterine cervix:AWTC)ならびに腔円蓋部から恥骨上縁レベルまでの腔壁頭尾方向距離(vaginal wall distance:VWD)を測定した。これらの値と膀胱拡張の有無により, 膀胱内腔/小腸 D2cc を検討した。結果: 全 148session の

AWTC/VWD 中央値はそれぞれ 12/30mm(0-36/0-66mm)であった。148session を 3 群 (I 群:AWTC<12mm かつ VWD<30mm (n=35), II 群 :AWTC<12mm かつ VWD>=30mm (n=51) , III 群:AWTC>=12mm (n=61)) に分類した。D2cc の平均値は、膀胱内腔は I 群, 小腸は II 群が有意に高値だった。結論:子宮頸癌 3D-ICBT において、子宮頸部前壁厚と腔壁頭尾方向距離は、小腸や膀胱内腔への高線量被曝に影響を与える因子である可能性が示唆された。

小線源治療部会第 16 回学術大会, 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術集会において発表した。現在論文執筆中である。

4) 子宮頸癌に対するエストロゲン補充療法の投与期間と効果に関する検討(粕谷吾朗, 戸板孝文, 平安名常一, 有賀拓郎, 橋本成司, 前本均, 垣花泰政)

目的: 子宮頸癌に対する放射線治療期間中のエストロゲン補充療法において、エストロゲン製剤の投与期間と子宮体部肥大効果の関係について、適及的に検討する。方法: 琉球大学附属病院では、50 歳以上の子宮頸癌患者に対し、放射線治療中に限りエストロゲン製剤(プロゲステロンまたはエストラダーム:E)を投与している。2001 年に放射線治療を受けた子宮頸癌患者 42 名のうち、50 歳以上、かつ治療前と腔内照射前の MRI をどちらも当院で撮影されていた 34 名の患者を対象とした。34 名の FIGO stage は IB 3, IIA 2, IIB 18, IIIB 10, IVA 1 であった。腔内照射前 MRI までの E 使用期間を群別に分類し、子宮の形態変化(子宮体部前壁長/後壁長)との関係を、治療前 MRI と腔内照射前 MRI を比較することにより評価した。成績: 腔内照射前 MRI までの E 使用期間は、平均 23 日(範囲 0-40 日)だった。E 投与期間は I 群: 0 日が 3 名, II 群: 1-10 日が 2 名, III 群: 11-20 日が 5 名, IV 群: 20 日以上が 24 名だった。各群の子宮体部厚の変化量の平均値は、それぞれ前壁で 0, +2.5, +7.4, +5.4mm, 後壁で 0, +6.0, +6.6, +6.6mm だった。結論: 子宮頸癌に対する E 補充療法は、その期間がたとえ短期であっても子宮体部の肥大効果を有する可能性が示唆され、腔内照射時の OAR 被曝線量の低減が可能と考えられた。

日本放射線腫瘍学会第 27 回学術集会で発表した。

11. 子宮頸癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の臨床適用に向けた研究(有賀拓郎, 前本均, 戸板孝文, 平安名常一, 粕谷吾朗, 橋本成司, 垣花泰政)

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

12. 中高悪性度前立腺癌に対するホルモン療法併用全骨盤放射線治療(有賀拓郎)

前立腺癌に対する全骨盤照射は、特に高リスク症例に対して米国のガイドラインで施行することを検討するよう推奨されているが、その意義は明らかなエビデンスとしては確立しておらず、議論の分かれるところである。当科では 2004 年より泌尿器科と共同で、中高悪性度の前立腺癌においてホルモン療法と #D-CRT による全骨盤照射を含む放射線治療の併用療法を行っていた。昨年度はその治療成績解析と有害事象を International Congress of Radiation Research 2015 にて報告した。引き続き治療成績および有害事象の解析を行い、現在論文執筆中である。また、2013 年度よりは 3D-CRT を IMRT に変更し、引き続き全骨盤照射を行っている。今後は IMRT での治療成績と有害事象の解析を行う予定である。

13. 前立腺癌小線源治療の治療成績解析(有賀拓郎)

当院では泌尿器科と協力して 2009 年より低リスク前立腺癌に対して小線源治療を施行している。2010 年からは IMRT を用いて外照射併用療法を開始し、同年からは中リスクに対して、2012 年からは高リスク症例に対して適応を拡大している。すでに 100 例を超える治療を終了しており、第 117 回沖縄県医師会医学学会総会にて発表、沖縄県医師会雑誌にその初期成績と有害事象の解析を報告した。引き続き治療成績および有害事象の解析を行い、関連学会での発表、論文作成を予定している。また、2014 年からは連結式線源を導入しており、非連結式との治療手技の比較や得られる線量分布、線源逸脱の比較を行う予定である。

14. T4 食道症例における当院の治療成績解析(有賀拓郎)

欧米では、2000 年代前半に行われた RCT の結果を受け、食道癌に対する治療線量は 50.4Gy とするのが一般的であるが、本邦においては 60Gy 程度にて治療されることが多い。また、手術症例は導入化学療法を施行後に手術を行うのが一般的であるが、根治的放射線療法において導入化学療法を施行する意義は確立していない。そこで、当院にて根治的放射線療法が施行された T4 食道癌の治療成績を適及的に解析し、線量や化学療法を中心に、治療成績や有害事象との解析を施行している。第 56 回米国放射線腫瘍学会で発表後、現在論文執筆中である。

15. 早期肺癌に対する体幹部定位照射の治療成績解析(有賀拓郎)

初期肺癌において、体幹部定位放射線治療は手術に匹敵しうる可能性のある治療であり、当科では 2012 年より早期肺癌に対して定位照射を行っている。当科では体外式マーカーを用いた呼吸同期(RPM)、リニアックに付属した Cone beam CT による on-rail 位置照合、照射中のリアルタイム位置確認

(EPID)による高い位置精度を目指した治療を施行している。第 119 回沖縄県医師会医学会総会にて初期経験を発表予定である。また、間質性肺炎や全身状態不良の症例で治療適応を拡大すべく、より有害事象の少ない照射分割法の開発を行っている。

16. 直腸癌術前/直腸癌再発症例に対する IMRT の有効性と安全生の検討(橋本成司, 有賀拓郎)

直腸癌の根治治療において放射線治療は術前照射として施行されることが多く、同治療は局所制御の改善と肛門機能予後の改善をもたらすことが明らかとなっている一方、周囲の小腸は耐容線量が低く、術後の合併症増加の懸念があった。当科では2014年より直腸癌の根治治療に対して術前照射としてIMRTを導入している。また、術後再発は仙骨前や側方リンパ節に多く認められるが、同部位は術後に解剖学的位置関係が変化するため、腸管(特に小腸)が近接することが多く、3D-CRTでは治療線量を照射することがしばしば困難であった。同病態に対しても当科では2014年よりIMRTを施行し、治療線量を照射することが可能となった。両治療の初期治療成績と有害事象に関して、第119回沖縄県医師会医学会総会にて発表予定である。

17. 放射線部門におけるインシデントの統計的検討(垣花泰政)

放射線部門に限らず医療分野全般においてインシデントは不可避の事象である。インシデント低減及び未然防止の対策は各部門・部署毎に検討されているが、対策の有効性や過去のインシデントの検討についてはほぼ皆無の状況である。

研究では、放射線部門のインシデント報告についてインシデント要因、インシデントの傾向及びインシデント対策の有効性等の統計的検討を行い、今後の業務改善やインシデント低減に役立てる。

インシデント概要については、投稿・受理されており出版予

定である。

今後は、より詳細な解析を検討している。

18. IMRT 検証結果の解析 ((垣花泰政, 金城優志))

IMRTにおいて検証は必須であり、IMRTを実施している施設では、患者毎の治療条件下での検証を行うのが一般的である。

琉球大学附属病院では2012年からIMRTを開始し、現在までに200名程度の実績がある。当施設でもIMRT開始当初から、患者毎の検証を行っている。

本研究では、これまでの検証結果を解析することで当施設の傾向を把握し、当施設での測定誤差の許容レベルや介入レベルを検討する。

また、今後の検証作業の効率化や検証作業内容も検討する。今後、IMRT対象患者数は増加が予想されるので、検証作業の効率化は重要である。

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

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

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

成果の一部については、学会発表済みであり、現在、臨床データ取得及び投稿準備中である。

B. 研究業績

著 書

- BI14001: Kubo D, Tanabe HC, Kondo O, Ogihara N, Yogi A, Murayama S, Ishida H. Cerebellar Size Estimation from Endocranial Measurements: An Evaluation Based on MRI Data. In: Akazawa T, et al. editors. Dynamics of Learning in Neanderthals and Modern Humans Volume 2: Cognitive and Physical Perspectives, Replacement of Neanderthals by Modern Humans Series. Tokyo: Springer Japan: 209-215, 2014. (A)
- BI14002: Pant A, Susumu N, Toita T, et al. What is the role of cytotoxic chemotherapy in advanced cervical cancer? In: Ledermann JA, Creutzberg CL, Quinn MA. editors. Controversies in the management of gynecologic cancers. London: Springer London: 79-90, 2014. (A)

BD14001: 與儀彰, 土屋奈々絵, 椿本真穂: 蔓状神経線維腫. WHO 分類による脳腫瘍の MRI, 安陪等思(編), 118-121, 金原出版株式会社, 東京, 2014. (C)

原 著

OI14001: Yamashiro T, Miyara T, Honda O, Kamiya A, Tanaka Y, Murayama S. 320-row wide volume CT significantly reduces density heterogeneity observed in the descending aorta: comparisons with 64-row helical CT. *Comput Med Imaging Graph* 38: 15-21, 2014. (A)

OI14002: Yamashiro T, Miyara T, Honda O, Kamiya H, Murata K, Ohno Y, Tomiyama N, Moriya H, Koyama M, Noma S, Kamiya A, Tanaka Y, Murayama S. Adaptive Iterative Dose Reduction Using Three Dimensional Processing (AIDR3D) improves chest CT image quality and reduces radiation exposure. *PLoS One* 9: e105735, 2014. (A)

OI14003: Kamiya A, Murayama S, Kamiya H, Yamashiro T, Oshiro Y, Tanaka N. Kurtosis and skewness assessments of solid lung nodule density histograms: Differentiating malignant from benign nodules on CT. *Jpn J Radiol* 32: 14-21, 2014. (A)

OI14004: Heianna J, Miyauchi T, Yamano H, Yoshikawa K, Hashimoto M, Murayama S. Management of angiogram-negative acute colonic hemorrhage: safety and efficacy of colonoscopy-guided superselective embolization. *Tech Coloproctol* 18: 647-52, 2014. (A)

OI14005: Heianna J, Miyauchi T, Endo W, Miura N, Terui K, Kamata S, Hashimoto M. Tumor regression of multiple bone metastases from breast cancer after administration of strontium-89 chloride (Metastron). *Acta Radiol Short Rep* 3(4): 1-4, 2014. (A)

OI14006: Yogi A, Koga T, Azama K, Higa D, Ogawa K, Watanabe T, Ishiuchi S, Murayama S. Usefulness of the apparent diffusion coefficient(ADC) for predicting the consistency of intracranial meningiomas. *Clin Imaging* 38: 802-7, 2014. (A)

OI14007: Okada M, Wakayama T, Yada N, Hyodo T, Numata K, Kagawa Y, Nishiyama D, Miyakoshi K, Murakami T. Optimal flip angle of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastasis. *Abd Imaging* 39: 694-701, 2014. (A)

OI14008: ALMasri HY, Kakinohana Y, Yogi T. Occupational radiation monitoring at a large medical center in Japan. *Radiol Phys Technol* 7: 271-6, 2014. (A)

OI14009: Matsuoka S, Yamashiro T, Matsushita S, Fujikawa A, Yagihashi K, Kurihara Y, Nakajima Y. Relationship between quantitative CT of small pulmonary vessels and pulmonary perfusion. *Am J Roentgenol* 202: 719-724, 2014. (A)

OI14010: Matsushita S, Matsuoka S, Yamashiro T, Fujikawa A, Yagihashi K, Kurihara Y, Nakajima Y. Pulmonary arterial enlargement in patients with acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Clin Imaging* 38: 454-457, 2014. (A)

OI14011: Matsuoka S, Yamashiro T, Matsushita S, Kotoku A, Fujikawa A, Yagihashi K, Tomita H, Sakamoto S, Saito Y, Saruya S, Nakajima Y. Usefulness of coronal reconstruction CT images for quantitative evaluation of the cross-sectional area of small pulmonary vessels. *Acad Radiol* 21: 1411-5, 2014. (A)

OI14012: Matsushita S, Matsuoka S, Yamashiro T, Fujikawa A, Yagihashi K, Kurihara Y, Nakajima Y. Quantitative CT assessment of air trapping in relapsing polychondritis: correlations with spirometric values. *J Comout Assist Tomogr* 38: 968-71, 2014. (A)

OI14013: Kunieda F, Kasamatsu T, Arimoto T, Onda T, Toita T, Shibata T, Fukuda H, Kamura (A)

- T; Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Non-randomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with tumor diameter 2 cm or less FIGO Stage IB1 uterine cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1101). *Jpn J Clin Oncol* 45: 123-6, 2015.
- OI14014: Murakami N, Okamoto H, Kasamatsu T, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Sumi M, Toita T, Ito Y, Itami J. A dosimetric analysis of intensity-modulated radiation therapy with bone marrow sparing for cervical cancer. *Anticancer Res* 34: 5091-8, 2014. (A)
- OI14015: Hasegawa M, Maeda H, Deng Z, Kiyuna A, Ganaha A, Yamashita Y, Matayoshi S, Agena S, Toita T, Uehara T, Suzuki M. Prediction of concurrent chemoradiotherapy outcome in advanced oropharyngeal cancer. *Int J Oncol* 45: 1017-26, 2014. (A)
- OI14016: Tomita N, Kodaira T, Teshima T, Ogawa K, Kumazaki Y, Yamauchi C, Toita T, Uno T, Sumi M, Onishi H, Kenjo M, Nakamura K. Japanese structure survey of high-precision radiotherapy in 2012 based on institutional questionnaire about the patterns of care. *Jpn J Clin Oncol* 44: 579-86, 2014. (A)
- OI14017: Takahashi H, Okada M, Kagawa Y, Hyodo T, Hidaka S, Kudo M, Ishii K, Tomiyama N, Murakami T. Can Low-dose CT with Iterative Reconstruction Reduce Both the Radiation Dose and the Amount of Iodine Contrast Medium in a Dynamic CT Study of the Liver? *European Journal of Radiology* 83: 684-691, 2014. (A)
- OD14001: 岡田真広, 兵頭朋子, 矢田典久, 安座間喜明, 伊良波裕子, 村山貞之, 工藤正俊, 村上卓道: 肝における CT perfusion. *画像診断* 34: 1417-1428, 2014. (C)
- OD14002: 吉川秀司, 岡田真広, 近藤浩史, 曹博信, 村上卓道, 兼松雅之, 市川智章, 早川晶子, 塩境一仁, 栗井和夫, 吉満研吾, 山下康行: 多施設共同研究による肝細胞癌診断のための Bolus tracking を使用した CT 検査における動脈優位相撮影の造影方法および設定値の検討. *日本放射線技術学会雑誌* 70: 805-813, 2014. (B)
- OD14003: 有賀拓郎, 戸板孝文, 粕谷吾朗, 宮里実, 椎名秀樹, 平安名常一, 垣花泰政, 斎藤誠一, 村山貞之: 中高リスク前立腺癌に対する I-125 密封小線源治療+強度変調放射線治療 (IMRT) 併用療法の初期経験. *沖縄医学会雑誌* 53: 34-37, 2014. (C)

症例報告

- CI14001: Chihaya K, Yamashiro T, Matsuoka S, Nobuyama S, Handa H, Inoue T, Kida H, Kurimoto N, Matsushita S, Fujikawa A, Kurihara Y, Mineshita M, Miyazawa T, Nakajima Y. Complete tracheal duplication with unilateral atelectasis in an adult. *Jpn J Radiol* 32: 44-47, 2014. (A)

総 説

- RI14001: Murayama S, Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. *World J Radiol* 28: 850-4, 2014. (A)
- RI14002: Okada M, Murakami T. CT Imaging Characteristics of Hepatocellular Carcinoma. *Abdomen and Thoracic Imaging* 317-346, 2014. (A)
- RI14003: Kurihara Y, Matsuoka S, Yamashiro T, Fujikawa A, Matsushita S, Yagihashi K, Nakajima Y. MRI of pulmonary nodules. *Am J Roentgenol* 202: W210-216, 2014. (A)
- RI14004: Tsurusaki M, Okada M, Kuroda H, Matsuki M, Ishii K, Murakami T. Clinical application of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment and evaluation after therapy for malignant hepatic tumor. *J Gastroenterol* 49: 46-56, 2014. (A)

- RD14001: 戸板孝文, 有賀拓郎, 村山貞之: Q24 強度変調放射線治療とは何ですか? H. 治療各論: 放射線療法. 婦人科癌診療 Q&A 一つ上を行く診療の実践 99-103, 2014. (C)
- RD14002: 粕谷吾朗, 戸板孝文, 村山貞之: Q20 子宮頸癌の骨転移に対する放射線治療について教えてください F. 治療各論: 放射線療法. 婦人科癌診療 Q&A 一つ上を行く診療の実践 260-263, 2014. (C)
- RD14003: 戸板孝文, 粕谷吾朗, 有賀拓郎: 子宮頸がんに対する同時化学放射線療法の今後. 臨床婦人科産科 69: 59-62, 2015. (C)
- RD14004: 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 平安名常一, 垣花泰政, 椎名秀樹, 橋本成司, 前本均, 村山貞之: 子宮頸癌放射線治療を対象とした臨床試験. 産婦人科の実践 63: 2089-2095, 2014. (C)

国際学会発表

- PI14001: Murayama S. New classification of adenocarcinomas - CT correlation. 95th German Congress of Radiology & 7th Congress of DRG and ÖRG. Hamburg, German. 2014.
- PI14002: Yamashiro T, Miyara T, Kamiya H, Honda O, Tomiyama N, Ohno Y, Murata K, Noma S, Murayama S. Quantitative noise measurements on 320-row chest CT: Advantage of Adaptive Iterative Dose Reduction using Three Dimensional Processing (AIDR3D). European Congress of Radiology 2014. Vienna, Austria. 2014.
- PI14003: Yamashiro T, Miyara T, Murayama S. Quantitative emphysema assessments on low-dose CT: Adaptive Iterative Dose Reduction Using Three Dimensional Processing (AIDR3D) minimizes measurement errors. International Conference of the American Thoracic Society. San Diego, USA. 2014.
- PI14004: Yamashiro T, Murayama S, Nakajima Y. 'Lung cancer screening in Japan using reduced-dose CT' 18th Joint Meeting for World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology and World Congress for Bronchoesophagology. Kyoto, Japan. 2014.
- PI14005: Kasuya G, Toita T, Ariga T, Shiina H, Kakinohana Y, Heianna J, Murayama S. Impact Of Bladder Volume And Uterine And Vaginal Geometric Factors On The Irradiated Dose To The Bladder And Small Intestine In Cervical Cancer Patients Treated With Image-guided Brachytherapy. ASTRO Annual Meeting. San Francisco, USA. 2014.
- PI14006: Ariga T, Toita T, Kasuya G, Kakinohana Y, Heianna J, Shiina H, Murayama S. Clinical outcomes of definitive chemo-radiotherapy for T4 esophageal cancer. 56th Annual Meeting of ASTRO, San Francisco, USA. 2014.
- PI14007: Okada M, Wakayama T, Koga T, Tsuchiya N, Murakami T, Murayama S. Liver Dysfunction Imaging on MRI: Are You Working on Quantifying Fat, Fibrosis and Iron of the Liver? RSNA, Chicago, USA. 2014.
- PI14008: Okada M, Chiba I, Iida G, Nishikuramori Y, Iraha Y, Murayama S, Azama K. Role of FDG-PET/CT in Urological Oncology: Staging and Post-treatment Evaluation. RSNA, Chicago, USA. 2014.
- PI14009: Okada M, Iraha Y, Azama K, Numata K, Koga T, Murayama S. Hepatocellular Carcinoma: The Evaluation after Therapy by Advanced Imaging Tools. RSNA, Chicago, USA. 2014.
- PI14010: Azama K, Okada M, Iraha Y, Heianna J, Koga T, Murayama S. The Road to Success for Adrenal Venous Sampling: Can It Be Useful to Detect Adrenal Veins on Unenhanced CT with 3D Thin Slice Data Acquisition? RSNA, Chicago, USA. 2014.

- PI14011: Iraha Y, Tsuchiya N, Okada M, Murayama S. Change in prostate gland volume after intensity-modulated radiotherapy: MRI evaluation. RSNA, Chicago, USA. 2014.
- PI14012: Iraha Y, Okada M, Azama K, Iida G, Chiba I, Murayama S. Value of PET-CT for Gynecological Tumor in Addition to MRI. RSNA, Chicago, USA. 2014.
- PI14013: Tsuchiya N, Murayama S, Ohno Y, Nakano Y, Okada M. Thoracic CT findings in drowning victims after cardiopulmonary resuscitation: Dead or alive? RSNA, Chicago, USA. 2014.
- PI14014: Tsuchiya N, Murayama S, Ohno Y, Nakano Y, Yamashiro T, Kamiya H. Drowning: Thoracic CT Findings for Predicting Clinical Severity. RSNA, Chicago, USA. 2014.
- PI14015: Yogi A, Hirata Y, Karavaeva E, Wu JY, Yudovin SL, Ellingson B, Salamon N. Diffusion tensor imaging can detect epileptogenic tissue in pediatric tuberous sclerosis patients. RSNA, Chicago, USA. 2014.
- PI14016: Tshubakimoto M, Okada M, Ymashiro T, Maehara H, Murayama S. Elastofibroma dorsi: Imaging characteristics with CT, MRI, Thallium-201 scintigraphy and FDG-PET/CT. RSNA, Chicago, USA. 2014.
- PI14017: Toita T, Kusada T, Kasuya G, Ariga T, Shiina S, Hashimoto S, Maemoto H, Kakinohana Y, Murayama S. Predictive factors for high D2cc of the organs at risk in image-guided brachytherapy for cervical cancer. ESTRO 33, Vienna, Austria. 2014.
- PI14018: Toita T, Kasuya G, Ariga T, Heianna J, Kakinohana Y, Murayama S. Image-guided 3D intracavitary brachytherapy (IGBT) using CT images: preliminary experiences. Educational Lecture, Radiation Oncology 4. The 15th Asian Oceanian Congress of Radiology, Kobe, Japan. 2014.
- PI14019: Kakinohana Y, Toita T, Kasuya G, Ariga T, Heianna J, Murayama S. Dosimetric Comparison of Landscape and Portrait Orientation in Radiochromic Film Dosimetry. 2014AAPM Annual Meeting, Austin, USA. 2014.
- PI14020: Kakinohana Y, Toita T, Kasuya G, Ariga T, Heianna T, Murayama S. Dosimetric Comparison of Landscape and Portrait Orientation in Radiochromic Film Dosimetry. The 7th KOREA-JAPAN Joint Meeting on Medical Physics, Busan, Korea. 2014.
- PI14021: Yogi A, Hirata Y, Karavaeva E, Wu JY, Yudovin SL, Ellingson B, Salamon N. DTI analysis of brain tissue surrounding the cortical tuber for predicting epileptogenicity in tuberous sclerosis patients. 68th Annual Meeting of American Epilepsy Society, Seattle, USA. 2014.
- PI14022: Yogi A, Hirata Y, Wu JY, Neuberger I, Pan P, Mathern GW, Salamon N. MRI characterization of cerebellar tubers in tuberous sclerosis complex: longitudinal follow up and associations with clinical manifestations. 68th Annual Meeting of American Epilepsy Society, Seattle, USA. 2014.
- PI14023: Yogi A, Hirata Y, Pan P, Wu YJ, Mathern GW, Salamon N. Correlation between brainstem rotation after hemispherectomy and the occurrence of clinical symptoms in hemimegalencephaly patients. 68th Annual Meeting of American Epilepsy Society, Seattle, USA. 2014.
- PI14024: Okada M, Zech CJ, Reiser MF. 1.5 Tesla versus 3.0 Tesla MRI for the detection and tumor-to-liver contrast of liver metastases in the Gd-EOB-DTPA enhanced hepatocyte phase: A randomized prospective trial. 17th Workshops of Japanese-German Radiological Affiliation. Fukuoka, Japan. 2014.

PI14025: Yogi A, Hirata Y, Karavaeva E, Wu JY, Yudovin SL, Ellingson B, Salamon N. Usefulness of DTI analysis of brain tissue surrounding the cortical tuber for predicting epileptogenicity in tuberous sclerosis patients. 52th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology, Montreal, Canada. 2014.

国内学会発表

- PD14001: Iraha Y, Tsuchiya N, Okada M, Murayama S. Change in prostate gland volume after intensity-modulated radiotherapy: MRI evaluation. 第 73 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2014.
- PD14002: Kasuya G, Toita T, Ariga T, Shiina H, Kakinohana Y, Heianna J, Murayama S. Relationship between bladder volume and dose to the bowel at the anterior aspect of the uterus in cervical cancer patients treated with image-guided brachytherapy. 第 73 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2014.
- PD14003: Tsuchiya N, Ayukawa Y, Kamiya H, Yamashiro T, Murayama S. The Relationship Between Pulmonary Blood Flow and Lung Volume in Interstitial Pneumonia. 第 73 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2014.
- PD14004: Ishikawa M, Minemura T, Tachibana H, Nishimura Y, Nishio T, Narita Y, Tohyama N, Tsuchiya K, Toita T, Ishikura S. Consideration of pass criteria for IMRT credentialing using the gradient method in multi-institutional clinical trials. 第 73 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2014.
- PD14005: Murakami N, Okamoto N, Isohashi F, Murofushi K, Ohno T, Toshida D, Saito M, Ito Y, Toita T, Itami J. Patterns of care study for intensity modulated radiation therapy practices in Japan for patients with postoperative cervical cancer. 第 73 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2014.
- PD14006: Okamoto N, Murakami N, Isohashi F, Sumida I, Kitamura N, Kawashima M, Abe Y, Ishikawa M, Ito Y, Toita T. Multi-stitutional comparison of IMRT treatment planning for postoperative cervical cancer patients. 第 73 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2014.
- PD14007: Kusada T, Kasuya G, Ariga T, Maemoto H, Hashimoto S, Shiina H, Kakinohana Y, Toita T, Murayama S. Factors affecting the D2cc for the organs at risk in cervical cancer patients treated with CT-based image-guided intracavitary brachytherapy. 第 73 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2014.
- PD14008: Tsubakimoto M, Okada M, Yamashiro T, Maehara H, Murayama S. ElastoFibroma dorsi: radiologic-pathologic correlation. 第 50 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 神戸, 2014.
- PD14009: 平安名常一, 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 椎名秀樹, 村山貞之: 多発性骨転移に対する Sr-89 投与と外照射同時併用の有効性と安全性の検討. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 横浜, 2014.
- PD14010: 橋本成司, 粕谷吾朗, 戸板孝文, 有賀拓郎, 椎名秀樹, 垣花泰政, 平安名常一, 村山貞之: 子宮頸癌に対するエストロゲン補充療法の投与期間と効果に関する検討. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 横浜, 2014.
- PD14011: 椎名秀樹, 粕谷吾朗, 戸板孝文, 有賀拓郎, 垣花泰政, 平安名常一, 橋本成司, 村山貞之: 子宮頸癌 3 次元腔内照射における, 膀胱内膜/小腸線量に影響を与える因子の検討. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 横浜, 2014.

- PD14012: 粕谷吾朗, 戸板孝文, 有賀拓郎, 椎名秀樹, 垣花泰政, 平安名常一, 橋本成司, 村山貞之: 子宮頸癌の根治的放射線治療における中央遮蔽を用いない外部照射スケジュールの適用可能性. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 横浜, 2014.
- PD14013: 有賀拓郎, 戸板孝文, 垣花泰政, 粕谷吾朗, 前本均, 平安名常一, 橋本成司, 椎名秀樹, 村山貞之: 子宮頸癌全骨盤照射における cone beam CT を用いた子宮体部・頸部の移動量の測定. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 横浜, 2014.
- PD14014: 垣花泰政, 平安名常一, 戸板孝文, 村山貞之, 加治木選江, 長濱一史: 放射線診療部門におけるインシデント報告の解析. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 横浜, 2014.
- PD14015: 宜保成洋, 垣花泰政, 宮里孝, 源河克之, 喜友名勲, 仲宗根定芳: フィルムスキヤン法による IMRT γ 解析の比較. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 横浜, 2014.
- PD14016: 石川正純, 峯村俊行, 岡本裕之, 垣花泰政, 西尾禎治, 戸板孝文: 大型 PTV に対する IMRT 多施設共同研究における物理的 Credentialing の検討. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 横浜, 2014.
- PD14017: 粕谷吾朗, 戸板孝文, 有賀拓郎, 椎名秀樹, 垣花泰政, 平安名常一, 村山貞之: 子宮頸癌の根治的放射線治療における中央遮蔽を用いない外部照射スケジュールの適用可能性. 小線源治療部会第 16 回学術大会, 幕張, 2014.
- PD14018: 椎名秀樹, 粕谷吾朗, 戸板孝文, 有賀拓郎, 垣花泰政, 平安名常一, 村山貞之: 子宮頸癌 3 次元腔内照射における, 膀胱内膜/小腸線量に影響を与える因子の検討. 小線源治療部会第 16 回学術大会, 幕張, 2014.
- PD14019: 山城恒雄, 宮良哲博, 村山貞之: CT を用いた肺気腫定量解析: 逐次近似法 AIDR3D による低線量化の検討. 第 6 回日本呼吸機能イメージング研究会, 札幌, 2014.
- PD14020: 土屋奈々絵, 大野良治, 中野恭幸, 伊良波倫, 宜保慎司, 神谷尚, 村山貞之: 溺水による心停止後の胸部 CT 画像所見. 第 6 回日本呼吸機能イメージング研究会, 札幌, 2014.
- PD14021: 椿本真穂, 大野良治, 神山久信, 西尾瑞穂, 関紳一郎, 杉村和朗, 尾西由美子, 村山貞之: 肺癌患者の術前 FDG-PET/CT による重複癌検出能に関する検討. 第 6 回日本呼吸機能イメージング研究会, 札幌, 2014.
- PD14022: 伊良波倫: Phase-Contrast MRI (PC-MRI) の MR 機種による肺血流評価の再現性の検討. 第 6 回日本呼吸機能イメージング研究会, 札幌, 2014.
- PD14023: 椿本真穂, 神谷尚, 村山貞之: 膿胸における末梢性気管支胸膜瘻の画像所見と臨床的意義. 第 55 回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014.
- PD14024: 東江ゆりか, 椿本真穂, 神谷尚, 伊良波裕子, 村山貞之: 子宮頸部横紋筋肉腫の 1 例. 第 178 回日本医学放射線学会九州地方会, 北九州, 2014.
- PD14025: 花城南都子, 土屋奈々絵, 伊良波裕子, 岡田真広, 新垣精久, 青木陽一, 村山貞之: 子宮海綿状血管腫の 1 例. 第 179 回日本医学放射線学会九州地方会, 佐賀, 2014.
- PD14026: 村山貞之: 肺高血圧シネ MRI 診断. 札幌肺高血圧症例研究会, 札幌, 2014.
- PD14027: 村山貞之: 教育講演: 肺癌の画像診断 update-感染症など良性疾患との鑑別を中心に-. 札幌機能画像診断研究会, 札幌, 2014.
- PD14028: 村山貞之: びまん性肺疾患の CT 診断-読影の基本と症例から学ぶ読影技術-. 第 28 回筑紫呼吸器検討会総会, 福岡, 2014.

- PD14029: 平安名常一, 武藤理, 安座間喜明, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 戸板孝文, 村山貞之: 腫瘍浸潤による頸部・上肢腫脹に対し動注化学放射線療法が有効であった3例. 第43回日本IVR学会総会, 奈良, 2014.
- PD14030: 安座間喜明, 伊良波裕子, 平安名常一, 村山貞之, 永野貴昭, 前田達也, 我那覇文清: 大動脈ステント内挿術後のタイプIIエンドリークに対する動脈塞栓術の検討. 第43回日本IVR学会総会, 奈良, 2014.
- PD14031: 安座間喜明, 伊良波裕子, 平安名常一, 比嘉大地, 山城啓太, 村山貞之: Triple coaxial systemの初期使用経験: type II endoleakに対する塞栓術. 第37回日本IVR学会九州地方会, 福岡, 2014.
- PD14032: 安座間喜明, 伊良波裕子, 平安名常一, 村山貞之, 前田達也, 永野貴昭: 腹腔動脈狭窄を伴った膵十二指腸動脈瘤に対し, ハイブリッド治療を行った一例. 第36回沖縄県IVR研究会, 那覇, 2014.
- PD14033: 安座間喜明, 伊良波裕子, 平安名常一, 比嘉大地, 山城啓太, 村山貞之: Triple coaxial systemの初期使用経験: type II endoleakに対する塞栓術. 第37回沖縄県IVR研究会, 那覇, 2014.
- PD14034: 千葉至: ダットスキャンの初期経験における定量的指標の検討. 第75回沖縄県核医学懇話会, 宜野湾, 2014.
- PD14035: 土屋奈々絵, 神谷尚, 山城恒雄, 村山貞之: 肺ノカルジア症の一例. 第28回胸部放射線研究会, 神戸, 2014.
- PD14036: 土屋奈々絵, 神谷尚, 山城恒雄, 村山貞之: 右肺腫瘍の1例. 第43回福岡胸部放射線研究会, 福岡, 2014.
- PD14037: 安座間喜明, 平安名常一, 伊良波裕子, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 椎名秀樹, 戸板孝文, 村山貞之, 牧志祥子, 仁村文和, 仲宗根敏幸, 新崎章: 放射線併用選択的動注化学療法により完全寛解し得た上顎歯肉癌の一例. 第117回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2014.
- PD14038: 有賀拓郎, 戸板孝文, 粕谷吾朗, 宮里実, 椎名秀樹, 斎藤誠一, 村山貞之: 中高リスク前立腺癌に対する小線源併用外照射療法の初期経験. 第117回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2014.
- PD14039: 戸板孝文: 子宮頸癌の放射線治療. 東北大学病院がんセミナー, 仙台, 2014.
- PD14040: 岡本裕之, 村上直也, 石川正純, 戸板孝文: 全骨盤(子宮がん術後)のIMRT治療計画の多施設比較に関して. 物理線量・臨床線量の相互比較検討会, 前橋, 2014.
- PD14041: 戸板孝文: 子宮頸癌CCRTの現状と今後の課題. 教育シンポジウム3: 婦人科がん放射線治療の最新知見. 第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 宇都宮, 2014.
- PD14042: 兼安祐子, 藤原久也, 西村哲夫, 大野達也, 櫻井英幸, 楳本智子, 生島仁史, 宇野隆, 播磨洋子, 徳丸直郎, 五味弘道, 戸板孝文, 喜多みどり, 中野隆史, 高橋健夫, 加藤真吾, 新部譲, 野田真永, 清原浩樹, 永田靖: 子宮頸癌治療後のQOLに関する多施設共同調査(第二報)-放射線療法群と手術療法群の比較-. 第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 宇都宮, 2014.
- PD14043: 戸板孝文: 臨床試験における画像診断. 画像診断学セミナー. 第11回婦人科がん会議, 熊本, 2014.
- PD14044: 戸板孝文: 臨床試験における放射線治療. 特別講演. 第8回JGOG教育セミナー, 東京, 2014.

- PD14045: 戸板孝文: 子宮がんの放射線治療. 西日本がんプロ合同市民公開シンポジウム, 福岡, 2014.
- PD14046: 戸板孝文: 術後照射の位置付けからみた早期子宮頸癌における放射線治療の役割と課題. 第1回日本婦人科腫瘍学会研修会, 東京, 2014.
- PD14047: 戸板孝文: 子宮頸癌の放射線治療の歴史と将来. 第12回九州放射線治療システム研究会, 福岡, 2014.
- PD14048: 戸板孝文: 子宮頸癌の画像誘導小線源治療. 第27回JCR ミッドウインターセミナー, 福岡, 2014.
- PD14049: 船生明, 垣花泰政: MRI 画像の幾何学的歪みについての検討. 第107回日本医学物理学学会学術大会, 横浜, 2014.
- PD14050: 垣花泰政, 粕谷吾朗, 有賀拓郎, 戸板孝文, 平安名常一, 村山貞之: Radiochromic フィルムのスキャン方向特性. 第107回日本医学物理学学会学術大会, 横浜, 2014.
- PD14051: 垣花泰政, 平安名常一, 戸板孝文, 村山貞之, 加治木選江, 長濱一史: 放射線診療部門におけるインシデント報告の解析. 第1回日本医療安全学会学術総会, 東京, 2014.
- PD14052: 平安名常一: 緩和医療の中で放射線科にできる事. 沖縄県緩和ケア講習会, 沖縄, 2014.
- PD14053: 平安名常一: 放射線科における緩和治療. 琉球大学地域連携勉強会, 沖縄, 2014.
- PD14054: 岡田真広: 最新の CT・MRI で肝細胞癌や障害肝を考える. 第27回日本腹部造影エコー・ドプラ診断研究会, 横浜, 2014.
- PD14055: 岡田真広: PET 検査の基本と実際: 癌診療における PET 検査の使い方. 第4回琉大病院地域連携勉強会, 沖縄, 2014.
- PD14056: 岡本有可, 石田肇, 木村亮介, 佐藤丈寛, 土屋奈々絵, 村山貞之, 深瀬均, 安達登, 米田穰, 長岡朋人, 加藤博文: 北海道礼文島浜中2遺跡出土の SAPHO 症候群と推定される骨病変を有するオホーツク文化期の成人女性人骨. 第68回日本人類学会大会, 浜松, 2014.
- PD14057: 伊藤毅, 木村亮介, 龍康殿あづさ, 深瀬均, 土屋奈々絵, 村山貞之, 石田肇: CT 画像を用いた副鼻腔の形態解析: 沖縄-本土間比較. 第68回日本人類学会大会, 浜松, 2014.

その他の刊行物

- MD14001: 山城恒雄: 逐次近似再構成法のトレンドを探る. Rad Fan 12: 60-62, 2014.



脳神経外科学講座

A. 研究課題の概要

脳神経外科では、「脳科学を基盤とする脳神経外科学の発展」を目標に、

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。平成26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) 平成26年度科学研究費・基盤B 「放射線抵抗性がんの克服-放射線増感性遊走阻害剤の開発」研究代表 石内勝吾
- B) 平成26年度科学研究費・挑戦的萌芽 「中枢神経系への放射線照射によって生じる高次機能障害の評価及び予防法」研究代表 石内勝吾
- C) 平成26年度労災疾病臨床研究事業費補助金「革新的高次脳機能治療法の樹立」(新規)研究代表 石内勝吾
- D) 平成26年度科学研究費・若手研究B「FMT-PETにおける悪性脳腫瘍へのトレーサーの集積機序の解析」研究代表 菅原健一
- E) 平成26年度 琉球大学若手研究者支援研究費「高気圧酸素療法による放射線感受性増感メカニズムの解明」研究代表 片桐千秋
- F) 平成26年度 公益財団法人琉球大学後援財団 「Frayによる糖新生酵素PEPCK1発現調節機構の解明」研究代表 片桐千秋
- G) 平成26年度 文部科学省特別経費プロジェクト「沖縄における急速な疾病構造の変化の中に健康長寿社会復興の鍵を見出す」
- H) 平成26年度 文部科学省特別経費プロジェクト「ガス分子群を用いた革新的治療法の開発をめざした橋渡し研究」-ガスバイオロジー研究・治療拠点の形成-

1. 放射線抵抗性がんの克服-放射線増感性遊走阻害剤の開発

放射線は固形がんの治療において、重要な治療手段であるが、臨床的には、照射野内外での腫瘍の再発がしばしば認められる。原因としては、照射前にすでに微小転移巣が存在しているという考え、あるいは照射野・照射線量が不適切で十分な効果が得られていないなどと説明されてきた。臨床の現場において、高線量照射を広範囲に行えば、脳壊死を引き起こす可能性が高まり、一方線量を低く抑えれば、照射野内の局所再発が必須である。最近では、腫瘍塊には90Gy相当の照射を施行し、周囲浸潤部位に60Gy、周囲脳に40-50Gyと重み付け可能な強度変調照射法をトモセラピーなどの新しい治療装置を用いたり、従来のライナックによる外照射にガンマナイフやサイバーナイフを組み合わせて

施行するなどの工夫がなされている。とりわけ悪性度の高い神経膠芽腫については、様々な試みが施行されているが、長期の生存期間を得るまでには至っていない。このように、がんの放射線抵抗性の問題は、照射野や照射量あるいは重粒子線などの新しい線種の選択や治療装置の改善などで解決策を見出そうとしてきたが現在まで浸潤性増殖の克服に至っていない。

以上の背景を踏まえて、本研究の目的は、照射により変動あるいは活性化する遺伝子や伝達路を解明し、浸潤性増殖機構の不活化を誘導することで放射線抵抗性の解決点を探索し臨床応用可能な新規治療薬を開発することにある。

研究課題は

- 1) 照射による遺伝子変化・シグナル伝達路の変化
- 2) 細胞分裂及び周期に与える影響
- 3) 細胞遊走亢進の分子機構・バイスタンダー効果の解析の3項目である。

これ等の課題を独自に開発した疾患モデルを用いて主に培養系で解析する。バイスタンダー効果の解析にはマイクロビーム照射(群馬大学重粒子センターおよび日本原子力開発機構高崎量子応用研究所との研究協力による)を用いた。脳内移植モデルによる解析、術前照射を施行された臨床検体での病理学的解析、および遺伝子改変動物(一酸化窒素合成酵素完全欠損型マウス)を用いた解析を施行した。これはバイスタンダー効果のシグナルとして一酸化窒素を想定しているためである。

研究成果

照射による腫瘍細胞の遺伝子変化をAffymetrix社のジーンチップにて解析し Venn diagramにて偽処理細胞に対するX線、炭素線照射細胞の遺伝子発現解析を施行した。その結果、X線および炭素線の遺伝子変化は同方向に有意に変化し、例えばX線について増加したものは炭素線についても増加した。X線により有意に増加し炭素線により有意に減少した遺伝子は見出されず、X線により有意に減少し炭素線により有意に増加したものは1つのみであった。

日本原子力機構高崎量子応用研究所に設置してあるマイクロビーム照射装置を用いて照射細胞から出るシグナルの同定とシグナル伝達の仕組みを解析した。臨床検体から樹立したグリオーマ細胞株を用いてマイクロビーム照射装置にて被照射細胞と非照射細胞を厳密に区別し照射細胞から出るシグナルを検出し、そのシグナルの範囲や時間経過を追った。最初に培養皿の空打ち実験を行い、シグナルが出ないことを確認した。次いで、シグナルの検出にはNO検出薬であるDiaminofluorescein-2Diacetate (DAF-2 DA)は生細胞の状態で使用可能で、同時にMitotrackerによる染色により背景細胞を描出した。単層培養にて細胞1個に細胞質と核を分けて照射実験を施行した。1腫瘍細胞あたりの照射イオン数(1個-10個)、細胞質標的または核標的に関係なく被照射細胞でNOを検出した。NOは周囲の非照射細胞にも検出されそのシグナルは照射直後から48時間以降まで拡散し、

被照射細胞を中心に周囲500 μ m四方に最終的に伝播が確認された。Aggregate culture法にて細胞集塊を炭素線量10Gy(炭素線イオン1万5千発)直径250 μ mのコリメターを用いて腫瘍塊を厳密に照射すると、照射直後よりcontrol群の非照射細胞の3倍の30 μ m/hの速度で腫瘍細胞は遊走亢進を示した。同一dish内のコリメター外の非照射細胞でも同様に遊走亢進したことからNOが遊走亢進の分子機序に関与する可能性が強く示唆された。実際NO中和剤20 μ M cPTIOを前処理すると遊走亢進現象は完全に制御された。このことは神経膠芽腫の放射線抵抗性の機序解明に

NO-cGKII-GluA1-Akt signalingの活性化が重要であるとする我々の仮説のうちNOの関与を支持するものである。ついで腫瘍細胞およびNO合成酵素(NOS)系完全欠損動物(triple nNOS/iNOS/eNOS-KOマウス)(共同研究者 本学薬理学筒井正人教授が樹立)を用いて、BS3による細胞質および細胞膜GluA1に分けて同定できるCrosslinking assayを行い放射線介入によるGluA1受容体の動態解析を施行した。動物モデルでは海馬を対象としてBS3処理後にウエスタンブロッティングを施行した。その結果、腫瘍細胞では照射により細胞質から細胞膜への移動を認め、被照射細胞では非照射細胞の2倍の細胞膜GluA1が検出された。さらに細胞質と細胞膜GluA1の分布比では非照射細胞が50:50であるのに対して被照射細胞 25:75とGluA1の局在の変化を来した。この変化は放射線処理した細胞群でも細胞膜受容体を架橋するBS3無処理群では認められなかった事、またNOS欠損マウス由来海馬細胞では放射線介入による細胞膜へのGluA1の移動変化が無かったことから、一酸化窒素が誘導したものと結論した。ヒト臨床検体を用いた解析でも手術に先行して放射線治療を施行した症例のうち(neoadjuvant therapyを受けた症例)照射後1ヶ月以内に摘出された臨床検体14例を用いてiNOS, cGKII, GluA1の同定を免疫組織学的に解析した。その結果術前照射群においてiNOSの発現の有意な増強および cGkIIとGluA1とのcolocalizationが認められた。さらに樹立したCGNH-human glioblastoma cell lineによる脳内移植モデルによる実験からはGluA1のtraffickingを抑制するAMPA拮抗薬を用いることで移植細胞の浸潤性格の減衰に伴い有意な生存期間延長効果が認められたことからAMPA拮抗薬が新規治療剤となる可能性が示唆された。

2. 中枢神経系への放射線照射によって生じる高次機能障害の評価及び予防法

本研究では放射線の副作用を海馬歯状回の神経新生機能の低下としてとられる視点から細胞、動物モデルによる基盤解析及びヒトを対象に高気圧酸素療法(HBO)を併用することで認知能低下、脳機能保護への影響を捉えることを目的とし琉球大学倫理委員会の許諾を得ての研究を実施した。その結果、放射線を2Gy5回全脳照射したマウスおよび動物用チェンバーを用いて高気圧酸素2気圧20分100%酸素を併用(HBO併用)した群との比較では放射線はDoublecortin陽性神経前駆細胞の発育・増生を選択的に阻害する事が判明した。さらにHBO併用群では神経前駆細胞の発育が保護されている所見を得た。又両群ともより未分化の神経幹細胞は保持されていた。これら動物モデルによる基盤解析から臨床的に放射線障害により誘発される海馬機能障害を阻止するためには神経幹細胞の増殖と同時に神経前駆細胞への分

化を促進する事が治療法の確立につながるものと考えられた。臨床症例の解析からは放射線4Gy-12Gy相当の海馬被爆によりfMRI(GE Health Care 3T MRI Discovery 750) lure taskで解析したパターン分離能によって評価される神経新生能の著しい低下が示唆され今後ヒトにおける海馬機能の評価法を確立する事で臨床的な海馬機能モニタリングが可能になると思われる。

3. 革新的高次脳機能治療法の樹立に関する研究

本課題は平成26年度後半期より開始された事業期間2年間半の新規プロジェクトである。本研究の目的は労災による1) 交通事故、転倒・転落事故等によるびまん性軸索損傷、2) 過労により発症した心筋梗塞や脳卒中による低酸素脳症 3) 炭塵爆発事故による遷延化した一酸化中毒を対象に疾患により引き起こされた高次脳機能障害の革新的な治療法の確立を目的にする。新的な高次脳機能障害の診断法と治療の労災補償行政の施策等への活用の可能性を目的に抜本的な高次脳機能障害に対する治療法の樹立に向けて、大脳・小脳を含む神経回路網の機能的ネットワークの再生と同時に海馬機能の回復が重要とする我々の仮説に基づき、脳機能イメージングの手法を駆使して大規模ネットワーク内での相互作用の解析と同時によりスケールダウンした海馬体に焦点を絞った研究を行った。その結果、海馬神経新生能が低下した5症例のうち中等度以上の障害が示唆された3症例を対象に左側DLPFC(dorsolateral prefrontal cortex)を陽極にてtranscranial direct cortical stimulation (tDCS) 1mA, 30分間 1日1回, 1クール5回で計画し(通常1-2クール)直流刺激治療を施行した。その結果、海馬歯状回パターン分離機能の改善に伴い記憶および注意機能等の高次脳機能の改善を全例で認めた。少数例の探索結果であるがヒトにおいて海馬歯状回部のシナプス機能の回復が高次脳機能障害の回復に本質的な役割を担う手がかりを掴むことが出来た。今後、最適刺激部位の同定および海馬を含む大脳、小脳の可塑性を高め機能障害に陥った神経回路網の機能的再構成に関する最新の知見に基づく新しいニューロリハビリテーションの手法の確立につなげたい。

4. FMT-PETにおける悪性脳腫瘍へのトレーサーの集積機序の解析1. 発生母細胞に関する研究

悪性脳腫瘍、特に神経膠腫は現在なお治療の困難な疾患であり、術前に腫瘍の悪性度や進展範囲を正確に把握することは適切な治療方針を決定する上で非常に重要である。腫瘍細胞ではその活発な細胞増殖能を反映してアミノ酸代謝が亢進していることが知られているが、正常脳組織ではアミノ酸代謝は低いため、アミノ酸をトレーサーとしたPET検査が悪性度や進展範囲の把握のために利用されており、一般的にメチオニン(L-methyl-[11C] methionine ; MET)がトレーサーとして用いられている。当院ではチロシン(18F- α -methyl tyrosine;FMT)をトレーサーとしたPET検査を行っており、その悪性脳腫瘍における集積機序は解明されていない。

平成26年度は18F- α -methyl tyrosine PETの画像解析を行い、FMTの集積の程度と病理組織型、悪性度(WHOグレード)との比較検討を行った。当院にて18F- α -methyl tyrosine PETを行った後、手術摘出を行った神経膠腫症例を対象とし

た。病変部への18F- α -methyl tyrosineの集積の評価には半定量的評価方法であるSUV(standardized uptake value)を用いた。関心領域(region of interest ; ROI)の設定方法によりSUVの値は大きく変化するため最大値であるSUVmaxを用い、病変部(T)と正常皮質(N)とにROIを設定し、T/N比として算出した。18F- α -methyl tyrosine PET のT/N比は全神経膠腫症例において悪性度(WHOグレード)とに有意な相関関係がみられた。病理組織型ではastrocytic tumorで悪性度(WHOグレード)とに有意な相関関係がみられたが、oligodendroglial tumorではその傾向はあるものの有意な相関関係はみられなかった。SUVmax, T/N比はastrocytic tumorに比べてoligodendroglial tumorで高い傾向にあった。

今後はL型アミノ酸トランスポーター1(LAT-1)の発現の程度、血管増生の程度、血液脳関門の破綻の程度、細胞増殖能など組織学的解析を行い、FMTの神経膠腫における集積機序の解明をすすめる。病理組織診断用に手術摘出で得られた腫瘍組織(既存試料)からパラフィン包埋切片を作成し、以下の免疫染色を行う。①L-type amino acid transporter 1(LAT1)抗ヒトLAT1モノクローナル抗体を用いて免疫染色を行い、LAT1の発現を解析する。LAT1は12回膜貫通型の膜蛋白であり、膜1回貫通型の糖蛋白である4F2 heavy chain(4F2hcまたはCD98)とヘテロ2量体を形成することで初めて機能する。抗ヒト4F2 heavy chainポリクローナル抗体(Trans Genic Inc.)を用いて4F2hcの発現についても解析を行う。②CD31, CD34 血管増生の程度を解析するため血管内皮細胞のマーカーであるCD31, CD34を用いる。抗ヒトCD31モノクローナル抗体、抗ヒトCD34モノクローナル抗体を用いて免疫染色を行う。③Ki-67 細胞増殖能の指標として抗Ki-67モノクローナル抗体(clone MIB-1, DAKO)を用いて免疫染色を行い、MIB-1 LIを算出し解析中である。

5. 高気圧酸素療法による放射線増感作用の機能解析

グリオブラストーマは悪性度の高い脳腫瘍であり、悪制度の高さゆえに血管が行き渡らず腫瘍内は低酸素、低栄養な状態にある。このような低酸素環境にある腫瘍細胞は放射線抵抗性を示すことが知られている。臨床においてHBOを組み合わせた脳腫瘍への放射線治療により患者の平均生存日数が延長することを明らかにしているが、HBOによる効果の分子機序は未だに不明である。放射線感受性へのHBOの影響の分子メカニズムを明らかにするため、マウスを用いたヒトグリオブラストーマの異種移植をした動物実験モデルを確立し、放射線とHBO併用群において優位に腫瘍の増殖遅延がみられた。この腫瘍モデルを用いた網羅的遺伝子発現解析の結果から放射線治療群とHBO併用群を比較し4倍以上の差がある47遺伝子を候補遺伝子として得ることができた。また、放射線治療群で顕著に発現上昇した遺伝子群には低酸素応答転写因子HIF-1の下流遺伝子、解糖系酵素や血管新生増殖因子などが含まれていたが、HBO群では発現が低下または見られなかった、このことはHBOにより低酸素状態にある腫瘍内部の酸素分圧が上昇したことを示唆している。我々は低酸素マーカーとしてCA9に着目し、組織染色を行ったところ、CA9はグリオブラストーマ特異的な組織構造である柵状配列部位に高発現していた。この柵状配列は放射線により崩壊しCA9は腫瘍内に散在したが、高気圧酸素に

より酸素化されることで散在したCA9の発現が抑制された。以上のことから高気圧酸素療法の放射線治療への効果は、放射線による壊死部を囲む柵状配列の崩壊により拡散した低酸素細胞を酸素化し放射線抵抗性を減少させていることが明らかとなった。

6. ショウジョウバエFrayの低酸素応答に関する研究

低酸素応答機構解明のために、RNAi干渉技術により成虫に成長後、目的遺伝子の発現を抑制できるショウジョウバエRNAiライブラリーを用いて、低酸素抵抗性を示す系統の網羅的な探索を行い、独立した6675系統のRNAiハエについて低酸素環境下で40時間飼育し、生死を指標としてスクリーニングした結果、低酸素応答遺伝子Frayを見いだした。Fray-RNAiはハエの全身で発現抑制させた場合のみならず、脳だけで発現抑制させた場合においても低酸素環境で優位に生存したことから、Frayが脳において低酸素に応答した細胞死に関与する重要な遺伝子であることが示された。低酸素環境では、各種解糖系酵素に加え糖新生酵素であるPEPCKが発現上昇することが知られている。興味深いことに低酸素で発現が上昇するのは、コントロール群GFP-RNAiではミトコンドリア型PEPCK-mであるのに対し、Fray-RNAiは細胞質型PEPCK-cの発現が上昇していた。Fray遺伝子の発現抑制により糖代謝システムがミトコンドリアから解糖系にシフトし、Warburg効果により低酸素抵抗性を獲得したことが考えられる。加えてヒト株化細胞を用いた実験においてFrayのヒトホモログを発現抑制することにより低酸素応答因子HIF-1のタンパク量が増加し転写活性が上昇することを新たに見いだした。

7. その他の研究

悪性神経膠腫に対する多剤併用化学療法の確立

悪性神経膠腫(神経膠芽腫:GBM, 退形成性星細胞種:AA, 退形成性乏突起膠腫:A0)は予後不良な疾患であり、極めて高い増殖能と浸潤能のため、現在の標準治療では治癒困難である。拡大局所放射線治療(60Gy/30Fr)とTemozolomide(TMZ)75mg/m²・42間投与を行った後、TMZ 150-200mg/m²・5日間を28日周期で投与し、6周期投与する方法が標準治療となっているが、本邦においてBevacizumabが使用可能になり、当院においてもBevacizumab(Bev)を併用した化学療法を導入し、効果安全性につき検討してきた。2013年8月から、悪性神経膠腫に対し、TMZ, interferon- β に加えてBev 10mg/kgを導入し、治療効果と安全性につき検討してきた。Bevを投与した後の最大の抗腫瘍効果を、悪性神経膠腫に対するRONO基準を用いて判定し、治療効果判定は、bevacizumabを投与してから進行するまでの無増悪生存期間(PFS)とした。安全性に関しては、出現した有害事象で検討した。その結果、Bevacizumabは認容性が良好で、vascular normalizationによる造影効果の減少、浮腫の減弱がみられたが、その効果は一時的であり、腫瘍の浸潤は抑制されず、限定的であった。神経膠芽腫は、複雑で多様なシグナル伝達経路を有し、単剤投与の限界も確認されてきているのが現状であり、複数のシグナル伝達経路を抑制する多剤併用分子標的療法の効果を検証するpreclinical studyが重要である。複数のシグナル伝達経路の中で、Aktを介するシグナル伝達経路が重要視されてきており、他の固形癌に対し

でも、このシグナル伝達経路を標的とした治療法が盛んに開発されている。そこで我々は、認容性が良好で、様々な悪性腫瘍に対して臨床的に使用可能となっているAktを標的とした分子標的療法の神経膠芽腫に対する臨床応用について研究している。AMPA-Akt シグナル伝達経路とPI3K-Akt シグナル伝達経路の両シグナル伝達経路を標的とした我々の最新の研究において、神経膠芽腫細胞株にカルシウム透過型AMPA受容体拮抗薬とPDGF受容体拮抗薬を併用投与した場合、単独投与群と併用投与群では、腫瘍増殖及びAktのリン酸化ともに有意に抑制された。この効果は正常マウス海馬神経細胞では認められず、正常神経細胞を阻害することなく、腫瘍増殖を抑制することが判明した。ヒト神経膠芽腫をヌードマウスに移植した異種移植モデルを用いた解析では、併用群で腫瘍体積の減少、壊死巣の増加及び細胞密度の減少が認められ、増殖能及び血管新生の減少が認められた。PDGF受容体拮抗薬であるImatinib mesylateやAMPA受容体拮抗薬であるTalampanelは、単独投与での効果は限定的であるが、併用投与による効果が期待される。また、PTENが欠失してPI3Kシグナル伝達経路が活性化された神経膠芽腫細胞に、経口PI3K阻害薬であるBKM120 (Buparlisib) とSmoothened (Smo)の阻害薬で Sonic Hedgehog (shh)シグナル伝達経路を抑制するLDE225(sonidegib)を併用投与した最近の研究では、併用投与により腫瘍の増殖抑制とアポトーシス誘導に相乗効果が認められた。BKM120は、手術不能局所進行性または転移性乳癌に対する臨床試験に使用されており、LDE225は、基底細胞癌や、再発・難治性髄芽腫に対する臨床試験に使用されているため、今後、神経膠芽腫への臨床応用が期待される。

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

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ソ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。現在までに神経膠腫15例に対して術中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。5-アミノレブリン酸投与下術中蛍光診断、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10:5。病理組織診断はhigh grade 13例、low grade 2例。腫瘍局在は側頭葉6例、前頭葉5例、島回3例、視床1例。左右は左10例、右5例であった。手術摘出度はgross total 6例、subtotal 2例、partial 7例。術前検討でgross totalな摘出が可能と判断された症例全例において、予定通りのgross totalな摘出が達成された。

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により確実でより安全な手術が可能となる。生命予後との関連についても解析中である。

脳神経血管内治療における診断画像解析

1. 脳動脈瘤

脳血管内コイル塞栓術において、動脈瘤ネックと近傍分枝血管との解剖学的位置関係の把握は、安全な塞栓術を行ううえで重要である。Digital subtraction angiography (DSA)は、微細な脳血管描出には優れており、とくに、回転DSAによる3D-DSAは動脈瘤と近傍血管との位置関係の把握には有効である。しかし、微細とはいえ積算画像であるので、動脈瘤壁と分枝血管壁が癒着し隣り合っている場合は、積算画像では造影剤による信号を一塊と描出してしまい、あたかも動脈瘤壁と分枝血管壁が融合しているように表現される。コイル塞栓術において、動脈瘤壁と分枝血管壁が融合しているのか、血管壁で分断されているのかは治療安全性の面で大きな違いであり、治療方法の選択の時点で正確に把握されていなければならない。そこで、回転DSAにおいて動脈瘤ネックと近傍分枝血管とが最も分離して表現される角度を選択し、その角度でDSAを行い、積算像ではない2次元のDSA像で動脈瘤ネックと近傍分枝血管との分離の程度を評価している。回転DSA、2次元DSA、実際の塞栓術でのコイルの安定性を評価し、術前の画像診断の有効性を比較解析中である。

2. 頸動脈、脳血管狭窄性病変

PTA、STENT留置術において、狭窄率は主にNASCET法を用いて計測されるが、正確な狭窄率評価は治療において必修項目である。回転DSAの3D再構成画像は血管描出に優れているが、あくまで積算画像であるので、実際の血管狭窄率とはわずかながらの偽陰性に算出されてしまう。そこで、回転DSAの3D再構成画像で最も狭窄率の高い角度を選択し、その角度でDSAを行い、積算像ではない2次元のDSA像で血管狭窄率を評価している。

また、Allura 3D-RA:PHILIPSの狭窄率自動解析ソフトによるCross Section View機能やEndo View機能を利用して、正確な血管径測定や、血管内壁側からの潰瘍性状観察などを行っている。

1. 錐体静脈の観察研究

小脳橋角部腫瘍の摘出術において、錐体静脈の損傷は術後に重篤な合併症を引き起こす可能性が高く、術中の重要項目の一つである。ただし、腫瘍の大きさや位置によっては、錐体静脈がすでに機能しておらず、側副血行路の発達により、正常静脈還流に影響がない症例も経験する。MRI、3D-CT、DSAを用いて腫瘍の位置、大きさ、錐体静脈の機能の有無などを評価し、実際の手術所見、術後経過と比較検討中である。

手術支援のための立体画像コンピューター・シミュレーションの開発

コンピューターの発達とともに3次元画像解析システムの能力が向上してきており、近年、臨床において実用的となり、必要不可欠となってきつつある。術前検討や術中において、脳実質、脳神経、脳腫瘍などの病変、脳動静脈、頭蓋骨などの解剖を立体的に把握することは重要であり、

CTやMRIなどによる画像精査は、脳機能温存を図りながら手術を行うには不可欠な検査である。しかしながら、通常のCTやMRIの画像は2次元画像であり、そのままのデータからでは立体的な解剖を把握することが困難であることがある。これを克服すべく、立体画像を検討し、より安全な手術を行うため本研究を施行した。関連する研究動向として、最近の国内では、CTやMRIなどを融合した立体画像が臨床において有効であることが確かめられ、発表されてきている (Kin et al. Jpn J Neurosurg 2013)。また、国外の動向では、立体画像による手術シミュレーションに加え、触覚的なシミュレーションが可能となっている (Sebastien et al. Neurosurgery 2012) が、実際の患者ではなく模擬患者についての訓練用となっている。本研究では、術前と術中支援のための立体画像コンピューター・シミュレーションの工夫と開発を行い、その臨床経験を積み重ねることで、手術向上への寄与を目的とする。具体例としては脳腫瘍例において合成された術野の3次元画像と実際の術野と比較して正確であることを確かめた。裸眼3D液晶モニターを用いた術前3D画像の検討を行い立体眼鏡を使用せず、裸眼にて立体像が把握できる特殊な画像モニターは有効であった。橋背側部海綿状血管腫に対する摘出術の一例では脳幹部の詳細な立体的な解剖を術前に検討することができ、手術戦略に寄与した。また術前戦略としての脳神経外科手術シミュレーションのための最新3D画像合成についての検討し皮質下腫瘍、脳動脈瘤、下垂体腫瘍、脳動静脈奇形、脳幹部海綿状血管腫、小脳橋角部腫瘍に対して立体画像を作成し、臨床的に有効であった。

HTLV1キャリアにおける脳腫瘍の発生頻度

HTLV1 (Human T Lymphotropic Virus Type I) はATL (成人T細胞白血病) の原因ウイルスとして知られており、かつては九州、沖縄に高頻度で発生したが、近年全国的な拡大が認められている。HTLV1はATL以外の様々な悪性腫瘍の病態への関与が指摘されているが、原発性脳腫瘍への関与は不明である。当科ではHTLV1キャリアの各種脳腫瘍の発生頻度の解析と腫瘍形成に関する影響を、Tax蛋白及び炎症反応の成立、維持に関与するox40, ox40L, 制御性T細胞の特異的マーカーであるFoxp3に対する抗体を用いて免疫組織学的に解析中である。対象は頭蓋内疾患として当科入院しHTLV1抗体検査を行った325人。内、脳腫瘍症例は235人、非脳腫瘍症例(外傷、血管障害その他)が90人であった。入院患者全体でのHTLV1抗体陽性率は7.4%であり、内、脳腫瘍症例では陽性率8.5%、非脳腫瘍症例では陽性率4.4%であった。腫瘍種別で見ると、Gliomaで陽性率5.8%(4/69人)、神経系腫瘍で陽性率4.5%(1/22人)、間葉系腫瘍で4.8%(1/21人)で、Meningiomaで陽性率12.0%(6/50人)、CNS Lymphomaで陽性率44.4%(4/9人)と高値を認めた。鞍上部腫瘍(下垂体腫瘍16例、頭蓋咽頭腫3例)では陽性率0%(0/27人)であった。免疫組織学的解析を行った21例において、Tax蛋白はキャリアおよび非キャリア患者の区別無く6例が陽性となり、Gliomaでは異型度の強い浸潤細胞でTax蛋白の発現を認め、腫瘍浸潤との関連が示唆された。Foxp3, ox40は全例陽性となるも、ox40L陽性例は1例であり、再発無く経過良好で推移している症例が存在することから、T細胞による免疫応答が腫瘍制御に関与している可能性が推測される。今後HTLV1の

oncogenesisへの関与をさらにRT-PCRを用いて解析を予定している。

プロトン磁気共鳴分光法(MRS)を用いた悪性神経膠腫におけるグルタミン酸活性の解析

グルタミン酸は悪性神経膠腫において、エネルギー源となっているだけでなく、腫瘍細胞の浸潤の際にも利用されている。浸潤傾向の強い高悪性度の神経膠腫は、多量のグルタミン酸を含有している可能性が考えられる。今回我々は、悪性神経膠腫のグルタミン酸の濃度を、プロトン磁気共鳴分光法(magnetic resonance spectroscopy ; MRS)を用いて定量解析し、グルタミン酸の濃度差と悪性度、組織学的関連について考察した。方法として悪性神経膠腫18症例(anaplastic astrocytoma 3例, anaplastic oligodendroglioma 2例, anaplastic oligoastrocytoma 1例, glioblastoma 12例)について、術前に施行したMRSデータをLC modelで解析した。Glutamate (Glu), Glutamine (Gln) およびLactate (Lac) をそれぞれCreatine (Cr) 値で除し、摘出標本の免疫組織学的所見と対比し、グルタミン酸を介する生物活性と、組織変化、悪性度、増殖態度との関連を検討した。結果はgrade IIIではGlu/Cr=1.22±0.63, Gln/Cr=1.54±0.598, Lac/Cr=1.30±1.21, grade IVではGlu/Cr=3.68±5.16, Gln/Cr=3.52±2.12, Lac/Cr=6.30±8.54と、全てにおいてgrade IVで数値が高い傾向を示した。病理組織ではgradeを問わず、浸潤最先端でグルタミン酸の陽性所見を認めた。grade IVの神経膠腫では、grade IIIに比べ、MRSにおいてglutamate, lactateともに高い濃度を示す傾向があった。MRSを用い、非侵襲的に診断の精度を高めることによって、腫瘍の増殖態度や悪性度などの生物活性を評価できることにより、効果的な治療を施行できる可能性がある。

Hybrid Assistive Limb(ロボットスーツHAL®)を使用した運動機能の改善

脳血管障害や脳腫瘍などの中枢神経障害による運動機能障害は、患者の日常生活を障害し、社会復帰を妨げる要因の一つである。早期からのリハビリテーションは運動機能の改善に有効であるが、発症急性期での随意的な運動は困難なことが多く、有効的な機能回復訓練を実施できないことが多い。当科では、ロボット技術を応用したHybrid Assistive Limb(ロボットスーツHAL®)を急性期ニューロリハビリテーションに取り入れている。ロボットスーツHAL®は脳神経科学・運動生理学・ロボット工学・IT技術を基に開発された動作支援機器であるが、その特徴は運動開始時に発生する生体信号を皮膚上で検出し、生体信号を基に関節運動を支援する。麻痺側上下肢の随意運動が困難な患者であっても、ロボットスーツHAL®が生体信号を検出することで随意的な関節運動が可能となり、急性期においても麻痺側上下肢を用いた機能回復訓練を実施することができた。急性期において単関節タイプのロボットスーツHAL®を用いて機能訓練を実施した患者は、歩行支援型のロボットスーツHAL®による訓練にも移行しやすく、早期から立位訓練や歩行訓練を実施でき、機能改善に係る期間が短縮される傾向にあった。さらに、ロボットスーツHAL®は慢性期脳血管障害患者の運動機能改善においてもその有効性の一部が示された。ロボットスーツHAL®を用いた歩行訓練によって、慢性期患者の歩行速度は短縮し、立位バランスの改善が認

められた。また、ロボットスーツHAL®を用いた訓練に起因した重篤な有害事象はなく、リハビリテーション現場における安全性についても確認できている。

小脳における認知機能の役割に関する研究—小脳腫瘍患者における海馬機能解析

近年小脳は、運動制御のみならず認知機能においても重要な役割を担っていることが明らかとなってきた。神経鞘腫、髄膜腫、類上皮腫などの良性腫瘍は、時として後上裂 Superior posterior fissure近傍の小脳後葉外側領域を圧迫することがある。今回我々は、①小脳橋角部腫瘍の患者(n=28)を対象とし、術前後に認知機能評価を行うことで、小脳後葉外側領域が担う機能について検討を行った。小脳腫瘍患者群は、健常群(n=23)と比較して、情報処理速度、作業記憶の成績において有意な成績の低下が認められた。右小脳腫瘍患者群(n=17)において、これらの成績低下はより顕著に認められた。さらに、②小脳の記憶機能に対する関与を検討するために、hippocampal memory circuitの重要な一側面であるpattern separation ability(似て非なる経験を識別する能力)に着目し解析を行った。fMRIを用いて小脳腫瘍患者のpattern separation taskの遂行を検討した結果、右小脳腫瘍群(n=12)において健常群(n=30)と比較して、lure taskの有意な正答率の低下が認められた。また、fMRIにてlure task(pattern separation abilityを評価するtask)に関与する領域として両側の単小葉/上半月小葉 bilateral cerebellar lobule VI/Crus I, 右側の海馬(海馬体歯状核部) Rt. Hippocampus(including DG)を含む9つの領域を同定した。Lure task遂行時のこれら9つの神経活動の血行動態反応の指標であるBlood -oxygen-level dependent (BOLD) signalとlure taskの正答率の相関分析を行ったところ、両側の単小葉/上半月小葉 bilateral cerebellar lobule VI/Crus I, 左側の中部帯状回前部Lt. anterior-middle cingulate gyrus(aMCC), 右側の海馬(海馬体歯状核部) Rt. hippocampus(including DG)の4領域の血中酸素濃度依存的シグナル変化(BOLD signal change)が正答率と関係していることが明らかとなった。③そこで安静時fMRI /resting-state functional MRI dataを用いてGlobal brain connectivity解析(全ての灰白質のボクセル間の相関解析)を行い、この4領域のGBC value(皮質・皮質下領域との結合性の程度)とlure taskの正答率の関連について検討を行った。健常群のデータより、右側の単小葉/上半月小葉 Rt. cerebellar lobule VI/Crus I, 左側の中部帯状回前部 Lt. aMCC, 右側の海馬(海馬体歯状核部) Rt. hippocampal DGのGBC valueがlure taskの正答率と正の相

関を示しており、これら3領域がpattern separation abilityを担う重要な脳領域であることが明らかとなった。小脳腫瘍患者群においては、腫瘍による小脳外側領域の圧迫により、これらの脳領域の機能的な結合性の変化が生じていることが示された。高いGBC valueを有する領域は、皮質と皮質下の活動を統合し、認知制御に影響を与える global hubとして機能すると考えられおり、小脳後葉外側領域(cerebellar lobule VI/Crus I)は、海馬体歯状核部 DGと中部帯状回前部aMCCと協働しながら、pattern separation abilityの機能を担っていると考えられる。

言語機能の障害メカニズムと脳の可塑性についての研究

脳疾患に起因する言語障害の解析を行っている。脳腫瘍症例の場合、術後の言語機能温存の為に、術前にfMRI(functionalMRI)やDTI(Diffusion tensor imaging)を実施し、症例の言語関連領域を推定して手術を施行している。そして術後にも神経心理学的評価と脳機能画像法による評価を継続的に実施し、言語機能の追跡を行っている。fMRIはある認知課題と関連した血流動態反応を脳賦活領域として可視化する事が可能である。そして、DTIは白質神経線維束を視覚化し、髄鞘性状や軸索性状について定量的な測定が可能である。言語症状との機能的な関連性をfMRIとDTIを用いて解析している。左側頭葉前方領域は言語障害を来さないという理由(Duffau2009)から緊急減圧や生検・摘出術の適応部位とされているが、その機能的な役割は依然不明確である。そのため左側頭葉前方領域を切除後の脳腫瘍症例について検討を行い、健常者との比較を行っている。左側頭葉前方領域の切除後の症例は、術後に固有名詞の喚語能力が低下する傾向があり、左側頭葉前方領域と固有名詞の喚語には関連があることが示唆された。左側頭葉前方領域と他の脳領域との機能的なconnectivity解析を実施していく。近年、左補足運動野とブローカ野を繋ぐFrontal aslant tractsという神経線維束が報告され(Catani 2012)、発話の流暢性、発話量との関連性が示唆されている。先行報告より、語列挙(語を一定時間にできるだけ多く想起させる課題)とFrontal aslant tractsとの関連が示唆されるが、現在報告はみられない。健常者のDTI解析においては左側のFrontal aslant tracts とのFA値(神経線維の等方向性の強さを示す)の有意な相関が確認された。Frontal aslant tractsと語想起、呼称能力との関連性について着目し、健常者や前頭葉領域に脳疾患を有する症例の解析を継続していく。

B. 研究業績

著 書

BD14001: 渡邊孝, 菅原健一, 長嶺英樹, 石内勝吾: 神経膠芽腫に対する Akt を標的とした分子標的療法. 1-3, 琉球医学会雑誌 33, 沖縄, 2014.

原 著

- OI14001: Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira Y, Arakaki K, Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Igarashi T, Ueno S, Matsushita M, Ishiuchi S, Masuzaki H, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y, Tamura M, Tsutsui M. Development of an experimentally useful model of acute myocardial infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse. *J Mol Cell Cardiol* 77: 29-41, 2014. A
- OI14002: Yogi A, Koga T, Azama K, Higa D, Ogawa K, Watanabe T, Ishiuchi S, Murayama S. Usefulness of the apparent diffusion coefficient (ADC) for predicting the consistency of intracranial meningiomas. *Clin Imaging* 38: 802-7, 2014. A
- OI14003: Faried A, Arifin MZ, Ishiuchi S, Kuwano H, Yazawa S. Enhanced expression of proapoptotic and autophagic proteins involved in the cell death of glioblastoma induced by synthetic glycans. *J Neurosurg* 120: 1298-308, 2014. A
- OI14004: Kaitsuka T, Katagiri C, Beesetty P, Nakamura K, Hourani S, Tomizawa K, Kozak JA, Matsushita M. Inactivation of TRPM7 kinase activity does not impair its channel function in mice. *Scientific reports*, 4: 5718, 2014. A
- OI14005: Watanabe T, Nagamine H, Ishiuchi S. Progression of cerebellar chronic encapsulated expanding hematoma during late pregnancy after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformation. *Surg Neurol Int* 30:5(Suppl 16): S575-9, 2014. A

国際学会発表

- PI14001: Nishimura M, Nagamine H, Hokama Y, Miyagi T, Ishiuchi S. Change of functional connectivity in motor areas and improvement of function of lower extremity by neurorehabilitation using robot-suit. 16th International Congress of the World Federation of Occupational Therapists. 2014.
- PI14002: Katagiri C, Matsushita M, Ishiuchi S. Effect of hyperbaric oxygenation treatment in radioresponse in glioblastoma. The 4th International Society of Radiation Neurobiology Conference. 2014.
- PI14003: Katagiri C, Kaitsuka T, Beesetty P, Nakamura K, Hourani S, Tomizawa K, Kozak JA, Matsushita M. Kinase activity of TRPM7 does not impair its channel function in kinase-inactive mutant mice. The 11th International Conference on Protein Phosphatase. 2014.

国内学会発表

- PD14001: 石内勝吾. 分子を基盤とした神経機能と病態, 神経幹細胞とグリオーマ遺伝子から疾患までの垂直的統合研究. 第16回ブレインサイエンス研究会. 特別講演. 2014.
- PD14002: 石内勝吾. 脳科学に基づいた脳神経外科学の発展をめざして, Development of neurological surgery based on brain science -. 群馬大学医学部脳神経外科同門会講演. 記念講演. 2014.
- PD14003: 石内勝吾. 脳科学に基づいた脳神経外科学の発展をめざして. 第8回奈良脳腫瘍研究会. 特別講演. 2014.
- PD14004: 石内勝吾. 放射線神経生物学の夜明け, 中枢神経系への放射線照射によって生じる高次機能障害の評価及びその予防法. 第36回日本生物学的精神医学会第57回日本神経化学会合同年会. シンポジウム. 2014.
- PD14005: 石内勝吾. 中枢神経系への放射線照射によって生じる高次機能障害の評価及び予防法. 第73回日本脳神経外科学会学術総会. シンポジウム. 2014.

- PD14006: 石内勝吾. -倫理が育む健康・福祉に貢献する研究-招待講演. Neurological surgery based on brain science. 公開シンポジウム. 2014.
- PD14007: 渡邊孝, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 金城雄生, 田村貴光, 石内勝吾. 悪性神経膠腫に対するアバスチン療法 琉球大学における使用経験. アバスチン悪性神経膠腫適応拡大講演会. 一般講演 2014.
- PD14008: 渡邊孝, 池間朋己, 宮城智央, 外間洋平, 長嶺英樹, 石内勝吾. 内視鏡下経蝶形骨洞手術とオクトレオチド徐放製剤による成長ホルモン産生下垂体腺腫に対する治療 当院におけるコントロール良好例と不良例の検証. 第 24 回間脳下垂体腫瘍学会. 2014.
- PD14009: 渡邊孝, 菅原健一, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 田村貴光, 石内勝吾. 悪性神経膠腫に対する多剤併用化学療法. 第 108 回沖縄県医師会脳神経外科分科会. 一般講演. 2014.
- PD14010: 渡邊孝, 池間朋己, 宮城智央, 外間洋平, 長嶺英樹, 益崎裕章, 石内勝吾. 下垂体腫瘍による成長ホルモン分泌不全と脂質代謝異常. 第 109 回沖縄県医師会脳神経外科分科会. 2014.
- PD14011: 渡邊孝, 外間洋平, 長嶺英樹, 宮城智央, 石内勝吾. 経頭蓋眼窩内腫瘍摘出術における生体吸収性インプラントとリン酸カルシウムペーストを用いた眼窩縁形成法の長期治療成績. 第 23 回脳神経外科手術と器機学会. 2014.
- PD14012: 渡邊孝, 菅原健一, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾. 悪性神経膠腫に対する Bevacizumab を併用した化学療法. Avastin malignant glioma 適応拡大 1 周年学術講演会. 2014.
- PD14013: 渡邊孝, 菅原健一, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾. 悪性神経膠腫に対する Bevacizumab を併用した化学療法. 第 73 回日本脳神経外科学会学術総会. 2014.
- PD14014: 渡邊孝, 山下懐, 上原貴行, 外間洋平, 石内勝吾. 内視鏡下経鼻的経蝶形骨洞手術における脳神経外科医と耳鼻咽喉科医との共同手術の技術的有用性. 第 21 回日本神経内視鏡学会. 2014.
- PD14015: 渡邊孝, 菅原健一, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝吾. 悪性神経膠腫に対する Bevacizumab を併用した化学療法. 第 32 回日本脳腫瘍学会学術総会. 2014.
- PD14016: 菅原健一, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 田村貴光, 渡邊孝, 石内勝吾. 先天性第XI因子欠損症を合併した中心前回膠芽腫の一例. 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会. ポスター. 2014.
- PD14017: 田村貴光. 神経線維腫症 1 型に合併した椎骨動静脈瘻の治療 1 例-再発なく長期経過良好な治療例-. 第 30 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2014.
- PD14018: 田村貴光, 兵頭明夫. Vertebral AVF in the neurofibromatosis type1: A case report. 第 30 回日本脳神経血管内治療学会. 2014.
- PD14019: 田村貴光, 石内勝吾. Prevention of complications in interventional neuroradiology: Provocative test. 第 37 回沖縄 IVR 学会. 2014.
- PD14020: 田村貴光, 石内勝吾. Balloon occlusion test in carotid body tumors. 第 73 回日本脳神経外科学会総会. 2014.
- PD14021: 田村貴光, 石内勝吾. A using experience of Spider FXTM and PROTEGE®RX. 沖縄 第 1 回脳卒中診断・治療セミナー. 2014.
- PD14022: 田村貴光, 齋藤清. Aggressive resection improved long-term outcome of clival chordomas. 第 26 回日本頭蓋底外科学会. 2014.

- PD14023: 田村貴光, 兵頭明夫. Traumatic intracranial aneurysms treated with pure intra-aneurysmal coil embolizations. 第37回日本神経外傷学会. 2014.
- PD14024: 宮城智央, 小林繁貴, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 西村正彦, 田村貴光, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 3次元CG支援による脳神経外科. 第73回日本脳神経外科学会学術総会. 2014.
- PD14025: 外間洋平, 宮城智央, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 田村貴光, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 聴神経腫瘍手術と脳神経同定-3Dシミュレーションと手術の検証-. 第23回日本聴神経腫瘍研究会. 2014.
- PD14026: 長嶺英樹, 小林繁貴, 金城雄生, 外間洋平, 宮城智央, 西村正彦, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾, 平戸純子, 中里洋一. AT/RT症例の一例. 第32回日本脳腫瘍病理学会学術集会. 2014.
- PD14027: 長嶺英樹, 小林繁貴, 金城雄生, 外間洋平, 宮城智央, 西村正彦, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾, 平戸純子, 中里洋一. Rhabdoid cellを伴わないAT/RT症例. 第73回日本脳神経外科学会学術総会. 2014.
- PD14028: 小林繁貴, 渡邊孝, 菅原健一, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 石内勝吾. 側脳室体部に発生した造影効果のない充実性腫瘍の2症例. 第118回日本脳神経外科学会九州支部会. 2014.
- PD14029: 西村正彦, 長嶺英樹, 金城雄生, 田村貴光, 宮城智央, 外間洋平, 渡邊孝, 石内勝吾. 慢性期脳血管障害患者の上肢運動機能障害に対する経頭蓋直流電流刺激による治療と神経機能画像による評価. 第11回沖縄県作業療法学会. 2014.
- PD14030: 片桐千秋, 貝塚拓, Beesetty P, 中村健司, Hourani S, 富澤一仁, Kozak JA, 松下正之. TRPM7キナーゼ活性はTRPM7チャンネル活性に影響しない. 第37回日本分子生物学会年会. ポスター. 2014.
- PD14031: 片桐千秋, 松下正之. 低酸素環境に強いショウジョウバエのスクリーニング. 第15回極限環境生物学会. ポスター. 2014.
- PD14032: 片桐千秋, 圓谷智之, 岡本富士雄, 岡部幸司, 松下正之. TRPM7 is highly expressed in the odontoblasts. 第91回日本生理学会大会. ポスター. 2014.



眼科学講座

A. 研究課題の概要

1, 久米島における緑内障疫学調査(新垣淑邦, 酒井寛, 澤口昭一)

緑内障は40歳以上の人口の5%程度に発症している。緑内障は本邦における失明原因の第1位にランクされている。その病態は不可逆性であるため早期発見が重要となっている。

様々な種類の緑内障のうち、以前より、沖縄では臨床的に閉塞隅角緑内障が多いとされているが、そのはっきりとした全体像はつかめてなかった。

今回、沖縄全体の代表として久米島町で、40歳以上の住民約5000人全員を対象とする緑内障疫学調査が日本緑内障学会より企画され、実施した。

久米島町民にとっては緑内障の有病率を把握し、緑内障の早期発見治療を可能とする。さらに久米島町の調査結果を本邦全土の緑内障疫学調査と対比・比較することにより、日本全国の緑内障の病型分布について比較検討することを目的に、最新の緑内障診断機器を利用した調査も行っている。

2, 久米島における翼状片疫学調査(親川格, 照屋明子)

翼状片は、眼科領域疾患として非常にポピュラーな疾患の1つで、結膜から膜用物が角膜を覆うように伸展し、様々な程度の視力障害をきたす疾患である。以前より亜熱帯気候である沖縄は、有病率は高いとされていた。

今回、久米島町という特定の領域の住民全体を対象とした大規模な疫学調査を実施し、有病率を把握するとともに、涙液の性状その他眼表面疾患との関連も検討を行う予定である。

さらに久米島町の調査結果を、本邦全土の疫学調査と対比、

比較することにより日本全土の翼状片の病型分布について比較検討することを目的に、大規模疫学調査を実施している。

3, 超音波生体顕微鏡(UBM)の新規ソフトウェアの開発(酒井寛, 澤口昭一)

超音波生体顕微鏡(UBM)は高周波を用い精密な前眼部画像を取得出来る機器であり緑内障診療において非常に有用である。今回、あらたな定量的解析の開発を目指して東京大学、トーマコーポレーションと共同で新規ソフトウェア作成の共同研究を行っている。

4, 機能的隅角閉塞の臨床的意義の研究(酒井寛, 澤口昭一)

原発閉塞隅角症および原発閉塞隅角緑内障は、沖縄県において頻度が高く、失明原因となり得る疾患であり重要である。今回、超音波生体顕微鏡(UBM)を用いて原発閉塞隅角症における機能的隅角閉塞の果たす役割を評価するあたらしい手法を考案した。今後、学会発表、論文の作成を行う予定である。

5, 23ゲージ, 25ゲージ硝子体手術の臨床的研究

硝子体手術では従来の20ゲージから、23ゲージおよび25ゲージへと小切開化してきている。しかし、その適応となる疾患や病態はまだ不明瞭であり、本邦でも統一されていない。今回、23ゲージ, 25ゲージシステムを導入し、手術適応、術式の問題点を明らかにしていく。

B. 研究業績

原 著

- OI1401 Sawaguchi S et al: Primary Open-Angle Glaucoma in a Population Associated with High Prevalence of Primary Angle-Closure Glaucoma: The Kumejima Study. *Ophthalmology*, 121 (8): 1558-1665, 2014. (A)

国際学会発表

- PI1401 Sawaguchi S: Variation in Prevalence of Angle Closure with the Japanese population: The Kumejima Study. World Ophthalmology Congress
- PI1402 Sawaguchi S: Primary Angle Closure Glaucoma in Japan: The Kumejima Study. World Ophthalmology Congress

国内学会発表

- PD1401 新垣淑邦, 與那原理子, 酒井寛, 澤口昭一: EX-PRESS®チューブシャント手術後に著明な脈絡膜剥をきたした2症例. 第84回九州眼科学会, 久留米
- PD1402 新垣淑邦, 與那原理子, 酒井寛, 澤口昭一: APAC症例における角膜内皮細胞障害の関連因子. 第25回日本緑内障学会, 大阪

PD1403 下地貴子, 新垣淑邦, 與那原理子, 酒井寛, 澤口昭一: プロスタグランジン系点眼液と β ブロッカー点眼液併用からラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合 (ザラカム®配合点眼液) への切り替え効果の検討. 第25回日本緑内障学会, 大阪



A. 研究課題の概要

1. 小児・新生児における重症呼吸循環不全に対する治療法の臨床応用と合併症予防に関する研究（吉田朝秀, 呉屋英樹, 太田孝男）

体外式膜型人工肺(ECMO)は新生児遷延性肺高血圧症や重症呼吸器疾患に用いられ、予後を改善してきた。当センターでは平成26年度に重症呼吸障害1名にECMO導入例があり、平成12年以来、通算25例中、18例救命となった。神経学的な予後の改善を目的として頸動脈のcut-downを必要としないV-V ECMOや頸動脈の再建を積極的に行なっている。

重症呼吸障害に対し、平成13年より導入した一酸化窒素(NO)吸入療法は、先天性横隔膜ヘルニアの他、重症感染症や新生児仮死、未熟児への導入が増えて呼吸状態の改善した症例を認めている。

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

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

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

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

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

4. 尿中ナトリウム排泄率(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, 太田孝男）

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

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

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

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

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

よび有効性を検討する。(倫理審査承認済み)

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

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

8. 同種造血幹細胞移植後合併症である慢性 GVHD における循環血中の抗原提示細胞に発現する NKG2D リガンドの病態関与への役割の解明 (浜田 聡, 宮本二郎, 大城登喜子, 屋宜 孟, 百名伸之)

同種造血幹細胞移植を受けた患者の約 30-70% が慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) を発症する。慢性 GVHD は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。NKG2D レセプターは NK 細胞, 細胞障害性 T 細胞および一部の CD4 陽性細胞に発現する活性化レセプターであり, 近年, NKG2D+CD4 陽性細胞が自己免疫疾患の病態に関与することが報告されている。また, 自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチ患者においては, 循環血中の抗原提示細胞 (B 細胞, 単球, 樹状細胞) に発現する特定の NKG2D リガンドが疾患特異的に増加している。本研究では, 慢性 GVHD におけるこのような NKG2D リ

ガンドの役割を明らかにするため, 同種造血幹細胞移植症例について B 細胞, 単球サブセットに発現している NKG2D リガンドを経時的に測定し, 慢性 GVHD との関連を解析する。(倫理審査承認済み)

9. 沖縄県ムコ多糖症に対するイソフラボンによる治療効果 (知念安紹)

ムコ多糖症はリソソーム加水分解酵素の異常で, 進行性の精神運動発達遅滞などをきたし多くは 20 歳頃死亡する常染色体劣性遺伝病である。沖縄県ではムコ多糖症 III B 型が多く, NAGLU 遺伝子の R565P 変異が多い。大豆イソフラボンの成分で genistein が線維芽細胞を用いた実験でグリコサミノグリカン (GAG) 基質合成抑制するという報告がなされ, 臨床効果も一部報告されている。イソフラボンの長期投与において効果の有無を検討する。

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

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

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

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

B. 研究業績

著 書

- BD14001: 太田孝男. IV. ライフステージ別の脂質異常症ケーススタディ 1. 小児で LDL-C が高い. In: 脂質異常症診療ガイド Q&A 東京: 南山堂: 138-140, 2014. C
- BD14002: 太田孝男. 小児の高 LDL. In: jmedmook 第 31 号. 東京: 日本医事新報社: 114-118, 2014. C

原 著

- OI14001: Chinen Y, Higa T, Tomatsu S, Suzuki Y, Orii T, Hyakuna N. Long-term therapeutic efficacy of allogenic bone marrow transplantation in a patient with mucopolysaccharidosis IVA. *MGM reports* 1: 31-41, 2014. B
- OI14002: Shimada T, Kelly J, LaMarr WA, van Vlies N, Yasuda E, Mason RW, Mackenzie W, Kubaski F, Giugliani R, Chinen Y, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii KE, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Novel heparan sulfate assay by using automated high-throughput mass spectrometry: Application to monitoring and screening for mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 113: 92-99, 2014. B
- OI14003: Hyakuna N, Muramatsu H, Higa T, Chinen Y, Wang X, Kojima S. Germline mutation of CBL is associated with moyamoya disease in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome-like disorder. *Pediatr Blood Cancer* 62: 542-544, 2014. B
- OI14004: Umeda K, Adachi S, Tanaka S, Ogawa A, Hatakeyama N, Kudo K, Sakata N, Igarashi S, Ohshima K, Hyakuna N, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Azuma E, Koh K, Sawada A, Kato K, Inoue M, Atsuta Y, Takami A, Murata M; on behalf of the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of continuous and twice-daily infusions of cyclosporine A for graft-versus-host-disease prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct 12. doi: 10.1002/pbc.25243. B
- OI14005: Morichika K, Nakachi S, Tomoyose T, Shimabukuro N, Tamaki K, Tedokon I, Nishi Y, Hyakuna N, Fukushima T, Masuzaki H. A rare case of septic pulmonary embolism caused by infection-associated catheter removal in a patient with Hodgkin's lymphoma. *Int Med* 53: 1215-20, 2014 B
- OI14006: Hyakuna N, Shimomura Y, Watanabe A, Taga T, Kikuta A, Matsushita T, Kogawa K, Kawakami C, Horikoshi Y, Iwai T, Okamoto Y, Tsurusawa M, Asami K; Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG). Assessment of corticosteroid-induced osteonecrosis in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 36: 22-29, 2014 B
- OI14007: Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Hirata O, Minegishi S, Imai K, Hyakuna N, Muramatsu H, Kojima S, Ozaki Y, Imai T, Takeda S, Okazaki T, Ito T, Yasunaga S, Takihara Y, Bryant VL, Kong XF, Cypowyj S, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casanova JL, Morio T, Kobayashi M. Simple diagnosis of STAT1 gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Leukoc Biol* 95: 667-76, 2014 B

総 説

- RI14001: Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, Ruhnke K, Shimada T, Mackenzie WG, Mason R, Thacker MM, Theroux M, Montaña AM, Alméciga-Díaz CJ, Barrera LA, Chinen Y, Sly WS, Rowan D, Suzuki Y, Orii T. Orphan Drug Therapy in the treatment of Lysosomal Storage Disorders. *Pediatr Endocrinol Rev* 11: 1-11, 2014. B
- RI14002: Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, Ruhnke K, Shimada T, Mackenzie WG, Mason R, Thacker MM, Theroux M, Montaña AM, Alméciga-Díaz CJ, Barrera LA, Chinen Y, Sly WS, Rowan D, Suzuki Y, Orii T. Morquio A syndrome: diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev* 12: 141-151, 2014. B
- RI14003: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Biro S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, B

- Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, and Yokote K. Diagnosis of atherosclerosis. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb* 21: 296-298, 2014.
- RI14004: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Biro S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, and Yokote K. Women. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb* 21: 291-295, 2014. B
- RI14005: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Biro S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, and Yokote K. The elderly. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb* 21: 180-185, 2014. B
- RI14006: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Biro S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, and Yokote K. Cerebrovascular disease. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb* 21: 175-179, 2014. B
- RI14007: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Biro S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, and Yokote K. Chronic kidney disease. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb* 21: 173-174, 2014. B
- RI14008: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Biro S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, and Yokote K. Diabetes Mellitus. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb* 21:93-98, 2014. B
- RI14009: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Biro S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, and Yokote K. Coronary heart disease. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb* 21: 86-92, 2014. B
- RI14010: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Biro S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, and Yokote K. Other type of primary hyperlipoproteinemia (Hyperlipidemia). Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular

diseases in Japan -2012 version. J Atheroscler Thromb 21:82-85, 2014.

RI14001: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Biro S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, and Yokote K. Familial hypercholesterolemia. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. J Atheroscler Thromb 21: 6-10, 2014. B

RI140011: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Biro S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, and Yokote K. Metabolic syndrome. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. J Atheroscler Thromb 21: 1-5, 2014. B

国内学会発表

PD14001: 浜田和弥: 毛孔性紅色疵糠疹に合併したアトピー性皮膚炎の一例. 第 65 回九州小児科学会, 大分市, 2014. 11. 22-23.

PD14002: 浜田和弥, 奥間稔, 大城征: 副腎機能抑制をはじめとする全身合併症を来したアトピー性皮膚炎の一例. 第 51 回日本小児アレルギー学会学術集会. 四日市, 2014. 11. 8-9.

PD14003: 呉屋英樹, 飯田展弘, 長崎拓, 吉田朝秀, 太田孝男, 安里義秀: 当院における超低出生体重児の短期予後についての検討. 第 79 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 3. 9.

PD14004: 喜友名しのぶ, 浜田和弥, 金武有為子, 下地圭, 大城あずさ, 玉城邦人, 兼次拓也, 知念安紹, 金城紀子, 太田孝男: 最重症型アトピー性皮膚炎と全身合併症の管理に苦慮した一例. 第 79 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 3. 9.

PD14005: 新垣真弓, 浜田和弥, 普久原夏, 仲村貞郎, 大城あずさ, 玉城邦人, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 太田孝男: 診断に苦慮した小児汎発性膿疱性乾癬の乳児例. 第 80 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 9. 14.

PD14006: 新垣真弓, 浜田和弥, 普久原夏, 仲村貞郎, 大城あずさ, 玉城邦人, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 太田孝男: 診断に苦慮した小児汎発性膿疱性乾癬の乳児例. 第 80 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 9. 14.

PD14007: 宮城俊雅, 閑野知佳, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 13 トリソミーに近位型尿細管性アシドーシスを合併した 1 例. 第 80 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 9. 14.

PD14008: 金武有為子, 上原太一, 宮本二郎, 浜田聡, 百名伸之: 慢性 GVHD 治療中に真菌感染による肺の空洞病変を来した二例. 第 80 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 9. 14.

PD14009: 金城紀子, 兼次拓也, 吉田朝秀: “ホスピタル・トイ・キャラバン in 沖縄” プロジェクト報告. 第 80 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 9. 14.

PD14010: 安木大地, 仲村貞郎, 新垣真弓, 大城あずさ, 浜田和弥, 玉城邦人, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 太田孝男: 気管支喘息発作のステロイド治療中に, 十二指腸潰瘍穿孔をきたした 21 trisomy の 1 例. 第 81 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 12. 21.

PD14011: 新垣真弓, 宮本二郎, 上原太一, 浜田聡, 百名伸之: 診断に苦慮した B 前駆細胞性リンパ芽球形リンパ腫の 1 例. 第 81 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 12. 21.

- PD14012: 喜友名しのぶ, 閑野知佳, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 早産となった重症 CCAM (先天性嚢胞性腺腫様形成異常) の 2 例. 第 81 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 12. 21.
- PD14013: 知念安紹: ムコ多糖症 IV 型に対する造血幹細胞移植. 第 18 回日本ムコ多糖症研究会, 千葉市, 2014. 8. 1.
- PD14014: 知念安紹: 小児・周産期における遺伝看護実践 (医師の立場から). 第 13 回日本遺伝看護学会, 西原町, 2014. 10. 25-26.
- PD14015: 知念安紹: 子どもの健康と環境に関する全国調査と健康心理学の貢献 (北海道から沖縄までカバーするエコチル調査の実践). 第 27 回日本健康心理学会, 恩納村, 2014. 11. 1-2.
- PD14016: 呉屋英樹, 閑野知佳, 吉田朝秀: FENa による PDA 発症の予測および CAM との関係について. 第 59 回未熟児新生児学会学術集会, 松山市, 2014. 11. 10-12.
- PD14017: 金城紀子 浜田和弥: 慢性動脈閉塞性血管障害の 12 才男児. 第 58 回日本リウマチ学会総会, 東京, 2014. 4. 25.
- PD14018: 浜田和弥, 宮城俊雅, 金城紀子: マクロファージ活性化症候群 (MAS) を合併した全身型若年性特発性関節炎 (s-JIA) の 2 例. 第 6 回 KOCs 小児リウマチ研究会, 福岡市, 2014. 5. 31.
- PD14019: 金城紀子, 国島知子, 浜田和弥, 太田孝男: 小児期発症リウマチ性疾患の移行医療について～自験例のまとめ～. 第 24 回日本小児リウマチ学会総会, 仙台市, 2014. 10. 3-5.
- PD14020: 浜田和弥, 金城紀子, 太田孝男: 消化管出血を反復し, 回盲部動静脈瘻を合併した難治性若年性皮膚筋炎. 第 24 回日本小児リウマチ学会総会, 仙台市, 2014. 10. 3-5.
- PD14021: 国島知子, 金城紀子, 浜田和弥, 太田孝男: 小児期発症のシェーグレン症候群の 9 例. 第 2 4 回日本小児リウマチ学会総会, 仙台市, 2014. 10. 3-5.
- PD14022: 鬼頭敏幸, 伊藤秀一, 井上祐三朗, 今川智之, 岩田直美, 大倉有加, 北川好郎, 金城紀子: 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群のための新しい分類基準作成のための国際会議報告. 第 24 回日本小児リウマチ学会総会, 仙台市, 2014. 10. 3-5.
- PD14023: 兼次拓也, 下地圭: 睡眠時無呼吸症候群を合併した高度肥満の 1 男児例. 第 48 回日本小児内分泌学会学術集会, 浜松市, 2014. 9. 25-27.
- PD14024: 大城あずさ, 玉城邦人: ミオクロニー重積状態に対して levetiracetam が有効であったムコ多糖症 3A 型の一症例. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松市, 2014. 5. 29-31.
- PD14025: 玉城邦人, 大城あずさ, 複雑部分発作に対しルフィナミドが有効であった Lennox-Gastaut 症候群の一例. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松市, 2014. 5. 29-31.
- PD140026: 大城あずさ, 仲村貞郎, 玉城邦人: 抗 MOG 抗体陽性 clinically isolated syndrome の 1 例. 第 73 回沖縄小児神経懇話会, 沖縄, 2014. 7. 4.
- PD14027: 大城あずさ, 知念安紹: 難治性ミオクロニーに対して levetiracetam が有効であったムコ多糖症 III 型の 2 症例, 第 11 回九州先天代謝異常研究会, 福岡市, 2014. 7. 12.

- PD14028: 大城あずさ, 仲村貞郎, 玉城邦人, 太田孝男, 佐藤ダグラス, 高橋利幸, 中島一郎, 藤原一男: 血漿交換療法を行った抗 MOG 抗体陽性 clinically isolated syndrome の 1 例. 第 77 回日本小児神経学会九州地方会, 福岡市, 2014. 8. 3.
- PD14029: 大城あずさ, 仲村貞郎, 玉城邦人, 知念安紹: プロピオン酸血症におけるアシドーシス発作時の血糖状態. 第 56 回先天代謝異常学会総会. 仙台市, 2014. 11. 13-15.
- PD14030: 比嘉猛, 松田竹広, 嘉数真理子, 中矢代真美, 鍋島泰典, 糸洲倫江, 宮本二郎, 水野裕美子, 藤原直樹, 百名伸之: 同種幹細胞移植後の心嚢液貯留に対しトリアムシノロン心嚢内局注を行った 2 例. 第 56 回日本小児血液・がん学会, 岡山市, 2014. 11. 28-30.
- PD14031: 上原太一, 百名伸之, 浜田聡, 宮本二郎, 新垣真弓: 一過性に骨髓低形成を伴う汎血球減少が先行した小児急性リンパ性白血病の 2 例. 第 56 回日本小児血液・がん学会, 岡山市, 2014. 11. 28-30.
- PD14032: 嘉数真理子, 浜田聡, 糸洲倫江, 百名伸之: 同種造血細胞移植後に MRI にて鉄過剰を認め Deferasirox を使用した小児 6 例の検討. 造血細胞移植学会, 宜野湾市, 2014. 3. 7-9.
- PD14033: 宮本二郎, 松田竹広, 比嘉 猛, 中矢代真美, 嘉数真理子, 浜田 聡, 糸洲倫江, 百名伸之. 臍帯血移植後に重症肺高血圧を合併した再発乳児 ALL の 1 例. 造血細胞移植学会, 宜野湾市, 2014. 3. 7-9.
- PD14034: 百名伸之: がんのことをこどもにどう伝えるか?. 第 36 回造血細胞移植学会, 宜野湾市, 2014. 3. 7-9.



A. 研究課題の概要

1. 内反性乳頭腫、上顎悪性腫瘍におけるヒト乳頭腫ウイルスの感染に関する研究(長谷川昌宏, 鄧澤義, 上原貴行, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男)

内反性乳頭腫と癌病変が混在する病変を認めるものの、癌化のメカニズムやHPV感染が果たす役割は不明の点が多い。子宮頸癌では軽度異型性, 中等度異型性, 高度異型性, 上皮内癌へと進行してゆく経過を観察できるため, HPV感染による癌化のステップは子宮頸癌でよく解析されている。子宮頸癌ではインテグレーションと長期間の持続感染を経て, 高度異形成から上皮内癌, 浸潤癌へ移行する。

HPVにより癌化を生じるためには, インテグレーションによるE6・E7の高発現が必要であるため, E6・E7高発現を確認することがHPV関連頭頸部癌の診断に必要である。良好な抗体がないことから, E6/E7 遺伝子発現で代用する報告が多い。しかし, mRNA計測は手技が煩雑で研究目的ではよいが, 一般臨床で用いることはコストの点からも難しい。炎症性粘膜, 内反性乳頭腫, 内反性乳頭腫の悪性転化例, 上顎癌の組織を用いて, HPV感染, ウイルス量を測定し, 免疫染色結果(p16, pRb, p53)と比較した。HPV感染は, 慢性副鼻腔炎の6.3%, 内反性乳頭腫の29.4%, 内反性乳頭腫の悪性転化例では40.0%, 上顎癌の25%に見られた。検出されたHPVの内, HPV16型が76.9%を占めた。ウイルス量は上顎癌, 内反性乳頭腫の悪性転化例で有意に高く, またインテグレーションを認めた。免疫染色では副鼻腔粘膜では発現しているpRbがHPV感染の見られる例では発現が消失していた。p16はHPV感染のサロゲートマーカーとして一般的に知られているが, 内反性乳頭腫ではHPV感染に関わらず82.4%で発現しており, 鼻副鼻腔疾患ではp16がサロゲートマーカーにならないことを初めて報告した。内反性乳頭腫で見られるp16発現亢進は特異的であり, 2015年度はさらに解析を行う予定である。この研究内容は国際学会, 国際誌に投稿し受理された。また科学研究費補助金(基盤C)を新たに2015年から獲得した。

2. 頭頸部癌発症に関与するウイルス感染の研究(長谷川昌宏, 鄧澤義, 上原貴行, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男)

中咽頭癌の標準治療である化学放射線治療におけるHPV感染の役割を上記基準で検討した。化学放射線治療奏功例は, 頸部転移が少ない, HPV感染が多いことが判明した。中咽頭癌ではT因子よりもN因子が予後と相関し, さらにHPV関連癌で予後は良いことを反映していることがわかった。さらに計画的頸部郭清の適応に, HPV感染を加えることで不必要な頸部郭清を避けることができる可能性が示唆された。この結果は国際学会, 国際誌で発表した。

EBウイルスとHPVウイルスの共感染についてはこれまで報告がなく, これについて検討した。EBウイルスとHPVの共感染は頭頸部癌の1%, 上咽頭癌の10%に見られるに過ぎず, 稀な状態であることがわかった。またHPV感染は頭頸部癌の

予後と関連していたが, EBウイルスは予後と関連しなかった。EBウイルスDNAは頭頸部癌の69.9%に検出され, その73.3%はtype A, 18.5%がtype B, A, B両方の感染は8.2%にみられた。EBER in situ hybridizationにより腫瘍細胞のHPV感染を調査した結果, 頭頸部癌の6.2%で感染が見つかった。しかしこの多くは上咽頭癌であり, 上咽頭癌では60%にEBウイルス感染を認めた。

中華人民共和国では, 喉頭癌におけるHPV感染に地域差が見られることから, 中華人民共和国からの報告例に関してシステマティックレビューをおこなった。その結果, 喉頭癌のHPV陽性率は32%, HPV16/18型は30%に, HPV6/11型は12%に見られた。この結果は日本でのデータ(約13%)と比較して多いことが判明した。また中国西部では感染率が44%になるが, 中国南部では18%であり, EBウイルス感染とも異なるウイルス感染様式を示した。この結果は国際学会, 国際誌で発表した。

科学研究費補助金(基盤C)を引き続き2015年から助成獲得した。

3. 頭頸部癌発症に関与するアルコール代謝関連遺伝子, 喫煙関連遺伝子の研究(山下懐, 鄧澤義, 長谷川昌宏, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男)

頭頸部癌発症, 重複癌発症にアルコール代謝に関わるADH1B, ALDH2の酵素活性が関係するとの報告がみられる。当科で治療をおこなった頭頸部癌新鮮例, 良性疾患で手術をおこなった症例でアルコール代謝に関わる遺伝子多型, たばこ中に含まれる喫煙による有害物質排泄に関与する遺伝子多型を引き続き調査している。HPV感染例でも喫煙者では予後が悪いとされているが, 日本ではALDH2の遺伝子多型は欧米と異なっており, 喫煙よりもアルコール摂取の影響が強くみられた。治療成績との関連を検討中である。これまで健康人129例, 頭頸部癌症例78例の解析を行った。

頭頸部癌全体ではADH1B2/2型はオッズ比2.1で頭頸部癌にかかりやすく, ALDH1/2が型はオッズ比3.8で頭頸部癌になりやすかった。喫煙に関する遺伝子多型についてはいずれも多変量解析では有意のものがなかった。頭頸部癌の全症例の5年粗生存率は58.1%であり, 各因子と予後について解析を行った。その結果Kaplan-Meier法ではALDH2 1/2型のものには有意に予後が良いことが判明した。現在サブ解析を行い, 2015年度に解析結果を国際誌に発表する予定である。

4. 高圧酸素治療を用いた頭頸部悪性腫瘍化学放射線同時併用療法副作用軽減に関する研究(山下懐, 鈴木幹男)

引き続き症例を蓄積している。現在までは有意の差を認めない。

5. 沖縄県における難聴遺伝子に関する研究(我那覇章, 鈴木幹男)

難聴遺伝子が1990年代から多く発見された。しかし、次世代シーケンサーを用いて、引き続き遺伝子解析をおこなった。当該年度ではNog遺伝子の解析を中心にを行い、新規変異を発見した。この研究は科学研究費補助金(基盤研究C)より助成を受けを行い、国際誌に発表した。

6. functional MRIを用いた聴覚、前庭覚、味覚、嚥下機能、喉頭機能、顔面神経機能の研究(喜友名朝則, 新垣香太, 鈴木幹男)

functional MRIによる脳機能解析は1991年に初めて報告され、優れた空間分解能と時間分解能、被爆がないことから急速に研究が進んでいる。頭頸部領域には感覚器が多く含まれ、感覚器障害が生じた場合の中枢での感覚受容メカニズムを解明することは临床上重要である。functional MRIを用いて聴覚、嗅覚、前庭覚、嚥下機能、味覚、喉頭機能について解析を進めている。対象は健康人ボランティア及び耳鼻咽喉・頭頸部領域の感覚・運動障害を持つ患者(難聴、めまい、嚥下障害、発声障害、味覚障害、顔面神経麻痺など)で、本研究に同意をえられたヒトである。実施場所(MRI撮像)は、当院放射線部の協力を得て医学部附属病院MR室でおこなう。データ解析は耳鼻咽喉・頭頸部外科に設置したワークステーションを用いておこなっている。これまでのデータをまとめ国際誌に発表した。

Resting-state fMRIを用いて、functional connectivityを検討し、国際誌に投稿予定である。引き続き顔面運動にともなう脳活動、顔面神経麻痺患者の解析を続行中である。この研究は科学研究費補助金(基盤C)より助成を受け実施している。

7. 頭頸部悪性腫瘍に対する高気圧酸素療法の効果に関しての実験的研究(赤澤幸則, 真栄田裕行)

癌の増殖および抑制は腫瘍本体および周囲の環境の酸素濃度に影響を受けることが知られている。コンベンショナルラットおよび遺伝子改変ラットを用いて、高濃度酸素環境下における悪性腫瘍(舌癌)の増殖速度の変化や抑制効果の有無について検討した。予測に反して、高濃度酸素環境は

腫瘍発育に明かな抑制、増殖などの変化をもたらさなかったため、それ以上の検討を行えなかった。

8. 頭頸部癌治療におけるLOX-1発現に関する検討(真栄田裕行, 赤澤幸則)

Lysyl Oxidase type-1(以下LOX-1)は低酸素濃度の環境下で誘導される遺伝子および遺伝子産物として知られている。頭頸部扁平上皮癌において高頻度に発現し、予後やリンパ節転移の予測因子になり得ることが報告されている。本研究はLOX-1の臨床応用を目指しており、最終的には頭頸部癌に有効な新規治療方法を確立することを目的としている。具体的にはヒトLOX-1のcDNAクローニングを行い、種々の方法で結合タンパク質の探索をすると共に、抗LOX-1抗体を製してLOX-1の細胞内発現や局在を検討している。さらに頭頸部癌細胞株あるいは組織におけるLOX-1の発現解析を順次施行する。2015年から科学研究費補助金(基盤C)を獲得した。

9. 頭頸部癌細胞におけるリゾフォスファチジン酸受容体LPA4発現の意義に関する研究(又吉宣)

リゾフォスファチジン酸(LPA)は生体内において細胞の増殖能や遊走能の亢進、抗アポトーシス作用等様々な生理活性を有する脂質メディエーターである。その受容体のサブタイプは、以前より知られているLPA1-3に加え、近年遺伝的系譜を異にするLPA4-6に関する研究が進んでいる。我々は、ヒト喉頭癌細胞株SQ20B、ヒト咽頭癌細胞株Detroit562、ヒト子宮頸癌細胞株HeLa等を用いLPA受容体の発現様式やLPA刺激に対する増殖応答、遊走、抗アポトーシス作用に関する変化を調べた。SQ20Bでは増殖、遊走能においてLPA刺激に対する応答がみられ、アデノウイルスベクターを用いLPA4を過剰発現させた細胞株ではその作用が減弱した。LPA1とLPA4の下流のシグナリングが拮抗することが示唆され、現在その下流のシグナリングについて解析し、国際誌に発表した。さらに実際の頭頸部癌について発現を検討中である。この研究は2012年度から科学研究費補助金(若手B)から助成を受け引き続き実施し、2015年度から(基盤C)を獲得した。

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Hasegawa M, Maeda H, Deng Z, Kiyuna A, Ganaha A, Yamashita Y, Matayoshi S, Agena S, Toita T, Uehara T, Suzuki M. Prediction of concurrent chemoradiotherapy outcome in advanced oropharyngeal cancer. *Int J Oncol* 45: 2014. (A)
- OI14002: Zhang C, Deng Z, Chen Y, Xie M, Suzuki M. Is there a higher prevalence of human papillomavirus infection in Chinese laryngeal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 26: 2014. (A)
- OI14003: Deng Z, Uehara T, Maeda H, Hasegawa M, Matayoshi S, Kiyuna A, Agena S, Pan X, Zhang C, Yamashita Y, Xie M, Suzuki M. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infections and genotype distribution in head and neck cancers. (A)

PLoS One 9: 18, 2014.

- OI14004: Kiyuna A, Maeda H, Higa A, Shingaki K, Uehara T, Suzuki M. Brain activity related to phonation in young patients with adductor spasmodic dysphonia. *Auris Nasus Larynx* 41: 278-84, 2014. (A)
- OI14005: Deng Z, Hasegawa M, Aoki K, Matayoshi S, Kiyuna A, Yamashita Y, Uehara T, Agena S, Maeda H, Xie M, Suzuki M. A comprehensive evaluation of human papillomavirus positive status and p16INK4a overexpression as a prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 45: 67-76, 2014. (A)
- OI14006: Miyagawa M, Nishio SY, Usami S, Deafness Gene Study Consortium (Ganaha, A, Suzuki, M): Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by SLC26A4 mutations in the Japanese: a large cohort study. *J Hum Genet* 59: 262-8, 2014. (A)
- OI14007: Yano T, Nishio SY, Usami S, Deafness Gene Study Consortium (Ganaha, A, Suzuki, M): Frequency of mitochondrial mutations in non-syndromic hearing loss as well as possibly responsible variants found by whole mitochondrial genome screening. *J Hum Genet* 59: 100-6, 2014. (A)
- OD14001: 平川仁, 長谷川泰久: Head and Neck Cancer 頭頸部癌 頭頸部領域のセンチネルナビゲーション手術. *癌と化学療法* 41: 837-841, 2014. (B)

症例報告

- CD14001: 當山昌那, 親川仁貴, 鈴木幹男: 頸部リンパ節腫脹を主訴に受診した粟粒結核例. *日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会会誌* 2: 79-82, 2014. (B)
- CD14002: 高良星乃, 安慶名信也, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 非反回下喉頭神経を伴った甲状腺癌の1例. *喉頭* 26: 28-31, 2014. (B)
- CD14003: 近藤俊輔, 碓田猛真, 中原啓, 榎本雅夫, 赤澤幸則, 鈴木幹男: アニサキスアレルギーの2例. *耳鼻咽喉科臨床* 107: 563-567, 2014. (B)

総説

- RD14001: 鈴木幹男: ヒト乳頭腫ウイルス感染の現状と新しい展開 鼻副鼻腔腫瘍と HPV. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 117: 769-774, 2014. (B)
- RD14002: 鈴木幹男: 鼻副鼻腔腫瘍の診断と病理. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 117: 1212-1215, 2014. (B)
- RD14003: 鈴木幹男: 耳鼻咽喉科領域の痛みを考える-頸部の痛み-. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 117: 370-371, 2014. (B)
- RD14004: 鈴木幹男: [口腔粘膜の難治疾患への対応法] 口腔・咽頭特殊感染症. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 86: 1078-1083, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001: 真栄田裕行: Prognosis of the hypopharyngeal or cervical esophageal squamous cell carcinoma after treatment by operation or CCRT, 18th WCBIP/WCBE World Congress, Kyoto city, Japan, 4/13~16, 2014.
- PI14002: 喜友名朝則: Brain activity related to phonation in young patients with adductor spasmodic dysphonia, 18th WCBIP/WCBE World Congress, Kyoto city, Japan, 4/13~16, 2014.
- PI14003: 鈴木幹男: Human papillomavirus positive status and/or p16ink4a overexpression

versus HPV negative status and/or p16ink4a non-overexpression for the prognosis of head and neck squamous cell carcinoma. IFHNOS, NY, USA, 7/26~30, 2014.

PI14004: 又吉宣: Lysophosphatidic acid receptor 4 signaling potentially modulates malignant behavior in Laryngeal carcinoma cells. AAO-HNSF2014, FL, USA, 9/21~24, 2014.

国内学会発表

PD14001: 親川仁貴: 手術治療により症状が改善した茎状突起過長症の一例. 第24回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会, 香川. 1/30~31, 2014.

PD14002: 金城秀俊: 頭頸部領域以外の悪性腫瘍から頸部リンパ節へ転移を来した症例の検討. 第24回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会, 香川. 1/30~31, 2014.

PD14003: 真栄田裕行: HPVが検出された鱈性癌の一考察. 第24回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会, 香川. 1/30~31, 2014.

PD14004: 比嘉朋代: MTX関連鼻副鼻腔悪性リンパ腫の一例. 第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 徳島. 2/6~8, 2014.

PD14005: 喜友名朝則: 痙攣性発声障害の病因~functional MRIを用いた喉頭調節に関する中枢神経系の研究~. 第26回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 沖縄. 3/6~7, 2014.

PD14006: 真栄田裕行: 喉頭疾患とヒト乳頭腫ウイルス-喉頭疾患とHPV感染. 第26回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 沖縄. 3/6~7, 2014.

PD14007: 又吉宣: 喉頭扁平上皮癌におけるリゾフォスファチジン酸受容体4の機能解析. 第26回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 沖縄. 3/6~7, 2014.

PD14008: 赤澤幸則: 本当は怖い中耳炎のはなし~最近の中耳炎の傾向と治療~. 市民公開講座「耳の日」講演会, 沖縄. 3/9, 2014.

PD14009: 我那覇章: 聞こえを取り戻す~聞こえを補う医療の最前線~. 市民公開講座「耳の日」講演会, 沖縄. 3/9, 2014.

PD14010: 新垣香太: あなたの顔面神経マヒは耳から? ~顔面神経麻痺の原因, 治療からリハビリまで~. 市民公開講座「耳の日」講演会, 沖縄. 3/9, 2014.

PD14011: 比嘉輝之, 我那覇章, 赤澤幸則, 我那覇綾乃, 鈴木幹男: 外耳奇形を認めない耳小骨奇形の検討. 第120回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 4/5, 2014.

PD14012: 親川仁貴, 真栄田裕行, 金城秀俊, 比嘉朋代, 安慶名信也, 比嘉麻乃, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 切除により症状が劇的に改善した茎状突起過長症の一例. 第120回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 4/5, 2014.

PD14013: 金城秀俊, 真栄田裕行, 親川仁貴, 安慶名信也, 鈴木幹男: 体幹部悪性腫瘍の頭頸部領域への異所性転移に関する検討. 第120回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 4/5, 2014.

PD14014: 上原貴行, 長谷川昌宏, 山下懐, 鈴木幹男: 鼻性髄液漏に対する内視鏡下手術例の検討. 第120回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 4/5, 2014.

PD14015: 新垣香太, 長谷川昌宏, 鈴木幹男: 頭頸部領域における血管奇形の3治療例. 第120回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 4/5, 2014.

- PD14016: 我那覇章: Pathogenic substitution of IVS 15 + 5G > A in SLC26A4 in patients of Okinawa Islands with enlarged vestibular aqueduct syndrome or Pendred syndrome (沖縄県の前庭水管拡大症およびペンドレッド症候群における SLC26A4 遺伝子変異の検討). 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会 学位取得記念講演, 沖縄. 4/5, 2014.
- PD14017: 新垣香太: 頭頸部領域における血管奇形の治療経験. 第 57 回日本形成外科学会総会・学術集会, 長崎. 4/9~11, 2014.
- PD14018: 新濱明彦: 肋軟骨 2 本でつくる耳珠付低侵襲耳輪フレーム作成法. 57 回日本形成外科学会総会・学術集会, 長崎. 4/9~11, 2014.
- PD14019: 喜友名朝則, 新垣香太, 鈴木幹男: 健康人の発声に伴う脳活動の検討~様々な発声タスクを用いて~. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 福岡. 5/14~17, 2014.
- PD14020: 長谷川昌宏, 山下懐, 上原貴行, 當山昌那, 鈴木幹男: 当科における後鼻神経切断術の検討. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 福岡. 5/14~17, 2014.
- PD14021: 我那覇章, 赤澤幸則, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 当科における真珠腫性中耳炎の治療成績. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 福岡. 5/14~17, 2014.
- PD14022: 新垣香太, 長谷川昌宏, 新濱明彦, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科で経験した頭蓋部血管奇形の 3 治療例. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 福岡. 5/14~17, 2014.
- PD14023: 我那覇章: Saito Box を用いた顔面神経麻痺の評価. 第 37 回日本顔面神経研究会, 東京. 5/29~30, 2014.
- PD14024: 新垣香太: 顔面神経麻痺後遺症における評価法の検討~客観的評価と主観的評価結果の相違について~. 第 37 回日本顔面神経研究会, 東京. 5/29~30, 2014.
- PD14025: 平川仁, 花井信広, 小澤泰次郎, 鈴木秀典, 福田裕次郎, 木村隆浩, 中多祐介, 西川大輔, 別府慎太郎, 澤部倫, 都築秀典, 向山宣昭, 長谷川泰久: 鼻副鼻腔がんに対する術前化学療法の組織学的効果とその意義. 第 38 回頭頸部癌学会, 東京, 6/12~13, 2014.
- PD14026: 赤澤幸則, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 当科における小児顔面神経麻痺症例の検討. 第 9 回日本小児耳鼻咽喉科学会, 静岡. 6/6~7, 2014.
- PD14027: 真栄田裕行, 長谷川昌宏, 喜友名朝則, 山下懐, 安慶名信也, 鈴木幹男: HPV 関連喉頭癌の病態に関する考察. 第 38 回頭頸部癌学会, 東京, 6/12~13, 2014.
- PD14028: 山下懐, 長谷川昌宏, 上原貴行, 鈴木幹男: 癌病変を合併していた鼻副鼻腔内反性乳頭腫 3 例についての検討. 第 38 回頭頸部癌学会, 東京, 6/12~13, 2014.
- PD14029: 安慶名信也, 親川仁貴, 山下懐, 喜友名朝則, 長谷川昌宏, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 頭頸部癌治療後の肺転移に対する外科的切除例の検討. 第 38 回頭頸部癌学会, 東京, 6/12~13, 2014.
- PD14030: 親川仁貴, 安慶名信也, 山下懐, 喜友名朝則, 長谷川昌宏, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 下顎骨に転移した耳下腺原発腺様嚢胞癌の 1 例. 第 38 回頭頸部癌学会, 東京. 6/12~13, 2014.
- PD14031: 比嘉輝之: 緊急手術を要した耳かき外傷の 2 例. 第 54 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 6/19, 2014.
- PD14032: 長谷川昌宏: アレルギー性鼻炎に対する後鼻神経切断術の検討. 第 54 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄. 6/19, 2014.

- PD14033: 上原貴行, 又吉宣, 山下懐, 長谷川昌宏, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科における鼻副鼻腔内反性乳頭腫手術例の検討. 第76回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 岩手. 6/26~27, 2014.
- PD14034: 當山昌那, 上原貴行, 又吉宣, 山下懐, 長谷川昌宏, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 硬口蓋に発生した再発性多形線種の1例. 第76回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 岩手. 6/26~27, 2014.
- PD14035: 赤澤幸則: 当科における先天性耳小骨奇形の検討. 第29回日本耳鼻咽喉科学会九州連合地方部会学術講演会, 鹿児島. 7/12~13, 2014.
- PD14036: 上原貴行: 鼻性髄液漏に対する内視鏡下手術症例の臨床的検討. 第29回日本耳鼻咽喉科学会九州連合地方部会学術講演会, 鹿児島. 7/12~13, 2014.
- PD14037: 我那覇章: きこえと遺伝子. 第29回日本耳鼻咽喉科学会九州連合地方部会学術講演会, 鹿児島. 7/12~13, 2014.
- PD14038: 當山昌那: 両側上顎部分切除を要した口蓋再発多形腺腫の一例. 第29回日本耳鼻咽喉科学会九州連合地方部会学術講演会, 鹿児島. 7/12~13, 2014.
- PD14039: 真栄田裕行, 長谷川昌宏, 喜友名朝則, 山下懐, 安慶名信也, 鈴木幹男: 下咽頭・頸部食道癌治療後の予後に対する検討. 第122回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/30, 2014.
- PD14040: 長谷川昌宏, 山下懐, 上原貴行, 鈴木幹男: 癌を合併した鼻副鼻腔内反性乳頭腫例. 第122回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/30, 2014.
- PD14041: 又吉宣, 喜友名朝則, 比嘉麻乃, 鈴木幹男: 当科で経験した誤嚥防止手術について. 第122回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/30, 2014.
- PD14042: 新垣香太, 鈴木幹男, 新濱明彦: 胸骨広範囲欠損を伴う胸骨骨髓炎に対する胸壁再建の1例. 第122回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/30, 2014.
- PD14043: 赤澤幸則, 我那覇章, 比嘉輝之, 與那覇綾乃, 鈴木幹男: CHD7 遺伝子変異を認めたCHARGE 症候群の一例. 第122回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/30, 2014.
- PD14044: 當山昌那, 長谷川昌宏, 山下懐, 上原貴行, 鈴木幹男: 悪性腫瘍が疑われた再発性巨大口蓋多形腺腫の手術例. 第122回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/30, 2014.
- PD14045: 親川仁貴, 長谷川昌宏, 山下懐, 上原貴行, 比嘉朋代, 親泊美香, 杉田早知子, 鈴木幹男: 診断に苦慮した人畜共通感染症の2症例. 第122回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/30, 2014.
- PD14046: 杉田早知子, 喜瀬乗基, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男: IgA 腎症に対する扁桃摘の効果に関する統計学的考察-中期予後について-. 第122回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/30, 2014.
- PD14047: 与座要, 我那覇章, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 顔面神経麻痺の評価におけるSaito Boxの有用性. 第122回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会, 沖縄. 8/30, 2014.
- PD14048: 上原貴行: Novel anti-tumor mechanism of galanin receptor type 2 in head and neck squamous cell carcinoma cells (頭頸部扁平上皮癌におけるガラニン受容体2型シグナリングによる抗腫瘍メカニズムの解明). 第122回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会 学位取得記念講演, 沖縄. 8/30, 2014.
- PD14049: 親川仁貴, 當山昌那, 鈴木幹男: 当科にて経験した人畜共通感染症の二例. 第2回日

本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会・学術講演会，東京．9/5～6，2014.

- PD14050: 真栄田裕行，喜友名朝則，鈴木幹男：当科における下咽頭・頸部食道癌の予後に関する検討．第27回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会，北海道．9/11～12，2014.
- PD14051: 杉田早知子，喜瀬乗基，喜友名朝則，真栄田裕行，鈴木幹男：IgA腎症に対する扁桃の長期効果．第27回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会，北海道．9/11～12，2014.
- PD14052: 上原貴行，長谷川昌宏，山下懐，鈴木幹男：当科における鼻性髄液漏内視鏡手術症例の検討．第53回日本鼻科学会総会・学術講演会，大阪．9/25～27，2014.
- PD14053: 山下懐，長谷川昌宏，上原貴行，鈴木幹男：当科で治療した鼻副鼻腔乳頭腫の血中扁平上皮癌関連抗原の検討．第53回日本鼻科学会総会・学術講演会，大阪．9/25～27，2014.
- PD14054: 喜友名朝則：痙攣性発声障害における脳機能異常の検討．第59回日本音声言語医学会総会・学術講演会，福岡．10/9～10，2014.
- PD14055: 我那覇章，赤澤幸則，比嘉輝之，與那覇綾乃，鈴木幹男：顔面神経麻痺の評価におけるSaito Box有用性の検討．第24回日本耳科学会総会・学術講演会，新潟．10/15～18，2014.
- PD14056: 比嘉輝之，我那覇章，赤澤幸則，與那覇綾乃，鈴木幹男：当科における先天性耳小骨奇形に対する手術．第24回日本耳科学会総会・学術講演会，新潟．10/15～18，2014.
- PD14057: 長谷川昌宏：ここまできた鼻の内視鏡手術．第4回沖縄県民の健康公開講座 耳鼻咽喉科の再診治療，沖縄．10/26，2014.
- PD14058: 喜友名朝則：ちゃんと声がでますか？食べられますか？第4回沖縄県民の健康公開講座 耳鼻咽喉科の再診治療，沖縄．10/26，2014.
- PD14059: 我那覇章：聞こえを取り戻そう．第4回沖縄県民の健康公開講座 耳鼻咽喉科の再診治療，沖縄．10/26，2014.
- PD14060: 真栄田裕行：頭頸部がんってなに？鼻のがん，口のがん，のどのがんについて．第4回沖縄県民の健康公開講座 耳鼻咽喉科の再診治療，沖縄．10/26，2014.
- PD14061: 親川仁貴，比嘉朋代，長谷川昌宏，鈴木幹男：リンパ増殖性疾患とアレルギーの関与．第55回沖縄耳鼻咽喉科懇話会，沖縄．10/30，2014.
- PD14062: 山下懐，長谷川昌宏，上原貴行，鈴木幹男：鼻副鼻腔乳頭腫と血中扁平上皮癌関連抗原との相関について．第55回沖縄耳鼻咽喉科懇話会，沖縄．10/30，2014.
- PD14063: 比嘉麻乃：当科における声門閉鎖術症例の検討．第66回日本気管食道科学会総会・学術講演会，高知．11/13～14，2014.
- PD14064: 喜友名朝則：一側性声帯麻痺における発声時脳活動の検討．第66回日本気管食道科学会総会・学術講演会，高知．11/13～14，2014.
- PD14065: 我那覇章：CHD7遺伝子の新規変異を認めたAHARGE症候群の一例．第59回日本人類遺伝学会，東京．11/19～22，2014.



A. 研究課題の概要

1. 臨床精神神経薬理学に関する研究

1) Dopamine system stabilizer である aripiprazole に関する薬理遺伝学的研究

抗精神病薬は統合失調症の急性期における治療および慢性期の再発防止に必要不可欠である。抗精神病薬療法の主流は、より高い有用性および安全性を示す dopamine system stabilizer 中心の薬物療法にシフトしつつある。しかしながら、日常臨床では薬物投与前に適切な薬物の選択および投与量の設定が困難であり、経験的な推論に頼らざるを得ない。結果として副作用の出現が患者に負担となり、ノンアドヒアランスの大きな原因となるばかりか薬物療法さらには精神科受診への忌避に直結し、デメリットがあまりに大きい。そこで将来的な精神科薬物療法のオーダーメイド化を念頭に置き、薬物動態学および薬力学的視点から、統合失調症の合理的薬物療法の探求を主なテーマとして取り組んでいる。

Dopamine system stabilizer である aripiprazole は同等の活性を有する代謝産物 dehydroaripiprazol を有する。

Aripiprazole の代謝には cytochrome P450

(CYP) 2D6 が関わっており、CYP2D6 の活性を規定する遺伝子多型が aripiprazole の定常状態血漿濃度に影響を与えることを既に我々は報告した。Aripiprazole の代謝には CYP3A も関与しており、うち CYP3A5 にはその活性を規定する遺伝子多型が存在する。また、aripiprazole と dehydroaripiprazole は薬物の吸収に関わる P-glycoprotein の基質であり、P-glycoprotein にはその機能を規定する ABCB1 と呼ばれる遺伝子多型がある。そこで、CYP2D6, CYP3A5, ABCB1 遺伝子多型が両薬物の定常状態血漿濃度に与える影響についての関連について検討し、3 種の遺伝子多型のうち CYP2D6 の影響が最も大きいことを明らかにし、Therapeutic Drug Monitoring に受理された。

抗精神病薬にて治療中の統合失調症の症例に抗うつ薬である Selective Serotonin Reuptake inhibitor

(SSRI) が併用されることがある。CYP2D6 の強力な阻害作用を有する paroxetine 併用により、aripiprazole の血漿濃度は上昇する。我々は SSRI の一つで CYP2D6 阻害作用が弱い escitalopram が aripiprazole と dehydroaripiprazole の血漿濃度に与える影響を研究した。その結果、paroxetine と比較し、escitalopram は両薬物の血漿濃度に有意な影響を与えないことを報告し、Pharmacopsychiatry に受理された。

第一世代の代表的抗精神病薬である haloperidol は、その有用性から臨床では用いられることが多い。統合失調症に関して haloperidol は治療濃度域を有し、CYP2D6 で代謝される。そこで、aripiprazole と dehydroaripiprazole および haloperidol の定常状態血漿濃度との関連を検討した。両薬物には相関関係がなく、他方の濃度から一方の濃度を予測することは困難であったが、この研究結果は Therapeutic Drug Monitoring に受理された。

2) 治療抵抗性うつ病に対する薬物療法について

原則的には、うつ病は病前まで回復し寛解すると言われていた。しかし、標準的薬物療法に反応しないうつ病患者は少なからず存在し、そのうち何割かは治療抵抗性を示す。いくつもの抗うつ薬を用いた包括的アルゴリズム研究である STAR*D では、2 段階以上の薬物療法に反応しない患者ではその後の寛解率が劇的に低下し、寛解に至らない患者はより頻回にうつ状態を呈してしまうことを論証した。そこで我々は、治療抵抗性うつ病に対し、新たな治療戦略開発すべく、気分安定薬である lamotrigine を強化療法として用い、これらの薬物の有用性を示唆する結果を得た (Kagawa et al, Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics, 2010)。更に、lamotrigine の治療反応性と lamotrigine 血漿濃度との関連を検討したところ、lamotrigine 血漿濃度と治療反応性には有意な正の相関が存在し、有効血漿濃度域が存在することを明らかにした。この研究は Therapeutic Drug Monitoring に受理された。この研究から更に一歩進め、必要な lamotrigine 投与量が投与 2 週間目の lamotrigine 血漿濃度で予測可能であることを報告した。この結果は第 24 回日本臨床精神神経薬理学会にて「難治性うつ病性障害に対する lamotrigine 強化療法において必要な lamotrigine 投与量を予測する」の演題で発表した。

うつ病の病相期では血清 Interleukin-6 (IL-6) 濃度が上昇し、寛解期では IL-6 が低下する。また、血清 IL-6 濃度はうつ症状の程度と相関する。我々は難治性うつ病性障害を対象に lamotrigine 強化療法を行い、血清 IL-6 濃度の推移を見た。しかし、治療反応者でも IL-6 血清濃度は変化せず、難治性うつ病性障害に対する lamotrigine の作用機序が IL-6 を介さないことが示唆された。この研究は第 24 回日本臨床精神神経薬理学会にて「難治性うつ病性障害における lamotrigine 強化療法と血清 IL-6, Brain-Derived Neurotrophic Factor/IL-6 比の関係」の演題で発表した。非定型抗精神病薬 quetiapine は海外で双極性うつ病の第一選択薬に位置付けられている。一方、強化療法あるいは維持期を見据え lamotrigine を併用することもある。データベースから抽出した 22 名の郡間比較により、ラモトリギン併用者では非併用者に比較しクエチアピン血清濃度が約 60% 低いと報告されている。そこで、クエチアピンとラモトリギンの薬物相互作用を 8 症例と少数ではあるがプロスペクティブに検討した。Lamotrigine 投与 2 週目で quetiapine 血清濃度は 42% 低下し、lamotrigine は薬物代謝酵素誘導作用を有することを明らかにした。この結果は、同じく第 24 回日本臨床精神神経薬理学会で「quetiapine と lamotrigine の薬物相互作用」の演題で報告した。

2. 社会精神医学分野における研究

自殺予防における介入活動が積極的に行われている北欧諸国において、最も実効性のある対策の一つとして、general practitioner の段階でうつ病の早期発見・早期対応を行うことが最も重要であるとの指摘がなされている。同様の対

策を効率よく進めていくためには、現状における一般医のうつ病に対する認識およびその診療対応に対する基本的構えの実態を明らかにすることが先決である。また、一般住民や将来の gate keeper としての医学部生におけるうつ病に関する偏見誤解や啓発講演の効果を検査することが今後の自殺予防対策につながると考えている。

1) 一般住民に対するうつ病啓発講演の偏見・誤解に関する研究

対象はうつ病の偏見・誤解の改善に特化した啓発講演(標的化講演)を受けた 467 名と一般的な啓発講演(非標的化講演)を受けた 360 名。それぞれの講演前後でうつ病の認識と治療に関するアンケート調査を行った。アンケート項目は、恐怖・知識不足・性格面の弱さ・羞恥心・罪悪感・現実逃避・自覚への過信・自己制御への過信といったうつ病の認識に関する 8 項目と対応・治療に関する認識として、自発的援助希求・家族相談・一般医受診・精神科受診・カウンセリングの役割・薬物療法の必要性・依存のリスク・薬物効果発現時期・再発予防効果・家族の対応に関する 10 項目であり、各項目を 5 段階評価した。

講演後に「自覚への過信」以外のすべての項目は有意に改善した。各質問項目を因子分析したところ、『疾患モデルとしての認識』(「家族の対応」「自己制御への過信」「薬物効果発現」「再発予防効果」「知識不足」「現実逃避」)、『援助希求行動』(「一般医受診」「家族相談」「精神科受診」「自発的援助希求」)、『うつ病に対する否定的な認識』(「罪悪感」「羞恥心」「恐怖」「性格面の弱さ」)、『薬物療法以外の治療』(「薬物療法の必要性」「カウンセリングの役割」「依存のリスク」)の 4 因子が抽出された。講演前後で 4 因子に与える年齢と性別の影響は、高齢者(50 代以上)は『疾患モデルとしての認識』、『うつ病に対する否定的な認識』において講演前後とも低い値であった。また若い年代(20 代, 30 代)は『援助希求行動』において低い値を示した。男性は女性よりも講演後に『うつ病に対する否定的な認識』において低い値を示した。標的化講演は非標的化講演と比較して、『疾患モデルとしての認識』と、『薬物療法以外の治療』、『自覚への過信』(講演後・改善度)、『うつ病に対する否定的な認識』(改善度のみ)において有効であった。講演後の 4 因子に影響を与える項目に関して重回帰分析を用い調べたところ、各因子の講演後の値は base line のそれぞれの値に影響された。『疾患モデルとしての認識』の base line の得点は、講演後の『うつ病に対する否定的な認識』と『薬物療法以外の治療』に影響を与えた。標的化講演は『疾患モデルとしての認識』、『うつ病に対する否定的な認識』、『薬物療法以外の治療』の改善に有効であった。

本研究は一般住民に対する講演に基づく啓発による介入において、うつ病を疾患として理解し、医療モデルによる治療を行うということに関して認識を十分改善しうるものであったことを示唆し、二次的にうつ病とその治療に対する否定的な影響を改善しうる。しかしながら、特に若い世代における援助希求行動を改善しうる他の戦略を考慮することが必要である。

平成 25 年 9 月にオスロで行われた世界自殺予防学会にてポスター発表を行い、現在は論文作成中である。

2) 一般住民の希死念慮への認識と態度: ゲートキーパー資質に影響する要因についての検討

【目的】一般住民を対象とした自殺予防のためのゲートキーパー研修の希死念慮に対する認知や態度の変化への影響を調査した。

【方法】493 名の一般住民の希死念慮に対する認識と態度を様々な側面から調査を行った。質問紙を用いて、希死念慮の意識、問診の必要性、能動的な問診、言語化の効果、問診への抵抗感、問診技術への自信という希死念慮に対する知識についての 6 項目と、話題転換・楽観教示・叱咤激励・説教・批判という項目への無効性とリスク評価技術という対応に関する 6 項目の合計 12 項目を調査した。各項目を 1 (否定的な認識・態度) から 4 (肯定的な認識・態度) で自己評価し、自殺予防のためのゲートキーパーについての講演前後で質問を実施した。また、対象者 5 つの年代(30 歳まで, 30 歳台, 40 歳台, 50 歳台, 60 歳以上)に分けられて分析が行われた。

【結果】実施した 12 項目について、因子分析を行ったところ、態度表出の仕方(叱咤激励・楽観・悲観・説得)、認知的理解(問診の必要性・希死念慮の存在・能動的な問診・言語化の効果)、アプローチ技術(問診技術への自信・リスク評価技術・問診への抵抗感)と 3 つの因子が抽出された。すべての項目で、講演後に改善していたが、アプローチ技術に関しては他の因子よりも改善度が乏しかった。

属性による分析を行ったところ、60 歳以上のグループでは講演後のすべての項目で、他の年代よりも改善が乏しかった。また、医療従事者は 3 つの因子において、医療従事者以外の有職者や無職者よりも講演前・後ともに肯定的な認識・態度を有していた。医療従事者以外の有職者は、態度表出の仕方において無職者よりも肯定的な認識・態度を有していた。

講演後の 3 つの因子に影響する要因を分析するため重回帰分析を行なったところ、講演後の 3 つの因子の得点は、それぞれの因子の講演前の得点に強く影響されていた。その中でも、講演前の態度表出の仕方の得点は、講演後の認知的理解、アプローチ技術にも影響していた。

【結論】今回の研究から希死念慮に対する効果的な介入のためには、有職者、60 歳以上より若年者層の自殺予防への前向きな態度表出を活用して、自殺予防への知識・対応法の向上を図っていくことの有効性が示唆された。

現在論文作成中である。

3) 一般医におけるうつ病と希死念慮に対する認識・対応への啓発講演の効果に関する検討

一般医におけるうつ病と希死念慮に対する認識・対応について、ロールプレイを併用した啓発講演の効果を検査することを目的とした。以下のことを一般医に対して調査を行った。①診療場面でのうつ病への基本的心構え(n=151)、②うつ病の認識および対応について単回の啓発講演の効果(n=139)、③希死念慮への認識および対応についてロールプレイを用いた啓発講演の効果(n=103)。

ほとんどの一般医はプライマリケア場面でのうつ病診療の必要性和重要性を理解していたが、臨床場面において、スクリーニングツールの使用(28%)、自殺のリスク評価(38%)、精神療法(41%)、抗うつ薬の使用(58%)に関しては馴染みが

なかった。

うつ病の診断と治療に関する単回の啓発講演では、うつ病のイメージにおいてはわずかであったが有意な改善を認め、一方治療に対しては認識の改善がより促進された ($p < 0.05$)。

希死念慮への認識および対応については、ロールプレイを用いた啓発講演によってある程度の改善がみられたが ($p < 0.05$)、希死念慮を有している人に対する問診の技術やリスク評価に関する知識が不十分なため、啓発講演後も一般医にとっては希死念慮を尋ねることに自信が持てないことが示唆された。

50歳未満の一般医では50歳以上の群と比較して、これらの啓発講演でより高い効果が得られ ($p < 0.05$)、自殺予防へのより能動的な参加が得られることが示唆された。最前線で自殺予防を担っていくという意欲向上のためにも、一般医に対するより効果的な介入をさらに続けていく必要性がある。

上記研究は、現在論文文化に向けて取り組んでいる。

3. 神経精神生理学に関する研究

当講座では光トポグラフィ (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS)、事象関連電位 (Event-Related Potentials, ERPs) などの神経精神生理学的な手法を用いて、各種精神神経疾患の病態研究を行っている。

1) 気分障害研究

言語流暢性課題中の光トポグラフィ所見がうつ状態にある精神疾患の鑑別診断補助として有用とされ注目を集めているが、当科でもうつ状態を呈する各種精神疾患に対して光トポグラフィ検査 (NIRS) を実施してその病態について検討を行なっている。気分障害においては、臨床症状の改善が必ずしも社会復帰に結び付かず、脳機能改善を含めた回復なしには病前水準の社会機能を取り戻すことは難しい。症例毎の光トポグラフィ所見の検討では、m-ECT後に脳血流の改善が現れ始めており、その後の社会復帰に向けての良好な反応を示したことから、脳機能の回復を示唆する先行指標であった可能性が考えられる。光トポグラフィは、うつ病相を呈する疾患の補助診断的役割を担っているが、認知に関連した脳機能の経過による変化、回復度合いを客観的に把握する手段としても有用で、社会復帰を検討する際には重要だと考えられ報告を行っている。

事象関連電位を用いたうつ病の認知障害についての検討では、P300の発生源は健常群では両側前頭・側頭部に強い電流密度がみられたが、うつ病群では同部位の密度低下が見られた。N100は両群とも両側側頭部に電流密度分布が認められた。差波形のN2bについては健常群で両側前頭部にみられた電流密度分布がうつ病群では右前頭部で減弱していた。これらの所見はうつ病の病態における、認知障害を精神生理学的に反映したものと考えられる。

ステロイドパルス療法は自己免疫性疾患など各種炎症性疾患治療において広く使用されているが、同療法中に副作用として比較的高頻度にうつ状態、躁状態、幻覚妄想状態等のステロイド誘発性精神障害を引き起こし精神科コンサルトとなることも稀ではない。当科では、当院第3内科 (腎臓内科) と共同で腎疾患によりステロイドパルス療法を受

ける患者を対象に同療法実施中の精神症状評価と光トポグラフィ検査を行い副作用出現の予測因子の検討を行なっている。その初期データについては米国生物学的精神医学会総会において発表を行った (2013)。

2) 統合失調症研究

(1) 事象関連電位 P300 成分による検討

統合失調症の生理学的異常所見として事象関連電位 P300 成分の振幅が低下が知られているが、当講座では、統合失調症の P300 成分の頭皮上分布の異常や、事象関連電位の亜型ごとの異常を調べてきた。その結果、妄想型における左側の P300 振幅低下や解体型における N200 振幅増大がみられた。治療前後における統合失調症の事象関連電位の変化についても調べたところ、治療前統合失調症者の P300 振幅は小さく治療によって振幅が改善するものの健常者の振幅よりは小さいことが明らかになった。さらに薬物治療に伴う脳内の ERPs の発生源の変化についても Low Resolution electromagnetic tomography (LORETA) を用い、P300 cortical current density を抗精神病薬治療前後で比較検討を行った。健常対照者では P300 電流密度は左右の前頭～側頭部にかけて広範囲にみられ、P300 の前頭・側頭部を中心とした multi-generator 説と一致したが、未治療の統合失調症群では P300 の発生は左右共に減弱していた。抗精神病薬投与により P300 発生は右・前頭～側頭部での改善を示し、P300 発生機構の局所的な回復を認めた。記録チャンネル数を大幅に増やした高密度事象関連電位 (high density ERPs recording system) を導入し、統合失調症者の ERPs 各成分の頭皮上分布の詳細な検討や、発生源分析等を行い、その結果、左側側頭部と両側前頭部に位置する電極群と、右側側頭部と両側頭頂部の電極群に特に強い P300 成分の低下とそれに関連した皮質上 P300 成分活性の低下を認めた。(尚、当教室大学院にて研究を行った Dr. Jijun Wang は、2004 年度中国国家優秀自費留学生奨学金の対象となり、当講座あてに大使館公使参事官より感謝状が寄せられている)。これらの成果について 2007 年には、3 つの国際学会にて報告を行った。

今後、遺伝子型による薬物治療反応性の精神生理学的検討、遺伝子型の脳機能・形態に及ぼす影響など P300 成分と他のパラメーターを併せて多角的に検討を行っていきたいと考えている。

(2) 事象関連電位 N400 成分による検討

また言語を使った認知活動内で生成され文脈からの逸脱に対する精神生理学的指標と考えられ N400 成分についても検討をおこなっている。統合失調症の N400 振幅は、健常者群と比較して振幅は低下しており、これは統合失調症の文脈情報処理異常を示していると考えられる。LORETA 解析により N400 の脳表上電流密度を求めたところ健常者群では N400 は、左右両半球とも前頭前野を含む前頭連合野、頭頂連合野、側頭葉の広い範囲で発生が推定された。統合失調症では、同様の分布をとりながらも、全体的に N400 電流密度は減弱していた。これらの部位には、感覚的な言語理解に関わるウェルニッケ言語中枢が含まれており、定量的 MRI による精神分裂病の脳形態学的研究において思路障害との関連の報告が示された部位とも重なっており興味深い。

(3) P50 中潜時聴性誘発電位による検討

—Sensory gating (感覚遮断) を用いた補助診断法として—

P50 中潜時聴性誘発電位(以下 P50) は音刺激から約 50 msec 後に発生する陽性電位である。P50 は i) 睡眠レベル依存性(覚醒および REM 睡眠時に出現、徐波睡眠時に消失); ii) 急速な慣れ現象 または感覚遮断 (sensory gating); iii) アセチルコリン阻害薬 scopolamine の静注による振幅減少または消失という 3 つの特徴を有する。REM 睡眠は中脳・橋接合部網様賦活系の一構成要素である脚橋核 (pedunculo-pontine nucleus, PPN) のコリン作動性ニューロンとの関連が深く、それゆえ P50 は PPN ニューロンの一部を発生源とするものと推定される。近年、網様賦活系(特に PPN)と精神疾患との関連が指摘されており (Garcia-Rill, 1997), 精神疾患を有する患者の脳内機構の非侵襲的モニター法として P50 の有用性が注目されている。Sensory gating は正常に機能している脳の重要な特性の 1 つである。Sensory gating とは有害あるいは無意味な感覚刺激を “filtering” する働きを意味し、入力過剰を防止し、より有意義な情報に集中するための自動的機能と推定されている統合失調症患者の「刺激が洪水のように押し寄せてきてどうすることもできない」との訴えは sensory gating の障害によるものと推定され、精神症状もこの障害から派生している可能性がある (McGhie and Chapman, 1961)。一対音刺激法を用いた記録により正常者で認められる P50 の sensory gating が種々の精神疾患を有する患者では減少している(すなわち, “filtering” が十分でない)ことが判明し、その障害の程度を客観的に定量化できることが示されている (Adler et al, 1982; Buchwald et al, 1991; Skinner et al, 1999)。このように比較的単純な電気生理学的指標 (P50) を用い統合失調症および種々の精神疾患の病態の一部を解明できる可能性がある。

(4) MRI 解析を用いた病態研究

統合失調症の精神症状のうち思路障害と左上側頭回の容積低下との相関が報告され、統合失調症の神経発達障害仮説との関連で注目されている。当講座でも Harvard 大学医学部と共同で研究を行い同部位の容積低下や大脳基底核組織の容積の増加について報告を行った。文部科学省科学研究補助金として「LORETA及びSPM法を用いた初発統合失調症における脳機能・形態異常の検討」が採択され、SPM(Statistical Parametric Mapping)の手法を用いたMRI解析と LORETA(Low Resolution electromagnetic tomography)による事象関連電位 P300 成分の発生源異常との関連について検討を行った (2006~2008 年)。

(5) 近赤外線分光法(NIRS: Near Infra-Red Spectroscopy)による検討

NIRS は、プローブより導出された近赤外線光を頭皮に照射することにより脳表上での局所脳内酸素化度の変化を計測するもので、非侵襲的で簡便な脳機能計測法として注目されている。当科では Wisconsin Card Sorting Test などを用いて統合失調症の前頭前野機能について検討を進めているところである。

3) 認知症研究

沖縄県は長寿な地域と考えられるが、健常高齢者にお

ける事象関連電位 P300 成分と各脳組織容積の変化との関連についても検討を行っている。これにより高齢に至っても、健常な認知機能を維持し続けるこの一群の神経生理学的、脳機能形態学的な特徴を明かにできるものと期待される。事象関連電位 P300 成分の潜時は加齢に伴って延長する。しかし、年齢と P300 潜時の直線関係が、どの年齢層まで成り立つのかを、多数の高齢者で検討した報告は少ない。60 歳以上 92 歳までの、Mini-Mental State 24 点以上、頭部 MRI で 5mm 以上の梗塞巣を含む脳器質的異常のない健常高齢者 57 名を対象に、聴覚オドボール課題遂行中の事象関連電位を記録し、同時に頭部 MRI (1.5 T) を冠状断 1.5mm 厚で撮像し、三次元再構成して volumetry を行った。その結果、高齢者は若年者に比し、P300 潜時が延長しているものの、高齢者群内では、年齢との相関は認められなかった。男性高齢者群では、年齢と全脳体積(頭蓋補正)との有意な負の相関が認められ、全脳体積(頭蓋補正)は P300 潜時と有意な負の相関を示した。女性高齢者群では、年齢、全脳体積(頭蓋補正)、P300 潜時のいずれも相互に有意な相関を示さなかった。

沖縄に在住している活動性の高い在宅の高齢者で、精神、身体疾患を認めない健常高齢者を対象とし、全脳、灰白質、前頭前野、海馬および海馬傍回の内嗅領皮質の各体積を、Statistical Parametric Mapping 法を用いた自動測定と従来の定量解析の手法である Region of Interest 法を用いた手動測定によって MRI 定量解析を行った。頭蓋内腔体積で補正した全脳、灰白質、前頭前野、海馬および内嗅領皮質の各体積は年齢と有意な負の相関を示した。灰白質体積で除した海馬体積は年齢との相関を認めず、加齢による萎縮が灰白質と同等であったが、前頭前野、内嗅領皮質の各体積は年齢と負の相関を示し、灰白質に対する萎縮の割合が大きいことが示された。前頭前野、海馬では性差が認められ女性の体積が有意に大きかった。海馬、内嗅領皮質では左右差を認め、海馬の体積は右側が、内嗅領皮質の体積は左側がそれぞれ有意に大きかった。

VSRAD (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease) では、MRI 脳画像を標準化した後に健常者と比較することで、海馬・海馬傍回の萎縮の度合いを表示することが可能となり、認知症補助診断としての有用性が注目されているが、当講座でも同法を用いた認知症研究がスタートしている。

4. 臨床心理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、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がどの程度効果的であるのかも検証するため、複数の個人差変数を用いた基礎研究を実施することが重要である。当科では、病前気質や情報処理スタイルに焦点を当て、症状の程度や疾患との関連、因果関係について検討を進めている。

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。本研究プロジェクトでは、気分障害の病前気質評価スケールである Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-autoquestionnaire (TEMPS-A) 短縮版と Munich Personality Test (MPT)の一部を使用し、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ィー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。

最初の研究では、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 誌に投稿を準備中である。

次に、抑うつ症状への影響を検討した研究では、健常群 221 名を対象に、TEMPS-A/MPT バッテリー、SDS (抑うつ症状の評価)、ACS (感情への恐れの評価) の 3 種類の質問票を用いた調査を行った。その結果、①循環、焦燥、抑うつの 3 気質は抑うつ症状と正の関連があり、このうち、循環および焦燥気質は直接抑うつ症状を強める効果が認められる、②気質と抑うつ症状との関係は、感情への恐れ (自身の感情をコントロールできないという恐れ) が媒介する、という知見が得られた。

また、TEMPS-A・MPT の下位尺度の組み合わせによる気質プロフィールの分類を試みた結果、循環、焦燥、抑うつ気質の高さが特徴である「感情不安定性」、発揚、メランコリー気質の高さが特徴である「適応性」、そして、それぞれと不安気質の高低の組み合わせによる分類が可能であることが示された。

さらに、不安障害との関連を検証した研究では、社交不安障害、パニック障害、全般性不安障害が気分障害 (MDD, BD II, BD I) と同様に、健常群よりも高い感情病気質傾向を有することが示され、感情気質の評価は気分障害だけでなく、不安障害においても一定の有用性をもつことが示唆されている。

TEMPS-A/MPT の得点が気分障害の鑑別診断補助に役立つかどうかを検討するため、判別分析を用いた解析を行った研究では、メランコリー、抑うつ気質の高さは MDD の診断を、メランコリー、循環気質の高さは BD の診断を予測する可能

性が高いことを確認している。

また、認知機能との関連では、「実行注意」の個人差と、TEMPS-A/MPT で測定される感情気質との関連を検証している。健常群 89 名を対象に、TEMPS-A/MPT バッテリー、エフォートフルコントロール尺度 (実行注意)、SDS (抑うつ症状の評価)、MDQ (躁症状の評価) の 4 種類の質問票を用いた調査を行った。その結果、循環気質者について、臨床的に有益な結果が得られた。①集中力が高いと抑うつ症状を緩和できる、②罰 (嫌悪的な刺激) からの注意の背けやすいほど躁エピソードや躁症状のリスクが高くなるが、罰 (嫌悪的な刺激) に向き合うよう注意を保持できる者は、そのリスクが低くなることが示された。

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)。

我々はまず、曖昧さへの態度を測定する指標の整備を行った。既存の評価尺度である西村 (2007) の開発した曖昧さへの態度尺度 (Attitudes towards Ambiguity Scale: ATAS) は、大学生を対象として開発されたものである。一般人口あるいは臨床群への適用には再検討が必要と考えられた。そこで、幅広い年齢層の一般健常人 1003 名を対象に ATAS を実施し、再度因子分析を行った。その結果、曖昧さの①享受、②不安、③排除、④無干渉という 4 因子構造が見出された。既存の ATAS の因子構造とは異なるが、認知-行動-情動的パターンの分類という観点から、より有用な因子構造が得られたと考えられた。本論文は、Psychological Reports 誌への投稿を準備中である。

さらに、ATAS と抑うつ・不安症状および病前気質との関連を検討した研究も実施した。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曖昧さを不安の思うことが、抑うつ・不安症状の増大と関連することが示された。また、病前気質との関連を検討した結果、③曖昧さを楽しむ態度は、発揚やメランコリー気質と、④曖昧さに対する不安は、発揚を除く全ての気質との正の関連が示された。曖昧な問題に直面すると、眼前の不安に対処できなくなったり、問題を回避する可能性が高い。そのため、心理的不適応と結びつく可能性がある。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。

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Nemoto K, Mihara K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, Kondo T: Effects of escitalopram on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients. *Pharmacopsychiatry* 47: 101-4, 2014. (A)
- OI14002: Takara K, Kondo T: Autism spectrum disorder among first-visit depressed adult patients: diagnostic clues from backgrounds and past history. *Gen Hosp Psychiatry* 36: 737-42, 2014. (A)
- OI14003: Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, Kagawa S, Nagai G, Nemoto K, Kondo T: Effects of genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 36: 651-5, 2014. (A)
- OI14004: Takara K, Kondo T. Comorbid atypical autistic traits as a potential risk factor for suicide attempts among adult depressed patients: a case-control study. *Ann Gen Psychiatry* 13: 33, 2014. (A)
- OI14005: Kagawa S, Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Suzuki T, Nagai G, Kondo T: Relationship between plasma concentrations of lamotrigine and its early therapeutic effect of lamotrigine augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder. *Ther Drug Monit* 36: 730-3, 2014. (A)
- OI14006: Nakamura A, Mihara K, Nemoto K, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, Kondo T: Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 36: 815-8, 2014. (A)
- OI14007: Miyajima E, Taira N, Koda M, Kondo T: Differences in personality traits between male-to-female and female-to-male gender identity disorder subjects. *Psychiatry Res* 220: 496-9, 2014. (A)

総 説

- RD14001: 三原一雄, 甲田宗良, 中村明文, 近藤毅: 気質が気分障害の臨床的特徴と治療反応性に与える影響について -循環気質と発揚気質に焦点を当てて-. *臨床精神薬理*, 17: 175-180, 2014. (B)
- RD14002: 近藤毅: うつ病に対する抗うつ薬長期投与のベネフィットとリスクおよびその中止の基準と方法. *臨床精神薬理* 17: 469-476, 2014. (B)
- RD14003: 中村明文, 三原一雄, 香川祥子, 友利陽子, 近藤毅: Lamotrigine の双極性障害への適応. *臨床精神薬理* 17: 971-978, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001: Enoki H, Koda M, Kondo T, Saito S, Nishimura S, Odo S: Effects of attitudes towards ambiguity on subclinical depression and anxiety in healthy volunteers. 17th European Conference on Personality, 15-17 July 2014, Lausanne, Switzerland

国内学会発表

- PD14001: 高良聖治, 新里輔鷹, 友利陽子, 富盛宏, 斉藤里菜, 仲本譲, 堀田洋, 薬師崇, 島袋盛洋, 中村明文, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 気分障害罹患時に広汎性発達障害併存が自殺企図に及ぼす影響について. [九州神経精神医学 60: 49-50] 第35回沖縄精神神経学会, 2014年2月8日, 沖縄.
- PD14002: 甲田宗良, 榎木宏之, 近藤毅: 循環気質者の気分症状に対するエフォートフル, コントロールの調整効果. [九州神経精神医学 60: 50], 第35回沖縄精神神経学会,

2014年2月8日, 沖縄.

- PD14003: 友利陽子, 富盛宏, 香川祥子, 仲本讓, 島袋盛洋, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅: Lamotrigine と心理教育, セルフモニタリングが奏功した Ultra rapid cycler 型双極 I 型障害の 1 例. [九州神経精神医学 60: 50-51], 第 35 回沖縄精神神経学会, 2014 年 2 月 8 日, 沖縄.
- PD14004: 榎木宏之, 甲田宗良, 近藤毅, 小渡敬: 健常者の曖昧さへの態度の特徴について. [九州神経精神医学 60: 51], 第 35 回沖縄精神神経学会, 2014 年 2 月 8 日, 沖縄.
- PD14005: 薬師崇, 仲本讓, 近藤毅: 広汎性発達障害を合併した神経性無食欲症に対して行動療法が有効であった一例. [九州神経精神医学 60: 51], 第 35 回沖縄精神神経学会, 2014 年 2 月 8 日, 沖縄.
- PD14006: 中村明文, 仲本讓, 薬師崇, 三原一雄, 近藤毅: 循環器症状を併存し, 精神科入院治療を要した神経性無食欲症の思春期女性 2 症例. [九州神経精神医学 60: 51], 第 35 回沖縄精神神経学会, 2014 年 2 月 8 日, 沖縄.
- PD14007: 仲本讓, 薬師崇, 近藤毅: 当科に入院した神経性無食欲症 (AN) 患者の臨床的特徴およびその予後について. [九州神経精神医学 60: 52], 第 35 回沖縄精神神経学会, 2014 年 2 月 8 日, 沖縄.
- PD14008: 富盛宏, 杉山葉子, 友利陽子, 斉藤里菜, 堀田洋, 島袋盛洋, 高良聖治, 三原一雄, 近藤毅: プロナンセリンで改善を認めた思春期発症の統合失調症の一症例. [九州神経精神医学 60: 52], 第 35 回沖縄精神神経学会, 2014 年 2 月 8 日, 沖縄.
- PD14009: 外間宏人, 斉藤里菜, 三原一雄, 近藤毅: 精神障害の経過中にクッシング症候群が明らかとなった 3 例. [九州神経精神医学 60: 53], 第 35 回沖縄精神神経学会, 2014 年 2 月 8 日, 沖縄.
- PD14010: 斉藤里菜, 外間宏人, 金城徳明, 植田真一郎, 近藤毅: ステロイドパルス療法前後の BDNF と光トポグラフィ所見の変化 —神経可塑性の観点から—. [九州神経精神医学 60: 54], 第 35 回沖縄精神神経学会, 2014 年 2 月 8 日, 沖縄.
- PD14011: 新里輔鷹, 友利陽子, 斎藤里菜, 富盛宏, 香川祥子, 仲本讓, 堀田洋, 高良聖治, 薬師崇, 島袋盛洋, 中村明文, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 琉球大学医学部附属病院精神神経科における 2013 年の外来新患および新規入院患者の報告とその傾向. [九州神経精神医学 60: 54-55], 第 35 回沖縄精神神経学会, 2014 年 2 月 8 日, 沖縄.
- PD14012: 三原一雄: 気質が気分障害の経過と治療反応に与える影響について [生涯教育研修会]. [九州神経精神医学 60: 55], 第 35 回沖縄精神神経学会, 2014 年 2 月 8 日, 沖縄.
- PD14013: 榎木宏之, 甲田宗良, 近藤毅: 「曖昧さへの態度」概念の臨床応用可能性 (1) —「曖昧さへの態度」尺度の因子構造の再検討—. 日本心理学会第 78 回大会. 2014 年 9 月 12 日, 京都.
- PD14014: 甲田宗良, 榎木宏之, 近藤毅: 「曖昧さへの態度」概念の臨床応用可能性 (2) —感情障害の病前気質と「曖昧さへの態度」との関連—. 日本心理学会第 78 回大会. 2014 年 9 月 12 日, 京都.
- PD14015: 甲田宗良, 榎木宏之, 近藤毅: 双極スペクトラム障害における実行注意の欠如. 第 14 日本認知療法学会. 2014 年 9 月 12 日, 大阪.
- PD14016: 仲本讓, 薬師崇, 近藤毅: 癌治療経過中に自殺企図に至った広汎性発達障害の 1 例. 第 38 回日本自殺予防学会. 2014 年 9 月 12 日, 福岡.

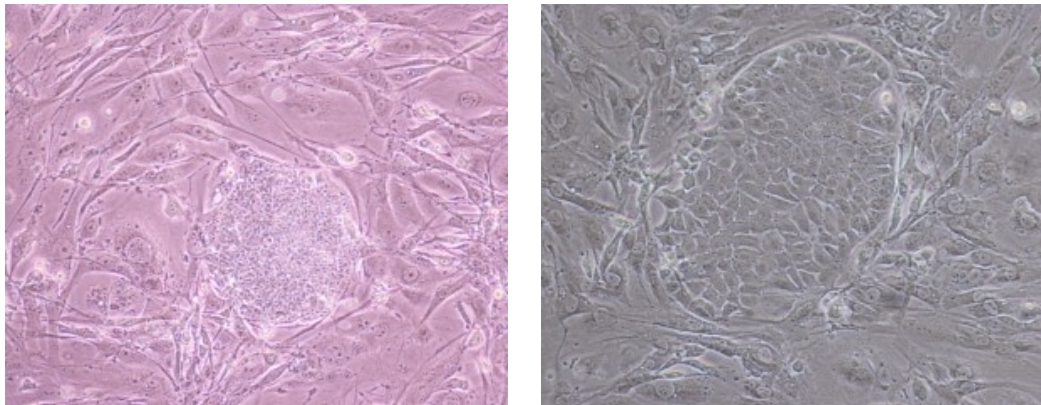
- PD14017: 香川祥子, 根本健二, 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅: 難治性うつ病性障害におけるラモトリギン強化療法の治療反応性と IL-6, BDNF/IL6 比の関係. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会. 2014 年 11 月 20-22 日, 名古屋市.
- PD14018: 永井五洋, 香川祥子, 根本健二, 鈴木毅, 中村明文, 三原一雄, 近藤毅: 難治性うつ病性障害に対する lamotrigine 強化療法において必要な lamotrigine 投与量を予測する. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会. 2014 年 11 月 20-22 日, 名古屋市.
- PD14019: 中村明文, 永井五洋, 鈴木毅, 根本健二, 香川祥子, 三原一雄, 近藤毅: Quetiapine と lamotrigine の薬物相互作用. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会. 2014 年 11 月 20-22 日, 名古屋市.
- PD14020: 中村明文: 精神科領域におけるカルニチンの役割. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会 合同年会(ランチョンセミナー). 2014 年 11 月 20-22 日, 名古屋市.
- PD14021: 近藤毅: Meet the Experts 臨床精神薬理学. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2014 年 11 月 20-22 日, 名古屋市.
- PD14022: 甲田宗良, 榎木宏之, 近藤毅: 双極スペクトラム障害における行動抑制/行動接近システムの制御不全. 第 40 回日本認知・行動療法学会大会プログラム・抄録集, 284-285, 2014 年 11 月 3 日, 富山市.
- PD14023: 中村明文: うつ病に効くクスリってなんだろう. 第 3 回沖縄県民の健康公開講座「多様なうつ病に対する琉大での取り組み」. 2014 年 9 月 21 日, 沖縄.
- PD14024: 外間宏人: 新しいうつ病検査: 光トポグラフィーの話. 第 3 回沖縄県民の健康公開講座「多様なうつ病に対する琉大での取り組み」. 2014 年 9 月 21 日, 沖縄.
- PD14025: 甲田宗良: うつ病に“効く”心理療法とは?. 第 3 回沖縄県民の健康公開講座「多様なうつ病に対する琉大での取り組み」. 2014 年 9 月 21 日, 沖縄.



A. 研究課題の概要

1. 幹細胞・再生医療研究

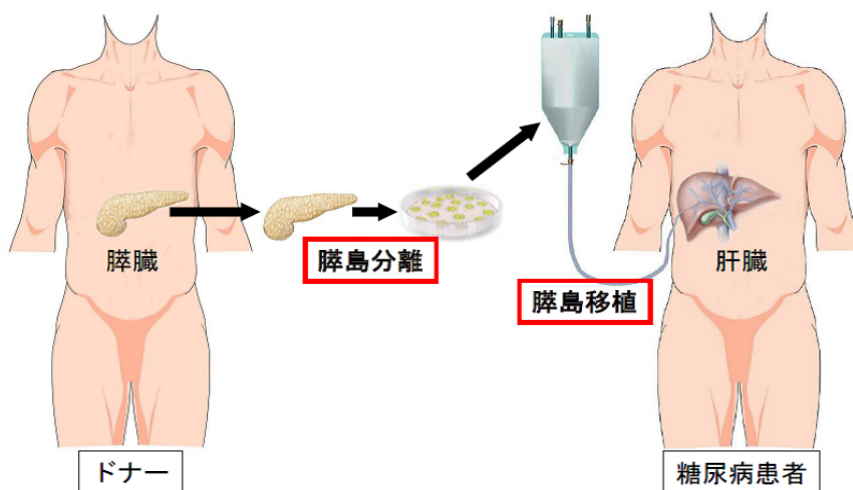
ES 細胞, iPS 細胞, 組織特異的幹細胞から肝・膵細胞への分化誘導を行う研究や, 最近樹立することに成功した人工膵幹細胞 (iTS-P 細胞) および人工肝幹細胞 (iTS-L 細胞) に関する研究を行っています。また, 骨髄間葉系幹細胞や脂肪由来間葉系幹細胞を用いた治療の臨床応用化を目指した基礎実験を行っています。さらに, 血糖反応性インスリン分泌機能を持ったデバイス開発も行っています。



iPS 細胞 (左) と iTS-P 細胞 (右)

2. 細胞療法の臨床実施

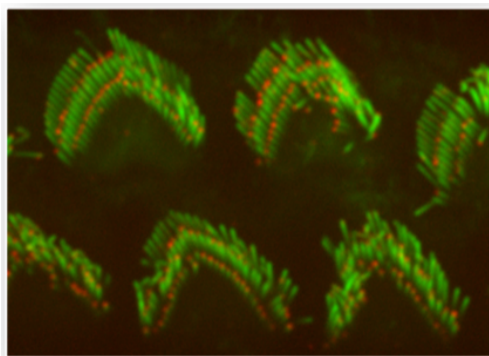
琉球大学のスタッフが, 外部の大学・医療機関で行われている臨床膵島移植プロジェクトに参加し, 現地スタッフとともに膵島分離・移植を行っております。また, 琉球大学内で膵島移植のトレーニング施設を開設し (平成 27 年 6 月設置), 複数の大学, 医療機関から医師を受け入れています。



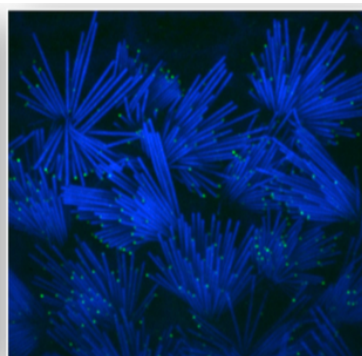
膵島移植

3. 遺伝性難聴の同定・分析

遺伝性難聴は遺伝子の異常によって引き起こされる難聴で, 難聴家系の協力, 難聴モデル動物を用いて, 遺伝子検査を行い, これまでに 100 近くの難聴遺伝子が, ヒト, マウス, その他の実験動物で同定されてきています。これらの難聴遺伝子の発現機構, 構造, 機能を研究することで, 聴覚・平衡感覚を司る細胞, 組織, 器官の仕組みを解き明かしていきます。現在研究中の遺伝子, TMC1 と TMC2 は, 難聴遺伝子の一つで, この遺伝子の異常が難聴を引き起こします。この遺伝子がコードする膜蛋白質がどのような構造をもち, どのような機能を有しているのかを, ノックアウトマウス, トランスジェニックマウスを用いて研究しています。



聴覚を司る有毛細胞の感覚毛を緑色染色し、赤色に蛍光しているTMC1蛋白質の局在を観察



平衡感覚を司る有毛細胞の感覚毛を青色染色し、緑色に蛍光しているTMC2蛋白質の局在を観察

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Yukawa H, Nakagawa S, Yoshizumi Y, Watanabe M, Saito H, Miyamoto Y, Noguchi H, Oishi K, Ono K, Sawada M, Kato I, Onoshima D, Obayashi M, Hayashi Y, Kaji N, Ishikawa T, Hayashi S, Baba Y. Novel positively charged nanoparticle labeling for in vivo imaging of adipose tissue-derived stem cells. PLoS One. 9(11): e110142, 2014. (A)
- OI14002: Kuise T, Noguchi H, Tazawa H, Kawai T, Iwamuro M, Saitoh I, Kataoka HU, Watanabe M, Noguchi Y, Fujiwara T. Establishment of a pancreatic stem cell line from fibroblast-derived induced pluripotent stem cells. Biomed Eng Online. 13: 64, 2014. (A)
- OI14003: Shimoda M, Chen S, Noguchi H, Takita M, Sugimoto K, Itoh T, Chujo D, Iwahashi S, Naziruddin B, Levy MF, Matsumoto S, Grayburn PA. A new method for generating insulin-secreting cells from human pancreatic epithelial cells after islet isolation transformed by NeuroD1. Hum Gene Ther Methods. 25(3): 206-19, 2014. (A)
- OI14004: Kaitsuka T, Noguchi H, Shiraki N, Kubo T, Wei FY, Hakim F, Kume S, Tomizawa K. Generation of Functional Insulin-Producing Cells From Mouse Embryonic Stem Cells Through 804G Cell-Derived Extracellular Matrix and Protein Transduction of Transcription Factors. Stem Cells Transl Med. 3(1): 114-27, 2014. (A)
- OD14005: 小島 広成, 坪 尚武, 剣持 敬, 西郷 健一, 長谷川 正行, 丸山 通広, 大月 和宣, 青山 博道, 伊藤 泰平, 松本 育子, 野口 洋文, 浅野 武秀: 【薬物性肝障害の新展開-疑問点の集約とその解決を探る】 臨床的に示唆に富む病態 腎移植患者における薬物性肝障害. 肝・胆・膵(0389-4991)68: 301-306, 2014. (B)

総 説

- RI14001: Noguchi H. Islet Purification for Clinical Islet Transplantation. Current Tissue Engineering. 3: 34-38, 2014. (A)
- RD14002: 野口 洋文: 【移植医療の新たな展開】 膵島移植の課題と再生医療. Medical Science Digest(1347-4340)40: 578-581, 2014. (B)



A. 研究課題の概要

1. 頭蓋骨早期癒合を呈する症候群の原因解析

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

日本人 OTCS 患児, 海外 OTCS 患児についてダイレクトシーケンス法による *CD96* 遺伝子解析を継続して行っている。また, 新規原因遺伝子同定を目的として, 次世代シーケンサ (SOLiD5500x1, HiSeq2500) を使用したホールエクソーム解析を行い, OpitzC 様症候群 (Bohring-Opitz 症候群) の新たな原因遺伝子 *ASXL1* の欠失変異, 新規遺伝子変異等を同定し, 遺伝子機能解析の他, 疾患モデル細胞としての幹細胞樹立も継続して行っている。

2. 効率の良い遺伝子変異/多型スクリーニング法の開発

遺伝子の変異, 多型を効率よく, かつ再現性高く検出できる系の構築を行っている。既知, 未知の変異/多型を問わず検出できることを目的として, 高精度融解曲線分析法 (HRM 法) を用いて全エクソンをスキヤニング出来る系を *FGD1*, *NLGN3*, *NLGN4X*, *CD96*, *cMet*, *Reelin*, *SLC26A4* 遺伝子等について構築している。また, 次世代シーケンサを活用した, スクリーニング系については, Long-PCR およびベンチトップ型次世代シーケンサ (MiSeq, GS Junior) を用いた targeted resequence による変異同定検出法, 10,000 人を超える集団での一塩基単位での多型検出/スクリーニング法, を構築した。また, 疾患に関して, 頭蓋骨異常をきたす 110 疾患を網羅した原因遺伝子パネル, 多発関節拘縮を呈する疾患原因遺伝子パネル, 結合織異常をきたす疾患原因遺伝子パネル, 薬剤感受性遺伝子パネルに

よる一括診断システムを構築した。

3. 次世代シーケンサを用いた疾患原因・病態解析

次世代シーケンサ (SOLiD5500x1, HiSeq2500, MiSeq 等) を用い, 原因不明の遺伝性疾患の原因特定を行っている。Long-PCR やカスタムアレイを用いた候補領域濃縮後の paired-end 解析による SNP, indel, 構造異常検出や, Agilent, Roche, LifeTechnologies が提供するエクソン濃縮システムを使用したホールエクソーム解析を行っている。これら手法により, 先端異骨症の原因同定, Opitz trigonocephaly C 症候群の新規原因同定, Lenz 小眼球症等の原因遺伝子変異を同定した。2014 年は, 既知の原因遺伝子に変異が見つからない原因不明の先端異骨症, 原因不明の ARC 症候群等の解析を行った。

その他, ドライ解析に関して, 次世代シーケンサデータマッピング等の新しいアルゴリズムの開発や次世代データの 3 次解析用プログラムの作成も行っている。

4. 生活習慣病の感受性遺伝子探索

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ている。糖尿病網膜症, 糖尿病腎症についても複数の候補領域について検証作業を進めている。沖縄県下での生活習慣病の感受性遺伝子研究を開始する目的で県立宮古島病院, 宮古島保健所, 宮古市役所を訪問し, 研究計画の概要説明を行った。

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Kaname T, Ki C-S, Niikawa N, Baillie GS, Day JP, Yamamura K-i, Ohta T, Nishimura G, Mastuura N, Kim O-H, Sohn YB, Hyun Woo Kim HW, Cho SY, Ko A-R, Lee JY, Kim HW, Ryu SH, Rhee H, Yang K-S, Joo K, Lee J, Kim CH, Cho KH, Kim D, Yanagi K, Naritomi K, Yoshiura K, Kondoh T, Nii E, Tonoki H, Houslay MD, Jin DK., Heterozygous mutations in cyclic AMP phosphodiesterase-4D (PDE4D) and protein kinase A (PKA) provide new insights into the molecular pathology of acrodysostosis. *Cell Signal*, 26:2446-2459, 2014. (A)
- OI14002: Horai S, Yanagi K, Kaname T, Yamamoto M, Watanabe I, Ogura G, Abe S, Tanabe S, Furukawa T., Establishment of a Primary Hepatocyte Culture from the Small Indian Mongoose (*Herpestes auropunctatus*) and Distribution of Mercury in Liver Tissue. *Ecotoxicology*, 23:1681-1689, 2014. (A)

総 説

- RI14001: Kaname T, Yanagi K, Naritomi K., A commentary on the promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet*, 59:117-118, 2014. (A)
- RD14001: 要 匡: 次世代シーケンサー, 松原洋一 他 (編), 子どもの病気 遺伝について聞かれたら, 診断と治療社, 東京, 2014年 (C)
- RD14002: 要 匡: Aarskog-Scott 症候群 日本臨床 神経症候群 IV 2014年, 434-436 (C)
- RD14003: 要 匡: 鎖骨頭蓋形成不全症 日本臨床 神経症候群 IV 2014年, 725-726 (C)

国際学会発表

- PI14001: T. Kaname, M. Higa, A. Ganaha, K. Teruya, K. Sato, T. Hirano, K. Naritomi: Detection of rare variations in a targeted genomic region in a population by NGS analysis using pooled DNAs EUROPEAN Human Genetics CONFERENCE 2014, Milan, Italy, May 31- June 3, 2014.
- PI14002: Tadashi Kaname, Kenji Kurosawa, Maki Higa, Kumiko Yanagi, Kenji Naritomi: A case of low frequent somatic and/or germline mosaicism in the ARSE gene detected by deep sequencing using NGS The American Society of Human Genetics, 64th Annual Meeting, SanDiego, CA, USA, October 18-22, 2014.

国内学会発表

- PD14001: 要 匡, 黒澤健司, 比嘉真紀, 成富研二: 次世代シーケンサにより母親の低頻度体細胞モザイクを確認した点状軟骨異形成症の一例 第 117 回日本小児科学会学術集会名古屋国際会議場, 名古屋. 2014年4月.
- PD14002: 要 匡, 柳久美子, 澤田浩武, 比嘉真紀, 園田徹, 成富研二: Ohdo 症候群オリジナル症例は KAT6B, MED12 以外の遺伝子が原因である 日本人類遺伝学会第 59 回大会 タワーホール船堀, 東京. 2014年11月.
- PD14003: 島袋末美, 渡嘉敷良乃, 宮城郁乃, 石原美紀, 名護珠美, 建山正男, 比嘉真紀, 仲宗根勇, 要 匡: 次世代シーケンサを活用した HIV ゲノム薬剤耐性関連遺伝子マイナーアレルの検出 日本人類遺伝学会第 59 回大会 タワーホール船堀, 東京. 2014年11月.
- PD14004: 我那覇 章, 要 匡: CHD7 遺伝子の新規変異を認めた CHARGE 症候群の一例 日本人類遺伝学会第 59 回大会 タワーホール船堀, 東京. 2014年11月.
- PD14005: 知念安紹, 西村玄, 成富研二, 要 匡: 脊椎変形・骨端骨化異常に大泉門開大と特徴的顔貌を伴った症例 日本人類遺伝学会第 59 回大会 タワーホール船堀, 東京. 2014年11月.
- PD14006: Tadashi Kaname, Chang-Seok Ki, Norio Niikawa, George S. Baillie, Jonathan P. Day, Gen Nishimura, Nobuo Mastuura, Kumiko Yanagi, Kenji Naritomi, Miles D. Houslay, Sung Yoon Cho, Dong-Kyu Jin: Molecular pathology of acrodysostosis without hormone resistance caused by heterozygous mutations in cAMP phosphodiesterase-4D 第 37 回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜, 横浜. 2013年11月.



A. 研究課題の概要

1. GABA シグナルの発達変化(高山千利, 金正泰, 清水千草, 砂川昌範, 小坂祥範, 金武秀道, 小林しおり, 岡部明仁)

GABA は成熟動物においては抑制性神経伝達物質として興奮性伝達を制御する働きがあるが、発達期には逆に興奮性に作用し、神経系の発生・発達に関与すると考えられている。脳の様々な領域での GABA シグナルの発達変化を解析することにより、GABA という機能分子を通して神経系の発生機構を解明したいと考えている。解析の結果、部位により多少の差はあるものの、いずれの部位でも 2-3 日間 GABA は興奮性に作用し形態形成に関与すると考えられた(高山, 小坂, 金武)。脊髄における GABA 排出系の発達変化について明らかにし、その研究成果を韓国獣医解剖学会にて発表し、Neuroscience 誌に掲載された(金, 小坂, 清水, 岡部, 高山)。感覚入力と可塑的変化のモデルとしてよく用いられる脳幹三叉神経核を材料として、三叉神経核の形成と、GABA シグナル関連分子の発現・局在の発達変化を解析した。この研究結果について Neuroscience Letter に掲載された(金武, 金, 清水, 高山)。また、脊髄の発達過程において、GABA ともう一つの抑制性伝達物質であるグリシンとの関係を明らかにし、その研究成果を日本解剖学会九州支部にて発表した(砂川, 金, 清水, 小林しおり, 高山)。

2. 神経系の変性・再生過程における GABA シグナルの変化(高山千利, 金正泰, 小坂祥範, 屋富祖司)

神経系の再生への GABA の関与を明らかにする目的で神経損傷モデルを用いて GABA シグナルの変化を解析している。本年度は顔面及び坐骨神経損傷モデルを用いて行動検査による機能回復と GABA シグナルの変化の関係を明らかにし、研究成果について英文論文を作成中である。

3. GABA シグナルに関与する分子をノックアウトしたマウスの解析(金正泰, 小林しおり, 高山千利)

GABA の形態形成への関与を明らかにする目的で、GABA シグナルに関与する分子である KCC2, VGAT のノックアウトマウス脊髄の解析を行っている。本年度さまざまなマーカーによる免疫染色を行い 2 つのノックアウトマウス脊髄の後角に異常を認めそのメカニズムについて解析中である。

4. 胎児期の視床下部における GABA 作動性神経回路の発達変化(小林雅人, 清水千草, 高山千利)

視床下部は、ホルモン内分泌、自律神経高次中枢、摂食行動など、動物の生存にかかせない脳の部位である。近年、母体の極端なやせや肥満が、子供の成人後の摂食行動や生活習慣病発症にまで影響していること

などが報告され、胎児期の脳の発達特に視床下部は重要な課題となっている。また、成熟動物で GABA が摂食行動に深く関与していることが知られるようになってきた。そこで、我々は、胎児期の視床下部において、GABA 作動性神経回路がどのように形成されるのかを調べることを目的に、GABA を生合成するグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)やシナプス小胞に GABA を充填する小胞型 GABA トランスポーター(VGAT)、GABA を抑制性に導く K⁺-Cl⁻-共輸送体(KCC2)について、組織化学的解析を行った。

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

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

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

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

ることを示している。さらに高脂肪食を与えたマウスでは、KCC2 の発現が視床下部全体で減少することなどがわかった。これらのことから、高脂肪食により GABA 作動性神経に変化がもたらされ、摂食行動に影響を与えている可能性が示唆された。

沖縄県知的・産業クラスター事業について、難消化性デンプンや機能性成分であるオリザノールを多く含む wx/ae 米を用いた研究を行った。その結果、wx/ae 米は、コシヒカリと比較して、体重減少効果が認められた。また、体内から糞便として多く脂肪を排出すること及び血中の中性脂肪などを減少させることを明らかとし、その成果を日本肥満学会にて発表した(清水, 金, 小林しおり, 高山)

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

胎児は母体を離れ外界に出たとき、オギャーと泣き、呼吸を始める。脳の延髄では、呼吸が正しく行われるよう、呼吸リズムを形成している。呼吸リズムは、胎児期から成熟期にかけて大きく変化していることが知られているが、なぜかはわかっていない。また、呼吸リズムが正しく刻まれるためには、GABA が抑制性に働くことが重要である。GABA の抑制性応答には低い細胞内 Cl⁻-濃度([Cl⁻]_i)が必要であり、それを担う分子として K⁺-Cl⁻-共輸送体(KCC2)が知られている。KCC2 遺伝子欠損マウスは、胎児期からの呼吸リズム失調による呼吸不全で生直後に死亡することも報告されている。そこで、我々は、発達期の延髄毛様体領域における自発性リズム発火の調節機構を明らかにする目的で、呼吸リズムと KCC2 蛋白質の発現変化、[Cl⁻]_i の変化、GABA に対する応答性の変化がいつ、どこで、どのようにか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報告した(清水千草, 岡部明仁, 高山千利: 周産期における呼吸リズム形成に対する GABA 応答性の変化, 第 57 回日本神経化学会)。現在、単一細胞レベルにおいて、発達期における[Cl⁻]_i の変化と RRA との関係について詳細なメカニズムを検討中である。

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

幼若期の中枢神経系に内因性に比較的高濃度で存在するタウリンが、未成熟な海馬におけるてんかん様発作に対して、持続的に抑制する効果を持ち、また神経伝達物質としてグリシン受容体及び GABA 受容体を介して作用する可能性を見いだした(Chen, L., Okabe, A., Sun, H., Sharopov, S., Hanganu-Opatz, I.L., Kolbaev, S.N., Fukuda, A., Luhmann, H.J. Activation of glycine receptors modulates spontaneous epileptiform activity in the immature rat hippocampus. *J. Physiol.*, 2014)。

8. 受精しない異形精子の機能に関する研究(大倉信彦)

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

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

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

海産の原索動物ホヤの卵は、低 pH の輸卵管から高 pH の海水中に出されることによって、種々の生理的な変化を起こし受精可能になる。この pH 依存的に起こるホヤ卵の変化を調べている。

B. 研究業績

原 著

OI14001: Kim J, Kosaka Y, Shimizu-Okabe C, Niizaki A, Takayama C. Characteristic (A) development of the GABA-removal system in the mouse spinal cord. *Neuroscience*

262: 129-142, 2014.

- OI14002: Kin H, Kim J, Shimizu-Okabe C, Okabe A, Takayama C. Embryonic development of GABAergic signaling in the mouse spinal trigeminal nucleus interpolaris. *Neurosci Lett* 566: 221-225, 2014. (A)
- OI14003: Chen R, Okabe A, Sun H, Sharopov S, Hanganu-Opatz IL, Kolbaev SN, Fukuda A, Luhmann HJ, Kilb W. Activation of glycine receptors modulates spontaneous epileptiform activity in the immature rat hippocampus. *J Physiol* 15: 592(Pt 10):2153-2168, 2014. (A)
- OI14004: Suzuki H, Kanagawa D, Nakazawa H, Tawara-Hirata Y, Kogure Y, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Ishikawa Y, Shiosaka S. Role of neuropsin in parvalbumin immunoreactivity changes in hippocampal basket terminals of mice reared in various environments. *Front Cell Neurosci* 2014 Dec 10;8:420. doi: 10.3389/fncel.2014.00420. eCollection 2014. (A)
- OI14005: Ahn M, Moon C, Park C, Kim J, Sim KB, Shin T. Transient activation of an adaptor protein, disabled-2, in rat spinal cord injury. *Acta Histochem.* Nov 25. pii: S0065-1281(14)00261-X. doi: 10.1016/j.acthis, 2014. (A)
- OD14001: 高山千利: 神経の基本-神経の変性と再生. *JOHNS (Jornal of Otolaryngology Head and Neck Surgery)*30: 1413-1416, 2014. (B)

国内学会発表

- PD14001: 清水千草, 岡部明仁, 高山千利: 周産期における呼吸リズム形成に対する GABA 応答性の変化. *Developmental changes in GABA action for respiratory-related rhythmic activities.* 第 57 回日本神経化学会 (奈良) 2014 年 9 月 29 日-10 月 1 日.
- PD14002: 鈴木春満, 金河大, 中澤瞳, 清水千草, 高山千利, 塩坂貞夫: 学会発表 ErbB4/パルブアルブミン陽性インターニューロンを会したニューロプシンもよる海馬興奮性神経細胞の制御. 第 57 回日本神経化学会 (奈良) 2014 年 9 月 29 日-10 月 1 日.
- PD14003: Kim J, Park C, Takayama C, Shin T. GABAergic transmission in the main olfactory bulb of the Korean roe deer, *Capreolus pygarrngus*. 大韓獣医学会 2014 年 10 月 16 日-10 月 17 日.
- PD14004: Kim J, Kosaka Y, Shimizu-Okabe C, Niizaki A, Takayama C. Characteristic development of GABA-removal system in the mouse spinal cord. 韓国獣医解剖学会 2014 年 10 月 17 日.
- PD14005: 清水千草, 小塚智沙代, 小林しおり, 宮崎悠, 金正泰, 益崎裕章, 高山千利: 高脂肪食摂取マウスにおける脂肪肝及び脂質異常症の難消化米 (wx/ae) による改善効果. 第 35 回日本肥満学会 シーガイアコンベンションセンター 宮崎 2014 年 10 月 24 日-25 日.
- PD14006: 砂川昌信, 金正泰, 小林しおり, 清水千草, 高山千利: マウス脊髄におけるグリシン作動性神経回路の発達変化. 日本解剖学会第 70 回九州支部学術集会 産業医科大学 福岡 2014 年 10 月 25 日.
- PD14007: 清水千草: ライフワークバランス実現のために. 第 37 回日本神経科学学会学会 パシフィコ横浜 2014 年 9 月 11 日~13 日.
- PD14008: 大倉信彦, 泉水奏: 雌性生殖器官におけるホヤ卵細胞質の塩基好性顆粒集合体の出現. 日本動物学会第 85 回大会 東北大学川内キャンパス 仙台 2014 年 9 月 11 日-13 日.

PD14009 : 泉水奏, 大倉信彦, 廣瀬裕一: ホヤはどこにでも付いている!! 海はマボヤ以外にもホヤだらけ!! . 日本動物学会第 85 回大会 動物学のひろば 東北大学川内キャンパス 仙台 2014 年 9 月 13 日.



A. 研究課題の概要

当講座では、ヒトに関する分子遺伝学的研究のすべてを研究対象としているが、特にトランスポゾン（転移因子）の一つであるヒト内在性レトロウイルス（HERV）に着目して研究を行っている。

HERV はヒトゲノム中の約 8%を占めており、多くは変異や欠損により転写活性を失っていると考えられているが、逆にウイルス粒子を作る能力を保持する HERV も存在する。また、これら配列が、進化の過程で宿主ゲノムに新規の機能を付与してきたことが明らかとなっている。胎盤に発現する HERV 由来タンパク Syncytin-1 はそのひとつであり、胎盤における細胞融合（合胞体形成）に関与していることが示唆されている。

これまで、我々はヒト正常組織で発現する HERV の包括的な探索・解析を行い、胎盤特異的に発現する HERV を 3 つ (HERV-Fb1, HERV-HML6c14, HERV-H7/F(XA34)) 同定した。胎盤は HERV 発現において他の組織とは異なった挙動を示す興味深い臓器であり、これら HERV の胎盤特異的な役割(機能)が期待された。

HERV-Fb1 に関しては、これまでに報告のない新規の機能タンパク（細胞融合抑制タンパク）であることを明らかにした。また、HERV-HML6c14 は、その転写産物が核内に局在する非常に興味深い HERV であり、ノンコーディング RNA としての機能が推察された。現在、両遺伝子の詳細な構造・機能解析を進めている。

1. 細胞融合抑制タンパク・Suppressyn の機能解析

我々は、胎盤での遺伝子発現を特徴とする HERV-Fb1 に着目し、そのタンパクの機能解析を行った。解析の結果、HERV-Fb1 タンパクは、細胞融合を負に調整する細胞融合抑制タンパクであることが明らかになった。世界でこれまでに報告のない、細胞融合を抑制する初めてのタンパクであることから、このタンパクを Suppressyn(サプレシン)と命名した。(Sugimoto *et al.* Sci Rep. Mar 15;3:1462. 2013)

Suppressyn は、胎盤組織でみられる合胞体形成に関与していることが示唆され、妊娠中の胎盤形成・維持に重要な働きを持つと考えられる。この生理学的機能をより明確にするため、現在、ヒト胎盤に由来する絨毛初代培養細胞を用いた解析を進めている。絨毛初代培養細胞の単離、培養法に関しては、当研究室独自の方法を確立した。この方法により単離された細胞は、培養 96 時間後に多核でシート状の融合細胞を形成する。また、細胞融合関連遺伝子の発現変化を検証したところ、細胞融合前後で変化する特徴的な遺伝子発現を確認した。現在、初代培養細胞を用いたサプレシン遺伝子のノックダウンを試み、さらなる機能解析を進めている。今後、これら絨毛初代培養細胞を用いた解析により、合胞体形成を特徴とする胎盤の分化、形成機序がより明らかになることが予想される。

核局在型 HERV: HERV-HML6c14 の機能・構造解析

HERV-HML6c14 mRNA には全長型とスプライス型があり、培養細胞を用いた ISH および qRT-PCR の実験結果から全長型は核内に、スプライス型は主に細胞質に局在することが分かってきた。全長型における核内局在決定配列の同定を目的として、スプライス・コンセンサス配列の変異による非スプライスコンストラクトの作成を試みたが、新規のドナーサイトまたはアクセプターサイトの出現により、スプライス型の転写物が 16%程度減少するのみという結果となった。次いで、転写物領域ごとの核内局在への関与を調べるために 5 種類の欠損型コンストラクトを作成した。各コンストラクトを強制発現させた培養細胞での ISH では、欠損させた領域と転写物の局在に明確な因果関係を認めなかったが、ノーザン解析をおこなったところ 5' 側約 1/3 の領域の欠失により転写物のコピー数が顕著に減少することが観察された。同サンプルを用いた qRT-PCR による発現解析でも非欠損型に比べてコピー数が 0.3~17%程度に低下するという事が確認され、この領域が転写物の安定性に関与する可能性を示唆する結果となった。しかし、欠失の導入が転写効率に影響を及ぼした可能性は否定できず、今後 *in vitro* 転写物をもちいた細胞への micro injection などの手法により半減期の検証が必須となった。さて、絨毛癌由来の BeWo 細胞は Forskolin 処理により細胞融合を起こすことから合胞体性栄養膜細胞形成のモデルとして用いられている。HERV-HML6 ファミリーのコンセンサス配列を利用して設計したプライマーによる RT-PCR 産物のシーケンス解析によると、この細胞融合に伴って HERV-HML6c14 の転写が 3 倍程度亢進する事が明らかとなった。更に、ISH によると Forskolin 処理により HERV-HML6c14 の発現が亢進するのは一部の BeWo 細胞のみであり、その様式は部分的に集簇するものの分散していた。同時に実施した Syncytin 1 および Syncytin 2 の ISH 結果と比較すると、興味深いことに Syncytin 2 の発現様式と似ているように思われた。これら 2 つの遺伝子は細胞融合能を有するヒト内在性レトロウイルス関連遺伝子として 2000 年以降相次いで報告されたものであり、Forskolin 処理による BeWo 細胞の細胞融合にも関わっていることが明らかとされている。HERV-HML6c14 転写物が有する生理機能の推定のためにも、特に Syncytin 2 発現との因果関係の解明が急がれる。

現在解析中のこれら胎盤特異的な HERV の生理的な機能が明らかになれば、基礎研究への貢献だけではなく、周産期疾患の治療法、診断法などの臨床研究への応用も期待される。

B. 研究業績

原 著

- OI14001 Li J, Koike-Soko C, Sugimoto J, Yoshida T, Okabe M, Nikaido T. Human (A)
Amnion-derived Stem Cells have Immunosuppressive Properties on NK cells and
Monocytes. Cell Transplant, 2014.

国内学会発表

- PD14001 杉本 潤, 小田高也, Schust Danny, 陣野吉廣
6 種類の遺伝子多型/異型を持つ HERV-Fb1 遺伝子の細胞融合抑制効果の検証
第 37 回 日本分子生物学会, 2014



A. 研究課題の概要

1. 琉球列島の人々の集団構造と集団史の解明(佐藤丈寛, 山口今日子, 木村亮介, 石田肇)

ゲノムワイド SNP データを用いた集団遺伝学的解析により、琉球列島の人々の集団史を推定する研究を行った。主成分分析やクラスター解析による集団構造解析、系統解析、分岐年代推定などの解析の結果、沖縄集団と宮古集団の遺伝的分化や、その分化が台湾先住民の遺伝的寄与によるものではないこと、宮古集団が過去に小さな集団サイズを経験していること、沖縄集団と宮古集団の分岐年代が古くても 3,000 年ほど前であることなどを示す結果が得られた。本研究の結果は、琉球列島の人々を対象にした関連解析等の研究にも重要な基礎データを提供できるものと思われる。

2. 三次元顔面形態に関連する遺伝因子のゲノムワイド探索(木村亮介, 佐藤丈寛, 山口今日子, 石田肇)

ヒトにとって顔は、感覚器である目や鼻、摂食機能を担う口といった重要な器官が集積されているだけでなく、個体識別やコミュニケーション、異性に対する魅力に関しても重要な役割を果たす。ヒトの顔面形態は個体ごとに多様であり、また、それぞれの集団に特徴的な顔というのも認識されている。実験動物や形態異常を伴う遺伝疾患の研究において、顔面の形態形成に携わるたくさんの遺伝子が報告されているが、ヒト顔面形態の個体差に関する遺伝要因の多くは未だ明らかにされていない。本研究では、三次元デジタルスキャナや CT、頭部 X 線規格写真(セファログラム)を導入して顔面形態の変異を詳細に解析し、DNA マイクロアレイを用いたゲノムワイド関連解析によって、その遺伝要因の同定を試みている。

沖縄在住の日本人 734 名を対象として、三次元デジタルスキャナを用いて顔面の三次元画像を得た後、顔面上の特徴点をプロットして、点間距離や角度を求めた。さらに 2,596 点からなるポリゴンモデルを用いて、全ての顔面画像を相同モデル化することで複雑な形状の解析を行った。主成分分析や独立成分分析によって、共変動する形態成分を抽出するとともに、それらを従属変数とする重回帰分析によって、出身地、性別、体格(身長および BMI)と関連する成分を明らかにした。そして、ゲノムワイド関連解析の結果、顔面形態の指標と関連する遺伝子多型を同定した。現時点では、アジア人を対象とする顔面形態のゲノムワイド関連解析は本研究を除いて報告されていない。今後、再現性とより強い統計学的有意性を得るために、サンプルサイズを大きくする必要がある。

3. アジア人における皮膚の機能的形質および細菌叢に関する遺伝人類学研究(木村亮介)

本研究では、ABCC11 と EDAR にみられるアジア特異

的な変異の利点を知るため、遺伝子型と皮膚形質の個体差との関連を明らかにした上で、更に、それらの条件と皮膚における細菌叢との関連を解き明かすことを目的とする。多検体を用いて皮膚細菌叢と宿主の遺伝要因との関連を解析した研究は未だ少なく、皮膚細菌叢の個体差・集団差を理解する上で本研究は意義がある。本年度は、データおよびサンプル取得方法の整備および皮膚細菌叢のメタ 16S 解析の系の確立を主に行った。約 20 名を対象に、顔面および腕の様々な箇所でもマルチ皮膚計測値を用いた計測(水分量、水分蒸散量、皮脂量、pH)、ポルフィリン発光の密度計測などを行い、安定した計測方法を確立した。また、額、鼻、腕、腋、胸、趾など様々な部位から細菌叢サンプルを採取した。メタ 16S 解析のために、イルミナ社の小型次世代シーケンサ MiSeq を用いた系の確立を行った。

4. ヒト学習能力の進化モデルの研究(木村亮介)

ヒトでのみ顕著にみられるイノベーション行動は、どのような条件の下で進化できるのだろうか。本研究では、資源を平等分配する協力社会の下でリスクの伴うイノベーション行動が許容されることを示すとともに、イノベーションの担い手である個体学習者の集団中の頻度および技術進化速度に影響を及ぼす要因について調べた。結果、協力社会の下においても、イノベーション行動は進化的に弱有害ではあるが、mutation-selection 平衡によって集団中に維持され得ることが示された。このことは、イノベーション行動に係わる遺伝子変異が必ずしも正の自然選択を受けて進化しているわけではないことを意味した。

5. ゲノムワイド関連解析による手形態の遺伝要因の探索(米須学美, 木村亮介, 佐藤丈寛, 山口今日子, 石田肇)

ゲノム科学の進歩により形質に関する遺伝要因の探索が可能となり、身長や肥満に関する多型も多く同定されている。しかし、ヒトの手形態の変異と遺伝子多型との関連は LIN28B や SMOC1 の変異体が第 4 指長(FL_{4D})に対する第 2 指長(FL_{2D})の比率($FL_{2D}:FL_{4D}$)に関連することが近年のゲノムワイド関連研究(GWAS)で報告された例を除いてはほとんど明らかにされていない。そこで本研究では GWAS により手形態の個体差に関連する遺伝要因の探索を行った。沖縄在住の男女合計 767 名を対象に、スキャナーを用いて被験者の左手の画像を撮影後、画像処理ソフトウェア ImageJ を用いて特徴点の 2 次元座標値を抽出し、第 1 指から第 5 指の長さ($FL_{1D} - FL_{5D}$)、手首からそれぞれの指の付け根までの手掌長($PL_{2D} - PL_{5D}$)、手掌幅(PB)を求めた。また指幅に関しては末節(FB_{DP3D})、遠位関節(FB_{DJ3D} 、 FB_{DJ5D})、中節(FB_{MP3D})、近位関節(FB_{PJ3D} 、 FB_{PJ5D})、基節(FB_{PP3D})を計測した。これらの計測値をもとに

FL_{1D}:FL_{3D}, FL_{2D}:FL_{4D}, FL_{5D}:FL_{3D}, FL_{3D}:PL_{3D}, FL_{5D}:PL_{5D}, FL_{5D}+PL_{5D}:FL_{3D}+PL_{3D}, PB:PL_{3D}, FB_{PP3D}:FL_{3D}, FB_{DP3D}:FB_{PP3D}, FB_{DJ5D}:FB_{DJ3D}などの指標を量的形質としてGWASを行った。その結果、PB:PL_{3D}, FB_{PP3D}:FL_{3D}についてゲノムワイド有意水準である $P < 5.0 \times 10^{-8}$ を示すSNPsが得られた。また、FL_{5D}:PL_{5D}について $P = 6.3 \times 10^{-7}$ を示したSNPは4番染色体上にある *Heart and neural crest derivatives expressed 2 (HAND2)* 遺伝子近傍に位置していた。*HAND2* 遺伝子は心臓の形態形成、肢芽から四肢への発達や指の形成に重要な役割を果たしていることが報告されており、このSNPは手の内側の形状と関連する有力な候補と考えられた。

6. 頭蓋サイズと認知に共通する遺伝的基盤の進化的考察(山口今日子, 佐藤文寛, 石田肇, 木村亮介)

ホモ属の進化は大脳化に特徴づけられ、脳容量の増加に伴い認知能力が高くなったと考えられている。ヒトとネアンデルタールは脳の大きさが似ているが、認知能力は同程度なのだろうか?考古学的証拠によれば、ヒトにおいては創造性を持つ個体が新たな技術を生み出し、その技術を他の個体が社会学習により習得することで、新たな環境に適応していったと考えられる。そこで、ヒトとネアンデルタールの交替劇に学習能力や社会性がどのように関与したかを検証するために、まずはゲノムワイド関連解析のデータベースを用い、ヒトの認知や行動の遺伝的基盤の見解を得た。また、脳・神経系の遺伝的基盤を、認知・行動の神経基盤と、脳・神経を中心において見直した。さらに、ゲノムワイド関連研究を行い、現代日本人における頭蓋関連遺伝子を同定した。頭囲と関連を示した一塩基多型(SNP)の一部は統合失調症、双極性障害、自閉症などの精神疾患との関連が報告されている遺伝子に存在していた。また、同遺伝子上にホモ・サピエンスの系統で変化が生じたことが、デニソワ人、ネアンデルタール人のゲノムの研究から示唆されているため、頭囲と関連があった遺伝子領域の進化的解析を行った。

7. 男性の体毛の濃さに関連するSNPの探索(佐藤文寛, 山口今日子, 石田肇, 木村亮介)

ゲノムワイド関連解析による体毛の濃さに関連する遺伝的多型の探索を行った。男性の前腕の毛の濃さを5段階のグレードに分類したデータを表現型データとした。約500万SNPsの遺伝子型データを用いて、線形回帰モデルによる関連解析を行った結果、6番染色体 *ETV7* 遺伝子上にゲノムワイド有意水準を満たすSNPを検出した。同定されたSNPの派生型アレル頻度はネイティブアメリカン集団において極端に高くなっているため、このSNPが、体毛が極端に薄いというネイティブアメリカンの特徴の原因の一つである可能性が考えられる。

8. CT画像を用いたヒト頭蓋の形態解析(伊藤毅, 木村亮介, 石田肇)

1) 顔の掘りの深さにおける集団間差の解剖学的要

因を明らかにするために、CT画像を用いて、顔の表面形状と内部構造との形態的関連性を調べた。結果、掘りの深さといった顔の表面形状は、骨形状だけではなく、皮膚の厚さや眼球の奥まりといった軟部組織の形態を大きく反映することが分かった(Ito et al., 投稿準備中)。2) 大サンプルを対象とした効率的な解析に向けて、CT画像から形状データを自動的に取得する方法を検討した。elastixソフトウェアを用いて、参照個体から複数の対象個体へのボリュームデータの変形関数を計算することで、脳頭蓋の形状を捉えるセミアラウドマークを自動取得することに成功した。3) CT画像処理で常につきまとう部分体積効果の問題を克服するために、スクリプト言語のPythonを用いて、エッジ検出によるセグメンテーションの方法を検討した。結果、頭蓋全体を通して、理想値(Half-maximum height)に近い位置で軟部組織と骨組織の境界を検出することができた。

9. 頭蓋内鑄型から小脳容積を推定する手法開発とネアンデルタール及び更新世サピエンスへの応用(石田肇)

頭蓋腔からは脳のサイズや解剖学的特徴に関する限られた情報が得られるが、従来の人類学的研究において化石人類の小脳に注目したものはほとんどなかった。なぜなら、ヒトの脳は、他の霊長類に比べて容積が大きいだけでなく、大脳皮質連合野が相対的に拡大しているという点で特異である一方、小脳が高度な認知機能に関与しているという証拠は乏しかったためである。しかし近年、小脳損傷に伴う機能障害の報告だけでなく、fMRIで測定される認知課題遂行時の小脳活動、健常者内での小脳容積と認知機能との相関、大脳皮質と小脳とを結ぶ神経連絡に関する研究などから、小脳も認知機能の一部に関与しているとの考えが広まりつつある。本研究では、エンドキャストから小脳と大脳の容積を推定する方法を開発し、それを用いてネアンデルタールと更新世ホモ・サピエンスに属する化石資料における脳全体に占める小脳の割合を推定し、現代人と比較した。

日本人学生32人分の頭部MRIデータを対象に、頭蓋腔上部の容積と大脳容積の相関、後頭蓋窩の容積と小脳容積の相関を調べたところ、いずれも高い相関を示し、頭蓋腔上部の容積は大脳容積を、後頭蓋窩容積は小脳容積を推定するうえで有用な指標になりうることが確認された。推定式をCTデータ由来のエンドキャストに適用可能にするため、別の3人分の頭部MRI及び同一人の頭部CTデータからの計測値の比を使って、32人分のMRIから測定された後頭蓋窩と頭蓋腔上部の容積を補正し、頭蓋腔上部と大脳容積のRMA(reduced major axis)、後頭蓋窩と小脳容積のRMAを導出した。得られたRMA回帰式を化石資料に適用して脳全体に占める小脳容積の割合を算出したところ、以下のことがわかった。第一に、中期および後期旧石器時代のホモ・サピエンスは小脳容積割合が現代人と変わらなかった。第二に、ネアンデルタールは、脳容量は現生人類と変わらないが、小脳容積割合が有意に小さかった。

近年の神経科学研究によると、小脳は運動スキル学習時の内部モデル形成に関わっており、理論的には認知学習にも関与している可能性がある。したがって、本研究で示された現生人類とネアンデルタールの小脳容積割合の差は、学習の効率と関連していたかもしれない。

10. オホーツク文化におけるヒトとイヌの炭素窒素同位体比分析(石田 肇)

炭素・窒素の安定同位体分析は、過去の人類の食性を復元するのに用いられる方法として、1980年代以降盛んに応用されてきた (Lee-Thorp, 2008)。有機物の炭素同位体比 ($\delta^{13}\text{C}$) は生態系一次生産者の光合成回路によってシステマチックに変化し、たいてい、C3植物の陸上生態系 < 海洋生態系 < C4植物の陸上生態系という順に値が大きくなっていく。窒素同位体比 ($\delta^{15}\text{N}$) は生態系の栄養段階を経るごとに増加していき、被食者 < 捕食者、および陸上の食資源 < 海洋の食資源 (栄養段階の連鎖が陸上に比べて長い)、という順で値が大きくなる。オホーツク文化は、5-13世紀のサハリン・北海道・クリル諸島に暮らした定住的な狩猟採集漁撈集団の文化である。サハリンから南下したオホーツク文化の人びとは、北海道の北東沿岸を急速に拡散していくが、その際、主要な食料資源が海産魚類から海獣へと変化した可能性が示唆されている (小野, 1996a, b)。オホーツク文化の人びとの食性復元を試みた先行研究には Chisholm et al (1992)、米田 (2002)、Naito et al. (2010a) があるが、共伴する動物骨・魚骨のデータが乏しいため比較ができず、人骨の分析点数も少ないという問題点があった。本研究では、北海道東部のオホーツク文化を代表する遺跡であるモヨロ貝塚より出土した成人骨 58 点 (北海道大学総合博物館所蔵) および動物骨・魚骨 18 点 (網走市立郷土博物館所蔵) を同位体分析し、当時の食生態の復元を試みた。分析とデータ解析の結果、以下3点が明らかになった。i) 同位体比に性差は見られなかったが、男性のほうが $\delta^{13}\text{C}$ のばらつきが有意に大きかった。ii) ヒトは海産資源に大きく依存した食性を示し、最大で 80-90% の摂取タンパク質を海獣類に頼っていた。iii) 家畜と考えられるイヌ (2 個体) も海産物に依存した食性を示したが、そのタンパク質摂取源の構成は、汽水域の魚類 2-33%、海産魚類 3-40%、海獣類 5-45% と、ヒトに比べて海獣類の寄与が明らかに小さかった。同所的に暮らしたヒトとイヌで主要なタンパク質摂取源が違っていたことは、これら 2 種が食資源の重複を回避できていた可能性を示唆する。また、北海道東部のオホーツク文化におけるヒトの食性が海獣類に大きく依存していたという結果は、先行研究の仮説や結果 (小野, 1996a, b; Naito et al., 2010a) と整合的である。ただし、イヌの同位体比は海獣類のそれと強く似通っており、もしヒトが食資源として多量のイヌを摂取していた場合、ヒトの摂取タンパク質における海

獣類の割合は 80-90% よりも低下することが予想される。

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

配偶子 (卵, 精子) が貯蔵場所から受精環境へと移った場合の変化について精子では受精能獲得として広く知られ研究が進んでいるが、卵の受精能獲得においては減数分裂との関係との研究はあるものの、周囲の受精環境と関連に関する研究は少ない。これまでホヤを用い、卵の貯蔵場所である輸卵管内と受精場所である海水中との環境条件の違いによる卵の生理的形態学的変化を研究してきた。これまで輸卵管中の pH は受精環境である海水中より低く、この条件では受精は不可能であり卵は海水中に出され細胞外 pH が上昇することによって、卵の精子誘引能の獲得を始めとする受精能を獲得することを明らかにしてきた。卵は輸卵管から海水中に取り出されると、細胞外基質である卵膜が卵細胞から離れ上昇する。この卵膜上昇における pH の関与を調べた結果、輸卵管内と同様の pH では卵膜は極僅しか上昇は見られず、また卵膜上昇速度と上昇の程度は pH に依存していた。一方、卵膜外に分子量 1 万以上の高分子物質を加えた場合は、その物質の種類にかかわらず全く卵膜上昇は見られなかった。これらのことから、卵膜の上昇には海水中に放出され周囲の pH が上昇することが必要であり、その上昇は卵膜と卵細胞の間隙に存在する高分子物質と卵膜を介した膠質浸透により引き起こされると考えられた。今後、卵膜上昇の受精発生に関する役割を明らかにする必要がある。

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

石垣島白保竿根田原洞穴遺跡で発見された更新世人頭蓋骨について、詳細な形態学的分析が可能な復元模型の作製を目指している。頭蓋骨は現在までに 4 体分が発見されているが、部分的に欠損があり、従来の手作業による復元だけでは十分な形態学的分析を行うことが難しい。そこで、CT を用いた新しい 3 次元デジタル技術を活用することによって、まずはコンピューター上で全体像の復元を試みた後、3 次元プリンターによる復元模型の作製を行おうとしている。

2014 年度は、前年度に引き続き、国立科学博物館において CT スキャンとコンピューター上でのデジタル復元を試みた。また、その後の発掘調査によって追加資料が得られたため、分析資料のさらなる充実が見込まれる。引き続き、復元模型の作製を進めると同時に、更新世人類の形態学的特徴の解明を進める予定である。

B. 研究業績

著 書

- BI14001: Kubo D, Tanabe CH, Kondo O, Ogihara N, Yogi A, Murayama S, Ishida H. Cerebellar size estimation from endocranial measurements: an evaluation based on MRI data. In: Akazawa T, Ogihara N, Tanabe CH, Terashima H. (eds.) Dynamics of Learning in Neanderthals and Modern Humans, Volume 2, Cognitive and Physical Perspectives, Replacement of Neanderthals by Modern Humans Series, Tokyo: Springer Japan, 209-215, 2014. (A)
- BI14002: Kimura R. Interpretations of practical population genetics analyses of genome-wide SNP data on human demography. In: Akazawa T, Ogihara N, Tanabe CH, Terashima H. (eds.) Dynamics of Learning in Neanderthals and Modern Humans, Volume 2, Cognitive and Physical Perspectives, Replacement of Neanderthals by Modern Humans Series, Tokyo: Springer Japan, 105-117, 2014. (A)

原 著

- OI14001: Said HS, Suda W, Nakagome S, Chinen H, Oshima K, Kim S, Kimura R, Iraha A, Ishida H, Fujita J, Mano S, Morita H, Dohi T, Oota H, Hattori M. Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers. DNA Research, 21: 15-25, 2014, doi: 10.1093/dnares/dst037 (A)
- OI14002: Yamaguchi T, Kawaguchi A, Kim YI, Haga S, Katayama K, Ishida H, Park SB, Maki K, Kimura R. The role of polymorphisms associated with early tooth eruption in dental and occlusal traits in East Asian populations. The Korean Journal of Orthodontics, 44: 96-102, 2014. (B)
- OI14003: Miyazato E, Yamaguchi K, Fukase H, Ishida H, Kimura R. Comparative analysis of facial morphology between Okinawa Islanders and mainland Japanese using three-dimensional images. American Journal of Human Biology, 26: 538-548, 2014, DOI: 10.1002/ajhb.22560 (A)
- OI14004: Tsutaya T, Naito YI, Ishida H, Yoneda M. Carbon and nitrogen isotope analyses of human and dog diet in the Okhotsk culture: perspectives from the Moyoro site, Japan. Anthropological Science, 122: 89-99, 2014, DOI: 10.1537/ase.140604 (B)
- OI14005: Sato T, Nakagome S, Watanabe C, Yamaguchi K, Kawaguchi A, Koganebuchi K, Haneji K, Yamaguchi T, Hanihara T, Yamamoto K, Ishida H, Mano S, Kimura R, Oota H. Genome-wide SNP analysis reveals population structure and demographic history of the Ryukyu Islanders in the southern part of the Japanese archipelago. Molecular Biology and Evolution, 31: 2929-2940, 2014, doi: 10.1093/molbev/msu230. (A)
- OI14006: Takezawa Y, Kato K, Oota H, Caulfield T, Fujimoto A, Honda S, Kamatani N, Kawamura S, Kawashima K, Kimura R, Matsumae H, Saito A, Savage PE, Seguchi N, Shimizu K, Terao S, Yamaguchi-Kabata Y, Yasukouchi A, Yoneda M, Tokunaga K. Human genetic research, race, ethnicity and the labeling of populations: recommendations based on an interdisciplinary workshop in Japan. BMC Medical Ethics 15: 33, 2014. (A)
- OI14007: Yamaguchi T, Nakaoka H, Yamamoto K, Fujikawa T, Kim YI, Yano K, Haga S, Katayama K, Shibusawa T, Park S, Maki K, Kimura R, Inoue I. Genome-wide association study of degenerative bony changes of the temporomandibular joint. Oral Diseases 20: (A)

409-415, 2014.

- OI14008: Ito T, Nishimura T, Takai M. Ecogeographical and phylogenetic effects on craniofacial variation in macaques. *American Journal of Physical Anthropology* 154: 27-41, 2014. (A)
- OI14009: Ito T, Nishimura TD, Ebbestad JOR, Takai M. Computed tomography examination of the face of *Macaca anderssoni* (Early Pleistocene, Henan, northern China): implications for the biogeographic history of Asian macaques. *Journal of Human Evolution* 72: 64-80, 2014. (A)
- OD14001: 北林大介, 段桂芳, 瀬尾昌孝, 健山智子, 宮里絵理, 山口今日子, 木村亮介, Wei X, 陳延偉. 2013. 遺伝子関連研究に向けた3次元顔形状解析のフレームワーク. *Journal of Japanese Academy of Facial Studies*, 13(1): 63-74, 2013. (B)

総 説

- RD14001: 木村亮介. 集団ゲノム学の方法論①—集団史を推定する—. *医学のあゆみ* 249: 207-210, 2014. (B)
- RD14002: 木村亮介. 集団ゲノム学の方法論②—遺伝適応の痕跡を探索する—. *医学のあゆみ* 249: 279-282, 2014. (B)
- RD14003: 山口今日子. FORUM ゲノム人類学の最先端 (vol. 9) 遺伝子からみる皮膚色の進化. *医学のあゆみ*. 249(8): 716-719, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001: Ishida H. Reconstruction of life activity and subsistence in people of the prehistoric Okhotsk culture, Hokkaido and Sakhalin Islands. Core to Core Meeting of Physical Anthropology Section, Hokkaido University, Sapporo, Jan 11th 2014.
- PI14002: Ishida H. Reconstruction of life activity and subsistence in people of the prehistoric Okhotsk culture, northern Japan. Rebus International Field School Orientation, Hokkaido University, Sapporo, July 26th, 2014.
- PI14003: Yamaguchi K, Hayakawa T, Watanabe C, Sato T, Kawaguchi A, Yamamoto K, Ishida H, Kimura R. "Genome-wide association analysis of cephalic form in modern Japanese" RNMH2014 The Second International Conference on Replacement of Neanderthals by Modern Humans: Testing Evolutionary Models of Learning. Poster presentation. Date City, Hokkaido, Japan: The Cultural Center in the city of Date, December 3-5, 2014.
- PI14004: Yamaguchi K, Kawaguchi A, Watanabe C, Ishida H, Kimura R. Identification of genetic polymorphisms related to skin reflectance in the Japanese population. The 83rd Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropology. Poster presentation. Calgary, Canada: Hyatt Regency Calgary and Telus Convention Center, April 11, 2014.
- PI14005: Yamaguchi K, Kawaguchi A, Watanabe C, Ishida H, Kimura R. Search for genetic polymorphisms related to skin pigmentation in the Japanese population. Cell Symposium: Evolution of Modern Humans - From Bones to Genomes. Poster presentation. Sitges, Spain: Melia hotel, March 18, 2014.

国内学会発表

- PD14001: Yamaguchi K, Kawaguchi A, Sato T, Watanabe C, Yamamoto K, Ishida H, Kimura R. Genome-wide search for genetic Factors associated with cephalic form in Japanese. *Anthropol Sci* 122: 168, 2014.

- PD14002: Kimura R, Watanabe C, Miyazato E, Yamaguchi K, Sato T, Kawaguchi A, Ishida H, Yamamoto K, Mochimaru M, Kouchi M. A genome-wide association study for 3D facial morphology in Japanese. *Anthropol Sci* 122: 168, 2014.
- PD14003: Oota H, Matsumae H, Hanihara T, Nakagome S, Nano S, Sato T, Kimura R, Ishida H. Population genomics of Ryukyu islanders, Hokkaido Ainu, and Hondo Japanese. *Anthropol Sci* 122: 169, 2014.
- PD14004: Suzuki S, Sunagawa M, Shindo M, Kimura R, Yamaguchi K, Sato T, Yoneda M, Nagaoka T, Saiki K, Wakebe T, Hirata K, Tsurumoto T, Ishida H. Degenerative changes in the appendicular joints of ancient human populations from the Japan Islands. *Anthropol Sci* 122: 173, 2014.
- PD14005: Yamauchi T, Kimura R, Sato T, Kawaguchi A, Yamaguchi K, Fukase H, Yamaguchi T, Toma T, Miyamoto K, Ishida H. Comparative study of the craniofacial form between the Ryukyu and mainland Japanese females using cephalogram data. *Anthropol Sci* 122: 180, 2014.
- PD14006: Sato T, Watanabe C, Yamaguchi K, Kawaguchi A, Yamamoto K, Ishida H, Kimura R. Search for SNPs associated with hairiness based on genome-wide association study. *Anthropol Sci* 122: 184, 2014.
- PD14007: Komesu M, Sato T, Yamaguchi K, Watanabe C, Kawaguchi A, Yamamoto K, Ishida H, Kimura R. A genome-wide association study for morphological variation in the human hand. *Anthropol Sci* 122: 184, 2014.
- PD14008: Ito T, Kimura R, Ryukoden A, Fukase H, Tsuchiya N, Murayama S, Ishida H. Comparative study of facial morphology between Ryukyu and mainland Japanese using computed tomography images. *Anthropol Sci* 122: 186, 2014.
- PD14009: Okamoto Y, Ishida H, Kimura R, Sato T, Tsuchiya N, Murayama S, Fukase H, Nagaoka T, Adachi N, Yoneda M, Kato H. An adult female human skeleton of possible SAPHO syndrome in the Okhotsk culture from Hamanaka 2 site, Rebun Island, northern Japan. *Anthropol Sci* 122: 187, 2014.
- PD14010: 山口今日子, 川口亮, 佐藤丈寛, 渡辺千晶, 山本健, 石田肇, 木村亮介. 日本人における頭蓋形態のゲノムワイド関連解析. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会. 東京, タワーホール船堀, 2014 年 11 月 20 日.
- PD14011: 山口今日子. 遺伝的基盤と認知・行動を結びつける: 自閉症の遺伝的基盤から 『ネアンデルタールとサピエンス交替劇の真相: 学習能力の進化に基づく実証的研究』 第 9 回研究大会. 東京, 東京大学, 2014 年 5 月 10 日-11 日.
- PD14012: 木村亮介, 渡辺千晶, 宮里絵理, 山口今日子, 佐藤丈寛, 川口亮, 山本健, 石田肇. 三次元顔面形態に関連する遺伝因子のゲノムワイド探索. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会. 東京, タワーホール船堀, 2014 年 11 月 21 日.
- PD14013: 米須学美, 佐藤丈寛, 山口今日子, 渡辺千晶, 川口亮, 山本健, 石田肇, 木村亮介. ゲノムワイド関連解析による手形態の遺伝要因の探索. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会. 東京, タワーホール船堀, 2014 年 11 月 20 日~21 日.
- PD14014: 中伊津美, 西田奈央, 古澤拓郎, 木村亮介, 山内太郎, 夏原和美, 中澤港, 安高雄治, 石田貴文, 稲岡司, 松村康弘, 大塚柳太郎, 大橋順. オセアニア集団における *FAAH* 遺伝子 Pro129Thr 多型と BMI との関連. 日本人類遺伝学会第 59 回大会/日本遺伝子診療学会第 21 回大会. 東京, タワーホール船堀, 2014 年 11 月 20 日~21 日.

- PD14015: 佐藤丈寛, 渡辺千晶, 山口今日子, 川口亮, 山本健, 石田肇, 木村亮介. 日本人男性の体毛の多さに関するゲノムワイド関連解析. 第 59 回日本人類遺伝学会大会, 東京, タワーホール船堀, 2014 年 11 月 21 日.
- PD14016: 泉水 奏. ホヤ卵膜上昇における, pH と膠質浸透圧の役割. 公益社団法人日本動物学会第 85 回仙台大会, 宮城, 東北大学川内北キャンパス, 2015 年 9 月 11 日.
- PD14017: 大倉信彦, 泉水 奏. 雌性生殖器官におけるホヤ卵細胞質の塩基好性顆粒集合体の出現. 公益社団法人日本動物学会第 85 回仙台大会, 宮城, 東北大学川内北キャンパス, 2015 年 9 月 11 日.
- PD14018: 泉水 奏, 大倉信彦, 広瀬裕一. ホヤはどこにでも付いている!! 海はマボヤ以外にもホヤだらけ!! 公益社団法人日本動物学会第 85 回仙台大会, 宮城, 東北大学川内北キャンパス 動物学ひろば, 2015 年 9 月 13 日.
- PD14019: 泉水奏, 池田治. 民生用デジカメを用いた, 安価な顕微鏡写真撮影法 II (無限遠焦点補正系顕微鏡において). 四学会合同沖縄大会, 沖縄, 琉球大学共通教育棟, 2014 年 5 月 25 日. 沖縄生物学会通信大 94: 7, 2014.
- PD14020: 土肥直美. 「白保の人骨から分かることー2 万年前の人骨ってどんなもの?ー」, 白保竿根田原遺跡関連講座「白保人のすがたとともに生きた動物たち」講演, 石垣市民会館, 2014 年 6 月 18 日.
- PD14021: 土肥直美. 「沖縄人はどこから来たか」沖縄県行政書士会総会講演, 沖縄県行政書士会館, 2014 年 10 月 23 日.
- PD14022: 土肥直美. 「出土人骨からみた沖縄人の歴史」放送大学面接授業, 放送大学 (沖縄学習センター), 2014 年 4 月 26 日-27 日.
- PD14023: 土肥直美. 「沖縄人はどこから来たか?ー骨からみた琉球列島の人類史」. 第 67 回日本寄生虫学会・第 64 回日本衛生動物学会南日本支部大会記念講演, てんぶす那覇, 2014 年 11 月 23 日.

その他の刊行物

- MD14001: 土肥直美. 出土人骨. 「伊礼原遺跡 伊礼原 A 遺跡」北谷町文化財調査報告書第 36 集, 北谷町教育委員会, 444-445, 2014.
- MD14002: 土肥直美. 白保竿根田原洞穴遺跡の人骨発見. milsil vol.7 no. 4, 国立科学博物館, 12, 2014.



A. 研究課題の概要

1. 人工ペプチドを用いた疾患治療戦略

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

2. iPS細胞からの神経誘導システムを用いた精神疾患の病態解析

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、健常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。

3. 組換えハプトビン蛋白変異体を用いた抗血小板剤の開発(中村)

1986年に、Kosugiらによって発見されたハプトビン(ハブ毒由来トロンビン様酵素)は、家兔フィブリノーゲンをフィブリン様物質へ変換するType-Aトロンビン様酵素である(Thromb Haemost 55: 24-30, 1986)。我々は、これまでに脱線維素作用、抗血小板作用、血管内皮細胞からの線溶活性化物質の放出作用を有するハプトビンのcDNAをクローニングし、組換えハプトビン蛋白の作製に成功した(Biochem Biophys Res Commun 3:362(4): 899-904, 2007)。ハプトビンの蛋白構造を基盤とする新規の抗血栓剤の開発を目的として、さらに4種類の組換え断片化ハプトビン変異体: habu-mut1(アミノ酸配列 1-51), habu-mut2(アミノ酸配列 32-106), habu-mut-3(アミノ酸配列 92-166), habu-mut4(アミノ酸配列 152-236)を作製し、ハプトビンの抗血栓活性の発現に必要な機能ドメインの特定を行ってきた。特に, habu-mut2(アミノ酸配列 32-106), habu-mut-3(アミノ酸配列 92-166)の組換え断片化ハプトビン変異体の血小板コラーゲン凝集への抑制効果が観察された。断片化ハプトビン変異体を血小板に暴露することで、血小板活性化状態を示す膜上タンパクであるP-セレクトインの出現抑制やGPIIb/IIIa(インテグリン)の活性化抑制が明らかとなった。そこで、臨床応用への先駆けに、*ex vivo*の実験で、生化学的手法や画像解析を評価し、ハプトビンの蛋白構造を基盤とする生体内での抗血小板剤の開発を目指している。また、この研究を通して、血糖と血小板・血小板の活性化機構を併せて追究している。

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Kaitsuka T, Katagiri C, Beesetty P, Nakamura K, Hourani S, Tomizawa K, Ashot JK and Matsushita M. Inactivation of TRPM7 kinase activity does not impair its channel function in mice. Scientific Reports 4: 5718, 2014. (A)
- OI14002: Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira Y, Arakaki K, Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Igarashi T, Ueno S, Matsushita M, Ishiuchi S, Masuzaki H, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y, Tamura M, Tsutsui M. Development of an experimentally useful model of acute myocardial infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse. (A)

国内学会発表

- PD14001: 松下正之. キナーゼ活性を持つ TRPM7 チャンネルの生理機能と病態への関与. 第 91 回日本生理学会大会 2014 年 3 月 16 日～18 日, 鹿児島市.
- PD14002: 中村真理子, 砂川昌範, 小杉忠誠. 断片化組換えハプトビンは, コラーゲンによる血小板凝集抑制効果を有する. 第 91 回日本生理学会大会 2014 年 3 月 16 日～18 日, 鹿児島市.
- PD14003: 片桐千秋, 圓谷智之, 岡本富士雄, 岡部幸司, 松下正行. 象牙芽細胞における TRPM7 の発現解析. 第 91 回日本生理学会大会 2014 年 3 月 16 日～18 日, 鹿児島市.
- PD14004: 比嘉盛敏, 松下正之. 癌選択的細胞透過ペプチドを用いたグリオブラストーマに対する新しい治療アプローチ. 第 91 回日本生理学会大会 2014 年 3 月 16 日～18 日, 鹿児島市.
- PD14005: 松下正之. 翻訳因子 eEF1B δ による酸化ストレス制御機構. 第 87 回日本生化学会大会シンポジウム 低酸素応答システムの分子機構と多様な役割, 2014 年 10 月 15 日～18 日, 京都市.



A. 研究課題の概要

1. 実験に資する急性心筋梗塞モデルの開発: 2/3腎摘トリプル一酸化窒素合成酵素欠損マウス

急性心筋梗塞は、冠動脈血流の途絶により、心筋壊死を来す疾患である。冠動脈再灌流療法を含めた近年の治療法の進歩により、急性心筋梗塞の院内死亡率は10%未満にまで大幅に低下した。しかし、全体の死亡率は約30%と依然非常に高い。これは、急性心筋梗塞を発症した患者のほとんどが、病院に到着する前に突然死を引き起こすためである。致死性不整脈、心原性ショック、心臓破裂などの重篤な合併症が一度生じれば、院外で患者を救命することは不可能に近い。従って、急性心筋梗塞の征圧には、予防戦略の研究開発が極めて重要である。しかし、実験に有用な急性心筋梗塞を発症する動物モデルが全くないために、その研究開発は大きく立ち後れている。

筆者らは過去に、一酸化窒素合成酵素完全欠損マウス(triple NOSs^{-/-}マウス)が急性心筋梗塞を自然発症することを報告した。しかし、残念ながら、その発症には1年以上もの長期間を要し、実験に有用なモデルではなかった。

一方、慢性腎臓病患者は早期に急性心筋梗塞を引き起こす。基礎研究では、腎臓を亜全摘した動物が慢性腎臓病モデルとして使用されている。

以上の背景を踏まえて、本研究では、実験に有用な急性心筋梗塞モデルを開発することを目的として、triple NOSs^{-/-}マウスにおける腎臓亜全摘(NX)の効果が検討された。

オスのtriple NOSs^{-/-}マウスに2/3NXが施行された。2/3NX triple NOSs^{-/-}マウスは、術後4ヶ月以内の早期に急性心筋梗塞を発症し突然死した。術後2ヶ月の2/3NX triple NOSs^{-/-}マウスには、心電図のST上昇と致死性不整脈、Heart rate variabilityの低下、心エコーでの局所壁運動低下、及び高度冠動脈硬化病変が認められた。機序の検討では、冠危険因子(高血圧、高脂血症、高血糖)、血漿アンジオテンシンIIレベルの増加(レニン-アンジオテンシン系活性化)、及び尿中8-イソプロスタノールレベルの増加(酸化ストレス)が見出された。さらに、循環血中 骨髄由来 血管平滑筋前駆細胞数(動脈硬化促進因子)の増加、及び心臓

stromal cell-derived factor(SDF)-1 α (骨髄由来血管平滑筋前駆細胞の走化因子)の増加が観察された。

本研究において、筆者らは、実験に資する急性心筋梗塞モデルの開発に世界で初めて成功した。2/3NX triple NOSs^{-/-}マウスの急性心筋梗塞の成因には、心血管危険因子、レニン-アンジオテンシン系活性化、酸化ストレス、および骨髄由来血管平滑筋前駆細胞が関与していることが示唆された。本モデルを用いた今後の急性心筋梗塞予防戦略の研究開発が期待される(*J Mol Cell Cardiol* 2014)。

2. 食事中の一酸化窒素代謝物(NO_x)の不足はマウスにメタボリックシンドロームを惹起する

【目的】一酸化窒素(NO)は代謝系の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。最近、NOの代謝物である亜硝酸(NO₂⁻)および硝酸(NO₃⁻)からNOが産生される経路が発見された。本研究では、食事中のNO₂⁻/NO₃⁻の不足がメタボリックシンドロームを惹起すると仮説を立て、それをマウスにおいて検討した。

【方法】通常食と、脂肪・炭水化物・蛋白質含有量、カロリー、およびL-アルギニン含有量が全く同一の低NO₂⁻/NO₃⁻食を準備した。生後6週齢のオスの野生型C57BL/6Jマウスに、低NO₂⁻/NO₃⁻食および普通食を12週間投与した(n=6~12)。

【結果】血漿NO₂⁻/NO₃⁻(NO_x)レベルは、普通食群に比して低NO₂⁻/NO₃⁻食群で著明に低下していた。食餌摂取量、摂取カロリー量、および体重は、低NO₂⁻/NO₃⁻食群と普通食群で差が無かった。しかし、低NO₂⁻/NO₃⁻食群では普通食群に比し、内臓脂肪量および血漿総コレステロール値が有意に増加し、有意な耐糖能異常が認められた。さらに、低NO_x食群では普通食群に比し、血漿アディポネクチン値が有意に低下していた。

【結論】食事中のNO₂⁻/NO₃⁻の不足がメタボリックシンドローム様の病態を惹起することを明らかにした。この知見は、カロリー過多がなくてもメタボリックシンドロームを惹起する食事成分を初めて特定した点に学術的意義があると考えられた(平成26年12月 特許出願)。

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira Y, Arakaki K, Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Igarashi T, Ueno S, Matsushita M, Ishiuchi S, Masuzaki H, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y, Tamura M, Tsutsui M. Development of an experimentally useful model of acute myocardial

infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse. *J Mol Cell Cardiol* 77: 29-41, 2014.

- OI14002: Kamezaki F, Tsutsui M, Takahashi M, Sonoda S, Kubo T, Fujino Y, Adachi T, Abe H, Takeuchi M, Mayumi T, Otsuji Y. Plasma levels of nitric oxide metabolites are markedly reduced in normotensive males with electrocardiographically determined left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 64: 516-522, 2014. (A)
- OI14003: Hamada T, Souda M, Yoshimura T, Sasaguri S, Hatanaka K, Tasaki T, Yoshioka T, Ohi Y, Yamada S, Tsutsui M, Umekita Y, Tanimoto A. Anti-apoptotic effects of PCP4/PEP19 mediated through the Akt kinase signaling pathway in human breast cancer cells. *Oncotarget* 5: 6076-6086, 2014. (A)
- OI14004: Ishida M, Shimabukuro M, Yagi S, Nishimoto S, Kozuka C, Fukuda D, Soeki T, Masuzaki H, Tsutsui M, Sata M. MicroRNA-378 regulates adiponectin expression in adipose tissue: a new plausible mechanism. *PLoS One* 9: e111537, 2014. (A)
- OI14005: Noguchi S, Yatera K, Wang KY, Oda K, Akata K, Yamasaki K, Kawanami T, Ishimoto H, Toyohira Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Mukae H. Nitric oxide exerts protective effects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Respir Res* 15: 92, 2014. (A)
- OI14006: Nobunaga M, Obukuro K, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Tsutsui M, Katsuki H. High fat diet induces specific pathological changes in hypothalamic orexin neurons in mice. *Neurochem Int* 78C: 61-66, 2014. (A)
- OI14007: Zhang H, Yanagihara N, Toyohira Y, Takahashi K, Inagaki H, Satoh N, Li X, Goa X, Tsutsui M, Takahaishi K. Stimulatory effect of nobiletin, a citrus polymethoxy flavone, on catecholamine synthesis through Ser19 and Ser40 phosphorylation of tyrosine hydroxylase in cultured bovine adrenal medullary cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 387: 15-22, 2014. (A)
- OI14008: Inagaki H, Toyohira Y, Takahashi K, Ueno S, Obara G, Kawagoe T, Tsutsui M, Hachisuga T, Yanagihara N. Effects of selective estrogen receptor modulators on plasma membrane estrogen receptors and catecholamine synthesis and secretion in cultured bovine adrenal medullary cells. *J Pharmacol Sci* 124: 66-75, 2014. (A)

総 説

- RI14001: Yanagihara N, Zhang H, Toyohira Y, Takahashi K, Ueno S, Tsutsui M, Takahashi K. New insights into the pharmacological potential of plant flavonoids in the catecholamine system. *J Pharmacol Sci* 124(2):123-128, 2014. (A)
- RI14002: Tsutsui M, Shimokawa H, Tanimoto A, Yanagihara N, Otsuji Y. Roles of nitric oxide synthases in arteriosclerotic vascular disease - Insights from murine genetic models -. *J Clin Exp Cardiol* 5: 318, 2014. (A)
- RD14001: 筒井正人, 下川宏明, 尾辻豊, 柳原延章: 心血管病の成因における NO 合成酵素の意義: NO 合成酵素完全欠損マウスから得られた教訓. *日本薬理学雑誌* 143(5): 226-231, 2014. (B)
- RI13001: Inoue T, Iseki K, Ohya Y. Heart rate as a possible therapeutic guide for the prevention of cardiovascular disease. *Hypertens Res* 36: 838-844, 2013. (A)

国際学会発表

- PI14001: Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Matsuzaki T, Hattori F, Sakanashi M, Kina-Tanada M, Uchida T, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Kakinohana M, Sugahara K, Kakinohana M. Complete disruption of all nitric oxide synthase genes markedly reduces cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in mice. American Heart Association, Scientific Sessions 2014. McCormic Place Convention Center, Chicago, Illinois, USA. 11/16, 2014.
- PI14002: Tsutsui M, Kina-Tanada M, Uchida T, Kubota A, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Ohya Y. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes metabolic syndrome-like phenotypes in mice. American Heart Association, Scientific Sessions 2014. McCormic Place Convention Center, Chicago, Illinois, USA. 11/17, 2014.

国内学会発表

- PD14001: Kina M, Uchida T, Kubota A, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Ohya Y, Tsutsui M. Dietary NOx (NO₂⁻ and NO₃⁻) deficiency causes metabolic syndrome in mice. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo International Forum, Tokyo, Japan. 3/23, 2014.
- PD14002: Kamezaki F, Tsutsui M, Sonoda S, Takeuchi M, Otsuji Y. Plasma NOx levels are markedly reduced in normotensive males with electrocardiographically determined left ventricular hypertrophy: involvement of oxidative stress. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo International Forum, Tokyo, Japan. 3/23, 2014.
- PD14003: Kubota H, Hattori F, Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Kina M, Uchida T, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Kakinohana M, Sugahara K, Tsutsui M. Complete disruption of all nitric oxide synthase genes markedly reduces cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in mice. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo International Forum, Tokyo, Japan. 3/22, 2014.
- PD14004: Uchida T, Furuno Y, Tanimoto H, Arakaki K, Kina M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y, Tsutsui M. Development of an experimentally useful model of spontaneous myocardial infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo International Forum, Tokyo, Japan. 3/22, 2014.
- PD14005: 筒井正人: 沖縄県で急増するメタボリックシンドローム及び急性心筋梗塞の征圧を目指した基盤研究. 平成 26 年度医療基盤活用型クラスター形成支援事業 第 3 回研究推進委員会. ネストホテル那覇. 那覇. 12/10, 2014.
- PD14006: 筒井正人, 亀崎文彦, 真弓俊彦, 尾辻豊: 左室肥大および心血管死における NO 産生低下の関与: 基礎的および臨床的知見. 第 24 回日本循環薬理学会. 山形テルサ. 山形. 12/5, 2014.
- PD14007: 筒井正人, 久保田陽秋, 野口克彦, 松崎俊博, 坂梨まゆ子, 喜名美香, 内田太郎, 仲宗根淳子, 要匡, 須加原一博, 垣花学. 一酸化窒素合成酵素系の遺伝子欠損はマウス中大脳動脈閉塞後の脳梗塞サイズを著明に縮小させる. 第 67 回日本薬理学会西南部会. 産業医科大学ラマツイーニホール. 北九州. 11/23, 2014.

- PD14008: 筒井正人, 内田太郎, 古野由美, 谷本昭英, 豊平由美子, 喜名美香, 久保田陽秋, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 仲宗根淳子, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻豊, 田村雅仁: 実験に資する急性心筋梗塞モデルの開発: 2/3 腎摘トリプル一酸化窒素合成酵素欠損マウス. 第 67 回日本薬理学会西南部会. 産業医科大学ラマツィーニホール. 北九州. 11/23, 2014.
- PD14009: 筒井正人, 喜名美香, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦. 食事中の亜硝酸(NO_2^-) / 硝酸(NO_3^-)の不足はマウスにメタボリックシンドローム様の病態を惹起する. 第 67 回日本薬理学会西南部会. 産業医科大学ラマツィーニホール. 北九州. 11/23, 2014.
- PD14010: 筒井正人, 亀崎文彦, 真弓俊彦, 尾辻豊. 心肥大および心血管死における NO の役割: マウスおよびヒトにおける検討. 第 67 回日本薬理学会西南部会. 産業医科大学ラマツィーニホール. 北九州. 11/23, 2014.
- PD14011: 李曉佳, 豊平由美子, 掘下貴文, 高橋圭太, 張晗, 吉永有香里, 飯沼宗和, 佐藤教昭, 上野晋, 筒井正人, 佐多竹良, 柳原延章: Ikarisoside A のカテコールアミン分泌及び生合成におよぼす影響. 第 67 回日本薬理学会西南部会. 産業医科大学ラマツィーニホール. 北九州. 11/23, 2014.
- PD14012: 内田太郎, 古野由美, 谷本昭英, 下川宏明, 大屋祐輔, 柳原延章, 尾辻豊, 田村雅仁, 筒井正人: 実験に資する急性心筋梗塞モデルの開発. 第 16 回沖縄血管病態研究会. ラグナ-ガーデンホテル. 沖縄. 11/14, 2014.
- PD14013: 筒井正人: 沖縄県で急増するメタボリックシンドローム及び急性心筋梗塞の征圧を目指した基盤研究. 医療基盤クラスター形成支援事業シンポジウム. ロワジールホテル那覇. 那覇. 10/10, 2014.
- PD14014: 筒井正人: 沖縄県で急増するメタボリックシンドローム及び急性心筋梗塞の征圧を目指した基盤研究. 医療基盤活用型クラスター形成支援事業 第 2 回研究推進委員会. ネストホテル那覇. 那覇. 6/25, 2014.
- PD14015: 筒井正人, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻豊: 循環器・代謝性疾患における内因性および外因性 NO 産生系の役割. 第 14 回日本 NO 学会学術集会シンポジウム. ホテルニューオータニ佐賀. 佐賀. 5/16, 2014.
- PD14016: 内田太郎, 古野由美, 谷本昭英, 下川宏明, 大屋祐輔, 柳原延章, 尾辻豊, 田村雅仁, 筒井正人: 創薬に資する自然発症急性心筋梗塞モデルの開発: 2/3 腎摘 triple NOSs^{-/-}マウス. 第 14 回日本 NO 学会学術集会. ホテルニューオータニ佐賀. 佐賀. 5/16, 2014.
- PD14017: 筒井正人, 亀崎文彦, 真弓俊彦, 尾辻豊: 心電図左室肥大を有する正常血圧者では血漿 NO_x 濃度が著名に低下している. 第 14 回日本 NO 学会学術集会. ホテルニューオータニ佐賀. 佐賀. 5/16, 2014.
- PD14018: 香月博志, 延永瑞希, 小袋加奈絵, 倉内祐樹, 久恒昭哲, 関貴弘, 筒井正人: 高脂肪食摂餌により誘導されるマウス視床下部オレキシンニューロンの病理変化への NO の関与. 第 14 回日本 NO 学会学術集会. ホテルニューオータニ佐賀. 佐賀. 5/16, 2014.
- PD14019: 筒井正人, 喜名美香, 坂梨まゆ子, 野口克彦: 食餌中の一酸化窒素代謝物(NO_x)の不足はメタボリックシンドロームを惹起する. 第 111 回日本内科学会講演会. 東京国際フォーラム. 東京. 4/12, 2014.

- PD14020: 柳原延章, 豊平由美子, 高橋圭太, 稲垣博英, 李曉佳, 上野晋, 筒井正人: 免疫系および植物フラボノイドによる交感神経-副腎髄質システム機能の修飾. 第 87 回日本薬理学会年会シンポジウム. 仙台国際センター. 仙台. 3/20, 2014.
- PD14021: 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 仲宗根淳子, 内田太郎, 喜名美香, 坂梨真木子, 久保田陽秋, 坂梨又郎, 筒井正人: 卵巣摘出ラットの虚血再灌流障害に対する三黄瀉心湯の心保護効果: エモジンの関与. 第 87 回日本薬理学会年会. 仙台国際センター. 仙台. 3/20, 2014.
- PD14022: 稲垣博英, 豊平由美子, 高橋圭太, 上野晋, 小原剛, 筒井正人, 高橋浩二郎, 李曉佳, 蜂須賀徹, 柳原延章: 培養ウシ副腎髄質細胞における細胞膜エストロゲン受容体への結合とカテコールアミン生合成・分泌に及ぼすラロキシフェンとタモキシフェンの影響. 第 87 回日本薬理学会年会. 仙台国際センター. 仙台. 3/20, 2014.
- PD14023: 外角直樹, 筒井正人, 西昭徳: 神経細胞の形態形成におけるコンドロイチン硫酸の役割. 第 87 回日本薬理学会年会. 仙台国際センター. 仙台. 3/20, 2014.
- PD14024: 内田太郎, 古野由美, 新垣久美子, 喜名美香, 久保田陽秋, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 仲宗根淳子, 大屋祐輔, 柳原延章, 下川宏明, 田村雅仁, 尾辻豊, 筒井正人: 実験に有用な自然発症 急性心筋梗塞モデルの開発. 第 87 回日本薬理学会年会. 仙台国際センター. 仙台. 3/19, 2014.
- PD14025: 延永瑞希, 小袋加奈絵, 倉内祐樹, 久恒昭哲, 関貴弘, 筒井正人, 香月博志: 高脂肪食は視床下部オレキシンニューロンにおける病理学的変化を誘導する. 第 87 回日本薬理学会年会. 仙台国際センター. 仙台. 3/19, 2014.
- PD14026: 内田太郎, 古野由美, 谷本昭英, 豊平由美子, 喜名美香, 久保田陽秋, 坂梨まゆ子, 松崎俊博, 野口克彦, 仲宗根淳子, 下川宏明, 柳原延章, 尾辻豊, 田村雅仁, 筒井正人: 実験に有用な自然発症 急性心筋梗塞モデルの開発. 第 43 回日本心脈管作動物質学会. 神戸国際会議場. 神戸. 2/16, 2014.
- PD14027: 筒井正人: 沖縄県で急増するメタボリックシンドローム及び急性心筋梗塞の征圧を目指した基盤研究. 医療基盤活用型クラスター形成支援事業 第 1 回研究推進委員会. ネストホテル那覇. 那覇. 1/28, 2014.



胸部心臓血管外科学講座

A. 研究課題の概要

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

循環停止を要する大動脈弓部の手術術中に、脳循環は体循環と分離し、別の体外循環にて脳灌流が維持される(脳分離体外循環)。その際に発生する術中脳障害の発生については、術後覚醒の有無を待ってしか判定が行えず、その治療が遅れてしまう。術中から早期に脳障害を診断し、引き続いて治療を目的として、術中MEP(motor evoked potential)を行い、脳障害を迅速に診断する方策を開発すべく本研究を行う。以下の課題がありそのための実験実施中である。

- 1.1 確実な MEP 波形の測定
- 1.2 低体温と MEP の関係を明らかにする

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

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

3. Budd-Chiari 症候群に対する、手術術式の開発(國吉, 稲福)

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

果について臨床的に検討している。

4. 植え込み型補助人工心臓使用時の末梢動脈内皮機能に関する検討(國吉, 稲福, 戸塚)

軸流型植え込み型人工心臓使用時は、血流が定常流となる。これらが血管内皮に与える影響について臨床的検討を行っている。

5. 脊髄血行動態に関する実験的研究- 体温変化(低体温)に伴う MEP 振幅の変化-(喜瀬勇也, 山城聡, 國吉幸男)

胸腹部大血管手術の際には、脊髄虚血に伴う術後対麻痺が最も懸念される合併症である。

全身麻酔中の脊髄機能評価は困難とされるが、近年、電気生理学的な脊髄の客観的評価法である経頭蓋運動誘発電位(moter evoked potential:MEP)が術中脊髄機能の評価法として注目され臨床でも導入されている。実験および臨床で MEP が麻酔薬や筋弛緩薬の影響を強く受けることが判明しているが、低体温下での手術の際に、MEP の振幅がどの程度変化し、また脊髄虚血状態を適切に反映しているかの評価はまだ十分ではない。未だ明らかにされていない体温低下と MEP 振幅の相関について犬モデルにて実験的研究を行う。

- (1) ビーグル犬を用い、(体外循環下)体温変化に伴う MEP の振幅の変化、消失を測定し、体温と MEP の関係(相関性の有無)を検討する。
- (2) MEP の変化が大脳運動野から筋肉へと至るいずれの神経経路で影響を受けたかを検討する。
- (3) 低体温下での MEP 振幅の変化と実際の脊髄血流(レーザー血流計を用いた脊髄血流測定)を測定しその相関を示す。

B. 研究業績

原 著

- OI14001 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 國吉幸男: B 型大動脈解離に対する治療戦略. 日本血管外科学会雑誌 23(3): 687-694, 2014. (B)
- OI14002 仲栄真盛保, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 山城 聡, 國吉幸男: 当院における下大静脈フィルター留置の治療成績. 静脈学 25(2): 75-82, 2014. (B)

症例報告

- CI14001 Satoshi Yamashiro, Ryoko Arakaki, Yuya Kise, Yukio Kuniyoshi: Emergency operation for aortic dissection with ischemic stroke. Asian Cardiovascular and (B)

Thoracic Annals 22(2), 208-211, 2014.

総 説

RD14001 國吉幸男：超高齢者に対する弁膜症手術の問題点. 外科, 76(5), 484-490, 2014. (C)

国際学会発表

PI14001 Yukio Kuniyoshi: Radical open endovenectomy with pericardial patch graft for correction of Budd-Chiari syndrome-early and late results-. The 8th. Conference of the German-Japanese Society of Vascular Surgery, 2014.

PI14002 Satoshi Yamashiro, Ryoko Arakaki, Yuya Kise, Hitoshi Inahuku, Takaaki Nagano, Yukio Kuniyoshi: Management of complicated type B aortic dissection. The 22th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, ISTANBUL/TURKEY, 2014. 4.

PI14003 Satoshi Yamashiro, Ryoko Arakaki, Yuya Kise, Hitoshi Inafuku, Takaaki Nagano, Yukio Kuniyoshi: Delayed visceral malperfusion after Bentall procedure for type A acute aortic dissection. The 15th Asian Society for Vascular Surgery, Hon-Kong, 2014. 9.

PI14004 Hitoshi Inafuku, Yukio Kuniyoshi, Yuichi Totsuka, Satoshi Yamashiro, Katsuya Arakaki, Yuji Morishima. Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus 1) Department of Cardiovascular Surgery, Urasoe General Hospital 2): Thoracoabdominal approach for visceral artery aneurysm with a common celiomesenteric trunk, caused by median arcuate ligament syndrome. 15th Congress of Asian Society for Vascular Surgery, Hong Kong, 2014. 9.

PI14005 Yuya Kise, Yuichi Totuka, Mizuki Ando, Ryoko Arakaki, Tatuya Maeda, Hitoshi Inafuku, Moriyasu Nakaema, Takaaki Nagano, Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi: Directly measuring spinal cord blood flow and spinal cord perfusion pressure via the collateral network: Correlations with changes in systemic blood pressure. The 8th meeting of the GJSVS, Karlsruhe, 2014. 8.

PI14006 Mizuki Ando et al. : Prevention of postoperative spinal cord ischemia in the surgical treatment of thoracoabdominal aortic aneurysm. 15th congress of Asian Society for vascular Surgery, Hong Kong, 5-7th Sep. 2014.

国内学会発表

PD14001 國吉幸男：慢性大動脈解離の第IV期目の TAAA 手術- 対麻痺発症予防を優先した術式の工夫. 第 21 回大動脈シンポジウム, 2014

PD14002 國吉幸男：感染性大動脈瘤に対するステントグラフト: Pros and Cons. 日本血管外科教育セミナー, 2014.

PD14003 山城 聡, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 永野貴昭, 國吉幸男：現時点において大動脈弁位手術における PPM は存在するか? - 我々の手術症例からの検討. 第 44 回日本心臓血管外科学術総会, 熊本, 2014. 2.

PD14004 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 永野貴昭, 國吉幸男：有茎大網被覆術の感染制御の新たな可能性について. 第 114 回日本外科学会総会, 京都, 2014. 4.

- PD14005 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 永野貴昭, 國吉幸男: 急性大動脈解離における臓器虚血症例の治療戦略 - 特に腸管及び心筋虚血合併例について - . 第 42 回日本血管外科学会総会, 青森, 2014. 5.
- PD14006 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 國吉幸男: Valsalva 洞動脈瘤に対する 4 手術例. 第 19 回日本冠動脈外科学会総会, 東京, 2014. 7.
- PD14007 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 國吉幸男: Valsalva 洞動脈瘤に対する 4 手術例. CCTS, 神戸, 2014. 10.
- PD14008 永野貴昭, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 山城 聡, 國吉幸男: 弓部大動脈瘤に対する治療戦略. 第 44 回日本心臓血管外科学会学術集会, 熊本, 2014. 2.
- PD14009 永野貴昭, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 山城 聡, 國吉幸男: 弓部を含む広範囲胸部大動脈瘤に対する治療戦略. 第 42 回日本血管外科学会学術集会, 青森, 2014. 5.
- PD14010 永野貴昭, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 山城 聡, 國吉幸男: 胸部大動脈瘤に対するステントグラフト治療の功罪. 第 51 回日本人工臓器学会総会, 札幌, 2014. 10.
- PD14011 仲栄真盛保, 比嘉章太郎, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 永野貴昭, 稲福 斉, 山城 聡, 國吉幸男: 下大静脈に穿通した回収型下大静脈フィルターの一手術例. 第 104 回日本血管外科九州地方会, 福岡, 2014. 8.
- PD14012 稲福 斉, 戸塚裕一, 安藤美月, 佐々木高信, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 山城 聡, 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群に対する直視下手術における術式工夫の変遷(64 例の経験から). 第 34 回日本静脈学会, 第 3 回インテグラル EVF トラベルアワード, 沖縄, 2014. 4.
- PD14013 稲福 斉, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群に対する直視下手術における術式工夫の変遷(64 例の経験から). 第 42 回日本血管外科学会学術総会, 青森, 2014. 5.
- PD14014 稲福 斉, 戸塚裕一, 安藤美月, 佐々木高信, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 山城 聡, 國吉幸男: 琉大病院における植え込み型補助人工心臓患者の外来診療. 第 4 回沖縄心不全研究会, 沖縄, 2014. 7.
- PD14015 稲福 斉, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 植え込み型補助人工心臓治療 3 例の経験. 第 8 回九州心不全の外科治療研究会, 福岡, 2014. 8.
- PD14016 稲福 斉, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 補助人工心臓関連感染に対する有茎大網被覆(大網被覆 3 例の報告). 第 52 回日本人工臓器学会大会, 北海道, 2014. 10.
- PD14017 稲福 斉, 國吉幸男: Budd-Chiari 症候群における術後肝容積変化と肝機能改善に関する検討 ~その 2~. 門脈血行異常症班会議, 福岡, 2014. 11.
- PD14018 喜瀬勇也, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 稲福 斉, 仲栄真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 大静脈腫瘍浸潤手術時における体外循環の有用性. 第 34 回日本静脈学会総会, 沖縄, 2014. 4.

- PD14019 前田達也, 永野貴昭, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲榮真盛保, 山城 聡, 國吉幸男: EVAR 後 Type II エンドリークに起因した瘤拡大および瘤破裂にたいする再治療. 第 103 回日本血管外科学会九州地方会, 福岡, 2014. 2.
- PD14020 前田達也, 永野貴昭, 安藤美月, 佐々木高信, 戸塚裕一, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 古堅智則, 稲福 斉, 仲榮真盛保, 照屋孝夫, 山城 聡, 國吉幸男: 弓部大動脈瘤に対する Hybrid aortic arch repaire の検討. 第 117 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2014. 6.
- PD14021 前田達也, 永野貴昭, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲榮真盛保, 山城 聡, 國吉幸男: ハイブリッド手術室における大動脈ステントグラフト内挿術. 第 68 回沖縄県外科会, 沖縄, 2014. 9.
- PD14022 前田達也, 永野貴昭, 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 山城 聡, 國吉幸男: 急性大動脈症候群に対するステントグラフト内挿術の検討. 第 67 回日本胸部外科学会, 福岡, 2014. 10.
- PD14023 新垣涼子, 戸塚裕一, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 感染性大動脈瘤に対する治療戦略. 第 44 回日本心臓血管外科学会総会, 熊本, 2014. 2.
- PD14024 新垣涼子, 戸塚裕一, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 鎖骨下動脈瘤の 2 治験例. 第 42 回日本血管外科学会総会, 青森, 2014. 5.
- PD14025 新垣涼子, 戸塚裕一, 安藤美月, 佐々木高信, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 山城 聡, 國吉幸男: MICS による僧帽弁形成術及び Maze の 1 例. 第 117 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2014. 6.
- PD14026 新垣涼子, 稲福 斉, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 当院における人工弁感染性心内膜炎に対する手術症例の検討. 第 52 回日本人工臓器学会, 札幌, 2014. 10.
- PD14027 佐々木高信, 照屋孝夫, 國吉幸男: 二期的に完全切除し得た後縦隔原発の脱分化型脂肪肉腫の 1 例. 第 31 回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014. 5.
- PD14028 佐々木高信, 古堅智則, 照屋孝夫, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 縦隔手術における胸腔内炭酸ガス送気の検討. 第 12 回沖縄手術手技研究会, 沖縄, 2014. 8.
- PD14029 佐々木高信, 照屋孝夫, 國吉幸男: 低肺機能を合併した肺非定型抗酸菌症に対し, 手術を施行した一症例. 第 76 回日本臨床外科学会総会, 福島, 2014. 11.
- PD14030 佐々木高信, 古堅智則, 照屋孝夫, 戸塚裕一, 安藤美月, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 肺アスペルギローマの 2 症例. 第 118 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2014. 12.
- PD14031 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 脊髄血流保持を目的とした二期的胸腹部瘤手術の一期目手術(腹部領域)の工夫. 第 117 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2014. 6.
- PD14032 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 脊髄温存のための人工心肺使用した腹部動脈瘤手術. 第 116 回日本循環器学会九州地方会, 福岡, 2014. 6.
- PD14033 安藤美月, 戸塚裕一, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福 斉, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男: 胸腹部大動脈瘤手術時の対麻痺予防を目的とした, 一期目腹部大動脈領域手術の工夫. 第 55 回日本脈管学会総会, 岡山, 2014. 10.

- PD14034 安藤美月：医師として、そして女性として．第 117 回日本循環器学会九州地方会，沖縄，2014．12．
- PD14035 安藤美月，比嘉章太郎，戸塚裕一，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：ベーチェット病を起因とした右鎖骨下動脈瘤切迫破裂例に対しステントグラフト内挿術を施行した 1 手術例．第 118 回沖縄県医師会医学会総会，沖縄，2014．12．
- PD14036 戸塚裕一，稲福 斉，安藤美月，佐々木高信，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，古堅智則，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城 聡，國吉幸男：右心室内に進展した子宮内膜間質肉腫に対する一期的切除術の一例．第 51 回九州外科学会，福岡，2014．5．
- PD14037 戸塚裕一，稲福 斉，安藤美月，新垣涼子，喜瀬勇也，山城 聡，國吉幸男：補助人工心臓患者における continuous flow, pulsatile flow が血管内皮に与える影響．第 16 回沖縄血管病態研究会，沖縄，2014．11．
- PD14038 戸塚裕一，稲福 斉，安藤美月，佐々木高信，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，古堅智則，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城 聡，國吉幸男：当院における植込型左室補助人工心臓治療．第 119 回沖縄県医師会総会，沖縄，2014．6．
- PD14039 戸塚裕一，稲福 斉，安藤美月，佐々木高信，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，古堅智則，仲栄真盛保，永野貴昭，照屋孝夫，山城 聡，國吉幸男：右心室内に進展した子宮内膜間質肉腫に対する一期的切除例．第 118 回沖縄県医師会総会，沖縄，2014．12．
- PD14040 戸塚裕一，稲福 斉，安藤美月，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：Celiacomesenteric trunk を伴う腹腔動脈瘤に対し F-F バイパス下に瘤切除血行再建を行った 1 例．第 116 回日本循環器学会九州地方会，福岡，2014．6．
- PD14041 戸塚裕一，喜瀬勇也，安藤美月，新垣涼子，前田達也，稲福 斉，仲栄真盛保，永野貴昭，山城 聡，國吉幸男：術中分節動脈灌流 (Segmental artery perfusion) の意義．第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会，熊本，2014．2．
- PD14042 比嘉章太郎，小崎教史，瀬名波栄信，下地光好，赤崎 満，永野貴昭：広範囲胸部大動脈瘤に対して Bentall+ 上行弓部置換術後二期的 TEVAR を施行した一例．第 117 回沖縄県医師会医学会総会，沖縄，2014．6．
- PD14043 比嘉章太郎，永野貴昭，前田達也，安藤美月，戸塚裕一，新垣涼子，喜瀬勇也，稲福 斉，山城 聡，國吉幸男：CTAG が有効であった TEVAR の 3 症例．第 118 回沖縄県医師会医学会総会，沖縄，2014．12．
- PD14044 比嘉章太郎，小崎孝史，瀬名波栄信，下地光好，赤崎 満，國吉幸男：最近経験した iliac 瘤．第 42 回日本血管外科学会学術総会，青森，2014．5．

その他の刊行物

- MD14001 國吉幸男：Budd-Chiari 症候群に合併する HCC (Hepatocellular Carcinoma) の治療．厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究 平成 25 年度研究報告書，54-56，2014



A. 研究課題の概要

1. 肺病変修復過程促進に関する研究 (野口信弘, 西啓亨, 和泉俊輔)

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

2. 人工呼吸による肺傷害発生の成因と治療法に関する研究(照屋孝二, 淵上竜也, 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因にも関与する可能性が指摘されている。人工呼吸の高濃度、過大な換気が全身性に過剰な炎症反応を惹起し、肺傷害や他の臓器障害の成因となっているとの仮説のもとに、酸素濃度、換気条件を緩和できる治療法を研究している。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。

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

[ラット虚血性脊髄障害モデル]ラットの大動脈を、フォガティーカーテールを用いて遮断する独自の脊髄虚血モデルを開発した。このモデルでは、10分間の大動脈遮断で両下肢の完全麻痺が生じる。

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

【モルヒネくも膜下腔投与による虚血性脊髄傷害の増悪作用のメカニズムに関する研究】

1)脊髄虚血後の痙性対麻痺発症におけるGABA受容体の役割(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)

【虚血性脊髄傷害時の神経保護作用に関する研究】

1)AMPA receptor antagonistの虚血性脊髄傷害の保護作用(垣花学)

2)免疫抑制剤(FK506)の虚血性脊髄傷害の保護作用(垣花学)

これらの研究から、虚血後に起こる脊髄神経細胞死の成因におけるGABA受容体、オピオイド受容体の役割さらにAMPA受容体や免疫抑制剤の神経保護作用が明らかにされることが期待される。

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

5. 脊髄虚血後の痙性対麻痺に及ぼす α_2 アドレナリン受容体アゴニストの鎮痙作用(淵上竜也, 垣花学, 照屋孝二, 大城匡勝)

強直(rigidity)と痙縮(spasticity)が特徴的な痙性対麻痺は、虚血性や外傷性の中枢神経障害の際しばしばみられる。胸部大動脈手術術後対麻痺の発症率は3~30%といわれるが、従来行われてきた開胸術を伴う直達手術を必要としない大動脈ステント内挿術の普及によって、これまでは経過観察されてきたハイリスクな患者への血管内治療が急増している。ステント内挿術においても対麻痺は重要な術後合併症である。痙性対麻痺では、下肢の屈曲が困難なため車椅子や乗用車など移動手段の利用に難渋し、痙攣による痛みは日常生活に支障をきたすので鎮痙は重要である。痙性対麻痺にチザニジン(Tiz)が有効であるとの臨床報告があるが、Tizは α_2 -アドレナリン受容体(AR)だけではなくイミダゾ

リン受容体(IR)に対しても親和性をもち、作用機序が十分に解明されているとは言い難い。

我々は独自に開発した定量的に痙性測定を行う装置 (Spasticity Meter)を用いて、脊髄虚血後に痙性対麻痺を来たしたラットに及ぼすTiz の鎮痙作用を確認した。免疫組織学的には、脊髄前角の α 運動ニューロンとその周囲の神経膠細胞に α_2 -AR の分布を確認し、Tiz の作用機序への神経膠細胞の関与も示唆された。Tiz の作用機序をさらに解明することによって、痙性対麻痺発症機序の解明と新たな治療法の確立に寄与することを目的とする。

6. 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(H₂S)吸入が、この遅発性対麻痺の発生を著しく減少させることを発見した。我々は、このマウスモデルを用いH₂S 吸入による脊髄神経保護効果の機序について、病理組織学的、分子生物学的アプローチならびに遺伝子改変マウスを用いることにより解明することを目的とし、さらに臨床応用を目指している。

7. 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, 田所貴弘)

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、ラット虚血性脊髄障害モデルを用いNO吸入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、さらには臨床応用を目指している。

8. 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(照屋孝二, 垣花学, 神里興太, 淵上竜也)

抗炎症作用を期待し、低濃度の硫化水素吸入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吸入を検討しており、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する計画である。

9. 虚血性脊髄障害に対するエピジェネティック的治療戦略(垣花 学, 照屋孝二, 中村清哉, 久保田陽秋)

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

10. 海外における活動

平成7年に平良豊が留学して以来、垣花学,垣花脩,笹良剛史,徳嶺讓芳,中村清哉, 淵上竜也,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。平成15年9月から平成17年6月まで中村清哉が、その後淵上竜也が留学し、異常運動の機序と治療に関して研究を発展させた。淵上の後平成20年11月からは、大城匡勝が留学し、平成21年3月末帰国、研究結果をBr J Pharmaに掲載。平成24年12月末から神里が留学し平成27年3月に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と共同研究を継続している。

B. 研究業績

著 書

- BD14001 安部真教, 垣花学: 脊髄損傷(不安定脊椎)の麻酔管理. 神経麻酔 Q&A, 内野博之 (B)
(編), 189-198, 総合医学社, 東京, 2014.
- BD14002 淵上竜也: 新しい人工呼吸. 麻酔科学レビュー2014, 天羽敬祐(編), 252-259, 総合 (B)
医学社, 東京, 2014.

原 著

- OI14001 Kakinohana M. What should we do against delayed onset paraplegia following TEVAR? (A)
J Anesth. 28: 1-3, 2014.

OI14002 Oda Y, Kakinohana M. Introduction of ERAS[®] program into clinical practice: from preoperative management to postoperative evaluation : Opening remarks. J Anesth. 28: 141-2, 2014. (A)

OD14001 野口信弘, 和泉俊輔, 神里興太, 中村清哉, 垣花学, 須加原一博. 癒着胎盤に対する大動脈バルーン閉塞(IABO)の有用性と問題点 当院における IABO 7 症例の検討. 麻酔 63: 1334-8, 2014. (B)

症例報告

CD14001 桃原志穂, 和泉俊輔, 齊川仁子, 宮田裕史, 垣花学, 須加原一博. 重症敗血症性ショックを経尿道的尿管結石破碎術直後に発症した1症例. 麻酔: 63, 692-5, 2014. (B)

総説

RI14001 Yamamoto H, Higa-Nakamine S, Noguchi N, Maeda N, Kondo Y, Toku S, Kukita I, Sugahara K. Desensitization by different strategies of epidermal growth factor receptor and ErbB4. J Pharmacol Sci. 124: 287-93, 2014. (A)

RI14002 Kakinohana M. Protective effects of anesthetics on the spinal cord. Curr Pharm Des. 20: 5744-50, 2014. (A)

RD14001 大城匡勝, 須加原一博. 術中クライシスと外科的アプガースコア. 麻酔: 63, 262-8, 2014. (B)

国際学会発表

PI14001 Sashinami Y, Fuchigami T, Madanbashi Y, Teruya K, Kakinohana M, Sugahara K. Adaptive Support Ventilation (ASV) Can Give Appropriate Ventilation to Patients with Various Respiratory Function After Cardiovascular patients. Anesthesiology 2014 annual meeting, October 11-15 2014, San Francisco, USA

PI14002 Iseki S, Fukuda T, Kakinohana M, Sugahara K. Dietary Nitrite Supplementation Can Enhance Collateral Network and Improve Neurological Outcome After Spinal Cord Ischemia in Rat. Anesthesiology 2014 annual meeting, October 11-15 2014, San Francisco, USA

PI14003 Nishi H, Okubo J, Kakinohana M, Sugahara K. The efficiency of skill training for medical students in the clinical training of anesthesiology. Westen Group on Educational Affairs Regional conference 2014 March 23-25, Hawaii, USA

PI14004 Kamizato K, Kakinohana O, Mazur C, Marsala M. Spinal injury-induced spasticity in complete Th9 transection model in rats: modulation by spinal glycine transporter 2 antisense oligonucleotide. Neuroscience November 15-19 2014, Washington DC, USA

国内学会発表

PD14001 垣花学. 大血管手術と運動誘発電位, 脳脊髄液ドレナージ 多施設共同研究とマニュアル作成に向けて 脊髄保護におけるCSFDならびにMEP. 日本心臓血管麻酔学会第19回学術大会, 2014年9月20-22日, 大阪

PD14002 差波ゆい子, 神里興太, 照屋孝二, 眞玉橋由衣子, 瀧上竜也, 須加原一博. Adaptive support ventilation(ASV)中の一回換気量(Vt)に術前呼吸機能が及ぼす影響. 日本麻酔科学会第61回学術集会, 2014年5月15-17日, 横浜

PD14003 田所貴弘, 福元千尋, 川端徹也, 與座浩次, 垣花学, 須加原一博. 小児における循環血液量の指標としてのStroke Volume Variationの有用性の検討. 日本麻酔科学会第61回学術集会, 2014年5月15-17日, 横浜

- PD14004 西啓亨, 大久保潤一, 垣花学, 須加原一博. 麻酔科臨床実習における skill training の有用性. 第 46 回日本医学教育学会大会 in Wakayama, 2014 年 7 月 18-19 日, 和歌山
- PD14005 平山千佳, 芝田正道, 小田正美, 神里興太, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花学. 低体重児の PE における FFP 透析の工夫. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会, 2014 年 6 月 12-15 日, 神戸.
- PD14006 平山千佳, 芝田正道, 小田正美, 瀧上竜也, 照屋孝二, 神里興太, 垣花学, 須加原一博. 低体重児の血漿交換療法(PE)における新鮮凍結血漿(FFP)透析法の有用性, 第 41 回日本集中治療医学会学術集会, 2014 年 2 月 27 日-3 月 1 日, 京都
- PD14007 桃原志穂, 林美鈴, 和泉俊輔, 垣花学, 須加原一博. 当院における胸部大動脈ステント内挿術と術後対麻痺の検討. 日本心臓血管麻酔学会 第 19 回学術大会, 2014 年 9 月 20-22 日, 大阪
- PD14008 桃原志穂, 野口信弘, 中村清哉, 垣花学. 抜管後に肺水腫を来たした腹部大動脈人工血管置換術の 1 症例. 日本蘇生学会 第 33 回大会, 2014 年 12 月 5-6 日, 静岡
- PD14009 照屋孝二, 北野紅美子, 幾世橋美由紀, 呉屋太章, 久保田陽秋, 瀧上竜也, 垣花学, 須加原一博, 左心室補助措置と右心室補助装置 - 膜型人工肺を導入し, 集学的治療により救命し得た, 劇症型心筋炎の一症例. 第 41 回日本集中治療医学会学術集会, 2014 年 2 月 27 日-3 月 1 日, 京都
- PD14010 金城健大, 西啓亨, 垣花学. 肺胞蛋白症に対する全身麻酔下肺胞洗浄においてボリュームパラメータ(EV-1000)をモニタリングして周術期管理を行った一例. 日本臨床麻酔学会 第 34 回大会, 2014 年 11 月 1-3 日, 東京
- PD14011 林美鈴, 垣花学. STOP! 舌咬傷 MEP の合併症を考える, 第 11 回麻酔科学サマーセミナー, 2014 年 6 月 27-29 日, 沖縄
- PD14012 幾世橋美由紀, 福島聡一郎, 工藤倫之, 富加見昌隆, 瀧上竜也, 照屋孝二, 垣花学, 須加原一博. EVAHEART 植込み術後に発症した敗血症に早期のエンドトキシン吸着療法が有効だった一例. 第 41 回日本集中治療医学会学術集会, 2014 年 2 月 27 日-3 月 1 日, 京都
- PD14013 幾世橋美由紀, 瀧上竜也, 福島聡一郎, 野口信弘, 照屋孝二, 垣花学, 稲福斉, 国吉幸男, 須加原一博. EVAHEART 植込み術後に発症した敗血症に, エンドトキシン吸着療法などの集学的治療が有効だった一例. 第 117 回沖縄県医学会, 2014 年 6 月 1 日, 沖縄
- PD14014 小池奈央, 根波朝陽, 町田紀昭, 中村清哉, 久保田陽秋, 垣花学. 手術終了後に静脈性に出血した頸部腫瘍患者の麻酔経験. 九州麻酔学会第 52 回大会, 2014 年 9 月 6 日, 福岡
- PD14015 小池奈央, 中村清哉, 垣花学. 手術終了後に静脈性出血し, 緊急開創止血術をおこなった頸部腫瘍患者の麻酔経験. 臨床麻酔学会 第 34 回大会, 2014 年 11 月 1-3 日, 東京
- PD14016 福田貴介, 垣花学, 須加原一博. 新しい全脳虚血再灌流モデルマウス. 第 18 回日本神経麻酔・集中治療研究会, 2014 年 4 月 18-19 日, 沖縄
- PD14017 久保田陽秋, 垣花学, 須加原一博, 筒井正人. 中大脳動脈閉塞脳梗塞モデルにおける一酸化窒素合成酵素の役割: 一酸化窒素合成酵素系完全欠損マウスでの検討. 第 18 回日本神経麻酔・集中治療研究会, 2014 年 4 月 18-19 日, 沖縄

- PD14018 井関俊, 福田貴介, 垣花学, 須加原一博. 非障害性短時間脊髄虚血後モルヒネ誘発痙性対麻痺の発生機序にオートファジーが関与する. 第 18 回日本神経麻酔・集中治療研究会, 2014 年 4 月 18-19 日, 沖縄
- PD14019 町田紀昭, 中村清哉, 大久保潤一, 安部真教, 比嘉達也, 須加原一博. 神経ブロック拒否で鎮痛困難な三叉神経痛患者に対するガンマナイフの適応経験. 第 32 回九州ペインクリニック学会, 2014 年 2 月 15 日, 福岡
- PD14020 小池奈央, 根波朝陽, 中村清哉, 久保田陽秋, 垣花学. 手術終了後に静脈性に出血し, 緊急開創止血術をおこなった頸部腫瘍患者の麻酔経験. 第 41 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2014 年 8 月 30 日, 沖縄
- PD14021 金城健大, 西啓亨, 垣花学. 全身麻酔下肺胞洗浄においてボリュームパラメータ (EV-1000) を使用し周術期管理を行った一例. 第 41 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2014 年 8 月 30 日, 沖縄
- PD14022 野口信弘. プロポフォール使用に関するアンケート調査結果. 第 41 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2014 年 8 月 30 日, 沖縄
- PD14023 田所貴弘, 呉屋太章, 垣花学. ドレッシングフィルムを用いた硬膜外カテーテル固定方法に軟組織接合用接着剤(アロンアルファ A)を加えることの有効性に関するランダム化並行群間比較試験. 第 41 回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2014 年 8 月 30 日, 沖縄



A. 研究課題の概要

1. 微小外科(マイクロサージャリー)を用いた四肢再建(金谷文則, 普天間朝上)

微小外科の進歩により小径血管の吻合も可能になり四肢欠損への修復に応用が可能となった。本教室では1)外傷性, 2)腫瘍切除後, 3)骨髄炎に対する根治的切除後, 4)先天異常などによる四肢欠損や機能障害などの従来の方法では再建が極めて困難な症例に対してマイクロサージャリーを用いた血管柄付き腓骨移植や遊離広背筋皮弁などの組織移植術を行っている。組織移植術を用いて機能的ばかりでなく整容的にも良好な四肢再建が可能となった。

2. 運動・感覚神経の選択的再生能に関する実験的研究(普天間朝上, 金谷文則)

末梢神経損傷例において神経縫合部で運動神経が感覚神経に, 感覚神経が運動神経に再生する misdirection がおきると神経線維の過誤支配がおこり機能的な回復が得られない。私たちはこの misdirection をおこさない対策として近位及び遠位神経断端の運動神経束と感覚神経束を組織化学的に同定し運動神経束同士と感覚神経束同士を縫合している。再生神経に運動・感覚神経への選択的再生能がありそれを助長することができれば misdirection の減少により良好な機能回復を得られる。私たちはラット大腿神経を切断, 縫合しその遠位の運動枝と感覚枝の CAT(choline acetyl transferase)活性を測定した結果, 運動神経線維に選択的再生能はないが運動神経枝に再生した運動神経は感覚枝に再生したものに比べて成熟(maturation)した結果を得た。

3. 先天性橈尺骨癒合症の分類とその骨形態における病態の検討(金城政樹, 普天間朝上, 金谷文則)

先天性橈尺骨癒合症は近位橈尺骨間が前腕中間位から回内位で軟骨性もしくは骨性に癒合する比較的稀な疾患である。その癒合部を解離しても高頻度に再癒合をきたすために, 機能的肢位に前腕の位置を矯正する矯正骨切り術が行われてきた。われわれは分離部への遊離血管柄付き筋膜脂肪弁移植を考案し, 授動術が可能なることを報告した。本法では安定した成績が得られ, 他施設からの症例報告でも同様の結果を示しているが, 術後成績を反映する分類の報告はない。本疾患の特徴である前腕回内強直位, 合併する橈骨湾曲や橈骨頭脱臼などの術後影響を及ぼすと考えられる因子を検討して, 術後成績を反映する分類の提案を行い, さらにその骨形態や骨間膜の形態を画像的に解析し, 病態を解明していきたい。

4. 屈筋腱断裂における新しい縫合法の基礎研究(大久保宏貴, 金城政樹, 金谷文則)

屈筋腱損傷に対する治療法は縫合法と早期運動療法の開発により, 手の外科専門施設における術後成績は改善している。しかし, 専門的な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。

5. 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, 普天間朝上, 金城政樹, 仲宗根哲, 金谷文則)

先天性橈尺骨癒合症は近位橈尺骨間が前腕中間位から回内位で軟骨性もしくは骨性に癒合する比較的希な疾患である。われわれその癒合部の分離および分離部への脂肪弁挿入により, 授動術が可能であることを報告してきた。術後成績に影響を与える因子のひとつとして, 橈骨の湾曲や橈骨頭の後方脱臼, 尺骨の回旋変形などの先天的な骨形態の異常があげられるが, その計測方法は確立しておらず, 病態は不明な点が多い。3DCTを用いた骨形態の検討と, 授動術後の回内外運動の動態解析を行い, 本症の病態を解明するとともに, より効果的な手術方法を検討していきたい。

6. アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症の治療(六角高祥, 大城義竹)

アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症は絶え間ないアテトーゼ運動が脊椎に加わるため治療に難渋する疾患である。

当科では2004年までは椎弓形成術とハローベストによる外固定を施行してきた。部分的に椎間癒合する症例を認めたため, 2005年より椎弓形成術の側溝部に腸骨を多く移植し, instrumentを使用しない後方除圧固定術に変更した。両術式の手術成績を検討した。

形成群と固定群ともに神経学的な改善は比較的良好で有意差はなかった。固定群では椎間癒合率は83%とinstrumentを使用していないが比較的高い骨癒合率であり, 癒合していない椎間も制動されていた。両術式の利点は高価なinstrumentや特別な技術を必要としないことである。隣接椎間障害について, 形成群には認めなかったが, 固定群に環軸椎亜脱臼と環椎骨折を生じたため, 今後は形成術を行う方針である。しかし制御できないアテトーゼの影響が永続するため更なる経過観察と治療法の検討が必要である。

7. 胸椎後縦靭帯骨化症の治療(大城義竹, 六角高祥)

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。

8. 悪性骨腫瘍に対する液体窒素処理（前原博樹、當銘保則）

骨肉腫に代表される悪性骨腫瘍の生存率は、近年化学療法の進歩により飛躍的に向上した。しかし化学療法のみによる治療だけでは完治させることは難しく、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)の消失が起るため骨癒合には不利である。そこで熱処理とは逆に、罹患骨を液体窒素で冷却処理することで再建に用いる液体窒素処理が考案された。液体窒素の沸点は約 -196°C と極低温であり、オートクレーブ処理やパストゥール処理と比べて処理中の温度管理が容易で、器材も断熱容器さえあればよい。液体窒素処理骨では、骨形成因子も温存され、骨癒合の点でも有利である。また、従来の処理骨に比べ感染にも強く、良好な成績が期待される。

10. 骨肉腫におけるミッドカインの抗腫瘍効果（前原博樹、當銘保則）

骨肉腫における抗腫瘍効果を示す薬剤(分子標的薬剤)の探索は重要である。

これまでヘパリン結合性増殖因子ミッドカインが骨肉腫で高発現しており、その発現強度が予後予測因子となりうる可能性、抗ミッドカイン抗体およびミッドカイン siRNA による骨肉腫細胞の *in vitro* での増殖抑制効果について報告してきた。

既に骨肉腫細胞を大腿部皮下に移植した実験モデルでは、非治療群において、腫瘍体積は増加(30倍~50倍)し、血清ALP値は上昇したが、これに対し、治療群においては、腫瘍体積(10倍未満)、血清ALP値と

もに有意に低下し、著効例では腫瘍の消失を確認している。8週後の腫瘍組織は、非治療群に比べ、有意に血管新生、増殖因子発現の低下が認められた。

今後は、より骨肉腫の形態を反映するため脛骨内に骨肉腫細胞を移植したモデルを作製し、同様にミッドカイン siRNA の抗腫瘍効果について検討したい。

11. 骨肉腫における新規治療標的分子の探索（前原博樹、當銘保則）

骨肉腫は、原発性悪性骨腫瘍の中で、最も頻度が高く小児~思春期に好発する悪性腫瘍であるが、未だ約20~30%は不幸な転帰をたどり、特に肺転移を認める症例、化学療法が有効でない症例の治療成績は依然低いと言わざるを得ない。骨肉腫、特に肺転移骨肉腫における治療成績向上のため、腫瘍の増殖・転移に重要な標的分子に対する治療法を開発することを目標に研究を行っている。

本研究は、骨肉腫の悪性度判定に重要な因子として既に当学で見出されたミッドカイン、およびそのシグナル伝達経路を中心に、次世代シーケンサー解析を駆使し、詳細な発現解析により有効な新規治療標的分子を見つけることを目的とする。

12. 骨肉腫における遺伝子伝達による肺転移能の獲得（當銘保則、前原博樹）

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

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

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。

13. 骨肉腫肺転移における α_v インテグリンの *in vivo* 分子イメージング（當銘保則、前原博樹）

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。

14. 骨粗鬆症と大腿骨近位部骨折(浅見晴美, 神谷武志, 新垣和伸, 東千夏, 金谷文則)

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

15. 血友病性関節症に対する人工膝関節置換術およびリハビリテーションの有用性についての検討(新垣和伸, 東千夏, 金谷文則)

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。

16. 関節リウマチに関する抗ミッドカイン療法(東千夏, 前原博樹, 親川知)

滑膜炎が主体であり多発性関節痛と腫張を主症状とする関節リウマチ(以下RA: Rheumatoid Arthritis)は、未だ原因不明の全身性疾患である。RAは抗炎症薬や抗リウマチ薬などの薬物療法を行っても、関節破壊が進行し、手術療法が必要となる例が少なくない。近年では、infliximabやetanerceptといった炎症に関与するtumor necrosis factor- α (以下:TNF- α)を阻害する生物製剤の出現により、RAの治療方法は劇的に改善した。しかしながら、この生物製剤に対する薬剤耐性や副作用、経済的側面といった問題があり、全ての患者に導入できず、本邦では約5%の導入率と報告されている。一方、ミッドカインは消化器癌、肺癌、肝癌などで発現し、炎症や細胞増殖に関与すると言われており、滑膜炎を主体とするRAとの関与が報告されている。このような背景の下、抗ミッドカイン療法が抗TNF- α 薬と並ぶ治療法になりうる可能性があるかどうかを検討するために本研究を考案した。本研究ではラットの滑膜炎モデルを用いて、ミッドカインの発現を抑制する干渉RNAを関節内投与することにより、その効果を評価する。

17. 下肢人工関節の長期有用性についての検討(新垣和伸, 仲宗根哲, 東千夏, 親川知, 石原昌人)

四肢関節の種々の疾患に対する人工関節置換術は整形外科的治療の中で近年著しく進歩してきた領域である。特に変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された下肢関節(主に股・膝)では、人工関節により疼痛の軽減および日常生活の改善が得られる症例が多く、さらにその需要は増加していくものと推測される。しかし、その歴史はまだ浅く、人工関節のゆるみや感染、再置換といった問題と取り組みながら長期の経過観察を要しているのが現状である。様々な機種的人工関節が登場する中で当教室では骨セメントを用いないセメントレス人工関節を股関節および膝関節の手術に使用している。術後は定期的にX線学的評価および骨塩定量による評価を行い、ゆるみの早期発見や術式、使用機種の有用性について検討する。さらに、人工関節登録センターを設立し、沖縄県内で施行された人工関節置換術のすべての症例について、予後調査を施行する。

18. 人工膝関節置換術後の疼痛コントロールについての検討(仲宗根哲, 山内貴敬, 新垣和伸, 東千夏, 親川知)

人工膝関節置換術は、変形性膝関節症や関節リウマチに対して行われ、痛みと歩行能力を改善し、患者の生活の質の向上をもたらす手術である。近年その需要が増加するにつれ、早期リハビリテーションに対する意識が高まっている。早期リハビリテーションには術後の疼痛コントロールが不可欠で、そのコントロール方法について様々な議論がなされている。当科では、

疼痛コントロールとして硬膜外麻酔や大腿神経ブロック、クーリング、消炎鎮痛剤などを使用し、早期リハビリテーションを行っている。これらの疼痛コントロールの安全性と効果を比較し、より良い疼痛コントロールの方法について検討する。

19. 3次元動作解析装置を用いた前十字靭帯損傷膝の動作解析（新垣和伸，神谷武志，浅見晴美，金谷文則）

膝前十字靭帯（以下 ACL）損傷はスポーツ外傷の中でもっとも多い疾患のひとつである。損傷により膝関節の不安定性が出現し、様々な障害をきたすことが知られている。ACL 損傷に対する手術療法は年を追うごとに改良され、手術成績も安定しつつある。しかし現在の手術成績は、画像や徒手検査などについての評価であり、実際のスポーツにおけるパフォーマンスを評価する方法はほとんどない。また赤外線反射マーカーをもちいた 3 次元動作解析方法は、ジャンプやダッシュ、ストップやターン、カッティングなどの動作を解析することができるシステムである。本研究ではこれらの装置を用いて、膝関節の動態解析を健常膝、ACL 不全膝、ACL 再建術後膝に対して行うことである。その結果から、より成績の安定した、手術方法やリハビリテーションの改善につながると考えている。

20. 人工関節置換術におけるナビゲーションシステムの有効性についての検討（仲宗根哲，新垣和伸，東千夏，親川知，石原昌人）

変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された関節に対し、人工関節に置換することで疼痛の軽減および変形が改善されるため ADL が著しく向上する。人工関節置換術は整形外科治療の中で近年著しく進歩してきた領域である。しかしその歴史は浅く、人工関節のゆるみや破損、再置換といった問題と取り組みながら経過観察をしているのが現状である。長期成績を良好にする要因の一つに、理想的な位置に人工関節が設置されることがあげられる。当院では、理想的な位置に人工関節を設置するために、コンピュータナビゲーションシステムを導入し、手術を行うようにしている。

術後は X 線学的に設置角度などの詳細な評価を行い、さらに長期にわたりゆるみや破損などについて調査を続け、ナビゲーションシステムの有効性について検討していく。

21. CT osteoabsorptiometry 法を用いた関節病の病態解析（神谷武志，新垣和伸，仲宗根哲，親川知，石原昌人）

変形性関節症やスポーツなどによる障害は、一定の動作を繰り返すことによって起こる。これまで、関節に対する負荷や変化を定量的に評価することが困難であった。当科では、2007 年より CT osteoabsorptiometry 法を導入し、肩関節（腱板損傷肩）、股関節（臼蓋形成不全症）に対して解析を行ってきた。CT osteoabsorptiometry 法とは、軟骨下骨の CT 値を計測することにより長期の関節への負荷を推測する方法であり、定量的に評価が可能な技法である。今後、肩・股・膝・足関節の加齢に伴う変化や手術後の効果判定に使用し、正確な病態把握・治療効果判定に努めたい。

22. Guided growth（誘導成長）におけるプレート設置が回旋成長に与える影響の検討（神谷武志，新垣和伸，東千夏，仲宗根哲，金谷文則）

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り、プレートは骨端線に垂直に設置されるのが一般的である。その一方、Guided growth における戦略的なプレート設置は多面的な変形に対する矯正に利用できる可能性がある。私たちはウサギ骨端線部分閉鎖モデルを用いて、骨端線におけるプレートの設置が回旋成長へ与える影響を検討することを目的とし、本研究を考案した。日本白色家兎大腿骨遠位部において、骨端線を部分的にスクリューと金属プレートで固定し、設置方向（骨軸に対して並行および斜方向）による術後の大腿骨の形態学的変化を組織学的（H. E. 染色、骨形態計測）および X 線学的（軟 X 線撮影、micro CT）に検討する。

B. 研究業績

著 書

- BD14001: 金谷文則: 総論 I 手外科診察のポイント. 手外科診療ハンドブック(第 2 版), 齋藤秀彦, 吉津孝衛, 牧裕, 金谷文則(編), 2-24, 南江堂, 東京, 2014. (B)
- BD14002: 金谷文則: 総論 II 検査(診断)の要点. 手外科診療ハンドブック(第 2 版), 齋藤秀彦, 吉津孝衛, 牧裕, 金谷文則(編). 26-42, 南江堂, 東京: 2014. (B)
- BD14003: 金谷文則: 各論 I 外傷 E 深部組織損傷の治療(開放性・閉鎖性損傷) 4. 末梢神経損傷 5. 血管損傷 6. 複合組織損傷. 手外科診療ハンドブック(第 2 版), 齋藤秀彦, 吉津孝衛, 牧裕, 金谷文則(編), 198-215, 南江堂, 東京, 2014. (B)

- BD14004: 金谷文則: 各論 I 外傷 F 手外科領域のマイクロサージャリー. 手外科診療ハンドブック(第 2 版), 齋藤秀彦, 吉津孝衛, 牧裕, 金谷文則(編). 217-54, 南江堂, 東京都: 2014. (B)
- BD14005: 金谷文則: 各論 VI 先天異常. 手外科診療ハンドブック, 齋藤秀彦, 吉津孝衛, 牧裕, 金谷文則(編), 385-407, 南江堂, 東京都, 2014. (B)
- BD14006: 金谷文則: 第 V 編 整形外科疾患各論 第 27 章 肘関節, 第 28 章 手関節と手. 標準整形外科学 (第 12 版), 松野丈夫, 仲村利孝, 馬場久敏, 井樋栄二, 吉川秀樹, 津村弘(編). 458-507, 医学書院, 東京: 2014. (B)
- BD14007: 金谷文則: 治療法の選択 (最新のエビデンスに基づく). 骨粗鬆患者の骨折治療, 坂井昭典 (編). 102-9, 真興交易 (株) 医書出版部, 東京都, 2014. (B)
- BD14008: 大久保宏貴, 金谷文則: 手・手指のスポーツ障害. MEDICAL REHABILITATION 176, 帖佐悦男 宮野佐年 水間正澄(編). 128-32, 全日本病院出版会, 東京都, 2014. (B)

原 著

- OI14001: Tome Y, Uehara F, Mii S, Yano S, Zhang L, Sugimoto N, Maehara H, Bouvet M, Tsuchiya H, Kanaya F, Hoffman RM. 3-Dimensional Tissue Is Formed From Cancer Cells In Vitro on Gelfoam, But Not on Matrigel™. *J Cell Biochem* 115: 1362-7, 2014. (A)
- OI14002: Uehara F, Tome Y, Miwa S, Hiroshima Y, Yano S, Yamamoto M, Mii S, Maehara H, Bouvet M, Kanaya F, Hoffman RM. Osteosarcoma Cells Enhance Angiogenesis Visualized by Color-Coded Imaging in the In Vivo Gelfoam Assay. *J Cell Biochem* 115: 1490-4, 2014. (A)
- OI14003: Yano S, Miwa S, Mii S, Hiroshima Y, Uehara F, Yamamoto M, Kishimoto H, Tazawa H, Bouvet M, Fujiwara T, Hoffman RM. Invading cancer cells are predominantly in G0/G1 resulting in chemoresistance demonstrated by real-time FUCCI imaging. *Cell Cycle* 13: 953-60, 2014. (A)
- OI14004: Hiroshima Y, Maawy A, Metildi CA, Zhang Y, Uehara F, Miwa S, Yano S, Sato S, Murakami T, Momiyama M, Chishima T, Tanaka K, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Successful Fluorescence-Guided Surgery on Human Colon Cancer Patient-Derived Orthotopic Xenograft Mouse Models Using a Fluorophore-Conjugated Anti-CEA Antibody and a Portable Imaging System. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 24, 241-7, 2014. (A)
- OI14005: Hiroshima Y, Zhao M, Maawy A, Zhang Y, Katz MH, Fleming JB, Uehara F, Miwa S, Yano S, Momiyama M, Suetsugu A, Chishima T, Tanaka K, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Efficacy of Salmonella typhimurium A1-R Versus Chemotherapy on a Pancreatic Cancer Patient-Derived Orthotopic Xenograft (PDOX). *J Cell Biochem* 115: 1254-61, 2014. (A)
- OI14006: Yano S, Zhang Y, Miwa S, Tome Y, Hiroshima Y, Uehara F, Yamamoto M, Suetsugu A, Kishimoto H, Tazawa H, Zhao M, Bouvet M, Fujiwara T, Hoffman RM. Spatial-temporal FUCCI imaging of each cell in a tumor demonstrates locational dependence of cell cycle dynamics and chemoresponsiveness. *Cell Cycle* 13: doi: 10.4161, 2014. (A)
- OI14007: Uehara F, Miwa S, Tome Y, Hiroshima Y, Yano S, Makoyamamoto, Efimova E, Matsumoto Y, Maehara H, Bouvet M, Kanaya F, Hoffman RM. Comparison of UVB and UVC Effects on the DNA Damage-Response Protein 53BP1 in Human Pancreatic Cancer. *J Cell Biochem* 2014: doi: 10.1002, 2014. (A)

- OI14008: Yano S, Miwa S, Mii S, Hiroshima Y, Uehara F, Yamamoto M, Kishimoto H, Tazawa H, Bouvet M, Fujiwara T, Hoffman RM. Invading cancer cells are predominantly in G0/G1 resulting in chemoresistance demonstrated by real-time Fucci imaging. *J Cell Biochem* 2014: doi: 10.4161/cc.27818, 2014. (A)
- OI14009: Matsumoto Y, Miwa S, Zhang Y, Hiroshima Y, Yano S, Uehara F, Yamamoto M, Toneri M, Bouvet M, Matsubara H, Hoffman RM, Zhao M. Efficacy of tumor-targeting *Salmonella typhimurium* A1-R on nude mouse models of metastatic and disseminated human ovarian cancer. *J Cell Biochem*: doi: 10.1002, 2014. (A)
- OI14010: Hiroshima Y, Maawy A, Zhang Y, Sato S, Murakami T, Yamamoto M, Uehara F, Miwa S, Yano S, Momiyama M, Chishima T, Tanaka K, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Fluorescence-Guided Surgery in Combination with UVC Irradiation Cures Metastatic Human Pancreatic Cancer in Orthotopic Mouse Models. *PLoS One*: doi: 10.1371, 2014. (A)
- OI14011: Miwa S, Matsumoto Y, Hiroshima Y, Yano S, Uehara F, Yamamoto M, Zhang Y, Kimura H, Hayashi K, Yamamoto N, Bouvet M, Sugimoto N, Tsuchiya H, Hoffman RM. Fluorescence-guided surgery of prostate cancer bone metastasis. *Anticancer Res*: doi: 10.1016, 2014. (A)
- OI14012: Hiroshima Y, Maawy A, Zhang Y, Sato S, Murakami T, Yamamoto M, Uehara F, Miwa S, Yano S, Momiyama M, Chishima T, Tanaka K, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Fluorescence-Guided Surgery in Combination with UVC Irradiation Cures Metastatic Human Pancreatic Cancer in Orthotopic Mouse Models. *PLoS One* 12;9, doi: 10.1371, 2014. (A)
- OI14013: Hiroshima Y, Maawy A, Hassanein MK, Menen R, Momiyama M, Murakami T, Miwa S, Yamamoto M, Uehara F, Yano S, Mori R, Matsuyama R, Chishima T, Tanaka K, Ichikawa Y, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. The tumor-educated-macrophage increase of malignancy of human pancreatic cancer is prevented by zoledronic Acid. *PLoS One* 12;9, doi: 10.1371, 2014. (A)
- OI14014: Miwa S, Hiroshima Y, Yano S, Zhang Y, Matsumoto Y, Uehara F, Yamamoto M, Kimura H, Hayashi K, Bouvet M, Tsuchiya H, Hoffman RM. Fluorescence-guided surgery improves outcome in an orthotopic osteosarcoma nude-mouse model. *J Orthop Res*: doi:10.1002, 2014. (A)
- OI14015: Miwa S, Yano S, Zhang Y, Matsumoto Y, Uehara F, Yamamoto M, Hiroshima Y, Kimura H, Hayashi K, Yamamoto N, Bouvet M, Tsuchiya H, Hoffman RM, Zhao M. Tumor-targeting *Salmonella typhimurium* A1-R prevents experimental human breast cancer bone metastasis in nude mice. *Oncotarget* 5: 7119-25, 2014. (A)
- OI14016: Yano S, Zhang Y, Zhao M, Hiroshima Y, Miwa S, Uehara F, Kishimoto H, Tazawa H, Bouvet M, Fujiwara T, Hoffman RM. Tumor-Targeting *Salmonella Typhimurium* A1-R Decoys Quiescent Cancer Cells to Cycle as Visualized by Fucci Imaging and Become Sensitive to Chemotherapy. *Cell cycle*: PMID:25483044, 2014. (A)
- OI14017: Miwa S, Yano S, Yamamoto M, Matsumoto Y, Uehara F, Hiroshima Y, Toneri M, Murakami T, Kimura H, Hayashi K, Yamamoto N, Efimova EV, Tsuchiya H, Hoffman RM. Real-Time Fluorescence Imaging of the DNA Damage Repair Response During Mitosis. *J Cell Biochem*: doi:10.1002, 2014. (A)
- OI14018: Miwa S, Yano S, Kimura H, Yamamoto M, Toneri M, Matsumoto Y, Uehara F, Hiroshima Y, Murakami T, Hayashi K, Yamamoto N, Bouvet M, Fujiwara T, Tsuchiya H, Hoffman

RM. Cell-cycle fate-monitoring distinguishes individual chemosensitive and chemoresistant cancer cells in drug-treated heterogeneous populations demonstrated by real-time fucci imaging. Cell Cycle: PMID: 25551170, 2014.

- OI14019: Miwa S, Zhang Y, Baek K, Uehara F, Yano S, Yamamoto M, Hiroshima Y, Matsumoto Y, Kimura H, Hayashi K, Yamamoto N, Bouvet M, Tsuchiya H, Hoffman RM, Zhao M. Inhibition of spontaneous and experimental lung metastasis of soft-tissue sarcoma by tumor-targeting salmonella typhimurium A1-R. Oncotarget: PMID: 25528763, 2014. (A)
- OD140001: 三宅潤一, 金谷文則, 片岡利行, 田中啓之, 村瀬剛: 先天性橈尺骨癒合症に対する解剖学的前腕骨切りと有茎筋膜脂肪弁移植を用いた分離授動術の試み. 日手会誌, 30: 796-8, 2014. (B)
- OD140002: 仲宗根哲, 山内貴敬, 堀苑英寛, 金谷文則: 仰臥位前方アプローチにおける術中支援デバイス (Hip COMPASS) を用いたカップ設置精度. Hip joint, 40: 816-20, 2014. (B)
- OD140003: 山内貴敬, 仲宗根哲, 堀苑英寛, 金谷文則: Direct anterior approach による THA の手術成績. 整外と災外, 63: 714-16, 2014. (B)
- OD140004: 樋口貴之, 仲宗根哲, 山内貴敬, 堀苑英寛, 新城宏隆, 神谷武志, 新垣和伸, 親川知, 大湾一郎, 金谷文則: 人工股関節全置換術・人工骨頭置換術後のステム周囲骨折の治療成績. 整外と災外, 63: 703-7, 2014. (B)
- OD140005: 仲宗根哲, 山内貴敬, 堀苑英寛, 金谷文則, 大湾一郎: 3次元 CT 画像を用いた寛骨臼回転骨切り術前後の臼蓋骨頭被覆角の変化. 整外と災外, 63: 727-31, 2014. (B)
- OD140006: 大久保宏貴, 堀切健士, 金城政樹, 渡慶次学, 普天間朝上, 金谷文則: 変形性肘関節症に対する観血的関節授動術の治療成績. 日肘会誌, 21: 234-6, 2014. (B)
- OD140007: 勢理客久, 屋良哲也, 金谷文則: 大動脈解離または瘤破裂における背部痛・腰痛. J Spine Res, 5: 1651-5, 2014. (B)

症例報告

- CD14001: 喜友名翼, 安里英樹, 比嘉勝一郎, 新垣寛, 知念弘, 金谷文則: Bankart 病変を伴わずに肩関節脱臼を生じた腱板広範囲断裂の 2 例. 整外と災外, 63: 326-9, 2014. (B)
- CD14002: 島袋孝尚, 三好晋爾, 大城義竹, 米高理, 金谷文則: VATS を併用し摘出した胸椎ダンベル腫瘍の 1 例. 整外と災外, 63: 219-23, 2014. (B)
- CD14003: 喜友名翼, 山口浩, 當眞嗣一, 森山朝裕, 金谷文則: 腱板断裂関節症に対して小径骨頭を用いた人工骨頭置換・腱板修復術を施行した 1 例. 整外と災外, 63: 54-7, 2014. (B)
- CD14004: 赤嶺良幸, 普天間朝上, 堀切健士, 大久保宏貴, 金谷文則: 異所性骨化と鑑別が必要であった肘関節内遊離体の 1 例. 整外と災外, 63: 68-71, 2014. (B)
- CD14005: 田中一広, 前原博樹, 當銘保則, 金谷文則: 難治性皮膚潰瘍から波及した大腿骨骨髓炎に対して抗生剤入り人工骨ペーストを用いて治療した 1 症例. 整外と災外, 63: 763-7, 2014. (B)
- CD14006: 當銘保則, 前原博樹, 田中一広, 後藤敬子, 白瀬統星, 屋比久博己, 宮平誉丸, 樋口貴之, 金谷文則: 骨巨細胞腫の治療経験. 整外と災外, 63: 664-7, 2014. (B)
- CD14007: 白瀬統星, 前原博樹, 當銘保則, 田中一広, 金谷文則: 有茎液体窒素処理自家骨で再建した上腕骨傍骨性骨肉腫の 1 例. 整外と災外, 63: 626-9, 2014. (B)

- CD14008: 屋比久博己, 新垣和伸, 新城宏隆, 山内貴之, 堀苑英寛, 金谷文則, 大湾一郎: 濃化異骨症の下腿骨折後変形治癒に対して矯正骨切り術を行い治療に難渋した1例. 整外と災外, 63: 626-9, 2014. (B)
- CD14009: 後藤敬子, 大城義竹, 三好晋爾, 米嵩理, 島袋孝尚, 當銘保則, 金谷文則: 腰椎ダニヘル腫瘍として発症した melanotic schwannoma の1例. 整外と災外, 63: 547-50, 2014. (B)
- CD14010: 島袋孝尚, 大城義竹, 六角高祥, 三好晋爾, 米嵩理, 金谷文則: 環椎後弓欠損を伴った環軸椎亜脱臼の1例. 整外と災外, 63: 505-8, 2014. (B)

総 説

- RD14001: 大久保宏貴, 金谷文則: 【高齢者脆弱性骨折の予防と治療】 高齢者脆弱性骨折の治療 部位別各論 上腕骨遠位, 肘関節周囲骨折. 整形外科, 65: 783-94, 2014. (B)
- RD14002: 長嶺多喜児, 金城政樹, 普天間朝上, 金谷文則: 【-上肢の靭帯・腱損傷-】 上肢の靭帯・腱損傷について 肘・手のリハビリテーション. PO アカデミージャーナル, 22: 211-6, 2014. (B)
- RD14003: 金谷文則, 堀切健士, 山下泰司: 【-上肢の靭帯・腱損傷-】 肘・手関節の機能解剖. PO アカデミージャーナル, 22: 204-10, 2014. (B)
- RD14004: 金谷文則: 末梢神経損傷の治療. リハ医, 51: 52-60, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001: Kanaya F: Nerve injuries and repair. 4th Hand & Upper Extremity Trauma Symposium. Seoul, Mar, 2014.
- PI14002: Kanaya F: Pitfalls and current advance in hand surgery. 4th Hand & Upper Extremity Trauma Symposium. Seoul, Mar, 2014.
- PI14003: Tome Y: Phenolization Following Curettage for Giant Cell Tumors of Bone. 10th Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society, Melbourne, May, 2014.
- PI14004: Tome Y: Imaging the Interaction of αv Integrin-GFP in Osteosarcoma Cells and Host Stromal Cells with Scaffold Collagen. 10th Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society, Melbourne, May, 2014.
- PI14005: Tome Y: Collagen Interacting with αv Integrin-GFP Provides the Scaffold for Tumor Emboli-formation. 10th Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society, Melbourne, May, 2014.
- PI14006: Tanaka Y: Treatment with cannulated hydroxyapatite pin for simple bone cysts. 10th Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society, Melbourne, May, 2014.
- PI14007: Uehara F: Real-time in vivo imaging of angiogenesis in osteosarcoma cells. 10th Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society, Melbourne, May, 2014.
- PI14008: Uehara F: color-coded imaging of interaction between RFP-expressing blood vessels and αv integrin-GFP in osteosarcoma cells. 10th Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society, Melbourne, May, 2014.
- PI14009: Maehara H: Clinical outcomes of liquid nitrogen treated autograft for malignant bone and soft tissue tumors. 10th Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society, Melbourne, May, 2014.

- PI14010: Nakasone S: Investigation of acetabular sector angle by three-dimensional computed tomography in curved peracetabular osteotomy (CPO). 14th International Society for Computer Assisted Orthopaedic Surgery, Milan, Jun, 2014.
- PI14011: Nakasone M: Three-dimensional analysis of forearm deformity in congenital radioulnar synostosis. 14th International Society for Computer Assisted Orthopaedic Surgery, Milan, Jun, 2014.
- PI14012: Arakaki K: Combined osteotomy with femur and tibia for medial OA knee - a case report. 2nd Japan and Korea knee osteotomy symposium, Sapporo, Aug, 2014.
- PI14013: Nakasone M: Three-dimensional Deformity Analysis of the Forearm Bones in Congenital Proximal Radioulnar Synostosis. 10th Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand, Kuala Lumpur, Oct, 2014.
- PI14014: Chojo F: Mon-Constrained Total Elbow Arthroplasty For Rheumatoid Arthritis With Dondyle Defects. 10th Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand, Kuala Lumpur, Oct, 2014.
- PI14015: Okubo H: Very Distal Radius Edge Osteotomy For Advanced Kieöck Disease: Case Series. 10th Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand, Kuala Lumpur, Oct, 2014.
- PI14016: Kinjo M: Surgical Outcomes of Debridement Arthroplasty for Elbow Contractures with Osteoarthritis. 10th Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand, Kuala Lumpur, Oct, 2014.
- PI14017: Kanaya F: Mobilization of a radioulnar synostosis - Comparison of three different techniques in 72 forearms of 65 patients. Kuala-Lumpur, 10th Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand, Oct, 2014.

国内学会発表

- PD14001 : 堀切健士: saddle deformity の 1 例. 第 35 回九州手外科研究会, 宮崎市, 2014. 2.
- PD14002 : 山下泰司: Heberden 結節に合併した粘液嚢腫に対する低侵襲性手術の合併症と再々発症例の検討. 第 35 回九州手外科研究会, 宮崎市, 2014. 2.
- PD14003 : 金城忠克: 両側 Preiser 病に舟状骨骨折を合併した 1 例. 第 35 回九州手外科研究会, 宮崎市, 2014. 2.
- PD14004 : 仲宗根素子: 先天性近位尺骨癒合症にいける放射線学的撮影法の検討. 第 25 回日本肘関節学会学術集会, 東京都, 2014. 2.
- PD14005 : 金城政樹: 先天性近位尺骨癒合症における分離授動術. 第 25 回日本肘関節学会学術集会, 東京都, 2014. 2.
- PD14006 : 神谷武志: 高度上肢痙縮に対するボツリヌス療法が QOL 改善に影響を及ぼしたと思われた 1 例. 第 33 回日本リハビリテーション医学会九州地方会, 久留米市, 2014. 2.
- PD14007 : 金谷文則: 手外科診断・治療のピットフォール. 第 20 回救急整形外傷シンポジウム (EOTS), 石垣市, 2014. 2.
- PD14008 : 神谷武志: 下腿コンパートメント症候群後の足部内反尖足変形に対して創外固定器を用いて治療した 1 例. 第 1 回九州足の外科研究会, 福岡市, 2014. 3.

- PD14009 : 神谷武志: 高度な両側内反膝変形を呈する軟骨無形成症に対してリング型創外固定器で変形矯正および骨延長を施行した例. 第 27 回日本創外固定骨延長学会学術州会, 豊中市, 2014. 3.
- PD14010 : 金谷文則: シンポジウム 13 「骨粗鬆症性橈骨転位端骨折の治療戦略-プレート固定の合併症対策」. 第 87 回日本整形外科学会, 神戸市, 2014. 4.
- PD14011 : 金谷文則: 上肢先天異常の治療. 第 122 回中部日本整形災害外科学会, 岡山市, 2014. 4.
- PD14012 : 金城忠克: 両側 Preiser 病に舟状骨骨折を合併した 1 例. 第 41 回日本生体電気・物理刺激研究会, 横浜市, 2014. 4.
- PD14013 : 山下泰司: RA 患者における AVANTA による MP 人工関節置換術後折損例の検討. 第 57 回日本手外科学会学術集会, 宜野湾市, 2014. 4.
- PD14014 : 親川知: SLE の Jaccoud 関節炎に対する手指機能再建術の 1 例. 第 57 回日本手外科学会学術集会, 宜野湾市, 2014. 4.
- PD14015 : 山下泰司: Heberden 結節に合併した粘液嚢腫に対する低侵襲手術の合併症と再々発症例の検討. 第 57 回日本手外科学会学術集会, 宜野湾市, 2014. 4.
- PD14016 : 仲宗根素子: 先天性近位橈尺骨癒合症に対する前腕骨の 3 次元変形解析. 第 57 回日本手外科学会学術集会, 宜野湾市, 2014. 4.
- PD14017 : 堀切健士: Saddle deformity の 2 例. 第 57 回日本手外科学会学術集会, 宜野湾市, 2014. 4.
- PD14018 : 仲宗根素子: 3 次元変形解析による先天性近位橈尺骨癒合症の前腕骨変形と回内強直位の検討. 第 30 回九州小児整形外科集談会プログラム, 福岡市, 2014. 4.
- PD14019 : 神谷武志: 両側内反膝変形を呈する軟骨無発生症に対してリング型創外固定器で骨延長及び変形矯正を施行した 1 例. 第 30 回九州小児整形外科集談会プログラム, 福岡市, 2014. 4.
- PD14020 : 東千夏: 関節リウマチの治療に adalimumab (ADA) を投与し, その後休薬に至った症例. 第 58 回日本リウマチ学会・総会・学術集会, 東京都, 2014. 4.
- PD14021 : 金谷文則: 骨粗鬆症性橈骨遠位端骨折の治療戦略: プレート固定の合併症対策. 第 87 回日本整形外科学会総会, 神戸市, 2014. 5.
- PD14022 : 田中一広: 当科に於ける骨髄炎に対して抗生剤入り人工骨ペーストを用いて治療した症例の検討. 第 87 回日本整形外科学会総会, 神戸市, 2014. 5.
- PD14023 : 仲宗根哲: 3 次元 CT 画像を用いた寛骨臼回転骨切り術前後の臼蓋骨被覆角の変化. 第 87 回日本整形外科学会総会, 神戸市, 2014. 5.
- PD14024 : 仲宗根素子: 先天性近位尺骨癒合症に対する前腕骨の三次元変形解析. 第 87 回日本整形外科学会総会, 神戸市, 2014. 5.
- PD14025 : 上原史成: 新生血管マーカー (nestin) トランスジェニックマウスによる骨肉腫新生血管の color-coded in vivo imaging. 第 87 回日本整形外科学会総会, 神戸市, 2014. 5.
- PD14026 : 當銘保則: Dual color イメージングによる骨肉腫細胞-宿主細胞の相互関係の検討-. 第 87 回日本整形外科学会総会, 神戸市, 2014. 5.

- PD14027 : 田中一広: 当科における骨髄炎に対して抗生剤入り人工骨ペーストを用いて治療した症例の検討. 第 87 回日本整形外科学会総会, 神戸市, 2014. 5.
- PD14028 : 金谷文則: 運動器疾患. 急性期病院におけるリハビリテーション医師講習会, 久留米市, 2014. 6.
- PD14029 : 田中一広: 単発性骨嚢腫に対する搔爬とハイドロキシアパタイト製中空ビンを用いた手術成績. 第 47 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 大阪市, 2014. 7.
- PD14030 : 上原史成: Nestin マウスにおける骨肉腫新生血管の real-time color-coded in vivo imaging. 第 47 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 大阪市, 2014. 7.
- PD14031 : 當銘保則: 骨巨細胞腫におけるフェノール・エタノールの補助療法の有用性. 第 47 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 大阪市, 2014. 7.
- PD14032 : 當銘保則: 胸部に発生した悪性骨・軟部腫瘍に対する治療成績. 第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 大阪市, 2014. 7.
- PD14033 : 新垣和伸: 術後エンドボタンが大腿骨骨孔内に埋入し再手術を行った ACL 損傷の 1 症例. 第 6 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 広島市, 2014. 7.
- PD14034 : 新城宏隆: 若年者における前十字靭帯再建術後の血流制限下筋力訓練の効果. 第 127 回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2014. 8.
- PD14035 : 仲宗根哲: 寛骨臼骨切り術 (CPO)における寛骨臼全体の骨性被服の検討. 第 127 回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2014. 8.
- PD14036 : 當銘保則: 胸部悪性骨軟部腫瘍の治療成績. 第 127 回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2014. 8.
- PD14037 : 島袋孝尚: 馬尾に発生した巨大傍神経節腫の 1 例. 第 127 回西日本整形・災害外科学会, 福岡市, 2014. 8.
- PD14038 : 山下泰司: 高校バレーボール選手に発症した quadrilateral space syndrome の 1 例. 第 25 回日本末梢神経学会, 京都市, 2014. 8.
- PD14039 : 金谷文則: アスレティックリハビリテーション. 第 41 回日本整形外科学会スポーツ講習会, 東京, 2014. 8.
- PD14040 : 金谷文則: 上肢のスポーツ外傷・障害. 熊本スポーツ整形外科研究会, 熊本市, 2014. 8.
- PD14041 : 金谷文則: Principles of diaphyseal fracture management - what is important in treating these fractures?. A0 Basic Principles course, 神戸市, 2014. 8.
- PD14042 : 金谷文則: Distal radial fractures - which to fix? How to fix?. A0 Basic Principles course, 神戸市, 2014. 8.
- PD14043 : 金谷文則: Fractures in the growing skeleton - how are they different?. A0 Basic Principles course, 神戸市, 2014. 8.
- PD14044 : 金谷文則: Compartment Syndrome. A0 Basic Principles course, 神戸市, 2014. 8.

- PD14045 : 金谷文則: 手外科診断・治療のピットフォール. 第 24 回長崎関節外科懇話会, 長崎市, 2014. 8.
- PD14046 : 金谷文則: 手外科診断治療のピットフォール(先天性橈尺骨癒合症を含めて). 第 9 回 OSCAR, 東京都, 2014. 9.
- PD14047 : 金谷文則: 特別講演「エビデンスに基づく橈骨転位端骨折の治療」. 第 21 回沖縄県臨床整形外科医会教育研修会, 那覇市, 2014. 9.
- PD14048 : 金谷文則: Recurrent instability - ligament reconstruction and external fixation. AOT Course - Upper Extremity with Anatomical Specimens, 札幌市, 2014. 9.
- PD14049 : 金谷文則: Distal radius malunion. AOT Course - Upper Extremity with Anatomical Specimens, 札幌市, 2014. 9.
- PD14050 : 金谷文則: 四肢先天異常の治療. 横浜上肢セミナー, 横浜市, 2014. 9.
- PD14051 : 金谷文則: 先天異常. 第 32 回新潟手の外科セミナー, 新潟市, 2014. 9.
- PD14052 : 仲宗根哲: 人工股関節置換術中に臼蓋骨折を来した 2 例. 第 30 回沖縄関節外科研究会, 八重瀬町, 2014. 9.
- PD14053 : 新垣和伸: 小児脛骨顆間隆起骨折に対して関節鏡視下整復固定術を行った 1 症例. 第 30 回沖縄関節外科研究会, 八重瀬町, 2014. 9.
- PD14054 : 山内貴敬: ビスフォスフォネート製剤長期投与患者に生じた非定型大腿骨骨折の 1 例. 第 30 回沖縄関節外科研究会, 八重瀬町, 2014. 9.
- PD14055 : 儀間朝太: 当院における metal on metal THA の短期成績. 第 30 回沖縄関節外科研究会, 八重瀬町, 2014. 9.
- PD14056 : 東千夏: 高齢者両側 TKA 後に両側化膿性膝関節炎を発症した 2 症例. 第 30 回沖縄関節外科研究会, 八重瀬町, 2014. 9.
- PD14057 : 金城仁: 膝関節内に 2 つの結節を形成した色素性絨毛結節性滑膜炎の 1 例. 第 30 回沖縄関節外科研究会, 八重瀬町, 2014. 9.
- PD14058 : 田中一広: α リン酸三カルシウム骨ペーストにおけるダプトマイシン徐放特性の検証. 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会, 鹿児島市, 2014. 10.
- PD14059 : 浅見晴美: 脊椎圧迫骨折の男女別特徴の検討. 第 16 回日本骨粗鬆症学会, 東京都, 2014. 10.
- PD14060 : 東千夏: Infliximab (IFX) が著効し, 寛解を達した脊椎関節炎(疥癬・硬直性脊椎炎)の 2 症例. 第 24 回日本脊椎関節炎学会, 大阪市, 2014. 10.
- PD14061 : 金谷文則: Distal radial fractures. AO combined course, Advanced principles, 横浜市, 2014. 10.
- PD14062 : 金谷文則: Delayed / nonunions. AO combined course, Advanced principles, 横浜市, 2014. 10.
- PD14063 : 親川知: リウマチ足の中足骨短縮斜め骨切り術後の MTP の変化. 第 42 回日本関節病学会, 東京都, 2014. 11.
- PD14064 : 勢理客久: 1/2 高位脊髄腫瘍の 9 例. 第 82 回西日本脊椎研究会, 宜野湾市, 2014. 11.

- PD14065 : 當銘保則: 下腿悪性軟部腫瘍切除後の軟部組織欠損に対する VAF flap による被覆. 第 128 回西日本整形・災害外科学会, 宜野湾市, 2014. 11.
- PD14066 : 前原博樹: 悪性骨軟部腫瘍広範切除後に再建に用いる処理骨の比較. 第 128 回西日本整形・災害外科学会, 宜野湾市, 2014, 11.
- PD14067 : 大城裕理: 右大腿骨遠位に発生した Langerhans cell sarcoma の 1 例. 第 128 回西日本整形・災害外科学会, 宜野湾市, 2014. 11.
- PD14068 : 金城仁: 膝関節内に 2 つの結節を結成した色素性絨毛結節性滑膜炎の 1 例. 第 128 回西日本整形・災害外科学会, 宜野湾市, 2014. 11.
- PD14069 : 山下泰司: 尺骨可塑性変形と転移のない肘頭骨折に合併した橈骨頭脱臼の 1 例. 第 128 回西日本整形・災害外科学会, 宜野湾市, 2014. 11.
- PD14070 : 山下泰司: 稀な陳旧性 Hume 骨折の 1 例～Monteggia equivalent としての一考察～. 第 25 回日本小児整形外科学会, 東京都, 2014. 11.
- PD14071 : 金谷文則: 橈骨遠位端骨折の治療戦略 -骨粗鬆症性骨折を中心に-. 第 38 回山陰骨代謝研究会, 米子市, 2014. 11.
- PD14072 : 金谷文則: 手外科ピットフォール. 第 106 回近畿手外科研究会, 大阪市, 2014. 11.
- PD14073 : 金谷文則: 手外科診断治療のピットフォール. 第 63 回新潟大学整形外科学教室同窓会, 新潟市, 2014. 11.
- PD14074 : 普天間朝上: 右中指熱圧挫傷に対して twisted wrap around flap を施行した 1 例. 第 41 回日本マイクロサージャリー学会, 京都市, 2014. 12.
- PD14075 : 普天間朝上: 皮弁による指尖部切断の再建. 第 41 回日本マイクロサージャリー学会, 京都市, 2014. 12.

その他の刊行物

- MI14001: 金谷文則: OS NOW Instruction 11 肩・肘運動損傷の治療, 金谷文則(編), 河南科学技術出版社, 郑州, 2014.
- MI14002: 金谷文則: OS NOW Instruction 7 上肢类风湿関節建来, 金谷文則(編), 河南科学技術出版社, 郑州, 2014.
- MD14001: 金谷文則: 橈骨遠位端診療ガイドライン. Ortho community 9-10, アステラス製薬, 2014.
- MD14002: 當銘保則: クラゲの蛍光蛋白を利用して骨肉腫の肺転移の謎に迫る. 平成 25 年度(第 28 回) 公益財団法人沖縄県医科学研究財団表彰及び授与式プログラム, 公益財団法人沖縄県医科学研究財団, 2014.
- MD14003: 金谷文則: Questionnaire 全国の整形外科医 50 名に聞いた, アンケート調査による診療の実態 総括コメント. オルソタイムズ 8, メディカルビュー, 東京都, 2014.



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4名おり、体に負担の少ない腹腔鏡手術を積極的に行っている。特に、癌の中では、最も増加率が高い前立腺癌の研究では、骨転移の機序と腫瘍マーカーと糖鎖研究など新機軸の展開へ向け、準備をしている。

1. 泌尿器系癌における新たなバイオマーカーの探索とその生物学的役割に関する研究(仲西昌太郎, 須田哲司, 松村英理, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一)

東北大学との共同研究、泌尿器系癌のなかでも尿路上皮癌や腎癌には、前立腺癌における PSA のような臨床的に有用なマーカーが存在しない。われわれは、糖鎖を認識するモノクローナル抗体が、特定の糖蛋白にも反応することを見出したため、これの血清・尿マーカーとしての可能性を研究している。さらに、癌治療への応用を視野に入れ、当該マーカーの悪性形質発現における役割について研究している。

2. 下部尿路機能障害メカニズムの解明(宮里実, 大城琢磨, 斎藤誠一)

頻尿や排尿困難といった下部尿路機能障害は、生活の質(QOL)を損なうばかりではなく、夜間の転倒や骨折により寝たきりとなり生命予後にも影響することが報告されている。当教室では、下部尿路機能障害を単なる 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(老齡ラット、脳梗塞、糖尿病、脊髄損傷、閉塞膀胱)を用いて、下部尿路機能障害メカニズムの解明を行っている。特に、下部尿路機能障害に関与する中枢神経可塑性には以前から着目、遺伝子治療の可能性も模索している。また、下部尿路機能障害の原因を膀胱虚血にともなう経時的变化と捉え、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(大城吉則, 松村英理, 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。移植腎の着生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。

4. 泌尿器科鏡視下手術の技術向上の研究(大城吉則, 宮里実, 松村英理, 呉屋真人, 斎藤誠一)

近年、あらゆる外科領域において低侵襲の鏡視下手術の導入が行われている。鏡視下手術は開腹手術に比べ患者さんに負担の少ないものの、その手術手技は難易度が高くなっている。琉球大学泌尿器科でも主に副腎腫瘍、腎腫瘍に対して鏡視下手術を行っているが、症例数の増加に伴い技術も向上してきた。最近では術中の血圧や脈拍の変動が激しい開腹手術でも難易度の高い褐色細胞腫や、腫瘍サイズの大きいT2の腎腫瘍に対しても適応を広げている。さらに2008年からはさらに難易度の高い小径腎腫瘍に対する鏡視下腎部分切除も開始している。また、沖縄県で唯一、泌尿器科腹腔鏡下手術技術認定医が3名おり後進の指導および技術の向上の研究を行っている。

5. 転移性腎癌の臨床的研究(大城吉則, 呉屋真人, 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が可能となってきた。ただ、分子標的治療薬は様々な副作用が報告されており、副作用発現時の投与方法、副作用に対する対処が重要であり、これらについて臨床的研究を行っている。

6. 尿路結石に対する集学的外科治療の臨床的検討(大城吉則, 呉屋真人, 斎藤誠一)

体外衝撃波結石破砕術(ESWL)は尿路結石に対する非侵襲的な治療法のひとつとして確立し最も一般的に行なわれている外科的治療であるが、治療効果は他の外科治療(経尿道的結石破砕術、経皮的腎結石破砕術など)に比較して劣ってしまう。そのためESWLに治療抵抗性の尿路結石に対しては積極的に経尿道的結石破砕術、経皮的腎結石破砕術などを行なっている。尿路結石患者のデータベースを用いて、患者背景、結石部位・大きさ・成分、治療方法等のパラメーターによる統計学的解析を行ない、尿路結石に対する最適な治療方法について臨床的検討を行なっている。

7. 前立腺癌造骨性骨転移機序の解明及び治療法に関する検討(仲西昌太郎, 須田哲司, 呉屋真人)

前立腺癌の発生率は本邦においても近年増加傾向が指摘されている。前立腺癌は高率に骨に転移し、骨転移の80%以上において骨硬化像を呈する。骨転移を伴う癌患者の生存期間は長いものの、癌の骨転移は骨破壊により骨痛、病的骨折などの合併症を引き起こし、死亡率にも関係しているため骨転移の予防、抑制は非常に重要な問題であるといえる。しかし重要な問題にもかかわらず、癌の骨転移の予防ならびに治療に対し満足できるものはない。これは転移巣形成過程における癌細胞と骨の相互関係を再現するモデルが存在しないため、癌の骨転移機序が十分に解明されていないことに起因する。ヒト成人骨を移植しヒト化したNOD/SCIDマウスを用いることによって、ヒト前立腺癌細胞がヒト成人骨に転移を起こすという種ならびに臓器特異的転移モデルの開発に成功し、世界的に注目された。本モデルを用いることによって、臨床では困難だったヒト前立腺癌細胞がヒト骨髄に生着した初期から定時的に組織像を観察することができる。また、骨転移巣形成過程におけるヒト前立腺癌細胞とヒト骨芽細胞、破骨細胞、骨髄間質細胞の相互作用、特に破骨細胞の及ぼす影響ならびに前立腺癌細胞が産生するPSAやIGF, TGF- β などの骨芽細胞や破骨細胞に対する作用に関して検討を進めている。以上を明らかにすることにより前立腺癌の骨転移に対する新しい治療概念を提供できるものと考えられる。

8. 新しい前立腺癌マーカーRM2抗原の前立腺癌組織・血

B. 研究業績

著書

BI14001: 大城吉則: 生体腎移植の術前・術後のケア 術前・術後の観察ポイントその根拠. 泌尿器科ケア 2014年冬季増刊. 56-67, メディカ出版, 2014. (B)

原著

OI14001: Oshiro T. Relationship between connexin43-derived gap junction proteins in the bladder and age-related detrusor underactivity in rats. Life Sci 22: 37-42, 2014. (A)

清における発現と RM2 抗原発現の意義(仲西昌太郎, 須田哲司, 呉屋真人, 斎藤誠一)

前立腺特異抗原(PSA:prostate-specific antigen)は、現在前立腺癌の早期発見・早期診断に汎用されているが、特異性・感度に問題があり悪性度を反映しない。このように PSA は早期診断のマーカーとしての限界を露呈しており、今後、感度や特異度がより高く、悪性度を反映するような新しいバイオマーカーが切に求められている。

われわれが作成したモノクローナル抗体 RM2 の前立腺癌細胞に対する反応レベルは悪性度(Gleason pattern)を反映して高いが、良性腺管には RM2 が反映しないか、反応レベルが極めて低いことが判明した。後に、モノクローナル抗体 RM2 により認識される糖蛋白はハプトグロビンベータ鎖と判明した。モノクローナル抗体 RM2 により認識されるハプトグロビンベータ鎖の検出を多数症例の前立腺癌患者および良性前立腺疾患患者血清・尿で検討するとともに、前立腺癌治療後の血清・尿レベルの変化もみることにより前立腺癌マーカーとしての臨床的有用性を明らかにすることを目的とする。前立腺癌組織におけるハプトグロビンベータ鎖の発現レベルも調査する。

9. 小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)における逆流性腎症発症機構の解明(宮城亮太, 宮里実, 斎藤誠一)

小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)のなかで、逆流性腎症から末期腎不全にいたる症例があるが、その機序については解明されていない。そこで、尿中 β 2マイクログロブリン、アルブミンやNAGなどの微量蛋白と血中インターロイキンなどの液性因子を測定して発症機構の検討をしている。

10. 先天性水腎症にともなう尿管蠕動運動の研究(宮城亮太, 宮里実, 斎藤誠一)

先天性水腎症にともない、尿管の蠕動運動が低下するといわれている。尿管の蠕動運動には細胞間結合(ギャップ結合)が深く関与しているといわれており、水腎症にともなうギャップ結合の変化を検討している。

- OI14002: Miyazato M, Kaiho Y, Mitsuzuka K, Yamada S, Namiki S, Saito H, Ito A, Nakagawa H, Ishidoya S, Saito S, Arai Y. Impact of prostate size on urinary quality of life scores after open radical prostatectomy: A single-center experience. *Scand J Urol* 48: 146-52, 2014. (A)
- OI14003: Miyazato M, Tana T, Higa A, Oshiro T, Namitome R, Nezu U, Ueda S, Saito S. Prevalence and risk factors for nocturia in an outpatient clinic. *LUTS* 6: 167-71, 2014. (A)
- OI14004: Yoshikawa S, Kitta T, Miyazato M, Sumino Y, Yoshimura N. Inhibitory role of the spinal cholinergic system in the control of urethral continence reflex during sneezing in rats. *Neurourol Urodyn* 33: 443-8, 2014. (A)
- OI14005: Izumi H, Kaiho Y, Miyazato M, Kawamorita N, Nakagawa H, Arai Y. Effects of phosphodiesterase type 5 inhibitor, tadalafil, on continence reflex in rats. *Int Urogynecol J* 25: 1721-7, 2014. (A)
- OI14006: Miyazato M, Yamashiro S, Goya M, Inafuku H, Oshiro Y, Saito S, Kuniyoshi Y. Early occlusion control of the intrapericardial inferior vena cava under femoral-femoral extracorporeal circulation using a technique to prevent pulmonary embolism during nephrectomy for renal cell carcinoma with tumor thrombus: two case reports. *BMC Res Notes* 7: 683, 2014. (A)
- OI14007: Shimada S, Ito A, Kawasaki Y, Kakoi N, Taima T, Mitsuzuka K, Watanabe M, Saito S, Arai Y. Ganglioside disialosyl globopentaosylceramide is an independent predictor of PSA recurrence-free survival following radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17: 199-205, 2014. (A)
- OD14001: 波止亮, 宮里実, 大城琢磨, 仲西昌太郎, 宮城友香, 松村英理, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: セロトニン 5HT4 受容体作用薬シサプリドのウレタン麻酔下ラット下部尿路機能に及ぼす効果. *日本排尿機能学会雑誌* 24: 349-53, 2014. (B)

症例報告

- CD14001: 仲西昌太郎, 宮里実, 米盛勲, 玉城智子, 吉見直己, 斎藤誠一: 右腎周囲から発生した Malignant PEComa の 1 例. *泌尿器科紀要* 60: 627-30, 2014. (B)
- CD14002: 浅井聖史, 酒谷徹, 水野桂, 木村隆, 岡添誉, 豊里友常, 西澤恒二, 井上幸治, 寺井章人: 化学療法が奏効した前立腺小細胞癌の 2 例. *西日本泌尿器科* 76: 39-43, 2014. (B)

総 説

- RI14001: Yoshimura N, Miyazato M, Kitta T, Yoshikawa S. Central nervous targets for the treatment of bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn* 33: 59-66, 2014. (A)
- RI14002: Yoshimura N, Ogawa T, Miyazato M, Kitta T, Furuta A, Chancellor MB, Tyagi P. Neural Mechanisms Underlying Lower Urinary Tract Dysfunction. *Korean J Urol* 55: 81-90, 2014. (A)
- RD14001: 宮里実, 斎藤誠一: 高齢者排尿障害の特徴と課題. *西日本泌尿器科* 76: 213-7, 2014. (B)
- RD14002: 宮里実, 石戸谷滋人, 斎藤誠一, 荒井陽一: クッシング症候群・サブクリニカルクッシング症候群. *日本内分泌・甲状腺外科学雑誌* 31: 171-4, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001: Oshiro T, Miyazato M, Saito S. Age-related detrusor underactivity is associated with down regulation of biological clock of connexin43-derived gap junctions in the bladder in rats. AUA Meeting in Orlando, May 18, 2014.
- PI14002: Miyazato M, Kaiho Y, Mitsuzuka K, Yamada S, Namiki S, Saito H, Ito A, Nakagawa H, Ishidoya S, Arai Y, Saito S. Impact of Prostate Size on Urinary Quality of Life Scores after Open Radical Prostatectomy. The 4th Congress of Asian Pacific Prostate Society. Okinawa, March 21, 2014.
- PI14003: Miyazato M, Oshiro T, Namitome R, Saito S, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. Failure of enhancement of the somatic and sympathetic nerve induced continence reflex after duloxetine, a norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor, in rats with cerebral infarction. AUA Meeting in Orlando, May 18, 2014.
- PI14004: Oshiro Y, Kohagura K, Ashimine S, Miyazato M, Goya M, Saito S. Tonsillectomy and IgA nephropathy recurrence after kidney transplantation. World Transplant Congress. San Francisco, July 26, 2014.
- PI14005: Yamada S, Oshiro Y, Shiohira H, Akamine Y, Uehara H, Hokama N, Saito S, Ueda S. A predictive factor for the mycophanolic acid area under the curve in Japanese renal transplant recipients under maintenance therapy. World Transplant Congress. San Francisco, July 26, 2014.

国内学会発表

- PD14001: 大城琢磨, 宮里実, 仲西昌太郎, 玉城光由, 宮城友香, 木村隆, 松村英理, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 抗コリン薬, $\beta 3$ 刺激薬抵抗性の夜間頻尿に対するフラボキサート塩酸塩の就寝前アドオン効果. 日本泌尿器科学会, 2014.
- PD14002: 大城琢磨, 宮里実, 仲西昌太郎, 玉城光由, 木村隆, 松村英理, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 抗コリン薬, $\beta 3$ アゴニストの効果不十分な夜間頻尿に対するフラボキサート塩酸塩就寝前追加投与の検討. 日本老年泌尿器科学会, 2014.
- PD14003: 大城琢磨, 大城吉則, 仲西昌太郎, 玉城光由, 木村隆, 松村英理, 呉屋真人, 宮里実, 斎藤誠一: 後腹膜線維症との鑑別が困難であった後腹膜悪性リンパ腫の1例. 日本泌尿器科学会西日本総会, 2014.
- PD14004: 宮里実: Take-Home Message 基礎領域. 第21回日本排尿機能学会, 岡山, 2014.
- PD14005: 宮里実: 宮城 BPH マネジメントセミナー. 仙台, 2014.
- PD14006: 宮里実: PSA 二次検診クリティカルパス. 前立腺癌地域連携クリティカルパス研究会. 那覇, 2014.
- PD14007: 宮里実: 泌尿器科医からみた夜間頻尿と内科疾患との関わり. 第6回荒川リバーサイドカンファレンス, 東京, 2014.
- PD14008: 宮里実, 山城聡, 呉屋真人, 大城吉則, 国吉幸男, 斎藤誠一: 早期心膜内下大静脈コントロールを施行したレベルⅢ腎癌・下大静脈腫瘍塞栓の2例. 第12回東北泌尿器科手術手技研究会第32回泌尿器科手術研究会ジョイント開催, 仙台, 2014.
- PD14009: 宮里実, 仲西昌太郎, 波止亮, 宮城友香, 大城琢磨, 松村英理, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一, 當山和代, 名嘉村博, 當山真人: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした持続陽圧呼吸療法の夜間頻尿改善効果に関する前向き観察研究. 第102回日本泌尿器科学会総会, 神戸, 2014.
- PD14010: 宮里実, 仲西昌太郎, 宮城友香, 波止亮, 松村英理, 大城琢磨, 呉屋真人, 大城吉則, 斎藤誠一: 80歳以上高齢者における泌尿器科手術と周術期合併症. 第52回日本

癌治療学会，横浜，2014.

- PD14011: 宮里実，仲西昌太郎，木村隆，玉城光由，松村英理，大城琢磨，呉屋真人，大城吉則，斎藤誠一：開腹術後の癒着症例に経腹アプローチで施行した腹腔鏡下右腎摘除の一例．第 28 回日本泌尿器内視鏡学会総会，博多，2014.
- PD14012: 宮里実，大城琢磨，大城吉則，斎藤誠一，當山和代，名嘉村博，當山真人：閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした持続陽圧呼吸療法の夜間頻尿改善効果に関する前向き観察研究 - 第 2 報．第 118 回沖縄県医師会医学会総会，那覇，2014.
- PD14013: 松村英理：尿路結石を伴った腎盂扁平上皮癌の 3 例．第 66 回西日本泌尿器科学会総会，倉敷市，2014 年 11 月．
- PD14014: 仲西昌太郎：若年性骨髄単球性白血病に対する末梢血幹細胞移植後に BKV 尿管炎による急性腎不全に至った 1 例．第 11 回九州小児泌尿器研究会，大分市，2014 年 2 月．
- PD14015: 仲西昌太郎：献腎移植後のシャント上肢に発症した ASO の 2 例．第 47 回日本臨床腎移植学会，奈良市，2014 年 3 月．
- PD14016: 仲西昌太郎：PCNL を施行した小児腎結石症の 1 例．第 23 回日本小児泌尿器科学会総会，横浜市，2014 年 7 月．
- PD14017: 仲西昌太郎：当院における乳頭状腎細胞癌の臨床的検討．第 45 回腎癌研究会，東京，2014 年 7 月．
- PD14018: 仲西昌太郎：前立腺偶発癌の臨床経過と予後に関する多施設共同研究．第 52 回日本癌治療学会学術集会，横浜市，2014 年 8 月．
- PD14019: 仲西昌太郎：レベルⅢ下大静脈腫瘍塞栓を伴った後腹膜脂肪肉腫の一例．第 66 回西日本泌尿器科学会総会，倉敷市，2014 年 11 月．
- PD14020: 木村隆，仲西昌太郎，玉城光由，松村英理，大城琢磨，宮里実，呉屋真人，大城吉則，斎藤誠一：診断上興味ある症例（前立腺）．九州泌尿器科連合地方会，大分市，2014 年 5 月．
- PD14021: 木村隆，宮城亮太，仲西昌太郎，玉城光由，松村英理，大城琢磨，宮里実，呉屋真人，大城吉則，斎藤誠一：尿路結石を有するドナーからの腎移植の 3 例．九州腎移植研究会，宮崎市，2014 年 6 月．
- PD14022: 木村隆，宮城亮太，仲西昌太郎，玉城光由，松村英理，大城琢磨，宮里実，呉屋真人，大城吉則，斎藤誠一：片腎に発症した腎癌に対して，体外で腎部分切除後に自家腎移植を施行した一例．腎移植・血管外科，沖縄，2014 年 6 月．
- PD14023: 木村隆，宮城亮太，仲西昌太郎，玉城光由，松村英理，大城琢磨，宮里実，呉屋真人，大城吉則，斎藤誠一：尿路結石を有するドナーからの腎移植の 3 例．日本移植学会，東京，2014 年 9 月．
- PD14024: 木村隆，宮城亮太，仲西昌太郎，玉城光由，松村英理，大城琢磨，宮里実，呉屋真人，大城吉則，斎藤誠一：集学的治療により長期生存を得た転移性尿路上皮癌の 3 例．第 66 回西日本泌尿器科学会，倉敷市，2014 年 11 月．
- PD14025: 木村隆，宮城亮太，仲西昌太郎，玉城光由，松村英理，大城琢磨，宮里実，呉屋真人，大城吉則，斎藤誠一：当院における腹腔鏡下腎部分切除の検討．日本泌尿器内視鏡学会，福岡市，2014 年 11 月．
- PD14026: 大城吉則：2013 年沖縄県の腎移植の現況．第 32 回沖縄県人工透析研究会，宜野湾市，2014 年 3 月．

- PD14027: 大城吉則, 仲西昌太郎, 波止亮, 宮城友香, 松村英理, 大城琢磨, 宮里実, 吳屋真人, 斎藤誠一: 腎癌における静脈浸潤(V因子)の予後予測因子としての検討. 第102回日本泌尿器科学会総会, 神戸市, 2014年4月.
- PD14028: 大城吉則, 仲西昌太郎, 波止亮, 宮城友香, 松村英理, 大城琢磨, 宮里実, 吳屋真人, 斎藤誠一: 透析腎癌の臨床的検討. 第59回日本透析医学会, 神戸市, 2014年6月.
- PD14029: 大城吉則, 仲西昌太郎, 波止亮, 宮城友香, 松村英理, 大城琢磨, 宮里実, 吳屋真人, 斎藤誠一: 転移性腎癌に対する転移巣切除の検討. 第45回腎癌研究会, 港区, 2014年7月.
- PD14030: 大城吉則, 木村隆, 玉城由光, 仲西昌太郎, 宮城友香, 松村英理, 大城琢磨, 宮里実, 吳屋真人, 斎藤誠一: 20年以上生着した腎移植症例の検討. 第50回日本移植学会総会, 新宿区, 2014年9月.



顎顔面口腔機能再建学講座

A. 研究課題の概要

B. 研究業績

著 書

- BD14001: 中村典史, 西原一秀, 大牟禮 治, 深水 篤 : 患者家族への心理的サポートを知ってほしい
口唇裂・口蓋裂の現状. ザ・クインテッセンス 33 (8) : 152-159, 2014.

原 著

- OI14001: Kazuhide Nishihara, Etsuro Nozoe, Aya Maeda, Narihiro Hirahara, Takako Okawachi, Syouchi Miyawaki, Norifumi Nakamura: Outcome following secondary autogenous bone grafting before and after canine eruption in patients with unilateral cleft lip and palate. Cleft Palate-Craniofacial J 51(2): 165-171, 2014.
- OI14002: Aya Maeda, Sawako Uehara, Mayu Suga, Kazuhide Nishihara, Norifumi Nakamura, Shouchi Miyawaki: Changes in grafted autogenous bone during Edgewise treatment in patients with unilateral cleft lip/palate or alveolus. Cleft Palate-Craniofacial J 51(6) 525-532, 2014.
- OI14003: Takao Fuchigami, Norifumi Nakamura, Kazuhide Nishihara, Kazuhide Matsunaga, Hiroko Hasegawa: Short-term molding effects on the upper alveolar arch following unilateral cleft lip repair with/without nasal vestibular expansion. Cleft Palate-Craniofacial J 51(6): 557-568, 2014.
- OI14004: Keiichi Arakaki, Feixin Liang, Humikazu Nimura, Joji Nakama, Takahiro Goto, Hai Kuang, Hajime Sunakawa: Home environment and minor facial trauma in preschool children with an emphasis on soft tissue injuries. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology., 26: 11-13, 2014, 2.

国際学会発表

- PI14001: K. Nishihara, T. Okawachi, K. Matsunaga, T. Kibe, K. Matsumoto, N. Kimura, S. Makishi, T. Goto, N. Nakamura, A. Arasaki : Short-term outcomes after a modifying protocol of secondary autogenous bone grafting in our clinic. The 4th ICPF Workshop in conjunction with 5th Conference of MAOMS September 9-12 2014, Ulaanbaatar
- PI14002: T. Kibe, K. Oyama, T. Fuchigami, T. Yoshimura, K. Matsunaga, K. Nishihara, T. Taguchi, N. Nakamura : Examination of the process underlying healing of epithelial defects by using different wound dressings. 96th Annual Meeting, Scientific Sessions & Exhibition in conjunction with the Japanese Society and Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Sep 8-13, 2014, Honolulu
- PI14003: Kouzou Matsumoto, Etsuro Nozoe, Takako Okawachi, Kiyohide Ishihata, Kouta Shimomatsu, Kazuhide Nishihara, Norifumi Nakamura : Three-Dimensional Morphological Analysis of the Upper Lip Configuration during Formation of Facial Expressions. 96th Annual Meeting, Scientific Sessions & Exhibition in conjunction with the Japanese Society and Korean Association of Oral and

Maxillofacial Surgeons, Sep 8-13, 2014, Honolulu

PI14004: Takahiro Goto, Kazuhide Nishihara, Shoko Makishi, Hajime Sunakawa, Nagato Natsume, Akira Arasaki : THE CHARITABLE OPERATION PROJECT FOR PATIENTS WITH CLEFT LIP AND PALATE IN LAOS. ICPF in Mongolia, Sep 2014.

PI14005: UENO T, KATAOKA K, ISSAREEYA E , BABA Y, MORIYAMA K:Maxillofacial and intraoral characteristics of Noonan syndrome. The 90th Congress of the European Orthodontic Society, Warsaw, 18th - 22nd June, 2014

国内学会発表

PD14001: 村上寿理, 石畑清秀, 大山健太郎, 瀧上貴央, 吉村卓也, 田中莊子, 松本幸三, 手塚征宏, 鈴木甫, 久米健一, 岐部俊郎, 石田喬之, 下松孝太, 大河内孝子, 松永和秀, 比地岡浩志, 西原一秀, 野添悦郎, 中村典史:下顎枝矢状分割術術後の知覚異常発症に関する因子の解析. 第 18 回 口腔顔面神経機能学会, 2014 年 3 月 1 日, 鹿児島市

PD14002: 下松孝太, 野添悦郎, 大河内孝子, 石畑清秀, 田中莊子, 瀧上貴央, 吉村卓也, 松本幸三, 鈴木甫, 久米健一, 岐部俊郎, 石田喬之, 松永和秀, 比地岡浩志, 西原一秀, 中村典史 : 下顎智歯 2 回法抜歯を施行した垂直歯の移動に関する分析. 第 18 回 口腔顔面神経機能学会, 2014 年 3 月 1 日, 鹿児島市

PD14003: 松永和秀, 緒方祐子, 三浦尚子, 岐部俊郎, 手塚征宏, 西原一秀, 中村典史:口蓋裂手術後の鼻口腔瘻が構音に及ぼす影響の検討. 第 68 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会, 2014 年 5 月 7-9 日, 東京

PD14004: 三浦尚子, 緒方祐子, 大山健太郎, 手塚征宏, 西原一秀, 松永和秀, 岐部俊郎, 上田裕市, 中村典史 : 鹿児島大学大学病院口腔顎顔面外科の口蓋裂手術基準化と言語成績. 第 68 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会, 2014 年 5 月 7-9 日, 東京

PD14005: 松永和秀, 笹栗正明, 西原一秀, 岐部俊郎, 瀧上貴央, 光安岳志, 中村誠司, 中村典史 : 片側性初回口唇形成術における口唇外鼻一体引き上げ術は術後の口唇過伸長を防止する. 第 38 回日本口蓋裂会学術総会・学術集会, 2014 年 5 月 29・30 日, 札幌市

PD14006: 西原一秀, 大河内孝子, 松永和秀, 岐部俊郎, 松本幸三, 前田綾, 宮脇正一, 中村典史 : 二次的顎裂部骨移植術再考後の短期成績. 第 38 回日本口蓋裂会学術総会・学術集会, 2014 年 5 月 29・30 日, 札幌市

PD14007: 西原一秀 : 口唇口蓋裂治療と海外医療援助活動. 第 2 回 鹿児島大学医歯学総合教育セミナー, 2014 年 9 月 14 日, 鹿児島市

PD14008: 岐部俊郎, 大山健太郎, 瀧上貴央, 吉村卓也, 松永和秀, 田口哲志, 西原一秀, 中村典史 : 人工創傷被覆材の違いにおける上皮欠損部の治癒過程の検討. 第 59 回日本口腔外科学会総会・学術集会, 2014 年 10 月 17-19 日, 千葉市

PD14009: 松本幸三, 野添悦郎, 大河内孝子, 石畑清秀, 下松孝太, 西原一秀, 中村典史 : 表情形成時の上唇の 3 次元形態分析. 第 59 回日本口腔外科学会総会・学術集会, 2014 年 10 月 17-19 日, 千葉市

PD14010: 伊東紗弥香, 西原一秀, 後藤尊広, 仲宗根俊幸, 牧志祥子, 又吉亮, 河野俊広, 村橋信, 村橋佳代子, 新崎章 : HIV 感染/AIDS 患者における歯科治療の現状ならびに患者の意識調査. 第 47 回 NPO 法人日本口腔科学会九州地方部会 2014 年 11 月 22 日 鹿児島市

PD14011: 仲宗根敏幸: 舌癌 Stage I・II 症例に対する標準治療群と術前化学療法群に関する臨

床病理学的検討. 第 68 回 NPO 法人日本口腔科学会総会 2014 年 5 月 7-9 日 東京都

- PD14012: 喜名振一郎, 仲宗根敏幸, 新崎章: 舌癌に対する術前化学療法. 第 59 回 公益社団法人日本口腔外科学会総会 2014 年 10 月 17-19 日 千葉市
- PD14013: 又吉亮, 仲宗根敏幸, 仁村文和, 牧志祥子, 伊東紗弥香, 新崎章: 早期舌癌患者における血液検査データを用いた予後予測に関する臨床的検討. 第 38 回 日本頭頸部癌学会 2014 年 6 月 12-13 日 東京都江東区
- PD14014: 萩原泉, 仲宗根敏幸, 後藤尊広, 河野俊広, 西原一秀, 新崎章: 歯性感染症が誘因となって Stevens Johnson 症候群が疑われた患者の 1 例. 第 28 回 沖縄県歯科医学会
- PD14015: 河野俊広, 牧志祥子, 又吉 亮, 後藤尊広, 銘苺泰明, 伊東紗弥香, 萩原 泉, 光安皓平, 後藤新平, 村橋 信, 丸山依理子, 片岡恵一, 喜名振一郎, 仲宗根敏幸, 西原一秀, 新崎 章: 当科における舌部分切除術後の創傷処理について(ネオベールを中心に). 第 18 回九州地区口腔癌研究会 2014 年 6 月 6 日 大分市
- PD14016: 河野俊広, 片嶋清美, 片岡恵一, 後藤尊広, 又吉 亮, 喜名振一郎, 牧志祥子, 仲宗根敏幸, 西原一秀, 新崎 章: 過去 10 年間に当科を受診した初診外来患者の臨床統計学的検討. 第 59 回 公益社団法人日本口腔外科学会総会 2014 年 10 月 19 日 千葉市
- PD14017: 後藤尊広, 仲宗根敏幸, 河野俊広, 又吉 亮, 牧志祥子, 喜名振一郎, 片岡恵一, 村橋 信, 光安皓平, 萩原 泉, 西原一秀, 新崎 章: 歯性感染症治療が誘因となって Stevens Johnson 症候群が疑われた患者の 1 例. 第 59 回 公益社団法人日本口腔外科学会学術集会 2014 年 10 月 19 日 千葉市
- PD14018: 牧志祥子, 仲宗根敏幸, 又吉亮, 西原一秀, 河野俊広, 喜名振一郎, 新崎章: 超選択的動注化学放射線療法が奏功した上顎歯肉進行癌の 1 例. 第 24 回 口腔内科学会 2014 年 9 月 18-20 日 九州大学医学部百年講堂
- PD14019: 知花ゆき子: 周術期における口腔機能管理. 第 11 回日本口腔ケア学会 2014 年 6 月 28, 29 日 旭川市民文化会館

その他の刊行物

- MD14001: 中村典史, 西原一秀, 石畑清秀, 瀧上 貴央: エチオピアにおける口唇口蓋裂無償手術に参加して. JCPF 会報 72: 6, 2014
- MD14002: 西原一秀, 片岡恵一, 新崎 章: Q&A コーナー: 口唇口蓋裂の子どもの顎発育の特徴について教えてください. JCPF 会報 73: 3, 2014
- MD14003: 西原一秀: Q&A コーナー: 幼児期の顎裂部閉鎖床について教えてください. JCPF 会報 74: 2, 2014



救急医学講座

A. 研究課題の概要

1. 災害医療および島嶼災害医療の研究 (久木田 一朗, 堂籠 博, 玉城佑一郎, 大内 元, 花城和彦)

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

2. 呼吸管理と多臓器不全の病態解明に関する研究 (久木田 一朗, 堂籠 博, 近藤 豊, 玉城佑一郎, 花城和彦)

全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) が多臓器不全 (multiple organ dysfunction syndrome: MODS) と密接に関係することが明らかになった。人工呼吸を必要とする重症呼吸不全 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) では人工呼吸そのものが SIRS の原因となり MODS を引き起こすという仮説 (ventilator-induced lung injury: VILI) の下, 低侵襲な人工呼吸の理論的解明をめざす研究, 重症呼吸不全に対する (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) の研究を続けている。また, 呼吸管理の安全性向上, ウィーニングの研究を行っている。生化学教室山本秀幸教授と共同で, 重症肺炎から肺の線維化が起きる機序の解明を目指す研究を行っている。

3. ER 救急の臨床研究 (久木田 一朗, 玉城佑一郎, 大内 元, 花城和彦, 堂籠 博)

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・治療に関する研究を行っている。

4. 心肺蘇生法の研究 (久木田 一朗, 玉城佑一郎, 堂籠 博, 花城和彦, 大内 元)

心肺(脳)蘇生法は, 救命救急医療の重要な分野である。心肺停止患者に対する経皮的な心肺補助装置 (percutaneous

cardiopulmonary support: PCPS) を用いた蘇生法での脳障害規定因子の研究 (Resuscitation 発表), 致死的喘息重積に対する救命手段としての PCPS (救急医学発表), 高度な人工呼吸器の機能の研究等 (呼吸管理 Q&A 発表) 救命救急医療に用いられる種々の人工補助療法の研究を行ってきた。さらに, 国際的なガイドラインであるガイドライン 2010 に基づく basic life support: BLS, advanced life support: ACLS コース (アメリカ心臓協会の正式コース), pediatric advanced life support: PALS, ACLS-experienced provider: ACLS-EP の開催における教育効果, 普及に関する評価と研究を行い, 新ガイドライン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. 高気圧酸素療法のエビデンス (堂籠 博, 久木田 一朗, 近藤 豊)

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

6. 外傷の研究 (近藤 豊, 玉城佑一郎, 堂籠 博, 久木田 一朗)

外傷事故死は 10 代~20 代で死亡原因の第 1 位であり, 今後も医師養成機関である大学には必須の分野であり, 日本における外傷外科の質向上へ向けた研究が必要である。この分野の先進国である米国のハーバード大学と外傷の改良型重症度評価法の開発を共同研究で行ったほか, 外傷治療に関連する基礎研究をハーバード大学を基礎研究の場, 琉球大学を臨床研究の場として進めている。

7. 医学教育の研究 (大内 元, 玉城佑一郎, 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

著 書

- BD14001: 久木田一朗, 堂籠博: 肺保護戦略 Open lung strategy とは? 肺リクルートメント手技とは?. III 人工呼吸, 195-200, 総合医学社, 東京, 2014. (C)

- BD14002: 久木田一朗: 気道異物・窒息の緊急処置の指針. 救急・集中治療最新ガイドライン 2014-'15, 193-195, 総合医学社, 東京, 2014. (C)
- BD14003: 久木田一朗, 近藤豊: ECMO -真のパラダイムシフトか?-. ICU と CCU, 医学図書出版, 38:263-268, 東京, 2014. (C)
- BD14004: 関口浩至: 急性期導入患者のアセスポイント. 呼吸器ケア, 139-148, メディカ出版, 東京, 2014. (C)
- BD14005: 関口浩至: 実践事例:喘息発作で救急搬送された妊婦への NPPV 導入. 呼吸器ケア, 139-148, メディカ出版, 東京, 2014. (C)
- BD14006: 久木田一朗: CPAP の適応とセッティング (BIPAP を含む). 人工呼吸器と集中ケア Q&A 第 2 版, 33-39, 総合医学社, 東京, 2014. (C)

原 著

- OI14001: Hideyuki Yamamoto Sayomi Higa-Nakamine, Nobuhiro Noguchi, Noriko Maeda, Yutaka Kondou, Seikichi Toku, Ichiro Kukita, Kazuhiro Sugahara. Desensitization by Different Strategies of Epidermal Growth Factor Receptor and ErbB4. J Pharmacol Sci 124:287-293, 2014. (A)
- OD14001: 関口浩至, 大城清貴, 石川美根子, 近藤豊, 久木田一朗: 人工呼吸管理中の開放式吸引手技の解析. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 24:336-340, 2014. (B)

症例報告

- CI14001: Yutaka Kondo, Masataka Fukami, Ichiro Kukita. Extracorporeal membrane oxygenation therapy for pulmonary decompression illness. Critical Care 18:438, 2014. (A)

総 説

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

国際学会発表

- PI14001: Hiroshi Sekiguchi, Yutaka Kondo, Ichiro Kukita. Influence of change in evaluation standard for accessory muscle use analyzed using surface-electromyography. The 43rd Annual congress of The society of Critical Care Medicine. San Francisco, California, USA. 2014. 1.
- PI14002: Yutaka Kondo, Ichiro Kukita. Disaster prevention exchange program among Japanese medical students and US navy in Okinawa. International Conference on Emergency Medicine, Wanchai, Hong Kong. 2014. 6.
- PI14003: Yukie Abe, Yorie Kajiki, Kazufumi Nagahama, Sadayuki Murayama, Ichiro Kukita, Takako Shimoji. Simulation education in patient safety: Improvement of nurses' patient and medication identification errors. The 3rd International Association of Risk management in medicine IARMM. Madrid, Spain. 2014. 9.

国内学会発表

- PD14001: 上地幸平, 丸尾実可子, 新垣桃子, 玉寄美也子, 仲宗根勇, 山根誠久, 近藤 豊: Capnocytophaga canimorsus による敗血症の 1 症例. 第 44 回日本嫌気性菌感染症学会総会, 沖縄, 2014. 2.
- PD14002: 山本慧, 近藤豊, 米丸裕樹, 花城和彦, 富加見昌隆, 玉城佑一郎, 久木田一朗: 妊娠中の小脳出血に対し帝王切開と開頭血腫除去術を施行し良好な転帰を得た一例. 第 41 回日本集中治療医学会総会, 京都, 2014. 3.

- PD14003: 米丸裕樹, 近藤豊, 山本慧, 花城和彦, 富加見昌隆, 玉城佑一郎, 久木田一朗: サンポール (酸性洗剤) 飲用後に腐食性食道炎をきたし保存的加療をおこなった一例. 第 41 回日本集中治療医学会総会, 京都, 2014. 3.
- PD14004: 近藤豊, 久木田一朗: フラジェリンにより引き起こされる肺線維化について. 第 29 回日本 Shock 学会総会, 愛媛, 2014. 5.
- PD14005: 近藤 豊, 久木田一朗: 災害対応のための DMEP コースの開催について. 第 18 回日本救急医学会九州地方会, 福岡, 2014. 6.
- PD14006: 近藤 豊, 久木田一朗: 米国外科学会外傷委員会公認 DMEP コースの日本への導入. 第 28 回日本外傷学会, 東京, 2014. 6.
- PD14007: 関口浩至, 兼城隆行, 仲間康敏, 久木田一朗. 閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) に対する Auto-CPAP の治療効果の検証 -Auto-CPAP と CPAP Titration との比較-. 第 36 回日本呼吸療法医学会学術総会, 秋田, 2014. 7.
- PD14008: 近藤豊: 若手から見た Acute Care Surgery のジレンマ -専門医制度の確立を-. 第 6 回 Acute Care Surgery 学会, 青森, 2014. 9.
- PD14009: 近藤豊, 仲嶺 (比嘉) 三代美, 前田紀子, 徳誠吉, 久木田一朗, 山本秀幸. フラジェリンによる鑑型肺胞上皮細胞と腸管上皮細胞の機能変化. 第 163 回琉球医学会. 沖縄, 2014. 10.
- PD14010: 近藤 豊, 富加見 昌隆, 花城 和彦, 玉城 佑一郎, 久木田 一朗. インシデントコマンドシステムで組織的な災害対応を. 第 42 回日本救急医学会, 福岡, 2014. 10.
- PD14011: 前田稔廣, 久木田一朗, 加地正人, 近藤豊, 高岡了, 中尾正一郎, 岩崎勇登, 玉城佑一郎, 佐藤満仁. 過疎地域の救急, 進化する小児鹿屋方式. 第 42 回日本救急医学会, 福岡, 2014. 10.
- PD14012: 久木田一朗, 近藤豊, 玉城佑一郎, 花城和彦, 富加見昌隆, 橋田要一, 中島勲. 日本における Disaster Management and Emergency Preparedness -DMEP-コース開催の意義. 第 42 回日本救急医学会, 福岡, 2014. 10.
- PD14013: 佐々木秀章, 近藤豊. 沖縄における災害医療の想定を考える. 第 17 回日本救急医学会総会, 栃木, 2014. 6.
- PD14014: 近藤 豊, 富加見昌隆, 花城和彦, 玉城佑一郎, 久木田一朗. 重症型減圧障害に対する高気圧酸素治療の役割. 第 49 回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会, 鹿児島, 2014. 11.

その他の刊行物

- MI14001: Yutaka kondo. The next paradigm shifts in Japan. “Trauma surgery” and “Acute care surgery”. J Emergency Med 1:1-2, 2014.
- MD14001: 関口浩至, 徳嶺友彦, 兼城隆行, 仲間康敏, 玉城正弘, 島袋泰. 慢性期人工呼吸-Post-ICU 長期人工呼吸. 私の施設ではこうしています~長期人工呼吸の最良なゴールを目指して~, 人工呼吸, 31:17-23, 2014.
- MD14002: 久木田一朗. 論壇 大規模災害への備え「普天間」跡地へ拠点提言. 琉球新報, 9 月 18 日 2014.



A. 研究課題の概要

1. 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(文部科学省科学研究費補助金)

遊離脂肪酸による炎症反応亢進, 白血球活性化, 血管内皮機能障害のメカニズムの解明と治療法の探索。脂肪酸刺激によるTLR4活性化, 下流へのシグナル伝達を, 前述のエブレレノンやスタチン系薬剤のようなcaveolin-1/カベオラをmodulateする薬剤介入がどのように影響するかの検証

2. ヒト血中マイクロパーティクルと血管内皮機能障害

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。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。

また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, 松下明子)。

3. 抗炎症薬コルヒチンの抗動脈硬化薬としての開発を目的とした橋渡し研究(AMED研究費)

本研究では, 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。薬物動態試験, 薬力学薬物動態試験, 血管内皮機能を指標とした薬理学試験を実施

4. 糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究, ランダム化臨床試験の計画作成(厚生労働省科学研究費補助金)

冠動脈疾患を合併した糖尿病患者の連続登録による患者レジストリをベースにさまざまな介入と予後の関連を解析するコホート研究と積極的降圧脂質低下と標準的治療を比較するランダム化比較試験を実施

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. DPP4阻害薬の脂質代謝への影響を比較するランダム化比較試験(製薬企業の研究助成による)

7. 臨床研究の人材育成(臨床研究教育管理学会講座と共同, 文部科学省課題解決型人材育成プロジェクト)

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

8. 遊離脂肪酸上昇ヒト血管内皮機能低下病態モデル(擬似メタボリックシンドローム)における食塩摂取の影響および抗アルドステロン薬の影響

これまで当研究室において脂肪製剤とヘパリンの同時投与により血液中の遊離脂肪酸濃度を急速に上昇させると, 若い健康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。

9. 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

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(NFκB)へシグナルを伝達していることが報告されている。TLR4は血管内皮にも存在し, 血管の炎症, 動脈硬化への進展に深く関与していると考えられる。TLR4の代表的リガンドはリポ多糖類(LPS)が知られているが, 最近の研究では血中の遊離脂肪酸がTLR4のリガンドとして働き, 脂質異常症における炎症,

動脈硬化を進展することが示唆されているが詳細は分かっていない。

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 自体が多くの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する結果を得ている。

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する薬剤介入がどのように影響するかの検証も行っている。

10. ヒト血中マイクロパーティクルの機能と血管内皮機能

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

ヒトへの脂肪酸全身投与は血管内皮機能を低下させることは以前より報告されているが、その機序に関しては諸説ある。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。

11. 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

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を検討する。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。

12. 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

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、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。

B. 研究業績

原 著

- OI14001 Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Itoh H, Iwao H, Kai H, Kario K, Kashihara N, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Kohara K, Komuro I, Kumagai H, Matsuura H, Miura K, Morishita R, Naruse M, Node K, Ohya Y, Rakugi H, Saito I, Saitoh S, Shimada K, Shimosawa T, Suzuki H, Tamura K, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Umemura S. Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014) *Hypertens Res* 37: 253-387, 2014. A
- OI14002 Harding Y, Ooyama T, Nakamoto T, Wakayama A, Kudaka W, Inamine M, Ueda S, Aoki Y. Radiotherapy-or Radical Surgery-Induced Female Sexual Morbidity in Stages IB and II Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 24: 800-805, 2014.
- OI14003 Ueda S, Morimoto T, Ando S, Kawano Y, Takishita S, Shimamoto K, Ogiwara T, Saruta T. A randomised controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive patients receiving thiazide diuretics: Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) Study. *BMJ Open* 2014 4(7): e004576. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004576.
- OI14004 Miyazato M, Tana T, Higa A, Oshiro T, Namitome R, Nezu U, Ueda S, Saito S. Prevalence and risk factors for nocturia in an outpatient clinic *LUTS* 6: 167-171, 2014.
- OI14005 Ueda S. Non-statistical key issues in conducting sensible observational studies to resolve clinical questions. *Circ J* 78: 2151-3, 2014.
- OI14006 Gushiken M, Komiya I, Ueda S, Kobayashi J. Heel bone strength is related to lifestyle factors in Okinawan men with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 2104: doi: 10.1111/jdi.12285
- OI14007 Shiohira H, Yamada S, Uehara H, Hokama N, Hokama N, Ueda S. Increased plasma tacrolimus concentration after the single intravenous administration of voriconazole: a case of drug-drug interaction. *Ryukyu Med J* 33: 41-44, 2014.

総 説

- RD14001 植田真一郎: 臨床研究を繙く. *PRACTICE* 31: 183-192, 2014.
- RD14002 植田真一郎: 米国心臓協会による女性の心血管病予防のためのガイドライン 2011 年改訂版. *血栓と循環* 22: 134-137, 2014.
- RD14003 植田真一郎: 薬剤誘発性高血圧の機序: 総論. *血圧* 21:10-12, 2014.
- RD14004 植田真一郎: 日本人を対象とした大規模試験の概要. *DIME study 最新臨床高血圧学* 72: 629-631, 2014.

国際学会発表

- PI14001 Nezu U, Sunagawa H, Terauchi Y, Ueda S. Common variant of the novel type 2 diabetes gene *CDKAL1* are also associated with therapeutic response to DPP-4 inhibitors but not metformin: Genome Cohort study in Okinawa Japan. *American Diabetes Association. San Francisco, USA. 2014.*

国内学会発表 (シンポジウム, 招待講演のみ)

- PD14001 植田真一郎: サロゲートマーカーとしての血管内皮機能 日本臨床薬理学会/日本薬理学会共催シンポジウム 血管内皮・平滑筋細胞からみた循環器疾患の治療前線. 第

87 回日本薬理学会年会，仙台，2014 年 3 月 19 日。

- PD14002 植田真一郎：臨床薬理学は生き残れるか？シンポジウム 基礎医学と薬理学会を活性化
化する教育面からの方略。第 87 回日本薬理学会年会，仙台，2014 年 3 月 19 日。
- PD14003 植田真一郎：How can we conduct sensible Investigator-initiated clinical
research? 会長特別企画 公正な臨床研究の進め方。第 78 回日本循環器学会学術集
会，東京，2014 年 3 月 22 日。
- PD14004 植田真一郎：降圧薬の副作用と注意すべきポイント。教育講演 第 78 回日本循環器学
会学術集会，大阪，2014 年 3 月 22 日。
- PD14005 植田真一郎：臨床研究と COI そもそも何のための臨床研究？だれのための臨床研
究？シンポジウム プライマリケアで見聞する COI を語ろう 第 5 回日本プライマリ
ケア連合学会学術大会，岡山，2014 年 5 月 11 日。
- PD14006 植田真一郎：臨床研究の質を考える 臨床的な意義と研究の質をどのように担保する
か。シンポジウム 臨床研究のあり方，第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会，東
京，2014 年 7 月 11 日。
- PD14007 植田真一郎：研究デザインと研究プロトコル作成。会長特別企画 臨床研究の実施の
基本，第 62 回日本心臓病学会学術集会，仙台，2014 年 9 月 26 日。
- PD14008 植田真一郎：Academic trials: For what and how they should be done. シンポジ
ウム 日本における大規模研究の進め方，第 18 回日本心不全学会学術集会，大阪，
2014 年 10 月 11 日。
- PD14009 植田真一郎：臨床研究論文の適切な解釈：目的，デザイン，アウトカム評価，解析，プ
レゼンテーションにおけるポイント。教育講演 第 37 回日本高血圧学会総会，横
浜，2014 年 10 月 23 日。
- PD14010 植田真一郎：観察研究の意義とその結果の使い方。ワークショップ 最近の高血圧関
連大規模臨床試験の読み方，第 37 回日本高血圧学会総会，横浜，2014 年 10 月 23 日。
- PD14011 植田真一郎：臨床薬理の将来の自画像を描く 臨床薬理は本来ヒトにおける薬理学で
あり薬物療法の至適化や個別化をめざす医療である。第 35 回日本臨床薬理学会学術
集会，松山，2014 年 12 月 2 日。



A. 研究課題の概要

1. 新規シグナル経路 Rap2-REK 系の機能解析

Rap2 は癌遺伝子産物 Ras の類縁分子である。Ras は低分子量 G 蛋白質であり、活性化された GTP 結合型 Ras は、代表的標的分子 Raf の Ras-binding domain (RBD) に物理的に結合することで下流にシグナルを伝達する。私共は、このような Ras と標的分子との結合を利用し、数年前に Yeast Two-Hybrid (YTH) 法で線虫 *C. elegans* から新規 Ras 標的分子 PLC-1/PLCe を見出した。PLCe は線虫からヒトまで種を超えて保存され、RBD に似た Ras-associating domain (RAD) を持つ。そこで私共は RAD/酵素活性欠損 PLC-1/PLCe ノックアウト線虫を作成し、PLCe が実際に平滑筋収縮や遺伝子転写など細胞内 Ca²⁺ を介する生理機能に関与することを示した [Kariya 他, *Dev Biol* 274, 201-10, 2004. Hiatt 他, *MBC* 20, 3888-95, 2009. (共同研究)]。

Ras の類縁分子として主に Rap1 が解析されてきたが、その標的結合ドメインが Ras と同じであるのに対し Rap2 はアミノ酸が 1 つ異なる (F39)。そこで私共は Rap2 が Ras/Rap1 と結合しない標的分子を持つ可能性を考え、実際、YTH 法やアフィニティー精製/質量分析法で複数同定した [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 つの類縁キナーゼ (NIK, TNIK, MINK) に共通の Rap2 結合ドメインは RBD/RAD と同一性が無く、Rap2 の F39 を認識して結合するが Ras/Rap1 (S39) と結合しない。このドメインはヒトゲノム上 NIK, TNIK, MINK 以外に見当たらず、Rap2 effector kinases (REKs) とも呼べるキナーゼ群を全部同定したと考える。私共は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 が存在し機能分担/重複が認められる。例えば神経細胞では Nedd4-1 が TNIK に結合したのち 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 を温存すると、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. (共同研究)]。

Rap2-REK 系の特色の一つとして、Ras/Rap1 が MAP3K である Raf を標的分子として古典的 MAPK の ERK を制御するのにに対し、Rap2 が MAP4K である REK を標的分子としてストレス応答 MAPK の JNK を制御する点がある [Machida 他]。しかし Rap2-REK 系の機能はより多岐にわたり、TNIK の細胞形態・接着制御機能 [Taira 他]、TNIK, MINK のシナプス分子 TANC1 リン酸化機能 [Nonaka 他] などは JNK を介さない。さらに、REK は Smad のリン酸化により TGF/BMP シグナルを阻害するし [Kaneko 他, *PNAS* 108, 1127-32, 2011. (共同研究)]、TNIK は Wnt 経路を活性化することも報告されている。私共はエキソサイトーシスに関わる exocyst 複合体に含まれる sec5 と REK の結合も YTH 法で確認しており、Rap2-REK 系の細胞機能はさらに検討

を要する。一方、Rap2 が Rap2-REK 系とは別に PLCe を活性化することも報告されており、私共も結合は YTH 法で見出していたが、Rap2 は一般に Ras の標的分子と結合しても活性化しないことから、この活性化は例外的である。なお、Ras と同様に Rap2 の C 末端は脂質修飾されるが、私共は Rap2 がパルミチン酸修飾依存性に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・接着制御に必要であることを見出し [Uechi 他, *BBRC* 378, 732-7, 2009.]、その後、RE に局在する Rap2 がシナプス伝達抑制や小腸上皮刷子縁形成など多彩な細胞機能に関与することが報告されている。

一方、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 系に関与する分子群のコンディショナルノックアウト (cKO) マウスを作成し解析を開始している。このうち Rap2 KO マウスには明らかな行動異常が見られ、TNIK が代表的精神疾患遺伝子産物 DISC1 と結合するという私共の知見 [Wang 他, *Mol Psychiatry* 16, 1006-23, 2011. (共同研究)] と矛盾しない。また免疫学的にはヘルパー T 細胞の Th1/Th2 分化の異常 [投稿中]、形態形成においては雌外生殖器の形成不全などが認められている。

2. その他の研究

Rap2-REK 系の機能解析のため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おいて、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)、子宮頸癌などにも応用している。このうち、cSCC は表皮ケラチノサイトの形質転換から始まるが、放置すると基底膜を超えて浸潤癌となり、転移を含む深刻な予後に結びつく。しかし、形質転換ケラチノサイトの浸潤・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入手し二次元電気泳動 (2D-DIGE) と MALDI-TOF/TOF によるプロテオーム解析で比較したところ、高転移株のみで単層上皮ケラチンペア (Krt8/18) の異所性共発現が見出された。基底膜浸潤能の *in vitro* 評価では高転移株のみが浸潤能を示したが、Krt8/18 をレトロウイルスで共発現させると低転移株も浸潤能を示した。さらに、本学附属病院の cSCC 症例を免疫組織染色法で検討したところ、Krt8/18 の異所性共発現と基底膜浸潤との間に強い相関が認められ [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が認められた。同様に、低転移株と高転移株の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を用いた解析、アンギオポエチン様蛋白質の機能解析も進行中である。

B. 研究業績

原 著

OD14001: Ulziikhishig E, Bayarjargal M, Nonaka K, Oshiro M, Kariya K: Phenotypic changes (B)
in a squamous cell carcinoma cell line induced by an effector kinase of a small
G protein Rap2. Ryukyu Medical Journal 32, 89-94, 2013.



生化学講座

A. 研究課題の概要

1. 視床下部神経細胞の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の放出パターンの変化に応じて、ゴナドトロピン産生細胞からは、FSHかLHのどちらかが放出されます。FSHとLHの血中の濃度変化が女性の性周期を形成しますので、GnRHの放出パターンの変化は、女性の性周期の決定に極めて重要です。このために、GnRHニューロンには、様々な神経伝達物質やホルモンの受容体が存在し、GnRHの放出パターンが制御されています。GnRHニューロンには、GnRHに対する自己受容体も存在します。このGnRH受容体はGタンパク質共役型受容体に属します。GnRH受容体の刺激により、MAPキナーゼが活性化されて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受容体刺激からMAPキナーゼの活性化に至る細胞内情報伝達機構をsiRNAを用いたノックダウン法や複数の酵素の過剰発現系を用いて詳細に検討してきました(Arch. Biochem. Biophys., 2007; J. Cell. Physiol., 2012)。その結果、二つのタンパク質リン酸化酵素カスケードが関与することを見いだしました。一つは、Cキナーゼ系が細胞膜上のタンパク質分解酵素を活性化し、活性化されたタンパク質分解酵素が細胞膜に存在するEGF(上皮増殖因子)活性を持つHB-EGFを切り出して、自己の持つEGF受容体ファミリーを刺激する機構です。刺激されるEGF受容体ファミリーはEGF受容体(ErbB1)とErbB4と考えられます。もう一つは、Cキナーゼ系がSrcとよばれるチロシンキナーゼ系を活性化し、チロシンキナーゼ系が直接EGF受容体ファミリーを活性化する機構です。この後者のカスケードでは、Cキナーゼ系とチロシンキナーゼ系との間にカルモデュリンキナーゼファミリー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を得ることができました。GnRHの作用は前立腺癌などのホルモン感受性の悪性腫瘍の増殖にも強く関与していることから、この分野との関連でも興味を持って研究を進めています。

2. GnRH受容体刺激によるEGF受容体ファミリー(ErbB4)の脱感作現象

視床下部神経細胞でのGnRH受容体刺激により活性化される細胞内情報伝達機構を検討する中で、GnRH受容体の強い刺激により、ErbB4が細胞膜上で限定分解を受け、脱感作されることを見いだしました(J. Cell. Physiol., 2012)。見いだした反応は、GnRHの放出パターンに大きな影響を持つ可能性が考えられます。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でも起こることを見いだしました。現在、これらの培養細胞を用いて、ErbB4の切断に関与する細胞膜上のタンパク質分解酵素を同定し、このタンパク質分解酵素のGnRH受容体刺激による活性化機構を検討しています。なお、ErbB4は、統合失調症の関連遺伝子であることが知られていません。すなわち、大脳皮質の神経細胞でのErbB4の異常な分解が、統合失調症の病態生理に関与している可能性も考えられ、この分野への研究の展開も計画しています。

3. 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、炎症時の肺や腎臓の線維化や、癌細胞の浸潤との関連でも注目されています。私達は、本学の麻酔科学講座と救急医学講座との共同研究で、肺胞細胞のEMTの分子機構について、肺胞II型細胞の培養細胞を用いて検討しています。まず、NF- κ B系の新しい阻害薬を見だし、この阻害薬を用いてNF- κ B系の関与について検討しました(Pulm. Pharmacol. Ther., 2010; Eur. J. Pharmacol., 2011)。さらに、Toll様受容体の刺激によるEMT様変化とEGF受容体の脱感作現象を見いだしました(Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2012; Arch. Biochem. Biophys., 2013; Eur. J. Pharmacol., 2015)。また最近、腸管上皮細胞でのToll様受容体の刺激が、細胞の遊走を促進させることを見いだしました(J. Cell. Biochem., 2015)。これらの分子機構と炎症における病態生理学的意義について、現在詳細に検討しています。

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T & Yamamoto H. Spinal mechanism of micturition reflex inhibition by naftopidil in rats. *Life Sci* 116: 106-111, 2014. (A)
- OI14002: Yamamoto H, Higa-Nakamine S, Noguchi N, Maeda N, Kondo Y, Toku S, Kukita I & Sugahara K. Desensitization by different strategies of epidermal growth factor receptor and ErbB4. *J Pharmacol Sci* 124: 287-293, 2014. (A)
- OI14003: Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T & Yamamoto H. Intravenous or local injections of flavoxate in the rostral pontine reticular formation inhibit urinary frequency induced by activation of medial frontal lobe neurons in rats. *J Urol* 192: 1278-1285, 2014. (A)

国内学会発表

- PD14001: 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳誠吉, 山本秀幸: GnRH 受容体刺激による G タンパク質を介した ErbB 受容体の制御機構. 平成 26 年度日本生化学会九州支部例会プログラム講演要旨集 54, 福岡市, 2014 年 5 月 18 日.
- PD14002: 山本秀幸, 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳誠吉: 培養視床下部神経細胞における ErbB4 の制御機構. 第 57 回日本神経化学会大会, 奈良市, 2014 年 10 月 1 日.
- PD14003: 山本秀幸, 野口信弘, 前田紀子, 仲嶺(比嘉)三代美, 近藤豊, 徳誠吉: 培養肺胞上皮細胞での TLR5 受容体刺激による EGF 受容体のセリン 1047 のリン酸化反応. 第 87 回日本生化学会大会プログラム 154, 京都市, 2014 年 10 月 17 日.
- PD14004: 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳誠吉, 山本秀幸: GT1-7 細胞における ErbB4 受容体の切断と活性化の分子機構. 第 87 回日本生化学会大会プログラム 178, 京都市, 2014 年 10 月 18 日.
- PD14005: 山本秀幸, 野口信弘, 西啓亨, 前田紀子, 仲嶺(比嘉)三代美, 徳誠吉, 須賀原一博: 培養肺胞上皮細胞での TLR5 刺激による EGF 受容体のリン酸化反応. 第 67 回日本薬理学会西南部会, 北九州市, 2014 年 11 月 23 日.
- PD14006: 仲嶺(比嘉)三代美, 前田紀子, 徳誠吉, 山本秀幸: 視床下部神経細胞における ErbB4 ファミリーの調節機構. 第 37 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2014 年 11 月 25 日.
- PD14007: 徳誠吉, 前田紀子, 仲嶺(比嘉)三代美, 山本秀幸: M 期ヒストン H3 のリン酸化部位に結合するタンパク質の検索. 第 37 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2014 年 11 月 27 日.



A. 研究課題の概要

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

これまで、数回の文科省基盤研究費と厚労省のがん研究費助成を受けてきた当講座の主たる研究の一つである。薄切標本から直接DNA, RNAを抽出できるマイクロディセクション装置を利用して、従来より研究している以下の前がん病変に関する分子病理学的解析を継続研究していた。すなわち、beta-cateninは細胞質内でがん抑制遺伝子APCと結合し転写因子TCF/LEFを介して細胞増殖に関連する分子CyclinD1やMYCなどにシグナルを伝え、初期発がん過程のみならず、細胞増殖機構に重要な遺伝子の一つである。私達の研究グループは大腸化学発がんモデルにおいてもヒトと同様にbeta-catenin遺伝子の変異が認められることを発見し、この変異がラットにおける大腸発がんメカニズムとして重要であることを明らかにした(Mol Carcinogen 24: 232-237, 1999; Cancer Res 58: 1127-1129, 1998)。さらに私達はbeta-catenin遺伝子変異が発がんの早期に起きる新規病変を発見し、beta-catenin accumulated crypts(BCAC)と命名した(Cancer Res 60: 3323-3327, 2000)。私達はこれらの病変がBirdにより提唱されたconventionalなaberrant crypt foci(ACF)とは異なった細胞集団であることを明らかにし、BCACが大腸前がん病変のbiomarkerとして極めて有用であることを提唱した(Cancer Res 61: 1874-1878, 2001)。現在、alcian blue(AB)染色陰性病変とBCACとの関連を解析中であり、この病変はより簡便で信頼性の高いbiomarkerとして期待される(Cancer Sci 95: 792-797, 2004)。さらに、私達は発がん遺伝子変化との関連(J Exp Clin Cancer Res 25: 207-213, 2006)や、HPP1遺伝子発現やpromoter領域のメチル化との関連を解析中であり、特に後者に関わるO6-メチルグアニンメチルトランスフェラーゼ遺伝子の発現低下を腫瘍内に認めている(Anticancer 26: 2829-2832, 2006)。こうした病変はMorsonやVologelsteinらの提唱する大腸発がん過程が腺腫・がん連鎖仮説とは別に、de novoで発生していく仮説を呈した(Oncology Report 27: 1365-1370, 2012)。また、こうした齧歯類動物大腸発がんモデルにおける前がん病変に関する総説を発表した(J Toxicol Pathol 26: 335-341, 2013)。

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

なお、こうした結果は、下記の3に示す厚労省科研費獲得のベースとなっている。

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

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

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

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

4. 沖縄県地域医療再生事業「遠隔読影支援システム構築事業」[吉見直己・齊尾征直(病理部)・松崎晶子・青山肇(病理部)・大学院生等]

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

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

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

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

現在、本島内では中頭病院と浦添総合病院間で、若手支援のための遠隔診断を実施しており、2013年に開院した県立新宮古病院に、離島病院としては初めて設置された病理室との連携のために、遠隔病理診断装置の導入をし、2014年3月から実施している。この状況を、2014年11月に国立劇場おきな

わ(浦添市)で主催した第60回日本病理学会秋期特別総会でのランチョンセミナー内で実況中継を行った。

また、県立宮古病院に加えて、県立八重山病院にも、上述の浦添総合病院に試験的に導入した遠隔病理診断装置を導入し、迅速病理診断業務の契約を宮古病院と同時期に契約し、実施し始めている。

こうした遠隔病理診断は、離島病院でのがん拠点支援病院等の指定のために必須であり、県民に貢献をしている。

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

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

ただ、2012年度から、大学院生(博士課程)の国費留学生として受け入れたPhouthasone Moudisone君が、2014年、3月から、その健康状態のため、休学して帰国療養していたものの、2015年1月に、吉見が状況を見るためにラオス訪問した折りに、健康状態のため、退学を希望したことは、今後の研究とともに、ラオス支援として残念なことであった。しかし、今後も、ラオス現地での研究協力はしたいという申し入れがあったことを付記しておきたい。

B. 研究業績

著 書

- BD14001: 吉見直己, 感染症の一般病理学(第8章) ロビンス基礎病理学 (原著9版) (豊國伸哉、高橋雅英編), 371-393, エルセビア・ジャパン, 東京 (丸善), 2014 (B)

原 著

- OI14001: Kinjo T, Shimoji H, Nagahama M, Karimata H, Yoshimi N, Nishimaki T. Prognostic significance of simultaneous presence of histological and immunohistochemical metastasis to lymph nodes in patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 20: 951-60, 2014. (A)
- OI14002: Douguchi H, Saio M, Kuniyoshi S, Marsyzaki A, Yoshimi N. The enhancing effects of hyperbaric oxygen on mouse skin carcinogenesis. *J Toxicol Pathol.* 27: 67-72, 2014. (A)
- OD14001: 黒島 義克, 大竹 賢太郎, 椋 清美, 松崎 晶子, 齊尾 征直, 吉見 直己. ラオス国における自己採取型器具を使用した子宮頸がん検診の検討. *日本臨床細胞学会雑誌* 53: 55-59, 2014. (B)

症例報告

- CI14001: Kanai R, Nakamura M, Tomisato K, Fukuhara T, Kondo A, Nakamura S, Matsukawa S, Yabutani A, Kobashikawa K, Nakayoshi T, Uchima N, Kosuge N, Yoshimi N. Cholangitis as an Initial Manifestation of Polyarteritis Nodosa. *Intern Med.* 53: 2307-12, 2014.
- CD14001: 小菅 則豪, 齊尾 征直, 玉城 智子, 青山 肇, 林 昭伸, 松崎 晶子, 吉見 直己. 肺癌の剖検時に判明した播種性糞線虫症の1例. *診断病理* 31: 108-113, 2014.
- CD14002: 齊尾 征直, 小菅 則豪, 玉城 智子, 徳嶺 辰彦, 諸見里 秀彦, 吉見 直己. 腫瘍核出術検体において部分肉腫化と診断した GnRH 投与後の子宮平滑腫瘍の一例. *日本婦人科病理学会誌* 5: 65-68, 2014.
- CD14003: 仲西 昌太郎, 宮里 実, 斎藤 誠一, 米盛 勸, 玉城 智子, 吉見 直己. 右腎周囲から発生した Malignant PEComa の1例. *泌尿紀要* 60: 627-630, 2014.

国際学会発表

- PI14001: Takamatsu R, Austin Makoto Tokeshi, Nakama K, Yoshimi N. Bidens pilosa extract induces apoptosis through up-regulation of death receptor 5 in human colon carcinoma cell lines. *The 6th Annual Asian Oncology Summit*, 2014. 04.

国内学会発表

- PD14001: 堂口 裕士, 赤澤 幸則, 高松 玲佳, 齊尾 征直, 吉見 直己. 化学発がんにより形成されたマウス皮膚腫瘍に対する高圧酸素の影響. 第30回日本毒性病理学会総会および学術集会, 2014, 01.
- PD14002: 西平 育子, 仲宗根 克, 川崎 美香, 瑞慶覧 陽子, 伊原 美枝子, 小菅 則豪, 熱海 恵理子, 吉見 直己, 加藤 誠也, 齊尾 征直. 細胞診で肉腫成分を推定できた子宮体部癌肉腫例と肉腫成分の存在を疑った子宮体部明細胞腺癌例. 第34回沖縄県日本臨床細胞学会総会・学術総会, 2014, 02.
- PD14003: 大竹 賢太郎, 黒島 義克, 吉見 直己. 液状化検体細胞診にて ASC-H, AGC と診断した3症例のセルブロック. 第34回沖縄県日本臨床細胞学会総会・学術総会, 2014, 02.
- PD14004: 小菅 則豪, 齊尾 征直, 玉城 智子, 國吉 真平, 木村 太一, 青山 肇, 松崎 晶子, 吉見 直己. 思春期女性に男性化徴候を起こした異所性副腎皮質癌の一例. 第103回日本病理学会総会, 2014, 04.

- PD14005: 齊尾 征直, 小菅 則豪, 諸見里 秀彦, 玉城 智子, 國吉 真平, 木村 太一, 青山 肇, 松崎 晶子, 吉見 直己. Fibroadenoma of the vulva の一例. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14006: 玉城 智子, 齊尾 征直, 渡慶次 オースティン誠, 國吉 真平, 小菅 則豪, 木村 太一, 青山 肇, 松崎 晶子, 吉見 直己. 横隔転移を機に TTF-1 陽性小細胞癌の併存が確認された子宮大部類内膜腺癌の一例. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14007: 國吉 真平, 齊尾 征直, 玉城 智子, 小菅 則豪, 木村 太一, 青山 肇, 松崎 晶子, 吉見 直己. 腹水細胞診の異型細胞の出現を契機に悪性転化微小病変発見に至った若年者の卵巣の奇形腫の一例. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14008: 青山 肇, 齊尾 征直, 玉城 智子, 國吉 真平, 木村 太一, 小菅 則豪, 松崎 晶子, 吉見 直己. Adenoma of nonpigmented ciliary epithelium. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14009: 松崎 晶子, 齊尾 征直, 青山 肇, 小菅 則豪, 玉城 智子, 國吉 真平, 木村 太一, 伊志嶺 朝彦, 吉見 直己. 非 AIDS 患者である超高齢者に発生した原発性滲出性リンパ腫の一例. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14010: 遠藤 久子, 沢辺 元司, 笠原 一郎, 吉見 直己, 小宮山 一雄, 坂本 啓, 熊谷 二郎, 遠藤 隆, 椋 清美. ラオス語版病理学教科書発行の試み. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14011: 沢辺 元司, 椋 清美, 笠原 一郎, 遠藤 久子, 吉見 直己. ラオス東北部の細胞診普及ワークショップにおける子宮がん検診について. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14012: 瑞慶覧 陽子, 仲宗根 克, 川崎 美香, 伊原 美枝子, 新垣 和也, 小菅 則豪, 金城 貴夫, 吉見 直己, 加藤 誠也, 齊尾 征直. 頸部リンパ節生検と尿細胞のセルブロックで確定された類形質細胞型尿路上皮癌の一例. 第 55 回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 2014, 06.
- PD14013: 仲宗根 克, 大竹 賢太郎, 黒島 義克, 國吉 真平, 玉城 智子, 小菅 則豪, 青山 肇, 松崎 晶子, 齊尾 征直, 吉見 直己. 琉球大学医学部のラオス国支援活動～その一環としての細胞診. 第 55 回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 2014, 06.
- PD14014: 國吉 真平, 小菅 則豪, 玉城 智子, 青山 肇, 齊尾 征直, 吉見 直己. ビジョンテックを用いた離島遠隔術中迅速診断の実際. 第 13 回日本テレパソロジー・バーチャルマイクロコピー研究会総会, 2014, 08.
- PD14015: 高松 玲佳, 渡慶次 愛, 吉見 直己. Okinawan herb, *Bidens pilosa*, induces apoptosis through up-regulation of death receptor 5 in human colon carcinoma cells. 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014, 09.
- PD14016: 比嘉 美香, 齊尾 征直, 仲宗根 克, 伊原 美枝子, 瑞慶覧 陽子, 金城 貴夫, 青木 陽一, 吉見 直己. 細胞診での診断に考慮した子宮頸部ブドウ状肉腫の一例. 第 53 回日本臨床細胞学会 (秋期大会), 2014, 11.
- PD14017: 知花 祐子, 齊尾 征直, 仲座 良治, 國吉 真平, 青山 肇, 松崎 晶子, 吉見 直己. 転移性骨腫瘍の術中捺印標本が腫瘍の由来推定に役立った同時性肺癌と膀胱癌の 1 例. 第 53 回日本臨床細胞学会 (秋期大会), 2014, 11.
- PD14018: 赤嶺 奈月, 宮城 恵巳, 上地 英朗, 吉見 直己. 臍液検体における Lipid-based cytology (LBC) の有用性についての検討. 第 53 回日本臨床細胞学会 (秋期大会), 2014, 11.

PD14019: 羽柴 淳, 玉城 智子, 青山 肇, 松崎 晶子, 齊尾 征直, 吉見 直己. 平滑筋への分化を伴い下大静脈内より右心房内への進展を認めた低悪性度子宮膜間質内腫の 1 例. 第 60 回日本病理学会秋期特別総会, 2014, 11.



A. 研究課題の概要

1. ヘリコバクタ・ピロリ感染率と慢性萎縮性胃炎有病率の国際比較研究

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

1-1 *H. pylori* 感染率および慢性萎縮性胃炎(CAG)有病率

(1) 小児(15歳未満)調査

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

(2) 成人(高齢者を含む)調査

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

市同安区では、23.9%($p < 0.05$)でありました。また、CAG 有病率は、長楽市では、7.1%、廈門市同安区では4.9%(N.S.)でありました。本研究の*H. pylori* 感染率は、著者らが1996~1997年に中国河北省で実施した調査(*H. pylori* 感染率; ~70%)と大きく異なっており、これらの成因を食生活、食習慣を含めた生活習慣及び生活環境より精査しましたが、差異の成因は明らかにすることができませんでした。

1-2 *CagA* 抗体陽性率

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

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

2. 地域、及び職場における胃癌検診の効率化に関する研究

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

3. 血清ペプシノゲン法と間接X線による胃がん検診の比較検討

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

表 主な胃がん検査の特徴

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

4. 混合有機溶剤の神経毒性増強メカニズムの解明

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

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

一般に、中小企業は、大企業に比べ労働衛生管理は、遅れていますが、とりわけメンタルヘルス分野の活動は、これらの中小企業においては、なおざりにされていることが多いと言われていています。今年(2014年)1年間の自殺者数は25,427人で、前年より1,856人(6.8%)減少しました。原因や動機では「健康問題」が多く、次いで「経済・生活問題」、「家庭問題」となっています。97年と比べ20代を中心とする若者の自殺は高い水準にあるようです。これらの自殺の原因は様々ですが、リストラ、抑うつ状態、過労なども原因としてあげられ、これらの要因は仕事と密接に関係しています。したがって、種々のメンタルヘルス対策を講じることにより、これらの自殺を未然に防止し、労働者を守るとともに、事業場の労働衛生の向上に寄与することは非常に重要なことであると思われれます。大企業と比較し、労働衛生活動、とりわけメンタルヘルス対策が進んでいないと思われている中小企業におけるメンタルヘルス活動やメンタルヘルスに関する認識を調査し、中小企業におけるメンタルヘルス活動の実態を明らかにしたいと考えています。さらに、それらの資料を基に、中小企業に求められているメンタルヘルス活動を充実、実践し、それらの活動の介入効果(カウンセリング、個別ならびに集団に対するメンタルヘルス教育による介入、健診時のメンタルヘルス教育、事後措置、など)を明らかにするため、研究を推進しています。本研究は、自記式アンケート、及び聞き取りアンケート調査、事例対照研究、並びに管理者、及び一般従業員に対するメンタルヘルス教育に介入し効果判定を行うことにより実施しています。

6. 社会貢献

本講座は、育成医学講座および女性・生殖医学講座と協力して、平成22年度より環境省が実施している子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)を行なっております。本調査は、全国で10万

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

7. 社会経済的要因を背景とした伝統的沖縄食による食育を活用した介入研究

わが国の中でも戦後の沖縄は社会経済的変化が大きく、県民の健康状況も悪化しています。平均寿命のランキングも男女とも低下し、県民全体の健康長寿の回復が望まれます。長寿を支えてきた高齢者の伝統的な食事パターンを基にして現代人も受容されやすいレシピを開発して、2005 年から一般住民を対象にした無作為割付による食事介入研究（チャンプルースタディ）を行ってきました。最初は、沖縄野菜の機能性研究から始まりましたが、その後、食事の行動変容の改善を目的とした研究に移っており、これまでの結果から、降圧などの新しいポピュレーションアプローチのあり方がわかってきました。沖縄は、社会疫学研究により地域の絆（ゆいまーる）などの伝統的ソーシャルキャピタルが豊かである地域である知見

が得られており、3 世代に対する食育、学校給食、地域ネットワークへの介入が、各世代の食事行動変容に効果的であることが期待できます。現在、沖縄南部地区における学童と親（約 2,000 人）を対象とした小学校区単位の地域割付クロスオーバーデザインによる介入研究を行っています。介入方法は、新規開発の食育教材やチャンプルースタディの成果を基にした学校給食などを活用し、尿中生体指標、野菜・食塩摂取、栄養・食事知識などをアウトカムとしています。減塩と野菜摂取を促す介入により、最終的に行動変容の効果を科学的に検証します。介入効果は、本人自身が主体的に動かない限り限定的ですが、学校における食育授業を活用して野菜摂取や減塩教育を受けた子供が家庭に戻り、親へ働きかけることが、親の行動変容に効果的である知見がでてきています。特に、児童を適正な食行動に誘導することはポピュレーションアプローチを成功させる上で、重要な鍵となっています。最終的に、地域全体の肥満、食塩摂取、高血圧の低減を目的とした食事行動、消費行動、生体指標および血圧・体重などの改善を図り、実践的かつ地域の現状に合わせた介入方法の開発を目指します。

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

2005 年より伝統的沖縄型食事パターンに焦点をあて、現在まで約 1200 名の地域住民を対象とした食事介入研究を継続しています。アウトカムとして、体重、血圧に焦点をあて、沖縄、東京・横浜、沖縄在住米国人に参加していただき無作為割付クロスオーバーデザインによる介入研究を実施し、沖縄の健康長寿の再生の鍵となる研究を目指しています。本研究は、琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学講座、附属病院検査部、東京大学大学院医学系研究科との共同研究で行われています。

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

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

B. 研究業績

著 書

- BD14001: 青木一雄: 有機溶剤による神経障害. 神経症候群(第2版) —その他の神経疾患を含めて— V. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ, 647-655, 日本臨牀社, 東京, 2014. (B)
- BD14002: 等々力英美: 戦後沖縄における食事・栄養と食環境の変遷. 「島嶼地域の新たな展望 自然・文化・社会の融合体としての島々」, 藤田陽子, 渡久地健, かりまたしげひさ編, 九州大学出版会, 171-187 福岡, 2014. (B)

原 著

- OI14001: Zeyideng, Hasegawa M, Aoki K, Matayoshi S, Kiyuna A, Yamashita Y, Uehara T, Agena S, Maeda H, Minqiang XE, Suzuki M. A comprehensive evaluation of human papillomavirus positive status and p16^{INK4a} overexpression as a prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *I J Oncology* 45: 67-76, 2014. (A)
- OI14002: Xiang-Quan XE, Kui-Cheng ZG, Bing-Shan WU, Tie-Hui CN, Shan-Rong LI, Zai-Sheng LN, Aoki K. Differences in the Levels of Gastric Cancer Risk Factors Between Nanjing and Minqing Counties, China. *J Prev Med Public Health* 47: 281-287, 2014. (A)
- OI14003: Yamada M, Asakura K, Sasaki S, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, Miura A, Fukui M, Date C. Estimation of intakes of copper, zinc, and manganese in Japanese adults using 16-day semi-weighted diet records. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014;23(3):465-72. doi: 10.6133/apjcn.2014. (A)
- OI14004: Kanamori S, Kai Y, Aida J, Kondo K, Kawachi I, Hirai H, Shirai K, Ishikawa Y, Suzuki K. Social participation and the prevention of functional disability in older Japanese: the JAGES cohort study. *JAGES Group. PLoS One.* 12;9(6) 2014. (A)
- OI14005: Kouadio K, Zheng KC, Toure AA, Dosso M, Todoriki H. IL-4 and IL-5 secretions predominate in the airways of wistar rats exposed to toluene diisocyanate vapor. *J Prev Med Public Health* 47(1): 57-63, 2014. (A)

国際学会発表

- PI14001: Todoriki H. Social Capital and Nutrition/Health Transition in Postwar Okinawa Social Capital and Well-being in Okinawa and Japan from the Perspectives of the Life Course, Session 1 EWCA 2014 International Conference, Okinawa, Japan 2014.
- PI14002: Ishida A, Higashiuesato Y, Todoriki H, Ohya Y. Age dependency of ankle, brachial and central systolic blood pressure: a cross-sectional Observation study The Pulse of Asia. Athens, Greece: Abstracts 222, 2014.
- PI14003: Nakamoto N, Nakamura F, Higashi T et al. Assessing the validity of using claims data compared to medical chart reviews for measuring care quality in Japan. *ASCO Quality Care Symposium.* 2014; 34.

国内学会発表

- PD14001: 等々力 英美: 沖縄の伝統的食事によって長寿再生は可能か チャンプルースタディ—から考える, 日本禁煙学会学術総会プログラム・抄録集: 43, 2014.
- PD14002: 等々力英美, 朝倉敬子, 佐々木敏, 金城昇, 高倉実: 「八重瀬町食育スタディ」の概要と研究デザイン — 食育授業と学校給食と連携した学校割り付け介入研究 —. 沖縄県公衆衛生大会 2014.
- PD14003: 松田葉子: 沖縄県の「津波」対策意識調査 ～那覇市公設市場・国際通り周辺の沖縄県民の意識調査～. 第46回沖縄県公衆衛生学会, 2014.

- PD14004: 松田葉子, 青木一雄: 沖縄県那覇市の防災システム(津波ハザードマップ)活用の有用性についての検討. 第9回パーソナルコンピューター利用技術学会全国大会, <優秀賞受賞> 2014.
- PD14005: 仲本 奈々, 渡邊 清高, 井上 亜紀, 青木 一雄, 増田 昌人: 沖縄県における医療記事の質の向上に関する取り組み. 日本医療マネジメント学会雑誌 15: 259, 2014.
- PD14006: 仲本 奈々, 増田 昌人, 天野 明日香, 山口 元子, 平安 政子, 安里 邦子, 比嘉 初枝, 青木 一雄: 診療の質指標(Quality Indicator)を用いたがん医療の質の評価を行うためのデータ源(採録データと既存データ)に関する比較検討. 診療情報管理 26: 168, 2014.
- PD14007: 仲本奈々, 増田昌人, 上原弘美, 島袋香織, 青木一雄: 沖縄県におけるがん患者の治療と就労の両立に関する患者および企業の人事労務担当者における意識調査の分析. 平成26年度産業衛生学会九州地方会抄録集: 2014.
- PD14008: 仲本奈々, 増田昌人, 平安政子, 安里邦子, 比嘉初枝, 天野明日香, 山口元子, 青木一雄: 沖縄県における大腸がん診療の質の評価の経年比較(2009, 2011年症例)の検討. 日本公衆衛生雑誌 61: 255, 2014.
- PD14009: 仲本奈々, 増田昌人, 井上亜紀, 青木一雄: 医療に関する新聞記事の評価とWebを用いたフィードバックシステムの構築とその検討. 第9回パーソナルコンピューター利用技術学会全国大会プログラム: 2014.
- PD14010: 松田翼, 宮城智恵美, 喜名聡子, 屋良真梨子, 久田友一郎: 受診者満足度調査からの課題抽出-待ち時間の総合的満足度に影響する要素の探索-. 第55回人間ドック学会学術大会, 2014.
- PD14011: 平安 政子, 赤嶺 京子, 仲本 奈々, 安里 邦子, 比嘉 初枝, 天野 明日香, 山口 元子, 増田 昌人: 診療の質指標(Quality Indicator)を用いた沖縄県の胃がん診療の質の評価の経年変化の検討. 診療情報管理 26: 172, 2014.
- PD14012: 安里 邦子, 知花 幸仙, 仲本 奈々, 平安 政子, 比嘉 初枝, 天野 明日香, 山口 元子, 増田 昌人: 院内がん登録実務者による日本版 Collaborative Staging の実施可能性に関する検討. 診療情報管理 26: 158, 2014.
- PD14013: 増田 昌人, 仲本 奈々: がん医療の質の評価と改善 プロセス評価を多角的視点から考える 沖縄県におけるがん診療の質指標(Quality Indicator)を用いたがん医療の質の評価と改善に向けた取り組み. 医療の質・安全学会誌: 153, 2014.
- PD14014: 増田 昌人, 仲本 奈々, 大久保 礼子, 上原 弘美, 島袋 香織, 青木 一雄, 高橋 都: 沖縄県におけるがん患者の治療と就労の両立に関する実態調査とその対策. 日本公衆衛生学会総会抄録集 73回: 233, 2014.
- PD14015: 増田 昌人, 仲本 奈々, 天野 明日香, 福地 美里, 中村 文明, 東 尚弘: 沖縄県がん医療の質の向上センターによるがん医療の質の評価と「QI フィードバック会」. 日本医療マネジメント学会雑誌 15: 241, 2014.
- PD14016: 佐久川育子, 城間紀子, 屋良真梨子, 松田翼, 久田友一郎: 浦添総合病院健診センターにおける健康診断結果と国民健康・栄養調査結果の比較. 第55回人間ドック学会学術大会, 2014.



法医学講座

A. 研究課題の概要

1. 薬毒物およびその代謝物の定量分析法の開発とその応用(福家千昭)

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

2. 海洋法医学的研究(井濱容子, 深沢真希, 二宮賢司, 宮崎哲次)

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

ころ、近年になって高齢者の初心者ダイバーの死亡事故が増加傾向にあることが明らかになった。また、スクリュー損傷やサメによる損傷についての報告も行っている。一方、減圧症の動物実験モデルを作製して、加圧・減圧が生体あるいは死体現象に与える影響についての研究をすすめている。

3. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究(二宮賢司, 深沢真希, 井濱容子)

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。

4. 法医病理学的研究(井濱容子, 二宮賢司, 深沢真希, 宮崎哲次)

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

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Hayashi T, Ikematsu K, Abe Y, Ihama Y, Ago K, Ago M, Miyazaki T, Ogata M. Temporal changes of the adrenal endocrine system in a restraint stressed mouse and possibility of postmortem indicators of prolonged psychological stress. Leg Med 16: 193-196, 2014. (A)

症例報告

- CI14001: Fuke C, Nagai T, Ninomiya K, Fukasawa M, Ihama Y, Miyazaki T. Detection of imidacloprid in biological fluids in a case of fatal insecticide intoxication. Leg Med 16: 40-43, 2014. (A)
- CI14002: Ihama Y, Fukasawa M, Ninomiya K, Nagai T, Fuke C, Miyazaki T. Anaphylactic shock caused by sting of crown-of-thorns starfish (*Acanthaster planci*). Forensic Sci Int 236: 5-8, 2014. (A)
- CI14003: Ihama Y, Fukasawa M, Ninomiya K, Miyazaki T. Acute puerperal uterine inversion. Forensic Sci Med Path 10: 272-274, 2014. (A)

国際学会発表

- PI14001: Ihama Y, Ninomiya K, Fukasawa M, Kawakami Y, Nagai T, Fuke C, Miyazaki T. An autopsy case of anaphylactic shock caused by sting of crown-of-thorns starfish, *Acanthaster planci*. The 9th International Symposium Advances in Legal Medicine 68: 96, 2014.
- PI14002: Ninomiya K, Ihama Y, Fukasawa M, Kawakami Y, Nagai T, Fuke C, Miyazaki T. Two autopsy cases of retroperitoneal hemorrhage associated with advanced cirrhosis. The 9th International Symposium Advances in Legal Medicine 68: 110, 2014.
- PI14003: Fukasawa M, Ihama Y, Ninomiya K, Kawakami Y, Nagai T, Fuke C, Miyazaki T. An autopsy case of injuries caused by automobile dragging for a distance of 3.4 km without thoracoabdominal organ injuries. The 9th International Symposium Advances in Legal Medicine 68: 108-109, 2014.
- PI14004: Fuke C, Nagai T, Ninomiya K, Fukasawa M, Kawakami Y, Ihama Y, Miyazaki T. A fatal case of poisoning with 2-fluoromethamphetamine. The 9th International Symposium Advances in Legal Medicine 8: 162, 2014.
- PI14005: Wingenfeld L, Ihama Y, Schöpfer J, Keil W. Innere Dekapitation infolge suizidaler Strangulation mittels Kraftfahrzeug. Germany congress 9: 7-12, 2014.

国内学会発表

- PD14001: 深沢真希, 二宮賢司, 川上由香, 永井 匠, 井濱容子, 福家千昭, 宮崎哲次: 急性心筋梗塞で死亡した孤立性肺動脈二尖弁の一部検例. 第 64 回日本法医学会学術九州地方集会. 抄録集 23, 2014.
- PD14002: 福家千昭, 川上由香, 深沢真希, 二宮賢司, 井濱容子, 宮崎哲次: いわゆる危険ドラッグが検出された 1 剖検例. 第 64 回日本法医学会学術九州地方集会. 抄録集 27, 2014.
- PD14003: 井濱容子: 特別講演 沖縄の法医解剖の実状-年間 400 例を超える解剖を通して-. 第 60 回日本病理学会秋期特別総会. 抄録集 26, 2014.



A. 研究課題の概要

A. 研究課題の概要

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

1. 内分泌・糖尿病・代謝内科グループ

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

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

全国屈指の肥満県, 糖尿病県となった要因として, 沖縄型食・ライフスタイルに注目し, 臨床介入試験やメタボローム解析, 病態モデルマウスを用いたメカニズム解明を進め, 新規の治療法を開拓している。

● 生体リズム障害に伴う内分泌疾患の病態解明

ライフスタイルが乱れると生体リズムが崩れる。生体リズムの異常は内分泌疾患や生活習慣病の病態メカニズムに深く関与している。難治性うつやパニック障害がアルドステロン症に伴うことに注目し, 病態解明を進めている。

● 脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

慢性的な高脂肪食習慣が食行動を変容させる分子メカニズムを脳科学のアプローチにより詳細に解析している。また, 脂肪(酸)の質的, 量的異常がインスリン抵抗性や血管障害をおこす分子機構(*Diabetes Care* 34: 686-690, 2011), 異所性脂質蓄積のメカニズムを研究している(*Intern Med* 52: 1561-1571, 2013)。

● 分子栄養学研究と臨床介入試験の展開

現代沖縄型のファストフード・ジャンクフード食習慣に対する有効な介入方法を研究している。玄米食がもたらす減量効果, 代謝改善効果, 血管機能改善効果を介入臨床試験で明らかにし(*British J Nutr* 111: 310-320, 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・商品開発, UMIN臨床試験登録000017485)も進行中である。

また, 当該研究に関する知的財産権の獲得(特許の公開, 出願)を精力的に推進している。

1. 高脂肪食への嗜好性を軽減させるための医薬組成物, 飲食品組成物または飲食品添加物(発明者代表, 出願人 益崎 裕章)特許公開: 2013年7月25日: 公開番号: 2013-144656

2. γオリザノール含有機能性食品と糖尿病改善医薬(発明者代表, 出願人 益崎裕章)出願番号:

特許出願2013-9341, 出願日: 2013年1月22日

3. 組成物及び飲食物(国際特許公開)(発明者代表, 出願人 益崎裕章)基礎出願番号: 特願 2012-280303,

国際特許公開: 2014年6月26日: 公開番号: 13F088-PCT

● 尿酸生成酵素, キサンチンオキシダーゼの分子医学的トランスレーショナル研究

キサンチンオキシダーゼ(XO)の作用過剰が高尿酸血症のみならず血管内皮機能の悪化を惹起することを病態モデルマウスを用いて研究している。加えて, ヒト血中XO活性の測定系を樹立し, FMDで評価された血管内皮機能との関連性を新規に明らかにし, 研究成果を英文論文に纏めている。

● CGM continuous glucose monitoring; 24時間持続血糖測定を活用した血糖管理 最適化医療の構築

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

● グルコースクランプを用いた臨床研究

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

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

血管内皮機能を評価する検査法の一つ。血管内皮機能障害は、動脈硬化の器質的変化が起きる前の段階から現れる障害であり、それを非侵襲的に検査するFMD検査は動脈硬化を早期に評価可能な検査である(*Circ J* 76: 593-595, 2012, *Cardiology Research and 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 in press*, 2014)。

● GVHD予防・緩和を目指す新規の細胞治療・再生医療の開発研究

骨髄移植に伴うGVHDの予防や緩和は血液悪性腫瘍の治療における大きなunmet needsとなっている。この点にアプローチすべく、現在、GVHDモデルマウスの作成、ならびに、脂肪幹細胞を用いた全く新しい細胞治療の確立を目指した先進的トランスレーショナル研究を進めている。

● 沖縄県におけるHTLV-1キャリアおよび低悪性度成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に関する後方視的解析
HTLV-1感染からATL発症に至る自然経過を明らかにすることはATLの発症メカニズムを考えるうえで極めて重要である。沖縄県のHTLV-1キャリアおよび低悪性度ATLの臨床病態、ATL発症および高悪性度ATLへの急性転化の増悪因子を明らかにすべく疫学研究を進めている。自己免疫疾患や日和見感染症合併の臨床病態も明らかにしていきたい。さらに沖縄県のHTLV-1キャリアおよび低悪性度ATLに対する最適な予防法を検討し、生存の向上を目指す。研究参加施設で抗HTLV-1抗体陽性が判明したHTLV-1キャリア、低悪性度ATL患者に対して、ATLの進展、生存、合併症、既往歴、家族歴などの臨床病態を調査している。

● 沖縄県におけるHTLV-1キャリアおよび低悪性度成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に関する前方視的解析
HTLV-1感染からATL発症に至る自然経過を明らかにすることはATLの発症メカニズムを考えるうえからも重要である。沖縄県のHTLV-1キャリアおよび低悪性度ATLの臨床病態、ATL発症および高悪性度ATLへの急性転化の増悪因子を疫学調査にて明らかにする。また、自己免疫疾患や日和見感染症合併の臨床病態を明らかにする。さらに沖縄県のHTLV-1

キャリアおよび低悪性度ATLに対する最適な予防法を検討し、生存の向上を目指す。研究参加施設で抗HTLV-1抗体陽性が判明したHTLV-1キャリア、低悪性度ATL患者に対して、ATLの進展、生存、合併症、既往歴、家族歴などの臨床病態を調査している。

● 沖縄県における高悪性度成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に関する後方視的解析

沖縄県7病院(県立中部病院, 中頭病院, ハートライフ病院, 那覇市立病院, 南部医療センター, 沖縄赤十字病院, 琉球大学医学部附属病院)において2002年~2011年の間に治療を行った高悪性度ATLについて調査を行い、治療成績、沖縄県特有の臨床病態を解析中である。またallo-HSCT症例を抽出し、治療成績を検討するとともに、長期生存例については分子生物学的解析を行い、生体内動態を解明している。

● 日本国内における2nd line以降の既治療慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした観察研究

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

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

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

● 再発または進行性の多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ皮下注射とシクロフォスファミド、デキサメタゾン内服を併用する治療法(sVCD)の安全性と有効性を確認する臨床研究

再発または進行性の多発性骨髄腫を対象としたsVCD療法の安全性と有効性を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型Bリンパ腫に対するR-CHOP療法におけるRituximabの投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第II/III相試験(JCOG0601)

未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型Bリンパ腫を対象とした、rituximabの投与方法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib+dexamethasone併用(BD)療法と thalidomide+dexamethasone併用(TD)療法のランダム化第II相試験(JCOG0604)

難治性の多発性骨髄腫を対象とした、BD療法とTD療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 成人T細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療法に関する第II相試験(JCOG0907)

初発成人T細胞白血病・リンパ腫を対象とした、同種造血幹細胞異色療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 高リスクびまん性大細胞型Bリンパ腫に対する導入化学療法と大量化学療法(LEED)の有用性に関するランダム化第II相試験(JCOG0908)

未治療高リスク群びまん性大細胞型Bリンパ腫を対象とした、bi-R-CHOP療法またはbi-R-CHOP/CHASER療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対するMPB導入療法のランダム化第II相試験(JCOG1105)

未治療症候性骨髄腫を対象とした、melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB)導入療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

3. 膠原病・リウマチ内科グループ

自己免疫疾患の治療薬として汎用されているステロイド剤がもたらす高血糖の持続が抗がん剤作用の減弱を引き起こす分子メカニズムの解明に取り組んでいる。種々の膠原病・リウマチ疾患で汎用されている生物学的製剤(バイオ製剤)の作用機構や自己炎症症候群を誘発するメカニズムの解明に取り組んでいる (Morichika K et al. Internal Medicine)。また、自己免疫疾患と内分泌代謝疾患、自己免疫疾患と血液疾患との病態連関について分子医学的な解明を進めている。

B. 研究業績

著 書

- BD14001 益崎裕章, 小塚智沙代, 島袋充生: メタボリックシンドローム・肥満 食欲は 操れるのか? 食欲を調節する食品 は 存在するのか インクレチン関連薬 は 減量に有効か. メタボリックドミノに挑む俺流処方, 糖尿病・腎・内分泌疾患(編), 83-89, 南山堂, 東京, 2014. (B)
- BD14002 益崎裕章, 田仲秀明, 上江冽良尚, 島袋充生: 沖縄クライシスの現状と今後の課題. 日本臨牀 増刊号, 最新 肥満症学: 基礎・臨床研究の最前線 72, 675-681, 日本臨牀社, 東京, 2014. (B)
- BD14003 益崎裕章, 小塚智沙代, 田仲秀明, 山川 研, 島袋 充生: メタボリックシンドローム患者における動脈硬化 予防戦略 ~沖縄クライシス からのヒント ~. 循環 Plus 14, 7-9, メディカル・トリビューン社, 東京, 2014. (B)
- BD14004 益崎裕章, 小塚智沙代, 中山良朗, 島袋充生: 慢性的 高脂肪食習慣 に伴う 視床下部の炎症と小胞体ストレス. Diabetes Frontier 特集: 臓器間 代謝ネットワークと糖尿病 25, 51-57, メディカルレビュー社, 東京, 2014. (B)
- BD14005 益崎裕章, 小塚智沙代, 土井基嗣, 西由希子, 中山良朗: 太りやすい体質は 変えられますか? エピゲノム医学の進歩を踏まえて. Modern Physician, 特集: 肥満症 診療 最前線 35, 141-145, 新興医学出版社, 東京, 2014. (B)
- BD14006 益崎裕章, 島袋充生: α グルコシダーゼ阻害剤 以外の 薬物療法の可能性. 月刊 糖尿病, 特集: 境界型糖尿病の診断と治療管理 6, 73-80, 医学出版, 東京, 2014. (B)
- BD14007 益崎裕章, 加来浩平, 菅波秀規: 選択的 SGLT2 阻害薬 トホグリフリジン投与による尿酸低下作用. 医薬ジャーナル 50, 159-169, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2014. (B)
- BD14008 小塚智沙代, 益崎裕章: γ -オリザノール-多彩な代謝改善効果と新たな作用点が明らかになった玄米有効成分. 医学のあゆみ 250, 841-842, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2014. (B)

- BD14009 島本和明, 益崎裕章: メタボリックシンドロームの危険因子を考慮した糖尿病治療. (B)
生活習慣病 News & Views 34, 2-8, Life Science Publishing, 米国, 2014.
- BD14010 砂川智子, 藤田次郎, 益崎裕章: 結核. 糖尿病: 医師・医療スタッフのプラクティス (B)
31, 特集: 糖尿病診療と感染症: 全身をめぐる諸連関. 774-783, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2014.

原 著

- OI14001 Shimabukuro M, Higa M, Shiroma-Kinjo R, Yamakawa K, Tanaka H, Kozuka C, Yabiku (A)
K, Taira S, Sata M, Masuzaki H. Effects of Brown Rice Diet on Visceral Obesity
and Endothelial Function: The BRAVO Study. *British J Nutr* 111: 310-320, 2014.
- OI14002 Kakuta H, Kurosaki E, Niimi T, Gato K, Kawasaki Y, Suwa A, Honboh K, Yamaguchi (A)
T, Okumura H, Sanagi M, Tomura Y, Orita M, Ishii-Yonemoto T, Masuzaki H. Distinct
Properties of Telmisartan on Agonistic Activities for PPARγ Among
Clinically-Used ARBs: Drug-Target Interaction Analyses. *J Pharmacol Exp Ther*
349: 10-20, 2014.
- OI14003 Morichika K, Nakachi S, Tomoyose T, Shimabukuro N, Tamaki K, Tedokon I, Nishi (A)
Y, Namba T, Taira N, Hyakuna N, Fukushima T, Masuzaki H. A rare case of septic
pulmonary embolism caused by infection-associated catheter removal in a patient
with Hodgkin's lymphoma. *Intern Med* 53: 1215-1220, 2014.
- OI14004 Matsuda S, Tanaka T, Masuzaki H, Nakao K, Taguchi S. Overexpression of Leptin (A)
Reduces the Ratio of Glycolytic to Oxidative Enzymatic Activities without
Changing Muscle Fiber Types in Mouse Skeletal Muscle. *Biol Pharm Bull* 37:
169-173, 2014.
- OI14005 Matsumoto S, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Yamakawa K, Masuzaki H, Sata M. (A)
Azilsartan, an angiotensin II receptor blocker, restores endothelial function
by reducing vascular inflammation and by increasing the phosphorylation ratio
Ser 1177 / Thr 497 of endothelial nitric oxide synthase in diabetic mice.
Cardiovasc Diabetology 13: 30 (PMID 24485356), 2014.
- OI14006 Hokama A, Tomoyose T, Hirata H, Shimoji, Kinjo T, Kishimoto K, Masuzaki H, Fujita (A)
J. Tortoise shell-like mucosa of acute intestinal graft-versus-host disease.
Clin Res in Hepatol Gastroenterol 38: 543-544, 2014.
- OI14007 Ishida M, Shimabukuro M, Yagi S, Nishimoto S, Kozuka C, Fukuda D, Soeki T, (A)
Masuzaki H, Tsuitsui M, Sata M. MicroRNA-378 regulates adiponectin expression
in adipose tissue: A new plausible mechanism. *PROS ONE* 9: e111537, 2014.
- OI14008 Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira Y, Arakaki K, Kina-Tanada M, Kubota (A)
H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Igarashi T, Ueno S, Matsushita
M, Ishiuchi S, Masuzaki H, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y, Tamura
M, Tsutsui M. Development of an experimentally useful model of acute myocardial
infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse.
J Mol Cell Cardiol 77: 29-41, 2014.
- OI14009 Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose (A)
T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka
M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H,
Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic
index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell
leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol* 166: 739-48, 2014.

- OD14001 益崎裕章：肥満症の薬物療法. 日本医師会雑誌 特集：肥満症の診療 update 143: 65-68, 2014. (B)
- OD14002 益崎裕章：尿酸と内臓脂肪. 新 糖代謝 月報 6: 1-3, 2014. (B)
- OD14003 益崎裕章：肥満症診療をめぐる“次の一手”を展望する. 肥満研究 20: 141, 2014. (B)
- OD14004 益崎裕章, 河田照雄：肥満症における食事療法 シンポジウム記録. 肥満研究 20: 139-140, 2014. (B)
- OD14005 益崎裕章, 加来浩平, 菅波秀規：【新規 2 型糖尿病治療薬: 選択的 SGLT2 阻害薬～日本人を対象としたトホグリフロジン治験成績を中心に～】選択的 SGLT2 阻害薬トホグリフロジン投与による尿酸低下作用. 医薬ジャーナル 50: 2251-2261, 2014. (B)
- OD14006 友寄毅昭, 仲地佐和子, 西由希子, 森近一穂, 手登根伊織, 島袋奈津紀, 玉城啓太, 花城多恵子, 福島卓也, 益崎裕章：沖縄県の HTLV-1 キャリア率：琉球大学第二内科入院患者からの推定. 沖縄医学会雑誌 53: 12-14, 2014. (B)
- OD14007 島袋奈津紀, 西由希子, 仲地佐和子, 玉城啓太, 手登根伊織, 森近一穂, 友寄毅昭, 福島卓也, 益崎裕章：橋本病と成人 T 細胞白血病リンパ腫（くすぶり型）を合併したループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群の 1 例. 今月の症例 日本内科学会雑誌 103: 1935-1938, 2014. (B)

症例報告

- CD14001 植田玲, 益崎裕章：新しい糖尿病薬の薬物治療について. 沖縄県医師会報 J. Okinawa Med. Assoc. 50: 110-114, 2014.
- CD14002 植田玲, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 友寄毅昭, 池間朋己, 益崎裕章：酢酸リュープロレリンによる薬剤誘発性甲状腺中毒症が疑われたバセドウ病の 1 症例. 日本内分泌学会雑誌 90(2): 532, 2014.
- CD14003 中山良朗, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 與那嶺正人, 難波豊隆, 植田玲, 上原盛幸, 山城清人, 仲村英昭, 土井基嗣, 砂川澄人, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章：バセドウ病の治療中に i-PTH 高値を認め、診断に苦慮したビタミン D 依存症 2 型の症例. 日本内分泌学会雑誌 1: 351, 2014.
- CD14004 島袋奈津紀, 西由希子, 仲地佐和子, 玉城啓太, 手登根伊織, 森近一穂, 友寄毅昭, 福島卓也, 益崎裕章：橋本病と成人 T 細胞白血病リンパ腫（くすぶり型）を合併したループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群の 1 例. 今月の症例 日本内科学会雑誌 103: 1935-1938, 2014.
- CD14005 照屋太輝, 上原盛幸, 難波豊隆, 玉城泰太郎, 土井基嗣, 砂川澄人, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章：当初、劇症 1 型糖尿病を疑われ、その後アルコール性ケトアシドーシスと診断された症例. 沖縄医学会雑誌 53(1): 44, 2014.
- CD14006 與那嶺正人, 島尻佳典, 田仲秀明, 土井基嗣, 益崎裕章：異常インスリン血症が想定された一例. 沖縄医学会雑誌 53(3): 97, 2014.
- CD14007 花城多恵子, 西由希子, 島袋奈津紀, 玉城啓太, 手登根伊織, 森近一穂, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 福島卓也, 益崎裕章：治癒過程に腸管癒痕狭窄を呈した腸症関連型 T 細胞リンパ腫の 1 例. 沖縄医学会雑誌 53(3): 146, 2014.
- CD14008 竹本のぞみ, 金城一志, 下地國浩, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 平良伸一郎, 伊波多賀子, 新川葉子, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章：糖尿病性水疱様皮膚病変に続発して MRSA 壊死性筋膜炎を来した 1 例. 糖尿病 57(1): S-337, 2014.

- CD14009 土井基嗣, 上原盛幸, 山城清人, 與那嶺正人, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: 術前後の持続血糖モニターを比較し得た両側褐色細胞腫の 1 例. 糖尿病 57(4): 311, 2014.
- CD14010 與那嶺正人, 難波豊隆, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 中山良朗, 植田玲, 山城清人, 上原盛幸, 仲村英昭, 土井基嗣, 砂川澄人, 平良伸一郎, 新垣多賀子, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: 自己免疫肝炎、橋本病に緩徐進行 1 型糖尿病を合併した多腺性自己免疫症候群 3 型の 1 例. 糖尿病 75(4): 313, 2014.
- CD14011 山城清人, 仲村英昭, 上原盛幸, 與那嶺正人, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 平良伸一郎, 新垣多賀子, 新川葉子, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: 強化インスリン療法から basal insulin、 α GI 併用に変更し得た緩徐進行 1 型糖尿病患者. 糖尿病 57(4): 316, 2014.
- CD14012 植田玲, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: 糖尿病性腎症の悪化と共に甲状腺機能低下症と甲状腺眼症を発症した APS3 型の 1 型糖尿病の 1 症例. 日本内分泌学会雑誌 90: 370, 2014.
- CD14013 中山良朗, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 與那嶺正人, 難波豊隆, 植田玲, 上原盛幸, 山城清人, 仲村英昭, 土井基嗣, 砂川澄人, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: バセドウ病の治療中に i-PTH 高値を認め、診断に苦慮したビタミン D 依存症 2 型の症例. 日本内分泌学会雑誌 90: 351, 2014. (A)

総 説

- RD14001 益崎裕章: 診療雑感 ～内科診療の楽しさ、奥深さ、そして未来展望～. 沖縄県医師会報 J. Okinawa Med. Assoc. 50: 126-127-927, 2014.
- RD14002 益崎裕章: 肥満を伴う 2 型糖尿病の治療戦略 新規医薬と分子栄養学. 日本動脈硬化学会誌 46: 184, 2014.
- RD14003 益崎裕章, 島袋充生: 【境界型糖尿病の診断と治療管理】境界型糖尿病 α -グルコシダーゼ阻害薬以外の薬物療法の可能性. 月間糖尿病 6(8): 73-80, 2014.
- RD14004 益崎裕章, 島袋充生: メタボリックシンドローム 診療と病態メカニズムの最前線. 糖尿病 57: S-110, 2014.
- RD14005 益崎裕章, 小塚智沙代, 島袋充生: インスリン抵抗性の新展開 アディポサイトカインから慢性炎症まで 高脂肪食と視床下部の炎症による食嗜好性変容の分子メカニズム. 糖尿病 57: S-48, 2014.
- RD14006 益崎裕章, 田仲秀明, 上江洌良尚, 島袋充生: 【最新肥満症学-基礎・臨床研究の最前線-】沖縄クライシスの現状と今後の課題. 日本臨床 72, 増刊 4 最新肥満症学: 675-681, 2014.
- RD14007 益崎裕章: 【肥満症の診療 update】肥満症の薬物療法. 日本医師会雑誌 143: 65-68, 2014.
- RD14008 友寄毅昭, 仲地佐和子, 西由希子, 森近一穂, 手登根伊織, 島袋奈津紀, 玉城啓太, 福嶋卓也, 益崎裕章: 沖縄県の HTLV-1 キャリア率 当院入院患者からの推定. 沖縄県医学会雑誌 53: 44, 2014.
- RD14009 池間朋己, 益崎裕章: 1 型糖尿病について: 小児糖尿病サマーキャンプから学んだこと. 沖縄県医師会報 J. Okinawa Med. Assoc. 50: 921-927, 2014.
- RD14010 土井基嗣, 徳山清之, 上原盛幸, 與那嶺正人, 山城清人, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 平良伸一郎, 新垣多賀子, 池

間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: 糖尿病合併関節リウマチ患者における生物学的製剤の使用と糖代謝への影響. 糖尿病 57: S-237, 2014.

RD14011 植田玲, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 山川房江, 屋比久浩市, 池間朋己, 小塚智沙代, 益崎裕章: 2型糖尿病患者に対する玄米食導入下の血糖変動解析. 糖尿病 57: S-201, 2014.

RD14012 砂川澄人, 山川研, 岩渕敬子, 小塚智沙代, 白倉尚, 田村みずほ, 仲村英昭, 土井基嗣, 中山良朗, 植田玲, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 池間朋己, 友寄毅昭, 島尻佳典, 大城譲, 比嘉盛丈, 島袋充生, 益崎裕章: メタボリックストレスモデルにおけるキサントキシンオキシダーゼ阻害薬の血管内皮機能改善効果について. 日本内分泌学会雑誌 90: 388, 2014.

RD14013 植田玲, 益崎裕章: 新しい糖尿病薬の薬物治療について. 沖縄県医師会報 50: 738-741, 2014.

国際学会発表

PI14001 Masuzaki H. Okinawa Crisis: Recent Research Progress and Future Perspective in Metabolic Syndrome. 8th International Congress on Uremia Research and Toxicity (Okinawa, 14th of March, 2014)

PI14002 Masuzaki H. Pathology and Treatment of Type 2 Diabetes with Metabolic Syndrome. 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (Kyoto, 13th of September, 2014)

PI14003 Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, Ueda R, Taira S, Yamakawa K, Higa M, Takayama C, Matsushita M, Oyadomari S, Shimabukuro M, and Masuzaki H. Gamma-oryzanol, a unique component of brown rice, improves pancreatic β -cell function in mice. Keystone Symposia 2014 on Challenges and Opportunities in Diabetes Research and Treatment, Vancouver, Canada, (January, 2014)

PI14004 Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Tanaka H, Takayama C, Matsushita M, Oyadomari S, Shimabukuro M, and Masuzaki H. Gamma-oryzanol, a unique component of brown rice, improves pancreatic islet function via inhibition of exaggerated dopamine receptor signaling. 50th European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, Vienna, Austria, (September, 2014)

国内学会発表

PD14001 益崎裕章: 【Meet the Expert 1: 肥満症】病態解明と診療をめぐる最近の動向. 第23回臨床内分泌代謝 Update in Nagoya, 名古屋国際会議場, 2014. 1. 25.

PD14002 益崎裕章: 【教育講演】糖尿病診療に必要な知識. 第48回糖尿病学の進歩, 札幌コンベンションセンター, 2014. 3. 7.

PD14003 益崎裕章: 【教育講演 7】メタボリックシンドロームの現在: 造血幹細胞移植医療に対する内分泌・代謝学からのメッセージ. 第36回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄コンベンションセンター, 2014. 3. 8.

PD14004 益崎裕章: 【シンポジウム】インスリン抵抗性の新展開: アディポサイトカインから慢性炎症まで 高脂肪食と視床下部炎症による食嗜好性変化. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪国際会議場, 2014. 5. 22.

PD14005 益崎裕章: 【教育講演】メタボリック・シンドローム. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪国際会議場, 2014. 5. 24.

- PD14006 益崎裕章：【シンポジウム】アンチエイジングに必須な糖・脂質管理とは 加齢とメタボリックシンドローム. 第 14 回日本抗加齢医学会総会, 大阪国際会議場, 2014. 6. 7.
- PD14007 益崎裕章：【ランチョンセミナー 13】アンチエイジングを見据えた高血圧治療 沖縄クライシス から学ぶ! 日本の未来医療を見据えた高血圧治療戦略. 第 14 回日本抗加齢医学会総会, 大阪国際会議場, 2014. 6. 7.
- PD14008 益崎裕章：【特別講演】内分泌・代謝・生活習慣から見た消化器の役割と病態的意義. 第 101 回日本消化器病学会四国支部例会, 松山市総合コミュニティセンター, 2014. 6. 14.
- PD14009 益崎裕章：【ランチョンセミナー 1】肥満を伴う 2 型糖尿病の治療戦略: 新規医薬と分子栄養学. 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 京王プラザホテル, 2014. 7. 10.
- PD14010 益崎裕章：肥満 2 型糖尿病～診療と病態解明のトピックス～. 第 10 回福岡地区: 実地医家の為の糖尿病セミナー～日本糖尿病協会療養指導医取得のための講習会～, 九州大学医学部百年講堂, 2014. 9. 28.
- PD14011 益崎裕章：【シンポジウム】食の嗜好性を規定する脳内メカニズムを肥満症・糖尿病予防に活かすアプローチ. 沖縄県医療基盤活用型クラスター形成支援事業, ロワジュールホテル&スパタワー那覇, 2014. 10. 10.
- PD14012 益崎裕章：玄米由来有効成分を活用したメタボ・糖尿病予防の分子栄養学的アプローチ. BIO JAPAN 2014: World Business Forum スポンサーセミナー 知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業, パシフィコ横浜, 2014. 10. 15.
- PD14013 益崎裕章：【シンポジウム 1】エピゲノム制御を肥満症に活かすアプローチ. 第 35 回日本肥満学会, フェニックスシーガイア・リゾートコンベンションセンター, 2014. 10. 24.
- PD14014 益崎裕章：【ランチョンセミナー 7】肥満 2 型糖尿病診療: 最近のアプローチ. 第 35 回日本肥満学会, フェニックスシーガイア・リゾートコンベンションセンター, 2014. 10. 25.
- PD14015 益崎裕章：【ランチョンセミナー 12】糖尿病診療をめぐる最近のトピックス. 第 52 回日本糖尿病学会九州地方会, ホテル日航熊本, 2014. 11. 1.
- PD14016 益崎裕章：【特別講演】メタボリックシンドローム: 病態解明の進歩・運動器との関わり. 第 128 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 沖縄コンベンションセンター, 2014. 11. 23.
- PD14017 益崎裕章：【パネル討論】動脈硬化予防とライフスタイル. 沖縄県市町村自治会館, 2014. 11. 30.
- PD14018 益崎裕章：【ランチョンセミナー 2】肥満 2 型糖尿病の治療戦略: 最近の話題. 脳心血管抗加齢研究会 2014, 梅田スカイビル, 2014. 12. 6.
- PD14019 小塚智沙代, 砂川澄人, 土井基嗣, 中山良朗, 平良伸一郎, 植田玲, 比嘉盛丈, 池間朋己, 山川研, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米有効成分による膵β細胞保護効果の新規メカニズム. 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡国際会議場, 2014. 4. 25.
- PD14020 小塚智沙代: 食行動改善に関わる新しい脳内メカニズムと健康科学への応用 ～高脂肪食に対する好みを和らげる玄米成分の同定と作用機構～. 第 5 回女性健康科学研究会総会, グランフロント大阪, 2014. 5. 10.

- PD14021 小塚智沙代, 益崎裕章: 【シンポジウム 8】玄米有効成分による高脂肪食嗜好性軽減効果の分子機構の解明. 第 35 回日本肥満学会, シーガイアコンベンションセンター, 2014. 10. 25.
- PD14022 小塚智沙代, 益崎裕章: 【シンポジウム 1】ドーパミン受容体シグナルを介するグルコース応答性インスリン分泌調節機構. 第 52 回日本糖尿病学会九州地方会, ホテル日航熊本, 2014. 10. 31.
- PD14023 小塚智沙代: 【Sun-rising Star シンポジウム】過栄養による視床下部 ER ストレスの分子機構と病態との関連. 第 41 回神経内分泌学会, 都道府県会館, 2014. 10. 31.
- PD14024 小塚智沙代, 砂川澄人, 比嘉盛丈, 池間朋己, 山川研, 高山千利, 松下正之, 親泊政一, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米による食行動の改善を介した血管機能異常改善効果. 第 18 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, 横浜市開港記念会館, 2014. 11. 21.
- PD14025 小塚智沙代: 天然食品由来の有効成分に注目した肥満症・糖尿病予防戦略 ~分子栄養学が拓く新たな脳・膵内分泌機能解明~. 第 149 回分泌セミナー, 朝日生命成人病研究所, 2014. 2. 1.
- PD14026 益崎裕章, 仲地佐和子, 友寄毅昭: メタボリックシンドロームの現在~造血幹細胞移植医療に対する内分泌・代謝学からのメッセージ~. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄コンベンションセンター, 2014. 3. 8.
- PD14027 西由希子, 宮城敬, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 平良直也, 狩俣かおり, 大濱昌代, 山入端敦, 森近一穂, 手登根伊織, 玉城啓太, 島袋奈津紀, 福島卓也, 益崎裕章: 沖縄県における成人 T 細胞白血病・リンパ腫の同種移植成績. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄コンベンションセンター, 2014. 3. 8.
- PD14028 平良直也, 友寄毅昭: CCR4 抗体を導入した ATLL 移植の最適化. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄コンベンションセンター, 2014. 3. 8.
- PD14029 玉城啓太, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 島袋奈津紀, 手登根伊織, 森近一穂, 西由希子, 大濱昌代, 難波多恵子, 福島卓也, 益崎裕章: 同種造血細胞移植後に致死的な真菌性脳膿瘍を合併した二症例. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄コンベンションセンター, 2014. 3. 8.
- PD14030 藤猪英樹, 高橋良朗, 田中礼子, 福島卓也, 友寄毅昭. 水口真理子. 中村正孝. 田中勇悦: HTLV-1 Tax 抗原は T 細胞表面に CD83 を誘導する: Tax 陽性細胞の live cell sorting. 第 62 回日本ウイルス学会総会, パシフィコ横浜, 2014. 11. 10.
- PD14031 友寄毅昭, 仲地佐和子, 西由希子, 森近一穂, 手登根伊織, 島袋奈津紀, 玉城啓太, 福島卓也, 益崎裕章: 沖縄県の HTLV-1 キャリア率: 当院入院患者からの推定. 第 117 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄県医師会館, 2014. 6. 1.
- PD14032 竹本のぞみ, 與那嶺正人, 玉城泰太郎, 中山良朗, 植田玲, 益崎裕章, 仁科浩和, 金城一志, 大内淳, 下地國浩: コントロール困難な肝性脳症に対し, 腹膜透析を導入した 1 症例. 第 49 回九州支部主催生涯教育講演会, 九州大学医学部百年講堂, 2014. 1. 19.
- PD14033 砂川澄人, 山川研, 岩渕敬子, 小塚智沙代, 白倉尚, 田村みずほ, 仲村英昭, 土井基嗣, 中山良朗, 植田玲, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 池間朋己, 友寄毅昭, 島尻佳典, 大城譲, 比嘉盛丈, 島袋充生, 益崎裕章: メタボリックストレスモデルにおけるキサンチンオキシダーゼ阻害薬の血管内皮機能改善効果について. 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡国際会議場, 2014. 4. 26.

- PD14034 中山良朗, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 與那嶺正人, 難波豊隆, 植田玲, 上原盛幸, 山城清人, 仲村英昭, 土井基嗣, 砂川澄人, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: バセドウ病の治療中に i-PTH 高値を認め、診断に苦慮したビタミン D 依存症 2 型の症例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡国際会議場, 2014. 4. 25.
- PD14035 山城清人, 中山良朗, 竹本のぞみ, 與那嶺正人, 仲村英昭, 植田玲, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 池間朋己, 益崎裕章: Refeeding 症候群を発症した 51 歳男性. 第 305 回日本内科学会九州地方会, くまもと森都心プラザホール, 2014. 5. 31.
- PD14036 難波豊隆, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 土井基嗣, 砂川澄人, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: 治療開始後の血中ケトン体測定が診断に有用であった、アルコール性ケトアシドーシスの 1 例. 第 306 回日本内科学会九州地方会, 鹿児島大学医学部鶴陵会館, 2014. 8. 23.
- PD14037 中山良朗, 林蘭, 山城清人, 與那嶺正人, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 植田玲, 難波豊隆, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 両側性アルドステロン症で薬物加療中、血圧コントロール困難により片側副腎摘出術を行った症例. 第 14 回日本内分泌学会九州地方会, 佐賀大学医学部, 2014. 8. 23.
- PD14038 玉城泰太郎, 砂川澄人, 仲村英昭, 仲村武裕, 上原盛幸, 土井基嗣, 難波豊隆, 山城清人, 竹本のぞみ, 與那嶺正人, 林蘭, 中山良朗, 河本絵里子, 植田玲, 中地あやこ, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: 甲状腺機能低下の精査中、性腺機能低下を認めクラインフェルター症候群と診断された 1 例. 第 14 回日本内分泌学会九州地方会, 佐賀大学医学部, 2014. 8. 23.
- PD14039 Nishi Y, Fukushima T, Nomura S, Tomoyose T, Nakachi S, Morichika K, Tedokon I, Tamaki K, Shimabukuro N, Taira N, Miyagi T, Karimata K, Oohama M, Yamanoha A, Tamaki K, Hayashi M, Arakaki H, Uchihara J, Ooshiro K, Asakura Y, Tanaka Y, Masuzaki H. Clinical features of Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Okinawa Prefecture. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場, 2014. 11. 1.
- PD14040 植田玲, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 山川房江, 屋比久浩市, 池間朋己, 小塚智沙代, 益崎裕章: 2 型糖尿病患者に対する玄米食導入下の血糖変動解析. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪国際会議場, 2014. 5. 22.
- PD14041 土井基嗣, 徳山清之, 上原盛幸, 與那嶺正人, 山城清人, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 平良伸一郎, 新垣多賀子, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: 糖尿病合併関節リウマチ患者における生物学的製剤の使用と糖代謝への影響. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪国際会議場, 2014. 5. 22.
- PD14042 竹本のぞみ, 金城一志, 下地國浩, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 仲村英昭, 土井基嗣, 難波豊隆, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 平良伸一郎, 伊波多賀子, 新川葉子, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: 糖尿病性水疱症様皮膚病変に続発して MRSA 壊死性筋膜炎を来した 1 例. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪国際会議場, 2014. 5. 23.
- PD14043 植田玲, 林蘭, 仲村武裕, 與那嶺正人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 河本絵里子, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 友寄毅昭, 池間朋己, 益崎裕章: 酢酸リユープロレリンによる薬剤誘発性甲状腺中毒症が疑われたバセドウ病の 1 例. 第 57 回日本甲状腺学会学術集会, ナレッジキャピタルコングレコ

ンベンションセンター, 2014. 11. 15.

- PD14044 植田玲, 與那嶺正人, 山城清人, 上原盛幸, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 土井基嗣, 難波豊隆, 仲村英昭, 中山良朗, 砂川澄人, 新垣多賀子, 平良伸一郎, 屋比久浩市, 池間朋己, 益崎裕章: 糖尿病性腎症の悪化と共に甲状腺機能低下症と甲状腺眼症を発症した APS3 型の 1 型糖尿病の 1 症例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡国際会議場, 2014. 4. 26.
- PD14045 與那嶺正人, 難波豊隆, 上原盛幸, 山城清人, 玉城泰太郎, 竹本のぞみ, 仲村英昭, 土井基嗣, 中山良朗, 砂川澄人, 植田玲, 平良伸一郎, 新垣多賀子, 池間朋己, 益崎裕章: 骨髄脂肪腫に合併した正常血圧の特発性アルドステロン症の一例. 第 23 回臨床内分泌代謝 Update, 名古屋国際会議場, 2014. 1. 25.
- PD14046 照屋太輝, 上原盛幸, 難波豊隆, 玉城泰太郎, 土井基嗣, 砂川澄人, 池間朋己, 友寄毅昭, 益崎裕章: 当初、劇症 1 型糖尿病を疑われ、その後アルコール性ケトアシドーシスと診断された症例. 第 117 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄県医師会館, 2014. 6. 1.
- PD14047 與那嶺正人, 島尻佳典, 田仲秀明, 土井基嗣, 益崎裕章: 異常インスリン血症が想定された一例. 第 118 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄県医師会館, 2014. 12. 14.
- PD14048 花城多恵子, 西由希子, 島袋奈津紀, 玉城啓太, 手登根伊織, 森近一穂, 仲地佐和子, 友寄毅昭, 福嶋卓也, 益崎裕章: 治癒過程に腸管癒痕狭窄を呈した腸症関連型 T 細胞リンパ腫の 1 例. 第 118 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄県医師会館, 2014. 12. 14.

その他の刊行物

- MD14001 百名伸之, 友寄毅昭, 国吉友子, 中村優花, 名護珠美, 渡嘉敷良乃, 外間登, 平良直也, 宮城敬, 狩俣かおり, 比嘉暢, 仲田ひろ子, 米田梓, 谷山美紗子, 奥平藤也, 天願聖子, 大城安, 玉榮優子, 仲座義富: 県内完結型の移植医療確立に向けてー沖縄県における造血細胞移植の取り組み. 琉球大学医学部附属病院/ハートライフ病院 (沖縄県). 造血細胞移植 now & future 2014 Feb: 6-19, 2014.



A. 研究課題の概要

1. 臨床研究および臨床試験

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

1) 高血圧・腎臓部門

①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 (JSH2014) の推奨する 6g/日未満の達成には新たな減塩システムの構築が必要である。食塩摂取量の評価のゴールドスタンダードは管理栄養士による食塩摂取量の評定あるいは 24 時間蓄尿による定量であるが、簡便性に乏しく、これらを日常臨床の現場でルーチン化することは容易いことではない。我々は、スポット尿による推定食塩摂取量の意義を明らかにし、実臨床に即した減塩システムの構築に取り組んでいる。琉球大学医学部附属病院での調査に加え、関連施設での調査を終え、減塩意識と食塩摂取量に相関をみだし、学会発表を行った。

②アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) と利尿薬併用の効果・副作用に関する研究・ARB 高用量・低用量利尿薬併用療法の血圧、尿酸ならびに腎臓に及ぼす影響: 特に降圧や副作用の短期観察結果を、国内外の学会で報告した。さらに、ARB と利尿薬併用療法から ARB/利尿薬合剤へ切り替えたときの降圧効果、服薬アドヒアランスおよび治療満足度に関する研究において、合剤に切り替えると、血圧コントロール、服薬アドヒアランスが改善すること、治療に対する満足度の改善した群では降圧が大きいことを明らかにし、論文発表した。また、ARB と利尿薬の配合薬に関する知見を総説にまとめた。

③メタボリックシンドロームと動脈硬化に関する研究:

人間ドックのデータを解析し、高血圧と肥満、脂肪肝に相関を見だし、関係を明らかにし学会発表した。本研究は沖縄県総合保健協会 (金城幸善理事長) との共同研究である。また、高尿酸血症がメタボリックシンドローム発症の予測因子になることを 4 年間のフォローアップで明らかにし、論文にまとめた。

④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いだした。

⑤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、総説を 2 本書いた。

⑥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頻度を明らかにし、国内外の学会で報告した。足関節上腕血圧比 (ABI) の年齢変化を明らかにし、若年女性では血管狭窄がなくても ABI が低値を示すことを論文報告した。本研究は第 22 回欧州高血圧学会で Best posters award を受賞した。さらに、ABI の 5 年間の経年変化を調べ、若年者の ABI 境界低値群は血管狭窄によるものではない可能性が高いことを国内外の学会で発表し、現在論文作成中である。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。

⑦ABI と動脈スティフネスに関する研究:

動脈硬化 (スティフネス) は加齢が最大の危険因子で、高血圧や高血圧性臓器障害 (脳、心、腎) に密接に関与している。部位別血圧 (上腕血圧、足関節血圧、中心血圧) を同一対象者で測定し、その加齢変化を調べた。足関節血圧および中心血圧の加齢変化が、上腕血圧の加齢変化よりも急峻であることを明らかにし、国内外の学会で発表した。本研究は、The Pulse of Asia 学会 (ギリシャ) で、Best poster presentation award を受賞した。本研究は衛生学・公衆衛生学教室 (等々力准教授) との共同研究である。

また、ABI が若年者では動脈スティフネスのパラメーターと正相関し、ABI 正常高値では蛋白尿の頻度が多いことを国内外の学会で発表し、英文雑誌で発表した。さらに、ABI 正常高値は脳血管障害 (微小脳出血) と関連することも明らかにし国内・国際学会で発表した。現在、論文投稿中である。動脈スティフネスと左室肥大との関連に関する研究も開始し、ABI 正常高値が左室肥大と関連することを国内・国際学会で発表した。

⑧食事 (塩分摂取、カリウム摂取) と動脈スティフネスに関する調査:

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

⑨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、心臓カテーテル検査受診者と透析患者を対象として開始した。

⑩ IgA 腎症に関する臨床研究:

これまで IgA 腎症患者の年齢による病態の違いなどを明らかにしてきた。また病態に基づき扁桃パルス療法に加えて積極的なレニン・アンジオテンシン・アルドス

テロン系阻害薬の使用を行なう事で高い尿所見異常の寛解を達成できることを報告した。さらに我々の治療戦略に関して、IgA腎症患者への扁桃パルス+ARB(カンデサルタン)併用療法の尿所見寛解および腎機能障害進展抑制効果に関する前向き介入研究(Combination Therapy, Candesartan, Steroid pulse, and Tonsillectomy in IgA nephropathy)を行ない来春には観察期間を終える予定である。サブ解析として尿中アンジオテンシノゲンを測定し治療効果との関連を比較する予定である(尿中アンジオテンシノゲンの部分に関しては香川大学薬理学 小堀准教授との共同研究である)。

⑪尿酸と腎内小細動脈硬化に関する臨床研究:

我々は、高尿酸血症と心血管病や腎不全発症との関連について疫学研究を行ってきた。そのメカニズムとして尿酸の腎内小細動脈硬化に及ぼす影響に注目し、腎生検標本を用いて腎内小細動脈硬化に関連する因子、特に尿酸との関連について検討し論文発表した。さらに、細動脈症における高尿酸血症と喫煙との相互作用が存在することを国際学会で発表し、現在、論文投稿中である。

⑫リウマチ疾患の病態における慢性腎臓病やメタボリック症候群(Mets)合併の意義:

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

⑬ Advanced stage の SHRSP における抗酸化治療の腎への影響:

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

⑭非ネフローゼ性CKDにおける高血圧性腎障害の感受性と細動脈硝子化病変:

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

⑮IgA腎症患者で細動脈硝子化病変合併の有無と臨床像の違い:

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

⑯血管内皮機能(FMD)と腎内小細動脈病変との関連:

腎生検例でFMDと腎内小細動脈病変が腎機能低下と共に平行に進行すること、また両者が互いに関連しておりhs-CRPが腎内小動脈病変に関連していることを明らかにし論文報告した。

⑰大動脈スティフネスと腎内小細動脈病変との関連:

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

2)循環器・心臓リハビリテーション部門

重症心不全治療、虚血性心疾患、末梢動脈疾患にお

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

①心筋症に関する研究:

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

②心疾患と酸化ストレスと血液レオロジーに関する研究:

心疾患を対象とし、ヒト心臓において産生される活性酸素や抗酸化力を測定し、各種の心疾患における酸化ストレスの違いを明らかにし、病態解明をめざす。

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

④血管内皮機能関連の臨床研究;FMD-J:FMD多施設共同観察研究:

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

2)FMD障害の成因についてのプロテオミクス解析(酸化ストレスの関与)。

3)糖尿病あるいは高血圧症例でのFMD値が頸動脈のIMT(intima media thickness)進行を予測できるか。現在症例登録中である。

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

⑤虚血性心疾患に関する研究:

1)冠動脈疾患患者に対する積極的脂質低下療法または通常脂質低下療法。

2)重症大動脈弁狭窄症患者の予後に関する前向き研究。

⑥心不全関連の臨床研究:

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

2)慢性心不全患者のβ遮断薬導入時認容性におけるASVの役割に関する研究

⑦虚血性心疾患患者及び末梢動脈患者の運動習慣、食生活と地域特異性の研究

⑧心房細動患者の脳卒中及び全身性塞栓症にリバロキサバンの有効性及び安全性評価

⑨家族性高コレステロール血症の実態解明と長期予後に関する研究

⑩動脈硬化関連の研究

⑪模擬血管モデル内での冠動脈ステント拡張時の挙動の研究

3)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、比較的新しい超音波検査技法として micro convex probe を用いた経口腔頸部血管超音波検査法について報告した。

②脳卒中地域連携および発症登録事業:

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脳卒中地域連携委員会のメンバーとして IT を活用したシステム作りに参画した。また、2011年7月から2012年6月までに登録された脳卒中急性期のデータについて分析し、県医学会総会で報告した。その後も年度毎のデータ分析を県医学会総会で報告する事を継続している。

③神経変性疾患: 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。沖縄県臨床痴呆研究会の活動にも積極的に参加し、臨床および社会的背景からも地域社会における啓蒙活動が重要ととらえ、現在、地域あるいは医療機関における講演会を開催している。塩酸ドネペジルが認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病の治療薬として病気の進行抑制効果を認められ、日常臨床で使用されるようになった。治療開始した症例について、治療効果の予測および判定の一手法として治療前後における臨床応用が可能となった MRI での volumetry 法 (VSRAD) や脳血流シンチグラム (ECD-SPECT) を施行し、評価を進めている。

④認知症地域連携:

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

⑤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。

⑥ボツリヌス治療が眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・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。

B. 研究業績

著 書

BD14001: 長浜一史, 大屋祐輔: 治療抵抗性高血圧とは何でしょうか?その頻度や要因と対策について教えてください, 薬を増量するタイミングを教えてください. 高血圧診療 Q&A155 エキスパートからの回答, 北風政史(編), 150-160, 中外医薬社, 東

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, 腎臓疾患の病態とメカニズムを研究している。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:

脳における骨髄由来細胞の分布または機能の異常が高血圧の病態に関与しているという仮説のもとに中枢性循環調節に関する検討を行っている。骨髄由来細胞の脳室内移植は高血圧ラットの血圧や心拍数へ明らかな影響を及ぼさなかったが、骨髄由来細胞は内皮細胞に比べ ACE2 や Mn-SOD を多く発現しており、また、長期にわたり脳内に生着していたことから、生着局所の脳内レニン-アンジオテンシン系を調節しうる可能性が考えられ、学会報告した。また、同研究を進展させ、中枢性機序を有する高血圧モデルで検討を進めている。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、学会発表を行った。DOCA 食塩高血圧ラットにおいても骨髄由来細胞の脳室内自家移植が交感神経活動の亢進を抑え、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高血圧ラットへの自家骨髄由来細胞の経気道移植は血管壁肥厚と炎症細胞浸潤を抑制し肺高血圧の悪化を抑制することを見出し、学会発表を行い、論文修正中である。

3. 先進医療の開発

血管新生治療(大屋, 石田ほか):

第二外科との共同研究で、H15 年度よりバージャー病および閉塞性動脈硬化症患者を対象に血管新生治療を開始した。治療プロトコルでは、G-CSF を筋注して末梢血に骨髄から血管内皮前駆細胞を含んだ骨髄由来単核球を動員し、これをアフエレーシスにより採取し、虚血部位に筋注している。いずれの患者においても自覚、他覚症状、検査所見の改善を認めた。この結果は論文報告した。バージャー病と拡張型心筋症を合併した重症虚血肢の症例に対して行なった G-CSF 併用骨髄由来単核球細胞移植の治療において心機能が改善したことを心筋シンチグラムで確認し、石原(垣花)が論文発表した。平成 22 年に先進医療実施機関として認定され、重症虚血肢に対して本治療を継続して行っている。

京, 2014.

BD14002: 長浜一史, 大屋祐輔: 高齢者治療抵抗例の要因とその対策. 高齢者高血圧の治療と管理, 楽木宏実(編), 先端医学社, 2014.

原 著

- OI14001: Sakima A, Kita T, Nakada S, Yokota N, Tamaki N, Etoh T, Shimokubo T, Kitamura K, Takishita S, Ohya Y. Diuretics enhance effects of increased dose of candesartan on ambulatory blood pressure reduction in Japanese patients with uncontrolled hypertension treated with medium-dose angiotensin II receptor blockers. *Clin Exp Hypertens* 36(1): 40-5, 2014.
- OI14002: Nagahama K, Inoue T, Kohagura K, Ishihara A, Kinjo K, Ohya Y. Hyperuricemia Predicts Future Metabolic Syndrome: A 4-Year Follow-up study of a Large Screened Cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 37(3): 232-238, 2014.
- OI14003: Iseki K. Epidemiology of Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *Clin Exp Nephrol* 18: 185-188, 2014.
- OI14004: Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, Kinjyo T, Maehara Y, Kinjyo K, Nagahama K, Sakima A, Iseki K, Ohya Y. Hypertriglyceridemia accompanied by increased serum complement component 3 and proteinuria in non-nephrotic chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 18: 453-460, 2014.
- OI14005: Shimamoto K, Hasebe N, Ito S, Kario K, Kimura K, Dohi Y, Kawano Y, Rakugi H, Horiuchi M, Imaizumi T, Ohya Y. Nifedipine controlled-release 40 mg b. i. d. in Japanese patients with essential hypertension who responded insufficiently to nifedipine controlled-release 40 mg q. d.: a phase III, randomized, double-blind and parallel-group study. *Hypertens Res* 37: 69-75, 2014.
- OI14006: Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira Y, Arakaki K, Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Igarashi T, Ueno S, Matsushita M, Ishiuchi S, Masuzaki H, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y, Tamura M, Tsutsui. Development of an experimentally useful model of acute myocardial infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse. *M. J Mol Cell Cardiol* 77: 29-41, 2014.
- OI14007: Tomiyama H, Yoshida M, Higashi Y, Takase B, Furumoto T, Kario K, Ohya Y, Yamashina A; sub-group study of FMD-J. Autonomic nervous activation triggered during induction of reactive hyperemia exerts a greater influence on the measured reactive hyperemia index by peripheral arterial tonometry than on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with hypertension. *Hypertens Res* 37(10): 914-8, 2014.
- OI14008: Ishida A, Nakachi-Miyagi M, Kinjo K, Iseki K, Ohya Y. A high normal ankle-brachial index is associated with proteinuria in a screened cohort of Japanese: the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study. *J Hypertens* 32(7): 1435-43, 2014.
- OI14009: Ishida A, Miyagi M, Kinjo K, Ohya Y. Age- and sex-related effects on ankle-brachial index in a screened cohort of Japanese: the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study(OPADS). *Eur J Prev Cardiol* 21(6): 712-8, 2014.
- OI14010: Miyagi T, Kohagura K, Ishiki T, Kochi M, Kinjyo T, Kinjyo K, Maehara Y, Sakima A, Iseki K, Ohya Y. Interrelationship between brachial artery function and renal small artery sclerosis in chronic kidney disease. *Hypertens Res* 37(9):

863-9, 2014.

- OI14011: Sakima H, Isa K, Nakachi K, Shiroma K, Tokashiki T, Ohya Y. A case of transient ischemic attack of hemodynamic origin induced by postprandial hypotension. *Rinsho Shinkeigaku* 54(2): 162-5, 2014.
- OI14012: Sugama I, Kohagura K, Yamazato M, Nakamura T, Shinzato T, Ohya Y. Superoxide dismutase mimetic, tempol, aggravates renal injury in advanced-stage stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 32(3): 534-41, 2014.
- OI14013: Amemiya K, Domei T, Iwabuchi M, Shirai S, Ando K, Goya M, Yokoi H, Nobuyoshi M. Impact of the bifurcation angle on major cardiac events after cross-over single stent strategy in unprotected left main bifurcation lesions: 3-dimensional quantitative coronary angiographic analysis. *Am J Cardiovasc Dis* 29(4): 168-76, 2014.
- OI14014: Kuramitsu S, Sonoda S, Yokoi H, Iwabuchi M, Nishizaki Y, Shinozaki T, Domei T, Hyodo M, Inoue K, Shirai S, Ando K, Nobuyoshi M. Long-term coronary arterial response to biodegradable polymer biolimus-eluting stents in comparison with durable polymer sirolimus-eluting stents and bare-metal stents: five-year follow-up optical coherence tomography study. *Atherosclerosis* 237(1): 23-9, 2014.
- OI14015: Nakahashi T, Arita T, Yamaji K, Inoue K, Yokota T, Hoshii Y, Fukunaga M, Nomura A, Watanabe H, Miura S, Isotani A, Soga Y, Ando K, Iwabuchi M, Yokoi H, Nosaka H, Yamagishi M, Nobuyoshi M. Impact of clinical and echocardiographic characteristics on occurrence of cardiac events in cardiac amyloidosis as proven by endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol* 20 176(3): 753-9, 2014.
- OI14016: Amemiya K, Yokoi H, Domei T, Shirai S, Ando K, Goya M, Iwabuchi M. Suppressing effects of standard-dose rosuvastatin therapy on the progression of coronary atherosclerosis in Japanese patients: the APOLLO study. *J Atheroscler Thromb* 21(12): 1298-307, 2014.
- OI14017: Kuramitsu S, Iwabuchi M, Yokoi H, Domei T, Sonoda S, Hiromasa T, Morinaga T, Kobayashi Y, Ohe K, Goya K, Yamaji K, Hyodo M, Soga Y, Kondo K, Shirai S, Ando K, Sakai K, Nobuyoshi M. Incidence and clinical impact of stent fracture after the Nobori biolimus-eluting stent implantation. *J Am Heart Assoc* 20;3(2):e000703. doi: 10.1161/JAHA.113.000703. 2014
- OI14018: Aizawa N, Nagahama K, Goya K, Yamazato S, Ikemiyagi H, Ohshiro K, Shinzato T, Higashiesato Y, Ishiki T, Yasu T, Iseki K, Ohya Y. Effective Treatment of Congestive Heart Failure Using Adaptive Servo-ventilation in an End-stage Renal Disease Patient on Hemodialysis. *Intern Med* 53: 2087-90, 2014.
- OD14001: 久田知治, 加治木選江, 長浜一史, 久木田一郎: 入院患者における転倒・転落の発生場所と傷害程度との関連. *医療の質・安全学会誌* 9: 201-206, 2014.
- OD14002: 野口克彦, 濱館直史, 松崎俊博, 坂梨まゆ子, 仲宗根淳子, 内田太郎, 新垣久美子, 久保田陽秋, 石内勝吾, 益崎裕章, 須加原一博, 大屋祐輔, 坂梨又郎, 筒井正人: Dihydrobiopterin による内皮型一酸化窒素合成酵素機能障害. *琉球医学会誌* 32 卷 1-2: 7-12, 2014.

症例報告

- CD14001: 田中照久, 平田哲生, 東新川実和, 岸本一人, 外間昭, 金城福則, 池宮城秀一, 大屋祐輔, 藤田次郎: イベルメクチン連続投与により軽快した糞線虫過剰感染症候群の1例. *Clinical Parasitology* 24 巻1号: 87-90, 2014.
- CD14002: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 仲地耕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 食後低血圧による血行力学的機序で一過性脳虚血発作をおこした1例. *臨床神経学* 54 巻2号: 162-165, 2014.
- CD14003: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 國場和仁, 波平幸裕, 金城よしの, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: Crowned dens syndrome を合併した急性期脳梗塞の1例. *脳卒中* 36 巻4号: 292-294, 2014.

総 説

- RD14001: 伊佐勝憲, 大屋祐輔: 脳出血. *循環器疾患最新の治療* 2014-2015: 395-397, 2014.
- RD14002: 大屋祐輔: 第一選択薬以外の降圧薬の位置づけ. *血圧* 別冊 21(8): 56-57, 2014.
- RD14003: 崎間洋邦: 頸動脈プラークと無症候性頸動脈狭窄の評価とその管理. *沖縄県医師会報* Vol. 50 No. 5: 1-5, 2014.
- RD14004: 崎間洋邦, 大屋祐輔: 高血圧性脳症. *日本臨床* 72 巻 増刊号 7: 569-572, 2014.
- RD14005: 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 慢性腎臓病と認知症. *腎・高血圧の最新医療* 第3巻第4号: 207-211, 2014.
- RD14006: 大屋祐輔: 高血圧について～高血圧治療ガイドライン 2014 の概略～. *沖縄県医師会報* Vol. 50 No. 11: 71-76, 2014.
- RD14007: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 各種 ARB と Ca 拮抗薬配合薬の使い分けと注意点とは何ですか?. *モダンフィジシャン* Vol. 34 No. 12: 1421-1424, 2014.
- RD14008: 長浜一史, 大屋祐輔: JNC8 を検証する「国における複数の高血圧治療ガイドライン」. *血圧* 21: 691-698, 2014.
- RD14009: 長浜一史, 大屋祐輔: 特殊条件下の高血圧「高血圧緊急症/切迫症;概論」. *日本臨床* 72: 559-564, 2014.
- RD14010: 長浜一史, 大屋祐輔: 高血圧治療ガイドライン 2014 から見たハイリスク高血圧に対するβ遮断薬の選択. *Medicament News* 2171: 4-5, 2014.
- RD14011: 石田明夫, 大屋祐輔: 【高血圧症 臨床の要点-JSH2014 を踏まえたエキスパートからの提言】初診患者へのアプローチ 二次性高血圧の特徴と診断. *内科* 114 巻3号: 391-395, 2014.
- RD14012: 崎間洋邦, 大屋祐輔: 【最新臨床脳卒中学[下]-最新の診断と治療-】その他の脳血管障害と類縁疾患 高血圧性脳症. *日本臨床* 72 巻増刊 7 最新臨床脳卒中学(下): 569-572, 2014.
- RD14013: 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 【腎高血圧と認知症】慢性腎臓病と認知症. *腎・高血圧の最新治療* 3巻4号: 207-211, 2014.
- RD14014: 又吉哲太郎, 大屋祐輔: 【高血圧薬物療法を見直す-降圧薬の単剤, 併用, 配合剤-】ARB と利尿薬の配合剤 その開発の経緯と高血圧治療における現在の位置づけ. *Circulation* 4 巻5号: 56-64, 2014.
- RD14015: 井上卓, 大屋祐輔: 【最新臨床高血圧学-高血圧治療の最前線-】Pre-hypertension の病態と進展予測. *日本臨床* 72 巻増刊 6 最新臨床高血圧学: 696-699, 2014.
- RD14016: 長浜一史, 大屋祐輔: 【JSH2014 を読み解く-GI改訂の機会に, あなたの高血圧診療を見直しませんか?-】高血圧診療アップデート 高血圧緊急症. *治療* 96 巻5号:

881-884, 2014.

- RD14017: 大屋祐輔: JSH2014 議論は尽くされたか 降圧治療の基本・降圧薬の選択 第一選択薬以外の降圧薬の位置づけ. 血圧 21 巻 8 号: 704-705, 2014.
- RD14018: 山里正演, 中村卓人, 大屋祐輔: 【外来で汎用される薬剤の上手な使い方】各種薬剤の選び方と上手な使い方 アンジオテンシン受容体遮断薬 (ARB). 臨牀と研究 91 巻 3 号: 333-337, 2014.
- RD14019: 幸地政子, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 浮腫・体液過剰の治療-利尿薬抵抗性のときはどうするか-. Medical Practice 31 巻 5 号: 816-821, 2014.
- RD14020: 山里正演, 中村卓人, 大屋祐輔: 【交感神経と高血圧】レニン・アンジオテンシン系と交感神経. 血圧 21 巻 1 号: 12-19, 2014.
- RD14021: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 【高血圧診療の up to date】二次性高血圧. 臨牀と研究 91 巻 1 号: 34-38, 2014.
- RD14022: 名嘉地めぐみ, 大屋祐輔: 【高血圧患者さんを理解して看護のエキスパートに!】高血圧の薬にはどんなものがあるの?. Heart 4 巻 2 号: 45-52, 2014.
- RD14023: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 大屋祐輔: 【神経症候群(第 2 版)-その他の神経疾患を含めて-】血管障害 その他 脂質代謝異常と脳血管障害. 日本臨床 別冊神経症候群 I: 500-503, 2014.
- RD14024: 又吉哲太郎, 大屋祐輔: 【高血圧治療ガイドライン JSH2014-何が変わり, どこがポイントか Part2-】高血圧緊急症. 血圧 21 巻 5 号: 456-460, 2014.
- RD14025: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 【CKD における高血圧治療-ガイドラインから見える考え方】CKD における降圧目標は? 130/80 mmHg 未満の立場から. 腎と透析 75 巻 4 号: 527-532, 2014.
- RD14026: 石田明夫, 大屋祐輔: 【家庭血圧-これからの高血圧個別治療へ-】治療抵抗性高血圧. カレントセラピー 32 巻 3 号: 280-285, 2014.
- RD14027: 石田明夫: ABI と蛋白尿. 血圧 21 巻 12 号: 994-995, 2014.

国際学会発表

- PI14001: Kohagura K, Zamami R, Kinjyo T, Miyagi T, Kochi M, Ohya Y, Iseki K. Effects of Hyperuricemia and Hypertension on Renal arteriolopathy in Chronic Kidney Disease Patients. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014, Tokyo. 2014.
- PI14002: Miyagi T, Kohagura K, Ishiki T, Kochi M, Kinjyo T, Zamami R, Ishida A, Sakima A, Iseki K, Ohya Y. An association between hyperuricemia and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. 8th International Congress on Uremia Research and Toxicity 2014, Okinawa. Japan. 2014.
- PI14003: Zamami R, Kohagura K, Iseki K, Ohya Y. Effect of Arteriolar Hyalinosis on the Blood Pressure-dependent proteinuria in Non-nephrotic Chronic Kidney Disease. ASN Kidney Week, Philadelphia. 2014.
- PI14004: Yamazato M, Nakamura T, Ishida A, Yamazato Y, Ohya Y. Intracerebroventricular Administration of Autologous Bone Marrow-derived Cells Attenuates Inflammation and increase in AT1 receptor in the brain of angiotensin II initiated hypertensive rats. AHA High Blood Pressure Research 2014 Scientific Sessions, San Francisco CA. 2014.

- PI14005: Ishiki T, Iwabuchi M, Ohya Y. Anchor-monorail Technique Using Goose-neck Snare for Challenging Case in CRT Implantation. 19th CARDIOVASCULAR SUMMIT TCTAP, Korea. 2014
- PI14006: Tokashiki T, Ishida A, Nishihira J, Higashiuesato Y, Ohya Y. Lower Ankle-Brachial Index is associated with future decline of cognitive function in a community-dwelling population aged 80 years and over. Joint Meeting ESH-ISH HYPERTENSION, Greece. 2014.
- PI14007: Nakamura T, Yamazato M, Ishida A, Yamazato Y, Sakima A, Ohya Y: Intracerebroventricular administration of autologous bone marrow-derived cells attenuates cardiac perivascular fibrosis in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. Joint Meeting ESH-ISH HYPERTENSION, Greece. 2014.
- PI14008: Miyagi T, Kohagura K, Yamazato M, Ishida A, Sakima A, Iseki K, Ohya Y. Relationship between aortic stiffness and renal small artery sclerosis in patients with chronic kidney disease. ASN kidney week, Philadelphia. 2014.
- PI14009: Abe Y, Kajiki Y, Nagahama K, Murayama S, Kukita I, Shimoji T. Simulation education in patient safety: Improvement of nurses' patient and medication identification errors. LARMM 3rd World Congress of Clinical Safety, Spain. 2014.
- PI14010: Nishihira J, Tokashiki T, Higasiuesato Y, Ohya, Dodge H.H. Associations between Plasma omega-3 Fatty Acid Levels and the MMSE, American Neurological Association's annual meeting 2014 Dementia and Aging Sessions, Baltimore MD. 2014.
- PI14011: Takemura K, Obara H, Irie S, Damon H Sakai, Ashimine K, Richard T kasuya, Ohya Y: THE Hawaii Okinawa medical Education Fellowship;international collaboration for faculty development. Western Group on Educational Affairs(WGEA) Regional Conference in Honolulu, Hawaii. 2014.
- PI14012: Abe Y, Matayoshi T: Simulation training develops motivation and self-efficacy of medical students at their early phase of 1st grade. Western Group on Educational Affairs(WGEA) Regional Conference in Honolulu, Hawaii. 2014.
- PI14013: Kinjo Y, Ishida A, Tokashiki T, Kinjo K, Ohya Y: High-normal ankle-brachial index(ABI) Is associated with cerebral microbleeds in screened cohort of japanese:The OPAD study. Joint Meeting ESH-ISH HYPERTENSION, Greece. 2014.
- PI14014: Yamazato Y, Ishida A, Fujita J, Ohya Y: Effectiveness of interatracheal delivery of autologus bone marrow-derived cells into the lungs of monorotaline-induced pulmonary hypertension model rats. Joint Meeting ESH-ISH HYPERTENSION, Greece. 2014.

国内学会発表

- PD14001: 古波蔵健太郎: 心腎危険因子としての高尿酸血症 一腎内細動脈症の重要性一. 第44回日本腎臓学会東部学術大会, 新宿区, 2014.
- PD14002: 石田明夫, 名嘉地めぐみ, 金城幸善, 大屋祐輔: 足関節上腕血圧比(ABI)は左室肥大と関連する. 第37回日本高血圧学会総会, 横浜市, 2014.
- PD14003: 石田明夫: ABIと蛋白尿-足関節血圧は蛋白尿と関連する-. 第18回腎と高血圧研究会, 那覇市, 2014.

- PD14004: 宮城あゆみ, 長浜一史, 大屋祐輔, 井上卓, 比嘉政昭: 高血圧, 肥満と脂肪肝の関連: 沖縄県の間ドック受診者における断面的検討. 第 37 回日本高血圧学会総会, 横浜市, 2014.
- PD14005: 相澤直輝, 井関邦敏, 大屋祐輔: 心不全合併透析患者に対するオートセット CS～血行動態から考えるオートセット CS の適応～. 心不全 ASV リサーチ・フォーラム 第 2 回学術集会, 基調発表, 東京, 2014.
- PD14006: 相澤直輝, 大屋祐輔: チームではじめるオートセット CS～心不全患者に対する包括的な取り組み～. 第 8 回九州心臓リハビリテーション研究会, モーニングセミナー, 沖縄, 2014.
- PD14007: 相澤直輝, 石原綾乃, 伊敷哲也, 大屋祐輔: 慢性血栓閉塞性肺高血圧症 (CTEPH) に対する バルーン肺動脈形成術 (BPA) の有効性を心肺運動負荷試験 (CPX) でフォローした 1 症例. 第 62 回日本心臓病学会, 仙台, 2014.
- PD14008: 相澤直輝, 當間裕一郎, 池宮城秀一, 大城克彦, 新里朋子, 岩淵成志, 大屋祐輔: Clinical Features and In-hospital Management of Acute Decompensated Heart Failure in End-stage Renal Disease Patients. 第 18 回日本心不全学会, 大阪, 2014.
- PD14009: 相澤直輝, 井関邦敏, 大屋祐輔: 心不全を合併した透析患者に対する Adaptive Servo-Ventilation の有効性. 第 14 回中西腎不全研究会, 香川, 2014.
- PD14010: 山里正演, 中村卓人, 石田明夫, 山里代利子, 大屋祐輔: 骨髄由来細胞の脳室内自家移植はアンジオテンシン II 持続投与による脳内の炎症および AT1 受容体の発現増加を抑制する. 第 37 回日本高血圧学会総会, 横浜市, 2014.
- PD14011: 潮平親哉, 永田春乃, 財間智士, 浅田宏史, 榎田徹, 山里将一朗, 相澤直輝, 當間裕一郎, 池宮城秀一, 大城克彦, 新里朋子, 伊敷哲也, 岩淵成志, 大屋祐輔: Sirolimus-eluting stent (SES) の異なった後期冠動脈イベントを認めた一例. 第 116 回日本循環器学会九州地方会, 福岡市, 2014.
- PD14012: 田中わかな, 座間味亮, 金城孝典, 幸地政子, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 自律神経障害患者の血圧コントロールに苦慮した 1 例. 第 304 回日本内科学会九州地方会, 福岡市, 2014.
- PD14013: 池宮城七重, 當間裕一郎, 潮平親哉, 浅田宏史, 山里将一朗, 新里朋子, 伊敷哲也, 岩淵成志, 大屋祐輔: 心肺停止蘇生後にたこつぼ型心筋症様の所見を呈したが高度の冠攣縮が誘発された 1 例. 第 304 回日本内科学会九州地方会, 福岡市, 2014.
- PD14014: 長島亮太郎, 國場和仁, 波平幸裕, 金城よしの, 城間加奈子, 伊佐勝憲, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: メトロニダゾール脳症の 1 例. 第 304 回日本内科学会九州地方会, 福岡市, 2014.
- PD14015: 金城よしの, 石田明夫, 伊佐勝憲, 崎間洋邦, 國場和仁, 波平幸裕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 上腕足首脈波伝播速度で示される動脈スティフネスと虚血性脳卒中患者における脳内微小出血の関連. 第 39 回日本脳卒中学会総会, 大阪市, 2014.
- PD14016: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 國場和仁, 金城よしの, 波平幸裕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 進行癌患者における脳塞栓症の頭部 MRI 拡散強調画像の検討. 第 39 回日本脳卒中学会総会, 大阪, 2014.
- PD14017: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 國場和仁, 金城よしの, 波平幸裕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: B-flow を用いた頸部血管超音波検査で内頸動脈に intimal flap 様所見

が観察される症例の検討. 第 33 回日本脳神経超音波学会総会, 盛岡, 2014.

- PD14018: 名嘉太郎, 國場和仁, 山本慧, 宮城朋, 山城貴之, 波平幸裕, 城間加奈子, 崎間洋邦, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 血小板療法下に脳梗塞を発症した Buerger 病の 1 例. 第 207 回日本神経学会九州地方会, 由布市, 2014.
- PD14019: 國場和仁, 崎間洋邦, 金城よしの, 波平幸裕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 頸部血管超音波検査で Oscillating thrombus の継時的変化を観察した 2 例. 第 33 回日本脳神経超音波学会総会, 盛岡市, 2014.
- PD14020: 國場和仁, 崎間洋邦, 金城よしの, 波平幸裕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 再発性脳梗塞の発症にソラフェニブの関与が考えられた 1 例. 第 206 回日本神経学会九州地方会, 宮崎市, 2014.
- PD14021: 國場和仁, 崎間洋邦, 波平幸裕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 脳梗塞を合併した無菌性髄膜炎の 1 例. 第 208 回日本神経学会九州地方会, 沖縄, 2014.
- PD14022: 安仁屋文香, 崎間敦, 小浜敬子, 山里正演, 古波蔵健太郎, 安隆則, 岩淵成志, 大屋祐輔: エイコサペンタエンサン/アラキドン酸比は食習慣を反映している. 第 3 回高血圧フォーラム, 広島市, 2014.
- PD14023: 安仁屋文香, 崎間敦, 小浜敬子, 上原美郷, 金城昇, 大屋祐輔: 高血圧患者における生活習慣の修正に関するアドヒアランスとその課題. 第 36 回沖縄県公衆衛生学会, 那覇市, 2014.
- PD14024: 安仁屋文香, 小浜敬子, 崎間敦, 上原美郷, 金城昇, 大屋祐輔: 高血圧患者における野菜摂取量の実態: 簡易型自記式食事歴法質問票と尿中カリウム/クレアチニン比をもちいた検討. 日本健康心理学会第 27 回大会, 恩納村, 2014.
- PD14025: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 岩田剛, 豊見山直樹, 我謝道弘, 渡嘉敷崇, 山本明, 仲地聡, 饒波正博, 比嘉靖, 喜納美津男, 高良英一, 石川清和, 大屋祐輔, 安里哲好: おきなわ脳卒中地域連携委員会パスシート分析結果 (平成 24 年度, 急性期). 第 117 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2014.
- PD14026: 崎間敦, 安仁屋文香, 小浜敬子, 山里正演, 古波蔵健太郎, 又吉哲太郎, 石田明夫, 大屋祐輔: 高血圧患者における生活習慣の修正の実態. 第 3 回臨床高血圧フォーラム, 広島市, 2014.
- PD14027: 小浜敬子, 崎間敦, 安仁屋文香, 山里正演, 古波蔵健太郎, 又吉哲太郎, 石田明夫, 大屋祐輔: 減塩意識と食塩摂取量: 随時尿法と簡易型自記式食事歴法質問票を用いた検討. 第 3 回臨床高血圧フォーラム, 広島市, 2014.
- PD14028: 池宮城秀一, 崎間敦, 安隆則, 岩淵成志, 大屋祐輔: Impact of strict control of low density lipoprotein cholesterol on blood rheology in patients with arteriosclerotic cardiovascular disease. 第 78 回循環器学会学術集会, 東京都, 2014.
- PD14029: 池宮城秀一, 崎間敦, 安隆則, 岩淵成志, 大屋祐輔: N-3 polyunsaturated fatty acid and blood rheology. 第 78 回循環器学会学術集会, 東京都, 2014.
- PD14030: 山城貴之, 金城よしの, 國場和仁, 波平幸裕, 城間加奈子, 崎間洋邦, 渡嘉敷崇: 胎児型後大脳動脈を介し前方循環と後方循環に梗塞巣を呈した心原性脳塞栓症の 1 例. 第 117 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2014.
- PD14031: 山城貴之, 崎間洋邦, 國場和仁, 名嘉太郎, 宮城朋, 波平幸裕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: MRI Black Blood Imaging と BPAS で経時変化を確認した椎骨

脳底動脈解離の二例. 第一回沖縄脳卒中診断・治療研究会, 沖縄, 2014.

- PD14032: 潮平親哉, 大城克彦, 永田春乃, 呉屋薫, 財間智士, 宮城あゆみ, 山里将一朗, 當間裕一郎, 池宮城秀一, 新里朋子, 伊敷哲也, 岩淵成志, 大屋祐輔: Sirolimus-eluting stent (SES) の異なった後期冠動脈イベントを認めた一例. ARIA2014, 福岡市, 2014.
- PD14033: 南部路治, 呉屋太造, 天久達二, 新里朋子, 相澤直輝, 宮城あゆみ, 崎間敦, 大屋祐輔: 末梢動脈疾患・虚血性心疾患の低身体活動患者では食事療法および運動療法の啓発とその実践が重要である. 第 77 回 日本循環器学会, 東京, 2014.
- PD14034: 南部路治, 呉屋太造, 天久達二, 新里朋子, 相澤直輝, 宮城あゆみ, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 心疾患患者における仰臥位用負荷量可変式エルゴメータ(てらすエルゴ)を用いた運動療法が腎機能に与える影響について. 第 3 回日本腎臓リハビリテーション学会, 福岡, 2014.
- PD14035: 南部路治, 呉屋太造, 天久達二, 新里朋子, 相澤直輝, 宮城あゆみ, 崎間敦, 大屋祐輔: 末梢動脈疾患患者および虚血性心疾患患者の身体活動量の頻度および強度. 第 33 回日本臨床運動療法学会, 大阪, 2014.
- PD14036: 南部路治, 呉屋太造, 天久達二, 新里朋子, 相澤直輝, 宮城あゆみ, 崎間敦, 大屋祐輔: 腎機能は虚血性心疾患患者の身体活動量に影響している. 第 8 回九州心臓リハビリテーション研究会, 沖縄, 2014.
- PD14037: 呉屋太造, 南部路治, 天久達二, 新里朋子, 相澤直輝, 宮城あゆみ, 大屋祐輔: 脳血管障害を合併し積極的運動介入により自宅退院に至った植込み型補助人工心臓 (EVAHEART) 症例. 第 8 回九州心臓リハビリテーション研究会, 沖縄, 2014.
- PD14038: 宮城あゆみ, 當間裕一郎, 山里将一朗, 天久達二, 呉屋太造, 南部路治, 相澤直輝, 新里朋子, 伊敷哲也, 岩淵成志, 大屋祐輔: 重症心不全患者の心臓移植登録とリハビリテーション. 第 8 回九州心臓リハビリテーション研究会, 沖縄, 2014.
- PD14039: 佐久間博明, 城間弥生, 吉原昌志, 渡具知久子, 天久達二, 呉屋太造, 南部路治, 新里朋子, 國吉幸男, 大屋祐輔: 看護師主導で行う術後運動負荷試験の効果～心臓リハビリテーション導入による病棟の変化をみる～. 第 20 回日本心臓リハビリテーション, 京都, 2014.
- PD14040: 石原綾乃, 比嘉啓, 田名毅, 長浜一史, 大屋祐輔: 一般内科クリニックにおける心房細動患者に対する抗凝固療法の現状: 脳梗塞および出血リスク. 第 62 回日本心臓病学会, 仙台, 2014.
- PD14041: 石原綾乃, 比嘉啓, 田名毅, 長浜一史, 大屋祐輔: 一般内科クリニックにおける, 心房細動に対する抗凝固療法と血圧管理の現状. 第 37 回日本高血圧学会, 横浜, 2014.
- PD14042: 宮城あゆみ, 長浜一史, 大屋祐輔: 高血圧, 肥満と脂肪肝の関連: 沖縄県の人間ドック受診者における断面的検討. 第 37 回日本高血圧学会, 横浜, 2014.
- PD14043: 西平淳子, 渡嘉敷崇, 東上里康司, 大屋祐輔: 80 歳以上高齢者における ω -3 系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) と MMSE との関係性. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.
- PD14044: 石田明夫: Age Dependency of Ankle, Brachial and Central Systolic Blood Pressure: A Cross sectional Observation Study. 第 78 回日本循環器学会学術集会, 東京, 2014.

- PD14045: 池宮城秀一: Impact of Strict Control of Low Density Lipoprotein Cholesterol on Blood Rheology in Patients with Arteriosclerotic Cardiovascular Disease. 第 78 回日本循環器学会学術集会, 東京, 2014.
- PD14046: 座間味亮: 非ネフローゼ性慢性腎臓病における細動脈硝子化変化の血圧と蛋白尿の関連に及ぼす影響. 第 57 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014.
- PD14047: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 座間味亮, 金城孝典, 幸地政子, 山里正演, 石田明夫, 井関邦敏, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における前腕動脈血管機能と腎内小動脈硬化との相互関連. 第 57 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014.
- PD14048: 金城孝典, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: IgA 腎症における腎内細動脈硝子化病変と臨床像の関連. 第 57 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014.
- PD14049: 山本慧, 當間裕一郎, 山里将一郎, 池宮城秀一, 大城克彦, 新里朋子, 伊敷哲也, 岩淵成志, 大屋祐輔: 失神を繰り返す, 薬剤負荷 head-up tilt test (HUT) で神経調節性失神を診断した高齢糖尿病患者の 1 例. 第 306 回日本内科学会九州地方会, 鹿児島, 2014.
- PD14050: 古波蔵健太郎, 宮城剛志, 座間味亮, 長浜一史, 崎間敦, 井関邦敏, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における肥満合併高血圧と尿蛋白, 腎内細動脈症との関連. 第 37 回日本高血圧学会総会, 横浜, 2014.
- PD14051: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 山里正演, 石田明夫, 崎間敦, 大屋祐輔: 慢性腎臓病患者における大動脈スティフネスと腎内小動脈病変との関連. 第 37 回日本高血圧学会総会, 横浜, 2014.
- PD14052: 南部路治, 呉屋太造, 天久達二, 新里朋子, 宮城あゆみ, 相澤直輝, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 慢性腎臓病患者における腎機能障害の重症度と身体活動との関連. 第 5 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, 東京, 2014.
- PD14053: 座間味亮, 金城孝典, 幸地政子, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 自律神経障害患者の血圧コントロールに苦慮した 1 例. 第 3 回臨床高血圧フォーラム, 広島, 2014.
- PD14054: 金城興次郎: 沖縄県における糖尿病合併透析患者の治療の現状. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会, 神戸, 2014.
- PD14055: 崎間敦, 仲田清剛, 大屋祐輔: 亜熱帯気候の沖縄本島地方における脳卒中病型の季節変動性についての検討. 第 37 回日本高血圧学会総会, 横浜市, 2014.
- PD14056: 植田真一郎, 井上卓, 森本剛, 安隆則, 新崎修, 大屋祐輔, 野出孝一; 糖尿病合併冠動脈疾患研究グループ: 糖尿病合併冠動脈疾患 血圧コントロールとアウトカムに関するコホート研究. 第 37 回日本高血圧学会総会. 横浜市, 2014.
- PD14057: 中村敏子, 藤田恵, 荒川仁香, 田辺晶代, 市原淳弘, 野出孝一, 大屋祐輔: 他の医療系学会における男女共同参画に対する取り組みについて. 第 37 回日本高血圧学会総会, 横浜市, 2014.
- PD14058: 野出孝一, 中村敏子, 大屋祐輔: 男女共同参画アンケート報告. 第 37 回日本高血圧学会総会, 横浜市, 2014.
- PD14059: 大屋祐輔: 生活習慣病の包括的指導法 高血圧・循環器疾患予防療養指導士創設に向けて 高血圧・循環器病予防療養指導士制度(案)の概略. 第 37 回日本高血圧学会総会, 横浜市, 2014.
- PD14060: 國場和仁, 崎間洋邦, 金城よしの, 波平幸裕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 再発性脳梗塞の発症にソラフェニブの関与が考えられた 1 例. 第 206 回日本神経学

会九州地方会, 宮崎市, 2014.

- PD14061: 武村克哉, 宮平栄理子, 瑞慶覧涼子, 金城隆展, 大屋祐輔, 上里博: 地域医療研修施設間における研修目標到達度自己評価の比較検討. 第46回日本医学教育学会総会および大会, 和歌山市, 2014.
- PD14062: 古波蔵健太郎, 宮城剛志, 井関邦敏, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における高尿酸血症と腎内細動脈病変の関連に対する喫煙の影響. 第57回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2014.
- PD14063: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 金城興次郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 非ネフローゼ性慢性腎臓病における細動脈硝子化病変の血圧と蛋白尿の関連に及ぼす影響. 第57回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2014.
- PD14064: 金城孝典, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: IgA腎症における腎内細動脈硝子化病変と臨床像の関連. 第57回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2014.
- PD14065: 幸地政子, 古波蔵健太郎, 中村卓人, 座間味亮, 金城孝典, 宮城剛志, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: 特発性膜性腎症におけるRA系抑制薬を中心とした初期治療による尿蛋白減少効果. 第57回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2014.
- PD14066: 石田明夫, 井関邦敏, 大屋祐輔: 足関節上腕血圧比(ABI)は動脈スティフネスや蛋白尿と関連する. 第57回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2014.
- PD14067: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 座間味亮, 金城孝典, 幸地政子, 山里正演, 石田明夫, 井関邦敏, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における前腕動脈血管機能と腎内小動脈硬化との相互関連. 第57回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2014.
- PD14068: 大屋祐輔: 高血圧治療が疾病発症の一次予防に果たす役割. 第50回日本循環器病予防学会学術集会, 京都市, 2014.
- PD14069: 國場和仁, 崎間洋邦, 金城よしの, 波平幸裕, 城間加奈子, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 頸部血管超音波検査でOscillating thrombusの経時変化を観察した2例. 第33回日本脳神経超音波学会総会, 盛岡市, 2014.
- PD14070: 座間味亮, 山里正演, 金城孝典, 幸地政子, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 井関邦敏, 大屋祐輔: 血圧コントロールに苦慮した自律神経障害患者の1例. 第3回臨床高血圧フォーラム, 広島市, 2014.
- PD14071: 崎間敦, 安仁屋文香, 小浜敬子, 山里正演, 古波蔵健太郎, 又吉哲太郎, 石田明夫, 大屋祐輔: 高血圧患者における生活習慣の修正の実態. 第3回臨床高血圧フォーラム, 広島市, 2014.
- PD14072: 波平幸裕, 金城よしの, 城間加奈子, 國場和仁, 崎間洋邦, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 妊娠を契機にdystonia症状の増悪を認め, 出産後レボドパ内服により症状の著明な改善を認めた1例. 第205回日本神経学会九州地方会, 福岡市, 2014.

その他の刊行物

- MD14001: 佐藤直, 板橋綾香, 阿部幸恵, 大屋祐輔: おきなわクリニカルシミュレーションセンターの運営Wet lab開設に焦点をあてて. 日本シミュレーション医療教育学会雑誌 2巻: 54-56, 2014.
- MD14002: 佐藤直, 板橋綾香, 阿部幸恵, 大屋祐輔: シミュレータや医療物品の管理 医療資格を有しないセンタースタッフへの配慮・工夫に焦点をあてて. 日本シミュレーション医療教育学会雑誌 2巻: 51-53, 2014.
- MD14003: 板橋綾香, 佐藤直, 阿部幸恵, 大屋祐輔: シミュレーションセンターの運営方法の工夫 申込みから利用まで. 日本シミュレーション医療教育学会雑誌 2: 47-50,

2014.

- MD14004: 板橋綾香, 佐藤直, 阿部幸恵, 大屋祐輔: シミュレーションスペシャリストの役割. 日本シミュレーション医療教育学会雑誌 2: 44-46, 2014.
- MD14005: 山科章, 苅尾七臣, 小原克彦, 佐田政隆, 菅原順, 鈴木洋通, 高沢謙二, 富山博史, 野出孝一, 橋本潤一郎, 東幸仁, 藤代健太郎, 松尾汎, 宮田哲郎, 宗像正徳, 綿田裕孝, 伊賀瀬道也, 絵本正憲, 小形幸代, 尾山純一, 重松邦広, 杉山正悟, 野間玄督, 松本知沙, 三田智也, 宮下洋, 宮田昌明, 山田博胤, 渡部芳子, 大屋祐輔, 久木山清貴, 朔啓二郎, 砂川賢二, 日本循環器学会, 日本高血圧学会, 日本心臓病学会, 日本腎臓学会, 日本超音波医学会, 日本糖尿病学会, 日本動脈硬化学会, 日本脈管学会, 日本臨床生理学会, 日本老年医学会: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011-2012 年度合同研究班報告) 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン(解説), 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2013 巻: 3-112, 2014.
- MD14006: 山科章, 苅尾七臣, 小原克彦, 佐田政隆, 菅原順, 鈴木洋通, 高沢謙二, 富山博史, 野出孝一, 橋本潤一郎, 東幸仁, 藤代健太郎, 松尾汎, 宮田哲郎, 宗像正徳, 綿田裕孝, 伊賀瀬道也, 絵本正憲, 小形幸代, 尾山純一, 重松邦広, 杉山正悟, 野間玄督, 松本知沙, 三田智也, 宮下洋, 宮田昌明, 山田博胤, 渡部芳子, 大屋祐輔, 久木山清貴, 朔啓二郎, 砂川賢二, 日本循環器学会, 日本高血圧学会, 日本心臓病学会, 日本腎臓学会, 日本超音波医学会, 日本糖尿病学会, 日本動脈硬化学会, 日本脈管学会, 日本臨床生理学会, 日本老年医学会: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011-2012 年度合同研究班報告) 【ダイジェスト版】血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン(解説), 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2013 巻: 113-145, 2014.



A. 研究課題の概要

1. 肝門型胆道癌切除における切除術式の開発（白石祐之，石野信一郎，西巻正）

高度進行胆道癌に対する肝門構造の一括切除術式を独自の手術術式として開発してきたが，その中でも血行再建(処理)術式が一括切除を達成するためにもっとも重要な手段である。これに関して，全生存曲線，手術時間，出血量，長期生存例の解析，特に高齢者における成績(耐術および中長期予後)についての分析を施行した。また高度進行胆道癌に対して導入している術前後の化学療法の効果についても，その成績を臨床因子との関連などの観点から分析した。

2. 肝胆膵領域での腹腔鏡下低侵襲手術手技（白石祐之，石野信一郎，西巻正）

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

3. 進行食道癌に対するDCS療法の検討(狩俣弘幸，下地英明，西巻正)

進行食道癌は，未だに治療困難で予後不良の癌の一つである。これまで，我々は進行食道癌の予後改善を目的に，集学的治療を行い，その有用性を報告してきた。一方，最近JCOG9907の結果よりStage II/III食道癌に対する術前化学療法の有用性が明らかにされ，術前化学療法が食道癌の標準治療とされている。

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。我々はStage III/IVといった進行胃癌に対する，DCS(TS-1，DOC，CDDP)療法の有効性報告してきた。現在，進行食道癌に対するDCS療法の治療効果と安全性について検討中である。

4. HER2過剰発現の治療切除不能な進行・再発胃癌に対してトラスツズマブを含む併用化学療法を行った症例の治療成績の観察研究(KSCC1105)（下地英明，西巻正，狩俣弘幸）

国際共同第Ⅲ相臨床試験であるToGA試験の結果に基づき，2011年3月10日に「HER2陽性の治療切除不能な進行・再発胃癌」に対しトラスツズマブの適応が承認された。これまで，日本

人のHER2過剰発現が確認された進行・再発胃癌に対しトラスツズマブを使用し，継続的に観察された報告はない。今回，HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発胃癌に対し，トラスツズマブを含む併用化学療法を施行した症例のデータを収集し，トラスツズマブ併用化学療法の安全性と有効性等を検討する多施設共同の観察研究に参加施行中である。

5. 胃癌肝限局性転移の外科治療に関する後ろ向きコホート研究(KSCC1302)（下地英明，西巻正，狩俣弘幸）

胃癌取り扱い規約14版および胃癌治療ガイドライン2010年10月改訂版第3版では，肝転移はM1と診断され，根治切除不能と判断される。このため，標準的治療は全身化学療法であり，肝転移は全身病と考えられ外科的治療は否定的である。しかしながら，肝臓への単独転移で切除可能な場合には肝部分切除やラジオ波焼灼が考慮され，良好な成績が散見されるが，胃癌の肝限局性転移症例に対する外科治療の有用性は未だ不明である。

胃癌肝限局性転移の外科治療の意義を明らかにすべく，多施設による胃癌肝限局性転移の外科治療が施行された症例の後ろ向きコホート研究を，主要評価項目：全生存期間，副次的評価項目：無増悪生存期間(再発を含む)，探索的評価項目：肝転移外科治療後の予後因子とし，多施設共同の後ろ向きコホート研究に参加施行中である。

6. 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，西巻正，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。

7. 腹腔鏡補助下胃切除術 (狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正)

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

8. 進行胃癌に対するDCS療法の検討 (狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正)

進行再発胃癌に対する化学療法としては、TS-1/CDDP療法(JCO9905)やTS-1/DOC療法が主に行われているが、いまだ効果の少ない症例も多い。最近、三剤併用療法(DCS: TS-1, DOC, CDDP)の効果が期待されている。我々はStage III/IVといった進行胃癌に対し、DCS療法を行っており、全ての症例でSD~PRの効果を受けているが、骨髄抑制が強く副作用も認めている。現在、進行胃癌に対するDCS療法の治療効果と安全性について検討中である。

9. 機能温存直腸癌手術に関する研究 (佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正)

下部直腸癌に対する手術は腫瘍が肛門に近い場合は腹会陰式直腸切断術の適応として肛門機能を廃絶する手術が行われてきた。しかし、昨今の直腸肛門機能および下部直腸癌の病態研究よりこれまでの癌の進展様式の実情が明らかになり、その結果、これまで腹会陰式直腸切断術の適応であった疾患が肛門機能を温存した手術でも十分治癒切除が可能である事が分かってきた。また、内肛門括約筋切除および結腸肛門吻合を中心とした手術技術の向上とあいまって根治性、安全性の確立がなされてきていた。下部直腸癌に対する肛門括約筋温存術は次第に広く普及しつつあり、専門施設ではもはや標準手術となりつつある。当初は内肛門括約筋を一部切除し、腫瘍切除する手技であったが、最近では内括約筋全切除、内肛門括約筋全切除+外肛門括約筋部分切除まで行われている。肛門機能温存手術ではどのように肛門機能を残せるのか、切除後残った括約筋の働きはどのように回復するのか、残存直腸肛門はどこまで排便機能を開腹・維持することが可能なのかなどについて、肛門内圧検査、肛門超音波検査および各種感覚検査を用いて検討する。尚、現在これらの検査については当院には肛門超音波検査しかなく、その他の検査は関連施設に依頼し検査を施行していたが、保険適応の関係で内圧検査等が出来なくなり、直腸肛門機能評価に難渋している。これまで60例余の症例に同手術を施行してきた結果、内括約筋全

切除術での肛門機能温存は困難だが、部分切除術では大部分が良好に機能温存できることが分かってきた。また、部分的な外肛門括約筋合併切除も機能温存が可能であった。今後はQOL評価を用いて研究を進める。

10. 直腸癌局所再発の診断と集学的治療と機能温存手術 (佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正)

直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部(中心部)再発、側方再発、前方再発、後方再発に分類する事が出来る。中心部再発、前方再発、および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した場合は根治を目指した再切除術は困難であるが、後方再発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治癒切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方切除術に仙骨合併切除を行うことで再発・高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また、前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが、泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応で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。更に、最近では肛門機能を温存し仙骨合併切除で根治を得る手術を開発し、3年無病生存を得ている。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。

11. 大腸癌腹膜播種症例の治療 (佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正)

大腸癌は消化器癌の中では比較的biological behaviorが良い疾患とされているが、進行再発例、特に腹膜播種症例はこれまで有効な治療法がなかった。しかし最近同疾患に対する温熱化学療法の有効であったとする報告が散見されるようになっており、国立国際医療研究センターで数多くの症例にHIPEC(腹膜内温熱化学療法)が施行され予後改善効果が確認されている。しかしながら、高率に合併症が起りうる治療手技でもあり、効果の向上と合併症の減少に向けた方法の検討が必要である。この様な大腸癌腹膜播種症例に対し腹膜灌流法を用いた温熱化学療法によるQOLを含めた予後の改善効果の向上および合併症削減に向けての管理法および適応症例の選別に検討する。これまで7例に同治療を施行しており、長期生存例を認めている。今後症例を重ね、適応症例の抽出、治療効果を確認していく。

12. 腹腔鏡補助下大腸切除術 (佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正)

内視鏡下手術は胆嚢摘出術に始まり大腸・胃の手術まで適応範囲が拡大してきている。術創が小さい事の利点は美容的

な意義から術後回復期間の短縮と晩期合併症の改善まで見込める可能性があると思われるが、その安全性および長期予後、医療経済面でのメリットが実際に有るかどうかも十分に検討されていない。腹膜翻転部までは漿膜下浸潤までのN1までの症例を対象に、腹膜翻転部以下では固有筋層まで、cNO（臨床病期でリンパ節転移なし）の症例を対象に腹腔鏡の安全性、長期予後、医療経済における有用性を検討した。結果、開腹手術より時間を要するが、出血量が少ない手術であり、短期成績ではあるが腫瘍学的にも問題がない治療法と考えられた。現在隣接臓器浸潤がん以外を全て適応症例とし下部直腸癌まで適応を拡げて検討をすすめている。また、更なるLess Invasive Surgeryをめざし、主に左側大腸癌でReduced Port Surgeryとhybrid NOTES（Normal Orifice Transluminal Endoscopic Surgery）の可能性についても検討している。

13. 根治切除可能な進行直腸癌に対する術前化学療法としてのSOX療法とmFOLFOX6療法の有用性の検討 -ランダム化第II相臨床試験-（佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

欧米では進行直腸癌に対し術前放射線化学療法が標準治療として施行されているが、局所制御率は向上したものの、全生存には効果を認めていない。その原因に化学療法が5FU単独投与で有ることが挙げられる。5FU単独では全身治療としては弱い治療であることから、遠隔転移再発を抑制することができていない。この研究では進行直腸癌症例に対する術前治療として強力な化学療法であるSOX療法またはmFOLFOX6療法を用い、その有効性と安全性を評価・比較し、より有望な治療法を選択する。もし同等であるなら経口剤を用いたSOX療法は簡便かつ有効な術前治療になり有る。

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

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

15. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する1次治療としてのTri weekly IRIS+ セツキシマブ療法の第I/II相臨床試験（佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

（目的）切除不能 KRAS 野生型大腸癌に対する1次治療としてセツキシマブ+S-1+イリノテカン併用療法の有効性と安全性を評価する。（詳細）切除不能大腸癌の一次治療には5-FU+オキサリプラチンまたは5-FU+イリノテカンに分子標的薬を加えたレジメンが推奨されている。FOLFIRI（5-FU+イリノテカン）療法とIRIS（5-FU+S-1）療法は一次治療においてIRIS療法の非劣性が証明されているが、分子標的薬としてセツキシマブを加えたレジメンの安全性と有効性は確認されていない。第I相試験では最大耐用量（MTD:Maximum Tolerated Dose）と推奨用量（RD:Recommended Dose）を決定する。第II相試験では、第I相試験で得られた推奨用量による治療を行い有効性と安全性を評価する。

16. 根治切除可能な進行直腸癌に対する術前化学療法としてのSOX療法とmFOLFOX6療法の有用性の検討 -ランダム化第II相臨床試験-（佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

（目的）進行直腸癌症例に対するSOX療法またはmFOLFOX6療法を用いた術前化学療法の有効性と安全性を評価・比較し、より有望な治療法を選択する。他施設共同臨床第II相試験に参加した。

17. Stage IIIa/b大腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのG-SOX療法の安全性・継続性に関する検討（佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

大腸癌術後補助化学療法で有るオキサリプラチンを含む治療におけるオキサリプラチン独特の有害事象である神経障害の低減を確認する試験である。併用する5-FU系抗がん剤にS-1を用い、胃がんでも有用性と安全性が報告されているL-OHPを130mg/m²から100mg/m²に減量したG-SOX療法を用いる術後補助化学療法の安全性・有効性を確認する。

18. KRAS 野生型の大腸癌肝限局転移に対するmFOLFOX6+ベバシズマブ療法とmFOLFOX6+セツキシマブ療法のランダム化第II相臨床試験（佐村博範，金城達也，伊禮靖苗，西巻正）

治癒切除困難大腸癌肝単独転移症例の治療成績向上を狙った試験で、治癒切除困難肝転移を有するKRAS 野生型大腸癌症例を対象に、mFOLFOX6+ベバシズマブ療法、もしくはmFOLFOX6+セツキシマブ療法を施行し、その有効性及び安全性を検討する多施設共同研究に参加している。

19. SERS法を用いた大腸癌早期診断法の確立（金城達也，佐村博範，伊禮靖苗，西巻正）

癌治療において早期診断は予後改善に大きく寄与すると考えられ、腫瘍マーカーは血液サンプルによるがん診断法として非常に簡便な方法として広く使用されているが、その感度は一般的に低く、他の検査を併用する必要がある。レーザー

ビームを使用したSERS(表面増強ラマン散乱: Surface Enhanced Raman Scattering)の技術は工業的マイクロ解析に広く使用されるとともに、最近ではがん診断に応用されるようになってきている。SERS法は超微量サンプル測定に非常に有用であると報告され、計測時間も数分のみであり、患者血清のSERSスペクトラム解析が、大腸癌発症および病期診断予測に有用である可能性が高いと考えられる (Ito et al. Nanomedicine, 2014)。また、この方法により得られた血中遊離核酸には腫瘍関連核酸が網羅的に含有されていると考えられている。近い将来、特に大腸癌においては網羅的な分子生物学的情報が個別化治療において必須事項となると考えられる。本研究でSERSスペクトラム解析が、大腸癌発症および病期診断予測に有用であることが実証できれば、バイオメディカルインフォマティクスとして実臨床に用いることが可能になると考える。

我々は、平成26年度研究種目名: 基盤研究(C), 研究課題名: 「SERS法を用いた大腸癌早期診断法の確立」で文部科学省研究費補助金を獲得し、現在、症例を集積しているところである。この結果については随時、学会および論文などで発表する予定である。

20. 骨転移カンサーボード(国仲弘一, 西巻正)

～病院、診療科を超えた固形がん骨転移への取り組み～

再発乳がんでは65～80%に骨転移を合併すると言われ、乳がん診療医師はそのマネジメントに比較的詳しい。一方、他の固形がんでは頻度が低いものもあり、筆者は他の医師よりマネジメントに関して助言を求められる事も多かった。そこで我々は、沖縄県内の複数の病院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、また病院・診療科を超えた医師同士の結びつきが生まれた。今回我々はこの会を発展させ、様々な固形がん骨転移症例のマネジメントに関し、複数病院・診療科及び職種がディスカッションする骨転移カンサーボードを組織した。2015年2月に行われた第1回骨転移カンサーボードでは、基調講演として当院泌尿器科医師より、RANK/RANKL/OPG系の詳細な講演があった。また、筆者より医療経済の観点から見たbone modifying agentsの使い分けに関し示した。後半はカンサーボードとして、デノスマブが著効した肺がんの症例と、再発乳がんデノスマブ使用中後に難治性の低カルシウム血症を来した症例が示され、ディスカッションが行われた。2015年9月に第2回カンサーボードが開催された。この回では緩

和ケアと看護の観点から、それぞれ緩和ケア担当医師と看護師より講演があった。当院放射線科からは、骨転移に対する放射線治療及びIVR治療が紹介された。また当院整形外科より、骨転移に対する整形外科的な様々なアプローチが紹介された。今後当会では、更に多職種及び患者も交えたディスカッションを行うべく、コンセプトを調整中である。

21. 進行甲状腺分化癌に対するソラフェニブ療法に関して(国仲弘一, 西巻正)

従来ヨード治療抵抗性となった進行甲状腺分化癌に対しては有効な薬物療法がなかったが、2014年6月に本邦でもソラフェニブが使用可能となった。当科ではこれまで6症例に対して使用し有効であった。症例1は60代男性で、甲状腺乳頭がん術後、頸部リンパ節再発に対し2回の切除及び3回のヨード治療が施行されたが更に再発し、ヨード治療抵抗性と判定された。2014年9月、特に腫大し皮膚潰瘍を伴ってきた右頸部リンパ節転移に対し切除を試みたが、総頸動脈浸潤あり断念した。閉創後に創部離解しQOLの悪い状態になったため、2014年11月にソラフェニブ800mg/day開始した。その後リンパ節は著名に縮小し、自然に閉創した。Grade 3の手足症候群にて休薬・減量し、現在は400mg/dayを2週内服・2週休薬で維持している。症例2は60代女性。甲状腺濾胞癌多発骨転移・肺転移にて合計6回のヨード治療後、ヨード治療抵抗性と判断された。TSH抑制療法及びデノスマブ投与にて経過観察されていたが、2015年3月に右肺上葉の無気肺及び発熱をきたした。転移結節による無気肺と思われるためソラフェニブ400mg/day開始したところ、2週間で無気肺は完治し発熱を認めた。これらの経験より、我々は、半量の400mg/dayより開始し、効果と副作用を観察しつつ増量を検討する方法が臨床的に有効であると考え、その後更に4例に対し治療を行い、1例でPR、3例でSDの結果を得た。また現在途中でPDとなった2症例に対し600mg/dayに増量し経過観察している。

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

小児外科分野において、最も多い疾患が鼠径ヘルニアである。その術式は長期間にわたり、完成された方法であり何十年も変わらずに行われてきた。近年腹腔鏡手術が様々な手術に用いられるようになり、小児鼠径ヘルニアに対して経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術が開発された。まだ全国的に標準治療までは至っていないが、従来の術式(従来法)と比べ、片側性の場合、対側の内鼠径輪も同時に確認することが可能であり、術後に対側が発症するのを予防することが可能などの有効性が考えられる。また従来法では鼠径管を開放し、鼠径管内の精索から、精管や精巣動静脈、更にヘルニア囊の剥離が必要であり、鼠径管の構造を破壊するが、LPEC法では、特殊な専用の針を用いることで、鼠径管の構造を壊すことなくヘルニ

ア囊の結紮が可能と考えられる。このことから鼠径管の構造を壊すことで生じる患側精巣の萎縮や挙上などの合併症についても予防できるのではないかと期待される。当科では2007年12月からLPEC法を導入し、従来法での臨床結果と比較しその有効性を検討する。

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

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

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

中心静脈カテーテル挿入法は、その安全性の向上のため、成人・小児を問わず、様々な工夫が各施設でなされている。近年超音波ガイド下にカテーテル挿入の試みが再度注目され

てきている。成人の中心静脈カテーテル挿入術に超音波ガイド下に行う方法が施行され、その安全性に関して良好な報告がなされるようになってきている。現在当科において小児における中心静脈カテーテル挿入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。

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

先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの、その治療は術前の呼吸・循環管理に終止する。即ち、より安全で効果的な全身管理のち根治手術に導入し、さらに術後の合併症をおこさずに管理を続けることが肝要である。重症の先天性横隔膜ヘルニアに対するECMOの適応、効果は一定のコンセンサスを得ているが、最重症症例に対してはたとえECMOを導入してもその予後は悪い。しかし、近年全国的にECMOが必要な症例の減少が言われてきており、様々な呼吸循環管理が改善してきた結果と考えられている。当科では小児科と共同でECMO導入した重症例に対し、positioningやopen lung techniqueを用いた治療戦略を展開し、良好な成績をおさめている。当科でも近年ECMO導入が必要な症例は減少しており、横隔膜ヘルニアに対するECMOを含めた治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っていく。

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Shimoji H, Kinjo T, Karimata H, Nagahama M, Nishimaki T. Clinical and oncological effects of triplet chemotherapy followed by radical esophagectomy for resectable esophageal cancer associated with unfavorable prognostic factors. *Surg Today* 44: 1273-1281, 2014. A
- OI14002: Kinjo T, Shimoji H, Nagahama M, Karimata H, Yoshimi N, Nishimaki T. Prognostic Significance of Simultaneous Presence of Histological and Immunohistochemical Metastasis to Lymph Nodes in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 20: 951-960, 2014. A
- OD14001: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸: 胃全摘術後のビタミン B12 製剤経口投与の有用性. *ヒューマンニュートリション栄養管理の症例と実践* 31: 76-79, 2014. B
- OD14002: 西巻正, 下地英明, 狩俣弘幸: 食道癌 1. 頸部食道癌に対する咽頭喉頭食道切除術. *手術* 68: 361-366, 2014. B

症例報告

- CI14001: Karimata H, Nishimaki T, Oshita A, Nagahama M, Shimoji H, Inamine M, Kinjo T. Acute phlegmonous esophagitis as a rare but threatening complication of chemoradiotherapy: report of a case. *Surg Today* 44: 1147-1151, 2014. B
- CD14001: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 下地英明, 佐村博範, 西巻正: 大腿筋膜+D31:D41 でコントロールし得た腹壁癒痕ヘルニア術後メッシュ感染の1例. *日外感染症会誌* 11: 169-173, 2014. C

- CD14002: 林裕樹, 狩俣弘幸, 佐辺直也, 白石祐之, 西巻正: 持続携行式腹膜透析患者に発症した成人臍ヘルニア嵌頓の1例. 日腹部救急医学会誌 34: 181-183, 2014. C
- CD14003: 宮城良浩, 金城達也, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: 腹腔鏡手術が有用であった脳室腹腔シヤントチューブ横行結腸内迷入の1例. 日臨外会誌 75: 1915-1918, 2014. C
- CD14004: 石野信一郎, 白石祐之, 堤真吾, 西巻正, 仲西貴也: 若年者非B型非C型多発肝細胞癌破裂の1例. 日臨外会誌 75: 2834-2838, 2014. C

国際学会発表

- PI14001: Nishimaki T, Shimoji H, Karimata H. BI-MODAL SALVAGE TREATMENT CONSISTING OF DOCETAXEL, CISPLATIN, AND S-1(DCS) CHEMOTHERAPY AND ESOPHAGECTOMY FOR T4 ESOPHAGEAL CANCER NOT RENDERED RESECTABLE BY FULL-DOSE INDUCTION CHEMORADIOTHERAPY. Dis Esophagus 27 Issue Suppl. S1 32A, 2014.
- PI14002: Nishimaki N, Shimoji H, Karimata H. CLINICOPATHOLOGIC FACTORS PREDICTING RO RESECTION AND LONG-TERM SURVIVAL AFTER ESOPHAGECTOMY IN PATIENTS WITH T4 ESOPHAGEAL CANCER UNDERGOING INDUCTION CHEMOTHERAPY OR CHEMORADIOTHERAPY. Dis Esophagus 27 Issue Suppl. S1 53A, 2014.
- PI14003: Nishimaki T, Shimoji H, Karimata H. AUTONOMIC NERVE PRESERVING EN BLOC ESOPHAGECTOMY FOR THORACIC ESOPHAGEAL CANCER. Dis Esophagus 27 Issue Suppl. S1 166A, 2014.
- PI14004: Shimoji H, Karimata H, Nishimaki T. EARLY TUMOR RESPONSE TO INDUCTION CHEMOTHERAPY OR CHEMORADIOTHERAPY IS A SIGNIFICANT PROGNOSTIC PREDICTOR IN PATIENTS WITH INITIALLY UNRESECTABLE T4 ESOPHAGEAL CANCER FOLLOWING SUBSEQUENT SURGERY. Dis Esophagus 27 Issue Suppl. S1 122A, 2014.
- PI14005: Kinjo T, Shimoji H, Karimata H, Nishimaki T. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EXTRACAPSULAR NODAL INVOLVEMENT IN ESOPHAGEAL CANCER WITH PREOPERATIVE TREATMENT. Dis Esophagus 27 Issue Suppl. S1 142A-143A, 2014.
- PI14006: Shimoji H, Karimata H, Nishimaki T. CLINICAL AND ONCOLOGICAL EFFECTS OF TRIPLET CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY RADICAL ESOPHAGECTOMY FOR RESECTABLE ESOPHAGEAL CANCER ASSOCIATED WITH UNFAVORABLE PROGNOSTIC FACTORS. Dis Esophagus 27 Issue Suppl. S1 155A, 2014.

国内学会発表

- PD14001: 金城達也, 佐村博範, 伊禮靖苗, 西巻正: 当施設での神経内分泌腫瘍の治療戦略と治療成績. 第80回大腸癌研究会プログラム・抄録集: 82, 2014.
- PD14002: 林裕樹, 白石祐之, 宮城良浩, 堤綾乃, 尾下陽大, 石野信一郎, 西巻正: 両葉多発肝臓に対して右門脈結紮・部分切除後に二期的右三区域切除を施行した1例. 第67回沖縄県外科会 プログラム・抄録集: 9, 2014.
- PD14003: 金城達也, 佐村博範, 伊禮靖苗, 西巻正: Colitic cancer を合併した潰瘍性大腸炎の手術症例の検討. 第7回九州大腸がん懇話会プログラム抄録集: 16, 2014.
- PD14004: 下地英明, 西巻正, 小橋川広樹, 橋田律, 翁長小百合, 平良智恵美, 白井梨代, 森近一穂, 竹本のぞみ: 胃全摘術後のビタミン B12 製剤経口投与の有用性. 静脈経腸栄養 29: 335, 2014.
- PD14005: 宮城良浩, 島袋鮎美, 石野信一郎, 白石祐之, 西巻正: 腹膜播腫による虚血性腸炎に対し, イレウス管留置術を施行した一例. 日腹部救急医学会誌 34: 434, 2014.

- PD14006: 堤綾乃, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: 食道癌手術後に SMA 症候群をきたした 1 例. 日腹部救急医学会誌 34: 531, 2014.
- PD14007: 藤澤重元, 石野信一郎, 堤真吾, 中村陽二, 白石祐之, 西巻正: 特別な既往歴のない若年者多発肝癌破裂の 1 例. 日腹部救急医学会誌 34: 492, 2014.
- PD14008: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸: 胃全摘術後の経口ビタミン B12 製剤の予防投与の有用性. 第 86 回日本胃癌学会総会記事: 292, 2014.
- PD14009: 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: 75 歳以上の高齢者に対する DCS 療法の検討(特に副作用に関して). 第 86 回日本胃癌学会総会記事: 356, 2014.
- PD14010: 伊禮靖苗, 佐村博範, 金城達也, 狩俣弘幸, 下地英明, 白石祐之, 西巻正: 当施設における Colitic cancer を合併した潰瘍性大腸炎の手術症例の検討. 日外会誌 115 臨増(2): 962, 2014.
- PD14011: 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: 進行・再発食道癌に対する Second line 以降の治療効果の検討. 日外会誌 115 臨増(2): 985, 2014.
- PD14012: 金城達也, 佐村博範, 伊禮靖苗, 西巻正: 当院における大腸癌同時性肝限局転移症例に対する集学的治療の検討. 日外会誌 115 臨増(2): 821, 2014.
- PD14013: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸: cT4 食道癌に対する導入化学療法・化学放射線治療後の R0 切除予測因子の解析. 日外会誌 115 臨増(2): 986, 2014.
- PD14014: 藤澤重元, 佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 小腸動静脈奇形の 1 例. 第 51 回九州外科学会 プログラム・抄録集: 67, 2014.
- PD14015: 田本秀輔, 白石祐之, 石野信一郎, 尾下陽大, 林裕樹, 西巻正: 両葉多発肝腫瘍に対する二期的右三区域切除症例の検討. 第 51 回九州小児外科学会プログラム・抄録集: 102, 2014.
- PD14016: 堤綾乃, 國仲弘一, 西巻正: 甲状腺癌骨転移に対するデノスマブの使用経験. 第 50 回九州内分泌外科学会プログラム・抄録集: 114, 2014.
- PD14017: 宮平礼, 仲本学, 下地英明, 中村陽二, 狩俣弘幸, 西巻正: 下咽頭癌術後の食道癌に対し経胃的逆行性 ESD を施行した一例. 第 51 回九州外科学会プログラム・抄録集: 60, 2014.
- PD14018: 石野信一郎, 白石祐之, 尾下陽大, 堤綾乃, 西巻正: 肝内胆管癌術後長期生存例の検討. 第 26 回日本肝胆膵外科学会学術集会プログラム・抄録集: 428, 2014.
- PD14019: 白石祐之, 石野信一郎, 尾下陽大, 西巻正: 腹腔鏡下肝切除術における小型高弯曲リフティング鉗子の有用性. 第 26 回日本肝胆膵外科学会学術集会プログラム・抄録集: 447, 2014.
- PD14020: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸: cT4 食道癌に対する分割 DCS 療法の有効性. 第 68 回日本食道学会学術集会プログラム: 49, 2014.
- PD14021: 國仲弘一, 堤綾乃, 西巻正: 乳癌骨転移症例に対する bone modifying agents の使用. 第 22 回日本乳癌学会学術集会プログラム抄録集: 560, 2014.
- PD14022: 金城達也, 佐村博範, 伊禮靖苗, 西巻正: 当科における進行大腸癌集学的治療におけるセツキシマブの位置づけ. 日癌治 49: 2011, 2014.
- PD14023: 國仲弘一, 堤綾乃, 西巻正: 本邦での乳がん骨転移治療における bone modifying agent の 1 年コスト試算. 日癌治 49: 2357, 2014.
- PD14024: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸: cT4 食道癌に対する初回導入化学療法としての分割 DCS 療法の有効性. 日癌治 49: 2372, 2014.

- PD14025: 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: フリーアクセスと細径鉗子を使用した LDG の経験. 第 24 回九州内視鏡下外科手術研究会プログラム・抄録集 30, 2014.
- PD14026: 佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 直腸癌子宮浸潤に対し子宮附属器合併切除術を Hybrid NOTES で施行した 2 例. 第 24 回九州内視鏡下外科手術研究会プログラム・抄録集: 35, 2014.
- PD14027: 狩俣弘幸, 下地英明, 藤澤重元, 金城章吾, 西巻正: GelPOINT と細径鉗子を使用した腹腔鏡下胃切除. 第 68 回沖縄県外科会プログラム・抄録集: 17, 2014.
- PD14028: 佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 当科における進行再発直腸癌の治療戦略. 日本大腸肛門病会誌 67: 471, 2014.
- PD14029: 狩俣弘幸, 下地英明, 藤澤重元, 金城章吾, 西巻正: GelPOINT と細径鉗子を使用した LDG. 日内視鏡外会誌 19: 788, 2014.
- PD14030: 金城章吾, 藤澤重元, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: C-QUR Edge と AbsorbaTack を用いた腹腔鏡下腹壁癒痕ヘルニア修復術の 2 例. 日内視鏡外会誌 19: 697, 2014.
- PD14031: 金城達也, 佐村博範, 伊禮靖苗, 西垣大志, 金城章吾, 西巻正: 当院におけるクローン病に対する腹腔鏡手術の導入. 日内視鏡外会誌 19: 577, 2014.
- PD14032: 石野信一郎, 白石祐之, 西巻正: 当院における腹腔鏡下肝後区域切除の成績と工夫. 日内視鏡外会誌 19: 513, 2014.
- PD14033: 佐村博範, 金城達也, 西垣大志: 腹腔鏡下 ISR の手術手技と短期治療成績. 日内視鏡外会誌 19: 460, 2014.
- PD14034: 伊禮靖苗, 金城達也, 佐村博範: S 状結腸癌術後再発に対して根治切除術および化学療法により長期生存の得られた 1 例. 日本大腸肛門病会誌 67: 850, 2014.
- PD14035: 金城達也, 佐村博範, 伊禮靖苗, 西巻正: 同時性腹膜播種を伴う大腸癌切除不能症例における原発巣切除の意義. 日本大腸肛門病会誌 67: 784, 2014.
- PD14036: 佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 低位直腸癌に対する内括約筋切除術 (ISR) の成績. 日本大腸肛門病会誌 67: 847, 2014.
- PD14037: 國仲弘一, 堤綾乃, 西巻正: 甲状腺がん骨転移症例に対する bone modifying agents の使用. 日内分泌会誌 90: 508, 2014.
- PD14038: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸: 食道癌に対する新しい術前化学療法としての DCS 療法の有効性. 日臨外会誌 75 増刊: 279, 2014.
- PD14039: 佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西垣大志, 西巻正: 進行・再発直腸癌に対する仙骨合併切除術の治療成績. 日臨外会誌 75 巻増刊号: 538, 2014.
- PD14040: 国仲弘一, 堤真吾, 西巻正: Luminal type 再発乳がんにおける血清 HER2 タンパク測定を経験. 日臨外会誌 75 増刊: 615, 2014.
- PD14041: 堤真吾, 佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正: 術前診断が困難であった骨盤内同時性多発 GIST の 1 例. 日臨外会誌 75 増刊: 524, 2014.
- PD14042: 金城達也, 佐村博範, 伊禮靖苗, 西垣大志, 金城章吾, 西巻正: 切除可能 StageIV 閉塞性大腸癌症例に対するステント留置の意義 術前化学療法を前提とした bridge-to-surgery 症例の検討. 日臨外会誌 75 増刊: 433, 2014.
- PD14043: 妹尾洋, 佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 堤真吾, 西巻正: 術前診断画が困難であった骨盤内同時性多発 GIST の 1 例. 第 104 回日本消化器病学会九州支部例会 プログラム・抄録集: 180, 2014.

PD14044: 田本秀輔, 佐村博範, 金城達也, 伊禮靖苗, 仲村将泉, 西巻正: 巨大卵巣転移のある根治手術不能大腸癌症例に対し, 転移卵巣切除術で著名な PS の改善を認めた 2 症例. 沖縄医会誌 53: 76, 2014.



A. 研究課題の概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 進行子宮頸部腺癌に対する Taxol, CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) (長井裕, 若山明彦, 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(頸部腺癌)の放射線治療(放治)単独, cisplatin(CDDP)を用いた CCRT におい不良であった。局所制御は放治単独で 13 例中 3 例(23.1%), CCRT で 8 例中 1 例(12.5%)と不良であった。局所制御率を改善するため, paclitaxel(PTX), CDDP を用いた CCRT を 2003 年から検討してきている。2010 年までに, PTX + CDDP による CCRT を 10 例に行ってきた。重篤な有害事象は認めていない。局所制御に関して, これまで 10 例中 8 例が, 局所再発なく経過し, CDDP のみを用いた CCRT に比べ良好な局所制御が得られている。この成績をもとに, 婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)における国内第Ⅲ相試験が開始されている。

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) (長井裕, 久高亘, 仲本朋子, 若山明彦, 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。2007 年から 2011 年に 22 例の治療を行ってきた(観察期間中央値 22 ヶ月)。進行期は I b1 期 1 例, I b2 期 6 例, II b 期 7 例, III b 期 8 例。NAC は Paclitaxel(175mg/m²+CDDP(50mg/m²), 21 日毎(TP NAC)を 2 コース施行し, 奏効例に CCRT (Paclitaxel 50mg/m²/week + CDDP 50mg/m²/3 weeks, 放射線外照射は拡大照射野で 45Gy 後, 照射野を全骨盤とし計 50.4Gy まで施行, 高線量率腔内照射は A 点線量 6Gy×3 回)を施行した。これまでの治療成績の概要は, (1) TP NAC の抗腫瘍効果は CR 1 例, PR 19 例, SD 1 例, PD 1 例で, 奏効率 90.9%であった。(2) PD 例を除く 21 例に EF の TP-CCRT を行い, 全例に予定放射線療法が完遂できた。以前の CDDP のみによる CCRT (n=23) (観察期間中央値 23 ヶ月)との比較で, 2 年無病生存率は TP NAC+TP-CCRT/P-CCRT: 56.7% / 24.0%であった(p = 0.021)。また 2 年全生存率は, TP NAC+TP CCRT/P CCRT: 80.0% / 44.0%であった(p = 0.037)。子宮頸癌傍大動脈, 総腸骨リンパ節腫大例に対する TP NAC-CCRT は有効と考えられ, 今後もさらに症例を追加していく予定である。

3. 初期浸潤子宮頸癌に対する広汎性子宮頸部摘出術(radical trachelectomy)による妊孕能温存と治療予後に関する研究(久高亘, 金城忠嗣, 長井裕, 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, I a2 期以上の扁平上皮癌および 0 期を超える腺癌に対しては, 標準的治療として, 骨盤リンパ節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 I a2 期, I b1 期)を対象に, 子宮頸部円錐切除術と広汎性子宮全摘出術との中間的な術式として, 基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 I b1 期。術後合併症として膣-子宮縫合部壊死を 1 例, 頸管狭窄を 4 例に認めた。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, 母児ともに健康で経過は順調で, 今後も新たに妊娠, 出産できる可能性がある。妊娠中の本手術の報告は世界でこれまで 10 例のみで, 国内では手術後無事に妊娠継続し満期での分娩例は大阪大学の 1 例に次いで 2 例目である。

4. 子宮頸部 IB-II 期に対する術後化学療法の有効性に関する研究(久高亘, 内原知紗子, 大石杉子, 仲本朋子, 新田迅, 長井裕, 青木陽一)

子宮頸癌 IB-II 期で広汎子宮全摘術後の補助療法として行った化学療法の治療効果および有害事象を後方視的に検討し, その有効性を明らかにすることを目的とした。2007 年から 2012 年に当科で子宮頸癌 IB-II

期に対して広汎子宮全摘術を施行し、病理診断で再発リスク因子を有し術後化学療法 (CT) を施行した症例 23 例と過去に術後放射線療法 (RT) を行った 23 例について治療の完遂率、再発、生存率、有害事象を後方視的に検討した。CT, RT の術後治療の完遂率は 78.3%, 86.9%, 再発は 6 例, 7 例であった。5 年生存率, 無病生存率は, CT で 82.0%, 65.7%, RT で 81.2%, 68.1% であり有意な差を認めなかった ($p=0.969, 0.750$)。有害事象に関して, CT では好中球減少, 血小板減少の Grade4 を 2 例, 腸管障害, 骨盤内感染症 Grade4 を 1 例, 尿路感染症 Grade3 を 1 例に認めた。RT では腸管障害 Grade3, 4 がそれぞれ 4 例, 2 例, 下肢リンパ浮腫 Grade2 を 4 例に認めた。広汎子宮全摘術後の CT は RT と同等の生存率であることが示唆されたが, 有害事象については RT の方が QOL 低下を来す可能性が高いと考えられた。

5. 子宮頸癌 IVB 期の臨床的検討 (大石杉子, 屋良奈七, 新垣精久, 比村美代子, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一)

遠隔転移を有する子宮頸癌 IVB 期症例は, 根治は難しく極めて予後不良であり, 臨床的には個別に対応して決定するのが通常である。今回当科における子宮頸癌 IVB 期症例における予後因子を明らかにし, 治療法選択における有用な指標を探ることを目的に, 1994~2013 年に当院で治療を行った子宮頸癌 IVB 期の 86 例を対象とし診療録を後方視的に検討した。生存率の解析は Kaplan-Meier 法により生存曲線を求め, log rank 検定を行い, 予後因子の解析は Cox 回帰を用いた。年齢中央値は 55 歳 (31~90 歳), 組織型は扁平上皮癌 70 例 (81.4%), 非扁平上皮癌 16 例 (18.6%) であった。子宮頸部原発巣の最大径中央値は 56mm (15~120mm), 遠隔転移部位はリンパ節のみ (傍大動脈, 鎖骨上窩, 鼠径, 頸部, 縦隔等) が 30 例, 臓器転移は 35 例で, 全例の生存期間中央値は 9 ヶ月 (0~200 ヶ月), 予後は原病死 70 例 (81.4%), 担癌生存 4 例 (4.7%), 無病生存 4 例 (4.7%) であった。最も選択されていた治療は全身化学療法 (37 例) であり, 生存期間中央値は 9 ヶ月 (2~78 ヶ月) と全症例の予後と同様であった。同時化学放射線療法は 14 例で施行され, 転移部位や Performans status (PS) といった患者背景の違いはあるが生存期間中央値は 16 ヶ月 (5~200 ヶ月) であった。放射線療法は 12 例で施行され生存期間中央値は 6 ヶ月 (2~27 ヶ月) であった。予後因子解析の結果, リンパ節以外の転移 ($p=0.027$), PS 3, 4 ($p<0.0001$) の 2 項目が独立した予後因子となり, 無病生存 (4 例), 担癌生存 (4 例) は全例これらの因子を有さなかった。

6. 子宮頸がんにおける治療標的融合遺伝子の同定 (久高亘, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 若山明彦, 青木陽一) (新潟大学との共同研究)

子宮頸がん検診の普及により子宮頸がんの罹患率は世界的に減少傾向にあるが, 本邦では検診率の低さと若年罹患者の増加のため漸増傾向にある。また進行あ

るいは再発高リスク症例の予後は依然として不良であり, 予後の改善を目指した新規治療薬の開発は急務である。近年シーケンス技術の進歩により, さまざまなゲノム解析が行われており, 多くの体細胞性遺伝子変異が同定されているが, その多くは新規治療薬の開発に結びついていないのが現状である。一方, がんゲノム異常のうち, 融合遺伝子は癌化メカニズムとしてだけでなく, 治療標的として注目されており, 実際 EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する ALK 阻害剤は劇的な予後改善効果を示すことが第 3 相臨床試験で証明されている。しかし, 子宮頸がんにおいて網羅的融合遺伝子プロファイルの作成や治療標的融合遺伝子の同定には至っていない。

以上より本研究は, 子宮頸がんを対象とした RNA シークエンスにより, 網羅的に融合遺伝子を同定し, 子宮頸がんにおける融合遺伝子の分子生物学的意義を明らかにし, 新たな治療法の開発に貢献することを目的とする。

7. 子宮体癌におけるリンパ管侵襲・静脈侵襲の臨床病理学的意義 (若山明彦, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

子宮体癌におけるリンパ管侵襲・静脈侵襲の有無と臨床病理学的関連を明らかにする。2006 年 1 月から 2011 年 12 月までに当科で手術を行った子宮体癌類内膜腺癌 127 例について, 摘出物標本の D2-40 染色ならびに Victoria blue-HE 2 重染色により, それぞれリンパ管侵襲と静脈侵襲の有無を評価し他の臨床病理学的因子との関連を検討した。本研究は本学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。127 例中 50 例に脈管侵襲を認め, リンパ管侵襲 (l) が 24 例, 静脈侵襲 (v) が 11 例, 両者が 15 例であった。リンパ節転移は, l (+) 39 例中 15 例 (38.5%) に, v (-) 1 (-) 77 例中 4 例 (5.2%) に認めしたが, v (+) 11 例に転移を認めず, 有意に l (+) 例で高頻度であった ($p<0.0001$)。組織分化度, 筋層浸潤の深さに関して, さらに卵巣転移は 7 例, 遠隔転移は 5 例であったが有意な相関を認めなかった。再発は 17 例に認め, l (+) が 5 例 (20.8%), v (+) が 3 例 (27.3%), l (+) v (+) が 4 例 (26.7%), l (-) v (-) が 5 例 (6.5%) で, l (+), v (+) 例で有意に高頻度であった ($p=0.0069$) が, l, v 別の有無との間に有意差を認めなかった。再発部位に関して, l (+) 例は全例リンパ節再発, v (+) 例は肺, 膣, 傍大動脈リンパ節, l (+) v (+) 例は肺が 3 例, 傍大動脈リンパ節が 1 例と特徴的な再発形式を示した。5 年生存率はそれぞれ, l (-) v (-), l (+), v (+), l (+) v (+) でそれぞれ 94.7%, 75.9%, 90.0%, 65.0% と l (+) で有意に予後不良であった。子宮体癌の脈管侵襲検索において, リンパ管侵襲と静脈侵襲をそれぞれ別個に評価することは, 転移形式, 予後に関して有用な情報が提供される。

8. 進行子宮体癌に対する術前化学療法 (宮城真帆, 新垣精久, 平良裕介, 平良理恵, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

2006 年~2013 年の期間, 当科で治療した子宮体癌 IVb 期症例のうち, 初回治療が化学療法である 9 症

例と初回治療が手術療法の9症例を、診療録、病理報告書をもとに後方視的に調査し、臨床背景、治療、全生存期間、無増悪期間について検討した。臨床背景は初回化学療法群9例と初回手術療法群9例で年齢の中央値に有意差はなかった。組織型については、初回化学療法群では類内膵腺癌4例、特殊型5例で、初回手術群では類内膵腺癌6例、特殊型3例であり、類内膵腺癌と特殊型の分布に有意差はなかった。両群の転帰は初回化学療法群で原病死8例、担癌生存1例で、初回手術療法群では原病死5例、担癌生存3例、無病生存1例であった。初回手術療法群と初回化学療法群における全生存期間では、50%生存期間は初回手術群20ヶ月、初回化学療法群13ヶ月で、両群間で有意差はなかった。無増悪期間でも初回手術群での50%無増悪期間は11ヶ月、初回化学療法群は10.5ヶ月で有意差は認めなかった。初回化学療法群では手術ができた3例のうち全例で残存腫瘍1cm以下のoptimalな手術を施行できており、初回手術群でそれは9例中1例であった。両群における化学療法のレジメンはTC (Paclitaxel+Carboplatin) 療法が10例と最も多かった。子宮体癌IVb期の治療は十分に確立されていない。腫瘍減量術が困難と判断される場合、術前化学療法を行うことで腫瘍減量術が可能となる症例があり、その場合はoptimal surgeryにできる可能性が期待される。

9. 若年子宮体癌に対する高容量

Medroxyprogesterone acetate (MPA) を用いた妊孕性温存治療に関する研究 (平良祐介, 仲宗根忠栄, 金城淑乃, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

子宮体癌に対する標準治療は内性器の摘出術+リンパ節摘出である。しかし、本邦では子宮体癌の増加傾向、また晩婚化のため挙児希望が強い若年子宮体に対する治療として妊孕性温存治療が適切な症例に対して行われることがある。若年子宮体癌に対する妊孕性温存治療としての高容量MPA療法の効果、安全性および妊娠転帰を明らかにすることを目的に、1993年から2015年1月までに当科で子宮体癌(以下EMCa)Ia期(類内膵腺癌Grade1, MRI検査で筋層浸潤なし)、複雑型子宮内膜異型増殖症(以下AEH)に十分なインフォームドコンセントの後に高容量MPA療法を行った30例を後方視的に初回治療効果、再発、妊娠とその転帰について検討した。症例背景は、年齢中央値29歳、未経産29例、経産1例、子宮体癌Ia期26例、複雑型子宮内膜増殖症4例であった。高容量MPA療法の有害事象による治療中止、中断を認めなかった。初回治療効果は、病理組織学的完全寛解(以下pCR)60%(18/30)であった。pCRとなった18例の再発率は77.8%(14/18)で、治療終了から再発までの期間中央値は16ヵ月(6-158ヵ月)であった。妊娠に関して、pCRとなった18例中5例に妊娠が成立し、4人の生児が獲得された。若年子宮体癌に対する高容量MPA療法は安全かつ病変の消失、治療後の妊娠も期待できるが、高頻度に再発を認めるため、長期にわたる慎重な経過観察が必要で

ある。

10. 婦人科悪性腫瘍終末期における腸管閉塞に対する外科的介入に関する検討 (平良理恵, 平良祐介, 新垣精久, 宮城真帆, 仲本朋子, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

婦人科悪性腫瘍終末期において、腫瘍による腸管閉塞(MBO:malignant bowel obstruction)への外科的介入については議論が分かれる。過去10年間に終末期症例にMBO手術を施行した11例について検討した。原疾患は子宮頸癌6例、子宮体癌3例、卵巣癌2例であった。MBO手術の内訳は横行結腸人工肛門造設術6例、小腸人工肛門造設術2例、横行結腸人工肛門および小腸上行結腸バイパス術、小腸切除吻合術、胃空腸吻合術が各1例であった。10例は術後に経口摂取が可能となったが、術前に低Alb血症を伴った1例は術後早期に死亡の転帰となった。MBO術後に60日以上生存できた症例は7例(64%)、60日以上経口摂取が可能であった症例は6例(55%)であった。さらにMBO術後の生存期間中央値は96日であった。以上より、婦人科悪性腫瘍終末期のMBO症例において全身状態や栄養状態が保たれている場合、とくに初回治療からの無増悪期間が1年以上の症例においては、外科的介入により経口摂取が可能となりQOL(quality of life)の向上が見込める可能性が認められた。

11. 卵巣腫瘍のMRI良、悪性鑑別に対する拡散強調画像の有用性の検討 (仲宗根忠栄, 平良理恵, 宮城真帆, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一)

上皮性卵巣腫瘍の境界悪性と悪性の鑑別における、MRI拡散強調画像(以下DWI)及びADCmapの有用性を明らかにする。当科で手術を施行し、病理診断で上皮性卵巣腫瘍の境界悪性(以下BOT)または悪性(以下MOT)と診断された症例で、MRI DWI及びADC mapが撮影された2011年2月以降のBOT9腫瘍、MOT14腫瘍を後方視的に検討した。婦人科画像診断に精通した放射線科読影医によりMRI画像の情報のみで卵巣腫瘍の形態、DWIでの拡散低下、及び充実部分のADC値を評価した。形態は嚢胞や充実部の有無で4群に、拡散低下Signal intensity(以下SI)は神経根の輝度と同程度のhigh、小腸と同程度のintermediate、小腸より低輝度のlowの3群に分類した。ADC値はRegion of interest(以下ROI)を少なくとも1cm²で3か所計測し平均値を用いた。充実部が小さな腫瘍では計測箇所を最大6点まで増やした。さらに年齢、腫瘍径、CA125値、組織型について検討した。統計学的検定はWelch検定及び χ^2 検定を用いた。BOT、MOTについてそれぞれ、年齢中央値は37歳、50歳、腫瘍径中央値は195mm、98mm、CA125値中央値は27U/ml、136U/ml、組織型は漿液性が4例、5例、粘液性が5例、1例、その他が0例、8例、形態はpurely cysticが3例、0例、mainly cystic with papillary projectionsが5例、3例、mixed cystic and solidが1例、7例、mainly solidが0例、4例であった。MRI DWIでは、BOT、MOTのそれぞれにおいて、SI

はlowが3例(33%), 0例, intermediateが6例(67%), 4例(27%), highが0例, 11例(73%) (p = 0.001)とMOTで有意な拡散低下を, ADC値は 1.630 ± 0.522 , 1.097 ± 0.239 (p = 0.023)とMOTで有意なADC値低値を示した。上皮性卵巣腫瘍の境界悪性及び悪性の鑑別において, DWI及びADC値評価の有用性が示唆された。

12. 進行卵巣癌・腹膜癌Ⅲc・Ⅳ期に対する術前化学療法に関する研究(下地裕子, 仲本朋子, 新垣精久, 金城淑乃, 若山明彦, 久高亘, 長井裕, 青木陽一)

卵巣癌・腹膜癌Ⅲc・Ⅳ期症例のうち, 播種病巣・転移病巣の摘出が困難と判断された症例に対する術前化学療法(Neoadjuvant chemotherapy: NAC)およびinterval debulking surgery (IDS)の有用性と安全性を明らかにするため後方視的検討を行った。対象は2004年から2011年に当科で治療を行った卵巣癌・腹膜癌Ⅲc・Ⅳ期19例である。NAC奏効例は13例(68.4%)であった。NACでprogressive diseaseであった症例を除いた14例にIDSが行われ, 8例(57.1%)でoptimal debulking surgeryが可能であった。周術期の要因に関して, 同期間で初回治療として手術(PDS)が選択された卵巣癌・腹膜癌Ⅲc・Ⅳ期23例と比較した。周術期合併症は, 他臓器損傷・合併切除がNAC+IDS群は2例(14.3%), PDS群は6例(26.1%)であった。術後イレウスは, NAC+IDS群では認めず, PDS群は5例(21.7%)であった。予後に関して, PFSはNAC奏効例18ヵ月, 非奏効例4ヵ月(p<0.0001), IDSにてoptimal surgery症例20.5ヵ月, suboptimal surgery症例12.5ヵ月であった。初回手術でoptimal debulking surgeryが困難と判断される症例に対してNAC+IDSは, 有用性と安全性の面から治療の選択肢の一つとして考慮できる。

13. 進行・再発卵巣癌における化学療法ローテーションの有用性に関する研究(久高亘, 平良祐介, 新垣精久, 平良理恵, 宮城真帆, 仲本朋子, 若山明彦, 長井裕, 青木陽一)

卵巣癌においては, 初回手術後に臨床的寛解がえられても, 再発を来すことは多く, 再発後に化学療法を変更しながら治療を継続する(化学療法ローテーション)ことが多い。その有用性を明らかにするため, 2006年から2011年に当科で初回治療した進行・再発卵巣癌44例を対象とした。初回治療後に臨床的寛解がえられたのは30例であり, 26例がプラチナ系薬剤を含む術後化学療法を受けていた。初回化学療法終了から再発までの期間により, 6ヵ月未満のプラチナ製剤抵抗性は9例, 6ヵ月以降のプラチナ製剤感受性は17例であった。手術不可や試験開腹にて化学療法のみ施行されたのは12例であった。再発治療開始時以上の生存期間中央値は17ヵ月であった。化学療法ローテーションして治療継続された症例では, 5th line以降ではいずれも3コース以内に病勢進行を認め, 4th line以内で化学療法が終了された症例と比較して有意な生存期間の延長を認めなかった。進行・再発卵巣癌において化学療法

ローテーションが行われる場合, 5th line以降は有効な治療とならない可能性が示された。

14. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO) (熊谷歩, 稲嶺盛彦, 若山明彦, 青木陽一)

Female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO)は, Wolff管遺残構造に由来する稀な子宮付属器腫瘍である。今回FATWOの一例を経験したので報告する。症例は37歳, OGOPで付属器悪性腫瘍の疑いで紹介となった。各種画像検査で左卵管腫瘍(悪性疑い)の診断となり開腹手術を施行した。左卵管采から突出する6cm大の暗赤色腫瘍, 腫瘍と不連続な卵巣表面に播種様の微細な結節を認めた。迅速検査で粘液性腺癌の疑いとなり, 左付属器切除術・骨盤リンパ節・大網・腹膜生検を施行した。病理標本では充実性・嚢胞状・管腔様構造をとる均一な円形の核を持つ類上皮様細胞からなり, 強い細胞異型を認めなかった。免疫染色ではCK7, Vimentin, Inhibin, Calretininが陽性, CK20, EMA, ER/PRが陰性であり, FATWOと診断した。多くは良性経過をとるが臨床的悪性度は不明であり, 慎重な経過観察が必要である。本症例は術後1年を経過し再発所見はない。悪性を疑う付属器腫瘍に対してはFATWOも考慮し, 若年者の初回手術時には妊孕能温存も検討し術式を決定すべきと考える。

15. 各種臨床試験・治験への登録・参加(長井裕, 久高亘, 新垣精久, 若山明彦, 仲本朋子, 青木陽一)

1) GOG試験(米国Gynecologic Oncology Groupが行う国際共同臨床試験): 平成22年に施設申請を行い平成23年に登録施設に認定された。以下の臨床試験の症例登録を開始した。

(1) A PHASE II EVALUATION OF TEMSIROLIMUS (CCI-779) (NCI SUPPLIED AGENT: NSC# 683864, IND# 61010) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL FOLLOWED BY TEMSIROLIMUS (CCI-779) CONSOLIDATION AS FIRST-LINE THERAPY IN THE TREATMENT OF STAGE III-IV CLEAR CELL 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 (GOG0275)

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) JCOG GCSG UPS: 予後不良組織型子宮体がん(漿液性腺癌)についての調査研究

(2) 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

3) JGOG 試験：婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)が施行している臨床試験への登録・参加

を行っている。

(1) IVB 期・再発子宮頸癌に対する S-1 + CISPLATIN 併用療法と CISPLATIN 単剤療法の第 3 相比較試験 (JGOG DT 104)

子宮頸癌進行・再発例を対象とした S-1 の効果と安全性評価を目的とする、第 III 相試験である。現在まで 18 例の登録(登録症例数第 1 位)を行い、経過観察中である。

(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 (JGOG 1071S) 調査期間における対象症例 1 例を登録した。

(3) 再発リスクを有する子宮頸癌に対する術後補助療法に関する調査研究 (JGOG 1072S) 調査期間における対象症例 63 例を登録した。

(4) 局所進行子宮頸部腺癌に対するシスプラチンを用いた同時化学放射線療法 (Concurrent chemoradiotherapy: CCRT) とシスプラチンとパクリタキセルを用いた CCRT に関する多施設共同ランダム化第 III 相比較試験 (JGOG1074)

(5) 本邦における外陰癌の実態及び治療に関する調査研究 (JGOG1075s)

(6) 再発子宮頸癌におけるプラチナ製剤 free 期間が化学療法の効果に及ぼす影響の後方視的検討 (JGOG1076s)

(7) 子宮体癌再発高危険群に対する術後化学療法としての AP (Doxorubicin+Cisplatin) 療法, DP (Docetaxel+Cisplatin) 療法, TC (Paclitaxel+Carboplatin) 療法のランダム化第 III 相試験 (JGOG 2043)

(8) 臨床的 FIGO IVB 期子宮体癌に対する寛解導入化学療法後の腫瘍摘出術に関する Feasibility Study (JGOG 2046)

(9) ステージングが行われた上皮性卵巣癌 I 期における補助化学療法の必要性に関するランダム化第 III 相試験 (JGOG 3020)

(10) FIGO III 期以上の卵巣癌に対する初回化学療法を対象としたベバシツマブ併用化学療法の有用性を検討する前向き観察研究 (JGOG3022)

4) NK211 治験 NK211 (ハイカムチン)/CDDP 併用の子宮頸癌に対する臨床評価

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) FIGO Stage III B 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

7) 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)

8) 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

9) 子宮体癌に対するドセタキセルとカルボプラチン併用療法の臨床第 II 相試験 (県立中部病院との共同試験)

16. 沖縄県婦人科腫瘍登録(長井裕, 青木陽一)

沖縄県における婦人科悪性腫瘍の罹患率・予後を把握し、予防および治療に役立てることを目的とし、沖縄県婦人科腫瘍登録を立ち上げ 7 年目を向かえた。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 25 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 37 巻に公表した。当科のホームページでも公開している。

II. 生殖内分泌学

1. 多価不飽和脂肪酸がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について (銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

晩婚化により初婚・初産年齢は高齢化の一途をたどり、不妊治療を要するカップルが急増しているが、食生活と不妊症の関連に関する情報はほとんどないのが現状である。n-3 系多価不飽和脂肪酸は必須脂肪酸であり、生体内で合成されないにもかかわらずそれらを豊富に含む魚類の摂取量は若年者において年々低下している。特に沖縄県は肉食中心で魚類を食す頻度が低い点が特徴としてあげられる。本研究の目的は体外受精・胚移植 (In Vitro Fertilization - Embryo Transfer: IVF- ET) において卵胞液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質との関連について明らかにすることである。対象は男性因子または受精障害にて顕微授精 (Intracytoplasmic Sperm Injection: ICSI) の適応となった不妊女性。初回の顕微授精のみを適応とする。方法は (1) 摂食アンケートによる脂肪酸摂取量と血中脂肪酸濃度の相関：過去 1 年間の 19 の魚類・甲殻類の標準摂取量を詳細な food frequency questionnaire (FFQ) により聴取し、脂肪酸摂取量を算出する。アンケートより得られた魚類・甲殻類摂取量と血中 n-6 系脂肪酸濃度 (リノール酸, アラキドン酸) および血清 n-3 系脂肪酸濃度 (α -リノレン酸, EPA, DHA) の相関関係を評価する。(2) 血中脂肪酸濃度と卵胞液中脂肪酸濃度の相関：IVF-ET における調節卵巣刺激は GnRH agonist long 法または antagonist 法とし、HMG300 単位を初日と 2 日目に投与、3 日目以降は 225 単位の連日投与とする。18mm 以上の卵胞が 2 個確認できたところで hCG10000 単位を投与し、35 時間後に経膈超音波ガイド下の採卵を行う。採卵直前に静脈血を

採取し遠心後血清を凍結、血清中の全脂肪酸分画*を測定する。同一症例のすべての卵胞液をそれぞれに2ml ずつ凍結し、全脂肪酸分画を測定し、血中脂肪酸濃度との相関を評価する。また、血中 n-6・n-3 系脂肪酸濃度と卵胞中 n-6・n-3 系脂肪酸濃度、発育卵胞数、採卵数、受精率、採卵決定前の Estradiol 値、妊娠率との相関関係を評価する。(3) 卵胞液中脂肪酸濃度と卵子・胚の質、胚発生能、妊娠との相関:採卵4時間後に ICSI を行い、それぞれの卵胞液に対応する卵子についてその後の受精、胚発生を評価する。採卵後5日目に経腹超音波ガイド下に1個胚移植を行う。妊娠は胎嚢の確認を以て行う。それぞれの卵胞液中 n-6・n-3 系脂肪酸濃度と卵胞に対応する卵子・胚の質、胚発生能、妊娠との相関関係を評価する。ヒト生殖現象における多価不飽和脂肪酸の意義を検討することにより、増加する不妊症の原因の一つが食生活にあることが明らかになれば、その意義は極めて大きいものと考えられる。

2. 当院における若年がん患者に対する妊孕性温存法としての精子、卵子、胚凍結についての検討(銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

近年、若年がん患者の QOL 向上の為、治療前の妊孕性温存に対する対策が求められている。当院で経験した若年がん患者の精子、卵子、胚凍結症例を検討し、その現状と課題について考察する。卵子・胚凍結に関しては、2012年10月～2015年4月の期間、当科で経験した卵子凍結6例、胚凍結5例を対象とし、臨床背景、採卵・凍結転帰について診療録をもとに後方視的に検討した。卵子・胚凍結は、Vitrification法で行い、乳癌症例は、アロマターゼ阻害剤を併用した。未受精卵子の採取・凍結・保存においては日本産婦人科学会ガイドラインに則り、本学の倫理審査会の承認を得て、文書同意の得られた方に実施した。患者の平均年齢は30.2歳(16～41歳)で、原疾患の内訳は乳癌7例、リンパ腫2例、脳腫瘍1例、悪性褐色細胞腫1例であった。卵子凍結例は6例中3例がカウンセリング後採卵を希望せず、4例は化学療法開始後であった。平均卵子凍結数は7.7個(3～16個)、平均胚凍結数は3個(0～7個)であった。化学療法施行後症例の採卵数中央値は5個(4～21個)で、AMHの平均値は0.47(0.35～0.59ng/ml)であった。卵巣刺激や採卵手術による合併症は認めなかった。現在全症例が原疾患治療中であり、融解胚移植に到達していない。化学療法後の症例は卵巣機能低下により採卵数は少なかった。採卵に伴う合併症は認めなかったが、妊娠分娩転帰については現時点で評価不可能であり、現状を十分説明した上で症例を重ねる必要がある。

次に、精子凍結について、対象は1998年2月～2015年6月に精子凍結を施行した39例。日本産科婦人科学会の見解に基づき文書による同意を得た。がん治療後にARTを希望する際、精液検査を実施した。化学療法

前の38例、化学療法後の1例に精子凍結保存を施行された。凍結時年齢は平均29.1±7.9歳(16～48歳)で20代が最多であった。疾患別内訳は精巣腫瘍17例、悪性リンパ腫8例、急性骨髄性白血病6例、その他8例であった。凍結時精液所見は、精子量3.3±2.4ml、精子数58.2±81.2×10⁶/ml、運動率52.9±29.3%であった。また、凍結時に乏精子症を24例(61.5%)、うち精巣腫瘍患者を14例(58.3%)認めた。ICSI施行9例(13周期)、うち1例はART開始前に精子が確認でき、射出精子を使用した。使用した凍結融解精子の精液所見は、21.8±21.8×10⁶/mlであった。ICSIにて10周期(76.9%)が受精卵を得て、5周期(38.5%)で生児を獲得した。受精卵を得られなかった3周期(23.1%)は、融解後所見が不良で運動精子を認めなかった。凍結の更新を希望しない、または治療後自然妊娠したので破棄希望が2例、連絡が取れない症例を12例(32.4%)認めた。考察として、凍結時61.5%で乏精子症が確認され、腫瘍そのものが造成機能低下の要因と考えられる。また、精子凍結は凍結・融解のダメージにより融解後所見が不良となること、化学療法後は抗がん剤の影響を受けることから、治療開始前での精子凍結が有用である。

3. 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(安里こずえ, 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±1.5μg/mL, 葉酸平均値は229±61μg/mLであった。血清濃度は、VB12平均値381±162pg/mL, 葉酸平均値13.2±7.3ng/mL, Hcy平均値5.7±1.7nmol/mLで、摂取量と血清濃度との相関は認めなかった。卵胞液中濃度は、VB12平均値295±108pg/mL, 葉酸平均値17.7±9.9ng/mL, Hcy平均値4.7±1.3nmol/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。

4. 当院での凍結融解胚盤胞移植における内膜調整法別の妊娠成績の検討(糸数修, 銘苅桂子, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一)

近年, 生殖補助医療の件数は上昇しており, 我が国の特色として凍結融解胚移植の割合が多いことが挙げられている。その際の内膜調整方法にはホルモン補充周期と排卵周期があるが, どちらがより良い妊娠成績が得られるかのコンセンサスはない。排卵周期移植は日程の調整がきかない点や症例によって排卵まで時間がかかる点に難がある。また無排卵周期では排卵誘発剤の使用が必要になるが, クロミフェン クエン酸塩(以下 C. C.) は子宮内膜の菲薄化により, 逆に妊娠成績を下げてしまう可能性がある。しかし患者自身の卵巣黄体ホルモンで妊娠が維持できるためコストや副作用の面で負担が軽減できるメリットもある。今回は当科での凍結融解胚盤胞移植において, 排卵周期をさらに自然排卵周期と C. C. 併用周期にわけてホルモン補充周期との妊娠成績を比較検討し, その有効性を明らかにすることを目的とした。ホルモン補充周期群に比較して排卵周期群と自然排卵周期群の妊娠反応陽性率は有意に高値であった(それぞれ 37.9%, 52.2%, 52.8%, $p < 0.05$)。また, 着床率も同様にホルモン補充周期群に比較して排卵周期群と自然排卵周期群において有意に高値であった(それぞれ 30.2%, 46.6%, 47.2%, $p < 0.05$)。臨床妊娠率, 流産率, 継続妊娠率および生産率においては有意差を認めないものの高い傾向にあり, 融解胚移植の内膜調整方法はホルモン補充周期よりも排卵周期が有用である可能性がある。

5. Non-PCOS 症例のインスリン抵抗性が IVF-ET 治療成績に及ぼす影響(銘苅桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

PCOS (polycystic ovary syndrome) はインスリン抵抗性に起因することから, インスリン抵抗性改善薬の適応となるが, Non-PCOS 症例でインスリン抵抗性を認めた場合の病的意義については不明な点が多い。不妊治療を要する女性の高齢化により, インスリン抵抗性を有する Non-PCOS 症例の増加が推測される。そこで本研究は, Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性の IVF-ET 成績に与える影響を明らかにすることを目的とした。2010.1~2012.12 に初回 IVF-ET を施行された Non-PCOS 症例(本学会の PCOS 診断基準を充たさない症例) 116 症例を対象とし後方視的に検討した。HOMA : 空腹時血糖 x インスリン値/405 が 2.5 以上をインスリン抵抗性ありと診断し, インスリン抵抗性ありとされた 28 症例を IR(+) 群, 抵抗性なしとされた 88 例を IR(-) 群として両群の IVF-ET 成績を比較検討した。IR(+) 群と IR(-) 群において, 年齢 (37.3 ± 5.3 vs. 37.3 ± 4.0 歳), FSH 基礎値 (8.4 ± 4.2 vs. 7.6 ± 2.2 mIU/ml), LH/FSH 値 (0.62 ± 0.5 vs. 0.75 ± 0.48) に有意差はなく, IR(+) 群の BMI は高い傾向を認めた (24.9 ± 3.8 vs. 22.5 ± 2.9 , $p = 0.08$)。採卵数は IR(+)

群で有意に少なかったが (6.0 ± 5.8 vs. 9.5 ± 5.8 個, $p = 0.02$), 受精卵数, 良好胚数は両群に有意差を認めなかった。また, IR(+) 群と IR(-) 群における採卵あたりの臨床的妊娠率 (32.1 vs. 25%), 生児獲得率 (17.9 vs. 14.8%), 流産率 (33.3% vs. 41%) にも有意差を認めなかった。III 度以上の OHSS と妊娠糖尿病は両群において各 1 例認められた。結論として, Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性は, IVF-ET 治療成績に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

6. IVF 妊娠における絨毛膜下血腫発生頻度とそのリスク因子(銘苅桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

絨毛膜下血腫は, 初期および中期流産, 常位胎盤早期剥離あるいは早期破水の発生率を増加させ, 周産期予後に影響を与えるリスク因子とされる。IVF による妊娠では絨毛膜下血腫の発生率が高い印象があり, IVF 治療が絨毛膜下血腫形成の一因である可能性を考えた。この研究の目的は, IVF 治療後妊娠では絨毛膜下血腫の発生頻度が上昇するのか, また, そのリスク因子は何かを明らかにすることとした。2008 年 1 月~2011 年 5 月までの期間, 当科で不妊治療を施行し子宮内妊娠が成立した 160 例を, 治療法別に群分けし後方視的に検討した。タイミング療法による妊娠を A 群 (40 例), AIH による妊娠を B 群 (58 例), IVF による妊娠を C 群 (62 例) とし, 各群での絨毛膜下血腫発生率を比較し, 絨毛膜下血腫発生のリスク因子を検討した。子宮内に胎嚢を確認した時点で妊娠成立とし, 妊娠成立してから 22 週までに超音波で絨毛膜と子宮筋層との間に低輝度領域を認めた場合を絨毛膜下血腫と診断した。統計学的検討は χ^2 乗検定, Fisher 検定, t 検定を用い, $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。絨毛膜下血腫発生率は, A 群 7.5% (3/40 例), B 群 15.5% (9/58 例), C 群 21% (13/62 例) で, C 群では A 群に比較し高い傾向を認めた (A vs. C, $p = 0.094$)。C 群における絨毛膜下血腫発生群 (13 例), 非発生群 (49 例) の患者背景は, 平均年齢 (36 vs. 35 歳), 平均不妊期間 (5.4 vs. 3.8 年), 胚盤胞移植の有無 (69.2 vs. 42.9%), 移植前の平均子宮内膜厚 (11.5 vs. 11.7mm), 移植前のホルモンパラメータ (E2 1063 vs. 2144 pg/ml, LH 9.9 vs. 6.8 IU/ml, P 0.46 vs. 0.76 IU/ml, P/E 比 0.97 vs. 0.90) に有意差を認めなかった。融解胚移植による妊娠の割合は絨毛膜下血腫発生群で 69.2%, 非発生群で 28.6% と血腫発生群で有意に高かった ($p = 0.011$)。さらに, 新鮮胚移植と融解胚移植による妊娠での血腫発生率は, それぞれ 10.3%, 39.1% ($p = 0.011$) と, 融解胚移植で有意に高率であった。絨毛膜下血腫例発生 25 症例の妊娠予後は, 初期流産 6 例, 中期流産 2 例, 早産 1 例, 正期産 10 例, 妊娠継続中 4 例, lost follow 6 例であった。結論として, IVF による妊娠では絨毛膜下血腫の発生が高率となり, 融解胚移植はその一因であることが示唆された。

7. IVF 妊娠における Vanishing twin の妊娠予後

に及ぼす影響(赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 平良理恵, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

目的: IVF 妊娠における vanishing twin (VT) と単胎妊娠, 双胎妊娠の妊娠転帰を比較し, VT の妊娠予後に及ぼす影響に関して検討すること。方法: 2000~2012 年に当科で IVF 治療後臨床的妊娠が成立した 227 例のうち, 生児獲得となった 119 例を対象とした。双胎妊娠が成立後, 妊娠初期(12 週まで)に 1 子流産となった場合を VT と定義した。結果: 対象 119 例のうち, 単胎妊娠 86 例, VT 10 例, 双胎妊娠 23 例で, 年齢(35.7 ± 0.38 vs. 36.1 ± 1.1 vs. 34.5 ± 0.72 歳), 不妊期間(4.6 ± 3.2 vs. 4.0 ± 3.0 vs. 4.6 ± 0.76 年), 原発性不妊症(46.5 vs. 40 vs. 30.4%) の割合などの背景に有意差はなかったが, 単胎妊娠と比較し, VT, 双胎妊娠で移植胚数が多い傾向があった(2.01 ± 0.088 vs. 2.6 ± 0.26 vs. 2.61 ± 0.12 個)。また, 双胎妊娠例は全例, 新鮮初期分割胚移植による妊娠であった。妊娠予後は, VT, 単胎妊娠の出生体重 2798 ± 177 vs. 2876 ± 62g, 低出生体重児(<2500g) 30% vs. 14.8%, 極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 2.5%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 38.4 ± 0.3 週(28-41), 早産率 20% vs. 10.8%, 34 週未満の早産率 20% vs. 4.8% で, 予後は同等であった。VT と双胎妊娠を比較すると, 出生体重 2798 ± 177 vs. 2106 ± 96g, p=0.0017, 低出生体重児(<2500g) 30% vs. 71.7%, p=0.025, 極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 17.4%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 34.9 ± 0.73 週(26-39), p=0.042, 早産率 20% vs. 69.6%, p=0.02, 34 週未満の早産率 20% vs. 17.4% で, 双胎妊娠で低出血体重児, 早産の割合が高い傾向にあった。結論: IVF 妊娠における VT は, 単胎妊娠と同等の周産期予後を示すと考えられる。

8. 子宮内膜症が周産期予後に与える影響~子宮内膜症合併妊娠はハイリスク妊娠か~(銘苺桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

子宮内膜症女性における早産, Pregnancy induced hypertension (PIH), small for gestational age (SGA) の増加が報告されているが, 確定診断の得られていない臨床的子宮内膜症症例や IVF-ET 妊娠が多く含まれていることより, 子宮内膜症が周産期予後に与える影響について一定の見解は得られていない。腹腔鏡手術により子宮内膜症の有無について確定診断を得られた症例の妊娠転帰を比較し, 子宮内膜症が周産期予後へ与えるリスクについて検討した。対象は不妊精査のため腹腔鏡手術を施行後妊娠成立し, 分娩管理を行った 108 例とした。周産期予後に影響する 41 歳以上, IVF-ET 妊娠, 多胎妊娠は除外した。子宮内膜症を有した 49 例を En+ 群, 有しない 59 例を En- 群とし, 両群の妊娠転帰を後方視的に比較検討した。En+ と En- 群の平均年齢(33.0 ± 3.8 vs. 33.6 ± 4.1 歳), 流産,

早産, PIH の既往頻度に有意差は認めなかった。不妊治療は En+ と En- 群において排卵誘発がそれぞれ 26.5% と 30.5%, 人工授精が 30.6% と 32.2% に施行された。妊娠転帰については, En+ と En- 群の流産率(18.4 vs. 18.6%), 絨毛膜下血腫発症率(4.1 vs. 1.7%), 早産率(6.2 vs. 6.8%), PIH 発症率(12.2 vs. 10.2%), SGA 率(2.0 vs. 1.7%), 帝王切開率(26.5 vs. 18.6%), 分娩週数(38.9 ± 1.5 vs. 38.8 ± 1.7 週), 出生体重(3013.3 ± 480 vs. 2934.5 ± 639.5g) に有意差は認めなかった。常位胎盤早期剥離は両群において認めず, En(+) 群において 21 trisomy を 1 例, En(-) 群において妊娠糖尿病を 1 例認めた。今回の検討において子宮内膜症は周産期予後に影響しないと考えられたが, 今後さらなる多数例での比較研究が必要である。

9. 子宮動静脈奇形に対する待機療法の可能性について(銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

子宮動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM) は大量出血をきたす可能性があり, 子宮温存可能な治療法として子宮動脈塞栓術(UAE) が施行されることが多い。しかしながら UAE による卵巣機能低下が懸念されるため, 特に不妊治療症例に対しては UAE の施行を躊躇する場合がある。当科で経験した AVM 症例を後方視的に検討し, 待機療法の選択は可能か考察した。2010 年 9 月~2015 年 3 月の期間に, 流産後 AVM と診断された 10 例を対象とした。子宮内遺残や絨毛性疾患を除外でき, 経腔超音波のカラードップラーにて子宮筋層内にモザイクパターンを示す豊富な血流を有する腫瘤像を認めたものを AVM と診断した。大量性器出血や腫瘤径が大きく血流が豊富な症例は UAE の適応とし, 症状がなく腫瘤径の小さな症例は GnRH agonist を使用して経過観察を行った。10 例の年齢中央値は 37 歳(21~42 歳)。発症は自然妊娠後が 3 例, IVF-ET による妊娠後が 7 例, また D&C 後が 7 例, 自然流産後が 3 例であった。腫瘤径中央値は 21mm(11~69mm) であった。大量性器出血を認めた 5 例と腫瘤径が大きく出血のリスクが高いと判断された 2 例の計 7 例に UAE が施行され, うち 2 例は UAE 後 FSH の上昇を認め卵巣機能の低下により IVF を中断せざるを得なかった。出血がなく腫瘤径の小さかった 3 例(腫瘤径中央値 18mm) は GnRH agonist 8 週間の使用にて自然消失した。以上より, UAE により卵巣機能低下をきたす可能性を考慮し, 腫瘤径が小さく出血のない AVM 症例は GnRH agonist による待機療法を検討してもよいと考えられる。

10. 不妊症例の粘膜下筋腫に対する腹腔鏡下筋腫核出術~TCR による内膜欠損を避けるための腹腔鏡手術は有効か~(銘苺桂子, 平敷千晶, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 青木陽一)

粘膜下筋腫に対する子宮鏡下筋腫核出術(TCR)は術後の子宮内癒着が 10% に及ぶとされ, 不妊症例については術式の選択を吟味する必要がある。また, 癒着

胎盤のリスクファクターとして子宮筋腫核出術があげられ、TCR もその一つと考えられている。当科では TCR により子宮内膜欠損が大きくなると考えられる症例に対しては、腹腔鏡下筋腫核出術を行い、可能な限り内膜損傷を避けるよう工夫している。粘膜下筋腫に対して腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行した症例について検討した。

筋腫径が 5cm 未満、突出度が 80% 以上を TCR で、筋腫径が 5cm 以上、突出度が 80% 未満は腹腔鏡下筋腫核出術を適応としている。2011 年 1 月～2013 年 4 月の期間、粘膜下筋腫に対して腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行した挙児希望のある 5 例を後方視的に調査した。5 例の平均年齢は 39.5 歳 (36～44 歳)、5 例とも過多月経と挙児希望を有した。平均不妊期間は 4 年 (1～8 年)、平均筋腫径は 52.4mm (31～78mm)、平均突出度は 72% (40～90%)、平均腫瘍茎の太さは 32.3mm (25～38mm) であった。術式の工夫としては子宮内腔にインジゴカルミンを持続還流させることで術中の内膜損傷を避ける、もしくは狭い範囲にとどめること、術中超音波を併用することで筋腫附着部位を同定し、子宮内腔に切開創が到達するのを防ぐような工夫を行った。また、術後は外来にて子宮鏡を施行し、内膜損傷のあったものは癒着防止のため 1～2 週間毎に観察し、癒着がおきないことを確認した。5 例中 3 例に子宮内膜損傷を認めしたが、術後子宮鏡にて内腔癒着を認めたものはなかった。1 例が不妊治療を施行して妊娠成立し、胎盤異常を認めず、生児を獲得した。粘膜下筋腫に対する腹腔鏡手術は、その適応を十分に吟味し、内膜損傷と術後の子宮内腔癒着を予防する工夫を要すると思われる。本術式の有効性に関しては更なる症例の積み重ねと妊娠・分娩転帰の評価が必要である。

11. 早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の導入とその治療成績 (赤嶺こずえ、銘苺桂子、仲宗根忠栄、宮城真帆、若山明彦、仲本朋子、平敷千晶、久高亘、長井祐、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と、同診断で開腹手術を受けた症例を比較し、子宮体癌に対する腹腔鏡下手術の安全性、今後の課題を検討した。当科では、子宮体癌に対する腹腔鏡下悪性腫瘍手術を導入するため、2014 年 6 月に当院倫理委員会の承認を受け 5 症例の手術を完遂後、2014 年 11 月に実施医療施設の認可を受けた。2014 年 6 月～3 月までの期間、子宮体癌 IA 期 (腫瘍の浸潤が子宮筋層 1/2 未満)、類内膜腺癌 G1 と診断され腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術を受けた 9 例

(腹腔鏡群) と、同時期に IA 期で開腹下子宮悪性腫瘍手術を受けた 15 例 (開腹群) を対象とし後方視的に検討した。腹腔鏡群と開腹群で、年齢の平均値 62 ± 3.7 vs. 56 ± 2.8 歳, BMI 24.9 ± 2 vs. 30.1 ± 1.5 , 手術時間 256 ± 13.5 vs. 179 ± 10.5 分 ($p=0.0002$), 術中出血量 102 ± 58 vs. 313 ± 45 g ($p=0.0093$), 摘出リンパ節数 10 ± 2.8 vs. 12 ± 2.3 個と、腹腔鏡群で手術時間が長いものの、摘出リンパ節数に差はなく、術中出血量が有意に少ない傾向にあった。両群間にリンパ節転

移や再発は認めなかった。合併症は、腹腔鏡群で鉗子による小腸穿孔を 1 例認め、小腸部分切除と腹腔内感染の治療を要した。合併症により入院期間が延長した 1 例を除くと、入院日数 5.1 ± 0.3 vs. 9.1 ± 0.2 日 ($p<0.0001$) と腹腔鏡群で有意に短い傾向にあった。早期子宮体癌に対する腹腔鏡下根治術は、手術時間は延長するものの、術中出血量が少なく、入院期間も短い傾向にあった。今後は長期的な予後も含めてさらに症例を蓄積し検討していきたい。

12. 子宮内膜症を合併した再発卵管卵巣膿瘍の検討 (大石杉子、銘苺桂子、赤嶺こずえ、平敷千晶、青木陽一)

卵管卵巣膿瘍 (Tubo-ovarian abscess : 以下 TOA) は卵巣と卵管に炎症が波及した最も重篤な骨盤内炎症性疾患であり、子宮内膜症に合併しやすいと言われている。子宮内膜症と開腹手術既往のある再発性の TOA 症例について検討した。症例は 35 歳、両側卵巣子宮内膜症性嚢胞を有し、3 年前に人工受精後 TOA の診断で開腹ドレナージ術の既往があるが、強固な癒着で卵管の完全除去は不可能であった。その後卵管因子の適応で体外受精を行い当院で生児を獲得した。産後 7 ヶ月に腹痛と発熱を主訴に近医を受診し、左付属器領域に膿瘍形成を認め TOA の診断となった。入院管理の上 13 日間抗菌薬投与を行ったが症状再燃を認め、治療抵抗性と判断し腹腔鏡下膿瘍除去術を行った。両側卵管と卵巣は強固に癒着し卵管機能は廃絶していると考え両側卵管切除と卵巣腫瘍核出を行った。切除卵管、卵巣には膿瘍形成と内膜症の所見を認めた。開腹術既往の再発例であり腹腔内癒着はみられたが腹腔鏡下で手術を完遂できた。本症例では身体症状と血液検査所見の改善より抗菌薬は有効と判断したが、膿瘍径の縮小は乏しく結果として外科治療を要し、治療効果予測が困難であった。TOA に対する保存療法では、CRP 値や膿瘍径などが治療効果予測因子として挙げられ、また子宮内膜症合併例は非合併例に比較し重症化しやすく、外科治療を要するケースが多いとされている。従って本症例は重症化のリスクが高く、より早い段階での外科適応を考慮すべきであったと考えられる。子宮内膜症合併例での TOA に対しては重症化や再発を念頭において治療法を検討する必要性が示唆された。

III. 産科・周産期医学

1. 帝王切開既往例の妊娠後期における子宮下節超音波評価に関する研究 (新田迅、知念行子、金城忠嗣、正本仁、青木陽一)

子宮下節は帝王切開で子宮を切開する部位であり、次回妊娠時に“減弱部”として子宮創部離開、もしくは子宮破裂の部位となりうる。帝王切開既往例において妊娠後期に子宮下節の筋層の厚さを超音波で計測することは陣痛中の子宮筋層離開のリスク推定に有用な可能性がある。本研究の目的は帝王切開既往例における妊娠満期の経膈超音波での帝王切開創部評価の意義

を明らかにすることである。当科で帝王切開を行った37週から41週の妊婦33例を、既往帝王切開の単胎妊娠26例をA群、子宮手術のない7例をB群に分けて、帝王切開前に超音波による子宮下節(Lower Uterine Segment: LUS)筋層の厚さの計測を行い、帝王切開中の子宮切開前に経子宮壁的に同計測を行った。加えて術中子宮切開前に視診によるLUS grading評価も行った。視診でのLUS gradingは子宮下節の術中所見によって次の4つに分類した。grade I;下部筋層に異常を認めない, grade II;子宮下節に子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化を認める, クラスIII;子宮内容を透見できる程度の筋層菲薄化を認める, クラスIV;漿膜のみを残して筋層が欠損する。解析法としては、両群の視診LUS grading, 術前・術中のLUS筋層厚を比較, さらに視診LUS gradingと術前・術中超音波LUS筋層厚の関連について調べ、帝王切開既往例の子宮破裂予知に関して子宮下節超音波評価の有用性を検討した。成績として、視診によるLUS grading評価に関してはA群では18例がgrade I, 6例がgrade II, 1例がgrade III, 1例がgrade IVであった。B群は全例grade Iであった。術前のLUS筋層厚はA群1.57±0.77mm, B群2.65±0.78mmで、A群で有意に薄かった。術中のLUS筋層厚はA群2.86±1.68mm, B群3.21±1.25mmであり両群間で差を認めなかった。超音波LUS筋層厚と視診LUS gradingとの関連について、術前LUS筋層厚はGrade I・IIの例が1.82±0.87mm, grade III・IVの例は1.40±1.27mmで有意差がなく(P=0.51), 術前超音波LUS筋層厚と視診LUS gradingに有意な関連は見られなかった。術中LUS筋層厚はGrade I・IIの例が3.03±1.58mm, grade III・IVの例が1.30±0.00mmで有意差はなく(P=0.13), 術中超音波LUS筋層厚と視診LUS gradingに有意な関連は見られなかった。また、術前と術中のLUS筋層厚の相関係数は0.203(P=0.423)であり、両者に有意な関連は見られなかった。結論として帝王切開前の子宮下節のエコーでの評価は、帝王切開時の子宮下節の状態と相関がなかった。本検査法にて子宮破裂、子宮筋層離開を事前に予知することは困難であると思われる。

2. 当科における75g OGTT 1 point 陽性妊娠糖尿病例の予後についての検討

(小野愛菜, 平良祐介, 新田迅, 知念行子, 正本仁, 金城忠嗣, 青木陽一)

2009年に国際的に統一された妊娠糖尿病(GDM)の診断基準が提唱され、本邦でも2010年に75gブドウ糖負荷検査(75g OGTT)が1 pointでも陽性であればGDMと診断する新基準が導入された。しかし耐糖能異常の頻度や重症度については人種差があり、日本人を対象とした妊娠中75g OGTT 1 point陽性例の治療後の妊娠予後に関する報告はまだ少ない。当科で経験した、新診断基準導入前の無治療例と導入後の治療介入例の妊娠・新生児予後を比較し、本邦における75g OGTT 1 point陽性例の治療予後について検討した。対象は新診断基準導入前である2004年1月から2010年7月までの間に妊娠中に75gOGTTを施行された例の中で、新

しいGDM診断基準を1pointのみ満たし無治療で経過した妊婦40例とその出生児43例(無治療群), GDM新診断基準導入後の2010年8月から2014年7月までの間に診断基準を1pointのみ満たし、食事療法やインスリン療法など治療介入した妊婦39例とその出生児41例(治療群), 治療介入群と同期間に当科で管理し、妊娠中に尿糖陽性を示さず、かつ75gOGTTの適応となる因子を認めなかったため耐糖能正常として扱われた妊婦40例, 出生児42例(正常群)の3群とした。その結果、分娩週数については正常群39.2±1.3週, 無治療群38.9±1.8週, 治療群38.7±2.4週で差がなかった。帝王切開率は各々45.0%, 45.0%, 35.9%で有意な差がなかった。妊娠高血圧症候群発症率は各々2.5%, 12.8%, 15.4%で有意差がなかった。出生体重については無治療群で3282±612.8g, 治療介入群で3154±657.7gで両群の間に差がなかった。

Heavy for date(HFD)児分娩率は、正常群11.9%, 無治療群32.6%, 治療群で19.5%であり無治療群は正常群に比較して有意に高率であったのに対し、治療群は正常群と差がなかった。またLight for date(LFD)児分娩率は正常群16.7%, 無治療群4.7%, 治療群で12.2%となり3群で有意差は認めなかった。結論として75g OGTT 1 point陽性例のHFD児率は治療により正常例と同等となる可能性があり、1point陽性例を治療してもLFD児は増加しないことが示唆された。

3. 前置癒着胎盤に対する大動脈バルーン留置血流遮断術に関する臨床的検討(正本仁, 新田迅, 知念行子, 金城忠嗣, 青木陽一)

前置癒着胎盤は産科疾患のなかで最も分娩時出血のリスクが高く、近年でも母体死亡の報告が散見される。癒着胎盤症例の帝王切開時の止血対策として内腸骨動脈や子宮動脈の結紮術、塞栓術、バルーンによる血流遮断が報告されているが、それらを併用しても外腸骨動脈系からの豊富な側副血行路のため止血が困難な症例があることが指摘されている。当科では放射線科の協力のもと、癒着胎盤例の帝王切開時に、腹部大動脈にバルーンを留置して児娩出後に一時的に総腸骨動脈以下の血流遮断を行い、術中出血量の減少を試みている。前置癒着胎盤における大動脈バルーン留置の治療成績について検討した。対象は当院で大動脈バルーンを留置し帝王切開を行った前置癒着胎盤の8例とし、術式、術中出血量と輸血量、術後診断、合併症について調査した。成績に関して、バルーン挿入法については、7例は右大腿動脈からのSeldinger法、1例は大腿動脈cut downを用いていた。術式は、7例がcesarean hysterectomy、1例は子宮温存の方針とし血流遮断下で胎盤剥離を試みた。術中のバルーンによる血流遮断時間は最高82分であった。術中出血量の中央値は5192g、輸血に関して8例中2例は自己血輸血のみ行い、残り6例は同種血輸血を要した。術中所見および摘出病理所見で評価した術後の最終診断は、付着胎盤が1例、嵌入胎盤4例、穿通胎盤が3例であった。問題となる術後合併症はいずれの例にも認めなかった。結論として、大動脈バルーン留置は前置癒着胎盤に対する

治療選択肢になり得ることが示唆された。今後は症例を増やし術式のさらなる工夫や合併症率に関する検討を行なう。

4. 抗リン脂質抗体症候群不育症に対する短期へparin療法を試みと治療成績の研究（正本仁，新田迅，金城忠嗣，青木陽一）

抗リン脂質抗体症候群 (APAS) の不育症には，heparin と低用量 aspirin 併用療法が唯一 evidence をもって有効な治療法とされているが，治療期間に一定の見解がなく，多くの施設で妊娠後期まで heparin 投与が行われている。当科では長期 heparin 注射の弊害を避けるため，2001 年以降，従来妊娠 28 週まで行っていた heparin 投与を，既往流産が妊娠 15 週未満の例では妊娠 16 週までとし，それ以降は柴苓湯＋低用量 aspirin を 28 週まで行っている。APAS の不育症に対する heparin＋aspirin 療法の成績を検討し，heparin の適正な投与期間についても考察した。

3 回以上の流産の既往を有する APAS 患者 43 妊娠を対象とし，heparin 投与期間別の成績を検討するため，対象を 28 週まで heparin＋aspirin 療法を行った長期 heparin 群 (n=26 妊娠)，16 週までに heparin＋aspirin 療法を終了し，以後は柴苓湯＋aspirin 療法を 28 週まで行った短期 heparin 群 (n=17 妊娠) の 2 群に分けた。治療成績として対象全体の生児獲得，流産率を調べ，さらに長期 heparin 群，短期 heparin 群別のこれらの成績を比較した。成績としては，全体の生児獲得率は 30/43 妊娠で 69.8% であった。流産は計 13 例に認められたが，うち 3 例は絨毛染色体核型異常，1 例は胎児共存奇胎を示し，これらは胎児因子によるものと推測された。2 群の生児獲得率の比較では，長期 heparin 群が 18/26 妊娠 (69.2%)，短期 heparin 群が 12/17 妊娠 (70.5%) となり，両群間に差を認めなかった。なお短期 heparin 群の流産は妊娠 8～14 週の流産で，全て heparin 投与中に発生しており，heparin 投与期間の短さが影響したものでは無かった。うち 2 例は絨毛染色体核型異常が判明し，胎児因子の流産であることが示唆された。

これらの成績から，APAS 不育症に対する heparin＋aspirin 療法について，1) 約 70% の生児獲得率が見込める有用な治療法であること，2) heparin の投与は，既往流産週数の早い例では，妊娠 16 週で終了しても有効であることが示唆された。

5. 癒着胎盤例の胎盤 MRI 所見に関する検討（下地裕子，新田迅，知念行子，金城忠嗣，正本仁，青木陽一）

癒着胎盤の MRI 所見として子宮筋層の菲薄化や不明瞭化，胎盤後方での T2 低信号部消失が報告されているが，癒着胎盤の無い例においてもそれらの所見を認める場合があり，診断上の感度は高くないことが指摘

されている。一方で最近，癒着胎盤の胎盤病変として知られる fibrin deposition や拡張血管を示唆する MRI T2 HASTE，または T2 tse 像での太い低信号 band が癒着胎盤の診断に有用との報告がある。当科で経験した癒着胎盤例の MRI 画像を後方視的に検討し癒着胎盤の診断に関する T2 の HASTE または tse 撮像での胎盤内低信号 band 検出の有用性を検討した。2007 年 5 月から 2013 年 6 月の期間に，癒着胎盤の疑い，または前置胎盤/低置胎盤例で癒着胎盤合併評価のため MRI を施行した 19 例を対象とし，前置癒着胎盤と最終診断された 8 例を A 群，癒着胎盤を認めなかった前置胎盤または低置胎盤 11 例を B 群とした。研究法としては，対象の MRI 画像を検討し，T2 HASTE または tse にて胎盤の筋層付着部から発生し胎児面方向へと縦走する幅 6mm 以上の低信号 band の有無，胎盤後方子宮筋層の菲薄化像/欠損像の有無を調べた。両群間で上記の胎盤 MRI 所見を比較し，癒着胎盤診断に関する有用性を検討した。成績としては，A 群 (癒着胎盤) 8 例のうち，嵌らないし穿通胎盤であった 7 例に 6mm 以上の縦走する T2 低信号 band が認められた。認めなかった残り 1 例は付着胎盤例であった。B 群 (非癒着胎盤) 11 例では，同 band を認めた例は無かった。子宮筋層の菲薄化/不明瞭化像は，嵌入胎盤の 2 例で認められず，一方で癒着胎盤の無かった 11 例では 2 例に認められた。結論として MRI T2 HASTE/tse 撮像での胎盤内を縦走する幅 6mm 以上の低信号 band は，穿通胎盤と嵌入胎盤の分娩前診断に有用である可能性が示唆された。

6. 沖縄宮古島地区「子どもの健康と環境に関する全国調査」(正本仁，衛生学・公衆衛生学講座青木一雄，育成医学講座太田孝男との共同研究)

環境省は平成 22 年度から全国的なプロジェクトとして，「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」を計画した。全国で約 10 万人の母親とその子どもを対象に，環境中の化学物質や生活習慣が子どもの成長や疾病にどのような影響を及ぼすかを調査するものである。3 年間はリクルート期間で，13 歳まで出生児の追跡調査が行われる。データ解析 5 年を含め，21 年間続く国家的プロジェクトである。南九州・沖縄ユニットは，全国 15 か所の調査地域の一つとして選ばれ，熊本，宮崎，沖縄が含まれる。沖縄県においては琉球大学がサブユニットセンターとして研究の主体を担い，宮古島市に在住する妊婦および出生児を対象に面談による情報収集，血液，毛髪，母乳，尿などの検体採取などが行われている。平成 26 年度末の時点で，全国で 10 万人余り，沖縄県で母親 914 人が対象にリクルートされ，調査研究が進行中である。

B. 研究業績

著 書

- BD14001: 青木陽一：今日の診療のために ガイドライン 外来診療 2014 子宮がん 泉孝英 (B)
(編), 603-606. 日経メディカル開発 東京 2014.
- BD14002: 青木陽一：婦人科診療ハンドブック 子宮体がん 術後リスク分類に基づく補助療法 (B)
杉山徹, 大須賀穰, 宮城悦子 (編) 中外医学社 東京 2014.

原 著

- OI14001: Mekaru K, Masamoto H, Sugiyama H, Asato K, Heshiki C, Kinjyo T, Aoki Y. (A)
Endometriosis and pregnancy outcome: are pregnancies complicated by
endometriosis a high-risk group? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 172: 36-9,
2014.
- OI14002: Yoneyama K, Konishi H, Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Doi D, Matsushima T, Kodama (A)
S, Honma S, Kato H, Nakayama H, Kamoi S, Asakura H, Takeshita T, Tanaka K. A
phase II study of paclitaxel and carboplatin with a biweekly schedule in patients
with epithelial ovarian cancer: Gynecologic Cancer Network Trial. J Nippon Med
Sch 81: 28-34, 2014.
- OI14003: Harding Y, Ooyama T, Kudaka W, Inamine M, Nagai Y, Ueda S, Aoki Y. (A)
Radiotherapy or radical surgery induced female sexual morbidity in stage IB and II cervical
cancer. Int J Gynecol Cancer 24: 800-805, 2014.
- OI14004: Mikami M, Aoki Y, Sakamoto M, Shimada M, Takeshima N, Fujiwara H, Matsumoto T, (A)
Kita T, Takizawa K; Disease Committee of Uterine Cervical and Vulvar Cancer,
Japanese Gynecologic Oncology Group. Surgical principles for managing stage IB2,
IIA2, and IIB uterine cervical cancer (bulky tumors) in Japan: A survey of the
Japanese Gynecologic Oncology Group. Int J Gynecol Cancer 24: 1333-1340, 2014.
- OI14005: Asato K, Mekaru K, Heshiki C, Sugiyama H, Kinjyo T, Masamoto H, Aoki Y. (A)
Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization
pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 181: 41-44, 2014.
- OI14006: Sugiyama T, Fujiwara K, Ohashi Y, Yokota H, Hatae M, Ohno T, Nagai Y, Mitsuhashi (A)
N, Ochiai K, Noda K. Phase III placebo-controlled double-blind randomized trial
of radiotherapy for stage IIB-IVA cervical cancer with or without immunomodulator
Z-100: a JGOG study. Ann Oncol 2014; 25: 1011-1017.
- OD14001: 池宮城梢, 金城淑乃, 平良祐介, 平川誠, 當間敬, 渡嘉敷みどり： 当院における帝 (B)
王切開時の膀胱子宮窩腹膜非縫合の現状. 沖縄産婦誌 36: 33-36, 2014.
- OD14002: 上里忠和, 大城美哉, 金城淑乃, 荻部誠子, 吉秋研： 帝王切開における癒着予防. 沖 (B)
縄産婦誌 36:37-40, 2014.
- OD14003: 金城忠嗣, 仲本三鶴, 下地裕子, 伊元さやか, 平良祐介, 大石杉子, 新田迅, 正本 (B)
仁, 青木陽一： 帝王切開の工夫： 前置胎盤症例に対し術中超音波使用により胎盤切開
を回避. 沖縄産婦誌 36: 41-45, 2014.
- OD14004: 下地裕子, 久高亘, 仲本三鶴, 伊元さやか, 丹家歩, 大石杉子, 新田迅, 仲本朋子, (B)
大山拓真, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一： 当科における進行卵巣癌 IIIc・IV 期に対
する術前化学療法の後方視的検討 沖縄産婦誌 36: 97-102, 2014.
- OD14005: 仲本三鶴, 下地裕子, 伊元さやか, 大石杉子, 新田迅, 仲本朋子, 大山拓真, 久高 (B)
亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一： 当科の婦人科悪性腫瘍における肺塞栓症の後方視
的検討 沖縄産婦誌 36: 103-107, 2014.

- OD14006: 伊元さやか, 下地裕子, 仲本三鶴, 大石杉子, 新田迅, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一: 当科における外陰癌症例の検討. 沖縄産婦誌 36: 108-114, 2014. (B)

症例報告

- CI14001: Karimata H, Nishimaki T, Oshita A, Nagahama M, Shimoji H, Inamine M, Kinjo T. Acute phlegmonous esophagitis as a rare but threatening complication of chemotherapy: report of a case. Surg Today 44: 1147-1151, 2014. (A)
- CI14002: Aoki Y, Inamine M, Ohishi S, Nagai Y, Masamoto H. Radical abdominal trachelectomy in IB1 cervical cancer at 17 weeks of gestation. Case Rep Obstet Gynecol Article ID 926502, 4 pages, 2014. (A)
- CD14001: 仲宗根忠栄, 荏部誠子, 大城美哉, 上里忠和, 吉秋研: 帝王切開術後に Enterobacter agglomerans による敗血症性 DIC を呈した 1 例. 沖縄産婦誌, 36: 131-134, 2014. (B)
- CD14002: 金嶺ちひろ, 金城淑乃, 平良祐介, 池宮城梢, 平川誠, 當間敬, 渡嘉敷みどり: 遺伝性血管性浮腫合併妊娠の 1 例. 沖縄産婦誌, 36: 135-138, 2014. (B)
- CD14003: 平良理恵, 銘荏桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: アロマトーゼ阻害剤を併用して調節卵巣刺激を施行した乳癌の 1 症例. 沖縄産婦誌, 36: 146-149, 2014. (B)
- CD14004: 小野愛菜, 平良祐介, 金城淑乃, 池宮城梢, 平川誠, 當間敬, 渡嘉敷みどり: CART (腹水濾過濃縮再静注法) を施行した進行・再発婦人科癌症例の検討. 沖縄産婦誌, 36: 150-154, 2014. (B)

総 説

- RD14001: 青木陽一: クリニカルカンファレンス 6 (腫瘍) -特殊な卵巣腫瘍の診断と治療- 2. 境界悪性・悪性胚細胞腫瘍. 日産婦誌, 66: 2119-2123, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001: Nagai Y, Wakayama A, Inamine M, Nakamoto T, Ooyama T, Ariga T, Kasuya G, Toita T, Aoki Y. Concurrent Chemoradiotherapy for Nonbulky Stage IB/II Cervical Cancer Without Pelvic Node Enlargement. The 15th biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS) Melbourne Australia November 8-11, 2014.
- PI14002: Inamine M, Nagai Y, Ohishi S, Kinjo T, Masamoto H, Aoki Y. Radical abdominal trachelectomy for IB1 cervical cancer at 17 weeks of gestation. The 15th biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS) Melbourne Australia November 8-11, 2014.
- PI14003: Kudaka W, Toita T, Inamine M, Asato K, Nagai Y, Nakamoto T, Wakayama A, Aoki Y. Long-term results and prognostic factors in patients with stage III-IVA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy from a single institution study. The 15th biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS) Melbourne Australia November 8-11, 2014.

国内学会発表

- PD14001: 青木陽一 子宮頸がん撲滅のために 検診と HPV ワクチン、そしてスモークフリー 第 35 回横浜市産婦人科医会・小児科医会研究会 横浜 2/7, 2014
- PD14002: 金城淑乃, 荏部誠子, 大城美哉, 吉秋研, 上里忠和, 白瀬春奈 絨毛膜羊膜炎を契機に発症したと思われたアナフィラクトイド紫斑の一例 第 38 回沖縄産科婦人科学会 南風原 3/8, 2014

- PD14003: 内原知紗子, 新垣精久, 平良理恵, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科で経験した ITP 合併妊娠の臨床的検討 第 38 回沖縄産科婦人科学会 南風原 3/8, 2014
- PD14004: 丹家歩, 稲嶺盛彦, 屋良奈七, 新垣精久, 比村美代子, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 Female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO) の一例 第 38 回沖縄産科婦人科学会 南風原 3/8, 2014
- PD14005: 平良理恵, 仲宗根忠栄, 池宮城梢, 平川誠, 當間敬, 渡嘉敷みどり 骨盤結核を疑い抗結核薬が著効した 1 例 第 38 回沖縄産科婦人科学会 南風原 3/8, 2014
- PD14006: 仲宗根忠栄, 平良理恵, 池宮城梢, 平川誠, 當間敬, 渡嘉敷みどり 卵巣腫瘍茎捻転症例の臨床的検討 第 38 回沖縄産科婦人科学会 南風原 平成 26 年 3 月 8 日
- PD14007: 大石杉子, 屋良奈七, 新垣精久, 比村美代子, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一 当科における子宮頸癌 IVB 期症例に関する検討 第 38 回沖縄産科婦人科学会 南風原 3/8, 2014
- PD14008: 銘苺桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 Non-PCOS 症例のインスリン抵抗性が IVF-ET 成績に及ぼす影響について 第 38 回沖縄産科婦人科学会 南風原 3/8, 2014
- PD14009: 林彤, 銘苺桂子, 平敷千晶, 安里こずえ, 金城忠嗣, 正本仁, 張秀蘭, 青木陽一 41 歳以上の高齢不妊女性に対する体外受精・胚移植の治療成績 第 38 回沖縄産科婦人科学会 南風原 3/8, 2014
- PD14010: 青木陽一 生涯研修プログラム クリニカルカンファレンス 6 (腫瘍) 特殊な卵巣腫瘍の診断と治療 境界悪性・悪性胚細胞腫瘍 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14011: 比村美代子, 屋良奈七, 内原知紗子, 新垣精久, 平良理恵, 若山明彦, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 ミニワークショップ 円錐切除後妊娠における流産発生と頸管長および組織学的絨毛膜羊膜炎との関連について 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14012: 下地裕子, 仲本三鶴, 伊元さやか, 丹家歩, 大石杉子, 仲本朋子, 新田迅, 大山拓真, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一 当科における進行卵巣癌 IIIc・IV 期に対する術前化学療法の後方視的検討 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14013: 平良理恵, 仲本三鶴, 伊元さやか, 新垣精久, 比村美代子, 若山明彦, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 多業種連携による精神・神経疾患合併妊娠に対する周産期管理: 当院における 6 年間の後方視的検討 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14014: 内原知紗子, 新垣精久, 平良理恵, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科で経験した特発性血小板減少症 (ITP) 合併妊娠の臨床的検討 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14015: 屋良奈七, 若山明彦, 平良理恵, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 子宮びまん性海綿状血管腫を合併し帝王切開時に大量出血を認めた Lippel-Trenaunay-Weber 症候群の 1 例 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14016: 伊元さやか, 仲本三鶴, 下地裕子, 大石杉子, 新田迅, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一 当院における外陰癌症例の検討 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14017: 仲本三鶴, 下地裕子, 伊元さやか, 大石杉子, 新田迅, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一 当科での婦人科悪性腫瘍における肺塞栓症の後方視的検討 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014

- PD14018: 若山明彦, 屋良奈七, 内原知紗子, 新垣精久, 平良理恵, 比村美代子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 超音波にて肺の過膨張を認め, MRI 検査にて診断しえた胎児右気管支閉塞症の一例 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14019: 久高亘, 内原知紗子, 大石杉子, 仲本朋子, 新田迅, 大山拓真, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一 子宮頸癌 IB-II 期に対する術後化学療法の有効性に関する検討 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14020: 長井裕, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 青木陽一 総腸骨節/傍大動脈節が腫大した難治子宮頸癌に対する Paclitaxel, CDDP を用いた Induction Chemotherapy + CCRT の治療成績 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14021: 銘苺桂子, 平敷千晶, 安里こずえ, 新田迅, 大石杉子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 Non-PCOS 症例のインスリン抵抗性が IVF-ET 治療成績に及ぼす影響 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14022: 平敷千晶, 銘苺桂子, 下地裕子, 屋良奈七, 安里こずえ, 青木陽一 採卵後 6 日目に凍結した胚盤胞を用いた融解胚移植の治療成績 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14023: 安里こずえ, 伊元さやか, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 嚢胞性変性をきたし術前診断が困難であった漿膜下筋腫の 1 例 第 10 会九州産婦人科内視鏡手術研究会 福岡 4/26, 2014
- PD14024: 平敷千晶, 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 青木陽一 腹腔鏡下に手術を施行した帝王切開癒痕部妊娠の 1 例 第 10 会九州産婦人科内視鏡手術研究会 福岡 4/26, 2014
- PD14025: 銘苺桂子, 糸数修, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 Non-PCOS 症例のインスリン抵抗性が IVF-ET 成績に及ぼす影響について 第 71 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 4/27, 2014
- PD14026: 糸数修, 銘苺桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 凍結融解胚盤胞移植反復不成功例に対する SEET 法の有用性の検討 第 71 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 4/27, 2014
- PD14027: 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 久高亘, 長井裕, 正本仁, 青木陽一 ワークショップ「九州における若手産婦人科医師の現状と将来」 当院における若手産婦人科医師の現状と将来～女医クライシスを乗り越えるには～ 第 71 回九州連合産科婦人科学会 別府 5/24-25, 2014
- PD14028: 下地裕子, 仲本三鶴, 丹家歩, 平良祐介, 大石杉子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 肺動静脈瘻合併妊娠の一例 第 71 回九州連合産科婦人科学会 別府 5/24-25, 2014
- PD14029: 平敷千晶, 銘苺桂子, 下地裕子, 安里こずえ, 青木陽一 腹腔鏡下に手術を施行した帝王切開癒痕部妊娠の 1 例 第 71 回九州連合産科婦人科学会 別府 5/24-25, 2014
- PD14030: 大石杉子, 稲嶺盛彦, 大山拓真, 金城忠嗣, 久高亘, 長井裕, 正本仁, 青木陽一 妊娠中に腹式広汎子宮頸部摘出術を施行し満期産時を獲得した子宮頸癌の一例 第 71 回九州連合産科婦人科学会 別府 5/24-25, 2014
- PD14031: 比村美代子, 新垣精久, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一 卵巣悪性腫瘍と原発性卵巣悪性リンパ腫の混成癌の一症例 第 71 回九州連合産科婦人科学会 別府 5/24-25, 2014
- PD14032: 平良祐介, 下地裕子, 丹家歩, 内原知紗子, 大石杉子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 児の先天性皮膚カンジダ症からカンジダ起因性絨毛膜羊膜炎が疑われた

- 一例 第 117 回沖縄県医師会学会 南風原 6/1, 2014
- PD14033: 新垣精久, 屋良奈七, 比村美代子, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一 術前診断が困難であった子宮海綿状血管腫の一例 第 117 回沖縄県医師会学会 南風原 6/1, 2014
- PD14034: 若山明彦, 稲嶺盛彦, 新垣精久, 比村美代子, 仲本朋子, 久高亘, 長井裕, 斎尾征直, 青木陽一 子宮頸部原発の横紋筋肉腫の 1 例 第 117 回沖縄県医師会学会 南風原 6/1, 2014
- PD14035: 平良祐介, 下地裕子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 児の先天性皮膚カンジダ症からカンジダ起因性絨毛膜羊膜炎が疑われた一例 第 50 回日本周産期・新生児医学会 浦安 7/13-15, 2014
- PD14036: 下地裕子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 低分子ヘパリンを用いて治療した抗リン脂質抗体症候群習慣流産の 2 症例 第 50 回日本周産期・新生児医学会 浦安 7/13-15, 2014
- PD14037: 金城忠嗣, 正本仁, 平良祐介, 青木陽一 帝王切開既往例の妊娠古運気における子宮下節の超音波評価 第 50 回日本周産期・新生児医学会 浦安 7/13-15, 2014
- PD14038: 小崎三鶴, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 妊娠中に子宮頸癌に対する腹式広汎子宮頸部摘出術を行い正期産児を獲得した一例 第 50 回日本周産期・新生児医学会 浦安 7/13-15, 2014
- PD14039: 久高亘, 屋良奈七, 新垣精久, 比村美代子, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一 子宮から右心房内へ進展する低悪性度子宮内膜間質肉腫の 1 例 第 56 回日本婦人科腫瘍学会 宇都宮 7/17-19, 2014
- PD14040: 大石杉子, 稲嶺盛彦, 大山拓真, 金城忠嗣, 久高亘, 長井裕, 正本仁, 青木陽一 妊娠中に腹式広汎子宮頸部摘出術を施行し満期産時を獲得した子宮頸癌の一例 第 56 回日本婦人科腫瘍学会 宇都宮 7/17-19, 2014
- PD14041: 熊谷歩, 稲嶺盛彦, 屋良奈七, 新垣精久, 比村美代子, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 久高亘, 長井裕, 青木陽一 Female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO) の一例 第 56 回日本婦人科腫瘍学会 宇都宮 7/17-19, 2014
- PD14042: 岩田卓, 竹島信宏, 板持広明, 青木陽一, 青木大輔, 南部静洋, 落合和徳 進行・再発子宮頸癌患者に対するノギテカン (TPT) とシスプラチン (CDDP) 併用療法の検討 第 52 回日本癌治療学会 横浜 8/28-30, 2014
- PD14043: 久高亘, 屋良奈七, 新垣精久, 比村美代子, 仲本朋子, 若山明彦, 大山拓真, 稲嶺盛彦, 長井裕, 青木陽一 子宮から右心房内へ進展する低悪性度子宮内膜間質肉腫の 1 例 第 52 回日本癌治療学会 横浜 8/28-30, 2014
- PD14044: 長井裕, 戸板孝文, 稲嶺盛彦, 久高亘, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 青木陽一 子宮頸部腺癌に対する Paclitaxel, CDDP を用いた同時化学放射線療法による長期治療成績 第 52 回日本癌治療学会 横浜 8/28-30, 2014
- PD14045: 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 ワークショップ 4:「TLH, LM を安全に行うための私の工夫」不妊症例の粘膜下筋腫に対する腹腔鏡下筋腫核出術～TCRによる内膜欠損を避けるための腹腔鏡手術は有効か～ 第 54 回日本産科婦人科内視鏡学会 鹿児島 9/11-13, 2014
- PD14046: 安里こずえ, 大石杉子, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 嚢胞変性をきたし, 術前診断が困難であった漿膜下子宮筋腫の 1 例 第 54 回日本産科婦人科内視鏡学会 鹿児島 9/11-13, 2014

- PD14047: 平敷千晶, 銘苺桂子, 大石杉子, 金城忠嗣, 正本仁, 安里こずえ, 青木陽一 腹腔鏡下に手術を施行した帝王切開癒痕部妊娠の1例 第54回日本産科婦人科内視鏡学会 鹿児島 9/11-13, 2014
- PD14048: 長井裕 市民公開講座「子宮頸癌から女性を守ろう」沖縄の子宮頸癌の現状 宜野湾市沖縄コンベンションセンター 9/20, 2014
- PD14049: 安里こずえ, 銘苺桂子, 平敷千晶, 杉山仁, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 IVF-ET後妊娠における絨毛膜下血腫発生頻度とそのリスク因子 第22回日本胎盤学会, 第32回日本絨毛性疾患研究会 京都 10/3-4, 2014
- PD14050: 下地裕子, 正本仁, 金城忠嗣, 青木陽一 癒着胎盤のMRI診断におけるT2低信号バンドの有用性についての検討 第22回日本胎盤学会, 第32回日本絨毛性疾患研究会 京都 10/3-4, 2014
- PD14051: 長井裕, 若山明彦, 安里こずえ, 平川誠, 稲嶺盛彦, 久高亘, 青木陽一 EMA/CO療法が奏効した多発肺転移Placental site trophoblastic tumor (PSTT)の1例 第22回日本胎盤学会, 第32回日本絨毛性疾患研究会 京都 10/3-4, 2014
- PD14052: 長井裕, 久高亘, 青木陽一 絨毛性疾患ワークショップ「中間型トロホプラスト腫瘍の病理と臨床 PSTT (placental site trophoblastic tumor)の予後因子について 第22回日本胎盤学会, 第32回日本絨毛性疾患研究会 京都 10/3-4, 2014
- PD14053: 安里こずえ, 大石杉子, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 広靱帯内に発育した子宮嚢胞変性筋腫の1例 第37回日本産婦人科手術学会 札幌 10/11-12, 2014
- PD14054: 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 骨盤内膿瘍に対し腹腔鏡下ドレナージを施行し, 術後麻痺性イレウスを発症した1例 第37回日本産婦人科手術学会 札幌 10/11-12, 2014
- PD14055: 比嘉美香, 齊尾征直, 仲宗根克, 瑞慶覧陽子, 伊原美枝子, 金城貴夫, 青木陽一, 吉見直己 細胞診での診断に苦慮した子宮頸部ブドウ状肉種の一例 第53回日本臨床細胞学会 山口 11/8-9, 2014
- PD14056: 糸数修, 銘苺桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 当院での凍結融解胚盤胞移植における内膜調整法別の妊娠成績の検討 第59回日本生殖医学会 東京 12/4-5, 2014
- PD14057: 平敷千晶, 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 青木陽一 当科における低刺激採卵の治療成績 第59回日本生殖医学会 東京 12/4-5, 2014
- PD14058: 杉山仁, 安里こずえ, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 単独精子培精によるマウス体外受精法の検討 第59回日本生殖医学会 東京 12/4-5, 2014
- PD14059: 安里こずえ, 銘苺桂子, 大石杉子, 平敷千晶, 杉山仁, 青木陽一 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 第59回日本生殖医学会 東京 12/4-5, 2014
- PD14060: 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 糸数修, 杉山仁, 青木陽一 IVF-ET患者における多価不飽和脂肪酸の血清中, 卵胞液中濃度 第59回日本生殖医学会 東京 12/4-5, 2014
- PD14061: 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 子宮内膜症を合併した再発卵管卵巣膿瘍の一例 第59回日本生殖医学会 東京 12/4-5, 2014



A. 研究課題の概要

当講座では感染病原体を一つのツールとして捉え、「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。微生物関連疾患の研究を進展させ、最終的には「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」に共通した発症機構を解明したいと考えている。「細胞」を用いた試験管内実験で確認した結果を「動物」や「ヒト」でも検証し、よりインパクトの強い研究を目指している。「研究を通じて、人類の幸福と福祉に貢献する」ために、抗ウイルス薬や悪性腫瘍の予防・治療薬の開発に取り組んでいる。それら候補薬の中には、沖縄県の天然資源も含まれ、産学官共同事業としての展開を目指している。

1. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 研究

現在、HTLV-1 感染者は全国に 108 万人存在すると試算されており、50 年以上の潜伏期間を経て 5% の感染者が成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症する。毎年 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最重点課題と捉え、発がんや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。

a. 発がん機構

HTLV-1 は CD4 陽性 T 細胞に感染し、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容はいまだ解明されていない。転写因子 NF- κ B は、発がんに関連する多くの因子の遺伝子発現を誘導する。ATL 発症には NF- κ B の活性化が不可欠であり、NF- κ B 阻害剤が新規治療薬としての可能性を有することを報告して以来、一貫して ATL における NF- κ B 活性化に関する研究を当講座では行っている。今年度は、新型 PKC に属する PKC- δ の活性化が HTLV-1 感染 T 細胞で特異的に起こっており、ウイルスの形質転換タンパク質 Tax がその活性化を誘導することを明らかにした。PKC- δ 阻害剤 rottlerin は PKC- δ のリン酸化を抑制し、HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞の生存率を低下させた。rottlerin は細胞周期の G1 期→S 期進行を制御する cyclin D2, CDK4/6, c-Myc タンパク質の発現を阻害し、Rb タンパク質を脱リン酸化することで、G1 期で細胞周期を停止させた。さらに、アポトーシス阻害タンパク質である survivin, XIAP, Bcl-xL, c-FLIP の発現や Bcl-2 のリン酸化を抑制し、アポトーシス促進タンパク質 Bax を活性化することで、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。Tax による NF- κ B 活性化に PKC- δ が関与しており、rottlerin が HTLV-1 感染 T 細胞株の NF- κ B 活性化を阻害することを明らかにした。以上の結果は、PKC- δ の ATL における NF- κ B 活性化への関与と新規治療標的の可能性を示唆させる (Mori et al. Int J Oncol 46: 1609-1618, 2015)。

また、toll-like レセプターシグナルやウイルス感染により活性化されるインターフェロン調節因子

IRF-5 の発現が HTLV-1 感染 T 細胞の核内で増強し、HTLV-1 感染や Tax により IRF-5 の発現が誘導されることを見出した。HTLV-1 感染 T 細胞株や Tax 発現 T 細胞株では、選択的スプライシングによる V1/V4 と V3 の mRNA 発現が認められ、Tax は V3 プロモーターの転写を活性化した。網羅的解析の結果、IRF-5 により TNF ファミリーの遺伝子発現が誘導されることを明らかにした。TNF ファミリーは ATL の発症に関与していることが知られており、Tax/IRF-5/TNF- α システムの重要性が示唆された (Ishikawa et al. Int J Oncol 47: 361-369, 2015)。

その他、発がんに関与する分子として、HTLV-1 感染 T 細胞における bZip 型転写因子 ATF-3 やセリン・スレオニンキナーゼ Pim-3 の発現増強を見出しており、その発現制御機構及び治療標的分子としての可能性を解析している。Tax は ATF-3 や Pim-3 の発現を増強し、新規 Pim-1/3 阻害剤 NJC97-NH は HTLV-1 感染 T 細胞株の NF- κ B 活性を阻害し、アポトーシスや細胞周期の停止を誘導した。

b. 臓器浸潤の分子機構

ATL の特徴として多臓器浸潤があり、予後にも影響している。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 2 つの NF- κ B 結合配列のうち、-62/-52 bp の NF- κ B 結合配列が Tax 応答領域であった。

c. ATL のバイオマーカーの探索

p53 や NF- κ B の機能発現に重要な核内 DNA 結合タンパク質であり、細胞外に放出された場合は RAGE のリガンドとして周辺細胞の NF- κ B を活性化する HMGB1 が ATL 患者血漿で上昇していることを見出した。HMGB1 は HTLV-1 感染 T 細胞株で発現が増強しており、Tax は T 細胞の HMGB1 の分泌を増強した (Kimura and Mori. Oncol Lett 7: 1239-1242, 2014)。

また、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 法及び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 により発現が制御されることが知られている IL-2 レセプター α 鎖 (CD25) より遅れるものの、Tax による 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

ATL と同様に、B 細胞性悪性腫瘍である BL や HL でも前述した NF- κ B は恒常的に活性化している。NF- κ B は発がんに関連する多くの因子の遺伝子発現を誘導する一方で、過剰な活性化はアポトーシスや細胞老化を誘導する。したがって、発がんには NF- κ B の活性化を適切なレベルに調節する正と負の制御機構が必要である。そこで、NF- κ B の転写活性化を正・負に制御する NF- κ B 結合補因子 I κ B- ζ に着目した。BL や HL の原因ウイルスとして知られる EB ウイルス (EBV) は、B 細胞を不死化するが、とりわけ EBV がコードする LMP-1 が不死化には重要である。一方、CD30 は HL 細胞株 L-428 をマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体 Ki-1 が認識する膜タンパク質として報告され、TNF レセプターファミリーに属する。CD30 シグナルは細胞増殖から細胞死に至る多様な作用をもたらし、HL では CD30 過剰発現がリガンド CD30L に依存せず、自己活性化を起こして NF- κ B を活性化することが知られている。今年度、I κ B- ζ が CD30 発現 HL 細胞株や EBV 感染 BL 細胞株に恒常的に発現していることを見出した。LMP-1 や CD30 は、C 末端に存在する TRAF 結合領域を介して、NIK/IKK/NF- κ B シグナルを活性化することで I κ B- ζ 遺伝子のプロモーターを活性化した。興味あることに、I κ B- ζ は LMP-1 や CD30 依存性の NF- κ B 活性化を阻害した。さらに、I κ B- ζ の機能ドメインの解析も行った。I κ B- ζ は BL や HL の NF- κ B 活性を絶妙に調節する役割を担い、発がんに積極的に関与していると考えられた (Ishikawa et al. Int J Oncol, in press)。

HL が発現しているケモカインに関しても研究している。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た。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。なお、この発現制御機構は B 細胞に特化しており、その選択性について解析中である。

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ことが報告されているが、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はみられないことを見出した。CD30 は NF- κ B の活性化を介してカベオリン-1 遺伝子の転写を活性化することを確認しており、詳細なカベオリン-1 の発現制御機構や機能について解析を行っている。

3. 白血病・悪性リンパ腫の発症予防法並びに新規治療薬の開発

HSP90 は新しく合成されたタンパク質が正しく重合するのに必須の因子であり、そのため種々の細胞シグナル伝達に關与する。HSP90 阻害剤 AUY922 の抗 ATL 効果について、今年度は検証した。AUY-922 は、in vitro で HTLV-1 感染 T 細胞株の生存率を低下させ、マウスモデルにおいて腫瘍増殖を濃度依存性に抑制した。さらに、サロゲートマーカーである血清可溶性 CD25 や CD30 も低下させた。AUY922 は各種悪性腫瘍に対して臨床試験が実施されており、今回の研究結果は将来の ATL に対する臨床試験実施の際に有用と思われる (Ishikawa et al. Oncol Lett, in press)。その他にデュアル PI3K-mTOR 阻害剤 BEZ235 が抗 ATL 効果や抗 BL 効果を示すことを明らかにし、現在、PI3K 阻害剤 BKM120 や mTOR 阻害剤 RAD001 との効果の比較や詳細な作用機構の解析を行っている。

ATL の発症には長期の潜伏期間を要するため、発症予防も重要であるが、確立された方法は現在ない。予防には経口の天然物質が適するという考えのもと、ポリフェノールであるブテイン、カロテノイドであるペリジニンやシホナキササンチンエステル、アロマテラピーに使用される精油に選択的な抗 ATL 効果を見出し、細胞生存シグナルに及ぼす影響を詳細に解析している。ブテインは NF- κ B、AP-1、Akt シグナルを阻害し、マウスモデルでも抗 ATL 効果を認めた。また、ペリジニンや精油の抗 ATL 効果は NF- κ B 阻害を介していることを見出し、動物での効果の検証を予定している。

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) の治療法の開発も実施中である。前述したペリジニンや新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 LBH589、オキナワモズクより抽出したフコイダン (フコースを主成分とし、このフコースに硫酸基やウロン酸がついた多糖) にも抗 PEL 作用があることを in vitro で見出しており、フコイダンに関しては、マウスモデルでもその効果を検証済みである。今後は作用機序に関して解析を予定している。

4. *H. 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. *L. 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、デュアル PI3K-mTOR 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

原 著

- OI14001: Kimura R, Mori N. Abundant expression of HMGB1 in human T-cell lymphotropic virus type I-infected T-cell lines and high plasma levels of HMGB1 in patients with adult T-cell leukemia. *Oncol Lett* 7: 1239-1242, 2014. (A)

国際学会発表

- PI14001: Taniguchi H, Hasegawa H, Sasaki D, Ando K, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Tsukasaki K, Yanagihara K, Mori N, Miyazaki Y. Heat shock protein 90 inhibitor NVP-AUY922 exerts potent activity against adult T-cell leukemia-lymphoma cells. 19th Congress of the European Hematology Association. Milan, Italy, June 12-15, 2014.

国内学会発表

- PD14001: 森直樹, 石川千恵: フラボノイド類化合物ブテインの抗成人 T 細胞白血病効果. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会: 67, 2014.
- PD14002: Ishikawa C, Mori N. Anti-adult T-cell leukemia effects of natural flavonoid, butein. 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM-: 152, 2014.
- PD14003: Mori N, Ishikawa C. Epstein-Barr virus latent membrane protein-1- and CD30-induced $I\kappa B-\zeta$. 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM-: 196, 2014.
- PD14004: Mori N, Ishikawa C. PKC- δ activation in HTLV-1-infected T cells. 第 76 回日本血液学会学術集会プログラム・抄録集 臨床血液 55: 349, 2014.
- PD14005: 森直樹, 石川千恵: EB ウイルス LMP-1 タンパク質による NF- κB 制御因子 $I\kappa B-\zeta$ の発現誘導. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集: 291, 2014.
- PD14006: 石川千恵, 森直樹: フラボノイド類化合物ブテインの抗成人 T 細胞白血病効果. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集: 409, 2014



細菌学講座

A. 研究課題の概要

細菌学講座では病原細菌の感染の分子メカニズムとこれらの感染に対する宿主の応答機構を明らかにし、感染や発症の制御に必要な技術的基盤を構築するための新しい知見を取得することを目指している。病原細菌が惹き起こす疾患(感染の結果)は临床上明らかな特徴が出るものが多くわかりやすいが、感染から発症までにいたる分子レベルでの機序は未だ不明な点が多いといえる。しかしながら、病原細菌学の最近の進展によって、グラム陰性細菌には特殊に分化した分泌装置が備わっており、これによって様々な作用を持つ機能性タンパク質(エフェクター)が宿主細胞へ注入され感染が進行するという概念が確立されてきた。これらエフェクターは単独で細胞に外側から作用させても何も起こらないが宿主細胞内へ直接注入させると細胞高次機能に直接介入していく。たとえば細胞骨格制御系に作用し細胞に貪食作用を誘導することによって細菌の細胞侵入を惹き起こす、あるいは遺伝子発現系に干渉して宿主の炎症性サイトカイン産生を抑制することによって宿主の防御システムを破綻させることが明らかになってきた。この類いの研究にはエフェクター機能と宿主標的分子の同定およびシグナル伝達系の解析といった従来の細菌学を超えた研究スキルが必要である。相手(宿主)があつて初めて病気(感染症)がおこる。したがって感染の成立を考える場合には病原体と宿主の両面から解明していく必要がある。宿主の自然免疫機構の分子機構が近年急速に明らかになるにつれ、病原細菌の感染の初期過程すなわち細菌と宿主免疫担当細胞が出会う場面における様々な事象が分子レベルで解析できるようになってきた。多くの遺伝子欠損・導入マウスが作製され、これらのマウスあるいはその細胞を使うことによって感染における宿主因子機能の解析が可能である。病原細菌の感染メカニズムを明らかにしていきながら新しい治療薬、ワクチンといった様々な手段も考えていく必要があると思われる。

1. 粘膜病原細菌の感染と宿主免疫応答の分子機構

我々の研究室では、粘膜病原細菌(ビブリオ, エロモナス, サイトロバクター等)の粘膜上皮付着, 侵入といったイベントの分子メカニズムの解明とそれに伴って惹き起こされる宿主上皮細胞の炎症誘導性反応の研究, また感染に対して最前線で戦うマクロファージや抗原提示を行う樹状細胞といった貪食細胞に対する病原細菌の攻撃・回避戦略や炎症誘導の機構を研究している。さらに、得られた知見をもとに腸管感染症マウスモデルの作成を行い、マウス及び各種遺伝子改変マウスを用いることによって、腸管感染症におけるサイトカインの誘導, 病態形成における宿主応答のメカニズムの解明を行っている。その他に新しい動物感染モデルの作成や新規ワクチン開発も視野に

れて研究に取り組んでいる。

2. 人獣共通感染症の原因菌であるレプトスピラの研究

亜熱帯地域である沖縄では、げっ歯類が宿主となり、人に感染を起こすレプトスピラ感染症が全国に比べて高頻度で報告されている。レプトスピラは遺伝子操作が難しくその感染メカニズムや病原因子についてはまだ不明な点が多いというのが現状である。そこで、病態形成に関与する宿主応答のメカニズムを明らかにするためにマクロファージ等各種細胞に対する感染の様式を細胞生物学的手法により解析する。また、マウス(各種遺伝子改変マウスを含む)を用いた感染実験により感染における免疫応答システムを明らかにしていく。

3. 細菌感染におけるマクロファージの細胞死制御機構

マクロファージは、感染初期の生体防御において細菌などの病原体を貪食して殺菌し、獲得免疫を誘導するなどの役割を果たす。その一方で、マクロファージはレジオネラやチフス菌など一部の細菌の増殖の場としても利用される。これらの細菌は、マクロファージ内の殺菌機構を回避するだけでなく、マクロファージのアポトーシス(プログラム細胞死の一つ)を抑制して、細胞を自らの増殖に有利な環境に作りかえる。これに対して、マクロファージはネクローシスやパイロプトーシスといった炎症誘導性のプログラム細胞死を惹起することで、細胞内で増殖する菌に対抗すると考えられている。我々は、細菌感染症の新たな治療法の開発基盤構築のため、細菌感染におけるマクロファージの細胞死制御機構の解明に取り組んでいる。

4. 沖縄県に生息する植物・海産物由来の細菌病原因子阻害物質の探求

世界における細菌感染症の発生率や死亡率は、衛生環境の整備・衛生教育の拡大や新治療薬の開発とともに著しく低下してきた。しかし新治療薬の開発と同時に耐性菌の出現という負のスパイラルが問題になっている。近年細菌学の急速な発展と共に、細菌の宿主細胞侵入機構, 毒素作用機構, 宿主免疫回避機構など新たな発見が累積してきており、耐性菌の出現を抑えつつ新薬開発費の抑制の観点から、殺菌よりも発症の機構・機序を阻害する新たな治療薬を環境に存在する活性物質から見つけようという気運が生まれてきている。このことに関し沖縄県には他府県にはない亜熱帯独特の植物・海洋生物が豊富に生息しており、沖縄県における新治療薬発見・開発は極めて現実的である。当教

室では新薬候補としての植物・海産物の探索を病原性 大腸菌の病原機構を利用して研究を進めている。

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Suzuki S, Mimuro H, Kim M, Ogawa M, Ashida H, Toyotome T, Franchi L, Suzuki M, Sanada T, Suzuki T, Tsutsui H, Núñez G, Sasakawa C. Shigella IpaH7.8 E3 ubiquitin ligase targets glomulin and activates inflammasomes to demolish macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:E4254-63, doi:10.1073/pnas.1324021111, 2014. (A)
- OI14002: Itoh R, Murakami I, Chou B, Ishii K, Soejima T, Suzuki T, Hiromatsu K. Chlamydia pneumoniae harness host NLRP3 inflammasome-mediated caspase-1 activation for optimal intracellular growth in murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 452:689-94, doi:10.1016/j.bbrc.2014.08.128, 2014. (A)
- OI14003: Toma C, Murray GL, Nohara T, Mizuyama M, Koizumi N, Adler B, Suzuki T. Leptospiral outer membrane protein LMB216 is involved in enhancement of phagocytic uptake by macrophages. *Cell Microbiol* 16:1366-77, doi:10.1111/cmi.12296, 2014. (A)
- OI14004: Liu T, Yamaguchi Y, Shirasaki Y, Shikada K, Yamagishi M, Hoshino K, Kaisho T, Takemoto K, Suzuki T, Kuranaga E, Ohara O, Miura M. Single-cell imaging of caspase-1 dynamics reveals an all-or-none inflammasome signaling response. *Cell Rep* 8:974-82, doi:10.1016/j.celrep.2014.07.012, 2014. (A)
- OI14005: Mihaly RS, Morioka S, Ninomiya-Tsuji J, Takaesu G. Activated macrophage survival is coordinated by TAK1 binding proteins. *PLoS One* 9:e94982, doi:10.1371/journal.pone.0094982, 2014. (A)
- OI14006: King AM, Pretre G, Bartpho T, Sermswan RW, Toma C, Suzuki T, Eshghi A, Picardeau M, Adler B, Murray GL. High-temperature protein G is an essential virulence factor of *Leptospira interrogans*. *Infect Immun* 82:1123-31, doi:10.1128/IAI.01546-13, 2014. (A)
- OI14007: Morioka S, Broglie P, Omori E, Ikeda Y, Takaesu G, Matsumoto K, Ninomiya-Tsuji J. TAK1 kinase switches cell fate from apoptosis to necrosis following TNF stimulation. *J Cell Biol* 204:607-23, doi:10.1083/jcb.201305070, 2014. (A)
- OI14008: Suzuki S, Franchi L, He Y, Muñoz-Planillo R, Mimuro H, Suzuki T, Sasakawa C, Núñez G. Shigella type III secretion protein MxiI is recognized by Naip2 to induce Nlrp4 inflammasome activation independently of Pkc δ . *PLoS Pathog* 10:e1003926, doi:10.1371/journal.ppat.1003926, 2014. (A)

総 説

- RI14001: Metlagel Z, Otomo C, Ohashi K, Takaesu G, Otomo T. Structural insights into E2-E3 interaction for LC3 lipidation. *Autophagy* 10: 522-3, doi: 10.4161/jauto.27594, 2014. (A)

国際学会発表

- PI14001: Mihaly RS, Morioka S, Suzuki T, Ninomiya-Tsuji J, Takaesu G. TAK1 kinase complex regulates Macrophage survival. *The Keystone Symposia 2014 -The Chemistry and Biology of Cell Death (Q6)*, Santa Fe, New Mexico, USA. 2/18-23, 2014.

国内学会発表

- PD14001: 仲宗根昇, 比嘉直美, Claudia Toma, 高江洲義一, 野原敏次, 鈴木敏彦: 沖縄近海からとれた海洋産物による細菌の III 型分泌機構阻害. 第 87 回日本細菌学会総会, 東京, 3/26-28, 2014.
- PD14002: 竹村太地郎, 時沢亜佐子, 荒川英二, 仲宗根昇, 大西真, 山城哲: *V. cholerae* のもつ CRISPR/Cas の解析. 第 87 回日本細菌学会総会, 東京, 3/26-28, 2014.
- PD14003: 鈴木志穂, Luigi Franchi, Yuan He, Raul Munoz-Planillo, 三室仁美, 鈴木敏彦, 笹川千尋, Gabriel Nunez: Naip2 は赤痢菌 MxiI を認識し Nlrc4 Inflammasome を活性化する. 第 87 回日本細菌学会総会, 東京, 3/26-28, 2014.
- PD14004: 鈴木敏彦: (特別講演)インフラマゾーム活性化と細菌感染: その分子機構から何が見えるか. 第 81 回日本細菌学会北海道支部学術総会, 札幌, 8/29-30, 2014.
- PD14005: 佐伯歩, 長谷部晃, 中澤太, 鈴木敏彦, 柴田健一郎: *Streptococcus sanguinis* によるマウス樹状細胞ならびにマクロファージの NLRP3 インフラマゾームの活性化. 第 81 回日本細菌学会北海道支部学術総会, 札幌, 8/29-30, 2014.
- PD14006: 仲宗根昇, 比嘉直美, トーマ・クラウディア, 高江洲義一, 野原敏次, 鈴木敏彦: 病原細菌の 3 型分泌機構を阻止する植物の探索. 第 67 回日本細菌学会九州支部総会, 鹿児島, 9/5-6, 2014.



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, 眞, 村上, 蔵下)

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

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

2. 免疫療法に向けた低分子抗体融合及び多量体化によるサイトカインの活性・機能付加(岸本)

サイトカインは、様々な免疫応答を制御する重要な液性機能分子である。しかしサイトカインは、比較的小さな 10~20kd の低分子量のため、血中の半減期が 30 分~1 時間と短く、高濃度の使用では副作用が出やすいため臨床での使用が困難である。本研究は、サイトカイン自身の多量体化や機能分子を

付加することによりサイトカインの機能を増強し、臨床での応用を比較的容易にすることを目的としている。例えば、がんの樹状細胞療法に用いられる顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の場合、樹状細胞療法が、多くの樹状細胞を必要とすることから、血中の単球を分離し樹状細胞に効率良く分化・増殖させる必要がある。従来の高活性化モデルとして、抗体の定常領域を用いた Fc 融合型サイトカインが知られているが、高分子タンパク質であり生産コストが高い。そこで本研究では安価で容易に生産可能、かつ高活性化 GM-CSF の開発を目指した。その試みは、①多量体化、②ラクダ科動物由来の低分子抗体(VHH)を用いた機能分子付加、を基本として行っている。

3. アジア・アフリカの小・中学校における寄生虫対策教育に関する研究(野中)

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

B. 研究業績

原 著

- OI14001 Zako T, Yoshimoto M, Hyodo H, Kishimoto H, Ito M, Kaneko K, Soga K, Maeda M. (A)
Cancer-targeted near infrared imaging using rare earth ion-doped ceramic nanoparticles. *Biomater Sci* 3: 59-64, 2015. doi: 10.1039/c4bm00232f. Epub 2014.
- OI14002 Nonaka D, Maazou A, Yamagata S, Oumarou I, Uchida T, Jg Yacouba H, Toma N, Takeuchi (A)
R, Kobayashi J, Mizoue T. Can Long-lasting Insecticide-treated Bednets with Holes Protect Children from Malaria? *Trop Med Heal* 3: 99-105, 2014.
- OI14003 Nonaka D, Pongvongsa T, Nishimoto F, Nansounthavong P, Hongwei J, Vongsouvanh (A)
A, Moji K, Phongmany P, Kobayashi J. A successful mobile phone network-based approach to integration of the health care system in rural Laos: strengthening lay health worker performance. *Rural Remote Heal* 214: 2588, 2014.
- OI14004 Sato Y, Pongvonsa T, Nonaka D, Kounnavong S, Nansounthavong P, Moji K, Phongmany (A)
P, Kamiya Y, Sato M, Kobayashi J. Village health volunteers' social capital related to their performance in Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional study. *BMC Heal Serv Res* 14: 123, 2014.
- OD14001 田中照久, 平田哲生, 新垣伸吾, 東新川実和, 岸本一人, 外間昭, 金城福則, 林裕樹, (B)
尾下陽大, 石野信一郎, 白石祐之, 西巻正, 當眞弘, 森嶋康之, 杉山広, 山崎浩, 杉山次郎. ネパール人留学生の単包虫症の1例. *臨床寄生虫誌* 25: 95-98, 2014.

総 説

- RD14001 當眞弘: 広東住血線虫症. 見逃すな, 寄生虫感染症! 神経症状を主症状とする寄生虫 (B)
感染症. *臨床と微生物* 41: 379-384, 2014.

国際学会発表

- PI14001 Kondo T, Katuhiko I, Yamada A, Yamada K, Arakaki R, Kudo Y, Kishimoto H, Ishimaru (A)
N. Analysis of the regulatory mechanism for tumor immunity by using autoimmune lpr mice. 9th International Congress on Autoimmunity, Nice, France, 2014.
- PI14002 Yamada A, R Arakaki R, Kurosawa M, Kondo T, Yamada K, Kudo Y, Kishimoto H, Ishimaru (A)
N. Deficient expansion and differentiation of Treg cells in a murine model of Sjögren's syndrome. 9th International Congress on Autoimmunity, Nice, France, 2014.
- PI14003 Pongvonsa T, Nonaka D, Iwagami M, Nishimoto F, Nansounthavong P, Kobayashi J, (A)
Phongmany P, Kano S, Moji K. Household clustering and risk factor for malaria infection in Xepon district, Lao PDR. The 8th Lao National Health Research Forum, Vientiane, Lao PDR, 2014.
- PI14004 Phanthaong S, Xayavong S, Phonaphone T, Sombouaphan P, Kanda K, Nonaka D, (A)
Nakasone T, Arasaki A, Phongsavath K. Dental caries prevalence amongst primary school children in Sisatthanack district, Lao PDR is in a significant decline. The 8th Lao National Health Research Forum, Vientiane, Lao PDR, 2014.
- PI14005 Araki M, Phongmany P, Nozaki I, Soulinhphoumy K, Nonaka D, Nhativong K, (A)
Pongvongsa T, Southalack P, Moji K, Kobayashi J. Factors affecting antiretroviral therapy adherence among HIV positive patients in Savannahket Provincial Hospital, Lao PDR. The 74th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2014, Bangkok, Thailand, 2014.

国内学会発表

- PD14001 塚原成俊, 中山光子, 村上明一, 西村深雪, 東隆親, 岸本英博: 高活性・多量体サイ (A)
トカインの開発. 第37回日本分子生物学会年会, 2014.

- PD14002 Nakayama M, Murakami A, Nishimura M, Kishioto H, Azuma T. Analysis of antibody evolvability using Fab phage display libraries. The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2014.
- PD14003 田中照久, 平田哲生, 新垣伸吾, 東新川実和, 岸本一人, 外間昭, 金城福則, 林裕樹, 尾下陽大, 石野信一郎, 白石祐之, 西巻正, 當眞弘, 森嶋康之, 杉山広, 山崎浩, 藤田次郎: ネパール人留学生の単包虫症の 1 例. 第 24 回日本臨床寄生虫学会プログラム・抄録集 14, 2014.
- PD14004 柴原大典, 金城武士, 西山直哉, 上若生, 大城雄亮, 新里敬, 比嘉太, 健山正男, 當眞弘, 藤田次郎: アジスロマイシン投与が影響したと考えられる重症マラリアの 1 例. 第 67 回日本寄生虫学会南日本大会・第 64 回日本衛生動物学会, 沖縄, 合同大会プログラム・講演要旨 21, 2014.



A. 研究課題の概要

1. 日本におけるリーシュマニア症の分子生物学的診断・治療とエクアドルやペルーにおけるリーシュマニア症のフィールドワーク

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

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

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

1999年から2013年までの日本国内での症例は皮膚型リーシュマニア症11例粘膜皮膚型4例、計15例あり、流行地で罹患した日本人が7例で、4例が日系外国人、ブラジル人2例、ポリビア人1例、イラン人1例であった。罹患地域は中南米10例、アフガニスタンとカタールで感染した中東アジアの3例、スーダンとブルキナファソでの感染例2例であった。それらの症例のなかで粘膜皮膚型の発症原因虫となる*L. braziliensis* 6例が含まれており、嚴重な経過観察を要する。なお2010年ブルキナファソでの感染例では原因原虫を*L. major*と同定した。その症例は日本で初めてリポゾーマル アンフォテリシンBに投与がなされ、同薬剤の効果が認められた症例であった。その後、イランで罹患した*L. tropica*による皮膚型患者もリポゾーマル アンフォテリシンB投与で症状の軽快をみている。

今後も日本におけるリーシュマニア症の依頼臨床検

体の分子生物学的同定を行っていきたいと考えている。

現在、当教室は高知大学医学部寄生虫学教室(橋口義久名誉教授)、北海道大学大学院獣医学研究科動物疾病制御学講座寄生虫学教室(加藤大智准教授)との共同研究を行っているが、今後も同様にリーシュマニア症の研究を押し進めていきたいと考えている。なお、今まで行ってきた上記施設とのエクアドルやパキスタンのリーシュマニア症流行地調査研究を今後も継続する予定である。

2. 海洋危険生物の皮膚障害についての臨床的研究

沖縄県は四方が海に囲まれており、また観光立県であることから海のレジャーを楽しむ人々が多いことが特徴である。沖縄県衛生環境研究所の平成22年度の報告によると、海洋危険生物による被害者は県内在住が60%、沖縄県外在住者が40%であり、北海道から鹿児島までのほぼ全ての都道府県の観光客の被害があることがわかる。2012年度の海洋危険生物被害の内訳は、届けでのあった総数は234例であり、その約60%が刺胞動物によるもので、特にハブクラゲ被害が圧倒的多数を占めている。

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

海洋危険生物による皮膚障害の総説を3回にわたって西日本皮膚科学会雑誌で公表した。

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

3. 沖縄に多発する頭部血管肉腫の原因病原体の探索

沖縄・宮古島地方に多発する悪性血管内皮細胞肉腫(血管肉腫)はHHV8の感染は関与せず、その病因となるウイルス・病原体の存在は全く同定されていない。この血管肉腫は、数週から数ヶ月の経過で急速に拡大し、肺転移を頻発し肺や局所からの出血により死に至る。ヒトの固形腫瘍の中でも最も悪性度が高く、現代医療でも手の施すすべのない腫瘍である。

血管肉腫の原因ウイルス・外来性遺伝子の断片を発見し、病態への糸口をつかみ将来の診断法や治療法の開発にまで発展させたい。

この血管肉腫の原因究明のため、倫理委員会承認のもと、血管肉腫患者や疾患コントロールとしてのカポシ肉腫の組織を用い、次世代シーケンサーによる解析を進めている。

4. 遺伝性・炎症性角化症に対するカンナビノイド作動薬による治療の確立

難治性皮膚角化症であるダリエー病をターゲットとして、遺伝性や炎症性角化症に対する治療薬としてカンナビノイド作動薬をもとにした外用剤の開発を実施している。

ダリエー病は醜形・悪臭を伴う皮疹が思春期以降に顔面などに発症する極めて難治な皮膚疾患である。

ATP2A2 遺伝子の変異により小胞体のカルシウムポンプ SERCA2 の蛋白量が低下し、表皮の角化プロセスが逸脱し特有の皮膚症を優性に発病する。この発症機序に基づき、残存する ATP2A2 対立遺伝子の発現を亢進させることがダリエー病の治療になりうるるとともに、表皮角化細胞のカルシウム濃度を安定化する効果をもたらす、広く炎症性角化症に対する治療薬になりうることを考えた。

脂溶性薬剤ライブラリーの網羅的スクリーニングを遂行し、カンナビノイドとバニロイド作動薬に属する2群の薬剤が、ATP2A2 遺伝子さらには SERCA 蛋白の発現を数倍に亢進することを発見した。この2つの作動薬はそれぞれ表皮角化細胞に発現する CB2 受容体と TRPV3・TRPV4 受容体を介し、各々独立した機序で働くことも見いだした。より患者皮膚に近い状態で効果を検定するために、倫理委員会の承認を得て、ダリエー病患者皮膚より樹立した3次元培養ダリエー病モデルや、ヌードマウスへの患者移植片に対し使用し、これら作動薬が異常角化、棘融解、円形体などの病理像を改善し、健全な角化プロセスを回復する角化異常に対する強い抑制効果とともに、角化細胞にたいする増殖抑制効果もあることを発見した。本研究の最終目標は、ダリエー病に対する外用薬として、カンナビノイド作動薬を確立することである。そのための医師主導治験や臨床研究へ向けて効果的でより安全な薬剤の選定が今後の課題の中心となる。

5. 真菌症の診断と治療、分子疫学

近年、人畜共通感染症で、主に猫から小児に感染する *Microsporum canis* による頭部白癬、柔道やレスリングなどの格闘技選手の間で流行がみられる

Trichophyton tonsurans (トングランス、真菌) による頭部白癬、体部白癬の集団発生や、*Trichophyton violaceum* などの好人性の真菌感染症における家族内や施設内集団感染例が散見され、真菌症と診断するとともに、真菌学的検査により原因菌を同定することで、治療薬の選択、投与期間、集団検診の必要性など、再発予防も含めた対策をとることができる。また、免疫抑制剤の使用、抗癌治療例の増加により、日和見感染であるさまざまな原因菌による深在性真菌症が増加してきている。致死率が高い深在性真菌症を早期に診断、原因菌を同定することは救命にとって重要である。

6. HTLV-1感染者におけるATL白血病/リンパ腫と菌状息肉症の鑑別

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

これら皮膚型成人T細胞白血病/リンパ腫と HTLV-1 の関与のない菌状息肉症は、早期の紅斑浸潤期、進行期の腫瘍期、白血化した段階においても、非常に類似した病理的な形態を呈する。しかしそれらの臨床的予後、治療への感受性は大きく異なる。

HTLV-1 キャリアーに生じた皮膚リンパ腫を、古典的な菌状息肉症か、あるいは HTLV-1 による皮膚型成人T細胞白血病/リンパ腫であるのかを病理学的に鑑別するアルゴリズムはいまだ確立されていない。そのため各リンパ腫瘍の発癌機序に直結するマイクロRNAの発現パターンを詳細に比較し、腫瘍形成・維持において必須の特異的マイクロRNAを決定し、その下流に制御される蛋白群の発現も解析することで、初期病変における両皮膚病変の鑑別をしたいと考えている。

7. 抗酸菌感染症

日本におけるハンセン病の新規発症は、年間10例以下となっている。そのうち、日本人は0-2例であり、そのほとんどが沖縄からの報告である。琉球大学医学部附属病院における新患集計記録は昭和57年から開始され、以降29年間に151名の新患発生があった。今後も散發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。感染経路や免疫応答など、いまだ解明されていないことも多く、今後琉球大学に蓄積された臨床データをもとに、研究をしていきたい。

8. 栄養障害性皮膚炎のメカニズムについての解明の研究

ペラグラや亜鉛欠乏による腸性肢端皮膚炎あるいはピオチン欠乏による皮膚炎部位では、ランゲルハンス細胞が減少するという共通点がみられる。ペラグラにおいては、ランゲルハンス細胞を中心とした皮膚への影響は皮膚のみならず、腸管や脳にも異常をきたす。栄養障害性の皮膚症は、栄養状態の悪い途上国に多く見られるが、アルコール多飲や薬物中毒により健康な食生活からの逸脱により先進国においても発症する。特定の栄養素の失調により、何故、表皮樹状細胞の主体であるランゲルハンス細胞が減少するのかを明らかにしたい。

9. カポジ肉腫の疫学調査

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、非 AIDS 型カポジ肉腫は非常に稀であるが、沖縄県では当科が把握する症例に限っても 1984 年から 2014 年までの 31 年間で古典型カポジ肉腫、医原性カポジ肉腫をともに数十例、経験している。また県内の非 AIDS 型カポジ肉腫発症率はここ 10 年で著明に増加している。

これまでに当科で経験した古典型・免疫抑制型カポジ肉腫症例のうち、大部分が宮古諸島出身者であった。宮古島におけるカポジ肉腫の高発症率が HHV-8 感染率の高さに起因するのかを解明するため、宮古島において HHV-8 感染率調査を行っている。宮古諸島の男性におけるカポジ肉腫の高い発症率は、得られた HHV-8 感染率のみによるものとは考えにくく、現在我々はウイルス学的、あるいは民族学的要因の有無を検討している。

10. 食物アレルギー疾患の診断とその基準の模索、原因物質の解明

治療抵抗性の蕁麻疹に対する新規治療法の確立

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

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

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

そのため当科では食物あるいは薬剤アレルギーが疑われる症例では診断のために経口負荷試験を行っている。また当科では薬剤アレルギーを有する症例に対し被疑薬以外の安全薬を確認する目的にも経口負荷試験を行っている。また、食物アレルギーの特殊型である食物

依存性運動誘発アナフィラキシー (food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) の診断のためには経口負荷試験に加え運動負荷試験が必須である。

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

11. 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症率とその動向、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。調査結果は倫理委員会の審査を受けたのち論文投稿を行う予定である。

12. 免疫抑制剤使用中の HTLV- I 感染者のウイルス学的評価

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おり、実際に HTLV- I 感染者が自己免疫疾患を発症し当科外来で加療中である。現在のところ、自己免疫疾患に対して非感染者と同様の免疫抑制剤や生物学的製剤による加療を行っているが、明確なガイドラインは存在しない。

そのため、当科では抗 HTLV-1 抗体陽性者で自己免疫疾患の診断で当科外来で加療中の患者を対象に調査することとした。調査結果は倫理委員会の審査を受けたのち論文投稿を行う予定である。

13. DFSP の遺伝子変異について

隆起性皮膚線維肉腫 (dermatofibrosarcoma protuberans: DFSP) は間葉系肉腫の代表で、転移は少ないが局所再発の多い中等度悪性腫瘍である。近年、DFSP の多くは 17 番染色体上の I 型コラーゲン (collagen type I, alpha 1; COL1A1) と 22 番目の血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor B-chain: PDGFB) との融合遺伝子が確認され、特定の

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

14. 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。掌蹠に有痛性の過角化を認め、また口囲、鼻腔、臍、外陰部、肛門周囲の角化を伴う。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 症候群の症例においては、これらの典型的な症状とともに、レントゲン検査で手指末節骨の骨融解を認めた。掌蹠角化症において、有痛性の角化や骨融解は一般的ではない。今回の我々の研究は、病理学的・生化学的・遺伝子学的解析を行い、Olmsted 症候群における疼痛の起こる機序、骨融解の起こる機序を解明することが目的である。これにより 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がる可能性がある。

B. 研究業績

著 書

- BD14001: 高橋健造: 掌蹠角化症の診断の決め手 - 診断名が分からないときの解決法は?. 苦手な皮膚科外来 100 の解決法, 宮地良樹(編), 112-113, メディカルレビュー社, 東京, 2014. (C)
- BD14002: 高橋健造: 尿素軟膏が効かないときの解決法は?. 苦手な皮膚科外来 100 の解決法, 宮地良樹(編), 116-117, メディカルレビュー社, 東京, 2014. (C)
- BD14003: 眞鳥繁隆, 上里 博: リーシュマニア症の診断と治療. マンスリーデルマ, 塩原哲夫, 照井 正(編), 17-23, 全日本病院出版会, 東京, 2014. (C)
- BD14004: 高橋健造: 掌蹠角化症 エルセビア-ジャパン. ウェブ出版. (C)

原 著

- OI14001: Ito K, Takahashi K, Uezato H, Imafuku S. An imported case of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) donovani* in Japan. *J Dermatol* 41: 926-928, 2014. (A)
- OI14002: Okumura Y, Yamauchi A, N Takahashi K, Uezato H, Maeda M, Seishima M. A case of mucocutaneous leishmaniasis diagnosed by serology. *J Dermatol* 41: 739-742, 2014. (A)
- OI14003: Yamaguchi S, Takahashi H, Takahashi S, Takahashi Y, Chibana H, Touyama H, Hatanaka NT, Nakazato Y, Uehara Y, Hirakawa M, Imura Y, Terashima Y, Kawamoto Y, Takahashi K, Sugiyama K, Hiruma M, Murakami M, Hosokawa A, Uezato H. Isolation of dermatophytes and related species from domestic fowl (*Gallus gallus domesticus*). *Mycopathologia* 178: 135-143, 2014. (A)
- OI14004: Miyagi T, Yamaguchi S, Yamamoto Y, Ohira A, Yasumura R, Nakasone Ne, Uezato H, Takahashi K. Varicella zoster virus encephalopathy in a patient with psoriatic arthritis treated with anti-TNF α agents. *Eur J Dermatol* 24: 398-399, 2014. (A)
- OI14005: Yuriko KASUYA, Sayaka YAMAGUCHI, Yu-ichi YAMAMOTO, Hiroshi UEZATO, Kenzo TAKAHASHI. Glossal pigmentation caused by the simultaneous uptake of iron and tea. *Eur J Dermatol* 24: 1-2, 2014. (A)
- OI14006: Fujii H, Arakawa A, Utsumi D, Sumiyoshi S, Yamamoto Y, Kitoh A, Ono M, Matsumura Y, Kato M, Konishi K, Shiga T, Sano S, Sakaguchi S, Miyagawa-Hayashino A, Takahashi K, Uezato H, Miyachi Y, Tanioka M. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes (A)

at primary sites as a possible prognostic factor of cutaneous angiosarcoma. Int J Cancer. 15: 2393-2402, 2014.

- OI14007: Alam MZ, Bhutto AM, Soomro FR, Baloch JH, Nakao R, Kato H, Schönian G, Uezato H, Hashiguchi Y, Katakura K. Population genetics of Leishmania (Leishmania) major DNA isolated from cutaneous leishmaniasis patients in Pakistan based on multilocus microsatellite typing. Parasit Vectors 16: 332, 2014. (A)
- OI14008: Nzelu CO, Gomez EA, Cáceres AG, Sakurai T, Martini-Robles L, Uezato H, Mimori T, Katakura K, Hashiguchi Y, Kato H. Development of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid mass-screening of sand flies for Leishmania infection. Acta Trop 132: 1-6, 2014. (A)
- OI14009: 石川 一志, 川村 碧, 甲斐 宜貴, 波多野 豊, 仲村 郁心, 高橋 健造, 上里 博, 藤原 作平【隆起する皮膚疾患】〈臨床例〉10 ヲ月の乳児の頭部に発生した隆起性皮膚線維肉腫. 皮膚病診療 36: 555-558, 2014. (B)
- OI14010: 林 健太郎, 仲村 郁心, 眞鳥 繁隆, 高橋 健造, 上里 博:【隆起する皮膚疾患】〈臨床例〉隆起性皮膚線維肉腫. 皮膚病診療 36: 547-550, 2014. (B)
- OI14011: 白瀬 春奈, 山口 さやか, 平良 清人, 林 健太郎, 苅谷 嘉之, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm 芽球形形質細胞様樹状細胞腫瘍の 2 例. 西日本皮膚科 76: 577-582, 2014. (B)

症例報告

- CD14001: 片野 あずさ, 屋宜 宣武, 宮里 肇: 壊疽性膿皮症と鑑別を要した Calciphylaxis による難治性下腿潰瘍の 1 例. 西日本皮膚科 76: 340-344, 2014. (B)
- CD14002: 仲宗根 尚子, 仲村 郁心, 平良 清人, 高橋 健造, 上里 博: 次亜塩素酸ナトリウム含有の空間除菌剤使用による化学熱傷の 1 例. 皮膚科の臨床 56: 2023-2025, 2014. (B)
- CD14003: 眞鳥 繁隆, 宮城 拓也, 花城 ふく子, 園崎 哲, 林 健太郎, 栗澤 剛, 苅谷 嘉之, 高橋 健造, 上里 博: Simple Needle Manometer 法で早期診断したハブ咬症によるコンパートメント症候群の 1 例. 西日本皮膚科 76: 454-458, 2014. (B)
- CD14004: 眞鳥 繁隆, 栗澤 遼子, 林 健太郎, 栗澤 剛, 平良 清人, 高橋 健造, 上里 博: 仙骨部の褥瘡, 褥瘡癬痕に生じた有棘細胞癌の 3 例. 臨床皮膚科 68: 815-819, 2014. (B)
- CD14005: 大久保 優子, 内海 大介, 苅谷 嘉之, 林 健太郎, 栗澤 剛, 眞鳥 繁隆, 高橋 健造, 上里 博: 筋緊張性ジストロフィーに合併し, 有棘細胞癌が疑われた毛母腫の 1 例. 西日本皮膚科 76: 353-356, 2014. (B)
- CD14006: 片野 あずさ, 内海 大介, 大平 葵, 粕谷 百合子, 苅谷 嘉之, 崎枝 薫, 眞鳥 繁隆, 平良 清人, 高橋 健造, 上里 博: 右肩部に生じた巨大皮下皮様囊腫の 1 例. 西日本皮膚科 76: 469-472, 2014. (B)
- CD14007: 宮城 拓也, 大久保 優子, 高橋 健造, 上里 博:【生物学的製剤・有用性】〈臨床例〉寒冷蕁麻疹とコリン性蕁麻疹を併発しオマリズマブを使用した例. 皮膚病診療 36: 345-348, 2014. (B)
- CD14008: 仲宗根 尚子, 仲村 郁心, 山田 智史, 平良 清人, 高橋 健造, 上里 博: アルブチンによる接触皮膚炎の 1 例. 臨床皮膚科 68: 484-488: 2014. (B)

総 説

- RD14001: 高橋 健造: 遺伝性皮膚疾患の発症メカニズム(1). 西日本皮膚科 76: 131-139, 2014. (B)
- RD14002: 高橋 健造: 遺伝性皮膚疾患の発症メカニズム(2). 西日本皮膚科 76: 230-241, (B)

2014.

RD14003: 山口 さやか, 高橋 健造, 上里 博: 初歩から学べる皮膚科検査の実際. *Derma* 216: 113-121, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001: Sayaka Yamaguchi, Nobuo Kanazawa, Yoko Sogabe, Masahito Yasuda, S. Izaki, Atsushi Utani, Yutaka Narisawa, Hiroshi Uezato, Kenzo Takahashi: The altered distribution of dendritic cells in the inflamed skin lesion of various nutritional deficiencies. European Society for Dermatological Research. Copenhagen 2014.
- PI14002: Yuko Okubo, Osao Arakaki, Hiroshi Uezato, Kenzo Takahashi: A case of Tumor-Induced Osteomalacia. East Asia Dermatological Conference Cheju 2014.
- PI14003: Sayaka Yamaguchi, Yuka Kawabata, Takuya Miyagi, Tetsu Sonozaki, Yu-ichi Yamamoto, Kenzo Takahashi, Hiroshi Uezato: Generalized Demodex folliculitis occurred in the chronic type adult T cell leukemia/lymphoma patient after the treatment with mogamulizumab. East Asia Dermatological Conference Cheju 2014.
- PI14004: Ryoko Azawaza, Daisuke Ustumi, Yoshiyuki Kariya, Hiroshi Uezato, Kenzo Takahashi: Acantholytic variants of SCC are related to the frequent local recurrence and mostly cause by the internalization of desmosomal proteins. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Osaka 2014.
- PI14005: Daisuke Ustumi, Hiroshi Uezato, Kenzo Takahashi: The reduction of DSG1 in hereditary palmo-planter keratoderma causes the impaired differentiation and proliferation of sole epidermis. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Osaka 2014.

国内学会発表

- PD14001: 山城 充士, 園崎 哲, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 2013 年度に当科にて経験した無汗症の 3 例. *西日本皮膚科* 76: 643, 2014.
- PD14002: 粕谷 百合子, 崎枝 薫, 荻谷 嘉之, 高橋 健造, 上里 博, 丸野 元美: 右肩に生じた脂腺腺腫の 1 例. *西日本皮膚科* 76: 643, 2014.
- PD14003: 崎枝 薫, 栗澤 剛, 高橋 健造, 上里 博: 術後顔面神経側頭枝麻痺による眼瞼下垂症に対して眉毛挙上術と除皺術を施行した症例. *西日本皮膚科* 76: 642-643, 2014.
- PD14004: 崎枝 薫, 園崎 哲, 玉城 祐一郎, 刈谷 嘉之, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 左大腿部の粉瘤疑いで紹介された 1 例. *西日本皮膚科* 76: 642, 2014.
- PD14005: 宮城 拓也, 山本 雄一, 園崎 哲, 高橋 健造, 大林 光念, 安東 由喜雄, 上里 博: 乾癬性関節炎に合併した消化管アミロイドーシスにトシリズマブが有効であった 1 例. *西日本皮膚科* 76: 632, 2014.
- PD14006: 宮城 拓也, 上里 博: 皮膚感染症の診断と治療 細菌感染症・抗酸菌感染症を中心に皮膚科診療で出会う重症感染症 全身性疾患への挑戦. *日本皮膚科学会雑誌* 124: 3081-3083, 2014.
- PD14007: 高橋 健造, 内海 大介, 栗澤 剛, 上里 博, 須賀 康: 悪性黒色腫を発症したネザートン症候群の 1 例. *日本皮膚科学会雑誌* 124: 1943, 2014.
- PD14008: 大平 葵, 仲村 郁心, 川畑 有香, 玉城 祐一郎, 荻谷 嘉之, 林 健太郎, 栗澤 剛, 眞鳥 繁隆, 高橋 健造, 上里 博: 隆起製皮膚線維肉腫の 1 例. *西日本皮膚科* 76: 521, 2014.

- PD14009: 石原 美紀, 島袋 末美, 渡嘉敷 良乃, 名護 珠美, 仲宗根 勇, 山口 さやか, 仲村 郁心, 上里 博: コバス TaqMan MAI kit における *Mycobacterium leprae* との交差反応について. 日臨技九州支部医学検査学会 49 回. 105, 2014.
- PD14010: 眞鳥 繁隆, 山城 充士, 與那嶺 周平, 玉城 祐一郎, 崎枝 薫, 苅谷 嘉之, 大平 葵, 林 健太郎, 栗澤 剛, 高橋 健造, 上里 博: 琉球大学における 2013 年の手術症例. 西日本皮膚科 76: 522, 2014.
- PD14011: 崎枝 薫, 内海 大介, 平良 清人, 高橋 健造, 上里 博: サメハダテナガダコ咬傷の 1 例. 西日本皮膚科 76: 521, 2014.
- PD14012: 山城 充士, 園崎 哲, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 冷凍凝固療法が奏効した血管リンパ組織過形成(ALHE:angiolymploid hyperplasia with eosinophilia)の 1 例. 西日本皮膚科 76: 521, 2014.
- PD14013: 大平 葵, 川畑 有香, 平良 清人, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: ロドデノール含有化粧品によると思われる白斑を呈した症例のまとめ 琉大皮膚科の取り組み. 西日本皮膚科 76: 416, 2014.
- PD14014: 川畑 有香, 大平 葵, 平良 清人, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: ロドデノール含有化粧品によると思われる白斑様症状を呈した症例. 西日本皮膚科 76: 416, 2014.
- PD14015: 眞鳥 繁隆, 山城 充士, 川畑 有香, 玉城 祐一郎, 崎枝 薫, 仲村 郁心, 林 健太郎, 栗澤 剛, 高橋 健造, 上里 博: 当院での悪性黒色腫のセンチネルリンパ節生検について. 西日本皮膚科 76: 416, 2014.
- PD14016: 山城 充士, 宮城 拓也, 與那嶺 周平, 川畑 有香, 園崎 哲, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 両側眼輪筋炎を伴った多発性筋炎の 1 例. 西日本皮膚科 76: 415, 2014.
- PD14017: 園崎 哲, 眞鳥 繁隆, 内海 大介, 苅谷 嘉之, 高橋 健造, 上里 博: 高齢者の左大腿に発症した線状汗孔角化症の 1 例. 西日本皮膚科 76: 415, 2014.
- PD14018: 仲宗根 尚子, 山口 さやか, 宮城 拓也, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: LL 型ハンセン病の 1 例. 西日本皮膚科 76: 415, 2014.
- PD14019: 仲宗根 尚子, 内海 大介, 山口 さやか, 平良 清人, 高橋 健造, 上里 博: 先天性掌蹠角化症の 1 例. 西日本皮膚科 76: 414-415, 2014.
- PD14020: 武村 克哉, 宮平 栄理子, 瑞慶覧 涼子, 金城 隆展, 大屋 祐輔, 上里 博: 地域医療研修施設間における研修目標到達度自己評価の比較検討. 医学教育 45: 143, 2014.
- PD14021: 栗澤 剛, 崎枝 薫, 苅谷 嘉之, 林 健太郎, 眞鳥 繁隆, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 進行期の肛門部有棘細胞癌に同時化学放射線療法が奏効した 1 例. 日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会プログラム・抄録集 30 回. 146, 2014.
- PD14022: 與那嶺 周平, 宮城 拓也, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: 心臓超音波検査から肺動脈性肺高血圧症を疑い, 心臓カテーテル検査で心房中隔欠損症と診断された混合性結合組織病の 1 例. 西日本皮膚科 76: 281, 2014.
- PD14023: 高橋 健造, 仲村 郁心, 内海 大介, 平良 清人, 岡田 悦子, 安田 正人, 石川 治, 上里 博: 皮膚悪性腫瘍研究の最前線 隆起性皮膚線維肉腫(DFSP)における PDGF の異常発現と病理診断における有用性. 西日本皮膚科 76: 262-263, 2014.
- PD14024: 川畑 有香, 宮城 拓也, 花城 ふく子, 園崎 哲, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博: ホジキンリンパ腫を併発した菌状息肉症の一例. 日本皮膚科学会雑誌 124: 824, 2014.

- PD14025: 與那嶺 周平, 宮城 拓也, 山本 雄一, 高橋 健造, 上里 博 反復する下腿紫斑より診断したループス腎炎の1例. 日本皮膚科学会雑誌 124: 804, 2014.
- PD14026: 宮城 拓也, 山本 雄一, 深井 恭子, 安村 涼, 濱口 儒人, 藤本 学: 当科で経験した進行性の間質性肺炎を伴った皮膚筋炎症例. 西日本皮膚科 76: 416, 2014.
- PD14027: 新垣 京子, 喜舎場 由香, 大久保 優子, 新嘉喜 長: 腫瘍性骨軟化症を呈したリン酸塩尿性間葉腫の1例. 日本病理学会会誌 104: 365, 2015.
- PD14028: 大久保 優子, 新嘉喜 長: 穿孔性皮膚症として加療中に水疱が出現した1例. 西日本皮膚科 76: 415, 2014.
- PD14029: 上原 絵里子, 白瀬 春奈, 宮里 仁奈, 粕谷 百合子, 山口 さやか: 蚊アレルギーの2例. 西日本皮膚科 6: 643, 2014.
- PD14030: 白瀬 春奈, 上原 絵里子: 歯科従事者におけるメタクリルレジニアレルギーの1例. 西日本皮膚科 76: 521, 2014.
- PD14031: 白瀬 春奈, 上原 絵里子: 脂腺癌の1例. 西日本皮膚科 76: 416, 2014.
- PD14032: 白瀬 春菜, 上原 絵里子: 陰部潰瘍を来した固定薬疹の1例. 西日本皮膚科 76: 55, 2014.
- PD14033: 宮城 拓也: 皮膚感染症の診断と治療 細菌感染症・抗酸菌感染症を中心に 皮膚科診療で出会う重症感染症 全身性疾患への挑戦. 日本皮膚科学会雑誌 124: 675, 2014.
- PD14034: 高橋 健造: 皮膚のバリア障害が, アトピーを悪くする. Aesthetic Dermatology 24: 172, 2014.
- PD14035: 金澤 伸雄, 古川 福実, 井上 千津子, 田村 志宣, 栗澤 遼子, 高橋 健造, 森尾 友宏, 三嶋 博之, 吉浦 孝一郎, 荻 朋男: 難治性疣贅を呈したエクソーム解析にて診断に至った原発性免疫不全症の1例. 日本皮膚科学会雑誌 124: 833, 2014.
- PD14036: 伊藤 亜希子, 石川 一志, 島田 浩光, 波多野 豊, 岡本 修, 藤原 作平, 上原 幸, 加島 健司, 横山 繁生, 高橋 健造: Fibrosarcomatous transformation を伴った dermatofibrosarcoma protuberans の1例. 日本皮膚科学会雑誌 124: 820, 2014.
- PD14037: 渋谷 真美, 岩田 昌史, 遠藤 雄一郎, 藤澤 章弘, 谷岡 未樹, 大日 輝記, 梶島 健治, 宮地 良樹, 仲村 郁心, 高橋 健造: 萎縮型隆起性皮膚線維肉腫 (Atrophic Dermatofibrosarcoma protuberans: Atrophic DFSP) の1例. 日本皮膚科学会雑誌 124: 819, 2014.
- PD14038: 高橋 健造: スミスリンの効かないアタマジラミ. 日本皮膚科学会雑誌 124: 1756, 2014.
- PD14039: 花城 ふく子, 屋宜 宣武, 西関 修, 新垣 和也, 喜舎場 由香, 仲里 巖, 荻谷 嘉之: 結節性アミロイドーシスの1例. 西日本皮膚科 76: 643, 2014.
- PD14040: 深井 恭子, 屋宜 宣武, 西関 修, 仲里 巖, 喜舎場 由香, 宮里 肇: 2013年 (H25/01/01~12/31) の当科における悪性皮膚腫瘍症例. 西日本皮膚科 76: 521-522, 2014.
- PD14041: 深井 恭子, 屋宜 宣武: 当院における人工真皮 (インテグラ) を使用した手術症例. 西日本皮膚科 76: 415, 2014.



免疫学講座

A. 研究課題の概要

1. 抗体を用いた診断薬および医薬品開発に関する研究

HIV-1 や HTLV-I 感染症に対応するための治療抗体等の開発を継続し、HIV 感染に対しては、CXCR4 分子や CCR5 分子を認識する抗体が単球の分化と活性化を引き起こし、HIV 感染制御に有効であることを発見した。HTLV-I gp46 中和単クローン抗体がヒト化マウスやラットにおいて受動免疫による HTLV-I 感染を抑制することを見いだした。一方、これらのウイルス感染を診断する血清診断キットの開発を継続している。HIV の感染初期診断法として p24 定量系に、ヒト化したラット抗体を用いると異好抗体の雑音をなくすことを明らかにした。また、新たな HTLV-I 感染診断法(Tax フローサイトメトリー)は、直接 HTLV-I 感染細胞を検査する方法として、その臨床診断的活用を期待している。

2. 新たなヒト樹状細胞の分化誘導に関する研究

試験管内でヒト単球から樹状細胞を短期間で簡便に分化培養する方法について検討を重ねている。独自に開発した最新の方法は、未精製末梢血単核球(PBMC)そのままを IL-4, GM-CSF と IFN-beta の混合サイトカインを用いて培養する方法であり、1 日後、成熟ファクターを加えると 1 日以内に成熟樹状細胞を調製することが可能となった。この方法と上記の anti-CXCR4 や anti-CCR5 抗体による単球の刺激によりさらに分化が促進されることを見だし、今後の癌治療や感染症治療における臨床への応用されうる優れた分化法としてさらに検討している。

3. 免疫応答刺激補助分子 OX40 ligand(L) とその受容体 OX40 の相互分子反応とシグナル伝達、および感染免疫に

おける役割の研究

TNF スーパーファミリー分子の一つである OX40L は、主に抗原提示細胞である樹状細胞、血管内皮細胞、B 細胞に発現され、活性化 T 細胞に発現する副刺激分子である OX40 と特異的に結合することによって種々の免疫調節を行うことが明らかになってきた。本研究室では、ヒトの OX40L に対する特異的抗体を世界で初めて作製し、OX40L の T 細胞における発現調節や免疫学的な役割について明らかにしてきた。最近、OX40 と OX40L の高感度定量 ELISA 系を開発した。これらを利用して、急性 ATL 患者では血清中の可溶性 OX40 の濃度が異常に高く、OX40 をもとした診断や病態の把握、並びに治療法の開発を試みている。

4. ヒト化マウスの感染免疫学への応用

免疫不全マウスは、後天性免疫機能の欠如によりヒトや異種動物細胞の移植を許容する。このマウスにヒト免疫細胞を移植することによってヒト細胞がマウス体内で生存し機能するキメラマウス(ヒト化マウス)を作製できる。本実験系は、in vivo における HIV-1 や HTLV-I のヒト感染症モデルとなることから、病原性微生物に対する薬剤やワクチンの検討、さらには感染防御機構の解明に役立つ動物モデルと期待されている。この系を用いて HTLV-I 感染実験に成功しており、前記のように、HTLV-I gp46 中和抗体がヒト化マウスにおいて HTLV-I の感染を阻止することを確認した。

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

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Higuchi M, Takahashi M, Tanaka Y, Fujii M. Downregulation of proapoptotic Bim augments IL-2-independent T-cell transformation by human T-cell leukemia virus type-1 Tax. *Cancer Med* 3: 1605-1614, 2014. (A)
- OI14002: Rowan AG, Suemori K, Fujiwara H, Yasukawa M, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham C. Cytotoxic T lymphocyte lysis of HTLV-1 infected cells is limited by weak HBZ protein expression, but non-specifically enhanced on induction of Tax expression. *Retrovirology* 11: 116, 2014. (A)
- OI14003: Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaruru K, Utsunomiya A, Watanabe T. Epigenetic deregulation of Ellis Van Creveld confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. (A)

Cancer Sci 105: 1160-1169, 2014.

- OI14004: Anderson MR, Enose-Akahata Y, Massoud R, Ngouth N, Tanaka Y, Oh U, Jacobson S. (A)
Epigenetic Modification of the FoxP3 TSDR in HAM/TSP Decreases the Functional
Suppression of Tregs. *J Neuroimmune Pharmacol* 9: 522-532, 2014.
- OI14005: Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, (A)
Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential
in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/ γ
cnull (NOG) mice. *Retrovirology* 11: 74, 2014.
- OI14006: Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, (A)
Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka
Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 induces
a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest* 124: 3431-3442, 2014.
- OI14007: Pinto MT, Malta TM, Rodrigues ES, Pinheiro DG, Panepucci RA, de Farias KC, De (A)
Paula Sousa A, Takayanagui OM, Tanaka Y, Covas DT, Kashima S. Genes Related to
Antiviral Activity, Cell Migration, and Lysis Are Differentially Expressed in
CD4+ T Cells in Human T Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical
Spastic Paraparesis Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 30: 610-622, 2014.
- OI14008: Medina F, Quintremil S, Alberti C, Barriga A, Cartier L, Puente J, Ramírez E, (A)
Ferreira A, Tanaka Y, Valenzuela MA. Tax Posttranslational Modifications and
Interaction with Calreticulin in MT-2 Cells and Human Peripheral Blood
Mononuclear Cells of Human T Cell Lymphotropic Virus Type-I-Associated
Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 30:
370-379, 2014.
- OI14009: Yasui F, Kohara M, Kitabatake M, Nishiwaki T, Fujii H, Tateno C, Yoneda M, Morita (A)
K, Matsushima K, Koyasu S, Kai C. Phagocytic cells contribute to the
antibody-mediated elimination of pulmonary-infected SARS coronavirus. *Virology*
454-455: 157-168, 2014.
- OI14010: Takahashi Y, Byraredy SN, Albrecht C, Brameier M, Walter L, Mayne AE, Dunbar (A)
P, Russo R, Little DM, Villinger T, Khowawisetsut L, Pattanapanyasat K, Villinger
F, Ansari AA. In vivo administration of a JAK3 inhibitor during acute SIV
infection leads to significant increases in viral load during chronic infection.
PLoS Pathog 10: e1003929, 2014.
- OI14011: Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Kodama A, Fujii H, Hasegawa A, Kannagi M, Ansari (A)
AA, Saito M. Elimination of human T cell leukemia virus type-1 (HTLV-1)-infected
cells by neutralizing and ADCC-inducing antibodies against HTLV-1 envelope gp46.
AIDS Res Hum Retroviruses 30: 542-552, 2014.
- OI14012: Rodrigues ES, de Macedo MD, Pinto MT, Orellana MD, Rocha Junior MC, de Magalhães (A)
DA, Tanaka Y, Takayanagui OM, Covas DT, Kashima S. HTLV-1 infects human
mesenchymal stromal cell in vitro and modifies their phenotypic characteristics.
Virology 449: 190-199, 2014.

国際学会発表

- PI14001: Tanaka R, Kodama A, Tanaka Y. Line up of new enzyme-linked immune-sorbent assay
(ELISA) kits for quantitation of HTLV-1(gp46, p24, Tax), Tax-related antigens
(OX40, OX40L, CD25) and HIV-1 p24. 4th World Congress on Virology, San Antonio
USA, October 6-8, 2014. Program: 115, 2014.

PI14002: Tanaka Y, Shimizu M, Takahashi Y, Fujii H, Tanaka R. Control of infection with human T cell leukemia virus Type-1 (HTLV-1) by humanized neutralizing anti-HTLV-1 gp46 antibody. 4th World Congress on Virology, San Antonio USA, October 6-8, 2014. Program: 49, 2014.

国内学会発表

PD14001: ISHII Makoto, YAGI Kazuma, NAMKOONG Ho, FUJII Hideki, ASAMI Takahiro, TASAKA Sadatomo, HASEGAWA Naoki, KUNKEL Steven, BETSUYAKU Tomoko: Critical roles of the polycomb protein Ezh2 during influenza A virus infection. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会記録, 2014. 12. 10-12, 京都市. Proceedings: 145, 2014.

PD14002: FUJII Hideki, SHIMIZU Mamoru, TAKAHASHI Yoshiaki, TANAKA Reiko, TANAKA Yuetsu: Protection of newborns against human T cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) infection by maternally transmitted monoclonal anti-HTLV-1 gp46 antibody. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会記録, 2014. 12. 10-12, 京都市. Proceedings: 144, 2014.

PD14003: MURAKAMI Yuji, ANDO Satomi, TANAKA Yuetsu, TANAKA Reiko, MATSUDA Takao, KANNAGI Mari, HASEGAWA Atsuhiko: Evaluation of anti-gp46 neutralizing monoclonal antibody vaccine against primary HTLV-1 infection to rats. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会記録, 2014. 12. 10-12, 京都市. Proceedings: 98, 2014.

PD14004: OHTANI Masashi, FUJII Hideki, OHARA Osamu, KOYASU Shigeo, KUBO Masato, MATSUDA Satoshi: B-lineage specific loss of mTORC1 signal causes selective production of IgA against commensal bacteria. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会記録, 2014. 12. 10-12, 京都市. Proceedings: 69, 2014.

PD14005: 田中 勇悦, 田中 礼子: HIV-1 co-receptor(CXCR4, CCR5) 架橋を介した R5 HIV-1 感染制御. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2014. 12. 3-5, 大阪. 抄録集: 536, 2014.

PD14006: 田中 礼子, 田中 勇悦: HIV-1 p24 抗原検査におけるヒト異好抗体による疑陽性の解消:カイクで作製したヒト/ラットキメラ抗体を用いたサンドイッチ ELISA. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2014. 12. 3-5, 大阪. 抄録集: 533, 2014.

PD14007: 西連寺 剛, 藤猪 英樹, 國廣 真里枝, 田中 礼子, 田中 勇悦, 新谷 正樹, 奥本 秀一, 比嘉 照夫: 有用微生物発酵液 (EM・1) によるインフルエンザウイルスの不活化作用. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 2014. 11. 10-12, 横浜. プログラム・抄録集: 387, 2014.

PD14008: 池辺 詠美, 緒方 正男, 塚本 善之, 手塚 健太, Nichole Fife, 松本 昂, 末岡 栄三郎, 堀 光雄, 長谷川 寛雄, 森下 和広, 田中 勇悦, 藤澤 順一, 守山 正胤, 西園 晃, 伊波 英克: HSP90 阻害薬投与により変動する ATL 遺伝子群の探索. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 2014. 11. 10-12, 横浜. プログラム・抄録集: 215, 2014.

PD14009: 高橋 良明, 清水 衡, 宮城 拓也, 田中 礼子, 國廣 真里枝, 藤猪 英樹, 田中 勇悦: HTLV-1gp46, OX40 および CD25 を標的としたモノクローナル抗体による HTLV-1 感染細胞の制御. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 2014. 11. 10-12, 横浜. プログラム・抄録集: 214, 2014.

PD14010: 藤猪 英樹, 高橋 良明, 田中 礼子, 福島 卓也, 友寄 毅昭, 水口 真理子, 中村 正孝, 田中 勇悦: HTLV-1 Tax 抗原は T 細胞表面に CD83 を誘導する: Tax 陽性細胞の live cell sorting. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 2014. 11. 10-12, 横浜. プログラム・抄録集: 213, 2014.

- PD14011: 前田 洋助, 寺沢 広美, 光浦 智将, 中島 詩織, 門出 和精, 田中 勇悦, 遊佐 敬介, 原田 信志: HTLV-1Env 発現ウイルス産生細胞における HTLV-1 受容体 GLUT1 の制御機構の解析. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 2014. 11. 10-12, 横浜. プログラム・抄録集: 213, 2014.
- PD14012: 國廣 真里枝, 藤猪 英樹, 西連寺 剛, 高橋 良明, 田中 礼子, 田中 勇悦: Heat-Shock による HTLV-I Tax および gp46 タンパクの発現増強と感染促進. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 2014. 11. 10-12, 横浜. プログラム・抄録集: 212, 2014.
- PD14013: 伊波 英克, 池辺 詠美, 紙 健次郎, 長谷川 寛雄, 田中 勇悦, 森下 和広, 堀 光雄: CE-TOFMS 法を用いた ATL 細胞小分子量メタボライトのプロファイリング. 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014. 9. 25-27, 横浜. プログラム: 158, 2014.
- PD14014: 田中 勇悦: HTLV-I 感染中和および ADCC 活性を持つヒト化ラット由来単クローン抗体. 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014. 9. 25-27, 横浜. プログラム: 147, 2014.
- PD14015: 村上 悠二, 安藤 聡美, 田中 勇悦, 田中 礼子, 増田 貴夫, 神奈木 真理, 長谷川 温彦: ラットモデルにおける HTLV-1 新規感染に対する抗 HTLV-1gp46 中和抗体ワクチンの効果. 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014. 9. 25-27, 横浜. プログラム: 102, 2014.
- PD14016: 藤川 大, 山岸 誠, 中川 翔太, 黒川 直也, 副島 あい, 石田 尚臣, 田中 勇悦, 中野 和民, 渡邊 俊樹: ATL 細胞における EZH2 依存のエピジェネティック異常の包括的解析. 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014. 9. 25-27, 横浜. プログラム: 102, 2014.
- PD14017: 田中 勇悦, 清水 衡, 高橋 良明, 藤猪 英樹, 田中 礼子: 成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) の感染予防ワクチン: ヒト化感染中和抗体. 第 67 回日本細菌学会九州支部総会 第 51 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2014. 9. 5-6, 鹿児島. プログラムおよび抄録: 48, 2014.
- PD14018: 藤猪 英樹, 高橋 良明, 田中 礼子, 福島 卓也, 友寄 毅昭, 水口 真理子, 中村 正孝, 田中 勇悦: HTLV-1 Tax 抗原は T 細胞表面に CD83 を誘導する: Tax 陽性細胞の live cell sorting. 第 67 回日本細菌学会九州支部総会 第 51 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2014. 9. 5-6, 鹿児島. プログラムおよび抄録: 42, 2014.
- PD14019: 池辺 詠美, 緒方 正男, 手塚 健太, ファイフ ニコール, 松本 昂, 末岡 栄三郎, 堀 光雄, 長谷川 寛雄, 森下 和広, 田中 勇悦, 児玉 大介, 出雲 周二, 藤澤 順一, 西園 晃, 伊波 英克: レクチンアレイによる ATL バイオマーカーの探索. 第 67 回日本細菌学会九州支部総会 第 51 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2014. 9. 5-6, 鹿児島. プログラムおよび抄録: 28, 2014.
- PD14020: 西田 亜季, 長門石 暁, 中野 和民, 山岸 誠, 矢持 忠徳, 田中 勇悦, 津本 浩平, 渡邊 俊樹: 単鎖抗体 (scFv) を用いた HTLV-1 感染細胞特異的 miRNA 輸送システムの構築. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014. 8. 22-24, 東京. 抄録集: 62, 2014.
- PD14021: 池辺 詠美, 緒方 正男, 手塚 健太, ファイフ ニコール, 松本 昂, 末岡 栄三郎, 堀 光雄, 長谷川 寛雄, 森下 和広, 田中 勇悦, 藤澤 順一, 西園 晃, 伊波 英克: 細胞外に排出するメタボライトの定量による ATL バイオマーカーの探索. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014. 8. 22-24, 東京. 抄録集: 59, 2014.
- PD14022: 田中 勇悦, 高橋 良明, 藤猪 英樹, 宮城 拓也, 田中 礼子, 友寄 毅昭, 福島 卓也: HTLV-1 感染者の新鮮及び培養 PBMC の Tax 抗原発現: Tax 抗原簡便フローサイトメトリー (Tax-FCM) を用いた解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014. 8. 22-24, 東京. 抄録集: 58, 2014.
- PD14023: 藤猪 英樹, 清水 衡, 高橋 良明, 田中 礼子, 田中 勇悦: 抗 HTLV-1gp46 中和 ADCC 抗体による in vivo HTLV-1 感染制御. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会,

2014. 8. 22-24, 東京. 抄録集: 45, 2014.

- PD14024: 藤川 大, 山岸 誠, 黒川 直也, 副島 あい, 中川 翔太, 石田 尚臣, 田中 勇悦, 中野 和民, 渡邊 俊樹: ATL 細胞における EZH2 依存的エピジェネティック異常の包括的解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014. 8. 22-24, 東京. 抄録集: 42, 2014.
- PD14025: 西片 一朗, 市川 朝永, 中畑 新吾, 藤井 雅寛, 伊波 英克, 白神 俊幸, 田中 勇悦, 井上 純一郎, 森下 和広: ATL 細胞における CADM1 高発現に必須な NF- κ B 活性化には, 新規制御因子 p47 の発現低下が関係する. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014. 8. 22-24, 東京. 抄録集: 40, 2014.
- PD14026: 新谷 奈津美, 佐藤 知雄, 安藤 仁, 外丸 詩野, Ariella Coler-Reilly, 八木下 尚子, 山内 淳司, 長谷川 温彦, 神奈木 真理, 田中 勇悦, 宇都宮 與, 山野 嘉久: HTLV-1 による Th1-like CD4+CCR4+T 細胞の発生機構の解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014. 8. 22-24, 東京. 抄録集: 26, 2014.
- PD14027: 田中 勇悦: 成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) の感染予防ワクチン: ヒト化感染中和抗体の研究開発. 沖縄感染免疫シンポジウム 2014, 2014. 7. 3, 西原町. 2014.
- PD14028: 田中 勇悦: 日経アジア感染症会議, 2014. 2. 14-15, 名護市. 2014.
- PD14029: 田中 勇悦: HTLV-1 感染拡大を阻止するワクチンならびに抗体医薬等の開発基盤の確立. HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会, 2014. 2. 8, 東京. 抄録集: 11, 2014.



A. 研究課題の概要

感染症グループ

1) 呼吸器感染症の病態・疫学・治療に関する研究

呼吸器感染症の重症化の機序を分子レベルから解析する研究を行っているレジオネラ肺炎における肺胞上皮細胞障害の機序とその制御の重要性を報告した。自然免疫における肺胞上皮細胞の役割について検討をすすめている。

沖縄県における市中肺炎の疫学調査から、HTLV-1感染が危険因子となることを示した。透析患者における結核の実態について検討報告した。現在、国際ワクチン研究所との共同研究による我が国における市中肺炎疫学調査を行っている。また、那覇市医師会などと連携し、亜熱帯におけるインフルエンザの疫学調査を継続的に実施している。また、種々の新規抗菌薬の有用性に関する臨床試験に参画している。

当科では全ての感染症において起炎菌の確定診断に注力しているが、特に呼吸器感染症の起病因原体診断のために multiplex PCRとマイクロチップ電気泳動装置を用いて各種細菌、ウイルス、非定型病原体などの検出をおこなっている。2012年はヒト・メタニューモウイルスの大量集団感染事例を診断し、詳細が不明な同感染症の病態像を解析し報告した。

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。更に、インフルエンザ様症状で救急室を受診する患者の起病因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。

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。

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260人強の患者の診療実績がある。診療では感染症教室として日和見感染症の診断に特に注力しており、臨床検査部および外科や病理部との連携で高い確定診断率を達成し、国内初の症例も多数報告している。臨床研究では現在、HIV領域で注目を集めるHIV Associated Neurocognitive disorders (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。ニューモシスチス肺炎におけるKL-6、 β Dグルカンの血清マーカーの診断的意義も最初に報告した。基礎的研究では2010年にプロテアーゼ阻害剤によるHCV増殖抑制効果をいち早く報告した。またMAC症の進展機序と免疫再構築症候群の病態生理を世界で初めて報告している。

3) 院内感染対策

感染対策室と共同して、インフルエンザ対策や種々の院内感染対策について、その有効性を検証している。インフルエンザでは予防内服の評価、百日咳では難しいとされる抗体診断法を論文報告した。また、レジオネラの病院内環境汚染調査も定期的に論文報告している。

呼吸器グループ

呼吸器では感染症の他に、肺癌、びまん性肺疾患(間質性肺炎)、気管支喘息、COPD(慢性閉塞性肺疾患)等さまざまな疾患に関して診療、及び研究を行っている。

これまでブレオマイシン(BLM)肺炎モデルマウスを使っての間質性肺炎、肺線維症の発症病態や治療法の研究や、本邦では沖縄、九州に多い“HTLV-1”に関連する肺疾患、特に細気管支炎様陰影(DPB様陰影)の病態・発症機序に関する研究をトランスジェニックマウスを用いた基礎研究や患者BALF検体を用いての臨床に即した研究等を行ってきた。今後とも臨床研究、基礎研究ともにますます発展させていく予定である。

HTLV-1関連肺疾患に関してはさらに症例数を重ね、詳細な検討を加えていく。家族性間質性肺炎に関しては東北大学、埼玉医大との共同研究(IPF/UIPの遺伝子解析のためのhomozygosity fingerprinting法等)、東北大学との共同研究(家族性間質性肺炎のSP-C遺伝子等)を行っている。また“(生体)肺移植”可能な症例を早めに見出し、患者さんのQOLを高める(これまでに2症例施行済み)。その他広く“びまん性肺疾患”に関しての診療、教育、研究を行っているところである。

肺癌は年々増加しており、大学病院には常に肺癌患者が入院している。当グループでは、主に進行肺癌患者を担当しており、診断及びステージの決定を行った上で第二外科(呼吸器外科)、放射線科、麻酔科、整形外科などの科と連携し、最善と考えられる治療を行っている。また、必要に応じて、地域の医療機関とも連携している。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。

抗癌剤は毒性が強いため、その使用にあたっては十分な経験を持つ医師のもとで適正に行うことが義務づけられている。最近、地方におけるがん治療成績の格差が問題となっており(実際はそのような格差は少ないと思われるが)、がん治療専門家の養成が課題となっている。将来的にはすべてのがん化学療法に精通した腫瘍内科医の養成を行うことになるが、当面は各臓器の専門家ががん診療に当たることになる。琉大病院は日本臨床腫瘍学会専門医制度認定施設であり、希望があれば臨床腫瘍学会専門医を取得できる体制を整えている。

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腫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。

また、呼吸不全症例に対する気管支鏡施行時のHigh Flow Nasal Cannula Oxygenationの有用性も検証している。

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やピロリ菌の三次除菌を推進している。

研究においては、糞線虫の疫学調査とDNA解析、炎症性腸疾患に合併して重篤化するサイトメガロウイルス感染のmultiplex PCR検査による早期診断法の確立に取り組んでいる。

肝臓グループ:

診療においては、B型及びC型慢性肝炎における抗ウイルス療法と合併する肝硬変や肝癌の治療を推進している。高次機能病院として、劇症肝炎の集学的治療や肝移植施設への橋渡しを迅速に行っている。肝疾患診療拠点病院として、日本肝臓学会の市民公開講座の定期的な開催や肝疾患診療相談室の運営を行い、県内の肝炎診療ネットワークの中核を務めている。

研究においては、多施設と共同して肝炎ウイルスの遺伝子検索を継続している。近年注目されている非アルコール性肝炎、デルタ肝炎や原発性胆汁性肝硬変などの疫学研究を推進している。

胆膵グループ:

診療においては、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。

研究においては、胆汁・膵液の細胞診や擦過細胞診の診断率の向上と胆管感染起炎菌のmultiplex PCR検査による早期診断法の確立に取り組んでいる。

B. 研究業績

著 書

- BD14001: 藤田次郎: 感染症 最近の動向. 山口 徹, 北原光夫, 今日の治療指針 2014. 東京, (B) 医学書院: 188-195, 2014.
- BD14002: 比嘉 太: レジオネラ症(在郷軍人病). 山口 徹, 北原光夫, 今日の治療指針 2014. (B) 東京, 医学書院: 211-212, 2014.
- BD14003: 健山正男: HIV-1 感染症. 山口 徹, 北原光夫, 今日の治療指針 2014. 東京, 医学書院: 213-214, 2014. (B)
- BD14004: 藤田次郎: 肺真菌症. 山口 徹, 北原光夫, 今日の治療指針 2014. 東京, 医学書院: (B) 293-295, 2014.
- BD14005: 藤田次郎: セフェム系抗菌薬. 小松康宏, 渡邊裕司, Pocket Drugs 2014. 東京, 医学書院: 818-837, 2014. (B)
- BD14006: 原永修作: ばち指の定義とその機序は?. 久保恵嗣, 藤田次郎, 間質性肺疾患診療マニュアル. 東京, 南江堂: 44-45, 2014. (B)
- BD14007: 原永修作: 細菌感染症と間質性肺炎との関連. 久保恵嗣, 藤田次郎, 間質性肺疾患診療マニュアル. 東京, 南江堂: 354-355, 2014. (B)

原 著

- OI14001: Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface (A)

antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 59: 89–97, 2014.

- OI14002: Nakazato A, Tominaga D, Tasato D, Miyagi K, Nakamura H, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita. Are MMSE and HDS-R neuropsychological tests adequate for screening HIV-associated neurocognitive disorders?. *J Infect Chemother* 20: 217–219, 2014. (A)
- OI14003: Fujikane T, Niitsuma K, Yoshiyama T, Saito T, Kuwabara K, Hayakawa H, Tsuyuguchi K, Kobayashi Y, Fujita J. Treatment guidelines for latent tuberculosis infection. *Kekkaku* 89: 21–37, 2014. (A)
- OI14004: Koide M, Higa F, Tateyama M, Cash HL, Hokama A, Fujita J. Role of *Brebundimonas vesicularis* in supporting the growth of *Legionella* in nutrient-poor environments. *New Microbiol* 37: 33–39, 2014. (A)
- OI14005: Higa F, Furugen M, Koide M, Karimata Y, Nabeya D, Iha Y, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Hokama A, Tateyama M, Fujita J. Clinical evaluation of high mobility group box 1 protein in *Legionella pneumophila* pneumonia. *J Infect Chemother* 20: 289–292, 2014. (A)
- OI14006: Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Ishimine T, Higa F, Kaneshima H, Fujita J. The prevalence of airway obstruction among Japanese HIV-positive male patients compared with general population; a case-control study of single center analysis. *J Infect Chemother* 20: 361–364, 2014. (A)
- OI14007: Tamura J, Maruwaka S, Shiroma J, Miyagi S, Orita H, Sakugawa H, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. An inflammatory polyp in the colon caused by the migration of a Kirschner wire following fixation of a pelvic fracture. *Intern Med* 53: 699–701, 2014. (A)
- OI14008: Hokama A, Kinjo T, Kishimoto K, Fujita J. The annual tree ring sign, the concentric sign, and Aurora rings: similar faces of “prolapsing” diseases?. *Gastrointest Endosc.* 79: 538, 2014. (A)
- OI14009: Shigeto E, Fujikane T, Niitsuma K, Masuyama H, Yoshiyama T, Saito T, Kuwabara K, Yagi T, Ogushi F, Hayakawa K, Tsuyuguchi K, Kobashi Y, Fujita J. Community medical liaison guidelines for tuberculosis using the community cooperation clinical pathway. *Kekkaku* 89: 13–20, 2014. (A)
- OI14010: Hokama A, Kinjo T, Kishimoto K, Fujita J. Crescent-in-doughnut sign and telescope sign of intussusception in Peutz-Jeghers syndrome. *BMJ Case Rep* 2014: 204516, 2014. (A)
- OI14011: Satou K, Shiroma A, Teruya K, Shimoji M, Nakano K, Juan A, Tamotsu H, Terabayashi Y, Aoyama M, Teruya M, Suzuki R, Matsuda M, Sekine A, Kinjo N, Kinjo F, Yamaoka Y, Hirano T. Complete genome sequences of eight *Helicobacter pylori* strains with different virulence factor genotypes and methylation profiles, isolated from patients with diverse gastrointestinal diseases on Okinawa Island, Japan, determined using PacBio single-molecule real-time technology. *Genome Announc* 2: e00286–14, 2014. (A)
- OI14012: Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Kobayashi T, Kinjo F, Kishimoto K, Matsui T, Hirai F, Makiyama K, Ohba K, Abe H, Tsubouchi H, Fujita H, Maekawa R, Yoshida H, Sata M. Possible diagnostic role of antibodies to Crohn’s disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese

cohort.. J Gastroenterol. 49: 683-691, 2014.

- OI14013: Hokama A, Uechi K, Takeshima E, Kobashigawa C, Iraha A, Kinjo T, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. A fish bone perforation of the esophagus. *Endoscopy* 46: E216-217, 2014. (A)
- OI14014: Hokama A, Nagahama M, Kishimoto K, Fujita J. Colonic stricture with filiform polyposis in Crohn's disease. *BMJ Case Rep* 2014: 204710, 2014. (A)
- OI14015: Maeshiro T, Hokama A, Fujita J. Acute focal bacterial nephritis. *BMJ Case Rep* 2014: 205199, 2014. (A)
- OI14016: Fujita J, Ohtsuki Y, Higa H, Azuma M, Yoshinouchi T, Haranaga S, Higa F, Tateyama M. Clinicopathological findings of four cases of pure influenza virus pneumonia. *Intern Med* 53: 1333-1342, 2014. (A)
- OI14017: Maeshiro T, Hokama A, Kinjo T, Fujita J. Diverticular colitis of the ascending colon preceding the onset of ulcerative colitis. *BMJ Case Rep*. 2014: 204361, 2014. (A)
- OI14018: Tamura J, Kuniyoshi N, Maruwaka S, Shiroma J, Miyagi S, Orita H, Sakugawa H, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. "Whirl sign" of primary small bowel volvulus. *West J Emerg Med*. 15: 359-360, 2014. (A)
- OI14019: Nakamura K, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Tamayose M, Yara S, Higa F, Fujita J. Pure red cell aplasia induced by lamivudine without the influence of zidovudine in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Intern Med* 53: 1705-1708, 2014. (A)
- OI14020: Miyagi K, Haranaga S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Implementation of bronchoalveolar lavage using a high-flow nasal cannula in five cases of acute respiratory failure. *Respir Investig* 52: 310-314, 2014. (A)
- OI14021: Haranaga S, Kinjo T, Tateyama M, Fujita J. Rhinovirus pneumonia in a patient infected with HIV. *Intern Med* 53: 2027-2028, 2014. (A)
- OI14022: Maeshiro T, Hokama A, Kinjo T, Kishimoto K, Fujita J. The sandwich sign in mesenteric lymphoma. *Arab J Gastroenterol* 15: 157-158, 2014. (A)
- OI14023: Kinjo T, Nabeya D, Higa F, Fujita J. Orange sputum in a patient with *Legionella pneumophila* pneumonia. *Intern Med* 53: 2029-2030, 2014. (A)
- OI14024: Haranaga S, Hirayasu T, Tokeshi Y, Fujita J. Intrathoracic stalactite-like lesion, nodular-type pleural plaques. *Intern Med* 53: 2173-2174, 2014. (A)
- OI14025: Haranaga S, Hirai J, Karimata Y, Fujita J. Haloed centrilobular sign: early diagnosis of airway-invasive aspergillosis. *Intern Med*. 53: 2259-2260, 2014. (A)
- OI14026: Yamamoto Y, Ohmichi M, Watanabe A, Niki Y, Aoki N, Kawai S, Chida K, Mikasa K, Seki M, Ichida T, Kadota J, Matsuse H, Fujita J, Kohno S. A study on the management of acute respiratory tract infection in adults. *Jpn J Antibiot* 67: 223-232, 2014. (A)
- OI14027: Hokama A, Tomoyose T, Hirata T, Shimoji K, Kinjo T, Kishimoto K, Masuzaki H, Fujita J. Tortoise shell-like mucosa of acute intestinal graft-versus-host disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 38: 543-544, 2014. (A)

- OI14028: Haranaga S, Nakamura H, Higa F, Fujita J. Variety and changeability of pulmonary aspergillosis. Intern Med 53: 2409-2410, 2014. (A)
- OD14001: 三笠桂一, 青木信樹, 阿部修一, 岩田 敏, 尾内一信, 笹原 敬, 門田淳一, 岸田直樹, 小林 治, 坂田 宏, 関 雅文, 塚田弘樹, 徳江 豊, 中村(内山)ふくみ, 比嘉太, 前田光一, 榊原克紀, 吉田耕一郎: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン -呼吸器感染症-. 感染症学会雑誌 88: 1-109, 2014. (B)
- OD14002: 平井 潤, 原永修作, 浜田幸宏, 橋岡寛恵, 上 若生, 新里 彰, 稲嶺盛史, 宮城一也, 比嘉 太, 健山正男, 三鴨廣繁, 藤田次郎: 当院における気腫合併肺線維症症例の胸部単純 X 線および BMI の検討. 臨床放射線 59: 115-122, 2014. (B)
- OD14003: 田中未生, 岩切龍一, 藤本一眞, 藤原靖弘, 稲森正彦, 田中淳二, 島谷智彦, 秋山純一, 安藤貴志, 眞部紀明, 金城福則, 出口隆造, 草野元康: FSSG 質問票による胃食道逆流症の臨床症状の評価はプロトンポンプ阻害薬治療効果に対する指標となる: 185 患者を用いた日本での多施設共同研究. 日本消化器内視鏡学会雑誌 56: 1589-1596, 2014. (B)
- OD14004: 金城 徹, 田端そうへい, 鈴木英章, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 金城福則: 八重山諸島における大腸がん検診と沖縄県立八重山病院の大腸内視鏡検査の現状. J Colon Exam 31: 37-41, 2014. (B)
- OD14005: 重藤えり子, 藤兼俊明, 新妻一直, 増山英則, 吉山 崇, 桑原克弘, 八木哲也, 露口一成, 大串文隆, 藤田次郎: デラマニドの使用について. 結核 89: 679-682, 2014. (B)
- OD14006: 重藤えり子, 藤兼俊明, 新妻一直, 増山英則, 吉山 崇, 桑原克弘, 八木哲也, 露口一成, 大串文隆, 藤田次郎: 「結核医療の基準」の見直し-2014 年. 結核 89: 683-690, 2014. (B)
- OD14007: 重藤えり子, 藤兼俊明, 新妻一直, 増山英則, 吉山 崇, 桑原克弘, 八木哲也, 露口一成, 大串文隆, 藤田次郎: レボフロキサシン使用中の関節痛に関する調査-「結核に対するレボフロキサシンの使用実態調査」における関節痛症例の追跡調査報告-. 結核 89: 727-729, 2014. (B)
- OD14008: 富山さゆり, 田崎 仁, 砂川智子, 佐藤雅美, 宮里敏行, 植田真一郎, 藤田次郎: 保険薬局における抗インフルエンザ薬ラニナミビルによる吸入指導の試み. 日本薬剤師会雑誌 66: 25-27, 2014. (B)
- OD14009: 浜田幸宏, 末松寛之, 平井 潤, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 肺炎に対してアルベカシンの吸入療法を施行した 6 症例の検討. The Japanese Journal of Antibiotics 67: 233-239, 2014. (B)
- OD14010: 浜田幸宏, 川澄紀代, 平井 潤, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 経口剤ボリコナゾールに関する用量設定の検討. The Japanese Journal of Antibiotics 67: 279-284, 2014. (B)

症例報告

- CD14001: 古堅 誠, 仲松正司, 熱海恵理子, 宮城一也, 原永修作, 藤田次郎: イマチニブメシル酸塩にて治療効果が得られた隆起性皮膚線維肉腫肺転移の 1 例. 日本呼吸器学会誌 3: 107-110, 2014. (B)
- CD14002: 橋岡寛恵, 原 真紀子, 饒平名知史, 藤田香織, 新垣和也, 知花賢治, 仲本 敦, 大湾勤子, 久場睦夫, 加藤誠也, 藤田次郎, 石川清司: 両側結節影・浸潤影・空洞病変を呈し気管支鏡検査が有用であった 1 例. 国立沖縄医報 34: 42-45, 2014. (B)
- CD14003: 武嶋恵理子, 青山 肇, 金城福則, 田端そうへい, 小橋川ちはる, 岸本一人, 仲本学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 松崎晶子, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 西巻 正, 下地耕平, 諸喜田 林: 十二指腸上行部に発生し, 大量出血を呈した有茎性

gangliocytic paraganglioma の 1 例. 胃と腸 49: 940-947, 2014.

- CD14004: 柴田大介, 新垣伸吾, 前城達次, 佐久川 廣, 青山 肇, 植田 玲, 外間 昭, 藤田次郎: 成長ホルモン分泌不全症による非アルコール性脂肪肝炎の 1 例. 肝臓 55: 677-682, 2014. (B)
- CD14005: 砂川祥頌, 那覇 唯, 内原照仁, 赤嶺盛和, 藤田次郎: 当院で経験したレジオネラ肺炎の 2 症例. 沖縄医学会雑誌 53: 140, 2014. (B)
- CD14006: 田中照久, 平田哲生, 新垣伸吾, 東新川実和, 岸本一人, 外間 昭, 金城福則, 林裕樹, 尾下陽大, 石野信一郎, 白石祐之, 西巻 正, 當間 弘, 森嶋康之, 杉山 広, 山崎 浩, 藤田次郎: ネパール人留学生の単包虫症の 1 例. Clinical Parasitology 25: 95-98, 2014. (B)

総 説

- RD14001: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患 第 33 回. JIM 24: 85-92, 2014. (B)
- RD14002: 砂川智子, 比嘉 太, 伊波義一, 藤田次郎: インフルエンザ. 薬局 65: 95-101, 2014. (B)
- RD14003: 藤田次郎, 日比谷健司, 比嘉 太, 健山正男: 非結核性抗酸菌症の画像と病理. THE LUNG perspectives 22: 34-39, 2014. (B)
- RD14004: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患 第 34 回. JIM 24: 272-281, 2014. (B)
- RD14005: 藤田次郎: 流行性(季節性)インフルエンザ-夏季も含めた流行性呼吸器感染症として. 感染と抗菌薬 17: 73-80, 2014. (B)
- RD14006: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患 第 35 回. JIM 24: 462-469, 2014. (B)
- RD14007: 藤田次郎, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男: 呼吸器ウイルス. 日本胸部臨床 73: 539-552, 2014. (B)
- RD14008: 藤田次郎: 肺炎と心不全との接点. 呼吸と循環 62: 505, 2014. (B)
- RD14009: 柴原大典, 大湾勤子, 仲本 敦, 知花賢治, 藤田香織, 久場睦夫, 藤田次郎: ニューモシスチス肺炎. 国立沖縄医報 34: 6-7, 2014. (B)
- RD14010: 金城武士, 藤田次郎: 治療の面から ②非定型. 呼吸 33: 568-572, 2014. (B)
- RD14011: 健山正男: ニューキノロン系抗菌薬. 感染と抗菌薬 17: 123-129, 2014. (B)
- RD14012: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患 第 36 回. JIM 24: 666-674, 2014. (B)
- RD14013: 藤田次郎: I 呼吸器感染症と病原体 2. 呼吸器感染症の病態生理. 日本胸部臨床 73: s10-s19, 2014. (B)
- RD14014: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患 第 37 回. JIM 24: 864-872, 2014. (B)
- RD14015: 藤田次郎: 1. 呼吸器感染症 肺膿瘍. 呼吸器疾患診療 最新ガイドライン 39-43, 2014. (B)
- RD14016: 金城 渚, 下地耕平, 金城 徹, 外間 昭: 小腸カプセル内視鏡. 沖縄医報 50: 49-56, 2014. (B)
- RD14017: 藤田次郎: 肺膿瘍, 膿胸. 感染症診療 update 143: S127-130, 2014. (B)
- RD14018: 吉田舞子, 藤田次郎: インフルエンザに対する投薬. medicina 51: 1859-1861, 2014. (B)
- RD14019: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患 第 38 回. JIM 24: 1046-1053, 2014. (B)
- RD14020: 砂川智子, 藤田次郎, 益崎裕章: 結核. プラクティス 31: 774-783, 2014. (B)
- RD14021: 藤田次郎: 胸膜. 呼吸のトリビア 3-レスピ・サイエンス- : 124-127, 2014. (B)
- RD14022: 平井 潤, 山岸由佳, 三鴨廣繁: カルバペネム耐性腸内細菌科細菌. 日本内科学会雑 (B)

誌 103: 2657-2665, 2014.

- RD14023: 金城 徹, 岸本一人, 外間 昭, 金城福則: 小腸, 大腸疾患: 炎症性腸疾患. (B)
Hospitalist 2: 809-827, 2014.
- RD14024: 藤田次郎: (一般小児科・内科医のための)Vaccine Q&A. ワクチンジャーナル 2: 24-25, (B)
2014.
- RD14025: 藤田次郎: インフルエンザ -最近の動向-. 日本臨床内科医会誌 29: 530-540, (B)
2014.
- RD14026: 與儀竜治, 山雄健次: 内視鏡的逆行性胆管膵管造影法(ERCP). 消化器外科 NURSING (B)
19: 38-41, 2014.
- RD14027: 與儀竜治, 山雄健次: 超音波内視鏡下穿刺吸引生検法(EUS-FNA). 消化器外科 NURSING (B)
19: 54-55, 2014.
- RD14028: 田中照久, 平田哲生: 消化器症状を主症状とする寄生虫感染症 糞線虫症. 臨床と微 (B)
生物 41: 37-41, 2014.
- RD14029: 與儀竜治, 肱岡 範, 水野伸匡, 原 和生, 今岡 大, 山雄健次: IPMN の診療方針. (B)
臨床消化器内科 29: 1695-1702, 2014.
- RD14030: 浜田幸宏, 平井 潤, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 感染症 深在性真菌症, 侵襲性カンジダ (B)
症. 薬局 65: 1603-1618, 2014.
- RD14031: 浜田幸宏, 山岸由佳, 平井 潤, 三鴨廣繁: バンコマイシンの MIC が $2\mu\text{g/mL}$ の MRSA (B)
が分離された場合に注意すべきことは何ですか?. 検査と技術 42: 352-353, 2014.
- RD14032: 浜田幸宏, 山岸由佳, 加藤由紀子, 岡前朋子, 久留宮愛, 末松寛之, 平井 潤, 三鴨 (B)
廣繁: 社会的組織(システム)における感染の予防 医療関連感染対策の組織化. 小児
科臨床 67: 665-670, 2014.
- RD14033: 三鴨廣繁, 山岸由佳, 平井 潤: 医療関連感染の動向. 診断と治療 102: 790-794, (B)
2014.

国際学会発表

- PI14001: Iraha A, Kinjo T, Kisimoto K, Hokama A, Kinjo F, Uehara A, Fujita J. Evaluation
of a method detect cytomegalovirus-DNA in intestinal fluid samples of patients
with ulcerative colitis ECCO 2014.
- PI14002: Kishimoto K, Kinjo T, Iraha A, Kinjo F, Hokama A, Fujita J. Efficacy and safty
of tacrolimus in refractory ulcerative colitis-a singles center study AOCC2014
181: 2014.
- PI14003: Kinjo T, Iraha A, Kishimoto K, Hokama A. Kinjo F Adalimumab induces high clinical
remission rates in Japanese patients with Crohn' s disease, a single center study
AOCC2014 2014.
- PI14004: Yamazato Y, Yamazato M, Ishida A, Fujita J, Ohya Y. Effectiveness of intratracheal
delibery of autologus bone marrow-derived cells into the lungs of
monorotaline-induced pulmonary hypertension model rats Joint meeting ESH-ISH
Hypertension thenes 2014.

国内学会発表

- PD14001: 下地耕平, 伊良波 淳, 金城 徹, 岸本一人, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則: 当院
における colitic cancer 5 例の検討. 第 10 回日本消化管学会総会学術集会 プログラ
ム・抄録集 304, 2014.

- PD14002: 平井 潤, 山岸由佳, 大野智子, 澤村治樹, 三嶋廣繁: 開放骨折後の治療経過中に *Veillonella* 属が検出された 1 例. 第 44 回日本嫌気性菌感染症学会総会・学術講演会プログラム・抄録集 25, 2014.
- PD14003: 妹尾 洋, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 縦隔および下葉の腫瘤影で発見され急速に進行したホジキンリンパ腫の一例. 第 54 回日本肺癌学会九州支部学術集会・第 37 回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会 プログラム・抄録集 101, 2014.
- PD14004: 上 若生, 鍋谷大二郎, 古堅 誠, 仲村秀太, 金城武士, 玉寄真紀, 宮城一也, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: シクロスポリンで効果が認められた進行胸腺腫が合併赤芽癆の 1 例. 第 54 回日本肺癌学会九州支部学術集会・第 37 回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会 プログラム・抄録集 53, 2014.
- PD14005: 宮城一也, 原永修作, 古堅 誠, 屋良さとみ, 比嘉 太, 藤田次郎: Sweet 病に伴う器質性肺炎治療中に発症した播種性非結核性抗酸菌症の 1 例. 第 37 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会・プログラム・抄録集 S235, 2014.
- PD14006: 武嶋恵理子, 島袋耕平, 田中照久, 大石有衣子, 伊良波 淳, 下地耕平, 金城 徹, 東新川実和, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 当科にて経験した小腸腫瘍の 4 例. 第 100 回日本消化器病学会総会 抄録集 A417, 2014.
- PD14007: 金城 徹, 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 海田正俊, 伊良波 淳, 下地耕平, 田村次朗, 東新川実和, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 武嶋恵理子, 岸本一人, 仲本学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 当院の維持透析患者を対象とした小腸カプセル内視鏡検査の検討. 第 100 回日本消化器病学会総会 抄録集 A418, 2014.
- PD14008: 長濱正吉, 石原 淳, 座覇 修, 下地英明, 西巻 正, 菊池 馨, 島袋容司樹, 島尻博人, 仲地紀哉, 豊見山良作, 金城福則, 金城 渚, 仲本 学, 岸本信三, 林 成峰, 嘉数雅也, 照屋 淳, 奥島憲彦: 沖縄県におけるバレット食道癌診療の現況-沖縄消化器内視鏡学会アンケート調査から-. 第 100 回日本消化器病学会総会 抄録集 A351, 2014.
- PD14009: 宮城一也, 原永修作, 狩俣洋介, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: シミュレーター「Mr lung」を用いた呼吸音聴診法の教育. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 184, 2014.
- PD14010: 古堅 誠, 上 若生, 橋岡寛恵, 稲嶺盛史, 柴原大典, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 狩俣洋介, 玉寄真紀, 金城武士, 仲松正司, 宮城一也, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 当科における高齢者非小細胞肺癌化学療法の現状. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 192, 2014.
- PD14011: 金城武士, 上原綾子, 平井 潤, 狩俣洋介, 宮城一也, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 久木田一, 藤田次郎: 当院救急外来における influenza-like illness 患者の起炎ウイルスの解析. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 313, 2014.
- PD14012: 狩俣洋介, 比嘉 太, 金城武士, 宮城一也, 鍋谷大二郎, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: ヒトメタニューモウイルス肺炎 42 例の臨床像および画像所見の検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 314, 2014.
- PD14013: 藤田次郎: 肺結核症と非結核性抗酸菌症の画像診断. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 65, 2014.
- PD14014: 大灣勤子, 藤田香織, 知花賢治, 仲本 敦, 久場睦夫, 藤田次郎: ANCA 陽性症例における肺病変についての検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 165,

2014.

- PD14015: 伊志嶺朝彦, 福里夏海, 名嘉村 敬, 城間拓哉, 新垣紀子, 新里 敬, 下地 勉, 玉城和則, 藤田次郎: 実地臨床におけるインダカテロールの効果. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 171, 2014.
- PD14016: 知花賢治, 藤田香織, 仲本 敦, 大湾勤子, 久場睦夫, 藤田次郎: 80 歳以上の肺癌症例の検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 プログラム 187, 2014.
- PD14017: 柴原大典, 藤田香織, 大湾勤子, 仲本 敦, 久場睦夫, 藤田次郎: 下肺野結核症例の検討. 結核 89: 380, 2014.
- PD14018: 稲嶺盛史, 宮城一也, 日比谷健司, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 両肺野に病変を認めた播種性 *M. avium complex* 症の 1 例. 結核 89: 449, 2014.
- PD14019: 上 若生, 健山正男, 原永修作, 仲村秀太, 比嘉 太, 屋良さとみ, 藤田次郎: 鼠径部リンパ節生検後に急速に出現した同側足背部膿瘍より結核菌が証明された 1 例. 結核 89: 460, 2014.
- PD14020: 金城 徹, 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 海田正俊, 伊良波 淳, 下地耕平, 田村次朗, 新垣伸吾, 柴田大介, 東新川実和, 武嶋恵理子, 前城達次, 岸本一人, 仲本学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則: カプセル内視鏡で診断し得た小腸動脈奇形の一例. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会プログラム 1165, 2014.
- PD14021: 田村次朗, 圓若修一, 城間丈二, 宮城 純, 折田 均, 佐久川 廣, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎, 金城 渚, 平田哲生, 仲本 学, 岸本一人, 金城 徹, 武嶋恵理子, 東新川実和, 下地耕平, 伊良波 淳, 島袋耕平, 田中照久, 大石有衣子: 骨盤骨折固定後の Kirschner wire が迷入し大腸に炎症性ポリープを形成した一例. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会プログラム 1335, 2014.
- PD14022: 馬淵仁志, 豊見山良作, 城間裕子, 與那嶺圭輔, 西澤万貴, 宮里 賢, 仲地紀哉, 島尻博人, 金城福則: 急性出血性直腸潰瘍 4 例の検討. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会プログラム 1267, 2014.
- PD14023: 金城武士: How to interpret the chest x-ray. 2014.
- PD14024: 狩俣洋介, 金城武士, 上原綾子, 宮城一也, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: Clinical and radiological features of human metapneumovirus pneumonia. 2014.
- PD14025: 新垣伸吾, 星野訓一, 圓若修一, 田端そうへい, 柴田大介, 宮里 賢, 城間丈二, 前城達次, 仲吉朝邦, 佐久川 廣, 金城福則, 藤田次郎: 沖縄県における肝硬変の成因別実態. 肝臓 55: A177, 2014.
- PD14026: 山本朋子, 金城武士, 鍋谷大二郎, 原永修作, 平田哲生, 藤田次郎: 糞線虫過剰感染症候群により ARDS を発症した 1 例. 第 305 回日本内科学会九州地方会 プログラム 2014.
- PD14027: 田中照久, 平田哲生, 東新川実和, 岸本一人, 外間 昭, 金城福則, 林 裕樹, 尾下陽大, 石野信一郎, 白石祐之, 西巻 正, 森嶋康之, 杉山 広, 山崎 浩, 藤田次郎: ネパール人留学生の単包虫症の一例. 第 25 回日本臨床寄生虫学会大会プログラム 29, 2014.
- PD14028: Sunagawa S, Fujita J. Dynamics of epidemics of influenza A and B viruses in Okinawa. 第 3 回 国際抗ウイルス薬会議プログラム 75, 2014.
- PD14029: Fujita J: Viral respiratory infections in Okinawa. 第 3 回 国際抗ウイルス薬会議プログラム 70, 2014.

- PD14030: 金城 渚, 島袋耕平, 大石有衣子, 海田正俊, 伊良波 淳, 田村次朗, 下地耕平, 金城 徹, 武嶋恵理子, 仲本 学, 金城福則, 田中照久, 東新川実和, 新垣伸吾, 岸本一人, 平田哲夫, 外間 昭: 沖縄県におけるドック検診で発見される胃癌の実態-沖縄消化器内視鏡学会アンケート調査より-. 第 53 回日本消化器がん検診学会総会プログラム・抄録集 52: 70, 2014.
- PD14031: 比嘉 太, 伊波義一, 鍋谷大二郎, 狩俣洋介, 砂川智子, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: レジオネラ感染による肺胞上皮細胞の遺伝子発現解析. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会 学術講演抄録 88: 222, 2014.
- PD14032: 翁長 薫, 健山正男, 富永大介, 仲里 愛, 仲村秀太, 宮城京子, 前田サオリ, 新江裕貴, 原永修作, 比嘉 太, 藤田次郎: HIVに関連した認知障害 (HAND) のスクリーニング検査の検討. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会 学術講演抄録 88: 211, 2014.
- PD14033: 仲村秀太, 健山正男, 田里大輔, 橋岡寛恵, 上 若生, 稲嶺盛史, 翁長 薫, 新江裕貴, 鍋谷大二郎, 狩俣洋介, 金城武士, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉 太, 藤田次郎: HIV 感染者における骨代謝異常の臨床検討. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会 学術講演抄録 88: 211, 2014.
- PD14034: 新江裕貴, 健山正男, 藤田次郎: TDF/FTC から ABC/3TC ヘスイッチ後の腎機能と脂質代謝に及ぼす影響の検討. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会 学術講演抄録 88: 211, 2014.
- PD14035: 鍋谷大二郎, 金城武士, 西山直哉, 翁長 薫, 上原綾子, 狩俣洋介, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: Multiplex PCR 法により下気道由来検体から呼吸器系ウイルスが証明できた 6 症例の臨床的検討. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会 学術講演抄録 88: 344, 2014.
- PD14036: 上 若生, 原永修作, 橋岡寛恵, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 狩俣洋介, 仲松正司, 金城武士, 宮城一也, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 当院における血液培養から嫌気性菌が検出された症例の 5 年間の検討. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会 学術講演抄録 88: 282, 2014.
- PD14037: 上原綾子, 金城武士, 鍋谷大二郎, 狩俣洋介, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 比嘉太, 健山正男, 藤田次郎: 当科における Multiplex PCR 法を用いた呼吸器ウイルス検出システムの使用経験. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会 学術講演抄録 88: 344, 2014.
- PD14038: 砂川智子, 比嘉 太, 伊波義一, 原永修作, 宮城一也, 狩俣洋介, 金城武士, 健山正男, 藤田次郎: 沖縄県における夏のインフルエンザの現状とその流行. 第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回日本化学療法学会総会 学術講演抄録 88: 304, 2014.
- PD14039: 山里将慎, 宮城一也, 古堅 誠, 玉寄真紀, 金城武士, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 腹膜転移をきたした浸潤性粘液産生性肺腺癌の 1 例. 第 72 回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部 春季学術講演会 プログラム・抄録集 104, 2014.
- PD14040: 上 若生, 原永修作, 西山直哉, 藤田 茜, 橋岡寛恵, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 金城武士, 狩俣洋介, 藤田次郎: Multiplex PCR 法にて診断できたライノウイルス性肺炎の 1 例. 第 72 回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部 春季学術講演会 プログラム・抄録集 108, 2014.
- PD14041: 大城 咲, 金城武士, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 宮城一也, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 集学的治療が奏功した重症レジオネラ肺炎の一例. 第 72 回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部 春季学術講演会 プログラム・抄録集 107, 2014.

- PD14042: 橋岡寛恵, 知花賢治, 藤田香織, 仲本 敦, 大湾勤子, 久場睦夫, 藤田次郎: 当院で経験したネパール人留学生の結核症例検討. 第 72 回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部 春季学術講演会 プログラム・抄録集 73, 2014.
- PD14043: 池宮城七重, 宮城一也, 古堅 誠, 玉寄真紀, 金城武士, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: ゲフィチニブをエルロチニブへ変更後に薬剤性間質性肺炎を発症した1症例. 第72回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部 春季学術講演会 プログラム・抄録集 69, 2014.
- PD14044: 伊良波 淳, 金城 徹, 岸本一人, 外間 昭, 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 海田正俊, 下地耕平, 田村次朗, 東新川実和, 武嶋恵理子, 仲本 学, 平田哲生, 金城渚, 山城 剛, 金城福則, 藤田次郎: 潰瘍性大腸炎患者腸液中のサイトメガロウイルス DNA PCR 診断と病理診断および血中 CMV antigenemia との比較. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 67, 2014.
- PD14045: 海田正俊, 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 伊良波 淳, 下地耕平, 田村次朗, 新垣伸吾, 柴田大介, 東新川実和, 金城 徹, 武嶋恵理子, 前城達次, 岸本一人, 仲本学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 原発性硬化性胆管炎に若年胆管癌を合併した 1 例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 84, 2014.
- PD14046: 田中照久, 宮里公也, 武嶋恵理子, 岸本一人, 島袋耕平, 大石有衣子, 海田正俊, 伊良波 淳, 下地耕平, 田村次朗, 金城 徹, 仲本 学, 金城 渚, 平田哲生, 外間昭, 金城福則, 藤田次郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正, 長濱正吉: 幽門側胃切除後 1 2 年目に生じた胃空腸横行結腸瘻の 1 例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 99, 2014.
- PD14047: 馬淵仁志, 豊見山良作, 與那嶺圭輔, 城間裕子, 西澤万貴, 金城 譲, 宮里 賢, 仲地紀哉, 島尻博人, 金城福則: 直腸 Dieulafoy 潰瘍の 1 例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 105, 2014.
- PD14048: 原 鐵洋, 仲村将泉, 富里孔太, 普久原朝史, 近藤章之, 中村公子, 松川しのぶ, 藪谷 亨, 小橋川嘉泉, 仲吉朝邦, 内間庸文, 金城福則, 亀山眞一郎: 診断に苦慮した盲腸に発生した子宮内膜症の 1 例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 116, 2014.
- PD14049: 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 海田正俊, 伊良波 淳, 下地耕平, 田村次朗, 金城 徹, 東新川実和, 武嶋恵理子, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 林裕樹, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正, 外間 昭, 藤田次郎, 金城福則: 重症筋無力症の治療中にサイトメガロウイルス腸炎による潰瘍出血を来した 1 手術例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 118, 2014.
- PD14050: 名富久義, 豊見山良作, 城間裕子, 與那嶺圭輔, 西澤万貴, 馬淵仁志, 金城 譲, 宮里 賢, 仲地紀哉, 島尻博人, 金城福則: 難治性潰瘍性大腸炎治療中に発症した好酸球性肺炎の一例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 119, 2014.
- PD14051: 金井理紗, 仲村将泉, 富里孔太, 普久原朝史, 近藤章之, 中村公子, 松川しのぶ, 藪谷 亨, 小橋川嘉泉, 仲吉朝邦, 内間庸文, 金城福則: 胆管炎で発症し肝動脈瘤破裂で死亡した結節性多発動脈炎の一例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 126, 2014.
- PD14052: 勝田充重, 富里孔太, 普久原朝史, 近藤章之, 中村公子, 松川しのぶ, 藪谷 亨, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 仲吉朝邦, 内間庸文, 金城福則, 清水 健: クオンティフェロン陽性, 腹水 ADA 高値で疑い, 腹腔鏡下生検で診断しえた結核性腹膜炎の 1 例. 第 103

- PD14053: 栗原雄大, 大石有衣子, 海田正俊, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎, 佐久川 廣: 21 歳男性にみられた C 型劇症肝炎の 1 例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 138, 2014.
- PD14054: 仲本 学, 下地耕平, 田村次朗, 金城 徹, 武嶋恵理子, 平田哲生, 金城 渚, 外間昭, 金城福則, 藤田次郎: 下咽頭癌治療後狭窄を伴う早期食道癌に対し, 経皮経胃的逆行性食道 ESD を施行し得た 1 例. 第 68 回日本食道学会学術集会 プログラム 99, 2014.
- PD14055: 下地耕平, 田中照久, 海田正俊, 東新川実和, 金城 徹, 岸本一人, 金城 渚, 外間昭, 金城福則: カプセル内視鏡が診断に重要な役割を果たした小児クローン病の 2 例. 第 7 回カプセル内視鏡学会学術集会プログラム・抄録集 60, 2014.
- PD14056: 東新川実和, 田中照久, 新垣伸吾, 田里大介, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 藤田次郎, 川満美和, 藤田 茜, 溜田茂仁, 海田正俊, 田村次朗, 下地耕平, 高木 亮, 金城 徹, 金城 渚, 外間 昭, 半仁田慎一: 沖縄県健康づくり財団の平成 25 年度胃がん検診成績について. 第 44 回日本消化器がん検診学会九州地方会 プログラム・抄録集 19, 2014.
- PD14057: 田中照久, 東新川実和, 新垣伸吾, 柴田大介, 岸本一人, 平田哲生, 藤田次郎, 川満美和, 溜田茂仁, 大石有衣子, 海田正俊, 下地耕平, 田村次朗, 高木 亮, 金城 徹, 金城 渚, 外間 昭, 半仁田慎一, 金城福則: 平成 25 年度の沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について. 第 44 回日本消化器がん検診学会九州地方会 プログラム・抄録集 26, 2014.
- PD14058: 比嘉 太: 肺炎治療ガイドラインの必要性・有用性と課題: 市中肺炎. 第 73 回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会 プログラム・抄録集 69, 2014.
- PD14059: 西山直哉, 鍋谷大二郎, 金城武士, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: Mesalazine による薬剤性好酸球性肺炎が疑われた症例. 第 73 回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会 プログラム・抄録集 191, 2014.
- PD14060: 栗原雄大, 金城武士, 西山直哉, 上 若生, 柴原大典, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: アルコール性肝硬変に合併した肝肺症候群の一例 第 73 回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会 プログラム・抄録集 18, 2014.
- PD14061: 金城武士: 非メチル化 CpG ODN によって惹起される抗炎症反応を利用した薬剤性肺障害の発症予防. 第 73 回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会 プログラム・抄録集 79, 2014.
- PD14062: 金城 徹, 島袋耕平, 田中照久, 海田正俊, 伊良波 淳, 大石有衣子, 東新川実和, 田村次朗, 下地耕平, 新垣伸吾, 柴田大介, 武嶋恵理子, 前城達次, 岸本一人, 仲本学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 金城福則: クローン病患者の infliximab 効果減弱例に対する infliximab 血中濃度測定 of の検討. 第 56 回日本消化器病学会大会抄録集 A885, 2014.
- PD14063: 田中照久, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 当科 22 年間の入院患者における糞線虫感染症とヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型感染症の関連性の検討. 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・抄録集 295, 2014.
- PD14064: 健山正男, 新江裕貴, 仲村秀太, 宮城一也, 原永修作, 翁長 薫, 仲松正司, 比嘉太, 藤田次郎: レジメン変更が著効した CNS エスケープを認めた HAND の一例. 第 84

回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・抄録集 348, 2014.

- PD14065: 健山正男: HIV 関連神経認知障害の病態と診断. 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・抄録集 81, 2014.
- PD14066: 比嘉 太, 仲村秀太, 金城武士, 仲松正司, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 新里 敬, 藤田次郎: 大学病院における医療・介護関連肺炎入院症例の検討. 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・抄録集 316, 2014.
- PD14067: 山里将慎, 宮城一也, 橋岡寛恵, 玉寄真紀, 金城武士, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: Sweet 病に伴う器質化肺炎治療中に多発する有痛性の結節性紅斑が出現した 1 例. 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・抄録集 341, 2014.
- PD14068: 仲村秀太, 健山正男, 田里大輔, 翁長 薫, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作, 比嘉太, 藤田次郎: 当施設の HIV-1 感染者における HAND の有病率と危険因子に関する臨床検討. 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・抄録集 350, 2014.
- PD14069: 西山直哉, 金城武士, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 急激な経過をたどったアルコール中毒患者を背景とした A 型インフルエンザと肺炎球菌混合感染の 1 例. 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・抄録集 310, 2014.
- PD14070: 原永修作, 仲松正司, 武加竹咲子, 鍋屋大二郎, 金城武士, 宮城一也, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: 当院における B 型インフルエンザウイルスのアウトブレイクへの対応. 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・抄録集 373, 2014.
- PD14071: 橋岡寛恵, 宮城一也, 玉寄真紀, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: *Corynebacterium* 属菌による化膿性心外膜炎と考えられた 1 例. 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・抄録集 298, 2014.
- PD14072: 海田正俊, 金城 徹, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則: 当院の潰瘍性大腸炎に対するペンタサ坐剤の使用経験. 第 69 回日本大腸肛門病学会学術集会 プログラム 698, 2014.
- PD14073: 金城 徹, 藤田 茜, 川満美和, 溜田茂仁, 大石有衣子, 田中照久, 海田正俊, 田村次朗, 下地耕平, 東新川実和, 岸本一人, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 伊良波淳, 内間庸文, 金城福則: 当院のクローン病患者におけるアダリムマブの使用経験. 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会 抄録集 49, 2014.
- PD14074: 永田春乃, 金城武士, 玉城啓太, 上 若生, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 友寄毅昭, 益崎裕章, 藤田次郎: 成人 T 細胞性白血病リンパ腫の治療中に発症したパラインフルエンザ 1 型による重症肺炎の 1 例. 第 304 回日本内科学会九州地方会 2014.
- PD14075: 仲村秀太, 健山正男, 田里大輔, 翁長 薫, 前田サオリ, 宮城京子, 原永修作, 比嘉太, 富永大介, 藤田次郎: 当施設の HIV-1 感染者における HAND の有病率と危険因子に関する臨床検討. MIND EXCHANGE 2014.
- PD14076: 翁長 薫, 健山正男, 富永大介, 仲村秀太, 宮城京子, 前田サオ, 原永修作, 比嘉太, 藤田次郎: HAND に対する, c ART 導入後の各神経心理検査における検討. MIND EXCHANGE 2014.
- PD14077: 喜舎場朝雄, 知花なおみ, 原永修作: 症例検討+総合討論. 第 4 回沖縄呼吸器セミナー 2014.
- PD14078: 知花賢治, 橋岡寛恵, 藤田香織, 仲本 敦, 大湾勤子, 久場睦夫, 藤田次郎: 30 歳以下の若年者肺結核患者における入院症例の臨床的検討. 第 72 回日本呼吸器学会・日本結核病学会 九州支部 春季学術講演会 プログラム・抄録集 72, 2014.

- PD14079: 新江裕貴, 健山正男, 仲村秀太, 比嘉 太, 藤田次郎: TDF/FTC から ABC/3TC ヘスイツチ後の脂質変化についての検討. 第 62 回日本化学療法学会西日本支部総会 プログラム・抄録集 66, 2014.
- PD14080: 與那嶺圭輔, 宮里 賢, 豊見山良作, 城間祐子, 西澤万貴, 星野訓一, 馬淵仁志, 金城 讓, 仲地紀哉, 島尻博人: 重複腸管として切除され診断に至った成熟嚢胞性奇形腫が S 状結腸に穿通した 1 例. 第 22 回沖縄大腸疾患研究会 2014.
- PD14081: 上原博香, 折田 均, 田中悠也, 圓若修一, 城間丈二, 仲本 学, 宮城 純, 佐久川 廣: Diverticular colitis の 2 例. 第 22 回沖縄大腸疾患研究会 2014.
- PD14082: 伊良波 淳, 富里孔太, 寺本 彰, 近藤章之, 中村公子, 松川しのぶ, 藪谷 亨, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 仲吉朝邦, 内間庸文, 金城福則: 当院の過去 5 年間における非チフス性サルモネラ腸炎の検討. 第 22 回沖縄大腸疾患研究会 2014.
- PD14083: 山田圭介, 藤田 茜, 川満美和, 溜田茂仁, 海田正俊, 下地耕平, 金城 徹, 岸本一人, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: filiform polyposis の形態を呈した潰瘍性大腸炎の 1 例. 第 22 回沖縄大腸疾患研究会 2014.
- PD14084: 下地耕平, 東新川実和, 田中照久, 海田正俊, 金城 徹, 岸本一人, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における潰瘍性大腸炎への ATM 療法の経験. 第 22 回沖縄大腸疾患研究会 2014.
- PD14085: 山里将慎, 池宮城七重, 山本朋子, 平良浩菜, 宮城文音, 西山直哉, 上原綾子, 鍋谷大二郎, 狩俣洋介, 金城武士, 原永修作, 藤田次郎: Clinical utility of a rapid antigen test for detecting human metapneumovirus: Usage experience during an outbreak in a long-term care facility in Okinawa, Japan. *Respirology*. 19: 210, 2014.
- PD14086: 山本朋子, 山里将慎, 池宮城七重, 平良浩菜, 宮城文音, 西山直哉, 上原綾子, 鍋谷大二郎, 狩俣洋介, 金城武士, 原永修作, 藤田次郎: Aetiology of viral pathogens in with influenza-like illness during an influenza sezson at the university hospital in Okinawa, Japan. *Respirology* 19: 217, 2014.
- PD14087: 池宮城七重, 山里将慎, 山本朋子, 平良浩菜, 宮城文音, 西山直哉, 上原綾子, 鍋谷大二郎, 狩俣洋介, 金城武士, 原永修作, 藤田次郎: Clinical utility of multiplex PCR to diagnose respiratory viral pneumonia. *Respirology*. 19: 223, 2014.
- PD14088: 仲村秀太, 宮城文音, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: The prevalence of airway obstruction among Japanese HIV-positive male patients compared with general population; a case-coontrol study of single center analysis *Respirology*. 19: 123, 2014.
- PD14089: 金城武士, 山里将慎, 山本朋子, 池宮城七重, 平良浩菜, 宮城文音, 西山直哉, 上原綾子, 鍋谷大二郎, 狩俣洋介, 原永修作, 藤田次郎: The effect of medical education project to improve the skills in reading X-ray. *Respirology* 19: 175, 2014.
- PD14090: 新垣伸吾: 生活習慣病と肝病変に関する話題. 第 1 回沖縄県生活習慣病とがんの研究会ご案内 2014.
- PD14091: 翁長 薫: 神経心理検査によって治療効果が確認できた HIV 症例. エイズ中核拠点病院 講演会 2014.
- PD14092: 古堅 誠, 金城武士, 内原照仁, 宮城一也, 原永修作, 比嘉 太, 山正男, 藤田次郎: 両杯多発結節影を呈し転移性肺腫瘍が疑われた結節性肺アミロドーシスの 1 例. 第 55 回日本肺癌学会学術集会号 54: 614, 2014.

- PD14093: 前城達次, 翁長 薫, 宮城京子, 仲村秀太, 原永修作, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎: HIV/HCV 重複感染者の治療経験. 日本エイズ学会誌 16: 293, 2014.
- PD14094: 翁長 薫, 健山正男, 富永大介, 仲村秀太, 新江裕貴, 前城達次, 宮城京子, 前田サオリ, 比嘉 太, 藤田次郎: HIVに関連した神経認知障害 (HAND) の cART 導入後の認知機能の変化. 日本エイズ学会誌 16: 553, 2014.
- PD14095: 新江裕貴, 健山正男, 仲村秀太, 翁長 薫, 宮城京子, 前田サオリ, 諸見牧子, 比嘉太, 外間惟夫, 藤田次郎: レジメン変更が著効した CNS エスケープを認めた HAND の一例. 日本エイズ学会誌 16: 555, 2014.
- PD14096: 仲村秀太, 健山正男, 田里大輔, 翁長 薫, 前田サオリ, 宮城京子, 原永修作, 比嘉太, 富永大介, 藤田次郎: 当施設の HIV-1 感染者における HAND の有病率と危険因子に関する臨床検討. 日本エイズ学会誌 16: 555, 2014.
- PD14097: 宮城京子, 金城 健, 生島 嗣, 前田サオリ, 石郷岡美穂, 辺土名優美子, 大城市子, 翁長 薫, 新江裕貴, 仲村秀太, 當山国江, 健山正男: 沖縄県における拠点病院看護師等・MSM 当事者 NGO の合同研修会の試み. 日本エイズ学会誌 16: 527, 2014.
- PD14098: 翁長 薫: HIV 診療における心理検査の活用と支援について-琉大における神経心理検査活用-. 平成 25 年度九州ブロック HIV カウンセリング研修会 2014.
- PD14099: 田村次朗, 島袋耕平, 金城 徹, 武嶋恵理子, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: 大腸に発症した 2 型腸管症関連 T 細胞リンパ腫の一例. 第 104 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 112, 2014.
- PD14100: 金城 徹, 岸本一人, 外間 昭, 藤田 茜, 川満美和, 溜田茂仁, 海田正俊, 田中照久, 下地耕平, 田村次朗, 東新川実和, 高木 亮, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 平田哲生, 金城 渚, 藤田次郎, 伊良波 淳, 金城福則: クロウン病患者におけるインフリキシマブトラフ測定の有用性. 第 104 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 85, 2014.
- PD14101: 金城 渚, 川満美和, 藤田 茜, 大石有衣子, 溜田茂仁, 海田正俊, 田村次朗, 下地耕平, 高木 亮, 金城 徹, 外間 昭, 田中照久, 東新川実和: 沖縄県における *Helicobacter pylori* の診断と治療の現状. 第 104 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 81, 2014.
- PD14102: 柴田大介, 川満美和, 田村次朗, 高木 亮, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎, 佐久川 廣, 仲吉朝邦: D 型肝炎に対する核酸アナログおよびインターフェロンの使用経験. 第 104 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 79, 2014.
- PD14103: 山田圭介, 藤田 茜, 川満美和, 溜田茂仁, 田中照久, 海田正俊, 下地耕平, 田村次朗, 東新川実和, 金城 徹, 岸本一人, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 伊禮靖苗, 金城達也, 佐村博範, 西巻 正, 玉城智子, 青山 肇: Filiform polyposis の形態を呈した潰瘍性大腸炎の一例. 第 104 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 169, 2014.
- PD14104: 藤田 茜, 田中照久, 岸本一人, 平田哲生, 藤田次郎, 溜田茂仁, 海田正俊, 下地耕平, 金城 徹, 金城 渚, 外間 昭, 堤 真吾, 伊禮靖苗, 金城達也, 佐村博範, 西巻 正, 青山 肇, 吉見直己: 右側結腸優位に発症した中毒性巨大結腸症を呈した潰瘍性大腸炎の一例. 第 104 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 141, 2014.
- PD14105: 山本朋子, 田村次朗, 高木 亮, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: HBV/HDV 感染状態に B cell lymphoma を合併し R-CHOP 療法を行った一例. 第 104 回日本消化器病学会九州支部例会・第 98 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログ

- PD14106: 大城 咲, 藤田 茜, 川満美和, 溜田茂仁, 田中照久, 海田正俊, 下地耕平, 田村次朗, 東新川実和, 金城 徹, 岸本一人, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 伊禮靖苗, 金城達也, 佐村博範, 西巻 正, 熱海恵理子, 青山 肇: 子宮筋腫核出術後に虚血性小腸炎を呈した一例. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 175, 2014.
- PD14107: 山里将慎, 川満美和, 田村次朗, 高木 亮, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 外間昭, 藤田次郎: *Pasteurella multocida* 肺炎症にて死亡に至ったアルコール性肝硬変の1例. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 164, 2014.
- PD14108: 圓若修一, 城間丈二, 仲本 学, 宮城 純, 折田 均, 佐久川 廣, 前城達次, 外間昭: 急性肝炎様の発症を繰り返し診断に至った抗核抗体陰性の自己免疫性肝炎の1例. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 121, 2014.
- PD14109: 宮城一也, 健山正男, 原永修作, 比嘉 太, 藤田次郎: ミニシンポジウム「デング熱の再流行を考える」デング熱 沖縄は大丈夫?. 第67回日本寄生虫学会南日本支部大会・第64回日本衛生動物学会南日本支部大会 13, 2014.
- PD14110: 柴原大典, 金城武士, 西山直哉, 上若生, 大城雄亮, 新里敬, 比嘉太, 健山正男, 當眞弘, 藤田次郎: アジスロマイシン投与が経過に影響したと考えられた重症マラリアの1例. 第67回日本寄生虫学会南日本支部大会・第64回日本衛生動物学会南日本支部大会 21, 2014.
- PD14111: 東新川実和, 平田哲生, 田中照久, 岸本一人, 外間 昭, 健山正男, 名嘉栄勝, 藤田次郎: 糞線虫検査における複数回の寒天平板培地法の有用性に関する検討. 第67回日本寄生虫学会南日本支部大会・第64回日本衛生動物学会南日本支部大会 17, 2014.
- PD14112: 比嘉 太, 健山正男, 柴原大典, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 平田哲生, 藤田次郎: 沖縄県における輸入マラリア症例の臨床的検討. 第67回日本寄生虫学会南日本支部大会・第64回日本衛生動物学会南日本支部大会 22, 2014.

その他の刊行物

- MD14001: 狩俣洋介: 年頭のご挨拶. 沖縄医報 50: 96-97, 2014. (B)
- MD14002: 仲松正司, 藤田次郎: ダプトマイシン. 分子呼吸器病 18: 112-114, 2014. (B)
- MD14003: 藤田次郎: CLUB 107. 化学療法の領域 30: 124-127, 2014. (B)
- MD14004: 松下修三, 健山正男, 岸田修二, 田沼順子, 仲倉高広: HAND をどう診断していくか. HIV BODY AND MIND 2: 28-41, 2014. (B)
- MD14005: 古堅 誠: 医学部学生を対象とした気管支鏡シミュレーション実習について. クリニカルシミュレーションセンター整備事業 最終報告書: 1, 2014. (B)
- MD14006: 藤田次郎: 沖縄県における成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書: 58-61, 2014. (B)
- MD14007: 原永修作: SACRA 質問票定期使用における喘息コントロール状況の評価. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会より: 1, 2014. (B)
- MD14008: 玉城 仁, 松本 強, 藤田次郎, 名嘉村 博, 渡慶次賀博, 伊志嶺朝彦, 知花なおみ, 仲村秀太, 當銘正彦, 喜舎場朝雄, 砂川正木, 赤嶺盛和, 金城俊一, 玉城佑一郎, 嘉数朝一, 宮城征四郎: 沖縄県喘息死ゼロ, および喘息発作による救急受診ゼロを目指して -沖縄県における致死的喘息発作・喘息死の実態-. 沖縄医報 50: 55-59, 2014. (B)

- MD14009: 金城武士: アメリカメリーランド州フレデリックへの研究留学. 日本胸部臨床 73: (B)
728-729, 2014.
- MD14010: 健山正男, 仲村秀太, 田里大輔, 前城達次, 原永修作, 比嘉 太, 藤田次郎, 翁長 薫, 島袋末美, 上地幸平, 宮城綾乃, 名護珠美, 山根誠久, 宮城京子, 前田さおり, 新江裕貴: 沖縄における薬剤耐性HIVの動向調査研究. 国内で流行するHIVと薬剤耐性株の動向把握に関する研究: 74-78, 2014. (B)
- MD14011: 河原隆二, 青柳哲史, 高橋弘毅, 武田博明, 田邊嘉也, 笹原 敬, 西順一郎, 藤田次郎, 丸山貴也, 山崎一美, 横山彰仁, 渡邊 浩, 牧野友彦, 高橋琢理, 大日康史, 松井珠乃, 砂川富正, 石岡大成, 奥野英雄, 佐藤 弘, 新井 智, 木村博一, 多屋馨子, 大石和徳, 常 彬, 大西 真, 金城雄樹: 2013年度の侵襲性肺炎球菌感染症の患者発生動向と成人患者由来の原因菌の血清型分布-成人における血清型置換(serotype replacement)について-. IASR 35: 179-181, 2014. (B)
- MD14012: 藤田次郎: HTLV-1 関連希少難治性疾患における臨床研究の全国展開と基盤整備. 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書: 18-22, 2014. (B)
- MD14013: 屋良さとみ: 琉球大学医学部医学教育企画室より ご挨拶. 沖縄医報 50: 90-91, 2014. (B)
- MD14014: 原永修作: 走りながら走ることに考えてみた. 沖縄医報 50: 100-101, 2014. (B)
- MD14015: 金城武士: 海外出張報告 前編:ハワイ沖縄医学教育フェロ-シップ. 国立療法所 沖縄愛楽園 広報誌: 6, 2014. (B)
- MD14016: 健山正男: デング熱 沖縄とのかかわり(命ぐすい 耳ぐすい). 沖縄タイムス: 21, 2014. (B)
- MD14017: 健山正男: デング熱 県が注意喚起発令. 沖縄タイムス: 15, 2014. (B)
- MD14018: 菅谷憲夫, 佐藤晶論, 河岡義裕, 藤田次郎: インフルエンザの予防と治療 2014-2015(座談会). 日医雑誌 143: IY-1-IY-8, 2014. (B)
- MD14019: 金城武士: 海外出張報告 後編. 沖縄愛楽園 広報誌: 7, 2014. (B)
- MD14020: 健山正男, 仲村秀太, 翁長 薫, 原永修作, 比嘉 太, 藤田次郎, 宮城京子, 前田サオリ, 新江裕貴, 金城 健, 木村徳行: 沖縄地域のMSMにおけるHIV感染対策の企画と実施. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 MSMのHIV感染対策の企画, 実施, 評価の体制整備に関する研究 -平成25年度 総括・分担研究報告書-: 165-184, 2014. (B)
- MD14021: 金子典代, 塩野徳史, 健山正男, 山本政弘, 鬼塚哲郎, 内海 眞, 伊藤俊弘, 岩橋恒太, 金城 健, 牧園裕也, 後藤大輔, 石田敏彦, 荒木順子, 太田 貴, 新山 賢, 市川誠一: MSMにおけるHIV感染の行動科学調査および介入評価研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 MSMのHIV感染対策の企画, 実施, 評価の体制整備に関する研究 -平成25年度 総括・分担研究報告書-: 185-209, 2014. (B)
- MD14022: 健山正男: HIV診療拒否の解消に向けての一考察. ふれいす東京 : 3, 2014. (B)



検査部

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(陣野吉廣教授)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調査を開始した。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. 生活習慣病関連遺伝子に関する疫学研究(東上里康司)

B. 研究業績

原 著

- OD14001: 宮城郁乃, 仲宗根勇, 山根誠久: 黄色ブドウ球菌の産生する Panton-Valentine (B) Leukocidin 検出用試薬, PVL-RPLA「生研」の毒素検出能の評価. 臨床病理 62: 533-537, 2014.

症例報告

- CI14001 Aizawa N, Nagahama K, Goya K, Yamazato S, Ikemiyagi H, Ohshiro K, Shinzato T, Higashiuesato Y, Ishiki T, Yasu T, Iseki K, Ohya Y. Effective treatment of congestive heart failure using adaptive servo-ventilation in an end-stage renal disease patient on hemodialysis. Intern Med 53: 2087-90, 2014. (A)

国際学会発表

- PI14001 Tokashiki T, Ishida A, Nishihira J, Higashiuesato Y, Ohya Y. Lower Ankle-Brachial Index is associated with future decline of cognitive function in a community-dwelling population aged 80 years and over. Joint Meeting ESH-ISH HYPERTENSION, Greece. 2014.

- PI14002 Nishihira J, Tokashiki T, Higashiuesato Y, Ohya, Dodge H.H. Associations between Plasma omega-3 Fatty Acid Levels and the MMSE, American Neurological Association's annual meeting 2014 Dementia and Aging Sessions, Baltimore MD. 2014.

国内学会発表

- PD14001: 伊佐 和貴, 石橋和磨, 崎山健伸, 山内 恵, 山根 誠久: 血中プロカルシトニンと凝固・専用系因子との連動性の検証. 第 59 回日本臨床検査医学会九州地方会・第 25 回日本臨床化学会九州支部総会合同総会(熊本)2014.
- PD14002: 菅原麻世, 洲鎌郁子, 東上里康司, 新垣涼子, 國吉幸男, 山根誠久: 心エコー図で形態学的特徴の把握に苦慮した巨大バルサルバ洞動脈瘤の一例. 第 59 回日本臨床検査医学会九州地方会・第 25 回日本臨床化学会九州支部総会合同総会, 熊本市, 2014.



手術部

A. 研究課題の概要

1. 手術室における医療安全(久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香)

リスクマネジメントの目的はエラーを発生させないか、エラーが発生しても事故につながらないシステムを作る事である。そのためエラー(インシデント)の報告は重要であり、また報告から改善に向かう例は少なくない。当手術部では、手術関連のインシデント分析から、より良いシステムの作成へと進めている。また、最も必要性が高い対策は教育や指導であり、更に新しい技術の開発やその導入も必要である。研究課題は、手術関連のインシデントの全般的な検討と共に、特に内視鏡手術装置のトラブル、無影灯の故障、手術安全チェックリストの意義の検討である。

また医学生への医療安全教育の検討を行ない、更に入院患者における転倒・転落の論文を安全管理対策室と共に公表した。

2. 周術期の感染対策(久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香)

周術期の感染対策が適切に行われているかを検討している。具体的には、医学生に対するシミュレータを用いた感染対策教育の評価、細菌培養とアデノシン三リン酸による気管支鏡の洗浄・消毒の評価、県内急性期病院の手術部門における感染管理の検討を行っている。

3. 手術部の効率的運営について(久田友治, 具志堅興治, 岡山晴香)

急性期病院では手術件数増加への対応が必須であり、手術部運営の効率化の指標について検討して報告している。全国国立大学病院手術部会議において手術運用における時間区分の標準化について検討を進め、手術の稼働に影響を及ぼす職員数の検討も行なった。また、全国国立大学病院手術部会議の調査に基づいて医療機器の耐久性・耐用期間について検討した。更に、当院での実績に基づき後発医療材料の経済性と安全性の評価の論文を公表した。

4. 発展途上国を対象とした「感染対策技術移転」に関する研究 (基礎看護学分野との共同)

2001年からラオス国ビエンチャン市の病院において、MRSAを中心に院内耐性菌の動向を調査してきた。2003～2005年に行った調査「看護職の院内感染に対する意識と院内耐性菌の動向」の結果、感染看護教育の充実が緊急の課題であることが強く示唆された(科学研究費補助金基盤研究(C)一般15592235)。また同国では、感染対策に必要な設備や物品が日常的に不足している。従って、自国の現状の中で、いかに効果的な感染対策を実施できるかを考究できる看護師の育成が課題であった。この結果をふまえて、2006～2008年は「発展途上国を対象とした『感染看護教育プログラム』の開発」のテーマで、ラオス国の2病院をフィールドにして実践的な調査研究を実施した。内容は院内感染のエビデンス調査を看護職員が中心になって行い、その結果を教材にした感染看護教育の開発を行った(科学研究費補助金基盤研究(C)18592319)。2009年～2011年は「開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用(科学研究補助金基盤研究(C)21592699)」のテーマで、開発した感染看護教育を対象国の医療従事者と協働で実施した。これまでの研究を発展させ、2012～2014年は「発展途上国における多施設参画型院内感染対策ネットワークシステムの構築(科学研究補助金基盤研究(C)24593203)」を実施した。2012年はラオスの3基幹病院および保健省、疫学検査センターの代表者を集めてネットワークシステム構築の基盤作り、2013年度はラオス国において複数の医療施設と協働で実施するワークショップを開催した。医療従事者および保健省(MOH)の関心は高く盛会であった。2014年度は、ワークショップの効果および「感染対策技術移転」の効果を評価した。評価は日本の「感染防止対策地域連携加算チェック項目表」(厚生労働省の感染防止対策地域連携加算施設基準)を適応して実施した。感染対策委員会が組織されて定期的に開催されていたが、感染対策マニュアルの周知徹底およびICTラウンドの定着の課題が残っている。今後も協働が必要である。

B. 研究業績

原 著

- OD14001: 久田友治, 佐藤一史, 仁井内 浩, 柴田 治: 全国国立大学病院手術部会議の調査に基づく無影灯の故障に関する検討. 医機学 84: 65-69, 2014.
- OD14002: 佐伯 昇, 仁井内 浩, 佐藤一史, 柴田 治, 久田友治: 手術運用における時間区分の標準化:全国国立大学病院におけるアンケート調査. 手術医学 35: 55-61, 2014.
- OD14003: 久田友治: 医学生に対するシミュレータを用いた感染対策教育の評価. 環境感染誌 ; 29: 350-353, 2014.
- OD14004: 久田友治, 加治木選江, 長濱一史, 久木田一郎: 入院患者における転倒・転落の発生場

所と傷害程度の関連. 医療の質・安全学会誌 9: 201-206, 2014.

OD14005: 久田友治, 宮城孝徳, 伊泊三千代, 瀬底大介: 後発医療材料の経済性と安全性の評価-縫合針付き吸収性合成糸の使用実績を通して. 医機学 84: 617-620, 2014.

国内学会発表

PD14001: 垣花シゲ, 久田友治, 眞榮城千夏子: 細菌培養とアデノシン三リン酸による気管支鏡の洗浄・消毒の評価. 第 29 回環境感染学会, 東京都, 2014.

PD14002: 久田友治: 手術関連インシデントの 9 年間における推移. 第 114 回日本外科学会定期学術総会, 京都市, 2014.

PD14003: 瀬底大介, 平安名和奈, 宮城孝徳, 伊泊三千代, 久田友治: マイクロ手術器械バスケットの製作と運用. 第 89 回日本医療機器学会, 新潟市, 2014.

PD14004: 久田友治, 宮城孝徳, 知名智子, 城間安夫: 後発の医療材料である針糸の経済性と安全性の評価. 第 89 回日本医療機器学会, 新潟市, 2014.

PD14005: 久田友治: シンポジウム 2 医療機器の耐久性・耐用期間: 本音と建前 ③手術台と電気メスの「耐用期間」を故障と修理から考える～全国国立大学病院手術部会議の調査に基づいて～. 第 89 回日本医療機器学会, 新潟市, 2014.

PD14006: 久田友治: 県内急性期病院の手術部門における感染と安全管理. 第 68 回沖縄県外科会, 南風原町, 2014.

PD14007: 久田友治: シンポジウム 1. 手術部が求める運営体制の充実は経営にも貢献しているか. 第 36 回日本手術医学会, 札幌市, 2014.

PD14008: 岡山晴香, 久田友治, 具志堅興治, 宮城孝徳, 謝名堂昌人: 当院の内視鏡手術装置のトラブル. 第 36 回日本手術医学会, 札幌市, 2014.

PD14009: 久田友治: パネルディスカッション 1 最新手術におけるチーム医療の実際と課題 指定発言. 第 36 回日本手術医学会, 札幌市, 2014.

PD14010: 久田友治, 加治木選江, 近藤 毅: 手術安全チェックリストの意義の検討. 第 9 回医療の質・安全学会, 千葉市, 2014.

その他の刊行物

MD14001: 仁井内浩, 久田友治, 佐藤一史, 萬家俊博: 第 51 回全国国立大学病院手術部会議資料集 手術部区域の清浄度および一足制. 着衣に関するアンケート調査.

MD14002: 佐藤一史, 久田友治, 仁井内浩, 萬家俊博: 第 51 回全国国立大学病院手術部会議資料集 手術部で使用する医療機器についての調査 1. 医療機器のリース契約.

MD14003: 久田友治, 佐藤一史, 仁井内浩, 萬家俊博: 第 51 回全国国立大学病院手術部会議資料集 手術部で使用する医療機器についての調査 2. 医療機器の管理.



地域医療部

A. 研究課題の概要

1. 地域医療臨床実習・研修に関する研究(武村克哉, 瑞慶覧涼子, 宮平栄理子)

地域医療部では、沖縄本島内地域医療機関の協力の下、琉球大学医学部医学科4～5年次学生に地域医療臨床実習を実施している。地域医療臨床実習期間は従来2日間の割り当てのみであったが、2012年度からは5日間割り当てられるようになったため、全ての学生が訪問診療に同行できるよう実習を改変した。学生への意識調査の結果、実習期間延長に伴い、将来希望する診療分野に関わらず、関係機関・職種と連携し、患者の社会的背景を考慮して治療・ケアすることの重要性を認識する学生が増えていることが示唆された(沖縄医報 2014)。

琉球大学医学部附属病院では、沖縄本島内診療所・病院16施設、離島診療所・病院18施設にご協力頂き、2年目研修医の地域医療研修を行なっている。地域医療研修前後のアンケート解析により、殆どの研修医が事前に立てた研修目標に十分到達しており、患者の生活状況・背景を考えた診療、多職種・他施設との連携を学んだことが示された。このことは第46回日本医学教育学会にて発表した。

2. 臨床研修指導医養成に関する研究(武村克哉, 中曾根瑞乃)

地域医療部は、地域医療を担う医療人の育成に寄与するため、琉球大学医学部附属病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シップに関わっている。ハワイ-沖縄医学教育フェロシップは、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り、各年度6～7名の若手指導医が月1回通年で計70時間の研修を行っている。本フェロシッププログラムは、受講者個人の指導能力向上、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する可能性があることを第118回沖縄県医師会医学学会で発表した。

3. 医療倫理とナラティブエシックスに関する研究(金城隆展)

患者や家族の病いの経験に基づく倫理の研究が求められている。これまで医療倫理は伝統的な規範倫理学を中心に展開されてきたが、そのような規範倫理学は主に医療従事者の行為の正当性を示唆する役割を果たしてきたものの、患者や家族の病いの経験を反映した倫理ではなかった。近年、患者・家族の生活世界に根ざした、地域医療・プライマリケアとの親和性が高い倫理の方法論として、ナラティブエシックス(物語の倫理)が注目を集めている。地域医療部では、1)ナラティブエシックスの理論・方法論の研究、および、2)ナラティブの能力に関する研究を実施している。特に「ナラティブの能力に関する研究」では、医療従事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し、その中で「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方法の開発を目指しており、今後も継続してナラティブエシックス教育の方法論に関する研究を実施していく予定である。

4. 医療倫理教育のカリキュラム作成に関する研究(金城隆展)

医療者に対する医療倫理の継続教育のカリキュラム開発が求められている。これまでの医療従事者に対する医療倫理の教育は、外部講師による単発的な講義形式(不定期垂直型倫理教育)が一般的であったが、琉球大学医学部附属病院では医療倫理を専門とする専任を雇用することによって、医療倫理の教育を継続的に提供することが可能となった。平成26年度は院内に臨床倫理委員会が設置され、臨床倫理事例検討会が定期で開催されている。今後は毎日の臨床実践のなかで実施される参加型の水平型医療倫理教育開発に重点を置き、多忙な医療従事者に対するより効果的な医療倫理教育のカリキュラム開発の研究を継続して行っていく予定である。

B. 研究業績

著書

BI14001: Kinjo T. Bioethics Mediation and Narrative Consultation. In: Akabayashi A. editor. The Future of Bioethics. New York: Oxford University Press: 721-726, 2014.

総説

- RD14001: 武村克哉: プライマリ・ケアコーナー 地域医療臨床実習の期間延長による医学生の認識変化について(解説). 沖縄県医師会報 50: 928-929, 2014.
- RD14002: 金城隆展: NURSE TREND 患者・医療従事者ともにより良い医療決断を促進する「倫理コンサルテーション」の必要性和今後の課題(解説). Nursing BUSINESS 8: 550-551, 2014.

国際学会発表

- PI14001: Katsuya T. The Hawaii Okinawa Medical Education Fellowship: International Collaboration for Faculty Development. The 2014 Association of American Medical Colleges(AAMC) Western Group on Education Affairs(WGEA) Western Regional Conference, March 2014.
- PI14002: Panelists: Katsuya T. International Experiences with Problem-Based Learning. The 2014 Association of American Medical Colleges(AAMC) Western Group on Education Affairs(WGEA) Western Regional Conference, March 2014.

国内学会発表

- PD14001: 武村克哉, 宮平栄理子, 瑞慶覧涼子, 金城隆展, 大屋祐輔, 上里博. 地域医療研修施設間における研修目標到達度自己評価の比較検討. 第46回日本医学教育学会 2014. 医学教育 45 (Suppl) : 143(2014.07)
- PD14002: 宮城京子, 金城健, 生島嗣, 前田サオリ, 石郷岡美穂, 辺土名優美子, 大城市子, 翁長薫, 新江裕貴, 仲村秀太, 當山国江, 健山正男. 沖縄県における拠点病院看護師等・MSM当事者NGO合同研修会の試み. 第28回日本エイズ学会学術集会 2014. 日本エイズ学会誌 16(4) : 527(2014.11)
- PD14003: 前田サオリ, 宮城京子, 健山正男, 仲村秀太, 比嘉太, 小橋川文江, 新江裕貴, 諸見牧子, 石郷岡美穂, 辺土名優美子, 大城市子, 下地孝子, 藤田次郎. 性行動における予防介入の時期と方法の検討. 第28回日本エイズ学会学術集会 2014. (日本エイズ学会誌 16(4) : 528(2014.11)
- PD14004: 武村克哉, 尾原晴雄, 入江聰五郎, 北原佑介, 安次嶺馨, 大屋祐輔. ハワイ沖縄医学教育フェローシップの試み. 第118回沖縄県医師会医学会総会. 沖縄医学会雑誌 53(3) : 85(2014.12)
- PD14005: ファシリテーター
石郷岡美穂: 中国四国ブロック第10回HIV/AIDSソーシャルワーカーネットワーク会議・研修会; (2014.10)



高気圧治療部

A. 研究課題の概要

潜水に伴う精神神経状態の調査：息こらえ潜水では減圧障害は生じないとした認識を覆す報告を行い、このことは現在では潜水医学領域で広く認識されるに至っている。その特徴は微細な脳梗塞を起こすことであり、同時に精神神経障害を起こす可能性である。そこで米国の研究機関の Divers Alert Network の研究の一環として同種の潜水士（アマ）12名を対象として潜水前後の神経機能の調査を行った。その結果、潜水前に比べて潜水後の神経機能の1つである記憶能力においては改善傾向であることが示された。

沖縄における潜水障害のフィールド調査：レジャーダイビングで沖縄を訪れる観光客は年間 50 数万人にのぼっており、これをガイドするインストラクターは 3,000 名ほどと言われており、この両者の数から過酷なガイド業務と職業性疾患の減圧障害の発生が予測される。そこで減圧障害の実態を調査するために沖縄県安全対策協議会に所属するダイビングインストラクターを対象として減圧障害の発生状況と潜水の勤務状況を調査した。その結果では、インストラクターの 15% に減圧障害を経験していることが明らかになった。

B. 研究業績

著書

- BD14001 合志清隆：神経救急における高気圧酸素治療。橋本信夫監修 神経救急診療の進め方 (B)
文光堂，東京 2014，91

原著

- OI14001 Kohshi K, Tamaki H, Lemaître F, Okudera T, Ishitake T, Denoble PJ: Brain damage (A)
in commercial breath-hold divers. PLoS One 2014; 9: e105006
- OD14001 Lemaître F, Kohshi K, Tamaki H, Nakayasu K, Harada M, Okayama M, Satou Y, Hoshiko (A)
M, Ishitake T, Costalat G, Gardette B: Doppler detection in Ama divers of Japan.
Wilderness Environ Med 2014; 25: 258-62.
- OI14002 Uehara F, Miwa S, Tome Y, Hiroshima Y, Yano S, Yamamoto M, Efimova E, Matsumoto (A)
Y, Maehara H, Bouvet M, Kanaya F, Hoffman RM: Comparison of UVB and UVC effects
on the DNA damage-response protein 53BP1 in human pancreatic cancer. J Cell
Biochem. 2014; 115: 1724-8.
- OI14003 Yano S, Zhang Y, Miwa S, Tome Y, Hiroshima Y, Uehara F, Yamamoto M, Suetsugu (A)
A, Kishimoto H, Tazawa H, Zhao M, Bouvet M, Fujiwara T, Hoffman RM.
Spatial-temporal FUCCI imaging of each cell in a tumor demonstrates locational
dependence of cell cycle dynamics and chemoresponsiveness. Cell Cycle. 2014;13:
2110-9.
- OI14004 Uehara F, Tome Y, Miwa S, Hiroshima Y, Yano S, Yamamoto M, Mii S, Maehara H, (A)
Bouvet M, Kanaya F, Hoffman RM. Osteosarcoma cells enhance angiogenesis
visualized by color-coded imaging in the in vivo Gelfoam® assay. J Cell Biochem.
2014; 115: 1362-7.
- OI14005 Tome Y, Uehara F, Mii S, Yano S, Zhang L, Sugimoto N, Maehara H, Bouvet M, Tsuchiya (A)
H, Kanaya F, Hoffman RM. 3-dimensional tissue is formed from cancer cells in
vitro on Gelfoam®, but not on Matrigel™. J Cell Biochem. 2014;115: 1362-7.
- OI14006 當銘 保則, 前原 博樹, 田中 一広, 後藤 敬子, 白瀬 統星, 屋比久 博己, 宮平 誉 (C)
丸, 樋口 貴之, 金谷 文則: 骨巨細胞腫の治療経験. 整形外科と災害外科 63;

症例報告

- CI14 白瀬 統星, 前原 博樹, 當銘 保則, 田中 一広, 金谷 文則: 有茎液体窒素処理自家骨で再建した上腕骨傍骨性骨肉腫の 1 例. 整形外科と災害外科 63 ; 638-642, 2014 (C)
- CD14 後藤 敬子, 大城 義竹, 三好 晋爾, 米嵩 理, 島袋 孝尚, 當銘 保則, 金谷 文則: 腰椎ダンベル腫瘍として発症した melanotic schwannoma の 1 例. 整形外科と災害外科 63 ; 547-550(2014) (C)
- 田中 一広, 前原 博樹, 當銘 保則, 金谷 文則: 難治性皮膚潰瘍から波及した大腿骨骨髓炎に対して抗生剤入り人工骨ペーストを用いて治療した 1 症例. 整形外科と災害外科 63 ; 763-767, 2014. (C)

総 説

- RD14001 合志清隆, 川島眞之, 鈴木一雄, 鈴木信哉, 柳下和慶: 高気圧酸素治療エビデンスレポート 2013: 高気圧酸素治療の科学的根拠に基づく臨床的検討. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 49: 3-16, 2014. (C)
- RD14002 合志清隆, 上江洲安之, 砂川昌秀, 新垣澄子, 西表由紀子, 斉藤末美, 井上治: 琉球大学病院での高気圧酸素治療の実際. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2014; 49: 17-22. (C)
- RD14003 合志清隆: 高気圧酸素治療専門技師. Clinical Engineering 26:6-8, 2014 (C)
- RD14004 合志清隆, 別府高明: 一酸化炭素中毒. 日本臨牀 (神経症候群) 671-674, 2014 (C)
- RI14001 合志清隆, 玉木英樹: 減圧障害. 日本臨牀 (神経症候群) 829-832, 2014 (C)

国内学会発表

- PD14001 合志清隆: 高気圧医学の実際. 日本高気圧環境・潜水医学会, 鹿児島, 2014.
- PD14002 合志清隆, 當銘保則, 砂川昌秀, 上江洲安之, 西表由紀子, 斉藤末美, 合志勝子, 井上治: 重症患者の高気圧酸素治療. 日本高気圧環境・潜水医学会, 鹿児島, 2014.
- PD14003 合志清隆, 當銘保則, 砂川昌秀, 上江洲安之, 西表由紀子, 斉藤末美, 合志勝子, 井上治: 減圧障害の治療 ～酸素再圧治療が最良か? 日本高気圧環境・潜水医学会, 鹿児島, 2014.
- PD14004 合志清隆, 當銘保則, 合志勝子, 井上治: 減圧障害の疑いでドクターヘリ搬送された 3 例～神経学的所見の重要性. 日本高気圧環境・潜水医学会, 鹿児島, 2014.
- PD14005 玉木秀樹, 合志清隆, Frederic Lemaitre, 奥寺利男, 森松嘉孝, 石竹達也, Petar Denoble: 職業性素潜りダイバーの神経放射線学的検討. 日本高気圧環境・潜水医学会, 鹿児島, 2014.
- PD14006 村田幸雄, 合志清隆, 青木一雄, 玉木英樹, 柳下和慶, 森松嘉孝, 石竹達也: 沖縄県のダイビングインストラクターの業務と減圧障害の実態調査. 日本高気圧環境・潜水医学会学. 鹿児島, 2014.
- PD14007 前原 博樹, 當銘 保則, 田中 一広, 上原 史成, 金谷 文則: 織欠損の再建 悪性骨軟部腫瘍広範切除後に再建に用いる処理骨の比較. 整形外科と災害外科 2014
- PD14008 當銘 保則, 前原 博樹, 田中 一広, 上原 史成, 金谷 文則: 組織欠損の再建 下腿悪性軟部腫瘍切除後の軟部組織欠損に対する VAF flap による被覆. 整形外科と災害外科 2014

その他の刊行物

- MD14001 合志清隆, 加藤剛, 川嶋眞之, 鈴木一雄, 他: 会員からの質問への回答 (2013). 本高気圧環境・潜水医学会雑誌 49: 23-24, 2014.
- MD14002 合志清隆: 高気圧医学の実際. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 49: 182, 2014.
- MD14003 合志清隆, 當銘保則, 砂川昌秀, 上江洲安之, 西表由紀子, 齊藤末美, 合志勝子, 井上治: 重症患者の高気圧酸素治療. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 49:183, 2014.
- MD14004 合志清隆, 當銘保則, 砂川昌秀, 上江洲安之, 西表由紀子, 齊藤末美, 合志勝子, 井上治: 減圧障害の治療 ~酸素再圧治療が最良か? 日本高気圧環境・潜水医学会誌 49: 223, 2014.
- MD14005 合志清隆, 當銘保則, 合志勝子, 井上治: 減圧障害の疑いでドクターヘリ搬送された3例~神経学的所見の重要性. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 49: 224, 2014.
- MD14006 玉木秀樹, 合志清隆, Frederic Lemaitre, 奥寺利男, 森松嘉孝, 石竹達也, Petar Denoble: 職業性素潜りダイバーの神経放射線学的検討. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 49: 231, 2014.
- MD14007 村田幸雄, 合志清隆, 青木一雄, 玉木英樹, 柳下和慶, 森松嘉孝, 石竹達也: 沖縄県のダイビングインストラクターの業務と減圧障害の実態調査. 日本高気圧環境・潜水医学会学雑誌 49: 233, 2014.
- MD14008 合志清隆, 別府高明: 一酸化炭素中毒: 古くて新たな課題を持った中毒症. 中毒研究 27; 31-32, 2014.



医療情報部

A. 研究課題の概要

1. Conceptual Framework in Traditional Medicine (廣瀬康行, 山本俊成)

伝統医学の再評価が注目されている今の国際情勢における知識処理に資する研究が必要とされている。

その研究に資するためにISO 17115で定義された Conceptual Framework に基づいて、伝統医学の書籍等の情報リソースから本質とするコア構造の Conceptual Model を表現する。さらに機械処理により情報リソースから情報要素を抽出し、表現した Conceptual Model の被覆率と有用性の評価などを実施する。

この Conceptual Model および知識処理の手法は、ISO TC/215 Working Group 3 (Semantic content)あるいは TC/249 Working Group 5 (Terminology and Informatics) のプロジェクトで Categorical structures for representation of acupuncture [Body Surface Stimulation], および Categorical structures for representation of herbal medicaments in terminological system その他の案件に活用され、伝統医学の国際標準化をはじめ、今後の伝統医学の知識表現に貢献すると期待される。

2. Clinical Thinking Process and Clinical Course model (廣瀬康行)

平成12年度から平成14年度末まで厚生労働省医療技術評価総合研究事業に端を発し、平成15年度から平成16年度末の厚生労働省医療技術評価総合研究事業では「病名変遷と病名-診療行為連関を実現する電子カルテ開発モデルに関する研究」の主任研究者として、また平成17年度から平成18年度末での同研究事業において「診療の方向性に基づい

た監査や追跡性に資する電子カルテの記述モデルに関する研究」を主任研究者として、そして平成19年度から平成20年度末までは厚生労働省医療安全・医療技術評価総合研究事業において「診療ガイドラインによる診療内容確認に関する研究」の分担研究者として、臨床思考過程モデルと診療経過モデルとを融合した臨床思考診療経過モデルを考案するとともに、その応用について研究を実施してきており、現在も継続している。

その特徴は、意図と事由との明示にあつて、これはPOMRの形式上の弱点を埋め合わせるものである。これによって証跡性や対係争対策が確保されることは言うに及ばず、臨床における実践知の獲得と表出化、ならびに臨床研究や臨床教育にも資すると期待される。

3. Privilege Management and Access Control based on Attribution and Attribute Certificate in Public Key Infrastructure (廣瀬康行, 山本俊成)

診療等の個人情報の交換と共有は、当然ながら患者情報のプライバシー保護とセキュリティ管理について、十二分に配慮しなければならない。このような状況の下、平成13年から那覇市保健医療福祉ネットワークシステム策定委員会に参画し、認証基盤整備の仕様策定ならびにシステム導入に際する各種支援に努めている。

このシステムに関するデザインでは単に個人認証に留まらず、属性管理を活用しつつ権限管理とアクセス権を制御しようとするものであり、さらにはこれを基盤として施設認証をも視野に含めている点で新規であり、また時代性を伴っている。

B. 研究業績

国際学会発表

PI14001 Yasuyuki Hirose, Toshiaki Makino, Hiromichi Yasui, Kazunari Ozaki, Masayuki Kashima, Toshihiro Togo, Kengo Nakata, Munenori Saito, Hidemi Shiimoto, Hiroshi Asama, Shunsei Yamamoto. Multi-perspective coding design for representing the indications of traditional medicinal products. ICOM, 2014.

PI14002 Toshiaki Makino, Masayuki Kashima, Munenori Saito, Kengo Nakata, Kazunari Ozaki, Hidemi Shiimoto, Hiroshi Asama, Shunsei Yamamoto, Toshihiro Togo, Yasuyuki Hirose, Hiromichi Yasui. Toward harmonization and integration of the knowledge of traditional medicines and modern sciences- Designation, concept, coding, and

mapping. ICOM, 2014.

その他の刊行物

MI1401 Yasuyuki Hirose. ISO/TC215 N1506 ISO/DTS 18062 Health Informatics – Categorical structures for representation of herbal medicaments in terminological systems. ISO TC215 WG3, 2014.

MI1402 Yasuyuki Hirose. ISO/TC215 N1507 ISO/NP 19239 Health Informatics – Categorical structure for representation of stimulation to the somatosensory system. ISO TC215 WG3, 2014.



周産母子センター

A. 研究課題の概要

I. 産科・周産期医学

1. 帝王切開既往例の妊娠後期における子宮下節超音波評価に関する研究（新田迅，知念行子，金城忠嗣，正本仁，青木陽一）

子宮下節は帝王切開で子宮を切開する部位であり、次回妊娠時に“減弱部”として子宮創部離開、もしくは子宮破裂の部位となりうる。帝王切開既往例において妊娠後期に子宮下節の筋層の厚さを超音波で計測することは陣痛中の子宮筋層離開のリスク推定に有用な可能性がある。本研究の目的は帝王切開既往例における妊娠満期の経膈超音波での帝王切開創部評価の意義を明らかにすることである。当科で帝王切開を行った37週から41週の妊婦33例を、既往帝王切開の単胎妊娠26例をA群、子宮手術のない7例をB群に分けて、帝王切開前に超音波による子宮下節(Lower Uterine Segment: LUS)筋層の厚さの計測を行い、帝王切開中の子宮切開前に経子宮壁的に同計測を行った。加えて術中子宮切開前に視診によるLUS grading評価も行った。視診でのLUS gradingは子宮下節の術中所見によって次の4つに分類した。grade I；下部筋層に異常を認めない，grade II；子宮下節に子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化を認める，クラスIII；子宮内容を透見できる程度の筋層菲薄化を認める，クラスIV；漿膜のみを残して筋層が欠損する。解析法としては、両群の視診LUS grading，術前・術中のLUS筋層厚を比較，さらに視診LUS gradingと術前・術中超音波LUS筋層厚の関連について調べ，帝王切開既往例の子宮破裂予知に関して子宮下節超音波評価の有用性を検討した。成績として，視診によるLUS grading評価に関してはA群では18例がgrade I，6例がgrade II，1例がgrade III，1例がgrade IVであった。B群は全例grade Iであった。術前のLUS筋層厚はA群 1.57 ± 0.77 mm，B群 2.65 ± 0.78 mmで，A群で有意に薄かった。術中のLUS筋層厚はA群 2.86 ± 1.68 mm，B群 3.21 ± 1.25 mmであり両群間で差を認めなかった。超音波LUS筋層厚と視診LUS gradingとの関連について，術前LUS筋層厚はGrade I・IIの例が 1.82 ± 0.87 mm，grade III・IVの例は 1.40 ± 1.27 mmで有意差がなく($P=0.51$)，術前超音波LUS筋層厚と視診LUS gradingに有意な関連は見られなかった。術中LUS筋層厚はGrade I・IIの例が 3.03 ± 1.58 mm，grade III・IVの例が 1.30 ± 0.00 mmで有意差はなく($P=0.13$)，術中超音波LUS筋層厚と視診LUS gradingに有意な関連は見られなかった。また，術前と術中のLUS筋層厚の相関係数は 0.203 ($P=0.423$)であり，両者に有意な関連は見られなかった。結論として帝王切開前の子宮下節のエコーでの評価は，帝王切開時の子宮下節の状態と相関がなかった。本検査法にて子宮破裂，子宮筋層離開を事前に予知することは困難であると思われた。

2. 当科における75g OGTT 1 point 陽性妊娠糖尿病例の予後についての検討（小野愛菜，平良祐介，新田迅，知念行子，正本仁，金城忠嗣，青木陽一）

2009年に国際的に統一された妊娠糖尿病(GDM)の診断基準が提唱され，本邦でも2010年に75gブドウ糖負荷検査(75g OGTT)が1 pointでも陽性であればGDMと診断する新基準が導入された。しかし耐糖能異常の頻度や重症度については人種差があり，日本人を対象とした妊娠中75g OGTT 1 point 陽性例の治療後の妊娠予後に関する報告はまだ少ない。当科で経験した，新診断基準導入前の無治療例と導入後の治療介入例の妊娠・新生児予後を比較し，本邦における75g OGTT 1 point 陽性例の治療予後について検討した。対象は新診断基準導入前である2004年1月から2010年7月までの間に妊娠中に75gOGTTを施行された例の中で，新しいGDM診断基準を1pointのみ満たし無治療で経過した妊婦40例とその出生児43例(無治療群)，GDM新診断基準導入後の2010年8月から2014年7月までの間に診断基準を1pointのみ満たし，食事療法やインスリン療法など治療介入した妊婦39例とその出生児41例(治療群)，治療介入群と同期間に当科で管理し，妊娠中に尿糖陽性を示さず，かつ75gOGTTの適応となる因子を認めなかったため耐糖能正常として扱われた妊婦40例，出生児42例(正常群)の3群とした。その結果，分娩週数については正常群 39.2 ± 1.3 週，無治療群 38.9 ± 1.8 週，治療群 38.7 ± 2.4 週で差がなかった。帝王切開率は各々45.0%，45.0%，35.9%で有意な差がなかった。妊娠高血圧症候群発症率は各々2.5%，12.8%，15.4%で有意差がなかった。出生体重については無治療群で 3282 ± 612.8 g，治療介入群で 3154 ± 657.7 gで両群の間に差がなかった。

Heavy for date(HFD)児分娩率は，正常群11.9%，無治療群32.6%，治療群で19.5%であり無治療群は正常群に比較して有意に高率であったのに対し，治療群は正常群と差がなかった。またLight for date(LFD)児分娩率は正常群16.7%，無治療群4.7%，治療群で12.2%となり3群で有意差は認めなかった。結論として75g OGTT 1 point 陽性例のHFD児率は治療により正常例と同等となる可能性があり，1point 陽性例を治療してもLFD児は増加しないことが示唆された。

3. 前置癒着胎盤に対する大動脈バルーン留置血流遮断術に関する臨床的検討（正本仁，新田迅，知念行子，金城忠嗣，青木陽一）

前置癒着胎盤は産科疾患のなかで最も分娩時出血のリスクが高く，近年でも母体死亡の報告が散見される。癒着胎盤症例の帝王切開時の止血対策として内腸骨動脈や子宮動脈の結紮術，塞栓術，バルーンによる血流遮断が報告されているが，それらを併用しても外腸骨

動脈系からの豊富な側副血行路のため止血が困難な症例があることが指摘されている。当科では放射線科の協力のもと、癒着胎盤例の帝王切開時に、腹部大動脈にバルーンを留置して児娩出後に一時的に総腸骨動脈以下の血流遮断を行い、術中出血量の減少を試みている。前置癒着胎盤における大動脈バルーン留置の治療成績について検討した。対象は当院で大動脈バルーンを留置し帝王切開を行った前置癒着胎盤の8例とし、術式、術中出血量と輸血量、術後診断、合併症について調査した。成績に関して、バルーン挿入法については、7例は右大腿動脈からのSeldinger法、1例は大腿動脈cut downを用いていた。術式は、7例がcesarean hysterectomy、1例は子宮温存の方針とし血流遮断下で胎盤剥離を試みた。術中のバルーンによる血流遮断時間は最高82分であった。術中出血量の中央値は5192g、輸血に関して8例中2例は自己血輸血のみを行い、残り6例は同種血輸血を要した。術中所見および摘出病理所見で評価した術後の最終診断は、付着胎盤が1例、嵌入胎盤4例、穿通胎盤が3例であった。問題となる術後合併症はいずれの例にも認めなかった。結論として、大動脈バルーン留置は前置癒着胎盤に対する治療選択肢になり得ることが示唆された。今後は症例を増やし術式のさらなる工夫や合併症率に関する検討を行なう。

4. 抗リン脂質抗体症候群不育症に対する短期ヘパリン療法の試みと治療成績の研究（正本仁，新田迅，金城忠嗣，青木陽一）

抗リン脂質抗体症候群(APAS)の不育症には、heparinと低用量aspirin併用療法が唯一evidenceをもって有効な治療法とされているが、治療期間に一定の見解がなく、多くの施設で妊娠後期までheparin投与が行われている。当科では長期heparin注射の弊害を避けるため、2001年以降、従来妊娠28週まで行っていたheparin投与を、既往流産が妊娠15週未満の例では妊娠16週までとし、それ以降は柴苓湯＋低用量aspirinを28週まで行っている。APASの不育症に対するheparin＋aspirin療法の成績を検討し、heparinの適正な投与期間についても考察した。

3回以上の流産の既往を有するAPAS患者43妊娠を対象とし、heparin投与期間別の成績を検討するため、対象を28週までheparin＋aspirin療法を行った長期heparin群(n=26妊娠)、16週までにheparin＋aspirin療法を終了し、以後は柴苓湯＋aspirin療法を28週まで行った短期heparin群(n=17妊娠)の2群に分けた。治療成績として対象全体の生児獲得、流産率を調べ、さらに長期heparin群、短期heparin群別のこれらの成績を比較した。成績としては、全体の生児獲得率は30/43妊娠で69.8%であった。流産は計13例に認められたが、うち3例は絨毛染色体核型異常、1例は胎児共存奇胎を示し、これらは胎児因子によるものと推測された。2群の生児獲得率の比較では、長期heparin群が18/26妊娠(69.2%)、短期heparin群が12/17妊娠(70.5%)となり、両群間に差を認めなかった。なお短期heparin群の流産は妊娠8～

14週の流産で、全てheparin投与中に発生しており、heparin投与期間の短さが影響したものは無かった。うち2例は絨毛染色体核型異常が判明し、胎児因子の流産であることが示唆された。

これらの成績から、APAS不育症に対するheparin＋aspirin療法について、1)約70%の生児獲得率が見込める有用な治療法であること、2)heparinの投与は、既往流産週数の早い例では、妊娠16週で終了しても有効であることが示唆された。

5. 癒着胎盤例の胎盤MRI所見に関する検討（下地裕子，新田迅，知念行子，金城忠嗣，正本仁，青木陽一）

癒着胎盤のMRI所見として子宮筋層の菲薄化や不明瞭化、胎盤後方でのT2低信号部消失が報告されているが、癒着胎盤の無い例においてもそれらの所見を認める場合があり、診断上の感度は高くないことが指摘されている。一方で最近、癒着胎盤の胎盤病変として知られるfibrin depositionや拡張血管を示唆するMRI T2 HASTE、またはT2 tse像での太い低信号bandが癒着胎盤の診断に有用との報告がある。当科で経験した癒着胎盤例のMRI画像を後方視的に検討し癒着胎盤の診断に関するT2のHASTEまたはtse撮像での胎盤内低信号band検出の有用性を検討した。2007年5月から2013年6月の期間に、癒着胎盤の疑い、または前置胎盤/低置胎盤例で癒着胎盤合併評価のためMRIを施行した19例を対象とし、前置癒着胎盤と最終診断された8例をA群、癒着胎盤を認めなかった前置胎盤または低置胎盤11例をB群とした。研究方法としては、対象のMRI画像を検討し、T2 HASTEまたはtseにて胎盤の筋層付着部から発生し胎児面方向へと縦走する幅6mm以上の低信号bandの有無、胎盤後方子宮筋層の菲薄化像/欠損像の有無を調べた。両群間で上記の胎盤MRI所見を比較し、癒着胎盤診断に関する有用性を検討した。成績としては、A群(癒着胎盤)8例のうち、嵌入ないし穿通胎盤であった7例に6mm以上の縦走するT2低信号bandが認められた。認めなかった残り1例は付着胎盤例であった。B群(非癒着胎盤)11例では、同bandを認めた例は無かった。子宮筋層の菲薄化/不明瞭化像は、嵌入胎盤の2例で認められず、一方で癒着胎盤の無かった11例では2例に認められた。結論としてMRI T2 HASTE/tse撮像での胎盤内を縦走する幅6mm以上の低信号bandは、穿通胎盤と嵌入胎盤の分娩前診断に有用である可能性が示唆された。

6. 沖縄宮古島地区「子どもの健康と環境に関する全国調査」(正本仁，衛生学・公衆衛生学講座青木一雄，育成医学講座太田孝男との共同研究)

環境省は平成22年度から全国的なプロジェクトとして、「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」を計画した。全国で約10万人の母親とその子どもを対象に、環境中の化学物質や生活習慣が子どもの成長や疾病にどのような影響を及ぼすかを調査するものである。3年間はリクルート期間で、13歳まで出生児の追跡調査が行われる。データ解析5年を含め、

21年間続く国家的プロジェクトである。南九州・沖縄ユニットは、全国15か所の調査地域の一つとして選ばれ、熊本、宮崎、沖縄が含まれる。沖縄県においては琉球大学がサブユニットセンターとして研究の主体を担い、宮古島市に在住する妊婦および出生児を対象に面談による情報収集、血液、毛髪、母乳、尿などの検体採取などが行われている。平成26年度末の時点で全国で10万人余り、沖縄県で母親914人が対象にリクルートされ、調査研究が進行中である。

II. 未熟児新生児

1. 小児・新生児における重症呼吸循環不全に対する治療法の臨床応用と合併症予防に関する研究 (吉田朝秀, 呉屋英樹, 太田孝男)

体外式膜型人工肺(ECMO)は新生児遷延性肺高血圧症や重症呼吸器疾患に用いられ、予後を改善してきた。当センターでは平成26年度に重症呼吸障害1名にECMO導入例があり、平成12年以来、通算25例中、18例救命となった。神経学的な予後の改善を目的として頸動脈のcut-downを必要としないV-V ECMOや頸動脈の再建を積極的に行なっている。

重症呼吸障害に対し、平成13年より導入した一酸化窒素(NO)吸入療法は、先天性横隔膜ヘルニアの他、重症感染症や新生児仮死、未熟児への導入が増えて呼吸状態の改善した症例を認めている。

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

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

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

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

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

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

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

III. 生殖内分泌学

1. 多価不飽和脂肪酸がヒト卵子の受精・胚発生能に及ぼす影響について (銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

晩婚化により初婚・初産年齢は高齢化の一途をたどり、不妊治療を要するカップルが急増しているが、食生活と不妊症の関連に関する情報はほとんどないのが現状である。n-3系多価不飽和脂肪酸は必須脂肪酸であり、生体内で合成されないにもかかわらずそれらを豊富に含む魚類の摂取量は若年者において年々低下している。特に沖縄県は肉食中心で魚類を食す頻度が低い点が特徴としてあげられる。本研究の目的は体外受精・胚移植(In Vitro Fertilization - Embryo Transfer: IVF-ET)において卵胞液内の多価不飽和脂肪酸濃度と卵子や胚の質との関連について明らかにすることである。対象は男性因子または受精障害にて顕微授精(Intracytoplasmic Sperm Injection: ICSI)の適応となった不妊女性。初回の顕微授精のみを適応とする。方法は(1) 摂食アンケートによる脂肪酸摂取量と血中脂肪酸濃度の相関: 過去1年間の19の魚類・甲殻類の標準摂取量を詳細なfood frequency questionnaire (FFQ)により聴取し、脂肪酸摂取量を算出する。アンケートより得られた魚類・甲殻類摂取量と血中n-6系脂肪酸濃度(リノール酸, アラキドン酸)および血清n-3系脂肪酸濃度(α -リノレン酸, EPA, DHA)の相関関係を評価する。(2) 血中脂肪酸濃度と卵胞液中脂肪酸濃度の相関: IVF-ETにおける調節卵巣刺激はGnRH agonist long法またはantagonist法とし、HMG300単位を初日と2日目に投与、3日目以降は225単位の連日投与とする。18mm以上の卵胞が2個確認できたところでhCG10000単位を投与し、35時間後に経腔超音波ガイド下の採卵を行う。採卵直前に静脈血を採取し遠心後血清を凍結、血清中の全脂肪酸分画*を測定する。同一症例のすべての卵胞液をそれぞれに

2ml ずつ凍結し、全脂肪酸分画を測定し、血中脂肪酸濃度との相関を評価する。また、血中 n-6・n-3 系脂肪酸濃度と卵胞中 n-6・n-3 系脂肪酸濃度、発育卵胞数、採卵数、受精率、採卵決定前の Estradiol 値、妊娠率との相関関係を評価する。(3) 卵胞液中脂肪酸濃度と卵子・胚の質、胚発生能、妊娠との相関：採卵 4 時間後に ICSI を行い、それぞれの卵胞液に対応する卵子についてその後の受精、胚発生を評価する。採卵後 5 日目に経腹超音波ガイド下に 1 個胚移植を行う。妊娠は胎嚢の確認を以て行う。それぞれの卵胞液中 n-6・n-3 系脂肪酸濃度と卵胞に対応する卵子・胚の質、胚発生能、妊娠との相関関係を評価する。ヒト生殖現象における多価不飽和脂肪酸の意義を検討することにより、増加する不妊症の原因の一つが食生活にあることが明らかになれば、その意義は極めて大きいものと考えられる。

2. 当院における若年がん患者に対する妊孕性温存法としての精子、卵子、胚凍結についての検討 (銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

近年、若年がん患者の QOL 向上の為、治療前の妊孕性温存に対する対策が求められている。当院で経験した若年がん患者の精子、卵子、胚凍結症例を検討し、その現状と課題について考察する。卵子・胚凍結に関しては、2012 年 10 月～2015 年 4 月の期間、当科で経験した卵子凍結 6 例、胚凍結 5 例を対象とし、臨床背景、採卵・凍結転帰について診療録をもとに後方視的に検討した。卵子・胚凍結は、Vitrification 法で行い、乳癌症例は、アロマターゼ阻害剤を併用した。未受精卵子の採取・凍結・保存においては日本産婦人科学会ガイドラインに則り、本学の倫理審査会の承認を得て、文書同意の得られた方に実施した。患者の平均年齢は 30.2 歳 (16～41 歳) で、原疾患の内訳は乳癌 7 例、リンパ腫 2 例、脳腫瘍 1 例、悪性褐色細胞腫 1 例であった。卵子凍結例は 6 例中 3 例がカウンセリング後採卵を希望せず、4 例は化学療法開始後であった。平均卵子凍結数は 7.7 個 (3～16 個)、平均胚凍結数は 3 個 (0～7 個) であった。化学療法施行後症例の採卵数中央値は 5 個 (4～21 個) で、AMH の平均値は 0.47 (0.35～0.59ng/ml) であった。卵巣刺激や採卵手術による合併症は認めなかった。現在全症例が原疾患治療中であり、融解胚移植に到達していない。化学療法後の症例は卵巣機能低下により採卵数は少なかった。採卵に伴う合併症は認めなかったが、妊娠分娩転帰については現時点で評価不可能であり、現状を十分説明した上で症例を重ねる必要がある。

次に、精子凍結について、対象は 1998 年 2 月～2015 年 6 月に精子凍結を施行した 39 例。日本産科婦人科学会の見解に基づき文書による同意を得た。がん治療後に ART を希望する際、精液検査を実施した。化学療法前の 38 例、化学療法後の 1 例に精子凍結保存を施行された。凍結時年齢は平均 29.1±7.9 歳 (16～48 歳) で 20

代が最多であった。疾患別内訳は精巣腫瘍 17 例、悪性リンパ腫 8 例、急性骨髄性白血病 6 例、その他 8 例であった。凍結時精液所見は、精子量 3.3±2.4ml、精子数 58.2±81.2×10⁶/ml、運動率 52.9±29.3% であった。また、凍結時に乏精子症を 24 例 (61.5%)、うち精巣腫瘍患者を 14 例 (58.3%) 認めた。ICSI 施行 9 例 (13 周期)、うち 1 例は ART 開始前に精子が確認でき、射出精子を使用した。使用した凍結融解精子の精液所見は、21.8±21.8×10⁶/ml であった。ICSI にて 10 周期 (76.9%) が受精卵を得て、5 周期 (38.5%) で生児を獲得した。受精卵を得られなかった 3 周期 (23.1%) は、融解後所見が不良で運動精子を認めなかった。凍結の更新を希望しない、または治療後自然妊娠したので破棄希望が 2 例、連絡が取れない症例を 12 例 (32.4%) 認めた。考察として、凍結時 61.5% で乏精子症が確認され、腫瘍そのものが造成機能低下の要因と考えられる。また、精子凍結は凍結・融解のダメージにより融解後所見が不良となること、化学療法後は抗がん剤の影響を受けることから、治療開始前での精子凍結が有用である。

3. 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 (安里こずえ, 銘苅桂子, 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、摂取量と血清濃度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。

4. 当院での凍結融解胚盤胞移植における内膜調整法別の妊娠成績の検討(糸数修, 銘苺桂子, 宮城真帆, 平敷千晶, 青木陽一)

近年, 生殖補助医療の件数は上昇しており, 我が国の特色として凍結融解胚移植の割合が多いことが挙げられている。その際の内膜調整方法にはホルモン補充周期と排卵周期があるが, どちらがより良い妊娠成績が得られるかのコンセンサスはない。排卵周期移植は日程の調整がきかない点や症例によって排卵まで時間がかかる点に難がある。また無排卵周期では排卵誘発剤の使用が必要になるが, クロミフェン クエン酸塩(以下 C.C.) は子宮内膜の菲薄化により, 逆に妊娠成績を下げてしまう可能性がある。しかし患者自身の卵巣黄体ホルモンで妊娠が維持できるためコストや副作用の面で負担が軽減できるメリットもある。今回は当科での凍結融解胚盤胞移植において, 排卵周期をさらに自然排卵周期と C.C. 併用周期にわけてホルモン補充周期との妊娠成績を比較検討し, その有効性を明らかにすることを目的とした。ホルモン補充周期群に比較して排卵周期群と自然排卵周期群の妊娠反応陽性率は有意に高値であった(それぞれ 37.9%, 52.2%, 52.8%, $p < 0.05$)。また, 着床率も同様にホルモン補充周期群に比較して排卵周期群と自然排卵周期群において有意に高値であった(それぞれ 30.2%, 46.6%, 47.2%, $p < 0.05$)。臨床妊娠率, 流産率, 継続妊娠率および生産率においては有意差を認めないものの高い傾向にあり, 融解胚移植の内膜調整方法はホルモン補充周期よりも排卵周期が有用である可能性がある。

5. Non-PCOS 症例のインスリン抵抗性が IVF-ET 治療成績に及ぼす影響(銘苺桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

PCOS(polycystic ovary syndrome)はインスリン抵抗性に起因することから, インスリン抵抗性改善薬の適応となるが, Non-PCOS 症例でインスリン抵抗性を認めた場合の病的意義については不明な点が多い。不妊治療を要する女性の高齢化により, インスリン抵抗性を有する Non-PCOS 症例の増加が推測される。そこで本研究は, Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性の IVF-ET 成績に与える影響を明らかにすることを目的とした。2010.1~2012.12 に初回 IVF-ET を施行された Non-PCOS 症例(本学会の PCOS 診断基準を充たさない症例) 116 症例を対象とし後方視的に検討した。HOMA : 空腹時血糖 x インスリン値/405 が 2.5 以上をインスリン抵抗性ありと診断し, インスリン抵抗性ありとされた 28 症例を IR(+)群, 抵抗性なしとされた 88 例を IR(-)群として両群の IVF-ET 成績を比較検討した。IR(+)群と IR(-)群において, 年齢(37.3 ± 5.3 vs. 37.3 ± 4.0 歳), FSH 基礎値(8.4 ± 4.2 vs. 7.6 ± 2.2 mIU/ml), LH/FSH 値(0.62 ± 0.5 vs. 0.75 ± 0.48)に有意差はなく, IR(+)群の BMI は高い傾向を認めた(24.9 ± 3.8 vs. 22.5 ± 2.9, $p = 0.08$)。採卵数は IR(+)群で有意に少なかったが(6.0 ± 5.8 vs. 9.5 ± 5.8 個, $p = 0.02$), 受精卵数, 良好胚数は両群に有意差を認め

なかった。また, IR(+)群と IR(-)群における採卵あたりの臨床的妊娠率(32.1 vs. 25%), 生児獲得率(17.9 vs. 14.8%), 流産率(33.3% vs. 41%)にも有意差を認めなかった。III 度以上の OHSS と妊娠糖尿病は両群において各 1 例認められた。結論として, Non-PCOS 症例におけるインスリン抵抗性は, IVF-ET 治療成績に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

6. IVF 妊娠における絨毛膜下血腫発生頻度とそのリスク因子(銘苺桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

絨毛膜下血腫は, 初期および中期流産, 常位胎盤早期剥離あるいは早期破水の発生率を増加させ, 周産期予後に影響を与えるリスク因子とされる。IVF による妊娠では絨毛膜下血腫の発生率が高い印象があり, IVF 治療が絨毛膜下血腫形成の一因である可能性を考えた。この研究の目的は, IVF 治療後妊娠では絨毛膜下血腫の発生頻度が上昇するのか, また, そのリスク因子は何かを明らかにすることとした。2008 年 1 月~2011 年 5 月までの期間, 当科で不妊治療を施行し子宮内妊娠が成立した 160 例を, 治療法別に群分けし後方視的に検討した。タイミング療法による妊娠を A 群(40 例), AIH による妊娠を B 群(58 例), IVF による妊娠を C 群(62 例)とし, 各群での絨毛膜下血腫発生率を比較し, 絨毛膜下血腫発生のリスク因子を検討した。子宮内に胎嚢を確認した時点で妊娠成立とし, 妊娠成立してから 22 週までに超音波で絨毛膜と子宮筋層との間に低輝度領域を認めた場合を絨毛膜下血腫と診断した。統計学的検討は χ^2 乗検定, Fisher 検定, t 検定を用い, $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。絨毛膜下血腫発生率は, A 群 7.5% (3/40 例), B 群 15.5% (9/58 例), C 群 21% (13/62 例)で, C 群では A 群に比較し高い傾向を認めた(A vs. C, $p = 0.094$)。C 群における絨毛膜下血腫発生群(13 例), 非発生群(49 例)の患者背景は, 平均年齢(36 vs. 35 歳), 平均不妊期間(5.4 vs. 3.8 年), 胚盤胞移植の有無(69.2 vs. 42.9%), 移植前の平均子宮内膜厚(11.5 vs. 11.7mm), 移植前のホルモンパラメータ(E2 1063 vs. 2144 pg/ml, LH 9.9 vs. 6.8 IU/ml, P 0.46 vs. 0.76 IU/ml, P/E 比 0.97 vs. 0.90)に有意差を認めなかった。融解胚移植による妊娠の割合は絨毛膜下血腫発生群で 69.2%, 非発生群で 28.6%と血腫発生群で有意に高かった($p = 0.011$)。さらに, 新鮮胚移植と融解胚移植による妊娠での血腫発生率は, それぞれ 10.3%, 39.1% ($p = 0.011$)と, 融解胚移植で有意に高率であった。絨毛膜下血腫発生 25 症例の妊娠予後は, 初期流産 6 例, 中期流産 2 例, 早産 1 例, 正期産 10 例, 妊娠継続中 4 例, lost follow 6 例であった。結論として, IVF による妊娠では絨毛膜下血腫の発生が高率となり, 融解胚移植はその一因であることが示唆された。

7. IVF 妊娠における Vanishing twin の妊娠予後に及ぼす影響(赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 平良理恵,

平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

目的: IVF 妊娠における vanishing twin (VT) と単胎妊娠, 双胎妊娠の妊娠転帰を比較し, VT の妊娠予後に及ぼす影響に関して検討すること。方法: 2000~2012 年に当科で IVF 治療後臨床的妊娠が成立した 227 例のうち, 生児獲得となった 119 例を対象とした。双胎妊娠が成立後, 妊娠初期(12 週まで)に 1 子流産となった場合を VT と定義した。結果: 対象 119 例のうち, 単胎妊娠 86 例, VT 10 例, 双胎妊娠 23 例で, 年齢(35.7 ± 0.38 vs. 36.1 ± 1.1 vs. 34.5 ± 0.72 歳), 不妊期間(4.6 ± 3.2 vs. 4.0 ± 3.0 vs. 4.6 ± 0.76 年), 原発性不妊症(46.5 vs. 40 vs. 30.4%) の割合などの背景に有意差はなかったが, 単胎妊娠に比較し, VT, 双胎妊娠で移植胚数が多い傾向があった(2.01 ± 0.088 vs. 2.6 ± 0.26 vs. 2.61 ± 0.12 個)。また, 双胎妊娠例は全例, 新鮮初期分割胚移植による妊娠であった。妊娠予後は, VT, 単胎妊娠の出生体重 2798 ± 177 vs. 2876 ± 62g, 低出生体重児(<2500g) 30% vs. 14.8%, 極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 2.5%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 38.4 ± 0.3 週(28-41), 早産率 20% vs. 10.8%, 34 週未満の早産率 20% vs. 4.8% で, 予後は同等であった。VT と双胎妊娠を比較すると, 出生体重 2798 ± 177 vs. 2106 ± 96g, p=0.0017, 低出生体重児(<2500g) 30% vs. 71.7%, p=0.025, 極低出生体重児(<1500g) 10% vs. 17.4%, 分娩週数 37.3 ± 0.8(28-41) vs. 34.9 ± 0.73 週(26-39), p=0.042, 早産率 20% vs. 69.6%, p=0.02, 34 週未満の早産率 20% vs. 17.4% で, 双胎妊娠で低出血体重児, 早産の割合が高い傾向にあった。結論: IVF 妊娠における VT は, 単胎妊娠と同等の周産期予後を示すと考えられる。

8. 子宮内膜症が周産期予後に与える影響~子宮内膜症合併妊娠はハイリスク妊娠か~ (銘苅桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一)

子宮内膜症女性における早産, Pregnancy induced hypertension (PIH), small for gestational age (SGA) の増加が報告されているが, 確定診断の得られていない臨床的子宮内膜症症例や IVF-ET 妊娠が多く含まれていることより, 子宮内膜症が周産期予後に与える影響について一定の見解は得られていない。腹腔鏡手術により子宮内膜症の有無について確定診断を得られた症例の妊娠転帰を比較し, 子宮内膜症が周産期予後へ与えるリスクについて検討した。対象は不妊精査のため腹腔鏡手術を施行後妊娠成立し, 分娩管理を行った 108 例とした。周産期予後に影響する 41 歳以上, IVF-ET 妊娠, 多胎妊娠は除外した。子宮内膜症を有した 49 例を En+ 群, 有しない 59 例を En- 群とし, 両群の妊娠転帰を後方視的に比較検討した。En+ と En- 群の平均年齢(33.0 ± 3.8 vs. 33.6 ± 4.1 歳), 流産, 早産, PIH の既往頻度に有意差は認めなかった。不妊

治療は En+ と En- 群において排卵誘発がそれぞれ 26.5% と 30.5%, 人工授精が 30.6% と 32.2% に施行された。妊娠転機については, En+ と En- 群の流産率(18.4 vs. 18.6%), 絨毛膜下血腫発症率(4.1 vs. 1.7%), 早産率(6.2 vs. 6.8%), PIH 発症率(12.2 vs. 10.2%), SGA 率(2.0 vs. 1.7%), 帝王切開率(26.5 vs. 18.6%), 分娩週数(38.9 ± 1.5 vs. 38.8 ± 1.7 週), 出生体重(3013.3 ± 480 vs. 2934.5 ± 639.5g) に有意差は認めなかった。常位胎盤早期剥離は両群において認めず, En(+) 群において 21 trisomy を 1 例, En(-) 群において妊娠糖尿病を 1 例認めた。今回の検討において子宮内膜症は周産期予後に影響しないと考えられたが, 今後さらなる多数例での比較研究が必要である。

9. 子宮動静脈奇形に対する待機療法の可能性について(銘苅桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

子宮動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM) は大量出血をきたす可能性があり, 子宮温存可能な治療法として子宮動脈塞栓術(UAE) が施行されることが多い。しかしながら UAE による卵巣機能低下が懸念されるため, 特に不妊治療症例に対しては UAE の施行を躊躇する場合がある。当科で経験した AVM 症例を後方視的に検討し, 待機療法の選択は可能か考察した。2010 年 9 月~2015 年 3 月の期間に, 流産後 AVM と診断された 10 例を対象とした。子宮内遺残や絨毛性疾患を除外でき, 経腔超音波のカラー Doppler にて子宮筋層内にモザイクパターンを示す豊富な血流を有する腫瘤像を認めたものを AVM と診断した。大量性器出血や腫瘤径が大きく血流が豊富な症例は UAE の適応とし, 症状がなく腫瘤径の小さな症例は GnRH agonist を使用して経過観察を行った。10 例の年齢中央値は 37 歳(21~42 歳)。発症は自然妊娠後が 3 例, IVF-ET による妊娠後が 7 例, また D&C 後が 7 例, 自然流産後が 3 例であった。腫瘤径中央値は 21mm(11~69mm) であった。大量性器出血を認めた 5 例と腫瘤径が大きく出血のリスクが高いと判断された 2 例の計 7 例に UAE が施行され, うち 2 例は UAE 後 FSH の上昇を認め卵巣機能の低下により IVF を中断せざるを得なかった。出血がなく腫瘤径の小さかった 3 例(腫瘤径中央値 18mm) は GnRH agonist 8 週間の使用にて自然消失した。以上より, UAE により卵巣機能低下をきたす可能性を考慮し, 腫瘤径が小さく出血のない AVM 症例は GnRH agonist による待機療法を検討してもよいと考えられる。

10. 不妊症例の粘膜下筋腫に対する腹腔鏡下筋腫核出術~TCR による内膜欠損を避けるための腹腔鏡手術は有効か~ (銘苅桂子, 平敷千晶, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 青木陽一)

粘膜下筋腫に対する子宮鏡下筋腫核出術(TCR)は術後の子宮内癒着が 10% に及ぶとされ, 不妊症例については術式の選択を吟味する必要がある。また, 癒着胎盤のリスクファクターとして子宮筋腫核出術があげ

られ、TCR もその一つと考えられている。当科では TCR により子宮内膜欠損が大きくなると考えられる症例に対しては、腹腔鏡下筋腫核出術を行い、可能な限り内膜損傷を避けるよう工夫している。粘膜下筋腫に対して腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行した症例について検討した。

筋腫径が 5cm 未満、突出度が 80% 以上を TCR で、筋腫径が 5cm 以上、突出度が 80% 未満は腹腔鏡下筋腫核出術を適応としている。2011 年 1 月～2013 年 4 月の期間、粘膜下筋腫に対して腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行した挙児希望のある 5 例を後方視的に調査した。5 例の平均年齢は 39.5 歳 (36～44 歳)、5 例とも過多月経と挙児希望を有した。平均不妊期間は 4 年 (1～8 年)、平均筋腫径は 52.4mm (31～78mm)、平均突出度は 72% (40～90%)、平均腫瘍茎の太さは 32.3mm (25～38mm) であった。術式の工夫としては子宮内腔にインジゴカルミンを持続還流させることで術中の内膜損傷を避ける、もしくは狭い範囲にとどめること、術中超音波を併用することで筋腫附着部位を同定し、子宮内腔に切開創が到達するのを防ぐような工夫を行った。また、術後は外来にて子宮鏡を施行し、内膜損傷のあったものは癒着防止のため 1～2 週間毎に観察し、癒着がおきないことを確認した。5 例中 3 例に子宮内膜損傷を認めしたが、術後子宮鏡にて内腔癒着を認めたものはなかった。1 例が不妊治療を施行して妊娠成立し、胎盤異常を認めず、生児を獲得した。粘膜下筋腫に対する腹腔鏡手術は、その適応を十分に吟味し、内膜損傷と術後の子宮内腔癒着を予防する工夫を要すると思われる。本術式の有効性に関しては更なる症例の積み重ねと妊娠・分娩転帰の評価が必要である。

11. 早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の導入とその治療成績 (赤嶺こずえ、銘苅桂子、仲宗根忠栄、宮城真帆、若山明彦、仲本朋子、平敷千晶、久高亘、長井祐、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と、同診断で開腹手術を受けた症例を比較し、子宮体癌に対する腹腔鏡下手術の安全性、今後の課題を検討した。当科では、子宮体癌に対する腹腔鏡下悪性腫瘍手術を導入するため、2014 年 6 月に当院倫理委員会の承認を受け 5 症例の手術を完遂後、2014 年 11 月に実施医療施設の認可を受けた。2014 年 6 月～3 月までの期間、子宮体癌 IA 期 (腫瘍の浸潤が子宮筋層 1/2 未満)、類内膜腺癌 G1 と診断され腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術を受けた 9 例

(腹腔鏡群) と、同時期に IA 期で開腹下子宮悪性腫瘍手術を受けた 15 例 (開腹群) を対象とし後方視的に検討した。腹腔鏡群と開腹群で、年齢の平均値 62 ± 3.7

vs. 56 ± 2.8 歳, BMI 24.9 ± 2 vs. 30.1 ± 1.5 , 手術時間 256 ± 13.5 vs. 179 ± 10.5 分 ($p=0.0002$), 術中出血量 102 ± 58 vs. 313 ± 45 g ($p=0.0093$), 摘出リンパ節数 10 ± 2.8 vs. 12 ± 2.3 個と、腹腔鏡群で手術時間が長いものの、摘出リンパ節数に差はなく、術中出血量が有意に少ない傾向にあった。両群間にリンパ節転移や再発は認めなかった。合併症は、腹腔鏡群で鉗子による小腸穿孔を 1 例認め、小腸部分切除と腹腔内感染の治療を要した。合併症により入院期間が延長した 1 例を除くと、入院日数 5.1 ± 0.3 vs. 9.1 ± 0.2 日 ($p<0.0001$) と腹腔鏡群で有意に短い傾向にあった。早期子宮体癌に対する腹腔鏡下根治術は、手術時間は延長するものの、術中出血量が少なく、入院期間も短い傾向にあった。今後は長期的な予後も含めてさらに症例を蓄積し検討していきたい。

12. 子宮内膜症を合併した再発卵管卵巣膿瘍の検討 (大石杉子、銘苅桂子、赤嶺こずえ、平敷千晶、青木陽一)

卵管卵巣膿瘍 (Tubo-ovarian abscess : 以下 TOA) は卵巣と卵管に炎症が波及した最も重篤な骨盤内炎症性疾患であり、子宮内膜症に合併しやすいと言われている。子宮内膜症と開腹手術既往のある再発性の TOA 症例について検討した。症例は 35 歳、両側卵巣子宮内膜症性嚢胞を有し、3 年前に人工受精後 TOA の診断で開腹ドレナージ術の既往があるが、強固な癒着で卵管の完全除去は不可能であった。その後卵管因子の適応で体外受精を行い当院で生児を獲得した。産後 7 ヶ月に腹痛と発熱を主訴に近医を受診し、左付属器領域に膿瘍形成を認め TOA の診断となった。入院管理の上 13 日間抗菌薬投与を行ったが症状再燃を認め、治療抵抗性と判断し腹腔鏡下膿瘍除去術を行った。両側卵管と卵巣は強固に癒着し卵管機能は廃絶していると考え両側卵管切除と卵巣腫瘍核出を行った。切除卵管、卵巣には膿瘍形成と内膜症の所見を認めた。開腹術既往の再発例であり腹腔内癒着はみられたが腹腔鏡下で手術を完遂できた。本症例では身体症状と血液検査所見の改善より抗菌薬は有効と判断したが、膿瘍径の縮小は乏しく結果として外科治療を要し、治療効果予測が困難であった。TOA に対する保存療法では、CRP 値や膿瘍径などが治療効果予測因子として挙げられ、また子宮内膜症合併例は非合併例に比較し重症化しやすく、外科治療を要する場合が多いとされている。従って本症例は重症化のリスクが高く、より早い段階での外科適応を考慮すべきであったと考えられる。子宮内膜症合併例での TOA に対しては重症化や再発を念頭において治療法を検討する必要性が示唆された。

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Mekaru K, Masamoto H, Sugiyama H, Asato K, Heshiki C, Kinjyo T, Aoki Y. (A)
Endometriosis and pregnancy outcome: are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 172: 36-9, 2014.
- OI14002: Asato K, Mekaru K, Heshiki C, Sugiyama H, Kinjyo T, Masamoto H, Aoki Y. (A)
Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 181: 41-44, 2014.
- OD14001: 池宮城梢, 金城淑乃, 平良祐介, 平川誠, 當間敬, 渡嘉敷みどり: 当院における帝王切開時の膀胱子宮窩腹膜非縫合の現状. 沖縄産婦誌 36: 33-36, 2014. (B)
- OD14002: 上里忠和, 大城美哉, 金城淑乃, 苅部誠子, 吉秋研: 帝王切開における癒着予防. 沖縄産婦誌 36:37-40, 2014. (B)
- OD14003: 金城忠嗣, 仲本三鶴, 下地裕子, 伊元さやか, 平良祐介, 大石杉子, 新田迅, 正本仁, 青木陽一: 帝王切開の工夫: 前置胎盤症例に対し術中超音波使用により胎盤切開を回避. 沖縄産婦誌 36: 41-45, 2014. (B)
- OD14004: 平良理恵, 正本仁, 青木陽一: 多職種連携による精神・神経疾患合併妊娠に対する周産期管理 当院における5年間の後方視的検討. 産婦人科の実際 63:2115-2123, 2014. (B)

症例報告

- CI14001: Aoki Y, Inamine M, Ohishi S, Nagai Y, Masamoto H. (A)
Radical abdominal trachelectomy in IB1 cervical cancer at 17 weeks of gestation. Case Rep Obstet Gynecol Article ID 926502, 4 pages, 2014.
- CD14002: 仲宗根忠栄, 苅部誠子, 大城美哉, 上里忠和, 吉秋研: 帝王切開術後に Enterobacter agglomerans による敗血症性 DIC を呈した1例. 沖縄産婦誌, 36: 131-134, 2014. (B)
- CD14003: 金嶺ちひろ, 金城淑乃, 平良祐介, 池宮城梢, 平川誠, 當間敬, 渡嘉敷みどり: 遺伝性血管性浮腫合併妊娠の1例. 沖縄産婦誌, 36: 135-138, 2014. (B)

国内学会発表

- PD14001: 金城淑乃, 苅部誠子, 大城美哉, 吉秋研, 上里忠和, 白瀬春奈 絨毛膜羊膜炎を契機に発症したと思われたアナフィラクトイド紫斑の一例 第38回沖縄産科婦人科学会 南風原 3/8, 2014
- PD14002: 内原知紗子, 新垣精久, 平良理恵, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科で経験したITP 合併妊娠の臨床的検討 第38回沖縄産科婦人科学会 南風原 3/8, 2014
- PD14003: 銘苅桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 Non-PCOS 症例のインスリン抵抗性がIVF-ET成績に及ぼす影響について 第38回沖縄産科婦人科学会 南風原 3/8, 2014
- PD14004: 林彤, 銘苅桂子, 平敷千晶, 安里こずえ, 金城忠嗣, 正本仁, 張秀蘭, 青木陽一 41歳以上の高齢不妊女性に対する体外受精・胚移植の治療成績 第38回沖縄産科婦人科学会 南風原 3/8, 2014
- PD14005: 比村美代子, 屋良奈七, 内原知紗子, 新垣精久, 平良理恵, 若山明彦, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 ミニワークショップ 円錐切除後妊娠における流早産発生と頸管長および組織学的絨毛膜羊膜炎との関連について 第66回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14006: 平良理恵, 仲本三鶴, 伊元さやか, 新垣精久, 比村美代子, 若山明彦, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 多職種連携による精神・神経疾患合併妊娠に対する周産期管理: 当院における6年間の後方視的検討 第66回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14007: 内原知紗子, 新垣精久, 平良理恵, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 当科で経験した特

- 発性血小板減少症 (ITP) 合併妊娠の臨床的検討 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14008: 屋良奈七, 若山明彦, 平良理恵, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 子宮びまん性海綿状血管腫を合併し帝王切開時に大量出血を認めた Klippel-Trenaunay-Weber 症候群の 1 例 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14009: 若山明彦, 屋良奈七, 内原知紗子, 新垣精久, 平良理恵, 比村美代子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 超音波にて肺の過膨張を認め, MRI 検査にて診断しえた胎児右気管支閉塞症の一例 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14010: 銘苺桂子, 平敷千晶, 安里こずえ, 新田迅, 大石杉子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 Non-PCOS 症例のインスリン抵抗性が IVF-ET 治療成績に及ぼす影響 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14011: 平敷千晶, 銘苺桂子, 下地裕子, 屋良奈七, 安里こずえ, 青木陽一 採卵後 6 日目に凍結した胚盤胞を用いた融解胚移植の治療成績 第 66 回日本産科婦人科学会 東京 4/18-20, 2014
- PD14012: 安里こずえ, 伊元さやか, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 嚢胞性変性をきたし術前診断が困難であった漿膜下筋腫の 1 例 第 10 回九州産婦人科内視鏡手術研究会 福岡 4/26, 2014
- PD14013: 平敷千晶, 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 青木陽一 腹腔鏡下に手術を施行した帝王切開癒痕部妊娠の 1 例 第 10 回九州産婦人科内視鏡手術研究会 福岡 4/26, 2014
- PD14014: 銘苺桂子, 糸数修, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 Non-PCOS 症例のインスリン抵抗性が IVF-ET 成績に及ぼす影響について 第 71 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 4/27, 2014
- PD14015: 糸数修, 銘苺桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 凍結融解胚盤胞移植反復不成功例に対する SEET 法の有用性の検討 第 71 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 4/27, 2014
- PD14016: 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 金城忠嗣, 久高亘, 長井裕, 正本仁, 青木陽一 ワークショップ「九州における若手産婦人科医師の現状と将来」 当院における若手産婦人科医師の現状と将来～女医クライシスを乗り越えるには～ 第 71 回九州連合産科婦人科学会 別府 5/24-25, 2014
- PD14017: 下地裕子, 仲本三鶴, 丹家歩, 平良祐介, 大石杉子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 肺動静脈瘻合併妊娠の一例 第 71 回九州連合産科婦人科学会 別府 5/24-25, 2014
- PD14018: 平敷千晶, 銘苺桂子, 下地裕子, 安里こずえ, 青木陽一 腹腔鏡下に手術を施行した帝王切開癒痕部妊娠の 1 例 第 71 回九州連合産科婦人科学会 別府 5/24-25, 2014
- PD14019: 大石杉子, 稲嶺盛彦, 大山拓真, 金城忠嗣, 久高亘, 長井裕, 正本仁, 青木陽一 妊娠中に腹式広汎子宮頸部摘出術を施行し満期産児を獲得した子宮頸癌の一例 第 71 回九州連合産科婦人科学会 別府 5/24-25, 2014
- PD14020: 平良祐介, 下地裕子, 丹家歩, 内原知紗子, 大石杉子, 新田迅, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 児の先天性皮膚カンジダ症からカンジダ起因性絨毛膜羊膜炎が疑われた一例 第 117 回沖縄県医師会学会 南風原 6/1, 2014
- PD14021: 下地裕子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 低分子ヘパリンを用いて治療した抗リン脂質抗体症候群習慣流産の 2 症例 第 50 回日本周産期・新生児医学会 浦安 7/13-15, 2014

- PD14022: 金城忠嗣, 正本仁, 平良祐介, 青木陽一 帝王切開既往例の妊娠後期における子宮下節の超音波評価 第 50 回日本周産期・新生児医学会 浦安 7/13-15, 2014
- PD14023: 小崎三鶴, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 妊娠中に子宮頸癌に対する腹式広汎子宮頸部摘出術を行い正期産児を獲得した一例 第 50 回日本周産期・新生児医学会 浦安 7/13-15, 2014
- PD14024: 平良祐介, 下地裕子, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 児の先天性皮膚カンジダ症からカンジダ起因性絨毛膜羊膜炎が疑われた一例 第 50 回日本周産期・新生児医学会 浦安 7/13-15, 2014
- PD14025: 大石杉子, 稲嶺盛彦, 大山拓真, 金城忠嗣, 久高亘, 長井裕, 正本仁, 青木陽一 妊娠中に腹式広汎子宮頸部摘出術を施行し満期産児を獲得した子宮頸癌の一例 第 56 回日本婦人科腫瘍学会 宇都宮 7/17-19, 2014
- PD14026: 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 ワークショップ 4:「TLH, LM を安全に行うための私の工夫」不妊症例の粘膜下筋腫に対する腹腔鏡下筋腫核出術～TCR による内膜欠損を避けるための腹腔鏡手術は有効か～ 第 54 回日本産科婦人科内視鏡学会 鹿児島 9/11-13, 2014
- PD14027: 安里こずえ, 大石杉子, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 嚢胞変性をきたし, 術前診断が困難であった漿膜下子宮筋腫の 1 例 第 54 回日本産科婦人科内視鏡学会 鹿児島 9/11-13, 2014
- PD14028: 平敷千晶, 銘苺桂子, 大石杉子, 金城忠嗣, 正本仁, 安里こずえ, 青木陽一 腹腔鏡下に手術を施行した帝王切開癒痕部妊娠の 1 例 第 54 回日本産科婦人科内視鏡学会 鹿児島 9/11-13, 2014
- PD14029: 安里こずえ, 銘苺桂子, 平敷千晶, 杉山仁, 金城忠嗣, 正本仁, 青木陽一 IVF-ET 後妊娠における絨毛膜下血腫発生頻度とそのリスク因子 第 22 回日本胎盤学会, 第 32 回日本絨毛性疾患研究会 京都 10/3-4, 2014
- PD14030: 下地裕子, 正本仁, 金城忠嗣, 青木陽一 癒着胎盤の MRI 診断における T2 低信号バンドの有用性についての検討 第 22 回日本胎盤学会, 第 32 回日本絨毛性疾患研究会 京都 10/3-4, 2014
- PD14031: 安里こずえ, 大石杉子, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 広靱帯内に発育した子宮嚢胞変性筋腫の 1 例 第 37 回日本産婦人科手術学会 札幌 10/11-12, 2014
- PD14032: 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 骨盤内膿瘍に対し腹腔鏡下ドレナージを施行し, 術後麻痺性イレウスを発症した 1 例 第 37 回日本産婦人科手術学会 札幌 10/11-12, 2014
- PD14033: 糸数修, 銘苺桂子, 安里こずえ, 平敷千晶, 青木陽一 当院での凍結融解胚盤胞移植における内膜調整法別の妊娠成績の検討 第 59 回日本生殖医学会 東京 12/4-5, 2014
- PD14034: 平敷千晶, 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 青木陽一 当科における低刺激採卵の治療成績 第 59 回日本生殖医学会 東京 12/4-5, 2014
- PD14035: 杉山仁, 安里こずえ, 平敷千晶, 銘苺桂子, 青木陽一 単独精子培精によるマウス体外受精法の検討 第 59 回日本生殖医学会 東京 12/4-5, 2014
- PD14036: 安里こずえ, 銘苺桂子, 大石杉子, 平敷千晶, 杉山仁, 青木陽一 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 第 59 回日本生殖医学会 東京 12/4-5, 2014
- PD14037: 銘苺桂子, 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 糸数修, 杉山仁, 青木陽一 IVF-ET 患者における多価不飽和脂肪酸の血清中, 卵胞液中濃度 第 59 回日本生殖医学会 東京

12/4-5, 2014

- PD14038: 大石杉子, 安里こずえ, 平敷千晶, 銘苅桂子, 青木陽一 子宮内膜症を合併した再発卵管卵巣膿瘍の一例 第 59 回日本生殖医学会 東京 12/4-5, 2014
- PD14039: 呉屋英樹, 飯田展弘, 長崎拓, 吉田朝秀, 太田孝男, 安里義秀: 当院における超低出生体重児の短期予後についての検討. 第 79 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 3. 9.
- PD14040: 宮城俊雅, 閑野知佳, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 13 トリソミーに近位型尿細管性アシドーシスを合併した 1 例. 第 80 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 9. 14.
- PD14041: 金城紀子, 兼次拓也, 吉田朝秀: “ホスピタル・トイ・キャラバン in 沖縄” プロジェクト報告. 第 80 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 9. 14.
- PD14042: 喜友名しのぶ, 閑野知佳, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 早産となった重症 CCAM (先天性嚢胞性腺腫様形成異常) の 2 例. 第 81 回沖縄小児科学会例会, 南風原町, 2014. 12. 21.
- PD14043: 呉屋英樹, 閑野知佳, 吉田朝秀: FENa による PDA 発症の予測および CAM との関係について. 第 59 回未熟児新生児学会学術集会, 松山市, 2014. 11. 10-12.



病理部

A. 研究課題の概要

1. 免疫組織学的手法を用いた病理診断学の実践と分子病理診断手法の構築

本部署においては、現在積極的に抗体を用いたヒト組織の染色を行うことで、診断の精度向上に努めており、今後もその質を向上させ診療に寄与してゆく。他方、現在徐々に全国の大学病院で分子病理学的な診断手法が取り入れられつつある。そこで、現在病理部においても分子病理診断を行うための準備を進めている。

2. 細胞診における液状化検体細胞診の診断への導入

細胞診について用手法ではあるが、将来の自動化に備えて液状化検体細胞診による検体処理と検鏡を非婦人科検体で一部取入れ、従来法との比較を行い、細胞像の違いを検討している。できる限り速やかな液状化検体の細胞診装置の導入を行い、全面的な液状化検体細胞診への移行を目指す。

3. 核の形状変化に影響を及ぼす因子の臨床病理学的解析と病理診断への応用法の開発

各種癌における核の形状のComputer assisted image analysisによる解析と核内物質の発現状況の相関を検討し、核の異型と各種核内因子の関連を検討する。

4. 肺癌の診断におけるセルブロック使用の有用性の検討

肺癌における細胞診と組織診の比較検討を行い、セルブロックの使用例も含めた検討を行っている。

5. 尿細胞診の診断における分子病理学の応用と核の大きさや形状の変化に影響を及ぼす因子の特定

尿細胞診における分子病理学の応用と核の大きさや形状の変化に影響を及ぼす因子の特定を目指して、細胞株を用いた検討を現在行っている。

B. 研究業績

著書

- BD14001: 吉見直己, 感染症の一般病理学(第8章) ロビンス基礎病理学 (原著9版) (豊國伸哉, 高橋雅英編), 371-393, エルセビア・ジャパン, 東京 (丸善), 2014 (B)

原著

- OI14001: Kinjo T, Shimoji H, Nagahama M, Karimata H, Yoshimi N, Nishimaki T. Prognostic significance of simultaneous presence of histological and immunohistochemical metastasis to lymph nodes in patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 20: 951-60, 2014. (A)
- OI14002: Douguchi H, Saio M, Kuniyoshi S, Marsyzaki A, Yoshimi N. The enhancing effects of hyperbaric oxygen on mouse skin carcinogenesis. *J Toxicol Pathol.* 27: 67-72, 2014. (A)
- OD14001: 黒島 義克, 大竹 賢太郎, 椋 清美, 松崎 晶子, 齊尾 征直, 吉見 直己. ラオス国における自己採取型器具を使用した子宮頸がん検診の検討. *日本臨床細胞学会雑誌* 53: 55-59, 2014. (B)

症例報告

- CI14001: Kanai R, Nakamura M, Tomisato K, Fukuhara T, Kondo A, Nakamura S, Matsukawa S, Yabutani A, Kobashikawa K, Nakayoshi T, Uchima N, Kosuge N, Yoshimi N. Cholangitis as an Initial Manifestation of Polyarteritis Nodosa. *Intern Med.* 53: 2307-12, 2014.
- CD14001: 小菅 則豪, 齊尾 征直, 玉城 智子, 青山 肇, 林 昭伸, 松崎 晶子, 吉見 直己. 肺癌の剖検時に判明した播種性糞線虫症の1例. *診断病理* 31: 108-113, 2014.

- CD14002: 齊尾 征直, 小菅 則豪, 玉城 智子, 徳嶺 辰彦, 諸見里 秀彦, 吉見 直己. 腫瘍核出術検体において部分肉腫化と診断した GnRH 投与後の子宮平滑腫瘍の一例. 日本婦人科病理学会誌 5: 65-68, 2014.
- CD14003: 仲西 昌太郎, 宮里 実, 斎藤 誠一, 米盛 勸, 玉城 智子, 吉見 直己. 右腎周囲から発生した Malignant PEComa の 1 例. 泌尿紀要 60: 627-630, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001: Takamatsu R, Austin Makoto Tokeshi, Nakama K, Yoshimi N. Bidens pilosa extract induces apoptosis through up-regulation of death receptor 5 in human colon carcinoma cell liens. The 6th Annual Asian Oncology Summit, 2014. 04.

国内学会発表

- PD14001: 堂口 裕士, 赤澤 幸則, 高松 玲佳, 齊尾 征直, 吉見 直己. 化学発がんにより形成されたマウス皮膚腫瘍に対する高圧酸素の影響. 第 30 回日本毒性病理学会総会および学術集会, 2014, 01.
- PD14002: 西平 育子, 仲宗根 克, 川崎 美香, 瑞慶覧 陽子, 伊原 美枝子, 小菅 則豪, 熱海 恵理子, 吉見 直己, 加藤 誠也, 齊尾 征直. 細胞診で肉腫成分を推定できた子宮体部癌肉腫例と肉腫成分の存在を疑った子宮体部明細胞腺癌例. 第 34 回沖縄県日本臨床細胞学会総会・学術総会, 2014, 02.
- PD14003: 大竹 賢太郎, 黒島 義克, 吉見 直己. 液状化検体細胞診にて ASC-H, AGC と診断した 3 症例のセルブロック. 第 34 回沖縄県日本臨床細胞学会総会・学術総会, 2014, 02.
- PD14004: 小菅 則豪, 齊尾 征直, 玉城 智子, 國吉 真平, 木村 太一, 青山 肇, 松崎 晶子, 吉見 直己. 思春期女性に男性化徴候を起こした異所性副腎皮質癌の一例. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14005: 齊尾 征直, 小菅 則豪, 諸見里 秀彦, 玉城 智子, 國吉 真平, 木村 太一, 青山 肇, 松崎 晶子, 吉見 直己. Fibroadenoma of the vulva の一例. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14006: 玉城 智子, 齊尾 征直, 渡慶次 オースティン誠, 國吉 真平, 小菅 則豪, 木村 太一, 青山 肇, 松崎 晶子, 吉見 直己. 横隔転移を機に TTF-1 陽性小細胞癌の併存が確認された子宮大部類内膜腺癌の一例. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14007: 國吉 真平, 齊尾 征直, 玉城 智子, 小菅 則豪, 木村 太一, 青山 肇, 松崎 晶子, 吉見 直己. 腹水細胞診の異型細胞の出現を契機に悪性転化微小病変発見に至った若年者の卵巣の奇形腫の一例. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14008: 青山 肇, 齊尾 征直, 玉城 智子, 國吉 真平, 木村 太一, 小菅 則豪, 松崎 晶子, 吉見 直己. Adenoma of nonpigmented ciliary epithelium. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14009: 松崎 晶子, 齊尾 征直, 青山 肇, 小菅 則豪, 玉城 智子, 國吉 真平, 木村 太一, 伊志嶺 朝彦, 吉見 直己. 非 AIDS 患者である超高齢者に発生した原発性滲出性リンパ腫の一例. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14010: 遠藤 久子, 沢辺 元司, 笠原 一郎, 吉見 直己, 小宮山 一雄, 坂本 啓, 熊谷 二郎, 遠藤 隆, 椋 清美. ラオス語版病理学教科書発行の試み. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.
- PD14011: 沢辺 元司, 椋 清美, 笠原 一郎, 遠藤 久子, 吉見 直己. ラオス東北部の細胞診普及ワークショップにおける子宮がん検診について. 第 103 回日本病理学会総会, 2014, 04.

- PD14012: 瑞慶覧 陽子, 仲宗根 克, 川崎 美香, 伊原 美枝子, 新垣 和也, 小菅 則豪, 金城 貴夫, 吉見 直己, 加藤 誠也, 齊尾 征直. 頸部リンパ節生検と尿細胞のセルブロックで確定された類形質細胞型尿路上皮癌の一例. 第 55 回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 2014, 06.
- PD14013: 仲宗根 克, 大竹 賢太郎, 黒島 義克, 國吉 真平, 玉城 智子, 小菅 則豪, 青山 肇, 松崎 晶子, 齊尾 征直, 吉見 直己. 琉球大学医学部のラオス国支援活動～その一環としての細胞診. 第 55 回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 2014, 06.
- PD14014: 國吉 真平, 小菅 則豪, 玉城 智子, 青山 肇, 齊尾 征直, 吉見 直己. ビジョンテックを用いた離島遠隔術中迅速診断の実際. 第 13 回日本テレパソロジー・バーチャルマイクロスコープ研究会総会, 2014, 08.
- PD14015: 高松 玲佳, 渡慶次 愛, 吉見 直己. Okinawan herb, *Bidens pilosa*, induces apoptosis through up-regulation of death receptor 5 in human colon carcinoma cells. 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014, 09.
- PD14016: 比嘉 美香, 齊尾 征直, 仲宗根 克, 伊原 美枝子, 瑞慶覧 陽子, 金城 貴夫, 青木 陽一, 吉見 直己. 細胞診での診断に考慮した子宮頸部ブドウ状肉腫の一例. 第 53 回日本臨床細胞学会 (秋期大会), 2014, 11.
- PD14017: 知花 祐子, 齊尾 征直, 仲座 良治, 國吉 真平, 青山 肇, 松崎 晶子, 吉見 直己. 転移性骨腫瘍の術中捺印標本が腫瘍の由来推定に役立った同時性肺癌と膀胱癌の 1 例. 第 53 回日本臨床細胞学会 (秋期大会), 2014, 11.
- PD14018: 赤嶺 奈月, 宮城 恵巳, 上地 英朗, 吉見 直己. 膣液検体における Lipid-based cytology (LBC) の有用性についての検討. 第 53 回日本臨床細胞学会 (秋期大会), 2014, 11.
- PD14019: 羽柴 淳, 玉城 智子, 青山 肇, 松崎 晶子, 齊尾 征直, 吉見 直己. 平滑筋への分化を伴い下大静脈内より右心房内への進展を認めた低悪性度子宮膜間質内腫の 1 例. 第 60 回日本病理学会秋期特別総会, 2014, 11.



光学医療診療部

A. 研究課題の概要

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を行い、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努めている。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やピロリ菌の三次除菌を推進している。

研究においては、糞線虫の疫学調査と DNA 解析、炎症性腸疾患に合併して重篤化するサイトメガロウイルス感染の multiplex PCR 検査による早期診断法の確立に取り組んでいる。

肝臓グループ:

診療においては、B 型及び C 型慢性肝炎における抗ウイルス療法と合併する肝硬変や肝癌の治療を推進している。高次機能病院として、劇症肝炎の集学的治療や肝移植施設への橋渡しを迅速に行っている。肝疾患

診療拠点病院として、日本肝臓学会の市民公開講座の定期的な開催や肝疾患診療相談室の運営を行い、県内の肝炎診療ネットワークの中核を務めている。

研究においては、多施設と共同して肝炎ウイルスの遺伝子検索を継続している。近年注目されている非アルコール性肝炎、デルタ肝炎や原発性胆汁性肝硬変などの疫学研究を推進している。

胆膵グループ:

診療においては、発展目覚ましい内視鏡的逆行性胆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膵管・膵管のステント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努めている。

研究においては、胆汁・膵液の細胞診や擦過細胞診の診断率の向上と胆管感染起炎菌の multiplex PCR 検査による早期診断法の確立に取り組んでいる。

B. 研究業績

著書

- BD14001: 外間 昭: 腸チフス, バラチフス. 山口 徹, 北原光夫, 今日の治療指針 2014. 東京, 医学書院: 202, 2014. (B)
- BD14002: 金城福則: 細菌性赤痢. 山口 徹, 北原光夫, 今日の治療指針 2014. 東京, 医学書院: 202-203, 2014. (B)

原著

- OI14001: Koide M, Higa F, Tateyama M, Cash HL, Hokama A, Fujita J. Role of *Brebundimonas vesicularis* in supporting the growth of *Legionella* in nutrient-poor environments. *New Microbiol* 37: 33-39, 2014. (A)
- OI14002: Higa F, Furugen M, Koide M, Karimata Y, Nabeya D, Iha Y, Kinjo T, Miyagi K, Haranaga S, Hokama A, Tateyama M, Fujita J. Clinical evaluation of high mobility group box 1 protein in *Legionella pneumophila pneumonia*. *J Infect Chemother* 20: 289-292, 2014. (A)
- OI14003: Tamura J, Maruwaka S, Shiroma J, Miyagi S, Orita H, Sakugawa H, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. An inflammatory polyp in the colon caused by the migration of a Kirschner wire following fixation of a pelvic fracture. *Intern Med* 53: 699-701, 2014. (A)
- OI14004: Hokama A, Kinjo T, Kishimoto K, Fujita J. The annual tree ring sign, the concentric sign, and Aurora rings: similar faces of "prolapsing" diseases?. *Gastrointest Endosc.* 79: 538, 2014. (A)

- OI14005: Hokama A, Kinjo T, Kishimoto K, Fujita J. Crescent-in-doughnut sign and telescope sign of intussusception in Peutz-Jeghers syndrome. *BMJ Case Rep* 2014: 204516, 2014. (A)
- OI14006: Satou K, Shiroma A, Teruya K, Shimoji M, Nakano K, Juan A, Tamotsu H, Terabayashi Y, Aoyama M, Teruya M, Suzuki R, Matsuda M, Sekine A, Kinjo N, Kinjo F, Yamaoka Y, Hirano T. Complete genome sequences of eight *Helicobacter pylori* strains with different virulence factor genotypes and methylation profiles, isolated from patients with diverse gastrointestinal diseases on Okinawa Island, Japan, determined using PacBio single-molecule real-time technology. *Genome Announc* 2: e00286-14, 2014. (A)
- OI14007: Hokama A, Uechi K, Takeshima E, Kobashigawa C, Iraha A, Kinjo T, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. A fish bone perforation of the esophagus. *Endoscopy* 46: E216-217, 2014. (A)
- OI14008: Hokama A, Nagahama M, Kishimoto K, Fujita J. Colonic stricture with filiform polyposis in Crohn's disease. *BMJ Case Rep* 2014: 204710, 2014. (A)
- OI14009: Maeshiro T, Hokama A, Fujita J. Acute focal bacterial nephritis. *BMJ Case Rep* 2014: 205199, 2014. (A)
- OI14010: Maeshiro T, Hokama A, Kinjo T, Fujita J. Diverticular colitis of the ascending colon preceding the onset of ulcerative colitis. *BMJ Case Rep*. 2014: 204361, 2014. (A)
- OI14011: Tamura J, Kuniyoshi N, Maruwaka S, Shiroma J, Miyagi S, Orita H, Sakugawa H, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. "Whirl sign" of primary small bowel volvulus. *West J Emerg Med*. 15: 359-360, 2014. (A)
- OI14012: Maeshiro T, Hokama A, Kinjo T, Kishimoto K, Fujita J. The sandwich sign in mesenteric lymphoma. *Arab J Gastroenterol* 15: 157-158, 2014. (A)
- OI14013: Hokama A, Tomoyose T, Hirata T, Shimoji K, Kinjo T, Kishimoto K, Masuzaki H, Fujita J. Tortoise shell-like mucosa of acute intestinal graft-versus-host disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 38: 543-544, 2014. (A)
- OD14001: 田中未生, 岩切龍一, 藤本一眞, 藤原靖弘, 稲森正彦, 田中淳二, 島谷智彦, 秋山純一, 安藤貴志, 眞部紀明, 金城福則, 出口隆造, 草野元康: FSSG 質問票による胃食道逆流症の臨床症状の評価はプロトンポンプ阻害薬治療効果に対する指標となる: 185 患者を用いた日本での多施設共同研究. *日本消化器内視鏡学会雑誌* 56: 1589-1596, 2014. (B)
- OD14002: 金城 徹, 田端そうへい, 鈴木英章, 岸本一人, 仲本 学, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 金城福則: 八重山諸島における大腸がん検診と沖縄県立八重山病院の大腸内視鏡検査の現状. *J Colon Exam* 31: 37-41, 2014. (B)

症例報告

- CD14001: 武嶋恵理子, 青山 肇, 金城福則, 田端そうへい, 小橋川ちはる, 岸本一人, 仲本学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 松崎晶子, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 西卷 正, 下地耕平, 諸喜田 林: 十二指腸上行部に発生し, 大量出血を呈した有茎性 gangliocytic paraganglioma の 1 例. *胃と腸* 49: 940-947, 2014. (B)
- CD14002: 柴田大介, 新垣伸吾, 前城達次, 佐久川 廣, 青山 肇, 植田 玲, 外間 昭, 藤田次郎: 成長ホルモン分泌不全症による非アルコール性脂肪肝炎の 1 例. *肝臓* 55: 253 (B)

677-682, 2014.

- CD14003: 田中照久, 平田哲生, 新垣伸吾, 東新川実和, 岸本一人, 外間 昭, 金城福則, 林裕樹, 尾下陽大, 石野信一郎, 白石祐之, 西巻 正, 當間 弘, 森嶋康之, 杉山 広, 山崎 浩, 藤田次郎: ネパール人留学生の単包虫症の1例. *Clinical Parasitology* 25: 95-98, 2014. (B)

総 説

- RD14001: 金城 渚, 下地耕平, 金城 徹, 外間 昭: 小腸カプセル内視鏡. *沖縄医報* 50: 49-56, 2014. (B)
- RD14002: 金城 徹, 岸本一人, 外間 昭, 金城福則: 小腸, 大腸疾患: 炎症性腸疾患. *Hospitalist* 2: 809-827, 2014. (B)

国際学会発表

- PI140001: Iraha A, Kinjo T, Kisimoto K, Hokama A, Kinjo F, Uehara A, Fujita J. Evaluation of a method detect cytomegalovirus-DNA in intestinal fluid samples of patients with ulcerative colitis ECCO 2014.
- PI140002: Kishimoto K, Kinjo T, Iraha A, Kinjo F, Hokama A, Fujita J. Efficacy and safty of tacrolimus in refractory ulcerative colitis-a singles center study AOCC2014 181: 2014.
- PI140003: Kinjo T, Iraha A, Kishimoto K, Hokama A. Kinjo F Adalimumab induces high clinical remission rates in Japanese patients with Crohn' s disease, a single center study AOCC2014 2014.

国内学会発表

- PD14001: 下地耕平, 伊良波 淳, 金城 徹, 岸本一人, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則: 当院における colitic cancer 5例の検討. 第10回日本消化管学会総会学術集会 プログラム・抄録集 304, 2014.
- PD14002: 武嶋恵理子, 島袋耕平, 田中照久, 大石有衣子, 伊良波 淳, 下地耕平, 金城 徹, 東新川実和, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 当科にて経験した小腸腫瘍の4例. 第100回日本消化器病学会総会 抄録集 A417, 2014.
- PD14003: 金城 徹, 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 海田正俊, 伊良波 淳, 下地耕平, 田村次朗, 東新川実和, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 武嶋恵理子, 岸本一人, 仲本学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 当院の維持透析患者を対象とした小腸カプセル内視鏡検査の検討. 第100回日本消化器病学会総会 抄録集 A418, 2014.
- PD14004: 長濱正吉, 石原 淳, 座覇 修, 下地英明, 西巻 正, 菊池 馨, 島袋容司樹, 島尻博人, 仲地紀哉, 豊見山良作, 金城福則, 金城 渚, 仲本 学, 岸本信三, 林 成峰, 嘉数雅也, 照屋 淳, 奥島憲彦: 沖縄県におけるバレット食道癌診療の現況-沖縄消化器内視鏡学会アンケート調査から-. 第100回日本消化器病学会総会 抄録集 A351, 2014.
- PD14005: 金城 徹, 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 海田正俊, 伊良波 淳, 下地耕平, 田村次朗, 新垣伸吾, 柴田大介, 東新川実和, 武嶋恵理子, 前城達次, 岸本一人, 仲本学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則: カプセル内視鏡で診断し得た小腸動脈奇形の一例. 第87回日本消化器内視鏡学会総会プログラム 1165, 2014.
- PD14006: 田村次朗, 圓若修一, 城間丈二, 宮城 純, 折田 均, 佐久川 廣, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎, 金城 渚, 平田哲生, 仲本 学, 岸本一人, 金城 徹, 武嶋恵理子, 東新川実和, 下地耕平, 伊良波 淳, 島袋耕平, 田中照久, 大石有衣子: 骨盤骨折固

定後のKirschner wireが迷入し大腸に炎症性ポリープを形成した一例. 第87回日本消化器内視鏡学会総会プログラム 1335, 2014.

- PD14007: 馬淵仁志, 豊見山良作, 城間裕子, 與那嶺圭輔, 西澤万貴, 宮里 賢, 仲地紀哉, 島尻博人, 金城福則: 急性出血性直腸潰瘍4例の検討. 第87回日本消化器内視鏡学会総会プログラム 1267, 2014.
- PD14008: 新垣伸吾, 星野訓一, 圓若修一, 田端そうへい, 柴田大介, 宮里 賢, 城間丈二, 前城達次, 仲吉朝邦, 佐久川 廣, 金城福則, 藤田次郎: 沖縄県における肝硬変の成因別実態. 肝臓 55: A177, 2014.
- PD14009: 田中照久, 平田哲生, 東新川実和, 岸本一人, 外間 昭, 金城福則, 林 裕樹, 尾下陽大, 石野信一郎, 白石祐之, 西巻 正, 森嶋康之, 杉山 広, 山崎 浩, 藤田次郎: ネパール人留学生の単包虫症の一例. 第25回日本臨床寄生虫学会大会プログラム 29, 2014.
- PD14010: 金城 渚, 島袋耕平, 大石有衣子, 海田正俊, 伊良波 淳, 田村次朗, 下地耕平, 金城 徹, 武嶋恵理子, 仲本 学, 金城福則, 田中照久, 東新川実和, 新垣伸吾, 岸本一人, 平田哲夫, 外間 昭: 沖縄県におけるドック検診で発見される胃癌の実態-沖縄消化器内視鏡学会アンケート調査より-. 第53回日本消化器がん検診学会総会プログラム・抄録集 52: 70, 2014.
- PD14011: 伊良波 淳, 金城 徹, 岸本一人, 外間 昭, 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 海田正俊, 下地耕平, 田村次朗, 東新川実和, 武嶋恵理子, 仲本 学, 平田哲生, 金城渚, 山城 剛, 金城福則, 藤田次郎: 潰瘍性大腸炎患者腸液中のサイトメガロウイルスDNA PCR診断と病理診断および血中CMV antigenemiaとの比較. 第103回日本消化器病学会・第97回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 67, 2014.
- PD14012: 海田正俊, 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 伊良波 淳, 下地耕平, 田村次朗, 新垣伸吾, 柴田大介, 東新川実和, 金城 徹, 武嶋恵理子, 前城達次, 岸本一人, 仲本学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎: 原発性硬化性胆管炎に若年胆管癌を合併した1例. 第103回日本消化器病学会・第97回日本消化器内視鏡学会プログラム・抄録集 84, 2014.
- PD14013: 田中照久, 宮里公也, 武嶋恵理子, 岸本一人, 島袋耕平, 大石有衣子, 海田正俊, 伊良波 淳, 下地耕平, 田村次朗, 金城 徹, 仲本 学, 金城 渚, 平田哲生, 外間昭, 金城福則, 藤田次郎, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正, 長濱正吉: 幽門側胃切除後12年目に生じた胃空腸横行結腸瘻の1例. 第103回日本消化器病学会・第97回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 99, 2014.
- PD14014: 馬淵仁志, 豊見山良作, 與那嶺圭輔, 城間裕子, 西澤万貴, 金城 謙, 宮里 賢, 仲地紀哉, 島尻博人, 金城福則: 直腸Dieulafoy潰瘍の1例. 第103回日本消化器病学会・第97回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 105, 2014.
- PD14015: 原 鐵洋, 仲村将泉, 富里孔太, 普久原朝史, 近藤章之, 中村公子, 松川しのぶ, 藪谷 亨, 小橋川嘉泉, 仲吉朝邦, 内間庸文, 金城福則, 亀山眞一郎: 診断に苦慮した盲腸に発生した子宮内膜症の1例. 第103回日本消化器病学会・第97回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 116, 2014.
- PD14016: 島袋耕平, 大石有衣子, 田中照久, 海田正俊, 伊良波 淳, 下地耕平, 田村次朗, 金城 徹, 東新川実和, 武嶋恵理子, 岸本一人, 仲本 学, 平田哲生, 金城 渚, 林裕樹, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻 正, 外間 昭, 藤田次郎, 金城福則: 重症筋無力症の治療中にサイトメガロウイルス腸炎による潰瘍出血を来した1手術例. 第103回日本消化器病学会・第97回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 118, 2014.
- PD14017: 名富久義, 豊見山良作, 城間裕子, 與那嶺圭輔, 西澤万貴, 馬淵仁志, 金城 謙, 宮

- 里 賢, 仲地紀哉, 島尻博人, 金城福則: 難治性潰瘍性大腸炎治療中に発症した好酸球性肺炎の一例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 119, 2014.
- PD14018: 金井理紗, 仲村将泉, 富里孔太, 普久原朝史, 近藤章之, 中村公子, 松川しのぶ, 藪谷 亨, 小橋川嘉泉, 仲吉朝邦, 内間庸文, 金城福則: 胆管炎で発症し肝動脈瘤破裂で死亡した結節性多発動脈炎の一例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 126, 2014.
- PD14019: 勝田充重, 富里孔太, 普久原朝史, 近藤章之, 中村公子, 松川しのぶ, 藪谷 亨, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 仲吉朝邦, 内間庸文, 金城福則, 清水 健: クオンティフェロン陽性, 腹水 ADA 高値で疑い, 腹腔鏡下生検で診断しえた結核性腹膜炎の 1 例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 133, 2014.
- PD14020: 栗原雄大, 大石有衣子, 海田正俊, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 外間 昭, 金城福則, 藤田次郎, 佐久川 廣: 21 歳男性にみられた C 型劇症肝炎の 1 例. 第 103 回日本消化器病学会・第 97 回日本消化器内視鏡学会 プログラム・抄録集 138, 2014.
- PD14021: 仲本 学, 下地耕平, 田村次朗, 金城 徹, 武嶋恵理子, 平田哲生, 金城 渚, 外間昭, 金城福則, 藤田次郎: 下咽頭癌治療後狭窄を伴う早期食道癌に対し, 経皮経胃の逆行性食道 ESD を施行し得た 1 例. 第 68 回日本食道学会学術集会 プログラム 99, 2014.
- PD14022: 下地耕平, 田中照久, 海田正俊, 東新川実和, 金城 徹, 岸本一人, 金城 渚, 外間昭, 金城福則: カプセル内視鏡が診断に重要な役割を果たした小児クローン病の 2 例. 第 7 回カプセル内視鏡学会学術集会プログラム・抄録集 60, 2014.
- PD14023: 東新川実和, 田中照久, 新垣伸吾, 田里大介, 前城達次, 岸本一人, 平田哲生, 藤田次郎, 川満美和, 藤田 茜, 溜田茂仁, 海田正俊, 田村次朗, 下地耕平, 高木 亮, 金城 徹, 金城 渚, 外間 昭, 半仁田慎一: 沖縄県健康づくり財団の平成 25 年度胃がん検診成績について. 第 44 回日本消化器がん検診学会九州地方会 プログラム・抄録集 19, 2014.
- PD14024: 金城 徹, 島袋耕平, 田中照久, 海田正俊, 伊良波 淳, 大石有衣子, 東新川実和, 田村次朗, 下地耕平, 新垣伸吾, 柴田大介, 武嶋恵理子, 前城達次, 岸本一人, 仲本学, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 金城福則: クローン病患者の infliximab 効果減弱例に対する infliximab 血中濃度測定を検討. 第 56 回日本消化器病学会大会抄録集 A885, 2014.
- PD14025: 田中照久, 平田哲生, 外間 昭, 藤田次郎: 当科 22 年間の入院患者における糞線虫感染症とヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型感染症の関連性の検討. 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・抄録集 295, 2014.
- PD14026: 海田正俊, 金城 徹, 金城 渚, 外間 昭, 金城福則: 当院の潰瘍性大腸炎に対するペンタサ坐剤の使用経験. 第 69 回日本大腸肛門病学会学術集会 プログラム 698, 2014.
- PD14027: 金城 徹, 藤田 茜, 川満美和, 溜田茂仁, 大石有衣子, 田中照久, 海田正俊, 田村次朗, 下地耕平, 東新川実和, 岸本一人, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 伊良波淳, 内間庸文, 金城福則: 当院のクローン病患者におけるアダリムマブの使用経験. 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会 抄録集 49, 2014.
- PD14028: 金城 渚: 沖縄県における *Helicobacter pylori* のアンケート調査. 第 7 回 OKINAWA GERD 2014 開催のご案内 2014.
- PD14029: 伊良波 淳, 富里孔太, 寺本 彰, 近藤章之, 中村公子, 松川しのぶ, 藪谷 亨, 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 仲吉朝邦, 内間庸文, 金城福則: 当院の過去 5 年間における非チフス性サルモネラ腸炎の検討. 第 22 回沖縄大腸疾患研究会 2014.

- PD14030: 山田圭介, 藤田 茜, 川満美和, 溜田茂仁, 海田正俊, 下地耕平, 金城 徹, 岸本一人, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: filiform polyposis の形態を呈した潰瘍性大腸炎の1例. 第22回沖縄大腸疾患研究会 2014.
- PD14031: 下地耕平, 東新川実和, 田中照久, 海田正俊, 金城 徹, 岸本一人, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: 当院における潰瘍性大腸炎へのATM療法の経験. 第22回沖縄大腸疾患研究会 2014.
- PD14032: 田村次朗, 島袋耕平, 金城 徹, 武嶋恵理子, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎: 大腸に発症した2型腸管症関連T細胞リンパ腫の一例. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 112, 2014.
- PD14033: 金城 徹, 岸本一人, 外間 昭, 藤田 茜, 川満美和, 溜田茂仁, 海田正俊, 田中照久, 下地耕平, 田村次朗, 東新川実和, 高木 亮, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 平田哲生, 金城 渚, 藤田次郎, 伊良波 淳, 金城福則: クロウン病患者におけるインフリキシマブトラフ測定の有用性. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 85, 2014.
- PD14034: 金城 渚, 川満美和, 藤田 茜, 大石有衣子, 溜田茂仁, 海田正俊, 田村次朗, 下地耕平, 高木 亮, 金城 徹, 外間 昭, 田中照久, 東新川実和: 沖縄県におけるHelicobacter pyloriの診断と治療の現状. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 81, 2014.
- PD14035: 柴田大介, 川満美和, 田村次朗, 高木 亮, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎, 佐久川 廣, 仲吉朝邦: D型肝炎に対する核酸アナログおよびインターフェロンの使用経験. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 79, 2014.
- PD14036: 山田圭介, 藤田 茜, 川満美和, 溜田茂仁, 田中照久, 海田正俊, 下地耕平, 田村次朗, 東新川実和, 金城 徹, 岸本一人, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 伊禮靖苗, 金城達也, 佐村博範, 西巻 正, 玉城智子, 青山 肇: Filiform polyposisの形態を呈した潰瘍性大腸炎の一例. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 169, 2014.
- PD14037: 藤田 茜, 田中照久, 岸本一人, 平田哲生, 藤田次郎, 溜田茂仁, 海田正俊, 下地耕平, 金城 徹, 金城 渚, 外間 昭, 堤 真吾, 伊禮靖苗, 金城達也, 佐村博範, 西巻 正, 青山 肇, 吉見直己: 右側結腸優位に発症した中毒性巨大結腸症を呈した潰瘍性大腸炎の一例. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 141, 2014.
- PD14038: 山本朋子, 田村次朗, 高木 亮, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: HBV/HDV感染状態にB cell lymphomaを合併しR-CHOP療法を行った一例. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 163, 2014.
- PD14039: 大城 咲, 藤田 茜, 川満美和, 溜田茂仁, 田中照久, 海田正俊, 下地耕平, 田村次朗, 東新川実和, 金城 徹, 岸本一人, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 伊禮靖苗, 金城達也, 佐村博範, 西巻 正, 熱海恵理子, 青山 肇: 子宮筋腫核出術後に虚血性小腸炎を呈した一例. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 175, 2014.
- PD14040: 山里将慎, 川満美和, 田村次朗, 高木 亮, 新垣伸吾, 柴田大介, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: Pasteurella multocida肺血症にて死亡に至ったアルコール性肝硬変の1例. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 164, 2014.

PD14041: 圓若修一, 城間丈二, 仲本 学, 宮城 純, 折田 均, 佐久川 廣, 前城達次, 外間 昭: 急性肝炎様の発症を繰り返し診断に至った抗核抗体陰性の自己免疫性肝炎の1例. 第104回日本消化器病学会九州支部例会・第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 121, 2014.

PD14042: 東新川実和, 平田哲生, 田中照久, 岸本一人, 外間 昭, 健山正男, 名嘉栄勝, 藤田次郎:
糞線虫検査における複数回の寒天平板培地法の有用性に関する検討. 第67回日本寄生虫学会南日本支部大会・第64回日本衛生動物学会南日本支部大会 17, 2014.

その他の刊行物

MD14001 大平哲也: 今年の抱負. 沖縄医報 50: 96, 2014.

(B)



リハビリテーション部

A. 研究課題の概要

B. 研究業績

原 著

- OD14001 樋口貴之, 仲宗根哲, 山内貴敬, 堀苑英寛, 新城宏隆, 神谷武志, 新垣和伸, 親川知, 大湾一郎, 金谷文則: 人工股関節全置換術・人工骨頭置換術後のステム周囲骨折の治療成績. 整形外科と災害外科, 63(4): 703-7, 2014.
- OD14002 長嶺覚子, 大城直人, 前原博樹, 金谷文則: 腫瘍用人工膝関節置換後に深部感染をくり返し三度の再置換を行った一例. 第 36 回国立大学リハビリテーション療法士学術大会誌, 36: 75-79, 2014.

国内学会発表

- PD14001 神谷武志: 高度上肢痙縮に対するボツリヌス療法が QOL 改善に影響を及ぼしたと思われた 1 例. 第 33 回日本リハビリテーション医学会九州地方会, 久留米市, 2014. 2.
- PD14002 神谷武志: 下腿コンパートメント症候群後の足部内反尖足変形に対して創外固定器を用いて治療した一例. 第 1 回九州足の外科研究会, 福岡市, 2014. 3.
- PD14003 神谷武志: 高度な両側内反膝変形を呈する軟骨無形成症に対してリング型創外固定器で変形矯正および骨延長を施行した例. 第 27 回日本創外固定骨延長学会学術州会, 豊中市, 2014. 3.
- PD14004 神谷武志: 両側内反膝変形を呈する軟骨無発生症に対してリング型創外固定器で骨延長及び変形矯正を施行した一例. 第 30 回九州小児整形外科集談会プログラム, 福岡市, 2014. 4.
- PD14005 長嶺覚子: 腫瘍用人工膝関節置換後に深部感染を繰り返し三度の再置換を行った 1 例. 第 36 回国立大学リハビリテーション療法士学術大会, 高崎市, 2014. 10.
- PD14006 南部路治: 末梢動脈疾患・虚血性心疾患の低身体活動患者では食事療法および運動療法の啓発とその実践が重要である. 第 78 回 日本循環器学会, 東京, 2014. 3
- PD14007 南部路治: 心疾患患者における仰臥位用負荷量可変式エルゴメータ (てらすエルゴ) を用いた運動療法が腎機能に与える影響について. 第 4 回 日本腎臓リハビリテーション学会, 福岡, 2014. 3
- PD14008 南部路治: 末梢動脈疾患患者および虚血性心疾患患者の身体活動量の頻度および強度. 第 33 回日本臨床運動療法学会, 大阪, 2014. 9.
- PD14009 南部路治: 末梢動脈疾患・虚血性心疾患患者における身体活動量と栄養の現状, 第 8 回九州心臓リハビリテーション研究会, 沖縄, 2014. 9
- PD14010 呉屋太造: 脳血管障害を合併し積極的運動介入鶴により自宅退院に至った植込み型補助人工心臓 (EVAHEART) 症例, 第 8 回九州心臓リハビリテーション研究会, 沖縄, 2014. 9



がんセンター

A. 研究課題の概要

1. 地方の都道府県がん診療拠点病院の視点によるがん対策とその推進に資する国立がん研究センターの新たな機能のあり方に関する研究(平成 23-25 年度がん研究開発費「がん対策とその推進に資する国立がん研究センターの新たな機能のあり方に関する研究」;加藤班)(増田昌人)

研究班終了後も、引き続き分担研究者として、研究に参画している。

本研究は、がん対策とその推進に関して、今後の国立がん研究センターにどのような新たな機能を備えていくべきかを目的としている。地方の都道府県がん診療連携拠点病院(以下、拠点病院)でがん対策を行っている立場から、特に地方の拠点病院の医療上の負担に対してどのように国立がん研究センターが協力する必要があるのかについて、アンケート調査等を行い、検討をしている。

2. 全国がん登録のスムーズな導入や研修会等に関する研究(平成 26 年度厚生労働科学特別研究事業「全国がん登録のガイドライン等の準備のための研究」;柴田班)(増田昌人, 仲本奈々, 天野明日香)

分担研究者として、研究に参画している。

本研究班において、全国がん登録のための、全国統一のガイドライン等の策定を行っている。さらに、地方の都道府県がん診療連携拠点病院の視点による全国がん登録のスムーズな導入や研修会等に関する研究を行っている。

3. がん診療連携拠点病院における痛みのスクリーニングを導入するための条件に関する研究(平成 26~28 年度がん対策推進総合研究事業(がん政策研究事業)「緩和ケアセンターを軸としたがん疼痛の評価と治療改善の統合に関する多施設研究」; 的場班)(増田昌人)

分担研究者として、研究に参画している。

がん診療連携拠点病院におけるがん性疼痛の全国統一のスクリーニング方法の確立に関する研究を行っている。特に、都道府県がん診療連携拠点病院の視点による全国がん登録のスムーズな導入や研修会等に関する研究を行っている。

4. がん対策における管理評価指標群の策定とその計測システムの確立に関する研究(増田昌人, 仲本奈々, 天野明日香)

本研究は、(1)大腸がん、胃がんについてエビデンスと専門家の合意により作成した診療質評価指標(Quality Indicator)群(以下、QI)を実際の病院の診療に当てはめ、実測を行うことによりその指標群としての使用可能性について検討すること、(2)がん診療の実

態調査を行うことで、標準治療と考えられるものがどれだけ行われているかの一定の検証を行うことを目的としている。沖縄県内 4 施設の 2009 年、2011 年の胃がん・大腸がんの全患者のカルテレビューを行い、解析を行った。胃がん 11 項目、大腸がん 13 項目の QI を測定した。胃がんの対象症例は 2009 年 109 例、2011 年 111 例、大腸がんの対象症例は 2009 年で 281 例、2011 年で 291 例であった。胃がんの全体の QI 実施率の平均は 2009 年で 37%、2011 年症例では 46%と上昇した。経年変化を個別にみると、診療録の記載の適切性に関する QI で有意な上昇がみられた。一方で、患者に対する説明の適切性に関する QI は実施率も低く、改善もなかった。本研究では、沖縄県における胃がん及び大腸がんの QI 実施率(がん診療の質指標)を明らかにした。経年変化では、医師個人で改善が可能な分野の QI 実施率が改善していることが明らかとなった。質改善のための介入は行っていないが、各病院の医局会等で、QI の測定開始に関する情報を提供したことで、医師の行動変容を起こした可能性がある。一方、手術前の合併症説明などの改善が認められない QI は、使用している同意説明文書の変更など組織による改善が必要なものが多かったため実施率の上昇に繋がらなかったことが今回の結果から示唆される。

本研究の一部は、2013 American Society of Clinical Oncology Quality Care Symposium, 2014 American Society of Clinical Oncology Quality Care Symposium, 第 9 回日本医療の質・安全学会学術集会シンポジウム, 第 73 回日本公衆衛生学会総会学術講演会, 第 40 回日本診療情報管理学会学術集会, 第 16 回日本医療マネジメント学会学術集会で報告した。

5. 院内がん登録の項目拡充、いわゆる米国型がん登録方法(Collaborative Staging)の日本への導入に向けた研究(平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金(第 3 次対がん総合戦略研究事業)「院内がん登録の標準化と普及に関する研究」;西本班)(増田昌人, 仲本奈々)

研究班終了後も、引き続き分担研究者として、研究に参画している。

がんのステージ決定方法の改訂に対応した移行や、異なるシステム間で整合性を保った情報収集を行うためには、病期自体よりも病期の元となる情報、例えば腫瘍の大きさや進展度・深達度などを収集し、病期はそこから計算する、という方式が考えられる。米国外科専門医会がん委員会の全国がん登録や、米国国立がん研究所の主導で行われている SEER 登録では、Collaborative Staging と称してこのような「元情報」の登録を行っている。本研究は、このような「元情報」の収集体制の確立がわが国においても可能であるかを検討することを目的としている。

米国の Collaborative Staging の項目などを参考に、協力の得られた県内 4 施設に於いて、いわゆる 5 大がんの「元情報」を収集し、病期等の計算を行った。その際に、採録を行った臨床情報管理士等の業務負担等も同時に測定した。現在、詳細について解析中である。

本研究の一部は、第 40 回日本診療情報管理学会学術大会で報告した。

6. がん対策への院内がん登録の活用方法の研究(平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金(第 3 次対がん総合戦略研究事業)「院内がん登録の標準化と普及に関する研究」;西本班)(増田昌人, 仲本奈々)

研究班終了後も、引き続き分担研究者として、研究に参画している。

本研究は、院内がん登録情報を元に、沖縄県のがん診療の特性が明らかになり、その情報が沖縄県のがん対策の立案に活用されることを目的としている。院内がん登録の集計結果の分析を行い、沖縄県がん診療連携協議会において第 2 期沖縄県がん対策推進基本計画(案)を作成し政策提言を行った。また、沖縄県がん診療連携協議会の各専門部会へ情報提供を行い、地域ネットワーク作りによりにどのように役立つかについて分析を行った。

本研究の一部は、第 40 回日本診療情報管理学会学術大会と第 73 回日本公衆衛生学会総会で報告した。

7. 患者必携「地域の療養情報;おきなわがんサポートハンドブック」の有用性に関する研究(増田昌人, 大久保礼子, 井上亜紀)

本研究は、地域におけるがん情報提供支援と普及プロセスのあり方の最適化について明らかにすることを目的としている。患者必携「地域の療養情報;おきなわがんサポートハンドブック」を作成していく過程のなかで、地域におけるがん情報提供支援と普及プロセスのあり方と利用者の特性に応じたがん情報入手志向性の検討を行った。また、患者アンケート調査を行い、その有用性等の検討を行っている。

本研究の一部は、第 52 回日本癌治療学会学術集会、第 73 回日本公衆衛生学会総会、第 16 回日本医療マネジメント学会学術集会にて報告した。

8. 院内がん登録業務補助のための院内がん登録管理システムの構築と運用に関する研究(増田昌人, 仲本奈々)

本研究は、衛生学・公衆衛生学講座との共同研究である。

院内がん登録業務補助のための院内がん登録依頼データ管理システムを構築し、運用を開始した。その結果、患者リストの作成時間の短縮、医師からの問合せ回数の激減、作業に対する実務者のストレスの軽減、医師からのデータの二次利用申請の増加がみられた。本システムは、院内がん登録業務の補助的役割を果たすことできた。さらに、医師の診療や研究の基礎資料として活用され、院内がん登録の本来の目的に近づくことができた。

本研究の一部は、第 9 回 パーソナルコンピュータ利用技術学会全国大会で報告した。本発表は、パーソナルコンピュータ利用技術学会より、第 9 回全国大会最優秀研究発表賞を授与された。

9. ピアサポーターが自ら作成した「ピアサポーター自己チェックシート」の有用性についての研究(増田昌人, 上原弘美, 大久保礼子)

当センターが沖縄県の委託を受けて運営している沖縄県地域統括相談支援センターとの共同研究である。現在行っているピアサポーターの養成に関する検証を行っている。また、独自に作成した「ピアサポーター自己チェックシート」の有用性についての検証を行っている。

本研究の一部は、第 52 回日本癌治療学会学術集会、第 19 回日本緩和医療学会学術大会、第 28 回日本がん看護学会学術集会で報告した。

10. 沖縄県がん診療連携拠点病院における共通の相談記入シートの運用とその活用に関する研究(増田昌人, 大久保礼子)

近年、相談支援センターの実績や体制の差、相談支援や情報提供の質が問われていることをうけ、沖縄県がん診療連携協議会相談支援部会では、がん相談の現状を定期的に把握・分析できるよう、相談時に使用する共通の相談記入シートを作成した。この相談記入シートを導入し運用を開始している県内の拠点病院(琉球大学医学部附属病院, 沖縄県立中部病院, 那覇市立病院)から提出された相談記入シートを集計し、特定の期間における相談内容の傾向を分析した。全国調査との比較において、本調査では相談者のうち「患者本人」による相談が低く、相談内容では「関係性に関すること」が低い傾向が認められた。

本研究の一部は、第 16 回日本医療マネジメント学会学術集会で報告した。

11. 沖縄県におけるがん患者の治療と就労の両立に関する患者および企業の人事労務担当者における意識調査の研究(増田昌人, 仲本奈々, 大久保礼子, 上原弘美)

本研究は、多様なステークホルダーを交えたがん患者の就労支援イベントを開催し、支援方法を検討することを目的としている。沖縄県保健医療部、同商工労働部、沖縄労働局、商工会議所、商工会連合会、労働組合、産業医や MSW によるがん患者の就労支援イベント「ご当地カフェ」を開催し、がん患者の就労について討議する。沖縄県内のがん患者 430 人及び企業の人事労務担当者 130 人に対し、がん患者の治療と就労の両立に関する自記式アンケートを実施する。前述の「ご当地カフェ」及びアンケート結果を考慮して、がん患者の就労支援に役立つがん患者と事業者のための支援ツールを開発する。「ご当地カフェ」及びアンケート結果を考慮して、沖縄県、沖縄県社会保険労務士会と琉球大学医学部附属病院がんセンターとで、がん患者の就労支援に役立つがん患者と事業者のための支援ツールで

あるパンフレット「事業者と働く人のためのがん治療と仕事その両立支援のポイント」を作成し、2万部発行した。今後は、意見交換などを定期的実施し、既存の支援ツールの改定や新たな支援方法を検討し開発していきたい。

本研究の一部は、第73回日本公衆衛生学会総会、日本産業衛生学会九州地方会学会にて報告した。

12. 沖縄県における医療記事の質の向上に関する取り組み(メディアドクター)に関する研究

本研究は、沖縄県の医療者とメディア関係者が一同に会し医療記事について検討する。両者が医療記事に対して新たな視点を持つことによって、県内における医療記事の質が向上することを目的としている。沖縄県の医療者とメディア関係者を対象に、医療記事を検証し、治療アクセス、治療の新規性、代替性、あおり・病気作り、エビデンスの質、効果の定量化、治療の弊害、治療コスト、情報源、ヘッドラインの適正性の10項目から、記事が適切か評価する。結果を医師とジャーナリストという職種で分けて比較すると、医師に比べてジャーナリストで評価が高い項目は、代替性、エビデンスの質、治療効果の定量化、治療の弊害、情報源の5項目であった。ジャーナリストに比べて医師で評価が高かったのは、あおり・病気づくりの1項目であった。この活動をきっかけに、一部ではあるが県内の医療者とジャーナリストの間で情報交換等の場を設置することができた。両者の共通認識と相互理解が欠如している現状において、話し合いの場を設定することも重要であると考えられる。今後は、メディアドクターin 沖縄の評価結果のフィードバックにより、医療記事の評価指標が向上するか検証していきたい。

本研究の一部は、第17回日本医療マネジメント学会学術集会で報告した。

13. 在宅緩和ケア地域連携パスの普及に関する研究(増田昌人)

沖縄県統一の在宅緩和ケア地域連携パスを作成し、その県内への普及啓発に関する研究を行っている。

本研究の一部は、日本クリニカルパス学会にて報告した。

14. 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

(1) 成人 T 細胞白血病リンパ腫ワーキンググループ(以下, WG)としての共同研究

WG委員として、研究に参画した。

ATL 患者に対する同種骨髄破壊的移植と非破壊的移植の比較検討を行い、前処置の強度と年齢、寛解状態、一般状態などとの相互作用の関連では有意なものは存在しないことを明らかにした。ATL における臍帯血移植に関して、単変量解析による予後良好な因子として完全寛解例、ABO 血液型のminor mismatch, GVHD予防に対してのMTX 使用などを明らかにした。臍帯血移植においては、治療関連死が多いことが特徴であり、さらに詳細な解析を行っている。

本研究の一部は、第73回日本癌学会学術総会にて報告した。

(2) 晩期合併症と QOL WG としての共同研究

WG委員として、研究に参画した。

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。

(3) 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、研究に参画した。

日本造血細胞移植学会ドナー登録センターに2006-10年に集積され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。

B. 研究業績

著 書

BD14001 増田昌人: 成人T細胞白血病・リンパ腫. がんの薬物療法マニュアル第2版, 474-481, 中外医学社, 東京, 2014.

BD14002 増田昌人: メルファラン. がんの薬物療法マニュアル第2版, 168-178, 中外医学社, 東京, 2014.

BD14003 増田昌人: フルダラビンリン酸エステル. がんの薬物療法マニュアル第2版, (B) 208-215, 中外医学社, 東京, 2014.

国際学会発表

- PI14001 Nakamoto N, Nakamura F, Higashi T, Iwamoto M, Amano A, Hirayasu M, Higa H, Asato K, Aoki K and Masuda M. Assessing the validity of using claims data compared to medical chart reviews for measuring care quality in Japan. ASCO Quality Care Symposium. 2014; 34

国内学会発表

- PD14001 増田 昌人, 仲本 奈々: がん医療の質の評価と改善 プロセス評価を多角的視点から考える 沖縄県におけるがん診療の質指標(Quality Indicator)を用いたがん医療の質の評価と改善に向けた取り組み(シンポジウム). 医療の質・安全学会誌: 153, 2014
- PD14002 増田 昌人, 仲本 奈々, 大久保 礼子, 上原 弘美, 島袋 香織, 青木 一雄, 高橋 都: 沖縄県におけるがん患者の治療と就労の両立に関する実態調査とその対策. 日本公衆衛生学会総会抄録集 73 回: 233, 2014
- PD14003 増田 昌人, 大久保 礼子, 井上 亜紀, 望月 祥子, 吉本 多佳子, 渡邊 清高, 樋口 美智子: 地域の療養情報『おきなわ がんサポートハンドブック第三版』の評価. 日本癌治療学会誌 49 巻 3 号: 2783, 2014
- PD14004 増田 昌人, 上原 弘美, 島袋 香織, 大久保 礼子, 栗山 登至: 沖縄県地域統括相談支援センターによるがんピアサポーター養成とその活動への支援. 日本緩和医療学会学術大会プログラム・抄録集 19 回: 370, 2014
- PD14005 増田 昌人, 仲本 奈々, 天野 明日香, 福地 美里, 中村 文明, 東 尚弘: 沖縄県がん医療の質の向上センターによるがん医療の質の評価と「QI フィードバック会」. 日本医療マネジメント学会雑誌 15: 241, 2014
- PD14006 仲本 奈々, 渡邊 清高, 井上 亜紀, 青木 一雄, 増田 昌人: 沖縄県における医療記事の質の向上に関する取り組み. 日本医療マネジメント学会雑誌 15: 259, 2014
- PD14007 仲本 奈々, 増田 昌人, 天野 明日香, 山口 元子, 平安 政子, 安里 邦子, 比嘉 初枝, 青木 一雄: 診療の質指標(Quality Indicator)を用いたがん医療の質の評価を行うためのデータ源(採録データと既存データ)に関する比較検討. 診療情報管理 26: 168, 2014
- PD14008 仲本 奈々, 増田 昌人, 上原 弘美, 島袋 香織, 青木 一雄: 沖縄県におけるがん患者の治療と就労の両立に関する患者および企業の人事労務担当者における意識調査の分析. 平成 26 年度産業衛生学会九州地方会抄録集: 2014
- PD14009 仲本 奈々, 増田 昌人, 平安 政子, 安里 邦子, 比嘉 初枝, 天野 明日香, 山口 元子, 青木 一雄: 沖縄県における大腸がん診療の質の評価の経年比較(2009, 2011 年症例)の検討. 日本公衆衛生雑誌 61: 255, 2014
- PD14010 仲本 奈々, 増田 昌人, 井上 亜紀, 青木 一雄: 医療に関する新聞記事の評価と Web を用いたフィードバックシステムの構築とその検討. 第 9 回パーソナルコンピュータ利用技術学会全国大会プログラム(最優秀研究発表賞): 2014
- PD14011 大久保 礼子, 吉本 多佳子, 樋口 美智子, 増田 昌人: 相談記入シートを用いたがん相談支援センターの利用状況の分析. 第 16 回日本医療マネジメント学会雑誌 15: 270, 2014.
- PD14012 大久保 礼子, 増田 昌人, 井上 亜紀, 望月 祥子, 樋口 美智子: おきなわがんサポートハンドブック第 3 版の活用状況に関するアンケート調査の分析. 日本公衆衛生学会総会抄録集 73 回: 254, 2014
- PD14013 上原 弘美, 増田 昌人, 島袋 香織, 大久保 礼子, 栗山 登至: ピアサポーターが自ら作成した「ピアサポーター自己チェックシート」の有用性について. 日本癌治療学会誌 49 巻 3 号: 2347, 2014

- PD14014 上原 弘美, 増田 昌人, 島袋 香織, 大久保 礼子, 栗山 登至: 看護師としての臨床経験を有するピアサポーターが自ら作成した「ピアサポーター自己チェックシート」の有用性について. 日本がん看護学会誌 28: 272, 2014
- PD14015 金原 秀一, 斉藤 愛記, 長谷川 温彦, 宇都宮 與, 増田 昌人, 宮崎 泰司, 松岡 雅雄, 中村 正孝, 山岡 昇司, 増田 貴夫, 神奈木 真理: 日本癌学会総会_ATL 細胞のNF- κ B 経路活性化におけるPKR 分子とアンチセンス RNA の関与. 日本癌学会総会記事 73 回: 1030, 2014
- PD14016 高江洲 アヤ子, 高江洲 和代, 西村 智江, 宮城 愛子, 足立 源樹, 宮里 浩, 喜納 美津男, 笹良 剛史, 増田 昌人: 沖縄県在宅緩和ケア地域連携パス「ていーあんだ」作成の取り組み. 日本クリニカルパス学会誌 16 巻 4 号: 480, 2014
- PD14017 渡邊 清高, 清水 秀昭, 谷水 正人, 増田 昌人, 浦久保 安輝子, 大賀 有記, 大塚 良子, 高山 智子, 若尾 文彦: 地域の療養情報作成から普及に至るプロセスの検討 地域における情報発信と患者支援. 日本癌治療学会誌 49 巻 3 号: 2782, 2014
- PD14018 平安 政子, 赤嶺 京子, 仲本 奈々, 安里 邦子, 比嘉 初枝, 天野 明日香, 山口 元子, 増田 昌人: 診療の質指標(Quality Indicator)を用いた沖縄県の胃がん診療の質の評価の経年変化の検討. 診療情報管理 26: 172, 2014
- PD14019 安里 邦子, 知花 幸仙, 仲本 奈々, 平安 政子, 比嘉 初枝, 天野 明日香, 山口 元子, 増田 昌人: 院内がん登録実務者による日本版 Collaborative Staging の実施可能性に関する検討. 診療情報管理 26: 158, 2014
- PD14020 望月祥子, 大久保礼子, 吉本多佳子, 樋口美智子, 増田昌人: 『おきなわがんサポートハンドブック』の改定発行に対する評価の分析. 第 16 回日本医療マネジメント学会雑誌 15: 269, 2014.

その他の刊行物

- MD14001 増田昌人, 樋口美智子, 望月祥子, 富永尚也, 奥間かおり, 永吉美幸, 伊礼みゆき, 親富祖ちか, 上原弘美, 大久保礼子, 井上亜紀: 患者必携地域の療養情報おきなわがんサポートブック第 4 版: 沖縄県: 2014.
- MD14002 増田 昌人: プライマリ・ケアコーナー 一般臨床医が知っておきたい我が国のがん対策について. 沖縄県医師会報 50 巻 10 号: 1152-1153, 2014



薬剤部

A. 研究課題の概要

1. 薬物トランスポーターが関与する薬物相互作用

薬物トランスポーターはCYPとともに臨床での薬物相互作用の決定因子であることが数多く報告されている。フェキソフェナジン(FEX)は(R)-, (S)-エナンチオマーを頭領混合するラセミ医薬品であるが、エナンチオマーごとの薬理活性は同一だが、薬物動態は異なる挙動を示す。我々はこれまでに、このキラルな動態にはP-糖タンパク質(P-gp)が重要な役割を果たすことを見出した。次に、小腸における取り込みトランスポーターであるOATPトランスポーターの関与を検討し、小腸のFEX取り込みにはOATP2B1阻害作用を持つアップルジュース(AJ)併用により立体選択的な影響を及ぼすことを見出した。また、OATP1A2阻害作用をもつグレープフルーツジュース(GFJ)併用時においても、AJと同程度の阻害作用を示し、立体選択的体内動態に寄与することが示された。

2. ミコフェノール酸モフェチルの投与量決定に関する体重の影響の解明

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は腎移植後の免疫抑制剤として使用される薬剤であり、その活性代謝物であるミコフェノール酸の血中濃度-時間曲線下面積(MPA-AUC)は薬物血中濃度モニタリング(TDM)の指標として重要視されている。しかしながら、移植後維持期においては外来患者に対する頻回な採血の問題からTDMを実施することは難しく、0.5-1.5g/日の固定用量で使用されている現状がある。そこで、我々は維持期患者のMPA-AUCを測定し、体重とMPA-AUC/投与量の関係性について検討した。その結果、体重がより大きい患者は同じMPA-AUCの達成により多くの投与量を必要とし、投与量/体重比10-16mg/kgは目標MPA-AUCである30-60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ を約75%達成したことから、維持期の投与量の1つの指標となりえることが示唆された。

3. 薬物治療モニタリングを必要とする因子の検討

Therapeutic drug monitoring (TDM)は、有効血中濃度領域と副作用域が近い薬剤や、服薬コンプライアンスの評価、薬物相互作用発現の確認等に有用な手段である。TDM実施に関しては、抗菌薬に関しては、日本TDM学会・日本化学療法学会により、抗菌薬TDMガイドラインが、免疫抑制薬については日本TDM学会・日本移植学会より免疫抑制薬TDM標準化ガイドラインが作成されている。これらのTDM対象薬剤において、初回以降のTDM実施における実施を判断する条件について検討した。抗MRSA薬であるテイコプラニン[®]は、血中濃度トラフ値の上昇とともに、肝機能悪化が認められる例を確認し、適切な間隔を取ったモニタリングおよび併用薬剤検討の重要性が示された。また、免疫抑制薬であるタクロリムス(TAC)と抗真菌薬であるボリコナゾール(VRCZ)では、VRCA一回の投与にもかかわらず急激なTAC血中濃度上昇がみられ、これら薬物相互作用が認められる薬剤同士の併用開始に当たっては早期のTDM実施の重要性が示された。

4. 小児患児における経口抗がん剤の投与方法の検討

経口投与困難な小児患児への簡易懸濁法を用いた経口抗がん剤の投与方法を検討した。pH=7.0以上では不安定なため懸濁溶媒として酸性溶液が必要となるテモゾロミドに関しては、市販される飲料水10種のpH測定試験を行い、懸濁溶媒としての適否を検討した。検討結果により紅茶花伝レモンティー[®](日本コカ・コーラ株式会社)、霧の紅茶アップルティー[®](沖繩UCCコーヒー株式会社)などが懸濁溶媒として適すると考えられた。揮発性と低融点が問題となるシクロホスファミド錠に関しては、常温での懸濁性の確認と錠剤単位での投与方法を検討することで簡易懸濁法での投与が可能となった。

B. 研究業績

原 著

- OI14001 Akamine Y, Miura M, Komori H, Saito S, Kusuhara H, Tamai I, Ieiri I, Uno T, (A)
Yasui-Furukori N. Effects of one-time apple juice ingestion on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol.* 70: 1087-95, 2014.
- OD14001 Shiohira H, Yamada S, Uehara H, Hokama N, Ueda S. Increased tacrolimus plasma (B)
concentration after single intravenous dose of voriconazole: a case of drug-drug

interaction. Ryukyu Med. J. 33: 41-44, 2014.

- OD14002 山田智史, 伊差川サヤカ, 比嘉綾子, 玉城武範, 潮平英郎, 橋本孝夫, 外間惟夫, 植田真一郎: 胎児に及ぼす薬剤影響の説明と医薬品情報源についてのアンケート調査. 日本病院薬剤師会誌. 51: 1-6, 2015. (B)
- OD14003 外間 登, 石井岳夫, 潮平英郎, 喜屋武 典, 外間惟夫, 植田真一郎: 小児患児における経口抗がん剤の投与方法の検討. 九州薬学会会報. 68: 15-17, 2014. (B)
- OD14004 山田智史, 伊差川サヤカ, 比嘉綾子, 玉城武範, 潮平英郎, 橋本孝夫, 外間惟夫, 植田真一郎: 九州山口地区における妊婦薬物療法のアンケート調査. 九州薬学会会報, 68: 53-57, 2014. (B)

総 説

- RD14001 砂川智子, 比嘉 太, 伊波義一, 藤田次郎: この疾患ではどうする!? 検査の実際とピットフォール インフルエンザ. 薬局 65: 95-101, 2014. (C)
- RD14002 砂川智子, 藤田次郎, 益崎裕章: 糖尿病診療と感染症 -全身をめぐる諸関連-結核. PRACTICE プラクティス. 31: 774-783, 2014. (C)

国際学会発表

- PI14001 Yamada Satoshi, Oshiro Yoshinori, Shiohira Hideo, Hokama Nobuo, Saito Seiichi, Ueda Shinichirou. A Factor of Predicting the Area Under the Curve of Mycophenolic Acid in Japanese Renal Transplant Recipients Under Maintenance Therapy. (July 26-31, 2014. San Francisco, U.S.A)
- PI14002 Sunagawa S, Jiro Fujita. Dynamics of epidemics of influenza A and B viruses in Okinawa. Third isirv-antiviral group conference. (June 4-June 6, 2014, Shinjyuku, Tokyo)

国内学会発表

- PD1401 山田 智史, 大城 吉則, 潮平 英郎, 赤嶺 由美子, 上原 仁, 外間 惟夫, 斉藤誠一, 植田 真一郎: 維持期の時に職患者におけるMMF投与量とMPA血中濃度の検討. 第47回日本臨床腎移植学会 (2014年3月12日-14日, 奈良市, 奈良)
- PD1402 潮平 英郎, 仲松 正司, 喜瀬 勇也, 比嘉 太, 健山 正男, 外間 惟夫, 国吉 幸男, 藤田 次郎, 植田 真一郎: 腎機能低下術後胸骨骨髓炎患者に対するテイコプラニン長期投与の一症例. 第31回日本TDM学会学術大会. (2014年5月31-6月1日. 千代田区, 東京)
- PD1403 砂川智子, 比嘉 太, 伊波義一, 原永修作, 宮城一也, 狩俣洋介, 金城武士, 健山正男, 藤田次郎: 沖縄県における夏のインフルエンザの現状とその流行要因. 第88回日本感染症学会学術講演会, 第62回日本化学療法学会総会 合同学会 (2014年6月19日, 福岡市, 福岡)
- PD1404 潮平 英郎, 仲松 正司, 武加竹 咲子, 富島 美幸, 上地 幸平, 芦塚 陵子, 柴田 馨日, 福島 裕貴, 山内祐子, 比嘉 太, 大湾 知子, 健山 正男, 外間 惟夫, 植田 真一郎, 藤田 次郎: ICTによる抗菌薬適正使用への取り組み. 第24回日本薬医療薬学会 (2014年9月27-28日, 名古屋市, 愛知)
- PD1405 砂川智子: 沖縄県病院薬剤師会糖尿病分科会の取り組み. シンポジウム4 CDEの取り組み〜今までとこれから〜. 第3回くすりとう糖病学会 (2014年11月2日-3日, 福岡市, 福岡)

PD1406 外間 登, 砂川智子, 山田智史, 垣花真紀子, 徳嶺恵子, 伊志嶺純平, 宮城英之, 喜久山有沙, 翁長寛人, 益崎裕章, 外間惟夫: 沖縄県小児糖尿病サマーキャンプにおける薬剤師チームの新たな取り組み. 第3回くすりと糖尿病学会 (2014年11月2日-4日, 福岡市, 福岡)



基礎看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 看護実践能力開発をめざしたカリキュラムに関する研究

1) 看護倫理教育に関する研究

生命倫理や看護倫理に関する学生の主体的な学習を促し、かつ深く思考できるようディベートを演習に取り入れている。ペーパーシュミレーションと学生個々の体験事例を教材に使うことにより現実性を持たせ、自分自身の問題として思考し、討議が行えている。2013年からは臓器移植をテーマに、ドナー家族やレシピエントの支援について研究している。

2) 看護技術の教授方法に関する研究

看護技術を効果的に習得できるように、系統的な教育システムを構築し、その効果の実証に取り組んでいる。ビデオによる事前学習、自主練習のための看護技術演習ノート、バイタルサイン測定練習と自己の健康観察を目的とした健康記録表、授業1週間後の技術チェック、最終評価の技術テストを行っている。演習ノートは、学生同士で役割を演じながら練習し、患者役や観察者から客観的な評価やコメントを受け、看護の視点が養われるように思考した。今後は経時的な追跡調査を卒業まで行う。

3) 看護過程と看護診断の教授方法に関する研究

看護診断とは、看護問題を根拠に基づいて表現した看護の国際共通言語である。当教室は1996年から看護過程に看護診断を取り入れて教授している。学生が対象を深く包括的に捉え、看護実践能力を高めることができた事例研究結果をすでに発表した。入院日数の短縮、情報開示、電子カルテ化に伴い、看護記録に看護診断を取り入れている病院も多い。看護診断用語の難解さ、日本文化の枠組みに馴染みのない概念に対し、学生が理解しやすい教授方法について引き続き検討している。アメリカ看護診断学会への参加や看護診断・介入・成果の実証も行う。

4) 「フィジカルアセスメント」教育方法に関する研究

根拠に基づき、看護を計画的に実践する能力の構成要素は、アセスメント、計画、実施、評価である。対象の環境、心理、身体面のアセスメントは的確な看護を提供するために必要な主観的情報、客観的情報を得る手段である。当教室は、2014年度から授業科目「フィジカルアセスメント」を担当し、看護の対象に関わる際の視点を思考させていく教授方法を取っている。今後の課題は、教授方法の評価を行っていくことである。

2. 感染看護に関する研究

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量、手洗い設備などの外的・物理的要因、理解度などの内的要因が相互に関連しており、単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望めない。そこで、看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い、手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。また、簡便かつ定量的な手指衛生の評価法として、ATP拭き取り検査法の有用性を、グローブジュース法での評価と比較し、検討している。ATP拭き取り検査法は、培養操作が不要で、設備が十分でない発展途上国等での手指衛生の評価、感染教育や啓発活動への導入が期待される。

3. 発展途上国を対象とした「感染対策技術移転」に関する研究

2001年からラオス国ビエンチャン市の病院において、MRSAを中心に院内耐性菌の動向を調査してきた。2003～2005年に行った調査「看護職の院内感染に対する意識と院内耐性菌の動向」の結果、感染看護教育の充実が緊急の課題であることが強く示唆された(科学研究費補助金基盤研究(C)一般15592235)。また同国では、感染対策に必要な設備や物品が日常的に不足している。従って、自国の現状の中で、いかに効果的な感染対策を実施できるかを考究できる看護師の育成が課題であった。この結果をふまえて、2006～2008年は「発展途上国を対象とした『感染看護教育プログラム』の開発」のテーマで、ラオス国の2病院をフィールドにして実践的な調査研究を実施した。内容は院内感染のエビデンス調査を看護職員が中心になって行い、その結果を教材にした感染看護教育の開発を行った(科学研究費補助金基盤研究(C)18592319)。2009年～2011年は「開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用(科学研究補助金基盤研究(C)21592699)」のテーマで、開発した感染看護教育を対象国の医療従事者と協働で実施した。これまでの研究を発展させ、2012～2014年は「発展途上国における多施設参画型院内感染対策ネットワークシステムの構築」を実施した。(科学研究補助金基盤研究(C)24593203) 2012年はラオスの3基幹病院および保健省、疫学検査センターの代表者を集めてネットワークシステム構築の基盤作り、2013年度はラオス国において複数の医療施設と協働で実施するワークショップを開催した。医療従事者および保健省(MOH)の関心は高く盛会であった。2014年度は、ワークショップの効果および「感染対策技術移転」の効果を評価した。評価は日本の「感染防止対策地域連携加算チェック項目表」(厚生労働省の感染防止対策地域連携加算施設基準)を

適応して実施した。感染対策委員会が組織されて定期的に開催されていたが、感染対策マニュアルの周知徹底およびICTラウンドの定着の課題が残っている。今後も協働が必要である。

4. 国際看護(Global Nursing)に関する研究

Global Nursing の目標は人間の権利の擁護である。当教室では、ネパール、フィリピンの子どもと女性を対象に健康の側面から調査を行ってきた。途上国では、主体的に健康行動を実践することを阻む因子が家庭内及び社会全体に存在している。特に、出産・育児に関する意思決定が母親ではなく、家長によって行われている。さらに、伝統的な習慣が出産・育児の周囲にある。フィリピンでは女性の健康探求行動と乳がんとの関連を、先行研究をもとに展開中である。

5. 在宅療養ケアに関する研究

少子高齢化社会、入院日数の短縮、価値観の多様化等を背景に、看護の活動範囲は施設内から地域社会へと広がっている。長年住み慣れた家庭で人生を全うしたいと願う患者と家族は多い。在宅療養の準備期、開始期、安定期、終末期の各期において在宅療養の継続を困難にする要因等を検討し、在宅療養者のニーズを支えていく在宅ケアをめざす。また、大学生の喫煙経験者の立場から喫煙行動と自己効力感の関連、糖尿病の自己管理能力と生活行動の関連を調査し、生活習慣病の自己管理に関する研究を行っている

B. 研究業績

国内学会発表

- PD14001: 眞榮城 千夏子, 久田友治, 垣花シゲ. 細菌培養とアデノシン三リン酸による気管支鏡の洗浄・消毒の評価. 第 29 回日本環境感染学会総会, 東京都, 2014.
- PD14002: 名幸真由美, 又吉愛海, 垣花シゲ, 平安名由美子, 眞榮城千夏子, 豊里竹彦. 看護師の脳死容認及び臓器提供に関する態度と関連要因 -0 県の臓器提供施設標榜病院における質問紙調査 -. 第 34 回日本看護科学学会学術集会, 名古屋市, 2014.
- PD14003: 稲嶺里香, 垣花シゲ, 平安名由美子, 眞榮城千夏子. 日本人看護学生の異文化感受性に関する研究. 第 34 回日本看護科学学会学術集会, 名古屋市, 2014.

その他の刊行物

- MD14001: 名幸真由美, 又吉愛海, 垣花シゲ, 眞榮城千夏子, 伊波由美子: 臓器提供病院における看護師の臓器提供に関する態度と関連要因. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 41: 45-48, 2014.
- MD14002: 又吉愛海, 名幸真由美, 垣花シゲ, 眞榮城千夏子, 伊波由美子: 看護師の脳死容認に対する態度保留に関連する要因. 琉球大学医学部保健学科卒業論文集 41: 49-52, 2014.



疫学・健康教育学分野

A. 研究課題の概要

1. 学校保健

- 1) 青少年のソーシャル・キャピタルと健康に関する社会疫学的研究
- 2) 児童思春期の心理社会的学校環境と健康に関する疫学研究
- 3) 児童思春期の身体活動・体力と学力向上に関する縦断研究
- 4) 児童思春期の不登校に関するコホート研究
- 5) 学校健康教育とライフスキルに関する研究

いて

- 4) 児童思春期のヘルスリスク行動と関連要因について
- 5) 児童思春期のヘルスリスク行動のクラスタリングについて
- 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) 青少年の身体活動量の測定と環境要因に関する研究
- 10) 長期的健康情報介入により、健康行動は変化するか？
(医学研究科衛生学・公衆衛生学分野 チャンブルスタディとの共同研究)
- 11) 大規模食育介入が働き世代の健康を改善させるか？
(健康行動実践モデル実証事業、沖縄県との共同研究)

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ついて
- 2) 地域住民の身体活動と近隣環境との関連について
- 3) 沖縄県の青少年のヘルスリスク行動の年次推移につ

B. 研究業績

原 著

- OD14001: Takakura M, Hamabata Y, Ueji M, Kurihara A. Measurement of social capital at school and neighborhood among young people. *School Health* 10: 1-8, 2014. (B)
- OD14002: 高倉実, 宮城政也: 沖縄県の高校生における危険行動の推移: 2002年~2012年. *学校保健研究* 56: 347-355, 2014. (B)
- OD14003: 豊里竹彦, 高倉実: 体格別による身体活動と近隣環境との関連. *沖縄県公衆衛生学会誌* 44: 1-4, 2014. (C)
- OD14004: Toyosato T, Takakura M. Gender difference in the mediating effect of health-related behaviors on the relationship between neighborhood social capital and self-rated health among community dwelling people in a town of Okinawa. *Ryukyu Med J* 33: 17-28, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001: Takakura M. Social capital at school and health-risk behaviors among adolescents. Panel Session 1: Social Capital and Well-being in Okinawa and Japan from Perspectives of the Life Course. 2014 EWC/EWCA International Conference. Abstracts 31, 2014 Sep. 19 (17-19); Naha Okinawa (invited speaker).
- PI14002: Kobayashi M, Takakura M, Ganaha Y. The relationship between self-determined motivation towards physical activity and lifestyle in adolescent girls. The 46th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference. Abstract book 204, 2014 Oct. 19 (17-1); Kuala Lumpur.
- PI14003: Nakao K, Takakura M, Miyagi M, Kobayashi M. Associations between social capital, sleep duration, and violence-related behaviors among Japanese adolescents. The 46th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference. Abstract book 238, 2014 Oct. 19 (17-19); Kuala Lumpur.

国内学会発表

- PD14001: 高倉実, 宮城政也: 沖縄県の高校生における危険行動の推移: 2002年~2012年. 日本健康教育学会誌 22(Suppl): 105, 2014.
- PD14002: 等々力英美, 朝倉敬子, 佐々木敏, 金城昇, 高倉実: 「八重瀬町食育スタディ」の概要と研究デザイン—食育授業と学校給食と連携した学校割り付け介入研究. 第46回沖縄県公衆衛生学会抄録集 17-18, 2014.
- PD14003: 中尾言里, 高倉実, 宮城政也ほか: 沖縄県の高校生における睡眠時間とBMIとの関連. 日本公衆衛生雑誌 61(10): 385, 2014.
- PD14004: 我那覇ゆりか, 小林稔, 高倉実: 学校給食の食物アレルギー対応における医師の診断の有無と似非患児との関連. 学校保健研究 56(Suppl): 119, 2014.
- PD14005: 上地勝, 高倉実, 宮城政也ほか: 高校生における多重健康リスク行動の特徴. 学校保健研究 56(Suppl): 141, 2014.
- PD14006: 中尾言里, 高倉実, 宮城政也: 沖縄県の高校生における睡眠時間と健康関連行動との関連. 学校保健研究 56(Suppl): 149, 2014.
- PD14007: 石橋江里那, 高倉実, 宮城政也, 中尾言里: 沖縄県の高校生における危険行動の集積パターン. 学校保健研究 56(Suppl): 222, 2014.
- PD14008: 高倉実, 宮城政也, 上地勝ほか: 高校生のソーシャル・キャピタルと健康に関する地域比較. 学校保健研究 56(Suppl): 280, 2014.
- PD14009: 小林稔, 我那覇ゆりか, 高倉実: 思春期における自己決定理論に基づく身体活動の動機づけとライフスタイルとの関連: 「内発的動機づけ」と「同一化的調整」に着目して. 学校保健研究 56(Suppl): 281, 2014.

その他の刊行物

- MD14001: 諸喜田祐立, 高倉実: 沖縄県の高校生の学校連結性, 社会経済的地位, 飲酒・喫煙行動の関連について. 第60回日本学校保健学会記録 学会賞受賞講演. 学校保健研究 56: 123-124, 2014.



成人・がん看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 若年世代における子宮頸がん予防の普及・啓発に関する調査研究(砂川洋子, 照屋典子)

近年、子宮頸がんの発症が20～30歳代で増加傾向にあり、若年女性における子宮頸がん予防が急務な課題となっている。そこで、我々は、子宮頸がん予防・啓発活動を行う上での示唆を得ることを目的として、県内の女子大学生を対象とした意識調査を実施した。その結果、調査対象となって女子大学生の子宮頸がん検診の受診率は1割程度とかなり低く、子宮頸がんの原因やリスクファクター、子宮頸がん検診を定期的に受診する必要性があること等の認知度も低いことが明らかとなった。また、女子中高生の健康管理を担う養護教諭を対象として、子宮頸がん予防・啓発に関する意識調査も実施した。その結果、対象の約6割が女子生徒より子宮頸がん予防ワクチン接種に関する相談を受け、うち約半数が対応に困った経験の有していることが明らかとなった。以上のことから、今後は、20～30歳代の若年世代の女性や女子中高生とその保護者、養護教諭などを対象として、子宮頸がん予防ワクチン接種に関する情報のみならず、予防を含む子宮頸がん全般に関する正しい知識や情報について、広く普及啓発を行っていく必要性が示唆された。この結果を踏まえ、今年度、沖縄医科学研究財団の助成を受け、沖縄の中部地区(沖縄市)と南部地区(豊見城市)にて「もっと知ってほしい、子宮頸がん予防のこと」をテーマとした市民公開講座を開催した。なお、本研究は、2013年度より日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究C)の助成を受けて行っており、現在も継続中である。

2. 沖縄県内におけるがん患者の在宅療養支援ネットワーク構築に関する研究(照屋典子, 砂川洋子)

これまで、本研究では、沖縄県全域にわたるがん患者の在宅療養移行を促進、または阻害する具体的要因を明らかにし、がん患者における在宅療養支援ネットワーク構築に向けた課題について検討することを目的として、在宅がん患者の療養支援を担う訪問診療医、訪問看護師、病院で在宅移行支援に関わる看護師や医療ソーシャルワーカー等を対象とした調査研究に取り組んできた。その結果、がん患者の在宅緩和ケアの促進にあたっては、在宅療養を希望する患者がより適切な時期に、かつ早期に在宅療養へ移行できるような病院-在宅間のネットワークの構築、また医療度の高い患者に対応できる在宅医療体制、家族の介護体制を支援する環境整備を早急に行う必要性が示唆された。これらの結果を踏まえ、さらに、終末期がん患者の在宅療養の継続や看取りを可能にするための看護支援内容を検討することを目的として、沖縄県内でも終末期がん患者の在宅看取り率が高い訪問看護ステーションの訪問看護師を対象とした質的調査を実施した。その結果、訪問看護師は患者・家族に対し、〈病状理解の確認〉〈細やかな症状観察〉〈予測される病状説明〉〈看取り支援〉を提供しながら、在宅療養の継続が可能かアセスメントを行っていた。また看護支援では、〈ユーモアのある対応〉を忘れず〈患者・家族の力を信じ、引き出す

ことを常に心がけており、このような支援の提供が療養継続や看取りを可能にする結果につながっていたと考える。本結果については、第27回日本がん看護学会学術集会で公表した。なお、本研究は、2012年度日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究C)の助成を受けて行った。

3. 多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する教育共同体の構築に関する研究(砂川洋子, 照屋典子)

当教室では、2012年度、文部科学省大学教育推進経費「大学間連携共同教育推進プログラム」に採択された事業「多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する教育共同体の構築」(代表校: 福岡県立大学, 事業期間: 2012～2016年度)に参加している。本事業は、九州・沖縄の看護系大学8校(福岡県立大学, 琉球大学, 沖縄県立看護大学, 名桜大学, 国際医療福祉大学, 産業医科大学, 聖マリア学院大学, 日本赤十字九州国際看護大学)とステークホルダー5団体(国立国際医療研究センター, 兵庫県災害医療センター, 福岡健看護協会, 沖縄県看護協会, 福岡看護eラーニング研究会)が連携し、これからのグローバル社会における多様な価値観を尊重し、我が国のみならず、国際社会に寄与しうる人材を育成することを目的としている。即ち、全学生の単一価値観からの脱却を図る中で、しなやかな使命感を育成し、困難に屈することなく、継続して成長していくことのできる看護職者を養成すること、並びに、各大学における特徴科目の相互受講により国際協力や災害看護を高度に実践できる看護職を養成することを目指している。

本事業では、単一価値観からの脱却を目指した教育の『基盤的取組』として、規律性、協調性、積極性の育成を念頭に置いた「キャリア像確立講義」、卒業生や災害看護、国際協力の分野で活躍しているスペシャリストとの交流ができる「ナーシングキャリアカフェの開催」の実施、さらに、『先端的取組』として、各大学が開講している「特徴科目の単位互換・相互受講」、及び8大学合同による国内外の「短期研修」を実施することによって、多様な価値を理解し共有できる学生の養成を目指しており、現在、進行中である。

4. 新人看護師を対象とした看護技術支援プログラムの検討(砂川洋子, 照屋典子)

当教室では、2009～2011年度の3年間、九州・沖縄の看護系14大学が連携する「大学教育充実のための戦略的連携支援プログラム」『看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想』(代表校: 福岡県立大学)に参加し、臨床と大学との協働による新人看護師教育や離職予防に対する取り組みについて模索してきた。これまでの取り組みについては、日本看護科学学会や書籍「ケアリングに基づく看護技術支援マニュアル」(メヂカルフレンド社)による発表を行ってきた。2012年度より、そのプログラムの継続事業である「卒後1年目看護師の定着率向上を目的とした広域包括支援プログラムの開発研究」(代表校: 福岡県立大学)にも参加し、2013年には新

人看護師を対象として、シミュレーション教育を活用した看護技術支援セミナーを2回開催した。その結果、新人看護師の教育支援として、実際の臨床現場で起こり得る状況(アナフィラキシーショック、出血、気分不良等の急変患者への対応や術後患者、肺炎患者を対象とした夜勤巡視など)を設定したシミュレーションを体験することで、看護実践における思考過程トレーニング、アセスメント能力の向上が期待できることが示唆された。本取り組みについては、第33回日本看護科学学会学術集会の交流集会にて発表した。

5. 感染看護に関する研究(大湾知子)

感染看護に関して、電子メールで米国のICN(Infection Control Nurse: 感染対策看護師)との通信や、米国を訪問して国際性豊かなカリキュラムの検討を行っている。看護の知識体系と実践体系を統合し臨床指向の実践的院内感染対策における研究を行った。入院中の感染患者数の減少、病院内使用物品の有効性、病院経済の把握、専門職による質の高い感染看護の提供、新時代の実践的感染看護の専門看護師を育成する。2013年から沖縄県看護協会と連携して感染管理認定看護師教育課程を開講し研修生の育成を行い、沖縄県ICNネットワークを構築して研究を発展的に行っている。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。琉球大学医学部附属病院感染対策室の感染対策担当看護師としてICT(感染対策チーム)と連携し、保健学科学生と一緒にレジネラ感染症対策を行うために病院浴室水系の環境調査を行い、臨床現場と連携して研究を行っている。その成果を原著論文として環境感染学会誌に掲載した。当学科は同附属病院看護部とユニフィケーションを行っており、脳腫瘍術後患者におけるブイレクスとアルジネート摂取に関する栄養状態についての成果を看護師が第14回日本感染看護学会学術集会で報告した。そのことを踏まえて臨床と看護の実践・教育・研究の礎を展開している。また、同附属病院事務部と協力して感染性廃棄物処理に関する検討を行ない研究に活かしている。さらに本学島嶼防災研究センターと連携して環境シンポジウムなどで「自治会地域住民から発信の防災と感染症対策」など研究成果を紹介している。

B. 研究業績

著 書

- BD14001 大湾知子: 慢性の排泄機能障害をもつ患者の看護. 成人看護学 慢性期看護論, 鈴木志津枝, 藤田佐和(監), 399-414(1-532), 第3版1刷, ヌーヴェルヒロカワ, 東京, 2014. 4. 1.

総 説

- RD14001: 砂川洋子: わが国における緩和ケアの現状と課題. 平成26年度琉球大学公開講座がん患者・家族を癒す緩和ケアの実際. 琉球大学. 1-5, 2014.
- RD14002: 大湾知子: 防災と感染症対策. 第7回防災・環境シンポジウム, 波平宜敬, 仲座栄三, 下地麻須美(編), 41-50(1-77), 琉球大学島嶼防災研究センター, 西原町, 2014. 1. 27.
- RD14003: 大湾知子, 兼城縁子, 肥後大輔, 國重龍太郎, 比嘉智代, 上里恵利香, 大城琢磨, 波止亮, 宮里実, 斎藤誠一: 女性の尿失禁予防と対策の検討—ジェンダーの視点から—,

6. 医療従事者の手洗い行動に関する研究(大湾知子)

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量、手洗い設備などの外的・物理的要因、理解度などの内的要因が相互に関連しており、単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望めない。そこで、看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い、手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

7. 尿失禁看護に関する研究(大湾知子)

コンチネンスアドバイザーとは、排便・排尿のコントロールを習得するプロセスに関わって、クライアントの日常生活にあった具体的な指導ができる能力(知識・技術・態度)を有する専門家である。その育成のために、県内外・離島を含めた関連施設の協力を得ながら尿失禁に関する外来窓口相談、セミナー、電話相談、公開講座、勉強会、研修会を行い、啓発活動を行なっている。2014年から琉大コミュニティキャンパス事業本部と連携して離島と本島でサテライト公開講座を開き研究成果を地域住民に紹介した。県内の健康成人女性224人への調査では、42%(約2人に1人)の女性が何らかの尿失禁を経験していた。そこで沖縄県産業まつり(奥武山公園・県立武道館)において、保健学科看護学生と一緒に尿失禁の予防・対策として骨盤底筋体操を実演紹介して普及を行った。さらに琉球大学医学部附属病院の医師・看護師と連携して沖縄県内のデイサービス施設通所高齢者約1000人を対象に、尿失禁や夜間頻尿への対策として骨盤底筋体操を講演紹介して普及を行った。その後夜間頻尿に関する研究調査を行った結果、回答した733人により、夜間排尿が3回以上のある人でも、全く生活に影響がない男性9%(6/70)、女性7%(46/663)、とても影響がある男性3%(2/70)、女性1%(8/663)であった。また、本学の国際沖縄研究所と連携し、文部科学省特別経費プロジェクト～大学の特性を活かした多様な学術研究機能の充実～沖縄におけるジェンダー学の理論化と学術的実践—沖縄ジェンダー学の創出—について研究成果を著書にまとめて出版した。

平成 25 年度事業報告【文部科学省特別経費プロジェクト～大学の特性を活かした多様な学術研究機能の充実～】沖縄におけるジェンダー学の理論化と学術的実践—沖縄ジェンダー学の創出, 喜納育江(監), 117-122(1-142), 琉球大学国際沖縄研究所, 西原町, 2014. 3. 31.

- RD14004: 大湾知子: A 市内デイサービスにおける高齢者とボランティアへのアンケート調査による排尿障害に関する検討, Environmental Report, 32, 琉球大学, 西原町, 2014
- RD14005: 大湾知子: 産業祭り参加一般市民へ骨盤底筋体操の普及～保健学科学学生とともに実演教育指導～, Environmental Report, 36, 琉球大学, 西原町, 2014.
- RD14006: 大湾知子: ワールド・コンチネンス・ウィーク気持ち良く排泄できるための健康まちづくり! ほしぞら公民館から発信, コンチネンスナウ 8 月号, 東京, 2014.
- RD14007: 大湾知子: 昔の沖縄排泄事情-豚便所など-, コンチネンスナウ 12 月号, 東京, 2014.

国内学会発表

- PD14001: 砂川洋子, 照屋典子, 梅木ゆかり, 新垣沙耶, 當銘しほり: 女子大学生における子宮頸がん予防啓発に関する意識調査. 第 28 回日本がん看護学会学術集会講演集, 300, 新潟, 2014.
- PD14002: 砂川洋子, 照屋典子, 當銘しほり: 看護学生における子宮頸がん予防啓発に関する意識調査. 日本看護研究学会第 19 回九州・沖縄地方会学術集会抄録集, 43, 熊本, 2014.
- PD14003: 照屋典子, 梅木ゆかり, 砂川洋子: 養護教諭を対象とした子宮頸がんの予防・啓発に関する意識調査. 第 28 回日本がん看護学会学術集会講演集, 301, 新潟, 2014.
- PD14004: 大湾知子: 女性の尿失禁予防と対策における泌尿器科外来受診しやすさの検討～ジェンダーの視点から～, 第 21 回日本排尿機能学会, 岡山県, 2014.
- PD14005: 大湾知子: リハビリテーション・ケアに於ける 排尿アセスメントの標準化に向けて, リハビリテーション・ケア合同研究大会 ランチョンセミナー, 長崎, 2014. 11. 7.
- PD14006: 照屋典子, 當山裕子, 阿部幸恵, 砂川洋子: 卒後 6 ヶ月看護師に対する看護技術支援の検討—シミュレーション教育を活用した夜勤巡視トレーニングを実施して—. 日本看護研究学会第 19 回九州・沖縄地方会学術集会抄録集, 48, 熊本, 2014.
- PD14007: 北川明, 日高艶子, 砂川洋子, 金城芳秀, 正野逸子, 小浜さつき, 石本祥子, 照屋典子, 謝花小百合, 岡田なぎさ, 児玉裕美, 塚原ひとみ, 中嶋恵美子, 山住康恵, 生野繁子, 松浦賢長, 安酸史子: 新人看護師の看護技術習得支援プログラムを考える. 第 34 回日本看護科学学会学術集会講演集, 469, 2014.
- PD14008: 北川明, 原田直樹, 増満誠, 安酸史子, 松浦賢長, 金城芳秀, 二重作清子, 山住康恵, 砂川洋子, 佐藤亜紀, 日高艶子, 吉武美佐子, 當山裕子, 金城祥教, 福嶋龍子, 梅崎節子, 岡村純, 藤川真紀, 正野逸子, 宮林郁子: 看護系大学における特別支援を必要とする学生の行動特性確認リストの開発. 第 34 回日本看護科学学会学術集会講演集, 489, 2014.
- PD14009: 西田涼子, 大湾知子: 成人看護学実習学生の感染防止策を視点にした病床環境整備の知識と実施に関する検討, 第 14 回日本感染看護学会学術集会, 東京, 2014.
- PD14010: 兼城縁子, 大湾知子, 伊徳清貴, 芦塚陵子: 処置を行う耳鼻咽喉科医師の接触伝播防止策の視点に基づいた経時的行動観察による現状把握, 第 14 回日本感染看護学会学術集会, 東京, 2014
- PD14011: 神村美奈子, 當山千加子, 吉永成子, 兼城縁子, 大湾知子: 脳腫瘍術後患者におけるブイレクスとアルジネード摂取に関する栄養状態についての検討, 第 14 回日本感染看護学会学術集会, 東京, 2014.

- PD14012: 山名栄子, 江上千代美, 田中美智子, 鳥越郁代, 原田直樹, 加治陽子, 松浦賢長, 照屋典子, 中嶋恵美子, 清水かおり, 正野逸子, 松尾ミヨ子: 九州沖縄看護系大学 8 大学の統一コード化からみた慢性看護の現状. 日本慢性看護学会誌, 8, A106, 2014.
- PD14013: 石田智恵美, 稲留由紀子, 中山晃志, 秦野環, 照屋典子, 木村弘江, 佐藤千春, 原田直樹, 松浦賢長: 看護学生を対象とした, 国際活動実施施設における短期研修プログラムに関する研究. 第 34 回日本看護科学学会学術集会講演集, 542, 2014.

その他の刊行物

- MD14001 砂川洋子, 照屋典子(分担): 福岡県立大学看護学部戦略連携室(編): 文部科学省大学間連携共同教育推進事業「多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する教育共同体の構築」平成 25 年度年次報告書, 2014.
- MD14002 比嘉智代, 大湾知子: 排尿障害の予防と対策の経年的検討～M 島公開講座をとおして～平成 25 年度卒業研究論文集, No. 41, 89-92, 琉球医学部保健学科, 西原町, 2014. 1.
- MD14003 上里恵利香, 大湾知子: 地域住民の泌尿器科受診に関する調査～ジェンダーの視点から～平成 25 年度卒業研究論文集, No. 41, 93-96, 琉球医学部保健学科, 西原町, 2014. 1.
- MD14004 國重龍太郎, 大湾知子, 小出道夫, 藤田次郎: 院内レジオネラ感染対策における部署間連携活動支援システム構築の検討, 平成 25 年度卒業研究論文集, No. 41, 97-100, 琉球医学部保健学科, 西原町, 2014. 1.
- MD14005 大湾知子: 尿失禁予防策としての骨盤底筋体操, 健康まちづくりを琉大から発信, 沖縄産学官イノベーションフォーラム 2014 ～ライフイノベーションによる健康長寿立県を目指して～, 2014. 2. 28.
- MD14006 大湾知子: 医療福祉施設の現場に即した実践看護的な感染対策, 第 9 回医療関連感染対策セミナー in 沖縄, 沖縄タイムスホール, 2014. 3. 15.
- MD14007 大湾知子: 第 5 回記念沖縄県インフェクションコントロール研修会開催のご挨拶. 第 4 回沖縄県インフェクションコントロール研修会「医療関連および福祉施設におけるノロウイルスの感染対策と手指・皮膚消毒」抄録集, 東京, 1, 2014.
- MD14008 大湾知子: 第 8 回沖縄県 I C N ネットワークセミナー (第 31 回勉強会)「廃棄物処理における医療安全管理と感染防止対策」抄録集, 西原町, 4, 2014.
- MD14009 大湾知子, 西村かおる, 合志隆清, 平田淳子: 海洋深層水を活用した健康まちづくりバーデハウス久米島から発信!～知って得する栄養と排泄ケア・骨盤底筋体操～, 琉球大学公開講座, 15, 2014. 4. 19 (久米島町)
- MD14010 大湾知子, 西村かおる, 合志清隆, 平田淳子, 深谷幸雄, 玉木英樹, 村田幸雄: 海洋深層水を活用した健康まちづくりバーデハウス久米島から発信!～食事と運動, 安全なダイビング, 排泄ケア・骨盤底筋体操～, 琉球大学公開講座, 16, 琉球大学生涯学習教育研究センター, 西原町, 2014. 4. 19. (久米島町)
- MD14011 大湾知子, 合志清隆, 石 明寛: 女性が抱える悩みに答える健康まちづくり～無理なく生きるために～, 琉球大学公開講座, 18, 琉球大学生涯学習教育研究センター, 西原町, 2014. 5. 18. (沖縄県立博物館・美術館)
- MD14012 大湾知子, 玉城佑春, 神谷朝健, 當間嗣成, 入部綱清, 小泉禎久, 山城 豊: ワールド・コンチネンス・ウィーク: 防災に備える安全な健康まちづくり!三原区公民館から発信!, 琉球大学公開講座, 17, 琉球大学生涯学習教育研究センター, 西原町, 2014. 6. 29. (三原区公民館)
- MD14013 大湾知子, 赤嶺ゆかり, 当真隆, D.L. ヴァーン, 新垣牧子: ワールド・コンチネンス・ウィーク 気持ち良く排泄できるための健康まちづくり!ほしぞら公民館から発

信！，尿失禁と骨盤臓器脱予防のための骨盤底筋体操，琉球大学公開講座，35，琉球大学生涯学習教育研究センター，西原町，2014. 6. 22.（那覇キャンパス）

MD14014 大湾知子，平良昭子，坂東瑠美子，洲鎌則子，菅谷公男：宮古島地域住民による健康まちづくり，知っておきたい排泄ケア，琉球大学公開講座，35，琉球大学生涯学習教育研究センター，西原町，2014. 11. 1.（宮古島キャンパス）

MD14015 大湾知子：エコクリーンデーin 上原キャンパス，琉球大学医学部附属病院，HOT LINE，第 55 号，5，2014.

MD14016 大湾知子：尿失禁 4 人に 1 人悩み，骨盤底筋体操普及を，琉球新報，2014. 4. 15.

MD14017 大湾知子：トイレと感染症 清潔を保つための備えを，週刊タイムス住宅新聞第 1470 号，9，2014. 2. 28.

MD14018 大湾知子：ユニバーサルなお家の工夫 関わるすべての人を考慮，週刊タイムス住宅新聞 第 1502 号，2014. 10. 10.



在宅・慢性期看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県島嶼地域における伝統的地域力と介護に関する研究

沖縄県の小離島では、少子超高齢化が進む中、自治体独自の介護施策の展開が求められ、施設を建設し高齢者を看取る島とその体制のない島があり格差がみられる。しかし、施設整備がなされた島の高齢者の方が、島外に住む子供宅で要介護期を過ごしたいとの希望が強い結果を得ている。島嶼地域では、介護体制の整備とともに家族同様の隣人からの生活支援があり、これら伝統的な地域力や地域愛着と介護支援との関連の研究が必要とされた。平成26年より運営費交付金特別経費を受け、島嶼地域4村を対象に20歳以上住民の健康観や介護支援の提供と受領、介護期の不安や暮らしについて調査を実施した。4村の比較分析により、地域力や健康課題への取り組み、高齢者支援を分析し、地域社会の扶養能力向上にむけた提言や検討を行っている。

2. 島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成

臨床看護研究の推進や活用が求められているが、臨床現場では研究の専門知識が不足し、さらに離島では大学等の研究機関の支援を受けるのが困難である。今回、COC事業「ちゅら島の未来を創る知の津梁」の事業として配分を受け、八重山地区の看護職に対する出前講座及び継続的に研究支援を実施し、施設内発表、県内発表等をサポートした。これら看護職の研究実践力の自己評価や困難感、研究支援に対する期待などを研究し、研究機関や組織としての支援体制について検討し学会発表を行った。

3. 琉大病院看護部と看護教員との看護研究ユニフィケーション

琉大附属病院看護部と看護学教員との看護研究ユニフィケーションは継続的に実施され、集合研修や個別支援により、院内発表はもとより、県内や全国学会での発表数が増加し質的な向上がみられている。しかし、病棟単位の研究担当者は毎年変わり、自立した研究遂行能力の向上につながっていない。そこで、将来的な看護部の看護研究体制やリサーチナース育成のあり方を検討するために、看護師の研究実践力の自己評価や困難感、研究支援に対する期待などを調査し、研究支援体制について検討し学会発表を行った。臨床と教育双方で研究環境を整備する必要がある。

4. 看護学生の死生観育成と終末期患者受持ち経験との関連

看護学生の死生観の縦断的解析と終末期患者受け持った学生の経験プロセスの質的分析から、学年を経るにつれ学生の死への関心が高まり、終末期患者を受け持ち経験が解放としての死の思考を進め、安楽な旅立ちを願う方向に変化した。終末期患者受持ちは看護の意味をつかむ深い学習と内面の言語化を促し、医療者と協同して尊厳ある生を守る看護ケアを提供するプロセスであった。学生の思索を深める授業開発や教員との振り返りと言語化が重要であると示唆された。

5. 在宅ケアにおける主介護者及び訪問看護師に関する研究

わが国では超少子高齢化が進行し、地域における医療・介護・住まい・生活支援と介護予防を包括的にシステム化することが自治体の大きな課題となっている。在宅医療体制の要となる継続看護、訪問看護分野の充実をはじめ在宅看護学確立への期待は大きく、研究を深める必要がある。主介護者の認知的介護評価に関する研究から、介護継続意思を支えるには肯定的に介護を評価し、療養者との良好な関係介入ができる医療関係者の支援が重要であることが示唆された。また、臨床経験を有する看護師が訪問看護に適応していくプロセスの研究から、訪問看護新任期における失敗や傷つき体験を、訪問看護理解へとつながるステップと捉えられるよう支援することが定着促進につながる事が明らかになった。

6. ソーシャル・キャピタルと健康関連行動についての研究

ソーシャル・キャピタルとは、社会・地域における人々の信頼関係や結びつきを表す概念であり、平成25年度に始まる第4次国民健康づくり対策：健康日本21（第2次）では、健康を支え、守るための社会環境の整備に関する目標の一つにソーシャル・キャピタルの向上を掲げている。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・キャピタルが蓄積された地域では、主観的健康や抑うつ、および喫煙、飲酒、運動習慣、食習慣、睡眠などの健康関連行動に良好に作用し、とりわけその関連の大きさ（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。このように、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。

B. 研究業績

著 書

- BD14001 古謝安子：看護職と連携・協働することは何か(継続看護). In: 木下由美子編著. 新版 在宅看護論. 東京：医歯薬出版：149-167, 2014. (B)
- BD15002 古謝安子：他職種と連携・協働することは何か(多職種との連携・調整・協働). In: 木下由美子編著. 新版在宅看護論. 東京：医歯薬出版：169-183, 2014. (B)

原 著

- OI14001 Tetsuya Miyagi, Takehiko Toyosato, Misuzu Takahara, Takao Yokota. Psychological trauma among family caregivers of individuals with schizophrenia in relation to their subjective care burden, distress and stress response. *Ryukyu Medical Journal* 33: 45-52, 2014. (B)
- OI14002 Toyosato Takehiko, Minoru Takakura. Gender difference in the mediating effect of health-related behaviors on the relationship between neighborhood social capital and self-rated health among community dwelling people in a town of Okinawa. *Ryukyu Medical Journal* 33: 17-28, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001 Yasuko Koja, Takehiko Toyosato, Chikako Miyagi, Ayako Kiyuna, Yuko Kuniyoshi. Relationship between longitudinal observations of nursing students' views of life and death and experiential process of caring for terminally ill patients. 46th APACPH Conference in Kuala Lumpur P82, 2014.
- PI14002 Takehiko Toyosato, Yasuko Koja, Takao Yokota, Misuzu Takahara. Correlation with depression and the daily life obstacles due to declining of sensory function and social support among elderly. The 46th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 31, Malaysia. October 17-19, 2014.
- PI14003 Daisuke Takahara, Misuzu Takahara, Takehiko Toyosato, Takao Yokota. A study of stress factors, coping mechanisms, and overall mental health of nursing dealing with severe psychiatric symptoms in super psychiatric facilities. The 46th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 36, Malaysia. October 17-19, 2014.
- PI14004 Tetsuya Miyagi, Misuzu Takahara, Takehiko Toyosato, Takao Yokota. The relationship between post-traumatic stress disorder (PTSD) and subjective care burden and distress, stress response in family caregivers of individuals with schizophrenia. The 46th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 36, Malaysia. October 17-19, 2014.
- PI14005 Yasuko Koja, Takehiko Toyosato, Takao Yokota. Relationship between longitudinal observations of nursing students' view of life and death and the experiential process of caring for terminally ill patients. The 46th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 41, Malaysia. October 17-19, 2014.

国内学会発表

- PD14001 古謝安子, 豊里竹彦, 喜友名綾子, 宮城千賀子, 渡久地光：看護学生の死生観の縦断的観察と臨地実習における終末期患者受け持ち経験プロセスとの関連. 日本在宅看護学会誌 3巻1号：92, 2014.

- PD14002 古謝安子, 吉川綾乃, 豊里竹彦, 喜友名綾子, 國吉有子, 與座葉月: 在宅で介護する主介護者の認知的介護評価と関連要因の検討. 第 19 回日本在宅ケア学会学術集会講演集 P176, 2014.
- PD14003 渡久地光, 古謝安子, 豊里竹彦, 喜友名綾子: 臨床経験を有する看護師が訪問看護に適應するプロセス. 日本在宅看護学会誌 3 巻 1 号: 75, 2014.
- PD14004 國吉有子, 古謝安子, 豊里竹彦, 喜友名綾子, 與座葉月: 沖縄県 A 町 2 行政区の地域高齢者における健康長寿意欲と生活習慣との関連. 第 19 回日本在宅ケア学会学術集会講演集 P71, 2014.
- PD14005 上原泉, 糸嶺京子, 古謝安子, 須加原一博: ICU におけるパートナーシップナーシングシステム導入の効果. 日本集中治療医学会雑誌, 第 21 巻 Supplement, NP16-3, 2014.
- PD14006 當間実樹, 宮里義乃, 比嘉みゆき, 上原佳代, 糸嶺京子, 古謝安子: 重症患者家族のニードに関する家族と看護師の比較~ニードの重要性と満足度・達成度~. 日本集中治療医学会雑誌, 第 21 巻 Supplement, NP46-1, 2014.
- PD14007 日比野綾乃, 権藤恵子, 新垣若菜, 比嘉志野, 糸数ちえみ, 豊里竹彦: 無菌・準無菌室適應患者に対する運動療法の心理的効果の検証. 第 36 回日本造血細胞移植学会. 2014.
- PD14008 宮城哲哉, 高原美鈴, 豊里竹彦, 與古田孝夫: 統合失調症患者を抱える家族の精神的トラウマが介護上の困難・負担感およびストレスに及ぼす影響. 第 163 回琉球医学会. 2014.
- PD14009 名幸真由美, 垣花シゲ, 平安名由美子, 眞栄城千夏子, 豊里竹彦: 看護師の脳死容認及び臓器提供に関する態度と関連要因. 第 34 回日本看護科学学会学術集会, 抄録集 P67. 2014.

その他の刊行物

- MD14001 濱田愛梨, 古謝安子, 豊里竹彦: 3 歳児の就寝の早遅制・規則性と心身の健康状態の関連. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 42: 37-40, 2014.
- MD15002 上原理子, 古謝安子, 豊里竹彦: 市町村保健師の 3 歳児う蝕有病率低下をめざした母子保健活動の経験プロセス. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 42: 49-51, 2014.
- MD16003 渡嘉敷有, 古謝安子, 豊里竹彦: 訪問看護師の在宅死と看取りケアの経験プロセス. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 42: 53-56, 2014.
- MD17004 新垣博茂, 豊里竹彦, 古謝安子: 沖縄県内の市町村保健師と養護教諭の連携における促進要因と阻害要因の検討. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 42: 41-44, 2014.
- MD17005 仲田卓人, 豊里竹彦, 古謝安子: 看護師における離職とワーク・ファミリー・コンフリクトとの関連および鑑賞要因についての検討. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 42: 45-48, 2014.



老年看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 高齢者虐待に関する研究(國吉緑)

沖縄県における高齢者虐待に関する研究に取り組んでいる。今年度は施設内高齢者虐待行為に対する予防・対策について検討し、高齢者虐待予防実践プログラムへの示唆を得ることを目的に高齢者虐待防止法施行後の国内文献および沖縄県内の高齢者虐待件数、虐待事例の年次推移と状況について調査を行った。

2. 高齢者介護に関する研究(國吉緑)

これまで高齢者介護に関する研究を共同研究や卒業研究で進めてきた。沖縄県の高齢者世帯をみると単身世帯が他府県に比べ多く、家族の介護力の低下が懸念される。そこで今後の高齢者介護支援への一助とする目的で、将来高齢者介護を担うであろう大学生の老親扶養およびエイジズムに対する意識・実態調査を行った。また国は喫緊の課題として認知症対策をあげ、その戦略として新オレンジプランを策定し地域住民

に認知症理解への普及・啓発を推進している。そのことを踏まえ高齢者介護とも密接に関連のある認知症について、今年度は地域住民の一員である高校生を対象として認知症に関する知識と態度についての調査を進めている。

3. 簡易転倒転落リスクアセスメントツールの開発(東恩納)

急性期病院・大学病院の入院患者を対象とした簡易転倒転落リスクアセスメントツールの開発に取り組んでいる。2014年は、A病院における転倒転落の発生状況および原因の詳細を明らかにするため、2013年4月～2014年3月の期間に発生した転倒転落について提出されたインシデントレポートの分析を行った。

B. 研究業績

国際学会発表

- PI14001 Kuniyoshi M. Study on elderly abuse by the staffs in long-term care insurance facilities in Okinawa. The 46th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Abstract 116, 2014 Oct. 16-19; Kuala Lumpur, Malaysia.
- PI14002 Higaonna M, Toubaru K, Kajiki Y. Comparison of falls between adult and older inpatients in a Japanese university hospital: Retrospective analysis of incident reports. International Forum on Quality and Safety in Healthcare, Japan 2014, Nov. 23-24; Chiba, Japan.

その他の刊行物

- MD14001 國吉緑：高齢者施設における虐待に関する調査報告と提言. シンポジウム高齢者施設における虐待防止を今改めて考える 虐待を絶対に許さない社会をつくるために. 那覇市地域福祉助成事業プログラム pp9-16. 2014年1月29日, 那覇市.
- MD14002 東恩納美樹：病態生理+フィジカルアセスメント 患者さんがみえる! 症状別アセスメントカアップセミナー 発疹. プチナース, 23/2: 12-21, 2014.



A. 研究課題の概要

1. 沖縄県の中学生・高校生の親性準備状態と関連する心身の健康状況調査(大嶺ふじ子)

一般に女性に求められるものの一つである[母性]は自己犠牲や自己主張抑制といった側面を多く含むものと受け取られているため、必ずしも女子にとって受容しやすいものではないと考えられる。近年、女性の高学歴化、就学率・社会進出の増加に伴い、結婚・出産後も継続して働く人が増え、また、核家族化が進んでいることから養育環境は変化してきている。したがって、本研究では、親になるための準備状況を[母性準備性]としてではなく、男子も含む[親性準備性]として考察することにした。親性の形成要因の一つとして家庭環境、特に両親との関係、成育史、社会文化的な影響などがあげられており、特に、沖縄独特の養育環境、社会背景と親性準備性は何らかの関連があると思われる。沖縄は都道府県別にみると出生率・離婚率が高く、母親になることに関して、他県に比べ抵抗が少ないように見受けられる。また、長寿県であることから、高齢者とくに祖父母が果たす家族役割は高いと考えられる。そのような社会的特性と親性準備性には何らかの関連があると思われる。また、2007年度の中高生の入部率は90.8%であり、運動部が73.6%、文化部が17.2%であり、思春期の健康と大きく関連する活動である(Wikipedia)。そのため、部活動は女性の月経現象や女性としての成熟や母性発達に様々な影響を及ぼしていると考えられる。

そこで、沖縄県内の中学生・高校生を対象に、親性準備性、家庭環境(親子関係、孫-祖父母関係)、結婚・出産・乳幼児への好意感情、育児への積極性、また、女子においては、月経の状況を心身面から調査し検討している。

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(遠藤由美子)

少子高齢化が叫ばれる中、少ない孫に複数の祖父母が関わる時代を迎えている。祖父母にとって子や孫の存在は大きな心の支えとなる一方で、近年の祖父母は就業や社会活動への意欲が高く、子や孫との実際の付き合いの密度は以前に比べて希薄化していると指摘されている。現代では、自分の個としての生き方と、孫を育て、子世代を支えるということをバランス良く叶えることが今日的な祖父母役割として求められている。しかし、それは必ずしも容易なことではない。祖父母年齢は、加齢に伴う心身両面が変動する時期であり、育児支援において子世代と同様の健康状態や体力を維持することは難しい。近年は男女ともに生物学的機能の衰退に伴う不定愁訴が存在すると指摘されている。また、社会的役割の変化に伴い心理社会的にも老年期への移行が必要となる。20、30

年ぶりに乳幼児の世話にあたる祖母や、仕事のため自分自身の子育てに関与し難かった祖父は、今日的な育児方法に対して様々な戸惑いや不安を感じる可能性がある。

乳幼児を育てる親たちにとって、同居、核家族にかかわらず、祖父母は重要なサポート源である。すなわち、祖父母の孫育てを支援するということは、子育てをめぐる重要な社会資源を育成することと考えられる。しかし、急速に広まった子育て支援に比べ、直接的、あるいは子世代を通じて間接的に孫に影響を与える祖父母の孫育て支援は未だ少なく、その課題や支援ニーズに関する報告も少ない。

以上から、本研究では祖父母の孫育てに関するニーズや心身の健康を調査し、孫育てに関わる祖父母の支援策を検討する。(本研究は、山形大学、琉球大学の共同研究である)

3. 妊娠期の栄養摂取状況が出生体重および母乳分泌に及ぼす影響(玉城陽子)

過去50年間20代と30代のいわゆる妊孕世代女性のBMIは急激に減少し、やせの比率が増加している。わが国では、肥満と妊孕世代のやせが増加するという、先進国のなかでも極めて特異な栄養状態を示している。妊娠前の体格が[やせ]の場合、妊娠期の体重増加量が9kg未満になると、低出生体重児のリスクが高まるといわれている。出生体重はこの30年来減少傾向にあり、出生体重の低下は胎内の栄養環境の悪化により生ずる現象で、成人病胎児期発症説から将来の成人病(生活習慣病)の多発が危惧されている。

2000年の平均寿命の都道府県順位は、沖縄県の女性は1位であったが、男性は26位となり全国平均をも下回ったと2002年12月の地方紙の一面にとりあげられた。また、県別DM年齢調整死亡率の推移をみると、1975年では男47位・女43位であったのが、2005年には男女共1位になっている。長寿大国であった沖縄県の健康状態が危機的な状態にあることがうかがえる。

母乳栄養の効果は、従来から知られていることに加え、最近では肥満をはじめとしたメタボリック・シンドロームを予防するという観点から、注目されている。1・2型糖尿病、高コレステロール血症等の慢性疾患のリスクを軽減するといわれている。しかし、母乳栄養率は0ヶ月時、1ヶ月時それぞれ、1985年59.9%、49.5%、1995年52.0%、46.2%、2005年48.6%、42.4%と減少傾向にある。

そこで、母乳栄養推進の立場から、妊娠期の栄養摂取状況と出生体重および母乳分泌への影響を明らかにすることを目的として調査を実施している。

4. 女子大生の月経・基礎体温と生活習慣・食習慣との関連-生活習慣・食習慣改善プログラム作成のための事前調査-(玉城陽子)

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つとして临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。

当学科では、2010年まで、母性看護学の講義の一環として、自己の健康の意識を高めるとともに、母性機能活動、一般健康状態を評価する能力を養うことを目的として、学生自身の基礎体温測定、頸管粘液の変化を記録することを課題としていた。これらの記録は、定期的に提出してもらいコメントし、相談を受けていた。

1983～1986年度・1998～1999年度入学学生とその後10年を経過した1998～1999年度入学学生の基礎体温記録を比較し、年

代的な差異があるのかを分析した。全周期正常のものが年々減少し、異常と正常を繰り返している不安定な学生が増加していることがわかった。

さらに、1983～1986年度・1998～1999年度入学学生に対して、学生時の不安定な月経周期のその後の生殖機能への影響、および後ろ向き調査での学生時の月経周期に影響を及ぼしていた生活習慣について追跡調査を実施した。在学時に、無排卵型であったものの33.3%が不妊治療をしており、排卵型であったものの2倍であった。黄体機能については、在学時に正常型と異常型の不妊治療率は変わらなかった。無排卵型であった学生の50.0%がダイエットを経験しており排卵型の2倍であった。

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ための基礎資料として、月経・基礎体温と生活習慣や食習慣との関連を検討することを目的に調査を実施している。

B. 研究業績

原 著

- OI14001: Gima T, Shikenbaru R, Tsujino K, Hokama T, Omine F, Endoh Y, Tamashiro Y. (B)
Characteristic features of sleeping habits of 3-year-old infants in Okinawa, Japan. Ryukyu Medical Journal 33: 29-40, 2014.
- OD14001: 山口咲奈枝, 佐藤幸子, 遠藤由美子. 未就学児をもつ父親の育児行動と母親の育児負担感との関連. 母性衛生 54: 495-503, 2014. (B)
- OD14002: 漆山歩, 山口咲奈枝, 遠藤由美子, 佐藤幸子. 病院に勤務する女性看護職者の月経前症候群(PMS)と労働効率との関連. 北日本看護学会誌 17: 1-9, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001: Endoh Y, Tamashiro Y, Omine F, Gima T, Tsujino T, Takemoto R. Frequency of participation in child rearing, physical activities and health-related QOL by age groups among grandmothers in Okinawa, Japan. The 46th APACPH Conference, Kuala Lumpur, 2014 Oct 17-19.
- PI14002: Tamashiro Y, Endoh Y, Omine F, Gima T, Tsujino K. The Relationship between the Maternal Nutrient Intake, the Physiological Factors and Birth Weight of the Term Infants in Okinawa. The 46th APACPH Conference, Kuala Lumpur, 2014 Oct 17-19.
- PI14003: Tsujino K, Murakami K, Kutsunugi S, Gima T, Omine F, Endoh Y, Tamashiro Y, Suzuki M, Takeuchi K. Practices in the "Project to promote postgraduate genetic nursing

education in Yamaguchi ” in Japan. World congress on Nursing and Genomics, Arizona, 2014 Nov 7-9.

国内学会発表

- PD14001: 藤田愛, 山口咲奈枝, 佐藤志保, 佐藤幸子, 遠藤由美子. 産後4か月の母親の朝食欠食習慣に関連する要因の検討. 日本看護研究学会第40回学術集会, 奈良市 2014年8月24日.
- PD14002: 遠藤由美子, 田中幸子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子, 儀間繼子, 辻野久美子. 看護学生が理想とするワークライフバランスと職業意識. 日本看護研究学会第19回九州・沖縄地方学術集会, 熊本市, 2014年11月8日.
- PD14003: 辻野久美子, 沓脱小枝子, 村上京子, 儀間繼子, 大嶺ふじ子, 遠藤由美子, 玉城陽子, 鈴木ミナ子. 自閉症スペクトラム障がい児の療育ボランティアに参加した看護学生における障がい理解のプロセス. 第34回日本看護科学学会学術集会, 2014年11月29-30日.

その他の刊行物

- MI14001: Hirata M, Omine F. Factors affecting the learning implementation of in-service training in South Sudan. Thesis for Master of Health Sciences, 2014.
- MD14001: 西銘綾野, 仲間しおり, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子. 祖母の育児支援行動と身体活動量, 健康関連 QOL(第1報)-実態調査-, 平成25年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 41: 9-12, 2014.
- MD14002: 仲間しおり, 西銘綾野, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子. 祖母の育児支援行動と身体活動量, 健康関連 QOL(第2報)-健康関連 QOL に関連する要因の検討-, 平成25年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 41: 13-16, 2014.
- MD14003: 奥平真希子, 中石菜奈, 玉城陽子, 大嶺ふじ子, 遠藤由美子. 非妊時 BMI からみた妊娠期の体重増加と食事摂取の関係. 平成25年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 41: 1-4, 2014.
- MD14004: 中石菜奈, 奥平真希子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子, 遠藤由美子. 新生児出生体重と妊娠経過との関連. 平成25年度琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No. 41: 5-8, 2014.
- MD14005: 遠藤由美子. 中高年女性看護職者の健康. 基盤研究 B 成果報告書中高年看護職者のセカンドキャリア就労支援に関する経験的研究: 41-44, 2014.
- MD14006: 遠藤由美子, 田中幸子, 藤本哲史, 酒井一博, 落合信寿, 大平剛士, 吉原直樹. 中年期にある女性看護職の自覚症状と関連要因. 基盤研究 B 成果報告書中高年看護職者のセカンドキャリア就労支援に関する経験的研究: 141-177, 2014.



小児看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 自閉症スペクトラム障害のある子どもと家族への看護支援(辻野)

自閉症スペクトラム障害(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。

2014年度は博士前期課程学生、学部生共に、発達障がい看護に関する研究を行い、学位取得等の成果を得た。以下は、各研究課題である。

修士論文(博士前期課程)

発達障がい児への看護上の対応困難経験に影響を及ぼす要因の検討

卒業論文

特別支援学校卒業生の生活の実態と福祉との連携～軽度知的障がいのある人に焦点をあてて

特別支援学校卒業生の就職の実態と障害者就業・生活支援センターとの関わり

発達障がい児への看護師の対応プロセス

2. 先天異常をもつ子どもと家族への看護支援(辻野)

先天異常をもつ子どもの発達支援・育児支援には、遺伝看護の知識と実践能力が重要である。特に稀な先天異常につい

ては、症状や生育歴など医学的情報は十分とは言えず、看護に関する知識や情報は皆無に等しい。本研究室では個々の先天異常について、発達と育児に関連した問題を丁寧に分析し、看護的支援方法の確立を目指している。

2014年は、10月25-26日の2日間、本学部臨床講義棟において、「日本遺伝看護学会第13回学術大会」を開催し、大会長・事務局として学会運営をおこなった。関連演題も5題発表した。

3. 小児の睡眠に関する研究(儀間)

沖縄県は就寝時刻が全国平均の22時以降になる幼児の児の割合は多く、特に3歳児が最も多い。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と考えられるが、意識の内容等を詳細に報告したものは少ない。そこで本研究では、沖縄県の3歳児の睡眠状況を調査し、児の就寝時刻と保護者の意識について検討した。1回目の調査対象地域は沖縄県の都市部2市、2回目の調査対象地域は中北部2市で、3歳児の睡眠習慣と保護者の睡眠に対する意識調査を行った。遅寝をしている子どもは、テレビの視聴時間を制限している親が少なく、子どもの生活リズムの乱れが推察された。子どもの健全な睡眠習慣を確立するためには、保護者が睡眠の大切さを理解して実行できるように、国や公的機関による啓発に加えて、沖縄県の地方のレベルでの対抗策がとられなければならないと発表した。3回目の調査は、離島と本島の違いを検討する予定である。3歳という年齢は基本的な生活習慣を形成する時期であり、幼児期の睡眠習慣は児童期以降も継続すると報告もあり、生活習慣を確立するための育児支援を検討する。

B. 研究業績

原 著

OD14001: Tsugiko Gima, Risa Shikenbaru, Kumiko Tsujino et al.: Characteristic features of sleeping habits of 3-year-old infants in Okinawa, Japan, Ryukyu Medical Journal. 33 (1~3): 17~28, 2014. (B)

OI14002: Leong MC, HoJC, Lee PC, Hokama T, Gima T, et al.: Risk Perception of Nuclear Power Plants Among University Students in Northeast Asia After the Fukushima Nuclear Disaster. Asia Pac Jpublic Health. 2014. (A)

国際学会発表

PI14001: Kumiko Tsujino, Kyoko Murakami, Saeko Kutsunugi, Tsugiko Gima, et al.: Practices in the "Project to Promote Postgraduate Genetic Nursing Education in Yamaguchi"

in Japan, International Society of Nurses in Genetics World Congress on Nursing and Genomics, Scottsdale Arizona, USA, 2014.

PI14002: Yumiko Endoh, Yoko Tamashiro, Fujiko Omine, Tsugiko Gima, Kumiko Tsujino. FREQUENCY OF PARTICIPATION IN CHILD REARING, PHYSICAL ACTIVITIES AND HEALTH-RELATED QOL BY AGE GROUPS AMONG GRANDMOTHERS IN OKINAWA, JAPAN. The 46nd APACPH Conference Kuala Lumpur. 109-10, 2014.

国内学会発表

PD14001: 鈴木ミナ子, 辻野久美子, 上間藤那, 儀間繼子: 発達障がい の 遺 伝 性 に 対 す る 看 護 職 の 認 識. 日 本 遺 伝 看 護 学 会 誌 13(1): 35, 2014.

PD14002: 神里千尋, 伊波沙織, 儀間繼子, 辻野久美子: 原子力発電所の危険性に関する沖縄県の大学生の意識 第一報 対象の基本属性による原子力発電所に対する認識の違い. 日本遺伝看護学会誌 13(1): 42, 2014.

PD14003: 伊波沙織, 神里千尋, 儀間繼子, 辻野久美子: 原子力発電所の危険性に関する沖縄県の大学生の意識 第二報 原子力発電に対する認識と危険度の認知との関連. 日本遺伝看護学会誌 13(1): 43, 2014.

PD14004: 村上京子, 沓脱小枝子, 飯田加寿子, 竹内久美子, 辻野久美子, 伊東美佐江: 高年妊娠で出産した女性のリスク認識と情報選択に対するニーズ. 日本遺伝看護学会第13回学術大会 13(1): 26, 2014

PD14005: 竹内久美子, 村上京子, 辻野久美子: NICU 看護師の親子関係形成ケア実践に関する研究 通常における親子関係形成ケアと先天異常が疑われる際のケア. 日本遺伝看護学会誌 13(1): 31, 2014.

PD14006: 沓脱小枝子, 辻野久美子, 村上京子, 飯田加寿子, 竹内久美子: プラダーウィリー症候群をもつ子どもと家族への看護. 第37回日本小児遺伝学会学術大会

PD14007: 辻野久美子, 沓脱小枝子, 村上京子, 儀間繼子, 大嶺ふじ子, 遠藤由美子, 玉城陽子, 鈴木ミナ子: 自閉症スペクトラム障がい児の療育ボランティアに参加した看護学生における障がい理解のプロセス. 第34回日本看護科学学会学術集会講演集 610, 2014.



国際地域保健学分野

A. 研究課題の概要

1. 地域保健強化がインフラや人的資源等によって困難が多い、後発開発途上国の僻地における強化策を明らかにし政策に還元する研究を実施している。教室では後発開発途上国ラオスの貧困僻地郡であるセボン郡を研究フィールドとして開発してきたが、2014年はこの研究フィールドでの研究成果を発刊した。一つは、携帯電話による末端保健医療機関と村落保健ボランティアのコミュニケーション強化が、保健医療情報報告等の村落ボランティアのパフォーマンス改善につながり、地域保健強化の底上げに効果があったことを報告した。二つ目は、村落ボランティアのもつソーシャルキャピタルを測定しそれが村落ボランティアのパフォーマンスに影響していることを明らかにした。このことから村落ボランティアの選出時にソーシャルキャピタルを考慮して人選することを提言した。これらの研究結果は、ラオス国において保健研究結果の政策還元のために実施されている国家ヘルス研究フォーラムにラオス側共同研究者とともに報告され、政策策定者への還元されている。また他地域の地域保健研究として、ニジェールにおけるマラリア対策研究において蚊帳の管理、ネパールにおけるエイズ対策研究において家庭からのサポートの効果についての研究に成果を得て報告している。

世界的な学校保健の普及を教室の研究課題のもう一つの柱としている。2014年は国際学校保健ネットワーク会議に招へいされ、アジア地域の学校保健の進展と、新しい国連開発目標に関連した学校保健の戦略策定についての研究を発表した。(小林)

2. CGMS を用いた糖尿病療養支援に関する研究

CGMS は、一定の間隔で継続的な血糖測定を可能とする血糖測定器である。CGMS を用いた患者6名を対象に半構成的インタビューを行い、その語りを Grounded Theory Approach にて分析した。その結果【偏った食行動の気づき】と【合併症の不安と恐怖】の2つのコアカテゴリーが抽出された。カテゴリーの関連から現象1「CGMSの装着体験」、現象2「合併症の不安と恐怖」、現象3「有益であった支援」が見出された。CGMS 装着体験は糖尿病と真摯に対峙する機会となり、可視化できるグルコースの連続したグラフを通して偏った食行動の気づきを得ていた。気づきは療養生活改善へのモチベーションを高めることが見出された。こられのことから、CGMS は糖尿病個別療養への教育支援ツールとして有用であることを報告した。(具志堅)

B. 研究業績

原 著

- OI14001 Nonaka D, Pongvongsa T, Nishimoto F, Nansounthavong P, Hongwei J, Vongsouvanh A, Moji K, Phongmany P, Kobayashi J. Successful mobile phone network-based approach to integration of the health care system in rural Laos: strengthening lay health worker performance. *Rural and Remote Health* 14: 2588, 2014. (A)
- OI14002 Sato Y, Pongvongsa T, Nonaka D, Kounnavong S, Nansounthavong P, Moji K, Phongmany P, Kamiya Y, Sato M, Kobayashi J. Village health volunteers' social capital related to their performance in Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional study *BMC. Health Services Research* 14: 123, 2014. (A)
- OI14003 Nonaka D, Maazou A, Yamagata S, Oumarou I, Uchida T, Jg Yacouba H, Toma N, Takeuchi R, Kobayashi J, Mizoue T. Can Long-lasting Insecticide-treated Bednets with Holes Protect Children from Malaria?. *Trop Med Health* 42(3): 99-105, 2014. (A)
- OI14004 Poudel KC, Palmer PH, Jimba M, Mizoue T, Kobayashi J, Poudel-Tandukar K. Coinfection with hepatitis C virus among HIV-positive people in the Kathmandu Valley, Nepal. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 13(3): 277-83, 2014. (A)
- OI14005 Shrestha S, Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Kobayashi J, Pandey BD, Yasuoka J, Otsuka K, Jimba M. Perceived family support and depression among people living with HIV/AIDS in the Kathmandu Valley, Nepal. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 13(3):

214-22, 2014.

国際学会発表

- PI14001 The current situation and future aspects of school health in low and middle income Asian countries ASCD-ISHN School Health Symposium Taipei, Taiwan 14-15, Nov. 2014.

国内学会発表

- PD14001 アジアにおけるネットワークと政策マネジメント支援 ミニシンポジウム:学校保健国際保健医療学会. 東京, 11/1-3, 2014.
- PD14002 具志堅美智子, 石川春美. CGMS を糖尿病療養支援ツールとして用いた効果を検討した一事例. 日本糖尿病教育・看護学会誌 18:137. 2014.
- PD14003 オムラー由起子, 玉城和美, 赤嶺瑠香, 呉屋秀憲, 具志堅美智子, 糸数ちえみ, 竹本のぞみ, 上原盛幸, 益崎裕章. CGMS を用いた糖尿病療養支援効果の検討—GTA 分析にて—. 第 51 回日本糖尿病学会九州地方会, 121. 2014.

その他の刊行物

- MI14001 Takahashi K, Kobayashi J, Kakimoto K, Nakamura Y Global Health Action: surviving infancy and taking first steps - the window is open, new challenges for existing niche may enlighten global health Glob Health Action 7: 23123, 2014.
- MI14002 野中大輔, 柴沼晃, 具志堅美智子, 小林潤, 神馬征峰. 課題別研修「エビデンスに基づく公衆衛生計画立案」. 独立行政法人国際協力機構. 平成 26 年 7 月



地域看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄の文化に根ざした看護研究

沖縄の中高年の心の健康やユイマールに関する研究、及び方言に関連した看護援助に関する研究に取り組んでいる。

2. 看護者のキャリア開発に関する研究

保健師人材育成プログラムの開発に取り組み、沖縄県宮古島市や那覇市の保健師を対象に新任者、中堅者、管理者の3者にOJT(On the Job Training)とOff-JT(Off the Job Training)を組み合わせた現任教育プログラムを実践している。保健師として必要な知識・技術を獲得する時期およびそれを促進させる要因を明らかにすることを目的に、平成23年から5年間のコホート調査・研究「保健師が一人前に成長する過程に関する縦断研究」を開始した。その成果については平成26年度沖縄県公衆衛生学会で発表し、沖縄県公衆衛生学会誌に掲載された。また、中堅看護師の看護の質向上を目指した

効果的な看護継続教育に関する研究に取り組んでいる。

3. 保健師と母子保健推進員との協働に関する研究

保健師が住民の力を活かした健康な地域づくりを行う技術について研究を行っている。現在は母子保健分野で活動しているボランティアである母子保健推進員と保健師との協働のあり方について質的・量的に研究を行っている。

4. 子どもの虐待予防に関する研究

「こども虐待ボーダーライン事例に対する保健師等の支援実践ーネグレクト事例に対する支援ー」について取り組み、その成果については学会発表、論文発表を行う予定である。また、地域で生活している子ども虐待ボーダーライン事例に対する保健師の支援を充実させるための技術等について保健師へインタビューを実施していく予定である。

B. 研究業績

著 書

- BD14001: 當山裕子: 第3章地域全体への公衆衛生看護技術第1節人々(集団)への支援. 公衆衛生 (B) テキスト第2巻公衆衛生看護技術, 51-83, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2014.
- BD14002: 小笹美子: 第1章ヘルスプロモーション(地域の健康づくり)5へき地(僻地)・島嶼保健. 公衆衛生看護学テキスト第3巻公衆衛生看護活動I: 76-90, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2014. (B)

国際学会発表

- PI14001: Hajime Mizuno, Yuko Toyama, Yoshiko Ozasa, Miyoko Uza: Relationship between eating behavior, frequency of visiting fast food restaurants and izakayas, and overweight and obesity in Okinawan workers. 46th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, 165-166, 2014.

国内学会発表

- PD14001: 當山裕子, 友利悦子, 砂川早百合, 仲里美智子, 蔵根瑞枝, 富里トモ子, 大坪徳江, 永山さなえ, 外間知香子, 永吉ルリ子: 沖縄県内の保健師現任教育の現状～沖縄県看護協会職能委員の調査より～. 第46回沖縄県公衆衛生学会抄録集: 33-36, 2014.
- PD14002: 水野創, 當山裕子, 小笹美子, 宇座美代子: 沖縄県3企業に勤める勤労者のファーストフード店や居酒屋利用と肥満との関連. 第73回日本公衆衛生学会総会講演集: 355, 2014.

その他の刊行物

- MI14001: 小笹美子, 當山裕子, 具志堅徳仁, 仲里可奈理, 新垣友美乃, 瑞慶覧曜司, 眞野みゆき, 玉城広太, 外間知香子, 伊野波盛都, 宇座美代子: 行政機関に勤務する1～5年目保健師の保健師業務到達度ー一人前に関する自己評価ー. 第44・45回沖縄県公衆衛生

学会誌： 71-75, 2014.

- MI14002: 水野創, 小笹美子, 世嘉良和希, 當山裕子, 宇座美代子: 沖縄県の民生委員児童委員のファーストフード利用状況と健康習慣の関連. 第 44・45 回沖縄県公衆衛生学会誌: 31-35, 2014.
- MI14003: 世嘉良和希, 小笹美子, 水野創, 當山裕子, 宇座美代子: 民生委員の地域とのつながりと災害への備え. 第 44・45 回沖縄県公衆衛生学会誌: 55-59, 2014.
- MI14004: 山里紘美, 小笹美子, 當山裕子, 宇座美代子: 若者の家族凝集性と老親扶養意識の関連. 第 44・45 回沖縄県公衆衛生学会誌: 66-70, 2014.



精神看護学分野

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みられる。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. 地域高齢者のスピリチュアリティが身体及び心理社会的要因に及ぼす影響についての検討

高齢者が加齢のプロセスで重要となる霊性といったスピリチュアリティは、老いの受容を促進し、幸福感や自己実現へのモラルに影響することが考えられる。本研究は、地域高齢者のスピリチュアリティと高齢者の日常生活や性格、心身の状況、さらに社会活動性や性別、地域支援ネットワークなど生活の質(Quality of life)に及ぼす影響について検討し、身体・心理・社会・霊的側面を包含したモデル構築を行うことを目的とする。

3. 統合失調症患者家族のPTSD (Posttraumatic Stress Disorder)と負担、ストレス

精神障害者の自立を支援していく上で、家族の果たす役割は大きく、患者家族に係わる要因が患者の再発や社会的機能に多大な影響を与える一方で、病気の理解や患者への対応の困難さ、経済的負担など、患者家族の抱える介護・療養上の負担は深刻である。とりわけ、精神障害のなかでも統合失調症は慢性化しやすく、社会的偏見やスティグマなど、まわりの積極的理解や社会的支援が得られにくいことなど、家族は心理・社会的に過重な負担を強いられている実情がある。統合失調症者の精神症状悪化時の幻覚や妄想状態にともなう急性期の症状が、家族の心的外傷後ストレス障害(post-traumatic stress disorder: 以下PTSD)の発症に関与し、家族の受け入れ意識にも影響することが報告されている。本研究は、統合失調症患者を抱える家族を対象に、患者の急性期状態にともなう精神症状が家族のPTSD傾向に及ぼす状況を明らかにし、介護上の主観的困難・負担感あるいは心理的ストレス反応への影響について検討することを目的とする。

4. 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。具体的には、フォーカスグループインタビューによるカウンセリングの手法により患者の急性期精神症状や患者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。本介入による、患者の疾患や症状、対処行動に対する家族の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

原 著

OD14001: Miyagi T, Toyosato T, Takahara M, Yokota T: Psychological trauma among family (A) caregivers of individuals with schizophrenia in relation to their subjective care burden, distress and stress response. 琉球医学会誌 33 : 45-52, 2014.

症例報告

- CD14001: 饒平名かおり, 長嶺栄子, 平良成子, 伊良皆美香, 與古田孝夫: 神経性食欲不振症患者のアサーティブトレーニングプログラムの看護介入効果の検証. 平成 24 年度琉球大学医学部附属病院看護部年報: 281-285, 2014.

国際学会発表

- PI14001: Toyosato T, Koja Y, Yokota T, Takahara M: Correlation with Depression and the Daily Life Obstacles Due to Decrease of Sensory Function and social Support among Elderly. The 46th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 115, Malaysia 2014.
- PI14002: Takahara D, Toyosato T, Yokota T: A study of Stress Factors, Coping Mechanisms, and the Overall Mental Health of Nurses Dealing with Patients with Severe Psychiatric Symptoms in Super Psychiatric Facilities. The 46th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 184, Malaysia 2014.
- PI14003: Miyagi T, Toyosato T, Takahara M, Yokota T: The Relationship between Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) and subjective Care Burden and Distress, Stress Response in Family Caregivers of Individuals with Schizophrenia. The 46th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Abstract 186, Malaysia 2014.

国内学会発表

- PD14001: 宮城哲哉, 高原美鈴, 豊里竹彦, 與古田孝夫: 統合失調症患者を抱える家族の精神的トラウマが介護上の困難・負担感およびストレス反応に及ぼす影響. 第 163 回琉球医学会例会, 西原町, 2014.



生体代謝学分野

A. 研究課題の概要

(1) 沖縄自生植物に見いだされたPARP阻害作用物質の同定(田中)

ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP)は、NAD⁺のADPリボース部分を標的タンパク質分子の特定のアミノ酸に結合させ、そのADPリボースに順次ADPリボースを結合してポリADPリボース (PAR) 鎖をつくる酵素である。PARPファミリーのなかで量的に多く、且つDNA断端に結合して活性化するPARP1は、PAR合成を介してDNA修復過程に関与していることから、BRCA1/2 遺伝子 (breast cancer susceptibility gene 1 and 2) 変異陽性卵巣癌治療における標的として特に注目されている。

筆者は、天然化合物中に新規のPARP阻害薬候補となる物質を見いだすことを目的とし、沖縄県工業技術センターの研究者と協力して研究を実施した。結果、特定の沖縄自生植物から新規のPARP1阻害物質を分離同定した。PARP阻害化合物 (仮にAQ1, AQ2と命名) は元の乾燥粉末の約0.08%, 0.16%重量に相当し、質量分析に基づく両者の分子量は等しく、NMR解析の結果を勘案すると、AQ1とAQ2は異性体の関係にあると推測された。又、AQ1とAQ2のPAR合成に対するIC₅₀は、 μg オーダーであった。本研究成果は、H27年開催の学会にて発表予定。

(2) p73ファミリーに属するDNp73 α の特異的機能と一次構造との関連性の解析(田中)

p73はp53同様に癌抑制因子として知られ、スプライシングの違いでC末端側アミノ酸配列が異なる7種類の存在が報告されている。一方、イントロン3に位置するもう一つの転写開始点からの転写により、N末端側に位置する転写調節領域を欠く変異型のDNp73が発現することが知られている。DNp73は、p53やp73に対してドミナントネガティブにはたらくことが知られているが、以前筆者はDNp73のうち、完全なC末端領域を有するDNp73 α に未知の機能として、NF κ BおよびHSF-1の活性化作用があることを報告した。この特殊な機能と一次構造の関連性を明らかにするため、C末端側のアミノ酸配列に着目し、種々の配列をコードする塩基配列をp53 cDNAに結合したキメラ遺伝子を細胞に発現させ、そのC末端領域の一次構造と特異的機能との関連性の解析をさらに進めつつある。

(3) アンモニアプラズマを利用し作製した抗体集積化磁性ナノ粒子を用いたサルモネラ濃縮法の開発(作道)

本研究ではガスプラズマ技術を応用して効率的にアミノ基を表面修飾した磁性ナノ粒子を作製し、サルモネラに選択性を持つ抗体を多数結合させた抗体集積化磁性ナノ粒子を用いた高感度検出系の開発を行った。直流アーク法により作製したグラフェン層でカプセル化された磁性体ナノ微粒子を、ア

ンモニアの雰囲気下発生させた高周波プラズマ [radio-frequency (RF) plasma]の中に暴露することで、表面にアミノ基を修飾させた。そこに、カップリング剤であるSPDP (*N*-Succinimidyl 3-(2-pyridyldithio)propionate)を反応させ、アミノ基とサルモネラのO抗原に対する抗体を架橋し、抗体集積化磁性ナノ粒子を調製した。そして、 10^5 CFU (colony forming unit) /mlの濃いサルモネラ懸濁液や 10^2 CFU/mlの薄いサルモネラ懸濁液、それぞれ10 μL を500 μL のPBS (リン酸緩衝液)で希釈した後、抗体集積化磁性ナノ粒子と混和・反応させ、それらを磁気フィールドを用いて回収した。得られた磁性ナノ粒子を寒天培地に蒔き、コロニーをカウントして、濃縮率および回収率を計算した。その結果、本方法により濃縮されたサルモネラは濃い懸濁液で70.9倍 (34.1%)、薄い懸濁液で27.5倍 (回収率18.9%)の濃縮率を示した。さらに、比較のため、市販の磁性ビーズであるDynabeads[®] anti-*Salmonella*と同様な方法で解析したところ、濃い懸濁液で5.7倍 (回収率8.2%)、薄い懸濁液で0.97倍 (回収率8.1%)の濃縮率となった。このため、プラズマ技術を応用して作製した抗体集積化磁性ナノ粒子は、既存の磁性ビーズよりも高効率にサルモネラを濃縮・回収することができ、前処理として用いることで、検査の感度や確度を上昇させることができるものと考えられた。

(4) ガスプラズマ技術を応用した新しい農産物殺菌処理装置の開発(作道)

食の安全に対する意識の高まりに伴い、農薬を利用しない農産物殺菌法が求められつつある。本研究では、果実の選果等に利用されるローラーコンベアーを模した形状のプラズマ生成装置 (ローラーコンベアー型プラズマ装置)を用い、黒腐病菌 (*Xanthomonas*)の殺菌効果の検証を行った。さらにローラーコンベアー型プラズマ装置の殺菌作用機序についても解析を行った。

直径30mmのプラスチック棒の外にアルミニウム板とそのさらに外側にシリコンシートを巻いた構造をした電極を50mm間隔で複数配置し、高電圧電源 (10 kV peak to peak, 10 kHz)に接続した。電源に接続した高電圧電極と、接続していない接地電極を交互に配置し、それらの間にアルミニウムプレートを接触させる形でプラズマを発生させた。供試菌株はアブラナ科作物に感染する作物病原性細菌である*Xanthomonas campestris* pv. *campestris* NGM120310-14 (*Xcc*)を用いた。滅菌水に懸濁した*Xcc* 20 μL をアルミプレート上で乾燥させた後、大気圧条件下で空気を原料とするプラズマを発生させ、*Xcc*の処理を行った。プラズマ処理後は、寒天培地にて60時間、25°Cで培養を行った。そして、得られたコロニーをカウント

することでCFUを算出した。また、プラズマ処理が*Xcc*の菌体表面に与える影響を解析するために、透過型電子顕微鏡 (SEM) による観察を行った。さらに、ローラーコンベアー型プラズマ装置稼働時に発生する殺菌因子の解析を行うために、各種ケミカルインジケーター (CI) を用いて、紫外線 (UV-A)、過酸化水素、温度、亜硝酸イオン (NO_2^-)、硝酸イオン (NO_3^-) の産生量を測定した。プラズマ装置稼働時に発生するこれらの殺菌因子が*Xcc*の不活化にどの程度寄与しているかを調べるため、*Xcc*に対しUV-A処理、過酸化水素処理、パーオキシナイトライト (ONOO⁻) 処理、熱処理をそれぞれ単独で行った。これらの解析によりプラズマ装置稼働時に発生する因子がどの程度*Xcc*の殺菌に寄与しているか調べた。

ローラーコンベアー型プラズマ装置で*Xcc*のプラズマ処理を行った結果、生菌数は2分処理までで 7.0×10^6 CFU/mlから 9.4×10^5 CFU/mlまで有意に減少し、5分処理以内に検出限界

以下となった。SEM観察の結果、プラズマ2分処理で菌体表面が滑らかに変化した様子が確認された。CIを用いて装置稼働時に発生する各種殺菌因子の産生量を解析した結果、UV-A、過酸化水素様物質、 NO_2^- 、 NO_3^- の産生量は2分間でそれぞれ193 mJ/cm²、13.6 mg/L、127 mg/L、266 mg/Lであった。また、装置5分稼働時までにプラズマ発生箇所の温度は27°Cであったことから、ローラーコンベアー型プラズマ装置による殺菌作用機序において、熱は関与していないことが示唆された。装置から発生したプラズマに由来する各殺菌因子の殺菌寄与率を算出した結果、UV-A、過酸化水素、亜硝酸イオン、硝酸イオンでそれぞれ0.04%、13.2%、42.6%、0%であった。これらの結果からローラーコンベアー型プラズマ装置から発生する過酸化水素や亜硝酸イオンが主な殺菌因子として*Xcc*の殺菌に寄与しているものと考えられた。

B. 研究業績

著 書

- BI14001 Sakudo A, Onodera T. Bovine Spongiform Encephalopathy. In: Dongyou Liu editor. (A)
Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins. London: Taylor & Francis. 611-624, 2014.
- BD14001 作道章一: 第II編 新時代の免疫測定法, 9. 食品の安全に貢献する免疫測定法, 9.2 狂 (B)
牛病(プリオン). 免疫測定法 基礎から先端まで, 生物化学的測定研究会編, 265-273,
講談社サイエンティフィック, 東京, 2014.

原 著

- OI14001 Sakaba Y, Awata H, Morisugi T, Kawakami T, Sakudo A, Tanaka Y. 15-Deoxy- Δ (A)
^{12,14}-prostaglandin J₂ induces PPAR γ - and p53-independent apoptosis in rabbit
synovial cells. Prostaglandins Other Lipid Mediat 109-111: 1-13, 2014.
- OI14002 Koga Y, Tanaka SI, Sakudo A, Tobiume M, Aranishi M, Hirata A, Takano K, Ikuta K, (A)
Kanaya S. Proteolysis of abnormal prion protein with a thermostable protease from
Thermococcus kodakarensis KOD1. Appl Microbiol Biotechnol 98: 2113-2120, 2014.
- OI14003 Sakudo A, Misawa T, Shimizu N, Imanishi Y. N₂ gas plasma inactivates influenza (A)
virus mediated by oxidative stress. Front Biosci 6: 69-79, 2014.

総 説

- RI14001 Onodera T, Sakudo A, Tsubone H, Itohara S. Studies for normal function of prion (A)
protein using knockout mice under the immunological or pathophysiological stress.
Microbiol Immunol 58: 361-374, 2014.
- RD14001 豊川洋一, 作道章一: ガスプラズマ滅菌技術の最新動向. 琉球医学会誌 (Ryukyu (B)
Medical Journal) 33: 9-16, 2014.
- RD14002 作道章一: 「医療関連感染と制御」講座:「プリオン(感染性因子)」。防菌防黴 42: 677 (B)
-681, 2014.

国際学会発表

- PI14001 Viswan A, Chou H, Sakudo A, Nagatsu M. Simulation Study of Virus Concentration Using Plasma-functionalized Graphite-encapsulated Magnetic Nanoparticles with Biotin-Avidin System. 5th International Conference on Plasma Medicine (ICPM5). May 18-23, 2014.

国内学会発表

- PD14001 Nishi W., Kinjo N., Shimabuku T., and Tanaka Y. Enhancement of poly(ADP-ribose) synthesis in mouse embryonic fibroblast expressing HPV16 E6. 第 87 回日本生化学会大会. 10/15-18, 2014.
- PD14002 Viswan A, Chou H, Sakudo A, Nagatsu M. Bioconjugation Efficiency of Plasma-Functionalized Graphite- Encapsulated Magnetic Nanoparticles Tested with Biotin-Avidin System for Bacterial and Viral Detections. 第 75 回応用物理学会秋季学術講演会. 9/17-20, 2014.
- PD14003 作道 章一, 永津 雅章: 抗体集積化磁性ナノ粒子を用いたインフルエンザウイルス濃縮法の開発, 第 75 回応用物理学会秋季学術講演会. 9/17-20, 2014.
- PD14004 三沢達也, 柳生義人, 作道章一, 三島朋子, 西岡輝美: プラズマ殺菌/消毒技術により食品の汚染や品質劣化を防ぐ, アグリビジネス創出フェア 2014. 11/12-14, 2014.
- PD14005 清水七海, 古賀雄一, 作道章一, 原 英之, 坂口末廣, 金谷茂則: 超好熱菌由来プロテアーゼによるプリオン蛋白質分解の評価, 第 87 回日本生化学会大会. 10/15-18, 2014.
- PD14006 田中昭代, 林信哉, 板垣菜穂, 平田美由紀, 續 輝久, 後藤 昌昭, 柳生 義人, 米須章, 作道章一: プラズマ・ナノマテリアル動態学の創成と安全安心医療科学の構築, 研究会「プラズマが拓く新学術領域と今後の展開」. 6/14, 2014.
- PD14007 古賀雄一, 清水七海, 作道章一, 原 英之, 坂口末廣, 金谷茂則: 超好熱菌由来プロテアーゼによるプリオンタンパク質分解の評価, 第 66 回 日本生物工学会大会. 9/9, 2014.
- PD14008 作道章一, 豊川洋一, 清水尚博, 今西雄一郎: 窒素ガスプラズマによるプリオン病原体の不活化, 2014 年度農業施設学会大会. 8/28-29, 2014.
- PD14009 豊川洋一, 柳生義人, 三沢達也, 西岡輝美, 作道章一: ローラーコンベアー型プラズマ装置の殺菌効果の解析, 2014 年度農業施設学会大会. 8/28-29, 2014.
- PD14010 作道章一: プリオン病の制圧のための技術開発～プリオン蛋白質機能解析とプリオン不活化法開発～, 第 14 回東京理科大学理工学部応用生物科学科卒業生によるセミナー. 10/27, 2014.
- PD14011 作道 章一, 清水 尚博, 今西 雄一郎: 窒素ガスプラズマ処理がプリオン病原体に与える影響の解析, 第 89 回日本医療機器学会大会. 6/12-14, 2014.
- PD14012 作道章一, 豊川洋一, 永津雅章: ガスプラズマ技術を応用して作製した抗体結合磁性ナノ粒子を用いたサルモネラ高感度検出法の開発, 日本防菌防黴学会第 41 回年次大会. 9/24-25, 2014.
- PD14013 新谷英晴, 清水尚博, 今西雄一郎, 作道章一: 窒素ガスプラズマ滅菌の有効性とそのメカニズム解明, 日本防菌防黴学会第 41 回年次大会. 9/24-25, 2014.
- PD14014 作道 章一, 永津 雅章: ガスプラズマを応用して作製した抗体集積化・機能化磁性ナノ粒子を用いたサルモネラ高感度検出法の開発, 2014 年応用物理学会九州支部学術講演会. 12/6-7, 2014.
- PD14015 宮城博俊, 三沢達也, 豊川洋一, 富名腰敬, 作道章一: 誘電体バリア放電プラズマトーチを用いた *Helicobacter pylori* の不活化, 2014 年応用物理学会九州支部学術講演

会. 12/6-7, 2014.

- PD14016 玉城翔伍, 岸本英樹, 三島朋子, 西岡輝美, 豊川洋一, 三沢達也, 作道 章一: 低圧 RF ガスプラズマを用いた細菌汚染種子の消毒, 2014 年応用物理学会九州支部学術講演会. 12/6-7, 2014.
- PD14017 豊川洋一, 前田浩次郎, 清水尚博, 今西雄一郎, 作道章一: 窒素ガスプラズマによるサルモネラ殺菌とそのメカニズム, 2014 年応用物理学会九州支部学術講演会. 12/6-7, 2014.
- PD14018 柳生義人, 作道章一, 三沢達也, 西岡輝美, 三島朋子: ガスプラズマを用いた農産物の殺菌・消毒法の開発, 国際食品工業展アカデミックプラザ 2014. 6/9-13, 2014.
- PD14019 Yagyu Y, Matsumoto N, Hatayama Y, Hayashi N, Kawasaki H, Ohshima T, Suda Y, Sakudo A: Inactivation of *P. digitatum* Spore on Citrus unshiu by APDBD on Live-roller conveyor, 第 24 回日本 MRS 年次大会. 12/10-12, 2014.
- PD14020 作道章一, 豊川洋一, 富名腰敬, 三沢達也, 林信哉, 柳生義人: 農産物の殺菌消毒を目的に開発したガスプラズマ装置から発生する近赤外スペクトルの解析, 第 30 回記念近赤外フォーラム. 11/26-28, 2014.
- PD14021 柳生義人, 松本直樹, 畑山雄大, 作道章一, 林信哉, 猪原武士, 大島多美子, 川崎仁晴, 須田義昭: 誘電体バリア放電によるミドリカビ病菌胞子の殺菌および実用化の検討, 第 30 回九州・山口プラズマ研究会. 11/25-26, 2014.

その他の刊行物

- MI14001 作道章一, プリオン病治療戦略構築に向けてのプリオン蛋白質の性状解析, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究 平成 26 年度 委託業務成果報告書 15-17, 2014.
- MI14002 作道章一, プラズマとプリオンやウイルスのナノ粒子・構造体相互作用 (第 1 期), 科学研究費補助金「新学術領域研究」研究成果報告書 プラズマとナノ界面の相互作用に関する学術基盤の創成 第 2 分冊 研究項目 A02 ナノ界面プラズマをみる, 579-596, 2014.
- MI14003 作道章一, プラズマとプリオン病原体のナノ粒子・構造体相互作用 (第 2 期), 科学研究費補助金「新学術領域研究」研究成果報告書 プラズマとナノ界面の相互作用に関する学術基盤の創成 第 2 分冊 研究項目 A02 ナノ界面プラズマをみる, 697-620, 2014.



分子遺伝学分野

A. 研究課題の概要

1. 腸炎ビブリオの鉄獲得系に関する研究

腸炎ビブリオは我が国における細菌性食中毒の主要原因菌の一つである。本菌を含め、生物は生存・増殖に鉄を必要とする。ヒト体内において、細菌の利用できる遊離鉄は極めて低い。細菌、特に、病原性細菌はヒト体内において、鉄を獲得するために種々の機構を有している。本菌は鉄獲得のために鉄と特異的にキレートする低分子化合物、シデロフォアの一つビブリオフィェリンを産生する。本研究ではシデロフォア非産生変異株を用い、病原性にビブリオフィェリンが関与するかどうかについて検討した。ショウジョウバエをモデル動物に用い、その腹腔内に一定量の本菌を接種し、その生存率を経時的に観察することにより、病原性を測定する系を構築した。ショウジョウバエに野生株及びビブリオフィェリン非産生変異株を接種すると野生株では10時間ほどで死に始めるのに対し、ビブリオフィェリン非産生変異株では16時間後と大幅に遅れた。次に菌接種後のショウジョウバエ菌体数を経時的に測定したところ、ビブリオフィェリン非産生変異株ではショウジョウバエ体内での増殖が著しく低いことが明らかになった。また、ビブリオフィェリン非産生株と野生株において、LDHなどの既知の病原性因子の遺伝子の発現を調べたところ、有意差は認められなかった。以上より、ビブリオフィェリンは鉄制限状態において、既知の病原性因子の発現を促進するのではなく、ショウジョウバエ体内における腸炎ビブリオの増殖を促進することによって、致死活性を示すことが明らかとなった。このことは増殖型の食中毒細菌である腸炎ビブリオの予防には、シデロフォアを介した鉄獲得機構を抑制することが有効である可能性を示唆する。

2. ミトコンドリア膜結合性グルタチオン抱合酵素 (mtMGST1) の機能の解明

グルタチオン抱合酵素(GST)は薬物代謝第2相の解毒酵素である。GSTは抗がん薬、化学発がん物質、脂質過酸化物質等のグルタチオン抱合を触媒する他に、グルタチオンペルオキシダーゼ活性やビリルビン等の結合蛋白の役割を持つ多機能酵素である。最近、我々はミトコンドリア内膜に膜結合性グルタチオン抱合酵素(mtMGST1)が存在する事を確認し、その機能について研究を行っている。ミトコンドリアはATPを産生する役割の他にアポトーシスに関与している事が知られている。メカニズムとしては、カル

シウム高負荷、酸化ストレス等によりミトコンドリア膜透過性遷移(MPT)孔が開き、膨化(swelling)、膜電位の消失、cytochrome cの遊離を引き起こし、結果として細胞のアポトーシスが誘導される。我々は、肝ミトコンドリア膜結合性のGST(mtMGST1)が酸化ストレスによるMPTに関与するという新機能を見出した。ミトコンドリア内膜のmtMGST1はMPT調節蛋白と呼ばれるadenine nucleotide translocator(ANT)およびcyclophilin D(CypD)と会合し、MPT阻害剤によりGST活性が阻害されることが明らかにされた。また、ミトコンドリア内膜より精製したmtMGST1がミトコンドリア特異的膜脂質であるカルジオリピンとの相互作用により活性化されることや、酸化ストレス性MPT誘導時にミトコンドリア内膜のmtMGST1がANT、CypDとジスルフィド結合を介した高分子タンパク複合体を形成し、この高分子形成がMPT poreに関与していることを報告した。以上のことから、mtMGST1が酸化ストレス時に引き起こされるMPT poreの主成分として機能し、アポトーシスを制御している事を示唆する。

3. 亜熱帯生物資源・食材の機能性に関する研究

国内唯一の亜熱帯地域である沖縄は多様な生物資源に恵まれているが、その機能性についての研究は十分とはいえない。当研究室では、これまでに沖縄の薬草や食材の機能性、特に抗酸化作用について研究を行っている。その中で、沖縄やアジア諸国において発酵食品や天然色素の原料として古来より利用されている紅麹菌は種々の生理活性物質を産生している。我々は紅麹菌から抗菌物質や抗酸化作用を有する成分ジメルミ酸(Dimeric acid: DMA)を分離した。特にDMAが肝障害抑制作用を有する事を明らかにし、さらにミトコンドリア機能との関連性について注目した。ラット肝から単離したミトコンドリアに対し、DMAは酸化剤により誘導されるMPT(膨化反応)やカルシウムの流出を抑えることを確認した。一方、アセトアミノフェン(AAP)を用いて肝障害を起こさせたマウスにおいて、DMAが肝障害マーカーであるアラニンアミノトランスフェラーゼを軽減させ、カルシウムの負荷によるミトコンドリアの膨化反応を有意に抑制させた。また、DMAはミトコンドリアからの活性酸素種であるヒドロキシルラジカルを消去する事も確認された。以上のことから、DMAはミトコンドリアを介する酸化ストレス性肝障害に対する保護効果があることを示唆する。

B. 研究業績



形態病理学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県の口腔癌と EBV 及び HPV 感染の関連について (金城貴夫)

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もわずかに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 や EBNA1 や HPV16 の E6 や 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。一般的にウイルス遺伝子の発現は DNA damage を起こし, DNA damage response (DDR) が誘導される。しかし EBV と HPV 遺伝子共発現では DNA damage は発生するが DDR は誘導されておらず, DDR の破綻が形質転換に関与すると考えられた。今回の検討では high risk HPV と EBV の二重感染モデルを作製したが, 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確認する。さらに EBV と HPV 二重感染による形質転換についてヒト初代培養細胞を用いて検討を進める。

2. 沖縄県の HHV-8 感染とカポジ肉腫の発生について (金城貴夫)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) が関与している。本土では AIDS 関連型カポジ肉腫が多いが, 沖縄県では古典型カポジ肉腫の発症頻度が高い。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がある。この臨床像の違いが何故生じているかについてはよく分かっていない。AIDS 関連型と古典型カポジ肉腫について HHV-8 の塩基配列を比較したところ, 古典型では HHV-8 genotype II/C (K1 region), subtype C (ORF26 region) であり, K1 遺伝子 VR2 領域に 5 アミノ酸の欠失が認められた。一方 AIDS 関連型は HHV-8 genotype I/A, subtype B であり欧米でよく認められるタイプであった。この genotype の違いが病像の違いに関連していると考えられた。これらの遺伝子の違いが腫瘍の発生にどのような影響を与えるか検討する為, 古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子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。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る。さらに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, 腫瘍形成能に差が見られた。今後は古典型 K1 と AIDS 関連型 K1 の形質転換能の違いを明らかにするため, K1 が本来有しているリン酸化能の違いや形質転換に関わるシグナル伝達を検討する。

3. 扁平上皮化生発生のメカニズムについて (金城貴夫)

1980 年代から 2000 年にかけて沖縄県の肺癌の組織像を検討したところ, 沖縄では扁平上皮癌の頻度が高く, しかも高分化型の割合が本土に比べて多い事を見出した。さらに沖縄県の肺扁平上皮癌からは高率に HPV が検出された。しかし近年は沖縄県の肺扁平上皮癌は減少しており, これとは対照的に腺癌が増加している。沖縄県の肺癌は本土や欧米の肺癌組織型の頻度に近付いている。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)

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。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

原 著

- OI14001: Shimabuku T, Tamanaha A, Kitamura B, Tanabe Y, Tawata N, Ikehara F, Arakaki K, Kinjo T. Dual expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 and human papillomavirus-16 E6 transform primary mouse embryonic fibroblasts through NF- κ B signaling. *Int J Clin Exp Pathol* 7: 1920-34, 2014. (A)

症例報告

- CI14001: Arakaki K, Chinen K, Kamiya M, Tanabe Y, Tawata N, Ikehara F, Uehara K, Shimabukuro H, Kinjo T. Evidence for an association between increased oxidative stress and derangement of FOXO1 signaling in tumorigenesis of a cellular angiofibroma with monoallelic 13q14: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 7: 8972-79, 2014. (A)

総 説

- RD14001: 「コラム」生検結果の解釈：病理医の立場から：特に悪性を疑う病変について (C)
Hospitalist 2: 781-6. 2014.

国内学会発表

- PD14001: 池原富基乃, 島袋哲也, 玉那覇歩未, 北村文太, 金城貴夫 EBV LMP-1 と HPV-16 E6 の共発現と形質転換の誘導及び NF- κ B 活性の変化について 第 103 回日本病理学会総会 2014 年 4 月 26 日



病原体検査学分野

A. 研究課題の概要

1) ベトナムにおける薬剤耐性菌の伝播・分布状況の解明

地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム(SATREPS)に参加しており、特にベトナム国立栄養院との間で共同研究を行った。ハノイ郊外のバビ地区に居住する200名(47家族)の健康人を対象として、6か月ごと3回の検便検査を行い、CTX-M型基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)産生細菌の保菌率を調査した。ベトナムにおいては約50%とCTX-M型ESBL産生菌の健康保菌率となっており、この健康保菌の役割を明らかにする必要があることが求められている。そのため、分離されたESBL産生菌については、微生物学的・分子微生物学的な解析を行い、それぞれの分離菌の性状について明らかにした。その結果、CTX-M型ESBL産生菌の健康保菌の実態の一端を明らかにすることができた。

2) 沖縄県における薬剤耐性菌分布状況の調査

薬剤耐性菌は地理的なバリア、菌種のバリアを超えて伝播する。そのため、地理的に特徴のある沖縄県においてどのような薬剤耐性菌が分離されるかについて調査を開始した。沖縄県立南部医療センター、同県立中部病院、同県立北部病院

において分離された菌株についてスクリーニング検査を行い、微生物学的解析を行っている。

3) 肺炎クラミジアの新規遺伝子導入システムの開発

肺炎クラミジアの病原因子はあまり解明されていないことから、肺炎クラミジアの新規遺伝子導入システムの開発を行っている。

4) 沖縄県内の環境水における基質拡張型βラクタマーゼ(ESBL)産生菌、AmpC型βラクタマーゼ(AmpC)産生菌およびメトロβラクタマーゼ(MBL)産生菌の伝播に関する微生物学的解析

ESBL, AmpCおよびMBL産生菌の薬剤耐性遺伝子の多くはプラスミド上に認められており、菌株・菌種を超えて伝達される特性を持っている。そのため、これらのβラクタマーゼ産生菌は環境への拡散が危惧されるが、我が国における環境での調査はほとんど行われていない。そこで沖縄県内の浄化センターの下水と河川水中のESBL, AmpCおよびMBL産生菌の分布を明らかにし、沖縄の環境に伝播しているこれらのβラクタマーゼ産生菌の微生物学的な解析を行っている。

B. 研究業績

著書

BD14001 平井 到: 細菌. 免疫測定法, 生物化学的測定研究会(編), (214-220), 講談社, 東京都, 2014.

原著

OI14001 5. Diata Omokoko M, Pambudi S, Phanthanawiboon S, Masrinoul P, Setthapramote C, Sasaki T, Kuhara M, Ramasoota P, Yamashita A, Hirai I, Ikuta K, Kurosu T: A Highly Conserved Region Between Amino Acids 221 and 266 of Dengue Virus Non-Structural Protein 1 Is a Major Epitope Region in Infected Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2014, 91(1):146-155.

国際学会発表

PI14001 Hirai I, Ueda S, Miyagi K, Yamamoto Y. Predominant Chromosomal Locations of the bla CTX-M-14 Transposition Unit in *Escherichia coli* Strains Producing CTX-M-14-Type Extended Spectrum β-Lactamase. Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014 (ICAAC 2014), Washington DC, USA. 5-9 Sep. 2014.

PI14002 Hoang H. P, Yasuda N, Hirai I, Yamamoto Y, Awasthi S. P, Hinenoya A, Yamasaki S. Persistent gastro-intestinal colonization of ESBL-producing *Escherichia coli* in cefoperazone treated mice. The 1st International Allied Health Sciences Conference 2014 on the Occasion of the 80th Anniversary of Thammasat University,

-International Conference on Medical Innovation for Health-, Bangkok, Thailand.
4-6 Nov. 2014.

国内学会発表

- PD14001 上田宗平, 山本容正, 平井到: ベトナム農村地域住民における ESBL 産生 *Escherichia coli* 蔓延状況の解析. 日本細菌学会感染症若手フォーラム, 長崎. 13-15 Feb. 2014.
- PD14002 Hirai I. Dissemination of CTX-M type ESBL-producing bacteria in Southeast Asian countries. 第 87 回日本細菌学会総会, 東京. 26-28 Mar. 2014.
- PD14003 Hoang P. H, Yasuda N, Hirai I, Yamamoto Y, Shardam A. P, Hinenoya A, Yamasaki S. The effect of cefoperazone on intestinal colonization by ESBL-producing *Escherichia coli* in mice. 第 87 回日本細菌学会総会, 東京. 26-28 Mar. 2014.
- PD14004 中山達哉, 平井到, 山本容正: インドシナ半島における ESBL 産生大腸菌の拡がり. 第 87 回日本細菌学会総会, 東京. 26-28 Mar. 2014.



生理機能検査学分野

A. 研究課題の概要

A14001：パン酵母由来のグルコポリサッカライド（ β グルカン）を添加したもろみ酢飲用が長時間運動による免疫応答および疲労感に及ぼす影響に関する研究（尾尻義彦，遠藤洋志，奥本 正）

グルコポリサッカライドを添加したもろみ酢の10日間の飲用させた後，中程度の強度で60分間のトレッドミル走運動を行わせた。運動中は心拍数と主観的運動強度（RPEスコア）を測定した。運動によるストレス評価の指標として唾液中のアマラーゼ，コルチゾール，クロモグラニンA，DHEA（Dehydro-epiandrosterone），免疫グロブリンAを分析した。もろみ酢の10日間の飲用ともろみ酢非飲用を比較対照群とした。その結果，もろみ酢の飲用により，中程度の長時間運動の心拍数（生理学的運動強度の指標）とRPEスコアの上昇を抑えた。また，グルコポリサッカライド添加もろみ酢の飲用は，中程度の長時間運動によるRPEスコ

アの変化をさらに高めることでストレスをより軽減させた。

A14002：宮古地区中学生の体重と身体活動状況に関する調査研究（尾尻義彦，川平一之）

沖縄県宮古地区の全中学校の2年生（15校，616名）を対象に，研究への協力を依頼し，13校401名より身体測定結果（身長と体重）と生徒の身体活動状況に関する回答を得た。その結果，宮古地区の生徒は沖縄県内で最も平均体重が重く，肥満傾向児出現率も高い状況にあることが示された。また，徒歩通学者が少なく，親が車で送迎する車通学者の多いことがわかった。

本研究の結果は，琉球大学医学部保健学科平成26年度卒業研究論文集 No. 42 にまとめた。

B. 研究業績

著 書

- BD14001 井上紀子，尾尻義彦，札本路美子，古谷久代，眞竹昭宏：円形ミニトランポリンの底力. 大 (B) 阪：全国ミニトランポリンエクササイズネットワーク協議会，2014.



血液免疫検査学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県における aggressive ATL (adult T-cell leukemia-lymphoma) の臨床病態の解明

本研究課題は、沖縄県の aggressive ATL の臨床像、治療の実態を明らかにすることにより、沖縄県の ATL の治療成績向上を目指すものである。沖縄県内で血液内科を有する 7 病院において 2002～2011 年に発症した aggressive ATL 659 例のデータを集積し、後方視的解析により沖縄県特有の臨床病態、治療成績を明らかにするため詳細な検討を行った。発症年齢中央値は 68 歳と全国調査の結果と変わらなかったが、90 歳以上の発症が 2.6%、最高齢が 102 歳と高齢発症の傾向がみられた。全症例の生存期間中央値(MST)は 6.5 か月とこれまでの報告の 8-10 か月と比較して不良な成績であった。JCOG9801 の治療成績と比較するため適格条件に近い身体状態、検査所見を有する 217 例を抽出した。そして CHOP 施行群 147 例の MST は 8 か月と、JCOG9801CHOP-14 群の 11 か月と比較して不良な成績であった。同様に mLSG15 施行群は JCOG9801 では 13 か月に対して、沖縄症例 22 例では 10 か月であった。沖縄県では亜熱帯特有の感染症である寄生虫、特に糞線虫感染が多いことが知られているが、沖縄 aggressive ATL の糞線虫有病割合は 12.4%と、極めて高率であった。このように沖縄県 aggressive ATL の高齢発症、治療難反応性、糞線虫有病割合という臨床的特徴を明らかにした。

2. ATL 患者/HTLV-I キャリアからの末梢血液細胞と血清バンクの立ち上げと運営

ATL 対策の推進には、詳細な ATL 臨床情報と共に、患者の末梢血液単核球・血清など臨床検体の経時的な収集と保存が必要不可欠である。ATL 患者および HTLV-1 キャリアからの同意取得の下に検体を採取し、保存するバンク体制を確立した。琉球大学臨床研究倫理審査委員会承認後、ATL 患者の血液細胞と血清保存が開始され、現在末梢血、リンパ節など 108 検体を集積し、現在も ATL 細胞バンクは拡充中である。そしてこれらの臨床検体は、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、ATL の新規治療法・発症予防法の開発に資することが期待される。現在バンク検体を用いた分子生物学的解析を行っている。

B. 研究業績

著書

BD14001: 福島卓也: III. リンパ系腫瘍, F. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL), 2. ATL に対する (B) 造血幹細胞移植の現状. EBM 血液疾患の治療 2015-2016, 金倉 謙, 他(編), p314-318,

3. 同種造血幹細胞移植後長期生存 ATL 症例の生体内動態の解明

同種造血幹細胞移植を受けた ATL 患者 46 例中長期生存中の 6 例から検体を採取し、HTLV-1 ウイルス量、ATL クローン、抗 HTLV-1 抗体を解析した。6 例全てサザンブロット解析で ATL クローンは検出されなかったが、5 例では HTLV-1 プロウイルスが検出され、沖縄県においても移植後長期生存例の殆どが HTLV-1 キャリアの状態で生存していることを明らかにした。1 例は HTLV-1 プロウイルスが検出限界以下であったが、抗 HTLV-1 抗体は陽性で、ATL および HTLV-1 感染いずれもが治癒と思われる症例は見いだせなかった。

4. indolent ATL に対する効果的治療法の開発

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) において臨床試験として作成し、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。現在国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院にて、先行して患者が登録されており、2 例で安全性が確認された。琉球大学も症例登録が開始の予定である。そして本研究の成果を用いて保険承認を目指す。

5. 沖縄産生物資源の抗炎症・抗アレルギー作用に関する研究

沖縄県産生物資源の抗炎症・抗アレルギー作用について培養細胞における脱顆粒阻害試験や炎症性サイトカイン産生試験等により評価し、有用生物資源を探るとともに、活性物質の分離・同定、その作用機序検討を行っている。現在、田芋の水溶性粘性多糖に抗ウイルス作用の可能性が示唆されたため、培養細胞を用いて関連する酵素およびサイトカイン類の遺伝子発現量とタンパク質定量を進めている。明らかになった活性物質や植物抽出物を利用して、機能性食品素材の開発を試みる。

中外医学社, 2014.

原 著

- OI14001: Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol* 166 (5): 739-748, 2014. (A)
- OI14002: Itonaga H, Imanishi D, Wong YF, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Sasaki D, Tsuruda K, Hasegawa H, Imaizumi Y, Taguchi J, Tsushima H, Yoshida S, Fukushima T, Hata T, Moriuchi Y, Yanagihara K, Miyazaki Y. Expression of myeloperoxidase in acute myeloid leukemia blasts mirrors the distinct DNA methylation pattern involving the downregulation of DNA methyltransferase DNMT3B. *Leukemia* 28 (7): 1459-1466, 2014. (A)
- OI14003: Itonaga H, Tsushima H, Imanishi D, Hata T, Doi Y, Mori S, Sasaki D, Hasegawa H, Matsuo E, Nakashima J, Kato T, Horai M, Taguchi M, Matsuo M, Taniguchi H, Makiyama J, Sato S, Horio K, Ando K, Moriwaki Y, Sawayama Y, Ogawa D, Yamasaki R, Takasaki Y, Imaizumi Y, Taguchi J, Kawaguchi Y, Yoshida S, Joh T, Moriuchi Y, Nonaka H, Soda H, Fukushima T, Nagai K, Kamihira S, Tomonaga M, Yanagihara K, Miyazaki Y. Molecular analysis of the BCR-ABL1 kinase domain in chronic-phase chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors in practice: study by the Nagasaki CML Study Group. *Leuk Res* 38 (1): 76-83, 2014. (A)

症例報告

- CI14001: Morichika K, Nakachi S, Tomoyose T, Shimabukuro N, Tamaki K, Tedokon I, Nishi Y, Hyakuna N, Fukushima T, Masuzaki H. A rare case of septic pulmonary embolism caused by infection-associated catheter removal in a patient with Hodgkin's lymphoma. *Intern Med* 53 (11): 1215-1220, 2014. (B)
- CD14001: 島袋奈津紀, 西由希子, 仲地佐和子, 玉城啓太, 手登根伊織, 森近一穂, 友寄毅昭, 福島卓也, 益崎裕章. 橋本病と成人 T 細胞白血病リンパ腫 (くすぶり型) を合併したループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群の 1 例. *日本内科学会雑誌* 103(8): 1935-1938, 2014. (C)
- CD14002: 福島卓也. 【私のこの一枚 (121)】同種造血幹細胞移植後トキシプラズマ脳髄膜炎. *血液フロンティア* 24: 973-976, 2014. (C)

総 説

- RD14001: 福島卓也. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫の治療. *臨床血液* 55 (10): 1952-1961, 2014. (B)

国内学会発表

- PD14001: Yukiko Nishi, Takuya Fukushima, Shogo Nomura, Takeaki Tomoyose, Sawako Nakachi, Kazuho Morichika, Iori Tedokon, Keita Tamaki, Natsuki Shimabukuro, Noya Taira, Takashi Miyagi, Kaori Karimata, Masayo Yohama, Atsushi Yamanoha, Kazumitsu Tamaki, Masaki Hayashi, Hitoshi Arakaki, Junnosuke Uchihara, Kazuiku Ooshiro, Yoshitaka Asakura, Yuetsu Tanaka, Hiroaki Masuzaki. Clinical features of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Okinawa Prefecture. 第 76 回日本血液学会学術総会, 大阪, 2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日 (口演).

- PD14002: 福島卓也. 教育講演: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫の治療. 第 76 回日本血液学会学術総会, 大阪, 2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日 (口演).
- PD14003: 崎浜秀悟, 宮良恵美, 宮城敬, 平良直也, 田中勇悦, 福島卓也. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植後, キメラ状態が持続している症例. 第 49 回日臨技九州支部医学検査学会, 沖縄, 2014 年 11 月 1 日, 2 日 (口演).
- PD14004: 福島卓也: 移植免疫を利用した ATL 移植の最適化: DLI を中心に. シンポジウム成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATLL)に対する造血幹細胞移植の最適化. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄, 2014 年 3 月 7 日～9 日 (口演).



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科研費の支援を受けて行っている。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システムで、更なる完成度を目指している。

2. バイオインフォマティクスに関する研究 (江口幸典)

遺伝子機能及びタンパク質に関わるバイオインフォマティクス関連の研究を実施している。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。

3. グロビン遺伝子の構造と発現調節の研究 (江口幸典)

一連の研究により、ハト α^D -globin は核内で特異的に分解を受け、タンパク質として発現していないと考えられる。より詳細な解析を実施し、結合タンパク質の精製を試みている。

4. 電子顕微鏡等による組織細胞化学 (嘉陽 進)

細胞内外の構造と機能、生理的病理的な種々の反応の機構を把握、解明するために必要な組織細胞の形態、超微細構造等を保持し、それらを可視化する方法・技術についての研究。

5. 皮膚病原真菌の電子顕微鏡による微細構造の解析 (嘉陽 進)

B. 研究業績

国内学会発表

PD14001 : 江口幸典, 松岡典枝, 漆原茜 : 訪問看護入力支援システムの構築について, 第 15 回日本医療情報学会看護学術大会, 2014.



附属動物実験施設

A. 研究課題の概要

1. 生殖工学技術に関する研究

生殖工学研究支援業務(胚・精子凍結, 凍結胚・精子からの個体作出)に必要な技術について情報収集と研鑽に務めている。

サザンナイトラボラトリー有限責任事業組合との共同研究として排尿障害モデル動物(ラット)を用いて下部尿路機能障害(頻尿, 尿失禁, 排尿困難など)の新しい診断法および治療法の開発を行っている。

2. 排尿障害モデル動物を用いた下部尿路機能障害に関する基礎的研究

B. 研究業績

原 著

- OI14001 Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. Spinal mechanism of micturition reflex inhibition by naftopidil in rats. *Life Sci* 116: 106-111, 2014. (A)
- OI14002 Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. Intravenous or local injections of flavoxate into the rostral pontine reticular formation inhibit urinary frequency induced by activation of medial frontal lobe neurons in rats. *J Urol* 192(4): 1278-1285, 2014. (A)



受入研究費による研究課題

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

研究代表者	研究種目	助成金額 (千円)	研究課題
酒井 哲郎	基盤研究(C)	2,860	断片化興奮波 wavelet 伝播と Ca 動態の光学的追跡による心房細動発症機転の解明
村山 貞之	基盤研究(C)	1,055	フェーズコントラストシネ MRI による肺高血圧症の治療効果評価法の開発
村山 貞之 (代表者:琉球大学 石田肇)	基盤研究(A)	400	ヒト肉眼解剖形質のデジタル解析とゲノム基盤解明
戸板 孝文	基盤研究(C)	1,690	高精度放射線治療を用いた子宮頸癌根治的放射線治療の至適線量スケジュールの開発
石内 勝吾	基盤研究(B)	910	放射線抵抗性がんの克服—放射線増感性遊走阻害剤の開発
石内 勝吾	挑戦的萌芽	780	中枢神経系への放射線照射によって生じる高次機能障害の評価及び予防法
菅原 健一	若手研究(B)	780	FMT-PET における悪性脳腫瘍へのトレーサーの集積機序の解析
鈴木 幹男	基盤研究(C)	1,820	ウイルス感染と腫瘍の生物学的活性による頭頸部癌一次治療効果と予後予測
我那覇 章	基盤研究(C)	1,560	次世代シーケンサを用いた沖縄県難聴患者の網羅的遺伝子解析と臨床応用に関する研究
喜友名 朝則	基盤研究(C)	1,820	脳機能画像による痙攣性発声障害の発声時の脳機能解析
Deng Zeyi (鄧 澤義)	基盤研究(C)	1,950	DNA メチル化を指標としたヒト乳頭腫ウイルスによる発癌メカニズムの解析
又吉 宣	若手研究(B)	1,170	頭頸部扁平上皮癌におけるリゾフォスファチジン酸経路：新規非EDG型受容体の意義
上原 貴行	若手研究(B)	1,560	ヒト乳頭腫ウイルス 関連頭頸部癌における樹状細胞を用いた新規ワクチン療法の開発
近藤 毅	基盤研究(C)	900	難治性気分障害の合理的治療戦略の策定
野口 洋文	基盤研究(B)	4,072	第四世代膜島分離技術の確立とその臨床応用化
野口 洋文	挑戦的萌芽研究	1,400	蛋白導入ドメインとRCANペプチドを用いた新規免疫抑制剤の開発
野口 洋文 (代表者:鹿児島大学・窪田直子)	基盤研究(C)	50	真の癌幹細胞マーカーは、未分化細胞特異的転写因子 Oct-3/4 であることの証明

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

野口 洋文 (代表者:岡山大学・渡部昌実)	挑戦的萌芽研究	200	腎組織幹細胞の誘導・分離に基づく腎再生研究基盤の確立
野口 洋文 (代表者:岡山大学・杉本盛人)	基盤研究(C)	300	アンドロゲン分泌性幹細胞の創出とその応用基盤の確立
野口 洋文 (代表者:新潟大学・齋藤一誠)	基盤研究(B)	150	乳歯歯髄由来ヒト iPS 細胞からの歯形成細胞への分化誘導制御
野口 洋文 (代表者:新潟大学・齋藤一誠)	挑戦的萌芽研究	100	xeno-free ヒト iPS 細胞樹立のための高機能歯髄由来 feeder 細胞の開発
野口 洋文 (代表者:鹿児島大学・稲田絵美)	基盤研究(C)	50	独自の視点からのヒト歯髄幹細胞の同定, 選択的濃縮および特性解析
野口 洋文 (代表者:新潟大学・澤味 規)	基盤研究(C)	150	歯髄処置にて廃棄される神経幹細胞からの神経再生の試み
要 匡	基盤研究(C)	1,820	頭蓋骨早期癒合疾患の次世代遺伝子一括診断システムの確立と治療標的分子の探索
要 匡	新学術領域研究「ゲノム支援」	(10,000)	頭蓋骨早期癒合疾患の次世代遺伝子一括診断システムの確立と治療標的分子の探索
高山 千利	基盤研究(C)	1,400	遺伝子改変マウスを用いた GABA の神経再生・可塑性誘導に関する研究 平成 26 年度～平成 28 年度(平成 26 年度)
清水 千草	基盤研究(C)	1,800	胎児期における抑制性 GABA シナプスの構築と呼吸リズム 平成 25 年度～平成 27 年度(平成 26 年度)
益崎 裕章(代表) 高山 千利(分担)	戦略的イノベーション創造プログラム (次世代農林水産業創造技術)	4,000	食シグナルの認知科学の新展開と脳を活性化する次世代機能性食品開発へのグランドデザイン平成 26 年度～平成 30 年度 (平成 26 年度)
杉本 潤	基盤研究(C)	500	胎盤特異的発現を示す細胞融合抑制タンパク: サプレシンの in vivo 機能解析
石田 肇	基盤研究(A)	11,600	ヒト肉眼解剖形質のデジタル解析とゲノム基盤解明
石田 肇 (代表者:札幌学院大学 白杵勲)	基盤研究(A)	500	初期遊牧国家の比較考古学的研究
石田 肇 (代表者:北海道大学 加藤博文)	基盤研究(A)	300	アイヌ民族文化の形成過程の解明に向けた総合的研究
石田 肇 (代表者:防衛医科大学 染田英利)	基盤研究(C)	240	安定同位元素比分析の身元不明遺体の出身地域の推定への応用
木村 亮介	基盤研究(B)	4,700	アジア人における皮膚の機能的形質および細菌叢

に関する遺伝人類学研究

木村 亮介 (代表者:明治大学 青木健一)	新学術領域研究	5,700	ヒトの学習能力の進化モデルの研究
木村 亮介 (代表者:琉球大学 石田 肇)	基盤研究(A)	400	ヒト肉眼解剖形質のデジタル解析とゲノム基盤解明
木村 亮介 (代表者:筑波大学 中伊津美)	基盤研究(C)	500	オセアニア・アジア集団の皮膚色素多様性～遺伝的基盤と進化的背景の理解～
木村 亮介 (代表者:北里大学 太田博樹)	基盤研究(B)	300	琉球諸島と北部九州のヒト集団比較ゲノム解析～日本人の形成と環境適応の解明に向けて
木村 亮介 (代表者:昭和大学 山口徹太郎)	挑戦的萌芽研究	100	ゲノムワイド関連解析から顎口腔領域に関する形質の遺伝因子を解明する
佐藤 丈寛	特別研究員奨励費	1,300	ヒトの体毛分布に関する遺伝子探索と進化学研究
川口 亮	奨励研究	600	地域特化型魚卵 DNA 種判別マーカーの開発と検証
土肥 直美	基盤研究(C)	1,600	新発見の沖縄更新世人頭蓋骨のデジタル復元による形態学的研究
松下 正之	基盤研究(B)	5,590	細胞選択的侵入ペプチドを用いた神経疾患治療戦略
松下 正之 (代表者:福岡歯科大学 岡部幸司)	基盤研究(B)	390	TRP 分子による歯牙石灰化機構の解明
松下 正之 (代表者:大阪大学 小川和彦)	基盤研究(C)	130	低酸素腫瘍細胞の酸素化直後における放射線治療効果を規定する機序の解明
砂川 昌範	基盤研究(C)	250	血管平滑筋の形質変換における電位依存性カルシウムチャネルの役割
早川 朋子	若手研究(B)	945	iPS 細胞の血管平滑筋細胞分化・脱分化における転写機構解析と動脈硬化治療への応用
野口 克彦	基盤研究(C)	1,400	ジヒドロビオプテリンによる内皮機能障害機序の解明と病態生理学的意義の評価
國吉 幸男 (代表者:産業医科大学 津田 有輝)	基盤研究(C)	195	日本人の人工弁置換術後における抗血小板療法の有効性および安全性に関する臨床研究
國吉 幸男	基盤研究(C)	1,820	術中発症脳梗塞の迅速診断法の開発
垣花 学	基盤研究(B)	4,838	硫化水素吸入による生体内ガス分子活性化とその脊髄神経保護効果
淵上 竜也	基盤研究(C)	1,290	遅発性脊髄障害とDセリン～ノックアウトマウスを用いた研究～

照屋 孝二	基盤研究(C)	753	敗血症における硫化水素吸入による治療効果に関する研究—分子細胞学的検討—
久保田 陽秋	若手研究(B)	1,075	一酸化窒素合成酵素系完全欠損下の脳梗塞縮小現象と次世代治療確立への応用
安部 真教	若手研究(B)	1,613	マウス全脳虚血後遅発性神経細胞死に対する硫化水素吸入療法の効果
野口 信弘	若手研究(B)	1,398	遅発性脊髄障害に Toll 様受容体は関与しているか？
垣花 学	挑戦的萌芽研究	2,800	側副血行増強をターゲットとした一酸化窒素吸入による脊髄保護への挑戦
金谷 文則	基盤研究(C)	700	80歳以上の高齢者を対象とした大腿骨近位部骨折の発生 要因を明らかにするための研究
普天間 朝上	基盤研究(C)	300	屈筋腱縫合後早期運動療法に対する基礎的研究
須田 哲司	若手研究(B)	1,300	糖鎖抗原 RM2 に基づく糖蛋白を指標とした新規前立腺癌診断マーカーの探索
西原 一秀	基盤研究(C)	4,810	骨成長因子・骨補填材を用いた骨造成術における三次元的・病理組織学的検討
喜名 振一郎	若手研究(B)	4,810	癌治療後に誘起される後発転移活性化機構の解明
海川 正人	基盤研究(C)	1,690	ANGPTL による免疫グロブリン様受容体を介した免疫制御機構の解析
吉見 直己 (代表者:大阪大学 小川 和彦)	基盤研究(C)	100	中咽頭癌の放射線治療効果予測における低酸素状態に関する遺伝子群の意義
等々力 英美	基盤研究(B)	4,940	社会経済的要因を背景とした伝統的沖縄食による3世代への介入研究
等々力 英美 (代表者:琉球大学 崎間 敦)	基盤研究(C)	50	高血圧の非薬物療法の確立を目指した伝統的沖縄食による介入研究
福家 千昭	基礎研究(C)	1,560	メソミル代謝物の追求-臭い成分を中心として-
益崎 裕章 (代表者:大阪歯科大学 澤井宏文)	基盤研究(C)	260	歯周病における細胞内グルコシルコリド活性化酵素 11 β -HSD1 の役割の解明
小塚 智沙代	特別研究員奨励費	1,200	高脂肪食に対する嗜好性に関わる脳内メカニズム解明と肥満症・二型糖尿病への医学応用
渡嘉敷 崇	基盤研究(C)	1,560	超高齢者の血管内皮前駆細胞数, ω -3 系脂肪酸および脳画像的特徴と認知機能との相関
山里 正演	基盤研究(C)	650	高血圧の中枢性機序における骨髄由来細胞の役割の検討

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

大屋 祐輔(分担)	基盤研究(B)	108	社会経済的要因を背景とした伝統的沖縄食による3世代への介入研究
名嘉地 めぐみ	挑戦的萌芽研究	910	潜在性鉄欠乏が血管内皮に及ぼす影響
金城 達也	基盤研究(C)	2,080	SERS法を用いた大腸癌早期診断法の確立
長井 裕	基盤研究(C)	1,690	子宮頸部腺癌Ⅲ・ⅣA期に対する同時化学放射線療法 の他施設前向き臨床試験
銘苺 桂子	若手研究(B)	1,950	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
森 直樹	基盤研究(C)	1,560	NF- κ B制御因子I κ B- ζ のATL発症・進展機構へ の関与
比嘉 直美	基盤研究(C)	1,820	腸炎ビブリオエフェクターVopQによるカスパーゼ -1活性化抑制機構の解明
トーマ クラウデア ィア	基盤研究(C)	1,560	病原性レプトスピラの宿主細胞への侵入機構
高江洲 義一	若手研究(B)	2,080	マクロファージにおける細胞死制御機構とその生 理的意義
岸本 英博	基盤研究(C)	1,950	赤血球型マラリア感染における免疫応答の場の可 視化
岸本 英博 (代表者:東京理科大学 曾我公平)	基盤研究(B)	390	バイオフォトンクスのためのセラミック発光ナノ 粒子の発光特性と生体内挙動評価
高橋 健造	基盤研究(C)	1,300	沖縄に多発する頭部血管肉腫の発症に関する病因 ウイルス・外来遺伝子断片の探索
眞鳥 繁隆	若手研究(B)	2,080	新規融合遺伝子の発見を経緯としてPDGFによる隆起 性皮膚線維肉腫の腫瘍化の理解
林 健太郎	若手研究(B)	2,080	宮古島に多発するカポジ肉腫とHHV8潜在感染率の 疫学的調査と輸血の安全性について
苺谷 嘉之	基盤研究(C)	1,700	悪性黒色腫における脈管増殖因子の発現と臨床予 後の多施設共同による疫学的解析
上里 博	挑戦的萌芽	1,300	沖縄西方に多発する弾性繊維腫をモデルとした、 家族性腫瘍の原因同定へのアルゴリズム
上里 博 (代表者:高知大学橋口 義久)	基盤研究(A)	200	中南米型リーシュマニア症の病態生理と分子伝播 疫学
上里 博 (代表者:北海道大学加 藤大智)	基盤研究(A)	500	リーシュマニア症の伝播および病態の解明に向け た新規リスク評価システムの構築
田中 勇悦 (代表者:東京大学 今 井浩三)	新学術領域研究事業	6,500	がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 (HTLV-I)

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

宮城 郁乃	奨励研究 (課題番号 26931045)	600	沖縄県で分離される市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の遺伝学的特性の解析
名護 珠美	奨励研究 (課題番号 26931031)	400	血小板活性化抗原の発現と出血傾向との関連性について
菅原 麻世	奨励研究 (課題番号 26931021)	500	勤労者の客観的眠気の評価と脳機能に及ぼす影響の検討
久田 友治 (代表者:琉球大学 垣花シゲ)	基盤研究(C)	250	発展途上国における多施設参画型院内感染対策ネットワークシステムの構築
銘苺 桂子	若手研究(B)	1,950	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
垣花 シゲ	基盤研究(C)	1,600	発展途上国における多施設参画型院内感染対策ネットワークシステムの構築
垣花 シゲ (代表者:琉球大学 大嶺ふじ子)	基盤研究(C)	50	開発途上国における日本型助産技術研修の継続的開催および受講者情報システム構築
眞榮城 千夏子 (代表者:琉球大学 垣花シゲ)	基盤研究(C)	250	発展途上国における多施設参画型院内感染対策ネットワークシステムの構築
平安名 由美子 (代表者:琉球大学 垣花シゲ)	基盤研究(C)	250	発展途上国における多施設参画型院内感染対策ネットワークシステムの構築
高倉 実	基盤研究(B)	2,470	青少年におけるソーシャル・キャピタルと健康に関する社会疫学的研究
高倉 実 (代表者:京都教育大学 小林稔)	基盤研究(B)	300	亜熱帯島嶼地域における思春期女子児童生徒の身体活動に関する実態把握と介入調査研究
高倉 実 (代表者:琉球大学 等々力英美)	基盤研究(B)	50	社会経済的要因を背景とした伝統的沖縄食による3世代への介入研究
砂川 洋子	基盤研究(C)	9,000	「若年女性の子宮頸がん予防・啓発に向けたピアサポーターによる教育支援」
照屋 典子	基盤研究(C)	5,000	「地域住民ボランティア参加型の緩和ケアネットワークモデルの構築」
砂川 洋子, 照屋 典子 (代表者:福岡県立大学 松浦賢長)	基盤研究(A)	1,500	「卒後1年目看護師の定着率向上を目的とした広域包括支援プログラムの開発」
砂川 洋子, 照屋 典子 (代表者:防衛大学校 安酸史子)	基盤研究(B)	2,500	「看護系大学における発達障害傾向学生に対するサポート・スペクトラム構築に関する研究」
大湾 知子 (代表者:国際沖縄研究所, 喜納育江)	文部科学省特別経費プロ	8,846	「文部科学省特別経費プロジェクト～大学の特性を活かした多様な学術研究機能の充実～」 沖縄に

	プロジェクト		におけるジェンダー学の理論化と学術的実践—沖縄ジェンダー学の創出—,
豊里 竹彦	若手研究(B)	700	地域住民の心身の健康とソーシャル・キャピタルとの関連及び地域支援介入モデルの構築
東恩納 美樹	若手研究(B)	650	簡易転倒転落アセスメントツールの開発
大嶺 ふじ子	基盤研究(C)	508	開発途上国における日本型助産技術研修の継続的開催および受講者情報システム構築
遠藤 由美子 (代表者:琉球大学 大嶺ふじ子)	基盤研究(C)	50	開発途上国における日本型助産技術研修の継続的開催および受講者情報システム構築
玉城 陽子 (代表者:琉球大学 大嶺ふじ子)	基盤研究(C)	50	開発途上国における日本型助産技術研修の継続的開催および受講者情報システム構築
玉城 陽子	基盤研究(C)	1,430	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
遠藤 由美子 (代表者:琉球大学 玉城陽子)	基盤研究(C)	30	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
大嶺 ふじ子 (代表者:琉球大学 玉城陽子)	基盤研究(C)	30	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
遠藤 由美子 (代表者:山形大学 藤田愛)	基盤研究(C)	20	妊娠・授乳期の食事摂取状況の実態と母乳栄養継続に関する全国縦断研究
辻野 久美子	基盤研究(C)	3,800	先天異常児をもつ妊婦・家族の意思決定支援-事例検討による教育プログラムの開発
小林 潤 (代表者:千葉大学 岡田加奈子)	基盤研究(B)	500	ヘルス・プロモーション・スクール国際版認証システムの構築
小林 潤 (代表者:長野県看護大学 秋山剛)	基盤研究(C)	150	途上国における学校でのメンタルヘルス・プロモーションについての研究
具志堅 美智子	挑戦的萌芽研究	1,010	CGMS を用いた糖尿病個別教育支援のガイドライン作成とその有効性の検証
宇座 美代子 (代表者:長崎大学・山口智美)	基盤研究(C)	150	日本型ケア文化と介護者 QOL に関する研究:高齡,慢性・終末期患者家族の支援
當山 裕子 (代表者:島根大学・小笹美子)	基盤研究(C)	100	母親側リスク要因を持つ虐待ボーダーライン事例支援スキル測定ツールの開発
當山 裕子 (代表者:防衛医科大学 校・安酸史子)	基盤研究(B)	80	看護系大学における特別な支援を要する学生に対するサポート・スペクトラム構築に関する研究

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

與古田 孝夫	基盤研究(C)	1,300	地域高齢者のスピリチュアリティとその影響要因 および生きがい感に関する調査研究
田中 康春	挑戦的萌芽	1,820	滑膜細胞の活性化機構：伸展刺激にともなう p53 の機能低下
作道 章一	基盤研究(C)	1,430	ミクログリアにおけるプリオン蛋白質の機能とプ リオン感染病態に関する研究
作道 章一 (代表者:静岡大学 永 津雅章)	基盤研究(A)	400	高選択性ウイルス検出システム開発のための先進 的バイオ・プラズマ融合科学の基盤創成
中尾 浩史	基盤研究(C)	910	腸炎ビブリオの鉄獲得機構・シデロフォア受容体 に対する研究
今泉 直樹	若手研究(B)	1,040	酸化ストレス性ミトコンドリア障害に対するグル タチオントランスフェラーゼの役割
平井 到	挑戦的萌芽研究	2,860	組換えファージによる肺炎クラミジアを標的とし た新規遺伝子導入システムの開発
福島 卓也	基盤研究(C)	1,200	沖縄県におけるHTLV-1キャリア分布の解明および 基礎データベースの構築
江口 幸典	挑戦的萌芽	3,640	入力支援に看護標準用語データベースを用いた訪 問看護システムの開発



2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	研究事業	助成金額 (千円)	研究課題
戸板 孝文 (代表者:国立がん研究センター 石川光也)	がん対策推進総合研究事業	1,500	早期子宮頸がんに対する機能温存低侵襲手術の確立に関する研究
戸板 孝文 (代表者:国立がん研究センター 伊藤芳紀)	がん研究開発費	500	質の高い放射線治療の普及と均てん化のための基盤研究-小線源治療の普及と均てん化に関する研究
戸板 孝文 (代表者:国立がん研究センター 飛内賢正)	がん研究開発費	400	成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究-放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究
戸板 孝文 (代表者:大阪府立成人病センター 手島昭樹)	がん対策推進総合研究事業	200	がん診療科データベースと Japanese National Cancer Database (JNCDB) の運用と他がん登録との連携
石内 勝吾	労災疾病臨床研究事業費補助金	33,000	革新的高次脳機能治療法の樹立
野口 洋文	難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)	4,750	第三世代・第四世代臍島分離法を用いた臨床臍島移植の実施
要 匡 (代表者:長崎大学 吉浦孝一郎)	難治性疾患実用化研究事業	4,800	エピジェネティック希少疾患の治療に向けた研究および原因未解明な希少疾患に対する解析技術展開研究
國吉 幸男 (代表者:久留米大学鹿毛 政義)	難治性疾患等実用化研究事業	700	門脈血行異常症に関する調査研究
仲宗根 哲 (代表者:大阪大学 菅野伸彦)	難治性疾患政策研究事業	120	特発性大腿骨壊死症の疫学研究・診断基準・重傷度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究
植田 真一郎	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業	7,800	ハイリスク糖尿病患者における糖尿病薬, 血糖管理と大血管障害発症に関する Comparative Effectiveness Research
植田 真一郎	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業	23,400	コルヒチンの抗動脈硬化薬としての適応拡大を目的とした橋渡し研究
吉見 直己	化学物質リスク研究事業	16,742	化学物質の安全性と発がん性リスク評価のための短・中期バイオアッセイ系の開発 H26-化学-指定-001
渡嘉敷 崇 (代表:聖マリアンナ医科大学 山野嘉久)	疾病・障害対策研究分野 難治性疾患等克服研究 (難治性疾患克服研究)	500	HAMの革新的な治療法となる抗CCR4抗体療法の実用化に向けた開発
青木 陽一 (代表者:埼玉医大国際医療センター 藤原恵)	治験推進研究事業研究費	700	卵巣明細胞腺癌に対するテムシロリムスを含む化

一)		学療法の有効性および安全性に関する研究	
田中 勇悦 (代表:東京工科大学 横田恭子)	エイズ対策研究事業	1,800	HIV の潜伏・再活性化および慢性的免疫活性化を左右する細胞因子・免疫応答の解明とその制御
藤田 次郎 (代表:鹿児島大学 出 雲周二)	難治生疾患等政策研究事業	1,000	HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究
藤田 次郎 (代表:国立感染症研究所 大石和徳)	新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業	600	成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究
健山 正男 (代表:名古屋市立大学 市川誠一)	エイズ対策研究事業	500	男性同性間の HIV 感染予防対策とその介入効果の評価に関する研究
健山 正男 (代表:国立病院機構名古屋医療センター 杉浦 互)	エイズ対策研究事業	1,500	国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究
前城 達次	感染症対策特別事業	13,483	肝炎対策
増田 昌人 (代表者:国立がん研究センター 的場元弘)	がん対策推進総合研究事業 (がん政策研究事業)	1,600	緩和ケアセンターを軸としたがん疼痛の評価と治療改善の統合に関する多施設研究
小林 潤 (代表者:大阪大学 中村安秀)	厚生労働省科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業	500	国連ミレニアム開発目標の達成に関する研究
作道 章一 (代表者:金沢大学 山田正仁)	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業	1,300	プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
福島 卓也 (代表者:国立がん研究センター東病院 塚崎邦弘)	がん臨床研究事業	3,000	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 とジドブジン併用療法の有用性の検証



3. その他の研究費

3-1. 公的機関からの補助金

研究代表者	受託事業者	助成金額 (千円)	研究課題
戸板 孝文	沖縄県 医療基盤活用型 クラスター	2,406	沖縄県における高精度放射線治療の推進と安定供給に向けた基盤構築
粕谷 吾朗	平成26年度琉球大学若手 研究者支援研究費	350	高齢子宮頸癌に対する短期エストロゲン補充療法を併用した根治的放射線療法の開発
岡田 真広	琉球大学	200	平成25年度 医学研究科 研究・教育業績評価に係る受賞者への研究経費
伊良波 裕子	琉球大学	150	平成26年度琉球大学国際学会派遣費用助成事業
片桐 千秋	琉球大学若手研究者支援 研究費	1,400	高気圧酸素療法による放射線感受性増感メカニズムの解明
片桐 千秋	公益財団法人琉球大学後 援財団	500	Frayによる糖新生酵素PEPCK1発現調節機構の解明
石内 勝吾 (代表者:琉球大学 松 下正之)	文部科学省 特別経費	5,396	ガス分子群を用いた革新的治療法の開発を目指した橋渡し研究
石内 勝吾 (代表者:琉球大学 益 崎裕章)	文部科学省 特別経費	3,490	沖縄における急速な疾病構造変化の中に健康長寿社会復興の鍵を見出す
石内 勝吾 (代表者:琉球大学 筒 井正人)	公益財団法人 武田科学振興財団	7,000	ガス分子群の生体制御機構の解明と医学への応用
野口 洋文	公益財団法人 沖縄科学 技術振興センター	2,710	iPS細胞作成技術を応用した体性幹細胞の人工作成
要 匡	共同研究(国立遺伝学研 究所)	190	次世代シーケンサを利用した、パーソナルゲノム解析に基づくヒト遺伝性疾患の原因解明
要 匡 (代表者:琉球大学 松 下正之)	医療基盤活用型クラスター 形成支援事業(沖縄県)	6,480	沖縄型ゲノム関連疾患の原因解明および遺伝子診断システムの開発
要 匡	ライフスタイルイノベーション創出推進事業(実用化・実証ステージ)(沖縄 TL0)	7,020	沖縄県の健康・長寿に貢献する健康補助食品の開発・製造
高山千利・益崎裕 章	南西地域産業活性化セン ター	6,638	生活習慣病を予防・改善する沖縄県産高機能米開発 平成24年度～平成28年度(平成26年度)
石田 肇	厚生労働省 社会・援護 局	986	沖縄県内において収容された遺骨の鑑定
山口 今日子	琉球大学うない研究者支	150	平成26年度 第1期国際学会派遣費用助成事業

	援センター			
山口 今日子	琉球大学うない研究者支援センター	150	平成 26 年度 第 2 期国際学会派遣費用助成事業	
泉水 奏	マリンバイオ共同推進機構	150	ホヤ卵からの精子活性化誘引物質の放出に関する研究	
松下 正之	一般社団法人 沖縄総合科学研究所	6,480	沖縄に多くみられる疾患の分子病態解明と新規治療法の探索	
松下 正之	文部科学省 特別経費	5,396	ガス分子群を用いた革新的治療法の開発を目指した橋渡し研究	
松下 正之 (代表者:筒井正人)	公益財団法人 武田科学振興財団	7,000	ガス分子群の生体制御機構の解明と医学への応用	
松下 正之 (代表者:益崎裕章)	文部科学省 特別経費	3,490	沖縄における急速な疾病構造変化の中に健康長寿社会復興の鍵を見いだす	
松下 正之 (代表者:東京大学 阿部啓子)	独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究所	4,000	食シグナルの認知科学の新展開と脳を活性化する次世代機能性食品開発へのグランドデザイン	
筒井 正人 (代表:琉球大学 松下正之)	医療基盤活用型クラスター形成支援事業	5,730	沖縄に多く見られる疾患の分子病態解明と新規治療法の探索	
垣花 学 (代表者:琉球大学 松下正之)	文部科学省 特別経費	5,404	ガス分子群を用いた革新的治療法の開発を目指した橋渡し研究	
植田 真一郎	文部科学省	5,000	課題解決型人材育成事業：臨床研究マネジメント人材育成事業	
山本 秀幸	サザンナイトラボトリー有限責任事業組合	432	下部尿路機能障害に関する基礎的研究	
等々力 英美 (代表者:東京大学 近藤 尚己)	日本医療研究開発機構研究費	140	データに基づき地域づくりによる介護予防対策を推進するための研究	
益崎 裕章 (代表者:琉球大学 松下正之)	沖縄県医療基盤活用型クラスター形成支援事業	6,000	沖縄に多く見られる疾患の分子病態解明と新規治療法の探索	
益崎 裕章	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)	6,755	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	
益崎 裕章	沖縄県知的・産業クラスター形成推進事業	2,924	生活習慣病を予防・改善する沖縄県産高機能米開発	
益崎 裕章	平成 26 年度文部科学省特別プロジェクト経費 (地域貢献機能の充実；琉球大学医学部 総合プロジ	3,513	沖縄における急速な疾病構造変化の中に健康長寿社会 復興の鍵を見いだす	

	エクト)			
益崎 裕章 (代表者:琉球大学 鈴木敏彦)	琉球大学平成26年度中期計画達成プロジェクト研究経費	3,000	長寿復活を目指した生活習慣病病態解明とその制御のための分子基盤	
益崎 裕章 (代表者:九州大学 江頭健輔)	2014年度沖縄県ライフサイエンスネットワーク形成事業	7,560	沖縄発玄米由来有効成分γオリザノール封入ナノ粒子製剤を用いた高機能・高付加価値の健康食品・医薬品の研究開発	
益崎 裕章	戦略的イノベーション創造プログラム(次世代農林水産業創造技術)食シグナルの認知科学の新展開と脳を活性化する次世代機能性食品開発へのブランドデザイン	20,000	脳の小胞体ストレス軽減や脳機能改善をもたらす難消化穀物由来の生理活性分子や消化管発酵代謝産物の作用機構の解明	
益崎 裕章	沖縄県平成26年度先端医療産業開発拠点形成事業	2,700	脂肪幹細胞を用いたGVHD予防・緩和に有効な新規細胞治療の開発	
大屋 祐輔	沖縄県	71,000	健康行動実践モデル実証事業	
渡嘉敷 崇 (代表:聖マリアンナ医科大学 山野嘉久)	厚生労働省	800	HAMの革新的な医薬品等の開発促進に関する研究	
青木 陽一 (代表者:筑波大学 吉川裕之)	公益財団法人国際科学振興財団	117	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	
鈴木 敏彦	沖縄県 沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業	4,320	「沖縄県における感染症防御を目的とした次世代ゲノム解析技術による迅速診断方法の開発並びに対策拠点の形成」の分担課題「ゲノム解析によるレプトスピラ高病原性・低病原性株変異遺伝子の解明」	
鈴木 敏彦 (代表:琉球大学 松下正之)	琉球大学 平成26年度特別経費	5,404	ガス分子群を用いた革新的治療法の開発を目指した橋渡し研究-ガスバイオロジー研究・治療拠点の形成-	
鈴木 敏彦	琉球大学 平成26年度中期計画達成プロジェクト経費(戦略的研究推進経費)	3,000	長寿復活を目指した生活習慣病病態解明とその制御のための分子基盤	
鈴木 敏彦	琉球大学 平成26年度中期計画達成プロジェクト経費(インセンティブ)	800	インフラマゾーム活性化拮抗の新機軸	
岸本 英博	沖縄県 公益財団法人沖縄科学技術振興センター 平成26年度「先端医療産業開発拠点形成事業」	2,800	体性幹細胞による再生医療確立を目指した前臨床基盤・基礎データの蓄積	

栗澤 遼子	沖縄県医科学財団	200	宮古島でカポジ肉腫が高発生する原因解明のための疫学的・ウイルス学的解析
新嘉喜 長	琉球大学後援財団 教育研究奨励事業	316	粟国島に発症する弾性線維腫をモデルとした、家族性腫瘍の原因遺伝子同定法の確立
田中 勇悦	沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業	13,757	ATLの予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自のATL研究拠点の構築
藤田 次郎	沖縄県	6,241	沖縄県感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業
藤田 次郎	沖縄県	690	沖縄県エイズ治療拠点病院研究研修委託事業
藤田 次郎 (代表者:ハートライフ 病院 佐久川廣)	医療基盤活用クラスター 形成支援事業	1,000	肝硬変進行度(改善度)の新規診山岳連携等研究
健山 正男	エイズ予防財団	800	HIV感染者等保健福祉相談事業
健山 正男	エイズ予防財団	200	HIV診療医師情報網支援事業
増田 昌人	沖縄県	8,759	沖縄県在宅医療人材育成・質の向上センター設置事業
増田 昌人	沖縄県	8,440	がん医療連携体制推進事業(地域統括相談支援センター設置事業)
増田 昌人	沖縄県	3,000	がん医療連携体制推進事業(がん患者支援モデル事業)
増田 昌人	琉球大学(科学研究費イ ンセンティブ経費)	733	科学的な根拠に基づいたがん診療の質指標を用いたがん医療の質の向上に関する研究
高倉 実 (代表者:琉球大学 大 屋祐輔)	沖縄振興特別推進交付金	500	健康行動実践モデル実証事業
古謝 安子, 豊里 竹彦 (代表者:琉球大学 遠 藤由美子)	平成26年度琉球大学女性 研究者支援研究費	1,130	パートナーシップによる臨床看護研究能力獲得のための革新的・戦略的プログラム構築に向けた予備的研究
古謝 安子, 豊里 竹彦 (代表者:琉球大学 眞 栄城千夏子)	琉球大学COC事業「ちゅ ら島の未来を創る知の津 梁(かけ橋)」	900	島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力の育成
古謝 安子, 豊里 竹彦 (代表者:琉球大学 興 古田孝夫)	平成26年度特別経費(大 学運営費交付金)研究経 費「長寿社会を支える地 域貢献・人材育成プログ ラムー「琉大ちゅら島プ ラン」の実践による地域 貢献ー	5,000	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
遠藤 由美子 (代表者:琉球大学 眞)	大学COC事業ちゅら島 の未来を創る知の津梁	30	島嶼医療における看護職の臨床看護研究育成能力

栄城千夏子)	(かけ橋)		
遠藤 由美子	平成26年度研究プロジェクト支援事業(琉球大学女性研究者支援研究費)	1,127	パートナーシップによる臨床看護研究能力獲得のための革新的・戦略的プログラム構築に向けた予備的研究
小林 潤	JST 国立研究法人科学技術振興機構	2,980	フィリピン・レイテ島および他地域における、災害に対する学校の準備、対応、復興能力強化に関する研究
小林 潤 (代表者:国際医療研究センター 狩野繁之)	国立国際医療研究センター	5,000	MDGs 達成を加速するマラリア対策フレームワークの構築に関する研究
小林 潤 (代表者:国際医療研究センター 蜂矢正彦)	国立国際医療研究センター	500	アジア諸国における効果的な感染症対策を促進するための社会医学的検討
小林 潤 (代表者: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	7,300	アジア・アフリカにおける学校保健の政策実施評価と疾病構造変遷・災害等に対応した新規戦略策定の研究
與古田 孝夫(代表) 高原 美鈴(分担)	平成26年度特別経費 長寿者基を支える地域貢献・人材育成プログラム	5,000	「琉大ちゅら島プラン」の実践による地域貢献
與古田 孝夫, 高原美鈴 (代表者:眞栄城千夏子)	琉球大学COC事業「ちゅら島の未来を創る知の津梁」	900	島嶼医療における看護職の臨床看護研究能力育成
與古田 孝夫, 高原 美鈴 (代表者:遠藤由美子)	平成26年度 琉球大学女性研究者支援研究費	1,610	パートナーシップによる臨床看護研究能力獲得のための革新的・戦略的プログラム構築に向けた予備的研究
作道 章一	農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業	13,050	ガスプラズマを用いた農作物の殺菌・消毒法の開発
平井 到 (代表者:大阪府立公衆衛生研究所 山本容正)	JICA/JST による SATREPS としては受託事業者は大阪大学。そのうち JST 分については琉球大学も一部分担で受託事業者となっている。	4,245	薬剤耐性細菌発生機構の解明と食品管理における耐性菌モニタリングシステムの開発(SATREPS by JICA/JST)
福島 卓也 (代表者:琉球大学 田中勇悦)	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	5,061	沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業「ATLの予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL 研究拠点の構築」



3-2. 民間機関からの助成金

研究代表者	受託事業者	助成金額 (千円)	研究課題
村山 貞之	東芝メディカルシステムズ(株)	1,900	320 列エリアディテクターCTにおける被ばく低減技術/動態撮影技術を用いた研究
村山 貞之	(株)ネット・メディカルセンター	315	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
戸板 孝文	(株)メディカルトリビューン	178	日本人の頭頸部癌患者における Cetuximab j を含む治療の観察研究
平安名 常一	(株)ユー・ティー・エム	92	血管内処置診断用マイクロカテーテル「Carry Gaial. 7」, 「Carry Leon」の性能評価
飯田 行	バイエル薬品(株)	1,350	日常診療下における心臓CTの被曝線量に関する調査研究
鈴木 幹男	公益社団法人琉球耳鼻咽喉科学振興会	432	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
金 正泰	琉球大学 学生援護会	50	大学院生の学会発表等支援事業 (平成 26 年度)
高山 千利	ひと・健康・未来研究財団	1,000	高脂肪食が引き起こす GABA 作動性神経回路の異常と玄米によるその改善 (平成 25 年 11 月 1 日～平成 27 年 10 月 30 日)
高山 千利	すかいらーくフードサイエンス研究所	1,900	高脂肪食による脳内神経回路変化と玄米によるその改善 (平成 25 年 10 月 4 日～平成 26 年 3 月 31 日)
伊藤 毅	公益財団法人 藤原ナチュラルヒストリー振興財団	300	化石記録からニホンザルの起源と渡来を探る古生物学的研究
筒井 正人	武田科学振興財団 特定研究助成	50,000	ガス分子群の生体制御機構の解明と医学への応用
國吉 幸男	ニプロ株式会社	339	植込み型補助人工心臓 HeartMate II の使用成績調査
國吉 幸男	株式会社サンメディカル技術研究所	1,050	植込み型補助人工心臓 EVAHEART 使用成績調査
永野 貴昭	川澄化学工業株式会社	756	カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム使用成績調査
垣花 学 (代表者:琉球大学 筒井正人)	武田科学振興財団	7,000	ガス分子群の生体制御機構の解明と医学への応用
宮里 実	ロート女性健康科学	500	女性腹圧性尿失禁の新規治療薬開発によるパラダイムシフト
関口 浩至	公益財団法人琉球大学後援財団	286	「努力呼吸時の補助呼吸筋の活動」呼吸数や呼吸抵抗の増加と補助呼吸筋の活動電位の変化の相関

関係を明らかにする

久木田 一郎	日本製薬株式会社	92	献血ノンスロン 500&1500 注射用使用成績調査
海川 正人	武田科学振興財団	2,000	アンギオポエチン様蛋白質によるマクロファージ活性化機構の解析
吉見 直己	株式会社 沖縄パソロジー	432	新たな病理診断技術の開発
吉見 直己	一般社団法人 中部地区医師会検診センター	432	免疫組織学的診断の開発
益崎 裕章 (代表者:琉球大学筒井正人)	武田科学振興財団	7,000	ガス分子群の生体制御機構の解明と医学への応用
小塚 智沙代	ネスレ栄養科学会議	1,000	Natural food-based translational approach toward obesity and type 2 diabetes with a particular focus on γ -oryzanol, a unique bioactive component of brown rice
小塚 智沙代	公益信託 成茂神経科学研究助成基金	300	天然食材に含まれる生理活性物質に焦点を当てた食行動変容を介する新規の糖尿病予防医学の構築
青木 陽一	(株)ヤクルト	252	進行・再発婦人科癌患者を対象とした Perifosine の第II相臨床試験
鈴木 敏彦 (代表:琉球大学筒井正人)	武田科学振興財団 2014年特定研究助成	7,000	ガス分子群の生体制御機構の解明と医学への応用
鈴木 敏彦	上原記念生命科学財団 平成26年度研究助成金(第二部門)	5,000	インフラマゾーム活性化と慢性炎症制御の分子基盤
高江洲 義一	武田科学振興財団 2014年医学系研究奨励(基礎)	2,000	泡沫細胞の細胞死制御機構の解明とそれを利用した動脈硬化の新規治療法開発
トーマ クラウディア	公益信託宇流麻学術研究助成基金	320	病原性レプトスピラの外膜タンパク LMB216 の構造機能解析
鈴木 敏彦	(株)ヤクルト本社	300	病原性レプトスピラの新規病原因子の探索
田中 勇悦	株式会社琉球免疫研究所	3,790	遺伝子組換えカイコによる HIV 及び感染症抗体の開発
田中 勇悦	株式会社 EM 研究機構	932	有用微生物産生物質の抗ウイルス活性における研究
田中 勇悦	株式会社免疫生物研究所	1,000	HTLV-I および HIV-1 感染を阻止する齧歯類単クローン抗体のヒト化
田中 勇悦	株式会社琉球免疫研究所	2,160	HTLV-I 検査キットの研究開発
藤田 次郎	エーリア株式会社	1,080	呼吸器感染症原因微生物の遺伝子検査試薬(共同

			研究)
要 匡	和光純薬株式会社	200	Lタイプ CK-MBmass 試薬の基礎検討
仲宗根 勇	第一三共株式会社	682	クラビット点滴静注特定使用成績調査
要 匡	シスメックス株式会社	378	HISCL-5000 における凝固・線溶系分子マーカー試薬 (TAT, PIC) および NT-proBNP 試薬の基礎性能評価
仲宗根 勇	塩野義製薬株式会社	1,000	2014 年臨床分離細菌及び真菌の収集
仲宗根 勇	シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社	200	質量分析装置 MALDI バイオタイパーを用いた VRE 検出に関する評価
増田 昌人	公益財団法人 笹川記念保健協力財団	1,000	科学的根拠に基づいた除痛率を用いた緩和医療の質の向上に関する研究
砂川 洋子, 照屋典子 (代表者: 琉球大学 戸板 孝文)	文部科学省「九州がんプロ養成基盤推進プラン」	4,800	がん専門医療人養成 (がん看護エキスパートナース養成, 並びにがん看護専門看護師養成コース)
砂川 洋子, 照屋典子 (代表者: 福岡県立大学 松浦 賢長)	文部科学省「大学間共同教育連携推進事業」	4,700	「多価値尊重社会の実現に寄与する学生を養成する教育共同体の構築」
國吉 緑	平成 26 年度琉球大学女性研究者支援研究費	686	介護施設の高齢者虐待行為及び不適切なケアの分析から予防実践プログラムの開発
玉城 陽子	オムロン株式会社	1,000	月経周期における基礎体温の変動に関する研究
作道 章一	飯島藤十郎記念食品科学振興財団	1,800	窒素プラズマを用いたアフラトキシン汚染米無毒化法の開発
作道 章一	第一回琉球医学会優秀論文賞	40	N ₂ Gas Plasma Inactivates Influenza Virus by Inducing Changes in Viral Surface Morphology, Protein, and Genomic RNA
金城 貴夫	臨床病態医学研究所	5,190	沖縄県の疾病構造の変遷に関する病理学的解析と検討
尾尻 義彦	忠孝酒造株式会社	5,508	パン酵母由来のグルコポリサッカライド (β -グルカン) を添加したもろみ酢飲用が長時間運動による免疫応答および疲労感に及ぼす影響に関する研究



研究成果による産業財産権

【出願】 計(2)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	出願年月日	国内・外国 の別
体重増加を伴わないメタボリックシンドローム病態モデルマウス及びその作製方法	筒井 正人, 喜名 美香		特願 2014-262719	2014/12/25	
組成物及び飲食物	益崎 裕章	琉球大学, 沖縄県, 九州大学	用途特許, 13F088-PCT	2014年6月 26日	外国

【取得】 計(1)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
抗ウイルス剤	森 直樹, 只野 昌之, 玉城 和美, 仲間 真司	株式会社武蔵 野免疫研究所, 国立大学法人 琉球大学	特許, 第 5610131 号	2014/9/12	国内

