

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 31 年・令和元年

Annual Report on Research Activity
by
Graduate School of Medicine, Faculty of Medicine,
and University Hospital,
University of the Ryukyus
2019

本書は、旧「琉球大学医学部研究概要」の名称を変更したものである。

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

- A：ピアレビューを有する国際誌に掲載された原著論文や症例報告、国際誌に掲載されたreview article（査読の有無を問わない）や、版を重ね定評のある英文教科書の章（査読の有無を問わない）、など。
- B：査読のある和文誌に掲載された原著論文や症例報告、和文の学会誌や評価の確立した商業誌から依頼を受けて執筆した総説、和文教科書の章、など。論文が英語でも、査読のある和文誌に掲載された場合（琉球メディカルジャーナルなど）やピアレビューのある国際誌に掲載されても当該国際誌がインパクトファクターゼロの場合はBランクとする。
- C：査読のない雑誌（商業誌など）に掲載された原著論文や症例報告など。

目次

大学院医学研究科, 医学部, 附属病院.....	1	検査・輸血部.....	268
システム生理学講座.....	1	医療情報部.....	272
放射線診断治療学講座.....	5	地域医療部.....	273
脳神経外科学講座.....	22	周産母子センター.....	277
眼科学講座.....	33	病理部.....	292
育成医学講座.....	38	光学医療診療部.....	295
耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座.....	49	リハビリテーション部.....	303
精神病態医学講座.....	60	がんセンター.....	304
先進ゲノム検査医学講座.....	66	薬剤部.....	307
再生医学講座.....	69	血液浄化療法部.....	311
分子解剖学講座.....	73	臨床研究教育管理センター.....	315
ゲノム医科学講座.....	78	診療情報管理センター.....	317
人体解剖学講座.....	79	保健学科.....	320
分子・細胞生理学講座.....	86	疫学・健康教育学分野.....	320
薬理学講座.....	89	基礎看護学分野.....	323
胸部心臓血管外科学講座.....	92	成人・がん看護学分野.....	326
麻酔科学講座.....	98	在宅・慢性期看護学分野.....	330
整形外科学講座.....	104	老年看護学分野.....	331
腎泌尿器外科学講座.....	122	母性看護・助産学分野.....	333
顎顔面口腔機能再建学講座.....	126	小児看護学分野.....	336
救急医学講座.....	132	国際地域保健学分野.....	338
臨床薬理学講座.....	136	地域看護学分野.....	343
医化学講座.....	141	精神看護学分野.....	346
生化学講座.....	143	臨床心理・学校保健学分野.....	348
腫瘍病理学講座.....	147	生体代謝学分野.....	350
細胞病理学講座.....	152	分子遺伝学分野.....	351
衛生学・公衆衛生学講座.....	156	形態病理学分野.....	352
法医学講座.....	159	病原体検査学分野.....	355
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座.....	161	生理機能検査学分野.....	357
循環器・腎臓・神経内科学分野.....	172	血液免疫検査学分野.....	358
消化器・腫瘍外科学講座.....	180	生物統計学分野.....	362
女性・生殖医学講座.....	188	医学部附属施設.....	364
微生物学・腫瘍学講座.....	212	附属実験実習機器センター.....	364
細菌学講座.....	217	附属動物実験施設.....	365
寄生虫・免疫病因病態学講座.....	223	受入研究費による研究課題.....	366
皮膚科学講座.....	226	1. 平成31年度日本学術振興会 科学研究費補助金 による研究.....	366
免疫学講座.....	237	2. 厚生労働省からの受託研究.....	375
感染症・呼吸器・消化器内科学講座.....	240	3. 日本医療研究開発機構 (AMED) による研究... ..	376
ウイルス学講座.....	258	4. その他の公的機関からの研究費.....	379
臨床研究教育学講座.....	260	5. その他の民間機関からの研究費.....	381
形成外科学講座.....	262	研究成果による産業財産権.....	386
医学教育企画室.....	265		

大学院医学研究科，医学部，附属病院

システム生理学講座

A. 研究課題の概要

1. 膜電位感受性色素を用いた心電活動の光学的イメージングによる実験心房細動における興奮伝播パターンの解析(酒井哲郎)

Merocyanine-rhodanine 系膜電位感受性色素 NK2761 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，これをもとに興奮波伝播パターンの mapping / imaging(膜電位イメージング)をおこなうことができる。われわれはこの測定法をラット心耳部から摘出した約 1cm 四方の小さな摘出心房標本に適用し，電気刺激により頻脈様興奮(tachycardia-like excitation, TE)，すなわち実験的心房細動様状態を誘発して，そのときの心房標本内の興奮波伝播パターンを Matrix 型 photodiode array (PDA) と CMOS カメラを受光素子として用いて興奮波伝播の optical mapping / imaging をおこなった。CMOS カメラによる膜電位イメージング法においては，撮影された画像データに画像処理技術を導入した computer graphics 処理を加えて興奮に由来する光学シグナルを動画イメージ(movie clip)としてその伝播パターンの可視化をする技術を独自に開発した。さらに得られた map と movie の解析から心房細動様状態における病態電気生理学的現象の実態を明らかにする研究を展開した。

TE 発現時の興奮伝播には単純な興奮波の巡回(circus movement)，すなわち“micro re-entry”が現われるパターンや単一の異常自動能(abnormal automatism)の focus が発現するパターンのような比較的単純な興奮伝播パターンを示す TE (“simple TE”)が見られる。さらに，不安定な興奮巡回と異常自動能が混在した複雑な興奮伝播パターンを示す TE，すなわち“chaotic TE”の存在が明らかにされた。現在，CMOS カメラを用いて chaotic TE における興奮波伝播パターンの動画による解析をめざして研究を進めている。

TE は細胞内 Ca^{2+} の過負荷や細胞内 Ca^{2+} 動態を擾乱する薬物の投与によりその発現が促進される。このことから心房性不整脈の背景には細胞内 Ca^{2+} 動態の擾乱が関与することが強く示唆された。

2. 光学的測定法によるモルモット一次聴覚野の同調特性へのサリチル酸の影響(細川 浩，窪田道典，杉本俊二，堀川順生)

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

光学的測定法により，聴覚中心領域(一次聴覚領と DC 野)の初期活動スポット画像を周波数 0.5, 1k, 2k, 4k, 8, 16kHz, 音圧 45, 55, 65, 75 dB SPL の純音刺激条件(持続時間 200ms)で 2-4 枚取得し，それらを並べて同調特性画像を作成した。音刺激後にスポットの出現する時間(遅延時間)は，音圧が低くなるほど長くなった。サリチル酸付加前は，強い音圧では各周波数バンドの背側に，弱い音圧では腹側に活動スポットが表示された。サリチル酸付加後 1 時間後から 16kHz の音の閾値が上昇し，2 時間後には 8kHz, 0.5kHz の音の閾値が少し上昇した。8 時間後には，すべての周波数で閾値は上昇したが，2kHz または 4kHz のみ閾値が低く，0.5k, 8k, 16kHz では，閾値が高かった。しかし，音圧 75dB SPL では，使用した純音刺激に対して活動スポットが確認され

た。モルモットでもサリチル酸による高周波数の閾値上昇を伴う同調特性の変化が確認された。

3. 複合有用微生物抽出物 (EM-X) に関する基礎医学研究 (梁運飛)

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

4. 排尿の中樞神経機構の解明 (宮里実)

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

5. 膀胱機能の自然史に着目した加齢に伴う排尿障害機序の解明 (宮里実, 大城琢磨, 木村隆, 泉恵一朗)

膀胱も心臓のように生涯働く臓器であり、自然史が存在する。頻尿や尿意切迫を伴う過活動膀胱と残尿や尿閉に至る低活動膀胱は相反現象ではなく、過活動膀胱という代償機転がやがて不可逆的低活動膀胱に至る過程に着目

している。老齢ラットを用いて、加齢にともなう膀胱平滑筋細胞間結合蛋白 (コネキシン 43) の低下、膀胱虚血と線維化、一酸化窒素の分泌低下に伴う尿道弛緩反応の減弱を報告してきた。

6. 腹圧性尿失禁の発生機序と創薬の開発 (宮里実, 芦刈明日香, 長嶺覚子)

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

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

我々のこれまでの疫学調査で、高血圧、糖尿病、肥満といった生活習慣病と夜間頻尿は深く関連することが明らかとなった。食生活の欧米化、車社会の弊害として沖縄県は肥満、生活習慣病発症、平均寿命の凋落が大きな問題となっている。久米島をフィールドとして、IT とヘルスケアを融合した健康増進のための社会実証事業「久米島デジタルヘルスプロジェクト (2017-2020 年)」を行っている。その中で、排尿パラメーターと身体的パラメーターの関係性を解析している。従来の自己測定による日誌記録 (アナログ) に代わり、サイマックス社 (東京) が開発したトイレ後付型分析装置を使用して共同研究を行っている。健康寿命を延長させる新たなエビデンスの構築を目指している。

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価
ランク

原著

- OI19001: Miyazato M, Yonemoto K, Ashikari A, Saito S, Yamashiro K, Uehara M, Masuzaki H, Ishida H, Matsushita M. Validation of a novel digital health monitoring system to measure the volume of voided urine. *Neurourol Urodyn*. 2019 38(4):1106-1110. doi: 10.1002/nau.23965. (A)
- OI19002: Matsuoka H, Tanaka M, Yamaguchi T, Miyazato M, Kihara T, Nakagawa M, Mori KI, Kamimura T. The long-term prognosis of nephropathy in operated reflux. *J Pediatr Urol*. 2019 15(6):605.e1-605.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.08.015. (A)

症例報告

- CI19001: Nakanishi S, Nishida S, Miyazato M, Goya M, Saito S. A case report of nivolumab-induced myasthenia gravis and myositis in a metastatic renal cell carcinoma patient. *Urol Case Rep*. 2019 14;29:101105. doi: 10.1016/j.eucr.2019.101105. (A)

総説

- RD19001: 宮里実, 斎藤誠一. シンポジウム3: 健康長寿と排尿機能 加齢と過活動膀胱、低活動膀胱. *西日泌尿*. 81(2):171-3, 2019. (B)
- RD19002: 宮里実, 大城琢磨. 低活動膀胱 (UAB) の最前線 UAB の新たな治療法 排尿障害プラクティス. 27(2):57-60, 2019. (B)

国際学会発表

- PI19001: Sakai T: CMOS camera depicted the excitation spread during arrhythmia in an isolated rat atrial preparation The 9th FAOPS (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) Congress (兼第96回日本生理学会大会) March 2019, Kobe, JAPAN
- PI19002: Liang Y-F: The Effects of Diet Therapy on Preclinical Cancer Risk State. Proceedings of the 1st World Diet and Nutrition Conference. Shenzhen p264-265. 2019.5.
- PI19003: Ke B, and Liang Y-F: Case Report of diet therapy effects on the risk of cancer gene mRNA expression. Proceedings of the 1st World Diet and Nutrition Conference. p251-252. Shenzhen 2019.5.
- PI19004: Liang Y-F: Visualization and Precise Preventative Treatment on Pre-symptomatic Tumor. Proceedings of the International Conference of Weibing (2019), p17-20. Wuhan 2019.11.
- PI19005: Miyazato M, Ashikari A, Saito S. Treatment options for refractory overactive bladder in Japan. The 6th Annual Meeting of the Asia-Pacific Urogynecology Association (APUGA) in Okinawa, Japan, March 22, 2019.
- PI19006: Ashikari A, Suda T, Saito S, Miyazato M. Collagen or elastin polymorphism for a risk factor of pelvic organ prolapse in Japanese women. 2019 The 3rd Ryudai-OIST Symposium in Okinawa, Japan, December 16, 2019.

国内学会発表

- PD19001: Hosokawa Y, Kubota M, Sugimoto S, Horikawa J: Salicylate-induced changes of tuning function in AI of guinea pigs observed by optical recording. J. Physiol Sci. 69 (Suppl. 1): S138, 2019
- PD19002: 宮里実. ワークショップ 2 症例から学ぶ難治性排尿障害の治療戦略 「薬剤抵抗性の尿排出障害: 男性編 (BPH なし)」 第 71 回西日本泌尿器科学会総会. 令和元年 11 月 9 日, 松江.
- PD19003: 宮里実、米本孝二、芦刈明日香、山城清人、上原盛幸、益崎裕章、石田肇、松下正之、斎藤誠一. 久米島デジタルヘルスプロジェクトにおけるトイレ後付け型自動排尿モニタリングシステムの検証. 第107回日本泌尿器科学会総会. 平成31年4月19日、名古屋.

A. 研究課題の概要

【放射線診断部門】

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

本研究では肺高血圧症患者に対する治療効果の指標に、4D-PC-MRI が有用であるかを検討する。難病である肺高血圧症に対して現在行われている治療(薬物療法, 手術, 肺動脈バルーン拡張術)の前後に 4D-PC-MRI を行い、得られる指標が肺高血圧症患者の治療効果の指標として有効であるかを多施設共同研究として検討する。現在症例を蓄積中である。

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, 徐妍妍, 村山貞之)

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

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

3. 超高精細 CT スキャナーを用いた頸胸部 CT の研究(山城恒雄, 土屋奈々絵, 富田隼人, 森田有香, 伊藤純二, 徐妍妍, 椿本真穂, 花城南都子, 村山貞之)

平成 29 年 8 月 1 日より、3 台目の CT スキャナーとし

て琉球大学医学部附属病院で稼働を開始した超高精細 CT(Aquilion Precision, キヤノンメディカルシステムズ社)は、世界で 8 番目に当院に導入され、従来機の半分のサイズの検出器を備え、2 倍以上の空間分解能を誇る最先端の CT スキャナーである。当院での稼働開始後、速やかに胸部領域と頸部領域で臨床研究に着手し、①超高精細モードでの、ワークステーションを用いた肺気腫や気管支抽出能の向上、②中内耳 CT における耳小骨など微細な構造物の視認性の向上、③頸部 CT アンギオにおけるワークステーションを用いた末梢動脈の描出能の向上、等に関して研究を進めている。平成 31 年度(令和元年度)の研究成果としては、超高精細 CT での肺気腫の描出能の向上に関して学術論文を出版した(Xu Y, Yamashiro T, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14(1):2283-2290) 耳小骨等の描出能の向上に関しては、令和元年 12 月に北米放射線学会(Radiological Society of North America)で教育展示として発表し、Certificate of Merit を受賞した(Yamashiro T, et al. Temporal bone imaging: great advantages of ultra-HRCT)。今後も各種学会での発表、および海外学術雑誌での論文発表を行う予定である。

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

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

出血を来す病変を高精細 CT と 3 テスラ MRI で評価し、出血リスクの指標を明らかにする。

5. T2* mapping を用いた骨盤腔の MRI 検査(渡口真史, 伊良波裕子, 村山貞之)

悪性腫瘍に存在する血管構築は腫瘍内の血液灌流に影響を与えるため、腫瘍内の組織酸素分圧に影響を与える。悪性腫瘍が放射線治療に抵抗性を示す大きな要因の1つが低酸素細胞の存在である。腫瘍内の微小血管分解能を超えた超微細血液灌流を Blood Oxygenation Level Dependent 法(BOLD; 血中酸素濃度を反映)という MRI 撮像法で評価することは低酸素細胞の評価に有効と考えられている。放射線治療における低酸素細胞への対処には種々の課題が残されているため、放射線治療前の MRI 画像として低酸素細胞の部位を正確に描出できるようになれば、治療ターゲットの正確な把握が可能になり効果的な治療へと結びつくであろう。子宮頸癌の腫瘍内 Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) 効果が把握できれば臨床的有用性が高い。

BOLD 法は、通常の保険診療における MRI 検査に引き続き追加で T2*シークエンスの MRI データを取得し、T2*map を作成する。これには通常の診療で用いている撮像時間に加えて、5-10 分程度の時間延長を要している。T2* map を作成することにより BOLD 効果が予測できるが、これは Siemens 社製 Avanto(磁場強度 1.5 Tesla)2 種類のシークエンス(multi-TE GRE および EPI 法)により行われる。T2*値の計測などは複数の観察者で行い、測定の実現性について検討することが望ましい。

本研究は、MRI を用いた BOLD 法の画像所見(定量評価)と治療結果(CR 率および PR 率)の関係を探索することを主目的としている。目標症例数については、Power analysis(得られた T2*値から低酸素腫瘍と非低酸素腫瘍の間の 2 群における有効率の差を検討する際に、有意水準 5%、検出力 80%として Statistical software R による)により、64 例以上を目標症例とした。

臨床的な必要性に基づき MRI を行う子宮頸癌患者を対象とする。年齢、疾患名、組織型、進行期などには制限を設けない。放射線治療あるいは同時化学放射線療法を受ける予定の患者が対象となる。ただし画像解析における空間分解能の観点から、効果判定(CR/PR 率)を行う腫瘍のサイズが 2 cm を超える場合に患者を選択した。患者が本研究の参加を拒否された場合には除外症例となる。

RECIST guideline (version 1.1)に基づき、癌治療における有効率(CR 率および PR 率)をエンドポイントとし、BOLD 法の画像所見(定量評価)と CR/PR 率の関係を調査することである。BOLD 画像を追加し得られたデータから、低酸素腫瘍と非低酸素腫瘍の間の 2 群における有効率の差を求める。

6. MRI とテクスチャー解析を応用した腎線維化の低侵襲的定量評価法の開発(石神康生)

慢性腎臓病における腎線維化は腎機能の予後と関連しており、腎線維化の診断と定量化は重要である。腎線維化の定量的評価は腎生検しかないが、病勢のモニターには適していない。臨床的にも、腎生検に代わる腎線維化の低侵襲的定量評価は喫緊の重要課題である。核磁気共鳴画像(MRI: magnetic resonance imaging)の T1 ρ 値、拡散強調像による apparent diffusion coefficient (ADC) 値は線維化のバイオマーカーとして有用な可能性がある。また、テクスチャー解析による特徴量も画像による有望な定量的評価法である。MRI による定量的評価と腎摘出標本の病理組織による腎線維化のグレードや比率とを対比させれば、信頼性の高い定量的評価法が明らかになるのではないかと考えられる。本研究の目的は MRI による低侵襲的な腎線維化の定量的評価法を確立することである。

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

側頭骨乳突部の発達および形成は、小児期から学童期における中耳炎などの中耳疾患の長期罹患と関連があるとされる。本県は戦前から現在までの社会変遷が著しく、医療水準も劇的な向上がみられている。そのため小児の中耳炎の診療においても、早期の治癒や慢性化の回避が可能になっていると思われる。成人期の乳突部のサイズに関して、世代や体格との関係を明らかにした先行研究は見られない。本研究では、頭部 CT を用いて、県内における側頭骨乳突部の形成と、生年や体格との関連を検討する。現在症例蓄積を終了し、データを解析中である。

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

間質性肺水腫の胸部単純写真の所見として Kerley ラインはよく知られている。B ライン, C ラインはそれぞれ

肺の末梢、肺の内部の小葉間隔壁の浮腫による肥厚が所見の本態であることが示されており、一般的な知見として浸透している。一方でAラインに関しては、“拡張した深部リンパ管”説と“連続した小葉間隔壁”説のAラインの本態となる解剖学的構造に関して2つの説があり、決着は得られていない。本研究ではCTを利用して、現在の発達した科学技術によって、未決着となっている古典的なKerley Aラインの謎を解くことが目的である。現在、画像解析を進めている。

9. CTEPHの経時的な肺容量低下に関する研究(土屋奈々絵, 山城恒雄, 村山貞之)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)のCT画像で、経過で肺容量が低下していく症例がしばしば経験される。本研究では「慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の肺容量は経時的に減少するか否かを検証した。ケース群と年齢・性別などをマッチさせたコントロール群のCT画像で肺容量を経時的に測定し、それらを比較した結果、CTEPH患者で経時的な肺容量の有意な減少が示された。この肺容量の低下は右下葉で顕著であり、肺梗塞の好発部位と一致した。肺梗塞を繰り返すことで肺に線維化が生じ、肺容量が減少したものと推察された。現在、英文雑誌に投稿中である。

10. 結節性硬化症患者の皮質結節組織における、空間的不均一とてんかん原性に関する検討(與儀彰, 平田容子, Patrick Pan, Henrik Ullman, 森本笑子, 横田元, Iren Oroz, Michael Linetsky, Joyce Y Wu, Gary W Mathern, Noriko Salamon)

皮質結節は結節性硬化症(TSC)患者に一般的にみられる中枢神経病変のひとつである。しばしば両側大脳半球に多発し、その一部が難治性てんかんの原因となる。その場合はてんかんの原因となる皮質結節を外科的に切除する必要があるが、責任病変を同定することはしばしば困難で、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い。

皮質結節がてんかん原性を獲得する機序は未だ解明されていないが、皮質結節による皮質、白質構造の障害、それに伴う局所の異常神経回路網の形成によっててんかん原性を生じると考えられている。また、嚢胞変性を伴った皮質結節を有する患者は、難治性てんかんを来しやすいとの報告もあり、嚢胞変性による構造異常が原因で

難治性てんかんを発症すると考えられている。

そこで我々は、「内部がより不均一な画像所見を呈する皮質結節、特に複数の嚢胞変性を有する皮質結節ほど高頻度にてんかん原性を高頻度に来す」と仮定した。この仮説を検証するため、conventional MRIおよびADC値を用いてTSC患者の皮質結節内部の不均一さを定性的、定量的に評価し、てんかん原性との相関について検討した。その結果、てんかん原性皮質結節は非てんかん原性皮質結節群に対し、定性的にも定量的にも有意に不均一であり、その内部不均一は嚢胞変性や内部変性によるADC値の上昇が主因であることが示された。よって皮質結節の内部不均一、特に空間的不均一の評価は、てんかん原性の予測において重要な指標である可能性が考えられる。以上の結果は、original articleとして投稿先を検討中である。

11. 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(與儀彰, 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)の中枢神経病変として一般的な皮質結節は大脳に多発するが、まれに小脳半球にも発生する。大脳皮質結節に比べ、小脳皮質結節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。その結果、全ての皮質結節が全体的にT1・T2延長を呈する楔形の病変として認められ、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。また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、大脳皮質結節との大きな違いであった。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。

今回の結果は original article として Pediatric Neuroradiology 誌に投稿する予定である。

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

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

平成 29 年 10 月より、脳動脈瘤や椎骨・脳底動脈解離、基底核領域と離れた部位の脳腫瘍 (円蓋部髄膜腫など) の術前精査にて施行された頭部 CTA を用いる。CTA は全て超高精細モードで撮影されているが、今回の検討では後処理として FIRST (Forward projected model-based Iterative reconstruction Solution) 再構成を施行する。また source image を従来機 (Aquilion ONE, キヤノンメディカルシステムズ) の条件と近づけた条件で再構成する。よって核 CTA 検査毎に 2 種類の画像が作成される。この 2 群の画像を用いて前脈絡動脈、眼動脈、後交通動脈、内側および外側レンズ核線条体動脈、視床穿通動脈の描出力を評価する。評価には 2 名以上の放射線科医による visual scale を予定している。現時点で約 60 例の症例が集まっており、検討の結果を第 48 回日本神経放射線学会 (2019 年 2 月)、第 78 回日本医学放射線学会総会 (2019 年 4 月) で発表した。今回の結果は original article として Korean journal of radiology 誌に投稿中である。

13. 3T MRI による健常超高齢者の脳機能解析(與儀彰, 與儀聡子, 村山貞之, 波平幸裕, 渡嘉敷崇)

当科は第 3 内科による「沖縄と米国オレゴン州における超高齢者の生活習慣および栄養に関する比較研究 (縦断・横断研究)」に分担研究者として参加しており、本研究はその一環として行われている。

認知症に関わる要因は多岐に渡り、発症予防のため生活習慣および栄養に関して多面的な評価が必要となる。2007 年と 2011 年の先行研究の参加者に継続調査が施行された。今回は 3T MR 装置を用い、3D-T1WI (SPGR)、拡散テンソル画像 (DTI)、3D-pCASL、安静時脳機能 MRI の撮影を行っており、約 130 名の健常高齢者に対して MR 検査を施行している。その他の主要評価項目として認知機能検査 (MMSE, CDR-J, MoCA-J, GDS 等) のほか、理学所見、血液検査、フローサイコメトリーも施行されている。これらのデータをもとに、解剖学的・機能的脳結合や微小脳循環と、認知機能をはじめとする各種パラメーターとの関係を探索的に検討する。

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

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

2015 年 1 月から 2018 年 11 月までの期間に、琉球大学医学部附属病院にて、急性期脳梗塞によって頭部 CT および拡散強調像 (DWI) が施行された 27 名を対象とした。CT データから 0.625-mm slice (this-slice 群)、5-mm slice (5-mm 群) の画像が作成され、さらに thin-slice group に対して SafeCT によるノイズ除去を行った (SafeCT 群)。1 名の放射線科医が CT 画像を後方視的に確認し、early CT sign の有無と範囲について評価を行った。DWI における拡散制限域を reference standard とし

て、CT 評価の結果を比較し、一致率を 3 段階でスコア化した。また評価の自信度を 5 段階で評価し、判定に要した時間も記録した。これらの結果を 3 群で評価し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

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

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

【核医学部門】

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

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

できると考えられ、医療資源の適切な利用にもつながると期待できる。

【放射線腫瘍学部門】

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

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

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

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

3. 進行・再発癌に対する緩和治療法の検討(平安名常一,

牧野航, 渡口真史, 有賀拓郎, 石川和樹, 草田武朗, 伊藤純二, 村山貞之)

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

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

骨転移に対する標準的治療は放射線治療である。最もエビデンスが存在する領域であるが, 放射線治療後に再発を来した骨転移に対する追加治療に関しては有効な治療が少なく, 救済手術ができない症例においては疼痛コントロールを得る事が困難となる。当科ではそのような放射線治療後の再発骨転移症例に対し平成26年よりTACEを開始した(低骨髄機能症例, 腎機能不良症例に関してはTAEのみ)。多くの症例で疼痛コントロールが再度得られてきており, 新たな治療法として期待が持てるものとする。現在は症例患者を蓄積中であり, 初期治療成績の蓄積が概ね終了した。成績報告として第46回日本IVR学会総会, 第55回日本癌治療学会にて発表した。現在, 論文化中である。

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

骨転移によるMSCCの標準的治療は手術不能例に対しては放射線治療となっている。最もエビデンスが存在する領域であるが, 放射線治療後にMSCC再燃を来した場

合, 救済手術が困難な場合には救済治療に関しては有効な治療がなく, 多くの患者は脊髄麻痺を余儀なくされる。当科ではそのような放射線治療後のMSCC再燃症例に対し2014年よりTACEを開始した(低骨髄機能症例, 腎機能不良症例に関してはTAEのみ)。多くの症例で症状の改善が得られ, 脊髄圧迫を回避できる症例が得られている。MSCC再燃症例に対する新たな治療法として期待が持てるものとする。現在は症例患者を蓄積中であり, 初期成績報告として第7回緩和IVR研究会, 第48回日本IVR学会総会にて発表した。IVR学会総会では優秀研究発表賞を受賞した。現在, 論文化中である。

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

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

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

我々の施設では子宮頸癌に対する根治治療として化学放射線療法にて国内外を問わず, 非常に良好な治療成績

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

8. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)に対する放射線治療成績についての後方視的研究(前本均, 有賀拓郎, 平安名常一, 草田武朗, 牧野航, 村山貞之)

ATLL は HTLV-1 感染を原因とする血液腫瘍であり、世界的にも沖縄は好発地域として知られている。ATLL の治療は薬物療法が主体であり、放射線治療に関してはごく小規模な研究しか報告されていない。当施設は成人 T 細胞白血病・リンパ腫の好発地域に位置する大学病院として、2000 年以降に 41 名の ATLL 患者に対して 55 コースの放射線治療を行った。

本研究は、ATLL に対する放射線治療成績を遡及的に解析し、ATLL 病変の症状緩和に放射線治療が効果的であることを確認し、さらに症状に応じた適切な放射線治療レジメンを考察した。

本研究はすでに終了し、英文誌(査読付き)で公表されている(Maemoto H, Ariga T, Nakachi S, Toita T, Hashimoto S, Heianna J, Shiina H, Kusada T, Makino W, Kakinohana Y, Miyagi T, Yamamoto Y, Morishima S, Masuzaki H, Murayama S. Appropriate radiation dose for symptomatic relief and local control in patients with adult T cell leukemia/lymphoma. *J Radiat Res* 60: 98-108, 2019. doi: 10.1093/jrr/rry068)。

9. ATLL 患者に対するモガムリズマブ投与後の放射線治療における放射線皮膚炎についての研究(前本均, 有賀拓郎, 草田武朗, 平安名常一, 村山貞之)

モガムリズマブは ATLL の治療薬として期待されている新規の薬剤である。モガムリズマブの有害事象として、重篤な皮膚障害が報告されている。放射線治療においても皮膚障害は頻繁にみられる副作用である。本研究では、

モガムリズマブ投与後に放射線治療が施行された 15 例を遡及的に解析し、重篤な皮膚障害が発生していなかったことを確認した。

本研究はすでに終了し、英文誌(査読付き)で公表されている(Maemoto H, Ariga T, Kusada T, Heianna J, Manabe Y, Miyakawa A, Nakachi S, Morishima S, Iraha S, Ganaha F, Masuzaki H, Murayama S. Radiation-induced dermatitis after administration of mogamulizumab for adult T-cell leukaemia/lymphoma: a multi-institutional retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 49: 153-159, 2019. doi: 10.1093/jjco/hyy172.)。

10. Radiomics の手法を用いた画像解析によるケロイドの術後放射線治療効果予測(前本均, 石神康生, 草田武朗, 村山貞之)

ケロイドに対して最も効果的な治療は手術と術後放射線治療の組み合わせとされている。手術+術後放射線治療の再発リスク因子の 1 つとして、ケロイドの長軸径が広く知られている。しかしケロイドはしばしば不整形であるため、サイズの様々な要素(長軸系・短軸系・厚み・体積など)のうち真に長軸径を用いることが適切であるかは疑問がある。さらに病変の CT 値のパラメーター (CT 値の平均や CT ヒストグラムの歪度, 尖度) が再発リスク因子になり得るのかは過去に報告がない。

本研究は、ケロイド術前の CT 画像を用いて、ケロイドの手術+術後放射線治療後の再発リスク因子として真に適切なサイズの要素は長軸径×短軸径×厚みであること、また CT 値のパラメーターが予後予測因子としては有用ではないことを明らかにした。

本研究はすでに終了し、英文誌(査読付き)で公表されている(Maemoto H, Ishigami K, Iraha S, Arashiro K, Kusada T, Ganaha F, Murayama S. Analyses of size and computed tomography densitometry parameters for prediction of keloid recurrence after postoperative electron beam radiation therapy. *Skin Res Technol* 26: 125-131, 2020. doi: 10.1111/srt.12775.)。

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

これまでにケロイドの術後放射線治療に関する質の高いランダム化比較試験や大規模な観察研究は行われてい

ない。予後予測因子についても複数が報告されているが、未だ評価が定まっていない因子が多く存在する。本研究は自施設でケロイドに対する手術＋術後放射線治療を行った患者を対象に後ろ向きに治療成績を評価し、これまでに報告されている予後予測因子の有用性の確認ならびに新たな予後予測因子を探索することを目的とした。

本研究結果はすでに終了して論文化しており、現在は査読付き英文誌に投稿中である。

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

腹部 CT 検査時に経口腸管造影剤を使用すると腸疾患の診断に有用とされている。我々は子宮頸癌の画像誘導小線源治療時の小腸の囲い込みにも経口腸管造影剤が有用ではないかと考え、2017年から日常診療に取り入れてきた。この取り組みは非常に有効で、安全性も高いと考えているが、これまで検証を行ってこなかった。

本研究は、子宮頸癌の腔内照射時に使用する経口腸管造影剤の有効性と安全性を評価し、あわせて適切な内服量や内服タイミングを調べることを目的としている。現在、データを収集しており、2020年中の学会発表や論文作成を目指している。

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

日本では子宮頸癌患者の約30%が65歳以上の高齢者であると推定されるが、耐術能の低下が予測されることから高齢者の子宮頸癌に対しては根治的放射線治療が第一選択とされる機会は若年者よりも多かった。高齢者の癌治療において放射線治療は安全に施行できるとする報告がある一方で、高齢者では有害事象の割合が大きかったとする報告や、高齢者に放射線治療を行う際は照射部位に配慮すべきとの報告もある。

高齢者の子宮頸癌に対する根治的放射線治療における治療成績および晩期有害事象の実態を後ろ向きに調査し、治療成績の予後良好因子や有害事象の危険因子について明らかにすることを目的として本研究を施行している。

14. 頭頸部癌における術前または術後の放射線治療の治療成績についての後方視的横断研究(牧野航, 平安名常

一, 有賀拓郎, 前本均, 石川和樹, 草田武朗, 村山貞之)

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

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

子宮頸癌の根治照射による晩期合併症の一つとして腰椎や骨盤骨の骨折が知られているが、外照射と腔内照射の線量を合算したDVH(Dose volume Histogram)から骨折リスクとなるパラメーターを評価した研究や、腔内照射からの寄与線量を合算して検討した研究は少ない。そこで本研究では外照射と腔内照射の線量を合算して骨折予測のDVHパラメーターを同定することを目的とした。

2011年10月~2013年12月に当院にてCTによる3D治療計画で腔内照射され、かつ外照射を拡大照射野で行った症例を除いた42人を対象として、第4・5腰椎、仙骨および左右の腸骨・恥骨・座骨の9つの骨についてコンツールし、それぞれのDVHパラメーターと骨折の関係を Kaplan-Meier法で解析した。子宮頸癌に対する根治放射線治療時に、腰椎・骨盤骨折のリスクとなるDVHパラメーターを検討して、恥骨において骨折のリスクとなる可能性のあるパラメーターを同定することができた。

日本放射線腫瘍学会第32回学術大会にてポスター発表し、優秀教育展示賞を受賞した。現在論文投稿作業中

である。

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

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

本研究では、Presicionにおける反復計算回数の妥当性を検討した。

検討するプランは、ファントム画像を用いて Bladder, Rectum, Prostate, PTV の輪郭入力を行い、PTV は Bladder, Rectum とそれぞれ 0.5 cm ずつ overlap する

ように作成した。Presicion で、反復計算の回数を 10, 50, 100, 200, 400 回に変更した場合の治療計画を比較する。

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

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Ishigami K, Nishie A, Irie H, Asayama Y, Ushijima Y, Takayama Y, Okamoto D, Fujita N, Ohtsuka T, Ito T, Mochidome N, Honda H. Differential Diagnosis of Pancreatic Epidermoid Cyst Without a Solid Component (Residual Splenic Tissue) vs. Mucinous Cystic Neoplasm. J Gastrointest Cancer 50: 91-97, 2019. doi: 10.1007/s12029-017-0035-6.	(A)
OI19002:	Ishigami K, Nishie A, Yamamoto T, Asayama Y, Ushijima Y, Kakihara D, Fujita N, Morita K, Ohtsuka T, Kawabe K, Mochidome N, Honda H. Imaging features of undifferentiated carcinoma of the pancreas. J Med Imaging Radiat Oncol 63: 580-588, 2019. doi: 10.1111/1754-9485.12925.	(A)
OI19003:	Ishigami K, Nishie A, Nakayama T, Asayama Y, Kakihara D, Fujita N, Ushijima Y, Okamoto D, Ohtsuka T, Mori Y, Ito T, Mochidome N, Honda H. Superparamagnetic iron-oxide-enhanced diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the diagnosis of intrapancreatic accessory spleen. Abdom Radiol (NY) 44: 3325-3335, 2019. doi: 10.1007/s00261-	(A)

- 019-02189-8.
- OI19004: Yamashiro T, Moriya H, Tsubakimoto M, Nagatani Y, Kimoto T, Murayama S. Preoperative assessment of parietal pleural invasion/adhesion of subpleural lung cancer: advantage of software-assisted analysis using 4-dimensional dynamic-ventilation CT. *Eur Radiol* 29: 5247-5252, 2019. doi: 10.1007/s00330-019-06131-w. (A)
- OI19005: Xu Y, Yamashiro T, Moriya H, Tsubakimoto M, Nagatani Y, Matsuoka S, Murayama S. Strain measurement on four-dimensional dynamic-ventilation CT: quantitative analysis of abnormal respiratory deformation of the lung in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14: 65-72, 2019. doi: 10.2147/COPD.S183740. (A)
- OI19006: Yogi S, Yamashiro T, Kamiya H, Kamiya A, Miyara T, Moromizato H, Murayama S. Thoracic manifestations of adult T-cell leukemia-lymphoma on chest CT: difference between clinical subtypes. *Diagn Interv Radiol* 25: 55-61, 2019. doi: 10.5152/dir.2018.18038. (A)
- OI19007: Maemoto H, Ariga T, Nakachi S, Toita T, Hashimoto S, Heianna J, Shiina H, Kusada T, Makino W, Kakinohana Y, Miyagi T, Yamamoto Y, Morishima S, Masuzaki H, Murayama S. Appropriate radiation dose for symptomatic relief and local control in patients with adult T cell leukemia/lymphoma. *J Radiat Res* 60: 98-108, 2019. doi: 10.1093/jrr/rry068. (A)
- OI19008: Maemoto H, Ariga T, Kusada T, Heianna J, Manabe Y, Miyakawa A, Nakachi S, Morishima S, Iraha S, Ganaha F, Masuzaki H, Murayama S. Radiation-induced dermatitis after administration of mogamulizumab for adult T-cell leukaemia/lymphoma: a multi-institutional retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 49: 153-159, 2019. doi: 10.1093/jjco/hyy172. (A)
- OI19009: Xu Y, Yamashiro T, Moriya H, Muramatsu S, Murayama S. Quantitative Emphysema Measurement On Ultra-High-Resolution CT Scans. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14: 2283-2290, 2019. doi: 10.2147/COPD.S223605. (A)
- OI19010: Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Takayama Y, Okamoto D, Fujita N, Tsurumaru D, Togao O, Sagiya K, Manabe T, Oki E, Kubo Y, Hida T, Hirahashi-Fujiwara M, Keupp J, Honda H. Amide proton transfer imaging to predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 34: 140-146, 2019. doi: 10.1111/jgh.14315. (A)
- OI19011: Nishie A, Akahori S, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Kakihara D, Nakayama T, Takayama Y, Fujita N, Morita K, Ishimatsu K, Takao S, Yoshizumi T, Kohashi K, Li Y, Honda H. Prediction of Liver Fibrosis Using CT Under Respiratory Control: New Attempt Using Deformation Vectors Obtained by Non-rigid Registration Technique. *Anticancer Res* 39: 1417-1424, 2019. doi: 10.21873/anticancer.13257. (A)
- OI19012: Asayama Y, Nishie A, Ushijima Y, Okamoto D, Morita K, Takao S, Kakihara (A)

- D, Ishimatsu K, Ishigami K, Fujita N, Honda H. Usefulness of a Pretreatment CT-Based Modified RENAL Nephrometry Score in Predicting Renal Function After Cryotherapy for T1a Renal Mass. *Cardiovasc Intervent Radiol* 42: 1128-1134, 2019. doi: 10.1007/s00270-019-02238-1.
- OI19013: Matsushita S, Yamashiro T, Matsuoka S, Fujikawa A, Yagihashi K, Nakajima Y. The association between bronchial wall CT attenuation and spirometry in patients with bronchial asthma. *Acad Radiol* 26: 960-966, 2019. doi: 10.1016/j.acra.2018.09.023. (A)
- OI19014: Schlett CL, Nattenmüller J, Tsuchiya N, Vogel-Claussen J, Kauczor HU, Levin D, Hatabu H, Estépar JR, Wu MT, van Beek EJR, Schiebler ML; Representing the International Workshop for Pulmonary Functional Imaging (IWPF). Noncontrast Chest Computed Tomographic Imaging of Obesity and the Metabolic Syndrome: Part I Cardiovascular Findings. *J Thorac Imaging* 34: 116-125, 2019. doi: 10.1097/RTI.0000000000000391. (A)
- OI19015: Nattenmüller J, Schlett CL, Tsuchiya N, Reeder SB, Pickhardt PJ, Kramer H, Kauczor HU, Wielpütz MO, Seo JB, Hatabu H, van Beek EJR, Schiebler ML; Representing the International Workshop for Pulmonary Functional Imaging (IWPF). Noncontrast Chest Computed Tomographic Imaging of Obesity and the Metabolic Syndrome: Part II Noncardiovascular Findings. *J Thorac Imaging* 34: 126-135, 2019. doi: 10.1097/RTI.0000000000000393. (A)

症例報告

- CI19001: Makino W, Heianna J, Toguchi M, Teruya T, Murayama S. Transcatheter arterial embolization for relapsed spinal metastatic paraganglioma: A case report. *Radiol Case Rep* 24: 926-929, 2019. doi: 10.1016/j.radcr.2019.05.004. eCollection 2019 Aug. (A)
- CI19002: Nakamata A, Yogi A, Harakuni T, Ishigami K, Murayama S. Symptomatic jugular venous reflux with dilatation of the superior ophthalmic vein mimicking cavernous dural arteriovenous fistula. *Radiol Case Rep* 14: 1167-1170, 2019. doi: 10.1016/j.radcr.2019.06.027. (A)
- CI19003: Hiraki Y, Okamoto D, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Takayama Y, Fujita N, Eto M, Kinoshita F, Honda H. Papillary renal cell carcinoma with massive hematoma mimicking hemangioma. *Radiol Case Rep* 14: 1003-1006, 2019. doi: 10.1016/j.radcr.2019.05.025. (A)
- CD19001: Miyagahara T, Fujimori N, Oono T, Okamoto M, Sato N, Sonoda N, Kohashi K, Ishigami K, Ogawa Y. [Fulminant type 1 diabetes mellitus following acute pancreatitis and hypoglycemia with sequential imaging of the pancreas using computed tomography: a case report]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 116: 161-167, 2019. doi: 10.11405/nisshoshi.116.161. (B)

総説

- RD19001: 石神康生, 中俣彰裕, 宜保慎司, 宮良哲博, 村山貞之: IPMN/膵嚢胞の診療 (B)
(3)IPMN/膵嚢胞の CT, MRI 診断. 臨床消化器内科 34: 1466-1475, 2019.
- RD19002: 山城恒雄: COPD(慢性閉塞性肺疾患)の画像診断 胸部 4D-CT「呼吸 dynamic (B)
CT」による COPD の病態解析. 臨床画像 35: 452 - 459, 2019.
- RD19003: 友利由佳理, 伊良波裕子: 症候別画像診断プロトコル(異所性妊娠, 分娩後 (B)
出血, 胎盤ポリープ: 造影 MR/ 筋腫合併妊娠, 前置胎盤: 非造影 MRI). 臨床画像 35: S28-32, 2019.
- RD19004: 伊良波裕子, 友利由佳理, 正本仁, 松崎晶子: 特集産科領域の CT, MRI (B)
update 癒着胎盤の MRI. 画像診断 39: 691-700, 2019.
- RD19005: 伊良波裕子: 特集産婦人科診療 decision making のための CT・MRI IV胎盤・ (B)
妊娠関連. 3)胎盤ポリープ(RPOC)の画像診断. 産婦人科の実際 68: 940-945, 2019.

国際学会発表

- PI19001: Yamashiro T, Tsubakimoto M, Xu Y, Morita Y, Tomita H, Murayama S. Ultra-high-resolution CT for temporal bone imaging: a comparison to cone-beam CT. 25th European Congress of Radiology, Vienna, Austria. 2019.
Tomita H, Yamashiro T, tsubakimoto M, Iida G, Murayama S. Texture analysis for differentiating between nasopharyngeal cancer and
PI19002: nasopharyngeal malignant lymphoma on unenhanced CT. 25th European Congress of Radiology, Vienna, Austria. 2019.
Yamashiro T, Xu Y, Moriya H, Tsubakimoto M, Nagatani Y, Matsuoka S, Murayama S. Strain measurement on 4-dimensional dynamic-ventilation
PI19003: CT: Quantitative analysis of pulmonary motion heterogeneity in COPD. 115th International Conference of the American Thoracic Society. Dallas, USA. 2019.
Yamashiro T, Tomita H, Suzuki M, Murayama S. Temporal bone imaging: great advantages of ultra-HRCT. 105th Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago, USA. 2019.
Tsuchiya N, Higa D, Nakamata A, Ito J, Murayama s. Intrathoracic abnormal air: Where abnormal air will be located and where it comes from. 105th Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago, USA. 2019.
PI19005: Yamashiro T. The era of ultra-HRCT: Discoveries by the new scanner in the field of chest imaging/pulmonary functional imaging. Thoracic Imaging Forum 2019 (Korean Society of Thoracic Radiology). Yeosu, Korea. 2019.
Murayama S: Various types of pulmonary edema: etiology and imaging
PI19007: findings. 中日医学交流活動 中日呼吸系統影像新進展検討会. 北京, 中国. 2019.
- PI19008: Yamashiro T. Dynamic-ventilation CT: 4-dimensional diagnostic

- approach to thoracic diseases using 320-row CT scanners. 中日医学交流活動 中日呼吸系統影像新進展検討会. 北京, 中国. 2019.
- PI19009: Tsuchiya N, Ohno Y, Nakano Y, Mark L. Schiebler, Yamashiro T, Gibo S, Murayama S. Thoracic CT Findings Predictive of Treatment in Drowning. Joint meeting of ESTI and the Fleischner society. Paris, France. 2019.
- PI19010: Tomori Y, Ishigami K, Yamashiro T, Tomita H, Tsubakimoto M, Murayama S. Correlation between the SUVmax and CT texture features determined by FDG-PET/CT of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma using free research software. Joint meeting of ESTI and the Fleischner society. Paris, France. 2019.
- PI19011: Tsuchiya N, Donald Benson, Christopher J, François, Mark L, Schiebler. Computed tomography lung density histogram analysis for predicting outcomes after drowning. The 4th Asian congress of Thoracic Imaging & the 15th annual meeting of Chinese Society of Thoracic Radiology. Shanghai, China. 2019.
- PI19012: Nakamata A, Hanashiro N, Gibo S, Miyara T, Murayama S. Confirming the presence and significance of subpleural pulmonary interstitial emphysema in patients with spontaneous pneumomediastinum: Retrospective observational study. The 4th Asian congress of thoracic imaging. Shanghai, China. 2019.
- PI19013: Makino W, Heianna J, Ariga T, Maemoto H, Kusada T, Ishikawa K, Murayama S. Clinical outcomes of intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for locally advanced oral squamous cell carcinoma. The 4th meeting of federation of Asian organizations for radiation oncology. Shenzhen, China. 2019.
- PI19014: Tsuchiya N, Yamashiro T, Mark L, Schiebler, Murayama S. Direct and Indirect Signs of Pulmonary Embolism at MRA: Inter and Intra Reader Agreement. ISMRM 27th Annual Meeting & Exhibition. Montréal, Canada. 2019.
- PI19015: Yogi A, Tomita H, Ishigami K, Yogi S, Ito J, Okuma M, Murayama S. The impact of ultra-high resolution CT on the evaluation of small intracranial arteries: preliminary results. 13th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology Scientific oral presentation. San Francisco, USA. 2019.

国内学会発表

- PD19001: 山城恒雄, 森谷浩史, 永谷幸裕, 本多修, 梁川雅弘, 松下彰一郎, 徐妍妍, 村山貞之: 呼吸ダイナミック CT: 320 列 CT を用いた種々の胸部疾患への 4 次元的診断アプローチ. 第 78 回日本医学放射線学会総会. 横浜. 2019.
- PD19002: Kusada T, Toita T, Ariga T, Makino W, Ishikawa K, Heianna J, Murayama S. Prospective Study of Definitive Radiotherapy Consisting of Whole Pelvis External Beam Therapy without Midline Block and

- Three-dimensional Image-guided Brachytherapy for Uterine Cervical Cancer. The 78th Annual Meeting of the the Japan Radiological Society. Yokohama. 2019.
- 平安名常一, 牧野航, 有賀拓郎, 富田隼人, 草田武朗, 石川和樹, 村山貞之:
PD19003: 進行鼻腔・副鼻腔扁平上皮癌に対する動注化学放射線療法: 単施設経験. 第 78 回日本医学放射線学会総会. 横浜. 2019.
- 與儀彰, 富田隼人, 伊藤純二, 奥間政寿, 與儀聡子, 村山貞之: 超高精細
PD19004: CT を用いた CT アンギオグラフィによる頭蓋内小動脈の抽出能の検討. 第 78 回日本医学放射線学会総会. 横浜. 2019.
- 伊良波裕子: 研修医セミナー(診断: 救急画像診断入門). 第 78 回日本医学
PD19005: 放射線学会総会. 横浜. 2019.
- 山城恒雄. The era of ultra-HRCT: Discoveries by the new scanner in
PD19006: the field of chest imaging and temporal bone imaging. 第 55 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 名古屋. 2019.
- 石神康生: 膝の正常変異と血管解剖: 画像解剖の押さえどころ. 第 55 回日
PD19007: 本医学放射線学会秋季臨床大会. 名古屋. 2019.
- 與儀彰: 中枢神経領域の球菌画像診断: mimic & pitfall Common disease
PD19008: の裏側を探る. 第 29 回日本救急放射線研究会. 名古屋. 2019.
- 花城南都子, 山城恒雄, 山入端一貴, 喜友名朋, 健山正男, 村山貞之: 多発
PD19009: 結節影・粒状影を呈したニューモシスチス肺感染症の 1 例. 第 33 回胸部放射線研究会. 名古屋. 2019.
- 草田武朗, 平安名常一, 有賀拓郎, 牧野航, 石川和樹, 大田有可, 平川仁,
PD19010: 松尾雄司, 安富由衣子, 村山貞之: ICG 蛍光法が診断に有用であった下咽頭癌上腕皮膚転移の 1 例. 第 188 回日本医学放射線学会九州地方会. 鹿児島. 2019.
- 大田有可, 草田武朗, 有賀拓郎, 平安名常一, 川崎英範, 川畑勉, 村山貞
PD19011: 之. 第 188 回日本医学放射線学会九州地方会. 鹿児島. 2019.
- 座波麻耶子, 石神康生, 牧野航, 伊良波裕子, 平安名常一, 新垣伸吾, 村山
PD19012: 貞之: 原発性肝細胞癌の腹膜播種破裂により腹腔内出血を来した症例. 第 188 回日本医学放射線学会九州地方会. 鹿児島. 2019.
- 山城恒雄, 富田隼人, 徐妍妍, 椿本真穂, 村山貞之: 側頭骨イメージングに
PD19013: おける超高精細 CT の有用性: コーンビーム CT との比較. 第 189 回日本医学放射線学会九州地方会. 北九州. 2019.
- 塩谷紫, 山城恒雄, 伊良波裕子, 石神康生, 中西昌太郎, 村山貞之: 尿路に
PD19014: 多発病変を形成したマラコプラキアの 1 例. 第 189 回日本医学放射線学会九州地方会. 北九州. 2019.
- 山城恒雄: 自由呼吸下の胸部 4DCT「呼吸ダイナミック CT」. 第 11 回呼吸機能
PD19015: イメージング研究会. 東京. 2019.
- 友利由佳理, 石神康生, 山城恒雄, 富田隼人, 椿本真穂, 村山貞之: 肺腺
PD19016: 癌, 扁平上皮癌の FDG-PET/CT における SUVmax と汎用ソフトウェアによる CT テクスチャー解析の各種特徴量との関連の検討. 第 11 回呼吸機能イメージ

- ング研究会. 東京. 2019.
- PD19017: 村山貞之: 教育講演: 肺水腫の画像を考える part1. 第5回呼吸機能イメージング研究会サマーセミナー. 那覇. 2019.
- PD19018: 山城恒雄: CT を用いた COPD 研究のピットフォール: 過去の失敗から学ぶ. 第5回呼吸機能イメージング研究会サマーセミナー. 那覇. 2019.
- PD19019: 平安名常一, 牧野航, 渡口真史, 伊藤純二, 有賀拓郎, 石川和樹, 草田武朗, 伊良波裕子, 村山貞之: 放射線治療後の脊髄圧迫症候群に対する動注化学塞栓術を用いた積極的緩和治療. 第48回日本 IVR 学会総会. 福岡. 2019.
- PD19020: 牧野航, 平安名常一, 石川和樹, 伊藤純二, 渡口真史, 佐久川貴行, 伊良波裕子, 村山貞之: 放射線療法, 化学放射線療法後の遺残・再発子宮頸癌に対する超選択的動注化学塞栓療法の治療成績の検討. 第48回日本 IVR 学会総会. 福岡. 2019.
- PD19021: 伊藤純二, 座波麻耶子, 渡口真史, 佐久川貴行, 伊良波裕子, 平安名常一, 石神康生, 比嘉章太郎, 永野貴昭, 村山貞之: 腎動静脈瘻破裂と腰動脈破裂を短期間のうちに認めた神経線維腫症の一例. 第48回日本学 IVR 会総会. 福岡. 2019.
- PD19022: 牧野航, 平安名常一, 石川和樹, 中俣彰裕, 渡口真史, 伊良波裕子, 村山貞之: 臍頭十二指腸切除後の腹腔内出血に対しバイアバーン留置が有用出会った1症例. 第42回九州 IVR 研究会. 福岡. 2019.
- PD19023: 伊良波裕子, 友利由佳理, 中俣彰裕, 正本仁, 松崎晶子, 村山貞之: 癒着胎盤のMRI. 第19回 JSAWI annual symposium. 淡路. 2019.
- PD19024: 中俣彰裕, 宜保慎司, 宮良哲博, 原田哲嗣, 伊良波裕子, 村山貞之: 遊離した外腸骨動脈が広汎子宮全摘術後の絞扼性イレウスの1例. 第19回 JSAWI annual symposium. 淡路. 2019.
- PD19025: Kinjyo M, Kakinohana Y, Ishikawa K, Makino W, Kusada T, Ariga T, Heianna J, Murayama S. Construction of safety management system in radiation therapy. 第117回日本医学物理学会学術大会. 横浜. 2019.
- PD19026: 平安名常一, 牧野航, 村山貞之: 進行上顎洞癌に対する CDGP-DTX を用いた超選択的動注化学放射線療法. 第43回日本頭頸部癌学会. 金沢. 2019.
- PD19027: 平安名常一: 骨関連有害事象減少を目指した腎癌骨転移に対する局所化学塞栓術併用放射線治療の効果. 第57回日本癌治療学会学術集会. 福岡. 2019.
- PD19028: 金城優志, 垣花泰政, 石川和樹, 牧野航, 草田武朗, 有賀拓郎, 平安名常一, 村山貞之: 放射線治療計画における反復計算回数との関連性. 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会. 名古屋. 2019.
- PD19029: 豊平大輔, 有賀拓郎, 草田武朗, 平安名常一, 前本均, 牧野航, 石川和樹, 村山貞之: 高齢者子宮頸癌に対する全骨盤照射と小骨盤照射の治療効果と有害事象に関する検討. 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会. 名古屋. 2019.
- PD19030: 石川和樹, 有賀拓郎, 山城恒雄, 戸板孝文, 平安名常一, 前本均, 草田武朗, 牧野航, 村山貞之: 子宮頸癌に対する根治的放射線治療時における腰椎・骨盤骨折のリスク線量の検討. 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会. 名古屋. 2019.
- PD19031: 平安名常一: 骨転移に対する積極的緩和治療. 日本放射線腫瘍学会第32回

- 学術大会. 名古屋. 2019.
- PD19032: 牧野航, 平安名常一, 有賀拓郎, 前本均, 草田武朗, 石川和樹, 豊平大輔, 村山貞之: 頭頸部扁平上皮癌に対する術後低線量照射の検討. 日本放射線腫瘍学会第 32 回学術大会. 名古屋. 2019.
- PD19033: 石川和樹, 平安名常一, 牧野航, 有賀拓郎, 前本均, 草田武朗, 豊平大輔, 村山貞之: 免疫チェックポイント阻害薬不応悪性黒色腫に対して緩和治療を行った 3 例. 第 31 回九州放射線治療セミナー. 大字久山. 2019.
- PD19034: 牧野航, 平安名常一, 石川和樹, 草田武朗, 前本均, 有賀拓郎, 村山貞之: 治療に難渋した巨大臀部有棘細胞癌の一例. 第 31 回九州放射線治療セミナー. 大字久山. 2019.
- PD19035: 草田武朗, 平安名常一, 有賀拓郎, 前本均, 村山貞之: 化学放射線療法後に吐血で死亡した右総頸動脈浸潤を伴う食道癌の 1 例. 第 31 回九州放射線治療セミナー. 大字久山. 2019.
- PD19036: 村山貞之: 教育講演: 神経・胸部領域いずれも関連のある疾患: 症例呈示を中心に(胸部診断医として留意していること). 第 40 回神経放射線ワークショップ. 名護. 2019.
- PD19037: 村山貞之: 救急外来で役に立つ肺縦隔胸膜病変の画像サイン〜. 大浜第一病院 学術講演会. 那覇. 2019.
- PD19038: 山城恒雄. CT で「白い」とは限らない肺の疾患: 呼吸機能イメージング入門. 愛媛胸部画像診断セミナー. 東温. 2019.
- PD19039: 山城恒雄. 呼吸ダイナミック CT: 320 列 CT スキャナーを用いた種々の胸部疾患への 4 次元的診断アプローチ. 第 1 回金沢大学呼吸動態合同カンファレンス. 金沢. 2019.
- PD19040: 山城恒雄: 放射線科働き方改革アンケートから見えたこと. JCR ミッドサマーセミナー2019. 神戸. 2019.
- PD19041: 山城恒雄: 胸部 CT スキャン最前線! 超低被ばく肺がん CT 健診から 4 次元 CT まで. 沖縄県医科学研究財団市民公開講座. 那覇. 2019.
- PD19042: 村山貞之: ACTIve Study Group の 10 年を振り返って. ACTIve Study 10 周年記念講演会. 大田原. 2019.
- PD19043: 山城恒雄: ACTIve Study Group の 10 年の活動を振り返って. ACTIve Study 10 周年講演会. 大田原. 2019.
- PD19044: 山城恒雄: CT で肺野が黒くなる種々の疾患: CT 画像を踏まえた核医学検査の重要性. 第 38 回呼吸器核医学研究会(第 59 回日本核医学会学術総会併催). 松山. 2019.
- PD19045: 山城恒雄: 前立腺癌 PET (PSMA-PET): 海外および日本の動向と将来展望について. 愛媛大学 PET センター先端医療創生センター連携セミナー. 東温. 2019.
- PD19046: 與儀彰: 髄膜腫の術前画像診断. 第 48 回佐賀 CT・MRI 研究会. 佐賀. 2019.
- PD19047: 與儀彰: 超高精細 CT を用いた CT angiography. 第 281 回九州神経放射線研究会. 福岡. 2019.
- PD19048: 與儀彰. 中枢神経領域の球菌画像診断: mimic & pitfall. 新沖縄放射線カンファレンス. 2019.

- PD19049: 伊良波裕子: 産科出血の画像診断. 第 32 回 JCR ミッドウインターセミナー.
福岡. 2019.
- PD19050: 伊良波裕子: 婦人科救急疾患の CT/MRI 診断. 第 6 回長崎画像診断セミナー.
長崎. 2019.
- PD19051: 伊良波裕子: 婦人科救急疾患の CT/MRI 診断. 大仙画像診断セミナー. 鳥
取. 2019.

A. 研究課題の概要

脳神経外科では、「脳科学を基盤とする脳神経外科学の発展」を目標に、

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

2019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) 2019年度 文部科学省特別経費プロジェクト「安静時脳活動に着目した脳・精神疾患への革新的治療法の開発-病院再整備における脳・精神センターの形成を目指す-」

2019年度事業実施経費総額 18,358千円（総額120,982千円）研究代表 石内勝吾

B) 2019年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(A)「放射線治療患者における海馬機能強化法の樹立」

2019年度事業実施経費総額 13,650千円（総額42,380千円）研究代表 石内勝吾

C) 2019年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「放射線照射による認知機能低下における高気圧酸素併用療法の神経保護作用機序の解明」

2019年度事業実施経費総額 1,560千円（総額4,550千円）研究代表 片桐千秋

D) 2019年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「脳機能ネットワークの観点から行うPusher現象の病態解析と新規治療法の開発」

2019年度事業実施経費総額 910千円（総額3,900千円）研究代表 西村正彦

E) 2019年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「手術のためのバーチャルリアリティ変形性物理シミュレーション・システムの開発」

2019年度事業実施経費総額 1,560千円（総額2,600千円）研究代表 宮城智央

F) 2019年度琉球大学先端医学研究支援事業「革新的次世代型医療技術開発-最先端リハビリテーションの診断および治療技術の創出-」

2019年度事業実施経費総額 1,700千円（総額1,700千円）研究代表 石内勝吾

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

AMPA型グルタミン酸受容体は中枢神経に広く分布するイオンチャネル共益型受容体である。4つのサブユニット(GluA1, GluA2, GluA3, GluA4)があり、それらがホモ、ヘテロの4量体を形成する。このうちGluA2はCa²⁺非透過性の性質を持ち、サブユニット内にGluA2をもつAMPA受容体はCa²⁺非透過性となる。神経膠芽腫において細胞内へのCa²⁺の流入は下流のシグナルを活性化させ、増殖性、浸潤性、遊走性を亢進させる。ゆえにCa²⁺の透過性、非透過性を担うGluA2の転写調節機構の解明は重要である。転写調節機構には転写因子の結合や、ヒストンの修飾、DNAのプロモーター領域のメチル化などがある。DNAメチル化はCpGアイランドというシトシン(C)とグアニン(G)が連続したCG配列のC残基がメチル化修飾を受けることにより、転写因子複合体の結合が阻害され転写効率の減少が起こる。神経膠芽腫におけるGluA2プロモーター領域のメチル化をGluA2の発現パターンが異なる種々のグリオブラストーマ細胞株からDNAを抽出しバイサルファイト処理を行い解析した。GluA2の発現量がほとんどない細胞株において転写開始点から70bpに強いメチル化が観察された。この領域のメチル化度合いはGluA2の発現量が中程度の細胞株においては40%に低下、GluA2が高発現した細胞株ではメチル化はほとんど観察されなかった。この結果からGluA2の発現調節機構において転写開始点のメチル化が極めて重要な働きをしていること、上流70bpの範囲内に存在する転写因子結合領域Sp1およびNRSE配列を用いた転写が行われて

いることが明らかとなった。次に転写因子による調節機構について探索するために、ターゲット DNA 配列を免疫沈降で回収し DNA に結合している転写因子を解析する enChIP システムを種々のグリオブラストーマ細胞株で構築した。具体的には dCas9 とガイド RNA (gRNA) を恒常的に発現する細胞株をレトロウィルスベクターを用いて樹立した。今後、ChIP アッセイを行い転写因子およびヒストン修飾が GluA2 の発現量により変化するか解析していく予定である。

-光線力学療法と画像誘導手術を併用した悪性脳腫瘍に対する手術療法の開発と有用性の検討-

【背景】光線力学療法(PDT)は腫瘍親和性光感受性物質とレーザー光との光化学反応で発生した一重項酸素を利用して腫瘍細胞を選択的に変性壊死させる治療法であり、悪性脳腫瘍摘出後の切除断端に対する局所療法としてその併用効果が期待される。レーザー光の切除断端への透過深度は 5~10 mm 程度であることから、光線力学療法の効果を最大限に得るためには腫瘍を最大限摘出し、その切除断端の腫瘍浸潤部位に対して光線力学療法を行うことが求められる。しかしながら腫瘍を可視化して腫瘍の最大限の摘出を可能とする 5-アミノレブリン酸投与下術中蛍光診断は安全性の問題から光線力学療法と併用できないという問題点がある。この問題を克服するため当科では術中 MRI とナビゲーションを併用した画像誘導手術と光線力学療法とを組み合わせた手術療法を開発し、その有用性について検討を行った。

【対象と方法】術前に 80%以上の摘出が可能と判断された WHO グレード 3 以上のグリオーマの摘出術に PDT を併用した。PDT の 24 時間前にレザフィリン 40mg/m²を静注し、500ルクス以下の遮光管理を開始。術中 MRI とニューロナビゲーションを併用して病変を最大限摘出した後、切除断端へレーザー照射を行った。レザフィリン投与後 1 週間の遮光管理を行った。

【結果】2016 年 11 月~2019 年 5 月に摘出術を行った再発 15 例(WHO Grade 4 : 10 例, Grade 3 : 5 例), 初発 17 例(WHO Grade 4 : 15 例, Grade 3 : 2 例)。再発例の全生存期間(OS)は 12.9 ヶ月, 無増悪期間(PFS)は 3.5 ヶ月, レーザー照射部位の無増悪期間(local PFS)は 3.7 ヶ月であった。単変量解析によるサブ解析では年齢, 性別, 全身状態, 認知機能, WHO グレード, IDH 変異, MIB-1 labeling index, MGMT プロモーターのメチル化, 再発回

数, 腫瘍部位, 左右, 手術摘出度は有意な因子ではなかったが, 術後からベバシズマブ療法を併用した症例では有意な OS の延長を認めた。PDT 後の再発機序の一つとして低酸素状態の惹起による VEGF の分泌亢進が基礎実験レベルで報告されている。初発例の OS は中央値に達せず, PFS は 14.6 ヶ月, local PFS は 20.5 ヶ月であった。観察期間がまだ十分ではないため, 今後の結果が待たれる。有害事象として頻度の高い肝酵素上昇を約 80%で認めたが, 全例回復。レーザー照射部位の脳浮腫や光線過敏症による網膜, 皮膚反応は観察されなかった。

【結論】再発例では PDT の効果は限定的ではあったが, ベバシズマブ療法の併用により相乗効果が得られる可能性がある。初発例については今後, さらに症例を蓄積して術後補助療法への上乗せ効果についても検討を行いたい。

-人名想起に関わる脳内機能について-

-側頭葉腫瘍術後の喚語能力の検討から-

【はじめに】健常高齢者では加齢に伴い人名の喚語能力が低下する。健常者を対象とした脳画像研究では左側頭葉前方領域と人名を想起する能力との関連性が報告されている。しかし人物名のみ呼称障害(proper name anomia 失固有名詞症)を示した症例報告では, 損傷部位が多岐にわたり, 人名の想起に関わる脳内機構については依然議論が続いている。人名想起と側頭葉前方領域との機能的な関連を明らかにすることを目的に, 側頭葉前方領域の切除術を施行した脳腫瘍症例の検討を行った。

【方法】側頭葉前方領域に脳腫瘍を有した 11 例(左半球腫瘍 8 例, 右半球腫瘍 3 名)の側頭葉切除前後で Mini Mental State Examination (MMSE), Western Aphasia Battery (WAB 失語症検査), 人名呼称検査(有名人の顔写真 20 人の呼称検査), functionalMRI 語想起課題を実施した (Table 1)。fMRI 課題は, 健常者 16 名と左側頭極切除後の 8 症例に対して語想起課題(有名人, い語頭音, 動物, 地名)を実施した。語想起課題時から安静時の血中酸素濃度依存信号(Blood Oxygen Level Dependent Signal ; Bold 反応)を差分したコントラスト画像を採取し, SPM8 (Statistical Parametric Mapping 8)を使用し集団解析として Full factorial design により, 1 要因(疾患の有無), 2 水準(健常者の人名語想起数, 脳腫瘍症例の人名語想起数)で, 人名想起の課題成績と有意な相関関連があるボクセル領域を探索した。また年齢による

影響は共変量として除外した。fMRI 研究における偽陽性の問題をできるだけ排除するため、統計学的閾値は $p < 0.0001$, FDR クラスタレベルとした。

【結果】1) 全症例(左側頭葉病変 8 例, 右側頭葉病変 3 例)は術前 MMSE 平均 26.6 点から術後で平均 28.1 点と若干改善傾向を示した(Wilcoxon t-test. not significant)。また明らかな失語症状は示さず、術前術後において WAB 失語症検査の失語指数に変化はみられず、普通名詞の喚語能力は保たれていた (WAB 左側頭葉病変: 術前平均 95.7/100, 術後平均 95.1/100; WAB 右側頭葉病変: 術前平均 98.7/100, 術後平均 98.0/100)。

2) 人名呼称検査では右側頭葉脳腫瘍症例は術前平均 14.5 点, 術後平均 16.8 点と改善傾向がみられ人名喚語能力が健常者と同様の成績であった(Wilcoxon t-test. not significant)。左側頭葉腫瘍の症例では術前より健常者と比較し平均 9.8 点と低下を示し、術後は平均 5.2 点とさらに低下がみられた(Wilcoxon t-test. $p < 0.05$)。 (Table 1)

3) fMRI では、健常者と左側頭葉腫瘍の術後症例との人名語想起の課題成績との相関解析では、両側海馬、前部帯状回のみ有意な領域が確認された ($p < 0.0001$, FDRc)。左側頭葉切除後の症例は両側海馬と前頭葉領域においては、Bold 反応と人名語想起数との相関が健常者に比較し乏しく、人名語想起数が少ない事がわかった。また症例群では地名の語想起成績も有意に低かったが、fMRI による賦活領域との関連は見出せなかった。動物や音韻語想起課題では課題成績は健常者と比較し有意差はみられなかった。

【考察】

ヒトにおける人名想起は、まず既知の顔の視覚的イメージを想起し、次にその人物の職業等の情報を想起し、最後に人の名前を想起する段階へ継次的に処理される。左側頭極切除術後の症例は全て人物の職業等の情報は喚語が可能であったが、名前のみが喚語出来ず、選択的に名前を想起する過程での機能不全を呈した。脳腫瘍による左側頭極切除術では失語症は呈さず、人名や地名などの固有名詞の喚語が低下した点は先行報告と一致した所見である。本研究から人名想起は、左半球の側頭極と共に、両側海馬領域、前頭葉を中心としたネットワークが関与している可能性が示唆された。高齢により人名想起が困難になる現象は海馬や前頭葉との機能低下により起因し

ているかもしれない。

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

下記の内容は論文投稿中(Brain and behavior)であり、前回の研究概要の提出時と内容は同様である。

パタン分離は海馬 DG(dentate gyrus)、パタン補完は CA (cornu ammonis) 1 との関連がヒトを対象とした fMRI により報告されている。DG は神経新生の発生領域として注目されるが、ヒトではパタン分離と海馬 subfield 体積との関連は不明確である。

若年健常被験者 58 名(男性 N=31, 平均 24.5 歳 \pm 3.5, 女性 N=27, 平均 25.5 歳 \pm 5.2)に対して、記憶課題(パタン分離, パタン補完)と全脳皮質-皮質下体積, 海馬 subfield 体積との関連性を検討した。記憶課題として、視覚提示された写真が先行の刺激と比較して新規の刺激なのか(New), 似て非なるものか(Lure;パタン分離), 同一のものか(Same;パタン補完)を判断する課題を行い、反応時間と正答率を求めた。全脳と皮質下領域, 全海馬領域と 11 の subfield 体積(DG, CA1, CA2/3, CA4, subiculum, presubiculum, parasubiculum, Hippocampal tail, molecular layer, fimbria, HATA: Hippocampus-amygdala transition area)は MRI 画像を用いて Freesurfer6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)で体積を推定した。Lure 課題と全脳領域の体積とは、白質領域, 小脳皮質, 左海馬, 左視床, 左腹側間脳, 脳幹で負の関連があった。海馬 subfield 領域を対象とした単回帰分析では唯一左 HATA の有意な関連 ($p = 0.03$)があったが、共変量で調整すると、海馬 subfield では有意な関連はみいだせなかった。パタン分離能と DG 体積間には容積が増えれば機能が向上すると考える”bigger is better”の原則に適応されず、左 HATA 領域の体積のみ、負の関連が示唆された。

-ヒト海馬機能に関する脳機能解析-

pattern 分離能はヒトの認知機能の根幹をなす重要な機能である。pattern 分離能の低下は認知機能障害を引き起こし、社会生活の妨げとなる。疾患脳においても pattern 分離能の低下が予測されるが、疾患脳における pattern 分離能についての報告は少ない。当科では pattern 分離能について機能的 MRI (fMRI)を用いて評価

を行っている。ディスプレイに提示された写真が新規な写真 (New), 似て非なる写真 (Lure:pattern 分離能), 前に呈示された写真と同じものか (Same) をボタン押しにて判定する海馬機能課題を行った。

2019年1月から12月までのfMRI検査総数 207件(男性90名, 女性117名, 平均年齢54歳±18.1歳, 12歳~89歳)のうち, 海馬機能検査を実施したのは138件(男性74名, 女性74名, 平均年齢50.2歳±16.8歳, 12歳~79歳)であった。内訳は神経膠腫54件, 髄膜腫30件, 聴神経鞘腫15件, 転移性脳腫瘍5件, 脳血管障害5件, 認知症疑い4件, び慢性軸索損傷, 慢性疼痛, 脳動静脈奇形それぞれ3件, 中枢性神経細胞腫と三叉神経痛2件, その他3件(キアリ奇形1型, てんかん, 海馬硬化症), 健常者9件であった。海馬課題成績(平均正答率±標準偏差)では, 神経膠腫患者群 new: 88±18%, lure: 35±26%, same: 74±25%, 髄膜腫患者群は new: 86±22%, lure: 30±26%, same: 73±27%, 聴神経鞘腫患者群は new: 87±18%, lure: 25±23%, same: 74±27%, 転移性脳腫瘍患者群は new: 88±2%, lure: 27±18%, same: 84±11%, 脳血管障害患者群は new: 93±9%, lure: 33±29%, same: 82±16%, 認知症疑いは new: 94±2%, lure: 21±33%, same: 80±19%, 健常者群 new: 94±11%, lure: 27±26%, same: 79±29%であった。各群の平均正答率に有意な差はなかったが, lure 正答率が2SD以下であった割合は神経膠腫患者群17%, 髄膜腫患者群30%, 聴神経鞘腫患者群29%, 転移性脳腫瘍患者群20%, 脳血管障害患者群20%, 認知症疑い50%, 健常者群11%と認知症疑いが2SD以下の成績を示した割合が最も多く, 次いで髄膜腫患者群, 聴神経鞘腫患者群であった。今回の解析では疾患群ごとの正答率に大きな差はなかったが, 認知症疑いにおいて lure 正答率の低下が示唆された。似て非なるを検出する pattern 分離能と認知機能障害との関連を示唆されるものと思われる。疾患ごとの比較を行ったが, 各疾患群の病巣部位での解析を行うことで, 記憶課題ごとに関連する脳領域を検出できるとと思われる。

-ロボットスーツ HAL を利用した歩行トレーニングによる歩行障害の予防と改善-

脳卒中や脳腫瘍などの中枢神経疾患による運動機能障害はしばしば歩行機能を障害し, 社会復帰を阻害する。近年, リハビリテーションロボットを用いた歩行トレーニングが普及しつつある。ロボットスーツ HAL (CYBERDYNE

社製, 以下 HAL) は歩行動作を補助する目的で山海らが開発した医工学融合による人間の意志に従う随意制御機構とロボットの自律制御機能を両立するハイブリッド制御機能を有するサイバニックロボットスーツである。当科では脳卒中や脳腫瘍などの中枢神経疾患による歩行障害の改善を目的に HAL による歩行トレーニングを実施している。2019年1月から12月までの1年間にロボットスーツ HAL を使用し, 歩行トレーニングを実施した症例数は28例(男性14例, 女性14例, 平均年齢56歳±17.6歳, 19歳~86歳)で, 延べ240件の訓練を実施した。HAL による歩行トレーニングを実施した患者の疾患の内訳は髄膜腫8例, 脳血管障害7例, 神経膠腫5例, 転移性脳腫瘍2例, 神経鞘腫2例, その他4例(中枢性神経細胞腫, 類状皮腫, 脊髄損傷, び慢性軸索損傷)であった。93% (28例中26例) の患者において, HAL による歩行トレーニング後の歩行機能は改善もしくは維持できた。

また, 腫瘍摘出術前に HAL による予防的リハビリテーションを実施した患者は14例で, その内訳は髄膜腫7例, 神経膠腫2例, 転移性脳腫瘍2例, 神経鞘腫2例, 類状皮腫1例であった。運動野近傍の腫瘍7例, 小脳橋角部または錐体斜台部の腫瘍が5例, 基底核1例と術後の運動麻痺が予想される部位に腫瘍が発生した症例であった。術前の歩行機能と変化が無かった症例は14例中12例であった。術後歩行機能が低下した症例は術後の髄膜炎の併発した錐体斜台髄膜腫の患者と術中の器官挿管による咽頭浮腫による呼吸器管理となった舌咽神経鞘腫の患者である。

ロボットスーツ HAL を用いた歩行トレーニングは歩行機能を改善する有効なツールで, 術前から使用することで, 運動機能の低下を最小限にできる可能性があることが分かった。今後も, 運動麻痺による歩行訓練のある患者や歩行障害が予想される患者にロボットスーツ HAL を用いた歩行トレーニングし, 歩行機能の改善に努めたい。

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

脳疾患患者は様々な, 認知機能の低下を示す。我々は海馬における記憶の生成の根幹を成すパターン分離能 (pattern separation ability; 似て非なる経験を識別する能力) に着目して研究を推進している。ヒトを対照とする臨床研究では非侵襲的な評価が重要である。プロトン

磁気共鳴分光法 (magnetic resonance spectroscopy;MRS) で得られた海馬の代謝産物 Lip13a, N-acetyl-L-aspartate (NAA) , N-acetyl-L-aspartyl-glutamate (NAAG) , Glutamate (Glu) , Creatine (Cr) , Choline (Cho) , Myo-inositol (MyoI) を LCModel 解析を行い, fMRI を用いた Lure task (pattern separation ability を評価する task) との関係調べた。22~31 歳の若年健常者 23 人 (M:F=15:8, mean age 24.7 ± 2.6) を対象とした解析において, 右海馬の新生能を反映する Lure task と各代謝産物濃度との関連では MyoI/Cr 0.90 ± 0.24 (r=0.53, P<0.05) で有意な正の相関を認め, Lip13a/Cr 0.34 ± 0.43 (r=-0.55, P<0.05), Lip13a/NAA 0.25 ± 0.30 (r=-0.64, P<0.01, n=22) および Lip13a/NAA+NAAG 0.25 ± 0.29 (r=-0.65, P<0.01) で有意な負の相関を認めた。左海馬の各代謝産物濃度と Lure task では有意な相関は認めなかったことより, パターン分離においては右側海馬の代謝とパターン分離能との関連が示唆された。

Lip13a (1.28ppm) は 1 価不飽和脂肪酸の一種であり, 当初神経前駆細胞を反映するマーカーとして注目されたが 1), 神経発生母地における apoptosis のマーカーという報告 2) もあり, 意義は controversial である。MyoI (3.56ppm) はグリア細胞の一種である astrocyte において濃度が高く, astrocyte の増殖を反映する。MyoI/Cr の亢進は海馬 astrocyte の増殖, Lip13a/Cr, Lip13a/NAA, Lip13a/ NAA+NAAG の低下は apoptosis rate が低いことを反映しており, astrocyte へ分化する神経新生能を反映すると考えられる。

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

- 1) Louis N. Manganas et al., Magnetic Resonance Spectroscopy Identifies Neural Progenitor Cells in the Live Human brain. *Science*. 2007;318:980-985
- 2) Paul Ramm et al., A Nuclear Magnetic Resonance Biomarker for Neural Progenitor Cells: Is It All Neurogenesis?. *Stem cells*. 2009;27:420-423
- 3) Ayano S. et al., Cerebellar Contribution to

Pattern Separation of Human Hippocampal Memory Circuits. *Cerebellum*. 2016;15:645-662

- 4) Joseph H. Neale et al., Advances in understanding the peptide neurotransmitter NAAG and appearance of a new member of the NAAG neuropeptide family. *J of neurochemistry*. 2011;118:490-498
- 5) Peter S. Eriksson et al., Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med*. 1998;4:1313-1317.
- 6) Stephen W. Provencher, Estimation of Metabolite Concentrations from Localized in Vivo Proton NMR Spectra. *NMR Biomed*. 1993;30:672-679
- 7) Stephen W. Provencher, Automatic quantitation of localized in vivo 1H spectra with LCModel. *NMR Biomed*. 2001;14:260-264
- 8) Toshiaki Nakashiba et al., Young Dentate Granule Cells Mediate Pattern Separation, Whereas Old Granule Cells Facilitate Pattern Completion. *Cell*. 2012;149:188-201
- 9) Juhana M Hakumaki et al., 1H-MRS detects polyunsaturated fatty acid accumulation during gene therapy of glioma: Implications for the in vivo detection of apoptosis. *Nature Med*. 1999;5:1323-1327
- 10) V. M. Mikhaïlenko et al., Analysis of 1H-NMR-detectable mobile lipid domains for assessment of apoptosis induced by inhibitors of DNA synthesis and replication. *Cell biology international*. 2005;29:33-39
- 11) Bakker A et al., Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science*. 2008;319:1640-1642
- 12) Tulpesh Patel., Moderate relationships between NAA and cognitive ability in healthy adults: implications for cognitive spectroscopy. *frontiers in Human Neuroscience*. 2014;8(39):1-10

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

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

悪性脳腫瘍 88 例(2014 年 8 月から 2019 年 12 月)に対して術中 MRI, ニューロナビゲーションを用いた画像誘導手術を施行した。脳機能モニタリングを併用した。まず安全な範囲で腫瘍を摘出した後、術中 MRI によりナビゲーションのアップデートに利用可能なボリュームデータを撮像。残存腫瘍を把握するとともに Restore-registration 法によってナビゲーション情報をアップデートして残存病変の摘出を追加し、手術を終了とした。年令中央値 47 才, 男女比は 56:32。病理組織診断は神経上皮性腫瘍 85 例(high grade 66 例, low grade 19 例), 転移性 3 例。腫瘍局在は前頭葉 41 例, 側頭葉 31 例, 島回 5 例, 頭頂葉 3 例, 側脳室 4 例, 視床 2 例, その他 2 例。左右は右 46 例, 左 41 例, 正中 1 例であった。手術摘出度は肉眼的全摘出 52 例, 亜全摘出 8 例, 部分摘出 28 例。術前検討で肉眼的全摘出が可能と判断された症例において、予定通りの摘出が達成された。全摘出困難な症例でも術中に摘出深達度を確認することにより安全な範囲で最大限の摘出を行うことが可能であった。術中 MRI, ニューロナビゲーションを併用した画像誘導手術はより確実でより安全な手術が可能であり、非常に有用と考えられた。

-高次脳機能障害に対する神経心理学的研究-

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

神経心理学的検査は全般性認知機能評価に MMSE(Minimal state examination), 記憶機能評価に HDS-R(長谷川式簡易知能評価スケール)を使用した。より具体的な認知機能領域の評価として以下の検査を実施した。情報

処理速度評価に WAIS-R の Digit symbol test(DST), 注意・作業記憶の評価に WAIS-R の Digit span test, 実行機能のセットシフティングの評価に Trail Making Test(TMT), 実行機能の抑制の評価に Stroop test(ST), そして視空間構成機能評価に WAIS-R の Block test を使用した。

2019 年に行った神経心理学的検査は 181 件, 延べ人数 131 名(男性 60 名, 女性 71 例, 平均年齢 53.4 歳±19.16 歳)であった。患者の内訳は、髄膜腫(n=35, 平均年齢 64.03±15.48), 神経膠腫(n=24, 平均年齢 48.71±16.44), 神経鞘腫(n=12, 平均年齢 57±13.72), 転移性脳腫瘍(n=9, 平均年齢 60.11±18.68), 髄芽腫等のその他の腫瘍(n=15, 平均年齢 44.13±27.42), 出血(n=6, 平均年齢 58.5±15.23), 交通外傷(n=4, 平均年齢 35.75±17.42), 血管障害(n=3, 平均年齢 51.67±27.15), 海綿状血管腫(n=2, 平均年齢 51.5±17.68), 正常圧水頭症(n=2, 平均年齢 67.5±21.92), 脳動脈奇形(n=2, 平均年齢 38±5.66), 三叉神経痛や海馬硬化症などを含むその他(n=15, 平均年齢 43.6±14.92)であった。

腫瘍の側性によって認知機能に差異があるかを調べるために、右半球に腫瘍を認めた 56 例, 左半球に腫瘍を認めた 40 例, 両側に腫瘍を認めた 6 例で腫瘍の側性を説明変数, 各検査の評価点を目的変数として Kruskal-wallis の検定を行った。その結果, 3MS で有意な差が認められた(p=0.0018)。多重比較として Steel-Dwass 法を行ったところ, 左半球と右半球間で右半球が有意に得点が高かった(p=0.008)。また, 右半球と両半球間で右半球が有意に得点が高かった。HDS-R でも有意な差が認められた(p=0.0027)。多重比較として Steel-Dwass 法を行ったところ, 左半球と右半球間で右半球が有意に得点が高かった(p=0.0068)。MMSE でも有意な差が認められた(p=0.0369)。多重比較として Wilcoxon 検定を行ったところ, 両半球と右半球では右半球が有意に得点が高かった(p=0.0363)。DS の逆唱の桁数でも有意な差が認められた(p=0.0101)。多重比較として Steel-Dwass 検定を行ったところ, 左半球と右半球では右半球が有意に得点が高かった(p=0.0088)。

腫瘍の領域によって認知機能に差異があるかを調べるために、前頭葉に腫瘍を認めた 20 例, 小脳橋角部に腫瘍を認めた 18 例, 側頭葉に腫瘍を認めた 14 例, 頭頂葉に腫瘍を認めた 6 例, 蝶形骨縁部に腫瘍を認めた 5 例, 後頭葉に腫瘍を認めた 4 例, 円蓋部に腫瘍を認めた 4 例,

傍矢状洞で腫瘍を認めた4例で腫瘍の領域を説明変数、各検査の評価点を目的変数として Kruskal-wallis の検定を行った。その結果、各領域に有意な差は認められなかった。

髄膜腫症例の内、左半球に腫瘍を認めたのは11例、右半球に腫瘍を認めたのは19例、両側半球に腫瘍が存在した症例は5例であった。また、腫瘍の部位で見ると、小脳橋角部5例、蝶形骨縁部5例、円蓋部4例、傍矢状洞4例、小脳テント3例、傍トルコ鞍部3例、前頭葉2例、大脳鎌2例、中頭蓋窩2例、その他(側頭葉、頭頂葉、多発、視床など)5例であった。髄膜腫の側性を説明変数、各検査の評価点を目的変数として Kruskal-wallis の検定を行った。その結果、DSの逆唱の桁数において有意な差が認められた($p=0.0491$)。多重比較として Steel-Dwass 検定を行ったところ、左半球と右半球では右半球が有意に得点が高かった($p=0.0455$)。

髄膜腫の領域を説明変数、各検査の評価点を目的変数として Kruskal-wallis の検定を行った。その結果、各領域に有意な差は認められなかった。

神経膠腫症例で左半球に腫瘍を認めたのは7例、右半球に腫瘍を認めたのは13例、両側半球に腫瘍が存在した症例は2例、脳室内の腫瘍は2例であった。また、腫瘍の部位で見ると、前頭葉9例、側頭葉7例、後頭葉2例、頭頂葉1例、中脳1例、その他(脳梁、脳室など)4例であった。腫瘍の側性と腫瘍の部位を説明変数、各検査の評価点を目的変数として重回帰分析を行ったところ、有意な差は認められなかった。

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

全般的な認知機能と、DSの逆唱については病変が右側であれば左側、両側の時と比較して保たれていた。病変部

位と認知機能障害では各領域間で差はなかった。

術前と術後で神経心理検査をフォローしている患者では、全般的認知機能検査の3MS、HDS-RとMMSEでは手術前後で成績に有意な差はなかった。しかし、詳細な検査では認知的情報処理速度を反映するDSTとTMT-A、実行機能系のセットシフティングを反映するTMT-Bで変化が認められた。

-疾患脳に対する高密度脳波計によるパターン分離課題ERP解析-

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

2019年1月から2019年12月までに高密度脳波計を用いて脳波計測件数は62例、延べ人数57人(男性24例、女性33例、平均年齢53.07歳±19.72歳)であった。患者の内訳は、神経膠腫7例(男4例、女性3例、平均年齢40.43歳±19.9歳)、髄膜腫19例(男3例、女16例、平均年齢62.42歳±17.67歳)、神経鞘腫10例(男7例、女3例、平均年齢53.3歳±16.42歳)、転移性脳腫瘍3例(男性3人、女性0人、平均年齢59歳±19.92歳)、交通外傷後2例(男性2例、女性0例、平均年齢43歳±0)、その他13例(海綿状血管腫、被殻出血、血管芽腫など)であった。

疾患別の海馬機能課題の正答率は、髄膜腫群でLure32.15%、New85.58%、Same71.7%、神経膠腫群でLure20.05%、New87.71%、Same87.6%、神経鞘腫群でLure34.11%、New87.18%、Same78.53%、転移性脳腫瘍群でLure31.25%であった。各疾患を説明変数、New、Lure、Sameそれぞれの正答率を目的変数として重回帰分析を行ったところ、有意な差は認められなかった。

病変の部位別の海馬機能課題の正答率は、小脳全体でLure31.8%、New81.52%、Same68.73%、小脳テント上でLure22%、New91%、Same59.5%、左の小脳橋角部でLure36.3%、New80.3%、Same68.8%、右の小脳橋角部でLure31.4%、New79.5%、Same71.4%、前頭葉でLure30%、New89%、Same80%、側頭葉でLure38.75%、New77.37%、Same77.5%、後頭葉でLure56.25%、New86.84%、Same100%、頭頂葉でLure62.5%、New32.89%、Same18.75%であった。

小脳周辺の病変について事象関連電位 (Event related potential: ERP) と時間周波数解析 (Time Frequency wavelet analysis: TFA) で解析を行った。小脳のテント上に病変のある症例 (n=2) の ERP は前頰部の電極の左右差はあまり目立たず、左前頰部では 800ms で陰性の最大のピークをみとめ、右の前頰部電極では 1100ms で陰性のピークをみとめている。TFA では左の前頰部において ERP 同様に 800ms 付近に θ 波の活動が顕著化している。また、右の前頰部電極では測定時間中継続して θ 波が認められた。n 数が少なく、加算回数が十分でなかったことで正確な分析でない可能性がある。

左小脳橋角部に病変のある症例 (n=5) の ERP では左の前頰部では 1400ms、右の前頰部では 800ms で陰性の最大のピークを認める。TFA では左の前頰部では 1000ms 付近にかすかに θ 波が出現するが、右の前頰部からの波及と考えられる。右の前頰部電極では測定時間中は継続して θ 波が観測されるが、500ms 付近より活動が顕著化する。また、ACC と関連すると考えられる前頭部電極は n 1000 などの特徴的な活動をみとめない。

右の小脳橋角部に病変のある症例 (n=7) の ERP では右の前頰部電極では明確なピークを認めない。左の前頰部電極では 100ms の早期から大きな陰性波のピークを複数回みとめ、過活動状態であることが考えられた。前頭部電極では特徴的な活動を認めない。TFA では左の前頰部電極において 100ms にかすかに θ 波が認められるが低頻度である。右の前頰部電極においては ERP と同様対象の時間中継続して θ 波が認められる。前頭部電極については ERP 同様に特徴的な活動をみとめない。

側頭葉に病変のある症例の ERP は、右の前頰部電極では 100ms、1500ms で陰性の最大のピークを認める。左の前頰部電極では 600ms で陰性の最大のピークを認める。前頭部電極では 1400ms で陰性の最大のピークを認める。TFA は右の前頰部電極では対象の時間中に継続して θ 波が認められる。ERP で陰性波のピークを認めた時間帯では特に α 波が認められる。左の前頰部電極では 1400ms に低頻度の θ 波を認める。

側頭葉に病変のある症例の ERP は左の前頰部電極で 1800ms 付近で陰性の最大のピークを認める。右の前頰部電極でも 1600ms 付近で陰性の最大のピークを認める。TFA では左の前頰部電極では対象の時間中継続して δ 波が認められるが θ 波はほとんど認めない。右の前頰部電極では 1000ms に θ 波が認められる。

これらの結果から病変の部位によって、海馬機能評価中の ERP、TFA に違いがある可能性が示された。小脳テント上の腫瘍では左右のラテラリティが明確でなく、左右ともに過活動状態が推測された。左の小脳橋角部腫瘍ではラテラリティが明確で、左に比べて右の前頰部で n1000 とされる陰性波が 800ms 付近に認められた。TFA においてもほぼ同時間帯に θ 波の活動が高頻度となり、比較的正常脳波に近い活動が認められた。右の小脳橋角部腫瘍では左の小脳橋角部腫瘍と比較するとラテラリティが明確でなく、両側で過活動状態が推測された。側頭葉の病変では n 1000 の遅延が認められる可能性が示された。

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価
ランク

原著

- OD19001: Tomohisa Miyagi, Tomomi Kuninaka, Yuki Kinjo, Shigetaka Kobayashi, Hideki Nagamine, Yohei Hokama, Maki Kawabata, Ryoichi Usugi, Yukio Tsuchida, Chiaki Katagiri, Masahiko Nishimura, Kenichi Sugawara, Hiroshi Takagi, Shogo Ishiuchi. Developing a real-time physically deformable neurosurgical virtual reality simulation system based on clinical case data. Journal of the Japan Society for Simulation Surgery 27(1): 19-23, 2019. (B)

症例報告

- CI19001: Chiaki Murakami, Yuka Yoshida, Tatsuya Yamazaki, Ayako Yamazaki, Satoshi Nakata, Yohei Hokama, Shogo Ishiuchi, Jiro Akimoto, Yukiko Shishido-Hara, Yuhei Yoshimoto, Nozomi Matsumura, Sumihito Nobusawa, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo. Clinicopathological Characteristics of Circumscribed High-Grade Astrocytomas With an Unusual Combination of BRAF V600E, ATRX, and CDKN2A/B Alternations. Brain Tumor Pathology 36(3): 103-111, 2019. doi: 10.1007/s10014-019-00344-z. (A)

総説

- RD19001: 石内勝吾: 病態生理におけるカルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体とその制御. ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー, 加藤天美(編) 22-29, 先端医学社, 東京都, 2019.

国際学会発表

- PI19001: Chiaki Katagiri, Hiroshi Takagi, Shogo Ishiuchi. Effect of hyperbaric oxygenation treatment before radiotherapy for memory and recognition. The 9th Annual Meeting of The International Society of Radiation Neurobiology. Oral presentation. Mie. 2019. 2. 15.

国内学会発表

- PD19001: 石内勝吾. 琉球大学における先端リハビリテーション研究-サイバニックスーツ・HAL とエンGRAM形成-. 第7回日本脳神経 HAL 研究会. 一般講演. 茨城県. 2019. 2. 23.
- PD19002: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体の構造と機能. AMPA 受容体-神経科学カンファレンス Series-2nd. 招待講演. 沖縄県. 2019. 3. 29.
- PD19003: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-. 脳腫瘍とてんかンを語る会 in 香川. 招待講演. 香川県. 2019. 4. 5.
- PD19004: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-. 第37回日本脳腫瘍病理学会 ランチョンセミナー. 招待講演. 愛知県. 2019. 5. 31.
- PD19005: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-. 鹿児島脳腫瘍研究会. 招待講演. 鹿児島県. 2019. 6. 7.
- PD19006: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-. 脳神経外科てんかんセミナー. 招待講演. 高知県. 2019. 6. 21.
- PD19007: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと関連-. 脳腫瘍セミナー in 福井. 招待講演. 福井県. 2019. 7. 19.

- PD19008: 石内勝吾. 高次脳機能障害に対するグラフ理論を応用したネットワーク解析. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会. シンポジウム. 大阪府. 2019. 10. 9.
- PD19009: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと
の関連-. 青森県脳腫瘍セミナー. 招待講演. 青森県. 2019. 11. 1.
- PD19010: 石内勝吾. AMPA 型グルタミン酸受容体の機能と構造-脳腫瘍関連てんかんと
の関連-. Glioma Conference in Chiba. 招待講演. 千葉県. 2019. 11. 8.
- PD19011: 菅原健一, 金城雄生, 上原卓実, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 石内勝
吾. グリオーマに対する光線力学療法. 一般社団法人日本脳神経外科学会第
78 回学術総会. ポスター. 大阪府. 2019. 10. 9.
- PD19012: 菅原健一, 石内勝吾. キアリ奇形 1 型における自家骨膜を用いた硬膜形成に
ついての検討. 第 47 回日本小児神経外科学会. ポスター. 新潟県.
2019. 6. 14.
- PD19013: 宮城智央, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 上薫, 宇
杉竜一, 片桐千秋, 西村正彦, 菅原健一, 高木博, 石内勝吾. 脳神経外科手
術のための物理変形性 バーチャルリアリティ・シミュレーション・システム
の開発と臨床経験. 第 19 回日本 VR 医学会学術大会. 一般口演. 千葉県.
2019. 8. 31.
- PD19014: 宮城智央, 國仲倫史, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 宇杉竜
一, 片桐千秋, 西村正彦, 菅原健一, 高木博, 石内勝吾. リアルタイム物理
変形性脳神経外科バーチャルリアリティ・シミュレーション. 一般社団法人
日本脳神経外科学会第 78 回学術総会. シンポジウム. 大阪府. 2019. 10. 11.
- PD19015: 宮城智央, 金城雄生, 小林繁貴, 上原卓実, 長嶺英樹, 外間洋平, 上薫, 宇
杉竜一, 片桐千秋, 西村正彦, 菅原健一, 高木博, 石内勝吾. マルチプレイ
ヤーとネットワークによる脳神経外科バーチャルリアリティ・シミュレ
ーションシステム. 第 29 回日本シミュレーション外科学会. 一般口演. 香
川県. 2019. 11. 23.
- PD19016: 外間洋平, 國仲倫史, 小林繁貴, 金城雄生, 上原卓実, 長嶺英樹, 宮城智
央, 菅原健一, 石内勝吾. 経頭蓋到達法と経鼻到達法の Combined approach
による腫瘍摘出術. 第 132 回日本脳神経外科学会九州支部会. 一般口演. 沖
縄県. 2019. 6. 29.
- PD19017: 外間洋平, 國仲倫史, 小林繁貴, 金城雄生, 上原卓実, 長嶺英樹, 宮城智
央, 菅原健一, 登坂雅彦, 石内勝吾. 脳腫瘍摘出術における経頭蓋到達法と
経鼻到達法の同時実施の有用性. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回
学術総会. ポスター. 大阪府. 2019. 10. 11.
- PD19018: 外間洋平, 石内勝吾. 脳神経外科領域における糖尿病治療. 第 131 回沖縄県
医師会医学会脳神経外科分科会学術集会. 一般口演. 沖縄県. 2019. 12. 8.
- PD19019: 長嶺英樹, 國仲倫史, 金城雄生, 外間洋平, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝
吾. ペランパネルの使用症例の検討. 第 128 回沖縄県医師会医学会脳神経外
科分科会学術集会. 一般口演. 沖縄県. 2019. 3. 15.

- PD19020: 長嶺英樹, 金城雄生, 小林繁貴, 外間洋平, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾. 悪性脳腫瘍患者に於けるペランパネルの使用経験. ポスター. 大阪府. 2019. 10. 11.
- PD19021: 上原卓実, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 宮城智央, 菅原健一, 石内勝吾. 小児に発生した中頭蓋窩髄膜腫の一例. 第 132 回日本脳神経外科学会九州支部会. 一般口演. 沖縄県. 2019. 6. 29.
- PD19022: 西村正彦, 宇杉竜一, 金城雄生, 長嶺英樹, 宮城智央, 外間洋平, 菅原健一, 石内勝吾. 脳内出血患者に対する外骨格型サイバニクスロボットによる上肢機能トレーニングが錐体路に与える影響について. 第 3 回ヒト脳イメージング研究会. ポスター. 東京都. 2019. 9. 7.
- PD19023: 西村正彦, 金城雄生, 名嘉太郎, 宮城若子, 森岡真人, 上原卓実, 長嶺英樹, 宮城智央, 外間洋平, 菅原健一, 高木博, 石内勝吾. 脳内出血患者に対する単関節 HAL での上肢機能トレーニングの有効性. 第 3 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. ポスター. 静岡県. 2019. 11. 15.
- PD19024: 片桐千秋, 高木博, 石内勝吾. 悪性神経膠腫の放射線療法における高気圧酸素療法併用の有効性. 第 20 回ブレインサイエンス研究会. 一般口演. 熊本県. 2019. 6. 2.
- PD19025: 片桐千秋, 高木博, 石内勝吾. 悪性神経膠腫におけるプロモーターメチル化による GluR2 発現調節機構. 第 42 回. ポスター. 福岡県. 2019. 12. 3.

その他の刊行物

- MD19001: 高木博: 教員も一緒に学ぶ機会をもてる放送大学. キャンパスニライ, 1, 放送大学沖縄学習センター, 沖縄県, 2019.

A. 研究課題の概要

1. 沖縄における加齢黄斑変性の臨床的特徴の検討

(古泉英貴, 寺尾信宏)

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

2. 光干渉断層計を用いた閉塞隅角緑内障の脈絡膜病変の探索

(古泉英貴, 新垣淑邦, 力石洋平)

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

3. 網膜剥離手術後の網膜黄斑部の機能と構造の関連解析

(山内遵秀, 江夏亮, 寺尾信宏, 古泉英貴)

網膜剥離術後の変視量を定量化し, 光干渉断層計を用

いた網膜構造との関連を研究する。網膜剥離時の網膜構造の特徴から変視症の予後を予測し, 治療の適応, 手技, 時期の決定を行うあたらしい指標を作成することを目標としている。

4. 人工知能による静的視野計による緑内障病型の鑑別診断法の開発

(新垣淑邦, 力石洋平)

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

5. あたらしい緑内障手術手技の評価

(新垣淑邦, 力石洋平)

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	湧川空子, 古泉英貴: B. 疾患別画像を見よう 17 その他 pachychoroid spectrum. OCT・OCTA 読影トレーニング, 白神史雄, 飯田知弘(編), 356-367, メジカルビュー社, 東京, 2019.	(B)

- BD19002: 古泉英貴: ポリープ状脈絡膜血管症①網膜・硝子体疾患・A. 黄斑部疾患. 眼科疾患最新の治療 2019-2020, 大橋裕一, 村上晶(編), 212-214, 南江堂, 東京, 2019. (B)
- BD19003: 小嶋健太郎, 古泉英貴: 糖尿病黄斑浮腫. 蛍光眼底造影ケーススタディ, 飯田知弘(編), 75-89, 医学書院, 東京, 2019. (B)
- BD19004: 古泉英貴: 特発性黄斑部毛細血管拡張症. 蛍光眼底造影ケーススタディ, 飯田知弘(編), 91-96, 医学書院, 東京, 2019. (B)
- BD19005: 寺尾信宏, 古泉英貴: 網膜細動脈瘤. 蛍光眼底造影ケーススタディ, 飯田知弘(編), 97-104, 医学書院, 東京, 2019. (B)
- BD19006: 湧川空子, 古泉英貴: 後眼部アトラス 4)-(1) 脈絡膜の異常所見 脈絡膜の肥厚. 眼疾患アトラスシリーズ, 大鹿哲郎, 近藤峰生, 辻川明孝(編), 30-31, 総合医学社, 東京, 2019. (B)
- BD19007: 澤口桂子, 古泉英貴: 後眼部アトラス 4)-(2) 脈絡膜の異常所見 脈絡膜の菲薄化. 眼疾患アトラスシリーズ, 大鹿哲郎, 近藤峰生, 辻川明孝(編), 32-33, 総合医学社, 東京, 2019. (B)
- BD19008: 玉城環, 古泉英貴: 後眼部アトラス 4)-(3) 脈絡膜の異常所見 脈絡膜の隆起. 眼疾患アトラスシリーズ, 大鹿哲郎, 近藤峰生, 辻川明孝(編), 34-35, 総合医学社, 東京, 2019. (B)
- BD19009: 寺尾信宏: 部位別所見の見方 後発白内障. 眼科診療の基本! 細隙灯顕微鏡スキルアップ, 外園千恵, 辻川明孝(編), 114-115, メジカルビュー社, 東京, 2019. (B)
- BD19010: 寺尾信宏: 日光網膜症. 眼疾患アトラスシリーズ, 後眼部アトラス, 近藤峰生, 辻川明孝(編), 410-411, 総合医学社, 東京, 2019. (B)

原著

- OI19001: Maruko I, Koizumi H, Sawaguchi S, Hasegawa T, Arakawa H, Iida T. : CHOROIDAL BLOOD VESSELS IN RETINAL PIGMENT EPITHELIAL ATROPHY USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. Retin Cases Brief Rep. Winter, 13(1): 88-93, 2019. (A)
- OI19002: Terao N, Koizumi H, Kojima K, Kusada N, Nagata K, Yamagishi T, Yoneda K, Yoshii K, Kinoshita S, Sotozono C: Short axial length and hyperopic refractive error are risk factors of central serous chorioretinopathy. Br J Ophthalmol. Nov 28. pii: bjophthalmol-2019-315236. 2019. (A)
- OI19003: Saxena S, Lai TY, Koizumi H, Farah ME, Ferrara D, Pelayes D, Sato T, Meyer CH, Murray T: Anterior chamber paracentesis during intravitreal injections in observational trials: effectiveness and safety and effects. Int J Retina Vitreous. Mar 6;5:8. doi: 10.1186/s40942-019-0157-z. 2019. (A)

症例報告

- CI19001: Kimura M, Koizumi H, Maruko I, Iida T: RESOLUTION OF FOVEAL CYST AFTER THE RELEASE OF VITREOMACULAR ATTACHMENT IN EYE WITH MACULAR TELANGIECTASIA TYPE 2. Retin Cases Brief Rep. 13: 118-120, 2019. (A)

総説

- RI19001: Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. : (A)
Pachychoroid disease. *Eye (Lond)* 33: 14-33, 2019.
- RD19001: 古泉英貴: ここまで来た!“驚き”のOCT画像と臨床応用. *眼科グラフィック* 8: 67, 2019. (B)
- RD19002: 玉城環, 古泉英貴: 完全マスター加齢黄斑変性アップデート2019 長期経過
を考えたポリープ状脈絡膜血管症治療—抗VEGF薬単独療法. *あたらしい眼科* 36: 181-189, 2019. (B)
- RD19003: 寺尾信宏, 古泉英貴: 特集 歪視の診断と治療 歪視と加齢黄斑変性. *MB* (B)
OCULISTA 71: 17-24, 2019.
- RD19004: 今永直也, 古泉英貴: 自発蛍光で読み解く 眼底疾患 加齢黄斑変性と眼底 (B)
自発蛍光. *眼科グラフィック* 8: 547-559, 2019.
- RD19005: 富山亜希子, 古泉英貴: いちばんやさしいOCTの撮りセツ 疾患別OCT画像 (B)
の撮り方, 見方~まずはこれだけ3疾患~加齢黄斑変性. *眼科ケア* 21:
24-33, 2019.
- RD19006: 玉城環, 古泉英貴: 中途失明の可能性のある疾患とその検査/治療 網膜硝 (B)
子体 加齢黄斑変性の診断について教えてください. *あたらしい眼科* 2019
臨時増刊号 36: 125-130, 2019.
- RD19007: 寺尾信宏, 古泉英貴: 特集 黄斑萎縮の病態・原因・対応 慢性中心性漿液 (B)
性脈絡網膜症と黄斑萎縮. *眼科* 61: 1383-1390, 2019.

国際学会発表

- PI19001: Koizumi H: Biometric Analysis in Central Serous Chorioretinopathy.
17th International SPECTRALIS Symposium. Faculty Members & Guest
Speakers,
Seoul, south Korea, 2019.
- PI19002: Koizumi H: Spontaneous Resolution of MacTel? 13th APVRS CONGRESS 2019
RETINA CHINA 2020. Invited Speaker, Shanghai, China, 2019.
- PI19003: Koizumi H: Ocular biometry in CSC. The 7th International Congress on
OCT Angiography and Advances in OCT. Rome, Italy, 2019.
- PI19004: Arakaki Y, Sakai H, Uehara C, Yonahara M, Chikaraishi Y, Koizumi H: A
new method of ab interno Trabeculotomy with goniosynechialysis needle:
a short-term, preliminary study. 8th World Glaucoma Congress,
Melbourne, Australia, 2019.
- PI19005: Chikaraishi Y, Sakai H, Uehara C, Yonahara M, Arakaki Y, Koizumi H:
Sequential changes in retinal vessel density and ganglion cell complex
thickness after acute primary angle closure attack. 8th World Glaucoma
Congress, Melbourne, Australia, 2019.
- PI19006: Oku H, Terao N, Kojima K, Yamagishi T, Yoshii K, Koizumi H, Sotozono
C: Incidence and risk factors of neovascularization in fellow eyes
in cases of unilateral age-related macular degeneration. AAO 2019.
San Francisco, California, 2019.

PI19007: Imanaga N, Koizumi H: Scleral Thickness in Central Serous Chorioretinopathy. AAO 2019. San Francisco, California, 2019.

国内学会発表

- PD19001: 古泉英貴: 教育セミナー2 専門医志向者トレーニングコース. 第123回日本眼科学会総会, 東京, 2019.
- PD19002: 古泉英貴: サブスペシャリティサンデー 黄斑疾患のOCT・OCT angiography-日々の診療にこう活かす-. 第123回日本眼科学会総会, 東京, 2019.
- PD19003: 古泉英貴: アフタヌーンセミナー4 wAMDの診断アップデート. 第89回九州眼科学会, 大分, 2019.
- PD19004: 古泉英貴: ランチョンセミナー24 エビデンスと症例からエキスパートが語る!! ~日本におけるAMD治療アップデート~『私が考える日本人の為のAMD治療』. 第73回日本臨床眼科学会, 京都, 2019.
- PD19005: 古泉英貴: ランチョンセミナー PCV治療を再考する~ポリープと視力の関係性~. 第58回日本網膜硝子体学会, 長崎, 2019.
- PD19006: 古泉英貴: イブニングセミナー2 最新網膜診断装置の活用法~広角眼底撮影装置とマイクロベリメータ~『黄斑疾患とMP-3 ~私はこう使う~』. 第58回日本網膜硝子体学会, 長崎, 2019.
- PD19007: 奥拓明, 寺尾信宏, 山岸哲哉, 永田健児, 小嶋健太郎, 米田一仁, 吉井健悟, 古泉英貴, 外園千恵: 片眼加齢黄斑変性の僚眼発症頻度とその予測因子. 第123回日本眼科学会総会, 東京, 2019.
- PD19008: 草田夏樹, 寺尾信宏, 山岸哲哉, 宮谷崇史, 小嶋健太郎, 古泉英貴, 外園千恵: 中心性漿液性脈絡網膜症に対するバルテボルフィン半量光線力学的療法の2年経過. 第123回日本眼科学会総会, 東京, 2019.
- PD19009: 江夏亮, 今永直也, 山内遵秀, 目取真興道, 谷地森隆二, 古泉英貴: 網膜浸潤を認めた難治性バーキット白血病の一例. 第89回九州眼科学会, 大分, 2019.
- PD19010: 力石洋平, 酒井寛, 新垣淑邦, 與那原理子, 親富祖さやか, 北村優佳, 古泉英貴: 生下時より高度の角膜混濁を伴った原発先天緑内障の1例. 第89回九州眼科学会, 大分, 2019.
- PD19011: 親富祖さやか, 今永直也, 湧川空子, 與那原理子, 古泉英貴: 視力予後不良であった猫ひっかき病の一例. 第89回九州眼科学会, 大分, 2019.
- PD19012: 小山豊太, 酒井寛, 新垣淑邦, 與那原理子, 力石洋平, 親富祖さやか, 古泉英貴: Lens particle glaucomaの1例. 第89回九州眼科学会, 大分, 2019.
- PD19013: 丸橋歩美, 寺尾信弘, 草田夏樹, 石田学, 山岸哲哉, 小嶋健太郎, 吉井健悟, 古泉英貴, 外園千恵: 女性における中心性漿液性脈絡網膜症の臨床的特徴. 第36回日本眼循環学会, 北海道, 2019.
- PD19014: 今永直也, 仲嶺盛, 玉城環, 湧川空子, 澤口桂子, 酒井寛, 古泉英貴: 中心性漿液性脈絡網膜症における強膜厚の検討. 第36回日本眼循環学会, 北海道, 2019.
- PD19015: 大城綾乃, 今永直也, 仲嶺盛, 江夏亮, 山内遵秀, 目取真興道, 古泉英貴: 網膜静脈分枝閉塞症に対する抗血管内皮増殖因子薬投与後に急速な増殖性変化を生じた一例. 第36回日本眼循環学会, 北海道, 2019.

- PD19016: 新垣淑邦, 力石洋平, 酒井寛, 與那原理子, 上原千晶, 古泉英貴: 線維柱帯切開術(眼内法)の予後因子の検討. 第30回日本緑内障学会, 熊本, 2019.
- PD19017: 力石洋平, 酒井寛, 新垣淑邦, 與那原理子, 古泉英貴: 急性原発閉塞隅角症の網膜血管密度および神経節細胞複合体. 第30回日本緑内障学会, 熊本, 2019.
- PD19018: 宮平大輝, 酒井寛, 大橋和広, 力石洋平, 新垣淑邦, 酒井美也子, 古泉英貴: 原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対するオミデネパグイソプロピルの短期成績. 第30回日本緑内障学会, 熊本, 2019.
- PD19019: 丸子一朗, 小笠原雅, 山本亜希子, 板垣可奈子, 長谷川泰司, 荒川久弥, 中山真紀子, 古泉英貴, 岡田アナベルあやめ, 石龍鉄樹, 飯田知弘: 滲出型AMDに対するアフリベルセプト1か月毎 Treat and Extend 法の2年成績. 第73回日本臨床眼科学会, 京都, 2019.
- PD19020: 石橋鉄樹, 飯田知弘, 角田和繁, 古泉英貴, 丸子一朗: インストラクションコース眼底白発蛍光を使いこなす. 第73回日本臨床眼科学会, 京都, 2019.
- PD19021: Yanagi Y, Honda S, Koizumi H, Chen Y, Tanaka S: Real World Burden of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Japan. 第73回日本臨床眼科学会, 京都, 2019.
- PD19022: 小笠原雅, 丸子一朗, 山本亜希子, 板垣可奈子, 長谷川泰司, 荒川久弥, 中山真紀子, 古泉英貴, 岡田アナベルあやめ, 飯田知弘, 石龍鉄樹: 滲出型加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト4週間毎 treat and extend 法の予後予測因子. 第58回日本網膜硝子体学会, 長崎, 2019.
- PD19023: 玉城環, 大城綾乃, 湧川空子, 澤口桂子, 古泉英貴: 沖縄県における滲出型加齢黄斑変性の臨床的特徴. 第58回日本網膜硝子体学会, 長崎, 2019.
- PD19024: 寺尾信宏: モーニングセミナー4 Pachychoroid 関連疾患の病態理解. 第58回日本網膜硝子体学会, 長崎, 2019.

その他の刊行物

- MD19001: 古泉英貴: 巻頭言/加齢黄斑変性と脈絡膜の密なる関係. 日眼会誌 123巻4号: 369-371, 2019. (B)
- MD19002: 古泉英貴: Retina 施設めぐり【外来施設編】. RETINA Medicine 8巻2号: 83-84, 2019. (B)
- MD19003: 古泉英貴: 沖縄の利点を生かし地域医療の向上を目指す. 九州医事新報社, 第664号: P18, 2019. (B)
- MD19004: 古泉英貴: 人生100年時代をこの眼と生きる. 沖縄タイムス社. : P27. 2019. (B)

A. 研究課題の概要

小児腎臓病分野

1. 腎炎・ネフローゼ症候群に対する臨床治療研究（中西浩一）

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

2. 遺伝性、先天性腎疾患に関する研究（中西浩一）

1) アルポート症候群に関する研究

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

2) ネフローゼ症候群の原因遺伝子に関する研究

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

3) 多発性嚢胞腎に関する研究

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

3. 慢性腎疾患の発症・進展機序・管理に関する研究（中西浩一）

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

小児免疫膠原病分野

1. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤の有効性（金城紀子、浜田和弥）

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

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

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

3. 自己炎症性疾患の病態解明（金城紀子、浜田和弥）

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

小児アレルギー分野

1. 腸内細菌叢に着目した食物アレルギー寛解機序の解明（浜田和弥）

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

小児神経内分泌代謝分野

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

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

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

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

3. 小児難治性神経疾患の診断と治療 (仲村貞郎, 知念周産母子センター分野)

新生児重症呼吸循環不全症例の予後の改善をめざした集学的治療戦略の検討

(吉田朝秀, 呉屋英樹, 新垣真弓)

近年、NICUでは先天性横隔膜ヘルニアや新生児仮死、胎便吸引症候群などの重度呼吸循環不全症例に対してHF0、NO吸入療法などの呼吸補助療法が導入され、急性期予後が著しく改善してきた。

当院ではさらにECMO(体外式膜型人工肺)を治療戦略に組み入れて重症例の救命を可能としてきたが、呼吸循環の強力なサポートにもかかわらず急性腎不全、肝不全、代謝機能障害、敗血症、DIC等から改善せず、多臓器障害の末に死亡する症例が散見される。

低酸素虚血と再灌流によって機能不全に陥った腎臓、肝臓、腸管、代謝機能などの“その他の多臓器”については、各臓器の自己回復能力に予後を任せているのが実情であり、ダメージ評価や適切な治療戦略について、新生児期の知見は乏しい。

我々は重症呼吸循環不全症例について、ECMOに併用する臓器代替療法(人工透析、吸着療法など)の治療戦略や代謝栄養障害への適切なサポート方法について検討し、短期、中・長期的予後の更なる改善をめざしている。

未熟児の子宮外発育遅延(EUGR)を回避するための治療戦略の検討

(吉田朝秀, 呉屋英樹, 新垣真弓)

超、極低出生体重児の短期予後の改善は著しいが、生存例の7割以上は子宮外発育遅延(EUGR)に陥る。EUGRは将来の中枢神経発達遅滞のリスクであり回避する事が望

安紹)

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

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

原因不明の稀少難治性疾患に対して遺伝子解析等により病気の原因を解明し、治療に役立てるプロジェクト「未診断疾患イニシアチブ[Initiative on Rare and Undiagnosed Disease(IRUD)]:稀少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」の事業で、沖縄IRUD診断委員会にて毎月地域メンバーの先生方参加し検討し新しい疾患の確立と治療の手がかりを目指す。ましい。

一方、EUGRは将来の生活習慣病発症リスクの1つとして知られており、EUGRを回避するためのNICUにおける適切な栄養サポートのあり方は重要である。我々はDOHaD仮説に関連した未熟児のアディポサイトカインを検討し、未熟児の脂肪組織の発育が、従来の標準的NICUの栄養管理においては十分に得られない事を明らかにしてきた。

近年は経静脈栄養と経腸栄養を早期にしかも十分に行うことにより、EUGRの回避をめざす積極的栄養法を導入しその効果と安全性を検討している。

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

(呉屋英樹)

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

小児血液腫瘍分野

1. 「小児造血細胞移植後の凝固異常症における循環血中血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)測定の意義」

(百名伸之, 比嘉真理子)

小児同種造血細胞移植は、造血器腫瘍、先天性免疫不全症などの難治性疾患に対する根治療法である。しかし、

様々な合併症により 10%前後で移植関連死亡がみられ、移植特有の凝固障害症候群はその1つである。血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)は、移植前処置や免疫抑制剤などにより活性化された血小板から産生され、凝固異常を誘導している。本研究では、移植前後でPDMPおよび血小板膜発現 GPIb α を経時的に測定して凝固障害との関連を解析している。さらにヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いて抗凝固薬剤であるダナパロイドのPDMP産生抑制効果の検討を予定している。本研究は、PDMP測定による移植後凝固障害症候群の早期発見、さらに薬剤によるPDMP制御、凝固障害症候群の治療法を確立することで造血細胞移植の予後の改善を目指すことを目的としている。現在研究継続中であり、以下の結果が得られている。

対象は2017年5月から2018年8月に同種造血細胞移植を行った小児10例。正常コントロール(n=4)のPDMP補正值の平均は0.3であり、これを基準値とした。観察期間中、凝固障害症候群を発症した例はなかった。PDMP補正值は、移植後4週目で10例中4例で上昇しており、うち3例ではGPIb α が低下していた。2例ではPDMP補正值が基準値内であったがGPIb α は低下していた。GPIb α の低下が見られた5例では、重症感染症、GVHD、自己免疫性溶血性貧血、ネフローゼ症候群等の合併症が出現していた。PDMP補正值が上昇した4例は、感染などの炎症で誘導されたプロテアーゼが血小板膜に作用しPDMPが放出された可能性がある。GPIb α の低下は、体内で産生されたトロンビンがGPIb α に結合し、FACSで検出されなくなったためと推測された。

以上より、移植後にPDMP上昇、GPIb α 低下がみられ

る症例は合併症発症のリスクが高いと予測される。したがって、移植後のPDMP、GPIb α の動態検出は合併症の早期治療介入に有用かもしれない。

2. 慢性GVHD発症の機序 (浜田聡)

造血細胞移植後合併症である慢性GVHDは再発・生存率と生活の質に関わる重要な晩期合併症であり、多臓器におよぶ多彩な自己免疫疾患に類似した臨床像を呈する。移植後の免疫再構築におけるT細胞の回復遅延は感染症及び原疾患の再発に関与することが知られている。また近年、T細胞サブセットにおける制御性T細胞と通常T細胞バランス不均衡が慢性GVHD発症に関与することが成人移植症例にて報告されている。このT細胞の不均衡に関与する因子として移植後リンパ球減少期において胸腺分化の障害(移植前処置やGVHDによるもの)によるnaive T細胞より分化する制御性T細胞の減少と自己応答性の成熟T細胞がhomeostatic proliferationによる増加することが考えられる。またウイルス感染や加齢によって生じるリンパ球減少は、自己免疫の素因をもった個体において自己免疫発症の危険性を内在するとともに、制御性T細胞による制御機構の存在が報告されている。これらのT細胞サブセットは増殖機構に相違があり、制御性T細胞はIL-2により、また自己応答性T細胞はIL-7による。そこでIL-2阻害剤である免疫抑制剤の介入が病態発症に寄与している可能性がある。本研究は胸腺機能低下の影響がすくない小児例を対象に移植後リンパ球減少期における自己応答性T細胞と制御性T細胞の動態を前方視的に解析し、慢性GVHD発症への関与を明らかにする。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	中西浩一. 小児の慢性腎炎症候群. 福井次矢, 高木誠, 小室和成. 今日の治療指針2019年度版. 医学書院. 東京. 1462-1463, 分担執筆, 2019.	(B)
BD19002:	中西浩一. IgA腎症. 伊藤秀一, 小児コモン60疾患実践的ガイドライン活用術, 中山書店, 東京, 144-149, 分担執筆, 2019.	(B)
BD19003:	中西浩一. Alport症候群. 腎と透析編集委員会. 全身性疾患と腎 update. 腎と透析 Vol. 86 増刊号, 東京医学, 東京, 442-445, 分担執筆, 2019.	(B)
原著		

- OI19001: Sakakibara N, Morisada N, Nozu K, Nagatani K, Ohta T, Shimizu J, Wada T, Shima Y, Yamamura T, Minamikawa S, Fujimura J, Horinouchi T, Nagano C, Shono A, Ye MJ, Nozu Y, Nakanishi K, Iijima K. Clinical spectrum of male patients with OFD1 mutations. *J Hum Genet* 64: 3–9, 2019. (A)
- OI19002: Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, Kaito H, Kanemoto K, Kobayashi A, Tanaka E, Tanaka K, Hama T, Fujimaru R, Miwa S, Yamamura T, Yamamura N, Horinouchi T, Minamikawa S, Nagata M, Iijima K. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol* 23: 158–168, 2019. (A)
- OI19003: Shima Y, Nakanishi K, Sako M, Saito-Oba M, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M, Kamei K, Ishikura K, Ito S, Kaito H, Tanaka R, Nozu K, Nakamura H, Ohashi Y, Iijima K, Yoshikawa N; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC). Lisinopril versus lisinopril and losartan for mild childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial (JSKDC01 study). *Pediatr Nephrol* 34: 837–846, 2018. (A)
- OI19004: Nagano C, Sako M, Kamei K, Ishikura K, Nakamura H, Nakanishi K, Omori T, Nozu K, Iijima K. Study protocol: multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset early-stage uncomplicated frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC10 trial). *BMC Nephrol* 2:20: 293, 2019. (A)
- OI19005: Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Morisada N, Ishiko S, Aoto Y, Nagase H, Takeda H, Rossanti R, Kaito H, Matsuo M, Iijima K. Determination of the pathogenicity of known COL4A5 intronic variants by in vitro splicing assay. *Sci Rep* 9(1): 12696, 2019. (A)
- OI19006: Yamamura T, Nozu K, Minamikawa S, Horinouchi T, Sakakibara N, Nagano C, Aoto Y, Ishiko S, Nakanishi K, Shima Y, Nagase H, Rossanti R, Ye MJ, Nozu Y, Ishimori S, Morisada N, Kaito H, Iijima K. Comparison between conventional and comprehensive sequencing approaches for genetic diagnosis of Alport syndrome. *Mol Genet Genomic Med* e883. doi: 10.1002/mgg3.883, 2019. (A)
- OI19007: Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, Ishimori S, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M. Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Nephrol Dial Transplant* doi: 10.1093/ndt/gfz185, 2019. (A)
- OI19008: Ishimori S, Kaito H, Shima Y, Kamioka I, Hamahira K, Nozu K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K. Clinicopathological characteristics and renal outcomes of childhood-onset lupus (A)

- nephritis with acute kidney injury: A multicenter study. *Mod Rheumatol* 29: 970-976, 2019.
- OI19009: Hara R, Umebayashi H, Takei S, Okamoto N, Iwata N, Yamasaki Y, Nakagishi Y, Kizawa T, Kobayashi I, Imagawa T, Kinjo N, Amano N, Takahashi Y, Mori M, Itoh Y, Yokota S. Intravenous abatacept in Japanese patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study. *Pediatr Rheumatol Online J* 30: 17, 2019. (A)
- OI19010: Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 66, doi:10.1002/pbc.27875, 2019. (A)
- OI19011: Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant* 25: 226-246, 2019. (A)
- OI19012: Sekiguchi F, Tsurusaki Y, Okamoto N, Teik KW, Mizuno S, Suzumura H, Isidor B, Ong PW, Haniffa M, White SM, Matsuo M, Saito K, Phadke S, Kosho T, Yap P, Goyal M, Clarke LA, Sachdev R, McGillivray G, Leventer RJ, Patel C, Yamagata T, Osaka H, Hisaeda Y, Ohashi H, Shimizu K, Nagasaki K, Hamada J, Dateki S, Sato T, Chinen Y, Awaya T, Kato T, Iwanaga K, Kawai M, Matsuoka T, Shimoji Y, Tan TY, Kapoor S, Gregersen N, Rossi M, Marie-Laure M, McGregor L, Oishi K, Mehta L, Gillies G, Lockhart PJ, Pope K, Shukla A, Girisha KM, Abdel-Salam GMH, Mowat D, Coman D, Kim OH, Cordier MP, Gibson K, Milunsky J, Liebelt J, Cox H, Chehadeh SEI, Toutain A, Saida K, Aoi H, Minase G, Tsuchida N, Iwama K, Uchiyama Y, Suzuki T, Hamanaka K, Azuma Y, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Takata A, Mitsunashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic Abnormalities in a Large Cohort of Coffin-Siris Syndrome Patients. *J Hum Genet* 64: 1173-1186, 2019. (A)
- OD19001: 阿部 聖, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 在胎 34~35 週の早産児における出生直後からの経静脈的栄養サポートの有用性. *日本静脈経腸栄養学会雑誌 JSPEN*. 1:227-235, 2019. (B)

症例報告

CD19001: Kaneshima A, Yamaguchi S, Miyagi T, Kariya Y, Awazawa T, Ohshiro T, Hyakuna N, Nakanishi K, Takahashi K. Extracellular signal-regulated kinase activation of self-healing Langerhans cell histiocytosis: A case report. *J Dermatol* 6:812-815, 2019. (A)

CD19002: Chinen Y, Nakamura S, Kaneshi T, Nakayashiro M, Yanagi K, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. A novel nonsense SMC1A mutation in a patient with intractable epilepsy and cardiac malformation. *Human Genome Variation* 6: 23, 2019. (A)

総説

RD19001: 和田拓三, 島友子, 浜武継, 向山弘展, 鈴木啓之, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠, 中西浩一: 男性腎不全の家族歴からネフロン癆観覧シリオパチーの診断に至った3歳男児例. *発達腎研究会誌*. 27: 9-11, 2019. (B)

RD19002: 中西浩一. アルポート (Alport) 症候群. *週刊日本医事新報*. No4975: 37, 2019. (B)

RD19003: 中西浩一. ADPKD の最近の知見. *日本腎臓学会誌*. 61: 1098-1101, 2019. (B)

RD19004: 中西浩一. 線毛異常と嚢胞性腎疾患 2) ARPKD. *腎と透析*. 87: 744-748, 2019. (B)

RD19005: 中西浩一. 小児ネフローゼ症候群と GWAS. *腎臓内科・泌尿器科*. 10: 489-493, 2019. (B)

国際学会発表

PI19001: Nakanishi K. IgA Mephrtopathy and Henoch Schonlin Purpura Nephropathy. Treatment of IgAN and HSP nephritis. 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Venice, Italy, 2019.

PI19002: Sakakibara N, Nozu K, Aoto Y, Ishiko S, Rossanti R, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Shima Y, Nakanishi K, Iijima K. CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS IN DENT DISEASE 1 AND DENT DISEASE 2 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Venice, Italy, 2019.

PI19003: Wada T, Shima Y, Hama T, Tanaka Y, Mukaiyama H, Sato M, Morisada N, Nozu K, Yoshikawa N, Iijima K, Nakanishi K, Suzuki H: Two male relatives with OFD1 mutation. 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Venice, Italy, 2019.

PI19004: Ishiko S, Nozu K, Kondo A, Nagai S, Aoto Y, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Yoshikawa N, Shima Y, Nakanishi K, Iijima K: Glomerular galactose-deficient IgA1 expression analysis is a useful tool for diagnosis of IgA nephropathy. 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Venice, Italy, 2019.

PI19005: Nagano C, Aoto Y, Ishiko S, Sakakibara N, Horinouchi T, Yamamura T, Shima Y, Nakanishi K, Nozu K, Iijima K: Comprehensive genetic diagnosis system for steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese population. 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Venice, Italy, 2019.

- PI19006: Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Tanaka Y, Wada T, Mukaiyama H, Sato M, Nozu K, Kaito H, Tanaka R, Suzuki H, Iijima K, Yoshikawa N: Factors related to proteinuria relapse in childhood IgA nephropathy. 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Venice, Italy, 2019.
- PI19007: Sakakibara N, Nozu K, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Shima Y, Nakanishi K, Iijima K: Clinical and Genetic Characteristics in Dent Disease 2 and Lowe Syndrome. KIDNEY WEEK. Washington, DC, USA, 2019
- PI19008: Aoto Y, Nozu K, Horinouchi T, Sakakibara N, Nagano C, Yamamura T, Shima Y, Nakanishi K, Iijima K: X-Linked Alport Syndrome Caused by Synonymous Mutation, p.Pro786Pro Indcing Incomplete Aberrant Exon Skipping in COL4A5. KIDNEY WEEK. Washington, DC, USA, 2019

国内学会発表

- PD19001: 中西浩一: 小児腎疾患のガイドラインの現状と今後 「アルポート症候群」第 54 回日本小児腎臓病学会学術集会. 大阪. 6, 2019.
- PD19002: 中西浩一: アルポート症候群総論. 第 62 回日本腎臓学会学術総会. 名古屋. 6, 2019.
- PD19003: 中西浩一: 常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) . 第 62 回日本腎臓学会学術総会. 名古屋. 6, 2019.
- PD19004: 中西浩一: アルポート症候群~Fusion of Bench and Bed~」第 1256 回関西医科大学小児科 水曜勉強会. 大阪. 9, 2019.
- PD19005: 中西浩一: アルポート症候群を中心とした小児科領域の遺伝子診断」第 14 回九州遺伝子診断研究会. 那覇市. 11, 2019.
- PD19006: 仲村貞郎, 金城紀子, 浜田有為子, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 兼次拓也, 知念安紹, 中西浩一: 再燃時に大量 γ グロブリン療法が有効であった若年性皮膚筋炎の 2 例. 第 122 回日本小児科学会学術集会. 金沢市. 4, 2019.
- PD19007: 仲西大輔, 浜田聡, 喜友名しのぶ, 屋冨孟, 大城登喜子, 百名伸之, 中西浩一: 造血幹細胞移植後に発症した Evans 症候群の 2 症例. 第 122 回日本小児科学会学術集会. 金沢. 4, 2019.
- PD19008: 和田卓三, 島友子, 濱武継, 田中侑, 向山弘展, 佐藤匡, 鈴木啓之, 吉川徳茂, 中西浩一, 野津寛大, 飯島一誠, 澤井俊宏: C3NeF が陽性であった DDD (dense deposit disease) の一女兒例. 第 54 回日本小児腎臓病学会学術集会. 大阪. 6, 2019.
- PD19009: 島友子, 中西浩一, 濱武継, 向山弘展, 佐藤匡, 田中侑, 鈴木啓之, 吉川徳茂: 重症型小児 IgA 腎症に対するプレドニゾロン+ミゾリビン+RA 阻害薬 3 剤による多剤併用療法の有効性の検討. 第 54 回日本小児腎臓病学会学術集会. 大阪. 6, 2019.
- PD19010: 石河慎也, 野津寛大, 青砥悠哉, 榊原奈々, 長野智那, 南川将吾, 山村智彦, 島友子, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠: リシノプリル単剤による加療で良好な経過を得た MPGN 様 IgA 腎症の 1 例. 第 54 回日本小児腎臓病学会学術集会. 大阪. 6, 2019.

- PD19011: 青砥悠哉, 野津寛大, 石河慎也, 榊原奈々, 長野智那, 藤村順也, 南川将吾, 山村智彦, 神吉直宙, 石森真吾, 島友子, 中西浩一, 吉川徳茂, 貝藤裕史, 飯島一誠: 小児 IgA 腎症の組織学的軽症例と重症例における多剤併用療法の効果に関する比較. 第 54 回日本小児腎臓病学会学術集会. 大阪. 6, 2019.
- PD19012: 島田浩平, 大木弓月, 浜田和弥, 金城紀子, 中西浩一: Evans 症候群のステロイド治療中にネフローゼ症候群で発症した C1q 腎症の 1 例. 第 54 回日本小児腎臓病学会学術集会. 大阪. 6, 2019.
- PD19013: 久富隆太郎, 松田百代, 中西浩一, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠, 藤丸季可: 次子の着床前診断を検討している遺伝性腎疾患の 2 家系. 第 54 回日本小児腎臓病学会学術集会. 大阪. 6, 2019.
- PD19014: 島友子, 中西浩一, 飯島一誠, 吉川徳茂: 小児 IgA 腎症の EBM. 第 62 回日本腎臓学会学術総会. 名古屋. 6, 2019.
- PD19015: 島友子, 中西浩一, 浜武継, 貝藤裕史, 野津寛大, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂: 小児 IgA 腎症における蛋白尿再燃因子の検討. 第 62 回日本腎臓学会学術総会. 名古屋. 6, 2019.
- PD19016: 仲西大輔, 金城紀子, 浜田和弥, 中矢代真美, 中西浩一: 血栓性微小血管障害 (TMA) で発症し、劇症性抗リン脂質抗体症候群を合併した全身性エリテマトーデスの 1 例. 第 33 回九州小児ネフロロジー研究会. 佐賀市. 7, 2019.
- PD19017: 大城登喜子, 浜田聡, 百名伸之, 松田竹広, 中西浩一: 小児固形軟部腫瘍に対する陽子線治療 (PT) の適応と限界～当院での症例を踏まえて～. 第 95 回沖縄小児科学会. 南風原町. 9, 2019.
- PD19018: 兼次拓也, 知念安紹, 渡久地愛梨, 仲西大輔, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 金城紀子, 大幡泰久, 秋山倫之, 中西浩一: 周産期良性型低ホスファターゼ症の 1 女児例. 第 95 回沖縄小児科学会. 南風原町. 9, 2019.
- PD19019: 大木弓月, 新垣真弓, 呉屋秀樹, 吉田朝秀, 中西浩一: コデイン多量内服により新生児薬物離脱症候群をきたした一例. 第 95 回沖縄小児科会. 南風原町. 9, 2019.
- PD19020: 長野智那, 青砥悠哉, 石河慎也, 榊原菜々, 堀之内智子, 山村智彦, 島友子, 中西浩一, 野津寛大, 飯島一誠: WT1 遺伝子変異を有する軽症例のメカニズム解析. 第 28 回発達腎研究会. 東京. 9, 2019.
- PD19021: 森貞直哉, 野津寛大, 中西浩一, 飯島一誠: 遺伝学的に診断できた常染色体劣勢多発性嚢胞腎の遺伝型と臨床像. 第 28 回発達腎研究会. 東京. 9, 2019.
- PD19022: 森貞直哉, 野津寛大, 中西浩一, 飯島一誠: 遺伝学的に診断できた常染色体劣勢多発性嚢胞腎の遺伝型と臨床像. 第 27 回嚢胞性腎疾患研究会. 東京. 10, 2019.
- PD19023: 百名伸之, 松田竹広, 中西浩一: 定期補充療法と半減期延長製剤による血友病診療の進歩. 第 96 回沖縄小児科学会. 南風原町. 9, 2019.
- PD19024: 内原志野, 仲西大輔, 新垣真弓, 呉屋秀樹, 吉田朝秀, 久田正昭, 宮城良浩, 中西浩一: 胎便吸引症候群を合併し ECMO 管理となった臍帯ヘルニアの一例. 第 96 回沖縄小児科学会. 南風原町. 9, 2019.

- PD19025: 仲村貞郎, 知念安紹, 吉田朝秀, 屋良朝雄, 源川隆一, 宮城雅也, 神谷仁, 神谷鏡子, 高山良野, 中西浩一: 沖縄県の在胎週数・出生体重別の遊離カルニチン値について. 第 46 回日本マスキリーニング学会学術集会. 那覇市. 11, 2019.
- PD19026: 兼次拓也, 知念安紹, 中西浩一, 神谷鏡子, 神谷仁, 屋良朝雄, 宮城雅也, 桑江嘉代子, 上原真理子, 高山良野: 沖縄県新生児マスキリーニングにおける、TSH/ f-T4 同時測定を試み. 第 46 回日本マスキリーニング学会学術集会. 那覇市. 11, 2019.
- PD19027: 仲西大輔, 浜田和弥, 渡久地愛梨, 金城紀子, 上原正嗣, 譜久山滋, 喜瀬智郎, 野津寛大, 飯島一誠, 中西浩一: リシノプリル内服中に急性腎障害をきたした染色体劣性型アルポート症候群の一例. 第 41 回日本小児腎不全学会学術集会. 高知市. 22, 2019.
- PD19028: 大山理恵, 藤永周一郎, 遠藤翔太, 宮野洋希, 西野智彦, 梅田千里, 渡邊佳孝, 仲川真由, 櫻谷浩志, 村上仁彦, 中西浩一, 伊藤秀一: 発症早期の ARB、ACE-1 併用療法により長期完全寛解を保っている *WT1* 遺伝子異常による FSGS の女兒例. 第 41 回日本小児腎不全学会学術集会. 高知市. 22, 2019.
- PD19029: 金城紀子, 浜田和弥, 大木弓月, 渡慶次綾香, 金城優美, 内原紫野, 加藤匡人, 藤原直樹, 岸田みずえ, 又吉慶: 小児ベーチェット病の臨床的検討. 第 122 回日本小児科学会学術集会. 金沢市. 4, 2019.
- PD19030: 金城紀子, 浜田和弥, 渡久地愛梨, 仲西大輔, 中西浩一: 移行期以降の小児リウマチ性疾患患者の長期予後について. 第 29 回日本小児リウマチ学会総会学術集会. 札幌市. 10, 2019.
- PD19031: 百名伸之, 伊禮千咲, 喜友名しのぶ, 屋宜孟, 浜田聡, 比嘉真理子, 松下正之, 中西浩一: 小児同種造血細胞移植後の凝固異常検出における血小板由来マイクロパーティクル (PDMP) 測定の評価. 第 41 回日本造血細胞移植学会総会. 大阪. 3, 2019.
- PD19032: 崎山秀樹, 新垣真弓, 川木詠美, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一, 久田正昭: 24 時間多チャンネルインピーダンス pH モニタリング (Mi-pH) を用いて新生児胃食道逆流症 (GERD) を評価した 3 症例の検討. 第 94 回沖縄小児科学会南風原町. 3, 2019.
- PD19033: 川木詠美, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 久田正昭: NICU 管理中に先天性食道狭窄症と診断した超低出生体重児の一例. 日本周産期・新生児医学会. 長野県. 7, 2019.
- PD19034: 大木弓月, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一: コデイン大量内服により新生児薬物離脱症候群をきたした一例. 第 95 回沖縄小児科学会. 南風原町. 9, 2019.
- PD19035: 内原志野, 仲西大輔, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 久田正昭, 宮城良浩, 中西浩一: 胎便吸引症候群を合併し ECMO 管理となった臍帯ヘルニアの一例. 第 96 回沖縄小児科学会. 南風原町. 12, 2019.
- PD19036: 吉田朝秀. 「新生児 ECMO の現状とこれからの課題—さらなる予後改善への取り組み—」新生児 ECMO の予後改善のために併用される様々な補助療法. 第

- 64 回日本新生児成育医学会・学術集会(シンポジウム 8). 鹿児島市. 11, 2019.
- PD19037: 屋冢孟, 浜田聡, 大城登喜子, 喜友名しのぶ, 百名伸之, 中西浩一: プリナツモマブが有効であった再発難治性 Burkitt 白血病. 第 61 回 日本小児血液がん学会学術集会. 広島市. 11, 2019.
- PD19038: Sakiyama H, Hamada S, Yagi T, Miyamoto J, Oshiro T, Uehara T, Kiyuna S, Tome Y, Maehara H, Matsuda T, Higa T, Hyakuna N, Nakanishi K: The efficacy of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk osteosarcoma. 第 61 回日本小児血液がん学会学術集会. 広島市. 11, 2019.
- PD19039: Hamada S, Yagi T, Kiyuna S, Uehara T, Miyamoto J, Oshiro T, Hyakuna N, Koichi Nakanishi: Successful treatment of domino donor lymphocyte infusion for post-transplant immune-mediated graft failure. 第 41 回日本造血細胞移植学会. 大阪. 3. 2019.
- PD19040: 仲村貞郎, 金城紀子, 浜田有為子, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 兼次拓也, 知念安紹, 中西浩一: 再燃時に大量 γ グロブリン療法が有効であった若年性皮膚筋炎の 2 例, 第 122 回日本小児科学会総会. 金沢市. 4, 2019.
- PD19041: 内原志野, 仲村貞郎, 黒川慎吾, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一: インフルエンザウイルスによる急性壊死性脳症に対して低体温療法を施行した一例. 第 61 回日本小児神経学会総会. 名古屋市. 5, 2019.
- PD19042: 渡邊嘉章, 本田涼子, 小野智憲, 安忠輝, 田中茂樹, 戸田啓介, 馬場啓至, 佐野のぞみ, 仲村貞郎: 徐波睡眠期に持続性棘徐波を示すてんかん性脳症に対し脳梁離断術を行った 3 例. 第 53 回日本てんかん学会総会. 神戸市. 10, 2019.
- PD19043: Chinen Y, Nakamura S, Nakayama N, Goya H, Yoshida T, Yanagi K, Kaname T, Nakanishi K: Clinical efficacy of medium chain triglyceride and tranexamic acid in arthrogyriposis, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) syndrome. 第 64 回日本人類遺伝学会. 長崎市. 11, 2019.
- PD19044: 知念安紹, 仲村貞郎, 兼次拓也, 屋良朝雄, 小濱守安, 呉屋良信, 糸数功, 上原真理子, 高山良野, 中西浩一: 沖縄県新生児マススクリーニングのタンデムマス開始 4 年間 (2014-2018 年) について. 第 94 回沖縄小児科学会. 南風原町. 3, 2019.
- PD19045: Chinen Y, Nakamura S, Nakayama N, Kaname T, Nakanishi K: Three patients with neonatal onset of carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. 第 61 回日本先天代謝異常学会. 秋田市. 11, 2019.
- PD19046: 黒川慎吾, 知念安紹, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 小椋菜緒, 円谷悠子, 上原弘崇, 武富博寿, 浜田有為子, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 兼次拓也, 金城紀子, 中西浩一: 新生児タンデムマススクリーニングにより急性発症に早期対応したプロピオン酸血症の一例. 第 128 回沖縄県医師会医学会総会. 南風原町. 12, 2019.

その他の刊行物

- MD19001: 中西浩一: 〈巻頭言〉平成の終わりを迎えるにあたって、沖縄の小児保健第 46 号, 46 : 1, 2019. (B)
- MD19002: 中西浩一: 〈巻頭言〉平成の終わりを迎えるにあたって. 発達腎研究会誌. 27: 1, 2019. (B)
- MD19003: 中西浩一: 「趣味遍歴」、沖縄県医師会報、Vol.55-No7 p48-49、2019.7 (B)
- MD19004: 中西浩一: 腎疾患の移行期医療支援ガイド IgA 腎症・微笑変化型ネフローゼ症候群. 10-13, 14-15, 18-19, 21, 23, 25-26, 27-28, 30, 32, 34-36, 2019. (B)
- MD19005: 中西浩一: ARPKD, 患者さんご家族のための多発性嚢胞腎 (PKD) 療養ガイド 2019. 111-131, 2019. (B)
- MD19006: 中西浩一: 沖縄の小児科医療の向上にチーム医療で取り組む. 九州医事新報社. 12, 2019. (B)
- MD19007: 知念安紹: 第 46 回日本マスキリーニング学会. タンデムマス通信第 11 号. 11, 2019. (B)
- MD19008: 知念安紹. 第 46 回日本マスキリーニング学会 学術集会報告 日本マスキリーニング学会誌 29:3:48-49, 2019. (B)
- MD19009: 知念安紹. 情報 第 46 回日本マスキリーニング学会 学術集会報告 特殊ミルク情報 55 号 57-59, 2019. (B)

A. 研究課題の概要

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

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

まずは HPV16 及び HPV6/11 型の VLP を作製した。次に Virus overlay protein binding assay を用いて VLP と結合するタンパク質の検討を行った。しかし CBB 染色で確認するとゲルのバンドが多いため、結合部位のみを切り出して質量分析にかけることは困難であると判断した。そのため免疫沈降法を用いて扁桃の膜タンパクと VLP との結合を評価した。

本研究は若手研究 (B) の研究助成を受け実施中である。

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

声帯に器質的異常のない音声障害(痙攣性発声障害、心因性失声症、本態性音声振戦症)では脳活動の異常がその病態として推定されているが、対症療法のみ存在し病態に応じた治療法は確立されていない。また咽頭期が原因の嚥下障害では、咽頭の感覚や運動を改善するような治療が必要であるが、各種リハビリは行われているものの統一した手技や効果のエビデンスに乏しく、嚥下機能を早期に向上させるような治療法は確立されていない。経頭蓋直流刺激 (transcranial direct current stimulation; 以下 tDCS と略す) は経皮的に脳組織へ弱い直流電流を流す事で脳神経の活動を修飾するもので、脳卒中回復期リハビリ、鬱病などの治療として臨床で用

いられつつある。本研究の目的は、声帯に器質的異常のない音声障害、咽頭期が原因の嚥下障害の脳活動を計測し、その結果に基づいて tDCS をリハビリテーションに併用し、より効果を上げる治療法を確立することである。現在、tDCS を器質的異常のない音声障害、特に痙攣性発声障害に対して音声訓練と併用して行い、一時的に症状の改善がみられる症例も認めた。より改善がみられる脳の刺激領域、リハビリのタスクに関して研究を継続している。なお、本研究の助成として、2018 年度～2021 年度 (若手 B) の科学研究費助成金を受けている。

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

喉頭乳頭腫 (以下、乳頭腫) は、ヒトパピローマウイルス 6 型または 11 型 (以下、HPV6、HPV11) が喉頭に感染することで形成される腫瘍で、多発性かつ再発性であり、難治性の疾患である。HPV は 9 つの遺伝子を持つが、乳頭腫における HPV の各遺伝子の詳細な機能はまだよくわかっていない。また乳頭腫では、上皮成長因子受容体 (EGFR) の発現とその下流シグナルが亢進する。そして乳頭腫は免疫回避能力を獲得していることが示唆されている。そこで我々は、乳頭腫治療法の開発のための研究基盤の確立を目指し、喉頭乳頭腫における HPV の各遺伝子の発現パターンと発現量を明らかにし、どの遺伝子が EGFR の発現を亢進し、どの遺伝子が免疫回避を誘導しているのかを明らかにすることを目指している。また乳頭腫の治療薬の開発には、薬の評価などをするため、乳頭腫モデルとなる細胞株と培養系が必要となるが、現在まで確立されていない。そこで、HPV6 または HPV11 の感染細胞株を作製し、in vitro で喉頭乳頭腫を再現も目指している。

本年は HPV-6 関連喉頭乳頭腫において 9 つの遺伝子の発現量をリアルタイム PCR 法で測定した。その結果、E4 遺伝子が最も高く発現しており、つづいて E5b、E5a の順で高く発現していた。一方、この 3 遺伝子に比べ、E6、

E7、E1、E2、L2 および L1 の発現は有意に低かった。そこで、つづいて RNA in situ hybridization (RNA ISH) 法を用いてこの E4、E5a および E5b の遺伝子の発現局在を調べた。その結果、3 遺伝子は有棘細胞の上層から顆粒細胞に限定されて発現することがわかった。さらに E4、E5a および E5b が同一の細胞内で働いているのかを明らかにするため、蛍光 RNA プローブを用いて多重 RNA ISH を行った。その結果、3 遺伝子は同一の細胞に発現することが明らかとなった。さらにファージディスプレイ法を用いて抗 HPV-6 E4 抗体を作製に取り組んだ。作製した抗 HPV-6 E4 抗体はウエスタンブロット法、ELISA 法および免疫染色法において HPV-6 E4 タンパク質に対して特異的に結合することから、優れた抗体であることがわかった。つづいて抗 HPV-6 E4 抗体を用いて喉頭乳頭腫において免疫染色を行い、E4 タンパク質も E4 mRNA と同様に有棘細胞の上層から顆粒細胞に局在することが明らかとなった。

4. 頭頸部癌における癌幹細胞研究(近藤俊輔, 池上太郎)

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

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

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

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

び悪性転化の機序の解明は重要である。

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

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

本研究の申請によりH31年度科学研究費補助金(基盤C)を獲得している

6. 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治療の開発(上原貴行, 近藤俊輔, 鈴木幹男)

我々は、近年注目されているヒトパピローマウイルス(HPV)関連頭頸部癌に対する新たな治療戦略として樹状細胞(Dendritic cell; 以下DC)免疫ワクチン治療の開発を目的とした研究を行っている。抗原特異的なDCワクチンを作製するために、細胞性免疫応答(主として細胞障害性Tリンパ球; CTLによる)を規定する重要な因子であるヒト適合抗原(以下HLA)として日本人に最

多の HLA A*2402 陽性者を対象に、適合する血液ドナーを探索し、現在まで目的とする適合者として健常ボランティア 2 例(全 7 例中)を抽出した。In vitro 下の DC ワクチンの作製方法として、Miltenyi 社の磁気ビーズを用いた Positive selection 法により、CD14 陽性細胞および CD8 陽性細胞 (CTL 分画) の分離を行い、CD14 陽性細胞においては、IL-4/GM-CSF やその他各種サイトカイン(TNF α , IL-1 β , IL-6, PGE2)を用いて維持培養し DC への分化・成熟化を誘導した。また、Jang らが報告した HPV E6, E7 蛋白のうち HLA A24 拘束性を有するペプチド (計 6 種) を合成し、これを各々 DC に曝露することで抗原特異的 DC ワクチンを作製し、さらに CD8 陽性細胞を混合培養することで抗原特異的な CTL を作製し、HLA A*2402 陽性頭頸部癌細胞株 (HSC4 細胞) と混合培養し、細胞障害性試験 (Cytotoxicity assay ; Promega 社)での解析を行い、マウス等を用いた in vivo 試験や臨床応用を将来的な展望として研究を継続している。なお本研究の助成には、科学研究費補助金を 2014~2016 年度 (若手 B)、2017 年~2019 年度 (基盤 C) 受けている。

7. DNA 修復酵素の遺伝子多型と頭頸部癌の予後予測 (平川仁, 池上太郎, 鈴木幹男)

【背景】肺癌や子宮頸癌などの多くの癌腫で DNA 修復酵素遺伝子多型と化学療法および放射線療法の治療効果との相関が報告されている。今回、われわれは頭頸部癌症例の DNA 修復酵素遺伝子多型と化学放射線療法 (CRT) の生存成績との相関を調べた。また下咽頭癌症例の DNA 修復酵素遺伝子多型と導入化学療法の効果との相関についても調べた。

【方法】2013 年 1 月から 2017 年 6 月までに琉球大学耳鼻咽喉科で治療を行った 225 人 (喉頭癌 72 例, 中咽頭癌 67 例, 下咽頭癌 86 例) を対象とした。臨床病期はステージ 1/2/3/4 がそれぞれ 37/51/32/105 例であった。患者末梢血から DNA を抽出し ERCC1/XRCC1 遺伝子多型を調べ、生存成績, 導入化学療法効果との相関を検討した。【結果】ERCC1 遺伝子は C/C, C/A+A/A はそれぞれ 162 例 (72%), 63 例 (28%), XRCC1 遺伝子は A/A, A/G+G/G が 102 例 (45.3%), 123 例 (54.7%) であった。ERCC1 遺伝子野生群 (C/C)、多型群 (C/A+A/A) のそれぞれの 5 年生存率が 85.1%, 49.2%, $p=0.01$ と統計学的有意差をもって多型群が不良であった。しかし XRCC1 では生存成績に差は認めなかった。

導入化学療法の効果との相関で ERCC1 は C/C 群で奏効 81.3% (26/32 例)、C/A, A/A 群で 60% (6/10 例) であった。XRCC1 では Arg/Arg 群で奏効 72.7% (16/22 例)、Arg/Gln, Gln/Gln 群で 80% (16/20 例) であった。

【結論】CRT を行うにあたり ERCC1 遺伝子多型の検討は予後予測に有用であることが示唆された。また ERCC1/2pol XRCC1com の組み合わせは導入化学療法に効果を示す症例が多かった。

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

末梢性顔面神経麻痺 (Facial Palsy : FP) は自然治癒傾向があるが、高度麻痺が生じた場合、麻痺の残存や病的共同運動が生じやすいことが知られている。薬物治療や顔面神経減荷術などの手術治療と並び、リハビリテーションも病的共同運動が生じないようにするために重要であるが、FP 時の顔面運動の中核制御機構やリハビリテーションによる脳活動の変化については報告が少なく、FP リハビリテーションは経験則により実施されているのが現状である。また、高度麻痺が残存する場合には、舌下神経-顔面神経吻合術が FP の動的再建手術として行われ、顔面表情筋が顔面神経と舌下神経の二重支配を受けることが動物実験で証明されている。動的再建術後では、リハビリテーションが機能回復に重要であるが、リハビリテーションの効果を脳活動から裏付ける研究は未だ無い。本研究では、機能的核磁気共鳴画像 (functional MRI : fMRI) を用いて、FP 症例の脳活動を検討することによって、顔面運動の中核制御機構とリハビリテーションの治療効果を脳機能面から明らかにし、より有効なリハビリテーション法を新規開発することを目的としている。

左急性 FP 15 例と健常人 15 例を対象とした解析では、健側 (右) の大脳感覚運動野に強い賦活が認められたが、その一方で、麻痺側 (左) の一次運動野および健側 (右) の小脳では賦活が減少していた。このことから、末梢性顔面神経麻痺の急性期には、健側の大脳運動皮質においては興奮性制御が生じ、麻痺側の大脳運動皮質および健側の小脳に対しては抑制性制御が生じている可能性が示唆された。現在、右急性 FP 例での解析を進めている。今後は左 FP 例と右 FP 例とで、神経賦活領域に差がないかを確認する予定である。さらに慢性期 FP 例での検討も行っていく予定である。

9. 先天性頸部疾患におけるヒト乳頭腫ウイルス感染 (上里 迅)

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

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

10. ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌の診断及び予後に関するバイオマーカーの解明 (鈴木幹男, 平川 仁, 真栄田裕行, 池上太郎)

【研究概要】 ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 関連頭頸部癌が、若年発症、喫煙・飲酒歴などのリスク因子が少ないなど特徴的な臨床像を持つことが明らかとなってきた。

さらに良好な予後を持つことから治療強度を下げた de-escalation 試験が世界中で進行している。また HPV 関連頭頸部癌の中で最も頻度の高い中咽頭癌で HPV 感染に基づく臨床病期変更が検討されている。我々はこれまで HPV ウイルス感染と頭頸部癌について一連の研究を行ってきた。この中で、HPV 感染が証明され HPV 関連頭頸部癌と診断されるが予後不良 (局所再発, 遠隔転移) な症例, サロゲートマーカーとされる p16 と HPV DNA PCR 結果が一致しない例があることを報告した。同様の報告が増加してきており、診断、予後判定には未だ解決すべき問題点が残されている。本研究は、HPV 関連頭頸部癌の診断及び予後のリスク分類に寄与することを目標とする。さらに本研究成果は臨床病期分類や de-escalation 試験における症例選択, HPV 関連癌の新規治療法開発につながる可能性を持つ。

【研究成果】

1. HPV 関連頭頸部癌診断の再検討 PCR (DNA, mRNA) 法, p16 免疫染色, *in situ hybridization* DNA PCR 法, *in situ hybridization* E6/E7 mRNA 法を用いて、喉頭癌, 中咽頭癌の HPV 感染について検索した。この結果 PCR 法と p16 免疫染色を組み合わせると、最も E6/E7mRNA 発現と関連することが判明した。また HPV DNA PCR が陰性でも p16 陽性例があることを確認した。この原因として、HPV が integration する際に deletion が生じ consensus primer を用いた場合検出されないことによることを証明した。本結果は 2 本の国際誌に発表した。
2. HPV 関連頭頸部癌の予後不良例と予後良好例の臨床的解析 HPV 関連癌を上述のように p16 過剰発現と PCR 法にて高リスク型 HPV 検出が両方行えた例として解析した。この結果、喫煙者、高齢者では予後が悪いことが判明した。国内誌に発表した。
3. 進行中咽頭癌における HPV 感染に基づく計画的頸部郭清術に関する前向き試験 引き続き症例の登録を進めた。

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価

原著

- OI19001: Kiyuna A, Ikegami T, Uehara T, Hirakawa H, Agena S, Uezato J, Kondo S, Yamashita Y, Deng Z, Maeda H, Suzuki M, Ganaha A. High-risk type human papillomavirus infection and p16 expression in laryngeal cancer. *Infect Agent Cancer* 5: 14-8, 2019. A
- OI19002: Haramura T, Ikegami T, Wong MKS, Takei Y. Preparatory Mechanisms for Salinity Tolerance in Two Congeneric Anuran Species Inhabiting Distinct Osmotic Habitats. *Zoolog Sci* 1;36(3): 215-222, 2019. A
- OI19003: Yamashita Y, Ikegami T, Suzuki M, Hirakawa H, Maeda H, Yamada S, Deng Z, Kondo S, Kinjyo H, Kiyuna A, Agena S, Uehara T, Ganaha A. Hypopharyngeal cancer risk in Japanese: Genetic polymorphisms related to the metabolism of alcohol- and tobacco-associated carcinogens. *J Cancer Res Ther* 15(3): 556-563, 2019. A
- OI19004: Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, Tono T, Higa T, Suzuki M. Clinical characteristics with long-term follow-up of four Okinawan families with moderate hearing loss caused by an *OTOG* variant. *Hum Genome Var* 13: 6-37, 2019. A
- OI19005: Yamashita Y, Ikegami T, Hirakawa H, Uehara T, Deng Z, Agena S, Uezato J, Kondo S, Kiyuna A, Maeda H, Suzuki M, Ganaha A. Staging and prognosis of oropharyngeal carcinoma according to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual in human papillomavirus infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276(3): 827-836, 2019. A
- OD19001: 真栄田裕行, 嘉陽祐紀, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 又吉宣, 鈴木幹男: 再発頸部気管支嚢胞腺癌の切除術と気管再建の工夫. *日本気管食道科学会会報* 70: 30-37, 2019. 2 B
- OD19002: 池上太郎, 上原貴行, 平川仁, 真栄田裕行, 我那覇章, 鈴木幹男: 側頸嚢胞におけるハイリスク型・ヒトパピローマウイルス-16 の感染. *耳鼻咽喉科ニユーロサイエンス* 33: 75-79, 2019. 5 B
- OD19003: 真栄田裕行, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 又吉宣, 鈴木幹男: 副咽頭間隙腫瘍 29 例の検討 悪性例を含めて. *耳鼻咽喉科臨床* 112: 397-403, 2019. 6 B
- OD19004: 金城秀俊, 山下懐, 池上太郎, 嘉陽祐紀, 上里迅, 安慶名信也, 上原貴行, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男: HPV 関連中咽頭癌(p16 陽性)死亡例の検討. *頭頸部癌* 45: 397-402, 2019. 12 B

症例報告

- CD19001: 真栄田裕行: 斜角筋内に発生した硬化性線維腫の 1 例. *耳鼻咽喉科展望* 62: 80-84, 2019. 4 B
- CD19002: 真栄田裕行, 杉田早知子, 山城拓也, 崎浜教之, 鈴木幹男: 術前診断が困難であった副咽頭間隙腺様嚢胞癌の一例. *頭頸部外科* 29: 53-58, 2019. 6 B

- CD19003: 真栄田裕行, 上里迅, 島袋拓也, 仲吉博紀, 嘉陽祐紀, 照喜名玲奈, 金城秀俊, 安慶名信也, 又吉宣, 鈴木幹男: 開胸手術直後に歯科用補綴物により頸部食道穿孔をきたした1例. 日本気管食道科学会会報 70: 278-283, 2019.8
- CD19004: 真栄田裕行, 金城秀俊, 安慶名信也, 崎浜教之, 鈴木幹男: 甲状腺両葉および縦隔内迷入型腺腫様甲状腺腫の胸腔鏡補助下摘出例. 日本内分泌外科学会雑誌 36: 176-181, 2019.9.

総説(解説)

- RD19001: 平川仁: 頭頸部癌に対する治療および再発、転移症例の終末期症状の検討. 沖縄県医師会報 55: 348-352, 2019.3
- RD19002: 真栄田裕行: 【救急・当直マニュアル-いざというときの対応法】救急外来・当直での基本手技創傷処置. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 91: 32-37, 2019.4
- RD19003: 真栄田裕行: 【耳鼻咽喉科領域の外傷をマスターする】頸部外傷. JOHNS 35: 609-612, 2019.5
- RD19004: 鈴木幹男: 乳頭腫ウイルスをめぐる諸問題 中咽頭癌、喉頭癌について. 日本耳鼻咽喉科学会会報 122: 862-867, 2019.6
- RD19005: 鈴木幹男: 頭頸部のヒト乳頭腫ウイルス感染. 耳鼻咽喉科臨床 112: 633-639, 2019.10.
- RD19005: 鈴木幹男: 頸部腫瘍の診察におけるピットフォール 良性疾患を中心に. 日本耳鼻咽喉科学会会報 122: 1490-1496, 2019.12

国際学会発表

- PI19001: 鈴木幹男, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 近藤俊輔: Anatomical Evaluation of Oval Windows in Stapedial Lesion by Ultra-High Resolution Computed Tomography. World Congress on Endoscopic Ear Surgery 3.0, BOSTON. 6/13~15, 2019.
- PI19002: 真栄田裕行, 嘉陽祐紀, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 平川仁, 鈴木幹男: Verification about the guidance for individualized treatment on anaplastic thyroid carcinoma in our institution. World Congress on Thyroid Cancer (WCTC) 3.5, Rome, Italy. 6/20~22, 2019.
- PI19003: 安慶名信也, 嘉陽祐紀, 真栄田裕行, 鈴木幹男: Examination of Distant Metastasis Case in Differentiated Thyroid Cancer. World Congress on Thyroid Cancer (WCTC) 3.5, Rome, Italy. 6/20~22, 2019.
- PI19004: 嘉陽祐紀, 真栄田裕行, 金城秀俊, 安慶名信也, 鈴木幹男: An effective TKI for recurrent medullary thyroid cancer: A case report. World Congress on Thyroid Cancer (WCTC) 3.5, Rome, Italy. 6/20~22, 2019.
- PI19005: 比嘉輝之: Cochlear Implantation for post-meningitis deafness. APSCI2019 (第12回アジア太平洋人工内耳シンポジウム), 東京都. 11/27~30, 2019.
- PI19006: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 鈴木幹男: Suprameatal cochlear implantation in a patient with CHARGE syndrome. APSCI2019 (第12回アジア太平洋人工内耳シンポジウム), 東京都. 11/27~30, 2019.
- PI19007: 田中克典, 真栄田裕行, 上里迅, 上原貴行, 安慶名信也, 山下懐, 平川仁, 鈴木幹男: Experience of a Nivolumab use against our 32 cases of head

and neck cancer. 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 福岡県. 12/6~7, 2019.

国内学会発表

- PD19001: 喜瀬乗基, 井口貴史, 松原尚子, 梅崎俊朗: 音声障害を呈した多発喉頭嚢胞の一例. 第34回西日本音声外科研究会, 沖縄県. 1/12, 2019.
- PD19002: 真栄田裕行, 金城秀俊, 安慶名信也, 崎浜教之, 鈴木幹男: 胸腔鏡を併用した甲状腺両葉および縦隔内迷入型腺腫様甲状腺腫の手術経験. 第29回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 宮城県. 1/24~25, 2019.
- PD19003: 平川仁, 山下懐, 上原貴行, 比嘉朋代, 當山昌那, 嘉陽祐紀: 舌癌に対するセンチネルリンパ節生検の有用性—舌リンパ節の検出例を通して—. 第29回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 宮城県. 1/24~25, 2019.
- PD19004: 山下懐, 真栄田裕行, 平川仁, 上原貴行, 比嘉朋代, 當山昌那, 鈴木幹男: 当科で動注化学放射線療法を施行したT3、T4上顎洞扁平上皮癌の検討. 第29回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 宮城県. 1/24~25, 2019.
- PD19005: 安慶名信也, 金城秀俊, 上里迅, 山下懐, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 当科における唾液腺導管癌の検討. 第29回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 宮城県. 1/24~25, 2019.
- PD19006: 嘉陽祐紀, 真栄田裕行, 仲吉博紀, 金城賢弥, 照喜名玲奈, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 鈴木幹男: 当院で経験した多発性対称性脂肪腫症の2症例. 第29回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 宮城県. 1/24~25, 2019.
- PD19007: 安田大成, 真栄田裕行, 島袋拓也, 仲宗根和究, 上里迅, 鈴木幹男: 扁桃に発生した振子様腫瘍の1例. 第29回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 宮城県. 1/24~25, 2019.
- PD19008: 比嘉朋代, 嘉陽祐紀, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 慢性上咽頭炎を疑われたIgA腎症患者に対する上咽頭擦過療法の効果, 第37回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大阪府. 2/27~29, 2019.
- PD19009: 仲吉博紀, 真栄田裕行, 嘉陽祐紀, 比嘉朋代, 鈴木幹男: 好酸球性副鼻腔炎術後経過中に好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を発症した1例. 第37回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大阪府. 2/27~29, 2019.
- PD19010: 鈴木幹男: 勤務医の働き方改革 他職種へのタスクシフト 琉球大学における働き方改革への取り組み. 沖縄県医師会勤務医部会講演会, 沖縄県. 3/4, 2019.
- PD19011: 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 仲宗根和究, 鈴木幹男: 経頭蓋直流電気刺激を用いた内転型痙攣性発声障害に対する音声改善の試み. 第31回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 福岡県. 3/7~8, 2019.
- PD19012: 喜瀬乗基, 梅崎俊郎, 井口貴史, 松原尚子, 坂梨史典, 垣吉正澄: 喉頭筋繊維芽細胞性腫瘍が疑われた声帯隆起性病変の1例. 第31回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 福岡県. 3/7~8, 2019.

- PD19013: 仲宗根和究, 喜瀬乗基, 喜友名朝則, 又吉宣, 比嘉麻乃, 鈴木幹男: 当科における嚥下外来の動向. 第 42 回日本嚥下医学会総会ならびに学術講演会, 福岡県. 3/8~9, 2019.
- PD19014: 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 鈴木幹男: 痙攣性発声障害における脳機能異常の検討 ~functional MRI を用いて~. 第 21 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京都. 3/15~16, 2019.
- PD19015: 喜瀬乗基, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 一側性声帯麻痺 (反回神経麻痺) における発声時脳活動の検討 ~functional MRI を用いて~. 第 21 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京都. 3/15~16, 2019.
- PD19016: 山下懐: 沖縄県のアレルギー性鼻炎. 北部地区学術講演会, 沖縄県. 3/28, 2019.
- PD19017: 江川愛祐美, 池上太郎, 鈴木幹男: 喉頭乳頭腫における HPV-6 および HPV-11 の E5b 遺伝子の発現細胞の同定. 琉球医学会, 沖縄県. 4/15~16, 2019.
- PD19018: 知名凜朔, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 顔の動きにおける脳活動 functionalMRI を用いた検討. 琉球医学会, 沖縄県. 4/15~16, 2019.
- PD19019: 堤田夏生, 李庸學, 村上大輔, 澤津橋基広, 中川尚志, 鈴木幹男: 声区における空気力学的動態についての検討. 琉球医学会, 沖縄県. 4/15~16, 2019.
- PD19020: 鈴木幹男: 頸部腫瘍の診察におけるピットフォール 良性・炎症. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 大阪府. 5/8~11, 2019.
- PD19021: 我那覇章, 山田悠祐, 東野哲也, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 近藤俊輔, 鈴木幹男: OTOG 遺伝子変異による軽中等度難聴. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 大阪府. 5/8~11, 2019.
- PD19022: 平川仁, 山下懐, 上原貴行, 比嘉朋代, 當山昌邦, 嘉陽祐紀, 鈴木幹男: DNA 修復酵素遺伝子多型と頭頸部癌の予後予測. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 大阪府. 5/8~11, 2019.
- PD19023: 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 平塚宗久, 鈴木幹男: 一側性声帯麻痺術前後の脳活動の検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 大阪府. 5/8~11, 2019.
- PD19024: 山下懐, 平川仁, 上原貴行, 比嘉朋代, 當山昌那, 嘉陽祐紀, 與那原由里加: 動注化学放射線療法後に手術を行った T3、T4 上顎洞扁平上皮癌の組織学的治療効果判定の検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 大阪府. 5/8~11, 2019.
- PD19025: 比嘉輝之, 近藤俊輔, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 超高精細 CT を用いたアブミ骨手術症例の検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 大阪府. 5/8~11, 2019.
- PD19026: 島袋拓也: 漢方薬により軽快したリンパ管腫の症例. 第 65 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄県. 5/22, 2019.
- PD19027: 喜瀬乗基: 声帯委縮に対する漢方治療の役割. 第 65 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄県. 5/22, 2019.
- PD19028: 鈴木幹男: 小児の気道異物の取り扱い: 耳鼻咽喉科の立場から. 第 14 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 福岡県. 5/23~24, 2019.

- PD19029: 鈴木幹男: きこえるって素晴らしい. でいご会総会, 沖縄県. 5/25, 2019.
- PD19030: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 顔面神経減荷術を施行した外傷性顔面神経麻痺症例. 第42回日本顔面神経学会, 大阪府. 5/30~31, 2019.
- PD19031: 真栄田裕行, 嘉陽祐紀, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 上原貴行, 山下懐, 平川仁, 鈴木幹男: 当科における頭頸部原発不明癌の検討. 第43回日本頭頸部癌学会, 石川県. 6/13~14, 2019.
- PD19032: 平川仁, 山下懐, 上原貴行, 安慶名信也, 上里迅, 金城秀俊, 真栄田裕行, 鈴木幹男: DNA 修復酵素遺伝子多型による導入化学療法の効果予測. 第43回日本頭頸部癌学会, 石川県. 6/13~14, 2019.
- PD19033: 安慶名信也, 平川仁, 真栄田裕行, 鈴木幹男, 平安名常一: 頭頸部扁平上皮癌再発例に対する動注療法の検討. 第43回日本頭頸部癌学会, 石川県. 6/13~14, 2019.
- PD19034: 嘉陽祐紀, 真栄田裕行, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 鈴木幹男: 下咽頭に発生した紡錘細胞癌に対するニボルマブの効果. 第43回日本頭頸部癌学会, 石川県. 6/13~14, 2019.
- PD19035: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 鈴木幹男: 中耳腔進展を伴う髄膜腫の2例. 第81回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 愛知県. 6/27~28, 2019.
- PD19036: 上里迅, 島袋拓也, 照喜名玲奈, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 特異な経過を示した舌咽神経痛の1症例. 第81回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 愛知県. 6/27~28, 2019.
- PD19037: 金城賢弥, 山下懐, 上原貴行, 比嘉朋代, 鈴木幹男: Carotidynia の1例. 第34回九州連合地方部会 学術講演会, 福岡県. 7/13~14, 2019.
- PD19038: 仲吉博紀, 上里迅, 金城秀俊, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 下歯肉癌に対して長期ニボルマブ投与を継続している1例. 第34回九州連合地方部会 学術講演会, 福岡県. 7/13~14, 2019.
- PD19039: 山元朝仁, 與那原由里加, 安慶名信也, 平川仁, 鈴木幹男: 耳下腺ワルチン腫瘍に合併した悪性リンパ腫の一例. 第34回九州連合地方部会 学術講演会, 福岡県. 7/13~14, 2019.
- PD19040: 平塚宗久, 喜瀬乗基, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 顔面神経麻痺症例の脳機能解析~functional MRI を用いて~. 第37回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 大阪府. 8/25, 2019.
- PD19041: 杉田早智子, 鈴木幹男: 両側高度感音性難聴を伴うブタ連鎖球菌性髄膜炎の一例. 第7回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会, 三重県. 9/5~6, 2019.
- PD19042: 比嘉朋代, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 超高齢者の顎下部多形型脂肪肉腫の一症例. 第32回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会, 大分県. 9/12~13, 2019.
- PD19043: 嘉陽祐紀, 真栄田裕行, 上里迅, 比嘉朋代, 杉田早知子, 鈴木幹男: 顎下腺腺様嚢胞癌肺転移に対するニボルマブの投与一心肺停止蘇生後における使用経験. 第32回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会, 大分県. 9/12~13, 2019.

- PD19044: 山下懐, 上原貴行, 比嘉朋代, 與那原由里加, 鈴木幹男: 当科で治療した上顎洞以外に発生した鼻副鼻腔癌の検討. 第 58 回 日本鼻科学会 総会・学術講演会, 東京都. 10/3~5, 2019.
- PD19045: 上原貴行, 山下懐, 比嘉朋代, 與那原由利加, 鈴木幹男: 当科における鼻出血症例の検討. 第 58 回 日本鼻科学会 総会・学術講演会, 東京都. 10/3~5, 2019.
- PD19046: 比嘉朋代, 上原貴行, 山下懐, 鈴木幹男: 当科における孤立性蝶形骨洞病変の臨床的検討. 第 58 回 日本鼻科学会 総会・学術講演会, 東京都. 10/3~5, 2019.
- PD19047: 與那原由里加, 山下懐, 上原貴行, 平塚宗久, 鈴木幹男: 当科で経験した Glomangiopericytoma の二例. 第 58 回 日本鼻科学会 総会・学術講演会, 東京都. 10/3~5, 2019.
- PD19048: 赤澤幸則, 近藤俊輔, 比嘉輝之, 我那覇章, 鈴木幹男: 当科における中耳真珠腫 Stage3 症例の検討. 第 29 回 日本耳科学会 総会・学術講演会, 山形県. 10/10~12, 2019.
- PD19049: 比嘉輝之, 近藤俊輔, 赤澤幸則, 我那覇章, 鈴木幹男: 当科における鼓室硬化症に対する鼓室形成術の検討. 第 29 回 日本耳科学会 総会・学術講演会, 山形県. 10/10~12, 2019.
- PD19050: 近藤俊輔, 比嘉輝之, 赤澤幸則, 鈴木幹男, 我那覇章: 当科におけるウィルス性高度顔面神経麻痺症例の検討. 第 29 回 日本耳科学会 総会・学術講演会, 山形県. 10/10~12, 2019.
- PD19051: 喜友名朝則, 喜瀬乗基: 右声帯麻痺における発声時脳活動の検討, 第 64 回 日本音声言語医学会総会・学術講演会, 埼玉県. 10/17~18, 2019.
- PD19052: 真栄田裕行, 嘉陽祐紀, 金城秀俊, 上里迅, 安慶名信也, 平川仁, 鈴木幹男: 肺癌患者における開胸下肺葉切除と頸部操作による腺腫様甲状腺腫摘出の同時手術例. 第 52 回日本内分泌外科学会学術大会 (旧日本甲状腺外科学会学術集会), 東京都. 10/17~18, 2019.
- PD19053: 安慶名信也, 金城秀俊, 上里迅, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 甲状腺分化癌における遠隔転移症例の検討. 第 52 回日本内分泌外科学会学術大会 (旧日本甲状腺外科学会学術集会), 東京都. 10/17~18, 2019.
- PD19054: 上里迅, 金城秀俊, 安慶名信也, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 副甲状腺悪性腫瘍を疑う臨床経過を示した甲状腺良性疾患の 2 症例. 第 52 回日本内分泌外科学会学術大会 (旧日本甲状腺外科学会学術集会), 東京都. 10/17~18, 2019.
- PD19055: 赤澤幸則, 鈴木幹男: 当科における中耳真珠腫に伴う迷路瘻孔症例の検討. 第 78 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 富山県. 10/23~25, 2019.
- PD19056: 平川仁: 頭頸部癌における予後予測因子の研究. 第 183 回琉球医学会例会, 沖縄県. 10/29, 2019.
- PD19057: 池上太郎: 研究の面白さとその魅力: 身近なものを使って遺伝子を取り出してみよう!. 第 21 回附中夢講座, 静岡県. 11/1~3, 2019.

- PD19058: 喜瀬乗基: 嚥下機能検査で診断し得た他科疾患の2症例. 第66回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄県. 11/20, 2019.
- PD19059: 東江教恵: 頭頸部癌術後患者に対する摂食嚥下リハビリテーション専用ベットの使用経験. 第66回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 沖縄県. 11/20, 2019.
- PD19060: 金城秀俊, 安慶名信也, 金城賢弥, 喜瀬乗基, 上里迅, 喜友名朝則, 真栄田裕行, 鈴木幹男: 頸部から縦隔に連なる巨大成熟奇形腫の1例. 第71回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 栃木県. 11/28~29, 2019.
- PD19061: 喜瀬乗基, 井口貴史, 松原尚子, 梅崎俊郎: 音声障害を呈した多発喉頭嚢胞の一例. 第71回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 栃木県. 11/28~29, 2019.
- PD19062: 喜友名朝則, 喜瀬乗基, 又吉宣, 鈴木幹男: 声門閉鎖術における術後合併症の検討. 第71回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 栃木県. 11/28~29, 2019.

A. 研究課題の概要

1. 臨床精神神経薬理学に関する研究

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

1) 治療 2 週目の LTG 血漿濃度高値は LTG による皮疹発現の危険因子である

LTG による皮疹は約 10% に出現し、LTG 治療中断の最も多い原因である。LTG の初期高投与量、早い投与量増量、LTG の代謝を阻害するバルプロ酸併用などがその危険因子であることから、治療初期の LTG 高濃度が皮疹発現と関連する可能性がある。そこで、皮疹発現と治療開始 2 週目の LTG 血漿濃度との関連を 84 例で前向きに検討した。その結果、皮疹群 (6 例) では非皮疹群 (78 例) と比較し LTG 血漿濃度が有意に高値であり、ROC 解析では LTG 血漿濃度 $4.38 \mu\text{mol/L}$ 以上で有意に皮疹発現が予測可能であった。以上より、投与初期の LTG 血漿濃度高値が LTG による皮疹発現と関連し、LTG 血漿濃度 $4.38 \mu\text{mol/L}$ 以上が閾値であることが示唆された。この研究は Therapeutic Drug Monitoring に受理された。

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

血液脳関門には LTG の主要代謝酵素である UGT2B7 が存在し、その遺伝子多型は酵素活性に影響を与えることが報告されている。我々は難治性うつ病性障害 55 例で

LTG 強化療法の治療反応性と UGT2B7 -161C>T および 372A>G 遺伝子多型との関連を検討した。すると、UGT2B7 372A>G の A/A (32 例) は A/G および G/G (23 例) と比較し、症状改善率が有意に高値であった。したがって、UGT2B7 372A>G が難治性うつ病性障害の治療反応性に少なくとも部分的に影響する可能性が示唆された。

3) 難治性うつ病性障害に対する LTG 強化療法において ABCG2 C421A が LTG 血漿濃度に与える影響
肝臓、小腸など多くの組織に LTG を基質とする ATP binding cassette transporter G2 (ABCG2) が存在する。ABCG2 は LTG の排出に関係するが、ABCG2 にはその活性を規定する ABCG2 C421A が存在する。そこで、LTG 強化療法で治療中の日本人難治性うつ病性障害 109 例で ABCG2 C421A が LTG 血漿濃度に与える影響を検討した。しかし、LTG の代謝を阻害する VPA の併用を考慮しても、C/C、C/A、A/A の 3 群で LTG 血漿濃度に差はなかった。この結果より、LTG 強化療法中の難治性うつ病性障害患者で ABCG2 C421A は LTG 血漿濃度に影響を与えず、遺伝子同定により LTG 至適投与量を決定できないことが示唆された。

4) 難治性うつ病性障害に対する LTG 強化療法の治療反応性と ABCG2 C421A 遺伝子多型との関連
前述した ABCG2 は血液脳関門にも存在し、脳から LTG の汲み出しを行っている。我々は難治性うつ病性障害 55 例で LTG 強化療法の治療反応性と ABCG2 C421A 遺伝子多型との関連を検討した。しかし、C/C (27 例)、C/A (23 例)、A/A (5 例) の 3 群で症状改善率および反応者/非反応者比に差はなかった。よって、ABCG2 C421A 遺伝子多型は難治性うつ病性障害における LTG 強化療法の治療反応性に影響を与えないことが示唆された。

5) LTG 強化療法による難治性うつ病性障害強化療法治療反応性と AMPA 受容体 GRM2 遺伝子多型との関連性について
LTG の抗うつ効果は AMPA 受容体の機能調節を介してい

る可能性が動物実験で報告されている。また、ヒト AMPA 受容体をコードする GRM2 遺伝子には受容体機能に影響を与える可能性のある多型性が報告されている。我々は、難治性うつ病性障害 55 例で LTG 強化療法の治療反応性に GRM2 遺伝子多型が関連するかどうかを検討した。rs1287957 多型および rs4687771 多型を検索し、前者で T/T(33 例)、T/C(17 例)、C/C(5 例)、後者で T/T(28 例)、T/A(22 例)、A/A(5 例)を同定したが、いずれも 3 群でも症状改善率に差はなかった。この結果から、AMPA 受容体の GRM2 遺伝子多型は、LTG 強化療法の治療反応性に影響を与えないことが示唆された。

2)～5)の研究は、第 29 回日本臨床精神神経薬理学会にて報告した。

2. 臨床心理学・精神病理学・社会精神医学分野における研究

精神疾患に対する治療法の一つに精神療法（心理療法）がある。近年、精神療法の治療効果研究も数多く実施され、「どのような疾患に」、「どのような精神療法が」、「どの程度効果的であるのか」については、実証的なデータによって説明することが可能となってきた。一方で、こうした臨床試験の結果のみに基づく治療法を選択することとなり、真に効果を発揮することはできない。そこで、「どのような人に」、「どのような精神療法を逃えることが」、「どの程度効果的であるのか」についても検証する必要がある。こうした問題意識に基づき、当講座では、複数の個人差変数（病前気質や情報処理スタイル）に焦点を当て、症状の程度や疾患、治療技法との関連および因果関係について検討を進めている。臨床心理学・精神病理学グループとして精神疾患の病態特性の詳細な解明に取り組んでいる。とくに、「抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討（基盤 C）」、「うつからの回避的な認知・行動パターンによるうつ病の再分類と治療アプローチの開発（若手 B）」という二つの研究プロジェクトでは、科研費の補助を受け、体系的に研究を行っている。

また、自殺予防対策は、国民・国家にとって喫緊の課題であり、メンタルヘルスや精神疾患の予防・治療の両輪が、その対策の主軸にもなる。当講座では、一般住民を

はじめ、広くゲートキーパーの要請に資する講演・啓発・研修活動を行っており、こうした実践活動が、「本当に役に立つ」ゲートキーパーを要請できているのか否かを、実証的な見地から検証している。

1) TEMPS-A / MPT 気質評価の臨床応用可能性に関する研究

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

症例対照研究では、一般健常人とうつ病性障害・双極性障害に罹患している者との病前気質を比較した。健常群 531 名、大うつ病性障害 (MDD) 131 名、双極 II 型障害 (BD II) 31 名、双極 I 型障害 (BD I) 12 名に TEMPS-A/MPT バッテリーを施行した。その結果、①循環、不安、メランコリー気質は、気分障害群が全般に高い、② BD II は MDD より循環気質が高い、③ BD II と BD I との間には有意差が見られないことが分かった。ただし、③については BD I の症例が少ないため、今後は症例数を追加して検討する必要がある。本研究は、Journal of Affective Disorders 誌に投稿準備中である。

2) 曖昧さへの態度が抑うつ・不安症状に及ぼす影響
曖昧さへの態度とは、“曖昧な刺激の処理において生じる、認知的・情緒的反応パターン”と定義され（西村, 2007）、心理的不適応との関連が示されている。実際、心理的不適応を引き起こすストレスの多くは、個人特性、環境、文脈、時期などによって、肯定的とも否定的とも捉えられる曖昧なものが多い。そのため、心理的不適応を引き起こすメカニズムにおいて、曖昧さへの態度を含めた、曖昧刺激に対する情報処理過程は重要な役割を担っており、心理的不適応との関連を明らかにすることは意義深い（e. g., McEvoy & Mahoney, 2011）。平成 31 年・令和元年度は、曖昧さへの態度を測定する自記式質問紙である ATAS (Enoki et al., 2018) と、

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

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

3) 抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討

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

そこで我々は、抑うつ性混合状態の定量的評価法を開発し、それらを用いて本病態の実質的な頻度や重症度分布を明らかにする研究を実施している。本評価法の開発に引き続き、混合状態の神経免疫や神経生理などの生物学的基盤からみた特異性を併せて検討する。最終的に、抑うつ性混合状態の合理的な評価基準と治療戦略を策定することを目的とする。

平成 30 度は、うつ状態で来院・受診した患者 154 名を対象に、抑うつ性混合状態の定量的評価法（Assessment for Depressive Mixed State-12: DMX-12）を施行し、DMX-12 の因子構造や症状分布、既存の混合状態の病態や診断基準との関連を検討した。その結果、DMX-12 は 3 因子構造（内発的な不安定さ、脆弱な応答性、破壊的感情/行動）であることが示された。とくに、脆弱な応答性は高得点者が多く、うつ状態患者に比較的非特異的に認められる症状であることが窺えた。また、破壊的感情/行動は低得点者の方が多く、うつ状態患者の症状特性としては特殊性が高いことが窺えた。本成果は国際誌で

報告した。（Shinzato et al., 2019 Neuropsychiatr Dis Treat）

また本研究の対象となったうつ状態患者は、既存の診断基準（Benazzi, 2007; APA, 2013）によれば、5~17%が混合状態に当てはまることが示された。こうした患者は、DMX-12 の得点（I-T 相関により抽出された 6 項目：DMX-6 得点）によって、75%程度の感受性で識別が可能であることも示され、一定のスクリーニング能も有することが示された。

臨床背景の詳細なプロフィール（自閉症スペクトラム特性、自殺関連行動）、病前気質、精神症状、神経栄養因子（BDNF）および炎症性サイトカイン（IL-1 β , IL-6, TNF- α ）、近赤外スペクトロスコピー（NIRS）のデータとの関連についても検証を予定している。成果の一部は日本精神神経学会及び九州精神神経学会にて発表を行った。現在国際誌に投稿予定である。

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

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

一部の成果は、すでに国際誌に発表され、学位論文を取得している（Fukuhara et al., 2012 Ryukyu Medical Journal 誌; Yakushi et al., 2017 BMC Health Services Research 誌）。他の成果についても、すでに投稿および投稿準備中である（Kuba et al., in preparation; Nakamoto et al., in preparation; Tanaka et al., in preparation）。これまでの成果を活かし、今後は、より洗練された内容のゲートキーパー養成プログラムを開発し、その普及・評価を進めていく予定である。

5) 前駆期統合失調症病理の研究

統合失調症は顕在発症前の早期介入の重要性が示唆されている。前駆期として、at risk mental state (ARMS) や初期統合失調症 (中安、1990) が存在する。若年層を対象とした前駆状態を含めた統合失調症スペクトラムを有する病態に関して、その精神病理学や症候学的分布の詳細にはまだ不明な点が多く、診断、治療反応、経過や予後を含めた包括的な研究もまだ少ないのが現状である (Tiffin & Welsh、2013)。

当科を初診した20歳未満の患者のうち、診療録より統合失調症・精神病・ARMS・PLEsの関連語を含む症例を

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Suzuki T, Mihara K, Nagai G, Kagawa S, Nakamura A, Nemoto K, Kondo T: Relationship Between UGT1A4 and UGT2B7 Polymorphisms and the Steady-State Plasma Concentrations of Lamotrigine in Patients With Treatment-Resistant Depressive Disorder Receiving Lamotrigine as Augmentation Therapy. <i>Ther Drug Monit</i> 41(1): 86-90, 2019.	(A)
OI19002:	Enoki H, Koda M, Nishimura S, Kondo T: Effects of attitudes towards ambiguity on subclinical depression and anxiety in healthy individuals. <i>Health Psychol Open</i> 5; 6(1), 2019. doi: 10.1177/2055102919840619.	(A)
OI19003:	Shinzato H, Koda M, Nakamura A, Kondo T: Development of the 12-item questionnaire for quantitative assessment of depressive mixed state (DMX-12). <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 15: 1983-1991, 2019.	(A)
OD19001:	榎木宏之: 精神科急性期病棟入院時の心理教育プログラムにおける疾病及び薬物の知識の変化が退院後の外来通院期間に及ぼす影響. <i>九州神経精神医学</i> 65(1): 26-32, 2019.	(B)
OD19002:	榎木宏之: 精神科病院における入院長期化の予測因子に関する研究～精神科リハビリテーション行動評価尺度(REHAB)を用いた社会機能における後方視的研究～, <i>精神医学</i> 61(8): 955-963, 2019.	(B)
総説		
RD19001:	甲田宗良: 気分変動へのCBTp-気分変動(mood swing)に対するCBT. <i>臨床心理学</i> 19(2): 157-160, 2019.	(B)
RD19002:	近藤毅: うつ病の寛解・回復後の治療: 再発予防に向けた薬物維持療法と減薬・休薬の基準. <i>臨床精神薬理</i> 22(8): 783-790, 2019.	(B)

国内学会発表

- PD19001: 大田一木, 新里輔鷹, 畑本章吾, 玉城祐一郎, 島袋盛洋, 外間宏人, 近藤毅: ステロイド精神病との鑑別に難渋した一例. 第40回沖繩精神神経学会. 南風原町. 2/9, 2019.
- PD19002: 榎木宏之, 利根川義昭, 小渡敬: 統合失調症患者の入院の長期化は何をもって予測できるのか?. 第40回沖繩精神神経学会. 南風原町. 2/9, 2019.
- PD19003: 松隈憲吾, 島袋盛洋, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 琉球大学医学部附属病院精神神経科における2018年の外来新患および新規入院患者の報告(認知症疾患センターの活動報告). 第40回沖繩精神神経学会. 南風原町. 2/9, 2019.
- PD19004: 畑本章吾, 大田一木, 玉城祐一郎, 新里輔鷹, 島袋盛洋, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 家族心理教育により、復職へとつながった統合失調症の初発の一例. 第40回沖繩精神神経学会. 南風原町. 2/9, 2019.
- PD19005: 榎木宏之, 利根川義昭, 小渡敬: 統合失調症患者の入院の長期化は何をもって予測できるのか?~精神科リハビリテーション行動評価尺度(Rehab)を用いた後方視的研究~. 第40回沖繩精神神経学会. 南風原町. 2/9, 2019.
- PD19006: 栗原雄大, 前上里泰史, 新城架乃, 石橋孝勇, 新里輔鷹, 甲田宗良, 中井美紀, 大鶴卓, 近藤毅: 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)を用いた, アルコール依存症患者の認知機能の評価. 第115回日本精神神経学会. 新潟市. 6/20-22, 2019. 精神神経学雑誌(0033-2658)2019 特別号 Page S750.
- PD19007: 高松岳矢, 柳久美子, 小金渕佳江, 李俊錫, 原田綾乃, 伊佐睦美, 服部功太郎, 早川朋子, 原央子, 馬目陽子, 長谷川実奈美, 岡野ジェイムス洋尚, 功刀浩, 近藤毅, 木村亮介, 要匡, 松下正之: 双極性障害・反復性うつ病多発家系の強い遺伝要因の探索. 第115回日本精神神経学会. 新潟市. 6/20-22, 2019. 精神神経学雑誌(0033-2658)2019 特別号 Page S603.
- PD19008: 新里輔鷹, 栗原雄大, 石橋孝勇, 甲田宗良, 中村明文, 近藤毅: 抑うつ性混合状態と自閉スペクトラム症との関連. 第115回日本精神神経学会. 新潟市. 6/20-22, 2019. 精神神経学雑誌(0033-2658)2019 特別号 Page S594.
- PD19009: 石橋孝勇, 島袋盛洋, 近藤毅: 20歳未満の統合失調症関連障害の後方視的分析. 第115回日本精神神経学会. 新潟市. 6/20-22, 2019. 精神神経学雑誌(0033-2658)2019 特別号 Page S458.
- PD19010: 榎木宏之: 曖昧さへの態度の臨床への応用可能性-自閉スペクトラム症特性と曖昧さへの態度-【公募シンポジウム われわれは“曖昧な世界”にいかに向き合うのか?-曖昧さ研究の新たな展開をめざして-】. 日本心理学会第83回大会. 大阪. 9/11-13, 2019.
- PD19011: 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 香川祥子, 根本健二, 三原一雄, 近藤毅: 難治性うつ病性障害に対するラモトリギン強化療法患者において ABCG2 C421A がラモトリギン血漿濃度に与える影響. 第49回日本臨床精神神経薬理学会・第29回日本神経精神薬理学会 抄録集: Page154, 2019.
- PD19012: 香川祥子, 鈴木毅, 永井五洋, 中村明文, 根本健二, 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 UGT1A4

- 及び UGT2B7 遺伝子多型との関連. 第 49 回日本臨床精神神経薬理学会・第 29 回日本神経精神薬理学会 抄録集: Page154, 2019.
- PD19013: 中村明文, 永井五洋, 香川祥子, 鈴木毅, 根本健二, 三原一雄, 近藤 毅: 難治性うつ病性障害に対する lamotrigine 強化療法の治療反応性と ABCG2 C421A 遺伝子多型との関連. 第 49 回日本臨床精神神経薬理学会・第 29 回日本神経精神薬理学会 抄録集: Page154, 2019.
- PD19014: 永井五洋, 鈴木毅, 香川祥子, 中村明文, 根本健二, 三原一雄, 近藤 毅: lamotrigine による難治性うつ病性障害強化療法の治療反応性と AMPA 受容体 GRM2 遺伝子多型との関連性について. 第 49 回日本臨床精神神経薬理学会・第 29 回日本神経精神薬理学会 抄録集: Page159, 2019.
- PD19015: 堀田洋, 近藤毅: 複雑性 PTSD 患者に対する手動処理の有効性の後方視的調査研究. 第 122 回日本小児精神神経学会. 福井市. 11/2-3, 2019.
- PD19016: 近藤毅: 初診時に精神病症状を呈する 20 歳未満の患者の特徴. 第 60 回日本児童青年精神医学会. 宜野湾市. 12/5-7, 2019.
- PD19017: 石橋孝勇: 地域に留まったまま小児科医から児童精神科医になる方法 -小児科・精神科両方の後期研修を経験した者からの提言- 【シンポジウム 児童精神科領域における地域完結型の人材育成に向けて】. 第 60 回日本児童青年精神医学会. 宜野湾市. 12/5-7, 2019.
- PD19018: 守谷健慈, 甲田宗良, 近藤毅: 社交不安障害と家族歴との関係について -気質傾向の比較から-. 琉球医学会誌 38(1-4): 124, 2019.
- PD19019: 松本英之, 甲田宗良, 近藤毅: 小児期逆境体験が統合失調症の気質傾向に及ぼす影響. 琉球医学会誌 38(1-4): 113, 2019.
- PD19020: 伊佐賢悟, 新里輔鷹, 近藤毅: 初診時うつ病エピソードで受診する患者の臨床的背景と過去の自殺関連行動との関連について. 第 72 回九州精神神経学会. 長崎市. 12/12-13, 2019.
- PD19021: 稲村靖彦: mECT の合併症としてたこつぼ型心筋症を発症した一例. 第 72 回九州精神神経学会. 長崎市. 12/12-13, 2019.

A. 研究課題の概要

1. 生活習慣病の感受性遺伝子探索(前田士郎, 今村美菜子, 松波雅俊)

バイオバンクジャパンの試料を用いて, 理化学研究所において2型糖尿病, 糖尿病腎症, 糖尿病網膜症のゲノムワイド関連解析を行っている。2型糖尿病患者約1.5万人, 対照約2.5万人について700万カ所以上の1塩基多型(SNP)を解析し, 2型糖尿病に関しては既報の25領域を含む42候補領域を同定しさらに検証を進めた結果7カ所の新規2型糖尿病感受性領域を同定した。さらに大規模な解析により28領域を同定した(Suzuki K, et al Nat Genet, 2019) 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おり。腎症に関する1領域, 糖尿病網膜症に関する2領域を同定した。さらに海外共同研究によりスタチン服用者における冠動脈疾患, 糖尿病腎症, 糖尿病網膜症(Vuori N et al. Diabetes, 2019, Pollack S et al. Diabetes, 2019)の感受性ゲノム領域同定を行った

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

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

しかしながら, 現在の沖縄県では特に若年~壮年者の肥満傾向が強く, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧症, 心筋梗塞・脳梗塞などの致死性の血管病の罹患率が急増しており, 深刻な状況を呈している。

一方, ヒトゲノムに関する情報整備, 研究は今世紀に入

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

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

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

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

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価
ランク

著書

- BI19001: Minako Imamura, Momoko Horikoshi, Shiro Maeda. (2019) Genome-Wide Association Study for Type 2 Diabetes. Ttsuhiko Tsunoda, Toshihiro Tanaka, Yusuke Nakamura Editors, Genome-wide association studies. Springer Nature Singapore, 49-86 (A)

原著

- OI19001: Vuori N, Sandholm N, Kumar A, Hietala K, Syreeni A, Forsblom C, Juuti-Uusitalo K, Skottman H, Imamura M, Maeda S, Summanen PA, Lehto M, Groop PH; FinnDiane Study. CACNB2 Is a Novel Susceptibility Gene for Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes. Diabetes.68:2165-2174, 2019 (A)
- OI19002: Suzuki K, Akiyama M, Ishigaki K, Kanai M, Hosoe J, Shojima N, Hozawa A, Kadota A, Kuriki K, Naito M, Tanno K, Ishigaki Y, Hirata M, Matsuda K, Iwata N, Ikeda M, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Ikegawa S, Maeda S, Murakami Y, Wakai K, Tsugane S, Sasaki M, Yamamoto M, Okada Y, Kubo M, Kamatani Y, Horikoshi M, Yamauchi T, Kadowaki T. Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. Nat Genet. 51: 379-386, 2019 (A)
- OI19003: Pollack S, Igo RP Jr, Jensen RA, Christiansen M, Li X, Cheng CY, Ng MCY, Smith AV, Rossin EJ, Segrè AV, Davoudi S, Tan GS, Ida Chen YD, Kuo JZ, Dimitrov LM, Stanwyck LK, Meng W, Hosseini SM, Imamura M, Noursome D, Kim J, Hai Y, Jia Y, Ahn J, Leong A, Shah K, Park KH, Guo X, Ipp E, Taylor KD, Adler SG, Sedor JR, Freedman BI; Family Investigation of Nephropathy and Diabetes-Eye Research Group, DCCT/EDIC Research Group, Lee IT, H-H Sheu W, Kubo M, Takahashi A, Hadjadj S, Marre M, Tregouet DA, Mckean-Cowdin R, Varma R, McCarthy MI, Groop L, Ahlqvist E, Lyssenko V, Agardh E, Morris A, Doney ASF, Colhoun HM, Toppila I, Sandholm N, Groop PH, Maeda S, Hanis CL, Penman A, Chen CJ, Hancock H, Mitchell P, Craig JE, Chew EY, Paterson AD, Grassi MA, Palmer C, Bowden DW, Yaspan BL, Siscovick D, Cotch MF, Wang JJ, Burdon KP, Wong TY, Klein BEK, Klein R, Rotter JI, Iyengar SK, Price A, Sobrin L. Multiethnic Genome-wide Association Study of Diabetic Retinopathy using Liability Threshold Modeling of Duration of Diabetes and Glycemic Control. Diabetes. 68:441-456, 2019 (A)

総説

- RI19001: 前田 士郎 糖尿病合併症の遺伝素因の全容解明に向けての現状とこれから 内分泌・糖尿病・代謝内科 49(5): 343-350, 2019 (B)
- RI19002: 前田 士郎 糖尿病合併症進展の予測に遺伝情報をどうにかするか 内分泌・糖尿病・代謝内科 48(3): 198-205, 2019 (B)
- RI19003: 今村 美菜子, 前田 士郎 糖尿病網膜症の疾患感受性遺伝子 糖尿病 62(11):702-706, 2019 (B)

国際学会発表

- PI19001: Maeda S. Okinawa Bio-Information Bank Project Towards Future Precision Medicine. Academia Sinica OIST Joint Symposium 2019, Kunigami, Japan, 2019
- PI19002: Maeda S. Okinawa Bio-Information Bank Project Towards Future Precision Medicine. 4th INTERNATIONAL BIOMEDECAL INTERFACE SYMPOSIUM 2019, Taipei, 2019
- PI19003: Matsunami M, Imamura M, Koganebuchi K, Kimura R, Horikoshi M, Terao C, Kamatani Y, Ishida H, Maeda S. Genome-wide association studies for metabolic traits in the Ryukyu populations. American Society of Human Genetics 2019 Annual Meeting. Houston, U.S.A. October 2019
- PI19004: Imamura M, Matsunami M, Maeda S *In vivo* evaluation of a novel therapeutic target for type 2 diabetes identified through genome wide association study-based drug discovery. 55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Barcelona, Spain. September, 2019

国内学会発表

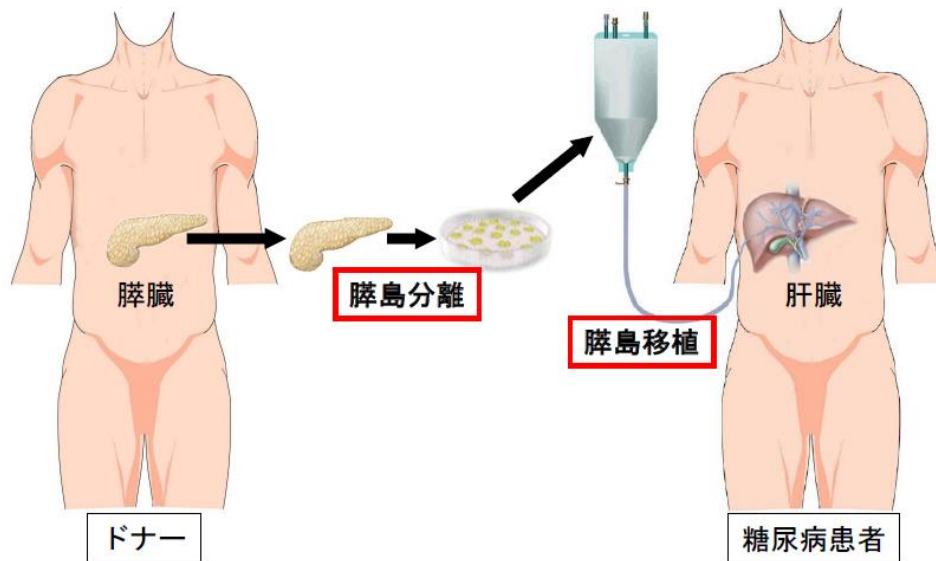
- PD19001: 松波 雅俊、今村 美菜子、小金渕 佳江、木村 亮介、寺尾 知可史、鎌谷 洋一郎、石田 肇、前田 士郎 沖縄バイオインフォメーションバンクの情報から琉球列島人の遺伝的多様性を探る 日本人類遺伝学会 第64回大会シンポジウム10 長崎、2019

A. 研究課題の概要

1. 細胞療法の臨床実施

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

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

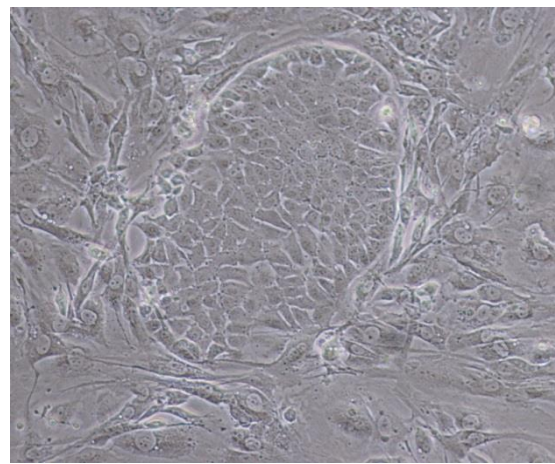
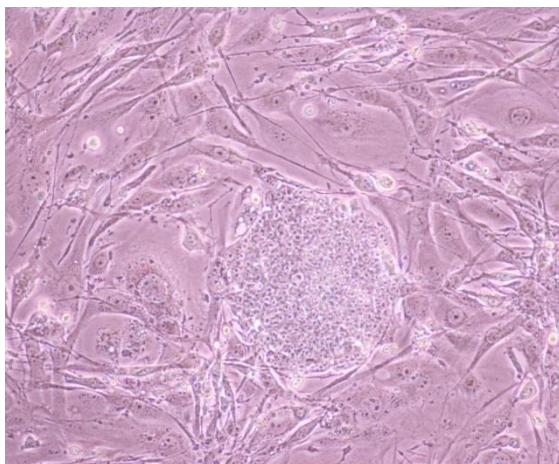


膵島移植

2. 幹細胞・再生医療研究

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

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

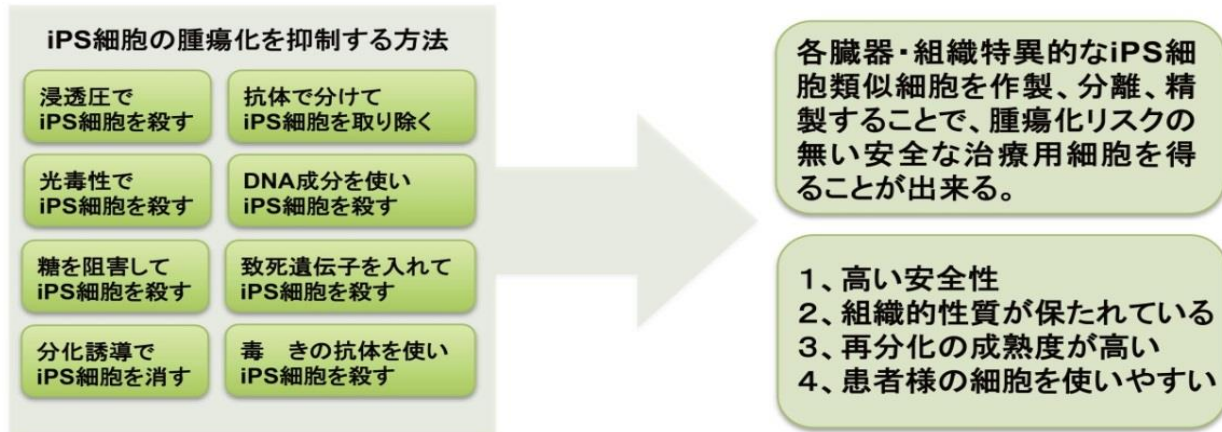


iPS 細胞(左)と iTS-P 細胞(右)

3. ES/iPS 細胞由来の分化誘導細胞中に残存する未分化細胞の除去方法の確立

ES/iPS 細胞から目的の細胞へ分化誘導しその細胞を臨床使用する場合、分化せずに残った未分化細胞がある

とその細胞が奇形腫形成などをおこす可能性があるため、ES/iPS 細胞の臨床応用化において大きな障壁となっています。我々の教室では分化した細胞の中から未分化細胞を取り除く方法を確立するための研究を進めています。



B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Ebi N, Hamada E, Tamaki Y, Kuwae K, Kitamura S, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M. A Novel Preservation Solution Containing a JNK Inhibitory Peptide Efficiently Improves Islet Yield for Porcine Islet Isolation. Transplantation. 2019 Feb;103(2):344-352.	(A)
OI19002:	Soda M, Saitoh I, Murakami T, Inada E, Iwase Y, Noguchi H, Shibasaki S, Kurosawa M, Sawami T, Terunuma M, Kubota N, Terao Y, Ohshima H, Hayasaki H, Sato M. Repeated human deciduous tooth-derived dental pulp cell reprogramming factor transfection yields multipotent intermediate cells with enhanced iPS cell formation capability. Sci Rep. 2019 Feb 6;9(1):1490.	(A)
OI19003:	Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, Noguchi H. A Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry-Based Proteomic Analysis of Primary Cultured Cells and Subcultured Cells Using Mouse Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. Stem Cells Int. 2019 Jan 10;2019:7274057.	(A)
OI19004:	Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Shapiro AMJ, Kin T. Induction of Expandable Tissue-Specific Progenitor Cells from Human Pancreatic Tissue through Transient Expression of Defined Factors. Mol Ther Methods Clin Dev. 2019 Jan 29;13:243-252.	(A)
OI19005:	Nishi Y, Murakami A, Murayama Y, Tsukahara N, Okamoto S, Nakachi S, Morichika K, Tamaki K, Noguchi H, Matsushita M, Karube KN, Fukushima T, Morishima S, Kishimoto H, Masuzaki H. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate bone marrow aplasia related with graft-versus-host disease in experimental murine models. Transpl Immunol. 2019 Aug;55:101205.	(A)
OI19006:	Kaitsuka T, Kojima R, Kawabe M, Noguchi H, Shiraki N, Kume S, Tomizawa K. A culture substratum with net-like polyamide fibers promotes the differentiation of mouse and human pluripotent stem cells to insulin-producing cells. Biomed Mater. 2019 Jun 19;14(4):045019.	(A)
OI19007:	Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Kitamura S, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, Noguchi H. Identification of Proteins Differentially Expressed by Adipose-	(A)

- derived Mesenchymal Stem Cells Isolated from Immunodeficient Mice.
Int J Mol Sci. 2019 May 30;20(11). pii: E2672.
- OI19008: Kuwae K, Miyagi-Shiohira C, Hamada E, Tamaki Y, Nishime K, Sakai M, (A)
Yonaha T, Makishi E, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H. Excellent
Islet Yields after 18-h Porcine Pancreas Preservation by Ductal
Injection, Pancreas Preservation with MK Solution, Bottle
Purification, and Islet Purification Using Iodixanol with UW
Solution and Iodixanol with MK Solution. J Clin Med. 2019 Sep
30;8(10). pii: E1561.
- OI19009: Inada E, Saitoh I, Kubota N, Iwase Y, Kiyokawa Y, Shibasaki S, (A)
Noguchi H, Yamasaki Y, Sato M. piggyBac Transposon-Based
Immortalization of Human Deciduous Tooth Dental Pulp Cells with
Multipotency and Non-Tumorigenic Potential. Int J Mol Sci. 2019 Oct
3;20(19). pii: E4904.
- 総説**
- RI19001: Noguchi H. Regulation of c-Jun NH(2)-Terminal Kinase for Islet (A)
Transplantation. J Clin Med. 2019 Oct 23;8(11). pii: E1763.

A. 研究課題の概要

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

脳機能の基盤である神経回路網の形成機構には不明な点が多い。特に(1)神経回路完成後の変化、(2)抑制性入力の変化に関しては、ほとんど知られていない。本研究では、加齢に伴い GABA 作動性の小脳プルキンエ細胞からの GABA 放出が徐々に減少・消失する遺伝子改変マウス (L7-VGAT マウス) を用いて、

神経回路形成後の入力変動に伴う小脳核に形成される抑制性シナプスの変化を形態学的に解析した。その結果、生後 13 か月齢 L7-VGAT マウスの小脳室頂核では、野生型と比較して、GABA/グリシン両方を伝達物質とする抑制性入力が増加していた。このことから、GABA 入力の消失によって、代償性にグリシン・GABA 両方を放出するシナプスが増加することが明らかになった。

以上の結果は、第 3 回 Ryudai-OIST Symposium にて発表し、Neuroscience 誌に受理された。掲載予定の 2020 年 2 月号の表紙に採用される予定である。

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

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

不明な点が多い。

マウス脊髄の発達過程における GlyT1 の発現変化を免疫組織化学法により検討し、神経終末及びアストロサイトにおける抑制性神経伝達物質の除去システムを総合的に解明することを試みた。その結果、胎齢 12 日では GlyT1 は、外套層に局在する放射状グリアに認められたが、前索に見られる GAT-3 とは異なっていた。胎齢 14 日には GlyT1 は、放射状グリアの突起に見られたが、GAT-3 は横方向に走る線維に見られた。胎齢 18 日以降には、GlyT1 と GAT-3 はアストロサイトに発現し、脊髄全体に見られた。GlyT2 との 2 重染色より、グリシン作動性神経終末が形成される以前に、GlyT1 が発現していた。これらの結果から、①グリシンと GABA のグリア細胞への取り込みは、放射状グリア上の異なる場所で行われ始める、②アストロサイトへの分化に伴い、アストロサイトの同じ場所に、グリシンも GABA も取り込まれるようになること、③グリシン作動性神経終末の形成以前にグリシン除去システムは準備されていることが示唆された。

以上の結果は、第 124 回日本解剖学会総会及び第 42 回日本神経科学会・第 62 回日本神経化学会合同大会、日本解剖学会第 75 回九州支部学術集会にて発表した。

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

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

1) 舌下神経、顔面神経損傷マウスを用いた解析

GABA のシナプス放出に関与する小胞型 GABA 輸送体 (VGAT)、GABA の作用を抑制性に導く K^+ -Cl⁻ 共輸送体 (KCC2) をノックアウトしたマウスのヘテロ接合体 (発現量がおよそ半分) を用いて、舌下神経ならびに顔面神経

切断・縫合モデルマウスを作製し、再生過程を解析した。その結果、VGAT ヘテロマウスでは再生が遅延し、逆にKCC2 ヘテロマウスでは、再生が促進されていた。このことから、GABA 放出と興奮性作用が神経再生を促進する可能性が示唆された。

2) 脛骨神経損傷マウスを用いた解析

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

以上の結果は、日本解剖学会第 75 回九州支部学術集会にて発表した。

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

坐骨神経軸索を緩く結紮した(50%程度)マウスを作製し、①運動機能(SFI)、②坐骨神経の組織、③脊髄前角における GABA 伝達を含む様々なマーカー分子の発現、④脊髄前角におけるミクログリアの時間的・空間的变化を解析した。その結果、以下の事が明らかになった。①運動機能は術後 3 日目に一気に低下し、その後 28 日目に向かって緩やかに回復した。②坐骨神経の正常軸索は術後 21 日目では完全変性し、28 日以降再生が進み、56 日ではほぼ完成していた。③前角運動ニューロンにおいて、運動神経のマーカーである ChAT 発現の急激な低下、KCC2 の有意な発現低下が認められ、56 日目に向けて緩やかに回復した。④CGRP、ガラニンの発現が増加し 28 日に正常化した。④ミクログリアが活性化され、28 日に正常化した。以上の結果から、結紮により、神経が完全に変性し、運動機能が著しく低下する。その期間、ミクログリアの活性化が惹起する KCC2 の発現低下により GABA 抑制性の減弱または興奮性へのシフトが起こる可能性が示唆された。坐骨神経の軸索は速やかに再生されるが、運動機能の回復は十分ではなく、筋萎縮なども含めた他の要因が影響していると考えられた。

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

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

以上の結果は、第 48 回内藤コンファレンスにて発表した。

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

胎児は母体を離れ外界に出たとき、オギャーと泣き、呼吸を始める。脳の延髄では、呼吸が正しく行われるよう、呼吸リズムを形成している。呼吸リズムは、胎児期から成熟期にかけて大きく変化していることが知られているが、なぜかはわかっていない。また、呼吸リズムが正しく刻まれるためには、GABA が抑制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

性スライス標本を作製し、人工脳脊髄液の K^+ を 8mM にして灌流すると、舌下神経核から細胞外電極により呼吸リズム性の発火 (respiration-related rhythmically activity: RRA) が記録できる。そこで、舌下神経核で観察される RRA は発達に伴って、そのリズム調節機構が変化するのではないかと考え、以下の点に注目して研究を行っている。周産期発達過程における RRA に関わる①GABA 作動性の神経活動の役割、②KCC2 の発現パターンとそれが担う $[Cl^-]_i$ についての経時的変化と相関を、電気生理学的手法及び組織学的手法を用いて検討している。現在までに、周産期の発達過程において、出生を境にして GABA は RRA の頻度減少から増加へ、KCC2 の阻害剤(DIOA)による $[Cl^-]_i$ の増加は RRA の頻度増加から減少へ転じることを明らかにした。

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

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

態計測学的方法の開発を試みている。

以上の結果は、日本解剖学会第 75 回九州支部学術集会にて発表した。

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

病原性レプトスピラは腎臓の尿管腔で増殖することが知られているが、尿管腔への詳細な移動経路は未だ知られていない。そこで、この移動経路とメカニズムを明らかにするために、尿管上皮培養・感染系における菌と上皮の相互作用を電子顕微鏡を使って調べた。

9. 受精しない異形精子の機能に関する研究 (大倉信彦)

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

巻き貝類の多くの種では、雄の精巣において形態の異なる二種類の精子(二型精子と呼ばれる)、すなわち、受精する正形精子と受精しない異形精子とを造ることが知られている。二型精子は雌性生殖道の中でも見分けることが可能であり、受精しない異形精子の役割を調べるための様々な実験が可能である。この様な異形精子の機能を調べることによって、受精しないその他大勢の精子の役割の一端が明らかにできると考え研究を進めている。雌性生殖道における二型精子の識別が特に容易な、淡水性巻き貝カワニナを用いて、交尾後の二型精子の動態を把握し、正形精子が雌の貯蔵部位で約半年間貯蔵されることを明らかにした(大倉信彦, 淡水貝類研究会第 23 回研究集会, 岐阜大学, 2018)。そこで、正形精子の長期生存に関与する正形精子貯蔵部位の微小環境の解析を試みている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		

- OI19001: Salim Sharopova, Paula Winklera, Rie Uehara, Aniello Lombardia, Lisa Halbhubera, Akihito Okabe, Heiko J. Luhmanna, Werner Kilb
Allopregnanolone augments epileptiform activity of an in-vitro mouse hippocampal preparation in the first postnatal week. *Epilepsy Research* 157: 106196, 2019. DOI: org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106196 (A)

国内学会発表

- PD19001: 清水千草, 平安山貴江, 小林しおり, 高山千利: 脊髄におけるグリシントランスporter 1 (GlyT1) の発達変化. 第 124 回 日本解剖学会総会・全国学術集会. 新潟(朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター). 2019 年 3 月 27 日～29 日.
- PD19002: 屋富祖司, 仲尾次未来, 三笥雅史, 安室真紀, 末吉恒一郎: 脳卒中片麻痺患者における運動錯覚の評価の妥当性. 第 20 回沖縄県理学療法学会大会. 沖縄(読谷文化センター). 2019 年 5 月 18 日～19 日.
- PD19003: 徳村友理, 宮平貴浩, 来間聖華, 仲宗根雄樹, 島袋啓, 又吉準也, 屋富祖司, 川門奈名恵, 安室真紀, 末吉恒一郎: 被殻出血患者における脳画像(出血量・CT 分類) から見た motor FIM との関係性. 第 20 回沖縄県理学療法学会大会. 沖縄(読谷文化センター). 2019 年 5 月 18 日～19 日.
- PD19004: 宮平貴浩, 徳村友理, 城間宣彰, 屋富祖司, 仲村実康, 安室真紀, 末吉恒一郎: 視床出血患者における脳画像(出血量・CT 分類) から見た motor FIM との関係性. 第 20 回沖縄県理学療法学会大会. 沖縄(読谷文化センター). 2019 年 5 月 18 日～19 日.
- PD19005: Chigusa Shimizu-Okabe, Ryuji Tomoyose, Kie Henzan, Shiori Kobayashi, Chitoshi Takayama: The expression pattern of glycine transporter 1 (GlyT1) during development in the spinal cord. NEURO2019 第 42 回日本神経科学大会, 第 62 回日本神経化学会大会. 新潟(朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター). 2019 年 7 月 25 日～28 日.
- PD19006: Chitoshi Takayama: Relationship between changes in GABAergic action and peripheral neuropathic pain after mouse tibial nerve injury. 第 48 回内藤コンファレンス「感覚系サイエンスの最前線-痛覚, 痒覚, 嗅覚, 味覚」. 北海道(シャトレーゼ ガトーキングダム サッポロ). 2019 年 10 月 8 日～11 日.
- PD19007: 屋富祖司, 仲尾次未来, 三笥雅史, 安室真紀, 末吉恒一郎: 脳卒中片麻痺患者における運動錯覚の評価の妥当性. 第 1 回九州理学療法学会大会. 鹿児島(かごしま県民交流センター). 2019 年 10 月 12 日～13 日.
- PD19008: 大倉信彦: 長期間精子を貯蔵する雌カワニナにおける, 精子貯蔵器官(受精嚢)の微小環境. 淡水貝類研究会第 25 回研究集会. 岐阜(岐阜大学). 2019 年 10 月 26 日.
- PD19009: 清水千草, 友寄竜司, 平安山貴江, 小林しおり, 岡部明仁, 高山千利: 脊髄発達過程におけるグリシントランスporter 1 (GlyT1) の発現変化. 日本解剖学会第 75 回九州支部学術集会. 福岡(九州歯科大学). 2019 年 11 月 9 日.

- PD19010: 安藤博之, 屋富祖司, 小坂祥範, 小林しおり, 大倉信彦, 清水千草, 高山千利: K⁺-Cl⁻-共輸送体(KCC2)の発現低下は, 脛骨神経損傷による運動障害を軽減する. 日本解剖学会第75回九州支部学術集会. 福岡(九州歯科大学). 2019年11月9日.
- PD19011: Shiori Kobayashi, Jeongtae Kim, Yuchio Yanagawa, Noboru Suzuki, Hiromitsu Saito, Chitoshi Takayama: Hyper-formation of GABA and glycine co-releasing terminals in the mouse cerebellar nuclei after deprivation of GABAergic inputs from Purkinje cells. 2019 The 3rd Ryudai-OIST Symposium. 沖縄(OIST). 2019年12月16日.

A. 研究課題の概要

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

HERV-HML6c14 はレトロウイルス型レトロトランスポゾンの1つであり、14q24.2に局在している。その発現はヒト胎盤で特異的に検出され、全長型およびスプライス型の転写物が確認されている。正常胎盤を用いたISHでは、その組織学的形態から絨毛の合胞体性栄養膜細胞と思われる細胞の核領域に転写物のシグナルが得られた。これらの実験結果および転写物の塩基配列解析では長くても164aaのタンパク読み取り枠しか検出されないことから、核内で機能する非翻訳RNA遺伝子であると予想された。タンパク読み取り枠の翻訳能に関しては、FLAGタグを指標としたCOS7およびHeLaでの発現解析で融合タンパクとして検出されないことが確認されている。

一方、ヒト絨毛癌由来の細胞株であるBeWoはForskolin処理により細胞融合が促進されることから長きにわたり合胞体性栄養膜細胞形成モデルとして用いられている。この細胞融合に伴ってHERV-HML6c14の転写が亢進する事が分かったことで、HERV-HML6c14はBeWoでの細胞融合に関与しているとの仮説を立てた。一方、Syncytin-1はHERV-HML6c14同様にヒト胎盤で特異的な発現を示すレトロウイルス型レトロトランスポゾンの1つであるが、そのBeWoでの発現には5' flanking領域に結合する転写因子GCMa/1の関与が大きいとされる。そこで、HERV-HML6c14のプロモーター領域のゲノム編集によりForskolin処理下でも転写亢進が抑制されるBeWo改変株の作製にむけた第一段階として、5' flankingのゲノム領域約1.6kbをDual-Luciferase Reporter Assayで解析中である。

A. 研究課題の概要

日本中世の健康危機 (石田肇)

日本の各時代の古人骨の寛骨から年齢を推定し、寿命を調べた。その結果、中世の早い時期(鎌倉時代)がもっとも寿命が短いピークになり、弥生時代や戦国時代と比べても短命であった。中世の後半は寒冷期で自然環境が厳しくなるが、社会環境の発展により、寿命が持ち直した可能性が示唆される。

戦没者遺骨同定研究 (石田肇)

戦没者世代の日本人歯牙エナメル質中の炭素及び酸素安定同位体比を分析し、第二次世界大戦時における日本と米国の遺体識別の方法論的検討を試みた。日本人歯エナメル質の炭素・酸素同位体比を先行研究にある米国人の同データと比較した。その結果、日本出身者集団とアラスカ州およびハワイ州を含む米国出身者集団間の判別は極めて高い正答率を示した。本手法は、戦場における日米戦没者の遺骨混合における両者の鑑別法として有効である可能性が示され、実際の応用例も出てきている。

幾何学的形態測定学を用いた三次元顔面形態の解析と遺伝率推定(木村亮介・小金洵佳江・石田肇)

顔面形態は、親子や一卵性双生児を見ると明らかなように遺伝する形質である。本研究では、一卵性双生児 51 組、同性の二卵性双生児・兄弟・姉妹 39 組を研究対象として、顔面形状を幾何学的形態測定学の手法を用いて解析し、主成分分析により得られた各主成分における遺伝率を求めることを目的とした。遺伝率の高い項目としては、顔面のサイズ(Centroid size: CS), PC1(顔面の高さ), PC3(顎の突出)などがあつた。一方、PC2(顔面の幅)は、共有環境の寄与の大きかつた。PC2はBMIとの関連が示唆されており、そのため環境要因の影響が強いと考えられた。

三次元医用画像を用いた現代人における頭蓋形態小変異の要因の解明(木村亮介・石田肇)

ヒトの頭蓋形態小変異は、骨の肉眼的観察により研究され、集団間の頻度差が報告されている。しかしながら、頭蓋形態小変異が生じる要因についてはいまだに不明な点が多い。今回、形態小変異の一因として骨の過形成が関係する可能性を検討するために、形態小変異と頭蓋骨厚との関連を調べた。治療目的で撮影された 241 名のコーンビーム CT 及びヘリカル CT 画像を用いて、観察可能であつた頭蓋形態小変異 4 項目(前顆突起、舌下神経管二分、床状突起間骨橋、頸静脈孔骨橋)の観察と、左右の Euryon 周囲の最薄部の頭蓋骨厚の計測を行なつた。年齢、性別や出身地域を共変数としてロジスティック回帰分析を行った結果、頭蓋形態小変異と頭蓋骨厚との有意な関連は認められなかつた。

EDAR の非同義多型と上顎第一小臼歯および下顎大白歯の歯根形態との関連(木村亮介・石田肇)

過去の人類学研究において、アジア集団において歯の形態にはシノドントおよびスングドントと呼ばれる二型が存在することが示されてきた。EDAR の非同義多型である 370V/A は、シャベル型切歯などの歯冠形態におけるアジア特異的な表現型と関連していることが示されているが、歯根形態との関連は調べられていなかった。本研究では、現代日本人頭蓋のコーンビーム CT データより、三次元的な歯根形態の調査を行い、EDAR 多型との関連について検討した。琉球大学医学部附属病院歯科口腔外科において治療目的でコーンビーム CT 撮影を行った患者 273 名(男性 104 名、女性 169 名)から同意を得て、DNA 抽出用の唾液を採取した。各被験者においてコーンビーム CT のスライス画像を精査し、上顎第一および第二小臼歯(UP1, UP2), 上顎第一および第二大臼歯(UM1, UM2)ならびに下顎第一および第二大臼歯(LM1, LM2)の歯根形態を分類した。EDAR 370V/A のジェノタイプピングは、Taqman 法にて行った。EDAR 370A アリルは、シノドントの特徴とされる UP1 の 1 歯根性、LM1 の 3 歯根性、LM2 の槌状根と関連していることが示された。ここで興味深いのは、370A アリルが、UP1 では歯根数を減

小さくさせるのに対し、LM1 では増加させ、LM2 では歯根の分離を妨げる効果をもっていることである。このような形態パターンの変化は、反応拡散(チューリング)モデルによって説明できるかもしれない。本研究の結果は、歯根における形態形成の分子メカニズムを解明する鍵の1つになり得る。

次世代シーケンシング技術を用いた野生生物のゲノミクス解析(木村亮介)

学内の共同研究者とともに、様々な生物種についてのゲノミクス解析を行っている。琉球列島におけるシロオビアゲハやインドネシア・スラウェシ島におけるメダカの集団遺伝学解析、あるいは病原性細菌であるレストスピラの河川における環境 DNA 解析などにおいて成果をあげ、論文が出版された。

付着生物ホヤの付着基質に対する特異性および着床後の行動に関する研究 (泉水奏)

原索動物のホヤは幼生時代には尾があり浮遊運動生活をおくっているが、変態時に環境中の何らかの基質へ付着し定着生活へと移行する。この時の基質の特性と付着変態との関係を調べている。様々な基質に対して幼生の付着選択性と基質の疎水性と親水性の関係を調べた結果、ホヤ幼生は親水性より疎水性の基質を選んで付着変態する傾向があることを明らかにしてきた。そして、その傾向はこれまで調べてきた *Phallusia*

philipinensis のみならずスジキレボヤに於いても同様の傾向が観察された。またホヤ幼生が全く付着しない親水性基質においても変態後、体壁の構成組織である皮嚢は付着伸長することから、幼生の付着時と変態後の成長期では、基質との関係は異なっているものと考えられる。

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

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

一方、無脊椎動物においては HE 染色標本のこれらの観察法による報告はすくない。そこで、刺胞動物、扁形

動物、軟体動物、棘皮動物、頭索動物、尾索動物といった無脊椎動物において、まずパラフィン包埋切片の HE 染色標本について蛍光顕微鏡観察をおこなった。その結果、褪色した標本においても組織構造が明瞭に観察された。また、ナメクジウオ(頭索動物)、イソギンチャク類、スナギンチャク類(刺胞動物)、ヒラムシ(扁形動物)、巻貝(軟体動物)、トリノアシ(棘皮動物)、群体ホヤ(尾索動物)といった多様な動物門において、通常の透過光では観察しづらい構造も、蛍光観察ではより明瞭に観察できた。これまで調べた動物門において無染色標本自体が蛍光(自家蛍光)発することから、HE 染色ではエオシンの蛍光と自家蛍光と合したものを観察していると考えられた。

琉球列島人の全ゲノム配列解析による集団形成史の解明 (小金淵佳江・木村亮介)

琉球列島は奄美諸島と沖縄諸島、先島諸島から成る南北約 1,200km にわたる日本列島南西に位置する島嶼である。琉球列島と本土日本は、全ゲノム SNP (Single Nucleotide polymorphism) 解析より異なる遺伝的背景があることが、すなわち集団形成の歴史が異なることが明らかになっている。さらに琉球列島内でも、島によって異なる集団形成史を持つことが示唆されている。また本土日本では稀であるが琉球列島でよく認められる疾患として成人 T 細胞白血病や古典的カポジ肉腫などがあり、このような地域特異的疾患にはその地域特有の遺伝要因と環境要因の双方が関与していると考えられる。そのため、琉球列島人の詳細な遺伝的背景を明らかにすることは、ヒト集団の成立過程を明らかにするとともに、疾患を理解するための基礎情報の構築に貢献できる。

そこで本研究では、琉球列島人の全ゲノム解析を用いた集団形成プロセスの解明を目的とし、沖縄諸島出身の25検体と、宮古諸島出身の25検体の全ゲノム配列解析を行った。これらの検体は祖父母4名とも出生地がそれらの地域であることをインタビューで確認した。主成分分析及びクラスター解析の結果、沖縄諸島と宮古諸島は本土日本と離れてクラスターし、先行研究の結果を支持した。また宮古諸島の中では、宮古諸島北部の集団と宮古諸島南部の集団は異なるクラスターを形成し、それぞれ異なる集団形成史をもつことが示された。また頻度スペクトラムを利用した解析では、宮古北部集団は有効集団サイズの減少を経験したこと、宮古南部集団は沖縄

島からの移住をあったことが示唆された。すなわち宮古の北部/南部集団の遺伝的相違は、集団サイズの小さな北部集団での遺伝的浮動及び南部集団での沖縄島から移住の影響によるものと考えられる。

パレオアジアデータベースの構築・編集(澤藤りかい・石田肇)

パレオアジアプロジェクト(<http://paleoasia.jp/>)において、アジアの～約2万年前の人骨が出土した遺跡をパレオアジアデータベースに登録している。文献から遺跡情報を拾い集め、骨の種類、MIS、年代測定結果などをデータベースに登録する。また、既に登録されたデータが正しいか確認作業も行っている。

江戸時代人歯石からの食物DNA解析(澤藤りかい)

過去の食物の多様性を復元するには、種・属レベルで食物の詳細な品目を同定することが重要である。それを可能にする新たな方法論として、DNA metabarcoding法を用いた13個体の歯石からの植物DNA解析を試みた。その結果、合計で7科10属の植物の分類群を同定することができた。特にデンプン粒解析が難しいネギ属や、生薬(竜腦)由来と思われるフタバガキ科の植物が同定されたことは特筆すべき結果である。一方で動物(肉・魚)のDNA解析はヒトDNAの影響があり、DNA metabarcoding法を用いての解析は未だに難しいことが分かった。現在、江戸時代の歯石約60個体分を採取し、当時の食物の復元を行っている。

礼文島の浜中2遺跡の土壌DNA解析(澤藤りかい)

過去の環境を復元する方法として花粉分析など様々な手法がある。近年新たに出てきた手法として、土壌DNA分析がある。これは、湖の堆積物・永久凍土・遺跡の土壌などからDNAを抽出し、そのDNAに含まれる植物・動物DNAを同定することによって、その当時の植物・動物相を復元する手法である。本研究では、この手法を礼文島の浜中2遺跡に適用した。浜中2遺跡はオホーツク文化を中心として、縄文時代～アイヌ期まで連綿と続く遺跡である。この遺跡の各層から土壌を採取し、DNAを抽出し、植物・動物・魚のユニバーサルプライマーを用いてDNA metabarcoding解析を行った。その結果、植物と魚の分類群が多数同定された。遺跡の植物・動物を調べることにより、当時の生態系や、ヒトが食物や衣服などで

利用していた品物を推定することが期待される。今後は浜中2遺跡の花粉・骨・植物遺存体の分析結果と比較し、また遺跡以外の周囲の植物相と比較することで、ヒトの植物・動物利用について探っていく予定である。

スラウェシ島ポソ湖におけるメダカ属近縁種3種の同所的種分化(藤本真悟・木村亮介)

時空間ゲノミクスプロジェクトに関連した研究支援として、熱帯生物圏研究センターの山平寿智教授らと共同研究を行った。インドネシア・スラウェシ島の古代湖であるポソ湖には固有のメダカ属魚類3種が同所的に分布する。これら3種が湖内で同所的種分化したか検証するため、ddRAD-seqとHiSeq 2500で得たSNPsを用いて、3種の分化過程を推定した。同所的な3種の集団遺伝構造解析で雑種を形成せず、生殖隔離した独立した種であると示された。また、集団動態履歴のシミュレーションで、地理的隔離による異所的種分化は支持されなかった。以上の結果は、3種が同所的に種分化したことを支持する。また、ポソ湖と別の湖に分布する種の移入が推定され、種間交雑が種分化に寄与した可能性も示唆された。

集団ゲノミクスによるメダカ野生集団に働く淘汰メカニズムの分析(藤本真悟)

日本学術振興会科学研究費助成事業による研究として行っている研究課題についての概要を説明する。魚類の個体群動態は種内でも緯度に沿って変化する。個体群動態の違いは、成長や繁殖といった生活史形質がそれぞれの地域環境で異なる淘汰圧の下で適応進化した結果だろう。生活史の集団間変異が知られるメダカを対象に、生活史の進化に関わる遺伝子を探索する。複数の野生集団で全ゲノムリシーケンスを行って遺伝子座にかかる淘汰メカニズムを集団遺伝指標で分析する。分析結果を集団間で比較すれば、環境適応に関わる遺伝子領域をゲノム情報から高精度に検出できることが期待される。さらに、集団遺伝指標で得られた遺伝子領域を、生活史に関する量的形質遺伝子座(QTL)の解析で得られた候補遺伝子との対応を明らかにすることで、集団間変異をもたらした淘汰の実体を明らかにする。本年度は過去に行ったQTL解析の結果を整理すると共に、全ゲノムリシーケンス解析のサンプル収集および、琉球大学内での分子実験系の構築を中心に行った。

また、この研究課題に関連した基礎的知見として、野

生集団においてメダカのおスが示す精巣サイズや鱗の性的二型の程度といった繁殖にかかわる投資の季節性につ

いて学会で報告を行い、個体群動態を記述するための生活史行列モデルの構築を行って和文誌に投稿した。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Miyazato M, Yonemoto K, Ashikari A, Saito S, Yamashiro K, Uehara M, Masuzaki H, Ishida H, Matsushita M. Validation of a novel digital health monitoring system to measure the volume of voided urine. <i>Neurourology and Urodynamics</i> , 38: 1106-1110, 2019. DOI:10.1002/nau.23965	(A)
OI19002:	Nagaoka T, Ishida H, Tsurumoto T, Wakebe T, Saiki K, Hirata K. A health crisis during the Japanese Medieval Period: A new paleodemographic perspective. <i>International Journal of Paleopathology</i> , 26:145-156, 2019. DOI: 10.1016/j.ijpp.2019.03.005	(A)
OI19003:	Sutra N, Kusumi J, Montenegro J, Kobayashi H, Fujimoto S, Masengi K. W, Nagano A.J., Toyoda A, Matsunami M, Kimura R, Yamahira K. Evidence for sympatric speciation in a Wallacean ancient lake. <i>Evolution</i> , 73(9), 1898-1915.	(A)
OI19004:	Tsurui-Sato K, Sato Y, Kato E, Katoh M, Kimura R, Tatsuta H, Tsuji K. Evidence for frequency-dependent selection maintaining polymorphism in the Batesian mimic <i>Papilio polytes</i> in multiple islands in the Ryukyus, Japan. <i>Ecology and Evolution</i> 9: 5991-6002, 2019.	(A)
OI19005:	Sato Y, Mizuyama M, Sato M, Minamoto T, Kimura R, Toma C. Environmental DNA metabarcoding to detect pathogenic <i>Leptospira</i> and associated organisms in leptospirosis-endemic areas of Japan. <i>Scientific Reports</i> 9. 2019.	(A)
OI19006:	Hirose E. Sensui N. Does nano-scale nipple array (moth-eye structure) suppress the settlement of ascidian larvae? <i>Journal of Marine Biological Association UK</i> , 99:(6). 1393-1397. 2019.	(A)
OI19007:	Tsurui-Sato K, Fujimoto S, Deki O, Suzuki T, Tatsuta H, Tsuji K. : Reproductive interference in live-bearing fish: the male guppy is a potential biological agent for eradicating invasive mosquitofish. <i>Scientific reports</i> 9(1) 5439, 2019. 10.1038/s41598-019-41858-y	(A)
OI19008:	Yamagiwa K, Fujimoto S, Aoyama H, Izumi J, Kameshima S. : A possible new oldest pottery group in the Southern Ryukyu Islands,	(A)

Japan: Comparative analysis of elemental components of potsherds from the Shiraho-Saonetabaru Cave Site. *Journal of Archaeological Science: Reports* 26 101879, 2019. 10.1016/j.jasrep.2019.101879

- OD19001: 藤本真悟, 永井孝志, 岩崎雄一, 加茂将史. メダカ拡張一世代繁殖試験 (MEOGRT) 結果を用いたノニルフェノールの個体群レベルの影響予測. *環境毒性学会誌*, (採録決定済, 2019年5月14日).

総説

- RI19001: Koganebuchi K, Kimura R. Biomedical and genetic characteristics of the Ryukyans: demographic history, diseases and physical and physiological traits. *Annals of Human Biology*. 46(4): 354-366, 2019.
- RD19001: 木村亮介. 東アジアにおけるヒトの遺伝適応の痕跡を求めて. *日本生理人学会誌*, 24: 87-91, 2019.
- RD19002: 木村亮介. ゲノム情報から人類集団間交配を考える. *生物科学* 70: 140-144, 2019.
- RD19003: 染田英利, 石田 肇. 戦没者遺骨収集帰還事業と戦没者遺骨同定研究 — 安定同位体比分析の応用を中心に. *生物科学*, 70: 166-170, 2019.

国際学会発表

- PI19001: Lieverse AR, Ishida H, Kubo D, Yoneda M. Oral and sinus infection among Okhotsk marine foragers: implications for differential frailty. 88th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists, Cleveland, Ohio, March 27-30, 2019.
- PI19002: Koganebuchi K, Matsunami M, Imamura M, Kawai Y, Tokunaga K, Maeda S, Ishida H, Kimura R. Reconstructing the population history in the Ryukyu Islands at the southern part of the Japanese Archipelago using whole-genome sequencing. Asia Pacific Conference on Human Evolution, Brisbane, Australia, June 25-27, 2019.
- PI19003: Matsunami M, Imamura M, Koganebuchi K, Kimura R, Horikoshi M, Terao C, Kamatani Y, Ishida H, Maeda S. Okinawa Bioinformation bank Project: understanding human genetic diversity in the Ryukyu archipelago. Society of Molecular Biology and Evolution 2019 Meeting, Manchester, England, July 21-25, 2019.
- PI19004: Koganebuchi K. Demographic history of the Ryukyu islanders inferred from whole-genome sequencing. The 17th Asian Bioinformatics Consortium Symposium, Gui'an, China, July 20-25, 2019.
- PI19005: Matsunami M, Imamura M, Koganebuchi K, Kimura R, Horikoshi M, Terao C, Kamatani Y, Ishida H, Maeda S. Genome-wide association studies for metabolic traits in the Ryukyu populations. American Society of Human Genetics 2019 Annual Meeting, Houston, Texas, October 15-19, 2019.

国内学会発表

- PD19001: 木村亮介. 集団ゲノム学: 理論, 実践および応用. シンポジウム「全ゲノ

- △解説で迫る生態学」第 66 回日本生態学会大会, 神戸市, 2019 年 3 月 17 日.
- PD19002: 片岡恵一, 木村亮介, 伊佐睦実, 川口亮, 後藤新平, 新崎章, 石田肇. EDAR の非同義多型は上顎第一小臼歯と下顎大臼歯の歯根形態と関連する. 第 124 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 新潟市, 2019 年 3 月 27-28 日.
- PD19003: 後藤新平, 木村亮介, 片岡恵一, 新崎章, 石田肇. 現代日本人における頭蓋骨厚の変異: 沖縄-本土間比較. 第 124 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 新潟市. 2019 年 3 月 27-28 日.
- PD19004: 泉水奏, 大倉信彦, James Davis Reimer, 喜瀬浩輝, 広瀬裕一, 小山洋道, 長谷川和範, 柳研介, 大森紹仁, 大矢佑基. 無脊椎動物におけるヘマトキシリン・エオシン(HE)染色標本での蛍光顕微鏡観察の利点. 沖縄生物学会第 56 回大会, 名護市, 2019 年 5 月 19 日.
- PD19005: 澤藤りかい, Christian Leipe, Andrzej Weber, 加藤博文, 石田肇, Mikkel Winther Pedersen. 礼文島浜中 2 遺跡の古代土壌 DNA 解析. 日本文化財科学会第 36 回大会, 東京都, 2019 年 6 月 1-2 日.
- PD19006: 藤本真悟, 八木光晴, 山平寿智. キタノメダカ野生集団における精巣サイズと性的二型の季節変化. 日本生態学会九州地区会(第 64 回), 長崎市, 2019 年 6 月 1-2 日.
- PD19007: 木村亮介. 琉球列島人の集団ゲノム研究. シンポジウム「ヒトゲノム多様性解析の新展開」第 21 回日本進化学会大会, 札幌市, 2019 年 8 月 9 日.
- PD19008: 松波雅俊, 今村美菜子, 小金淵佳江, 木村亮介, 堀越桃子, 寺尾知可史, 鎌谷洋一郎, 石田 肇, 前田士郎. Population genomics of the Ryukyu islanders 琉球列島人の集団ゲノム解析. 日本進化学会第 21 回大会, 札幌市, 2019 年 8 月 9 日.
- PD19009: 泉水奏, 広瀬裕一. ホヤ幼生の付着・変態における基質選択と基質濡れ性. 日本動物学会 第 90 回 大阪大会, 大阪市, 2019 年 9 月 14 日.
- PD19010: 泉水奏, 中本章貴, 大倉信彦, 広瀬裕一. 北の海から南の海まで, 至る所にホヤが付く!. 日本動物学会 第 90 回 大阪大会 動物学ひろば, 大阪市, 2019 年 9 月 14 日.
- PD19011: Kimura R, Miyahira Y, Kinjo Y, Isa M, Koganebuchi K, Ishida H, Ando J, Nakagawa S, Imanishi T. A twin study for three-dimensional facial morphology using geometric morphometrics. *Anthropol Sci* 127: 169, 2019.
- PD19012: Sawafuji R, Leipe C, Weber A, Kato H, Ishida H, Pedersen M. Sediment ancient DNA (sedaDNA) analysis of Hamanaka 2 site, Rebun Island, Hokkaido, Japan. *Anthropol Sci* 127: 184, 2019.
- PD19013: Issiki M, Naka I, Kimura R, Nishida N, Nakazawa M, Inaoka T, Matsumura Y, Otsuka R, Ohashi J. Detection of genomic regions highly differentiated from ancestral populations in Polynesians. *Anthropol Sci* 127: 184, 2019.

- PD19014: Gotoh S, Kimura R, Kataoka K, Ishida H. Elucidation of factors associated with human nonmetric cranial variations using computer tomography images. *Anthropol Sci* 127: 185, 2019.
- PD19015: Koganebuchi K, Matsunami M, Imamura M, Kawai Y, Tokunaga K, Maeda S, Ishida H, Kimura R. Peopling history of the Ryukyu islanders estimated from whole genome sequencing. *Anthropol Sci* 127: 187, 2019.
- PD19016: 松波雅俊, 今村美菜子, 小金渕佳江, 木村亮介, 堀越桃子, 寺尾知可史, 鎌谷洋一郎, 石田 肇, 前田士郎. Population genomics of the Ryukyu islanders using data from Okinawa Bioinformation bank 沖縄バイオインフォメーションバンクの情報から琉球列島人の遺伝的多様性を探る. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎市, 2019年11月8日.
- PD19017: 石田 肇. 沖縄にできた一番新しい国立の医学部. 「宜野湾市に医学部, 大学病院がやってくる」第60回日本熱帯医学会大会市民公開講座, 宜野湾市、沖縄. 2019年11月8日.
- PD19018: 木村亮介. 人類集団の起源と変遷～古代の劣性遺伝性疾患など様々な角度から見つめる～. 第46回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019年11月23日.

その他の刊行 物

- MD19001: 澤藤りかい, 木村亮介, 太田博樹, 石田肇. 東アジア・東南アジアのヒトの遺伝的多様性とその形成過程. アジアにおけるホモ・サピエンス定着プロセスの地理的編年的枠組み構築3 (「パレオアジア」A01班2018年度研究報告) 西秋良宏編: 10-15, 2019.

A. 研究課題の概要

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

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

2. 組換えハプトビン蛋白変異体を利用した抗血小板剤の検討

Sunagawa, Nakamura らは、Kosugi ら(Thromb Haemost 55: 24-30, 1986)によって発見されたトロンビン様酵素であるハプトビンの cDNA をクローニングし、組換えハプトビン蛋白を 2007 年に作製した (Biochem Biophys Res Commun 3:362(4): 899-904, 2007)。

組換えハプトビン蛋白変異体を基盤に新規の抗血栓剤への応用を目的として、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)を作製した。4 種の内 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み、血

小板コラーゲン凝集抑制効果を示した。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。血小板糖タンパクの GPIb に対する断片化ハプトビン変異体の影響を検討している。さらに、断片化ハプトビン変異体の血管内皮細胞への影響も併せて検討したい。今後、これら結果を総括し、ハブ毒由来のハプトビン蛋白構造を基盤とする抗血小板剤の開発を目指す。

3. 小児造血細胞移植後の血小板由来マイクロパーティクル (PDMP) 測定意義の検討

小児の造血幹細胞移植は、成人と比較して移植成績が良好で長期生存率が高い。しかし、抗がん剤、放射線照射などの前処置に伴う粘膜障害、臓器障害、免疫不全に伴う重症感染症、さらに移植片対宿主病(GVHD)などの移植関連合併症をしばしば発症する。合併症を契機として血管内皮細胞障害から播種性血管内凝固症候群(DIC)、血栓性微小血管症(TMA)、類洞閉塞症候群(SOS)などの凝固障害が発生し、移植後 3 か月以上経過しても生命予後に影響している。このような凝固障害を早期に検出するための検査やパラメーターの開発が急務である。本研究は、育成医学講座との共同研究で、小児領域の造血幹細胞移植後に生じる凝固障害を早期に把握する為のパラメーターを追究するのを目的として、血中内 PDMP 値の動態に着目した。現在、血小板が活性化した際に上昇する PDMP 値のみならず、血小板膜に存在する糖タンパク GPIb の N 末端を FACS 法で同時に解析することが有用であろうと推察された。今後、解析症例を 20 例以上に重ね、この有用性を論理的に証明できるよう基礎的解析を行う予定である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI19001:	Millman J, Okamoto S, Kimura A, Uema T, Higa M, Yonamine M, Namba T, Ogata E, Yamazaki S, Shimabukuro M, Tsutsui M, Matsushita M, Ikematsu S, Masuzaki H. Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. <i>Eur J Nutr.</i> doi: 10.1007/s00394-019-02088-0. 2019	(A)	
OI19002:	Nishi Y, Murakami A, Murayama Y, Tsukahara N, Okamoto S, Nakachi S, Morichika K, Tamaki K, Noguchi H, Matsushita M, Karube KN, Fukushima T, Morishima S, Kishimoto H, Masuzaki H. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate bone marrow aplasia related with graft-versus-host disease in experimental murine models. <i>Transpl Immunol.</i> 55:101205. doi: 10.1016/j.trim.2019.03.004. 2019	(A)	
OI19003:	Miyazato M, Yonemoto K, Ashikari A, Saito S, Yamashiro K, Uehara M, Masuzaki H, Ishida H, Matsushita M. Validation of a novel digital health monitoring system to measure the volume of voided urine. <i>Neurourol Urodyn.</i> 38:1106-1110. doi: 10.1002/nau.23965. 2019	(A)	
OI19004:	Mittermeier L, Demirkhanyan L, Stadlbauer B, Breit A, Recordati C, Hilgendorff A, Matsushita M, Braun A, Simmons DG, Zakharian E, Gudermann T, Chubanov V. TRPM7 is the central gatekeeper of intestinal mineral absorption essential for postnatal survival. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 116:4706-4715. doi: 10.1073/pnas.1810633116. 2019	(A)	
国際学会発表			
PI19001:	G. TAKAMATSU, K. YANAGI, J. LEE, Y. MANOME, C. HARA-MIYAUCHI, K. KOGANEBUCHI, K. HATTORI, M. HASEGAWA, M. ISA, D. DIMITROV, T. HAYAKAWA, T. KONDO, T. TAKAHASHI, H. KUNUGI, H. J. OKANO, R. KIMURA, T. KANAME, M. MATSUSHITA. Development of induced pluripotent stem cell model of bipolar disorder derived from an Okinawan pedigree with a potential genetic component. <i>Neuroscience</i> 2019. 2019年10月22日. シカゴ		
国内学会発表			
PD19001:	高松岳矢, 柳久美子, 小金渕佳江, 李俊錫, 原田綾乃, 伊佐睦美, 服部功太郎, 功刀浩, 近藤毅, 木村亮介, 要匡, 松下正之. 沖縄県の双極性障害多発家系を用いた疾患関連ゲノム変異の探索. 第40回沖縄精神神経学会. 2019年2月9日. 那覇市		
PD19002:	高松岳矢, 柳久美子, 馬目陽子, 小金渕佳江, 李俊錫, 當山奏子, 伊佐睦美, 服部功太郎, 早川朋子, 原(宮内)央子, 長谷川実奈美, Dimitar Dimirov, 高		

橋智幸, 功刀浩, 近藤毅, 木村亮介, 要匡, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之.
強い遺伝要因をもつ双極性障害 iPS モデル細胞の開発の試み. 第 42 回日本分子生物学会年会. 2019 年 12 月 5 日. 福岡市

PD19003: 高松岳矢, 柳久美子, 馬目陽子, 小金淵佳江, 李俊錫, 當山奏子, 服部功太郎, 早川朋子, 原(宮内)央子, 長谷川実奈美, 功刀浩, 近藤毅, 木村亮介, 要匡, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之. 双極性障害多発家系による病態モデル細胞の開発の試み: 家系例のゲノムシーケンスと疾患 iPS 細胞の統合アプローチ. 第 70 回西日本生理学会. 2019 年 11 月 1 日. 宮崎市

A. 研究課題の概要

糞便移植療法は 2/3 腎摘トリプル NO 合成酵素欠損マウスの心筋梗塞の発症を抑制する (平良雄司, 筒井正人)

一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (NOSs) は生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。私達は 2/3 腎摘 triple n/i/eNOSs 欠損 (2/3NX-TKO) マウスが早期に高率に心筋梗塞を発症することを見出し、実験に有用な心筋梗塞を発症する動物モデルの開発に成功した (*J Mol Cell Cardiol* 2014)。最近、正常な糞便 (腸内細菌叢) の移植が動脈硬化の抑制に有効であることが報告された。マウスは他のマウスの糞便を食べる習性があり、別系統のマウスを同一ケージで飼育 (co-housing) することにより糞便移植の作用を検討することができる。これらの背景を踏まえて、本研究では、2/3NX-TKO マウスの心筋梗塞の発症における糞便移植の作用を co-housing によって検討した。2/3NX-TKO マウスの約 90% は心筋梗塞で死亡することから死亡率を心筋梗塞発症の大まかな指標とした。2/3NX-TKO マウスの死亡率は、2/3NX-TKO マウスだけで飼育した群に比して WT マウスと co-housing した群で有意に低かった。腸内細菌叢の 16S-rRNA 解析では、WT マウスの腸内細菌叢が co-housing によって 2/3NX-TKO マウスに移植されていることが確認された。糞便中の酢酸濃度は、WT マウス群に比して 2/3NX-TKO マウスだけで飼育した群で有意に低下していたが、WT マウスと co-housing した 2/3NX-TKO マウス群ではその低下は見られなかった。2/3NX-TKO マウスにおける酢酸の長期経口投与は、高血圧と空腹時高血糖に改善作用を示した。以上より、糞便移植 (腸内細菌叢移植) は 2/3NX-TKO マウスの心筋梗塞の発症を抑制すること、および、この機序には糞便中の酢酸が一部に関与していることが示唆された。

一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスは肺気腫を自然発症する (加藤香織, 筒井正人)

従来 慢性気管支炎や肺気腫と呼ばれてきた病気の総称を慢性閉塞性肺疾患 (COPD) と呼ぶ。COPD 患者の肺では 3 種類の一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (NOSs) が発現していることが報告されているが、COPD における NO/NOSs 系の役割については不明な点が多い。本研究では、この点を、私達の NOSs 系完全欠損マウス (triple n/i/eNOSs^{-/-}) を用いて検討した。生後 8 週齢の雄の野生型マウス (WT), single nNOS^{-/-}, iNOS^{-/-}, eNOS^{-/-}, double n/iNOS^{-/-}, n/eNOS^{-/-}, e/iNOS^{-/-} および triple n/i/eNOSs^{-/-} マウスを実験に使用した。生後 8 週齢時点の血漿 NO_x 値、肺における平均肺胞間隔壁距離、CT 値、および気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の炎症細胞数を評価した。血漿 NO_x 値は triple

n/i/eNOSs^{-/-} で最も低値であった。triple n/i/eNOSs^{-/-} では、他のマウスと比較して、平均肺胞隔壁間距離の増加と CT 値の低下を認めた。一方、BALF 中の炎症細胞数は各群で差は見られなかった。以上より、NO/NOSs 系の破壊はマウスに肺気腫の自然発症を引き起こすことが示された。

ドリル開孔術後のマウス大腿骨皮質骨における骨修復能の性差 (福田北斗, 筒井正人)

臨床において損傷した骨の修復能に性差があるか否かは不明である。本研究ではこの点をマウス大腿骨ドリル開孔モデルを用いて検討した。8 週齢の野生型マウスおよび一酸化窒素合成酵素系完全欠損 (triple n/i/eNOSs^{-/-}) マウスを実験に使用した。大腿骨骨幹部にドリルで直径 1 mm の骨孔を作成し、開孔部の皮質骨レベルの骨密度 (BMD) 値を 1 週ごとに 4 週目までマイクロ CT で解析した。また、ドリル開孔術後 1 週目と 4 週目にマウスを屠殺して大腿骨を採取し、非脱灰標本の骨形態計測を行った。機序の検討では、メスでは、偽手術 (Sham) 群、卵巣摘除 (OVX) 群、OVX+Estradiol 4 週間投与 (E2) 群の 3 群において、オスでは、Sham 群、精巣摘除 (ORX) 群、ORX+Testosterone 4 週間投与 (T) 群、ORX+Dihydrotestosterone 4 週間投与 (DHT) 群の 4 群において比較検討を行った。両性の野生型マウスにおいて、大腿骨のドリル開孔部皮質骨レベルの BMD 値は術後 1~4 週にかけて時間依存性に有意に増加した。興味深いことに、この値はオスに比してメスで有意に高値であった。さらに、BV/TV 値もオスに比してメスで有意に高かった。次にその機序を検討した。メスにおいて、BMD 値は、Sham 群に比して OVX 群で有意に低下したが、OVX+E2 群ではその低下は抑制されていた。一方、オスでは、BMD 値は、Sham 群に比して ORX 群で有意に低下し、ORX+T 群ではその低下は抑制されていたが、ORX+DHT 群では抑制されなかった (T は E2 に代謝されるが、DHT は E2 に代謝されない)。これらの BMD 値の変化は、血漿 E2 値の変化と有意な相関が認められたが (r=0.79)、血漿 T 値の変化とは有意な相関は見られなかった。これらの結果から、骨修復能の性差には E2 が関与していることが示唆された。最後に、E2 の NOSs を介した骨保護作用が示唆されているので、NOSs の関与を n/i/eNOSs^{-/-} マウスを用いて検討した。野生型マウスと対照的に n/i/eNOSs^{-/-} マウスではドリル開孔術後の大腿骨皮質骨レベルの BMD 値に両性間で差を認めなかった。以上本研究では、ドリル開孔術後のマウス大腿骨皮質骨の骨修復はオスよりもメスの方が良好であることを明らかにした。この機序には E2 および NOSs が関与していることが示唆された。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
BD19001:	香崎正宙, 筒井正人. 放射線応答遺伝子欠損の培養細胞・ほ乳動物の作製方法と入手方法. 放射線医科学の事典 監修 大西武雄. 総編集 松本英樹. 朝倉書店. 2019.	(C)
原著		
OI19001:	Liu J, Iwata K, Zhu K, Matsumoto M, Asaoka N, Zhang X, Ibi M, Katsuyama M, Tsutsui M, Kato S, and Yabe-Nishimura C. NOX1/NADPH oxidase in bone marrow-derived cells modulates intestinal barrier function. Free Radical Biology and Medicine 2019 Dec 12. [Epub ahead of print]	(A)
OI19002:	Millman J, Okamoto S, Kimura A, Uema T, Higa M, Yonamine M, Namba T, Ogata E, Yamazaki S, Shimabukuro M, Tsutsui M, Matsushita M, Ikematsu S, Masuzaki H. Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. European Journal of Nutrition 2019 Sep 10. [Epub ahead of print]	(A)
国際学会発表		
PI19001:	Kato K, Tsutsui M, Noguchi S, Naito K, Ogoshi T, Wang KY, Shimokawa H, Yatera K. Protective role of nitric oxide synthases in pulmonary emphysema in mice. 29th International Congress of the European Respiratory Society (ERS). IFEMA - Feria de Madrid, Madrid, Spain. 9/28 2019.	
PI19002:	Tsutsui M. Anti-metabolic effect of dietary NOx and lung-protective effect of myelocytic NOSs. The 92nd Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society. Symposium 28: Recent progress in NO research. Osaka International Conception Center, Osaka, Japan. 3/19 2019.	
国内学会発表		
PD19001:	筒井正人. NOSs 系と疾病: NOSs 系完全欠損マウスからの教訓. 金沢医科大学大学院講義. 金沢医科大学. 金沢. 2019年11月20日	
PD19002:	筒井正人, 戸塚裕一, 坂梨まゆ子, 國吉幸男. 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase 欠損マウスにおける高血圧. 第29回日本循環薬理学会/第55回高血圧関連疾患モデル学会. 高松センタービル. 高松. 2019年11月29日	
PD19003:	筒井正人, 加藤香織, 城戸貴志, 下川宏明, 矢寺和博. 繊毛運動における一酸化窒素の役割の検討. 第72回日本薬理学会西南部会. 沖縄県自治会館. 那覇. 2019年11月16日	

- PD19004: 筒井正人, 加藤香織, 野口真吾, 内藤圭佑, 生越貴明, 下川宏明, 矢寺和博.
肺気腫病変形成における一酸化窒素合成酵素系の保護的役割. 第 72 回日本
薬理学会西南部会. 沖縄県自治会館. 沖縄. 2019 年 11 月 16 日
- PD19005: 加藤香織, 城戸貴志, 筒井正人, 下川宏明, 矢寺和博. 絨毛運動における一
酸化窒素の役割の検討. 第 4 回黒潮カンファレンス. 琉球大学大学会館. 那
覇. 2019 年 11 月 15 日
- PD19006: 加藤香織, 筒井正人, 野口真吾, 内藤圭佑, 生越貴明, 下川宏明, 矢寺和博.
一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスを用いた肺気腫における病態解明. 第 4
回黒潮カンファレンス. 琉球大学大学会館. 沖縄. 2019 年 11 月 15 日
- PD19007: 平良雄司, 筒井正人. 糞便移植は 2/3 腎摘一酸化窒素合成酵素系欠損マウス
の心筋梗塞の発症を抑制する. 第 4 回黒潮カンファレンス. 琉球大学大学会
館. 沖縄. 2019 年 11 月 15 日
- PD19008: 福田北斗, 筒井正人, 中村英一郎, 佐羽内研, 塚本学, 坂梨まゆ子, 岡田祥
明, 酒井昭典. ドリル開孔術後のマウス大腿骨皮質骨の骨修復はメスがオス
よりも良好である. 第 37 回日本骨代謝学会学術集会. 神戸国際会議場. 神
戸. 2019 年 10 月 12 日
- PD19009: 井汲陽祐, 白戸崇, 神戸茂雄, 齊藤大樹, 田中修平, 伊藤秋代, 梶谷翔子,
筒井正人, 下川宏明. 冠微小循環および左室拡張機能における内皮由来過分
極反応の重要性. 第 19 回日本 NO 学会学術集会. 久留米シティプラザ. 久留
米. 2019 年 6 月 14 日
- PD190010: 筒井正人, 加藤香織, 野口真吾, 内藤圭佑, 生越貴明, 下川宏明, 矢寺和博.
肺気腫病変形成における NO 合成酵素系の抑制作用. 第 19 回日本 NO 学会学
術集会. 久留米シティプラザ. 久留米. 2019 年 6 月 14 日

A. 研究課題の概要

1. 大動脈遮断時の脊髄虚血予防法に関する研究（國吉、喜瀬、安藤）

a. 低体温、常温下で大動脈瘤切除時に大動脈遮断する際、遮断部位より脊髄栄養動脈が分岐していると脊髄虚血を招来する。鼓膜温 20 度低体温時では大動脈遮断を行っても脊髄虚血は発生しない。これは、脊髄虚血時でも低体温による脊髄保護作用によるものである。臨床的には 100 分程度でも脊髄虚血による諸症状（神経症状）は現出しない。一方、常温下で Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR) により脊髄栄養動脈分岐部位を大動脈内腔より被覆しても脊髄虚血が起こることは比較的少ない。近年の研究ではこの脊髄栄養動脈が周囲の多くの側副血行動脈と結合しているためであることが明らかとなっている。したがって、術前にその結合具合を術前造影 CT 等で確認出来れば、脊髄栄養動脈を閉塞した際の脊髄虚血の発生が予測できると考えられる。ないし、その予防策が出来ると考えられる。

- (1) 術前造影 CT から、脊髄周囲の動脈を描出させる。
- (2) 主要脊髄栄養動脈を同定する。
- (3) 主要脊髄動脈と周囲動脈との連結を同定する。
- (4) 手術による TEVAR により閉塞される主要脊髄動脈および分節動脈を予測する。また、それによる脊髄虚血の程度を予測する。
- (5) 実際の手術時の TEVAR 留置時の脊髄の虚血の程度を Motor evoked potentials (MEP) の電位を指標として検討する。また、MEP 電位低下時に血圧を上昇させるがそれに対する反応についても検討する。
- (6) 2017 年からこの研究を継続して行っている。

る。

2. Budd-Chiari 症候群 (BCS) に対する、外科治療に関する臨床研究（國吉、稲福）

肝部下大静脈閉塞は本邦では沖縄に多発する。1979 年 11 月から 2018 年 12 月まで 71 例の BCS 患者に対して、直視下に閉塞部位を修復する術式を適応してきた。本術式の最大のメリットは、肝静脈を閉塞している閉塞物（通常は線維化した組織、線維化した静脈内皮）を切除するものであり、他手技と比較してその根治性は高い。しかしながら、本術式の適応は肝実質内の肝静脈が開存していることが絶対的必要条件である。その開存性を術前に示すことは容易ではなく、現在日常的に使用される CT, MRI, 超音波検査を用いても困難である。そこで以下の手法を用いて肝実質内の肝静脈の発達程度を検索可能かを研究している。

- (1) 血管内超音波カテーテル
- (2) MRI

3. ノルアドレナリン投与による脊髄血流増加のメカニズム-血管抵抗値を用いた証明-(喜瀬勇也、安藤美月、山城 聡、國吉幸男)

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

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

いずれの条件下でも SCBF 増加を促進する循環作動薬としてノルアドレナリン (NOA) は最も効果的であった。一方、NOA による脊髄微小循環への作用機序は不明な点が多く、

NOA 投与によって SCBF が増加するメカニズムについてはまだ十分に説明されていない。

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

【実験・方法】中型犬を用いて、胸腹部大動脈及び L2-L7 の脊髄分節動脈 (SAs) を露出し、臨床に模して遠位側灌流用バイパスを作成した。SCBF は L5 位硬膜でレーザー血流計にて測定し、脊髄灌流圧 (SCPP) は遮断した大動脈内圧測定にて行った。L2 から L7 までの SAs 計 6 対を遮断し、遮断前後および NOA 0.5 μ g/Kg/min 持続投与後の mBP、SCBF および SCPP を測定し、測定項目より体血管抵抗値 (SVR) および脊髄血管抵抗値 (SaR) の変化率を算出する。

【結果】【結論】

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

上記研究は 2018 年度より継続しているものである。

4. 脊髄虚血再灌流傷害における薬物的効果(山城 聡)

CT 等の飛躍的な発達に伴い胸腹部大動脈瘤手術における術後対麻痺予防策も変遷してきているが、未だなお、脊髄分節動脈の血流途絶に起因する脊髄梗塞は最も懸念される合併症である。Adamkiewicz 動脈が脊髄虚血による対麻痺発症に関して非常に重要な役割を担っていることは異論を持たない。一方、術後再建した脊髄分節動脈の開存にかかわらず、対麻痺の合併が起こりえることも経験される。近年、collateral network 理論が認識され、側副路からの脊髄血流も重要な役割を担っているとされており、脊髄灌流に関してはさらなる解明が必要である。脊髄虚血再灌流傷害における薬物的効果は未だ明らかではない。エリスロポイエチン (EPO) 投与が対麻痺を予防したとする報告がなされているが、機序については明らかではない。以前の我々の研究で、EPO は血管内皮 NO 合成酵素阻害により血管内皮拡張作用を抑制することが明らかであった。EPO 投与の脊髄虚血再灌

流傷害抑制における脊髄灌流に同作用が影響している可能性を研究したい。

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

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

脊髄は 2 本の後脊髄動脈と 1 本の前脊髄動脈から血液の供給を受けている。脊髄の運動領域である前角領域に血液を供給している前脊髄動脈は、椎骨動脈の頭蓋内領域から出ている 2 本の分枝を起始とし、上位頸髄領域では、そのほとんどの血流を椎骨動脈から供給されている。胸髄領域の前脊髄動脈は頸髄、胸髄、腰髄からそれぞれ出ている数本の根動脈から血流を供給されているが、最も大きな根動脈は Adamkiewicz 動脈 (以下、AKA) と呼ばれ、分岐する部位は個体間で差があり、おおよそ 75% の症例で T9~Th12 の間に存在するといわれている。一方、脊髄循環に関する ETZ らの最近の研究では脊髄栄養は AKA のみならず、脊椎周囲の側副血行路が大きく関与していることが明らかになり注目されている。実臨床における、AKA を被覆する TEVAR においても全例が脊髄虚血を発症しないことも上記のことを大きく支持している。

胸部下行大動脈瘤、胸腹部大動脈瘤に対する標準治療は、瘤切除・人工血管置換術の外科手術であるが、その際の術後対麻痺発生率は平均 10% 前後である。本合併症予防策として術中に脊髄虚血を迅速に反映する MEP の変化を頼りにして AKA の再建等のさまざまな脊髄虚血予防策が行われ、その結果最近の TAAA 手術時の術後対麻痺合併率は大きく低下してきている。しかしながら、TEVAR においては、直接 AKA を被覆、閉塞し脊髄虚血が必発な手技であるにも拘わらずその対麻痺発生率は外科手術より低い。このことは、術後対麻痺の発症が解剖学的な脊髄栄養動脈以外の因子が大きく関与していることが推察される。そこで、TEVAR 施行時の MEP 変動と他周術期の諸因子との関連を検討することにより脊髄虚血に与える新たな因子を探索する目的で本研究を行う。この

ような TEVAR 時の MEP 変動に関する研究により新たな脊髄虚血関連因子を探る研究報告は国際的にもまだ多くない。本研究により新たな脊髄虚血に関する事実が明らかになれば、TEVAR および外科手術後の予後改善に大きく寄与するものと考えられる。

6. 低体温下での術中 MEP (Moto Evoked potential: 運動誘発電位) の演出と測定、及びその有用性に関する研究 (安藤美月)

概要: TAAA 手術における術後対麻痺の原因は周術期の脊髄虚血であるが、実際の臨床現場で脊髄血流量を測定する手段はなく、予防策が示されていない。現在、脊髄虚血状態を評価する一般的な方法として経頭蓋誘発筋電図 (MEP: Motor Evoked Potential) が用いられているが、もう一つの脊髄保護方法として近年着目されつつあるのが、低体温下での手術である。しかしながら、術中

低体温下での TAAA 手術では、低体温下では MEP 振幅が検出できないなど、MEP 振幅消失の意味、およびその限界についてまだ十分に解明されていないのが現状である。今までの当科における関連実験において、犬においては 19℃ まで直腸温度を冷やすと MEP 振幅の検出が次第にできなくなり、温度の程度に差はあるものの、実際の臨床における低体温時の MEP 振幅の消失及び低下は証明できた。しかし MEP 振幅が消失する意義はわかっておらず、また直腸温が脊髄温と相関性を持つか否かについてもわかっていない。よって昨年はファイバー型の体温計を用いて脊髄温をモニタリングしながら、動物実験において直腸温と脊髄温の相関性をみようとけいかくしたが、実験時間の確保に至らず実行できなかった。本年度は昨年度からの実験を継続し、ビーグル犬 5 匹を用いて低体温と MEP の相関性について検証するとともに、脊髄温と直腸温、鼓膜温の関連性についても検証する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BI19001:	Clinical Investigation of Portal Hypertension Budd-Chiari syndrome Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019	(A)
BD19001:	稲福 斉、國吉幸男: Budd-Chiari 症候群. 新臨床静脈学, 日本静脈学会編, 464-469, 株式会社メジカルビュー社, 2019.	(B)
原著		
OI19001:	Satoshi Yamashiro, Ryoko Arakaki, Yuya Kise, Hitoshi Inafuku, Takaaki Nagano and Yukio Kuniyoshi. Changes in the surgical strategy for mycotic thoracic aortic aneurysms: the potential role of omental wrapping to prevent infection after thoracic endovascular aortic repair. <i>Chirurgia</i> . 2019;32:318-323. Doi:10.23736/S0394-9508.18:049-4	(A)
OI19002:	Kise Y ¹ , Kuniyoshi Y ² , Ando M ² , Maeda T ² , Inafuku H ² , Yamashiro S ² . : Transapical aortic perfusion using a deep hypothermic procedure during descending thoracic or thoracoabdominal aortic surgery. <i>J Cardiovasc Surg (Torino)</i> . 2019 Dec;60(6):749-754. doi: 10.23736/S0021-9509.19.11043-9. Epub 2019 Oct 21.	
症例報告		
CI19001:	Kise Y ¹ , Kuniyoshi Y ¹ , Ando M ¹ , Maeda T ¹ , Inafuku H ¹ , Yamashiro S ¹ : Direct Monitoring of Reconstructed Segmental Arterial Pressure during Deep Hypothermic Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Surgery.	

Ann Vasc Dis. 2019 Dec 25;12(4):537-540. doi: 10.3400/avd.cr.19-00054.

CI19002: 安藤美月, 喜瀬勇也, 前田達也, 稲福 斉, 山城 聡, 國吉幸男: 日本心臓血管外科学会雑誌, 48 巻, 4 号, 2019.

総説

RI19001: 國吉幸男: 下大静脈症候群, 日本臨床別冊, 循環器症候群, 第 3 版, 535-538, 2019. (B)

国内学会発表

PD19001: 國吉幸男: 第 26 回大動脈シンポジウム, 「『TEVAR 後遠隔期に TAR を行った一例』」6/29, 2019

PD19002: 山城 聡 他: 臓器灌流障害を合併した急性 A 型大動脈解離救命率向上のための戦略, 第 49 回日本心臓血管外科学術総会, 岡山, 2019, 2.

PD19003: 山城 聡 他: 臓器灌流障害を合併した急性 A 型大動脈解離における治療戦略第 47 回日本血管外科学会総会, 名古屋, 2019, 5.

PD19004: 山城 聡 他: 遠隔期を含めた急性 A 型大動脈解離手術治療成績のさらなる改善を目指して治療戦略を検証する, 第 119 回日本外科学会総会, 大阪, 2019, 4.

PD19005: 山城 聡 他: 遠隔期を含めた急性 A 型大動脈解離手術治療成績のさらなる改善を目指して治療戦略を検証する, 第 72 回日本胸部外科学術総会, 京都, 2019, 10.

PD19006: 山城 聡 他: 弓部大動脈病変に対する手術戦略を再考する, 第 72 回日本胸部外科学術総会, 京都, 2019, 10.

PD19007: 山城 聡 他: TAVI 時代の冠動脈病変を有する大動脈弁狭窄症治療, 第 10 回日本心臓弁膜症学会, 東京, 2019, 11.

PD19008: Takaaki Nagano¹, Shotaro Higa¹, Akino Uejyo¹, Mizuki Ando¹⁾
Tatsuya Maeda¹, Yuya Kise¹, Hitoshi Inafuku¹, Nakaema Moriyasu¹
Satoshi Yamashiro¹, Yukio Kuniyoshi¹, Yohei Sugita². Initial Clinical Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation in our Center Experience- Use more effective 4D-CT assisted TAVI procedure - . The 49th Annual Meeting of Japanese Society for Cardiovascular Surgery, Okayama, 2019, 2.

PD19009: 永野 貴昭, 比嘉 章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 山城聡, 國吉幸男. TEVAR 術後・逆行性大動脈解離 (RTAD) 症例の検討
第 27 回日本大動脈外科研究会, 大阪, 2019, 4.

PD19010: 永野 貴昭, 比嘉 章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 山城聡, 國吉幸男. Current Endovascular Management for Chronic Type B Aortic Dissections - Go to next world with ACTIVE CONTROL System- 第 52 回日本胸部外科学会 九州地方会総会, 宮崎, 2019, 8.

PD19011: 稲福 斉, 國吉幸男: 閉塞肝静脈の診断に MRI が有用であった Budd-Chiari 症候群の 1 手術例. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成 30 年度第二回総会, 東京, 2019. 1.

- PD19012: 稲福 斉、比嘉章太郎、上門あきの、安藤美月、前田達也、喜瀬勇也、古堅智則、仲栄真盛保、永野貴昭、照屋孝夫、山城 聡、國吉幸男: 心臓手術後の右心不全に対する一酸化窒素(NO)吸入療法の効果についての検討. 第49回日本心臓血管外科学会学術総会, 岡山, 2019. 2.
- PD19013: 稲福 斉、比嘉章太郎、上門あきの、安藤美月、前田達也、喜瀬勇也、古堅智則、仲栄真盛保、永野貴昭、照屋孝夫、山城 聡、國吉幸男: Budd-Chiari 症候群の閉塞肝静脈診断におけるMRIの有用性, 第39回日本静脈学会総会, 名古屋, 2019. 4.
- PD19014: 稲福 斉、比嘉章太郎、上門あきの、安藤美月、前田達也、喜瀬勇也、古堅智則、仲栄真盛保、永野貴昭、照屋孝夫、山城 聡、國吉幸男: 再Bentall手術症例の検討, 第24回日本冠動脈外科学会, 金沢, 2019. 7.
- PD19015: 稲福 斉、比嘉章太郎、上門あきの、安藤美月、前田達也、喜瀬勇也、古堅智則、仲栄真盛保、永野貴昭、照屋孝夫、山城 聡、國吉幸男: Budd-Chiari 症候群に対する直達手術71例の検討, 第26回日本門脈圧亢進症学会, 下関, 2019. 9.
- PD19016: 稲福 斉、比嘉章太郎、上門あきの、安藤美月、前田達也、喜瀬勇也、古堅智則、仲栄真盛保、永野貴昭、照屋孝夫、山城 聡、國吉幸男: 植込み型補助人工心臓患者におけるドライブラインの経路再考および感染管理, 第72回日本胸部外科学会定期学術集会, 京都, 2019. 10.
- PD19017: 稲福 斉、比嘉章太郎、上門あきの、安藤美月、前田達也、喜瀬勇也、古堅智則、仲栄真盛保、永野貴昭、照屋孝夫、山城 聡、國吉幸男: 植込み型補助人工心臓患者のドライブライン感染対策, 第57回日本人工臓器学会大会/第8回国際人工臓器大会, 大阪, 2019. 11.
- PD19018: 喜瀬勇也、上門あきの、比嘉章太郎、安藤美月、前田達也、稲福 斉、仲栄真盛保、永野貴昭、山城 聡、國吉幸男: 超低体温上下半身灌流法を用いたTAAA7例の初期成績-脊髄、脳、心保護を目的として-, 第49回日本心臓血管外科学会総会. 岡山., 2020, 2.
- PD19019: 喜瀬勇也、比嘉章太郎、上門あきの、安藤美月、前田達也、稲福 斉、仲栄真盛保、永野貴昭、山城 聡、國吉幸男: DIC合併慢性解離に対する弓部~胸部下行置換術中に肺出血を来しECMO導入により救命し得た一例, 第47回日本血管外科学会, 名古屋, 2019, 5.
- PD19020: 喜瀬勇也、上門あきの、比嘉章太郎、安藤美月、前田達也、稲福 斉、仲栄真盛保、永野貴昭、山城 聡、國吉幸男: 偶発的に見つかった成人動脈管動脈瘤の一手術例, 第114回日本血管外科学会九州地方会, 福岡, 2019, 8.
- PD19021: 古堅智則: 慢性腎不全患者に発症した縦隔内異所性副甲状腺腺腫による原発性副甲状腺機能亢進症の1手術例, 第36回日本呼吸器外科学会総会, 大阪, 2019, 5.
- PD19022: 古堅智則: 急速な増大を来し気管を圧迫した巨大頸部縦隔奇形種の1例, 第60回日本肺癌学会総会, 大阪, 2019, 12.
- PD19023: 安藤美月、上門あきの、比嘉章太郎、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: Open stent graft手術にて小脳及

- び頸髄梗塞を合併した遠位弓部大動脈瘤の一例, 第 113 回日本血管外科学会九州地方会, 福岡, 2019, 2.
- PD19024: 安藤美月, 上門あきの, 比嘉章太郎, 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: Open stent graft 手術にて小脳及び頸髄梗塞を合併した遠位弓部大動脈瘤の一例, 第 127 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2019, 6.
- PD19205: 安藤美月, 比嘉章太郎, 前田達也, 喜瀬勇也, 永野貴昭, 國吉幸男: MEP は TEVAR 術後遅発性対麻痺を予防できるか? 342 例の検討, 会長要望演題 第 47 回日本血管外科学会学術総会, 名古屋, 2019, 5.
- PD19026: 安藤美月, TEVAR 手術における MEP モニタリングの有用性~355 例の検討から~, 会長要望演題 第 60 回日本脈管学会総会, 東京, 2019, 10.
- PD19027: 安藤美月, 上門あきの, 比嘉章太郎, 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: DIC 合併慢性解離に対する弓部~胸部下行置換術中に肺出血を来した一例, 第 128 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2019, 12.
- PD19028: 比嘉章太郎, 永野貴昭 他: 外傷性大動脈解離に対する TEVAR ~当院での治療方針~, 第 47 回日本血管外科学会学術総会, 名古屋, 2019, 5.
- PD19029: 比嘉章太郎, 永野貴昭 他: 当院における僧帽弁置換術後の TAVI, 第 52 回日本胸部外科学会九州地方会, 宮崎, 2019, 8.
- PD19030: 比嘉章太郎, 永野貴昭 : Transcatheter aortic valve implantation with previous mitral valve replacement, 第 72 回日本胸部外科学会学術総会, 京都, 2019, 10.

A. 研究課題の概要

当講座は脊髄を中心とした中枢神経研究を推進しており、動物モデルを使用し神経障害と保護に関して検討している。保有する代表的な動物モデルは以下のものである。

[マウス遅発性脊髄障害モデル] マウスの大動脈及び鎖骨下動脈を動脈クリップで遮断する脊髄虚血モデルであり、遅発性（48時間以降）に対麻痺を生じる。

[ラット虚血性脊髄障害モデル] ラットの大動脈を、バルーン付きカテーテルを用いて遮断する独自の脊髄虚血モデルを開発した。このモデルでは、10分間の大動脈遮断と低血圧を同時に生じさせることで両下肢の完全麻痺を生じる。

[ラット脊髄横切断モデル] ラット脊髄を椎弓切除した部位（第8胸椎レベル）で完全横切断し、切断部位以下の完全脊髄損傷を生じる。

[ラットくも膜下腔カテーテル埋め込み] ラットの大槽膜から挿入したカテーテルを腰髄膨大部近傍に留置し、カテーテルの他端を頭頂部の皮下から体外に出して、慢性的くも膜下カテーテル埋め込みモデルの手技を確立している。この方法によって、自由に行動している動物に対しても、非侵襲的に薬物をくも膜下腔に投与可能である。

[ラット及びマウス軟膜下投与] ラットあるいはマウスの脊椎椎弓切除（頸椎・胸椎・腰椎）を行い、脊髄を露出した後に硬膜を切除する。軟膜を小切開し軟膜下にカテーテルあるいは注入針を挿入して注入する方法を有している。注入できるものとして薬剤・ウイルス・細胞などである。

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

心臓血管外科術後の鎮痛で投与されたくも膜下モルヒネに起因する対麻痺が報告されたことを受け、虚血性脊髄障害のメカニズムとその増悪因子・保護因子に関して検

討を進めている。現在進めているものとして以下のものがある。

1) 脊髄虚血後の痙性対麻痺発症におけるGABA受容体の役割(垣花学, 大城匡勝, 淵上竜也)

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

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

術中の脊髄機能モニタリングとして、運動機能を反映しているといわれるMEPは比較的容易に実施することができ、その感度・特異度ともに従来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。この原因を基礎では脊髄病理組織学的に、臨床では多施設共同研究にも参加しており、観察研究にて検討・報告している。

3. 脊髄虚血後の痙性対麻痺に及ぼす $\alpha 2$ アドレナリン受容体アゴニストの鎮痙作用(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 $\alpha 2$ -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 $\alpha 2$ -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に検討を進めている。

4. 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, 瀧上竜也, 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。

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

脊髄虚血性障害の研究は、脊髄虚血のみならず脊髄外傷にも応用できる。脊髄虚血後対麻痺モデルは、神経変性疾患と共通する神経障害機序を有するため、この分野の研究は広く臨床に貢献できる可能性がある。我々は、ラット虚血性脊髄障害モデルを用いNO吸入(あるいはNO担

体投与)による脊髄神経保護効果の可能性について、病理組織学的、分子生物学的、電気生理学的アプローチを用いることにより解明することを目的として研究を推進しており、さらには臨床応用を目指している。

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

抗炎症作用を期待し、全身性炎症モデル動物に対する低-中等量の硫化水素吸入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している。

7. 脊髄障害に対する脊髄脂肪幹細胞の試み(神里興太, 垣花学)

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

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

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

9. 肺病変修復過程促進に関する研究(和泉俊輔, 野口信弘, 新垣かおる)

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-kBを抑制することを証明し、その機序解明および臨床応用へ向け研究を進展させている。

10. 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、さらに肺傷害を起こし多臓器不全の成因にも関与する可能性が指摘されている。人工呼吸中の高濃度酸素投与や過大な換気が全身性に過剰な炎症反応を惹起し、肺傷害や他の臓器障害の成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。人工呼吸換気法の変更以外にも一酸化窒素

(Nitric oxide: NO)の吸入療法や、体外式肺補助法(Extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)により、換気・血流比不均等の改善、換気条件の緩和などにより、酸素化を改善すると共に、圧傷害などの予防と炎症の抑制を期待して、これら特殊治療法の安全な実施法の研究、効果発現機序の基礎的研究を進めている。

11. 海外における活動

平成7年に平良豊が留学して以来、垣花学、垣花脩、笹良剛史、徳嶺譲芳、中村清哉、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。帰国後も脊髄損傷後の異常運動抑制と機能回復に関してUCSDと共同研究を当大学で継続している。また田所貴弘が平成27年12月、和泉俊輔が平成30年6月より留学し、脊髄障害とその治療に関する共同研究を米国で推進している。

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Yoshitani K, Kawaguchi M, Ishida K, Maekawa K, Miyawaki H, Tanaka S, Uchino H, Kakinohana M, Koide Y, Yokota M, Okamoto H, Nomura M. Guidelines for the use of cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy in cardiovascular anesthesia: a report by the cerebrospinal Division of the Academic Committee of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists (JSCVA). J Anesth. 33:167-196, 2019.	A
OI19002:	Hattori K, Yoshitani K, Kato S, Kawaguchi M, Kawamata M, Kakinohana M, Yamada Y, Yamakage M, Nishiwaki K, Izumi S, Yoshikawa Y, Mori Y, Hasegawa K, Onishi Y. Association Between Motor-Evoked Potentials and Spinal Cord Damage Diagnosed With Magnetic Resonance Imaging	A

- After Thoracoabdominal and Descending Aortic Aneurysm Repair. J Cardiothorac Vasc Anesth. 33:1835-1842, 2019.
- OI19003: Kakinohana M, Marutani E, Tokuda K, Kida K, Kosugi S, Kasamatsu S, Magliocca A, Ikeda K, Kai S, Sakaguchi M, Hirai S, Xian M, Kaneki M, Ichinose F. Breathing hydrogen sulfide prevents delayed paraplegia in mice. Free Radic Biol Med. 131:243-250, 2019. A
- OI19004: Tadokoro T, Kakinohana M, Navarro M, Goya M, Odo Y. The Effectiveness of Applying Soft Tissue Bonding Adhesive Composed of 2-Ethyl Cyanoacrylate to Epidural Catheter Fixations Using Film Dressings: An Open-Label, Randomized, Parallel-Group Comparative Study. Anesth Analg. 129:149-154, 2019. A
- OD19001: 新垣裕太, [神里興太](#), [照屋考二](#), [瀧上竜也](#), [垣花学](#): ヘパリン起因性血小板減少症を合併した慢性維持透析患者に対する皮弁再建術の周術期管理経験. 麻酔 2019: 608-611. B

症例報告

- CI19001: Taira T, Fuchigami T, Hayashi M, Kamizato K, Teruya K, Kakinohana M. Usefulness of INTELLiVENT-ASV for postoperative ventilator-associated pneumonia: a case report. JA Clin Rep. 5: 42, 2019 A

総説

- RD19001: 垣花学: 最新主要文献とガイドラインでみる 麻酔科学レビュー 2019【心臓・大血管手術の麻酔. 麻酔科レビュー. 2019: 211-217 B
- RD19002: 神里興太: 中枢神経系への新たな投与方法-軟膜下投与方法-. 麻酔 68 増刊号: 65-73. 2019 t, B
- RD19003: 兼村大介: 最新の人工呼吸器の知見 ~クローズド・ループ機構を活用した人工呼吸ウィーニング自動化の有用性~. 沖縄県医師会報 55:98-102. 2019 C
- RD19004: 和泉俊輔: 術中運動誘発電位モニタリングの標準化に向けて大血管手術における運動誘発電位モニタリング. 日本臨床麻酔学会誌 39: 721-729. 2019 B

国際学会発表

- PI19001: Akamine H, Kamisato K, Kinjo T, Kakinohana M. How deep the Sherlock3CG System can detect the peripherally inserted central catheter tips? -simulator study-. Euroanaesthesia 2019, Jun 01-03, Vienna, Austria

国内学会発表

- PD19001: 山川翔太: 宜野座到, 林美鈴, 赤嶺斉, 垣花学: 経鼻挿管時に気管チューブの後咽頭粘膜下迷入を生じた一例. 九州麻酔科学会第 57 回大会. 2019 年 9 月 14 日. 福岡
- PD19002: 宜野座到: 体外式膜型人工心肺準備下に意識下ファイバー挿管を施工した甲状腺腫瘍による気道狭窄患者の麻酔経験. 九州麻酔科学会第 57 回大会. 2019 年 9 月 14 日. 福岡
- PD19003: 我喜屋亮太: Pal-1 欠乏症患者の埋状歯抜歯術の麻酔経験. 九州麻酔科学会第 57 回大会. 2019 年 9 月 14 日. 福岡

- PD19004: 野口信弘: 麻酔関連合併症 (PONV, 嘔声, シバリング, 術後痛) は週 1 回これらの頻度を皆で共有することでへったか? 日本麻酔科学会第 66 回学術集会. 2019 年 5 月 30 日-6 月 1 日. 神戸
- PD19005: [宜野座到](#), 新垣かおる, [垣花学](#): 気管支ブロッカーを用いた分離肺換気下に施行した小児肺分画症に対する左肺下葉部分切除術の麻酔管理. 日本臨床麻酔学会第 39 回大会. 2019 年 11 月 7 日-11 月 9 日. 軽井沢
- PD19006: [仲嶺洋介](#), [宜野座到](#), [赤嶺斉](#), [和俊輔](#), [野口信弘](#), [垣花学](#): 冠動脈狭窄症合併大動脈弁狭窄症患者に対し経皮的心肺補助装置使用下で経カテーテル大動脈弁留置術を施行した一例. 日本心臓血管麻酔学会第 24 回学術大会. 2019 年 9 月 20 日-9 月 22 日. 京都
- PD19007: [大久保潤一](#), [中村清哉](#), [安部真教](#), [垣花学](#): 上顎洞癌治療後の開口時痛に対しガッセル神経節ブロックが有効であった 1 例. 日本ンペインクリニック学会第 53 回大会. 2019 年 7 月 18 日-7 月 20 日. 熊本
- PD19008: [赤嶺斉](#), [金城健大](#), [和泉俊輔](#), [野口信弘](#), [垣花学](#): 留置弁の機能不全による循環虚脱のため、術後に遷延性意識障害となった TAVI の 1 例. 第 23 回日本神経麻酔集中治療学会. 2019 年 3 月 14 日-3 月 16 日. 奈良
- PD19009: [新垣裕太](#), [神里興太](#), [照屋孝二](#), [平良隆行](#), [淵上竜也](#), [宮田裕史](#), [垣花学](#): ICU で治療経過中に発症したダプトマイシンによる急性好酸球性肺炎の一例. 第 46 回日本集中治療医学. 2019 年 3 月 1 日-3 月 3 日. 京都
- PD19010: 中村夏美, 和泉俊輔, 仲嶺洋介, 神里興太, 照屋孝二, 淵上竜也, 垣花学: 第 XI 因子欠乏症を伴った腹部大動脈瘤症例における周術期管理の一例. 第 50 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2019 年 3 月 9 日. 沖縄
- PD19011: 友利舞子, 大久保潤一, 安部真教, 中村清哉, 垣花学: 上肢痛に対し神経根パルス高周波法 (PRF) が著効した 2 例の検討. 第 50 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2019 年 3 月 9 日. 沖縄
- PD19012: 大久保潤一, 中村清哉, 友利舞子, 安部真教, 垣花学: 上顎洞癌治療後の顔面痛に対しガッセル神経節ブロックが有効であった 1 例. 第 50 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2019 年 3 月 9 日. 沖縄
- PD19013: 我喜屋亮太, 宜野座到, 神里興太, 中村清哉, 垣花学: PAI-1 欠乏症患者の麻酔経験. 第 51 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2019 年 9 月 7 日. 沖縄
- PD19014: 山川翔太, 赤嶺斉, 宜野座到, 垣花学: 経鼻挿管時に鼻出血と後咽頭粘膜下迷入を合併した麻酔経験. 第 51 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2019 年 9 月 7 日. 沖縄
- PD19015: 宜野座到, 新垣かおる, 久保田陽秋, 中村清哉, 垣花学: 甲状腺腫瘍による気道狭窄をきたした高度肥満患者に体外式膜型人工心肺準備下に意識下ファイバー挿管を施行した 1 症例. 第 51 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2019 年 9 月 7 日. 沖縄
- PD19016: 上江洲諒, 大久保潤一, 安部真教, 中村清哉, 垣花学: 顔面帯状疱疹に眼球運動障害を合併した 1 例. 第 51 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2019 年 9 月 7 日. 沖縄

- PD19017: 友利舞子, 神里興太, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花学: SLE 患者の呼吸不全に対し ECMO、血漿交換導入し改善をみとめた 1 例. 第 51 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2019 年 9 月 7 日. 沖縄
- PD19018: 桃原慎, 大久保潤一, 安部真教, 中村清哉. くも膜下フェノールブロックが著効した肛門部痛の 2 例. 第 51 回沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2019 年 9 月 7 日. 沖縄

A. 研究課題の概要

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

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

本研究は、頰椎由来の頰肩腕症状を有する症例に対する薬物療法 (疼痛管理) について、臨床経済的な有効性の評価を目的とする。評価の視点は、頰椎由来の頰肩腕症状の治療において有効な薬物療法を積極的に選択するためのエビデンスの構築、または薬物療法が有する価値に見合った適正な医療資源投入を促すための検討に資することにある。

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

超高齢社会に伴い、骨粗鬆症性椎体骨折が増加している。脊椎椎体骨折は、高齢者の QOL を低下させ寝たきりや要介護になる大きな原因の一つである。現時点で骨粗

鬆症性椎体骨折の標準的治療法は確立されておらず、合併症 (偽関節、遅発性麻痺、後弯変形) に進行する前に治療することが求められている。本研究の目的は沖縄県における骨粗鬆症性椎体骨折の疫学・治療調査を行い、この結果を解析することにより手術の要・不要の早期判断の為の指標作成である。

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

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

胸椎後縦靱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。

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

脊椎脊髄外科領域では 2014 年頃からコンピューター支援手術の臨床応用が活発となっている。当院では術中画像診断に基づく手術支援システムとして 2014 年から hybrid operating room が導入された。脊柱側弯症に対する矯正固定術や頰胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方固

定術など難易度の高い instrumentation の援助として術中 CT を利用している。術中にスクリュー刺入方向や長さを確認することができ、ハイリスク手術の精度と安全性の向上させることが可能である。術中 CT を利用した手術治療成績を調査し、その有効性について検討していく。

4. 悪性骨腫瘍に対する自家液体窒素処理骨移植(當銘保則, 大城裕理, 当真孝)

骨肉腫に代表される悪性骨腫瘍の生存率は、化学療法 of 進歩により近年飛躍的に向上した。しかし化学療法のみによる治療だけでは完治させることは難しく、手術療法が不可欠である。術式としては、1970 年以前は切断術が主流であったが、1980 年以降患肢温存術が積極的に行われるようになった。患肢温存を行うためには、腫瘍用人工関節や処理骨を用いた手術が必要である。腫瘍用人工関節においては、耐久性や感染の問題があり、再置換術を余儀なくされる事が多い。処理骨とは、罹患骨に腫瘍細胞を死滅させる処理を施し、再度骨欠損部へ戻す方法である。罹患骨を処理する方法には、放射線処理、オートクレーブ処理、パストゥール処理(切除した罹患骨を熱処理することにより腫瘍細胞を死滅させてから患部に戻す)などの方法が試みられてきた。これらの処理では、感染が多く、またオートクレーブ処理やパストゥール処理では骨伝導能(処理骨が新生骨に置換されるための骨形成の足場)は温存されるものの、加熱により骨形成因子の失活が生じ骨誘導能(処理骨へ骨形成細胞を誘導する)の消失が起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。

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

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。

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

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、その発現が予後と関連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, ノ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。

7. 悪性骨・軟部腫瘍におけるヒト由来同所性移植マウ

スモデルを用いた新規薬剤の探索（大城裕理，當銘保則，當真孝）

悪性骨・軟部腫瘍の発生頻度は極めて稀であるため、新規薬剤の開発が困難である。これまで数々の細胞株を用いた動物実験モデルが存在するが、実際の臨床での腫瘍動態と乖離することが多い。そこで我々は生検や手術で切除した腫瘍から腫瘍片を採取してヌードマウスへ同所性移植を行い、ヒト由来同所性移植マウスモデル

（Patient-Derived Orthotopic Xenograft: PDOX モデル）の作成を試みている。PDOX モデルは患者の腫瘍細胞のみならず、患者の腫瘍微小環境も含むため、より生体内に近い環境を有していると考えられる。樹立した PDOX モデルを用いて既存の薬剤の感受性試験や保険承認外の新規薬剤の感受性試験を行い、抗腫瘍効果の検討を行う。

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

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

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

微小外科の進歩により小径血管の吻合も可能になり、四肢欠損への修復に応用が可能となった。本教室では 1) 外傷性, 2) 腫瘍切除後, 3) 骨髄炎術後の骨欠損, 4) 先天異常などによる四肢欠損や機能障害などの再建が極めて困難な症例に対して、マイクロサージャリーを用いた血管柄付き腓骨移植や遊離広背筋皮弁などの組織移植術による再建を行っている。組織移植術を用いて機能的な

かりでなく整容的にも良好な四肢再建が可能となった。このうち 1) 外傷性に対する四肢欠損修復には骨関節の再建と軟部組織の再建が重要であり、これら再建の成否は、受傷後の骨髄炎など合併症のみならず、運動機能の回復に大きな影響を及ぼす。しかし、受傷から骨接合のタイミング、被覆する局所皮弁、筋弁や遊離皮弁の選択、その際の吻合する血管の選択などその判断は経験値によるところが大きい。症例を蓄積し、治療方針を示す分類やストラテジーの構築を行っていきたい。

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

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

11. 沖縄県における橈骨遠位端骨折患者に対する骨粗鬆症治療の現状（金城政樹，知念修子，大中敬子）

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

12. 屈筋腱断裂における新しい縫合法の基礎研究（大久保宏貴，知念修子，金城政樹）

屈筋腱損傷に対する治療法は縫合法と早期運動療法の開発により、手外科専門施設における術後成績は改善している。しかし、専門的なりハビリの管理や長期入院が必要である。これは早期に自動運動を行うことで縫合部の癒着が防げる反面、断裂例も増加するためである。もし、早期自動運動療法に耐えうる強度の縫合法を開発できれば、専門施設以外でも良好な術後成績が期待でき

る。私たちは新しく考案した腱縫合法の組織学的、力学的評価を行い、臨床応用を目指している。

13. 小児肘関節骨折における肘関節アライメントが与える影響（大久保宏貴，知念修子，大中敬子，金城政樹）
小児肘関節骨折において骨折型による頻度は本法と海外とでは異なる。受傷機転の多くは差がないのにも関わらず頻度が異なるのは受傷前の肘関節アライメントに差がある可能性がある。骨折患者における健側の画像を調査し、骨折型によってアライメントに差があるか検討する。

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

沖縄県は、全国でも骨粗鬆症に伴う大腿骨近位部骨折の患者数が男性は1位、女性は2位と他県と比し、非常に多い。大腿骨近位部骨折は高齢者に多く、脳卒中に次ぐ寝たきりの原因疾患である。大腿骨近位部骨折は大腿骨頸部骨折と大腿骨転子部骨折に分類され、一般に75歳までの前期高齢者には頸部骨折が多く、80歳以降になると転子部骨折が多くなる。沖縄県内での2004年の1年間に発生した大腿骨近位部骨折は1,267例で、このうち頸部骨折は611例、転子部骨折は656例であった。通常、転子部骨折の発生件数は頸部骨折の1.5倍程度と報告されているが、沖縄県では他の地域と比較して頸部骨折の割合が高い。このような差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（東千夏）

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）

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（仲宗根哲，石原昌人，東千夏）

四肢関節の種々の疾患に対する人工関節置換術は整形外科的治療の中で近年著しく進歩してきた領域である。特に変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された下肢関節（主に股・膝）では、人工関節により疼痛の軽減および日常生活の改善が得られる症例が多く、さらにその需要は増加している。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。

18. 人工関節置換術後の疼痛コントロールについての検討(仲宗根哲, 東千夏, 石原昌人)

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

20. 骨盤骨折に対するナビゲーション治療のゆう養成(仲宗根、石原)

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

19. 人工関節置換術における術中支援デバイスによる人工関節設置精度の検討(仲宗根哲, 石原昌人, 東千夏)

変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された関節に対し、人工関節に置換することで疼痛の軽減および変形が改善されるためADLが著しく向上する。しかし、その歴史は浅く、人工関節のゆるみや破損、再置換といった問題と取り組みながら経過観察をしているのが現状である。長期成績を良好にする要因の一つに、理想的な位置に人工関節が設置されることがあげられる。当院で

は、理想的な位置に人工関節を設置するために、術中支援デバイスを導入し、手術を行うようにしている。術後はX線学的に設置角度などの詳細な評価を行い、術中支援デバイスの有効性について検討していく。

20. CT osteoabsorptiometry 法を用いた関節病の病態解析(神谷武志, 仲宗根哲, 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 (CTOAM) 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。CTOAM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。

21. Guided growth(誘導成長)における骨端線周辺部の骨成長に与える影響の検討(神谷武志, 東千夏, 仲宗根哲, 上原史成, 比嘉浩太郎)

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

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

スポーツにおける膝前十字靭帯損傷は頻度が多く、本邦では年間2~3万例と推測されている。自然治癒が望めないため膝屈筋腱を使用した再建術が一般的に行われている。再建靭帯不全の主な原因の一つに骨孔拡大があり、その発生率は大腿骨で6-94%、脛骨で0-58%と報告されている。脂肪由来幹細胞(ADSC)は、局所

麻酔下の吸引で容易かつ大量に採取可能で、単位組織重量に含まれる幹細胞数が骨髄の 500 倍と報告されており、成熟動物から採取しても高い増殖率を保つことが知られている。バイオ 3D プリンターは、分離した細胞が凝集する現象を利用して細胞凝集塊を剣山に積層する技術及び灌流装置を用いた熟成技術で、細胞のみからなる三次元構造体を作製することができる。この技術を用いて、移植腱と骨孔の間にソケット状に形成した ADSC の 3D 構造体 (ADSC-3D ソケット) を移植することで、腱と骨の癒合を促進し骨孔拡大を防ぐことができるのではないかと考えている。将来的な臨床応用実現に向け、動物実験を行っている。

23. 琉球大学を起点としたヒト (同種) 体性幹細胞原料の安定供給システムの構築 (東千夏、仲宗根哲、石原昌人、松田英敏、比嘉浩太郎、上原史成)

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

供体制の検討と構築である。

24. 陳旧性肩腱板断裂後関節症の上腕骨頭の軟骨変化 (当真孝, 東千夏, 當銘保則, 大城裕理)

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

9. 大学野球選手の投球障害に対する追跡調査 (当真孝, 東千夏, 當銘保則, 大城裕理)

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Kou I, Otomo N, Takeda K, Momozawa Y, Lu HF, Kubo M, Kamatani Y, Ogura Y, Takahashi Y, Nakajima M, Minami S, Uno K, Kawakami N, Ito M, Yonezawa I, Watanabe K, Kaito T, Yanagida H, Taneichi H, Harimaya	(A)

- K, Taniguchi Y, Shigematsu H, Iida T, Demura S, Sugawara R, Fujita N, Yagi M, Okada E, Hosogane N, Kono K, Nakamura M, Chiba K, Kotani T, Sakuma T, Akazawa T, Suzuki T, **Nishida K**, Kakutani K, Tsuji T, Sudo H, Iwata A, Sato T, Inami S, Matsumoto M, Terao C, Watanabe K, Ikegawa S. Genome-wide association study identifies 14 previously unreported susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Japanese. *Nat Commun.* 2019 Aug 15;10(1):3685. doi: 10.1038/s41467-019-11596-w.
- OI19002: Hara H, Kawamoto T, Fukase N, Kawakami Y, Takemori T, Fujiwara S, Kitayama K, **Nishida K**, Kuroda R, Akisue T. Gemcitabine and docetaxel combination chemotherapy for advanced bone and soft tissue sarcomas: protocol for an open-label, non-randomised, Phase 2 study. *BMC Cancer.* 2019 Jul 23;19(1):725. doi: 10.1186/s12885-019-5923-7. (A)
- OI19003: Kaito T, Matsuyama Y, Yamashita T, Kawakami M, Takahashi K, Yoshida M, Imagama S, Ohtori S, Taguchi T, Haro H, Taneichi H, Yamazaki M, Inoue G, **Nishida K**, Yamada H, Kabata D, Shintani A, Iwasaki M, Ito M, Miyakoshi N, Murakami H, Yonenobu K, Takura T, Mochida J; Project Committee of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research (JSSR). Cost-effectiveness analysis of the pharmacological management of chronic low back pain with four leading drugs. *J Orthop Sci.* 2019 Sep;24(5):805-811. doi: 10.1016/j.jos.2019.06.004. Epub 2019 Jun 21. (A)
- OI19004: Igarashi K, Kawaguchi K, Zhao M, **Kiyuna T**, Miyake K, Miyake M, Nelson SD, Dry SM, Li Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Higuchi T, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Exquisite Tumor Targeting by Salmonella A1-R in Combination with Caffeine and Valproic Acid Regresses an Adult Pleomorphic Rhabdomyosarcoma Patient-Derived Orthotopic Xenograft Mouse Model. *Transl Oncol.* 2019 Dec 30;13(2):393-400. doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.005. (A)
- OI19005: Higuchi T, Han Q, Miyake K, **Oshiro H**, Sugisawa N, Tan Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Combination of oral recombinant methioninase and decitabine arrests a chemotherapy-resistant undifferentiated soft-tissue sarcoma patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Dec 12. pii: S0006-291X(19)32344-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.12.024. (A)
- OI19006: Higuchi T, Sugisawa N, Yamamoto J, **Oshiro H**, Han Q, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Tan Y, Kuchipudi S, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. The combination of oral-recombinant methioninase and azacitidine arrests a chemotherapy-resistant osteosarcoma patient-derived orthotopic xenograft mouse (A)

- model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Nov 8. doi: 10.1007/s00280-019-03986-0.
- OI19007: Igarashi K, Kawaguchi K, Murakami T, Miyake K, **Kiyuna T**, Miyake M, Hiroshima Y, Higuchi T, **Oshiro H**, Nelson SD, Dry SM, Li Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Patient-derived orthotopic xenograft models of sarcoma. *Cancer Lett.* 2019 Oct 19. pii: S0304-3835(19)30525-7. doi: 10.1016/j.canlet.2019.10.028. (A)
- OI19008: Sugisawa N, Miyake K, Higuchi T, **Oshiro H**, Zhang Z, Park JH, Kawaguchi K, Chawla SP, Bouvet M, Singh SR, Unno M, Hoffman RM. Induction of Metastasis by Low-dose Gemcitabine in a Pancreatic Cancer Orthotopic Mouse Model: An Opposite Effect of Chemotherapy. *Anticancer Res.* 2019 Oct; 39(10): 5339-44. (A)
- OI19009: Higuchi T, Sugisawa N, Miyake K, **Oshiro H**, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Kline Z, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Pioglitazone, an agonist of PPAR γ , reverses doxorubicin-resistance in an osteosarcoma patient-derived orthotopic xenograft model by downregulating P-glycoprotein expression. *Biomed Pharmacother.* 2019 Aug 22; 118: 109356. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109356. (A)
- OI19010: Higuchi T, Sugisawa N, Miyake K, **Oshiro H**, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Kline Z, Belt P, Chawla SP, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Combination treatment with sorafenib and everolimus regresses a doxorubicin-resistant osteosarcoma in a PDOX model. *Anticancer Res* 2019 Sep; 39(9):4781-86. (A)
- OI19011: Higuchi T, **Oshiro H**, Miyake K, Sugisawa N, Han Q, Tan Y, Park J, Zhang Z, Razmjooei S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Bouvet M, Chawla SP, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Oral recombinant methioninase, combined with oral caffeine and injected cisplatin, overcome cisplatin-resistance and regresses patient-derived orthotopic xenograft mode of osteosarcoma. *Anticancer Res* 2019 Sep; 39(9):4653-57. (A)
- OI19012: **Oshiro H**, **Tome Y**, **Kiyuna T**, Yoon SM, Lwin TM, Han Q, Tan Y, Miyake K, Higuchi T, Sugisawa N, Katsuya Y, Park JH, Zang Z, Razmjooei S, Bouvet M, Singh SR, Kanaya F, **Nishida K**, and Hoffman RM. Oral recombinant methioninase overcomes colorectal-cancer liver metastasis resistance to the combination of 5-fluorouracil and oxaliplatin in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Anticancer Res* 2019 Sep; 39(9): 4667-71. (A)
- OI19013: **Kiyuna T**, **Tome Y**, Miyake K, Murakami T, **Oshiro H**, Igarashi K, Kawaguchi K, Hsu J, Singh M, Li Y, Nelson D, Bouvet M, Singh SR, (A)

- Kanaya, F and Hoffman RM. Eribulin suppressed cisplatin- and doxorubicin-resistant recurrent lung metastatic osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Anticancer Res.* 2019 Sep; 39(9):4775-79.
- OI19014: Higuchi T, Sugisawa N, Miyake K, **Oshiro H**, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Chawla SP, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Sorafenib and Palbociclib Combination Regresses a Cisplatin-resistant Osteosarcoma in a PDOX Mouse Model. *Anticancer Res.* 2019 Aug; 39(8): 4079-84. (A)
- OI19015: Higuchi T, Sugisawa N, Miyake K, **Oshiro H**, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. The Combination of Olaratumab with Doxorubicin and Cisplatin Regresses a Chemotherapy-Resistant Osteosarcoma in a Patient-Derived Orthotopic Xenograft Mouse Model. *Transl Oncol.* 2019 Jul 9; 12(9): 1257-1263. (A)
- OI19016: Park JH, Zhao M, **Oshiro H**, Miyake K, Higuchi T, Reynoso J, Razmjooei S, Bouvet M, Clary B, Zhang Z, Sugisawa N, Yamamoto J, Singh SR, Hoffman RM. Peritoneal Metastases in a Patient-derived Orthotopic Xenograft (PDOX) Model of Colon Cancer Imaged Non-invasively via Red Fluorescent Protein Labeled Stromal Cells. *Anticancer Res.* 2019 Jul; 39(7): 3463-3467. (A)
- OI19017: Miyake K, Higuchi T, **Oshiro H**, Zhang Z, Sugisawa N, Park JH, Razmjooei S, Katsuya Y, Barangi M, Li Y, Nelson SD, Murakami T, Homma Y, Hiroshima Y, Matsuyama R, Bouvet M, Chawla SP, Singh SR, Endo I, Hoffman RM. The combination of gemcitabine and docetaxel arrests a doxorubicin-resistant dedifferentiated liposarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft model. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jun 11; 117: 109093. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109093. (A)
- OI19018: **Oshiro H**, **Tome Y**, **Kiyuna T**, Miyake K, Kawaguchi K, Higuchi T, Miyake M, Zang Z, Razmjooei S, Barangi M, Wangsiricharoen S, Nelson SD, Li Y, Bouvet M, Singh SR, Kanaya F, Hoffman RM. Temozolomide targets and arrests a doxorubicin-resistant follicular dendritic-cell sarcoma patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Tissue Cell.* 2019 Jun; 58: 17-23. doi: 10.1016/j.tice.2019.04.002. Epub 2019 Apr 3. (A)
- OI19019: **Toma T**, Suenaga N, Taniguchi N, Oizumi N, Yamaguchi H, **Tome Y**, Kanaya F. Humeral head histopathological changes in cuff tear arthropathy. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2019 Jan-Apr; 27(1): 2309499018816428. doi: 10.1177/2309499018816428. (A)
- OI19020: Igarashi K, Kawaguchi K, **Kiyuna T**, Miyake K, Miyake M, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Higuchi T, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Pazopanib regresses a (A)

- doxorubicin-resistant synovial sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Tissue Cell*. 2019 Jun; 58: 107-111. doi: 10.1016/j.tice.2019.04.010.
- OI19021: Miyake K, Murata T, Murakami T, Zhao M, **Kiyuna T**, Kawaguchi K, Igarashi K, Miyake M, Lwin TM, Hozumi C, Komatsu S, Kikuchi T, Bouvet M, Shimoya K, Singh SR, Endo I, Hoffman RM. Tumor-targeting *Salmonella typhimurium* A1-R overcomes nab-paclitaxel resistance in a cervical cancer PDOX mouse model. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jun;299(6):1683-1690. doi: 10.1007/s00404-019-05147-3. (A)
- OI19022: Higuchi T, Miyake K, **Oshiro H**, Sugisawa N, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Chawla SP, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Trabectedin and irinotecan combination regresses a cisplatinum-resistant osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft nude-mouse model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 May 28; 513(2): 326-331. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.191. (A)
- OI19023: Higuchi T, Miyake K, Sugisawa N, **Oshiro H**, Zhang Z, Razmjooei S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. The combination of olaratumab with gemcitabine and docetaxel arrests a chemotherapy-resistant undifferentiated soft-tissue sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Jun; 83(6): 1075-1082. doi: 10.1007/s00280-019-03824-3. (A)
- OI19024: Higuchi T, Miyake K, Sugisawa N, **Oshiro H**, Zhang Z, Razmjooei S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Olaratumab combined with doxorubicin and ifosfamide overcomes individual doxorubicin and olaratumab resistance of an undifferentiated soft-tissue sarcoma in a PDOX mouse model. *Cancer Lett*. 2019 Jun 1; 451: 122-127. doi: 10.1016/j.canlet.2019.03.003. (A)
- OI19025: Higuchi T, **Oshiro H**, Zhang Z, Miyake K, Sugisawa N, Katsuya Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Zhao M, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Osimertinib Regresses an EGFR-Mutant Cisplatinum-Resistant Lung Adenocarcinoma Growing in the Brain in Nude Mice. *Transl Oncol*. 2019 Apr; 12(4): 640-645. doi: 10.1016/j.tranon.2019.01.007. (A)
- OI19026: Zhang Z, Hu K, **Kiyuna T**, Miyake K, Kawaguchi K, Igarashi K, Nelson SD, Li Y, Singh SR, Hoffman RM. A patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude-mouse model precisely identifies effective and ineffective therapies for recurrent leiomyosarcoma. *Pharmacol Res*. 2019 Apr; 142: 169-175. doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.021. (A)
- OI19027: Miyake K, **Kiyuna T**, Kawaguchi K, Higuchi T, **Oshiro H**, Zhang Z, Wangsiricharoen S, Razmjooei S, Li Y, Nelson SD, Murakami T, (A)

- Hiroshima Y, Matsuyama R, Bouvet M, Chawla SP, Singh SR, Endo I, Hoffman RM. Regorafenib regressed a doxorubicin-resistant Ewing's sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 May; 83(5): 809–815. doi: 10.1007/s00280-019-03782-w.
- OI19028: Miyake K, **Kiyuna T**, Li S, Han Q, Tan Y, Zhao M, **Oshiro H**, Kawaguchi K, Higuchi T, Zhang Z, Razmjooei S, Barangi M, Wangsiricharoen S, Murakami T, Singh AS, Li Y, Nelson SD, Eilber FC, Bouvet M, Hiroshima Y, Chishima T, Matsuyama R, Singh SR, Endo I, Hoffman RM. Combining Tumor-Selective Bacterial Therapy with Salmonella typhimurium Al-R and Cancer Metabolism Targeting with Oral Recombinant Methioninase Regressed an Ewing's Sarcoma in a Patient-Derived Orthotopic Xenograft Model. *Chemotherapy*. 2018; 63(5): 278–283. doi: 10.1159/000495574. (A)
- OI19029: Miyake K, **Kiyuna T**, Miyake M, Kawaguchi K, Zhang Z, Wangsiricharoen S, Razmjooei S, **Oshiro H**, Higuchi T, Li Y, Nelson SD, Murakami T, Hiroshima Y, Kumamoto T, Matsuyama R, Bouvet M, Singh SR, Chawla SP, Endo I, Hoffman RM. Gemcitabine combined with docetaxel precisely regressed a recurrent leiomyosarcoma peritoneal metastasis in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Feb 19;509(4):1041–1046. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.01.046. (A)
- OI19030: Higuchi T, Kawaguchi K, Miyake K, **Oshiro H**, Zhang Z, Razmjooei S, Wangsiricharoen S, Igarashi K, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Nelson SD, Dry SM, Li Y, Chawla SP, Eilber FC, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. The combination of gemcitabine and nab-paclitaxel as a novel effective treatment strategy for undifferentiated soft-tissue sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude-mouse model. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar; 111: 835–840. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.110. (A)
- OI19031: **Oshiro H**, **Kiyuna T**, **Tome Y**, Miyake K, Kawaguchi K, Higuchi T, Miyake M, Zhang Z, Razmjooei S, Barangi M, Wangsiricharoen S, Nelson SD, Li Y, Bouvet M, Singh SR, Kanaya F, Hoffman RM. Detection of Metastasis in a Patient-derived Orthotopic Xenograft (PDOX) Model of Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma with Red Fluorescent Protein. *Anticancer Res*. 2019 Jan; 39(1): 81–85. doi: 10.21873/anticancer.13082. (A)
- OI19032: **Okubo H**, **Nakasone M**, **Kinjo M**, **Onaka K**, Futenma C, Kanaya F. Epidemiology of paediatric elbow fractures: a retrospective multi-centre study of 488 fractures. *J Child Orthop*. 2019 Oct 1;13(5):516–521. doi: 10.1302/1863-2548.13.190043. (A)

- OD19001: 仲宗根 素子, 金谷 文則, 宮城 若子, 大久保 宏貴, 金城 政樹, 普天間 朝上:先天性近位橈尺骨癒合症の分離授動術における橈骨矯正骨切り部位による術後短期成績の比較, 日本手外科学会雑誌, 35, 5, 865-8 (2019.02) (B)
- OD19002: 知念 修子, 高江洲 美香, 仲宗根 哲, 金谷 文則:大腿骨頸部骨折 Pauwels type 3 に対する治療経験, 骨折, 41, 2, 486-9 (2019.04) (B)
- OD19003: 仲宗根 素子, 金谷 文則:【整形外科医が知っておきたい薬の知識-私はこう使う-】病態からみた治療薬 異所性骨化と異所性石灰化, Orthopaedics, 32, 5, 81-8 (2019.05) (B)
- OD19004: 仲宗根 哲, 石原 昌人, 仲宗根 素子, 金谷 文則, 高江洲 美香, 宮田 佳英:【整形外科診療における最先端技術】手術支援 術中画像支援 ハイブリッド手術室における骨盤輪、寛骨臼骨折に対する低侵襲スクリュー固定術, 別冊整形外科, 75, 181-5 (2019.04) (B)
- OD19005: 仲宗根 哲, 石原 昌人, 翁長 正道, 仲宗根 素子, 金谷 文則, 長嶺 覚子, 知花 由晃, 瑞慶山 良太, 亀谷 勇:【整形外科疾患のリハビリテーション最前線】変形性股関節症, Journal of Clinical Rehabilitation, 28, 7, 677-87 (2019.06) (B)
- OD19006: 大久保 宏貴, 仲宗根 素子, 大中 敬子, 金城 政樹, 當銘 保則, 金谷 文則:沖縄県における小児上肢骨折(肩関節から手関節)の疫学調査, 沖縄県医師会報, 55, 7, 736-39 (2019.07) (B)
- OD19007: 仲宗根 哲, 比嘉 勝一郎, 金谷 文則, 高江洲 美香, 知念 修子:骨盤創外固定法における上前腸骨棘からの新しい刺入法の検討, 骨折, 41, 3, 827-32 (2019.06) (B)
- OD19008: 高江洲 美香, 知念 修子, 仲宗根 哲, 金谷 文則:脆弱性骨盤骨折に対する治療経験 経皮的スクリュー固定法 vs 保存療法, 骨折, 41, 3, 837-40 (2019.06) (B)
- OD19009: 大久保 宏貴, 仲宗根 素子, 金城 政樹, 普天間 朝上, 金谷 文則:沖縄県における小児上肢骨折(肩関節から手関節)の疫学調査, 骨折, 41, 3, 1163-67 (2019.06) (B)
- OD19010: 高江洲 美香, 仲宗根 哲, 石原 昌人, 平良 啓之, 金谷 文則:当科における脆弱性骨盤骨折の画像診断法の検討, 日本股関節学会雑誌, 45, 1, 454-57 (2019) (B)
- OD19011: 仲宗根 哲, 石原 昌人, 平良 啓之, 金谷 文則, 高江洲 美香:仰臥位 THA における機能的骨盤基準面を参照とした術中カップ支援デバイスのカップ設置精度, 日本股関節学会, 45, 1, 538-42 (2019) (B)
- OD19012: 石原 昌人, 仲宗根 哲, 平良 啓之, 金谷 文則:大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節前置換術の注意点, 日本股関節学会, 45, 2, 700-6 (2019) (B)
- OD19013: 金谷 文則:【神経疾患と神経障害性疼痛】末梢神経障害による神経障害性疼痛病態と治療 放射線照射後末梢神経障害, Clinical Neuroscience, 37, 11, Page1376-77 (2019.11) (B)

症例報告

- CD19001: 山中 理菜, 神谷 武志, 金谷 文則:同側の大腿骨、下腿骨に対して同時骨延長術を行った3例, 日本創外固定・骨延長学会雑誌, 63, 649, 2019.03 (B)

- CD19002: 当真 孝, 山口 浩, 森山 朝裕, 前原 博樹, 當銘 保則, 金谷 文則:三角筋断裂を伴う広範囲肩腱板断裂の2例, 整形外科と災害外科, 68, 1, 56-59 (2019.03) (B)
- CD19003: 與那嶺 隆則, 大久保 宏貴, 金城 政樹, 普天間 朝上, 金谷 文則:急速な皮質骨の菲薄化を呈した骨巨細胞腫による二次性動脈瘤様骨嚢腫の1例, 整形外科と災害外科, 68, 1, 92-95 (2019.03) (B)
- CD19004: 比嘉 勝一郎, 島袋 孝尚, 金城 英雄, 金谷 文則, 屋良 哲也, 勢理客 久, 仲宗根 朝洋, 宮里 剛成, 野原 博和, 山川 慶:脊椎術後に発生した髄液漏の3例, 整形外科と災害外科, 68, 2, 258-62 (2019.03) (B)
- CD19005: 比嘉 勝一郎, 仲宗根 哲, 大久保 宏貴, 大城 裕理, 金谷 文則, 高江洲 美香:認知症のため診断が遅れた一側上肢に3ヶ所の骨折を生じた高齢女性の1例, 骨折, 41, 2, 641-3 (2019.04) (B)
- CD19006: 知念 修子, 神谷 武志, 山中 理菜, 金谷 文則:尖足に対する手術後に進行性骨化性線維異形成症と診断された1例: 日本小児整形外科学会雑誌, 28, 1, 1-6 (2019.09) (B)
- CD19007: 山中 理菜, 神谷 武志, 金谷 文則:Hopkins 症候群罹患後の脚長差に対して脚延長術を施行した1例, 日本小児整形外科学会雑誌, 28, 1, 72-76 (2019.09) (B)
- CD19008: 石原 昌人, 仲宗根 哲, 平良 啓之, 山中 理菜, 親川 知, 松田 英敏, 東 千夏, 神谷 武志, 金谷 文則:人工股関節置換術後に腸腰筋インピンジメントをきたした1例, 整形外科と災害外科, 68, 4, 620-23 (2019.09) (B)
- CD19009: 山川 慶, 野原 博和, 宮里 剛成, 島袋 孝尚, 金谷 文則:ガス含有腰椎椎間板ヘルニアの1例: 整形外科と災害外科, 68, 3, 574-577 (2019.09) (B)
- CD19010: 今井 さくら, 比嘉 勝一郎, 親富祖 徹, 島袋 孝尚, 金城 英雄, 金谷 文則, 金城 幸雄, 宮平 誉丸, 大城 義竹, 島尻 郁夫:頸椎特発性硬膜外血腫の2例 初診時脳梗塞と誤診された1例と術後脳梗塞を生じた1例(原著論文): 整形外科と災害外科, 68, 3, 563-566 (2019.09) (B)

総説

- RI19001: Murakami T, Hiroshima Y, Miyake K, **Kiyuna T**, Endo I, Zhao M, Hoffman RM. Efficacy of Tumor-Targeting Salmonella typhimurium A1-R against Malignancies in Patient-Derived Orthotopic Xenograft (PDOX) Murine Models. *Cells*. 2019 Jun 16;8(6). pii: E599. doi: 10.3390/cells8060599. Review. (A)

RD19001:

国際学会発表

- PI19001: Tome Y. Diagnostic efficacy of positron emission tomography in adipocytic tumor. Connective Tissue Oncology Society CTOS Annual Meeting 2019, Tokyo, Japan. (A)
- PI19002: Oshiro H. Combination therapy of mTOR and VEGFR inhibitor regress a doxorubicin-resistant osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft model and in vivo angiogenesis assay model. Connective Tissue Oncology Society CTOS Annual Meeting 2019, Tokyo, Japan. (A)

- PI19003: Oshiro H. Detection of pulmonary metastases using GFP transfected patient-derived osteosarcoma cells in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model. Connective Tissue Oncology Society CTOS Annual Meeting 2019, Tokyo, Japan. (A)
- PI19004: Oshiro H. Temozolomide arrests a doxorubicin-resistant follicular dendritic cell sarcoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model. 40th SICOT Orthopaedic World Congress, Muscat, Oman (A)
- PI19005: Oshiro H. High efficacy of combination therapy of mTOR inhibitor and VEGFR inhibitor against doxorubicin resistant osteosarcoma using patient-derived orthotopic xenograft model. 40th SICOT Orthopaedic World Congress, Muscat, Oman (A)
- PI19006: Oshiro H. Detection of pulmonary metastases using GFP transfected patient-derived osteosarcoma cells in patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model. 40th SICOT Orthopaedic World Congress, Muscat, Oman (A)
- PI19007: Oshiro H. Temozolomide arrests a doxorubicin-resistant follicular dendritic cell sarcoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model International Society of Limb Salvage, Annual meeting 2019, Athens, Greece. (A)
- PI19008: Oshiro H. Detection of pulmonary metastases using GFP transfected patient-derived osteosarcoma cells in patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model International Society of Limb Salvage, Annual meeting 2019, Athens, Greece. (A)
- PI19009: Oshiro H. High efficacy of combination therapy of mTOR inhibitor and VEGFR inhibitor against doxorubicin resistant osteosarcoma using patient-derived orthotopic xenograft model. International Society of Limb Salvage, Annual meeting 2019, Athens, Greece. (A)

国内学会発表

- PD19001: 勝木 亮. 大腿骨遠位成長軟骨板に生じた骨性架橋に対して骨髄鏡手術を行った一例, 第 35 回九州小児整形外科集談会, 福岡
- PD19002: 大中敬子. 小児上腕骨顆上骨折(阿部分類Ⅲ・Ⅳ型) の治療方針, 第 31 回日本肘関節学会学術集会, 北海道
- PD19003: 大中敬子. 橈骨遠位骨折後に生じた回外制限, 第 40 回九州手外科学研究会, 長崎
- PD19004: 金城政樹. 関節弛緩性が原因と考えられた両側母指ボタンホール変形の 1 例, 第 40 回九州手外科学研究会, 長崎
- PD19005: 石原昌人. 当科における人工股関節置換術後の腸腰筋インピンジメントの治療, 第 49 回日本人工関節学会, 東京
- PD19006: 仲宗根哲. 仰臥位 THA における機能的骨盤基準面を参照した術中カップ支援デバイス” Hip Pointer” の有用性, 第 49 回日本人工関節学会, 東京
- PD19007: 大久保宏貴. 下肢長管骨偽関節に対する LIPUS を併用した粉碎術(chipping technique) の治療経験, 第 46 回日本生体電気・物理刺激研究会, 福島

- PD19008: 金谷文則. 整形外科上肢外傷治療のコツと四肢外傷に役立つ皮弁, 伊豆整形外科外傷スプリングセミナー, 伊豆市
- PD19009: 尾茂田 眞榮. ヒト骨肉腫由来 143B 細胞のヌードマウス脛骨移植モデルにおける水素ガス含有蒸気混合ガスによる抗腫瘍効果の検討, 医学科 医学研究ポスター発表会, 沖縄
- PD19010: 東千夏. メトトレキサート関連リンパ腫(MTX-LPD)を発症した症例の検討, 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都
- PD19021: 親川知. 病理解剖で冠動脈のリウマトイド血管炎が判明した1例, 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都
- PD19022: 大城裕理. 骨肉腫ヒト由来同所移植マウス(PDOX)モデルにおける mTOR 阻害薬単独と VEGFR 阻害薬併用療法の治療効果, 第92回日本整形外科学会学術総会, 横浜
- PD19023: 仲宗根哲. 仰臥位 THA における機能的骨盤基準面を参照した術中支援デバイス” Hip Pointer”のカップ設置精度, 第92回日本整形外科学会学術総会, 横浜
- PD19024: 石原昌人. 大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節全置換術の検討, 第92回日本整形外科学会学術総会, 横浜
- PD19025: 亀谷 勇. 大腿切断後に長期治療経過を辿り、義足歩行を獲得した1例 Genium X3 膝継手の使用経験. 第20回沖縄県理学療法学会, 沖縄
- PD19026: 大久保宏貴. 遠位上腕二頭筋腱皮下断裂の治療経験. 第137回西日本整形・災害外科学会, 福岡
- PD19027: 藤本泰毅. 同一高位に発生した胸髄髄膜腫・神経鞘腫の1例. 第137回西日本整形・災害外科学会, 福岡
- PD19028: 呉屋五十八. 高齢者上腕骨近位部骨折に対する人工骨頭置換術後の大結節吸収と関節可動域. 第137回西日本整形・災害外科学会, 福岡
- PD19029: 親富祖徹. 肩腱板広範囲断裂に対する腱板縫合術の成績一健側との比較一. 第137回西日本整形・災害外科学会, 福岡
- PD19030: 当真孝. 乳房再建術後の肩関節拘縮に対してリハビリテーションが有効であった2例. 第137回西日本整形・災害外科学会, 福岡
- PD19031: 大槻健太. 陳旧性肩関節脱臼の1例. 第137回西日本整形・災害外科学会, 福岡
- PD19032: 大城義竹. てんかん発作後に生じた腰椎破裂骨折の一例. 第137回西日本整形・災害外科学会, 福岡
- PD19033: 比嘉勝一郎. 胸椎後縦靱帯骨化症肥満度の関係. 第137回西日本整形・災害外科学会, 福岡
- PD19034: 翁長正道. ノンナビゲーションのコンピューター支援技術を用いた DAA-THA の現状と課題. 第137回西日本整形・災害外科学会, 福岡
- PD19035: 仲宗根哲. ハイブリッド手術室の 2D/3D ナビゲーションを用いた経皮的骨盤スクリー固定術の現状と課題. 第137回西日本整形・災害外科学会, 福岡
- PD19036: 伊波優輝. 幼少期下腿粉碎骨折後の足関節外反変形に対して足関節固定術を施行した von Reckling Hausen 病の1例. 第137回西日本整形・災害外科学会, 福岡

- PD19037: 比嘉浩太郎. MPFL 再建術と Elmslie-Trillat 法を行った 20 膝の術後 1 年成績. 第 11 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 札幌
- PD19038: 上原史成. 反復性膝蓋骨脱臼に対し吸収性アンカーと人工テープを用いて治療した 5 例 6 膝. 第 11 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 札幌
- PD19039: 岳原吾一. 球技による骨性マレット指に対する保存療法. 第 11 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 札幌
- PD19040: 新垣和伸. 近位脛腓関節不安定症に伴う総腓骨神経絞扼性障害に対して手術を行った 1 症例. 第 11 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 札幌
- PD19041: 山中理菜. Developmental coxa vara が疑われた一例. 第 58 回小児股関節研究会, 長崎
- PD19042: 高江洲美香. 外傷診療における女医力とは? 第 45 回日本骨折治療学会, 福岡
- PD19043: 今井さくら. 非転位型大腿骨頸部骨折 Pauwels type3 に対する 3 重バレル CHS を用いた治療経験. 第 45 回日本骨折治療学会, 福岡
- PD19044: 大久保宏貴. 小児肘関節周囲骨折における肘関節アライメントが骨折型に与える影響. 第 45 回日本骨折治療学会, 福岡
- PD19045: 伊波優輝. 術後 6 ヶ月以上観察した大腿骨転子部骨折に対する髓内釘 ASULOCK の治療成績. 第 45 回日本骨折治療学会, 福岡
- PD19046: 知念修子. 橈骨遠位端骨折術後に掌側月状骨窩骨片の転位を生じた 3 例. 第 45 回日本骨折治療学会, 福岡
- PD19047: 金谷文則. 上肢外傷治療のコツとピットフォール. 第 31 回日本運動器科学会, 岡山
- PD19048: 長嶺覚子. 下肢悪性骨・軟部腫瘍患者の退院時 A D L に関連する影響因子の検討. 第 52 回骨・軟部腫瘍学術集会, 川越
- PD19049: 大城裕理. GFP を形質導入したヒト由来骨肉腫細胞を用いたヒト由来同所移植マウス (PDOX) モデルにおける転移動態の検討. 第 52 回骨・軟部腫瘍学術集会, 川越
- PD19050: 大城裕理. mTOR 阻害薬と VEGFR 阻害薬併用療法を使用した骨肉腫ヒト由来同所移植マウス (PDOX) モデルにおける治療効果の検討. 第 52 回骨・軟部腫瘍学術集会, 川越
- PD19051: 大城裕理. 脂肪肉腫の治療成績. 第 52 回骨・軟部腫瘍学術集会, 川越
- PD19052: 神谷武志. 体幹支持力の低下した脊柱変形に対して、動的脊柱装具による装具療法を行った 2 例. 第 53 回日本義肢装具学会学術大会, 仙台
- PD19053: 金谷文則. 先天異常-上肢. 新潟手の外科セミナー, 新潟
- PD19054: 大中敬子. 稀な成因で生じた尺骨神経麻痺の一例. 第 30 回日本末梢神経学会学術集会, 金沢
- PD19055: 西田康太郎. 今更ながらの TLIF 基本とその応用 TLIF でどこまでできるか? 第 133 回 中部日本整形外科 災害外科学会・学術集会, 神戸
- PD19056: 東千夏. 関節リウマチ患者に対する自己記入式足部足関節評価質問表 (SAFE-Q) の調査. 第 44 回日本足の外科学会学術集会, 札幌
- PD19057: 神谷武志. ウサギ大腿骨 hemiepiphysiodesis モデルにおけるインプラント除去後の成長軟骨板の骨形態評価. 第 34 回日本整形外科学会基礎学術集会, 横浜

- PD19058: 大城裕理. CDK4/6 阻害薬と mTOR 阻害薬併用療法における骨肉腫ヒト由来同所移植マウス (PDOX) モデルにおける治療効果の検討 CDK4/6 阻害薬と mTOR 阻害薬併用療法における骨肉腫ヒト由来同所移植マウス (PDOX) モデルにおける治療効果の検討. 第 34 回日本整形外科学会基礎学術集会, 横浜
- PD19059: 當銘 保則. 希少がんの研究材料-骨・軟部肉腫細胞株と PDX モデルの樹立-骨・軟部肉腫のヒト由来同所性移植マウスモデルの応用. 第 34 回日本整形外科学会基礎学術集会, 横浜
- PD19060: 伊藝尚弘. 不安定型大腿骨近位部骨折に対する middle femoral nail の使用経験大腿骨前弯と CM ネイルの関係. 第 46 回日本股関節学会学術集会, 宮崎
- PD19061: 高江洲美香. 大腿骨頸部骨折に対する Prima Hip Screw Side Plate System の使用経験. 第 46 回日本股関節学会学術集会, 宮崎
- PD19062: 仲宗根哲. 仰臥位 THA における機能的骨盤基準面を参照とした術中カップ支援デバイスを用いたカップ設置精度. 第 46 回日本股関節学会学術集会, 宮崎
- PD19063: 青木佑介. 仰臥位前方アプローチによる人工股関節置換術における大腿骨挙上に関する因子の検討. 第 46 回日本股関節学会学術集会, 宮崎
- PD19064: 翁長正道. DAA-THA において大腿骨挙上デバイスを用いたテーパーウェッジ型ステムの設置角度の検討. 第 46 回日本股関節学会学術集会, 宮崎
- PD19065: 石原昌人. 当院における急速破壊型股関節症に対して THA を行った症例の検討. 第 46 回日本股関節学会学術集会, 宮崎
- PD19066: 当真孝. 乳がん術後の肩関節機能障害に対するリハビリテーションの有用性. 第 46 回日本肩関節学会, 長野
- PD19067: 浅見晴美. 沖縄県の老人保健施設における大腿骨近位部骨折の受傷者の特徴. 第 3 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 静岡
- PD19068: 仲栴美希. 多巣性運動ニューロパチーに対し蛋白同化ホルモンを投与しながらリハビリテーションを行った一例. 第 3 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 静岡
- PD19069: 渡久地かおり. 先天性両上肢高位欠損児に対し、2 度の左上腕骨骨延長術後に能動義手を装着した一例. 第 3 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 静岡
- PD19070: 山中理菜. 当科における Dobbs dynamic clubfoot bar の使用経験. 第 30 回日本小児整形外科学会学術集会, 大阪
- PD19071: 光安幸奈. 手指に発生した腱鞘巨細胞腫の再発リスク因子の検討. 第 138 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19072: 水田康平. 若年者キーンバック病に対して橈骨短縮骨切り術を行った 1 例. 第 138 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19073: 津覇雄一. 肩腱板広範囲断裂を合併した肩関節不安定症の 1 例. 第 138 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19074: 当真孝. 頭部外傷に肩関節周囲外傷を合併した 3 例. 第 138 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19075: 親富祖徹. 肩関節後方脱臼骨折術後に再脱臼をきたした 1 例. 第 138 回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀

- PD19076: 青木佑介. レボフロキサシン服用後にアキレス腱断裂を受傷した若年患者の1例. 第138回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19077: 青木佑介. 上腕骨近位端骨折後内反変形の3例. 第138回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19078: 大城裕理. 左踵骨に発生した chondroblastoma の1例. 第138回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19079: 島袋孝尚. 若年性一側上肢筋萎縮症(平山病)の2例. 第138回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19080: 青木佑介. 大腿骨頸部骨折に対する人工骨頭置換術後のADLと術前心機能との関係. 第138回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19081: 呉屋五十八. 腋窩・橈骨神経麻痺を伴う肩関節脱臼骨折の1例. 第138回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19082: 藤本泰毅. 当院における両側同時人工膝関節置換術(TKA)の臨床成績. 第138回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19083: 當銘保則. 大腿骨悪性骨腫瘍に対する腫瘍用人工関節の治療成績. 第138回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19084: 大中敬子. 肘頭慢性骨髓炎の1例. 第138回西日本整形・災害外科学会学術集会, 佐賀
- PD19085: 西田康太郎. 骨脆弱性脊椎骨折に伴う諸問題と手術的治療方針についての提言. 第22回日本低侵襲脊椎外科学会, 高松

A. 研究課題の概要

腎泌尿器外科学講座は、臨床に即した研究に重点をおいており、毎日の臨床活動から生ずる疑問に発した新しい治療法の開発や実験的研究を目指している。癌(前立腺癌、腎癌、膀胱癌、精巣癌など)、下部尿路機能障害(神経因性膀胱、過活動膀胱、前立腺肥大症、間質性膀胱炎など)、尿路感染症、小児泌尿器科、男性更年期障害、EDなど幅広く扱っている。尿路結石、腎不全の病態と治療(透析と移植)、膀胱機能と排尿障害などの基礎的臨床的研究に関しては長い期間に培った実績がある。また、手術治療や腎臓移植の際の、ドナー腎摘出術についても、県内唯一、琉球大学では泌尿器腹腔鏡認定医が5名おり、体に負担の少ない腹腔鏡手術を積極的に行っている。特に、癌の中で、最も増加率が高い前立腺癌の研究では、骨転移の機序や腫瘍マーカーと糖鎖研究など新機軸の展開へ向け、準備をしている。

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

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

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

頻尿や排尿困難といった下部尿路機能障害は、生活の質(QOL)を損なうばかりではなく、夜間の転倒や骨折により寝たきりとなり生命予後にも影響することが報告されている。当教室では、下部尿路機能障害を単なるQOL疾患と捉えず、いち早くその点に着目してきた。基礎研究では、さまざまな動物疾患モデル(老齢ラット、脳梗塞、糖尿病、脊髄損傷、閉塞膀胱)を用いて、下部尿路機能障害メカニズムの解明を行っている。特に、下部尿路機能障害に関与する中枢神経可塑性には以前

から着目し、遺伝子治療の可能性も模索している。また、下部尿路機能障害の原因を膀胱虚血、尿道機能障害にともなう経時的変化と捉え、膀胱平滑筋の分子生物学的変化を調べている。このような基礎研究を踏まえて、生活習慣病にともなう下部尿路機能障害の疫学的調査も積極的に行っている。

3. 腎移植の臨床的研究(安次嶺聡, 泉恵一朗, 木村隆, 斎藤誠一)

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

4. 泌尿器科鏡視下手術の技術向上の研究(木村隆, 仲西昌太郎, 芦刈明日香, 宮里実, 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が導入されている。鏡視下手術は開腹手術に比べ患者さんの負担が少ないものの、その手術手技は難易度が高くなっている。琉球大学腎泌尿器外科でも主に副腎腫瘍、腎腫瘍に対して鏡視下手術を行っているが、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のほか難易度の高い褐色細胞腫や、腫瘍サイズの大きいT2の腎腫瘍に対しても適応を広げている。さらに2008年からは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、泌尿器科腹腔鏡下手術技術認定医が5名おり沖縄県内外でも有数であり、後進の

指導および技術の向上の研究を行っている。

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

6. 尿路結石に対する集学的外科治療の臨床的検討(呉屋真人, 斎藤誠一)

体外衝撃波結石破砕術(SWL)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 SWL 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. ホルモン未治療進行前立腺癌(HSPC)および、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)の治療研究

HSPC の予後不良因子を硫大症例を用いて固定しつつ

あり、それを基に治療法の改善を目指している。また、沖縄県内施設の CRPC に対する治療法と成績を集積し、CRPC の問題点と最適治療法を研究している。

8. 新しい前立腺癌マーカーRM2 抗原の前立腺癌組織・血清における発現と RM2 抗原発現の意義(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、悪性を反映するような新しいバイオマーカーが切に求められている。われわれが作成したモノクローナル抗体 RM2 の前立腺癌

細胞に対する反応レベルは高く、悪性度(Gleason pattern)を反映するが、良性腺管では RM2 が反映しないか、反応レベルが極めて低いことが判明した。現在、血清中で RM2 が反応する糖蛋白の同定に努めている。

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

小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)のなかで、逆流性腎症から末期腎不全にいたる症例があるが、その機序については解明されていない。そこで、尿中β2マイクログロブリン、アルブミンやNAGなどの微量蛋白と血中インターロイキンなどの液性因子を測定して発症機構の検討をしている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BI19001:	木村隆:Urologic Surgery Next No3, エンドウロロジー メジカルビュー社 V 下部尿路の手術 膀胱瘻造設術. 86-94, 2018	(B)
原著		
OI19001:	Ryu Kimura, Minoru Miyazato, Takuma Oshiro, Asuka Ashikari, Seichi Saito:Age-associated urethral dysfunction in urethane-anesthetized rats. Neurourol Urodyn. 2018 Apr 37(4):1313-1319	(A)

- OI19002: Yuichiro Nakamura, Yasuyoshi Miyata, Tomohiro Matsuo, Yohei Shida, Tomoaki Hakariya, Kojiro Ohba, Takenobu Taima, Akihiro Ito, Tetsuji Suda, Sen-itiroh Hakomori, Seiichi Saito, Hideki Sakai: Stage-specific embryonic antigen-4 is a histological marker reflecting the malignant behavior of prostate cancer. Glycoconj J. 2019; 36(5):409-418. (A)

症例報告

- CI19001: A case report of nivolumab-induced myasthenia gravis and myositis in a metastatic renal cell carcinoma patient. (A)
Nakanishi S, Nishida S, Miyazato M, Goya M, Saito S.
Urol Case Rep. 2019 Dec

国際学会発表

- PI19001: Asuka Ashikari, Are collagen type1A1, type3A1 and LOXL1/4 polymorphisms a risk factor for pelvic organ prolapse in Japanese women? ICS イエテボリ 2019/9/4 ePoster

国内学会発表

- PD19001: 木村 隆:当院における DWFG の検討 2019/02/13-15 第 52 回臨床腎移植学会 大阪
- PD19002: 木村 隆:沖縄県における腎移植の現況 2019/03/10 第 37 回沖縄県人工透析研究会 沖縄
- PD19003: 木村 隆:当院における陰茎癌の検討 2019/04/18-20 第 107 回日本泌尿器学会総会 名古屋
- PD19004: 木村隆:HTLV-1 キャリアは腎移植ドナー候補となりうるか 2019/10/10-12 第 55 回移植学会総会 広島
- PD19005: 木村 隆:結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対するエベロリムス投与の検討 2019/11/07-10 第 71 回 西日本泌尿器科学会総会 島根
- PD19006: 木村 隆:沖縄県の腎移植の現況と長期成績改善のためにできること 2019/7/19 第 3 回沖縄腎代替療法セミナー 沖縄
- PD19007: 芦刈 明日香:女性泌尿器科医師 働き方改革を考える 第 131 回沖縄地方会 シンポジウム 2019/1/19
- PD19008: 芦刈 明日香:当院における骨盤臓器脱手術前後の排尿症状の変化-TVM と LSC の比較- 第 13 回日本骨盤臓器脱手術学会 沖縄 2019/3/23-24
- PD19009: 芦刈 明日香: " ワークショップ POP 手術後再発の検証 " POP 再発の患者背景における危険因子 " 第 13 回日本骨盤臓器脱手術学会 沖縄 2019/3/24
- PD19010: 芦刈 明日香:琉球大学における限局性前立腺癌に対する密封小線源療法初期 201 例の検討 第 107 回日本泌尿器科学会総会 名古屋 2019/4/19 ポスター
- PD19011: 芦刈 明日香:当院における骨盤臓器脱手術前後の排尿症状の変化-TVM と LSC の比較- 第 21 回女性骨盤底医学会 2019/7/ ポスター
- PD19012: 芦刈 明日香:腹圧性尿失禁の新たな治療ターゲットの可能性について 沖縄県排尿関連病態研究会ダブルツリーby ヒルトン 2019/6/1 アステラス研究会
- PD19013: 芦刈 明日香:日本人女性においてコラーゲンとエラスチン遺伝子多型は骨盤

臓器脱発症リスクとなりうるか？ 第 26 回日本排尿機能学会 名古屋
2019/9/12 口演

- PD19014: 仲西 昌太郎: ホルモン療法を実施した転移性前立腺癌 (mHSPC) の予後予測因子の検討, 第 107 回日本泌尿器科学会総会
- PD19015: 仲西 昌太郎: ニボルマブ投与後に筋炎合併重症筋無力症を発症した転移性腎細胞癌の 2 例, 第 71 回西日本泌尿器科学会総会
- PD19016: 仲西 昌太郎: 小児期から成人期に carry-over した巨大尿管症例の検討, 第 28 回 (2019) 日本小児泌尿器科学会総会
- PD19017: 仲西 昌太郎: 前立腺癌に対する根治的放射線照射後にアンドロゲン補充療法を施行した LOH 症候群の 1 例, 第 29 回日本性機能学会西部総会
- PD19018: 泉 恵一朗: 臨床腎移植学会, 術後リンパ漏に対し長期ドレーン管理で軽快した 2 例
- PD19019: 泉 恵一朗: 腎癌研究会, A case of in witch Nivoumab therapy was effective for advanced renal cancer

その他の刊行物

- MD19001: 泉 恵一朗: 泌尿器科薬物療法 (泌尿器外科 第 3 2 巻 特別号), P276-281

A. 研究課題の概要

口唇口蓋裂に関する研究（西原、後藤（尊）、片岡、島袋）

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

1) 哺乳障害改善に対する臨床研究

口唇口蓋裂患者の出生直後の重篤な問題の一つに哺乳障害がある。哺乳障害改善のために哺乳床の使用効果や口蓋裂用乳首の開発がされ、その効果については既に多くの施設で報告されている。しかし、現在、日本では哺乳障害はほとんど見られないが、発展途上国では未だ、哺乳障害による発育不全の患児が見られ、その対策は急を要する。当科では、口蓋裂患児用の乳首の開発など行っており、これまでの研究成果を積極的に海外に広めて、その臨床効果の検証を進めるとともに発展途上国で使用可能な乳首の開発などの研究を行う予定である。

2) 顎裂部骨移植術による臨床的研究

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

たいと考えている。

また、これまで骨移植術後の評価は2次元的评价が多く施設の施設で用いられてきたが、当科ではCBCTを使用した三次元的評価によって新たな知見を得るための研究を進めており、関連学会で多数報告しており、今後も研究を進めていく予定である。

3) 口蓋裂術後の言語と顎発育治療に関する研究

口蓋裂治療は、口蓋裂手術術後に鼻咽腔閉鎖機能ならびに正常構音を獲得し、正常人と変わらない言語を発することを目的としている。その目的を達成するには、客観的手法による鼻咽腔閉鎖不全の評価法を行う必要があるが、現在その評価基準は曖昧である。そこで、当科では異常構音の発現要因を追求し、口蓋裂手術を改良して言語治療の成績を向上させるために、ナゾメータを用いた客観的評価法を用いて言語治療の研究を行っている。また、口蓋裂治療では、言語治療成績は向上したものの顎裂瘻孔の発生や口蓋裂手術後に見られる顎発育障害の問題がある。そこで、当科では鹿児島大学と共同で瘻孔発生を減少する手術方法の改良や口蓋裂術後の骨露出面の被覆材の開発を通して顎発育障害を改善するために、経年的な顎模型、顔面模型および頭部X線規格写真をもとに研究を進めている。

4) 口唇口蓋裂に関連する遺伝子と予防に関する研究

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

2. 口腔癌に関する研究 (仲宗根, 又吉, 丸山)

(1) 口腔領域悪性腫瘍のうち、最も頻度の高い扁平上皮癌を対象に、根治性を高め、かつ顎顔面形態と口腔機能の温存を図る目的で1985年より各症例の臨床病理学的悪性度とinduction chemotherapyの臨床効果に応じて切除範囲を設定する体系的治療を行っており、2013年12月までにこれらの体系的治療を行った口腔扁平上皮癌721例のdisease specificの5年累積生存率は79.3%と良好な治療成績が得られている。その治療において抗癌剤を低用量頻回投与するメトロノーム化学療法は、従来の最大耐用量に基づく(Maximum Tolerated Dose:MTD)化学療法と比較して、患者の生存期間の改善が認められるとする報告が出されている。頭頸部領域においても、メトロノーム化学療法の効果が確認されている。しかしながら、術前のメトロノーム化学療法に関しては、頭頸部領域においては報告が皆無である。当科で行われていた、5-FU prodrug と bleomycin を用いた術前メトロノーム化学療法の効果(Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Oct;78(4):833-40. doi: 10.1007/s00280-016-3141-4. Epub 2016 Aug 30)をNCCNガイドラインに沿った標準治療と比較し、どのような効果があるか、現在検討中である

(2) 抗癌剤感受性の指標となるバイオマーカーの探索抗癌剤感受性は、患者の予後に影える重要な因子である。抗癌剤治療後の患者の予後には、数か月から数十年と非常に大きな開きが生じている。このような開きが生じている原因を解明することは、今後新規治療戦略を講じるうえで非常に重要であると推察される。これまでに我々は、抗癌剤感受性に影響を与える受容体型チロシンキナーゼとして、PDGFRを報告している(Eur J Pharmacol. 2013 Jan 15; 699(1-3):227-32.)。さらに現在は、抗癌剤感受性に影響をあたえる新たな因子としてEphA4を見出している。EphA4を阻害した結果、抗癌剤曝露により生じる癌細胞死が抑制された。子宮頸癌細胞株であるCaski細胞は、子宮頸がん細胞中で、もともと抗癌剤感受性が高く、かつEphA4の発現も高くなっている。EphA4のチロシンキナーゼ活性は、癌細胞の形態や生存に関与していることが判明している。さらにEphA4は分子標的薬による細胞死も制御していることを見出している。これらの結果は、EphA4が抗癌剤感受性の新たなバイオマーカーとなる可能性を唆している。今後は、患者血液サンプルと癌細胞組織生検中のEphA4

の発現との相関の有無を検討することで、実際の抗癌剤治療のバイオマーカーたりうるか検討を進めている。

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

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

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

(6) 多形腺腫ならびに多形腺腫内癌のmicroRNA解析を行い、唾液腺治療の治療ならびに診断に繋がる新規知見の探索を行っている。

3. 顎変形症に関する研究 (片岡, 仲宗根)

当科では1990年以降、顎変形症患者に対して外科的矯正治療を施行し、臨床的検討をおこなってきた。また1998年以降、当科においても歯科矯正歯科医主導で術前・術後治療をおこない症例を積み重ねてきている。さらに2014年以降は上下顎を同時に移動させる2 jaw surgery (これまでもおこなっていたが、咬合関係の完成度を高めるために積極的に)や、ミニインプラントアンカーを利用し歯の圧下や牽引を含めた三次元的な咬合誘導を治療法に取り入れ、理想的な咬合平面および咬合位関係を構築させている。臨床研究では、当疾患に対する外科手術の中で頻用される下顎枝矢状分割術施行時に発生するオトガイ神経知覚鈍麻について、それぞれの顎骨の形態による発生頻度と程度の相関について検討している。これまで下顎枝矢状分割術後に下唇からオトガイ

イ部にかけて出現する知覚鈍麻に対する研究は多くおこなわれてきたが、その多くは下顎管までの距離を外側皮質骨から計測し検討している。しかしながら実際に骨切りをおこなうのは大部分が髄質であるため、下顎骨頰側皮質骨の内側から下顎管までの距離が重要であると考えた。現在、術者と術式を統一し、再現性のある計測スライス面を設定した14症例(28側)対象とし、下顎骨を8つの計測ポイントで距離を検討したところ、術後オトガイ神経領域知覚鈍麻との統計学的な相関はなかったが、遠位骨片移動距離、下顎管直径、内側皮質骨～下顎管距離の項目では相関関係が認められた。今後は症例を増やし、統計学的な傾向が捉えられるかどうか検討していく予定である。

4. 顎骨再建における骨再生治療に関する研究(西原、又吉)

口腔癌や顎骨腫瘍で広範囲な顎骨欠損を認める患者や先天性疾患の口唇口蓋裂患者における口腔内の機能回復および審美的改善に対する顎骨再建は重要な研究課題である。これまで、顎骨再建は主に、自家骨を用いた治療が行われてきたが、骨採取部の侵襲や骨量などの問題があるため、現在、多種骨、異種骨、骨補填材などが用いられている。しかし、未だ十分に満足できる代用骨の開発に至っていないので現状である。そこで、当科では、間葉系幹細胞による代用骨による顎骨部の再生治療の臨床応用を目指して現在、研究中である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	西原一秀 今日の治療指針：歯科・口腔外科疾患「先天性鼻咽腔閉鎖不全症」 福井次矢, 高木 誠, 小室一成編集, 医学書院, 東京, 1597-1598, 2019年(分担執筆)	
原著		
OI19001:	Kina S, Nakasone T, Kinjo T, Nimura F, Sunagawa N, Arasaki A. Outcomes after up-front surgery and metronomic neoadjuvant chemotherapy with S-1 or UFT for early tongue squamous cell carcinoma. Clin Oral Investig. 2019 Jun;23(6):2593-2598.	(A)
OI19002:	Phanthavong S, Nonaka D, Phonaphone T, Kanda K, Sombouaphan P, Wake N, Sayavong S, Nakasone T, Phongsavath K, Arasaki A. Oral health behavior of children and guardians' beliefs about children's dental caries in Vientiane, Lao People's Democratic Republic (Lao PDR). PLoS One. 2019 Jan 25;14(1): e0211257.	(A)

- OI19003: Ayumi Hongo, Takayuki Kanaseki, Serina Tokita, Vitaly Kochin, Sho Miyamoto, Yuiko Hashino, Amy Codd, Noriko Kawai, Munehide Nakatsugawa, Yoshihiko Hirohashi, Noriyuki Sato, Toshihiko Torigoe
Upstream Position of Proline Defines Peptide-HLA Class I Repertoire Formation and CD8(+) T Cell Responses.
The Journal of Immunology, 202 (10) 2849-2855; May 15 2019 (A)
- OD19001: 佐々木高信、照屋孝夫、平野惣大、喜瀬真雄、花城和彦、青木一雄
頭頸部癌の肺転移切除後の予後に関する検討 (B)
日本農村医学会雑誌・68 巻 2 号 174~179 ページ 2019 年 7 月

症例報告

- CI19001: Nobuyuki Maruyama, Yusuke Shimizu, Moriyasu Nakaema, Kazuhide Nishihara, Toshiyuki Nakasone, Hirofumi Matsumoto, Takeaki Kusada, Fumikazu Nimura, Akira Matayoshi, Tessho Maruyama, Naoki Yoshimi, Akira Arasaki (A)
Early computed tomography for detection of internal jugular vein thrombosis after neck dissection and/or reconstruction surgery for head and neck cancer patients.
International Journal of Clinical and Experimental Medicine.
12(5): 6258-6266, 2019
- CI19002: Nobuyuki Maruyama, Takanobu Sasaki, Akira Arasaki, Akiko Matsuzaki, Toshiyuki Nakasone, Takao Teruya, Akira Matayoshi, Tessho Maruyama, Kennosuke Karube, Jiro Fujita, Naoki Yoshimi, Yukio Kuniyoshi, and Kazuhide Nishihara. (A)
Thymoma appearing 9 years after the resection of squamous cell carcinoma of the lip: A case report of triple primary tumors and literature review.
Oncology letters 18(3): 2777-2788, 2019.
- CD19001: 仁村文和、丸山哲昇、村橋信、丸山修幸、新崎章: 進行舌癌治療後に発症した治療関連骨髄異形成症候群の 1 例、日本口腔腫瘍学会誌 31 巻 2 号 91~96 ページ 2019 年 (B)
- CD19002: 仲宗根敏幸、又吉亮、村橋 信、後藤 新平、丸山 修幸、新崎章: 多発骨転移を来した下顎骨明細胞性歯原性癌の 1 例。日本口腔外科学会雑誌 65 巻 12 号 780~785 ページ 2019 年 (B)
- CD19003: 後藤新平、仁村文和、河野俊広、丸山哲昇、村橋信、新崎章: 下顎前歯部重度辺縁性歯周炎による側頭部壊死性筋膜炎の 1 例、日本有病者歯科医療学会誌 28 巻 3 号 148~153 ページ 2019 年 (B)

国際学会発表

- PI19001: Keiichi Kataoka, Shimpei Goto, Akira Arasaki
Characteristics of maxillofacial morphology in Oculoauriculovertebral spectrum
第一回アジア障害者歯科学会 (Asia Association for Disability and Oral Health) 2019 年 4 月 高雄、台湾

- PI19002: Shimpei Goto, Keiichi Kataoka, Akira Arasaki
Three cases of osteogenesis imperfectus who visited our department
第一回アジア障害者歯科学会 (Asia Association for Disability and Oral Health) 2019年4月 高雄、台湾
- PI19003: Takahiro Goto, Kazuhide Nishihara, Akira Arasaki.
THE CHARITABLE OPERATION PROJECT FOR PATIENTS WITH CLEFT LIP AND PALATE IN LAOS
ICPF meeting and the 59th Japanese Teratology Society Scientific Meeting in Aichi 2019年4月 愛知
- PI19004: Kazuhide NISHIHARA
Primary Management and Cheiloplasty for Bilateral Cleft Lip and/or Palate Patients
ICPF meeting and the 59th Japanese Teratology Society Scientific Meeting in Aichi 2019年4月 愛知
- PI19005: K. Nishihara, T. Kibe, N. Takahashi, F. Yamauchi, N. Nakamura, H. Furukawa, N. Natsume, A. Arasaki
International Volunteer Surgical Projects for Cleft Lip or/and Palate Patients in Ethiopia
ICPF meeting and the 59th Japanese Teratology Society Scientific Meeting in Aichi 2019年4月 愛知

国内学会発表

- PD19001: 片岡 恵一: 現代琉球人の顎顔面形態の特徴と EDAR 遺伝子多型との関連について、第14回九州矯正歯科学会 2019年2月 福岡
- PD19002: 片岡恵一、木村亮介、伊佐睦実、川口亮、後藤新平、新崎章、石田肇: 上顎第一小白歯と下顎大白歯歯根形態はアジア人特異的 EDAR 1540C アリルと関連する、第124回日本解剖学会 2019年3月 新潟
- PD19003: 後藤新平、木村亮介、片岡恵一、新崎章、石田肇: 現代日本人における頭蓋骨厚の変異 沖縄-本土間比較、第124回日本解剖学会 2019年3月 新潟
- PD19004: 玉那覇 星、片岡 恵一、知花 ゆき子、長浜 妙子、比嘉 くらら、濱川 恵理子、仲宗根 敏幸、後藤 新平、西原 一秀、新崎 章: 琉球大学医学部附属病院の病棟における口腔ケアの意識・実態調査、第16回日本口腔ケア学会学術集会 2019年4月 愛知
- PD19005: 長浜 妙子、片岡 恵一、知花 ゆき子、玉那覇 星、比嘉 くらら、後藤 尊広、又吉 亮、牧志 祥子、西原 一秀、濱川 恵理子、新崎 章: 心疾患患者に対して細菌カウンタを併用した周術期口腔ケアの試み、第16回日本口腔ケア学会学術集会 2019年4月 愛知
- PD19006: 片岡恵一、後藤新平、後藤尊広、西原一秀、新崎 章: 口蓋形成術後から未治療の両側性唇顎口蓋裂成人患者の一例、第43回日本口蓋裂学会 2019年5月 新潟
- PD19007: 山城貴愛、片岡恵一、後藤新平、仲宗根敏幸、新崎 章: 当科を受診した Oculoauriculovertebral spectrum の3症例、第29回日本顎変形症学会 2019年6月 東京

- PD19008: 後藤新平、木村亮介、片岡恵一、石田肇: 3次元医用画像を用いた現代人における頭蓋形態小変異の要因の解明、第73回日本人類学会総会 2019年10月 佐賀
- PD19009: 丸山修幸: 確実な組織回収から始まる口腔癌研究、琉球大学新共用システム成果報告会 2019年1月 沖縄
- PD19010: 丸山修幸、西原一秀、仲宗根敏幸、牧志祥子、又吉亮、新崎章: 下顎・皮膚・前立腺の3重複癌の1例、第43回 日本頭頸部癌学会学術大会 2019年6月 金沢
- PD19011: 佐藤範幸、仲宗根敏幸、又吉亮、牧志祥子、後藤新平: 当科におけるエナメル上皮腫の臨床的検討、第64回日本口腔外科学会総会・学術大会 2019年10月 札幌
- PD19012: 宮本昇、宮崎晃亘、仲宗根敏行、西原一秀、荻和弘、出張裕也: HLA リガンドーム解析による新規がん幹細胞抗原ペプチドの同定と腫瘍ワクチンへの応用、64回日本口腔外科学会総会・学術大会 2019年10月 札幌
- PD19013: 西原一秀、後藤尊広、牧志祥子、片岡恵一、島袋亜香里、後藤新平、平野惣大、新崎章: 当科における口唇裂・口蓋裂入院患者の臨床統計的観察 -最近5年間の動向について-、第43回 日本口蓋裂学会総会・学術大会 2019年5月 新潟
- PD19014: 古波蔵大祐、神農悦輝、柴田拓也、高嶺邦明、竹島尚孝、西原一秀、新崎章: 上顎前歯部の外傷後の骨欠損に対し、自科骨移植を応用したインプラント治療の工夫、36回日本口腔インプラント学会九州支部学術大会 2019年1月 沖縄
- PD19015: 濱田直光、末廣史雄、永田 睦、濱田敦子、西原一秀: 度歯周病の咬合再構成を目的とした歯の移植とインプラント治療を併発して行った1症例、第36回日本口腔インプラント学会九州支部学術大会 2019年1月 沖縄
- PD19016: 園田 悟、濱田直光、永田 睦、西原一秀: 侵襲の少ない骨増生と暫間ミニインプラントを併用して上顎前歯部にインプラント治療を行った1例、第36回日本口腔インプラント学会九州支部学術大会 2019年1月 沖縄
- PD19017: 濱川悦郎、濱田直光、永田 睦、西原一秀: ピエゾエレクトリックデバイスとHydraulic sinus floor elevation techniqueを併称した上顎洞底挙上術を行った1回法インプラント症例、第36回日本口腔インプラント学会九州支部学術大会 2019年1月 沖縄
- PD19018: 仲宗根敏幸、又吉 亮、後藤 新平、新崎 章: 舌癌における新旧TNM分類の比較と問題点. 第37回日本口腔腫瘍学会 2019年1月 長崎
- PD19019: 加藤大貴、砂川奈穂、比嘉 優、宮本 昇、後藤 新平、後藤尊広、西原 一秀、牧志 祥子、又吉 亮、仲宗根敏幸: 薬剤関連性顎骨壊死に対する高気圧酸素療法の効果に関する病理学的検討第64回日本口腔外科学会総会・学術大会 2019年10月 札幌
- PD19020: 又吉亮、仲宗根敏幸、新崎章: 沖縄県における口腔がんの実態、仲宗根敏幸、又吉 亮、後藤 新平、新崎 章

A. 研究課題の概要

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

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

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

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

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

救急部では初期から 3 次の救急患者まで、老若男女を問わず救急患者の初期対応を行う。臓器別医療の対局にある救急医療を行う必要があるため、疾患の初期診断・治療に関する ER 救急の効果を検討する研究を行っている。地域医療における夜間急病センターと 2 次救急病院との連携で、医師の少ない地方での地域救急医療体制の構築を研究している。

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

心肺(脳)蘇生法は、救命救急医療の重要な分野である。心肺停止患者に対する経皮的心肺補助装置 (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)、致死性の喘息重積に対する救命手段としての PCPS (救急医学発表)、高度な人工呼吸器の機能の研究等 (呼吸管理 Q&A 発表) 救命救急医療に用いられる種々の人工補助療法の研究を行ってきた。さらに、国際的なガイドラインであるガイドライン 2015 に基づく basic life support: BLS, advanced life support: ACLS コース (アメリカ心臓協会の正式コース), pediatric advanced life support: PALS, ACLS-experienced provider: ACLS-EP の開催における教育効果、普及に関する評価と研究を行い、新ガイドラインの普及が地域の蘇生率にどのように影響するかを研究する。

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

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

6. 医学教育の研究(大内 元、玉城佑一郎、関口浩至、久木田一朗)

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。

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	関口浩至: 人工呼吸器離脱におけるモニタリング. Respica. 17: 101-110, メディカ出版, 東京, 2019.	C
原著		
OI19001:	Hiroshi Sekiguchi, Tatsuma Fukuda, Yuichiro Tamaki, Kazuhiko Hanashiro, Kenichi Satoh, Eiichi Ueno, Ichiro Kukita. Computerized Data Mining Analysis of Keywords as Indicators of the Concepts in AHA-BLS Guideline Updates. The American Journal of Emergency Medicine. 2019. 12. 09 DOI:https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.11.045	A
OI19002:	Tatsuma Fukuda, Naoko Ohashi-Fukuda, kei Hayashida, Ichiro Kukita. Association of bystander cardiopulmonary resuscitation and neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest due to drowning in Japan, 2013-2016. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.06.005	A
OI19003:	Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Hayashida K, Kondo Y, Kukita I. Bystander-initiated conventional vs compression-only cardiopulmonary resuscitation and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest due to drowning. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.08.026	A
OI19004:	Kondo Y, Hifumi T, Shimazaki J, Oda Y, Shiraishi SI, Hayashida K, Fukuda T, Wakasugi M, Kanda J, Moriya T, Yagi M, Kawahara T, Tonouchi M, Yokobori S, Yokota H, Miyake Y, Shimizu K. Comparison between the Bouchama and Japanese Association for Acute Medicine Heatstroke Criteria with Regard to the Diagnosis and Prediction of Mortality of Heatstroke Patients: A Multicenter Observational Study. <i>Int. J. Environ. Res. Public Health.</i> 16: 3433, 2019. https://doi.org/10.3390/ijerph16183433.	A
OI19005:	Shigehiro Takahashi, Yuri Ozawa, Junko Nagasawa, Yushi Ito, Gen Ouchi, Prakash Kabbur, Yuki Moritoki, Benjamin W Berg. Umbilical catheterization training: Tissue hybrid versus synthetic	A

- trainer. *Pediatrics International*. 61: 664-671. 2019.
- OI19006: Nobuyasu Komasa, Benjamin W Berg, Gen Ouchi, Fumio Terasaki, Ryo Kawatal Simulation for integrating new learning theory. *The Ckinical Teacher*. 16: 1-2. 2019. A
- OD19001: 久木田一朗, 公文啓二, 中川隆, 升田好樹, 宮城哲也, 古谷透, 大塚将秀, 清水孝宏, 坪井知正, 布宮伸, 志馬伸朗. 呼吸療法を行ううえでの臨床倫理的課題 - 日本呼吸療法医学会倫理委員会アンケート結果 - 人工呼吸 36: 113-8, 2019. C

症例報告

- CI19002: Hiroshi Sekiguchi, Yutaka Kondo, Tatsuma Fukuda, Kazuhiko Hanashiro, Motoo Baba, Yoko Sato, Ichiro Kukita, Tuyoshi Matumoto: Noninvasive positive pressure ventilation for treating acute asthmatic attacks in three pregnant women with dyspnea and hypoxemia. *Clinical Case Reports*. 7: 1-7. 2019. B
- CI19002: Takayuki Taira, Tatsuya Fuchigami, Misuzu Hayashi, Kouta Kamizato, Kouji Teruya and Manabu Kakinohana Open AccessUsefulness of INTELLiVENT-ASV forpostoperative ventilator-associatedpneumonia: a case report. *A Clinical Reports* 5:42, 2019. A
<https://doi.org/10.1186/s40981-019-0262-x>

国際学会発表

- PI19001: Hiroshi Sekiguchi, Kanako Saito, Masataka Fukami, Takayuki Taira, Gen Ouchi, Tatsuma Fukuda, Yuichiro Tamaki, Yoshikazu Kawazuma, Kazuhiko Hanashiro, Shigeyosi Nakajima, Taizo Terada, Ichiro Kukita. "Consideration of an Optimal Educational Strategy for High-Quality Cardiopulmonary Resuscitation and Chest Compression Fraction in Basic Life Support Simulation Training" AHA-Resuscitation Scientific Sessions, Philadelphia, USA. 2019.11
- PI19002: Tatsuma Fukuda, Naoko Ohashi-Fukuda, Takayuki Taira, Kei Hayashida, Yutaka Kondo, Ichiro Kukita: Endotracheal intubation versus supraglottic airway insertion during pediatric out-of-hospital cardiac arrest: a Japanese registry-based study. *Resuscitation* 142 (Suppl1): e1-2, 2019.
 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.06.015>
 (European Resuscitation Council (ERC) Best of the Best Abstracts 受賞)
- PI19003: Tatsuma Fukuda, Naoko Ohashi-Fukuda, Kei Hayashida, Yutaka Kondo, Ichiro Kukita: Association of bystander-initiated conventional vs compression-only CPR with nneurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest due to drowning. *Chest*. 156: A432, 2019.
 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.462>
 (Asian Pacific Society of Respirology (APSR) CHEST-APSR Young Investigator Award 受賞)

国内学会発表

- PD19001: 関口浩至, 齋藤加奈子, 富加見昌隆, 平良隆行, 大内 元, 福田龍将, 玉城佑一郎, 中島重良, 寺田泰蔵, 久木田一朗: シミュレーション教育における胸骨圧迫の速さに関する検証. 第47回日本救急医学会. 東京, 2019.10

その他の刊行物

- MI19001: Park, C. S., Murphy, T. F., Gen Ouchi, Healthcare Simulationist Code of Ethics. Society for Simulation in Healthcare. Retrieved from <http://www.ssih.org/Code-of-Ethics>. 2018.12.2
- MD19001: 久木田一朗 (巻頭言) 人生の最終段階における呼吸療法の倫理的課題. 人工呼吸 36: 111-2, 2019.

A. 研究課題の概要

1. コルヒチン医師主導治験 第2相用量設定試実施 (AMED 研究費, 文部科学省科研費)

これまでのコルヒチンの臨床研究(薬物動態試験, 薬物動態・薬力学試験, FMD パイロット試験)の結果を踏まえ, PMDA での薬事戦略相談を受け, 第2相用量設定試験を医師主導治験として実施。

2. 2型糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究

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

3. 2型糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下, 降圧と標準的治療を比較するランダム化比較試験

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

4. 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)

5. 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)

6. 臨床研究の人材育成(臨床研究教育管理学会講座と共同, 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, 臨床研究インテンスティ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, リサーチカンファレンス開催。

7. 循環器疾患の次世代型精密医療を実現する冠動脈疾患コホートゲノム研究

ゲノム情報に基づいた精密医療の実現と患者の予後の改善のために, CHD コホートならびにランダム化比較試験, 心房細動コホート登録症例を対象にゲノム解析を実

施する。同一患者のメタボローム情報も取得し, 本コホートを用いて国立循環器病研究センターが作成したリスクスコアの有効性を検証する。得られた結果からゲノム薬理学研究やゲノム情報に基づいた診療のアルゴリズムを作成する。またそれに付随して, 沖縄県民の特徴的な遺伝的背景ならびに疾患感受性機構解明のためのヒトゲノム DNA, 血漿(あるいは血清)および臨床情報を統合した資源バンクの構築を行う。そして, 心血管疾患の病態解明, ゲノム治療法開発のためのゲノムコホートを構築することを目的とする。

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

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

9. 抗炎症薬の腫瘍循環器領域への応用を目指した探索的研究(松下明子)

慢性炎症は, 動脈硬化発生, 進展において重要と考えられているが, がんも古くから炎症や感染症との関連が疫学的に報告されている。病理学的にもがん細胞からは多くの炎症性サイトカインの分泌があり免疫細胞の浸潤, 炎症の存在によるがんの浸潤も見られる。おそらく

抗腫瘍的な炎症とむしろがんの浸潤を誘導するような炎症があり、実際に抗 PD-1 抗体薬ニボルマブはがんが抑制する抗腫瘍的な免疫機構（抗腫瘍的炎症）を活性化する。前者に影響しない後者を抑制する抗炎症治療は補助的にせよがん患者の予後の改善につながる可能性がある。

一方動脈硬化性疾患では炎症と心血管イベントの関連は疫学的、病理学的に強く示唆されてきたが有効な抗炎症治療は確立していなかった。しかし最近発表された CANTOS 研究では炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL) 1β のモノクロナル抗体カナキマブが炎症反応の亢進した患者で心血管イベントリスクを抑制し、慢性炎症の抑制が予後を改善できることが初めて示された。興味深いことにこの試験ではカナキマブ高用量投与群で肺がんの死亡率が 77%、発生率が 67%減少している。すなわち IL- 1β が強く関与する炎症の抑制は抗動脈硬化的、抗腫瘍的に働く可能性がある。

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

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

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

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

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

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

肥満が高血圧や種々の動脈硬化性疾患と関連することは多くの疫学研究で明らかであるが、その機序については解明されていない点が多い。遊離脂肪酸は内蔵脂肪から遊離され、骨格筋でのインスリンを介した糖の取り込みを抑制し、肝臓での糖新生を亢進させるなど糖尿病発症を助長するアディポサイトカインのひとつと考えられ

ている。我々のグループはこれまで脂肪酸がヒト血管内皮機能を障害することを報告してきたが、その機序は明らかではなかった。最近脂肪酸がヒト白血球を活性化し、それが内皮機能低下に強く関連することを見だし、脂肪酸上昇による炎症反応の亢進がその後の動脈硬化の進展に関与している可能性が示唆された。脂肪酸による炎症反応亢進に関わるシグナルの解明は、病態の発症や進展を予防することにつながると考えられる。

近年、炎症、免疫のシグナル伝達に重要な役割を担っている Toll-like receptor 4 (TLR4) が活性化する際、細胞膜の非カベオラ/ラフトからカベオラ/ラフトに集積し、下流 (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 自体が多く細胞のシグナリングに影響する、調整の際、アルカリで熱をかけるため、できあがったサンプルが界面活性剤になってしまう、などの重大な欠点がある。そこで我々はフォスファチジルコリンベジクルを用いた調整法を開発し、上記の BSA を用いる場合のすべての欠点をなくした脂肪酸サンプルの調整に成功した。この方法で飽和脂肪酸単独、不飽和脂肪酸単独、それらのブレンド、それぞれのサンプルを調整し、さらに不飽和脂肪酸については過酸化の度合いが低いものと高いものを調整した。これらの脂肪酸を培養血管内皮細胞へ急性投与したところ、脂肪酸が LPS のような TLR4 活性化を起こすには、過酸化が進んだ不飽和脂肪酸であることが重要なことがわかった (Life Sciences 2013)。

またカベオラ、ラフトには、NO 合成酵素や成長因子受容体、Rho などの small G protein など、様々なシグナル伝達分子が活性化する際に集積、あるいは離散することが知られている。内皮型一酸化窒素 (NO) 合成酵素 eNOS はカベオラに局在し、caveolin-1 が eNOS 活性を抑制することが知られている。我々はミネラルコルチコイ

ド受容体拮抗薬エプレレノンが MR 非依存的に内皮細胞において caveolin-1 発現を低下させ、血管内皮機能を向上した。

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

1 2. ヒト血中マイクロパーティクルの機能と血管内皮機能(松下明子)

メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能障害のメカニズムとマイクロパーティクルの関係を解明し、さらにマイクロパーティクルに含まれる分子が血管内皮機能のマーカーになり得るかをヒトおよび培養細胞で検証することを目的とする。真核細胞は細胞膜からマイクロパーティクル (MPs) とよばれる微少なベジクルを遊離する。MPs の量、内包物や膜上分子からは、由来細胞の状態 (活性化、分化、癌、炎症、老化、アポトーシスなど) を解析でき、また MPs を介した細胞間の様々な情報伝達が起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。

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

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

賞)。

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

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

血管内皮の最も重要な機能である NO 産生は、健全な

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

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI19001:	Koretsune Y, Yamashita T, Akao M, Atarashi H, Ikeda T, Okumura K, Shimizu W, Tsutsui H, Toyoda K, Hirayama A, Yasaka M, Yamaguchi T, Teramukai S, Kimura T, Kaburagi J, Takita A, Inoue H: Baseline Demographics and Clinical Characteristics in the All Nippon AF in the Elderly (ANAFIE) Registry. Circ J. 83(7) 1538 - 1545 2019.	(A)	
OI19002:	Kajikawa M, Higashi Y, Tomiyama H, Maruhashi T, Kurisu S, Kihara Y, Mutoh A, Ueda S: Effect of Short-term Colchicine Treatment on Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease. International Journal of Cardiology 281 35-39 2019	(A)	
総説			
RD19001:	三輪宜一, 植田真一郎: 特集 高血圧診療 Update—「高血圧治療ガイドライン 2019 で何が変わるのか?」 降圧治 Update 125(2) 205-209, 2019	(B)	
国際学会発表			
PI19001:	Ueda S, Outcomes After Switching Anticoagulation From Warfarin to DOACs in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation. Annual Scientific Session American Heart Association November 2019 Philadelphia USA		
PI19002:	Higa M, Assessment of Generalizability in Phase 3 Clinical Trials of Direct Oral Anticoagulants by Eligibility to Trials and Outcomes of Real World Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. Annual		

Scientific Session American Heart Association November 2019
Philadelphia USA

PI19003: Fujita U, Gender Differences in Cardiovascular Outcomes and Their Association With Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients With Established Coronary Artery Disease. Annual Scientific Session American Heart Association November 2019 Philadelphia USA

国内学会発表

PD19001: 植田真一郎: 総合診療医は「エビデンス」をどこまで信じてよいのか～臨床現場で賢く薬を選ぶための臨床薬理学～. 教育講演 第 19 回日本病院総合診療医学会学術総会 2019 年 9 月 14 日 佐賀

PD19002: 植田真一郎: 臨床研究はなぜ「デザイン」されなければならないか～Easy Come, Easy Go. 教育講演 第 19 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2019 年 9 月 15 日 横浜

PD19003: 植田真一郎: 高血圧臨床研究の過去、現在、未来. 教育講演 第 42 回日本高血圧学会総会 2019 年 10 月 27 日 東京

PD19004: 植田真一郎: 研究者主導型臨床研究のデザインの基本と臨床薬理学. 教育講演 第 40 回日本臨床薬理学会学術総会 2019 年 12 月 4 日 東京

PD19005: 三輪宜一, 滝内伸, 神出計, 堀尾武史, 植田真一郎, 宮田敏行, 河野雄平: 本態性高血圧症の男性における ABCA1 遺伝子変異 (R219K, rs2230806) は左室拡張機能障害と関連する. ポスター発表 第 40 回日本臨床薬理学会学術総会 2019 年 12 月 5 日 東京

PD19006: 植田真一郎: 非拠点における医薬品開発 Prmatic trial とリアルワールドデータ. シンポジウム 第 40 回日本臨床薬理学会学術総会 2019 年 12 月 6 日 東京

PD19007: 植田真一郎: 医学教育における臨床薬理. シンポジウム 第 40 回日本臨床薬理学会学術総会 2019 年 12 月 6 日 東京

その他の刊行物

MD19001: 松下(武藤) 明子: 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 臨床薬理の進歩 40 号 193-198 ページ (B) ×

A. 研究課題の概要

1. Rap2-REK シグナル伝達経路の機能解析

低分子量 G 蛋白質 Rap2 は癌遺伝子産物 Ras の類縁分子である。Ras は GTP 結合により標的分子結合ドメインの立体構造が変化し、代表的な標的分子 Raf の Ras-binding domain (RBD) の立体構造を認識して物理的に結合する。この Ras と標的分子との物理的結合を利用し、私共は数年前に出芽酵母を用いた Yeast Two-Hybrid (YTH) スクリーニングで新規 Ras 標的分子 PLC-1/PLCepsilon (以下 PLCe) を見出した。PLCe は線虫 *C. elegans* からヒトまで種を越えて保存され、RBD に似た立体構造の Ras-associating domain (RAD) で Ras と結合し細胞質 Ca^{2+} 動員を引き起こす。マウスに先がけて PLC-1/PLCe ノックアウト線虫を作成したところ、PLCe が平滑筋収縮や遺伝子転写制御など細胞内 Ca^{2+} を介する生理機能に関与することを示すことが出来た [Kariya 他, *Dev Biol* 274, 201-10, 2004. Hiatt 他, *MBC* 20, 3888-95, 2009.]。

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

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

形態・接着制御能 [Taira 他] や、TNIK, MINK のシナプス分子 TANC1 リン酸化能 [Nonaka 他] は JNK を介さない。また、REK は Smad をリン酸化して TGF/BMP 系を阻害する [Kaneko 他, *PNAS* 108, 1127-32, 2011.], TNIK が Wnt 経路を活性化することも他のグループにより報告されている。Rap2 が Ras と同様 PLCe を活性化することも報告されているが、私共も当初から PLCe との結合を見出していた。なお、Ras と同様、Rap2 の C 末端も脂質修飾されるが、私共は Rap2 がパルミチン酸修飾によりリサイクリング小胞 (RE) に局在すること、この局在が TNIK による細胞形態・接着制御に必須であることを見出した [Uechi 他, *BBRC* 378, 732-7, 2009.]。その後、RE への局在により Rap2 がシナプス伝達を抑制することが報告されているが、いずれの現象も Rap2 が TNIK を介してインテグリンやグルタミン酸受容体を RE にトラップすることで細胞膜への露出を制御するためと考えられている。さらに私共はエキソサイトーシスに関わる exocyst 複合体の sec5 と REK の結合も確認しており、Rap2-REK 系の細胞機能は今後も解析を要する。

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

2. その他の研究

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

でも浸潤・転移能の低い低転移株とこの低転移株から *in vivo* セレクションにより樹立された高転移株を 2 次元電気泳動 (2D-DIGE) と MALDI-TOF/TOF によるプロテオーム解析で比較し、高転移株のみで単層上皮ケラチンペア (Krt8/18) の異所性共発現を見出し、実験的に基底膜浸潤能への関与を示した。さらに、本学附属病院症例を免疫組織染色で検討して Krt8/18 の異所性共発現と基底膜浸潤の間に有意の相関を認め [Yamashiro 他, *BBRC* 399, 365-72, 2010.], 浸潤癌症例では転移との間にも有意な相関を認めた。同様に、トランスクリプトーム解析

による比較から浸潤癌症例の転移と相関する microRNA ペアも見出し、本学症例での cSCC 転移との間に有意な相関を認めている。この他にも、子宮頸癌患者由来異種移植マウス実験系と同腫瘍由来頸癌細胞株の樹立を行う一方、教室独自の研究としてアンギオポエチン様蛋白質や受容体の機能解析 [Umikawa 他, *BBRC* 467, 235-41, 2015] も進めている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
その他の刊行物		
MD19001:	Nonoka Suzuki, Katsuhiko Miyazaki, Kenji Doya, Ken-ichi kariya: Endoscopic <i>in vivo</i> Ca ²⁺ imaging in mouse dorsal raphe nucleus. 琉球医学会誌 38: 104, 2019.	×
MD19002:	篠原瑠璃, 丸山一郎, 苅谷研一: Aversive associative learning and memory in <i>Caenorhabditis elegans</i> . 琉球医学会誌 38: 109, 2019.	×
MD19003:	諸見川愛華, 西島さおり, 石田莉彩, 山本雅, 苅谷研一: 哺乳類細胞における CCR4-NOT 複合体の Cnot11 サブユニットの機能的役割について. 琉球医学会誌 38: 127, 2019.	×

A. 研究課題の概要

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

視床下部には、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)を放出する神経細胞(GnRH ニューロン)が存在します。GnRH ニューロンから放出される GnRH は下垂体前葉のゴナドトロピン産生細胞に作用して、FSH と LH とよばれる二種類のゴナドトロピンの産生と放出を促進させます。GnRH の放出量や放出頻度(放出パターン)の変化に応じて、ゴナドトロピン産生細胞からは、FSH か LH のどちらかが放出されます。FSH と LH の血中の濃度変化が女性の性周期を形成しますので、GnRH の放出パターンの変化は、女性の性周期の決定に極めて重要です。このために、GnRH ニューロンには、様々な神経伝達物質やホルモンの受容体が存在し、GnRH の放出パターンが制御されています。GnRH ニューロンには、GnRH に対する自己受容体も存在します。この GnRH 受容体は G タンパク質共役型受容体に属しており、 $G_{q/11}$ 蛋白質を活性化させます。GnRH 受容体の刺激により、 $G_{q/11}$ 蛋白質が活性化されて、さらに MAP キナーゼ系が活性化されて GnRH の放出パターンが変化すると考えられています。私達は、GnRH 受容体刺激から MAP キナーゼ系の活性化に至る細胞内情報伝達機構を、siRNA を用いたノックダウン法や過剰発現系、さらに薬理学的手法を組み合わせることで詳細に検討してきました(Arch. Biochem. Biophys., 2007; J. Cell. Physiol., 2012, 2019; J. Biol. Chem., 2015)。その結果、複雑なタンパク質リン酸化酵素カスケードが存在することを見いだしました。まず、C キナーゼとカルモデュリンキナーゼ II が活性化され、それぞれ独立して Src と Pyk2 からなるチロシンキナーゼ系を活性化させます(J. Cell. Physiol., 2019)。活性化されたチロシンキナーゼ系が MAP キナーゼを活性化すると考えられます。なお、C キナーゼの場合には、PKD1 とよばれる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も得られています(J. Biol. Chem., 2015)。 $G_{q/11}$ 蛋白質はアドレナリンの $\alpha 1$ 受容体やアセチルコリンのムスカリン 1 受容体など様々な受容体刺激で活性化されることが知られており、私達の研究はこれらの受容

体刺激後の細胞内情報伝達機構の解明にも貢献すると考えています。

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

GnRH 受容体刺激により活性化される細胞内情報伝達機構を検討する中で、GnRH 受容体の強い刺激により、EGF 受容体ファミリーの中の ErbB4 が細胞膜上で限定分解を受け、脱感作されることを見いだしました(J. Cell. Physiol., 2012)。見いだした反応は、GnRH ニューロンの機能に大きな影響を持つ可能性が考えられます。さらに、同様の脱感作現象が下垂体前葉のゴナドトロピン産生細胞でも起こることを見いだしました(Eur. J. Pharmacol., 2017)。現在、この ErbB4 の分解に関与する細胞内情報伝達機構について詳細に解析しています。なお、*ErbB4* 遺伝子は、統合失調症の関連遺伝子であることが知られています。すなわち、大脳皮質の神経細胞での ErbB4 の機能低下が脳の形成を障害させ、環境因子等の影響も加わって、統合失調症を発症する可能性も考えられ、この点でも興味を持って研究を進めています。

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

ダイヤモンド・ブラックファン貧血は、先天性に赤芽球の分化が障害された遺伝性疾患です。その 25%の症例の原因遺伝子が *RPS19* であることが知られています。私たちの研究以前に *RPS19* のミスセンス変異部位とタンパク質の立体構造の解析から *RPS19* の機能に重要な領域が同定されていました。私達の研究から、その領域がリン酸化されることがわかりました。すなわち、*RPS19* の生理機能が、リン酸化によって調節されている可能性に加えて、そのリン酸化の異常がダイヤモンド・ブラックファン貧血の病態生理に関与している可能性が考えられます。私たちは、これまでにこの部位をリン酸化するタンパク質リン酸化酵素を二種類見出しています(J. Neurochem., 2009)。ゼブラフィッシュ胚は透明なために赤血球形成や

器官形成の観察が容易であり、モデル生物としてよく使われています。私たちはゼブラフィッシュを飼育してゲノム編集技術を駆使して、私たちが見いだしたタンパク質リン酸化反応の重要性について個体レベルでも検討しています。

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

Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT, 上皮間葉移行)は、上皮細胞が間葉系細胞に変化する現象です。EMTは発生の過程において重要ですが、炎症時の肺の線維化や、癌細胞の浸潤との関連でも注目されています。私達は、本学の麻酔科学講座と救急医学講座との共同研究で、肺胞細胞の EMT の分子機構について、肺胞 II 型細胞の培

養細胞を用いて検討しています。これまでに、Toll 様受容体 5 の刺激による EMT 様変化と EGF 受容体のリン酸化による脱感作現象を見だし、報告してきました (Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2012; Arch. Biochem. Biophys., 2013; Eur. J. Pharmacol., 2015; Pulm. Pharmacol. Ther., 2018)。現在、これらの細胞機能の変化と感染症による肺機能障害との関係を詳細に検討しています。なお、腸管上皮細胞では、Toll 様受容体 5 の刺激により EMT は起こらずに遊走が促進されるといふ意外な結果を見いだしました (J. Cell. Biochem., 2016)。この反応の分子機構と病態生理学的意義についても検討を加えています。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Okitsu-Sakurayama S, Higa-Nakamine S, Torihara H, Takahashi H, Higashiyama S, Yamamoto H. Activation of Pyk2 by CaM kinase II in cultured hypothalamic neurons and gonadotroph cells. J Cell Physiol 234: 6865-6875, 2019. doi: 10.1002/jcp.27443.	(A)
OI19002:	Hattori T, Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ueda T, Yamamoto H. In Vitro Effects of Plasma Collected From Rats Administered Naftopidil on Whole Urinary Bladder Preparation Isolated From Rats. Int Neurourol J 23: 277-286, 2019. doi: 10.5213/inj.1938102.051.	(A)
OI19003:	Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Noguchi K, Ueda T, Yamamoto H. Spinal glycinergic and GABAergic neurons inhibit the micturition reflex after electrical stimulation of the perineum in rats with pelvic venous congestion. Int J Urol 26: 1149-1155, 2019. doi: 10.1111/iju.14116.	(A)
OI19004:	Noguchi K, Sugaya K, Nishijima S, Sakanashi M, Kadekawa K, Ashitomi K, Okitsu S, Yamamoto H. Evaluation of a rat model of functional urinary bladder outlet obstruction produced by chronic inhibition of nitric oxide synthase. Life Sci 234: 116772, 2019. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116772.	(A)

- OI19005: Nishijima S, Sugaya K, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. (A)
Mechanisms underlying the effects of propiverine on bladder activity in rats with pelvic venous congestion and urinary frequency. *Biomed Res* 40: 145-152, 2019. doi: 10.2220/biomedres.40.145.
- OI19006: Hattori T, Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ueda T, Yamamoto H. (A)
Emotional stress facilitates micturition reflex; possible inhibition by an α 1-adrenoceptor blocker in the conscious and anesthetized state. *Int Neurourol J* 23: 100-108, 2019. doi: 10.5213/inj.1836284.142.
- OI19007: Nishijima S, Sugaya K, Kadekawa K, Ashitomi K, Ueda T, Yamamoto H. (A)
Tadalafil improves bladder dysfunction and object recognition in rats with pelvic venous congestion. *Int J Urol* 26: 578-585, 2019. doi: 10.1111/iju.13932.
- OI19008: Sugaya K, Kadekawa K, Unten Y, Nishijima S, Ashitomi K, and (A)
Yamamoto H. Relationship of blood flow in the common iliac vein to lower urinary tract disease. *J Med Ultrason* (2001) 46: 223-229, 2019. doi: 10.1007/s10396-019-00927-5.

国内学会発表

- PD19001: 野口克彦, 菅谷公男, 西島さおり, 坂梨まゆ子, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 山本秀幸: NO合成酵素阻害薬慢性投与によるラット機能的閉塞膀胱モデルの作製と検証. 第92回日本薬理学会年会, 大阪, 2019年3月.
- PD19002: 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 野口克彦, 安次富勝博, 上田智之, 市瀬広武, 山本秀幸: ラット膀胱における水吸収と蓄尿機能の関わりに関する検討. 第107回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2019年4月.
- PD19003: 西島さおり, 菅谷公男, 嘉手川豪心, 野口克彦, 安次富勝博, 上田智之, 市瀬広武, 山本秀幸: 自己免疫反応による間質性膀胱炎モデルラットの作製. 第107回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2019年4月.
- PD19004: 嘉手川豪心, 菅谷公男, 西島さおり, 野口克彦, 安次富勝博, 加留部謙之輔, 市瀬広武, 上田智之, 山本秀幸: 弾性線維形成不全 LOXL1 (Lysyl oxidase like-1) ノックアウトラットの膀胱機能. 第107回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2019年4月.
- PD19005: 澳津志帆, 仲嶺三代美, 山本秀幸: ゴナドトロピン放出ホルモン受容体刺激による Fyn からの Pyk2 の遊離と Grb2 の結合反応. 2019年度日本生化学会九州支部例会, 長崎, 2019年6月.
- PD19006: 仲嶺三代美, 澳津志帆, 山本秀幸: 培養神経細胞における Pyk2 活性化機構の解明. 2019年度日本生化学会九州支部例会, 長崎, 2019年6月.
- PD19007: 鳥原英嗣, 仲嶺三代美, 澳津志帆, 上地珠代, 剣持直哉, 山本秀幸: ゼブラフィッシュを用いたリボソームタンパク質 S19 のリン酸化反応による赤血球造血制御の解析. 第92回日本生化学会大会, 横浜, 2019年9月.

- PD19008: 仲嶺三代美, 澳津志帆, 間妃向子, 金城渉, 新川慎之助, 山本秀幸: Pyk2 活性化における Fyn と FIP200 の役割. 第 92 回日本生化学会大会, 横浜, 2019 年 9 月.
- PD19009: 澳津志帆, 仲嶺三代美, 山本秀幸: ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) 受容体刺激による Pyk2 の活性化とその生理的意義. 第 4 回黒潮カンファレンス, 西原町, 2019 年 11 月.
- PD19010: 間妃向子, 仲嶺三代美, 澳津志帆, 金城渉, 新川慎之助, 桑江一希, 山本秀幸: 視床下部由来の培養神経細胞におけるチロシンキナーゼ Pyk2 の活性化機構. 第 4 回黒潮カンファレンス, 西原町, 2019 年 11 月.
- PD19011: 澳津志帆, 仲嶺三代美, 山本秀幸: ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) 受容体刺激による ERK 活性化経路の解明. 第 72 回日本薬理学会西南部会, 那覇, 2019 年 11 月.
- PD19012: 新垣かおる, 上原綾子, 仲嶺三代美, 垣花学, 山本秀幸: 培養腸管上皮細胞でのポリスルフィドの作用. 第 72 回日本薬理学会西南部会, 那覇, 2019 年 11 月.
- PD19013: 中山泉, 仲嶺三代美, 上原綾子, 須加原一博, 垣花学, 山本秀幸: 培養 II 型肺胞上皮細胞での IL-1 β による上皮成長因子受容体の制御機構. 第 72 回日本薬理学会西南部会, 那覇, 2019 年 11 月.
- PD19014: 間妃向子, 仲嶺三代美, 澳津志帆, 金城渉, 新川慎之助, 桑江一希, 山本秀幸: 視床下部由来の培養神経細胞におけるチロシンキナーゼ Pyk2 の活性化機構. 第 72 回日本薬理学会西南部会, 那覇, 2019 年 11 月.

A. 研究課題の概要

1. 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・高松玲佳・大学院生・病理部細胞検査士等]

ラオス国の日本文科省国費留学生 Vienvangsay Nabandith 医師は、現講座での最初の学位取得者であるが、2005年に帰国後、JICAが建設したラオス健康科学大学附属病院でもあるセタチラート病院の病理部長として活躍している。彼を支援するために、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、公益財団法人平和中島財団から「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。加えて、2015年に公益財団法人琉球大学後援財団のラオス国教育支援事業の助成金に採択され、共同研究者である婦人科医の Vasana Pholsena 医師(上記 Nabandith 博士の夫人)を当講座に招聘し、彼女は2015年10月に第74回日本癌学会学術総会にてポスター発表を行った。

ただ、2012年度から国費留学生(博士課程)として

受け入れた Phouthasone Moudisone 医師が、2014年3月から健康状態悪化のため休学を経て退学したことは、ラオス支援の上で非常に残念なことであったが、彼の学位研究として実施した上述のラオス国の医師らとともに行った成果は、2017年に BMC Cancer 誌上に報告した (Takamatsu R et al., BMC Cancer, 17, 872-879, 2017)。また、2018年においては、大学院生の仲地里織さんが琉球医学誌に投稿した(琉球医学誌, 38, 25-34, 2019.)。

2018年末より、中部医師会立検診センターと共同研究として、沖縄県内での健常女性における子宮頸がん検診者に関する HPV 感染の有無とそのゲノム型の解析を実施し、第58回日本臨床細胞学会秋期大会にて発表を行っている(高松玲佳 他)。

2. 沖縄県地域医療介護総合確保基金事業「がん医療提供体制充実強化事業」[吉見直己・高松玲佳・松崎晶子(病理診断科)・松本裕文(病理診断科)・青山肇(病理診断科)・大学院生等]

2016年度から沖縄県地域医療介護総合確保基金事業として連携病理診断センターを立ち上げ、沖縄県内でのがん診療の基盤としての病理診断の有り方を模索し、2019年度からは病院収益としても貢献して始めている。

その事業の基盤は、当講座においては手術の適応範囲を決定する上で病理医が担う迅速病理診断が非常に重要な役割を果たしているが、沖縄県の本島周囲にある多く離島地域への病理医の派遣は容易ではないため、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赴任当時の2001年から行ってきた。この開発が本事業の基盤であり、実際にICT技術を利用した地域医療の連携・支援体制の確立を求めて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)を基にして医学教育への応用の研究として実施してきた(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、本事

業の学術的な研究会(2012年12月に第11回日本テレパソロジー・VM研究会)を主宰している。本島内では中頭病院において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、大学からの支援装置であるが、遠隔病理診断装置を設置して、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。県立宮古病院に加えて、県立八重山病院にもこれも大学からの支援として遠隔病理診断装置を配置し、宮古病院とともに迅速病理診断業務の契約を結び、連携病理診断センターの基盤の一つとして実施している。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、琉球大学医学部附属病院が沖縄県のがん拠点病院としての病理医が地域貢献している。

加えて、連携病理診断センターとして、ゲノム医療において基盤となる病理検体の重要性を確保し、地域完結を目指すことを目的としている。病理検体を用いた個別化医療の補助診断(コンパニオン診断)として、肺癌を中心とする遺伝子変異、特にEGFR遺伝子変異やALK遺伝子変異の分子病理学的解析や免疫チェックポイントに対する補助診断を地域完結することであり、2018年からは、医学部附属病院内とともに、沖縄県内の4病院からの委託を受け、実施を開始した。これにより、これまで県外へ送付することによる結果の遅れを解消し、迅速に診断結果を臨床に返すことにより、治療開始の短縮化が可能となっている。こうした成果を臨床研究として応用を準備し始めている。

3. デジタルパソロジーの普及を踏まえての先端研究 [吉見直己・青山肇(病理診断科)・大学院生等]

上記2の遠隔病理診断にはデジタル画像を利用しているが、近年、国際的にICT技術の発展により、既に放射線画像がフィルムからデジタル化されたように、病理標本のデジタル化が進められつつある。こうした技術を教育面では、病理学実習で顕微鏡と併用してデジタル画像を利用している。世界の潮流は、顕微鏡診断からモニター診断(デジタル画像)に取って代われようとしている。このため、長崎大学福岡順也教授を班長に、2015年12月より、急遽、厚労省の指定研究として「Whole

Slide Imaging (WSI)による病理診断の多施設検証研究」が採択され、その実用化としてのエビデンス検証が行われることになり、当講座も班員として参画している。

この研究の延長として、2016年からAMEDの森研究班「病理医不足を解決するWSIを用いた多種職によるMedical Artsの創成研究」が採択・開始され、2018年度も分担として実施して、日本病理学会の「デジタルパロ素ジーガイドライン」の中でのクリニカル・クエスションの2つの分野で主体的な位置づけとして、貢献した。成果は2019年4月25日付けで、日本病理学会ホームページにアップされている。

4. 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・大学院生等]

当講座で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きた。これまでに *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)。また、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きた。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も報告した(Asian Pac J Cancer Prev 7: 467-471, 2006)。さらに、琉球大学の中期計画でもあった「亜熱帯生物資源を活かした健康長寿と持続可能な健康バイオ資源開発に関する研究」のなかで、ベニバナボロギクによる大腸発がん抑制に関わる研究として特許申請を行い(出願番号 特願 2006-287692)、登録された(特許番号 第4649617号)。また、米国テキサス大学との共同研究ではbeta-グルクロニダーゼ阻害剤で

の大腸がん抑制実験の報告を行った (Mol Med Reports 1: 741-746, 2008)。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) で発表してきた。また、2014年からは、国立沖縄高専の平良淳誠教授が沖縄産甘藷から抽出した物質を利用したマウス大腸がんモデルでの抑制効果を検討し、2016年1月の第32回日本毒性病理学会 (香川・高松) と4月の米国癌学会 2016 (ニューオーリンズ) でポスター発表した。

今年度に関しては、このテーマに関して成果は出ていないものの、継続中である。

5. 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・高松玲佳・大学院生等]

上記の4のテーマは、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を基盤としている (Cancer Res 60: 3323-3327, 2000, Cancer Res 61: 1874-1878, 2001, Cancer Sci 95: 792-797, 2004, J Exp Clin Cancer Res 25: 207-213, 2006, Oncology Report 27: 1365-1370, 2012, Cancer Sci 103: 144-149, 2012, J Toxicol Pathol 26: 335-341, 2013)。その成果により、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。本研究は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短・中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。2016年の最終研究年度までに、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。

吉見班としては2016年度で終了したが、引き続き指定研究として5年間のフォローが義務づけられているため、経過報告を継続中である。

6. その他 量子科学技術研究開発機構の放射線医学総合研究所との共同研究 [吉見直己・高松玲佳・大学院生等]

現在、2014年から上記研究所の客員研究員として協力体制にあるが、今年度での成果はないものの、現在、その一部に関して、学会発表と論文準備中である。その一部は2019年の第78回日本癌学会学術総会で発表した (大学院生)。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Maruyama N, Shimizu Y, Nakaema M, Nishihara K, Nakasone T, Matsumoto H, Kusada T, Nimura F, Matayoshi A, Maruyama T, Yoshimi N, Arasaki A. Early computed tomography for detection of internal jugular vein thrombosis after neck dissection and/or reconstruction surgery for head and neck cancer patients. Int J Clin Exp Med 12(5): 6258-6266, 2019.	A
OI19002:	Maruyama N, Sasaki T, Arasaki A, Matsuzaki A, Nakasone T, Teruya T, Matayoshi A, Maruyama T, Karube K, Fujita J, Yoshimi Y, Kuniyoshi Y, Nishihara K. Thymoma appearing 9 years after	A

resection of lip squamous cell carcinoma: a case report of triple primary tumors and literature review. *Oncology Letters* 18: 2777-2788, 2019.

- OI19003: Abe N, Matsumoto H, Motonari T, Nakada N, Zaha H, Tan PH, Yoshimi N. Invasive papillary carcinoma of the breast with an unusual immunophenotype. *Pathol Int* 69 (3): 183-185, 2019. A
- OI19004: Yamashiro K, Yoshimi N, Itoh T, Takino H, Nakajima M, Azuma M, Taira K, Makio S, Shiina SI, Hata S, Urabe S, Fukuoka J, Mori I. J Small-scale experimental study of breast FNA consultation on the internet using Panoptiq. *Am Soc Cytopathol* 8 (4): 175-181, 2019. A
- OI19005: Atsumi E, Matsumoto H, Taira N, Yohena T, Kawasaki H, Kawabata T, Yoshimi N. Thirteen cases of pulmonary dirofilariasis in a single institution in Okinawa Island. *Virchows Arch* 475 (3): 335-340, 2019. A
- OI19006: Kuniyoshi S, Miki Y, Sasaki A, Iwabuchi E, Ono K, Onodera Y, Hirakawa H, Ishida T, Yoshimi N, Sasano H. The significance of lipid accumulation in breast carcinoma cells through perilipin 2 and its clinicopathological significance. *Pathol Int* 69 (8): 463-471, 2019. A
- OI19007: Abe N, Matsumoto H, Takamatsu R, Tamaki K, Takigami N, Uehara K, Kamada Y, Tamaki N, Motonari T, Unesoko M, Nakada N, Zaha H, Yoshimi N. Quantitative digital image analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in HER2-positive breast cancer. *Virchows Arch.*, in press doi.org/10.1007/s00428-019-02730-6 A
- OD19001: 向山秀樹, 仲宗根 啓, 大兼 剛, 吉見直己, 柴田憲彦, 与那覇博隆, 新村研二: 術後 19 年目に対側腎に再発した乳頭状腎細胞癌 type2 の 1 例. *西日本泌尿器科* 81(6): 634-638, 2019. B

症例報告

- CI19001: Abe N, Matsumoto H, Motonari T, Nakada N, Zaha H, Tan PH, Yoshimi N. Invasive papillary carcinoma of the breast with an unusual immunophenotype. *Pathol Int* 69 (3): 183-185, 2019. A

国際学会発表

- PI19001: Abe N., Matsumoto H., Takamatsu R., Tamaki K., Takigami N., Uehara K., Kamada Y., Tamaki N., Motonari T., Nakada N., Zaha H., Yoshimi N.: Tumor-infiltrating lymphocytes evaluation using machine learning image analysis based on core needle biopsy in HER2-positive breast cancer. 2019 SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM (San Antonio).

国内学会発表

- PD19001: 安藤さえこ, 深町勝巳, 松本晴年, 吉見直己, 酒々井眞澄: 新規抗がん物質の特性と作用機序, 第 35 回日本毒性病理学会総会及び学術集会

- PD19002: 石井朗子, 小山寛文, 松崎晶子, 松本裕文, 高松玲佳, 黒田直人, 吉見直己: 著明な細胞質内空胞を有する 6p21 転座型腎細胞癌 (RCC) の 1 例, 第 108 回日本病理学会総会
- PD19003: 伊志嶺賢人, 玉城剛一, 松本裕文, 松崎晶子, 吉見直己: リウマチ性血管炎に伴う心筋梗塞で死亡した 1 剖検例, 第 108 回日本病理学会総会
- PD19004: 別府加奈子, 松崎晶子, 小山寛文, 後藤尊広, 新崎章, 吉見直己: 上顎に発生した歯原性粘液腫の 1 例, 第 108 回日本病理学会総会
- PD19005: 瑞慶覧陽子, 西平紀介, 平田幸也, 西平育子, 伊原美枝子, 仲宗根克, 高松玲佳, 小菅則豪, 吉見直己: 若年者の Langerhans 組織球症の一例, 第 60 回日本臨床細胞学会総会(春期大会)
- PD19006: 玉城剛一, 諏訪園秀吾, 城戸美和子, 熱海恵理子, 松原知康, 村山繁雄: 30 歳代後半に筋痙攣で始まり当初は近位筋優位の脱力だが AALS にも類似した気管切開に至った家族歴濃厚な緩徐進行性筋萎縮症の 1 例, 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会
- PD19007: 國吉 真平, 三木 康宏, 岩渕 英里奈, 小野寺 好明, 石田 孝宣, 吉見直己, 笹野 公伸: 乳癌細胞における perilipin 2 と脂肪滴の意義, 第 78 回日本癌学会学術総会
- PD19008: 新垣 和也, 柿沼 志津子, 森岡 孝満, 柳原 啓見, 吉見 直己: カロリー制限による C3B6F1 ApcMin/+マウスにおける放射線誘発消化管腫瘍に対する効果, 第 78 回日本癌学会学術総会, 国立京都国際会館
- PD19009: 赤嶺奈月, 相澤里和, 大竹賢太郎, 黒島義克, 高松玲佳, 吉見直己: 沖縄県中部地区医師会検診センターにおける HPV 検査併用子宮頸がん検診の経過追跡, 第 58 回日本臨床細胞学会秋期大会
- PD19010: 高松玲佳, 赤嶺奈月, 相澤 里和, 大竹賢太郎, 黒島義克, 仲地 里織, 松本 裕文, 吉見直己: 沖縄県における子宮頸部細胞診異常検体の HPV 遺伝子型の検討, 第 58 回日本臨床細胞学会秋期大会

A. 研究課題の概要

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

研究者：加留部謙之輔、崎浜秀悟

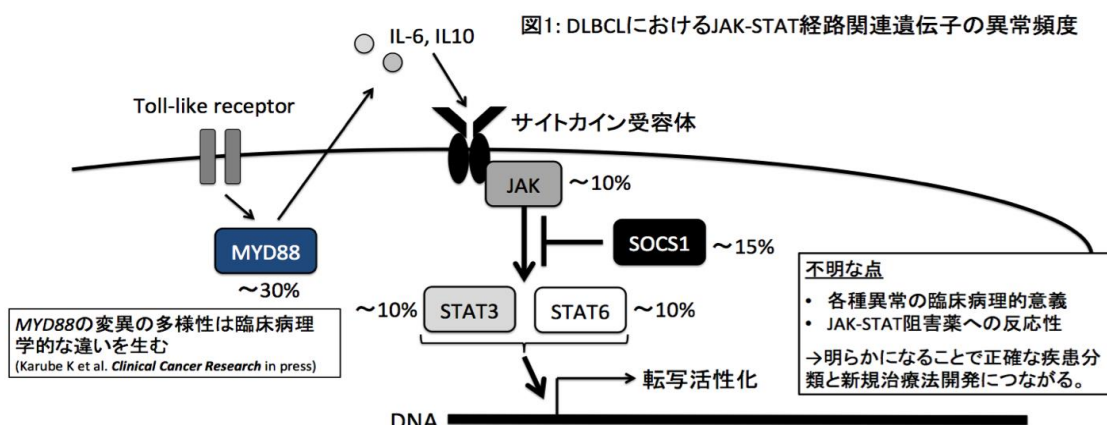
研究の背景

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

JAK-STAT 経路の DLBCL への関与はこれまでにいくつかの報告がなされている。JAK-STAT 経路の活性化の間接的な所見であるリン酸化 STAT3 が陽性の DLBCL 症例は予後不良との報告があり, その理由として JAK-STAT 経路の活性化は ABC 型と密にリンクしているためと考えられてきた(Ok 2014, Huang 2013, Ngo 2011)。実際 DLBCL の約 30%

どのサイトカインの分泌を促進し, 機能的に JAK-STAT 経路を活性化することが示されている(Ngo 2011)(Ok 2014)。一方, 約 15%の症例は JAK-STAT 経路を抑制する働きのある *SOCS1* の機能喪失型の遺伝子変異を示すことで同経路の活性化を示すが, それらの大部分は予後良好な GCB 型であることがわかった(Mottok 2009, Schiff 2013)。つまり JAK-STAT 経路が活性化していることは同じでも, 活性化の原因となる遺伝子の種類により腫瘍の表現型や臨床所見が異なることがわかってきた。さらに近年, JAK-STAT 経路のエフェクター遺伝子である *JAK2*, *STAT3*, *STAT6* 自体にもそれぞれ約 10%の症例において遺伝子異常が同定され, *MYD88* と *SOCS1* 以外の遺伝子の関与も強く疑われるようになった(Morin 2011, Monti 2012)(図 1)。また, 申請者らは *MYD88* 変異の臨床病理学的意義について詳細に解析し, *MYD88* 遺伝子の変異が存在するドメインによって予後へのインパクトに差があることを最近報告し, 同じ遺伝子の異常でも, その変異のコンテキストにより異なる生物学的影響をもたらされることを示した(Rovira J, Karube K et al. *Clinical Cancer Research*, 論文リスト(1))。このように DLBCL における JAK-STAT 経路は遺伝子の面でも, その脱制御機構の面でも多様であり, これらを詳細に検討しなければ正確な臨床病理学的特徴を反映し得ないと考えられる。

JAK-STAT 経路の活性化に対する各種阻害剤の開発は進んでおり, TG101348(Hu 2013), AZD1480(Headvat



に認められ, 最も頻度の高い遺伝子異常のひとつである *MYD88* 変異は予後不良な ABC 型に多く, IL-6 や IL-10 な

2009), Ruxolitinib(Vannucchi 2014)などの JAK 阻害剤は主に骨髄増殖性疾患を対象に phase3 の治験が行われ

ている。一方 STAT 阻害剤は JAK 阻害剤に比べ臨床段階への応用はまだ早期の段階である。これらの薬剤は JAK-STAT 経路の異なるステップに関与しているため標的となる遺伝子異常もそれぞれで異なる可能性があり、実際に治療法として確立された際は上記の多様な遺伝子異常との比較検討が必須になると思われる。

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

ステップ(A): 病理組織検体を用いて免疫染色および遺伝子変異解析を行い、JAK-STAT 経路の活性化状態とその関連遺伝子異常との関連性を明らかにする。ステップ(B): (A)で明らかになった JAK-STAT 経路異常と予後情報をはじめとした臨床病理学的特徴との関連性を明らかにする。ステップ(C): 細胞株を用いた機能実験により DLBCL における JAK-STAT 経路活性化のメカニズムを明らかにし、さらに同経路を標的にした新規治療薬の同定につなげる。

研究の進捗状況

検体の収集は終了し、全部で 290 例の解析が可能であった。C00 分類では GCB 型 159 例(55%)、non-GCB 型 131 例(45%)であった。118 例(41%)に pSTAT3 発現が認められ、non-GCB 型に有意に多く認められた ($P < 0.001$) が、全体の予後には相関しなかった。C00 別に症例を分けると、pSTAT3 発現群は GCB 型で予後が良い傾向にあった ($P = 0.06$)。MYD88 変異は 22%の症例で認められ、L265P 変異を示す群は non-GCB 型に多く、pSTAT3 発現と強い相関を認めた ($P < 0.001$)。一方で、L265P 以外の MYD88 変異群 (non-L265P 群)は L265P 群に比べて GCB 型に多く (10/13; 77%, $P = 0.01$)、pSTAT3 発現との関連を認めず ($P = 0.90$)、L265P 群と比べて予後良好な傾向を示した ($P = 0.07$)。STAT3 遺伝子変異及び EBV 陽性はいずれも pSTAT3 発現と有意な相関があったが、STAT3 変異群は GCB 型に多く予後良好 ($P = 0.048$)、EBV 陽性群は non-GCB 型に多く、予後不良 ($P = 0.001$) と、対照的な相関を示した。JAK-STAT3 経路活性化の抑制因子とされる SOCS1 の truncating 変異(機能喪失型変異)は 23 例(8.2%)存在したが、これらはむしろ pSTAT3 発現と負の相関を示した ($P = 0.03$)。In

vitro 実験において、MYD88, L265P 変異株及び STAT3 変異株は pSTAT3 発現を示し、JAK inhibitor I に感受性を示したが、SOCS1 変異株は pSTAT3 発現を伴っておらず、かつ JAK inhibitor I に対して抵抗性を示した。

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

本研究は、現在論文にまとめ、投稿中である。

研究題目(2): 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫における STAT3 活性化と臨床病理学的関連性

研究者: 加留部謙之輔、崎浜秀悟

【序論】

成人 T 細胞性白血病(ATL)は HTLV-1 ウイルスを原因とする T 細胞腫瘍で、急性型、リンパ腫型、慢性型とくすぶり型に分類される。Janus-associated kinase-signal transducers and activators of transcription (JAK-STAT) 経路は細胞増殖、分化など多様な生物学的現象に関わっており、その異常活性化はさまざまな悪性腫瘍で認められている。ATL においても STAT3 体細胞変異が高頻度に認められるなど同経路の活性化と病態との関連性が疑われるものの、その臨床病理学的意義は不明である。

【方法】

診断時に採取された FFPE 検体を用いて JAK-STAT 経路活性化の最も代表的な指標であるリン酸化 STAT3、5、6 の免疫染色を行った。次に、FFPE 検体から抽出した DNA を用いて JAK-STAT 経路関連遺伝子変異解析を行った。統計学的解析は STATA を使用し、 $P < 0.05$ で有意差ありと判

断した。

【結果】

ATL 128 例における STAT タンパク活性化状態を免疫染色によって解析し、遺伝子異常及び臨床病理学的所見と比較した。腫瘍細胞にリン酸化 STAT3 (pSTAT3) の核内発現が認められた症例は 54/128 例 (40%) であったのに対し、pSTAT5 および pSTAT6 はほぼ全例で陰性であった。STAT3 体細胞変異は 23% (21/91) の症例に認められ、これらは pSTAT3 染色が陽性となる傾向を示した ($P=0.07$)。リンパ腫型は 82% (37/45) でリン酸化 STAT3 陰性であり、他の病型に比べて有意に染色率が低かった ($P<0.001$)。また、くすぶり型における pSTAT3 染色陽性例は 0%、PFS が良好な傾向を示した ($P<0.05$)。

【考察】

本報告は JAK-STAT 経路の活性化が臨床所見と深く関連し、リンパ腫型とそれ以外の病型での molecular oncogenesis の違いを反映していることを示唆するものである。急性型とリンパ腫型に分子病態学的相違が認められた報告はこれまで少なく、治療アプローチに対する再検討の必要性を示唆する所見である。

研究の進捗状況

現在、この研究は論文としてまとめ、雑誌に投稿中である。また、学会発表に関しては、2018 年 2 月に行われた「T 細胞リンパ腫フォーラム」(米国、サンディエゴ) で発表を行っており、日本においては 2018 年 8 月 31 に行われる日本 HTLV-1 学会で発表予定である。

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

研究者 : 加留部謙之輔、崎浜秀悟

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の確定診断にはサザンブロット (SBH) 法で HTLV-1 プロウイルスのモノクローナルな組み込みが確認されること必要であるが、大量の

生検体を要し、少量検体や FFPE 検体では実施困難である。そこで、本研究はウイルス関連遺伝子である HBZ に対する RNA *in situ* hybridization (HBZ-ISH) 法および tax 遺伝子の定量 PCR (tax-qPCR) 法を併用し、SBH 法の代替法としての有用性を検討した。ATLL53 例、HTLV-1 キャリア 38 例を含む非 ATLL 症例 54 例で解析を行った。HBZ-ISH 法は ATLL53 例中 33 例 (62%) でウイルス感染細胞の局在と浸潤範囲の把握が可能であった (図 1)。一方、tax-qPCR 法は、100 有核細胞中の HTLV-1 プロウイルス量のカットオフ値を 10% とすると、ATLL53 例中 47 例 (89%) で陽性と判定でき、キャリア検体は全例陰性であった。両者を組み合わせた診断アルゴリズムによって、95% (102/107 例) で解析可能であり、感度および特異度ともに 100% で ATLL を鑑別できた (図 2)。この成果は 2019 年の日本 HTLV-1 学会で発表し、現在論文作成中である。

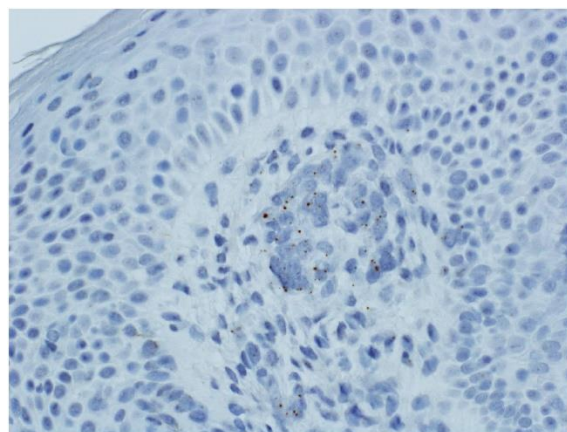


図 1

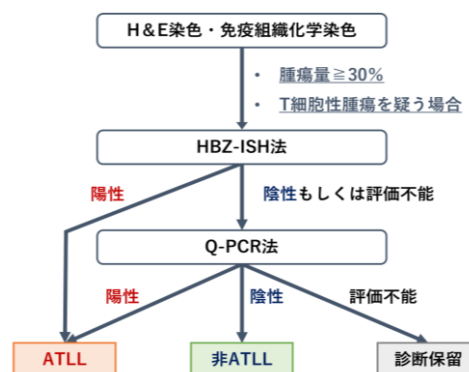


図 2

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価
ランク

著書

BD19001: 加留部謙之輔. 「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、非特定型」「T 細胞/組織球豊富型大細胞性 B 細胞リンパ腫」(編集: 木崎昌弘、田丸淳一) *WHO 分類*

B

原著

- OI19001: Morichika K, Karube K, Kayo H, Uchino S, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Morishima S, Ohshiro K, Nakazato I, Fukushima T, Masuzaki H. Phosphorylated STAT3 expression predicts better prognosis in smoldering type of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Science* 110: 2982-2991, 2019 A
- Maruyama N, Sasaki T, Arasaki A, Matsuzaki A, Nakasone T, Teruya T, Matayoshi A, Maruyama T, Karube K, Fujita J, Yoshimi N, Kuniyoshi Y, Nishihara K. Thymoma appearing 9 years after the resection of squamous cell carcinoma of the lip: A case report of triple primary tumors and literature review. *Oncology Letters* 18: 2777-2788, 2019 A
- Takata K, Saito K, Maruyama S, Miyata-Takata T, Iioka H, Okuda S, Ling Y, Karube K, Miki Y, Maeda Y, Yoshino T, Steidl C, Kondo E. Identification of TRA-1-60-positive cells as a potent refractory population in follicular lymphomas. *Cancer Science* 110: 443-457, 2019 A

症例報告

- CI19001: Karube K, Todoroki J. Sinus-confined involvement pattern of mantle cell lymphoma. *International Journal of Hematology* 110: 263-264, 2019 A
- PD19001: 高鳥光徳、崎浜秀悟、福島卓也、加留部謙之輔 成人T細胞白血病・リンパ腫の病理組織診断における RNA in situ hybridization 法と Real-time PCR 法の有用性 第6回日本 HTLV-1 学会学術集会 2019

A. 研究課題の概要

1. 生活習慣・バイオマーカーと非感染性疾患（特に循環器系領域）（中村幸志）

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

沖縄の健康課題に着目して, 学内外の関係組織と連携しながら沖縄で新たな研究基盤を構築する方向を模索する一方, 中村の旧所属大学などで進めている研究を共同研究として本学でも継続(主に, データ解析, 論文化)しています。

今年は, 欧米の先進国と比べると, 日本では危険因子である認識が低い喫煙と循環器疾患(虚血性心疾患, 脳卒中)について, 歴史的に重要なエビデンスから最新のエビデンスをバランスよくまとめて概説する総説を循環器病予防学会誌で発表しました。

また, 生活習慣病予防の実践家向けの指南書ともいえる「健康教育マニュアル」の改訂第2版の分担執筆に参画し, 高尿酸血症と循環器疾患予防, 高尿酸血症と生活習慣・遺伝について概説する章を執筆し, 発刊しました。

2. 妊婦の生活習慣や環境と子どもの成長発達(エコチル調査)（中村幸志, 花城和彦）

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年より開始された環境省のプロジェクト「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」を実施しております。本調査は, 全国で約10万組の子どもたちとそこのお母さんに参加していただく大規模な疫学調査であり, 全国15のユニットセンターが各地域の調査を担当し, 琉球大学は, 南九州・沖縄ユニットセンターに属しています。本学が担当している調査地域は宮古島市であり, 現在813名の保護者の協力を得て

調査を進めております。

本調査では, 妊婦の妊娠初期・中期, 分娩時に生体試料を採取するとともに質問票による追跡調査を開始し, 子どもの出生時から13歳の誕生日を迎えるまで, 質問票などの調査により定期的に健康状態を確認させていただきます。このような調査により, 環境要因(化学物質の曝露など)が子どもの成長・発達(身体発育, 先天異常, 性分化の異常, 精神神経発達障害, 免疫系の異常, 代謝・内分泌系の異常など)にどのような影響を与えるのかを明らかにし, 子どもが健やかに成長できる環境, 安心して子育てができる環境の実現に役立つことを目指しています。現在, 一番上の年齢の子どもは小学校2年生になりました。調査はまだまだ継続され, 調査後のデータ分析・解析期間を含めると, 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。

このような国家プロジェクトである大規模疫学調査に本学および本講座が積極的に関わり, 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ため, 鋭意努力しているところです。

3. 公衆衛生の立場での生活習慣病予防（中村幸志）

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

沖縄の健康長寿県復活のため, 学内外の関係組織と連携しながら方向を模索する一方, 中村の旧所属大学などで進めている研究を共同研究として本学でも継続(主に, データ解析, 論文化)しています。

4. 沖縄県における患者救急搬送の状況と救急車利用に関

する意識調査（花城和彦）

全国的に救急車出動件数は年々増加傾向にあります。本来救急車利用の対象者は緊急に治療を要する傷病者ですが、実状は軽症者の救急車利用が多く、医療機関では重症者の受け入れが困難となる状況がみられます。その対策として消防庁は、救急車利用マニュアルを作成し救急車の適正利用を呼び掛けています。一方、沖縄県の人口千人当たりの救急車出動件数は九州では福岡県を抑え第1位、全国では第6位と他県に比較して多いと報告されています(平成27年)。「高齢の急病者」の増加が搬送増加の重要な要因の一つであるのは間違いありませんが、沖縄県の高齢化率は全国第47位と最も低いのを考慮すると、搬送増加につながるその他の要因があると考えられます。

一方、人口の高齢化、核家族化の進行に伴い、高齢者施設の利用者が増加していますが、同種施設における救急車利用頻度、緊急時の対応や応急処置施行状況に関する全国的な調査はみられません。また、高齢者では若年者に比較して救急車利用率が高く、かつ入院の必要な「中等症以上」の重症者の割合が高いと報告されています。現在、高齢者施設関連の出動件数は全出動件数の数%(平成24年沖縄県)程度ですが、今後ますます増加すると予想されます。高齢者施設関連の救急出動では、搬

送先選定の困難な事例の割合が全事例に比較して高いのが知られています。その背景には、基礎疾患を有する入所者や重症度の高い症例が多いため、診療情報のないかかりつけ医療機関以外での受診が困難である実態が推測されます。沖縄県における高齢者施設における救急車利用の実態を明らかにすることにより、施設職員の基礎的な医療知識や行政サービスに関する知識向上に役立てることができるともかもしれません。これにより、救急車適正利用の促進や、救急医療崩壊の防止、災害発生時の有効な救急対応制度の構築へと繋がることが期待されます。

5. 臨床疫学研究への疫学者としての協力（中村幸志）

疫学は人を対象とするあらゆる研究の基礎をなす学問です。疫学者として培った人対象研究のノウハウを活かし、臨床医が実施する患者集団を対象とする臨床疫学研究(観察型)の研究デザイン考案、調査票推敲、調査の諸作業、データ解析などに協力することが可能です。

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BI19001:	中村幸志:高尿酸血症と循環器疾患予防, 高尿酸血症と生活習慣・遺伝. 健康教育マニュアル第2版(岡山明, 奥田奈賀子編). 日本家族計画協会, 東京; 1.76-1.78, 1.78-1.82, 2019.	(B)
原著		
OI19001:	H. Sekiguchi, Y. Kondo, T. Fukuda, K. Hanashiro, M. Baba, Y. Sato, I. Kukita, T. Matsumoto: Noninvasive positive pressure ventilation for treating acute asthmatic attacks in three pregnant women with dyspnea and hypoxemia. Clin Case Rep. 7:881-887, 2019.	(A)
OI19002:	H. Sekiguchi, T. Fukuda, Y. Tamaki, K. Hanashiro, K. Satoh, E.	(A)

Ueno, I. Kukita: Computerized data mining analysis of keywords as indicators of the concepts in AHA-BLS guideline updates (in press). Am. J. Emerg. Med. 2019.

- OD19001: 佐々木高信, 照屋孝夫, 平野惣大, 喜瀬真雄, 花城和彦, 青木一雄: (B)
頭頸部癌の肺転移切除後の予後に関する検討. 農村医学会雑誌 68 : 174-179, 2019.

総説

- RD19001: 中村幸志:喫煙と循環器疾患. 日本循環器病予防学会 54:145-154, 2019. (B)

国際学会発表

- PD19001: H. Sekiguchi, K. Saito, M. Fukami, T. Taira, Y. Tamaki, T. Fukuda, K. Hanashiro, Y. Kawazuma, K. Yonemoto, S. Nakajima, T. Terada, I. Kukita: Consideration of an Optimal Educational Strategy for High-Quality Cardiopulmonary Resuscitation and Chest Compression Fraction in Basic Life Support Simulation Training. AHA-Resuscitation Scientific Sessions, Philadelphia, USA. Circulation 140: A466, 2019.

その他の刊行物

- MD19001: 花城和彦:海外での研究生活—スイス編—. 九州農誌27:13-15, 2019.
MD19002: エコチル調査 2017年度~2018年度 活動報告書 2019年3月発行.
MD19003: ちゅらちるだより vol. 11. 2019年3月発行 (エコチル調査広報誌)
MD19004: ちゅらちるだより vol. 12. 2019年8月発行 (エコチル調査広報誌)

A. 研究課題の概要

1. 海洋法医学的研究(深沢真希, 二宮賢司, 川上由香)

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

2. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究(二宮賢司)

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

3. 血中メソミルの死後分解に関する実験的研究(川上由香)

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

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

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

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

5. 法医病理学的研究(二宮賢司, 深沢真希, 川上由香)

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
症例報告		
CD19001:	桐生京佳(王璐), 池松夏紀, Brian W, 原健二, 久保真一, 北村修: 高血中 p-cresol 濃度を呈した透析中に発症した致死的小脳出血の 1 剖検例. 法医学病理 25(1): 27-32, 2019.	(B)
国内学会発表		
PD19001:	川上由香, 深沢真希, 二宮賢司. 巨大良性卵巣腫瘍に腎盂腎炎を合併した 1 剖検例. 日法医誌 73(1)102, 2019.	
PD19002:	深沢真希, 川上由香, 二宮賢司. 大腸癌術後に腸間膜脂肪織炎と汎発性腹膜炎を合併した 1 剖検例. 日法医誌 73(1)103, 2019.	
PD19003:	川上由香, 二宮賢司, 深沢真希, 池松夏紀, 仲川智之. 冠状縫合に縫合骨を認めた一例. 第 69 回日本法医学会学術九州地方集会 抄録集 12, 2019.	

A. 研究課題の概要

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

1. 内分泌・糖尿病・代謝内科グループ

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

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

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

Rice-Specific γ -Oryzanol-Based Novel Approach toward Lifestyle-Related Brain Dysfunction and Impaired Glucose Metabolism. *Glycative Stress Research* 4:58-66, 2017, Brown rice-specific γ -Oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investigation* 10:18-25, 2019

● 脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

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

● 分子栄養学研究と臨床介入試験の展開

現代沖縄型のファストフード・ジャンクフード食習慣に対する有効な介入方法を研究している。玄米食がもたらす減量効果，代謝改善効果，血管機能改善効果を介入臨床試験で明らかにし（*British J Nutr* 111: 310-320, 2014; Effects of Brown Rice Diet on Visceral Obesity and Endothelial Function: The BRAVO Study），玄米に高濃度に含まれる γ -オリザノールが高脂肪食敬遠効果を持つこと，視床下部小胞体ストレスを抑制するシャペロン作用を持っていることを世界で初めて証明した（*Diabetes* 61: 3084-3093, 2012. *Obes Res Clin Pract* 7: e165-e172, 2013）。難消化米を用いた臨床介入研究（国際医療クラスター事業）， γ -オリザノール含有機能性食品を用いた臨床介入試験（JST研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 産学共同推進ステージハイリスク挑戦タイプ（復興支援型））グラント：玄米含有機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究開発・実用化に成功している（UMIN 臨床試験登録 000017485）。研究課題名：玄米含有機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究・商品開発

農林水産省フードアクション ニッポン アワード

(FAN)2015 研究開発・新技術部門優秀賞受賞。

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

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

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

特許の取得 (5 件)

■ 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: 益崎 裕章)

特許: 第 6098973 号 (登録日: 2017 年 3 月 3 日)

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

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6143215 号 (登録日: 2017 年 5 月 19 日)

特許: 第 6281919 号 (登録日: 2018 年 2 月 22 日)

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

(発明者代表: 益崎 裕章)

特許: 第 6182540 号 (登録日: 2017 年 7 月 28 日)

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

商標登録の取得 (1 件)

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

(発明者代表: 益崎 裕章)

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

● 尿酸生成酵素, キサンチンオキシダーゼの分子医学的研究

キサンチンオキシダーゼ (XO) の作用過剰が高尿酸血症のみならず血管内皮機能の悪化を惹起することに関して病態モデルマウスを用いて研究している。加えて、ヒト血中 XO 活性の測定系を樹立し、FMD で評価された血管内皮機能との関連性を新規に明らかにし、研究成果を以下のように英文論文に発表している (Shirakura T, Masuzaki H et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 389:831-838, 2016, Sunagawa S, Masuzaki H et al. Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: A pilot exploratory study. *J Diabetes Investigation* 10(1):94-103, 2019, Hokama N, Masuzaki H et al. A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with hematological malignancies using a highly sensitive assay. *Hematol Oncol* 37(4):527-530, 2019)

● CGM continuous glucose monitoring; 24 時間持続血糖測定を活用した血糖管理 最適化医療の構築

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

● グルコースクランプを用いた臨床研究

糖尿病患者に対する DPP-IV 阻害薬, GLP-1 受容体作動薬,

PPAR γ 作動薬などの投与による反応性をグルコース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 Dilatation, 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* 33:129 e1-e3, 2015, *Int J Hematol* 105:526-531, 2017)。

● GVHD 予防・緩和を目指す新規の細胞治療・再生医療の開発研究

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

● 沖縄県における HTLV-1 キャリアおよび低悪性度成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)に関する前方視的解析

HTLV-1 感染から ATL 発症に至る自然経過を明らかにすることは ATL の発症メカニズムを考えるうえからも重要である。沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL の臨床病態、ATL 発症および高悪性度 ATL への急性転化の増悪因子を疫学調査にて明らかにする。また、自己免疫疾患や日和見感染症合併の臨床病態を明らかにする。さらに沖縄県の HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL に対する最適な予防法を検討し、生存の向上を目指す。研究参加施設で抗 HTLV-1 抗体陽性が判明した HTLV-1 キャリア、

低悪性度 ATL 患者に対して、ウイルス量などを測定し、ATL の進展、生存、合併症、既往歴、家族歴などの臨床病態を調査している。

● 沖縄県における高悪性度成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)に関する後方視的解析

沖縄県7病院(県立中部病院, 中頭病院, ハートライフ病院, 那覇市立病院, 南部医療センター, 沖縄赤十字病院, 琉球大学医学部附属病院)において2002年~2011年の間に発症した高悪性度ATL659例について調査を行い、全国調査と比較し超高齢患者の割合が高いこと・糞線虫罹患率が高いこと・治療成績が不良であることなどの沖縄県特有の臨床病態を明らかにした (*Int J Hematol.* 104:468-475, 2016)。さらに、集積した臨床データを用いてATLの生命予後と関連する因子を解析し、沖縄県のATL患者における既存の予後予測モデルでの層別化を検証して英文論文として報告した (*Cancer Sci.* 2018;109:2286-2293)。また同種造血幹細胞移植症例を抽出し、治療成績を検討するとともに、長期生存例については分子生物学的解析を行っている。

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

新たに診断された悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患を対象にした前向き、観察研究であり、多施設共同研究である。腫瘍細胞の表面抗原および体細胞変化の状態を分子生物学的、臨床病理学的に検討し、臨床的特徴および予後との関連を解析することで、現在既に明確にされている疾患単位の境界病変、亜型に対する臨床病理学的特徴を明確にすることを進めている。特に沖縄に多発する成人 T 細胞白血病・リンパ腫におけるリン酸化 STAT3 の発現の意義を検証し、英文論文として報告した (*Cancer Sci.* 2019 in press)。

●成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)の糖代謝における sodium-glucose transporters (SGLTs) の役割と発現機能解析

がん細胞で糖の取り込みがさかんになる特性を利用した PET 検査が、ATL の悪性度の層別化に有用であることを報告した (*Hematology* 22:536-543, 2017)。このことから ATL においても悪性度が高いほどがん細胞特有の糖代謝が機能し、エネルギー獲得のため糖の取り込みがさかんになっていると推測された。ATL を含む血液悪性疾患の病態と糖代謝の関連性に着目し、糖代謝機構の側面から新しい治療法の可能性を探っている。新規糖尿

病治療薬として注目されている SGLT2 阻害薬による ATL を含む血液悪性腫瘍の治療の可能性を検討するため、ATL 細胞における SGLT2 の発現及び機能を解析している。さらに、SGLT2 阻害薬による抗腫瘍効果を細胞実験及びマウスを用いた実験で検証する。

● 成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)の発症と進行に関連する HLA を含む免疫遺伝学的背景因子と遺伝子異常の解明

ATLL 患者の発症・進展リスクに基づく新たな治療法・診断法の開発への基盤となる基礎的データを構築するために、HLA を含んだ免疫遺伝学的背景因子、ならびにそれらの遺伝子異常について検索する。沖縄県内の HTLV-I キャリア及び ATLL 患者の検体を継時的に集積し、解析を進めている。

● 同種造血幹細胞移植における HLA の意義

同種造血幹細胞移植の合併症である移植片対宿主病 (GVHD) と HLA の関連性について、解析を行っている。HLA-DPB1 遺伝子は進化学的に構造が異なり、発現レベルが高い HLA アリルを患者が所有し、ドナーと不適合となる場合に GVHD のリスクが高くなることを見出した (*Blood* 131:808-817, 2018)。

● 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄破壊の前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療法に関する第 II 相試験(JCOG0907)

初発成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした、同種造血幹細胞異体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。

● 成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法と Watchful waiting 療法の第 III 相ランダム化比較試験(JCOG1111)

低悪性度成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした、前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● Interim PET に基づく初発進行期ホジキンリンパ腫に対する ABVD 療法および ABVD/増量 BEACOPP 療法の非ランダム化検証的試験(JCOG1305)

初発進行期ホジキンリンパ腫を対象とした、interim PET に基づく治療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

● 未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ療法早期介入に関するランダム化比較第 III 相試験(JCOG1411)

未治療の低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ早期介入の臨床的有用性を標準治療である watchful waiting とのランダム化比較にて検証する多施設共同研究を展開している。

● 成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) における同種造血幹細胞移植成績に及ぼす因子の解析

非寛解期の ATLL の同種造血幹細胞移植において、移植後合併症が移植成績に大きく関与することを明らかにした (*Bone Marrow Transplant* 55:233-241, 2020)。

3. 膠原病・リウマチ内科グループ

● 血液疾患、内分泌代謝疾患、膠原病リウマチ性疾患における自己免疫機序の臨床的解明を進めている。

● 関節リウマチにおける関節破壊や炎症を関節エコーによって評価し、治療モードの最適化に役立つ臨床研究を進めている。また、生物学的製剤の治療効果や有害事象について産業医科大学とともに臨床研究を進めている。

● 自己免疫疾患に対する治療薬として汎用されているステロイド剤がもたらす下垂体機能不全や副腎機能不全、骨粗鬆症の病態把握、ステロイド剤がもたらす高血糖の持続ががん治療効果の減弱を引き起こす分子メカニズムの解明に取り組んでいる。

● 種々の膠原病・リウマチ疾患で汎用されている生物学的製剤の作用機構や自己炎症症候群のメカニズム解明に取り組んでいる。また、自己免疫疾患と内分泌代謝疾患、自己免疫疾患と血液疾患との病態連関について分子医学的な解明を進めている。

4. リサーチグループ

内分泌・代謝・糖尿病、血液疾患、膠原病・リウマチ性疾患の各 3 分野間の研究を包括的に統合し推進するリサーチ部門では、分子生物学と動物行動学を駆使した基礎研究と先進的な臨床介入研究を実施している。

● 食による脳機能低下の改善と回復の脳内メカニズム解析—玄米機能成分 γ -オリザノールによる依存症並びに認知機能改善の作用機序の解明

玄米に高濃度に含まれるγ-オリザノールの幅広い有効性を検討するため、各種依存症（アルコール、ニコチン、動物性脂肪）や認知機能障害に対する有効性を検討している。γ-オリザノール含有飼料摂取によってアルコール嗜好性軽減効果や高齢マウスの認知機能回復効果を見出し、その脳内分子メカニズムの解明を進めている。

● **機能性食品油による腸内細菌叢の改善と腸脳関連メカニズム解析**

地中海食のベースをなすエクストラバージンオリーブオイルや栄養サプリメントに用いられる亜麻仁油を多く含む飼料を摂取させたマウス腸内細菌叢への影響と宿主免疫応答及び腸内バリア機能改善効果に着目し、解析し、ヨーロッパ栄養学会誌に英文学術論文を発表した。

(Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. *Eur J Nutr* doi:10.1007/s00394-019-02088-0, 2019)

● **食嗜好性の脳内制御機構の解明と機能解析**

高脂肪食と高炭水化物食の食べ分けを制御する食嗜好性制御中枢に着目し、様々な栄養状態、系統差、性差、ストレス負荷時における適切な栄養素を選択摂取する食嗜

好性の脳内制御機序を解析し、以下の英文学術論文を発表した。

(Activation of AMPK-Regulated CRH Neurons in the PVH is Sufficient and Necessary to Induce Dietary Preference for Carbohydrate over Fat. *Cell Reports* 22:706-721, 2018)

● **肥満外科手術後の減量効果維持に関わる責任因子解析**

高度肥満者に実施される肥満外科手術後の減量効果維持に関わる因子を探索している。医療法人おもと会 大浜第一病院と共同研究を行い、肥満の再発を防ぐ最も効果的な事象を施術前後における様々な要因から探索し、介入試験を計画している。

● **血液悪性腫瘍患者におけるキサンチンオキシダーゼ (XO) 活性の意義**

血液悪性腫瘍患者の治療経過中のサンプルを用いて、血漿 XO 活性が化学療法や造血細胞移植療法に伴う肝機能障害と関連することを世界で初めて明らかにした (*Hematol Oncol* 37:527-530, 2019)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	益崎裕章, 岡本土毅, 山崎聡:【代謝疾患と精神神経疾患の交点(サイコメタボリズム)】脳内炎症と過食・動物性脂肪依存. <i>Medical Science Digest</i> 45(12): 716-719, 2019.	
BD19002:	益崎裕章, 岡本土毅, 小塚智沙代, 山崎聡, 尾形絵美, 島袋充生:【脳機能活性化や健康長寿の鍵となる機能性食品素材・農産物(前編)】玄米機能成分を活用する脳機能改善 人生100年時代を生き抜く健康脳づくりのアプローチ. <i>生物工学会誌</i> 97(10): 606-609, 2019.	
BD19003:	竹本のぞみ, 益崎裕章:【病気のしくみ・合併症・治療による変化がわかる 糖尿病の病態生理イラスト図鑑】糖尿病合併症のしくみ 肥満のしくみ. <i>糖尿病ケア</i> 春季増刊: 144-149, 2019.	
BD19004:	與那嶺正人, Millman Jasmine F., 岡本土毅, 益崎裕章:【腸内細菌が関与する諸疾患—腸内細菌が全身を制御する?】メタボリックシンドロームと腸内細菌. <i>カレントセラピー</i> 37(4): 381-386, 2019.	
原著		
OI19001:	Okamoto S, Asgar NF, Yokota S, Saito K, Minokoshi Y. Role of the alpha2 subunit of AMP-activated protein kinase and its nuclear localization in mitochondria and energy metabolism-related gene	(A)

- expressions in C2C12 cells. *Metabolism* 90: 52-68, 2019. Doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.003.
- OI19002: Masuzaki H, Kozuka C, Okamoto S, Yonamine M, Tanaka H, Shimabukuro M. Brown rice-specific γ -oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *Journal of Diabetes Investigation* 10: 18-25, 2019. Doi: 10.1111/jdi.12892. (A)
- OI19003: Hirata Y, Nomura K, Senga Y, Okada Y, Kobayashi K, Okamoto S, Minokoshi Y, Imamura M, Takeda S, Hosooka T, Ogawa W. Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis. *JCI Insight* 4: e124952, 2019. Doi: 10.1172/jci.insight.124952. (A)
- OI19004: Nishi Y, Murakami A, Murayama Y, Tsukahara N, Okamoto S, Nakachi S, Morichika K, Tamaki K, Noguchi H, Matsushita M, Karube KN, Fukushima T, Morishima S, Kishimoto H, Masuzaki H. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate bone marrow aplasia related with graft-versus-host disease in experimental murine models. *Transpl Immunol* 55: 101205, 2019. Doi: 10.1016/j.trim.2019.03.004. (A)
- OI19005: Morichika K, Karube K, Kayo H, Uchino S, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Morishima S, Ohshiro K, Nakazato I, Fukushima T, Masuzaki H. Phosphorylated STAT3 expression predicts better prognosis in smoldering type of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 110: 2982-2991, 2019. Doi: 10.1111/cas.14114. (A)
- OI19006: Hokama N, Shirakura T, Sunagawa S, Morishima S, Nakachi S, Nishi Y, Murayama Y, Matsui C, Hase N, Tamura M, Okamoto S, Shimabukuro M, Nakamura K, Masuzaki H. A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with hematological malignancies using a highly sensitive assay. *Hematol Oncol* 37: 527-530, 2019. Doi: 10.1002/hon.2659. (A)
- OI19007: Millman J, Okamoto S, Kimura A, Uema T, Higa M, Yonamine M, Namba T, Ogata E, Yamazaki S, Shimabukuro M, Tutsui M, Matsushita M, Ikematsu S, Masuzaki H. Metabolically and immunologically beneficial impact of extra virgin olive and flaxseed oils on composition of gut microbiota in mice. *European Journal of Nutrition* *in press*, 2019. Doi: 10.1007/s00394-019-02088-0. (A)
- OI19008: Sunagawa S, Shirakura T, Hokama N, Kozuka C, Yonamine M, Namba T, Morishima S, Nakachi S, Nishi Y, Ikema T, Okamoto S, Matsui C, Hase N, Tamura M, Shimabukuro M, Masuzaki H. Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: A pilot exploratory study. *J Diabetes Investig* 10(1): 94-103, 2019. Doi: 10.1111/jdi.12870. (A)

- CD19001: 砂川澄人, 外間登, 白倉尚, 與那嶺正人, 仲地佐和子, 池間朋己, 森島聡子, 岡本土毅, 島袋充生, 益崎裕章: 血漿キサントニンオキシダーゼ活性の臨床的意義. 日本内科学会雑誌 108: 271, 2019. (B)
- CD19002: 森近一穂, 加留部謙之輔, 仲地佐和子, 森島聡子, 大城一郁, 仲里巖, 佐藤啓, 島田和之, 都築豊徳, 中村栄男, 益崎裕章: び慢性大細胞型B細胞リンパ腫における STAT3 活性化の不均一な病理学的背景についての統合的分析による解明. 日本リンパ網内系学会誌 59: 113, 2019. (B)
- CD19003: 北村紗希子, 仲地佐和子, 玉城啓太, 内堀幸恵, 友利昌平, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 手登根伊織, 森近一穂, 西由希子, 比嘉勝一郎, 金谷文則, 加留部謙之輔, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章: 持続する背部痛に対し2度の骨生検で診断に至った骨原発濾胞性リンパ腫の1例. 臨牀血液 60(5): 494, 2019. (B)
- CD19004: 本間健一郎, 中山良朗, 照屋理子, 安澤由香利, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 難波豊隆, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: Aldosterone, Cortisol, Androgen 過剰分泌を伴う骨髄脂肪腫. 日本内分泌学会雑誌 95: 96-99, 2019. (B)
- CD19005: 中山良朗, 上原盛幸, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 難波豊隆, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 敗血症で急速な転帰を辿った高コルチゾール血症合併副腎皮質癌の一例. 日本内分泌学会雑誌 95(1): 442, 2019. (B)
- CD19006: 仲村武裕, 中山良朗, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 難波豊隆, 池間朋己, 黒田正幸, 石川耕, 横手幸太郎, 益崎裕章: 低HDL-C血症, 角膜混濁により家族性LCAT欠損症と遺伝子診断した一例. 日本内分泌学会雑誌 95(1): 443, 2019. (B)
- CD19007: 本間健一郎, 中山良朗, 照屋理子, 安澤由香利, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 難波豊隆, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 21年の経過で再発・転移を繰り返した副腎皮質癌の一例. 日本内分泌学会雑誌 95(1): 483, 2019. (B)
- CD19008: 仲村武裕, 中山良朗, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 難波豊隆, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: インスリン分泌が残存している, ニボルマブ投与後の急性発症1型糖尿病の1例. 糖尿病 62(1): S-161, 2019. (B)
- CD19009: 難波豊隆, 上間次己, 岡本土毅, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 國場司, 仲村武裕, 中山良朗, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 肥満症患者に対する減量入院治療後の腸内フローラ・発酵代謝産物の解析. 糖尿病 62(1): S-260, 2019. (B)
- CD19010: 玉城啓太, 森島聡子, 野村尚吾, 仲地佐和子, 西由希子, 宮城敬, 内原潤之介, 福島卓也, 益崎裕章: 糞線虫症が aggressive ATL の予後に与える影響の検討. 沖縄医学会雑誌 58(1): 56, 2019. (B)
- CD19011: 屋比久賢光, 中山良朗, 照屋理子, 本間健一郎, 照屋太輝, 仲村武裕, 難波豊隆, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: Gitelman 症候群にバセドウ病を併発し, 著名な低カリウム血症を認めた一例. 沖縄医学会雑誌 58(1): 56, 2019. (B)

- CD19012: 國場司, 難波豊隆, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 中山良朗, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 長期間のプレドニゾロン内服 SLE 患者に対するミグリトール投与後、腸管気腫症を発症した 1 例. 糖尿病 62(9): 566, 2019. (B)
- CD19013: 中山良朗, 安澤由香利, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 難波豊隆, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: デュラグルチドで総胆管結石による閉塞性黄疸を来した 1 例. 糖尿病 62(9): 595, 2019. (B)
- CD19014: 新里幸子, 中山良朗, 比嘉盛丈, 新垣孝一郎, 島袋充生, 古泉英貴, 益崎裕章: 高齢者糖尿病における糖尿病性網膜症の発症及び悪化要因に関する臨床疫学的後方視解析. 糖尿病 62(9): 611, 2019. (B)
- CD19015: 長谷川千穂, 中山良朗, 玉城敦子, 屋比久賢光, 吉村蘭, 山城清人, 池間朋己, 益崎裕章: CBDCA+VP-16 療法が著効した後腹膜原発神経内分泌癌(NEC)の 1 例. 日本内分泌学会雑誌 95(2): 810, 2019. (B)
- CD19016: 仲村武裕, 中山良朗, 吉村蘭, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 難波豊隆, 池間朋己, 黒田正幸, 石川耕, 横手幸太郎, 益崎裕章: 低 HDL-C 血症, 角膜混濁により家族性 LCAT 欠損症と診断した一例. 肥満研究 25: 292, 2019. (B)

総説

- RD19001: 益崎裕章, 小塚智沙代, Millman Jasmine F., 與那嶺正人, 尾形絵美, 山崎聡, 島袋充生, 岡本土毅: 健康・長寿を目指す体質と生活を考える 健康長寿社会に求められる食と行動の科学 沖縄の取り組みから. 日本体質医学会雑誌 81(1): 48-54, 2019. (B)
- RD19002: 益崎裕章, 片岡洋祐, 満田昌代, 藤井力, 阿部啓子: プロジェクト・バイオ 玄米発酵飲料玄米オリザノ試飲後の心理学的変化 4 象限マトリクス「KOKORO スケール」を用いた新しい解析と近未来展望. 生物工学会誌 97(5): 296-297, 2019. (B)
- RD19003: 益崎裕章: 沖縄発 未来を託す子供たちにわたしが今, 出来ること 分子栄養学と脳科学からのアプローチ. 日本臨床内科医会誌 34(1): 27-34, 2019. (B)
- RD19004: 岡本土毅, 與那嶺正人, 箕越靖彦, 益崎裕章: ストレス・情動応答を介する生体の恒常性維持 ストレス後の食嗜好性変化を制御する恒常性維持機構 ストレス後に甘いものが欲しくなる脳内メカニズムに迫る. 日本内分泌学会雑誌 95(1): 224, 2019. (B)
- RD19005: 小塚智沙代, 井上梓, 益崎裕章: 玄米由来生理活性物質を活用した高脂肪食 肥満・糖尿病予防. 日本内分泌学会雑誌 95(1): 317, 2019. (B)
- RD19006: 山崎聡, 尾形絵美, 與那嶺正人, 工藤明宏, 岡本土毅, 益崎裕章, 島袋充生: 若年期ニコチン暴露がもたらす成獣期マウスの食行動異常・肥満症の新規脳内分子メカニズムの解明. 日本臨床分子医学会学術総会プログラム・抄録集 56 回: 66, 2019. (B)
- RD19007: 益崎裕章, 難波豊隆: 海水浴を安全に楽しむために. さかえ: 月間糖尿病ライフ 59(7): 33-37, 2019. (B)
- RD19008: 益崎裕章: 人生 100 年時代に求められる健康脳を創る 米糠に含有される機能成分, γ -オリザノールの有用性と作用メカニズム. FOOD Style 21 23(9): 21-25, 2019. (B)

- RD19009: 中島貴子, 金城圭美, 仲嵩緑, 金城安裕奈, 小橋川広樹, 山城ゆかり, 長嶺愛香, 山川房江, 難波豊隆, 益崎裕章: 琉球大学医学部附属病院の入院食(標準主食)としての玄米導入と波及効果・今後の検討課題. 糖尿病 62(9): 617-618, 2019. (B)
- RD19010: 又吉桃子, 大城瑠香, 津覇彩乃, 呉屋秀憲, 比嘉泉, 源河里美, 益崎裕章: 琉球大学医学部附属病院における生活習慣病予防教室の取り組みについて. 糖尿病 62(9): 636, 2019. (B)
- RD19011: 上間次己, Frances Millman Jasmine, 岡本土毅, 益崎裕章: 沖縄県在住の若年健康成人における腸内フローラのバランスと食嗜好性との関連性. 肥満研究 25: 281, 2019. (B)
- RD19012: 山崎聡, 尾形絵美, 岡本土毅, 島袋充生, 益崎裕章: 幼若期の生活習慣によって決定される成人期肥満のマウス病態モデルの確立と脳内分子機構の解明. 肥満研究 25: 282, 2019. (B)

国内学会発表

- PD19001: 北村紗希子, 仲地佐和子, 中里哲郎, 宮城理子, 内堀幸恵, 友利昌平, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 玉城啓太, 手登根伊織, 森近一穂, 西由希子, 加留部謙之輔, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章: レナリドマイドが著効し, 同種移植を実施できた難治性成人 T 細胞性白血病・リンパ腫, 急性型の 1 例. 第 41 回日本造血細胞移植学会総会, 3 月 8 日, 大阪, 2019.
- PD19002: 花城多恵子, 北村紗希子, 仲地佐和子, 宮城理子, 内堀幸恵, 友利昌平, 島袋奈津紀, 手登根伊織, 玉城啓太, 森近一穂, 西由希子, 加留部謙之輔, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章: 難治性菌状息肉症に対する同種造血幹細胞移植が奏功した一例. 第 41 回日本造血細胞移植学会総会, 3 月 8 日, 大阪, 2019.
- PD19003: 玉城啓太, 森島聡子, 野村尚吾, 仲地佐和子, 西由希子, 福島卓也, 益崎裕章: 糞線虫症が aggressive ATL の予後に与える影響の検証: 沖縄県 aggressive ATL データベース 433 例を用いて. 第 116 回日本内科学会総会・講演会, 4 月 26 日, 愛知, 2019.
- PD19004: 砂川澄人, 外間登, 白倉尚, 與那嶺正人, 仲地佐和子, 池間朋己, 森島聡子, 岡本土毅, 島袋充生, 益崎裕章: 血漿キサンチンオキシダーゼ活性の臨床的意義. 第 116 回日本内科学会総会・講演会, 4 月 28 日, 愛知, 2019.
- PD19005: 中山良朗, 上原盛幸, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 難波豊隆, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 敗血症で急速な転帰を辿った高コルチゾール血症合併副腎皮質癌の一例. 第 92 回日本内分泌学会学術総会, 5 月 9 日, 宮城, 2019.
- PD19006: 仲村武裕, 中山良朗, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 難波豊隆, 池間朋己, 黒田正幸, 石川耕, 横手幸太郎, 益崎裕章: 低 HDL-C 血症, 角膜混濁により家族性 LCAT 欠損症と遺伝子診断した一例. 第 92 回日本内分泌学会学術総会, 5 月 9 日, 宮城, 2019.
- PD19007: 岡本土毅, 與那嶺正人, 箕越靖彦, 益崎裕章: ストレス後の食嗜好性変化を制御する恒常性維持機構 ストレス後に甘いものが欲しくなる脳内メカニズムに迫る. 第 92 回日本内分泌学会学術総会, 5 月 11 日, 宮城, 2019.

- PD19008: 小塚智沙代, 井上梓, 益崎裕章: 玄米由来生理活性物質を活用した高脂肪食肥満・糖尿病予防. 第 92 回日本内分泌学会学術総会, 5 月 11 日, 宮城, 2019.
- PD19009: 本間健一郎, 中山良朗, 照屋理子, 安澤由香利, 屋比久賢光, 照屋太輝, 仲村武裕, 難波豊隆, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 21 年の経過で再発・転移を繰り返した副腎皮質癌の一例. 第 92 回日本内分泌学会学術総会, 5 月 11 日, 宮城, 2019.
- PD19010: 宮城理子, 玉城啓太, 北村紗希子, 内堀幸恵, 友利昌平, 花城多恵子, 仲地佐和子, 加留部謙之輔, 森島聡子, 益崎裕章: 有毛細胞白血病亜型に対してクラドリビン・リツキシマブ併用療法が奏功した 1 例. 日本内科学会九州支部主催 第 325 回九州地方会, 5 月 18 日, 長崎, 2019.
- PD19011: 仲村武裕, 中山良朗, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 難波豊隆, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: インスリン分泌が残存している, ニボルマブ投与後の急性発症 1 型糖尿病の 1 例. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 23 日, 宮城, 2019.
- PD19012: 難波豊隆, 上間次己, 岡本土毅, 照屋理子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 國場司, 仲村武裕, 中山良朗, 砂川澄人, 池間朋己, 益崎裕章: 肥満症患者に対する減量入院治療後の腸内フローラ・発酵代謝産物の解析. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 24 日, 宮城, 2019.
- PD19013: 森近一穂, 加留部謙之輔, 仲地佐和子, 森島聡子, 大城一郁, 仲里巖, 佐藤啓, 島田和之, 都築豊徳, 中村栄男, 益崎裕章: Integrated analysis revealed heterogeneous pathological background of STAT3 activation of diffuse large B-cell lymphoma. 第 59 回日本リンパ網内系学会総会, 6 月 27 日, 島根, 2019.
- PD19014: 山崎聡, 尾形絵美, 岡本土毅, 島袋充生, 益崎裕章: 小児期の環境因子が生活習慣病のリスクを高める新規メカニズムの解明: 若年期ニコチン暴露がもたらす成獣期マウスの食行動異常・肥満症の新規脳内分子メカニズム. 第 27 回西日本肥満研究会, 7 月 20 日, 福岡, 2019.
- PD19015: 砂川澄人, : 2 型糖尿病及びメタボリックシンドロームにおける血漿キサンチンオキシダーゼ活性の解析. 第 15 回高尿酸血症・メタボリックシンドロームリサーチフォーラム, 7 月 27 日, 大阪, 2019.
- PD19016: 玉城敦子, 山城清人, 久高将太, 照屋理子, 照屋太輝, 長谷川千穂, 吉村蘭, 中山良朗, 池間朋己, 益崎裕章: 1 型糖尿病, Vogt-小柳-原田病, 橋本病に加えてリンパ球性下垂体炎の合併が疑われた 1 例. 日本内科学会九州支部主催 第 326 回九州地方会, 8 月 17 日, 福岡, 2019.
- PD19017: 森島聡子: 造血細胞移植における HLA の意義. 第 81 回日本血液学会学術集会, 10 月 12 日, 東京, 2019.
- PD19018: 久場美鈴, 岡本土毅, 上間次己, 安里恵美子, 加島ひとみ, 仲地佐和子, 難波豊隆, 稲嶺進, 山崎聡, 益崎裕章: 術後 3 ヶ月における肥満外科治療の効果と減量に関連する要因. 第 40 回日本肥満学会・第 37 回日本肥満症治療学会学術集会, 11 月 2 日, 東京, 2019.

- PD19019: 稲嶺進, 加島ひとみ, 久場美鈴, 益崎裕章: 内臓脂肪量の変化は肥満外科治療の成否の指標となり得るか? 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会学術集会, 11月2日, 東京, 2019.
- PD19020: Millman Jasmine Frances, 岡本土毅, 山崎聡, 上間次己, 益崎裕章: Extra virgin olive and flaxseed oil modulate gut microbiota, enhancing mucosal & metabolic health in mice. 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会学術集会, 11月2日, 東京, 2019.
- PD19021: 稲嶺進, 加島ひとみ, 久場美鈴, 益崎裕章: 高度肥満患者のNASHの頻度と外科治療の効果. 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会学術集会, 11月2日, 東京, 2019.
- PD19022: 仲村武裕, 中山良朗, 吉村蘭, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 難波豊隆, 池間朋己, 黒田正幸, 石川耕, 横手幸太郎, 益崎裕章: 低HDL-C血症, 角膜混濁により家族性LCAT欠損症と診断した一例. 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会学術集会, 11月2日, 東京, 2019.
- PD19023: 山崎聡, 尾形絵美, 岡本土毅, 島袋充生, 益崎裕章: 幼若期の生活習慣によって決定される成人期肥満のマウス病態モデルの確立と脳内分子機構の解明. 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会学術集会, 11月3日, 東京, 2019.
- PD19024: 稲嶺進, 仲里秀次, 沢岷安勝, 高江洲享, 我部敦, 大城淳, 益崎裕章: 消化管代謝外科手術後のRevision手術-周術期合併症と効果不良例にどう対応するのか-. 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会学術集会, 11月3日, 東京, 2019.
- PD19025: 上間次己, Millman Jasmine Frances, 岡本土毅, 益崎裕章: 沖縄県在住の若年健康成人における腸内フローラのバランスと食嗜好性との関連性. 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会学術集会, 11月3日, 東京, 2019.
- PD19026: 久場美鈴, 砂田和幸, 高橋隆, 安里恵美子, 加島ひとみ, 前田睦子, 山里由香里, 前里琉子, 稲嶺進, 末長拓也, 益崎裕章: 高度肥満を伴う糖尿病患者の難治性足底潰瘍に対する1治験例~フットウェアにおける多職種連携~. 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会学術集会, 11月3日, 東京, 2019.
- PD19027: 加島ひとみ, 久場美鈴, 稲嶺進, 益崎裕章: 外科治療後に緩解を得られるも肥満・糖尿病が再燃し修正手術が行われた1例. 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会学術集会, 11月3日, 東京, 2019.
- PD19028: 長谷川千穂, 中山良朗, 玉城敦子, 屋比久賢光, 吉村蘭, 山城清人, 池間朋己, 益崎裕章: CBDCA+VP-16療法が著効した後腹膜原発神経内分泌癌(NEC)の1例. 第29回臨床内分泌Update, 11月30日, 高知, 2019.
- PD19029: 本間健一郎, 島尻佳典, 安澤由香利, 吉村蘭, 山城清人, 中山良朗, 池間朋己, 益崎裕章: 糖尿病患者におけるクレアチニンとシスタチンCから算出した推算糸球体濾過量の不一致: G3bにおけるシスタチンC測定の有用性と臨床的意義の考察. 第128回沖縄県医師会医学会総会, 12月8日, 沖縄, 2019.

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、成果を挙げている。

【高血圧・腎臓部門】

①生活習慣病及び心血管患者における減塩の意義とその実態・減塩システムの構築：

高血圧の予防および治療の基本は生活習慣の修正である。そのなかでも減塩は特に重要である。日本人の食塩摂取量はまだ10g/日を超えており、高血圧治療ガイドライン(JSH2019)の推奨する6g/日未満の達成には新たな減塩システムの構築が必要である。食塩摂取量の評価のゴールデンスタンダードは管理栄養士による食塩摂取量の評定あるいは24時間蓄尿による定量であるが、簡便性に乏しく、これらを日常臨床の現場でルーチン化することは容易なことではない。我々は、スポット尿による推定食塩摂取量の意義を明らかにし、実臨床に即した減塩システムの構築に取り組んでいる。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いだした。さらに、治療抵抗性高血圧患者における減塩意識と食塩摂取量に関して分析を開始した。

②高齢者高血圧の実態に関する臨床研究：

外来通院中の高齢高血圧者のデータを解析し、高齢者においても塩分の過剰摂取は血圧高値と降圧薬数増加と関連することを見だし報告した。

③治療抵抗性高血圧の疫学研究：

治療抵抗性高血圧に関する知見をまとめ、学会報告および総説執筆を行った。

④高血圧者のカリウム摂取量と血圧コントロール状況：カリウム摂取を増やすことは減塩とともに高血圧者の生活習慣修正項目の一つである。沖縄県は他府県に比べ野菜摂取量が少ない。外来通院中高血圧者の尿中カリウム排泄量を調べ、カリウム摂取量を評価した。高血圧者のカリウム摂取量は推奨摂取量に比べ低かった。塩分摂取とカリウム摂取には正の相関を認めた。

⑤末梢動脈疾患に関する研究：

人間ドック受診者を対象として、沖縄県における末梢動脈疾患の有病率を明らかにし、国内外の学会で報告した。さらに、足関節上腕血圧比(ABI)の年齢変化を明らかにし、若年女性では血管狭窄がなくてもABIが低値を示すことを国際誌に論文報告した。ABIの5年間の経年変化を調べ、若年者のABI境界低値群は血管狭窄によるものではない可能性が高いことを国内外の学会で発表し、国際誌に論文報告した。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。

⑥動脈スティフネスに関する研究：

血管病は、粥状動脈硬化による狭窄病変と動脈スティフネス進行による動脈壁硬化病変が相重なって脳・心血管病や腎臓病の発症に関与する(脳-心臓-腎臓-血管連関)。その病態を解明し、早期発見や治療法開発のための研究を行っている。

1) 足関節上腕血圧比(ABI)の新たな動脈スティフネスおよび臓器障害の指標としての可能性：

ABIは粥状動脈硬化による下肢動脈狭窄の指標だけでなく、動脈スティフネスや反射波の指標となり、高血圧や高血圧性臓器障害(脳-心臓-腎臓連関)の有用なマーカーであることを沖縄県の間人ドックデータベースを利用して明らかにしてきた。さらに、若年者においてABIが高血圧新規発症の予測因子である可能性を明らかにし、国際誌に論文報告した。ABIの動脈スティフネスおよび臓器障害の新たな指標としての可能性をまとめた本研究

の成果を、国際学会の招待講演で発表した (Pulse of Asia, 2018 年)。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。疫学的研究で得られた治験をもとに、ABI と腎生検組織における小動脈硬化病変との関連を明らかにした。

2) 肥満関連指標と動脈スティフネスの関連に関する疫学研究：

沖縄県における健康・長寿復活には肥満率の改善は喫緊の課題である。Body mass index (BMI) で評価すると、軽度肥満群のほうが生命予後は良いという「肥満パラドックス」の現象が指摘されており、単なる体重過剰だけでなく肥満の質が重要と考えられている。肥満の質を異なる3つの指標 (BMI, 腹囲, 内臓脂肪面積) で評価し、血圧および動脈スティフネスに与える影響を明らかにしている。

3) 新たな動脈スティフネス指標の臨床評価研究：

新たな血管機能の指標である AVI (arterial velocity pulse index) と API (arterial pressure volume index) の中心血圧および四肢血圧との関連を調べる臨床研究を、心疾患患者と透析患者を対象として行っている。

4) 脈波解析の臨床評価：

外来および入院患者を対象として脈波解析を行い、中心血圧、大動脈 PWV, Augmentation index など反射波指標を同時に測定し、その有用性の検討を開始した。

5) 食事 (塩分摂取, カリウム摂取) と動脈スティフネスおよび臓器障害に関する疫学調査：

食事 (塩分・カリウム摂取) は血圧上昇と強い関連がある。食事介入研究を長期間継続することは極めて困難であるため、lifelong な特殊な食習慣を有する地域の疫学研究を開始した。「塩なし文化地域」における血圧や動脈スティフネスなど中心血行動態の加齢変化を明らかにすることを目的として 2014 年に現地調査 (インドネシア・パプア州) を行った。社会のグローバル化に伴い食習慣が変化し、その結果、体重や塩分摂取量が増えてきていることがわかった。しかし、現在でも収縮期血圧の加齢変化がないにもかかわらず、動脈スティフネスが加齢に伴い上昇していることを明らかにし、国際誌に論文報告した。2017 年に再度現地調査を行なった。2014 年に実施した食

事調査や中心血行動態の評価以外に心臓超音波検査を実施した。左室-血管関連の病態解明を目的とした研究を開始した。本研究は京都大学東南アジア研究所, 高知大学, 小倉記念病院, インドネシア共和国チェンダラワシ大学との共同研究である。

6) 認知機能と動脈スティフネスおよび粥状動脈硬化との関連調査：

沖縄県北部地域 (国頭村) 在住者と米国ハワイ州オアフ島在住の沖縄県出身者および沖縄県系日系人 (Uchinanchu) の認知機能と動脈硬化関連指標との関連を調べ、先天的要因 (アポリポ蛋白 E 遺伝子など) と後天的要因 (食習慣、運動習慣、社会活動など) による影響を解析する共同研究を進めている。本研究は、名桜大学, 琉球大学, ハワイ大学のコンソーシアム協定に基づく連携、国立病院機構沖縄病院との共同研究である。

⑦臓器障害の指標としての四肢血圧差：

血圧は粥状動脈硬化による動脈狭窄の指標となり、上腕血圧の左右差がバイオマーカーとして有用であることが示されている。しかし、四肢血圧差 (上腕血圧左右差, 下肢血圧左右差, ABI 左右差) に関しては、まだ明らかではないため人間ドックのデータベースを利用した解析を進めている。

⑧慢性炎症と心血管病、慢性腎臓病発症の関連：

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 CKD 発症との関連に関して英文誌に報告した (Kochi M, Kohagura K et al, J of Cardio12018)。本研究は豊見城中央病院との共同研究である。

⑨腎内小細動脈病変と大動脈スティフネスとの関連と臨床的意義：

動脈スティフネスと腎内小細動脈病変との関連及び腎障害進展における両者合併の意義に関して検討を進め国内外の学会で発表し現在、論文を準備中である

⑩糸球体密度に関連する因子の検討：

腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密

度に関連する因子について当科の腎生検例を用いて検討を進めている。

⑪IgA 腎症の早期診断バイオマーカーの有用性に関する研究：

糖鎖異常 IgA とそれに対する抗体が IgA 腎症早期診断のためのバイオマーカーとして有用である可能性を順天堂大学が明らかにしてきた。さらに実臨床における有用性を検討する目的で AMED の予算を用いて検証事業が行われている。当科も研究協力者として沖縄県内の症例を登録し、追跡調査を行っている。

⑫糖尿病性腎症と腎硬化症の病理所見と予後との関連：

金沢大学を中心に全国の主要施設の腎生検例を登録し AMED 関連の研究として進行中である。当科も共同研究者として研究に参加し、英文誌 3 社に報告した。(Clin Exp Nephrol 2018, Clin Exp Nephrol 201, Nephrol Dial Transplant 2017)。現在、腎硬化症のデータベースを用いて腎硬化症における肥満合併と血液依存性腎障害の関連について検討し現在、論文投稿中である。

⑬南城市における CKD 重症化予防事業の検証：

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業が南部医師会の協力の下行っている。地域レベルの重症化予防事業の有効性や課題について本事業を通じて検討していく予定である。

⑭老健施設入所者における低 Na 血症と予後：

老健施設入所者で低 Na 血症を呈する患者の生命予後が不良であることを見出し、英文誌に報告した。(Naka T, Kohagura K et al. Clin Exp Nephrol 2018)

⑮IgA 腎症に対する扁桃摘パルス療法に対する ARB 早期併用の寛解に及ぼす影響

我々が以前に行った CAST IgA study の結果を英文誌に報告した (Kohagura K et al, Kidney Blood Press Res. 2018)

⑯タブレット端末を用いた CKD 患者の個別化治療支援システム構築に関する産学連携事業
ベンチャー起業と CKD 患者の個別化治療支援するタブレット端末を用いたシステム開発を

行った。本研究は沖縄県の平成 29 年度 沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業の委託研究として採択された。

⑰腹膜透析カテーテルの接合不良に関する検討

皮膚科外用薬による接合不良発症に関してテルモと共同で実験を行い、外用薬の種類と発症リスクの違いや予防策に関して検討を行った。論文化して報告した。

⑱腎内細動脈病変、糸球体腫大に関連する因子及び臨床的意義に関する研究：

高尿酸血症が腎細動脈硝子化病変に関連して高血圧性腎障害の susceptibility に関連する事を英文誌に報告した (Kohagura K et al, Am J Hypertens 2018)。さらに糸球体腫大に関連する因子の検討や動脈ステイフネスとの interaction について検討し腎臓学会や高血圧学会で発表した。

⑲一般住民における高血圧と高尿酸血症の意義：

腎生検症例で高尿酸血症が血圧依存性の腎障害増悪に関連している事を報告した。これを踏まえ一般住民における血圧レベルと蛋白尿の関連に対する高尿酸血症合併の影響について現在、検討を進めている。

【循環器・心臓リハビリテーション部門】

虚血性心疾患、重症心不全、大動脈弁狭窄症、肺高血圧症における研究をすすめている。なかでも血管内皮機能や酸化ストレス、心血管リハビリをキーワードに研究を展開している。全国レベルで行われている大規模臨床試験にも積極的に参加し、レジストリー型臨床研究基盤を CRC の協力を得て構築中である。また、沖縄県を対象とした疫学研究や沖縄特有の疾患に関しての遺伝子解析にも取り組んでいる。当院では、植え込み型左室補助人工心臓(LVAD)や経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI)、バルーン肺動脈形成術 (BPA)、経カテーテル人工弁周囲逆流閉鎖術といった治療を行っており、今後もこれらに関連した研究をすすめていく予定である。

—臨床研究—

① 虚血性心疾患関連

1) 虚血性心疾患患者及び末梢動脈患者の運動習慣、食生活の研究

- 2) 模擬冠動脈病変(琉大モデル)による冠動脈治療デバイスに関しての実験的研究
- 3) 沖縄県の慢性冠動脈疾患患者におけるクロピドグレルからプラスグレルへの変更後の血小板凝集能に及ぼす検討 (CHIMU study)
- 4) 沖縄県と北九州市の冠動脈疾患の EPA/AA 比と予後の比較に関する研究
- 5) 心血管イベントのバイオマーカーとしてのアキレス腱肥厚の有用性に関する横断研究
- 6) 血管疾患および心臓疾患の診断評価のための自動画像処理システム
- ② 心不全、心臓リハビリテーション関連
- 1) 心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行に関連する因子の検討
- 2) 遺伝性心血管疾患の感受性遺伝子解析研究 (全国多施設共同研究)
- 3) 心サルコイドーシスにおける多施設後向きレジストリー研究
- 4) 高齢心不全患者における身体的・社会的フレイルに関する疫学・予後調査 (多施設前向きコホート研究)
- ③ 大動脈弁狭窄症、カテーテル治療関連
- 1) 重症大動脈弁狭窄症患者の予後に関する前向き研究(沖縄県：AS レジストリー)
- 2) 経カテーテル的大動脈弁置換術前後における非侵襲的脈波指標 (AVI) と左室大動脈弁圧較差の変化との比較
- 3) ハイリスク症候性人工弁周囲逆流に対して経カテーテル逆流閉鎖術を施行した症例の予後調査のための前向きレジストリー研究 (全国他施設研究：RESEALD Registry)
- 4) 超音波腎デナビレーションシステムを用いた治療抵抗性高血圧を対象とした臨床試験
- ④ 不整脈関連
- 1) 非弁膜症性心房細動を有する後期高齢患者を対象とした前向き観察研究 (全国多施設共同研究：ANAFIE REGISTRY)
- ⑤ 肺高血圧症
- 1) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) を対象としたセレキシパグの有効性及び安全性の検証試験 (第三相)
- 2) CTEPH レジストリー：慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する多施設共同レジストリー研究
- 3) BPA レジストリー：慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する balloon pulmonary angioplasty (BPA) の有効性と安全性に関するレジストリー
- 疫学研究—
- ⑥ 重症大動脈弁狭窄症患者の予後に関する前向き研究 (沖縄県：AS レジストリー)
- ⑦ 高齢心不全患者における身体的・社会的フレイルに関する疫学・予後調査 (多施設前向きコホート研究)
- ⑧ 沖縄の心房細動患者の予後に関する研究
- ⑨ 沖縄県宮古地域における循環器疾患発症調査
- ⑩ レセプト及び DPC データを用いた心疾患における医療の質に関する研究
- ヒトゲノム・遺伝子解析—
- 家族性地中海熱 (Familial Mediterranean Fever：FMF) における遺伝子解析ならびに遺伝子診断研究
1. 家族性地中海熱における遺伝素因の同定と遺伝子診断およびその家系研究(東上里康司)
- 家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多くみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが、近年、原因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患であるために遺伝子解析の報告が少ないが、当院での症例をはじめとして、他施設からの依頼も合わせて解析を行っている。
- 【神経部門】
- 脳血管障害および神経変性疾患について積極的に診療を行っている。また、県内の神経内科、精神科および脳神経外科医と協力し、脳卒中地域連携や認知症の臨床研究・一般への啓蒙活動などへ取り組んでいる。
- ①頸動脈超音波検査および大動脈脈波速度：
脳卒中患者を対象に脳血管障害と頸動脈雑音、頸動脈狭窄、大動脈脈波速度との相関について研究を引き続き進めている。崎間は左椎骨動脈波形が左鎖骨下動脈狭窄度と関連することを見出し、その関連性を分類化し論文としてまとめ、報告した。また、超音波検査技法として micro convex probe を用いた経口腔頸部血管超音波検査法について報告した。

②脳卒中地域連携および発症登録事業：

近年、全国各地で脳卒中における地域連携の取り組みが進められている。沖縄県においても中部保健医療圏に続き、南部保健医療圏で地域連携の取り組みが開始され、現在では北部保険医療圏や離島にまで拡大している。伊佐および渡嘉敷が沖縄県医師会を中心としたおきなわ脳卒中地域連携委員会のメンバーとしてシステム作りに参画した。2011年度以降は毎年度、「おきなわ脳卒中地域連携パス」の脳卒中急性期のデータについて分析し、県医学会総会で報告している。データ解析は開始時は伊佐が担当し、2014年度からは崎間が引継ぎ継続しており、2019年からは國場が加わった。2011年度分、2014年度分は県医学会誌へ投稿し掲載されている。おきなわ脳卒中地域連携委員会は沖縄県の脳卒中の現状を明らかにしその予防に役立つ事を目的に、2018年度から連携パスのデータ解析に加えて県内DPC病院のデータを全施設より承諾を得て活用している。その結果から沖縄県では脳出血が全国に比べて多く、男性の50代から60代の働き盛り世代で特に目立っていることが明らかになった。脳出血の大きな原因である高血圧対策が今後重要である。この結果を一般市民への脳卒中予防啓発活動に役立てていく。

③認知症：

高齢化社会における社会的問題点のひとつに認知症老人の増加が挙げられる。認知症の早期発見、治療および対策が求められている。琉球大学医学部附属病院は沖縄県における基幹型の認知症疾患医療センターに指定されており、診断や治療に関して当科も協力態勢を取っている。認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病の治療薬として、ドネペジルに加え、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンが日常臨床で使用可能となった。治療を開始した症例について、治療効果の予測および判定の一手法として治療前後におけるMRIによるvolumetry法(VSRAD)や脳血流シンチグラム(ECD-SPECT)を施行し、評価を進めている。

④HTLV-1関連脊髄症：

沖縄・九州地方に多いHTLV-1関連脊髄症に対する治療法はその希少性から治療方針が確立されていなかったが、ステロイドおよび成人Tリンパ球性白血病の治療薬であ

るモガムリズマブによる治療効果および安全性を評価するための多施設共同研究に参加している。

⑤脳脊髄液漏出症：

脳脊髄液漏出症の診断を当科で行った症例が蓄積されつつあり、有効な診断方法の検討を行っている。

⑥ボツリヌス治療：

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

—疫学研究—

⑦宜野湾市高齢者研究

2007年と2011年の先行研究の参加者を含めて、対象を80歳以上の地域(宜野湾市)在住高齢者として、継続的に調査を行い、認知機能維持にどのような因子が関与するか検討している。

身体計測(身長、体重、血圧、血管内皮機能)、歩行テスト、既往歴と現病歴、ADL、IADL、生活習慣(趣味、身体的活動、喫煙、飲酒、睡眠)、認知機能評価：Mini-Mental State Examination(MMSE)、MOCA日本語版、老年期うつ病評価尺度(GDS)、栄養摂取量調査(BDH-Q)、血液検査(血算、血糖、HbA1c、 ω -3系脂肪酸、血管内皮前駆細胞数)、頭部MRI(機能的磁気共鳴法(fMRI)や拡散テンソル画像法(DTI)を含む)などを評価し、沖縄県の健康長寿の要因を探索している。これまでに認知機能と ω -3脂肪酸との関連(Nishihira J et al. J Alzheimers Dis.2016)や血中CuやHbA1cと大脳履灰白質容積の減少との関連(Lisa S et al. J Alzheimers Dis.2018)を見出し発表した。現在も引き続き、認知機能と各血管機能指標との相関、さらに認知機能と各種バイオマーカーとの相関を検討している。

2. 実験的研究

生化学、病理学、細胞生物学、分子生物学など複数の手法を使い、多方面から、高血圧、心臓疾患、腎臓疾患の病態とその関連因子の研究を行っている。実験結果が臨床に結びつくような方向性で実験を行っている。

1) 中枢性循環調節に関する研究:

Ang II 持続投与高血圧ラットを作成し、骨髄由来細胞の脳室内自家移植は Ang II 持続投与による交感神経活動の亢進をおさえ血圧上昇を抑制することを見出し、論文発表した。骨髄由来細胞の脳室内投与では脳内レニン-アンジオテンシン系と脳内炎症の調節作用がその機序として推測された。本論文は日本高血圧学会誌の 10th Hypertension Research Award を受賞した。DOCA 食塩高血圧ラットにおいても骨髄由来細胞の脳室内自家移植が交感神経活動の亢進を抑え、さらに心筋の線維化を抑制することを見だし国内国際学会で発表し、論文投稿中である。また、骨髄由来細胞脳室内移植の効果に関連し、脳室内マクロファージが脳内への炎症の増幅波及に重要な役割を担っているという仮説で解析を進めている。

アミノペプチダーゼ A (APA) はペプチド鎖 N 末端の酸性アミノ酸を切断する酵素で Ang II の分解酵素として

知られている。高血圧動物の脳内で APA が増加していることより脳内 APA の循環調節作用について検討を進めている。外因性の APA の脳室内投与が血圧を上昇させ、アンジオテンシン受容体拮抗薬の前投与でその作用の一部が抑制されることを見出し論文発表した。

高血圧自然発症ラットの血管運動中枢である吻側延髄腹外側野において、交感神経活動および血圧調節に対する $\alpha 2/I1$ イミダゾリン受容体の反応性が亢進していることを見出し論文発表した。

2) 肺高血圧モデル動物における細胞治療:

琉球大学第一内科との共同研究である。モノクローリン誘導肺障害ラットへの自家骨髄由来細胞の経気道移植は血管壁肥厚と炎症細胞浸潤を抑制することを見出した、その機序に骨髄由来細胞移植に伴うマクロファージの M2 転化が関与する可能性を確認した。論文発表を行った。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Ishida A, Kinjo K, Maeda T, Ohya Y: Association between high-normal ankle-brachial index and hypertension incidence: the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study. J Hypertens. 2019 May;37(5):935-941	
症例報告		
CD19001:	城間加奈子, 宮城朋, 波平幸裕, 國場和仁, 石原聡, 崎間洋邦, 金城貴夫, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔: 発症後 17 年の長期経過した多系統萎縮症 (MSA-P) 剖検例. 沖縄医学会雑誌, 57 巻 2 号 Page34-37	
総説		
RD19001:	石田明夫, 大屋祐輔: 【動脈硬化診療のすべて】(III 章) 動脈硬化の診断 血圧測定とその評価. 日本医師会雑誌, 148 巻特別 2 Page S155-S158	
RD19002:	又吉哲太郎, 大屋祐輔: 【検診データの適正な解釈と患者指導】データの解釈と指導の実際 血圧・心電図. 臨牀と研究, 96 巻 8 号 Page902-907	
RD19003:	崎間敦, 大屋祐輔: 【JSH2019 改訂における重要ポイント 降圧目標】高血圧患者における一般的な降圧目標. 血圧, 26 巻 5 号 Page263-267	
RD19004:	當間裕一郎, 大屋祐輔: 【心不全(第 2 版)中-最新の基礎・臨床研究の進歩-】治療の進歩 最近の臨床試験 糖尿病治療薬 CANVAS 試験. 日本臨床, 77 巻増刊 1 心不全(中) Page141-147	
RD19005:	石田明夫: ABI と高血圧、血圧 2019 年 11 月号 (vol. 26 no. 11) 655-656	

国際学会発表

- PI19001: Yukihiro Namihira:Associations between exercise and cognitive function of community-dwelling oldest old in Okinawa, Japan. AGS2019 Annual Scientific Meeting
- PI19002: Yukihiro Namihira: Association Between Blood Pressure and Cognitive Function of Community-Dwelling Oldest Old in Okinawa, Japan. Gerontological Society of America 2019
- PI19003: Akio Ishida, Akihiro Isotani, Michiko Fujisawa, Eva Garcia del Saz, Kiyohito Okumiya, Yumi Kimura, Indraajaya Ida Bagus Manuaba, Marthen Ferry Kareth, Andreas Lallo Rantetampang, Yusuke Ohya, Kozo Matsubayashi. Arterial stiffness was inversely associated with left ventricular diastolic function in indigenous Papuan populations. ESC Asia 2019, Singapore.
- PI19004: Tomohiro Shiohira:Impact of Longitudinal stent deformation shortening and Elongation during Expansion of 0 to 20 Atmospheric Pressure.Euro PCR
- PI19005: Hidekazu Ikemiyagi:Comparison of the expanded area and the shape of third-generation drug-eluting stent:an experimental study using a calcified 0 vessel model.EuroPCR
- PI19006: Ayane Miyagi:Differences in the degree of acute stent recoil and in-stent lumen areas and third-generation drug-eluting stent:an experimental study using a calcified stenotic 0 vessel model.EuroPCR

国内学会発表

- PD19001: 岩淵成志:ステントの位置決めはむずかしい?. 2019 Winter Intervention Conference
- PD19002: 金城史彦:脳梗塞を契機に診断に至った原発性アルドステロン症の 1 例. 第 225 回日本神経学会九州地方会
- PD19003: 平良浩菜:腎生検で治療方針を決定しえた比較的若年発症の悪性高血圧 3 症例. 第 8 回臨床高血圧フォーラム
- PD19004: 砂川祥頌:巣状分節性糸球体硬化症を発症した高齢者に, LDL アフェレーシスを併用した 1 例. 第 64 回日本透析医学会学術集会・総会
- PD19005: 山田義貴:急速に症状が進行した遺伝子ホモ変異を伴う CADASIL の一例. 第 226 回日本神経学会九州地方会
- PD19006: 湧川林:全身性強皮症に心機能低下を伴ううっ血性心不全を発症した一例. 第 126 回日本循環器学会九州地方会
- PD19007: 池宮城秀一:エクステンションカテーテルのバックアップサポート力及び通過性能の比較:実験モデルの結果より検証. 第 28 回日本心血管インターベンション治療学会 CVIT2019
- PD19008: 當間裕一郎:グラフトマーカーにより大伏在静脈が機械的な圧迫され高度狭窄をきたした一例. 第 28 回日本心血管インターベンション治療学会 CVIT2019
- PD19009: 湧川林:慢性活動性 EB ウイルス感染により肺高血圧症を来した一例. 第 127 回日本循環器学会九州地方会

- PD19010: 水田若奈:両側下腿疼痛と発汗過多を主症状とした抗LGI1抗体陽性のIsaacs症候群の一例. 第228回日本神経学会九州地方会
- PD19011: 平良浩菜:パルボウイルス感染に伴うSLE様病態と鑑別を要したループス腎炎の一例. 第49回日本腎臓学会西部学術大会
- PD19012: 山里正演: 骨髄由来細胞の脳室内自家移植はアンジオテンシンII持続投与による血圧上昇を抑制する. 第42回日本高血圧学会総会
- PD19013: 石田明夫: ニューギニア高地住民の動脈スティフネスと左室拡張能の加齢変化. 第42回日本高血圧学会総会
- PD19014: 大城菜々子: C反応性蛋白高値により発見された血液透析患者におけるCorynebacterium jeikeium. 第52回九州人工透析研究会総会
- PD19015: 中村卓人:腹膜透析への切り替えと肝性脳症の増悪が関連したと関連したと考えられる非代償性肝硬変の一例. 第64回JSDT
- PD19016: 金城孝典:IgA腎症における尿蛋白と腎内レニンアンジオテンシン系の関連. 第62回腎臓学会
- PD19017: 平良浩菜:非ネフローゼ性慢性腎臓病における腎内レニンアンジオテンシン系に関連する因子. 第62回腎臓学会
- PD19018: 宮城あゆみ:三尖弁直下に腫瘤を認めた一症例. 第29回日本超音波医学会九州地方会
- PD19019: 潮平朝洋:Shortening and Elongation of Longitudinal stent Length during Expansion of 0 to 20 Atmospheric Pressure. 日本循環器学会
- PD19020: 潮平朝洋:高度石灰化大動脈弁狭窄症(二尖弁)に対してEvoLut PRO挿入後に弁変形を認めた一例. ARIA
- PD19021: 照屋翔二郎:MPL遺伝子変異陽性の本態性血小板増多症によりTIAを繰り返した一例. 第227回日本神経学会九州地方会
- PD19022: 山城貴之:原発性アルドステロン症を背景にもつ穿通枝梗塞患者の頭部MRI大脳白質病変の特徴. 日本脳卒中学会総2019
- PD19023: 山城貴之:発症時脳血管障害が疑われた透析患者におけるアシクロビル脳症の2例. 沖縄県医学会
- PD19024: 湧川林:慢性活動性EBウイルス感染との関連が疑われた肺高血圧症の一例. 内科地方会
- PD19025: 湧川林:全身性強皮症に心機能低下を伴ううっ血性心不全を発症した一例. 循環器地方会
- PD19026: 名嘉太郎:急性自立性感覚性ニューロパチーの重症例に対しリハビリテーション治療を行った一例. 第56回日本リハ医学会学術集会
- PD19027: Akio Ishida, Akihiro Isotani, Michiko Fujisawa, Eva Garcia del Saz, Kiyohito Okumiya, Yumi Kimura, Indraajaya Ida Bagus Manuaba, Marthen Ferry Kareth, Andreas Lallo Rantetampang, Yusuke Ohya, Kozo Matsubayashi. Arterial Stiffness was Inversely Associated with Left Ventricular Diastolic Function in Papuan Population with a Life-long Low-sodium and High-potassium Diet. 第83回日本循環器学会学術集会、2019.3.29, 横浜

A. 研究課題の概要

1. 不可逆性肝疾患に対する肝移植の成績改善のための研究（石野信一郎，高槻光寿）

非代償性肝硬変や劇症肝不全などの不可逆性肝疾患に対し、肝移植は有効な治療であるが、1年生存率は85%程度であり、改善の余地がある。また、長期経過症例における免疫抑制療法についても確立されたものはなく、腎機能障害や発癌などが問題となっている。沖縄においても相当数の肝移植適応患者がいるが、現在まで他県に手術を依頼する状況が続いている。「沖縄で完結」を目標に琉球大学でも生体肝移植を導入するとともに、短期および長期成績改善のため、拒絶反応の制御・感染症予防・免疫寛容の導入などについての研究を進めていく。

2. 膵癌の治療成績向上のための研究（石野信一郎，高槻光寿）

癌に対する治療成績が全体的に向上している現代においても、膵癌は根治切除後の5年生存率20%程度と極めて予後不良な疾患である。成績改善のためには、早期発見と化学放射線療法を組み合わせた集学的治療が必要であるが、手術適応についても再考すべきであろう。膵癌の予後規定因子を過去の画像診断や切除症例の病理所見から解析し、最善の治療法と手術適応を明らかにする。

3. 大腸癌肝転移に対する治療法についての研究（石野信一郎，高槻光寿）

大腸癌は肺癌とともに近年増加傾向にあり、それに伴って転移性肝癌症例も増えている。「大腸癌治療ガイドライン2019年度版」において、大腸癌肝転移の治療の第一選択は肝切除とされているが、転移巣の数や大きさにより化学療法の併用が必要な症例も多い。しかしその適応と具体的な併用法についてのエビデンスはないため、最善の治療法についてのプロトコルを確立する。

4. 肝胆膵領域の癌に対する低侵襲手術についての研究（石野信一郎，高槻光寿）

消化器外科領域において腹腔鏡やロボットを用いた低

侵襲手術の発展はめざましいが、肝胆膵領域では消化管領域ほど確立されていないのが現状である。右葉切除や左葉切除などのいわゆる大肝切除も保険収載されたが、その効果や有用性についてはまだ明らかでない。進行癌に対する低侵襲手術はその後の補助療法導入のためにも有用である可能性があるがこれも十分なエビデンスがなく、肝胆膵領域癌の進行度に応じた低侵襲手術の適応を明らかにする。

5. 再発食道癌に対するDCS療法の検討（下地英明，狩俣弘幸，高槻光寿）

再発食道癌は、治療困難で予後不良の癌の一つである。これまで、我々は進行食道癌の予後改善を目的に、集学的治療を行い、その有用性を報告してきた。一方、最近JCOG9907の結果よりStageⅡ/Ⅲ食道癌に対する術前化学療法の有用性が明らかにされ、術前化学療法が食道癌の標準治療とされている。食道癌に対する化学療法としては、FP療法やFAN療法が代表的だが、いまだ効果の少ない症例も多く、最近三剤併用療法の効果が期待されている。これまで、我々は進行食道癌に対する、DCS（TS-1，DOC，CDDP）療法の有効性を報告してきた。現在、再発食道癌に対するDCS療法の治療効果と安全性について検討中である。

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，狩俣弘幸，高槻光寿）

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リスク因子となり、また術前放射線療法例では、さまざまな免疫パラメーターが低下するため、治療前の治療効果予測に基づく治療対象患者の選別が極めて重要であると考えられる。食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーを明らかにすべく、多施設共同観察研究として、九州消化器癌化学療法研究会（KSCC）の参加施設において、2000

年1月1日から2013年12月31日に術前治療（化学放射線療法, FP療法, DCF療法）後に食道切除術を施行した食道扁平上皮癌症例を対象に, 術前治療前生検組織を用いて, 抗Rad51抗体, 抗p53抗体, 抗p21抗体による免疫組織化学染色を行い, 組織学的治療効果, 臨床病理学的因子との関連を解析し, 治療効果予測バイオマーカーとしての意義について検討する。現在試験終了し, 本部で解析中である。

7. KSCC1501A 化学療法未治療のHER2陰性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1療法について検討する第II相臨床試験（下地英明, 狩俣弘幸, 高槻光寿）

本邦においては2014年9月5日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり, 日本胃癌学会のそのホームページでSOX療法（オキサリプラチンの投与量130mg/m²）を治療の1レジメンと認めて掲載している。しかしながら, 本邦での治験G-SOX試験におけるSOX療法のオキサリプラチンの投与量は100mg/m²で, オキサリプラチンの投与量が130mg/m²であるSOX療法に関する切除不能胃癌の臨床データは本邦にはない状況である。現在, 化学療法未治療のHER2陰性進行・再発胃癌を対象として, オキサリプラチン130mg/m²投与のオキサリプラチン+S-1(SOX)療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

8. KSCC1501B 化学療法未治療のHER2陽性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法について検討する第II相臨床試験（下地英明, 狩俣弘幸, 高槻光寿）

本邦においては2014年9月5日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり, 日本胃癌学会のそのホームページでSOX療法（オキサリプラチンの投与量130mg/m²）を治療の1レジメンと認めて掲載している。しかしながら, HER2陽性胃癌に対する治療レジメンとしてCapeOX+トラスツズマブ併用療法について海外からは報告されているが, SOX+トラスツズマブ併用療法に関しては本邦および海外からも報告がない。現在, 化学療法未治療のHER2陽性進行・再発胃癌を対象として, オキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

9. 当科における原発不明乳がんへの取り組み（國仲弘一, 藤澤重元, 高槻光寿）

原発不明乳がんは, 乳がん全体の1%未満と比較的稀な病態である。MRIを含む画像診断で乳腺内病変が証明できない症例に対し, 生検で得られた病変部分の免疫染色により診断される。Locoregional diseaseと考えられる場合は, modified radical mastectomy若しくは全乳房照射に加え, 腋窩ないし鎖骨上照射が推奨されている。また, 近年ではサブタイプに応じた薬物療法も積極的に行われ, 予後が改善してきているとの報告もある。我々は, 2010年から2017年11月までに5例の原発不明乳がんを診断し, 治療した。2例はlocoregional diseaseと診断され, 腋窩リンパ節郭清及び全乳房と領域リンパ節への照射が行われた。1例はHER2 enriched type, もう1例はtriple negativeの診断にて, それぞれ抗HER2療法を含む化学療法及び化学療法も施行された。各々3年9か月及び9か月無再発生存中である。また, advanced diseaseと診断された3例を経験した。1例はHER2 enriched typeで, 抗HER2療法を含めた化学療法によりCRとなり, 現在再燃徴候なく, 治療開始後7年7か月時点で生存中である。

10. 骨転移がんボード（國仲弘一, 藤澤重元, 高槻光寿）

～病院, 診療科を超えた固形がん骨転移への取り組み～

当科では消化器がん, 乳がん, 甲状腺がんを主に診療している。特に再発乳がんでは65～80%に骨転移を合併すると言われ, 実際乳がん担当医師は骨転移診療を多く経験している。その中で, bone modifying agentsを使用してもマネジメントに難渋する症例を多く経験する。そこで我々は, 沖縄県内の複数の施設より複数の診療科の医師が参加し, 固形がん骨転移のマネジメントを学ぶ目的で, 2013年11月に骨転移カンファレンスを開催した。そこでは, まず放射線科医師が骨転移の診断に関して, また筆者がbone modifying agentsの変遷についての総論を提示した。次いで消化器外科・泌尿器科・整形外科・呼吸器内科医師より各科で扱っている固形がん骨転移に関するエビデンス及び実際の診療各論が示された。固形がん骨転移という一つのテーマを通して各科の診療内容に接するのは大変興味深いものであり, また施設・診療科を超えた医師同士の結びつきが生まれた。その

後会の名称を骨転移がんボードと改め、半年おきに開催している。基調講演ではさまざまながん種での骨転移診療に関する基礎的・臨床的情報提供を、またがんボードセッションでは骨転移症例に関し参加者全員でのディスカッションを行っている。これまでテーマとして、骨転移の診断や治療に加え、緩和ケア的アプローチやリハビリに関しても取り上げられた。直近では2017年2月に開催され、歯科口腔外科医師より顎骨壊死に関する基調講演があり、沖縄県歯科医師会の呼び掛けにより、歯科医師も多く参加した。現在、乳腺外科医師と整形外科医師が中心となり、様々な施設・科の医師、歯科医師、薬剤師、看護師、理学療法士が集まり、実臨床に役立つディスカッションが行われている。また、急ぎの症例に関してはメールでの相談も受け付けている。

11. ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌に対するソラフェニブの使用経験（國仲弘一，藤澤重元，高槻光寿）

背景：ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌（IRDTC）に対して、従来有効な治療薬がなかった。2014年6月に本邦でもソラフェニブが適応追加となり、当科ではこれまで5例に使用している。

目的：ソラフェニブを使用したIRDTCにおいて、有効性・安全性を検討する。

方法：ソラフェニブを使用したIRDTC症例を対象とした。最初の症例は800mg/dayより開始。2例目以降は全て400mg/dayにて開始した。全例で手足の保湿のためへパリン類似物質含有軟膏を使用した。

結果：症例は5例、女性4例、男性1例。乳頭癌4例、濾胞癌1例。年齢の中央値は67歳。開始時PSは0が4例、1が1例。5例中4例でヨード治療抵抗性が確認されていた。現在までに3例で治療効果判定が行われ、PR2例、SD1例。PRの1例では肺転移による無気肺に細菌感染が合併していたが、開始後無気肺が解除され肺炎も治癒した。SDの症例では判定後に600mg/dayに増量された。血液毒性は認めなかった。非血液毒性では、hand-foot syndrome 5例（grade 3;1例, grade 1;4例）、grade 3 hypertension 1例を認めた。

結論：ソラフェニブはIRDTCに対し臨床的に有効であった。副作用や費用の観点から、400mg/dayで開始し効果不十分の場合に増量する使用法は合理的だと思われた。

12. 小児鼠径ヘルニアに対する新しいアプローチ法を用いた腹腔鏡下経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖手術（LPEC）の有効性の研究（久田正昭，高槻光寿）

小児外科分野において、最も多い疾患が鼠径ヘルニアである。その術式は長期間にわたり、完成された方法であり何十年も変わらずに行われてきた。近年腹腔鏡手術が様々な手術に用いられるようになり、小児鼠径ヘルニアに対して経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術が開発された。まだ全国的に標準治療までは至っていないが、従来の術式（従来法）と比べ、片側性の場合、対側の内鼠径輪も同時に確認することが可能であり、術後に対側が発症するのを予防することが可能などの有効性が考えられる。両側生の場合にも同じ手術を二回繰り返す従来の手術に比べると明らかに短時間で手術を行うことが可能です。また従来法では鼠径管を開放し、鼠径管内の精索から、精管や精巣動静脈、更にヘルニア嚢の剥離が必要であり、鼠径管の構造を破壊するが、LPEC法では、特殊な専用の針を用いることで、鼠径管の構造を壊すことなくヘルニア嚢の結紮が可能と考えられる。このことから鼠径管の構造を壊すことで生じる患側精巣の萎縮や挙上などの合併症に関して予防できるのではないかと期待される。当科では2007年12月からLPEC法を導入し、従来法での臨床結果と比較しその有効性を検討する。

13. 小児消化管間質腫瘍（GIST）の遺伝子検索と、遺伝子変位による化学療法の有効性の研究（久田正昭，高槻光寿）

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

14. 乳児・学童における超音波ガイド下中心静脈カテーテル挿入術の有用性の検討（久田正昭，高槻光寿）

中心静脈カテーテル挿入法は、その安全性の向上のため、成人・小児を問わず、様々な工夫が各施設でなされている。近年超音波ガイド下にカテーテル挿入の試みが再度注目されてきている。成人の中心静脈カテーテル挿

入術に超音波ガイド下に行う方法が施行され、その安全性に関して良好な報告がなされるようになってきている。現在当科において小児における中心静脈カテーテル挿入を超音波ガイド下に行っており、従来の穿刺法と比較し、有用性を検討する。

15. 重症先天性横隔膜ヘルニアに対するECMO治療戦略の検討（久田正昭，高槻光寿）

先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの、その治療は術前の呼吸・循環管理に終止する。即ち、より安全で効果的な全身管理ののち根治手術に導入し、さらに術後の合併症をおこさずに管理を続けることが肝要である。重症の先天性横隔膜ヘルニアに対するECMOの適応、効果は一定のコンセンサスを得ているが、最重症症例に対してはたとえECMOを導入してもその予後は悪い。しかし、近年全国的にECMOが必要な症例の減少が言われてきており、様々な呼吸循環管理が改善してきた結果と考えられている。当科では小児科と共同でECMO導入した重症例に対し、positioningやopen lung techniqueを用いた治療戦略を展開し、良好な成績をおさめている。当科でも近年ECMO導入が必要な症例は減少しており、横隔膜ヘルニアに対するECMOを含めた治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っていく。

16. 小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 と主要なシグナル伝達経路の標的分子としての評価（平成 29 年度基盤研究 (C)、課題番号 17K11512）（久田正昭，高槻光寿）

小児がんのうち悪性軟部腫瘍は予後不良で、特に胞巣型横紋筋肉腫の5年生存率は約50%である。Forkhead box M1 (FOXM1) は Forkhead box family に属し、細胞周期を制御する転写因子として知られていたが、現在新たな治療標的として最も注目されている分子の一つである。FOXM1 は大多数の悪性腫瘍で発現を認め、細胞増殖や細胞分化、DNA 修復、組織の恒常性、血管新生、アポトーシスへの関与を通して、腫瘍の悪性化や薬剤感受性、転移、予後などとの相関が報告されている。2016年9月までに小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 の研究報告は少なく、特に多数の臨床検体を用いた研究は近年の我々の研究報告以外に無い。この研究では、小児悪性軟部腫瘍（横紋筋肉腫および Ewing 肉腫、滑膜肉腫、悪性ラブドイド腫瘍）における FOXM1 と主要なシグナル伝達回路につい

て解析し、組織亜型や予後などの臨床病理学的事項との相関について検討し、小児悪性軟部腫瘍における分子標的療法の標的としての可能性を検討する。

17. 機能温存直腸癌手術に関する研究（金城達也，西垣大志，高槻光寿）

下部直腸癌に対する手術は腫瘍が肛門に近い場合は腹会陰式直腸切断術の適応として肛門機能を廃絶する手術が行われてきた。しかし、昨今の直腸肛門機能および下部直腸癌の病態研究よりこれまでの癌の進展様式の実情が明らかになり、その結果、これまで腹会陰式直腸切断術の適応であった疾患が肛門機能を温存した手術でも十分治癒切除が可能である事が分かってきた。また、内肛門括約筋切除および結腸肛門吻合を中心とした手術技術の向上とあいまって根治性、安全性の確立がなされてきた。下部直腸癌に対する肛門括約筋温存術は次第に広く普及しつつあり、専門施設ではもはや標準手術となりつつある。当初は内肛門括約筋を一部切除し、腫瘍切除する手技であったが、最近では内括約筋全切除、内肛門括約筋全切除+外肛門括約筋部分切除まで行われている。肛門機能温存手術ではどのように肛門機能を残せるのか、切除後残った括約筋の働きはどのように回復するのか、残存直腸肛門はどこまで排便機能を開腹・維持することが可能なのか、などについて、肛門内圧検査、肛門超音波検査および各種感覚検査を用いて検討する。尚、これまで当院には肛門超音波検査しかなかったが、新たに肛門内圧検査が施行可能となり、さらに質問票などをもちいて評価項目を増やし、詳細な肛門機能評価の検討を始めている。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。

18. 直腸癌局所再発の診断と集学的治療と機能温存手術（金城達也，西垣大志，高槻光寿）

直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部（中心部）再発、側方再発、前方再発、後方再発に分類する事が出来る。中心部再発、前方再発、および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した

場合は根治を目指した再切除術は困難であるが、後方再発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治癒切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方切除術に仙骨合併切除を行うことで再発・高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また、前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが、泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応であった症例の合併切除を最小限にし、特に膀胱機能を温存する方法について検討している。また、根治不能直腸癌局所再発例を詳細に検討し放射線化学療法、重粒子線治療を含めた集学的治療の可能性を検討している。

19. 腹腔鏡補助下大腸切除術（金城達也，西垣大志，高槻光寿）

内視鏡下手術は胆嚢摘出術に始まり大腸・胃の手術まで適応範囲が拡大してきている。術創が小さい事の利点は美容的な意義から術後回復期間の短縮と晩期合併症の改善まで見込める可能性があると思われるが、その安全性および長期予後、医療経済面でのメリットが実際にあるかどうかまだ十分に検討されていない。腹膜翻転部までは漿膜下浸潤までのN1までの症例を対象に、腹膜翻転部以下では固有筋層まで、cN0（臨床病期でリンパ節転移なし）の症例を対象に腹腔鏡の安全性、長期予後、医療経済における有用性を検討した。結果、開腹手術より時間を要するが、出血量が少ない手術であり、短期成績ではあるが腫瘍学的にも問題がない治療法と考えられた。現在、隣接臓器浸潤がん以外を全て適応症例とし下部直腸癌まで適応を拡げて検討をすすめている。

20. RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第II相試験 JACCRO CC-16（金城達也，西垣大志，高槻光寿）

本研究では一次治療で抗EGFR抗体薬併用療法を行い、不応または不耐となった症例、および一次治療で抗EGFR抗体薬併用療法を受けた症例でETSを得られなかった症例に対する二次治療としてのFOLFIRI+ラムシルマブ療法の有効性と安全性を探索する。さらにFOLFOXIRI療法後の二次治療について前向きに検証した研究が少ないことから、一次治療でFOLFOXIRI+抗EGFR

抗体薬治療を実施した症例も対象とする。本研究を行うことで、世界で初めて一次治療で抗EGFR抗体薬後の二次治療でのVEGF阻害薬の治療効果が前向きに探索でき、さらに一次治療でFOLFOXIRI療法を行った症例において二次治療でベバシズマブ以外のVEGF阻害薬が有効であるかを探索できるとともに、イリノテカン再導入の意義を確認することができる。現在、この臨床試験に参加中である。

21. RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第II相試験（JACCRO CC-16）」におけるバイオマーカー研究 JACCRO CC-16AR（金城達也，西垣大志，高槻光寿）

「RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法の第II相試験（JACCRO CC-16）」に登録された被験者を対象に、大腸癌化学療法の治療効果に関連することが既に報告されているバイオマーカーおよび新規のバイオマーカーに関して、検証ならびに探索を行う。抗EGFR抗体薬ではRAS変異が効果予測因子として確立し、最近ではcirculating free DNA (cfDNA)を同定する方法の開発とともに、血中マーカーが新たな効果予測因子として期待されている。そんな中、RAISE試験のバイオマーカー研究では血管新生に関連した血中タンパクに注目し、ラムシルマブの有力な効果予測因子が発見された。血管新生阻害薬のバイオマーカーとして血中の他の血管新生因子ならびに血中腫瘍遺伝子変異がさらなる効果予測因子として期待される。現在、この臨床試験に参加中である。

22. 腹腔鏡下直腸癌術後性機能障害に関する多施設前向き観察研究The Comprehensive Multi Center Survey on Sexual Dysfunction following Conventional Laparoscopic and Modern Minimally Invasive Approaches for Rectal Cancer (the LANDMARC Study)（金城達也，西垣大志，高槻光寿）

男性の性機能障害 (Sexual Dysfunction: SD)は、勃起や射精の障害により性的行為を満足に達成出来ない状態と定義され、肉体的、精神的、社会的な影響を及ぼすことにより生活の質の低下につながる。直腸癌術後のSD (術後SD)は、術中の骨盤内自律神経損傷に起因し、その割合は25-75%と比較的頻度が高いとされる。一方、術

後 SD には術前から SD (術前 SD) を有している症例が含まれるため、合併症として発生した SD (合併症 SD) と術後 SD とは明確に区別すべきものであるが、合併症 SD の頻度を明らかにしている報告は少ない。

昨今、直腸癌に対する腹腔鏡下手術は、従来型腹腔鏡下直腸間膜切除術 (Laparoscopic total mesorectal excision: Lap-TME) のみならず、ロボット支援下直腸間膜切除術 (Robotic total mesorectal excision: Ro-TME)、経肛門的腹腔鏡下直腸間膜切除術 (Transanal laparoscopic total mesorectal excision: taTME) など、多様化が進み、それぞれのアプローチにおいて安全性や長期成績に関するエビデンスが構築されつつある。今後、これらの腹腔鏡下手術が拡大される中で、安全性や長期成績と同様に、機能温存率も向上させる事が重要である。縫合不全や局所再発については、近年の大規模試験でその発生率が概ね近似しており、これらをランドマークとして、各施設の成績評価が可能である。一方、腹腔鏡下直腸癌術後の合併症 SD 割合に関しては、エビデンスが乏しい。

本研究は、本邦における腹腔鏡下手術の熟練施設から成る腹腔鏡下大腸切除研究会で、合併症 SD 発生割合を示し、ランドマークデータを形成することを主な目的とする。また、現時点で存在する 3 つの腹腔鏡下アプローチ (Lap-TME, Ro-TME, taTME) において、合併症 SD 発生割合に差があるかを同時に検討する。現在、この臨床試験に参加中である。

23. OXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療例に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性検討 -臨床第 II 相試験 - KSCC1901 (金城達也, 西垣大志, 高槻光寿)

大腸癌治療ガイドラインでは一次療法に FOLFOXIRI+bevacizumab 療法が掲載されている。しかし、本治療法を行った後の二次療法については明確な答えはない。切除不能進行再発結腸・直腸癌の二次療法の分子標的薬の選択は血管新生阻害剤が中心となる。本試験で用いる Aflibercept は、PlGF, VEGF-A, VEGF-B に高い親和性を有する VEGFR-1 および VEGFR-2 ドメインとヒト IgG1 抗体の Fc ドメインを融合させた遺伝子組換えタンパク質である。これまでの血管新生阻害剤である、Bevacizumab や Ramcirumab は VEGFR に直接作用す

るのに比べて、Aflibercept は VEGFR に結合するリガンドと VEGFR の結合を阻害する。また、臨床研究では VELOUR 試験で、aflibercept の FOLFIRI 療法への上乘せ効果が証明され、血管新生阻害薬三剤の中で一番 response rate が高かったのは aflibercept であった。これらの知見より、FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の二次療法として用いる抗 VEGF 抗体は aflibercept が適しているのではないかと考える。本研究を行うことで、FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の後の二次治療に何を行えばいいのか、一つの回答が得られるのではないかと考える。本試験を行う意義としては FOLFOXIRI+bevacizumab 療法の二次療法の明確な位置づけの証明ができるものと考え。現在、この臨床試験に参加中である

24. 後期高齢者低位直腸癌 (高リスク pT1, 低リスク pT2) に対する標準的治療を評価する多施設共同前向き観察研究 (金城達也, 西垣大志, 高槻光寿)

局所切除で一括切除かつ側方・垂直断端陰性であった後期高齢者の早期低位直腸癌 (高リスク pT1 癌および低リスク pT2 癌) に対して、標準治療である追加外科手術を行わないことの有効性、妥当性を評価する。本試験で選択される治療は標準治療も含め、非高齢者においては安全性が確立されており、高齢者に対しても日常臨床で行なわれている治療である。QOL を保ちながら一定の生存期間も獲得することを目指していくという点において、今後の高齢者医療のあり方に一石を投じるものであり、根治性と QOL の両立や、高齢者の余生の生き方などの様々なニーズに対して、その治療成績を提示するということは意義が深い。また標準治療の「オプション」として非後期高齢者にも新たな治療選択肢を確立するきっかけにもなりうる。現在、この臨床試験に参加中である。

25. 悪性腫瘍を対象としたリキッドバイオプシーの意義に関する探索的研究 (金城達也, 西垣大志, 高槻光寿)

本研究では、がん患者血液中に存在する微量ながん細胞由来 cfDNA (circulating tumor DNA; ctDNA) の検出などにより得られる患者ゲノム情報を利用することで、がん再発の早期発見、遺伝子変異情報に応じた適切な治療薬選択、治療効果のモニタリングなどの臨床的実用性につ

ながるかどうかを探索する。通常の組織生検では、腫瘍全体のごく一部分の組織からの情報しか得ることができないだけでなく、転移再発巣などから繰り返し組織を採取することは、現実的に困難な場合も少なくない。また、画像診断や既存の腫瘍マーカーを利用したがんの早期発見や再発診断では、根治治療を目指した早期（再発）発見は困難となることが少なくない。血中等に存在する ctDNA を利用するリキッドバイオプシー技術は、通常のバイオプシー（組織生検）に比べると、圧倒的に生体侵襲性が低いだけでなく、がん組織の一部ではなく全体のゲノム情報を取得することが可能である。さらに、画像診断、腫瘍マーカーなどによる通常の血液学的診断よりも、より早期にがんの質的、量的診断が可能となり、遺伝子変異情報などを指標とした効果的ながん治療が実現可能になるものと期待されている。現在、この臨床試験に参加中である。

26. 肥満大腸癌患者に対する腹腔鏡下手術の腫瘍学的安全性を評価する後ろ向き試験（金城達也，西垣大志，高槻光寿）

本研究では、肥満患者に対する腹腔鏡下手術の短期、及び長期成績について後ろ向きにデータ解析を行い、肥満患者に対する腹腔鏡下手術の腫瘍学的安全性について検討する。腹腔鏡下手術は低侵襲手術として肥満者に対しても日常診療では安全に施行されている手術手技である。海外では BMI30 (kg/m²) 以上の肥満患者、非肥満患者で比較した短期・長期成績では有意差を認めなかった。本邦では行われた JCOG0404（進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験）では、サブグループ解析にて、肥満患者 (BMI25 (kg/m²) 以上) に対する腹腔鏡群が開腹群に比べて有意に予後不良であることが示された。しかし、高度肥満患者 (BMI30 (kg/m²) 以上) はほとんど存在しなかったこと、不十分な症例数により再発形式等の詳細な検討が行えなかった。そのため本研究で大腸癌患者に対する腹腔鏡下手術の短期・長期成績を評価することにより腫瘍学的安全性が示すことは十分に意義があることであると考えられる。現在、この臨床試験に参加中である。

27. 腹腔鏡下直腸癌手術後の縫合不全予防に対する近赤外光観察を用いた腸管血流評価の有効性に関するランダム化比較試験（金城達也，西垣大志，高槻光寿）

Indocyanine green (ICG) を用いた近赤外光観察による血流評価は直腸癌に対する括約筋温存手術における縫合不全予防として有効性を検証する。以前行われた DS study study での縫合不全率が 15.9% (Grade A まで含む)、NCD の縫合不全率が 10% (Clinical Clinical な縫合不全)、血流評価による追加切除率が 6% の切除率となっており、6% 程度予防できると考えられる。現在、この臨床試験への参加中である。

28. 肛門管癌の病態解明と Staging に関する研究（金城達也，西垣大志，高槻光寿）

肛門管は発生学的には内胚葉と外胚葉組織の接合部であり多彩な組織を有している。その部位から発生する癌も多彩であるのに対し、本邦の大腸癌取扱い規約（規約）は腺癌を中心に分類されているので肛門管癌の特殊性のために規約に合致しない事項があるのが現状である。一方、UICC、AJCC の TNM 分類では肛門管癌は、大腸癌とは別に分類されている。また、欧米での肛門管癌の多くは扁平上皮癌であるのに対し、本邦における肛門管癌のアンケート調査では多くが腺癌であり、扁平上皮癌は 14.7% と低率であった。さらに、肛門管腺癌に対する主な治療は手術療法であるが、肛門管扁平上皮癌に対しては放射線化学療法が主体となってきている。そのため、現在の規約では、肛門管癌の取扱いにはそぐわない可能性が考えられ、UICC、AJCC の TNM 分類の妥当性、適切な Staging の提案は重要な課題である。今回の研究では、本邦における肛門管癌の病態解明とともに、肛門管扁平上皮癌の実臨床に沿った Staging を行い、その治療方針の提案を行うことを目的としている。現在、この臨床試験に参加中である。

29. バイオチップを用いた大腸癌超早期診断法の確立（金城達也，西垣大志，高槻光寿）

本研究は銀ナノ錯体 (nanoscale hexagonal columns) を搭載したバイオチップを使用した患者血清を用いた大腸癌の早期診断法の確立が目的である。①大腸癌においてバイオチップを用いて患者血清の大腸癌の早期迅速診断が可能である。②大腸癌においてバイオチップの結果と大腸癌の病期分類および臨床病理学的因子が相関する。これらを検証すべく、大腸癌において、原発巣切除前の末梢血血清にてバイオチップ検査法を確立する。本研究で使用するバイオチップでは少量サンプルで迅速かつ網

羅的な血清スペクトラム解析を行うことが可能であり、 に治療方針を決定できる非常に有効なツールとなり得る。
 大腸癌臨床病理学的因子、治療効果などとの相関性が実証できれば、今後の大腸癌治療において低侵襲かつ迅速

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
症例報告		
CD19001:	宮平礼, 金城達也, 伊禮靖苗, 西垣大志, 西巻正: S 状結腸過長症術後に発症した精神発達遅滞者における下行結腸軸捻転の 1 例. Ryukyu Med. J. 38 : 83-88, 2019.	(C)
国内学会発表		
PD19001:	金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正: 当院における局所進行下部直腸癌の治療成績. 第 90 回大腸癌研究会プログラム・抄録集 : 73, 2019.	
PD19002:	宮平礼, 伊禮靖苗, 西垣大志, 金城達也, 西巻正: 集学的治療で救命し得た劇症型アメーバ性大腸炎の 1 例. 日腹救医会誌 39: 414, 2019.	
PD19003:	金城達也, 西垣大志: 新規約にて検討した下部直腸癌に対する側方リンパ節郭清の臨床学的意義. 日消外会総会 74 回: 129-4, 2019	
PD19004:	金城達也, 西垣大志, 伊禮靖苗, 西巻正: 直腸癌術後骨盤内再発に対する術前治療および術式についての検討. 日外会定期学術集会抄録集 119 回: PS-022-7, 2019.	
PD19005:	金城達也, 西垣大志: 新規約にて検討した下部直腸癌に対する側方リンパ節郭清の臨床学的意義. 日消外会総会 74 回: P129-4, 2019.	
PD19006:	金城達也, 西垣大志 : 当科における直腸癌局所再発症例に対する術前治療の検討. 日大腸肛門病会誌 72: A143, 2019.	
PD19007:	高槻光寿, 濱田隆志, 日高匡章, 夏田孔史, 釘山統太, 田中貴之, 吉本智子, 三好敬之, 村上俊介, 大野慎一郎, 足立智彦, 伊藤言一郎, 金高賢悟, 江口晋: 生体肝移植における門脈圧亢進症に伴う側副血行路処理: 当科の方針. 日門充会誌 25: 92, 2019.	
PD19008:	久田正昭, 喜友名しのぶ, 大城登喜子, 浜田聡, 百名伸之: 11q 欠失を認めた INRG Stage MS の左副腎神経芽腫の 1 乳児例. 日本小児血液・がん学会誌 56 : 331. 2019.	
PD19009:	林 裕樹, 宮城良浩, 石野信一郎, 高槻光寿: 子宮体癌術後に膈ヘルニア嚢内転移を認めた 1 例. 日消病会九州支部例会プログラム・抄録集 114 回: 116, 2019.	
PD19010:	中村陽二, 狩野弘幸, 下地英明, 高槻光寿: 進行胃癌合併妊娠に対し化学療法を行い出産に至った一例. 日消病会九州支部例会プログラム・抄録集 114 回 : 104, 2019.	
PD19011:	佐木博範, 金城達也, 新垣亨也, 西巻正: 当科における直腸癌局所切除症例の検討. 日大腸肛門病会誌 72: 263, 2019.	
PD19012:	金城達也, 伊禮靖苗, 西巻正 下部直腸癌に対する TME 単独手術の治療成績 日大腸肛門病会誌 72: 268, 2019.	

A. 研究課題の概要

I. 婦人科・腫瘍学

1. 初期浸潤子宮頸癌に対する広汎性子宮頸部摘出術 (radical trachelectomy) による妊孕能温存と治療予後に関する研究 (久高 亘, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 金城忠嗣, 銘苅桂子, 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ヵ月(1-33ヵ月)。術中迅速検査でリンパ節陽性であった1例は広汎子宮全摘出術に変更した。臨床進行期は全

例 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。

2. 傍大動脈、総腸骨リンパ節腫大例に対する Taxol, CDDP による Neoadjuvant chemotherapy と主治療としての Taxol, CDDP を用いた Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) (下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 久高 亘, 仲本朋子, 青木陽一, 放射線医学講座との共同研究)

傍大動脈、総腸骨リンパ節腫大例の予後は、極めて不良である。本学臨床研究倫理委員会の承認を得て、Taxol, CDDP による Neoadjuvant chemotherapy と主治療としての Taxol, CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) の臨床試験を開始した。IRB 承認後から 2017 年にかけて 37 例の治療を行ってきた。進行期は I B 期 9 例, II B 期 10 例, III B 期 17 例, IV A 期 1 例。NAC は Paclitaxel (175mg/m²) + CDDP (50mg/m²), 21 日毎 (TP NAC) を 2 コース施行し、奏効例に CCRT (Paclitaxel 50mg/m²/week + CDDP 50mg/m²/3 weeks,

放射線外照射は拡大照射野(EF)で 45Gy 後、照射野を全骨盤とし計 50.4Gy まで施行、高線量率腔内照射は A 点線量 6Gy×3 回)を施行した。これまでの治療成績の概要は、(1)TP NAC の抗腫瘍効果は CR 0 例, PR 28 例, SD 6 例, PD 3 例で、奏効率 75.7%であった。PD 例を除く 34 例に EF の TP-CCRT を行い、31 例に予定放射線療法が完遂できた。37 例の TP NAC+ TP-CCRT プロトコール治療の完遂・奏効について、完全奏効 31 例(83.8%),局所遺残は 2 例, NAC で PD は 3 例, CCRT 中止は 1 例であった。(2) 5 年全生存率は 57.5%, 5 年無病生存率は 51.2%であった。進行期別の解析では、5 年全生存率は I B 期, II B 期それぞれ 100%, 80%であったのに対し, III B 期では 24.2%と不良であった。以前の CDDP のみによる CCRT(n=25)における 5 年全生存率は, II B 期(6 例)では 16.7%であり, 症例数は少ないものの TP NAC+TP-CCRT が良好な結果(p = 0.0059, log-rank test)であったが, 5 年無病生存率の比較では, TP NAC+TP-CCRT / P-CCRT: 60% / 0%(p = 0.065, log-rank test)と有意差は認めなかった。一方, P-CCRT 症例 III B 期の 5 年全生存率は 37.5%, TP NAC+TP-CCRT と同等の結果(p = 0.638, log-rank test)であり, III B 期では有効性が示されなかった。

3. 進行子宮頸部腺癌に対する Taxol, CDDP を用いた Concurrent chemoradiotherapy(CCRT) (新垣精久, 仲本朋子, 大山拓真, 久高 亘, 青木陽一, 放射線医学講座との共同研究)

進行子宮頸部腺癌(頸部腺癌)の放射線治療(放治)単独, cisplatin(CDDP)を用いた CCRT において不良であった。局所制御は放治単独で 13 例中 3 例(23.1%), CCRT で 8 例中 1 例(12.5%)と不良であった。局所制御率を改善するため, paclitaxel(PTX), CDDP を用いた CCRT を 2003 年から検討してきている。2010 年までに, PTX + CDDP による CCRT を 10 例に行ってきた。重篤な有害事象は認めていない。局所制御に関して, これまで 10 例中 8 例が, 局所再発なく経過し, CDDP のみを用いた CCRT に比べ良好な局所制御が得られている。

4. 子宮頸癌に対する術後補助療法としての Paclitaxel / Carboplatin / Bevacizumab 併用療法(TC+Bmab 療法)の第 II 相試験 (久高 亘, 大山拓真, 平良祐介, 新垣精久, 下地裕子, 兼島いとみ, 西平久美子, 青木陽一)

子宮頸癌の術後化学療法は前方視的な放射線療法との比較研究は少ないが, 有害事象の分野で放射線療法を含む治療に勝ると考えられている。同等の治療成績でも first-line 治療となりうると思われ, 本邦において広く実施されている。子宮頸癌 IVB 期または再発例に対する化学療法にベバシズマブ併用の効果を検証した GOG0240 試験で, ベバシズマブ併用群が化学療法単独に比べ, 全生存期間の有意な延長が示されている。現在, 子宮頸癌に対する最も効果的な化学療法レジメンはベバシズマブ併用の化学療法であると考えられるが, 子宮頸癌の術後補助としての有用性に関する検証は, まだほとんど報告はない。子宮頸癌術後の補助療法としてのベバシズマブ併用化学療法の有用性を前方視的に検証する第 II 相試験の重要性は極めて高いと考える。

5. 沖縄の子宮頸癌発生に特有の腔内マイクロバイオーーム分布の解析 (平良祐介, 浦添千晶, 西平久美子, 兼島いとみ, 久高 亘, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 大山拓真, 青木陽一)

沖縄県の子宮頸癌の発生基盤, 罹患率, 検診等の特徴・問題点は, 1)罹患率は約 20 数年間減少なく, 近年は全国と同様増加傾向にある。2)進行例の比率が高い。沖縄県では進行期 II~III 期にピークが見られる。3)子宮頸癌検診の偏りがあり, 沖縄県の統計では 30~50 才代の検診率が低く, 60, 70 才代の検診率が高い。4)正常細胞診者の HPV 陽性癌で検出される HPV の型が異なる。HPV 31, 33, 35, 58 型の頻度が高く, HPV18 型の頻度が低い。HPV 16 型+18 型の頻度は 52%と世界の他地域や日本全国と比べ低率である。検診率は, 全国平均上回るが, 罹患率・死亡率は高率である。この原因として, 喫煙, クラミジア感染以外に, 沖縄県に特有の co-factor の存在

が推測される。腔内マイクロバイームは、年齢、生殖状況、民族性、pH、および他の因子により影響を受け、生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている(Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され、多様性があり、流早産(Hyman RW, et al. 2014)、婦人科感染、がん、およびがん患者(Chase D, et al. 2015)の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影響を与えている可能性について探索したいと考えた。通常の細菌培養では、検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影響を与えている可能性について、腔内マイクロバイーム解析により明らかにすることを目的として、正常細胞診例、LSIL、HSIL、子宮頸癌症例を対象として、横断的観察研究を計画した。主要評価項目は、腔内マイクロバイーム、副次評価項目は、1) HPV タイピング 2) クラミジア抗原とした。正常細胞診例、LSIL、HSIL、子宮頸癌症例を対象にリクルートを行い、文書同意を取得後、その時点で腔分泌物を採取し腔内マイクロバイーム解析、HPV タイピング検査の検体とする。現在、症例登録中である。

6. 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法(以下 CCRT)前後の筋肉量の変化と予後との関連 (新垣精久, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 大山拓真, 青木陽一)

局所進行子宮頸癌について、いくつかのランダム化比較試験により CCRT が生存率を改善することが示され、現在はシスプラチンを含むレジメンでの CCRT は、局所進行子宮頸癌に対する標準治療と考えられている。CCRT の治療期間はおよそ 1.5~2 ヶ月であるが、その期間は治療関連の有害事象等により活動量が低下すると考えられる。局所進行子宮頸癌の予後を予測する因子として、これまで腫瘍径、リンパ節転移の有無、子宮傍組織浸潤が知られているが、近年、種々の癌腫において、癌の悪

液質による骨格筋肉量の低下が、予後を予測する因子であることが報告されている。子宮頸癌においても、筋肉量低下が予後を予測する因子となりうるのかを検討する。当院で子宮頸癌に対して CCRT を行った患者を対象に、治療前後の骨格筋肉量が予後に与える影響について調べることが目的として、後方視的観察研究を計画した。琉球大学医学部附属病院で CCRT を施行し、治療前 1 ヶ月以内に当院で胸腹部 CT を撮影、さらに治療後 3 ヶ月以内に当院で胸腹部 CT 撮影を行う。主要評価項目は、CT 画像における L3 レベルの骨格筋・腸腰筋の面積と PFS(progression free survival)、OS(overall survival)、副次的評価項目は年齢、病期、体重変化、血液検査、有害事象とした診療録調査による観察研究である。

7. 子宮頸癌の局所再発・遺残症例に対する動注化学塞栓療法(大山拓真, 屋宜久子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲村理恵, 仲本朋子, 浦添千晶, 久高 亘, 青木陽一)

動注化学塞栓療法(TACE: transcatheter arterial chemoembolization)は、病巣局所に対し高濃度の抗がん剤を投与することにより、治療効果を高め、かつ全身化学療法に比し有害事象を軽減することが期待できる治療戦略である。子宮頸癌の局所再発・再発に対する TACE の有効性と安全性について検討した。2015 年から 2018 年の期間に TACE を施行した、同時化学放射線療法(CCRT: concurrent chemoradiotherapy)後の局所再発や根治術後の局所再発の計 17 例を対象とした。年齢中央値 49 歳、CCRT 後の局所再発 8 例(47.1%)、術後局所再発 9 例(52.9%)、組織型は扁平上皮癌 14 例(82.4%)、腺癌 3 例(17.6%)であった。TACE 奏効率は遺残例 12.5%、再発例 0%であったが、臨床的有効割合は、それぞれ 50.0%、77.8%であった。全生存期間中央値は全体では 12 ヶ月、遺残例 6.5 ヶ月、再発例 21 ヶ月であった。局所腫瘍からの出血を 3 例に認めたが、TACE により出血の軽減が得られていた。臨床病理学的因子(年齢: 50 歳以上または

50歳未満, レジメン: 単剤または2剤併用, 組織型, 進行期: I・II期またはIII・IV期, TACE奏効度: PR・SDまたはPD)と予後の関係について, 単変量解析ではTACE奏効度(PR・SD)のみ有意であったが, 多変量解析では有意な予後因子は認められなかった。有害事象は下肢しびれ, シスプラチンアレルギー, 嘔気(Grade1)が各1例であり, 忍容性は高いと考えられた。子宮頸癌の局所再発・遺残症例に対するTACEの奏効率は十分ではないものの, 全身化学療法が困難な症例でも施行可能な場合があり, 止血や除痛などの緩和治療としての評価も検討する必要があると考えられた。

8. 妊娠性絨毛性腫瘍の治療成績 (宮崎尚子, 平良祐介, 大山拓真, 柱本真, 宮城美紀, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一)

妊娠性絨毛性腫瘍(Gestational Trophoblastic Neoplasia;以下GTN)について, 当院での治療成績と問題点を明らかにするため, 1992年-2019年に治療を行った58例(侵入奇胎群43例, 絨毛癌群15例)を対象に患者背景, 治療内容, 予後を診療録より後方視的に検討した。侵入奇胎群42例にMTX単剤療法を施行, 10例が有害事象, 9例は薬剤抵抗性のため薬剤変更を要したが寛解率は100%であった。3例はFIGO 2000 staging and risk factor scoring system(以下FIGO 2000 system)によりHigh risk GTN, うち2例はMTX単剤療法に対して抵抗性であった。絨毛癌群11例にEMA/CO療法を施行。寛解9例中1例が再発したが集学的治療で寛解に至り, 寛解率は100%であった。侵入奇胎群14例, 絨毛癌群4例は治療後に妊娠, 14人の生児を得た。侵入奇胎群, 絨毛癌群ともに病巣摘出術や集学的治療を必要とする症例があったが, 生存率は100%であり, 治療成績は良好であった。臨床的侵入奇胎と診断された症例でもFIGO 2000 systemでHigh risk GTNに分類された場合は薬剤抵抗性となる可能性があり, 治療経過に注意を払わねばならない。

9. 卵巣腫瘍良・悪性鑑別におけるROMA(Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)の有用性 (柱本真, 仲本朋子, 新垣精久, 宮崎尚子, 宮城美紀, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一)

上皮性卵巣腫瘍の良悪性鑑別におけるROMA(Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, Mooreら2008)の有用性を検討した。2017年4月から2019年6月に, 当院にて手術療法を行った上皮性卵巣腫瘍39例を対象とし, 診療録を後方視的に検討した。上皮性卵巣腫瘍39例中, 良性腫瘍16例(41%), 境界悪性腫瘍4例(10%), 悪性腫瘍19例(49%)であった。悪性腫瘍19例の組織学的分類は, 粘液性癌が8例(42%)と最も多く, 次いで漿液性癌5例(26%), 類内膜癌3例(15%), 明細胞癌3例(15%)であった。悪性腫瘍では, CA125値の偽陰性が6例(32%)みられたのに対し, ROMAでは偽陰性が閉経前4例(44%), 閉経後では認めなかった。境界悪性腫瘍および悪性腫瘍におけるCA125値, 閉経前ROMA, 閉経後ROMAの感度は, それぞれ0.696(95%CI 0.566-0.788), 0.500(95%CI 0.317-0.500), 0.923(95%CI 0.786-0.923), 特異度は0.750(95%CI 0.563-0.882), 1.00(95%CI 0.797-1.00), 1.00(95%CI 0.745-1.00)であった。上皮性卵巣腫瘍における良悪性の鑑別において, ROMAはCA125値よりも特異度が高く, 閉経後では感度も高く, 有用な指標であると考えられた。

10. 各種臨床試験・治験への登録・参加 (西平久美子, 兼島いとみ, 下地裕子, 平良祐介, 新垣精久, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一)

1) GOG試験(米国Gynecologic Oncology Groupが行う国際共同臨床試験): 平成22年に施設申請を行い平成23年に登録施設に認定された。以下の臨床試験の症例登録を開始した。

(1) A PHASE II EVALUATION OF TEMSIROLIMUS (CCI-779) (NCI SUPPLIED AGENT: NSC# 683864, IND# 61010) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL FOLLOWED BY TEMSIROLIMUS (CCI-779) CONSOLIDATION AS

FIRST-LINE THERAPY IN THE TREATMENT OF STAGE III-IV CLEAR CELL CARCINOMA OF THE OVARY (GOG 0268)

(2) COMPARATIVE ANALYSIS OF CA-IX, p16, PROLIFERATIVE MARKERS AND HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) IN THE DIAGNOSIS OF SIGNIFICANT CERVICAL LESIONS IN PATIENTS WITH A CYTOLOGIC DIAGNOSIS OF ATYPICAL GLANDULAR CELLS (AGC) (GOG 0237)

(3) 低リスク妊娠性絨毛性腫瘍におけるアクチノマイシンD単回投与対メトトレキサート複数日投与のランダム化第Ⅲ相試験 (GOG 0275)

2) JCOG 試験: 平成 21 年から JCOG 試験の登録施設に認定され, JCOG 試験への登録を行っている。

(1) JCOG1402: 子宮頸癌術後再発高リスクに対する強度変調放射線療法 (IMRT) を用いた術後同時化学放射線療法の多施設共同非ランダム化検証的試験

(2) JCOG1412: リンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化第Ⅲ相試験

(3) JCOG1203: 上皮性卵巣癌の妊娠性温存治療の対象拡大のための非ランダム化比較試験

(4) JCOG1311: 初発子宮頸癌 IVB 期および再発・増悪・残存子宮頸癌に対する TC 併用療法 vs. Dose-dense TC 併用療法のランダム化第Ⅱ/Ⅲ相比較試験

3) JGOG 試験: 婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG) が施行している臨床試験への登録・参加を行っている。

(1) ステージングが行われた上皮性卵巣癌 I 期における補助化学療法の必要性に関するランダム化第Ⅲ相試験 (JGOG3020)

(2) 子宮頸部扁平上皮癌 Ia2 期における縮小手術の可能性を検討するための観察研究 (JGOG 1071S)

(3) FIGOⅢ期以上の卵巣癌に対する初回化学療法を対象としたベバシツマブ併用化学療法の有用性を検討する前向き観察研究 (JGOG3022)

(4) ベバシツマブ既治療のプラチナ製剤抵抗性再発の上皮性卵巣がん, 卵管がん, 原発性腹膜がんにおける化学療法単剤に対する化学療法+ベバシツマブ併用のラン

ダム化第Ⅱ相比較試験 (JGOG3023)

(5) 卵巣癌における相同組換え修復異常の頻度とその臨床的意義を明らかにする前向き観察研究 (JGOG3025)

(6) 子宮肉腫に対する dose-dense TC 療法と triweekly TC 療法による術後補助化学療法, 再発後化学療法を比較するランダム化第Ⅱ/Ⅲ相比較試験 (JGOG2047)

(7) 進行・再発子宮頸癌に対する Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab 併用療法の有効性に関する第Ⅱ相試験 (JGOG1079)

(8) 初発子宮頸がん患者を対象とした治療後のセクシュアリティの変化に関する前向きコホート研究 (JGOG9004)

4) 治験:

(1) FIGO Stage ⅢB 期の子宮頸癌患者を対象とした Z-100 第Ⅲ相アジア共同試験

(2) 思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後における子宮頸癌の HPV16・18 陽性割合の推移に関する長期疫学研究 (MINT project)

(3) GOTIC-002 LUFT 試験 局所進行子宮頸癌根治放射線療法施行例に対する UFT による補助化学療法のランダム化第Ⅲ相比較試験

(4) IVB 期・再発子宮頸癌に対する S-1 + CISPLATIN 併用療法と CISPLATIN 単剤療法の第Ⅲ相比較試験 (JGOG DT 104)

(5) 進行・再発婦人科癌患者を対象とした Perifosine の第Ⅱ相試験

(6) ONO4538 卵巣がん治験: プラチナ抵抗性の再発卵巣がんに対するニボルマブ対化学療法の第Ⅲ相試験

(7) Japan CHARLOTTE: 卵巣癌に対する横断研究: BRCA 遺伝学検査に関する研究 CHARACTERIZING the cross-sectional approach to Ovarian cancer: genetic TESTING of BRCA

(8) 直近のプラチナ製剤を含む化学療法で完全奏効, または部分奏効が得られたプラチナ感受性の再発性上皮

性卵巣癌，卵管癌，または原発性腹膜癌の日本人患者を対象として niraparib の安全性と有効性を評価する第 2 相，多施設共同，非盲検，単群試験 (Niraparib-2001)

(9) 3 または 4 ラインの前治療歴を有する進行・再発性の高異型度漿液性卵巣癌，卵管癌，または原発性腹膜癌の日本人患者を対象として niraparib の有効性および安全性を評価する，第 2 相，多施設共同，非盲検，単群試験 (Niraparib-2002)

(10) 治療抵抗性，再発又は転移性子宮頸癌の未治療患者を対象としたペムブロリズマブ(MK-3475)及び化学療法併用投与とプラセボ及び化学療法併用投与を比較する二重盲検，プラセボ対照，無作為化，第Ⅲ相試験

(11) 進行又は再発の子宮体癌患者を対象としたペムブロリズマブ(MK-3475)とレンバチニブ(E7080/MK-7902)の併用療法と化学療法を比較する第Ⅲ相無作為化多施設共同非盲検試験

(12) BRCA 変異陰性の進行上皮性卵巣癌の未治療患者を対象としたペムブロリズマブ及び化学療法併用投与後に維持療法としてペムブロリズマブ及びオラパリブの併用投与群とペムブロリズマブ及び化学療法併用投与後に維持療法としてペムブロリズマブ単独投与群を化学療法投与群と比較する二重盲検，無作為化，第Ⅲ相試験

(13) A Phase III, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With and following Chemoradiotherapy Compared to Chemoradiotherapy Alone for Treatment in Women With Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA)

(14) 再発性又は転移性子宮頸がんを対象に，REGN2810(Cemiplimab)と治験担当医師が選択した化学療法とを比較する非盲検，無作為化，第Ⅲ相試験

(15) シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の嘔気・嘔吐に対する六君子湯の効果 - プラセボ対照無作為化二重盲検比較検証試験

11. 沖縄県婦人科腫瘍登録 (久高 亘, 青木陽一)

沖縄県における婦人科悪性腫瘍の罹患率・予後を把握し，予防および治療に役立てることを目的とし，沖縄県婦人科腫瘍登録を立ち上げ 12 年目を迎えた。現在，沖縄県福祉保健部健康増進課による沖縄県のがん登録事業が行われているが，婦人科悪性腫瘍に関しては，調査方法，データ内容とも十分満足の行くものとはいえない。そこで婦人科腫瘍を取り扱う医療機関中心の正確な沖縄県婦人科悪性腫瘍登録を立ち上げた。琉球大学医学部産婦人科に登録事務局を設置し平成 29 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 41 巻に公表した。当科のホームページでも公開している。

II. 産科・周産期医学

1. 帝王切開子宮切開創マーキングの子宮筋層菲薄化防止効果について (金城忠嗣, 屋良奈七, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一)

帝王切開の際，良好な創傷治癒を目的に子宮切開創部の上下筋層を正しく合わせて縫合することは，子宮筋層の菲薄化を回避し次回妊娠の子宮破裂リスクを低下させるのに極めて重要である。当科では子宮筋層切開前に切開予定部をマーキングし，筋層縫合時にこのマーキング部位を参考に切開面を正しく合わせる術式を導入している。帝王切開での子宮切開創マーキングが子宮筋層の菲薄化防止に有効か検討した。

2013 年 10 月～2019 年 11 月の期間に，帝王切開既往がある単胎妊娠の予定帝王切開例を対象とした。対象を前回帝王切開時に子宮筋層をマーキングした A 群，マーキングしてない B 群に分け，術前の子宮下節 (lower uterine segment: LUS) の計測値と LUS の grade を両群で比較検討した。LUS の厚さは，帝王切開前に経膈超音波を用い，全層 (full LUS: fLUS) と筋層 (muscular LUS: mLUS) の両者を測定した。帝王切開時の LUS 肉眼所見は，grade I；異常を認めない，grade II；子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化，grade III；子宮内容を透見できる筋層菲薄化，grade IV；漿膜のみを残した筋層欠損，とした。成績として，A 群は 33 例，B 群は 67 例であり，超音波の fLUS, mLUS 計測値は 2 群間で差がなかった。LUS の grade III と IV は B 群でのみ確認された。LUS grade II・III・IV を子宮筋層菲薄化群と

し、両群で統計的な差があるか検討したところ、両群で有意差はなかったが(p=0.19)、A群でmLUSが厚い傾向にあった。

結論として、帝王切開時に予定切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化予防に貢献できる可能性が示唆された。

2. 子宮頸部円錐切除後妊娠における腔内細菌叢と流早産発生に関するマイクロバイオーム解析 (柱本 真, 金城忠嗣, 新田 迅, 金城 唯, 正本 仁, 青木陽一)

腔内マイクロバイオームは、年齢、生殖状況、民族、性、pH、および他の因子により影響を受け、生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている(Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され、多様性があり、流早産(Hyman RW, et al. 2014)、婦人科感染・癌および癌患者(Chase D, et al. 2015)の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが、円切後の早産発生に何らかの影響を与えている可能性について探索したいと考えた。円錐切除後妊娠の流早産発生と腔内マイクロバイオームの関連を調べ、正常腔内細菌叢の破綻が流早産発生への関与を明らかにすることを目的として、前方視的コホート研究を計画した。主要評価項目は腔内マイクロバイオーム、副次評価項目は 1) 流早産治療の有無 2) 子宮頸管長(14週~22週) 3) 腔分泌物顆粒球エラスターゼ値とした。現在症例登録中である。

3. 初産婦経膣分娩時の疼痛・不安に対する音楽療法のランダム化比較試験 (新田 迅, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一)

経膣分娩の経過において、妊婦、特に初産婦は分娩進行に伴い、陣痛による痛みや分娩に対する不安の増強を経験し、それは産婦と新生児の両者に悪影響を与える可能性がある。初産婦の約60%が、極めて厳しい痛みを経験し、その約半数は、鎮痛薬における痛みの軽減に満足していないと報告されている。

分娩時の疼痛・不安の予防と制御に関して、多くの女性は薬剤や侵襲的な方法を回避したいと思っているため、音楽療法による疼痛管理は受け入れやすく、様々な疾患において研究されてきた。音楽療法の心理的効果は、心拍数や呼吸数および代謝を低下させるリラクゼーショ

ンにある。また、ストレスホルモンを減少させ、バイタルサインを安定化することで身体所見を改善できるとされる。これまで分娩時の不安や痛みにおける音楽の影響を分析したいくつかの研究があり、音楽は不安を軽減し、分娩中に産婦の忍耐力を向上させることが報告されている。しかし、音楽が分娩時の疼痛緩和や不安軽減に有効か否か、十分な科学的根拠が乏しい。

本研究は経膣分娩予定の単胎頭位の初産婦を対象とした、分娩時の疼痛・不安に対する音楽療法の効果を検証するランダム比較試験であり、分娩時の痛み・不安、血行動態、胎児・新生児パラメータ、さらに産後疼痛に対する音楽療法の効果を検討することを目的とした。

現在まだ16症例程度のため、引き続き研究を進めていく次第である。

4. 向精神薬、抗てんかん薬服用妊婦の出生児において授乳が薬物離脱症状発現に与える影響について (金城淑乃, 金城 唯, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一, 呉屋英樹, 吉田朝秀)

向精神薬、抗てんかん薬投与妊婦の出生児は薬物離脱症候群の高リスクとされている。母乳投与は、移行剤の児への直接的作用が懸念される一方、母乳中の微量薬物が症状抑制につながる可能性も指摘されている。向精神薬、抗てんかん薬投与妊婦の出生児において母乳投与が薬物離脱症状に与える影響について検討した。

研究方法については、分娩まで向精神薬、抗てんかん薬を投与された妊娠例中、早産、児先天異常、児症状を発現する母体合併症例を除いた129妊婦の児131例を対象とした。児離脱症状の評価は、磯部らの新生児薬物離脱症候群チェックリストを用いて生後6-8時間毎にスコア化し、最低生後48時間は継続した。対象を母体単剤投与、2剤投与、3剤以上投与例に分け各グループ内で母乳群と断乳群の離脱症状スコアを比較した。

成績としては、単剤投与(n=35)では母乳群25例、断乳群10例、2剤投与(n=42)は母乳群24例、断乳群18例、3剤以上(n=54)では母乳群22例、断乳群が32例であった。平均の離脱症状スコアは、単剤投与では母乳群0.92±0.31、断乳群0.60±0.48で両群間に差が無かった。2剤投与では母乳群1.08±0.46、断乳群3.33±0.54で断乳群が有意に高かった(p=0.003)。3剤以上では母乳群1.91±0.60、断乳群3.00±0.49で有意差が無かった。薬物治療適応となるスコア8点以上の例は5例で全て断乳例で

あった。

以上の成績から、結論として母乳投与は児離脱症状発現低下に働く場合があり、その可否については一様な断乳ではなく、薬剤母乳移行性、薬剤数、母乳育児可能な環境か等の問題を検討して判断することが望ましいことが示唆された。

5. 先天異常児分娩例における産後うつ病自己評価の検討（大木悠司， 正本 仁， 新田 迅， 金城忠嗣， 青木陽一）

産後うつ病には抑うつ気分，不安，焦燥，不眠がみられ，児への愛着障害や乳児虐待，自殺につながる可能性が指摘されており，近年その有病率の高さが指摘されている。産後うつ病のスクリーニング検査としてエジンバラ産後うつ病自己評価票（Edinburgh Postnatal Depression Scale:EPDS）が広く用いられている。当科で先天異常児を生児娩出した婦人における，産後1カ月後のEPDSスコアを評価して，EPDS高スコアのリスク因子を検討した。

2015年3月から2018年5月までに当科で先天異常児を生児分娩した48婦人のうち産後1か月後のEPDSが9点以上であった症例は3例であった。3例ともに児に重度の後遺症を残すと考えられる症例であった。そのうち2例は出生前に診断がなされておらず，出生前に診断がなされた1例においても，診断されてから分娩までが5日間と極めて短かった。先天異常児分娩例のEPDS高スコアに関連するリスク因子としては児の予後不良，かつ出生前診断がなされていないこと，また出生前診断から分娩までの期間が短いことが考えられた。

6. 当科における高齢妊娠の母体合併症に関する検討（井坂亮司， 金城淑乃， 金城唯， 新田迅， 金城忠嗣， 正本 仁， 青木陽一）

35歳以上の高齢妊娠は増加傾向を示しており，母体年齢が高いほど，妊娠高血圧腎症，前置胎盤，帝王切開分娩の頻度が高くなることが指摘されている。当院における高齢妊娠での母体合併症の発生頻度を検討した。

2017～2018年に当科で分娩となった685例を対象とし，対象を35歳もしくは40歳で区切った際の妊娠高血圧症候群（HDP），妊娠糖尿病（GDM），前置胎盤，早産，帝王切開率，エジンバラ産後うつ病質問表（EPDS）高値の6項目の発生について比較を行った。EPDSは9点以上を高値と

した。研究方法は診療録を後方視的に調査し，各々の項目の発生頻度について比較した。成績としては，35歳以上の群はそれ未満の群に比べて妊娠前BMIが有意に高く，不妊治療歴を有する例，自然流産既往例も多かった。児に関しては出生時体重が重く，多胎児が少ない結果となった。母体合併症に関しては，HDP，GDM，前置胎盤，早産率，帝王切開率，EPDS高値例の率いずれにおいても35歳未満と35歳以上の群で有意差は認めなかった。40歳以上の群とそれ未満の群で比較したところ，40歳以上で妊娠前のBMI，不妊治療歴を有する例の率，自然流産既往例の率が有意に多く，児出生時体重が有意に重かった。母体合併症に関しては，HDP，前置胎盤，早産率，帝王切開率に差は認めなかったが，GDMとEPDS高値は40歳以上で有意に発生率が高かった。

結論として，40歳以上の高齢妊娠ではGDMおよび産後うつ病のリスクが高く，これらの疾患の対策に重点を置いた妊娠管理が重要だと思われた。

III. 不妊・内分泌学

1. 臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方法の検討（銘苅桂子， 大石杉子， 宮城真帆， 赤嶺こずえ， 金城忠嗣， 青木陽一）

1980年代から，臍帯血の中に多くの造血幹細胞が存在することが報告され，臍帯血は，造血幹細胞移植の細胞源として注目されるようになった。1988年にフランスでファンコニー貧血の小児に対し最初の臍帯血幹細胞移植が成功し，臍帯血が造血幹細胞移植に応用できることが証明された。臍帯血は，本来ならば廃棄される臍帯から採取するため，母体と新生児に侵襲を及ぼすことがない。また，骨髓幹細胞や末梢血幹細胞に比較し，ヒト白血球抗原 human leukocyte antigen (HLA) が一致しなくても有害な免疫反応がおこりにくい特徴もある。このためより多くの患者に利用できるという利点があり，臍帯血幹細胞移植は悪性腫瘍から非悪性腫瘍にいたる広範囲の疾患に対して適応となりつつある。一方で，臍帯組織や臍帯血には，間葉系幹細胞が豊富に含まれ，血管内皮細胞や骨細胞，軟骨細胞，心筋，筋肉，神経，肝細胞など多くの細胞に分化する能力を有する。再生医療を実現する多能性幹細胞としてES細胞(embryonic stem cells)やiPS細胞があるが，ES細胞には，受精卵から作成するという倫理的問題や，それらから分化した細胞に奇形腫が含まれるリスク，同種異系にしか利用できないという欠点がある。また，iPS細胞には，遺伝子異常，腫瘍化のリスクが残されている。臍帯血から得られる間葉系幹細胞は，上記の細胞のような遺伝子操作の必要がない。したがっ

て、ES細胞やiPS細胞の代替物となる可能性を有している。本研究では、臍帯組織および臍帯血から確実に臍帯血由来幹細胞（造血幹細胞および間葉系幹細胞）を抽出する方法を確立し、培養条件を最適化することで効率的な培養方法の開発を目指す。

2. 若年がん患者に対する妊孕性温存のための卵巣凍結および自家移植の有効性と安全性について（銘苺桂子，赤嶺こずえ，大石杉子，宮城真帆，青木陽一）

近年、がんに対する集学的治療の進歩によって、多くの患者が癌を乗り越えるようになってきた。世界中において300,000人の小児，思春期女児，および19歳以下の女性が，白血病，脳神経腫瘍，リンパ腫などの悪性腫瘍と診断されている。思春期以前の発症であっても，診断技術，治療成績の向上により，性成熟期まで生存するcancer survivorが増加している。しかし，若年患者に対する化学療法や放射線治療などの医療行為は，性腺機能不全，妊孕性の消失，早発閉経などを引き起こす場合がある。American society of Clinical Oncology (ASCO)のガイドラインではがん治療に先立ち，妊孕性温存療法の可能性について検討し，適応のある患者を生殖医療専門医に紹介すること，そして妊孕性温存療法として，男性は精子凍結，女性では卵子・胚凍結が標準治療であるとしている。当科では1998年から男性における妊孕性温存療法として精子凍結を，2014年から女性における妊孕性温存療法として卵子凍結を開始した。これまで男性55例，女性13例が凍結保存を行い，がん克服後に5人の児が出生している。卵子凍結は1回の採卵手術によって得られる卵子が限られているため，妊孕性の温存が十分とは言えない。また，約10日から1ヶ月の排卵誘発期間が必要であり，がん治療に遅れをきたす可能性があること，初経を迎えていない女児では排卵誘発は困難であることから，小児では妊孕性温存療法が選択できないことが問題点であった。卵巣凍結は卵巣に残された多くの卵子を保存できるとともに，卵巣移植後は女性ホルモン分泌の役割も担う。また，腹腔鏡手術によって数日で温存療法を終了でき，がん治療の時間的な遅れを最小限にすることが可能である。思春期前の女児に対する唯一の選択肢であるとともに，自然妊娠の期待や妊孕性以外の性腺機能温存の可能性もあることから，若年がん患者に対する妊孕性温存療法として期待されている。しかし，卵巣凍結は世界でも試行例が十分でな

く，ASCOでも臨床研究として試行されるべきであるとされている。2004年，Donnezらは凍結保存した卵巣組織（緩慢凍結法）の移植によりヒトで初めての生児獲得症例を報告した。2015年Jensenらは同所性移植を行った41例の後方視的検討において31%の生児獲得率を報告している。移植後2-9ヶ月で卵巣機能の回復が確認され，いくつかの症例では移植後10年にわたり卵巣機能が維持されているものもあるが，今後実際の内分泌機能や悪性腫瘍の再発の有無に関して，より長期に観察が必要と述べている。現在まで，少なくとも80例の生児獲得，23~37%の妊娠率と報告されている。本研究の目的は，若年がん患者に対する卵巣凍結を行い，がん治療終了後卵巣組織を融解，移植することで妊孕性の温存が可能か，卵巣機能の回復が可能か，がん細胞の移植の可能性はないか，などの有効性と安全性を明らかにすることである。

3. 子宮頸がんに対する腹腔鏡下準広汎子宮全摘出術におけるガットクランプの安全性について（銘苺桂子，平良祐介，大石杉子，宮城真帆，大山拓真，赤嶺こずえ，久高亘，青木陽一）

子宮頸癌は子宮頸部に発生する癌で，その多くにヒトパピローマウイルス（HPV：Human Papillomavirus）の感染が関連している。子宮頸管の罹患数は年間約10,900例，年間死亡数は約2,900人となっている（人口動態統計2014年）。一般的に，早期子宮頸癌は手術療法，進行癌は同時化学放射線療法が推奨され，本研究は早期癌である子宮頸癌IA2，IB1期を対象としている。IA2期に対しては骨盤リンパ節郭清を含む準広汎子宮全摘出術が推奨される。IB1期については広汎子宮全摘術が推奨されるが，子宮傍組織をより骨盤側方に広汎に切除するため，子宮傍組織に含まれる骨盤内臓神経の膀胱枝を切断することで，術後神経因性膀胱機能障害（尿意喪失と尿閉）を必発し，年余にわたりQOLが著しく低下することが問題である。一般に腫瘍径が2cmを超えず，かつ浸潤が浅く，脈管侵襲のないIB1期では基靭帯への浸潤は稀であることから，骨盤神経温存術式として準広汎子宮全摘出術も考慮される。腹腔鏡下手術は，一般的に開腹手術に比して侵襲が少なく，疼痛軽減，出血量の軽減，それに伴う輸血率の減少，在院日数の減少，整容性の維持，術後腹腔内癒着とそれに伴う合併症の減少が確立した利点として認められている。子宮頸癌に対する

腹腔鏡下広汎子宮全摘出術は、1992年に米国で初めて行われてから、20年以上に渡り、諸外国で行われてきた手術であり、我が国では2018年4月に保険診療下で開始されている。子宮頸癌に対する腹腔鏡手術は、開腹手術を比較し周術期の合併症は減少し、腫瘍学的予後（癌の治癒率）は変わらないと多くの論文で報告されてきた。従って、当科では、子宮頸癌 IA1, IA2 期, 腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 IB1 期に対しては、骨盤神経温存術式としての腹腔鏡下準広汎子宮全摘出術を適応としてきた。骨盤内臓神経のほとんどが温存されるため、術後の神経因性膀胱は起きていない。ところが、2018年11月に米国のグループから報告された開腹手術と腹腔鏡下・ロボット支援下での低侵襲広汎子宮全摘出術の予後に関する大規模第三相比較試験（LACC トライアル）の結果は、①低侵襲アプローチの無病生存率、全生存率は開腹手術よりも劣っていた（観察期間の中央値 2.5 年（0-6.3 年））、②低侵襲アプローチは骨盤内再発がより多かった、というものであった。その原因として、子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布されている可能性が考えられた。現時点では、子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布させない手技は確立していない。以上より、腹腔鏡下準広汎子宮全摘術における子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布させない工夫が求められている。腹腔鏡手術用腸管結紮器ガットクランパー®（神戸バイオメディクス株式会社）は、腹腔鏡下直腸低位前方切除術の際に、直腸を挟鉗し、直腸の腫瘍の腹腔内散布・暴露を防ぐものである。子宮頸部には子宮頸がんが腫瘍を形成しており、ガットクランパーで膣を挟鉗することで、子宮頸部腫瘍の腹腔内散布・暴露を防ぐことができる可能性がある。直腸と膣は大きさや厚みが似ており、ガットクランパーを装着することは容易であると考えられ、大きな有害事象を引き起こす可能性が低いと考えられる。

4. 子宮内膜症患者における腹水マイクロバイーム分布の解析（大石杉子，銘苺桂子，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一）

子宮内膜症は腹膜病変、卵巣深部病変や腹腔内癒着病変といった多彩な病変を呈し、月経痛をはじめとする疼痛を主症状とする疾患である。女性のライフスタイルの変化によって、近年罹患率の増加が指摘されてきており、生殖年齢女性の約 10%に認められると言われている。

Quality of Life を著しく損なうという面から、個人の生活を損なうだけでなく、女性の社会進出が目覚しい今日の世相を鑑みると、社会的影響や経済的損失も少なからず考えられる。

子宮内膜症の発症機序に関しては、月経血の逆流説が指摘されているが不明な点が多く、内膜症による腹腔内癒着や慢性骨盤内炎症が起こる機序はいまだ明らかではない。しかし、近年細菌との関連を示唆する報告がいくつかある。もともと腹腔内は無菌で腹水中にも細菌は存在しないと考えられてきたが、最近の研究では腹水の中からも細菌叢が検出され、独自のコミュニティを作っているという報告も存在する。そこで内膜症患者にも通常の細菌培養では検出できない独自の微生物コミュニティが存在し、子宮内膜症による慢性炎症に影響しているのではないかと考えた。16S rRNA 検査では、菌の 16S rRNA 領域を増幅させ、次世代シーケンサーを用いて大量に配列解析を行うことで少量のサンプルでより正確に細菌叢を解析することが可能となっている。細菌を培養することなく微生物コミュニティの分類（どのような細菌がそこにいるのか）と機能（細菌が何をしているのか）のプロファイルを提供することが可能である。

そこで本研究では、腹腔鏡手術を施行した子宮内膜症症例の腹水と卵巣嚢腫内容液、子宮内膜、膣分泌物を同時に採取し、採取した検体から 16S rRNA 解析を用いて、腹水細菌叢、卵巣嚢腫内容液細菌叢、子宮内膜細菌叢、膣内細菌叢を同定し、その細菌叢が子宮内膜症症例と非子宮内膜症症例との間で差異がみられるかということをも明らかにしたいと考えた。子宮内膜症患者では膣から上行性に細菌叢を形成する場合もあると考えられており、膣、子宮内膜、腹腔内、嚢胞内容液の細菌叢に共通パターンが認識されると予測されるため、この一連の細菌叢を同時に解析することで細菌の上行性進展を証明できる可能性がある。またコントロール症例を同時に解析することで、子宮内膜症に特有の細菌叢の情報を得られると考える。これまで無菌と考えられていた腹水細菌叢や子宮内膜細菌叢を明らかにし、この細菌叢の分類と機能のプロファイルを同定し、特有の細菌叢が子宮内膜症の発症リスクを増大させる可能性を探索することの意義は非常に大きく、今後の子宮内膜症症例の治療方法探索の一助となる可能性がある。

5. 不妊症患者における女性生殖器マイクロバイーム

分布の解析（銘苺桂子，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一）

わが国の社会では、晩婚化により初産年齢が高齢化の一途をたどっており、不妊治療を要するカップルが急増している。不妊治療における体外受精の実施件数も増加しており、その結果として平成27年では総出生児数に占める体外受精出生児数の割合がおおよそ20人に1人(4.9%)となるなど、こちらも増加の一途をたどっている。妊娠にいたる要因は胚の質と子宮側の着床環境によって決定される。しかしながら形態的に異常のない子宮に良好胚を移植しても妊娠率は100%ではない。また、良好胚を複数回移植しても妊娠しない原因不明・難治性の不妊症例も存在する。子宮側の不妊原因は超音波や子宮鏡による子宮の形態的な評価を行うが、形態的には全く問題ない子宮に良好胚を移植しても妊娠しない症例の原因は何か。その原因の一つとして、慢性子宮内膜炎の関与が示唆されているが、子宮内腔の細菌培養はスワブによる培養検査では検体量不十分で正確な診断が難しく、どのような菌が原因菌であるのかは未だわかっていない。一方で、ヒトの胚発生、着床には、炎症性サイトカインの関与が多数報告されている。このような背景から、子宮内膜の細菌叢の乱れや障害は、炎症性サイトカインの乱れを生じ、胚の着床、妊娠、流産率、生児獲得率に影響を及ぼす可能性があるのではないかと考えた。腔の細菌叢が生殖に及ぼす影響に関しては、これまで多数研究されており、流産、早産、絨毛膜羊膜炎などの産科合併症との関連が報告されている。しかし、子宮内膜細菌叢の存在やそれが生殖に及ぼす影響に関する研究は非常に乏しい。その原因として、子宮内膜は無菌であるという共通認識があったこと、内膜細菌叢の測定方法が困難であったことがあげられる。本研究では、IVFを施行した女性の移植前の内膜から、16S rRNA 検査を用いて内膜細菌叢を同定し、子宮内膜細菌叢の違いが、その後の妊娠予後に影響するのかを解析することを目的とする。16S rRNA 検査では、菌の16S rRNA 領域を増幅させ、次世代シーケンサーを用いて大量に配列解析を行うことで少量のサンプルでより正確に細菌叢を解析することが可能となっている。そもそも無菌と考えられていた子宮内膜細菌叢を明らかにし、子宮内膜細菌叢が生殖に及ぼす影響を解明することの意義は非常に大きいと考える。

6. 乳がん患者に対する妊孕性温存療法の問題点（銘苺

桂子，赤嶺こずえ，大石杉子，宮城真帆，青木陽一）

妊孕性温存療法を目的に受診した乳がん患者を対象として後方視的に診療録を調査した。卵子または胚凍結の可否と治療開始時期は癌治療医と議論の上決定し、患者へは十分なカウンセリングとインフォームド・コンセントを得て施行した。原則として40歳未満を対象とし、調節卵巣刺激にはレトロゾールを併用し、ランダムスタートは2016年より導入した。45例の平均年齢は36歳(22~44歳)、卵子または胚凍結を30例(67%)に施行し、15例(33%)は乳がん治療優先のため妊孕性温存療法は選択しなかった。40歳以上で受診された11例(24%)のうち、5例(40~42歳)が妊孕性温存療法を強く希望し、凍結できた卵子・胚数の中央値は2個(0~6個)、2例は癌治療終了後に融解胚移植を施行したが、妊娠成立しなかった。術前化学療法前に担当がん状態で卵子または受精卵凍結を施行されたものが10例(33%)おり、I期6例、II期3例、IV期も1例含まれていた。Subtypeはtriple negative 4例、Luminal type 6例であり、初診から採卵までの平均日数は23.6日(13~59日)、採卵後観察期間の中央値は14ヶ月(3~50ヶ月)、そのうち1例に主治療後の死亡を認めた。多嚢胞性卵巣症候群を合併した2例は、レトロゾール併用により高E2血症は認めなかったものの、重症OHSSを発症し5日間と9日間の入院管理を要し、術後療法開始の遅延が懸念された。40歳以上の症例や、術前化学療法前の妊孕性温存療法は原則容認されず、その適応について治療医と十分議論する必要がある。多嚢胞性卵巣症候群合併乳がん症例は、レトロゾール併用による低E2状態でも重症OHSSを発症し術後療法開始遅延の可能性があることに注意が必要である。

7. 妊孕性温存療法におけるランダムスタート法の有効性について（大石杉子，銘苺桂子，赤嶺こずえ，宮城真帆，青木陽一）

若年がん患者に対する妊孕性温存療法は、がん治療開始を遅らせず限られた時間で合併症なく採卵までを終了させる必要がある。月経周期のどの時期からも刺激を開始するランダムスタート法の有用性について調査した。2016年12月から2019年5月に当科にてランダムスタート法で調節卵巣刺激を行った40歳未満の17例(ランダム群)を対象とし診療録を後方視的に検討した。また通常法(月経周期4日目以内に開始)で刺激を行った40

歳未満の204例(通常群)との成績を比較した。ランダム群の年齢中央値は32歳(17-38)、乳がん13例、白血病2例、悪性リンパ腫1例、視神経腫瘍1例であった。刺激開始時期は卵胞期後期(月経周期7日目～排卵前)7例、黄体期8例、多嚢胞性卵巣症候群で無月経期間を開始した症例が2例だった。対象年齢を25～39歳として解析したランダム群14例、通常群204例で年齢(33.3歳 vs 34.9歳; $p=0.08$)、採卵総数(11.5個 vs 14.1個; $p=0.24$)に有意差なく、調節卵巣刺激日数はランダム群で長かったが(10.4日 vs 9.0日; $p=0.01$)、総投与量に有意差はなく(2282単位 vs 2175単位; $p=0.40$)、卵成熟率も同等だった(77.0% vs 81.9%; $p=0.48$)。重症卵巣過剰刺激症候群(OHSS)はランダム群で多かった(14.3% vs 1.5%; $p=0.03$)。ランダムスタート法は採卵数や卵成熟率は通常法と同等であり、刺激開始までの時間を短縮できる点で妊孕性温存目的の卵巣刺激として有用だが、重症OHSSの頻度が高くがん治療の遅延がないよう慎重に行う必要がある。

8. がん・生殖医療における男性がん患者の妊孕性温存療法不施行例について(宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 仲村理恵, 大石 杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

2014年に沖縄がんと生殖医療ネットワークを発足以降、若年男性がん患者の外来受診・凍結件数は増加傾向にある。一方で、凍結に至らなかった症例も少なくない。そこで、男性がん患者の妊孕性温存不施行例の背景とその問題点について検討した。2014年1月～2019年12月に妊孕性温存カウンセリング受診した85例のうち、妊孕性温存不施行24例を対象とした。受診患者85例の初診時平均年齢は29.9歳、10代が最も多く21例(24.7%)。そのうち妊孕性温存不施行は24例(28.2%)であった。不施行例の内訳は、希望はあるが凍結に至らなかった16例(無精子症14例、原疾患由来の体調不良にて採精困難2例)、凍結を希望しなかった7例、予後不良にて推奨できないのが1例であった。無精子症であった14例のうちすでに化学療法が施行されていたものが10例(造血器腫瘍9例、直腸癌1例)、原疾患の影響と考えられたものが6例(造血器腫瘍3例、精巣腫瘍2例、肺腺癌1例)であった。さらに10代の8例中3例は凍結の希望なく、拒否感を訴える例もあった。希望はあるが凍結に至らなかった16例について、紹介のタイミングをがん治療開始前にできないかどうか、癌治療医との連携強化が必要である。

若年者の採精に対する拒否感に対するカウンセリングが課題である。

9. 子宮内膜症性不妊症と原因不明不妊のIVF治療成績の比較検討(喜舎場千裕, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

子宮内膜症は生殖年齢で好発し、不妊女性の25-50%に内膜症を認める¹⁻²⁾。子宮内膜症が不妊症となる原因としては、卵管・卵巣の癒着による解剖学的障害や³⁾、炎症細胞浸潤による腹水環境増悪化⁴⁻⁶⁾、酸化ストレスによる卵子の質の低下⁷⁻⁹⁾など多因子の関連が指摘されている。しかし、正確な病態生理については依然として不明のままであり、解明とともに子宮内膜症患者における不妊治療成績の向上が必要とされる。今回、当科で行った子宮内膜症症例および原因不明不妊症例のIVF治療成績について比較検討し、子宮内膜症がIVF治療成績に与える影響を明らかにする。採卵数、受精卵数、胚盤胞移植率は子宮内膜症群で有意に低く、子宮内膜症による卵巣機能低下が考えられた。一方で、良好胚移植率は両群間で有意差を認めず、また、臨床的妊娠率、生児獲得率についても両群間で有意差を認めなかった。子宮内膜症は、卵巣機能の低下により採卵数の低下はあるものの、良好胚獲得率の低下を認めず、臨床的妊娠率や生児獲得率には影響しないことが示唆された。

10. 深部子宮内膜症を有する不妊症例に対する腹腔鏡手術(銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

不妊治療目的に腹腔鏡下子宮内膜除去術を施行した症例において、深部子宮内膜症を有した症例の周術期合併症と妊娠率を調査した。2013年1月から2016年8月の期間に、不妊治療目的に子宮内膜症除去術を施行した際に深部子宮内膜症を認め、術後観察期間が6か月以上の13例を対象とした。深部子宮内膜症切除は、直腸側腔を展開して尿管を剥離し、腸管を剥離してダグラス窩を解放し内膜症組織と思われる結合組織を切除した。r-ASRM分類、Endometriosis Fertility Index(EFI)で分類し、子宮内膜症の重症度と妊娠との関連を調査した。子宮内膜症性嚢胞は両側性が12例、片側性が1例、全例に卵巣嚢腫核出術と付属器周囲癒着剥離術、深部内膜症切除術を施行した。r-ASRM分類は全例IV期、score値の中央値は85.2点(52～122点)と高く、EFI中央値は3.3点(1

～6点)と低かった。腸管や尿管損傷などの周術期合併症は認めなかった。7例(58.3%)に妊娠成立し6例が生児獲得した。妊娠例(n=7)と非妊娠例(n=6)を比較すると、平均年齢(33.9 vs. 32.9歳)、不妊期間(4.3 vs. 3.8年)、AMH値(1.73 vs 2.56)、r-ASRM score(85.3 vs. 85点)、EFI(3.3 vs 4点)に有意差を認めなかった。IVFは妊娠例の6例(86%)、非妊娠例の2例(33%)に施行され、平均採卵数は有意に妊娠例が多かった(5.7 vs 3個, $p = 0.04$)。また術後不妊治療期間は非妊娠例で有意に長く(10.1 vs 21.3ヶ月, $p = 0.005$)、妊娠例では早期にIVFを施行し妊娠している一方で、非妊娠例は一般不妊治療で治療が長期化していた。不妊治療目的に深部内膜症手術を施行した症例において、妊娠例と非妊娠例の子宮内膜症重症度に大きな差はないが、IVFを早期に施行し多くの胚を得られた症例が妊娠例に多く認めた。挙児希望症例においては深部宮内膜を外科的に切除できたとしても積極的なIVFの導入が必要である。

11. PCOS 症例の ART 成績と周産期予後の検討 (宮城真帆、銘苺桂子、宜保敬也、長田千夏、大石杉子、浦添千晶、赤嶺こずえ、青木陽一)

多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic ovarian syndrome 以下 PCOS) は卵子の質の低下 (oocyte competence) があるものの、生児獲得率は non-PCOS 群と同等であると報告されている。当科における、PCOS 症例の ART 成績について検討した。2014年3月から2019年4月の期間、ARTを施行したPCOSの不妊症患者20例(48周期)と、年齢を調整し、早発卵巣機能不全症例を除いた non-PCOS 群101例(262周期)を対象とし、2群間の ART 成績、と周産期予後を比較検討した。PCOS 群の調節卵巣刺激法は antagonist 法で行い、35歳未満は150単位へ減量した。また全例で全胚凍結を行った。コントロール群は卵巣機能に応じて、調節卵巣刺激、自然周期、または低刺激法を適応とした。PCOS 群、non-PCOS 群の平均年齢はそれぞれ34.1歳 vs. 34.4歳 ($p=0.45$)、両群の採卵数はそれぞれ20.1個 vs. 13.5個

($p=0.0016$)とPCOS群で有意に多かったが、未受精卵数は9.5個 vs. 5個 ($p=0.023$)とPCOS群で有意に多かった。両群の胚盤胞移植率はそれぞれ96.6% (29/30周期) vs. 78.8% (126/160周期, $p=0.0194$)と有意にPCOS群で高かった。また、両群の臨床的妊娠率はそれぞれ60% (18/30周期) vs. 36.3% (58/160周期)

($p=0.024$)と有意にPCOS群が高く、生児獲得率も50% (15/30周期) vs. 31.2% (50/160周期) ($p=0.059$)と、PCOS群で高い傾向を認めた。流産率は6.3% (1/16周期) vs. 10.5% (6/57周期) ($p=1.00$)と両群間で有意差なく、早産率も20% (3/15周期) vs. 7.8% (4/51周期) ($p=0.187$)と有意差は認めなかった。また、重症OHSSはPCOS群で2例認めた。COSはnon-PCOSに比較して、未受精卵が有意に多いものの、胚盤胞移植率が有意に高く、高い臨床的妊娠率と生児獲得率を認め、周産期予後は同等であった。

12. 体外受精後妊娠と後期流産の関連について (大石杉子、銘苺桂子、宮城真帆、宜保敬也、長田千夏、浦添千晶、赤嶺こずえ、青木陽一)

体外受精 (in-vitro fertilization, 以下 IVF) による妊娠は、早産、胎盤異常との関連が指摘されているが、後期流産(妊娠12週0日～21週6日の流産)との関連は未だ不明である。IVFによる妊娠が後期流産のリスク因子となるかどうかについて、後方視的検討を行った。

2012年1月から2018年6月までに当科で妊娠管理を行った妊娠12週0日以降の単胎妊娠1958例を対象とした。統計学的検討は χ^2 検定、t検定、多重ロジスティック回帰分析を用いた。習慣流産症例、人工妊娠中絶症例、胎児因子を疑う子宮内胎児死亡症例は除外した。【結果】対象1958例のうち後期流産症例は23例(1.2%)で、平均年齢は35.4±1.2歳であった。流産原因は絨毛羊膜炎(CAM)16例(69.6%)、絨毛膜下血腫+CAM 2例(8.7%)、絨毛膜下血腫2例(8.7%)、子宮頸管無力症疑い2例(8.7%)、妊娠糖尿病1例(4.3%)であった。IVFにて妊娠した症例225例(11.5%)と、自然妊娠による妊娠症例1517例(77.5%)における後期流産はそれぞれ6例(2.7%)と13例(0.9%)であり、IVFによる妊娠群で有意に高率であった ($p=0.03$)。後期流産のリスク因子を抽出するため、年齢、妊娠回数、経産、自然流産の既往、IVFによる妊娠の有無について多変量解析を行ったが、有意差はみとめなかった。IVFによる妊娠においては自然妊娠よりも後期流産の頻度が高かったものの、多変量解析ではリスク因子とはならなかった。今後さらに多数例の検討が必要である。

13. 当院の体外受精コーディネイトによるカウンセリング実施結果について (長田千夏、大石杉子、銘苺桂子、

宮城真帆, 宜保敬也, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

体外受精コーディネーターによるカウンセリングが治療方針に与える影響を調査した。2016年10月から2018年12月の期間に、カウンセリングを施行した妻28名、夫12名を対象としてカルテを後方視的に調査した。カウンセリングは主治医から勧められ希望した者に半構成的面接を行った。妻のみの受診が17例、夫のみが1例、夫婦では11例、計29組であった。平均年齢は妻42.1歳、夫44.0歳、平均治療期間は1.9年、平均不妊期間2.9年、平均カウンセリング時間は61.4分(15-120分)であった。カウンセリング後の妻(n=28)の経過は、治療継続12例(43%)、転院6例(21%)、妊娠3例(11%)、終結3例(11%)、ドロップアウト2名(7%)、治療休止2例(7%)となった。転院6例は引っ越しや仕事の都合による転院3例、卵子提供を踏まえた転院2例、他院で治療継続希望1例であった。終結した3例は、カウンセリング後夫婦共に治療に満足し終了1例、カウンセリングにて終了時期を再確認、治療継続後終了1例、迷っていた治療方針を夫婦で決定し、治療継続後終了した1例であった。家族以外にも治療について話せる場があると回答した妻(n=28)14名(50.0%)、養子縁組や里親制度に登録している夫婦は1組にとどまった。カウンセリングにより気持ちの整理をつけることで、納得のいく治療方針、終結時期について自ら選択してもらうことができたと考えられる。養子縁組などについては消極的な回答が多く提示する時期、内容に配慮が必要である。

14. 当科における造血器悪性腫瘍症例に対する妊孕性温存療法の現状と課題 (銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

当科で施行した造血器悪性腫瘍症例に対するがん生殖に関するカウンセリングと妊孕性温存療法の現状を調査し、課題を抽出する。2013年5月~2018年12月の期間、妊孕性温存についてカウンセリングを施行した53例のうち、造血器悪性腫瘍女性15例について後方視的に調査した。排卵誘発方法は患者の卵巢機能に応じて選択し、卵子・胚凍結はVitrification法で行った。造血器悪性腫瘍15例の内訳は、悪性リンパ腫10例、急性骨髄性白血病3例、慢性骨髄性白血病1例、キャスル病1例、5例は既に化学療法が施行されていた。卵子凍結についてカウンセリングを行った8例中、採卵を施行したものは3例であり、年齢はそれぞれ16, 25, 26歳、2例はすでに化学療法が開始され、AMH値は0.59, 0.68, 2.34ng/mlと低値であり、凍結MII卵子は4, 12, 13個であった。胚凍結についてカウンセリングを行った6例中3例が採卵を行い、年齢はそれぞれ26, 28, 30歳、AMHは0.99, 5.48, 5.67ng/ml、2例は悪性腫瘍診断時妊娠初期であったため、流産手術を施行後に排卵誘発を行った。採卵数はそれぞれ8, 8, 18個、凍結胚数は初期胚3個、胚盤胞がそれぞれ4, 5個であった。月経中に排卵誘発開始を4例、ランダムスタートを3例に施行し、カウンセリング開始から採卵までの期間の中央値はそれぞれ37 vs 15日であり、採卵数は7.5 vs 13個、ランダムスタートにおいて採卵数の低下を認めずに有意に期間を短縮することができた。結論として、造血器悪性腫瘍症例はすでに化学療法施行されている症例が多く、治療前の早急なカウンセリングが求められる。ランダムスタートにより採卵までの期間を短縮することで、治療開始前に時間的余裕のない症例でも採卵の適応を広げられる可能性がある。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	銘苺桂子: 不妊症. 日本産科婦人科内視鏡学会(編), 産婦人科内視鏡手術ガイドライン2019年版. 東京: 金原出版: 28-39, 2019.	(B)
BD19002:	銘苺桂子: 卵巢過剰刺激症候群. 鈴木秋悦/久保春海(編), 新不妊ケアABC. 東京: 医師薬出版株式会社: 161-168, 2019.	(B)
BD19003:	正本 仁: 合併症妊娠 自己免疫疾患. In: 長谷川潤一, 鈴木直編, editors. 産科グリーンノート. 東京: 中外医学社: 112-115, 2019.	(B)

原著

- OI19001: Arakaki Y, Nakasone T, Kinjyo Y, Shimoji Y, Taira Y, Nakamoto T, Wakayama A, Ooyama T, Kudaka W, Aoki Y. Surgical site infection in patients with endometrial cancer undergoing surgery. *Eur J Gynaecol Oncol* 40; 599-602, 2019. doi: 10.12892/ejgo4501.2019. (A)
- OI19002: Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, Yamamoto K, Aoki Y, Okadome M, Ushijima K, Kamiura S, Takehara K, Horie K, Tasaka N, Sonoda K, Takei Y, Aoki Y, Konnai K, Katabuchi H, Nakamura K, Ishikawa M, Watari H, Yoshida H, Matsumura N, Nakai H, Shigeta S, Takahashi F, Noda K, Yoshikawa H for MINT Study Group. Reduction in HPV16 and HPV18 prevalence among young women with low- and high-grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program: 6-year analysis of the MINT study. *Cancer Sci* Oct 9. 2019. doi:10.1111/cas.14212. (A)
- OI19003: Yamamoto M, Yoshida Y, Itani Y, Sato S, Futagami M, Sakai H, Kajiyama H, Fujimura M, Aoki Y. How do Japanese Gynecologic Oncologists choose treatment for older gynecological cancer patients?: A Japan Clinical Oncology Group survey of gynecologic oncologist. *Int J Clin Oncol* 2019. Nov 14; <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01574-z> (A)
- OI19004: Toguchi M, Iraha Y, Ito J, Makino W, Azama K, Heianna J, Ganaha F, Aoki Y, Murayama S. Uterine artery embolization for postpartum and postabortion haemorrhage: a retrospective analysis of complications, subsequent fertility, and pregnancy outcomes. *Jpn J Radiol* 2019 Dec 6. doi: 10.1007/s11604-019-00907-2. (A)
- OI19005: Sugimoto J, Schust DJ, Kinjo T, Aoki Y, Jinno Y, Kudo Y. Suppressyn localization and dynamic expression patterns in primary human tissues support a physiologic role in human placentation. *Sci Rep* 2019 Dec 20; 9 (1): 19502. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55933-x> (A)
- OD19001: 大木悠司, 正本 仁, 金城唯, 屋良奈七, 新田 迅, 金城忠嗣, 青木陽一: 先天異常児分娩例における産後うつ病自己評価の検討. *沖縄産科婦人科学会誌* 41: 29-33, 2019. (B)
- OD19002: 大山拓真, 屋宜久子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲村理恵, 仲本朋子, 浦添千晶, 久高亘, 青木陽一: 子宮頸癌の局所再発・遺残症例に対する動注化学塞栓療法 of の検討. *沖縄産科婦人科学会誌* 41: 73-78, 2019. (B)
- OD19003: 仲本朋子, 山田久子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 新垣精久, 仲村理恵, 大山拓真, 浦添千晶, 久高亘, 青木陽一: 子宮体癌 腔再発症例の検討 *沖縄産科婦人科学会誌* 41: 79-85, 2019. (B)

- OD19004: 大石杉子, 銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: 大量出血を伴う卵管妊娠に対し腹腔鏡下手術を行った4例. 沖縄産科婦人科学会雑誌 41: 35-42, 2019. (B)

症例報告

- CI19001: Kinjo T, Mekaru K, Nakada M, Nitta H, Masamoto H, Aoki Y. A case of Cornelia de Lange syndrome: difficulty in prenatal diagnosis. Case Rep Obstet Gynecol doi:10.1155/2019/4530491.e Collection, 2019. (A)
- CI19002: Miyagi M, Kinjo T, Mekaru K, Nitta H, Masamoto H, Aoki Y. Massive subchorionic thrombohematoma (Breus' mole) associated with fetal growth restriction, oligohydramnios, and intrauterine fetal death. Case Rep Obstet Gynecol doi:10.1155/2019/9510936.e Collection, 2019. (A)
- CI19003: Nakasone T, Nakamoto T, Shimoji Y, Taira Y, Aoki Y. Direct evidence for efficacy of GnRH agonist in recurrent steroid cell tumor-not otherwise specified. Gynecol Oncol Rep 29; 73-75: 2019. (A)
<https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.07.006>
- CI19004: Taira Y, Aoki Y. Tube-ovarian abscess caused by Rothia aerea. BMJ Case Rep 2019;12: e229017. doi:10.1136/bcr-2018-229017. 2019. (A)
- CI19005: Ohki Y, Yamada H, Taira Y, Kudaka W, Aoki Y. Hemothorax due to massive bleeding from the lung metastatic mole induced by methotrexate. Gynecol Oncol Rep 30 (2019) 100517, 2019. (A)
<https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.100517>.
- CI19006: Miyagi M, Mekaru K, Oishi S, Urasoe C, Akamine K, Aoki Y. Silicone Plate for the Prevention of Postoperative Adhesions in Patients with Asherman Syndrome. Case Reports in Obstetrics and Gynecology 21: 5420837, 2019. doi: 10.1155/2019/5420837. (A)
- CD19001: 金城忠嗣, 仲田みゆき, 金嶺ちひろ, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一: 両上肢の形成不全と子宮内胎児発育不全を示し, 典型的な症状であったが出生前の診断が困難であった Cornelia de Lange 症候群の1例. 産婦実録 68: 233-237, 2019. (C)
- CD19002: 金城 唯, 金城忠嗣, 大木悠司, 山田久子, 屋良奈七, 平良祐介, 浦添千晶, 新田 迅, 久高 亘, 正本 仁, 青木陽一: 帝王切開3年後の腔仮性動脈瘤. 沖縄産科婦人科学会雑誌 41: 105-110, 2019. (B)
- CD19003: 屋良奈七, 金城忠嗣, 大木悠司, 金城 唯, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一. 出生前に前置血管を診断し帝王切開を施行した1例. 沖縄産科婦人科学会雑誌 41: 97-100, 2019. (B)

総説

- RD19001: 久高 亘, 正本 仁, 青木陽一: 特集 どうする? 妊娠合併婦人科腫瘍の管理 8. 妊娠合併卵巣腫瘍 (良性腫瘍) の管理および治療について. 産科と婦人科 3: 327-331, 2019. (C)
- RD19002: 銘苺桂子: 体外受精における卵巣刺激 long 法・short 法. 臨床婦人科産科 (C)

7: 670-673, 2019.

- RD19003: 銘苺桂子: 一般不妊治療における排卵誘発. 産科と婦人科増刊号 新時代のホルモン療法マニュアル 86: 99-104, 2019. (C)
- RD19004: 伊良波裕子, 友利由佳理, 正本 仁, 松崎晶子: 産科領域の CT, MRI up date 癒着胎盤の MRI. 画像診断 39: 691-700, 2019. (C)

国際学会発表

- PI19001: Nakamoto T. Clinical outcomes of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. 71st Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Nagoya, Japan. April 12-14, 2019.
- PI19002: Toita T, Kusada T, Ariga T, Kudaka W, Maemoto H, Makino W, Ishikawa K, Heianna J, Nagai Y, Aoki Y, Murayama S. Definitive radiotherapy with low cumulative doses for uterine cervical cancer: A Japanese prospective study. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) 2019 Congress, Athens, Greece. November 2-5, 2019.
- PI19003: Taira Y, Shimoji Y, Nakasone T, Arakaki Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Keneshima I, Nishihira K, Aoki Y. Usefulness of separately evaluating lymphatic and venous vessel invasion in cervical adenocarcinoma. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) 2019 Congress, Athens, Greece. November 2-5, 2019.
- PI19004: Arakaki Y, Shimoji Y, Nakasone T, Taira Y, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Aoki Y. Sarcopenia is really prognostic factor of outcome in patients with cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy? European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) 2019 Congress, Athens, Greece. November 2-5, 2019.
- PI19005: Nakasone T, Shimoji Y, Arakaki Y, Yusuke T, Nakamoto T, Ooyama T, Kudaka W, Aoki Y. The efficacy of hysterectomy for local remnant or recurrent cervical cancer after radical radiotherapy. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) 2019 Congress, Athens, Greece. November 2-5, 2019.
- PI19006: Mearu K, Oishi S, Miyagi M, Aoki Y. FERTILITY PRESERVATION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER. The 6th World Congress of the International Society for Fertility Preservation. New York, November 14-16, 2019.
- PI19007: Yui Kinjo. Vaginal artery pseudoaneurysm three years after cesarean section: A case report. 71st Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Nagoya, Japan. April 12-14, 2019.

国内学会発表

- PD19001: 銘苺桂子. チーム医療が支える女性外科医のワークライフバランス. 沖縄泌尿器科学会 平成 31 年 1 月 19 日 琉球大学医学部附属病院.
- PD19002: 銘苺桂子. ホルモンの基礎知識 知っているといい! みんなの更年期. 沖縄女性財団第 2 回健康講座 那覇 平成 31 年 1 月 26 日.

- PD19003: 銘苺桂子. 沖縄県での女性医師支援と働き方改革. 平成 30 年度「拡大医療改革委員会」兼「産婦人科医療改革」公開フォーラム 東京 平成 31 年 1 月 27 日.
- PD19004: 久高亘. 当科における開腹手術下でのアドスプレー使用経験. 沖縄産婦人科手術手技セミナー2019 那覇 平成 31 年 2 月 1 日.
- PD19005: 赤嶺こずえ. 当科における腹腔鏡下手術での癒着防止材の使用経験. 沖縄産婦人科手術手技セミナー2019 那覇 平成 31 年 2 月 1 日.
- PD19006: 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当科における子宮頸癌合併妊娠の管理と子宮温存が可能であった症例についての検討. 日本がん・生殖医療学会 岐阜 平成 31 年 2 月 8 日.
- PD19007: 大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 乳癌症例に対しアロマターゼ阻害薬併用調節卵巣刺激を施行し卵巣過剰刺激症候群を発症した多嚢胞性卵巣症候群の 2 例. 日本がん・生殖医療学会 岐阜 平成 31 年 2 月 8 日.
- PD19008: 宜保敬也, 銘苺桂子, 大石杉子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当科における若年がん患者に対する精子凍結保存の現状について. 日本がん・生殖医療学会 岐阜 平成 31 年 2 月 8 日.
- PD19009: 宜保敬也, 銘苺桂子, 大石杉子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 小児がん患者に対する妊孕性温存療法として卵巣凍結を施行した一例. 日本がん・生殖医療学会 岐阜 平成 31 年 2 月 8 日.
- PD19010: 銘苺桂子. おとなになるまでに知っておきたい女性のカラダと健康のこと. 女性の健康に関する講師派遣プロジェクト かがやきスクール 嘉手納高校 平成 31 年 2 月 14 日.
- PD19011: 青木陽一. 琉球大学の子宮頸癌治療戦略 第 140 回鹿児島産科婦人科学会 鹿児島 平成 31 年 2 月 16 日.
- PD19012: 金城忠嗣, 金城 唯, 屋良奈七, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一. 帝王切開で子宮切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化を防げるか. 第 41 回日本産婦人科手術学会 東京 平成 31 年 2 月 2 日～3 日.
- PD19013: 久高 亘. 卵巣癌の分子標的療法. HBOC Scientific Exchange Seminar 2019 in Okinawa 那覇 平成 31 年 3 月 8 日.
- PD19014: 銘苺桂子. 人生 100 年時代に知っておくべきこと～女性ホルモンと更年期～. 女性の健康週間市民公開講座 那覇 平成 31 年 3 月 9 日.
- PD19015: 大山拓真, 金嶺ちひろ, 下地裕子, 平良祐介, 新垣精久, 若山明彦, 久高亘, 青木陽一. 稀少部位子宮内膜症悪性転化の 1 例. 子宮内膜症サミット～DIE/子宮腺筋症術後妊娠からラパロの限界を考える～ 那覇 平成 31 年 3 月 16 日～17 日.
- PD19016: 銘苺桂子. 深部子宮内膜症はどこまで剥離すべきか～不妊症、妊娠転機、癌化の面から～. 子宮内膜症サミット～DIE/子宮腺筋症術後妊娠からラパロの限界を考える～ 那覇 平成 31 年 3 月 16 日～17 日.
- PD19017: 大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 子宮頸部に発生した嚢胞性子宮腺筋症の一例. 子宮内膜症サミット～

- DIE/子宮腺筋症術後妊娠からラパロの限界を考える～ 那覇 平成 31 年 3 月 16 日～17 日.
- PD19018: 高江洲朋子, 金城 唯, 屋良奈七, 新田 迅, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一. 膀胱臍瘻を合併していた胎児臍帯ヘルニアの 1 例. 第 48 回沖繩産科婦人科学会学術集会 南風原 平成 31 年 3 月 23 日.
- PD19019: 金城忠嗣, 金城 唯, 屋良奈七, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一. 帝王切開で子宮切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化を防げるか. 第 48 回沖繩産科婦人科学会学術集会 南風原 平成 31 年 3 月 23 日.
- PD19020: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当科における若年がん患者に対する精子凍結保存の現状について. 第 48 回沖繩産科婦人科学会学術集会 南風原 平成 31 年 3 月 23 日.
- PD19021: 下地裕子, [銘苺桂子](#), [大石杉子](#), [浦添千晶](#), [赤嶺こずえ](#), [青木 陽一](#). 帝王切開癒痕部症候群に対して腹腔鏡下癒痕部修復術を行った一例. 第 15 回九州産婦人科内視鏡手術研究会 福岡 平成 31 年 4 月 6 日.
- PD19022: 浦添千晶, [銘苺桂子](#), [大石杉子](#), [浦添千晶](#), [赤嶺こずえ](#), [青木 陽一](#). 卵管間質部妊娠に対する腹腔鏡下術後に短期間で自然妊娠成立し、切迫子宮破裂兆候を認めるも生児を獲得した一例. 第 15 回九州産婦人科内視鏡手術研究会 福岡 平成 31 年 4 月 6 日.
- PD19023: 大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 子宮頸部に発生した嚢胞性子宮腺筋症の一例. 第 15 回九州産婦人科内視鏡手術研究会 福岡 平成 31 年 4 月 6 日.
- PD19024: 銘苺桂子, [大石 杉子](#), 宮城真帆, [浦添 千晶](#), [赤嶺 こずえ](#), [青木 陽一](#). 完全型アンドロゲン不応症に Gartner 嚢胞を合併した一例 第 76 回九州・沖繩生殖医学会 福岡 平成 31 年 4 月 7 日.
- PD19025: 赤嶺こずえ, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 銘苺桂子, 青木陽一. 小児がん患者に対する妊孕性温存療法として卵巢凍結を施行した一例. 第 76 回九州・沖繩生殖医学会 福岡 平成 31 年 4 月 7 日.
- PD19026: [大石杉子](#), 銘苺桂子, 宮城真帆, [浦添千晶](#), [赤嶺こずえ](#), [青木 陽一](#). 乳癌症例に対しアロマターゼ阻害薬併用調節卵巢刺激を施行し卵巢過剰刺激症候群を発症した多嚢胞性卵巢症候群の 2 例. 第 76 回九州・沖繩生殖医学会福岡 平成 31 年 4 月 7 日.
- PD19027: 大山拓真, 屋宜久子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲村理恵, 仲本朋子, 浦添千晶, 久高 亘, 青木陽一. 局所遺残, 再発子宮頸癌に対する動注化学塞栓療法の検討. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日～14 日.
- PD19028: 仲宗根忠栄, 山田久子, 下地裕子, 平良祐介, 新垣精久, 仲村理恵, 仲本朋子, 浦添千晶, 久高 亘, 青木陽一. 子宮頸癌に対して根治的放射線治療後の局所遺残, 再発例に対する子宮摘出術の検討. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日～14 日.
- PD19029: 平良祐介, 屋宜久子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲村理恵, 仲本朋子, 浦添千晶, 久高 亘, 青木陽一. 子宮頸部腺癌におけるリンパ管侵襲お

- よび静脈侵襲と再発様式や予後との関連について. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日～14 日.
- PD19030: 長井 裕, 三上幹男, 武隈宗孝, 喜多川 亮, 長尾昌二, 戸澤晃子, 西尾 真, 小林栄仁, 生水真紀夫, 宮城悦子, 横田治重, 笠松由佳, 青木陽一, 岩瀬春子, 山口 聡, 苛原 稔, 横山正俊, 八重樫伸生, 増山 寿, 竹原和宏, 中村俊昭, 青木大輔, 早瀬良二, 中村和人, 田畑 務, 上浦祥司, 岩佐尚美, 平澤 猛, 杉野法広, 塩沢丹里, 小林 浩, 松元 隆, 森重健一郎, 北 正人, 板持広明, 菊池 朗, 杉浦真弓, 藤原葉一郎, 徳山 治, 大石徹郎, 小林裕明, 渡利英道, 水野美香, 吉田好雄, 村上文洋, 高橋慶行, 横井 猛, 檜原久司, 小寺宏平, 横山良仁, 沖 明典, 中西慶喜, 水之江知哉, 杉山 徹. 子宮頸部腺癌に対する同時化学放射線療法に関する多施設共同調査研究. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日～14 日.
- PD19031: 二神真行, 飯野香理, ルイズ横田奈朋, 徳永英樹, 戸澤晃子, 横山良仁, 鈴木史朗, 永沢崇幸, 藤村正樹, 吉田好雄, 青木陽一. 婦人科がん死亡症例に関する詳細調査 終末期における化学療法継続性の可否を判断する根拠の確立を目指して JGOG9002S の検討結果(第一報). 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日～14 日.
- PD19032: 大木悠司, 正本 仁, 金城 唯, 屋良奈七, 新田 迅, 金城忠嗣, 青木陽一. 先天異常児分娩例におけるエジンバラ産後うつ病自己評価の検討. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日～14 日.
- PD19033: Kinjo Y, Nitta H, Kinjo T, Masamoto H, Aoki Y. Vaginal artery pseudoaneurysm three years after cesarean section: A case report. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 International Session 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日～14 日.
- PD19034: 宮城真帆, 銘苅桂子, 大木悠司, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当科の AMH 低値症例の IVF 治療成績の検討. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会名古屋 平成 31 年 4 月 12 日～14 日.
- PD19035: 銘苅桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 金城忠嗣, 久高 亘, 正本仁, 青木陽一. 当科における子宮頸癌合併妊娠の管理と予後・妊孕性温存についての検討. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日～14 日.
- PD19036: 大石杉子, 銘苅桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 体外受精後妊娠と後期流産の関連について. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日～14 日.
- PD19037: 赤嶺こずえ, 銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 青木陽一. 肥満は血清 AMH に影響するか? 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日～14 日.
- PD19038: 青木陽一. 琉球大学の子宮頸癌治療戦略. 島根産科婦人科学会 出雲 平成 31 年 4 月 21 日.
- PD19039: 青木陽一. 県民のための公開講座 子宮頸がんからあなたをまもる. 那覇 令和元年 5 月 11 日.
- PD19040: 新垣精久, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 仲本朋子, 大山拓真, 久高

- 亘, 青木陽一. 子宮体癌に対する腹腔鏡下手術患者における脂肪測定での手術難易度評価. 第76回九州連合産科婦人科学会学術講演会 福岡 令和元年5月18日～19日.
- PD19041: 大山拓真, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一. 再発卵巣癌, 卵管癌, 腹膜癌に対するリポゾーマルドキソルピシンについての検討. 第76回九州連合産科婦人科学会学術講演会 福岡 令和元年5月18日～19日.
- PD19042: 新田 迅, 金城 唯, 屋良奈七, 金城淑乃, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一. 出生前に茎捻転が疑われた胎児卵巣嚢胞の1例. 第76回九州連合産科婦人科学会学術講演会 福岡 令和元年5月18日～19日.
- PD19043: 金城淑乃, 正本 仁, 金城 唯, 屋良奈七, 新田 迅, 金城忠嗣, 青木陽一. 向精神薬、抗てんかん薬服用妊婦の出生児において授乳が薬物離脱症状発現に与える影響について. 第76回九州連合産科婦人科学会学術講演会 福岡 令和元年5月18日～19日.
- PD19044: 仲宗根忠栄, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 大山拓真, 久高亘, 青木陽一. エストロゲン産生を示した卵巣境界悪性明細胞腫瘍の1例. 第127回沖縄県医師会医学会 南風原 令和元年6月9日.
- PD19045: 新田 迅, 仲田みゆき, 屋宜久子, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一, 當山真紀, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀. EXITで救命し得た胎児巨大リンパ管腫の1例. 第127回沖縄県医師会医学会 南風原 令和元年6月9日.
- PD19046: 青木陽一. 琉球大学の子宮頸癌治療戦略. 三重産科婦人科学会・医会生涯教育セミナー 津 令和元年6月13日.
- PD19047: 久高 亘, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 大山拓真, 青木陽一. ミニワークショップ 妊娠中の広汎子宮頸部摘出術 妊娠中の腹式広汎性子宮頸部摘出術 ～3症例の経験を通して～. 第61回日本婦人科腫瘍学会 新潟 令和元年7月4日～6日.
- PD19048: 大山拓真, 山田久子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高 亘, 青木陽一. 当科における子宮頸部細胞診 AGC 症例の検討. 第61回日本婦人科腫瘍学会 新潟 令和元年7月4日～6日.
- PD19049: 仲宗根忠栄, 山田久子, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 大山拓真, 久高 亘, 青木陽一. 子宮頸癌に対して卵巣温存広汎子宮全摘術を行った症例の予後及び卵巣機能. 第61回日本婦人科腫瘍学会 新潟 令和元年7月4日～6日.
- PD19050: 下地裕子, 山田久子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 大山拓真, 久高 亘, 青木陽一. 卵巣成熟嚢胞奇形腫に合併した卵巣カルチノイドの2症例. 第61回日本婦人科腫瘍学会 新潟 令和元年7月4日～6日.
- PD19051: 金城淑乃, 正本 仁, 金城 唯, 金城淑乃, 新田 迅, 金城忠嗣, 青木陽一. 向精神薬、てんかん薬服用妊婦の出生児において授乳が薬物離脱症状発現に与える影響について. 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会 松本 令和元年7月13日～15日.

- PD19052: 金城忠嗣, 金城 唯, 金城淑乃, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一. MRI が診断に有用であった前置血管の1例. 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会 松本 令和元年7月13日～15日.
- PD19053: 高江洲朋子, 正本 仁, 金城 唯, 金城淑乃, 新田 迅, 金城忠嗣, 青木陽一. 膀胱臍瘻を合併していた胎児臍帯ヘルニアの1例. 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会 松本 令和元年7月13日～15日.
- PD19054: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当科における妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の現状について 第37回日本受精着床学会 東京 令和元年8月1日～2日.
- PD19055: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当院の体外受精コーディネイトによるカウンセリング実施結果について. 第37回日本受精着床学会 東京 令和元年8月1日～2日.
- PD19056: 銘苺桂子. 厚労省通知 ～医師の研鑽に係る労働時間の考え方について～. 沖縄レジデントデイ 西原 令和元年8月18日.
- PD19057: 銘苺桂子. 女性特有の疾患～女性ホルモンはもろ刃の剣～. 女性疾患フォーラム 那覇 令和元年9月10日.
- PD19058: 大山拓真, 銘苺桂子, 赤嶺こずえ, 下地裕子, 平良祐介, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高 亘, 青木陽一. 腫瘍径2cm以下の子宮頸癌IB1期に対する腹腔鏡下準広汎子宮全摘術の検討. 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 京都 令和元年9月12日～14日.
- PD19059: 平良祐介, 銘苺桂子, 下地裕子, 新垣精久, 大山拓真, 青木陽一. 子宮頸癌IB1期に対して腹腔鏡下準広汎子宮頸部摘出術を施行した一例. 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 京都 令和元年9月12日～14日.
- PD19060: 大石杉子, 銘苺桂子, 宮城真帆, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 子宮頸部に発生した**囊胞性子宮腺筋症の一例**. 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 京都 令和元年9月12日～14日.
- PD19061: 銘苺桂子, 平良祐介, 大石杉子, 宮城真帆, 大山拓真, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 久高 亘, 青木陽一. 腹腔鏡下準広汎子宮全摘術におけるガットクランパーの使用経験～cancer cell spillage 予防のための工夫～. 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 京都 令和元年9月12日～14日.
- PD19062: 浦添千晶, 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 卵管間質部妊娠に対する腹腔鏡下術後に短期間で自然妊娠成立し, 切迫子宮破裂兆候を認めるも生児を獲得した一例. 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 京都 令和元年9月12日. ～14日.
- PD19063: 銘苺桂子. 小児の妊孕性温存療法. 西日本小児血液・免疫・腫瘍研究会 小児血液・がんセミナーin 沖縄 宜野湾市 令和元年9月22日.
- PD19064: 仲田みゆき, 大久保鋭子, 諸見里秀彦, 島袋美奈子, 比村美代子, 城間 肇, 大城雄亮. 抗NMDA受容体抗体脳炎に成熟奇形腫を合併した1例. 第49回沖縄産科婦人科学会学術集会 南風原 令和元年9月29日.
- PD19065: 宮崎尚子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高 亘, 青木陽一. 当院における侵入奇胎の検討. 第49回沖縄産科婦人科学会学術集会 南風原 令和元年9月29日.

- PD19066: 大木悠司, 宮城美幸, 福田奈尾子, 池宮城梢, 當間 敬, 渡嘉敷みどり. 当院で診断, 治療を行った子宮体癌の傾向. 第 49 回沖繩産科婦人科学会学術集会 南風原 令和元年 9 月 29 日.
- PD19067: 柱本 真, 新垣精久, 仲本朋子, 宮崎尚子, 宮城美紀, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 大山拓真, 久高 亘, 青木陽一. 当院の卵巣腫瘍における ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) の有用性の検討. 第 49 回沖繩産科婦人科学会学術集会 南風原 令和元年 9 月 29 日.
- PD19068: 渡部俊陽, 金城忠嗣, 井坂亮司, 高江洲朋子, 金城 唯, 金城淑乃, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一, 金城達也. 妊娠 33 週に発生した S 状結腸軸捻転の 1 例. 第 49 回沖繩産科婦人科学会学術集会. 南風原 令和元年 9 月 29 日.
- PD19069: 井坂亮司, 新田 迅, 金城 唯, 金城淑乃, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一. 当科における高齢妊娠の検討. 第 49 回沖繩産科婦人科学会学術集会 南風原 令和元年 9 月 29 日.
- PD19070: 高江洲朋子, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 宮城真帆, 浦添千晶, 銘苺桂子, 青木陽一. リンパ種に対する骨髄移植前に卵子凍結を行い, 寛解後に胚移植に至った症例. 第 49 回沖繩産科婦人科学会学術集会 南風原 令和元年 9 月 29 日.
- PD19071: 喜舎場千裕, 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 子宮内膜症患者の IVF 治療成績についての検討. 第 49 回沖繩産科婦人科学会学術集会 南風原 令和元年 9 月 29 日.
- PD19072: 銘苺桂子. ラパロの魅力とキャリア形成. 第 10 回神奈川若手産婦人科医の会勉強会 川崎 令和元年 10 月 14 日.
- PD19073: 青木陽一. 特別講演 琉球大学の子宮頸癌治療戦略 第 183 回新潟産科婦人科集談会 新潟 令和元年 10 月 19 日.
- PD19074: 平良祐介, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 大山拓真, 久高 亘, 青木陽一. 当科で経験した子宮体部脱分化癌 2 症例. 第 57 回日本癌治療学会 福岡 令和元年 10 月 24 日~26 日.
- PD19075: 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 大山拓真, 久高 亘, 青木陽一. 子宮頸癌に対する放射線療法の外来/入院治療の比較. 第 57 回日本癌治療学会 福岡 令和元年 10 月 24 日~26 日.
- PD19076: 銘苺桂子. 小児・AYA 世代がん患者における妊孕性温存療法とその後~周産期予後も含めて~. 第 4 回 ART Round Table Discussion 東京 令和元年 10 月 26 日.
- PD19077: [赤嶺こずえ](#), [銘苺桂子](#), [宜保敬也](#), [長田千夏](#), [大石杉子](#), [宮城真帆](#), [青木陽一](#). 帯下異常を有する OHVIRA 症候群に対し膣中隔切除術を施行した 2 例. 第 64 回日本生殖医学会学術講演会 神戸 令和元年 11 月 7 日~11 月 9 日.
- PD19078: [銘苺桂子](#), [宜保敬也](#), [長田千夏](#), [大石杉子](#), [宮城真帆](#), 赤嶺こずえ, [青木陽一](#). 乳がん患者に対する妊孕性温存療法の問題点. 第 64 回日本生殖医学会学術講演会 神戸 令和元年 11 月 7 日~11 月 9 日.

- PD19079: 大石杉子, [銘苺 桂子](#), [宜保敬也](#), [長田千夏](#), [宮城真帆](#), [青木陽一](#). 体外受精による妊娠は後期流産のリスク因子か? 第 64 回日本生殖医学会学術講演会 神戸 令和元年 11 月 7 日～11 月 9 日.
- PD19080: 宮城真帆, 銘苺桂子, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一 COS 症例の ART 成績と周産期予後の検討. 第 64 回日本生殖医学会学術講演会 神戸 令和元年 11 月 7 日～11 月 9 日.
- PD19081: 銘苺桂子. 正解のない子宮内膜症をどうみるか ～生殖医療専門医とラパロスコピストとしての視点から～. 第 11 回三重県生殖・内分泌研究会 三重 令和元年 11 月 28 日.
- PD19082: 新垣精久, 井坂亮司, 高江洲朋子, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 仲本朋子, 大山拓真, 久高 亘, 有賀拓郎, 前原博樹, 久木田一郎, 青木陽一. 再発子宮頸癌に対して組織内照射後に局所壊死を来したが, 高気圧酸素療法が著効した 1 例. 第 128 回沖縄県医師会医学会 南風原 令和元年 12 月 8 日.
- PD19083: 青木陽一. 特別講演 婦人科がん領域の予防, 手術, 薬物療法, 最近の話題から ～婦人科がん関連血栓症 当科症例での検討も含めて～. がん診療のトータルマネジメントを考える会 仙台 令和元年 12 月 13 日.

A. 研究課題の概要

当該講座ではウイルスや細菌といった感染病原体を原因とする「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」の発症・進展機構の解明に取り組んでいる。微生物関連疾患の特殊性を活用し、最終的には「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」に共通の発症機構を解明したいと考えている。「細胞」を用いて *in vitro* で示した結果を「動物」や「ヒト」でも確認・検証し、よりインパクトの強い研究を目指している。「研究を通じて、人類の幸福と福祉に貢献する」ために、悪性腫瘍の発症予防・治療薬や抗ウイルス薬の開発に取り組んでいる。それら候補薬の中には、低分子化合物に加えて、沖縄県産の天然資源も含まれており、産学官共同事業としての展開を目指し、特許取得も行っている。

1. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 研究

現在、HTLV-1 感染者は全国に 80 万人存在すると試算されており、60 年以上の潜伏期間を経て 5% の感染者が予後不良の成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症する。毎年 1,000 名を超える方が全国で亡くなられており、沖縄県でも毎年 80 名の死亡が確認されている。ATL の制圧を沖縄県の医療上の重点課題と捉え、発がんや多臓器浸潤などの特徴的病態の分子機構の解明を基にした治療法や発症予防法の確立を目指している。

a. 発がん機構

HTLV-1 は CD4 陽性 T 細胞に感染し、ウイルスタンパク質 Tax が形質転換を誘導後、ATL を発症させるが、その発がん機構の全貌ははまだ解明されていない。また、多くの ATL 細胞は *tax* 遺伝子の変異や *tax* のプロモーターの欠失、メチル化により、*tax* 遺伝子の発現を欠く。転写因子 NF- κ B や AP-1 は ATL の発症や進展に重要な細胞内シグナル分子であり、核内で転写因子結合配列をそのプロモーター領域に含む遺伝子の発現を制御している。インポーチン (IMP) α/β は二量体を形成し、転写因子の核移行に関与する因子である。HTLV-1 感染 T 細胞株では IMP β 1 の発現が亢進しており、健康人末梢血単核球 (PBMC) に HTLV-1 を感染させると、その発現が増強した。IMP β 1 遺伝子のノックダウンは細胞増殖を抑制し、c-

myc や *cyclin D1/C2* の発現を阻害した。IMP β 1 阻害剤インポーチンズルや IMP α/β 1 阻害剤イベルメクチンは、NF- κ B や AP-1 の核移行を阻害し、標的遺伝子である細胞周期関連タンパク質 (*cyclin D1/D2/E*, *CDK2/4/6*, *c-Myc*) やアポトーシス阻害タンパク質 (*survivin*, *c-IAP1/2*, *XIAP*, *Bcl-xL*) の発現を抑制した。その結果、細胞周期を G1 期で停止させ、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに ATL モデルマウスでもイベルメクチンの抗 ATL 効果が認められた。IMP が ATL の新規治療標的分子であることが明らかとなり、ATL で合併の見られる糞線虫症の治療薬イベルメクチンが直接的な抗腫瘍効果を有するという興味深い結果が得られた (論文投稿中)。

腫瘍抑制因子や細胞成長因子を核から細胞質へ搬出するタンパク質であるエクスポーチン (XPO) も多くの腫瘍細胞で過剰発現や機能不全を起こしていることが知られている。XPO 阻害剤 KPT-330 は多発性骨髄腫や非ホジキンリンパ腫を対象に臨床試験が実施されているが、KPT-330 は HTLV-1 感染 T 細胞株の細胞生存率を抑制した。現在、その分子機構について解析を行っており、マウスを用いて抗 ATL 効果も検証する予定である。

転写因子はタンパク質の翻訳後修飾であるユビキチン化に加え、SUMO 化・脱 SUMO 化により制御されている。SUMO はタンパク質安定性、タンパク質間相互作用、細胞核-細胞質の輸送や転写制御に作用する。SUMO 化は可逆的反応であり、SENP と呼ばれる脱 SUMO 化酵素によりタンパク質から除去される。SENP ファミリーの一つ、SENP1 の HTLV-1 感染 T 細胞株での過剰発現を見出した。健康人 PBMC に HTLV-1 を感染させると SENP1 の発現が誘導された。SENP1 阻害剤の momordin 1c (Mc) は感染 T 細胞株の SENP1 の発現を抑制し、細胞生存率を時間・濃度依存性に阻害した。Mc はカスパーゼ依存性アポトーシスと G1 期での細胞周期停止を誘導した。さらに、Mc は NF- κ B, AP-1, STAT5 の DNA 結合を阻害した。NF- κ B や AP-1 シグナルの阻害は、I κ B α のリン酸化や JunD 発現の抑制によるものであった。これらの生存シグナルに制御され、G1 期から S 期への移行に重要な *cyclin D2* や抗アポトーシス

タンパク質(c-IAP1/2, XIAP, survivin, Bcl-xL, Mcl-1)の発現をMcは抑制し、アポトーシス促進性タンパク質(Bax, Bak)の発現を増強した。

パラカスパーゼ MALT1 とアダプタータンパク質 BCL10 は MALT リンパ腫から単離された遺伝子であり、CARD11 と複合体(CBM 複合体)を形成し、T 細胞(TCR)やB 細胞受容体(BCR)からのNF- κ B 活性化を誘導する。抗原受容体刺激により活性化されたPKC θ やPKC β はCARD11 をリン酸化する。CARD11 はMALT1 とBCL10, TAK1 及びIKK 複合体を引き寄せる。TAK1 はIKK β を活性化し、その結果、I κ B α のリン酸化と分解が促進し、細胞質でI κ B α と結合していたNF- κ B は核へと移行し、転写因子として機能する。ATL ではTCR/BCR-NF- κ B シグナルに関連するPKC β やCARD11 に活性型変異が集積している。健常人PBMC や非感染T 細胞株、Tax を発現するHTLV-1 形質転換T 細胞株と比べて、Tax 非発現のATL 由来T 細胞株でMALT1 は強く発現していた。MALT1 遺伝子のノックダウンは細胞増殖を抑制した。MALT1 阻害剤MI-2 はMALT1 の標的タンパク質CYLD の切断を抑制し、細胞の増殖・生存を阻害した。MI-2 処理により、G1 期での細胞周期停止、カスパーゼ3/8/9 の活性化、アポトーシスの誘導が観察された。また、pRb の脱リン酸化や細胞周期関連タンパク質(CDK2/4/6, cyclin D2/E, c-Myc)及びアポトーシス阻害タンパク質(Bcl-xL, survivin, XIAP, c-IAP1/2)の発現抑制が観察された。シグナル伝達経路に関しては、MI-2 処理により、IKK α/β , I κ B α , NF- κ B の脱リン酸化やNF- κ B のDNA 結合の阻害も認められた。MALT1 はTax を発現していないATL 細胞におけるNF- κ B 活性化に関与しており、新規治療標的となり得ることが示唆された(第6回日本HTLV-1 学会学術集会・第81回日本血液学会学術集会発表, 論文投稿中)。

ムチンはコアタンパク質(MUC)が、糖鎖により修飾されてきた巨大分子であり、MUC をコードする遺伝子は20 数種が同定されている。ムチンは分泌型と膜結合型に分類され、前者は粘膜層を構成し、保護作用を担う。一方、後者に属するMUC1 は上皮性癌で発現が増加している。MUC1 阻害剤GO-203 をHTLV-1 感染T 細胞株に作用させたところ、濃度依存性の細胞生存率の低下を観察した。今後、膜結合型MCU のHTLV-1 感染T 細胞株での発現を検討し、その発現制御機構やATL の発症・進展における役割を明らかにし、治療標的の可能性についても検討する予定である。

その他、発がんに関与する分子として、HTLV-1 感染T 細胞株におけるbZip 型転写因子ATF-3 やLIM ドメイン及びホメオドメインを有する転写因子ISL-1 の選択的発現を確認した。Tax がATF-3 やISL-1 の発現を誘導することを見出しており、その発現制御機構を解析している。またATF-3 の遺伝子ノックダウンは感染T 細胞株の増殖を抑制し、ISL-1 を非感染T 細胞株に過剰発現させると増殖が促進した。以上の結果から、ATF-3 やISL-1 も治療標的の候補と考えられた。

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 にある二つのNF- κ B 結合配列のうち、-62/-52 bp のNF- κ B 結合配列がTax 応答領域であった。

c. ATL のバイオマーカーの探索

CD150 は麻疹ウイルスレセプターであり、未熟胸腺細胞、成熟樹状細胞、活性化T 細胞、B 細胞、単球などの免疫系細胞に発現している。HTLV-1 感染T 細胞株の一部でRT-PCR 法や抗体を用いたフローサイトメトリー法にてCD150 の発現が確認できた。また、Tax によりCD150 の誘導も認められた。現在、発現制御機構や発現意義に関して検討を行っている。

2. バーキットリンパ腫(BL)及びホジキンリンパ腫(HL)の発症機構

CCL20 は種々の免疫担当細胞を動員し、感染防御や腫瘍免疫、発がんへの関与が知られているケモカインである。HL のリンパ節にCCL20 の発現が見られたため、その発現制御機構について解析している。TNF レセプターファミリーに属するCD30 のシグナルは細胞増殖から細胞死に至る多様な作用をもたらす。HL ではリガンドCD30L に依存せず、CD30 過剰発現が自己活性化を起こしてNF- κ B を活性化することが知られている。CD30 はC

末端の TRAF 結合領域を介して、NIK/IKK/NF- κ B を活性化し、CCL20 遺伝子のプロモーターを活性化した(論文準備中)。

また、HL 細胞は転写因子 ATF-3 を過剰発現しており、ATF-3 は細胞増殖にも関与しているが、HL における ATF-3 の発現制御機構はいまだ不明である。CD30 が ATF-3 の発現を ATF/CRE 配列を介して誘導することを見出し、解析を進めている。また BL 細胞株や BL リンパ節における ATF-3 の過剰発現も見出し、その発現制御機構や機能について解析中である。

カベオラの主要構成タンパク質として同定されたカベオリン-1 は scaffolding domain を介してさまざまなシグナル伝達分子と結合し、細胞増殖などの機能制御を行っている。HL 細胞株や HL リンパ節ではカベオリン-1 が高発現しているが、BL ではそのような現象がみられないことを見出した。CD30 は NF- κ B の活性化を介してカベオリン-1 遺伝子の転写を活性化することを確認しており、カベオリン-1 の発現制御機構や機能について詳細な解析を行っている。

3. 白血病・悪性リンパ腫の発症予防法並びに新規治療薬の開発

ATL や BL, HL に加えて、難治性のカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染原発性体腔液性リンパ腫(PEL)も含めて白血病・悪性リンパ腫の発症予防法や治療薬の開発を行っている。

細胞分裂期に発現が亢進し、細胞周期依存的に活性化される PBK/TOPK (PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase) は、HL や PEL 細胞株で発現やリン酸化が亢進しており、PBK/TOPK をリン酸化する CDK1/cyclin B1 の発現も増強していた。PBK/TOPK 阻害剤 HI-TOPK-032 は HTLV-1 感染 T 細胞株で認められたように、HL 細胞株や PEL 細胞株の PBK/TOPK の基質として知られる PTEN, その下流に位置する AKT や IKK α / β , I κ B α の脱リン酸化や AP-1 ファミリータンパク質 JunB, JunD の発現低下を誘導した。さらに、インターフェロン(IFN)誘導遺伝子である IFIT1-3 の発現を誘導した。このように、HI-TOPK-032 は PI3K-AKT, NF- κ B, AP-1, IFN シグナルに作用し、G1 期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。PEL モデルマウスでも HI-TOPK-032 は抗腫瘍効果を認めた。

また、転写因子の核移行に重要な IMP β 1 についても

HTLV-1 感染 T 細胞株と同様に PEL 細胞株での発現増強を見出し、インポータブルとイベルメクチンの *in vitro* 及び *in vivo* での抗腫瘍効果を検証した(第 67 回日本ウイルス学会学術集会発表)。

シグナル伝達阻害剤は単剤での使用は限局的であるが、2 剤の併用は殺細胞効果の相乗作用をもたらす。これまで PI3K-AKT-mTOR シグナルが ATL の発症・進展に関与することを見出し、PI3K/mTOR 二重阻害剤 BEZ235 が PI3K 阻害剤 BKM120 や mTOR 阻害剤 RAD001 単剤に比べて、より抗 ATL 効果が強いことを既に発表した。BEZ235 の抗 BL 効果についても認めており、現在その分子機構を解析中である。

また、チロシンキナーゼ SYK/JAK 二重阻害剤 cerdulatinib の抗 ATL 効果についても発表しており、抗 HL 効果や抗 PEL 効果についても検証中である。

PI3K/ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の二重阻害剤 CUDC-907 についても抗 ATL 効果や抗 PEL 効果を検証中である。HTLV-1 感染 T 細胞株や PEL 細胞株において、PI3K 阻害剤と HDAC 阻害剤の併用は相乗的な殺細胞効果を示し、CUDC-907 は PI3K や HDAC 阻害剤の単剤使用よりも強い細胞傷害活性を示した。CUDC-907 は HDAC 阻害の結果、HSP90 を不活化し、さらに PI3K を阻害することで AKT, NF- κ B, AP-1 シグナルを強く抑制した。その結果、アポトーシス阻害タンパク質(Bcl-xL, Bcl-2, Mcl-1, XIAP, survivin, c-IAP1/2)や細胞周期進行タンパク質(cyclin D1/D2, CDK4/6, c-Myc, リン酸化 pRb)の発現を抑制した。さらに、細胞周期停止タンパク質(p21)やアポトーシス誘導タンパク質(Bax, Bak)の発現を増強した。最終的には DNA 損傷を引き起こし、細胞周期を G1 期で停止させ、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した(第 78 回日本癌学会学術総会発表, 論文投稿中)。

その他、白血病・悪性リンパ腫の新規治療標的候補として、NF- κ B 活性を制御するリン酸化タンパク質 NIK や PKC β , BCL-6 タンパク質, ドパミン受容体, アセチル化ヒストンを認識し、転写因子の動員を介して遺伝子の転写を調節する BET タンパク質, 熱ショック転写因子 HSF1, ユビキチンリガーゼの活性を制御する NEDD8 活性化酵素 NAE を見出し、阻害剤の抗腫瘍効果を検証中である。

キク科ヨモギ属の植物から分離されたアルテミシエンとその誘導體アルテスネイト(ART)は、マラリアの治療

薬として使用されているが、抗腫瘍効果も報告されている。ART は非感染 T 細胞株や健康人 PBMC と比べて、強力に感染 T 細胞株の増殖/生存を阻害した。G1 期あるいは G2/M 期での細胞周期停止、カスパーゼ 3/8/9 の活性化、アポトーシスの誘導が観察され、ROS の発生と DNA 損傷を検出する H2AX の活性化も見られた。ROS スカベンジャーや鉄キレート剤、ネクロトーシス、フェロトーシス阻害剤により ART の殺細胞効果は部分的に抑制された。細胞周期関連タンパク質 (CDK1/2/4/6, cyclin B1/D2/E, c-Myc) やアポトーシス阻害タンパク質 (Bcl-xL, Bcl-2, Mcl-1, survivin, XIAP, c-IAP1/2) の発現抑制やアポトーシス誘導タンパク質 (Bak) の発現誘導が観察され、IKK α/β , I κ B α の脱リン酸化や JunB/JunD の発現抑制、NF- κ B や AP-1 の DNA 結合の阻害も認められた。In vivo でも ART は重篤な副作用を認めず、抗腫瘍効果を発揮し、組織学的にアポトーシスの誘導が見られた (Ishikawa and Mori. Eur J Pharmacol, in press)。ART の抗 PEL 効果も in vitro 及び in vivo で検証した (論文準備中)。

ATL の発症には長期の潜伏期間を要するため、発症予防も重要である。しかしながら、確立された発症予防法はない。予防には経口の天然物質が適切であるという考えのもと、抗 ATL 効果や抗 PEL 効果を検証し、細胞生存シグナルに及ぼす影響も解析している。ミリン科アガディエラ属紅藻抽出物について、選択的な抗 ATL 効果や抗 PEL 効果を認めた。本抽出物は光合成色素タンパク質の一種である赤色のフィコエリスリン (タンパク質とフィコエリスロピリン色素の共有結合体) を含むが、水抽出物の方が熱水抽出物やサーモライシン加水分解物より抗 ATL 効果が強く、活性本体は抽出物中のフィコエリスロピリン色素ではなくフィコエリスリンである可能性が高い。抽出物は PBK/TOPK の発現を阻害し、その標的である AKT の脱リン酸化、さらに下流のシグナルである IKK α/β や NF- κ B の脱リン酸化を誘導した。さらに JunB の発現抑制や STAT3/5 の脱リン酸化も認めた。その結果、アポトーシス阻害タンパク質 (survivin, XIAP, c-IAP1/2) の発現を阻害し、アポトーシス誘導タンパク質 (Bax, Bak) の発現を誘導することで、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに、ROS の産生誘導も確認できた。ATL 動物モデルでの抗腫瘍効果も検証でき、発症予防に利用できると考えられた。

4. *Helicobacter pylori* 研究

H. pylori は胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃がんの原因細菌である。前述した発がんに関連すると思われる ATF-3 やカベオリン-1 の発現が *H. pylori* 感染により胃上皮細胞に誘導されることを見出し、*H. pylori* の病原因子 *cag* PAI, CagA, VacA との関連や、発現制御機構並びに機能の解析を行っている。また、胃炎の発症機構の解析のため、胃上皮細胞と T 細胞における *H. pylori* 感染に対する細胞応答の相違を *H. pylori* の病原因子とシグナル伝達経路の解析から検討している。*H. pylori* によるケモカイン IL-8 の発現誘導に関しては、胃上皮細胞と T 細胞とは異なっており、現在、詳細なシグナル伝達経路の解析を行っている。

5. *Legionella pneumophila* 研究

L. pneumophila はエアロゾルの吸入によって肺胞内に到達し、肺胞マクロファージに貪食されるが、その殺菌機構を逃れて、細胞質内で増殖する。*L. pneumophila* を肺上皮細胞株に感染させると、マクロファージの走化性因子である MCP-1 の mRNA 発現や分泌が増強することを見出した。この増強作用は鞭毛の構成タンパク質の一つである flagellin 依存性であった。MCP-1 遺伝子発現制御機構について flagellin からのシグナル伝達経路の解析を中心に研究を進めている。

6. 骨肉腫研究

骨肉腫は骨原発性悪性腫瘍の中では最も発生頻度が高く、10 代に多発する。その治療成績は化学療法の導入により近年目覚ましく向上しているが、肺転移が予後の改善を妨げている。これまでにオキナワモズクより抽出したカロテノイドであるフコキサンチン (FX) やその代謝産物フコキサンチノール (FXOH) の骨肉腫細胞に対する in vitro での細胞周期停止、アポトーシス誘導、細胞浸潤・遊走の抑制効果やマウスモデルにおける FX の肺転移抑制並びに腫瘍増殖抑制効果を証明したが、その機序として AKT の不活化による細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現抑制を見出した。AKT が骨肉腫の治療標的となることが判明したため、PI3K-mTOR 二重阻害剤 BEZ235 の新規治療薬としての可能性について検討している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
国内学会発表		
PD19001:	森直樹, 石川千恵: 成人 T 細胞白血病の新規治療標的 MALT1. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会: 80, 2019.	
PD19002:	Mori N, Ishikawa C. CUDC-907, a novel dual PI3K and HDAC inhibitor, blocks multiple signaling pathways in primary effusion lymphoma. The 78th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association -PROGRAM: 187, 2019.	
PD19003:	Mori N, Ishikawa C. MALT1 as a novel therapeutic target for adult T-cell leukemia. 第 81 回日本血液学会学術集会-プログラム-: 106, 2019.	
PD19004:	Mori N, Ishikawa C. Importin β 1 regulates cell growth and survival of KSHV-infected primary effusion lymphoma. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology 2019 Tokyo-Program Book-: 79, 2019.	

A. 研究課題の概要

1. ベトナムに於ける下痢症の研究(山城 哲, 岩下華子)

ベトナムにおいて、農村コミュニティを基盤とした全年齢層に渡る前向きの下痢症疫学研究を行う。軽症-重症下痢症例を含み、下痢原性細菌、胃腸炎ウイルス、下痢原性原虫を標的とした広範な下痢原性微生物の検出を試みる。ベトナム農村部では、ヒトと家畜との生活環が重なり、人獣共通下痢症が発生する土壌があるため、ウシ、ブタ、家禽等の糞便からも下痢原性微生物の検出を試み、人獣間における伝播の実態を分子疫学的に解明する。ベトナムでは様々な起炎微生物により下痢が起こる。下痢によりどのように腸内細菌叢が攪乱されまた回復していくかを各種下痢原性微生物において解明する。気候・文化の異なる北部、中部、南部ベトナムに拠点を置き、ベトナム全土を網羅して下痢症の外部環境および内部環境を踏まえた全容の解明を試みる。

2. コレラ菌の病原因子領域の遺伝子解析(山城 哲)

コレラ菌の病原因子はもともと外来性遺伝子群であったものが多く、旺盛な受容能力でそれらを次々に取り込んで病原性を獲得してきた。いずれも繰り返し配列が多く、次世代シーケンサーのみではその遺伝子配列を決定する事は難しい。我々は RFLP (restriction fragment length polymorphism), PCR profile, Sanger 法シーケンスを組み合わせ、第 7 次コレラパンデミック初期の菌株に関して主要な病原因子領域である CTX prophage 領域の構造を決定した。その結果、実に多様な構造を持つ事が解明された。既知の遺伝子群のみならず、未報告の遺伝子群 (genomic island) も見つかった。第 7 次コレラパンデミックに流行したコレラ菌株は、その初期は多様なコレラ毒素遺伝子領域が存在していたが、生存に不利なものは淘汰され、次第にある一定の構造を持つ菌株に収斂されたであろうことが推定された。

3. 沖縄県の都市河川におけるビブリオの分離および解析に関する研究(山城 哲, 比嘉直美, 岩下華子)

1980 年に沖縄本島南部の都市河川の汚泥および河川水から *Vibrio cholerae* 01 生物型 El Tor 血清型イナバが分離された。これらの河川分離 *Vibrio cholerae* 01 を

Syncase 培地で 37°C, 20 時間振とう培養し、培養上清中のコレラ毒素 (CT) を抗 CT 感作ラテックスの逆受け身凝集反応 (RPLA) 法およびウサギ結紮腸管法による De-test で検出を試みたが全て陰性で、ウサギ小腸粘膜への付着も見られなかったため、非病原性 *Vibrio cholerae* 01 とされた。河川分離 *Vibrio cholerae* 01 の 12 株中 5 株を選定して次世代型シーケンサー (NGS) にて全ゲノム配列を決定し、様々な地域で分離された *V. cholerae* 臨床由来および環境由来株のゲノム情報と合わせて合計 199 情報とし、それを用いてコア遺伝子 SNPs に基づく系統樹を作成して河川分離コレラ菌株の遺伝的背景を推定した。また、当講座で開発した AKI-SW 法を用いて同株の CT 産生性を検討し、RPLA 法, western blotting 法で解析した。都市河川分離 *Vibrio cholerae* 01 の 12 株中 5 株は典型的な活性を持つ CT を産生した。NGS 解析の結果、沖縄の都市河川に生息していた毒素産生性コレラ菌を含む *Vibrio cholerae* 01 は、非常に多様な遺伝子背景を有する事が判明した。

4. 様々なコレラ菌株が保有する VSP-II 領域および新奇な genomic island (GI) 領域の、ゲノム挿入配列との関連に関する解析(山城 哲)

これまで第 7 次パンデミックコレラ菌株は普遍的に病原因子 VSP-II を保有するとされていたが、本研究により、保有率が 86%である事が解明された。第 7 次パンデミック初期の wave1, および wave2 株は典型的 VSP-II を保有していたが、wave3 コレラ菌においては短体型 VSP-II に置き換わった事が確認された。これより短体型 VSP-II を持つ *V. cholerae* 株は、標準型 VSP-II を持つ株に比べて生存に有利である可能性が示唆された。新奇な GI は VSP-II と共存する事が少ない事より、類似の機能を担う可能性が示唆された。本研究において 6 種類の新奇 attL 様配列を報告したが、第 7 次コレラパンデミック株においては、新奇の 13-bp attL 様配列を持つ 86%が VSP-II 欠落株であったことを鑑みると、同配列は *V. cholerae* にとって VSP-II の保持に不利に働く可能性が示唆された。

5. 病原性レプトスピラの上皮細胞の感染メカニズムの解明(トーマ クラウディア)

病原性レプトスピラは野生動物(ネズミ, イノシシなど), 家畜(ウシ, ウマ, ブタなど), ペット(イヌ)などに病原性を示すほか, これらの動物は保菌動物となって腎臓に保菌し, 尿中に菌が排出される。ヒトは, 保菌動物の尿, または尿で汚染された水や土壌に接触することにより感染する。沖縄県での患者発生は他県に比べて多く, 河川でのレジャー等により集団発生が起きており, 本県の生命線である観光産業へ大きく影響するものとして懸念されている。

病原性レプトスピラには 200 以上の血清型が存在し, 未だに診断が困難である。現在行われているレプトスピラ症の確定診断法は, 血清診断法, 病原体の分離, DNA の検出等であり, いずれの方法でも結果が得られるまでに時間が要すること, 簡便ではないことが欠点である。沖縄県のレプトスピラ症に関する医療現場ニーズとして, 迅速診断キットの開発が期待されている。

細菌学講座では, レプトスピラの上皮細胞の感染に関与している細菌因子と宿主因子を同定し, 診断・予防に有用な抗原となりうるかを評価することを一つの目的としている。また, 琉球大学の時空間ゲノミクス研究チームの支援を受けスリランカにおけるレプトスピラの環境 DNA の調査を行っている。

6. 下痢原性原虫の簡便な検出法に関する研究(岩下華子)

本研究は, ベトナムの農村コミュニティを基盤とした下痢症のコホート調査において回収した便サンプル(人と家畜)を用い, 本調査地に存在する重要な下痢原性原虫を取りこぼしなく検出する方法を確立することを目的と

した。特異性が高く, 簡便かつ短時間で野外でも実施可能な原虫検査方法を構築し, 機材が充分にないベトナム農村地帯のフィールドにおいても, 検査を積極的に行えるようにする。具体的には, 糞便からの的確な DNA 抽出後 LAMP 法による原虫(特に *Giardia* spp. と *Cryptosporidium* spp.) の検出法を確立する。この検出結果により, 現地でのより詳細な原虫の暴露状況を把握し, 予防策を講じることができるようになる。また, ベトナムだけでなく, 我が国の原虫性下痢症の予防にも役立てる情報が得られると期待される。

7. 細菌性バイオフィーム形成およびその防止に関する研究(平良啓之, 山城 哲)

医学研究科整形外科学講座, および本学工学部と共同で, 生体内デバイスに発生する細菌性バイオフィームの形成過程の詳細と, それを防止する研究を行っている。細菌感染に係るバイオフィーム (BF) とは, 微生物細胞(生菌または死菌) および細菌が産生する EPS (extra cellular polymeric substances) で構成されている。BF は人工関節置換術後の重大な合併症である。(置換術後感染率: 1.36%, 黄色ブドウ球菌が 59%) 電流等をインプラントに通電して, BF の除去や抗菌剤との相乗効果を期した先行研究見られるが, いずれも比較的強い電流を長時間通電するものである。本研究は, 微量ごく短時間の通電(新規)が黄色ブドウ球菌の形成する BF に及ぼす影響の検討を進めている。BF 形成旺盛株 (BF-P 株) の選定を終え, 微小通電介入デバイスのプロトタイプを作製した。黄色ブドウ球菌がチタン片上に BF を形成する際の至適条件の検討および微量ごく短時間の通電が BF 形成に与える影響の検討を終えデータの解析を進めている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Win Thida, Yosuke Maeda, Tetsu Yamashiro, Giang Van Tran, Kinh Van Nguyen, Masafumi Takiguchi, Hiroyuki Gatanaga, Kazuki Tanaka, Ahuzo Matsushita. The role of conventional antibodies targeting the CD4 binding site and CD4-induced epitopes in the control of HIV-1	(A)

CRF01_AE viruses. *Biochem biophys res commun.* 508: 46-51, 2019. doi:
10.1016/j.bbrc.2018.11.063

- OI19002: Yukuto Sato, Masaru Mizuyama, Megumi Sato, Toshifumi Minamoto, (A)
Ryosuke Kimura, Claudia Toma. Environmental DNA metabarcoding to
detect pathogenic *Leptospira* and associated organisms in
leptospirosis-endemic areas of Japan. *Scientific Reports.* doi:
10.1038/s41598-019-42978-1
- OI19003: K. Futami, H. Iwashita, Y. Higa, P.A. Lutiali, G.O. Sonye, C. (A)
Mwatele, S.M. Njenga, N. Minakawa. Geographical Distribution of
Aedes aegypti aegypti and *Aedes aegypti formosus* (Diptera:
Culicidae) in Kenya and Environmental Factors Related to Their
Relative Abundance. *J Med Entomol.* 2019 Dec 9. pii: tjz233. doi:
10.1093/jme/tjz233.

国際学会発表

- PI19001: Tetsu Yamashiro, Naomi Higa, Hiroyuki Shirahige, Tuan Hai Nguyen.
Toxigenicity of *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains isolated from a
river in Okinawa, Japan. The 53rd Annual Joint Panel Conference on
Cholera and Other Bacterial Enteric Infections of Panel US-Japan
Cooperative Medical Science Program (USJCMSP) 21st international
Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim. 2/26-
3/1, 2019. La Thanh Hotel, Hanoi (Vietnam).
- PI19002: Claudia Toma. Environmental DNA metabarcoding to understand the
ecology of leptospirosis. World Congress on Leptospirosis, 11/18-19,
2019. ICMR-Regional Medical Research Centre, Port Blair, Andaman and
Nicobar Islands (India).
- PI19003: Naomi Higa, Ryusei Seo, Hanako Iwashita, Nguyen Hai Tuan, Taichiro
Takemura, Tetsu Yamashiro. *Vibrio cholerae* O1 strains isolated from a
city river in Okinawa, Japan. The 54th US-Japan Joint Panel Conference
on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections of Panel US-Japan
Cooperative Medical Science Program (USJCMSP). 12/10-12, 2019. 大阪
大学 銀杏会館, Osaka (Japan).
- PI19004: Hanako Iwashita, Tetsuhiro Sugamoto, Nguyen Hai Tuan, Asako Tokizawa,
Vu Dinh Thiem, Taichiro Takemura, Tetsu Yamashiro. Molecular
epidemiology of diarrhea caused by *Giardia* spp. and *Cryptosporidium*
spp. in northern Vietnam. The 54th US-Japan Joint Panel Conference on
Cholera and Other Bacterial Enteric Infections of Panel US-Japan
Cooperative Medical Science Program (USJCMSP). 12/10-12, 2019. 大阪
大学 銀杏会館, Osaka (Japan).
- PI19005: Taichiro Takemura, Tuan Hai Nguyen, Tho Duc Pham, Naomi Higa, Hanako
Iwashita, Nguyen Dong Tu, Tetsu Yamashiro. Genome analysis of *Vibrio*
cholerae; linkage between Southeast Asia and Japan. Asian-African
Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2019.

Hokkaido University, Sapporo (Japan) September 5-6, 2019.

PI19006: Claudia Toma, Maria Isabel Sebastian Francisco, Nobuhiko Okura. *Leptospira interrogans* translocation across renal proximal tubule epithelial cells monolayer. The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity. September 10-13, 2019. Awaji Yumebutai International Conference Center, Hyogo(Japan).

国内学会発表

PD19001: Idam Hermawan, Chandika Gamage, Chiaki Matsuura, Yukuto Sato, Tetsuya Kakita, Tetsu Yamashiro, Claudia Toma: Characterizing genetically pathogenic *Leptospira* from Okinawa. 第56回レプトスピラシンポジウム, 酪農学園大学(江別市), 4/22, 2019.

PD19002: 松浦 千晶, Hermawan Idam, 大倉信彦, 山城 哲, トーマ クラウディア: 病原性レプトスピラの尿管上皮バリア通過機構. 第56回レプトスピラシンポジウム, 酪農学園大学(江別市), 4/22, 2019.

PD19003: Idam Hermawan, Chandika Gamage, Chiaki Matsuura, Yukuto Sato, Tetsuya Kakita, Tetsu Yamashiro, Claudia Toma: Characterization of pathogenic *Leptospira* species isolated in leptospirosis-endemic areas of Japan. 第92回日本細菌学会総会, 札幌コンベンションセンター(札幌市), 4/23-25, 2019.

PD19004: Tetsu Yamashiro, Tuan Hai Nguyen, Naomi Higa, Hanako Iwashita, Taichiro Takemura, Makoto Ohnishi: Analysis of VSP-II in relation to attachment sequences among *Vibrio cholerae* strains. 第92回日本細菌学会総会, 札幌コンベンションセンター(札幌市), 4/23-25, 2019.

PD19005: Tetsu Yamashiro, Naomi Higa, Ryusei Seo, Nguyen Hai Tuan: *Vibrio cholerae* O1 strains isolated from a river on Okinawa, Japan. 日米コレラ部会(日米医学協力研究会コレラ・細菌性腸管感染症専門部会), 大阪大学微生物病研究所・谷口記念講堂(大阪府吹田市), 8/6, 2019.

PD19006: Hanako Iwashita, Tetsuhiro Sugamoto, Nguyen Hai Tuan, Asako Tokizawa, Vu Dinh Thiem, Taichiro Takemura, Tetsu Yamashiro: Molecular epidemiology of diarrhea caused by *Giardia* and *Cryptosporidium* in northern Vietnam. 日米コレラ部会(日米医学協力研究会コレラ・細菌性腸管感染症専門部会), 大阪大学微生物病研究所・谷口記念講堂(大阪府吹田市), 8/6, 2019.

PD19007: 岩下華子, Dao Anh Son, Hoa Tran TN, Nguyen Hai Tuan, Vu Thi Thu Huong, Vu Dinh Thiem, Nguyen Dong Tu, Doan Hang, Pham Hong Quynh Anh, 菅本鉄広, 時沢亜佐子, 竹村太地郎, 山城哲: ベトナム北部の農村地帯における下痢起因微生物の分子疫学的アプローチ. 第72回日本細菌学会九州支部会, 熊本国際交流センター(熊本市), 9/13-14, 2019.

PD19008: 比嘉直美, 岩下華子, 白髭浩之, 妹尾隆星, Nguyen H Tuan, 山城 哲: 1980年に沖縄県の都市河川より分離された *Vibrio cholerae* O1 の病原性に関する検討. 第72回日本細菌学会九州支部会, 熊本国際交流センター(熊本市), 9/13-14, 2019.

- PD19009: 比嘉直美, 岩下華子, Nguyen H Tuan, 山城哲: 1980年に沖縄県の都市河川より分離された *Vibrio cholerae* 01 の病原性に関する検討. 第53回ビブリオシンポジウム, 名古屋大学東山キャンパス(名古屋市), 10/25-26, 2019.
- PD19010: 岩下華子, Dao Anh Son, Vu Thi Thu Huong, Vu Dinh Thiem, Nguyen Dong Tu, Hoa Tran TN, Nguyen Hai Tuan, 時沢亜佐子, 竹村太地郎, 山城 哲: ベトナム北部の農村地帯おける下痢症の疫学研究. 第60回日本熱帯医学会大会, 沖縄コンベンションセンター(宜野湾市), 11/8-10, 2019.
- PD19011: 比嘉直美, 岩下華子, 白髭浩之, 妹尾隆星, Nguyen Tuan Hai, 山城 哲: 1980年に沖縄県の都市河川で分離された *Vibrio cholerae* 01 El Tor の病原性に関する検討. 第60回日本熱帯医学会大会, 沖縄コンベンションセンター(宜野湾市), 11/8-10, 2019.
- PD19012: 國信健一郎, 竹村太地郎, 比嘉直美, 岩下華子, 山城 哲: 1946年に長崎県で下痢症患者から分離された *Vibrio cholerae* 01, biotype classical のゲノム解析. 第60回日本熱帯医学会大会, 沖縄コンベンションセンター(宜野湾市), 11/8-10, 2019.
- PD19013: 平良 啓之, 仲宗根 哲, 西田康太郎, 屋我 実, 比嘉 直美, トーマ クラウディア, 山城 哲: 微弱電流を用いたチタン製金属片に形成される細菌性バイオフィルムの産生抑制に関する研究. 第60回日本熱帯医学会大会, 沖縄コンベンションセンター(宜野湾市), 11/8-10, 2019.
- PD19014: Chandika Gamage, Yukuto Sato, Idam Hermawan, Gayani Ranasinghe, Pavani Senarathne, Pasan Hewavitharana, Nobuo Koizumi, Claudia Toma: Isolation and characterization of soil inhabited *Leptospira* species from two agro-ecological regions of Sri Lanka. 第60回日本熱帯医学会大会, 沖縄コンベンションセンター(宜野湾市), 11/8-10, 2019.
- PD19015: 邱 一泓, 栗国 慶, ヘルマワン イダム, トーマ クラウディア: 沖縄県における土壌からの病原性レプトスピラの分離. 第60回日本熱帯医学会大会, 沖縄コンベンションセンター(宜野湾市), 11/8-10, 2019.
- PD19016: Maria Isabel Sebastian Francisco, Nobuhiko Okura, Idam Hermawan, Chiaki Matsuura, Claudia Toma: *Leptospira interrogans* cleaves E-cadherin to disrupt intercellular adhesion. 第60回日本熱帯医学会大会, 沖縄コンベンションセンター(宜野湾市), 11/8-10, 2019.
- PD19017: 佐藤行人, Chandika Gamage, 水山 克, Idam Hermawan, トーマ・クラウディア: 環境 DNA 解析によるレプトスピラの宿主推定手法と沖縄及びスリランカでの適用事例. 第57回レプトスピラ・シンポジウム. 沖縄コンベンションセンター(宜野湾市), 11/8, 2019.
- PD19018: Maria Isabel Sebastian Francisco, 大倉信彦, 許 駿, 中村修一, トーマ クラウディア: 尿細管上皮細胞におけるレプトスピラのトランスロケーション: 必須因子の検討. 第57回レプトスピラ・シンポジウム. 沖縄コンベンションセンター(宜野湾市), 11/8, 2019.
- PD19019: 山城哲: 1980年に沖縄県の都市河川より分離された *Vibrio cholerae* 01 の病原性に関する検討. 第4回黒潮カンファレンス. 琉球大学大学会館(西原町). 11/15, 2019.

- PD19020: Naomi Higa, Hanako Iwashita, Hiroyuki Shirahige, Ryusei Seo, Nguyen Hai Tuan, Tetsu Yamashiro: Study on the pathogenicity of *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains isolated from a city river in Okinawa in 1980. U of Ryukyus & OIST Joint Symposium 2017, OIST (Onna-son, Okinawa), 12/16, 2019.
- PD19021: María Isabel Sebastián Francisco, Nobuhiko Okura, Idam Hermawan, Chiaki Matsuura, Claudia Toma: *Leptospira interrogans* cleaves E-cadherin to disrupt intercellular adhesion. U of Ryukyus & OIST Joint Symposium 2017, OIST (Onna-son, Okinawa), 12/16, 2019.

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, 喜友名)

ワクチン効果の基盤である免疫記憶の構築には、記憶 T 細胞への分化と共に、記憶 B 細胞への分化誘導が必須であり、T 細胞と B 細胞の細胞間の時間経過ごとの統制のとれた情報伝達が重要である。そのためには免疫応答が効率よく起きる“場”が必要であり、その免疫応答の“場”を知ることがワクチン開発の重要な知見になると考える。マラリア感染においての重要な免疫応答に関わる“場”，すなわち T 細胞が活性化・増殖する組織を可視化した研究は他に殆ど見られない。スポロゾイトやメロゾイトを利用した感染実験やワクチン研究では、ワクチン効果による再感染に対する予防効果を認めていることから、マラリア感染においても免疫記憶の確立が認められる。マラリア感染では直接、血管から血液中にマラリア原虫が侵入するため通常の免疫応答に見られる免疫応答の“場”である所属リンパ節が存在しない。

私たちの IFN γ -VENUS-BAC Tg マウス赤血球型マラリア感染実験の研究結果では、感染 2 週間後の IFN γ 陽性の活性化 T 細胞は、主に脾臓に存在していた。これは、赤血球型マラリア感染の免疫応答の主戦場が脾臓であることを強く示唆している。

私たちは、マラリア感染のように直接血管から血液中に侵入する抗原に対する免疫応答を 4 次元(3 次元+時間)に解析し、①いつ ②どこで免疫応答が強く起きるか?また③どこで免疫記憶は維持されるかをニワトリのアルブミンと GFP 蛍光タンパク質を強制発現させたマウスの赤血球型マラリアを用いて検証し、効率の良いワクチン接種法の開発につなげることを目指している。

2. ラクダ科 VHH 抗体作製技術を活用した熱安定性低コスト生産性を有する新興感染症診断・治療薬の研究開発(岸本, 村上)

医薬品開発領域において「抗体医薬」の製品化が展開されているが、高分子蛋白であるため、その開発・製造コストは高く、長期保存性に欠けるなど解決すべき課題が山積している。私たちは、ラクダ科動物が有する H 鎖のみで構成される抗体の研究を行い、ラクダ科アルパカ由来の H 鎖抗体可変領域(VHH)遺伝子を基に VHH 抗体提示

ファージライブラリーの構築技術を確認した。VHH 抗体は 15kDa 以下の低分子抗体であり、大腸菌などの下等生物を用いた生産が可能であることから安価に製造できる。さらに、VHH 抗体は独特な分子構造を進化的に得ており非常に安定な抗体が作製しやすく、保存安定性も高い。

沖縄県の地理的環境、物流拠点としての要因や、観光・基地などによる人の流入の多さから懸念されている「新興感染症」に対する画期的診断・治療薬の迅速開発法の確立は、急務となってきている。また、将来的に出現する新興感染症に対しても、迅速に診断・治療に利用できる VHH 抗体の開発技術は有用性が高い。

私たちは、既に抗体ライブラリーの構築技術を確認し、多種多様な標的抗原に特異的に結合する抗体開発に成功した。現在、いかなる抗原に対しても VHH 抗体の取得を可能にする高性能なファージライブラリーの構築に成功した。さらにインフルエンザウイルスやノロウイルスを標的とした実用的な VHH 抗体の開発を行いつつ様々なスクリーニングシステムを用いて試行することで、抗体開発の短期化と標準化を目指している。

3. 人体寄生虫および動物由来寄生虫症の研究(岸本, 眞)

最近全国的に増加傾向にあるアニサキス症について県産魚介類のアニサキス幼虫保有状況調査を行った。2016 年 12 月に粟国島沖水深 100M 付近で釣り上げられた魚類は 4 種 7 尾で、オオヒメ 3 尾中 2 尾から合計 2 隻のアニサキス幼虫が検出された。また、ウメイロからは 2 尾中 2 尾から合計 4 隻、アオダイとクサヤムロからそれぞれ 1 尾中 1 隻のアニサキス幼虫が検出された。また塩基配列解読の結果、そのうちの 7 隻は *Anisakis typica*, ウメイロから回収された 1 隻は *A. simplex* s. s. であった。2019 年 4-5 月に県下 3 漁協で購入した魚介類は 7 種 35 尾で、オキナワオオタチ 5 尾中 5 尾から計 401 隻、カツオ 4 尾中 4 尾から計 23 隻、トビイカ 12 尾中 10 尾から計 23 隻、合計 447 隻のアニサキス幼虫が検出された。回収された虫体はすべて内臓からで、筋肉からは検出されなかった。またカツオからの全 25 隻、オキナワオオタチからの計 25 隻、トビイカからの計 3 隻の合計 51 隻について塩基配列を解読したところ、*A. typica* (I 型)、

A. physeteris(II 型), *Anisakis* sp.(III 型), *Raphydascaris trichiuri*および不明 2 種が認められた。沖縄近海の魚介類には以前よりアニサキス幼虫の存在は知られて、浅石らによれば、石垣島の魚類にアニサキス幼虫 I, II 型およびテラノーバ幼虫が確認されている。また、県内全域で水揚げされた魚類にもアニサキス幼虫 I, II 型および *Raphydascaris* sp. が確認されている。最近では分子同定技術の導入により種同定まで行われることになり、*A. typica* および *A. physeteris* の寄生が沖縄近海産魚介類で特定されている。今回はその 2 種に加えて、*A. simplex* s. s., *Anisakis* sp., アニサキス科の *R. trichiuri* が確認された。今回県内産の魚類に *A. simplex* s. s. が検出されたのは初めてである。本種はアニサキス I 型に属し、アニサキス症を引き起こす最重要種とされており、これまで県内で発生した本症も本土より移入されたサバ類(マサバ, ゴマサバ)に寄生していた本種によるものと考えられている。*Anisakis* sp. については、これまで海外のいくつかの地域で報告され、データベース上で塩基配列が一致するものであるが、未だ種名は特定されていない。また、本症を引き起こすかどうかについても定かではない。白木による分類によれば III 型と考えられている。

4. 新規がん免疫療法(CAR-T 細胞療法およびセラノスティックス)の開発(岸本, 村上, 奥那嶺)

がんの三大療法は、手術療法、化学療法、放射線療法であるが、第 4 の新たながん治療法として免疫療法が注目されている。第一に免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫応答の賦活であり、第二は、最も新しい免疫細胞であるキメラ抗原受容体 T 細胞療法(CAR-T 細胞療法)である。がん細胞は免疫細胞上の免疫チェックポイント分子に対するリガンドをしばしば高発現しており、これら分子間の結合により制御性シグナルを伝達することで免疫応答を不活化し回避する。免疫チェックポイント阻害剤として働く抗体は免疫チェックポイント関連分子に結合してこの経路を阻害し、がんに対する免疫を高め

て治療効果を発揮する。CAR-T 細胞療法は、腫瘍抗原に対する抗体の可変領域(一本鎖抗体, scFV)と T 細胞受容体と鎖とを融合させたキメラ抗原受容体(CAR)を患者由来の T 細胞に発現させて、患者体内に戻す免疫細胞療法で、がん高原特異的なキメラ抗原受容体を発現した T 細胞は、非常に効率よくがん細胞をターゲットとして免疫応答を起し、がん細胞を死滅させていく。私たちは、ラクダ科 VHH 抗体をキメラ抗原受容体の抗原結合部に使用し、免疫チェックポイント関連分子に競合的に拮抗する抗体を「デコイ」として細胞表面に発現させた新規の CAR-T 細胞の作製を計画した。腫瘍抗原は、細胞増殖や細胞分化に関与し、乳がんや脳のグリオーマなどで過剰発現が見られることがある human epidermal growth factor receptor 2(HER2) と epidermal growth factor receptor(EGFR)を用いた。また、免疫チェックポイント分子 PD-1 のリガンドとして働く PD-L1, L2 を標的として VHH 抗体を得ることに成功した。今回得た VHH 抗体を治療用抗体として使用できる可能性もあるが、これらのクローンを用いて CAR-T の作製を進めている。がん細胞には正常細胞と比べ高発現もしくは特異的に発現する分子が存在し、それらの分子を標的とした分子標的薬が特に注目されている。しかし、大きな課題はその高額な薬価である。当研究室では、安価に大量生産が可能な VHH 抗体を作製する技術を有し、既に HER2 や EGFR などのがん細胞特異的 VHH を作製している。近年、分子標的薬の登場とともに、診断・治療が同時に行える、効率的ながん治療であるセラノスティクス製剤の開発に大きな期待が寄せられて来た。セラノスティクス製剤を開発するためには、抗がん剤を効果的にがん患部に集積させるのと同時に画像診断可能なシグナルを持つことが必要とされる。そこで、がん患部に薬剤を集積させることを目的として抗がん VHH と細胞侵入性ペプチド(CPP)の利用し、がん細胞特異性と細胞侵入性を組み合わせ、抗がん物質や放射性同位元素のうち最もエネルギーの高いアルファ線を放出する核種を細胞内へと効果的に導入する分子の設計を試みている。

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価
ランク

原著

- OI19001: Nishi Y, Murakami A, Murayama Y, Tsukahara N, Okamoto S, Nakachi S, Morichika K, Tamaki K, Noguchi H, Matsushita M, Karube KN, Fukushima T, Morishima S, Kishimoto H, Masuzaki H: Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate bone marrow aplasia related with graft-versus-host disease in experimental murine models. *Transpl Immunol.* 2019 Aug;55:101205. doi: 10.1016. (A)
- OD19001: 當眞弘, 岸本英博: 沖縄近海で獲れる魚介類のアニサキス科幼虫について. *臨床寄生虫誌* 30 77-79. 2019. (B)

国際学会発表

- PI19001: Murakami A, Hashiguchi S, Yonamine S, Suenari Y, Miyahara R, Hashimoto M, Kishimoto H. Bacteriophage-delivered peptide vaccine capable of inducing immediate and strong IgG antibody production. *International Immunological Memory and Vaccine Forum, San Diego.* 02-14-2019.
- PI19002: Kishimoto H, Yoshida M, Tsukahara N, Matsubara T, Nakayama H, Murakami A: Rapid modification of specificity and affinity of anti-influenza VHH antibody using two in vitro evolution methods. *Immunology* 2019, San Diego. 05-11-2019.

国内学会発表

- PD19001: 村上明一, 末成由美, 塚原成俊, 吉田麻衣子, 與那嶺周平, 岸本英博: 迅速抗体作製技術と有用天然ファージ取得技術の将来性: 10th バイオメディカルインターフェース・ワークショップ, 久米島, 2019年3月5日.
- PD19002: 當眞弘, 岸本英博: 沖縄近海で獲れる魚介類のアニサキス幼虫について—予報—. 第30回日本臨床寄生虫学会大会, 東京, プログラム・抄録集 35, 2019年6月23日.
- PD19003: 當眞弘, 半仁田優子, 屋我栄, 岸本英博: ヒトヒフバエ *Dermatobia hominis* による皮膚ハエ幼虫症の2例. 第60回日本熱帯医学会大会・プログラム抄録集 142, 2019年11月9日.
- PD19004: 村上明一, 末成由美, 塚原成俊, 岸本英博: 二量体化 VHH 抗体ライブラリーを用いた低分子抗原特異的抗体の開発. 第42回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019年12月3日.
- PD19005: Murakami A, Motohashi M, Tsukahara N, Yonamine S, Kishimoto H. Rapid VHH antibody isolation and in vitro specificity and affinity modifications against diverse influenza hemagglutinins. *The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology,* 浜松, 2019年12月12日.

A. 研究課題の概要

1. 頭部血管肉腫の疫学調査

頭部血管肉腫は高齢者の頭部、顔面に好発する皮膚科領域で最も予後の悪い悪性腫瘍である。手術、放射線療法、化学療法などを組み合わせた集学的治療が行われるが、患者の多くは2年以内に局所進展や肺転移のために死亡する。海外、県外の地域を通して血管肉腫の年間の発症率は0.5人/100万人であるにも関わらず、沖縄県では患者が多いことが指摘されていた。我々が行った県内の頭部血管肉腫症例の疫学調査（1987-2018年, 94症例）では、県内の発症率は2.2人/100万人であり、他地域と比較し4倍以上高いことがわかった。また、初診から遠隔転移を生じるまでの期間の中央値は約4ヶ月、生存期間の中央値は約1年で5年生存率は9.2%と改めて、予後の悪い疾患であることも明らかになった。我々は、この疫学調査で明らかになった長期生存者に焦点を当て、生存期間が1272日以上の子後良好群5症例と281日以下の予後不良群4症例の患者腫瘍組織（ホルマリン固定パラフィン包埋組織）を用いてトランスクリプトーム解析を行い、2群の遺伝子発現の違いを比較することで、長期生存に重要な因子を同定したいと考えている。この解析で、自然免疫の抑制に関わる免疫チェックポイント遺伝子発現が予後不良群で高い傾向にあることがわかり、免疫チェックポイント阻害薬が血管肉腫の有効な治療法となる可能性があると考えている。

2. 沖縄県におけるカポジ肉腫高発症の原因解明

カポジ肉腫はHHV-8(Human herpesvirus8)によって生じる血管系腫瘍であり、古典型、アフリカ型、医原性型、AIDS型といった4つの臨床型に分類される。最近の日本国内ではカポジ肉腫の大部分がAIDS型であり、古典型および医原性カポジ肉腫、すなわち非AIDS関連カポジ肉腫は非常に稀である。しかし沖縄県では、当科が把握する症例に限っても1984年から2014年までの31年間で非AIDS関連カポジ肉腫を61例経験している。症例の半数は宮古諸島出身者であり、宮古諸島における非AIDS関連カポジ肉腫の発症率は、カポジ肉腫の

世界的な好発地域として知られる地中海諸島における発症率に匹敵する値であった。

我々は宮古諸島におけるHHV-8感染率調査を行い、宮古諸島では日本本土、沖縄諸島に比べ高いウイルス感染率が前年度までに確認された。しかし、沖縄県民におけるカポジ肉腫の高い発症率は、得られたHHV-8感染率のみでは説明がつかなかった。我々は当地に流布するHHV-8の全ウイルス配列を同定し、沖縄県および宮古諸島由来のHHV-8にはこれまで世界的に報告されていない独自のウイルス蛋白変異が複数あることを突き止めた。これらの変異が実際の病原性に影響しているのか、これらの変異と臨床症状や予後、治療反応性との関連について調査している。また沖縄におけるカポジ肉腫の好発に民族学的側面が関与している可能性も考え、患者ゲノムの解析を進めている。

これまでに腫瘍組織について次世代シーケンサを用いたトランスクリプトーム解析と変異解析を行っている。カポジ肉腫の腫瘍形成に強く関連するドライバ遺伝子変異や腫瘍特異抗原の同定を試みている。現在、カポジ肉腫に対して保険を有する薬剤はパクリタキセルのみである。そのため、抵抗性を示す症例や、副作用で使用できない症例では適応外の治療法しかない。また、必ずしも副作用の多い治療を必要としない症例もある。沖縄県の症例の集積データから、臨床に即した新しい治療を提言したいと考えている。

3. 抗酸菌感染症

抗酸菌感染症の原因菌は、結核菌群、*M. ulcerans*を含む非結核性抗酸菌、らい菌の3つに分類される。結核、非結核性抗酸菌症のいずれも好発臓器は肺であり、その他、リンパ節、関節や皮膚、さらに全身臓器に播種性の病変を生じる。一方、らい菌は、皮膚の真皮マクロファージと末梢神経を感染巣とする。

近年、後天性免疫不全症候群(AIDS)をはじめ、ステロイドや免疫抑制剤、抗がん剤等の使用による易感染性患者での非結核性抗酸菌症が増加しており、皮膚の非結核

性抗酸菌感染症は肺に次いで多い。非結核性抗酸菌の多くは土壌や川などの自然環境中に生息しており、そこからヒトに感染する。ヒトに病原性を持つ非結核性抗酸菌は約 30 種類が知られており、皮膚領域では、

Mycobacterium marinum 感染症の報告が最も多い。紅斑、結節、皮下膿瘍、潰瘍、瘻孔など多彩な皮疹を呈し緩徐に進行する。

M. ulcerans は、深く大きな皮膚潰瘍を形成し、重症例では関節拘縮などの後遺症を残す。コートジボワールやガーナなどの西アフリカや中央アフリカに多く、年間約 5000 例以上の新規患者が報告されている。日本では 1980 年から 2015 年までに 57 例の報告があり、全て、*M. ulcerans subsp. Shinshuense* が同定されている。アフリカ諸国では 5-15 歳と若年発症が多いが、日本では 2-87 歳（平均 44 才）で 50 歳以上に多い。我々は、コートジボワールやガーナにおける、米国、日本の 4 カ国の研究協力体制を通して、ブルーリ潰瘍と皮膚 NTDs のサーベイランスおよび診断・治療体制強化を目指し、活動を行っている。現在、コートジボワールの中南部に位置する Oume 周囲の集落を中心に現地研究者および医療従事者と連携し、ブルーリ潰瘍患者の臨床症状、皮膚病変画像、治療経過などの臨床情報の集積を進めている。さらに、感染経路の解明を進め、ブルーリ潰瘍に対する予防策の確立に貢献したい。

日本におけるハンセン病の新規発症は、年間 10 例に満たない。そのうち、日本人は 0-2 例であり、そのほとんどが沖縄からの報告となっている。琉球大学医学部附属病院における新患集計記録は昭和 57 年から開始され、以降 29 年間に 151 名の新患発症があった。今後も散発的にみられる可能性がある。一方、世界では東南アジアを中心に年間 22 万人以上の新規発症があり、世界的に未だ問題の多い疾患である。ハンセン病は末梢神経障害を生じ、手足や鼻の変形や脱落、四肢の運動機能障害、麻痺性兔眼や顔面神経麻痺による顔面変形などの症状を生じる。大きく多菌型と少菌型に分けられ、宿主側の免疫機能や状態により、らい菌感染への反応が異なる特徴がある。抗酸菌感染症は、感染経路や免疫応答など、いまだ解明されていないことも多い。現在、病態解明のため、琉球大学に蓄積された臨床データと臨床検体をもとに、遺伝子発現解析を行っている。

4. アタマジラミ医師主導治験

国内のアタマジラミ症は、ピレスロイド系殺虫剤のフェントリンを 0.4%含有する OTC であるスミスリン製剤が唯一の治療薬である。海外ではピレスロイド系薬剤への抵抗性アタマジラミが報告され、本邦においても抵抗性アタマジラミの存在が確認されている。実際に沖縄県以外の抵抗性率は数パーセントであるのに対し、沖縄県では 96%であった。沖縄県においては、欧米由来のピレスロイド抵抗性アタマジラミが早期に侵入し、市販薬が無効であったため全てのアタマジラミが抵抗性を示すまでに蔓延したと考えられる。現時点で、抵抗性のすすんだ沖縄においてアタマジラミに有効な治療薬がない。さらに、全国各地より、治療抵抗性のアタマジラミ検体を送付してもらい、耐性遺伝子の有無を調べているが、100%の確率で抵抗遺伝子を持っており、沖縄のみならず、全国的にも耐性化が進んでいると予想される。

ピレスロイド抵抗性アタマジラミにも有効な薬剤の導入を目指し、琉球大学皮膚科では、東京理科大学、国立感染症研究所と共同で米国では処方薬 (Sklice lotion) の医師主導治験を行い、抵抗性アタマジラミに対する有効性と安全性を確認した。現在、Sklice lotion は日本への導入に向けて、治験が予定されている。また、琉球大学皮膚科と製薬会社の共同研究として、新規薬剤について臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認した。現在、製薬会社が上市に向けて準備中である。

5. Olmsted 症候群の病態の解明について

Olmsted 症候群は TRPV3 遺伝子の変異により発症する稀な先天性掌蹠角化症である。掌蹠に有痛性の過角化とともに、口囲、鼻腔、臍、外陰部、肛門周囲にも過角化を伴う。乳児期に発症することが多く、根本的な治療法はなく難治性の疾患である。

当科で経験した Olmsted 症候群の症例では、これらの典型的な症状とともに、手指末節骨の骨融解像と著明な疼痛があり、他の掌蹠角化症ではみられない Olmsted 症候群に特異的な所見と考えられた。

Olmsted 症候群における皮膚の過角化の起こる機序、疼痛の起こる機序、骨融解の起こる機序を解明することを目的とし、リアルタイム PCR や次世代シーケンス、マイクロアレイを用いた患者検体皮膚組織の解析で、EGFR リガンドの発現やプロスタグランジン関連遺伝子の発現の変動がみられている。本疾患における皮膚の過角化や

疼痛が起こる機序との関連が考えられ、現在は更に培養細胞を用いて解析を行っている。Olmsted 症候群およびその他の掌蹠角化症の病態の解明や、新しい治療法の発見につなげたい。

6. ヒト・類人猿・霊長類・齧歯類の比較による、ヒトの皮膚の進化と特殊性

哺乳動物の皮膚は、表皮・真皮・皮下脂肪織の3層構造を持ち、外界の温度・乾燥や物理刺激から内部環境を保護するとともに、細菌やアレルゲンの侵入を防ぐ働きが求められる。このため、外傷などで皮膚を欠損すると、創面をすばやく元通りに戻す必要がある。秒単位の止血から始まり、時に数ヶ月単位となる再上皮化に至るまでの過程を「創傷治癒」という。ヒトの皮膚の創傷治癒に要する時間は、年齢や受傷部位、合併症などに多少とも影響をうける。臨床上問題となるのは、寝たきりの高齢者に発生する褥瘡や糖尿病患者の四肢末端に生じた難治性潰瘍である。いずれも治療は容易ではなく患者のQOLを大幅に低下させる。

創傷治癒研究の多くは、モデル動物としてマウスを用いてなされてきた。しかし、マウス皮膚はヒトと構造が異なり、表皮は非常に菲薄であり脂肪組織も乏しい。さらに毛包の数はヒトよりも圧倒的に多く、汗腺はマウス皮膚には存在しない。経験的にマウス皮膚の創傷はヒト皮膚と比較しその創傷速度が著しく速いことが知られている。マウス皮膚は様々な点でヒト皮膚とその特徴を異にしていることから、創傷治癒や皮膚の機能の進化の研究には、よりヒトに近縁な霊長類の皮膚を用いた検討が望まれる。

これまでに皮膚科学教室では、ケニアの霊長類研究所においてアヌビスヒヒ・サイクスモンキー、ベルベツトモンキーの旧世界サルを含め、各種の哺乳動物を対象として、治癒速度を検証する実験を行ってきた。これら動物と比較し、ヒトの創傷治癒速度は霊長類や齧歯類と比較し6倍以上も遅いことがわかった。ヒトの入院患者の皮膚欠損は定期的な創傷洗浄や外用処置などを施された理想的な環境下で測定されてものであり、実際の創傷治癒速度の差は更に大きいものと考えられた。

ヒト以外の陸生哺乳類の創傷治癒速度はほぼ同等で、ヒトのみが極端に遅い可能性が示唆された。霊長類はヒトと遺伝学的には非常に近縁であるが、創傷治癒の側面から見るとその差異が大きいことは非常に興味深い。ヒ

トの皮膚の特殊性や進化の意味合いを探る意味で、ヒトを含めた各種の哺乳動物の皮膚で発現する遺伝子群のトランスクリプトームデータの比較解析を行っている。さらに今後、を用いたヒト皮膚創傷の治癒経過の観察実験および創傷作成前後の皮膚トランスクリプトーム解析を予定している。霊長類の創傷モデルとしてアカゲザルの背部に人工的な皮膚欠損を作成し、皮膚欠損作成時および創傷治癒経過中の皮膚組織を採取した。現在シーケンスの準備段階であり、これらの皮膚組織のトランスクリプトームデータをもとに、アカゲザルの創傷治癒過程における遺伝子発現変動解析を行う。

7. 食物アレルギー疾患の診断とその基準の模索、原因物質の解明

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

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

血液検査以外の検査としてはプリックテストやスクラッチテスト、皮内反応テストといった皮膚を利用した検査や、実際にアレルギーの存在が疑われる食物あるいは薬剤を直接、経口的に負荷しアレルギーの有無を判定する経口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。特に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) のうち、小麦以外の FDEIA の診断とアスピリン不耐症の診断

は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114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。

8. 沖縄県における HTLV-I 感染者の疫学

HTLV-I 感染者は九州沖縄地方に多いことは周知のことである。しかし、沖縄県における HTLV-I の感染状況とその発病率とその動向、および臨床像についての調査は少ない。また、HTLV-I は HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) やぶどう膜炎 (HU) といった HTLV-I 関連疾患のみならずシェーグレン症候群といった自己免疫疾患との関連が指摘されている。そのため、当科では抗 HTLV-1 抗体陽性者における臨床像について調査することとした。2003年から2012年までに琉球大学医学部附属病院受診患者の抗 HTLV-1 抗体の有無を調査し、陽性者における下記の臨床像について調査することとした。抗体陽性者数の推移、抗体陽性者における成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の発症率および、随伴した膠原病および皮膚科関連疾患について調査することとした。その結果、2003年から2012年までに抗 HTLV-I 抗体検査を行った症例のうち、抗 HTLV-I 抗体陽性率は 12.67% で、抗体陽性者の中で ATLL は 10.3% を占めた。これから随伴した自己免疫疾患および皮膚科関連疾患について調査をした結果、全身性強皮症、MCTD などの自己免疫疾患が多い傾向があった。HTLV-I 感染細胞は、紫外線曝露を受けた表皮の角化細胞が分泌する PGE2 により、IL-6 などの炎症性サイトカインを分泌することを同定した。IL-6 は、全身性強皮症の病態形成に関与していると考えられており、現在、このサイトカインに関連した治療薬の治験が国内外で行われている。強固な紫外線を含め、沖縄県の自然環境が、HTLV-I 感染者にどのような影響を及ぼしているか検討している。

9. 組織検体のトランスクリプトーム解析による遺伝子

発現情報に基づいた補助的病理診断

皮膚疾患の診断において皮膚生検組織の病理組織学的診断は重要な診断根拠である。特に皮膚腫瘍の診断においては、病理組織学的診断が最重要である。しかし、しばしば病理組織に特徴的な所見が得られず、確定的な診断が得られない症例を経験する。たとえば、種々の画像検索で原発巣が特定できない転移性皮膚悪性腫瘍において、病理組織像からも原発巣の癌腫が推定できない場合は、臨床的に適切な治療選択に難渋する。このように病理組織学的な診断が困難な状況においては、それに代替しうる診断方法が必要である。

組織抽出 RNA を用いた次世代シーケンサによる解析であるトランスクリプトーム解析により、組織の網羅的遺伝子発現情報が得られる。皮膚疾患の病理組織検体はそれぞれ特有の遺伝子発現パターンを示すと考えられ、トランスクリプトーム解析により、そのパターンの同定が可能となる。また、種々のデータベースに皮膚疾患トランスクリプトームデータが登録されている。現在、当科での病理組織診断で診断困難な症例について、組織検体のトランスクリプトーム解析を行い、既存のデータベースより得られる各種皮膚疾患のデータと比較することで補助的診断を行うアルゴリズムの構築を行っている。また腫瘍組織の診断補助以外にも、培養、特殊染色、免疫染色を用いても検出が困難な皮膚感染症組織の RNA シーケンスデータから病原体の RNA 配列断片を検出することにより、疾患の原因となる病原体の存在を確認する手法を構築中である。

沖縄県においては他県と比較し血管肉腫、カポジ肉腫の発症率が高い。これらの疾患は病理組織学的に診断がなされるが、非典型的な病理組織像を呈する症例では確定診断が困難な場合もある。トランスクリプトーム解析による血管肉腫、カポジ肉腫の遺伝子発現パターンが明らかになれば、診断困難な症例において診断の補助となる可能性が考えられる。当科で経験した血管肉腫、カポジ肉腫のトランスクリプトーム解析を行った。解析を進めこれらの皮膚腫瘍の特徴的遺伝子発現パターンを見出したい。

10. 掌蹠と体部皮膚の違い

皮膚は一見単純な構造物に見えるが、実際は解剖学的部位において形態学的にも生理学的にも同質・同等ではない。特に、掌蹠と体幹で比較すると、角質の厚さ、毛

や汗腺、脂腺などの付属器の構造や機能に大きな違いがあるが、どのような遺伝子制御メカニズムによってその違いが生み出されるのかは未だ解明されていない。掌蹠および体幹の正常皮膚組織を用いてトランスクリプトーム解析を行い両者での遺伝子発現の差を比較した。掌蹠の皮膚の特徴である皮膚の厚さ、中でも角層の肥厚を説明しうる特異的な角化メカニズムとしては、セリンプロテアーゼである Kallikrein-related peptidase (KLKs) と、これを可逆的に阻害する Kazal 型セリンプロテアーゼインヒビター (SPINKs)、不可逆に阻害するセルピンスーパーファミリー (SERPINs) の各遺伝子群の発現バランスが大きく異なっていた。また、自然免疫を担う抗菌ペプチドの mRNA 発現が掌蹠では体幹と異なり、皮膚マイクロバイオームの部位による違いを説明する事象であると思われた。表皮を構成するケラチノサイトの部位特異性は、真皮の線維芽細胞によって分泌される可溶性因子によって支配されると考えられている。実際に、掌蹠の線維芽細胞は、掌蹠由来ではないケラチノサイトに掌蹠のみで発現するケラチン 9 を誘導できることが報告されている。我々はこの解析を用いて、掌蹠型表皮の誘導因子を特定しようと試みている。

11. 化膿性汗腺炎患者を対象とした疫学研究、病変部皮膚における遺伝子発現解析

化膿性汗腺炎は、腋窩や鼠径部、臀部などに、結節や膿瘍、瘻孔を多発し癒痕を形成する慢性炎症性の皮膚疾患である。思春期以降に発症し慢性に経過し醜形を残すため、生涯に亘り患者の QOL を著しく損なう。

沖縄県は他県と比較して化膿性汗腺炎患者が多いことが知られている。琉球大学皮膚科では、その中でも重症例に対して生物学的製剤による治療や手術療法を行なっている。2010 年から 2019 年までの 10 年間で琉球大学皮膚科に通院した化膿性汗腺炎患者 58 人について、生活歴、重症度、合併症などについての検討を行なった。また、過去の欧米やアジアの報告と比較することにより、沖縄やアジアにおける患者の特徴を見出した。

また、病変部の遺伝子発現解析を行い乾癬などの他の炎症性皮膚疾患と比較することで、化膿性汗腺炎に特徴的な炎症細胞や、線維化マーカーを見出した。今後は病変部のマイクロバイオームの解析や患者血清を用いたバイオマーカーの探索を行い、病態の解明や治療対象となるサイトカインの特定を目指している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	山口さやか, 高橋健造: 皮膚真菌症. 改訂第 9 版 内科学書, 南学正臣 (編), 103-105, 中山書店, 東京, 2019.	(B)
BD19002:	高橋健造: ヒトヘルペスウイルス 8 型感染症. 改訂第 9 版 内科学書, 南学正臣 (編), 131-132, 中山書店, 東京, 2019.	(B)
BD19003:	山口さやか, 高橋健造: アタマジラミが治らない～フェノトリン抵抗性アタマジラミにはどう対応する?. 皮膚科トラブル 対応テキスト, 出光俊郎 (編), 206-209, 文光堂, 東京, 2019.	(B)
BD19004:	高橋健造: 尋常性魚鱗癬. ジェネラリスト必携! この皮膚疾患のこの発疹, 宮地良樹, 安部正敏 (編), 99-101, 医学書院, 東京, 2019.	(B)
BD19005:	高橋健造: ダリエ病. ジェネラリスト必携! この皮膚疾患のこの発疹, 宮地良樹, 安部正敏 (編), 102-103, 医学書院, 東京, 2019.	(B)

- BD19006: 高橋健造: 角化症(さめ肌) 魚鱗癬. 皮膚科・小児科の専門医がやさしく教えるこどもの皮膚のみかた, 大嶋勇成, 宮地良樹(編), 188-191, 診療と治療社, 東京, 2019. (B)
- BD19007: 高橋健造: 毛孔性苔癬. 皮膚科・小児科の専門医がやさしく教えるこどもの皮膚のみかた, 大嶋勇成, 宮地良樹(編), 192-194, 診療と治療社, 東京, 2019. (B)
- BD19008: 高橋健造: アタマジラミ症. 皮膚科・小児科の専門医がやさしく教えるこどもの皮膚のみかた, 大嶋勇成, 宮地良樹(編), 322-325, 診療と治療社, 東京, 2019. (B)
- BD19009: 高橋健造: ツツガムシ, 日本紅斑熱. 皮膚疾患 最新の治療 2019-2020 古川福実, 佐伯秀久(編), 203 南江堂出版, 東京, 2019. (B)
- BD19010: 高橋健造: カンナビノイド/麻薬から医薬品へ. ALL About 皮膚科学, 宮地良樹(編), 40-41, メディカルビュー社, 東京, 2019. (B)
- BD19011: 山口さやか: アタマジラミ/フェノトリン・ヒレスロイド抵抗性. ALL About 皮膚科学, 宮地良樹(編), 100-101, メディカルビュー社, 東京, 2019. (B)
- BD19012: 山口さやか: ハンセン病. 今日の治療指針 2020, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編), 1307-1308, 医学書院, 東京, 2019. (B)

原著

- OI19001: Ito M, Yamaguchi S, Omine T, Miyagi T, Arakaki O, Yamamoto YI, Takahashi K. Behavioral therapy ceased cold water immersion dependence in a patient with familial erythromelalgia caused by SCN9A mutation. JAAD Case Rep 5: 806-808, 2019. (A)
- OI19002: Fujiwara C, Motegi SI, Ohira A, Yamaguchi S, Sekiguchi A, Yasuda M, Nakamura H, Makiguchi T, Yokoo S, Hoshina D, Abe R, Takahashi K, Ishikawa O. The significance of tumor cells-derived MFG-E8 in tumor growth of angiosarcoma. J Dermatol Sci 96: 18-25, 2019. (B)
- OI19003: Minakawa S, Matsuzaki Y, Yamaguchi S, Takahashi K, Kayaba H, Sawamura D. Pediculus humanus capitis: Pyrethroid resistance and utility of scanning electron microscopy. J Dermatol 46: e418-e419, 2019. (A)
- OI19004: Morita A, Takahashi H, Ozawa K, Imafuku S, Nakama T, Takahashi K, Matsuyama T, Okubo Y, Kitamura S, Matsuda N, Zhao Y, Yokoyama M, Hayashi N, Terui T. Twenty-four-week interim analysis from a phase 3 open-label trial of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa. J Dermatol 46: 745-751, 2019. (B)
- OI19005: Kaneshima A, Yamaguchi S, Miyagi T, Kariya Y, Awazawa T, Ohshiro T, Hyakuna N, Nakanishi K, Takahashi K. Extracellular signal-regulated kinase activation of self-healing Langerhans cell histiocytosis: A case report. J Dermatol 46: 745-751, 2019. (A)

- 0I19006: Tamanaha-Nakasone A, Uehara K, Tanabe Y, Ishikawa H, Yamakawa N, Toyoda Z, Kurima K, Kina S, Tsuneki M, Okubo Y, Yamaguchi S, Utsumi D, Takahashi K, Arakawa H, Arasaki A, Kinjo T. K1 gene transformation activities in AIDS-related and classic type Kaposi's sarcoma: Correlation with clinical presentation. *Sci Rep* 9: 6416, 2019. (A)
- 0I19007: Arakawa N, Utsumi D, Takahashi K, Matsumoto-Oda A, Nyachieo A, Chai D, Jillani N, Imai H, Satta Y, Terai Y. Expression Changes of Structural Protein Genes May Be Related to Adaptive Skin Characteristics Specific to Humans. *Genome Biol Evol* 11: 613-628, 2019. (A)
- 0I19008: Tsuruta N, Narisawa Y, Imafuku S, Ito K, Yamaguchi K, Miyagi T, Takahashi K, Fukamatsu H, Morizane S, Koketsu H, Yamaguchi M, Hino R, Nakamura M, Ohyama B, Ohata C, Kuwashiro M, Sato T, Saito K, Kaneko S, Yonekura K, Hayashi H, Yanase T, Morimoto K, Sugita K, Yanagihara S, Kikuchi S, Mitoma C, Nakahara T, Furue M, Okazaki F. Cross-sectional multicenter observational study of psoriatic arthritis in Japanese patients: Relationship between skin and joint symptoms and results of treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors. *J Dermatol* 46: 192-198, 2019. (B)
- 0I19009: Hanashiro F, Yamaguchi S, Awazawa R, Sano A, Takahashi K. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Microsphaeropsis arundinis* in a Japanese patient with cardiac sarcoidosis. *J Dermatol* 46: e170-e172, 2019. (A)
- 0I19010: Yamaguchi S. Endangered Zoonotic Fungal Species from Chicken (*Gallus gallus domestics*). *Med Mycol J* 60: 45-49, 2019. (A)
- 0I19011: Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Miyagi T, Saito M, Fukushima T. Association of high levels of plasma OX40 with acute adult T-cell leukemia. *Int J Hematol* 109: 319-327, 2019. (A)
- 0I19012: Maemoto H, Ariga T, Nakachi S, Toita T, Hashimoto S, Heianna J, Shiina H, Kusada T, Makino W, Kakinohana Y, Miyagi T, Yamamoto Y, Morishima S, Masuzaki H, Murayama S. Appropriate radiation dose for symptomatic relief and local control in patients with adult T cell leukemia/lymphoma. *J Radiat Res* 60: 98-108, 2019. (B)
- 0D19013: 山口 さやか: 境界領域の診療 皮膚科的疾患 爪の異常. *小児内科* 51: 1472-1476, 2019. (B)
- 0D19014: 山本雄一: ペラグラの皮膚. *BRAIN and NERVE(特集 神経学のための皮膚アトラス)* 71: 360-363, 2019. (B)

症例報告

- CD19001: 大嶺 卓也, 栗澤 剛, 山口 さやか, 栗澤 遼子, 山本 雄一, 高橋 健造: 皮下型隆起性皮膚線維肉腫の1例. *西日本皮膚科* 81: 187-191, 2019. (B)

- CD19002: 伊藤 誠, 大嶺 卓也, 荻谷 嘉之, 山口 さやか, 新嘉喜 長, 山本 雄一, 高橋 健造: 【細菌・抗酸菌感染症】オオウナギ咬傷後に生じた *Mycobacterium marinum* 感染症の1例. 皮膚科の臨床 61: 326-327, 2019. (B)
- CD19003: 松尾 雄司, 宮城 拓也, 與那嶺 周平, 荻谷 嘉之, 山本 雄一, 高橋 健造: 【臀部の皮膚疾患】臨床例 難治性臀部潰瘍を呈した抗リン脂質抗体症候群. 皮膚病診療 41: 157-160, 2019. (B)
- CD19004: 深井 恭子, 小松 恒太郎, 松尾 雄司, 林 健太郎, 荻谷 嘉之, 宮城 拓也, 山口 さやか, 照屋 操, 高橋 健造: ハンセン病後遺症による難治性足潰瘍に生じた有棘細胞癌の2例. 西日本皮膚科 81: 115-119, 2019. (B)
- CD19005: 堀口 亜有未, 宮城 拓也, 山口 さやか, 高橋 健造: メトトレキサートが有効であった好酸球性筋膜炎の1例. 西日本皮膚科 81: 289-292, 2019. (B)
- CD19006: 花城 ふく子, 山口 さやか, 上地 幸平, 上原 絵里子: 入院加療を要した PVL 産生 MRSA による皮膚感染症の小児2症例. 日本小児皮膚科学会雑誌 38: 120-125, 2019. (B)
- CD19007: 深井 恭子, 兼島 明子, 松尾 雄司, 山口 さやか, 宮城 拓也, 山本 雄一, 高橋 健造: ケルズス禿瘡に合併したブドウ球菌感染により生じた頭部皮膚潰瘍. 日本小児皮膚科学会雑誌 38: 116-119, 2019. (B)
- CD19008: 堀口 亜有未, 山口 さやか, 栗澤 遼子, 高橋 健造: 肺炎・尿路感染症による全身状態の悪化に伴い再燃した医原性カポジ肉腫の1例. 西日本皮膚科学会雑誌, 86: 491-495, 2019. (B)

総説

- RD19001: 高橋 健造: 沖縄の多彩な皮膚病の現状と, 疾患背景の理解. 日本ハンセン病学会雑誌 88: 39-41, 2019. (B)
- RD19002: 高橋 健造: 特集クリニックで診る小児アトピー性皮膚炎のプライマリケア 小児の皮膚の特徴: 成人との違い. 小児科 60: 91-96, 2019. (B)
- RD19003: 山口 さやか, 高橋 健造: 新・皮膚科セミナーウム 節足動物と皮膚疾患 アタマジラミ症 世界の現状と日本の課題. 日本皮膚科学会雑誌 129: 2513-2517, 2019. (B)
- RD19004: 山口 さやか, 高橋 健造: 知っておくべき・知っておきたい小児の皮膚疾患/症状 知っておくと役に立つ皮膚疾患/症状ジベルバラ色秕糠疹・苔癬状秕糠疹. 小児科診療 11: 1607-1613, 2019. (B)
- RD19005: 佐久川 裕行, 山口 さやか, 山本 雄一, 高橋 健造: 【疥癬バスターズ 2019 疥癬はなぜ根絶できないのか?】(Part1) 疥癬を知ろう 疥癬皮膚疹のバリエーション(case2) 全身角化型疥癬. *Visual Dermatology* 18: 776-779, 2019. (B)
- RD19006: 照井 正, 大槻 マミ太郎, 黒川 一郎, 佐藤 伸一, 高橋 健造, 鳥居 秀嗣, 林 伸和, 森田 明理, アダリムマブ・化膿性汗腺炎診療の手引き策定委員会: 適正使用の手引き 化膿性汗腺炎におけるアダリムマブの使用上の注意/化膿性汗腺炎の診療の手引き. 日本皮膚科学会雑誌 129: 325-329, 2019. (B)

- PI19001: Miyagi Takuya, Yu-ichi Yamamoto, Takahashi Kenzo: Drug survival rate of anti-IL-17 antibodies for Japanese psoriasis patients. The 43st annual meeting of the Japanese society for investitative dermatology, 11月8日, Aomori city, 2019.
- PI19002: Fujisawa Y, Yoshino K, Fujimura T, Matsushita S, Yamamoto Y, Uchi H, Otsuka A, Funakoshi T, Miyagi T, Hata H : Japan Skin Cancer Network The efficacy of eribulin methyolate for patients with taxane-resistant cutaneous angiosarcoma: Final results from a multi-center, prospective, observational study. the ESMO Asia Congress, 11月23日, シンガポール, 2019.
- PI19003: Aoi Ohira, Sayaka Yamaguchi, Daisuke Utsumi, Kenzo Takahashi: Cutaneous angiosarcoma in Okinawa located at the southernmost part of Japan. A retrospective study of 92 patients. world congress dermatology, 6月10-15日, ミラノ, 2019.
- PI19004: Sayaka Yamaguchi, Kenzo Takahashi: Effectiveness of lacosamide in patients with familial erythromelalgia caused by SCN9A mutation.. 24th world congress dermatology, 6月10-15日, ミラノ, 2019.

国内学会発表

- PD19001: 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造: 逆説的副作用でイクセキズマブ中止後, アダリムマブが二次無効になった乾癬性関節炎患者に対するプロダルマブの使用経験. 第34回日本乾癬学会, 8月30日, 京都市, 2019.
- PD19002: 兼島明子, 宮城拓也, 上原遥, 伊藤誠, 小松恒太郎, 松尾雄司, 佐久川裕行, 山城充士, 高橋健造: 併用したデュピルマブが著効した薬剤性過敏症症候群の一例. 第118回日本皮膚科学会総会, 6月6日, 名古屋市, 2019.
- PD19003: 上原遥, 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造: 乳癌を合併した抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性の全身性強皮症の1例. 第118回日本皮膚科学会総会, 6月6日, 名古屋市, 2019.
- PD19004: 宮城拓也, 苅谷義之, 山本雄一, 高橋健造: 膜嚢胞性変化を伴った深在性モルフィアの1例. 第46回皮膚かたち研究学会学術大会, 6月21日, 大阪市, 2019.
- PD19005: 宮城拓也, 園崎 哲, 伊藤 誠, 小松 恒太郎, 大嶺卓也, 佐久川 裕行, 與那嶺 周平, 山城 充士, 岡本 有香, 深井 恭子, 大平 葵, 白瀬 春奈, 山口 さやか, 新嘉喜 長, 山本 雄一, 高橋 健造: 琉球大皮膚科の生物学的製剤を使用した乾癬のまとめ. 第87回日本皮膚科学会沖縄地方会, 8月8日, 浦添市, 2019.
- PD19006: 宮城拓也, 上原遥, 兼島明子, 佐久川裕行, 山本雄一, 高橋健造: 非特異的な皮疹で発症した高安動脈炎の1例. 第71回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 9月7日, 高知市, 2019.
- PD19007: 下地 志月, 宮城 拓也, 山本 雄一, 高橋 健造: ドナーリンパ球輸注後に発症した無筋症性皮膚筋炎の1例. 第71回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 9月7日, 高知市, 2019.

- PD19008: 大平葵, 與那嶺 周平, 岡本 有香, 照屋 操: 沖縄愛楽園における皮膚科診療. 第 92 回日本ハンセン病学会総会・学術大会, 5 月 31 日, 名護市, 2019.
- PD19009: 新嘉喜 長, 上原 遥, 兼島 明子, 伊藤 誠, 佐久川 裕行, 松尾 雄司, 山城 充士, 高橋 健造: 頭部血管肉腫からの出血コントロールに難渋した 1 例. 第 21 回日本褥瘡学会, 8 月 23 日, 京都市, 2019.
- PD19010: 小松 恒太郎, 下地 志月, 佐久川 裕行, 山城 充士, 高橋 健造, 具志堅 初男: 左腎癌術後, ニボルマブ投与中に生じた水疱性類天疱瘡の 1 例. 第 88 回沖縄地方会, 12 月 7 日, 那覇市, 2019.
- PD19011: 岩元 凜々子, 屋宜 宣武, 仲里 巖: 乳児の左下腿皮下腫瘍の一例. 第 88 回沖縄地方会, 12 月 7 日, 那覇市, 2019.
- PD19012: 砂川 文, 兼島 明子, 栗澤 剛: 点状出血を主訴に来院した後天性血友病 A の 1 例. 第 88 回沖縄地方会, 12 月 7 日, 那覇市, 2019.
- PD19013: 上原 遥, 山城 充士, 新嘉喜 長, 高橋 健造: 亀頭部に Paget 現象を呈した膀胱癌の 1 例. 第 88 回沖縄地方会, 12 月 7 日, 那覇市, 2019.
- PD19014: 小松 恒太郎, 安村 涼, 山口 さやか, 高橋 健造: *Candida dubliniensis* による皮下膿瘍の 1 例. 第 87 回九州真菌懇話会, 那覇市, 12 月 8 日, 2019.
- PD19015: 新城 愛, 松尾 雄司, 苅谷 嘉之, 高橋 健造: 放射線単独療法が奏功した乳房外 Paget 病の 1 例. 第 87 回沖縄地方会, 8 月 8 日, 浦添市, 2019.
- PD19016: 岩元 凜々子, 屋宜 宣武, 仲里 巖: 脂腺母斑に二次性腫瘍を合併した 2 例. 第 87 回沖縄地方会, 8 月 8 日, 浦添市, 2019.
- PD19017: 上原 遥, 佐久川 裕行, 山城 充士, 苅谷 嘉之, 宮城 拓也, 高橋 健造: 上肢に環状紅斑を呈した 1 例. 第 87 回沖縄地方会, 8 月 8 日, 浦添市, 2019.
- PD19018: 砂川 文, 兼島 明子, 栗澤 剛: 全身状態不良で骨髓炎手術が困難な仙骨部褥瘡感染に対し持続陰圧洗浄療法が有効であった 2 例. 第 87 回沖縄地方会, 8 月 8 日, 浦添市, 2019.
- PD19019: 園崎 哲: マミレイソギンチャク刺症により皮膚潰瘍, 肝障害を起こした 1 例. 第 87 回沖縄地方会, 8 月 8 日, 浦添市, 2019.
- PD19020: 山口 さやか, 上原 遥, 兼島 明子, 伊藤 誠, 松尾 雄司, 佐久川 裕行, 山城 充士, 深井 恭子, 岡本 有香, 宮城 拓也, 林 健太郎, 安村 涼, 内海 大介, 新嘉喜 長, 山本 雄一, 高橋健造: 2018 年度琉球大学医学部皮膚科外来紹介患者のまとめ. 第 87 回沖縄地方会, 8 月 8 日, 浦添市, 2019.
- PD19021: 赤尾 圭, 深井 恭子, 宮城 拓也, 山口 さやか, 山本 雄一, 高橋 健造: 二次感染により皮膚潰瘍を生じたケルズス禿瘡. 第 86 回沖縄地方会, 2 月 7 日, 西原町, 2019.
- PD19022: 兼島 明子, 林 健太郎, 上原 遥, 伊藤 誠, 松尾 雄司, 高橋 健造: 両腸骨部の Tumoral carcinosis の一例. 第 86 回沖縄地方会, 2 月 7 日, 西原町, 2019.

- PD19023: 伊藤 誠, 佐久川 裕行, 宮城 拓也, 山口 さやか, 新嘉喜 長, 山本 雄一, 高橋 健造: 尋常性天疱瘡の合併を疑ったスティーブンス・ジョンソン症候群の1例. 第86回沖縄地方会, 2月7日, 西原町, 2019.
- PD19024: 小松 恒太郎, 砂川 文, 栗澤 剛: 基礎疾患のない若年女性に発症したFournier 壊疽の一例. 第86回沖縄地方会, 2月7日, 西原町, 2019.
- PD19025: 砂川 文, 小松 恒太郎, 栗澤 剛: Tissue expansion 法により再建を試みた頭皮欠損の3例. 第86回沖縄地方会, 2月7日, 西原町, 2019.
- PD19026: 栗澤 剛, 砂川 文, 小松 恒太郎: Tensor fascia lata flap により再建した大転子部褥瘡の1例. 第86回沖縄地方会, 2月7日, 西原町, 2019.
- PD19027: 岩元 凜々子, 屋宜 宣武, 三輪 志織, 西関 修, 仲里 巖: 2018年の当科における悪性皮膚腫瘍症例. 第86回沖縄地方会, 2月7日, 西原町, 2019.
- PD19028: 大嶺卓也, 高橋健造: 化膿性汗腺炎 VS 壊疽性膿皮症・乾癬: TNF が惹起する好中球性炎症の相違. 第71回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 9月7日, 高知市, 2019.
- PD19028: 山口さやか, 高橋健造: 高齢女性に発症したヘイリー・ヘイリー病. 第34回角化症研究会, 8月17日, 東京都, 2019.
- PD19029: 山口さやか, 高橋健造: 高齢者に発症したヘイリー・ヘイリー病. 第15回加齢皮膚医学研究会, 3月9日, 熊本市, 2019.
- PD19030: 山口さやか, 伊藤誠, 内海大介, 宮城拓也, 山本雄一, 高橋健造: SCN9A 遺伝子異常による肢端紅痛症患者に対するラコサミドの有効性と安全性の評価. 第4回黒潮カンファレンス, 11月15日, 西原町, 2019.

その他の刊行物

- MD19001: 京大皮膚科の年報 2020年度版(2019年8月12日) 琉球大学皮膚科
高橋健造
- MD19002: 高橋健造: 沖縄特有のがんの解明と治療法のヒントを求めて. 九州医事新報社 8月20日発行 P8
- MD19003: 高橋健造: エキスパートが選んだこの一報 選んだ論文:
Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. Cell. 1990 Jun 29;61(7):1329-37. Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM.

A. 研究課題の概要

1. HTLV-1 感染予防・感染制御に関する研究(田中勇悦, 高橋良明, 水口真理子, 田中礼子)
 - (1) HTLV-1 の感染モデルとなる霊長類(カニクイザル)実験系の作製に取り組み感染系を確立した(霊長類研究所との共同研究)。
 - (2) HTLV-1 に対する中和抗体 LAT-27 を含む単クローン抗体の管理維持(産生と精製および品質検査)を基本として国内外の共同研究を進めた。
 - (3) ヒトや異種動物細胞の移植を許容する免疫不全マウスにヒト免疫細胞を移植することによってヒト細胞がマウス体内で生存し機能するキメラマウス(ヒト化マウス)を作製し, in vivo での中和抗体による HTLV-1 感染防御実験を行った。
 - (4) ヒト化 LAT-27 の詳細な反応性について解析し, かつこの抗体が反応する HTLV-1 のエピトープの広域保存性を証明した。
2. 企業との HTLV-1 感染防御および ATL 治療共同研究(田中勇悦, 高橋良明, 水口真理子, 田中礼子)
 - (1) ATL 細胞が特異的に発現する抗原で患者 CTL が認識すると想定される HLA 拘束性ペプチドのスクリーニングを進めた。
 - (2) mRNA 免疫による新規の HTLV-1 中和抗体の作出と検証を進めた。
3. HTLV-1 ワクチンに関する研究(田中勇悦, 高橋良明, 水口真理子, 田中礼子)

超弱毒型で HTLV-1 エンベロープタンパクを高発現する組換えワクシニアウイルス(m8ΔHTLV-1env 株等)を免疫したラットから新たな中和単クローン抗体を作出した。
4. ハブ毒を含む蛇毒抗毒素カクテル治療薬の開発(高橋良明)

効果的かつ安全性の高い, ヒト化抗体あるいは完全ヒト抗体からなるカクテル治療薬の開発を目指し, 毒素中和能を有する数種類のマウスモノクローナル抗体を樹立した。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Naito T, Ushirogawa H, Fukushima T, Tanaka Y, Saito M. EOS, an Ikaros family zinc finger transcription factor, interacts with the HTLV-1 oncoprotein Tax and is downregulated in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1-infected individuals, irrespective of clinical statuses. <i>Viol J</i> 16: 160, 2019. doi: 10.1186/s12985-019-1270-1	(A)
OI19002:	Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, Katano H, Hishima T, Kobayashi S, Nakano K, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K. Targeting Excessive EZH1 and EZH2	(A)

- Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas. *Cell Rep* 29: 2321-2337, 2019. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.083.
- OI19003: Peres C, Tanaka Y, Martin F, Fox J. Flow cytometric methodology for the detection of de novo human T-cell leukemia virus-1 infection in vitro: A tool to study novel infection inhibitors. *J Virol Methods* 274: 113728, 2019. doi: 10.1016/j.jviromet.2019.113728. (A)
- OI19004: Sarkar B, Nishikata I, Nakahata S, Ichikawa T, Shiraga T, Saha HR, Fujii M, Tanaka Y, Shimoda K, Morishita K. Degradation of p47 by autophagy contributes to CADM1 overexpression in ATLL cells through the activation of NF- κ B. *Sci Rep* 9: 3491, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-39424-7. (A)
- OI19005: Yamamoto M, Du Q, Song J, Wang H, Watanabe A, Tanaka Y, Kawaguchi Y, Inoue JI, Matsuda Z. Cell-cell and virus-cell fusion assay-based analyses of alanine insertion mutants in the distal α 9 portion of the JRFL gp41 subunit from HIV-1. *J Biol Chem* 294: 5677-5687, 2019. doi: 10.1074/jbc.RA118.004579. Epub 2019 Feb 8. (A)
- OI19006: Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Miyagi T, Saito M, Fukushima T. Association of high levels of plasma OX40 with acute adult T-cell leukemia. *Int J Hematol* 109: 319-327, 2019. doi: 10.1007/s12185-018-02580-z. Epub 2019 Jan 16. (A)

国内学会発表

- PD19001: 田中勇悦, 田中礼子, 水口真理子, 高橋良明: HTLV-1 感染後のヒト末梢血単核球(PBMC)における抗 HTLV-1 中和単クローン抗体による感染制御. 第 2 回がん・ウイルス研究会, 2019. 6. 28, 松本市.
- PD19002: 森下和広, 中畑新吾, 長安英治, 丸山治彦, 鈴木穰, 岩永正子, 田中勇悦, モンテスマーティン, ゴッツーズエドアルド: ペルーにおける糞線虫重複感染による ATLL 発症機構解明とその発症予防・治療法の開発を目指して. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019. 8. 23-25, 宮崎市.
- PD19003: 田中勇悦, 田中礼子, 水口真理子, 高橋良明: HTLV-1 感染後の PBMC における抗 HTLV-1 中和単クローン抗体による感染制御. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019. 8. 23-25, 宮崎市.
- PD19004: 滝澤絵梨菜, 山岸誠, 石崎伊純, 志賀遥菜, 中島誠, 新谷奈津美, 宇都宮與, 中村龍文, 田中勇悦, 山野嘉久, 渡邊俊樹, 内丸薫: HTLV-1 感染細胞における IFN- γ -JAK1-ATAT1 経路の機能的意義. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019. 8. 23-25, 宮崎市.
- PD19005: 水池潤, 山岸誠, 小林誠一郎, 中島誠, 新谷奈津美, 牧山純也, 宇都宮與, 田中勇悦, 渡邊俊樹, 山野嘉久, 内丸薫: HTLV-1 感染初期において Tax が宿主に与える影響の解析. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019. 8. 23-25, 宮崎市.
- PD19006: 水口真理子, 高橋良明, 田中礼子, 福島卓也, 田中勇悦: ヒト T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)臨床分離株における広域中和エピトープの保存. 第 6 回日

- 本 HTLV-1 学会学術集会, 2019. 8. 23-25, 宮崎市.
- PD19007: 高橋良明, 志田壽利, 田中礼子, 水口真理子, 田中勇悦: 新規 HTLV-1 エンベロープ高発現型組換え弱毒ワクシニアウイルスによる HTLV-1 中和抗体の誘導. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019. 8. 23-25, 宮崎市.
- PD19008: 田中礼子, 水口真理子, 高橋良明, 田中勇悦: ウサギ胸腺細胞の顕著な HTLV-1 感染感受性:ウサギ化マウスの作出に向けて. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019. 8. 23-25, 宮崎市.
- PD19009: 田中礼子, 水口真理子, 高橋良明, 田中勇悦: HTLV-1 母子感染予防ワクチン開発への挑戦. 第 56 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2019. 9. 13-14, 熊本市.
- PD19010: 水口真理子, 原敏文, 高橋真奈美, 幸田尚, 田中勇悦, 福島卓也, 中村正孝: HTLV-1 感染細胞における Kruppel-like factor 2 (KLF2) を介した hTERT 遺伝子の発現機構. 第 56 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2019. 9. 13-14, 熊本市.
- PD19011: Yoshiaki Takahashi: Expression and immunogenicity of recombinant vaccinia virus containing the HTLV-1 env gene in WKA rat. The 3rd Ryudai-OIST Symposium, 2019. 12. 16, Onna.

A. 研究課題の概要

感染症グループ

1) 呼吸器感染症の病態・疫学・治療に関する研究

当科では全ての感染症において起炎菌の確定診断に注力しているが、特に呼吸器感染症の起病病原体診断のために multiplex PCR とマイクロチップ電気泳動装置を用いて各種細菌、ウイルス、非定型病原体などの検出をおこなっている。2012 年はヒト・メタニューモウイルスの大量集団感染事例を診断し、詳細が不明な同感染症の病態像を解析し報告した。また、2014 年には血液内科病棟での RS ウイルスのアウトブレイクも証明した。

インフルエンザについては、沖縄県内の重症インフルエンザ症例を集積し解析し、インフルエンザ様症状で救急室を受診する患者の起病病原ウイルスを調査し、インフルエンザとの臨床像の違いを検証し報告した。また、那覇市医師会などと連携し、亜熱帯におけるインフルエンザの疫学調査を継続的に実施している。

沖縄特有の感染症である糞線虫の過剰感染症の肺病変症例については沖縄県内の症例を蓄積し臨床背景や、画像の特徴を明らかにした。また沖縄県における市中肺炎の疫学調査から HTLV-1 感染が、危険因子となることを示した。

結核に関しては透析患者における結核の実態や肺結核と肺外結核の背景の比較検討、大学病院における潜在性結核感染症の診断、治療状況についても調査を行い報告した。

2) HIV 感染症に関する基礎的および臨床的研究

当院はエイズ中核拠点病院としては西日本で最も多い 400 人の患者の診療実績がある。診療では感染症教室として日和見感染症の診断に特に注力しており、臨床検査部および外科や病理部との連携で高い確定診断率を達成し、国内初の症例も多数報告している。臨床研究では、日本における、未だ診断されていない潜在的感染者数を推定するため、国立感染研究所と共同研究を行い、解析を進めている。また、HIV 領域で注目を集める HIV Associated Neurocognitive disorders (HAND) に関して

は国内の嚆矢であり、神経心理検査および画像検査、バイオマーカーの観点から数多く報告しており、その成果は国内でも高く評価されている。

3) 院内感染対策

感染対策室と共同して、インフルエンザ対策や種々の院内感染対策について、その有効性を検証している。インフルエンザでは予防内服の評価、百日咳では難しいとされる抗体診断法を論文報告した。また、レジオネラの病院内環境汚染調査も定期的に論文報告している。血液内科病棟での RS ウイルスの集団感染についても、PCR や抗原検査を用いて対応した。

呼吸器グループ

呼吸器では感染症の他に、肺癌、びまん性肺疾患(間質性肺炎)、気管支喘息、COPD(慢性閉塞性肺疾患)等さまざまな疾患に関して診療、及び研究を行っている。

びまん性肺疾患(間質性肺炎)の分野では、これまでブレオマイシン(BLM)肺炎モデルマウスを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。今後ともさらに症例数を重ね臨床研究、基礎研究ともますます発展させていく予定である。

家族性間質性肺炎に関しては東北大学、埼玉医大、徳島大学、京都大学との共同研究(IPF/UIP の遺伝子解析のため)を行っている。また“(生体)肺移植”可能な症例を早めに見出し、患者さんの QOL を高めていく(これまでに当学症例では 4 症例施行済み)。その他広く“びまん性肺疾患”に関しての診療、教育、研究を行っているところである。

肺癌は年々増加しており、大学病院には常に肺癌患者

が入院している。当グループでは、主に進行肺癌患者を担当しており、診断及びステージの決定を行った上で第二外科(呼吸器外科)、放射線科、麻酔科、整形外科などの科と連携し、最善と考えられる治療を行っている。また、必要に応じて、地域の医療機関とも連携している。その他、県外の臨床試験グループに属し、各種臨床試験の症例集積に努めている。

研究面では、肺癌薬物療法の効果・安全性・耐性機序などを中心に検討を行っている。“隆起性皮膚線維肉腫肺転移に対するイマチニブ使用”や“上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性肺腺がん薬剤耐性機序としての小細胞がんへの転化”“放射線照射後に肉腫を発症したEGFR陽性進行肺腺がんの症例”などの臨床経験を報告している。

気管支喘息においては呼気 NO 測定を用いた喘息や類似疾患の診断や鑑別に努め、質問紙法による鼻炎合併喘息の定期的調査の有用性の検討も行っている。

気管支内視鏡手技においては手術困難な巨大肺嚢胞や肺膿瘍に対する経気管支内視鏡的ドレナージ法を確立し、報告している。呼吸不全症例に対する High Flow Nasal Cannula 使用下の、気管支鏡の有用性も検証し報告している。

消化器グループ

消化管グループ:

診療においては、超音波内視鏡検査や拡大内視鏡検査を駆使して消化管腫瘍の早期診断に努めている。消化管の早期癌に対する内視鏡的治療を積極的に行い、切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に務めている。また、カプセル内視鏡やバルーン内視鏡による小腸検査、炎症性腸疾患に対する生物学的製剤による治療を推進している。

研究においては、糞線虫の疫学調査、ピロリ菌の薬剤耐性と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。

肝胆膵グループ:

肝臓病領域では、診療面では、B型及びC型肝炎などにおける抗ウイルス療法や、近年増加が著しい脂肪性肝疾患の進行予防対策、また合併する肝硬変や肝癌の治療を中心にしている。高次機能病院として、急性肝不全の内科的治療を集中的に行っているが、それでも救命が困難と思われる症例に関しては肝移植が速やかに施行できるような外科的要素も加えながら診療を行っている。加えて慢性的な肝硬変症例でも肝移植適応症例では肝移植前後の内科的管理を行っている。

また、肝疾患診療拠点病院として、肝炎情報センターや沖縄県と連携して市民公開講座や講演会を開催し、一般の方々や、医療従事者への情報提供を行っている。さらに沖縄県内の肝炎診療ネットワークを構築し、県内の肝炎診療の底上げを目的として活動している。

胆膵領域では発展目覚ましい内視鏡的逆行性胆管膵管造影と超音波内視鏡検査を駆使して診断と治療を行っている。特に、超音波内視鏡下穿刺吸引術や胆管・膵管のステント治療、術後腸管に対しての小腸内視鏡を用いた検査治療を推進している。胆膵領域の切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に務めている。

研究面においては、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスだけでなく、沖縄県に特有のD型肝炎ウイルスにおけるゲノム解析と臨床経過を検討する分子疫学研究を継続しながら、さらに近年注目されている非アルコール性脂肪肝炎、自己免疫性肝疾患などの疫学研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	藤田次郎: セフェム系抗菌薬. Pocket Drugs 2019, 653-667, 医学書院, 東京, 2019.	(B)

- BD19002: 藤田次郎: 感染症 最近の動向. 今日の治療指針2019年版(Volume61), 166-171, 医学書院, 東京, 2019. (B)
- BD19003: 健山正男: De-escalation therapy, 経験的治療. 感染症最新の治療2019-2021, 藤田次郎, 竹末芳生, 舘田一博(編), 38-41, 南江堂, 東京, 2019. (B)
- BD19004: 外間 昭: 感染性胃腸炎. 今日の治療指針2019年版(Volume61), 209-211, 医学書院, 東京, 2019. (B)
- BD19005: 仲松正司: ESBL, KPC, KDM などの β -ラクタマーゼ産生菌. 今日の治療指針2019年版(Volume61), 218-220, 医学書院, 東京, 2019. (B)
- BD19006: 金城 徹: 糞線虫症. 今日の治療指針2019年版(Volume61), 252, 医学書院, 東京, 2019. (B)
- BD19007: 健山正男: HIV-1 感染症. 今日の治療指針2019年版(Volume61), 194, 医学書院, 東京, 2019. (B)
- BD19008: 藤田次郎: レジオネラ肺炎. 呼吸器疾患最新の治療2019-2020, 門田淳一, 弦間昭彦, 西岡安彦(編), 南江堂, 東京, 2019. (B)
- BD19009: 新垣伸吾, 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎, 大城武春, 宮里 賢, 普久原朝史, 仲吉朝邦, 仲吉朝史, 柴田大介, 佐久川 廣: 沖縄県における肝硬変の死因別実態. 肝硬変の死因別実態2018, 上野義之, 日浅陽一, 榎本平之(編), 150-153, 医学図書出版, 東京, 2019. (B)
- BD19010: 健山正男: 血液・体液曝露対策. 感染症/アレルギー/膠原病, 竹末芳生, 一木 薫, 佐野 統, 東 直人(編), 34-36, 南江堂, 東京, 2019. (B)
- BD19011: 平井 潤: 感染症の画像診断 呼吸器感染. 感染症/アレルギー/膠原病, 竹末芳生, 一木 薫, 佐野 統, 東 直人(編), 55-58, 南江堂, 東京, 2019. (B)
- BD19012: 新垣伸吾, 健山正男: 血液媒介感染症 B型肝炎. 感染症/アレルギー/膠原病, 竹末芳生, 一木 薫, 佐野 統, 東 直人(編), 150-152, 南江堂, 東京, 2019. (B)
- BD19013: 外間 昭: 細菌性赤痢. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 67, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19014: 外間 昭: サルモネラ症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 67-68, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19015: 外間 昭: コレラ. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 68-69, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19016: 外間 昭: カンピロバクター感染症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 69-70, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19017: 外間 昭: ヘリコバクター感染症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 70, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19018: 外間 昭: エルシニア感染症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 71, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19019: 仲村秀太: 赤痢アメーバ症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 165-166, 中山書店, 東京, 2019. (B)

- BD19020: 仲村秀太: マラリア. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 166-167, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19021: 仲村秀太: トキソプラズマ症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 167-168, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19022: 仲村秀太: リーシュマニア症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 168-169, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19023: 仲村秀太: アフリカトリパノソーマ症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 169, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19024: 仲村秀太: Chagas 病. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 169-170, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19025: 金城武士: 感冒. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 119-120, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19026: 金城武士: インフルエンザウイルス感染症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19027: 金城武士: アデノウイルス感染症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19028: 金城武士: RS ウイルス感染症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19029: 金城武士: ヒトメタニューモウイルス感染症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19030: 平田哲生: ランブリア症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 171, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19031: 平田哲生: クリプトスポリジウム症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 171-172, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19032: 平田哲生: サイクロスポーラ症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 172, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19033: 平田哲生: 回虫症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 173, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19034: 平田哲生: 鞭虫症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 174-175, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19035: 平田哲生: 蟻虫症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 174, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19036: 平田哲生: 糞線虫症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 174-175, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19037: 平田哲生: 旋毛虫症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 175-176, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19038: 平田哲生: 広東住血線虫症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 176, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19039: 平田哲生: リンパ系糸状虫症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 176, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19040: 平田哲生: アニサキス症. 内科学書改訂 9 版, 南学正臣(編), 176-177, 中山書店, 東京, 2019. (B)

- BD19041: 平田哲生: 顎口虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 177, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19042: 平田哲生: トキソカラ症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 177, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19043: 平田哲生: イヌ糸状虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 177, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19044: 平田哲生: 日本住血吸虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 177-178, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19045: 平田哲生: 肝吸虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 178, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19046: 平田哲生: 肝蛭症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 178-179, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19047: 平田哲生: 横川吸虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 179, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19048: 平田哲生: 肺吸虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 179-180, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19049: 平田哲生: 日本海裂頭条虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 180, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19050: 平田哲生: 有鉤条虫症, 有鉤虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 180-181, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19051: 平田哲生: 無鉤条虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 181, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19052: 平田哲生: アジア条虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 181, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19053: 平田哲生: マンソン孤虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 181, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19054: 平田哲生: エキスコック症(包虫症). 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 181-182, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19055: 砂川智子, 伊波義一, 藤田次郎: 沖縄でのインフルエンザ流行の特徴は?. インフルエンザ診療ガイド2019-20, 菅谷憲夫(編), 222-224, 日本医事新報社, 東京, 2019. (B)
- BD19056: 原永修作: 胸部画像検査の活用法. 感染症最新の治療2019-2021, 藤田次郎, 竹末芳生, 舘田一博(編), 64-68, 南江堂, 東京, 2019. (B)
- BD19057: 原永修作: デング熱、チクングニヤ熱. 今日の治療指針2019年版 (Volume61), 188, 2019. (B)
- BD19058: 原永修作: 急性気管支炎, 肺炎の喀痰に関するFAQ. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン, 39-41, 2019. (B)

原著

- OI19001: Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Hokama A, Fujita J. Small intestinal metastasis from primary lung cancer. *Pol Arch Intern Med* 129: 57-58, 2019. doi: 10.20452/pamw.4374. (A)

- OI19002: Uechi K, Tada T, Kuwahara-Arai K, Sekiguchi JI, Yanagisawa I, Tome T, Nakasone I, Maeda S, Mya S, Zan KN, Tin HH, Kirikae T, Fujita J. An improved carbapenem inactivation method, CIMTrisII, for carbapenemase production by Gram-negative pathogens. *J Med Microbiol* 68: 124-131, 2019. doi: 10.1099/jmm.0.000888. (A)
- OI19003: Shimbashi R, Chang B, Tanabe Y, Takeda H, Watanabe H, Kubota T, Kasahara K, Oshima K, Nishi J, Maruyama T, Kuronuma K, Fujita J, Ikuse T, Kinjo Y, Suzuki M, Kerdsin A, Shimada T, Fukusumi M, Tanaka-Taya K, Matsui T, Sunagawa T, Ohnishi M, Oishi K. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. *PLoS One* 14: e0212418, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0212418. (A)
- OI19004: Hokama A, Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Fujita J. Purple urine bag syndrome. *Pol Arch Intern Med* 129: 130, 2019. doi: 10.20452/pamw.4394. (A)
- OI19005: Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, Noguchi H. A liquid chromatography with tandem mass spectrometry-based proteomic analysis of primary cultured cells and subcultured cells using mouse adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int* 2019: 7274057, 2019. doi: 10.1155/2019/7274057. (A)
- OI19006: Esaki M, Matsumoto T, Ohmiya N, Washio E, Morishita T, Sakamoto K, Abe H, Yamamoto S, Kinjo T, Togashi K, Watanabe K, Hirai F, Nakamura M, Nouda S, Ashizuka S, Omori T, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Hirano A, Umeno J, Kitazono T, Kinjo F, Watanabe M, Matsui T, Suzuki Y. Capsule endoscopy findings for the diagnosis of Crohn's disease: a nationwide case-control study. *J Gastroenterol* 54: 249-260, 2019. doi: 10.1007/s00535-018-1507-6. (A)
- OI19007: Yamada K, Samura H, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J. Filiform polyposis in ulcerative colitis. *Pol Arch Intern Med* 129: 199-200, 2019. doi: 10.20452/pamw.4416. (A)
- OI19008: Hokama A, Sonosaki T, Zamami R, Aoyama H, Kinjo T, Fujita J. Crohn disease complicated by IgA vasculitis during therapy with tumor necrosis factor- α inhibitor. *Pol Arch Intern Med* 129: 283-284, 2019. doi: 10.20452/pamw.4435. (A)
- OI19009: Tohya M, Watanabe S, Teramoto K, Uechi K, Tada T, Kuwahara-Arai K, Kinjo T, Maeda S, Nakasone I, Zaw NN, Mya S, Zan KN, Tin HH, Fujita J, Kirikae T. *Pseudomonas asiatica* sp. nov., isolated from hospitalized patients in Japan and Myanmar. *Int J Syst Evol Microbiol* 69: 1361-1368, 2019. doi: 10.1099/ijsem.0.003316. (A)
- OI19010: Ide T, Koga H, Nakano M, Hashimoto S, Yatsuhashi H, Higuchi N, Nakamuta M, Oeda S, Eguchi Y, Shakado S, Sakisaka S, Yoshimaru Y, (A)

- Sasaki Y, Honma Y, Harada M, Seike M, Maeshiro T, Miura S, Nakao K, Mawatari S, Ido A, Nagata K, Matsumoto S, Takami Y, Sohda T, Kakuma T, Torimura T. Direct-acting antiviral agents do not increase the incidence of hepatocellular carcinoma development: a prospective, multicenter study. *Hepatol Int* 13: 293-301, 2019. doi: 10.1007/s12072-019-09939-2.
- OI19011: Kamei T, Kanaji N, Nakamura H, Arakawa Y, Miyawaki H, Kishimoto N, Suzaki N, Yamamoto A, Nanki N, Yamazaki Y, Ishii T, Kohi F, Hirao T, Fujita J, Bandoh S, Hoshikawa Y. Asthma mortality based on death certificates: A demographic survey in Kagawa, Japan. *Respir Investig* 57: 268-273, 2019. doi: 10.1016/j.resinv.2019.02.002. (A)
- OI19012: Nakano M, Koga H, Ide T, Kuromatsu R, Hashimoto S, Yatsushashi H, Seike M, Higuchi N, Nakamuta M, Shakado S, Sakisaka S, Miura S, Nakao K, Yoshimaru Y, Sasaki Y, Oeda S, Eguchi Y, Honma Y, Harada M, Nagata K, Mawatari S, Ido A, Maeshiro T, Matsumoto S, Takami Y, Sohda T, Torimura T. Predictors of hepatocellular carcinoma recurrence associated with the use of direct-acting antiviral agent therapy for hepatitis C virus after curative treatment: A prospective multicenter cohort study. *Cancer Med* 8: 2646-2653, 2019. doi: 10.1002/cam4.2061. (A)
- OI19013: Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Kitamura S, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, Noguchi H. Identification of proteins differentially expressed by adipose-derived mesenchymal stem cells isolated from immunodeficient mice. *Int J Mol Sci* 20: E2672, 2019. doi: 10.3390/ijms20112672. (A)
- OI19014: Kato M, Uedo N, Nagahama T, Yao K, Doyama H, Tsuji S, Gotoda T, Kawamura T, Ebi M, Yamamoto K, Akasaka T, Takatori H, Handa O, Akamatsu T, Nishikawa J, Hikichi T, Yamashina T, Imoto A, Kitamura Y, Mikami T, Koike T, Ohara S, Kitamura S, Yamaguchi T, Kinjo T, Inoue T, Suzuki S, Kaneko A, Hirasawa K, Tanaka K, Kotachi T, Miwa K, Toya Y, Kayaba S, Ikehata A, Minami S, Mizukami K, Oya H, Ara N, Fukumoto Y, Komura T, Yoshio T, Morizono R, Yamazaki K, Shimodate Y, Yamanouchi K, Kawata N, Kumagai M, Sato Y, Umeki K, Kawai D, Tanuma T, Kishino M, Konishi J, Sumiyoshi T, Oka S, Kono M, Sakamoto T, Horikawa Y, Ohyauchi M, Hashiguchi K, Waseda Y, Kasai T, Aoyagi H, Oyamada H, Shoji M, Kiyotoki S, Asonuma S, Oriyasa S, Akaishi C, Nagami Y, Nakata S, Iida F, Nomura T, Tominaga K, Oka K, Morita Y, Suzuki H, Ozeki K, Kuribayashi S, Akazawa Y, Sasaki S, Mikami T, Miki G, Sano T, Satoh H, Nakamura M, Iwai W, Tawa H, Wada M, Yoshimura D, Hisanaga Y, Shimokawa T, Ishikawa H. Self-study of the non-extension sign in an e-learning program improves diagnostic (A)

- accuracy of invasion depth of early gastric cancer. *Endosc Int Open* 7: E871–E882, 2019. doi: 10.1055/a-0902-4467.
- OI19015: Matsumoto Y, Kinjo T, Motooka D, Nabeya D, Jung N, Uechi K, Horii T, Iida T, Fujita J, Nakamura S. Comprehensive subspecies identification of 175 nontuberculous mycobacteria species based on 7547 genomic profiles. *Emerg Microbes Infect* 8: 1043–1053, 2019. doi: 10.1080/22221751.2019.1637702. (A)
- OI19016: Shibahara D, Furugen M, Kasashima S, Kaneku K, Yamashiro T, Arakaki W, Ariga T, Atsumi E, Aoyama H, Matsumoto H, Maehara H, Fujita J. Radiation-induced sarcoma in a 10-year survivor with stage IV EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Respir Med Case Rep* 28: 100889, 2019. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100889. (A)
- OI19017: Kotani A, Hirai J, Hamada Y, Fujita J, Hakamata H Determination of ceftriaxone concentration in human cerebrospinal fluid by high-performance liquid chromatography with UV detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 15: 161–164, 2019. doi: 10.1016/j.jchromb.2019.06.008. (A)
- OI19018: Hokama A, Haranaga S, Sasaki T, Matsumoto H, Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Nahar S, Fujita J. A pulmonary nodule in a patient with Crohn's disease. *Intest Res* 17: 438–439, 2019. doi: 10.5217/ir.2019.00010. (A)
- OI19019: Yanagihara K, Matsumoto T, Aoki N, Sato J, Wakamura T, Kiyota H, Tateda K, Hanaki H, Ohsaki Y, Fujiuchi S, Takahashi M, Akiba Y, Masunaga S, Takeuchi K, Takeda H, Miki M, Kumagai T, Takahashi H, Utagawa M, Nishiya H, Kawakami S, Ishigaki S, Kobayasi N, Takasaki J, Mezaki K, Iwata S, Katouno Y, Inose R, Niki Y, Kawana A, Fujikura Y, Kudo M, Hirano T, Yamamoto M, Miyazawa N, Tsukada H, Aso S, Yamamoto Y, Iinuma Y, Mikamo H, Yamagishi Y, Nakamura A, Ohashi M, Kawabata A, Sugaki Y, Seki M, Hamaguchi S, Toyokawa M, Kakeya H, Fujikawa Y, Mitsuno N, Ukimura A, Miyara T, Hayasi M, Mikasa K, Kasahara K, Koizumi A, Korohasi N, Matsumoto T, Yosimura Y, Katanami Y, Takesue Y, Wada Y, Sugimoto K, Yamamoto T, Kuwabara M, Doi M, Simizu S, Tokuyasu H, Hino S, Negayama K, Mukae H, Kawanami T, Yatera K, Fujita M, Kadota J, Hiramatsu K, Aoki Y, Magarifuchi H, Oho M, Morinaga Y, Suga M, Muranaka H, Fujita J, Higa F, Tateyama M. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for clinical microbiology in 2014: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 25: 657–668, 2019. doi: 10.1016/j.jiac.2019.05.006. (A)
- OI19020: Maruyama N, Sasaki T, Arasaki A, Matsuzaki A, Nakasone T, Teruya T, Matayoshi A, Maruyama T, Karube K, Fujita J, Yoshimi N, Kuniyoshi Y, (A)

- Nishihara K. Thymoma appearing 9 years after the resection of squamous cell carcinoma of the lip: A case report of triple primary tumors and literature review. *Oncol Lett* 18: 2777-2788, 2019. doi: 10.3892/ol.2019.10675.
- OI19021: Hokama A, Oshiro T, Tomisato K, Nakamatsu G, Tameda S, Fujita J. (A)
Gastric anisakidosis: an unfavorable taste of sushi. *Pol Arch Intern Med* 129: 547-548, 2019. doi: 10.20452/pamw.14838.
- OI19022: Nahar S, Hokama A, Fujita J. Clinical significance of (A)
cytomegalovirus and other herpes virus infections in ulcerative colitis. *Pol Arch Intern Med* 129: 620-626, 2019. doi: 10.20452/pamw.14835.
- OI19023: Hokama A, Tabata S, Tanaka T, Hoshino K, Maruwaka S, Fujita J. (A)
Coffee bean sign, beak-shaped transition point, and endoscopic whirl sign of huge sigmoid volvulus in intestinal neuronal dysplasia. *Pol Arch Intern Med* 129: 634-635, 2019. doi: 10.20452/pamw.14873.
- OI19024: Hashioka H, Kinjo T, Shinzato A, Fujita J. Spontaneous (A)
pneumomediastinum in a previously healthy patient. *Intern Med* 58: 3063, 2019. doi: 10.2169/internalmedicine.2932-19.
- OI19025: Kami W, Kinjo T, Miyagi K, Fujita J. Development of lung emphysema (A)
due to APRV. *Intern Med* 58: 3061, 2019. doi: 10.2169/internalmedicine.2883-19.
- OI19026: Tomiyama R, Hokama A, Koga E, Shimabukuro K, Oishi Y, Ohira T, Iraha (A)
A, Kinjo T, Fujita J. Stroke and neck bruit in a boy with Crohn's disease. *Intest Res* 17: 565-566, 2019. doi: 10.5217/ir.2019.00019.
- OI19027: Iraha A, Koga E, Ohira T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J. The clover (A)
sign of internal fistulas in Crohn disease. *Pol Arch Intern Med* 129: 707-708, 2019. doi: 10.20452/pamw.14906.
- OI19028: Shibahara D, Yamaniha K, Hashioka H, Fujita J. Mondor's disease of (A)
the chest wall. *Intern Med* 58: 3349, 2019. doi: 10.2169/internalmedicine.2832-19.
- OD19001: 田村次朗, 宮里憲二, 外間 昭, 中村 献, 金城 徹, 平田哲生, 藤田次 (B)
郎: 当センターにおける膵・胆道疾患の腹部超音波健診の現状と課題. *日本消化器がん検診学会雑誌* 57: 46-55, 2019.
- OD19002: 金城 渚, 新垣美貴, 比嘉昌文, 小波津寛, 青山 肇, 古賀絵莉香, 大石有 (B)
衣子, 仲松元二郎, 島袋耕平, 伊良波淳, 大平哲也, 金城 徹, 外間 昭, 前田企能: 琉生病院における好酸球性食道炎の臨床的特徴. *沖縄医学会雑誌* 57: 38-41, 2019.
- OD19003: 當銘玲央, 宮城一也, 喜友名朋, Parrott GL, 金城武士, 原永修作, 健山正 (B)
男, 藤田次郎: 呼吸器内科でのシングルユースビデオ気管支鏡の使用経験. *気管支学* 41: 411-416, 2019.

- OD19004: 青木洋介, 川名明彦, 國島広之, 新庄正宜, 菅谷憲夫, 永井英明, 廣津伸夫, 藤田次郎, 三嶋廣繁, 石田 直: 一般社団法人日本感染症学会提言～抗インフルエンザ薬の使用について～. 感染症学雑誌 93: 749-758, 2019. (B)
- OD19005: 田中照久, 平田哲生, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: ランブル鞭毛虫症における上部消化管内視鏡検査所見の検討. Clinical Parasitology 34-36: 2019. (B)

症例報告

- CD19001: 金城武士, 藤田次郎: *Chlamydomonas pneumoniae* 肺炎. THE LUNG perspectives 27: 1, 2019. (B)
- CD19002: 西山直哉, 上地幸平, 當銘高明, 下地真里有, 大城健哉, 仲松正司, 金城武士, 健山正男, 藤田次郎: POM-1 型メタロ-β-ラクタマーゼ産生を有する *Pseudomonas otitidis* を分離した 6 例. 日本臨床微生物学会雑誌 29: 21-25, 2019. (B)
- CD19003: 原永修作, 藤田次郎: インターフェロンγ自己抗体症候群. THE LUNG 27: 98, 2019. (B)

総説

- RD19001: 藤田次郎: インフルエンザと新規治療薬の作用機序および効果～他の薬剤との使い分け～. 分子呼吸器病 23: 42-48, 2019. (B)
- RD19002: 金城武士: クラミドフィラ肺炎. 臨床検査 63: 466-467, 2019. (B)
- RD19003: 藤田次郎: レジオネラ症. 臨床検査 63: 546-547, 2019. (B)
- RD19004: 藤田次郎: 非結核性抗酸菌症の管理. 呼吸器内科 35: 295-301, 2019. (B)
- RD19005: 藤田次郎: 市中肺炎(成人). 日本医事新報: 38, 2019. (B)
- RD19006: 金城武士: 非結核性抗酸菌症に対する抗菌薬療法. 臨床と微生物 46: 359-365, 2019. (B)
- RD19007: 金城 徹, 外間 昭: 疾患別のステロイドの使い方 炎症性腸疾患. Jmed 63: 91-100, 2019. (B)
- RD19008: 藤田次郎: 鎮咳薬の使い方. 呼吸器内科 36: 396-405, 2019. (B)
- RD19009: 田中照久, 平田哲生, 外間 昭: ランブル鞭毛虫症. 消化器内視鏡 消化管感染症のすべて 31: 148-149, 2019. (B)
- RD19010: 伊良波淳, 金城 徹, 海田正俊, 仲村秀太, 大平哲也, 田中照久, 大石有衣子, 島袋耕平, 平田哲生, 外間 昭, 健山正男, 藤田次郎: 感染性十二指腸炎 非結核性抗酸菌症. 胃と腸 54: 1652-1655, 2019. (B)
- RD19011: 金城 徹, 外間 昭, 金城福則, 平田哲生, 岸本一人, 伊良波淳, 大平哲也, 田中照久, 大石有衣子, 島袋耕平, 田中照久, 古賀絵莉香, 藤田次郎: 感染性十二指腸炎 糞線虫症. 胃と腸 54: 1644-1647, 2019. (B)
- RD19012: 砂川智子, 藤田次郎, 中村克徳: 我が国で使用可能な抗インフルエンザ薬とその薬理学的特性. ファルマシア 55: 1116-1119, 2019. (B)
- RD19013: 砂川智子, 藤田次郎: 糖尿病における感染症とその治療薬. プラクティス 36: 456-459, 2019. (B)
- RD19014: 砂川智子, 藤田次郎: 糖尿病に合併した肺結核の治療薬. プラクティス 36: 598-602, 2019. (B)

- RD19015: 砂川智子, 藤田次郎: 糖尿病患者に発症したインフルエンザへの治療薬. プラクティス 36: 727-731, 2019. (B)
- RD19016: 藤田次郎: 肺非結核性抗酸菌症の多彩な臨床・病理像—肉芽腫形成の視点から—. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌 39: 11-17, 2019. (B)
- RD19017: 藤田次郎: 高齢者感染症の外來マネジメント 肺炎. 臨床と研究 96: 1371-1380, 2019. (B)

国際学会発表

- PI19001: Iraha A, Nakamatsu G, Ohira T, Kinjo T, Hokama A: Efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease in University of the Ryukyus. 第7回 Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2019.
- PI19002: Kinjo T, Hokama A, Iraha A, Ohira T, Nakamatsu G, Kinjo F: A clinical study of 6 case of ulcerative colitis complicated with primary sclerosing cholangitis. 第7回 Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2019.
- PI19003: Nakamatsu G, Iraha A, Ohira T, Kinjo T, Hokama A: Ulcerative colitis-associated colorectal cancer—a single center experience with 9 case in Okinawa, Japan. 第7回 Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2019.
- PI19004: Nishiyama N, Uechi K, Parrott GL, Nakamatsu M, Kinjo T, Tateyama M, Fujita J: Isolation of ST10 group GBS with reduced penicillin susceptibility causing aspiration pneumonia: a single center study in Okinawa, Japan. アメリカ微生物学会 2019, 2019.
- PI19005: Uechi K, Tada T, Sekiguchi J, Tome T, Nishiyama N, Kinjo T, Maeda S, Kirikae T, Fujita J: An improved carbapenem inactivation method, CIMTris II, for carbapenemase production by Gram-negative pathogens. アメリカ微生物学会 2019, 2019.
- PI19006: Nakamura H: HIV/AIDS situation in Japan. EACS HIV Summer School 2019, 2019.
- PI19007: Hoshino K, Sugiyama M, Mizokami M: Phylodynamic analyses of hepatitis B virus genotype a in Japan. THE LIVER MEETING, 2019.

国内学会発表

- PD19001: 健山正男: 感染対策. 第131回日本泌尿器科学沖縄地方会総会, 2019.
- PD19002: 伊良波淳, 仲松元二郎, 大平哲也, 金城 徹, 外間 昭: 小腸カプセル内視鏡にて発見された出血性小腸動静脈奇形の1例. 第12回日本カプセル内視鏡学会学術集会, 2019.
- PD19003: 大平哲也, 仲松元二郎, 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭: Whipple病の3例. 第12回日本カプセル内視鏡学会学術集会, 2019.
- PD19004: 仲松正司, 上地幸平, 當銘高明, 西山直哉, 藤田次郎: *Phytobacter ursingii*による末梢カテーテル感染の1例. 第30回日本微生物学会総会・学術集会, 2019.

- PD19005: 有馬聖志朗, 西山直哉, 上地幸平, 金城武士, 藤田次郎: Pantone-Valentine leukocidin陽性メチシリン感性黄色ブドウ球菌の分離頻度と分離例の臨床的背景. 第30回日本微生物学会総会・学術集会, 2019.
- PD19006: 古堅 誠, 柴原大典, 笠島志保, 瀬戸口倫香, 山入端一貴, 兼久 梢, 山城朋子, 橋岡寛恵, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 藤田次郎: クリゾチニブ内服6年で完全奏効を維持してALK融合遺伝子陽性肺腺がんの1例. 第59回日本肺癌学会九州支部学術集会, 2019.
- PD19007: 西山直哉, 上地幸平, 當銘高明, 仲松正司, 健山正男, 藤田次郎: *Ruminococcus guavus*による後腹膜腫瘍の一例. 第49回日本嫌気性菌感染症学会総会・学術集会, 2019.
- PD19008: 上 若生, 喜友名朋, 橋岡寛恵, 新里 彰, 柴原大典, 宮城一也, 原永修作, 藤田次郎: APRVにより気腫性の肺胞構造破壊を認め, 気泡発生・ドレナージ後に酸素化が改善した人工呼吸器肺損傷の一例. 第82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, 2019.
- PD19009: 山入端一貴, 喜友名朋, 鍋谷大二郎, 笠島志保, 兼久 梢, 山城朋子, 新垣若子, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 多発肺結節病変を呈したAIDS患者のニューモシスチス感染. 第82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, 2019.
- PD19010: 藤澤由佳, 兼久 梢, 喜友名朋, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: *Ralstonia mannitolilytica*による膿胸・敗血症を来した一例. 第82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, 2019.
- PD19011: 仲間海人, 笠島志保, 瀬戸口倫香, 兼久 梢, 山城朋子, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 化学療法経過中に発症したPVL産生MRSA肺膿瘍への集学的治療経験. 第82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, 2019.
- PD19012: 上 若生, 瀬戸口倫香, 兼久 梢, 仲村秀太, 宮城一也, 西山直哉, 鍋谷大二郎, 金城武士, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 当院で経験したHIV関連トキソプラズマ脳炎4例(5件)の診断的検討. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019.
- PD19013: 西山直哉, 上地幸平, 仲松正司, 金城武士, 健山正男, 藤田次郎: 琉球大学医学部附属病院における黄色ブドウ球菌菌血症診療の変化. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019.
- PD19014: 金城武士: 医療機関における感染症専門医の役割～当院における現状を踏まえて～. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019.
- PD19015: 山内桃子, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 比嘉 太, 藤田次郎: 肺結核と非結核肺炎患者の各種血清マーカーを比較する後ろ向き観察研究. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019.
- PD19016: Nishiyama N, Fujita J: Current trends for antimicrobial resistant bacteria in Japan. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019.

- PD19017: Hirai J, Fujita J: An extremely rare clinical case of community-acquired lung abscess by serotype K2 hypervirulene *Klebsiella pneumoniae*. 第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019.
- PD19018: 原永修作, 玉城 仁, 新垣紀子, 根井雄一郎, 知花健治, 照屋 諭: 沖縄県における喘息診療連携改善への取り組み. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会, 2019.
- PD19019: 上 若生, 金城武士, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 藤田次郎: 在宅肺内パーカッションベンチレーター (Intrapulmonary Percussive Ventilator; IPV) を導入し病勢をコントロールできた慢性気道感染成人 2 例. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会, 2019.
- PD19020: 笠島志穂, 山入端一貴, 兼久 梢, 喜友名朋, 橋岡寛恵, 山城朋子, 鍋谷大二郎, 古堅 誠, 宮城一也, 健山正男, 藤田次郎: 当院における免疫チェックポイント阻害剤関連肺障害 20 症例. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会, 2019.
- PD19021: 古堅 誠, 笠島志穂, 柴原大典, 山入端一貴, 瀬戸口倫香, 兼久 梢, 喜友名朋, 西山真央, 山城朋子, 橋岡寛恵, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 上 若生, 新里 彰, 西山直哉, 山内桃子, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 藤田次郎: EGFR-TKI 長期投与中に急速に増大する右後腹膜腫瘍性病変を呈し、肺腺がん再燃との鑑別を要した右後腹膜未分化肉腫の 1 例. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会, 2019.
- PD19022: 山入端一貴, 原永修作, 笠島志穂, 兼久 梢, 山城朋子, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 健山正男, 藤田次郎: 肺胞出血を合併した自己免疫性肺胞蛋白症の一例. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会, 2019.
- PD19023: 山城朋子, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 笠島志穂, 瀬戸口倫香, 山入端一貴, 兼久 梢, 上 若生, 橋岡寛恵, 柴原大典, 仲村秀太, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 当院における肺ノカルジア症 5 例の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会, 2019.
- PD19024: 瀬戸口倫香, 宮城一也, 喜友名朋, 橋岡寛恵, 柴原大典, 仲村秀太, 古堅 誠, 原永修作: 当院で経験した髄膜炎菌感染症による呼吸器感染の 2 例. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会, 2019.
- PD19025: 兼久 梢, 鍋谷大二郎, 喜友名朋, 山入端一貴, 笠島志穂, 山城朋子, 上 若生, 橋岡寛恵, 新垣若子, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 難治性気胸および胸水における 50%ブドウ糖液を使用した胸膜癒着術の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会, 2019.
- PD19026: 鍋谷大二郎, 金城武士, Parrott Gretchen, 西山直哉, 宮城一也, 古堅 誠, 原永修作, 屋良さとみ, 健山正男, 藤田次郎: 胸部 CT 初見からみた呼吸器ウイルス下気道感染症の臨床像. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会, 2019.
- PD19027: 伊良波淳, 大平哲也, 金城 徹, 外間 昭, 仲松元二郎, 島袋耕平, 豊見山良作, 金城福則: 沖縄県における潰瘍性大腸炎の疫学研究 (多施設共同研究). 第 105 回日本消化器病学会総会, 2019.

- PD19028: 田端そうへい, 宮城泰雅, 大山恵理子, 島袋耕平, 大石有衣子, 宮里公也, 圓若修一, 星野訓一, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: HIV 感染症に合併した A 型急性肝炎の 2 例-A 型急性肝炎 6 例と比較して-. 第 105 回日本消化器病学会総会, 2019.
- PD19029: 新垣伸吾, 久田由希子, 宮城泰雅, 大山恵理子, 瑞慶山隆太, 大石有衣子, 仲松元二郎, 宮里公也, 田端そうへい, 星野訓一: ゲノタイプ 1ac 型慢性肝疾患に対する DAA の治療成績. 第 105 回日本消化器病学会総会, 2019.
- PD19030: 仲松正司, 潮平英郎, 座間味丈人, 西山直哉, 健山正男, 藤田次郎: 琉球大学医学部附属病院における過去 6 年間の感染症診療・抗菌薬適正使用支援の取り組みによる評価と今後の課題. 第 67 回日本化学療法学会総会, 2019.
- PD19031: 伊良波 淳, 大山恵理子, 久田由希子, 宮城泰雅, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: 当院におけるクローン病に対するウステキヌマブ投与症例の検討. 第 113 日本消化器病学会九州支部例会/第 107 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2019.
- PD19032: 久田由希子, 大山恵理子, 宮城泰雅, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 宮里公也, 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 長さ 110cm の園芸用ホースを誤飲し内視鏡的に除去した稀な 1 例. 第 113 日本消化器病学会九州支部例会/第 107 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2019.
- PD19033: 新垣伸吾, 大山恵理子, 久田由希子, 宮城泰雅, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: ペグインターフェロンが有効であった HBV・HDV 重複感染の 1 例. 第 113 日本消化器病学会九州支部例会/第 107 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2019.
- PD19034: 新垣伸吾, 田端そうへい, 宮里公也, 星野訓一, 圓若修一, 前城達次, 外間昭, 藤田次郎: 当院における生体肝移植後胆管狭窄に対する内視鏡的治療の検討. 第 55 回日本肝臓学会総会, 2019.
- PD19035: 大平哲也, 仲松元二郎, 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭: 当院の OGIB 症例における小腸カプセル内視鏡検査の検討. 第 113 日本消化器病学会九州支部例会/第 107 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2019.
- PD19036: 山城朋子, 原永修作, 坂上拓郎, 上 若生, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 金城武士, 古堅 誠, 宮城一也, 健山正男, 藤田次郎: 抗インターフェロン γ 自己抗体陽性判明を契機に診断された播種性 M. abscessus 症の一例. 第 94 回日本結核病学会, 2019.
- PD19037: 笠島志穂, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 原永修作, 藤田次郎: 非特異的間質性肺炎が疑われながら季節性変動と環境調査が診断に清した過敏性肺炎の 1 例. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会, 2019.

- PD19038: 星野訓一, 前城達次, 新垣伸吾: 当院における肝不全症例の解析と初診時データに基づく予後予測モデルの構築. 第 55 回日本肝臓学会総会, 2019.
- PD19039: 田中照久, 平田哲生, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: ランブル鞭毛症における上部消化管内視鏡検査所見の検討. 第 30 回日本臨床寄生虫学会大会, 2019.
- PD19040: 前城達次: 沖縄県における肝臓病の特徴. 第 4 回沖縄糖尿病・生活習慣病学術講演会, 2019.
- PD19041: 鍋谷大二郎, 金城武士, 橋岡寛恵, 上 若生, 山城朋子, 新垣若子, 古堅誠, 宮城一也, 原永修作, 藤田次郎: 気管支肺胞洗浄液の呼吸器ウイルス検出と好酸球分画の検討. 第 42 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2019.
- PD19042: 大平哲也: 大腸がんの診断. 第 20 回沖縄地区消化器内視鏡懇談会, 2019.
- PD19043: 宮城一也, 當銘玲央, 池宮城七重, 新垣若子, 金城武士, 原永修作, 藤田次郎: 器質化肺炎にて発症し 7 年後に全身性強皮症の診断に至った 1 例. 第 42 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2019.
- PD19044: 伊良波淳: 非チフス性サルモネラ腸炎の検討. 沖縄消化器学術講演会, 2019.
- PD19045: 金城武士: 呼吸器ウイルス感染症の最新知見. 第 83 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, 2019.
- PD19046: 山入端一貴, 山城朋子, 原永修作, 瀬戸口倫香, 新垣若子, 仲村秀太, 宮城一也, 古堅 誠, 健山正男, 藤田次郎: 吻合部狭窄と移植肺の血流不均等分布が発症に関与したと考えられる片側優位の肺水腫を呈した一例. 第 83 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, 2019.
- PD19047: 我謝正平, 池宮城七重, 當銘玲央, 笠島志穂, 高江洲壮, 大石有衣子, 金城達也, 金城 徹, 宮城一也, 藤田次郎: 器質化肺炎にて発症し 7 年後に全身性強皮症の診断に至った 1 例. 第 83 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, 2019.
- PD19048: 笠島志穂, 新垣若子, 兼久 梢, 山入端一貴, 山城朋子, 鍋谷大二郎, 仲村秀太, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 悪性腫瘍との鑑別を要した咽頭結核の一例. 第 83 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, 2019.
- PD19049: 新垣伸吾: 沖縄県の肝臓病の特徴と肝機能検査. 日本肝臓学会肝がん撲滅運動市民公開講座 in 沖縄, 2019.
- PD19050: 前城達次: お酒の飲みかた、考えませんか(飲みすぎの怖さを再確認). 日本肝臓学会肝がん撲滅運動市民公開講座 in 沖縄, 2019.
- PD19051: 星野訓一: B 型、C 型肝炎治療 昔と今. 日本肝臓学会肝がん撲滅運動市民公開講座 in 沖縄, 2019.
- PD19052: 前城達次: 肝臓がんの治療法. 日本肝臓学会肝がん撲滅運動市民公開講座 in 沖縄, 2019.
- PD19053: 鶴飼明宏, 古賀絵莉香, 島袋耕平, 田中照久, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎, 石垣大志, 金城達也, 高槻光寿, 青

- 山 肇, 吉見直己: Turner 症候群に併発した潰瘍性大腸炎関連大腸癌の 1 例. 第 27 回沖縄大腸疾患研究会, 2019.
- PD19054: 金城武士, 石田明子, 藤田次郎: ベリムマブ有効であった全身性エリテマトーデスによる間質性肺炎の一例. 第 47 回日本臨床免疫学会, 2019.
- PD19055: 健山正男: HIV 関連神経認知障害の病態と治療の現況. 第 89 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2019.
- PD19056: 鍋谷大二郎, 金城武士, 兼久 梢, 喜友名朋, 新垣若子, 飯田哲也, 藤田次郎: 喀痰のメタゲノム解析によりノカルジア属細菌の混合感染が示唆された肺 MAC 症の 1 例. 第 89 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2019.
- PD19057: 金城武士: 感染症領域における検査. 第 89 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2019.
- PD19058: 金城 徹, 宮城泰雅, 久田由希子, 大山恵理子, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 田端そうへい, 宮里公也, 大平哲也, 圓若修一, 星野訓一, 大石有衣子, 伊良波淳, 新垣伸吾, 前城達次, 金城福則, 外間 昭, 藤田次郎: 沖縄県における内視鏡セミナー開催の試み. 第 98 回日本消化器内視鏡学会総会, 2019.
- PD19059: 當銘玲央, 宮城一也, 笠島志穂, 兼久 梢, 山里将慎, 鍋谷大二郎, 健山正男, 藤田次郎: 保存的に治療しえた粟粒結核、腸結核穿孔の 2 例. 第 89 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2019.
- PD19060: 高江洲壮, 池宮城七重, 宮城一也, 笠島志穂, 當銘玲央, 仲村秀太, 金城武士, 古堅 誠, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: アダリムマブ投与下で治療を行った粟粒結核の一例. 第 89 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2019.
- PD19061: 柳田明希, 鶴飼明宏, 中田安香, 大山恵理子, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 島袋耕平, 宮里公也, 田端そうへい, 田中照久, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 肝細胞癌腹膜播種破裂を来した C 型肝炎の 1 例. 第 114 回日本消化器病学会九州支部例会, 2019.
- PD19062: 大山恵理子, 鶴飼明宏, 柳田明希, 中田安香, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 島袋耕平, 宮里公也, 田端そうへい, 田中照久, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 外間 彰, 藤田次郎: レンバチニブ治療中に肝細胞癌腫内出血を来した 3 例. 第 114 回日本消化器病学会九州支部例会, 2019.
- PD19063: 鶴飼明宏, 柳田明希, 大山恵理子, 中田安香, 田中照久, 大石有衣子, 古賀絵莉香, 島袋耕平, 星野訓一, 田端そうへい, 宮里公也, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 青山 肇, 外間 昭, 藤田次郎: Turner 症候群に併発した潰瘍性大腸炎関連大腸癌の 1 例. 第 114 回日本消化器病学会九州支部例会, 2019.
- PD19064: 金城 徹: クロウン病患者のトータルケアと今後の課題. 第 114 回日本消化器病学会九州支部例会, 2019.

- PD19065: 田中照久, 島袋耕平, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹, 外間彰, 藤田次郎: 当院の潰瘍性大腸炎患者における血球成分除去法の検討. 第114回日本消化器病学会九州支部例会, 2019.
- PD19066: 仲村秀太, 健山正男, 名嘉山嘉子, 上原 仁, 前田サオリ, 宮城京子, 藤田次郎: 一次結核を発症した生後7ヶ月のHIV陽性乳児においてTDMによるラクテグラビル投与量設定が奏効した1例. 第33回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019.
- PD19067: 西山直哉, 當銘高明, 上地幸平, 仲松正司, 金城武士, 健山正男, 藤田次郎: カルバペネム耐性 *Bacteroides fragilis group* を分離した3例の検討. 第32日本外科感染症学会総会学術集会, 2019.
- PD19068: 新垣若子, 古堅 誠, 柴原大典, 兼久 梢, 瀬戸口倫香, 山入端一貴, 笠島志穂, 當銘玲央, 山城朋子, 池宮城七重, 仲村秀太, 金城武士, 宮城一也, 内原照人, 原永修作, 健山正男, 藤田次郎: 乳び胸を合併した原発性肺癌の2症例. 第60回日本肺癌学会学術集会, 2019.
- PD19069: 名嘉眞智樹, 田里大輔, 太田圭人, 諸岡遼子, 兼久 梢, 山里将慎, 長澤慶尚, 諸喜田林, 藤田次郎: 多発肝転移を認めた重複癌(肺小細胞癌・大腸癌)の1例～診断まつわるピットフォール～. 第128回沖縄県医師会医学会総会, 2019.
- PD19070: 太田圭人, 田里大輔, 名嘉眞智樹, 諸岡遼子, 兼久 梢, 山里将慎, 長澤慶尚, 諸喜田林, 藤田次郎: 山羊刺し摂取後に伝染性単核球症を呈した急性トキソプラズマ感染症の1例. 第128回沖縄県医師会医学会総会, 2019.

その他の刊行物

- MD19001: 藤田次郎: 医師の働き方改革に思う. 日本医事新報: 16-17, 2019. (C)
- MD19002: 金城 徹: 私の故郷. 沖縄県医師会報 55: 44-45, 2019. (C)
- MD19003: 金城武士: 成人におけるヒトメタニューモウイルス感染症の実態. 感染症 TODAY, 2019. (C)
- MD19004: 藤田次郎: 口癖は、「病院長3日やったらやめられない」. 沖縄県医師会報 55: 2-3, 2019. (C)
- MD19005: 藤田次郎: 口癖は、「病院長3日やったらやめられない」. 琉球大学医学部医学科同窓会報 27: 7, 2019. (C)
- MD19006: 外間 昭: 大腸カプセル内視鏡により潰瘍性大腸炎の重症度を評価するための新たなスコア判定法の確立—潰瘍性大腸炎のカプセル内視鏡スコア(監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 10: 10-17, 2019. (C)
- MD19007: 藤田次郎: ミラクル・ツイنز!. 日本医事新報 4965: 3, 2019. (C)
- MD19008: 吉村和久, 西澤雅子, 椎野椎一郎, 矢倉裕輝, 豊嶋崇徳, 吉田 繁, 渡邊綱正, 古賀道子, 渡邊 大, 近藤真規子, 健山正男, 中島秀明, 加藤真吾, 森治代, 太田康男, 田邊嘉也, 南 留美, 松下修三, 伊藤俊広, 藤井輝久, 高田清式, 渡邊珠代, 猪狩英俊, 蜂谷敦子, 上野貴将: 国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究. 平成30年度エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』, 2019. (C)
- MD19009: 伊良波淳: 沖縄県における潰瘍性大腸炎の疫学研究(多施設共同研究). 第105回日本消化器病学会総会記録集(キッセイ薬品工業株式会社): 4, 2019. (C)

- MD19010: 藤田次郎: 書評(Book Review Lesson! 胸部画像の読みかた). 内科 124: (C)
2165, 2019.
- MD19011: 屋良さとみ: 随筆ならぬ日々の近況報告させていただきます!. 沖縄県医師会報 (C)
55: 61-63, 2019.

A. 研究課題の概要

I. ウイルス感染メカニズムの解明 (大野)

ウイルスが細胞で増殖する最初のステップは細胞表面への結合である。このステップは、ウイルス表面と細胞表面のタンパク質が互いに結合することにより起こり、臓器や細胞指向性を決定するうえで重要である。現在、Epstein-Barr ウイルスのT細胞への侵入メカニズムを明らかにするために、細胞表面上のタンパク質を探索中である。2019年度はEpstein-Barr ウイルスのgLタンパク質と抗体のFc領域を融合させた組み換えタンパク質を作成し、T細胞への結合性について検討した。予備実験の結果からはgLタンパク質はT細胞由来培養細胞に結合する能力を持つことが分かった。今後は、gLタンパク質と結合する細胞のタンパク質の同定を進める予定である。

II. ウイルスの増殖・感染維持・病原性にかかわるウイルス遺伝子・宿主因子の研究 (大野)

ウイルスは自立増殖ができないため、感染した細胞が持つエネルギー産生機構といった機能に乗っ取ることによって自己複製する。細胞表面への吸着、ウイルスゲノムの複製、ウイルス蛋白質の発現、ウイルス粒子の形成から細胞外の放出といった、全ての増殖過程でさまざまな宿主蛋白質(宿主因子)の機能を利用している。2018年度に、ある宿主因子Xをノックダウンした細胞では日本脳炎ウイルスの増殖性が増加していることが分かった。本年度は、この分子は日本脳炎ウイルスの細胞表面への吸着を阻害している可能性が示されており、現在詳細に検討を進めている段階である。

また、2019年度より、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスがコードしているウイルスタンパク質の性状解析、麻疹ウイルスの増殖メカニズムの解析などについても検討を行っている。

III. 蚊媒介性感染症対策におけるシチズンサイエンスの可能性 (斉藤)

科学者と市民が協働し科学の成果を生み出す「シチズンサイエンス」が、新しい研究の潮流として注目され、急速に変革する科学技術と市民参加が、多くの社会課題を解決する可能性がある。現在、AIを用いた蚊の画像分類システム構築、住民参加型媒介蚊モニタリングシステム構築を行っている。(琉球大学博物館、農学部との共同研究)

IV. 沖縄の蚊媒介性感染症及び対策の歴史的考察(斉藤)

亜熱帯である沖縄には、マラリア、フィラリア、日本脳炎、デングなど蚊媒介性感染症に苦しみ、それらと闘い撲滅あるいは制御してきた対策の歴史がある。現在地球上の問題である災害、戦争による土地利用の変化、グローバル化による人とももの移動、地球温暖化は蚊媒介性新興再興感染症発症リスクを高めている。感染症に備えるため、対策の歴史を現在に生かすこと、伝統の知恵や習慣を集積することが求められている。(酪農学園大学、琉球大学農学部亜熱帯農林、医学部保健学科、島嶼地域科学研究所との共同研究)

V. 人獣共通感染症の疫学的研究 (斉藤)

沖縄の日本脳炎ウイルスの分子疫学的検討、沖縄に生息するコウモリの感染症伝播に果たす役割の検討を行なっている。(琉球大学「時空間ゲノミクス」プロジェクトの支援を受け実施)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Günther T, Fröhlich J, Herrde C, <u>Ohno S</u> , Burkhardt L, Adler H, Grundhoff A. A comparative epigenome analysis of gammaherpesviruses suggests cis-acting sequence features as critical mediators of rapid polycomb recruitment. PLoS Pathogens 15: e10078382019, 2019	(A)
OI19002:	Taniguchi M, Yanagi Y, <u>Ohno S</u> . Both type I and type III interferons are required to restrict measles virus growth in lung epithelial cells. Arch. Virology 164: 439-446, 2019	(A)
国内学会発表		
PD19001:	上尾 綾子, 久保田 万理恵, 白銀 勇太, <u>大野 真治</u> , 橋口 隆生, 柳 雄介: ムンプスウイルス融合蛋白質の開裂に関わる宿主因子. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会. 東京都江戸川区. 2019 年 10 月 29~31 日	
PD19002:	<u>斉藤 美加</u> , 西銘 大喜, Jakub Kolodziejczyk, 小林 潤, 大西 敬吾: 蚊媒介性感染症対策におけるシチズンサイエンスの可能性-蚊の画像分類システム試作. 第 54 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 高知. 2019 年 5 月 24~25 日	
PD19003:	<u>斉藤 美加</u> , Khew Ee Hung, 金子 正美, 森田 智代, 島袋 美由紀, 高橋そよ: 蚊媒介性感染症対策におけるシチズンサイエンスの可能性-市民参加型媒介蚊モニタリングのモデル構築の試み. 第 60 回日本熱帯医学会. 沖縄. 2019 年 11 月 8~10 日	
その他の刊行物		
MD19001:	斉藤 美加「ストーリーマップ 八重山のマラリア史-戦争マラリアとマラリア撲滅」2019 年 6 月 23 日 https://scgismaps.maps.arcgis.com/apps/MapSeries/index.html?appid=79e8be8002094269bb4de0d09c1374ba	(B)

臨床研究教育管理学講座

A. 研究課題の概要

1. 臨床研究教育プログラム開発とモデルの生成(大城)
2. 臨床研究を対象とする各法令の特徴抽出とそれらの関連(大城)
3. 病院前 qSOFA に夜感染症の可能性のある患者の院内死亡の予測 (大学院生)
4. 肺がん手術時の超音波による胸郭の可動性と予後に関する研究 (大学院生)
5. 統合失調症を合併した大腿骨頸部骨折の予後 (大学院生)
6. 離島における多剤併用、多併存疾患患者と予後 (大学院生)
7. ICU における敗血症性心筋症のコホート研究 (大学院生)
8. IVUS で評価する冠動脈プラークと EPA : ランダム化比較試験 (大学院生)
9. 肺がん予後とサルコペニア (大学院生)
10. 2:1 実習と 1:1 実習の教育効果の比較研究 (大学院生)
11. コホート研究による抗凝固薬の第 3 相臨床試験の一般化可能性の検討 (大学院生)
12. 2 型糖尿病合併冠動脈疾患の予後に及ぼす性差の影響 (大学院生)
13. 造影 CT 検査における早期相大動脈造影効果改善を目的とした年齢対応フラクショナルドーズの検討 (大学院生)
14. ウツタイムデータを用いたハンズオンリー心肺蘇生法の有効性の検討 (大学院生)
15. CT での骨格筋断面積測定変動研究 (大学院生)
16. 治療抵抗性統合失調症患者 (TRS) に対するクロザピン (CLZ) の治療効果と入院期間への影響についての観察研究 (大学院生)
17. 左室補助人工心臓ドライブライン感染の要因検討〜当院における後ろ向きコホート研究〜(大学院生)
18. 研究計画書の作成段階における研究目的の達成を阻害する要因の検討(大学院生)
19. 機能的構音障害における構音の誤り方と語彙の理解に関する横断研究(大学院生)
20. 前十字靭帯再建術後のひざ間接角度特性による膝蓋下脂肪体の変化量-超音波エコーによる定量的評価- (大学院生)
21. 診療参加型臨床実習のもたらす学習効果と自己効力感との関係(大学院生)
22. 臨床研究の人材育成(※臨床薬理学講座と共催)
臨床研究ワークショップ(1.5 日間の基礎編+5 日間の実践編)・2 年間にわたる臨床研究インテンシブフェローシップ・沖縄県基幹病院や離島におけるレクチャー、リサーチカンファランスを開催した。また沖縄県中部病院総合診療部後期専門研修プログラムと協定し専攻医を 4 名(/ヶ月)受け入れた。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Ayako OHSHIRO, Shinichiro UEDA, “Factors extraction for Clinical Research educational model and their Relation”, IJCSNS International Journal of Computer Science and Network Security, VOL.19 No. 3, pp87 -91, March, 2019.	(B)

国際学会発表

- PI19001: Satoshi Fukuda, Ayako OHSHIRO, Shinichiro UEDA, “Effect of self-efficacy change on grit scale around a student’s clinical practice - Consideration of self-efficacy change around clinical practice-“, International Journal of Exercise Science/6th International Meeting of Asian Rehabilitation Science, 0-1-9, Vol.2, No.1 March, 2019 (C)

国内学会発表

- PD19001: 大城 絢子, 植田 真一郎: テキストマイニングによる臨床研究関連法令の特徴と関連性解釈の可能性, 電子情報通信学会 言語理解とコミュニケーション研究会・第6回自然言語処理シンポジウム, NLC2019-33, pp.35-40, 2019 (C)

その他の刊行物

- MD19001: 琉球大学, 平成30年度 文部科学省 課題解決型高度医療人材育成事業 臨床研究マネジメント人材育成プロジェクト 事業実績報告書 (C)

A. 研究課題の概要

1. 脂肪幹細胞シート作製，顔面神経麻痺モデルラットへの移植(清水雄介，川上沙織)

被験者からいただいた脂肪幹細胞を用いて脂肪幹細胞シートを作製し，顔面神経麻痺モデルラットへの移植を実施し，経過を観察した。

2. ラット脊髄軟膜下への脂肪幹細胞注入(清水雄介、高原英作)

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

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

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

4. 脂肪幹細胞ストック事業(清水雄介)

再生医療産業活性化推進事業の一環として，被験者から同意を得て脂肪を採取し，脂肪幹細胞を抽出，培養し

てストックする事業を実施した。国立成育医療研究センター，産業技術総合研究所，民間企業，民間クリニックとの共同事業である。(再生医療産業活性化推進事業)

5. 再生医療研究を目的とした株式会社Grance11との共同研究(清水雄介，野村紘史)

2017年7月19日に琉球大学1号ベンチャーとして認定された株式会社 Grance11 がスキンケア製品「COSME ACADEMIA」を2018年3月から発売した。その際の培養上清液を供給し分析する共同研究を行った。

6. AMED 事業(清水雄介)

「琉球大学を起点としたヒト同種体性幹細胞原料の安定供給システムの構築」を推進し，学内での基盤構築に努め，複数の企業との共同研究準備を開始した。

7. コードレスライト付筋鈎の販路拡大(清水雄介)

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	清水雄介 「有茎皮弁」 標準形成外科学 第7版 2019 :37-41	(B)
原著		
OI19001:	Suzuki Y, Shimizu Y, Kasai S, Yamazaki S, Takemaru M, Kitamura T, Kawakami S, Tamura T Indocyanine green fluorescence videoangiography for reliable variations of supraclavicular artery flaps. Arch Plast Surg. 2019;46(4):318-323.	(A)
OI19002:	Maruyama N, Shimizu Y, Nakaema M, Nishihara K, Nakasone T, Matumoto H, Kusada T, Nimura F, Matayoshi A, Maruyama T, Yoshimi N, Arasaki A Early computed tomography for detection of internal jugular vein thrombosis after neck dissection and/or reconstruction surgery for	(A)

head and neck cancer patients. Int J Clin Exp Med 2019;12(5):6258-6266.

- OI19003: Sakuma H, Tanaka I, Yazawa M, Shimizu Y Multivector functioning muscle transfer using superficial subslips of the serratus anterior muscle for longstanding facial paralysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2019;72(6):964-972 (A)
- OI19004: Suzuki Y, Sakuma H, Ihara J, Shimizu Y Proximal ligation after the side-to-end anastomosis recovery technique for lymphaticovenous anastomosis. Arch Plast Surg. 2019;4(4):344-349. (A)
- OD19001: 野村紘史, 清水雄介, 友利新, 角南寛 脂肪組織由来幹細胞培養上清のスキンケア製品への応用 BIO INDUSTRY 2019 No. 1 Vol 36 :57-64 (B)
- OD19002: 北村卓也, 清水雄介 「動物咬傷」 形成外科 増刊号 vol.62 形成外科の治療指針 update 2019:20 (B)
- OD19003: 清水雄介 笠井昭吾 「縫合糸, 縫合針の種類と選択」 OCULISTA 78 特集「眼瞼形成術 -形成外科医の大技と小技-」 2019:20-28 (B)

国際学会発表

- PI19001: Aesthetic Plastic Surgery 2019. Shimizu Y. Non-incisional blepharoptosis correction technique. Seoul. April 6, 2019

国内学会発表

- PD19001: 清水雄介 「再建外科医とアントレプレナーシップ」 第13回 骨盤臓器脱手術学会 特別講演 沖縄 2019年3月24日
- PD19002: 2019年度琉球大学医学部麻酔科同門会総会 清水雄介 「起業家精神をもつ医師を目指して」 2019年5月24日 沖縄
- PD19003: 第35回 北日本形成外科学会 特別講演 清水雄介 「形成外科医として足りなかった視点～産官学連携を通じたイノベーション～」 2019年6月22日 盛岡
- PD19004: 亀田総合病院 院内セミナー 特別講演 清水雄介 「起業家精神をもつ外科医を目指して」 2019年7月12日 千葉
- PD19005: 第74回 東海形成外科学会 特別講演 清水雄介 「起業家精神をもつ形成外科医を目指して」 2019年10月18日 名古屋
- PD19006: 平成30年度 再生医療シンポジウム沖縄 清水雄介 琉球大学における再生医療研究における取組み 2019年2月2日 沖縄
- PD19007: 第18回 日本再生医療学会 清水雄介, 植田真一郎, 西原一秀, 東千夏, 銘苺桂子, 池原由美, 角南寛, 殿岡裕樹 琉球大学を起点としたヒト(同種)体制幹細胞原料供給システムの構築 2019年3月21日 神戸
- PD19008: 第18回 日本再生医療学会 角南寛, 傳田淳子, 普天間直子, 與古田沙耶香, 仲宗根均, 栗原沙織, 島袋真人, 牧田昌士, 大坂直也, 西川靖俊, 清水雄介 脂肪幹細胞の軟骨分化を促進する足場材の開発 2019年3月21日 神戸
- PD19009: 沖縄形成外科研究会 川上沙織, 勝連今日子, 久場良吾, 笠井昭吾, 清水雄介 当科における漏斗胸手術の変遷 2019年4月27日 沖縄
- PD19010: 第62回 日本形成外科学会総会・学術集会 鈴木悠史, 清水雄介, 笠井昭

- 吾, 山崎俊, 竹丸雅志, 北村卓也, 栗原沙織, 田村健 Indocyanine Green を用いて確実な再建を行った, 鎖骨上動脈を茎とする皮弁の有用性に関する報告 2019年5月16日札幌
- PD19011: 第62回 日本形成外科学会総会・学術集会 笠井昭吾, 北村卓也, 栗原沙織, 鈴木悠史, 清水雄介 術中組織拡張を併用した生え際切開からの埋没耳手術 2019年5月16日札幌
- PD19012: 第62回 日本形成外科学会総会・学術集会 北村卓也, 笠井昭吾, 山崎俊, 鈴木悠史, 栗原沙織, 清水雄介 臍の小欠損に対する即時臍再建の一法 2019年5月17日札幌
- PD19013: 第62回 日本形成外科学会総会・学術集会 野村紘史, 清水雄介 ラウンドテーブルディスカッション 診療・技術2 美容外科領域における再生医療汎用化に関する諸問題 「脂肪組織由来幹細胞培養上清の汎用化に関する諸問題」 2019年5月17日 札幌
- PD19014: 第62回 日本形成外科学会総会・学術集会 清水雄介 ラウンドテーブルディスカッション 診療・技術3 形成外科における技術革新:産官学連携の現在, 過去, そして未来 「産官学連携 ~私が気を付けているポイント~」 2019年5月17日 札幌
- PD19015: 第7回 日本眼形成再建外科学会 シンポジウム3 オールアバウト眼瞼下垂手術 「私の考える眼瞼下垂手術の要点~整容面を中心に~」 2019年5月19日 東京

医学教育企画室

A. 研究課題の概要

医学教育企画室は、臨床系教員(呼吸器内科、腎臓内科)が専任として所属している。

【医学教育】

1. 琉球大学医学部医学科の正規カリキュラムにおける早期体験実習としての外来付き添い実習(1年次)、体験学習(2年次)、離島地域病院実習(3年次)の医学生教育に対する効果(屋良さとみ、名嘉地めぐみ)

琉球大学医学部医学科では、1年次から外来付き添い実習が実施され、体験学習(2年次)、離島地域病院実習(3年次)と毎年学年全員が正規実習として、患者さんとコミュニケーションを取ることの可能な実習を行っている。低学年から毎年実習を行えている医学科は全国でもそう多くはない。(当医学科では4年次から臨床実習が始まるので、6年間毎年対患者の実習を行えていることとなる。)

医学科早期から対患者の実習を行うことにより、教科書紙面上では学べない多くの実体験ができ、将来の目標とする医師像に結び付く。毎年の実習の効果を確認していくことにより、更なる効果のある実習に発展させていくことが出来ると思われる。

2. 琉球大学医学部医学科の進級・卒業試験としての総合試験の効果と成果(屋良さとみ)

平成24年2月に、総合試験Ⅰ(5年次)、Ⅱ・Ⅲ(6年次)が本格的に実施され、5年次から実施することにより、医師国家試験勉強への取り組みが早まった。併せて6年次では、国家試験対策集中講義を実施し、国家試験の合格率(全国医科大学80校中の順位)が、第108回(平成26年2月)では総合で93.3%(30位)、新卒のみでは98.9%(11位)まで上昇した。総合試験Ⅱ・Ⅲの結果は国家試験の結果にほぼ相関しており、総合試験の有用性を示している。また、総合試験ⅠとⅡの後に毎年、成績下位者(希望者)に個人面談を行い、助言および指導をしている。国家試験の合格率を上昇させるため、国家試験に則した総合試験となるよう、さらなる改善をしていく。

3. 4年次TBL(Team based learning)における教授法・講義方法の検討(屋良さとみ)

教育方法の中のアクティブラーニングの1つであるTBLを当医学科では臨床系TBLとして臨床実習移行前の4年次前期の正課として、“student doctor”として臨床実習を行うことができ、医師にとって重要な“臨床推論力”の育成を目指し、全30講義を学内各講座・学外講師が分担し実施している。TBLオーガナイザーの屋良は、学生へのTBLのオリエンテーションを兼ねて第1回目の講義を担当している。内容は「医学教育モデル・コア・カリキュラム」の「診療の基本:症候・病態からのアプローチ」の中の37種の症候・病態から選んでいる。学生約120人を対象とし、毎回の講義で以下の①～⑥を実施している。

- ①事前学習:担当科より提示された資料により各自事前学習。
- ②IRAT(個別導入試験):設問を個人で解き提出(出席票兼ねる)。
- ③GRAT(班別導入試験):IRATと同じ設問を班で話し合って解答する。
- ④IRAT・GRATの教員からの解説。
- ⑤応用課題:具体的症例を提示し、各班間での討議や教員との双方向討議を行う。
- ⑥省察レポート(ポートフォリオ)提出:講義後Webclassにて記載。

毎年、上記の教授法の向上を目指し、改善の検討を重ねている。

4. 琉球大学における臨床実習の取組(名嘉地めぐみ)

本学部は、卒前の臨床教育に力を注いでおり、本学の学生は卒業時に研修医3か月の診療能力を修得することを目指し、平成24年度～平成28年度 文部科学省の「基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成」事業を通して、臨床実習を改革してきた

(http://www.mext.go.jp/component/a_menu/education/detail/_icsFiles/afieldfile/2018/03/29/1402818_15.pdf)。本事業では、①グローバルな基準を満たすカリキュラムの実現、②地域・離島医療の充実に繋がる教育(ローカル)の導入を2つの柱とし、臨床実習期間(72週間以上)の確保、県内外の先進的リソースの取り込み(沖縄県立中部病院やハワイ大学など)、シミュレーション教育と臨床倫理教育の充実を図った。また地域・離島病院での臨床実習を導入し、学生が総合診療、救急、プライマリ・ケア等の地域医療を学ぶ機会を提供してきた。本事業の中間評価は、5段階のうちの2番目に評価が高い「A」と認められ

(http://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/kaikaku/_icsFiles/afieldfile/2015/05/29/1358376_01.pdf)

、また、大学機関別認証評価(平成29年度)では、優れた点として、「本事業が新たな診療参加型臨床実習モデルを構築している。」として評価された(http://www-old.niad.ac.jp/n_hyouka/daigaku/hyouka/h_29/no6_1_1_u-ryukyu_d201803.pdf)。

上記のような取組を実施し、卒業時コンピテンスの策定、臨床実習で臨床現場での形成的評価も導入し、卒前のカリキュラム改革で一定の成果を上げてきた。

必修実習を終えた5年次を対象にアンケートを実施したところ、臨床実習を通して意欲が向上した学生は82.5%、診察技能の到達度に関して、医学知識の修得、病歴聴取、カルテ記載、プレゼンテーション、患者とのコミュニケーション等の項目で可能になったと肯定した学生が80%以上に達していた。逆に、身体診察、鑑別疾患の列挙、医療スタッフとのコミュニケーションの項目で80%未満となった。有用な実習内容は、病歴聴取、カルテ記載、講義、シミュレーション実習、手術への参加、手洗い、縫合、エコー、採血等が挙げられた。良かった診療科あるいは良くしてくれた指導医を選択した理由として、学生のことを考えて熱心に指導してくれた、フィードバックしてくれた等が挙げられた。実習への意見として、回診が長い、指導医に差がある、先生が多忙、学生用の電子カルテや控室の確保の要望が挙げられた。その一方、複数の患者を担当したかった、見学より参加したかったという意欲的な意見もあった。今後、本アンケート結果を踏まえ、教育方法や実習内容を見直していく。

【内科系】

5. 早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ投与の有効性と安全性に関する解析(長崎大学との共同研究:屋良さとみ)

特発性肺線維症(IPF)は肺の間質に原因不明の線維化をきたす疾患である。IPFの主要病態としては、肺胞上皮細胞に対する慢性的な障害から、慢性の線維化が生じてくる過程が考えられている。原因不明の間質性肺炎である特発性間質性肺炎のなかでも、IPFは50~60%を占める代表的な疾患であり、北海道におけるIPFの年間発症率は10万人あたり2.23人、有病率は10万人あたり10.0人と報告されており、この値に基づくと、日本におけるIPFの推定患者数は1万数千人と考えられ、指定難病に指定されている。

IPFの予後は不良であり、生存期間中央値は約3年と報告されており、経年的な呼吸機能低下、呼吸器症状悪化、身体活動度悪化、急性増悪発症などが、予後不良因子とされている。

ニンテダニブに関しては、各種臨床試験において、呼吸機能低下の抑制に加え、予後不良因子として報告されている急性増悪発症や健康関連QOL悪化の抑制効果についても期待できる結果が報告されている。

本研究では、早期IPF患者に対してニンテダニブ投与が行われた際の安全性と有効性を評価する。日本の重症度基準におけるI、II期IPF症例に対するニンテダニブの安全性と忍容性および臨床経過を前向き観察し、IPF早期症例に対してニンテダニブが安全でかつ有用な治療法であるかを検討する。ニンテダニブの安全性と有効性が示されれば、より早期のIPF治療介入の促進、及び予後の改善につながるものと考えられる。

6. 異なる調理法によるへちま摂取の血圧に与える影響の検討(名嘉地めぐみ)

蒸し調理したへちま(蒸し料理を想定して作成したへちまスージー、生へちま約180g相当)を摂取する群、茹で調理したへちま(茹で料理を想定して作成したへちまスージー、生へちま約180g相当)を摂取する群、または、対照(へちま摂取なし)群に被験者をランダムに分け、へちま摂取による血圧に与える影響、および、異なる調理法により調理されたへちまの摂取の血圧に与える

影響の違いを検討している。へちまは、被験者の日常に に結果が集計され、学会等で発表する予定である。
摂取する食事の一部として摂取してもらう。令和2年度

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD19001:	屋良さとみ, 名嘉地めぐみ, 山本秀幸: 琉球大学医学部医学科2年次の正規カリキュラムにおける早期実習としての体験学習. 第51回日本医学教育学会大会, 稲盛記念会館, 京都, 2019年7月27日.		
PD19002:	名嘉地めぐみ, 屋良さとみ, 山本秀幸: 琉球大学における臨床実習の取り組みと現状-学生アンケート結果より-. 第51回日本医学教育学会大会, 稲盛記念会館, 京都, 2019年7月26日.		

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っている。本研究は、循環器・腎臓・神経内科学講座(大屋祐輔教授)およびゲノム医科学講座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の生活の質および健康への影響についての調査を実施している。また、生理機能検査の遠隔診断支援として、心電図、ホルター心電図、超音波検査等を検討している。

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

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

の共同研究である。

5. GVHD 予防・緩和を目指す新規の細胞治療・再生医療の開発研究(西由希子)

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

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

県内の職員健診、特定健診受診者を対象とした2万人規模のゲノムコホートを立ち上げ、ゲノム DNA, 血清, 健診情報を収集管理するとともに試料, 臨床情報管理, ゲノム解析に必要な人材育成を行っていく。このような大規模ゲノムコホートおよびゲノム DNA を含む資源バンク(沖縄バイオインフォメーションバンク)の構築を行い、その資源を利用して、生活習慣病の発症に関わる遺伝因子の解明, 生活習慣病に関するエピゲノム・腸内細菌叢解析などによる遺伝環境要因相互作用の解明を目指す。本研究は、沖縄地域の島嶼性を生かした遺伝的・環境的要因の特性を切り口とした独創的アプローチと、これまで培ってきたゲノム解析技術等の実績のある研究手法により、沖縄県民に引き起こされる疾患を対象とした病態解析・遺伝的背景の解明を実施し、沖縄の健康長寿社会の復興を目指すと共に、日本全域を含めた東アジア地域の医療・保健の向上の先駆けとなる診断技術や再生医療を活用した新規治療法の開発を目指すものである。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BI19001:	Minako Imamura, Momoko Horikoshi, Shiro Maeda. (2019) Genome-Wide Association Study for Type 2 Diabetes. Ttsuhiko Tsunoda, Toshihiro Tanaka, Yusuke Nakamura Editors, Genome-wide association studies. Springer Nature Singapore, 49-86	(A)
原著		
OI19001:	Vuori N, Sandholm N, Kumar A, Hietala K, Syreeni A, Forsblom C, Juuti-Uusitalo K, Skottman H, Imamura M, Maeda S, Summanen PA, Lehto M, Groop PH; FinnDiane Study. CACNB2 Is a Novel Susceptibility Gene for Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes. Diabetes. 68:2165-2174, 2019	(A)
OI19002:	Suzuki K, Akiyama M, Ishigaki K, Kanai M, Hosoe J, Shojima N, Hozawa A, Kadota A, Kuriki K, Naito M, Tanno K, Ishigaki Y, Hirata M, Matsuda K, Iwata N, Ikeda M, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Ikegawa S, <u>Maeda S</u> , Murakami Y, Wakai K, Tsugane S, Sasaki M, Yamamoto M, Okada Y, Kubo M, Kamatani Y, Horikoshi M, Yamauchi T, Kadowaki T. Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. Nat Genet. 51: 379-386, 2019	(A)
OI19003:	Pollack S, Igo RP Jr, Jensen RA, Christiansen M, Li X, Cheng CY, Ng MCY, Smith AV, Rossin EJ, Segrè AV, Davoudi S, Tan GS, Ida Chen YD, Kuo JZ, Dimitrov LM, Stanwyck LK, Meng W, Hosseini SM, Imamura M, Nousome D, Kim J, Hai Y, Jia Y, Ahn J, Leong A, Shah K, Park KH, Guo X, Ipp E, Taylor KD, Adler SG, Sedor JR, Freedman BI; Family Investigation of Nephropathy and Diabetes-Eye Research Group, DCCT/EDIC Research Group, Lee IT, H-H Sheu W, Kubo M, Takahashi A, Hadjadj S, Marre M, Tregouet DA, Mckean-Cowdin R, Varma R, McCarthy MI, Groop L, Ahlqvist E, Lyssenko V, Agardh E, Morris A, Doney ASF, Colhoun HM, Toppila I, Sandholm N, Groop PH, <u>Maeda S</u> , Hanis CL, Penman A, Chen CJ, Hancock H, Mitchell P, Craig JE, Chew EY, Paterson AD, Grassi MA, Palmer C, Bowden DW, Yaspan BL, Siscovick D, Cotch MF, Wang JJ, Burdon KP, Wong TY, Klein BEK, Klein R, Rotter JI, Iyengar SK, Price A, Sobrin L. Multiethnic Genome-wide Association Study of Diabetic Retinopathy using Liability Threshold Modeling of Duration of Diabetes and Glycemic Control. Diabetes. 68:441-456, 2019	(A)

総説

- RI19001: 前田 士郎 糖尿病合併症の遺伝素因の全容解明に向けての現状とこれから (B)
内分泌・糖尿病・代謝内科 49(5): 343-350, 2019
- RI19002: 前田 士郎 糖尿病合併症進展の予測に遺伝情報をどういかすか 内分泌・ (B)
糖尿病・代謝内科 48(3): 198-205, 2019
- RI19003: 今村 美菜子, 前田 士郎 糖尿病網膜症の疾患感受性遺伝子 糖尿病 (B)
62(11):702-706, 2019

国際学会発表

- PI19001: Maeda S. Okinawa Bio-Information Bank Project Towards Future Precision
Medicine. Academia Sinica OIST Joint Symposium 2019, Kunigami, Japan,
2019
- PI19002: Maeda S. Okinawa Bio-Information Bank Project Towards Future Precision
Medicine. 4th INTERNATIONAL BIOMEDECAL INTERFACE SYMPOSIUM 2019,
Taipei, 2019
- PI19003: Matsunami M, Imamura M, Koganebuchi K, Kimura R, Horikoshi M, Terao
C, Kamatani Y, Ishida H, Maeda S. Genome-wide association studies for
metabolic traits in the Ryukyu populations. American Society of Human
Genetics 2019 Annual Meeting. Houston, U.S.A. October 2019
- PI19004: Imamura M, Matsunami M, Maeda S *In vivo* evaluation of a novel
therapeutic target for type 2 diabetes identified through genome wide
association study-based drug discovery. 55th Annual Meeting of the
European Association for the Study of Diabetes (EASD) Barcelona,
Spain. September, 2019

国内学会発表

- PD19001: 松波 雅俊、今村 美菜子、小金淵 佳江、木村 亮介、寺尾 知可史、鎌
谷 洋一郎、石田 肇、前田 士郎 沖縄バイオインフォメーションバンク
の情報から琉球列島人の遺伝的多様性を探る 日本人類遺伝学会 第 64 回
大会シンポジウム 10 長崎、2019
- PD19002: 服部 琴ノ、金城 和美、又吉 和哉、中村 広、高橋 安実、上地 幸平、前田
士郎: 琉球大学医学部附属病院検査・輸血部: UF-5000 における細菌グラム染
色性の検討: 第 68 回日本医学検査学会(下関) (2019. 5)
- PD19003: 服部 琴ノ、金城 和美、又吉 和哉、中村 広、高橋 安実、上地 幸平、前田
士郎: 琉球大学医学部附属病院検査・輸血部: 尿路感染症診療におけるフロ
ーサイトメトリー方式全自動尿中有形成分分析装置の有用性: 日本臨床検査
自動化学会 第 51 回大会(横浜) (2019. 10)
- PD19004: 山内 恵、伊良皆 千秋、石村 郁乃、新垣 直彦、前田 士郎. 琉球大学医学
部附属病院 検査・輸血部: 麻疹ウイルス IgG 抗体価換算式の検討: 第 66 回
日本臨床検査医学会学術集会(岡山) (2019. 11)
- PD19005: 伊佐 和貴、渡嘉敷 良乃、金城 和美、下地 真里有、石垣 永夢歌、山内
恵、今村 美菜子、前田 士郎: 琉球大学医学部附属病院検査・輸血部: 検査
前精度保証の取り組みとしての採取管の管理状況調査: 第 66 回日本臨床検査
医学会学術集会(岡山) (2019. 11)

PD19006: 饒平名聖、石原美紀¹、島袋末美¹、渡嘉敷良乃¹、名護珠美¹、上原仁²、宮城京子³、前田サオリ³、仲村秀太⁴、健山正男⁴、前田士郎¹: 琉球大学医学部附属病院 検査・輸血部¹、同 薬剤部²、同 看護部³、同 感染症・呼吸器・消化器内科学講座⁴: 当院における HIV インテグラーゼ薬剤耐性検査の検出状況報告: 第33回日本エイズ学会学術集会(熊本)(2019.11)

医療情報部

地域医療部

A. 研究課題の概要

1. 緩和ケア・支持療法領域の研究(中島信久)

表記タイトルの内容に関連して行っている研究を以下に記す。

(1) 終末期がん患者の身体症状に対する薬物療法の効果を推定するための全国多施設レジストリ研究

1) がん患者の死前喘鳴に対する薬物療法の効果を推定するための全国レジストリ研究(文部科学研究 2018-2020: 主任研究者)

2) 日本のがん患者の終末期の Quality indicator: がん終末期の輸液治療の実態調査(日本医療研究開発機構 (AMED) 2017-2019: Principal Investigator)

(2) がん情報提供体制の確立に関する研究

1) 将来に亘って持続可能ながん情報提供と相談支援の体制の確立に関する研究(厚生労働科学研究 2017-2019: 分担研究者)

(3) 診療ガイドライン関連

1) 診療ガイドラインの今後の方向性についての研究(厚生労働科学研究 2018-2019: 分担研究者)

2) 日本緩和医療学会・診療ガイドラインの有用性に関する研究: 研究成果を J Palliat Med, Cur Opin Support Palliat Care, Palliat Med, Eur J Palliat Med などに筆頭著者として掲載あり。

2019年に掲載された論文を下記に示す。

Nakajima N. The effectiveness of artificial hydration therapy for patients with terminal cancer having overhydration symptoms based on the Japanese clinical guidelines. A pilot study. Am J Hosp Palliat Care. 2019 Dec 23 [Epub ahead of print]

(4) 緩和ケア領域のクリニカルオーディットツール関連

1) IPOS (Integrated Palliative care Outcome Scale) 日本語版の開発ならびにその有用性の検証

(5) がん治療と緩和ケアの統合 (Integration of Oncology and Palliative care: IOP) 関連

1) ESMO-DC (European Society for Medical Oncology - Designated Center) の認定に伴う琉球大学ならびに沖縄県での integration 向上のためのアプローチ

2. 臨床研修指導医養成に関する研究(武村克哉)

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ウシップに関わっている。ハワイ-沖縄医学教育フェロウシップは、2012年度からハワイ大学の協力の下、沖縄県内の臨床研修病院群(県立病院群, 群星沖縄, RyuMIC 群)の指導医と共同で実施されているプログラムである。各年度6~7名の若手指導医が月1回通年で計70時間の研修を行い、臨床教育に必要な知識・技術を学んでいる。受講者の指導能力向上、施設内の教育活性化、臨床研修病院群の垣根を越えた指導医ネットワーク形成に寄与しているかの検討を行っている。

3. カード方式倫理事例検討法に関する研究(金城隆展)

医療従事者が自ら考えて情報を収集し、事例を再構成する能力を訓練することができる新たな倫理事例検討法が求められている。地域医療部ではカードを使って模擬的に倫理委員会や病棟カンファレンス、担当者会議、ケアカンファレンスを再現した上で、参加者が自ら考えて情報を収集し、協働して再構成した事例を倫理的に検討、「何をなすべきか」を考える、問題解決型、チーム基盤型、シミュレーション体験型の事例検討方法の開発、精練を行っている。医療従事者間の連携のみならず、医療者と患者の間の協働連携の機会として、カード方式事例検討の有用性を検討している。

B. 研究業績

記入欄の追加は「行挿入」でおこなってください。

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BI19001:	Okamoto S, Uneno Y, Nakajima N, et al. Communication with families in the last days of a patient's life and optimal delivery of a death pronouncement. UK: IntechOpen, 2019.	(A)
原著		
OI19001:	Nakajima N. The effectiveness of artificial hydration therapy for patients with terminal cancer having overhydration symptoms based on the Japanese clinical guidelines. A pilot study. Am J Hosp Palliat care. 2019 Dec 23. DOI: 19.1177/1049909119895214. [Epub ahead of print]	(A)
OI19002:	Nakajima N. Effectiveness of rapid titration with intravenous administration of oxycodone injection in advanced cancer patients with severe pain. Jpn J Clin Oncol. 49: 1061-1064, 2019. DOI: 10.1093/jjco/hyz145.	(A)
OI19003:	Miura T, Amano K, Nakajima N, et al. Low transthyretin levels predict poor prognosis in cancer patients in palliative care settings. Nutr Cancer 20: 1-7, 2019.	(A)
OI19004:	Tsushima T, Miura T, Nakajima N, et al. Treatment recommendations for urological symptoms in cancer patients: Clinical guidelines from the Japanese Society for Palliative Medicine. J Palliat Med 22(1): 54-61, 2019.	(A)
OI19005:	Hisanaga T, Shinjo T, Nakajima N, et al. Clinical guidelines for management of gastrointestinal symptoms in cancer patients: The Japanese Society for Palliative Medicine recommendations. J Palliat Med 2019 Apr 2. DOI: 10.1089/jpm.2018.0595. [Epub ahead of print]	(A)
OI19006:	Matsuda Y, Maeda I, Nakajima N (Phase-R group), et al. Reversibility of delirium in ill-hospitalized cancer patients: Does underlying etiology matter? Cancer Med. 2019 Nov 6. DOI: 10.1992/cam4.2669. [Epub ahead of print]	(A)
OI19007:	Okuyama T, Yoshiuchi K, Nakajima N (Phase-R group), et al. Pharmacotherapy does not improve severity of hypoactive delirium in patients with advanced cancer: Pharmacological audit study of safety and efficacy in real world (Phase-R). Oncologist 2019 Jan 4. pii: theoncologist. 2018-0242. [Epub ahead of print]	(A)
総説		
RI19001:	金城隆展. 姿勢としての研究倫理のススメ. 臨床薬理 50(3): 112-114, 2019.	(B)

国際学会発表

- PI19001: Nakajima N. The usefulness of Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS) for the evaluation of terminal cancer patients. 16th World Congress of the European Association for Palliative Care. 23-25.5.2019. Berlin, Germany.
- PI19002: Nakajima N. Problems tha hygienists have on performing multidisciplinary approach on palliative care. 16th World Congress of the European Association for Palliative Care. 23-25.5.2019. Berlin, Germany.

国内学会発表

- PD19001: 中島信久: がん悪液質に対する栄養治療 -「悪液質」と「不可逆性悪液質」の鑑別と栄養治療の効果. 第34回日本静脈経腸栄養学会学術集会. シンポジウム: 2019年2月14-15日; 東京.
- PD19002: 中島信久: 緩和ケアと口腔ケア -だんだんと食べられなくなっていく中での口腔ケアの関わり-. 第16回日本口腔ケア協会学術大会. シンポジウム: 2019年2月16日; 栃木.
- PD19003: 中島信久: 緩和ケアと口腔ケア -だんだんと食べられなくなっていく中で口腔ケアにどのように取り組むか-. 第16回日本口腔ケア学会学術大. 教育講演: 2019年4月27日; 名古屋.
- PD19004: 中島信久: 「がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 2018年版」が「ガイドライン」ではなく「手引き」であること理由. 第24回日本緩和医療学会学術大会. シンポジウム: 2019年6月21日; 横浜.
- PD19005: 中島信久, 高橋秀徳, 武村克哉, 新崎章: 島嶼県沖縄における緩和ケアの基本教育の全体的普及を目指したWEB勉強会の開催. 第24回日本緩和医療学会学術大会. 2019年6月21日; 横浜.
- PD19006: 中島信久, 高橋秀徳, 武村克哉, 新崎章: 地域の緩和ケアの中心的役割を担う医療者のさらなるレベルアップを目指したアドバンス勉強会活動. 第24回日本緩和医療学会学術大会. 2019年6月21日; 横浜.
- PD19007: 中島信久, 佐久川卓, 儀間真美, ほか: 緩和ケアチーム活動への管理栄養士の参画に向けた取り組み-緩和ケア診療加算への個別栄養食事管理加算の追加のもと. 第24回日本緩和医療学会学術大会. 2019年6月21日; 横浜.
- PD19008: 武村克哉, 尾原晴雄, 北原佑介, 入江聰五郎, 大屋祐輔: 通年の指導医養成プログラム「ハワイ-沖縄医学教育フェローシップ」の取り組み. 第51回日本医学教育学会大会. 2019年7月27日; 京都.
- PD19009: Nakajima N. The future of palliative care. Comprehensive education on palliative care to “Spread”, “Heighten” and “Deepen” in Okinawa. 57th Japanese Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Worpshop: 25.10.2019. Yokohama.
- PD19010: Nakajima N. Future palliative care forom the viewpoint of eating and nutritional treatment - with addition of nutritional medical fee to the palliative care medical treatment fee. 57th Japanese Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 25.10.2019. Yokohama.

PD19011: 金城隆展: 倫理学者として大学病院で倫理コンサルテーションをすることの理想と現実. 第31回日本生命倫理学会年次大会. シンポジウム: 倫理コンサルテーションの再検討 -臨床倫理学と臨床倫理の実践-. 2019年12月7日-8日; 仙台.

A. 研究課題の概要

I. 産科・周産期医学

1. 帝王切開子宮切開創マーキングの子宮筋層菲薄化防止効果について（金城忠嗣，屋良奈七，新田 迅，正本 仁，青木陽一）

帝王切開の際，良好な創傷治癒を目的に子宮切開創部の上下筋層を正しく合わせて縫合することは，子宮筋層の菲薄化を回避し次回妊娠の子宮破裂リスクを低下させるのに極めて重要である。当科では子宮筋層切開前に切開予定部をマーキングし，筋層縫合時にこのマーキング部位を参考に切開面を正しく合わせる術式を導入している。帝王切開での子宮切開創マーキングが子宮筋層の菲薄化防止に有効か検討した。

2013年10月～2019年11月の期間に，帝王切開既往がある単胎妊娠の予定帝王切開例を対象とした。対象を前回帝王切開時に子宮筋層をマーキングしたA群，マーキングしてないB群に分け，術前の子宮下節（lower uterine segment: LUS）の計測値とLUSのgradeを両群で比較検討した。LUSの厚さは，帝王切開前に経膈超音波を用い，全層（full LUS: fLUS）と筋層（muscular LUS: mLUS）の両者を測定した。帝王切開時のLUS肉眼所見は，grade I；異常を認めない，grade II；子宮内容を透見できない程度の筋層菲薄化，grade III；子宮内容を透見できる筋層菲薄化，grade IV；漿膜のみを残した筋層欠損，とした。成績として，A群は33例，B群は67例であり，超音波のfLUS，mLUS計測値は2群間で差がなかった。LUSのgrade IIIとIVはB群でのみ確認された。LUS grade II・III・IVを子宮筋層菲薄化群とし，両群で統計的な差があるか検討したところ，両群で有意差はなかったが（ $p=0.19$ ），A群でmLUSが厚い傾向にあった。

結論として，帝王切開時に予定切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化予防に貢献できる可能性が示唆された。

2. 子宮頸部円錐切除後妊娠における膈内細菌叢と流早産発生に関するマイクロバイオーーム解析（柱本 真，金城忠嗣，新田 迅，金城 唯，正本 仁，青木陽一）

膈内マイクロバイオーームは，年齢，生殖状況，民族，性，pH，および他の因子により影響を受け，生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている（Zhou X, et al. 2007）。その障害はさまざまに分類され，多様性があり，流早産（Hyman RW, et al. 2014），婦人科感染・癌および癌患者（Chase D, et al. 2015）の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが，円切後の早産発生に何らかの影響を与えている可能性について探索したいと考えた。円錐切除後妊娠の流早産発生と膈内マイクロバイオーームの関連を調べ，正常膈内細菌叢の破綻が流早産発生への関与を明らかにすることを目的として，前方視的コホート研究を計画した。主要評価項目は膈内マイクロバイオーーム，副次評価項目は1)流早産治療の有無 2)子宮頸管長（14週～22週）3)膈分泌物顆粒球エラストラーゼ値とした。現在症例登録中である。

3. 初産婦経膈分娩時の疼痛・不安に対する音楽療法のランダム化比較試験（新田 迅，金城忠嗣，正本 仁，青木陽一）

経膈分娩の経過において，妊婦，特に初産婦は分娩進行に伴い，陣痛による痛みや分娩に対する不安の増強を経験し，それは産婦と新生児の両者に悪影響を与える可能性がある。初産婦の約60%が，極めて厳しい痛みを経験し，その約半数は，鎮痛薬における痛みの軽減に満足していないと報告されている。

分娩時の疼痛・不安の予防と制御に関して，多くの女性は薬剤や侵襲的な方法を回避したいと思っているため，音楽療法による疼痛管理は受け入れやすく，様々な疾患において研究されてきた。音楽療法の心理的効果は，心拍数や呼吸数および代謝を低下させるリラクゼーションにある。また，ストレスホルモンを減少させ，バイタルサインを安定化することで身体所見を改善できるとされる。これまで分娩時の不安や痛みにおける音楽の影響を分析したいくつかの研究があり，音楽は不安を軽減し，分娩中に産婦の忍耐力を向上させることが報告され

ている。しかし、音楽が分娩時の疼痛緩和や不安軽減に有効か否か、十分な科学的根拠が乏しい。

本研究は経膈分娩予定の単胎頭位の初産婦を対象とした、分娩時の疼痛・不安に対する音楽療法の効果を検証するランダム比較試験であり、分娩時の痛み・不安、血行動態、胎児・新生児パラメータ、さらに産後疼痛に対する音楽療法の効果を検討することを目的とした。

現在まだ16症例程度のため、引き続き研究を進めていく次第である。

4. 向精神薬、抗てんかん薬服用妊婦の出生児において授乳が薬物離脱症状発現に与える影響について（金城淑乃，金城唯，金城忠嗣，正本仁，青木陽一，吳屋英樹，吉田朝秀）

向精神薬、抗てんかん薬投与妊婦の出生児は薬物離脱症候群の高リスクとされている。母乳投与は、移行剤の児への直接的作用が懸念される一方、母乳中の微量薬物が症状抑制につながる可能性も指摘されている。向精神薬、抗てんかん薬投与妊婦の出生児において母乳投与が薬物離脱症状に与える影響について検討した。

研究方法については、分娩まで向精神薬、抗てんかん薬を投与された妊娠例中、早産、児先天異常、児症状を発現する母体合併症例を除いた129妊婦の児131例を対象とした。児離脱症状の評価は、磯部らの新生児薬物離脱症候群チェックリストを用いて生後6-8時間毎にスコア化し、最低生後48時間は継続した。対象を母体単剤投与、2剤投与、3剤以上投与例に分け各グループ内で母乳群と断乳群の離脱症状スコアを比較した。

成績としては、単剤投与(n=35)では母乳群25例、断乳群10例、2剤投与(n=42)は母乳群24例、断乳群18例、3剤以上(n=54)では母乳群22例、断乳群が32例であった。平均の離脱症状スコアは、単剤投与では母乳群0.92±0.31、断乳群0.60±0.48で両群間に差が無かった。2剤投与では母乳群1.08±0.46、断乳群3.33±0.54で断乳群が有意に高かった(p=0.003)。3剤以上では母乳群1.91±0.60、断乳群3.00±0.49で有意差が無かった。薬物治療適応となるスコア8点以上の例は5例で全て断乳例であった。

以上の成績から、結論として母乳投与は児離脱症状発現低下に働く場合があり、その可否については一様な断乳ではなく、薬剤母乳移行性、薬剤数、母乳育児可能な環境か等の問題を検討して判断することが望ましいことが

示唆された。

5. 先天異常児分娩例における産後うつ病自己評価の検討（大木悠司，正本仁，新田迅，金城忠嗣，青木陽一）

産後うつ病には抑うつ気分、不安、焦燥、不眠がみられ、児への愛着障害や乳児虐待、自殺につながる可能性が指摘されており、近年その有病率の高さが指摘されている。産後うつ病のスクリーニング検査としてエジンバラ産後うつ病自己評価票（Edinburgh Postnatal Depression Scale:EPDS）が広く用いられている。当科で先天異常児を生児娩出した婦人における、産後1カ月後のEPDSスコアを評価して、EPDS高スコアのリスク因子を検討した。

2015年3月から2018年5月までに当科で先天異常児を生児分娩した48婦人のうち産後1カ月後のEPDSが9点以上であった症例は3例であった。3例ともに児に重度の後遺症を残すと考えられる症例であった。そのうち2例は出生前に診断がなされておらず、出生前に診断がなされた1例においても、診断されてから分娩までが5日間と極めて短かった。先天異常児分娩例のEPDS高スコアに関連するリスク因子としては児の予後不良、かつ出生前診断がなされていないこと、また出生前診断から分娩までの期間が短いことが考えられた。

6. 当科における高齢妊娠の母体合併症に関する検討（井坂亮司，金城淑乃，金城唯，新田迅，金城忠嗣，正本仁，青木陽一）

35歳以上の高齢妊娠は増加傾向を示しており、母体年齢が高いほど、妊娠高血圧腎症、前置胎盤、帝王切開分娩の頻度が高くなることが指摘されている。当院における高齢妊娠での母体合併症の発生頻度を検討した。

2017~2018年に当科で分娩となった685例を対象とし、対象を35歳もしくは40歳で区切った際の妊娠高血圧症候群(HDP)、妊娠糖尿病(GDM)、前置胎盤、早産、帝王切開率、エジンバラ産後うつ病質問表(EPDS)高値の6項目の発生について比較を行った。EPDSは9点以上を高値とした。研究方法は診療録を後方視的に調査し、各々の項目の発生頻度について比較した。成績としては、35歳以上の群はそれ未満の群に比べて妊娠前BMIが有意に高く、不妊治療歴を有する例、自然流産既往例も多かった。児に関しては出生時体重が重く、多胎児が少ない結果とな

った。母体合併症に関しては、HDP、GDM、前置胎盤、早産率、帝王切開率、EPDS 高値例の率いずれにおいても 35 歳未満と 35 歳以上の群で有意差は認めなかった。40 歳以上の群とそれ未満の群で比較したところ、40 歳以上で妊娠前の BMI、不妊治療歴を有する例の率、自然流産既往例の率が有意に多く、児出生時体重が有意に重かった。母体合併症に関しては、HDP、前置胎盤、早産率、帝王切開率に差は認めなかったが、GDM と EPDS 高値は 40 歳以上で有意に発生率が高かった。

結論として、40 歳以上の高齢妊娠では GDM および産後うつ病のリスクが高く、これらの疾患の対策に重点を置いた妊娠管理が重要だと思われた。

II. 不妊・内分泌学

1. 臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方法の検討（銘苺桂子，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，金城忠嗣，青木陽一）

1980 年代から、臍帯血の中に多くの造血幹細胞が存在することが報告され、臍帯血は、造血幹細胞移植の細胞源として注目されるようになった。1988 年にフランスでファンコニー貧血の小児に対し最初の臍帯血幹細胞移植が成功し、臍帯血が造血幹細胞移植に応用できることが証明された。臍帯血は、本来ならば廃棄される臍帯から採取するため、母体と新生児に侵襲を及ぼすことがない。また、骨髄幹細胞や末梢血幹細胞と比較し、ヒト白血球抗原 human leukocyte antigen (HLA) が一致しなくても有害な免疫反応がおこりにくい特徴もある。このためより多くの患者に利用できるという利点があり、臍帯血幹細胞移植は悪性腫瘍から非悪性腫瘍にいたる広範囲の疾患に対して適応となりつつある。一方で、臍帯組織や臍帯血には、間葉系幹細胞が豊富に含まれ、血管内皮細胞や骨細胞、軟骨細胞、心筋、筋肉、神経、肝細胞など多くの細胞に分化する能力を有する。再生医療を実現する多能性幹細胞として ES 細胞 (embryonic stem cells) や iPS 細胞があるが、ES 細胞には、受精卵から作成するという倫理的な問題や、それらから分化した細胞に奇形腫が含まれるリスク、同種異系にしか利用できないという欠点がある。また、iPS 細胞には、遺伝子異常、腫瘍化のリスクが残されている。臍帯血から得られる間葉系幹細胞は、上記の細胞のような遺伝子操作の必要がない。したがって、ES 細胞や iPS 細胞の代替物となる可能性を有している。本研究では、臍帯組織および臍帯血から確実に臍帯血由来幹細胞（造血幹細胞および間葉系幹細胞）を抽出する方法を確立し、培養条件を最適化することで効率的な培養方法の開発を目指す。

2. 若年がん患者に対する妊孕性温存のための卵巣凍結および自家移植の有効性と安全性について（銘苺桂子，赤嶺こずえ，大石杉子，宮城真帆，青木陽一）

近年、がんに対する集学的治療の進歩によって、多くの患者が癌を乗り越えるようになってきた。世界中において 300,000 人の小児、思春期女児、および 19 歳以下の女性が、白血病、脳神経腫瘍、リンパ腫などの悪性腫瘍と診断されている。思春期以前の発症であっても、診断技術、治療成績の向上により、性成熟期まで生存する cancer survivor が増加している。しかし、若年患者に対する化学療法や放射線治療などの医療行為は、性腺機能不全、妊孕性の消失、早発閉経などを引き起こす場合がある。American society of Clinical Oncology (ASCO) のガイドラインではがん治療に先立ち、妊孕性温存療法の可能性について検討し、適応のある患者を生殖医療専門医に紹介すること、そして妊孕性温存療法として、男性は精子凍結、女性では卵子・胚凍結が標準治療であるとしている。当科では 1998 年から男性における妊孕性温存療法として精子凍結を、2014 年から女性における妊孕性温存療法として卵子凍結を開始した。これまで男性 55 例、女性 13 例が凍結保存を行い、がん克服後に 5 人の児が出生している。卵子凍結は 1 回の採卵手術によって得られる卵子に限られているため、妊孕性の温存が十分とは言えない。また、約 10 日から 1 ヶ月の排卵誘発期間が必要であり、がん治療に遅れをきたす可能性があること、初経を迎えていない女児では排卵誘発は困難であることから、小児では妊孕性温存療法が選択できないことが問題点であった。卵巣凍結は卵巣に残された多くの卵子を保存できるとともに、卵巣移植後は女性ホルモン分泌の役割も担う。また、腹腔鏡手術によって数日で温存療法を終了でき、がん治療の時間的な遅れを最小限にすることが可能である。思春期前の女児に対する唯一の選択肢であるとともに、自然妊娠の期待や妊孕性以外の性腺機能温存の可能性もあることから、若年がん患者に対する妊孕性温存療法として期待されている。しかし、卵巣凍結は世界でも試行例が十分でなく、ASCO でも臨床研究として試行されるべきであるとされている。2004 年、Donnez らは凍結保存した卵巣組織（緩慢凍結法）の移植によりヒトで初めての生児獲得症例を報告した。2015 年 Jensen らは同所性移植を行った 41 例の後方視的検討において 31% の生児獲得率を

報告している。移植後 2-9 ヶ月で卵巣機能の回復が確認され、いくつかの症例では移植後 10 年にわたり卵巣機能が維持されているものもあるが、今後実際の内分泌機能や悪性腫瘍の再発の有無に関して、より長期に観察が必要と述べている。現在まで、少なくとも 80 例の生児獲得、23~37%の妊娠率と報告されている。本研究の目的は、若年がん患者に対する卵巣凍結を行い、がん治療終了後卵巣組織を融解、移植することで妊孕性の温存が可能か、卵巣機能の回復が可能か、がん細胞の移植の可能性はないか、などの有効性と安全性を明らかにすることである。

3. 子宮頸がんに対する腹腔鏡下準広汎子宮全摘出術におけるガットクランパー®の安全性について（銘苺桂子，平良祐介，大石杉子，宮城真帆，大山拓真，赤嶺こずえ，久高亘，青木陽一）

子宮頸癌は子宮頸部に発生する癌で、その多くにヒトパピローマウイルス（HPV：Human Papillomavirus）の感染が関連している。子宮頸管の罹患数は年間約 10,900 例、年間死亡数は約 2,900 人となっている（人口動態統計 2014 年）。一般的に、早期子宮頸癌は手術療法、進行癌は同時化学放射線療法が推奨され、本研究は早期癌である子宮頸癌 IA2，IB1 期を対象としている。IA2 期に対しては骨盤リンパ節郭清を含む準広汎子宮全摘出術が推奨される。IB1 期については広汎子宮全摘術が推奨されるが、子宮傍組織をより骨盤側方に広汎に切除するため、子宮傍組織に含まれる骨盤内臓神経の膀胱枝を切断することで、術後神経因性膀胱機能障害（尿意喪失と尿閉）を必発し、年余にわたり QOL が著しく低下することが問題である。一般に腫瘍径が 2cm を超えず、かつ浸潤が浅く、脈管侵襲のない IB1 期では基靭帯への浸潤は稀であることから、骨盤神経温存術式として準広汎子宮全摘出術も考慮される。腹腔鏡下手術は、一般的に開腹手術に比して侵襲が少なく、疼痛軽減、出血量の軽減、それに伴う輸血率の減少、在院日数の減少、整容性の維持、術後腹腔内癒着とそれに伴う合併症の減少が確立した利点として認められている。子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術は、1992 年に米国で初めて行われてから、20 年以上に渡り、諸外国で行われてきた手術であり、我が国では 2018 年 4 月に保険診療下で開始されている。子宮頸癌に対する腹腔鏡手術は、開腹手術を比較し周術期の合併症は減少し、腫瘍学的予後

（癌の治癒率）は変わらないと多くの論文で報告されてきた。従って、当科では、子宮頸癌 IA1，IA2 期、腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 IB1 期に対しては、骨盤神経温存術式としての腹腔鏡下準広汎子宮全摘出術を適応としてきた。骨盤内臓神経のほとんどが温存されるため、術後の神経因性膀胱は起きていない。ところが、2018 年 11 月に米国のグループから報告された開腹手術と腹腔鏡下・ロボット支援下での低侵襲広汎子宮全摘出術の予後に関する大規模第三相比較試験（LACC トライアル）の結果は、①低侵襲アプローチの無病生存率、全生存率は開腹手術よりも劣っていた（観察期間の中央値 2.5 年（0-6.3 年）、②低侵襲アプローチは骨盤内再発がより多かった、というものであった。その原因として、子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布されている可能性が考えられた。現時点では、子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布させない手技は確立していない。以上より、腹腔鏡下準広汎子宮全摘術における子宮摘出の際に腫瘍細胞が腹腔内に暴露・散布させない工夫が求められている。腹腔鏡手術用腸管結紮器ガットクランパー®（神戸バイオメディクス株式会社）は、腹腔鏡下直腸低位前方切除術の際に、直腸を挟鉗し、直腸の腫瘍の腹腔内散布・暴露を防ぐものである。子宮頸部には子宮頸がんが腫瘍を形成しており、ガットクランパーで膈を挟鉗することで、子宮頸部腫瘍の腹腔内散布・暴露を防ぐことができる可能性がある。直腸と膈は大きさや厚みが似ており、ガットクランパーを装着することは容易であると考えられ、大きな有害事象を引き起こす可能性が低いと考えられる。

4. 子宮内膜症患者における腹水マイクロバイオーム分布の解析（大石杉子，銘苺桂子，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一）

子宮内膜症は腹膜病変、卵巣深部病変や腹腔内癒着病変といった多彩な病変を呈し、月経痛をはじめとする疼痛を主症状とする疾患である。女性のライフスタイルの変化によって、近年罹患率の増加が指摘されてきており、生殖年齢女性の約 10%に認められると言われている。Quality of Life を著しく損なうという面から、個人の生活を損なうだけでなく、女性の社会進出が目覚ましい今日の世相を鑑みると、社会的影響や経済的損失も少なからず考えられる。

子宮内膜症の発生機序に関しては、月経血の逆流説が

指摘されているが不明な点が多く、内膜症による腹腔内癒着や慢性骨盤内炎症が起こる機序はいまだ明らかではない。しかし、近年細菌との関連を示唆する報告がいくつかある。もともと腹腔内は無菌で腹水中にも細菌は存在しないと考えられてきたが、最近の研究では腹水の中からも細菌叢が検出され、独自のコミュニティを作っているという報告も存在する。そこで内膜症患者にも通常の細菌培養では検出できない独自の微生物コミュニティが存在し、子宮内膜症による慢性炎症に影響しているのではないかと考えた。16S rRNA 検査では、菌の16S rRNA 領域を増幅させ、次世代シーケンサーを用いて大量に配列解析を行うことで少量のサンプルでより正確に細菌叢を解析することが可能となっている。細菌を培養することなく微生物コミュニティの分類（どのような細菌がそこにいるのか）と機能（細菌が何をしているのか）のプロファイルを提供することが可能である。

そこで本研究では、腹腔鏡手術を施行した子宮内膜症症例の腹水と卵巣嚢腫内容液、子宮内膜、腔分泌物を同時に採取し、採取した検体から16S rRNA 解析を用いて、腹水細菌叢、卵巣嚢腫内容液細菌叢、子宮内膜細菌叢、腔内細菌叢を同定し、その細菌叢が子宮内膜症症例と非子宮内膜症症例との間で差異がみられるかということ明らかにしたいと考えた。子宮内膜症患者では腔から上行性に細菌叢を形成する場合もあると考えられており、腔、子宮内膜、腹腔内、嚢胞内容液の細菌叢に共通パターンが認識されると予測されるため、この一連の細菌叢を同時に解析することで細菌の上行性進展を証明できる可能性がある。またコントロール症例を同時に解析することで、子宮内膜症に特有の細菌叢の情報を得られると考える。これまで無菌と考えられていた腹水細菌叢や子宮内膜細菌叢を明らかにし、この細菌叢の分類と機能のプロファイルを同定し、特有の細菌叢が子宮内膜症の発症リスクを増大させる可能性を探索することの意義は非常に大きく、今後の子宮内膜症症例の治療方法探索の一助となる可能性がある。

5. 不妊症患者における女性生殖器マイクロバイオーーム分布の解析（銘苅桂子，大石杉子，宮城真帆，赤嶺こずえ，青木陽一）

わが国の社会では、晩婚化により初産年齢が高齢化の一途をたどっており、不妊治療を要するカップルが急増している。不妊治療における体外受精の実施件数も増加

しており、その結果として平成27年では総出生児数に占める体外受精出生児数の割合がおおよそ20人に1人(4.9%)となるなど、こちらも増加の一途をたどっている。妊娠にいたる要因は胚の質と子宮側の着床環境によって決定される。しかしながら形態的に異常のない子宮に良好胚を移植しても妊娠率は100%ではない。また、良好胚を複数回移植しても妊娠しない原因不明・難治性の不妊症例も存在する。子宮側の不妊原因は超音波や子宮鏡による子宮の形態的な評価を行うが、形態的には全く問題ない子宮に良好胚を移植しても妊娠しない症例の原因は何か。その原因の一つとして、慢性子宮内膜炎の関与が示唆されているが、子宮内腔の細菌培養はスワブによる培養検査では検体量不十分で正確な診断が難しく、どのような菌が原因菌であるのかは未だわかっていない。一方で、ヒトの胚発生、着床には、炎症性サイトカインの関与が多数報告されている。このような背景から、子宮内膜の細菌叢の乱れや障害は、炎症性サイトカインの乱れを生じ、胚の着床、妊娠、流産率、生児獲得率に影響を及ぼす可能性があるのではないかと考えた。腔の細菌叢が生殖に及ぼす影響に関しては、これまで多数研究されており、流産、早産、絨毛膜羊膜炎などの産科合併症との関連が報告されている。しかし、子宮内膜細菌叢の存在やそれが生殖に及ぼす影響に関する研究は非常に乏しい。その原因として、子宮内膜は無菌であるという共通認識があったこと、内膜細菌叢の測定方法が困難であったことがあげられる。本研究では、IVFを施行した女性の移植前の内膜から、16S rRNA 検査を用いて内膜細菌叢を同定し、子宮内膜細菌叢の違いが、その後の妊娠予後に影響するのかを解析することを目的とする。16S rRNA 検査では、菌の16S rRNA 領域を増幅させ、次世代シーケンサーを用いて大量に配列解析を行うことで少量のサンプルでより正確に細菌叢を解析することが可能となっている。そもそも無菌と考えられていた子宮内膜細菌叢を明らかにし、子宮内膜細菌叢が生殖に及ぼす影響を解明することの意義は非常に大きいと考える。

6. 乳がん患者に対する妊孕性温存療法の問題点（銘苅桂子，赤嶺こずえ，大石杉子，宮城真帆，青木陽一）

妊孕性温存療法を目的に受診した乳がん患者を対象として後方視的に診療録を調査した。卵子または胚凍結の可否と治療開始時期は癌治療医と議論の上決定し、患者へは十分なカウンセリングとインフォームド・コンセン

トを得て施行した。原則として40歳未満を対象とし、調節卵巣刺激にはレトロゾールを併用し、ランダムスタートは2016年より導入した。45例の平均年齢は36歳(22~44歳)、卵子または胚凍結を30例(67%)に施行し、15例(33%)は乳がん治療優先のため妊孕性温存療法は選択しなかった。40歳以上で受診された11例(24%)のうち、5例(40~42歳)が妊孕性温存療法を強く希望し、凍結できた卵子・胚数の中央値は2個(0~6個)、2例は癌治療終了後に融解胚移植を施行したが、妊娠成立しなかった。術前化学療法前に担がん状態で卵子または受精卵凍結を施行されたものが10例(33%)おり、I期6例、II期3例、IV期も1例含まれていた。Subtypeはtriple negative 4例、Luminal type 6例であり、初診から採卵までの平均日数は23.6日(13~59日)、採卵後観察期間の中央値は14ヶ月(3~50ヶ月)、そのうち1例に主治療後の死亡を認めた。多嚢胞性卵巣症候群を合併した2例は、レトロゾール併用により高E2血症は認めなかったものの、重症OHSSを発症し5日間と9日間の入院管理を要し、術後療法開始の遅延が懸念された。40歳以上の症例や、術前化学療法前の妊孕性温存療法は原則容認されず、その適応について治療医と十分議論する必要がある。多嚢胞性卵巣症候群合併乳がん症例は、レトロゾール併用による低E2状態でも重症OHSSを発症し術後療法開始遅延の可能性があるので注意が必要である。

7. 妊孕性温存療法におけるランダムスタート法の有効性について (大石杉子, 銘苺桂子, 赤嶺こずえ, 宮城真帆, 青木陽一)

若年がん患者に対する妊孕性温存療法は、がん治療開始を遅らせず限られた時間で合併症なく採卵までを終了させる必要がある。月経周期のどの時期からも刺激を開始するランダムスタート法の有用性について調査した。2016年12月から2019年5月に当科にてランダムスタート法で調節卵巣刺激を行った40歳未満の17例(ランダム群)を対象とし診療録を後方視的に検討した。また通常法(月経周期4日目以内に開始)で刺激を行った40歳未満の204例(通常群)との成績を比較した。ランダム群の年齢中央値は32歳(17-38)、乳がん13例、白血病2例、悪性リンパ腫1例、視神経腫瘍1例であった。刺激開始時期は卵胞期後期(月経周期7日目~排卵前)7例、黄体期8例、多嚢胞性卵巣症候群で無月経期間に開

始した症例が2例だった。対象年齢を25~39歳として解析したランダム群14例、通常群204例で年齢(33.3歳 vs 34.9歳; $p=0.08$)、採卵総数(11.5個 vs 14.1個; $p=0.24$)に有意差なく、調節卵巣刺激日数はランダム群で長かったが(10.4日 vs 9.0日; $p=0.01$)、総投与量に有意差はなく(2282単位 vs 2175単位; $p=0.40$)、卵成熟率も同等だった(77.0% vs 81.9%; $p=0.48$)。重症卵巣過剰刺激症候群(OHSS)はランダム群で多かった(14.3% vs 1.5%; $p=0.03$)。ランダムスタート法は採卵数や卵成熟率は通常法と同等であり、刺激開始までの時間を短縮できる点で妊孕性温存目的の卵巣刺激として有用だが、重症OHSSの頻度が高くがん治療の遅延がないよう慎重に行う必要がある。

8. がん・生殖医療における男性がん患者の妊孕性温存療法不施行例について (宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

2014年に沖縄がんと生殖医療ネットワークを発足以降、若年男性がん患者の外来受診・凍結件数は増加傾向にある。一方で、凍結に至らなかった症例も少なくない。そこで、男性がん患者の妊孕性温存不施行例の背景とその問題点について検討した。2014年1月~2019年12月に妊孕性温存カウンセリング受診した85例のうち、妊孕性温存不施行24例を対象とした。受診患者85例の初診時平均年齢は29.9歳、10代が最も多く21例(24.7%)。そのうち妊孕性温存不施行は24例(28.2%)であった。不施行例の内訳は、希望はあるが凍結に至らなかった16例(無精子症14例、原疾患由来の体調不良にて採精困難2例)、凍結を希望しなかった7例、予後不良にて推奨できないのが1例であった。無精子症であった14例のうちすでに化学療法が施行されていたものが10例(造血器腫瘍9例、直腸癌1例)、原疾患の影響と考えられたものが6例(造血器腫瘍3例、精巣腫瘍2例、肺腺癌1例)であった。さらに10代の8例中3例は凍結の希望なく、拒否感を訴える例もあった。希望はあるが凍結に至らなかった16例について、紹介のタイミングをがん治療開始前にできないかどうか、癌治療医との連携強化が必要である。若年者の採精に対する拒否感に対するカウンセリングが課題である。

9. 子宮内膜症性不妊症と原因不明不妊のIVF治療成績の比較検討 (喜舎場千裕, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉

子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

子宮内膜症は生殖年齢で好発し, 不妊女性の 25-50%に内膜症を認める¹⁻²⁾。子宮内膜症が不妊症となる原因としては, 卵管・卵巣の癒着による解剖学的障害や³⁾, 炎症細胞浸潤による腹水環境増悪化⁴⁻⁶⁾, 酸化ストレスによる卵子の質の低下⁷⁻⁹⁾など多因子の関連が指摘されている。しかし, 正確な病態生理については依然として不明のままであり, 解明とともに子宮内膜症患者における不妊治療成績の向上が必要とされる。今回, 当科で行った子宮内膜症症例および原因不明不妊症例の IVF 治療成績について比較検討し, 子宮内膜症が IVF 治療成績に与える影響を明らかにする。採卵数, 受精卵数, 胚盤胞移植率は子宮内膜症群で有意に低く, 子宮内膜症による卵巣機能低下が考えられた。一方で, 良好胚移植率は両群間で有意差を認めず, また, 臨床的妊娠率, 生児獲得率についても両群間で有意差を認めなかった。子宮内膜症は, 卵巣機能の低下により採卵数の低下はあるものの, 良好胚獲得率の低下を認めず, 臨床的妊娠率や生児獲得率には影響しないことが示唆された。

10. 深部子宮内膜症を有する不妊症例に対する腹腔鏡手術 (銘苅桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

不妊治療目的に腹腔鏡下子宮内膜除去術を施行した症例において, 深部子宮内膜症を有した症例の周術期合併症と妊娠率を調査した。2013 年 1 月から 2016 年 8 月の期間に, 不妊治療目的に子宮内膜症除去術を施行した際に深部子宮内膜症を認め, 術後観察期間が 6 か月以上の 13 例を対象とした。深部子宮内膜症切除は, 直腸側腔を展開して尿管を剥離し, 腸管を剥離してダグラス窩を解放し内膜症組織と思われる結合組織を切除した。r-ASRM 分類, Endometriosis Fertility Index (EFI) で分類し, 子宮内膜症の重症度と妊娠との関連を調査した。子宮内膜症性嚢胞は両側性が 12 例, 片側性が 1 例, 全例に卵巣嚢腫核出術と付属器周囲癒着剥離術, 深部内膜症切除術を施行した。r-ASRM 分類は全例 IV 期, score 値の中央値は 85.2 点 (52~122 点) と高く, EFI 中央値は 3.3 点 (1~6 点) と低かった。腸管や尿管損傷などの周術期合併症は認めなかった。7 例 (58.3%) に妊娠成立し 6 例が生児獲得した。妊娠例 (n=7) と非妊娠例 (n=6) を比較すると, 平均年齢 (33.9 vs. 32.9 歳), 不妊期間 (4.3 vs. 3.8 年), AMH 値 (1.73 vs 2.56), r-ASRM score (85.3

vs. 85 点), EFI (3.3 vs 4 点) に有意差を認めなかった。IVF は妊娠例の 6 例 (86%), 非妊娠例の 2 例 (33%) に施行され, 平均採卵数は有意に妊娠例で多かった (5.7 vs 3 個, $p = 0.04$)。また術後不妊治療期間は非妊娠例で有意に長く (10.1 vs 21.3 ヶ月, $p = 0.005$), 妊娠例では早期に IVF を施行し妊娠している一方で, 非妊娠例は一般不妊治療で治療が長期化していた。不妊治療目的に深部内膜症手術を施行した症例において, 妊娠例と非妊娠例の子宮内膜症重症度に大きな差はないが, IVF を早期に施行し多くの胚を得られた症例が妊娠例に多く認めた。挙児希望症例においては深部子宮内膜を外科的に切除できたとしても積極的な IVF の導入が必要である。

11. PCOS 症例の ART 成績と周産期予後の検討 (宮城真帆, 銘苅桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic ovarian syndrome 以下 PCOS) は卵子の質の低下 (oocyte competence) があるものの, 生児獲得率は non-PCOS 群と同等であると報告されている。当科における, PCOS 症例の ART 成績について検討した。2014 年 3 月から 2019 年 4 月の期間, ART を施行した PCOS の不妊症患者 20 例 (48 周期) と, 年齢を調整し, 早発卵巣機能不全症例を除いた non-PCOS 群 101 例 (262 周期) を対象とし, 2 群間の ART 成績, と周産期予後を比較検討した。PCOS 群の調節卵巣刺激法は antagonist 法で行い, 35 歳未満は 150 単位へ減量した。また全例で全胚凍結を行った。コントロール群は卵巣機能に応じて, 調節卵巣刺激, 自然周期, または低刺激法を適応とした。PCOS 群, non-PCOS 群の平均年齢はそれぞれ 34.1 歳 VS. 34.4 歳 ($p=0.45$), 両群の採卵数はそれぞれ 20.1 個 VS. 13.5 個

($p=0.0016$) と PCOS 群で有意に多かったが, 未受精卵数は 9.5 個 VS. 5 個 ($p=0.023$) と PCOS 群で有意に多かった。両群の胚盤胞移植率はそれぞれ 96.6% (29/30 周期) VS. 78.8% (126/160 周期, $p=0.0194$) と有意に PCOS 群で高かった。また, 両群の臨床的妊娠率はそれぞれ 60% (18/30 周期) vs. 36.3% (58/160 周期)

($p=0.024$) と有意に PCOS 群が高く, 生児獲得率も 50% (15/30 周期) vs. 31.2% (50/160 周期) ($p=0.059$) と, PCOS 群で高い傾向を認めた。流産率は 6.3% (1/16 周期) VS. 10.5% (6/57 周期) ($p=1.00$) と両群間で有意差なく, 早産率も 20% (3/15 周期) VS. 7.8%

(4/51 周期) ($p=0.187$) と有意差は認めなかった。また、重症 OHSS は PCOS 群で 2 例認めた。COS は non-PCOS に比較して、未受精卵が有意に多いものの、胚盤胞移植率が有意に高く、高い臨床的妊娠率と生児獲得率を認め、周産期予後は同等であった。

12. 体外受精後妊娠と後期流産の関連について (大石杉子, 銘苺桂子, 宮城真帆, 宜保敬也, 長田千夏, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

体外受精 (in-vitro fertilization, 以下 IVF) による妊娠は、早産、胎盤異常との関連が指摘されているが、後期流産(妊娠 12 週 0 日～21 週 6 日の流産)との関連は未だ不明である。IVF による妊娠が後期流産のリスク因子となるかどうかについて、後方視的検討を行った。

2012年1月から2018年6月までに当科で妊娠管理を行った妊娠12週0日以降の単胎妊娠1958例を対象とした。統計学的検討は χ^2 検定, t検定, 多重ロジスティック回帰分析を用いた。習慣流産症例, 人工妊娠中絶症例, 胎児因子を疑う子宮内胎児死亡症例は除外した。【結果】対象1958例のうち後期流産症例は23例(1.2%)で、平均年齢は35.4 \pm 1.2歳であった。流産原因は絨毛羊膜炎(CAM)16例(69.6%), 絨毛膜下血腫+CAM 2例(8.7%), 絨毛膜下血腫2例(8.7%), 子宮頸管無力症疑い 2例(8.7%), 妊娠糖尿病1例(4.3%)であった。IVFにて妊娠した症例225例(11.5%)と、自然妊娠による妊娠症例1517例(77.5%)における後期流産はそれぞれ6例(2.7%)と13例(0.9%)であり、IVFによる妊娠群で有意に高率であった ($p=0.03$)。後期流産のリスク因子を抽出するため、年齢、妊娠回数、経産、自然流産の既往、IVFによる妊娠の有無について多変量解析を行ったが、有意差はみとめなかった。IVFによる妊娠においては自然妊娠よりも後期流産の頻度が高かったものの、多変量解析ではリスク因子とはならなかった。今後さらに多数例の検討が必要である。

13. 当院の体外受精コーディネイトによるカウンセリング実施結果について (長田千夏, 大石杉子, 銘苺桂子, 宮城真帆, 宜保敬也, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

体外受精コーディネーターによるカウンセリングが治療方針に与える影響を調査した。2016年10月から2018年12月の期間に、カウンセリングを施行した妻28名、夫12名を対象としてカルテを後方視的に調査した。カウ

ンセリングは主治医から勧められ希望した者に半構成的面接を行った。妻のみの受診が17例、夫のみが1例、夫婦では11例、計29組であった。平均年齢は妻42.1歳、夫44.0歳、平均治療期間は1.9年、平均不妊期間2.9年、平均カウンセリング時間は61.4分(15-120分)であった。カウンセリング後の妻(n=28)の経過は、治療継続12例(43%)、転院6例(21%)、妊娠3例(11%)、終結3例(11%)、ドロップアウト2名(7%)、治療休止2例(7%)となった。転院6例は引っ越しや仕事の都合による転院3例、卵子提供を踏まえた転院2例、他院で治療継続希望1例であった。終結した3例は、カウンセリング後夫婦共に治療に満足し終了1例、カウンセリングにて終了時期を再確認、治療継続後終了1例、迷っていた治療方針を夫婦で決定し、治療継続後終了した1例であった。家族以外にも治療について話せる場があると回答した妻(n=28)14名(50.0%)、養子縁組や里親制度に登録している夫婦は1組にとどまった。カウンセリングにより気持ちの整理をつけることで、納得のいく治療方針、終結時期について自ら選択してもらうことができたと考えられる。養子縁組などについては消極的な回答が多く提示する時期、内容に配慮が必要である。

14. 当科における造血器悪性腫瘍症例に対する妊孕性温存療法の現状と課題 (銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一)

当科で施行した造血器悪性腫瘍症例に対するがんと生殖に関するカウンセリングと妊孕性温存療法の現状を調査し、課題を抽出する。2013年5月～2018年12月の期間、妊孕性温存についてカウンセリングを施行した53例のうち、造血器悪性腫瘍女性15例について後方視的に調査した。排卵誘発方法は患者の卵巢機能に応じて選択し、卵子・胚凍結はVitrification法で行った。造血器悪性腫瘍15例の内訳は、悪性リンパ腫10例、急性骨髄性白血病3例、慢性骨髄性白血病1例、キャスル病1例、5例は既に化学療法が施行されていた。卵子凍結についてカウンセリングを行った8例中、採卵を施行したものは3例であり、年齢はそれぞれ16, 25, 26歳、2例はすでに化学療法が開始され、AMH値は0.59, 0.68, 2.34ng/mlと低値であり、凍結MII卵子は4, 12, 13個であった。胚凍結についてカウンセリングを行った6例中3例が採卵を行い、年齢はそれぞれ26, 28, 30歳、AMHは0.99, 5.48, 5.67ng/ml、2例は悪性腫瘍診断時妊娠初期であ

ったため、流産手術を施行後に排卵誘発を行った。採卵数はそれぞれ8, 8, 18個、凍結胚数は初期胚3個、胚盤胞がそれぞれ4, 5個であった。月経中に排卵誘発開始を4例、ランダムスタートを3例に施行し、カウンセリング開始から採卵までの期間の中央値はそれぞれ37 vs 15日であり、採卵数は7.5 vs 13個、ランダムスタートにおいて採卵数の低下を認めずに有意に期間を短縮することができた。結論として、造血悪性腫瘍症例はすでに化学療法施行されている症例が多く、治療前の早急なカウンセリングが求められる。ランダムスタートにより採卵までの期間を短縮することで、治療開始前に時間的余裕のない症例でも採卵の適応を広げられる可能性がある。

III. 未熟児・新生児学

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

近年、NICUでは先天性横隔膜ヘルニアや新生児仮死、胎便吸引症候群などの重度呼吸循環不全症例に対してHF0、NO吸入療法などの呼吸補助療法が導入され、急性期予後が著しく改善してきた。

当院ではさらにECMO（体外式膜型人工肺）を治療戦略に組み入れて重症例の救命を可能としてきたが、呼吸循環の強力なサポートにもかかわらず急性腎不全、肝不全、代謝機能障害、敗血症、DIC等から改善せず、多臓器障害の末に死亡する症例が散見される。

低酸素虚血と再灌流によって機能不全に陥った腎臓、肝臓、腸管、代謝機能などの“その他の多臓器”については、各臓器の自己回復能力に予後を任せているのが実情であり、ダメージ評価や適切な治療戦略について、新生児期の知見は乏しい。

我々は重症呼吸循環不全症例について、ECMOに併用す

る臓器代替療法（人工透析、吸着療法など）の治療戦略や代謝栄養障害への適切なサポート方法について検討し、短期、中・長期的予後の更なる改善をめざしている。

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

超、極低出生体重児の短期予後の改善は著しいが、生存例の7割以上は子宮外発育遅延（EUGR）に陥る。EUGRは将来の中枢神経発達遅滞のリスクであり回避する事が望ましい。

一方、EUGRは将来の生活習慣病発症リスクの1つとして知られており、EUGRを回避するためのNICUにおける適切な栄養サポートのあり方は重要である。我々はDOHaD仮説に関連した未熟児のアディポサイトカインを検討し、未熟児の脂肪組織の発育が、従来の標準的NICUの栄養管理においては十分に得られない事を明らかにしてきた。

近年は経静脈栄養と経腸栄養を早期にしかも十分に行うことにより、EUGRの回避をめざす積極的栄養法を導入しその効果と安全性を検討している。

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

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

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	銘苺桂子: 不妊症. 日本産科婦人科内視鏡学会(編), 産婦人科内視鏡手術ガイドライン2019年版. 東京: 金原出版: 28-39, 2019.	(B)
BD19002:	銘苺桂子: 卵巣過剰刺激症候群. 鈴木秋悦/久保春海(編), 新不妊ケアABC. 東京: 医師薬出版株式会社: 161-168, 2019.	(B)

- BD19003: 正本 仁: 合併症妊娠 自己免疫疾患. In: 長谷川潤一, 鈴木直編, (B)
editors. 産科グリーンノート. 東京: 中外医学社: 112-115, 2019.

原著

- OI19001:
OD19001: 大木悠司, 正本 仁, 金城 唯, 屋良奈七, 新田 迅, 金城忠嗣, 青木陽一: (B)
先天異常児分娩例における産後うつ病自己評価の検討. 沖縄産科婦人科学会
誌 41: 29-33, 2019.
OD19002: 大石杉子, 銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 平敷千晶, 青木陽一: 大量出 (B)
血を伴う卵管妊娠に対し腹腔鏡下手術を行った4例. 沖縄産科婦人科学会雑
誌 41: 35-42, 2019.
OD19003: 阿部 聖, 呉屋英樹, 吉田朝秀: 在胎 34~35 週の早産児における出生直後か (B)
らの経静脈的栄養サポートの有用性. 日本静脈経腸栄養学会雑誌
JSPEN. 1:227-235, 2019.

症例報告

- CI19001: Kinjo T, Mekar K, Nakada M, NittaH, Masamoto H, Aoki Y. A case of (A)
Cornelia de Lange syndrome: difficulty in prenatal diagnosis. Case
Rep
obstet Gynecol doi:10.1155/2019/4530491.e Collection, 2019.
CI19002: Miyagi M, Kinjo T, Mekar K, Nitta H, Masamoto H, Aoki Y. Massive (A)
subchorionic thrombohematoma (Breus' mole) associated with fetal
growth
restriction, oligohydramnios, and intrauterine fetal death. Case Rep
Obstet Gynecol doi:10.1155/2019/9510936.e Collection, 2019.
CI19003: Miyagi M, Mekar K, Oishi S, Urasoe C, Akamine K, Aoki Y. Silicone (A)
Plate for the Prevention of Postoperative Adhesions in Patients with
Asherman Syndrome. Case Reports in Obstetrics and Gynecology 21:
5420837, 2019. doi: 10.1155/2019/5420837.
CD19001: 金城忠嗣, 仲田みゆき, 金嶺ちひろ, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一: 両上肢 (C)
の形成不全と子 宮内胎児発育不全を示し, 典型的な症状であったが出生前
の診断が困難であった Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 産婦実際 68:
233-237, 2019.
CD19002: 金城 唯, 金城忠嗣, 大木悠司, 山田久子, 屋良奈七, 平良祐介, 浦添千晶, (B)
新田 迅, 久高 亘, 正本 仁, 青木陽一: 帝王切開3年後の腔仮性動脈瘤. 沖
縄産科婦人科学会誌 41: 105-110, 2019.
CD19003: 屋良奈七, 金城忠嗣, 大木悠司, 金城 唯, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一: (B) ○
出生前に前置血管を診断し帝王切開を施行した1例. 沖縄産科婦人科学会
誌 41: 97-100, 2019.

総説

- RD19001: 久高 亘, 正本 仁, 青木陽一: 特集 どうする? 妊娠合併婦人科腫瘍の管理 (C)
8. 妊娠合併卵巣腫瘍 (良性腫瘍) の管理および治療について. 産科と婦人科
3: 327-331, 2019.
RD19002: 銘苺桂子: 体外受精における卵巣刺激 long 法・short 法. 臨床婦人科産科 (C)

7: 670-673, 2019.

- RD19003: 銘苺桂子: 一般不妊治療における排卵誘発. 産科と婦人科増刊号 新時代のホルモン療法マニュアル 86: 99-104, 2019. (C)
- RD19004: 伊良波裕子, 友利由佳理, 正本 仁, 松崎晶子: 産科領域のCT, MRI up date 癒着胎盤のMRI. 画像診断 39: 691~700, 2019. (C)

国際学会発表

- PI19001: Mekaru K, Oishi S, Miyagi M, Aoki Y. FERTILITY PRESERVATION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER. The 6th World Congress of the International Society for Fertility Preservation. New York, November 14-16, 2019.
- PI19002: Kinjo Y. Vaginal artery pseudoaneurysm three years after cesarean section: A case report. 71st Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Nagoya, Japan. April 12-14, 2019.

国内学会発表

- PD19001: 銘苺桂子. チーム医療が支える女性外科医のワークライフバランス. 沖縄泌尿器科学会 平成 31 年 1 月 19 日 琉球大学医学部附属病院.
- PD19002: 銘苺桂子. ホルモンの基礎知識 知っているといい! みんなの更年期. 沖縄女性財団第 2 回健康講座 那覇 平成 31 年 1 月 26 日.
- PD19003: 銘苺桂子. 沖縄県での女性医師支援と働き方改革. 平成 30 年度「拡大医療改革委員会」兼「産婦人科医療改革」公開フォーラム 東京 平成 31 年 1 月 27 日.
- PD19004: 赤嶺こずえ. 当科における腹腔鏡下手術での癒着防止材の使用経験. 沖縄産婦人科手術手技セミナー2019 那覇 平成 31 年 2 月 1 日.
- PD19005: 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当科における子宮頸癌合併妊娠の管理と子宮温存が可能であった症例についての検討. 日本がん・生殖医療学会 岐阜 平成 31 年 2 月 8 日.
- PD19006: 大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 乳癌症例に対しアロマターゼ阻害薬併用調節卵巣刺激を施行し卵巣過剰刺激症候群を発症した多嚢胞性卵巣症候群の 2 例. 日本がん・生殖医療学会 岐阜 平成 31 年 2 月 8 日.
- PD19007: 宜保敬也, 銘苺桂子, 大石杉子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当科における若年がん患者に対する精子凍結保存の現状について. 日本がん・生殖医療学会 岐阜 平成 31 年 2 月 8 日.
- PD19008: 宜保敬也, 銘苺桂子, 大石杉子, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 小児がん患者に対する妊孕性温存療法として卵巣凍結を施行した一例. 日本がん・生殖医療学会 岐阜 平成 31 年 2 月 8 日.
- PD19009: 銘苺桂子. おとなになるまでに知っておきたい女性のカラダと健康のこと. 女性の健康に関する講師派遣プロジェクト かがやきスクール 嘉手納高校 平成 31 年 2 月 14 日.
- PD19010: 金城忠嗣, 金城 唯, 屋良奈七, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一. 帝王切開で子宮切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化を防げるか. 第 41 回日本産婦人科手術学会 東京 平成 31 年 2 月 2 日~3 日.

- PD19011: 銘苺桂子. 人生 100 年時代に知っておくべきこと～女性ホルモンと更年期～. 女性の健康週間市民公開講座 那覇 平成 31 年 3 月 9 日.
- PD19012: 銘苺桂子. 深部子宮内膜症はどこまで剥離すべきか ～不妊症、妊娠転機、癌化の面から～. 子宮内膜症サミット～DIE/子宮腺筋症術後妊娠からラパロの限界を考える～ 那覇 平成 31 年 3 月 16 日～17 日.
- PD19013: 大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 子宮頸部に発生した嚢胞性子宮腺筋症の一例. 子宮内膜症サミット ～DIE/子宮腺筋症術後妊娠からラパロの限界を考える～ 那覇 平成 31 年 3 月 16 日～17 日.
- PD19014: 崎山秀樹, 新垣真弓, 川木詠美, 吳屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一, 久田正昭. 24 時間多チャンネルインピーダンス pH モニタリング (Mii-pH) を用いて新生児胃食道逆流症 (GERD) を評価した 3 症例の検討. 第 94 回沖縄小児科学会 南風原 平成 31 年 3 月 17 日.
- PD19015: 高江洲朋子, 金城 唯, 屋良奈七, 新田 迅, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一. 膀胱臍瘻を合併していた胎児臍帯ヘルニアの 1 例. 第 48 回沖縄産科婦人科学会学術集会 南風原 平成 31 年 3 月 23 日.
- PD19016: 金城忠嗣, 金城 唯, 屋良奈七, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一. 帝王切開で子宮切開創をマーキングすることで子宮筋層の菲薄化を防げるか. 第 48 回沖縄産科婦人科学会学術集会 南風原 平成 31 年 3 月 23 日.
- PD19017: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 宮城真帆, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当科における若年がん患者に対する精子凍結保存の現状について. 第 48 回沖縄産科婦人科学会学術集会 南風原 平成 31 年 3 月 23 日.
- PD19018: 下地裕子, [銘苺桂子](#), [大石杉子](#), [浦添千晶](#), [赤嶺こずえ](#), [青木陽一](#). 帝王切開癒痕部症候群に対して腹腔鏡下癒痕部修復術を行った一例. 第 15 回九州産婦人科内視鏡手術研究会 福岡 平成 31 年 4 月 6 日.
- PD19019: 浦添千晶, [銘苺桂子](#), [大石杉子](#), [浦添千晶](#), [赤嶺こずえ](#), [青木 陽一](#). 卵管間質部妊娠に対する腹腔鏡下術後に短期間で自然妊娠成立し、切迫子宮破裂兆候を認めるも生児を獲得した一例. 第 15 回九州産婦人科内視鏡手術研究会 福岡 平成 31 年 4 月 6 日.
- PD19020: 大石杉子, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 子宮頸部に発生した嚢胞性子宮腺筋症の一例. 第 15 回九州産婦人科内視鏡手術研究会 福岡 平成 31 年 4 月 6 日.
- PD19021: 銘苺桂子, [大石杉子](#), 宮城真帆, [浦添千晶](#), [赤嶺こずえ](#), [青木陽一](#). 完全型アンドロゲン不応症に Gartner 嚢胞を合併した一例 第 76 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成 31 年 4 月 7 日.
- PD19022: 赤嶺こずえ, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 銘苺桂子, 青木陽一. 小児がん患者に対する妊孕性温存療法として卵巣凍結を施行した一例. 第 76 回九州・沖縄生殖医学会 福岡 平成 31 年 4 月 7 日.
- PD19023: [大石杉子](#), 銘苺桂子, 宮城真帆, [浦添千晶](#), [赤嶺こずえ](#), [青木 陽一](#). 乳癌症例に対しアロマターゼ阻害薬併用調節卵巣刺激を施行し卵巣過剰刺激症候群を発症した多嚢胞性卵巣症候群の 2 例. 第 76 回九州・沖縄生殖医学会福岡 平成 31 年 4 月 7 日.

- PD19024: 大木悠司, 正本 仁, 金城 唯, 屋良奈七, 新田 迅, 金城忠嗣, 青木陽一. 先天異常児分娩例におけるエジンバラ産後うつ病自己評価の検討. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日~14 日.
- PD19025: Kinjo Y, Nitta H, Kinjo T, Masamoto H, Aoki Y. Vaginal artery pseudoaneurysm three years after cesarean section: A case report. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 International Session 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日~14 日.
- PD19026: 宮城真帆, 銘苺桂子, 大木悠司, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当科の AMH 低値症例の IVF 治療成績の検討. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会名古屋 平成 31 年 4 月 12 日~14 日.
- PD19027: 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 金城忠嗣, 久高 亘, 正本 仁, 青木陽一. 当科における子宮頸癌合併妊娠の管理と予後・妊孕性温存についての検討. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日~14 日.
- PD19028: 大石杉子, 銘苺桂子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 体外受精後妊娠と後期流産の関連について. 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日~14 日.
- PD19029: 赤嶺こずえ, 銘苺桂子, 宜保敬也, 長田千夏, 大石杉子, 宮城真帆, 青木陽一. 肥満は血清 AMH に影響するか? 第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会 名古屋 平成 31 年 4 月 12 日~14 日.
- PD19030: 新田 迅, 金城 唯, 屋良奈七, 金城淑乃, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一. 出生前に茎捻転が疑われた胎児卵巣嚢胞の 1 例. 第 76 回九州連合産科婦人科学会学術講演会 福岡 令和元年 5 月 18 日~19 日.
- PD19031: 金城淑乃, 正本 仁, 金城 唯, 屋良奈七, 新田 迅, 金城忠嗣, 青木陽一. 向精神薬、抗てんかん薬服用妊婦の出生児において授乳が薬物離脱症状発現に与える影響について. 第 76 回九州連合産科婦人科学会学術講演会 福岡 令和元年 5 月 18 日~19 日.
- PD19032: 新田 迅, 仲田みゆき, 屋宜久子, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一、當山真紀, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀. EXIT で救命し得た胎児巨大リンパ管腫の 1 例. 第 127 回沖縄県医師会医学会 南風原 令和元年 6 月 9 日.
- PD19033: 金城淑乃, 正本 仁, 金城 唯, 金城淑乃, 新田 迅, 金城忠嗣, 青木陽一. 向精神薬、てんかん薬服用妊婦の出生児において授乳が薬物離脱症状発現に与える影響について. 第 55 回日本周産期・新生児医学会学術集会 松本 令和元年 7 月 13 日~15 日.
- PD19034: 金城忠嗣, 金城 唯, 金城淑乃, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一. MRI が診断に有用であった前置血管の 1 例. 第 55 回日本周産期・新生児医学会学術集会 松本 令和元年 7 月 13 日~15 日.
- PD19035: 高江洲朋子, 正本 仁, 金城 唯, 金城淑乃, 新田 迅, 金城忠嗣, 青木陽一. 膀胱臍瘻を合併していた胎児臍帯ヘルニアの 1 例. 第 55 回日本周産期・新生児医学会学術集会 松本 令和元年 7 月 13 日~15 日.
- PD19036: 川木詠美, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 久田正昭. NICU 管理中に先天性食道狭窄症と診断した超低出生体重児の一例. 第 55 回日本周産期・新生児医

- 学会学術集会 松本 令和元年7月13日～15日.
- PD19037: 宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当科における妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の現状について 第37回日本受精着床学会 東京 令和元年8月1日～2日.
- PD19038: 長田千夏, 銘苺桂子, 宜保敬也, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 当院の体外受精コーディネイトによるカウンセリング実施結果について. 第37回日本受精着床学会 東京 令和元年8月1日～2日.
- PD19039: 銘苺桂子. 厚労省通知 ～医師の研鑽に係る労働時間の考え方について～. 沖縄レジデントデイ 西原 令和元年8月18日.
- PD19040: 銘苺桂子. 女性特有の疾患～女性ホルモンはもろ刃の剣～. 女性疾患フォーラム 那覇 令和元年9月10日.
- PD19041: 大山拓真, 銘苺桂子, 赤嶺こずえ, 下地裕子, 平良祐介, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 久高 亘, 青木陽一. 腫瘍径2cm以下の子宮頸癌IB1期に対する腹腔鏡下準広汎子宮全摘術の検討. 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 京都 令和元年9月12日～14日.
- PD19042: 平良祐介, 銘苺桂子, 下地裕子, 新垣精久, 大山拓真, 青木陽一. 子宮頸癌IB1期に対して腹腔鏡下準広汎子宮頸部摘出術を施行した一例. 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 京都 令和元年9月12日～14日.
- PD19043: 大石杉子, 銘苺桂子, 宮城真帆, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 子宮頸部に発生した[囊胞性子宮腺筋症の一例](#). 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 京都 令和元年9月12日～14日.
- PD19044: 銘苺桂子, 平良祐介, 大石杉子, 宮城真帆, 大山拓真, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 久高 亘, 青木 陽一. 腹腔鏡下準広汎子宮全摘術におけるガットクランパーの使用経験～cancer cell spillage予防のための工夫～. 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 京都 令和元年9月12日～14日.
- PD19045: 浦添千晶, 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 卵管間質部妊娠に対する腹腔鏡下術後に短期間で自然妊娠成立し, 切迫子宮破裂兆候を認めるも生児を獲得した一例. 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 京都 令和元年9月12日～14日.
- PD19046: 大木弓月, 中西浩一, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀. コデイン大量内服により新生児薬物離脱症候群をきたした一例. 第95回沖縄小児科学会 南風原 令和元年9月15日.
- PD19047: 銘苺桂子. 小児の妊孕性温存療法. 西日本小児血液・免疫・腫瘍研究会 小児血液・がんセミナーin 沖縄 宜野湾市 令和元年9月22日.
- PD19048: 渡部俊陽, 金城忠嗣, 井坂亮司, 高江洲朋子, 金城 唯, 金城淑乃, 新田 迅, 正本 仁, 青木陽一, 金城達也. 妊娠33週に発生したS状結腸軸捻転の1例. 第49回沖縄産科婦人科学会学術集会. 南風原 令和元年9月29日.
- PD19049: 井坂亮司, 新田 迅, 金城 唯, 金城淑乃, 金城忠嗣, 正本 仁, 青木陽一. 当科における高齢妊娠の検討. 第49回沖縄産科婦人科学会学術集会 南風原 令和元年9月29日.
- PD19050: 高江洲朋子, 赤嶺こずえ, 大石杉子, 宮城真帆, 浦添千晶, 銘苺桂子, 青木陽一. リンパ種に対する骨髄移植前に卵子凍結を行い, 寛解後に胚移植に至

- った症例. 第 49 回沖繩産科婦人科学会学術集会 南風原 令和元年 9 月 29 日.
- PD19051: 喜舎場千裕, 銘苺桂子, 大石杉子, 宮城真帆, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一. 子宮内膜症患者の IVF 治療成績についての検討. 第 49 回沖繩産科婦人科学会学術集会 南風原 令和元年 9 月 29 日.
- PD19052: 銘苺桂子. ラパロの魅力とキャリア形成. 第 10 回神奈川若手産婦人科医の会勉強会 川崎 令和元年 10 月 14 日.
- PD19053: 銘苺桂子. 小児・AYA 世代がん患者における妊孕性温存療法とその後～周産期予後も含めて～. 第 4 回 ART Round Table Discussion 東京 令和元年 10 月 26 日.
- PD19054: [赤嶺こずえ](#), [銘苺桂子](#), [宜保敬也](#), [長田千夏](#), [大石杉子](#), [宮城真帆](#), [青木陽一](#). 帯下異常を有する OHVIRA 症候群に対し腔中隔切除術を施行した 2 例. 第 64 回日本生殖医学会学術講演会 神戸 令和元年 11 月 7 日～11 月 9 日.
- PD19055: [銘苺桂子](#), [宜保敬也](#), [長田千夏](#), [大石杉子](#), [宮城真帆](#), 赤嶺こずえ, [青木陽一](#). 乳がん患者に対する妊孕性温存療法の問題点. 第 64 回日本生殖医学会学術講演会 神戸 令和元年 11 月 7 日～11 月 9 日.
- PD19056: 大石杉子, [銘苺桂子](#), [宜保敬也](#), [長田千夏](#), [宮城真帆](#), [青木陽一](#). 体外受精による妊娠は後期流産のリスク因子か? 第 64 回日本生殖医学会学術講演会 神戸 令和元年 11 月 7 日～11 月 9 日.
- PD19057: 宮城真帆, 銘苺桂子, 大石杉子, 浦添千晶, 赤嶺こずえ, 青木陽一. COS 症例の ART 成績と周産期予後の検討. 第 64 回日本生殖医学会学術講演会 神戸 令和元年 11 月 7 日～11 月 9 日.
- PD19058: 銘苺桂子. 正解のない子宮内膜症をどうみるか ～生殖医療専門医とラパロスコピストとしての視点から～. 第 11 回三重県生殖・内分泌研究会 三重 令和元年 11 月 28 日.
- PD19059: 内原志野, 仲西大輔, 新垣真弓, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一, 久田正昭, 宮城良浩. 胎便吸引症候群を合併し ECMO 管理となった臍帯ヘルニアの一例. 第 96 回沖繩小児科学会 南風原 令和元年 12 月 15 日.

病理部

A. 研究課題の概要

1. 分子病理診断手法の構築

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、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。特に、肺癌における分子標的薬の適応を判定できる遺伝子変異の有無をルーチンワークの中で報告できる様にしたことで、その評価を沖縄県全体としてまとめて得るようにデータを蓄積している。こうした検討は、次世代のゲノム医療の基盤として役立つものと考えている。

2. 唾液腺細胞診に対する新たな報告様式ミラノシステムの導入

唾液腺の細胞診に対して従来法の細胞診報告様式に対して、ミラノ様式が国際学会で提唱された。それらの比

較を行い、その有用性を検討している。

3. 核の形状変化の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。特に乳癌検体での検討を AI 技術を用いて検討し、米国乳癌シンポジウムで発表し、注目を集めた。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Maruyama N, Shimizu Y, Nakaema M, Nishihara K, Nakasone T, Matsumoto H, Kusada T, Nimura F, Matayoshi A, Maruyama T, Yoshimi N, Arasaki A. Early computed tomography for detection of internal jugular vein thrombosis after neck dissection and/or reconstruction surgery for head and neck cancer patients. <i>Int J Clin Exp Med</i> 12(5): 6258-6266, 2019.	A
OI19002:	Maruyama N, Sasaki T, Arasaki A, Matsuzaki A, Nakasone T, Teruya T, Matayoshi A, Maruyama T, Karube K, Fujita J, Yoshimi Y, Kuniyoshi Y, Nishihara K. Thymoma appearing 9 years after resection of lip squamous cell carcinoma: a case report of triple primary tumors and literature review. <i>Oncology Letters</i> 18: 2777-2788, 2019.	A
OI19003:	Abe N, Matsumoto H, Motonari T, Nakada N, Zaha H, Tan PH, Yoshimi N. Invasive papillary carcinoma of the breast with an unusual immunophenotype. <i>Pathol Int</i> 69 (3): 183-185, 2019.	A
OI19004:	Yamashiro K, Yoshimi N, Itoh T, Takino H, Nakajima M, Azuma M, Taira K, Makio S, Shiina SI, Hata S, Urabe S, Fukuoka J, Mori I. J Small-scale experimental study of breast FNA consultation on	A

- the internet using Panoptiq. *Am Soc Cytopathol* 8 (4): 175-181, 2019.
- OI19005: Atsumi E, Matsumoto H, Taira N, Yohena T, Kawasaki H, Kawabata T, Yoshimi N. Thirteen cases of pulmonary dirofilariasis in a single institution in Okinawa Island. *Virchows Arch* 475 (3): 335-340, 2019. A
- OI19006: Kuniyoshi S, Miki Y, Sasaki A, Iwabuchi E, Ono K, Onodera Y, Hirakawa H, Ishida T, Yoshimi N, Sasano H. The significance of lipid accumulation in breast carcinoma cells through perilipin 2 and its clinicopathological significance. *Pathol Int* 69 (8): 463-471, 2019. A
- OI19007: Abe N, Matsumoto H, Takamatsu R, Tamaki K, Takigami N, Uehara K, Kamada Y, Tamaki N, Motonari T, Unesoko M, Nakada N, Zaha H, Yoshimi N. Quantitative digital image analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in HER2-positive breast cancer. *Virchows Arch.*, in press doi.org/10.1007/s00428-019-02730-6 A
- OD19001: 向山秀樹, 仲宗根 啓, 大兼 剛, 吉見直己, 柴田憲彦, 与那覇博隆, 新村研二: 術後 19 年目に対側腎に再発した乳頭状腎細胞癌 type2 の 1 例. *西日本泌尿器科* 81(6): 634-638, 2019. B

症例報告

- CI19001: Abe N, Matsumoto H, Motonari T, Nakada N, Zaha H, Tan PH, Yoshimi N. Invasive papillary carcinoma of the breast with an unusual immunophenotype. *Pathol Int* 69 (3): 183-185, 2019. A
- CI19002: Hokama A, Haranaga S, Sasaki T, Matsumoto H, Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Nahar S, Fujita J. A pulmonary nodule in a patient with Crohn's disease. *Intest Res.* doi: 10.5217/ir.2019.00010. A
- CI19003: Shibahara D, Furugen M, Kasashima S, Kaneku K, Yamashiro T, Arakaki W, Ariga T, Atsumi E, Aoyama H, Matsumoto H, Maehara H, Fujita J. Radiation-induced sarcoma in a 10-year survivor with stage IV EGFRmutated lung adenocarcinoma. *Respir Med Case Rep.* doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100889. A
- CD19001: 松本裕文: 形質芽球性リンパ腫の 1 例. *J. Kyushu-Okinawa Soc. Clin. Cytol* 50: 93~94, 2019 C

国際学会発表

- PI19001: Abe N., Matsumoto H., Takamatsu R., Tamaki K., Takigami N., Uehara K., Kamada Y., Tamaki N., Motonari T., Nakada N., Zaha H., Yoshimi N.: Tumor-infiltrating lymphocytes evaluation using machine learning image analysis based on core needle biopsy in HER2-positive breast cancer. 2019 SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM (San Antonio).

国内学会発表

- PD19001: 安藤さえこ, 深町勝巳, 松本晴年, 吉見直己, 酒々井眞澄: 新規抗がん物質の特性と作用機序, 第 35 回日本毒性病理学会総会及び学術集会
- PD19002: 石井朗子, 小山寛文, 松崎晶子, 松本裕文, 高松玲佳, 黒田直人, 吉見直己: 著明な細胞質内空胞を有する 6p21 転座型腎細胞癌 (RCC) の 1 例, 第 108 回日本病理学会総会
- PD19003: 伊志嶺賢人, 玉城剛一, 松本裕文, 松崎晶子, 吉見直己: リウマチ性血管炎に伴う心筋梗塞で死亡した 1 剖検例, 第 108 回日本病理学会総会
- PD19004: 別府加奈子, 松崎晶子, 小山寛文, 後藤尊広, 新崎章, 吉見直己: 上顎に発生した菌原性粘液腫の 1 例, 第 108 回日本病理学会総会
- PD19005: 瑞慶覧陽子, 西平紀介, 平田幸也, 西平育子, 伊原美枝子, 仲宗根克, 高松玲佳, 小菅則豪, 吉見直己: 若年者の Langerhans 組織球症の一例, 第 60 回日本臨床細胞学会総会(春期大会)
- PD19006: 玉城剛一, 諏訪園秀吾, 城戸美和子, 熱海恵理子, 松原知康, 村山繁雄: 30 歳代後半に筋痙攣で始まり当初は近位筋優位の脱力だが AALS にも類似した気管切開に至った家族歴濃厚な緩徐進行性筋萎縮症の 1 例, 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会
- PD19007: 國吉 真平, 三木 康宏, 岩渕 英里奈, 小野寺 好明, 石田 孝宣, 吉見直己, 笹野 公伸: 乳癌細胞における perilipin 2 と脂肪滴の意義, 第 78 回日本癌学会学術総会
- PD19008: 新垣 和也, 柿沼 志津子, 森岡 孝満, 柳原 啓見, 吉見 直己: カロリー制限による C3B6F1 ApcMin/+マウスにおける放射線誘発消化管腫瘍に対する効果, 第 78 回日本癌学会学術総会, 国立京都国際会館
- PD19009: 赤嶺奈月, 相澤里和, 大竹賢太郎, 黒島義克, 高松玲佳, 吉見直己: 沖縄県中部地区医師会検診センターにおける HPV 検査併用子宮頸がん検診の経過追跡, 第 58 回日本臨床細胞学会秋期大会
- PD19010: 高松玲佳, 赤嶺奈月, 相澤 里和, 大竹賢太郎, 黒島義克, 仲地 里織, 松本 裕文, 吉見直己: 沖縄県における子宮頸部細胞診異常検体の HPV 遺伝子型の検討, 第 58 回日本臨床細胞学会秋期大会

A. 研究課題の概要

消化器グループ

消化管グループ:

診療においては、超音波内視鏡検査や拡大内視鏡検査を駆使して消化管腫瘍の早期診断に努めている。消化管の早期癌に対する内視鏡的治療を積極的に行い、切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に務めている。また、カプセル内視鏡やバルーン内視鏡による小腸検査、炎症性腸疾患に対する生物学的製剤による治療を推進している。

研究においては、糞線虫の疫学調査、ピロリ菌の薬剤耐性と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。

肝胆膵グループ:

肝臓病領域では、診療面では、B型及びC型肝炎などにおける抗ウイルス療法や、近年増加が著しい脂肪性肝疾患の進行予防対策、また合併する肝硬変や肝癌の治療を中心に行っている。高次機能病院として、急性肝不全の内科的治療を集中的に行っているが、それでも救命が困難と思われる症例に関しては肝移植が速やかに施行で

きるよう外科的要素も加えながら診療を行っている。加えて慢性的な肝硬変症例でも肝移植適応症例では肝移植前後の内科的管理を行っている。

また、肝疾患診療拠点病院として、肝炎情報センターや沖縄県と連携して市民公開講座や講演会を開催し、一般の方々や、医療従事者への情報提供を行っている。さらに沖縄県内の肝炎診療ネットワークを構築し、県内の肝炎診療の底上げを目的として活動している。

胆膵領域では発展目覚ましい内視鏡的逆行性胆管膵管造影と超音波内視鏡検査を駆使して診断と治療を行っている。特に、超音波内視鏡下穿刺吸引術や胆管・膵管のステント治療、術後腸管に対しての小腸内視鏡を用いたの検査治療を推進している。胆膵領域の切除不能進行癌には標準的抗癌剤治療、集学的治療と緩和治療に務めている。

研究面においては、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスだけでなく、沖縄県に特有のD型肝炎ウイルスのにおけるゲノム解析と臨床経過を検討する分子疫学研究を継続しながら、さらに近年注目されている非アルコール性脂肪肝炎、自己免疫性肝疾患などの疫学研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	外間 昭: 感染性胃腸炎. 今日の治療指針 2019 年版 (Volume61), 209-211, 医学書院, 東京, 2019.	(B)
BD19002:	金城 徹: 糞線虫症. 今日の治療指針 2019 年版 (Volume61), 252, 医学書院, 東京, 2019.	(B)
BD19003:	新垣伸吾, 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎, 大城武春, 宮里 賢, 普久原朝史, 仲吉朝邦, 仲吉朝史, 柴田大介, 佐久川 廣: 沖縄県における肝硬変の死因別実態. 肝硬変の死因別実態 2018, 上野義之, 日浅陽一, 榎本平之(編), 150-153, 医学図書出版, 東京, 2019.	(B)

- BD19004: 新垣伸吾, 健山正男: 血液媒介感染症 B型肝炎. 感染症/アレルギー/膠原病, 竹末芳生, 一木 薫, 佐野 統, 東 直人(編), 150-152, 南江堂, 東京, 2019. (B)
- BD19005: 外間 昭: 細菌性赤痢. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 67, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19006: 外間 昭: サルモネラ症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 67-68, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19007: 外間 昭: コレラ. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 68-69, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19008: 外間 昭: カンピロバクター感染症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 69-70, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19009: 外間 昭: ヘリコバクター感染症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 70, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19010: 外間 昭: エルシニア感染症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 71, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19011: 平田哲生: ランブリア症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 171, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19012: 平田哲生: クリプトスポリジウム症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 171-172, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19013: 平田哲生: サイクロスポーラ症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 172, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19014: 平田哲生: 回虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 173, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19015: 平田哲生: 鞭虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 174-175, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19016: 平田哲生: 蟻虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 174, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19017: 平田哲生: 糞線虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 174-175, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19018: 平田哲生: 旋毛虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 175-176, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19019: 平田哲生: 広東住血線虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 176, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19020: 平田哲生: リンパ系糸状虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 176, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19021: 平田哲生: アニサキス症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 176-177, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19022: 平田哲生: 顎口虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 177, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19023: 平田哲生: トキソカラ症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 177, 中山書店, 東京, 2019. (B)

- BD19024: 平田哲生: イヌ糸状虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 177, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19025: 平田哲生: 日本住血吸虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 177-178, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19026: 平田哲生: 肝吸虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 178, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19027: 平田哲生: 肝蛭症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 178-179, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19028: 平田哲生: 横川吸虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 179, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19029: 平田哲生: 肺吸虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 179-180, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19030: 平田哲生: 日本海裂頭条虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 180, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19031: 平田哲生: 有鉤条虫症, 有鉤虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 180-181, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19032: 平田哲生: 無鉤条虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 181, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19033: 平田哲生: アジア条虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 181, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19034: 平田哲生: マンソン孤虫症. 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 181, 中山書店, 東京, 2019. (B)
- BD19035: 平田哲生: エキスコック症(包虫症). 内科学書改訂9版, 南学正臣(編), 181-182, 中山書店, 東京, 2019. (B)

原著

- OI19001: Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Hokama A, Fujita J. Small intestinal metastasis from primary lung cancer. *Pol Arch Intern Med* 129: 57-58, 2019. doi: 10.20452/pamw.4374. (A)
- OI19002: Hokama A, Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Fujita J. Purple urine bag syndrome. *Pol Arch Intern Med* 129: 130, 2019. doi: 10.20452/pamw.4394. (A)
- OI19003: Esaki M, Matsumoto T, Ohmiya N, Washio E, Morishita T, Sakamoto K, Abe H, Yamamoto S, Kinjo T, Togashi K, Watanabe K, Hirai F, Nakamura M, Nouda S, Ashizuka S, Omori T, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Hirano A, Umeno J, Kitazono T, Kinjo F, Watanabe M, Matsui T, Suzuki Y. Capsule endoscopy findings for the diagnosis of Crohn's disease: a nationwide case-control study. *J Gastroenterol* 54: 249-260, 2019. doi: 10.1007/s00535-018-1507-6. (A)
- OI19004: Yamada K, Samura H, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J. Filiform polyposis in ulcerative colitis. *Pol Arch Intern Med* 129: 199-200, 2019. doi: 10.20452/pamw.4416. (A)

- OI19005: Hokama A, Sonosaki T, Zamami R, Aoyama H, Kinjo T, Fujita J. Crohn disease complicated by IgA vasculitis during therapy with tumor necrosis factor- α inhibitor. *Pol Arch Intern Med* 129: 283-284, 2019. doi: 10.20452/pamw.4435. (A)
- OI19006: Kato M, Uedo N, Nagahama T, Yao K, Doyama H, Tsuji S, Gotoda T, Kawamura T, Ebi M, Yamamoto K, Akasaka T, Takatori H, Handa O, Akamatsu T, Nishikawa J, Hikichi T, Yamashina T, Imoto A, Kitamura Y, Mikami T, Koike T, Ohara S, Kitamura S, Yamaguchi T, Kinjo T, Inoue T, Suzuki S, Kaneko A, Hirasawa K, Tanaka K, Kotachi T, Miwa K, Toya Y, Kayaba S, Ikehata A, Minami S, Mizukami K, Oya H, Ara N, Fukumoto Y, Komura T, Yoshio T, Morizono R, Yamazaki K, Shimodate Y, Yamanouchi K, Kawata N, Kumagai M, Sato Y, Umeki K, Kawai D, Tanuma T, Kishino M, Konishi J, Sumiyoshi T, Oka S, Kono M, Sakamoto T, Horikawa Y, Ohyauchi M, Hashiguchi K, Waseda Y, Kasai T, Aoyagi H, Oyamada H, Shoji M, Kiyotoki S, Asonuma S, Orikasa S, Akaishi C, Nagami Y, Nakata S, Iida F, Nomura T, Tominaga K, Oka K, Morita Y, Suzuki H, Ozeki K, Kuribayashi S, Akazawa Y, Sasaki S, Mikami T, Miki G, Sano T, Satoh H, Nakamura M, Iwai W, Tawa H, Wada M, Yoshimura D, Hisanaga Y, Shimokawa T, Ishikawa H. Self-study of the non-extension sign in an e-learning program improves diagnostic accuracy of invasion depth of early gastric cancer. *Endosc Int Open* 7: E871-E882, 2019. doi: 10.1055/a-0902-4467. (A)
- OI19007: Hokama A, Haranaga S, Sasaki T, Matsumoto H, Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Nahar S, Fujita J. A pulmonary nodule in a patient with Crohn's disease. *Intest Res* 17: 438-439, 2019. doi: 10.5217/ir.2019.00010. (A)
- OI19008: Hokama A, Oshiro T, Tomisato K, Nakamatsu G, Tameda S, Fujita J. Gastric anisakidosis: an unfavorable taste of sushi. *Pol Arch Intern Med* 129: 547-548, 2019. doi: 10.20452/pamw.14838. (A)
- OI19009: Nahar S, Hokama A, Fujita J. Clinical significance of cytomegalovirus and other herpes virus infections in ulcerative colitis. *Pol Arch Intern Med* 129: 620-626, 2019. doi: 10.20452/pamw.14835. (A)
- OI19010: Hokama A, Tabata S, Tanaka T, Hoshino K, Maruwaka S, Fujita J. Coffee bean sign, beak-shaped transition point, and endoscopic whirl sign of huge sigmoid volvulus in intestinal neuronal dysplasia. *Pol Arch Intern Med* 129: 634-635, 2019. doi: 10.20452/pamw.14873. (A)
- OI19011: Tomiyama R, Hokama A, Koga E, Shimabukuro K, Oishi Y, Ohira T, Iraha A, Kinjo T, Fujita J. Stroke and neck bruit in a boy with Crohn's disease. *Intest Res* 17: 565-566, 2019. doi: 10.5217/ir.2019.00019. (A)
- OI19012: Iraha A, Koga E, Ohira T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J. The clover sign of internal fistulas in Crohn disease. *Pol Arch Intern Med* 129: 707-708, 2019. doi: 10.20452/pamw.14906. (A)

- OD19001: 田村次朗, 宮里憲二, 外間 昭, 中村 献, 金城 徹, 平田哲生, 藤田次郎: 当センターにおける膵・胆道疾患の腹部超音波健診の現状と課題. 日本消化器がん検診学会雑誌 57: 46-55, 2019. (B)
- OD19002: 金城 渚, 新垣美貴, 比嘉昌文, 小波津寛, 青山 肇, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 仲松元二郎, 島袋耕平, 伊良波淳, 大平哲也, 金城 徹, 外間 昭, 前田企能: 琉生病院における好酸球性食道炎の臨床的特徴. 沖縄医学会雑誌 57: 38-41, 2019. (B)
- OD19003: 田中照久, 平田哲生, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: ランブル鞭毛虫症における上部消化管内視鏡検査所見の検討. Clinical Parasitology 34-36: 2019. (B)

総説

- RD19001: 田中照久, 平田哲生, 外間 昭: ランブル鞭毛虫症. 消化器内視鏡 消化管感染症のすべて 31: 148-149, 2019. (B)
- RD19002: 伊良波淳, 金城 徹, 海田正俊, 仲村秀太, 大平哲也, 田中照久, 大石有衣子, 島袋耕平, 平田哲生, 外間 昭, 健山正男, 藤田次郎: 感染性十二指腸炎 非結核性抗酸菌症. 胃と腸 54: 1652-1655, 2019. (B)
- RD19003: 金城 徹, 外間 昭, 金城福則, 平田哲生, 岸本一人, 伊良波淳, 大平哲也, 田中照久, 大石有衣子, 島袋耕平, 田中照久, 古賀絵莉香, 藤田次郎: 感染性十二指腸炎 糞線虫症. 胃と腸 54: 1644-1647, 2019. (B)

国際学会発表

- PI19001: Iraha A, Nakamatsu G, Ohira T, Kinjo T, Hokama A: Efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease in University of the Ryukyus. 第7回 Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2019.
- PI19002: Kinjo T, Hokama A, Iraha A, Ohira T, Nakamatsu G, Kinjo F: A clinical study of 6 case of ulcerative colitis complicated with primary sclerosing cholangitis. 第7回 Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2019.
- PI19003: Nakamatsu G, Iraha A, Ohira T, Kinjo T, Hokama A: Ulcerative colitis-associated colorectal cancer-a single center experience with 9 case in Okinawa, Japan. 第7回 Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2019.
- PI19004: Hoshino K, Sugiyama M, Mizokami M: Phylodynamic analyses of hepatitis B virus genotype a in Japan. THE LIVER MEETING, 2019.

国内学会発表

- PD19001: 伊良波淳, 仲松元二郎, 大平哲也, 金城 徹, 外間 昭: 小腸カプセル内視鏡にて発見された出血性小腸動静脈奇形の1例. 第12回日本カプセル内視鏡学会学術集会, 2019.
- PD19002: 大平哲也, 仲松元二郎, 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭: Whipple 病の3例. 第12回日本カプセル内視鏡学会学術集会, 2019.

- PD19003: 伊良波淳, 大平哲也, 金城 徹, 外間 昭, 仲松元二郎, 島袋耕平, 豊見山良作, 金城福則: 沖縄県における潰瘍性大腸炎の疫学研究(多施設共同研究). 第 105 回日本消化器病学会総会, 2019.
- PD19004: 田端そうへい, 宮城泰雅, 大山恵理子, 島袋耕平, 大石有衣子, 宮里公也, 圓若修一, 星野訓一, 新垣伸吾, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: HIV 感染症に合併した A 型急性肝炎の 2 例-A 型急性肝炎 6 例と比較して-. 第 105 回日本消化器病学会総会, 2019.
- PD19005: 新垣伸吾, 久田由希子, 宮城泰雅, 大山恵理子, 瑞慶山隆太, 大石有衣子, 仲松元二郎, 宮里公也, 田端そうへい, 星野訓一: ゲノタイプ 1ac 型慢性肝疾患に対する DAA の治療成績. 第 105 回日本消化器病学会総会, 2019.
- PD19006: 伊良波 淳, 大山恵理子, 久田由希子, 宮城泰雅, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: 当院におけるクローン病に対するウステキヌマブ投与症例の検討. 第 113 日本消化器病学会九州支部例会/第 107 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2019.
- PD19007: 久田由希子, 大山恵理子, 宮城泰雅, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 宮里公也, 田端そうへい, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 長さ 110cm の園芸用ホースを誤飲し内視鏡的に除去した稀な 1 例. 第 113 日本消化器病学会九州支部例会/第 107 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2019.
- PD19008: 新垣伸吾, 大山恵理子, 久田由希子, 宮城泰雅, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: ペグインターフェロンが有効であった HBV・HDV 重複感染の 1 例. 第 113 日本消化器病学会九州支部例会/第 107 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2019.
- PD19009: 新垣伸吾, 田端そうへい, 宮里公也, 星野訓一, 圓若修一, 前城達次, 外間昭, 藤田次郎: 当院における生体肝移植後胆管狭窄に対する内視鏡的治療の検討. 第 55 回日本肝臓学会総会, 2019.
- PD19010: 大平哲也, 仲松元二郎, 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭: 当院の OGIB 症例における小腸カプセル内視鏡検査の検討. 第 113 日本消化器病学会九州支部例会/第 107 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2019.
- PD19011: 星野訓一, 前城達次, 新垣伸吾: 当院における肝不全症例の解析と初診時データに基づく予後予測モデルの構築. 第 55 回日本肝臓学会総会, 2019.
- PD19012: 田中照久, 平田哲生, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: ランブル鞭毛症における上部消化管内視鏡検査所見の検討. 第 30 回日本臨床寄生虫学会大会, 2019.
- PD19013: 前城達次: 沖縄県における肝臓病の特徴. 第 4 回沖縄糖尿病・生活習慣病学術講演会, 2019.
- PD19014: 大平哲也: 大腸がんの診断. 第 20 回沖縄地区消化器内視鏡懇談会, 2019.

- PD19015: 伊良波淳: 非チフス性サルモネラ腸炎の検討. 沖縄消化器学術講演会, 2019.
- PD19016: 新垣伸吾: 沖縄県の肝臓病の特徴と肝機能検査. 日本肝臓学会肝がん撲滅運動市民公開講座 in 沖縄, 2019.
- PD19017: 前城達次: お酒の飲みかた、考えませんか(飲みすぎの怖さを再確認). 日本肝臓学会肝がん撲滅運動市民公開講座 in 沖縄, 2019.
- PD19018: 星野訓一: B型、C型肝炎治療 昔と今. 日本肝臓学会肝がん撲滅運動市民公開講座 in 沖縄, 2019.
- PD19019: 前城達次: 肝臓がんの治療法. 日本肝臓学会肝がん撲滅運動市民公開講座 in 沖縄, 2019.
- PD19020: 鶴飼明宏, 古賀絵莉香, 島袋耕平, 田中照久, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎, 石垣大志, 金城達也, 高槻光寿, 青山 肇, 吉見直己: Turner 症候群に併発した潰瘍性大腸炎関連大腸癌の1例. 第27回沖縄大腸疾患研究会, 2019.
- PD19021: 金城 徹, 宮城泰雅, 久田由希子, 大山恵理子, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 田端そうへい, 宮里公也, 大平哲也, 圓若修一, 星野訓一, 大石有衣子, 伊良波淳, 新垣伸吾, 前城達次, 金城福則, 外間 昭, 藤田次郎: 沖縄県における内視鏡セミナー開催の試み. 第98回日本消化器内視鏡学会総会, 2019.
- PD19022: 柳田明希, 鶴飼明宏, 中田安香, 大山恵理子, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 島袋耕平, 宮里公也, 田端そうへい, 田中照久, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 外間 昭, 藤田次郎: 肝細胞癌腹膜播種破裂を来したC型肝炎の1例. 第114回日本消化器病学会九州支部例会, 2019.
- PD19023: 大山恵理子, 鶴飼明宏, 柳田明希, 中田安香, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 島袋耕平, 宮里公也, 田端そうへい, 田中照久, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 外間 彰, 藤田次郎: レンバチニブ治療中に肝細胞癌腫内出血を来した3例. 第114回日本消化器病学会九州支部例会, 2019.
- PD19024: 鶴飼明宏, 柳田明希, 大山恵理子, 中田安香, 田中照久, 大石有衣子, 古賀絵莉香, 島袋耕平, 星野訓一, 田端そうへい, 宮里公也, 圓若修一, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 青山 肇, 外間 昭, 藤田次郎: Turner 症候群に併発した潰瘍性大腸炎関連大腸癌の1例. 第114回日本消化器病学会九州支部例会, 2019.
- PD19025: 金城 徹: クロウン病患者のトータルケアと今後の課題. 第114回日本消化器病学会九州支部例会, 2019.
- PD19026: 田中照久, 島袋耕平, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹, 外間 彰, 藤田次郎: 当院の潰瘍性大腸炎患者における血球成分除去法の検討. 第114回日本消化器病学会九州支部例会, 2019.

その他の刊行物

- MD19001: 金城 徹: 私の故郷. 沖縄県医師会報 55: 44-45, 2019.

(C)

- MD19002: 外間 昭: 大腸カプセル内視鏡により潰瘍性大腸炎の重症度を評価するための新たなスコア判定法の確立—潰瘍性大腸炎のカプセル内視鏡スコア (監訳). Inflammatory Bowel Diseases 日本語版 10: 10-17, 2019. (C)
- MD19003: 伊良波淳: 沖縄県における潰瘍性大腸炎の疫学研究(多施設共同研究). 第105回日本消化器病学会総会記録集(キッセイ薬品工業株式会社): 4, 2019. (C)

リハビリテーション部

A. 研究課題の概要

1. 科学的根拠に基づいたがん診療の質指標(Quality Indicator; QI)を用いて、がん診療の質指標の評価結果を測定し、フィードバックすることで、診療の質の向上を図れるかに関する研究(令和元～3年度文科科研基盤研究「診療の質指標の評価結果のフィードバックで、大腸がん診療の質の格差を解消できるか?」;増田班)(増田昌人,伊佐奈々)

主任研究者として、研究を主宰した。

北米ではがん医療の質の評価を行うことが一般的であるが、我が国ではがん診療連携拠点病院においてさえも、がん医療の質がどの程度の水準なのかどうかはほとんど分かっていない。また、がん医療の均てん化、質の向上に何が必要なのかも明らかになっていない。本研究によって、大腸がん診療について、これらの医療機関のがん医療の質に差があるのかを検証している。また、標準診療がどの程度行われているのかについて明らかにしている。さらに、個々の臨床医および医療機関へのQIの実施率の測定結果に基づくフィードバックが、がん医療の均てん化、質の向上につながり、がん患者の生存率の向上に寄与するかどうかを明らかにしている。

2. 科学的根拠に基づいたがん診療の質指標(Quality Indicator; QI)を用いて、がん診療の質指標の評価結果を測定し、フィードバックすることで、診療の質の向上を図れるかに関する研究(平成28～30年度文科科研基盤研究「がん診療の質指標の評価結果をフィードバックすることで、診療の質の向上を図れるか?」;増田班)(増田昌人,伊佐奈々)

研究助成終了後も、引き続き研究を継続している。

北米上述の研究の前段階の研究である。5大がん等について、引き続き分析を行っている。

3. 日本版 CHeReL の運用及びプロトタイプの検証に関する研究(平成28～30年度文科科研基盤研究「医療施策の評価を目的とした保健医療情報のレコード・リンケージに関する研究」;井岡班)(増田昌人,伊佐奈々)

研究助成終了後も、引き続き研究を継続している。

分担研究者として、医療施策のアウトカム(成果)を評価するために、様々な機関で保有されているデータ間の連結(=レコード・リンケージ)を、個人情報の取り扱いを最小限にして行う新技術を開発する。オーストラリアでは、施策の評価を正確に捉えることを目的に、各機関が保有する保健医療関連情報のレコード・リンケージのみを行う組織(Centre for Health Record Linkage (CHeReL))が組織されているが、このような事例を踏まえて、各保険者が有するレセプト情報と特定健診等情報を、1カ所に集めることなく連結する方法を提案する。さらに、この技術を用いて、連結された情報に住民基本台帳ネットワークシステム(住基ネット)が保有する生死情報を連結させ、医療施策を生存率や死亡リスク等を用いて評価する。

4. 沖縄県におけるがん対策の進捗評価と国との連携方法に関する研究(平成29年～令和元年度厚生労働省科学研究がん対策推進総合研究事業「がん対策の進捗管理のための指標と特定の継続的な発展に向けた研究」;東班)(増田昌人,伊佐奈々)

分担研究者として、研究に参画している。

分担研究者として、沖縄県から委託されて第2次沖縄県がん対策推進計画の中間評価を行った経験と第3次沖縄県がん対策推進計画の策定に深くかかわった経験をもとに、沖縄県におけるがん対策の進捗評価を、国の第3期がん対策推進基本計画に準用できるかどうかについて検討を行っている。特に、ロジックモデルを用いて、国の第3期がん対策推進基本計画を再構築し、その上で各分野の最終アウトカムを評価できる評価指標について、沖縄県と対比させながら、指標選定を行っている。

5. 厚生労働省全国調査がん患者に対する「患者体験調査」の質問方法に関する研究(平成29年～令和元年度厚生労働省科学研究がん対策推進総合研究事業「がん対策の進捗管理のための指標と特定の継続的な発展に向けた研

究」；増田小班）（増田昌人，伊佐奈々）

前述の東班の中の『増田小班』として、今年度厚生労働省が行ったがん患者に対する「患者体験調査」の質問票の作成のたたき台を作成した。具体的には、ロジックモデルを用いて、国の第3期がん対策推進基本計画を再構築し、その上で各分野の最終アウトカムをがん患者の立場から評価できる質問方法について検討，作成した。特に、がんサバイバー（全国がん患者団体連合会の役員）を中心に協議を重ね、原案を作成した。

6. 地域統括相談支援センター事業（令和元年度沖縄県受託事業）（増田昌人，浦崎美由貴）

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。

沖縄県で活動するがんピアサポーター（がんに罹患した経験を持つ相談員）養成のため、がんピアサポーター養成研究会等を実施し、人材育成を行っている。また、がん患者は、身体的・精神的な苦痛のみならず、社会的な苦痛や療養生活が長期にわたることに伴う苦痛、就労や治療に伴う外見（アピランス）の変化等に対する悩みを抱えていることを踏まえ、がんピアサポーターによる相談業務を実施している。

7. がん患者等支援事業（令和元年度沖縄県受託事業）（増田昌人，東啓子）

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。沖縄県民に対し、情報取得者の視点に立ったがん医療及びがん患者支援に関する情報を提供することを目的に、がん情報に関するセミナーの開催やがん情報提供資料の作成、印刷製本及び関係機関への発送などを行い、広報活動を行っている。

本事業の実施により、がん患者及びその家族の療養生活の質の維持向上並びに身体的、精神的及び経済的な負担の軽減が期待されている。

8. 日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会における共同研究（増田昌人）

(1) 晩期合併症と QOL WG としての共同研究

WG 委員として、研究に参画している。

TRUMP data を用いた登録研究として、膨大な死因情報の整理を行い、移植後晩期死亡に関する研究を開始した。さらに、移植後長期生存患者における QOL の横断的研究を成人・小児それぞれ開始した。

(2) ドナーの安全性(骨髄・末梢血)WG としての共同研究

WG 委員として、研究に参画している。

日本造血細胞移植学会ドナー登録センターで集積した血縁ドナー年次アンケート結果の一部であるドナーの意見(ドナーの声)を解析した。

9. 日本がんサポーターブケア学会患者・医療職部会における共同研究（増田昌人）

部会委員として、研究に参画している。

部会委員として、行動変容をもたらすがんの支持療法に関する教育・研修の企画立案に関する研究を行っている。また、部会としては、がん治療、がん治療の有害事象とマネジメント、支持療法に関する情報の収集と評価分析に関する研究、がん治療、支持療法等に関する最新の信頼できる情報の発信と普及啓発に関する研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価 ランク

原著

OI19001: 高橋ユカ, 平田哲生, 増田昌人: 沖縄県におけるがん患者にとって有益ながん登録情報の利活用とウェブサイトを用いたがん診療情報提供体制の構築. 診療情報管理 31 巻 1 号: 53-56, 2019.

国内学会発表

- PD19001: 中島信久, 小橋川広樹, 長嶺愛香, 山川房江, 仲嵩緑, 金城圭美, 大久保潤一, 浅見晴美, 佐久川卓, 儀間真美, 増田昌人: 緩和ケアチーム活動への管理栄養士の参画に向けた取り組み 緩和ケア診療加算への個別栄養食事管理加算の追加のもとに. Palliative Care Research(1880-5302)14 巻 Suppl: 381, 2019.
- PD19002: 伊佐奈々, 新垣萌未, 増田昌人: 沖縄県院内がん登録集計報告書を用いた県民目線で分かりやすいがん情報の発信. 日本がん登録協議会第 28 回学術集会抄録集: 51, 2019.
- PD19003: 伊佐奈々, 新垣萌未, 増田昌人: 院内がん登録情報を用いた「第 7 時沖縄県医療計画(がん分野)」における専門的がん診療機関の選定に関する取り組み. 日本がん登録協議会第 28 回学術集会抄録集: 63, 2019.
- PD19004: 山田綾美, 大久保礼子, 増田昌人: 沖縄県統一緩和ケア情報シートを用いた意思決定支援における ACP プロセスへの効果に関する一考察. 日本エンドオブライフケア学会第 3 回学術集会抄録集: 126, 2019.
- PD19005: Masato Masuda: Chairman's planned symposium Preparation of Selection Criteria for Specialist Cancer Treatment Institutions in the 7th Okinawa Healthcare Plan Based on the Community-based Healthcare Initiative. 第 57 回日本癌治療学会学術集会アーカイブ: 2019.

その他の刊行物

- MD19001: 琉球大学医学部附属病院がんセンター: 院内がん登録からみる沖縄県のがん診療の現状 2016 年症例沖縄県院内がん登録報告書. 1-288, 2019.
- MD19002: 琉球大学医学部附属病院がんセンター: 地域の療養情報 おきなわがんサポートハンドブック. 1-110, 2019.

A. 研究課題の概要

1. 抗体医薬投与時の副作用発症に関する研究(中村克徳, 潮平英郎, 大田久美子, 外間惟夫, 与那覇房子, 橋田律, 山田智史, 安藤泰樹) 近年, 分子標的薬の使用が増加しており, なかでも抗体医薬はその中心的役割を担っている。このため, 抗体医薬投与直後に発現する副作用の予測は非常に重要になってきている。現在, ヒトにおけるインフュージョンリアクションを正確に評価するインビトロ試験系は存在しない。本研究では, インフュージョンリアクション評価系の作成を目的としている。インフュージョンリアクション評価系の構築は, 抗体医薬等を最初にヒトへ投与する臨床試験前に行う前臨床試験に応用可能であることが期待される。モノクローナル抗体製剤などの分子標的薬投与後にインフュージョンリアクションを発症した患者の臨床検査データの検証を行い, 併用薬や遺伝子多型などのリスク因子を解析する。現在, インフュージョンリアクションを評価する場合には, ヒトであっても治療および予防に用いる薬物の有無・投与量, 人種差および環境因子による影響が無視できないことが予想される。本研究で, インフュージョンリアクションリスク因子をカルテ情報から調査し, 経口ステロイドの投与の有無が関係することを明らかにした。今後遺伝子解析等を進めることにより, 抗体医薬を最初にヒトへ投与する前臨床試験に応用可能であることが期待される。安藤泰樹が理化学研究所で, 抗体医薬の安定性に関わる遺伝子の解析を実施した結果 FcRn 遺伝子多型による影響が示唆された。現在さらに詳細について研究中である。

2. シスプラチンによる腎機能障害予防のための硫酸マグネシウム投与量及び投与濃度の検討(石井岳夫, 鈴木毅, 難波有智, 井口菜摘, 潮平英郎, 中村克徳) CDDP 投与患者への Mg 投与量及び, 投与濃度が腎機能障害へ及ぼす影響を検討した。機能障害は CDDP 初回投与日直前の Cre 値と投与終了後 21 日以内で最高であった Cre 値の上昇値を比較し評価した。重篤度は CTCAE ver 4.0 に基づいて分類した。調査は電子カルテを閲覧し後方視的に行った。CDDP 高用量の場合には,

Mg 投与をすることで腎保護に有用であることが考えられ, 副作用の軽減が期待できる。Mg 投与は腎保護に有用であることが示唆され, CDDP 高用量の場合は投与量及び投与濃度も考慮する必要があると考えられた。また, 抗がん剤調製者の暴露防止についても研究している。

3. 薬物代謝酵素によって mechanism-based inhibition (MBI) を起こす医薬品投与による副作用評価系の構築(砂川智子, 潮平英郎, 下地みゆき, 外間惟夫, 中村克徳) 抗がん剤投与前に, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることで薬物相互作用のリスクを軽減することを目的とする。CYP3A4 野生型(WT), .2, .7, .16, .18 各 variants の酵素活性に対する阻害薬の MBI 阻害特性をミダゾラムの 1'-水酸化活性を指標に比較した。得られた酵素活性から不活性化速度定数 k_{obs} を算出し, MBI パラメータとして最大不活性化速度 $kinact, max$ 及びその 1/2 の不活性化をもたらす阻害剤濃度 KI を算出した。抗がん剤は CYP3A4 に代謝・解毒されるものが多いことから, 遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることにより薬物相互作用のリスクを軽減できる。また, CYP2C19 遺伝的 variants についても検討を開始している。

4. 糖尿病治療薬のアドヒアランスに与える諸因子の研究(砂川智子, 砂川由佳, 外間登, 潮平英郎, 中村克徳) 糖尿病治療薬アドヒアランスの向上を目指した患者指導や多職種による医療従事者の連携推進する活動を行っている。

5. 抗生物質の TDM による適正使用の研究(潮平英郎, 古謝さなえ, 山田智史, 上原仁, 外間惟夫, 中村克徳) 抗生物質の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。特に, 腎機能低下患者について, 抗生物質の TDM による適正使用の研究を行っている。

6. 医薬品の副作用に関する研究(潮平英郎, 大城祥子, 有本諭司, 小島みどり, 古波蔵直子, 山田

智史, 上原仁, 与那覇房子, 外間惟夫, 中村克徳)いわゆる健康食品と医薬品の相互作用に関する研究や, 医薬品の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。新規医薬品の適正使用について, カルテ調査から CYP3A を介した薬物相互作用の有無を検討している。また, 後発医薬品(ジェネリック医薬品)については, 先発医薬品と治療学的に同等であるとされており, 先発医薬品に比べて薬価が安くなっている。しかし, 先発医薬品と比較して効果が低下しているとの患者からの訴えを聞くことも多い。先発品から後発品への切り替えの際に問題になることが多い後発医薬品を調査し, その原因を明確にするとともに対応策を確立する研究を行っている。先発品から後発品への切り替えの際にどの程度病院の利益・患者利益につながるかを公平な立場で研究している。

7. 島嶼・地域医療に関する研究 (潮平英郎,

大城祥子, 山田智史, 下地みゆき, 潮平英郎, 中村克徳) 島嶼・地域医療におけるお薬手帳の有効利用に関する研究や, 島嶼・地域医療での医薬品適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。名古屋市立大学 (医・薬・看護学部) および高崎健康福祉大学薬学部と協力して北部地区薬剤師会と地域医療の見学・体験実習を実施している。

7. アンチドーピングに関する研究 (潮平英郎,

ホセ・カルロス・タヤグ, 山本亮平, 中村克徳) 漢方薬やのど飴などに含まれる禁止薬物ヒゲナミンの検出方法確立に関する研究や, アンチドーピングの普及に関する活動・研究を行っている。さらにエフェドリンとの同時分析法も開発中である。

8. 精神疾患合併妊婦における向精神薬の処方実態調査 (伊差川サヤカ, 中村克徳) 精神神経疾患は, 妊娠・

出産が可能な年齢において発症率が高い。精神科疾患合併妊娠は増加傾向にあり, 薬物療法の進歩や認知行動療法の発展により, 患者の地域社会への復帰も早くなっている。向精神薬の中には副作用モニタリングのために血中濃度測定を必要とするものや, 相互作用に注意が必要なものが含まれている。また, 妊娠中は, 薬物の体内動態が可逆的に変化し, 向精神薬の血中濃度が変化することから, 妊娠期・産褥期に投与量の見直しが必要となることが報告されている。実臨床での妊婦への向精神薬使用の実態を把握し, 適正なタイミングでの血中濃度確認を提案していくことが, 安全な薬物療法の支援につながると考えられるが, 現時点で処方動向や血中濃度測定がどの程度行われているか調査した報告は少ない。本研究で妊娠期の向精神薬の処方動向と適切な血中濃度測定が行われているかを明らかにする。

9. 病棟薬剤業務開始による塩酸バンコマイシン TDM 実施率および血中濃度コントロール変動の検討 (潮平英郎, 伊差川サヤカ, 座間味丈人, 中村克徳) 従来は数人の TDM 担当薬剤師が依頼を受けて実施していた VCM TDM であるが, VCM 使用患者への積極的な TDM 実施提案等は担当者からは行われていなかった。各病棟一人の担当薬剤師が実施する体制になったことにより, 日常的な治療経過のフォローが可能となり, TDM 実施率の向上が期待される。また, 医師への TDM 実施提案等も積極的に実施する体制となったことから, VCM 血中濃度コントロールの向上も期待されることから, 血中濃度コントロールおよび MRSA 感受性の変動を検討する。また, VCM 適正使用が, MRSA の MIC にもたらす影響についても検討を行う。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	砂川智子: 沖縄県でのインフルエンザ流行の特徴は?. インフルエンザ診療ガイド 2019-20, 菅谷憲夫 (編), 222-224, 日本医事新報社, 東京, 2019.	(B)
原著		

- OI19001: Koeda A, Iwao T, Nakanishi A, Mizuno S, Yamashita M, Sakai Y, Nakamura K, Matsunaga T. Comparison of mRNA Expression Profiles of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Fresh and Cryopreserved Cynomolgus Monkey Hepatocytes. *Drug Metab Pharmacokinet. Drug Metab Pharmacokinet.* 34(4): 253-263, 2019. (A)
- OI19002: Hyeong Jun Kim, Min Sun Choi, Shaheed Ur Rehman, Young Suk Ji, Jun Sang Yu, Katsunori Nakamura, Hye Hyun Yoo Determination of urinary caffeine metabolites as biomarkers for drug metabolic enzyme activities. *Nutrients.* 11(8). pii: E1947, 2019. (A)
- OI19003: Hokama N, Shirakura T, Sunagawa S, Morishima S, Nakachi S, Nishi Y, Murayama Y, Matsui C, Hase N, Tamura M, Okamoto S, Shimabukuro M, Nakamura K, Masuzaki H. A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with hematological malignancies using a highly sensitive assay. *Hematological Oncology* 37: 527-530, 2019. (A)

総説

- RD19001: 砂川智子, 秋山滋男:トピックス. 青年期、および若年成人に発症する2型糖尿病. *くすりと糖尿病* 8: 213-214, 2019. (C)
- RD19002: 砂川智子, 藤田次郎: 糖尿病における感染症とその治療薬 -FORUM 薬剤 第1回-. *PRACTICE プラクティス* 36: 456-459, 2019. (C)
- RD19003: 砂川智子, 藤田次郎: 糖尿病に合併した肺結核の治療薬 -FORUM 薬剤 第2回-. *PRACTICE プラクティス* 36: 598-602, 2019. (C)
- RD19004: 砂川智子, 藤田次郎: 糖尿病患者に発症したインフルエンザへの治療 -FORUM 薬剤 第3回-. *PRACTICE プラクティス* 36: 727-731, 2019. (C)
- RD19005: 砂川智子, 藤田次郎, 中村克徳: 話題. 我が国で使用可能な抗インフルエンザ薬とその薬理学的特性. *ファルマシア* 55: 1116-1119, 2019. (C)

国際学会発表

- PI19001: Hideo Shiohira, Satoshi Yamada, Hitoshi Uehara, Jose Carlos S. Tayag, NobuoHokama, Shinichiro Ueda, Katsunori Nakamura. Increased plasma tacrolimus concentration after a single intravenous administration of voriconazole: a case of drug-drug interaction. *International Conference on Cytochrome P450. The University of Queensland, Brisbane, Australia.* 23 - 27 June 2019. Poster.

国内学会発表

- PD19001: 大毛 宏喜, 有瀬 和美, 泉川 公一, 上地 幸平, 内山 正子, 浦上 宗治, 清祐 麻紀子, 潮平 英郎, 竹村 美和, 丹羽 隆, 村上 啓雄: シンポジウム 1. 医療機関における AMR 活動の検証—国公立大学の現状 国公立大学附属病院感染対策協議会 AMR 対応ワーキンググループ. 第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019 年 4 月 4-6 日 (名古屋市)
- PD19002: Tayag, Jose Carlos S., 江口 真理奈, 井東 虎太郎, 山本 亮平, 潮平 英郎, 中村克徳: Determination of higenamine in Kampo medicines using high performance liquid chromatography and liquid chromatography-

- tandem mass spectrometry. 第4回日本臨床薬理学会九州・沖縄地方会. 2019年7月6日(宮崎市 宮崎県)
- PD19003: 潮平 英郎, 伊差川 サヤカ, 諸見 牧子, 与那覇 房子, 中村 克徳: シンポジウム 39 TDM を活用したクリニカル・クエスチョンの解決 ~臨床薬剤師による TDM 研究・臨床応用の発展を期待して~薬物治療マネジメントを志向した TDM の実践. 第29回日本医療薬学会年会, 2019年11月3-5日(福岡市)
- PD19004: 潮平 英郎, 當銘(古謝) さなえ, 中村 克徳: ワークショップ2「特殊病態・母集団における体内動態からみた抗菌薬投与設計の最適化」. 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第67回日本化学療法学会西日本支部総会, 2019年11月7-9日(浜松市)
- PD19005: Tayag, Jose Carlos S., 江口 真理奈, 井東 虎太郎, 山本 亮平, 潮平 英郎, 中村 克徳: Determination of higenamine in 5 Kampo medicine preparations using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. 第4回黒潮カンファレンス. 2019年11月15日(中頭郡 沖縄県)
- PD19006: 潮平 英郎, 中村 克徳: シンポジウム 14「多併存疾患患者の薬物療法における臨床薬理」薬剤師から見た多併存疾患に対する薬物治療. 第40回日本臨床薬理学会学術総会, 2019年12月4日-6日(東京都)
- PD19007: 江尻 里奈, 秋好 健志, 今岡 鮎子, Guengerich FP, 中村 克徳, 山本 康次郎, 大谷 壽一: CYP3A4 各種遺伝的バリエーションの代謝活性に対する pH の影響 医療薬学フォーラム 2019/第27回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2019年7月13-14日(広島市)
- PD19008: 伊差川サヤカ, 諸見牧子, 与那覇房子, 中村克徳: 精神疾患をもつ妊婦・授乳婦への実例を通じた薬学的アプローチ 妊婦・授乳婦に対する向精神薬薬物治療の実態調査: 第29回日本医療薬学会年会. 日程: 2019年11月2-4日(福岡市)
- PD19009: 座間味丈人, 潮平英郎, 仲松正司, 西山直哉, 健山正男, 藤田次郎, 中村克徳: 抗菌薬適正使用活動強化による抗菌薬使用動向への影響: 第89回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 第62回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第67回 日本化学療法学会西日本支部総会. 2019年11月7-9日(浜松市)
- PD19010: 座間味丈人, 潮平英郎, 仲松正司, 西山直哉, 健山正男, 藤田次郎, 中村克徳: 薬剤耐性アクションプランに対応した経口抗菌薬採用見直しとその効果: 第40回日本臨床薬理学会学術総会. 2019年12月4-6日(東京都)
- PD19011: Tayag, Jose Carlos S., 江口 真理奈, 井東 虎太郎, 山本 亮平, 潮平 英郎, 中村 克徳: A semi-quantitative method for the detection of higenamine in traditional medicines for the development of a definitive anti-doping test. The 3rd Ryudai-OIST Symposium. 2019年12月16日(国頭郡 沖縄県)

その他の刊行物

- MD19001: 中村 克徳 「地域偏在-薬剤師の不足の現状と対策」 薬事新報 2019. 7. 18 (C)

血液浄化療法部

A. 研究課題の概要

1.腎内細動脈病変と加齢の関係（古波蔵,大城）

若年者においても年齢が腎細動脈に関連していることを明らかにし現在、論文作成中である。

2.SGLT2 阻害薬の腎保護効果（田名、古波蔵）

首里城下町クリニック第一との共同研究で SGLT2 阻害薬による腎保護効果を検討し臨床高血圧フォーラムで発表した。

3.糸球体密度に関連する因子の検討：（座間味,古波蔵）

腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密度に関連する因子について当科の腎生検例を用いて検討を進めている。また、糸球体 FSGS 病変と糸球体サイズの関係について検討を進めている。

4. IgA 腎症の早期診断バイオマーカーの有用性に関する研究：（古波蔵）

順天堂大学の AMED 研究の分担研究者として沖縄県内の症例を登録し追跡調査を行っている。

5.糖尿病性腎症と腎硬化症の病理所見と予後との関連：（古波蔵）

金沢大学を中心に全国の主要施設が参加した AMED 研究のサブ解析として腎硬化症のデータベースを用いて腎硬化症における肥満合併と血圧依存性腎障害の関連について検討し論文化した(Kohagura K et al. Am J Hypertens 2019. また、共同研究者として参加した糖尿病性腎臓病の病理学的検討に関する論文が掲載された(Yamanouchi M, Kohagura K et al, Diabetes Care 2019)

6.南城市における CKD 重症化予防事業の検証:(古波蔵)

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業を南部医師会の協力のもと行っていて。腎機能低下速度の大幅な改善が得られている。

7.一般住民における高血圧と高尿酸血症の意義,(長浜,幸地、古波蔵)

一般住民における血圧レベルと蛋白尿の関連に対する高尿酸血症合併の影響について検討し論文かを薦めている。

8.腎内 RAS の規定因子、臨床的意義(古波蔵、平良、金城孝典)

尿中アンジオテンシノゲンに関連する因子と IgA 腎症における尿蛋白との関連について検討しそれぞれ日本腎臓学会で発表した。

9.タブレット端末を用いた CKD 患者の個別化治療支援システム構築に関する産学連携事業

沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業、九州沖縄管区の国立大学ベンチャー支援事業にそれぞれ採択され、現在、南城市の取り組みをプロトタイプとした地域自治体慢性腎臓病重症化予防事業支援ツールに特化し開発を進めている。

10.透析患者の症候の実態、関連因子に関する調査研究(金城興次郎、古波蔵、井関)

沖縄県透析研究会との共同研究で沖縄県内の透析患者のアンケート調査を元に主要症候の実態と関連因子について検討し来年の日本透析学会で発表予定である。

11.透析患者の血清カリウム値と身体機能や ADL との関連(徳元、古波蔵、渡嘉敷、)

沖縄第一病院との共同研究で透析患者の血清カリウム値と身体機能との関連を検討し日本透析学会で発表した。

12.SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジン開始後の急性 eGFR 変化と長期 eGFR 変化との関連(古波蔵、高野)

大正製薬との共同研究でルセオグリフロジン第 III 相試験データを用いて急性 eGFR 変化の実態とその後の eGFR 変化との関連について検討し日本高血圧学会で発表した。現在、論文投稿中である。

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価

著書

- BI19001: 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:尿酸と腎硬化症. 腎硬化症の早期診断と治療:96-107, 2019. (B)

原著

- OI19001: Kohagura K, Furuichi K, Kochi M, Shimizu M, Yuzawa Y, Hara A, Toyama T, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ubara Y, Hoshino J, Hisano S, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Ogawa D, Mise K, Shibagaki Y, Kimura K, Haneda M, Makino H, Matsuo S, Wada T:Research Group of Diabetic Nephropathy and Nephrosclerosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and Japan Agency for Medical Research and Development. Amplified Association Between Blood Pressure and Albuminuria Overweight Patients With Biopsy-Proven Hypertensive Nephrosclerosis. Am J Hypertens:891-902, 2019. (A)
- OI19002: Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M, Kinowaki K, Fujii T, Ohashi K, Yuzawa Y, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Samejima K, Kohagura K, Shibagaki Y, Mise K, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Wada T:Nonproteinuric versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease:A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Japan Agency for Medical Research and Development:42(5). 891-902, 2019. (A)
- OI19003: Hokama A, Sonosaki T, Zamami R, Aoyama H, Kinjo T, Fujita J:Crohn disease complicated by IgA vasculitis during therapy with tumor necrosis factor- α inhibitor. Pol Arch Intern Med:129(4). 283-284, 2019. (A)

症例報告

- CD19001: 平良浩菜, 大城菜々子, 大嶺久美子, 砂川祥頌, 中村卓人, 金城孝典, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:パルボウイルス感染に伴う SLE 様病態と鑑別を要したループス腎炎の一例. 日本腎臓学会誌:61 巻 6 号. 897, 2019. (B)
- CD19002: 山川房江, 玉木賢志, 金城興次郎, 古波蔵健太郎:体液貯留を伴う低左心機能合併透析患者に対するチームアプローチ. 日本透析医学会雑誌:52 巻 Suppl. 1. 829, 2019. (B)
- CD19003: 砂川祥頌, 座間味亮, 大城菜々子, 大嶺久美子, 平良浩菜, 中村卓人, 金城興次郎, 金城孝典, 恒吉章治, 相澤直輝, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:巣状分節性糸球体硬化症を発症した高齢者に、LDL アフェレーシスを併用した一例. 日本透析医学会雑誌:52 巻 Suppl. 1. 630, 2019. (B)
- CD19004: 中村卓人, 大嶺久美子, 座間味亮, 金城興次郎, 平良浩菜, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔:腹膜透析への切り替えと肝性脳症の増悪が関連したと考えられる非代償性肝硬変の一例. 日本透析医学会雑誌:52 巻 Suppl. 1. 396, 2019. (B)

総説

- RD19001: 桑原政成, 古波蔵健太郎, 土橋卓也, 久留一郎: 高血圧合併の高尿酸血症に対する臨床的アプローチ 2つのガイドライン推奨に基づく考察. 診断と治療:107 巻 10 号:1273-1281, 2019. (B)
- RD19002: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 内分泌症候群 (第3版) -その他の内分泌疾患を含めて- 内分泌性高血圧 エリスロポエチン誘発性高血圧. 日本臨床: 別冊内分泌症候群VI:536-538, 2019. (B)

国際学会発表

- PI19001: Kohagura K, Ohya Y: Acute Changes in Estimated Glomerular Filtration Rate and Related Factors and Subsequent Renal Function in Type 2 Diabetes Mellitus After Initiating Luseogliflozin [FR-P0226]. ASN Kidney Week 2019:2019.

国内学会発表

- PD19001: 平良浩菜, 大城菜々子, 大嶺久美子, 砂川祥頌, 中村卓人, 金城孝典, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: パルボウイルス感染に伴う SLE 様病態と鑑別を要したループス腎炎の一例. 日本腎臓学会:61 巻 6 号. 897, 2019.
- PD19002: 座間味亮, 古波蔵健太郎, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: 慢性腎臓病患者における肥満と糸球体密度及び糸球体径との関連. 日本高血圧学会総会:77, 2019.
- PD19003: 古波蔵健太郎, 山崎広徳, 高野太樹, 大屋祐輔: 2型糖尿病におけるルセオグリフロジン開始後の eGFR の急性変化に関連する因子とその後の腎機能への影響. 日本高血圧学会総会:92, 2019.
- PD19004: 中村卓人, 大嶺久美子, 座間味亮, 金城興次郎, 平良浩菜, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 腹膜透析への切り替えと肝性脳症の増悪が関連したと考えられる非代償性肝硬変の一例. 日本透析医学会学術集会・総会:87, 2019.
- PD19005: 砂川祥頌, 座間味亮, 大城菜々子, 大嶺久美子, 平良浩菜, 中村卓人, 金城興次郎, 金城孝典, 恒吉章治, 相澤直輝, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 巣状分節性糸球体硬化症を発症した高齢者に、LDL アフェレーシスを併用した一例. 日本透析医学会学術集会・総会:193, 2019.
- PD19006: 山川房江, 玉木賢志, 金城興次郎, 古波蔵健太郎: 体液貯留を伴う低左心機能合併透析患者に対するチームアプローチ. 日本透析医学会学術集会・総会:277, 2019.
- PD19007: 徳元亮太, 兼島広樹, 渡嘉敷かおり, 古波蔵健太郎: カリウムと身体機能の関連性. 日本透析医学会学術集会・総会. 295, 2019.
- PD19008: 平良浩菜, 山里正演, 石田明夫, 大城菜々子, 大嶺久美子, 砂川祥頌, 中村卓人, 金城興次郎, 座間味亮, 金城孝典, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔: 腎生検で治療法人を決定しえた比較的若年性発症の悪性高血圧 3 症例. 日本高血圧学会臨床高血圧フォーラムプログラム:202, 2019.
- PD19009: 徳元亮太, 兼島宏樹, 森田理仁, 渡嘉敷かおり, 古波蔵健太郎: 血液透析患者における ALB 値と身体機能の関連性. 沖縄県理学療法学会学術大会. 49, 2019.
- PD19010: 田名毅, 古波蔵健太郎: 当院の糖尿病患者の SGLT2 阻害薬投与早期の尿タンパク及び腎機能への影響について. 日本高血圧学会臨床高血圧フォーラムプログラム:191, 2019.

- PD19011: 幸地政子, 古波蔵健太郎, 長浜一史, 金城幸善, 大屋祐輔: 一般住民健診者における高尿酸血症と血圧、蛋白尿の関連. 日本腎臓学会誌:61 卷 3 号:411, 2019.
- PD19012: 平良浩菜, 古波蔵健太郎, 宮城剛志, 大城菜々子, 大嶺久美子, 砂川祥頌, 中村卓人, 座間味亮, 金城孝典, 山里正演, 石田明夫, 大屋祐輔: 非ネフローゼ性慢性腎臓病における腎内レニンアンジオテンシン系に関連する因子. 日本透析医学会雑誌:61 卷 3 号:367, 2019.
- PD19013: 金城孝典, 古波蔵健太郎, 宮里均, 張同輝, 小堀浩幸, 大屋祐輔: IgA 腎症における蛋白尿と腎内レニン・アンジオテンシン系の関連. 日本腎臓学会誌:61 卷 3 号:340, 2019.

その他の刊行物

- MD19001: 古波蔵健太郎: OPINION 患者自身の人生のなかで腎臓病を意味づける-真の個別化医療. 臨床透析 Vol. 35. No3:253 (5), 2019. (B)

A. 研究課題の概要

1. 医師主導治験のプロジェクトマネジメントに関する研究（植田真一郎、池原由美、宇根かおり、広田沙織）
 適応拡大を目指す医師主導治験を対象に、試験の準備から実施、終了後の治験総括報告書作成までのプロセスにおける、進捗を阻害する因子の解明、リスクの分析およびマネジメントに関する研究を行っている。
2. 医師主導治験および研究者主導臨床試験の品質管理に関する研究（植田真一郎、池原由美）
 全国規模の多施設共同研究を対象に、医師主導治験・特定臨床試験における品質管理による質の担保についてモニタリングを通して研究を行っている。
3. 医師主導治験および特定臨床試験の監査による信頼性保証についての研究（植田真一郎、池原由美）
 症例監査による個別データの品質の推定、実施医療機関、データセンター、試験運営組織等のシステム監査を通して、試験の信頼性に影響を与える因子の特定、監査による信頼性保証に関する研究を行っている。
4. 臨床試験のデータ収集システムに関する研究（池原由美）
 医学アカデミアにおける安価かつ高性能な国際標準 EDC システム” REDCap “の我が国の臨床研究・治験促進を目指した普及に関する多施設共同研究に参加し、特に治験利用におけるコンピュータバリデーションに関する研究を行っている。
5. 臨床試験の効率化に向けた中央モニタリング手法の開発（池原由美）
 セントラルモニタリングの活用によるオンサイトモニタリングの効率化のため、実施医療機関における原データのリスクの特定、セントラルモニタリングとオンサイトモニタリングの効果的なあり方を研究している。
6. 琉球大学を起点としたヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給システムの構築（植田真一郎、池原由美、小林夏樹）
 AMED のモデル事業として、再生医療の推進基盤として、当院受診者から体制幹細胞の提供を受け、組織の採取および企業への提供を行うことの、倫理的・法的・社会的課題の検討に基づく実施体制の整備に関する研究を実施。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI19001:	Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Hiromi Rakugi, Masaaki Miyakawa, Hisao Mori, Tomohiro Katsuya, Yumi Ikehara, Shinichiro Ueda, Yusuke Ohya, Takuya Tsuchihashi, Kazuomi Kario, Katsuyuki Miura, Naoyuki Hasebe, Sadayoshi Ito, and Satoshi Umemura. Comparison of blood	(A)	

pressure values—self-measured at home, measured at an unattended office, and measured at a conventional attended office. Hypertension Research. Nov; 42(11): 1726–1737, 2019.

- OI19002: Takehiro Kinjo, Takahiro Tadokoro, Akihiro Tokushige, Taketo Zamami, Sumire Taira, Yumi Ikehara, Chiemi Tshako, Hiroshi Ohtsu, Shinichiro Ueda, and Manabu Kakinohana. Effects of Perioperative Administration of Acetaminophen on Postoperative Shivering: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial. International Anesthesia Research Society. Oct; 42(10): e159–e161, 2019. (A)
- OI19003 Atsushi Tanaka, Michio Shimabukuro, Noritaka Machii, Hiroki Teragawa, Yosuke Okada, Kosuke R. Shima, Toshinari Takamura, Isao Taguchi, Itaru Hisauchi, 6 Shigeru Toyoda, Yasushi Matsuzawa, Hirofumi Tomiyama, Minako Yamaoka-Tojo, Hisako Yoshida, Yasunori Sato, Yumi Ikehara, Shinichiro Ueda, Yukihiro Higashi, and Koichi Node. Effect of Empagliflozin on Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: Results from the Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind EMBLEM Trial. Diabetes Care Oct; 42(10): e159–e161, 2019. (A)

A. 研究課題の概要

1. 診療記録記載改善に向けた診療記録監査方法の確立

診療記録の監査の目的は、診療記録の整備により医療の安全性と質の向上を図ることである。当院では 2015 年 4 月より診療情報管理士による全入院患者の診療記録量的監査を行い、診療記録の記載改善を行ってきた。更に同年 9 月には診療録の記載内容の妥当性を検討するため、診療科間相互チェックによる診療録の質的監査を開始し、各診療科に結果をフィードバックしてきた。しかし、その後の診療録記載内容の改善効果に関しては十分に把握していないのが実情である。そこで、診療科間相互監査による診療記録改善効果に関して有効性の検証を行い診療記録監査方法の確立を目指す。

2. 画像等レポート見落とし防止を目的としたアラートシステムの構築と検証

放射線、病理レポートの見落としは、重要所見があった場合には重大なインシデントとなる。当院では現在、ToDo システムを使用しアラートシステムを構築中である。更に、未読をリストアップする機能を実装し、当センターで確認漏れを防ぐ運用とし本システムの有効性の検証を行い安全なシステムの構築を目指す。

3. 診療録におけるデータ抽出の自動化およびデータクオリティマイニングに関する方法の確立

日々診療業務によって生成された情報は電子カルテ、部門システム等に格納されたものもあれば、紙に書かれた文書をスキャンして管理されているものもある。それらの情報の一元管理が望ましいが、効率よく統合された一つのシステムに完結できることは困難である。当院では、診療端末の自動操作によって異なる複数のシステムからデータを抽出し、データクオリティマイニングを行い、記載漏れや記載ミスの対策に参考できる情報提供の方法を確立する。

4. クリニカルパスにおける AI を用いたバリエ

ス解析

クリニカルパスは医療の標準化、質の改善において非常に重要なツールであり、運用上バリエの入力やその解析、および得られた知見をパスの改変へとフィードバックすることによって初めて最大限の効果をえられる。しかし、当院ではバリエの入力が行われているクリニカルパスは 1%程度にとどまり、入力されたバリエデータのみでの解析ではクリニカルパスの真価を発揮出来ない。実臨床では、バイタルデータや処方、注射、処置等の入力は膨大に発生しており、これらのデータを解析することで臨床的に起こりえたイベントを数値化し、解析できる可能性がある。そこで AI を使用して、得られた入力値をパラメーター化し、臨床的な経過およびアウトカムの **Decision tree analysis** が可能となる。本研究を通してバリエの入力が少なくとも、クリニカルパスを有効活用することが可能になると考えられる。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	平田哲生, 原虫性疾患 (ランブリア症 (ランブル鞭毛虫症) ・クリプトスポリジウム症・サイクロスポーラ症), 内科学書 改定第 9 版, : 171-172, 2019.	(B)
BD19002:	平田哲生: 寄生虫疾患 (線虫症・回虫症・鉤虫症・鞭虫症・蟻虫症・糞線虫症・旋毛虫症・広東住血線虫症・リンパ系糸状虫症・アニサキス症・顎口虫症・トキソカラ症・イヌ糸状虫症・吸虫症・日本住血吸虫症・肝吸虫症・肝蛭症・横川吸虫症・肺吸虫症・条虫症・日本海裂頭条虫症・有鉤条虫症・有鉤囊虫症・無鉤条虫症・アジア条虫症・マンソン孤虫症・エキノコックス症(包虫症)), 内科学書 改定第 9 版, 南学正臣(編), 2:173-182, 中山書店, 東京, 2019.	(B)
原著		
OD19001:	田村次朗, 安里憲二, 外間昭, 中村献, 金城徹, 平田哲生, 藤田次郎: 当センターにおける膵・胆道疾患の腹部超音波検診の現状と課題, 日本消化器がん検診学会雑誌, 57: 46-55, 2019.	(B)
OD19002:	高橋ユカ, 平田哲生, 増田昌人: 沖縄県におけるがん患者にとって有益ながん登録情報の利活用とウェブサイトを用いたがん診療情報提供体制の構築, 診療情報管理, 31, 53-56, 2019.	(B)
OD19003:	田中照久, 平田哲生, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎, ランブル鞭毛虫症における上部消化管内視鏡検査所見の検討: 日本臨床寄生虫学会誌 Clinical Parasitology Vol. 30: 34-36 2019.	(B)
OI19001:	Heianna J, Makino W, Ariga T, Ishikawa K, Kusada T, Maemoto H, Toguchi M, Ito J, Goya M, Miyazato M, Iraha Y, Murayama S. Concomitant radiotherapy and transarterial chemoembolization reduce skeletal-related events related to bone metastases from renal cell carcinoma. European Radiology. 30: 1525-1533. Epublished 2019.	(A)
OI19002:	Shibahara D, Furugen M, Kasashima S, Kaneku K, Yamashiro T, Arakaki W, Ariga T, Atsumi E, Aoyama H, Matsumoto H, Maehara H, Fujita J. Radiation-induced sarcoma in a 10-year survivor with stage IV EGFR-mutated lung adenocarcinoma. Respiratory Medicine Case Reports. 28: 2019.	(A)
OI19003:	Maemoto H, Ariga T, Kusada T, Heianna J, Manabe Y, Miyakawa A, Nakachi S, Morishima S, Iraha S, Ganaha F, Masuzaki H, Murayama S. Radiation-induced dermatitis after administration of mogamulizumab for adult T-cell leukaemia/lymphoma: a multi-institutional retrospective study. Japanese Journal of Clinical Oncology. 49: 153-159. 2019.	(A)

- RD19001: 田中照久, 平田哲生, 外間昭: 【Ⅲ. 十二指腸-小腸】寄生虫感染症 ランブル鞭毛中症, 消化器内視鏡 Vol. 31 増刊号 2019 消化管感染症のすべて, 31, 148-149, 東京医学社, 東京, 2019 (B)
- RD19002: 金城徹, 外間昭, 金城福則, 平田哲生, 岸本一人, 伊良波淳, 大平哲也, 田中照久, 大石有衣子, 島袋耕平, 田端そうへい, 古賀絵莉香, 藤田次郎: 感染性十二指腸炎 糞線虫症, 症例アトラス 胃と腸 54: 1644-1647, 医学書院, 東京, 2019. (B)
- RD19003: 伊良波淳, 金城徹, 海田正俊, 仲村秀太, 大平哲也, 田中照久, 大石有衣子, 島袋耕平, 平田哲生, 外間昭, 健山正男, 藤田次郎: 感染性十二指腸炎非結核性抗酸菌症. 症例アトラス 胃と腸 54: 1652-1655, 医学書院, 東京, 2019 (B)

国内学会発表

- PD19001: 山本俊成, 新垣庸子, 宮平友里江, 落合文月, 平田哲生: 自動操作等による多システム間における診療情報管理業務の効率化, 大学病院情報マネジメント部門連絡会議プログラム・抄録集, 202-203, 2019.
- PD19002: 平田哲生, 宮平友里江, 有賀拓郎, 東上里康司, 山本俊成, 原永修作: 診療科間相互監査による診察記録記載内容の改善効果に関する検討, 第 45 回日本診療情報管理学会学術大会・抄録集, 262, 2019.
- PD19003: 伊良波 淳, 大山恵理子, 久田由希子, 宮城泰雅, 瑞慶山隆太, 川満美和, 島袋耕平, 仲松元二郎, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 星野訓一, 圓若修一, 大平哲也, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 外間昭, 藤田次郎: 当院におけるクローン病に対するウステキヌマブ投与症例の検討, 第 113 日本消化器病学会九州支部例会/第 107 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 30, 2019.
- PD19004: 田中照久, 平田哲生, 金城 徹, 外間 昭, 藤田次郎: ランブル鞭毛症における上部消化管内視鏡検査所見の検討, 第 30 回日本臨床寄生虫学会大会プログラム・抄録集, 27, 2019.

保健学科

疫学・健康教育学分野

A. 研究課題の概要

1. 学校保健

- 1) 青少年の健康と社会的決定要因に関する社会疫学研究
- 2) 児童思春期の心理社会的学校環境と健康に関する疫学研究
- 3) 児童思春期の身体活動・体力と学力向上に関する横断・縦断研究
- 4) 学校健康教育とライフスキルに関する研究
- 5) 児童思春期の身体活動量質問項目に関する validation study (沖縄女子短期大学, 桜美林大学, 国立健康・栄養研究所との共同研究)

2. 社会疫学・行動疫学

- 1) 地域住民の健康に関する社会的決定要因に関する社会疫学研究
- 2) 地域住民の身体活動と近隣環境に関する疫学研究
- 3) 沖縄県の青少年のヘルスリスク行動および関連要因の時間的变化について

- 4) 児童思春期のヘルスリスク行動のクラスタリングについて
- 5) 児童思春期のヘルスリスク行動と社会経済的格差について
- 6) 児童思春期における喫煙・飲酒・薬物乱用防止に関する介入研究
- 7) 児童思春期における心の健康に関する介入研究
- 8) 青少年のリスク性行動予防に関する行動疫学研究
- 9) 青少年の身体活動量の測定と環境要因に関する研究
- 10) 加速度計を用いた青少年の身体活動量測定とその決定要因について
- 11) 食育における長期的健康情報介入により, 食行動は変化するか? (放送大学との共同研究)
- 12) 幼児・児童思春期の 24 時間生活行動ガイドラインに関わる疫学研究 (沖縄女子短期大学, 桜美林大学, 国立健康・栄養研究所, 豪州 University of Wollongong との共同研究)

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	高倉実: 思春期・青年期の健康教育, 健康観のアセスメント. 健康心理学事典, 日本健康心理学会 (編), 丸善出版, 東京, 2019.	B
原著		
0I19001:	Takakura M, Miyagi M, Ueji M, Kobayashi M, Kurihara A, Kyan A. The relative association of collective efficacy in school and neighborhood contexts with adolescent alcohol use. J Epidemiol 29: 384-390, 20019.	A
0I19002:	Kyan A, Takakura M, Miyagi M. Mediating effect of aerobic fitness on the association between physical activity and academic achievement among	A

Japanese adolescents: a cross-sectional study. *J Sport Sci* 37: 1242-1249, 2019.

総説

- RD19001: 喜屋武享, 高倉実: 授業中の学習を伴う身体活動プログラム (アクティブ・レッスン・プログラム) の効果: システマティックレビューによる研究動向のアップデート. *日本健康教育学会誌* 27: 229-245, 2019. B

国内学会発表

- PD19001: 等々力英美, 杉山賢明, 朝倉敬子, 伊藤早苗, 高倉実: 社会経済的背景が児童の栄養知識と食品摂取に与える影響 - 層別無作為化比較ベースライン. *J Epidemiol* 29(Suppl.): 107, 2019.
- PD19002: 杉山賢明, 等々力英美, 伊藤早苗, 朝倉敬子, 高倉実: 沖縄県小学校主体の家庭への食育が児童の栄養素・食品摂取行動に与える影響. *J Epidemiol* 29(Suppl.):107, 2019.
- PD19003: 伊藤早苗, 朝倉敬子, 等々力英美, 杉山賢明, 高倉実: 児童および母親における随時尿検査を用いた推定食塩・カリウム摂取量と社会経済的背景の関連. *J Epidemiol* 29(Suppl.): 130, 2019.
- PD19004: 高倉実, 宮城政也, 喜屋武享: 沖縄県の高中生における危険行動の経年変化: 2002年~2016年. *J Epidemiol* 29(Suppl.): 140, 2019.
- PD19005: 喜屋武享, 高倉実: 学級での学習活動中に身体活動を取り入れたアクティブ・レッスン・プログラムの提案: システマティックレビューによる研究動向の概説. *日本発育発達学会第17回大会抄録集* 83, 2019.
- PD19006: 喜屋武享, 高倉実: 沖縄県の中学生における学校連結性の身体活動への影響: 1年間の縦断研究. *日本発育発達学会第17回大会抄録集* 84, 2019.
- PD19007: 崎間敦, 安仁屋文香, 高倉実, 白井こころ, 島袋真澄, 金城昇, 等々力英美, 武村克哉, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 小学校保護者における社会経済的要因と食塩摂取量の関係についての断面研究. 第8回臨床高血圧フォーラム. 2019.
- PD19008: 宮城政也, 高倉実, 喜屋武享: 沖縄県中学生における学校連結性と学力の関連性について. *日本健康教育学会誌* 27(Suppl.): 109, 2019.
- PD19009: 崎間敦, 安仁屋文香, 高倉実, 白井こころ, 島袋真澄, 金城昇, 等々力英美, 武村克哉, 奥村耕一郎, 大屋祐輔: 沖縄県地域住民における社会経済的要因と食塩摂取量の関係. 第42回日本高血圧学会総会 2019.
- PD19010: 高倉実, 籠谷恵: 融合学術領域としての学校保健学の可能性: 多様な学問領域, 理論と実践を串刺しする. *学校保健研究* 61(Suppl): 49, 2019.
- PD19011: 喜屋武享, 高倉実, 宮城政也: 沖縄県の中学生における学校連結性の学習・生活習慣への影響: 2年間 3時点の縦断研究. *学校保健研究* 61(Suppl): 160, 2019.
- PD19012: 宮城政也, 高倉実, 喜屋武享: 小学生における近隣レベルの認知的ソーシャル・キャピタルと主観的健康観の関連について. *学校保健研究* 61(Suppl): 160, 2019.
- PD19003: 高倉実, 宮城政也, 喜屋武享: 社会人口統計学的特性からみた青少年の喫煙行動の動向: 2008年~2016年. *学校保健研究* 61(Suppl): 167, 2019.

その他の刊行物

- MD19001: 高倉実: 論文投稿今昔: 電子投稿のすすめ. 日本健康教育学会誌 27: 184-185, 2019. B
- MD19002: 高倉実: 学校および近隣環境における集合的効力と思春期のアルコール使用との相対的関連性. 日本健康教育学会メールマガジン: 学会員の英語論文紹介 2019.12.11. <http://nkg.eiyo.ac.jp/portfolio/pg451.html#English>
- MD19003: 高倉実: 琉球新報 沖縄から SDGs. 健康や福祉、どう守る? 【SDGs って? 知ろう話そう世界の未来】 3. 長寿県復活. 社会環境整備から. 2019.11.18. <https://ryukyushimpo.jp/news/entry-1027569.html>

基礎看護学分野

A. 研究課題の概要

日本は諸外国に例をみない速さで高齢化が進行しており、団塊の世代が75歳以上となる平成37年(2025年)以降は、国民の医療・介護を必要とする人が現在より300万人以上増加し、入院患者数は2008年度の3倍以上、年間死亡患者数は1.5倍の約160万人と予想され、地域包括ケアシステムの構築が急務の課題となっている。さらに、慣れ親しんだ地で最期までその人らしく生きることを支えるには、対象の多様な医療・健康ニーズに適切に対応できる能力と、対象を全人的に理解し包括的にケアを展開できる能力を備える看護師の育成が求められている。

このような時代の要請に対応すべく、保健学科基礎看護学分野では、地域(家族)の受け入れ体制の構築、看護師不足の解消および看護教育のあり方など地域包括ケアシステムの構築に対する課題に対し、教育・研究を通し積極的に取り組んでいる。

看護師のワークライフバランスと精神健康との関連及び職場内信頼感による緩衝作用

看護師不足の解消については、沖縄県内の看護師2595名を対象に調査を行った結果、看護師の職場内信頼感(Work-place social capital)はワークファミリーコンフリクトに伴う精神健康の悪化を有意に緩衝することが明らかにし、職場内信頼感の向上に向けた取り組みを推進している。

看護師の死生観とターミナルケア態度や有益性との関連及び看護教育との関連

看護教育のあり方については、沖縄県内の看護師1470名を対象に死生観とターミナルケア態度の積極性について検討した結果、「死の恐怖」、「死の回避」および「逃避型受容」がターミナルケア態度の積極性に対して負の影響を与えること、「死の回避」は学生時代と臨床での教育や研修により改善することを明らかにし、死生観の醸成に向けた系統的に学習できる教育プログラムの構築に向けた取り組みを継続して行なっている。また、看護

現任教育として、琉球大学医学部附属病院看護部と協働して在宅療養支援における実践能力養成プログラムの構築を目指し、「急性期医療を担う病院看護師と在宅医療を担う訪問看護師の相互研修」等を行なっている。

地域住民の親扶養意識と経済状況との関連及びソーシャルキャピタル(地域愛着)による緩衝作用

地域(家族)の受け入れ体制については、沖縄県の20歳以上の地域住民2663名を対象とした調査の結果、経済状況の低さが親扶養意識の低さに影響を及ぼすこと、経済状況が低い状況においても地域愛着(ソーシャルキャピタル)の向上によって親扶養意識は高まることを明らかにし、地域の物理的な環境整備とともに地域住民のネットワーク形成につながるような施策を取り入れた地域づくりの重要性を示した。

地域住民の主観的健康とソーシャルキャピタルとの関連及び健康関連行動による媒介モデルの検証

地域社会における人々の信頼関係や結びつきを表すソーシャルキャピタルは、健康を支え、守るための社会環境整備目標の一つに挙げられている。当研究室における市街地および農村地の地域住民を対象とした研究結果より、ソーシャルキャピタルが健康関連行動に良好に作用し、その関連の大きさ(強さ)は性別や年代で異なることを明らかにし、国内外の学会等で報告している。ソーシャルキャピタルを基盤とした地域全体の健康づくりを推進していくシステムの構築は、地域住民の心身の健康問題を改善する有効なアプローチとなることが示唆された。

琉球大学医学部附属病院看護部との看護研究ユニフィケーション

琉球大学医学部保健学科と琉球大学医学部附属病院看護部との「看護研究ユニフィケーション」は、平成24年度に「ユニフィケーション委員会」の設置を機に現在まで

継続的に取り組まれている。基礎看護学分野では「継続看護に向けた心不全患者の看護サマリーのあり方について」「経口栄養開始訓練に伴い経鼻胃チューブへ変更による呼吸機能への影響の検証」「放射性ヨード内用療法を受ける患者に対するオリエンテーション用 DVD 導入による不安軽減効果の検証」「脳の障害部位および高次脳機能障害と転倒・転落の関連」「PET-CT における看護師の被ばく線量と看護行為との関連」など臨床看護の質の向上に取り組んでいる。

新人看護師の臨床実践能力向上に向けたプリセプターシップの教育効果に関する研究

本研究室では、新人看護師の臨床実践能力に関連するプリセプターシップの教育効果に関する研究に取り組んでいる。沖縄県内の新人看護師 252 名、プリセプター看護師 254 名を対象に調査を行った。

新人看護師の臨床実践能力に関連する要因の整理・測定ツールの開発

新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動は明らかにされておらず、それを測定する尺度も見られないため、新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動尺度を作成した。「プリセプターのロールモデル行動尺度」は、信頼性と妥当性が確認された。管理者が新人看護師の認識するプリセプターのロールモデル行動を客観視する尺度として、使用可能性が期待できる。

新人看護師の成長促進因子となる「ロールモデル」としてのプリセプターの存在

新人看護師の看護実践能力向上の要因の一つとしてロールモデルの存在が示されているが、新人看護師の看護実践能力の習得には、ロールモデルだけでなく、個人の制御焦点を含めた検討が必要である。そこで、ロールモデルと制御焦点が新人看護師の看護実践能力に与える影響を明らかにするため調査を行った結果、制御焦点が新人看護師の看護実践能力に影響していることが明らかになった。新人看護師の看護実践能力習得を促進するためには、個人の特性を踏まえた教育的関わりが重要であることが示された。

プリセプターの看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果

プリセプター看護師を対象とした、看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果について検証した結果、管理的な組織風土と看護実践能力との有意な関連が認められ、その関連性には批判的思考態度が媒介していることが明らかとなった。管理的な組織風土により、プリセプターの批判的思考が育成され、看護実践能力が向上することが示唆された。また、看護師長や教育担当部門の管理者による、プリセプター準備教育指導や定期的なフィードバック、研修会の実施等、管理の行き届いた組織風土を構築することで、プリセプター看護師の批判的思考が育成され、看護実践能力向上につながることを示唆された。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	玉城清子, 具志篤子, 國吉緑, 豊里竹彦, 中野和加子, 並里玲子, 比嘉憲枝, 宮城恵子, 宮里智子, 吉川千恵子 (担当: 共編著) 沖縄の看護活動 72 年間の歩み. 沖縄看護教育研究会 Page158, 2019 年 3 月	
原著		
OI19001:	Teruya N, Sunagawa Y, Toyosato T, Yokota T. Association between Daily Life Difficulties and Acceptance of Disability in Cancer	

- Survivors after Total Laryngectomy: a Cross-Sectional Survey. Asia-Pacific journal of oncology nursing. 6 (2) 170-176. 2019. 4
- OI19002: Teruya N, Sunagawa Y, Sunagawa H, Toyosato T. Visiting nurses' perspectives on practices to achieve and-of-life cancer patients' wishes for death at home: a qualitative study. Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing 6 (4). 389-396. 2019
- OD19001: Yumiko Endoh, Takehiko Toyosato, Takao Yokota, Chikako Maeshiro, Misuzu Takahara, Yumiko Henna, Yoko Tamashiro, Midori Kuniyoshi, Yasuko Koja.
Perception of research difficulties affects staff nurses' motivation towards research participation: the impact of understanding research value and collegial support. Ryukyu Medical Journal. 38: 1-4, 13 - 24, 2019.
- OD19002: 高原美鈴、古謝安子、宮城哲哉、豊里竹彦、與古田孝夫. 統合失調症を患う息子に対応する母親のケア意識の変容プロセス. 琉球医学会誌. 38(1-4). 73-82. 2019.

国際学会発表

- PI19001: Kaneshiro Y, Teruya N, Toyosato T. The prevalence of depression, emotional experiences and issues among HTLV-1 carriers in an outpatient clinic in Okinawa Japan: a mixed method study.
International Council of Nurses Congress 2019, 27 June-1 July 2019, Marina Bay Sands, Singapore 2019.06
- PI19002: Noriko Teruya, Kaneshiro Yukako, Youko Sunagawa, Takehiko Toyosato. Practices of visiting nurses towards home palliative care for cancer patients in Okinawa, Japan. International Council of Nurses Congress 2019, 27 June-1 July 2019, Marina Bay Sands, Singapore 2019.06.

国内学会発表

- PD19001: 安座間 海人, 國吉 ゆり 知念 さゆ, 佐久間 博明, 儀部 郁枝, 豊里 竹彦. 心不全患者のアドバンスケアプランニングと再入院の関連. 日本緩和医療学会学術大会, P55 2019. 6. 21. パシフィコ横浜
- PD19002: 佐久間 博明, 知念 さゆり, 安座間 海人, 國吉 ゆり, 儀部 郁枝, 豊里 竹彦, 新崎 義人, 平田 晃己, 池宮 秀一郎, 嶺井 陽, 南部 路治, 宮城 あゆみ, 石原 綾乃, 新里 朋子, 大屋 祐輔. 心不全患者のアドバンスケアプランニングと再入院の関連 -看護の視点から考える意思決定支援- 第25回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 大阪国際会議場. P147. 2019. 7. 13

A. 研究課題の概要

1. 喉頭摘出者の日常生活における困難感とその関連要因に関する研究(照屋典子)

喉頭摘出者の障害受容と日常生活における困難感との関連性を検討することを目的として、A 県患者会に属する 135 名を対象とした無記名の質問紙調査を実施した。有効回答が得られた 43 名を対象として重回帰分析を行った結果、排泄に関連する困難 ($\beta = -0.409, p < 0.01$)、気管孔造設に伴う呼吸に関連する困難 ($\beta = -0.356, p < 0.05$) と障害受容について有意な関連性が認められた。このことから、看護者は、喉頭摘出者の障害受容を促進するためにも、とくに、日常生活における排泄と呼吸に関連する困難感について注意深くアセスメントし、それらの困難感の軽減を図るようなセルフケア支援を継続的に行う重要性が示唆された。

本研究の成果については、*Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing* にて論文発表を行った。

2. 小学生におけるがん予防教育に関する研究(照屋典子)

国は 2017 年度から、学校教育におけるがん教育の推進を目標に掲げているが、沖縄県におけるがん教育の取り組みは始まったばかりである。2018 年 9 月、沖縄県内沖縄市立の A 小学校の小学 6 年生(142 名)を対象として、外部講師(医師)によるがんについての授業を行い、がんやがん患者への理解の状況を把握することを目的として、授業後のふりかえりワークシートの質的分析を行った。その結果、小学生においても、授業を通して、がんやがん予防、がん患者への理解が十分できることが示唆された。本成果については、*The 6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science* にて発表を行った。さらに、2019 年度は、学校のクラス担任によるがんについての授業を行った後、がん体験者による授業を行うプログラムを小学 6 年生へ提供し、その学びに関する評価を実施した。なお、本研究は、2017 年度より、科学研究費補助金基盤研究(C)「親子で学ぶがん予防教育プログラムの実践と評価」の助成を受けて行っ

ている。

3. 最期まで在宅療養を希望するがん患者に対する訪問看護師の看護実践内容の検討(照屋典子)

在宅看取りに積極的に取り組んでいる訪問看護師 15 名を対象として、患者の希望に沿って最期までがん患者の在宅療養を実現するための実践知を検討した。その結果、以下の実践内容が明らかとなった。

(1) Nursing assessment, (2) Support for comfortable daily life of the patient and their family, (3) Advocating for the patient's views about continuing homecare until death, (4) Supporting the patient's preparedness for death, (5) Coordination with other professionals and related facilities for a comfortable environment for the patient.

今後、患者の希望に沿った最期を支援するためには、これらの実践を総合的に提供できる看護職育成の重要性が示唆された。さらに、看護師は患者との揺るぎない信頼関係にある中、ユーモアを交えたコミュニケーションスキルを用いて、患者とその家族が死に対する不安や恐れを表出できるようなケアを無意識的に実践していることが明らかとなった。本研究の成果については、*Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing* にて論文発表を行った。

4. 感染看護・感染制御に関する研究(大湾知子)

本学附属病院感染対策室の感染対策担当看護師 ICN(Infection Control Nurse)として併任し、感染看護・感染制御に関する教育・実践・研究活動を行っている。米国の専門家と国際性豊かな人材育成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家を育成する。

看護の人材育成と研究を進めるシステムの開発をめざし、個性、自主性を伸長することを重視した教育・研究を行っている。13年間にわたり構築した沖縄県 ICN ネットワーク世話人代表として県内看護師の協力を得て感染対策の地域連携を行っている。

5. 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。

6. 尿失禁看護に関する研究(大湾知子)

コンチネンスアドバイザーとは、排便・排尿のコントロールを習得するプロセスに関わって、クライアントの日常生活にあった具体的な指導ができる能力(知識・技術・態度)を有する専門家である。排尿自立支援に関する人材育成のために、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。

附属病院長と看護部長の支援を得て、2016年に排尿ケアチームを発足して継続して尿路感染症防止対策に努めている。排尿ケアチームによる排尿自立指導の目的は、患者に使用された尿道カテーテルを1日でも早く抜去し、尿路感染を防ぐとともに、排尿自立「排尿管理方法は問わず、自力で排尿管理が完結できること」の方向に導く。チームのメンバーは、専任の腎泌尿器外科医師、皮膚排泄ケア認定看護師、理学療法士そして腎泌尿器外科・消化器外科・産婦人科の病棟看護師、医療支援課事務職員、コンチネンスアドバイザーから成る。

病棟回診の実施、院内研修会開催して排尿ケアチームとして病棟の医師・看護師と包括ケアを行い排尿に関する悩みを抱えている患者を支援している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
著書		
BD19001:	大湾知子:CAUTI 予防のためのチーム戦略—排尿ケアチームで挑む尿道留置カテーテル管理の実践. 感染対策 ICT ジャーナル, Vol. 14, No. 2, : 146-151, 2019.	(B)
BD19002:	大湾知子:排尿障害の在宅医療. 実践排尿障害治療図解, 洋學社, 84-85, 2019.	(B)

- BD19003: 大湾知子:自己導尿・カテーテル管理・排尿用具. 実践排尿障害治療図解, 洋學社, 86-87, 2019. (B)
- BD19004: 大湾知子:膀胱訓練と骨盤底筋体操(訓練). 実践排尿障害治療図解, 洋學社, 88-89, 2019. (B)

原著

- OI19001: Teruya N, Sunagawa Y, Toyosato Y, Yokota T. : Association between Dairy Life Difficulties and Acceptance of Disability in Cancer Survivors after Total Laryngectomy: A Cross-Sectional Survey. Asia Pac J Oncol Nurs 6(2): 170-176, 2019. (A)
- OI19002: Teruya N, Sunagawa Y, Toyosato T. : Visiting Nurses' Perspectives on Practices to Achieve End-of-Life Cancer Patients' Wishes for Death at Home: A Qualitative Study. Asia Pac J Oncol Nurs Apr-Jun;6(4):389-396, 2019. (A)

総説

- RD19001: 大湾知子:使命感～尿失禁を予防する骨盤底筋訓練の普及～. キャンパスライ第91号:1, 2019. (B)
- RD19002: 大湾知子:自己導尿と骨盤底筋訓練のための排尿自立指導. 琉球大学環境報告書 Environmental Report 2019:39, 2019. (B)
- RD19003: 大湾知子:大湾知子編監集, 世界遺産登録に向けた沖縄伝統空手の健康技・三戦と尿失禁・頻尿に役立つ骨盤底筋訓練. 琉球大学公開講座:1-40, 2019. (B)

国際学会発表

- PI19001: Teruya N, Kaneshiro Y, Sunagawa Y, Toyosato Y. Practices of visiting nurses towards home palliative care for cancer patients in Okinawa, Japan. International Council of Nurses 2019 (Singapore)
- PI19002: Kaneshiro Y, Teruya N, Toyosato Y. The prevalence of depression, emotional experiences and issues among HTLV-1 carriers in an outpatient clinic in Okinawa, Japan: a mixed method study. International Council of Nurses 2019 (Singapore)

国内学会発表

- PD19001: 木村安貴, 中村聡美, 玉井なおみ, 照屋典子, 本村真, 砂川洋子. 進行がんに関連する告知についての大学生の認識とその関連要因の検討. 日本がん看護学会誌 33:201, 2019
- PD19002: 伊波義一, 大湾知子:インフルエンザ抗原迅速診断キット結果からみた臨床における留意点と課題. 第19回日本感染看護学会学術集会:40-41, 2019.
- PD19003: 大湾知子, 高野八百子:第34回環境感染学会シンポジウム7「尿道留置カテーテル長期留置患者の感染対策と課題」. 第34回日本環境感染学会総会・学術集会プログラム:154, 2019.

その他の刊行物

- MD19001: 照屋典子. よりよい研究発表に向けて 論文作成のポイントと倫理的配慮について. 第33回沖縄県看護研究学会集録 33:29, 2019.
- MD19002: 大湾知子:第12回沖縄県ICNネットワークセミナー(第47回勉強会)開催のご挨拶. 第12回沖縄県ICNネットワークセミナー医療福祉介護施設にお

いてチームで行うウイルス感染症対策～麻疹・インフルエンザ・ノロウイルス等～:1, 2019.

在宅・慢性期看護学分野

老年看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県介護保険施設における高齢者虐待に関する研究(國吉緑)
県内の介護保健施設従事者における高齢者虐待行為及び不適切なケアに対する実態調査の結果を整理し、さらに虐待予防に関する実践的プログラム開発への資料収集を継続している。
2. 急性期医療施設における身体拘束に関する研究(國吉緑)
介護保険施設において身体拘束は原則禁止とされているが、医療施設においては治療を安全に遂行するためやむを得ず実施されている現状がある。そこで急性期病院の一般病棟に従事している看護師の身体拘束に対する認識と要因に関する横断的研究を行った。
3. 看護提供方式と患者アウトカム (東恩納美樹)
DPC情報を用いて、看護提供方 (Partnership Nursing System®, 固定チームナーシングなど) と患者アウトカムの関連を検証している。
4. 転倒・転落を起こした夜間排泄のある患者への看護介入 (東恩納美樹)
入院中に転倒転落インシデントが発生した夜間排泄のある患者について、転倒転落発生前後24時間以内の看護記録を電子カルテより収集し、看護ケアの内容を看護介入分類 (Nursing Interventions Classification) を用いて分類した。
5. 看護学生の転倒転落リスク因子の認知および対応 (東恩納美樹)
A大学看護学コースの2年次および4年次を対象に、転倒転落リスク因子を含む写真および状況設定を提示し、学生が認知できるリスク因子やリスクへの対応を検証した

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
0I19001:	Ymiko Endoh, Takehiko Toyosato, Takao Yokota, Chikako Maeshiro, Misuzu Takahara, Yumiko Henna, Yoko Tamashiro, Midori Kuniyosi, Yasuko Kojima : Perception of research difficulties affects staff nurses' motivation towards research participation: the impact of understanding research value and collegial support. Ryukyu Medical Journal. 38:13-23, 2019.	

その他の刊行物

- MD19001: 玉城清子, 久志篤子, 國吉緑, 豊里竹彦, 中野和加子, 並里玲子, 比嘉憲枝, 宮城恵子, 宮里智子, 吉川千恵子: 副読本 沖縄県の看護活動 72 年間の歩み-1945 (昭和 20) 年~2016 (平成 28) 年-. 沖縄の看護教育研究会 (編), 沖縄の看護研究会 (代表 玉城清子), 2019.
- MD19002: 國吉緑, 伊敷葵, 古謝安子: 介護保険施設従事者における不適切なケアに対する認識と実態調査. 地域ケアリング 21 (13) : 75-79, 2019.
- MD19003: Higaonna M, Morimoto T. Effect of the Partnership Nursing Model on In-hospital Mortality in Japan. Ryukyu Medical Journal 38: 89-97, 2019. (B)
- MD19004: 金城幸志郎, 東恩納美樹, 國吉緑: 夜間排泄のある転倒・転落者への看護介入. 平成 30 年度卒業研究論文集, 46: 159-162, 2019.
- MD19005: 山城宗侑, 照屋寛太郎, 國吉緑, 東恩納美樹: 沖縄県介護保険施設従事者におけるストレス要因と高齢者への不適切な行為の関連. 平成 30 年度卒業研究論文集, 46: 163-167, 2019.
- MD19006: 山城宗侑, 照屋寛太郎, 國吉緑, 東恩納美樹: 沖縄県介護保険施設従事者におけるストレス要因と高齢者への不適切な行為の関連. 平成 30 年度卒業研究論文集, 46: 163-167, 2019.

A. 研究課題の概要

1. 妊娠中の出産準備状況が出産後の母児のストレス状況や家族関係に与える影響(大嶺ふじ子)

開業助産院等でお産するローリスク妊産婦における妊娠期の出産準備状態が、お産時ストレスおよび産後の抑うつ傾向との関連を検証し、産後うつ傾向とお産準備状態が寄与することを証明することを目的とする。よりよいお産経験の裏づけとなる客観的データを得るため、母児および父親を対象として、お産直後の唾液中ストレスホルモン濃度を測定する。検体採取時の侵襲が少ない唾液中ストレスマーカーであるコルチゾール濃度、およびストレスで減少するといわれるオキシトシン濃度測定とともに、心身のお産準備状態との関連を統計学的に分析する予定である。さらに、お産時の母親と父親、新生児のストレスに影響すると考えられる産科的要因との関連も含めて、産褥期の父母における育児負担感、夫婦関係尺度調査等も加え分析する予定である。

2. 沖縄県の就業看護職の健康感と補完代替医療利用状況の研究(大嶺ふじ子)

これまでに、女性と補完代替医療に関する研究は数多くされているが、看護師自身の健康感と補完代替医療利用状況についての研究はほとんどみられない。患者・家族に対するケア・援助の効果を上げるためには、看護師自身が身体的にも、精神的にも安定していなければ、より良い看護は提供することができない。本研究では看護師自身の健康感の視点から、看護師のQOL及び未病状態の確認、補完代替療法についての認識及び利用状況との関連を横断的に調査・検討し、その関連を明らかにする。

3. 沖縄県の中学生・高校生の親性準備状態と関連する心身の健康状況調査(大嶺ふじ子)

本分野では、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

ることを目的として調査を実施している。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、高齢者ととも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。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・お産・乳幼児への好意感情、育児への積極性、また、女子においては、月経の状況を心身面から調査し検討している。

4. 孫育てにかかわる祖父母のニーズ、心身の健康に関する研究(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かわる時代を迎えている。祖父母にとって子や孫の存在は大きな心の支えとなる一方で、近年の祖父母は就業や社会活動への意欲が高く、子や孫との実際の付き合いの密度は以前に比べて希薄化していると指摘されている。現代では、自分の個としての生き方と、孫を育て、子世代を支えるということをバランス良く叶えることが今日的な祖父母役割として求められている。しかし、それは必ずしも容易なことではない。祖父母年齢は、加齢に伴う心身両面が変動する時期であり、育児支援において子世代と同様の健康状態や体力を維持することは難しい。近年は男女ともに生物学的機能の衰退に伴う不定愁訴が存在すると指摘されている。また、社会的役割の変化に伴い心理社会的にも老年期への移行が必要となる。20、30年ぶりに乳幼児の世話にあたる祖母や、仕事のため自分自身の子育てに関与し難かった祖父は、今日的な育児方法に対して様々な戸惑いや不安を覚える可能性がある。乳幼児を育てる親たちにとって、同居、核家族にかかわらず、祖父母は重要なサポート源である。すなわち、祖父母の孫育てを支援するということは、子育てをめぐる

重要な社会資源を育成することと考えられる。しかし、急速に広まった子育て支援に比べ、直接的、あるいは子世代を通じて間接的に孫に影響を与える祖父母の孫育て支援は未だ少なく、その課題や支援ニーズに関する報告も少ない。以上から、本研究では祖父母の孫育てに関するニーズや心身の健康を調査し、孫育てに関わる祖父母の支援策を検討する。(本研究は、山形大学、琉球大学の共同研究である)

5. 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(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、黄体機能の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身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ことを目的に調査を実施している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OD19001:	Hasegawa T, Koja Y, Endoh Y, Tamashiro Y.: Japanese fathers' experience with children with profound intellectual and multiple disabilities. Ryukyu Medical Journal 38 (1): 1-12, 2019.	(A)
OD19002:	Endoh Y, Toyosato T, Yokota T, Takahara M, Maeshiro C, Tamashiro Y, Henna Y, Kuniyoshi M, Koja Y.: Perception of research difficulties affects staff nurses' motivation towards research participation: the	(A)

impact of understanding research value and collegial support. Ryukyu Medical Journal 38 (1): 13-23, 2019.

国内学会発表

PD19001: 長濱夢奈, 三浦未来, 山田忍, 西みゆき, 遠藤由美子: 精神症状を呈した愛着形成困難事例—多職種連携による切れ目のない支援—. 第33回日本助産学会学術集会, 福岡, 2019年3月2, 3日

その他の刊行物

- MD19001: 田平楓, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子: 県内看護職者の補完代替医療の利用に関連する要因, 平成30年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No. 46, 127-133, 2019. (C)
- MD19002: 糸数夏希, 安間萌子, 玉城陽子, 遠藤由美子, 大嶺ふじ子: 女子看護学生の肥満度分類別にみた体格誤認と体型の増減願望, 平成30年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No. 46, 135-140, 2019. (C)
- MD19003: 安間萌子, 糸数夏希, 玉城陽子, 遠藤由美子, 大嶺ふじ子: 女子看護学生の睡眠に影響をおよぼす要因について, 平成30年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No. 46, 141-145, 2019. (C)
- MD19004: 徳元唯香, 山城陽佳, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子: 女子中学生における月経観と自尊感情, 月経随伴症状との関連, 平成30年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No. 46, 147-152, 2019. (C)
- MD19005: 山城陽佳, 徳元唯香, 遠藤由美子, 玉城陽子, 大嶺ふじ子: 女子中学生の月経随伴症状とセルフケアの関連, 平成30年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No. 46, 153-158, 2019. (C)

A. 研究課題の概要

1. 自閉スペクトラム症のある子どもと家族への看護支援

自閉スペクトラム症(以下自閉症)のある子どもたちは対人相互交流の障害や言葉を中心とするコミュニケーション障害、活動・興味の限局性等があるため、他者との相互交流やルールに沿った行動が困難で、こだわりやかんしゃく、パニック等の問題を持つことが多い。本研究室では自閉症に対する理解を深めるために、母親、看護職者、保育士、学生、児のきょうだい等を対象に、自閉症のある児を取り巻く現状について多角的な視点から調査し、自閉症のある児と家族への看護支援について検討している。

これまで、食欲不振やむら食いの要因として、間食の量や不規則な間食が関連していると報告されている。また、子どもが欲しがるときに間食を与えれば、食事時の食欲に影響を及ぼし、夜食をとる習慣にもつながり、その結果、生活リズムの乱れを引き起こす要因になる。このように、間食は生活に影響するものとなっており、生活を整えるうえで重要な役割があると考えられる。保護者の基本属性(年代、経済状況、就労状況等)、保護者の間食に対する実際の取り組みと子どもの間食状況の関連性を明らかにし、保護者の間食に対する意識の改善につながる資料とすることを目的とした。2019年度に調査したので、通園中の児に対しての看護支援を検討している。

2. 小児の睡眠に関する研究

沖縄県は就寝時刻が22時以降になる幼児の割合が全国平均より多く、特に3歳児の割合が最も多い。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。当分野では、2011年より沖縄県の3歳児の睡眠状況を調査している。2011年は都市部2市、2013年は中北部2市、2015年は離島1市を意識調査した。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、実行できるように、国や公的機関による啓発に加えて、沖縄県の地方レベルでの対抗策をとらなければならないと発表した。2016年は2011年に調査した1市を比較検討するため調査した。2016年では3歳児の平均睡眠時間が増え、児の昼寝は15時前に終わっている児が多かった。また、母親の仕事をしている割合が多く、睡眠に関する考えでは、仕事や予定と児の睡眠が別だと考える保護者、自身の睡眠時間が不足していると考えられる保護者が増えており、母親の仕事も考慮しながら、保護者の意識向上及び睡眠に関する知識の理解を深めるための啓発を継続して行っていくことが示唆された。

3. 5歳児の間食習慣及び間食内容と保護者の間食に対する意識調査

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
国内学会発表		
PD19001:	儀間繼子, 上原真名美, 辻野久美子, 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 遠藤由美子, 鈴木ミナ子: 沖縄県5市における3歳児の睡眠習慣と就園状況との関連. 第39回日本看護科学学会学術集会. 金沢市, 2019年11月30日, 12月1日	
その他の刊行物		
MD19001:	安里咲希, 嶺井風子, 儀間繼子: 沖縄県5市における3歳児の睡眠習慣と睡眠に対する保護者の意識調査～児の就園状況と睡眠との関連～, 平成30年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No. 46, 31-34, 2019.	(C)
MD19002:	嶺井風子, 安里咲希, 儀間繼子: 沖縄県5市における3歳児の睡眠習慣と睡眠に対する保護者の意識調査～児が遅寝である保護者の児の睡眠に関する自由記載の分析～, 平成30年度琉球大学医学部保健学科卒業論文集 No. 46, 35-38, 2019.	(C)

A. 研究課題の概要

1. 低中所得国への学校保健普及に関する研究

母子保健・思春期保健・精神保健との連携について研究を展開している。月経衛生管理の課題は学校保健での思春期保健として最も基本的且つエントリーポイントとしてフィリピン首都マニラ市の学校において調査を行った。この結果、生徒のもっている主観的社会規範と健康行動が生理用品の交換に影響を与えていた。思春期においても Health Promoting School コンセプトの普及によって、生徒のよりよい健康行動を起し、さらにそれを支える社会的環境づくりが有効と示唆され、Tropical Medicine and Health に掲載された。

精神保健の導入として宗教教育・道徳教育の有効性についての研究を進め、その有効性を論文としてまとめ International Journal of Mental Health Systems に掲載した。インドネシア・ロンボク島中高等学校においてにケーススタディを実施し、宗教教育がいじめ予防に有効に働いていることについて明らかにした。この結果を現在論文としてまとめている。

国際地域保健学教室に事務局を置く国際学校保健コンソーシアムは大阪大学が新設した UNESCO チェア

(Global Health and Education) と連携して Health Promoting School のアジアでの新たな普及を海外パートナーとともに新たに開始した。今までに成果を収めてきた初等教育での学校保健の国際的普及から中等教育での普及へと多くの保健課題への対応が必要になっている。その上で日本での成果を収めてきた学校保健関連の政策・戦略と、これまで成果を収めてきた海外への普及について英文での発信が必要なことを再認識し、日本小児科学会の国際誌である Intenational Pediatrics 誌に特別号を置き、投稿を進めている。

2. アジア低中所得国における精神保健に関する研究

現在フィリピンでは精神保健法が制定され、コミュニティベースの精神保健の強化がはじめられているが、効率的効果的アプローチの一つとして ALS (代替教育施設) の場を利用することの有用性を、マニラ市内の ALS

においての研究によって示し Tropical Medicine and Health に掲載された。この結果はフィリピン保健省によって開催されたメンタルヘルスマミットの講演で発表し当時作製中の精神保健法への意見を行った。

この結果と上述の宗教教育・道徳教育の必要性の知見を還元するために東南アジア教育大臣機構熱帯医学・公衆衛生ネットワーク (SEAMEO-TROPMED) とともに「学校保健での精神保健戦略策定会議」を実施し、東南アジア地域での学校での精神保健マニュアル作成を進めている。

また厚生労働省医療技術等国際展開推進事業において、国立国際医療研究センター国府台病院児童精神センターとタイアップして、フィリピンにおける精神保健普及事業を展開するなかで、日本とフィリピンの相互の普及における経験をシェアし、得られた知見をまとめている。

学童期の児童に対するう蝕治療がその後の身体発育 (身長と体重) に及ぼす正の効果を明らかにするため、データの追加収集をラオス国にて行った。現在、データの整理を行っている。

3. アジアにおける高齢者保健医療政策に関する研究

超高齢社会に突入する日本と急速な少子高齢化を迎えるアジア諸国に対し、アジア地域の高齢化対策における Active aging に向けた健康づくりの推進、地域における包括的ケアの提供、認知症患者への対応のあり方に関し、多国間比較から政策への提言を導き出した。今後のアジア低中所得国への展開として、タイ・フィリピン・インドネシアでの分析結果から、プライマリーヘルスケアによるコミュニティでの包括的ケアのシステムを活かした高齢者ケアの展開が有効と結論づけた。この結果は Journal of Public Health and Development に掲載されるほか、中国、日本、韓国と合わせた他国間比較結果を国際誌に投稿している。

4. ラオス貧困僻地農村部における地域保健を基盤としたマラリア対策・母子保健に関する研究

ラオスでは保健省熱帯公衆衛生研究所とタイアップして、少数民族が居住する貧困僻地郡であるサバナケット県セボン郡において地域保健を基盤とした研究を2008年より展開している。

ラオス保健省は産前ケア強化による施設分娩の促進を最も基本的な戦略として展開し、年々施設分娩率は改善している。しかしながら貧困僻地における改善は大きな課題となっていた。このため施設にアクセスための促進・阻害要因を明らかにする質的研究を実施した。想定された言語の障壁以外にも、少数民族の文化的要因として健康観の違いの影響や、診療費以外の経済的負担等が明らかにされた。また分娩場所と出産満足度に関連した研究では、施設分娩の推進が満足度の改善にもつながっていることが明らかになった。これらの知見は、それぞれTropical Medicine and Health、BMC Pregnancy Childbirthに掲載された。

石鹸を用いた手洗いは、下痢症などの感染症の予防に効果的であるが、ラオス国農村においては普及していない。そこで、石鹸を用いた手洗いを農村にて普及させるために、ポジティブデビアンズ手法を用いた介入研究の準備（研究費の獲得、倫理審査申請など）を進めた。

5. ケニアにおける学校保健研究

ケニア国ビクトリア湖畔ビタ地区において2017年度まで5年間にわたってJICAと長崎大学が展開した包括的学校保健普及のための草の根プロジェクトに対して技術支援を行ってきた。これに関連して観察研究を展開してきた。このなかで、対象地域が長年の対策の実施に関わらず未だに住吸虫症が高い感染度において公衆衛生的課題となっている要因の一つを明らかにした。ビクトリア湖が唯一の水の確保地になっている小学校が大多数のなかで、健康教育の内容と実践のギャップが起きている

ことを明らかにした。感染高リスク地域である湖畔での水のコンタクトを避けるように教育されている一方、学校での水の確保のために頻繁に学童は湖畔へのアクセスを指示されていることが明らかになった。この結果は熱帯医学分野で最もインパクトが高いPLoS Neglect Tropical Diseasesに掲載された。

6. 持続血糖測定器に関する研究

2009年より我国に認可された持続血糖測定器はこれまでにない情報から糖尿病治療の適正化に期待されている。実際に患者側にはどのような影響をもたらしているかの調査を2013年よりミックスメソッドにて調査継続している。2017年には2週間の連続測定が出来るflash glucose monitoringの臨床使用認可を受けて、その影響を調査した結果、「治療」だけでなく「疾患」「社会的サポート」においても糖尿病患者の療養負担感を減少させていることを明らかにした。

本研究成果はInternational Diabetes Federationの国際学会にて報告した。

7. 糖尿病患者教育に関する研究

日本糖尿病協会は2017年に糖尿病療養指導カードシステム教育法を開発した。これは、糖尿病療養に必要な知識や技術項目が79種類のカードに細分化され、それぞれのカードに対応した指導リーフレットが用意されている。

本支援法の活用による医療者側のメリットは報告されているが、患者側の評価報告はされていない。そこで、入院患者を対象に調査した結果、「疾患」「食事」「治療」における教育効果が見られることを明らかにした。研究成果は次年度の学会報告その後学術誌掲載に向けて準備を進めている。

B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

評価
ランク

原著

- OI19001: Phanthavong S, Nonaka D, Phonaphone T, Kanda K, Sombouaphan P, Wake N, Sayavong S, Nakasone T, Phongsavath K, Arasaki A. Oral health behavior of children and guardians' beliefs about children's dental caries in Vientiane, Lao People's Democratic Republic (Lao PDR). *PLoS One* 14: e0211257, 2019. (A)
- OI19002: Pongvongsa T, Nonaka D, Iwagami M, Soundala P, Khattignavong P, Xangsayarath P, Nishimoto F, Kobayashi J, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S. Malaria among foreign migrant workers in Savannakhet Province, Lao People's Democratic Republic. *Trop Med Health* 47: 10, 2019. (B)
- OI19003: Vilay P, Nonaka D, Senamonty P, Lao M, Iwagami M, Kobayashi J, Hernandez PM, Phrasisombath K, Kounnavong S, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S. Malaria prevalence, knowledge, perception, preventive and treatment behavior among military in Champasak and Attapeu provinces, Lao PDR: a mixed methods study. *Trop Med Health* 47:11, 2019. (B)
- OI19004: Katsuno C, Gregorio ER Jr, Lomboy MFTC, Nonaka D, Hernandez PMR, Estrada CAM, Pimentel JMT, Bernadas RMGC, Kobayashi J. Quality of public school toilets and the frequency of changing sanitary napkins among students in public secondary schools in the City of Manila, Philippines. *Trop Med Health* 47: 5, 2019. (B)
- OI19005: Kaneshiro Y, Sourinphoumy K, Imaizumi N, Rasaphon M, Kuba-Miyara M, Sakihama S, Guerrero CLH, Nhativong K, Nonaka D, Pongvongsa T, Kobayashi J, Kounnavong S, Fukushima T. Intestinal helminth infections in HIV-infected patients in Savannakhet after establishment of an HIV registration network in Lao People's Democratic Republic. *Trop Med Health* 47: 14, 2019. (B)
- OI19006: Takayama T, Phongluxa K, Nonaka D, Sato C, Gregorio ER Jr, Inthavong N, Pongvongsa T, Kounnavong S, Kobayashi J. Is the place of birth related to the mother's satisfaction with childbirth? A cross-sectional study in a rural district of the Lao People's Democratic Republic (Lao PDR). *BMC Pregnancy Childbirth* 19:333, 2019. (A)
- OI19007: Gregorio ER Jr, Medina JRC, Lomboy MFTC, Talaga ADP, Hernandez PMR, Kodama M, Kobayashi J. Knowledge, attitudes, and practices of public secondary school teachers on Zika Virus Disease: A basis for the development of evidence-based Zika educational materials for schools in the Philippines. *PLoS One*. 28:14(3), 2019. (A)
- OI19008: Estrada CAM, Nonaka D, Gregorio ER Jr, Leynes CR, Del Castillo RT, Hernandez PMR, Hayakawa T, Kobayashi J. (B)

Suicidal ideation, suicidal behaviors, and attitudes towards suicide of adolescents enrolled in the Alternative Learning System in Manila, Philippines—a mixed methods study.

Trop Med Health. 29;47:22. 2019

- OI19009: Estrada CAM, Lomboy MT, Gregorio ER, Amalia E, Leynes CR, Quizon RR, Kobayashi J. (A)

Religious education can contribute to adolescent mental health in school settings

International Journal of Mental Health Systems 13:28, 2019

- OI19010: Takeuchi R, Njenga SM, Ichinose Y, Kaneko S, Estrada CA, Kobayashi J. (A)
Is there a gap between health education content and practice toward schistosomiasis prevention among schoolchildren along the shores of Lake Victoria in Kenya?

PLoS Negl Trop Dis. 19;13(8):e0007572., 2019

- OD19011: Sato C, Phongluxa K, Toyama N, Gregorio ER Jr, Miyoshi C, Nishimoto F, Takayama T, Pongvongsa T, Takahashi K, Kounnavong S, Kobayashi J. (B)
Factors influencing the choice of facility-based delivery in the ethnic minority villages of Lao PDR: a qualitative case study.
Trop Med Health. 5;47:50, 2019

- OI19012: Sudo K, Kobayashi J, Noda S, Chompikul J, Fukuda Y, Takahashi K (B)
Strengthening self-help and mutual aid in Japan's community-based integrated care system based on the Thai health policy for the elderly. J Public Health Development 17 (2) 115-129

総説

- RI19001: Nishio A, Kakimoto M, Bernardo TMS, Kobayashi J. (A)
Current situation and comparison of school mental health in ASEAN countries.
Nishio A, Kakimoto M, Bernardo TMS, Kobayashi J.
Pediatr Int. 2019 Dec 30. doi: 10.1111/ped.14137 (Epub)

国際学会発表

- PI19001: Takahashi E, Vilay P, Chanthakoumane K, Pongvongsa T, Kounnavong S, Kobayashi J, Nonaka D. Medication adherence among hypertensive patients in Savannakhet Province, Lao PDR. The 13th National Health Research Forum, Vientiane, Lao PDR, October 16-17, 2019.
- PI19002: Michiko Gushiken, Komiya Ichiro, Jun Kobayashi. Effect of Flash Glucose Monitoring on Burden Feeling in People with Diabetes. International Diabetes Federation, Busan Korea, December 2-6, 2019.

国内学会発表

- PD19001: Nonaka D, Inthavong N, Takahashi K, Chanthakoumane K, Toyama Y, Luangphaxay C, Tiengkham Pongvongsa T, Kounnavong S. Identifying potential risk factors for common health problems in rural villages of Lao People's Democratic Republic (Lao PDR) using primary health

- care concept. The 60th Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine, Okinawa, Japan, November 8-10, 2019.
- PD19002: Medina JR, Nonaka D, Cruz R, Abrigo M, Linga V, Maude R, Kobayashi J. Monitoring Dengue Hot Spots in Quezon City, Philippines to Direct the Focus of Control and Prevention Efforts. The 60th Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine, Okinawa, Japan, November 8-10, 2019.
- PD19003: 高山智美, Phongluxa K, 野中大輔, 佐藤慈, Gregorio EJr, Inthavong N, Pongvongsa T, Kounnavong S, 小林潤. 出産場所は母親の出産満足度と関連しているか; ラオス農村地域における横断研究. The 60th Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine, Okinawa, Japan, November 8-10, 2019.
- PD19004: Kaneshiro Y, Sourinphoumy K, Imaizumi N, Rasaphon M, Kuba-Miyara M, Sakihama S, Guerrero CLH, Nhativong K, Nonaka D, Pongvongsa T, Kobayashi J, Kounnavong S, Fukushima T. Intestinal helminth infections in HIV-infected patients in Savannakhet after establishment of an HIV registration network in Lao People's Democratic Republic. The 60th Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine, Okinawa, Japan, November 8-10, 2019.
- PD19005: Iwagami M, Nakatsu M, Khattignavong P, Kumagai T, Ong K, Jimba M, Nonaka D, Kobayashi J, Hongvanthong B, Brey P, Kano S. Summaries of the SATREPS Project for Parasitic Diseases in Laos from 2014 to 2019. The 60th Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine, Okinawa, Japan, November 8-10, 2019.
- PD19006: Uehara M, New approach to encrough pregnant ethnic minorities to receive perinatal care in Lao PDR
Workshop: Approach for final target of major infectious diseases control and maternal and child health.
The 60th Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine, Okinawa, Japan, November 8-10, 2019.
- PD19007: Kobayashi J, Approach for final target of malaria control in Asia
Workshop: Approach for final target of major infectious diseases control and maternal and child health.
The 60th Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine, Okinawa, Japan, November 8-10, 2019.
- PD19008: 友川幸、小林潤、西尾彰泰、城川美佳、山本バーベリアン
SDGs 時代の国際学校保健—その複雑さと多様性
課題別セッション、日本学校保健学会 11月30日—12月1日 2019 東京
- PD19006: 高橋恵美利, Vilay P, Chanthakoumane K, Pongvongsa T, Kounnavong S, 小林潤, 野中大輔. ラオス国サワナケート県における高血圧患者の服薬アドヒアランス. 第29回日本医療薬学会年会, 福岡, November 2-4, 2019.

地域看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄の公衆衛生看護婦の活動及び育成に関する研究
沖縄県では第二次世界大戦後の公衆衛生の荒廃や島嶼性という地域特性などから、地域保健活動の担い手として保健所保健師（当時は公衆衛生看護婦）を市町村に駐在させ、保健師の地域駐在制度を構築し公衆衛生の向上に寄与してきた。これらの保健師の感染症対策や母子保健活動における役割や制度及び保健師の育成について研究を行っている。

また、公衆衛生看護活動において住民のボランティアなどから構成される住民組織との協働は欠かせない。沖縄県で活動している母子保健のボランティアである母子保健推進員と保健師の協働について研究を行っている。

2. ラオス国における貧困へき地、少数民族の保健に関する研究

ラオス国は、近年発展が著しいアジア諸国の中で、未だ発展の遅れている後発開発途上国である。特に少数民族の多い地域では、妊婦健診、産後健診等の母子保健継続ケアの受診率が低く、自宅分娩を選択する女性が多いことから、乳幼児死亡率が高いことが課題である。現在、NGOの協力によりパイロット地域において女性ボランティアを活用した介入プロジェクトを実施しており、この地域における女性の母子保健に関する研究を行っている。

また、ラオス国内でも貧困へき地である地区において、非専門家でも実践できるチェックリスト形式の地域診断ツールを開発・実践し、そのツールの診断結果に基づく介入活動の効果の評価研究を実施した。

3. 保健師による母子健康手帳交付面接の実態と引継ぎ方法

母子健康手帳交付は妊娠届出をした者に対して市町村で交付されており、妊婦から乳幼児までの一貫した母子保健サービスを実施するための出発点として重要なもの

である。また、母子健康手帳交付は保健師や助産師等の専門職が面接することが多くなっており、相談支援のきっかけになっている。そこで、沖縄県内の自治体における母子健康手帳交付の実態と、窓口で対応した保健師から地区担当保健師への引き継ぎ方法を明らかにすることを目的として研究を行っている。

4. こども虐待ボーダーライン事例に対する保健師の支援実践に関する研究

こども虐待の発生予防、早期発見・早期対応を行うために、保健師が継続的に関与しているこども虐待ボーダーライン事例における母親の生活背景と両親からの支援との関係を明らかにすることを目的として研究を行った。

5. 乳幼児を養育する家族の健康と社会経済的要因に関する研究

沖縄県内で乳幼児を養育する家族の健康と社会経済的要因との関連を継続的に研究している。今年度は災害への備えや健診受診などの保健行動とソーシャルサポートやソーシャルキャピタルとの関連を検討し報告した。

6. 沖縄県内の勤労者における生活習慣および職場環境と心身の健康に関する研究

労働者にとって職場環境は健康状態に影響を与える大きな要因の一つである。近年、社会の多様化に伴い、労働者が置かれている職場環境は大きく変化しており、それによりこれまでの労働災害の対象疾患として認定されていなかった心疾患や脳血管障害などの生活習慣病やストレス関連疾患などの認定も増加している。そこで、沖縄県内の勤労者における生活習慣および職場環境と心身の健康との関連について明らかにすることを目的として研究を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OD19001:	Yuko Toyama, Naomi Kyan, Chikako Hokama: Relationship between social capital and disaster preparedness in parents raising infants. Ryukyu Medical Journal, 38(1-4), 47-60, 2019.	B
OD19002:	Ozasa Yoshiko, Chie Nagahiro, Chikako Hokama, Yuko Toyama, Hiroko Nakano: Prevention of Abuse by Public Health Nurses Supportin Children and Mothers in Japan. Shimane Journal of Medical Science, 36(2-3), 49-57, 2019.	B
OI19001:	Chika Sato, Khampheng Phongluxa, Noriko Toyama, Ernesto R. Gregorio Jr, Chiaki Miyoshi, Futoshi Nishimoto, Tomomi Takayama, Tiengkham Pongvongsa, Kenzo Takahashi, Sengchanh Kounnavong and Jun Kobayashi: Factors influencing the choice of facility based delivery in the ethnic minority villages of Lao PDR: a qualitative case study. Tropical Medicine and Health, 47: 50, 2019	A
国際学会発表		
PI19001:	Yuko Toyama, Chikako Hokama: Relationship between mother's health check-up behavior and social determinants in Okinawa, Japan: a cross-sectional study. International Council of Nurses, Singapore. 2019.	
国内学会発表		
PD19001:	當山裕子, 外間知香子: 子育て中の母親の主観的健康感とソーシャルサポート, 第7回日本公衆衛生看護学会学術集会, 山口県宇部市, 2019.	
PD19002:	當山紀子, 伊禮加奈子, 末吉明日香, 大島優海, 當山裕子, 外間知香子: 沖縄県内の金融業に勤務する勤労者のメンタルヘルスと関連要因, 日本公衆衛生学会総会, 高知県高知市, 2019.	
PD19003:	當山紀子, 高橋謙造, 鈴木ミナ子, 上原真名美, 福田茉莉, 神田秀幸, 小林潤, 中村安秀: 戦後沖縄における駐在保健師の育成に関する事例研究, 日本国際保健医療学会, 三重県津市, 2019.	
PD19004:	長弘千恵, 小笹美子, 仲野宏子, 外間知香子, 森脇智秋, 津川恵子: 乳児家庭全戸訪問事業における親の不適切養育行動に対する保健師の判断に関する調査, 日本公衆衛生学会総会, 高知県高知市, 2019.	
PD19005:	Nonaka D, Inthavong N, Takahashi K, Chanthakoumane K, Toyama Y, Luangphaxay C, Tiengkham Pongvongsa T, Kounnavong S. Identifying potential risk factors for common health problems in rural villages of Lao People's Democratic Republic (Lao PDR) using primary health care concept. The 60th Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine, Okinawa, Japan, November 8-10, 2019.	

PD19006 Toyama N. Support system for people living with HIV/AIDS (PWHA) in Okinawa. The 60th Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine, Okinawa, Japan, November 8-10, 2019.

その他の刊行物

MD19001: Yuko Toyama: School Administration and Education Security in Times of Disaster at Public Health Nursing Education Institutions. Japan Academy of Community Health Nursing, 22(1), 86-87, 2019.

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. 統合失調症患者を抱える家族の心的外傷と認知行動療法的介入効果の検証

本研究は、統合失調症患者を抱える家族を対象に、急性期の精神症状にともなう心的外傷体験に焦点をあて、認知行動療法的介入を行う。対象者に対して質問紙調査と半構造化面接、フォーカスグループインタビューを実施する。次に、患者の急性期精神症状や家族の介護上の悩みや苦悩を抽出し、SST (Social Skills Training) を活用した認知行動療法的介入を行う。本介入により、家族が患者の疾患や症状、対処行動に対する認知の歪みの矯正を通じて、主観的介護困難・負担感の軽減およびストレス脆弱性に対する耐性能力の向上を図り、患者および家族の療養・生活環境の改善や再入院・社会的入院の防止に資することを目的とする。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OD19001:	高原美鈴, 古謝安子, 宮城哲哉, 高原大介, 豊里竹彦, 與古田孝夫: 統合失調症を患う息子に対応する母親のケア意識の変容プロセス. 琉球医学会誌 38(1-4): 73-82, 2019.	B
OD19002:	本村純, 荒川雅志, 與古田孝夫, 栗田久多佳: 運動による State-Trait Anxiety Inventory 得点及び Center for Epidemiologic Studies Depression Scale 得点への影響: 無作為化比較試験. 琉球医学会誌 38(1-4): 35-46, 2019.	B
OD19003:	Yumiko Endoh, Takehiko Toyosato, Takao Yokota, Chikako Maeshiro, Misuzu Takahara, Yumiko Henna, Yoko Tamashiro, Midori Kuniyoshi and Yasuko Koja. Perception of research difficulties affects staff nurses' motivation towards research participation: the impact of	B

understanding research value and collegial support. Ryukyu Medical Journal 38(1-4): 13-24, 2019.

国内学会発表

PD19001: 嘉数栄司, 高原美鈴, 與古田孝夫: 精神科病院に勤務する作業療法士のストレス対処行動と職務満足後の関連性. 第53回日本作業療法学会, 2019.

A. 研究課題の概要

1. ラオス国における学童の歯科保健行動と保護者の信念に関する研究 (Somphone Phanthavong, Daisuke Nonaka, Thongsavanh Phonaphone, Kyoko Kanda, Phouphachanh Sombouaphan, Norie Wake, Sangvane Sayavong, Toshiyuki Nakasone, Khampe Phongsavath, Akira Arasaki)

齲歯は学童期の大きな健康問題であり、ラオス人民民主共和国（ラオス）においても同様である。本研究は、JICA 草の根技術協力事業として顎顔面口腔機能再建学講座が中心となって実施した「ラオスチャーがんじゅー学校・地域歯科保健プロジェクト（2012年～2017年）」におけるデータを用いた共同研究である。Health Belief Model (HBM) に基づいて、保護者の意識（信念）と子供の歯科保健行動との関連を検証するとともに、子供の歯科保健行動と齲歯数との関連を混合ロジスティック回帰分析により検討した。対象は、首都ビエンチャンのシサタナーク郡 10 小学校の学童とその保護者である。琉球大学および訓練を受けた現地の歯科医師による歯科検診を実施し、学童の齲歯罹患状況を把握した。さらに学童の保護者に対して、子供のはみがき行動や自身の HBM に関する内容（例：子供の齲歯の重症度や歯みがきの利点を理解しているか、自分の子供に 1 日 2 回以上歯みがきをさせる自己効力感など）を含むアンケート調査を実施し、それらを解析した。在学生 1304 人のうち資料がそろっている 1161 人（89.0%）の子供のデータを用いた。齲歯の有病率は 82%であった。1 日 2 回以上歯を磨いた子供は、1 回またはほとんど磨かない子供よりも齲歯になる可能性が有意に低く（OR : 0.64, 95%CI : 0.45 から 0.91）、保護者の自己効力感のレベルが上がると、1 日 2 回ブラッシングした子供の数も著しく増加していた（OR : 2.14, 95%CI : 1.91～2.41）。結論として、学童の齲歯は毎日の歯磨き行動に関連し、子供の歯磨き行動は「子どもに 1 日 2 回歯磨きをさせることができる」という保護者の自己効力感と関連していることが明らかになった。

2. 米国占領政策下の沖縄における学校保健制度__特に養護教諭制度がもたらした影響に関する研究（和氣則江）

第二次世界大戦後の日本においては、子供たちの健康の保持増進をはかるうえで、戦前から行われてきた学校保健活動を早期に復活させるために養護教諭の養成・配置がなされ、成果をあげていた。しかし、地上戦が行われ、戦後すぐに米国占領政策下におかれた沖縄ではインフラ整備が優先され、公衆衛生看護婦の駐在制度など独自の公衆衛生施策がとられて、学校保健は等閑視されていた。

そのような中で、まだ日本復帰の目途もつかなかった 1958 年に、日本独自の職とされる「養護教諭」制度が設けられ、それを契機に学校保健に関する制度整備が進んでいく。米国統治下でありながら、「養護教諭」制度を設けることができた背景や学校保健に関する制度の整備がなされていく経緯を明らかにするとともに、それらの制度整備が進むにつれ、学童の健康や教育現場にもたらされた影響を明らかにする。

今回は文献調査にとどまっているが、今後、不足している資料の収集や先駆者へのインタビュー調査を行っていく予定である。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
0I19001:	Somphone Phanthavong, Daisuke Nonaka, Thongsavanh Phonaphone, Kyoko Kanda, Phouphachanh Sombouaphan, Norie Wake, Sangvane Sayavong, Toshiyuki Nakasone, Khampe Phongsavath, Akira Arasaki: Oral health behavior of children and guardians' beliefs about children' s dental caries in Vientiane, Lao People' s Democratic Republic (Lao PDR). PLOS ONE 14(1), 2019.	(A)
国内学会発表		
PD19001:	和氣則江, 神田奈津子: 米国占領政策下の沖縄における「養護教諭」誕生と発展の意義. 学校保健研究 61 Suppl: 103, 2019.	

A. 研究課題の概要

1. 「柑橘類由来フラボノイドによる抗腫瘍効果に関する研究」(原嶋)

ポリフェノールやフラボノイドが種々単離され、抗酸化作用の他に、腫瘍血管新生阻害作用や抗ウイルス作用、抗炎症作用などが報告され、近年は抗腫瘍効果を発揮する次世代のがん治療薬候補としても注目されている。柑橘類由来のフラボノイドであるノビレチンやタンゲレチンは、なかでもシークワーサー果皮に多く含まれる希少なポリメトキシフラボノイドであるが、大腸がん細胞に対する抗腫瘍効果の作用機序については不明であった。

そこで本研究では、沖縄県におけるがん罹患数の多い(2018年度沖縄県がん登録事業報告書)大腸がんに着目し、ヒト大腸がん細胞株を用いてノビレチンやタンゲレチンによる細胞増殖抑制効果や細胞死誘導およびその分子生物学的機序について検討した。ノビレチンは大腸がん細胞死を誘導し、それはミトコンドリアを介した内因性アポトーシスや細胞周期のG2/M期停止から細胞死をおこしたことが判明した。一方タンゲレチンは、6種類の大腸がん細胞において細胞増殖抑制がみられ、ミトコンドリア膜電位低下からアポトーシスを誘導していることがわかった。

2. 「沖縄自生植物由来新規抗がん治療薬候補探索に関する研究」(原嶋)

新規抗がん治療薬候補となりうる成分や植物を探索するため、沖縄県内に自生する毒性が報告されていない植物6種類を採取、葉や根からメタノール抽出後凍結乾燥したものを植物抽出物として用いた。植物抽出物の抗腫瘍効果は、3種類のヒト大腸がん細胞株を使用し、生体内での反応を予測し評価できるセルベースアッセイによるスクリーニングにて検証した。

特にSW620細胞に対し、今回調べた6種類の植物抽出物すべてが高い細胞増殖抑制効果を示した。細胞の形態学的変化、DAPI染色による死細胞検出、アクリジンオレンジとエチジウムブロマイドの二重染色によるアポトーシス検出を行い、それぞれの植物抽出物によるがん細胞死についての解析も行った。

さらに、植物抽出物の抗酸化能(ラジカル消去能)を測定し、細胞増殖アッセイとの相関関係を検証すると、SW620細胞に対してのみ、ラジカル消去活性が高い植物ほど低濃度でがん細胞増殖抑制をおこすことがわかった。これは、植物抽出物添加培養後の大腸癌細胞内で、酸化ストレス応答分子が蓄積し、アポトーシス促進に働いた可能性が高いことが示唆された。

分子遺伝学分野

A. 研究課題の概要

腸炎ビブリオの鉄獲得系に関する研究

腸炎ビブリオは我が国における細菌性食中毒の主要原因菌の一つである。本菌を含め、生物は生存・増殖に鉄を必要とする。ヒト体内において、細菌の利用できる遊離鉄は極めて低いため、細菌、特に、病原性細菌はヒト体内において、鉄を獲得するために種々の機構を有している。本菌は鉄獲得のために鉄と特異的にキレートする低分子化合物、シデロフォアの一つビブリオフィェリンを産生する。本研究ではシデロフォア非産生変異株を用い、病原性にビブリオフィェリンが関与するかどうかについて検討した。ショウジョウバエをモデル動物に用い、その腹腔内に一定量の本菌を接種し、その生存率を経時的に観察することにより、病原性を測定する系を構築した。ショウジョウバエに野生株及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。

A. 研究課題の概要

1. 沖縄県の口腔癌と EBV 及び HPV 感染の関連について (金城貴夫, 上原佳里奈)

EBV 感染は様々な悪性腫瘍(悪性リンパ腫, 胃癌, 鼻咽頭癌等)の発生に関与している事が知られているが, 癌細胞中では EBV は潜伏感染の状態ですで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, EBNA1 や HPV16 の E6, E7 を様々な組み合わせでマウス胚線維芽細胞に発現させ, 形質転換の誘導について解析した。ウイルス遺伝子を単独で発現させても形質転換は起こらないが, EBV と HPV 遺伝子を共発現させると形質転換が誘導された。EBV と HPV 遺伝子の共発現による形質転換のメカニズムについては, EBV と HPV 遺伝子共発現では DNA damage は発生するが DNA damage response (DDR) は誘導されおらず, DDR の破綻が形質転換に関与する事を明らかにした。沖縄県の口腔癌では low risk HPV と EBV の二重感染が見られる症例があり, この組み合わせでも形質転換が誘導されるか動物実験を含めた検討を行っている。さらに当研究室では HPV 感染口腔癌が予後良好である機序について酸化ストレスとの関連に着目し検討を進めている。

2. 沖縄県の HHV-8 感染とカポジ肉腫の発生について (金城貴夫, 上原佳里奈)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) が関与している。本土では AIDS 関連型カポジ肉腫が多いが, 沖縄県では古典型カポジ肉腫の発症頻度が高い。臨床像を比較すると AIDS 関連型は皮膚だけではなく内臓にも病変を形成し急速に進展するのに対し, 古典型は高齢者に多く四肢に限局し, AIDS 関連型と異なり内臓病変はまれで, しかも自然退縮する事さえある。この臨床像の違いが何故生じているかに

ついてはよく分かっていない。AIDS 関連型と古典型カポジ肉腫について HHV-8 の塩基配列を比較したところ, 古典型では K1 遺伝子 VR2 領域に 5 アミノ酸の欠失が認められたのに対して, AIDS 関連型はこのような変異はみられなかった。この K1 遺伝子の変異の有無が病像の違いに関連していると考えられた。そこで古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子をマウス初代胚線維芽細胞に導入し, 形質転換能の違いを比較したところ, AIDS 関連型 K1 は古典型 K1 に比べて細胞増殖能が高く, アポトーシスへの抵抗性も強く, *in vitro* の検討では形質転換能に差がみられた。ヌードマウスへ古典型 K1 あるいは AIDS 関連型 K1 発現細胞を接種したところ, AIDS 関連型 K1 のみ腫瘍形成が見られた。さらに AIDS 関連型 K1 は古典型 K1 よりも細胞内 ITAM 活性の違いや NF- κ B 活性が高い事を見出した。K1 はオリゴマーを形成しシグナルを伝える事が知られており, 現在古典型 K1 遺伝子と AIDS 関連型 K1 遺伝子のオリゴマー形成能の違いについて検討を行っている。

3. 扁平上皮化生発生のメカニズムについて (金城貴夫, 上原佳里奈)

1980 年代から 2000 年にかけて沖縄県の肺癌の組織像を検討したところ, 沖縄では扁平上皮癌の頻度が高く, しかも高分化型の割合が本土に比べて多い事を見出した。さらに沖縄県の肺扁平上皮癌からは高率に HPV が検出された。しかし近年は沖縄県の肺扁平上皮癌は減少しており, これとは対照的に腺癌が増加している。沖縄県の肺癌は本土や欧米の肺癌組織型の頻度に近付いている。2000 年以降も沖縄県の肺癌は扁平上皮癌の減少と HPV 検出率の減少がみられ, さらに扁平上皮癌の分化度も低下している事も確認され, 沖縄県肺扁平上皮癌と HPV の関連が分子疫学的に示唆された。HPV による扁平上皮への分化誘導(扁平上皮化生)のメカニズムに関しては, 培養腺癌細胞に HPV を導入し形態学的にも分子生物学的にも扁平上皮化生が誘導されている事を証明した。HPV 遺伝子の発現が幹細胞の形質を誘導している可能性があり, さらに検討する必

要がある。

4. ウイルス遺伝子発現によるマウス ES 細胞の形質の変化について(金城貴夫, 上原佳里奈)

我々は HTLV-I Tax がヒトの線維芽細胞や T リンパ球に発現すると活性酸素を産生し DNA を障害する事により, 細胞老化を誘導する事を見出した。一般的に分化した細胞における癌遺伝子の過剰発現は細胞老化を誘導する事が知られており, 腫瘍発生を抑制するメカニズムのひとつとして理解される。我々の検討では, 分化した細胞においてウイルス遺伝子を発現させると細胞内活性酸素が発生し DNA damage を誘導し, 最終的には増殖の停止する(細胞老化の現象の一つ)

事を報告している。しかし未分化な細胞におけるウイルス遺伝子発現がどのような影響を与えるかについては明らかではない。そこでマウス ES 細胞, 中・内胚葉系幹細胞と外・中胚葉系幹細胞に Tax を発現させ, 増殖能やアポトーシスへの抵抗性を検討した。ES 細胞に Tax を発現させると増殖能が低下しアポトーシスが誘導されるのに対して, 幹細胞に Tax を発現させると ES 細胞より増殖能が高くなり, 各種のアポトーシス誘導に対して抵抗性を示した。これらの結果からウイルス発現による様々な形質の変化は細胞の分化段階により異なる事が示唆された。今後は形質転換能について詳細に検討する。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Kitamura S, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, Noguchi H.: Identification of proteins differentially expressed by adipose-derived mesenchymal stem cells isolated from immunodeficient mice. <i>Int J Mol Sci.</i> 20. pii: E2672. 2019. doi: 10.3390/ijms20112672.	(A)
OI19002:	Tamanaha-Nakasone A, Uehara K, Tanabe Y, Ishikawa H, Yamakawa N, Toyoda Z, Kurima K, Kina S, Tsuneki M, Okubo Y, Yamaguchi S, Utsumi D, Takahashi K, Arakawa H, Arasaki A, Kinjo T.: K1 gene transformation activities in AIDS-related and classic type Kaposi's sarcoma: Correlation with clinical presentation. <i>Sci Rep.</i> 9: 6416. 2019. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42763-0 .	(A)
OI19003:	Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Shapiro AMJ, Kin T.: Induction of expandable tissue-specific progenitor cells from human pancreatic tissue through transient expression of defined factors. <i>Mol Ther Methods Clin Dev.</i> 13: 243-252. 2019. DOI: 10.1016/j.omtm.2019.01.011	(A)
OI19004:	Nakashima Y, Nahar S, Miyagi-Shiohira C, Kinjo T, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Fujita J, Noguchi H.: A liquid chromatography with tandem mass spectrometry-based proteomic analysis of primary cultured cells and subcultured cells using mouse adipose-derived mesenchymal stem cells. <i>Stem Cells Int.</i> 2019: 7274057. 2019. DOI: 10.1155/2019/7274057	(A)

- OI19005: Kina S, Nakasone T, Kinjo T, Nimura F, Sunagawa N, Arasaki A. : (A)
Outcomes after up-front surgery and metronomic neoadjuvant
chemotherapy with S-1 or UFT for early tongue squamous cell
carcinoma. Clin Oral Investig. 23: 2593-2598. 2019. DOI:
10.1007/s00784-018-2689-2

国内学会発表

- PD19001: 上原佳里奈. 口腔がんにおける low-risk HPV E6 と EBV LMP-1 の二重発現細胞を用いた形質転換能の比較. 第 108 回日本病理学会総会 2019 年 5 月 9 日.
- PD19002: 上原佳里奈. AIDS 関連型カポジ肉腫と古典型カポジ肉腫由来 KSHV K1 遺伝子の形質転換能と臨床像の関連. 第 108 回日本病理学会総会 2019 年 5 月 10 日.
- PD19003: 比嘉沙季. 沖縄県の口腔癌症例の HPV 感染と予後の関連について. 第 108 回日本病理学会総会 2019 年 5 月 11 日.
- PD19004: 金城貴夫, 喜名振一郎, 荒川博文. HHV-8 の K1 遺伝子の形質転換能の違いは古典型カポジ肉腫と AIDS 関連型カポジ肉腫の臨床像の違いに関与する. 第 78 回日本癌学会学術総会 2019 年 9 月 26 日.
- PD19005: 豊田善成, 金城貴夫, 照屋昇行, 崎山三千代. 閉経後婦人科細胞診疑陽性例の細胞学的検討. 第 60 回日本臨床細胞学会 2019 年 6 月 8 日.

病原体検査学分野

A. 研究課題の概要

1. CTX-M型拡張スペクトルβ-ラクタマーゼ産生大腸菌分離株における染色体上に位置する *bla*_{CTX-M} とその周辺配列の特性評価

CTX-M型拡張スペクトルβ-ラクタマーゼ (ESBL) 遺伝子 *bla*_{CTX-M} は、これまで主に抗菌薬耐性プラスミドによって運ばれていると考えられてきた。しかしながら染色体上に位置する *bla*_{CTX-M} を保有する大腸菌の存在も以前の研究で報告されている。このことから、本研究では日本の病院で分離された ESBL 産生大腸菌における、染色体上に位置する *bla*_{CTX-M} の転位ユニットとその周囲の配列の遺伝子構造を解析した。

合計 81 株の ESBL 産生大腸菌分離株を用いた。染色体上に位置する *bla*_{CTX-M} は、S1 ヌクレアーゼ-パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) およびサザンブロットハイブリダイゼーションによって検出し遺伝子配列解析によって確認した。

実験結果により染色体上に位置する *bla*_{CTX-M} は、被検菌 81 株のうち 22 株 (27.2%) で確認された。*bla*_{CTX-M-14} で 5 か所、*bla*_{CTX-M-15} で 4 か所の異なる染色体上の *bla*_{CTX-M} の配置が決定された。また、22 の染色体上に位置する *bla*_{CTX-M} を保持する大腸菌分離株のうち、15

(68.2%) が単一の染色体上の位置に *bla*_{CTX-M} 遺伝子を保有していた。分離株 N0057 では、*bla*_{CTX-M-15} 転位ユニットが 2 つの異なる染色体領域に転移されていることが明らかとなった。さらに、すでに存在する染色体に位置していたと考えられる *bla*_{CTX-M-14} から別の染色体領域への「再発」転位が観察された菌株も確認された。

これらのデータは CTX-M 型 ESBL-の染色体上に *bla*_{CTX-M} が蓄積する可能性を示唆した。

2. *Aeromonas* 属菌の臨床由来株と井戸水由来株の関連性に関する研究

Aeromonas 属菌は食中毒、創傷感染症、敗血症等の原因菌として知られており、沖縄県内の多くの病院や自然環境でも多数の菌種が分離されている。特に、本県では家庭内井戸水を庭木への散水や洗車等に利用しており、使用時の暴露により創傷感染を引き起こす可能性がある。しかし、本菌属の臨床分離株と環境分離株の菌種や病原遺伝子の違い、及び両者の分離クローンの関連性は明らかになっていない。

そこで、2016 年から 2018 年の期間に沖縄県内の臨床検体と家庭内井戸水から分離された *Aeromonas* 属菌について、*rpoD* gene シークエンシングを用いた詳細な菌種の分類、両者の分離株の保有する推定的病原遺伝子の比較、およびパルスフィールド電気泳動 (PFGE) を用いた両者の分離クローンの比較を行った。

その結果、臨床検体からの *Aeromonas* 属菌は 68 株が分離され、その内訳は *A. caviae* 39 株、*A. veronii* bv. *Sobria* 18 株、*A. dhakensis* 8 株および *A. hydrophila* 3 株の 4 菌種であった。井戸水からは 146 株が分離され、その内訳は、*A. dhakensis* 46 株、*A. hydrophila* 29 株、*A. caviae* 25 株、*A. sanarellii* 17 株等の 10 菌種であった。臨床由来株の病原遺伝子については、*A. caviae* は *fla* 遺伝子だけを保有していたが、*A. veronii* bv. *Sobria* は主に *aer*, *act*, *ser* 及び *fla* を保有していた。また、*A. dhakensis* は主に *hlyA*, *alt*, *ser*, *fla*, 及び *dam* を保有していた。井戸水由来株の *A. caviae*、*A. veronii* bv. *Sobria* 及び *A. dhakensis* も臨床株と同様の病原遺伝子保有傾向を示したので、臨床株と環境株の保有遺伝子に違いは少ないと思われた。今回、臨床と環境由来の検体から同一クローンを検出することはできなかったが、同じ患者の臓器内で長期的に同じクローンが生存し続けた事例が示された。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Miyagi K and Hirai I. A survey of extended-spectrum β -lactamase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> in environmental water in Okinawa Prefecture of Japan and relationship with indicator organisms. Environ Sci Pollut Res 26: 7697-7710, 2019.	(A)
国際学会発表		
PI19001:	Bui Thi Kim Ngan, Shuhei Ueda, Nobuyoshi Yagi, Kouta Hamamoto, Le Danh Tuyen, Bui Thi Mai Huong, Itaru Hirai: Clonal Diversity of <i>bla</i> _{CTX-M} -Positive <i>Escherichia coli</i> Isolates Carried in Healthy Vietnamese Individuals., ASM Microbe 2019, San Francisco, June 20-24.	
PI19002:	Kouta Hamamoto, Toshiro Tokunaga, Nobuyoshi Yagi, Itaru Hirai: Molecular Feature in ISEcp1 Transposase as Potential Contributing Factor for High Transfer Frequency of <i>bla</i> _{CTX-M-14} Transposition Unit from Plasmid to Chromosome., ASM Microbe 2019, San Francisco, CA, June 20-24.	
国内学会発表		
PD19001:	宮城和文, 下地省吾, 田原里奈, 下地法明, 玉城格, 上地あゆみ, 大城春奈, 込山麻美, 平井到: 臨床と環境由来 <i>Aeromonas</i> 菌種の病原性とクローン識別. 第92回日本細菌学会総会, 札幌. 23-25 Apr. 2019.	
PD19002:	Rosantia Sarassari, Takuya Higa, Kuntaman Kuntaman, Itaru Hirai: Characterization of ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> in medical Students. 第92回日本細菌学会総会, 札幌. 23-25 Apr. 2019.	
PD19003:	徳永 敏郎, Rosantia Sarassari, 屋嘉比 泰亮, 平井 到: 抗菌薬選択圧非存在下における染色体性 <i>bla</i> _{CTX-M} の安定性. 第92回日本細菌学会総会, 札幌. 23-25 Apr. 2019.	
PD19004:	浜元 宏太, 徳永 敏郎, 屋宜 宣慶, 平井 到: <i>Escherichia coli</i> モデル株を用いた ISEcp1- <i>bla</i> _{CTX-M-14} のプラスミドから染色体への転移頻度の解析. 第92回日本細菌学会総会, 札幌. 23-25 Apr. 2019.	
PD19005:	比嘉 祐也, Rosantia Sarassari, Kuntaman Kuntaman, 平井 到: インドネシアの総合病院に入院する ICU 患者と病棟患者が保有する ESBL 産生大腸菌の比較. 第92回日本細菌学会総会, 札幌. 23-25 Apr. 2019.	
PD19006:	屋宜 宣慶, 浜元 宏太, 平井 到: Nanopore sequencing による <i>bla</i> _{CTX-M} 存在位置の解析法の確立. 第92回日本細菌学会総会, 札幌. 23-25 Apr. 2019.	

生理機能検査学分野

A. 研究課題の概要

1：高齢者ランナーの呼吸循環機能に関する生理学的研究(尾尻義彦)

80歳を超えてフルマラソンを完走する高齢者ランナーについて、超音波エコー検査による心臓の形態やその

機能、スパイロメーターによる呼吸機能検査、及び運動負荷検査による呼吸循環機能検査を実施し、その生理学特性を調べる。

血液免疫検査学分野

A. 研究課題の概要

1. 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 (福島卓也)

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漿保存が開始され、現在末梢血、リンパ節など約 500 検体を集積し、現在も ATL 細胞バンクは拡充中である。また東南アジアでもキャリア調査を行い、検体を採取・保存している。これらの臨床検体は、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。そして希少難治性疾患生体試料バイオバンクに参加し、さらに拡充している。

2. indolent ATL に対する効果的治療法の開発 (福島卓也)

欧米において indolent ATL に対して高い有効性が報告されているジドブジンとインターフェロンの併用療法について、無治療経過観察との第Ⅲ相比較試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) において実行中で、研究事務局を担当している。本研究は先進医療 B 制度の下、医師主導で行われる。琉球大学からも 2 症例が登録され、38 例が登録された段階で新規登録が終了し、経過を観察している。

3. aggressive ATL に対する同種造血幹細胞移植を用いた多施設共同臨床試験 (福島卓也)

通常化学療法では 50% 生存期間が 8-10 ヶ月と極めて予後不良な aggressive ATL に対して、化学療法の治療成績に比して良好な成績が報告されている同種造血幹細胞移植を用いた多施設共同臨床試験を JCOG で行っており、研究事務局を担当している。目標症例数 110 例に対して 106 例 (2020 年 2 月 21 日現在) が登録されおり、現在も症例登録が進行中である。

4. HTLV-1 キャリアから ATL 発症を予測するバイオマーカーの探索 (福島卓也)

HTLV-1 キャリアから ATL 発症を早期に予測するバイオマーカーは同定されていない。そこで ATL/HTLV-1 バイオバンクの血漿を用い網羅的蛋白解析を行い、HTLV-1 キャリアと ATL 患者との間で比較検討した。1,305 を超えるタンパク解析で、631 に両者間で有意差を認めていた。そして ELISA 法による検証実験で ATL 発症予測バイオマーカーとして soluble tumor necrosis factor receptor 2 を同定した。

5. ATL に対する新規免疫療法の開発研究

NEC 社および第一三共株式会社との共同研究で、ATL の新規治療薬の開発を行っている。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		

- OI19001: Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Miyagi T, Saito M, **Fukushima T**. (A)
Association of high levels of plasma OX40 with acute adult T-cell leukemia. *Int J Hematol* 2019; 109 (3): 319-327. doi: 10.1007/s12185-018-02580-z.
- OI19002: Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, Horwitz S, Fields P, Tanase A, Bumbea H, Cwynarski K, Taylor G, Waldmann TA, Bittencourt A, Marçais A, Suarez F, Sibon D, Phillips A, Lunning M, Farid R, Imaizumi Y, Choi I, Ishida T, Ishitsuka K, **Fukushima T**, Uchimaruru K, Takaori-Kondo A, Tokura Y, Utsunomiya A, Matsuoka M, Tsukasaki K, Watanabe T. Revised Adult T-cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Report. *J Clin Oncol* 2019; 37(8): 677-687. doi: 10.1200/JCO.18.00501.
- OI19003: Tsukasaki K, **Fukushima T**. JSH Practical Guidelines for Hematological Malignancies, 2018: II. Lymphoma-8. Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol* 2019; 109(3): 249-259. doi: 10.1007/s12185-018-02588-5.
- OI19003: Sawayama Y, Itonaga H, **Fukushima T**, Nakano N, Fujiwara H, Utsunomiya A, Fukuda T, Miyamoto T, Eto T, Miyashita K, Nakamae H, Ogata M, Yamanoha A, Miyazaki Y, Kanda J, Atsuta Y, Kato K; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Cytomegalovirus reactivation is associated with increased mortality more than 100 days after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Hematol* 2019; 94(5): E143-E146. doi: 10.1002/ajh.25438.
- OI19004: Kaneshiro Y, Sourinphoumy K, Imaizumi N, Rasaphon M, Kuba-Miyara M, Sakihama S, Guerrero CLH, Nhativong K, Nonaka D, Pongvongsa T, Kobayashi J, Kounnavong S, **Fukushima T**. (A)
Intestinal helminth infections in HIV-infected patients in Savannakhet after establishment of an HIV registration network in Lao People's Democratic Republic. *Trop Med Health* 2019; 47: 14. doi: 10.1186/s41182-019-0142-0.
- OI19005: Nishi Y, Murakami A, Murayama Y, Tsukahara N, Okamoto S, Nakachi S, Morichika K, Tamaki K, Noguchi H, Matsushita M, Karube KN, **Fukushima T**, Morishima S, Kishimoto H, Masuzaki H. (A)
Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell ameliorate bone marrow aplasia related with graft-versus-host disease in experimental murine models. *Transpl Immunol* 2019; 55: 101205. doi: 10.1016/j.trim.2019.03.004.
- OI19006: Toyoda K, Tsukasaki K, Machida R, Kadota T, **Fukushima T**, Ishitsuka K, Maruyama D, Nagai H. (A)
Possibility of a risk-adapted treatment strategy for untreated aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (ATL) based on the ATL prognostic index: a supplementary analysis of the JCOG9801.

- Br J Haematol* 2019; 186(3): 440-447. doi: 10.1111/bjh.
- OI19007: Morichika K, Karube K, Kayo H, Uchino S, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Morishima S, Ohshiro K, Nakazato I, **Fukushima T**, Masuzaki H. Phosphorylated STAT3 expression predicts better prognosis in smoldering type of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2019; 110(9): 2982-2991. doi: 10.1111/cas.14114. (A)
- OI19008: Naito T, Ushirogawa H, **Fukushima T**, Tanaka Y, Saito M. EOS, an Ikaros family zinc finger transcription factor, interacts with the HTLV-1 oncoprotein Tax and is down regulated in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1-infected individuals, irrespective of clinical statuses. *Virology* 2019; 16(1): 160. doi: 10.1186/s12985-019-1270-1. (A)

国際学会発表

- PI19001: Proteomic Profiling of HTLV-1 Carriers and ATL Patients Reveal TNFR2 As a Novel Diagnostic and Chemosensitivity Biomarker for ATL. (oral) Gurrero CLH, Yamashita Y, Kuba-Miyara M, Imaizumi N, Sakihama S, Hayashi M, Miyagi T, Morishima S, Karube K, Tanaka Y, Masuzaki H, **Fukushima T**. 61th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Orland, FL, 2019
- PI19002: Somatic Mutations and Loss of Heterozygosity of HLA Genes Are Frequently Occurred and Tightly Associated with Poor Prognosis in Adult T Cell Leukemia-Lymphoma. (poster) Tamaki K, Morishima S, Suzuki S, Shigenari A, Nomura I, Yokota Y, Morichika K, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Karube K, **Fukushima T**, Shiina T, Masuzaki H. 61th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Orland, FL, 2019

国内学会発表

- PD19001: レナリドマイドが著効し、同種移植を実施できた難治性成人 T 細胞性白血病・リンパ腫、急性型の 1 例. 北村紗希子, 仲地佐和子, 中里哲郎, 宮城理子, 内堀幸恵, 友利昌平, 花城多恵子, 島袋奈津紀, 玉城啓太, 手登根伊織, 森近一穂, 西由希子, 加留部謙之輔, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章. 第 41 回日本造血細胞移植学会総会, 大阪, 2019/3/8
- PD19002: ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) 臨床分離株における広域中和エピトープの保存. 水口真理子, 高橋良明, 田中礼子, **福島卓也**, 田中勇悦. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術総会, 宮崎, 2019/8/24
- PD19003: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫の病理組織診断における RNA in situ hybridization 法と Real-time PCR 法の有用性. 高鳥光徳, 崎浜秀悟, **福島卓也**, 加留部謙之輔. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術総会, 宮崎, 2019/8/24
- PD19004: Proteomic analysis in HTLV-1 carriers and ATL patients reveals candidate biomarkers for ATL onset. (口演発表) Carmina Louise H. Guerrero, Yoshiko Yamashita, Megumi Kuba-Miyara, Naoki Imaizumi, Shugo Sakihama, Masaki Hayashi, Takashi Miyagi, Satoko Morishima, Kennosuke Karube, Hiroaki Masuzaki, **Takuya Fukushima**. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京, 2019

PD19005: 濾胞性 T 細胞リンパ腫に続発した EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫. (ポスター発表) 内堀 幸恵, 仲地 佐和子, 玉城 啓太, 宮城 理子, 北村 紗希子, 友利 昌平, 花城 多恵子, 島袋 奈津紀, 手登根 伊織, 森近 一穂, 西 由希子, 加留部 謙之輔, **福島 卓也**, 森島 聡子, 益崎 裕章. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京, 2019

PD19006: 血清 sIL-2R 濃度の持続的上昇は indolent 型 ATLL における急性転化の予測に有用である. (口演発表) 森近 一穂, 宮城 理子, 北村 紗希子, 内堀 幸恵, 友利 昌平, 花城 多恵子, 島袋 奈津紀, 玉城 啓太, 手登根 伊織, 西 由希子, 仲地 佐和子, 宮城 敬, 大城 一郁, 森島 聡子, **福島 卓也**, 加留部 謙之輔, 益崎 裕章. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京, 2019

PD19007: ATL-Prognostic Index を用いた ATL 治療戦略の提案: JCOG9801 試験副次的解析. (口演発表) 豊田 康祐, 塚崎 邦弘, 町田 龍之介, 門田 智裕, 福島 卓也, 石塚 賢治, 丸山 大, 永井 宏和. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京, 2019

その他の刊行物

- MD19001: **福島卓也**: YORI-SOU がんナーシング別冊 がん化学療法の薬—抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬・指示療法薬—はや調べノート 2019・2020 年版 (古瀬純司編) 7 分子標的薬: CD20 29 リツキシマブ, 78-79 頁, 株式会社メディカ出版, 大阪, 2019 (C)
- MD19002: **福島卓也**: YORI-SOU がんナーシング別冊 がん化学療法の薬—抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬・指示療法薬—はや調べノート 2019・2020 年版 (古瀬純司編) 7 分子標的薬: CD20 30 オファツムマブ, 82-83 頁, 株式会社メディカ出版, 大阪, 2019 (C)
- MD19003: **福島卓也**: YORI-SOU がんナーシング別冊 がん化学療法の薬—抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬・指示療法薬—はや調べノート 2019・2020 年版 (古瀬純司編) 7 分子標的薬: CD20 31 イブリムモマブチウキセタン, 84-85 頁, 株式会社メディカ出版, 大阪, 2019 (C)
- MD19004: **福島卓也**: YORI-SOU がんナーシング別冊 がん化学療法の薬—抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬・指示療法薬—はや調べノート 2019・2020 年版 (古瀬純司編) 12 分子標的薬: CCR4 36 モガムリズマブ, 94-95 頁, 株式会社メディカ出版, 大阪, 2019 (C)
- MD19005: **福島卓也**: YORI-SOU がんナーシング別冊 がん化学療法の薬—抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬・指示療法薬—はや調べノート 2019・2020 年版 (古瀬純司編) 13 分子標的薬: RANKL 37 デノスマブ, 96-97 頁, 株式会社メディカ出版, 大阪, 2019 (C)

生物統計学分野

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI19001:	Miyazato M, Yonemoto K, Ashikari A, Saito S, Yamashiro K, Uehara M, Masuzaki H, Ishida H, Matsushita M: Validation of a novel digital health monitoring system to measure the volume of voided urine. <i>Neurourology Urodynamics</i> ; 38(4):1106-1110, 2019	(A)	○
OD19002:	Yonemoto K, Honda T, Kishimoto H, Yoshida D, Hata J, Mukai N, Shibata M, Hirakawa Y, Ninomiya T, Kumagai S. Longitudinal changes of physical activity and sedentary time in the middle-aged and elderly Japanese population: the Hisayama study. <i>Journal of Physical Activity and Health</i> ,, 16, 165-171, 2019	(A)	○
OD19003:	Kobayashi H, Sekiguchi M, Yonemoto K, Kakuma T, Tominaga R, Kato K, Watanabe K, Nikaido T, Otani K, Yabuki S, Kikuchi S, Konno S; DISTO project working group. Reference Values of the Japanese Orthopaedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire in Patients with Lumbar Spinal Stenosis and Characteristics of Deterioration of QOL: Lumbar Spinal Stenosis Diagnosis Support Tool: DISTO project. <i>Journal of Orthopaedic Science</i> , Vol24, Issue4, 584-589, 2019	(A)	○
OD19004:	川野佐由里, 米本孝二, 崎浜智子: 新生児集中治療室における末梢挿入型中心静脈カテーテル関連血流感染のリスク因子の検討: 単施設後ろ向きコホート研究. <i>Japanese Journal of Infection Prevention and Control</i> , Vol. 34 no. 6, 287-295, 2019	(B)	○
OD19005:	Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, Eguchi K, Kamiyama K, Minematsu K, Ueda S, Rakugi H, Ohya Y, Kohro T, Yonemoto K, Okada Y, Higaki J, Tanahashi N, Kimura G, Umemura S, Matsumoto M, Shimamoto K, Ito S, Saruta T, Shimada K; RESPECT Study Group. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on the Risk of Recurrent Stroke: A Randomized Clinical Trial and Meta-analysis. <i>JAMA Neurol.</i> 76(11):1309-1318, 2019	(A)	○
国際学会発表			
PI19001:	Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Ueda S, Ohya Y, Kohro T, Yonemoto K, Minematsu K, Matsumoto M, and Shimada K. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control in Patients with a		

国内学会発表

PD19001: 北川一夫、山本康正、有馬久富、植田真一郎、大屋祐輔、興梠貴英、米本孝二、峰松一夫、松本昌泰、島田和幸：積極的降圧療法の脳卒中再発予防効果に関する多施設共同無作為化比較試験（RESPECT Study）。第44回日本脳卒中学会，2019.3

医学部附属施設

附属実験実習機器センター

A. 研究課題の概要

1. 医療情報に関する研究(江口幸典)

入力支援に看護標準用語データベースを用いた訪問看護記録システムの開発を行っている。本システムは、訪問看護師が訪問先でタブレット端末を用いて容易に入力出来る多機能なシステムで、更なる完成度を目指している。

2. 沖縄由来天然物より化粧品素材となる成分の検索(江口幸典)

沖縄産の植物などから化粧品領域の素材となる成分の検索を行っている。各種の抽出方法を行い、候補となる機能に基づき粗精製を行っている。今後さらに精製を進める予定である。

3. バイオインフォマティクスに関する研究(江口幸典)

遺伝子機能及びタンパク質に関わるバイオインフォマティクス関連の研究を実施している。次世代 DNA シークエンサーにより得られる大量のデータを効率良く解析できる様に並列化計算ソフトの開発を試みている。ソフトの利用例として、現在までの研究により、ハト α^D -globin は核内で特異的に分解を受け、タンパク質として発現していないなどの仕組みが考えられること、近年鳥類のゲノム解析が進んだ事より、これらのデータを基に関連遺伝子群の解析を進めている。

4. 電子顕微鏡等による組織細胞化学(嘉陽 進)

細胞内外の構造と機能、生理的病理的な種々の反応の機構を把握、解明するために必要な組織細胞の形態、超微細構造等を保持し、それらを可視化する方法・技術についての研究。

5. 真菌の電子顕微鏡による微細構造の解析(嘉陽 進)

附属動物実験施設

A. 研究課題の概要

表皮ケラチノサイトにおける CBP/p300 の機能解析

(市瀬 広武, 市瀬 多恵子)

CBP/p300 は、ヒストンや転写因子などのリシン残基をアセチル化することでクロマチン構造の弛緩や転写活性化に寄与する、エピジェネティック制御因子である。

CBP/p300 は細胞増殖やがん化シグナル下流の転写活性化を促進すると考えられているが、がん、たとえばヒト皮膚扁平上皮癌で CREBBP/EP300 の機能喪失変異が高頻度に見つかることから、機能喪失変異ががん化を促進する可能性も示唆されている。そこでわれわれは、Ras/Erk

MAP キナーゼ経路の活性化に起因するマウスの表現型異常を指標にして、表皮ケラチノサイトにおける CBP/p300 の役割を解析している。

生殖工学研究支援 (中島竜之)

マウス胚および精子の凍結保存、凍結胚からの個体作出などの生殖工学技術を活用し、学内における遺伝子改変マウスの効率的な系統維持や保存、および輸送を支援している。

B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク
原著		
OI19001:	Ichise T, Yoshida N, Ichise H. CBP/p300 antagonises EGFR-Ras-Erk signalling and suppresses increased Ras-Erk signalling-induced tumour formation in mice. <i>J Pathol.</i> 249:39-51, 2019. doi: 10.1002/path.5279.	(A)
国内学会発表		
PD19001:	市瀬 広武. マウスを用いた内皮・上皮の形態形成機構の解析. 九州実験動物研究会 第9回若手勉強会、久留米大学医学部、2019年11月18日 (福岡県久留米市) (口頭発表)	
PD19002:	市瀬 広武. CBP/p300 はマウスにおいて Ras-Erk シグナリング亢進によって引き起こされる腫瘍形成を抑制する. 第 78 回 日本癌学会学術総会、国立京都国際会館、2019 年 9 月 28 日 (京都府京都市) (ポスター発表)	
PD19003:	市瀬 広武, 市瀬 多恵子. CBP/p300 はマウスにおいて表皮ケラチノサイトのがん化を抑制する. 第 66 回 日本実験動物学会総会、福岡国際会議場、2019 年 5 月 15-17 日 (福岡県福岡市) (ポスター発表)	
PD19004:	中島 竜之. 動物実験施設における生殖工学技術を用いた研究支援. 日本実験動物技術者協会関東支部 REG 部会 第 20 回特別講演会、慶應義塾大学医学部、2019 年 11 月 15 日 (東京都新宿区) (口頭発表)	
PD19005:	中島竜之. 台風襲来による気圧変化と給水ビンの漏水について. 第 53 回 日本実験動物技術者協会総会、松山市総合コミュニティセンター、2018 年 10 月 26 日 (愛媛県松山市) (ポスター発表)	

受入研究費による研究課題

1. 平成 31 年度日本学術振興会 科学研究費補助金による研究

研究代表者	研究種目	助成金額 (千円)	研究課題
細川 浩	基盤研究 (C)	440	耳鳴モデル動物の皮質可視化による聴覚野の皮質過剰補正の検証
宮里 実	基盤研究 (C)	650	加齢による過活動膀胱に対する新しい低出力体外衝撃波システムの確立
宮里 実 (代表者：琉球大学 大城琢磨)	基盤研究 (C)	250	加齢による排尿障害を克服、neuromodulation による血流増加と尿道機能
村山貞之	基盤研究 (C)	1,040	4D flow MRI による肺高血圧症の早期発見と治療効果判定法の開発
石神康生	基盤研究 (C)	2,210	MRI とテクスチャー解析を応用した腎線維化の低侵襲的定量評価法の開発
戸板孝文	基盤研究 (C)	1300	高精度放射線治療を用いた子宮頸癌最適治療スケジュールの開発
山城恒雄 (代表者：滋賀大学 永谷幸裕)	基盤研究 (C)	100	4次元呼吸ダイナミック CT を用いた間質性肺炎における局所呼吸運動・病態解析
石内 勝吾	基盤研究 (A)	13,650	放射線治療患者における海馬機能強化法の樹立
宮城 智央	基盤研究 (C)	1,560	手術のためのバーチャルリアリティ変形性物理シミュレーション・システムの開発
片桐 千秋	基盤研究 (C)	1,560	放射線照射による認知機能低下における高気圧酸素併用療法の神経保護作用機序の解明
西村 正彦	基盤研究 (C)	910	脳機能ネットワークの観点から行う Pusher 現象の病態解析と新規治療法の開発
中西 浩一	基盤研究 (C)	4,420	脂質メディエーターに着目した多発性嚢胞腎病態生理に基づく疾患特異的治療の開発
中西 浩一(佐藤 匡：和歌山県立医科大学)	基盤研究 (C)	263	Smad3 部位特異的リン酸化に着目した多発性嚢胞腎における病態解明と治療薬の開発
中西 浩一(島 友子：和歌山県立医科大学)	基盤研究 (C)	130	尿バイオマーカーによる小児紫斑病性腎炎新規診断法の開発
鈴木 幹男	基盤研究 (C)	1,430	ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌の診断及び予後に関与するバイオマーカーの解明
山下 懐	基盤研究 (C)	1,300	鼻副鼻腔内反性乳頭腫の診断、再発、悪性転化のバイオマーカー探索と機序の解明

池上 太郎	若手研究	1, 040	HPV による喉頭乳頭腫形成機構：増殖制御と免疫回避システムからのアプローチ
平川 仁	基盤研究 (C)	1, 300	DNA 修復酵素遺伝子多型解析による頭頸部癌治療の効果予測
喜友名 朝則	若手研究	780	脳機能画像を応用した経頭蓋直流刺激による音声障害・嚥下障害の治療
上原 貴行	基盤研究 (C)	1, 430	HPV 関連癌に対する新規樹状細胞ワクチン治療の有効性の検証
上里 迅	若手研究	1, 690	先天性頸部疾患におけるヒト乳頭腫ウイルス感染
近藤 俊輔	若手研究	910	頭頸部癌における癌幹細胞マーカーの同定
金城 秀俊	若手研究	1, 300	頭頸部領域のヒト乳頭腫ウイルス受容体の解析
喜瀬 乗基	若手研究 (B)	1, 040	脳機能画像を用いた顔面神経麻痺の中核制御機構の解明と新規リハビリテーション開発
又吉 宣	若手研究	1, 560	上咽頭癌におけるリゾフォスファチジン酸受容体 5 の発現解析
池上 太郎(代表者：長崎大学 及川大地)	基盤研究 (C)	494	ツバキ油の経口摂取は皮膚の脂質代謝に影響を与えるのか？
近藤 毅	基盤研究 (C)	1, 170	抑うつ性混合状態の定量的診断と生物学的背景の検討
三原 一雄	基盤研究 (C)	390	腫瘍壊死因子から見た難治性うつ病性障害の病態解明とその治療戦略について
城間 綾乃	若手研究	1, 040	安静時機能的 MRI との対応による認知症の包括的認知機能評価システムの構築
今村 美菜子	基盤研究 (C)	910	新たなゲノム創薬手法による新規 2 型糖尿病治療標的の同定
松波 雅俊 (代表者：国立遺伝学研究所 齋藤 成也)	新学術領域研究	2, 960	現代人ゲノム配列解析にもとづくヤポネシア人進化の解明
野口 洋文 (代表者：東京工業大学・小長谷明彦)	基盤研究 (A)	3, 640	分子ロボティクスによる糖尿病モデルマウス血糖制御法の研究
野口 洋文 (代表者：岡山大学・渡部昌実)	基盤研究 (A)	1, 300	細胞骨格ダイナミクスに基づく分子輸送制御システムの解明と革新的癌創薬への新展開
野口 洋文 (代表者：新潟大学・齋藤一誠)	基盤研究 (B)	195	乳歯歯髄細胞由来 iPS 細胞からのインスリン分泌 β 細胞の再生
野口 洋文 (代表者：鹿児島大学・稲田絵美)	基盤研究 (C)	65	遺伝子工学的手法による乳歯歯髄細胞からの体性幹細胞単離とその特性解析

野口 洋文 (代表者: 琉球大学・潮平知佳)	基盤研究 (C)	70	TASCL を用いた人工膵幹細胞からインスリン分泌細胞への分化誘導法の開発
野口 洋文 (代表者: 琉球大学・中島義基)	基盤研究 (C)	100	膵β細胞の分化誘導を促進する培養方法の開発
潮平 知佳	基盤研究 (C)	1, 430	TASCL を用いた人工膵幹細胞からインスリン分泌細胞への分化誘導法の開発
中島 義基	基盤研究 (C)	1, 300	膵β細胞の分化誘導を促進する培養方法の開発
高山 千利	基盤研究 (C)	1, 927	GABA 伝達シグナルを介した神経障害疼痛治療への挑戦
清水 千草	基盤研究 (C)	1, 683	脊髄における GABA の放出及びその抑制性応答と胎児期の運動機能発達との関連
小坂 祥範	若手研究	2, 000	脛骨神経損傷マウスを用いた神経障害性疼痛の慢性化メカニズムと改する運動療法の開発
木村亮介	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	4, 700	古代ゲノムで解明するバイカル地域人類集団の変遷
小金淵佳江 (代表者: 琉球大学・木村亮介)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	400	古代ゲノムで解明するバイカル地域人類集団の変遷
木村亮介	新学術領域研究(研究領域提案型)	4, 000	バイカル古人骨のゲノム解析可能性調査
藤本真悟	若手研究	2, 200	集団ゲノミクスによるメダカ野生集団に働く淘汰メカニズムの分析
澤藤りかい	若手研究	1, 000	歯石 DNA を用いた江戸時代の食物解析-武士・町人・農民の食生活
小金淵佳江	若手研究	1, 200	琉球諸島ヒト集団における全ゲノム配列解析による環境適応の検証
石田 肇 (代表者: 北海道大学・加藤博文)	基盤研究 (A)	1, 000	境界域での民族集団の形成: 考古学と人類遺伝学によるアイヌ民族形成過程の解明究
石田 肇 (代表者: 北海道大学・加藤博文)	基盤研究 (B) (海外学術調査)	100	先住民族考古遺産の管理・保管・所有権に関する国際比較調査
石田 肇 (代表者: 東京大学・西秋良宏)	新学術領域研究(研究領域提案型)	4, 500	アジアにおけるホモ・サピエンス定着プロセスの地理的編年的枠組み構築
石田 肇 (代表者: 琉球大学・)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	400	古代ゲノムで解明するバイカル地域人類集団の変遷

木村亮介)				
木村亮介 (代表者:東海大学・ 今西 規)	基盤研究(A)	400	顔形状を規定するゲノム変異の網羅的探索による ゲノム・モンタージュ技術の開発	
木村亮介 (代表者:国際沖縄 研究所・狩俣繁久)	基盤研究(S)	600	言語系統樹を用いた琉球語の比較・歴史言語学的 研究	
澤藤りかい (代表者:南山大学・ 渡部森哉)	基盤研究(B)	1,200	南米アンデスの初期帝国ワリの成立と地方支配に 関する研究	
澤藤りかい (代表者:海洋研究 開発機構・澤藤匠)	基盤研究(C)	300	古人骨のプロテオミクス・ホルモン分析による妊 娠マーカー検出法の開発	
澤藤りかい (代表者:聖マリア ンナ医科大学・長岡 友人)	基盤研究(C)	50	多面的新手法による中近世日本人のライフヒスト リーの復元:生物考古学の新展開を探る	
松下 正之	挑戦的研究(開拓)	7,800	人工ペプチドによる生体制御システムの開発	
高松 岳矢	若手研究	2,080	多発家系 iPS 細胞による双極性障害細胞モデルの 開発と原因変異の探索	
圓谷 智之	若手研究(B)	1,430	細胞膜透過ペプチドによる舌癌を標的とした新規 治療戦略の開発	
松下 正之 (代表者:福岡歯科大学 岡部幸司)	基盤研究(B)	260	チャネルキナーゼ TRPM7 による骨格形成制御機構 の解明	
筒井 正人	基盤研究(C)	1,560	呼吸器疾患における一酸化窒素合成酵素系の役割 の多様性の解明	
垣花学	基盤研究(B)	6,760	硫化水素ガス吸入療法による脊髄虚血後運動神経 保護効果のプロテオーム解析	
神里興太	基盤(C)	1,300	新規ウイルス投与方法による ALS 局所モデルと治療 法の探索:TDP43 断片化の病理	
渡邊洋平	若手	1,820	硫化水素による褥瘡治療効果の検討	
神里興太 (代表者:琉球大学 清水雄介)	基盤(C)	100	脂肪幹細胞由来神経細胞による胸腹部大動脈術後 虚血	
木村 隆	若手研究(B)	500	糖尿病ラットを用いた排尿障害メカニズムの解明	
芦刈 明日香	若手研究(B)	4030	「コラーゲン遺伝子多型に着目した骨盤臓器脱高 リスク発生群の選別化と早期リハビリ介入」2017 - 04 - 01 - 2020 - 03 - 31	
丸山修幸	特別研究員奨励費	2,100	多形腺腫内癌のマイクロ RNA に着目した唾液腺腫 瘍の高悪性度ならびに悪性化能の解明	

西原一秀	基盤研究 (C)	4, 290	成長因子・骨補填材を用いた唇顎口蓋裂患者の隠れ粒骨移植術の臨床的研究
仲宗根 敏幸	基盤研究 (C)	4, 420	抗癌剤耐性高分化型口腔癌に対する EphA4 を標的とした分子生学的メカニズムの解明
宮本昇	若手研究 (B)	4, 030	ナチュラルペプチドの網羅的解析による口腔がん幹細胞特異的再発予防ワクチンの開発
仲宗根 敏幸 (代表者: 群馬大学 喜名振一郎)	基盤研究 (C)	4, 810	抗癌剤曝露依存的に活性化される EphA4 を標的とした新規治療戦略の構築
武居 公子	基盤研究 (C)	700	有棘細胞癌の新規癌幹細胞マーカーの探索
海川 正人 (代表者: 琉球大学 武居公子)	基盤研究 (C)	100	有棘細胞癌の新規癌幹細胞マーカーの探索
海川 正人 (代表者: 琉球大学 新崎章)	基盤研究 (C)	300	口腔癌擦過細胞のマイクロ RNA 解析による後発頸部リンパ節転移予測マーカーの確立
山本 秀幸 (代表者: 琉球大学 仲嶺三代美)	基盤研究 (C)	100	ErbB4 受容体切断の統合失調症発症における役割の解明
仲嶺 三代美	基盤研究 (C)	1, 100	ErbB4 受容体切断の統合失調症発症における役割の解明
鳥原 英嗣	若手研究	1, 400	ダイヤモンド・ブラックファン貧血のリボソームタンパク質リン酸化による造血制御解析
鳥原 英嗣 (代表者: 琉球大学 仲嶺三代美)	基盤研究 (C)	100	ErbB4 受容体切断の統合失調症発症における役割の解明
加留部謙之輔	基盤研究 (C)	4, 290	HTLV-1 ウイルス遺伝子産物の組織内同定法の開発とその病理学的意義の解明
崎浜秀悟	若手研究 (B)	4, 290	沖縄県における成人 T 細胞白血病/リンパ腫のゲノム解析
加留部謙之輔 (代表者: 琉球大学 石神康生)	基盤研究 (C)	200	MRI とテクスチャー解析を応用した腎線維化の低侵襲的定量評価法の開発
中村 幸志	基盤研究 (B)	1, 237	血中低比重リポ蛋白の性質と生活習慣・代謝異常・動脈硬化に関する地域疫学研究
中村 幸志 (代表者: 北海道文教大学 佐々木幸子)	基盤研究 (C)	100	慢性腎臓病の予防対策として推奨される身体活動量の検討
中村 幸志 (代表者: 岡山大学 神田秀幸)	基盤研究 (C)	30	インターネット依存における頸性うつをターゲットとした身体的精神的影響の解明

池松夏紀 (代表者：福岡大学 久保真一)	基盤研究 (C)	215	尿毒素としての腸内細菌産生フェニルアセチルグルタミンの法医剖検診断の意義の解明
森島 聡子	新学術領域研究	3,900	造血細胞移植に関わる新たなアロ免疫認識機構の解明
森島 聡子	基盤研究 (C)	910	潜伏感染ウイルスが関与するリンパ系腫瘍の発症と進展における HLA の意義の解明
岡本 士毅	基盤研究 (C)	1,300	肥満後の急激な減量に伴う食嗜好性変容の脳内分子メカニズム
森近 一穂	若手研究	2,080	成人 T 細胞性白血病リンパ腫における STAT3 活性化とインターフェロン療法の関連性
山崎 聡	若手研究	400	若年ニコチン暴露がもたらす時を超えた食行動変化：報酬系を介した脳内分子メカニズム
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 森 島 聡子)	基盤研究 (C)	450	潜伏感染ウイルスが関与するリンパ系腫瘍の発症と進展における HLA の意義の解明
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 岡 本 士毅)	基盤研究 (C)	100	肥満後の急激な減量に伴う食嗜好性変容の脳内分子メカニズム
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 中 村 克徳)	基盤研究 (C)	200	バイオ医薬品の有効性・安全性に関わる因子の検討
大屋 祐輔	基盤研究 (C)	4140	尿中 Na/K の家庭での測定は高血圧や心不全における体液や血圧管理を改善するか？
山里 正演	基盤研究 (C)	1925	高血圧の中枢性機序における脳脊髄液中マクロファージの役割の検討
久田正昭	基盤研究 (C)	1827	小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 と主要なシグナル伝達経路の標的分子としての評価
高槻光寿 (長崎医療センター・相葉 佳洋)	基盤研究 (C)	65	原発性胆汁性胆管炎の肝不全進行におけるカテプシン Z の役割の解明
銘苺 桂子	基盤研究 (C)	4,680	ヒト卵子形成および胚発生における卵胞液中・血中脂肪酸の影響
山城 哲	基盤研究 (A) 海外	8,320	ベトナムにおける下痢症の研究
トーマ クラウディア	基盤研究 (B)	7,150	腎近位尿管上皮細胞を足場とするレプトスピラの感染機構の解明
岩下 華子 (代表者：宮崎大学 新 竜一郎)	国際共同研究強化 (B)	500	ネパールにおけるロタウイルス種間伝播機序とウイルス循環における成人の役割の解明
岸本 英博	基盤研究 (C)	1,100	赤血球型マラリア感染における記憶 B 細胞維持の場の可視化

村上 明一 (代表者：鹿児島大学 橋口周平)	基盤研究 (C)	50	ファージワクチンの免疫応答誘導メカニズムの解明と B 細胞移入療法への応用の試み
宮城 拓也	若手研究	1300	紫外線暴露による高プラスタノイド環境の皮膚で、HTLV1 感染細胞が腫瘍化する機序
山本 雄一	基盤研究 (C)	840	ヒト皮膚の部位特異性を決定する遺伝子クラスター解析による限局性皮膚症の病態解明
高橋 健造	基盤研究 (C)	1080	皮膚の内因性老化が促進する個体老化の実態と、炎症抑制介入による可逆性の探索
高橋健造 (代表者： 琉球大学 山本雄一)	基盤研究 (C)	200	ヒト皮膚の部位特異性を決定する遺伝子クラスター解析による限局性皮膚症の病態解明
内海大介	若手研究活動支援	1430	沖縄に多発する頭部血管肉腫の、多検体 RNA 発現解析による腫瘍特異蛋白の網羅的探索
林健太郎	若手研究	2470	沖縄に残るハンセン病既存検体を用いた遺伝子発現解析による各病型の発症機序の解明
山口さやか (代表 者：琉球大学 高橋 健造)	基盤研究 (C)	200	皮膚の内因性老化が促進する個体老化の実態と、炎症抑制介入による可逆性の探索
内海大介 (代表 者：琉球大学 高橋 健造)	基盤研究 (C)	150	皮膚の内因性老化が促進する個体老化の実態と、炎症抑制介入による可逆性の探索
山本雄一 (代表 者：筑波大学 加 藤大智)	基盤研究 (A) (海外学術調査)	200	リーシュマニア症およびシヤーガス病の感染・病態リスク評価系の構築
高橋 良明	基盤研究 (C)	2, 210	新規高度 Env 発現組換えワクシニアウイルスワクチンによる HTLV-1 感染制御
水口 真理子	基盤研究 (C)	1, 950	ATL における制御性 T 細胞の選択的な増殖機構：OX40L/OX40 に着目して
田中 勇悦 (代表者：琉球大学 水口真理子)	基盤研究 (C)	200	ATL における制御性 T 細胞の選択的な増殖機構：OX40L/OX40 に着目して
大野 真治	基盤研究 (C)	1, 430	宮古島の HHV8 にみられる遺伝子変異の意義
斉藤 美加	基盤研究 (C)	1, 430	沖縄のコウモリに関与する感染症生態学の高感度網羅的遺伝子探索による解析
今村 美菜子	基盤研究 (C)	910	新たなゲノム創薬手法による新規 2 型糖尿病治療標的の同定
中島 信久	若手研究	4, 100	がん患者の死前喘鳴に対する薬物療法の効果を推定するための全国レジストリ研究
金城 隆展	基盤研究 (C)	4, 290	医療組織倫理学の構築に向けて

(代表者：服部俊子 大

阪市立大学)

銘苺 桂子	基盤研究(C)	4,680	ヒト卵子形成および胚発生における卵胞液中・血中脂肪酸の影響
増田 昌人	基盤研究(C)	930	診療の質指標の評価結果のフィードバックで、大腸がん診療の質の格差を解消できるか？
中村 克徳	基盤研究(C)	1,950	バイオ医薬品の有効性・安全性に関わる因子の検討
池原由美 (国立保健科学院 上野悟)	基盤研究C	150	臨床試験の効率化に向けた中央モニタリング手法の開発
清水 雄介	基盤研究(C)	983	積層化脂肪組織由来幹細胞シート移植による陳旧性顔面神経麻痺治療法の開発
清水 雄介	基盤研究(C)	650	脂肪幹細胞由来神経細胞による胸腹部大動脈術後虚血性対麻痺に対する新規治療法の開発
高倉実 (代表者：琉球大学等々力英美)	基盤研究(B)	70	沖縄の児童・生徒における健康指標の改善を目指した食育介入：層別無作為化比較試験
高倉実 (代表者：文教大学 小林稔)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))	700	健康・学力格差の是正をねらった幼少期教育プログラム (沖縄・マオリ) モデルの開発
豊里 竹彦	基盤研究(C)	429	ソーシャルキャピタルを基盤とした看護師のワークライフバランス推進モデルの構築
豊里 竹彦 (代表者：琉球大学大嶺ふじ子)	基盤研究(C)	455	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価
照屋 典子	基盤研究(C)	1170	親子で学ぶがん予防教育プログラムの実践と評価
照屋 典子 (代表者 関西医科大学 安酸史子)	基盤研究(B)	75	発達障害傾向のある看護学生への現任教員まで含めた適応支援ガイドラインの作成
國吉緑	基盤研究(C)	785	介護施設の高齢者虐待行為及び不適切なケアに対する予防実践プログラムの開発
國吉緑 東恩納美樹	若手研究	1,300	パートナーシップ・ナーシング・システムと患者アウトカムの関連
大嶺 ふじ子	基盤研究(C)	1,300	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価
大嶺ふじ子 (代表者：琉球大学 玉城陽子)	基盤研究(C)	5	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	基盤研究(C)	800	離島で働く看護師の未病およびストレスコーピングに関する研究

遠藤由美子 (代表者:山形大学 山口咲奈枝)	基盤研究 (C)	20	父親の主體的な育児行動を促すバースプランを活用した看護介入プログラム
遠藤由美子 (代表者:琉球大学 大嶺ふじ子)	基盤研究 (C)	30	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価
遠藤由美子 (代表者:琉球大学 玉城陽子)	基盤研究 (C)	5	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
玉城 陽子	基盤研究 (C)	51	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
玉城陽子 (代表者:琉球大学 大嶺ふじ子)	基盤研究 (C)	30	妊娠期における心身の出産準備を支援するセルフケア・アセスメントツールの開発と評価
玉城陽子 (代表者:琉球大学 遠藤由美子)	基盤研究 (C)	60	離島で働く看護師の未病およびストレスコーピングに関する研究
野中 大輔	基盤研究 (C)	1, 800	途上国における石鹸を用いた手洗い行動普及のためのポジティブデビエンス・アプローチ
當山裕子	基盤研究 (C)	1030	沖縄県における母子保健推進員の組織化と駐在保健婦の機能
當山裕子(代表者: 活水女子大学 山口智美)	基盤研究 (C)	129	高齢期, 慢性・虚弱化, 終末期患者家族支援としての介護者 QOL の定量化に関する研究
當山紀子	基盤研究 (C)	1135	ラオス国少数民族の母子保健継続ケアの利用と関連する要因に関する介入研究
當山紀子(代表者: 帝京大学 高橋謙造)	基盤研究 (C)	205	日本の乳幼児死亡率等改善の歴史を活用した国際保健教材の開発に関する研究
外間知香子	若手研究 (B)	851	母子健康手帳交付に関わる保健師の効果的な引き継ぎ技術
高原 美鈴	若手研究 (B)	500	統合失調症患者を抱える家族の心的トラウマへの認知行動療法の効果検証
上原佳里奈	若手研究	1, 300	HPV 関連口腔がんにおけるポリ ADP リボースポリメラーゼの治療感受性に対する役割
金城貴夫 (代表者・仲宗根敏幸)	基盤研究 (C)	50	抗癌剤耐性高分化型口腔癌に対する EphA4 を標的とした分子生物学的メカニズムの解明
金城貴夫 (代表者・喜名振一郎)	基盤研究 (C)	50	抗癌剤曝露依存的に活性化される EphA4 を標的とした新規治療戦略の構築
平井 到	基盤研究 (B)	5, 330	コミュニティにおける薬剤耐性菌健康保菌の意義解明と薬剤耐性菌拡散封じ込めの試み

福島卓也	基盤研究(C)	1,300	アジア・太平洋地域の HTLV-1 分布調査および genotype 解析
福島卓也 (代表者: 沖縄大学 宮良恵美)	基盤研究(C)	100	機能的食品素材フコイダンの HTLV-1 感染抑制作用機構と腸管吸収
市瀬広武 (代表者: 琉球大学 市瀬多恵子)	基盤研究(C)	1200	CBP/p300 依存性 EGFR シグナリングを利用した皮膚恒常性維持制御法の開発

2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	研究事業名	助成金額 (千円)	研究課題
石神康生(代表者: 順天堂大学 隈丸 加奈子)	地域医療基盤開発推進 研究事業	750	診療ガイドラインにおける画像検査の推奨度の決定基準についての研究
伊良波裕子(代表 者: 順天堂大学 隈丸加奈子)	地域医療基盤開発推進 研究事業	750	診療ガイドラインにおける画像検査の推奨度の決定基準についての研究
中西 浩一(石倉健 司: 北里大学)	難治性疾患等対策研究 事業	600	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診察・研究体制の確立
鈴木 幹男(代表 者: 国立大学法人 信州大学 宇佐美真 一)	難治性疾患等政策研究 事業(難治性疾患政策研 究事業)	500	難治性聴覚障害に関する調査研究
石田 肇	厚生労働省 社会・援護 局	424	沖縄県内において収容された遺骨の鑑定
中村 幸志 (代表者: 金沢医科大学 松井真)	難治性疾患等政策研究 事業(難治性疾患政策研 究事業)	200	神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
崎間 洋邦		300	HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成
高槻 光寿(長崎 大学・江口 晋)	厚生労働行政推進調査 事業費	200	血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植に関する研究 (H30-エイズ-指定-003)
藤田次郎 (国立感染症研究所 大石 和徳)	振興・再興感染症及び予 防接種政策推進研究事 業	400	成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究
健山正男 (代表: 名古屋市立 大学 金子典代)	エイズ対策政策研究事 業	1,200	MSM に対する有効な HIV 検査提供とハイリスク層への介入方法の開発に関する研究
健山正男	エイズ対策政策研究事 業	800	MSM における予防啓発活動の評価手法の確立及び PDCA サイクル構築のための研究

(代表:大阪青山大
学 塩野徳史)

前城達次 肝炎等克服政策研究事業 500 肝炎ウイルス検査受検から受診, 治療に至る肝炎
(佐賀大学 江口有 業 対策の効果検証と拡充に関する研究
一郎)

中島 信久 厚生労働科学研究事業 実費請求 将来に亘って持続可能ながん情報提供と相談支援
(代表者: 国立がん研究 センター 高山智子) の体制の確立に関する研究

中島 信久 厚生労働科学研究事業 250 診療ガイドラインの今後の方向性についての研究
(代表者: 京都大学 中山健夫)

増田 昌人 がん対策推進総合研究 500 がん対策の進捗管理のための指標と測定の継続的
(代表者: 国立がん 事業 な発展に向けた研究
研究センター長 東 尚弘)

3. 日本医療研究開発機構 (AMED) による研究

研究代表者	研究事業名	助成金額 (千円)	研究課題
中西 浩一(代表者: 京都大学 松田文彦)	難治性疾患実用化研究 事業	2,000	ゲノム・転写物・代謝物を融合した統合オミックス解析による希少難治性疾患の病態解析
知念 安紹 (代表 者: 国立精神・神 経医療研究センタ ー・水澤英洋)	難治性疾患実用化研究 事業	5,200	未診断疾患イニシアチブ[Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD)]: 希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究
金城紀子(代表 者: 和歌山県立医 大 邊見弘明)	難治性疾患実用化研究 事業	1,500	中條-西村症候群様新規プロテアソーム関連自己炎症性症候群の病態解明
前田 士郎 (代表者: 東京大学 門 脇 孝)	ゲノム医療実現推進プ ラットフォーム事業	7,400	糖尿病発症・合併症・重症化の遺伝・環境因子の再現性検証と重症化・合併症予測モデルの検証
東 千夏 (琉球 大学 清水雄介)	再生医療の産業化に向 けた評価基盤技術開発 事業 (国内医療機関か らヒト(同種)体性幹 細胞原料の安定供給モ デル事業)	1,000	琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築
西原一秀 (代表者: 清水雄介)	日本医療研究開発機構 再 生医療の産業化に向けた評 価基盤技術開発事業	117,000	琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築

植田 真一郎	臨床研究・治験推進研究事業	27,000	糖尿病合併冠動脈疾患レジストリを基盤としたコルヒチン第3相検証的試験の実施と RCT On Registry に向けたレジストリデータの品質管理と標準化に関する研究
植田 真一郎 (代表者: 東京大学・小室一成)	ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 先端ゲノム研究開発	10,400	マルチオミックス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現
植田 真一郎 (代表者: 兵庫医科大学・森本剛)	研究公正高度化モデル開発支援事業	6,500	臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的研究倫理学習プログラムの開発
益崎 裕章	令和元年度 免疫アレルギー疾患 実用化研究事業	2,600	重症食物アレルギー患者への管理および治療の安全性向上に関する研究
森島 聡子	令和元年度 免疫アレルギー疾患 実用化研究事業	160	間葉系幹細胞を利用する新しいGVHD 予防法の開発と次世代シーケンサーによる遺伝子情報に基づく新しいドナー選択法の開発に関する研究
崎間 洋邦		780	HAM に対するステロイド第II b 相試験による代替エンドポイントの開発
青木陽一 (研究代表者: 昭和大学 松本光司)	思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後における子宮頸癌の HPV16/18 陽性割合の推移に関する疫学研究	200	思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後における子宮頸癌の HPV16/18 陽性割合の推移に関する疫学研究
青木陽一 (研究代表者: 北海道大学 渡利英道)	革新的がん医療実用化研究事業/領域5: 新たな標準治療を創るための研究/科学的根拠に基づくがんの支持療法/緩和療法の開発に関する研究	400	シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の嘔気・嘔吐に対する六君子湯の効果-プラセボ対照無作為化二重盲検比較検証試験
銘苺 桂子 (研究代表者: 琉球大学 清水雄介)	AMED 研究事業	3,000	臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方法の検討
山城 哲 (代表者: 長崎大学 森田公一)	ベトナムにおける感染症制御研究・開発プロジェクト	3,800	ベトナムにおける下痢症感染症研究
高橋健造 (代表者: 帝京大学 鈴木幸一)	医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業	6,500	西アフリカにおけるブルーリ潰瘍とその他の皮膚NTDs 対策のための統合的介入
高橋健造 (代表者: 日本皮膚科学会 天谷雅行)	臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業	2,600	皮膚疾患画像ナショナルデータベースの構築と AI 活用診療支援システムの開発

田中 勇悦	感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対 する革新的医薬品等開 発推進研究事業	13,000	HTLV-1 母子感染予防法の開発を目指した遺伝子組 換え型ヒト免疫グロブリン医薬開発と霊長類モデ ルを用いた評価
健山正男 (国立感染研究所 菊池 正)	感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究 事業	518	国内流行 HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向把 握に関する研究
前田 士郎 (代表者：東京大学 門 脇 孝)	ゲノム医療実現推進プ ラットフォーム事業	7,400	糖尿病発症・合併症・重症化の遺伝・環境因子の 再現性検証と重症化・合併症予測モデルの検証
銘苺 桂子 (研究代表者：琉 球大学 清水雄介)	AMED 研究事業	3,000	臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方 法の検討
古波蔵 健太郎 (代表者：順天堂大学・ 鈴木 祐介)	腎疾患実用化研究事業	325	国際展開をふまえた新規バイオマーカーを用いた スコア法による IgA 腎症早期発見・早期診断を介 した透析移行ゼロ化に向けた試み
池原由美 (代表： 琉球大学 植田真一 郎)	臨床研究・治験推進事 業	代表一括 計上	糖尿病合併冠動脈疾患レジストリを基盤としたコ ルヒチン第 3 相検証的試験の実施と RCT on Registry に向けたレジストリデータの品質管理と 標準化に関する研究
池原由美 (代表： 大阪市立大学大学 院 医学研究科 新谷歩)	臨床研究・治験推進事 業	代表一括 計上	医学アカデミアにおける安価かつ高性能な国政標 準 EDC システム” REDCap “の我が国の臨床研究・ 治験促進を目指した普及に関する多施設共同研究
植田真一郎・池原 由美 (代表：琉球 大学 清水雄介)	再生医療の産業化に向 けた評価基盤技術開発 事業	12,000	琉球大学を起点としたヒト (同種) 体性幹細胞原料 の安定供給システムの構築
植田真一郎・大城 絢子 (代表：兵庫 医科大学 森本 剛)	日本医療研究開発機構 研究公正・法務部 研究 公正高度化モデル開発 支援事業	5,000	臨床研究トレーニングに組み入れ可能な能動的研 究倫理学習プログラムの開発
清水 雄介	再生医療・遺伝子治療 の産業化に向けた基盤 技術開発事業 (国内医 療機関からのヒト (同 種) 体性幹細胞原料の 安定供給モデル事業)	23,100	琉球大学を起点としたヒト (同種) 体性幹細胞原料 の安定供給システムの構築
平井 到	医療分野国際科学技術 共同研究開発推進事業 戦略的国際共同研究プ	7,735	染色体性薬剤耐性遺伝子を保持する薬剤耐性菌の 分子疫学的解析

プログラム（ベトナム・
インドネシア）

福島卓也 (代表者：琉球大学 田中勇悦)	新興・再興感染症に対 する革新的医薬品等開 発推進研究事業	500	HTLV-1 母子感染予防法の開発を目指した遺伝子組 換え型ヒト免疫グロブリン医薬開発と霊長類モデ ルを用いた評価
福島卓也 (代表者：埼玉医科 大学国際医療セン ター 塚崎邦弘)	革新的がん医療実用化 研究事業	400	臨床試験と全国患者実態把握による indolent ATL に対する標準治療の開発研究

4. その他の公的機関からの研究費

研究代表者	助成事業者名	助成金額 (千円)	研究課題
宮里 実	令和元年先端医学研究 支援事業助	1,040	女性骨盤底機能障害疾患患者のレジストリー作成 および先端治療基盤創生
宮里 実	令和元年産学官金共同 研究スタートアップ支 援事業	500	生活習慣病早期自己診断を目指した家庭内排尿モ ニタリングシステムの開発
石内 勝吾	文科省機能強化経費/概 算要求特別経費	18,358	安静時脳活動に着目した脳・精神疾患への革新的 治療法の開発・病院再整備における脳・精神セン ターの形成を目指す・
石内 勝吾	令和元年度琉球大学先 端医学研究支援事業	1,700	革新的次世代型医療技術開発 -最先端リハビリテ ーションの診断および治療技術の創出-
中西 浩一	環境省	41,206	子どもの健康と環境に関する全国調査
前田 士郎	沖縄県先端医療技術実 用化促進事業委託業務	49,090	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究
潮平 知佳 (代表者：沖縄工業高等 専門学校・平良淳誠)	独立行政法人国立高等 専門学校機構 沖縄工 業高等専門学校	715	長命草(ボタンボウフウ)の Nrf2 活性及び波及す るスキンケア効果を活用した自然派薬用化粧品の 研究開発
石田 肇	琉球大学	28,078	機能強化経費(亜熱帯島嶼の時空間ゲノミクス - 環境・微生物・家畜・ヒトの相互作用から疾病の 内因と外因を探る-)
石田 肇	琉球大学	1,000	琉球大学平成 31 年度科研費等獲得インセンティ ブ経費(オホーツク文化人骨の系統・生活史・生 活誌解明-生物考古学とゲノム人類学の統合-)
石田 肇 (代表者：琉球大 学 前田士郎)	沖縄県	1,007	先端医療実用化推進事業(沖縄県の健康長寿復興 を目指した疾患ゲノム研究とゲノム研究人材育成 事業)
高松 岳矢	運営費交付金	1,700	高効率で簡便な iPS 細胞作成と神経分化誘導シス テムの構築:センダイウイルスベクターとステル

			ス型 RNA ウイルスベクターを用いた希少精神神経疾患の研究基盤整備
垣花学	沖縄県	5,000	生体内ガス分子硫化水素ガスの医療応用と研究
東千夏、神谷武志、松田英敏、比嘉浩太郎（佐賀大学 中山功一）	沖縄県	9,259	「先端医療産業開発拠点実用化事業」（バイオ 3D プリンターを用いたスポーツ損傷に対する再生医療技術開発等）
木村 隆	沖縄県医科学財団助成金	200	糖尿病における排尿障害メカニズムの解明と磁気刺激神経調整的新システムの確立
芦刈 明日香	琉球大学国際学会派遣費用補助	50	Are collagen type1A1, type3A1 and LOXL1/4 polymorphisms a risk factor for pelvic organ prolapse in Japanese women?
仲宗根敏幸	文部科学省 センター・オブ・イノベーション (COI)	37,000	沖縄県北部地区住民における健康調査およびこれに基づく疾患予兆法と予防法の開発（歯科部門）
久木田一朗	地域医療介護総合確保基金	13,158	救急から提案する地域包括医療
植田 真一郎	沖縄県	12,222	先端医療技術実用化促進事業委託業務（沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究）
益崎 裕章	沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業	5,000	アルコール依存を緩和する機能性食品の試作品開発に向けた学術基盤の構築
益崎 裕章	令和元年度健康課題解決型支援事業	10,000	沖縄県の小学生児童のスポット尿解析から定量評価される野菜・魚・大豆・塩分の摂取量を踏まえた学童期の食生活の実態解明および地域適合型の食育実践の試みと科学的な効果検証
岡本 士毅	令和元年度先端医学研究支援事業	1,700	「脳を鍛えて肥満を防ぐ」-嗜好性制御ニューロンの感受性を向上させ、過栄養摂取に気がつく脳を作る-
山城 哲	琉球大学(令和元年度先端医学研究支援事業)	1,040	微小通電介入によるインプラント上の細菌性バイオフィルムの産生抑制および除去促進効果の検討
村上 明一	琉球大学(令和元年度先端医学研究支援事業)	1,275	大規模 VHH 抗体ライブラリーを用いた多項目感染症迅速診断系の開発
宮城 拓也	宇流麻研究助成金	260	膠原病の皮疹形成における紫外線暴露と免疫チェックポイント分子の重要性；自己免疫獲得における紫外線の 2 面性について
田中 勇悦	先端医学研究支援事業経費	1,700	HTLV-1 母子感染予防の開発を目指した遺伝子組換え型ヒト免疫グロブリン医薬開発と霊長類モデルを用いた評価
藤田次郎	沖縄県	5600	感染症指定医療機関運営費用補助金

健山正男	沖縄県	900	沖縄県エイズ治療拠点病院研修委託事業
健山正男	沖縄県	4,590	沖縄県感染症診療ネットワーク事業
健山正男	エイズ予防財団	750	HIV 感染者等保健福祉相談事業
健山正男	エイズ予防財団	80	HIV 感染症エイズ患者の在宅・介護の環境整備事業
健山正男	国立病院機構九州医療センター	198	HIV 診療医師情報網支援事業
前城達次	沖縄県	12,538	肝疾患診療連携拠点病院事業
前城達次	国立国際医療研究センター	833	肝炎情報センター戦略的強化事業
前田 士郎	沖縄県先端医療技術実用化促進事業委託業務	49,090	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究
増田 昌人	沖縄県	9,000	地域統括相談支援センター事業
増田 昌人	沖縄県	9,000	がん患者等支援事業
古波蔵 健太郎	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	5000	沖縄科学技術イノベーション構築事業「慢性腎臓病重症化予防のための多職種連携ビジュアルツールの開発」
清水 雄介	沖縄県商工労働部ものづくり振興課	7,129	バイオ 3D プリンターを用いたスポーツ損傷に対する再生医療の技術開発等
中山 功一	地域の農林水産物食品の機能性発掘のための研究開発(農林水産省)	15,000	沖縄伝統野菜のヒト介入試験
名嘉地めぐみ (代表者:琉球大学等々力英美)	沖縄内科学学術研究振興会	200	Effect of Flash Glucose monitoring on Burden Feeling in People with Diabetes
具志堅美智子	大学COC事業	40	地域自治体の災害問題の解決に貢献する人材育成に向けた取組
米本 孝二	先端医学研究支援事業経費	1,700	琉球大学および沖縄県における生物統計分野としての取り組み
市瀬 広武 (代表者:琉球大学 稲福 征志)	琉球大学地域連携推進機構・沖縄銀行	500	産学官金共同研究スタートアップ支援事業『皮膚健康維持に資する奄美群島の新奇農産物「向春草 [®] 」の利用法の開発』

5. その他の民間機関からの研究費

研究代表者	助成事業者名	助成金額 (千円)	研究課題
宮里 実	令和元年第5回 ライフサイエンスプロジェクト助成	500	女性骨盤底機能障害疾患の橋渡し研究
村山貞之	キヤノンメディカルシステムズ株式会社	10,000	面検出器 CT 及び超高精細 CT を用いた動態画像/高分解画像の研究

村山貞之	株式会社ネット・メディカルセンター	330	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
山城恒雄	キヤノンメディカルシステムズ株式会社	3,000	胸膜癒着に対する呼吸ダイナミック CT による診断能の検討
山城恒雄	JSR 株式会社	200	臨床 CT・MRI データを活用した医療・医学用バーチャルリアリティ(VR)技術の臨床検証および活用領域の探索
牧野航	琉球大学後援財団 教育研究奨励事業	150	進行頭頸部癌における動注化学放射線療法
石内 勝吾	エーザイ株式会社	1,000	ヒト海馬の非侵襲的評価法の chemobrain 患者への応用
石内 勝吾	大塚製薬株式会社	1,000	加齢によるヒトの認知機能低下を効果的に回復させる治療法の探索
石内 勝吾	エーザイ株式会社	500	機能画像を用いた加齢によるヒトの認知機能低下に関する探索的研究
石内 勝吾	第一三共株式会社	500	ヒト海馬の非侵襲的評価法の chemobrain 患者への応用
石内 勝吾	中外製薬株式会社	500	事象関連電位に着目した chemobrain の解析
石内 勝吾	塩野義製薬株式会社	300	事象関連電位に着目した chemobrain の解析
石内 勝吾	帝人ファーマ株式会社	200	ヒト海馬歯状回の神経新生能の評価およびシナプス機能評価法の樹立
石内 勝吾	アステラス製薬株式会社	100	ヒト海馬歯状回の神経新生能の評価およびシナプス機能評価法の樹立
古泉英貴	大塚製薬株式会社研究助成	500	近赤外光眼底自発蛍光を応用したバキコロイド網膜色素上皮症の超早期検出
古泉英貴	バイエル薬品株式会社	500	前眼部 OCT を用いた強膜断層像と脈絡膜循環との関連の検討
古泉英貴	日本アルコン株式会社研究助成	600	強膜断層像に着目した Pachychoroid neovasculopathy の病態解析
古泉英貴	(有)ファーストメディカル	432	狭隅角眼への眼内レンズ挿入術前後の屈折
古泉英貴 (代表者：国立長寿医療研究センター 山中 行人)	国立長寿医療研究センター	200	視機能/加齢性疾患が高齢者の身体機能に与える影響および予防・治療法の開発に関する研究
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
野口 洋文 (代表者：富士フィルム株式会社・吉岡康弘)	富士フィルム株式会社	5,599	豚由来脾島の供給・製造法確立及び品質評価

高山 千利	オーピーバイオフアク トリー株式会社(共同研 究)	758	沖縄産微細藻類 OPMS30543 株の有用性評価 (平成 29 年度から継続)
高松 岳矢	武田薬品工業	7,000	強い原因変異をもつ家系 iPS 細胞を用いた双極性 障害疾患モデルの開発
稲福 斉	カタリスト琉球	2,200	消費者インサイトを探求した新規ヘルスクレーム (機能性表示食品) 開発体制の構築検証
安藤 美月	CSL Behring 株式会社	500	体外循環時間と止血・凝固因子について
垣花学	住友精化(株)	1,000	硫化物を含有する化合物の医療応用に関する研究
芦刈 明日香	第 52 回令和元年度大樹 生命厚生財団研究助成	1000	「IoT デジタルヘルスデバイスを用いた排尿モ ニタリングシステムと生活習慣病発症予測因子の 探索」
久木田一朗	日本製薬株式会社	100	一時級英書地中の恍惚圧迫時間比を低下させる要 因の検討
植田 真一郎	ブリストル・マイヤー ズ スクイブ株式会社	6,000	プライマリ・ケア領域での非弁膜症性心房細動患 者における多剤併用と潜在的不適切処方
山本 秀幸	サザンナイトラボラト 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
山本 秀幸	公益財団法人 琉球大学 後援財団	100	第 72 回日本薬理学会西南部会
吉見 直己	社団法人中部地区医師 会立成人病検診センタ ー	864	新たな病理診断技術の開発
加留部謙之輔	日本血液学会 2019 年度 研究助成	300	超高感度 in situ hybridization 法と real-time PCR 法を組み合わせた成人 T 細胞白血病/リンパ腫 の迅速診断法の開発
加留部謙之輔	鈴木謙三記念医科学応 用研究財団助成金	1,000	成人 T 細胞白血病/リンパ腫における浸潤臓器特異 的分子シグナル経路の同定
加留部謙之輔	新日本先進医療研究財 団研究助成	2,000	成人 T 細胞白血病/リンパ腫における浸潤臓器特異 的分子シグナル経路の同定
加留部謙之輔	武田科学振興財団医学 系研究助成	2,000	超高感度 RNA in situ hybridization を用いたヒ ト T 細胞白血病ウイルス転写因子の組織内局在の 解明と新規診断法としての活用
益崎 裕章	株式会社 実身美	5,239	玄米に特異的に含まれる有効成分、 γ -オリザノール を含む健康飲料の開発および同商品を用いた生 活習慣病予防効果・便秘改善効果・痩身効果の医学 的検証
益崎 裕章	(株)岡安商店	2,038	γ -オリザノールを含む鶏卵の脳機能に及ぼす機 能性に関する研究
山城 哲	株式会社ヤクルト本社	300	沖縄県の環境中に生息するコレラ菌の病原性に関 する研究
岸本 英博	RePHAGEN 株式会社	1,000	抗体提示フェージライブラリーから得られた抗体 の親和性増大法の開発に関する研究
田中 勇悦	第一三共(株)	3,240	HTLV-I 感染予防及び HTLV-I 産生細胞駆逐を可能 とするヒト化 HTLV-Igp46 抗体群の開発

田中 勇悦	第一三共(株)	8,800	動物モデルを用いた HTLV-1 抗原を発現する LNP-mRNA の薬理評価
田中 勇悦	トミーデジタルバイオロジィ(株)	500	HTLV-1 感染症におけるヒト免疫細胞における OX40 抗原の発現動態に関する研究
田中 勇悦 (代表者：琉球大学 福島卓也)	日本電機(株)	2,387	ペプチドワクチンを用いた成人 T 細胞白血病(ATL) 免疫治療法の開発
大野 真治	乳酸菌研究会	300	ウイルスの増殖に必要な宿主タンパク質の探索と解析
斉藤 美加	トヨタ財団 しらべる助成	1,000	がじゃん free の地域づくりー住民による蚊媒介性感染症対策の構築
西 由希子	公益信託 宇流麻学術研究助成基金	260	ナショナルデータベースを用いた糖尿病治療薬 SGLT2 阻害薬が成人 T 細胞性白血病リンパ腫の急性転化に与える影響に関する後ろ向きコホート研究
吉見 直己	社団法人中部地区医師会立成人病検診センター	864	新たな病理診断技術の開発
中村 克徳	奨学寄附金(鳥居薬品)	1,000	ポリファーマシー対策による医薬品の安全性の向上に関する研究
中村 克徳	奨学寄附金(大塚製薬)	2,000	薬物の動態および薬物間相互作用の研究
中村 克徳	奨学寄附金(大鵬薬品)	3,000	抗がん剤の安全な使用に関する研究
中村 克徳	奨学寄附金(塩野義製薬)	4,000	インフュージョンリアクション発症メカニズムおよびリスク因子の解明
中村 克徳	奨学寄附金(協和発酵キリン)	2,000	バイオ医薬品による副作用に関する研究
古波蔵 健太郎	帝人ファーマ株式会社	2075	高尿酸血症と高血圧を伴う慢性腎臓病患者を対象とした尿酸降下薬(尿酸産生抑制薬と排泄促進薬)の腎機能低下に対する影響の検討
清水 雄介	公益財団法人沖縄科学技術振興センター	20,581	先端医療技術実用化促進事業委託業務(幹細胞抽出培養シートの臨床応用に向けた研究開発)
清水 雄介	医療機器産業沖縄コンソーシアム	3,055	令和元年度沖縄型医療機器製造基盤創出事業委託業務
清水 雄介	一般社団法人トロピカルテクノプラス	30,555	平成31年度再生医療産業活性化推進事業
清水 雄介	JRCファーマ株式会社	1,000	歯髄組織由来葉系幹細胞の抽出培養技術および輸送技術の開発
清水 雄介	株式会社グランセル	432	脂肪組織由来幹細胞を用いた再生医療の産業化研究
屋良さとみ (代表者：長崎大学)	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	1症例あたり 100	早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ投与の有効性と安全性に関する解析

迎 寛)

豊里 竹彦	公益財団法人政策医療 振興財団	508	看護師に対する看取りケア教育プログラム開発の ための基礎研究
金城貴夫	臨床病態医学研究所	7,025	沖縄県の疾病構造の変遷に関する病理学的解析と 検討(1)
福島卓也	日本電気株式会社	2,000	ペプチドワクチンを用いた成人T細胞白血病(ATL) 免疫治療法の開発
福島卓也 (代表者：琉球大学 田中勇悦)	第一三共株式会社	2,500	HTLV-1 既感染者血液検体を用いた免疫応答評価に 関する臨床研究とHTLV-1に対する試作ワクチンの 非臨床薬理評価

研究成果による産業財産権

【出 願】

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
ヒトT細胞白血病ウイルス 1型 (HTLV-1) 関連疾患の 診断方法	福島卓也 田中勇悦 加留部謙之輔 益崎裕章 今泉直樹	琉球大学, 日本 電気株式会社	特願 2019-200986	2019/11/5	国内