琉球大学医学部研究概要

平成 21 年

Annual Report on Research Activity

by

Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

2009

琉球大学医学部

FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITY OF THE RYUKYUS

本書は，旧「琉球大学医学部紀要」（1990-1997）の名称を「琉球大学医学部研究概要」に変更して刊行したものである。

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

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

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

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

目　　次

医学科，附属病院

解剖学第一分野 …… 4
解剖学第二分野 …… 8
生理学第一分野 …… 11
生理学第二分野 …… 14
生化学分野 …… 16
熱帯寄生虫学分野 …… 18
衛生学・公衆衛生学分野…… 21
法医学分野 …… 25
免疫学分野 …… 27
医科遺伝学分野 …… 31
腫瘍病理学分野 …… 34
細胞病理学分野 …… 37
循環系総合内科学分野 …… 42
育成医学分野 …… 53
放射線医学分野 …… 56
臨床検査医学分野(附属病院検査部・輸血部を含む) ・ 69
薬理学分野 …… 73
機能制御外科学分野 …… 76
麻酔科学分野 …… 81
救急医学分野 …… 86
内分泌代謝内科学分野 …… 89
皮膚科学分野 …… 99
病態消化器外科学分野 …… 110
女性・生殖医学分野 …… 122
泌尿器科学分野 …… 140
精神病態医学分野 …… 151
脳神経外科学分野 …… 158
整形外科学分野 …… 161
視覚機能制御学分野 …… 171
耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野 …… 175
顎顔面口腔機能再建学分野 …… 182
病原生物学分野 …… 188
病原細菌学分野 …… 199
細胞生物学分野 …… 201
生命統御医科学分野 …… 203
分子病態感染症学分野 …… 205
薬物作用制御学分野 …… 221
手術部 …… 225
地域医療部 …… 227
高気圧治療部 …… 228
血液浄化療法部 …… 229
医療情報部 …… 236
周産母子センター…… 238
病理部 …… 245
光学医療診療部 …… 248
リハビリテーション部 …… 254
薬剤部 …… 255

実験実習機器センター …… 257

動物実験施設 …… 258

保健学科

基礎看護学分野 …… 259
疫学・保健情報学分野 …… 262
国際環境保健学分野 …… 264
成人看護学Ⅰ分野 …… 266
成人看護学Ⅱ分野 …… 271
老年看護学分野 …… 272
母性看護・助産学分野 …… 274
小児看護学分野 …… 279
母子・国際保健学分野 …… 281
地域看護学分野 …… 283
精神看護学分野 …… 286
臨床心理・学校保健学分野 …… 288
生体代謝学分野 …… 289
分子遺伝学分野 …… 294
形態病理学分野 …… 296
病原体検査学分野 …… 298
生理機能検査学分野 …… 300
血液免疫検査学分野 …… 301

受入研究費による研究課題

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究・ 304
2. 厚生労働省からの受託研究…… 307
3. その他の研究費
　3-1. 公的機関からの補助金…… 309
　3-2. 民間機関からの助成金…… 311

研究成果による産業財産権

出　願…… 314
取　得…… 314

解剖学第一分野

A. 研究課題の概要

１． 日本列島人類集団における頭蓋形態の変異 （石田肇）

縄文時代人骨頭蓋の地域的変異を R-matrix 法を用いて検討した。北海道の縄文時代人骨がもっとも変異が大きく、西に行くに従い、変異は小さくなる。このことは、北から徐々に南下、西へ移動したことを示唆する。世界的規模で、同時代の人骨を比較すると、縄文時代人骨は北東アジアのグループに入る。

男女の頭蓋計測値を用いた R-matrix 法の分析は、先史時代から現代にわたる日本列島の住民の頭蓋形態の多様性を明らかにした。それは、縄文時代人骨が旧石器時代人的特徴を有していること、また、渡来系とされる弥生時代人骨は変異が小さく、創始者効果が考えられるが、現代本土日本人骨形態の形成に大きな寄与が認められること、オホーツク文化人骨はアイヌ人骨形態の形成にある程度関与していること、琉球人骨も現代本土日本人骨とは、形態的に差が見られることなどが、複雑に絡み合っているものと思われる。

２． 北海道における古代、中世を中心とする人々の人類史と生活誌 （石田 肇）

オホーツク文化人がもつハプログループを明らかにし、その頻度分布を既報の現代アジア集団と比較した。その結果、オホーツク文化人において、ハプログループ Y が高頻度であることが明らかになった。ウリチ、ニヴフ、ネギダールなどの現在アムール河下流域に居住する集団も高頻度にハプログループ Y をもっている。さらに、ハプログループの頻度から集団間の遺伝的分化係数(Fst)を算出し、多次元尺度構成法により、集団間の系統関係を解析した。結果、オホーツク文化人がやはりアムール河下流域集団のウリチ、ネギダールそして北海道のアイヌに近縁であることを示した。アイヌにおけるハプログループ Y 頻度は 19.6%と報告されているが、北海道縄文人においてはハプログループ Y が検出されていないことから、現代のアイヌにみられるハプロタイプ Y は、オホーツク文化人から縄文以降のアイヌの祖先へ遺伝子流動を通してもたらされたことを示唆する。

オホーツク文化人に加え、北海道縄文人および続縄文人について、APLP 法により耳垢遺伝子の遺伝子型を検出し、対立遺伝子頻度を算出した。その結果、オホーツク文化人の乾型遺伝子 A の頻度は 83.9%であった。分析に成功した北海道の縄文人と続縄文人を合算すると、その乾型遺伝子 A の頻度は 52.6%となった。これらのデータを既報の現代アジア集団データと比較したところ、オホーツク文化人の乾型遺伝子 A の頻度は、北海道縄文人/続縄文人に比べて有意に高く、大陸系の特徴を示した。さらに、アイヌの乾型遺伝子 A の頻度(75.9%)は、北海道縄文人/続縄文人とオホーツク文化人の中間の値を示した。この結果は、前述した mtDNA 分析から導かれた遺伝子の流れと同様に、北海道における縄文系からアイヌへの変遷においてオホーツク文化人が深く関与したことを支持している。

オホーツク文化人骨は、歯の計測値および非計測形質のいずれにおいても、オホーツク海沿岸の集団と近いことが明らかになった。特に非計測形質では、アムール川流域集団との強い類似性がみとめられた。一方、オホーツク文化人は、計測データでは、縄文時代人や北海道アイヌとの類似性が示された。両者に相当な遺伝的交流があったようにみえるが、非計測データではさほどの類似性はなく、やはり縄文、アイヌは東南アジア集団と強い類似性を示した。この形質による類縁関係の不一致の解釈は、今後の課題として残された。

現在、四肢骨の形態を調査しているが、下肢の骨で、大腿骨が脛骨に比べて、比較的長く、縄文時代人骨やアイヌの人々とずいぶんと違う。同じ緯度の人々と比べても、かなり大腿骨が長く、より極北の住民の値に近い。これも、オホーツク文化の人々が北に起源をもつことの傍証になると思われる。また、今回の調査で、男性の推定身長は、164 cm前後と高いことが分かり、先史時代としては、際立っている。

３．琉球列島の人々の系統と生活誌の多様性 （石田肇）

久米島近世の成人距骨を用い、距骨蹲踞面形状を分類した。結果、脛骨外側蹲踞面の出現頻度も男性が女性に比べて高く、脛骨外側蹲踞面が存在する時は、距骨に外側滑車面前方延長型を伴うことが多い。距骨および脛骨蹲踞面出現頻度から、久米島近世人骨では男性の方が女性よりも蹲踞姿勢を習慣的にとっていると考えられた。距骨蹲踞面形成を運動学的に解釈すると、内側蹲踞面は足関節が伸展（以下、背屈）することにより、距骨内側部と脛骨下端部に靭帯や関節包などの軟部組織がはさまれて形成される。足関節がさらに背屈すると、距骨外側滑車面前方部と脛骨下端前縁部外側が衝突し、距骨の外側蹲踞面が形成されると思われる。本土の縄文時代、江戸時代および近代人骨よりも、距骨蹲踞面と脛骨外側蹲踞面の出現頻度が低いことから、久米島近世人骨においては習慣的な蹲踞姿勢が少なかった可能性を示した。

４．歯形態と遺伝子 （石田 肇・木村亮介）

東京および先島諸島（宮古島および石垣島）における 202 人を対象に、シャベル型切歯を中心とした歯形態と EDAR 遺伝子型との関連を調べた。個体の 1540C アリルの保有数(TT: 0, TC: 1, CC: 2)は、シャベル型(Spearman's rho: 0.42、P: 7.7×10-10）およびダブルシャベル型（0.39、1.2×10-8）のグレードと非常に強く相関していることが観察された。また、T1540C は、 UI1 の近遠心径、PC1 および PC2 とも有意に相関していた。歯の正常

形質に関連する遺伝子多型が報告されるのは初めてである。これまで歯人類学の分野において集団マーカーとして注目されてきたシャベル型切歯の遺伝因子を明らかにした。毛髪の太さとシャベル型切歯の相関は、これまで誰も報告していない。共通遺伝因子を同定したことで、両者が相関していることを間接的に示している。これまでアジア人特有の太い毛髪やシャベル型切歯は、北東アジアにおける適応と考えられてきた。しかしながら、今回の結果から、自然選択はどちらか一方の形質に働いた可能性が示された。あるいは、まだ調べられていないEDAR が関連する第三の形質に対して自然選択が働いた可能性もある。

５．受精と卵成熟に関する研究（泉水 奏 ）

ホヤでは輸卵管の卵,輸精管中の精子を海水により希釈すると受精が起こる。しかし海水への希釈なしには受精は起こらず，pH の低い輸卵管，輸精管中から pH の高い海水中に放出されることが受精に必要であることを明らかにしてきた。そして，この細胞外 pH の上昇に伴い卵細胞内 pH が上昇し，その結果，卵は受精可能となることが明らかとなった。

６．個体発生過程における歯牙と下顎骨の形態学的関連性（深瀬均）

本研究ではCT 機器を使用し､下顎骨とその内部で形成される歯牙との形態学的な関連性を評価した。具体的には、以下の３つの比較研究を行った。第一に、先史時代人である縄文人と現代日本人の集団間比較を行った。結果として集団間に歯胚のサイズの成長速度や歯胚同士の配置パターンに集団差が示され、成人での下顎骨前方部の高さの集団差には歯牙形成パターンの違いが含まれることが示唆された。

第二に、犬歯サイズの性差が極端なマントヒヒを用いて下顎骨の雌雄間比較を行った。結果として、オスの犬歯はメスの犬歯に比べ長い期間下顎骨に留まりながらサイズを増大させることが示された。これがオスの下顎骨体前方部サイズの更なる拡大をもたらし、成体でみられる下顎体プロポーションの雌雄差の主要因となっていた。

第三に、ヒト、チンパンジー、ニホンザル、そしてマントヒヒを用いて種間比較を行った。結果として、従来力学適応の産物として考えられてきた下顎骨結合部の構造は歯牙形成とともに成長することが示され、力学的要求というよりむしろ、歯牙形成による空間的要求によって生み出される構造であることが示唆された。このように、本研究の結果は下顎骨形態の解釈において、内部で起こる歯牙形成過程を把握することの重要性、および下顎骨の空間的機能性の重要性を再認識させるものであった。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Hanihara T, Ishida H. Regional differences in craniofacial diversity and population history of Jomon Japan. Am J Phys Anthropol, 139:311-322, 2009. (A)

OI09002: Sato T, Amano T, Ono H, Ishida H, Kodera H, Matsumura H, Yoneda M, Masuda R. Allele frequencies of the *ABCC11* for earwax phenotypes among ancient populations on the Hokkaido Island, Japan. J Hum Genet, 54:409-413, 2009. (B)

OI09003: Kimura R, Yamaguchi T, Takeda M, Kondo O, Toma T, Haneji K, Hanihara T, Matsukusa H, Kawamura S, Maki K, Osawa M, Ishida H, Oota H. A common variation in *EDAR* is a genetic determinant of shovel-shaped incisors. Am J Hum Genets, 83: 528-535, 2009. (A)

OD09001: Fukase H. Relationships between canine dimorphism and mandibular morphology in hamadryas baboons. Anthropol Sci,117:183,2009. (B)

OD09002: Matsumura H, Ishida H, Amano T, Ono H, Yoneda M. Biological affinities of Okhotsk-culture people with East Siberians and Arctic people based on dental characteristics. Anthropol Sci, 117:121-132, 2009. (B)

OD09003: Ishida H, Hanihara T, Kondo O, Fukumine T. Craniometric divergence history of the Japanese populations. Anthropol Sci, 117: 147-156. 2009. (B)

OD09004: Sato T, Amano T, Ono H, Ishida H, Kodera H, Matsumura H, Yoneda M, Masuda R. Mitochondrial DNA haplogrouping of the Okhotsk people due to ancient DNA analysis: an intermediate of gene (B)

flow from the continental-Sakhalin people to the Ainu. Anthropol Sci, 117: 171-180.

OD09005: 蔵元秀一，譜久嶺忠彦，久高正臣、西銘章、石田肇　沖縄県久米島近世人骨の距骨蹲踞面形状と脛骨蹲踞面形状の関係. Anthropol Sci (Japanese series), 117:55-63, 2009. (B)

国際学会発表

PI09001: Ishida H. Bioarchaeology of people of the Okhotsk Culture. International Workshop 2009, Sapporo 'Hunter-Gatherer Archaeology of the Northern Pacific Rim' Hokkaido University, Sapporo, January 10-11, 2009.

PI09002: Ishida H, Hanihara T, Kondo O. Craniometric divergence of Japanese inhabitants due to gene flows from Prehistoric Northeast Asians. 78th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists, Chicago, IL, April 2 to 5, 2009.
(Am J Phys Anthropol Suppl 48: 155-156: 2009)

PI09003: Hanihara T, Ishida H. Geographic structure of craniofacial variation in modern human populations: an R-matrix approach. 78th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists, Chicago, IL, April 2 to 5, 2009.
(Am J Phys Anthropol Suppl 48: 144-145: 2009)

PI09004: Wakebe T, Saiki K, Okamoto K, Yoneda M, Ishida H. Victims of the Shimabara Rebellion in 1638 excavated from the Hara Castle site, Japan. 78th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists, Chicago, IL, April 2 to 5, 2009.
(Am J Phys Anthropol Suppl 48: 264-265: 2009.)

国内学会発表

PD09001: 石田　肇. 沖縄・日本列島の最初の植民者は誰. 基盤研究Ｓ公開シンポジウム「沖縄にネアンデルタールは来たか」沖縄県立博物館,　那覇、2009 年 4 月 11 日.

PD09002: 石田　肇. 形態の人類学―骨と歯からー. The 1306th Biological Symposium. 国立遺伝学研究所, 三島、2009 年 5 月 28 日.

PD09003: Katagiri C, Oshiro A, Tengan M, Tokumine R, Doi N, Takenaka M. Reconstruction of lifestyle in prehistoric people of the Okinawa Island: Views from traces on dental remains. Anthropol Sci, 117:189, 2009.

PD09004: Kimura R, Yamaguchi T, Maki k, Takeda M, Kondo O, Hanihara T, Osawa M, Ishida H, Kawamura S, Oota H. Genetics of dental morphology:Shovel-shaped incisors and *EDAR*. Anthropol Sci, 117:190, 2009.

PD09005: Koganebuchi K, Matsukusa H, Nakagome S, Ishida H, Hanihara T, Soejima H, Fujimoto K, Kawamura S, Oota H. A comparative analysis in *ADH1B* and *ADLH2* between the Ryukyu islanders and the northern Kyushu population. Anthropol Sci, 117:191, 2009.

PD09006: Kudaka M, Ishida H, Kuramoto S, Shimoda Y, Sunagawa M, Fukumine T, Hanihara T, Yoneda M, Saso A, Amano T, Ono H. Limb Bone Characteristics of Okhotsk culture in Hokkaido and Sakhalin. Anthropol Sci, 117:193, 2009.

PD09007: Kudaka M, Kuramoto S, Shimoda S, Sunagawa M, Kinjo M, Shindo M, Fukumine T, Ishida H. Morphology of talar articular facet of calcaneus and its relation with motion of subtalar joint. Anthropol

Sci,117:193,2009.

PD09008: Sato T, Kazuta H, Ono H, Amano T, Ishida H, Kodera H, Matsumura H, Yoneda M, Masuda R. Allele frequencies of the ABO blood group gene among ancient populations in Hokkaido. Anthropol Sci,117:205,2009.

PD09009: Shigematsu M, Kaburagi M, Kawakubo Y, Ishida H, Goto M, Hanihara T. Application of non-contact, three-dimensional,handheld shape measuring system to physical anthropological research. Anthropol Sci,117:206,2009.

PD09010: Shimoda Y, Sunagawa M, Hirata K, Nagaoka T, Hanihara T, Yoneda M, Amano T, Ono H, Ishida H. Degenerative joint diseases of the spines in Okhotsk culture people and medieval Kamakura people. Anthropol Sci,117:206,2009.

PD09011: Sunagawa M, Shimoda Y, Hirata K, Nagaoka T, Hanihara T, Yoneda M, Amano T, Ono H, Ishida H. Appendicular osteoarthritis of Okhotsk cultural people from Hokkaido and Medieval people from Kamakura. Anthropol Sci,117:208,2009.

PD09012: Tokumine R, Katagiri C, Kobashigawa T, Oshiro A, Tengan M, Doi N. Reconstruction of lifestyle in prehistoric people of the Okinawa Islands: Views from traces on skeletal remains. Anthropol Sci,117:211,2009.

PD09013: Sensui N, Itoh Y, Ishida H.Increase in extracellular pH capacitates oocyte fertility in the ascidian, Phallusia nigra.The 5th International Tunicate Meeting Okinawa Industrial Supporting Center in Naha-city, Okinawa, Japan 2009.6.21-25

PD09014: 泉水 奏. カタユウレイボヤの受精における細胞外 pH の役割.日本動物学会第 80 回大会 静岡グランシップ 2009 年 9 月 17 日～20 日

PD09015: 伊藤 義則、泉水 奏、石田 肇.ホヤ卵受精能獲得に伴う卵内 pH の上昇. 日本動物学会第 80 回大会 静岡グランシップ 2009 年 9 月 17 日～20 日

PD09016: 石田 肇 日本列島人類集団における系統と生活誌の多様性. 第 20 回日本緑内障学会特別講演 2009 年 11 月 15 日

解剖学第二分野

A. 研究課題の概要

1. GABA シグナルの発達変化（高山千利、小坂祥範、金武秀道）

GABA は成熟動物においては抑制性神経伝達物質として興奮性伝達を制御する働きがあるが、発達期には逆に興奮性に作用し、神経系の発生・発達に関与すると考えられている。脳の様々な領域での GABA シグナルの発達変化を解析することにより、GABA という機能分子を通して神経系の発生機構を解明したいと考えている。

大脳皮質の解析では、GABA ニューロンは出生以前に出現し、興奮性のニューロンの分化が終了し、GABA シナプスが十分に形成されるまでの間、GABA は興奮性に作用することを明らかにした。さらに、脳の可塑性終了と GABA 機能の興奮性から抑制性へのスイッチングが時期的・空間的に一致していることが明らかになり、今後大脳皮質の可塑性と GABA の興奮性との関係をより詳細に検討する予定である。なお、この研究は Neuroscience Research に受理された。（高山）

感覚入力と可塑的変化のモデルとしてよく用いられる脳幹三叉神経核を材料として、三叉神経核の形成と、GABA シグナル関連分子の発現・局在の発達変化を解析した。その結果、GABA ニューロン出現は胎児の１３日頃から出現し、１日程度興奮性に作用する事から、GABA の神経核の形成、バレル様構築の形成への関与が示唆された。この研究は、修士論文としてまとめ、引き続き英文雑誌投稿に向けてデータを補強している。（金武、高山）

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

2. 神経系の変性・再生過程における GABA シグナルの変化（立津政晴、高山千利）

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

3. 中枢神経系の発生分化に関する未知分子の探索（栗原一茂、高山千利）

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

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

4. 受精しない異形精子の機能に関する研究（大倉信彦）

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

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

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

5. レプトスピラのマクロファージへの感染機構（大倉信彦）

細菌学講座のトーマ・クラウディア博士らと共同で、レプトスピラがマクロファージに感染した後の詳細な形態変化を透過型電子顕微鏡を使って調べている。

6. 家禽精子の成熟変化（大倉信彦）
　農学部畜産学科仲田研究室と共同研究で、家禽の精子が、輸精管や雌性生殖道を通過する間に、成熟変化（運動性や受精能獲得）をどの様に引き起こすかを調べている。

B. 研究業績

原　　著

OD09001: T. Nakada, R. Nagai, N. Okura, S. Uechi, H. Tatemoto, T. Obi and H. Kawamoto: Effects of the induced crytorchidism on rat testicular histology. The science bulletin of the faculty agriculture. University of the Ryukyus., 56: 43-47, 2009. (B)

国際学会発表

PI09001: Muslah Uddin Ahammad, C. Nishino, H. Tatemoto, N. Okura, Y. Kawamoto and T. Nakada: Evidence for maturational Changes of Rooster Spermatozoa in Acrosome Function and Penetration during Their Transit through the Vas Deferens. 2nd Mediterranean Summit of WPSA (World Poultry Science Association), Turkey, 2009/10/4-7

国内学会発表

PD09001: Akihito Okabe, Chitoshi Takayama: Ontogeny of CI homeostasis in mouse hypoglossal nucleus 11th Oxford Conference: 奈良県 奈良新公会堂 2009/7/23-26

PD09002: 丸谷圭, 高山千利: 発達期小脳の GABA 放出制御因子: 第 32 回日本神経科学大会　愛知県 名古屋国際会議場 2009/9/16-18

PD09003: 森島寿貴, 高山千利: GABA が小脳皮質形成期の外顆粒細胞層で一時的にﾊﾞｰｸﾞﾏﾝｸﾞﾘｱから放出され顆粒細胞前駆体の増殖に関与している: 第 32 回日本神経科学大会 愛知県 名古屋国際会議場 2009/9/16-18

PD09004: 立津政晴, 高山千利: 舌下神経の変性・再生時における GABA シグナルの変化: 第 32 回日本神経科学大会　愛知県 名古屋国際会議場 2009/9/16-18

PD09005: 小坂祥範, 高山千利: マウス頚髄における GABA シグナルの発達変化: 第 32 回日本神経科学大会　愛知県 名古屋国際会議場 2009/9/16/-18

PD09006: アハマド　ムスラ　ウッデン, 西野智玲, 建本秀樹, 大倉信彦, 川本康博, 仲田正: ニワトリ精子の雄性生殖道通過中における運動性,先体機能および卵膜通過能に対する成熟変化: 日本家禽学会 2009 年度秋季大会 琉球大学 2009/9/26-27

PD09007: Claudia Toma, Yukiko Koizumi, Nobuhiko Okura, Noboru Nakasone, Naomi Higa, Yasunori Ogura, Chitoshi Takayama, Toshihiko Suzuki: Mechanism of macrophage infection by Leptospira interrogans.:The 1st Conference on Intracellular Logistics, Okinawa, 2009/11/9-12

PD09008: 小坂祥範, 高山千利: マウス胎児頚髄における GABA シグナルの発達変化: 日本解剖学会第 65 回九州支部学術集会 琉球大学医学部　2009/11/7

PD09009: 金武秀道, 高山千利: 三叉神経核における、GABA シグナルの発達変化: 日本解剖学会第 65 回九州支部学術集会　琉球大学医学部 2009/11/7

PD09010: 立津政晴, 高山千利: 神経軸索の変性、再生と舌下神経核における GABA シグナルの関係: 日本解剖

学会第 65 回九州支部学術集会　琉球大学医学部 2009/11/7

その他の刊行物

MI09001: Muslah Uddin Ahammad, C. Nishio, H. Tatemoto, N. Okura, Y. Kawamoto and T. Nakada: Maturational changes of fowl spermatozoa in motility, acrosome function and penetration during their transit through the male reproductive tract.: 2nd Mediteranean Summit of World Poultry Science in Turkey: 289-294, 2009

生理学第一分野

A. 研究課題の概要

1. 人工ペプチドを用いた疾患治療戦略(松下)

先進医療としての標的治療は，抗体医薬，ウイルスを用いた遺伝子治療，低分子化合物，および RNA 干渉薬(siRNA)の開発によって目覚ましい展開を示しつつあります。これらは，従来医学の欠点を補う，より副作用の少ない有望な先進医薬であることから今後の発展が一層期待されています。しかし，標的治療研究においては最大の難関として，目的とする細胞にのみ必要な効果を及ぼす，という“選択的な細胞標的システムの構築”が依然世界的に大きな課題として取り残されています。私たちは,これまで 11 個のアルギニンからなるペプチドに機能性ペプチドやタンパク質を融合することにより，目的の分子を直接細胞内に導入し，細胞内情報伝達を制御する方法の開発を行ってきました(*J. Neurosci 21: 6000-6007, 2001; Nature Medicine 10: 305-309, 2004, Patent No: US7,659,249B2*)。また，細胞内へ侵入するペプチドを利用した siRNA のデリバリー法の開発にも成功しています(特願 2009-112853)。現在，私たちが長年に渡り研究開発を行ってきた細胞侵入ペプチドを応用することにより開発に成功した癌細胞選択的侵入ペプチド技術(特願 2010-088186)を展開することによって，我が国発信の先進医療技術に貢献することを目的として研究を行っています。

2. 低酸素応答機構の解明(松下)

多細胞生物は，酸素を利用したエネルギー変換と，その結果生じる酸化ストレスの均衡状態により生命を維持しています。そのため，酸素濃度の変化や，酸素適応不全は，生物に重篤な障害を引き起こします。多細胞生物の低酸素応答機構については，国内外で研究がなされ詳細なの分子機構が提唱されています。鍵となる酸素センサー分子は PHD で，この分子が酸素濃度依存的に HIF1α を水酸化することにより，低酸素に適応するよう血管新生因子などの多彩な分子の転写を調節しています。私たちは，世界最大の「Drosophila Transgenic RNAi Library」を用い，低酸素におけるハエ個体の生死を指標としたスクリーニングを開始し，ハエ全遺伝子の 50%についてスクリーニングを行いました。その結果，低酸素環境下でも生存する系統を発見しています。これらの遺伝子の中には，酸素応答の中心的役割を担う転写因子 HIF1α を制御する酵素や HIF1α シグナルとは独立して機能し，低酸素応答を制御する遺伝子が含まれています。これらの遺伝子の機能解析を変異ハエで行い，その結果より得られた知見をもとに遺伝子改変マウスを作成し，新たな低酸素応答シグナルの発見や虚血性疾患などの治療標的分子を明らかにする事を目標として研究を行っています。

3. ハブトビンによる血小板粘着･凝集抑制機序の解明(中村)

1986 年に，Kosugi らによって発見されたハブトビン(ハブ毒由来トロンビン様酵素)は，家兎フィブリノーゲンをフィブリン様物質へ変換する，Type-A トロンビン様酵素である(Thromb Haemost 55:24-30, 1986)。近年，ある種の蛇毒由来の酵素が,検査試薬･治療薬に開発されており，さらに，血小板粘着･凝集を抑制する disintegrin としても注目されている。これまでの我々の実験結果から，家兎洗浄血小板は，ハブトビンにより粘着･凝集を惹起されない。しかし，血小板の Collagen 凝集をハブトビンが抑制した。本研究は，ハブトビンによる Collagen 凝集の抑制機序を解明するために,その第一段階として，Collagen による家兎血小板内蛋白のチロシンリン酸化をハブトビンが抑制する機構の追究を試み，第二段階として，FAK のチロシンリン酸化を抑制する部位の特定を試みた。これらの実験から，ハブトビンによって抑制されている血小板内シグナル伝達を追究できると考えた。その結果，血小板内蛋白のうち，細胞の粘着に関与する FAK のチロシンリン酸化をハブトビンが抑制するのが示唆された。その抑制は,ハブトビンの濃度依存性であり，また，Collagen 刺激後の凝集初期に強く見られた。文献的に知られている FAK のチロシンリン酸化を引きおこす，$_{397}$Tyr-，$_{407}$Tyr-，$_{576}$Tyr-，$_{577}$Tyr-，$_{861}$Tyr-の 5 箇所を認識する抗体を用いた Western Blotting 法を試みた。ハブトビンは FAK$_{397}$Tyr-のリン酸化を抑制した。FAK$_{397}$Tyr-のリン酸化抑制は,細胞内の PI3K へのシグナル伝達に関与していることから，PI3K がハブトビンにより抑制され，細胞内骨格の形態変化が困難になり，その結果が，ハブトビンによる Collagen 凝集抑制の機序の 1 つであると推測される。現在，これらの研究成果から，ハブトビンの disintegrin としての医学応用の可能性を模索している。今後，in vivo 実験に反映する目的で，培養内皮細胞への血小板の粘着がハブトビン添加により抑制されるか否かをレーザー共焦点顕微鏡により観察する。

4. 組換えハブトビン蛋白変異体の抗血栓活性の追究(砂川･中村)

我々はこれまでに脱線維素作用，抗血小板作用，血管内皮細胞線溶活性化作用物質の放出作用を有するハブトビンの cDNA をクローニングし,組換えハブトビン蛋白の作製に成功した。ハブトビンの蛋白構造を基盤とする新規の抗血栓剤の開発を目的として，4 種類の組換え断片化ハブトビン変異体を作製し，ハブトビンの抗血栓活性の発現に必要な機能ドメインの特定を行っている。4 種類の組換え断片化ハブトビン変異体:habu-mut1(アミノ酸配列 1-51),habu-mut2(アミノ酸配列 32-106)，habu-mut-3(アミノ酸配列 92-166)，habu-mut4(アミノ酸配列 152-236)を作製した。そのうち，habu-mut2(アミノ酸配列 32-106)，habu-mut-3(アミノ酸配列 92-166)の組換え断片化ハブトビン変異体の生物活性(フィブリンクロット形成活性および脱線維素作用，培養血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベータ放出能，洗浄血小板のコラーゲン凝集抑制活性)を測定し,ハブトビンの活性ドメインを同定する。さらに臨床応用への先駆けとして，血栓モデル動物を用いた組換え断片化ハブトビン変

異体の抗血栓効果の確認実験を行う。すなわち，生理的食塩水を投与した対照群と各種組換え断片化ハブトビン変異体投与群と比較し，生体内投与による抗血栓剤としての有効性を評価する。

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

Francis らによってクロット形成後トロンビン，Bound-thrombin(B-th)の存在が明らかにされ，経皮的冠動脈形成術(PTCA)，冠動脈内血栓溶解療法(PTCR)後の凝固亢進や血栓形成,血管再狭窄の発現機序に B-th の関与が注目されている(J Lab Clin Med 102:220-230,1983)。我々の解析結果から，B-th は，フィブリンクロットから物理的剪断力や線溶酵素により遊離された血栓構成成分であり，α-トロンビンとフィブリノーゲンのＡα，γ鎖との結合物であった。さらに，B-th 刺激下で培養血管平滑筋の SMemb mRNA 発現量の増加および SMemb タンパク量の増加がみられ，形質変換を惹起する可能性が示唆された。一方，B-th が血管内皮細胞層を通過するか否かを検討するために，内皮細胞層を通過した B-th を，我々が以前作製したトロンビンのヘパリン結合部位を認識するモノクローナル抗体(GE12)を用いた免疫学的手法(ELISA)により定量した。添加した B-th の約 5-10%が，血管内皮細胞層を通過するのが観察された。しかしながら，B-th 添加後の血管内皮細胞の通過機序については，未だ解明されていない。そこで，内皮細胞膜上のトロンビン受容体(TR)に着目し，トロンビンレセプター抗体(ATAP2)を用いて，蛍光法による形態学的な観察を行なった。B-th 添加後，培養内皮細胞膜上の TR は，反応時間に依存して蛍光発色の減少がみられた。これは，B-th が培養内皮細胞膜上の TR に結合しているのを示す結果であった。B-th の内皮細胞膜上 TR への結合後,細胞内へどのようなシグナル伝達を介して細胞間隙が拡大し，B-th が通過するかについてリン酸化抗体(Ab15556)を用いてさらに解明を行った。すなわち，細胞間隙の拡大には細胞骨格を構成するアクチンの動態が関与すると考えられる。そこで，細胞内アクチン蛋白のリン酸化･脱リン酸化が細胞形態にどのように関わっているかについて検討した。その結果，B-th 刺激で TR が活性化され，細胞内アクチンの脱リン酸化がストレスファイバーを形成し，細胞間の接着を拡大すると予想される。さらに，そのストレスファイバー形成は,細胞膜に存在する RhoA 活性化によるものであると推察される。今後，B-th 刺激による RhoA の細胞内分布をレーザー共焦点顕微鏡により解析する。

6. 血管平滑筋の形質変換における電位依存性カルシウムチャネルの役割(砂川)

粥状動脈硬化症に見られる血管内膜肥厚や血管形成術後に生じる血管再狭窄は血管平滑筋細胞(VSMC)の血管中膜から内膜への遊走及び増殖が原因とされている。遊走能及び増殖能を獲得した VSMC では収縮型から合成型への形質変換が生じている。合成型 VSMC の増殖亢進は絶え間ない細胞周期の回転により支えられている。また細胞周期，特に律速段階である G1 期から S 期への移行および細胞分裂を行う M 期では細胞外からの Ca^{2+}流入が不可欠であることが知られている。VSMC 内への Ca^{2+}流入方法は数多く存在する。しかしながら Ca^{2+}流入量，流入経路および時期の相異が細胞周期調節にどのようなインパクトを与えるかは不明である。細胞外からの VSMC 内への主な Ca^{2+}流入経路の一つに，電位依存性 Ca^{2+}チャネルがある。血管平滑筋に発現する電位依存性 Ca^{2+}チャネルにはＬ型(CaV1.2)とＴ型(CaV3.2)があり，遺伝子座，蛋白構造，電気生理学的特性さらに薬剤感受性などに大きな相違がある。これらの電位依存性 Ca^{2+}チャネルでは膜電位の変化に伴いチャネルが開口し，Ca^{2+}流入が生じる。また，Ca^{2+}流入量の時間的空間的変化を決定するのは Ca^{2+}チャネルのスプライスバリアントの種類とその発現割合であると予想される。本研究では，1)血管平滑筋の形質変換における電位依存性 Ca^{2+}チャネルの役割，2)形質変換に伴うスプライスバリアントの発現様式の変化，3)各バリアントの電気生理学的特徴およびプロテインキナーゼによる調節作用の有無を検証する。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Sunagawa M, Shimada S, Nakamura M, Kosugi T. RNAi targeting embryonic myosin heavy chain isoform inhibited bound thrombin-induced migration of vascular smooth muscle cells. J Vasc Res 2009;46:55-63. (A)

国際学会発表

PI09001: Bae M, Sunagawa M, Nakamura M, Kosugi T. $pp60^{src}$ increases L-type Ca^{2+} channel current through upregulation of β_3 subunit in cultured rat vascular smooth muscle cells. Proceedings of the XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009) Function of Life: Elements and Integration, July 27-August 1, 2009, Kyoto, Japan, J Phys Sci, 59 Suppl 1.: 242, 2009.

PI09002: Kimura Y, Sunagawa M, Nakamura M, Kosugi T. Role of camp/protein kinase a on the autonomously

increased proliferation of cultured vascular smooth muscle cells from type 2 diabetic rats. Proceedings of the XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009) Function of Life: Elements and Integration, July 27-August 1, 2009, Kyoto, Japan, J Phys Sci, 59 Suppl 1.: 301, 2009.

PI09003: Nakamura M, Nakamura K, Nakasone T, Sunagawa M, Kosugi T. The formation of stress fiber in endothelial cells on the stimulation of bound-thrombin was preceded by the dephosphorylation of actin. Proceedings of the XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009) Function of Life: Elements and Integration, July 27-August 1, 2009, Kyoto, Japan, J Phys Sci, 59 Suppl 1.: 349, 2009.

PI09004: Sunagawa M, Nakamura M, Kosugi T. Recombinant habutobin exerted fibrinforming activity on rabbit fibrinogen and inhibited collagen-induced aggregation of rabbit platelet. Proceedings of the XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009) Function of Life: Elements and Integration, July 27-August 1, 2009, Kyoto, Japan, J Phys Sci, 59 Suppl 1.: 439, 2009.

PI09005: Uehara K, Sunagawa M, Nakamura M, Suzuki M, Kosugi T. The role of PPARγ in the regulation of coagulation and fibrinolytic system in vascular endothelial cells. Proceedings of the XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009) Function of Life: Elements and Integration, July 27-August 1, 2009, Kyoto, Japan, J Phys Sci, 59 Suppl 1.: 531, 2009.

PI09006: Nakasone T, Matayoshi A, Sunagawa M, Nakamura M, Sunakawa H, Kosugi T. Upreguration of ki-67 in oral squamous cell carcinomas enhanced the cervical lymph node metastasis through the increased lymphangioplasty. Proceedings of the XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009) Function of Life: Elements and Integration, July 27-August 1, 2009, Kyoto, Japan, J Phys Sci, 59 Suppl 1.: 531, 2009.

国内学会発表

PD09001: 木村安貴, 砂川昌範, 中村真理子, 小杉忠誠: 各種ラット培養血管平滑筋細胞の細胞増殖における細胞内cAMP濃度およびPKA活性の関与. 第19回日本病態生理学会大会 Jan 24-25, 2009 所沢市, 日病生誌: 17(2), 37.

PD09002: 中村真理子, 砂川昌範, 小杉忠誠: Stress fiber 形成と RhoA 局在との関係性. 第 19 回日本病態生理学会大会; Jan 24-25, 2009 所沢市, 日病生誌: 17(2), 38.

PD09003: 砂川昌範, 本村真, 中村真理子, 小杉忠誠: 血漿レプチンの脳脊髄液移行におけるコレシストキニン(CCK)の役割. 第19回日本病態生理学会大会; Jan 24-25, 2009 所沢市, 日病生誌: 17(2), 47.

生理学第二分野

A. 研究課題の概要

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

膜電位感受性色素を用いた膜電位の光学的多部位同時測定法(multiple-site optical recording)を心臓標本に適用することにより，標本の多数の領域から電気的活動を同時記録することが可能となり，これをもとに興奮伝播パターンのマッピング／イメージングをおこなうことができる。われわれはこの測定法をラット摘出心房標本に適用し，標本内の興奮波伝播パターンのマッピングをおこない，その解析を進める研究を進めてきた。本年度はこの標本に MyosinⅡの阻害剤であるブレビスタチン（(*S*)-(-)-blebbistatin (10 - 100 μM) : Bleb）を投与してその効果をみた。Bleb 投与により，標本の筋収縮は exponential に抑制され，約 2 時間でほぼ完全に抑制された。筋収縮が抑制されると，triggered activity や自発性興奮が見られるようになった。これらの異常自動能の興奮伝播の mapping をおこない，その特性を解析した。triggered activity においては異常活動電位の発現する focus やその伝播する範囲に大きな event-to-event variation がみられた。自発性興奮では，異常 pacemaker に pacemaker-shift の発現がみられた。これらの現象は Bleb の投与によって細胞内 Ca^{2+} dynamics が擾乱され不安定となったことが原因であると示唆された。

2. モルモット聴覚皮質での音方向による神経活動のイメージングによる研究（細川浩，杉本俊二,堀川順生）

音源定位は，動物にとって重要な感覚の一つである。この感覚が，聴覚領にどのように表示され情報処理されているかは皮質の機能分化を考える上で非常に興味深い。しかし，音源地図はメンフクロウでの詳細な研究があるのみで，ほ乳類では、上丘にあることが報告されているだけで,聴覚皮質の音源地図は明確ではない。我々は麻酔下のモルモットを用いて，音源位置に対する聴覚皮質活動を高解像度カメラ（100x100, 80 μm/pixel, MiCAM ULTIMA）を用いて光学的に計測し,聴覚皮質に音源地図が存在するかについて検討した。刺激として純音と雑音を対側 45 度，正面,同側 45 度に置いたスピーカから与えた。音源の位置を対側-正面-同側と移動させると，聴覚皮質の周辺領域の活動の強さおよび活動領域の面積が顕著に減少することが観察された。中心領域では，音方向に依存して活動がパッチ状に現れた。活動が最初に現れる場所は，対側刺激では背側に，正面刺激では腹側に位置する傾向があった。これらの結果は，これまでに報告された両耳応答特性の異なるニューロンがパッチ状に分布するという電気生理学的研究結果と符合する。対側刺激と正面刺激に関しては，中心領域における活動領域の腹側方向への広がりと周辺領域の活動の強さに負の相関傾向が見られた。

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）

光合成菌，乳酸菌，酵母及び真菌等 60 種類の複合有用微生物群 (EM) からの抽出物 (EM-X) は，強い抗酸化作用を持ち，人と動物の T 細胞，B 細胞及び NK 細胞の数と活性を増強し，動物モデルに於いて高血糖症を抑え，骨代謝を調節する及び黒質と線条体のドーパミンニューロン及び網膜神経細胞を保護する種々の生物学的な反応を修正する作用が知られている。我々は動物モデルを用いて EM-X に関する基礎医学の研究を行なっている。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Ke B, Xu Z, Liang Y-F. Qiu W, Aruma O. Modulation of experimental osteoporosis in rats by the antioxidant beverage effective microorganism-X (EM-X). Biomedicine & Pharmacotherapy 2009;63:114-119. (A)

国際学会発表

PI09001: Sakai T. Optical imaging study of circus movement of excitatory waves during the experimental tachyarrhythmia in the isolated rat atrium. The 6th Asian Biophysics Association Symposium Abstracts. 2009; p93.

PI09002: Sakai T. Optical mapping study of the experimental tachyarrhythmia in the isolated rat atrium using a voltage-sensitive dye. J Physiol Sci 2009;59 Suppl1:122.

PI09003: Sakai T, Hirota A, Yada T, Komuro H, Kamino T. A regional gradient of intrinsic rhythmicity

depicted in embryonic cultured multiple-hearts. J Physiol Sci 2009;59 Suppl1:171

PI09004: Hosokawa Y, Kubota M, Horikawa. J: Optical imaging of azimuthal activities in multi-fields of the left and right guinea pig auditory cortices. J Physiol Sci 2009;59 Suppl.: S193.

PI09005: Liang Y-F, Ye J, Wei S. Taurine attenuates the withdrawal symptoms in heroin dependent rat. J Physiol Sci 2009;59 Suppl 1, 527.

PI09006: Kasai M, Hidaka A, Kuchiiwa T, Hososhima S, Liang Y-F. Rapid movement preceding a surgical anesthetic response to menthol in Japanese medaka. J Physiol Sci 2009;59 Suppl 1, 380.

国内学会発表

PD09001: 細川浩, 杉本俊二, 堀川順生　モルモット聴覚皮質における音方向による神経活動のイメージング. 日本音響学会 2009 年春季研究発表会講演論文集 3-4-3, S117 PI09 Hosokawa Y, Kubota M, Horikawa J: Optical imaging of azimuthal activities in multi-fields of the left and right guinea pig auditory cortices. J Physiol Sci 2009;59Suppl:S193

生化学分野

A. 研究課題の概要

1.脳でのリボソーム機能の調節と神経可塑性

神経可塑性の電気生理学的モデルとして、長期増強現象(LTP)が知られています。私達は、LTP の分子機構の一つとして、タンパク質の翻訳レベルでの調節機構が関与している可能性を検討しています。特に、タンパク質リン酸化反応によるリボソームの形成と機能発現の調節機構について検討しています。リボソームは、4 種類の RNA と約 80 種類のリボソームタンパク質(RP)から形成されます。特に遺伝性疾患の解析から、重要性が知られている RP に注目しています。すなわち、これらの RP について、分子生物学的手法により精製標品を調製し、試験管内での様々なタンパク質リン酸化酵素によるリン酸化を検討しています。一方で生体から調製したリボソーム分画を用いてリン酸化される RP を網羅的に解析しています。これらの実験には、リン酸化酵素として、CaM キナーゼファミリーや C キナーゼ、cAMP 依存性キナーゼおよび MAP キナーゼを用いています。これらの酵素は、全て LTP への関与が報告されています。以前に、私達は、RPS19 が CaM キナーゼファミリーの中の CaM キナーゼ Iα で強くリン酸化されることを見いだし、そのリン酸化部位を決定しました。さらに、リン酸化特異抗体を作製し、培養神経細胞や脳内でも本部位がリン酸化されていることを明らかにしました。最近の研究で、リン酸化された RPS19 は核小体に多いことがわかりました。RPS19 が核小体に集まってリボソーム形成に利用される際に、リン酸化が何らかの生理的役割を担っている可能性が考えられます。

2. RPS19 のリン酸化によるリボソーム機能の調節とダイアモンド・ブラックファン貧血

ダイアモンド・ブラックファン貧血は、先天性に赤芽球の分化が障害された遺伝性疾患です。その 25%の症例の原因遺伝子が *RPS19* であることが知られています。最近、ミスセンス変異部位とタンパク質の立体構造の解析から RPS19 の機能に重要な領域が明らかになりました。興味深いことに、私達の研究から、その領域に CaM キナーゼ Iα によりリン酸化される部位が存在することがわかりました。すなわち、RPS19 の機能が、リン酸化によって調節されている可能性に加えて、そのリン酸化の異常がダイアモンド・ブラックファン貧血の病態生理に関与している可能性が考えられます。最近、赤血球系の培養細胞では、Pim1 キナーゼが RPS19 のリン酸化に関与していることがわかり、CaM キナーゼ Iα によるリン酸化との比較検討も含めて研究を進めています。また、細胞周期で核膜や核小体が消失した時期の RPS19 のリン酸化反応の変化についても検討しています。

3.神経細胞の細胞膜でのタンパク質リン酸化反応によるタンパク質分解反応の調節機構

神経細胞の細胞膜直下には、様々な細胞内情報伝達系を構成するタンパク質リン酸化酵素が豊富に存在します。これらのタンパク質リン酸化酵素が正常に機能することで、神経細胞の生存が維持されると考えられます。視床下部神経細胞では、神経伝達物質による G タンパク質共役受容体の刺激により、細胞膜に存在している EGF（上皮増殖因子）活性を持つ因子が細胞膜から切り出され、細胞外に遊離された後に、自己の持つ EGF 受容体を刺激することが知られています。この EGF 受容体の刺激が細胞の生存を維持していると考えられています。私達は、EGF 様因子の遊離に、CaM キナーゼ II が関与している可能性を見いだしました。さらに、G タンパク質共役受容体の刺激により、EGF 受容体そのものが限定分解を受けて、細胞質内に遊離されたペプチド断片が、新規の細胞内情報伝達機構として機能する可能性を見いだしました。現在、これらの可能性を、siRNA を用いたノックダウン法や複数の酵素の過剰発現系を用いて検討しています。

B. 研究業績

著　　書

BI09001: 比嘉三代美, 剣持直哉:ゼブラフィッシュにおける RNA 修飾の機能解析.蛋白質核酸酵素「mRNA プログラム」, 稲田利文, 大野睦人(編), 54：2092-2097, 共立出版, 2009. (B)

原　　著

OI09001: Maeda N, Toku S, Naito Y, Nishiura H, Tanaka T, Yamamoto H. Phosphorylation of Ribosomal Protein S19 at Ser59 by CaM Kinase Iα. J Neurochem 2009;109:393-402. (A)

OD09002: Hossain QS, Ulziikhishig E, Lee KK, Yamamoto H, Aniya Y. Contribution of liver mitochondrial membrane-bound glutathione transferase to mitochondrial permeability transition pores. Toxicol Appl Pharmacol 2009;235:77-85. (A)

OD09003: Mutiara S, Kanasaki H, Oride A, Purwana IN, Shimasaki S, Yamamoto H, Miyazaki K. Follistatin gene expression by gonadotropin-releasing hormone: a role for cyclic AMP and mitogen-activated protein kinase signaling pathways in clonal gonadotroph LbetaT2 cells. Mol Cell Endocrinol 2009;307:125-132. (A)

OD09004: Chakraborty A, Uechi T, Higa S, Torihara H, Kenmochi N. Loss of ribosomal protein L11 affects zebrafish embryonic development through a p53-dependent apoptotic response. PLos ONE 2009;4:e4152. (A)

国際学会発表

PI09001: Hirano N, Higa S, Uechi T, Kenmochi N. Functional analysis of rRNA modification enzyme dyskerin in zebrafish: a vertebrate model for Dyskeratosis Congenita. Ribosome synthesis, Regensburg, Germany, August 26-30, 2009.

国内学会発表

PD09001: 山本秀幸，前田紀子，徳誠吉，内藤康仁，松原守. CaM キナーゼによるリボソームタンパク質 S19 のリン酸化反応. 第 82 回日本生化学会大会プログラム，364，2009.

PD09002: 水谷文子，前田紀子，徳誠吉，礒濱洋一郎，須加原一博，山本秀幸：肺胞上皮 A549 細胞における Ethyl Pyruvate による NF-κB の核内移行の抑制. 第 32 回日本分子生物学会年会プログラム，176，2009.

PD09003: 比嘉三代美，鈴木健夫，中島由香里，平野菜穂子，上地珠代，鈴木勉，剣持直哉. snoRNA の機能阻害によるリボソーム RNA 修飾の機能解析. 第 32 回日本分子生物学会年会プログラム，260，2009.

PD09004: 前田紀子，徳誠吉，内藤康仁，山本秀幸：Phosphorylation of Ribosomal Protein S19 at Serine 59 by CaM Kinase Ⅰα. 第 32 回日本分子生物学会年会プログラム，283，2009.

PD09005: 比嘉三代美，平野菜穂子，中島由香里，鈴木建夫，鈴木勉，剣持直哉. RNA 修飾酵素の機能解析：ゼブラフィッシュを用いた疾患モデルの作製. 第１１回日本 RNA ミーティング，194，2009.

PD09006: 平野菜穂子，比嘉三代美，上地珠代，剣持直哉. RNA 修飾酵素ディスケリンの機能阻害：ゼブラフィッシュを用いた疾患モデルの作製. 日本分子生物学会第９回春季シンポジウム，D08，2009.

PD09007: 岩切淳一，吉浜麻生，比嘉三代美，立石大樹，中尾彰宏，剣持直哉. snoRNA 遺伝子データベース snOPY を用いた遺伝子複製様式の解析. 日本分子生物学会第９回春季シンポジウム,E19，2009.

熱帯寄生虫学分野

A. 研究課題の概要

1. マラリア対策と貧困削減戦略に関する研究

マラリア対策において僻地、貧困地域での実施は必要不可欠であり、途上国において貧困対策が進むなか、この二つの対策のリンクが重要と考えられ、ラオス国において貧困削減戦略ペーパー（PRSP）とグローバルファンドによる国家マラリア対策の進行状況と比較検討して、貧困削減と関連した新たな指針を示すことを目的とした。さらに、貧困少数山岳民族の多くが従事している焼畑農業とその活動に起因するマラリア感染リスクを明らかにすると共に、マラリア感染と貧困と密接に関係する栄養との関連についても明らかにし、新たなマラリア対策のアプローチ開発を目指す。さらに貧困地域はマラリア以外の感染、特にデング熱の流行も深刻であり、この複合感染と栄養不全がもたらす影響をも明らかにし、他対策とのインテグレーションについて指針をつくることも視野にいれている。

本研究は、ラオス国のマラリア寄生虫昆虫研究所の研究者及び調査対象地の県、郡と村落の医療スタッフの協力により遂行した。

a)マラリア対策と貧困対策についての研究

ラオス国における貧困削減戦略ペーパー（PRSP）とグローバルファンドの国家戦略との整合性についての解析を進めている。さらに貧困削減郡における事業実施者に対して In depth interview を行い、問題点を抜き出し整理した。その結果、貧困削減戦略ペーパーとマラリア対策戦略ペーパーについて大きな相違点はなかった。しかしながら、マラリア対策戦略のなかで特に貧困層における対策が特化されていないことに加え、貧困指定郡における聞き取り調査において以下の問題点が明らかになってきた。１）貧困層の多い僻地が今後のマラリア対策の重点地域であるが、初期診断・治療、健康教育、蚊帳の普及ともに十分に行われていない。マラリア初期診断・治療については無償で行われることになっているが、情報伝達と配給システムが整備されておらず実際には行き届いていない。２）ヘルスポストにおける治療は一部の郡において改善されているが、これは Equity Fund 等の普及によるものであるが、マラリア対策との連携はなされていない。３）健康教育は少数民族の言語を使用した教育機材の作成等が行われており進展を示しているが、公的保健機関が主導であり住民の自主性を促す戦略が実施となっておらず実際には十分な行動変容は得られていない。４）以上のサービス改善のための僻地へのアクセスに十分な予算付けがなされていないことと、他プログラムとのインテグレーションが有用と考えられることである。

ラオスにおけるマラリア対策において貧困僻地が重点地域と捉えられ戦略が策定されている。しかしながら、その戦略は貧困群において実施されているが、郡のなかでの僻地には効率的に実施されていない可能性がでてきた。さらに保健セクターのなかで医療サービスの格差是正のために、貧困層に対する医療を無料化する Equity Fund が導入され、これによって末端医療機関の受診の数は上昇し、マラリア対策にも早期治療、重症治療の点で影響していると予想される。しかしながらマラリア対策のなかにこれら保健システム強化の戦略は盛り込まれておらず、考慮が必要である。マラリア対策は Elimination フェーズを迎えているが、ヘルスセンターレベルさらに村落ベースのサーベイランスデータの入手が必要となってきており、WHO コンサルタント等によりデータフォームの改変等が行われているが、実際にはうまく稼動していないことがわかってきた。ヘルスセンターレベルの人材流出、多々なサーベランス・データシートによる混乱、村落からのアクセスの問題が大きく影響している。末端レベルの保健システムの改善が今後の研究の課題であることがわかってきた。

b) マラリア対策と焼畑農業の関係に関する研究

貧困少数山岳民族の多くが従事している焼畑農業とその活動に起因するマラリア感染リスクを明らかにするため、セコン県ラマム郡の 4 村落において 2008 年から 2009 年の雨季（2-3 月）と乾季（8-9 月）に調査を行った。迅速検査キットとギムザ標本によるマラリア血液検査を対象村に居住する村人に対して行った。また、質問票を用いたインタビューを家屋長に対して実施した。マラリア血液検査は、約 1,100 名、インタビューには、約 200 名が参加した。迅速検査キットを用いた 3 カ村のデータによると、3 月（乾季・農閑期）から 8 月（雨季）にかけて、熱帯熱マラリアの有病率は上昇していた（15.5%→23.4%）。農地での宿泊頻度も上昇していた（13%→71%）。ロジスティック回帰分析の結果、マラリア感染と農地宿泊等の農業活動に伴う行動には関連は検出されなかった。しかし、蚊帳の使用方法（1 つの蚊帳を 5 人以上で使用）とマラリア感染は有意に関連していた（調整オッズ比：2.2）。また貧困僻地において多く実施されている焼畑農業については、殺虫剤処理蚊帳が野営用の農地小屋にも普及しているため、農地宿泊はもはやマラリア感染の危険因子ではなかった。しかし蚊帳の不適切な使用は、マラリア感染の危険性を 2.2 倍増大させているため、健康教育の重要性が示唆された。

c) マラリア対策と栄養、デング熱感染との関連に関する研究

栄養状態を一つの指標とする貧困対策がマラリア及びデング熱の流行に与えている影響を検討するために、マラリア非流行地のビエンチャン市（2009 年 8 月）とアッタプー県 Phouvong 郡の 4 村落（2008 年の雨季及び 2009

年の乾季）での住民検診によりマラリアとデング熱の流行状態を把握した。マラリア患者の発掘には、迅速診断キット及び塗抹標本のギムザ染色法を用いた。栄養状態及びマラリアと他の感染症の混合感染の動態を血清疫学的に解析するために、少量の血液採取（マイクロキャピラリー法）を行った。抗デング熱ウイルス抗体は粒子沈着凝集法、抗熱帯熱マラリア原虫抗体価はELISA法で、マラリア等に対する感染抵抗性を反映する住民の栄養状態を調べるための血清中のアルブミン量､グロブリン量、亜鉛濃度の測定は市販のアッセイキットを用いた。

マラリアと他の感染症の混合感染について明らかにするために、住民検診によるマラリアとデング熱の血清疫学調査を実施し、経年的解析を行った。その結果、マラリア原虫陽性者の割合が2006年では22.8%であったが、2009年には0.4%と急激な減少を示した。ラオス国でもマラリア流行地の縮小と地域偏在が顕著になりつつあるが、デング熱の流行も緊急課題とされ、2005年のデング熱抗体陽性者は7%、2006年には大流行があり陽性者は47%であったが、それ以降は約10%と低下していた。デング熱の感染歴（デング抗体陽性）がある住民は高いマラリア抗体価を有することが明らかとなり、多変量解析により調査対象者の年齢がこれらの結果に大きく影響していることがわかった。一方、マラリア原虫保有者はデング熱の感染歴（抗体陽性）を持つ住民が少ない傾向を示した。住民の栄養状態とマラリア及びデング熱感染歴を検討した結果、マラリア抗体価が高い住民では血清亜鉛濃度が低く、原虫保有者も同様に亜鉛濃度が低くなっていた。また、マラリア抗体価や血清亜鉛濃度の相関は見られなかった。一方、デング熱の感染歴がある住民は感染歴のない住民と比べ､栄養状態を評価するA/G比(血清アルブミン及びグロブリン濃度の比)が有意に低下し、マラリア抗体価とも負の相関を示した。

アッタプー県におけるマラリアの流行状況の解析では、2006 年を境にして急激にマラリア原虫陽性者が減少しており、関係機関への聞き取り調査の結果、国際ボランティアグループの積極的な介入や蚊帳の普及等が急激なマラリア削減に関与することも浮き彫りにされてきた。また、蚊媒介性のマラリアとデング熱の混合感染については、マラリア抗体陽性者の多くはデング抗体陽性であることから、マラリア流行地でも以前からデング熱が明らかに浸淫しており、また、マラリア原虫保有の有無、デング抗体陽性の有無とマラリア抗体価の間には関連があるなど、興味深い知見も得られている。栄養状態とマラリアあるいはデング感染に関しては、微量栄養素である血清亜鉛濃度はマラリアと関連するが、一方、栄養状態を評価する血清アルブミン及びグロブリン濃度の比は両者の感染と関連することが明らかになっている。これらの解析結果から、マラリア感染リスク及びデング熱との複合感染には住民の免疫動態、免疫系を左右する血清亜鉛濃度や血清蛋白、環境、年齢が関与することが考えられた。

2. アルコール性肝障害に対するローヤルゼリーの効能に関する研究

Royal Jelly (RJ)は、古くから「体質を改善する、免疫能を向上させる、若返る」などとされ、抗菌作用、抗腫瘍効果を含む免疫賦活効果及びストレスによる免疫低下を抑制する作用など種々の有効作用が知られている。本研究では、5%エタノール含有の液体飼料を与えてアルコール性肝傷害を誘導したマウスモデルを用いてのローヤルゼリーの経口投与の効能について、免疫賦活作用を有する自然免疫担当細胞の動態に焦点を当てて解析を行った。その結果、1)肝臓重量の正常化、2)血中トランスアミナーゼの低下、3)高い肝NK細胞活性の誘導、4)血清中 IL-4、IL-5 及び TNF-α値の低下が認められた。アルコール性肝傷害の機序としては、肝クッパー細胞が産生する TNFαや肝局在の NKT 細胞の活性化による細胞障害活性能誘導が肝実質細胞の破壊につながること等が報告されている。本実験の結果から、RJはアルコール摂取により低下した細胞性免疫能を正常化することにより､TNFαの産生低下をもたらし､さらにNK細胞機能を活性化することにより変性した肝実質細胞を排除し肝細胞の新生をもたらしているものと考えられた。このことは、RJが変調をきたしている免疫機能の正常化に有効な機能性食品となりうることを強く示唆している。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Mannoor MK, Shimabukuro I, Tsukamotoa M, Watanabe H, Yamaguchi K, Sato Y：Honeybee royal jelly (A) inhibits autoimmunity in SLE-prone NZB x NZW F1 mice. Lupus, 18(1):44-52. 2009.

国際学会発表

PI09001: Taniguchi T, Li C, Vanisaveth V, Toma H, Phompida S, Watanabe H：The role of immune responses associated with γδT cells to Falciparum malaria. The 3rd National Health Research Forum, Champasak, Lao PDR, 2009.

国内学会発表

PD09001: 谷口委代、李長春、當眞弘、渡部久実：Analysis of B cell memory in falciparum malaria patients. 第78回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集： , 2009.

PD09002: 高橋延之、美田敏宏、江藤秀顕、小早川隆敏、當眞弘、Desoley L、Boualam K、遠藤弘良：カンボジア、タイ、ラオスにおけるクロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫の起源. 第50回日本熱帯医学会大会・プログラム抄録集：81, 2009.

PD09003: 谷口委代、李長春、Vanisaveth V、當眞弘、Phompida S、高橋益廣、渡部久実：熱帯熱マラリア患者におけるγδT細胞を含む免疫応答の役割.第50回日本熱帯医学会大会･プログラム抄録集:82, 2009.

PD09004: 玉城祐一郎、那覇唯、仲村秀太、原永修作、屋良さとみ、比嘉太、健山正男、藤田次郎、當眞弘、佐藤良也：琉球大学医学部附属病院で経験した輸入マラリア症例の検討. 第50回日本熱帯医学会大会・プログラム抄録集：89, 2009.

衛生学・公衆衛生学分野

A. 研究課題の概要

ヘリコバクタ・ピロリ感染率と慢性萎縮性胃炎有病率の国際比較研究（青木一雄）

日本、中国、中米（ﾄﾞﾐﾆｶ共和国）、及び東ｱﾌﾘｶ（ﾀﾝｻﾞﾆｱ）の胃がん死亡率(/100,000)は、それぞれ、38.5、29.3、8.2、及び5.5と異なっており、この胃がん死亡率の差が、人種、あるいは環境や国に起因するのかを研究することは、胃がんの発生要因を解明し、ひいては胃がんを予防するためには不可欠である。従来より、胃がん発生には、食生活や食習慣、及び環境などが関与しているといわれているが、人種による違いもこれらの諸要因と交絡しており、胃がんの発生要因を解明するためには民族疫学的ｱﾌﾟﾛｰﾁも有用な方法と思われる。これまで、胃がんの発生要因を解明するため、胃がんの前病変であると考えられている慢性萎縮性胃炎や慢性萎縮性胃炎と深く関係している、ヘリコバクタ・ピロリ感染に関して、日本、中国、ﾀﾝｻﾞﾆｱ連合共和国、及びﾄﾞﾐﾆｶ共和国の４か国で健康調査を実施し、比較・検討を行っている。

今後さらに詳細に４か国間で検討を加え、これら４か国間における胃がんと関連していると考えられている、ヘリコバクタ・ピロリ感染率や慢性萎縮性胃炎有病率の差異が、人種、社会経済環境、及び食生活、食習慣を含む生活習慣などの要因とどのように関連しているかを明らかにしていくとともに、これら４か国の他に、ベトナム、タイ、モンゴルなどにおいても健康調査を実施し、これまで得られたデータをより信頼性の高いものにしたいと考えている。

地域、及び職場における胃がん検診の効率化に関する研究（青木一雄）

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

血清ペプシノゲン法と間接Ｘ線による胃がん検診の比較検討（青木一雄）

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

混合有機溶剤の神経毒性増強メカニズムの解明（青木一雄）

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

中小事業場におけるメンタルヘルス活動の実態解明、及びそれらの事業場におけるメンタルヘルス活動の進め方に関する研究（青木一雄）

一般に、中小企業は、大企業に比べ労働衛生管理は、遅れているが、とりわけメンタルヘルス分野の活動は、これらの中小企業においては、なおざりにされていることが多いと言われている。悲しいことに、昨年(2009年)１年間の自殺者数は、過去最高の32,845人に達し,1998年にはじめて年間の自殺者数が３万人を超えて以来、毎年３万人以上の人が自ら命を絶っている。これらの自殺の原因は様々であるが、リストラ、抑うつ状態、過労なども原因としてあげられ、これらの要因は仕事と密接に関係している。したがって、種々のメンタルヘルス対策を講じることにより、これらの自殺を未然に防止し、労働者を守るとともに、事業場の労働衛生の向上に寄与することは非常に重要なことであると思われる。大企業と

比較し、労働衛生活動、とりわけメンタルヘルス対策が進んでいないと思われている中小企業におけるメンタルヘルス活動やメンタルヘルスに関する認識を調査し、中小企業におけるメンタルヘルス活動の実態を明らかにする。さらに、それらの資料を基に、中小企業に求められているメンタルヘルス活動を充実、実践し、それらの活動の介入効果（カウンセリング、個別ならびに集団に対するメンタルヘルス教育による介入、健診時のメンタルヘルス教育、事後措置、など）を明らかにするため、研究を推進している。本研究は、自記式アンケート、及び聞き取りアンケート調査、事例対照研究、並びに管理者、及び一般従業員に対するメンタルヘルス教育による介入による効果判定、などを用いることによって実施している。

地域住民の行動変容を目指した沖縄野菜を主体とした沖縄型食事による介入研究:チャンプルースタディ5(等々力英美)

伝統的沖縄型食事パターンおよび沖縄野菜に焦点をあて、尿中ナトリウムの減少、血清中抗酸化栄養素の増加および血圧などに与える影響を、沖縄在住米国人および本土在住日本人において検証してきた。日本人においても米国人と同様に、伝統的沖縄食事パターンによる介入で血圧の減少が見出された。DASH食と類似の栄養組成をもつ伝統的沖縄型食事が、高血圧を含めた生活習慣病の予防や治療において、食事パターンへの介入が有効な方略となりうると考えられた。現在は、チャンプルースタディ4までの研究成果を基に、循環器・糖尿病リスクの低減を目的とした伝統的沖縄型食事による介入法の開発を行っている。その有効性を沖縄在住の地域住民300名を対象に2年間にわたる無作為割付比較試験により検討している。方法的には、ソーシャルマーケティングと情報介入を主体として、食事の行動変容を目的としたポピュレーションアプローチの方法論の開発を目指している。

本研究は、循環器系総合内科学分野、附属病院検査部、東京大学大学院医学系研究科との共同研究である。

※DASH(Dietary Approaches to Stop Hypertension)食：食事ベースで高血圧の改善に成功した食事だが、米国人向けに作成した食事のために、必ずしも日本人向けではない。高血圧者または健常者のために作られ、野菜・果物が豊富で、低脂質乳製品を特徴としている。

沖縄の保健医療における 政策決定への評価 －食糧配給基準策定の決定機序－（等々力英美）

戦後、沖縄において米軍が行った保健医療政策は非常に広範囲にわたっており、戦災復興援助における政策決定のプロセスを検討するために興味深い内容を持っている。本研究は、戦後の沖縄の戦災復興政策を事例にして、米国の統治から日本復帰の過程における政策形成について明らかにし、公衆行政の政策化の意思決定がどのように行われたのかを検証することを目的とする。食糧援助における米軍の諸政策を中心に、1945から1950年に焦点をあて検討を行った。沖縄における食料配給基準に関する米軍発令の法令と連合国最高司令官総司令部公衆衛生福祉局(GHQ/PHW) 関連文書の相互の対応性から、基準策定の政策決定の機序について検討した。法令とGHQ文書が対応している場合は、政策立案過程から法令までの流れが把握できた。GHQ文書のみ存在するものは、政策実現が行われ法令を施行するまでには至らなかったが、行政的な処置が実施の有無の確証は今後の課題である。

沖縄おける超高齢者の認知機能と生活習慣に関するコホート研究（勝亦百合子）

沖縄県宜野湾市在住の超高齢者197人を対象とした認知機能と生活習慣および血清中栄養素に関するコホート調査を実施した。認知機能の測定は Mini-Mental State Examination(MMSE)、臨床痴呆評価尺度(CDR)を用い、基本属性（年齢、性別、世帯構成、教育年数、職歴)、生活習慣（飲酒、喫煙、趣味、運動）などを個別面接法によって調査した。加えて、空腹時に13mlの静脈血を採取し、総血球数、血清脂質、電解質、ビタミン、脂肪酸などを測定した。その調査結果をもとに、沖縄在住の超高齢者における長寿の要因の検討および認知機能と関連するバイオマーカーの検討を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Yu-Xia Ma, Naoyuki Ebine, Kazuo Aoki, Masahiro Kusunoki, Junichi Misumi. Effects of cow's milk on reproduction in ICR male mice. Biomed Environ Sci, 22:161-163, 2009. (A)

OI09002: Kusunoki M, Misumi J, Aoki K, Shimada T, Matsuo N, Sumiyoshi H, Ebine N, Yamaguchi T, Okamoto A, Yoshioka H. Long-term administration of sterigumatocystin with drinking water in Helicobacter pylori-infected aged Mongolian gerbils enhances carcinogenesis in the gastric mucosa. Journal of Physical Fitness, Nutrition and Immunology, 19: 8-16, 2009. (A)

OI09003: Koizumi A, Harada KH, Eslami B, Fujimine Y, Hachiya N, Hirosawa I, Inoue K, Inoue S, Koda S, Kusaka Y, Murata K, Omae K, Saito N, Shimbo S, Takenaka K, Takeshita T, Todoriki H, Wada Y, (A)

Watanabe T, Ikeda M. Paradoxical ncreases in serum levels of highly chlorinated PCBs in aged women in clear contrast to robust decreases in dietary intakes from 1980 to 2003 in Japan. Environ Health Prev Med, 14: 235-46, 2009.

OI09004: Mano R, Ishida A, Ohya Y, Todoriki H, Takishita S. Dietary intervention with Okinawan vegetables increased circulating endothelial progenitor cells in healthy young women. Atherosclerosis, 204: 544-8, 2009. (A)

OI09005: Ishihara J, Todoriki H, Inoue M, Tsugane S; JPHC FFQ Validation Study Group. Validity of a self-administered food-frequency questionnaire in the estimation of amino acid intake. Br J Nutr, 101: 1393-9, 2009. (A)

総　　説

RI09001: Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, Suzuki M. The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. J Am Coll Nutr, 28: Suppl: 500S-516S, 2009. (A)

国際学会発表

PI09001: Dodge HH, Katsumata Y, Todoriki H, Willcox D, Leahy MJ, Michael Y, Kaye J, Social Interaction as a Potential Key to Optimal Cognitive Aging: Okinawa-Oregon Comparative Study of Successful Aging, The Gerontological Society of America, 21 November 2009, Atlanta GA.

PI09002: Dodge HH, Traber M, Leonard SW, Katsumata Y, Todoriki H, Bowman G, Suzuki M, Willcox DC, Yasura S, Oken BS, Kaye JA, Circulating micronutrients in Okinawan and Oregonian Elderly, Presented at Linus Pauling Diet and Optimal Aging Annual Meeting, 14 May 2009, Portland OR.

PI09003: Hossain R, Ogawa Y, Todoriki H, Machida N, Sugaya K, Saito S. Comparison of urinary stone-risk parameters between obese and nonobese subjects. Canadian Urological Association 64th Annual Meeting, 2009, Toronto.

国内学会発表

PD09001: 等々力英美. 特別講演　沖縄の食から日本の食育を考える ―栄養疫学の視点から―. 第 56 回日本学校保健学会, 沖縄県 那覇市, 2009.

PD09002: 等々力英美. シンポジウム 地域に根ざした食と健康　北から南から　沖縄野菜が豊富な沖縄型食事による高血圧予防. 第 56 回日本栄養改善学会学術総会, 2009, 北海道札幌市.

PD09003: 等々力英美. シンポジウム 食の健全性と健康長寿 沖縄食パターンは生活習慣病リスクを減少させるか？ 日本農芸化学会関西・中四国・西日本支部,日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部,日本食品科学工学会西日本支部 3 学会 5 支部合同大会, 2009, 沖縄県那覇市.

PD09004: 等々力英美, 大屋祐輔, 東上里康司, 仲本みのり, 佐々木敏:伝統的沖縄食事パターンは日本人においても米国人と同様な血圧効果を示す :無作為割付による食事介入研究(チャンプルースタディ 4). 第 32 回日本高血圧学会総会, 2009, 滋賀県大津市.

PD09005: 等々力英美、笠田篤郎. 沖縄の保健医療における 政策決定への評価(4) ー食糧配給基準策定の決定機序ー. 第 74 回日本民族衛生学会, 2009, 京都府京都市.

PD09006: 鄭奎城, 勝亦百合子, 等々力英美, 青木一雄. 遠赤外線温熱療法が酸化ストレスマーカーおよび抗

酸化ストレスマーカーに及ぼす影響（Effect of Repeated Thermal Therapy on Oxidative and Anti-oxidative Markers）．平成21年度日本産業衛生学会九州地方会学会，沖縄県那覇市.

PD09007：勝亦百合子，Dodge Hiroko，東上里康司，鄭奎城，等々力英美，保良昌徳，青木一雄．沖縄の高齢者におけるメタボリックシンドロームと認知機能に関するコホート研究．第 68 回日本公衆衛生学会，2009，奈良県奈良市.

その他の刊行物

MI09001：等々力英美．戦後沖縄における公衆衛生の独自性と特異性　アメリカ統治の視点から．保健の科学，51：468-473，2009.

MI09002：等々力英美．食事介入研究における交絡性をどのように考えるか　栄養疫学の視点から．沖縄県医師会報，45：477-481，2009.

MI09003：等々力英美．沖縄特産緑黄色野菜による生体内抗酸化栄養素及び酸化ストレスマーカーに与える影響．2006 年度～2008 年度科学研究費補助金（基盤研究（Ｂ））研究成果報告書（研究課題番号:18300254），2009年5月

法医学分野

A. 研究課題の概要

1. 薬毒物の定量分析法の開発とその応用(福家千昭)

生体試料中の薬毒物を定量的に分析することは,中毒死例における死因の解明や中毒患者に対する治療方針の決定などに関して必要不可欠なものである。これまで,生体試料中の薬毒物やその代謝産物の簡易で迅速な定量分析法を開発し,実際例に応用するとともに,それらの体内動態や体内分布について動物実験にて検討を行なってきた。今後これらのことを継続し,データの蓄積を行なうとともに最新の分析機器である高速液体クロマトグラフ一質量分析計やガスクロマトグラフ一質量分析計,キャピラリー電気泳動質量分析計などを用いて,より高感度で信頼できる分析法を開発し,実際例に応用することを検討する。

2. 法医病理学的研究(宮崎哲次, 井濱容子)

法医学においては,様々な背景をも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・検討を行うことが求められる。そのために自らが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に助言を受けながら積極的に症例報告を行っている。

海に囲まれた沖縄県では水中死体を経験する機会が多く,マリンレジャーに関連して発生する死亡事故では死因究明とともに事故防止に繋がる法医学的な分析が求められる。1982～2007 年の間に,当教室で経験したスキューバダイビング中に発生した死亡事故例について分析して報告した。海上保安庁や各種ダイビング団体と連携を図りながら,事故防止のための啓蒙活動にも積極的に取り組んでいる。また,船舶のスクリューによる事故やサメによる損傷例についても分析・報告を行っており,今後もこの分野での研究を継続していく。

現在,陰圧による損傷が生体に及ぼす影響についての研究を進めている。この研究は実際の事故症例から着想を得ており,最終的には同様の事故防止ならびに救命のための助言ができると期待している。

B. 研究業績

症 例 報 告

CI09001: Ihama Y, Ninomiya K, Noguchi M, Fuke C, Miyazaki T. Characteristic features of injuries due to shark attacks: a review of 12 cases. Legal Med 2009;11:219-225. (A)

CI09002: Ihama Y, Ninomiya K, Noguchi M, Fuke C, Miyazaki T. Fatal propeller injuries; three autopsy cases. J Forensic Legal Med 2009;16:420-423. (A)

CD09001: Kinoshita H, Fuke C, Nishiguchi M, Takahashi M, Ouchi H, Minami T, Matsui K, Ameno K, Jamal M, Miyazaki T, Hishida S. A case of digoxin poisoning. Current Study of Environmental and Medical Sci. 2009;2:17-18. (A)

CD09002: 二宮賢司, 井濱容子, 野口正道, 福家千昭, 宮崎哲次:自動車の重量を用いて自絞死した一剖検例. 法医学の実際と研究, 52:211-215, 2009. (B)

CD09003: 上地一史, 井濱容子, 二宮賢司, 野口正道, 福家千昭, 宮崎哲次:船上作業中の大腿部離断で死亡した一剖検例. 法医学の実際と研究, 52:205-209, 2009. (B)

国内学会発表

PD09001: 野口正道, 福家千昭, 二宮賢司, 井濱容子, 宮崎哲次:フェニトロチオン中毒例におけるジアルキルフォスフェートの定量分析. 第 93 次日本法医学会学術全国集会, 大阪, 日法医誌, 63:71, 2009.

PD09002: 井濱容子, 二宮賢司, 野口正道, 福家千昭, 宮崎哲次:ダム内の取水口に上肢を吸い込まれたことによる吸引損傷死例. 第 93 次日本法医学会学術全国集会, 大阪, 日法医誌, 63:82, 2009.

PD09003: 福家千昭, 野口正道, 二宮賢司, 井濱容子, 宮崎哲次:エチレングリコール中毒の一剖検例. 日本法中毒学会第 28 年会, 金沢, 要旨集, p66-67, 2009

PD09004: 白川洋一，林田眞喜子，福家千昭，波多野弥生，野村奈央，飯塚富士子，黒木由美子，遠藤容子，吉岡敏治:急性中毒の予後推定．第31回日本中毒学会総会･学術集会，東京，中毒研究，22:364-365，2009.

PD09005: 石部琢也，植嶋利文，丸山克之，松島知秀，大澤英寿，金井透，木村貴明，太田育夫，中尾隆美，高橋秀明，濱口満英，畠中剛久，津田紀子，福家千昭，坂田育弘:アミトラズ中毒の1症例．第31回日本中毒学会総会･学術集会，東京，中毒研究，22:366，2009.

PD09006: 福家千昭，野口正道，二宮賢司，井濱容子，宮崎哲次，津田紀子，石部琢也，木村貴明:高速液体クロマトグラフィーによる血清および尿中のアミトラズと代謝物の定量分析．第31回日本中毒学会総会･学術集会，東京，中毒研究，22:376-377，2009.

PD09007: 堀寧，伊関憲，鈴木幸一郎，奈女良昭，福本真理子，福家千昭，森博美，相馬一亥:1998年度に厚生省が薬毒物分析機器配備を行った全国73施設に対するアンケート調査結果．第31回日本中毒学会総会･学術集会，東京，中毒研究，22:377-378,2009.

PD09008: 野口正道，福家千昭，二宮賢司，井濱容子，宮崎哲次:有機リン系農薬中毒例におけるジアルキルフォスフェートの定量分析．第59回日本法医学会学術九州地方集会，佐賀，要旨集，p8，2009.

PD09009: 井濱容子，二宮賢司，野口正道，福家千昭，宮崎哲次:傘のプラスチック製石突きによる鼻部刺創の一剖検例．第59回日本法医学会学術九州地方集会，佐賀，要旨集，p12，2009.

その他の刊行物

MD09001: 福家千昭:薬毒物関連死―試料採取で注意すべき点,分析者が知りたい事項,結果の解釈―．法医病理，15:7-11，2009.

MD09002: 相馬一亥，伊関憲，奈女良昭，福本真理子，福家千昭，堀寧，森博美，鈴木幸一郎:静注用脂肪乳剤の中毒治療への応用-その 3-急性中毒の分析における臨床的な問題と最近の話題．中毒研究，22:70-74，2009.

MD09003: 森博美，伊関憲，鈴木幸一郎，相馬一亥，奈女良昭，福本真理子，福家千昭，堀寧:分析結果が得られるまでの時間と急性期患者管理の時間との尺度の相違-その4-急性中毒の分析における臨床的な問題と最近の話題．中毒研究，22:125-130，2009.

MD09004: 奈女良昭，福本真理子，福家千昭，堀寧，森博美，伊関憲，鈴木幸一郎，相馬一亥:分析が治療に役立つ薬毒物の分析法と検出感度-その5-急性中毒の分析における臨床的な問題と最近の話題．中毒研究，22:257-260，2009.

MD09005: 福家千昭:琉球大学医学部法医学教室-分析ラボ紹介-．中毒研究，22:78-80，2009.

免疫学分野

A. 研究課題の概要

１．ヒト化マウスの感染免疫学への応用（田中勇悦，齊藤峰輝）

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

２．新たなヒト樹状細胞の分化誘導に関する研究（田中勇悦，齊藤峰輝）

ヒト単球から樹状細胞を試験管内で分化培養する方法については，様々な報告があるが，より機能的な樹状細胞の培養方法の検討を重ねている。最新の方法は，未精製末梢血単核球(PBMC)をIL-4 とIFN-betaの混合サイトカインを用いて培養する方法であり，単球を精製することなく２日以内に成熟樹状細胞を分化させることが可能となった。臨床への応用を期待している。

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

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

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

HTLV-I の各ウイルス抗原に対する単クロン抗体ライブラリーを駆使して，HTLV-I の感染様式や感染標的分子，およびTax と呼ばれる発がん関連分子の研究をしている。また，海外の研究施設との共同研究で，HTLV-I 感染者血液中のウイルス感染 CD4 細胞への CD8 キラーＴ細胞の攻撃を試験管内で証明し，HTLV-I 感染における細胞性免疫応答の生体防御機構における重要性を明らかにした。また,HTLV-1 プロウイルスマイナス鎖によってコードされる HTLV-1 bZIP factor（HBZ）の遺伝子発現量が，HAM/TSP 患者において HTLV-1 プロウイルス量のみならず，運動障害度・髄液中炎症マーカー濃度と有意な正の相関を示すことを報告した。HTLV-1 関連疾患発症に対する HBZ の関与についてより詳細に検討するため，抗 HBZ 単クロン抗体を作成し病態との関連を解析している。さらに,Ｔax 抗原に応答する CD4+Ｔ細胞のサイトカイン産生の特殊性についても解析を進めている。また，Ｔax の定量ELISA の開発も手がけている。

５．HIV-1 感染細胞を攻撃破壊する組換えVSV に関する研究（田中勇悦，大隈和）

HIV-1 は細胞の CD4 とある種のケモカイン受容体を標的として細胞に感染する。感染細胞では，ウイルスの増殖に伴い細胞表面に HIV-1 エンベロープ蛋白を発現する。VSV は動物の細胞を破壊するウイルスであるが人細胞に対する病原性は極端に弱い。そこで，VSV 表面に CD4 とケモカイン受容体を発現させた組み換え体を作出し，それを用いて HIV-1 感染者体内でウイルス産生細胞を攻撃しようという試みを米国との共同研究で進めている。OX40/OX40L の追加発現の効果について検討を進めている。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Kamiyama H, Yoshii H, Tanaka Y, Sato H, Yamamoto N, Kubo Y. Raft localization of CXCR4 is primarily required for X4-tropic human immunodeficiency virus type 1 infection. Virology. (A)

2009;386:23-31.

OI09002: Murakami T, Kumakura S, Yamazaki T, Tanaka R, Hamatake M, Okuma K, Huang W, Toma J, Komano J, Yanaka M, Tanaka Y, Yamamoto N. The novel CXCR4 antagonist KRH-3955 is an orally bioavailable and extremely potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 infection: comparative studies with AMD3100. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:2940-48. (A)

OI09003: Toulza F, Nosaka K, Takiguchi M, Pagliuca T, Mitsuya H, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham CR. FoxP3(+) regulatory T cells are distinct from leukemia cells in HTLV-1-associated adult T-cell leukemia. Int J Cancer. 2009;125:2375-82. (A)

OI09004: Ohba K, Ryo A, Dewan MZ, Nishi M, Naito T, Qi X, Inagaki Y, Nagashima Y, Tanaka Y, Okamoto T, Terashima K, Yamamoto N. Follicular dendritic cells actibate HIV-1 replication in monocytes/macrophages through a juxtacrine mechanism mediated by P-selectin glycoprotein ligand 1. J Immunol. 2009;183:524-32. (A)

OI09005: Kattan T, MacNmara A, Rowan AG, Nose H, Mosley AJ, Tanaka Y, Taylor GP, Asquith B, Bangham CR. The avidity and lytic efficiency of the CTL response to HTVL-1. J Immnuol. 2009;182:5723-29. (A)

OI09006: Nejmeddine M, Negi VS, Mukherjee S, Tanaka Y, Orth K, Taylor GP, Bangham CR. HTLV-1-Tax and ICAM-1 act on T-cell signal pathways to polarize the microtubule-orgaizng center at the virological synapse. Blood. 2009;114:1016-25. (A)

OI09007: Shoji T, Higuchi M, Kondo R, Takahashi M, Oie M, Tanaka Y, Aoyagi Y, Fujii M. Identification of a novel motif responsible for the distinctive transforming activity of human T-cell leukemia virus(HTLV) type 1 Tax1 protein from HTLV-2 Tax2. Retrovirology. 2009;6:83. (A)

OI09008: Ghez D, Renand A, Lepelletier Y, Sidon D, Suarez F, Rubio MT, Delarue R, Buzyn A, Beljord K, Tanaka Y, Varet B, Hermine O. Tax unleashed: fulminant Tax-positive Adult T-cell Leukemia/Lymphoma after failed allogeneic atem cell transplantation. J Clin Virol. 2009;46:378-80. (A)

OI09009: Xu Z, Hurchla MA, Deng H, Uluckan O, Bu F, Berdy A, Eagleton MC, Heller EA, Floyd DH, Dirksen WP, Shu S, Tanaka Y, Fernandez SA, Rosol TJ, Weilbaecher KN. Interferon-gamma targets cancer cells and osteoclasts to prevent tumor-associated bone loss and bone metastases. J Biol Chem. 2009;284:4658-66. (A)

OI09010: Nie C, Sato K, Misawa N, Kitayama H, Fujino H, Hiramatsu H, Heike T, Nakahata T, Tanaka Y, Ito M, Koyanagi Y. Selective infection of CD4+ effector memory T lymphocytes leads to preferential depletion of memory T lymphocytes in R5 HIV-1-infected humanized NOD/SCID/IL-2Rgammanull mice. Virology. 2009;394:64-72. (A)

OI09011: Saito M. Immunogenetics of human T-cell leukemia virus type 1(HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis(HAM/TSP). Inflammation and Regeneration. 2009;29:310-31. (A)

OD09001: 齊藤峰輝：HAM/TSP の病態に関する最近の考え方. 血液・腫瘍科, 58:600-6, 2009. (B)

OD09002: 齊藤峰輝：HTLV-1 関連脊髄症の病態と原因-宿主因子・ウイルス因子の相互作用と発症への関与. Ryukyu Med. J, 28:1-7, 2009. (B)

国際学会発表

PI09001: Kei Sato, Chuanyi Nie, Naoko Misawa, Yuetsu Tanaka, Mamoru Ito, and Yoshio Koyanagi. Characterization of HIV-1 pathogenesis and the infected cells in humanized mice, 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, D-179, Montreal, Canada, 2009.

国内学会発表

PD09001: 田中勇悦. AIDS に対する樹状細胞免疫. 第 50 回日本熱帯医学会大会・プログラム抄録集, 2009.10.22-23:沖縄.59.

PD09002: 田中勇悦, 田中礼子. エイズ制御を目的とする樹状細胞免疫：ヒト化マウスを用いた研究. フォーラム 2009 衛生薬学・環境トキシコロジー・講演要旨集, 2009.11.5-6:沖縄.102.

PD09003: 神山陽香,吉居廣朗, 田中勇悦, 佐藤祐徳, 山本直樹, 久保嘉直. HIV-1 感染における標的細胞中のエズリン・リン酸化の重要性. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集, 2009.10.25-27:東京. 157.

PD09004: 大隈和, 鶴野親是, 田中礼子, 田中勇悦, 浜口功. CD4,CXCR4 を併せ持つ新規 HIV 攻撃用 VSV の作製：OX40 リガンド共発現の効果.第 57 回日本ウイルス学会学術集会･プログラム･抄録集,2009.10.25-27:東京. 219.

PD09005: 齊藤峰輝, 田中礼子, 田中勇悦. HTLV-1 関連脊髄症(HAM/TSP)における OX40 陽性 T 細胞の意義. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集, 2009.10.25-27:東京. 283.

PD09006: 伊波英克, 池辺詠美, 井上邦光, 松本昴, 三井孝広, 緒方正男, 田中勇悦, Kuan-teh Jeang, 西園晃. ATL における炎症病態と Tax1bp1 の機能相関性. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集, 2009.10.25-27:東京. 288.

PD09007: 久保嘉直, 吉居廣朗, 神山陽香, 田中勇悦, 佐藤祐徳, 山本直樹. カテプシン B 抑制因子による CD4 非依存性 HIV-1 感染の促進.第 57 回日本ウイルス学会学術集会･プログラム･抄録集,2009.10.25-27:東京. 420.

PD09008: 稗島州雄, 中山隆志, 田中勇悦, 義江修. HTLV-1 潜状感染における転写因子 c-Maf の役割. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集, 2009.10.25-27:東京. 442.

PD09009: 田中礼子, 齊藤峰輝, 田中勇悦. 特異的単クロン抗体を活用した HTLV-1 tax 抗原の ELISA 定量. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集, 2009.10.25-27:東京. 448.

PD09010: 今村志穂子, 田中礼子, 田中勇悦. イムノクロマト法を用いた HIV-1 p24 抗原検出キットの作製. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会・プログラム・抄録集, 2009.11.26-28:愛知. 440.

PD09011: 児玉晃, 張麗峰, 田中礼子, 田中勇悦. HIV-1 によるミエロイド樹状細胞のアポトーシスと成熟促進に関与する宿主細胞因子. 日本エイズ学会誌　第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会・プログラム・抄録集, 2009.11.26-28:愛知. 489.

PD09012: 田中勇悦, 児玉晃, 張麗峰, 田中礼子. エイズ制御を目的とする樹状細胞(DC)免疫：DC の簡単培養法とヒト化マウスでの評価. 日本エイズ学会誌　第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会・プログラム・抄録集, 2009.11.26-28:愛知.　489.

PD09013: 田中礼子, 田中勇悦. OX40 共刺激を介する活性化 PBMC での CCR5 HIV-1 の感染抑制. 日本エイズ学会誌　第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会・プログラム・抄録集, 2009.11.26-28:愛知. 494.

PD09014: 大隈和, 田中礼子, 田中勇悦. 新規バイオ治療薬候補のヒト化マウス感染モデルを用いた評価：CCR5

指向性 HIV-1 感染細胞を選択的に破壊する組換えウイルス VSV. 日本エイズ学会誌　第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会・プログラム・抄録集, 2009.11.26-28:愛知. 597.

PD09015: ZHANG Li Feng, TANAKA Reiko, TANAKA Yuetsu. Generation of mature dendritic cells with unique phenotype and function by in vitro shoyt-term culture of human monocytes in the presence of IL-4, GM-CSF and IFN-beta. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009.12.2-4:大阪. 34.

医科遺伝学分野

A. 研究課題の概要

1. Opitz 三角頭蓋症候群の原因解析

Opitz trigonocephaly C 症候群（OTCS）の原因解明のため，均衡型相互転座［t(3;18)(q13.13; q12.1)］をもつOTCSの患児より,染色体3q13.2の切断点側から遺伝子*CD96(TACTILE)*を特定した。本遺伝子機能解析により，この産物は，細胞接着，細胞増殖に関わっていることが判明し、また、ラミニンなどの細胞外基質タンパクと反応することが判明した。日本人 OTCS 患児 2 人に CD96 発現低下を、患児１人にミスセンス変異を確認しており、ミスセンス変異により生じる変異タンパクは，*in vitro* で活性（細胞接着，細胞増殖）を消失していることを確認している。CD96 遺伝子については、日本人 OTCS 患児、海外 OTCS 患児について継続して変異解析を行っている。OTCS の他の原因として、三角頭蓋の原因候補領域領域の一つである９番染色体短腕の遺伝子探索より CD96 と反応する遺伝子を見出し、遺伝子変異解析を行っている。日本人患児において、１人にミスセンス変異を確認し、解析を行っている。

2. 裂手裂足（SHFM1）の責任遺伝子同定と解析

裂手裂足の原因解明のため，核型 46, XY, der(3)der(7), inv ins(3;7)(q21;q32q21.1)をもつ裂手裂足患者から 7q21.1 側の切断点同定，構造解析及び遺伝子単離を行っている。切断点をカバーする BAC contig を作成後，FISH 解析で切断点を含む BAC を単離，cosmid/plasmid サブクローンの構造・FISH 解析，Southern blot 解析，inverse PCR 解析，シーケンシング解析により切断点を決定した。切断点近傍にマップされるESTのRACE法による完全長遺伝子クローニングの結果,新規遺伝子を発見した。

本遺伝子は、non-codingRNA をコードする遺伝子の可能性もあり、機能を含めた解析を行っている。

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

3. Aarskog 症候群の責任遺伝子解析

Aarskog 症候群（AAS）の患児の *FGD1* 遺伝子変異の有無を検討している。現在までに，散発例を含む患児１６人中，８種類の新規変異を確認した。一部の AAS 患児に，行動異常が認められることが以前より指摘されており，注意欠陥多動性障害（ADHD）（多動性-衝動性優勢型；DSM-IV の診断基準による），Asperger 症候群（DSM-IV の診断基準による)を伴う患児に *FGD1* の変異を確認している。そこで自閉症スペクトラムと診断された患児 64 人について変異解析を行い、イントロン内多型、エクソン内のアミノ酸変異を伴わない多型を認めたため、多型と遺伝子発現との関係、自閉様行動との関連について解析中である。(信州大学医学部社会予防医学講座遺伝医学分野　福嶋義光教授との共同研究)。

現在、*FGD1* 遺伝子変異と症状との相関関係をより詳細に解明するために，AAS と診断された患児の *FGD1* 遺伝子解析、変異 *FGD1* の機能解析を継続している。また，*FGD1* 遺伝子変異解析を効率よく行うため、高精度融解曲線分析法を用いた遺伝子スキャニングシステムを構築している。

4. 細胞増殖因子 Midkine 発現と骨・軟部腫瘍増殖との関係解析

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

抗 MDK ポリクローナル抗体では 骨肉腫細胞株(SaOS-2, 9N2, 3N1, Nos1)に対し、著明な増殖阻害効果を認めた。さらに，RNA 干渉による MDK の発現抑制によっても、骨肉腫細胞の増殖が *in vitro, in vivo* で抑制されることも確認した。MDK は骨肉腫の予後マーカーとして有望であり、骨肉腫患者の血中 MDK 値と悪性度、生命予後との関係について解析している。また、MDK を阻害する抗体、低分子化合物は，分子標的治療薬の候補として有望であると考え、機能性モノクローナル抗体、効果の高い RNA 干渉分子、新規低分子化合物について検討を行っている。

本研究は，整形外科学分野との共同研究である。

5. 効率の良い遺伝子変異スクリーニング法の開発

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

6. 次世代シーケンサーを用いた疾患原因・病態解析

次世代シーケンサー(SOLiD3 plus, LifeTechnologies)を用い、原因不明の遺伝性疾患の原因特定を行っている。加えて、次世代シーケンサーを効率よく使用するための新しい方法の開発を行っている。

7. 水銀濃縮機序解析に不可欠なマングース由来細胞の安定供給

奄美・沖縄に生息するジャワマングース(Herpestes javanicus)の肝には高濃度の水銀蓄積が確認されている。ジャワマングースでの水銀代謝機構を解明するためには *in vitro* での解析が必須だが、細胞株は樹立されていない。そこで、マングース由来細胞を安定して供給するシ

ステムを構築している。マングース耳皮膚から回収した初代培養線維芽細胞は凍結保存可能であり、細胞形態や増殖速度を変化させること無く、約２ヶ月の培養が可能であることが確認された。線維芽細胞は他研究機関への供給を開始している。一方で不死化細胞の樹立をめざして、マングーステロメアーゼ遺伝子のクローニングを行った。マングーステロメアーゼ遺伝子の塩基配列は不明のため、近縁種のネコの遺伝子配列を参考にプライマーを設定し、これまでにテロメーゼモチーフを含む約 1700 bp の遺伝子断片を得ている。

8. 遺伝性疾患データベース（UR-DBMS; University of the Ryukyus-Database for Malformation Syndrome）と遺伝性疾患診断支援ソフトウェア「Sydnrome Finder」の改定と一般公開

1992年から公開を開始した UR-DBMS と、2003 年から公開を開始した「Syndrome Finder」のそれぞれの改訂2009年版を公開した。さらに、これらの日本語版を琉球大学図書館サーバーからWEB公開する作業を開始し、2010年3月に完成させ、同年年4月から公開開始した。UR-DBMS は閲覧を制限せず、診断補助が可能な Syndrome Finder は医師専用とした（既に全国の医師600名が登録すみ）。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: The HUGO Pan-Asian SNP Consortium: Mapping humangGenetic diversity in Asia. Science 326 (5959): 1541-1545, 2009 (A)

OI09002: Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Kaname T, Naritomi K, Matsumoto T, Moriuchi H, Kishino T, Kinoshita A, Miyake N, Matsumoto N, Niikawa N.: Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. J Hum Genet., 54:304-309, 2009 (B)

OI09003: Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M, Mizuguchi T, Harada N, Kaname T, Kano H, Miyake N, Toda T, Matsumoto N.: Characterization of the complex 7q21.3 rearrangement in a patient with bilateral split foot malformation and hearing loss. Am J Med Genet., 149A:1224-123, 2009 (B)

OD09004: Pierron S, Richelme C, Triolo V, Mas JC, Griffet J, Karmous-Benailly H, Quere M, Kaname T, Lambert J-C, Giuliano F.: Evolution of a Patient with Bohring-Opitz Syndrome. Am J Med Genet., 149A:1754-1757, 2009 (B)

総　　説

RD09001: 要　匡：holoprosencephaly sequence, 小児の症候群, 72(Suppl): 52, 2009 (C)

RD09002: 要　匡：Holt-Oram 症候群, 小児の症候群, 72(Suppl): 53, 2009 (C)

RD09003: 要　匡：Opitz 症候群（Opitz G/BBB 症候群）, 小児の症候群, 72(Suppl): 69, 2009 (C)

国際学会発表

PI09001: Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Naritomi K: A PCR coupled high-resolution melting analysis for reliable gene scanning of the faciogenital dysplasia gene, FGD1. EUROPEAN Human Genetics CONFERENCE 2009 Vienna, Austria

PI09002: Kaname T, Tsukahara M, Yanagi K, Fujimori K, Kikuzato I, Teruya M, Imada Y, Nezuo M, Yano S, Sato Y, Miwa Y, Hirano T, Hirano R, Takashima H, Yoshiura K, Niikawa N, Naritomi K: Resequencing of the whole candidate region for 16q22-linked spinocerebellar ataxia in Japanese individuals using next-generation sequencing. 59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics Honolulu, Hawaii, USA

PI09003: Yanagi K. et al., High-throughput variation scanning system of responsible genes for X-linked autistic disorder spectrum, NLGN3 and NLGN4, by a PCR coupled high-resolution melting curve analysis.ASHG, Hawaii 2009

国内学会発表

PD09001: 要　匡、知念安紹、福嶋義光、吉浦孝一郎、成富研二：PCR-高解像度融解曲線分析法による高速遺伝子変異スクリーニングシステムの構築. 第112回　日本小児科学会学術集会；2009.4.17ー19, 奈良

PD09002: 成富研二、要　匡：ヒト疾患と遺伝子　～ 臨床診断と責任遺伝子 ～. 第49回 日本先天異常学会；2009.6.25-27, 鹿児島

PD09003: 要　匡、塚原正俊、柳久美子、成富研二　他：次世代シーケンサを用いた染色体16q22領域の日本人ゲノム構造解析. 第49回 日本先天異常学会；2009.6.25-27, 鹿児島

PD09004: 要　匡、柳久美子、福嶋義光、吉浦孝一郎、新川詔夫、成富研二：PCR-高解像度融解曲線分析法による遺伝子スキャニングシステムの構築. 第16回日本遺伝子診療学会；2009.7.31-8.1, 札幌

PD09005: 要　匡、塚原正俊、柳久美子、成富研二　他：次世代シーケンサによる日本人ゲノム16q-ADCA原因候補領域の構造解析. 第54回日本人類遺伝学会；2009.9.23-26, 東京

PD09006: 柳久美子、要　匡、成富研二　他：自閉症スペクトラム感受性遺伝子、NLGN3 および NLGN4 のハイスループット解析法の確立. 第54回日本人類遺伝学会；2009.9.23-26, 東京

PD09007: 要　匡　他：ヒト遺伝性疾患の原因同定へ向けた全候補領域リシーケンス解析. 第４回 バイオインフォマティクス研究者と医学研究者の交流会；2009.11.20-21, 柏（千葉）

PD09008: 要　匡、塚原正俊、柳久美子、成富研二　他：次世代シーケンサによる脊髄小脳変性症16q-ADCAの原因候補領域の構造解析. 第32回日本分子生物学会；2009.12.9-12, 横浜

PD09009: 柳　久美子、花房宏昭、宝来佐和子　他：マングースTert遺伝子のクローニングと発現解析. 第32回日本分子生物学会；2009.12.9-12, 横浜

その他の刊行物

MD09001: 成富研二：奇形症候群の客観的診断法開発の試み. 平成20年度　科学研究費補助金（萌芽研究）　実績報告書, 2009

MD09002: 成富研二：Syndrome Finder 7 (Software for diagnosis of genetic diseases), 2009

腫瘍病理学分野

A. 研究課題の概要

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

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

薄切標本から直接DNA,RNAを抽出できるマイクロダィセクション装置を利用して，従来より研究している以下の前癌病変に関する分子病理学的解析を継続研究していた。すなわち，B-cateninは細胞質内で癌抑制遺伝子APCと結合し転写因子TCF/LEFを介して細胞増殖に関連する分子CyclinD1やMYCなどにシグナルを伝え,初期発癌過程のみならず，細胞増殖機構に重要な遺伝子の一つである。私達の研究グループは大腸化学発癌モデルにおいてもヒトと同様にB-catenin遺伝子の変異が認められることを発見し，この変異がラットにおける大腸発癌メカニズムとして重要であることを明らかにした(Mol Carcinogen 24: 232-237, 1999, Cancer Res 58: 1127-1129, 1998)。さらに私達はB-catenin遺伝子変異が発癌の早期に起きる新規病変を発見し B-catenin accumulated crypts(BCAC)と命名した(Cancer Res 60: 3323-3327, 2000)。私達はこれらの病変が Bird により提唱されたconventionalなaberrant crypt foci (ACF)とは異なった細胞集団であることを明らかにし，BCACが大腸前癌病変のbiomarkerとして極めて有用であることを提唱した(Cancer Res 61: 1874-1878, 2001)。現在,alcian blue(AB)染色陰性病変とBCACとの関連を解析中であり,この病変はより簡便で信頼性の高いbiomarkerとして期待される(Cancer Sci 95: 792-797, 2004)。さらに，私達は発癌と遺伝子変化との関連(J Exp Clin Cancer Res 25, 207-213, 2006)や，HPP1遺伝子発現やpromoter領域のメチル化との関連を解析中であり，特に後者に関わるO6-メチルグアニンメチルトランスフェラーゼ遺伝子の発現低下を腫瘍内に認め(Anticancer 26: 2829-2832, 2006)，こうした遺伝子変異や変動を上記の最新の解析装置を用いて，引き続いて研究中であり，特にヒト大腸癌におけるこうした前癌病変は今までACFは同定されているものの，MDF はいまだ報告はなく，病態消化器外科学分野との共同研究として手術材料で得られ，病理診断された残存の大腸組織からの同定を施行しだしている(本学倫理委員会にて申請許可済み)。

加えて，平成 19 年度に採用された文科省科研費基盤研究 C に採択された研究内容として，Notch 遺伝子での変化を検討し始め，現在，iPS 細胞導入に利用された遺伝子の一つであるKlf4遺伝子がNotch遺伝子に関わることが報告され、それを踏まえた発現パタンを検索中であり、まだ報告できないものの、興味ある結果が得られつつある。

２．天然由来のがん化学予防物質の検出とその分子病理学的作用メカニズムの解析(吉見直己・富田真理子・森岡孝満)

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

また，米国テキサス大学との共同研究では B-グルクロニダーゼ阻害剤での大腸発癌抑制実験の報告を行っている(Mol. Med. Reports, 1: 741-746 2008)。

加えて，現在，当大学と友好大学である中国・延邊大学から大学院留学生が来ていることから，その延邊大学医学部との共同研究をスタートするべく，張学武副教授とともに，中国漢方薬によるがん細胞増殖抑制を培養細胞系での研究を計画し，実行中である。

３．IT 技術の病理診断システムへの応用とその実施（松崎晶子・吉見直己）

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

加えて，IT 技術に関わり，昨今ではバーチャルスライ

ド装置の開発がなされ，多くの施設で応用され始めた。特に教育面ではその価値は期待されており，既に多くの地域がん拠点病院に配備された。不幸にも当大学病院ではその配備がなされていないが，連携する北部医師会病院には配備されているため，その設備を利用して，21 年度の学部学生(M3)での病理学講義内の病理組織実習に応用した。従来の顕微鏡実習とともに施行して，自宅学習ができる環境を設定した。多くの学生が評価しており，このアンケート結果は 2010 年の病理学会総会で発表する予定である。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 吉見直己:腫瘍 9-6 腫瘍の疫学，発癌理論とその予防，9-7 腫瘍随伴症候群. NEW エッセンシャル病理学(第 6 版)，笹野公伸，澤井高志，長村義之他著，221-237，医師薬出版，東京，2009. (B)

原　　著

OI09001: Sunagawa N, Inamine M, Morioka T, Chiba I, Morita N, Aoki Y, Suzui M, Yoshimi N. Inhibitory effect of rice bran-derived crude glycosphingolipid on colon preneoplastic biomarker lesions induced by azoxymethane in male F344 rats. Molecular Medicine Reports, 2:45-49, 2009. (B)

OI09002: Tokuda H, Hosoi T, Hayasaka K, Okamura K, Yoshimi N, Kozawa O. Overexpression of Protein Kinase C-delta Plays a Crucial Role in Interleukin-6-Producing Pheochromocytoma Presenting with Acute Inflammatory Syndrome: A Casa Report. Horm Metab Res, 41;4, 333-338, 2009. (A)

OI09003: Takasuka N, Takahashi M, Hori Y, Kitahashi T, Iigo M, Imai T, Yoshimi N, Sugimura T, Wakabayashi K. Tumor promoting ability of diacylglycerol-rich edible oil on mouse two-stage skin carcinogenesis. Cancer Lett, 275(1), 150-157, 2009. (A)

症 例 報 告

CD09001: 宮里圭子，蔵下要，村井美知子，吉見直己. 急激に進行し，まれな転移形式をとった乳腺紡錘細胞癌の 1 例. 乳癌の臨床 24;1, 125-129, 2009. (B)

CD09002: 松崎晶子，河内由布子，新垣淳也，西巻正，吉見直己. Micropapillary carcinoma 成分を伴う早期大腸癌の 1 例. 診断病理 26;4, 242-244, 2009. (B)

CD09003: 楾清美，吉見直己. ラオスの臨床検査・細胞診の現状. モダンメディア， 55;7, 198-202, 2009. (C)

国際学会発表

PI09001: Tomita M, Mori N. HTLV-1 infection dysregulates cellular microRNA expression in T lymphocytes. 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. April 18-22, Denver, Colorado, U.S.A.

PI09002: Tomita M, Mori N. Targeting the MicroRNA in the Treatment of Adult T-cell Leukemia. 4th Medical Biotech Forum, International Experts Symposium. August 8-10. 2009 Dalian, China.

国内学会発表

PD09001: 松崎晶子，豊田善成，仲宗根克，新垣善孝，稲嶺盛彦，青木陽一，吉見直己. 子宮頸部細胞診が診断に有効であった子宮頸部腺癌の一例. 第 50 回日本臨床細胞学会総会春期大会，2009. 6 東京.

PD09002: 森岡孝満，崔長旭，森田奈苗，吉見直己. ラット大腸腫瘍における Notch1 及び Klf4 遺伝子の mRNA 発現に関する検討. 第 24 回発癌病理研究会，2009, 8 石川.

PD09003: 酒々井真澄，直井国子，石原正志，中島誠，森岡孝満，吉見直己，飯沼宗和．パルミチン酸アミド体の抗がん活性に関する検討．第24回発癌病理研究会，2009，8 石川.

PD09004: Tomita M, Mori N. HTLV-1 Tax dysregulates cellular miR-146a expression in T lymphocytes. 第68回日本癌学会学術総会．2009．10 横浜.

PD09005: 森岡孝満，森田奈苗，崔長旭，吉見直己．ヒト大腸粘膜における粘液枯渇巣の組織学的検討と分布様式に関する検討．第68回日本癌学会学術総会，2009．10 横浜.

PD09006: Uehara T, Tomita M, Tanji H, Ishikawa C, Mori N. Effects of the selective Aurora B kinase inhibitor, AZD1152, in preclinical models of Burkitt’s and Hodgkin’s lymphoma. 第68回日本癌学会学術総会，2009．10 横浜.

PD09007: 稲嶺盛彦，松崎晶子，長井裕，吉見直己，青木陽一．腹膜原発高分化型乳頭状中皮腫の一例．第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会，2009．10 福岡.

PD09008: 辻雅子，崎山三千代，知名吉江，玻名城真由美，安里良子，上原道子，松崎晶子，吉見直己，山城竹信．乳腺原発の扁平上皮癌の一例．第 25 回日本臨床細胞学会九州大会連合会学会，2009．11 沖縄.

PD09009: 瑞慶覧陽子，宮城恵巳，知念広，上地英朗，石川和夫，永山聖光，斉藤学，松崎晶子，吉見直己．吸引痰の細胞診で発見に至った糞線虫症の一例．第 25 回日本臨床細胞学会九州大会連合会学会，2009．11 沖縄.

その他の刊行物

MI09001: 吉見直己:分担．医学大辞典 第二版，伊藤正男，井村裕夫，高久史麿編，医学書院，東京，2009.

MI09002: Wani Y, Notohara K, Nakatani Y, Matsuzaki A. Aberrant nuclear Cdx2 expression in morule-forming tumours in different organs, accompanied by cytoplasmic reactivity. Histopathology 2009;55, 465-488.

細胞病理学分野

A. 研究課題の概要

１．生活習慣病リスクが心血管病態に及ぼす細胞生物学的機序の解明

心筋梗塞，脳卒中をはじめとする心臓血管病は，先進主要国はもとより，近年は新興国においても死因のトップとなり，現代人の健康問題として大きなインパクトを示している。琉球大学の位置する沖縄県においても，戦後の急激な生活の欧米化等を背景に急激に罹患率が増加し,ひいては沖縄 26 ショックに象徴される男性平均余命の急激な低下をもたらした。このような沖縄県における状況は，今後，開発の進むであろうアジア・太平洋地区の将来にとっての問題提起も意味している。南に開かれた学術拠点を志向する本学において，生活習慣病対策に関する医学研究を推進する意義は大きい。当教育研究分野においても，現教授である加藤の赴任後，この研究課題に関する細胞生物学的あるいは臨床病理学的研究を推進している。高血圧，高脂血症，喫煙，耐糖能異常，内臓脂肪蓄積等の生活習慣病リスクが，一定の患者に重複しやすい事はかなり以前から知られ，また心血管病の発症，進展に関与している事については疫学的知見からも明確である。しかし，これらの危険因子の細胞レベルでの傷害機転については未知な点が多い。致死的な心血管病を招く基礎となる病変の大部分は，アテローム性硬化病変の形成とその血栓形成性崩壊に象徴される主要血管の粥状硬化症である。血管壁を構成する細胞は，どのようなメカニズムを介して生活習慣病危険因子の影響を受け病変形成につながる細胞生物学的な変化を来すのであろうか。当分野では，この間のブラックボックスを埋めるべく下記のようなテーマでの研究活動を推進している。

１）血管平滑筋細胞の炎症型形質転換機序の解明

平滑筋細胞は，血管壁で最大量存在する構成細胞である。従来より動脈硬化病変形成にあずかる平滑筋細胞の形質転換機序の解明のために PDGF に代表される外因性増殖因子シグナリングと間質分解酵素 Matrix metalloproteinase 発現機構，内因性増殖因子 bFGF シグナリングの解析、細胞周期調節蛋白の機能解析等の研究を推進してきたが，これらの研究は主に増殖機転や筋原性マーカーの発現低下，すなわち脱分化機構の解明に焦点をおいたものであった。近年注目されている動脈硬化炎症説の視点に立つと平滑筋細胞も血管壁の炎症性機転の傍観者ではなく，炎症のカスケードにおいて重要な役割を果たしている事が予想される。当分野でも以前よりこのような炎症性形質転換に着目し，脱分化を主体とする古典的な形質転換経路との関連について研究している。昨年までに悪玉コレステロールとして有名な酸化 LDL の構成成分であり，種々の細胞傷害によって病変局所に増加する脂質メディエーターLPA が古典的あるいは炎症型形質の誘導に重要な影響をもたらし，その効果が濃度依存性に作用する可能性を指摘してきたが（H21 年度日本病理学会総会ほか),本年度の研究内容はその下流のシグナリング機構の解明に移行している。LPA には遺伝的系譜を異にする LPA1-3 と LPA4-6 のレセプターが存在し，従来より平滑筋細胞の古典型の形質転換（脱分化）には LPA1 下流での MAPK と Akt のクロストークが重要とされてきた。我々は、近年同定されその役割が未定の LPA4 について RT-PCR により平滑筋でも豊富に発現している事を見出し，現在，形質転換における役割を明らかにするために GFP fusion gene による過剰発現系と shRNA を用いた konockout 細胞株樹立を行っている。

２）動脈硬化モデルマウスにおけるうつ状態の影響

一昨年より引き続き文部科学省研究費補助金（基盤研究Ｃ、研究代表者加藤）のサポートを受け研究を継続している。この研究の目的も動脈硬化症の発症，進展について生活習慣リスクと病変形成時の炎症性機序との関連を明らかにする方向性の研究の一環であるが，このような心理社会的ストレスの細胞機能への影響を実験医学的な立場で明らかにしようとする研究はほとんど為されておらず，当分野における特徴的な研究テーマと言える。この研究は加藤が総括し，教室の新垣助教が中心的に貢献しており，明石市の行動医学研究所土江博士の指導の下，モデル動物の作製を行っているものである。すなわち疫学的には心理社会的ストレスが動脈硬化性疾患のリスクを増加させるが，細胞生物学的機序は不明であり，ストレスホルモン失調による炎症機転を介して動脈硬化性変化に関与するかどうか動物モデルにおいて検討している。本年度は遺伝的動脈硬化モデルマウス ApoE Knockout mouse を用い水迷路試験にて心理学的うつ状態を誘発，体液性因子，リンパ球応答に関する免疫学的検討と動脈硬化性変化の組織学的検討を行った。高脂肪食投与下の心理学的負荷試験で血中脂質濃度に変動とは独立してストレスホルモンであるコルチゾール値の変化，また ConA 刺激下脾リンパ球培養上清の ELISA 解析で Th1 サイトカイン(INFγ），Th2 サイトカイン(IL13)の双方の変動を認めた。FACS 解析では CD4, CD8, NK 等の膜表面マーカー発現様式に著変は認めていないが，測定 background を低減させ再検予定である。形態学的検討では高脂肪食投与４週間後の ApoE Knockout mouse では顕著な動脈硬化性変化を示し行動心理学的ストレス負荷の影響がマスクされる可能性が判明し，より早期の病変形成を解析中である。また病理組織学的解析においては、通常の Oil-red O 脂肪染色によるプラーク面積の同定だけではなく，平滑筋アクチンや MOMA2 抗体によるマクロファージの同定を含め病変の性状に関する解析も進めている。動脈硬化モデル動物では心理学的負荷により，ストレスホルモン分泌様式の変化とリンパ球応答に変化をきたす可能性があり、引き続き実験結果の再現性確認、

精度向上を計り,動脈硬化性変化との関連を検討したい。

３）変異型 IL-4 遺伝子の抗動脈硬化性に関する研究

本研究課題も以前からの継続課題である。動脈硬化の炎症性機転の発動に関しては T 細胞分化過程における Th1/Th2 バランスの変化が生じる事が知られているが，その詳細は不明である。IL-4 は代表的な Th2 inducer であり抗炎症性サイトカインとも称されるが，一方，平滑筋細胞や内皮細胞等の間葉系細胞における IL-4 レセプターの発現により， 接着因子 VCAM-1 発現など炎症性機転を誘発する事が知られている。IL-4 レセプターは主に骨髄由来炎症細胞に発現する type I (IL-4Ra subunit plus common γc chain)と種々の細胞に発現する type II (IL-4Ra subunit plus IL-13Ra1 subunit)に大別され，この性質により細胞指向の異なる IL-4 変異体を開発する余地が生じている。本年度は各種細胞株における IL-4R 発現パターンについて RT-PCR 法にて解析し，また mouse の wild type IL-4, single mutant (SM; Q116D) および dominant negative 変異体(DM)の３種類の vector を cloning し 293 細胞で有意に IL-4 発現の増加を認める発現 vector 系を構築した。現在，C57BL6 マウスの胸部大動脈より explant 法により分離した平滑筋細胞の primary culture を用いて古典的ならびに炎症型形質転換における IL-4 シグナリングの影響を検討中である。培養細胞を用いた血管病の研究は多いが，マウスの細胞は比較的培養が難しい事もあり他の動物種を用いた研究よりも遅れている。本研究課題では同時に酵素法による内皮細胞の分離や SV40T を用いた不死化細胞株の樹立を並行して進めており，将来的には種々の遺伝子改変マウスの細胞株を用いた研究を推進する予定である。遺伝子改変マウスは貴重な研究ツールであるが，その維持に多大なコストがかかり，また動物愛護の観点からもこのような培養細胞を用いた系を確立する事は有意義と考えられ，また学内外の専門家との共同研究を推進する媒体として有用と考えており，既に最近，本学薬理学講座教授に就任された筒井博士とも NOS 関連の遺伝子改変マウスを用いた共同研究が開始されている。

４）中性脂肪の心臓血管病態への影響に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業,中性脂肪蓄積心筋血管症TGCVの発見-その疾患概念の確立，診断法，治療法の開発に関する研究（研究代表者平野賢一阪大助教､分担研究者加藤)のサポートによる研究班への参画を契機に研究班の要請による臨床病理学的研究と同時に当分野独自の細胞生物学的研究を推進している。後者に関してはH22年度より病理部に所属する松本助教が「血管平滑筋細胞の動脈硬化性形質転換におけるトリグリセリド代謝の意義」のテーマで文部省科学研究費補助金（基盤研究Ｃ）及びうるま研究基金も獲得しており，大学院生でもある仲西医員を指導する研究体制で推進している。臨床病理学的研究については，中性脂肪心筋血管症TGCVの有病率を明らかにし，病理組織学的の診断法を確立する事が目的であり，病理検体（剖検、心筋生検）を用い心筋血管組織での脂質沈着の評価と中性脂肪心筋血管症TGCVの原因遺伝子 adipose tissue triglyceride lipase (ATGL)の組織内発現について免疫組織学的検討を行った。同時に電顕による検索を追加した。ホルマリン漬剖検心50例よりオスミウム固定後パラフィン切片，凍結切片を作製，後者にナイルブルー染色を追加，糖尿病合併1例で心筋に脂肪滴沈着増加が見出されたが電顕では本症確定例に比し軽度であった。心筋生検50例の免疫染色で8例がATGL陰性であったが電顕での脂肪滴沈着は軽微であった。通常のホルマリン固定パラフィン切片は工程上の脂質遊出のため本症の検索には不適でありオスミウム固定による脂質保護や凍結切片が有用であったが，手技の煩雑さや脂質の種類を分別し得ない点が課題である。生検組織ではATGLの免疫染色が可能であったが,2割弱の偽陰性がありより有用な抗体の開発が望まれ､現在､合成ペプチドによるウサギの免疫を計画中である。なお細胞内脂質沈着の確認には電顕の信頼性が高い事も再認識された。本年度に検索した100例に確定的なTGCV症例はなかったが,糖尿病では２次的に本症類似の病態を生じている可能性があり，現在は生検組織も含めて広く検討中である。細胞生物学的な研究に関しては，培養ヒト平滑筋細胞や米国クレイコム博士より供与されたHL-1細胞(SV40T抗原を発現するtransgenic mouseの心房筋に由来する細胞株で，現時点では継代可能で持続的な実験に供する事の可能な唯一の心筋由来細胞である）におけるATGL関連蛋白の発現様式の解明や脂肪酸負荷試験を施行中であり，順次経過を報告したいと考えている。コレステロールを介した心血管細胞の傷害機転については比較的よく研究されており，スタチンをはじめとする薬物療法もほぼ確立されている。一方、中性脂質の意義や細胞傷害のメカニズムについては不明な点が多く、この領域での新たな研究領域の構築を進めていきたい。

５）細胞生物学，実験病理学に関する他施設共同研究の推進

主に加藤の出身大学である久留米大学各科の研究者との共同研究を推進しリストにあげるような英語論文として公表した。特に呼吸器内科（相澤教授，星野講師）との共同研究において抗癌剤誘導性間質性肺炎の発症におけるIL-18の関与を明らかにした論文(Am J Respir Cell Mol Biol, Dec; 41(6): 661-670, 2009)は近年の研究の集大成とも言え，引き続き社会問題ともなっているイレッサの肺傷害に関する臨床病理学的解析にも着手している。免疫学等を基盤とする研究者との共同研究は当分野の研究の柱である動脈硬化症の炎症性機転の解明においても有意義な示唆を得られる点が多く,今後は若手研究者の交流も含めて推進していく所存である。また久留米病理研究会は学内の年次研究報告会から発展し，現在は同窓教授（産業医大,

佐賀大，琉球大および産業医大笹栗教授門下で最近鹿大教授に就任された谷本博士）の教室が一同に介し互いに切磋琢磨する環境にあるが，本年度は加藤就任後はじめて松本助教がTGCVに関する報告を行った。引き続き加藤が世話人を務める分子病理研究会，心筋生検研究会，血管病理研究会等でのより実務的な研究者相互の交流を通して当分野の研究レベルの維持発展をはかり，また最も重要な点である将来の指導者たりうる若手の育成に努めたい。

２．臨床病理学の実践と若手病理医師、技術者の育成

先進的な治療学の実践も正しい診断に基づいて始めて実施可能であり，その上でも臨床病理医の育成や臨床病理学に関する教育はきわめて重要である。本年度も附属病院病理部で作製された病理標本の診断過程や講座における剖検業務を介して，あるいは当該年度の研修医CPCを主催するなど若手医師,学生の指導を実践した。また加藤はH22年3月まで附属病院病理部長を併任したが，病理部の運営や種々の病院業務への参画，専門研修センター（多極連携型専門医・臨床研究医養成事業）への参画，特に2009年初頭より導入された新病院システムの構築においては講座の新垣助教と伴に尽力した。沖縄県内はもとより全国的にも病理の育成については課題とされており，現在，各病院の病理医師の平均年齢も50歳を越えており人材難からくる医療全体への悪影響も懸念されている。引き続き学内の病理学担当部署や県内主要病院の病理医師との連携の上,地域における人材の確保，育成に努めたい。臨床病理学の実践において学内外のカンファランスへの積極的な参画は不可欠であるが，本年も病理学会九州沖縄支部の主催するスライドコンファレンスや臨床細胞学会，血管病理研究会等に新垣助教、仲西医員が演題を発表するなど若手医師の活動が活発になってきている。県内においても地域医療に関連した受託研究の推進，沖縄あるいは九州地区での腎病理学習会のコメンテーター,細胞診指導医としての活動を通して貢献している。学内では呼吸器、整形外科軟部腫瘍、腎生検病理等のカンファランス等に参画しているが，臨床各科の専門領域の進歩のスピードはめざましく専門医の生涯教育の場としても重視したい。その他、近年連載している季刊誌Cardiac Practice誌上での循環器病理を題材とした症例解説や病理学のテキストとして世界的なスタンダードであるロビンス病理学のアトラス版の邦訳を分担し，これらは不特定多数の読者や学生への病理学の啓蒙や教育の一端を担うものである。また，本年度は長く当分野の准教授として活躍してきた金城貴夫先生が，保健学科形態病理学教授に昇任した。今後は研究面だけではなく，医師、臨床検査技師の育成も含めた協力関係の発展が期待される。

３．実験腫瘍学的研究

この研究領域について本年は耳鼻咽喉科より派遣された大学院生の又吉医師を中心に上述した血管病理学的研究とリンクした細胞レベルでの研究を推進している。上述した脂質メディエーターLPAは腫瘍細胞の増殖,浸潤，生存においても重要な役割を果たしている事が指摘されているがその詳細は不明である。この際、LPAはLDL等の血中脂質を材料に形成される以外に,むしろ酵素autotaxinによって膜のリン脂質を基質として合成され，この経路はむしろ栄養状態の低下や局所組織の傷害を背景に有する担癌患者においては重要な経路であろうと予想される。頭頸部がんは既に発見の時点で進行例が多く，既に生命の維持に不可欠な諸器官に浸潤し根治手術の難しい症例も少なくなく，細胞生物学的な特性を踏まえた集学的な治療法の開発が望まれる。我々は，教室に所有する複数のがん細胞株のスクリーニング結果,がん細胞株には古典的なLPAレセプターであるLPA1-3だけではなくLPA4をはじめとする遺伝的系譜を異にするレセプター群が発現しているものが存在する事を見出した。頭頸部扁平上皮癌に由来するHEP2細胞について、たとえばRT-PCR法では，大腸癌由来のHCT116では発現のきわめて乏しいLPA4がHEP2細胞株では高発現を示す。しかしながら現時点で頭頸部癌におけるLPAシグナリングの意義は不明であり,殊にLPA4下流についての報告はない。当分野ではLPA4過剰発現，あるいは同遺伝子をknockoutしたstatble cell lineの構築に着手しており,LPAシグナリングを解明し分子標的治療法の開発にむけた基盤を確立する事をめざしている。

４．再生医学研究の立ち上げ

平成22年4月より聖マリアンナ医科大学の千葉講師が准教授として赴任する予定であり,新しい研究領域の構築・立ち上げを期待している。今まで神経再生を中心として胚性幹細胞(ES)や人工多能性幹細胞(iPS)を扱っており,拍動する心筋細胞への分化誘導や軟骨の再生など分野を問わない再生医療への応用の研究が可能である。本邦ではヒトES細胞およびiPS細胞の培養・研究実績を持つ研究者は非常に稀有であり，ドーパミン産生細胞の効果的な分化誘導法の開発や相同性遺伝子導入法を用いたドーパミン産生神経前駆細胞の同定法の開発、認知症における移植治療などの研究も継続しており，その成果が待たれる。また，iPS細胞作製技術を応用し,脂質代謝異常モデルマウスなどの遺伝子組み換え疾患モデルからiPS細胞を作製することで,その異常がさまざまな組織や臓器などの発生・分化においてどのように影響するかを解析することなどの幅広い応用が可能となる。また上述したように,我々の注目している脂質代謝メディエーターの中で，特にLPAにおいては幹細胞の未分化維持機構およ

び増殖機構に寄与していることが示唆されている。LPA1から6までのサブタイプに分かれるLPA受容体の内,我々の基礎的検討からLPA4が重要な役割を果たす可能性が高く,詳細な解析を行う予定である。再生医学研究は,国策としても研究推進が期待されている領域でもあり,当分野における基礎的な実験系の確立後は,広く学内外の共同研究を推進しうる余地を残している。上述した動脈硬化症の細胞生物学的研究についても現在まで加藤と中国からの国費留学生で大学院生でもあるLin Yanhui医師が主に担当してきたが,分子生物学,分子免疫学的手法に精通した千葉博士の参画により方法論的な可能性が大きく拡がり,また再生医学的見地からの研究の展望も期待される。幹細胞や再生医学の知見は病理学総論にも十分反映されておらず,当分野においてこの領域の研究を推進できる事の意義は大きい。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 加藤誠也: 翻訳分担. ロビンス＆コトラン病理学アトラス, 鷹橋浩幸ほか監訳, エルゼビア・ジャパン（東京）2009年. (C)

原　　著

OI09001: Kudo H, Kai H, Kajimoto H, Koga M, Takayama N, Mori T, Ikeda A, Yasuoka S, Anegawa T, Mifune H, Kato S, Hirooka Y, Imaizumi T: Exaggerated blood pressure variability superimposed on hypertension aggravates cardiac remodeling in rats via angiotensin II system-mediated chronic inflammation. Hypertension, Oct; 54(4): 832-838, 2009. (A)

OI09002: Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Kato S, Young HA, Aizawa H: Role of proinflammatory cytokines IL-18 and IL-1beta in bleomycin-induced lung injury in humans and mice. Am J Respir Cell Mol Biol, Dec; 41(6): 661-670, 2009. (A)

OI09003: Shibata R, Ueda S, Yamagishi S, Kaida Y, Matsumoto Y, Fukami K, Hayashida A, Matsuoka H, Kato S, Kimoto M, Okuda S: Involvement of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in tubulointerstitial ischaemia in the early phase of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant, Apr; 24(4): 1162-1169, 2009. (B)

OD09001: Fukushima S, Terasaki M, Sakata K, Miyagi N, Kato S, Sugita Y, Shigemori M: Sensitivity and usefulness of anti-phosphohistone-H3 antibody immunostaining for counting mitotic figures in meningioma cases. Brain Tumor Pathol, 26(2): 51-57, 2009. (B)

OD09002: Imaoka H, Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Sawada M, Takei S, Kinoshita T, Kawayama T, Kato S, Aizawa H: Endogenous and exogenous thioredoxin 1 prevents goblet cell hyperplasia in a chronic antigen exposure asthma model. Allergol Int, Sep; 58(3): 403-410, 2009. (B)

OD09003: Okamoto M, Azuma K, Hoshino T, Imaoka H, Ikeda J, Kinoshita T, Takamori S, Ohshima K, Edakuni N, Kato S, Iwanaga T, Aizawa H: Correlation of decreased survival and IL-18 in bone metastasis. Intern Med, 48(10): 763-773, 2009.

OD09004: Oda T, Kato S, Tayama E, Fukunaga S, Akashi H, Aoyagi S: Pannus overgrowth after mitral valve replacement with a Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. J Artif Organs, 12(1): 55-57, 2009. (B)

症 例 報 告

CD09001: 加藤誠也: 目でみるページ・症例報告 原発性肺高血圧症(特発性肺動脈性肺高血圧症). Cardiac Practice, 20(4): 241-246, 2009.10. (C)

CD09002: 加藤誠也, 中村俊博, 勝田洋輔, 中島豊: 目でみるページ・症例報告 不整脈源性右室心筋症/異形成症(ARVC/D:arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia). Cardiac Practice, 20(3): 239-244, 2009.7. (C)

CD09003: 加藤誠也, 新垣和也: 目でみるページ・症例報告 拡張相肥大型心筋症:End-stage Hypertrophic Cardiomyopathy. Cardiac Practice, 20(2): 134-138, 2009.4. (C)

CD09004: 加藤誠也, 那覇唯, 原永修作, 健山正男: 目でみるページ・症例報告 AIDS 症例にみられた心筋炎像について. Cardiac Practice, 20(1): 12-16, 2009.1. (C)

国内学会発表

PD09001: 金城貴夫, 加藤誠也: HTLV-I Tax 遺伝子発現による oncogene induced cell senescence. 第 98 回日本病理学会総会, 日本病理学会会誌, 98(1): 218, 2009.5 京都市

PD09002: Taukeiaho H, Matsubara,H, Arakaki K, Kinjo T, Kato S: Lysophospatidic acid differentially modulates vascular smooth msscle cell phenotype. 第 98 回日本病理学会総会, 日本病理学会会誌, 98(1): 293, 2009.5 京都市

PD09003: 新垣和也: 肺病変. 第 309 回九州沖縄スライドコンファレンス, 2009.7. 福岡市

PD09004: 青山肇, 金城貴夫, 白石祐之, 柴田大介, 諸見里秀和, 中島収, 加藤誠也, 藤田次郎: 広範な自然壊死をきたしたと考えられる肝細胞癌の一例. 第 45 回日本肝癌研究会, 2009.7 福岡市

PD09005: 仲西貴也: 頚部リンパ節病変. 第 310 回九州沖縄スライドコンファレンス, 2009.7 熊本市

PD09006: 仲西貴也, 幸地政子, 安村涼, 古波蔵健太郎, 山本雄一, 大屋祐輔, 上里博, 加藤誠也: 血栓性微小血管障害およびネフローゼ症候群をきたしたクリオグロブリン血症の 1 例. 第 14 回血管病理研究会, 脈管学, 50(2): 219-220, 2009.10 佐賀市

PD09007: 新垣和也, 岸本明久, 渡口貴美子, 岩村正史, 松本裕文, 仲西貴也, 金城貴夫, 加藤誠也: 腫瘍間質にサルコイド様反応を示した肺腺癌の 1 例. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会, 日本臨床細胞学会雑誌, 48(Suppl.2): 515, 2009.10 福岡市

PD09008: 青木裕司, 勝田洋輔, 斉藤裕, 島松淳一郎, 藤浦芳久, 加藤誠也: 早期の心筋生検で診断が確定しステロイド治療が奏功した好酸球性心筋炎の２症例. 日本循環器学会九州地方会, 2009.12 宮崎市

PD09009: 古堅智則, 照屋孝夫, 新垣涼子, 前田達也, 中村修子, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 金城泉, 山城聡, 饒平名知史, 川畑勉, 加藤誠也, 國吉幸男: 上行・弓部大動脈/上大静脈を合併切除・血行再建を行い完全切除しえた浸潤型胸腺腫の 1 例. 第 109 回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄医学会雑誌, 48(3): 130, 2009.12 沖縄県南風原町

その他の刊行物

MD09001: 加藤誠也: 病理組織検体を用いた中性脂肪蓄積心筋血管症の検索. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業, 中性脂肪蓄積心筋血管症の発見―その疾患概念の確立, 診断法, 治療法の開発―. 研究代表者 平野賢一) (課題番号 H21-難治-一般-031) 分担研究報告書, 2009

循環系総合内科学分野

A. 研究課題の概要

平成21年8月に大屋祐輔教授が就任し，新体制の下、これまで以上に循環器、腎臓・高血圧、神経・脳卒中分野に関する臨床研究・疫学研究・基礎研究を積極的に行っている。

１．臨床研究および臨床試験

琉球大学附属病院の外来患者と入院患者のデータベース、また、沖縄県内の透析患者データベース、健康診断及び人間ドックのデータベースの構築を行っている。これらのデータから、前向きおよび後ろ向きの臨床研究を計画・実施し、成果があがっている。

１）腎・高血圧

① アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）と利尿薬併用の効果・副作用に関する研究（瀧下、大屋、山里、石田、古波蔵ほか）：ARBと利尿薬併用による降圧効果の増強および副作用の発現、また予後に関する調査を、沖縄県内科医会との共同研究として行っている。現在、約700名の登録を終え、観察を行っている。現在４年目の予後調査中である。とくに降圧や副作用の短期観察結果を、国内外の学会で報告した。

② 日本人本態性高血圧患者における降圧利尿薬の安全性、降圧効果、費用対効果に関するランダム化臨床試験（瀧下ほか）：薬物作用制御学教室の植田真一郎教授を責任者として、全国規模の臨床試験として計画され、日本高血圧学会の承認のもとに行われている。分担研究者として参加している。

③ 琉大病院内外の依頼により各種腎疾患、腎不全患者の診療に従事している。今後、新しい治療法の開発および治療成績の向上をめざして、臨床疫学的研究を開始する予定である。泌尿器科、血液浄化療法部、第２内科と協力して血液浄化療法部にて透析療法を施行している。（井関、古波蔵、幸地、宮城、荻堂、金城）

④ ANCA関連腎炎の発症率および有病率に関する疫学的検討（井関ほか）：順天堂大学医学部、橋本博史教授を班長とする「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連腎炎の国際協同研究」（Human Science財団よりの研究資金）の分担研究者（井関）として沖縄県内のANCA関連腎炎（MPO-ANCA陽性血管炎，PRO-ANCA陽性血管炎，Wegener’s granulomatosis, Churg-Strauss, Renal Limited Nephritis）の発症率、有病率を調査することになった。ヨーロッパ諸国では北に行くほどPRO-ANCA、南にいくほどMPO-ANCA血管炎が多い。わが国ではMPO-ANCA関連腎炎が多く、Wegener’s granulomatosisは比較的少ないと考えられている。今回、英国のNorwalkと共通のプロトコールを用いて発症率、有病率の比較検討を行う。調査期間は３年間である。

⑤ 慢性腎疾患および各種血液浄化療法を施行した症例の検討：沖縄県は地理的、文化的背景より患者の県外移動が少なく、悉皆性の高い疫学的研究が可能である。ファブリー病は典型的には50歳までに末期腎不全を発症するが、様々な異型が存在することが明らかにされている。腎臓のみに異常をきたす腎型の１症例の経験を機に、県下の透析施設の協力により慢性透析患者を対象にファブリー病のスクリーニングを実施した。ライソゾーム加水分解酵素の一つであるα-ガラクトシダーゼAの活性欠損または低下がみられる症例を数例発見した。女性ではα-ガラクトシダーゼAの活性低下をきたさない例も発見されており、今後さらに検討が必要である。ファブリー病の酵素補充療法治療薬として開発された遺伝子組換えヒトα-ガラクトシダーゼA製剤の臨床応用を開始した。県内で４例が実施中である。Fabry病に対する酵素補充療法の臨床効果の検討。2004年５月よりFabry病に対する酵素補充療法が保険適応となった。現在，当科で管理している５家系のうち５症例について酵素補充療法を開始し経過を観察している。

⑥ 慢性透析患者のCalciphylaxisに対するthiosulfate Naの有効性の検討（渡嘉敷、石田、井関）：長期透析患者のまれな合併症としてCalciphylaxisという病態が知られている。副甲状腺ホルモンの過剰によって惹起されることが多いが、副甲状腺摘除患者にも見られ、治療抵抗性である。2004年度に従来、シアン中毒などに使用されるthiosulfate Naの静注療法が有効であったという報告がなされ注目されている。腎移植が少ないわが国では長期透析療法を余儀なくされ、今後さらに増加すると予想される。

⑦ 沖縄野菜摂取の酸化ストレス、血管内皮前駆細胞に及ぼす影響（大屋、石田、真野）：沖縄の長寿に沖縄野菜の摂取が関係するとされている。衛生学・公衆衛生学教室の等々力准教授との共同研究より、沖縄野菜の摂取が、血圧、酸化ストレスマーカー、血管内皮前駆細胞数、大動脈脈波（動脈硬化）などの臨床指標に影響を与えるかについて、無作為割付介入試験を行っている。すでに、健常若年女性、中年男女、沖縄在住アメリカ人中年男女、関東在住中年男女に対して、4週間の介入試験を行った。野菜の豊富な食事により、体重減少、血圧低下、内皮前駆細胞の増加を認めており、真野がその結果の一部を論文発表した。

⑧ 大動脈Augumentation Index（AI）、動脈脈波測定の再現性と病態における変化に関する研究（大屋、東上里、仲本）：検査医学教室との共同研究として、超高齢者を含む健常者やさまざまな病態における、AIやPWVの正常値や異常の場合のその要因を検討している。

⑨ 透析患者の高血圧治療に対してはエビデンスがなく一般住民に準じて治療がなされている。しかし依然として高血圧のコントロールは不良であり、降圧目標値は不明である。我々は、慢性血液透析患者におけるＡＲＢ（オルメサルタン）の心血管系障害、生命予後に関する前向き調査研究（Multicenter, Randomized, Parallel Study

of Angiotensin Receptor Blockade (Olmesartan) in Chronic Hemodialysis Patients Among OKIDS Group：：略称、オルメサルタンランダム化臨床試験 OCTOPUS (Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS)を企画し、準備を進めている(井関、古波蔵ほか)。県内の慢性透析施設の協力を得て、1200 名をランダム化（RAS 系抑制薬を使用しない群と ARB を追加した群の 2 群）し臨床経過を追跡中である。2008 年 6 月末で、予定の患者登録数に達し，2011 年 6 月に観察終了となる。

⑩ IgA 腎症に関する臨床研究（古波蔵,宮城，荻堂）：年齢による病態の違いなどを明らかにしてきた。また病態に基づき扁摘パルス療法に加えて積極的なレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の使用を行なう事で高い尿所見以上の寛解を達成できることを報告した。さらに我々の治療戦略に関して、IgA 腎症患者への扁摘パルス+ARB（カンデサルタン)併用療法の尿所見寛解および腎機能障害進展抑制効果に関する前向き介入研究(Combination Therapy, Candesartan, Steroid pulse, and Tonsillectomy in IgA nephropathy)を現在行なっている。

⑪ 尿酸と腎内小細動脈硬化に関する臨床研究（古波蔵,大屋)：我々は、高尿酸血症と心血管病や腎不全発症との関連について疫学研究を行なってきた。そのメカニズムとして尿酸の腎内小細動脈硬化に及ぼす影響に注目し、腎生検標本を用いて腎内小細動脈硬化に関連する因子、特に尿酸との関連やその性差について検討している。

⑫ 若年慢性腎臓病患者における尿酸値と高血圧に関する臨床研究(古波蔵，大屋)：腎機能低下の認められない若年慢性腎臓病患者で高血圧と血清尿酸値との関連について検討している。

⑬ 膜性腎症に対する尿蛋白減少を指標とした積極的レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)阻害薬使用の効果（幸地,古波蔵)：我々は、免疫複合体の沈着によって発症する膜性腎症に対して血圧レベルではなく尿蛋白減少を指標とした RAAS 阻害薬の尿蛋白減少効果について検討しステロイド薬を初期治療とする治療法と同程度の高い寛解率が得られ、かつ免疫抑制薬使用頻度の減少につながることを明らかにした。

2) 循環器

重症心不全治療を中心とした臨床研究をすすめている。なかでも血管内皮機能や酸化ストレスをキーワードに研究を展開している。臨床データの蓄積から得られた知見を心臓病の基礎および臨床に両面からアプローチし、さらには全国レベルで行われている大規模疫学試験にも積極的に参加している。

① 心筋症に関する研究（浅田、槙田、山里、相澤、池宮城、大城、伊敷、安)：肥大型および拡張型心筋症症例を登録し、疫学的解析および遺伝子解析を含め病態解明をめざす。

② 心疾患と酸化ストレスに関する研究：心疾患を対象とし、ヒト心臓において産生される活性酸素や抗酸化力を測定し、各種の心疾患における酸化ストレスの違いを明らかにし、病態解明をめざす（伊敷、池宮城、大城、安)。一部を循環器学会九州地方会で報告した。

③ タコツボ型心筋症、心アミロイドーシス、心サルコイドーシス、心ファブリーのレジストリー型コホート研究：病態解析や臨床診断、治療法の検討。(山里、相澤、池宮城、大城、伊敷、安)

④ 血管内皮機能関連の臨床研究；FMD-J：FMD 多施設共同観察研究：

(ア) 虚血性心疾患の予後予測指標としての FMD(flow-mediated dilatation)で計測した血管内皮機能の有用性の検討。

(イ) FMD 障害の成因についてのプロテオミクス解析（酸化ストレスの関与)。

(ウ) 糖尿病あるいは高血圧症例での FMD 値が頸動脈の IMT（intima media thickness）進行を予測できるか。現在症例登録中である。(相澤、池宮城、伊敷、安)

(エ) 血管内皮機能障害における K チャンネルと酸化ストレスの関連（伊敷、大屋)

⑤ 動脈硬化関連の研究；Real CAD（山里、相澤、池宮城、大城、伊敷、安)

⑥ 心不全に関する研究；(浅田、槙田、山里、相澤、池宮城、大城、伊敷、安)

(ア) 重症心不全治療に関する研究；ASV(automated supportive ventilation)による心循環系への影響および心不全治療への応用の可能性を検討中。また拡張型心筋症例への長期予後改善効果の検討。ASV-J 多施設共同研究への症例登録中。

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

(ウ) 突然発症型の急性心不全（急性肺水腫）の症例登録と病態解明および治療法の開発。急激な血圧上昇に伴う急性心不全発症例を日本心不全学会で報告した。

(エ) 心不全患者におけるアドヒアランスの心機能および予後へ与える影響について検討中。

(オ) 心不全のβ遮断薬治療における認容性の臨床背景の違いは。β遮断薬導入のおける rapid titration と slow titration の使い分け。

(カ) 歩行負荷による BNP 変化は予後予測に有用である。

3）神経

7 月から國場，12 月には米国留学から伊佐が帰局し，新しい体制の下，脳血管障害および神経変性疾患について積極的に診療を行っている．また，県内の神経内科，精神科および脳神経外科医と協力し，脳卒中地域連携や認知症の臨床研究・一般への啓蒙活動などへ取り組んでいる．

① 頸動脈超音波検査および大動脈脈波速度（仲地，崎間)：脳卒中患者を対象に脳卒中病と頸動脈雑音、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。

② 脳卒中地域連携および発症登録事業(渡嘉敷):近年，全国各地で脳卒中における地域連携の取り組みが進められている。沖縄県においても中部保健医療圏に続き，南部保健医療圏で地域連携の取り組みが開始され，琉球大学病院として地域連携システムに参加することとなった。また，脳卒中発症登録についても医師会と協力し，システム構築を目指している

③ 神経変性疾患；認知症（渡嘉敷）：高齢化社会における社会的問題点のひとつに認知症老人の増加が挙げられる。認知症の早期発見，治療および対策が求められている。沖縄県臨床痴呆研究会の活動にも積極的に参加し，臨床および社会的背景からも地域社会における啓蒙活動が重要ととらえ，現在，地域あるいは医療機関における講演会を開催している。塩酸ドネペジルが認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病の治療薬として病気の進行抑制効果を認められ，日常臨床で使用されるようになった。治療開始した症例について，治療効果の予測および判定の一手法として治療前後における臨床応用が可能となったＭＲＩでの volumetry 法(VSRAD)や脳血流シンチグラム（ECD-SPECT）を施行し，評価を進めている。

④ 認知症地域連携（渡嘉敷）：地域における認知症医療連携を円滑に推進するために関係医師およびコメディカルとともに連携ツール（認知症連携パスなど）の開発に参画している．また，カンファランスの講師として講習会をはじめとした教育・啓蒙活動を推進している．

⑤ 低髄液圧症候群の診断を当科で行った症例が蓄積されつつあり，有効な診断方法の検討を行っている．

⑥ ボツリヌス治療が眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸に加え，脳性麻痺に対する保険適用が拡大された，今後もボツリヌス治療を継続して行っている．

２．疫学研究

沖縄県循環器疾患発症調査（COSMO 研究)、沖縄透析研究（OKIDS)、沖縄県総合保健協会（OGHMA）検診・人間ドックコホート研究を中心に、継続的に研究を行っている。2006 年からは、遺伝子実験センターとの共同研究として、バイオバンク（遺伝子バンク＋疫学追跡研究）を、沖縄の地域住民および人間ドック受診者を対象に開始した。

１）慢性腎疾患および末期腎不全発症の危険因子の検討
透析患者の発症率を減少させるべく、その発症危険因子の研究をすすめている。1983 年度の住民検診（約 10.7 万人)、1993 年度の住民検診（約 13.3 万人）および 1997 年度の人間ドック受診者（約１万人）のデータを基に解析を行っている。OKIDS と照合することにより末期腎不全の発症を検討している。検診項目（肥満度、血圧、検尿、血液生化学検査、生活習慣）ごとに腎機能障害、末期腎不全の発症におよぼす危険度を検討している。わが国では糖尿病性腎症による透析導入が導入原因の第一位となっている。腎臓内科医の積極的関与が求められている。OGHMA の人間ドック受診者では空腹時血糖、ヘモグロビン A1c および治療歴等のデータが入力されている。

2）日本透析医学会の統計資料の解析：日本透析医学会（JSDT）の統計調査委員の１人として、2000 年度および 2001 年度の資料より解析用の標準ファイル（SAF）を作成し、登録データ（JSDT）の解析にもたずさわることになった（井関)。2000 年度末にわが国で週 3 回血液透析施行中の患者総数約 13.3 万人を対象にした SAF の完成後、JSDT と OKIDS を比較対照し、末期腎不全登録の問題点および精度を調査する。JSDT のデータを用い慢性透析患者の高血圧、肥満（やせ）の病態、予後等について解析および地域差に関する検討を実施する。2008 年度より日本透析医学会の会員を対象にした公募研究および委員会委員による研究を立ち上げた。

国際共同研究：糖尿病による末期腎不全の増加はわが国のみならず、世界的な傾向であり、とくに発展途上国での急増が懸念されている。国際腎臓学会では末期腎不全の予防を目的に新たな研究組織（ISN-COMGAN）で検尿、腎臓病の啓蒙活動を行っている。試験紙法による蛋白尿の程度と末期腎不全の発症率を示した図（井関）は、同委員会のパンフレットに採用され、世界中に配布されている。CKD の国際協同研究組織である Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)において CKD 分類において疫学的根拠となる成績を発表した。2007 年度につづき 2009 年度も KDIGO の国際会議に招聘され講演を行った。

4）関連学会および他施設協同研究

①CKD は ESRD の危険因子であるのみならず心血管系障害（CVD)の発症および生命予後の重要な因子であることが示されている。CKD の早期発見、早期治療により医療費の抑制効果が期待される。沖縄県はとくに若年者で肥満者、糖尿病性腎症が増加している。学内外および県内の医療機関と連携して各種研究会、啓蒙活動を積極的に行っている。国際的には KDIGO を中心とした委員会が用語の統一、啓蒙活動を開始している。

②わが国の透析治療は DOPPS 研究に明らかにされたように世界一の治療成績である。しかし，治療法に関するエビデンスの発信数は質量ともに米国に劣っている。ESRD 予防対策は端緒についたばかりであり，すでに米国より数年遅れている。透析患者数とくに糖尿病患者が依然として増加し続けていることは，何らかの組織的対応の必要性を示している。日本腎臓学会のみならず国際的に専門家が本気で取り組む必要がある。わが国は世界に冠たる検診事業を誇っているが，その有効性や問題点について検証がなされていない。とくに無症候の住民全員を対象にしたスクリーニングの是非，経済的効果およびスクリーニングに非協力的な住民の指導をどうするか，課題が多く残されている。しかし，わが国の豊富な経験はとくに発展途上国の腎不全予防事業に寄与すると期待される。平成 19 年度より開始された「腎疾患重症化予防のための戦略研究」の幹事施設として県内４地区医師会（南部、那覇、浦添、中部）の「かかりつけ医」と協力を得て、事業を施行中である。なかでも「浦添市医師会」は日本腎臓学会の「検尿の効果検証委員会」のモデル事業

にも採択され、「腎臓専門医」の立場から、透析導入予防の臨床的研究を開始した。

5) メタボリックシンドロームと動脈硬化に関する研究（大屋、宮城、洲鎌、伊佐）：人間ドック受診者および労災二次検診受診（メタボリックシンドロームが対象）を対象に、腹部 CT での内臓脂肪の測定、大動脈脈波速度や頚動脈エコーによる動脈硬化の評価などを行っている。動脈硬化のリスクファクターとしての、メタボリックシンドロームの横断的、縦断的研究を開始した。現在、大動脈脈波速度は約 10,000 名を越える対象者から、腹部 CT は約3,000名を超える対象者からデータが得られている。昨年度の検討の結果から、内臓脂肪と大動脈脈波速度の関連、腎機能と大動脈脈波速度の関連について、学会や論文の発表が行われた。現在、アディポネクチン、高感度 CRP、インスリンとの関連を評価する予定である。本研究は沖縄県総合保健協会（金城幸善理事長）との共同研究である。

6) 沖縄県における循環器疾患発症の時代変化（洲鎌、奥村、大屋ほか）：男性の平均寿命が全国で 26 位になったことに代表されるように、沖縄県の循環器疾患の発症は以前と比べ変化している。このことを明らかにするため、地域での循環器疾患の発症調査を行った。具体的には、現在、宮古医師会と共同で宮古島における循環器疾患の発症調査を行っている。また、リスクファクターの時代変遷と発症率変化との関連について調査中である。

7) 慢性心不全に関する疫学共同研究(奥村、伊敷、長濱、武村、大城、東上里)：慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究(JCARE-CARD)を日本循環器学会とタイアップして患者の登録を行い、重症度、治療法、予後調査を行っている。

8) 沖縄県のベンチャー事業育成事業に関連し、バイオベンチャー企業、遺伝子実験センターと共同研究として、バイオバンクの構築およびその対象者のフォローアップシステムを構築中である。2008 年 6 月の段階で、2、000 名の遺伝子をバンク化した。今後、解析および追跡を開始する。(大屋、東上里ほか)

9) 地域におけるアルツハイマー病発症のリスク因子の検討（国際共同研究）：オレゴン大学のチームと共同で、オレゴン、沖縄宜野湾市で、80 歳以上の高齢者について認知機能やそのリスクファクターについて検診を行った（渡嘉敷、伊佐、東上里、大屋ほか)。今後、地域でのアルツハイマー病の有病率や発症を経年的に調査してゆく予定である。本研究は、琉球大学衛生学・公衆衛生学分野、オレゴン州立大学との共同研究である。

３． 実験的研究

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

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

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

３） 血管機能と血管平滑筋及び内皮細胞のイオンチャネルの研究（大屋、伊敷、武村、大城ほか)：大屋が前任地より継続して研究を行っている。高血圧動物の血管平滑筋や内皮細胞ではカリウムチャネルの発現や活性が変化しており、そのメカニズムを検討している。また、この内皮細胞のカリウムチャネルの変化は、内皮機能低下と関連するが、このことがヒトにおいても生じるかについて、前腕血流測定法を用いて検討中である。これは、薬物作用制御学教室(植田真一郎教授、田川辰也准教授)と共同で検討中である。また、Flow-mediated-dilatation 法に血管径自動計測装置を併用して非観血的内皮機能測定を行っており、循環器疾患や腎疾患における内皮機能の障害を調べている。

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

５） 血管組織における MMP 発現および活性調節に関する研究（石田、真野ほか)：マクロファージ、血管平滑筋、内皮細胞では MMP が産生され、細胞外マトリックスを分解し、血管やプラークの脆弱化、細胞遊走、血管新生と関連する。また、MMP の活性化は、急性冠症候群の発症や動脈瘤形成に関与することも報告されている。我々は、

MMP 活性亢進に酸化ストレスが関与することも見出している。また、MMP の活性調節に、PPARγが関与する結果を得ており論文作成中である。

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

４．先進医療の開発

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

２） 家族性地中海熱に関する遺伝子診断の高度先進医療申請（富山、東上里ほか）：家族性地中海熱は周期熱のひとつである常染色体劣勢遺伝の遺伝性疾患である。すでに 10 例を越える症例に対して、同遺伝子診断を行なった。現在、高度先進医療への申請について準備中である。本研究は大学院生命統御医科学（陣野吉廣教授）との共同研究である。

B. 研究業績

著　　書

BD09001：井関邦敏：DATA UPDATE 循環系．第４版，REIN-2，先端医学社，346-347，2009. (B)

BD09002：井関邦敏：一過性脳虚血発作．透析療法事典，中本雅彦，佐中孜，秋澤忠男編集，医学書院（東京），191-192，2009. (B)

BD09003：井関邦敏：脳出血．透析療法事典，中本雅彦，佐中孜，秋澤忠男編集，医学書院（東京），193，2009. (B)

BD09004：井関邦敏：脳梗塞．透析療法事典，中本雅彦，佐中孜，秋澤忠男編集，医学書院（東京），194，2009. (B)

BD09005：井関邦敏：蛋白尿．専門医のための腎臓病学，第２版，医学書院，2-9，2009. (B)

BD09006：渡嘉敷崇：Ⅰ．肝性脳症．In: 浦上克哉，大内尉義(編)：老年医学の基礎と臨床Ⅱ．認知症学とマネジメント ワールドプランニング，東京，pp167-169．2009. (B)

BD09007：渡嘉敷崇：Ⅱ．ビタミン欠乏症．In: 浦上克哉，大内尉義(編)：老年医学の基礎と臨床Ⅱ．認知症学とマネジメント ワールドプランニング，東京，pp170-174．2009. (B)

BD09008：井関邦敏：透析患者の高血圧の特徴と治療．高血圧薬物療法ハンドブック，浦信行編集，羊土社（東京），220-223，2009. (C)

BD09009：井関邦敏：慢性腎臓病．増刊レジデントノート，輸液療法パーフェクト，飯野靖彦編，羊土社，148-152，2009. (C)

BD09010：井関邦敏：統計と観察研究から見る日本の CKD-MBD．CKD-MBD ハンドブック，深川雅史編，日本メディカルセンター（東京），105－109，2009. (B)

BD09011：垣花綾乃、長山雅俊：Ｂ．慢性冠動脈疾患　①安定狭心症 7.短い入院期間で、生活改善はどのように行なうべきか？小室一成　他編集　ＥＢＭ循環器疾患の治療　中外医学社　pp2010-2011．2009 (C)

BD09012: 知念さおり，渡嘉敷かおり，井関邦敏：反復する意識障害を主訴とする慢性透析患者の１例．透析ケース・スタディ，第２集，日本メディカルセンター(東京)，24-30，2009. (C)

BD09013: 崎間敦、大屋祐輔：高血圧緊急症の対応．浦信行編集　高血圧診療ハンドブック，羊土社（東京），38，2009. (B)

BD09014: 崎間敦、大屋祐輔：高血圧性脳症．浦信行編集　高血圧治療薬ハンドブック，羊土社（東京），264-267，2009. (B)

BD09015: 崎間敦、大屋祐輔：高血圧緊急症 2．妊娠中の女性です．血圧が異常高値を示しており，高血圧脳症が疑われます．具体的対処法について教えてください．桑島巌/刈尾七臣編集　高血圧診療 Q&A 活用！家庭血圧&ABPM，内外医学社（東京）203-205，2009. (C)

BD09016: 崎間敦、大屋祐輔：高血圧緊急症 3．　高血圧脳症を呈している 55 歳の男性です．どのように対処したらよいでしょうか．桑島巌/刈尾七臣編集　高血圧診療 Q&A 活用!家庭血圧&ABPM，内外医学社（東京）206-207，2009. (C)

原　　著

OI09001: Iseki K, Horio M, Imai E, Matsuo S, and Yamagata K: Geographic difference in prevalence of chronic kidney disease among Japanese screened subjects: Ibaraki vs Okinawa. Clin Exp Nephrol, 13; 44-49, 2009. (A)

OI09002: Iseki K: Is Japanese a population at high-risk for ESRD?. Nephrology Frontier, 8; 103, 2009. (B)

OI09003: Iseki K, Tokuyama K, Shiohira Y, Higa A, Hirano H, Toma S, Kohagura K, Ueda S. Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS Group (OCTOPUS): Design and Methods. Clin Exp Nephrol, 13; 145-151, 2009. (A)

OI09004: Iseki K, Shoji T, Nakai S, Watanabe Y, Akiba T, Tsubakihara Y for The Patients Registration Committee of Japanese Society for Dialysis Therapy: Higher survival rates of chronic hemodialysis patients on antihypertensive drugs. Nephron Clin Pract, 113; C183-C190, 2009. (A)

OI09005: Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, and Matsuo S: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. Clin Exp Nephrol, 13; 621-630, 2009. (A)

OI09006: Nakamura H, Kanemura T, Takara C, Tsukayama A, Tohyama K Matsumoto T, Iseki K: A retrospective analysis of 4,000 patients with OSA in Okinawa, Japan. Sleep and Biological Rhythms, 7; 103-112, 2009. (A)

OI0907: Nakai S, Masakane I, Shigematsu T, Hamano T, Yamagata K, Watanabe Y, Itami N, Ogata S, Kimata N, Shinoda T, Syouji T, Suzuki K, Taniguchi M, Tsuchida K, Nakamoto H, Nishi S, Nishi H, Hashimoto S, Hasegawa T, Hanafusa N, Fujii N, Marubayashi S, Morita O, Wakai K, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y: An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of December 2007). Ther Apher Dial, 13; 457-504, 2009. (A)

OI09008: Yamazato Y, Ferreira AJ, Hong KH, Sriramula S, Francis J, Yamazato M, Yuan L, Bradford CN, Shenoy V, Oh SP, Katovich MJ, Raizada MK. Prevention of pulmonary hypertension by Angiotensin-converting enzyme 2 gene transfer. Hypertension 54:365-71, 2009 (A)

OI09009: Kohagura K, Tomiyama N, Knjyo K, Takishita S, Iseki K.Prevalence of anemia according to stage (A)

of chronic kidney disease in a large screening cohort of Japanese.Clin Exp Neohrol. 2009

OI09010: Tokashiki K, Tozawa M, Iseki C, Kohagura K, Kinjyo K, Takishita S, Iseki K. Decreased body mass index as an independent risk factor for developing chronic kidney disease.Clin Exp Nephrol. 13(1):55-60, 2009 (A)

OI09011: Miura N, Imai H, Kikuchi S, Hayashi S, Endo M, Kawamura T, Tomino Y, Moriwaki K, Kiyomoto H, Kohagura K, Nakazawa E, Kusano E, Mochizuku T, Nomura S, Sasaki T, Kahihara N, Soma J, Tomo T, Nakabayashi I, Yoshida M, Watanabe T. Tonsillectomy and steroid pulse (TSP) therapy for patients with IgA nephropathy : a nationwide survery of TSP therapy in Japan and an analysis of the predictive factors for resistance to TSP therapy.Clin Exp Neohrol. 2009 (A)

OI09012: Isa K, Garcia-Espinosa MA, Arnold AC, Pirro NT, Tommasi EN, Ganten D, Chappell MC, Ferrario CM and Diz DI. Chronic Immunoneutralization of Brain Angiotensin-(1-12) Lowers Blood Pressure in Transgenic (mRen2)27 Hypertensive Rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 297: R111-R115, 2009. (A)

OI09013: Inoue T, Iseki K, Iseki C, Ohya Y, Kinjo K, Takishita S、Effect of heart rate on the risk of developing metabolic syndrome、Hypertens Res、32、801-806、2009 (A)

OI09014: Mano R, Ishida A, Ohya Y, Todoriki H, Takishita S: Dietary intervention with Okinawan vegetables increased circulating endothelial progenitor cells in healthy young women. Atherosclerosis 204(2): 544-8, 2009 (A)

OI09015: Inoue T, Iseki K, Iseki C, Ohya Y, Kinjo K, Takishita S: Heart Rate as a Risk Factor for Developing Chronic Kidney Disease. Clin Exp Nephrol. 2009 Oct;13(5):487-93. Epub 2009 May 15. (A)

OD09001: 鈴木一之，井関邦敏，中井滋，守田治，伊丹儀友，椿原美治：血液透析条件・透析量と生命予後を考える～日本透析医学会の統計調査結果から．透析会誌，2009. (B)

OD09002: 井関邦敏：沖縄県における透析施設の変遷―民間クリニックの現状と将来．日透医誌，24: 426-430, 2009. (B)

症 例 報 告

CI09001: Kakihana A, Ishida A, Miyagi M, Ishiki T, Okumura K, Kamiyama T, Ohya Y, Takishita S: Improvement of cardiac function after granulocyte-colony stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells implantation in a patient with non-ischemic dilated cardiomyopathy associated with thromboangiitis obliterans: a case report. Internal Medicine 12:1003-1007,2009 (A)

CI09002: Toma Y, Ishiki T, Nagahama K, Okumura K, Kamiyama T, Kohagura K, Kakihana A, Tana T, Ohya Y, Takishita S.Intern Med. ;48(18):1667-1669, 2009 (A)

総　　説

RD09001: 井関邦敏：慢性腎臓病（CKD）．小川聡総編集，小川聡，藤田敏郎部門編集。改定第７版，「内科学書」Vol. 3, 404-406, 2009. (C)

RD09002: 井関邦敏：１．症候編，１．蛋白尿：生理的蛋白尿・微量アルブミン尿・顕性蛋白尿の鑑別.「専門医のための腎臓病学　第２版」，内山聖，富野康日己，今井裕一編集（監修下乗文武），医学書院，2-9, 2009. (C)

RD09003: 井関邦敏：腎不全予防のカギは何か？. 東北腎不全研究会雑誌, 19: 37-40, 2009. (C)

RD09004: 井関邦敏：慢性腎臓病対策における検尿の位置づけ. 総合臨床, 58: 1168-1171, 2009. (C)

RD09005: 井関邦敏：血圧管理の実際と生命予後. 透析会誌, 42: 207-213, 2009. (C)

RD09006: 井関邦敏：高齢者の CKD 合併高血圧の診断と治療・予後. Geriatric Medicine, 47: 855-857, 2009. (C)

RD09007: 井関邦敏：透析患者の生命予後規定因子. 日腎誌, 51：848－851, 2009. (C)

RD09008: 井関邦敏：沖縄県医師会会報（プライマリ・ケア）コーナー：変革をせまられる腎臓病の診療：防げる透析導入. 沖縄県医師会報, 45: 15-17, 2009. (C)

RD09009: 井関邦敏：沖縄スタディ, A cohort study in Okinawa: Okinawa Dialysis Study (OKIDS). 腎と透析, 67（増刊号）: 64-66, 2009. (C)

RD09010: 井関邦敏：CKD 診断における尿検査の意義. 日医雑誌, 138: 1529-1531, 2009. (C)

RD09011: 山里正演, 瀧下修一(2009). In:高血圧(第 4 版)上 ―日本における最新の研究動向―:IV. 血圧調節系と高血圧成因論 中枢神経系. 日本臨床 67 巻 増刊号 6:121－128. (C)

RD09012: 石田明夫, 大屋祐輔:大動脈炎症候群に伴う高血圧【Case】循環器病ケースアプローチシリーズ 1, 高血圧, 羊土社 (C)

RD09013: 崎間敦, 瀧下修一:高血圧-高血圧治療ガイドラインにおける生活習慣の修正と降圧薬治療のポイント-. 臨床と研究, 86:1107-112, 2009. (C)

RD09014: 井上卓, 植田真一郎, 東幸仁:プレチスモグラフによる血管内皮機能測定 血栓と循環, 2009; 17(1): 58-62. (C)

RD09015: 井上卓, 植田真一郎: ヒト血管内皮機能測定法の特徴と限界 分子血管病学, 2009; 10(4): 101-107. (C)

国際学会発表

PI09001: Iseki K: Renal outcomes in CKD. 3rd AFCKDI, Kaohsiung, 4/18, Taiwan, 2009.

PI09002: Iseki K: Chronic disease: Strategies for the developed world Japan. WCN2009, 5/22-26, Milan, Italy, 2009.

PI09003: Kunitoshi Iseki, Toshiki Moriyama, Kunihiro Yamagata, Kazuhiko Tsuruya, Hideaki Yoshida, Shoichi Fujimoto, Masahide Kondo, Hitoshi Sugiyama, Tsuneo Konta, Yoshinari Yasuda, Koichi Asahi, and Tsuyoshi Watanabe for the Japanese Society of Nephrology: Effect of screening on survival in incident dialysis patients: a prospective cohort study in Japan: Japan Incident Dialysis Cohort Study (J-IDCS). (JSN) task force for the Validation of Urine Examination as an Universal Screening (VALUE-US), ASN, San Diego, USA, 10/27-11/1, 2009.

PI09004: Kunitoshi Iseki, Naoko Nagayoshi, and Kiyoyuki Tokuyama Dialysis Unit, University Hospital of The Ryukyus, Tokuyama Clinic, Okinawa, Japan: Outcomes of chronic kidney disease (CKD) patients in a single renal clinic in Okinawa, Japan: Okinawa Tokuyama Clinic Epidemiology and Nephrology Study (OCEANS). ASN, San Diego, USA, 10/27-11/1, 2009.

PI09005: Miho Murashima, Hiroshi Nishi, Atsushi Fukatsu, Kenji Tsuchida, Kunitoshi Iseki, Yoshiharu Tsubakihara: Association of serum levels of calcium, phosphate and intact parathyroid hormone with cardiovascular morbidity in Japanese dialysis patients: A cross-sectional study from the database of the Japanese Society for Dialysis Therapy Registry (JRDR). ASN, San Diego, USA, 10/27-11/1,2009.

PI09006: Isa K, Shaltout HA, García-Espinosa MA, Arnold AC, Chappell MC, Ferrario CM, Diz DI. Intracerebroventricular Anti-Ang-(1-12)-IgG Improves Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in Transgenic (mRen2)27 Hypertensive Rats. Experimental Biology 2009. FASEB J 23: 612, 2009.

PI09007: Isa K, Arnold AC, Chappell MC, Ferrario CM, Diz DI. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition, but not AT1 Receptor Blockade, in the Solitary Tract Nucleus Improves Baroreflex Sensitivity in Anesthetized Transgenic Hypertensive (mRen2)27 Rats. Accepted to 63rd High Blood Pressure Research Conference, 2009.

国内学会発表

PD09001: 井関邦敏：沖縄県における透析療法の現況. 第 27 回沖縄県人工透析研究会，プログラム・抄録集, 15, 2009.

PD09002: 新垣恵子，高里修，棚原恵美子，玉栄幸子，知念さおり，井関邦敏：経口摂取の把握が体重増加を抑えた. 第 27 回沖縄県人工透析研究会，プログラム・抄録集, 29, 2009.

PD09003: 永吉奈央子，渡邊倫子，熊代理恵，平野亜紀，徳山清之，井関邦敏：維持透析患者における慢性腎臓病（CKD）の理解度：世界腎臓デーの質問表を用いて. 第 27 回沖縄県人工透析研究会，プログラム・抄録集, 32, 2009.

PD09004: 中井滋，井関邦敏，秋澤忠男：わが国の透析患者の貧血治療動向. 第 54 回日本透析医学会学術集会･総会，日本透析医学会雑誌, 42（Supplement 1）: 330, 2009.

PD09005: 井関邦敏:日本透析医学会統計調査委員会公募研究について.第 54 回日本透析医学会学術集会･総会，日本透析医学会雑誌, 42（Supplement 1）: 389, 2009.

PD09006: 鈴木一之，井関邦敏：透析条件・透析量の推移. 第 54 回日本透析医学会学術集会･総会，日本透析医学会雑誌, 42（Supplement 1）: 389, 2009.

PD09007: 井関邦敏：血圧管理と Longevity. 第 54 回日本透析医学会学術集会･総会，日本透析医学会雑誌, 42（Supplement 1）: 338, 2009.

PD09008: 井関邦敏：Current Status of dialysis in Japan. 第 54 回日本透析医学会学術集会･総会，日本透析医学会雑誌, 42（Supplement 1）: 374, 2009.

PD09009: 斎藤知栄，井関邦敏，佐藤ちひろ，永井恵，野口和之，山縣邦弘：健診結果から展望する心血管病および慢性腎臓病の危険因子の地域差. 第 32 回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集, 255, 2009.

PD09010: 井関邦敏：慢性腎臓病（CKD）のリスク：メタボリック症候群を含めて. 第 39 回日本腎臓学会西部大会, WS[CKD], 10/16, 2009.

PD09011: 鈴木一之，井関邦敏：透析時間をもっと延ばそう～日本透析医学会の統計調査結果の解析から１. 第 36 回東北腎不全研究会, 9/5-6, 2009.

PD09012: 鈴木一之，井関邦敏：血流量をもっと上げよう～日本透析医学会の統計調結果の解析から２．第 36 回東北腎不全研究会，9/5-6，2009.

PD09013: 井関邦敏：PD レジストリーはどうあるべきかーJSDT 統計調査委員の立場からー．第 15 回日本腹膜透析研究会総会・学術集会，11/19，2009.

PD09014: Yrokiko Y, Masanobu Y: Prevention of pulmonary hypertension by angiotensin converting enzyme 2 gene transfer. Circulation Journal 73 Suppl. I; 202, 2009.

PD09015: 古波蔵健太郎，大屋祐輔， 崎間敦，井関邦敏，瀧下修一：若年慢性腎臓病患者の血圧と尿酸値の関係.第 52 回日本腎臓学会学術総会，日腎会誌 51(3):306，2009

PD09016: 宮城剛志，古波蔵健太郎，石田明夫， 崎間敦，大屋祐輔，井関邦敏、瀧下修一，IgA 腎症の年齢による臨床背景の相違と治療戦略、第 54 回日本腎臓学会学術総会，日腎会誌 52(3):320，2009

PD09017: 荻堂綾乃，古波蔵健太郎，野原千春，平野亜紀，山里正演，大屋祐輔，井関邦敏、瀧下修一、腎機能低下を伴った IgA 腎症の病態と治療戦略、第 52 回日本腎臓学会学術総会，日腎会誌 51(3):321，2009

PD09018: 幸地政子，古波蔵健太郎，富山のぞみ，知念さおり， 山里正演，石田明夫， 大屋祐輔，瀧下修一，井関邦敏，膜性腎症におけるレニンーアンジオテンシン系抑制薬の尿蛋白減少効果、第 52 回日本腎臓学会学術総会，日腎会誌 51(3):366，2009

PD09019: 古波蔵健太郎，山里正演，崎間敦， 井関邦敏，大屋祐輔：慢性腎臓病患者の尿蛋白に関連する因子と性差、第 32 回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集，255，2009.

PD09020: 幸地政子，荻堂綾乃，金城孝典，宮城剛志，古波蔵健太郎，山里正演，石田明夫， 大屋祐輔，瀧下修一，井関邦敏，クリオグロブリン血症に血栓性微少血管症を合併したネフローゼ症候群の一例，日本透析医学会雑誌，42（Supplement 1）：210，2009.

PD09021: 金城孝典,幸地政子，北野紅美子，荻堂綾乃，金城孝典，宮城剛志，富山のぞみ，古波蔵健太郎，山里正演，石田明夫，井関邦敏，大屋祐輔，瀧下修一，急速に下肢の虚血性壊疽が進行した維持透析患者の一例，日本透析医学会雑誌，42（Supplement 1）：245，2009.

PD09022: 赤嶺正樹，譜久原朝也，仲座誠志，上原和範，大浦孝，古波蔵健太郎,再発性ループスネフローゼ症候群の長期治療例-アフェレーシスを中心として-， 日本透析医学会雑誌，42（Supplement 1）：245，2009.

PD09023: 垣花 綾乃　池宮城 秀一　新里　朋子　大城　克彦　伊敷 哲也　神山 朝政　大屋 祐輔: 気管支喘息を合併していたがβ遮断薬を導入し心機能の改善が得られた拡張型心筋症の３例. 第 107 回日本循環器学会九州地方会、2009 年 12 月 5 日、宮崎

PD09024: 圓若修一、崎間洋邦、仲地 耕、花城清祥、渡嘉敷崇、大屋祐輔:視覚連合野の脳塞栓症により変形視を来たした 1 例. 第 186 回 日本神経学会九州地方会　2009 年 6 月 27 日　宮崎大学

PD09025: 中川 裕、崎間洋邦，仲地　耕，石原　聡，渡嘉敷崇，大屋祐輔：経食道心エコー図で心房 stunning を確認した心原性脳塞栓症の１例. 第 187 回 日本神経学会九州地方会　2009 年 9 月 26 日　北九州市　産業医科大学

PD09026: 槇田　徹、崎間洋邦，仲地　耕，石原　聡，渡嘉敷崇，大屋祐輔：MRA と BPAS（Basi‐parallel anatomical scanning）の対比で経時変化を確認した椎骨脳底動脈解離の 1 例. 第 287 回日本内科学会九州地方会　2009 年 11 月 1 日　福岡市　アクロス福岡

PD09027: 國場和仁，崎間洋邦，仲地　耕，石原　聡，渡嘉敷崇，大屋祐輔：２回のＡ型インフルエンザ罹患後に脳症を繰り返した成人例．第 188 回 日本神経学会九州地方会　2009 年 12 月 12 日　熊本市　熊本大学

PD09028: 等々力秀美、大屋祐輔、ほか 伝統的沖縄食事パターンは日本人においても米国人と同様な血圧降下を示す：無作為割り付けによる食事介入研究（チャンプルースタディー４）、第 32 回日本高血圧学会、滋賀県、2009.10.1-3

PD09029: 仲本みのり、大屋祐輔、等々力秀美、東上里康司、ほか、 沖縄野菜を多く含む食事介入は沖縄県在住の健康米国人において微量アルブミン尿を減少させるーチャンプルースタディー３の検討よりー、第 32 回日本高血圧学会、滋賀県、2009.10.1-3

PD09030: 等々力英美、大屋祐輔、勝亦百合子、東上里康司、クレイグ・ウィルコックス、佐々木敏、DASH 食類似の伝統的沖縄食の摂取は血圧を低下させる：無作為割付による食事介入研究（チャンプルースタディ）、第 31 回日本高血圧学会総会、北海道、2008.10.09-11

PD09031: 仲本みのり、崎間　敦、仲田清剛、古波蔵健太郎、大城克彦、新里朋子、山里正演、石田明夫、井関邦敏、大屋祐輔：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬服薬下の高血圧患者に対して少量サイアザイド系利尿薬を追加投与したときの血清尿酸値上昇の規定因子、第 32 回日本高血圧学会、滋賀県、2009.10.1-3

PD09032: 大城克彦、崎間　敦、仲田清剛、古波蔵健太郎、田名　毅、仲本みのり、新里朋子、山里正演、石田明夫、大屋祐輔：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬/少量利尿薬の併用療法からロサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤へ切り替えたときの血圧および血清尿酸値の推移、第 32 回日本高血圧学会、滋賀県、2009.10.1-3

PD09033: 崎間　敦、大城克彦、仲田清剛、古波蔵健太郎、田名　毅、仲本みのり、新里朋子、山里正演、石田明夫、大屋祐輔：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬/少量利尿薬併用療法からロサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤へ切り替えたときの服薬アドヒアランス、満足度および降圧効果に関する検討、第 32 回日本高血圧学会、滋賀県、2009.10.1-3

PD09034: 新里朋子、崎間　敦、古波蔵健太郎、大城克彦、仲本みのり、山里正演、石田明夫、大屋祐輔：長時間作用型ニフェジピン分割投与による血圧日内変動への影響に関する検討、第 32 回日本高血圧学会、滋賀県、2009.10.1-3

その他の刊行物

MD09001 布井博幸，水上智之，日高文郎，小原めぐみ，小尾真喜子，宮野佳，前原優一，住本英樹　原発性免疫不全症候群に関する調査研究平成 18 年度　統括・分担研究報告書，　pp65-68.2009
原発性免疫不全症候群に関する調査研究 gp91^{phox} 蛋白の新しい機能ドメイン異常が示唆された慢性肉芽腫症症例-日本における gp91^{phox} 蛋白陽性患者解析結果を含めてー

育成医学分野

A. 研究課題の概要

1. 動脈硬化性心疾患の発症予防に関する研究

a）小児期の生活習慣病発症に関する遺伝及び環境要因の研究（太田）

最近，肥満，高脂血症，高血圧，糖尿病と云った生活習慣病発症に関連する多くの遺伝子が報告され，生活習慣病発症における遺伝因子と環境因子の相互作用が注目されてきている。本研究では生活習慣病患児を対象に生活習慣病関連遺伝子の変異検索を行ない小児期発症生活習慣病の遺伝的背景の解明を試みている。また、地域差と環境因子の比較検討から小児期の生活習慣病発症要因としての遺伝因子と環境因子の関りを解明しようとしている。

b）小児における家族性複合型高脂血症(FCHL)の病態解析（太田）

わが国における65歳以下の心筋梗塞患者の３０％がFCHL患者である事が報告されており、FCHLは高脂血症の中でも家族性高コレステロール血症(FH)と同様な治療管理が必要である。これまで、小児期にはFCHLは認められず、思春期以降に発症すると考えられていた。しかし、最近の私達の調査研究から幼児期におけるIIb型高脂血症のほとんどがFCHLであることが明らかになってきている。FCHLは未だに病因が解明されておらず、多因子（遺伝、環境）が関与して発症する可能性が高い。私達はFCHLの病因を明確にするため、小児FCHL患児のリポ蛋白特に低比重リポ蛋白(LDL)の質的な検討(粒子サイズ及び荷電、その他）から小児期におけるFCHLの病態解析を行っている。

2.新生児研究

a)新生児における動脈壁硬化度（PWV）とアディポサイトカインの関連解析（吉田、太田）

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

b)早産児における体重変化と未熟児網膜症に関する検討（長崎、呉屋、吉田、安里、太田）

糖尿病性網膜症（DR）の発症にアディポサイトカインが関与している可能性が示唆されており、DR研究領域で実験動物モデルとして未熟児網膜症発症要件と類似したマウスがよく用いられる。我々はROP発症にもアディポサイトカインが関係している可能性を考え，未熟児の出生後の体重変化（脂肪組織の発達）と未熟児網膜症の関連を検討している。さらにその分子生物学的機序についても検討を加える予定である。

c） 周産期の体脂肪増加と生活習慣病との関連解析（吉田、安里、長崎、呉屋、太田）

子宮内発育不全や新生児期の体重増加が将来の肥満や虚血性心疾患の危険因子であることが報告されている。これまでの研究で早産児及び正常児では出生時点では体重は血清アディポネクチンと正相関するが、早産児は修正満期時点では相関が認められない。この事実は子宮外の発育では、正常の体脂肪組織の発育が不完全であることを示唆している。そこで、私達は周産期の体脂肪の発達異常が将来の生活習慣病発症と関係すると考え、周産期の体重増加とアディポサイトカインの関連解析を行っている。

d)小児・新生児における重症呼吸循環不全に対する治療法の臨床応用と合併症予防に関する研究（安里、呉屋、吉田、長崎、太田）

体外式膜型人工肺（ECMO）は新生児遷延性肺高血圧症や重症呼吸器疾患に用いられ、予後を改善してきた。当センターでは平成 21 年に RS ウイルスによる呼吸障害 2 名に ECMO 導入例があり、平成 12 年以来、通算 20 例中、16 例救命となった。今後、神経学的な予後の改善を目的として頸動脈のcut-downを必要としないV-V　ECMOや頸動脈の再建を積極的に行なう予定である。また重症呼吸障害に対し平成 13 年より導入した一酸化窒素（NO）吸入療法は、先天性横隔膜ヘルニアの他、重症感染症や新生児仮死、未熟児への導入が増え（平成 21 年 9 例、通算 39 例)、呼吸状態の改善した症例を認めている。

d)新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の有効性と安全性についての研究（吉田、呉屋、安里、長崎、太田）

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

成16年9月に本治療法の導入について当院倫理委員会より承認を得て以来、重症新生児仮死の 9 例（NRFS2 例、胎盤早期剥離 6 例、母体褐色細胞腫合併 1 例）に治療を行った。内 6 例は良好な経過をたどっており、今後さらに症例を重ねて有効性と安全性の検討を行う予定である。

3. 血液・腫瘍に関する研究

a）高度化された造血幹細胞移植の臨床応用と安全性確保に関する研究　（ 浜田聡，松田竹広、糸洲倫江）

造血幹細胞移植は小児血液疾患，悪性腫瘍，自己免疫疾患および一部の先天性代謝疾患に対する根治療法である。本治療法は，移植前処置（化学療法，放射線療法）による腫瘍細胞の排除と，移植後のｱﾛ免疫を主とする免疫学的な腫瘍排除機構（移植片対腫瘍効果）により成り立つ。移植技術の進歩とともに前処置は多様化（従来型の移植前処置からreduced-intensityの前処置まで）し，また移植ソースも多様化（骨髄，末梢血，臍帯血など）したため，疾患に応じた適切な移植方法の確立が急がれている。私達は，疾患の特異性や重症度に応じて移植方法の層別化を行い，安全性と有効性を検討している。また，移植後の免疫学的再構築を検討し，移植片対腫瘍効果や腫瘍特異的免疫能の誘導能，および非特異的免疫能の再構築を検討し，移植医療の発展に貢献している。

b）腫瘍細胞における免疫回避機構の解析　（浜田聡，松田竹広、 糸洲倫江）

悪性腫瘍の治療は，従来，化学療法，外科療法および放射線療法を中心に進歩し，成績の向上に貢献したが，いまだ満足のいくものではない。また長期生存患者では，特に小児科領域において二次癌や晩期障害などによるQOL の低下が問題となる。一方，腫瘍特異的抗原を標的とした免疫細胞療法は，理論上，腫瘍細胞のみを障害し他の正常細胞には影響を及ぼさないため，近年注目を浴びている治療法である。しかし，従来の治療法を凌駕する効果を得られているものは少ない。その理由の一つとして，腫瘍細胞自体が有する免疫回避機序の存在が考えられる。私達は，小児期に多い疾患である EB ｳｲﾙｽ関連 T/NK 細胞増多症をﾓﾃﾞﾙとして，腫瘍細胞による抑制性 T 細胞の誘導を中心に免疫回避機構の解析を行い，細胞免疫療法の開発を試みている。

4. 先天異常／代謝に関する研究

a）Sanfilippo syndrome type B（MPSⅢB）の遺伝子解析（知念安紹）

Sanfilippo 症候群 B 型（MPSⅢB）はリソソーム加水分解酵素の異常で，進行性の精神運動発達遅滞などをきたし多くは 20 歳頃死亡する常染色体劣性遺伝病である。我々は，沖縄県内の MPSIIIB 患者のα-*N*-アセチルグルコサミニダーゼ遺伝子解析を行ない，エクソン 6 の R565P ホモ接合性ミスセンス変異を認め，その他の変異を認めなかった。家系解析例では，親は変異と正常のヘテロ接合であった。現在同一変異における臨床症状の差異を検討している。

b）プロピオン酸血症における肝移植治療の予後

有機酸代謝異常症の一つであるプロピオン酸血症は特に新生児発症例では予後が極めて悪い。当院では新生児発症のプロピオン酸血症児が 2 名の生体肝移植例と 1 名の未施行例が存在する。蛋白制限などの食事療法や治療について検討・調査を行う。

B. 研究業績

原　　著

OI09001：Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. The ratio of high-molecular weight adiponectin and total adiponectin differs in preterm and term infants. Pediatr Res 2009;65:580-583.　(A)

症 例 報 告

CI09001：Ohshiro T, Shimabukuro T, Sunagawa M, Ohta T. An 11-year-old boy with familial hypercholesterolemia showing multiple xanthomas and advanced atherosclerosis, who responded to lipid-lowering therapy using statin. J Atheroscler Thromb 2009;16: 698-701.　(A)

総　　説

RD09001：太田孝男：メタボリックシンドロームに関連する異常（コレステロール，LDL）：小児科臨床ピクシス，小児メタボリックシンドローム:142-143, 2009　(C)

RD09002: 太田孝男:小児疾患診療のための病態生理2　原発性高脂血症(家族性高コレステロール血症を除く). 小児内科, 41:427-431, 2009. (C)

RD09003: 勝連啓介, 太田孝男　脂質異常症---基本を踏まえた実践　20.　小児・若年者に必要な薬物治療とその安全性　内科 103: 109-111, 2009. (C)

国内学会発表

PD09001: 知念安紹, 木川和英, 長崎拓, 吉田朝秀, 安里義秀, 太田孝男:琉球大学附属病院小児科の骨形成不全症に対するビスフォスフォネート製剤治療について:2009.4 第 112 回日本小児科学会学術集会 奈良県

PD09002: 知念安紹, 大城征, 猪口隆洋, 太田孝男:イソ吉草酸血症のグリシン・カルニチン投与の検討:2009.11 第51回日本先天代謝異常学会　東京都

PD09003: 宮本二郎, 名嘉山賀子, 木川和英, 玉城邦人, 大見剛, 知念安紹, 太田孝男:新生児発症プロピオン酸血症で生体肝移植に至った一例:2009.3 第68回日本小児科学会沖縄地方会　沖縄県

PD09004: 知念安紹, 譜久原夏, 玉城邦人, 木川和英, 大見剛, 太田孝男:ムコ多糖症児に対する酵素補充およびイソフラボン治療について:2009.9 第69回日本小児科学会沖縄地方会　沖縄県

PD09005: 糸洲倫江, 名嘉山賀子, 松田竹広, 浜田聡, 比嘉猛, 岡村隆行:当院で治療を行った骨肉腫 10 例の検討:自家末梢血幹細胞移植の有用性について:2009.11　第51回に本性に血液学会　東京都

PD09006: 名嘉山賀子, 糸洲倫江, 松田竹広, 浜田聡, 太田孝男:移植後非感染性肺合併症 7 例の検討:大 62 回九州小児科学会 2009.10 福岡県

PD09007: 金城紀子, 比嘉睦, 太田孝男:小児期発症の自己免疫疾患に合併する線維筋痛症:第 68 回日本小児科学会沖縄地方会　沖縄県

PD09008: 長崎拓, 比嘉利恵子, 吉田朝秀, 安里義秀:医原性肥大型心筋症の未熟児症例:第 68 回日本小児科学会沖縄地方会　沖縄県

PD09009: 比嘉利恵子, 長崎拓, 吉田朝秀, 安里義秀, 太田孝男:当院における在胎 30～33 週の前期破水児の予後の検討:第68回日本小児科学会沖縄地方会　沖縄県

PD09010: 比嘉利恵子, 長崎拓, 吉田朝秀, 安里義秀, 太田孝男:在胎 28～34 週の早産児に対する抗生剤予防投与の検討:第45回日本周産期・新生児医学会:2009.7

PD09011: 吉田朝秀, 比嘉利恵子, 長野理恵, 長崎拓, 安里義秀, 太田孝男:早産児の生後早期の体重変化と血清アディポネクチン濃度の関係:2009.9 第69回日本小児科学会沖縄地方会　沖縄県

PD09012: 長崎拓, 比嘉利恵子, 長野理恵, 吉田朝秀, 安里義秀, 太田孝男:早産児における体重変化と未熟児網膜症に関する検討:2009.9 第69回日本小児科学会沖縄地方会　沖縄県

PD09013: 長崎拓、太田孝男:早産児の栄養と未熟児網膜症の検討:2009.10　第30回肥満学会　静岡県

放射線医学分野

A. 研究課題の概要

【放射線診断部門】

1. cineMRI を用いた肺動脈流速測定による二次性肺高血圧症の評価法の確立(鮎川雄一郎，土屋奈々絵，村山貞之)

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

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

最初にこの手法で研究を手掛けたのは 1999-2002 年である。「MR 肺動脈流速測定，肺血流潅流量測定による放射線肺臓炎の発症予測の確立」というテーマで研究を行った結果，ドップラーエコーでは評価できない左右分肺の肺血管抵抗を評価する方法を開発し，肺血管抵抗が亢進している症例が放射線肺臓炎を発症しやすいことを報告している。

2005 年度から「cineMRI を用いた肺動脈流速測定による二次性肺高血圧症の評価法の確立」というテーマで研究を再開した。予備研究として健常者 20 名に対し肺血流測定を行い設定するスライスによる精度や再現性の違いについて評価し血管に直行するスライスを設定することでより精度の高い測定が可能であることを報告した。

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

PC 法ではエコーより優れた点として左右肺動脈の血流を個別に測定可能である。今後は，左右肺動脈の血管抵抗の総和が肺高血圧にどのように関与しているかも明らにしていく。

2. 経皮的ラジオ波凝固療法前後における KL-6，SP-D と間質性肺疾患，ARDS との関連性についての検討(神谷尚，村山貞之)

近年肺癌の CT 検診の普及に伴い，早期の肺癌が高頻度に発見されるに至っている。なかでも，CT のみで描出可能なスリガラス陰影を示す肺腺癌がみられ，この型の腫瘍はリンパ節転移もほとんどみられず，予後良好であることが明らかになってきた。ところが，患者が高齢者である場合や，病変が多発する場合もあるため通常の外科的切除術が不可能な場合もしばしば経験される。現在，低侵襲の外科治療として胸腔鏡を用いた肺部分切除術が普及し，胸膜近傍の病変に対しては有効であるが，肺門側の病変に対しては，小さな病変に対しても結果として葉切除となることが多い。肺癌では，その他非侵襲的治療法として，内視鏡下でのレーザー治療や小線源を用いた腔内照射が知られているが，内視鏡の到達可能な部位の比較的大きな気管支内もしくは気管支周囲の病変に対象が限られる。また，末梢性腫瘍に対しては放射線集光照射による治療法も普及してきているが，高価な機器が必要となる。

最近，肝腫瘍などに用いられていたラジオ波焼灼療法が，肺癌にも応用されてきており，手術不能患者に対する良好な治療効果が期待されている。我々の施設においても，施設倫理委員会の承認を得て，肺腫瘍のラジオ波焼灼療法を開始しており，数例経験しているが，現在のところ良好な結果を得ている。しかし，反面，肺は化学的，あるいは機械的刺激に反応して呼吸促拍症候群(ARDS)が引き起こされる可能性のある臓器であり，ラジオ波焼灼療法の適応となる根治的手術不能患者は ARDS を起こす危険因子を有している可能性も高い。

そこで，CT ガイド下で経皮的に肺腫瘍にラジオ波焼灼を行う患者を対象に，その術前と術後に肺線維症・ARDS の指標となる血中 KL-6 および SP-D を測定し，ARDS を引き起こす可能性のある治療法であるのかを検討する。

3. MDCT による気管支憩室の同定と喫煙との関連性の検討（宮良哲博，村山貞之）

気管支憩室は COPD と関連があると言われているが，MDCT での気管支憩室の体系的な報告はこれまでごく限られたものしかない。今回の目的は MDCT での気管支憩室の同定とその頻度を調べること，喫煙との関連を検討することである。

対象は当院で 2007 年 12 月から 2008 年 2 月に胸部 CT を撮影された全 1122 症例。撮像機器は 4 列 MDCT（GE 社製 Lightspeed）と 64 列 MDCT（東芝社製 Aquillion）を使用。1mm～2.5mm 厚の横断像にて気管もしくは気管支壁からの突出像やそれらに接する空気像の有無を評価した。疑わしい場合など適宜 MPR の冠状断像を作成して確認した。喫煙歴に関してはカルテにて Brinkman index(BI)を確認した。

1122 症例中，242 症例(21.6%)で単発もしくは多発する気管支憩室が認められた。男性が 142 例，女性が 100 例

で平均年齢は60.1歳であった。部位は気管分岐下や左右の主気管支近位部後壁に多く認められ，そのほとんどは1-2mm であった。喫煙率は気管支憩室を有する群で56.2%(136/242)と，気管支憩室のない群46.9%(413/880)と比較して有意に高かった(p=0.01)。BI の不明な79症例を除くと，BI の平均は気管支憩室を有する群で401，気管支憩室のない群で 308 と有意差が認められた(p<0.01)。

MDCT は気管支憩室の存在を確認するのに有用であり，今回の検討では 21.6%と比較的高頻度に憩室が存在することが判明した。また，気管支憩室と喫煙歴には有意な相関関係が認められており，喫煙が憩室発生の要因の一つになっている可能性がある。この研究論文は Journal of Thoracic Imaging に投稿し採用され，近日刊行予定である。

4. 椎体圧迫骨折に対する経皮的椎体形成術の臨床応用（宮良哲博，神谷尚，村山貞之）

骨粗鬆症に伴う圧迫骨折の治療法としては，従来は，数週間の安静および鎮痛剤や骨粗鬆症の進行を抑える薬の服用とコルセット装着が主体であった。また，癌の転移による痛みの場合には放射線治療が行われてきた。整形外科的手術は，高齢者には体力的負担が大きいばかりでなくQOL低下の原因にもなり，不向きであった。経皮的椎体形成術は，1980 年代にフランスで始まり，1990年代後半にアメリカでも広まり，数年前から日本でも始まり，実施施設も徐々に増えてきている。経皮的椎体形成術圧迫骨折した脊椎椎体に針を刺して，そこからセメントを注入することで，潰れた椎体を固める治療方法であり，骨セメントで補強することにより，除痛効果が期待できる。他の方法と比較して，手術療法とは侵襲性の点で，放射線治療とは即効性の点で，薬物療法とは確実性と持続性の点で本法は優れている。

我々の診療科においても倫理委員会の承認を得てこの治療を行うことができるようになった。対象は琉球大学附属病院受診患者で，椎体骨腫瘍，骨粗鬆症による圧迫骨折，外傷による圧迫骨折などの脊椎の病変により強い痛みを生じ，体動制限のある患者で，術前の画像診断で責任部位が同定できる患者とする。罹患部位に明らかな神経圧迫骨折症状（脊髄麻痺や神経根症）がすでに生じている症例は除外する。これまですでに，19例に対して治療を行っており良好な除痛効果が得られている。今後も症例を重ねる予定である。

5. HTLV-1キャリアー患者に於ける胸部CT所見に関する検討（山城恒雄，神谷尚，宮良哲博，宜保慎司，小川和彦，村山貞之）

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) はATL以外に脊髄症やブドウ膜炎，関節症の原因となることが知られている。また，呼吸器症状の無いHTLV-1キャリアー患者の30.1%において，胸部CTで異常所見が見られたとの報告がある。Okadaらは，HTLV-1キャリアー患者に最も見られたCT所見は，小葉中心性結節であったと報告している。しかし，我々の日常臨床においては，小葉中心性結節は比較的少なく，すりガラス影や小葉間隔壁肥厚など間質性変化がよく見られる印象がある。間質肺炎を合併するという報告も散見される。そこで当院におけるHTLV-1キャリアー患者の胸部CT所見を後向きに評価した。

対象は琉球大学病院と中頭病院で2007年3月から2008年2月に胸部CTを撮像されたHTLV-1キャリアー患者116名。男性53名，女性63名，年齢は平均71歳（44-93歳）であった。症例抽出は胸部CTが撮影された被験者約4000人のカルテから行った。CT所見の評価は2人の放射線科医が個別に読影し，異なった意見については後日合議で行った。CT画像は5mm厚を中心に，琉大病院の症例では肺野条件を1.0～2.5mm厚で評価を行った。CT所見は小葉中心性結節，気管支血管束肥厚，すりガラス影，気管支拡張，小葉間隔壁肥厚，consolidation，蜂窩肺，crazy-paving appearance，リンパ節腫脹，胸水貯留，心嚢液貯留について検討を行った。

結果では116例中74例(64%)に異常所見を認めた。すりガラス影が一番多く33例（28%），続いて気管支拡張31例（27%），小葉中心性結節24例（21%）小葉間隔壁肥厚21例（18%），胸水貯留20例（17%）などであった。蜂窩肺も6例(5%)に認めた。

また，異常所見を示した74例中16例が間質性肺炎と診断された。UIPパターンが5例,NSIPパターンが8例,OPパターンが3例であった。このうち，膠原病などの基礎疾患が認められたのは6例で，10例にはHTLV-1感染以外には明らかな基礎疾患は認められなかった。

Okadaらの検討ではcarrierの30%に異常所見を認め,そのうち最も多かった小葉中心性結節は 97%，すなわち全体の29%で認めている。我々の検討では24例（21%）であり，最も高頻度に認められる所見ではなかった。また，今回の結果より HTLV-1 は間質性病変も引き起こしている可能性が示唆された。現在，論文投稿中である。

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

今日の医療において重要な役割を担うMRIは，水，もしくは脂肪に結合したプロトンをプローブとし，信号強度はプロトンの存在量および縦･横緩和時間で決定される。特に水の場合には流れや拡散も信号強度に影響する。優れたコントラスト分解能を利用した形態診断が中心となるが,「物質を同定する」という視点で考えると水，脂肪の他に確定できるものが少なく，水の緩和時間に影響を与える物質が間接的に推定できる程度である（鉄の沈着，高濃度蛋白や血液の含有など)。これに対し，近年積極的に臨床応用が進められているMR spectroscopy(MRS)は一般的に使用されている1.5T臨床MR装置を用いた場合でも，^{1}H，^{31}P をプローブとして 10 以上の生体内代謝物質を非侵襲的に測定する事が可能である。それらの代

謝産物の一部は生体内に普遍的に存在し，エネルギー代謝や細胞膜の代謝，浸透圧調整に関わる物質で，例としてニューロン内の N-acetylasparate（NAA）という物質や，前立腺内のクエン酸などが挙げられる。これらの物質は特定の部位に高濃度に存在するため，これらを検出することにより代謝において特異的な知見を in vivo で得ることが出来る。

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

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

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

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

7. Negative balanced 骨盤内閉鎖循環下抗癌剤灌流療法の臨床応用（宜保昌樹）

Negative balanced 骨盤内閉鎖循環下抗癌剤灌流療法（Negative balanced isolated pelvic perfusion，以下 NIPP）は，骨盤内悪性腫瘍に対する画期的な大量抗癌剤灌流療法である。本法は IVR テクニックにより大動脈，下大静脈をバルーンカテーテルで一時的に閉塞し，骨盤内を閉鎖循環とし，体外循環装置を用いて抗癌剤を骨盤内に灌流させる。最も特徴的な点は，骨盤内閉鎖循環への送血量に比べて脱血量を増やすことで骨盤閉鎖循環内を骨盤循環外に比べて陰圧化させることにある。これにより骨盤閉鎖循環内からの抗癌剤の骨盤外循環への移行が劇的に減し，抗癌剤の副作用が大幅に軽減できる。そのため抗癌剤の大量投与が可能となり，骨盤内の抗癌剤濃度を高く保つことができる。抗癌剤灌流後に骨盤内閉鎖循環を維持したまま血液透析を行い，抗癌剤を除去した後に閉鎖循環を解除する。当科では平成 15 年 10 月以来，麻酔科，泌尿器科・血液浄化部の協力の下に本法の導入を開始している。完全寛解例も現れてきており，今後症例を重ねる予定である。

8. 各種肺病変に対する320列area-detector CTを用いたwide volume scanの有用性の検討（結節，COPD用）　（宮良哲博，山城恒雄，神谷尚，神谷文乃，村山貞之）

従来の 64 列までの多列検出器 CT（multi-detector row CT;以下 MDCT）による胸部 helical CT においては一回の息止めで全肺が撮影可能である反面，螺旋状の撮影画像に補間技術を用いて二次元断層像を作成することによる画質の劣化が知られている。近年の CT 装置の高機能化によって実現した 320 列 area-detector CT（ADCT）による volume scan は上下 16cm を一曝射で撮影できる方法で，helical CT による画像劣化を抑えることができる。胸部全体はテーブル移動を行い，3〜4 回の曝射で網羅することができる。この方法を wide volume（WV）scan と呼称している。そこで我々は，各種肺病変に対する 320 列 ADCT を用いた wide volume scan の有用性について検討するため，この臨床試験を計画した。

この研究は倫理委員会の承認を得て，320 列 ADCT を保有している 7 施設での他施設共同研究として行っており，施設毎に対象を結節および COPD 群とびまん性肺疾患群にわけて行っている。このうち琉球大学は結節および COPD 群の主任施設となり，症例の収集及び解析を行った。合計 73 名の患者で WVscan と従来の helical scan の 2 通りの撮影を行い，WVscan は心電図同期群（38 症例）と非心電図同期群（35 症例）に無作為に分けた。3 名の評価者

が各々肺の５葉＋舌区および結節に関して５段階評価にて画質を評価した。結果，非心電図同期群の WVscan で helical scan より有意に得点が高く，心電図同期群の WVscan ではさらにその傾向が強くなった。従来の helical scanおよびWVscan(心電図同期もしくは非同期)の被曝量はほぼ等しく，WVscan の有用性が示唆された。この研究結果を国際学会 RSNA2010 で発表する。

9.　肺結節の volumetry(神谷文乃，神谷尚，村山貞之)

MDCT により薄層の連続スライスが容易に得られるようになって以来，偶発的に発見される小結節が増加している。肺結節の良悪性を鑑別するために，臨床医は 3, 6, 12, 24 ヶ月毎に倍加時間を評価することが推奨されるが，その測定精度が重要になる。通常は手動で横断像での直径を測定するが，異なる放射線科医もしくは同一放射線科医による測定間でも差が生じる事が報告されている。化学療法後の体積変化を検討し，volumetry は横断像での評価よりも精度が高かったという Marten らの報告がある。New England Journal では 25%以上の体積増加を増大と定義して肺癌スクリーニングを行うことが推奨されている。

また，結節測定ソフトウェアに関しては，管電流やスライス厚，結節性状が測定精度に影響を与えることが報告されている。そこで当院にて利用できる 2 種類の肺結節体積自動測定ソフトウェア（AW, VINCENT）に関して，臨床応用を行う前の基礎実験を行った。

気管支血管束が詳細に再現された胸部ファントム内に疑似肺結節を配置し，撮影条件（スライス厚・管電流）を変えて撮影し，ソフトウェアを用いて体積測定を行った。スライス厚 2.5mm 以上および 5mm 結節，-800HU のすりガラス濃度の結節は誤差が大きく，多くは無効であった。高い測定精度を得るには，スライス厚 1.25mm 以下，管電流は Vincent で 40mAs 以上，AW では 80mAs 以上が必要であった。

臨床例に関しては，低被曝かつ高精度の検査が必要になるので，呼吸変動や拍動の影響が少ないとされる volume 撮影(320 列 MDCT)でも検討した。同機種の helical 撮影と比して，より低電流で高精度の評価が可能であった。

以上まとめると，基礎実験上は thin slice，40mAs 以上の管電流，volume 撮影を行い，VINCENT での測定を行うことで，より低被曝，高精度の結果が得られる可能性が示唆された。
今後は臨床症例でも検討していく予定である。

【放射線腫瘍学部門】

A.　臨床放射線腫瘍学

1.多施設共同研究(厚生労働省班研究等)

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

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

子宮頸癌外部照射における IMRT の実施に向けた Clinical target volume (CTV)標準化のためのワーキンググループ小委員長として，骨盤リンパ節領域に関する CTV コンツーリングガイドラインを完成した。2009 年夏の日本高精度放射線外部照射研究会シンポジウムにて公表し，英文論文化された。現在婦人科腫瘍医もワーキンググループに加え原発巣に関する CTV コンツーリングガイドラインの作成作業中である。

旧小口班（放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究班）にて行なわれた「I,II 期子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた根治的放射線治療に関する多施設共同前向き臨床試験：JAROG0401/JROSG04-2」の予定追跡期間を終了し，最終解析が行なわれた。放射線治療の品質管理（Quality assurance：QA）に関する英文論文を発表した。2 年骨盤内無増悪割合 96%（95%CI，92-100%），2 年全生存割合 95%（95%CI，89-100%）という優れた結果が得られた。これにより早期子宮頸癌に対する本邦の治療スケジュールの妥当性が示され，2010 年の米国放射線腫瘍学会（ASTRO）にて口演発表予定である。

2）日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）での活動（戸板，有賀，粕谷）

放射線治療委員会委員として JCOG 臨床試験における放射線治療プロトコルの立案，QA/QC に関与している。JCOG 婦人科グループにおける放射線治療セントラル（責任者）として，婦人科グループにおける放射線治療の理解と，相互のコミュニケーションを推進する活動を行っている。

JCOG 放射線治療グループの試験参加施設として，早期喉頭癌における Accelerated fractionation の非劣勢を検証するランダム化比較試験（JCOG0701）への症例登録を行なっている。2010 年度は更に乳房温存療法における短期全乳房照射法に関する試験（JCOG0906）への参加を予定している。更にこれらの試験の付随研究（放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関与する遺伝子多型の解析）にも参加の予定で準備を進めている。

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

院内プロトコルによる臨床研究とともに，婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（Japan Gynecologic Oncology Group:JGOG)の多施設共同臨床試験に関与している。JGOG は，全国の婦人科腫瘍医，腫瘍内科医，放射線腫瘍医から構成された婦人科悪性腫瘍の臨床研究グループである。

戸板はJGOG放射線治療委員会委員長として，各種治験/臨床試験における放射線治療のQA/QCを統括している。「局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射（High-dose-rate intracavitary brachytherapy: HDR-ICBT）を用いた同時化学放射線療法（Concurrent chemoradiotherapy: CCRT）に関する多施設共同第II相試験：JGOG1066（研究代表者：戸板）」を行なった。北里大学臨床薬理研究所にデータセンターを置き 2008 年 2 月から2009年1月までに予定症例数の登録を終了した。当院からも数多くの症例を登録した。全登録例について放射線治療の品質評価（Quality assurance: QA）を行なった。JGOG放射線治療委員会において放射線治療原資料を収集し治療内容のレビューを行なった。

本試験により,欧米のCCRTのエビデンスが我が国に外挿可能かどうかを確認し，更に我が国の放射線治療スケジュールのCCRTにおける妥当性を明らかにする。本試験により陽性結果が得られれば，今後新規化学療法レジメンを採用したCCRTの第III相試験を企画する際の標準アームとして，本試験のプロトコル治療を設定することが可能になる。更に，放射線治療スケジュールの差異を理由に認められていなかった米国GOG等の国際的臨床試験への参加が可能になることが期待される。

臨床試験において科学的に妥当な結果を得るためには,試験計画書を遵守した正確なデータを収集することが必須であるが，臨床医の片手間では極めて困難である。そこでデータの品質保証・管理を行う臨床研究コーディネータ（clinical research coordinator: CRC）が臨床試験の適切な遂行には不可欠である。本試験をOn the job training（OJT)として，CRCがデータセンター（セントラルマネージャー）と共同でデータマネージメントを行う体制の構築を臨床薬理学講座と共同で進めている。

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

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

5）がん医療の均てん化に資する放射線治療の推進及び品質管理に係る研究（厚生労働科学研究費補助金　がん臨床研究事業）（戸板，垣花）

がん患者が居住地域によらず等しく適切ながん医療を受けるためには，診療の質の施設格差を是正し，標準化する必要がある。本研究の目的は，拠点病院の放射線治療に関する診療機能を支援・強化し，がん医療の均てん化を推進する医療体制を整備するための方法を検討し，確立することである。班員として研究に参画し，放射線治療モダリティ別の拠点病院支援プログラムに係る研究として，子宮頸癌の腔内照射の均てん化に関する作業を開始した。平成 21 年度は米国 Radiological Physics Center（RPC)を訪問し子宮頸癌腔内照射の Quality Assuranceに関する情報交換を行なった。

6）前立腺癌における全国実態調査研究（PCS）（小川）

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

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

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

2.院内共同研究

① Prospective study

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

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

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

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

同で2005年より症例を集積中である。

3) 頭蓋内胚腫に対する放射線単独治療に関する前向き試験(小川)

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

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

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

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

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

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

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

[2] Retrospective study

1) 多施設における特定の疾患における放射線治療成績の検討 (小川)

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

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

悪性脳腫瘍における放射線治療効果や予後を予測するために，核医学的検査による放射線治療効果や予後に関する有用性の検討を行っている。現在はT1 SPECTに関する遡及的な検討を悪性グリオーマ症例を対象として行っている。

3) 脳転移症例に対する放射線治療成績の検討(小川)

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

4) 脳幹グリオーマに対する放射線治療成績の検討(小川)

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

5) 食道癌に対する放射線治療成績の検討(小川)

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

6)骨盤内悪性腫瘍における放射線による晩発性合併症の検討(小川)

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

7) 放射線腸炎症例における高圧酸素療法の効果における検討(小川)

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

基礎研究

1) 悪性脳腫瘍に対する分子生物学的解析による放射線治療効果予測(小川)

悪性脳腫瘍に対して放射線治療は重要な役割を占めているが，個々の腫瘍に対して放射線治療に感受性があるかどうかをあらかじめ予測することはより至適な治療を行うために非常に重要なことであると考えられる。酸素は放射線治療効果を規定する強力な因子であり，低

酸素細胞は通常の細胞よりも放射線治療効果が著しく落ちることが指摘されている。従って，腫瘍組織内においては低酸素状態で発現する遺伝子，例えばHIF-1αやその下流のVEGF等の遺伝子群が放射線治療効果を予測する可能性があると考えられる。現在われわれは脳外科と共同で臨床症例における検体を集積中であり，症例集積が進みしだい遺伝子発現の解析を行っていく予定である。

2) 食道癌の分子生物学的解析による放射線治療効果予測(小川)

食道癌は進行症例が多いために手術が不能であることも多く，放射線治療は重要な役割を占めている。放射線抵抗性を増加させる主要な因子のひとつにRas等のoncogeneの活性化の存在が示唆されている。以前よりRas-Raf-MAPK pathwayの活性化が放射線耐性をもたらす可能性が指摘されていたが，最近の報告ではRas-PI3K-Akt pathwayの活性化によっても放射線抵抗性がもたらされることが指摘されている。さらにRas-Raf-MAPKやPI3K-Aktへのsignal伝達にも関与しているEGFRやerbBは，最近食道癌において放射線耐性に関与する可能性が指摘されている。従ってそれらの遺伝子群の臨床症例での検討を行うことは非常に重要であると考えられる。現在われわれは大地位外科と共同で臨床症例における検体を集積中であり，症例集積が進みしだい遺伝子発現の解析を行っていく予定である。

3) 頭頸部癌に対する分子生物学的解析による放射線治療効果予測(小川)

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

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

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

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

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

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

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

7) 放射線感受性を規定する因子を明らかにするための実験的検討(小川)

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

8) デコンボルーション法によるX線ビームプロファイルの復元(垣花)

通常X線ビームプロファイル測定には，容量の小さい電離箱が使用されているが，ビーム半影のような線量勾配が急峻な領域では，検出器サイズに起因する容積効果の影響で正確な測定が困難である。 本研究では線量勾配が急峻な領域にデコンボルーションを適用し，より正確なプロファイルの復元について研究する。

9) 放射線治療におけるリーフマージンの検討(垣花)

一般的な放射線治療ではビーム半影による線量低下を考慮し，照射野設定時にリーフマージンを設定する。マージンサイズは，一般的には照射野のサイズに因らず一定サイズが使用されている。しかし，ビーム半影は一定ではなく照射野のサイズに依存するので，マージンサイズも照射野サイズに従って変化させるべきだと考えられる。本研究では，照射野サイズとマージンサイズの関連について検討する。

【核医学部門】

malignant gliomaの予後予測の方法として術後Thallium-201 SPECTの有用性の検討(飯田)

malignant gliomaの予後予測因子として年齢，performance status，mental status，組織学的grade

および腫瘍切除範囲が有用であると考えられている。一方 glioma における Tl-201 SPECT は病変の検出，良悪性の予測,治療効果判定および治療後残存/再発病変の検出に有用であるとされている。しかしこれまでに予後予測因子として Tl-201 SPECT の有用性を検討した報告は殆どない。そこで術後あるいは放射線療法後に Tl-201 SPECT が施行された malignant glioma 患者において，各種評価法を用いて malignant glioma の予後予測因子としての Tl-201 SPECT の有用性を検討する。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 村山貞之: 呼吸器感染症の診断・検査-確定診断までのアプローチ 胸部 X 線写真. 呼吸器感染症のすべて，藤田次郎編，59-64，南江堂，東京，2009. (B)

BD09002: 戸板孝文，長井裕，村山貞之: 子宮頸がんの化学放射線療法. 化学放射線療法プラクティカルガイド，北原規，相羽恵介(編)，207-215，南山堂，東京，2009. (C)

BD09003: 戸板孝文: 1 子宮頸癌. 2)化学放射線療法. 婦人科癌化学療法ポケットマニュアル，野田起一郎(編)，13-23，メディカルビュー社，東京，2009. (C)

BD09004: 有賀拓郎，戸板孝文，村山貞之: 14.緩和的治療の実際. 5)緩和的放射線治療. 卵巣癌診療ハンドブック，杉山徹(編)，232-235，ヴァンメディカル，東京，2009. (C)

BD09005: 戸板孝文: 南の腫瘍放射線医学. 子宮頸がんの放射線治療-さらに優しい治療を目指して沖縄から世界へ. 融解する境界-やわらかい南の学と思想・2，琉球大学(編)，301-306，沖縄タイムス社，沖縄，2009. (C)

BD09006: 小川和彦: 南の放射線腫瘍学. 融解する境界-やわらかい南の学と思想・2，琉球大学(編)，206-307，沖縄タイムス社，沖縄，2009. (C)

原　　著

OI09001: Ogawa K, Nakamura K, Sasaki T, Onishi H, Koizumu M, Shioyama Y, Araya M, Mukumoto T, Mitsumori M, Teshima T. External Beam Radiotherapy for Clinically Localized Hormone-Refractory Prostate Cancer: Clinical Significance of Nadir Prostate-Specific Antigen within 12 Months. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(3): 759-65. (A)

OI09002: Ogawa K, Nakamura K, Sasaki T, Onishi H, Koizumu M, Araya M, Mukumoto T, Mitsumori M, Teshima T. Postoperative radiotherapy for localized prostate cancer: clinical significance of nadir prostate-specific antigen value within 12 Months. Anticancer Res 2009;29 (11): 4605-4613. (A)

OI09003: Gaffney DK, Du Bois A, Narayan K, Reed N, Toita T, Pignata S, Blake P, Portelance L, Sadoyze A, Potter R, Colombo A, Randall M, Mirza MR, Trimble EL. Patterns of care for radiotherapy in vulvar cancer: a Gynecologic Cancer Intergroup study. Int J Gynecol Cancer 2009;19: 163-7. (A)

OI09004: Sasaki T, Nakamura K, Ogawa K, Ohnishi H, Ohtani Y, Okamoto A, Koizumi M, Shioyama Y, Mitsumori M, Teshima T. Radiotherapy for patients with localized hormone refractory prostate cacncer. Results of Patterns of Care Study in Japan. BJU Int 2009;104(10): 1462-6. (A)

OI09005: Nakamura K, Ogawa K, Sasaki T, Onishi H, Koizumi M, Araya M, Mukumoto N, Mitsumori M, Teshima T. Patterns of Radiation Treatment Planning for Localized Prostate Cancer in Japan: 2003-05 Patterns of Care Study Report. Jpn J Clin Oncol 2009;39(12): 820-4. (A)

OI09006: Washko GR, Dransfield MT, San Jose Estepar R, Diaz A, Matsuoka S, Yamashiro T, Hatabu H, Silverman EK, Bailey WC, Reilly JJ. Airway wall attenuation: a biomarker of airway disease in subjects with COPD. J Appl Physiol 2009;107(1): 185-191. (A)

OI09007: Yamashiro T, Matsuoka S, San Jose Estepar R, Diaz A, Newell JD, Sandhaus RA, Mergo PJ, Brantly ML, Murayama S, Reilly JJ, Hatabu H, Silverman EK, Washko GR. Quantitative airway assessment on computed tomography in patients with α_1-antitrypsin deficiency. COPD 2009;6(6): 468-477. (A)

OI09008: Oshiro Y, Murayama S, Miyagi S, Nakamoto A, Ohta M, Ishikawa K. Simultaneous occurrence of partial anomalous pulmonary venous return and major bronchial anomaly: computed tomography findings in 5 adult patients. J Comput Assist Tomogr 2009;33: 535-539. (A)

OI09009: Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, Kodaira T, Kazumoto T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Teshima T, Kagami Y. Quality assurance in the prospective multi-institutional trial on definitive radiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: the individual case review. Jpn J Clin Oncol 2009;39: 813-9. (A)

OD09001: 宜保昌樹, 運天忍, 與儀彰, 村山貞之, 高良誠:副腎静脈サンプリングにおけるネフログラムを指標とした右副腎静脈下大静脈開口部の検討. IVR: Interventional Radiology, 24: 142-145, 2009. (B)

OD09002: 新垣敬一, 新崎章, 狩野岳史, 上田剛生, 仲宗根敏幸, 仁村文和, 又吉亮, 嵩元裕之, 戸板孝文, 宜保昌樹, 砂川元: 口腔癌 T4 症例に対する超選択的動注化学放射線療法の治療効果-従来行った化学療法との比較-. 頭頸部癌, 35: 279-286, 2009. (B)

症 例 報 告

CI09001: Kasuya G, Ogawa K, Shimoji H, Tamaki W, Karimata H, Toita T, Kakinohana Y, Ariga T, Nishimaki T, Murayama S. Development of gastro-lymphatic fistula during chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer: a case report. Anticancer Res 2009;29: 525-527. (A)

CI09002: Nagayama C, Gibo M, Nitta H, Uezato T, Hirakawa M, Masamoto H, Sakumoto K, Aoki Y. Rupture of pseudoaneurysm after vaginal delivery successfully treated by selective arterial embolization. Arch Gynecol Obstet 2009 Nov 1. (A)

CI09003: Masamoto H, Uehara H, Gibo M, Okubo E, Sakumoto K, Aoki Y.Elective use of aortic balloon occlusion in cesarean hysterectomy for placenta previa percreta. Gynecol Obstet Invest 2009;67(2): 92-5. Epub 2008 Oct 21. (A)

総　　説

RI09001: Toita T. Current status and perspectives of brachytherapy for cervical cancer. Int J Clin Oncol 2009;14: 25-30. (B)

RD09001: 村山貞之, 古谷清美:【免疫能低下患者の肺病変】肺真菌感染症. 画像診断, 29: 274-280, 2009. (B)

RD09002: 村山貞之:【原因に悩む炎症・感染症画像診断の近道】 胸部炎症性疾患の画像診断. 臨床画像, 25: 734-745, 2009. (B)

RD09003: 鮎川雄一郎, 村山貞之, 大野良治: 肺血流をみる-肺高血圧症の画像診断-. 非造影および造影 MRI による肺血流評価. 臨床画像, 25: 1140-1151, 2009. (B)

RD09004: 戸板孝文, 有賀拓郎, 粕谷吾朗, 玉城稚奈, 村山貞之: 治療学総論. 放射線療法. 子宮疾患・子宮内 (B)

膜症の臨床，基礎･臨床研究のアップデート．日本臨床増刊号，67：99-105，2009.

RD09005：戸板孝文，玉城稚奈，有賀拓郎，粕谷吾朗，小川和彦，垣花泰政，村山貞之：QOL を考慮した放射線療法．臨床婦人科産科，63：1566-1571，2009. (B)

RD09006：正本仁，青木陽一，宜保昌樹：子宮動脈塞栓術(UAE)･産科出血に対する骨盤動脈･子宮動脈塞栓術．産婦人科の実際，58(10)：1417-1422，2009. (B)

国際学会発表

PI09001：Ogawa K, Ito Y, Karasawa K, Ogawa Y, Onishi H, Kazumoto T, Shibuya K, Shibuya H, Nemoto K, Nishimura Y. Patterns of radiotherapy practice for pancreatic cancer in Japan: results of the Japanese radiation oncology study group (JROSG) survey. Joint RCCO 15-34th ESMO multidisciplinary congress, September, 20-24, 2009, Berlin. (Eur J Cancer Suppl 2009;7(2); 386.)

PI09002：Tamaki W, Ito Y, Suzuki S, Kagami Y, Sumi M, Ogawa K, Murayama S, Itami J. Radical radiotherapy for clinically localized sebaceous carcinoma of the eyelid: a retrospective analysis of 78 patients. Joint RCCO 15-34th ESMO multidisciplinary congress, September 20-24, 2009, Berlin. (Eur J Cancer Suppl 2009;7(2)：584.)

PI09003：Ogawa K, Nakamura K, Sasaki T, Onishi H, Koizumi M, Shioyama Y, Araya M, Mukumoto N, Mitsumori M, Teshima T. Radical External Beam Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer in Japan: Changing Trends in the Patterns of Care Process Survey among 1996-1998, 1999-2001 and 2003-2005. 51th Annual meeting of ASTRO, S315-S316, 2009, Chicago, USA.

PI09004：Yamashiro T, Matsuoka S, San Jose Estepar R, Diaz A, Newell JD, Sandhaus RA, Mergo PJ, Brantly ML, Murayama S, Reilly JJ, Hatabu H, Silverman EK, Washko GR. Quantitative airway assessment on computed tomography in patients with α_1-antitrypsin deficiency. International conference of the American Thoracic Society, May 15-20, 2009, San Diego, USA.

PI09005：Miyara T, Oshiro Y, Kamiya H, Murayama S. Bronchial diverticula detected by MDCT : incidence and clinico-radiographical features. 4th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging, September 24-26, 2009, Boston, USA.

PI09006：Miyara T, Oshiro Y, Kamiya H, Murayama S. Bronchial diverticula detected by MDCT : incidence and clinico-radiographical features. 2nd world congress of thoracic images and diagnosis in chest disease, May 30-Jun 2, 2009, Valencia, spain.

国内学会発表

PD09001：小川和彦，戸板孝文，垣花泰政，有賀拓郎，粕谷吾朗，伊良波史朗，足立源樹，村山貞之：乳癌脳転移に対する放射線治療．第 68 回日本医学放射線学会総会抄録集，S198，2009.

PD09002：宜保昌樹，運天忍，與儀彰，村山貞之：心臓植込み型デバイスと CD．第 68 回日本医学放射線学会総会抄録集，S133，2009.

PD09003：宮良哲博，神谷尚，大城康二，村山貞之：MDCT による気管支憩室の同定と肺気腫及び喫煙との関連性の検討．第 68 回日本医学放射線学会総会抄録集，S246，2009.

PD09004：鮎川雄一郎：Phase contrast MRI による肺線維症患者における肺高血圧評価の有用性の検討．第 68 回日本医学放射線学会総会抄録集，S184，2009.

PD09005: 神谷尚，宮良哲博，村山貞之，林徳真吉: CT にてびまん性粒状影･結節影を呈した HIV 患者におけるニューモシスチス肺炎の 1 例. 日本医学放射線学会秋季臨床大会抄録集，S553，2009.

PD09006: 宮良哲博，神谷尚，宜保慎司，村山貞之，屋良さとみ，平安恒男: 肺･肝エキノコッカス単包虫症の一例. 第 168 回日本医学放射線学会九州地方会. 2009.

PD09007: 飯田行，村山貞之，高良誠: ガリウムシンチグラフィにて肺尖部優位に集積が認められた癌性リンパ管症の一例. 第 168 回日本医学放射線学会九州地方会. 2009.

PD09008: 金城麻耶，宜保昌樹，宮良哲博，神谷尚，運天忍，村山貞之，稲嶺盛彦，吉見直己: 腹膜播種との鑑別が困難であった高分化型乳頭状中皮腫の一例. 第 168 回日本医学放射線学会九州地方会. 2009.

PD09009: 與儀彰，宜保昌樹，運天忍，金城麻耶，伊良波祥子，村山貞之，仁村文和: 舌動脈と顔面動脈が共通幹を形成し，総頚動脈から分枝する破格を認めた 1 例. 第 168 回日本医学放射線学会九州地方会. 2009.

PD09010: 與儀聡子，與儀彰，宜保昌樹，村山貞之: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification(DNTC)が疑われた 1 症例. 第 169 回日本医学放射線学会九州地方会. 2009.

PD09011: 安座間喜明，村山貞之，我那覇文清，伊良波史朗，大城潔: 間膜に沿って Biloma を形成した肝細胞癌の 1 例. 第 169 回日本医学放射線学会九州地方会. 2009.

PD09012: 土屋奈々絵，宮良哲博，神谷尚，村山貞之，前田達也，國吉幸男: 原発性肺動脈肉腫の 1 例. 第 169 回日本医学放射線学会九州地方会. 2009.

PD09013: 小川和彦，吉井與志彦，井上治，甲斐豊，伊良波史朗，足立源樹，戸板孝文，垣花泰政，玉城稚奈，村山貞之: 悪性グリオーマに対する高圧酸素療法(HBO)併用放射線治療. 日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会.京都. 日本放射線腫瘍学会誌，21(S1): 82，2009.

PD09014: 戸板孝文: 臨床試験を通じた放射線治療の標準化:子宮頸癌. シンポジウム「がんの治療成績向上を目指して一日常診療にも役立つ臨床試験の取り組みと課題」. 日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会. 京都. 日本放射線腫瘍学会誌，S21(S1): 103，2009.

PD09015: 玉城稚奈，伊藤芳紀，鈴木茂伸，加賀美芳和，角美奈子，小川和彦，戸板孝文，村山貞之，伊丹純: 眼瞼発症限局性脂腺癌に対する根治的放射線治療. 日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会. 京都. 日本放射線腫瘍学会誌，S21(S1):，2009.

PD09016: 粕谷吾朗，戸板孝文，與儀彰，有賀拓郎，玉城稚奈，垣花泰政，小川和彦，村山貞之: 局所進行子宮頸癌の骨盤内リンパ節転移分布:治療前 CT/MRI による検討.日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会. 京都. 日本放射線腫瘍学会誌，21(S1): 144，2009.

PD09017: 西村哲夫，戸板孝文，石倉聡，山下孝，晴山雅人: 小線源治療の均てん化:特に子宮頸癌における問題点. 日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会. 京都. 日本放射線腫瘍学会誌， 21(S1): 146，2009.

PD09018: 古平毅，戸板孝文，宇野隆，篠田充巧，富田夏夫，辻井克友，稲岡美穂，手島昭樹: JPCS からみた子宮頸癌非手術症例の診療構造の推移. シンポジウム「医療実態調査研究（PCS）から見た我が国の放射線治療の 10 年間の変化･現状そして問題点」. 日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会. 京都. 日本放射線腫瘍学会誌，21(S1): 89，2009.

PD09019: 小川和彦，中村和正，幡野和男，宇野隆，不破信和，伊丹純，戸板孝文，鈴木幹男，伊東久夫，村山貞之: 外耳道・中耳道扁平上皮癌における放射線治療成績:多施設における 87 症例の検討. 第 33 回日本頭頸部癌学会. 札幌. 頭頸部癌，35(2): 79，2009.

PD09020: 村山貞之: 教育講演: 肺癌 CT 診断の基礎. 第 12 回肺がん画像診断セミナー. 2009.

PD09021: 神谷尚, 村山貞之, 黒木正臣: 肺腫瘍に対する CT ガイド下ラジオ波焼灼術と KL-6 及び SP-D の関連性. 肺癌, 49: 709, 2009.

PD09022: 宮良哲博: 胸部異常陰影の 1 例. 第 33 回福岡胸部放射線研究会. 2009.

PD09023: 宮良哲博: 間質性肺炎の経過で新たな陰影の出現を認めた 1 例. 第 34 回福岡胸部放射線研究会. 2009.

PD09024: 宮良哲博, 神谷尚, 宜保慎司, 村山貞之, 屋良さとみ, 平安恒男: 肺･肝エキノコッカス単包虫症の一例. 第 23 回胸部放射線研究会. 2009.

PD09025: 戸板孝文, 兼安祐子, 宇野隆, 吉村亮一, 大野達也, 古平毅, 古谷和久, 石倉聡, 平岡真寛:子宮頸癌におけるターゲットの標準化を目指して：CTV コンツーリングのコンセンサスマニュアル作成. シンポジウム「Volume Delineation の標準化を目指して」. 第 20 回日本高精度放射線外部照射研究会抄録集, 29, 2009.

PD09026: 戸板孝文, 兼安祐子, 宇野隆, 吉村亮一, 大野達也, 古平毅, 古谷和久, 石倉聡, 平岡真寛: 子宮頸癌の骨盤リンパ節領域 CTV contouring(案). 第 20 回日本高精度放射線外部照射研究会抄録集, 51, 2009.

PD09027: 粕谷吾朗, 戸板孝文, 與儀彰, 有賀拓郎, 玉城稚奈, 垣花泰政, 小川和彦, 村山貞之: 局所進行子宮頸癌の骨盤内リンパ節転移分布:治療前 CT/MRI による検討. 第 20 回日本高精度放射線外部照射研究会抄録集, 51, 2009.

PD09028: 飯田行: ガリウムシンチグラフィにて肺尖部優位に集積が認められた癌性リンパ管症の一例. 第 1 回呼吸機能イメージング研究会. 2009.

PD09029: 鮎川雄一郎, 村山貞之: Phase contrast MRI による肺線維症患者における肺高血圧評価の有用性の検討. 第 1 回呼吸機能イメージング研究会. 2009.

PD09030: 宜保昌樹, 運天忍, 與儀彰, 村山貞之, 村田智, 松村栄理, 外間実裕: NIPP“改”を施行した浸潤性膀胱癌 1 例の経験. 第 38 回日本 IVR 学会総会. 大阪. IVR 会誌, 24: S104. 2009.

PD09031: 安座間喜明, 我那覇文清, 伊良波史朗, 大城潔: びまん性肺動静脈奇形に対してマイクロコイルによる塞栓術を行った一例. 第 38 回日本 IVR 学会総会. 大阪. IVR 会誌, 24: S161. 2009.

PD09032: 安座間喜明, 宜保昌樹, 村山貞之, 新垣伸吾: 脾静脈閉塞による胃静脈瘤に PSE が奏功した膵尾部腫瘍の一例. 第 5 回日本 IVR 学会九州地方会. 福岡. 2009.

PD09033: 與儀彰: 上衣下腫. 第 221 回九州神経放射線研究会. 2009.

PD09034: 與儀彰: diffuse neurofibrillary tangles with calcification. 第 222 回九州神経放射線研究会. 2009.

PD09035: 與儀彰: 原発性中枢性血管炎. 第 223 回九州神経放射線研究会. 2009.

PD09036: 與儀彰: McCune-Albright syndrome. 第 225 回九州神経放射線研究会. 2009.

PD09037: 與儀彰: diffuse neurofibrillary tangles with calcification. 第 29 回神経放射線ワークショップ. 2009.

PD09038: 戸板孝文, 他: 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法. シンポジウム「化学放射線療法～食道, 子宮頸部, 頭頸部, 肺」. 日癌治, S44: 138, 2009.

PD09039: 戸板孝文: ワークショップ「難治性がんに対する新たな治療戦略」. 子宮頸部腺癌の放射線療法:低放射線感受性の克服に向けて. 第6回婦人科がん会議抄録集, 24, 2009.

PD09040: 戸板孝文: ワークショップ III「子宮頸癌治療の個別化と各科の役割」基調講演 3. 子宮頸癌に対する放射線療法の最新情報. The 10th Annual Symposium Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging 抄録集, 32, 2009.

PD09041: 戸板孝文: 子宮頸癌放射線治療のあるべき姿. マイクロセレクトロン HDR 第 5 回研究会抄録集, 17-21, 2009.

PD09042: 垣花泰政, 戸板孝文, 小川和彦, 玉城稚奈, 村山貞之: EBT 線量測定における R, G, B カラー利用の検討. 医学物理, 29(S2): 305-306, 2009.

その他の刊行物

MD09001: 村山貞之: この患者をどう診断するか 胸部 X 線写真上結節影を認めた無症状の患者. クリニシアン, 56:504, 568-569, 2009.

MD09002: 村山貞之:【機器&システムの効果的更新を考える】 有効活用のためにクリアすべきこととはなにか 琉球大学病院 10 年間における大型放射線機器更新を総括する. 新医療, 36: 118-120, 2009.

MD09003: 宜保昌樹, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (出題). 画像診断, 29(1): 81, 2009.

MD09004: 宜保昌樹, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (解答). 画像診断, 29(3): 348-350, 2009.

MD09005: 運天忍, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (出題). 画像診断, 29(2): 219, 2009.

MD09006: 運天忍, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (解答). 画像診断, 29(5): 524-525, 2009.

MD09007: 與儀彰, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (出題). 画像診断, 29(3): 347, 2009.

MD09008: 與儀彰, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (解答). 画像診断, 29(6): 652-653, 2009.

MD09009: 神谷尚, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (出題). 画像診断, 29(5): 523, 2009.

MD09010: 神谷尚, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (解答). 画像診断, 29(7): 784-786, 2009.

MD09011: 宮良哲博, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (出題). 画像診断, 29(6): 651, 2009.

MD09012: 宮良哲博, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (解答). 画像診断, 29(8): 926-928, 2009.

MD09013: 飯田行, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (出題): 画像診断, 29(7): 783, 2009.

MD09014: 飯田行, 村山貞之: CASE OF THE MONTH (解答): 画像診断, 29(9): 1070-1072, 2009.

MD09015: 戸板孝文: 婦人科がんと放射線治療. NHK テレビテキスト. きょうの健康, 4: 102-105. 2009.

臨床検査医学分野（附属病院検査部・輸血部を含む）

A. 研究課題の概要

1. 結核患者における結核菌細胞集団の多様性の解析（山根誠久，潮平知佳）

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

2. 微生物細胞死の解析（山根誠久）

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

3. 沖縄県の伝統野菜の栄養学的評価（戸田隆義）

コンジェニック自然発症高脂症マウスの１種である、B6.KOR－Apoe^{shl}mice は、粥状硬化病変がおこる貴重な実験動物モデルである。今回は、B6.KOR－Apoe^{shl}mice の大動脈粥状硬化感受性に及ぼすコレステロール、AIN-76A,AIN-93M、コーン油、大豆油の影響について病理組織学的に検討した。実験(I)では、AINを基準食として、２０％の大豆油と0、０．15、０．５、1、2％のコレステロールを含む実験食を摂食させた。マウスの大動脈には、実験開始8週目に泡沫細胞病変が出現し、12週目には、粥腫が惹起されたが、病変の程度は実験食中のコレステロール濃度に依存していた。実験(II)では、０．15％のコレステロールを等量含有する4種類の実験食（AIN－76A＋15％コーン油、AIN－76A＋15％大豆油、AIN－93M＋コーン油、AIN－93M＋大豆油）を10週間と12週間摂食させた。B6.KOR－Apoe^{shl}mice においては、AIN－76A，AIN－94M、大豆油、コーン油の粥状硬化惹起性には、相違は認められなかった。
（本研究は琉球大学熱帯生物圏研究センター屋教授との共同研究である）

4. 結核菌の薬剤耐性遺伝子解析（潮平知佳）

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

5. 生育活性蛍光プローブを用いた酵母真菌細胞集団の定量的解析と臨床応用（潮平知佳）

酵母真菌による深在性真菌症は,易感染状態を来たす高度先進医療の開発，応用を背景に，年々増加の傾向にある。真菌細胞は生存，増殖する周囲環境の変化に応じて多様な形態と増殖・代謝過程を示すなど高度に分化している。我々は，本来至適な生存環境ではないヒト体内臓器に感染した真菌細胞集団がどのような形態で存在するのか viability と vitality を定量的に解析し明らかにした。今後，抗真菌薬を含む各種抗菌薬と接触した際の変化を解析することで，至適温度を 25～30℃の低温とする酵母真菌が，37℃の環境にあるヒト深部臓器でどのように生存し，どのように増殖し，どのように病原性を発揮するのか解明していく。

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

沖縄県における特発性心筋症患者およびその家系構成員を対象として，原因遺伝子の同定を行なっている。本研究は，病態解析医学講座循環系総合内科学および東京医科歯科大学難治疾患研究所（木村彰方教授）との共同研究である。

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

家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多くみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが，近年，原因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患であるために遺伝子解析の報告が少ないが，当院での症例をはじめとして，他施設からの依頼も合わせて解析を行なっている。本研究は，病態解析医学講座循環系総合内科学および分子感染制御学講座生命統御医科学（陣野吉廣教授）との共同研究である。

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

肝硬変や肝細胞癌を併発する NASH はメタボリックシンドロームの表現型とされ、肥満とともに増加している。酸化ストレスが原因とされるが、我々は動物モデルを用いた基礎的研究、および臨床的に、抗酸化作用をもつテトロヒドロクルクミン含有食品の NASH への効果を確認した。現在、その作用機所、また NASH の病態解明を目的に肝組織における酸化ストレスによる遺伝子発現の変化について、マイクロアレイを用いて解析中である。本研究は感染病態制御学講座（藤田次郎教授）、琉球バイオリソース開発との共同研究である。(平成 18-20 年度戦略的

基盤技術高度化支援事業)

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

HCV は慢性肝炎を発症、肝硬変、肝細胞癌の原因となるウイルスであり、肝炎治療にはインターフェロン（IFN）が用いられる。臨床的に肝組織への脂肪の沈着が HCV 肝炎患者の IFN 治療効果を有意に下げることが報告されている。肥満者においては脂肪細胞からのアディポサイトカインの分泌が増加しており、本研究では脂肪沈着、アディポサイトカインによる、HCV 複製、IFN の作用に対する影響について、HCV レプリコンシステムを用いて、基礎的な分析を行っている。(平成 20-22 年度科学研究費補助金、基盤研究 C)

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 山根 誠久: ヴィダル反応. 医学書院医学大辞典, 198m, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09002: 山根 誠久: ウイルス血清反応. 医学書院医学大辞典, 2011, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09003: 山根 誠久: ウイルス検査法. 医学書院医学大辞典, 201m, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09004: 山根 誠久: H 凝集反応. 医学書院医学大辞典, 265m, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09005: 山根 誠久: 外毒素中和試験. 医学書院医学大辞典, 368m, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09006: 山根 誠久: 感染症迅速診断. 医学書院医学大辞典, 533m, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09007: 山根 誠久: 結核菌特異蛋白刺激性遊離インターフェロン-γ. 医学書院医学大辞典, 7921, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09008: 山根 誠久: 抗抗酸菌抗体. 医学書院医学大辞典, 884m, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09009: 山根 誠久: 抗ストレプトリジン O 抗体. 医学書院医学大辞典, 9061, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09010: 山根 誠久: 細菌検査法. 医学書院医学大辞典, 1032r, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09011: 山根 誠久: 直接塗抹法. 医学書院医学大辞典, 1881m, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09012: 山根 誠久: トリプトファン反応. 医学書院医学大辞典, 2039r, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09013: 山根 誠久: 尿中レジオネラ抗原. 医学書院医学大辞典, 2129r, 医学書院, 東京, 2009. (C)

BD09014: 山根 誠久: 尿中肺炎球菌莢膜抗原. 医学書院医学大辞典, 21291, 医学書院, 東京, 2009. (C)

原　　著

OD09001: 玉寄美也子, 山根誠久, 木佐貫京子, 河合美夢, 仲宗根勇: 血液培養における「嫌気培養ボトル」併用の有効性評価-菌検出率と迅速陽性判定の解析から-. 臨床病理 57: 1145-1150, 2009. [PMID:20077812] (B)

OD09002: 山内恵, 下地里実, 山根誠久: 電気化学発光免疫測定法(electro-chemiluminescence immunoassay: ECLIA) を測定原理とする C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体測定試薬「エクルーシス試薬 Anti-HCV」の性能評価. 医学と薬学 62: 435-442, 2009. (C)

OD09003: Higa F, Naka M, Tateyama M, Haranaga S, Yara S, Koide M, Yamane N, Fujita J. Epidemiology of (B)

influenza from 2007 to 2008 in Naha area, Okinawa prefecture: Surveillance of rapid antigen test results. Jpn J Infect Dis. 62: 399-401, 2009. [PMID: 19762995]

OD09004: Toma S, Yamashiro T, Arakaki S, Shiroma J, Maeshiro T, Hibiya K, Sakamoto N, Kinjo F, Tateyama M, Fujita J. Inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by nelfinavir and synergistic effect with interferon-α. J Viral Hepatitis 16: 506-512, 2009. [PMID: 19302339] (B)

OD09005: Okabe T, Toda T, Inafuku M, Wada K, Iwasaki H, Oku H. Antiatherosclerotic function of Kokuto, Okinawan noncentrifugal cane sugar. J. Agrc. Food Chem. 57：69～75, 2009. (B)

総　　説

RD09001：仲宗根勇：微生物の検査診断. 8. エロモナス属. 化学療法の領域 25: 1435-1440, 2009. (C)

RD09002：山根誠久：我が国における自動細菌検査装置の歴史-AutoMicrobicSystem (AMS) から30年. Sysmex J Web 10: 1-13, 2009. (C)

国際学会発表

PI09001: Endo R, Yamane N, Higa M, Kisanuki K, Nakasone I. A Simple Disk Diffusion Test Using Cephalexin to Identify β-Lactamase-Negative, Ampicillin-Resistant Haemophilus influenzae. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2009. 9., San Francisco, CA, USA)

PI09002: Millet J, Miyagi-Shiohira C, Yamane N, Mokrousov I, Rastogi N. The Unique Endemic Nature of Beijing Genotype Strains in Okinawa, Ryukyu Islands of Japan as Revealed by Newly Described 15 and 24-loci MIRU-VNTR Typing Schemes. 30th Annual Congress of European Society of Mycobacteriology (2009. 7., Porto, Portugal)

国内学会発表

PD09001: 山根 誠久: Specimen to clone, and clone to specimen (教育講演). 第20回 日本臨床微生物学会総会 (2009. 1., 仙台市)

PD09002: 田野口優子, 比嘉初子, 仲宗根勇, 山城剛, 山根誠久: 貯血式自己血輸血における細菌汚染防止. 第53回日本臨床検査医学会九州地方会 (2009. 2., 福岡市)

PD09003: 桃原梓, 山内恵, 翁長小百合, 崎山健伸, 新垣直彦, 下地里実: 当院における eGFR の有用性についての検討. 第46回 沖縄県医学検査学会 (2009, 6., 浦添市)

その他の刊行物

MD09001: 山根誠久: オピニオン: “悔しいぃぃ”思い・・・されど. 検査と技術 37: 408, 2009.

MD09002: 太田千亜紀：妊婦における睡眠呼吸障害の調査. 平成21年度科学研究補助金（奨励研究）報告（課題番号 21931004)

MD09003: 仲宗根勇：沖縄県における市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の疫学調査と遺伝子解析. 平成21年度科学研究補助金（奨励研究）報告（課題番号21931027)

MD09004: 田野口優子：貯血式自己血輸血製剤の品質管理と細菌汚染調査. 平成21年度科学研究補助金（奨励研究）報告（課題番号 21931023)

MD09005: 山城香菜子：慢性腎臓病の診断における血清シスタチン C 測定の意義. 平成 21 年度科学研究補助金（奨励研究）報告（課題番号 21931038）

MD09006: 木佐貫 京子：九州・沖縄地域の医療施設におけるクロストリジウム・ディフィシレの遺伝子疫学調査. 平成 21 年度科学研究補助金（奨励研究）報告（課題番号 21931012）

MD09007: 伊佐和貴: 血液凝固検査に影響を与える要因の検討. 平成 21 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究

MD09008: 岩元由佳: 血圧上昇と覚醒の関係. 平成 21 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究

MD09009: 宮城郁乃: 琉球大学付属病院における Panton-Valentine leukocidin 産生 *Staphylococcus aureus* の疫学調査. 平成 21 年度琉球大学医学部保健学科卒業研究

薬理学分野

A. 研究課題の概要

1. 循環器病の成因における一酸化窒素合成酵素系の意義の解明
（筒井正人）

一酸化窒素(NO)は，生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。NO 合成酵素(NOS)には，３種類の異なったアイソフォームが存在する。我々は，すべての NOS を欠損させた NOS 完全欠損マウスを開発し,NOS 系の意義の解明を進めている。平成 21 年度は，以下の点を明らかにした。

(1) 脂質代謝における NOS 系の意義の解明
高コレステロール食を３ヶ月間負荷した NOS 完全欠損マウスでは,著明な高 low density lipoprotein (LDL)コレステロール血症，粥状硬化病変形成，および心臓突然死が認められた。この高コレステロール食惹起性高脂血症の機序には,肝臓 LDL 受容体のダウンレギュレーションや LDL 受容体発現制御因子である SREBP-2 の発現低下が関与していた(*Cardiovas Res* 2010, in press)。

(2) 拡張期心不全における NOS 系の意義の解明
心エコーおよび心血行動態の解析において，NOS 完全欠損マウスが加齢とともに拡張期心不全の病態を呈することを見出した。我々の NOS 完全欠損マウスは，世界初の拡張期心不全マウスモデルである(*Circ J* 2010, in press)。

(3) 慢性腎臓病における NOS 系の意義の解明
2/3 腎臓摘出後には，野生型マウスに比して NOS 完全欠損マウスで生存率が著明に低下し,心臓突然死が見出された。現在,この分子機構を検討中である。

以上より，NOS 系が脂質代謝，拡張期心不全，および慢性腎臓病の成因に重要な役割を果たしていることが初めて示唆された。

2. ジヒドロビオプテリンの内皮型一酸化窒素合成酵素機能調節における役割
（野口克彦，松﨑俊博，坂梨まゆ子，濱舘直史，仲宗根淳子，知念久美子，坂梨又郎，筒井正人）
［目的］NO 合成酵素の必須 cofactor である tetrahydrobiopterin (BH4)の不足が，血管内皮機能障害の原因となることはよく知られている。最近，BH4 の減少だけでなく，酸化ストレス増大に伴ってみられる BH4 の酸化型である BH2 の増加も NO 合成酵素機能障害に関与することが示されたが，生体位における BH2 の役割については調べられていない。
そこで,私たちは,BH2 自体の作用ついて調べるため，BH2 の前駆物質である sepiapterin と，細胞内で BH2 から BH4 への変換を選択的に阻害する methotrexate を併用することにより，生体内 BH2 レベルを増加させ，このときの内皮機能への影響，および活性酸素の役割について検討した。
［方法］雄性 Wistar ラットを使用し，MTX (5 mg/kg) またはその溶媒を実験開始 4 時間前に腹腔内投与した。Pentobarbital 麻酔後，血圧を頸動脈に挿入したカテーテルを介して圧トランスデューサにより，大腿動脈血流量を超音波血流計によりそれぞれ測定した。溶媒のみを投与したコントロール群，MTX のみを投与した MTX 単独群，MTX と sepiapterin(0.3 mg/kg)をともに投与した併用群の 3 群で検討した。門脈より採血した血漿中，および胸部大動脈中の総 biopterin 含量と BH4 含量を，Fukushima & Nixon (1980)の方法に準じて測定した。血管内皮機能の評価は,sepiapterin あるいは saline 投与後に内皮依存性血管拡張薬の acetylcholine (ACh)と内皮非依存性血管拡張薬 sodium nitroprusside (SNP)の静脈内投与による血管拡張反応を各群間で比較することにより行った。
［結果］大動脈中の BH4, BH2, total biopterin の含量，および BH4 の total biopterin に対する割合を各群で比較したところ，MTX-sepiapterin 併用群では，BH4 含量の変化を伴わずに，BH2 の含量は，対照群の 8.7 倍の著明な増加を示した。内皮依存性血管拡張薬の ACh による降圧反応は，MTX 単独群では有意の影響はみられなかったが，MTX-sepiapterin 併用群では，有意の減弱が認められた。一方，内皮非依存性血管拡張薬のニトロプルッシドによる降圧反応にはどちらの群にも有意の影響はみられなかった。さらに，摘出大動脈標本を用いた検討でも，in vivo での結果と同様に，併用群で ACh による血管弛緩反応に有意の選択的減弱がみられた。大動脈内 superoxide 産生を lucigenin 法で測定したところ,併用群では，コントロール群に比べ有意の産生亢進が認められた。MTX-sepiapterin 併用群でみられた ACh による血管弛緩反応減弱は，SOD 処置により有意に改善され，superoxide の関与が示唆された。
［結論］以上の結果から，BH2 の血管内含量の増加は，BH4 含量とは無関係に,内皮型 NO 合成酵素の uncoupling を引き起こすことが示唆された。

3. 三黄瀉心湯による虚血再灌流心機能障害に対する改善作用の解明
（坂梨まゆ子，松﨑俊博，野口克彦，仲宗根淳子，知念久美子，筒井正人）
【目的】更年期以降の女性では，狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患の発症率および死亡率が急激に上昇することが，深刻な問題となっている。本研究は，更年期障害の治療に用いられる漢方薬「三黄瀉心湯」の長期経口投与が，閉経前および閉経後のラットモデルにおいて，虚血再灌流心機能障害におよぼす影響を明らかにすることを目的として行われた。
【方法】実験では,雌性 Wistar 系ラットを２群に分け，閉経後モデルには両側卵巣摘出手術 (OVX)を，閉経前モデルには偽手術(Sham)を施した。各モデルをさらに２群に分け，各々三黄瀉心湯エキス懸濁液または溶媒である

水道水を4週間強制経口投与した。薬物投与終了後，心臓を摘出し，Langendorff 灌流下で虚血再灌流実験を行った。心機能の測定，灌流液中の心筋逸脱酵素の測定，心筋中のエネルギー代謝産物の測定により，虚血再灌流障害を評価し，虚血再灌流後の心筋中の酸化状態の程度から心筋傷害の機序を検討した。

【結果】溶媒投与群において OVX ラットは，コントロールである Sham ラットに比して虚血再灌流による左室機能不全の有意な悪化，再灌流中の心筋逸脱酵素の量の有意な増加，および再灌流終了後のエネルギー代謝産物の有意な減少を示した。しかし，三黄瀉心湯を投与した OVX ラットでは，悪化した左室機能の有意な改善，増加した心筋逸脱酵素量の有意な低下，および低下したエネルギー代謝産物の有意な増加が認められた。三黄瀉心湯を投与した Sham ラットでは，溶媒投与した Sham ラットに比して虚血再灌流による左室機能不全が有意に改善し，再灌流終了後のエネルギー代謝産物が有意に増加したたが，再灌流中の心筋逸脱酵素量に対する影響は認められなかった。

一方，再灌流終了後の左室心筋中の酸化状態を測定したところ，溶媒投与群において OVX ラットは，Sham ラットに比して脂質過酸化および superoxide 量の有意な増加と，Mn-SOD 活性の有意な低下を示した。しかし，三黄瀉心湯を投与すると，増加した OVX ラットの脂質過酸化および superoxide 量は有意に減少し，低下した Mn-SOD 活性は有意な上昇を示した。一方，Sham ラットに三黄瀉心湯を投与したところ，溶媒投与した Sham ラットに比して脂質過酸化を有意に増加させたものの，superoxide 量や Mn-SOD 活性には影響をおよぼさなかった。

【結論】本研究により，三黄瀉心湯の長期経口投与は，閉経前および閉経後のラットモデルにおいて，心筋への抗酸化作用を介して虚血再灌流心機能障害を改善することが明らかとなった。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Ikenouchi-Sugita A, Toyohira Y, Yoshimura R, Ueno S, Tsutsui M, Nakamura J, Yanagihara N. Opposite effect of milnacipran, a serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, on the levels of nitric oxide and brain-derived neurotrophic factor in mouse brain cortex. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2009; 380: 479-486 (A)

総　　説

RI09001: Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Ueta Y, Sasaguri Y, Yanagihara N. Nitric oxide synthases and cardiovascular diseases -Insights form genetically modified mice- Circ J (Review). 2009; 73: 986-993 (A)

RD09001: 佐羽内研，筒井正人，酒井昭典，中村利孝，下川宏明，柳原延章． 一酸化窒素合成酵素システムと骨代謝． 整形・災害外科 2009; 52: 1252-1253 (B)

RD09002: 佐羽内研，筒井正人，酒井昭典，下川宏明，柳原延章，中村利孝． 一酸化窒素合成酵素と骨代謝． Clinical Calcium 2009; 19: 69-77 (B)

RD09003: 坂梨又郎，坂梨まゆ子，齊藤秀哉，森　正彦，根本昌宏，佐藤光利，小暮麻由実，広沢　徹． ジェネリック医薬品に関する基礎的・臨床的現況． 応用薬理 2009; 76(3/4): 41-59 (B)

国際学会発表

PI09001: Furuno Y, Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Shibata K, Yatera Y, Otsuji Y, Tamura M, Yanagihara N. Vasculoprotective role of nitric oxide synthase system against vascular lesion formation in mice in vivo. The 10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation. Matsushima, Japan. 2009年6月

PI09002: Suda O, Tsutsui M, Shimokawa H, Nakata S, Morishita T, Sabanai K, Yanagihara N, Otsuji Y. Characterization of vascular function in mice lacking entire nitric oxide synthase system. The 10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation. Matsushima, Japan. 2009年6月

PI09003: Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Shibata K, Yatera Y, Suda O, Yanagihara N, Otsuji Y. Critical role of renin-angiotensin-aldosterone axis in the pathogenesis of acute myocardial infarction in mice lacking entire nitric oxide synthase system. The 10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation. Matsushima, Japan. 2009年6月

PI09004: Furuno Y, Tsutsui M, Morishita T, Shibata K, Yatera Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Masahito T. Vasculoprotective role of the nitric oxide synthase system against vascular lesion formation in mice in vivo. The 10th International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation. American Society of Nephrology, Renal Week 2009. San Diego, USA. 2009年11月

PI09005: Morisada N, Tsutsui M, Matsumoto T, Tamura M, Shimokawa H, Shirahata A, Kusuhara K, Yanagihara N. Accelerated Renal Lesion Formation in Mice Lacking Entire Nitric Oxide Synthase System. American Society of Nephrology, Renal Week 2009. San Diego, USA. 2009年11月

国内学会発表

PD09001: 筒井正人，上野　晋，豊平由美子，吉村玲児，中村　純，尾辻　豊，下川宏明，柳原延章．心血管病及びうつ病の成因における一酸化窒素合成酵素システムの意義．第82回日本薬理学会年会　シンポジウム．横浜．2009年3月

PD09002: 野口克彦，松﨑俊博，浜館直史，坂梨まゆ子，坂梨真木子，仲宗根淳子，坂梨又郎．ラット摘出大動脈の内皮依存性血管弛緩反応におよぼすsepiapterinとmethotrexate併用の影響．第82回日本薬理学会年会，横浜，2009.3.17，J Pharmacol Sci，2009；109：232P

PD09003: 坂梨まゆ子，坂梨真木子，野口克彦，松﨑俊博，仲宗根淳子，坂梨又郎．卵巣摘出ラットの虚血再灌流心機能障害および血清脂質値に対する三黄瀉心湯の効果．第 82 回日本薬理学会年会，横浜，2009.3.17，J Pharmacol Sci，2009；109：232P

PD09004: 筒井正人，中田　靖，下川宏明，尾辻　豊，柳原延章．一酸化窒素合成酵素系の意義に関する新知見．第9回日本ＮＯ学会学術集会　シンポジウム．静岡．2009年5月

PD09005: 筒井正人．一酸化窒素合成酵素系の意義に関する新知見．第 144 回琉球医学会例会　教授就任講演．沖縄．2009年10月

PD09006: 筒井正人．一酸化窒素合成酵素と循環器疾患．第62回日本薬理学会西南部会　教育講演．松山．2009年11月

その他の刊行物

MD09001: 筒井正人．生体内における一酸化窒素合成酵素システムの意義の解明．Ryukyu Med J 2009；28：7-11

機能制御外科学分野

A. 研究課題の概要

弓部大動脈瘤手術時の術中脳モニターとしてMEP波形の体温による変化に関する臨床的研究（國吉幸男、山城聡、新垣勝也、永野貴昭、盛島裕次、喜瀬勇也、前田達也）

１）精髄虚血は胸腹部大動脈瘤手術時の深刻な合併症である。耐術してもかかる合併症のため遠隔期には死亡するため、手術時に回避すべき合併症である。　しかしながら、手術時の脊髄虚血を瞬時に感知する方法論は現在MEP（Motor evoked potential）が主流であるが、その信頼性については学会でもまだ多くの議論がある。我々は本MEPに対する温度の変化についての基礎的研究を行うために、超低体温を用いる大動脈手術時においてその直腸温との相関を見るべくMEPを装着してその変化を検討する。胸腹部大動脈瘤手術時にその脊髄保護として超低体温をもちいることがあるが､かかる低体温-超低体温におけるMEPモニターの変化に関する研究はまだない。そこで、直腸温によるMEPの変化についてその標準を確立する。現在まで明らかになっているのは、直腸温２５～26度近傍ではMEP波形が消失することのみである。

２）MEPは、大脳皮質運動野→脊髄前角細胞→末梢神経→効果器（筋肉）の遠心性神経伝達ないし伝導状態を頭皮上より大脳皮質を電気刺激してテストする検査法である。　この伝導・伝達のいかなる箇所において低体温が影響を与えているか検討する。

３）低体温におけるMEPの消失により、超低体温を補助手段とした胸腹部大動脈瘤手術時の脊髄虚血モニター法を確立すべく、新たな方法を検討する。

B. 研究業績

著　　書

BI09001: 仲栄真盛保，國吉幸男：併存疾患管理（高血圧・糖尿病・脂質代謝異常症など）.最新医学別冊　新しい診断と治療のABC　閉塞性動脈硬化症　重松宏編、86-98、最新医学社、大阪、2009　(C)

BI09002: 國吉幸男　腹部内臓主要血管外科分枝の血行再建と手術適応. 標準血管外科 II　重松宏（編），77-82、メディカルトリビューン、東京、2009　(C)

原　　著

OI09001: Inafuku H, Morishima Y, Nagano T, Arakaki K, Yamashiro S, Kuniyoshi Y. A three-decade experience of radical open endvenectomy with pericardial patch graft for correction of Budd-Chiari syndrome. J Vasc Surg. 2009;50:590-3.　(A)

OI09002: Yohena T, Yoshino I, Takenaka T, Kameyama T, Ohba T, Kuniyoshi Y, Maehara Y. Upregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha mRNA and its clinical significance in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2009;4:284-90.　(A)

OI09003: 國吉幸男.人工弁外科治療の変遷：機械弁と生体弁の大動脈弁位・僧帽弁位・三尖弁位における使い分け.　循環器科　６５：349-353, 2009　(C)

OI09004: Yamashiro T, Kuniyoshi Y, Arakaki K, Inafuku S, Moroshima Y, Kise Y. Total arch replacement for distal enlargement after ascending aortic replacement acute type A aortic dissectio. Ann Thorac Cardiovas Surg 2009;15:318-23　(A)

OI09005: 國吉幸男　感染性胸部大動脈瘤の外科治療－置換人工血管の大網被覆による人工血管感染予防効果に関する検討－　Cardiovasc Anesth 2009;13:11-19　(B)

OI09006: 國吉幸男　胸部大動脈瘤の治療－現状と将来－　日外会誌　2009;110:249-254　(C)

OI09007: Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi, Katsuya Arakaki, Hitoshi Inafuku, Yuji Morishima, and　(A)

Yuya Kise. Aortic replacement via median sternotomy with left anterolateral thoracotomy. Asian Annals Cardiovascular and Thoracic Surgery 2009 17:4;373-377

OI09008: Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi, Katsuya Arakaki, Hitoshi Inafuku, Yuji Morishima, and Yuya Kise. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2009 15:318-323 (B)

症 例 報 告

CI09001: Yamashiro S, Kuniyoshi Y, Arakaki K, Inafuku H, Morishima Y, Kise Y. Post-Sternotomy Hemorrhage due to left internal thoracic artery Pseudoanrysm. Asian Cardiovascular & Thoracic annals 2009, 17:519-521 (B)

CI09002: Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi, Katsuya Arakaki, Hitoshi Inafuku. Intraoperative retrograde type I aortic dissection in a patient with chronic type IIIb dissecting aneurysm. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2009 8:283-286 (A)

CI09003: Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi, Katsuya Arakaki, Hitoshi Inafuku, Yuji Morishima, and Yuya Kise. Asian Annals Cardiovascular and Thoracic Surgery 2009 17:5;519-521 (A)

CI09004: Satoshi Yamashiro, Kiyoshi Iha, Mitsuru Akasaki, Toru Uezu, Ryo Ikemura, and Isao Nishijima. General Thoracic and Cardiovascular Surgery 2009; 57:625-628 (B)

CI09005: 下地克正，國吉幸男，宮国孝彦，當山雅樹，宮里史朗，平敷健，上地和彦，大山朝賢，真栄城徳秀，真栄城徳佳．径皮的気管切開後に認めた帰郷および腹腔内遊離ガス　胸部外科　2009：896-899 (C)

CI09006: 下地克正，國吉幸男，宮里史朗，平敷健，大山朝賢，真栄城徳佳．径皮的内視鏡下胃瘻増設術前腹部CT検査の有用性の検討．外科　2009：523-528 (C)

CI09007: 下地克正，國吉幸男，宮里史朗，平敷健，大山朝賢，真栄城徳佳．径皮的内視鏡下胃瘻増設術の合併症と予後．　外科　2009：651-654 (C)

CI09008: A Hokama, S Yara, J Fujita, S Nakamura, M Nakaema, Y Kuniyoshi. Images in emergency medicine. Emerg Med J 2009;26:300 (A)

CI09009: Yamashiro S, Kuniyoshi Y, Arakaki K, Inafuku H. Intraoperative retrograde type I aortic dissection in a patient with chronic type IIIb dissecting aneurysm. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009;8:283-6 (A)

CI09010: Inafuku H, Kuniyoshi Y, Yamashiro S, Arakaki K, Nagano T, Morishima Y. Unruptured, isolated giant aneurysm of the sinus of valsalva resulting from medial mucoid degeneration. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009;15:203-5 (A)

CI09011: 照屋孝夫，饒平名知史，河崎英範，比嘉宇郎，川畑　勉，国吉真行，石川清司，大城康二，加藤誠也　目でみる胸部疾患（114）食道嚢腫　国立沖縄病院医学雑誌第29巻 2009;29:15-6 (C)

CI09012: 照屋孝夫，饒平名知史，河崎英範，川畑　勉，比嘉宇郎，国吉真行，石川清司，大城康二．目でみる胸部疾患（115）Morgagni孔ヘルニア　国立沖縄病院医学雑誌第28巻 2009;29:17-8 (C)

総　　説

RI09001: 國吉幸男：門脈血行異常症に関する調査研究　Budd-Chiari症候群の発症様式・病態における地域間相違に関する検討（沖縄県内患者vs沖縄県外患者）．門脈血行異常症に関する調査研究班.平成二十 (C)

年度研究班報告書.100-102, 2009.

国際学会発表

PI09001: Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi, Katsuya Arakaki, Hitoshi Inafuku, and Yuji Morishima. Total arch replacement for distal enlargement after ascending aortic replacement for acute type A aortic dissection using bilateral axillary arteries perfusion. The 17th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery 2009. 3. 5-8 (Taipei)

PI09002: Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi, Katsuya Arakaki, Takaaki Nagano, Yuji Morishima, Yuya Kise, Tatsuya Maeda and Ryoko Arakaki. Operative management for para-renal abdominal aortic aneurysms. The 6th Korea-Japan Joint Meeting for Vascular Surgery. 2009,10,14 (Busan, Korea)

PI09003: Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi, Katsuya Arakaki, Takaaki Nagano, Yuji Morishima, Yuya Kise, Tatsuya Maeda and Ryoko Arakaki. Extended aortic replacement via median sternotomy with left anterolateral thoracotomy using bilateral axillary antegrade selective cerebral perfusion. The 10th Asian Society for Vascular Surgery. 2009,10,14-17 (BEXCO, Busan, Korea)

PI09004: Satoshi Yamashiro, Yukio Kuniyoshi, Katsuya Arakaki, Takaaki Nagano, Yuji Morishima, Yuya Kise, Tatsuya Maeda and Ryoko Arakaki. Surgery of the retroperitoneal malignant tumor into inferior vena cava. Asian Chapter Meetong of the International Union of Angiology. 2009,10,29-30 (Tokyo)

国内学会発表

PD09001: 國吉幸男：肝部下大静脈閉塞に関する外科治療.静脈学 2009;20:168

PD09002: 山城 聡, 國吉幸男, 新垣勝也, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保 下大静脈合併切除・再建を施行した副腎皮質癌再発の１治験例. 第回日本静脈学会総会 2009. 7. 2-3.名古屋.

PD09003: 山城 聡, 國吉幸男, 新垣勝也, 永野貴昭, 盛島裕次, 喜瀬勇也, 新垣涼子. 第回日本冠動脈外科学会総会. 2009.7.16-17. 熊本

PD09004: 山城 聡, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 盛島裕次, 永野貴昭, 照屋孝夫, 新垣勝也, 國吉幸男. 第62回日本胸部外科学会総会. 2009.10.11-14.横浜.

PD09005: 金城 泉, 新垣涼子, 前田達也, 中村修子, 喜瀬勇也, 古堅智則, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 照屋孝夫, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉 幸男. 下大静脈合併切除・再建を施行した副腎皮質癌再発の１治験例. 第71回 日本臨床外科学会総会. 2009.11.19-21.京都.

PD09006: 新垣勝也, 前田達也, 喜瀬勇也, 兼城達也, 稲福 斉, 盛島裕次, 永野貴昭, 山城 聡, 國吉幸男. 僧帽弁形成術施行症例の検討. 日本心臓血管外科学会雑誌 Vol.38,Supp.,394, 2009

PD09007: 新垣勝也, 新垣涼子, 前田達也, 喜瀬勇也, 兼城達也, 古堅智則, 盛島裕次, 永野貴昭, 照屋孝夫, 山城聡, 國吉幸男. 弁葉切除を行わない僧帽弁形成術症例の検討. Gen Thorac Cardiovasc Surg Vol.57,Supp.,522, 2009

PD09008: 照屋孝夫, 国吉真行, 饒平名知史, 河崎英範, 川畑 勉, 石川清司. 気管腕頭動脈瘻に対する予防的胸骨Ｕ字状切除. 第26回日本呼吸器外科学会総会, 一般ビデオ, 2009, 北九州

PD09009: 照屋孝夫, 古堅智則, 新垣涼子, 前田達也, 中村修子, 喜瀬勇也, 仲栄真盛保, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 金城 泉, 山城 聡, 饒平名知史, 川畑 勉, 加藤誠也, 國吉幸男. 上行・弓部大

動脈置換により完全切除しえた浸潤型胸腺腫の１例．　第 58 回沖縄県外科会，一般口演，2009，沖縄

PD09010：永野貴昭，川口　聡，島崎太郎，横井良彦，小出研爾，松本正隆（東京医科大学血管外科）．食道癌大動脈浸潤症例に対する胸部大動脈ステントグラフト内挿術の検討．第 109 回日本外科学会学術集会．　2009．4.2-4．福岡．

PD09011：永野貴昭，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，盛島裕次，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．TEVAR における MEP モニターの意義．第 50 回 日本脈管学会総会．　2009.10.29～30．東京．

PD09012：永野貴昭，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，中村修子，仲栄真盛保，盛島裕次，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．「エホバの証人」信者に対する胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿術（TEVAR）の一手術治験例．第 11 回沖縄血管病態研究会．2009.11.27．沖縄

PD09013：盛島裕次，前田達也，喜瀬勇也，兼城達也，稲福　斉，永野貴昭，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．狭小弁輪に対する大動脈弁置換術の検討．第 109 回日本外科学会総会．　2009.4.2～4.7　福岡．

PD09014：盛島裕次，前田達也，喜瀬勇也，兼城達也，稲福　斉，永野貴昭，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．薬剤溶出性ステント（DES）留置患者の Stanford A 型急性大動脈解離に対する 1 手術例．第 14 回日本冠動脈外科学会　2009.7.16～7.17　熊本．

PD09015：盛島裕次，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，古堅智則，永野貴昭，照屋孝夫，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．CEP MAGNA 弁を使用した大動脈弁置換術症例の検討．第 42 回日本胸部外科学会九州地方会．2009.7.18～7.19.大分．

PD09016：盛島裕次，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，永野貴昭，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．薬剤溶出性ステント（DES）時代の A 型急性大動脈解離手術．　第 62 回日本胸部外科学会総会．　2009.10.11～10.14　横浜．

PD09017：盛島裕次，新垣涼子，前田達也，喜瀬勇也，永野貴昭，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．狭小大動脈弁輪に対して SJM-Regent 弁を使用した大動脈弁置換術の検討．第 47 回日本人工臓器学会 2009.11.12～11.14　新潟．

PD09018：島裕裕次，新垣涼子，前田達也，中村修子，喜瀬勇也，古堅智則，仲栄真盛保，永野貴昭，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．僧帽弁輪石灰化を伴う MR，AR，冠動脈 2 枝病変に対し MVR，AVR，CABG を施行した 1 例．第 109 回沖縄県医師会医学会総会．2009.12.12～13．浦添．

PD09019：古堅智則，平安恒男，國吉幸男．左自然気胸を契機に発見された先天性心膜欠損症の 1 例（示説）．第 26 回日本呼吸器外科学会総会．2009.5.14-15．福岡．

PD09020：古堅智則，照屋孝夫，新垣涼子，前田達也，中村修子，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，伊地隆晴，新垣勝也，金城　泉，山城　聡，國吉幸男，平安恒男．完全型縦隔内甲状腺癌の 1 例．第 42 回日本胸部外科学会九州地方会総会．2009.7.18-19．大分．

PD09021：古堅智則，平安恒男，照屋孝夫，新垣涼子，前田達也，中村修子，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，金城　泉，山城　聡，國吉幸男．ミニ気管切開チューブ留置後の声門下肉芽腫に対し、トラニラストを投与し著効した 1 例．第 71 回日本臨床外科学会総会．2009.11.19-21．京都．

PD09022：古堅智則，照屋孝夫，新垣涼子，前田達也，中村修子，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，金城　泉，山城　聡，國吉幸男．正岡分類Ⅲ期の浸潤性胸腺腫に対し術前化学療法施行後に拡大胸腺胸腺腫摘出術+弓部大動脈置換術を行い、完全切除が得られた 1 例．　第 109 回沖縄県医師会医学会総会．2009.12.12-13．沖縄．

PD09023: 喜瀬勇也，國吉幸男，山城　聡，新垣勝也，仲栄真盛保．　下大静脈再建を要した後腹膜悪性腫瘍の2 手術治験．　第29回日本静脈学会総会．2009．7．2-3．名古屋．

PD09024: 喜瀬勇也，新垣涼子，前田達也，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．弓部分枝狭窄型大動脈炎症候群における血行再建術症例の検討．第50回日本脈管学会総会．2009．10．29-31．

PD09025: 喜瀬勇也，新垣涼子，前田達也，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．急性A型解離症例に対するBentall術併施症例の検討．第42回胸部外科学会九州地方会．2009．7．18-19．

PD09026: 喜瀬勇也，新垣涼子，前田達也，中村修子，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．亜急性肺動脈塞栓症に対する一手術治験例．第95回日本血管外科学会九州地方会．2009．11．28．

PD09027: 喜瀬勇也，新垣涼子，前田達也，中村修子，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，山城　聡，國吉幸男．　開心術後急性期頻脈に対する塩酸ランジオロールの使用経験．　第 108 回沖縄県医師会医学会総会．2009．6．14．

PD09028: 喜瀬勇也，前田達也，中村修子，兼城達也，稲福　斉，仲栄真盛保，兼城隆雄，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，平安恒男，山城　聡，國吉幸男．解離を伴った巨大上腸間膜動脈瘤の１手術治験例．沖縄県外科会総会．2009．2．15．

その他の刊行物

MI09001: 國吉幸男．下大静脈の診断・治療．日本医事新報NO4428 95 2009.

MI09002: 感染性胸部大動脈瘤の外科治療－置換人工血管の大網被覆による人工血管感染予防効果－．沖縄県医師会報　2009；45：546-569.

麻酔科学分野

A. 研究課題の概要

1. 肺病変修復過程促進に関する研究（須加原一博，宮田裕史，野口信弘、水谷文子）

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

2. 人工呼吸による肺傷害発生の成因と治療法に関する研究（渕上竜也，照屋孝二，須加原一博）

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

3. 一過性大動脈遮断後の虚血性脊髄傷害の発生メカニズムに関する研究(垣花学，斉川仁子，渕上竜也，中村清哉，須加原一博)

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

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

［モルヒネくも膜下腔投与による虚血性脊髄傷害の増悪作用のメカニズムに関する研究］1)脊髄虚血後の痙性対麻痺発症における GABA 受容体の役割（中村清哉，垣花学，須加原一博）

2)脊髄虚血後の痙性対麻痺発症におけるオピオイド受容体サブタイプの影響(垣花学，大城匡勝，神里興太，渕上竜也，中村清哉）【虚血性脊髄傷害時の神経保護作用に関する研究】AMPA receptor antagonist の虚血性脊髄傷害の保護作用(垣花学，須加原一博)免疫抑制剤(FK506)の虚血性脊髄傷害の保護作用(垣花学，須加原一博)これらの研究から，虚血後に起こる脊髄神経細胞死の成因におけるGABA 受容体，オピオイド受容体の役割さらに AMPA 受容体や免疫抑制剤の神経保護作用が明らかにされることが期待される。

4．脊髄幹細胞を用いた臓器障害修復に関する研究(照屋孝二，水谷文子，須加原一博)

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

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

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

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

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

その CHD 発生頻度や肺形成過程などを検索し，CHD に対する新しい治療法の開発を期待し，進めている。

7. 海外における活動(大城匡勝)
平成10年10月から垣花脩(平成14年退職)が留学して以来，垣花学，笹良剛史，徳嶺譲芳，中村清哉，渕上竜也、大城匡勝が,カリフォルニア大学サンディエゴ校に留学し，それぞれ研究成果をあげてきた。平成13年12月末徳嶺譲芳が帰国し，脊髄虚血傷害に対する脊髄幹細胞の移入効果の研究を継続している。平成15年9月から平成17年6月まで中村清哉が，その後渕上竜也が留学し，研究を発展させた。渕上の後平成19年11月からは，大城匡勝が留学し,平成21年3月末帰国，現在研究を続けており，カリフォルニア大学サンディエゴ校との共同研究を継続している。大城匡勝は、研究結果をBr J Pharmacolに掲載予定である。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 垣花学:麻酔の現況と展望　研修医と指導医のための質問317:術前術後管理　術後脳機能. 麻酔科学レクチャー1 巻 1 号，『麻酔科学レクチャー』編集委員会，186-190，総合医学社，東京，2009. (C)

BD09002: 垣花学，神里興太，野口信弘:最新!麻酔のテクニック 器材と技術の完全マスター:脳神経系 脊髄機能モニター. 麻酔科学レクチャー1 巻 2 号，佐藤哲文，495-499，総合医学社，東京，2009. (C)

BD09003: 須加原一博:43. 新しい人工呼吸. 麻酔科学レビュー2009，天羽敬祐，233-237 総合医学社，東京，2009. (C)

BD09004: 照屋孝二，須加原一博:これで使える!ライフサポート機器:成人への気管挿管下人工呼吸法.救急・集中治療 21 巻 11･12 号，岡元和文，1593-1598，総合医学社，東京，2009. (C)

BD09005: 野口信弘，垣花学，須加原一博:徹底ガイド心臓麻酔 Q&A:心臓麻酔における臓器保護　心臓・大動脈手術中の脳･脊髄保護. 麻酔科学レクチャー1 巻 4 号，澄川耕二，911-916，総合医学社,東 京，2009. (C)

原　　著

OI09006: Codeluppi S, Svensson CI, Hefferan MP, Valencia F, Silldorff MD, Oshiro M, Marsala M, Pasquale EB. The Rheb-mTOR pathway is upregulated in reactive astrocytes of the injured spinal cord. J Neurosci 2009;29:1093-1104. (A)

OD09007: 久場良也，釜野武志，佐久川陽子，平良直也，大濱喜代人，宮城敬，山入端敦，狩俣かおり，西由希子，野崎浩司，須加原一博，久木田一朗: 白血球減少を伴う血液悪性疾患に発症した敗血症性ショックに対する PMX-DHP の検討-多臓器不全の重症度と開始時期について-. エンドトキシン血症救命治療研究会誌，13:152-157，2009. (B)

OD09008: 宜野座到，坂梨真木子，中村清哉，垣花学，須加原一博:前置癒着胎盤の３症例の検討. 臨床麻酔，33:677-681，2009. (B)

OD09009: 徳嶺譲芳，比嘉達也，新田憲市，照屋孝二，渕上竜也，須加原一博:超音波ガイド下観血的動脈圧ライン確保.麻酔，58:488-492，2009 (B)

OD09010: 中垣俊明，垣花学，須加原一博:セボフルラン麻酔導入における気管挿管時循環変動に対するレミフェンタニル投与時間の影響. 麻酔，58:713-718，2009. (B)

OD09011: 野口信弘，神里興太，渕辺誠，宮田裕史，垣花学，長田理，須加原一博:フェンタニル予測効果部位濃度と自発呼吸数および術後鎮痛との関係-非開腹術での検討-. 麻酔，58:1236-1243，2009. (B)

症 例 報 告

CD09012: 徳嶺譲芳，照屋孝二，比嘉達也，渕上竜也，須加原一博:頭高位での超音波ガイド下内頸静脈穿刺. 日本臨床麻酔学会誌，29:61-64，2009 (B)

CD09013: 徳嶺譲芳，神里興太，照屋孝二，渕上竜也，垣花瑠美子，須加原一博:超音波ガイドが有用であった後方アプローチによる内頸静脈穿刺の2症例. 日本臨床麻酔学会誌，29:835-40，2009. (B)

CD09014: 西啓亨，大城匡勝，垣花学，須加原一博:メチルプレドニゾロンによるアナフィラキシーショックが疑われた1症例. 臨床麻酔，33:1344-1346，2009. (B)

CD09015: 羽賀亜矢子，新田憲市，神里興太，比嘉達也，照屋孝二，渕上竜也，徳嶺譲芳，須加原一博:腹部大動脈人工血管置換術後に gluteal compartment syndrome を呈した一症例. 日本集中治療医学会誌，16:99-100，2009. (B)

総　　説

RD09016: 小田正美，平山千佳，矢島真知子，兼城悠司，東舟道志乃，迎里陶一郎，久木田一朗，須加原一博: 改正医療法から2年，ME 機器管理業務の現状と今後の課題　ME 機器安全管理責任者は臨床工学技士が担うべきか? 医療機器安全管理のシステム作りと実際. 医工学治療，21:266-269，2009. (C)

RD09017: 垣花学:[心臓麻酔の最前線] 大動脈手術における脊髄保護. 麻酔，58:315-326，2009. (C)

RD09018: 須加原一博，照屋孝二，水谷文子:エフェクターからみた呼吸器疾患の病態　肺胞上皮細胞-機能と病変修復-. The Lung perspectives，17:162-165，2009. (C)

RD09019: 照屋孝二，須加原一博:ARDS と肺サーファクタント. 日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌，40:94-98，2009. (C)

RD09020: 渕上竜也，須加原一博:【知っておきたい新しい換気モード】 Adaptive Support Ventilation(ASV; 適応補助換気)，呼吸器ケア，7:03-108，2009. (C)

国際学会発表

PI09021: Kamizato K, Miyata Y, Kakinohana M, Sugahara K. Decrease in MEP amplitude after reconstruction of Adamkiewicz artery in a patient undergoing repair of TAA. The 8th Meeting of the Asian Society of Cardiothoracic Anesthesia, and the 14th annual meeting of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Cardiovascular Anesthesia 2009;13:86.

PI09022: Sugahara K, and Nian-Chin Hwang (Chairman) Category: Aortic surgery and Cardiac tumor, No. 19-No. 24, 10 September, 2009, The 8th Meeting of the Asian Society of Cardiothoracic Anesthesia, and the 14th annual meeting of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists. Cardiovascular Anesthesia 2009;13:60-62.

国内学会発表

PD09023: 新垣志穂，福元千尋，比嘉達也，渕辺誠，宮田裕史，須加原一博:自然気胸に併発した心嚢気腫患者に対する肺切除術の麻酔経験. 沖縄医学会雑誌，47:55，2009.

PD09024: 伊波明子，中村清哉，比嘉達也，須加原一博:陰嚢部痛で発症したうつ病,転換性障害の一症例. 第27回九州疼痛学会，2009年2月21日，福岡.

PD09025: 植村岳暁，奥野栄太，野口信弘，福元千尋，斎川仁子，宮田裕史，垣花　学，須加原一博:挿管困難

症例に対するAirwayScopeの有用性〜マッコイ喉頭鏡との比較〜. 第30回沖縄県麻酔・集中治療研究会, 2009年2月22日, 沖縄.

PD09026: 植村岳暁, 斉川仁子, 山里真美, 須加原一博, 砂川元:副咽頭間隙腫瘍摘出術後,第 3 病日に気道閉塞をきたした1症例. 日本歯科麻酔学会雑誌, 37:448, 2009.

PD09027: 大久保潤一, 坂梨真木子, 宮田裕史, 須加原一博:重症筋無力症患者の術後に術前に予測できなかったクリーゼを起こした症例. 日本臨床麻酔学会誌, 29:S278, 2009.

PD09028: 小田浩央, 渕辺誠, 照屋孝二, 渕上竜也, 垣花学, 須加原一博:急激な経過をたどった脾摘後肺炎球菌敗血症の一症例. 第19回日本集中治療医学会九州地方会, 2009年7月4日, 大分.

PD09029: 小田浩央, 中村清哉, 比嘉達也, 須加原一博:排尿時痛に対するパロキセチンの効果,2症例.日本ペインクリニック学会第43回大会, 2009年7月16-18日, 名古屋.

PD09030: 神里興太, 照屋孝二, 渕上竜也, 垣花学, 稲福斉, 喜瀬勇也, 國吉幸男, 須加原一博:大動脈弁および僧帽弁置換術(DVR)直後,劇症型エロモナス菌(Aeromonas hydrophila)敗血症を来した1症例. 第36回日本集中治療医学会学術集会, 2009年2月26-28日, 大阪.

PD09031: 機世橋美由紀, 中村清哉, 宮田祐史, 須加原一博:自発呼吸温存下気管支ファイバー挿管を用いたKniest症候群の麻酔. 沖縄県麻酔・集中治療研究会, 平成22年2月22日, 沖縄.

PD09032: 須加原一博:周術期全身管理と口腔ケア. 日本口腔ケア学会雑誌, 3:52, 2009.

PD09033: 照屋孝二, 神里興太, 渕辺誠, 渕上竜也, 垣花学, 須加原一博:重症呼吸不全に腹臥位理学療法とステロイドパルスが著効した関節リュウマチ患者の一例. 第36回日本集中治療医学会学術集会, 2009年2月26-28日, 大阪.

PD09034: 照屋孝二, 福島総一郎, 渕辺誠, 渕上竜也, 垣花学, 須加原一博:術後過呼吸により重度の呼吸性アルカローシスで血圧低下をきたした一症例. 第19回日本集中治療医学会九州地方会2009年7月4日. 大分.

PD09035: 徳嶺譲芳, 新田憲市, 照屋孝二, 比嘉達也, 宮田裕史, 須加原一博:超音波ガイド下内頸静脈穿刺琉球大学附属病院203症例での検討. 日本臨床麻酔学会誌, 29:S171, 2009.

PD09036: 名城依理子, 高良清美, 新崎章, 新垣敬一, 仲宗根敏幸, 天願俊泉, 仲間錠嗣, 砂川元, 宮田裕史, 須加原一博:当障害者歯科センターにおける観血的処置の臨床的検討. 障害者歯科, 30: 205, 2009.

PD09037: 西啓亨, 宜野座到, 伊波寛, 中原巌, 須加原一博:先端巨大症患者の麻酔導入時,経鼻マスク換気が有効であった1症例. 日本臨床麻酔学会誌, 29:S249, 2009.

PD09038: 野原敦, 須加原一博;基礎研究 エンドトキシン投与ラットでのヘムオキシゲナーゼ-1 の発現と高気圧酸素の影響. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌, 44:164, 2009.

PD09039: 比嘉達也, 中村清哉, 垣花学, 須加原一博:筋弛緩拮抗に影響する諸因子,S17 シンポジウム 筋弛緩拮抗はどのようにすればいいのか?. 日本麻酔科学会第56回学術集会,2009年8月16-18日, 神戸.

PD09040: 波照間友基, 野口信弘, 坂梨真木子, 中村清哉, 須加原一博:癒着胎盤に対する大動脈バルーン閉塞(IABO)の麻酔経験. 第113回日本産科麻酔学会, 2009年12月19日, 横浜.

PD09041: 波照間友基, 野口信弘,大久保潤一,神里興太,大城匡勝,須加原一博:大動脈閉塞バルーンを用いて管理した癒着胎盤を伴う帝王切開術の麻酔経験. 九州麻酔科学会第47回大会,2009年10月10 日, 長

崎.

PD09042: 福地綾乃,神里興太,照屋孝二,渕上竜也,垣花学,須加原一博:胸腹部大動脈瘤術後に遅発性に一過性の対麻痺を来した一症例. 第36回日本集中治療医学会学術集会, 2009年2月26-28日, 大阪.

PD09043: 林美鈴, 小田浩央, 植村岳暁, 安部真教, 神里興太, 坂梨真木子, 大城匡勝, 須加原一博:エアウェイスコープを用いたVIMAによる自発呼吸温存気管挿管の一例. 第47回九州麻酔科学会, 2009年10月10日, 長崎.

PD09044: 福島総一郎, 中村清哉, 比嘉達也, 須加原一博:僧帽弁置換術後の三叉神経痛症に神経ブロック(高周波熱凝固)を3回施行した症例. 日本臨床麻酔学会誌, 29:S338, 2009.

PD09045: 福島総一郎, 淵辺誠, 照屋孝二, 渕上竜也, 中村清哉, 桃原志穂, 須加原一博:左室補助人工心臓装置患者に対する一酸化窒素の使用経験. 蘇生,28:186, 2009.

PD09046: 渕辺誠, 桃原志穂, 真玉橋由依子, 照屋孝二, 渕上竜也, 垣花学, 須加原一博:急速なK(カリウ ム)補充療法が有効であった頻発する torsade de pointes(TdP)の一症例. 第19回日本集中治療医学会九州地方会, 2009年7月4日, 大分.

PD09047: 真玉橋由衣子, 淵辺誠, 渕上竜也, 垣花学, 須加原一博:レミフェンタニルを使用した肝硬変を伴うAlagille症候群の麻酔経験. 沖縄県・麻酔集中治療研究会, 2009年2月22日, 沖縄.

PD09048: 真玉橋由衣子, 坂梨真木子, 比嘉達也, 渕上竜也, 垣花学, 須加原一博:胸部大動脈瘤切迫破裂合併水頭症患者にレミフェンタニルを用いて安定した循環管理を得られた一例. 日本臨床麻酔学会誌, 29:S314, 2009.

MD09049: 宮田裕史:高齢者におけるファイバー挿管. 日本臨床麻酔学会誌, 29:S229, 2009.

その他の刊行物

MD09050: 須加原一博:2009年沖縄県医師会新年祝賀会, 乾杯挨拶. 沖縄県医師会報,45:38, 2009.

MD09051: 須加原一博:巻頭言　専門医制度. Cardiovascular Anesthesia, 13:1, 2009.

MD09052: 須加原一博:病院長挨拶. 平成20年度第1回臨床研修指導医養成セミナー報告書.

MD09053: 須加原一博:琉球大学医学部附属病院移転25周年インタビュー. 琉球新報, 沖縄タイムズ, 2009年10月.

MD09054: 落合亮一,須加原一博:将来の病院経営戦略と麻酔科医, 第29回日本臨床麻酔学会.Medical Tri-bune, 42:44-45, 2009.

MD09055: 須加原一博:「放射線部の歩み」出版を記念して. 記念誌[放射線部の歩み]. 琉球大学医学部附属病院放射線部.

MD09056: 須加原一博:救急部活動報告刊行を祝して. 琉球大学医学部附属病院救急部　活動報告 2002-2006,2009年8月.

MD09057: 須加原一博:琉球大学医学部附属病院移転25周年を迎えて. 琉大病院Hotline42号, 2009年10月30日.

救急医学分野

A. 研究課題の概要

１． 島嶼災害医療の研究および災害･救急医療に対応する遠隔医療の研究（久木田一朗、近藤　豊）

沖縄県は東西１０００km, 南北４００kmの広大な海域に有人離島を４０程持ち、離島にある診療所では１人の医師が診療にあたる。沖縄本島も九州から数百キロ離れた島であり、自然災害、人的災害への医療対応は救急医学分野において重要な研究テーマである。当分野では在沖米国海軍病院および米国災害医療システム(ＮＤＭＳ）との共同研究を開始した。以前から離島医師への支援と情報格差の解消をめざすテレビ会議システム等を用いた遠隔医療などのＩＣＴの救急災害医療への応用に向けた研究も行っている。

２． 呼吸管理と多臓器不全の病態解明に関する研究(久木田一朗、近藤　豊)

近年，全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndrome: SIRS)が多臓器不全(multiple organ dysfunction syndrome: MODS）と密接に関係することが明らかになった。人工呼吸を必要とする（acute respiratory distress syndrome: ARDS）では人工呼吸そのものが SIRS の原因となり MODS を引き起こすという我々の仮設（ICU と CCU 発表）の下、低侵襲な人工呼吸の理論的解明をめざす研究を続けている。また、呼吸管理の安全性向上に向けた研究を行っている。

多臓器不全を来す敗血症治療へのエンドトキシン吸着療法の研究をハートライフ病院と共同研究を行っている。

３． ヘリコプター等航空機による患者搬送の安全性に関する研究（久木田一朗、近藤　豊）

沖縄，鹿児島の離島から昼夜を問わない急患空輸が行われている。患者搬送中のヘリコプター機内で医療機器（モニター，除細動器等）が安全に使用できるかの検証は十分でない。自衛隊と協力しながら航空機内での医療機器の安全使用に関する研究を行っている。

４． 心肺蘇生法の研究およびシミュレーション教育に関する研究（久木田一朗、近藤　豊）

心肺（脳）蘇生法は，救命救急医療の重要な分野である。心肺停止患者に対する経皮的心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support: PCPS）を用いた蘇生法での脳障害規定因子の研究（Resuscitation 発表)，致死的喘息重積に対する救命手段としての PCPS（救急医学発表)，高度な人工呼吸器の機能の研究等（呼吸管理Ｑ＆Ａ発表）救命救急医療に用いられる種々の人工補助療法の研究を行ってきた。さらに，国際的なガイドラインであるガイドライン２００５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）の開催における教育効果、普及に関する評価と研究を行い、新ガイドラインを医療従事者や一般市民へどのように普及していくかは医学研究の重要な分野である。

５． 高気圧酸素療法のエビデンス（井上　治、久木田一朗、近藤　豊）

高気圧酸素療法は近年欧米では新たな適応疾患が見出され、急性期疾患への適応が拡大されてきた。一方、日本では保険適応の見直しがなされず、実施施設の減少が続いている。世界標準に合う適応の設定を日本でも進めるための基礎研究は社会的に必須となっている。

６． 外傷外科の研究（近藤　豊、久木田一朗）

外傷外科分野は今後も医師養成機関である大学には必須の分野であり、日本における外傷外科の質向上へむけ、この分野の先進国である米国と共同研究を行うことを目指し、研究者の交流を行っている。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 久木田一朗: : チューブ事故（自己）抜去．呼吸サポートチームのための呼吸管理．鮎川勝彦（編），メディカ出版，大阪 292-298，2009. (B)

BD09002: 久木田一朗：心肺停止．産科救急 Q& A １次施設から３次施設までの対応．救急・集中治療 21:1203-1206，2009．竹田　省（編)，総合医学社．東京 1203-1206，2009. (B)

原　　著

OD09001: 久場良也，釜野武志，佐久川陽子，平良直也，大濱喜代人，宮城　敬，山之端　敦，狩俣かおり，西由希子，野崎浩司，須加原一博，久木田一朗：白血球減少を伴う血液悪性疾患に発症した敗血症性ショックに対するPMX-DHPの検討　−多臓器不全の重症度と開始時期について−.　エンドトキシン血症救命治療研究会誌　13:152-157，2009. (B)

OD09002: 久木田一朗：災害医療における動画映像配信の活用　−総合防災訓練でのロケーションポーターを用いた実証実験− 日本遠隔医療学会雑誌　5:209-210，2009. (B)

OD09003: 久木田一朗：離島における映像コミュニケーションシステムの評価　日本遠隔医療学会雑誌　5:213-214，2009. (B)

総　　説

RD09001: 井上　治，久木田一朗，合志清隆，山見信夫，鈴木一雄：高気圧酸素療法（hyperbaric oxygen therapy，HBO）における適応疾患の見直しと再編　―特に国内の臨床報告と基礎研究及び国外のランダム化比較試験などからの提案―　日本高気圧環境・潜水医学会 Committee Report　2009年６月発行 (B)

RD09002: 井上　治，山本五十年，合志清隆，四ノ宮成祥，久木田一朗：急性一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法（HBO）　―国内外の主要な文献から―　日本高気圧環境・潜水医学会雑誌　44:82-93，2009. (B)

国内学会発表

PD09001: 宮城哲也，久木田一朗，野崎浩司：歯肉出血から窒息，心肺停止に至った１例.　第３６回日本集中治療医学会学術集会　2009年2月，大阪

PD09002: 宮城哲也，久木田一朗，野崎浩司：保存的加療で改善をみた腸管気腫症および門脈ガス血症.　第３６回日本集中治療医学会学術集会　2009年2月，大阪

PD09003: 宮城哲也，久木田一朗，井上　治：一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法の適応について．第6回沖縄クリティカルケア研究会　2009年2月，沖縄

PD09004: 聖路加国際病院消化器センター外科　近藤豊，下平悠介，須藤一起，塩崎弘憲，武田崇志，　嶋田元，井上弘，大東誠司，柵瀬信太郎，小野寺久：術前診断に難渋した非機能性膵内分泌腫瘍の一例．第814回外科集談会 2009年9月，東京

PD09005: シンポジウム：久木田一朗：沖縄県の離島救急医療における救急ヘリ配備の意義 −ドクターヘリ導入前離島急患空輸とドクターヘリとの比較−　第１３回へき地・離島救急医療研究会　2009 年 10 月，和歌山

PD09006: 久木田一朗：災害医療における動画映像配信の活用　−総合防災訓練でのロケーションポーターを用いた実証実験−　日本遠隔医療学会　2009年10月，熊本

PD09007: 久木田一朗：離島における映像コミュニケーションシステムの評価　日本遠隔医療学会　2009 年 10 月，熊本

PD09008: 聖路加国際病院消化器センター外科　近藤豊，下平悠介，須藤一起，塩崎弘憲，武田崇志，　嶋田元，井上弘，大東誠司，柵瀬信太郎，小野寺久：多発性肝転移をきたした非機能性膵内分泌腫瘍の2例．第71回臨床外科学会総会　2009年11月，富山

PD09009: 要望演題：野原　敦，堂籠　博，久木田一朗：閉塞性黄疸ラットに及ぼす高気圧酸素の影響　第４４回日本高気圧環境・潜水医学会　2009年11月，東京

PD09010: ワークショップ：井上　治，久木田一朗，砂川昌秀，大浦ひとみ，稲　あや子：女性ダイバーにおけるSCUBA潜水の問題点　第４４回日本高気圧環境・潜水医学会　2009年11月，東京

PD09011: 久木田一朗：病院前救急診療におけるICTの活用．第４回病院前救急診療研究会学術集会　2009年12月，東京

その他の刊行物

MD09001: 久木田一朗：将来の兆しがみえる．沖縄県医師会報　45:88-9，2009.

MD09002: 久木田一朗：ME機器センター紹介．琉大病院HOTLINE第40号 pp 5，2009.

MD09003: 久木田一朗：救急部のご紹介．琉大病院HOTLINE第41号 pp 3，2009.

内分泌代謝内科学分野

A. 研究課題の概要

当科では、内分泌･代謝･糖尿病･血液･循環器疾患の臨床・基礎研究を行っている。今後は膠原病疾患の基礎および臨床研究にも取り組む予定である。

本土に比べ 20 年先行して欧米型生活習慣の洗礼を受けた沖縄県は現在､全国屈指の肥満県､糖尿病県となり、壮年期の致死的血管イベントが急増している（沖縄クライシス)｡私たちは肥満症や糖尿病の新しい病態メカニズムを臓器連関の中で捉え､視床下部､脂肪組織､消化管､血管、膵臓、肝臓、骨格筋など臓器相互のネットワークの破綻と機能異常のしくみを統合生理学、分子栄養学的アプローチによって解明することを目指している。

新規の診断法、治療法、予防法の創造は危機の現場である沖縄でこそ出来る独創的研究であり、近未来の日本危機､東アジア危機を救う道標となることが期待される。

● 沖縄型食・ライフスタイルがメタボリックシンドローム、肥満糖尿病に及ぼすインパクトの総合的解析

全国屈指の肥満県、糖尿病県となった要因として、沖縄型食・ライフスタイルの存在があげられる。フィール調査から実態を明らかにしていき、病態モデルでそのメカニズムを解明することで、新規の治療法開拓につなげたいと考えている。

● ライフスタイルの乱れ、リズム障害に伴う内分泌疾患の病態解明

ライフスタイルが乱れると人間が本来持っている生体リズムが乱れる。リズムの異常は、内分泌疾患や日常よくみる生活習慣病のメカニズムに深く関係することがわかってきた。抑うつ、パニック症候群が副腎疾患でみられることをはじめて見出し大変注目している（豊見城中央病院生活習慣病センター比嘉盛丈)。

● 脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

高脂肪食による内臓肥満症が生活習慣病をおこすメカニズムを詳細に検証している。特に脂肪酸の質的、量的異常がインスリン抵抗性や血管障害をおこす分子機構に着目している。

● 人工甘味料が視床下部機能、代謝機能に及ぼすインパクト

人工甘味料摂取が、摂食行動の変化、体重増加をおこすという大変興味深い結果が得られている。視床下部機能と生活習慣病のメカニズムを解明することにつながるかもしれない。

● 高脂肪食、欧米型食に対する介入

沖縄型の高脂肪食に対する有効な介入方法を模索している。臨床研究で、玄米食にあきらかな減量効果、代謝改善効果があることを明らかにした。腸内細菌叢が重要な役割を果たす可能性があり病態モデルで検討している。

1. 内分泌・糖尿病・代謝（益崎裕章、小宮一郎、島袋充生、池間朋己、平良伸一郎、屋比久浩市、植田玲、砂川澄人、中山良朗、久場絵里子、仲村英昭、新川葉子、宮良あやこ、伊波多賀子、神谷乗史）

肥満症、糖尿病、間脳下垂体疾患、副腎疾患、骨カルシウム代謝異常、甲状腺疾患、性腺疾患に関する臨床的研究、基礎的研究を実践している。

2. 血液・腫瘍

a. 臨床研究（友寄毅昭、奥平多恵子、仲地佐和子）

1）成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）に対する骨髄非破壊的移植療法

ATL に対するミニ移植の臨床研究を行った。骨髄非破壊的移植療法は、 高年令層の ATL にも実施可能であり、「有効」と判断した。臨床経過および in vitro データから、 移植片対 ATL 効果の存在や特異的細胞傷害性 T 細胞の存在が示唆され、寛解例では human T-cell leukemia virus type-I（HTLV-I）プロウイルス量も減少した。本移植法は ATL に対する新規治療法として有望であり、 第 2 期プロトコールを開始した。

2）ATL に対する化学療法

「ATL に対する VCAP/AMP/VECP 療法（modified LSG15）と biweekly CHOP 療法（modified LSG19）による第 III 相試験」を行なった。治療成績を解析中である。

3）ATL における微小残存病変(minimum residual disease: MRD）の検討

「ATL における MRD 検査法の臨床応用についての研究」を行った｡HTLV-I プロウイルス量を real-time PCR で MRD としてモニタリングし、 血清中 sIL-2R 濃度等との比較により予後との関連を解析中である。

4）末梢性 T 細胞性 NHL および ATL に対する化学療法

「末梢性 T 細胞非ホジキンリンパ腫および成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL 急性型およびリンパ腫型）に対する THP-COP 療法の有用性の検討（K-HOT プロトコール T-ML01)」を行っている。治療成績を解析中である

5）NK/T 細胞リンパ腫に対する化学療法

「未治療限局期鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する放射線療法と DeVIC 療法との同時併用療法の第 I/II 相臨床試験」を行っている。

6）進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する化学療法

「未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法+化学療法［Rituximab+standard CHOP (R・S-CHOP) vs Rituximab+bi-weekly CHOP (R・Bi-CHOP)］のランダム化比較第 II/III 相試験」を行っている。

7）再発・難治性中高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する救援療法としての超大量化学療法＋自己末梢血幹細胞移植

「再発・難治性中高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する救援療法としての大量化学療法＋自己末梢血幹細胞移植の有効性に関する検討(CHASE-MCEC、CHASE-LEED randomized phase II Study)」を行っている。

8）多発性骨髄腫に対する化学療法

「多発性骨髄腫に対する寛解導入療法有効患者を対象とした interferon-α、prednisolone による維持療法の第 III 相ランダム化比較試験」を行っている。

9) 同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の比較研究

「成人白血病に対する HLA 一致同胞ドナーからの同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の臨床第 III 相非盲検無作為割付比較試験」を行っている。

10) 好中球減少による発熱 (febrile neutropenia:FN) に対する抗菌化学療法

「FN に対する抗菌化学療法における注射用 Fluoroquinolone 薬の臨床的位置付けの検討(K-HOT プロトコール T-ML01)」を行っている。

11) 造血器疾患における抗菌剤不応熱時の抗真菌剤の有効性と安全性

「新規抗真菌剤ミカファンギンによるエンピリックテラピー；造血器疾患ならびに固形癌患者における抗菌剤不応熱時での有効性と安全性の検討」を行っている。

12) 進行期中悪性度 B リンパ腫に対する化学療法

「未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型 B リンパ腫に対する R-CHOP 療法における Rituximab の投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第 II/III 相試験」を行っている。

b. 基礎研究 (友寄毅昭、奥平多恵子、仲地佐和子)

1) Ras 遺伝子を導入したマウス造血前駆細胞における mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路及び phosphatidylinositol-3 kinase (PI3-K) 経路を介したアポトーシス抑制蛋白 Survivin の制御の検討

Survivin はアポトーシス抑制蛋白で細胞周期依存性にその発現が制御されており、Ras 遺伝子の活性化と Survivin の発現の関連が報告されている。Ras 経路には MAPK 経路及び PI3-K 経路が存在する。Ras 遺伝子の活性化による Survivin の発現が MAPK 及び PI3-K 経路を介するものか検討した。サイトカイン依存性マウス造血前駆細胞である Baf-3 細胞に Ras 遺伝子を導入し、 MAPK 経路及び PI3-K 経路を特異的に活性化した。Survivin の細胞周期依存性発現はエルトリエーションにより各周期の細胞を分離して解析した。さらに Survivin 遺伝子のプロモータ解析を行い Ras 遺伝子の作用部位を特定した。結果: Ras 遺伝子により活性化された MAPK 及び PI3-K 経路にて Survivin が制御されていることが明らかとなった。Survivin のプロモータ解析にて Ras 遺伝子が特異的に作用する部位を同定した。各細胞周期の解析では G2/M 期の Survivin の発現が Ras 遺伝子の活性化により増強することが明かとなった。

2) 成人 T 細胞白血病 (ATL) の発症機序、病態の解析および新規治療薬の開発

ATL はレトロウイルスである HTLV-1 が関与する T 細胞性リンパ腫である。ATL は HTLV-1 が感染したキャリアより、40 年から 60 年の潜伏期を経て発症する。病型は緩徐な経過を辿るくすぶり型、慢性型と劇症の急性型、リンパ腫型の 4 型に分類される。くすぶり型、慢性型は経過中にしばしば急性型に移行する。ATL 発症には HTLV-1 感染および宿主のゲノム、遺伝子変異、エピジェネティックな変化 (メチル化など) が関与する (「多段階発癌機構」)。ATL は難治性で、特に急性型、リンパ腫型の予後は極めて不良であり、現在まで予後を改善する治療法は確立されていない。九州・沖縄において HTLV-1 感染キャリア、ATL 患者数は際立って多く、その発癌機構、病態解明、有効な治療法開発は重要である。

(1) Death associated protein (DAP)-kinase 遺伝子のメチル化

ATL の難治性の要因として、ATL 細胞のアポトーシス耐性が挙げられる。ATL 細胞はインターフェロン、Fas ligand、抗腫瘍剤刺激に対しアポトーシス耐性を示す。DAP-kinase はインターフェロン、Fas ligand によって誘導されるアポトーシスを正に制御する遺伝子であり、ATL の腫瘍化、進展、劇症化に関与している可能性がある。HTLV-1 キャリア、ATL 患者検体を用いて DAP-kinase 遺伝子のメチル化を解析中である。加えて、ATL 細胞に対する脱メチル化剤の抗腫瘍効果についても検討を行う。

(2) ゲノム異常解析

臨床病態の異なるリンパ腫型と急性型 ATL について、ゲノム異常解析を array CGH 法を用いて行った。リンパ腫型でゲノム異常領域が多く認められた。急性型では 3 番染色体領域の増幅、リンパ腫型では 4、7 番染色体の増幅、13q 染色体の欠損が特徴的であった。リンパ腫型と急性型 ATL とも HTLV-1 を病因とするが、腫瘍化に至る経路は異なると推測される。今後、標的遺伝子の同定が、発癌機構の解明に寄与できる。

(3) 新規合成レチノイド NIK-333 の抗腫瘍効果

レチノイドである all-trans retinoic acid は ATL に対し抗腫瘍効果を有する。また、新規合成レチノイドである NIK-333 は C 型肝炎ウイルスによる肝細胞癌の術後再発を抑制する事が報告されている。NIK-333 の ATL に対する抗腫瘍効果を検討した。in vivo 実験において、NIK-333 は HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞に対し、増殖抑制、アポトーシス誘導を示した。さらに、ATL 細胞株移植 SCID マウスに対し、NIK-333 を投与したところ腫瘍の増殖が抑制された。NIK-333 は新規 ATL 治療薬あるいは発症予防薬として期待される。

3) DNA 損傷による apoptosis における Bim の関与

DNA 損傷による apoptosis は腫瘍化および化学療法抵抗性に重要な働きをもつ。Bcl-2 family の一員である Bim はサイトカイン除去による apoptosis において重要な働きを示すが、 DNA 損傷による apoptosis における Bim の働きは明らかでない。そこで IL-3 依存性細胞株 Baf3 を用いて紫外線 (UVC) による apoptosis における Bim の関与を検討した。 結果:IL-3 除去後に UVC を照射すると 20 J/m2 では相加的に apoptosis を誘導するが、 80 J/m2、 200 J/m2 とより高い UVC 照射量では逆に apoptosis が減少し、IL-3 除去による Bim の発現が抑制されることを見いだした。この調節が転写によるものかどうかを調べるため promoter assay を行った。Bim 遺伝

子の intron-1 に UV-responsive element (URE) が存在すること、 URE 依存性に Bim promoter の活性が抑制されることがわかった。さらに、ゲルシフトアッセイおよびクロマチン免疫沈降法を用いて URE に結合する転写因子が cyclic AMP response element modulator (CREM) であることが判明した。Baf3 細胞において CREM activator (t、 t1、 t2) と repressor (a、 b、 g) isoform が発現しているが UVC 照射により CREM の全ての isoform の発現が抑制された。これらのことから紫外線は CREM の発現を抑制することにより Bim の発現を抑制し apoptosis を抑制する。現在、CREMt 過剰発現、Baf3 細胞および CREMt ノックダウン Baf3 細胞を用い解析する。

4) Glucocorticoid(GC)によるアポトーシスおよび Bim 発現調節の解析

GC は正常リンパ球やリンパ系腫瘍のみならず、一部の骨髄系腫瘍にアポトーシスを誘導する。また、 GC はリンパ系腫瘍において治療に重要な役割を占める。GC によるアポトーシスの機序に関しては多くの研究がなされてきたが、完全には解明されてはいない。近年、microarray 法を用いて、 GC によるアポトーシスの際に調節されている遺伝子の候補が多数報告されている。これらの遺伝子の中で、アポトーシスのメインマシナリーである Bcl-2 ファミリータンパク質としては Bim の up-regulation および Bcl-2 の down-regulation が報告されている。そこで GC による Bim の発現調節機序に関し検討した。 結果: Human Pro B cell line、 697 cell を用いて reporter assay を行い、 GC の有無による promoter 活性の違いを調べた。これまでの報告から GC により Bim の mRNA は増加するので、GC 添加により Bim の promoter 活性は増加すると予測していたが、 逆に GC 添加により Bim の promoter 活性は約半分に低下した。GC により GILZ という転写因子が増加し Bim promoter の FHRE を介して Bim の発現を抑制することが報告されているが、 FHRE mutant を用いた結果では転写活性に差はなかった。GC 依存性に転写活性を抑制する cis-element を同定する。GC による Bim の発現増加が Bim mRNA の寿命調節による可能性を検討する。

5) 原発性体腔性リンパ腫の発症機序、病態の解析

原発性体腔性リンパ腫 (primary effusion lymphoma: PEL) は腫瘍塊を形成せず、腫瘍細胞が体腔液中で増殖する特異な非ホジキンリンパ腫である。Human herpes virus-8 (HHV-8) が病因として知られているが、HHV-8 非感染の PEL (malignant effusion lymphoma: MEL) も報告されている。PEL および MEL の発症機序、病態は未だ不明である。予後は不良である。治療法は確立されていない。これらの細胞株は世界的にも少数であるが、HHV-8 感染 PEL 細胞株 (MEL-1) および HHV-8 非感染非感染 MEL 細胞株(STR-428)を樹立した。SCID マウスへ MEL-1 を移植し、体腔性にリンパ腫細胞が増殖することを確認した。MEL-1 細胞株および移植マウスは PEL の病態解析、新規治療法の開発に有用である。STR-428 では HHV-8 以外の病因子の検討が可能である。さらに MEL-1 と STR-428 の比較検討により HHV-8 関連あるいは非関連因子の詳細な情報が得られる事が期待される。また、STR-428 の染色体変異のひとつとして t(3;8)(q27;q24)が検出され、遺伝子解析により *C-MYC* 遺伝子転座が認められた。*C-MYC* はリンパ腫発症に関与する重要な癌遺伝子である。免疫グロブリン遺伝子等との相互転座がリンパ腫発症に関与する事が知られているが、t(3;8)(q27;q24)はこれまでに報告のない転座である。この染色体転座の検討により、新規の *C-MYC* 活性化機序が解明される可能性がある。

6) Bernard-Soulier 症候群 (BSS) の遺伝子解析

血小板膜糖蛋白 (GP) Ib/IX/V 複合体の欠損・異常に起因する先天性血小板機能異常症である BSS 患者 2 例を経験し、 患者末梢血単核球より DNA を抽出し、 GPIbα GPIbβGPIX 遺伝子のシークエンスを行った。結果:2 症例の GPIX 遺伝子の同部位にナンセンス変異(Trp126→stop) を認め、 BBS 発症の原因と考えた。

7) G-band 法では検出できなかった masked type 8; 21 転座の SKY 法による解析

G-band 法で 46、 XX、 t(8; 17)(q22;p13)の核型異常がみられた AML (M4E0) 患者を解析した。SKY 法ででは 17p13 に 8q22 が転座していたが、 8q22 には 17p13 ではなく 21q22 が転座し、G-band 解析では正常と判定された 21 番染色体では、SKY 法では 21q22 に 10 番染色体由来の断片が不均衡型転座していた。SKY 法の有用性を示した。

3. 膠原病 (益崎裕章、島袋充生、池間朋己、平良伸一郎、伊波多賀子)

膠原病の治療薬として汎用されているステロイド剤がもたらす糖脂質代謝異常、インスリン抵抗性、骨粗しょう症などの病態解析、分子医学的アプローチに取り組んでいる。

また、生物学的製剤の標的である炎症性サイトカインは糖尿病や肥満症の病態の鍵を握る分子でもあり、膠原病における糖脂質代謝異常のメカニズム解明にも取り組んでいる。

4. 循環器

a. 臨床研究 (比嘉聡、石垣清子、知念一朗、前里輝)

1) 不整脈疾患の新たな診断と治療法の開発

当グループは高周波カテーテルアブレーション(RFCA)、植え込み型除細動器、心室再同期療法に特化した臨床研究を行っている。上室性頻拍症、特発性心室性頻拍症、肺静脈起源心房細動のほとんどが根治可能であるが、非肺静脈起源心房細動や器質的心疾患に合併する心室頻拍、心室細動に代表されるように従来の RFCA で治療困難な頻拍症がいまだに存在する。このような難治例のため頻拍回路の正確な同定法や新たなアブレーション法の開発が必要である。2006 年に国内で初めて３次元ノンコンタクトマッピング法を導入し、これら難治性頻拍症の根治に向けた取り組みをしている。

(1) 心房細動 (AF)

AF に対する RFCA 法は肺静脈焼灼術に始まり、その後、

電気的全肺静脈隔離術、現在はその改良型の円周状同側上下肺静脈隔離術が世界的主流である。この術式の変遷には、当科からの『電気的全肺静脈隔離術が無効な肺静脈-左房移行部起源 AF の存在』(2001 年 AHA 学会) に関する報告が一つの契機になった。その後、期外収縮や不安定なリエントリーでも同定可能なノンコンタクトマッピング法を用いた画期的 3 次元マッピングシステムが開発され、当グループらの国際共同研究チームは 2002 年より世界に先駆けて同システムを用いた臨床研究を開始した。まず上大静脈起源 AF の興奮伝播様式と新しい RFCA 法 (J Cardiovasc Electrophysiol. 2003)、AF の新たな疾患群である“reentry maintaining AF”の同定法と RFCA 法 (Circulation 2005)、AF 中の周波数解析法 (J Am Coll Cardiol. 2006、J Cardiovasc Electrophysiol. 2007)、電気的肺静脈隔離困難例に対する上下肺静脈間領域 (カリーナ部) に対する追加焼灼法 (J Cardiovasc Electrophysiol. 2008)、complex fractionated atrial electrograms マッピング法 (Heart Rhythm 2008、2009、Circulation Arrhyth/Elect 2009)、洞調律時の AF nest マッピング法 (Heart Rhythm. 2008) などを報告してきた。その後、これらの一連の研究成果を発展させたテーラーメイド治療を本邦で初めて導入した。非持続性 AF に比し、持続性 AF おける不整脈起源の同定は非常に困難である。当グループでは心房細動中の不整脈起源同定法としてアブレーションカテーテルからの高解像度マッピング局所電位波形から高頻度興奮部位を心房内で検索して治療部位を決定している。この方法はこれまで行われてきた肺静脈隔離法のように画一的なアプローチとは異なり、症例ごとに治療部位を決定し、高頻度ペーシングによる誘発が困難になるまで不整脈発生源を焼灼していく方法である。その際に得られた新しいマッピング法に関する新知見を 2 篇報告した (J Cardiovasc Electrophysiol. 2010)。今後も、3 次元ノンコンタクトマッピング法を用いた不整脈基質同定法を新たに開発する。

(2) 心房粗動

心房粗動停止直前に興奮波が異なるリエントリー回路を移行する現象をヒトにおいて初めて報告した (2004 Heart Rhythm 学会)。この研究を発展させた研究として右房内非通常型心房粗動のマッピング法 (J Am Coll Cardiol. 2005)、また非通常型心房粗動における治療のターゲットとなる遅延伝導路同定法と新たな治療法の開発 (J Am Coll Cardiol. 2006)、右房内電位分布の加齢変化 (Heart Rhythm. 2008) などの研究を行い、一連の研究成果をもとに難治症例に対するテーラーメイド治療を本邦で初めて導入した。

非通常型心房粗動の頻拍は三尖弁-下大静脈間の線状焼灼のみでは根治は不可能である。これまでに右房内で生じる頻拍として (1) upper loop reentry (分界稜に存在する gap conduction を頻拍回路の下端として右房内を旋回する reentry)、 lower loop reentry (分界稜に存在する gap conduction を頻拍回路の上端として右房内を旋回する reentry)、 (2) double loop reentry (通常型心房粗動と upper または lower loop reentry が同時に旋回する reentry)、 (3) scar related reentry (瘢痕組織の周囲を旋回する reentry)、 (4) figure of eight reentry (2 つの興奮波が central common pathway を同時に伝導し隣接する 2 つの解剖学的障壁の間を旋回する reentry) が同定されている。非通常型心房粗動では発作中、興奮波が上記(1)-(4)のリエントリー間を複雑に移行することが最近報告されている。また心房細動の全く新しい維持機序として、非通常型心房粗動中に fibrillatory conduction を伴い体表面心電図上心房細動様を呈する疾患群がある。従来心房細動とされていた症例のなかに非通常型心房粗動が含まれている。治療は(1)および(2)では分界稜に存在する gap conduction と三尖弁-下大静脈間の解剖学的狭路の線状焼灼、(3)および(4)では必須伝導路の線状焼灼である。このように非通常型心房粗動の詳細な研究は一部の心房細動の機序を解明していく上で重要である。これまで用いられてきた 3 次元マッピングシステムではこれら頻拍周期が変化する不安定な頻拍回路の解明は困難である。症例に応じて頻拍回路を同定し、至適焼灼部位を決定する不整脈のテーラーメイド治療を可能にする新しいノンコンタクトマッピングシステムを導入した。同システムを用いたテーラーメイド治療を発展させる。

(3) 心房頻拍

当グループおよび国際共同研究チームはノンコンタクトマッピング法を用いて心房頻拍の心房内興奮伝播過程を世界で初めて解明した。これまで心房頻拍の心房内興奮伝播様式は頻拍起源から同心円状に伝播していくと考えられていたが、心房頻拍の心房内興奮伝播様式が同心円状ではなく、頻拍起源からある一定方向へ伝播した後、心房内のあるポイントから心房全体へブレイクアウトしていくことを明らかにし、従来の臨床電気生理学の定説を覆す発見を行った。さらに心房頻拍起源と心房内低電位領域の分布に関連性があることを初めて明らかにした。また最早期興奮部位または preferential conduction 近位部への焼灼法を初めて提唱した (Circulation 2004、J Cardiovasc Electrophysiol. 2004、Heart Rhythm 2009)。一連の研究で示されたノンコンタクトマッピング法による治療を本邦で初めて導入し、慢性閉塞性肺疾患や高齢者にみられる多源性心房頻拍や肺静脈隔離術後頻拍などの難治症例を救済している。

(4) 器室的心疾患に伴う心室頻拍

虚血性心疾患、心筋症 (肥大型心筋症、拡張型心筋症、不整脈源性右室異型性症、心サルコイドーシスなど) に合併する心室頻拍は血行動態を悪化する。心室頻拍発作誘発は危険をともなう。発作誘発による頻拍回路の同定は困難である。このような症例でも洞調律中に緩徐伝導部位の電位をマッピングすることで心筋組織内の頻拍回路を推定することが可能である。仮想の頻拍回路の解剖学的狭路を横断するブロックラインを作成することで発

作を誘発することなく難治性心室頻拍の抑制が可能かを検討する。またこのような疾患群では心外膜側アプローチ法によるマッピング法およびアブレーション法が有用である。

2) 植え込み型除細動器（ICD: implantable cardioverter defibrillator）挿入患者の疫学調査研究

ICD 植え込み施設認定基準を満たし、1998 年より心室細動・持続性心室頻拍など致死的不整脈例へ植え込み術を施行してきた。ICD は突然死予防に効果がある。５年生存率の不良であった致死的心室性不整脈合併症例においても ICD の有効性が確認された。また 2006 年からは両心室ペーシング機能を併せ持ち優れた新世代 ICD (CRTD) の使用も可能になった。2002 年の AHA/JACC/NASPE の適応基準拡大改訂をふまえ、植え込み後の予後や作動状況を追跡調査する。リスク層別化・危険因子を推定する。

3) 心室再同期療法（慢性心不全に対するペーシング療法-CRT: cardiac re-synchronization therapy）のレスポンダーの有効指標の開発

心室再同期療法施設認定基準を満たし、2005 年から本格的に高度慢性心不全症例に対し同治療を施行してきた。高度心機能低下例では両心室の電気的同期性が失われていることが多い。このような症例で両心室の電気的同期性を回復させることが心拍出量増加につながる。右室および左室を同時、または時相を変えて電気刺激する CRT は、慢性心不全に対する画期的ペーシング療法として QOL および予後の改善が期待できる。本治療の適応を拡大し、中等度心機能低下例での有用性を検討する。

4) 非侵襲的心臓電気生理学的検査による不整脈基質の新たな同定法の開発

侵襲的心臓電気生理学的検査を行う前に非侵襲的方法により心房細動発症起源や機序を推定することは治療法の選択や治療効果および予後判定に重要である。P および QRS 波加算平均心電図やホルター心電図・心拍数変動を解析する。非侵襲的心臓電気生理学的検査で解析する。

5) 沖縄県人における QT 延長症候群（LQTS）および Brugada 症候群の疫学調査研究

LQTS は薬剤誘発性 LQTS との関連が示唆される LQT6、さらに最近発見された Andersen 症候群を加え、少なくとも７つの病型が、それぞれ異なる染色体部位と連鎖することが示されている。Brugada 症候群でも心筋 Na チャンネル(SCN5A)の遺伝子変異が報告された。今後、沖縄県人における LQTS および Brugada 症候群患者の詳細な臨床データおよび遺伝子解析を行い、予後との関連を追跡する。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 比嘉聡：Ablation Strategies 著名施設のアブレーションストラテジー. Ensite-guide 心房細動アブレーション. 心房細動アブレーションを究める, 山根禎一(編), 222-232, メジカルビュー社, 東京, 2009. (B)

BD09002: 友寄毅昭, 嘉数直樹：Primary effusion lymphoma (PEL). 造血器腫瘍アトラス　形態, 免疫, 染色体と遺伝子, 阿部達生（編）, 360-364, 日本医事新報社, 東京, 2009. (B)

原　　著

OI09001: Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, Urano T, Zhu HJ, Tsukano H, Tazume H, Kaikita K, Miyashita K, Iwawaki T, Shimabukuro M, Sakaguchi K, Ito T, Nakagata N, Yamada T, Katagiri H, Kasuga M, Ando Y, Ogawa H, Mochizuki N, Itoh H, Suda T, Oike Y. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. Cell Metab 2009 Sep;10(3):178-88. (A)

OI09002: Lo LW, Tai CT, Lin YJ, Chang SL, Wongcharoen W, Tuan TC, Udyavar AR, Hu YF, Ueng KC, Tsai WC, Chang CJ, Tsao HM, Higa S, Chen SA. Characteristics of the cavo-tricuspid isthmus in predicting recurrent conduction in the long-term follow-up. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20(1):39-43. (A)

OI09003: Hu YF, Chen YC, Cheng CC, Higa S, Chen YJ, Chen SA. Fluvastatin reduces pulmonary vein spontaneous activity through nitric oxide pathway. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20(2):200-206. (A)

OI09004: Lee SH, Chen YC, Cheng CC, Higa S, Chen YJ, Chen SA. Hypertonicity increases rabbit atrium (A)

and pulmonary vein arrhythmogenesis: A potential contributor to the genesis of atrial fibrillation. Clin Exp Pharmacol Physiol 2009; 36(4):419-424.

OI09005: Chang SL, Lin YJ, Tai CT, Lo LW, Tuan TC, Udyavar AR, Hu YF, Chiang SJ, Wongcharoen W, Tsao HM, Ueng KC, Higa S, Lee PC, Chen SA. Induced atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein isolation of paroxysmal atrial fibrillation: Electrophysiological characteristics and impact of catheter ablation on the follow-up results. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20(4):388-394. (A)

OI09006: Hu YF, Higa S, Huang JL, Tai CT, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Tuan TC, Chang CJ, Tsai WC, Lee PC, Ishigaki S, Oyakawa A, Chen SA. Electrophysiological characteristics and catheter ablation of focal atrial tachycardia with more than one focus. Heart Rhythm 2009; 6(2):198-203. (A)

OI09007: Lin YJ, Tai CT, Chang SL1, Lo LW, Tuan TC, Udyavar AR, Hu YF, Chang CJ, Tsai WC, Kao T, Higa S, Chen SA. The efficacy of additional ablation of complex fractionated atrial electrograms for catheter ablation of non-paroxysmal atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20(6):607-615. (A)

OI09008: Lo LW, Tai CT, Lin YJ, Chang SL, Udyavar AR, Hu YF, Ueng KC, Tsai WC, Tuan TC Chang CJ, Kao T, Tsao HM, Wongcharoen W, Higa S, Chen SA. Predicting factors for atrial fibrillation acute termination during catheter ablation procedures: Implications for the catheter ablation strategy and long-term outcome. Heart Rhythm 2009; 6(3):311-318. (A)

OI09009: Udyavar AR, Huang SH, Chang SL, Lin YJ, Tai CT, Lo LW, Tuan TC, Hu YF, Wongcharoen W, Tsao HM, Higa S, Chen SA. Acute effect of circumferential pulmonary vein isolation on left atrial substrate. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20(7):715-722. (A)

OI09010: Lin YJ, Higa S, Tai CT, Chang SL, Lee KT, Lo LW, Ishigaki S, Tuan TC, Wongcharoen W, Hu YF, Hsieh MH, Tsao HM, Chen SA. Role of the right atrial substrate in different types of atrial arrhythmias. Heart Rhythm 2009; 6(5):592-598. (A)

OI09011: Hu YH, Huang JL, Wu TJ, Higa S, Shih CM, Tai CT, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Tuan TC, Chang CJ, Tsai WC, Lee PC, Tsao HM, Ishigaki S, Oyakawa A, Chen SA. Gender differences of electrophysiological characteristics in focal atrial tachycardia. Am J Cardiol 2009; 104(1): 97-100. (A)

OI09012: Lin YJ, Tai CT, Kao T, Chang SL, Lo LW, Tuan TC, Udyavar AR, Wongcharoen W, Hu YF, Tso HW, Tsai WC, Chang CJ, Ueng KC, Higa S, Chen SA. Spatiotemporal organization of the left atrial substrate after circumferential pulmonary vein isolation of atrial fibrillation. Circulation Arrythmia & Electrophysiology 2009; 2(3):233-241. (A)

OI09013: Chen YC, Pan NH, Cheng CC, Higa S, Chen YJ, Chen SA. Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20(9):1039-1045. (A)

OI09014: Udyavar AR, Chen YC, Cheng CC, Higa S, Chen YJ, Chen SA. Cariporide (HOE642) attenuates lactic acidosis induced pulmonary vein arrhythmogenesis. Life Sci 2009; 85(1-2): 19-25. (A)

OI09015: Lo LW, Lin YJ, Tsao HM, Chang SL, Udyavar AR, Hu YF, Ueng KC, Tsai WC, Tuan TC, Chang CJ, Tang WH, Higa S, Tai CT, Chen SA. The impact of left atrial size on long-term outcome of catheter ablation of chronic atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20(11):1211-1216. (A)

OI09016: Lo LW, Lin YJ, Tsao HM, Chang SL, Udyavar AR, Hu YF, Tsai WC, Tuan DC, Chang CJ, Lee PC, Tai CT, Tang WH, Suenari K, Huang SY, Higa S, Chen SA. Characteristics of complex fractionated electrograms in non-pulmonary vein ectopy initiating atrial fibrillation/atrial tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20(12):1305-1312. (A)

OI09017: Nagasaki A, Yamanoha A, Okudaira T, Miyagi T, Takasu N. Treatment-related Burkitt's lymphoma: literature review and case report of successful treatment with rituximab monotherapy. Acta Haematol 2009; 122: 211-215. (A)

OI09018: Okudaira T, Nagasaki A, Miyagi T, Taira T, Ohsima K, Takasu N. Intensive chemotherapy for a patient with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology. Intern Med 2009; 48: 475-478. (A)

OI09019: Miyagi T, Nagasaki A, Taira T, Shinhama A, Suzuki M, Ohshima K, Takasu N. Exranodal adult T-cell leukemia/lymphoma of the head and neck: a clinicopathological study of nine cases and a review of the literature. Leuk Lymphoma 2009; 50: 187-195. (A)

OI09020: Yamada Y, Okada M, Kamitamari A, Moriuchi H, Yanai M, Hano O, Tsukasaki K, Tsuruda K, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S. multiple immune abnormalities in a patient with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia. Intern Med 2009; 48: 1967-1971. (A)

OI09021: Doi Y, Sasaki D, Terada C, Mori S, Tsuruda K, Matsuo E, Miyazaki Y, Nagai K, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamaa Y, Kamihira S. High -resolution melting analysis for a reliable and two-step scanning of mutations in the thyrosine kinase domain of the chimerical bcr-abl gene. Int J Hematol 2009; 90: 37-43. (A)

OI09022: Kamihira S, Terada C, Sasaki D, Yanagihara K, Tsukasaki K, Hasegawa H, Yamada Y. Aberrant p53 protein expression and function in a panel of hematopoietic cell lines with different p53 mutations. Eur J Haematol 2009; 82: 301-307. (A)

OI09023: Osaka A, Hasagawa H, Yamada Y, Yanagihara K, Hayashi T, Mine M, Aoyama M, Sawada T, Kamihira S. A novel role of serum cytochrome c as a tumor marker in patients with operable cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2009; 135: 371-377. (A)

OI09024: Tomita M, Toyota M, Ishikawa C, Nakazato T, Okudaira T, Matsuda T, Uchihara JN, Taira N, Ohshiro K, Senba M, Tanaka Y, Ohsima K, Saya H, Tokino T, Mori N. Overexpression of Aurora A by loss of CHFR gene expression increases the growth and survival of HTLV-1 infected T cells through enhanced NF-kappaB activity. Int J Cancer 2009; 124: 2607-15. (A)

OI09025: Machijima Y, Ishikawa C, Sawada S, Okudaira T, Uchihara JN, Tanaka Y, Taira N, Mori N. Retrovirology 2009; 6: 7. (A)

OD09001: Osaka A, Yanagihara K, Yamada Y, Hasegawa H, Inokuchi N, Hayashi T, Komoda M, Nakamura S, Aoyama M, Sawada T, Kamihira S. Elevation of serum KL-6 glycoprotein or surfactant protein-D in adult T-cell leukemia with distinct pulmonary complications. Tohoku J Exp Med 2009; 218: 99-105. (A)

OD09002: 奥平多恵子, 長崎明利, 高須信行: すりガラス陰影を呈した水痘帯状疱疹ウイルス肺炎の 1 例. 内科, 103: 980, 2009. (B)

OD09003: 平良民子, 長崎明利, 奥平多恵子, 宮城敬, 伊波香代利, 澤岻由希子, 知念一朗, 比嘉聡, 中山良朗, 高須伸之: 腔水症、心タンポナーデにて発症した HIV、HHV-8 陰性 Primary Effusion Lymphoma-Like Lymphoma の 1 例. 癌と化学療法, 36: 1195-8, 2009. (B)

OD09004: 宮城敬，長崎明利，喜友名正也，戸田隆義，高須信行．Stevens-Johnson 症候群罹患後に bronchobronchiolitis obliterans を発症した１例．内科，104: 181-184，2009. (B)

OD09005: 宮城敬，長崎明利，奥平多恵子，平良直也，高須信行: 沖縄における t(8;21)転座を有する急性骨髄性白血病 16 例の予後解析　CD56 抗原の予後因子としての意義．沖縄医学会雑誌，47: 9-13，2009. (B)

OD09006: 友寄毅昭，大濱昌代，奥平多恵子，渕上竜也，高須信行，山入端敦，徳嶺譲芳: 血液疾患患者における超音波ガイド下中心静脈カテーテル挿入の当科での取り組み．沖縄医学会雑誌，47: 6-8，2009. (B)

OD09007: 石川千恵，中里哲郎，丹治弘江，仲地佐和子，澤田茂樹，森直樹: ATL における AID の発現異常 (Expression of activation-induced cytidine deaminase in adult T-cell leukemia)．日本癌学会総会記事，68 回: 123，2009. (B)

症 例 報 告

CD09001: 砂川澄人，林美奈，幸喜毅，小宮一郎，高須信行: バセドウ病と PD-L1 遺伝子多型．日本内分泌学会雑誌，83:137，2009. (B)

CD09002: 平良伸一郎，池間朋己，渡辺蔵人，神谷乗史，小宮一郎，高須信行: 特発性アルドステロン症(IHA)の診断で内服加療中に右副腎腺腫が出現し、ACTH 負荷副腎静脈サンプリングを行った 1 例．日本内分泌学会雑誌，83:162，2009. (B)

CD09003: 伊波多賀子，崎山道子，池間朋己，高良正樹，小宮一郎，高須信行: MIBG 集積をみた右腎血管筋脂肪腫の１例(MIBG 陽性でも褐色細胞腫ではない)．日本内分泌学会雑誌，83:163，2009. (B)

CD09004: 宮良あやこ，吉村弘，皆川晃伸，松本雅子，高橋育克，國井葉，向笠浩司，清水妙子，伊藤公一，伊藤國彦，高須信行: 当院における結節性病変手術例の病理診断と術前超音波診断との比較．日本内分泌学会雑誌，83: 193，2009. (B)

CD09005: 中山良朗，神谷乗史，池間朋己，幸喜毅，小宮一郎，高須信行: リチウム製剤による腎性尿崩症の一例．日本内分泌学会雑誌，83: 199，2009. (B)

CD09006: 崎原みち代，金城祥乃，伊波多賀子，幸喜毅，小宮一郎，高須信行: TNF-α値の上昇を認めた上顎洞乳頭腫合併２型糖尿病の１例．日本内分泌学会雑誌，83: 203，2009. (B)

総　　説

RI09001: Shimabukuro M. Cardiac adiposity and global cardio-metabolic risk: new concept and clinical implication. Circ J. 73:27-34，2009. (A)

RD09001: 島袋充生，益崎裕章:【血管とアディポサイエンス】血管内皮機能とアディポサイトカイン．アディポサイエンス，　6:174-179，2009. (B)

RD09002: 島袋充生:【糖尿病の前向き研究から何を学ぶか】UKPDS10 年フォローアップ研究のポイント．メディカル・ビューポイント，30: 3-4，2009. (B)

RD09003: 島袋充生:【頸動脈エコーを臨床に活かす】メタボリックシンドロームの意義を探る．Vascular Medicine，5:117-122，2009. (B)

RD09004: 島袋充生:【メタボリックシンドローム：日本における動向とマネジメント】沖縄 26 ショックとメタボリックシンドローム対策．　PharmaMedica，27:67-72，2009. (B)

RD09005: 島袋充生: 脂肪毒性と総合的心臓血管代謝リスク. 循環 plus, 9:2-6, 2009. (B)

国際学会発表

PI09001: Higa S. Symposium Expert 1: Complex Arrhythmia Ablation: practical approach to catheter ablation by 3D mapping for difficult cases. Abstract book of the 2nd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2009) in conjunction with 5th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium Final Program Book, 26, 2009.

国内学会発表

PD09001: 益崎 裕章, 中尾 一和: シンポジウム: 肥満脂肪組織の新しい病態学と臨床応用ヒト脂肪組織の分析と臨床応用への展望. 第30回 日本肥満学会 学術総会; 2009 October 9: 静岡.

PD09002: 益崎 裕章: ランチョンセミナー: メタボリックシンドロームのリスク管理-治療薬の新しい潮流とエビデンス-. 第42回 日本薬剤師学会 学術大会; 2009 October 11: 京都.

PD09003: Higa S, Lo LW, Lin YJ, Tai CT, Chang SL, Chen SA. Symposium: Latest challenge of ablation for chronic atrial fibrillation -Where are we now and where are we going?-; Taipei approach: What are the predicting factors for acute termination of AF during catheter ablation and long-term outcomes?. 第73回日本循環器学会学術集会抄録集 Circulation Journal, 73(1):34, 2009.

PD09004: Higa S. Live case transmission 2:Live Session Panelist. 5th Complex Catheter Therapeutics (CCT 2009); 2009, January 29-31: Kobe.

PD09005: 比嘉聡: ライブセッションパネリスト: カテーテルアブレーションライブセミナー (4)「心房細動アブレーション」. 第21回日本不整脈学会カテーテルアブレーション関連秋季大会カテーテルアブレーション研修セミナー; 2009 October 16: 埼玉.

PD09006: 宮城敬, 長崎明利, 奥平多恵子, 平良直也, 高須信行: 沖縄県におけるt(8;21)転座を有する急性骨髄性白血病16例の予後解析　CD56抗原の予後因子としての意義. 沖縄医学会雑誌, 47: 66, 2009.

PD09007: 友寄毅昭, 大濱昌代, 奥平多恵子, 山入端敦, 渕上辰也, 徳嶺譲芳, 高須信行. 血液疾患患者における超音波ガイド下中心静脈カテーテル挿入の当科での取り組み. 沖縄医学会雑誌 47; 64. 2009.

PD09008: 友寄毅昭, 大濱昌代, 奥平多恵子, 山入端敦, 渕上辰也, 徳嶺譲芳, 高須信行. 血液疾患患者における超音波ガイド下中心静脈カテーテル挿入の当科での取り組み. 沖縄医学会雑誌 47; 64. 2009.

PD09009: 佐藤志恒, 友寄毅昭, 親川幸信, 松本雅則: 高血圧に起因するTTP/HUSと思われた1例. 沖縄医学会雑誌, 48: 61, 2009.

PD09010: 友寄毅昭, 親川幸信, 田村次朗, 高木亮, 仲村将泉, 清水佐知子, 佐藤志恒, 新里譲, 神谷知里, 北條英史: 当院で経験した葉酸欠乏を伴った貧血の後方視的検討. 沖縄医学会雑誌, 48: 62, 2009.

PD09011: 前田明子, 井上彩, 清水徹, 中里哲郎, 大城一郁: 播種性接合菌(ムーコル)症を併発した糖尿病合併の急性白血病の一例. 沖縄医学会雑誌, 48: 64, 2009.

PD09012: 中村優理, 仲里信彦, 篠原直哉, 仲里巌, 中里哲郎, 大城一郁: 吐血・発熱を主訴に来院し、EB ウイルス関連NK/T cell lymphoma/leukemiaと診断された一例. 沖縄医学会雑誌, 48: 63, 2009.

PD09013: 田村知子, 仲里信彦, 篠原直哉, 中里哲郎, 仲里巌: Castleman病を基礎に持ち、サルモネラ菌血症を繰り返したと考えられた一例. 沖縄医学会雑誌, 48: 59, 2009.

その他の刊行物

MD09001: 友寄毅昭: 骨髄バンク推進月間（10/1～10/31）に寄せて. 沖縄県医師会報, 45: 1107, 2009.

皮膚科学分野

A. 研究課題の概要

1.日本におけるリーシュマニア症の分子生物学的診断・治療とエクアドルやペルーのおけるリーシュマニア症のフィールドワーク

琉球大学皮膚科学教室は前任の野中薫雄教授の時代より一貫してリーシュマニア症の診断と治療についての研究を行ってきた。世界保険機構（WHO）はリーシュマニア症をneglected tropical disease（NTD）のひとつにあげている。リーシュマニア症患者は88国に分布し,3億5千万人が感染の危険にさらされており,現在1,200万人の患者がおり,毎年200万人の新患が発症していると報告している。WHOはリーシュマニア症をNTDの重要な疾患と位置づけ,その対策を押し進めている。しかし,リーシュマニア症は世界的規模で分布する疾患であるにも関わらず先進国,特に日本の臨床医には関心が持たれていない。

リーシュマニア症は吸血昆虫のサシチョウバエによって媒介される。サシチョウバエが吸血する時にサシチョウバエの消化管に存在するリーシュマニア原虫がヒト皮膚に感染し,皮膚に丘疹,潰瘍を形成する。リーシュマニア症の原因原虫は約20種あり,各々の原虫種と臨床病型が対応することが特徴である。臨床病型は,L.major, L.tropica,L.mexicana などによる皮膚型, L.braziliensis, L.panamensisなどによる粘膜皮膚型,L.donovani, L.chagasiによる内蔵型リーシュマニア症に分類されている。このことは,原因原虫種を同定しないと治療方針の決定,予後の推定が困難であることを意味する。そのため我々は原因原虫種の同定が必須と考え,日本全国から郵送された検体を原虫のmaxicircle cytochrome b遺伝子にconsensus primerを設定し,PCRで増幅後塩基配列を決定することによって原因原虫種を同定している。ちなみに,我々が作成したprimerは非病原性,病原性リーシュマニア原虫を問わず全ての原虫種を同定できることを示した（Asato Y et al, Exp Parasitol. 2009;121:352）。

今後も日本におけるリーシュマニア症の依頼臨床検体の分子生物学的同定を行っていきたいと考えている。

現在,当教室は高知大学医学部寄生虫学教室,北海道大学大学院獣医学研究科動物疾病制御学講座寄生虫学教室,山口大学農学部病態制御学講座獣医衛生学研究室との共同研究を行っているが,今後も同様にリーシュマニア症の研究を押し進めていきたいと考えている。なお,今まで行ってきた上記施設とのエクアドルやパキスタンのリーシュマニア症流行地調査研究を今後も継続する予定である。

2.海洋危険生物の皮膚障害についての臨床研究

沖縄県は四方が海に囲まれており,また観光立県であることから海のレジャーを楽しむ人々が多いことが特徴である。沖縄県衛生環境研究所の報告によると2006年には378例の海洋危険生物被害の報告があり,その70%が刺胞動物によるもので,特にハブクラゲ被害が圧倒的多数を占めている。

海洋危険生物の治療方法は確立されたものはなく,現在各臨床医が経験的に刺症患者の治療を行っているのが現状である。その理由は加害生物の海洋危険生物は非常に多彩で,単純に刺す生物から刺毎をもつものなど様々であることや主な毎成分が不明なことが多いことによると思われる。

当教室は加害動物の毎器官の微細構造や刺傷部位の病理組織学的変化を解析しており,海洋危険生物の皮膚障害の治療方法を確立したいと考えている。

3.沖縄県での皮膚腫瘍（悪性と良性を含む）の治療と実態

琉球大学医学部付属病院皮膚科の皮膚腫瘍統計をみると有棘細胞癌および光線性角化症は本土に比べても露出部の腫瘍が明らかに多く出現している。沖縄県は一方で高齢者死亡率は低く，90 歳以上の皮膚癌の手術例も多い。当科においては現在まで手術を中心に腫瘍はなるべく切除する方向で治療を行ってきた。また，転移を起こしている悪性腫瘍患者のQOL を向上させる治療法の開発も検討する必要がある。高齢者の皮膚腫瘍の治療は手術が良いのか，あるいは姑息的治療が良いか過去の手術例の予後を調査することにより，今後の治療方法の開発に役立てたい。

亜熱帯地方に属する沖縄地方の皮膚悪性腫瘍の特徴は紫外線による光線性角化症,有棘細胞癌やHTLV-1 ウィルスによる成人T 細胞白血病が多いことが知られている。また毛包系腫瘍や毛嚢に関わるpilonidal sinus の報告例も多い傾向がある。さらに，血管系腫瘍であるKaposi 肉腫，悪性血管内皮細胞腫(以下MHE)なども症例が多い。特にKaposi 肉腫などは，従来は(日本本土では)AIDS型や免疫抑制型などが多く報告されていると思われるが，沖縄県にては古典型を多く認める。1994年～2008年の間に琉球大学にて22例が確認されている。そのうち8例は宮古島からの出身者であり何らかの関連があると示唆している。古典型はAIDS 型や免疫抑制型のように致死的ではないものの，疼痛を引き起こすため著しくQOL を損なうと考えられている。古典型は東ヨーロッパのユダヤ人や地中海沿岸の高齢者男性に好発するといわれているが，なぜ沖縄県にて多く認めるのかはいまだ不明であるため，カポジウイルス(ヒトヘルペスウイルス8 型)の感染率などの実態調査（特に宮古島での調査）が必要と考えられる。

また，MHE は高齢者の頭部に出現しやすい悪性腫瘍で肺に転移しやすい致死的な疾患である。1987 年～2007年の間に琉球大学では 37 例の症例を確認しており,ここ数年は症例の増加を認めている。この腫瘍は培養が困難であり，世界でまだ 2 例しか報告されていないため,

腫瘍培養を確立させ今後の研究や治療に発展させたい。沖縄地方はヒトパピローマウイルス(HPV)の関与する腫瘍(疣贅やコンジローマ)が多い。また，稀と思われる型の HPV の関与が示唆された Bowen 病，悪性黒色腫，疣状黄色腫などの例を報告してきた。このような HPV と腫瘍の関係はデータの蓄積が今後とも必要である。さらに EB ウィルス感染の合併が疑われた T cell lymphoma や ATL などの症例がみられ EB ウィルスが多彩な病像の発現に関わっていることが推測された。ATL 患者もなお新しい患者は発生しており，治療法の開発が必要である。

隆起性皮膚線維肉腫（dermatofibrosarcoma protuberans:DFSP）は間葉系肉腫の代表である。本症では 17 番染色体上の I 型コラーゲン（collagen type I,alpha 1;*COL1A1*）と 22 番目の血小板由来増殖因子（platelet-derived growth factor B-chain: *PDGFB*）の融合による *COL1A1- PDGFB* 遺伝子の発現が報告された。DFSP は病理組織学的に皮膚線維腫や結節性筋膜炎との鑑別が困難なときがある。免疫病理組織学的な鑑別として CD34 が有用であるが、すべての腫瘍細胞が CD34 陽性になるわけではない。我々は DFSP の確定診断に *COL1A1-PDGFB* 遺伝子の検出を行っている。今後、線維増殖性疾患についても *COL1A1- PDGFB* 遺伝子の発現の有無を検索する予定である。

4.稀少難治性角化症の病態解明と創薬に向けて。

ダリエー病とヘイリー・ヘイリー病はともに、単一遺伝子の変異による優性遺伝性の難治性角化症であるが、生下時には症状は現れず、思春期以降の夏期に胸や顔面など脂漏部位（ダリエー病）や、腋窩・股部・乳房下などの間擦部位（ヘイリー・ヘイリー病）など、それぞれ特有の皮膚の部分に、角化性の丘疹やびらん・潰瘍などの醜形や悪臭として発症する。

近年の分子遺伝学の成果により、この２つの疾患の原因遺伝子（ATP2A2、ATP2C1）が同定され、表皮角化細胞の小胞体あるいはゴルジ体に機能するカルシウムポンプである SERCA2b、SPCA1 蛋白の正常な蛋白量が、健常人に比べ半分近くに低下していることが、発症の原因であることが理解された。　この発症機序はハプロ・インサフィシエンシーと呼ばれ、健常人の半分のみに低下したカルシウムポンプ蛋白の発現量では、正常な角化プロセスの制御ができずに異常な角化が亢進し、角化細胞の異常角化やデスモソームでの脆弱な細胞間接着を引き起こし、特有の皮膚症を発病すると考えられる。

この発症機序の理解に基づき、各々の疾患の原因遺伝子の表皮角化細胞での発現をより亢進し、患者皮膚の SERCA2b・SPCA1 蛋白の発現を変異体、正常蛋白ともに２倍近くに増加し、その結果、正常に機能する野生型カルシウムポンプの蛋白量を健常人の量に近づけることにより、皮膚症状を改善しうると考えた。

当科の高橋健造は、これまでに in vitro での広範な薬剤ライブラリーの網羅的スクリーニングの探索結果、ダリエー病の病態を改善しうる可能性のある薬剤として、カンナビノイド作動薬とバニロイド作動薬の２群を発見し国内・海外の特許申請に至った。この２つの作動薬はそれぞれ表皮角化細胞に発現する固有の受容体を介し、独立した機序で働くことを見いだした。

ダリエー病とヘイリー・ヘイリー病は、夏の暑さで著明に悪化する疾患でもあり、バニロイド作動薬が温熱感受性受容体を介し、ATP2A2 遺伝子の発現が亢進するという発見は、これら疾患の病態をより細かに理解する上でも非常に興味深い事実であり、夏の暑さの強い沖縄県にとっても重要な研究課題であると考える。

今回の研究課題では、バニロイド受容体である TRPV 受容体の６種のアイソフォームの中でどのサブタイプが皮膚における ATP2A2 遺伝子の発現の鍵となり、治療効果をもたらすのかを、siRNA や RT-PCR 法を用いて解析する。また培養状態の角化細胞とは異なる、実際の皮膚における細胞外イオン濃度での TRPV 受容体の作動温度域も観察したい。また夏期の暑さ以外に特異な臨床症状である、思春期以降の急速な発症についてもその病態を体表温度との関係を含め解明したい。また同様の角化症であるヘイリーヘイリー病での原因遺伝子 ATP2C1 の発現調節に関しても解明したい。

5.HTLV1 感染者における、ATL リンパ腫と菌状息肉症型 T 細胞リンパ腫の鑑別

沖縄県は、国内でも世界的にも HTLV1 ウイルスの既感染者が多い地区である。この HTLV1 ウイルスの感染により皮膚症状の１つに、皮膚リンパ腫型の ATL が挙げられる。皮膚型 ATL は予後の悪い皮膚リンパ腫であり、早期の介入や強めの治療が必要となる CD４細胞のリンパ腫でる。

一方、従来より、菌状息肉症と呼ばれる、皮膚に限局する T 細胞リンパ腫が存在し、こちらも CD4、CD25 細胞がモノクローナルな増殖を遂げる T 細胞の腫瘍であるが、HTLV1 の関与は全くなく、全世界的にある頻度でみられる疾患である。この菌状息肉症は、表皮への親和性が非常に強く、数年一数十年にわたって皮膚症状にとどまり、リンパ節、骨髄含め、多臓器への浸潤が見られない、長期予後の良い腫瘍であり、早期の紅斑期から浸潤期の十数年間は、紫外線療法や外用、皮膚面への限局した放射線療法が選択される。

このように、予後や治療法の全く異なる ATL 皮膚リンパ腫と菌状息肉症であるが、どちらも CD4、CD25 陽性の T 細胞リンパ腫であり、病理学的にも免疫組織学にも鑑別は出来きていない。

本邦他地域の HTLV1 のそれほど多くない地域では、DNA のサザン法により、HTLV1 ウイルスのモノクローナルな組み込みと、T 細胞受容体の再構成が求められた段階で、ATL の皮膚リンパ腫と判断され、強力な化学療法の適応と診断される。

しかし実際には、この診断法のみでは、HTLV1 既感染者に発症した従来の菌状息肉症を、ATL 型のリンパ腫として診断しまう。本来なら全く異なる機序による発がん

であり、予後が大きく異なる疾患であるので、治療法の選択では厳密に鑑別すべきであるが、ここが現在の臨床医学の限界となっている。
そこで、これらを鑑別できる方法を探す手法の確立を模索している。

6.皮膚腫瘍における血管・リンパ管の新生・誘導・成長因子の発現と、患者予後に関する網羅的な疫学解析

本研究は、致死的な皮膚悪性腫瘍の患者に対して行う後向きコホート研究であり、対象疾患は、悪性黒色腫（メラノーマ)、有棘細胞癌、乳房外パジェット病の患者である。各患者の皮膚腫瘍の原発巣やリンパ節を含めた転移巣の病理組織標本における、様々な血管新生・リンパ管新生に関与する因子群の発現を免疫組織染色にて網羅的に確認し、それらの発現パターンと予後や他臓器転移の有無や臓器親和性などの臨床的情報との関連を統計学的に解析する多施設参加型の疫学研究である。
免疫組織染色やダーモスコピーによる微細観察など最近の診断技術の進歩、あるいは皮膚腫瘍の一般向けの啓発などにより、ヒトの皮膚悪性腫瘍の多くの症例が早期発見されるようになってきた。

しかし、ヒトの皮膚悪性腫瘍の代表である悪性黒色腫（メラノーマ)、有棘細胞癌、乳房外パジェット病においては、依然として、全身の多臓器転移による腫瘍死がさけられない症例も多い。これら皮膚腫瘍患者、特に悪性黒色腫においては最近センチネルリンパ節生検により早期のリンパ節転移の診断も可能となり、早期例における一部の患者群の生命予後の改善に繋がっている。

しかし、比較的小さな腫瘍サイズながら、数年で血行・リンパ行性転移により死亡する例も依然として数多く存在する。このような各患者個人、腫瘍病理像における血行転移、リンパ行性転移の危険性や転移の可能性を予見すべきマーカーの存在はいまだ明らかでない。これまで、悪性腫瘍における血行・リンパ行性の転移に関与しうる因子として、末梢血管、末梢リンパ管の増殖・伸展・成長因子である血管内皮細胞増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) -A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、胎盤増殖因子 placenta growth factor (PIGF)、塩基性線維芽細胞増殖因子 basic fibroblast growth factor (bFGF)、肝細胞増殖因子 hepatocyte growth factor (HGF)、トランスフォーミング増殖因子 transforming growth factor (TGF) -b、インスリン様成長因子 insulin-like growth factor (IGF) -1、IGF-2、アンギオポエチン Angiopoietin 1、Angiopoietin 2、血小板由来成長因子 Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) -B、エフリン Ephrin B2、間質細胞分泌因子 stromal cell-derived factor 1 (SDF1)、ケモカインレセプター4 chemokine receptor 4 (CXCR4)などの各分子が個別に検討され、予後との相関も指摘されているものの、それらの因子全体を皮膚腫瘍において網羅的に解析した検討は行われていない。

そこで、今回我々は、琉球大学のみならず京都大学と群馬大学を含めた日本各地の多施設の皮膚科における、各種の皮膚悪性腫瘍（悪性黒色腫、有棘細胞癌、乳房外パジェット病）患者の切除標本を用い、上記の候補因子群などの腫瘍細胞における発現を免疫組織化学的にて決定し、その発現パターンと、他臓器への転移の有無や臓器親和性などの臨床的な予後情報との相関を解析することで、皮膚悪性腫瘍における予後因子を見いだすことを目的とする。

7.沖縄県における市中感染型 MRSA の疫学的、分子学的検討

皮膚科領域において細菌感染症は頻繁に遭遇する疾患である。近年、従来の病院内 MRSA 感染症でなく、市中感染型 MRSA 感染症が世界的に注目をあびている。これは市中の健康な小児―若年者を中心に伝染性膿痂疹、皮下膿瘍などをおこす。市中感染型 MRSA の中には、PVL (Panton-Valentine Leukocidin)毒素を産生する株が高率に存在する。この毒素を持つ株は重症化しやすく、癤腫症や壊死性筋膜炎、脳膿瘍、市中肺炎、敗血症などをきたし、死亡例も報告されている。我々は近年、沖縄県の入院患者から PVL 毒素を持つ市中感染型 MRSA 株を検出した。現在のところ本邦では PVL 陽性市中感染型 MRSA 感染症の疫学的調査の報告は無く、その現状は全く不明である。そこで我々は沖縄県内の医療機関と連携し、皮膚感染症外来患者から細菌培養を行い、PVL 毒素の有無など分子学的検討を行っている。今後、本邦での PVL 陽性株の蔓延状況を把握するとともに啓蒙と対策を行っていく。

8. 皮膚真菌症の疫学・菌学的検討（南西諸島地域に於ける真菌症）

南西諸島は本邦では唯一亜熱帯に位置し，同地域の病原性真菌叢調査や臨床標本の同定と集計から疫学・臨床的に貴重な情報・成果が得られることが期待される。特に，糸状菌の培養・同定を行う施設は同地域にはなく，調査・研究を継続している。なお第50回日本熱帯医学会総会後に本部町美ら海水族館で医師，獣医師，検査技師などを対象に真菌症の研究会を開催した。

1)表在性真菌症:昭和59年～平成20年医学部紀要を参照。

鶏に好んで感染する獣性真菌*Microsporum gallinae*が平成20年に本邦では初めて体部白癬より培養され，千葉大学真菌医学研究センター，沖縄県獣医師会，東京獣医師会との共同疫学調査により*Arthroderma multifidum, Arthroderma simii Chrisosporium*属菌種が分離され，第17回世界医真菌学会(The 17th Congress of The International Society for fuman and Aminal Mycology)で報告した。さらに同センターの調査により千葉県内の鶏から*M. gallinae*が培養され，日本国内で同真菌感染は一般的ではないかと推測されている。

柔道など格闘技選手に流行している*Trichophyton tonsurans*感染症は皮膚科開業医からの紹介症例より散発的に発見されるが，沖縄県地方に於ける疫学的状況と診断・治療・予防（検診）の現状は明らかでない。その

他，non-dernmatophytic fungal infectionとして*Fusarium* sp.感染症が増加傾向であり，広範囲熱傷部の皮膚*Fusarium* sp.感染症，角膜真菌症の失明例を経験している。*Fusarium solani*は世界中に広く分布する土壌（ただし農耕土壌）真菌で，植物病原菌であり人に対して主に角膜，稀に爪を侵すとされ，沖縄県地方では始めての*Fusarium* sp.による爪真菌症を経験した。

2)深在性真菌症：Ewing’s sarcoma患者に併発した*Fusarium solani*菌血症の感染源調査を行った。患者が居た病室の窓サッシ2箇所,換気扇1箇所,エアコン1箇所,病室内床1箇所，病室前廊下2箇所の検討では*Aspergillus* sp.のみ培養された。沖縄県地方のサトウキビ収穫期（1月～3月頃)に土埃が急増する点と患者が12月に一時退院し2月に発熱で再入院し*Fusarium*菌血症で死亡した転帰から自宅周辺全域にある農耕土壌に感染源があると推定された。自宅付近の土壌や植物の標本（10箇所）を採集しクロラムフェニコール加ポテト・デキストロース寒天pototo dextrose agar培地(PDA)でのスライド培養による形態学的検討で*Fusarium solani*が釣菌・分離･同定された。しかし分子生物学的検討では土壌由来*F. solani*と患者血液及び皮下膿瘍から分離された*F. solani*との塩基配列の僅かな相違があり,さらに2回の土壌調査で同菌は検出されず調査継続中である。自験例に於いて帰宅時の経気道感染が明らかとなれば強い免疫不全状態では外出時のマスク常時着用の必要性を実証し得る。従って，化学療法や免疫抑制療法が進展する現在，日和見感染症の病原菌として*Aspergillus* sp.,*Mucor* sp.,*Cryptococcus* sp.などに加え*Fusarium* spも念頭におく必要があると思われた。さらに沖縄県では初めての*Exophiala jeanselmei*によるPhaeohyphomycosisがpolymyalgia rheumaticaに発症した症例を経験し，免疫不全に伴う深在性真菌症が増加すると考えられた。

3)病原真菌の分子生物学的検討：*Candida* sp.や*Cryptococcus* sp.のような酵母様真菌は酵母自動同定装置でspeciesまで迅速診断が可能だが糸状菌は検体の適切な採取と培養や集落colonyの観察及びスライド培養slide cultureによる形態学的診断が最初のステップとして必要不可欠であった。

諸症例の検討から糸状菌species同定（確定）にPCR法による分子生物学的検査が有用であった。さらに最近増加傾向の*T. violaceum*は白癬菌のなかで特に発育速度が遅く，スライド培養の形態的特徴が乏しい点から分子生物学的手法の適応となる菌種と考えられた。また表在性真菌症の原因菌として最も高頻度に培養される*T. rubrum*はcolonyの形状･性状やPDA培地に於ける特有の色素産生能及びスライド培養所見が極めて多様であり同定の確定が難しい白癬菌の一つであり，同地方と本州地域との異同も含めて分子生物学的同定の適応となる真菌と考えられた。

4) 爪真菌症の菌学的検討:爪真菌症は臨床診断が困難な疾患であるが，近年，爪真菌症Onychomycosisを爪白癬Tinea unguiumと診断し皮膚科以外でも，臨床症状から診断・治療される症例が増加していると思われる。抗真菌剤全身投与に際し正確な診断のため皮膚科医を含め他科医師の教育も必要と思われた。さらに白癬菌以外に*Candida* sp.,*Fusarium* sp.,*Malassezia* sp.,*Acremonium* sp.が分離・同定され，現在頻用される抗真菌剤に低感受性の菌種もあり，培養・同定が適切な治療につながると考えられた。爪真菌症KOH法による直接検鏡所見からnon-dermatophytic onychomycosisが判別可能な症例があり，パーカーインク・KOH法(10～20%Pa r ker-Quink black-ink)が極めて有用であった。

9.南西諸島に於けるハンセン病（疫学，病態及び治療，教育）

1)疫学，病態及び治療：平成7～20年版琉球大学医学部紀要参照。集計を始めた昭和60年前後には20例前後であった新患者数は漸減し，平成17年～18年は０例，平成19年は１例，20年は２例，平成21年は０例だった。なお中年と高齢者の２峰性年齢分布やTT型新患発生，20歳代の若年発症例などから，まだ暫くの期間は過去流行地であった地域出身者を中心として少数例が散発的に発見されると推定される。東南アジア地域，西南アジア，南米などの流行地域では多数の新患発生があり，本邦では少数であるが在日外国人例を中心とした新患発生があり，鑑別疾患として念頭におく必要があると考えられた。なお，南米等流行地域に多数の移民があった沖縄県地方で，まだ輸入例は発見されていない。

平成21年12月現在，琉球大学医学部附属病院皮膚科外来で3名にWHO/MDTに準じた化学療法が行われている。その他８名の患者は同疾患に伴う後遺症の治療中だが知覚障害を含めて諸後遺症は極めて難治性であった。

長期間の治療・経過観察を行った症例から興味深い知見が得られている。BL型例（平成4年初診，男性）は化学療法に伴う強いらい反応による右顔面～頚部～耳介の知覚脱失，毛細血管拡張，色素脱失，耳介変形が生じ，末梢循環改善剤内服及び外用(ヘパリン類似物質含有軟膏，5%塩酸サルポグレラート軟膏）とビタミンB_{12}製剤内服により諸症状が徐々に軽減・回復，縮小し，特に耳介の変形は略治した。知覚脱失を伴う毛細血管拡張・正常化や色素脱失・回復は血管作動性・毛器官支配末梢神経の関与が考えられたが病態に関し検討中である。BT型例（平成16年初診，男性）は初診時に右顔面に境界反応が生じた状態で受診し，嗄声など反回神経障害症状や口角部の唾液漏出などの口輪筋機能不全が生じたがステロイド大量・短期投与が奏効して略治し，菌学的にも治癒と診断した。しかし「ハンセン病は怖い病気」との意識が強く，初診時からの詳細な長期間の説明にも関わらず，多様な身体症状をハンセン病の再燃と心配し時折受診している。これら2例は皮疹が右顔面に限局し，発症・増悪に紫外線関与の可能性が強く，文献検索を含め検討中である。TTs～BT型例（平成20年初診，男性）はハンセン病との診断名に対し「公になると社会生活が出来なくなる。」と非常に強い拒絶反応を示し,同疾患に対するネガティブな意

識は理性を超えた根深いものであることを再認識した。従って啓蒙活動が進んだと思われる現在でも「末梢神経障害を伴う抗酸菌感染症」との診断名が適当と考えられた。BB型（平成４年初診，男性）は，当科初診前1年間ほど体部白癬などの診断で治療を受け，初診時に強度の知覚障害・発汗障害とclaw hand・ape handが認められ，治療経過中drop footが生じた。年齢的に手術適応外でありサポーター着用とリハビリテーション及び末梢循環改善によりdrop footは略治した。サーモグラフィー所見の悪化は認められないが手の変形は健常な神経・筋肉と罹患神経・筋肉のアンバランスが強調され，徐々に進行している。末梢神経・筋肉障害の病態を血虚の徴候として，補血剤（四物湯）の有用性を検討中である。またレイノー症状に対して黄連解毒湯（実証例）ないし当帰芍薬散（虚証例）とセロトニンブロッカーとの併用が著効するとの報告に基づき四物湯＋黄連解毒湯の合剤（温清飲）とセロトニンブロッカーによる治療への変更を予定している。BL型例（平成10年初診，男性）では化学療法に伴うらい性結節性紅斑（erythema nodosum leprosum,ENL）に対しステロイド大量・短期投与が著効し，手運動機能障害は当初は「ボタンをはめられない」などの手運動機能障害があったが治癒し，知覚障害も回復傾向である。しかし足底に「一皮被ったような」感覚や入浴時タイル上で足が滑る症状は難治性で，合併する糖尿病による深部知覚障害症状とも考えられ，ビタミンB_{12}製剤と末梢循環改善剤の有用性を観察中である。なお治療経過中（化学療法終了後）に下腿などに貨幣状湿疹様皮疹が長期間再発を繰り返す症状が数例で認められた。病態はまだ明らかでないがステロイド外用に反応し，皮膚組織の正常化の過程で生じる反応性の皮疹と考え検討中である。BT型（平成17年初診，女性）は合併する膠原病の治療を受け,手～前腕部の知覚脱失部位に火傷を繰り返していた。らい菌に静菌的作用を有し，慢性末梢神経炎の治療に有効なクロファジミンは副作用（色素沈着）のため投与せず，ビタミンB_{12}製剤と末梢循環改善剤（内服と外用）をPSLに併用し，手運動機能障害は軽微だが，知覚障害は強度であり回復は困難と考えられた。

2)ハンセン病教育：沖縄県地方に於いては現在でもハンセン病に対する偏見があり，特に高齢者の間では強く根深い。また本邦に於ける新登録患者の日本人例が稀となり，ハンセン病の講義を行う医学部は極めて少なく，同疾患し対する医師と患者らの認識の解離，過去に強要された隔離と家族との断絶，断種や不妊手術，化学療法の遅れなど当時の世界情勢にかけ離れた不適切な対応に医師らが直接関わった事実が忘れられつつあることが懸念された。

1)ハンセン病に対する意識調査：アンケート形式によりハンセン病に対する意識調査を継続した。調査数を重ねた結果，一般人に対する啓蒙については「必要」＞「どちらかというと必要」，医療関係者に対しては「必要」との傾向に変化がなかったが，偏見に密接に関わるらい菌の性質や病態などの具体的知識に欠けていることが明らかになった。沖縄県医師会医学会雑誌編集部の要請で集計結果報告の掲載を準備中。同疾患に於ける課題は水俣病等の公害訴訟と異なり，課題が医師側にあるため回答数を重ね調査を継続した。また科学研究費という公の経費による調査が必要と考え過去3年間申請してきた。

2)10 月に沖縄県内で開催された第 50 回日本熱帯医学の 50 周年記念座談会「熱帯医学会 50 周年のあゆみ」において日本熱帯医学会会員を対象に主に沖縄県地方のハンセン病について報告した。

3)6 月に第 107 回沖縄県医師会医学会総会に於いて琉球大学医学部附属病院におけるハンセン病の集計を報告すると伴に前述の意識調査を行った。

10．東洋医学

従来，東洋医学は西洋医学的手法による研究の歴史が浅く EBM に乏しいという見方があったが，近年は東洋医学成立過程に既に在った EBM が徐々に認知されつつある。さらに東洋医学の基礎･臨床研究が進展した結果,治療薬選択のチャート化や東洋医学的徴候のスコア化及び西洋医学的手法による EBM 確立も進んでいる。なお，東洋医学は高度先進医療に対峙するものでなく，適切な処方により西洋薬では対応できない諸症状に奏効し，患者の QOL 改善や医療の質向上が期待できるため積極的に活用すべきと思われた。しかし大学附属病院に於いては消化管術後の機能不全に対する大建中湯や認知症に対する抑肝散の病名投与を除き，随証治療が一般化するまでにはまだ長期間を要すると思われた。

平成 13 年の文部科学省”医学教育モデル･コア･カリキュラム”に医学部学習到達目標として”和漢薬を概説できる。”が加えられ平成 16 年に琉球大学医学部 4 学年対象の特別講義が,平成 17 年に東洋医学概説が開講され平成 22 年以降必修科目となった。しかし講義の大部分を開業医に依存し医学部の指導者育成が急務と思われた（現在，当病院に於ける東洋医学研修医は 1 名)。本邦医師の 80%ほどが漢方薬を処方する現状や散見される誤治例及び沖縄県地方の地理的事情を配慮し，同地方の東洋医学教育に対する早急な対応が求められている。

皮膚科外来において，この期間に比較的処方数の多かったものについて概説した。

1)梔子柏皮湯：現在「難治性のそう痒性皮膚疾患に対する東洋医学的診断による漢方治療（梔子柏皮湯）を併用した治療方法の臨床研究」に対する有効性が経験的に知られ成人型アトピー性皮膚炎(AD)，特に顔面～頚部の炎症には全症例で有効であった。その他，特に眼周囲の炎症に有効であり眼瞼炎や眼脂などに著効例があった。血液検査を行い得た症例の全例で IgE と好酸球の低下（正常化）が認められた。その他，十数年来の慢性の皮膚掻痒症や湿疹性皮膚炎例で著効例を経験した。同製剤構成生薬の個々の成分分析がなされつつあり臨床的効果の薬理学的分析の進展が期待された。

2)四物湯：皮膚科疾患では血虚の徴候は日常的に観察され基本的な補血剤（四物湯）の処方数は多かった。気・

血・水の病的徴候中，血虚の治療は最も長時間を要する病態と考えられた。同剤投与によりADなどの乾皮症様症状や爪乾癬及び爪扁平苔癬の改善が認められた。またハンセン病による手の変形の原因である罹患末梢神経・筋肉の病態を血虚と捉え同剤の有用性を検討中である。
3)黄連解毒湯:三焦に有効な静熱剤であり,強い熱感を伴う広範囲の皮膚炎の他，爪乾癬及び爪扁平苔癬に有用であった。セロトニンブロッカーとの併用がレイノー症状の治療に有効との報告に基づきハンセン病による末梢（自律）神経障害を起因とする発汗障害や手足の変形の治療に有用か経過観察中である。
4)温清飲（四物湯と黄連解毒湯の合剤）:不全型ベーチェット病の口腔内アフタや外陰部潰瘍（血虚）及び下肢結節性紅斑様皮疹（熱）に有効であった。ADや爪乾癬及び爪扁平苔癬などの血虚と炎症（熱）が存在する慢性疾患に有用であり皮膚科疾患では適応が広いと考えられた。また桂枝茯苓丸との併用が乾癬治療に有効との報告があり投与・経過観察中である。
5)当帰飲子:補血剤と止痒剤が含まれ，小児のADや高齢者の皮膚掻痒症の治療に有効であった。
6)五苓散：口渇（血管内脱水）と歯痕の他 third space への体液貯留など水の偏在がある病態に有効(利水作用)であり,下腿浮腫に口渇を伴う場合に著効例が見られた。数例の肥満症では除かれた浮腫に相当する 2～3Kg の体重減少が見られた。
7)柴苓湯（小柴胡湯と五苓散の合剤）:ステロイドの抗炎症作用の増強やステロイドの副作用のうちmoon faceなど浮腫の予防に有効で,SLEや尋常性天疱瘡の長期間(十年以上)の治療や水疱性類天疱瘡の治療に有効であった。PSL投与に伴う副腎機能低下抑制効果を血中コルチゾールと11OHCS値の経時的変動を参考とする検討では同剤の有用性は認められなかった。
8)十全大補湯：気血両虚の病態に有効で化学療法後や長期臥床高齢者の大部分が適応となり，癌転移例で治療法が無いとされた症例などにも試み諸皮膚症状の改善が認めとめられた。その他，重症糖尿病患者の乾皮症や全身状態改善などに有効であった。また褥瘡は血虚の典型的徴候とされ気虚の明らかな高齢者の褥瘡予防・治療にも有用と思われた。脱毛も血虚の徴候とされ虚証のRA治療中の頭部脱毛症患者に奏効した。
9)補中益気湯:補剤と分類される処方中NK細胞賦活作用が最も強いとされ，高齢者の再発性蜂窩織炎や肺炎の治療・予防に有効であった。臨床効果は容量依存性であることが明らかとなり大量投与療法も検討中である。他の治療目的で投与した患者の大部分が「風邪を引かなくなった。」ことから感冒初期の予防投与に有用ではないかと考えられた。
10)加味逍遙散：不定愁訴に奏効した。他に不全型ベーチェット病に対し随証投与が著効したが，さらに症例を重ね有用性を検討する必要があると考えられた。
11)桂枝茯苓丸:静脈系のうっ滞に基づく多彩な病態に有効であり，腹診による圧痛点の経時的観察は効果判定に有用であった。長期間，光刺激に伴う中等度の精神不穏状態を呈した患者は精神科や脳外科コンサルト検討中に同剤と当帰芍薬散の随証投与により症状が消退した。
12)当帰芍薬散：女性の多彩な症状に奏効した他，白濁した爪の治療に有効であったが，さらに症例を重ね有用性を検討する必要があると考えられた。
13)芍薬甘草湯：「コムラガイエリ」を合併する患者は比較的多く，短期間の頓服で奏効した。
14)柴胡加竜骨牡蛎湯:心窩否硬と胸脇苦満を指標に脱毛症に併用投与したが症例を重ね有用性を検討する必要があると考えられた。
15)消風散：成人型ADに著効した1例を経験したが症例を重ねた検討が必要と考えられた。
16)大建中湯:蠕動機能不全が誘因の慢性便秘症に有効で,酸化マグネウムなど下剤を中止得た症例を経験した。
17)大黄甘草湯：便秘症の対症療法として有効であった。
18)麻子仁丸：高齢者などの糞便の乾燥（兎糞様）が誘因の慢性便秘症に有効で，酸化マグネウムなど下剤を中止得た症例を経験した。特に，重症脱腸の外科手術後の慢性重症便秘症に大建中湯，麻子仁丸，大黄甘草湯併用の著効例を経験した。
19)紫雲膏：熱傷の保健適応があるが成人型ADに有効だった。
20)インフルエンザ治療:タミフル内服を拒否し葛根湯→小柴胡湯→補中益気湯内服で一週間以内に治癒した症例を経験した。近年，インフルエンザ治療に麻黄湯がタミフル等と同等の有効性があり副作用がほとんど無いとの報告があり検討すべきテーマと考えられた。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 高橋健造:いま“旬”の研究トピックスは？ a 細胞生物学(1)表皮角化細胞. 新皮膚科レジデント戦略ガイド，宮地良樹(編)，161-165，診断と治療社，東京，2009. (C)

BD09002: 高橋健造：悪性萎縮性丘疹症（デゴス病）. 皮膚科疾患診療実践ガイド第2版，宮地良樹，古川福実（編），371-372，文光堂，東京，2009. (C)

BD09003: 高橋健造：クモ状血管腫. 皮膚科疾患診療実践ガイド第2版，宮地良樹，古川福実（編），372-373， (C)

文光堂，東京，2009.

BD09004: 高橋健造：遺伝性脈管性疾患．皮膚科疾患診療実践ガイド第 2 版，宮地良樹，古川福実（編），373-377，文光堂，東京，2009. (C)

BD09005: 高橋健造：遺伝性出血性毛細血管拡張症．皮膚科疾患診療実践ガイド第 2 版，宮地良樹，古川福実（編），373-374，文光堂，東京，2009 (C)

BD09006: 高橋健造：BLOOM 症候群．皮膚科疾患診療実践ガイド第 2 版，宮地良樹，古川福実（編），374-375，文光堂，東京，2009 (C)

BD09007: 高橋健造：毛細血管拡張性失調症．皮膚科疾患診療実践ガイド第 2 版，宮地良樹，古川福実（編），375-376，文光堂，東京，2009 (C)

BD09008: 高橋健造：ウイスコット・アルドリッチ症候群．皮膚科疾患診療実践ガイド第 2 版，宮地良樹，古川福実（編），376，文光堂，東京，2009 (C)

BD09009: 高橋健造：角化症．皮膚科ナーシングプラクティス，橋本公二，衛藤光，宮地良樹，金児玉青(編)，43-44，文光堂，東京，2009. (C)

BD09010: 高橋健造：炎症性角化症．皮膚科ナーシングプラクティス，橋本公二，衛藤光，宮地良樹，金児玉青(編)，45-47，文光堂，東京，2009. (C)

BD09011: 細川篤：3 章　抗酸菌感染症，ハンセン病を疑ったら：うつる皮膚病最前線，宮地良樹（編），230-233 メディカルレビュー，東京，2009. (C)

原　　著

OI09001: Hara-Chikuma M, Takahashi K, Chikuma S, Verkman AS, Miyachi Y. The expression of differentiation markers in aquaporin-3 deficient epidermis. Arch Dermatol Res 2009;301: 245-252. (A)

OI09002: Tanioka M, Takahashi K, Miyachi Y. Narrowband ultraviolet B phototherapy for inflammatory vitiligo with raised borders associated with Sjögren's syndrome. Clin Exp Dermatol 2009;34: 418-420. (A)

OI09003: Kobashi-Katoh R, Tanioka M, Takahashi K, Miyachi Y. Skin metastasis of prostate adenocarcinoma to glans penis showing no correlation with serum prostate-specific antigen level. J Dermatol 2009;36: 106-108. (A)

OI09004: Miki Tanioka, Yosuke Yamamoto, Mayumi Katoh, Kenzo Takahashi, Yoshiki Miyachi. Vitiligo vulgaris and autoimmune diseases in Japan. A report from Vitiligo Clinic in Kyoto University Hospital Dermatoendocrinol 2009;1: 43-45. (A)

OI09005: Tanioka M, Miyagawa-Hayashino A, Manabe T, Toichi E, Miyachi Y, Takahashi K. Circumscribed palmo-plantar hypokeratosis: a disease with two subtypes. J Invest Dermatol 2009;129: 1045-1047. (A)

OI09006: Asato Y, Oshiro M, Myint CK, Yamamoto Y, Kato H, Marco JD, Mimori T, Gomez EA, Hashiguchi Y, Uezato H. Phylogenic analysis of the genus Leishmania by cytochrome b gene sequencing. Exp Parasitol 2009 ;121: 352-61. (A)

OI09007: Yamashiro E, Asato Y, Taira K, Awazawa R, Yamamoto Y, Hagiwara K, Tamaki H, Uezato H. Necrotizing fasciitis caused by Streptococcus pneumoniae. J Dermatol 2009 ;36: 298-305. (A)

OI09008: Bhutto AM, Soomro FR, Baloch JH, Matsumoto J, Uezato H, Hashiguchi Y, Katakura K. Cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (L.) major infection in Sindh province, Pakistan. Acta Trop 2009 ;111: 295-298. (A)

OI09009: Kuwahara K, Kato H, Gomez EA, Uezato H, Mimori T, Yamamoto Y, Calvopiña M, Cáceres AG, Iwata H, Hashiguchi Y. Genetic diversity of ribosomal RNA internal transcribed spacer sequences in Lutzomyia species from areas endemic for New World cutaneous leishmaniasis. Acta Trop 2009 ;112: 131-136. (A)

OD09010: 安田正人，石川治，高橋健造，宮地良樹:ヒト真皮線維芽細胞の体の部位による形質の違い 塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)の細胞外基質遺伝子発現への影響と部位特異性の維持. 皮膚の科学，8: 25-30，2009. (B)

OD09011: 新川博美，平良清人，安里豊，嘉陽進，上里博:【虫による皮膚病　2009】 臨床例　タカサゴキララマダニによるマダニ刺症. 皮膚病診療，31:937-940，2009. (B)

OD09012: 照屋美貴，山田英明，野中公子，上里博，田中俊宏: 【腫瘍随伴性皮膚疾患】 臨床例 S 状結腸癌を合併した落葉状天疱瘡. 皮膚病診療，31:807-810，2009. (B)

OD09013: 細川篤，宮里仁奈，安里豊，山口さやか，上里博，具志真希子，富永智，照屋操，池間出:琉球大学医学部附属病院におけるハンセン病の集計(昭和 57 年～平成 20 年). 沖縄医学会雑誌，47:22-24，2009. (B)

OD09014: 峯嘉子，山本雄一，粟澤遼子，上里博:【膠原病】 瘢痕性脱毛を呈した全身性エリテマトーデスの 1 例. 皮膚科の臨床，51:597-601，2009. (B)

OD09015: 仲村郁心，平良清人，安里豊，峯喜子，眞鳥繁隆，山本雄一，上里博，照屋美貴，青木武雄:皮膚結核部からの発症を疑った高カルシウム血症を伴う臀部有棘細胞癌の 1 例. 西日本皮膚科，71:33-37，2009. (B)

OD09016: 山本雄一:【こっそり学べるナースのスキルと OTC のアート!】 OTC 活用のスキル! 賢いサンスクリーン選択の極意. Visual Dermatology，8:848-849，2009. (B)

OD09017: 細川篤：結核の現状と皮膚所見（ハンセン病，抗酸菌感染症と寄生虫感染症）. 日本皮膚科学会雑誌，119:2579-2580，2009. (B)

OD09018: 山口さやか，山本雄一，細川篤，上里博，石川治：強皮症に合併した BT 型ハンセン病. 皮膚病診療，31:1411-1414，2009. (B)

症 例 報 告

CD09001: 篠原綾，谷岡未樹，高橋健造，宮地良樹，長井苑子:メトトレキサート内服により皮膚症状の改善を認めた苔癬様型サルコイドーシスの1例. 臨床皮膚科，63:557-560，2009. (B)

CD09002: 丸田直樹，谷岡未樹，松村由美，是枝哲，高橋健造，宮地良樹:ネオーラルの食後から食前投与への変更で血中濃度の上昇が得られた膿疱性乾癬の2例. 臨床皮膚科，63:540-543，2009. (B)

CD09003: 遠藤雄一郎，谷岡未樹，道上幹子，松村由美，是枝哲，高橋健造，宇谷厚志，宮地良樹:センチネルリンパ節生検が有用であったBowen病由来の進行扁平上皮癌の1例. 臨床皮膚科，63:293-295，2009. (B)

CD09004: 船曳正英, 谷岡未樹, 松村由美, 是枝哲, 高橋健造, 宮地良樹:難治性皮膚症状のみを呈した小児皮膚筋炎の1例. 臨床皮膚科, 63:130-132, 2009. (B)

総　　説

RD09001: 平良清人, 上里博:【皮膚疾患治療の新たな話題】 海生生物による皮膚疾患. MEDICO, 40:309-314, 2009. (C)

国際学会発表

PI09001: Hitona Miyasato, Atsushi Hosokawa, Hiroshi Uesato, Ayako Sano. First case of tinea corporis by Microsporum Gallinae in Japan. The 17th Congress of The International Society for fuman and Aminal Mycology 2009;416.

PI09002: Hideki Miyagi, Atsushi Hosokawa, Hiroshi Uesato. Protothecosis in Japan, Literture review of Japanese cases. The 17th Congress of The International Society for fuman and Aminal Mycology 2009;444.

PI09003: Tanioka M, Miyagawa-Hayashino A, Manabe T, Toichi E, Miyachi Y, Takahashi K. Circumscribed palmo-plantar hypokeratosis: a disease with two subtypes. J Invest Dermatol 2009;1045-7.

国内学会発表

PD09001: 細川篤, 上里博, 宮城嗣名:漢方製剤が有用と考えられた難治性口唇炎の 1 例. 西日本皮膚科, 71:371, 2009.

PD09002: 新嘉喜長, 屋宜宣武, 宮里肇, 仲里巌, 宜保弓恵, 安里豊, 細川篤, 上里博:リウマチ性多発筋痛症に生じた phaeohyphomycosis の 1 例. 西日本皮膚科, 71:370, 2009.

PD09003: 峯嘉子, 安里豊, 平良清人, 山本雄一, 上里博:QuantiFERON TB-2G を用いて検討したバザン硬結性紅斑の 3 例. 西日本皮膚科, 71:369, 2009.

PD09004: 仲村郁心, 平良清人, 峯嘉子, 山本雄一, 大久保優子, 粕谷百合子, 半仁田優子, 上里博:水疱性類天疱瘡に合併した Panton-Valentine 型ロイコシジン産生黄色ブドウ球菌感染症. 西日本皮膚科, 71:367-368, 2009.

PD09005: 細川篤, 山口さやか, 宮里仁奈, 上里博, 照屋操, 谷川和也, 鈴木幸一, 松岡正典, 石井則久, 矢島幹久:TT～BT 型が疑われたハンセン病の 1 例. 日本ハンセン病学会雑誌, 78:147, 2009.

PD09006: 松浦浩徳, 見手倉久治, 漆原嘉奈子, 安里豊, 上里博, 藤本亘:皮膚リーシュマニア症の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌, 119:802, 2009.

PD09007: 峯嘉子, 山本雄一, 上里博, 當間隆:口腔内と腰部に結節を生じた皮膚限局性アミロイドーシスの 1 例. 西日本皮膚科, 71:240, 2009.

PD09008: 安村涼, 山本雄一, 半仁田優子, 仲村郁心, 粕谷百合子, 粟澤遼子, 峯嘉子, 上里 博：下肢静脈瘤ストリッピング術後に強皮症と診断された下腿潰瘍の 1 例. 西日本皮膚科, 71:239, 2009.

PD09009: 粕谷百合子, 山本雄一, 新濱みどり, 半仁田優子, 仲村郁心, 安村涼, 平良清人, 上里博, 山城信, 原永修作, 屋宜宣武, 新嘉喜長:同時期に両側性気胸を認めた悪性血管内皮細胞腫の 1 例. 西日本皮膚科, 71:239, 2009.

PD090010: 山口さやか，安里豊，平良清人，山本雄一，上里博，具志真希子:原発巣不明の悪性黒色腫の１例. 西日本皮膚科，71:239，2009.

PD09011: 屋宜宣武，新嘉喜長，宮里肇，嘉数雅也，小西竜太，山本雄一，上里博:Cronkhite-Canada 症候群の１例. 西日本皮膚科，71:239，2009.

PD09012: 山口さやか，細川篤，宮里仁奈，安里豊，照屋操，上里博:強皮症に合併したBT型ハンセン病の１例 日本皮膚科学会雑誌，119:800，2009.

PD09013: 宮城秀樹，細川篤，上里博:ネコから感染した Trichophyton mentagrophytes による顔面白癬の１例. 日本皮膚科学会雑誌，119:798，2009.

PD09014: 具志真希子，上里博:悪性腫瘍を合併した Annular elastolytic giant cell granuloma の１例. 日本皮膚科学会雑誌，119:755，2009.

PD09015: 照屋美貴，山本雄一，内海大介，小原あずさ，上里博:エタネルセプトが有効であった関節症性乾癬の１例. 日本皮膚科学会雑誌，119:737，2009.

PD09016: 安村涼，山本雄一，照屋美貴，山口さやか，上里博:Thrombotic microangiopathy を呈したクリオグロブリン血症の１例. 日本皮膚科学会雑誌，119:728，2009.

PD09017: 山本雄一，真鳥繁隆，川野尚子，川崎恭子，上里博:CNS ループスの 1 例. 日本皮膚科学会雑誌，119:361，2009.

PD09018: 山口さやか，細川篤，上里博，照屋操，富永智:琉球大学医学部附属病院におけるハンセン病の集計. 沖縄医学会雑誌，47:96，2009.

PD09019: 安里豊，平良清人，山本雄一，上里博:当院における sentinel lymph node biopsy のまとめ. 西日本皮膚科，70:658，2009.

PD09020: 島袋篤哉，小野宏彰，伊藤理恵子，森田順，比嘉猛，百名伸之，東恩納邦子，西関修，新嘉喜長，屋宜宣武:皮下腫瘤で発症した Ewing 肉腫の１例. 日本小児科学会雑誌，113:1168，2009.

PD09021: 細川篤:漢方製剤併用が有用と考えられた爪扁平苔癬の１例. 日本東洋医学雑誌，60:300，2009.

PD09022: 石井則久，熊野公子，杉田泰之，野上玲子，細川篤，牧野正直:2008 年のハンセン病新規患者発生状況. 日本ハンセン病学会雑誌，78:143，2009.

PD09023: 細川篤:ハンセン病,抗酸菌感染症と寄生虫感染症 結核の現状と皮膚所見. 日本皮膚科学会雑誌，119:549，2009.

PD09024: 照屋なつき，西原実，松浦文昭，村山茂美，宮平工，照屋淳，花城直次，奥島憲彦，喜友名正也，平良清人，川崎恭子，安里豊，宮国孝男:大量出血を繰り返す stage Ⅳ 進行乳癌に対し、乳房切除術を施行し、外来化学療法を継続できている一例. 日本臨床外科学会雑誌，70:2925，2009.

PD09025: 山本雄一:アトピー性皮膚炎とその合併症. 日本小児科学会雑誌，113:610-611，2009.

PD09026: 篠原綾，谷岡未樹，高橋健造，宮地良樹:メトトレキサート内服により皮膚症状の改善を認めた苔癬型サルコイドーシスの１例. 日本皮膚科学会雑誌，119:955，2009.

PD09027: 島本紀子，谷岡未樹，松村由美，是枝哲，高橋健造，宮地良樹:血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に対する末梢血幹細胞移植後に多発したエクリン汗孔腫の１例. 日本皮膚科学会雑誌，119:771，2009.

PD09028: 高橋健造，金澤伸雄，出射敏宏，神戸直智，中村元信，宮地良樹，鈴鴨よしみ，福原俊一:京都大学附属病院における皮膚疾患患者の総括的QOL調査．日本皮膚科学会雑，119:698，2009.

PD09029: 高橋健造，谷岡未樹，宮地良樹，十一英子，宮川文，眞鍋俊明:Circumscribed palmo-plantar hypokeratosis，部位特異的な表皮角化からの逸脱か?．角化症研究会記録集，23:57-61,2009.

PD09030: 赤木愛，高橋健造，荒木絵里，谷岡未樹，宮地良樹，宇谷厚志:巣状末端角質増殖症の1家族例．角化症研究会記録集，23:54-56，2009.

PD09031: 谷岡未樹，高橋健造，宮地良樹，宮川文，真鍋俊明，十一英子:circumscribed palmoplantar keratosisのケラチン発現パターンについての解析．日本皮膚科学会雑誌，119:960，2009.

PD09032: 細川 篤：ハンセン病；日本熱帯医学会50周年記念座談会「熱帯医学会５０周年のあゆみ」，日本熱帯医学会雑誌，14，2009.

PD09033: 細川篤，山城麻貴，宮里仁奈，山口さやか，上里博，高宮城敦，中野純一郎:漢方製剤併用が有用であった爪乾癬の1例．第109回九州医師会総会・医学会：2009.

PD09034: 山口さやか，山本雄一，細川篤，上里博:スポロトリコーシスの１例．西日本皮膚科，71:541，2009.

その他の刊行物

MD09001: 細川篤，山城麻貴，宮里仁奈，山口さやか，上里博，高宮城敦，中野純一郎，伊集操：柴胡剤の臨床（西洋薬との併用の試み），実践漢方講座「今日はとことん柴胡剤」2009．（平成21年度沖縄県部会抄録）

MD09002: 山口さやか，細川 篤，照屋操，上里博: 強皮症に合併したBT型ハンセン病の１例．第238回沖縄皮膚科勉強会（抄録）．

MD09003: 山口さやか，細川篤，宮里仁奈，照屋操，上里博:強皮症を合併したBT型ハンセン病の１例，第25回沖縄感染症研究会（抄録）．

MD09004: 高橋健造：日経メディカルクイズ　蕁麻疹様血管炎．2009年3月号　95-96ページ.

MD09005: 高橋健造: 尋常性乾癬の治療薬としての生物学的製剤．i大阪乾癬患者ともの会（梯の会）会報 平成21年8月　第40号　pp6-15乾癬学習会　in 大津.

MD09006: 細川篤：人の真菌感染症；人と動物の共通感染症に関する研究会 水族館での真菌症対策，平成21年10月24日，海洋博覧会記念公園管理財団総合研究センター視聴覚室.

病態消化器外科学分野

A. 研究課題の概要

1. 塩酸オルプリノンによる肝血流動態の改善（白石祐之，豊田亮，西巻正）

肝阻血再灌流障害において硫酸オルプリノンが改善効果を有するかどうかを，臨床モデルと実験モデルにて検討している。

2. トロンボモジュリンによる肝阻血再灌流障害の抑制（白石祐之，豊田亮，西巻正）

血管内皮細胞に特異的に発現するトロンボモジュリン（TM）蛋白は，肝臓においては類洞内皮細胞に発現し，この喪失が肝阻血再灌流障害機序として重要である。我々は，可溶性TMの投与や，TMをコードするウイルスベクターによる肝臓への遺伝子導入により，阻血再灌流障害を抑制する研究を行っている。

3. 切除不能大型肝細胞癌に対するラジオ波凝固治療（白石祐之，西巻正）

ラジオ波凝固療法（RFA）は，肝悪性腫瘍に対する低侵襲で局所治療効果の高い治療として急速に普及しつつあるが，大型の肝細胞癌に対する有効性は証明されていない。我々は肝動脈塞栓療法（TAE）をRFAの前後に組み合わせることにより，切除不能大型肝細胞癌に対しても積極的にRFA治療を導入しその成績を検討中である。

4. 肝切除術における末梢循環改善薬の役割に関する研究（白石祐之，西巻正）

肝臓癌手術（原発性・転移性）においては，術後肝障害ひいては肝不全の発症を予防することが術中・術後管理において重要な課題である。末梢循環（血流）を保つことで術中・術後の肝障害を軽減することが知られている。現在末梢循環量を増加させ組織血液量を上昇させる薬剤として塩酸ドパミンやコアテックなどが使用されている。肝臓癌手術において末梢循環改善薬を使用することで術中・術後で血圧・尿量・肝機能・合併症の発生頻度などを比較検討し薬剤との関連を検討する。

5. 機能温存直腸癌手術に関する研究（佐村博範，野里栄治，西巻正）

下部直腸癌に対する手術は腫瘍が肛門に近い場合は腹会陰式直腸切断術の適応として肛門機能を廃絶する手術が行われてきた。しかし，昨今の直腸肛門機能および下部直腸癌の病態研究よりこれまでの癌の進展様式の実情が明らかになり，その結果，これまで腹会陰式直腸切断術の適応であった疾患が肛門機能を温存した手術でも十分治癒切除が可能である事が分かってきた。また，内肛門括約筋切除および結腸肛門吻合を中心とした手術技術の向上とあいまって根治性，安全性の確立がなされてきていた。下部直腸癌に対する肛門括約筋温存術は次第に広く普及しつつあり，専門施設ではもはや標準手術となりつつ有る。当初は内肛門括約筋を一部切除し，腫瘍切除する手技であったが，最近では内括約筋全切除，内肛門括約筋全切除＋外肛門括約筋部分切除まで行われている。肛門機能温存手術ではどのように肛門機能を残せるのか，切除後残った括約筋の働きはどのように回復するのか，残存直腸肛門はどこまで排便機能を回復・維持することが可能なのかなどについて，肛門内圧検査，肛門超音波検査および各種感覚検査を用いて検討する。尚，現在これらの検査ついては当院には肛門超音波検査しかなく，その他の検査は関連施設に依頼し検査を施行していたが，保険適応の関係で内圧検査等が出来なくなり，直腸肛門機能評価に難渋している。これまで30例余の症例に同手術を施行してきた結果，内括約筋前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。

6. 直腸癌局所再発の診断と集学的治療と機能温存手術（佐村博範，野里栄治，西巻正）

直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部(中心部)再発，側方再発，前方再発，後方再発に分類する事が出来る。中心部再発，前方再発，および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した場合は根治を目指した再切除術は困難であるが，後方再発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治癒切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方切除術に仙骨合併切除を行うことで再発・高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また，前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが，泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応で有った症例の合併切除を最小限にし，特に膀胱機能を温存する方法について検討している。更に，直腸癌局所再発例を詳細に検討し放射線化学療法を含めた集学的治療の可能性を検討している。

7. 大腸癌腹膜播種症例の治療（佐村博範，野里栄治，西巻正）

大腸癌は消化器癌の中では比較的biological behaviorが良い疾患とされているが，進行再発例，特に腹膜播種症例はこれまで有効な治療法がなかった。しかし最近同疾患に対する温熱化学療法の有効であったとする報告が散見される様になっており，予後改善効果が期待されている。しかしながら，合併症が起こりうる治療手技でもありこの効果の向上と合併症の減少に向けた方法の検討が必要である。この様な大腸癌腹膜播種症例に対し腹膜潅流法を用いた温熱化学療法によるQOLを含めた予後の改善効果の向上および合併症削減に向けての管

理法および適応症例の選別に関し検討する。これまで6例に同治療を施行しており，長期生存例が出てきている。

8. 腹腔鏡補助下大腸切除術（佐村博範，野里栄治，西巻正）

内視鏡下手術は胆嚢摘出術に始まり大腸・胃の手術まで適応範囲が拡大してきている。術創が小さい事の利点は美容的な意義から術後回復期間の短縮と晩期合併症の改善まで見込める可能性があると思われるが，その安全性および長期予後，医療経済面でのメリットが実際に有るかどうかまだ十分に検討されていない。腹膜飜転部までは漿膜下浸潤までのN1までの症例を対象に，腹膜飜転部以下では固有筋層まで，ＮＯの症例を対象に腹腔鏡の安全性，長期予後，医療経済における有用性を検討した。結果，開腹手術より時間を要するが，出血量が少ない手術であり，短期成績ではあるが腫瘍学的にも問題がない治療法と考えられた。現在進行度はそのままに，下部直腸癌まで適応を拡げている。

9. 大腸癌における核酸代謝関連酵素に関する検討（佐村博範，野里栄治，西巻正）

大腸癌における化学療法には5-FUが最も広く使用されているが，5-FUの標的酵素であるThymidylate synthase（TS）や分解酵素であるDehydropyrimidine dehydrogenase（DPD）の腫瘍組織内酵素活性を測定する事は腫瘍の5-FUに対する感受性を予測するのに有用であるとされており，これまで大腸癌におけるこれらの発現を測定し検討してきたが，十分な予後予測因子と言うにはいたらなかった。今後TSおよびDPD活性に加え，5-FU代謝経路に関与するThymidine phoshorylase（TP），Ortate phosphoribosyl transferase（OPRT）mRNAの発現を解析し，臨床病理学的因子，抗癌剤感受性，予後との相関に関し検討する。

10. StageⅡB/Ⅲ大腸癌に対する術後補助化学療法としてのUFT/LV経口療法の治療スケジュールに関する第Ⅲ相比較臨床試験（佐村博範，野里栄治，西巻正）

大腸癌の治癒切除後の成績は向上しているが，リンパ節転移の有る場合再発の危険性が高まる事が分かっており，TMN分類Stage III症例に対する5FU+LV（葉酸製剤）の静注療法の予後改善効果が確認されている。今回，他施設共同研究として大腸癌に対する術後補助化学療法としての，ホリナート･テガフール･ウラシル（UFT/LV）経口療法の至適な治療スケジュールを検証する目的で，治癒切除を受けたStageⅡB(T4, N0, M0)およびStageⅢ(any T, N1-2, M0)（TNM分類）の結腸癌（C, A, T, D, S）および直腸癌（Rsのみ）症例を対象に，UFT/LVを28日間連日投与し，その後7日間休薬するスケジュール(連日投与法）を1コースとして5コース（6か月間）投与する群（A群：標準治療群）と，UFT/LVを5日間連日投与し，その後2日間休薬するスケジュール(5投2休法，土日休薬)で，1コース5週として15コース(18か月間)投与する群(Ｂ群：試験治療群)の2群にランダムに割り付け，比較試験を実施し，大腸癌術後補助化学療法の投与期間，および投与方法による効果の相違，有害事象に関し評価する。

11. 治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対するmFOLFOX6サイクル×4⇔FOLFIRI×4サイクル交替療法(alternative)の1st-lineにおける有効性と安全性の検討（佐村博範，野里栄治，西巻正）

大腸癌に対する化学療法は約2年前に5-FUの持続静注療法とオキザリプラチン（以下l-OHP）の使用が承認され，CPT-11とl-OHPを用いた，FOLFIRIまたはFOLFOX療法が標準治療となっている。切除不能大腸癌においては化学療法がその予後を大きく左右する事となるが，薬剤感受性試験等で効果を予想して投与する事は現実的には困難である。また，有効なレジメンでも，薬剤の蓄積で発生する有害事象から治療継続が困難となり，レジメンの変更を余儀なくされる例も少なからず有る。

今回の「治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する，4サイクルごとのmFOLFOX6とFOLFIRI交替療法」において使用する化学療法のレジメンは，前述のごとく現在単独では第一選択として標準的に施行されている方法である。これを 4 サイクルごとに切り替えることで，CPT-11あるいはl-OHPの休薬期間が設けられた事になり，それぞれのレジメンが持つ特異的な有害事象の発生を抑制できる可能性がある。また早期に効果判定をしつつレジメン変更を行うことで抗腫瘍効果の低いレジメンを早く排除出来る可能性があると考えられる。また，殺細胞性が有る薬剤（5-FU, CPT-11, l-OHP）を全て使用することで生存期間の延長が見込める事が知られており，この点からも非常に合目的で効果が期待できるプログラムになっている。同じように3剤を早期に使用する方法で考案されたレジメンにFOLFOXIRI(3剤同時投与)が有るが，毒性の増加が強く懸念され本邦での使用は非常に慎重にならざるを得ない状況である。今回の交替療法は2ns-line で使用された報告が有るが，今回多施設共同研究で同療法の 1st-line での有効性と安全性を検討する。

12. FOLFOX治療後の進行・再発 結腸・直腸癌に対する2nd-line Irinotecan + S-1併用療法 第II相臨床試験（佐村博範，野里栄治，西巻正）

現在本邦において，進行・再発 結腸・直腸癌に対する標準治療は，FOLFOXやFOLFIRI療法とされている。また，国内においても5-FUを経口剤であるTS-1に置き換えた治療法が積極的に検討されてきている。

進行・再発 結腸・直腸癌に対して，国立がんセンター中央病院の後藤らはイリノテカンを3週1回(day1)/TS-1を2週間(day1-14)投与の第II相試験を行った。TS-1規定用量とイリノテカン150mg/m2で全体の奏効率62.5%，PFS中央値8.0ヶ月であった。特に重篤な副作用は見られなかったとの本併用療法の有用性を報告している。この他にもい

くつかの投与スケジュールにより，イリノテカン+TS-1併用療法の1st-lineにおける有効性が検討されており，奏効率33-62%，PFS中央値226-320日との報告がなされている。しかしながら，2nd-lineにおける本併用療法の有効性・安全性はこれまで検討されていない。特に，FOLFOX治療抵抗例に対する2nd-lineを対象とした本併用療法の有効性・安全性は，大腸癌化学療法において5-FU系経口剤を使用する上で重要なエビデンスとなると考えられる。以上のような背景から，今回我々は，FOLFOX治療後の進行・再発 結腸・直腸癌に対する2nd-lineとしてのイリノテカン+TS-1併用療法の有効性と安全性を検討することを目的として，多施設共同第II相試験を計画した。

13. StageIII結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのUFT/Leucovorin療法とTS-1療法の第III相比較臨床試験および遺伝子発現に基づく効果予測因子の探索的研究（佐村博範，野里栄治，西巻正）

大腸癌に対しては手術治療がもっとも有効な治療法であるが，治癒切除後の再発はStageIIIaでは24.1%，StageIIIbでは40.8%にみとめられ，大腸癌患者の予後を改善するには，根治手術後ではあっても有効な術後補助療法が必要である。

大腸癌治療ガイドラインでは，大腸癌に対する術後補助化学療法の適応は,「治癒切除が行われたStageIII結腸癌で，主要臓器機能が保たれている症例」と規定されている。またその治療法は，5-FU/LV療法が標準的治療として確立しており，海外の臨床試験における5-FU/LV療法の投与期間は6ヵ月，投与法はRPMIの週1回投与法が多いと記載されている。

一方，フッ化ピリミジン系経口抗癌剤による術後補助化学療法(UFT/LV療法，Capecitabine療法)は，静注5-FU+LV療法による補助療法との同等性が欧米において検証されている。また，経口抗がん剤はその簡便性，良好なQOLを維持しやすいという利点から，国内においてはUFT/LV療法が好まれている。

今回，根治度Aの切除術を受けた結腸癌および直腸S状部癌症例を対象とし，標準的治療法のひとつであるUFT/Leucovorin療法に対し，TS-1療法が非劣性であることをランダム化比較試験により検証する他施設共同研究に参加する。

主要評価項目 ： 無病生存期間

副次的評価項目 ： 全生存期間，有害事象の発現頻度と程度，医療経済，効果予測因子の検討

測定研究として，UFT/LV療法およびTS-1療法の効果予測因子を探索的に検討する。

mRNA発現量の検討

Danenberg Tumor Profile(DTP)法により，TS，DPD，TP，OPRT，FPGS，GGH，DHFR， MTHFR，MTHFD，FOLRAおよびGART mRNA発現量を評価する。

14. 直腸癌手術に対する術後感染予防薬の投与期間に関する比較試験（佐村博範，野里栄治，西巻正）

米国のガイドラインでは手術終了後速やかに（24時間以内の）抗菌薬投与中止を推奨している。一方，わが国でも近年抗菌薬投与期間の短縮が進められ，下部消化管手術における抗菌薬の投与期間は手術日を含めて4日間が最も一般的である。直腸癌手術における手術部位感染予防のために，経静脈投与される抗菌薬の適正な投与期間を明らかにし，本邦におけるガイドライン化の基礎となるよう，本試験では欧米の投与方法である術後 24 時間投与と本邦の投与法である術後3日目までの投与にてSurgical site infection（SSI）発生率をエンドポイントとして比較する他施設共同研究に参加する。

15. 治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対する4サイクルごとのmFOLFOX6+ベバシズマブとFOLFIRI+ベバシズマブ交替療法（alternative）の1st-line における有効性と安全性の検討（第Ⅱ相臨床試験）（佐村博範，野里栄治，西巻正）

11.の『治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対するmFOLFOX6サイクル×4⇔FOLFIRI×4サイクル交替療法(alternative)の1st-lineにおける有効性と安全性の検討』に加え新規に高腫瘍剤として承認されたベバシズマブを併用する臨床試験である。11にベバシズマブを加える事で無増悪生存期間と奏効率の上乗せ効果を確認するものである。同時に安全性，全生存率に対する効果も検討する。11と同様に他施設共同研究で実施する。

FOLFOX6 レジメン（オキサリプラチン＋infusional 5-FU/LV 療法）とFOLFIRI レジメン（イリノテカン＋infusional 5-FU/LV 療法）を比較され，その結果両治療効果に差がないことがわかったが，FOLFOXの有害事象である末梢神経症状がオキサリプラチンの減量や治療の中止を余儀なくさせることがわかった。また，11 試験を用いたメタ解析では，オキサリプラチン，イリノテカンおよび5-FU/LV の3 剤全てを投与した群の患者の割合が高いほどMSTが延長することが明らかとなった。以上より化学治療で最大の効果を得るには有害事象を抑制することが肝要であるといえる。特に1st-line 治療として汎用されているFOLFOX については，蓄積性の末梢神経症状のコントロールが課題となる。

そこでGERCORは，それぞれ薬剤のdose intensityを充分維持しかつ三剤を使う方法としてFOLFOX6レジメン（4サイクル）とFOLFIRIレジメン（4サイクル）を交替で行う療法“FIREFOX Strategy（Alternating Therapy）を考案し，5-FU抵抗性の転移性結腸・直腸癌症例の2nd-lineでその安全性と有効性を検証した。FIREFOX study ではFOLFOX とFOLFIRI の交替療法を行うことによりGrade3以上の神経毒性が軽減し，2ndline でありながら投与コース数の中央値は12 コースであった。OS も18.7 ヶ月を得ていることから，毒性やPD 後にレジメンを交替する従来の治療法に比べて良い結果が得られる可能性がある。1stline での有用性については，11.の『治癒切除不能な進行・再発 結腸・直腸癌に対するmFOLFOX6サイクル×4⇔FOLFIRI×4サイクル交替療法(alternative)の

1st-lineにおける有効性と安全性の検討』の臨床試験を進めている。
一方ベバシズマブ（商品名：アバスチン）は，血管新生に必須の蛋白Vascular Endothelial Growth Factor；血管内皮細胞増殖因子に特異的なヒト化IgG1モノクローナル抗体である。本邦において，ベバシズマブは本年6月に発売となった。同薬剤はFOLFIRI，FOLFOXと併用することで有意に奏効率，PFS，OSを改善することが確認された。最新のNCCNガイドライン(v.1.2008 19)において，切除不能進行・再発大腸癌に対する標準化学療法は，FOLFOX＋ベバシズマブ療法，XELOX＋ベバシズマブ療法，及びFOLFIRI＋ベバシズマブ療法とされている。アバスチンの認可に伴い，FIREFOX＋ベバシズマブでPFS の更なる延長が得られるものと想定し，本研究を11と同じく他施設共同研究で施行する。

16. H2 および H3 の肝限局性転移を有する結腸･直腸癌における術前化学療法(mFOLFOX6+Bevacizumab)の有効性および安全性の検討- 多施設共同 第Ⅱ相臨床試験 - 附随研究：術前化学療法(mFOLFOX6+Bevacizumab)による組織学的肝障害の程度の検討（佐村博範，野里栄治，西巻正）

【目的】H2 および H3 の肝限局性転移を有する結腸･直腸癌における術前化学療法（mFOLFOX6+ Bevacizumab）の有用性および安全性を検討する。
Primary endpoint：肝切除率，Secondary endpoint：H2 症例における肝切除率，H3 症例における肝切除率，3 年無再発生存割合，3 年生存割合，奏効割合（病理判定を含む），安全性（有害事象，術前化学療法完遂率，肝障害発現率，術後合併症発現率，術後入院期間），R0 切除率，肝転移巣縮小割合
【背景】遠隔転移を有する IV 期に対しては，肝転移や肺転移などが切除可能と判断される場合は外科的切除が行われる場合も多いが，手術が不可能な場合には全身化学療法が施行される。大腸癌研究会の大腸癌全国登録（1995～1998 年度症例）の結果によると，転移を有する大腸癌症例のうち，その半数以上が肝転移症例であり，次いで腹膜，肺である。その理由は，大腸癌の血行性転移の頻度が高いことに起因し，腹部内臓器の血行性転移は先ず門脈から肝臓へ転移するものが多く，次いで肺に転移し，肺から全身に癌細胞が散布されると考えられる。そのため，肝から肺などへ二次性転移を起こす前に根治的肝切除を行えば治癒も可能と考えられる。現時点では，大腸癌肝転移症例に対するコンセンサスの得られた肝切除術の適応基準はないが，肝切除後の残肝機能が保たれる場合には治癒的肝切除を行うことが推奨されている。また，肝転移巣の数，大きさおよび部位を正確に評価し，外科的切除が可能であった場合の予後は比較的良好であり，治癒的肝切除を行った場合の 5 年生存割合は 15～59%と報告されている。一方，肝切除を施行していない症例における生存時間中央値は，進行度により異なるが 6～16 か月程度との報告があり，外科治療の対象となる症例であっても肝切除をしなければ長期生存は殆ど望めない。
現在，治癒切除不能な進行・再発大腸癌に対する標準治療は，FOLFOX あるいは FOLFIRI ±Bevacizumab とされている。NCCN ガイドラインにおいて，切除不能同時性肝転移あるいは肺転移症例では，FOLFOX あるいは FOLFIRI あるいは XELOX±Bevacizumab を行い，切除可能となれば，一期的あるいは二期的に結腸と転移巣の切除を行うことが推奨されている
大腸癌肝転移切除不能例に対する術前化学療法の意義は，転移病巣の縮小により手術が可能になることである。術前化学療法と肝切除率を検討した報告から FOLFIRI 療法より FOLFOX（Oxaliplatin）療法が有効な治療薬と考えられる。
今回そのほとんどが切除不能例となる H2 および H3 の肝限局性転移を有する結腸･直腸癌における術前化学療法（mFOLFOX6+ Bevacizumab）の有用性および安全性を検討する本研究を計画した。また，化学療法を行っていない症例と比較して Oxaliplatin を投与した症例では，肝類洞障害が多く発現し，Irinotecan を投与した症例では，脂肪性肝炎が有意に多く発現したと報告している。さらに，脂肪性肝炎を発現した症例では，発現していない症例と比較し，術後 90 日以内の死亡率が高く，類洞の障害を発現した症例での死亡例はなかった。更に 5-FU+Oxaliplatin 療法に Bevacizumab を併用した場合の正常肝組織に対する化学療法の影響を評価した結果，類洞拡張の発現率は Bevacizumab 併用群で有意に減少することが示された。これらを踏まえて本研究では付随研究として術前化学療法（mFOLFOX6+bevacizumab）による組織学的肝障害の程度の検討も行う。この研究も 11 同様他施設共同研究で施行する。

17. StageⅢ結腸癌（直腸Ｓ状結腸部（Ｒs）を含む）に対するカペシタビン術後補助化学療法の安全性確認試験（佐村博範，野里栄治，西巻正）

【目的】本邦における術後補助化学療法としてのカペシタビンの安全性を検討する。
プライマリーエンドポイント：完遂割合
セカンダリーエンドポイント：安全性プロファイル（有害事象発現割合及びその重症度）手足症候群，肝機能障害の累積発現割合
（副次的解析）:3 および 5 年無病生存割合，全生存割合
【背景】大腸癌全国登録（1995～1998 年度症例）によると，結腸癌の治癒切除率は 78.1%，根治術症例の病期別での 5 年生存では，Stage0：94.8%，StageI：90.6%，StageII：83.6%，StageIIIa：76.1%，StageIIIb：62.1%で，リンパ節転移陽性である StageIII の予後は劣る。大腸癌治療ガイドライン 2005 年版では，術後再発抑制，生存の向上を目的に，StageIII 結腸癌及び StageII の再発高リスク結腸癌を対象に術後補助化学療法を推奨している。

StageIIIの治癒切除後の結腸癌患者において5FUをベースとした術後補助化学療法は，再発リスクを抑制し，生存期間の延長に寄与することが報告されている。大規模臨床試験結果により 5FU/LV 療法が標準的治療法として位置付けられてきた。日本では「大腸癌　治療ガイドライン2005年版」にて，Stage IIIの結腸癌術後補助化学療法において 5FU/LV 療法が標準的治療方法として確立されていると記載されている。このような中，近年，経口剤であるカペシタビンや UFT/LV と標準療法である5FU/LV 療法との非劣性試験が実施され，その有用性が証明された。
日本においては，海外のエビデンスに基づいた用法・用量を国内でも使用可能にするために，同用法・用量を用いた進行・転移性結腸・直腸癌の後期第 III 相臨床試験（J015951）を実施したところ，海外の進行・結腸直腸癌第 III 相試験（S014695，S014796）の成績と同等の効果が得られ，安全性についても特に問題はないと判断されたため，本剤は2007年12月に本用法用量で結腸癌術後補助化学療法の承認を得た。(進行・再発結腸癌では承認されていない)
結果，海外の StageIII 治癒切除結腸癌を対象とした術後補助化学療法の試験（X-ACT 試験：非劣性試験）の結果をもとに，日本でもカペシタビンによる術後補助化学療法は承認されているが，国内では術後補助化学療法における臨床試験を実施しておらず，本剤による術後補助化学療法の安全性を示唆する情報は乏しい。よって，日本人の StageIII 治癒切除結腸癌を対象とした術後補助化学療法における本剤 2,500mg/㎡/日 2 週間投与・1 週間休薬使用時の安全性の検討・確認する為に本試験を他施設共同研究として計画した。

18. 食道癌生検標本の遺伝子プロファイル解析による化学放射線療法感受性予測に関する探求的研究（下地英明、狩俣弘幸、長濱正吉、西巻正）

近年、食道癌に対し、化学放射線療法が従来の手術成績に匹敵する生存成績が得られることが報告されてきた。しかしながら、化学放射線療法が有効な症例は未だ不明であり、治療法の選択に明確な選択基準が存在しない。病期II・III（T4 を除く）の食道扁平上皮癌患者を対象に化学放射線療法と高感度・高再現性DNA チップによる食道癌治療前生検標本の発現遺伝子プロファイルを解析し、化学放射線療法治療効果を予測する可能性の高い遺伝子群を同定し、食道癌における化学放射線療法感受性予測アルゴリズムの作成を目標に、兵庫医科大学、京都大学、がんセンター等を中心に、共同研究を行った。

19. 臨床病期II-III(T2-3、N0-3、M0)胸部食道癌に対する食道切除術と根治的化学放射線療法(RT+CDDP/5FU)の多施設共同前向き比較試験（下地英明、狩俣弘幸、長濱正吉、西巻正）

切除可能な中等度進行食道癌すなわち臨床病期II-III （T2-3、N0-3、M0）（食道癌取扱規約第１０版）食道癌の標準治療は、食道癌治療ガイドラインによれば食道切除術と化学放射線治療が推奨されている。この極めて内容の異なる両治療法が標準治療とされているために、食道癌医療の現場において混乱を招いている。切除可能な中等度進行食道癌(臨床病期 II-III：T2-3、N0-3、M0）に対する食道切除術と根治的化学放射線療法の治療成績を明らかにすべく、多施設共同前向き臨床試験 prospective trial を施行中である。

20. 進行食道癌に対する集学的治療の有用性の検討（下地英明、狩俣弘幸、長濱正吉、西巻正）

進行食道癌は未だ予後不良なため、多くの施設で予後を改善すべく様々な試みがなされている。これまで我々は、進行食道癌に対し化学療法・化学放射線療法・手術を組み合わせた集学的治療を行い、その有用性を報告してきた。現在、進行食道癌に対する術前化学療法、術前化学放射線療法の治療効果予測因子を検討中である。

21. 切除可能な消化管間質腫瘍（GIST）肝転移患者の治療方法に関する第Ⅱ相試験
＜手術療法＞― GIST研究会臨床試験（A）
＜イマチニブ療法＞― GIST研究会臨床試験（B）
（下地英明、狩俣弘幸、長濱正吉、西巻正）

ＧＩＳＴ診療ガイドラインでは、切除可能な消化管間質腫瘍（GIST）肝転移患者の治療方法として外科的切除とイマチニブ療法が治療選択肢として挙げられている。しかし、現時点では、このような治療を計画する上で最も重要な要素となる肝転移 GIST に対する外科切除の治療成績は明らかではない。切除可能な消化管間質腫瘍（GIST）肝転移に対する外科的切除とイマチニブ療法の治療成績を明らかにすべく、多施設共同第Ⅱ相試験前を施行中である。

22. 食道癌術前化学療法の治療効果予測（下地英明、西巻正、長濱正吉、狩俣弘幸）

進行食道癌は、未だに治療困難で予後不良の癌の一つである。これまで、我々は進行食道癌の予後改善を目的に、集学的治療を行い、その有用性を報告してきた。一方、最近、JCOG9907の結果より StageII/III 食道癌に対する術前化学療法の有用性が明らかにされ、術前化学療法が食道癌の標準治療とされているが、化学療法には副作用も少なからず見受けられ、さらには化学療法が無効な症例が存在するのも事実であり、治療早期の治療効果予測が不可欠である。
我々は、食道癌術前化学療法の治療効果予測に、血中ＣＥＡおよびＳＣＣ抗原のメッセンジャーＲＮＡ量と末梢血中循環癌細胞数の推移が有効であるか検討すべく準備を行い、平成２２年度文部科学省研究費補助金の申請を行った。

23. Oncologic emergency 手術症例の検討（長濱正吉，下地英明，佐村博範，白石祐之，西巻正）

Oncologic emergencies はがんの進行で発症後数日以内、または数時間以内に非可逆的な機能障害をおこし全身状態が悪化し、時には致命的になる病態である。治療法の選択は基礎疾患の進行度や、その患者の予後、全身状態も考慮し適切な判断が要求される。私たちは当科での Oncologic emergency 手術症例の治療成績を検討した

24. 当院における HIV 感染者・AIDS 患者の診療状況 ー消化器外科の立場から（長濱正吉，下地英明，佐村博範，白石祐之，西巻正）

2008年の沖縄県におけるHIV(Human Immunodeficiency Virus）感染者・AIDS（Acquired Immune Deficiency Syndrome）の人口 10 万人当たりの報告数は東京都、大阪府に次いで第 3 位と国内有数の拡大感染地域である。当院はAIDS診療拠点病院に認定されており多数のHIV感染者・AIDS 患者の診療を行っている。私たちは消化器外科の立場から、当院における HIV 感染者・AIDS 患者の診療体制についての現状をレヴューし今後の展望を検討した。

25. 乳癌における新規バイオマーカーに関する検討（宮国孝男，國仲弘一，西巻正）

近年乳癌はマイクロアレイ解析による intrinsic subtype の確立により，治療法決定の見直しがなされ，治療の適正化及び治療成績向上への期待が高まっている。一方，様々な新規バイオマーカー候補のタンパクが新たに見出されるが，それらと intrinsic subtype との関連は不明なものが多い。我々は臨床検体を用い，複数の既知及び新規バイオマーカー候補タンパクの発現状況を調べ，intrinsic subtype との関係，ホルモン療法や抗癌剤，分子標的薬剤への反応性との関係，再発・予後との関係等につき検討する。また，得られた結果を踏まえ，治療への応用について考察する。尚，新規バイオマーカー候補タンパクとして，我々は近年ゲノムオーガナイザーとして悪性腫瘍における様々な遺伝子発現を調節していると言われている SATB1（special AT rich sequence binding protein 1）に特に着目している。このタンパクは 2002 年に，染色体の立体構造を変化させる事により下流の遺伝子発現を調節されるものとして初めて報告された。その後，乳癌細胞で過剰発現が見られた場合予後不良と相関関係があり，また発現を抑制した場合には転移・進行が抑制されるとの報告があり，新たなバイオマーカーや治療標的として期待されている。しかしながら，他に乳癌領域において SATB1 に関する臨床研究の報告が無く，早急な検討が必要と考えられる。

26. 進行再発乳癌に対する Capecitabine-Cyclophosphamide 併用療法の検討（宮国孝男，野村寛徳，西巻正）

進行再発乳癌の治療においては，良好な QOL を維持しつつ生存期間の延長を図る事が重要である。経口抗癌剤である capecitabine（以下 X），cyclophosphamide （以下 C）の併用療法（以下 XC 療法）は脱毛や悪心・嘔吐等の副作用が少なく，外来診療時間も短いため患者のメリットが大きく，近年治療機会が増加してきている。今回我々は当科での XC 療法施行群において，その安全性と有効性を検討した。

2004 年 1 月から 2009 年 12 月の間に XC 療法を施行した患者のうち，2 コース以上投与可能であった 19 例に関し検討した。X：1800～2400mg/body/day，C：100mg/body/day を 2 週間投与 1 週間休薬のサイクルで反復投与した。前例に手足症候群対策としてビタミン B6 製剤を投与した。HER2 陽性例にはハーセプチンを，骨転移例にはビスホスフォネート剤を投与した。転移臓器はリンパ節 10，肺 9，肝 3，骨 7，胸壁 3，脳 1 例であった。結果は CR 1，PR10，NC 6，PD2 例で奏功率 57.9%，6 か月以上の NC を加えた clinical benefit rate は 68.4% であった。有害事象は手足症候群が 5 例に認められたが投与継続可能であった。Grade3 の白血球減少が 1 例に認められた。以上より，進行再発乳癌に対する XC 療法は副作用が軽微で奏功率も高く，安全で有用であると思われた。

27. パクリタキセルによる急性呼吸器障害 4 例の検討（宮国孝男，野村寛徳，西巻正）

パクリタキセル（以下 PTX）の有害事象のうち，呼吸器関連では間質性肺炎 0.5%，肺線維症 0.1%，急性呼吸窮迫症候群 0.1% と報告されている。今回我々の施設で PTX 治療群において 4 例の急性呼吸器障害を経験したので検討した。PTX は 70～80mg/㎡で，weekly 投与し，1 コースは 3 週間とした。投与開始から呼吸器障害発症までの期間は 2～3 コースであった。他の抗癌剤による前治療を有したのは 1 例で，その他は初回化学療法であった。1 例で胸部放射線照射歴があった。1 例で急性呼吸窮迫症候群を発症し，他の 3 例は亜急性びまん性間質性肺炎の像を呈した。前例にステロイドパルス療法を施行し，3 例は軽快し人工呼吸は不要であった。1 例で人工呼吸管理を要し，一時軽快したものの死亡した。

28. 小児鼠径ヘルニアに対する新しいアプローチ法を用いた腹腔鏡下経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖手術（LPEC）の有効性の研究（佐辺直也，堤真吾，西巻正）

小児外科分野において，最も多い疾患が鼠径ヘルニアであり，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には至っていないが，従来の術式（従来法）と比べ，片側性の場合対側の内鼠径輪も同時に確認することが可能であり，術後に対側が発症するのを予防することが可能などの有効性が考えられる。また従来法では鼠径管を開放し，鼠径管内の構造を剥離し，精管や精巣動静脈をヘルニア嚢から剥離が必要であり，鼠径管の構造を破壊するが，LPEC 法では，特殊な専用の針を用いることで鼠径管の構造を壊すことなくヘルニア嚢の結紮が可能と考えられる。このことから鼠径管

の構造を壊すことで生じる患側精巣の萎縮や挙上などの合併症に関しても予防できるのではないかと期待される。当科では2007年12月からLPEC法を導入しているので，従来法での臨床結果と比較しその有効性を検討する。

29. 小児消化管間質腫瘍（GIST）の遺伝子検索と，遺伝子変異による化学療法の有効性の研究（佐辺直也，堤真吾，西巻正）

消化管間質腫瘍（GIST）は，成人発症例に関しては遺伝子レベルまで研究されてきており，遺伝子変異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，それぞれ遺伝子変異まで検索し，必要なら化学療法の有効性に関しても検討する。

30. 乳児・学童における超音波ガイド下中心静脈カテーテル挿入術の有用性の検討（佐辺直也，堤真吾，西巻正）

中心静脈カテーテル挿入法は，その安全性の向上のため，成人・小児を問わず，様々な工夫が各施設でなされている。近年超音波ガイド下にカテーテル挿入の試みがなされ，本邦においても，成人の中心静脈カテーテル挿入術に超音波ガイド下に行う方法が施行され，その安全性に関して良好な報告がなされるようになっている。現在当科において小児における中心静脈カテーテル挿入を超音波ガイド下に行っているので従来の穿刺法と比較し有用性を検討する。

31. 重症先天性横隔膜ヘルニアに対する ECMO 治療戦略の検討（佐辺直也，堤真吾，西巻正）

先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの，その治療は術前の呼吸・循環管理に終止する。即ち，より安全で効果的な全身管理ののち根治手術に導入し，さらに術後の合併症をおこさずに管理を続けることが肝要である。重症の先天性横隔膜ヘルニアに対する ECMO の適応，効果は一定のコンセンサスを得ているが，最重症症例に対してはたとえ ECMO を導入してもその予後は悪い。当科では小児科と共同で ECMO 導入した重症例に対し，positioning や open lung technique を用いた治療戦略を展開し，良好な成績をおさめている。当科での治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Kinjo T, Kowalczyk P, Kowalczyk M, Walaszek Z, Nishimaki T, Slaga TJ, Hanausek M. Desipramine inhibits the growth of a mouse skin squamous cell carcinoma cell line and affects glucocorticoid receptor-mediated transcription. Mol Carcinog. 2009; 48: 1123-1130. (B)

総　　説

RD09001: 西巻正，下地英明，長濱正吉，狩俣弘幸，松原洋孝，大城清哲：食道癌根治療法の現況とエビデンス．癌の臨床，55：1-5，2009. (C)

RD09002: 西巻正，下地英明，長濱正吉，狩俣弘幸，松原洋孝，大城清哲：食道癌根治療法の現状と展望．外科治療，100：181-186，2009. (C)

RD09003: 下地英明，西巻正，長濱正吉，狩俣弘幸：髄様増殖性低分化胃癌(低分化腺癌充実型)．別冊日本臨床　新領域別症候群シリーズ No.11 消化管症候群(第２版)上　ーその他の消化管疾患を含めてー・胃，489-492，2009. (C)

RD09004: 長濱正吉，狩俣弘幸，下地英明，西巻正：特集：消化器外科領域における oncologic emergency　Ⅲ．小腸腫瘍　小腸腫瘍による出血・閉塞．外科，71：704-707，2009. (C)

RD09005: 下地英明，西巻正，狩俣弘幸，長濱正吉：縫合針、持針器の種類と使い分け．臨床外科，64(11)：18-21，2009. (C)

RD09006: 西巻正：必読　一冊に凝縮した研修医のための手術書 Ⅱ.各論　B.虫垂炎　2.開腹による虫垂切除術．外科，71：1369-1372，2009. (C)

国際学会発表

PI09001: Kinjo T, Kowalczyk P, Kowalczyk M, Walaszek Z, Nishimaki T, J.Slaga T, Hanausek M. Cytotoxic effect of desipramine on a mouse skin squamouse carcinoma cell line. 100th American Association for Cancer Reseach Annual Meeting 2009.2009.Apr.18-22, Denver, Colorado.

国内学会発表

PD09001: 久志一朗, 金城達也, 豊田亮, 白石祐之, 西巻正: 右肝動脈・門脈浸潤を伴なった肝門部胆管癌に対する拡大肝左葉切除術の工夫. 沖縄医学会雑誌, 47: 113, 2009.

PD09002: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 山川房江, 翁長小百合, 平良智恵美, 宮城聖子:食道癌術後早期経腸栄養の経験. 静脈経腸栄養, 24: 245, 2009.

PD09003: 豊田亮, 白石祐之, 久志一朗, 金城達也, 西巻正: 術前に肝嚢胞腺癌と鑑別困難であった進行肝内胆管癌の1切除例. 第57回沖縄県外科会, 2009.Feb.15, 沖縄, プログラム・抄録集 22, 2009.

PD09004: 佐辺直也, 西巻 正, 白石祐之, 下地英明, 佐村博範, 長濱正吉, 久志一朗: 小児鼠径ヘルニアに対する腹腔鏡下ヘルニア根治術 (LPEC法)の経験. 第57回沖縄県外科会, プログラム・抄録集 23, 2009.

PD09005: 長濱正吉, 下地英明, 狩俣弘幸, 西巻正: 沖縄県での胃外科医の育成～胃癌低羅患率地域において. Gastric Cancer 第81回日本胃癌学会総会記事, 331, 2009.

PD09006: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 下地英明, 西巻正: 当科における緩和医療の現状ー胃癌症例について. Gastric Cancer 第81回日本胃癌学会総会記事, 288, 2009.

PD09007: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸, 長濱正吉: 高ガストリン血症を伴った胃癌の 1 例. Gastric Cancer 第81回日本胃癌学会総会記事, 282, 2009.

PD09008: 狩俣弘幸, 下地英明, 長濱正吉, 伊禮靖苗, 石野信一郎, 西巻正: 症例数の少ない地方病院における腹腔鏡下胃切除術の導入. Gastric Cancer 第81回日本胃癌学会総会記事, 252, 2009.

PD09009: 長濱正吉, 久志一朗, 新垣淳也, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正: 当科での Oncologic emergency 手術症例の検討. 日腹部救急医会誌, 29: 256, 2009.

PD09010: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸, 長濱正吉, 石野信一郎: 予後不良因子を有する食道癌に対する集学的治療の効果ーprospective data base の解析. 日外会誌, 110 臨増(2): 427, 2009.

PD09011: 新垣淳也, 砂川奈穂, 森岡孝満, 千葉至, 森田奈苗, 金城達也, 佐村博範, 長濱正吉, 吉見直己, 西巻正: CD1(ICR)マウスにおいて azoxymethane と Dextran Sulfate sodium によって誘発された大腸発癌に対するα-mangostin の抑制効果. 日外会誌, 110 臨増(2): 452, 2009.

PD09012: 佐村博範, 藤田文彦, 猪股雅史, 赤城由人, 掛地吉弘, 北園正樹, 澤井照光, 大賀丈史, 渡辺雅之, 江見泰徳, 夏越祥次, 緒方裕, 馬場秀夫, 西巻正, 前原喜彦: 治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌に対する FOLFOX4 の 1st-line 臨床第Ⅱ相試験ー生存解析ー(KSCC 0501). 日外会誌, 110 臨増(2): 431, 2009.

PD09013: 金城達也, 白石祐之, 野村寛徳, 久志一朗, 友利寛文, 西巻正: 肝門部胆管癌に対する肝実質切離先行の拡大肝左葉切除, 動門脈合併切除再建. 日外会誌, 110 臨増(2): 644, 2009.

PD09014: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 久志一朗, 新垣淳也, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正: 婦人科悪性腫瘍を合併した Peutz－Hegher Ｊｅｇｈｅｒ症候群の経験. 日消誌, 106 臨増総会: A456, 2009.

PD09015: 佐村博範, 新垣淳也, 長濱正吉, 西巻正: 緊急手術を施行した潰瘍性大腸炎の４症例. 日消誌, 106 臨増総会: A430, 2009.

PD09016: 下地英明, 西巻正, 長濱正吉, 狩俣弘幸: 沖縄本島における GIST の実態調査. 日消誌, 106 臨増総会: A327, 2009.

PD09017: 長濱正吉, 宮城剛, 名嘉勝男, 西巻正: PEG 施行不可能例の検討. 日消内視会誌, 51 臨増 (Suppl 1): 937, 2009.

PD09018: 長濱正吉, 新垣淳也, 久志一朗, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正: 消化管狭窄例に対する内視鏡拡張術の治療成績. 日消内視会誌, 51 臨増 (Suppl 1): 938, 2009.

PD09019: 金城達也, 長濱正吉, 久志一朗, 新垣淳也, 下地英明, 白石祐之, 西巻正: 薬剤溶出性冠動脈ステント留置後消化管手術時の抗凝固療法の考案. 第 46 回九州外科学会, 2009.May.28-29, 久留米,プログラム・抄録集, 82, 2009.

PD09020: 新垣淳也, 佐村博範, 長濱正吉, 西巻　正: 当科における再発切除不能癌に対する Bevacizumab の使用経験. 第 46 回九州外科学会, 2009.May.28-29, 久留米,プログラム・抄録集, 59, 2009.

PD09021: 狩俣弘幸, 下地英明, 金城達也, 長濱正吉, 西巻正: 腹腔鏡下に切除した異所性膵の 1 例. 第 46 回九州外科学会, 2009.May.28-29, 久留米,プログラム・抄録集, 52, 2009.

PD09022: 佐辺直也, 西巻正: 小児鼠径部疾患に対する腹腔鏡下ヘルニア手術(LPEC 法)の経験. 46 回九州小児外科学会, 2009.May.28-29, 久留米,プログラム・抄録集, 92, 2009.

PD09023: 白石祐之, 久志一朗, 豊田亮, 金城達也, 長濱正吉, 西巻正: 門脈・動脈同時浸潤を伴う進行肝門部胆管癌に対する拡大肝左様切除. 第 21 回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2009.Jun.10-12, 名古屋, プログラム・抄録集, 156, 2009.

PD09024: 長濱正吉, 宮城剛, 名嘉勝男, 西巻正: 当院における経鼻内視鏡検査の現況(前処置とＰＥＧでの使用). 第 87 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2009.Jun.19-20, 福岡, プログラム・抄録集, 80, 2009.

PD09025: 下地英明, 西巻正, 長濱正吉, 狩俣弘幸: Salvage 手術の適応判断が困難であった 2 症例. 第 63 回日本食道学会学術集会, 2009.Jun.25-26, 横浜, プログラム・抄録集, 205, 2009.

PD09026: 長濱正吉, 下地英明, 西巻正: 食道癌症例の緩和医療としての胃瘻の意義. 第 63 回日本食道学会学術集会, 2009.Jun.25-26, 横浜, プログラム・抄録集, 140, 2009.

PD09027: 下地英明, 西巻正, 長濱正吉, 狩俣弘幸: Non-T4 Stage Ⅱ/Ⅲ食道癌に対する術前化学療法の有用性の検討. 日消外会誌, 42: 1072, 2009.

PD09028: 長濱正吉, 久志一朗, 新垣淳也, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正: 当科における緩和医療の現状一消化器がん症例について. 日消外会誌, 42: 1276, 2009.

PD09029: 狩俣弘幸, 下地英明, 伊禮靖苗, 石野信一郎, 長濱正吉, 西巻正: 当科における LADG の検討(胃癌症例の少ない地域において). 日消外会誌, 42(7): 1300, 2009.

PD09030: 狩俣弘幸, 下地英明, 長濱正吉, 友利健彦, 西巻正: 当院における腹腔鏡補助下胃手術の現況. 第 58 回沖縄県外科会, 2009.Sep.13, 沖縄, プログラム・抄録集, 11, 2009.

PD09031: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 久志一朗, 新垣淳也, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正: 当科におけ

る消化管カルチノイド切除例の検討. 日消誌, 106 臨増総会: A808, 2009.

PD09032: 伊禮靖苗, 長濱正吉, 久志一朗, 新垣淳也, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正: 開腹所見および病理結果で診断がついた腸管嚢腫様気腫症の 1 例. 日消誌, 106 臨増総会: A815, 2009.

PD09033: 宮国孝男, 野村寛徳, 西巻正: 穿刺吸引細胞診後に急速なびまん性甲状腺腫大を来たした 1 例. 第 42 回日本甲状腺外科学会学術集会, 2009.Oct.15-16, 名古屋, プログラム 118, 2009.

PD09034: 長濱正吉, 新垣淳也, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正: Oncologic emergency 手術症例の検討. 日癌治, 44 : 354, 2009.

PD09035: 佐村博範, 新垣淳也, 野里栄治, 西巻正: 大腸癌遠隔転移症例の検討. 日癌治, 44: 832, 2009.

PD09036: 石野信一郎, 長濱正吉, 白石祐之, 西巻正: 化学療法中に深部静脈血栓症を発症した肝内胆管細胞癌の 1 例. 日癌治, 44: 724, 2009.

PD09037: 野里栄治, 佐村博範, 新垣淳也, 澤岻安勝, 長濱正吉, 下地英明, 白石祐之, 西巻正: 当院で経験した原発性虫垂癌の 6 例. 日癌治, 44: 923, 2009.

PD09038: 下地英明, 西巻　正, 狩俣弘幸, 長濱正吉: Stage Ⅱ/Ⅲ食道癌に対する術前化学療法の有用性の検討. 日癌治, 44, 425, 2009.

PD09039: 新垣淳也, 佐村博範, 野里栄治, 伊禮靖苗, 長濱正吉, 白石祐之, 西巻正: 再発・切除不能大腸癌に対する当院での Bevacizumab の治療経験. 日癌治, 44 : 906, 2009.

PD09040: 宮国孝男, 野村寛徳, 西巻正: 乳癌術後経過観察中に発生した対側乳癌の 2 例. 日乳癌検診学会誌, 18: 534, 2009.

PD09041: 野村寛徳, 宮国孝男, 西巻正: 数年の間検診マンモグラフィーにて異常を指摘されず, 触診にて指摘された T2 乳癌の 1 例. 日乳癌検診学会誌, 18: 537, 2009.

PD09042: 野里栄治, 佐村博範, 新垣淳也: 当科における進行・再発大腸癌に対する Bevacizumab 併用化学療法の成績. 日本大腸肛門病会誌, 62: 624, 2009.

PD09043: 佐村博範, 新垣淳也, 野里栄治, 西巻正: 当科における潰瘍性大腸癌に対する鏡視下手術の現状. 日本大腸肛門病会誌, 62: 658, 2009.

PD09044: 阿嘉裕之, 新垣淳也, 野里栄治, 佐村博範, 西巻正: 直腸癌胃転移の 1 例. 日本大腸肛門病会誌, 62: 704, 2009.

PD09045: 佐村博範, 新垣淳也, 野里栄治, 西巻正: 大腸癌遠隔転移症例の検討. 第 34 回日本大腸肛門病学会九州地方会, 2009.Nov.14, 久留米, プログラム・抄録集, 31, 2009.

PD09046: 野里栄治, 佐村博範, 新垣淳也, 西巻正: ISR の治療成績. 第 34 回日本大腸肛門病学会九州地方会, 2009.Nov.14, 久留米, プログラム・抄録集, 37, 2009.

PD09047: 新垣淳也, 佐村博範, 野里栄治, 長濱正吉, 西巻正: 当科で経験した直腸癌局所再発例に対する外科的治療効果. 第 34 回日本大腸肛門病学会九州地方会, 2009.Nov.14, 久留米, プログラム・抄録集, 38, 2009.

PD09048: 中村陽二, 佐村博範, 高橋　遼, 大城清哲, 新垣淳也, 野里栄治, 長濱正吉, 西巻正: 直腸癌穿孔２例の経験. 第 34 回日本大腸肛門病学会九州地方会, 2009.Nov.14, 久留米, プログラム・抄録集,

44, 2009.

PD09049: 高橋　遼, 佐村博範, 新垣淳也, 野里栄治, 長濱正吉, 大城清哲, 中村陽二, 西巻正: mFOLFOX6 療法が奏功した進行直腸癌の１例. 第34回日本大腸肛門病学会九州地方会, 2009.Nov.14, 久留米, プログラム・抄録集, 50, 2009.

PD09050: 石野信一郎, 新垣淳也, 佐村博範, 大城清哲, 野里栄治, 長濱正吉, 西巻正: 放射線化学療法が奏功した進行直腸癌の１例. 第34回日本大腸肛門病学会九州地方会, 2009.Nov.14, 久留米, プログラム・抄録集, 50, 2009.

PD09051: 宮国孝男, 野村寛徳, 西巻正: 進行再発乳癌に対するCepcitabine・Cyclophosphamide併用療法の効果と安全性の検討. 日臨外会誌, 70増刊, 658, 2009.

PD09052: 佐村博範, 新垣淳也, 野里栄治, 長濱正吉, 西巻正: 当科における大腸癌化学療法の実際.日臨外会誌, 70増刊, 943, 2009.

PD09053: 下地英明, 西巻正, 狩俣弘幸, 長濱正吉: 当科におけるT4食道癌に対するinduction therapyの現状. 日臨外会誌, 70増刊:397, 2009.

PD09054: 野里栄治, 佐村博範, 新垣淳也, 長濱正吉, 下地英明, 白石祐之, 西巻正: 二度の吻合部再発および腹膜播種を切除したS状結腸癌の１例. 日臨外会誌, 70増刊: 694, 2009.

PD09055: 新垣淳也, 佐村博範, 野里栄治, 長濱正吉, 伊禮靖苗, 澤岻安勝, 白石祐之, 西巻正: 直腸癌局所再発症手術例の検討. 日臨外会誌, 70増刊: 383, 2009.

PD09056: 野村寛徳, 宮国孝男, 西巻正: 甲状腺癌と考え手術を行った胸腺癌の 1 例. 日臨外会誌, 70 増刊: 510, 2009.

PD09057: 狩俣弘幸, 下地英明, 金城達也, 長濱正吉, 西巻正: Menetrier病に対し腹腔鏡補助下胃全摘を施行した1例. 日臨外会誌, 70増刊: 712, 2009.

PD09058: 中村陽二, 長濱正吉, 白石祐之, 西巻正: 肝内胆管癌術後リンパ節再発症例に対し外科的切除が奏功した1例. 日臨外会誌, 70増刊: 681, 2009.

PD09059: 下地英明, 西巻正, 長濱正吉, 狩俣弘幸: 進行食道癌に対する術前化学療法の有効性とその限界. 第94回日本消化器病学会九州支部例会, 2009.Nov.27-28, 熊本, プログラム・抄録集, 87, 2009.

PD09060: 長濱正吉, 宮城剛, 名嘉勝男, 西巻正: PEG後死亡症例の検討. 第88回日本内視鏡学会九州支部例会, 2009.Nov.27-28, 熊本, プログラム・抄録集, 112, 2009.

PD09061: 大城清哲, 長濱正吉, 下地英明, 白石祐之, 西巻正, 大城勝: 進行膵癌との鑑別が困難であった自己免疫性膵炎の 1 例. 第 94 回日本消化器病学会九州支部例会, 2009.Nov.27-28, 熊本, プログラム・抄録集, 169, 2009.

PD09062: 狩俣弘幸, 下地英明, 長濱正吉, 西巻正: 腹腔鏡補助下胃切除における食道空腸吻合法の工夫. 日鏡外会誌, 14: 555, 2009.

PD09063: 長濱正吉, 狩俣弘幸, 新垣淳也, 野里栄治, 下地英明, 佐村博範, 白石祐之, 西巻正: 当院における HIV 感染者・ AIDS 患者の診療状況-消化器外科の立場から- . 日本外科感染症学会誌, 6: 512, 2009.

PD09064: 長濱正吉, 白石祐之, 西巻正: 肝膿瘍を外科的治療でコントロールしえたAIDSの経験. 日本外科感

染症学会誌，6：582，2009.

PD09065：狩俣弘幸，下地英明，長濱正吉，友利健彦，西巻正：当院における腹腔鏡下胃手術．沖縄医学会雑誌，48：140，2009.

PD09066：佐村博範，新垣淳也，野里栄治，西巻正：下部直腸癌に対する肛門温存術（内括約筋切除術：ISR）の短期成績．沖縄医学会雑誌，48：146，2009.

PD09067：佐辺直也，石野信一郎，西巻正：小児鼠径ヘルニアに対する腹腔鏡下ヘルニア根治術（LPEC 法）の経験．沖縄医学会雑誌，48：168，2009.

PD09068：大城清哲，白石祐之，西巻正，大城勝：進行膵癌との鑑別が困難であった自己免疫性膵炎の１例．沖縄医学会雑誌，48：170，2009.

女性・生殖医学分野

A. 研究課題の概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 子宮頸部発癌における喫煙の関与とそのしくみ　HPV 感染細胞への喫煙関連物質の作用　VEGF-C 発現と病変進行との関連から（稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一）

喫煙科学研究財団から研究助成を得た特定研究である。これまでの基礎的，臨床的研究により，子宮頸癌の発生に Human papillomavirus（HPV）が重要な役割を果たしていることが明らかにされている。しかしながら，HPV の持続感染の一部のみが子宮頸癌へと進行する。発癌のためには強力な co-factor が必要と考えられ，基礎的・疫学的研究から喫煙は重要な co-factor の一つであることが明らかにされてきた。ところが，この喫煙という co-factor が子宮頸癌の発癌過程のどの段階で，またどの分子に作用し発癌を誘導しているのか，解明されていない。そこで本研究では，HPV 感染細胞への喫煙関連物質の作用，影響を明らかとするため、診断後の経過がフォローできた軽度～中等度異形成上皮症例の診断時の組織を用い，子宮頸癌癌化過程に重要な役割を果たすとされる血管増生関連分子 vascular endothelial growth factor-C（VEGF-C）が喫煙者と非喫煙者の組織でその発現に違いがあるかを検討し，HPV 感染の情報をふまえ，喫煙が VEGF-C 発現や病変の進行への影響の有無を明らかとすることを目的とした。子宮頸部軽度～中等度異形成上皮 64 例を対象とし，診断時生検組織検体で，HE 染色，VEGF-C ならびに Ki-67 に対する免疫染色を行い，喫煙歴，CIN の経過，HPV 感染との関連を検討した。対象 64 例の年齢の中央値は 31 歳，観察期間の中央値が 52.3 か月，喫煙者 30 例，非喫煙者 34 例，経過中，病変の消失は 47 例，存続は 17 例。HPV は 56 例に検出でき，8 例は陰性。喫煙・非喫煙者において，Ki-67 発現に差を認めず，VEGF-C は有意に喫煙者での発現増強を認めた。病変の消失・存続に関しても、Ki-67 発現は両者に差を認めず，VEGF-C は存続例で有意に高い発現を認めた。病変の経過を喫煙，非喫煙群に分けて検討すると，Ki-67 は有意差を認めなかったが，VEGF-C は非喫煙消失 28 例で 19.3 ± 19.5%，存続 6 例で 17.0 ± 15.8%，喫煙消失 19 例で 22.1 ± 22.5%，存続 11 例で 44.7 ± 16.9%と喫煙存続群で有意に（p = 0.0039）高い VEGF-C 発現を示した。HPV 感染陽性 56 例のみの検討でも，全く同様の結果を得た。子宮頸部異形成上皮において，喫煙関連物質が VEGF-C の発現増強を促し，病変の存続に関与していることが示唆された。

2. 子宮体癌に対する新たな治療法の開発　子宮体癌における Heparanase 発現と臨床病理学的予後因子との関連（青木陽一）

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）の分担研究である。Heparanase（Hpa）は細胞表面、細胞外マトリックスにおいて重要な構造の一つである Heparan sulfate proteoglycan の分解酵素である。腫瘍細胞の転移・血管新生，さらに転移抑制療法との関連において注目されている。子宮体癌での Hpa 発現と病巣進展の推定，リンパ節転移の推定が可能かどうかを検討した。子宮体癌組織（類内膜型腺癌）52 例を対象にし，免疫染色法により Hpa の発現と臨床病理学的因子と比較検討した。23 例において Hpa 陽性が確認できた。臨床病理学的因子を比較検討すると、手術進行期、組織分化度，筋層浸潤度，脈管侵襲の各因子において，有意に予後不良群で Hpa 染色陽性率が高率であった。リンパ節転移、頸部浸潤、洗浄細胞診、卵巣転移の各因子において予後不良群において Hpa 染色陽性率が高い傾向を認めた。子宮体癌において Hpa の発現は，病巣進展の推定，リンパ節転移の推定，さらには予後因子として有用な指標となりうると考えられる。

3. 子宮頸部発がんの宿主要因としてのHLA遺伝子多型に関する民族疫学的研究（長井裕，平川誠，稲嶺盛彦，久高亘，青木陽一）

文部科学省科学研究費補助金特定領域研究（班長：筑波大学吉川裕之教授）に共同研究参加。子宮頸癌は，先進国において減少傾向にあるとはいえ，全世界的には女性がんの罹患率、死亡率で乳癌についで２位を占めている。HPV は子宮頸がんの主要な causative agent であり，性器に感染する約 40 の型の HPV の中で子宮頸がんに関連するのは HPV16，18，31，33，35，39，45，51，52，56，58，59，68 などである。HPV16 が最も多く関与し，約 40-60%を占める。HPV 感染の多くは一過性の感染である。一部が持続感染，続いて CIN となる。一部の CIN が存続し，子宮頸がんへと進展する。この経過には HPV 感染細胞に対する細胞免疫（ヘルパーT 細胞、細胞傷害性 T 細胞[CTL]）が重要な鍵を握っている。抗原提示細胞の細胞膜に提示された HPV 抗原ペプチドと HLA クラス II 分子の複合体を認識してヘルパーT 細胞が活性化され，HPV ペプチドと HLA クラス I 分子の複合体を認識して CTL が活性化される。さらに，CTL による攻撃は細胞膜上の HPV 抗原ペプチドと HLA クラス I 分子の複合体を認識して起こる。このように HPV 感染に対する免疫応答には HPV 抗原ペプチドと HLA 分子との複合体が関係しているため，HPV 感染の持続性・発がん性が個人・民族によって異なるのは HLA のちがいがその要因と考えられている。

子宮頸癌発生における遺伝子背景の関与に関する Magnusson ら報告では，姉妹などに HPV の垂直感染では説明できない発生の増加がみられるとされる。この現象についての説明として，現在までの研究では HLA 型による子宮頸癌発生頻度の相違が最も有力である。子宮頸部発がんと HLA 型に関する検討は，現在まで様々な報告がある。1991 年，Wank らはクラス II の DQ 抗原の型により子宮頸癌の発生の頻度が異なることを報告した。人種や地域によって一定の見解を得ていないが，子宮頸がんで頻度が低い HLA クラス II アレルとしては DRB1*1302 が世界

的に共通している。頻度が高いアレルとして DRB1*1501, DRB1*1502, DQB1*03032 などは比較的普遍的だが，その他は民族によって差がある。子宮頸がんに検出されるHPVの型別頻度，HPV16 E6 variant 別頻度には民族差があることが知られており，本邦は特に固有の分布を示している。

本研究では，HPV 型別，HPV16 variant 別にHPV 感染の持続・消失，がんへの進展に関わるHLA 遺伝子多型を解明し，民族固有のHPV 型、HPV variants 分布に対応した子宮頸がん予防対策を確立することを目的として，本邦における一般コントロール，CIN 症例，子宮頸がん症例で，HLA クラス I/II アレルの頻度を比較する。本邦の子宮頸がんにおける固有のHPV 型，HPV16 variants 分布が固有のHLA遺伝子多型分布に基づくことを立証する。他の民族（地域）にもこの法則が合致することを確認する。

4.血清中ヘパラナーゼ測定法の確立と抗ヘパラナーゼ薬による癌転移抑制療法の開発（稲嶺盛彦，青木陽一）

文部科学省科学研究費による研究である。Heparanase (Hpa)は細胞表面，細胞外マトリックスにおいて重要な構造の一つである Heparan sulfate proteoglycan の分解酵素である。担癌マウス，担癌患者の血中，尿中においては高い Hpa 活性がみとめられ，また細胞株においても転移能と Hpa 活性との相関が報告された。最近ヒト Hpa 遺伝子がクローニングされ，ヒト転移好発細胞株において高い Hpa 活性の発現および Hpa が血管新生促進増殖因子を刺激し，腫瘍血管の新生を促進していることが報告され，腫瘍細胞の転移・血管新生，さらに転移抑制療法との関連において注目されている。

子宮体癌組織（類内膜型腺癌）52 例を材料とし RNA を抽出し，RT-PCR 法により Hpa および b-actin mRNA を増幅し，FAS-II UV image analyzer，Quantity One Ver. 3.0 により定量化し，両者の比を臨床病理学的因子と比較検討した。52 例中 37 例において Hpa の発現が検出された。臨床病理学的因子との比較では，１）臨床進行期 IIIc 期の全例で Hpa の発現を認め，平均発現比 0.616 と Ia, Ic 期の平均発現比 0.006，0.115 と有意差（p=0.0351, 0.0282)を認めた。２）リンパ節転移例においても平均発現比は0.696 で，非転移例の0.282 と有意差(p=0.0197)を認めた。３）組織分化度，筋層浸潤度，脈管侵襲，頸部浸潤，および腹腔内洗浄細胞診の各因子において有意差はないものの，予後不良群においていずれも平均発現比が高値を示した。

次いで、Hpa peptide を抗原として，ウサギに免疫し抗 Hpa ポリクローナル抗体を作成した。この抗体を用いて免疫染色を行い，子宮体癌組織における Hpa の陽性率と局在を検討した。52 例の子宮体癌症例のうち 23 例において Hpa 陽性が免疫組織学的に確認できた。この染色結果と臨床病理学的因子を比較検討すると，手術進行期，組織分化度，筋層浸潤度，脈管侵襲の各因子において，有意に予後不良群で Hpa 染色陽性率が高率であった。リンパ節転移，頸部浸潤，洗浄細胞診，卵巣転移の各因子において有意差はないものの，予後不良群において Hpa 染色陽性率が高率であった。

子宮体癌において Hpa の発現は、病巣進展の推定，リンパ節転移の推定さらには予後因子として有用な指標となりうると考えられる。

Hpa は分泌蛋白であるため，担癌患者の血清中に検出される。そこで婦人科癌における Hpa の発現を免疫染色で確認し，癌患者血清中の Hpa 濃度を測定し，これが臨床病理学的特徴，転移，予後と関連しているかを確認することは非常に意義あることと考える。ELISA を用いた Hpa 濃度測定法を確立することとした。ELISA 反応確認試験として，抗 Hpa 抗体と抗原である合成ペプチドで競合法 ELISA 反応を行った。HPR1 ペプチドとして 10～1,000nmol/L の範囲で，濃度に依存する検量線を得ることができた。反応条件検討試験を行い，静置条件下での反応時間による影響を検討した結果，2～3 時間で十分な吸光度が得られ，HPR1 濃度に依存する良好な検量線が得られた。反応時間として 3 時間が適当と判断した。Av-HRP 反応時間は 1 時間，HRP 反応時間は 20 分，Bio-HRP1 濃度は 2.5ng/ml，anti-HPR1 濃度は 500ng/ml，Avidin HRP 濃度は 10,000 倍希釈が適当と判断した。血液サンプル測定の可能性を検討する上で，HPR1 ペプチドを血漿に添加し測定を行った結果，PBST に添加した場合と同程度の反応が確認された。抗 Hpa 抗体と合成ペプチドを用いた ELISA を検討した結果，1）抗原ペプチド濃度として 1～100nmol/L の範囲で定量が可能，2）血漿を用いた ELISA も良好な反応を示し，血液サンプル測定への可能性が示された。そこで血液サンプルでの測定が可能かどうか、Hpa タンパクと血清サンプルを用いた検討を行った。血清サンプル反応性評価検討試験として、抗 HPR1 抗体と合成ペプチドとの組み合わせで得られた競合法 ELISA 反応を用いて血清中 Hpa の測定を評価検討した。Hpa ELISA キットを用いて血清サンプルの測定を行った結果、良好な添加回収率、希釈直線性が得られた。本キットを用いて血清中の Hpa を定量することが可能であると判断した。さらに ELISA 性能評価試験として、Hpa ELISA キットを用いて性能（同時再現性、特異性）を評価検討した。異なる 3 濃度のサンプルの測定を行った結果 3，10，30 nmol/L の濃度において同時再現性として 6.61～13.41%と良好な再現性を示した。臨床検体での測定が可能であると判断した。平成 21 年 11 月本学臨床研究倫理審査委員会での承認を得たので、患者血清での測定を予定している。

5.子宮頸部円錐切除施行例の検討(安里こずえ，平川 誠，稲嶺盛彦，久高 亘,長井 裕，青木陽一)

近年，先進国では子宮頸癌の screening が広く行われることで，浸潤癌の発生率が減少した一方，CIN あるいは微小浸潤癌で発見されるケースが多くなってきている。また，これらの病変は，30 歳前後に発症のピークがあるため、妊孕能を温存した保存的治療の需要が高まってきている。しかし一方で，治療後の妊娠症例において，早産率の増加，低出生体重児や新生児死亡率の増加が報告

されており，妊娠予後に対する影響も危惧されている。当科で子宮頸部円錐切除術を行った325例について，その治療成績を後方視的に検討し考察した。

2001年1月～2007年12月までに当科で子宮頸部円錐切除術を行った325例に対して，その合併症，再発と妊娠予後に関して，診療録を後方視的に検討した。年齢の中央値は38歳，観察期間の中央値は26ヶ月であった。325例の対象のうち，診断的円切は93例，治療的円切は232例であった。術後診断の内訳は，CISが最も症例数が多く73.8%を占めていた。円切標本の長軸方向の最長径をcone lengthとし，中央値は20mm。再発は8例(2.9%)で、8例中7例が1年以内の再発であった。再発のrisk factorに関しては，切除断端陽性群とendocervical curettage陽性群で再発率が有意に高かった。妊娠は31症例，44妊娠，正期産18（40.9%），早産6（13.6%）で，一般の早産率に比べ，円切症例では高い傾向にあった。妊娠中の頸管長は中央値31mmで、25mm未満の症例は24例中2例のみであった。また，正期産18例において，PROM症例は27.8%，早産6例中p-PROMは50%であった。32週未満の早産は1例も認めなかった。術後合併症に関しては、cold knifeと比較して，レーザーで切除した群で術後出血の頻度が低く，50歳未満において，術後出血の頻度が高かった。再発に関しては，切除断端陽性群とECC陽性群で再発率が高かった。妊娠予後に関しては，cone lengthと早産率との関連はなかったが，頸管長25mm未満の症例は早産率が高かった。

6. 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（平川誠，長井裕，青木陽一）

若年の子宮頸癌患者の増加および晩婚化という社会的背景が重なり，妊孕能温存治療を希望するケースが増えてきている。現在のところは妊孕能温存が希望される場合に臨床進行期Ia1期までの微小浸潤扁平上皮癌に対しては，子宮頸部円錐切除術の適応が広くコンセンサスとして得られてきている。しかしながら，Ia2期以上の扁平上皮癌および0期を超える腺癌に対しては，標準的治療として，骨盤リンパ節郭清術を含めた根治的な子宮摘出術が行われている。近年，初期の浸潤子宮頸癌（臨床進行期Ia2期、Ib1期）を対象に，子宮頸部円錐切除術と広汎性子宮全摘出術との中間的な術式として，基靭帯を含めて子宮頸部を摘出し，子宮体部を残すことにより妊孕能温存をはかる広汎性子宮頸部摘出術(Radical trachelectomy)が行われるようになってきた。1987年にフランスのDargentらが開始した腟式広汎性子宮頸部摘出術に対し，1997年にはイギリスのSmithらが腹式広汎性子宮頸部摘出術を施行している。これまでの報告の90%は腟式手術で占められており，Shepherdらによる最新の報告によると全体の再発率が4.4%であることからこの術式が広汎子宮全摘出術と比較しても安全な術式である可能性が指摘されてきている(表1)。また産科的予後についてみてみると，Bossらのレビューにおいては妊娠を試みた153例中107例(70%)が妊娠成立し，その妊娠全体の49%(80出産/161妊娠)は正期産となっている。また妊娠28週以降36週未満の早産率は20%であり，予想されたよりも高い生児獲得率となっている。但し，腟式手術は基靭帯の切除範囲がPiver typeIIに相当しており，準広汎子宮摘出術と同等であるのに対し，腹式手術であればPiver typeIIIの広汎子宮摘出術と同等である。なお腹式の場合，手技全般が通常の広汎子宮摘出術に準じ，骨盤リンパ節郭清も開腹下に行い，そのテクニックは受け入れやすいと考えられている。本邦においては，慶応義塾大学や九州大学において臨床試験が行われており，多数例の報告がなされている。術式は腹式広汎性子宮頸部摘出術が施行されている。また，倉敷成人病センターの安藤らは腹腔鏡下広汎性子宮頸部摘出術を施行し，妊娠正期産例を認めている。以上より，初期浸潤子宮頸癌に対する腹式広汎性子宮頸部摘出術を今回の臨床試験として計画するにいたった。平成21年は4例に対し腹式広汎性子宮頸部摘出術を施行し，重大な合併症等はみられていない。現在は予後ならびに妊娠予後に関して追跡中である。今後もさらに症例を追加していく予定である。

7. 子宮頸部扁平上皮癌におけるヒトパピローマウイルスの型は、放射線治療効果および予後に影響するか？（ジャンナトゥル・フェルドシ，長井裕，稲嶺盛彦，久高亘，青木陽一）

子宮頸癌の発生に、ハイリスクヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染が主因であることはすでに確立された事実である。子宮頸癌の予後因子として，臨床進行期，腫瘍径，組織型，リンパ節転移，脈管侵襲，頸部間質浸潤の深さ等が報告されている。しかしながら，進行期I，II期で10-15%，III，IV期では30-50%の再発・原病死が起こるとされ，新たな治療効果判定，予後を推測できる因子の開発が待たれている。今回、HPVの型により，治療効果に違いはあるのか，さらに予後と関連があるのかを解析するため，本研究を行った。これまでの報告では，HPVの型が予後と関連あるとするものや，無関係であるとするものなど一定の見解が得られていない。そこで本研究では，対象症例を子宮頸部扁平上皮癌で，主治療で放射線治療（または同時放射線化学療法）が施行された患者に限定し，HPVの型が治療効果および予後に影響するかを検討した。対象は，1993年から2002年に琉球大学病院で放射線または同時化学放射線療法を行った，113人の子宮頸部扁平上皮癌患者である。放射線療法は全骨盤に対する外照射と高線量率の腟内照射による根治照射を，同時化学放射線療法を行った患者では，シスプラチン20mg/m^2、5日間を1コースとして，3週毎に2～3コースの投与が施行された。年齢中央値は61歳（30歳～80歳）。臨床進行期はIB期が11例，II期は39例，III期が57例，IVA期が6例であった。HPVの型判定は，腫瘍組織からDNAを抽出し，L1 consensus primerを用いたPCRによりHPV DNAを増幅し，PCR産物をdirect

sequencing 法により HPV DNA 配列を決定した。113 例中 95 例（84.1%）に HPV が検出され，それぞれの HPV 型に関しては，HPV-16 が 33 例（34.7%），HPV-33 が 10 例（10.5%），HPV-58 が 10 例（10.5%），HPV-52 が 7 例（7.3%）であった。混合感染は HPV-16，-33 の 1 例のみであった。また 6 例では型判定が困難であった。HPV-16 は 50 歳以下の若年層に 16 例（48.5%）に認められたが，他の HPV 型は 50 歳以上の高年齢層に大多数が認められた。HPV の型と臨床進行期，腫瘍径，画像評価によるリンパ節腫大，治療前ヘモグロビン値の臨床病理学的因子に特徴的な関連はみられなかった。HPV の型による放射線療法への反応では，HPV-16 では 33 例中 7 例に治療終了時に局所遺残がみられたが，他の HPV type では放射線による局所コントロールは極めて良好であった。予後に関しては，HPV-16 陽性者では，33 例中 11 例に局所再発，原病死を認めた。しかしながら HPV58 陽性者では 10 例中 1 例のみに，HPV31 陽性者でも 5 例中 1 例のみに再発，原病死を認めただけであった。また，HPV33 陽性者では，他の型と比較し腫瘍サイズが小さく，またリンパ節腫大頻度も低いにもかかわらず，10 例中 5 例が再発し，原病死していた。5 年生存率は HPV58 陽性者で 90%，HPV31 陽性者で 80%，HPV16 陽性者では 69.4%，HPV33 陽性者では 39% であった。HPV-16 陽性者では放射線治療に対する不応性が示唆され，HPV58，31 陽性者では他の型の HPV 陽性者に比較し，良好な予後が観察され，HPV の型は放射線または同時化学放射線療法を行う子宮頸部扁平上皮癌患者において，放射線治療効果や予後判定に有用な指標となる可能性が示された。

8. 局所進行子宮頸癌の化学放射線同時療法(長井裕，安里こずえ，平川誠，久高亘，稲嶺盛彦，青木陽一，放射線医学講座との共同研究)

Concurrent chemoradiation，CCRT は，放射線療法に化学療法を同時に併用する治療法であり，難治性の局所進行頸癌に対する第一選択の治療法として推奨されるに到っている。しかし，併用する化学療法の薬剤，投与量，投与方法および副障害に関する結論は未だ確立されていない。当科では，原発巣が著しく大きな難治性頸癌に対して，1996 年より，Cisplatin 20 mg/m^2 x 5 日間連日静注を放射線療法初日より開始し，3 週間隔で繰り返し行う方法を採用してきた。これまで 171 例を治療し、重篤な有害事象は認めていない。治療効果としては，放射線療法単独の治療と比較して良好な無病生存率がえられており，長期生存率の改善が得られている。しかしながら、CCRT を行っても予後不良な症例が抽出されつつあり，新たな治療法の開発について検討中である。

１）子宮頸部扁平上皮癌 III-IVa 期に対する Concurrent chemoradiotherapy（CCRT）の治療成績

1997 年から 2007 年に当科において，全骨盤照射で CCRT を施行した子宮頸癌扁平上皮癌 III-IVa 期 88 例を対象とした。CCRT の適応は，腫瘍径＞4cm または所属リンパ節腫大＞1cm(短径)，年齢 20-70 歳，PS 0-2 とした。CCRT の方法は，化学療法として CDDP を使用し，放射線治療として外照射（全骨盤照射）50Gy（40Gy より中央遮蔽)、高線量率腔内照射 18Gy を行った。有意に腫大したリンパ節や子宮傍結合織に対して 6Gy の追加照射を行った。生存率は Kaplan-Meier curve により算出し，多変量解析は Cox proportional hazard model を用いた。治療に際し患者本人より文書同意を得た。対象 88 症例中，III 期 82 例，IVa 期 6 例で年齢中央値は 53 歳であった。観察期間の中央値は 44 か月であった。観察期間の中央値におけるにおける全生存率/無病生存率は，III，IVa 期それぞれ 76.3/66.7%，69.1/66.7%であった。再発は 88 例中 26 例（29.5%），うち 15 例（57.7%）は照射野外の再発であった。腫瘍径，治療前 SCC，CEA，Hb 値，年齢，水腎・水尿管の有無，リンパ節腫大に関して多変量解析を行うと，腫瘍径≧5.5cm（p=0.010），治療前 Hb＜10.8g/dl（p=0.0084），水腎・水尿管あり（p=0.0139）が独立した予後因子であった。急性期・晩期有害事象は十分対応可能であった。当科での子宮頸部扁平上皮癌 III，IVa 期に対する CCRT は，安全に施行可能で良好な治療成績が得られた。予後改善策として，治療前の貧血改善と腫瘍径≧5.5cm、水腎・水尿管をもつ症例に対する新たな治療戦略，さらに遠隔再発に対する対策が必要である。

２）進行子宮頸部腺癌に対する Taxol，CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy（CCRT）

進行子宮頸部腺癌（頸部腺癌）の放射線治療（放治）成績は，満足いくものではない。局所進行子宮頸部腺癌に対する paclitaxel(PTX)、cisplatin(CDDP)を用いた concurrent chemoradiotherapy(CCRT)の治療成績を検討した。対象は 2003～2007 年に PTX と CDDP を用いた CCRT を行った子宮頸部癌 7 例(CCRT-TP 群)で，1983～1996 年に放射線単独治療を行った 13 例(RT 群)，1997～2002 年に CDDP のみ用いた CCRT を行った 8 例(CCRT-P 群)と比較した。その結果、1)局所遺残は RT 群 6 例(46.2%)、CCRT-P 群 4 例(50.0%)，CCRT-TP 群 1 例（14.3%），局所遺残のなかった症例の局所再発は RT 群 4 例(57.1%)，CCRT-P 群 3 例(75.0%)，CCRT-TP 群 0 例(0%)と CCRT-TP 群で有意に良好な局所制御が得られていた。2)遠隔再発は RT 群 6 例(46.2%)，CCRT-P 群 3 例(37.5%)，CCRT-TP 群 2 例(28.6%)と有意差はなく，Overall survival は CCRT-TP 群で他 2 群に比し有意に良好であった。3)CCRT-TP 群の急性期有害事象による照射休止は，高度便秘の 1 例に 1 日認め、grade 3 以上の晩期有害事象は認められなかった。

３）傍大動脈，総腸骨リンパ節腫大例に対する Taxol，CDDP による Neoadjuvnar chemotherapy と主治療としての Taxol，CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy（CCRT）

傍大動脈，総腸骨リンパ節腫大例の予後は，極めて不良である。本学臨床研究倫理委員会の承認を得て，Taxol，CDDP による Neoadjuvnar chemotherapy と主治療として

の Taxol，CDDP を用いた Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT)の臨床試験を開始した。2007 年から 2009 年に治療した症例で，治療前に画像検査でCOM /PANが有意に腫大していた 14 例を対象とした。進行期はⅠb2 期 4 例，Ⅱb 期 4 例，Ⅲb 期 6 例。NAC は Paclitaxel（175mg/㎡）＋CDDP（50mg/㎡），21 日毎（TP NAC）を 2 コース施行し，奏功例に CCRT（Paclitaxel 50mg/㎡/week＋CDDP 50mg/㎡/3 weeks，放射線外照射は拡大照射野で 45Gy 後，照射野を全骨盤とし計 50.4Gy まで施行，高線量率腔内照射は A 点線量 6Gy×3 回）を施行した。（１）TP NAC の抗腫瘍効果は CR 1 例，PR 8 例，SD 2 例、PD3 例で，奏効率 64.3%(9/14 例)であった。（２）奏効 9 例には TP CCRT が，非奏効の 5 例には姑息照射または姑息的化学療法が選択された。（３）TP NAC 奏効の 9 例は TP CCRT より全例 CR を得､無病生存中，非奏効の 5 例は 3 例が原病死，3 例は担癌生存中である。（４）有害事象として，化学療法延期は白血球減少のため，NAC 中 2 例、CCRT 中 2 例に認めた。放射線治療休止は下痢のため 2 例に認めた。子宮頸癌 COM /PAN 腫大例に対する TP NAC-CCRT は有効と考えられ，かつ安全に施行可能である。

9. 各種臨床試験への登録（長井裕，平川誠，稲嶺盛彦，久高亘，青木陽一）

1) JCOG 試験：平成 21 年から JCOG 試験の登録施設に認定され、JCOG 試験への登録を行っている。

(1) JCOG0602

III，IV 期の卵巣癌，卵管癌，腹膜癌に対して「化学療法専攻治療」が，現在の標準治療である「手術先行治療」より有効かどうかを検証する。平成 21 年には 1 例の登録を行った。

2) JGOG 試験：婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（JGOG）が施行している臨床試験への登録・参加を行っている。

(1) IVB 期・再発子宮頸癌に対する S-1 + CISPLATIN 併用療法と CISPLATIN 単剤療法の第３相比較試験（JGOG DT 104）

子宮頸癌進行・再発例を対象とした S-1 の効果と安全性評価を目的とする，第三相試験である。現在まで 12 例の登録を行い，治療・経過観察中である。

(2) 子宮体がん再発高危険群に対する術後化学療法としての AP(Doxorubicin+Cisplatin)療法、DP(Docetaxel +Cisplatin)療法、TC(Paclitaxel+Carboplatin)療法のランダム化第 III 相試験（JGOG 2043）

子宮体がん再発高危険群を対象とし，術後化学療法としての AP 療法，DP 療法，TC 療法の無増悪生存期間(Progression-free survival，PFS)を比較することである。平成 21 年には 3 例の症例登録を行った。

(2)卵巣明細胞腺癌に対する術後初回化学療法としての Paclitaxel + Carboplatin（TC）療法と Irinotecan +Cisplatin（CPT-P）療法のランダム化比較試験 (Randomized Phase III Trial)（GCIG/JGOG 3017）

卵巣明細胞腺癌の患者(stage I-IV 期)を対象に，上皮性卵巣癌の標準的初回化学療法として推奨されている「Paclitaxel / Carboplatin 併用療法」と，「Irinotecan / Cisplatin 併用療法」の有効性および安全性を比較検討する。婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（JGOG）が施行している臨床試験（GCIG/JGOG 3017)へ登録・実施する。平成 21 年には 1 例の症例登録を行った。

3) 子宮体癌に対するドセタキセルとカルボプラチン併用療法の臨床第Ⅱ相試験

本学の臨床試験倫理委員会の承認を得た試験である。手術により完全摘出または残存病巣が 1cm 未満の子宮体癌患者を対象として，ドセタキセルとカルボプラチン併用の有効性および安全性を評価する。平成 21 年には 2 例の症例登録を行った。

4) 子宮癌肉腫に対する Paclitaxel / Carboplatin 併用療法の効果と安全性

子宮癌肉腫の術後症例に対し，Paclitaxel / Carboplatin 併用療法の補助療法として，また治療投与としての効果および安全性を検討する。東北大学が中心となって行っている臨床試験へ登録・実施する。

10. 沖縄県婦人科腫瘍登録（長井裕，青木陽一）

沖縄県における婦人科悪性腫瘍の罹患率・予後を把握し，予防および治療に役立てることを目的とし，沖縄県婦人科腫瘍登録を立ち上げ 2 年目を向かえた。現在、沖縄県福祉保健部健康増進課による沖縄県のがん登録事業が行われているが，婦人科悪性腫瘍に関しては，調査方法，データ内容とも十分満足の行くものとはいえない。そこで婦人科腫瘍を取り扱う医療機関中心の正確な沖縄県婦人科悪性腫瘍登録を立ち上げた。琉球大学医学部産婦人科に登録事務局を設置し平成 20 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 32 巻に公表した。 当科のホームページでも公表を行う予定である。

II. 生殖内分泌学

1. 両側卵管疎通性のある不妊症例に対する腹腔鏡手術の有用性に関する検討(銘苅桂子，屋宜千晶，青木陽一)

両側卵管疎通性のある不妊症症例に対し，IVF か腹腔鏡手術を行うかの明確な答えはない。子宮卵管造影検査にて，両側卵管疎通性のある不妊症症例に対する腹腔鏡手術の有用性について明らかにすることを目的として研究を行った。1998 年 1 月～2008 年 12 月の期間に，不妊症に対して腹腔鏡手術を施行した 178 例中，男性不妊，卵管性不妊，子宮内膜症例（卵巣チョコレート嚢腫を認めるもの)を除外し，両側卵管疎通性のある 95 例を対象とした。卵管造影検査にて両側卵管疎通性の確認後，排卵誘発，人工授精を含む一般不妊治療 4～6 周期施行にて妊娠成立しないものに腹腔鏡手術施行。術後も４～6 周期一般不妊治療を追加施行した(腹腔鏡群)。また，腹腔鏡手術を施行せずに原因不明因子でＩＶＦを施行した群（ＩＶＦ群：2004 年～2007 年の期間に施行された 30～39 歳の 21 例，34 周期）と同年齢層のラパロ群との妊

娠率を比較した。

腹腔鏡手術にて 68.4%(65/95)に異常所見を認め，その内訳は内膜症 49 例，卵管癒着 43 例，両側卵管閉塞 4 例であった（重複例あり）。術後 10 周期までの累積妊娠率は36.8%(35/95)で，術後6ヶ月以内に88.5%(31/35)が妊娠成立し，9 例が術後 2 回以上の妊娠成立，計 45 妊娠/35 分娩を認めた。ＩＶＦ群（症例あたり IVF 回数は 2.5±1.6 回）とラパロ群の症例あたり妊娠率はそれぞれ 50.0%（9/18）vs 41.0%(32/78)と両群に有意差は認めないものの，IVF 群で高い傾向がみられたことから，両側卵管に疎通性のある不妊症に対する腹腔鏡手術は，一般不妊治療での妊娠を強く希望せず，IVF を選択する場合は省略可能であると考えられる。

2. 良性卵巣腫瘍の診断で腹腔鏡下手術を施行し術後診断が境界悪性卵巣腫瘍であった症例の検討（屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一）

良性卵巣腫瘍の診断で腹腔鏡下手術を施行し，術後診断が境界悪性卵巣腫瘍であった場合，特に妊孕能温存を希望する若年者では，根治術や restaging の必要性については議論の余地がある。そこで，当科において腹腔鏡下手術を施行し，術後境界悪性卵巣腫瘍の診断であった症例について再発，予後，さらに妊娠帰結について検討した。平成 10 年 3 月から 18 年 11 月の期間に，良性卵巣腫瘍に対して腹腔鏡下手術を施行した 127 例中，術後診断が LMP であった6例について検討した。平均腫瘍径は，15.7±6.5ｃｍ(8.1～25.0)であり，施行術式は，妊孕能温存を希望した 4 例では卵巣嚢腫核出術，妊孕能温存不要の 2 例に両側付属器摘出術を施行した。摘出病理診断は，境界悪性粘液性腫瘍が 3 例，境界悪性漿液性腫瘍が 2 例，甲状腺腫性カルチノイドが１例であり，進行期分類は全例 Ic 期(術中嚢腫穿刺)とした。全例追加手術・化学療法を施行せず，経過観察とした。挙児希望のあった 4 例中 2 例で，術後 1 年以内に妊娠が成立した。再発は，6 例中嚢腫核出術を施行した 2 例に認めた。その 1 例は術後診断が境界悪性粘液性嚢腫であり，妊娠・分娩後に再発し，片側付属器摘出術とリンパ節生検を施行，その後 2 年 6 ヶ月経過し再々発は認めていない。1 例は初回術後の診断は良性粘液性嚢腫であり，再発時診断も良性腫瘍の再発として腹腔鏡下片側付属器摘出術を施行したが，最終的には境界悪性粘液性嚢腫の再発と診断した。その後 1 年 6 ヶ月経過し，再々発は認めていない。腹腔鏡下手術を施行し術後診断が LMP であった場合、できる限り根治性を高めるために，診断がついた時点で追加手術として片側付属器切除と大網切除術の施行が標準治療であるが，再発率が高いこと，長期の経過観察が必要であることの十分なインフォームド・コンセントを得た上で，嚢腫摘出術も選択肢のひとつであると考えられる。

3. 当科における人工授精に関する検討(屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一)

人工授精(AIH)に関して，それにかかわる種々の因子を解析し，治療成績に及ぼす影響を検討した。2005 年 1 月より 2007 年 12 月の期間、当科において AIH を施行した 89 例、329 周期を対象とし，年齢，AIH 施行回数，排卵誘発の有無，調整後総運動精子数に関して診療記録を後方視的に検討した。AIH に用いる精液は，Pure Ception sperm wash media を用い単層攪拌密度勾配法により調整した。対象症例の平均年齢は 34±4.2 歳，平均不妊期間は 3±2.8 年，不妊因子は頸管因子 53 例，男性因子 14 例，原因不明 22 例で，原発性不妊 45 例，続発性不妊 44 例であった。平均 AIH 施行回数は 3±2.7 回(1～15 回，妊娠群 3±1.9 回，非妊娠群 3±3.0 回)，排卵誘発を併用したのが 295 周期(クロミフェン 148 周期，hMG147 周期)であった。症例当たり妊娠率は 33.7%(30/89)，治療周期当たり妊娠率は 9.1%(30/329)であった。排卵誘発併用症例での妊娠率はクロミフェン 28.9%(11/38)，hMG39.5%(17/43)，排卵誘発なしの症例では 20%(2/10)であった。対象を 38 歳未満と 38 歳以上の 2 群に分類すると，38 歳未満での妊娠率は 43.5%(27/62)と 38 歳以上での 15%(3/20)に比し有意に高値であった。(p=0.03)全妊娠例のうち，93.3%(28/30)が 5 回目までの AIH で妊娠成立しており，9 回目以降での妊娠は認めなかった。調整後総運動精子数は，妊娠症例で $2172.5\times10^6\pm2362.1\times10^6$，非妊娠症例で $1650\times10^6\pm2477.7\times10^6$ であった。また調整後総運動精子数>500 万/300μl の症例では妊娠率 36.8%(25/68)であり，総運動精子数<500 万/300μl の症例では妊娠率は 0%(0/5)であった。結論として，38 歳以上の症例では 38 歳未満に比し，AIH による妊娠率は有意に低下した。また全妊娠例の 93.3%は 5 回目までの AIH で妊娠成立となった。調整後総運動精子数<500 万/300μl の症例では妊娠例は認めなかった。

４．Conventional IVF と ICSI における妊娠予後・新生児予後に関する検討(屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一)

生殖補助医療技術(ART;assisted reproductive technology)の進歩により，ART による出生児は年々増加している。ART のような人為的操作により，出生児に先天異常が増加するかという懸念に対しては，手技自身が及ぼす影響に関してまだ一定した見解はない。当科での ART 症例を検討し，妊娠予後・新生児予後においてリスクが増大するか否か検討した。1998 年 1 月～2007 年 12 月の期間に，当科で施行した ART により生児を獲得した症例を対象とした。ART による妊娠のうち，単胎妊娠が成立し生児を獲得した例を conventional IVF 群(cIVF)群と ICSI 群の2群に分類し，また同期間において自然単胎妊娠で生児を獲得した例を control 群とした。検討項目は，在胎週数，早産率，子宮内胎児発育遅延，帝王切開率，出生体重，Apgar score，先天異常発生率とし，診療記録を後方視的に検討した統計学的検討には χ^2 検定，Fisher 検定を用い $p<0.05$ を有意とした。cIVF 群(n=37)，ICSI 群（n=26），control 群（n=360）の 3 群間において，

年齢に有差はなかったが，ICSI 群において経妊回数が有意に少なかった。周産期予後について検討すると，cIVF 群，ICSI 群，control 群の在胎週数はそれぞれ 39.3±2.9、38.9 ± 2.5, 38.9 ± 3.0, 早産率は 13.5%(5/37), 11.5%(3/26)、18.7% (58/310)、子宮内胎児発育遅延の頻度は 2.7% (1/37)、7.7% (2/26)、1.9%(6/310)、帝王切開率は 18.9% (7/37), 26.9% (7/26), 31.0% (96/310) といずれも 3 群間において有意差は認めなかった。新生児予後について検討すると，cIVF 群，ICSI 群，control 群の出生体重はそれぞれ 2878±628.7g, 3014±617.1g, 2936±641.1g, Apgar score 5 分値は 9±0.6, 9±0.7, 9±1.2, 先天異常発生率は 0% (0/37), 7.7% (2/26), 1.6% (5/310)と 3 群間に有意差を認めなかった。以上より，conventional IVF, ICSI は自然妊娠に比し妊娠予後，新生児予後において，リスクを増大させることはないと考えられた。

５．当科における帝王切開瘢痕部妊娠に対するメソトレキセート局所注入療法の検討（屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一）

帝王切開瘢痕部妊娠(CSP)に対するメソトレキセート(MTX)局所注入療法に関して、当科での治療成績を検討した。2000 年 1 月から 2009 年 2 月の期間，当科で治療を行った帝王切開瘢痕部妊娠 6 例のうち，MTX 局所注入療法を行った 5 例を対象とし，診療記録を後方視的に検討した。症例の平均年齢は 29±2.4 歳 (26-32 歳)，2±1.2 回 (1-4 回)の妊娠歴，2±0.8 回 (1-3 回)の帝王切開の既往を有していた。受診時の平均妊娠週数は 6±0.9 週 (6-8 週)，自覚症状は 5 例中 3 例で腹痛を伴わない少量の性器出血を認め，その他は無症状であった。受診時の胎嚢の平均径は 16±4.1mm (7-17mm)，5 例全例で胎児心拍動を認め，受診時血清 hCG 値は 28300±12342.4mIU/mL (4970-34165mIU/mL)であった。MTX 局所注入療法は，経腟超音波下にUNIVERエコーマーク付採卵針18Gにて胎嚢内へ MTX50mg を注入した。5 例中 3 例は経過良好で、初回治療後胎嚢の縮小、胎嚢周囲血流の減少を認め，血清 hCG 値は順調に下降した。1 例は初回治療後血清 hCG 値の下降不良であり，腹腔鏡下子宮外妊娠手術を施行した。さらに 1 例は初回治療後血清 hCG 値下降不良で 2 回目の MTX 局所注入療法施行，その後血清 hCG 値は下降傾向となるも胎嚢縮小なく，胎嚢周囲血流も依然豊富で，胎嚢が頸管側へ移動していく所見を認めていた。2 回目の MTX 局所注入後 18 日目に大量の性器出血を来し開腹下に両側内腸骨動脈結紮，瘢痕部の絨毛摘出を施行し止血を得た。全例で子宮を温存することができ，うち 3 例で術後 9±3.1 カ月 (7-14 カ月)で計 4 妊娠が成立し，1 例の自然流産，1 例の lost follow up を除く全例において生児を獲得している。結論として，帝王切開瘢痕部妊娠に対する MTX 局所注入療法は，妊孕能温存治療としての選択肢であるが，治療経過中，血清 hCG 値の下降が順調であっても胎嚢の縮小や胎嚢周囲血流の減少を認めない症例では，大量出血のリスクを念頭においたより慎重な観察が必要であると思われる。

６．IVF-ET 周期における 3D power Doppler 超音波を用いた子宮内膜血流評価についての検討（屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一）

IVF-ET による妊娠は胚の質と内膜の受容能に左右される。内膜の血流は豊富なほどよいと考えられているが，超音波による子宮内膜血流測定に関しては一定の評価基準はない。IVF 周期における内膜の変化を 3D power Doppler 超音波を用いた子宮内膜血流測定によって評価し，その有用性について検討した。2008 年 9 月～2009 年 3 月までの期間に IVF-ET を施行し，Volson 3D power Doppler 超音波と VOCAL^{R}(virtual organcomputer-aided analysis)を用いて子宮内膜血流を測定した 35 例を対象とした。子宮筋腫を有する症例は除外した。調節卵巣刺激は long 法で行い，採卵決定 4 日前 (pre-4)，採卵決定 2 日前 (pre-2)，採卵決定日に子宮内膜の血流状態を vascularization-index (VI), Flow-index (FI), vasucularization-Flow-index(VFI)で測定し，その変化を比較検討した。また，採卵決定日における VI, FI, VFI を妊娠例，非妊娠例に分けて比較検討した。統計解析は Mann-Whitney の U 検定を用いた。平均年齢は 35.9±3.0 歳，平均 HMG 投与日数は 8.2±2.0 日，平均移植胚数は 1.6±0.5 個，5 例が妊娠成立、2 例が妊娠継続，2 例が流産，1 例が子宮外妊娠となった。子宮内膜の VI は pre-4、pre-2，採卵決定日でそれぞれ 0.97±0.75, 2.2±2.7、3.3±4.2, FI は 23.0±2.4, 23.3±3.5, 25.4±4.4, VFI は 0.23±0.19, 0.59±0.72, 0.94±1.3 であり，VI と VFI は値が上昇していく傾向にあるものの，測定日間で有意差はなかった。また，採卵決定日における妊娠例，非妊娠例の平均 VI はそれぞれ 4.2±6.2 vs. 3.1±3.9, 平均 FI は 25.9±5.5 vs. 24.8±3.9, VFI は 1.3±1.9 vs.0.84±1.1 であり，妊娠の有無による VI, FI, VFI の値に有意差は認めなかった (p=0.65, 0.63, 0.53)。結論として，3D power Doppler 超音波を用いた子宮内膜血流評価としての VI, VFI 値は採卵決定日に近づくにつれて上昇傾向になることが示唆されたが，妊娠の有無によってはそれぞれの値に差は認めなかった。

７．卵管性不妊症例に対する腹腔鏡手術＋子宮鏡下選択的卵管通水の有用性に関する検討（屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一）

IVF の発展により，多くの卵管性不妊症例に対して IVF を施行されるようになっているものの，卵管性不妊の正確な診断が行われていない症例に関しては，適応外に IVF を施行される可能性がある。また，手術と IVF の無作為比較試験は存在せず、どちらがより有用であるとのエビデンスは存在しない。当科では，卵管性不妊が疑われる症例に対して腹腔鏡手術を施行し，通水テストによる正確な卵管閉塞の診断に引き続いて，閉塞卵管に対し子宮鏡下選択的卵管通水（hysteroscopic tubal cannulation: HTC と表記する）を施行し，再疎通を試み

ている。 腹腔鏡手術に、HTC を追加施行することの有用性を明らかにすることを目的とした。1998 年 1 月～2008 年 12 月の期間、HSG にて片側または両側卵管間質部閉塞を認め、腹腔鏡手術を施行した 61 症例を対象とした。そのうち，術中通水テストにて閉塞を確認した 35 例には HTC を追加施行した。対象となった 61 例の平均年齢は 33.5±5.4 歳（24～45 歳），平均不妊期間は 4.2±2.8 年（1~13 年），原発性不妊は 24 例（39.3%）であった。開腹既往のある症例は 10 例（26.2%）、PID の既往があるものは 6 例（9.8%）であった。54 卵管に対し HTC を施行し，卵管あたり再疎通率は 25.9%(14/54)、症例あたり再疎通率は 37.1%（13/35）であった。両側閉塞であった 35 例中，両側再疎通を得られたのは 5.3 %（1/19)、片側のみ再疎通を得られたものは 21.1（4/19）であった。14 例（73.7%）は両側とも再疎通を得られず，術後早期に IVF へ移行した。片側閉塞であった 16 例中，両側疎通を得られたのは 50%（8/16）であった。片側閉塞卵管の再疎通率（50%：8/16 卵管）は，両側閉塞卵管の再疎通率（13.2%：6/38 卵管）に比較して有意に良好であった（p=0.02)。両側疎通群と，HTC 後両側疎通群，片側疎通群，両側閉塞群にわけ，年齢，開腹手術の既往，PID の既往，骨盤内癒着や子宮内膜症の頻度を比較した。その結果，骨盤内癒着の頻度が両側疎通群で有意に頻度が低かったが，それ以外の妊娠に影響する因子は 4 群間で差は認めなかった。通水テストで両側疎通を認めた 26 例中 9 例(34.6%)に，術後 1~8 周期目の妊娠を認め，正期産 7 例、流産 2 例であった。通水テストにて片側閉塞であり、HTC で両側疎通となった 8 例中 3 例（37.5%)に，1，2，7 周期目の妊娠を認め，正期産 2 例、流産 1 例であった。HTC にて片側閉塞のままであった 8 例からは妊娠は認めなかった。通水テストで両側閉塞であり，HTC で両側疎通となった 1 例に 1 周期目の妊娠を認めたが，卵管妊娠であった。結論として，通水テストで両側卵管疎通性を認めた症例の妊娠率が良好であることから、腹腔鏡手術にて卵管疎通性の診断を行うことは有用である。また，閉塞卵管に対する HTC 後，両側の卵管再疎通を得られれば，良好な妊娠率を得られる可能性がある。

８．経腹超音波ガイド下採卵術により生児を獲得した症例の検討(銘苅桂子，屋宜千晶，若山明彦，青木陽一)

筋腫による子宮腫大により，経腟超音波下に採卵手術が困難な症例に対して，経腹超音波ガイド下採卵術（TAOPU: trans abdominal ovum pick up）を施行し生児を獲得した症例を経験したので，その適応，合併症について検討した。 術前に bowel preparation を行い，静脈麻酔，仰臥位で 18G 採卵針を用い，安全に施行しうる卵胞のみを穿刺した。卵巣刺激は long protocol 法にて行った。症例１は 0G0P，不妊期間 5 年，2 回の筋腫核出術の既往あるも子宮は臍下 3 横指に達，原因不明不妊にて IVF の適応とした。IVF1 回目は採卵数 1 個，未受精であった。IVF2 回目は採卵数 4 個、ET2 個で妊娠成立した。37 週 6 日選択的帝王切開にて児を得ている。症例２は，2P0P，不妊期間 1 年，多発性筋腫に対し 2 回の筋腫核出術の既往歴があるも子宮は臍上に達し，卵管因子の適応で IVF とした。TAOPU は５回施行され採卵数はそれぞれ 3，4，4，8，7 個であり，6 回目の融解胚移植周期にて妊娠成立した。妊娠 28 週 1 日胎盤早期剥離にて緊急帝王切開を施行，児は 1138g，Ap5/8 点であった。術中 DIC となり出血 10885g で多量の輸血を要したが術後の経過は良好で，ICU 管理中の健児をえた。2 周期の hCG 投与前の E2 平均値 2880.6 pg/ml に対し平均採卵数は 4.4 個であり，安全に施行しうる卵胞のみを穿刺したため E2 値に比較して採卵数は少なくならざるを得なかったが、腸管損傷や血管損傷などの合併症なく施行できた。TAOPU を腸管損傷や血管損傷などの合併症なく安全に施行でき，妊娠・分娩症例を経験した。TAOPU は経腟採卵が困難な症例の選択肢のひとつとなりうると考えられた。

III. 周産期医学

１．産科出血に対する子宮動脈塞栓術およびバルーン留置血流遮断術に関する臨床的検討 （正本仁、 沈泓，永山千晶，上里忠和，叶三千代，佐久本薫，青木陽一）

近年，産後の弛緩出血，腟壁血腫，仮性動脈瘤破裂などに対し，子宮動脈塞栓術が有効であるとの報告がなされている。当科でも放射線科の協力のもとで，産科出血に対し子宮動脈塞栓術を実施している。平成 20 年には腟壁仮性動脈瘤破裂の稀な症例を経験し，子宮動脈および内陰部動脈塞栓術により止血，救命した症例を報告した。前置胎盤に癒着胎盤を合併した前置癒着胎盤が帝王切開時に多量出血となり母体の生命を危険にさらすことが多く報告され，その対応が多くの施設で試みられている。当科では腹部大動脈にバルーンを留置し，術中に拡張することにより血流を遮断し術中出血量を減少させる試みを行っている。症例を増やし，効果と問題点について検討している。

２．妊娠合併卵巣腫瘍に対する腹腔鏡下手術の検討（上里忠和，銘苅桂子，屋宜千晶，正本仁，佐久本薫，青木陽一）

妊娠に合併する卵巣腫瘍の頻度は妊婦の 0.5%といわれており，多くが黄体嚢胞とされている。
黄体嚢胞が否定的な腫瘍は，組織学的診断が必要であり，妊娠中の急性腹症（茎捻転,破裂）や分娩障害の原因となる可能性があるため手術の適応となる。昨今，妊娠中の腹腔鏡下手術は数多く行われるように，当科でも妊娠中の卵巣嚢腫に対して，1996 年から Informed Consent を得たうえで腹腔鏡下手術を行っている。対象は，1996 年８月～2008 年６月までに当科において first trimester，または second trimester で妊娠合併卵巣腫瘍のために腹腔鏡下手術を施行した 30 例である。同期間の開腹手術は４例であった。

腹腔鏡下手術 30 例のうち，27 例は腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術を行い，腹腔鏡下卵巣嚢腫茎捻転を解除したもの

が１例，腹腔鏡下付属器切除が１例，開腹手術に移行して核出術を施行したものが１例であった。手術を施行した妊娠週数は妊娠 14 週から 16 週が最も多く，妊娠９週卵巣過剰刺激症候群の１例，妊娠 12 週の卵巣嚢腫茎捻転の１例も認めた。麻酔方法は全例で全身麻酔が行われ，腹腔鏡下手術は 26 例が吊り上げ法，４例が気腹法で行われた。摘出物病理検査では，成熟嚢胞性奇形種が 20 例（68%），粘液性嚢胞腺腫が５例（17%），漿液性嚢胞腺腫１例（３%），子宮内膜症性嚢胞１例（３%），卵巣上体嚢胞１例（３%），悪性転化を伴った成熟嚢胞性奇形種１例（３%）であった。腹腔鏡下手術群と開腹手術群ではそれぞれ，術後入院期間，術後子宮収縮抑制剤静注期間，術中出血量に有意差を認め，手術時間は両群で有意差を認めなかった。また，術中の合併症も両群において認められなかった。妊娠予後については，41 例のうち他院で分娩を行ったため詳細不明の 13 例を除く 28 例において，開腹手術群で１例，腹腔鏡下手術群で２例の早産を認めたが，手術との明らかな因果関係を認めなかった。出生後の児の奇形例は認めていない。

妊娠合併卵巣嚢腫に対する腹腔鏡下手術を行うことは，開腹手術に比べ母体に対する負担が少なく，術後回復が早期である。また母体合併症の頻度や新生児の予後も変わらず，安全に施行することが可能である。

３．精神疾患合併妊娠の適切な管理に関する研究（佐久本薫，大久保鋭子，叶三千代，上里忠和，正本仁，青木陽一）

平成９年から 21 年末に当科で分娩管理を行った精神疾患合併妊婦（てんかん合併例は除外）は 69 例（のべ 74 妊娠）であった。最近はうつ病やパニック障害などの不安障害を合併する妊婦が増加する傾向が認められる。これまで精神疾患合併妊婦の妊娠・分娩管理について，精神疾患のコントロールとともに細かな看護により，産科手術を減らすことが可能であること，精神科医，保健師，家族などの協力が不可欠であり，出産後も母児の長期的管理が重要であることを明らかにしてきた。出生直後の新生児に向精神薬の影響で sleeping baby となる場合があり，分娩時の新生児科医の立会いが必要である。その後もいわゆる離脱症候群と言われる中枢神経，消化器，自律神経など多彩な症状が新生児に見られるため経時的に全身状態を観察する必要がある。当科では，向精神薬を服用している精神疾患合併妊婦から出生した児の症状を磯部らの考案した Neonatal depression チェックリストを用いて評価している。精神疾患合併妊娠は母体および新生児にとってハイリスクである。精神科，小児科との連携を密にすることと助産師，看護師，地域の保健師，福祉関係のスタッフとの協力が必要となる。

４．当期芍薬散の産褥期乳汁分泌への影響　−ランダム化並行群間比較試験（上里忠和，銘苅桂子，叶三千代，正本仁，佐久本薫，青木陽一）

産後は頻回なる授乳のため精神的にも肉体的にもかなりのストレス環境にあるといえる。妊娠中の増大子宮による消化管の機械的圧迫，産後は 3 時間ごとの授乳により十分な睡眠が確保されにくいため，かなりのストレスが消化管にかかっていると推測される。しばしば産後授乳婦に見られる主な障害として代表的なものは、貧血，全身倦怠感，むくみ，冷えなどであるが，これらは東洋医学的古典においては当帰芍薬散料の証であるとされている。産後授乳期に前記症状を呈する授乳婦には乳汁分泌不全傾向のものが多く，乳児の哺乳状況が適正でないため体重増加が阻害されたり，脂漏性皮膚炎を併発したりすることもあり得る。上記諸症状を呈する産後授乳婦の臨床背景と東洋医学的病態解析を行い，東洋医学的古典で言われている当帰芍薬散料の証をより明確にすることにより，是正すべき点が浮き彫りにされ，その結果を踏まえた対応を講じることで産褥婦のＱＯＬが高まり，ひいては乳児の健やかな発育発達に寄与できると考えられる。

当帰芍薬散(以下 TSS)の乳汁分泌，産褥期の疲労倦怠および手足のむくみなどの愁訴に対する効果を検討した。産後 3-5 日検診時に疲労倦怠あるいは手足のむくみの愁訴を有する産褥婦を対象とし，TSS 使用群（産褥 3 日から 2 週間内服)、非使用群に割り付けるランダム化並行群間比較試験を行った。主評価項目は乳汁分泌の指標として，児の 1 日当りの体重増加量。副次評価項目は諸愁訴（疲労倦怠，手足のむくみなど）への効果、乳汁分泌不全の推移，児の脂漏性湿疹の有無および程度とし，各項目はスコア化して比較検討した。本研究は本学 IRB で承認され，参加に際して本人の文書同意を得た。統計学的検討は，Mann-Whitney’s U test，Welch’s t-test，Wilcoxon Signed-Rank-Test により行った。解析対象症例は 83 例（TSS 群 33 例、対照群 50 例)。産褥 2 週まで，産褥 2 週から 1 か月における児の 1 日あたりの体重増加は両群に有意差を認めなかった。しかし，投与開始時に乳汁分泌不全を認めた 54 例（TSS 群 25 例、非内服群 29 例）で解析すると，児の体重増加量は，産褥 2 週から 1 か月において，TSS 群で有意な増加を認めた(TSS 群 53.0±14.5ｇ，対照群 43.0±14.5ｇ，p=0.016)。また，産褥２週と 1 か月時の乳汁分泌スコアの比較でも，TSS 群のみで有意な改善を認めた（p=0.034)。手足のむくみは、TSS 群で 71.9%、対照群で 70.2%に軽度改善以上の効果が得られたが，疲労倦怠等その他の項目では軽度改善以上はいずれも 50%以下であった。いずれの項目においても両群間に有意差を認めなかった。産褥期の TSS 内服により，産褥 3-5 日に乳汁分泌不全を認めた産褥婦では乳汁分泌の改善が期待できると考えられた。

５．HIV 感染妊婦の実態調査とその解析（佐久本薫）

平成21年度厚生労働省班研究「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」（研究代表者：和田裕一），その分担研究として行われた臨床的研究「HIV感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築およびHIV感染妊婦の疫学的･臨床的上方解析」（研究分担者：喜多恒和）に参加した。平成

21年度産婦人科・小児科統合データベースの更新により，2009年３月までに報告されたHIV感染妊娠数は642例におよぶことが示され,48例の母子感染例が報告されている。年ごとの報告数は減少傾向にあり，HIV感染を認識したうえでの再妊娠する傾向がある。妊娠中も多剤によるHAART療法が行われるようになり,血中ウィルス量が良好にコントロールされる例が増加している。このような症例にこれまで行ってきた選択的帝王切開術を行うべきか議論があるところである。沖縄県のHIV感染者/AIDS患者数は2007年が31例 ,2008年24例，2009年は22例であった。累積数も175例になった。沖縄県において,HIV感染が急速に拡大しており，緊急な対策が必要である。これまで沖縄県では母子感染予防対策が取られ,妊娠管理されたHIV感染妊娠例は経験されていない。当診療科では拠点病院として,HIV感染妊婦に対する対策を立てて準備している。

6. 組織学的絨毛膜羊膜炎:臨床検査所見から進行度の推定は可能か？(鈴木さき，正本仁，佐久本薫，青木陽一)

絨毛膜羊膜炎（以下 CAM）は，胎児感染や胎児炎症反応症候群に大きく関与し，児の予後に直結する。新生児予後の改善のためにCAMの早期診断、進行度判定は重要な課題である。組織学的CAMと診断された症例の組織学的進行度を，分娩前の臨床検査所見から推定可能かどうかを検討した。平成18年1月～平成20年12月に当科において妊娠 24～41 週で分娩した症例のうち，組織学的CAMと診断された47例を対象とした。分娩前の母体発熱，脈拍数，子宮収縮，白血球数，CRP 値，腟分泌物培養，および胎児脈拍数とCAMの組織学的進行度（Blanc分類）の関連性を検討した。統計学的検討はχ^2検定，Kruskal-Wallis検定により行った。病理組織検査に際し患者本人から文書同意を得た。47例中Blanc分類のstage Iは9例，stage IIは21例，stage IIIは17例，各stage間で母体年齢、分娩歴、分娩様式、分娩週数、および出生児体重に差を認めなかった。38℃以上の母体発熱，子宮収縮，母体頻脈，胎児頻脈，白血球増多，腟分泌物細菌培養陽性はそれぞれ8例（17%），33例（70%），28例（60%），25例（53%），24 例（51%），29例（62%） に出現していたが，stage 間の出現頻度に差を認めなかった。CRP上昇（3.0 mg/dL以上）は16例（34%）に認め，stage Iで1例（11%），stage IIで5例（24%），stage IIIでは10例（59%）と有意にstage IIIで高頻度（p=0.011）であった。stage IIIの17例中，CRP上昇を認めなかった7例では，頸管縫縮術が2例に施行され，子宮頸部円錐切除術の既往が 1 例に認められた。この中で妊娠 20週に頸管縫縮術を行い，妊娠29週1日に前期破水，母体体温36.0℃，白血球13,000，CRP 0.15，母体・胎児頻脈を認めなかったが，妊娠29週3日で1,266g男児，Apgar score 6/8点で早産に至り，翌日出生児がE. coli（ABPC耐性）による敗血症で死亡した例を経験した。母体のCRP 上昇は組織学的CAMの進行度推定に有用であると考えられた。しかしながら，頸管縫縮術，円錐切除術の既往例に対しては推定困難な例もあり，個別の検査・管理が必要である。

７．不育症の診断と治療成績（正本仁，大久保鋭子，上里忠和，佐久本薫，青木陽一）

1992 年 1 月～2007 年 12 月の期間に当科で扱った，3回以上の流産・死産歴を有する不育症203例の原因別割合および治療成績を検討した。治療として，抗リン脂質抗体陽性に対してはLow dose aspirin＋heparin療法またはLow dose aspirin＋柴苓湯療法，黄体機能不全にはprogesterone 補充療法，高 prolactin 血症にはbromocriptine 療法，甲状腺機能亢進症および低下症にはそれぞれ抗甲状腺剤投与または甲状腺ホルモン投与を施行した。原因不明例には無治療で観察を行った。原因としては，黄体機能不全，高prolactin血症，甲状腺機能異常などの内分泌異常が 35.0%で最も多く，抗リン脂質抗体陽性・凝固異常が 24.1%，頸管無力症や子宮奇形など子宮因子が8.4%で続いていた。治療成績については，原因検索後180妊娠が成立し，治療対象としていない染色体異常例と原因不明例を除いた 137 妊娠のうち，107妊娠（78.1%）が生児獲得し，27妊娠が流産，3妊娠が新生児死亡となった。原因別では，内分泌異常は高い生児獲得率（87.3%）を示したが，重複した原因を持つ例（61.5%），原因不明例（56.8%）は低率であった，原因の重複例や不明例は生児獲得率が低く，免疫学的手法等を用いたさらなる解析や治療法の確立が望まれる。

８．糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病における母体の妊娠前BMI，妊娠中体重増加率と児出生体重との関連について。- HFD 児防止のための至適母体体重増加率設定の試み-（正本仁，林彤，青木陽一）

糖尿病合併妊娠および妊娠糖尿病で，母体の妊娠前BMI や妊娠中体重増加率が，児出生体重や HFD 児発生にどの程度影響するかは，欧米でごく少数の報告があるのみで我が国での報告はない。糖尿病合併妊娠，妊娠糖尿病例の妊娠前 BMI，妊娠中体重増加率と児出生体重の相関を解析し，HFD 児を予防する母体体重増加率を考察した。分娩前に良好な血糖コントロールが得られたⅡ型糖尿病合併妊娠または妊娠糖尿病55例を対象とし,母体の妊娠前BMI，妊娠全期間と第2,第3三半期の母体体重増加率，治療法，insulin 量，分娩週数，出生体重を調べた。対象をinsulin療法した群(n=27)とdietのみで治療しえた群(n=28)に分け，両群でのHFD児発生率を調べ，次いで各群で妊娠前 BMI，妊娠各期間の母体体重増加率(kg/週)，insulin 量(u/day)，出生体重の相関をそれぞれ解析した。1)HFD 児分娩は Insulin 群 8/27 例，diet群4/28例で，両群で有意差がなかった。2)Insulin群では妊娠前BMIと,各期間体重増加率,児出生体重,insulin量に相関はなかったが，全期間体重増加率と児出生体重に有意な相関が認められた（$r=0.60$, $p<0.05$）。3)Diet群では妊娠前 BMI，各期間体重増加率，児出生体重の間にそれぞれ相関がなかった。4)回帰式より，insulin 療法例で出生体重90%tileとなる全期間母体体重増加率は

0.36kg/週と算出された。糖尿病合併妊娠または妊娠糖尿病で insulin 療法を要する例は，血糖コントロールが良好であっても HFD 児予防ための母体体重管理を要し，0.36kg/週を超えない体重増加率が適切であると推測された。

B. 研究業績

著　　書

BI09001: Aoki Y, Inamine M, Hirakawa M, Kudaka W, Nagai Y, Masamoto H, Watanabe M. Heparanase expression and angiogenesis in endometrial cancer: Analyses of RT-PCR and immunohistochemistry. Current Research in Cancer. Research Media, Kerala, India, pp 13-27, 2009. (B)

BI09002: Aoki Y, Hirakawa M, Inamine M, Kudaka W, Nagai Y. Concurrent chemoradiotherapy: Predictor of distant recurrence in squamous cell carcinoma of the cervix, and Recent aspect in carcinoma of the vagina. Reaearch Advances in Obstetrics and Gynaecology, GLOBAL RESEARCH NETWORK, Kerala, India, pp1-17, 2009. (B)

BI09003: Aoki Y, Tanaka K. Ovarian Cancer: New Research (Horizons in Cancer Research, Vol 19); Chapter IV Docetaxel in Combination with Carboplatin as first-line chemotherapy for Patients with Epithelial Ovarian Cancer. Ed: Bardos, A. P. Nova Science Publishers, Hauppauge, NY. USA, pp 103-116, 2009. (B)

BD09001: 青木陽一　今日の治療指針　私はこう治療している　２１．産婦人科疾患　絨毛性疾患　山口徹、北原光夫、福井次矢（編），942-943, 医学書院　東京　2009. (B)

BD09002: 戸板孝文，長井裕，村山貞之　化学放射線療法プラクティカルガイド　各論８　子宮頸がん　北原規，相羽惠介（編），207-215, 南山堂　東京　2009. (B)

原　　著

OI09001: Sunagawa N, Inamine M, Norioka T, Chiba I, Morita N, Aoki Y, Suzui M, Yoshimi N. Inhibitory effect of rice bran-derived crude glycosphingolipid on colon preneoplactic biomarker lesions induced by azoxymethane in male F344 rats. Mol Med Rep 2009; 2: 45-50. (A)

OI09002: Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, Lindsay I, Wells M, Fisher RA, Short D, Newlands ES, Wischnewsky MB, Seckl MJ. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. Lancet 2009; 374: 48-55. (A)

OD09001: 銘苅桂子，田代朋子，安里こずえ，永山千晶，屋宜千晶，平川誠，稲嶺盛彦，上里忠和,長井裕，青木陽一　良性卵巣腫瘍の診断で腹腔鏡下手術を施行し術後診断が境界悪性卵巣腫瘍であった６例の検討　日産婦内視鏡会誌 24: 365-369, 2009. (B)

OD09002: 上里忠和，田代朋子，鈴木さき，鹿糠行子，新田　迅，若山明彦，屋宜千晶，銘苅桂子，正本　仁，佐久本　薫，青木陽一　当科における妊娠合併卵巣腫瘍に対する腹腔鏡下手術の検討 日産婦沖縄会誌 31: 13-16, 2009. (C)

OD09003: 正本　仁，鈴木　さき，田代　朋子，上里　忠和，青木　陽一　抗リン脂質抗体症候群不育症に対する heparin，低用量 aspirin 療法の治療成績と heparin 投与期間についての臨床的検討　日産婦沖縄会誌 31: 17-22, 2009. (C)

OD09004: 安里こずえ，平川誠，久高亘，稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一　当科での子宮頸部円錐切除施行例の (C)

検討　日産婦沖縄会誌 31: 23-27, 2009.

OD09005: 長井裕, 平川誠, 稲嶺盛彦, 久高亘, 小川和彦, 戸板孝文, 青木陽一 局所進行子宮頸部腺癌に対するpaclitaxel, CDDPを用いたconcurrent chemoradiotherapy　産婦実際 58 : 1057-1062, 2009. (C)

OD09006: 正本仁, 青木陽一　円錐切除後妊娠における頸管長と流早産, 感染所見の関連について　日本周産期・新生児学会誌　45 : 1034-1036, 2009. (C)

症 例 報 告

CI09001: Masamoto H, Uehara H, Gibo M, Okubo E, Sakumoto K, Aoki Y. Elective use of aortic balloon occlusion in cesarean hysterectomy for placenta previa percreta. Gynecol Obstet Invest 2009; 67: 92-95. (B)

CI09002: Mekaru K, Yagi C, Uezato T, Masamoto H, Aoki Y. Delayed pneumothorax after laparoscopic ovarian cystectomy. Arch Gynecol Obstet 2009; 280: 157-159. (B)

CI09003: Masamoto H, Uehara H, Mekaru K, Uezato T, Sakumoto K, Aoki Y. Warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage in woman with mitral valve replacement; A case report. Am J Perinatol 2009; 26:597-600. (B)

CI09004: Kadekawa G, Oshiro Y, Hosaine RZ, Miyazato M, Sugaya K, Saito S, Gibo M, Sakumoto K. Consevative management of spontaneous rupture of renal angiomyolipoma during pregnancy: A case report. Nishinippon J Urol 2009; 71: 418-422. (B)

CD09001: 銘苅桂子, 屋宜千晶, 平川誠, 稲嶺盛彦, 上里忠和, 長井裕, 青木陽一　子宮体癌術後の骨盤内リンパ嚢胞に対して腹腔鏡下開窓術を施行した１例　日産婦内視鏡会誌 24: 336-340, 2009. (C)

CD09002: 田代朋子, 上里忠和, 永山千晶, 正本仁, 佐久本薫, 青木陽一　出生前診断した先天性一側性肺無形成症の一例 日産婦沖縄会誌 31: 33-35, 2009. (C)

CD09003: 永山千晶, 新田迅, 上里忠和, 平川誠, 正本仁, 佐久本薫, 青木陽一　吸引分娩後に腟壁仮性動脈瘤が破綻した１例 日産婦沖縄会誌 31: 54-57, 2009. (C)

CD09004: 若山明彦,　屋宜千晶,　銘苅桂子,　青木陽一 経腹超音波ガイド下採卵術により健児を獲得した 2 症例の経験　日産婦沖縄会誌 31: 65-68, 2009. (C)

CD09005: 長井　裕, 若山昭彦, 鈴木さき, 安里こずえ, 平川　誠, 久高　亘, 稲嶺盛彦, 青木陽一　EMA/CO が奏効した多発肺転移 Placental site trophoblastic tumor (PSTT) の１例　日産婦沖縄会誌 31: 81-86, 2009. (C)

総　　説

RD09001: 青木陽一　卵巣がん手術に必要な知識と手技　ホルモン産生腫瘍の手術・sampling　産と婦　76: 451-456, 2009. (C)

RD09002: 青木陽一　日本産科婦人科学会研修コーナー　卵巣の腫瘍・類腫瘍　日産婦誌 61: N-165-N-177, 2009. (B)

RD09003: 正本仁, 青木陽一　子宮疾患・子宮内膜症の臨床　-基礎・臨床研究のアップデート-　子宮内避妊器具の合併症　日本臨床　961 : 506-510, 2009. (B)

RD09004: 長井裕 クリニカルカンファレンス７　婦人科腫瘍の低侵襲治療　新たな支持療法の開発　日産婦誌 61：N-355-361, 2009. (B)

RD09005: 正本仁, 青木陽一, 宜保昌樹　子宮動脈塞栓術（UAE）産科出血に対する骨盤動脈・子宮動脈塞栓術 産婦実際 58 ： 1417-1422, 2009. (C)

国際学会発表

PI09001: Aoki Y, Inamine M, Hirakawa M, Kudaka W, Nagai Y, Masamoto H. Heparanase expression and angiogenesis in endometrial cancer: Analyses of RT-PCR and immunohistochemistry. ASCO, Orland, FL, USA, 2009.5.29-6.2.

PI09002: Kudaka W, Hirakawa M, Inamine M, Nagai Y, Aoki Y. Impressive 3 cases we enrolled in phase III study of S-1+cisplatin combination chemotherapy acompared with single agent cisplatin in stage IVB, recurrent, or persistent carcinoma of the cervix. The 8th Japan-Korea Gynecologic Cancer Joint Meeting, Tokyo 2009.11.21

国内学会発表

PD09001: 青木陽一　沖縄の子宮頸癌　第6回熊本婦人科腫瘍研究会　熊本　平成21年1月9日

PD09002: 新田迅, 稲嶺盛彦, 永山千晶, 平川誠, 久高亘, 長井裕, 青木陽一　腹膜原発高分化型乳頭状中皮腫の一例　第107回沖縄県医師会医学会総会集会　南風原　平成21年1月18日

PD09003: 鈴木さき，鹿糠行子，田代朋子，新田迅，若山明彦，安里こずえ，屋宜千晶、銘苅桂子，青木陽一 クローン病によりPeritoneal inclusinon cystを発症した一例　第107回沖縄県医師会医学会総会集会　南風原　平成21年1月18日

PD09004: 鹿糠行子，永山千晶，上里忠和，正本仁，佐久本薫，青木陽一　出生前診断しえた両側上肢完全欠損の一例　第107回沖縄県医師会医学会総会集会　南風原　平成21年1月18日

PD09005: 青木陽一　沖縄の子宮頸癌　第67回庄内産婦人科集談会　鶴岡　平成21年1月23日

PD09006: 青木陽一　聞いてよかった、子宮がんの話　女性のがん検診普及啓発事業「“女性のがん”検診を受けよう！勧めよう！理解しよう！」浦添てだこホール　平成21年2月11日

PD09007: 青木陽一　沖縄の子宮頸癌　第18回大分婦人科悪性腫瘍研究会　大分　平成21年2月20日

PD09008: 青木陽一　卵巣がんの化学療法　治療ガイドラインとエビデンス　第1回長崎県央学術講演会　諫早　平成21年2月27日

PD09009: 青木陽一　ヒトパピローマウイルス　子宮頸癌の発生と予防ワクチン　日本医師会協力講座　沖縄県医師会館　平成21年3月21日

PD09010: 長井裕　クリニカルカンファレンス　婦人科腫瘍の低侵襲治療　2）新たな支持療法の開発　第 61 回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09011: 安里こずえ，平川誠，久高亘，稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一　当科での子宮頸部円錐切除術施行例の検討　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09012: 平川誠，久高亘，稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一　若年子宮体癌症例に対する妊孕能温存治療としての高用量Medroxyprogesterone acetate (MPA)療法　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平

成21年4月3日～5日

PD09013: 田代朋子，上里忠和，永山千晶，正本仁，佐久本薫，青木陽一　出生前診断した先天性右側肺無形成症の１例　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09014: 永山千晶，新田迅，上里忠和，正本仁，佐久本薫，青木陽一　吸引分娩後に腟壁仮性動脈瘤が破裂した１例　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09015: 銘苅桂子，鹿糠行子，鈴木さき，田代朋子，新田迅，若山明彦，屋宜千晶，青木陽一　両側卵管疎通性のある不妊症例に対する腹腔鏡手術は有用か　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09016: 屋宜千晶，鹿糠行子，鈴木さき，田代朋子，新田迅，若山明彦，銘苅桂子，青木陽一　Conventional IVF と ICSI における妊娠予後・新生児予後に関する検討　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09017: 上里忠和，屋宜千晶，銘苅桂子，正本仁，佐久本薫，青木陽一　当科における妊娠合併卵巣腫瘍の手術症例の検討　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09018: 正本仁，鈴木さき，上里忠和，青木陽一　当科における不育症症例の治療成績と合併症についての臨床的検討　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09019: 清水泰樹，喜多恒和，宮崎泰人，綾部琢哉，松田秀雄，岩田みさ子，箕浦茂樹，佐久本薫，塚原優己，稲葉憲之　本邦における HIV 感染妊娠の動向と母子感染予防対策の現状　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09020: 谷口晴記，塚原優己，井上孝実，山田里佳，大島教子，林公一，蓮尾泰之，佐久本薫，早川智，喜多恒和，稲葉憲之，和田裕一　HIV母子感染予防対策マニュアル改訂時の検討項目と今後の課題　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09021: 屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一　当科における人工受精に関する検討　第66回　日本生殖医学会九州支部会　エルガーラホール　福岡　平成21年4月26日

PD09022: 新田迅，田代朋子，上里忠和，正本仁，佐久本薫，青木陽一　妊娠中に内視鏡的乳頭括約筋切開術を施行した総胆管結石症の１例　第66回日産婦九州連合地方部会　宮崎　フェニックス・シーガイヤ・リゾート　平成21年5月24日

PD09023: 平川誠，鈴木さき，知念行子，永山千晶，久高亘，稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一　化学放射線療法を施行した局所進行子宮頸癌局所残存症例に対する子宮摘出術の治療経験　第66回日産婦九州連合地方部会　宮崎　フェニックス・シーガイヤ・リゾート　平成21年5月24日

PD09024: 永山千晶，稲嶺盛彦，平川誠，久高亘，長井裕，青木陽一　腹膜原発高分化型乳頭状中皮腫の一例　第66回日産婦九州連合地方部会　宮崎　フェニックス・シーガイヤ・リゾート　平成21年5月24日

PD09025: 鈴木さき，屋宜千晶，銘苅桂子，上里忠和，青木陽一　クローン病に合併した Peritoneal inclusion cyst の一例　第66回日産婦九州連合地方部会　宮崎　フェニックス・シーガイヤ・リゾート　平成21年5月24日

PD09026: 屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一　当科における帝王切開瘢痕部妊娠に対するメソトレキセート局所注入療法の検討　第66回日産婦九州連合地方部会　宮崎　フェニックス・シーガイヤ・リゾート　平成21年5月24日

PD09027: 田代朋子，池宮城梢，當間敬，渡嘉敷みどり，伊是名博之　妊娠 16 週，流産後に診断された子宮底部嵌入胎盤の一例　第 108 回沖縄県医師会医学会　南風原　平成 21 年 6 月 14 日

PD09028: 屋宜千晶，安里こずえ，銘苅桂子，青木陽一　当科における帝王切開瘢痕部妊娠に対するメソトレキセート局所注入療法の検討　第 108 回沖縄県医師会医学会　南風原　平成 21 年 6 月 14 日

PD09029: 上里忠和，親川真帆，鈴木さき，大山拓真，正本仁，佐久本薫，青木陽一　腹腔鏡下卵管間質部妊娠術後に子宮破裂を２回繰り返した１症例　第 108 回沖縄県医師会医学会　南風原　平成 21 年 6 月 14 日

PD09030: 松崎晶子、仲宗根克、豊田義成、新垣義孝、稲嶺盛彦、青木陽一、吉見直己　子宮頸部細胞診が診断に有効であった子宮頸部腺癌の一例　第 50 回日本臨床細胞学会　京王プラザホテル　東京　平成 21 年 6 月 26，27 日

PD09031: 長井裕　ワークショップ　ハイリスク子宮頸癌に対する治療　子宮頸癌 III，IVa 期に対する Concurrent chemoradiotherapy　第 46 回日本婦人科腫瘍学会　新潟　平成 21 年 7 月 10 日～12 日

PD09032: 平川誠，長井裕，久高亘，稲嶺盛彦，青木陽一　子宮頸部腺癌術後再発高危険群に対する補助化学療法の耐用性について　第 46 回日本婦人科腫瘍学会　新潟　平成 21 年 7 月 10 日～12 日

PD09033: 久高亘，知念行子，鈴木さき，永山千晶，平川誠，稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一　EMA/CO が奏効した多発肺転移 Placental site trophoblastic tumor (PSTT) の 1 例　第 46 回日本婦人科腫瘍学会　新潟　平成 21 年 7 月 10 日～12 日

PD09034: 稲嶺盛彦，平川誠，長井裕，青木陽一　腹膜原発高分化型乳頭状中皮腫の一例　第 46 回日本婦人科腫瘍学会　新潟　平成 21 年 7 月 10 日～12 日

PD09035: 正本仁，佐久本薫，青木陽一　ワークショップ「早産の予防」　円錐切除後妊娠における頸管長と流早産，感染所見の関連について　第 45 回日本周産期・新生児医学会総会　名古屋　平成 21 年 7 月 12 日～14 日

PD09036: 鈴木さき，比嘉利恵子，長崎拓，大城達男，吉田朝秀，上里忠和，正本仁，佐久本薫，青木陽一　超音波と MRI が有用であった出生前診断しえた胎児気管支原性嚢胞の一例　第 45 回日本周産期・新生児医学会総会　名古屋　平成 21 年 7 月 12 日～14 日

PD09037: 比嘉利恵子，長崎拓，吉田朝秀，安里義秀，正本仁，佐久本薫　在胎 28～34 週の早産児に対する抗生剤予防投与の検討　第 45 回日本周産期・新生児医学会総会　名古屋　平成 21 年 7 月 12 日～14 日

PD09038: 宮本二郎，比嘉利恵子，長崎拓，吉田朝秀，安里義秀，佐久本薫　右胸部腔水症を認め、後に有嚢性先天性横隔膜ヘルニアと診断した極低出生体重児の 1 例　第 45 回日本周産期･新生児医学会総会　名古屋　平成 21 年 7 月 12 日～14 日

PD09039: 稲嶺盛彦，青木陽一，長井裕，三橋暁，八重樫伸生　HPV 感染細胞への喫煙関連物質の作用　子宮頸部異形成上皮における VEGF-C 発現からの検討　平成 21 年度喫煙科学財団研究発表会　虎ノ門パストラル　平成 21 年 7 月 16 日

PD09040: 大内元，原永修作，大屋祐輔，小宮一郎，青木陽一 初期臨床研修医の自己目標設定とその自己評価　第 41 回　日本医学教育学会大会　大阪国際交流センター　平成 21 年 7 月 24，25 日

PD09041: 銘苅桂子，安里こずえ，屋宜千晶，青木陽一　IVF-ET 周期における 3D power Doppler 超音波を用いた子宮内膜血流評価　第 27 回日本受精着床学会　京都国際会館　平成 21 年 8 月 6，7 日

PD09042: 屋宜千晶，永山千晶，銘苅桂子，青木陽一　Conventional IVF と ICSI における妊娠予後・新生児予後に関する検討　第27回日本受精着床学会　京都国際会館　平成21年8月6，7日

PD09043: 銘苅桂子，田代朋子，安里こずえ，永山千晶，屋宜千晶，平川誠，稲嶺盛彦，上里忠和，長井裕，青木陽一　腹腔鏡下手術後、術後診断が境界悪性であった６例の検討　日本産科婦人科内視鏡学会学会賞（論文部門）　第49回日本産科婦人科内視鏡学会　高知　平成21年9月3〜5日

PD09044: 銘苅桂子，安里こずえ，永山千晶，大久保鋭子，屋宜千晶，上里忠和，青木陽一　卵管性不妊症例に対する腹腔鏡手術＋選択的卵管造影（SSG; selective salpingography）の有用性に関する検討　第49回日本産科婦人科内視鏡学会　高知　平成21年9月3〜5日

PD09045: 上里忠和，親川真帆，鈴木さき，大山拓真，安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，徳重誠，正本仁，佐久本薫，青木陽一　腹腔鏡下卵管間質部妊娠摘出術（無縫合）後、妊娠中に子宮破裂を繰り返した１症例　第49回日本産科婦人科内視鏡学会　高知　平成21年9月3〜5日

PD09046: 屋宜千晶，銘苅桂子，安里こずえ，永山千晶，平川誠，佐久本薫，青木陽一　当科における帝王切開瘢痕部妊娠６例の治療経験　第49回日本産科婦人科内視鏡学会　高知　平成21年9月3〜5日

PD09047: 平川誠　ワークショップ II 「子宮頸癌の治療前評価と画像診断」　子宮頸癌に施行した PET-CT に関する検討　第10回　ＪＳＡＷＩ(The Japanese Society for the Advancement of Women’s Imaging)　淡路夢舞台国際会議場　平成21年9月4，5日

PD09048: 知念行子，北條英史，大城美哉，吉秋 研　妊娠35週、腹痛を主訴に入院し重症腸閉塞の診断で緊急帝王切開を行った１例　第33回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09049: 若山明彦，島袋美奈子，諸見里秀彦，城間 肇　　吸引分娩後尿閉により長期フォーリー留置となった一例　第33回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09050: 大山拓真，沈 泓，鈴木さき，上里忠和，正本 仁，佐久本薫，青木陽一　当科で経験した前置癒着胎盤３症例の検討　第33回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09051: 銘苅桂子，屋宜千晶，永山千晶，青木陽一　IVF-ET 周期における 3D power Doppler 超音波を用いた子宮内膜血流評価　第33回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09052: 田代朋子，池宮城梢，當間 敬，渡嘉敷みどり，伊是名博之　当院における妊娠中の腟式卵巣嚢腫摘出術について　第33回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09053: 諸見里秀彦，若山明彦，島袋美奈子，城間 肇　腎後性腎不全を来した骨盤放線菌症の一例　第33回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09054: 大久保鋭子，長井 裕，親川真帆，新田 迅，安里こずえ，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，青木陽一　絨毛癌再発後長期生存の 1 例　第 33 回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09055: 安里こずえ，長井 裕，親川真帆，新田 迅，大久保鋭子，平川 誠，久高 亘，稲嶺盛彦，青木陽一　当科における子宮頸癌Ⅲ－Ⅳa期に対するconcurrent chemoradiotherapyの臨床病　理学的検討　第33回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09056: 久高亘，小田高也，陣野吉廣，吉見直己，青木陽一　ワークショップ　胎盤の分子機構と妊娠高血圧症候群　胎盤で発現するヒト内在性レトロウイルス転写物の細胞局在と妊娠高血圧症候群胎盤での発現変化　第17回日本胎盤学会　東京ミッドタウンカンファレンス　平成21年10月17日

PD09057: 長井裕　シンポジウム　妊孕性温存とがん治療　卵巣悪性胚細胞性腫瘍の妊孕能温存治療　当科における25年の経験　第47回日本癌治療学会　横浜　平成21年10月22日～24日

PD09058: 平川誠，久高亘，稲嶺盛彦，長井裕，戸板孝文，青木陽一　子宮頸癌 I-II 期症例に対する化学放射線療法の治療成績について（優秀演題）　第47回日本癌治療学会　横浜　平成21年10月22日～24日

PD09059: 戸板孝文，長井裕，玉城稚奈，小川和彦，有賀拓郎，粕谷吾朗，垣花泰政，青木陽一，村山貞之　シンポジウム　化学放射線療法　食道、子宮頸部、頭頸部、肺　子宮頸癌に対する同時化学放射線療法　第47回日本癌治療学会　横浜　平成21年10月22日～24日

PD09060: 稲嶺盛彦，松崎晶子，長井裕，吉見直己，青木陽一　腹膜原発高分化乳頭状中皮腫の一例　第48回日本臨床細胞学会秋期大会　福岡　平成21年10月30，31日

PD09061: 平川誠，久高亘，稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一　ワークショップ（3）子宮体癌治療の厳しさ　子宮体癌類内膜腺癌G3，漿液性腺癌，明細胞腺癌の臨床背景と治療予後について　第47回日本婦人科腫瘍学会　東京　平成21年11月21，22日

PD09062: 長井裕　シンポジウム　婦人科がんの妊孕性温存療法　卵巣悪性胚細胞性腫瘍の妊孕能温存治療　当科における25年の経験　第54回日本生殖医学会　金沢　平成21年11月22日～23日

PD09063: 銘苅桂子，屋宜千晶，長井裕，青木陽一　卵管不妊症症例に対する腹腔鏡手術＋選択的卵管造影（SSG: selective salpingography）の有用性に関する検討　第54回日本生殖医学会　金沢　平成21年11月22日～23日

PD09064: 屋宜千晶，銘苅桂子，青木陽一　当科における人工授精に関する検討　第54回日本生殖医学会　金沢　平成21年11月22日～23日

PD09065: 長井裕，Jannatul Ferdousi，安里剛，平川誠，久高亘，稲嶺盛彦，苅谷研一，青木陽一　子宮頸部扁平上皮癌の Human papilomavirus(HPV)の型は放射線治療反応性、予後と関連するか？　第６回沖縄ヘルペスウイルス研究会　那覇　平成21年12月1日

PD09066: 沈泓，上里忠和，正本仁，青木陽一　両側子宮動脈塞栓術とレゼクトスコープ TCR の併用にて子宮温存しえた胎盤ポリープの一例　第109回沖縄県医師会医学会総会集会　南風原　　平成21年12月13日

PD09067: 親川真帆，新田迅，安里こずえ，大久保鋭子，平川誠，久高亘，稲嶺盛彦，長井裕，青木陽一　子宮頸癌　総腸骨リンパ節/傍大動脈リンパ節腫大例に対する Paclitaxel+Cisplatin 先行 Concurrent Chemoradiotherapy（CCRT）による Pilot study　第 109 回沖縄県医師会医学会総会集会　南風原　平成21年12月13日

その他の刊行物

MI09001: Aoki Y, Inamine M, Hirakawa M, Kudaka W, Nagai Y. Heparanase expression and angiogenesis in endometrial cancer: Analyses of RT-PCR and immunohistochemistry. J Clin Oncol 2009; 27: 15s (suppl; abstr 5535).

MD09001: 青木陽一　子宮体癌 I，II 期に対する術後化学療法適応症例の検討　厚生労働省科学研究費補助金

がん臨床研究事業　子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究（研究代表者　青木大輔）平成２０年度　総括・分担研究報告書　23-25.

MD09002: 青木陽一，稲嶺盛彦，長井裕，三橋暁，八重樫伸生　HPV 感染細胞への喫煙関連物質の作用　子宮頸部異形成上皮における VEGF-C 発現からの検討　平成 20 年度喫煙科学財団研究年報　970-974，2009.

MD09003: 喜多恒和，井上孝美，岩田みさ子，小林裕幸，佐久本薫，清水泰樹，高野政志，中西美紗緒，松田秀雄，箕浦茂樹，宮崎泰人，吉野直人　HIV 感染妊婦の実態調査とその解析および HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築　平成 20 年度報告書 厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究）「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班（主任研究者：和田裕一 2009）

泌尿器科学分野

A. 研究課題の概要

泌尿器科学講座は，臨床に即した研究に重点をおいており，毎日の臨床活動から生ずる疑問に発した新しい治療法の開発や実験的研究を目指している。癌(前立腺癌，腎癌，膀胱癌，精巣癌など)，下部尿路機能障害(神経因性膀胱，過活動膀胱，前立腺肥大症，間質性膀胱炎など)，尿路感染症，小児泌尿器科，男性更年期障害，ED など幅広く扱っている。尿路結石，腎不全の病態と治療(透析と移植)，膀胱機能と排尿障害などの基礎的臨床的研究に関しては長い期間に培った実績がある。また，手術治療や腎臓移植の際の，ドナー腎摘出術についても，県内唯一，琉球大学では泌尿器腹腔鏡認定医が 2 名おり，体に負担の少ない腹腔鏡手術を積極的に行っている。特に，癌の中では，最も増加率が高い前立腺癌の研究では，骨転移の機序と腫瘍マーカーと糖鎖研究など新機軸の展開へ向け，準備をしている。

1. 泌尿器系癌における新たなバイオマーカーの探索とそれの生物学的役割に関する研究(松村英理，豊里友常，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一)：東北大学との共同研究

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

2. 腎移植の臨床的研究(大城吉則，安次嶺聡，斎藤誠一)

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

3. 泌尿器科鏡視下手術の技術向上の研究(大城吉則，松村英理，安次嶺聡，斎藤誠一)

近年，あらゆる外科領域において低侵襲の鏡視下手術の導入が行われている。鏡視下手術は開腹手術に比べて患者さんに負担の少ないものの，その手術手技は難易度が高くなっている。琉球大学泌尿器科でも主に副腎腫瘍，腎腫瘍に対して鏡視下手術を行っているが，症例数の増加に伴い技術も向上してきた。最近では術中の血圧や脈拍の変動が激しい開腹手術でも難易度の高い褐色細胞腫や，腫瘍サイズの大きい T2 の腎腫瘍に対しても適応を広げている。さらに 2008 年からはさらに難易度の高い小径腎腫瘍に対する鏡視下腎部分切除も開始している。また，沖縄県で唯一，泌尿器科腹腔鏡下手術技術認定医が 2 名おり後進の指導および技術の向上の研究を行っている。

4. 転移性腎癌の臨床的研究(大城吉則，町田典子，伊波恵，安次嶺聡，斎藤誠一)

腎癌の唯一の根治的治療は，腎臓に限局した腫瘍の完全な切除(根治的腎摘出術または腎部分切除)のみである。一方，転移を有する腎癌の場合はこれまで免疫療法(インターフェロン療法，IL-2 療法)を行われてきたが，奏効率は 10%前後で満足のいくものではなかった。近年，諸外国から転移性腎癌に対する分子標的治療薬の良好な治療効果が報告され，本邦でも 2008 年から分子標的治療薬の使用が可能となってきた。ただ，分子標的治療薬は様々な副作用が報告されており，副作用発現時の投与方法，副作用に対する対処が重要であり，これらについて臨床的研究を行っている。

5. 尿路結石に対する体外衝撃波結石破砕機を用いた治療方法の臨床的検討(大城吉則，斎藤誠一)

体外衝撃波結石破砕術(以下 ESWL)は尿路結石に対する非侵襲的な治療法のひとつとして確立されているが，治療効果は他の外科的治療方法に比較して劣ってしまう。そのため 1 症例(1 結石)に対する治療が長期にわたったり，ESWL の施行回数が複数回におよんでしまったりすることは珍しくない。この問題を解決するため，ESWL にて治療した 500 症例を超える尿路結石患者のデータベースを用いて，患者背景，結石部位・大きさ・成分，発症時期，治療方法等のパラメーターによる統計学的解析により，ESWL を用いた尿路結石の最適の施行方法の臨床的検討を行っている。

6. 前立腺がん造骨性骨転移機序の解明及び治療法に関する検討(米納浩幸，町田典子，豊里友常，松村英理，木村太一)

前立腺がんの発生率は本邦においても近年増加傾向が指摘されている。前立腺がんは高率に骨に転移し，骨転移の 80%以上において骨硬化像を呈する。骨転移を伴うがん患者の生存期間は長いものの，がんの骨転移は骨破壊により骨痛，病的骨折などの合併症を引き起こし，死亡率にも関係しているため骨転移の予防，抑制は非常に重要な問題であるといえる。しかし重要な問題にもかかわらず，がんの骨転移の予防ならびに治療に対し満足できるものはない。これは転移巣形成過程におけるがん細

胞と骨の相互関係を再現するモデルが存在しないため，がんの骨転移機序が十分に解明されていないことに起因する。ヒト成人骨を移植しヒト化したNOD/SCIDマウスを用いることによって，ヒト前立腺がん細胞がヒト成人骨に転移を起こすという種ならびに臓器特異的転移モデルの開発に成功し，世界的に注目された。本モデルを用いることによって，臨床では困難だったヒト前立腺がん細胞がヒト骨髄に生着した初期から定時的に組織像を観察することができる。また，骨転移巣形成過程におけるヒト前立腺がん細胞とヒト骨芽細胞，破骨細胞，骨髄間質細胞の相互作用，特に破骨細胞の及ぼす影響ならびに前立腺がん細胞が産生するPSAやIGF，TGF-βなどの骨芽細胞や破骨細胞に対する作用に関して検討を進めている。以上を明らかにすることにより前立腺がんの骨転移に対する新しい治療概念を提供できるものと考えられる。

7. 新しい前立腺癌マーカーRM2抗原の前立腺癌組織･血清における発現とRM2抗原発現の意義（豊里友常，松村英理，町田典子，米納浩幸，斎藤誠一）

前立腺特異抗原(PSA: prostate-specific antigen)は，現在前立腺癌の早期発見･早期診断に汎用されているが，特異性･感度に問題があり悪性度を反映しない。このようにPSAは早期診断のマーカーとしての限界を露呈しており，今後，感度や特異度がより高く，悪性度を反映するような新しいバイオマーカーが切に求められている。われわれが作成したモノクローナル抗体RM2の前立腺癌細胞に対する反応レベルは悪性度(Gleason pattern)を反映して高いが，良性腺管にはRM2が反映しないか，反応レベルが極めて低いことが判明した。後に，モノクローナル抗体RM2により認識される糖蛋白はハプトグロビンベータ鎖と判明した。モノクローナル抗体RM2により認識されるハプトグロビンベータ鎖の検出を多数症例の前立腺癌患者および良性前立腺疾患患者血清･尿で検討するとともに，前立腺癌治療後の血清・尿レベルの変化もみることにより前立腺癌マーカーとしての臨床的有用性を明らかにすることを目的としてする。前立腺癌組織におけるハプトグロビンベータ鎖の発現レベルも調査する。

8. 尿路結石の研究(Woottisin S)

尿路結石の80%は，蓚酸カルシウム含有結石である。尿中の蓚酸が結石形成に最も重要な役割を果たしている。HPCE を用いたコンピュータ制御の全自動分析装置を用いて，多量の尿検体を分析している。ラットにおけるシュウ酸の消化管での吸収，トランスポータ，シュウ酸前駆物質投与による代謝実験など行い，尿中の結石形成因子の測定とその物質の過飽和状態の測定により結石形成のリスクファクターの解析を行っている。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 斎藤誠一：High risk　限局性前立腺がんに対する外科的治療の適応と限界は？，EBM 泌尿器疾患の治療 2009-2010，後藤百万，小川修，筧善行，出口隆，鈴木孝治（編），42-48，中外医学社，東京，2009. (B)

BD09002: 菅谷公男:Q 夜間頻尿および夜間多尿と，睡眠障害との関係をおしえてください，～泌尿器科医のための～前立腺肥大症に伴う排尿障害－排尿障害の現在と展望を知る-Q&A，西澤理(監修)，武田正之，高橋悟，後藤百万，大森栄，西村かおる(編)，56-59，　先端医学社，東京，2009. (B)

BD09003: 菅谷公男：G 下部尿路機能障害-20. 夜間頻尿に対する薬物治療のストラテジーと有効性は？，後藤百万，小川修，筧善行，出口隆，鈴木孝治(編)，353-358，EBM 泌尿器疾患の治療 2009-2010，中外医学社：東京，2009. (B)

原　　著

OI09001: Nishijima S, Sugaya K, Kadekawa K, Naka H, Miyazato M, Comparison of the effect of anti-muscarinic agents on bladder activity, urinary ATP level, and autonomic nervous system in rats, Biom Res, 30: 107-112, 2009. (A)

OI09002: Yachantha C, Hossain RZ, Yamakawa K, Sugaya K, Tosukhowong P, Ogawa Y, Saito S, Effect of potassium depletion on urinary stone risk factors in Wister rats, Urol Res, 37: 311-316, 2009. (A)

OI09003: Maeda H, Yonou H, Yano K, Ishii G, Saito S, Ochiai A, Prostate-specific antigen enhances bioavailability of insulin-like growth factor by degrading insulin-like growth factor binding (A)

protein 5., Biochem Biophys Res Commun, 381: 311-316, 2009.

OI09004: Miyazato M, Sugaya K, Goins WF, Wolfe D, Goss JR, Chancellor MB, de Groat WC, Glorioso JC, Yoshimura N, Herpes simplex virus vector-mediated gene delivery of glutamic acid decarboxylase reduces detrusor overactivity in spinal cord-injured rats, Gene Therapy, 16: 660-668, 2009. (A)

OI09005: Kadekawa K, Nishijima S, Sugaya K, Miyazato M, Saito S, Mechanisms by which the serotonergic system inhibits micturition in rats, Life Sciences, 85: 592-596, 2009. (A)

OI09006: Naka H, Nishijima S, Kadekawa K, Sugaya K, Saito S, Influence of glutamatergic projections to the rostral pontine reticular formation on micturition in rats, Life Sciences, 85: 732-736, 2009. (A)

OI09007: Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Machida N, Oshiro Y, Saito S., Changes of bladder activity and connexin 43-derived gap junctions after partial bladder-outlet obstruction in rats, Int Urol Nephrol, 41: 815-821, 2009. (A)

OI09008: Miyazato M, Kaiho Y, Kamo I, Kitta T, Chancellor MB, Sugaya K, Arai Y, de Groat WC, Yoshimura N., Role of spinal serotonergic pathways in sneeze-induced urethral continence reflex in rats, Am J Physiol Renal Physiol, 297: 1024-1031, 2009. (A)

OI09009: Kadekawa K, Oshiro Y, Hossain RZ, Miyazato M, Sugaya K, Saito S, Gibo M, Sakumoto K, Conservative management of spontaneous rupture of renal angiomyolipoma during pregnancy: A case report, Nishinihon J Urol, 71: 418-422, 2009. (A)

OI09010: 松下真史，中川晴夫，並木俊一，池田義弘，海法康裕，川宇田直樹，伊藤明宏，石戸谷滋人，斎藤誠一，荒井陽一，神経温存前立腺全摘術後の排尿・性機能障害に対するメコバラミンの効果，日泌尿会誌，100: 7-11，2009. (B)

OD09001: 野口正典，中川昌之，金武洋，小川由英，菅谷公男，内藤誠二，田中正利，平塚義治，魚住二郎，上田昭一，松本哲郎，長田幸夫，三股浩光，他 15 名．九州地方における珊瑚状結石の臨床的検討-第 15 回九州泌尿器科共同研究-．西日泌尿，71: 356-364，2009. (B)

OD09002: 嘉手川豪心、菅谷公男，大城吉則，宮里実，安次富勝博，名嘉栄勝，大城琢磨，田崎新資，西島さおり，諸角誠人，大湾知子: 夜間頻尿に対する塩酸フラボキサート就寝前投与の効果，西日泌尿，71: 637-642，2009. (B)

症 例 報 告

CD09001: 嘉手川豪心，西島さおり，宮里実，菅谷公男，脊髄損傷患者に発生したフルニエ壊疽の１例，日脊髄障害医会誌，22: 146-147，平成 21 年 5 月，2009. (B)

CD09002: Kadekawa K, Sugaya K, Saito S, Yonaha H, Median raphe cyst of the scrotum and perineum: a case report, Nishinihon J Urol, 71: 297-299, 2009. (B)

CD09003: 喜友名明日香，外間実裕，松村英理，町田典子，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一，島袋浩一: 外科的介入なしに治療した気腫性腎盂腎炎の１例，西日泌尿，71: 654-657，2009. (B)

総　　説

RD09001: 斎藤誠一: 新しい前立腺がんマーカー，琉球医会誌，28: 16-19，2009. (B)

RD09002: 菅谷公男, 嘉手川豪心, 大城琢磨, 名嘉栄勝, 西島さおり, 宮里実, 下部尿路機能障害 Q&A:夜間頻尿, Urology View, 7: 122-127, 2009. (B)

RD09003: 宮里実, 菅谷公男, 斎藤誠一, G WF, G Jr, Chancellor MB, de Groat WC, G JC, 吉村直樹, 脊髄損傷ラットの排尿筋過活動に対するヘルペスウィルス GABA 産生酵素遺伝子導入療法の治療的効果, 日排尿機能学会誌, 20: 352-358, 第 15 回学会賞基礎部門受賞論文, 2009. (B)

RD09004: 石塚修, 山西友典, 後藤百万, 枡森直哉, 菅谷公男, 吉田正貴, 西沢理: 漢方製剤の臨床効果-牛車腎気丸を中心として-, Urology View, 7: 81-84, 2009. (B)

国際学会発表

PI09001: Prize Eassay Winner Presentations, Miyazato M, Sugaya K, Chancellor M, Goins W, Goss J, de Groat W, Glorioso J, Yoshimura N: Herpes simplex virus vector-mediated gene deliverly of glutamic acid decarboxylase reduces detrusor overactivity in spinal cord injures rats, 2009. SUFU Program Book & Abstracts, 230, 2009. Winter Meeting, Society for Urodynamics & Female Urology, Las Vegas, 2009. Feb 25-28, 2009.

PI09002: Kitta T, Miyazato M, Honda M, Chancellor MB, Nomura K, Yoshimura N.：Estrogen deficiency causes an early stage altering of urethral responses during sneeze reflex., J Urol, 181: 550, AUA 2009 Annual Meeting, Chicago, 2009.

PI09003: Miyazato M, Yoshimura K, Kitta T, Sugaya K, Saito S, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N: Effects of fluoxetine, a serotonin reuptake inhibitor, on the sneeze-induced continence reflex in rats., J Urol, 181: 549, AUA 2009 Annual Meeting, Chicago, 2009.

PI09004: Hasegawa Y, Oyama N, Nagase K, Akino H, Miwa Y, Fujibayashi Y, Furukawa T, Arai Y, Saito S, Yokoyama O: Monoclonal antibody RM2 as a new tracer of nuclear imaging for prostate cancer, J Urol, 181: 397, AUA 2009 Annual Meeting, Chicago, 2009.

PI09005: Yokoyama H, Saitoh C, Miyazato M, Nishizawa O, Chancellor MB, Goins WF, Goss JR, Glorioso JC, Yoshimura N: Effects of herpes simplex virus vector-mediated enkephalin gene therapy on bladder overacticity and nociception, J Urol, 181: 20, AUA 2009 Annual Meeting, Chicago, 2009.

PI09006: Hossain RZ, Ogawa Y, Todoroki H, Machida N, Sugaya K, Saito S.：Comparison of urinary stone-risk parameters between obese and non-obese subjects, CUAJ, 3, 3Supple 1, S30, The 64th Annual Meeting of the Canadian Urological Association, Toronto, Canada, 2009. June 28-Jul 1, 2009.

PI09007: Hossain RZ, Ogaw a Y, Machida N, Sugaya K, Saito S.：Dietary depletion of vitamin B1 and/or B6 increases the risk of urinary calcium oxalate and uric acid stone formation, CUAJ, 3, 3Supple 1, S30-31, The 64th Annual Meeting of the Canadian Urological Association, Toronto, 2009.

PI09008: Kadekawa K, Nishijima S, Sugaya K, Yamamoto H: The excitatory effect of propiverinehydrochloride on the urethral activities in rats, Abstract Book, 94-95, 2009. Sep 10, The 4th Pan-Pacific Continence Society Meeting, Fukuoka , 2009.

PI09009: Kadekawa K, Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M: Serotonergic inhibition of micturition in rats, , Poster#:160.6/Q9, 2009. Oct 17-21, Neuroscience 2009., Chicago, 2009.

PI09010: Kadekawa K, Sugaya K, Nishijima S, Letter to the Editor: Acute painful neuropathy of the perineum and scrotum following rapid improvement of glycemic control in type 1 diabets, Int J Urol, 16: 922, 2009.

国内学会発表

PD09001: 斎藤誠一:泌尿器科系癌と糖鎖, 第3回Kobe Urological Research Forum, 2009.

PD09002: 斎藤誠一, 泌尿器系癌のバイオマーカー(特別講演), 北九州市泌尿器科医会平成２０年度第 12 回研修会, 小倉, 2009.

PD09003: 斎藤誠一: 新しい前立腺がんマーカー(教授就任講演), 第142回琉球医学会例会, 西原, 2009.

PD09004: 斎藤誠一: 泌尿器系がんの糖鎖変化とバイオマーカー(特別講演), 第 8 回大分泌尿器がん研究会, 大分, 2009.

PD09005: 斎藤誠一: 泌尿器系癌と糖鎖と腫瘍マーカー(会長就任記念講演), 第 108 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会, 宜野湾市,2009.

PD09006: 斎藤誠一: 泌尿器系癌のバイオマーカー(特別講演), 第 26 回熊本泌尿器科医会定期総会, 熊本, 2009.

PD09007: 斎藤誠一:癌の糖鎖研究と新しい腫瘍マーカー(特別講演), 第 17 回中国四国前立腺疾患研究会, 岡山, 2009.

PD09008: 斎藤誠一: 前立腺がんの治療について（特別講演）, 第4回琉大病院公開講演会/第10回地域医療教育支援セミナー合同開催, 西原, 2009.

PD09009: 大城吉則, 安次嶺聡, 喜友名明日香, 玉城光由, 田崎新資, 豊里友常, 松村英理, 町田典子, 米納浩幸, 菅谷公男, 齋藤誠一: Rituximab を使用した血液型不適合夫婦間腎移植の検討, 移植, 44: 351, 2009.

PD09010: 大城吉則, 喜友名明日香, 木村隆, 杠葉美樹, 伊波恵, 大城琢磨, 松村英理, 嘉手川豪心, 町田典子, 宮里実, 菅谷公男, 斎藤誠一: 進行性腎細胞癌(T3以上)の臨床的検討, 日泌尿会誌, 100: 322, 2009.

PD09011: 大城吉則, 喜友名明日香, 木村隆, 杠葉美樹, 伊波恵, 大城琢磨, 松村英理, 嘉手川豪心, 町田典子, 宮里実, 菅谷公男, 斎藤誠一: 琉球大学における2002年以降の献腎移植の検討,第42回日本臨床腎移植学会, 浦安, 2009.

PD09012: 大城吉則, 喜友名明日香, 木村隆, 杠葉美樹, 伊波恵, 大城琢磨, 松村英理, 嘉手川豪心, 町田典子, 宮里実, 菅谷公男, 斎藤誠一：進行性腎細胞癌(T3 以上)の臨床的検討, 日本泌尿器科学会雑誌(0021-5287), 100：344, 2009.

PD09013: 大城吉則, 斎藤誠一: 現況報告 腎移植（2008年12月31日までのまとめ）,第27回沖縄県人工透析研究会, 宜野湾市, 2009.

PD09014: 大城吉則, 松村英理, 喜友名明日香, 玉城光由, 田崎新資, 豊里友常, 安次嶺聡, 町田典子, 米納浩幸, 斎藤誠一: Clinical study of conversion from laparoscopic surgery to open 開放手術になった鏡視下手術の検討, Jpn J Endourol ESWL, 22: 187, 2009.

PD09015: 大城吉則, 新垣義孝, 宮城亮太, 喜友名明日香, 玉城光由, 田崎新資, 松村英理, 豊里友常, 嘉手川豪心, 安次嶺聡, 町田典子, 米納浩幸, 斎藤誠一: 心停止ドナー腎摘出術（ワークショップ), 西日泌尿, 71: 103, 2009.

PD09016: 大城吉則: 九州沖縄地区献腎移植症例検討会：症例No.152/No.158/No.166, 第29回九州腎移植研究会, 鹿児島, 2009.

PD09017: 大城吉則: 症例検討, 沖縄腎癌 Conference, 那覇, 2009.

PD09018: Yonou H, Saito S: The bisphosphonate YM529 inhibits osteoblastic bone tumor proliferation of prostate cancer 前立腺癌造骨性骨転移に対する Bisphosphonate 製剤 (YM529)の効果について, 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.

PD09019: 米納浩幸, 嘉川春生, 斎藤誠一: 前立腺がん造骨性骨転移と破骨細胞の関わりについて, 日泌尿会誌, 100: 219, 2009.

PD09020: 米納浩幸, 斎藤誠一: 前立腺癌骨転移の病理形態観察に基づく Bisphosphonate 製剤の投与時期に関する検討(シンポジウム), 第 47 回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2009.

PD09021: 米納浩幸:)泌尿器がん骨転移の治療戦略(教育セミナー), 2009. Nov 7, 第 61 回日本泌尿器科学会西日本総会, 高松, 2009.

PD09022: 米納浩幸: 進行性前立腺癌の治療戦略:骨転移に対するビスホスネート療法(シンポジウム), 第 4 回九州・中国 Prostate Cancer Workshop, 2009.

PD09023: 町田典子, 豊里友常, 宮城亮太, 喜友名明日香, 玉城光由, 田崎新資, 松村英理, 安次嶺聡, 米納浩幸, 大城吉則, 斎藤誠一: 琉球大学附属病院における前立腺癌密封小線源療法の導入, 第 111 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾市, 2009.

PD09024: 町田典子, 木村隆, 喜友名明日香, 杠葉美樹, 大城琢磨, 伊波恵, 松村英理, 嘉手川豪心, 宮里実, 大城吉則, 菅谷公男, 斎藤誠一: 精巣腫瘍における化学療法後残存後腹膜腫瘍の検討. 日泌尿会誌, 100: 441, 2009.

PD09025: 町田典子: 琉球大学における HRPC 症例報告, 琉球大学における HRPC に対するドセタキセルの使用例, 沖縄前立腺癌学術講演会, 那覇, 2009.

PD09026: 安次嶺聡, 大城吉則, 宮城亮太, 喜友名明日香, 玉城光由, 田崎新資, 松村英理, 豊里友常, 嘉手川豪心, 町田典子, 米納浩幸, 斎藤誠一: 転移性腎がんに対するソラフェニブの短期的な臨床的検討, 西日泌尿, 71 増刊号: 121, 2009

PD09027: 安次嶺聡, 大城吉則, 玉城光由, 喜友名明日香, 宮城亮太, 田崎新資, 松村英理, 豊里友常, 町田典子, 米納浩幸, 斎藤誠一: 生体腎移植における腹腔鏡下ドナー腎摘出術 4 例の経験, 第 29 回九州腎移植研究会, 鹿児島, 2009.

PD09028: 豊里友常, 嘉川春生, 平良直也, 大城吉則, 肺, 胃, 腎に異時性に発生したと考えられた MALI リンパ腫の 1 例, 第 109 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾市, 2009.

PD09029: 豊里友常, 松村英理, 安次嶺聡, 町田典子, 米納浩幸, 大城吉則, 斎藤誠一: 沖縄県のがん臨床研究の体制構築に向けて: 泌尿器系癌に関する新規臨床研-糖鎖からバイオマーカーへ-, 第 1 回がん臨床研究ワークショップ, 南風原町, 2009.

PD09030: 松村英理, 宮城亮太, 喜友名明日香, 玉城光由, 田崎新資, 豊里友常, 嘉手川豪心, 安次嶺聡, 町田典子, 米納浩幸, 大城吉則, 菅谷公男, 斎藤誠一: 経尿道的操作で治療した TVT テープの尿道内露出の 1 例, 西日泌尿, 71 増刊号: 120, 2009.

PD09031: 松村英理, 大城吉則, 田崎新資, 喜友名明日香, 木村隆, 玉城光由, 伊波恵, 大城琢磨, 嘉手川豪心, 町田典子, 宮里実, 米納浩幸, 菅谷公男, 斎藤誠一: 薬剤溶出性冠動脈ステント留置例の腎摘出術後出血で術後管理に難渋した 1 例, 第 7 回東北泌尿器科手術手技研究会, 仙台, 2009.

PD09032: 松村英理，大城吉則，田崎新資，豊里友常，嘉手川豪心，安次嶺聡，町田典子，米納浩幸，菅谷公男，斎藤誠一: Clinical experience of laparoscopic adrenalectomy 鏡視下副腎除術の臨床的検討，Jpn J Endourol ESWL，22: 207，2009.

PD09033: 松村英理，内田厚，儀保正樹，外間実裕，小田正美，伊波恵，大城琢磨，嘉手川豪心，町田典子，宮里実，大城吉則，菅谷公男，斎藤誠一: 骨盤内閉鎖循環下抗癌剤灌流療法を施行した進行尿路上皮癌の6例，日泌尿会誌，100: 272，2009.

PD09034: 松村英理，内田厚，宜保正樹，外間実裕，小田正美，伊波恵，大城琢磨，嘉手川豪心，町田典子，宮里実，大城吉則，菅谷公男，斎藤誠一:骨盤内閉鎖循環下抗癌剤灌流療法を施行した進行尿路上皮癌の6例，日泌尿会誌，100：294，2009.

PD09035: 松村英理，豊里友常，安次嶺聡，町田典子，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一: 尿路上皮癌症例に関する新規臨床研究について，第110回日本泌尿器科学会沖縄地方会，那覇，2009.

PD09036: 宮城亮太，大城吉則，喜友名明日香，玉城光由，田崎新資，豊里友常，松村英理，嘉手川豪心，安次嶺聡，町田典子，米納浩幸，斎藤誠一: 子宮頸癌に対する放射線療法後，尿道・膣瘻，膣・直腸瘻を認めた1例，第113回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09037: 宮城亮太，町田典子，喜友名明日香，玉城光由，田崎新資，豊里友常，松村英理，嘉手川豪心，安次嶺聡，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一，呉屋真人，杠葉美樹: 陰茎部に malignant fibrous histiocytoma を疑った1例，第112回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09038: 宮城亮太，豊里友常，菅谷公男，斎藤誠一: 診断上興味ある症例-腎，第 95 回九州泌尿器科連合地方会，小倉，2009

PD09039: 安次富勝博，曽爾浩太郎，山城正明，大城清: 前立腺癌による腫瘍髄伴症候群にて肝機能障害をきたした1例，第113回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09040: 嘉手川豪心，喜友名明日香，木村隆，玉城光由，大城琢磨，伊波恵，松村英理，町田典子，宮里実，大城吉則，菅谷公男，斎藤誠一: 会陰部痛・下腹部痛を主訴とする糖尿病性ニューロパチーの 1 例，第109回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09041: 嘉手川豪心，菅谷公男，西島さおり，宮里実: 脊髄損傷ラットにおけるアドレナリンα1A およびα1D受容体遮断薬の脊髄髄腔投与の膀胱活動に及ぼす効果，第44回日本脊髄障害医学会，東京，2009.

PD09042: 嘉手川豪心，菅谷公男，大城琢磨，名嘉栄勝，西島さおり，町田典子，宮里実，大城吉則，斎藤誠一: ラット脊髄髄腔内へのセロトニン 2A 受容体拮抗薬投与による膀胱および尿道活動の変化，日泌尿会誌，100: 179，2009.

PD09043: 嘉手川豪心，菅谷公男，大城琢磨，名嘉栄勝，西島さおり，町田典子，宮里実，大城吉則，斎藤誠一：ラット脊髄髄腔内へのセロトニン 2A 受容体拮抗薬投与による膀胱および尿道活動の変化，日泌尿会誌，100：201，2009.

PD09044: 嘉手川豪心，西島さおり，宮里実，大城琢磨，名嘉栄勝，安次富勝博，山本秀幸，菅谷公男: 脊髄損傷ラットにおけるアドレナリンα1A およびα1D 受容体遮断薬の脊髄髄腔投与の膀胱活動に及ぼす効果，日排尿会誌，20: 137，2009

PD09045: 嘉手川豪心，西島さおり，菅谷公男:各種抗コリン薬のラット膀胱活動，血中モノアミン濃度と尿中 ATP 値に及ぼす影響，日病生誌，17: 39，2009.

PD09046: 嘉手川豪心，西島さおり，大城琢磨，名嘉栄勝，安次富勝博，宮里実，山本秀幸，菅谷公男，塩酸

プロピベリン経口投与によるラット膀胱・尿道活動の変化，日排尿会誌，20：166，2009.

PD09047：嘉手川豪心：陰茎患者に発生したMyasisの１例，第111回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09048：喜友名明日香，宮里実，木村隆，玉城光由，大城琢磨，伊波恵，松村英理，嘉手川豪心，町田典子，米納浩幸，大城吉則，菅谷公男，斎藤誠一：帯状疱疹により尿閉を来たした１例，第109回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09049：喜友名明日香，大城吉則，宮城亮太，玉城光由，田崎新資，豊里友常，松村英理，嘉手川豪心，安次嶺聡，町田典子，米納浩幸，大城吉則，菅谷公男，斎藤誠一：後腹膜脂肪肉腫の１例，第110回日本泌尿器科学会沖縄地方会，那覇，2009.

PD09050：喜友名明日香，大城吉則，木村隆，杠葉美樹，伊波恵，大城琢磨，松村英理，嘉手川豪心，町田典子，宮里実，菅谷公男，斎藤誠一：重篤な心不全と結核を合併した生体腎移植の一例，第 42 回日本臨床腎移植学会，浦安，2009.

PD09051：喜友名明日香，町田典子，宮城亮太，玉城光由，田崎新資，豊里友常，松村英理，嘉手川豪心，安次嶺聡，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一：機能的単腎の珊瑚状結石に対して腎盂切石術を施行した１例，第 113 回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09052：喜友名明日香，町田典子，宮城亮太，玉城光由，田崎新資，豊里友常，松村英理，嘉手川豪心，安次嶺聡，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一：琉球大学における精巣腫瘍の臨床的検討，西日泌尿，71 増刊号：158，2009.

PD09053：宮城友香，新村友季子，故郷修一郎，高森大樹，立和田得志，山川健一，小川由英，新村研二，鼠径リンパ節転移に伴う陰茎癌の１例，第 108 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会，宜野湾市，2009.

PD09054：宮城亮太，大城吉則，喜友名明日香，玉城光由，田崎新資，松村英理，豊里友常，安次嶺聡，町田典子，米納浩幸，斎藤誠一，城間和郎，名城文雄：腹腔鏡下で摘出し得た比較的大きな左福腎腫瘍の１例，第 111 回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09055：宮里実，斎藤誠一，荒井陽一：尿道下裂に対する有茎および遊離組織による形成尿道被覆再建の検討，第６回泌尿器科再建再生研究会，神戸，2009.

PD09056：宮里実，菅谷公男，西島さおり，嘉手川豪心，大城琢磨，松村英理，町田典子，大城吉則，斎藤誠一：ChancellorMichael B.，吉村直樹：脊髄損傷ラットにおける脊髄アドレナリンα１受容体遮断薬の排尿抑制効果，日泌尿会誌，100：201，2009.

PD09057：宮里実：ユリーフの使用経験，第３回沖縄 OAB 研究会，那覇，2009.

PD09058：宮里実，海法康裕，加茂泉，吉村直樹，De Groat WC，吉村直樹，Chancellor MB，菅谷公男，斎藤誠一，ラットくしゃみ誘発尿禁制反射に対するノルアドレナリン・セロトニン再取り込み阻害薬の効果（第 60 回日本泌尿器科学会西日本総会学術奨励賞），西日泌尿，71：452-459，2009.

PD09059：宮里朝矩：HLA 抗体陽性二次生体腎移植患者に対する集学的免疫療法の経験，第 41 回沖縄県臓器移植臨床研究会，八重瀬町，2009.

PD09060：教育講演，斎藤誠一，前立腺癌の診断と治療，2009. Nov 9，那覇市医師会学術・障害教育講演会，那覇，2009.

PD09061：玉城光由，安次嶺聡，宮城亮太，喜友名明日香，田崎新資，豊里友常，松村英理，嘉手川豪心，町

田典子，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一：腎外傷に対する腎摘出術，挫滅症候群を認めた 1 例，西日泌尿，71 増刊号：141，2009.

PD09062：玉城光由，安次嶺聡，宮城亮太，喜友名明日香，田崎新資，豊里友常，松村英理，嘉手川豪心，町田典子，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一：腎血管筋脂肪腫の出血に対して塞栓術を施行した 2 例，第 112 回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09063：玉城光由，宮城亮太，喜友名明日香，田崎新資，豊里友常，松村英理，嘉手川豪心，安次嶺聡，町田典子，米納浩幸，大城吉則，斎藤誠一：診断に難渋した一例（尿管結石），第 96 回九州泌尿器科連合地方会学術集会，佐賀，2009.

PD09064：玉城光由，宮里実，斎藤誠一：小児異所性尿管瘤に対する半腎摘出術の経験～どのような症例に内視鏡的切開術が有効か～，第 6 回九州小児泌尿器科研究会，博多，2009.

PD09065：玉城光由，大城吉則，喜友名明日香，宮城亮太，田崎新資，豊里友常，松村英理，安次嶺聡，町田典子，米納浩幸，斎藤誠一：献腎移植後に悪性中皮腫を発症した 1 例，第 29 回九州腎移植研究会，鹿児島，2009.

PD09066：玉城光由，大城吉則，菅谷公男，斎藤誠一：治療に難渋した症例-腎移植，第 95 回九州泌尿器科連合地方会，小倉，2009.

PD09067：玉城光由，木村隆，喜友名明日香，大城琢磨，伊波恵，松村英理，嘉手川豪心，町田典子，宮里実，米納浩幸，大城吉則，菅谷公男，斎藤誠一：血管筋脂肪腫圧迫による出血に対して塞栓術を施行した 1 例，第 108 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会，宜野湾市，2009.

PD09068：玉城光由：献腎移植後に悪性胸膜中皮腫を発症した 1 例，第 39 回沖縄県臓器移植臨床研究会，宜野湾市，2009.

PD09069：玉城光由：献腎移植後に急性腸管膜虚血症を発症した一例，第 40 回沖縄県臓器移植臨床研究会，南風原，2009.

PD09070：呉屋真人：那覇市立病院のドセタキセル使用経験について，那覇私立病院のドセタキセル使用経験について，沖縄前立腺癌学術講演会，那覇，2009. June 19，2009.

PD09071：真志取智子，向山秀樹，安富祖久明，片野智之，喜友名正也，戸田隆義，大城吉則，島袋浩勝：膿腎症の 1 例，第 109 回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09072：菅谷公男，喜友名明日香，木村隆，杠葉美樹，松村英理，大城琢磨，伊波恵，嘉手川豪心，町田典子，宮里実，大城吉則，斎藤誠一：経腹的超音波検査による下大静脈逆流の有無と泌尿器疾患の関係，日泌尿会誌，100：305，2009.

PD09073：菅谷公男，西島さおり，嘉手川豪心：過活動膀胱および神経因性膀胱の有無と血清 ChE 値の関係，日病生誌，17：38，第 19 回日本病態生理学会大会，所沢，2009

PD09074：菅谷公男：こころと夜尿症（特別演題），第 7 回関東コンチネンスミーティング，東京，2009.

PD09075：菅谷公男：過活動膀胱と夜間頻尿（ランチョンセミナー），第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会，京都，2009.

PD09076：菅谷公男：過活動膀胱と夜間頻尿（特別講演），第 11 回高知尿失禁懇話会，高知，2009.

PD09077：菅谷公男：過活動膀胱と夜間頻尿（特別講演），福岡市西区医師会学術講演会，福岡，2009.

PD09078: 菅谷公男: 過活動膀胱と夜間頻尿～その原因と治療～(特別講演), 夜間頻尿セミナー, 博多, 2009.

PD09079: 菅谷公男: 過活動膀胱と夜間頻尿～高血圧との関り～(特別講演), 学術講演会, 沖縄市, 2009.

PD09080: 菅谷公男: 三尖弁閉鎖不全に伴う下大静脈逆流と泌尿器科疾患との関係(パネルデイスカッション), 大阪泌尿器科臨床医会総会, 大阪市, 2009.

PD09081: 菅谷公男 : 全身状態に起因する高齢者排尿症状-その発症機序と対策- (特別講演), 諫早医師会学術講演会, 長崎, 2009.

PD09082: 西島さおり, 嘉手川豪心, 菅谷公男: 排尿症状および薬剤治療効果と尿中 ATP の関係, 日病生誌, 17: 39, 第 19 回日本病態生理学会大会, 所沢, 2009

PD09083: 西島さおり, 菅谷公男, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 名嘉栄勝, 大城琢磨, 山本秀幸: 若齢ラットと老齢ラットにおける塩酸プロピベリンの排尿反射と交感神経活動に及ぼす影響, 日排尿会誌, 20: 166, 2009.

PD09084: 西島さおり, 菅谷公男, 嘉手川豪心, 大城琢磨, 名嘉栄勝, 町田典子, 宮里実, 大城吉則, 斎藤誠一: 排尿障害治療薬による下部尿路症状と尿中 ATP 値の関連, 日泌尿会誌, 100: 388, 2009.

PD09085: 川崎芳英, 伊藤明宏, 當麻武信, 斎藤誠一, 荒井陽一: ＤＳＧｂ５糖鎖の制御がＮＫ細胞の腎癌細胞に対する殺細胞効果を高める, 日泌尿会誌, 100: 106, 2009.

PD09086: 大城琢磨, 押川英央, 嘉川春: シャント手術後に感染を合併し, 全身の表皮剥脱を来たした透析患者の 1 症例, 第 111 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾市, 2009.

PD09087: 大城琢磨, 嘉川春生, 伊禮靖苗, 花城直次, 戸田隆義, 喜友名正也: 直腸癌前立腺浸潤に対し直腸切断術および前立腺合併切除を施行した 1 例, 第 113 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾市, 2009.

PD09088: 大城琢磨, 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 名嘉栄勝, 町田典子, 宮里実, 大城吉則, 斎藤誠一: ラットの膀胱活動に及ぼす塩酸タムスロシンとコハク酸ソリフェナシンの併用効果の検討, 日泌尿会誌, 100: 398, 2009.

PD09089: 知念善昭, 木村貴明, 謝花政秀, 宮里朝矩: 腹部正中切開腹膜外到達法による両側腎摘出術の 1 例, 第 109 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾市, 2009.

PD09090: 仲間暁美, 長嶺由樹子, 宮城みづえ, 本永久美子, 生体腎移植患者の退院指導～自己管理が不十分な患者とのかかわりを通して～, 第 42 回日本臨床腎移植学会, 浦安, 2009.

PD09091: 長谷川陽子, 大山伸幸, 長瀬桂子, 藤林康久, 古川高子, 斎藤誠一, 横山修: RM2 を用いた前立腺癌画像診断法開発のための基礎的研究-第 2 報, 日泌尿会誌, 100: 197, 第 97 回日本泌尿器科学会総会, 岡山, 2009.

PD09092: 田崎新資, 我喜屋宗久, 名嘉栄勝:男性下部尿路症状と勃起障害について: 沖縄でのアンケート調査から, 第 109 回日本泌尿器科学会沖縄地方会, 宜野湾市, 2009.

PD09093: 田崎新資: 若年女性の腎移植後に DVT を発症した 1 例, 第 41 回沖縄県臓器移植臨床研究会, 八重瀬町, 2009.

PD09094: 田崎新資: 排尿障害と勃起障害は一緒に治す, 第 14 回沖縄 ED 研究会, 那覇, 2009.

PD09095: 土谷順彦，成田伸太郎，熊澤光明，馬智勇，堀川洋平，鶴田大，齋藤満，湯浅健，佐藤滋，斎藤誠一，荒井陽一，小川修，羽淵友則：骨転移を有する前立腺癌の予後における hGH，IGF，IL-6 ならびにその受容体遺伝子多型の関与，日泌尿会誌，100：448，第 97 回日本泌尿器科学会総会，岡山，2009.

PD09096: 島袋浩勝，壊死性筋膜炎をくり返した血液透析患者の 1 例，第 113 回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09097: 島袋修一，鈴木啓介，平光高久，後藤憲彦，長坂隆治，渡井至彦，打田和治，小林孝彰，片山昭男，植木常雄，島袋浩一，豊里友常：シクロスポリン初期投与設定に関する考察，第 42 回日本臨床腎移植学会，浦安，2009.

PD09098: 当麻武信，斎藤誠一，川崎芳英，伊藤明宏，栫井成彦，村山泰子，岡田康弘，上野誠司，山室拓，荒井陽一：糖鎖抗原 Monosialosy l　globopentaosylceramide(MSGb5)はアンドロゲン受容体陰性のアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞の新規バイオマーカーとなる，日泌尿会誌，100：129，2009.

PD09099: 名嘉栄勝，菅谷公男，西島さおり，嘉手川豪心，大城琢磨，町田典子，宮里実，大城吉則，斎藤誠一：脳梗塞に伴うラット吻側橋網様核の排尿反射に及ぼす作用の変化，日泌尿会誌，100：378，第 97 回日本泌尿器科学会総会，岡山，2009.

PD090100: 名嘉栄勝，菅谷公男，西島さおり，嘉手川豪心，大城琢磨，町田典子，宮里実，大城吉則，斎藤誠一：脳梗塞に伴うラット吻側橋網様核の排尿反射に及ぼす作用の変化，日泌尿会誌，100：400，2009.

PD09101: 木村貴明，知念善昭，宮里朝矩，腎細胞癌との鑑別に苦慮した黄色肉芽腫性腎盂腎炎の 1 例，第 108 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会，宜野湾市，2009.

PD09102: 木村隆，大城吉則，喜友名明日香，玉城光由，大城琢磨，伊波恵，松村英理，嘉手川豪心，町田典子，宮里実，米納浩幸，菅谷公男，斎藤誠一，生体腎移植において腹腔鏡ドナー腎摘を施行した 3 例，第 27 回沖縄県人工透析研究会，宜野湾市，2009.

PD09103: 木村隆，町田典子，喜友名明日香，玉城光由，大城琢磨，伊波恵，松村英理，嘉手川豪心，宮里実，米納浩幸，大城吉則，菅谷公男，斎藤誠一，インディアナパウチ内に合併した多発結石の 1 例，第 108 回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会，宜野湾市，2009.

PD09104: 杠葉美樹，呉屋真人，山城清治：珊瑚状結石を合併した両側尿管皮膚瘻患者にみられた不明熱の 1 例，第 111 回日本泌尿器科学会沖縄地方会，宜野湾市，2009.

PD09105: 杠葉美樹，呉屋真人，池原在，山城清治，陰嚢内脂肪腫の 1 例，第 110 回日本泌尿器科学会沖縄地方会，那覇，2009.

その他の刊行物

MD09001: 菅谷公男：患者背景による下部尿路症状治療薬の使い分け，Kyo，159:1-7，2009.

MD09002: 菅谷公男：夜間頻尿の原因はメラトニン？，Cadetto,1：45，2009.

精神病態医学分野

A. 研究課題の概要

１．社会精神医学分野における研究

1) 抗うつ薬治療における若年者の自殺関連事象の危険因子の検索

欧米およびわが国において、若年者の抗うつ薬使用が自殺関連事象の発生率を高めることに警鐘が鳴らされて以来、本邦においては若年者への抗うつ薬投与に対し、過度に慎重な対応がなされる傾向にある。しかしながら、通常の臨床場面においては抗うつ薬投与を必要とする若年患者は多数存在するため、実際の投与状況に即した risk/benefit が詳細かつ正確に解明されることが必要不可欠であり、加えて、ハイリスク患者を特定する危険因子の検索がなされることが待望されている。そこで、琉球大学附属病院精神科神経科において、2004 年 4 月以来開設した児童思春期専門外来の受診者の中から、抗うつ薬に対する過敏反応が最も懸念されている 10 代の患者 43 例を対象に、抗うつ薬投与前後の自殺関連事象の推移およびハイリスク患者における危険因子の検討を行った。

治療前における自殺関連事象（suicide-related event：SRE）は高頻度（27/43：62.7％）に認められ、SRE のうち 81.5％ （22/27）が自傷または自殺企図といった自己破壊的な行動化を伴うものであった。しかし、抗うつ薬を含めた治療後 3 ヶ月後には、SRE は 62.7 %から 27.9 %に減少した。SRE が悪化したのは 1 例（2.3%）のみであり、抗うつ薬との因果関係はなく、病状悪化に伴ったものであった。また、治療後に 2 例が抗うつ薬により誘発された hypomanic switch と思われる activation syndrome を呈したが、SRE の悪化には結びつかなかった。治療期間中自殺関連事象が継続した群（SRE（+）群）の治療前背景因子として、女性、15 歳以上、境界性人格障害の並存、家庭内・社会適応の不良および自殺関連行動の既往が挙げられ、精神症状としてはアンヒドニア、焦燥感、絶望感を抱えている点が特徴として認められた。また、SRE(＋)群においては、抗うつ薬投与量が多い一方、その薬物反応性は不良であり、気分安定薬または抗精神病薬の併用率も有意に高かった。 これらは、病態の重症度を反映した結果と考えられる。前述した治療前の危険因子を基にリスク評価スコアを作成し、治療後の自殺関連事象の予測精度を検討した。その結果、感度 91.6 %、特異度 93.5 %、 陽性的中率 91.6 %、 陰性的中率 96.6 %をもって有用であり、本スコアリング使用により陽性尤度比は 14 倍に高まった。

以上の結果より、10 代患者における抗うつ薬使用は全体的に自殺関連事象のリスクを減少させる方向にはたらき、これらの世代に対して自殺関連事象の悪化を恐れて抗うつ薬使用を過剰に抑制する必要性はないことが示唆された。一方、治療期間中も自殺関連事象のリスクが継続した患者が存在したが、これらは特徴的な背景因子（15 歳以上、女性、病前の自殺関連事象の行動化）および精神病理学的性質（アンヒドニア、焦燥感、絶望感、境界性人格スペクトラム、精神病症状の合併）を予め検索しておくことにより、治療前よりハイリスク患者として同定、識別が可能であることが示唆される。実際に、これらの危険因子のスコア化によるハイリスク患者の予測は、高い感度および特異性をもって達成が可能であり、抗うつ薬使用前の簡便なスクリーニング・ツールとしての応用が十分期待される。また、ハイリスク患者においては、抗うつ薬使用量が多くなるにもかかわらず、その治療反応性は不十分なものであり、高投与量の抗うつ薬に突出した治療をするだけでは成功に結びつかず、衝動性を改善させる気分安定薬や抗精神病薬の併用、自殺衝動の緩和に特化した認知行動療法の施行、および家族療法を含めた環境調整を組み合わせた包括的対応が必要であると考えられた。

2) 一般医のうつ病に対する認識および診療対応に対する基本的構えに関する検討

自殺予防における介入活動が積極的に行われている北欧諸国において、最も実効性のある対策の一つとして、general practitioner の段階でうつ病の早期発見・早期対応を行うことが最も重要であるとの指摘がなされている。、同様の対策を効率よく進めていくためには、現状における一般医のうつ病に対する認識およびその診療対応に対する基本的構えの実態を明らかにすることが先決である。そこで、一般医 152 名を対象に、これらに関する意識調査の結果を一般市民と比較検討するとともに、うつ病診療に対する対応・構えについての実態調査を併せて行った。

152 名の一般医と性別および年齢の合致する一般市民 122 名との間で、うつ病に関する認識を比較検討した。一般医は、恐れ、恥、罪悪感、人格的弱さ、逃避、自己制御への過信といった点では、一般市民よりも偏見・誤解が有意に少なかった。しかしながら、啓発講演を受けた後の一般市民の意識との比較では、これらの有意差は消滅した。一方、うつ病診療に対する対応･構えに関する調査において、多くの一般医は、うつ病を意識した診療を行い（91%）、うつ病の問診経験（66%）があり、ベンゾジアゼピンを主体とした治療（91%）を行ってはいるものの、スクリーニング･ツールの診断への使用（28%）は少なく、自殺念慮の問診（38%）にも消極的であった。また、抗うつ薬の使用（58%）や小精神療法の実施（41%）は半数前後にとどまり、プライマリーケアへの動機付け（43%）も相半ばした。

一般医は、一般市民よりも項目全般において、うつ病に対する負のイメージからは自由であったが、その一因として、一般医がうつ病を医療モデルとして知性化して捉えている可能性も考えられた。しかしながら、日常診療における対応に関する調査では、診療場面において

うつ病を意識するものの、薬物・精神療法の知識や問診スキルへの自信が十分ではなく、プライマリーケアの担い手としての肯定的動機付けと不安・抵抗感が拮抗していた。

これらの一般医のうつ病認識をもとに、一般医へのうつ病標的化講演を行い、うつ病認識と診療行動の啓発効果を検討した。75 名（男性 50 名、女性 25 名）の一般医を対象に、うつ病標的化講演を行い、講演前後において、うつ病認識および診療行動に関するアンケート調査を、上記と同様の質問紙表を用いて行った。

その結果、うつ病認識に関しては、知識、性格の脆弱性、羞恥、罪悪感、制御可能性の項目において有意な改善が認められた。診療に関しては、睡眠薬・抗不安薬の適正使用以外の全項目において有意な改善が認められた。特にスクリーニング・ツールの使用、小精神療法の実施の項目における改善度が高かった。結論として一般医のうつ病認識は、負の疾患イメージの啓発において効果が認められ、診療行動に関する理解においても啓発効果が認められた。

3) メンタルヘルスの啓発として対象となる職場に Temperament and Character inventory125 問短縮版（別紙　TCI 気質性格）により気質・性格因子、Visual analogue scale を用いて 10 項目の職場ストレス、4 段階評価（1-4）によるメランコリー親和型、執着気質、自己愛型、健全適応型、自己不全型を想定した仕事スタイル因子（30 項目）について匿名のアンケート調査を行う。結果解析し、勤務者の職場関連ストレス分布やハイストレス群の比率を職場診断として報告し、職場環境の改善に向けた方策を考案するための資料とする。

病院勤務者190名（男性 78名，女性 102名，不明 10名 、年齢 30.6±7.2）の職場ストレス因子と仕事スタイル因子の各要素間の関連を比較検討するとともに、気質・性格、性、年齢、職種、管理職の有無の与える影響について比較検討した。メランコリー親和型、執着気質、自己愛型、健全適応型、自己不全型を想定した仕事スタイル因子と職場ストレス因子は相関しなかった。新たに抽出した「自信喪失」と「抱え込み」の仕事スタイル因子は「負荷因子」、「非協調」の仕事スタイル因子は「環境因子」と有意に相関した。気質・性格因子に関しては損害回避の高い人、自己志向・協調性の低い人は職場ストレスが高かった。35 歳未満では女性が職場ストレスが高く、35 歳以上では男女とも年齢に相関して職場ストレスが高かった。事務職の方が医療職に比較して職場ストレスが高く、管理職の有無は影響しなかった。職場のメンタルヘルス向上には個人の特性に応じた視点が必要であり、勤務者の気質・性格、職場ストレス、仕事 スタイルが要素性に吟味されるべきであると考えられる。職場ストレスにおいては「環境因子」、「負荷因子」、「評価因子」、仕事スタイルにおいては従来論じられているパーソナリティー類型ではなく、「自信喪失」、「評価依存」、「抱え込み」、「自己完結」、「非協調」といった各要素が検討される必要があると考えられ、症例を増やして継続的に検討する予定である。

２．神経精神生理学に関する研究

当講座では事象関連電位（Event-Related Potentials、ERPs）、近赤外線分光法（NIRS）などの神経精神生理学的な手法を用いて、統合失調症を中心とした各種精神神経疾患の病態研究を行っている。

1) 統合失調症研究

(1) 事象関連電位 P300 成分による検討

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

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

(2) 事象関連電位 N400 成分による検討

また言語を使った認知活動内で生成され文脈からの逸脱に対する精神生理学的指標と考えられ N400 成分についても検討をおこなっている。統合失調症の N400 振幅は、健常者群に比較して振幅は低下しており、これは統合失調症の文脈情報処理異常を示していると考えられる。LORETA 解析により N400 の脳表上電流密度を求めたところ健常者群では N400 は、左右両半球とも前頭前野を含む前頭連合野、頭頂連合野、側頭葉の広い範囲で発生が推

定された。統合失調症では、同様の分布をとりながらも、全体的にN400電流密度は減弱していた。これらの部位には、感覚的な言語理解に関わるウェルニッケ言語中枢が含まれており、定量的MRIによる精神分裂病の脳形態学的研究において思路障害との関連の報告が示された部位とも重なっており興味深い。

(3) P50 中潜時聴性誘発電位による検討

―Sensory gating（感覚遮断）を用いた補助診断法として―

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

(4) MRI 解析を用いた病態研究

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

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

NIRS は、プローブより導出された近赤外線光を頭皮に照射することにより脳表上での局所脳内酸素化度の変化を計測するもので、非侵襲的で簡便な. 脳機能計測法として注目されている。当科では 24ch NIRS を用いて Wisconsin Card Sorting Test 中の統合失調症の前頭前野機能などについて検討を進めているところである。

2) うつ病研究

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

3) 認知症研究

沖縄県は長寿な地域と考えられるが、健常高齢者における事象関連電位 P300 成分と各脳組織容積の変化との関連についても検討を行っている。これにより高齢に至っても、健常な認知機能を維持し続けるこの一群の神経生理学的、脳機能形態学的な特徴を明かにできるものと期待される。 事象関連電位 P300 成分の潜時は加齢に伴って延長する。しかし、年齢と P300 潜時の直線関係が、どの年齢層まで成り立つのかを、多数の高齢者で検討した報告は少ない。60 歳以上 92 歳までの、Mini-Mental State24 点以上、頭部 MRI で 5mm 以上の梗塞巣を含む脳器質的異常のない健常高齢者 57 名を対象に、聴覚オドボール課題遂行中の事象関連電位を記録し、同時に頭部 MRI（1.5Ｔ）を冠状断 1.5mm 厚で撮像し、三次元再構成して volumetry を行った。その結果、高齢者は若年者に比し、P300 潜時が延長しているものの、高齢者群内では、年齢との相関は認められなかった。男性高齢者群では、年齢と全脳体積（頭蓋補正）との有意な負の相関が認められ、全脳体積（頭蓋補正）は P300 潜時と有意な負の相関を示した。女性高齢者群では、年齢、全脳体積（頭蓋補正)、P300 潜時のいずれも相互に有意な相関を示さなかった。

沖縄に在住している活動性の高い在宅の高齢者で、精神、身体疾患を認めない健常高齢者を対象とし、全脳、灰白質、前頭前野、海馬および海馬傍回の内嗅領皮質の各体積を、Statistical Parametric Mapping 法を用いた自動測定と従来の定量解析の手法である Region of Interest 法を用いた手動測定によって MRI 定量解析を行った。頭蓋内腔体積で補正した全脳、灰白質、前頭前野、海馬および内嗅領皮質の各体積は年齢と有意な負の相関

を示した。灰白質体積で除した海馬体積は年齢との相関を認めず、加齢による萎縮が灰白質と同等であったが、前頭前野、内嗅領皮質の各体積は年齢と負の相関を示し，灰白質に対する萎縮の割合が大きいことが示された。前頭前野、海馬では性差が認められ女性の体積が有意に大きかった。海馬、内嗅領皮質では左右差を認め、海馬の体積は右側が、内嗅領皮質の体積は左側がそれぞれ有意に大きかった。

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

３．臨床精神神経薬理学に関する研究

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

抗精神病薬は統合失調症の急性期における治療および慢性期の再発防止に必要不可欠である。抗精神病薬療法の主流は、より高い有用性および安全性を示す非定型抗精神病薬あるいは dopamine system stabilizer 中心の薬物療法にシフトしつつある。しかしながら、日常臨床では薬物投与前に適切な薬物の選択および投与量の設定が困難である。結果として経験的な推論に頼らざるを得ず、副作用の出現が患者に負担となり、ノンアドヒアランスの大きな原因となるばかりか、薬物療法さらには精神科受診への忌避に直結し、デメリットがあまりに大きい。

そこで将来的な精神科薬物療法のオーダーメイド化を念頭に置き、薬物動態学的および薬力学的視点から、統合失調症の合理的薬物療法の探求を主なテーマとして取り組んでいる。以下にこれまでの概要を示す。

Dopamine system stabilizer である aripiprazole は、部分的 dopamine D2 受容体アゴニストというこれまでにない特異な薬力学的作用を特徴とすることから、最も注目を集めている抗精神病薬である。Aripiprazole は脱アルキル化、水酸化、脱水素化を受ける。うち、脱水素化により活性代謝産物である dehydroaripiprazole が生成される。これらの代謝経路には、主に肝臓の代謝酵素である cytochromeP450(CYP)2D6 および CYP3A4 が関与している。

CYP2D6 の活性は遺伝的に規定されており、CYP2D6 活性に影響を与える種々の遺伝子多型が明らかとなっている。CYP2D6 活性を欠損させる CYP2D6*5 は、ほぼ人種を問わず約 5%の頻度で存在するが、日本人を含む東洋人では、その活性を低下させる遺伝子 CYP2D6*10 は約 50%と高頻度である。我々は日本人統合失調症患者において aripiprazole と active moiety(aripiprazole plus dehydroaripiprazole)の定常状態血漿濃度は CYP2D6*10 を一つ有する患者群で、有さない群と比較し有意に高値であった。以上の結果より、日本人において CYP2D6 遺伝子多型は少なからず aripiprazole と active moiety の定常状態血漿濃度に影響を受けると考えられた。

統合失調症患者のうつ症状、強迫症状および陰性症状の改善目的に、抗うつ薬パロキセチンが併用されることがある。一方、paroxetine は CYP2D6 活性の強力な阻害作用を有する。そこで、aripiprazole にて治療中の統合失調症患者を対象に、paroxetine の 10～20 mg/日の併用を行った。Paroxetine 併用で、aripiprazole の血漿濃度が上昇し、それに伴って active moiety も上昇したが、副作用は出現しなかった。したがって、paroxetine の少量併用は aripiprazole で治療中の統合失調症患者に安全に用いられると考えられた。

CYP3A4 は抗てんかん薬 carbamazepine によって酵素活性が誘導される。一方、carbamazepine は統合失調症の興奮状態にも用いられる。そこで、aripiprazole 服用中の統合失調症患者を対象に carbamazepine を併用し、aripiprazole と dehydroaripiprazole の血漿動態を追うと伴に、精神症状と副作用の推移をみた。Carbamazepine 併用は aripiprazole と dehydroaripiprazole の血漿濃度を約 70%低下させたが、精神症状と副作用の両面を有意に改善させた。以上より、aripiprazole 服用中の統合失調症患者への carbamazepine 併用は有用であると考えられた。この研究結果は、平成 21 年 6 月 Therapeutic Drug Monitoring に accept された。

下垂体の dopamine 受容体はプロラクチン分泌に抑制作用を有している。多くの抗精神病薬はその dopamine 受容体を遮断し、高プロラクチン血症をもたらす。高プロラクチン血症は女性に顕著であり、短期的には月経異常・乳汁分泌などをもたらし、長期的には乳がん・骨粗鬆症の危険因子となる。我々は、aripiprazole の部分的 dopamine 受容体アゴニストという薬力学的作用に注目し、抗精神病薬治療により高プロラクチン血症が生じ、かつそれに関連した症状が出現している統合失調症患者を対象に、少量の aripiprazole 追加投与を行った。興味深いことに、aripiprazole 追加により全例でプロラクチン濃度は低下し、約半数の症例で月経異常などの症状が消失した。精神症状および副作用は出現しなかったことから、薬剤性高プロラクチン血症に治療上有用な選択肢の一つであると考えられた。

治療抵抗性うつ病に対する薬物療法について

原則的には、うつ病は病前まで回復し寛解すると言われている。しかし、標準的薬物療法に反応しないうつ病患者は少なからず存在し、その後、何名かは治療抵抗性に至ってしまう。実際に、いくつもの抗うつ薬を用いた包括的アルゴリズム研究である STAR*D では、2 段階以上の薬物療法に反応しない患者では、その後の寛解率が劇的に低下し、寛解に至らない患者は、より頻回なうつ状態を呈してしまうことを論証した。そこで我々は、治療抵抗性うつ病に対し、新たな治療戦略開発すべく、ド一

パミン作動薬である ropinirole や気分安定薬である lamotrigine を強化療法として用い、興味深い結果を得ている。

症例報告ではあるが、ropinirole は抗うつ薬に治療抵抗性を示すばかりでなく、その鎮静作用に非常に過敏な患者に対し、副作用を生じずに寛解をもたらした。また、lamotrigine を 3 種類以上の抗うつ薬や気分安定薬に対し治療抵抗性を示したうつ病患者に併用したところ、治療反応者が約 50%、うち寛解者が 13%と好成績を収めた。現在、lamotrigine の特性ならびに強化療法に治療反応性を示す患者群の特徴について検討を続けている。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Nagai G, Ono S, Yasui-Furukori N, Nakamura A, Mihara K, Kondo T. Formulations of valproate alter valproate metabolism: a single oral dose kinetic study. Ther Drug Monit 2009;31: 592-6. (A)

OI09002: Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Suzuki T, Kondo T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between carbamazepine and aripiprazole in patients with schizophrenia. Ther Drug Monit 2009;31: 575-8. (A)

OD09001: 薬師崇, 田中治, 久場禎三, 仲本譲, 譜久原弘, 道下聡, 近藤毅: 職域におけるメンタルヘルス 心身ストレス乖離群における気質・性格および仕事スタイルの特徴. 心療内科, 13: 488-493, (2009). (B)

OD09002: 近藤毅: 抗うつ薬治療中の思春期症例における自殺関連事象について. 子どもの心とからだ, 18: 74-79, (2009). (B)

総　　説

RD09001: 近藤毅: 研究のアイデアが生まれるとき. 臨床精神医学, 38 増刊号: 213-214, (2009). (C)

RD09002: 田中治, 近藤毅: 【最新の向精神薬の使い方　うつ・不安・睡眠障害】自殺の背景とその予防. 臨牀と研究, 86: 1022-1026, (2009). (B)

RD09003: 西澤治, 近藤毅:【妊娠・出産・授乳の精神医学的問題】 妊娠中の向精神薬療法の継続と中止　統合失調症. 精神科治療学, 24: 549-554, (2009). (B)

RD09004: 近藤毅: 難治性うつ病への対応 診断と評価から治療を考える. 臨床精神薬理, 12: 811-818, (2009). (B)

RD09005: 近藤毅: 統合失調症の合理的薬物療法を目指して 薬理遺伝学の応用可能性. 熊精協会誌 138 号: 4-18, (2009). (C)

RD09006: 三原一雄, 近藤毅: 【診察の風景】琉球大学からのながめ. 九州神経精神医学, 55: 65-66, (2009). (C)

国際学会発表

PI09001: Kagawa S, Nemoto K, Suzuki T, Nagai G, Nakamura A, Mihara K, Kondo T. Lamotorigine augmentation in the treatment of refractory depression. The 1st meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology, November 13th 2009, Kyoto.

PI09002: Suzuki T, Mihara K, Nagai G, Nakamura A, Nemoto K, Kagawa S, Uno T, Kondo T. Effects of CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole in Japanese patients with schizophrenia. The 1st meeting of the Asian

College of Neuropsychopharmacology, November 13th 2009, Kyoto.

PI09003: Nemoto K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, Mihara K, Kondo T. Effects of paroxetine on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole in schizophrenic patients. The 1st meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology, November 14th 2009, Kyoto.

国内学会発表

PD09001: 近藤毅: 気分障害に対する薬物療法　うつ病性障害を中心に. 精神神経学雑誌 2009 特別: S-346, (2009).

PD09002: 杉山葉子, 山本光洋, 高良聖治, 近藤毅: Mixed depression の思春期同胞症例　状況因および診断・治療経過に関する考察. 精神神経学雑誌 2009 特別: S-237 (2009).

PD09003: 譜久原弘, 道下聡, 仲本譲, 久場禎三, 薬師崇, 田中治, 三原一雄, 近藤毅: 民生委員に対する希死念慮焦点化講演の啓発効果について. 日本社会精神医学会雑誌, 18: 141, (2009).

PD09004: 近藤毅: 自殺予防対策の効率化に向けて 沖縄県のデータをもとに. 精神神経学雑誌. 111: 703, (2009).

PD09005: 久場禎三, 仲本譲, 薬師崇, 大城市子, 近藤毅: 神経性無食欲症に対する集団療法の効果 心理テストの意義と変化の解釈. 九州神経精神医学, 55: 53, (2009).

PD09006: 田中治, 仲本譲, 道下聡, 譜久原弘, 久場禎三, 薬師崇, 三原一雄, 近藤毅: 民生委員に対する希死念慮焦点化講演の啓発効果について. 九州神経精神医学, 55: 46, (2009).

PD09007: 道下聡, 仲本譲, 譜久原弘, 久場禎三, 薬師崇, 田中治, 三原一雄, 近藤毅: 民生委員に対するうつ病標的化講演の啓発効果について. 九州神経精神医学, 55: 46, (2009).

PD09008: 近藤毅: 抗うつ薬治療中の思春期症例における自殺関連事象について. 第 26 回日本小児心身医学会, 2009 年 10 月 17 日, 沖縄.

PD09009: 根本健二, 香川祥子, 杉山葉子, 藤江小百合, 山本光洋, 仲本譲, 永井五洋, 久場禎三, 薬師崇, 高良聖治, 中村明文, 菅野善一郎, 福治康秀, 田中治, 外間宏人, 三原一雄, 近藤毅: 琉球大学医学部附属病院精神科神経科 2008 年外来新患および入院患者統計. 第 30 回沖縄精神神経学会. 2009 年 2 月 15 日, 沖縄.

PD09010: 藤江小百合, 根本健二, 仲本譲, 薬師崇, 中村明文, 田中治, 三原一雄, 近藤毅: がん治療に対して根治困難の告知後急激に希死念慮が高まった一例. 第 30 回沖縄精神神経学会. 2009 年 2 月 15 日, 沖縄.

PD09011: 宮島英一, 山城貴恵, 平良直樹, 近藤毅: 一般男女及び GID の MtF と FtM の TCI 検査結果の比較. 第 30 回沖縄精神神経学会. 2009 年 2 月 15 日, 沖縄.

PD09012: 金城徳明, 根本健二, 藤江小百合, 高良聖治, 福治康秀, 田中治, 外間宏人, 菅野善一郎, 近藤毅: 修正型電気けいれん療法施行中の気分障害患者における認知・注意・記憶機能の変動. 第 30 回沖縄精神神経学会. 2009 年 2 月 15 日, 沖縄.

PD09013: 鈴木毅, 三原一雄, 永井五洋, 中村明文, 宇野司, 近藤毅: 日本人統合失調症患者において CYP2D6 遺伝型が aripiprazole と dehydroaripiprazole の定常状態血漿濃度に与える影響. 第 30 回沖縄精神神経学会. 2009 年 2 月 15 日, 沖縄.

PD09014: 中村明文, 永井五洋, 三原一雄, 鈴木毅, 近藤毅: Carbamazepine が aripiprazole とその活性代謝物 dehydroaripiprazole の血漿濃度に与える影響. 第30回沖縄精神神経学会. 2009年2月15日, 沖縄.

PD09015: 杉山葉子, 仲本譲, 高良聖治, 外間宏人, 田中治, 金城徳明, 健山正男, 近藤毅: AIDS 寛解下で躁状態を呈した1例. 第30回沖縄精神神経学会. 2009年2月15日, 沖縄.

PD09016: 山本光洋, 藤江小百合, 久場禎三, 薬師崇, 中村明文, 近藤毅: Mixed depression の思春期症例 -状況因および診断・治療経過に関する考察-. 第30回沖縄精神神経学会. 2009年2月15日, 沖縄.

PD09017: 香川祥子, 高松岳矢, 久場禎三, 薬師崇, 菅野善一郎, 外間宏人, 近藤毅: ヘルペス脳炎との鑑別に苦慮した非定型精神病の一例. 第30回沖縄精神神経学会. 2009年2月15日, 沖縄.

PD09018: 近藤毅: 【教育講演】気分障害の薬物療法. 第30回沖縄精神神経学会. 2009年2月15日, 沖縄.

脳神経外科学分野

A. 研究課題の概要

脳神経外科は、「脳科学を基盤とする脳神経外科学の発展」を目標に、臨床および研究活動を行っています。平成２１年度は１)がんとグルタミン酸受容体の解析　２）神経幹細胞の分化に関する解析　３）脳外科疾患に伴う脳機能障害の病態解明　４）　障害された脳機能の賦活獲得に関する脳賦活科学の構築を研究テーマとして活動しました。今年度の研究成果は以下の通りです。

大学院の西村はヒトの認知や行動の底にあるメカニズムの解明を目的に報酬の伴わない目的行動に関与する脳局在部位の同定に取り組みました。fMRI を用いて独自の task を開発し，　目的のある動機付け行動（ねじ穴にねじを差込み、ねじ回しを回して締める行為）と目的の無い動機付け行動（ねじ穴にねじ回しを挿入し締める擬似行為をさせる）を行わせながら fMRI を行い、引き算をして分析することで目的のある動機付け行動に特異的な複数の脳賦活部位の同定に成功し（Paralimbic system and striatum are involved in motivational behavior. Masahiko Nishimura et al. Neuroreport 2009）現在特定された部位間の関連解析を行っています。

大学院の宮里は高次脳機能解析から有効な認知リハビリテーションを探る研究を遂行し、前頭葉腫瘍摘出後患者 17 名、血管障害他 19 名の患者に対し、全般性認知機能（3MS,MMSE, HDS-R)，注意機能(TMT,Stroop)，遂行機能(BADS)の３種の神経心理学的検査を実施しました。その結果、患者の全般性認知機能は良好であったが注意・遂行機能は、meningioma,左半球および 3cm 以上の病変群で低下を示した。しかし、小病変でも機能低下を示す場合があり、退院後の社会復帰を促すには患者の詳細な高次脳機能の把握が重要であると結論し（作業ジャーナル 2010）、現在疾患局在部位とネットワーク機構の障害パターンについて解析しています。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 石内勝吾:「ヒト神経膠芽腫細胞における重粒子線の生物学的効果」２１世紀 COE プログラム —加速器テクノロジーを用いた医学生物学研究—, 事業推進担当者報告書 48-51 頁 (B)

BD09002: 石内勝吾:「切らずに治す重粒子線治療のすべて」第２章 進歩し続ける医学･医療レポート 3. 脳腫瘍 手術の進歩, 群馬健康医学研究会編集 (B)

BD09003: 石内勝吾:沖縄タイムズ生活情報 MAGAZINE ドクターアドバイス 脳腫瘍, 2009 12 月号（2009 年 11 月 25 日発刊）No. 46 16-17 頁 (B)

BD09004: Malchinkhuu E, Sato K, Maehama T, Ishiuchi S, Yoshimoto Y, Mogi C, Kimura T, Kurose H, Tomura H, Okajima F. Role of Rap1B and Tumor Suppressor PTEN in the Negative Regulation of Lysophosphatidic Acid-induced Migration by Isoproterenol in Glioma Cells. Mol Biol Cell. 2009 Oct 28. (A)

BD09005: Nishimura M, Yoshii Y, Watanabe J, Ishiuchi S. Paralimbic system and striatum are involved in motivational behavior. Neuroreport. 2009 Oct 28;20(16):1407-13. (A)

BD09006: Ishiuchi S. New roles of glutamate receptors in glias and gliomas Brain Nerve. 2009 Jul;61(7):753-64. Review. Japanese. (B)

BD09007: Shirai K, Suzuki Y, Oka K, Noda SE, Katoh H, Suzuki Y, Itoh J, Itoh H, Ishiuchi S, Sakurai H, Hasegawa M, Nakano T. Nuclear survivin expression predicts poorer prognosis in glioblastoma. J Neurooncol. 2009 Feb;91(3):353-8. (A)

BD09008: 宮里和香, 吉井與志彦, 富永大介, 石内勝吾:「前頭葉腫瘍患者の高次脳機能に関する研究-腫瘍摘出後の高次脳機能障害者に対する認知リハビリテーション応用への基礎研究-」2010 作業ジャーナル in Press (B)

国内学会発表

PD09001: 石内勝吾:「脳腫瘍の最新治療：手術・放射線・化学療法 そして 高圧酸素療法」第９回日本高気圧環境・潜水医学会 関東地方会 学術集会 ランチョンセミナー, 平成 21 年 6 月 18 日

PD09002: 伊藤公一:「外傷」第 102 回社団法人日本脳神経外科学会九州支部会 座長, 平成 21 年 6 月 20 日

PD09003: 宮城智央:「大動脈炎症候群による鎖骨下動脈閉塞に対して血管内治療を施行した２例」第 102 回社団法人日本脳神経外科学会九州支部会, 平成 21 年 6 月 20 日

PD09004: 石内勝吾:「脳科学を基盤とした脳神経外科学」 沖縄県社会保険診療報酬支払基金 講演, 平成 21 年 8 月 26 日

PD09005: 石内勝吾, 吉田由香里, 都筑馨介, 舟山知夫, 小林泰彦: 「脳腫瘍細胞に対する X 線と重粒子イオンの細胞走行性、増殖性及び遺伝子発現変化に関する分子生物学的解析」第 4 回高崎量子応用研究シンポジウム―イオンビーム･電子線・ガンマ線･陽子線を用いた材料・バイオ･環境研究―, 平成 21 年 10 月 8 日

PD09006: 石内勝吾:「脳科学を基盤とした脳腫瘍の外科治療」沖縄県南部地区脳神経外科懇話会, 平成 21 年 10 月 9 日

PD09007: 石内勝吾, 中里洋一:「浸潤性増殖に対する新たな分子標的療法の展開―glutamate-AMPAR-Akt signaling―」社団法人日本脳神経外科学会第 68 回学術総会 一般講演, 平成 21 年 10 月 14 日

PD09008: 長嶺英樹:「悪性黒色腫の脳転移における画像診断」社団法人日本脳神経外科学会第 68 回学術総会　デジタルポスター, 平成 21 年 10 月 14 日

PD09009: 渡邉孝:「Akt を標的とした AMPA 受容体拮抗薬と PDGF 受容体拮抗薬による神経膠芽腫細胞増殖抑制効果」社団法人日本脳神経外科学会第 68 回学術総会　一般口演, 平成 21 年 10 月 15 日

PD09010: 伊藤公一:「鎖骨下動脈および腕頭動脈の狭窄病変に対する血管内治療の効果」社団法人日本脳神経外科学会第 68 回学術総会　デジタルポスター, 平成 21 年 10 月 15 日

PD09011: 宮城智央:「Atypical, anaplastic meningioma の臨床的検討」社団法人日本脳神経外科学会第 68 回学術総会　デジタルポスター, 平成 21 年 10 月 15 日

PD09012: 石内勝吾:「脳科学を基盤とした脳腫瘍の外科治療」第 144 回琉球医学会　教授就任記念講演, 平成 21 年 10 月 20 日

PD09013: 石内勝吾:「グリアとグリアの腫瘍におけるグルタミン酸受容体の新たな役割―New Roles of Glutamate Receptors in Glias and Gliomas―」日本解剖学会　第 65 回　九州支部学術集会　特別講演, 平成 21 年 11 月 7 日

PD09014: 伊藤公一:「脳幹の循環障害にて発症した椎骨動脈解離の１例」第 25 回日本脳神経血管内治療学会総会, 平成 21 年 11 月 19 日

PD09015: 宮城智央 :「functional MRI による言語野同定が有効であった優位半球 glioblastoma 摘出術の一例」第 109 回沖縄県医師会医学会総会　一般講演, 平成 21 年 12 月 13 日

PD09016: 外間洋平:「頸椎部の硬膜から発生した Solitary fibrous tumor の一例」第 109 回沖縄県医師会医学会総会　一般講演, 平成 21 年 12 月 13 日

PD09017: 石内勝吾:「脳科学を基盤とした悪性グリオーマの手術戦略」第 14 回　久山脳神経外科セミナー

特別講演，平成 21 年 12 月 19 日

PD09018：城間綾乃・富永大介：「衝動性が青年期の意思決定に及ぼす影響－IOWA Gambling Task を用いて青年期の衝動性を再考する－」沖縄心理学会第 36 回研究発表会 口頭発表，　2009 年 3 月 21 日

PD09019：城間綾乃・富永大介：「青年期の衝動性に関する研究 ―衝動性を 2 次元として捉える試み―」九州心理学会第 70 回大会発表論文集 ポスター発表，2009 年 12 月 5 日

PD09020：宇杉竜一：「失語症簡易検査の信頼性と妥当性について」全国回復期リハビリテーション病棟連絡協議会　第 13 回研究大会 in 大阪（大阪）2/14～2/15

整形外科学分野

A. 研究課題の概要

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

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

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

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

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

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

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

屈筋腱損傷に対する治療法は縫合法と早期運動療法の開発により、手の外科専門施設における術後成績は改善している。しかし、専門的なリハビリの管理や長期入院が必要である。これは早期に自動運動を行うことで縫合部の癒着が防げる反面、断裂例も増加するためである。もし、早期自動運動療法に耐えうる強度の縫合法を開発できれば、専門施設以外でも良好な術後成績が期待できる。私たちは新しく考案した腱縫合法の組織学的、力学的評価を行い臨床応用を目指している。

5. 神経線維腫症に伴う脊柱変形の検討（野原博和，我謝猛次，根間直人）

脊柱変形の中でも神経線維腫症に伴う脊柱変形は変形の急速な進行や骨脆弱性、術後偽関節の多さなど問題の多い病態である。神経線維腫症に伴う脊柱変形の原因は明らかではないが、骨軟化症、腫瘍による骨のerosion、内分泌異常、dystrophic feature等の関与が報告されている。脊柱変形の進行には腫瘍やdystrophic changeの存在が関与していると考えられ、私たちの検討でもdystrophic changeの進行したものに変形の悪化が著しく偽関節を来しやすい結果を得た。今後は傍脊柱腫瘍の存在位置やレベル、dystrophic featureの各要素と脊柱変形の進行との関係を詳細に検討し今後の治療に役立てたい。

6. 環軸椎亜脱臼の治療（我謝猛次，野原博和，黒島聡）

環軸椎亜脱臼は歯突起骨、関節リウマチ、外傷（歯突起骨折、横靭帯損傷など）、特発性などの原因で環椎と軸椎間で亜脱臼を来す疾患である。私たちは、環軸椎亜脱臼に椎間関節の形態異常や椎骨動脈の走行異常を合併する多くの症例を経験した。さらに、亜脱臼の整復の可否、亜脱臼の動態、椎骨動脈走行を画像的に解析し、より効果的かつ安全な手術方法とその治療成績を検討した。その結果、術後の頚椎可動域制限を最小限とし、至適整復位での固定が可能な環軸関節貫通スクリューを使用するMagerl法と後方ワイヤリング（Brooks法）の併用を第一選択としてきた。2007年より環椎外側塊スクリューと軸椎椎弓根スクリューを使用した固定法も行っている。整復不能例や椎骨動脈の走行異常例には後頭頚椎固定術を行っている。今後は環軸椎亜脱臼の発生機序や手術のさらなる安全性、術後の長期成績などについて解明していきたい。

7. 石灰化を伴う軸椎歯突起後方偽腫瘍の病態と治療法の研究（黒島聡，野原博和，我謝猛次）

非リウマチ性環軸関節不安定症に伴う歯突起後方偽腫瘍については病理組織学的検討から環軸椎不安定性による機械的刺激に対する環椎横靭帯の反応性肥厚と推察さ

れている。偽腫瘍による脊髄症の治療法として経口進入による摘出術があるが、多くの合併症が報告されていて安全な方法とは言い難い。近年直接偽腫瘍を切除しなくても環軸椎固定術のみで偽腫瘍は経時的に縮小し症状は改善するとの多くの臨床的報告が行われ軸椎後方偽腫瘍の標準的治療法として定着している。我々は大きな石灰化を伴う歯突起後方偽腫瘍により脊髄症発症した症例を1例経験した。環軸椎固定術のみで大きな石灰化を伴う歯突起後方偽腫瘍が同様に消退するかどうかについての報告はなかったため、後弓部分切除による脊髄除圧後に環軸椎固定術を行ったところ石灰化を伴う歯突起後方偽腫瘍は経時的に消退し症状は改善した。本症例ではX線像で多関節にCPPD結晶沈着を認めており診断基準を満たしていた。CPPD結晶沈着症において環椎横靭帯の石灰化像が40～60%に認められるとの報告があり、本症例もそれに該当すると思われた。今後CPPD結晶沈着症と環軸椎亜脱臼を合併する症例を蓄積し石灰化を伴う軸椎歯突起後方偽腫瘍の病態と治療法について研究を行っていきたい。

8. ラット髄核留置モデルにおける疼痛関連行動と血管新生因子の発現の関与
（三好晋爾，野原博和，根間直人）

腰椎椎間板ヘルニアは、機械的圧迫因子と化学的因子により症状が惹起される。実験的検討では、脊髄神経への髄核留置後の疼痛閾値の低下、神経内血流や機能の低下が報告されている。しかし、疼痛閾値の回復期における神経再生と神経内血管の変化については不明である。本研究の目的は、ラット髄核留置モデルを用いて、Sham群と比較し、行動学的検討を行うとともに、神経損傷因子、血管心性因子である activating transcription factor3（ATF3：神経損傷マーカー）、hypoxia-inducible factor-1α（HIF-1α：虚血マーカー）、VEGF（血管新生因子）、growth associated protein-43（GAP-43：軸索伸長因子）、第Ⅷ因子（血管内皮細胞マーカー）の免疫活性（IR）を染色し、ウエスタンブロットで、VEGF と GAP-43 を定量することで神経内血管への影響を調べ、疼痛閾値と神経損傷因子、血管新生因子との関係について調べることである。

9. 悪性骨腫瘍に対する液体窒素処理（前原博樹，田中一広）

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

10. 骨肉腫におけるミッドカインの抗腫瘍効果（前原博樹，田中一広）

骨肉腫における抗腫瘍効果を示す薬剤（分子標的薬剤）の探索は重要である。
これまでヘパリン結合性増殖因子ミッドカインが骨肉腫で高発現しており、その発現強度が予後予測因子となりうる可能性、抗ミッドカイン抗体およびにミッドカイン siRNA による骨肉腫細胞の in vitro での増殖抑制効果について報告してきた。
既に骨肉腫細胞を大腿部皮下に移植した実験モデルでは、非治療群において、腫瘍体積は増加（30 倍～50 倍）し、血清 ALP 値は上昇したが、これに対し、治療群においては、腫瘍体積（10 倍未満）、血清 ALP 値ともに有意に低下し、著効例では腫瘍の消失を確認している。８週後の腫瘍組織は、非治療群に比べ、有意に血管新生、増殖因子発現の低下が認められた。
今後は、より骨肉腫の形態を反映するため脛骨内に骨肉腫細胞を移植したモデルを作製し、同様にミッドカイン siRNA の抗腫瘍効果について検討したい。

11. 高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法（前原博樹，田中一広）

高悪性度骨軟部腫瘍に対する治療は術前化学療法が導入され、5 年生存率は概ね 60%前後まで上昇してきたが未だ満足できる治療成績ではない。悪性骨軟部腫瘍に対する抗がん剤は 1970 年代後半から 1980 年代にかけてアドリアシン、シスプラチン、メソトレキセート、イフォマイドの 4 剤が導入され種々のプロトコールが改善されてきたが、それ以降は新薬が出現していないのが現状である。
カフェインは DNA 修復阻害作用を有し、DNA 損傷を引き起こす抗がん剤との併用で抗がん剤の殺腫瘍細胞効果を高めることが期待される。1980 年代後半より抗がん剤とカフェインを組み合わせた化学療法が考案され、現在までに初回治療時に肺転移を有しない骨肉腫の 5 年生存率は 90%、悪性軟部腫瘍の 5 年生存率は 81%と飛躍的に改

善した治療成績が報告されている。
当科でもカフェイン併用による抗腫瘍効果に着目し、高悪性度骨軟部腫瘍に対してカフェイン併用化学療法を取り入れ、さらなる治療成績の向上を目指す。

12. 骨肉腫における遺伝子伝達による肺転移能の獲得（當銘保則，田中一広，前原博樹）

骨肉腫の転移のメカニズムを解明することは骨肉腫患者の生命予後を改善するためには重要な課題である。これまで癌細胞同士が遺伝子伝達することによって癌細胞の増殖能や薬剤耐性を獲得することが報告されていた。私たちは骨肉腫の肺転移能の獲得においても腫瘍細胞同士の遺伝子伝達が関与しているのではないかと考え、骨肉腫細胞同士の遺伝子伝達を、蛍光蛋白を用いた生体イメージングで解析を進めてきた。
異なる転移能を有する2種類の骨肉腫細胞株をそれぞれ異なる色の蛍光蛋白を導入してマウスの脛骨に移植したモデルでは転移能の低い細胞株が高い確率で転移していることを蛍光イメージングで捉えた。また転移を起こした転移能の低い細胞株には転移能の高い細胞株の遺伝子が伝達されているのも遺伝子解析で確認した。
今後は、このモデルをさらに発展させてどの遺伝子が伝達されるかを網羅的に解析するとともにどの遺伝子が伝達された場合に転移能が上昇するかを解析をすすめていきたい。

13. ヒト骨肉腫細胞株の肺転移におけるSDF-1/CXCR4とRANKL/RANKの相互作用の解析（當銘保則，前原博樹）

近年，骨髄ストローマ細胞が産生し骨への誘導をもたらすCXCケモカインSDF-1α，SDF-1βの受容体であるCXCR4が種々の癌細胞の骨転移に強く関与していることが報告されている．CXCR4はヒト骨肉腫細胞株においても発現しているとの報告があり，In vivoにおいてもヒト骨肉腫細胞の肺転移にCXCR4が関与していると報告がある。しかしながら，CXCR4と破骨細胞因子RANKL（ケモカイン）/RANK（受容体）との相互作用は未だ明らかにされていない。

私はヒト骨肉腫細胞の肺転移におけるRANKとCXCR4の機能を解明するために以下のことを重点に研究を実施する．

・高転移ヒト骨肉腫細胞株143Bをヌードマウスへ尾静注し肺転移株（第4世代まで）を作成する．
・Parent株（143B）と肺転移株においてRANKとCXCR4のmRNAが発現しているかを確認する．
・Parent株と肺転移株においてRANK・CXCR4蛋白の発現強度を解析する．
・RANKおよびCXCR4をRNA干渉によりノックダウンさせ，In vitroでの腫瘍細胞株の運動能、浸潤能の変化を解析する．
・Parent株と肺転移株に蛍光蛋白を発現させ、ヌードマウスを用いて同所移植モデルを作成し，両細胞株間の肺転移能の違いを,蛍光イメージングを用いてin vivoで解析する．
・一過性発現およびRNA干渉によりRANK，CXCR4の発現の増加及び減少が肺転移能に変化を及ぼすか同所移植モデルで解析する．

14. 骨粗鬆症と大腿骨近位部骨折（大湾一郎，新垣晴美）

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

15. 靭帯再建術における骨と腱との癒合に対するビスフォスフォネート製剤の影響の検討（神谷武志，新城宏隆，大湾一郎）

自家腱を用いた膝関節靭帯再建術において、移植腱を挿入する骨孔の拡大は臨床成績の不良因子の一つである。一方、破骨細胞に抑制的に作用するBisphosphonate(BP)が骨孔内に挿入したインプラントの固定性を上昇させることが知られている。私たちは腱挿入兎脛骨を用いて、BPが腱と骨との修復過程を促進し、骨孔拡大を抑制するという仮説を証明するため、組織学的、生化学的、生体力学的およびX線学的に検討を行っている。

16. 血友病性関節症に対する人工膝関節置換術およびリハビリテーションの有用性についての検討（新城宏隆，大湾一郎，東千夏，新垣和伸）

血友病性関節症は膝・足・肘関節に多く見られ、中でも膝関節の障害は日常生活に高度な支障を来しやすい。本疾患は、整形外科に加え内科を含めた複数の診療科体制で治療を行う必要があり、現状では一般病院での治療が困難である。そのためか障害があるにもかかわらず、整形外科的な治療を受けていない患者が比較的多く見られる。当院では内科医の協力のもと、進行した関節症に対して手術治療を行っている。血友病患者のADL改善、高いQOLの獲得を目的とし、30～40代の患者に対して人工膝関節置換術を行い、積極的なリハビリテーションを行っている。これまで変形性膝関節症に対する人工関節置換術の有用性は確立されているが、血友病性関節症に対する人工関節置換術の評価はあまり行われておらず、問題点、疑問点も多い。そこで当科では、術前後のX線

学的評価、日常生活における下肢機能評価および患者満足度評価を行い、人工関節置換術およびリハビリテーションの有用性、問題点などにつき検討している。

17. 骨軟骨欠損部に対する、骨髄由来間葉系幹細胞を用いた再生医療（新城宏隆，大湾一郎，六角高祥）

スポーツによる外傷、離断性骨軟骨炎、特発性骨壊死、骨折などによって、関節軟骨の損傷や、骨軟骨欠損が起こると、軟骨組織は修復能力が乏しいために、変形性関節症へ進展することが多い。特に膝関節の障害は日常生活に高度の支障をきたすようになる。しかし軟骨損傷に対する治療法はまだ確立されていないのが現状である。当科では骨軟骨欠損に対する治療法確立のために、細胞工学的手法を用いた組織再生の基礎研究を行っている。骨髄由来の間葉系幹細胞を scaffold（コラーゲンとβ－TCP（リン酸化カルシウム３燐酸）の複合材料）に播種、3 次元培養し、骨軟骨欠損部に充填することにより、関節軟骨である硝子軟骨へ修復されるかどうか評価、検討を行っている。

18. 関節リウマチに関する抗ミッドカイン療法（堀苑英寛，新城宏隆，大湾一郎）

滑膜炎が主体であり多発性関節痛と腫張を主症状とする関節リウマチ（以下RA: Rheumatoid Arthritis）は、未だ原因不明の全身性疾患である。RAは抗炎症薬や抗リウマチ薬などの薬物療法を行っても、関節破壊が進行し、手術療法が必要となる例が少なくない。近年では、infliximabやetanercept といった炎症に関与する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。

19. 下肢人工関節の長期有用性についての検討（大湾一郎，新城宏隆，堀苑英寛，山内貴敬，東千夏）

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

20. 人工膝関節置換術後の疼痛コントロールについての検討（大湾一郎，新城宏隆，山内貴敬，東千夏，新垣和伸）

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

21. 3 次元動作解析装置を用いた前十字靱帯損傷膝の動作解析(新城宏隆，神谷武志，新垣和伸，金谷文則)

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

22. 人工関節置換術におけるナビゲーションシステムの有効性についての検討(大湾一郎，堀苑英寛，新城宏隆，山内貴敬，東千夏，新垣和伸)

変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された関節に対し、人工関節に置換することで疼痛の軽減および変形が改善されるため ADL が著しく向上する。人工関節置換術は整形外科治療の中で近年著しく進歩してきた領域である。しかしその歴史は浅く、人工関節のゆるみや破損、再置換といった問題と取り組みながら経過観察を

しているのが現状である。長期成績を良好にする要因の一つに、理想的な位置に人工関節が設置されることがあげられる。当院では、理想的な位置に人工関節を設置するために、コンピュータナビゲーションシステムを導入し、手術を行うようにしている。術後はX線学的に設置角度などの詳細な評価を行い、さらに長期にわたりゆるみや破損などについて調査を続け、ナビゲーションシステムの有効性について検討していく。

23. CT osteoabsorptiometry 法を用いた関節病の病態解析（山口浩，神谷武志）

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

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 金谷文則，普天間朝上: 関節外科:肘関節･手関節･手. 図解整形外科問題集，金谷文則，久保俊一(編). 100-127，金芳堂，京都:2009. (B)

BD09002: 金谷文則: Ⅲ上肢 3.橈尺骨癒合症〔スタンダード編〕 1.診断と治療方針. 小児整形外科の要点と盲点，岩本幸英(監修)，藤井敏男(編). 102-103，文光堂，東京: 2009. (B)

BD09003: 金城政樹，金谷文則: Ⅲ上肢 3.橈尺骨癒合症〔応用編〕 2.授動術. 小児整形外科の要点と盲点，岩本幸英(監修)，藤井敏男(編). 106-109，文光堂，東京: 2009. (B)

BD09004: 金谷文則: スポーツ外傷･障害の診療最前線　3.手のスポーツ外傷･障害. スポーツ医学実践ナビ スポーツ外傷・障害の予防とその対応，武藤芳照(編著)(編). 204-212，日本医事新報社,東京: 2009. (B)

BD09005: 岳原吾一，金谷文則: 特集　関節の痛み　Ⅱ.治療　1,上肢　手および手関節の痛みと治療. ，30(11): 1492-1502，2009. (B)

原　　著

OI09001: Kazunori Yasuda, Nobuto Kitamura, Jian Ping Gong, Kazunobu Arakaki, Hyuck Joon Kwon, Shin Onodera, Yong Mei Chen, Takayuki Kurokawa, Fuminori Kanaya, Yoshihiro Ohmiya, Yoshihito Osada. A Novel Double-Network Hydrogel Induces Spontaneous Articular Cartilage Regeneration in vivo in a Large Osteochondral Defect.. Macromolecular Bioscience 2009; 9: 307-316. (A)

OI09002: Tome Y, Tsuchiya H, Hayashi K, Yamauchi K, Sugimoto N, Kanaya F, Tomita K, Hoffman RM.. In vivo gene transfer between interacting human osteosarcoma cell lines is associated with acquisition of enhanced metastatic potential.. J Cell Biochem 2009; 108: 362-367. (A)

OD09001: 翁長正道，安里英樹，島袋孝尚，米須寛朗，照屋均，金谷文則: 外傷性肩関節前方不安定症に対する鏡視下 Bankart 修復術の治療成績. 整外と災外，58(2): 218-223，2009. (B)

OD09002: 安里英樹，米須寛朗，島袋孝尚，翁長正道，照屋均，金谷文則: 鏡視下腱板修復術の比較検討-Suture bridge 法と Dual-row 法-. 整外と災外，58(2): 231-236，2009. (B)

OD09003: 黒島聡，野原博和，我謝猛次，六角高祥，三好晋爾，金谷文則: 軸椎歯突起後方偽腫瘍の治療経験. 整外と災外，58(2): 254-260，2009. (B)

OD09004: 金城政樹，普天間朝上，岳原吾一，金谷文則: マイクロサージャリーを用いた挫滅手の再建 母指内 (B)

転拘縮解離後の被覆に用いる皮弁の検討. 日本マイクロ会誌, 22(2): 97-98, 2009.

OD09005: 黒島聡, 米嵩理, 我謝猛次, 野原博和, 金谷文則: 脊柱管内くも膜嚢腫手術例の検討. 西日脊椎研会誌, 35(2): 184-189,244, 2009. (B)

OD09006: 野原博和, 我謝猛次, 黒島聡, 米嵩理, 金谷文則: 当科における脊髄腫瘍手術例の検討と疫学. 西日脊椎研会誌, 35(2): 117-122,241, 2009. (B)

OD09007: 米嵩理, 野原博和, 我謝猛次, 六角高祥, 黒島聡, 金谷文則: アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対する椎弓形成術の治療成績. 西日脊椎研会誌, 35(1): 71-75, 2009. (B)

OD09008: 堀切健士, 普天間朝上, 伊佐智博, 金谷文則, 宮里剛行: Camitz 変法による母指対立再建術. 日手会誌, 25(6): 865-867, 2009. (B)

OD09009: 岳原吾一, 普天間朝上, 堀切健士, 赤嶺良幸, 金谷文則: 多発性遺伝性骨軟骨腫における尺骨延長術. 日手会誌, 25(6): 915-919, 2009. (B)

OD09010: 安里英樹, 照屋均, 金谷文則: 肩腱板断裂に対する鏡視下腱板修復術の治療成績. ―single-row 法、dual-row 法、suture bridge 法の比較―. 肩関節, 33(2): 385-388, 2009. (B)

OD09011: 安里英樹, 照屋均, 堀切健士, 金谷文則: 肩関節腱板広範囲断裂に対する棘下筋移行術の術後成績. 肩関節, 33(3): 717-721, 2009. (B)

OD09012: 山口浩, 金谷文則, 末永直樹, 大泉尚美, 久田幸由, 松橋智弥, 三好直樹, 細川吉博: Cuff tear arthropathy 例における肩甲関節窩・肩峰下面の応力分布. 肩関節, 33(3): 785-788, 2009. (B)

OD09013: 山口浩, 金谷文則, 末永直樹, 大泉尚美, 三好直樹, 綿谷美佐子: クライオセラピーは鏡視下腱板修復術後の止血や抗炎症に有用か?. 肩関節, 33(2): 567-570, 2009. (B)

OD09014: 仲宗根哲, 大湾一郎, 池間康成, 久保田徹也, 金谷文則, 新垣薫: 前・初期股関節症に対する寛骨臼回転骨切り術と彎曲状寛骨臼骨切り術の比較検討. Hip Joint, 35: 233-237, 2009. (B)

OD09015: 大久保宏貴, 上原貢, 堀切健士, 金城政樹, 普天間朝上, 金谷文則: 四肢末梢神経に発生した良性腫瘍の検討. 末梢神経, 20(2): 187-188, 2009. (B)

症 例 報 告

CD09001: 大久保宏貴, 半澤浩明, 前原博樹, 金谷文則:左大腿部 gossypiboma(いわゆる gauzeoma)の 1 例. 整外と災外, 58(1): 124-129, 2009. (B)

CD09002: 堀切健士, 普天間朝上, 岳原吾一, 伊佐智博, 赤嶺良幸, 大久保宏貴, 金谷文則: 正中神経に発生した蔓状神経鞘腫の 1 例. 整外と災外, 58(2): 173-178, 2009. (B)

CD09003: 岳原吾一, 普天間朝上, 堀切健士, 赤嶺良幸, 伊佐智博, 金谷文則: 陳旧性小指屈筋腱皮下断裂に対し、橋渡し腱移植後に減張位早期自動運動を行った 1 例. 整外と災外, 58(2): 214-217, 2009. (B)

CD09004: 比嘉勝一郎, 岳原吾一, 普天間朝上, 金谷文則, 金城聡: 観血的整復を要した示指ロッキングの 1 例. 整外と災外, 58(2): 261-265, 2009. (B)

CD09005: 島袋孝尚, 安里英樹, 比嘉丈矢, 金谷文則: 痙攣によって生じたと考えられた上腕骨小結節裂離骨折を伴う肩関節後方脱臼の 1 例. 整外と災外, 58(2): 271-275, 2009. (B)

CD09006: 比嘉丈矢，安里英樹，島袋孝尚，金谷文則：著明な棘上筋萎縮を伴う腱板広範囲断裂による肩関節外転不能な症例に対し棘下筋移行術を施行した２例．整外と災外，58(2)：276-282，2009. (B)

CD09007: 翁長正道，岳原吾一，伊佐智博，大城亙，普天間朝上，金谷文則：手根骨・中手骨の骨浸潤像を呈した腱鞘巨細胞腫の２例．整外と災外，58(4)：668-672，2009. (B)

総　　説

RD09001: 金谷文則:ガングリオン．今日の治療指針 2008，山口徹，北原光夫，福井次矢(編)．809，医学書院，東京:2009. (B)

RD09002: 金谷文則:神経縫合術．関節外科，28(3):16-22，2009. (B)

RD09003: 金谷文則，普天間朝上:運動器疾患の治療法:手術療法．図形整形外科問題集，金谷文則，久保俊一(編)．46-51，金芳堂，京都:2009. (B)

RD09004: 金谷文則：【整形外科医に必要なマイクロサージャリー】 神経縫合術．関節外科，28(3)：320-326，2009. (B)

RD09005: 金谷文則：10．手関節・手疾患（外傷を含む）63．橈骨遠位端骨折．経験すべき外傷・疾患 97(第２版)，菊地臣一，中村利孝，越智光夫(編)．342-348，メジカルビュー社，東京：2009. (B)

RD09006: 堀切健士，金谷文則：【整形外科領域における画像診断の進歩】 手関節周辺骨折・脱臼の画像診断．映像情報 Medical，41(11)：1162-1167，2009 (B)

国際学会発表

PI09001: Fuminori Kanaya, Masaki Kinjyo, Chojo Futenma: Mobilization of a congenital proximal radio-ulnar synostosis with use of a free vascularized fascio-fat graft and a radius osteotomy.. 10ème Rèunion de I’AFJO, : 56, 2009.

PI09002: Horikiri Kenji, Futenma Chojo, Kanaya Fuminori: Reconstruction of Shoulder Function in the Upper Type Brachial Plexus Injury by Nerve Transfers. 5th WSRM, 25-27 June 2009.

PI09003: Futenma Chojo, Kanaya Fuminori: 33 Cases of Lateral Upper Arm Flap. 5th WSRM, 25-27 June 2009.

PI09004: Okubo Hirotaka, Futenma Chojo, Kanaya Fuminori: A cases of Bilateral Posterior Interosseous Nerve Palsy with Houeglass-Like Constriction. 5th WSRM, 25-27 June 2009.

PI09005: Kinjo Masaki, Akamine Yoshiyuki, Okubo Hirotaka, Horikiri Kenji, Kanaya Fuminori: Flap Coverage for the Skin Defect after Release of Adduction Contracture of the Thumb. 5th WSRM, 25-27 June 2009.

PI09006: Uehara Mitsugu, Okubo Hirotaka, Horikiri Kenji, Okahara Goichi, Futenma Chojo, Kanaya Fuminori: Veno-Accompanyng Artery Fascio-Cutaneous(VAF)Flap or the Veno, Neuro-Accompanying Artery Fascio-Cutaneous (V-NAF)Flap for treatment of Skin Defects of the Leg. 5th WSRM, 25-27 June 2009.

PI09007: Okahara Goichi, Kinjo Masaki, Futenma Chojo, Isa Tomohiro, Kanaya Fuminori: Mobilization of a Proximal Radio-Ulnar Synostosis with Use of a Free Vascularized Fascio-Fat Graft and a Radius Osteotomy. 5th WSRM, 25-27 June 2009.

PI09008: Yamaguchi Hiroshi, Kanaya Fuminori: Stress distribution patterns at the glenoid cavity and undersurface of the acromion in cuff tear arthropathy as measured by computed tomography osteoabsorptiometry. 22nd Congress of the European Society for Surgery of the Shoulder and the Elbow. 16-19 September 2009.

国内学会発表

PD09001: 金谷文則, 金城政樹, 岳原吾一, 普天間朝上: 血管柄付き筋膜脂肪弁移植と橈骨骨切り術を用いた先天性橈尺骨癒合症の授動術. 日肘会誌, 16(1): S14, 2009.

PD09002: 金城政樹, 金谷文則, 普天間朝上, 岳原吾一, 堀切健士: 有茎筋膜脂肪弁移植を用いて分離授動術を施行した先天性橈尺骨癒合症 18 例 20 肢の検討. 日手会誌, 26(1): S125, 2009.

PD09003: 金谷文則, 金城政樹, 普天間朝上, 岳原吾一, 堀切健士: 先天性近位橈尺骨癒合症の授動術 −金谷法. 日手会誌, 26(1): S171, 2009.

PD09004: 普天間朝上, 岳原吾一, 金谷文則, 大城亙, 宮里聡: 陳旧性 TFCC 尺骨小窩剥脱損傷に対する直視下縫合術の成績. 日手会誌, 26(1): S233, 2009.

PD09005: 上原貢, 金城政樹, 岳原吾一, 普天間朝上, 金谷文則: 母指内転拘縮解離後の皮膚欠損に対する各種皮弁の検討. 日手会誌, 26(1): S275, 2009.

PD09006: 岳原吾一, 大久保宏貴, 上原貢, 堀切健士, 普天間朝上, 金谷文則: 肘部管症候群を発症した von Willebrand 病の 1 例. 日肘会誌, 16(1): S80, 2009.

PD09007: 金谷文則: 手の機能評価と治療〜橈骨遠位骨折と手関節痛を中心に〜. 中部整災誌, 52(春季): 19, 2009.

PD09008: 米田晋, 野原博和, 我謝猛次, 黒島聡, 米嵩理, 金谷文則: 環軸椎亜脱臼後方固定術後に消失した歯突起後方嚢胞の 1 例. 整外と災外, 58(Sup.1): 31, 2009.

PD09009: 勢理客久, 屋良哲也, 山川慶, 金谷文則: 胸腰椎移行部における脊柱管内石灰化病変の 2 例. 整外と災外, 58(Suppl 1): 36, 2009.

PD09010: 我謝猛次, 野原博和, 黒島聡, 米嵩理, 金谷文則, 仲村一郎: 骨粗鬆性椎体骨折後遅発性麻痺に対する後方 instrumentation 手術の成績. 整外と災外, 58(Suppl 1): 36, 2009.

PD09011: 喜友名翼, 新城宏隆, 大湾一郎, 金谷文則: 人工膝関節術後感染に抗菌薬の関節内投与が有効であった 1 例. 整外と災外, 58(Suppl 1): 41, 2009.

PD09012: 仲宗根素子, 岳原吾一, 普天間朝上, 金谷文則, 川越得弘, 知念弘: 肘関節内側側副靭帯上腕付着部の陳旧性裂離骨折に対し骨接合を行った 3 例. 整外と災外, 58(Suppl 1): 60, 2009.

PD09013: 大城朋之, 宮里聡, 奥間孝, 普天間朝上, 金谷文則: 小児上腕骨顆上骨折に上腕動脈断裂を合併した 1 例. 整外と災外, 58(Suppl 1): 61, 2009.

PD09014: 比嘉勝一郎, 安里英樹, 東千夏, 金谷文則: 鏡視下腱板修復術における患者調節鎮痛法を加味した斜角筋間持続腕神経叢ブロックによる治療効果. 整外と災外, 58(Suppl 1): 81, 2009.

PD09015: 山口浩, 工藤啓久, 島尻郁夫, 末永直樹, 金谷文則: 肩甲上神経支配領域の知覚障害を伴う腱板断裂の 1 例. 整外と災外, 58(Suppl 1): 82, 2009.

PD09016: 稲田望，大城亙，外間浩，金谷文則：両側の長母趾屈筋腱に発症した狭窄性腱鞘炎の 1 例．整外と災外，58(Suppl 1)：106，2009.

PD09017: 大城亙，稲田望，外間浩，金谷文則：母趾趾節間関節底側ガングリオンの 4 例．整外と災外，58(Suppl 1)：107，2009.

PD09018: 当真孝，新垣晃，永山盛隆，富山聡，外間力人，古堅隆司，金谷文則：TKA 術後における DVT 対策について．整外と災外，58(Suppl 1)：111，2009.

PD09019: 上原史成，前原博樹，半澤浩明，金谷文則：橈骨骨幹部に発生した円形細胞骨肉腫の 1 例．整外と災外，58(Suppl 1)：126，2009.

PD09020: 工藤啓久，山口浩，島尻郁夫，金谷文則：乳児の化膿性肘関節炎の一症例．整外と災外，58(Suppl 1)：146，2009.

PD09021: 東千夏，安里英樹，比嘉勝一郎，金谷文則：両肩関節滑膜炎で発症した早期リウマチの 1 例．整外と災外，58(Suppl 1)：150，2009.

PD09022: 半澤浩明，前原博樹，當銘保則，金谷文則：左前腕橈骨骨幹部に発生した円形細胞骨肉腫の 1 例．日整会誌，83(6)：S983，2009.

PD09023: 當銘保則，半澤浩明，前原博樹，金谷文則：大腿骨遠位部悪性骨腫瘍に対する KLS system の治療成績．日整会誌，83(6)：S903，2009.

PD09024: 前原博樹，半澤浩明，當銘保則，大湾一郎，金谷文則，要匡，柳久美子，成富研二：マウス脛骨移植骨肉腫に対する抗ミッドカイン薬剤投与の効果．日整会誌，83(6)：S882，2009.

PD09025: 三好晋爾，関口美穂，紺野愼一，菊地臣一，金谷文則：ラット髄核留置モデルにおける疼痛関連行動と血管新生因子の発現の関与．日整会誌，83(8)：S1206，2009.

PD09026: 神谷武志，大湾一郎，仲宗根哲，池間康成，久保田徹也，新城宏隆，金谷文則：大腿骨頭すべり症不安定型に対して徒手整復後 pinning を施行した 2 例．日小児整外会誌，18(2)：381-382，2009.

PD09027: 大湾一郎，池間康成，新城宏隆，神谷武志，金谷文則：Chiari 骨盤骨切り術と大腿骨短縮骨切り術を併用し観血的整復を行った先天性股関節脱臼年長児例の 1 例．日小児整外会誌，18(2)：380，2009.

PD09028: 赤嶺良幸，金谷文則：肘屈曲制限をみとめた 1 例．日手会誌，25(4)：534-535，2009.

PD09029: 田畑知法，田嶋光，矢渡健一，金谷文則：橈骨近位部の外骨腫によると思われた前腕回旋障害に対し、後骨間動脈筋膜脂肪弁移植を用いた授動術の 1 症例．日手会誌，25(4)：532，2009.

PD09030: 岳原吾一，金谷文則，金城聡：肘・手関節 橈骨遠位骨折後に長母指伸筋腱皮下断裂をきたした関節リウマチの 1 例．関節の外科，36(2)：57，2009.

PD09031: 今枝敏彦，澤泉卓哉，面川庄平，藤哲，金谷文則：手くびの評価票日手会版(PRWE-JSSH)の妥当性の検討．日手会誌，26(1)：S261，2009.

PD09032: 金谷文則：橈骨遠位骨折　機能障害と手術適応．日整会誌，83(3)：S686，2009.

PD09033: 山口浩，末永直樹，大泉尚美，三好直樹，細川吉博，金谷文則：各種腱板縫合法による腱骨接合部の接触圧　Dual row 法と surface holding 法の比較．日整会誌，83(3)：S501，2009.

PD09034: 當銘保則，土屋弘行，白井寿治，林克洋，山内健輔，金谷文則，HoffmanRobert M.，富田勝郎：異なるヒト骨肉腫細胞株間の gene transfer による肺転移能の獲得．日整会誌，83(2)：S251，2009.

PD09035: 山口浩，末永直樹，大泉尚美，三浪明男，細川吉博，金谷文則：腱板断裂後の肩甲関節窩・肩峰下面の応力分布　断裂部位が及ぼす影響．日整会誌，83(2)：S90，2009.

PD09036: 山川慶，勢理客久，屋良哲也，金谷文則：保存的治療をおこなった特発性脊椎硬膜外血腫の 3 例．整外と災外，58(Suppl 2)：160，2009.

PD09037: 久保田徹也，大湾一郎，山内貴敬，池間康成，新城宏隆，金谷文則：人工股関節再置換術における Greater Trochanteric Reattachment System の使用経験．整外と災外，58(Suppl 2)：98，2009.

PD09038: 呉屋五十八，山口浩，堀切健士，工藤啓久，小浜博太，島尻郁夫，金谷文則：上腕骨近位端骨折手術後の機能回復に対する考察．整外と災外，58(Suppl 2)：71，2009.

PD09039: 田中一広，前原博樹，當銘保則，金谷文則：四肢悪性骨腫瘍広範切除後に血管柄付き腓骨移植術を用いた 20 例の検討．整外と災外，58(Suppl 2)：59，2009.

PD09040: 當銘保則，前原博樹，田中一広，金谷文則：大腿骨悪性骨腫瘍に対する KLS System の治療成績．整外と災外，58(Suppl 2)：56，2009.

PD09041: 米田晋，前原博樹，當銘保則，田中一広，金谷文則：液体窒素処理自家骨で再建した大腿骨遠位部骨肉腫の 1 例．整外と災外，58(Suppl 2)：56，2009.

PD09042: 神谷武志，山口浩，大湾一郎，金谷文則，永山盛隆，新垣晃：臼蓋形成不全股に対する寛骨臼回転骨切り術後応力の経時的変化　CT osteoabsorptiometry 法を用いて．日関節病会誌，28(3)：378，2009.

PD09043: 金城忠克，金城聡，岳原吾一，普天間朝上，金谷文則：免疫不全を伴わない女児の尺骨近位に発生した結核性骨髄炎の 1 例．結核，84(12)：800，2009.

その他の刊行物

MD09001: AAOS DVD Library No.42　母指ＣＭ関節症に対する新しい牽引関節形成術：Distraction Arthroplasty[DVD]，金谷文則（翻訳）（監修）.アステラス製薬，：2009.

MD09002: 金谷文則：AAOS Upper Extremity. Case1-10. AAOS self assessment examination 2008，：1-27，2009.

MD09003: 金谷文則：医療機関受診者を対象として高齢者骨折の実態調査に関する研究　平成 21 年度　成果報告書（沖縄地域）．厚生労働科学研究費補助金　長寿科学総合研究事業　平成 21 年度　総括・分担研究報告書，106，2009.

視覚機能制御学分野

A. 研究課題の概要

1, 久米島における緑内障疫学調査(新垣淑邦, 酒井寛, 澤口昭一)

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

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

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

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

2, 久米島における翼状片疫学調査(城間弘喜, 比嘉明子)

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

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

さらに久米島町の調査結果を、本邦全土の疫学調査と対比、比較することにより日本全土の翼状片の病型分布について比較検討することを目的に、大規模疫学調査を実施している。

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

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

4, 機能的隅角閉塞の臨床的意義の研究 (酒井寛、澤口昭一)

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

5, 23 ゲージ硝子体手術の臨床的研究

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

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 澤口昭一: 緑内障. 現代の眼科学, 212-227, 金原出版, 2009 (B)

原　　著

OI09001: Nakamura Y, Ishikawa S, Nakamura Y, Sakai H, Henzan I, Sawaguchi S: 24-hour intraocular pressure in glaucoma patients randomized to receive dorzolamide or brinzolamide in combination with latanoprost. Clin Ophthalmol. 3:395-400. 2009 (A)

OD09002: 新垣淑邦, 他: 術後抗菌薬点眼による菌検出の陽性率、薬剤感受性への影響. 日本眼科学会雑誌, 113(9): 906-912, 2009 (B)

OD09003: 山内遵秀, 他: 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫に対するベバシズマブ硝子体内投与の検討. 日本眼科学会雑誌, 113(6): 672-674, 2009 (B)

総　　説

RD09001: 澤口昭一: 【緑内障診療　グレーゾーンを超えて】診断編　疫学調査と遺伝　久米島スタディの意義と主要知見. 臨床眼科, 63(11): 189-193, 2009 (B)

RD09002: 澤口昭一: 観察研究（横断研究）久米島スタディ. あたらしい眼科, 26(1): 45-50, 2009 (B)

RD09003: 澤口昭一: Epidemiology and Treatment of Primary Angle-Closure 走査型周辺前房深度計測器のスクリーニング能を検討. Frontiers in Glaucoma, 10(1): 40-41, 2009 (B)

RD09004: 酒井寛, 澤口昭一: 原発閉塞隅角緑内障.GANKA OPHTHALMOLOGY, 51(5) : 649-655,2009 (B)

RD09005: 酒井寛: 【緑内障診療　グレーゾーンを超えて】Van Herick 法の実際と意義. 臨床眼科, 63(11): 47, 2009 (B)

RD09006: 酒井寛: 【必読！眼科救急外来】 緑内障　悪性緑内障. 眼科, 51(10): 1328-1334, 2009 (B)

RD09007: 酒井寛:【緑内障の遺伝要因(内的因子)と環境要因(外的因子)】原発閉塞隅角緑内障. 眼科, 51(5): 649-655, 2009 (B)

RD09008: 酒井寛: 【眼科レーザー治療】 緑内障　緑内障のレーザー治療　レーザー虹彩切開術. 眼科プラクティス 26 巻: 210-213, 2009 (B)

国際学会発表

PI09001: Sawaguchi S: Prevalence of Angle closure glaucoma in Southern island in Japan-Kumejima. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, Bali, Indonesia

PI09002: Sawaguchi S: the prevalence of primary open angle glaucoma and secondary glaucoma in a ruralisland in southwest. World Glaucoma Congress and international glaucoma Symposium, Boston

PI09003: Sawaguchi S: Prevalence of Angle closure glaucoma in Southern island in Japan-Kumejima. AACGC, Kuala Lumpur, Malaysia

PI09004: Sakai H: Uveal effusion as a mechanism for primary angle closure. Asian Angle Closure Glaucoma Club meeting, Kuala Lumpur, Malaysia

PI09005: Sakai H: Screening of PAC and PACG. APAO-AAO Joint Meeting, Bali, Indonesia

PI09006: Sakai H: Secondary angle closure glaucoma:diagnosis and management. Role of UBM in diagnosis and decision making. World Glucoma Congress, Boston

PI09007: Sakai H: Uveal effusion in primary angle closure. 中山眼科中心眼科講演会, 広州, 中国

PI09008: Tomoyose E, et al: Comparison of Uveal Effusion in Primary Angle Closure Eyes diagnosed by Anterior Segment Optical Coherence Tomography (AS-OCT) and Ultrasound Biomicroscope (UBM). World Glaucoma Congress, Boston

PI09009: Yoshikuni A, et al: Screening for Occludable Angles In Southern Part Of Japan: Evaluation Of Scanning Peripheral Anterior Chamber Depth Analyzer. World Glaucoma Congress, Boston

国内学会発表

PD09001：澤口昭一：前眼部疾患の画像解析と病態．日本眼科学会総会，東京

PD09002：澤口昭一：閉塞隅角緑内障の診療．日本眼科学会総会，東京

PD09003：澤口昭一：日本における大規模緑内障疫学調査「久米島スタディ」．日本眼科学会総会，東京

PD09004：澤口昭一：緑内障診療の理想と現実．九州眼科学会，福岡

PD09005：澤口昭一：超音波生体顕微鏡による隅角計測．緑内障学会，沖縄

PD09006：澤口昭一：大規模疫学調査に基づく開放隅角緑内障の有病率の地域差：「多治見と久米島」．日本臨床眼科学会，福岡

PD09007：酒井寛：久米島スタディーにおける原発閉塞隅角眼の前眼部生体計測結果．日本眼科学会総会，東京

PD09008：酒井寛：疫学調査における超音波生体顕微鏡による前眼部解析．日本眼科学会総会，東京

PD09009：酒井寛：原発閉塞隅角症（緑内障）における毛様体脈絡膜剥離の超音波生体顕微鏡診断．日本超音波医学会第 82 回学術集会，東京

PD09010：酒井寛：久米島スタディーの原発閉塞隅角緑内障．日本臨床眼科学会，福岡

PD09011：酒井寛：機能的隅角閉塞が PACG の本態である．日本緑内障学会，沖縄

PD09012：酒井寛：原発閉塞隅角症の謎にせまる．おっしょい眼科手術の会，福岡

PD09013：酒井寛：原発閉塞隅角発症のメカニズム．広島県緑内障研究会，広島

PD09014：酒井寛：原発閉塞隅角緑内障．眼科診療アップデートセミナー，東京

PD09015：中村秀夫，他：硝子体腔に完全落下した眼内レンズによる瞳孔ブロック．日本眼科手術学会総会，神戸

PD09016：中村秀夫，他：増殖糖尿病網膜症術後に胞状の漿液性網膜剥離を生じた 1 例．日本網膜硝子体学会総会，名古屋

PD09017：新垣淑邦，他：久米島スタディでの走査型周辺前房深度計による occludable angle の評価．日本眼科学会総会，東京

PD09018：新垣淑邦，他：走査型周辺前房深度計(SPAC)の原理と臨床応用．九州眼科学会，福岡

PD09019：友寄絵厘子，他：ICE 症候群に対する初回マイトマイシン C 併用線維柱帯切除術．日本緑内障学会，沖縄

PD09020：與那原理子，他：トラバタンズ点眼液の新規症例に対する眼圧下降効果と安全性の検討，日本緑内障学会，沖縄

PD09021：山内遵秀，他：増殖糖尿病網膜症術後の黄斑剥離症例の予後．日本網膜硝子体学会総会，名古屋

PD09022：玉城環，他：前眼部 OCT にて毛様体脈絡膜剥離を確認した原発閉塞隅角緑内障の線維柱帯術後の悪

性緑内障前駆病変の 1 例．日本緑内障学会，沖縄

PD09023：下地貴子，他：瞳孔膜遺残に急性閉塞隅角症が生じた 1 例．日本臨床眼科学会，福岡

PD09024：下地貴子，他：副腎皮質ステロイド座薬にて眼圧上昇を来した開放隅角緑内障の 1 例．九州眼科学会，福岡

耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

A. 研究課題の概要

1. 頭頸部癌発症に関与する乳頭腫ウイルス，EB ウイルス感染及びアルコール代謝関連遺伝子の研究（長谷川昌宏，鄧　沢義，喜友名朝則，又吉　宣，鈴木幹男）

良性腫瘍である鼻副鼻腔乳頭腫は再発しやすく，約10%に癌化がみられる。また一部の例でヒト乳頭腫ウイルスが検出され，血中 SCC 抗原が高値を示すとの報告が散見される。国内ではまとまった報告例がこれまでないため，手術治療をおこなった鼻副鼻腔乳頭腫について SCC 抗原測定をおこなった。94%の乳頭腫症例で SCC 抗原が異常高値を示した。高値を示す症例では術後 1 週間以内に全例で正常化したことから乳頭腫では SCC 抗原を分泌していることがわかった。PCR を用いて，SCC 抗原のサブタイプである SCCA1 及び SCCA2 の発現を検討すると多くの症例で SCCA1 の発現が SCCA2 の発現より高かった。ヒト乳頭腫ウイルスについて 3 種類の consensus primer を用いて検出を試みたが，我々のサンプルでは乳頭腫ウイルスのゲノムを検出することはできなかった。EB ウイルスについては現在検討中である。

頭頸部悪性腫瘍症例から採取した標本を用いて，ヒト乳頭腫ウイルス感染を検討した。鼻副鼻腔癌，上咽頭癌，中咽頭癌，口腔癌（舌癌含む），下咽頭癌の多数例について検討をおこなったが，乳頭腫が検出されたのは中咽頭癌のみであった。陽性例は中咽頭癌の中でも扁桃癌のみ（50%）であり検出された HPV は type16 及び 33 であった。対照扁桃（扁桃炎）では HPV が 3%で検出され HPV33 であった。HPV33 は従来悪性腫瘍で検出されやすい型であるが，正常対照からもみられたことから陽性対照，陽性中咽頭癌症例を用いて，P53，P16 などを検討し，HPV 感染が癌化と関係するのかを検討している。HPV 陽性の扁桃癌の臨床経過を調査すると進行癌であったが，化学放射線治療にて CR となり，良好な予後を示した。このことから HPV 感染を認める扁桃癌の場合は，進行癌であっても必ずしも強力な治療を必要としない可能性が示唆された。さらに過去の既存標本を用いて治療予後と乳頭腫ウイルス感染の関係を調査する予定である。

頭頸部癌発症にアルコール代謝に関わる ADH1B，ALDH2 の酵素活性が関係するとの報告がみられる。当科で治療をおこなった頭頸部癌新鮮例 218 例を検討すると 48 例で多重癌を認め，これは国内他地域と比較して著明に多かった。多重癌の部位は頭頸部領域，食道，胃に多く，アルコール摂取の関与を示唆する所見であった。多重ロジスティク解析にてアルコール摂取量との関連を検定すると多量アルコール摂取者（SAKE 指数 40 以上）では有意に多重癌を発生することがわかり，オッズ比は 2.616 であった。このことからアルコール摂取と頭頸部多重癌が関連していると考え同意の得られた症例から採血し DNA を抽出し上記の酵素の遺伝子多型と多重癌の関連について検討中である。

2. ナトリウム利尿ペプチドによる内耳液代謝調節機構の解明(鈴木幹男，大田重人，又吉　宣，我那覇 章)

近年，水代謝に関係する生理活性物質（抗利尿ホルモン，ナトリウム利尿ペプチドなど）の受容体が内耳・内リンパ嚢に存在し，内耳液代謝に関与していることが明らかになりつつある。しかし，生理的条件下及び内リンパ水腫形成時にこれらの生理活性物質が内耳や内リンパ嚢でどのように水・電解質を制御しているかについては不明の点が多い。さらに ANP family とアクアポリンの関係について神経系，腸管ではアクアポリン 3・4 を調節していることが近年報告されたが，内耳での調節機構に関する報告はみられない。本研究では特にナトリウム利尿ペプチド(ANP family) による内耳水電解質制御機構について明らかにする。

正常動物，内リンパ水腫作成動物にナトリウム利尿ペプチドを内耳，全身に投与し，内耳血流，内耳組織変化，内耳での水代謝に関係する生理活性物質の受容体遺伝子発現変化を検討している。また CNP ノックアウトマウスの聴力・内耳組織変化を検討中である。

3. 自己免疫性内耳疾患患者における抗内耳抗体の検出(鈴木幹男，大田重人，我那覇 章)

自己免疫異常に基づく内耳疾患(自己免疫性内耳疾患)が提唱されているが，その抗原蛋白については一致した結論がない。また自己免疫性内耳疾患の臨床像はメニエール病と類似しており，メニエール病の中に含まれていると推定されている。本研究は内耳疾患患者において主に Western blotting 法を用いて抗内耳抗体を検出するとともに免疫組織学的検索により抗原蛋白の内耳での局在，蛋白の同定をおこなうことを目的とする。対象は自己免疫異常の関与が疑われる内耳疾患患者で同意の得られた症例とし，内耳疾患のないボランティアをコントロールとしている。これまで 40 例の症例から血液サンプルを集め結果を検討中である。

4. 沖縄県における内耳奇形の研究（大田重人，鈴木幹男，與那覇綾乃，我那覇 章）

沖縄県では内耳奇形症例が多い。系統的にその特徴を明らかにするため沖縄人の内耳の形態や奇形の頻度を集積している。方法は，retrospective に最近 5 年間に撮影した中内耳 CT を用いる。奇形判定は Jackler の分類に従い，難聴の有無や経過，家族歴などについてリストを作成し，諸家の報告と比較検討する。内耳奇形としては前庭水管拡大症の頻度が著明に多いことが判明したが，外耳奇形と内耳奇形の重症度（聴力）には明かな相関を認めず，治療予後とも関連しなかった。

5. 沖縄県における難聴遺伝子に関する研究（我那覇 章，大田重人，與那覇綾乃，鈴木幹男）

難聴遺伝子が 1990 年代から多く発見された。しかし，変異部位は多岐にわたり効率的な検索方法は確立されていない。沖縄県における難聴遺伝子異常の頻度・種類を推定し，且つ遺伝子変異検出法の確立を目的として信州大学(宇佐美教授)と共同し，信州大学で開発されたインベーダー法を用いて検討している。現在まで 10 家系 13 症例からサンプルを採取した。従来から報告のあった

GJB2 235delC 変異，SLC26 領域の変異を認めた。

沖縄で多い前庭水管拡大症の遺伝子を調べるとSLC26A4 H723R ホモ接合変異 1 家系，SLC26A4 IVS15＋5G＞A のホモ接合変異 1 家系，SLC26A4 H723R＋IVS15＋5G＞A のコンパウンドヘテロ接合変異 1 家系であった。2 家系に認めた IVS15＋5G＞A は新規遺伝子変異であり，多型の頻度について調査予定である。

6. functional MRI を用いた聴覚，前庭覚，味覚，嚥下機能，喉頭機能の研究（喜友名朝則，比嘉麻乃，鈴木幹男）

functional MRI による脳機能解析は 1991 年に初めて報告され，優れた空間分解能と時間分解能，被爆がないことから急速に研究が進んでいる。頭頸部領域には感覚器が多く含まれ，感覚器障害が生じた場合の中枢での感覚受容メカニズムを解明することは臨床上重要である。functionalMRI を用いて聴覚，嗅覚，前庭覚，嚥下機能，味覚，喉頭機能について解析を進めている。対象は健常人ボランティア及び耳鼻咽喉・頭頸部領域の感覚・運動障害を持つ患者(難聴，めまい，嚥下障害，発声障害，味覚障害など)で，本研究に同意をえられたヒトである。各 20 例を予定している。実施場所(MRI 撮像)は，当院放射線部の協力を得て医学部附属病院 MR 室でおこなう。データ解析は耳鼻咽喉・頭頸部外科に設置したワークステーションを用いておこなう。

7. 高齢者における筋皮弁挙上後における知覚・筋力および皮膚血流の検討（新濱明彦）

研究の目的

頭頸部悪性腫瘍患者の手術は遊離皮弁の応用により，広範な手術が可能となってきた。最近では，80 才を越える高齢者における再建手術もめずらしくはない。特に，沖縄県では超高齢化社会が診察面においてすでに，現実であり，当診療部門においても痛切に感じるところである。再建組織として，腹直筋や，広背筋，大胸筋などの躯幹部上部の筋肉が主体となっているが，超高齢化社会において，筋力や，知覚変化による褥創などの合併症を生じることがないのかどうかが，不明である。この研究においては，高齢者における筋皮弁採取後の筋力およびサーモクラフィー計測により短期的，長期的筋力および皮膚血流の変化の検討により，高齢者において最も侵襲の少ない手術法の評価を行うことを目的にしている。

8. 皮弁術における各種薬剤の併用投与（新濱明彦）

皮弁の生着において，血流の確保は重要なポイントである。このため，ヘパリンなどを初めとして，様々な薬剤が使用されてきた。我々は，皮弁術を行った臨床症例に対して，血管拡張剤などを単独または併用して用い，その効果を検討した結果，単独投与よりも併用がより皮弁の生着に対して効果があるという感触を得た。そこで，動物実験において皮弁術のモデルを作成して効果を確認し，あわせてその投与法について更に検討する予定である。

B. 研究業績

著　　書

OI09001: Ohta S, Sakagami M, Suzuki M, Mishiro Y. Eustachian tube function and habitual sniffing in middle ear cholesteatoma. Otol Neurotol 2009; 30: 48-53. (A)

OI09002: Miyagi T, Nagasaki A, Taira T, Shinhama A, Suzuki M, Ohshima K, Takasu N. Extranodal adult T-cell leukemia/lymphoma of the head and neck: a clinicopathological study of nine cases and a review of the literature. Leuk Lymphoma 2009; 50: 187-95. (A)

OI09003: Seno S, Arikata M, Sakurai H, Owaki S, Fukui J, Suzuki M, Shimizu T. Endoscopic ligation of the sphenopalatine artery and the maxillary artery for the treatment of intractable posterior epistaxis. Am J Rhinol Allergy 2009; 23: 197-9. (A)

OI09004: Seno S, Ogawal T, Shibayama M, Ogawa F, Fukui J, Owaki S, Suzuki M, Shimizu T. Endoscopic sinus surgery for the odontogenic maxillary cysts. Rhinology 2009; 47: 305-9. (A)

OD09005: 鈴木幹男，乾智一，又吉宣，新濱明彦，喜友名朝則，山下懐，長谷川昌宏：琉球諸島における頭頸部扁平上皮癌の多重癌について．頭頸部癌，35: 406-411，2009. (B)

総　　説

RD09001: 大田重人：耳鼻咽喉科の考えるめまい診断．沖縄医師会報，45: 218-219，2009. (C)

RD09002: 長谷川昌宏：アレルギー性鼻炎 アレルギー週間(2/17～2/23)に因んで ―アレルギー性鼻炎の有病 (C)

率は40%台―. 沖縄医師会報, 45: 238-239, 2009.

RD09003: 鈴木幹男, 長谷川昌宏:【外来ですぐに役立つ鼻出血の処置】出血性素因を有する患者の鼻出血処置. ENTONI, 98: 39-44, 2009. (C)

RD09004: 鈴木幹男: 手術手技 私が愛用する手術器具 内視鏡下鼻副鼻腔良性腫瘍切除に用いる手術器具. JOHNS, 25: 511-514, 2009. (C)

RD09005: 鈴木幹男, 喜友名朝則: 【口臭へのアプローチ】舌苔と口臭. ENTONI, 108: 18-22, 2009. (C)

国際学会発表

PI09001: Ken Uehara, Masanori Sunagawa, Mariko Nakamura, Mikio Suzuki, Tadayoshi Kosugi: The Role of Ppary in the Regulation of Coagulation and Fibrinolytic System in Vascular Endothelial Cells. 36th International Congress of Physiological Sciences. July27-August 1, 2009. Kyoto, Japan. Final Program p531.

国内学会発表

PD09001: 兼城達也, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城聡, 國吉幸男, 新濱明彦: 左乳癌術後およびCABG術後, 難治性前胸部創感染, 肺動脈穿孔を生じ, 出血を繰り返す症例に対し, 感染巣デブリードメント, VAC療法, 穿孔部自己筋膜パッチ閉鎖術, 大胸筋皮弁被覆術を行い根治しえた 1 例. 第 107 回沖縄県医師会医学会総会, 那覇, 2009.1.17～18. 沖縄医会誌, 47: 123, 2009.

PD09002: 長谷川昌宏, 又吉宣, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 当科で経験した鼻性髄液漏例. 第 29 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2009.1.21.

PD09003: 大田重人: 耳管開放症と真珠腫性中耳炎. 第29回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2009.1.21.

PD09004: 又吉宣, 我那覇章, 鈴木幹男, 東野哲也: 当科にて経験した錐体部真珠腫の 2 例. 第 19 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 名古屋, 2009.1.29～30. プログラム p90.

PD09005: 長谷川昌宏, 又吉宣, 鈴木幹男: 経鼻的閉鎖をおこなった鼻性髄液漏の 2 症例. 第 19 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 名古屋, 2009.1.29～30. プログラム p123.

PD09006: 喜友名朝則, 長谷川昌宏, 比嘉麻乃, 又吉宣, 乾智一, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 化学療法における嚥下障害例の検討―下咽頭癌症例について―. 第30回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2009.2.5.

PD09007: 我那覇章, 又吉宣, 大田重人, 比嘉輝之, 鈴木幹男: 当科における浅在化鼓膜症例の検討. 第 30 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2009.2.5.

PD09008: 喜友名朝則, 比嘉麻乃, 乾智一, 鈴木幹男: 喉頭アミロイドーシスの再々発症例. 日本耳鼻咽喉科学会第105回沖縄県地方部会, 西原, 2009.3.14.

PD09009: 神谷義雅, 嘉数光雄, 喜友名朝則: 喉頭肉芽腫の 2 例. 日本耳鼻咽喉科学会第 105 回沖縄県地方部会, 西原, 2009.3.14.

PD09010: 乾智一, 長谷川昌宏, 鈴木幹男: 視力障害をきたした副鼻腔嚢胞疾患の 1 例. 日本耳鼻咽喉科学会第105回沖縄県地方部会, 西原, 2009.3.14.

PD09011: 新濱明彦, 鈴木幹男: 正中鼻裂の 3 例. 日本耳鼻咽喉科学会第 105 回沖縄県地方部会, 西原,

2009. 3. 14.

PD09012：長谷川昌宏，又吉宣，比嘉輝之，鈴木幹男：ビスフォスフォネート剤による上顎骨壊死例．日本耳鼻咽喉科学会第 105 回沖縄県地方部会，西原，2009. 3. 14.

PD09013：我那覇章，又吉宣，大田重人，比嘉輝之，鈴木幹男：当科における浅在化鼓膜症例の検討．日本耳鼻咽喉科学会第 105 回沖縄県地方部会，西原，2009. 3. 14.

PD09014：比嘉麻乃，喜友名朝則，鈴木幹男，中村由紀夫，赤澤幸則：乳糜腫の 1 例．日本耳鼻咽喉科学会第 105 回沖縄県地方部会，西原，2009. 3. 14.

PD09015：喜友名朝則，新濱明彦，比嘉麻乃，鈴木幹男：再々手術を行った喉頭アミロイドーシスの 1 例．第 21 回日本喉頭科学会総会・学術講演会，前橋，2009. 3. 26～ 27.

PD09016：喜友名朝則，長谷川昌宏，比嘉麻乃，又吉宣，乾智一，比嘉輝之，鈴木幹男：中咽頭癌治療に対する化学放射線療法による嚥下障害例の検討．第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，東京，2009. 5. 13～16．日耳鼻会報，112：303，2009.

PD09017：乾智一，比嘉輝之，喜友名朝則，宇良政治，鈴木幹男：当科における掌蹠膿疱症に対する口蓋扁桃摘出術の長期予後の検討．第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会･学術講演会，東京，2009. 5. 13～16．日耳鼻会報，112：306，2009.

PD09018：鈴木幹男，長谷川昌宏，比嘉輝之，乾智一，中村由紀夫：内反性乳頭腫手術例の検討．第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，東京，2009. 5. 13～16．日耳鼻会報，112：317，2009.

PD09019：長谷川昌宏，又吉宣，比嘉輝之，新濱明彦，鈴木幹男：動注化学療法を併用した上顎骨肉腫例．第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，東京，2009. 5. 13～16．日耳鼻会報，112：360，2009.

PD09020：新濱明彦，我那覇章，又吉宣，鈴木幹男，東野哲也：当科小耳症症例における内耳形態異常と下顎形態異常と外耳，聴力との関係について．第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，東京，2009. 5. 13～16．日耳鼻会報，112：368，2009.

PD09021：我那覇章，鈴木幹男，又吉宣，親泊美香，宇佐美真一：当科における難聴の遺伝学的検査の検討．第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会･学術講演会，東京，2009. 5. 13～16．日耳鼻会報，112：387，2009.

PD09022：又吉宣，長谷川昌宏，喜友名朝則，比嘉輝之，比嘉麻乃，乾智一，新濱明彦，鈴木幹男：気管合併切除を行った甲状腺乳頭癌の 2 例．第 31 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会，那覇，2009. 4. 1.

PD09023：喜友名朝則，比嘉麻乃，乾智一，鈴木幹男：声帯突起部癒着症の 1 例．第 31 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会，那覇，2009. 4. 1.

PD09024：新濱明彦：当科および関連病院の小耳症症例における外耳道造設と外耳形成の検討．第 52 回日本形成外科学会総会・学術集会，横浜，2009. 4. 22～24．プログラム p56.

PD09025：新濱明彦，鈴木幹男，長谷川昌宏，喜友名朝則，又吉宣：当科における血行付き肩甲骨弁による上顎再建症例の検討．第 33 回日本頭頸部癌学会，札幌，2009. 6. 11～12．頭頸部癌，35：109，2009.

PD09026：喜友名朝則，新濱明彦，長谷川昌宏，鈴木幹男：咽頭癌治療に対する化学放射線療法による嚥下障害例の検討．第 33 回日本頭頸部癌学会，札幌，2009. 6. 11～12．頭頸部癌，35：169，2009.

PD09027：小川和彦，中村和正，幡野和男，宇野隆，不破信和，伊丹純，戸板孝文，鈴木幹男，伊東久夫，村山貞之：外耳道・中耳扁平上皮癌における放射線治療成績 多施設における 87 症例の検討．第 33 回

日本頭頸部癌学会，札幌，2009.6.11～12．頭頸部癌，35：79，2009.

PD09028：鈴木幹男，乾智一，長谷川昌宏，又吉宣，新濱明彦，喜友名朝則：琉球諸島における頭頸部扁平上皮癌の多重癌について．第33回日本頭頸部癌学会，札幌，2009.6.11～12．頭頸部癌，35：90，2009.

PD09029：乾智一，長谷川昌弘，鈴木幹男：眼症状をきたした副鼻腔嚢胞疾患の1例．第71回耳鼻咽喉科臨床学会総会および学術講演会，札幌，2009.7.2～3．耳鼻臨床，補冊124：118，2009.

PD09030：長谷川昌宏，又吉宣，比嘉輝之，鈴木幹男：内頸静脈血栓を伴った結核性頸部リンパ節炎例．第71回耳鼻咽喉科臨床学会総会および学術講演会，札幌，2009.7.2～3．耳鼻臨床，補冊124：151，2009.

PD09031：長谷川昌宏，又吉宣，比嘉輝之，鈴木幹男：甲状腺眼症に対し眼窩減圧術を行った症例の検討．第108回沖縄県医師会医学会総会，那覇，2009.6.14．沖縄医会誌，48：103，2009.

PD09032：大田重人，鈴木幹男：耳管開放症と真珠腫性中耳炎 ―鼻すすりが真珠腫をつくる―．第108回沖縄県医師会医学会総会，那覇，2009.6.14.沖縄医会誌，48：103，2009.

PD09033：我那覇章，大田重人，鈴木幹男：当科における人工内耳症例の検討．第108回沖縄県医師会医学会総会，那覇，2009.6.14．沖縄医会誌，48：104，2009.

PD09034：喜友名朝則，新濱明彦，長谷川昌宏，鈴木幹男：片側性声帯麻痺(反回神経麻痺)の外科治療例の検討．第108回沖縄県医師会医学会総会，那覇，2009.6.14．沖縄医会誌，48：104，2009.

PD09035：新濱明彦，鈴木幹男，喜友名朝則：耳介軟骨を用いて人中を再建した唇裂症例(Abbe 氏法術後症例)の経験．第108回沖縄県医師会医学会総会，那覇，2009.6.14．沖縄医会誌，48：97，2009.

PD09036：大田重人，我那覇章，鈴木幹男：最近5年間の両側性・反復性顔面神経麻痺の検討．第32回日本顔面神経研究会，淡路，2009.6.4～5.

PD09037：我那覇章，大田重人，鈴木幹男：当科における耳炎性顔面麻痺症例の検討．第32回日本顔面神経研究会，淡路，2009.6.4～5.

PD09038：鈴木幹男，乾智一，長谷川昌宏，又吉宣，新濱明彦，喜友名朝則：琉球諸島における頭頸部扁平上皮癌の多重癌について．第33回日本頭頸部癌学会，札幌，2009.6.11～12．頭頸部癌(総会号)，35：90，2009.

PD09039：喜友名朝則，長谷川昌宏，比嘉麻乃，山下懐，乾智一，比嘉輝之，近藤俊輔，平塚宗久，鈴木幹男：化学放射線療法により咽頭閉塞をきたした下咽頭癌の1例．日本耳鼻咽喉科学会第24回九州連合地方部会，福岡，2009.7.11～12.プログラム p28.

PD09040：我那覇章，大田重人，又吉宣，比嘉輝之，鈴木幹男：当科における両側性・反復性顔面神経麻痺症例の検討．日本耳鼻咽喉科学会第24回九州連合地方部会，福岡，2009.7.11～12.プログラム p14.

PD09041：上原健，喜友名朝則，鈴木幹男：音声障害患者における発声機能検査装置の検討．日本耳鼻咽喉科学会第107回沖縄県地方部会，西原，2009.7.18.

PD09042：平塚宗久，新濱明彦，鈴木幹男：経鼻挿管後に鼻翼壊死を起こし再建した 1 例．日本耳鼻咽喉科学会第107回沖縄県地方部会，西原，2009.7.18.

PD09043：大田重人，與那覇綾乃，又吉宣，我那覇章，鈴木幹男，比嘉輝之，親泊美香：当院におけるLipo-PGE1を使用した突発性難聴治療の成績．日本耳鼻咽喉科学会第107回沖縄県地方部会，西原，2009.7.18.

PD09044: 山下懐，長谷川昌宏，鈴木幹男，伊志嶺了：当院におけるアレルギー性鼻炎の原因抗原．日本耳鼻咽喉科学会第107回沖縄県地方部会，西原，2009.7.18.

PD09045: 近藤俊輔，比嘉輝之，山下懐，長谷川昌宏，鈴木幹男：副鼻腔血瘤腫例．日本耳鼻咽喉科学会第107回沖縄県地方部会，西原，2009.7.18.

PD09046: 喜友名朝則，乾智一，鈴木幹男：放射線治療中の口腔内真菌の検出に関する検討．第 22 回日本口腔・咽頭科学会，和歌山，2009.9.10～12．口腔咽頭科，22：305，2009.

PD09047: 山下懐，長谷川昌宏，鈴木幹男，伊志嶺了：沖縄県における通年花粉飛散状況及びアレルギー性鼻炎の RAST 検査結果について．第 48 回日本鼻科学会，松江，2009.10.1～3．日鼻科会誌，48：236，2009.

PD09048: 長谷川昌宏，山下懐，上原健，新濱明彦，鈴木幹男：内視鏡手術を行った前頭洞嚢胞症例の検討．第48回日本鼻科学会，松江，2009.10.1～3．日鼻科会誌，48：279，2009.

PD09049: 乾智一，喜友名朝則，鈴木幹男：掌蹠膿疱症に対する口蓋扁桃摘出術と皮膚科的治療についての検討．第22回日本口腔・咽頭科学会，和歌山，2009.9.10～12．口腔咽頭科，22：259，2009.

PD09050: 鈴木幹男，長谷川昌宏，山下懐，上原健：手術をおこなった内反性乳頭腫の検討．第 48 回日本鼻科学会，松江，2009.10.1～3．日鼻科会誌，48：277，2009.

PD09051: 大田重人 又吉宣，我那覇章，鈴木幹男：両側性顔面神経麻痺後に急性感音難聴を発症した 1 症例．第19回日本耳科学会総会・学術講演会，東京，2009.10.8～10．Otol Jpn，19：366，2009.

PD09052: 我那覇章，鈴木幹男，又吉宣，大田重人：当科におけるアブミ骨手術の検討．第 19 回日本耳科学会総会・学術講演会，東京，2009.10.8～10．Otol Jpn，19：555，2009.

PD09053: 橋本美咲子，三代康雄，大田重人，足達治，桂弘和，阪上雅史：軟素材による外耳道再建術後の鼓膜陥凹と耳管機能について．第 19 回日本耳科学会総会・学術講演会，東京，2009.10.8～10．Otol Jpn，19：575，2009.

PD09054: 乾智一，比嘉輝之，鈴木幹男：掌蹠膿疱症，耳鼻咽喉科医に求められていること．第 32 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会，那覇，2009.9.16.

PD09055: 長谷川昌宏，近藤俊輔，平塚宗久，山下懐，鈴木幹男：内視鏡手術を行った前洞嚢胞症例の検討．第32回沖縄耳鼻咽喉科懇話会，那覇，2009.9.16.

PD09056: 鄧沢義，喜友名朝則，長谷川昌宏，鈴木幹男：放射線治療中の口腔内真菌症について．第 32 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会，那覇，2009.9.16.

PD09057: 大田重人，鈴木幹男：回転性めまい発作を反復し聴力正常であった聴神経腫瘍の 1 症例．第 68 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会，徳島，2009.11.25～27．Equilibrium Res，68：356，2009.

PD09058: 喜友名朝則，長谷川昌宏，新濱明彦，比嘉麻乃，鈴木幹男：化学放射線同時併用療法により咽頭完全閉塞をきたした下咽頭梨状陥凹癌の 1 例．第 61 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会，横浜，2009.11.5～6.

PD09059: 比嘉麻乃，名嘉村博，喜友名朝則，鈴木幹男：睡眠障害患者におけるGERDおよび咽頭．第61回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会，横浜，2009.11.5～6.

PD09060: 長谷川昌宏，平塚宗久，山下懐，鈴木幹男：内視鏡下鼻科手術における鉗子型バイポーラ凝固止血

装置,鼻用クリップ鉗子の使用経験. 第 11 回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会, 石川, 2009.11.14.

PD09061: 長谷川昌宏, 鄧沢義, 山下懐, 平塚宗久, 近藤俊輔, 喜友名朝則, 鈴木幹男: 3HPV(human papillomavirus)陽性中咽頭癌症例の検討. 第33回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2009.11.18.

PD09062: 比嘉輝之, 嘉数光雄, 神谷義雅: 精神症状を呈した減圧症の 1 例. 第 33 回沖縄耳鼻咽喉科懇話会, 那覇, 2009.11.18.

PD09063: 山下懐, 新濱明彦, 長谷川昌宏, 喜友名朝則, 鈴木幹男: CCRT 後長期栄養管理を要した症例. 第 3 回九州頭頸部癌フォーラム, 福岡, 2009.11.28.

PD09064: 新濱明彦, 與那覇綾乃, 平塚宗久, 鈴木幹男: 肺動脈より出血を起こした乳癌術後の胸骨骨髄炎合併例. 日本形成外科学会九州支部学術集会第 80 回例会, 福岡, 2009.7.4. 日形成外会誌, 29: 783, 2009.

PD09065: 喜友名朝則, 長谷川昌宏, 新濱明彦, 鈴木幹男: 嚥下障害に対する手術的治療. 第 109 回沖縄県医師会医学会総会, 那覇, 2009.12.12～13. 沖縄医会誌, 48: 80, 2009.

PD09066: 我那覇章, 與那覇綾乃, 鈴木幹男: 新生児聴覚スクリーニングの有用性と問題点. 第 109 回沖縄県医師会医学会総会, 那覇, 2009.12.12～13. 沖縄医会誌, 48: 81, 2009.

PD09067: 長谷川昌宏, 喜友名朝則, 新濱明彦, 鈴木幹男: 沖縄県における頭頸部扁平上皮癌の多重癌について. 第109回沖縄県医師会医学会総会, 那覇, 2009.12.12～13. 沖縄医会誌, 48: 81, 2009.

その他の刊行物

MD09001: 鈴木幹男: 耳の病気 ―悪化で脳に炎症「異常を放置せず受診を」. 琉球新報 2009.3.3(16 面)「すこやか琉流」.

MD09002: 鈴木幹男: 耳の違和感で不快な思い ―耳管機能測定が必要. 琉球新報 Lequio Vol.1261 2009.5.28(6 面) 「Dr.の見診」.

顎顔面口腔機能再建学分野

A. 研究課題の概要

1. 口唇口蓋裂に関する研究(砂川, 新垣, 天願, 後藤, 砂川(奈), 前川)

口唇口蓋裂児は, 出生直後から審美障害のみならず種々の機能障害が認められる。特に乳幼児の哺乳障害ならびに手術の適用時期, さらに手術後の幼児, 学童期における言語障害や歯列不正にともなう咀嚼障害など, 各年齢において解決しなければならない様々な問題がある。そのため個々の患者に対して出生後から成人までの長期間にわたる継続的な治療体系が重要である。当科においては, このような治療体系を確立し, 口腔外科医のみならず言語療法士, 歯科矯正医との協力の下に一貫治療を行っている。そこでおのおの年齢層で問題となる障害に対して, その障害を解決すべく, 以下の研究を系統的に行っている。 1) 口唇口蓋裂児の周術期管理, 手術法と術後機能に関する研究, 口唇口蓋裂児の出生直後より顎口蓋披裂部を口蓋床によって補綴することにより顎口腔機能を十分に引き出すことを目的に, Hotz型口蓋床(Hotz床)の装着を行っている。その結果, 哺乳量や哺乳時間などが改善し, 家族の心理的, 時間的負担の軽減に大きく役立っている。また, Hotz床は各形成手術まで装着することによって口唇形成術, 口蓋形成術を容易にし, 術後顎発育に良好な結果をもたらすことが明らかとなった。また, 初診時より扁平化した鼻形態を修正する目的で比較的早期よりレティナを使用することで口唇修正術後, 良好な形態を得ることが可能になった。口蓋形成術に関しては, 顎発育抑制の少ない粘膜弁変法を採用し, 従来より多くの施設で行われている粘膜骨膜弁法との比較検討を行ってきた。その結果, 粘膜骨膜弁法が上顎骨の劣成長やコラプスを生じるのに対し, 当科で用いている粘膜弁変法を行った患者に良好な顎発育を示すことが明らかとなった。術後の言語機能に関しては術前の披裂形態と軟口蓋の動きを考慮することにより, 口蓋形成法の大きな目的である鼻咽腔閉鎖機能獲得時期をあらかじめ予測することが可能となった。その成績に関しても概ね良好な結果が得られていることを既に報告している。また, いったん言語治療が終了した後でも顎発育抑制による新たな構音障害が出現することも示唆されており, 歯列形態との関連を解析しているところである。これらのことより, 口蓋部の瘻孔閉鎖や比較的早期の歯列矯正による咬合改善などを積極的に行っている。その効果については現在解析中である。 2) 二次的自家腸骨海綿骨移植術ならびに咬合改善手術に関する研究, 顎裂によって分離された歯列の連続性の回復, 永久歯列の形態と咬合の安定を目的として, 8歳時(犬歯萌出前)の患者に口蓋形成術後の顎裂部への二次的自家腸骨海綿骨移植を行い, 犬歯の誘導, 歯牙欠損部へのインプラントの植立, 顎裂に伴う外鼻形態の改善について検討を行っている。また, 成長発育終了後に, 上顎骨の劣成長に伴う歯列不正を呈する相対的な下顎前突症の発現を認める症例には, 積極的に顎矯正手術を行って咬合の改善を図るよう検討を進めている。

2. 口腔癌に関する研究（砂川, 新崎, 新垣, 上田, 仁村, 喜名、砂川（奈））

口腔領域悪性腫瘍のうち, 最も頻度の高い扁平上皮癌を対象に, 根治性を高め, かつ顎顔面形態と口腔機能の温存を図る目的で1985年より各症例の臨床病理学的悪性度とinduction chemotherapy の臨床効果に応じて切除範囲を設定する体系的治療を行っており, 良好な治療成績が得られている。2008年12月までに当科で切除手術を行った口腔扁平上皮癌570例のdisease specificの５年累積生存率は78.2%であった。 UICCのTNM分類に則ると, Stage別ではStage 1：93.7%, Stage II：83.4%, Stage Ⅲ：80.1%, StageⅣ：61.5%, と原発巣の進展, 癌の進行に伴って生存率の低下がみられている。とくに, Stage Ⅳおよび高悪性症例に対する集学的治療の確立を目的にprospective study を継続中である。

(1) 進展･進行および高悪性例に対する術前のCBDCA選択的動注化学療法＋放射線療法

進展（T4）・進行（Stage Ⅳ）および高悪性例に対して, 放射線科の協力を得て原発巣の術前治療効果を高める目的で,CBDA選択的動注化学療法＋放射線療法(以下、選択的動注療法）を行っている。術前治療の臨床効果からみた奏功率(縮小率50%以上を有効)はhistorical control群52/118(44.1%)に対して32/50(64.0 %), 組織効果からみた奏功率(大星, 下里分類でGr.ⅡB以上を有効)でも60/118(50.8%)に対して44/50(88.0%)と著明に高い結果であり, 5年累積生存率においても60.1%から71.1%へと向上が示唆され本療法の有用性が期待される。

(2)頸部リンパ節転移の診断に対する研究

頚部リンパ節転移に関し,CT･US画像による診断に悪性度評価を加味する複合診断を取り入れ93.9%ときわめて高い正診率を得られることが明らかになった。以上の結果をもとに, より正確な診断基準の確立と早期診断の可能性についてprospective study を継続中である。

(3)頸部リンパ節転移に対するCBDCA選択的動注化学療法＋放射線療法の効果に関する研究

口腔癌の頸部転移リンパ節に対しても積極的に選択的動注療法を適用している。1997 年から 2003 年までに頸部リンパ節転移に対して選択的動注療法を適用した 37 例について検討した結果、大星・下里分類で GradeⅡB 以上の奏効率は 78.9%で、その中、36.8%は GradeⅣ（腫瘍細胞消失）であり、選択的動注療法の頸部転移に対する効果を報告した。現在、これらの治療効果をより明確にする目的で、転移リンパ節の免疫組織学的検索を継続中である。特に GradeⅣ（大星・下里分類）症例に対しては、抗サイトケラチン（AE1/AE3）抗体を用いて免疫学的組織学的に検索し、術前治療効果による腫瘍消失か、false positive であるかの検索を継続中である。

(4) 頸部リンパ節転移に関する免疫組織学的研究

舌癌原発巣に認められる血管, リンパ管および腫瘍細胞

の増殖活性を試験切除あるいは摘除生検組織を用いて免疫組織学的に検索し，その臨床的意義を検討している。stage I/II舌扁平上皮癌一次症例で腫瘍の発育先進部における細胞の増殖活性について検討したところ，Ki-67高標識（27%以上）群は頸部リンパ節後発転移と有意に関連を認めた。また，山本・小浜の分類による癌浸潤様式4C型，4D型と腫瘍細胞の増殖活性は有意に関連した。このことより，腫瘍の発育先進部において細胞増殖活性が高い症例は頸部リンパ節後発転移をきたす可能性が高いことが示唆された。またT1/2舌扁平上皮癌一次症例で初診時頸部転移を認めず術前療法が施行されていない症例と初診時頸部転移を認め術前療法が施行された54例について生検時の組織を用いて，腫瘍細胞が筋層に浸潤している深さと腫瘍胞巣内の血管・リンパ管密度の検討を行ったところ,筋層浸潤が深いもの(1800μm以上)とリンパ管密度が増加しているもの(14個以上／視野)は頸部リンパ節転移と有意に関連し，頸部リンパ節後発転移の予測となり得ることが示唆された。この結果から術前療法が施行されていない症例と施行された症例で頸部リンパ節後発転移率を比較したところ，施行されていない症例で後発転移率が10%高く,術前療法を施行することで頸部リンパ節後発転移を防いでいることが示唆された。しかし術前療法を施行していても後発転移をきたす症例も認められるため，術前療法の効果判定についての検討を継続している。

(5) 口腔扁平上皮癌のHPV/EBV感染に関する研究

沖縄県男性の頭頸部癌は疫学的にみて他府県よりも発生頻度，死亡率ともに高い。当県の頭頸部癌のもう一つの特徴として組織学的に扁平上皮癌，特に高分化型扁平上皮癌の頻度が高いことが挙げられる。この点に着目し，日本最南端の当県と最北端の北海道における口腔扁平上皮癌のHPV/ EBV 感染率を調べると，沖縄県のHPV感染率は78%であったのに対し北海道症例では26.6%であった。EBV感染率も当県症例では76.6%と高いのに対し，北海道症例は38.1% 臨であった。以上の結果は当県の頭頸部癌の発生にはHPVやEBV感染が関与していることを示唆するものと考える。

(6)口腔癌のバイオマーカーに関する研究

口腔癌のバイオマーカー（癌患者で発現が上昇している物質）として、IL-8の存在が注目を集めている。当科においては、IL-8とHPVとの関わりを探る目的で分子生物学的見地から基礎研究を行っている。これまでのところ、HPVに感染しているHeLa細胞において、炎症反応（過酸化水素）依存的にIL-8の発現が上昇すること、およびその反応は鉄イオンを介したFenton反応を利用していることを確認している。現在、この炎症反応依存的なIL-8産生にHPVが関与しているかを検討中である。将来的に、いかなる口腔環境が口腔癌発症の温床となるかを解明し、唾液からの口腔癌早期発見のための簡易キットの開発を目指している。

3. 顎変形症の治療に関する研究（砂川，新崎，新垣，天願，比嘉）

当科では1990年以降，顎変形症患者に対し外科的矯正治療を施行し，臨床的検討を行い以下の結果を得た。1.1990年１月から2009年12月までの20年間に当科で顎矯正手術を施行した症例は，194例(男性61例，女性133例)であった。 2.男女比は，1.0:2.2であった。 3.当科初診時平均年齢は21.9歳で、男性22.1歳、女性21.8歳であった。また、手術時平均年齢は24.0歳で，男性24.3歳，女性23.8歳であった。 4.手術時年齢は，男女ともに20代に最も多く認められた。 5.紹介元別では，歯科(歯科口腔外科：17件:8.8%，矯正歯科：52件:26.8%，開業歯科：65件:33.5%)では69.1%，無し:54件:27.8%，医科:6件:3.1%であった。出身地別にみると県内176例，県外18例であった。6.県内での内訳をみると中部地区で半数以上を占め，離島では宮古地方に多い傾向がみられた。7.主訴による内訳では,審美障害が最も多くついで不正咬合であった。8.病脳自覚時期では,小学生時：80名：41.2%、中学生時：62名:32.0%で合計73.2%と大半を占めていた。 9.臨床診断名別では，多い順に下顎前突症:58例：29.9%,下顎前突症＋非対称：33例：17.0%,下顎前突症＋開咬症:27例:13.9%,下顎前突症十下顎非対称＋開咬症:27例:13.9%,下顎非対称:18例:9.3%などであった。 10.術式別にみると，下顎枝矢状分割:144例:74.2%，下顎枝矢状分割十Le Fort 1 型骨切り36例:18.6%であった。 11.下顎枝矢状分割術における入院期間は15.8±7.1日，顎間固定期間6.9±3.3日，出血量350.2±341.2ml，手術時間3時間19分±1時間30分であった。 12.下顎枝矢状分割術十Le Fort 1 型骨切り術における入院期間は18.1±7.1日，顎間固定期間8.0±3.3日，出血量559.6±341.2ml，手術時間5時間55分±1時間30分であった。 13.顎矯正手術術後，/ie/音，/ie/列音の舌出しの改善が認められない症例に後戻りの傾向が認められた。 また，当科では唇顎口蓋裂患者の上顎劣成長に対し，Le Fort 1 型骨切り術や上顎骨延長術を適用した外科的矯正治療や小下顎症が原因で閉塞性睡眠時無呼吸症候群を呈した症例に対して下顎骨延長術を適用し，良好な結果を得ている。一方，唇顎口蓋裂患者の上顎劣成長については，一貫治療の中で粘膜弁変法により従来に比べ上顎劣成長に対し外科的矯正治療の適応となるような症例は減少している。矯正専門医による矯正治療により早期に上下顎の正常な被蓋関係を獲得したことで外科矯正治療を回避できた症例も多い。このように，顎変形症の病態は多岐にわたっており，より安全で安心な外科的矯正治療の確立を目指している。

4. 顎顔面外傷に関する研究(砂川，新崎，新垣)

女性の顎顔面骨骨折の病因と病態の特徴を明らかにする目的で臨床的研究を行い以下の結果を得た。1.女性の顎顔面骨骨折患者は155名で，顎顔面骨骨折全症例の22.6%を占めていた。 2.受傷時平均年齢は29歳で，10-30歳代が全体の71.0%を占めていた。 3.受傷原因は交通事故が最も多く,以下転倒･転落,殴打,スポーツの項であった。

4.骨折部位は下顎骨が最も多く全骨折部位の68.3%を占め，次いで頬骨頬骨弓24.4%の項であった。 5.対象の23.9%に他部位軟組織損傷ないし骨折の合併損傷が認められた。 6.22.6%の顎顔面骨骨折は飲酒が誘因と考えられた。飲酒と受傷原因の関係では飲酒は特に殴打と関連した。 7.男性患者と比較すると，(1)10歳未満の幼少児と40歳以上の中高年者の占める比率が高く(p=0.007)，(2)交通事故，転倒･転落による受傷頻度は男性よりも高いのに対し，殴打スポーツは低く(p=0.001)，(3)飲酒の頻度は低く(p＜0.0001)結果が得られた。 8.受傷原因別に男性患者と比較すると，(1)交通事故では自動車，歩行中の受傷頻度が高かったのに対し，バイク事故による受傷頻度(0.002)，飲酒の比率(p＜0.0001)は低く，(2)殴打による受傷では10,30歳代の頻度が低いのに対し,20,40-60歳代の頻度が高く(p=0.009)，頬骨頬骨弓の骨折が多い(p=0.009)結果であった。 さらに，口腔顎顔面外傷を受傷原因別に解析し受傷者のライフスタイルの特徴や危険因子を予測する事で県民の口腔保健の向上に寄与するべく研究を継続する。

5. 顎関節症に関する研究(砂川，神農)
①近年,顎関節症は,若い世代を中心に増加傾向にあり，外来初診患者の2割程度を占める。この疾患により，開口障害に代表される口腔機能障害,急性または慢性の疼痛，社会生活が正常に行えないなどのQOLの低下をきたす。その原因および病態についてこれまで多くの研究がなされているが，まだ十分とは言えない。そこで我々は，顎関節障害のメカニズムを解明するため，顎関節疾の分子生物学的アプローチとして顎関節症患者からえられた滑液を用いて滑液解析を行っている。これまでの研究で1)顎関節症患者のフリーラジカルの消去作用(抗酸化作用)は健常者に比べ，低下していること2)関節滑液中の抗酸化作用を有するといわれるヒアルロン酸の分子量に関して，患者群は健常群に対して有意に低下していることを明らかにしてきた。これらのことは，顎関節にかかるメカニカルストレスにより，フリーラジカルが生成され，これが滑液中のヒアルロン酸の変質や滑膜組織 の障害を引き起こすことを示唆するものである。今後さらに症例を集積して研究を進めていく。 b. 関節円板の変形および位置異常により，重度な機能障害をもたらす非復位性関節円板前方転位(クローズドロック)症例に対して，顎関節穿刺療法(パンピングマニピュレーション)を行い,良好な治療成績を得ている。これらの症例に対し，穿刺前後と治療前後にMR撮影を行い，初診時の臨床所見と関節円板形態が及ぼすその予後との関連に対する研究を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Kina S, Nakasone T, Takemoto H, Matayoshi A, Makishi S, Sunagawa N, Liang F, Phonaphonh T, Sunakawa H. (2009) Regulation of chemokine production via oxidative pathway in HeLa cells. Mediators of Inflammation, (2009:183760. p1-5 Epub 2010 Jan 27). (B)

OD09001: Yoshihiko Nakama, The effects of Palatal Plate on Velopharyngeal Function and Occlusion for Children with Cledt Lip and Palate after Primary Palatoplasty. Ryukyu Med. J, 28(3, 4)23-24. (B)

OD09002: 翁長綾花 口蓋形成術後の鼻咽腔閉鎖機能と構音機能の成績評価. 日本小児口腔外科学会誌, 19. pp129-135. (B)

OD09003: 喜屋武　健 スポーツ事故に起因した外傷歯の臨床的検討. 日本口腔科学会雑誌, 58(3) 120-126. (B)

OD09004: 新垣敬一 口腔癌 T4 症例に対する超選択的動注化学放射線療法の治療効果ー従来行った化学療法との比較ー. 頭頸部癌, 35(3) 279-286 2009. (B)

OD09005: 狩野岳史 パノラマ X 線写真と CT による下顎智歯および下顎管の状態と難易度に関する検討. Hosp. Dent, 21 p23-p27. (B)

OD09006: 新垣敬一 小児の外傷歯に関する臨床的検討. 日本外傷歯学会, (5) 79-86. (B)

OD09007: 狩野岳史 頬粘膜扁平上皮癌の臨床病理学的検討. Hosp. Dent, (21) p19-22. (B)

OD09008: 知花ゆき子 頭到部癌患者の放射線治療における口腔内副作用に対する口腔ケアの効果に関する研究. Ryukyu Med J, 28(1, 2) 17-23. (B)

OD09009: 又吉　亮 stageⅠ・Ⅱ舌扁平上皮癌に頸部リンパ節後発転移における臨床病来学的・免疫組織学的検討. 頭頸部癌, 35(3) 261-265. (B)

OD09010: Takahiro Goto Association study of folate pathway gene polymorphisms and nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate in a Japanese population. Ryukyu Med. J, 28(3, 4) 13-21. (B)

OD09011: 後藤尊広 ミャンマー人における口唇口蓋裂発症と MTHFR 遺伝子 C677T 多型の関連に対する検討. Ryukyu Med. J, 28(1, 2) 25-29. (B)

症 例 報 告

CD09001: Arakaki Keiichi A Large Pleomorphic Adenoma of the Soft Palate causing Like Sleep Apnea Syndrome: A case report. Hosp. Dent, 21 p129-132. (B)

国際学会発表

PI09001: Keiichi ARAKAKI, Yoshihiko NAKAMA, Taku ISHIKAWA, Joji NAKAMA, Toshimoto TENGAN, Hajime SUNAKAWA:Outocome of Children with Cleft Lip Palate after Primary Palatoplasty using a Palatal Plate. 第50回　大韓口腔科学会

PI09002: Takeshi KANO, Keiichi ARAKAKI, Ayako FUJII, Fumikazu NIMURA, Toshiyuki NAKASONE, Akira ARASAKI, Hajime SUNAKAWA:Relationship of the size of metastatic lymph nodes with histological response in oral cancer after superselective infusion and radiotherapy. 第50回　大韓口腔科学会

PI09003: Liang,Hai Kuang, Toshiyuki Nakasone, Akira Arasaki, Akira Matayoshi, Hiroyuki Takemoto, Thongsavanh Phonaphonh, Shinichiro Kina, Hajime Sunakawa:Survival Analysis of 148 Patients with StageⅠand Ⅱin Oral Tongue Squmous Cell Cartcinoma based on Type-oriented Treatment. 第19回　国際口腔外科学会

国内学会発表

PD09001: 仁村文和、新垣敬一、狩野岳史、嵩元裕之、比嘉努、仲宗根敏幸、新崎章、砂川元:超選択的動注放射線化学療法のリンパ節転移に対する治療効果. 第27回　日本口腔腫瘍学会

PD09002: 藤井亜矢子、新垣敬一、狩野岳史、仁村文和、仲宗根敏幸、新崎章、砂川元:超選択的動注化学放射線療法後のリンパ節転移の超音波画像所見. 第27回　日本口腔腫瘍学会

PD09003: 狩野岳史、新垣敬一、比嘉努、仁村文和、仲宗根敏幸、嵩元裕之、新崎章、砂川元:40歳未満の口腔扁平上皮癌に関する臨床病理組織学的検討. 第63回　日本口腔科学会

PD09004: 嘉数由美子、新垣敬一、狩野岳史、天願俊泉、牧志祥子、高良清美、石川拓、喜屋武健、新崎章、砂川元:口腔癌患者における上部消化管内視鏡検査の検討. 第63回　日本口腔科学会

PD09005: 新垣敬一、天願俊泉、比嘉努、石川拓、仲間錠嗣、高良清美、砂川元:唇顎口蓋裂患者の腸骨移植に伴う外鼻形態の変化について. 第33回　日本口蓋裂学会

PD09006: 翁長綾花、新垣敬一、天願俊泉、牧志祥子、石川拓、仲間錠嗣、前川隆子、砂川元:口蓋裂術後の鼻咽腔閉鎖機能の治療成績について. 第33回　日本口蓋裂学会

PD09007: 仲間錠嗣、古川博雄、新垣敬一、天願俊泉、比嘉努、仲宗根敏幸、石川拓、牧志祥子、新美照幸、南克浩、鈴木聡、藤原久美子、井村英人、加藤大貴、夏目長門、新崎章、砂川元：口唇口蓋裂を伴った

自然発生顎顔面異常ビーグル犬について．第33回　日本口蓋裂学会

PD09008：石川拓、新垣敬一、天願俊泉、仲間錠嗣、砂川元:両側性唇顎口蓋裂と片側性唇顎裂を有した一卵生双生児の顎発育について－6歳児での評価．第33回　日本口蓋裂学会

PD09009：天願俊泉、比嘉努、新垣敬一、新崎章、砂川元、山内昌浩、桃原均、古堅信：当科における顎変形症症例の臨床統計的検討．第19回　日本顎変形症学会

PD09010：比嘉努、天願俊泉、新垣敬一、新崎章、砂川元:小下顎を主訴に受診した多発性内分泌腫瘍症2Bと診断された顎変形症の一例．第19回　日本顎変形症学会

PD09011：砂川奈穂、仲宗根敏幸、又吉亮、新崎章、砂川元:当科におけるStage Ⅰ、Ⅱの舌扁平上皮癌症例に対する型別治療法の臨床病理学的検討．第１９回日本口腔粘膜学会

PD09012：又吉亮、仲宗根敏幸、新垣敬一、牧志祥子、嵩元裕之、砂川元:舌扁平上皮癌の頸部リンパ節転移における臨床病理学的・免疫組織学的検討．第33回　日本頭頸部癌学会

PD09013：嵩元裕之、喜名振一郎、仲宗根敏幸、新垣敬一、新崎章、牧志祥子、又吉亮、砂川元:HeLa（扁平上皮癌）細胞における炎症状態でのInterleukin-8発現の検討．第33回　日本頭頸部癌学会

PD09014：新垣敬一、仁村文和、嘉数由美子、新崎章、砂川元:口腔癌患者に対する術後早期経口摂取のための取り組み．第20回　日本老年歯科医学会

PD09015：若杉好彦、新垣敬一、仁村文和、屋宜宣寿、嘉数由美子、砂川元:高齢者口腔腫瘍患者に対する口腔機能評価（VF機能評価）．第20回　日本老年歯科医学会

PD09016：神農悦輝、砂川元、金城真:咀嚼筋腱・腱膜過形成症と考えられた2例．第22回　日本顎関節学会

PD09017：片嶋弘貴、仲宗根敏幸、砂川奈穂、喜名振一郎、又吉亮、嵩元裕之、梁飛新、牧志祥子、　Tongsavanh PHONAPHON、砂川元:口腔癌の危険因子　－飲酒と喫煙について－．第77回　口腔外科学会九州地方会

PD09018：砂川奈穂、仲宗根敏幸、新崎章、砂川元:当科における顎顔面骨骨折の臨床的検討．第77回　口腔外科学会九州地方会

PD09019：丸山哲生、比嘉優、砂川元:当科における顎顔面骨骨折の臨床的検討．第 77 回　口腔外科学会九州地方会

PD09020：新垣敬一、猪妻あや、狩野岳史、砂川元:小児の外傷歯に関する臨床的検討．第9回　日本外傷歯学会

PD09021：仲宗根敏幸、新垣敬一、狩野岳史、又吉亮、嵩元裕之、砂川奈穂、久保雄二、砂川元:術前動注化学放射線療法における治療効果の検討．第54回　日本口腔外科学会

PD09022：又吉亮、喜名振一郎、嵩元裕之、仲宗根敏幸、砂川奈穂、久保雄二、砂川元:HPV 陽性上皮細胞における活性酸素感受性．第54回　日本口腔外科学会

PD09023：久保雄二、仲宗根敏幸、新垣敬一、狩野岳史、喜名振一郎、又吉亮、嵩元裕之：口腔扁平上皮癌Stage Ⅰ・Ⅱ症例に対する術前BLM/TS-1 併用療法の検討．第54回　日本口腔外科学会

PD09024：新垣敬一、新崎章、砂川元:ラオス人民民主共和国における口唇口蓋裂患者のための医療援助プロジェクトについて．第50回　日本熱帯医学会大会・第34回頭頸部癌学会

PD09025: 又吉亮、喜名振一郎、嵩元裕之、梁飛新、仲宗根敏幸、牧志祥子、砂川奈穂、新崎章、新垣敬一、砂川元:扁平上皮癌細胞における活性酸素刺激による Interleikin-8 発現の検討. 第 47 回　日本癌治療学会

PD09026: 高良清美、新垣敬一、新崎章、仲宗根敏幸、天願俊泉、仲間錠嗣、名城依理子、砂川元：琉球大学附属病院障害者歯科センターにおける患者動向～特に全身麻酔症例について～. 第 26 回　日本障害者歯科学会

PD09027: 名城依理子、高良清美、新崎章、新垣敬一、仲宗根敏幸、天願俊泉、仲間錠嗣、砂川元、宮田裕史、須加原一博：当障害者歯科センターにおける観血的処置の臨床的検討. 第 26 回　日本障害者歯科学会

PD09028: 新崎章、新垣敬一、具志堅真希、若杉好彦、嘉数由美子、高嶺邦朗、與古田恵美、砂川元、知花ゆき子、久田研二：口腔ケアの普及に向けてー市民公開講座や講演会から見えてくるものー.第 6 回　日本口腔ケア学会

PD09029: 具志堅真希、新垣敬一、仲間錠嗣、知花ゆき子、砂川元:頭頸部癌患者の放射線治療における口腔内副作用に対する口腔ケアの実施. 第 6 回　日本口腔ケア学会

PD09030: 新垣敬一、新崎章、仲宗根敏幸、高良清美、砂川元:当院におけるアセスメントシートの有用性について. 第 6 回　日本口腔ケア学会

病原生物学分野

A. 研究課題の概要

当講座では感染病原体を一つのツールとして捉え，「がん」と「炎症」の発症機構の解明に取り組んでいる。研究対象をウイルス感染症に限定せず，非感染性の「がん」の発症機構に関しても解析を進めている。また，臨床分野所属の大学院生は診療内容にマッチした課題の研究を遂行している。「細胞」を用いて試験管内実験で確認した結果を「動物」や「ヒト」でも検証し，よりインパクトの強い研究を目指している。「ヒト」を含む集団社会における医学・病理学としての「疫学」の視点からの感染症研究も重視している。感染病原体としては，発がんウイルスや新興・再興感染症ウイルスはもとより，ヘリコバクター・ピロリやレジオネラなども取り扱っている。最終目標は「研究を通じて，人類の幸福と福祉に貢献する」ことであり，そのためにワクチンや抗ウイルス薬，がんの予防・治療薬の開発に取り組んでいる。それら候補薬の中には，沖縄の天然資源も含まれ，産学官共同事業としての発展を目指している。さらに，新しいウイルス関連疾患，特にヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)関連疾患を沖縄で見つけるという目標をもち，研究を行っている。

1. 感染病原体による発がん機構の解析

a. HTLV-1

HTLV-1 は $CD4^+$T 細胞を主な宿主とする成人 T 細胞白血病(ATL)や脊髄症，ブドウ膜炎，肺胞隔炎の原因ウイルスである。

1) シトリン(澤田)

シトリンはミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸・グルタミン酸輸送体(aspartate-glutamate carrier：AGC)であり，主に肝・腎・心臓で発現する。シトリン欠損症は，新生児肝内胆汁うっ滞症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency：NICCD)や成人発症 II 型シトルリン血症(adult-onset type II citrullinemia：CTLN2)を引き起こす。シトルリン血症にはⅠ型(CTLN1)もあり，こちらはアルギノコハク酸合成酵素(argininosuccinate synthetase：ASS)遺伝子の変異を原因として発症する。CTLN2 はシトリン遺伝子の変異が原因であるが，ASS の発現も二次的に低下しており，シトリンと ASS には密接な関連がある。HTLV-1 感染 T 細胞株では ASS の活性が増強しているという報告があり，シトリンがミトコンドリアに局在することから，アポトーシスへの関与も考え，ATL 発症におけるシトリンの関与について検討した。ATL リンパ節および皮膚浸潤 ATL 組織で全例，シトリンの発現を ATL 細胞の細胞質に認めた。HTLV-1 感染 T 細胞株では非感染 T 細胞株に比べて，いずれもシトリンの発現が mRNA およびタンパク質レベルで亢進していた。さらに，末梢血 ATL 細胞は健常人末梢血単核球に比べて，いずれもシトリン mRNA の発現が亢進していた。一方，ASS は HTLV-1 感染 T 細胞株に特異的に発現しているという結果は得られなかったが，ATL の 3 症例においては健常人末梢血単核球に比べて，明らかに発現レベルが高かった。HTLV-1 感染 T 細胞株 MT-2 と胸腺由来 T 細胞株 TY8-3 を共培養することで，TY8-3 に HTLV-1 を感染させると，シトリン mRNA の発現誘導が観察され，また，HTLV-1 のトランスフォーミングタンパク質 Tax の発現誘導のみでも非感染 T 細胞株にシトリン mRNA の発現が誘導された。末梢血より ATL 細胞を分離後，培養すると Tax の発現が誘導されるが，それに伴いシトリン mRNA の発現も誘導された。AGC にはアララーというアイソフォームも知られているが，アララーの発現は HTLV-1 や ATL に特異的ではなく，感染や Tax 発現により誘導されることもなかった。NF-κB 阻害剤 Bay 11 や LLnL はシトリン mRNA の発現を抑制したことからシトリンの発現には NF-κB の活性化が重要であると考えられた。また，HTLV-1 感染 T 細胞株のシトリン遺伝子をノックダウンすると，細胞の増殖が低下する傾向が認められた。さらに HTLV-1 感染 T 細胞株はミトコンドリア経由のアポトーシスを誘導する VP-16 に耐性を示すが，シトリン遺伝子のノックダウンにより，薬剤の感受性が回復し細胞の増殖が抑制された。シトリンに関しては肺がん，肝がん，口腔がんでも発現が亢進していることを見出しており，ヒトパピローマウイルス(HPV)感染との関連も検討する予定である。

2) ATF3(仲地)

bZip 型転写因子 ATF3 は，ATF/CREB ファミリーに属するストレス応答遺伝子であり，細胞増殖能をもつ。HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞で発現が高く，HTLV-1 や Tax で発現が誘導された。ATF3 遺伝子プロモーターには P1 と P2 があるが，両プロモーターが ATF3 の発現に関与していた。P2 プロモーターの Tax 応答領域は，ATF/CRE 配列であり，この配列には ATF/CREB や AP-1 ファミリーのタンパク質が複合体を形成していた。ATF3 の発現には MAPK による上記タンパク質のリン酸化が関与していた。ATF3 は Tax 誘導性 HTLV-1 遺伝子の転写を増強した。また ATF3 のノックダウンは細胞増殖を抑制し，ATF3 の下流分子として GADD153 を同定した。

3) Activation-induced cytidine deaminase(AID) (石川)

細胞ゲノムの不安定性の誘導はがん化に必須の基盤であり，Tax タンパク質も細胞の DNA 修復機構の阻害と細胞周期のチェックポイント制御の逸脱を誘導することが知られている。しかし，その詳細は不明である。一方，AID はシチジン脱アミノ活性をもち，ヒトの免疫グロブリン遺伝子を改変する能力を有する遺伝子編集酵素である。これまで AID は，活性化した B リンパ球でのみ発現し，生理的に機能しているものと考えられてきたが，最近の研究で抗体遺伝子だけでなく，その他の遺伝子にも変異を導入し，発がんとの関連が示唆されるようになってきた。HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞に選択的に AID

が発現しており，HTLV-1 感染や Tax は T 細胞に AID の発現を誘導し，その誘導には NF-κB や CREB の活性化が重要であった。興味あることに，NF-κB 配列に結合しているタンパク質は p50 のホモ二量体であり，p50/Bcl-3 の AID 遺伝子転写活性化への関与が示唆された。現在，p50 と Bcl-3 の結合や p50/Bcl-3 の AID 遺伝子活性化機構の解析を進めており，AID による細胞遺伝子変異の誘導を今後，検討する予定である。

4) Aurora キナーゼ(仲地)

分裂期キナーゼの1つであるAuroraキナーゼファミリーには，3 つのホモログ，Aurora-A，-B，-C が存在する。Aurora-A 阻害剤による抗 ATL 効果について in vitro で解析し，報告した(Cancer Sci，in press)。また，HTLV-1 感染 T 細胞株では転写レベルで Aurora-A や-B の発現が増強しているという報告もあるため，Tax による Aurora-A および-B の転写活性化についても解析を進めている。

5) PKCδ(内田)

PKC は多くのアイソザイムから構成されるタンパク質ファミリーであり，在来型，新型，非典型の 3 つのサブファミリーに分類される。新型 PKC に属する PKCδは NF-κB 活性化に関与することが最近，報告されている。HTLV-1 感染 T 細胞株ではリン酸化 PKCδの核内への局在が特異的に認められ，PKCδは Tax による NF-κB 活性化をキナーゼ活性と核移行シグナル依存的に増強した。PKCδ阻害剤は HTLV-1 感染 T 細胞株の NF-κB の DNA 結合を阻害し，細胞周期停止とアポトーシスを誘導した。現在，Tax-PKCδ- NF-κB の相互作用について解析を行っている。

6) Pim-3(澤田)

Pim キナーゼはセリン/スレオニンキナーゼのファミリーを形成し，細胞生存において機能的役割を果たしていることが報告されている。Pim-1，-2，-3 について解析したところ，HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞に特異的に Pim-3 が発現していることを見出した。Tax により Pim-3 mRNA の発現が誘導されており，今後は詳細な Pim-3 遺伝子発現制御機構とその機能解析を行う予定である。

7) EphA4/ephrin-A3(小坂)

Eph はリガンドである ephrin がその細胞外領域に結合すると細胞膜近傍の 2 つのチロシンがリン酸化され，これがトリガーとなって Eph では，酵素活性を担う領域のチロシンのリン酸化が起こる。Eph はリガンドとの親和性により，A タイプと B タイプに分けられる。EphA4 と ephrin-A3 の発現を検討したところ，HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞特異的に EphA4 の発現が認められた。EphA4 は HTLV-1 感染により誘導されたが，Tax 単独では誘導がみられなかった。現在，EphA4 のノックダウンによる細胞増殖への影響を検討している。一方，ephrin-A3 はいずれの T 細胞株でも発現していたが，ATL 細胞で高発現している症例もあり，ATL 細胞同士における EphA4 と ephrin-A3 間のシグナル伝達に関しても興味がもたれる。

8) CCL19，CCL21，CXCL13，autotaxin，CXCL12(石川)

CCL19，CCL21 は ATL 細胞のリンパ組織浸潤への関与が報告されている CCR7 のリガンドであり，LFA-1 を活性化し，ローリング状態のリンパ球と ICAM-1 との強固な結合を誘導する。CXCL13 は Th2 細胞のリンパ濾胞内への浸潤を誘導し，皮膚 T 細胞リンパ腫であるセザリー細胞での過剰発現が報告されている。CXCL13 は CCL19 や CCL21 に対する遊走を増強する。CXCL12 は CXCR4 のリガンドであり，リガンドとレセプターの HTLV-1 感染 T 細胞株における過剰発現が報告されている。また autotaxin はホジキン細胞の増殖や生存への関与が報告されている。これらのケモカインは HTLV-1 感染 T 細胞株で発現がみられた。また，免疫組織染色を行ったところ，ATL 患者検体においてリンパ節および皮膚へ浸潤した ATL 細胞に CCL19 発現が認められた。Tax による発現誘導が CCL19 と CXCL12 でみられたため，現在，CCL19 遺伝子の発現制御機構を解析中であり，Tax 応答領域として NF-κB 結合配列を同定した。

9) CD69(石川)

CD69 は膜貫通型タンパク質であり，activation inducer molecule として T または B リンパ球の活性化後，非常に早い段階で発現する。CD69 刺激は TGF-β の産生を誘導することで T 細胞の分化や抗原提示を抑制し，免疫抑制的に働くことが報告されている。ATL は免疫不全が背景にあることが知られているが，ATL 細胞や HTLV-1 感染 T 細胞株で CD69 の高発現が確認された。Tax は転写レベルで CD69 遺伝子の発現を制御しており，プロモーター領域-255/＋16bp が必須であった。Tax 応答領域は 2 つの NF-κB 結合配列と CREB 結合配列であった。さらに，変異導入により 2 つの Egr 結合配列も Tax 応答領域であることが明らかとなった。

10) CD150(石川)

CD150 は麻疹ウイルスレセプターであり，未熟胸腺細胞，成熟樹状細胞，活性化 T 細胞，B 細胞，単球などの免疫系細胞に発現している。HTLV-1 感染 T 細胞株の一部で RT-PCR およびフローサイトメトリーにて CD150 の発現が確認できた。また，IL-2Rα鎖よりは遅れるものの，Tax による誘導も認められた。今後，発現制御機構や発現意義に関して検討する予定である。

11) MMP-7(仲地)

ATL の特徴として，ATL 細胞の多臓器浸潤がある。MMP は細胞外マトリックスの分解に寄与し，細胞の増殖や運動，血管新生，がん細胞の転移・浸潤などと深く関わっている。HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞で MMP-7 の発現が亢進しており，HTLV-1 感染は MMP-7 の発現を誘導した。Tax は AP-1，特に JunD の活性化を介して MMP-7 遺伝子の転写を亢進させた。JunD の活性化には ERK や JNK の関与が示唆された。HTLV-1 感染 T 細胞株は非感染 T 細胞株に比べて浸潤能が亢進しており，MMP-7 の中和抗体や JunD のノックダウンは感染 T 細胞株の浸潤能を低下させた。

12) MMP-14(澤田)

MMP-14 の発現に関しても HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞で亢進していることを見出した。やはり，HTLV-1 感

染はMMP-14 mRNA発現を誘導し，TaxによりMMP-14遺伝子の転写は亢進した。転写の亢進にNF-κB経路の関与を示唆させる結果を得ており，現在，転写調節機構を解析している。

13) IL-6レセプター(IL-6R)（石川）

IL-6はHTLV-1感染T細胞株やATL細胞で恒常的に発現しており，TaxはNF-κB活性化を介してIL-6の転写を活性化する。一方，IL-6Rは IL-6と結合する分子量80kDaのIL-6Rα鎖と，これと複合体を形成し，シグナルを伝達するgp130分子とから構成される。HTLV-1感染T細胞株は非感染T細胞株に比べ,IL-6Rα鎖とgp130の発現が亢進しており，Tax の発現とも相関することを見出した。TaxはIL-6Rα鎖とgp130のmRNA発現を増強した。TaxはNF-κB依存性にgp130のプロモーター活性を増強し，転写開始点より上流−191/＋64bpにTax応答領域を見出した。現在，さらに詳細なプロモーター領域の解析を行っている。

14) 糞線虫とHTLV-1の重感染(丹治・武嶋)

糞線虫保有者での抗HTLV-1抗体陽性率は高い。また，重感染者からのATL発症率は高い。糞線虫症という慢性持続感染が，HTLV-1感染細胞に干渉し，白血病化のプロセスを進めている可能性がある。ネズミ糞線虫抗原をT細胞株に作用させ，網羅的な遺伝子発現の変化とパスウェイを解析したところ，TNF-α/NF-κB シグナルの活性化が明らかになった。IL-2Rα鎖やCD69など活性化抗原の発現を誘導し，増殖を促進した。免疫不全マウスに感染T細胞株を皮下移植し，ネズミ糞線虫を感染させたところ，腫瘍の増殖が促進した。

b. HTLV-1およびHPVの口腔がん発症への関与(澤田)

口腔がんは，従来，中高年に多い疾患であり，喫煙や飲酒が主な発病要因であるとされてきた。しかし，最近では，若年層の間にも口腔がんが増加しており，その原因の一つにHPVの関与が示唆されている。また，HTLV-1感染と口腔がんの関連を示す報告はないが，HTLV-1感染者は沖縄県を含む西日本に集積しており，沖縄県では口腔がんの発症率が高いという事実は，HTLV-1感染と口腔がん発症の関連性を疑わせる。現在，歯科口腔外科受診者の血清，唾液，口腔粘膜の採取を行っており，口腔がん症例と非口腔がん症例の血清および唾液中の抗HTLV-1 抗体とがん組織や口腔粘膜細胞，唾液におけるHPVおよびHTLV-1 DNAを解析することで，これらウイルスの単独感染あるいは共感染の口腔がん発症への関与を明らかにする予定である。

c. EBウイルス(EBV)

EBV はバーキットリンパ腫(BL)やホジキンリンパ腫(HL)，NK/T細胞リンパ腫などの原因ウイルスである。これらの腫瘍細胞は種々のサイトカイン，ケモカイン，増殖因子，増殖因子レセプター，細胞接着分子を発現しており,発がんおよび臨床病態への関与が示唆されている。EBVがコードするLMP-1はB細胞の不死化に必須であり，宿主細胞の細胞膜に分布し，膜直下のシグナル伝達分子に活性化刺激を強制的に伝達する。我々はLMP-1による宿主細胞の遺伝子発現制御機構を中心に解析している。

1) IL-13(石川)

Th2サイトカインであるIL-13はB細胞の生存や宿主の免疫機能の抑制に重要な働きをしていることが知られている。EBV感染BL細胞株やNK/T細胞株でIL-13が高発現しており，LMP-1はCTAR-1/CTAR-2依存性にIL-13発現を転写レベルで誘導し，その誘導にはプロモーター上のNF-ATやAP-1結合配列が重要であった。現在,IL-13のBL発症における役割や患者血清IL-13値について解析を行っている。

2) CD69(石川)

EBV感染不死化Bリンパ球やBL細胞株，EBV感染NK/T細胞リンパ腫株が CD69 を高発現することを見出した。LMP-1 が CTAR-1/CTAR-2 領域を介して TRAF2→NIK→IKKシグナル経路を活性化し，NF-κB依存性にCD69遺伝子の転写を増強することを明らかにした。現在，LMP-1 ノックダウンによるCD69発現の変化を解析中である。

d. ヘリコバクター・ピロリ(*H. pylori*)（武嶋）

*H. pylori*は胃がんの原因細菌である。前述したATF3や細胞膜陥凹構造カベオラの主要構成タンパク質であるカベオリン-1の発現が*H. pylori*感染により胃上皮細胞に誘導されることを見出し，病原因子 *cag* PAI，CagA，VacAとの関連や，発現制御機構ならびに機能の解析を行っている。

2. ホジキンリンパ腫(HL),バーキットリンパ腫(BL)の発症機構の解析

a. ATF3(上原)

CD30はHL細胞株,L-428をマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体，Ki-1抗体が認識する膜タンパク質として報告され，TNF レセプターファミリーに属する。CD30 シグナルは細胞増殖から細胞死に至る多様な作用をもたらし，HLではCD30過剰発現がリガンドCD30Lに依存せず,自己活性化を起こしてNF-κBを活性化することが知られている。HL細胞はATF3を過剰発現しており，細胞増殖にも関与していることが報告されているが，ATF3の発現制御機構は不明である。CD30がATF3の発現をATF/CRE配列を介して誘導することを見出し，解析を進めている。またBL細胞株やBLリンパ節におけるATF3の過剰発現も見出し，その発現制御機構や機能について解析中である。

b. カベオリン-1(澤田)

HL細胞株やHLリンパ節ではカベオリン-1が高発現しているが,同じB細胞性悪性リンパ腫であるBLではそのような現象はみられないことを見出した。CD30がNF-κBの活性化を介してカベオリン-1 遺伝子の転写を活性化した。現在，さらに詳細なカベオリン-1の発現制御機構や機能について解析を行っている。

c. COX-2(石川)

COX-2 はプロスタノイド合成の律速酵素であり，腫瘍細胞に高発現し，腫瘍細胞自身の増殖を促進するとともに，血管新生を促進することで腫瘍細胞への栄養供給を

増加し，さらに生体の免疫能も低下させることが報告されている。HL のリンパ節では 70%の症例で COX-2 の発現が認められることが報告されたが，その発現制御機構や役割については不明である。HL 細胞株，L-428 は COX-2 を高発現しており，COX-2 阻害剤は G_1 期での細胞周期停止とアポトーシスを誘導した。さらに CD30 は COX-2 の発現を誘導した。現在，HL の COX-2 発現制御機構について解析を行なっている。

3. 生存シグナルを標的としたがんの新規治療法の開発

がん細胞の生存シグナルには，NF-κB，AP-1，Jak-Stat，PI3K-Akt などがあり，これら生存シグナルをピンポイントで攻撃する治療法が分子標的療法である。従来の化学療法に比べ，からだに優しいがん治療法である。この分子標的療法の臨床応用に向けて，さまざまな取り組みを行っている。

a. インドール 3 カルビノール(I3C)（町島）

I3C はブロッコリー，ケール，キャベツなどのアブラナ科に含まれる植物成分で，抗がん作用の報告がみられる。I3C の抗 ATL 効果について in vitro および in vivo で検証した。また，その作用機序は NF-κB と AP-1 の阻害であった(Retrovirology 2009; 6: 7)。

b. カロテノイド(石川，山本，六角，内田)

ワカメやオキナワモズクより抽出したカロテノイドであるフコキサンチン，フコキサンチノール(フコキサンチンの消化管内での加水分解産物)の B 細胞性悪性リンパ腫や胃がん細胞株に対する抗腫瘍効果を見出した。また，マウスマクロファージの LPS 誘導性 NO の産生をフコキサンチン，フコキサンチノールは iNOS mRNA 発現を抑制することで阻害した。現在，iNOS 遺伝子転写調節領域に及ぼす影響を検討している。さらに，原発性体腔液性リンパ腫(PEL)細胞株や骨肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果を in vitro および in vivo で見出し，その作用発現機構について解析中であり，これまでに NF-κB，AP-1，Akt 経路の阻害作用を確認している。また，他のカロテノイドであるペリジニンもフコキサンチンと同程度の効果を HTLV-1 感染細胞株，PEL 細胞株，骨肉腫細胞株で認め，作用機序を解析中である。

c. ヒップリスタノール(圓谷)

サンゴ礁生物由来ヒップリスタノールは eIF4A の活性を阻害する翻訳阻害物質である。eIF4A の発現は，HTLV-1 感染 T 細胞株では高く，ヒップリスタノールの選択的な抗 ATL 効果を in vitro および in vivo で認めた。その作用機序として，IKKα，IKKγ や JunD の翻訳阻害による NF-κB と AP-1 活性の阻害に加えて，carbonic anhydrase type II(CA II)の翻訳阻害が示唆された。また，CA II の発現は HTLV-1 感染 T 細胞株では非感染 T 細胞に比べて亢進していたが，Tax による CA II の発現誘導はみられなかった。CA 阻害剤による HTLV-1 感染 T 細胞株の増殖抑制効果も認めており，分子標的としての CA II の可能性についても検討している。

d. HDAC 阻害剤(HDACI)（石川，山本）

HDAC はクロマチンおよび転写因子自体に作用し，腫瘍抑制遺伝子である p53 および Rb を制御することによって，その機能を調節する。このことから，HDAC はがん治療における標的として有望視されている。HDACI は腫瘍細胞の増殖を抑制するほか，腫瘍細胞において細胞周期の停止，アポトーシスおよび分化を制御している遺伝子を特異的に活性化することが示されている。LBH589 は系統的な創薬化学の手法により設計・化学合成されたケイ皮ヒドロキサム酸クラスに分類される新規構造の HDACI である。LBH589 の in vivo における抗 ATL 効果を検証した。さらに，BL，HL，PEL 細胞株や骨肉腫細胞株に対する効果も解析する予定である。また他の HDACI である FR901228 の EBV 感染 NK/T 細胞リンパ腫細胞株や HHV-8 感染 PEL 細胞株に対する作用についても調べ，NF-κB や AP-1 の活性抑制による G_1 期や G_2-M 期での細胞周期停止とアポトーシス誘導効果を確認した。また，FR901228 は EBV 感染 T/NK 細胞株の LMP-1 発現を誘導した。この結果から，生体内でのウイルス特異的 CTL による感染細胞傷害活性を増強する効果も期待できると考えられた。

e. AZD1152(上原)

AZD1152 は Aurora-B 阻害剤であり，HL および BL 細胞株に対する in vitro および in vivo での抗腫瘍効果ならびにその作用機序について解析した。

f. 宮古ビデンス・ピローサ(B.p.)（仲間）

宮古島のタチアワユキセンダングサである宮古 B.p. には抗菌活性や抗酸化作用などが知られているが，抗 ATL 活性について検証したところ，in vitro および in vivo で強い抗 ATL 効果を認め，NF-κB や AP-1 活性の阻害と ROS の産生誘導がその作用機序であった。また，マウスマクロファージの NO 産生に関しても iNOS 発現を NF-κB 依存的に誘導することを明らかにした。興味あることに，宮古 B.p. は LPS 誘導性 iNOS の発現は逆に抑制することを見いだしている。今後は B.p. 抽出物に含有されるカフェ酸の関与や B.p. 抽出物の分画による作用解析を行い，有効成分を同定する予定である。さらに，マウス肉腫細胞株 S180 に対する抗腫瘍効果についても検討を行う予定である。

g. ベニバナボロギク(石川，仲間)

ベニバナボロギクはアフリカ原産の帰化植物であり，抗酸化作用や抗炎症作用，抗がん作用などが知られている。ベニバナボロギクの熱水抽出物を用いて，抗 ATL 効果を検討したところ，in vitro および in vivo にて強い効果を認め，NF-κB と AP-1 活性の抑制がその作用機序であることを明らかにした。また，ベニバナボロギク抽出物は，マウスマクロファージ細胞株において iNOS 遺伝子の転写を NF-κB 依存性に活性化し，NO 産生を増強した。ベニバナボロギク抽出物中に含有されるイソクロロゲン酸も NF-κB 依存性に iNOS 遺伝子の転写を活性化した。マウスマクロファージの NO 産生誘導効果についてはマウス肉腫細胞株 S180 への抗腫瘍効果を in vitro で確認し，マウスに移植した S180 に対する増殖抑制効果や NO 産生誘導効果も検証した(特許出願中)。マウスでの抗

腫瘍効果については，有意差がみられなかったため，さらにサンプルを増やして解析する予定である。

h. ホノキオール(石川)

マグノリア(モクレンの類)の成分，ホノキオールは慢性リンパ性白血病や多発性骨髄腫の新規治療薬としての可能性が示唆されている。ホノキオールの抗 ATL 効果を in vitro および in vivo で検証した。NF-κB，AP-1，Jak-Stat，PI3K-Akt シグナルに対する抑制作用を確認しており，これらシグナルの下流分子の発現変化を解析中である。

i. バイカリン，バイカレイン，オウゴニン(石川)

上記薬剤は漢方製剤，黄ごんの成分であり，NF-κB，AP-1，NF-IL-6，ERK，JNK 活性の阻害効果が報告されている。HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞に対する抗腫瘍効果を検討したところ，これらの薬剤には細胞周期の G_1 期停止およびアポトーシス誘導効果が認められた。現在，NF-κB や AP-1 活性，さらに細胞周期およびアポトーシス関連タンパク質の発現に及ぼす影響について解析を進めている。

j. PI3K-mTOR 阻害剤(圓谷，上原，六角)

PI3K および mTOR は細胞および組織の多様な生理学的機能(増殖・成長・生存・血管新生など)の主要な調節因子であり，PI3K-mTOR 経路の常時活性化につながる遺伝子変異がヒトの多くの悪性腫瘍でみられる。臨床試験が開始されている PI3K 阻害剤 BKM120 や mTOR 阻害剤 RAD001，ならびにデュアル PI3K-mTOR 阻害剤 BGT226 の ATL や HL 治療薬としての検討を行っている。また，骨肉腫細胞株においても LY294002 が細胞増殖を抑制することを見出したので，BKM120，RAD001，BGT226 の効果も検討する予定である。

k. PP2A 阻害剤(山本)

オカダ酸は有毒渦鞭毛藻より産生される毒素であり治療薬としての応用は不可能であるが，プロテインセリン/スレオニンホスファターゼ PP2A 阻害活性を有することから PP2A 阻害剤の ATL 治療への応用という観点から検討した。オカダ酸は HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 細胞に選択的毒性を示した。ホスファターゼ阻害作用により IKK や Akt 活性を増強するものの NF-κB の DNA 結合を阻害し，細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現を抑制した。ROS の関与について現在，解析中である。

4. 新規抗ウイルス薬の開発

a. 醗酵モモタマナ(玉城)

モモタマナには抗菌活性，抗酸化作用，抗炎症作用などがあることが知られている。乳酸菌により醗酵処理を施したモモタマナの葉を熱水抽出し，凍結乾燥した醗酵モモタマナの抗ウイルス活性を検討した。モモタマナは単純ヘルペスウイルス１型(HSV-1)および HSV-2 に対して中和活性を有し，プラーク形成抑制試験ではウイルスの吸着および侵入過程を阻害した。抽出物の XAD-2 分画を用いた検討では，25%メタノールおよび 50%メタノール分画にプラーク形成抑制活性を認めた。現在，モモタマナの抗酸化成分であるケプラグ酸やコリラジンの抗ウイルス効果について検討している(特許出願中)。また，ポリオウイルスに対しても抗ウイルス活性を有しており，今後，インフルエンザウイルスについても検討を行う予定である。

b. ベニバナボロギク(玉城)

抗 ATL 効果を認めたベニバナボロギク抽出物は HSV-1 および HSV-2 に対しての中和活性およびウイルス増殖抑制活性も有していた。プラーク形成抑制試験ではウイルスの吸着および侵入過程を阻害していた。ベニバナボロギクの抗酸化成分であるイソクロロゲン酸にも HSV のプラーク形成を抑制する作用がみられた(特許出願中)。

c. 宮古 B.p.(仲間)

ウイルスの中和効果と吸着・侵入・複製阻害による抗 HSV 活性を有することを見出した。またアシクロビルやホスホノ酢酸耐性 HSV 株にも効果を示した。マウス感染モデルで経口投与による効果も確認できた。NO 産生誘導効果は抗 HSV 効果には関与していなかった(特許出願中)。一方，C 型肝炎ウイルス(HCV)のレプリコンシステムを用いて，抗 HCV 活性を検討したところ，有効であり，その作用機序について解析中である。

d. ガレクチン-9(Gal-9；玉城，仲間)

抗 HSV 活性に関して検討したところ，中和活性はみられなかったが，吸着前，吸着時，侵入時に Gal-9 を作用させるとプラーク形成が抑制された。さらに抗 HCV 活性も有することを確認し，現在，詳細に作用機序について解析中である。

e. フコイダン(玉城，仲間)

フコイダンにも抗 HCV 活性を認め，現在，作用機序を解析中である。また C 型肝炎症例にフコイダンを投与する臨床試験において，ウイルス量の低下と肝機能の改善を認めた症例が存在した。現在，症例数を増やし，IFN-α誘導効果を含めた生体内での作用機序についても解析中である。

f. ハンノキエキス(玉城)

フランキア菌が共生している根茎を含むハンノキを発酵させて，フランキア菌を繁殖させ，この発酵物を蒸留等で抽出したハンノキエキスには in vivo での抗菌作用や駆虫効果が報告されている。抗 HSV 活性について検討したところ，ハンノキエキスに中和活性を認めた。さらに，プラーク形成試験にてウイルスの侵入時および侵入後のウイルスの複製を抑制することがわかった。感染マウスでの抗ウイルス活性も検証された(特許出願中)。

5. 感染症の病態解析

a. HTLV-1 関連肺疾患(名嘉山)

HTLV-1 が感染する場合，フリーのウイルスは感染効率が悪く，細胞-細胞接着が必須である。肺上皮細胞への HTLV-1 感染には，感染 T 細胞と肺上皮細胞との接着が重要であると推測される。感染 T 細胞株が分泌する IL-1α が肺上皮細胞株の ICAM-1 発現を誘導することを見出し，

ICAM-1の感染T細胞と肺上皮細胞との接着への関与を認めた。ICAM-1の発現誘導はNF-κB依存性であった。また，肺疾患症例の肺胞洗浄液中細胞に，IL-1α mRNAの発現を認め，肺胞洗浄液中のIL-1αが高値の症例も存在した。さらに肺疾患症例やTaxトランスジェニックマウスの肺組織においてIL-1αやICAM-1の発現を確認した。

b. *H. pylori*の胃炎発症機構(武嶋・合田)

胃上皮細胞とT細胞における*H. pylori*感染に対する細胞応答を*H. pylori*の病原因子とシグナル伝達経路の解析から検討している。IL-8の発現誘導に関しては胃上皮細胞とT細胞とでは異なっており，現在，詳細なシグナル伝達経路の解析を行っている。また，$CD4^+$T細胞における*H. pylori*感染によるCD69発現制御機構についても解析している。

c. 日本脳炎ウイルス(JEV)の脳炎発症機構(玉城)

JEV感染が神経細胞にTRAIL/Apo2Lの発現を誘導し，アポトーシスを誘導することを見出した。さらに日本脳炎患者の血清および脳脊髄液に高濃度のTRAIL/Apo2Lを検出した。現在，TRAIL/Apo2L以外のアポトーシス誘導シグナルについても解析を行っている。JEVによる脳炎発症とTNF-αの関与についてもTNF-R p55ノックアウトマウスを用いた感染実験を行ない，解析している。

d. ヘルペス脳炎発症機構(玉城)

TNF-R p55ノックアウトマウスが野生型マウスに比べ，HSV-1の皮膚感染後に起こるヘルペス脳炎に感受性が高いことを見出した。現在，TNFのヘルペス脳炎発症における役割について解析中である。

e. HTLV-1と動脈硬化症(玉城)

動脈硬化症の成立には炎症が関与するとされる傷害反応仮説が一般に受け入れられるようになっている。炎症を引き起こす危険因子として肺炎クラミジア感染が注目されているが，HTLV-1も炎症を引き起こすため，動脈硬化症との関連を調べている。脈派伝播速度(PWV)が1400cm/s以上の頸動脈硬化群では，抗HTLV-1抗体陽性率が高く，ロジスティック回帰分析にてHTLV-1感染は動脈硬化症の危険因子となる確率が高いという結果を得た。一方，抗肺炎クラミジア抗体の陽性率は，頸動脈硬化群と正常群の間で差がなかった。冠状動脈由来正常ヒト平滑筋細胞や内皮細胞にHTLV-1が感染することを証明し，NF-κBやAP-1の活性化の結果，種々のサイトカイン/ケモカインの産生が誘導されることを明らかにした。さらに感染者のサンプル数を増やして解析する予定である。

6. 疫学的ウイルス研究

a. 渡り鳥による希少鳥類に対する新興感染症リスク評価に関する研究調査(只野)

1999年，新大陸にウエストナイルウイルス(WNV)が初めて侵入し，ヒトを含む多くの動物種に感染が拡大した。WNVは他の節足動物媒介性のフラビウイルスに比べて媒介可能な蚊類や感受性動物の宿主域が広い。これまで，WNVはヒトに感染しても主に熱性疾患を起こす病原性の弱いウイルスと半ば軽視されていたが，新大陸における流行ではヒトやウマに熱性疾患以外に脳炎を起こし，鳥類には高率に致死的感染を起こしたことから，病原性の強いウイルスとして再認識されるに至った。幸い，我が国ではWNVの存在は未だ確認されていないが，新大陸の流行ウイルスが蚊や人，輸入動物，渡り鳥などによって運び込まれて定着するのではないかと危惧されている。加えて，ユーラシア大陸では極東ロシアでもWNVの存在がヒトやトリの感染で確認されており，その地域から渡り鳥によって我が国にWNVが運び込まれることも容易に想像できる。夏にシベリアなどで繁殖を行うシギやチドリの仲間は越冬のために東南アジアやオセアニアに移動する。それらの一部は移動の際に日本を中継地として夏から秋に立ち寄る。つまり，シギ・チドリ類は繁殖地における滞在時期と蚊類の繁殖時期が一致しているため，極東ロシアから渡ってくる際にはWNVに感染している可能性があり，それらが日本を通過する時期も媒介昆虫が発生する時期と一致するので，我が国へのWNVの持込と感染拡大が懸念される。希少鳥類は生息基盤が弱く，個体数が少ないうえに繁殖能も低く，鳥類で大量死を引き起こすWNVが侵入すると，吸血昆虫による媒介で容易に絶滅する恐れがある。しかし，新大陸の野鳥におけるWNV感染の経験から，WNVの病原性の強さは鳥の種類によって異なることがわかっている。

本研究では，現在使われている鳥用の位置測定装置を小型の鳥類にも装着可能なサイズまで小型化し，小型鳥類のシギ・チドリの飛翔ルートを調査するとともに，調査の際に捕獲されたトリから血液サンプルを採取後，WNVに対する抗体を測定してWNV感染の有無を明らかにする。WNVと日本脳炎ウイルス(JEV)は同じ抗原グループに分類されており，特異性の高い中和試験でも交叉が認められることから両者の抗体を測定する。また，希少鳥類を含むトリ由来の培養細胞に対するWNV感染実験で各々の希少鳥類に対するWNVの病原性を推測する。

本研究は国立環境研究所を中心とする2009年から3年間の共同プロジェクトであり，鳥類捕獲，血液材料採取，飛翔ルート追跡，位置測定装置の小型化等は他の研究グループによって実施され，琉球大学は中和試験と培養細胞への感染実験を主に担当する。

抗WNV・JEV中和抗体測定の予備実験のために，市販の精製WNVライセートおよびホルマリン不活化日本脳炎ワクチンをチャボに接種して免疫血清を得た。免疫前と免疫後の血清についてフォーカス減少法で両ウイルスに対する中和抗体を測定した。免疫前の全てのチャボ血清ではWNVおよびJEVに対する中和抗体は検出されなかった。また，WNVライセートで免疫したチャボの血清はWNVに対して弱い中和を示したが，JEVを全く中和しなかった。一方，日本脳炎ワクチンで免疫されたチャボの血清はJEVを強く中和し，WNVをわずかに中和した。さらに，免疫に用いた抗原を固相抗原とするELISAで免疫の前後に採取された血清について抗体測定を行ったところ，免疫後の血清はそれぞれ免疫に用いた抗原には強い反応を呈した。

一方，2009年に北海道東部の湿地で捕獲されたシギ・チドリ類から得られた152の血液サンプルについて実施した 90%フォーカス減少中和試験では，全てのサンプルが抗JEV中和抗体陰性であった。

b. 蚊媒介性フラビウイルスの疫学的,生態学的研究とリスク評価(斉藤)

JEVやWNVは蚊媒介性フラビウイルスに属し，近年，その分布域を拡大しているため，新興・再興感染症の病原体として認識されている。これらウイルスの特徴に，その広い宿主域があげられる。蚊という節足動物から，鳥類，哺乳類での増幅が可能である。しかし，ウイルスにより，特定の蚊での増幅効率が異なるなど，生態学的に非常に興味深い生活環を有する。沖縄においては,1960年代，日本脳炎は大流行し，患者致死率も高く，公衆衛生上の脅威であった。しかし，近年，患者は発生しておらず,日本脳炎の媒介蚊であるコガタアカイエカの数も，豚の抗体保有率も減少している。本研究は野生動物，ヒトの抗体保有状況や，蚊の動態を調査することにより，JEV 感染環が沖縄島において継続しているかを明らかにする事を目的としている。このリスク評価は，昨年再開された日本脳炎予防接種行政の指針となるであろう。また，野生鳥獣での抗フラビウイルス抗体の保有状況を調べることで，新興フラビウイルスの侵入リスク評価も行なっている(Vector-Borne Zoonotic Dis 2009;9:253-266)。

c. フラビウイルスの分子疫学的研究および抗原性に寄与する変異の特定(斉藤)

近年沖縄島において，JEVの遺伝子型が3から1に置換し,それに伴って抗原性が変化したことを報告したが，JEVの分子疫学的手法を用いて，遺伝子型1(新興遺伝子型)の拡大経路を明らかにしようと試みている。また，沖縄島におけるJEV抗原性変化は,Eタンパク質domain IIIにはないことを示してきた。他部位での変異と抗原性の関係の研究を行っている。

B. 研究業績

著　　書

BI09001: Senba M, Mori N, Wada A. DNA tumor viruses: oncogenesis of human papillomavirus (HPV). In: Tao HE, editor. DNA Tumor Viruses. New York:Nova Science Publishers, Inc., 2009: 75-102. (A)

BD09001: 森　直樹: トガウイルス科・フラビウイルス科. 医科ウイルス学，高田賢蔵，今井章介(編)，362-380，南江堂，東京，2009. (B)

BD09002: 森　直樹: レトロウイルスと感染症. 標準微生物学, 平松啓一, 中込　治(編), 468-482, 医学書院, 東京, 2009. (B)

原　　著

OI09001: Dewan MZ, Tomita M, Katano H, Yamamoto N, Ahmed S, Yamamoto M, Sata T, Mori N, Yamamoto N. An HIV protease inhibitor, ritonavir targets the nuclear factor-kappaB and inhibits the tumor growth and infiltration of EBV-positive lymphoblastoid B cells. Int J Cancer 2009;124:622-629. (A)

OI09002: Harakuni T, Kohama H, Tadano M, Uechi G, Tsuji N, Matsumoto Y, Miyata T, Tsuboi T, Oku H, Arakawa T. Mucosal vaccination approach mosquito-borne Japanese encephalitis virus. Jpn J Infect Dis 2009;62:37-45. (A)

OI09003: Senba M, Buziba N, Mori N, Wada A, Irie S, Toriyama K. Detection of human papillomavirus and cellular regulators $p16^{INK4A}$, p53, and NF-κB in penile cancer in Kenya. Acta Virol 2009;53:43-48. (A)

OI09004: Saito M, Nakata K, Nishijima T, Yamashita K, Saito A, Ogura G. Proposal for Japanese encephalitis surveillance using captured invasive mongooses under an eradication project on Okinawa Island, Japan. Vector Borne Zoonotic Dis 2009;9:259-266. (A)

OI09005: Saito M, Osa Y, Asakawa M. Antibodies to flaviviruses in wild ducks captured in Hokkaido, Japan: risk assessment of invasive flaviviruses. Vector Borne Zoonotic Dis 2009;9:253-258. (A)

OI09006: Yan P, Qu Z, Ishikawa C, Mori N, Xiao G. Human T-cell leukemia virus type I-mediated repression of PDZ-LIM domain-containing protein 2 involves DNA methylation but independent of the viral oncoprotein Tax. Neoplasia 2009;11:1036-1041. (A)

OI09007: Machijima Y, Ishikawa C, Sawada S, Okudaira T, Uchihara J, Tanaka Y, Taira N, Mori N. Anti-adult T-cell leukemia/lymphoma effects of indole-3-carbinol. Retrovirology 2009;6:7. (A)

総　　説

RI09001: Senba M, Mori N, Wada A. Oncogenesis and the link between inflammation and cancer due to human papillomavirus (HPV) infection, and the development of vaccine control strategies. Cancer Res J 2009:2:307-338. (A)

RI09002: Mori N. Cell signaling modifiers for molecular targeted therapy in ATLL. Front Biosci 2009:14:1479-1489. (A)

国際学会発表

PI09001: Tomita M, Mori N. HTLV-1 infection dysregulates cellular microRNA expression in T lymphocytes. 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2009, Denver, Colorado, U.S.A., April 18-22, 2009.

PI09002: Sawada S, Ishikawa C, Tanji H, Mori N, Nakachi S. Caveolin-1 expression in adult T-cell leukemia. 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses. PROGRAM/ABSTRACTS BOOK, 2009;95.

PI09003: Nakachi S, Ishikawa C, Tanji H, Mori N, Sawada S. High constitutive expression of ATF-3 in adult T-cell leukemia. 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses. PROGRAM/ABSTRACTS BOOK, 2009;129.

PI09004: Ishikawa C, Tanji H, Mori N, Nakachi S, Sawada S. Expression of activation-induced cytidine deaminase in adult T-cell leukemia.14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses. PROGRAM/ABSTRACTS BOOK, 2009;93.

PI09005: Tanji H, Ishikawa C, Mori N, Nakachi S, Sawada S. Aberrant expression of the transcription factor Twist in adult T-cell leukemia.14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses. PROGRAM/ABSTRACTS BOOK, 2009;45.

PI09006: Takahashi K, Mori N, Araya N, Sato T, Yamano Y. Oral administration of polysaccharide fucoidan can induce a significant decrease of proviral DNA load in patients with HAM/TSP. 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses. PROGRAM/ABSTRACTS BOOK, 2009;111.

PI09007: Tomita M, Mori N. Targeting the microRNA in the treatment of adult T-cell leukemia. 4th Medical Biotech Forum, International Experts Symposium, Dalian, China, August 8-10, 2009

PI09008: Ishitsuka K, Ishikawa C, Yotsumoto F, Katsuya H, Kunami N, Sawada S, Tanji H, Takeshita M, Miyamoto S, Mori N, Tamura K. Targeting Bcl-2 family proteins in adult T-cell leukemia/lymphoma: in vitro and in vivo effects of a novel Bcl-2 family inhibitor ABT-737. Blood, 2009;672:973.

国内学会発表

PD09001: 武嶋恵理子, 金城福則, 森　直樹: *Helicobacter pylori* 感染による胃上皮細胞における ATF3 の発現誘導. 第 15 回日本ヘリコバクター学会プログラム抄録集, 151, 2009.

PD09002: 高松玲佳, 森　直樹: レジオネラ感染による T 細胞死機構. 第 62 回日本細菌学会九州支部総会 第 46 回日本ウイルス学会九州支部総会 プログラムおよび抄録, 12, 2009.

PD09003: Sawada S, Ishikawa C, Tanji H, Nakachi S, Mori N: Caveolin-1 expression in adult T-cell leukemia. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROCEEDINGS-, 124,2009.

PD09004: Yamamoto K, Ishikawa C, Mori N: Fucoxanthin and fucoxanthinol inhibit growth and induce apoptosis in HHV-8-infected primary effusion lymphoma cells. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROCEEDINGS-, 123, 2009.

PD09005: Uehara T, Tomita M, Tanji H, Ishikawa C, Mori N: Effects of the selective Aurora B kinase inhibitor, AZD1152, in preclinical models of Burkitt’s and Hodgkin’s lymphoma. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROCEEDINGS-, 218, 2009.

PD09006: Ishikawa C, Nakazato T, Tanji H, Nakachi S, Sawada S, Mori N: Expression of activation-induced cytidine deaminase in adult T-cell leukemia. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROCEEDINGS-, 123, 2009.

PD09007: Tanji H, Ishikawa C, Nakachi S, Sawada S, Mori N: Aberrant expression of the bHLH transcription factor Twist in adult T-cell leukemia. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROCEEDINGS-, 124, 2009.

PD09008: Nakachi S, Ishikawa C, Tanji H, Sawada S, Mori N: Aberrant expression of bZip transcription factor ATF3 in adult T-cell leukemia. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROCEEDINGS-, 207, 2009.

PD09009: Tomita M, Mori N: HTLV-1 Tax dysregulates cellular miR-146a expression in T lymphocytes. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROCEEDINGS-, 207, 2009.

PD09010: Hasegawa H, Yamada Y, Tsukasaki K, Mori N, Ishikawa C, Machijima Y, Sawada S, Tomonaga M, Kamihira S: Deacetylase enzymes inhibitor LBH589 induces apoptosis in adult T-cell leukemia cells via activation of RAID0. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association-PROCEEDINGS-, 208, 2009.

PD09011: 武嶋恵理子, 金城福則, 藤田次郎: *Helicobacter pylori* 感染胃粘膜 T 細胞における IL-8 発現誘導機構. 日本消化器病学会雑誌臨時増刊号(第 51 回大会), 106: A768, 2009.

PD09012: 森　直樹: HTLV-1 の発がん機構. 第 50 回日本熱帯医学会大会プログラム抄録集, 37, 2009.

PD09013: 斉藤美加, 吉野智生, 長嶺　隆, 伊東　孝, 高良淳司, 長　雄一, 浅川満彦, 遠藤大二, 大沼　学, 桑名　貴: 野生鳥類のフラビウイルス中和抗体測定法に関する検討: 新興フラビウイルス侵入リスク評価の一貫として. 第 50 回日本熱帯医学会大会プログラム抄録集, 70, 2009.

PD09014: 原國哲也, 宮田　健, 只野昌之, 松崎吾朗, 新川　武: ヘテロ型 5 量体コレラトキシンBサブユニット(CTB)-ワクチンキメラ分子による粘膜免疫. 第 50 回日本熱帯医学会大会プログラム抄録集, 63, 2009.

PD09015: 田福宣治, 只野昌之, 三股亮大郎, 川上博哉, 瀬脇智満, 新川　武: 日本脳炎ウイルスの外殻及び

NS1 蛋白質を用いたサブユニットワクチン開発の試み. 第 50 回日本熱帯医学会大会プログラム抄録集, 64, 2009.

PD09016: Naoki Mori, Shigeki Sawada, Hiroe Tanji, Chie Ishikawa: Caveolin-1 expression in adult T-cell leukemia. 臨床血液, 50: 205, 2009.

PD09017: Sawako Nakachi, Chie Ishikawa, Shigeki Sawada, Hiroe Tanji, Naoki Mori: Aberrant expression of ATF-3 in adult T-cell leukemia. 臨床血液, 50: 205, 2009.

PD09018: Tomonari Shigemura, Masaaki Shinohara, Yugen Zhang, Masayoshi Kato, Naoki Mori, Masahiro Fujii, Yuetsu Tanaka, Kenichi Koike, Tohru Kamata: A novel mediating role of ROS-generating Nox5 in growth and survival of HTLV-1-infected T-cells. 臨床血液, 50: 206, 2009.

PD09019: Hiroo Hasegawa, Yasuaki Yamada, Kunihiro Tsukasaki, Naoki Mori, Daisuke Sasaki, Tetsuya Usui, Sunao Atogami, Chie Ishikawa, Yoshiaki Machijima, Shigeki Sawada, Masao Tomonaga, Shimeru Kamihira: LBH589, a deacetylase enzymes inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. 臨床血液, 50: 235, 2009.

PD09020: 富田真理子, 森　直樹: 成人 T 細胞白血病におけるマイクロ RNA miR-155 の発現誘導機構と細胞増殖への関与. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 129, 2009.

PD09021: 澤田茂樹, 石川千恵, 丹治弘江, 森　直樹: 成人 T 細胞白血病におけるシトリンの発現異常. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 281, 2009.

PD09022: 石川千恵, 中里哲郎, 柴田幸昌, 森　直樹: 成人 T 細胞白血病における AID 遺伝子発現制御機構. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 281, 2009.

PD09023: 名嘉山裕子, 高松玲佳, 武嶋恵理子, 石川千恵, 森　直樹: 肺胞上皮細胞への HTLV-1 感染における ICAM-1 の発現制御. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 282, 2009.

PD09024: 丹治弘江, 武嶋恵理子, 石川千恵, 當眞　弘, 佐藤良也, 森　直樹: 糞線虫抗原による T 細胞活性化. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 284, 2009.

PD09025: 仲間真司, 玉城和美, 只野昌之, 森　直樹: 宮古 Bidens pilosa 抽出物の抗単純ヘルペスウイルス作用. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 372, 2009.

PD09026: 玉城和美, 森　直樹: 動脈硬化症における HTLV-1 感染の影響. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 444, 2009.

PD09027: 斉藤美加: 日本への新興フラビウイルス侵入リスク評価の検討: 北海道と沖縄における野生鳥類のフラビウイルスに対する抗体保有状況. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 444, 2009.

PD09028: 田福宣治, 只野昌之, 三股亮太郎, 川上博哉, 瀬脇智満, 新川　武: 日本脳炎ウイルスの外殻及び NS1 蛋白質を用いたサブユニットワクチン開発の試み. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 470, 2009.

その他の刊行物

MD09001: 森　直樹: HTLV-1 の発がん機構. 第 5 回宮崎サイエンスキャンプ プログラム／抄録, 24, 2009.

MD09002: 澤田茂樹, 森　直樹: 成人 T 細胞白血病におけるカベオリン-1 の発現異常. 第 5 回宮崎サイエンス

キャンプ プログラム／抄録, 72, 2009.

MD09003: 森　直樹: 特別教育研究経費–研究推進（大学間連携経費）「HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究」–平成 20 年度事業の概要–. 文部科学省特別教育研究経費–研究推進（大学間連携経費)–「HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究」平成 20 年度報告書, 1-2, 2009.

MD09004: 森　直樹: HTLV-1 の新規発がん分子と新規 ATL 治療薬. 文部科学省特別教育研究経費–研究推進（大学間連携経費)–「HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究」平成 20 年度報告書, 20-29, 2009.

MD09005: 森　直樹: 呼吸器・消化器・皮膚感染症における上皮細胞および T 細胞を中心とした粘膜反応の研究. 文部科学省特別教育研究経費「新興・再興感染に対する粘膜ワクチンの開発研究」平成 20 年度研究報告書, 63-73, 2009.

MD09006: 森　直樹: 西医体主管校の思い出. ちゅら陸人, 3: 1-2, 2009.

MD09007: 森　直樹: ATL への思い切実に. 琉球新報, 2009 年 4 月 19 日.

MD09008: 森　直樹: ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の発癌機構における遺伝子編集酵素 AID の関与. 癌と人, 36: 45-47, 2009.

MD09009: 森　直樹: ご挨拶. 第 61 回西日本医科学生総合体育大会陸上競技部門, 2, 2009.

MD09010: 森　直樹: 栄養をサイエンス: 沖縄モズク由来フコイダン. からだ情報すこぶる, 16-19, 2009.

MD09011: 森　直樹: HTLV-1 の発がん機構における遺伝子編集酵素 AID の関与. 平成 20 年度 文部科学省 がん研究に係わる特定領域研究 研究報告集録, 133, 2009.

MD09012: 森　直樹: HTLV-1 Tax による MMP-7 の発現誘導. 平成 20 年度乳酸菌研究会に関する報告書, 547-553, 2009.

病原細菌学分野

A. 研究課題の概要

細菌学講座では病原細菌の感染の分子メカニズムとこれらの感染に対する宿主の応答機構を明らかにし，感染や発症の制御に必要な技術的基盤を構築するための新しい知見を取得することを目指している。病原細菌が惹き起こす疾患（感染の結果）は臨床上明らかな特徴が出るものが多くわかりやすいが，感染から発症までにいたる分子レベルでの機序は未だ不明な点が多いといえる。しかしながら，病原細菌学の最近の進展によって，グラム陰性細菌には特殊に分化した分泌装置が備わっており，これによって様々な作用を持つ機能性タンパク質（エフェクター）が宿主細胞へ注入され感染が進行するという概念が確立されてきた。これらエフェクターは単独で細胞に外側から作用させても何も起こらないが宿主細胞内へ直接注入させると細胞高次機能に直接介入していく。たとえば細胞骨格制御系に作用し細胞に貪食作用を誘導することによって細菌の細胞侵入を惹き起こす，あるいは遺伝子発現系に干渉して宿主の炎症性サイトカイン産生を抑制することによって宿主の防御システムを破綻させることが明らかになってきた。この類いの研究にはエフェクター機能と宿主標的分子の同定およびシグナル伝達系の解析といった従来の細菌学を超えた研究スキルが必要である。相手（宿主）があって初めて病気（感染症）がおこる。したがって感染の成立を考える場合には病原体と宿主の両面から解明していく必要がある。宿主の自然免疫機構の分子機構が近年急速に明らかになるにつれ，病原細菌の感染の初期過程すなわち細菌と宿主免疫担当細胞が出会う場面における様々な事象が分子レベルで解析できるようになってきた。多くの遺伝子欠損・導入マウスが作製され，これらのマウスあるいはその細胞を使うことによって感染における宿主因子機能の解析が可能である。また、年を追うごとに様々な抗生剤耐性菌が現れてきている。抗生物質に対する耐性菌の問題は今後も根本的な解決法が見つかることなく続くと思われる。なぜなら，病原細菌のほうが我々人類よりもはるかに長い歴史があり，その世代時間も圧倒的に短いからである。したがって抗生剤に対抗する手段を驚くほど早く獲得していく。もちろん抗生剤は現在もっとも強力な治療手段であることに変わりはないが，病原細菌の感染メカニズムを明らかにしていきながら新しい治療薬，ワクチンといった様々な手段も考えていく必要があると思われる。

具体的に以下の２テーマがある。

1. 粘膜病原細菌の感染と宿主免疫応答の分子機構

我々の研究室では，粘膜病原細菌（ビブリオ，エロモナス，サイトロバクター等）の粘膜上皮付着，侵入といったイベントの分子メカニズムの解明とそれに伴って惹き起こされる宿主上皮細胞の炎症誘導性反応の研究，また感染に対して最前線で戦うマクロファージや抗原提示を行う樹状細胞といった貪食細胞に対する病原細菌の攻撃・回避戦略や炎症誘導の機構を研究している。さらに，得られた知見をもとに腸管感染症マウスモデルの作成を行い、マウス及び各種遺伝子改変マウスを用いることによって、腸管感染症におけるサイトカインの誘導、病態形成における宿主応答のメカニズムの解明を行っている。その他に新しい動物感染モデルの作成や新規ワクチン開発も視野に入れて研究にとりくんでいる。

2. 人獣共通感染症の原因菌であるレプトスピラの研究

亜熱帯地域である沖縄では，げっ歯類が宿主となり，人に感染を起こすレプトスピラ感染症が全国に比べて高頻度で報告されている。レプトスピラは遺伝子操作が難しくその感染メカニズムや病原因子についてはまだ不明な点が多いというのが現状である。そこで，病態形成に関与する宿主応答のメカニズムを明らかにするためにマクロファージ等各種細胞に対する感染の様式を細胞生物学的手法により解析する。また，マウス(各種遺伝子改変マウスを含む)を用いた感染実験により感染における免疫応答システムを明らかにしていく。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Ichinohe T, Lee HK, Ogura Y, Flavell R, Iwasaki A. Inflammasome recognition of influenza virus (A) is essential for adaptive immune responses. J Exp Med 2009;206:79-87.

国際学会発表

PI09001: Suzuki T. Activation of the NLRP3 inflammasome by pathogenic Vibrios is mediated via pore-forming toxins and differentially regulated by Toll-like receptor signaling. The 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity (Awaji City, Hyogo, Japan, September 8-11, 2009)

国内学会発表

PD09001: Toma Claudia，小泉由起子，小倉裕範，鈴木敏彦　*Leptospira interrogans* のマクロファージ感染機構の解析　第82回日本細菌学会総会(名古屋，3/12-14，2009)

PD09002: 小泉由起子，鈴木敏彦　腸管病原性大腸菌(Enteropathogenic *E. coli*)による Nod 様受容体活性化機構の解明　第 62 回日本細菌学会九州支部総会(佐賀，9/4-5，2009)

PD09003: 鈴木敏彦　ビブリオ属病原細菌の新しい炎症誘導機構　第 50 回日本熱帯医学会　シンポジウム(沖縄，10/22-23，2009)

PD09004: 仲宗根昇，グエン･ビン･ミン，リー･ザン･フォン，グエン･ホァイ･トゥー，比嘉直美，小泉由起子，小倉裕範，トーマ･クラウディア，鈴木敏彦，江原雅彦　ベトナム･ハノイ市における鶏肉からの腸内細菌の分離頻度　第 50 回日本熱帯医学会(沖縄，10/22-23，2009)

PD09005: Toma C, Koizumi Y, Okura N, Nakasone N, Higa N, Ogura Y, Takayama C, Suzuki T. Mechanism of macrophage infection by *Leptospira interrogans*. The 1st Conference on Intracellular Logistics (Okinawa, 11/9-12, 2009)

PD09006: Suzuki T, Toma C, Higa N, Koizumi Y, Nakasone N, Ogura Y. Activation of the NLRP3 inflammasome by pathogenic Vibrios is mediated via pore-forming toxins and differentially regulated by Toll-like receptor signaling. 第 39 回日本免疫学会総会　ワークショップ(大阪，12/2-4，2009)

細胞生物学分野

A. 研究課題の概要

細胞は外界シグナルに対して増殖，分化，死，分泌，運動など多彩な応答を行うが、シグナルの受容と応答の間は細胞内シグナル伝達経路が繋いでいる。シグナル伝達分子の多くは，分子間相互作用ドメインを持つ。分子間相互作用に基づいてシグナル伝達分子が複合体群を形成することで，シグナル伝達ネットワークの形成と応答の時間・空間的制御が可能となる。癌，免疫異常，感染等の病態にはその破綻や攪乱が見られる。私共は，主に分子間相互作用を手がかりに，未知のシグナル伝達経路と構成分子，各種病態における役割を解明するという探索研究を進めている。

代表的シグナル伝達分子として低分子量G蛋白質 Ras が知られている。ras はヒト癌遺伝子でもあるが，線虫から酵母に至まで広く保存されていることが判っている。Ras はその標的分子と結合して活性化することで下流にシグナルを伝達する。代表的標的分子としては,「古典的」MAP キナーゼ ERK を制御する Raf がいわゆる Ras-binding ドメイン (RBD) を介して Ras と結合する。また，私共は数年前，Ras との分子間相互作用を手がかりに (Two-Hybrid 法), 線虫 *C. elegans* から Ras の新たな標的分子 phospholipase Cε (PLCε) を見出し (線虫 plc-1), ヒトホモログも単離したが，PLCε は Ras-associating domain (RAD) と呼ばれる RBD と異なるドメインを有していた。私共が世界で最初に作成した PLCε遺伝子破壊線虫では予想通り PLCεが細胞内 Ca^{2+}を介する表現型に関与し，その後のノックアウトマウスの解析から，PLCε が発癌や形態形成等にも関与することが判明している。

一方近年，多くの生物が複数の Ras 類縁分子群「Ras ファミリー」を持つこと，そのメンバーが種を越えて保存されていることも明らかになった。このうち Rap1 は癌細胞を正常化する分子として発見されたが, Rap1 の標的分子結合領域 (9 アミノ酸) は Ras のそれと同一であり，RBD や RAD を持つ Ras 標的分子を Ras から競合的に奪うことで Ras に拮抗すると考えられる。しかし, Rap1 以外には機能不明なメンバーが多く，私共は Rap2 について解析を行っている。Rap2 の標的分子結合領域は Ras や Rap1 とは 1 アミノ酸異なるため，独自の標的分子を持つと考え，Rap2 結合分子を Two-Hybrid 法やアフィニティー精製/質量分析で探索し，Rap2 の独自の標的分子を複数同定してきた。これらのうち 3 つのキナーゼ（NIK, TNIK, MINK）は C 末端の制御ドメイン（CNH ドメイン）で Rap2 と結合したが, Ras や Rap1 とは結合しなかった。CNH ドメインは RBD や RAD を含まず，Rap2 の標的分子結合領域に特有のアミノ酸（F39）を認識する Rap2 特異的結合ドメインである。

NIK, TNIK, MINK は STE20 group と呼ばれるキナーゼ群に属し，mitogen-activated kinase kinase kinase kinase (MAP4K)として「新規/ストレス応答性」MAP キナーゼ JNK の上流に位置する。NIK による JNK の活性化を Rap2 が顕著に促進したことから, Rap2 は Ras とは異なり ERK でなく JNK を制御すると考えられる。一方, 私共は TNIK が Rap2 による細胞骨格と細胞接着の制御に関与すること, TNIK, MINK が TANC1 と呼ばれる神経シナプス後部の足場蛋白質と結合して Rap2 依存的にこれをリン酸化することも見いだし，Rap2 が多くの JNK 非依存的機能を持つと考えている。なおヒトゲノムに NIK, TNIK, MINK 以外の類縁分子は無く，私共は Rap2-effector-kinases (REK) 1-3 とも呼ぶべきキナーゼ群の全メンバーを網羅的に同定したと考えている。線虫 Rap2 を用いた Two-Hybrid スクリーニングで REK の線虫オルソログも見出しており，Rap2-REK シグナル機構は進化を越えて保存された重要なシグナル機構と考えられる。

上記キナーゼ群以外にも, Rap2 の新規標的分子として線虫とヒトに共通の PTPL1-associated RhoGAP1 (PARG1) という Rho ファミリー低分子量G蛋白質の制御因子も見出し報告した。PARG1 も，RBD や RAD とは異なるドメイン（ZPH 領域）で Rap2 とのみ結合する。ZPH 領域の機能は不明であったが，CNH ドメインに次ぐ第二の Rap2 特異的結合ドメインと考えている。

また，Rap2 と Ras は共に C 末端の脂質修飾を必要とするが、最近私共は脂質修飾を受けた Rap2 が recycling endosome と呼ばれる細胞内小胞に局在することが TNIK の JNK 非依存的機能に必要であることを見いだし、上皮細胞や神経細胞での増殖因子、接着や神経伝達に関与する受容体の細胞内輸送における Rap2 の役割に注目している。

最後に，他分野との共同研究としては，皮膚リーシュマニア原虫症，子宮頸部ヒトパピローマウイルス感染，緑内障等についての分子生物学的研究やプロテオミクス研究，沖縄科学技術研究基盤整備機構（沖縄科学技術大学院大学）の先行研究ユニットとは Rap2 や TNIK のノックアウトマウスや線虫その他の共同研究を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Uechi Y, Bayarjargal M, Umikawa M, Oshiro M, Takei K, Yamashiro Y, Asato T, Endo S, Misaki R, Taguchi T, Kariya K. : Rap2 function requires palmitoylation and recycling endosome (A)

localization. Biochem Biophys Res Commun., 378: 732-737, 2009

OI09002: Asato Y, Oshiro M, Myint CK, Yamamoto Y, Kato H, Marco JD, Mimori T, Gomez EA, Hashiguchi Y, Uezato H. : Phylogenic analysis of the genus Leishmania by cytochrome b gene sequencing. Exp Parasitol., 121: 352-361, 2009 (A)

OI09003: Hiatt SM, Duren HM, Shyu YJ, Ellis RE, Hisamoto N, Matsumoto K, Kariya K, Kerppola TK, Hu CD. : Caenorhabditis elegans FOS-1 and JUN-1 regulate plc-1 expression in the spermatheca to control ovulation. Mol Biol Cell., 20: 3888-3895, 2009 (A)

国内学会発表

PD09001: Yamashiro Yoshito, Takei Kimiko, Umikawa Masato, Asato Tsuyoshi, Taira Kiyoto, Uezato Hiroshi, Kariya Ken-ichi.: The proteomic search for prognosis markers of cutaneous squamous cell carcinoma.: MBSJ2009(第 32 回日本分子生物学会年会)プログラム: 3P-0743: 418, 2009: パシフィコ横浜

生命統御医科学分野

A. 研究課題の概要

ヒトに関する分子遺伝学的研究のすべてが研究対象となる。研究領域ないしは研究分野によってこの研究室が展開している研究課題を分類すると以下のようになる。

(1) ヒト内在性レトロウイルス (human endogenous retrovirus, HERV) 研究
(2) エピジェネティクス (epigenetics) の複合遺伝性疾患への関わり
(3) その他；疾患の性差とその原因メカニズムの究明

キーワード：HERV, レトロトランスポゾン, エピジェネティクス, DNA メチル化, 性差, 精神疾患, 胎盤, 妊娠高血圧症

ヒトゲノムの特徴ないしは不思議の一つは，他種の哺乳類との外観の差に比べて，意外に遺伝子の数が少ないことである。 逆に，蛋白をコードしない種々のサイズ・形のノンコーディング RNA を発現する遺伝子または DNA 配列がゲノムの至る所に見出される。蛋白を作る遺伝子配列が全体の 5% に過ぎないのに対して，転移因子であるレトロトランスポゾンがゲノムの半分を占めることも興味深い。一見無駄とも見えるゲノムの姿は進化の歴史の刻印であり，現在の多様性の原動力である。同時に，将来の予期せぬ変化に対応する能力の温存とも考えられる。

HERV はレトロトランスポゾンの一つである。蛋白・RNA･DNA としての機能やメチル化のターゲットとしての疾患への関連や癌との関連などほとんど未解明な状態である。これらを通じて HERV の具体的な働きを明らかにし，進化上ヒトゲノム及び人体に果たした役割を知ることが HERV 研究の目的となる。

エピジェネティクス研究は DNA メチル化に始まり，ヒストンのアセチル化及びメチル化へと急激な発展を示している。この研究室では，それらのメカニズムの解明よりも遺伝の仕方や病気との関連に主眼を置く。DNA メチル化の生物学的重要性は良く認識されているが，癌を除けば疾患原因メカニズムとしての重要性は確立されていない。DNA メチル化異常による疾患を見出して，エピジェネティクス病の疾患範疇（ないしは，概念）を確立することを目論んでいる。

また，多くの複合遺伝性疾患は遺伝要因だけで発症するものではなく，環境要因が作用して発症に至る。この２つの要因の間に介在して媒介的役割を果たすのがレトロトランスポゾンであると仮定し，その検証を行っている。

ある疾患はその罹患率において，また，ある疾患は臨床像において性別で相違が存在する。その性差の原因メカニズムを明らかにする。このことは，性の役割にとどまらず，疾患の発症メカニズムを解明することに役立つはずである。

以下，これまでに行ってきた研究について簡潔に述べる。

1. 発現活性型 HERV の同定と特性解析–特に，胎盤との関連について

ゲノム中の夥しい数の HERV が種々の変異・欠失等によって生物活性を失っているが，癌細胞ではしばしば発現亢進が認められる。正常組織で発現している HERV の探索・同定を行い，これまで既に論文に発表したものを含めて，ノーザンレベルで検出できる HERV を 4 つ (*ERVE1*, HERV-Fb1, HERV-HML6c14, HERV-H7/F(XA34)) 見出した。これらのうち 3 つは胎盤特異的に発現しており，胎盤での何らかの役割（機能）が期待される。胎盤は HERV 発現においても DNA メチル化においても他の組織と異なった挙動を示す興味深い器官である。

そこで，*syncytin* (HERV-W) 及び *syncytin 2* (HERV-FRD) を加えた計 5 つの HERV について，胎盤の発育段階ごとの発現の変化を明らかにした。更に，*in situ* hybridization によって，発現細胞を特定した。また，TaqMan RT-PCR によって転写物の定量を行い，妊娠高血圧妊婦からの胎盤 (n = 22) と正常血圧妊婦からの胎盤 (n = 87) での HERV 発現量の相違の有無を調べた。その結果，*syncytin 2* は cytotrophoblasts のみで発現していること，HERV-HML6c14 は trophoblasts の核内に局在すること，*syncytin* 及び HERV-H7/F(XA34) は妊娠高血圧症胎盤で発現が低い有意の差 (p = 0.0012 and 0.0007, respectively) が認められるなどの興味深い知見を得ている。現在，HERV-HML6c14 mRNA の局在様式の詳細解明と HERV-H7/F(XA34) gag 蛋白の機能解明に向けて作業を続けている。

2. 膵臓及び甲状腺特異的 HERV の機能解析

整形外科出身の院生（城間隆史）が，膵臓及び甲状腺で強く発現している HERV (*ERVE1*) を発見した。これは OMIM (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) にも [*606601] のナンバーで取り上げられている。*ERVE1* は 4 種の splice variants を発現するが，主要な転写産物は 3.3 kb の env への一回スプライス型である。これは 25 kDa の蛋白をコードする読み取り枠 (open reading frame; ORF) を持っている。*in vitro* において，糖鎖付加を受けて約 30 kDa の糖蛋白を産生することを確認している。その機能解明は，助教の留学のため休止になっているが，新任の助教が加わったところであり再開を急ぎたい。

3. メチル化と統合失調症–特に，性差の存在について

長崎大学，三重大学，及び理化学研究所（和光）との共同研究で統合失調症の DNA メチル化解析を行った

(210 例の統合失調症患者および 237 例の健常者，計 447 例)。精神科出身の院生（島袋盛洋）は，男性患者のメチルシトシン総量は健常男性に比べて低いこと（p = 0.048),および男女差があること（男性に高い：健常者群で $p < 0.0001$；患者群で $p = 0.027$）を見出した。更に，ラットで行った実験から，ハロペリドールが DNA のメチル化に影響を与え得ること，とりわけ，脳においては雌ラットで反応性が高く，プラセボ群に比べて有意（$p = 0.026$；n = 10）な低下作用を持つことを発見した。バルプロ酸の低メチル化作用および統合失調症の臨床像（発症年齢，薬効等）に男女差があることを考えたとき，この発見は極めて興味深い。

今後，ハロペリドールによるメチル化状態の変化を示す DNA 配列の探索と RNA の発現変化を示す遺伝子解析によって，ハロペリドールからメチル化までの経路を明らかにして行く。発現からのアプローチは理研との共同研究で，マイクロアレイを用いて発現解析を進めた。発現変化の条件として，1.5 倍以上（または，1/1.5 以下）で有意の差（$p < 0.05$）を示す遺伝子としたとき，226 遺伝子が増加を示し，68 遺伝子が減少していた。これらの結果の検証を quantitative real-time RT-PCR で行った。現在，85 遺伝子の検証を行い，36 遺伝子がマイクロアレイの結果とよく一致した。

今後は,種々の情報に基づいてターゲットを絞り込みメチル化解析を行う予定である。

B. 研究業績

原　　著

OI09001：Uemura K, Lill CM, Banks M, Asada M, Aoyagi N, Ando K, Kubota M, Kihara T, Nishimoto T, Sugimoto H, Takahashi R, Hyman BT, Shimohama S, Berezovska O, Kinoshita A. N-cadherin-based adhesion enhances Abeta release and decreases Abeta ratio. J Neurochem 2009；108：350-360. (A)

OI09002：Nishimoto T, Kihara T, Akaike A, Niidome T, Sugimoto H. AMPA reduces surface expression of NR1 through regulation of GSK3β. J Neurochem 2009；20：161-165. (A)

分子病態感染症学分野

A. 研究課題の概要

感染症グループ

研究の概要

１）呼吸器感染症の病態・疫学・治療に関する研究

呼吸器感染症の重症化の機序を分子レベルから解析する研究を行っている。レジオネラ肺炎における肺胞上皮細胞障害の機序とその制御の重要性を報告した。自然免疫における肺胞上皮細胞の役割について検討をすすめている。

沖縄県における市中肺炎の疫学調査から、HTLV-1 感染が危険因子となることを示した。透析患者における結核の実態について検討報告した。現在、国際ワクチン研究所との共同研究による我が国における市中肺炎疫学調査を行っている。また、那覇市医師会などと連携し、亜熱帯におけるインフルエンザの疫学調査を継続的に実施している。また、種々の新規抗菌薬の有用性に関する臨床試験に参画している。

２）ＨＩＶ感染症に関する基礎的および臨床的研究

当院は都道府県単位で指定されているエイズ中核拠点病院としては西日本で最も多い患者の診療実績がある。診療では感染症教室として日和見感染症の診断に特に注力しており、臨床検査部および外科や病理部との連携で高い確定診断率を達成している。2010 年には世界で 5 例目の非結核性抗酸菌症の症例を報告した。基礎的研究では免疫再構築症候群の病態生理、ＭＡＣ症の進展機序の解明を報告している。臨床研究では従来の検査では検出できないＨＩＶ脳症の診断に視知覚から動作表出への一連の処理速度(Digit Symbol Test、前頭葉性の注意記憶とワーキングメモリを評価する Trail Marking Test、認知的抑制機能を評価する Stroop 検査を組み合わせた神経心理検査を用いた診断法)を臨床研究し、その成果は国内でも高く評価されている。ニューモシスチス肺炎における KL-6、βD グルカンの血清マーカーの診断的意義も最初に報告した。

３）院内感染対策

感染対策室と共同して、新型インフルエンザ対策や種々の院内感染対策について、その有効性を検証している。

呼吸器グループ

呼吸器では感染症の他に，肺癌，びまん性肺疾患（間質性肺炎），気管支喘息，COPD（慢性閉塞性肺疾患）等さまざまな疾患に関して診療，及び研究を行っている。

研究の概要

これまでブレオマイシン（BLM）肺炎モデルマウスを使っての間質性肺炎，肺線維症の発症病態や治療法の研究や，本邦では沖縄，九州に多い“HTLV-1”に 関連する肺疾患，特に細気管支炎様陰影（DPB 様陰影）”の病態・発症機序に関する研究をトランスジェニックマウスを用いた基礎研究や患者 BALF 検体を用いての臨床に即した研究等を行ってきた。今後とも臨床研究，基礎研究ともにますます発展させていく予定である。

HTLV-1 関連肺疾患に関してはさらに症例数を重ね，詳細な検討 を加えていく。家族性間質性肺炎に関しては東北大学，埼玉医大との共同研究（IPF/UIP の遺伝子解析のための homozygosity fingerprinting 法等），東北大学との共同研究（家族性間質性肺炎の SP-C 遺伝子等）が進行中である。また”生体肺移植”可能な症例を早めに見い出し，患者さんの QOL を高める.（これまでに 2 症例施行済み）その他広く“びまん性肺疾患”に関しての診療，教育，研究を行っていくところである。

肺癌は年々増加しており，大学病院には常に肺癌患者が入院している。当グループでは，主に進行肺癌患者を担当しており，診断及びステージの決定を行った上で第二外科（呼吸器外科），放射線科，麻酔科，整形外科などの科と連携し，最善と考えられる治療を行っている。また，必要に応じて，地域の医療機関とも連携している。

抗癌剤は毒性が強いため，その使用にあたっては十分な経験を持つ医師のもとで適正に行うことが義務づけられている。最近，地方におけるがん治療成績の較差が問題となっており（実際はそのような較差は少ないと思われるが），がん治療専門家の養成が課題となっている。将来的にはすべてのがん化学療法に精通した腫瘍内科医の養成を行うことになるが，当面は各臓器の専門家ががん診療に当たることになる。琉大病院は日本臨床腫瘍学会専門医制度認定施設であり，希望があれば臨床腫瘍学会専門医を取得できる体制を整えている。

消化器グループ

診断においては，内視鏡検査，消化管造影検査だけでなく，超音波内視鏡検査や拡大内視鏡検査，超音波下穿刺術を行っている。早期癌であれば内視鏡的治療（EMR, ESD）を行い，切除不能進行癌の場合は抗癌剤治療および症状緩和（がん性疼痛管理）に務めている。切除不能な進行胃癌や大腸癌に対しては日本および世界の標準的抗癌剤治療を行い，食道癌においては放射線療法・化学療法を中心に治療を行っている。また癌患者個々のニーズに応えられる診療をめざして，関連施設と連携しながら外来治療を中心とした抗癌剤の投与も行っている。標準的抗癌剤治療だけでなく，全国的な多施設共同 Phase I/II study にも参加し臨床試験薬の投与も行うなど，最先端の臨床データに基づいた医療を実践している。

1)糞線虫症

糞線虫グループでは沖縄県における糞線虫の感染状況とヒトT細胞向性ウイルス1型（HTLV-1）の関連を検討し、HTLV-1感染者においては、非感染者と比較し、①有意に糞線虫感染率が高い、②血清IgE値、末梢血好酸球数が有意に低い、および③イベルメクチンによる駆虫率が有意に低いことを明らかにした。HTLV-1 感染時にはTh2 型の免疫応答が低下することにより、糞線虫の駆除に重要である好酸球、およびIgEの低下が引き起こされると考えられた。

このような糞線虫の疫学的検討に加え、糞線虫が寄生する十二指腸周囲の癌について検討を行い、糞線虫感染者においては非感染者と比較し2.7倍胆道癌に罹患するリスクがあることを明らかにした。

しかし、本来寄生虫はヒトと共存し生活するものであり、糞線虫に何らかの利点はないのであろうか。近年、自己免疫が関与した疾患は増加の一途にある。その原因として衛生環境がよくなることにより免疫状態に変化が起き自己免疫疾患、アレルギー疾患が起こるという「衛生仮説」が言われている。これまでに当グループでは肝臓における自己免疫性疾患（自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎）患者においては有意に糞線虫陽性率が低いこと、および自己免疫が関与していると推測されている炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）においても糞線虫陽性率が低い傾向にあることを明らかにしてきた。これらの結果は「衛生仮説」を支持するものである。

その他、重症および難治性糞線虫症の治療法を確立し、重症例の画像所見の解析などもこれまで行ってきた。今後は糞線虫感染時の免疫応答の性差に関し検討を行う予定である。

2) *H.pylori*

沖縄県における消化性潰瘍（胃潰瘍・十二指腸潰瘍）の比率は，本土とは異なり高齢者においても十二指腸潰瘍の比率が高く，欧米と同様な傾向であることが知られている。また，胃癌の死亡率，集団検診発見率においては，本土平均の半分以下であり疾患構造が異なることが指摘されている。

これらの上部消化管疾患における *H.pylori* の作用機序は全世界的に解明されつつあり，大きく関与していることは間違いない。われわれは，平成4年・7年に一般住民の *H.pylori* 感染率を本土と比較し感染率には有意差が無いことを示した。感染率には差が無いのに疾患構造が異なる？　*H.pylori*―宿主との免疫応答の違い・菌体側（病原因子）の違い，双方の視点から大分大学との共同研究も進めている。

治療に関しては,消化性潰瘍に対するHP除菌療法はもとより，MALTリンパ腫，内視鏡的粘膜切除術後・粘膜下剥離術後の胃癌症例また特発性血小板減少性紫斑病に対する除菌療法も取り組んでいる。1 次除菌失敗例に対する2次除菌に対しても患者さんの同意を得た上で積極的に行っており，高い成功率を維持している。また，3 次除菌についても検討中である。

3)　下部消化管

臨床・教育重視であるが，炎症性腸疾患の厚生労働省研究班関連施設として研究活動も臨床研究を中心に活発に行っている。独自に行っている難治性潰瘍性大腸炎に対するスクラルファート混合ベクロメタゾン注腸療法や免疫抑制剤・白血球除去療法の適切な使用，クローン病に対する抗サイトカイン療法，大腸腫瘍における最新のNBI や拡大内視鏡による pit pattern 診断を用いた質的診断の向上と治療への応用などを主な研究テーマにしている。基礎研究では潰瘍性大腸炎モデルの T cell receptor knock out mouse を用いて，病因の根幹となる自己抗原が大腸上皮内に存在する糖結合蛋白のgalectin-4であることを初めて解明した。根本療法への突破口として更に病態解明を図っていきたいと考えている。

4)　肝疾患

沖縄県はウイルス性肝疾患における肝炎ウイルスの分布が日本本土と違い特徴的で，特にB型肝炎ウイルスやデルタ肝炎ウイルスに関する調査研究が行われている。

沖縄県におけるB型肝炎ウイルス感染者の分布は特異的で，ウイルス感染者の割合が日本全体の平均に比べて高率であるにも関わらず，B 型慢性肝疾患（肝硬変・肝癌）の死亡率が低率である。そのためB型肝炎ウイルス感染者におけるその自然経過や予後に関する研究を行っている。また本邦では稀とされているデルタ肝炎ウイルスの高浸淫地区も存在しているので，デルタ肝炎に関する臨床及び遺伝子検索を含めた疫学的特徴を明らかにするための調査研究などを行っている。非ウイルス性肝疾患の研究としては，非アルコール性肝炎（NASH）や原発性胆汁性肝硬変などの臨床研究を中心に行っている。また実際の臨床としては大学病院だけでは十分な症例の経験は不足しがちであるので，多数の症例を経験できるように関連病院との連携をとりながら行っている。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 藤田次郎：感染症の治療の動向．今日の治療指針，山口　徹，北原満夫，福井次矢，133，医学書院，東京都，2009.　(B)

BD09002: 藤田次郎：レスピラトリーキノロン系薬のメリットおよびデメリット．レスピラトリーキノロン系薬最前線，渡辺　彰，22-32，株式会社ユニオンエース，東京都，2009. (B)

BD09003: 藤田次郎：インフルエンザ肺炎の分類は？―H2N2 インフルエンザから．インフルエンザ最新知識 Q&A，鈴木　宏，松本慶蔵，56-57，医薬ジャーナル社，大阪府，2009. (B)

BD09004: 藤田次郎：インフルエンザ合併症としての二次的細菌感染の発生状況は？．インフルエンザ最新知識 Q&A，鈴木　宏，松本慶蔵，56-57，医薬ジャーナル社，大阪府，2009. (B)

BD09005: 藤田次郎：呼吸器感染症の分類と特徴．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，8-16，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09006: 藤田次郎:治療効果はどうやって判定すればいいの？.抗菌薬のかしこい使い方,渡辺　彰,45-49，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09007: 藤田次郎：「薬物療法を患者に説明する際にどのような点に注意して話をしたらよいですか」Answer とその解説．肺がん薬物療法 Q&A―臨床現場での考え方―，中西洋一，163-165，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09008: 金城福則：感染性胃腸炎．今日の治療指針，山口　徹，北原満夫，福井次矢，158-159，医学書院，東京都，2009. (B)

BD09009: 金城福則：消化管感染症．Nursing Mook52 疾患・症状・治療処置別排便アセスメント＆ケアガイド，西村かおる，80-84，学習研究社，東京都，2009. (B)

BD09010: 健山正男：デング熱，デング出血熱．今日の治療指針，山口　徹，北原満夫，福井次矢，145-146，医学書院，東京都，2009. (B)

BD09011: 健山正男：ヘモフィルス感染症．新臨床内科学，高久史麿，尾形悦郎，黒川　清，矢崎義雄，1328-1329，医学書院，東京都，2009. (B)

BD09012: 健山正男：抗菌薬使用の原則(総論)―de-escalating strategy とは―．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，254-259，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09013: 健山正男：呼吸器感染対策．院内感染対策講習会テキスト，日本感染症学会，43-54，日本感染症学会，東京都，2009. (B)

BD09014: 比嘉　太：炭疽．今日の治療指針，山口　徹，北原満夫，福井次矢，144，医学書院，東京都，2009. (B)

BD09015: 比嘉　太：レジオネラ肺炎．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，163-167，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09016: 比嘉　太：抗真菌薬一覧表．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，283-288，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09017: 比嘉　太：気道感染症の分類って？．抗菌薬のかしこい使い方，渡辺　彰，148-152，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09018: 比嘉　太：その他の抗生物質(ホスホマイシン，クロラムフェニコール，ポリペプチド系)．抗菌薬のかしこい使い方，渡辺　彰，309-014，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09019: 外間　昭：細菌性赤痢．今日の治療指針，山口　徹，北原満夫，福井次矢，140-141，医学書院， (B)

東京都，2009.

BD09020: 屋良さとみ：酸素療法，呼吸管理．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，247-252，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09021: 平田哲生：寄生虫性肺疾患．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，228-230，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09022: 原永修作：百日咳．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，113-115，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09023: 原永修作：抗ウイルス薬一覧表．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，289-292，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09024: 玉寄真紀：急性気管支炎．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，106-110，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09025: 日比谷健司：人獣共通感染症について．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，151-152，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09026: 玉城佑一郎：血液培養．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，49-53，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09027: 山城　信：呼吸器感染症を疑った場合に行う検査―手順とポイント―．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，41-46，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09028: 石川貴代：吸入療法．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，247-252，南江堂，東京都，2009. (B)

BD09029: 田里大輔：グラム染色がうまくいかない場合には何が考えられるの？．呼吸器感染症のすべて―私の治療のコツ―，藤田次郎，門田淳一，47-48，南江堂，東京都，2009. (B)

原　　著

OI09001: Fujita J. The point of crossover of infectious pneumonia nad interstitial pneumonia. Intern Med 2009; 48: 1125. (A)

OI09002: Higa F, Naka M, Tateyama M, Haranaga S, Yara S, Koide M, Yamane N, Fujita J. Epidemiology of influenza from 2007 to 2008 in Naha Area, Okinawa Prefecture: surveillance of rapid antigen test results. Jpn J Infect Dis 2009; 62: 399-401. (A)

OI09003: Higa F, Uchihara T, Haranaga S, Yara S, Tateyama M, Oshiro Y, Shiraishi M, Kumasaka T, Seyama K, Fujita J. Malignant Epithelioid Angiomyolipoma in the kidney and liver of a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: lack of responnse to sirolimus. Intern Med 2009; 48: 1821-1825. (A)

OI09004: Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Pneumatosis cystoides intestinalis: radiographic and endoscopic features. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: A32. (A)

OI09005: Hokama A, Kishimoto K, Higashiarakawa M, Ihama Y, Chinen H, Kinjo F, Fujita J. Heyde syndrome: a common but less recognized complex of aortic stenosis and bleeding intestinal angiodysplasia. South Med J 2009; 109: 1279. (A)

OI09006: Hokama A, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. Endoscopic clipping in the lower gastrointestinal tract. World J Gastrointest Endosc 2009; 1: 7-11. (A)

OI09007: Hokama A, Nagahama M, Kishimoto K, Ihama Y, Chinen H, Kinjo F, Nishimaki T, Fujita J. Pneumatosis intestinalis and hepatic portal venous gas in Crohn's Disease. J Crohn's Colitis 2009; 3: 313-314. (A)

OI09008: Hokama A, Nakamura M, Kobashigawa C, Chinen H, Kishimoto K, Nakamoto M, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Samura H, Nishimaki T, Fujita J. Education and imaging. Gastrointestinal: Signs of pneumoperitoneum. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 497. (A)

OI09009: Hokama A, Ohshiro K, Kinjo F, Fujita J. Esophageal intramural pseudodiverticulosis. South Med J 2009; 102: 446. (A)

OI09010: Hokama A, Samura H, Arakaki J, Murabayashi R, Shimoji K, Chinen H, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. Epigastric pain in a woman with previous Behcet's Disease. Gut 2009; 58: 896, 948. (A)

OI09011: Hokama A, Shiroma J, Kishimoto K, Azama K, Chinen H, Kinjo F, Fujita J. All that's elevated is not a polyp. Gut 2009; 58: 619, 702. (A)

OI09012: Hokama A, Yara S, Fujita J, Nakamura S, Nakaema M, Kuniyoshi Y. The Mount Fuji sign of pneumoperitoneum. Emerg Med J 2009; 26: 300. (A)

OI09013: Yara S, Fujita J, Date H. Transmission of human T-lymphotropic virus typeI by bilateral living-donor lobar lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138: 255-256. (A)

OI09014: Haranaga S, Teruya H, Nakamura H, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Pulmonary artery pseudoaneurysm secondary to lung abscess. Intern Med 2009; 48: 2159-2160. (A)

OI09015: Hibiya K, Kazumi Y, Nishiuchi Y, Sugawara I, Miyagi K, Oda Y, Oda E, Fujita J. Descriptive analysis of the prevalence and the molecular epidemiology of *Mycobacterium avium* complex-infected pigs that were slaughtered on the main island of Okinawa. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2009; 1: 1-21. (A)

OI09016: Atsumi A, Yara S, Higa F, Hirata T, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. Influence of human T lymphotropic virus type I infection on the etiology of community-acquired pneumonia. Intern Med 2009; 48: 959-965. (A)

OI09017: Nakamura M, Kobashigawa K, Tamura J, Takaki R, Oshiro M, Hirata T, Kinjo F, Fujita J. Cronkhite-Canada syndrome. Intern Med 2009; 48: 1561-1562. (A)

OI09018: Nakamura M, Tamura J, Takaki R, Oshiro M, Akamine M, Naha Y, Hirata T, Kinjo F, Fujita J. Sister Mary Joseph's nodule. Intern Med 2009; 48: 1775. (A)

OI09019: Shiroma J, Hokama A, Maeshiro T, Shibata D, Arakaki S, Kinjo F, Fujita J. Splenic infarction in pancreatic cancer. JOP 2009; 10: 699-700. (A)

OI09020: Takeshima E, Tomimori K, Kawakami H, Ishikawa C, Sawada S, Tomita M, Senba M, Kinjo F, Mimuro H, Sasakawa C, Fujita J, Mori N. NF-κB activation by *Helicobacter pylori* requires Akt-mediated phosphorylation of p65. BMC Microbiol 2009; 9: 36. (A)

OI09021: Takeshima E, Tomimori K, Takamatsu R, Ishikawa C, Kinjo F, Hirayama T, Fujita J, Mori N. *Helicobacter pylori* VacA activates NF-κB in T cells via the classical but not alternative pathway. Helicobacter 2009; 14: 271-279. (A)

OI09022: Takeshima E, Tomimori K, Teruya H, Ishikawa C, Senba M, D'Ambrosio D, Kinjo F, Mimuro H, Sasakawa C, Hirayama T, Fujita J, Mori N. *Helicobacter pylori*-induced interleukin-12 p40 expression. Infect Immun 2009; 77: 1337-1348. (A)

OI09023: Kinjo T, Higuchi D, Oshiro Y, Nakamatsu Y, Fujita K, Nakamoto A, Owan I, Miyagi S, Kuba M, Fujita J. Addison's disease due to tuberculosis that required differentiation from SIADH. J Infect Chemother 2009; 15: 239-242. (A)

OI09024: Teruya H, Mouri T, Kagawa H, Yamamoto T, Higa F, Tateyama M. Emphysematous pyelonephritis successfully treated by early intervention using a renoureteral catheter. J Infect Chemother 2009; 15: 195-198. (A)

OI09025: Toma S, Yamashiro T, Arakaki S, Shiroma J, Maeshiro T, Hibiya K, Sakamoto N, Kinjo F, Tateyama M, Fujita J. Inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by nelfinavir and synergistic effect with interferon-α. J Viral Hepat 2009; 16: 506-512. (A)

OI09026: Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Yara S, Higa F, Ohtsuki Y, Fujita J. Clinical utility of Serum β-D-Glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecci* pneumonia. Intern Med 2009; 48: 195-202. (A)

OI09027: Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Teruya H, Chibana K, Tamaki Y, Haranaga S, Yara S, Higa F, Fujita J. Active tuberculosis in patients undergoing hemodialysis for end-stage renal disease: a 9-year retrospective analysis in a single center. Intern Med 2009; 48: 2061-2067. (A)

OI09028: Yu H, Fujita J, Higa F, Yamadori I, Hibiya K, Yara S, Tateyama M, Tanimoto Y, Tanimoto M, Huiping L. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement in human T-cell lymphotropic virus type I carriers. J Infect Chemother 2009; 15: 284-287. (A)

OI09029: Yu H, Higa F, Koide M, Haranaga S, Yara S, Tateyama M, Huiping L, Fujita J. Lung abscess caused by *Legionella* species: implication ont the immune status of hosts. Intern Med 2009; 48: 1997-2002. (A)

OI09030: Yu H, Higa F, Yamadori I, Yara S, Tanimoto Y, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J, Tanimoto M, Huiping L. Pulmonary complications in human T-cell lymphotropic virus type I carriers with sjogren's syndrome, three case reports and literature revies. Rheumatol Int 2009; 30: 253-258. (A)

OI09031: Danjo A, Yamaguchi K, Fujimoto K, Saitoh T, Inamori M, Ando T, Shimatani T, Adachi K, Kinjo F, Kuribayashi S, Mitsufuji S, Fujiwara Y, Koyama S, Akiyama J, Takagi A, Manabe N, Miwa H, Shimoyama Y, Kusano M. Comparison of endoscopic findings with symptom assessment systems(FSSG and QUEST) for gastroesophageal reflux disease in Japanese centres. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 633-638. (A)

OI09032: Matsuura K, Tanaka Y, Higa S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanoue T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. J Clin Microbiol 2009; 47: 1476-1483. (A)

OI09033: Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, Nakayoshi T, Wakuta M, Miyakawa Y, Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus devergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. J Virol 2009; 83: 10538-10547. (A)

OI09034: Yanagihara K, Izumikawa K, Higa F, Tateyama M, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Fujita J, Kadota J, Kohno S. Efficacy of Azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae infection. Intern Med 2009; 48: 527-535. (A)

OI09035: Niki Y, Hanaki H, Matsumot T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, Watanabe A, Sato J, Hattori R, Terada M, Koashi N, Kozuki T, Maruo A, Morita K, Ogasawara K, Takahashi Y, Watanabe J, Takeuchi K, Fujimura S, Takeda H, Ikeda H, Sato N, Niitsuma K, Saito M, Koshiba S, Kaneko M, Miki M, Nakanowatari S, Honda Y, Chiba J, Takahashi H, Utagawa M, Kondo T, Kawana A, Konasaki H, Aoki Y, Ueda H, Sugiura H, Ichioka M, Goto H, Kurai D, Okazaki M, Yoshida K, Yoshida T, Tanabe Y, Kobayashi S, Okada M, Tsukada H, Imai Y, Honma Y, Nishikawa K, Yamamoto T, Kawai A, Kashiwabara T, Takesue Y, Wada Y, Nakajima K, Miyara T, Toda H, Mitsuno N, Sugimura H, Yoshioka S, Kurokawa M, Munekawa Y, Nakajima H, Kubo S, Ohta Y, Mikasa K, Maeda K, Kasahara K, Koizumi A, Sano R, Yagi S, Takaya M, Kurokawa Y, Kusano N, Mihara E, Kuwabara M, Fujiue Y, Ishimaru T, Matsubara N, Kawasaki Y, Tokuyasu H, Masui K, Negayama K, Ueda N, Ishimaru M, Nakanishi Y, Fujita M, Honda J, Kadota J, Hiramatsu K, Aoki Y, Nagasawa Z, Suga M, Muranaka H, Yanagihara K, Fujita J, Tateyama M, Sunakawa K, Totsuka K. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2009; 15: 156-167. (A)

OD09001: 小出道夫，藤田次郎：レジオネラによる院内感染と感染防止対策．環境感染誌，24：1-8，2009. (B)

OD09002: 小橋川ちはる，知念　寛，岸本一人，仲本　学，金城　渚，金城福則，伊良波　淳，仲村光輝，安座間欣也，新垣伸吾，城間丈二，前城達次，平田哲生，外間　昭，藤田次郎，新垣義人，半仁田慎一：平成１９年度沖縄県総合保健協会における胃がん検診成績について．日本消化器がん検診学会雑誌，47：139，2009. (B)

OD09003: 安座間欣也，伊良波　淳，仲村光輝，新垣伸吾，城間丈二，前城達次，平田哲生，外間　昭，藤田次郎，小橋川ちはる，知念　寛，岸本一人，仲本　学，金城　渚，金城福則，新垣義人，半仁田慎一：平成１９年度沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について．日本消化器がん検診学会雑誌，47：135，2009. (B)

OD09004: 當山真人，健山正男，新里　敬，原永修作，比嘉　太，伊志嶺朝彦，普天間光彦，藤田次郎，斎藤　厚：人工呼吸器関連肺炎に対する注射用 ciprofloxacin の臨床効果．日本化学療法学会雑誌，57：219-225，2009. (B)

OD09005: 河野　茂，渡辺　彰，青木信樹，二木芳人，門田淳一，藤田次郎，柳原克紀，賀来満夫，堀　誠治：呼吸器感染症に対する levofroxacin 500mg１日１回投与の臨床効果．日本化学療法学会雑誌，57：20-33，2009. (B)

症 例 報 告

CI09001: Arakaki S, Ihama A, Shiroma J, Maeshiro T, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Acute haemorrhagic rectal ulcer in fulminant hepatitis.BMJ 2009; e-pub. (A)

CD09001: 屋良さとみ，熱海恵理子，新里　敬，原永修作，比嘉　太，健山正男，藤田次郎：びまん性汎細 (B)

気管支炎(DPB)との鑑別が困難であった ATL の肺病変の１例. Therapeutic Research, 30: 1316-1318, 2009.

CD09002: 仲村将泉, 小橋川嘉泉, 田村次朗, 高木　亮, 大城　勝, 又吉亮二, 平田哲生, 金城福則, 藤田次郎: mFOLFOX6 療法中に高アンモニア血症による意識障害を認めた切除不能大腸癌の１例. 日消誌, 106: 1744-1750, 2009. (B)

CD09003: 古堅　誠, 仲村秀太, 玉城佑一郎, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉　太, 健山正男, 藤田次郎: 当初舌癌が疑われた舌結核の１症例―本邦報告１６例の文献的考察を含めて―. 結核 , 84: 605-309, 2009. (B)

CD09004: 知花賢治, 當山真人, 藤田次郎: 肺内と胸膜に併存した気管支性のう胞の１症例. 日呼吸会誌, 47: 32-36, 2009. (B)

総　　説

RD09001: 藤田次郎: 多発性筋炎, 皮膚筋炎. 日本臨床新領域別症候群シリーズ, 別冊, 619-622, 2009. (C)

RD09002: 藤田次郎: 免疫不全(急性壊死性肺炎,急性非壊死性肺炎).日本臨床新領域別症候群シリーズ, 別冊, 665-668, 2009. (C)

RD09003: 藤田次郎: 線毛上皮細胞―全身性・局所性疾患からみた粘液腺毛輸送系の病態―. THE LUNG perspectives, 17, 20-24, 2009. (C)

RD09004: 藤田次郎: 呼吸器真菌症診断と治療ガイドライン. 呼吸器科, 15, 177-183, 2009. (C)

RD09005: 藤田次郎: 肺非結核性好酸菌症の画像診断と治療. 日本医事新報, 4466, 65-68, 2009. (C)

RD09006: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患第１回. JIM, 19, 308-312, 2009. (C)

RD09007: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患第２回. JIM, 19, 388-392, 2009. (C)

RD09008: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患第３回. JIM, 19, 474-479, 2009. (C)

RD09009: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患第４回. JIM, 19, 560-564, 2009. (C)

RD09010: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患第５回. JIM, 19, 630-636, 2009. (C)

RD09011: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患第６回. JIM, 19, 694-701, 2009. (C)

RD09012: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患第７回. JIM, 19, 762-768, 2009. (C)

RD09013: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患第８回. JIM, 19, 834-840, 2009. (C)

RD09014: 藤田次郎: コレクション呼吸器疾患第９回. JIM, 19, 916-922, 2009. (C)

RD09015: 藤田次郎, 比嘉　太, 健山正男: Epstein-Barr (EB)ウイルス感染症. 診断と治療, 97, 540-544, 2009. (C)

RD09016: 藤田次郎, 原永修作, 比嘉　太, 健山正男: 誤嚥性以外の高齢者肺炎３. 高齢者非結核性好酸菌症の現状と治療法. 化学療法の領域, 25, 80-89, 2009. (C)

RD09017: 藤田次郎, 小出道夫: レジオネラによる院内感染と防止対策. 感染対策 NEWS, 2, 4-7, 2009. (C)

RD09018: 藤田次郎, 糸数　公: 沖縄県喘息死０，および喘息発作による救急受診０を目指して. 沖縄医報, 45, 79-82, 2009. (C)

RD09019: 金城福則, 金城　渚, 仲本　学, 岸本一人, 知念　寛, 小橋川ちはる, 井濱　康, 平田哲生, 外間　昭, 藤田次郎: IBD と紛らわしい腸管感染症; 鑑別法を中心に. IBD Research, 3, 115-122, 2009. (C)

RD09020: 金城福則, 金城　渚, 仲本　学, 岸本一人, 知念　寛, 井濱　康, 平田哲生, 外間　昭, 藤田次郎: 吸収不良症候群. INTESTINE, 13, 545-551, 2009. (C)

RD09021: 金城福則, 金城　渚, 仲本　学, 岸本一人, 知念　寛, 小橋川ちはる: 感染性腸炎の内視鏡診断. 日本医事新報, 4446, 65-68, 2009. (C)

RD09022: 健山正男: レジオネラ肺炎. 内科, 104, 810-813, 2009. (C)

RD09023: 健山正男: 市中肺炎(非定型肺炎)に対する抗菌薬の使い方. 化学療法の領域, 25, 130-137, 2009. (C)

RD09024: 比嘉　太, 藤田次郎: レジオネラ症の特徴と診断・治療. 日本医事新報, 4469, 46-50, 2009. (C)

RD09025: 金城　渚: 機能性ディスペプシア診療の現状と課題. 沖縄医報, 45, 97-101, 2009. (C)

RD09026: 知念　寛, 藤田次郎: Whipple 病. 日本臨床新領域別症候群シリーズ, 別冊, 609-611, 2009. (C)

RD09027: 金城　徹, 草野　央, 小田一郎, 後藤田卓志, 下田忠和: Barrett 食道. 消化器外科, 32, 1417-1425, 2009. (C)

RD09028: 金城　徹, 草野　央, 小田一郎, 後藤田卓志: Barrett 食道癌. 日本医事新報, 4426, 49-52, 2009. (C)

RD09029: 金城　徹, 桐山真典, 松田尚久: 早期大腸癌. 日本医事新報, 4434, 65-68, 2009. (C)

RD09030: 金城　徹, 阿部清一郎, 草野　央, 小田一郎, 引地拓人, 後藤田卓志: 胃癌の内視鏡診断と内視鏡治療. Medical Practice, 26, 845-850, 2009. (C)

RD09031: 金城　徹, 竹中龍太, 小田一郎, 後藤田卓志, 谷口浩和: 十二指腸カルチノイド. 消化器内視鏡, 21, 1572-1573, 2009. (C)

RD09032: 金城　徹, 小田一郎, 平島徹郎, 斉藤大三: 胃 MALT リンパ腫. 診断と治療, 97, 1157-1163, 2009. (C)

RD09033: 田里大輔, 健山正男: HIV/AIDS 診療の現状と薬剤師の関わり. 病薬会誌おきなわ, 11, 2-8, 2009. (C)

RD09034: 岡崎和一, 金城福則, 平井郁仁, 余田　篤, 新井勝大: 連載座談会患者さんの立場に即した IBD 診療の更なる追求―小児科との連携に向けて―. IBD Research, 3, 92-106, 2009. (C)

RD09035: 加藤誠也, 那覇　唯, 原永修作, 健山正男: AIDS 症例にみられた心筋炎像について. Cardiac Practice, 20, 12-16, 2009. (C)

RD09036: 阿部清一郎, 金城　徹, 草野　央, 小田一郎, 引地拓人, 後藤田卓志: 早期胃癌. 日本医事新報, 4430, 49-52, 2009. (C)

国内学会発表

PD09001: 金城　渚，井濱　康，知念　寛，岸本一人，仲本　学，金城福則，伊良波　淳，仲村光輝，安座間欣也，新垣伸吾，當間　智，小橋川ちはる，武嶋恵理子，城間丈二，山城　剛，宮城　聡，前城達次，前田企能，平田哲生，外間　昭，半仁田慎一．沖縄県一離島における胃内視鏡検診の検討．消化器がん検診学会雑誌：68.

PD09002: 屋良さとみ，熱海恵理子，山里代利子，玉寄真紀，那覇　唯，仲村秀太，照屋宏充，山城　信，古堅　誠，玉城佑一郎，内原照仁，原永修作，比嘉　太，健山正男，藤田次郎．肝サルコイドーシスが原因で発症した肝肺症候群の１例．第62回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会プログラム抄録集：94.

PD09003: 平田哲生，岸本一人，外間　昭，金城福則，藤田次郎．難治性下痢症の１例．第50回日本熱帯医学会大会プログラム抄録集：19.

PD09004: 原永修作，玉寄真紀，仲村秀太，古堅　誠，照屋宏充，山城　信，玉城佑一郎，内原照仁，屋良さとみ，比嘉　太，健山正男，藤田次郎．来院時にVolume lossを呈した肺炎球菌性肺炎の１例．第62回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会プログラム抄録集：52.

PD09005: 前城達次．Ｂ型，Ｃ型肝炎．市民公開講座のお知らせ：1.

PD09006: 仲本　学，仲村光輝，小橋川ちはる，平田哲生，金城　渚，外間　昭，金城福則，藤田次郎，大城武春，小橋川嘉泉．長期生存が得られた悪性腹膜中皮腫の１例．日本消化器病学会雑誌：A423.

PD09007: 日比谷健司，照屋勝治，田里大輔，仲村秀太，知念　寛，比嘉　太，健山正男，望月　眞，遠藤久子，菊地　嘉，岡　慎一，藤田次郎．AIDS関連播種性Mycobacterium avium感染症の免疫学的病態解析．第 62 回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会プログラム抄録集：61.

PD09008: 田中健児，谷口将太郎，丸岡隆二，峯松秀樹，玻座真博明，真喜志知子，仲吉朝史，金城光世，金城福則，藤田次郎．直腸カルチノイドに対する EVL-R を行った 3 例の報告．沖縄医学会雑誌：84.

PD09009: 仲村将泉，佛坂扶美，松川しのぶ，末吉　宰，小橋川嘉泉，内間庸文，外間雪野，古波倉史子．オクトレチドLAR療法を行った直腸カルチノイド肝転移の１例．第17回沖縄大腸疾患研究会のご案内：1.

PD09010: 内原照仁，原永修作，玉寄真紀，仲村秀太，古堅　誠，照屋宏充，山城　信，玉城佑一郎，屋良さとみ，比嘉　太，健山正男，藤田次郎．腎移植後に発症し急速な経過を辿った悪性胸膜中皮腫と思われる１例．第62回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会プログラム抄録集：64.

PD09011: 井濱　康．当院の IBS 症例に対するポリカルボフィルカルシウムの使用経験．第 7 回沖縄 IBS 研究会のご案内：1.

PD09012: 井濱　康，伊良波　淳，仲村光輝，安座間欣也，小橋川ちはる，知念　寛，岸本一人，仲本学，平田哲生，金城　渚，外間　昭，金城福則，藤田次郎．腹水穿刺後に巨大腹壁皮下血腫を形成した１例．第93回日本消化器病学会九州支部例会第87回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：145.

PD09013: 玉城佑一郎，日名太一，星野訓一，穴井　諭，桑江貴代，玉寄真紀，山城　信，内原照仁，原永修作，屋良さとみ，比嘉　太，健山正男，藤田次郎，照屋孝二，渕上竜也，須賀原一博．PMX およびステロイドパルス療法が有効と思われた ARDS の一例．第 62 回日本呼吸器学会日本結核病学

会九州支部春季学術講演会プログラム抄録集: 49.

PD09014: 知念　寛, 伊良波　淳, 仲村光輝, 安座間欣也, 新垣伸吾, 小橋川ちはる, 井濱　康, 城間丈二, 前城達次, 岸本一人, 仲本　学, 平田哲生, 金城　渚, 山城　剛, 外間　昭, 金城福則, 藤田次郎. 経過中に形質転換をきたし小腸内視鏡が診断に有用であった空腸原発悪性リンパ腫の 1 例. 日本消化器病学会雑誌: A400.

PD09015: 知念　寛, 岸本一人, 金城　渚, 外間　昭, 金城福則. 我が国における特殊な腸管感染症　腸管粘膜の白色絨毛を呈する疾患～糞線虫症と Whipple 病～. 日本大腸肛門病学会雑誌: 592.

PD09016: 知念　寛, 岸本一人, 金城福則. 当院におけるクローン病に対するインフリキシマブ維持投与療法の現況. 第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集: 100.

PD09017: 宮城一也, 仲村　究, 大城信行, 長澤慶尚, 諸喜田　林, 藤田次郎. HTLV-1 キャリアーに合併し亜急性に進行した NSIP の一例. 沖縄医学会雑誌: 141.

PD09018: 城間丈二, 瀬嵩万貴, 新垣伸吾, 前城達次, 藤田次郎, 金城福則. 当科で経験した原発性肝癌症例の検討. 第 36 回沖縄肝臓研究会プログラム: 1.

PD09019: 武嶋恵理子, 金城福則, 森　直樹. Helicobacter pylori 感染による胃上皮細胞における ATF3 の発現誘導. 第 15 回日本ヘリコバクター学会学術集会プログラム抄録集: 151.

PD09020: 並里　俊, 仲宗根　力, 當山真人, 藤田次郎. RA 関連間質性肺炎の急性増悪と考えられた一例. 第 62 回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会プログラム抄録集: 83.

PD09021: 仲宗根　力, 當山真人, 並里　俊, 奥平笙子, 比嘉　太, 藤田次郎. 横紋筋融解症を合併したレジオネラ肺炎の 1 例. 沖縄医学会雑誌: 115.

PD09022: 山城　信, 玉城佑一郎, 照屋宏充, 内原照仁, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉　太, 健山正男, 藤田次郎. Cyclophosphamide の併用が必要であったステロイド抵抗性 Churg-Strauss 症候群の一例. 第 62 回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会プログラム抄録集: 70.

PD09023: 小橋川ちはる, 伊良波　淳, 仲村光輝, 安座間欣也, 新垣伸吾, 井濱　康, 城間丈二, 知念寛, 前城達次, 岸本一人, 仲本　学, 平田哲生, 金城　渚, 外間　昭, 金城福則, 藤田次郎. 当院における細経内視鏡の使用経験とその有用性の検討. 第77回日本消化器内視鏡学会総会プログラム: 940.

PD09024: 知花賢治, 原　真紀子, 大城聡子, 藤田香織, 仲本　敦, 大湾勤子, 宮城　茂, 久場睦夫. 進行肺癌に対するエルロチニブの使用経験. 第62回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会プログラム抄録集: 37.

PD09025: 仲村　究, 宮城一也, 諸喜田　林, 長澤慶尚, 藤田　豪. 経過観察中の陳旧性肺結核の存在部位に肺癌を合併した一例. 沖縄医学会雑誌: 140.

PD09026: 照屋宏充, 山城　信, 玉城佑一郎, 内原照仁, 仲村秀太, 古堅　誠, 玉寄真紀, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉　太, 健山正男, 藤田次郎, 並里　俊, 當山真人, 長谷川昌宏, 鈴木幹男. 咽頭後部腫脹を合併した Toxic Shock Syndrome の一例. 第 62 回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会プログラム抄録集: 85.

PD09027: 仲村秀太, 照屋宏充, 古堅　誠, 山城　信, 玉城佑一郎, 内原照仁, 原永修作, 屋良さとみ, 比嘉　太, 健山正男, 藤田次郎. 血液透析患者に発症した結核症 18 症例の臨床検討. 第 62 回日本

呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会プログラム抄録集：59.

PD09028：與儀竜治．IBS 経過観察中に発症した潰瘍性大腸炎の一例．第 7 回沖縄 IBS 研究会のご案内：1.

PD09029：高木　亮，仲村将泉，田村次朗，大城　勝，金城福則，藤田次郎．Cronkhite-Canada 症候群の一例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：111.

PD09030：高木　亮，田村次朗，大城　勝，仲村将泉，金城福則．Cronkhite-Canada 症候群の一例．第 17 回沖縄大腸疾患研究会のご案内：1.

PD09031：新垣伸吾，瀬嵩万貴，伊良波　淳，仲村光輝，安座間欣也，小橋川ちはる，井濱　康，知念寛，岸本一人，仲本　学，平田哲生，金城　渚，外間　昭，城間丈二，前城達次，金城福則，藤田次郎．脾静脈閉塞を契機とした胃静脈瘤破裂に対して部分的脾動脈塞栓術が奏功した膵尾部腫瘍の 1 例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：114.

PD09032：新垣伸吾，瀬嵩万貴，城間丈二，前城達次，藤田次郎，金城福則．当科で関与した肝移植症例の検討．第 36 回沖縄肝臓研究会プログラム：1.

PD09033：田里大輔．琉球大学医学部附属病院における Raltegravir の使用経験．第 23 回日本エイズ学会学術集会総会プログラム抄録集：7-8.

PD09034：山内桃子，仲松正司，原　真紀子，大城聡子，藤田香織，仲本　敦，宮城　茂，久場睦夫，並里俊．自然喀出した気管支結石の 2 例．沖縄医学会雑誌：121.

PD09035：仲村光輝，海田正俊，伊良波　淳，新垣伸吾，柴田大介，東新川実和，井濱　康，前城達次，平田哲生，外間　昭，藤田次郎，小橋川ちはる，知念　寛，岸本一人，仲本　学，金城　渚，金城福則，新垣義人，半仁田慎一．平成 20 年度沖縄県総合保健協会における胃がん検診成績について．日本消化器がん検診学会雑誌：762.

PD09036：仲村光輝，小橋川ちはる，仲本　学，平田哲生，金城　渚，外間　昭，金城福則，藤田次郎．胃過形成ポリープとして長期観察されていた若年性胃腸管ポリポーシスの 1 例．日本消化器内視鏡学会雑誌：2222.

PD09037：田村次朗，高木　亮，大城　勝，仲村将泉，小橋川嘉泉，金城福則，藤田次郎．シングルバルーン小腸内視鏡後に発症した急性膵炎の 1 例．日本消化器内視鏡学会雑誌：2243.

PD09038：伊良波　淳，海田正俊，仲村光輝，新垣伸吾，柴田大介，東新川実和，井濱　康，前城達次，平田哲生，外間　昭，藤田次郎，小橋川ちはる，知念　寛，岸本一人，仲本　学，金城　渚，金城福則，新垣義人，半仁田慎一．平成20年度沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について．日本消化器がん検診学会雑誌：765.

PD09039：伊良波　淳，海田正俊，仲村光輝，新垣伸吾，柴田大介，東新川実和，小橋川ちはる，井濱康，知念　寛，前城達次，岸本一人，仲本　学，平田哲生,金城　渚，　山城　剛，外間　昭，金城福則，藤田次郎．横行結腸の偽膜性腸炎を合併した潰瘍性大腸炎に対しメトロニダゾールが著効した 1 例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：116.

PD09040：伊良波　淳，知念　寛，井濱　康，岸本一人，外間　昭，金城福則，藤田次郎．横行結腸の偽膜性腸炎を合併した潰瘍性大腸炎に対しメトロニダゾールが著効した 1 例．第 17 回沖縄大腸疾患研究会のご案内：1.

PD09041: 海田正俊，伊良波　淳，仲村光輝，新垣伸吾，柴田大介，東新川実和，井濱　康，小橋川ちはる，前城達次，外間　昭，佐久川　廣，金城福則，藤田次郎．健康食品によるものと思われる肝細胞癌多発肺転移消失の一例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：141.

PD09042: 中村浩明，新川　勉，崎原幸美，島袋浩勝，南風原宣子，下地邦明，米須　功，渡嘉敷秀夫，儀間朝次，林　世源，田島　隆，幸地昭彦，砂川　隆，渡久地博也，照屋　尚，大城　元，安谷屋茂男，宮城信雄，国吉真行，山下　懐，東　正人，藤田次郎．気管支ぜんそくとして，最終的には「気管・気管支軟化症を合併した咽頭がん」と診断された一症例．沖縄医学会雑誌：124.

PD09043: 折田　均，宮里　賢，新城優斗，仲吉朝邦，郷　克己，佐久川　廣，金城福則．術後 3 年以上経過した胃 ESD の長期経過．沖縄医学会雑誌：82.

PD09044: 仲吉朝史，高良朝敏，谷口将太郎，田中健児，丸岡隆二，峯松秀樹，玻座真博明，真喜志知子，金城光世．Ezatimibe が有効であった NASH の 1 例．沖縄医学会雑誌：90.

PD09045: 中村　献，崎原正基，灰本耕基，石原健二，知念隆之，石原　淳，座覇　修，石原昌清，金城福則．直腸癌との鑑別に苦慮した異所性子宮内膜症(直腸)の一例．第94回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：101.

PD09046: 灰本耕基，崎原正基，笹野なつき，石原健二，中村　献，知念隆之，石原　淳，座覇　修，石原昌清，金城福則．膵管 stent 留置が有効であった膵性腹水・膵仮性嚢胞の一例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：121.

PD09047: 灰本耕基，笹野なつき，崎原正基，石原健二，中村　献，知念隆之，石原　淳，座覇　修，石原昌清，金城福則．TS-1 が原因と考えられる間質性肺炎を発症し死亡した胆嚢癌の一例．第94回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：145.

PD09048: 屋嘉比聖一，松川しのぶ，末吉　宰，仲村将泉，小橋川嘉泉，内間庸文，外間雪野，嘉手納啓三，金城福則．Helicobacter pylori 除菌により繰り返す肝性脳症が改善したＢ型肝硬変の 1 例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：148.

PD09049: 菊地　馨，座覇　修，内間庸文，折田　均，金城光世，島尻博人，小波津　寛，岸本信三，玉城修，金城福則，西巻　正，高里良孝，上地博之，山城正明，前田企能，幸地昭彦，祝嶺千明，清水　健，島袋隆志，親川富憲．沖縄における消化性潰瘍の現況．日本消化器病学会雑誌：A313.

PD09050: 菊地　馨，座覇　修，内間庸文，折田　均，金城光世，島尻博人，小波津　寛，岸本信三，玉城修，金城福則，西巻　正，高里良孝，上地博之，山城正明，前田企能，幸地昭彦，祝嶺千明，清水　健，島袋隆志，親川富憲．沖縄県における十二指腸潰瘍出血の現況―沖縄消化器内視鏡会アンケート調査から―．第 7 回九州消化管疾患治療研究会プログラム：7.

PD09051: 近石宜宏，福山貴子，松川しのぶ，末吉　宰，大城　賢，内間庸文，小橋川嘉泉，外間雪野，金城福則．経肛門的直腸異物の一例．第 93 回日本消化器病学会九州支部例会第 87 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：145.

PD09052: 金　明華，比嘉　基，東　正人，嘉数光一郎，當銘正彦，田場洋二，新城　治，前野大志，大城元，中村浩明，藤田次郎，新型インフルエンザ肺炎に血球貪食症候群とくも膜下出血を併発した症例．沖縄医学会雑誌：118.

PD09053: 金城　譲，仲地紀哉，宮里　賢，豊見山良作，島尻博人，金城福則．内視鏡的乳頭括約筋切開術により下部胆管癌を診断し得た 1 例．第 93 回日本消化器病学会九州支部例会第 87 回日本消化器

内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：134.

PD09054：兼島　洋，久保田　徹，城間留奈，山里代利子，屋良さとみ，藤田次郎．感染性肺嚢胞の 2 例．第 62 回日本呼吸器学会日本結核病学会九州支部春季学術講演会プログラム抄録集：85.

PD09055：呉屋　薫，海田正俊，伊良波　淳，仲村光輝，新垣伸吾，柴田大介，東新川実和，小橋川ちはる，井濱　康，知念　寛，前城達次，岸本一人，仲本　学，平田哲生，金城　渚，山城　剛，外間　昭，金城福則，藤田次郎．大腸イレウスをきたした糞線虫症の 1 例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：188.

PD09056：高良朝敏，谷口将太郎，田中健児，丸岡隆二，峯松秀樹，玻座真博明，真喜志知子，仲吉朝史，金城光世，宮平守博．当院ドック受診者における逆流性食道炎の検討．沖縄医学会雑誌：81.

PD09057：高良朝敏，田中健児，真喜志知子，玻座真博明，仲吉朝史，金城光世，新垣京子．下部消化管内視鏡で診る糞線虫症．第 17 回沖縄大腸疾患研究会のご案内：1.

PD09058：上間美起子，海田正俊，伊良波　淳，仲村光輝，新垣伸吾，柴田大介，東新川実和，小橋川ちはる，井濱　康，知念　寛，前城達次，岸本一人，仲本　学，平田哲生，金城　渚，山城　剛，外間　昭，金城福則，藤田次郎．初期病変の出現により 9 年間の経過で確定診断に至ったクローン病の 1 例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：177.

PD09059：親川幸信，小菅則豪，藤田　豪，赤嶺盛和，島田篤子．B-All/LBL の 1 剖検例．沖縄医学会雑誌：66.

PD09060：瀬嵩万貴，新垣伸吾，城間丈二，前城達次，金城福則，藤田次郎．脾摘後，肺炎球菌敗血症で死亡したＣ型肝炎の 1 例．第 285 回日本内科学会九州地方会プログラム：1.

PD09061：瀬嵩万貴，新垣伸吾，城間丈二，前城達次，藤田次郎，金城福則．脾摘後に肺炎球菌敗血症で発症した悪性線維性組織球腫の 1 例．第 36 回沖縄肝臓研究会プログラム：1.

PD09062：峯松秀樹，谷口将太郎，田中健児，玻座真博明，真喜志知子，仲吉朝史，金城光世，新垣京子．大腸に特徴的な黄白色隆起所見を呈した糞線虫症の 4 例．第 93 回日本消化器病学会九州支部例会第 87 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：97.

PD09063：峯松秀樹，谷口将太郎，丸岡隆二，田中健児，玻座真博明，真喜志知子，仲吉朝史，金城光世，新垣京子．当院における LST に対する治療方針および成績．沖縄医学会雑誌：84.

PD09064：豊見山　健，大嶺　靖，神里知里，大城　敏，宮城　淳，知花朝美，田村次朗，仲村将泉，小橋川嘉泉，島田篤子．直腸内分泌細胞癌の一例．沖縄医学会雑誌：101.

PD09065：堀川智史，真喜志知子，仲吉朝史，田中健児，谷口将太郎，高良朝敏．１ヶ月の発熱後、大腸憩室から生じた多発肝膿瘍・膵膿瘍，さらに蛸壺心筋症を合併した症例．沖縄医学会雑誌：85.

PD09066：本成　永，松川しのぶ，屋嘉比聖一，山城惟欣，末吉　宰，大城　勝，小橋川嘉泉，内間庸文，外間雪野，金城福則．初期病変の出現により 9 年間の経過で確定診断に至ったクローン病の 1 例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：183.

PD09067：當山世理奈，野山麻紀，中島義之，吉田恭子，狩俣洋介，玉城　仁，喜舎場朝雄．重症肺炎治療後に器質化肺炎を呈した一例．沖縄医学会雑誌：118.

PD09068: 知念順樹，伊禮聡子，村林　亮，早坂　研，上原忠司，高江洲　亨，金城　泉，宮里　浩，友利寛文，久高　学，山里將仁，大城健誠，山城和也，川野幸志，久高弘志，與儀實津夫，仲地紀哉．多発性胃カルチノイドの１例．沖縄医学会雑誌：99.

PD09069: 中田円仁，仲地紀哉，金城　譲，宮里　賢，豊見山良作，島尻博人．上腸管膜静脈血栓症の１例．第１７回沖縄大腸疾患研究会のご案内：1.

PD09070: 仲西貴也，松本美幸，天願　敬，藤谷健二，赤松道成，友利健彦，與儀竜治，冨盛　宏，真喜屋実之，幸地　周，大西弘之，諸喜田　林，名嘉真　徹．小腸原発 Endocrine cell carcinoma の１例．沖縄医学会雑誌：102.

PD09071: 田中照久，新垣伸吾，柴田大介，井濱　康，前城達次，佐久川　廣，金城福則，藤田次郎．脳髄膜炎治療中に Drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)を発症した１例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：192.

その他の刊行物

MD09001: 藤田次郎：世界結核デー(3/24)に因んで．沖縄医報，45：109-111，2009.

MD09002: 藤田次郎：青春を語る若き人へのメッセージ 24．Astellas Square，5：20-21，2009.

MD09003: 藤田次郎：抗菌薬の選択と使い方　呼吸器科領域　連載開始にあたって．化学療法の領域，25：124，2009.

MD09004: 藤田次郎：監訳者序文．フレイザー呼吸器病学エッセンス，3，2009.

MD09005: 藤田次郎：慢性疾患の急性増悪―そのときどう動くか　特集にあたって．レジデントノート，11：968-970，2009.

MD09006: 藤田次郎(司会)：呼吸器感染症ガイドラインにおけるマクロライドの位置付け．Medical Tribune，1-5，2009.

MD09007: 藤田次郎，近藤康博，照屋勝治，徳田　均：座談会：救急における呼吸器感染症．呼吸，28：1070-1082，2009.

MD09008: 藤田次郎，糸数　公，金城俊一，仲程正哲，喜舎場朝雄，當銘正彦，嘉数光一郎，松本　強，伊志嶺朝彦，名嘉村　博，知花なおみ，宮城征四郎：沖縄県喘息死０，および喘息発作による救急受診０を目指して―第３報―．沖縄医報，45：52-55，2009.

MD09009: 金城福則：第 49 回日本消化器がん検診学会総会のご案内．日本消化器がん検診学会雑誌，47：767，2009.

MD09010: 健山正男：琉球大学医学部附属病院．Confronting HIV2009，10，2009.

MD09011: 健山正男：地方中核拠点病院における HIV 診療の取組み―2007 年 HIV/AIDS 比率全国２位の沖縄県からの報告．第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会ニューズレター，2-3，2009.

MD09012: 比嘉　太：沖縄県で梅雨期から夏季のインフルエンザ流行を確認．Medical Tribune，36，2009.

MD09013: 金城　渚：まずは体内年齢からはじめよう．ココル，14：7-8，2009.

MD09014: 原永修作：研修医に臨むこと―output を意識し賢く経験をつもう―．沖縄医報，45：70-71，2009.

MD09015: 玉寄真紀: 第3回沖縄県女性医師フォーラム. 沖縄医報, 45: 27-39, 2009.

MD09016: 玉寄真紀: プロジェクトＸならぬ, プロジェクト Ryukyu～専門研修センターの取組. 南風, 17: 16, 2009.

MD09017: 田里大輔: 琉球大学医学部附属病院におけるRaltegravirの使用経験. 第23回日本エイズ学会学術集会・総会別刷, 7-8, 2009.

MD09018: 金城福則. 大腸がんの診断Up To Date―特に大腸がん検診と内視鏡診断を中心として―. 沖縄県がん診療連携協議会・研修部会講演会プログラム: 1.

MD09019: 金城福則, 木下芳一, 林　成峰, 座覇　修, 金城　渚. 新ガイドライン　今後のGERD治療はどうなるの？. GERD Seminarプログラム: 1.

薬物作用制御学分野

A. 研究課題の概要

A-1 遊離脂肪酸上昇ヒト病態モデル(擬似メタボリックシンドローム)における治療薬スクリーニング法の構築

内臓肥満を有しインスリン抵抗性を呈するメタボリックシンドロームでは、肥大した脂肪細胞由来の遊離脂肪酸、TNFα、MCP-1の上昇とインスリン感受性ホルモンであるアディポネクチンの低下が報告されている。創薬を念頭において種々の遺伝子操作を行った実験動物を中心に実験系が構築されているが、メタボリックシンドロームそのものが病態生理学的に確立した疾患ではなく、種差が大きいため、動物での成績をヒトに外挿することは容易ではない。私たちは、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。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することが我々の研究の目的である。我々の研究では、遊離脂肪酸負荷が、血液流動性低下や酸化ストレス亢進、血球レニン－アンジオテンシン系の活性亢進を来すことが明らかになっており、このことは、メタボリックシンドロームと動脈硬化の関連に関しての研究のex vivo実験材料としてもこのモデルが適切であることを示唆している。特にこれまでの実験結果から、血球のレニン－アンジオテンシン系活性化が重要であることを報告した(Hypertension 2010, in press)。

本研究室では、このヒト病態モデルにおける治療薬スクリーニングを行いながら、一方でこれらの遊離脂肪酸がどのように白血球活性化、血管内皮機能低下、インスリン抵抗性を引き起こすか、その機序の解明を同時に進めている。実験系としてアセチルコリン動注によるヒト血管内皮機能測定、Defronzoの原法によるグルコースクランプ法を用いたインスリン感受性の測定、ex vivo毛細血管モデル、単核球と多核球のAngiotensin II forming activity測定と心筋超音波造影法による微小循環評価法など、再現性が高く、安全で標準的なヒト実験手法が稼働している。

A-2 日本人本態性高血圧患者における利尿薬の糖尿病発症リスクに関するランダム化臨床試験の実施と試験支援人材の育成

利尿薬は降圧薬として、心血管イベントリスクを減少させるという多くのエビデンスを持ちながら、糖尿病発症リスク増大が懸念され、使用頻度は低い。しかし利尿薬は低用量を用いて、適切な併用を行えば糖尿病発症リスクは決して増大せず、むしろ安価に降圧を達成できる可能性がある。本研究はこの仮説を証明するための、真の医師主導型臨床試験である。日本高血圧学会が共催している。またこの試験を実施しながら、基盤となるデータセンターの設置、臨床研究コーディネーター（CRC）やデータマネジャーの育成を行っている。日本にはようやく治験のCRCは増えてきているが、純粋な医師主導型臨床試験のCRCはほとんどいない。本研究を通して６名のCRCを育成し、試験支援を推進している。大学医学部にこのような研究室は他にない。

A-3 糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究、ランダム化臨床試験の計画作成（厚生労働省科学研究費補助金による研究、主任研究者　植田真一郎）

糖尿病合併CHD患者が増加し、日本人でも積極的なリスク管理が必要である。ハイリスクCHD患者における積極的脂質低下、降圧療法は、欧米では標準とされているが、本邦では一部適応外で、我々の調査の結果、専門医の間にも十分に浸透していないことが判明した。積極的治療の妥当性を問うRCTと、より広い範囲の患者に適用できる、真のeffectivenessを証明する観察研究が必要である。沖縄県基幹病院、県外の共同研究施設において心臓カテーテル検査の結果から、糖尿病合併冠動脈疾患患者の治療状況に関するデータベースを作成し、その結果をふまえてコホート研究とハイリスク患者におけるランダム化臨床試験の研究計画を作成した。現在コホート研究は約２０００例の症例を登録、ランダム化比較試験は2010年開始予定である。

A-4 ランダム化臨床試験の実施支援

琉球大学医学部附属病院の医師が研究代表者を務める多施設共同ランダム化臨床試験(OCTOPUS試験、主任研究者血液浄化療法部　井関邦敏、OKINAWA試験　内分泌代謝内科　幸喜毅)の実施支援をおこなっている。専任CRCを施設に派遣し、患者スクリーニング、同意説明、患者登録、フォローアップ、有害事象の報告などを実施している。このような形の支援を行うことにより、試験の円滑な進捗のみならず安全性の確保、試験の透明性の確保に貢献している。大学病院においてこのような形の臨床試験実施支援をおこなっているところは少ない。

A-5 がん臨床試験の支援

CRCを派遣し、臨床研究支援センターとしてJCOG, JGOGなど医師主導型のがん臨床試験を支援している。JGOGなどが主催するCRCセミナー等に積極的に派遣し、がん研究支援人材の育成に務めている

A-6 臨床研究専門医と上級CRCの育成

平成19年度地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム（医療人GP）　に「臨床研究専門医と上級CRCの育成」　が採択され、臨床研究の人材育成を大学院プログラムとして開始した。平成

20 年度は大学院セミナーの開催、8 月に臨床研究ワークショップ、平成 21 年 3 月には同じ GP を取得している慈恵医大と合同で臨床研究初心者のためのワークショップを開催した。このプログラムは将来、主任研究者として真の医師主導型臨床試験の研究計画作成、研究体制構築、実施、データ管理、解析などを実施できる能力を涵養しようとするものである。治験の基盤整備の議論は活発であるが、患者の予後を改善するためには質の高い臨床試験実施が必要である。しかしそれを実施できる研究者の育成プログラムは無く、極めてオリジナリティの高い取組である。支援スタッフに関しても治験ではなく、研究者主導の臨床研究、臨床試験を支援できる人材が必要であるが、ありふれた机上の空論の座学だけでは養成できない。本取組ではがん、動脈硬化性疾患の臨床試験の支援を通して極めて質の高い OJT が可能である。

A-7 沖縄県臨床研究基盤連携構築事業

沖縄県医師会と琉球大学とが連携し、県内で治験や臨床研究実施を促進できる基盤を構築する。具来的には中央 IRB や事務局設置、CRC 派遣による県内医療機関が連携した治験実施、沖縄県におおいがんの臨床試験（子宮頸癌、ATL など）を推進するためのスタッフの教育や啓蒙、沖縄での医師主導型臨床研究の支援などを視野に入れた取組である。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 安隆則: 心不全,虚血性心疾患,高血圧. 櫻林郁之介(編). 今日の臨床検査 2009-2010. 東京: 南江堂, 6-8. (B)

BD09002: 安隆則: 下肢閉塞性動脈硬化症 心臓リハビリテーション実践マニュアル. 長山雅俊(編). 2010. 東京: 中山書店, 70-72. (B)

BD09003: 安隆則: 下肢閉塞性動脈硬化症の運動療法プログラム 心臓リハビリテーション実践マニュアル. 長山雅俊(編). 2010. 東京: 中山書店, 256-258. (B)

BD09004: 安隆則: 末梢動脈疾患に対する運動療法 狭心症・心筋梗塞のリハビリテーション（改 4）. 齋藤宗靖、後藤葉一(編). 2009. 東京: 南江堂, 275-278. (B)

BD09005: 安隆則: たこつぼ型心筋障害 心エコーパーフェクトガイド. 筒井裕之(編). 2009. 東京: 中山書店, 242-245. (B)

BD09006: 安隆則: 高感度 CRP チャート病態内科診断学. 富野康日己(編). 2009. 東京：中外医学社, 153-155. (B)

BD09007: 植田真一郎: 大規模臨床試験からみた併用療法 降圧薬のコンビネーションセラピー. 土橋卓也（編）. 2009. 東京: 医薬ジャーナル社, 29-37. (B)

原　　著

OI09001: Arao K, Yasu T, Umemoto T, Jinbo S, Ikeda N, Ueda S, Kawakami M, Momomura S. Effects of pitavastatin on postprandial endothelial function, oxidative stress, and hemorheology in patients with stable angina pectoris. Circ J 2009; 73:1523-1530. (B)

OI09002: Katayama T, Yasu T, Kinoshita N, Kakehashi A, Kubo N, Saito M, Momomura S, Kawakami M. Diabetes mellitus as a predictor of retinopathy associated with acute myocardial infarction. Circ J 2009;73: 1278-1282. (B)

OI09003: Sakakura K, Kubo N, Ako J, Ikeda N, Funayama H, Hirahara T, Wada H, Sugawara Y, Yasu T, Kawakami M, Momomura S. Clinical Features of Early Recurrent Myocardial Infarction. Heart and Vessels 2009;24: 347-351. (B)

OI09004: Sakakura K, Kubo N, Ako J, Fujiwara N, Funayama H, Ikeda N, Sugawara Y, Yasu T, Kawakami M, (A)

Momomura S. Determinants of Long-term Mortality in patients with type B acute aortic dissection. Am J Hypertens 2009;22: 371-377.

OI09005: Yasu T. Differentiation of endothelial progenitor cells: a useful biomarker? Circ J 2009;73: 1199-1200. (B)

OI09006: Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H, Kario K, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Matsubara H, Matsuura H, Naruse M, Saito I, Shimada K, Shimamoto K, Suzuki H, Takishita S, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Ueshima H, Umemura S, Ishimitsu T, Rakugi H; Japanese Society of Hypertension Committee. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). Hypertens Res 2009;32: 3-107. (B)

OI09007: Iseki K, Tokuyama K, Shiohira Y, HIga A, Hirano H, Toma S, Kohagura K, Ueda S. Olmesartan clinical trial in Okinawa patients under OKIDS (OCTOPUS) study: design and methods. Clin Exp Nephrol 2009;13: 145-51. (B)

総　　説

RD09001: 安隆則. PAD 運動療法のエビデンス Clinical Rehabilitation. 医歯薬出版 2009;18: 603-606. (C)

RD09002: 山川研, 植田真一郎. ARB の開発と薬剤特性. 診断と治療 2009;97: 688-692. (C)

RD09003: 植田育子, 山川研, 植田真一郎: DIME Study（高血圧第４版）. 日本臨床, 67: 632-635, 2009 (C)

RD09004: 畔越陽子, 太田聡子, 植田真一郎. ARB の選び方、使い方　高齢者の高血圧患者に対して　呼吸と循環 2009;57: 483-8 (C)

RD09005: 井上卓, 植田真一郎. プレチスモグラフによる血管内皮機能測定　Thrombosis and circulation 2009;17:58-62 (C)

RD09006: 植田真一郎.大規模臨床試験における症例数設定と検出力　循環器科　2009;65: 188-191. (C)

国内学会発表

PD09001: Yasu T, Kobayashi M, Yamakawa K, Iwasaki D, Azekoshi Y, Inoue T, Momomura S, Urata H, Ueda S. Elevated free fatty acids from visceral adipose tissue cause microcirculatory dysfunction partly via local renin-angiotensin system in mononuclear cells. 第 73 回日本循環器学会総会 2009 年 3 月 22 日. Circ J

PD09002: Yasu T, Kobayashi M, Inoue T, Yamakawa K, Azekoshi Y, Momomura S, Ueda S. Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit free fatty acid-induced endothelial dysfunction, rheological disorder and leukocyte activation partially via anti-oxidant stress. 第 73 回日本循環器学会総会 2009 年 3 月 20 日. Circ J

PD09003: Yasu T, Azekoshi Y, Yamakawa K, Urata H,Ueda S. Elevated FFA from visceral adipose tissue cause microcirculatory dysfunction partly via local renin-angiotensin system in mononuclear cells. American Collage of Cardiology, 27th Mar 2009, Orland, USA

PD09004: 大田聡子, 山内祐子, 山川研, 安隆則, 畦越陽子, 松下明子, 植田育子, 植田真一郎. 脂肪酸負荷モデルにおける白血球活性とレニン―アンギオテンシン系の関与, 第 30 回臨床薬理学会年会 2009 年 12 月 3 日

PD09005: 井上卓，新崎修，小田口尚幸，野出孝一，植田真一郎．冠動脈疾患ハイリスクの二次予防戦略における血圧管理　第32回日本高血圧学会　2009年10月3日

PD09006: 武藤明子，一色政志，西本充弘，藤田敏郎．エプレレノンはMR非依存的にSREBP-1を活性化し、血管内皮NO産生能を増強する。第32回日本高血圧学会　2009年10月4日

PD09007: Ueda S. Evidence from randomized controlled trials of ACE inhibitors and ARBs: Questions remain unsolved 第82回日本薬理学会 シンポジウム　2009年3月17日，横浜.

PD09008: 植田真一郎．メタボリックシンドロームにおけるkey playerとしてのFFA-レニン－アンジオテンシン系　第73回日本循環器学会学術集会　シンポジウム　2009年3月20日，大阪.

PD09009: 植田真一郎．本邦の動脈硬化性疾患臨床試験における一次エンドポイント設定と判定のあり方 ―検出力維持への葛藤．第32回日本高血圧学会　シンポジウム　「大規模臨床試験を評価する-日本発の質の高いエビデンス創出に向けて」2009年10月2日．滋賀県.

PD09010: 植田真一郎．ファーマコゲノミクスに関わるガイドライン作成の趣旨．第30回日本臨床薬理学会シンポジウム　ゲノム創薬の最新動向と展望．2009年12月3日，横浜.

PD09011: 植田真一郎．動脈硬化性疾患のバイオマーカー．第30回日本臨床薬理学会シンポジウム　臨床試験とバイオマーカー　2009年12月3日．横浜.

PD09012: 安隆則．日本心臓リハビリテーション学会教育講演．ガイドライン TASC II を読み解く．2009年7月19日，東京.

手術部

A. 研究課題の概要

1.手術室におけるリスクマネジメント（久田友治，具志堅興治，岡山晴香）

リスクマネジメントの目的はエラーを発生させないか，エラーが発生しても事故につながらないシステムを作る事である。当手術部においても手術関連のインシデント（エラー）報告からシステム作成へと改善を進めており，その達成度を検討している。インシデント報告により改善に繋がる例は多く，対策として最も必要性が高かったのは教育や指導であり，また，体制の見直しや新しい方法の開発も必要である。具体的には，周術期における静脈血栓塞栓症，ライン・チューブのインシデント，医療機器，特に輸液・シリンジポンプのインシデント，臨床指標の評価について報告した。また，全国国立大学手術部会議幹事会の仕事として「手術用機器・設備の故障・事故」，「手術におけるタイムアウト」，「貸出器械」，「業者立会い」等の検討を行っている。

2.周術期の感染対策（久田友治,具志堅興治,岡山晴香）

手術部位感染サーベイランスを実施して，周術期の感染対策が適切に行われているかを，院内感染対策室と協同で検討している。また，手術時手洗い評価法としてのアデノシン三リン酸測定法の評価および手術室における針刺しの現状と対策の検討を行っている。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 久田友治：広く浅く、一カ所深く．楽楽研修術　即戦・臨床力を高める名言・迷言・記憶術，町淳二，依光たみ枝，早野恵子（編），9-10，三輪書店，東京，2009. (B)

原　　著

OD09001: 久田友治，太田光紀，具志堅興治，岡山晴香，澤口昭一：手術時手洗い評価法としてのアデノシン三リン酸測定法と寒天培地法の比較．琉球医学会誌，28：41-44．2009. (B)

OD09002: 針原康，小西敏郎，森兼啓太，佐和章弘，塚本泰司，高橋聡，久田友治，菅原えりさ：SSI サーベイランスの全集計結果および第10-13回SSIサーベイランス研究会報告.環境感染，24:202―205，2009. (B)

総　　説

RD09001: 久田友治：ＳＳＩ対策と医療材料の進展．感染対策 ICT ジャーナル，4: 452-455，2009. (B)

国際学会発表

PI09001: Tomoharu K. Sharps Injuries and its Prevention in the Operating Room of Japanese National University Hospitals. 8th East Asia Conference on Infection Control and Prevention

国内学会発表

PD09001: 久田友治：当院の周術期における静脈血栓塞栓症の予防策とその成績．第 109 回日本外科学会総会

PD09002: 久田友治，具志堅興治，岡山晴香，内間辰也，親川メイ子，城間安夫，宮城孝：ライン・チューブに関するインシデント．第 84 回日本医療機器学会

PD09003: 久田友治，具志堅興治，岡山晴香，宮城孝徳：当院における手術関連の臨床指標の評価．第 31 回日本手術医学会

PD09004: 具志堅興治，岡山晴香，宮城孝徳，久田友治：当院における手術用機器・設備の故障とコスト．第 31 回日本手術医学会

PD09005: 宮城孝徳，久田友治，具志堅興治，岡山晴香：電子カルテ移行に伴う手術部における薬品取扱いの変

更．第 31 回日本手術医学会

PD09006：久田友治，国吉ひろみ：医療機器のインシデント、特に輸液・シリンジポンプについて．第 4 回医療の質・安全学会

PD09007：久田友治，富島美幸，比嘉太，健山正男，藤田次郎．当院で使用している SSI サーベイランスソフトの有用性と問題点：第 14 回 SSI サーベイランス研究会

その他の刊行物

MD09001：久田友治：中部病院研修終了者の動向調査　インターン達は今．沖縄県立中部病院雑誌，35：38-39，2009.

MD09002：久田友治，柴田治，畠山登，佐藤一史：手術用機器・設備の故障・事故に関する調査．第 46 回全国国立大学病院手術部会議資料集，2009.

MD09003：柴田治，久田友治，佐藤一史，畠山登：「タイムアウト」に関するアンケート調査について　第 46 回全国国立大学病院手術部会議資料集，2009.

MD09004：畠山登，久田友治，佐藤一史，柴田治：貸出器械（Loan Instrument）に関するアンケート調査結果．第 46 回全国国立大学病院手術部会議資料集，2009.

MD09005：安原洋，西村チエ子，藤井正美，田中直文，宮部雅幸，吉中平次，佐藤直樹，久田友治：手術部における資源節約への取り組みの実態調査．第 46 回全国国立大学病院手術部会議資料集，2009.

MD09006：田中直文，西村チエ子，藤井正美，安原洋，宮部雅幸，吉中平次，佐藤直樹，久田友治：臨床工学技士タイムスケジュール調査．第 46 回全国国立大学病院手術部会議資料集，2009.

地域医療部

A. 研究課題の概要

地域医療部では地域医療の充実に求められる研究活動を行っている。

1. 離島･へき地医療に関する研究(稲福徹也･武村克哉)共同研究

離島・へき地医療に従事する医師の養成が求められている。全国の医学部４、６年生を対象に、どのような属性を有する医学生が離島・へき地勤務に関心があるかを調査した。学年により若干の差異はあるが、学生の属性によって離島・へき地での勤務意識に関し有意な差が認められた。

2. 医療連携・福祉に関する研究（石郷岡美穂）

（１）自立困難患者の療養環境整備に関する研究（共同研究）

AIDS発症や関連疾患発症のためQOL低下による要介護患者の増加と入所施設の確保が新たな課題となっている。沖縄県における受け入れ施設への連携、支援の在り方について検討した。拠点病院や保健所からの積極的な情報提供および入所後のサポート体制の約束が、受け入れ施設の拡充につながったと考えられ、行政、保健医療、医療機関の間の綿密な連携が極めて重要だということが確認された。

（２）院内ボランティアに関する研究（共同研究）

慢性肝不全を抱える透析患者の増加に伴い、介助をする家族の負担の増大が問題となっている。介助が必要な透析患者の通院・院内移動に地域ボランティアを導入することによって、家族の負担が軽減され、本人の外出意欲が見られた事例を報告した。院内ボランティアの活用には限界があり、地域の福祉・行政サービスの積極的な活用が、患者および家族支援の一つになることが示された。

B. 研究業績

国際学会発表

PI09001: Yuko Takeda, Kunimasa Morio, Junji Otaki, Miyako Takahashi, Ichiro Kai, Tetsuya Inafuku, Ayumi Takayashiki, Hiroki Yasui, Linda Snell:Factors Related to Interest in Rural Practice among Japanese Medical Students. AMEE Coference 2009 Incorporating the XIXth SEDEM Meeting. (http://www.amee.org/AbstractView.aspx?abstractID=4652)(29 August - 2 September 2009 Málaga.

国内学会発表

PD09001: 武田裕子，森尾邦正，大滝純司，高橋都，甲斐一郎，稲福徹也，高屋敷明由美，安井浩樹：離島・へき地勤務に関する医学部４・６年生の意識と属性との関連．医学教育，40(Suppl)：93，2009.

PD09002: 宮城京子，石川章子，石郷岡美穂，仲程ひろみ，嘉数光一郎，向井三穂子，椎木創一，佐久川あや子，健山正男，藤田次郎：沖縄県における自立困難患者の療養環境整備に関して．日本エイズ学会誌，11(4)：541，2009.

PD09003: 西田悠希子，松岡栄二，石郷岡美穂，稲福徹也，増田昌人，村山貞之：院内ボランティアの導入により生活意欲が向上したケースについて．第 46 回九州医療社会事業研修会ながさき大会，（抄録集）：49，2009.

高気圧治療部

A. 研究課題の概要

1. 高気圧酸素治療領域における治療指針の作成

日本高気圧環境・潜水医学会の学術委員代表として治療指針の作成に平成20年度から取りかかり、既に「資料；国内外の文献紹介」として No.1：糖尿病性足部病変に対する高気圧酸素療法（HBO）、No.2：急性一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法（HBO）、No.3：Clostridium性ガス壊疽，壊死性筋膜炎，Fournier壊疽など致死性軟部感染症に対する高気圧酸素療法（HBO）を本学会誌に載せている。本院眼科学教室との共同研究としてNo.4：網膜動脈閉塞症，及び黄斑浮腫を伴った網膜静脈閉塞症，糖尿病性網膜症などに対する高気圧酸素療法（HBO）の作成にとりかかりつつある。

2. 減圧症（いわゆる潜水病）の予防と治療

近年、女性ダイバーが増加し、男性と比べ、減圧症に罹患し易い体質やパニックに陥り易い気質があり、過去20年間に扱った減圧症症例及び潜水中の急浮上や溺水症例などから、診断・治療上の問題点や精神的トラウマを残す要因などを検討している。

B. 研究業績

総　　説

RD09001：井上治，久木田一朗,他。Committee report:高気圧酸素療法（hyperbaric oxygen therapy, HBO)における適応疾患の見直しと再編ー特に国内の臨床報告と基礎研究及び国外のランダム化比較試験などからの提案ー。日本高気圧環境・潜水医学会雑誌別冊 2009;3：1-36。 (B)

RD09002：井上治。糖尿病性足部病変に対する高気圧酸素療法（HBO）～国内外の主要な文献から～。 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2009;44:16-22. (B)

RD09003：井上治,久木田一朗,他。急性一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法（HBO）-国内外の主要な文献から-。日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2009;44:82-93. (B)

国際学会発表

PI09001：Inoue O, Kajiya S, Yachimori R, Sawaguchi S. Treatment of central retinal artery occlusion (CRAO) and branch retinal artery occlusion (BRAO) by hyperbaric oxygen therapy (HBO) -107 eyes over 20 years. pp75.Proceedings of Undersea Hyperbaric Soceity Meeting , Las Vegas, Nevada, USA.June 25-27, 2009.

国内学会発表

PD09001：井上治,久木田一朗,砂川昌秀,大浦ひとみ,稲あや子。女性ダイバーにおけるSCUBA潜水の問題点。日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2009; 44:152.

血液浄化療法部

A. 研究課題の概要

1. 末期腎不全の臨床疫学的研究：沖縄透析研究(Okinawa Dialysis Study, OKIDS)として沖縄県全体の慢性透析患者の生命予後に関与する種々の因子、特に栄養学的異常に注目し検討を進めている。さらに、治療の詳細を検討する目的で７透析施設の協同研究を行っている。最近､透析患者は一般住民と比し種々の因子の生命予後、イベントの発症に及ぼす効果が異なることが注目されている（reverse epidemiology)。全国に先駆けて透析患者の EBCT による冠動脈石灰化指数(CACS)の虚血性心疾患、生命予後に及ぼす影響を検討し発表している。

2. 日本透析医学会の統計資料の解析：日本透析医学会（JSDT）の統計調査委員の１人として、2000 年度～2007 年度の資料より解析用の標準ファイル（SAF）を作成している（井関)。主な課題として慢性透析患者の高血圧の頻度、規定因子、および生命予後、また体格（BMI）と生命予後の関連も検討している。2005 年度の降圧薬使用の有無と 1 年予後との関連を検討し論文化した（Nephron Clinical Practice)

3. 慢性腎疾患および末期腎不全の発症危険因子の解析:
1)沖縄県総合保健協会の住民検診および人間ドック受診者を対象に蛋白尿、高血圧、および末期腎不全の発症危険因子を検討している。末期腎不全の発症は沖縄透析研究(Okinawa Dialysis Study, OKIDS)データベースとの照合によっている。井上は心電図のデータベースより心拍数、心電図所見（ST,T 変化、異常所見）と既知の心血管系危険因子との関連を検討している。長浜は高尿酸血症の意義について検討している。

2) ANCA 関連腎炎の発症率および有病率に関する疫学的検討。順天堂大学医学部、橋本博史教授を班長とする「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連腎炎の国際協同研究」（Human Science 財団よりの研究資金）の分担研究者（井関）として沖縄県内の ANCA 関連腎炎（MPO-ANCA 陽性血管炎, PRO-ANCA 陽性血管炎, Wegener’s granulomatosis, Churg-Strauss, Renal Limited Nephritis）の発症率、有病率を調査することになった。ヨーロッパ諸国では北に行くほど PRO-ANCA、南にいくほど PRO-ANCA 血管炎が多い。わが国では MPO-ANCA 関連腎炎が多く、Wegener’s granulomatosis は比較的少ないと考えられている。

3) 沖縄県における慢性腎疾患の実態調査：増え続ける透析導入患者に対して、日本腎臓学会が主導する腎不全撲滅キャンペーンが 2004 年度より開始された。その企画の段階よりワーキング・グループの一員として参画している。わが国の慢性腎疾患の実態を明らかにする目的で慢性腎疾患の登録事業を開始した。末期腎不全発症のハイリスクである高クレアチニン血症（血清クレアチニン≥2mg/dl)および腎生検施行者を登録し､経過を観察する。

4) 症例研究：琉大病院内外の依頼により各種腎疾患、腎不全患者の診療に従事している。今後、新しい治療法の開発および治療成績の向上をめざして、臨床疫学的研究を開始する予定である。泌尿器科、第３内科、第２内科と協力して透析療法を施行している。

5) 維持血液透析患者における血管内皮前駆細胞の動態と病態の関連に関して CD34 と動脈硬化のリスクファクターとの関連について検討している。

6) Calciphylaxis に対する thiosulfate Na の有効性の検討。長期透析患者のまれな合併症として Calciphylaxis という病態が知られている。副甲状腺ホルモンの過剰によって惹起されることが多いが、副甲状腺摘除患者にも見られ、治療抵抗性である。2004 年度に従来、シアン中毒などに使用される thiosulfate Na の静注療法が有効であったという報告がなされ注目されている。腎移植が少ないわが国では長期透析療法を余儀なくされる例が多く、今後増加すると予想される。第一例を渡嘉敷が Clin Nephrol 誌に報告した。

7) Fabry 病に対する酵素補充療法の臨床効果の検討。2004 年５月より Fabry 病に対する酵素補充療法が保険適応となった。現在、当科で管理している５家系のうち５症例について酵素補充療法を開始し経過を観察している。また透析患者を対象にした Fabry 病の疫学調査に協力している。

1. 末期腎不全の臨床疫学的研究

末期腎不全患者の予後､合併症の検討を継続している。1971 年以来の沖縄県下で管理された全ての慢性透析患者（透析導入後一ヶ月以上生存した末期腎不全症例を対象）について臨床および検査データの蓄積を継続している。沖縄透析研究（OKIDS）登録患者は 2000 年度末までに 5246 名に達した。過去 30 年間の患者背景因子の変動をふまえ、慢性透析患者の生命予後に関連する因子について総説としてまとめた（Clin Exp Nephrol, 2004)。

慢性透析患者の生命予後を規定する因子の一つである虚血性心疾患の早期診断法として電子線ＣＴ（EBCT）による冠動脈の石灰化指数の有用性を検討している(永吉、渡嘉敷、玉城、松岡)。透析患者で経時的に冠動脈の石灰化指数を観察し、CACS 高値の患者は生命予後が不良であることを報告した（松岡)。カルシウムを含まない新たなリン結合薬であるセベラマーおよびダイドロネルの CACS に及ぼす効果を検討している。また心血管造影施行例と CACS の対比もすすめている。

OKIDS 協力施設中より７施設（患者数約 800 例）をえ

らび前向き協同研究を実施している。古波蔵は慢性透析患者の血清アルドステロン値に注目し、生命予後との関連を検討している。新たに伊敷は透析患者の心エコーと血清アルドステロンとの関連を検討している。看護師の聞き取り調査により透析療法実施上の問題点（ヘマトクリット、鉄剤静注、エリスロポエチン使用等），生活習慣、既往歴、シャント手術回数等に関与する因子の検討を行なっている。

2.日本透析医学会の統計資料の解析

(1) 標準ファイルを用いた研究。

一昨年度より日本透析医学会の統計調査委員として登録データ（JSDT）の解析にもたずさわることになった（井関）。2000 年度末にわが国で週 3 回血液透析施行中の患者総数約 13.3 万人を対象にした SAF の完成後、JSDT と OKIDS を比較対照し、末期腎不全登録の問題点および精度を調査する。JSDT のデータを用い慢性透析患者の高血圧、肥満（やせ）の病態、予後等について解析および地域差に関する検討を実施する。2008 年度より日本透析医学会の会員を対象にした公募研究および委員会委員による研究を立ち上げた。

(2) 国際協同研究。

透析患者の生命予後におよぼす人種差の影響：米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校の Dr Chertow, Dr Hall 等と「透析患者の生命予後におよぼす人種差の影響」について、日米の患者を用いて比較検討する予定である。現在、日本透析医学会および米国腎臓財団と具体的交渉が進行中である。米国西海岸に多いアジア系米国人とわが国の透析患者の比較は貴重な資料を提供するものと期待されている。日米間で透析患者の生存率には明確な差異がり、要因の分析には関心が深い。

3. 沖縄県総合保健協会の住民検診および人間ドック受診者を対象にした研究

1) 慢性腎疾患および末期腎不全発症の危険因子の検討。

透析患者の発症率を減少させるべく、その発症危険因子の研究をすすめている。1983 年度の住民検診（約 10.7 万人）、1993 年度の住民検診（約 13.3 万人）および 1997 年度の人間ドック受診者（約１万人）のデータを基に解析を行っている。OKIDS と照合することにより末期腎不全の発症を検討している。検診項目（肥満度、血圧、検尿、血液生化学検査、生活習慣）ごとに腎機能障害、末期腎不全の発症におよぼす危険度を検討している。わが国では糖尿病性腎症による透析導入が導入原因の第一位となっている。腎臓内科医の積極的関与が求められている。OGHMA の人間ドック受診者では空腹時血糖、ヘモグロビン A1c および治療歴等のデータが入力されている。現在、糖尿病の頻度、腎症の発症率について検討している。

腎機能障害が新たな心血管系障害の危険因子として注目されている。1997-2001 年度の人間ドック受診者を対象に心電図所見の解析用データベース化し、頻脈が CKD, メタボリック症候群の発症に密接に関連していることを報告した。

2) 国際協同研究。

糖尿病による末期腎不全の増加はわが国のみならず、世界的な傾向であり、とくに発展途上国での急増が懸念されている。国際腎臓学会では末期腎不全の予防を目的に新たな研究組織（ISN-COMGAN）で検尿、腎臓病の啓蒙活動を行っている。アメリカ腎臓学会の一環としてメキシコでサテライトシンポジウムが開催された。我々のポスター（検診における蛋白尿、腎機能別の末期腎不全発症率の検討）は最優秀賞を受賞した。試験紙法による蛋白尿の程度と末期腎不全の発症率を示した図は、同委員会のパンフレットに採用され、世界中に配布されている。同委員会の委員の１人であるイタリアの Remuzzi 教授と試験紙法による検診の費用対効果の検討をすすめるべく準備をすすめている。とくに発展途上国において、どのような形で検診を普及させるか、費用がどのくらいかかるのか、その予防効果について、等々をわれわれのデータをもとに試算する計画である。

CKD の国際協同研究組織である Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)において CKD 分類において疫学的根拠となる成績を 2007 年度に発表した。2007 年度につづき 2009 年度も KDIGO の国際会議に招聘され講演を行った。

4. 慢性腎疾患および各種血液浄化療法を施行した症例の検討。

沖縄県は地理的、文化的背景より患者の県外移動が少なく、悉皆性の高い疫学的研究が可能である。ファブリー病は典型的には 50 歳までに末期腎不全を発症するが、様々な異型が存在することが明らかにされている。腎臓のみに異常をきたす腎型の１症例の経験を機に、県下の透析施設の協力により慢性透析患者を対象にファブリー病のスクリーニングを実施した。ライソゾーム加水分解酵素の一つである α-ガラクトシダーゼ A の活性欠損または低下がみられる症例を数例発見した。女性では α-ガラクトシダーゼ A の活性低下をきたさない例も発見されており、今後さらに検討が必要である。ファブリー病の酵素補充療法治療薬として開発された遺伝子組換えヒト α-ガラクトシダーゼ A 製剤の臨床応用を近く開始する予定である。富山は家族性地中海熱の遺伝子診断を沖縄・アジア医学研究センターと協同して、他大学からの依頼も受け、解析を継続している。論文を Clin Exp Rheumatology 誌に発表した。

5. 維持血液透析患者における末梢血管内皮前駆細胞

維持血液透析患者(HDPt)は心血管合併症(CVC)の発症のリスクが高い。最近，血管内皮前駆細胞(EPC)がCVCの病態に関与している可能性が示唆されている。我々は、HDPt のEPCとCVC のリスクファクターとの関連について

検討している。沖縄第一病院と琉球大学医学部付属病院で維持血液透析を施行している患者の中から20人を選び、中2日空いた週はじめの透析直前に血液中のCD34 陽性細胞/CD45陽性細胞(%)をフローサイトメトリーにて測定した。また、カルテ調査を行いCVC のリスクファクター(年齢,性, 高血圧, 高脂血症, 糖尿病, 喫煙歴, 虚血性心疾患の家族歴)との相関を検討している。

６．他施設、関連学会および国際協同研究

CKD は ESRD の危険因子であるのみならず心血管系障害 (CVD)の発症および生命予後の重要な因子であることが示されている。CKD の早期発見、早期治療により医療費の抑制効果が期待される。沖縄県はとくに若年者で肥満者、糖尿病性腎症が増加している。学内外および県内の医療機関と連携して各種研究会、啓蒙活動を積極的に行っている。国際的にはKDIGOを中心とした委員会が用語の統一、啓発活動を開始している。

1. Metabolic syndrome (MS) と CKD の関連：豊見城中央病院お生活習慣病、人間ドック受診者を対象に MS と CKD の関連を検討している (N=6980)。協同研究者の田仲医師は数年前より沖縄県内の MS と糖尿病の関連を調査し、腹囲の測定を施行してきた。MS の構成因子が増加するにつれて CKD の頻度も増加するが modified NCEP 基準が NCEP 基準よりも相関が良好であった (Kidney Int に発表)。肥満の影響が人種によって異なることを証明した。現在、MS および CKD の発症率との関連を検討している。

2. 睡眠障害と心血管病の関連。名嘉村医師が 10 数年前より施行してきた睡眠時無呼吸の検査(PSG)と生命予後、心血管系障害の発症の関連を調査している。対象患者数は 4222 名でこれまでに、135 例の死亡を確認した。肥満と CKD の関連についても注目している。SAS 患者の追跡調査結果を論文にまとめ専門誌に受理された。

3. Dr Remuzzi：住民検診における蛋白尿、血圧、その他の因子の経時的観察および ESRD 予防の観点からの経済的効果を検討している。国際腎臓学会の組織である COMGAN で試験紙法による蛋白尿の程度と ESRD の発症率を示した図が公式に取り上げられて啓発活動に利用されている。2007 年 3 月にイタリア(ベルガモ市)を訪問し、研究の進捗状況を確認するとともに新たなプロジェクトを計画している。

4. Dr Hall:日系米人の透析患者と生命予後を比較検討している。透析療法、人種、生活習慣の相違がどの程度生命予後に関連するのか解析している。

5. 日本透析医学会統計調査委員会委員としてわが国の慢性透析療法の現況報告を行っている。また JSDT2000 のデータベースをもとに慢性透析患者の高血圧の規定因子および予後との関連を検討している。

6. 日本腎臓学会の慢性腎臓病対策小委員会の委員として疫学データを提供している。わが国ではアメリカの基準を用いると GFR の低い (60ml/min/1.73m^{2}未満) 住民が多いこと 2005 年度の Japan Kidney Week にて報告した。今後、低 GFR 住民の予後追跡が問題となっている。

7. 透析患者の高血圧治療に対してはエビデンスがなく一般住民に準じて治療がなされている。しかし依然として高血圧のコントロールは不良であり、降圧目標値は不明である。我々は、慢性血液透析患者におけるＡＲＢ（オルメサルタン）の心血管系障害、生命予後に関する前向き調査研究(Multicenter, Randomized, Parallel Study of Angiotensin Receptor Blockade (Olmesartan) in Chronic Hemodialysis Patients Among OKIDS Group：：略称、オルメサルタンランダム化臨床試験 OCTOPUS (Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS)を企画し、準備を進めている。県内の慢性透析施設の協力を得て、469 名をランダム化 (RAS 系抑制薬を使用しない群と ARB を追加した群の 2 群) し臨床経過を追跡している。2006 年 4 月より登録を開始し 2008 年 6 月に予定の登録患者数に達し、2011 年 6 月まで観察する。

今後の展望

わが国の透析治療は DOPPS 研究に明らかにされたように世界一の治療成績である。しかし、治療法に関するエビデンズの発信数は質量ともに米国に劣っている。ESRD 予防対策は端緒についたばかりであり、すでに米国より数年遅れている。透析患者数とくに糖尿病患者が依然として増加し続けていることは、何らかの組織的対応の必要性を示している。

日本腎臓学会のみならず国際的に専門家が本気で取り組む必要がある。わが国は世界に冠たる検診事業を誇っているが、その有効性や問題点について検証がなされていない。とくに無症候の住民全員を対象にしたスクリーニングの是非、経済的効果およびスクリーニングに非協力的な住民の指導をどうするか、課題が多く残されている。しかし、わが国の豊富な経験はとくに発展途上国の腎不全予防事業に寄与すると期待される。2006 年度より日本腎臓学会では「CKD 対策委員会」を発足させ疫学的検討をおこなっている。我々の成績も参考に 2007 年度に「CKD 診療ガイド」が刊行され、2009 年度に改訂版および「CKD 診療ガイドライン」が作成された。2008 年度より日本透析医学会の統計調査委員会公募研究および委員会研究を開始した。そのためのデータベース整備、提供を行っている。今後、EDTA、USRDS と比較研究を促進する。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 井関邦敏：DATA UPDATE 循環系. 第 4 版, REIN-2, 先端医学社, 346-347, 2009. (B)

BD09002: 井関邦敏：透析患者の高血圧の特徴と治療．高血圧薬物療法ハンドブック，浦信行編集，羊土社（東京），220-223，2009. (C)

BD09003: 井関邦敏：慢性腎臓病．増刊レジデントノート，輸液療法パーフェクト，飯野靖彦編，羊土社，148-152，2009. (C)

BD09004: 井関邦敏：統計と観察研究から見る日本の CKD-MBD．CKD-MBD ハンドブック，深川雅史編，日本メディカルセンター（東京），105－109，2009. (C)

BD09005: 井関邦敏：一過性脳虚血発作．透析療法事典，中本雅彦，佐中孜，秋澤忠男編集，医学書院（東京），191-192，2009. (B)

BD09006: 井関邦敏：脳出血．透析療法事典，中本雅彦，佐中孜，秋澤忠男編集，医学書院（東京），193，2009. (B)

BD09007: 井関邦敏：脳梗塞．透析療法事典，中本雅彦，佐中孜，秋澤忠男編集，医学書院（東京），194，2009. (B)

BD09008: 井関邦敏：蛋白尿．専門医のための腎臓病学，第２版，医学書院，2-9，2009. (B)

BD09009: 知念さおり，渡嘉敷かおり，井関邦敏：反復する意識障害を主訴とする慢性透析患者の１例．透析ケース・スタディ，第２集，日本メディカルセンター(東京)，24-30，2009. (C)

原　　著

OI09001: Iseki K, Horio M, Imai E, Matsuo S, and Yamagata K: Geographic difference in prevalence of chronic kidney disease among Japanese screened subjects: Ibaraki vs Okinawa. Clin Exp Nephrol, 13; 44-49, 2009. (A)

OI09002: Tokashiki K, Tozawa M, Iseki C, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K: Decreased body mass index as an independent risk factor for developing chronic kidney disease (CKD). Clin Exp Nephrol, 13; 55-60, 2009. (A)

OI09003: Iseki K: Is Japanese a population at high-risk for ESRD?. Nephrology Frontier, 8; 103, 2009 (B)

OI09004: Iseki K, Tokuyama K, Shiohira Y, Higa A, Hirano H, Toma S, Kohagura K, Ueda S. Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS Group (OCTOPUS): Design and Methods. Clin Exp Nephrol, 13; 145-151, 2009. (A)

OI09005: Iseki K, Shoji T, Nakai S, Watanabe Y, Akiba T, Tsubakihara Y for The Patients Registration Committee of Japanese Society for Dialysis Therapy: Higher survival rates of chronic hemodialysis patients on antihypertensive drugs. Nephron Clin Pract, 113; C183-C190, 2009. (A)

OI09006: Inoue T, Iseki K, Iseki C, Ohya Y, Kinjo K, and Takishita S: Effects of heart rate on the risk of development of metabolic syndrome. Hypertens Res, 32; 801-6, 2009. (A)

OI09007: Inoue T, Iseki K, Iseki C, Ohya Y, Kinjo K, and Takishita S: Heart rate as a risk factor for developing chronic kidney disease-longitudinal analysis of a screened cohort. Clin Exp Nephrol, 13; 487-493, 2009. (A)

OI09008: Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, and Matsuo S: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. Clin Exp Nephrol, 13; 621-630, 2009. (A)

OI09009: Nakamura H, Kanemura T, Takara C, Tsukayama A, Tohyama K Matsumoto T, Iseki K: A retrospective analysis of 4,000 patients with OSA in Okinawa, Japan. Sleep and Biological Rhythms, 7; 103-112, 2009. (A)

OI09010: Kohagura K, Tomiyama N, Kinjo K, Takishita S, Iseki K: Prevalence of anemia according to stage of chronic kidney disease in a large screening cohort of Japanese. Clin Exp Nephrol, 13; 614-620, 2009. (A)

OI09011: Nakai S, Masakane I, Shigematsu T, Hamano T, Yamagata K, Watanabe Y, Itami N, Ogata S, Kimata N, Shinoda T, Syouji T, Suzuki K, Taniguchi M, Tsuchida K, Nakamoto H, Nishi S, Nishi H, Hashimoto S, Hasegawa T, Hanafusa N, Fujii N, Marubayashi S, Morita O, Wakai K, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y: An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of December 2007). Ther Apher Dial, 13; 457-504, 2009. (A)

OD09001: 鈴木一之，井関邦敏，中井滋，守田治，伊丹儀友，椿原美治：血液透析条件・透析量と生命予後を考える～日本透析医学会の統計調査結果から．透析会誌，2009. (B)

OD09002: 井関邦敏：沖縄県における透析施設の変遷―民間クリニックの現状と将来．日透医誌，24: 426-430, 2009. (B)

総　　説

RD09001: 井関邦敏：慢性腎臓病（CKD）．小川聡総編集，小川聡，藤田敏郎部門編集。改定第７版，「内科学書」Vol. 3, 404-406, 2009. (C)

RD09002: 井関邦敏：１．症候編，１．蛋白尿：生理的蛋白尿・微量アルブミン尿・顕性蛋白尿の鑑別．「専門医のための腎臓病学　第２版」，内山聖，富野康日己，今井裕一編集（監修下乗文武），医学書院，2-9, 2009. (C)

RD09003: 井関邦敏：腎不全予防のカギは何か？．東北腎不全研究会雑誌，19: 37-40, 2009. (C)

RD09004: 井関邦敏：慢性腎臓病対策における検尿の位置づけ．総合臨床，58: 1168-1171, 2009. (C)

RD09005: 井関邦敏：血圧管理の実際と生命予後．透析会誌，42: 207-213, 2009. (C)

RD09006: 井関邦敏：高齢者の CKD 合併高血圧の診断と治療・予後．Geriatric Medicine, 47: 855-857, 2009. (C)

RD09007: 井関邦敏：透析患者の生命予後規定因子．日腎誌，51：848－851，2009. (C)

RD09008: 井関邦敏：沖縄県医師会会報（プライマリ・ケア）コーナー：変革をせまられる腎臓病の診療：防げる透析導入．沖縄県医師会報，45: 15-17, 2009. (C)

RD09009: 井関邦敏：沖縄スタディ，A cohort study in Okinawa: Okinawa Dialysis Study (OKIDS)．腎と透析，67（増刊号）：64-66, 2009. (C)

RD09010: 井関邦敏：CKD 診断における尿検査の意義．日医雑誌，138: 1529-1531, 2009. (C)

国際学会発表

PI09001: Iseki K: Renal outcomes in CKD. 3rd AFCKDI, Kaohsiung, 4/18, Taiwan, 2009.

PI09002: Iseki K: Chronic disease: Strategies for the developed world Japan. WCN2009,　5/22-26, Milan,

Italy, 2009.

PI09003: Kohagura K, Kochi M, Ohya Y, and Iseki K: Better remission rate with the use of rennin-angiotensin system inhibitor strategy than steroid and immunosuppressant in nephrotic membranous nephropathy. ASN, San Diego, USA, 10/27-11/1,2009.

PI09004: Kunitoshi Iseki, Toshiki Moriyama, Kunihiro Yamagata, Kazuhiko Tsuruya, Hideaki Yoshida, Shoichi Fujimoto, Masahide Kondo, Hitoshi Sugiyama, Tsuneo Konta, Yoshinari Yasuda, Koichi Asahi, and Tsuyoshi Watanabe for the Japanese Society of Nephrology: Effect of screening on survival in incident dialysis patients: a prospective cohort study in Japan: Japan Incident Dialysis Cohort Study (J-IDCS). (JSN) task force for the Validation of Urine Examination as an Universal Screening (VALUE-US), ASN, San Diego, USA, 10/27-11/1,2009.

PI09005: Kunitoshi Iseki, Naoko Nagayoshi, and Kiyoyuki Tokuyama Dialysis Unit, University Hospital of The Ryukyus, Tokuyama Clinic, Okinawa, Japan: Outcomes of chronic kidney disease (CKD) patients in a single renal clinic in Okinawa, Japan: Okinawa Tokuyama Clinic Epidemiology and Nephrology Study (OCEANS). ASN, San Diego, USA, 10/27-11/1,2009.

PI09006: Miho Murashima, Hiroshi Nishi, Atsushi Fukatsu, Kenji Tsuchida, Kunitoshi Iseki, Yoshiharu Tsubakihara: Association of serum levels of calcium, phosphate and intact parathyroid hormone with cardiovascular morbidity in Japanese dialysis patients: A cross-sectional study from the database of the Japanese Society for Dialysis Therapy Registry (JRDR). ASN, San Diego, USA, 10/27-11/1,2009.

国内学会発表

PD09001: 井関邦敏：沖縄県における透析療法の現況. 第 27 回沖縄県人工透析研究会, プログラム・抄録集, 15, 2009.

PD09002: 新垣恵子, 高里修, 棚原恵美子, 玉栄幸子, 知念さおり, 井関邦敏：経口摂取の把握が体重増加を抑えた. 第 27 回沖縄県人工透析研究会, プログラム・抄録集, 29, 2009.

PD09003: 永吉奈央子, 渡邊倫子, 熊代理恵, 平野亜紀, 徳山清之, 井関邦敏：維持透析患者における慢性腎臓病 (CKD) の理解度：世界腎臓デーの質問表を用いて. 第 27 回沖縄県人工透析研究会, プログラム・抄録集, 32, 2009.

PD09004: 金城孝典, 幸地政子, 北野紅美子, 荻堂綾乃, 古波蔵健太郎, 山里正演, 石田明夫, 井関邦敏, 大屋裕輔, 瀧下修一：急速進行性の下肢虚血性壊疽を惹起した維持透析患者の一例. 第 27 回沖縄県人工透析研究会, プログラム・抄録集, 36, 2009.

PD09005: 高里修, 知念さおり、玉栄幸子、棚原恵美子、大里美緒： 白血球吸着療法の当院における現状報告

PD09006: 古波蔵健太郎, 大屋裕輔, 崎間敦, 井関邦敏, 瀧下修一：若年慢性腎臓病患者の血圧と尿酸値の相関と性差. 第 52 回日本腎臓学会学術総会, 日腎会誌, 51: 308, 2009.

PD09007: 宮城剛志, 古波蔵健太郎, 石田明夫, 崎間敦, 大屋裕輔, 井関邦敏, 瀧下修一：IgA 腎症の年齢による臨床背景の相違と治療戦略. 第 52 回日本腎臓学会学術総会, 日腎会誌, 51: 320, 2009.

PD09008: 荻堂綾乃, 古波蔵健太郎, 野原千春, 平野亜紀, 山里正演, 大屋裕輔, 井関邦敏, 瀧下修一：腎機能低下を伴う IgA 腎症の病態に応じた治療. 第 52 回日本腎臓学会学術総会, 日腎会誌, 51: 321, 2009.

PD09009: 幸地政子, 古波蔵健太郎, 富山のぞみ, 知念さおり, 山里正演, 石田明夫, 大屋裕輔, 瀧下修一, 井

関邦敏：膜性腎症に対するRA系抑制薬の尿蛋白減少効果。第52回日本腎臓学会学術総会，日腎会誌，51：366，2009.

PD09010：中井滋，井関邦敏，秋澤忠男：わが国の透析患者の貧血治療動向．第54回日本透析医学会学術集会・総会，日本透析医学会雑誌，42（Supplement 1）：330，2009.

PD09011：井関邦敏：日本透析医学会統計調査委員会公募研究について．第54回日本透析医学会学術集会・総会，日本透析医学会雑誌，42（Supplement 1）：389，2009.

PD09012：鈴木一之，井関邦敏：透析条件・透析量の推移．第54回日本透析医学会学術集会・総会，日本透析医学会雑誌，42（Supplement 1）：389，2009.

PD09013：井関邦敏：血圧管理とLongevity．第54回日本透析医学会学術集会・総会，日本透析医学会雑誌，42（Supplement 1）：338，2009.

PD09014：井関邦敏：Current Status of dialysis in Japan．第54回日本透析医学会学術集会・総会，日本透析医学会雑誌，42（Supplement 1）：374，2009.

PD09015：金城孝典，幸地政子，北野虹美子，荻堂綾乃，宮城剛志，富山のぞみ，古波蔵健太郎，山里正演，石田明夫，井関邦敏，大屋裕輔，瀧下修一：急速に下肢の虚血性壊疽が進行した維持透析患者の一例．第54回日本透析医学会学術集会・総会，日本透析医学会雑誌，42（Supplement 1）：742，2009.

PD09016：幸地政子，北野虹美子，荻堂綾乃，宮城剛志，富山のぞみ，古波蔵健太郎，山里正演，石田明夫，井関邦敏，大屋裕輔，瀧下修一：クリオグロブリン血症（CG血症）に血栓性微小血管障害（TMA）を合併したネフローゼ症候群の一例．第54回日本透析医学会学術集会・総会，日本透析医学会雑誌，42（Supplement 1）：668，2009.

PD09017：仲本みのり，崎間敦，仲田清剛，古波蔵健太郎，大城克彦，新里朋子，山里正演，石田明夫，井関邦敏，大屋祐輔：アンジオテンシンII受容体拮抗薬服用下の高血圧患者に対して少量サイアザイド系利尿薬を追加したときの血清尿酸値上昇の規定因子．第32回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集，208，2009.

PD09018：古波蔵健太郎，山里正演，崎間敦，井関邦敏，大屋祐輔。慢性腎臓病患者の尿蛋白に関連する因子と性差．第32回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集，255，2009.

PD09019：斎藤知栄，井関邦敏，佐藤ちひろ，永井恵，野口和之，山縣邦弘：健診結果から展望する心血管病および慢性腎臓病の危険因子の地域差．第32回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集，255，2009.

PD09020：井関邦敏：慢性腎臓病（CKD）のリスク：メタボリック症候群を含めて．第39回日本腎臓学会西部大会，WS[CKD]，10/16，2009.

PD09021：鈴木一之，井関邦敏：透析時間をもっと延ばそう～日本透析医学会の統計調査結果の解析から１．第36回東北腎不全研究会，9/5-6，2009.

PD09022：鈴木一之，井関邦敏：血流量をもっと上げよう～日本透析医学会の統計調結果の解析から２．第36回東北腎不全研究会，9/5-6，2009.

PD09023：井関邦敏：PDレジストリーはどうあるべきかーJSDT統計調査委員の立場からー．第15回日本腹膜透析研究会総会・学術集会，11/19，2009.

医療情報部

A. 研究課題の概要

1. Clinical Thinking Process and Clinical Course model
(廣瀬康行)

平成12年度から平成14年度末まで厚生労働省医療技術評価総合研究事業に端を発し，平成 15 年度から平成16 年度末の厚生労働省医療技術評価総合研究事業では「病名変遷と病名-診療行為連関を実現する電子カルテ開発モデルに関する研究」の主任研究者として，また平成17年度から平成18年度末での同研究事業において「診療の方向性に基づいた監査や追跡性に資する電子カルテの記述モデルに関する研究」を主任研究者として，そして平成19年度から平成20年度末までは厚生労働省医療安全・医療技術評価総合研究事業において「診療ガイドラインによる診療内容確認に関する研究」の分担研究者として，臨床思考過程モデルと診療経過モデルとを融合した臨床思考診療経過モデルを考案するとともに，その応用について研究を実施してきており，現在も継続している。

その特徴は，意図と事由との明示にあって，これはPOMRの形式上の弱点を埋め合わせるものである。これによって証跡性や対係争対策が確保されることは言うに及ばず，臨床における実践知の獲得と表出化，ならびに臨床研究や臨床教育にも資すると期待される。

2. Meta meta-Information Framework CSX
(廣瀬康行)

上述した一連の研究においては同時に，ontology的な解析と modeling と UML modeling とを応用して XML Schema にて定式化するという独特かつ先進的な手法によってontology的なコアモデルを構築した。

これまでの病院情報(管理)システムは，端的に言ってしまえば伝票処理システムに過ぎず，したがって種々のdataは勿論のこと特にinformationの抽出と再利用については利便とは言い難いものであった。然るに21世紀は「知の時代」と言われており，知の蓄積を初めとして，その交換と比較と活用こそ，時代はもとより本邦の経済再生においても求められているところである。

よって病院情報(管理)システムの architectural designに関して，新しい視点に基づく提案を為すこととした。すなわち診療現場におけるシステム活用に即しつつも，そのオペレーションを，暗黙知たる経験知として活用しうるような診療履歴格納構造について分析考案している。

これは，全ての静的事象を内容(substance)と関係(relation)ならびに意味役割(semantic role)とから成る単純なコア構造によって表現することを本質としている。そして単純がゆえに現実世界における様々な複雑な事象，すなわち複雑なグラフ構造をも記述しうる能力を有しているものである。

なお上述した意味での「内容」と「関係」ならびに「意味役割」はハイパーグラフ構造を呈するので，上記のsubstanceとrelationおよびsemantic roleは，それぞれinfoNodeとarcScopeそしてinfoArcなるメタ情報オブジェクト要素として扱っている。

これら三つの要素名から窺い知れるように，要素には観(perspective)や相(aspect)を組み込んでいる点が特徴的かつ先進的である。そしてこの構造はまた,ontologyに基づいた資源管理機構に貢献することになる。

B. 研究業績

著　　書

BI09001: Hiroo Tamagawa, Hideaki Amano, Naoji Hayashi, Yasuyuki Hirose, Masatoshi Hitaka, Noriaki Morimoto, Hideaki Narusawa, Ichiro Suzuki. Unicode Characters for Human Dentition: New Foundation for Standardized Data Exchange and Notation in Countries Employing Double-Byte Character Sets. In:Daskalaki A editors. Dental Computing and Applications: Advanced Techniques for Clinical Dentistry. Hershery Pennsylvania:MEDICAL INFORMATION SCIENCE REFERENCE, 2009:305-316. (A)

BD09001: 廣瀬康行:外来(診療)部門：歯科. 新版 医療情報 医学・医療編, 日本医療情報学会医療情報技師育成部会(編), 89-91, 篠原出版新社, 東京, 2009. (B)

原　　著

OI09001: 廣瀬康行: 異ベンダーシステム変更時におけるデータコンバートの考え方と実際. 月刊新医療, 36:45-49, 2009 (C)

国内学会発表

PD09001: 廣瀬康行: 意図実現過程としての臨床思考診療経過モデル. 第 13 回 日本医療情報学会春季学術大会 プログラム・演題抄録集, 32, 2009.

PD09002: 廣瀬康行: 係争に対処しうる診療記録の記述枠組について. 日本医療・病院管理学会誌, 46S(192):124, 2009.

その他の刊行物

MD09001: 廣瀬康行:意図実現過程としての介入決断過程における支援場の記述に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 地域医療基盤開発推進研究事業 診療ガイドラインによる診療内容確認に関する研究 (H18-医療-一般-031) 平成 20 年度 総括研究報告書, 11-52, Shiratori Press, Tokyo, 2009

MD09002: 廣瀬康行:厚生労働科学研究費補助金 医療安全・医療技術評価総合研究事業 (H18-医療-一般-031) 意図実現過程としての介入決断過程における支援場の記述に関する研究 平成 19 年度～20 年度 総合(分担)研究報告書, 2009

周産母子センター

A. 研究課題の概要

I. 周産期医学（産科部門）

１．産科出血に対する子宮動脈塞栓術およびバルーン留置血流遮断術に関する臨床的検討　（正本仁、沈泓，永山千晶，上里忠和，叶三千代，佐久本薫，青木陽一）

近年，産後の弛緩出血，腟壁血腫，仮性動脈瘤破裂などに対し，子宮動脈塞栓術が有効であるとの報告がなされている。当科でも放射線科の協力のもとで，産科出血に対し子宮動脈塞栓術を実施している。平成 20 年には腟壁仮性動脈瘤破裂の稀な症例を経験し，子宮動脈および内陰部動脈塞栓術により止血，救命した症例を報告した。前置胎盤に癒着胎盤を合併した前置癒着胎盤が帝王切開時に多量出血となり母体の生命を危険にさらすことが多く報告され，その対応が多くの施設で試みられている。当科では腹部大動脈にバルーンを留置し，術中に拡張することにより血流を遮断し術中出血量を減少させる試みを行っている。症例を増やし，効果と問題点について検討している。

２．妊娠合併卵巣腫瘍に対する腹腔鏡下手術の検討（上里忠和，銘苅桂子，屋宜千晶，正本仁，佐久本薫，青木陽一）

妊娠に合併する卵巣腫瘍の頻度は妊婦の 0.5%といわれており，多くが黄体嚢胞とされている。
黄体嚢胞が否定的な腫瘍は，組織学的診断が必要であり，妊娠中の急性腹症（茎捻転，破裂）や分娩障害の原因となる可能性があるため手術の適応となる。昨今，妊娠中の腹腔鏡下手術は数多く行われるように，当科でも妊娠中の卵巣嚢腫に対して，1996 年から Informed Consent を得たうえで腹腔鏡下手術を行っている。対象は，1996 年８月～2008 年６月までに当科において first trimester，または second trimester で妊娠合併卵巣腫瘍のために腹腔鏡下手術を施行した 30 例である。同期間の開腹手術は４例であった。

腹腔鏡下手術 30 例のうち，27 例は腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術を行い，腹腔鏡下卵巣嚢腫茎捻転を解除したものが１例，腹腔鏡下付属器切除が１例，開腹手術に移行して核出術を施行したものが１例であった。手術を施行した妊娠週数は妊娠 14 週から 16 週が最も多く，妊娠９週卵巣過剰刺激症候群の１例，妊娠 12 週の卵巣嚢腫茎捻転の１例も認めた。麻酔方法は全例で全身麻酔が行われ，腹腔鏡下手術は 26 例が吊り上げ法，４例が気腹法で行われた。摘出物病理検査では，成熟嚢胞性奇形種が 20 例（68%），粘液性嚢胞腺腫が５例（17%），漿液性嚢胞腺腫１例（３%），子宮内膜症性嚢胞１例（３%），卵巣上体嚢胞１例（３%），悪性転化を伴った成熟嚢胞性奇形種１例（３%）であった。腹腔鏡下手術群と開腹手術群ではそれぞれ，術後入院期間，術後子宮収縮抑制剤静注期間，術中出血量に有意差を認め，手術時間は両群で有意差を認めなかった。また，術中の合併症も両群において認められなかった。妊娠予後については，41 例のうち他院で分娩を行ったため詳細不明の 13 例を除く 28 例において，開腹手術群で１例，腹腔鏡下手術群で２例の早産を認めたが，手術との明らかな因果関係を認めなかった。出生後の児の奇形例は認めていない。

妊娠合併卵巣嚢腫に対する腹腔鏡下手術を行うことは，開腹手術に比べ母体に対する負担が少なく，術後回復が早期である。また母体合併症の頻度や新生児の予後も変わらず，安全に施行することが可能である。

３．精神疾患合併妊娠の適切な管理に関する研究（佐久本薫，大久保鋭子，叶三千代，上里忠和，正本仁，青木陽一）

平成９年から 21 年末に当科で分娩管理を行った精神疾患合併妊婦（てんかん合併例は除外）は 69 例（のべ 74 妊娠）であった。最近はうつ病やパニック障害などの不安障害を合併する妊婦が増加する傾向が認められる。これまで精神疾患合併妊婦の妊娠・分娩管理について，精神疾患のコントロールとともに細かな看護により，産科手術を減らすことが可能であること，精神科医，保健師，家族などの協力が不可欠であり，出産後も母児の長期的管理が重要であることを明らかにしてきた。出生直後の新生児に向精神薬の影響で sleeping baby となる場合があり，分娩時の新生児科医の立会いが必要である。その後もいわゆる離脱症候群と言われる中枢神経，消化器，自律神経など多彩な症状が新生児に見られるため経時的に全身状態を観察する必要がある。当科では，向精神薬を服用している精神疾患合併妊婦から出生した児の症状を磯部らの考案した Neonatal depression チェックリストを用いて評価している。精神疾患合併妊娠は母体および新生児にとってハイリスクである。精神科，小児科との連携を密にすることと助産師，看護師，地域の保健師，福祉関係のスタッフとの協力が必要となる。

４.当期芍薬散の産褥期乳汁分泌への影響　−ランダム化並行群間比較試験（上里忠和，銘苅桂子，叶三千代，正本仁，佐久本薫，青木陽一）

産後は頻回なる授乳のため精神的にも肉体的にもかなりのストレス環境にあるといえる。妊娠中の増大子宮による消化管の機械的圧迫，産後は 3 時間ごとの授乳により十分な睡眠が確保されにくいため，かなりのストレスが消化管にかかっていると推測される。しばしば産後授乳婦に見られる主な障害として代表的なものは、貧血，全身倦怠感，むくみ，冷えなどであるが，これらは東洋医学的古典においては当帰芍薬散料の証であるとされている。産後授乳期に前記症状を呈する授乳婦には乳汁分泌不全傾向のものが多く，乳児の哺乳状況が適正でないため体重増加が阻害されたり，脂漏性皮膚炎を併発したりすることもあり得る。上記諸症状を呈する産後授乳婦の

臨床背景と東洋医学的病態解析を行い,東洋医学的古典で言われている当帰芍薬散料の証をより明確にすることにより,是正すべき点が浮き彫りにされ,その結果を踏まえた対応を講じることで産褥婦のＱＯＬが高まり,ひいては乳児の健やかな発育発達に寄与できると考えられる。

当帰芍薬散(以下 TSS)の乳汁分泌，産褥期の疲労倦怠および手足のむくみなどの愁訴に対する効果を検討した。産後 3-5 日検診時に疲労倦怠あるいは手足のむくみの愁訴を有する産褥婦を対象とし，TSS 使用群（産褥 3 日から 2 週間内服)、非使用群に割り付けるランダム化並行群間比較試験を行った。主評価項目は乳汁分泌の指標として，児の 1 日当りの体重増加量。副次評価項目は諸愁訴（疲労倦怠，手足のむくみなど）への効果、乳汁分泌不全の推移，児の脂漏性湿疹の有無および程度とし，各項目はスコア化して比較検討した。本研究は本学 IRB で承認され，参加に際して本人の文書同意を得た。統計学的検討は，Mann-Whitney's U test，Welch's t-test，Wilcoxon Signed-Rank-Test により行った。解析対象症例は 83 例（TSS 群 33 例、対照群 50 例)。産褥 2 週まで，産褥 2 週から 1 か月における児の１日あたりの体重増加は両群に有意差を認めなかった。しかし，投与開始時に乳汁分泌不全を認めた 54 例（TSS 群 25 例、非内服群 29 例）で解析すると，児の体重増加量は，産褥 2 週から 1 か月において，TSS 群で有意な増加を認めた(TSS 群 53.0±14.5ｇ，対照群 43.0±14.5ｇ，p=0.016)。また，産褥２週と 1 か月時の乳汁分泌スコアの比較でも，TSS 群のみで有意な改善を認めた（p=0.034)。手足のむくみは、TSS 群で 71.9%、対照群で 70.2%に軽度改善以上の効果が得られたが，疲労倦怠等その他の項目では軽度改善以上はいずれも 50%以下であった。いずれの項目においても両群間に有意差を認めなかった。産褥期の TSS 内服により，産褥 3-5 日に乳汁分泌不全を認めた産褥婦では乳汁分泌の改善が期待できると考えられた。

５．HIV 感染妊婦の実態調査とその解析（佐久本薫）

平成21年度厚生労働省班研究「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」（研究代表者：和田裕一)，その分担研究として行われた臨床的研究「HIV感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築およびHIV感染妊婦の疫学的･臨床的上方解析」（研究分担者：喜多恒和）に参加した。平成21年度産婦人科･小児科統合データベースの更新により，2009年３月までに報告されたHIV感染妊娠数は642例におよぶことが示され,48例の母子感染例が報告されている。年ごとの報告数は減少傾向にあり，HIV感染を認識したうえでの再妊娠する傾向がある。妊娠中も多剤によるHAART療法が行われるようになり,血中ウィルス量が良好にコントロールされる例が増加している。このような症例にこれまで行ってきた選択的帝王切開術を行うべきか議論があるところである。沖縄県のHIV感染者/AIDS患者数は2007年が31例 ,2008年24例，2009年は22例であった。累積数も175例になった。沖縄県において,HIV感染が急速に拡大しており，緊急な対策が必要である。これまで沖縄県では母子感染予防対策が取られ,妊娠管理されたHIV感染妊娠例は経験されていない。当診療科では拠点病院として,HIV感染妊婦に対する対策を立てて準備している。

6. 組織学的絨毛膜羊膜炎:臨床検査所見から進行度の推定は可能か？(鈴木さき，正本仁，佐久本薫，青木陽一)

絨毛膜羊膜炎（以下 CAM）は，胎児感染や胎児炎症反応症候群に大きく関与し，児の予後に直結する。新生児予後の改善のために CAM の早期診断、進行度判定は重要な課題である。組織学的 CAM と診断された症例の組織学的進行度を，分娩前の臨床検査所見から推定可能かどうかを検討した。平成 18 年 1 月～平成 20 年 12 月に当科において妊娠 24～41 週で分娩した症例のうち，組織学的 CAM と診断された 47 例を対象とした。分娩前の母体発熱，脈拍数，子宮収縮，白血球数，CRP 値，腟分泌物培養，および胎児脈拍数と CAM の組織学的進行度（Blanc 分類）の関連性を検討した。統計学的検討は χ^2 検定，Kruskal-Wallis 検定により行った。病理組織検査に際し患者本人から文書同意を得た。47 例中 Blanc 分類の stage I は 9 例，stage II は 21 例，stage III は 17 例，各 stage 間で母体年齢、分娩歴、分娩様式、分娩週数、および出生児体重に差を認めなかった。38℃以上の母体発熱，子宮収縮，母体頻脈，胎児頻脈，白血球増多，腟分泌物細菌培養陽性はそれぞれ 8 例（17%），33 例（70%），28 例（60%），25 例（53%），24 例（51%），29 例（62%） に出現していたが，stage 間の出現頻度に差を認めなかった。CRP 上昇（3.0 mg/dL 以上）は 16 例（34%）に認め，stage I で 1 例（11%），stage II で 5 例（24%），stage III では 10 例（59%）と有意に stage III で高頻度（p=0.011）であった。stage III の 17 例中，CRP 上昇を認めなかった 7 例では，頸管縫縮術が 2 例に施行され，子宮頸部円錐切除術の既往が 1 例に認められた。この中で妊娠 20 週に頸管縫縮術を行い，妊娠 29 週 1 日に前期破水，母体体温 36.0℃，白血球 13,000，CRP 0.15，母体・胎児頻脈を認めなかったが，妊娠 29 週 3 日で 1,266g 男児，Apgar score 6/8 点で早産に至り，翌日出生児が E. coli（ABPC 耐性）による敗血症で死亡した例を経験した。母体の CRP 上昇は組織学的 CAM の進行度推定に有用であると考えられた。しかしながら，頸管縫縮術，円錐切除術の既往例に対しては推定困難な例もあり，個別の検査・管理が必要である。

７．不育症の診断と治療成績（正本仁，大久保鋭子，上里忠和，佐久本薫，青木陽一）

1992 年 1 月～2007 年 12 月の期間に当科で扱った，3 回以上の流産・死産歴を有する不育症 203 例の原因別割合および治療成績を検討した。治療として，抗リン脂質抗体陽性に対しては Low dose aspirin＋heparin 療法または Low dose aspirin＋柴苓湯療法，黄体機能不全には progesterone 補充療法，高 prolactin 血症には bromocriptine 療法，甲状腺機能亢進症および低下症に

はそれぞれ抗甲状腺剤投与または甲状腺ホルモン投与を施行した。原因不明例には無治療で観察を行った。原因としては，黄体機能不全，高 prolactin 血症，甲状腺機能異常などの内分泌異常が 35.0%で最も多く，抗リン脂質抗体陽性・凝固異常が 24.1%，頸管無力症や子宮奇形など子宮因子が 8.4%で続いていた。治療成績については，原因検索後 180 妊娠が成立し，治療対象としていない染色体異常例と原因不明例を除いた 137 妊娠のうち，107 妊娠（78.1%）が生児獲得し，27 妊娠が流産，3 妊娠が新生児死亡となった。原因別では，内分泌異常は高い生児獲得率（87.3%）を示したが，重複した原因を持つ例（61.5%），原因不明例（56.8%）は低率であった，原因の重複例や不明例は生児獲得率が低く，免疫学的手法等を用いたさらなる解析や治療法の確立が望まれる。

８．糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病における母体の妊娠前 BMI，妊娠中体重増加率と児出生体重との関連について。- HFD 児防止のための至適母体体重増加率設定の試み-（正本仁，林彤，青木陽一）

糖尿病合併妊娠および妊娠糖尿病で，母体の妊娠前 BMI や妊娠中体重増加率が，児出生体重や HFD 児発生にどの程度影響するかは，欧米でごく少数の報告があるのみで我が国での報告はない。糖尿病合併妊娠，妊娠糖尿病例の妊娠前 BMI，妊娠中体重増加率と児出生体重の相関を解析し，HFD 児を予防する母体体重増加率を考察した。分娩前に良好な血糖コントロールが得られたⅡ型糖尿病合併妊娠または妊娠糖尿病 55 例を対象とし，母体の妊娠前 BMI，妊娠全期間と第 2，第 3 三半期の母体体重増加率，治療法，insulin 量，分娩週数，出生体重を調べた。対象を insulin 療法した群(n=27)と diet のみで治療しえた群(n=28)に分け，両群での HFD 児発生率を調べ，次いで各群で妊娠前 BMI，妊娠各期間の母体体重増加率(kg/週)，insulin 量(u/day)，出生体重の相関をそれぞれ解析した。1)HFD 児分娩は Insulin 群 8/27 例，diet 群 4/28 例で，両群で有意差がなかった。2)Insulin 群では妊娠前 BMI と，各期間体重増加率，児出生体重，insulin 量に相関はなかったが，全期間体重増加率と児出生体重に有意な相関が認められた（$r = 0.60$, $p < 0.05$）。3)Diet 群では妊娠前 BMI，各期間体重増加率，児出生体重の間にそれぞれ相関がなかった。4)回帰式より，insulin 療法例で出生体重 90%tile となる全期間母体体重増加率は 0.36kg/週と算出された。糖尿病合併妊娠または妊娠糖尿病で insulin 療法を要する例は，血糖コントロールが良好であっても HFD 児予防ための母体体重管理を要し，0.36kg/週を超えない体重増加率が適切であると推測された。

II. 新生児医学（NICU 部門）

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

体外式膜型人工肺（ECMO）は新生児遷延性肺高血圧症や重症呼吸器疾患に用いられ、予後を改善してきた。当センターでは平成２１年に胎便吸引症候群による呼吸障害２名に ECMO 導入例があり、平成１２年以来、通算２０例中、１６例救命となった。神経学的な予後の改善を目的として頸動脈の cut-down を必要としない V-V ECMO や頸動脈の再建を積極的に行なっている。

重症呼吸障害に対し、平成１３年より導入した一酸化窒素（NO）吸入療法は、先天性横隔膜ヘルニアの他、重症感染症や新生児仮死、未熟児への導入が増え（平成２１年９例、通算３９例）、呼吸状態の改善した症例を認めている。

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

新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）は生命予後、神経学的予後の改善が遅れている疾患の一つである。従来の循環呼吸管理では脳の低酸素虚血後の再灌流によって生じる二次的脳神経障害は回避されない。当センターでは平成１６年９月に本治療法の導入について当院倫理委員会より承認を得て以来、重症新生児仮死の９例(NRFS２例、胎盤早期剥離６例、母体褐色細胞腫合併１例）に治療を行った。内６例は良好な発達経過をたどっており、今後さらに症例を重ねて有効性と安全性の検討を行う予定である。

３．新生児における動脈壁硬化度（PWV）とアディポサイトカインの関連解析

（吉田朝秀、太田孝男）

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

４．早産児における体重変化と未熟児網膜症に関する検討

（長崎拓　太田孝男）

糖尿病性網膜症（DR）の発症にアディポサイトカインが関与している可能性が示唆されており、DR 研究領域で実験動物モデルとして未熟児網膜症発症要件と類似したマウスがよく用いられる。我々は ROP 発症にもアディポサイトカインが関係している可能性を考え，未熟児の出生後の体重変化（脂肪組織の発達）と未熟児網膜症の関連を検討している。さらにその分子生物学的機序についても検討を加える予定である。

B. 研究業績

原　　著

OD09001: 上里忠和，田代朋子，鈴木さき，鹿糠行子，新田　迅，若山明彦，屋宜千晶，銘苅桂子，正本　仁，佐久本　薫，青木陽一　当科における妊娠合併卵巣腫瘍に対する腹腔鏡下手術の検討 日産婦沖縄会誌 31: 13-16, 2009. (C)

OD09002: 正本　仁，鈴木　さき，田代　朋子，上里　忠和，青木　陽一　抗リン脂質抗体症候群不育症に対する heparin，低用量 aspirin 療法の治療成績と heparin 投与期間についての臨床的検討　日産婦沖縄会誌 31: 17-22, 2009. (C)

OD09003: 正本仁，青木陽一　円錐切除後妊娠における頸管長と流早産，感染所見の関連について　日本周産期・新生児学会誌　45：1034-1036, 2009. (C)

OD09004: 吉田朝秀，長崎拓，安里義秀: 新生児の動脈脈波伝搬速度測定による動脈血管伸展性評価について. 日本周産期・新生児医学会雑誌,45: 799-804, 2009. (C)

症 例 報 告

CI09001: Masamoto H, Uehara H, Gibo M, Okubo E, Sakumoto K, Aoki Y. Elective use of aortic balloon occlusion in cesarean hysterectomy for placenta previa percreta. Gynecol Obstet Invest 2009; 67: 92-95. (B)

CI09002: Mekaru K, Yagi C, Uezato T, Masamoto H, Aoki Y. Delayed pneumothorax after laparoscopic ovarian cystectomy. Arch Gynecol Obstet 2009; 280: 157-159. (B)

CI09003: Masamoto H, Uehara H, Mekaru K, Uezato T, Sakumoto K, Aoki Y. Warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage in woman with mitral valve replacement; A case report. Am J Perinatol 2009; 26:597-600. (B)

CI09004: Kadekawa G, Oshiro Y, Hosaine RZ, Miyazato M, Sugaya K, Saito S, Gibo M, Sakumoto K. Consevative management of spontaneous rupture of renal angiomyolipoma during pregnancy: A case report. Nishinippon J Urol 2009; 71: 418-422. (B)

CD09001: 田代朋子，上里忠和，永山千晶，正本仁，佐久本薫，青木陽一　出生前診断した先天性一側性肺無形成症の一例 日産婦沖縄会誌 31: 33-35, 2009. (C)

CD09002: 永山千晶，新田迅，上里忠和，平川誠，正本仁，佐久本薫，青木陽一　吸引分娩後に腟壁仮性動脈瘤が破綻した１例 日産婦沖縄会誌 31: 54-57, 2009. (C)

CD09003: 若山明彦，　屋宜千晶，　銘苅桂子，　青木陽一 経腹超音波ガイド下採卵術により健児を獲得した 2 症例の経験　日産婦沖縄会誌 31: 65-68, 2009. (C)

総　　説

RD09001: 正本仁，青木陽一　子宮疾患・子宮内膜症の臨床　-基礎・臨床研究のアップデート-　子宮内避妊器具の合併症　日本臨床　961：506-510, 2009. (B)

RD09002: 正本仁，青木陽一，宜保昌樹　子宮動脈塞栓術（UAE）産科出血に対する骨盤動脈・子宮動脈塞栓術 産婦実際 58 ： 1417-1422, 2009. (C)

国内学会発表

PD09001: 鹿糠行子，永山千晶，上里忠和，正本仁，佐久本薫，青木陽一　出生前診断しえた両側上肢完全欠損の一例　第107回沖縄県医師会医学会総会集会　南風原　平成21年1月18日

PD09002: 田代朋子，上里忠和，永山千晶，正本仁，佐久本薫，青木陽一　出生前診断した先天性右側肺無形成症の１例　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09003: 永山千晶，新田迅，上里忠和，正本仁，佐久本薫，青木陽一　吸引分娩後に腟壁仮性動脈瘤が破裂した１例　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09004: 屋宜千晶，鹿糠行子，鈴木さき，田代朋子，新田迅，若山明彦，銘苅桂子，青木陽一　Conventional IVF と ICSI における妊娠予後・新生児予後に関する検討　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09005: 上里忠和，屋宜千晶，銘苅桂子，正本仁，佐久本薫，青木陽一　当科における妊娠合併卵巣腫瘍の手術症例の検討　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09006: 正本仁，鈴木さき，上里忠和，青木陽一　当科における不育症症例の治療成績と合併症についての臨床的検討　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09007: 清水泰樹，喜多恒和，宮崎泰人，綾部琢哉，松田秀雄，岩田みさ子，箕浦茂樹，佐久本薫，塚原優己，稲葉憲之　本邦におけるHIV感染妊娠の動向と母子感染予防対策の現状　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09008: 谷口晴記，塚原優己，井上孝実，山田里佳，大島教子，林公一，蓮尾泰之，佐久本薫，早川智，喜多恒和，稲葉憲之，和田裕一　HIV母子感染予防対策マニュアル改訂時の検討項目と今後の課題　第61回日本産科婦人科学会　京都国際会館　平成21年4月3日～5日

PD09009: 新田迅，田代朋子，上里忠和，正本仁，佐久本薫，青木陽一　妊娠中に内視鏡的乳頭括約筋切開術を施行した総胆管結石症の１例　第66回日産婦九州連合地方部会　宮崎　フェニックス・シーガイヤ・リゾート　平成21年5月24日

PD09010: 田代朋子，池宮城梢，當間敬，渡嘉敷みどり，伊是名博之　妊娠16週，流産後に診断された子宮底部嵌入胎盤の一例　第108回沖縄県医師会医学会　南風原　平成21年6月14日

PD09011: 上里忠和，親川真帆，鈴木さき，大山拓真，正本仁，佐久本薫，青木陽一　腹腔鏡下卵管間質部妊娠術後に子宮破裂を２回繰り返した１症例　第108回沖縄県医師会医学会　南風原　平成21年6月14日

PD09012: 正本仁，佐久本薫，青木陽一　ワークショップ「早産の予防」　円錐切除後妊娠における頸管長と流早産，感染所見の関連について　第45回日本周産期・新生児医学会総会　名古屋　平成21年7月12日～14日

PD09013: 鈴木さき，比嘉利恵子，長崎拓，大城達男，吉田朝秀，上里忠和，正本仁，佐久本薫，青木陽一　超音波とMRIが有用であった出生前診断しえた胎児気管支原性嚢胞の一例　第45回日本周産期・新生児医学会総会　名古屋　平成21年7月12日～14日

PD09014: 比嘉利恵子，長崎拓，吉田朝秀，安里義秀，正本仁，佐久本薫　在胎28～34週の早産児に対する抗生剤予防投与の検討　第45回日本周産期・新生児医学会総会　名古屋　平成21年7月12日～14日

PD09015: 宮本二郎，比嘉利恵子，長崎拓，吉田朝秀，安里義秀，佐久本薫　右胸部腔水症を認め、後に有嚢性先天性横隔膜ヘルニアと診断した極低出生体重児の１例　第45回日本周産期・新生児医学会総会　名

古屋　平成21年7月12日～14日

PD09016: 屋宜千晶，永山千晶，銘苅桂子，青木陽一　Conventional IVF と ICSI における妊娠予後・新生児予後に関する検討　第27回日本受精着床学会　京都国際会館　平成21年8月6，7日

PD09017: 上里忠和，親川真帆，鈴木さき，大山拓真，安里こずえ，屋宜千晶，銘苅桂子，徳重誠，正本仁，佐久本薫，青木陽一　腹腔鏡下卵管間質部妊娠摘出術（無縫合）後、妊娠中に子宮破裂を繰り返した１症例　第49回日本産科婦人科内視鏡学会　高知　平成21年9月3～5日

PD09018: 屋宜千晶，銘苅桂子，安里こずえ，永山千晶，平川誠，佐久本薫，青木陽一　当科における帝王切開瘢痕部妊娠６例の治療経験　第49回日本産科婦人科内視鏡学会　高知　平成21年9月3～5日

PD09019: 知念行子，北條英史，大城美哉，吉秋 研　妊娠35週、腹痛を主訴に入院し重症腸閉塞の診断で緊急帝王切開を行った1例　第33回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09020: 若山明彦，島袋美奈子，諸見里秀彦，城間 肇　　吸引分娩後尿閉により長期フォーリー留置となった一例　第33回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09021: 大山拓真，沈 泓，鈴木さき，上里忠和，正本 仁，佐久本薫，青木陽一　当科で経験した前置癒着胎盤3症例の検討　第33回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09022: 田代朋子，池宮城梢，當間 敬，渡嘉敷みどり，伊是名博之　当院における妊娠中の腟式卵巣嚢腫摘出術について　第33回日本産科婦人科学会沖縄地方部会　ラグナガーデンホテル　平成21年9月13日

PD09023: 沈泓，上里忠和，正本仁，青木陽一　両側子宮動脈塞栓術とレゼクトスコープ TCR の併用にて子宮温存しえた胎盤ポリープの一例　第109回沖縄県医師会医学会総会集会　南風原　　平成21年12月13日

PD09024: 吉田朝秀、長崎拓、比嘉利恵子、安里義秀　早産児の生後早期の体重変化と血清アディポネクチン濃度の関係　第45回日本周産期・新生児医学会総会　名古屋　平成21年7月12日～14日

PD09025: 長崎拓，比嘉利恵子，吉田朝秀，安里義秀　医原性肥大型心筋症の未熟児症例　第68回日本小児科学会沖縄地方会　沖縄県

PD09026: 比嘉利恵子，長崎拓，吉田朝秀，安里義秀，太田孝男　当院における在胎30～33週の前期破水児の予後の検討　第68回日本小児科学会沖縄地方会　沖縄県

PD09027: 吉田朝秀，比嘉利恵子，長野理恵，長崎拓，安里義秀，太田孝男　早産児の生後早期の体重変化と血清アディポネクチン濃度の関係　第69回日本小児科学会沖縄地方会　沖縄県　平成21年9月

PD09028: 長崎拓，比嘉利恵子，長野理恵，吉田朝秀，安里義秀，太田孝男　早産児における体重変化と未熟児網膜症に関する検討　　第69回日本小児科学会沖縄地方会　沖縄県 平成21年9月

PD09029: 長崎拓、太田孝男：早産児の栄養と未熟児網膜症の検討　　第30回肥満学会　静岡県 平成21年10月

その他の刊行物

MD09001: 喜多恒和，井上孝美，岩田みさ子，小林裕幸，佐久本薫，清水泰樹，高野政志，中西美紗緒，松田

秀雄，箕浦茂樹，宮崎泰人，吉野直人　HIV 感染妊婦の実態調査とその解析およびHIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築　平成 20 年度報告書 厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究）「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班（主任研究者：和田裕一 2009）

病理部

A. 研究課題の概要

1. 腫瘍内浸潤単核食細胞の各種癌患者組織における役割の解明

癌における間質の研究は、今までさまざまなのもがなされているが、その中でも腫瘍内浸潤マクロファージは、以前から癌の浸潤･転移および進展を助ける M2 型のマクロファージとしての特徴を備えているとされてきた。他方、1980 年代から、主に動物実験によって、担癌状態の動物の骨髄中の骨髄球系細胞には分化・成熟の異常があり、異常な骨髄球系細胞は、主に二次リンパ器官（脾やリンパ節）内でリンパ球の活性化を抑制することが報告されてきた。未だ数は少ないが、癌患者においても同様の報告がなされるにいたり、これらの骨髄球系細胞（主に単球・好中球系）を総称して骨髄球由来抑制細胞（Myeloid-derived suppressor cells; MDSC）と称されるに至った。現在は、それら MDSC の一部が腫瘍内浸潤マクロファージへ分化する可能性も示唆され、今後の展開が期待される。このような世界的な動向の中で、本部局では、腫瘍内に浸潤するマクロファージが１）どのような仕組みで腫瘍内へ浸潤してくるのか、２）機能的にはどのような活性化を遂げているのか、３）がん治療とマクロファージ活性化の関係などを主にヒトのパラフィン包埋切片を用いて検討する予定にしている。

2. 腫瘍内浸潤マクロファージの可塑性についての研究

岐阜大学医学部免疫病理学との共同研究によって進めている課題である。マクロファージは、T 細胞や B 細胞とはことなり、可塑性のある細胞であることが知られている。そこで、動物モデルを用いて、腫瘍内浸潤マクロファージを取り出し、各種サイトカインによる処理と siRNA による遺伝子のノックダウンでマクロファージが樹状細胞としての機能と分化を示すかどうか検討している。

3. 免疫組織学的手法を用いた病理診断学の実践と分子病理診断手法の構築

本部局においては、現在積極的に抗体を用いたヒト組織の染色を行うことで､診断の精度向上に努めており、今後もその質を向上させ診療に寄与してゆきたい。他方、現在徐々に全国の大学病院で分子病理学的な診断手法が取り入れられつつある。そこで、現在病理部においても分子病理診断を行うための準備と検討に入ったところである。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 加藤誠也: 翻訳分担. ロビンス＆コトラン病理学アトラス, 鷹橋浩幸ほか監訳, エルゼビア・ジャパン（東京）2009 年. (C)

原　　著

OI09001: Kudo H, Kai H, Kajimoto H, Koga M, Takayama N, Mori T, Ikeda A, Yasuoka S, Anegawa T, Mifune H, Kato S, Hirooka Y, Imaizumi T: Exaggerated blood pressure variability superimposed on hypertension aggravates cardiac remodeling in rats via angiotensin II system-mediated chronic inflammation. Hypertension, Oct; 54(4): 832-838, 2009. (A)

OI09002: Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Kato S, Young HA, Aizawa H: Role of proinflammatory cytokines IL-18 and IL-1beta in bleomycin-induced lung injury in humans and mice. Am J Respir Cell Mol Biol, Dec; 41(6): 661-670, 2009. (A)

OI09003: Shibata R, Ueda S, Yamagishi S, Kaida Y, Matsumoto Y, Fukami K, Hayashida A, Matsuoka H, Kato S, Kimoto M, Okuda S: Involvement of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in tubulointerstitial ischaemia in the early phase of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant, Apr; 24(4): 1162-1169, 2009. (B)

OI09004: Kimura K, Nagaki M, Saio M, Moriwaki H, Kakimi K: Role of CD44 in CTL-induced acute liver injury in hepatitis B virus transgenic mice. J Gastroenterol,44(3):218-227,2009. (A)

OI09005: Matsumoto S, Iwata H, Shirahashi K, Saio M, Umeda Y, Marui T, Ishida N, Kimura M, Sugimoto T, Manabe H, Takemura H: Suppression of right ventricular hypertrophy after extensive pulmonary resection in rats by granulocyte colony-stimulating factor. J Surg Res,162(2):153-159, (A)

OI09006: Okada M, Saio M, Kito Y, Ohe N, Yano H, Yoshimura S, Iwama T, Takami T: Tumor-associated macrophage/microglia infiltration in human gliomas is correlated with MCP-3, but not MCP-1. Int J Oncol,34(6):1621-1627,2009. (A)

OD09001: Fukushima S, Terasaki M, Sakata K, Miyagi N, Kato S, Sugita Y, Shigemori M:Sensitivity and usefulness of anti-phosphohistone-H3 antibody immunostaining for counting mitotic figures in meningioma cases. Brain Tumor Pathol, 26(2): 51-57,2009. (B)

OD09002: Imaoka H, Hoshino T, Okamoto M, Sakazaki Y, Sawada M, Takei S, Kinoshita T, Kawayama T, Kato S, Aizawa H: Endogenous and exogenous thioredoxin 1 prevents goblet cell hyperplasia in a chronic antigen exposure asthma model. Allergol Int, Sep; 58(3):403-410, 2009. (B)

OD09003: Okamoto M, Azuma K, Hoshino T, Imaoka H, Ikeda J, Kinoshita T, Takamori S, Ohshima K, Edakuni N, Kato S, Iwanaga T, Aizawa H: Correlation of decreased survival and IL-18 in bone metastasis. Intern Med, 48(10): 763-773, 2009. (B)

OD09004: Oda T, Kato S, Tayama E, Fukunaga S, Akashi H, Aoyagi S: Pannus overgrowth after mitral valve replacement with a Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. J Artif Organs, 12(1): 55-57, 2009. (B)

症 例 報 告

CD09001: 松崎晶子, 河内由布子, 新垣淳也, 西巻正, 吉見直己. Micropapillary carcinoma 成分を伴う早期大腸癌の1例. 診断病理 26;4:242-244, 2009. (B)

CD09002: 加藤誠也: 目でみるページ・症例報告 原発性肺高血圧症(特発性肺動脈性肺高血圧症). Cardiac Practice, 20(4): 241-246, 2009.10. (C)

CD09003: 加藤誠也, 中村俊博, 勝田洋輔, 中島豊: 目でみるページ・症例報告 不整脈源性右室心筋症/異形成症(ARVC/D:arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia). Cardiac Practice, 20(3): 239-244, 2009.7. (C)

CD09004: 加藤誠也, 新垣和也: 目でみるページ・症例報告 拡張相肥大型心筋症:End-stage Hypertrophic Cardiomyopathy. Cardiac Practice, 20(2): 134-138, 2009.4. (C)

CD09005: 加藤誠也, 那覇唯, 原永修作, 健山正男: 目でみるページ・症例報告 AIDS症例にみられた心筋炎像について. Cardiac Practice, 20(1): 12-16, 2009.1. (C)

CD09006: 大洞昭博, 小島孝雄, 加藤隆弘, 松田英之, 堀江秀樹, 橋本宏明, 福田信宏, 高野 幸彦, 奥田順一, 井田和徳, 齊尾征直: RFA,TACE治療後に肉腫様変化,腹膜播種を来した肝細胞癌の1剖検例. 癌と化学療法 36(7): 1183-1186, 2009.7. (C)

国内学会発表

PD09001: 松崎晶子, 豊田善成, 仲宗根克, 新垣善孝, 稲嶺盛彦, 青木陽一, 吉見直己. 子宮頸部細胞診が診断に有効であった子宮頸部腺癌の一例. 第50回日本臨床細胞学会総会春期大会, 2009. 6 東京.

PD09002: 辻雅子, 崎山三千代, 知名吉江, 玻名城真由美, 安里良子, 上原道子, 松崎晶子, 吉見直己, 山城

竹信．乳腺原発の扁平上皮癌の一例．第 25 回日本臨床細胞学会九州大会連合会学会，2009．11 沖縄．

PD09003：瑞慶覧陽子，宮城恵巳，知念広，上地英朗，石川和夫，永山聖光，斉藤学，松崎晶子，吉見直己．吸引痰の細胞診で発見に至った糞線虫症の一例．第 25 回日本臨床細胞学会九州大会連合会学会，2009．11 沖縄．

PD09004：金城貴夫，加藤誠也：HTLV-I Tax 遺伝子発現による oncogene induced cell senescence．第 98 回日本病理学会総会，日本病理学会会誌，98(1)：218，2009.5 京都市

PD09005：Taukeiaho H，Matsubara,H，Arakaki K，Kinjo T，Kato S：Lysophospatidic acid differentially modulates vascular smooth msscle cell phenotype．第 98 回日本病理学会総会，日本病理学会会誌，98(1)：293，2009.5 京都市

PD09006：青山肇，金城貴夫，白石祐之，柴田大介，諸見里秀和，中島収，加藤誠也，藤田次郎：広範な自然壊死をきたしたと考えられる肝細胞癌の一例．第 45 回日本肝癌研究会，2009.7 福岡市

PD09007：仲西貴也：頚部リンパ節病変．第 310 回九州沖縄スライドコンファレンス，2009.7 熊本市

PD09008：仲西貴也，幸地政子，安村涼，古波蔵健太郎，山本雄一，大屋祐輔，上里博，加藤誠也：血栓性微小血管障害およびネフローゼ症候群をきたしたクリオグロブリン血症の 1 例．第 14 回血管病理研究会，脈管学，　50(2)：219-220，2009.10 佐賀市

PD09009：新垣和也，岸本明久，渡口貴美子，岩村正史，松本裕文，仲西貴也，金城貴夫，加藤誠也：腫瘍間質にサルコイド様反応を示した肺腺癌の 1 例．第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会，日本臨床細胞学会雑誌，48(Suppl.2)：515，2009.10 福岡市

PD09010：青木裕司，勝田洋輔，斉藤裕，島松淳一郎，藤浦芳久，加藤誠也：早期の心筋生検で診断が確定しステロイド治療が奏功した好酸球性心筋炎の２症例．日本循環器学会九州地方会，2009.12 宮崎市

PD09011：古堅智則，照屋孝夫，新垣涼子，前田達也，中村修子，喜瀬勇也，仲栄真盛保，盛島裕次，永野貴昭，新垣勝也，金城泉，山城聡，饒平名知史，川畑勉，加藤誠也，國吉幸男：上行・弓部大動脈/上大静脈を合併切除・血行再建を行い完全切除しえた浸潤型胸腺腫の 1 例．第 109 回沖縄県医師会医学会総会，沖縄医学会雑誌，48(3)：130，2009.12 沖縄県南風原町

その他の刊行物

MI09001：Wani Y，Notohara K，Nakatani Y，Matsuzaki A. Aberrant nuclear Cdx2 expression in morule-forming tumours in different organs，accompanied by cytoplasmic reactivity. Histopathology 2009;55，465-488.

MD09001：加藤誠也：病理組織検体を用いた中性脂肪蓄積心筋血管症の検索．厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業，中性脂肪蓄積心筋血管症の発見―その疾患概念の確立，診断法，治療法の開発―．　研究代表者　平野賢一）（課題番号 H21-難治-一般-031）分担研究報告書，2009.

光学医療診療部

A. 研究課題の概要

消化器系・呼吸器系の内視鏡検査は，従来は主として診断を目的に行われていた。しかし，近年は，特に消化器系の分野においては，従来外科的手術が行われていた悪性腫瘍や前癌病変に対しても，内視鏡的治療が積極的に行われ，わが国でも症例数が著しく増加している。このような情勢下にあって，医療施設における内視鏡部門の充実，内視鏡診断・治療の発展は，国民への高度で質の良い医療の提供のみでなく，医療費の削減にも貢献することが期待されている。

近年の高齢化社会や疾病構造の変化に伴い，また，患者のQOLの面からも，診断・治療を目的とした内視鏡検査の需要は今後ますます増加することが予測され，当診療部への期待もますます増大している。今後も，光学医療診療部の開設理念に基づき，新しい治療法の開発・研究を行いつつ診療レベルの向上をはかり，癌やその他の病気の早期発見と治療による患者のQOLの向上に努め，地域社会へ貢献したい。

また，当院は卒後教育機関でもあり，日本消化器内視鏡学会，日本消化器病学会，日本大腸肛門病学会，日本消化器がん検診学会の認定指導施設として，その役割を十分に果たしてきた。県内の消化器系認定医・専門医の育成は当施設を中心に行われている。現在は，ラオス国のセタティラート病院における消化管内視鏡診療も指導・応援しており，県内だけでなく広く東南アジアを対象とした数多くの優れた技術や知識を持った医師とコメディカルの養成を行うことも目標の一つとしている。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 金城福則：感染性胃腸炎．今日の治療指針，山口　徹，北原満夫，福井次矢，158-159，医学書院，東京都，2009. (B)

BD09002: 金城福則：消化管感染症．Nursing Mook52 疾患・症状・治療処置別排便アセスメント＆ケアガイド，西村かおる，80-84，学習研究社，東京都，2009. (B)

原　　著

OI09001: Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Pneumatosis cystoides intestinalis: radiographic and endoscopic features. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: A32. (A)

OI09002: Hokama A, Kishimoto K, Higashiarakawa M, Ihama Y, Chinen H, Kinjo F, Fujita J. Heyde syndrome: a common but less recognized complex of aortic stenosis and bleeding intestinal angiodysplasia. South Med J 2009; 109: 1279. (A)

OI09003: Hokama A, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. Endoscopic clipping in the lower gastrointestinal tract. World J Gastrointest Endosc 2009; 1: 7-11. (A)

OI09004: Hokama A, Nagahama M, Kishimoto K, Ihama Y, Chinen H, Kinjo F, Nishimaki T, Fujita J. Pneumatosis intestinalis and hepatic portal venous gas in Crohn's Disease. J Crohn's Colitis 2009; 3: 313-314. (A)

OI09005: Hokama A, Nakamura M, Kobashigawa C, Chinen H, Kishimoto K, Nakamoto M, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Samura H, Nishimaki T, Fujita J. Education and imaging. Gastrointestinal: Signs of pneumoperitoneum. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 497. (A)

OI09006: Hokama A, Ohshiro K, Kinjo F, Fujita J. Esophageal intramural pseudodiverticulosis. South Med J 2009; 102: 446. (A)

OI09007: Hokama A, Samura H, Arakaki J, Murabayashi R, Shimoji K, Chinen H, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. Epigastric pain in a woman with previous Behcet's Disease. Gut 2009; 58: 896, 948. (A)

OI09008: Hokama A, Shiroma J, Kishimoto K, Azama K, Chinen H, Kinjo F, Fujita J. All that's elevated is not a polyp. Gut 2009; 58: 619, 702. (A)

OI09009: Nakamura M, Kobashigawa K, Tamura J, Takaki R, Oshiro M, Hirata T, Kinjo F, Fujita J. Cronkhite-Canada syndrome. Intern Med 2009; 48: 1561-1562. (A)

OI09010: Nakamura M, Tamura J, Takaki R, Oshiro M, Akamine M, Naha Y, Hirata T, Kinjo F, Fujita J. Sister Mary Joseph's nodule. Intern Med 2009; 48: 1775. (A)

OI09011: Shiroma J, Hokama A, Maeshiro T, Shibata D, Arakaki S, Kinjo F, Fujita J. Splenic infarction in pancreatic cancer. JOP 2009; 10: 699-700. (A)

OI09012: Takeshima E, Tomimori K, Kawakami H, Ishikawa C, Sawada S, Tomita M, Senba M, Kinjo F, Mimuro H, Sasakawa C, Fujita J, Mori N. NF-κB activation by *Helicobacter pylori* requires Akt-mediated phosphorylation of p65. BMC Microbiol 2009; 9: 36. (A)

OI09013: Takeshima E, Tomimori K, Takamatsu R, Ishikawa C, Kinjo F, Hirayama T, Fujita J, Mori N. *Helicobacter pylori* VacA activates NF-κB in T cells via the classical but not alternative pathway. Helicobacter 2009; 14: 271-279. (A)

OI09014: Takeshima E, Tomimori K, Teruya H, Ishikawa C, Senba M, D'Ambrosio D, Kinjo F, Mimuro H, Sasakawa C, Hirayama T, Fujita J, Mori N. *Helicobacter pylori*-induced interleukin-12 p40 expression. Infect Immun 2009; 77: 1337-1348. (A)

OI09015: Toma S, Yamashiro T, Arakaki S, Shiroma J, Maeshiro T, Hibiya K, Sakamoto N, Kinjo F, Tateyama M, Fujita J. Inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by nelfinavir and synergistic effect with interferon-α. J Viral Hepat 2009; 16: 506-512. (A)

OI09016: 小橋川ちはる，知念　寛，岸本一人，仲本　学，金城　渚，金城福則，伊良波　淳，仲村光輝，安座間欣也，新垣伸吾，城間丈二，前城達次，平田哲生，外間　昭，藤田次郎，新垣義人，半仁田慎一：平成１９年度沖縄県総合保健協会における胃がん検診成績について．日本消化器がん検診学会雑誌，47：139，2009. (B)

OI09017: 安座間欣也，伊良波　淳，仲村光輝，新垣伸吾，城間丈二，前城達次，平田哲生，外間　昭，藤田次郎，小橋川ちはる，知念　寛，岸本一人，仲本　学，金城　渚，金城福則，新垣義人，半仁田慎一：平成１９年度沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について．日本消化器がん検診学会雑誌，47：135，2009. (B)

症 例 報 告

CI09001：Arakaki S, Ihama A, Shiroma J, Maeshiro T, Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Acute haemorrhagic rectal ulcer in fulminant hepatitis.BMJ 2009; e-pub. (A)

CD09002：仲村将泉，小橋川嘉泉，田村次朗，高木　亮，大城　勝，又吉亮二，平田哲生，金城福則，藤田次郎：mFOLFOX6 療法中に高アンモニア血症による意識障害を認めた切除不能大腸癌の１例．日消誌，106：1744-1750，2009. (B)

総　　説

RD09001：金城福則，金城　渚，仲本　学，岸本一人，知念　寛，小橋川ちはる，井濱　康，平田哲生，外間昭，藤田次郎：IBD と紛らわしい腸管感染症；鑑別法を中心に．IBD Research，3，115-122，2009. (C)

RD09002: 金城福則，金城　渚，仲本　学，岸本一人，知念　寛，井濱　康，平田哲生，外間　昭，藤田次郎: 吸収不良症候群. INTESTINE, 13, 545-551, 2009. (C)

RD09003: 金城福則，金城　渚，仲本　学，岸本一人，知念　寛，小橋川ちはる: 感染性腸炎の内視鏡診断. 日本医事新報, 4446, 65-68, 2009. (C)

RD09004: 金城　渚: 機能性ディスペプシア診療の現状と課題. 沖縄医報, 45, 97-101, 2009. (C)

RD09005: 知念　寛，藤田次郎: Whipple 病. 日本臨床新領域別症候群シリーズ, 別冊, 609-611, 2009. (C)

RD09006: 金城　徹，草野　央，小田一郎，後藤田卓志，下田忠和: Barrett 食道. 消化器外科, 32, 1417-1425, 2009. (C)

RD09007: 金城　徹，草野　央，小田一郎，後藤田卓志: Barrett 食道癌. 日本医事新報, 4426, 49-52, 2009. (C)

RD09008: 金城　徹，桐山真典，松田尚久: 早期大腸癌. 日本医事新報, 4434, 65-68, 2009. (C)

RD09009: 金城　徹，阿部清一郎，草野　央，小田一郎，引地拓人，後藤田卓志: 胃癌の内視鏡診断と内視鏡治療. Medical Practice, 26, 845-850, 2009. (C)

RD09010: 金城　徹，竹中龍太，小田一郎，後藤田卓志，谷口浩和: 十二指腸カルチノイド. 消化器内視鏡, 21, 1572-1573, 2009. (C)

RD09011: 金城　徹，小田一郎，平島徹郎，斉藤大三: 胃 MALT リンパ腫. 診断と治療, 97, 1157-1163, 2009. (C)

RD09012: 岡崎和一，金城福則，平井郁仁，余田　篤，新井勝大: 連載座談会患者さんの立場に即した IBD 診療の更なる追求―小児科との連携に向けて―. IBD Research, 3, 92-106, 2009. (C)

RD09013: 阿部清一郎，金城　徹，草野　央，小田一郎，引地拓人，後藤田卓志: 早期胃癌. 日本医事新報, 4430, 49-52, 2009. (C)

国内学会発表

PD09001: 金城福則. 大腸がんの診断 Up To Date―特に大腸がん検診と内視鏡診断を中心として―. 沖縄県がん診療連携協議会・研修部会講演会プログラム: 1.

PD09002: 金城福則，木下芳一，林　成峰，座覇　修，金城　渚. 新ガイドライン　今後の GERD 治療はどうなるの？. GERD Seminar プログラム: 1.

PD09003: 金城　渚，井濱　康，知念　寛，岸本一人，仲本　学，金城福則，伊良波　淳，仲村光輝，安座間欣也，新垣伸吾，當間　智，小橋川ちはる，武嶋恵理子，城間丈二，山城　剛，宮城　聡，前城達次，前田企能，平田哲生，外間　昭，半仁田慎一. 沖縄県一離島における胃内視鏡検診の検討. 消化器がん検診学会雑誌: 68.

PD09004: 平田哲生，岸本一人，外間　昭，金城福則，藤田次郎. 難治性下痢症の 1 例. 第 50 回日本熱帯医学会大会プログラム抄録集: 19.

PD09005: 仲本　学，仲村光輝，小橋川ちはる，平田哲生，金城　渚，外間　昭，金城福則，藤田次郎，大城武春，小橋川嘉泉. 長期生存が得られた悪性腹膜中皮腫の 1 例. 日本消化器病学会雑誌: A423.

PD09006: 田中健児，谷口将太郎，丸岡隆二，峯松秀樹，玻座真博明，真喜志知子，仲吉朝史，金城光世，金城福則，藤田次郎. 直腸カルチノイドに対する EVL-R を行った 3 例の報告. 沖縄医学会雑誌: 84.

PD09007: 井濱　康. 当院のIBS症例に対するポリカルボフィルカルシウムの使用経験. 第7回沖縄IBS研究会のご案内: 1.

PD09008: 井濱　康, 伊良波　淳, 仲村光輝, 安座間欣也, 小橋川ちはる, 知念　寛, 岸本一人, 仲本　学, 平田哲生, 金城　渚, 外間　昭, 金城福則, 藤田次郎. 腹水穿刺後に巨大腹壁皮下血腫を形成した1例. 第93回日本消化器病学会九州支部例会第87回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集: 145.

PD09009: 知念　寛, 伊良波　淳, 仲村光輝, 安座間欣也, 新垣伸吾, 小橋川ちはる, 井濱　康, 城間丈二, 前城達次, 岸本一人, 仲本　学, 平田哲生, 金城　渚, 山城　剛, 外間　昭, 金城福則, 藤田次郎. 経過中に形質転換をきたし小腸内視鏡が診断に有用であった空腸原発悪性リンパ腫の 1 例. 日本消化器病学会雑誌: A400.

PD09010: 知念　寛, 岸本一人, 金城　渚, 外間　昭, 金城福則. 我が国における特殊な腸管感染症　腸管粘膜の白色絨毛を呈する疾患～糞線虫症とWhipple病～. 日本大腸肛門病学会雑誌: 592.

PD09011: 知念　寛, 岸本一人, 金城福則. 当院におけるクローン病に対するインフリキシマブ維持投与療法の現況. 第94回日本消化器病学会九州支部例会第88回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集: 100.

PD09012: 城間丈二, 瀬嵩万貴, 新垣伸吾, 前城達次, 藤田次郎, 金城福則. 当科で経験した原発性肝癌症例の検討. 第36回沖縄肝臓研究会プログラム: 1.

PD09013: 武嶋恵理子, 金城福則, 森　直樹. Helicobacter pylori 感染による胃上皮細胞における ATF3 の発現誘導. 第15回日本ヘリコバクター学会学術集会プログラム抄録集: 151.

PD09014: 小橋川ちはる, 伊良波　淳, 仲村光輝, 安座間欣也, 新垣伸吾, 井濱　康, 城間丈二, 知念　寛, 前城達次, 岸本一人, 仲本　学, 平田哲生, 金城　渚, 外間　昭, 金城福則, 藤田次郎. 当院における細経内視鏡の使用経験とその有用性の検討. 第 77 回日本消化器内視鏡学会総会プログラム: 940.

PD09015: 高木　亮, 仲村将泉, 田村次朗, 大城　勝, 金城福則, 藤田次郎. Cronkhite-Canada症候群の一例. 第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集: 111.

PD09016: 高木　亮, 田村次朗, 大城　勝, 仲村将泉, 金城福則. Cronkhite-Canada症候群の一例. 第17回沖縄大腸疾患研究会のご案内: 1.

PD09017: 新垣伸吾, 瀬嵩万貴, 伊良波　淳, 仲村光輝, 安座間欣也, 小橋川ちはる, 井濱　康, 知念　寛, 岸本一人, 仲本　学, 平田哲生, 金城　渚, 外間　昭, 城間丈二, 前城達次, 金城福則, 藤田次郎. 脾静脈閉塞を契機とした胃静脈瘤破裂に対して部分的脾動脈塞栓術が奏功した膵尾部腫瘍の 1 例. 第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集: 114.

PD09018: 新垣伸吾, 瀬嵩万貴, 城間丈二, 前城達次, 藤田次郎, 金城福則. 当科で関与した肝移植症例の検討. 第36回沖縄肝臓研究会プログラム: 1.

PD09019: 仲村光輝, 海田正俊, 伊良波　淳, 新垣伸吾, 柴田大介, 東新川実和, 井濱　康, 前城達次, 平田哲生, 外間　昭, 藤田次郎, 小橋川ちはる, 知念　寛, 岸本一人, 仲本　学, 金城　渚, 金城福則, 新垣義人, 半仁田慎一. 平成20年度沖縄県総合保健協会における胃がん検診成績について. 日本消化器がん検診学会雑誌: 762.

PD09020: 仲村光輝，小橋川ちはる，仲本　学，平田哲生，金城　渚，外間　昭，金城福則，藤田次郎．胃過形成ポリープとして長期観察されていた若年性胃腸管ポリポーシスの 1 例．日本消化器内視鏡学会雑誌：2222.

PD09021: 田村次朗，高木　亮，大城　勝，仲村将泉，小橋川嘉泉，金城福則，藤田次郎．シングルバルーン小腸内視鏡後に発症した急性膵炎の 1 例．日本消化器内視鏡学会雑誌：2243.

PD09022: 伊良波　淳，海田正俊，仲村光輝，新垣伸吾，柴田大介，東新川実和，井濱　康，前城達次，平田哲生，外間　昭，藤田次郎，小橋川ちはる，知念　寛，岸本一人，仲本　学，金城　渚，金城福則，新垣義人，半仁田慎一．平成 20 年度沖縄県総合保健協会における大腸がん検診成績について．日本消化器がん検診学会雑誌：765.

PD09023: 伊良波　淳，海田正俊，仲村光輝，新垣伸吾，柴田大介，東新川実和，小橋川ちはる，井濱　康，知念　寛，前城達次，岸本一人，仲本　学，平田哲生,金城　渚，　山城　剛，外間　昭，金城福則，藤田次郎．横行結腸の偽膜性腸炎を合併した潰瘍性大腸炎に対しメトロニダゾールが著効した 1 例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：116.

PD09024: 伊良波　淳，知念　寛，井濱　康，岸本一人，外間　昭，金城福則，藤田次郎．横行結腸の偽膜性腸炎を合併した潰瘍性大腸炎に対しメトロニダゾールが著効した 1 例．第 17 回沖縄大腸疾患研究会のご案内：1.

PD09025: 海田正俊，伊良波　淳，仲村光輝，新垣伸吾，柴田大介，東新川実和，井濱　康，小橋川ちはる，前城達次，外間　昭，佐久川　廣，金城福則，藤田次郎．健康食品によるものと思われる肝細胞癌多発肺転移消失の一例．第94回日本消化器病学会九州支部例会第88回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：141.

PD09026: 折田　均，宮里　賢，新城優斗，仲吉朝邦，郷　克己，佐久川　廣，金城福則．術後 3 年以上経過した胃 ESD の長期経過．沖縄医学会雑誌：82.

PD09027: 灰本耕基，崎原正基，笹野なつき，石原健二，中村　献，知念隆之，石原　淳，座覇　修，石原昌清，金城福則．膵管 stent 留置が有効であった膵性腹水・膵仮性嚢胞の一例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：121.

PD09028: 灰本耕基，笹野なつき，崎原正基，石原健二，中村　献，知念隆之，石原　淳，座覇　修，石原昌清，金城福則．TS-1 が原因と考えられる間質性肺炎を発症し死亡した胆嚢癌の一例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：145.

PD09029: 屋嘉比聖一，松川しのぶ，末吉　宰，仲村将泉，小橋川嘉泉，内間庸文，外間雪野，嘉手納啓三，金城福則．Helicobacter pylori 除菌により繰り返す肝性脳症が改善したＢ型肝硬変の 1 例．第 94 回日本消化器病学会九州支部例会第 88 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：148.

PD09030: 菊地　馨，座覇　修，内間庸文，折田　均，金城光世，島尻博人，小波津　寛，岸本信三，玉城修，金城福則，西巻　正，高里良孝，上地博之，山城正明，前田企能，幸地昭彦，祝嶺千明，清水健，島袋隆志，親川富憲．沖縄における消化性潰瘍の現況．日本消化器病学会雑誌：A313.

PD09031: 菊地　馨，座覇　修，内間庸文，折田　均，金城光世，島尻博人，小波津　寛，岸本信三，玉城修，金城福則，西巻　正，高里良孝，上地博之，山城正明，前田企能，幸地昭彦，祝嶺千明，清水健，島袋隆志，親川富憲．沖縄県における十二指腸潰瘍出血の現況―沖縄消化器内視鏡会アンケート調査から―．第 7 回九州消化管疾患治療研究会プログラム：7.

PD09032: 近石宜宏，福山貴子，松川しのぶ，末吉　宰，大城　賢，内間庸文，小橋川嘉泉，外間雪野，金城福則．経肛門的直腸異物の一例．第93回日本消化器病学会九州支部例会第87回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：145.

PD09033: 金城　譲，仲地紀哉，宮里　賢，豊見山良作，島尻博人，金城福則．内視鏡的乳頭括約筋切開術により下部胆管癌を診断し得た1例．第93回日本消化器病学会九州支部例会第87回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：134.

PD09034: 呉屋　薫，海田正俊，伊良波　淳，仲村光輝，新垣伸吾，柴田大介，東新川実和，小橋川ちはる，井濱　康，知念　寛，前城達次，岸本一人，仲本　学，平田哲生，金城　渚，山城　剛，外間　昭，金城福則，藤田次郎．大腸イレウスをきたした糞線虫症の1例．第94回日本消化器病学会九州支部例会第88回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：188.

PD09035: 上間美起子，海田正俊，伊良波　淳，仲村光輝，新垣伸吾，柴田大介，東新川実和，小橋川ちはる，井濱　康，知念　寛，前城達次，岸本一人，仲本　学，平田哲生，金城　渚，山城　剛，外間　昭，金城福則，藤田次郎．初期病変の出現により9年間の経過で確定診断に至ったクローン病の1例．第94回日本消化器病学会九州支部例会第88回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：177.

PD09036: 瀬嵩万貴，新垣伸吾，城間丈二，前城達次，金城福則，藤田次郎．脾摘後，肺炎球菌敗血症で死亡したＣ型肝炎の1例．第285回日本内科学会九州地方会プログラム：1.

PD09037: 瀬嵩万貴，新垣伸吾，城間丈二，前城達次，藤田次郎，金城福則．脾摘後に肺炎球菌敗血症で発症した悪性線維性組織球腫の1例．第36回沖縄肝臓研究会プログラム：1.

PD09038: 本成　永，松川しのぶ，屋嘉比聖一，山城惟欣，末吉　宰，大城　勝，小橋川嘉泉，内間庸文，外間雪野，金城福則．初期病変の出現により9年間の経過で確定診断に至ったクローン病の1例．第94回日本消化器病学会九州支部例会第88回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：183.

PD09039: 田中照久，新垣伸吾，柴田大介，井濱　康，前城達次，佐久川　廣，金城福則，藤田次郎．脳髄膜炎治療中にDrug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)を発症した1例．第94回日本消化器病学会九州支部例会第88回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム抄録集：192.

その他の刊行物

MD09001: 金城福則：第49回日本消化器がん検診学会総会のご案内．日本消化器がん検診学会雑誌，47：767，2009.

MD09002: 金城　渚：まずは体内年齢からはじめよう．ココル，14：7-8，2009.

リハビリテーション部

A. 研究課題の概要

1. 麻痺による足部変形の治療効果（金谷文則，岸本幸明，新垣晴美）

脳性麻痺や脳卒中，二分脊椎，係留脊髄症候群などによって生じる症状の一つに足部の変形がある。足部の変形は患者の歩行能力に直接的に関与し，日常生活動作(Activity of Daily Living：ADL)や生活の質(Quality Of Life：QOL)に影響を与える。変形に対する治療には関節可動域訓練などの理学療法や装具療法，筋弛緩薬の内服や神経ブロックなどの薬物療法，腱延長術や腱移行術，関節固定術などの手術療法が代表的である。リハビリテーション部では患者の身体機能評価(関節可動域，筋力など)を行い，リハビリテーション開始時の評価をもとにその治療効果を検討している。身体機能のみではなく，ADLやQOLの評価を行い足部変形の治療が患者の生活に及ぼす効果も同時に検討している。

2. 下肢人工関節置換術後の歩行，ADL，QOL（金谷文則，岸本幸明，新垣晴美）

股関節や膝関節の人工関節は，関節リウマチや変形性関節症などの関節疾患に対する治療としては一般的なものとなっている。当院でもこれまで多くの人工股関節置換術や人工膝関節置換術が行われている。リハビリテーション部では術前より関節可動域や筋力のほか歩行能力,ADL，QOLを評価し，下肢人工関節置換術後の長期成績を評価検討している。

3. 関節リウマチ患者の人工肘関節置換術とADL，QOL（金谷文則，岸本幸明，新垣晴美）

近年関節リウマチによる肘関節の変形や疼痛に対する治療として人工肘関節置換術が行われるようになってきている。肘関節の機能改善によりリーチ動作が改善し，上肢機能全体の向上，ADL動作の改善が得られる。リハビリテーション部では術前より関節可動域や筋力，疼痛のほか上肢機能評価，ADL，QOLを評価し，人工肘関節置換術の手術前後の変化を評価検討している。

4. 高齢者の嚥下障害スクリーニング検査（岸本幸明，新垣晴美）

肺炎はがん，心臓病，脳卒中についで死亡原因の第4位である。またその死亡者の約95％が65歳以上の高齢者である。最近の研究では高齢者肺炎の主な原因は誤嚥性肺炎であるといわれている。嚥下障害のスクリーニング検査を老人保健施設の協力を得て行い，肺炎の既往や新たな発生との関連を検討する。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: 山口健，又吉達，岸本幸明，濱崎直人，大嶺啓:脳梗塞片麻痺と両側変形性膝関節症の合併例に対する両側人工膝関節置換術(TKA)の効果. Jpn J Rehabil Med, 46(9):577-582, 2009. (B)

OI09002: 岳原吾一，普天間朝上，堀切健士，赤嶺良幸，伊佐智博，金谷文則:陳旧性小指屈筋腱皮下断裂に対し，橋渡し腱移植後に減張位早朝自動運動を行った1例. 整形外科と災害外科，58(2)：214-217, 2009. (B)

薬剤部

A. 研究課題の概要

1. グレープフルーツジュースと薬物との相互作用

1991年Baileyらにより報告されたDHP系Ca拮抗薬フェロジピンとグレープフルーツジュース（GFJ）との相互作用は，主にGFJ成分による肝臓ではなく消化管(小腸)の主要薬物代謝酵素cytochrome P450（CYP）3A4の阻害作用を特徴とする。これらが実際に臨床で起こる可能性を考慮し，汎用される医薬品がGFJとともに飲用した場合の薬物動態学的または薬理学的解析を行い，GFJによる影響を検討した。

2. 抗潰瘍薬プロトンポンプ阻害剤(PPIs）のSNPs（一塩基変異）に関連した高感度定量と相互作用解析

プロトンポンプ阻害剤（PPIs）は胃酸分泌を抑制し，*H. Pylori* 陽性の胃・十二指腸潰瘍やゾリンジャーエリソン症候群を含む消化器疾患の治療に効果的とされ，その治療効果は血中濃度下面積（AUC）に比例する。しかしながらPPIsの薬物代謝にはCYP2C19が関与し，日本人では約20%が欠損していることからAUCの個人差が大きいことも知られている。そのため，本邦で処方されている3種のPPIs（オメプラゾール，ランソプラゾール，ラベプラゾール）について臨床効果を反映する薬物治療モニタリング（TDM）を確立するため，簡便で迅速なHPLCを検討，現在最も高感度な定量法を可能とし，PCR（polymerase chain reaction）によって*CYP2C19*遺伝子多型別に分類した薬物動態解析を検討した。さらに，CYP2C19を含めたCYP阻害剤が，これらPPIsを服用した*CYP2C19*遺伝子多型群の体内動態にどのような影響をもたらすかをまとめた。

3. P糖タンパク質（P-gp）の関連する薬物の相互作用

薬物トランスポータはCYPとともに臨床での薬物相互作用の決定因子であることが数多く示されている。季節性アレルギー薬の第一選択薬であるフェキソフェナジンはCYPにより代謝を受けず，その体内動態（消化管，腎，肝細胞での組織輸送）に重要な因子として，取り込みと排出の相反するトランスポータのOATP（the organic anion transporting polypeptide）とP-gpの関与が示唆されている。そこで，フェキソフェナジンが，OATP阻害剤により腎排泄阻害をされること，またP-gp阻害剤により消化管または肝からの排泄阻害を受け，この影響は阻害剤の投与量や投与期間に依存しない可能性を示した。

4. 非定型抗精神病薬の薬物相互作用の解明

抗セロトニン作用と抗ドーパミン作用をあわせもつ新しいタイプの非定型抗精神病薬は従来の精神病薬に比べ、錐体外路系副作用が軽減され陰性症状にもよい効果が期待できるが，これらの代謝には cytochrome P450（CYP）１A2,2D6, 3A4 が関与しており、相互作用の可能性が高い薬物でもある。これらが実際に臨床で起こる可能性を考慮し，汎用される医薬品を非定型抗精神病薬とともに服薬した場合の薬物動態学的解析を行い薬物相互作用の研究を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Yamada S, Yasui-Furukori N, Akamine Y, Kaneko S, Uno T. Effects of the P-glycoprotein inducer carbamazepine on fexofenadine pharmacokinetics. Ther Drug Monit. 2009;31: 764-768. (A)

OI09002: Niioka T, Uno T. CYP2C19 genotype-based (R)-warfarin disposition assessment:some views on data analysis. J Clin Pharm Ther. 2009;34: 611-612. (A)

OI09003: Sakugawa T, Miura M, Hokama N, Suzuki T, Tateishi T, Uno T. Enantioselective disposition of fexofenadine with the P-glycoprotein inhibitor verapamil. Br J Clin Pharmacol. 2009;67: 535-540. (A)

OI09004: Kameya H, Hokama N, Hobara N, Ohshiro S, Uno T. Effects of a dopamine receptor agonist and atropine sulfate on absorption of valproic acid in rats. Biomed Res. 2009;30: 101-106. (A)

国内学会発表

PD09001: 小島みどり，三浦昌朋，古郡規雄，鈴木邦夫，宇野　司：PGP誘導剤カルバマゼピンがフェキソフェナジン光学異性体PKに与える影響.日本薬学会第129年会，京都市，2009.

PD09002: 亀谷 浩昌，外間 惟夫，芳原 準男，大城 進，宇野　司： Effects of a dopamine receptor agonist and atropine sulfate on absorption of valproic acid in rats. 第17回クリニカルファーマシーシンポジウム，京都市，2009.

PD09003: 石井岳夫，鈴木　毅，山田智史，難波有智，橋田　律，喜屋武　典，外間惟夫，宇野　司：当院におけるがん化学療法レジメン審査への薬剤師の関わり．第18回医療薬学会，長崎市、2009.

PD09004: 潮平英郎，古賀大章，森　公子，外間惟夫，原　久寿，横山理恵，森　大輔，宇野　司：保険薬局におけるトリプタン製剤の使用状況聞き取り調査～服用タイミングに関する服薬指導の重要性～．第18回医療薬学会，長崎市、2009.

PD09005: 鈴木　毅，三原一雄，永井　五洋，中村明文，外間惟夫，宇野　司，近藤　毅：日本人統合失調症患者において CYP2D6 遺伝子型が aripiprazole と活性代謝物 dehydroaripiprazole の定常状態血漿濃度に与える影響．第18回医療薬学会，長崎市，2009.

PD09006: 松茂良揚子，外間惟夫，宇野　司：琉球大学病院における新規抗HIV薬ラルテグラビル治療と薬剤師の関わり．第71回 九州山口薬学大会，大分，2009.

実験実習機器センター

A. 研究課題の概要

1. グロビン遺伝子の構造と発現調節の研究（江口幸典）
　一連の研究により，ハトα^{D}-globinは核内で特異的に分解を受け，タンパク質として発現していないと考えられる。現在より詳細な解析を行うと共に結合タンパク質の精製ならびにsiRNAの関わりなどの解析を実施中である。

2.　バイオインフォマティクスに関する研究(江口幸典)
　遺伝子機能及びタンパク質に関わるバイオインフォマティクス関連の研究を実施している。Phylogeny software package として多数利用されている PHYLIP package に対する GUI を開発し初心者にも利用しやすい操作性を持たせた。

３．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。

４.皮膚病原真菌の電子顕微鏡による微細構造の解析(嘉陽進)

B. 研究業績

著　　書

BI09001: Maehira F., Miyagi I., and Eguchi Y. Effects of calcium sources and soluble silicate on bone metabolism and the related gene expression in mice. Nutrition 25: 581-589. 2009.　(A)

症 例 報 告

CD09001: 新川博美，平良清人，安里　豊，嘉陽　進，上里　博：タカサゴキララマダニによるマダニ刺症．皮膚病診療，31：937－940，2009.　(B)

動物実験施設

A. 研究課題の概要

1. 各種実験動物の赤血球の変形能に関する研究

回転によるずり応力によって赤血球を楕円形に変形させ，その楕円変形をレザー光線の回折像を用いて調べるエクタサイトメトリ法（LORCA）により各種実験動物の赤血球の変形能について基礎的な検討を行っている。また，各種の病態と変形能の関係や機能性食品が変形能に及ぼす影響についても検討している。

2. 行動科学的スクリーニング法による機能性食品の開発および評価に関する研究

ソムノクエスト（株）との共同研究として強制水泳試験やオープンスペース水泳試験により，うつ病症状を示すモデル動物を被検査対象として沖縄県産品を含む食品から機能性食品を開発するとともに，その効能の評価を行っている。

基礎看護学分野

A. 研究課題の概要

1．看護実践能力開発をめざしたカリキュラムに関する研究

1)看護倫理教育に関する研究

生命倫理や看護倫理に関する学生の主体的な学習を促し，かつ深く思考できるようディベートを演習に取り入れている。ペーパーシュミレーションと学生個々の体験事例を教材に使うことにより現実性を持たせ，自分自身の問題として思考し，討議が行えている。

2)看護技術の教授方法に関する研究

看護技術を効果的に習得できるように，系統的な教育システムを構築し，その効果の実証に取り組んでいる。ビデオによる事前学習，自主練習のための看護技術演習ノート，バイタルサイン測定練習と自己の健康観察を目的とした健康記録表，授業1 週間後の技術チェック，最終評価の技術テストである。演習ノートは学生同士で役割を演じながら練習し，患者役や観察者から客観的な評価やコメントを受け，看護の視点が養われるように思考した。今後は経時的な追跡調査を卒業まで行う。

3)看護診断の教授方法に関する研究

看護診断とは看護問題を根拠に基づいて表現した看護の国際共通言語である。当教室は1996 年から看護過程に看護診断を取り入れて教授してきており，学生が対象を深く包括的に捉え，看護実践能力を高めることができた事例研究結果をすでに発表した。今後は看護診断用語の難解さ，日本文化の枠組みに馴染みのない概念を，学生が理解しやすい教授方法について検討していく。入院日数の短縮，電子カルテ化，情報開示に伴い，看護診断のIT 化も進んでいる。アメリカ看護診断学会への参加や看護診断・介入・成果の実証も行う。

2．感染看護に関する研究

1)医療従事者の手洗い行動に関する研究

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量，手洗い設備などの外的・物理的要因，理解度などの内的要因が相互に関連しており，単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望めない。そこで，看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い，手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。また、簡便かつ定量的な手指衛生の評価法として、ATP拭き取り検査法の有用性を、グローブジュース法での評価と比較し，検討している。ATP拭き取り検査法は，培養操作が不要で，設備が十分でない発展途上国等での手指衛生の評価，感染教育や啓発活動への導入が期待される。

2)発展途上国を対象とした「感染看護教育プログラム」の開発

2001 年からラオス国ビエンチャン市の病院において,MRSA を中心に院内耐性菌の動向を調査してきた。2003～2005 年に行った調査「看護職の院内感染に対する意識と院内耐性菌の動向」の結果，感染看護教育の充実が緊急の課題であることが強く示唆された（科学研究費補助金基盤研究（C）一般15592235）。また，同国では，感染対策に必要な設備や物品が日常的に不足している。従って，自国の現状の中で，いかに効果的な感染対策を実施できるかを考究できる看護師の育成が目標である。この結果をふまえて、2006～2008年は「発展途上国を対象とした『感染看護教育プログラム』の開発」のテーマで、ラオス国の2病院をフィールドにして実践的な調査研究を実施した。内容は院内感染のエビデンス調査を看護職員が中心になって行い、その結果を教材にした感染看護教育の開発を行った（科学研究費補助金基盤研究（C）18592319）。2009年より「開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用（科学研究補助金基盤研究（C）21592699）」のテーマで、開発した感染看護教育を対象国の医療従事者と協働で実施中であり、その効果を評価していく。

3．緩和ケアに関する研究

近年がん患者が増加し，2003 年がん患者の死亡数は約30 万人で，総死亡率の31%を占めている。緩和ケア病棟は，1991年の5 施設から2004 年には128 施設と増加してきている。しかし，緩和ケア病棟で最後を迎えるがん患者は1 割にも満たない。多くの末期癌患者を看取っているのは，一般病院である。そこで，がん患者とその家族のQOL を向上させるためには，一般病棟における緩和ケアの充実をめざした看護者を含むコメディカルの人材育成が重要である。当教室では，緩和ケア病棟や一般病棟における緩和ケアの実態を患者・家族・医療者(特に看護師)の視点からWHO-QOL スケールを用い調査し，分析,検討を行っている。また，家族看護学の立場で，緩和ケア病棟の看護師の家族看護の実態を調査し，緩和ケアの質の向上を目指している。

4．在宅療養ケアに関する研究

少子高齢社会，入院日数の短縮，価値観の多様化等を背景に，看護が責任を負う範囲は施設内から地域社会へと広がっている。長年住み慣れた家庭で人生を全うしたい・させたいと願う患者と家族は多い。在宅療養の準備期，開始期，安定期，終末期の各期において在宅療養の継続を困難にする要因等を検討し，在宅療養者のニーズを支えていく在宅ケアをめざす。また，大学生の喫煙経験者の立場から喫煙行動と自己効力感の関連，糖尿病の自己管理能力と生活行動の関連を調査し，生活習慣病の自己管理に関する研究を行っている。

B. 研究業績

原　　著

OD09001: 久田友治, 太田光紀, 具志堅興治, 岡山晴香, 澤口昭一: 手術時手洗い評価法としてのアデノシン三リン酸測定法と寒天培地法の比較. Ryukyu Med. J., 28(1,2)41-44, 2009. (B)

国際学会発表

PI09001: Hirono Shiroma, Naoko Mitsugi, Shige Kakinohana, Mitsunori Ota, Ryoko Takaesu, Chikako Maeshiro, Noikaseumsy Shithivong, Somchay Sihalath, Sithat Insisiengmay: A STUDY OF PERINATAL NURSING CARES IN LAOS -A COMPARISON OF AWARENESS OF PREGNANT WOMEN AND NURSING MOTHERS WITH NURSES-. 琉球大学大学院保健学研究科－心身ともに豊かな健康･長寿のパラダイム構築に資する人材養成－研究成果報告会ならびに国際シンポジウム. 沖縄. 2009 年 10 月.

PI09002: Chikako Maeshiro, Midori Kuniyoshi, Shige Kakinohana, Mitsunori Ota:Awareness of the students of the college of health sciences on physical restraints. 琉球大学大学院保健学研究科－心身ともに豊かな健康･長寿のパラダイム構築に資する人材養成－研究成果報告会ならびに国際シンポジウム. 沖縄. 2009 年 10 月.

PI09003: Thaiki Hokama, Chiharu Nakahara, Shige Kakinohana, Mitsunori Ota, Ryoko Takaesu, Chikako Maeshiro, Noikaseumsy Shithivong, Souksavanh Phanpaseuth, Somchay Sihalath, Sithat Insisiengmay:Development of occupational awareness of the nursing students in Laos -Investigation at Health Technology College in Lao PDR-. 琉球大学大学院保健学研究科－心身ともに豊かな健康･長寿のパラダイム構築に資する人材養成－研究成果報告会ならびに国際シンポジウム. 沖縄. 2009 年 10 月.

PI09004: Chikako M, Midori K, Yasuko K, Shige K, Mitsunori O: Awareness of the senior citizen's on the physical restraints in Okinawa , Japan. 41th APACPH conference, Taipei, Dec.3-6, 2009.

国内学会発表

PD09001: 垣花シゲ, 太田光紀, 平井雅高, 久田友治, 當銘さゆり, 有働洋介: ATP 測定法による手指衛生の評価. 第 24 回日本環境感染学会総会. 横浜市. 2009 年 2 月.

PD09002: 島袋千晴, 垣花シゲ, 太田光紀, 具志堅美智子, 當山国江: NANDA-NOC-NIC を用いたハイリスク新生児の両親に対する看護介入の分析. 第 15 回日本看護診断学会. 福岡. 2009 年 6 月.

PD09003: 高江洲涼子, 垣花シゲ, 太田光紀, 島袋千晴, 當銘さゆり, 家坂美穂, 伊良皆美香:開発途上国における医療現場の感染管理とその背景－JOCV 保健衛生部門帰国隊員への面接調査－. 第 24 回日本国際保健医療学会学術大会. 宮城県仙台市.2009 年 8 月.

その他の刊行物

MD09001: 當銘さゆり, 垣花シゲ, 太田光紀:大学生における喫煙行動の意義と自己効力感の特徴. 平成 20 年度卒業研究論文集, 36:117-120, 2009.

MD09002: 有働洋介, 垣花シゲ, 太田光紀:救命救急センターに勤務する看護師の基本属性と看護介入の関連－看護介入分類(NIC)に基づいた看護介入についてのアンケート調査－. 平成 20 年度卒業研究論文集, 36:121-124, 2009.

MD09003: 島袋千晴, 垣花シゲ, 太田光紀:NANDA・NIC・NOC を用いたハイリスク新生児の両親に対する看護介入の分析. 平成 20 年度卒業研究論文集, 36:125-128, 2009.

MD09004: 家坂美穂, 垣花シゲ, 太田光紀:糖尿病の自己管理能力と関連因子の検討. 平成 20 年度卒業研究論文集, 36:129-132, 2009.

MD09005: 平井雅高, 垣花シゲ, 太田光紀:手洗い指標としての ATP 測定法の評価－ATP 拭き取り検査とグローブジュース法との比較分析－. 平成 20 年度卒業研究論文集, 36:133-136, 2009.

疫学・保健情報学分野

A. 研究課題の概要

1. 学校保健
1) 児童思春期の心理社会的学校環境と健康状態との関連についての疫学研究
2) 児童思春期の不登校に関するコホート研究
3) 児童思春期の抑うつ症状の実態とその関連要因に関する疫学研究
4) 学校健康教育と学習指導要領に関する研究
5) 児童思春期の体力と心理的関連要因に関するコホート研究（教育学部との共同研究）
6) 離島地域の児童の体力向上に関する介入研究(教育学部との共同研究)
7) 幼児の体力向上に関する介入研究(教育学部との共同研究)

2. 行動疫学
1) 児童思春期のヘルスリスク行動と関連要因についての疫学研究
2) 児童思春期のヘルスリスク行動のクラスタリングについて
3) 児童思春期における喫煙・飲酒・薬物乱用防止に関する介入研究
4) 児童思春期における心の健康に関する介入研究
5) 青少年のリスク性行動予防に関する行動疫学研究
6) 青少年の身体活動量の測定と環境要因に関する研究
7) 長期的健康情報介入により、身体活動は変化するか？（医学研究科衛生学・公衆衛生学分野との共同研究）

B. 研究業績

総　　説

RD09001: 高倉実:すべての子どもに豊かな健康を: マルチレベルからみた心理社会的学校環境の健康影響. 学校保健研究, 51 (Suppl):48-52, 2009. (C)

国際学会発表

PI09001: Kinjo S, Takakura M. Recent trends in health-risk behaviors among high school students in Okinawa, Japan, 2002-2008. The 41st Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference Proceedings. 114, 2009 Dec. 3-6; Taipei.

PI09002: Takara M, Syokida Y, Kinjo S, Kobayashi M, and Takakura M. Physical activity and motor abilities of kindergarten children in Okinawa, Japan. The 41st Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference Proceedings. 160, 2009 Dec. 3-6; Taipei.

PI09003: Syokida Y, Iha Y, and Takakura M. The associations between academic aspiration, socio-economic status and depressive symptoms among junior high school students in Okinawa, Japan. The 41st Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference Proceedings. 195, 2009 Dec. 3-6; Taipei.

国内学会発表

PD09001: 小林稔, 高倉実：小学校体育「保健領域」の実施状況および教員の意識とその変化について. 学校保健研究, 51 (Suppl):104-105, 2009.

PD09002: 宮城政也, 高倉実, 和氣則江, 小林稔, 笹澤吉明, 岸本梢, 金城さくら, 奥間美香:講演形式によるストレスマネジメント教育の効果について. 学校保健研究, 51 (Suppl):254, 2009.

PD09003: 江藤真生子, 小林稔, 高倉実, 具志堅太一：沖縄県における中学校･高等学校の「保健分野」授業の実施状況および教員の意識について. 学校保健研究, 51 (Suppl):265, 2009.

その他の刊行物

MD09001: 高倉実：WebClass のテスト機能を用いた自主支援. ICT を活用した教育の研究発表会論文集. 琉球大

学総合情報処理センター 2009;19-32.

MD09002: 高倉実：子どもたちの危険行動の実態と課題. 沖縄ライフスキル教育研究会第 10 回冬季ワークショップ（沖縄県中央保健所）2009.

MD09003: 高倉実:学習指導要領と保健教育. 平成 21 年度第 2 回養護教諭 10 年経験者研修. 沖縄県立総合教育センター. 1-11, 2009.

MD09004: 高倉実・加藤種一:養護教諭のための疫学講座. 平成 21 年度教員免許状更新講習 琉球大学. 2009.

国際環境保健学分野

A. 研究課題の概要

１．イエカ属の蚊のプライマー作成

近年，外国との人的，物的交流が盛んになり，それにともないわが国への病原体やその伝播蚊の侵入の機会が増加している。地球温暖化に伴いそれらの侵入後の日本国内への定着，繁殖の可能性も考えられる。東南アジアでは日本脳炎媒介蚊として *Cx. tritaeniorhynchus* と同様に重要な蚊 *Cx. vishnui* の生息が，我々の調査で 1990 年に我国では初めて石垣島で確認された。その後，石垣，西表島，沖縄本島で蚊幼虫調査を行い，石垣島では，本種が多数生息し，すでに定着していることが明らかになった。*Cx. vishnui* が発見された時点で *Cx. vishnui* subgroup の３種を同定するためのプライマーの開発を行った(Toma et al., 2000)が、外来種の侵入を明らかにするためには，沖縄産の主要なイエカ属については，遺伝子レベルで同定できるようにする必要があり今年度よりイエカ属のプライマー作成を試みている。

２．東南アジアの蚊科の形態・分子分類および生態学的調査研究

H17 年度から継続しているマレーシア，サラワク博物館との共同研究，特に *Armigeres* クロヤブカ属と *Topomyia* ギンモンカ属の蚊についての形態的，分子分類および生態調査研究を行った。インドネシア国カリマンタン州との国境近くのバリオ高地(1,000m)でも蚊の調査を行った。

３．マングローブ地域とその隣接の森林地域に生息する蚊の生態と吸血源動物の検索

琉球列島の蚊相は豊富である。そのなかでも特に西表島は種類数が多く，特産種も多い。しかし，それらの蚊についての生態，特に吸血源動物についてはよくわかっていない。島の周辺部のマングローブ地域とその隣接森林地域で，ライトトラップやドライアイス，捕虫網などを用いて蚊を集め，生態を調査した。また，吸血源同定のための吸血蚊も採集し，分析を行い興味ある結果を得ている。

４．蛙の鳴き声に刺激，誘引され，吸血行動を開始する西表島の森林内に生息する蚊類の研究

文部科学省科学研究費(萌芽)による研究でH17 年より，西表島で蛙の鳴き声に刺激，誘引され，吸血行動を開始する蚊について調査研究を行っている。通常，蚊は動物が出す二酸化炭素を感知し，誘引され，吸血を行うことが知られている。本研究により，まず，カエルの鳴き声に誘引され，動物に近づき，カエルを吸血する蚊が生息することが明らかになった。カエルの鳴き声に特異的に誘引されるマクファレンチビカ *Ur. macfarlanei* を実験室内での飼育を行い生態を明らかにし、論文にまとめた。

B. 研究業績

原　　著

OD09001: Miyagi I, Toma T, Higa Y, Leh MU. Culicidae and corethrellidae (Diptera) Sarawak, Malaysia (C) from 2005 to 2008. The Sarawak Museum Journal 2009;66:1-19.

国内学会発表

PD09001: 野田伸一，當間孝子:ミクロネシア連邦ポンペイ州のポンペイ島，モキール環礁およびピングラップ環礁における蚊の採集成績．衛生動物，60:19,2009.

PD09002: 當間孝子，宮城一郎，玉城美加子，金城高子:沖縄および奄美大島における *Culex vishnui* 幼虫の生息調査．衛生動物，60:21,2009.

PD09003: 宮城一郎，當間孝子，金城高子，玉城美加子:カエル吸血性，マクファレンチビカ（*Uranotaenia macfarlanei*）の室内累代飼育．衛生動物，60:21,2009.

PD09004: 玉城美加子，當間孝子，宮城一郎，比嘉智子，金城高子，比嘉由紀子:分子生物学的手法による沖縄県内に生息する蚊の吸血源動物の同定．衛生動物，60:21,2009.

PD09005: 岡澤孝雄，當間孝子，宮城一郎，比嘉由紀子，Leh Charles:マレーシアに分布する *Armigeres* 属の蚊の卵巣小管数．衛生動物，60:30,2009.

PD09006: 野田伸一, 當間孝子:ミクロネシア連邦チュック州の 3 島における蚊の採集成績. 衛生動物, 60:164,2009.

PD09007: Toma T. Biology of dengue mosquitoes, *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. Tropical and subtropical environmental health, 3,2009.

PD09008: Toma T, Miyagi I. Morphological studies on five species of the genus *Armigeres* found in coconut husks of coconut farm around Kuching, Sarawak, East Malaysia. Tropical and subtropical environmental health, 33-34,2009.

その他の刊行物

MD09001: 當間孝子:節足動物媒介感染症の効果的な防除等の対策研究　沖縄県と鹿児島県奄美大島での日本脳炎媒介蚊とシマカ類に関する調査研究. 平成 20 年度総括・分担研究報告書, 57-64, 2009.

MD09002: 當間孝子, 宮城一郎:節足動物媒介感染症の効果的な防除等の対策研究　沖縄県と鹿児島県奄美大島での日本脳炎媒介蚊とシマカ類に関する調査研究.平成 18 年～20 年度総合研究報告書, 75-78, 2009.

成人看護学Ⅰ分野

A. 研究課題の概要

1. 緩和ケアに携わる看護師の継続教育支援－アクションリサーチによる介入と評価－(砂川洋子，照屋典子)

2007 年制定のがん対策基本法では、がん医療における医療従事者の育成及び、継続教育支援が緊急の課題とされている。本研究では、第一段階調査として、沖縄本島内 15 か所の総合病院に勤務する看護師 1377 名及び宮古・八重山の島嶼地域の看護師 188 名分析対象として、緩和ケアに関する意識調査を実施した。その結果、緩和ケアの実施にあたっては、約 9 割の近くの者が悩みや困難感を抱いており、特に「疼痛緩和」や「患者・家族の精神的ケア」に難しいと感じていることが明らかとなった。また継続学習にあたっての環境整備では、「院内教育プログラムの充実」を求める声が最も多く、次いで「院外講師を招いての研修会の開催」、「院外研修会へのサポートや資金的援助」等が主なものであった。また島嶼地域では、地域に居ながらにして外部の講義を受けることができる遠隔教育システムの導入などの声が挙がった。今後は得られた成果を評価しながら、現場の看護師へのアクションリサーチを実施し、評価していく予定である。本結果については、第 14 回日本緩和医療学会に公表している。なお、本研究は、平成 20 年度～22 年度文科省科学研究費補助金（基盤研究Ｃ）の助成を受けて行っている。

2. 沖縄県内におけるがん患者の在宅療養支援ネットワーク構築に関する研究(照屋典子，砂川洋子)

がん対策基本法の施行をうけ、2008 年、沖縄県がん対策推進基本計画が策定された。その具体的施策として、がん診療連携拠点病院を中心とした医療連携体制の強化、地域連携クリティカルパスの整備、在宅療養支援体制の整備の推進などが挙げられている。病院から在宅、在宅から病院へとシームレスな緩和ケアを推進するためには、地域の特性やニーズを踏まえた上で、地域連携システムや在宅緩和ケアネットワーク等の構築に関する施策を講ずることが求められている。しかし、拠点病院を始めとした在宅療養支援診療所、訪問看護ステーション間のネットワーク構築に向けた研究はまだなされておらず、各地域にどのようなニーズや課題があるのか、未だ把握されていない。

そこで、今後はこれまで行った研究結果を踏まえ、沖縄県全域にわたるがん患者の在宅療養移行を促進、または阻害する具体的要因の検討、並びにがん患者における在宅療養支援ネットワーク構築に向けた具体策を明らかにする目的で、各二次医療圏内における大規模な調査研究に取り組み、現在、調査を進めている。なお、本研究は、平成 21 年度～23 年度文科省科学研究費補助金（基盤研究Ｃ）の助成を受けて行っている。

3. 看護学教育に関する研究(砂川洋子，照屋典子)

1）看護基礎教育における臨床と大学との連携体制確立、並びにＦＤ＆ＣＳＤに関する調査研究

看護基礎教育において、臨地実習は看護学生の看護実践能力を育成する上で欠かせない学習過程である。その臨地実習指導においては、看護教員だけでなく、現場の臨床指導者における役割も大きく、学生の学習効果を上げるためにも大学と附属病院看護部における連携は必須である。従来から、当学科看護系教員と附属病院看護部においては、看護学連絡協議会が設置されており、臨地実習における連携・調整を行ってきたが、2009 年度より、看護学生並びに新人看護師における看護実践能力育成、キャリア基盤形成に向けて、大学側並びに附属病院看護部の双方からの支援について検討する目的として、琉球大学看護学教育ワークショップを初の試みとして実施した。今後は、ワークショップ開催を通し、附属病院看護部との協働を行う中で、看護系教員、並びに附属病院看護部職員を対象とした調査研究を行い、看護基礎教育における臨床現場と教育の連携体制確立に向けた課題を明らかにする予定である。

また 2009 年度より、当学科看護コースは、福岡県立大学が代表校を務め、九州・沖縄地区の 13 大学が連携する「大学教育充実のための戦略的大学連携支援プログラム」看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想プロジェクトに参加している。その中で、当教室はケアリング FD&CSD（大学教員及び臨地実習指導者の教育力開発）を推進する役割を担っており、現在、各連携大学との共同による FD&CSD に関する調査研究に取り組んでいる。

2）看護学生の死生観、並びに緩和ケアに関する意識調査

2009 年度の新カリキュラムでは、新たに看護コース学生の必修科目として、「緩和ケア論」を導入する予定である。「緩和ケア論」では、緩和ケアの概念を学び、患者をトータルペインの視点で捉え、患者の苦痛・症状緩和、QOL の改善に向けての援助を提供するための基本的知識の習得を目指している。また終末期看護についても学び、死をめぐる倫理的課題やチーム医療についても理解を深め、看取り時における看護の役割について考えることも目的としている。

本研究では、死を身近に体験する機会が極端に少ない環境に育った若者の死生観、並びに緩和ケアに関する意識やイメージについて把握することで、将来看護職を目指す学生に対する看取りの教育及び緩和ケア教育における課題について検討することを目的とし、現在、取り組んでいる。

4. 外来通院中の乳がん患者の心理的適応と関する関連

要因の検討(砂川洋子，照屋典子)

外来通院中の乳がん患者における心理的適応とそれに関連する要因を明らかにすることを目的とし、県内2施設の総合病院及び1施設のクリニックに化学療法治療のために通院している乳がん患者87名のうち､同意の得られた 73 名を対象に聞き取りによるアンケート調査を実施した。その結果、パートナーのいない者、職業や趣味のない者では､患者心理同志のセルフヘルプを強化する、楽しみを見つけるために患者会などの活動への参加を促すなどの心理的適応への支援が必要であることが示唆された。また罹病期間が長く、再発や転移などの状態の悪化で治療回数を重ねている患者への心理的サポートが必要であることが示唆された。本結果については、第 23 回日本がん看護学会において公表している。

5. 感染看護に関する研究（大湾知子）

1）感染看護に関して，電子メールで米国の ICN（Infection Control Nurse：感染管理看護師）との通信や，米国を訪問して国際性豊かなカリキュラムの検討を行っている。看護の知識体系と実践体系を統合し臨床指向の実践的院内感染対策における研究を行った。入院中の感染患者数の減少，病院内使用物品の有効性，病院経済の把握，専門職による質の高い感染看護の提供，新時代の実践的感染看護の専門看護師を育成する。看護の人材育成と研究を進めるシステムの開発をめざし，個性，自主性を伸長することを重視した教育・研究を行っている。

2）医療従事者の手洗い行動に関する研究

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量，手洗い設備などの外的・物理的要因，理解度などの内的要因が相互に関連しており，単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望めない。そこで，看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い，手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

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，クライエントの日常生活にあった具体的な指導ができる能力（知識・技術・態度）を有する専門家である。その育成のために，関連施設の協力を得ながら尿失禁に関する外来窓口相談，セミナー，電話相談，公開講座，勉強会，研修会を行い，啓発活動を行なっている。

B. 研究業績

著　　書

BD09001：大湾智子:慢性の排泄機能障害をもつ患者の看護．成人看護学慢性期看護論．　鈴木志津枝，藤田佐和監修，353-368.メーヴェルヒロカワ．東京，2009.　(B)

原　　著

OD09001：木村安貴，砂川洋子:化学療法に伴う嗅覚変化ががん患者の食事摂取およびＱＯＬに及ぼす影響．日本がん看護学会誌，23:23-32，2009.　(B)

OD09002：嘉手川豪心，菅谷公男，大城吉則，宮里実，安次富勝博，名嘉栄勝，大城琢磨，田崎新資，西島さおり，諸角誠人，大湾智子:夜間頻尿に対する塩酸フラボキサート就寝前投与の効果．西日本泌尿器科学会雑誌，71:637-642,2009.　(B)

総　　説

RD09001：砂川洋子，高山良子：沖縄の家族・地域に見るゆい（結い）の心．日本がん看護学会誌，23:85，2009.　(B)

RD09002：砂川洋子:わが国における緩和ケアの現状と課題．平成 21 年度琉球大学公開講座 がん患者・家族を癒す緩和ケアの実際．琉球大学．1-5，2009.　(B)

国内学会発表

PD09001：砂川洋子，知念正佳，照屋典子：緩和ケアに携わる看護師の継続教育支援―Ａ病院に勤務する看護師の現状把握と教育ニードの測定．第23回日本がん看護学会学術集会講演集，271，2009

PD09002：伊波華，砂川洋子:乳がん患者の骨密度の現況とその関連要因に関する検討，第23回日本がん看護学

会学術集会講演集，281，2009

PD09003：知念正佳，照屋典子，砂川洋子:0 県島嶼地域の病院における看護師の緩和ケアに対する意識調査，第 23 回日本がん看護学会学術集会講演集，129，2009

PD09004：比嘉美夕紀，砂川洋子:外来がん化学療法を受ける乳がん患者の心理的適応状態と QOL との関連，第 23 回日本がん看護学会学術集会講演集，152，2009

PD09005：金城睦子，砂川洋子:終末期がん患者を抱える家族員の思いと対処行動に関する検討，第 23 回日本がん看護学会学術集会講演集，164，2009

PD09006：比嘉理恵，砂川洋子:末期肝がん患者の在宅支援―緩和ケア病棟から在宅へ円滑に移行できた事例―，第 23 回日本がん看護学会学術集会講演集，288，2009

PD09007：砂川洋子，池原寛乃，山田夏未，照屋典子:0 県内総合病院に勤務する看護師の緩和ケアに関する意識調査（第 2 報）―教育ニードの検討―，第 14 回日本緩和医療学会講演集，168，2009.

PD09008：砂川洋子，宮城久美子，照屋典子:看護学生における緩和ケアの意識及びイメージに関する検討，第 14 回日本看護研究学会九州沖縄地方会学術集会抄録集，78，2009.

PD09009：砂川洋子，照屋典子:総合病院に勤務する看護師の緩和ケアに関する意識及び学習ニードの検討―看護経験年数による比較―，日本看護研究学会雑誌，32：355，2009.

PD09010：Yoko Sunagawa, Haru Iha, Noriko Teruya: Study on the bone density of out-patients with breast cancer and its choronological changes，特別教育研究経費―心身ともに豊かな健康・長寿のパラダイム構築に資する人材養成―研究成果報告会ならびに国際シンポジウム要旨集，35-36，2009.

PD09011：山田夏未，池原寛乃，照屋典子，砂川洋子:0 県内総合病院に勤務する看護師の緩和ケアに関する意識調査（第 1 報）―看護経験年数による検討―，第 14 回日本緩和医療学会講演集，167，2009.

PD09012：知念正佳，照屋典子，砂川洋子:島嶼地域の病院で緩和ケアに携わる看護師の意識調査―看護経験年数による検討―，第 14 回日本緩和医療学会講演集，168，2009.

PD09013：大池美也子，川本利恵子，砂川洋子，他:九州・沖縄地区における専門看護師・認定看護師の要請に関する実態調査，日本看護研究学会雑誌，32：207，2009.

PD09014：砂川綾美，熊倉深里，山田夏未，照屋典子，砂川洋子:看護学生の緩和ケアに関する意識調査，第 41 回沖縄県公衆衛生学会抄録集，26-27，2009.

PD09015：熊倉深里，砂川綾美，山田夏未，照屋典子，砂川洋子:看護学生の死生観に関する検討，第 41 回沖縄県公衆衛生学会抄録集，28-29，2009.

PD09016：兼城縁子，宮國早江，高良武博，大湾知子：創部消毒処置時と問診における接触伝搬防止に関する経時的行動観察，第 9 回日本感染看護学会学術集会講演集，大阪，42-43，2009.

PD09017：宮國早江，兼城縁子，高良武博，大湾知子：ICN と連携して接触伝搬防止行為に着目した創部消毒処置時の手袋着用と汚染手袋交換に関する経時的観察からの考察，第 9 回日本感染看護学会学術集会講演集，大阪，44-45，2009.

PD09018：伊波義一，高良武博，大湾知子：感染看護の視点から褥瘡予防・ケア・治療に対する支援の一考察，第 9 回日本感染看護学会学術集会講演集，大阪，74-75，2009.

PD09019: 大湾知子、仲松美幸、石川章子、津嘉山光代、佐久川廣美、下地孝子、下地恵美子、當間国江、比嘉美也子、外間惟夫、長濱正吉、友寄毅昭、岡村隆行、久田友治、比嘉太、健山正男、藤田次郎：周産母子センターNICUにおける観察調査による直接的継続的感染防止対策の検討，第24回日本環境感染学会総会抄録集，336，2009.

PD09020: 大湾知子，古見智也子，上地里佳，高良武博，玉城美幸，山城千鶴，嘉手川豪心，宮里実，西島さおり，菅谷公男：尿失禁外来患者における間欠的自己導尿の受け入れおよび抑うつ状態と感染防止の視点からみたマニュアル作成に向けた検討，第16回日本排尿機能学会抄録集，福岡，235，2009.

PD09021: 上地里佳，大湾知子，古見智也子，高良武博，玉城美幸，山城千鶴，嘉手川豪心，宮里実，西島さおり，菅谷公男，田積あや，比嘉千賀子，東江菜恵：泌尿器外来における排尿管理相談の勧めに関する広報活動の効果，第16回日本排尿機能学会抄録集，福岡，194，2009.

PD09022: 安次富勝博，嘉手川豪心，西島さおり，大城琢磨，名嘉栄勝，諸角誠人，大湾知子，宮里実，菅谷公男：夜間頻尿に対する塩酸フラボキサート就寝前投与の効果，第16回日本排尿機能学会抄録集，福岡，113，2009.

PD09023: 大城琢磨，菅谷公男，嘉手川豪心，西島さおり，安次富勝博，名嘉栄勝，大湾知子：膀胱痛症候群に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるマレイン酸フルボキサミンの効果，第16回日本排尿機能学会抄録集，福岡，224，2009.

PD09024: 照屋典子，砂川洋子:終末期患者を受け持つ学生の教育的支援に関する検討―遺族訪問を行った学生の振り返りを通して―，日本看護研究学会雑誌，32：299，2009.

PD09025: Noriko Teruya, Yoko Sunagawa: Attitudes of visiting nurses in Okinawa towards home nursing care for cancer patients, 特別教育研究経費―心身ともに豊かな健康・長寿のパラダイム構築に資する人材養成―研究成果報告会ならびに国際シンポジウム要旨集，37-38，2009.

PD09026: 照屋典子，宮城久美子，砂川洋子:看護学生の死生観に関する意識調査，第14回日本看護研究学会九州沖縄地方会学術集会抄録集，77，2009.

PD09027: 照屋典子，砂川洋子:卒前におけるがん看護教育に関する検討―がん患者を受け持った看護学生の事例検討による学びを通して―，第23回日本がん看護学会学術集会講演集，167，2009.

PD09028: 照屋典子，山田夏未，池原寛乃，砂川洋子:0 県内がん診療連携拠点病院における看護師の緩和ケアに関する意識調査―看護経験年数による検討―，第14回日本緩和医療学会講演集，168，2009.

PD09029: Tomoko Owan, Marie Suzuki, Takehiro Kohra, Chikara Nakasone, Natuo Yamamoto, Michio Koide, Futoshi Higa, Takashi Sinzato, Masao Taeyama, Athushi Saito, Fujita Jiro:Investigation and measures concerning Legionella for snower unit in the nursing practical room. 特別教育研究費-心身ともに豊かな健康・長寿のパラダイム構築に資する人材育成-研究成果報告会ならびに国際シンポジウム要旨集，11-12,2009.

その他の刊行物

MD09001: 知念正佳，砂川洋子:県内島しょ地域の緩和ケア推進に向けた調査研究―医療従事者及びがん患者への意識調査の分析より―，平成21年度琉球大学大学院保健学研究科修士論文，1-66，2009

MD09002: 照屋典子，砂川洋子（分担）:平成21年度「大学教育充実のための戦略的大学連携支援プログラム」看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄構想プロジェクト中間報告書，2009.

MD09003: 照屋典子，砂川洋子（分担）:平成21年度看護系大学から発信するケアリング・アイランド九州沖縄

構想ローカル企画―中間報告書―，2009.

MD09004：洲鎌則子，西村かおる，具志堅実，安次富美恵子，町田礼子，長嶺由樹子，平良智恵美，菅谷公男，大湾知子，慶田元真紀，幸地進：大湾知子監修，琉大病院介護支援ボランティアの活動支援プロジェクト，琉球大学公開講座　自宅でも気軽にでき介護に役立つ快適排泄ケアⅡ，西原町，1-36，2009.

MD09005：石川美根子，伊藤まゆみ，島袋あや子，高良武博，又吉　慶，大湾知子：平成 21 年度琉球大学公開講座　病院・施設・市中・在宅における感染管理Ⅱ（B），西原町，1-36，2009.

MD09006：大湾知子，石川美根子，島袋あや子，兼島優子，伊波千恵子，石川章子，富島美幸：平成 21 年度琉球大学公開講座　病院・施設・市中・在宅における感染管理Ⅰ（A），西原町，1-15，2009.

MD09007：大湾知子：第 1 回沖縄県インフェクションコントロール研修会開催のご挨拶，第 1 回沖縄県インフェクションコントロール研修会抄録集，東京，2-3，2009.

MD09008：大湾知子：新型インフルエンザ対策について「ビルメンテナンス企業の準備」，中小企業人材確保推進事業　職場環境改善マニュアル 09 インフルエンザ対策抄録集，ビルメンテナンスフェア，沖縄県ビルメンテナンス協会，那覇市，2-7，2009.

MD09009：大湾知子：第 4 回沖縄県 ICN ネットワークセミナー（第 15 回勉強会）開催のご挨拶，第 4 回沖縄県 ICN ネットワーク（第 15 回勉強会）抄録集，西原町，1，2009.

成人看護学Ⅱ分野

A. 研究課題の概要

1. 高齢者のセクシャリティ(性)に関する研究

高齢者人口の増加に伴い福祉施設に入居する高齢者が増加している。これまで、QOL の向上と関係の深い性について科学的に分析された研究報告が少なく、長寿県沖縄における高齢者の性についても詳細な内容を把握することは不可能であった。そこで、沖縄の老人福祉施設における高齢者の性について検討することを目的に、将来高齢者のケアスタッフとなり得る医療系大学生、老人福祉施設のケアスタッフおよび施設長を対象に性に関する調査を行った。本研究結果を概観すると、高齢者の性について学習経験がある者はない者に比べ高齢者の性に関する知識量が多く、より積極的態度をとり好意的なイメージをもっていた。また、高齢者の性に関する知識量、積極的態度、好意的イメージは相互に有意な関連が認められた。さらに、県内老人福祉施設における高齢者の性についての認識および問題への対応に関する実態調査では、全国調査と同様に高齢者の性は肯定的に捉えられていた。充実した性は QOL 向上に影響すると考えられ、性に関わる問題には高齢者の意思を尊重し理解ある対応が示された。しかし、性に関わる問題の発生率には全国よりやや高い傾向にあり、高齢者福祉施設における性の問題への整備が必要であることを示唆している。

2. 高齢者の身体拘束に関する研究

平成 12 年 4 月介護保険法の実施に伴い、介護保険施設での「身体拘束の禁止規定」が施行され、沖縄県でも平成16年1月に「身体拘束ゼロおきなわ宣言」がなされた。そこで、沖縄県内の介護保険施設従事者を対象に身体拘束に関する意識と実態を明らかにするために調査を行った。療養型施設、介護老人福祉施設、介護老人保健施設、その他の施設の順で身体拘束に対する意識が低かった。老年に関する専門知識・高齢者に対するいじめや虐待に関する関心の有無では、専門教育を受講し、報道や広報誌を見たり読んだりし、いじめや虐待に関心のあるものが身体拘束に対する意識が高くなっていた。また、身体拘束の経験者は 63.6%であり、施設別にみると、療養型施設、介護老人福祉施設、介護老人保健施設、その他の順で身体拘束の経験者の割合が高かった。さらに、将来医療従事者を目指している保健学科学生の身体拘束に関する意識を把握し、身体拘束に関する看護教育の基礎資料を得ることを目的に、保健学科学生を対象に身体拘束に関する意識調査を行った。看護コース 3 年次の身体拘束についての意識は高いが、4 年次の臨床自習で身体拘束を経験すると医療的処置の場面での身体拘束に対しての認識が低くなってしまう傾向がみられた。臨床実習の際に、身体拘束は原則禁止であることなどを再確認することが必要である。

老年看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 高齢者虐待（身体拘束）に関する研究

沖縄県における高齢者虐待に関する実証的研究に取り組んでいる。今年度は高齢者クラブに加入している高齢者を対象に行った家庭内高齢者虐待と身体拘束に関する意識調査の結果を学会で報告した。また、大学生を対象とした高齢者虐待の意識調査では、非医療系学生と医療系学生について比較した結果を県内の学会で報告した。さらに、介護・看護職員を対象に介護保険施設における介護職の職業性ストレス、健康関連 QOL、施設内高齢者虐待に関する意識調査を実施した。

2. 高齢者の QOL に関する研究

高齢化の進展とともに要介護高齢者や施設に入所する高齢者数は増加傾向にある。このような背景より、今後、施設で最期を迎える高齢者は増加することが予測される。今回、高齢者の QOL に関する研究の一環として、介護老人福祉施設で暮らす後期高齢者を対象に「生活の場」としての施設において、より良い終末期を送るための示唆を得ることを目的に調査を行い、その成果を県内の学会で報告した。

B. 研究業績

国際学会発表

PI09001: Maeshiro Chikako, Kuniyoshi Midori, Kojya Yasuko, Kakinohana Shige, Ota Mitsunori.: Awareness of the Senior Citizen's on the Physical Restraints in Okinawa, Japan. The 41st APACPH Conference, December 3-6, 2009, Taipei, Taiwan: 252.

国内学会発表

PD09001: 國吉　緑，眞栄城千夏子，古謝安子，小笹美子，垣花シゲ:高齢者クラブ加入者の家庭内虐待に関する意識調査. 日本老年看護学会第 14 回学術集会，179，2009.

PD09002: 眞栄城千夏子，國吉　緑，古謝安子，垣花シゲ，具志堅美智子:高齢者の身体拘束に関する意識-高齢者、非医療系学生、保健学科学生との比較から-. 日本老年看護学会第 14 回学術集会，181，2009.

PD09003: 古謝安子，宇座美代子，小笹美子，當山裕子，國吉緑，眞栄城千夏子，垣花シゲ:在宅移行時の支援と他職種との連携における訪問看護師の機能と役割. 日本老年看護学会第 14 回学術集会，262，2009.

PD09004: 古謝安子，垣花シゲ，　國吉緑，　大嶺ふじ子，眞栄城千夏子，太田光紀，當山裕子:卒業前看護技術トレーニングと授業開発にむけた課題. 日本看護学教育学会第 18 回学術集会講演集，215，2008.

PD09005: 宇座美代子，小笹美子，當山裕子，古謝安子，国吉緑，赤嶺伊都子，田場真由美:地域の歴史と文化と看護に関する調査研究-方言との関連-. 第 68 回日本公衆衛生学会学総会抄録集，285，2009.

PD09006: 古謝安子，宇座美代子，小笹美子，當山裕子，國吉緑:火葬場のないＡ島の死亡小票 1 年間の分析と葬法に対する住民の関心. 第 68 回日本公衆衛生学会学総会抄録集，503，2009.

PD09007: 宇座美代子，古謝安子，小笹美子，當山裕子，儀間継子，国吉緑，仲村美津枝，大嶺ふじ子，玉城陽子，眞栄城千夏子:沖縄の歴史と文化に関する調査-沖縄特有の死生観との関連-. 第 29 回日本看護科学学会学術集会講演集，415，2009.

PD09008: 武原安由美，　眞栄城千夏子，國吉緑:施設で暮らす後期高齢者の生活に対する思い:面接による語りから. 第 41 回沖縄県公衆衛生学会プログラム抄録集，20-21，2009.

PD09009: 東佑介，吉原昌志，眞栄城千夏子，國吉緑:高齢者虐待に関する大学生の意識調査:非医療系学生と医療系学生との比較. 第 41 回沖縄県公衆衛生学会プログラム抄録集，22-23，2009.

その他の刊行物

MI09001: 武原安由美，眞栄城千夏子，國吉緑:介護老人福祉施設で暮らす後期高齢者の生活に対する思い-面接による語りから-．平成20年度卒業研究論文集No.36，29-32．2009.

MI09002: 東佑介，吉原昌志，眞栄城千夏子，國吉緑:高齢者虐待に関する意識-非医療系学生と医療系学生との比較-．平成20年度卒業研究論文集No.36，33-36．2009.

MI09003: 國吉緑（研究代表）:沖縄県高齢者虐待の総合的支援体制のあり方に関する研究、平成18・19年度科学研究費補助金（基盤研究（C））研究成果報告書

MI09004: 武原安由美，眞栄城千夏子，國吉緑:介護老人福祉施設で暮らす後期高齢者の生活に対する思い．第40回・第41回沖縄県公衆衛生学会誌，55-59，2009.

MI09005: 東佑介，吉原昌志，眞栄城千夏子，國吉緑:高齢者虐待に関する大学生の意識調査：非医療系学生と医療系学生との比較．第40回・第41回沖縄県公衆衛生学会誌，60-64，2009.

MI09006: Miki Higaonna:Critical Literature Review: Urinary Retention and UTI in Stroke Patients．ミネソタ州立大学修士論文，2009.

母性看護・助産学分野

A. 研究課題の概要

1. 母性看護学の地域実践力強化としての大学生と教員による思春期健康教育の教材開発と効果測定ツールの検討

母性看護学において，思春期健康教育の分野は重要であるにもかかわらず，学生の学習到達度はあまり高くない。講義で知識の習得はできるが，在学中に思春期健康教育の実践を通して学習する機会は少ない。思春期健康教育の目的を十分に達成するためには，大学カリキュラムの枠を超えて，学校現場，地域保健関係者が連携して実施する必要があると考えている。思春期は，仲間教育による活動が最も効果があるといわれており，当教室では，中高生の仲間として性教育に関心を持つ大学生(男女5～6人程度)と教員の共同による健康教育を，小・中・高等学校（養護教諭，保健体育担当教師，校長先生など）や，地域の保健師等と連携をとりながら実施してきた。

学校で行われる性教育に社会の注目が集まる中，我が国の10代の人工妊娠中絶率は上昇の一途をたどり，2003年全国平均13.0(10代女性1000対指数)とこの5年間で倍増しており，思春期教育研究会などを立ち上げ思春期教育に対する先駆的取り組みを行っている地方においてさえも平均20.0に迫る勢いであり，その上昇は止められないのが現状である。沖縄県の10代の人工妊娠中絶率も8.9とこの5年間で倍増しており，決して他岸の石ではない。思春期の若者の性交へのハードルは年々低くなり，高校3年生男女の性交経験率は50%を超える勢いで推移している。経済至上主義の豊かさを求める社会情勢の中，10代の人工妊娠中絶やSTD，援助交際等の問題行動の増加は，マスコミや10代向け雑誌等による性情報の氾濫，過った性知識を持つ若者の増加と女生徒の自尊心の低下が要因となっているといわれ，現場の教師のジレンマも大きい。このような情勢の中，助産師が小中学校に出向いて実施する性教育「いのちの出張講座」が，教師とはひと味違う視点からの性教育として高く評価されている。命ほど知識や情報として伝えるのが難しいものはなく，沖縄県の伝統的生命観(祖先からの生命の連鎖，生命(ぬち)どぅ宝)を根底にすえた，助産師ならではの講話を組み入れた健康教育の試みは，ピア・エデュケーションのみの取り組みに限界を感じていたこの時期，まさに時期を得た活動といえる。

経済至上主義の豊かさ観に対して，沖縄県では，地域に根ざした文化，地域の相互扶助であるユイマール精神，祖先崇拝，高齢者を大切にする風土が価値ある「豊かさ」としてかなり前より見直されてきている。自然を大切にし，自然の中に生き，自然と共に生きていくという思いがあり，これによって命にまさる大切なものはないという言葉“生命(ぬち)どぅ宝“という理念が生まれ出てきた。人々の生活様式や考え方の中にも，取り入れられ，自然をあがめ，祈り，自然への謙虚さをもち，自然を食や住に取り入れる生き方に民族的価値観，生命観をみる。

学校における性教育の充実が切実に求められている中，この2～3年のうちに，本出張講座の展開のための教育資源の整備，効果判定方法（全県的な中高生徒の性意識・健康生活調査および養護教諭対象の生徒の生活行動実態調査）を確立し，学校現場・地域・学内へのフィードバック等の活動を続けていきたいと考えている。

2. 産後 1 ヵ月の母親に対する出産体験満足度調査計画書

出産体験のとらえ方には，児に対する母親のイメージや，母親がどれだけ“母親”としての役割を受け入れているのか，産後の母親の健康状態，児の健康状態，信頼できる医療スタッフ，一対一の助産ケアの存在など，様々な事が影響を及ぼすと言われている。

現在，医療施設でのお産が一般化している中，医師不足や助産師不足などの影響で，母親たちの全てのニーズにこたえることは難しくなっている。しかし一方で，母親たちの満足のいくお産に近づけられるよう，お産の現場も徐々に変化してきている。

そこで，産後1ヵ月の母親の出産体験満足度を調査，検討し，より満足のいくお産のための援助のあり方を考察する。

3. 沖縄県の中学生・高校生の親性準備状態と関連する心身の健康状況調査

一般に女性に求められるものの一つである「母性」は自己犠牲や自己主張抑制といった側面を多く含むものと受け取られているため，必ずしも女子にとって受容しやすいものではないと考えられる。近年，女性の高学歴化，就学率・社会進出の増加に伴い，結婚・出産後も継続して働く人が増え，また，核家族化が進んでいることから養育環境は変化してきている。したがって，本研究では，親になるための準備状況を「母性準備性」としてではなく，男子も含む「親性準備性」として考察することにした。親性の形成要因の一つとして家庭環境，特に両親との関係，成育史，社会文化的な影響などがあげられており，特に，沖縄独特の養育環境，社会背景と親性準備性は何らかの関連があると思われる。沖縄は都道府県別にみると出生率・離婚率が高く，母親になることに関して，他県に比べ抵抗が少ないように見受けられる。また，長寿県であることから，高齢者とくに祖父母が果たす家族役割は高いと考えられる。そのような社会的特性と親性準備性には何らかの関連があると思われる。また，2007年度の中高生の入部率は90.8%であり，運動部が73.6%，文化部が 17.2%であり，思春期の健康と大きく関連する活動である(Wikipedia)。そのため，部活動は女性の月経現象や女性としての成熟や母性発達に様々な影響を及ぼ

していると考えられる。

そこで，沖縄県内の中学生・高校生を対象に，親性準備性，家庭環境（親子関係，孫－祖父母関係），結婚・出産・乳幼児への好意感情，育児への積極性，また，女子においては，月経の状況を心身面から調査し検討している。

4. 孫育てにかかわる祖父母のニーズ，心身の健康に関する研究

少子高齢化が叫ばれる中，少ない孫に複数の祖父母が関わる時代を迎えている。祖父母にとって子や孫の存在は大きな心の支えとなる一方で，近年の祖父母は就業や社会活動への意欲が高く，子や孫との実際の付き合いの密度は以前に比べて希薄化していると指摘されている。現代では，自分の個としての生き方と，孫を育て子世代を支えるということをバランス良く叶えることが，より今日的な祖父母役割として求められている。しかし，それは必ずしも容易なことではない。祖父母年齢は，加齢に伴う心身両面の揺れの大きな時期であり，子世代と同様の健康や体力を期待することは難しい。近年は女性だけでなく男性にも同様に，生物学的機能の衰退に伴う不定愁訴が存在することが指摘されており，社会的役割の変化に伴い心理社会的にも老年期への移行が必要となる。また，20，30 年ぶりに乳幼児の世話にあたる祖母や，仕事柄自分の子育てに関与し難かった祖父は，今日的な育児方法に対して，様々な戸惑いや不安を覚えるかもしれない。

乳幼児を育てる親たちにとっては，同居，核家族にかかわらず,祖父母は重要なサポート源である。すなわち，祖父母の孫育てを支援するということは，子育てをめぐる重要な社会資源を育成することだと考えられる。しかし，急速に広まった子育て支援に比べると，直接に孫と関わり，子世代を通じて間接的にも影響を与える祖父母の孫育てに向けた支援は未だ少なく，その課題や支援ニーズに関する報告も少ない。

以上から，本研究では祖父母の孫育てに関するニーズや心身の健康を調査することを目的とする。（本研究は，東北大学，山形大学，琉球大学の共同研究である。）

5. 中高年看護職者の交替制勤務におけるワーク・ライフ・バランス調査　―就労継続を可能にする勤務体制の検討―

わが国では少子高齢化が進展しているにも関わらず，依然として病院では 20,30 代を中心とする就労構造にあり，離職，雇用のミスマッチ等を要因として人材不足が問題となっている。潜在看護職者は 65 万人と推定されており，労働環境の改善も十分には進んでいない。即戦力を求める求人側は離職期間の長い潜在看護職者を敬遠する傾向があり，とりわけ中高年看護職者の場合，雇用者は，採用の現実的場面で加齢による業務への影響を考え採用をためらうことがある。また，看護職者の労働環境は依然として厳しく，しかも一旦離職すると復職が極めて難しい。速やかにワーク・ライフ・バランス対策を講じ，定着促進と同時に復職の抜本的対策が必要である。しかし，中高年看護職者のセカンドキャリアに対するニーズや，求人側の雇用意向についてはほとんど分析されていない。

そこで本研究では，就労意欲と仕事能力がある限り，生涯現役で活躍できる持続可能な看護職人材確保策を検討することを最終目標として，4 年計画で検討を進めている。平成 22 年度は，看護師の典型的な就労形態である交替制勤務に焦点をあて,生活の実態や疲労,健康状態,家族との関係性,就労環境に関するニーズを明らかにし,中高年看護職者の就労を可能とする交替制勤務とそのワーク・ライフ・バランスの在り方を検討する。

（なお本研究は，山形大学，労働科学研究所，東北大学，同志社大学，愛知県立大学，琉球大学との共同研究である。）

6. 基礎体温と頸管粘液による女性の健康に関する研究

基礎体温の測定は，排卵の有無およびその時期の推定が可能であることから家族計画や避妊指導によく用いられている。また高温相の状態からも黄体機能をある程度判定することができるために，基礎的な卵巣機能判定法の１つとして臨床上に広く利用されている。

現在，講義の一環として自己の健康意識を高めるために学生自身に基礎体温測定，頸管粘液の変化を記録することを課題としている。全周期正常な者は約４割と半数にも満たない。これらを，20代前半の女性は，まだ性成熟が完成されていないのか，または，生活環境の変化によるストレスへの適応不全により内分泌に影響をもたらしたのかを明確にする必要がある。

年代的な生活習慣の変化が20代前半の女性の健康にどのような影響があるかを分析することで，近い将来，子どもを産み育てるという大きな役割を担っている女性の健康教育に役立て，また，学生への生活指導の一助とするために基礎体温測定，頸管粘液の変化の調査を実施している。

7. 妊娠期の栄養摂取状況が出生体重および母乳分泌に及ぼす影響

過去 50 年間 20 代と 30 代のいわゆる妊孕世代女性の BMI は急激に減少し，やせの比率が増加している。わが国では，肥満と妊孕世代のやせが増加するという，先進国のなかでも極めて特異な栄養状態を示している。妊娠前の体格が「やせ」の場合，妊娠期の体重増加量が 9 kg 未満になると，低出生体重児のリスクが高まるといわれている。出生体重はこの 30 年来減少傾向にあり，出生体重の低下は胎内の栄養環境の悪化により生ずる現象で，成人病胎児期発症説から将来の成人病(生活習慣病)の多発が危惧されている。

2000 年の平均寿命の都道府県順位は，沖縄県の女性は１位であったが,男性は 26 位となり全国平均をも下回っ

たと 2002 年 12 月の地方紙の一面にとりあげられた。また，県別 DM 年齢調整死亡率の推移をみてみると，1975 年では男 47 位・女 43 位であったのが，2005 年には男女共 1 位になっている。長寿大国であった沖縄県の健康状態が危機的な状態にあることがうかがえる。

母乳栄養の効果は,従来から知られていることに加え,最近では肥満をはじめとしたメタボリック・シンドロームを予防するという観点から，注目されている。1・2 型糖尿病，高コレステロール血症等の慢性疾患のリスクを軽減するといわれている。しかし，母乳栄養率は 0 ヶ月時 1 ヵ月時それぞれ，1985 年 59.9%49.5%，1995 年 52.0%46.2%，2005 年 48.6%42.4%と減少傾向にある。

そこで，母乳栄養推進の立場から，妊娠期の栄養摂取状況と出生体重および母乳分泌への影響を明らかにすることを目的として調査を実施している。

B. 研究業績

原　　著

OD09001: 山口咲奈枝，遠藤由美子　他 2 名：産後 1 か月の母親の育児に対する対処行動の実態および対処行動と育児不安，ソーシャルサポートとの関係.　母性衛生　50(1)：141-147，2009. (B)

OD09002: 山口咲奈枝，遠藤由美子：低出生体重児をもつ母親と成熟児をもつ母親の育児不安の比較―児の退院時および退院後 1 か月時の調査―.　母性衛生　50(2)：318-324，　2009. (B)

OD09003: 玉城陽子，大嶺ふじ子，宮城万里子，儀間繼子，仲村美津枝：基礎体温の年代別比較と頸管粘液の理解度．母性衛生，50(2)： 389-395，2009. (B)

OD09004: 高山淳子，遠藤由美子，山口咲奈枝：更年期女性の現在までの月経前症状と現在の更年期症状の実態．山形県母性衛生学会誌．9：6-9，2009. (C)

OD09005: 森恵美子，遠藤由美子，山口咲奈枝：出産後 1 か月の母親の身体症状数および育児負担感，育児遂行能力への自信の実態調査．山形県母性衛生学会誌．9：10-13，2009. (C)

総　　説

RD09001: 仲村美津枝，儀間繼子，玉城陽子，大嶺ふじ子： 戦後，沖縄で助産師教育が行われなかった 9 年間に本土で資格を取得した助産師の軌跡．琉球医学会誌，28(3,4)：45-54，2009. (B)

RD09002: 遠藤由美子：実習アセスメントカード第 11 回　女性の疾患．ナーシングカレッジ 2 月号．2009. (C)

RD09003: 遠藤由美子：実習アセスメントカード第 20 回　女性の疾患．ナーシングカレッジ 11 月号．2009. (C)

RD09004: 遠藤由美子，山口咲奈枝：母性看護学における看護実践能力向上への取り組み.　医療安全の確保に向けた看護実践能力強化のための看護技術自主トレーニングシステムの構築　山形大学 1 学部 1 部門プロジェクト報告書　184-191，2009. (C)

国際学会発表

PI09001: Yoko tamashiro, Tomiko Hokama, Fujiko Omine, Mithue Nakamura, Thugiko Gima: Follow Up Survey on Abnormal Menstural Cycle of Nursing Students. 41th APACPH Conference Proceedings: 135, 2009.

PI09002: Tomiko Hokama, Yoko Tamashiro, Chiemi Yogi: Iron Deficiency Anemia in Early Infants in An Okinawan an Village. 41th APACPH Conference Proceedings: 48, 2009.

PI09003: Saito M, Baba K, Suzuki E, Maruyama A, Azuma T, Sato Y, Endo Y, Yamaguchi S, Sato S, Maki T: Evaluation of Validity and Reliability of the Self-Rating Scale for Functioning in Individuals

with Mental Disorders. The 1st International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science. 2009

PI09004: Sato Y, Sato S, Endo Y, Yamaguchi S, Saito M, Baba K: Relationship between the risk of child abuse by a mother and the rapprochement crisis with her child. The 1st International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science. 2009

国内学会発表

PD09001: 玉城陽子，大嶺ふじ子，儀間繼子，仲村美津枝．胎児感情に影響する助産ケア-産褥 1 か月の質問紙調査より-．母性衛生,50(3)：172,2009.

PD09002: 高橋美由紀，遠藤由美子，山口咲奈枝：男女大学生の母性意識－性別，専攻，学年よる比較－．第 13 回北日本看護学会学術集会プログラム・抄録集 39：2009.

PD09003: 浅川真由美，遠藤由美子，山口咲奈枝：更年期症状に対する受診行動の関連要因に関する検討．第 13 回北日本看護学会学術集会プログラム・抄録集　40：2009.

PD09004: 杉山佐織，遠藤由美子，山口咲奈枝：更年期症状軽減に効果があると認識している対処法に関する検討．第 13 回北日本看護学会学術集会プログラム・抄録集 42：2009.

PD09005: 漆山歩，遠藤由美子，山口咲奈枝：小学生をもつ母親の不定愁訴，日常生活ストレスおよびその対処行動の実態．第 13 回北日本看護学会学術集会プログラム・抄録集　43：2009.

PD09006: 山口咲奈枝，遠藤由美子：低出生体重児をもつ父親の対児感情と育児行動の実態．第 11 回日本母性看護学会学術集会．2009.

PD09007: Fujiko Omine, Yoko tamashiro, Mithue Nakamura, Thugiko Gima, Yasuko Koja, Chikako Maeshiro, Midori Kuniyoshi:Study on the Different Effect by Defferent Health Education Systems to High School Students. 琉球大学大学院保健学研究科-心身ともに豊かな健康・長寿のパラダイム構築に資する人材養成-研究成果報告会並びに国際シンポジウムプログラム・要旨集: 41-42, 2009

PD09008: Thugiko Gima, Mithue Nakamura, Miyoko Uza, Fujiko Omine, Yoko tamashiro: Customs about the delivery and the child care of the women of the over sixties in Nvillage in Okinwa. 琉球大学大学院保健学研究科-心身ともに豊かな健康・長寿のパラダイム構築に資する人材養成-研究成果報告会並びに国際シンポジウムプログラム・要旨集: 43-44, 2009

PD09009: 儀間繼子，宇座美代子，仲村美津江，大嶺ふじ子，玉城陽子，古謝安子，小笹美子，當山裕子．沖縄県の 60 歳以上の出産体験者が行った育児に関する風習について．第29回日本看護科学学会学術集会講演集: 319, 2009.

PD09010: 宇座美代子，古謝安子，小笹美子，當山裕子，儀間繼子，国吉緑，仲村美津江，大嶺ふじ子，玉城陽子，眞栄城千夏子．沖縄の歴史と文化に関する調査研究-沖縄特有の死生観との関連-．第 29 回日本看護科学学会学術集会講演集: 415, 2009.

その他の刊行物

MD09001: 大嶺ふじ子，根間和，島尻貞子，島袋春美，仲村幸子，中村苗子: 沖縄県支部における子育て女性健康支援センターの活動と今後の展望．加藤尚美（編），日本助産師会機関誌　助産師，63(3): 92-94, 2009.

MD09002: 玉城陽子: 平成 21 年度琉 球大学公開講座 母と子の月経教室テキスト 私たちの体と月経　第 3 章

思春期の食生活: 26-34, 2009.

MD09003: 遠藤由美子:看護学教育における臨床と教育のユニフィケーションの実際―山形大学医学部看護学科における取り組み―. 琉球大学看護学教育 FD&CSD ワークショップ, 2009.

MD09004: 野中茜, 高江洲文香, 玉城陽子, 大嶺ふじ子, 宮城万里子: 生活習慣・生活環境が基礎体温や月経周期に与える影響. 平成 20 年度卒業論文集, 36: 1-4, 2010.

MD09005: 能登美奈子, 小橋川麻依子, 座喜味有紗, 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 宮城万里子: 経膣分娩における会陰損傷の程度が心身に及ぼす影響-産褥 1 ヶ月の母親に対する質問紙調査より-. 平成 20 年度卒業論文集, 36:9-12, 2009.

MD09006: 座喜味有紗, 小橋川麻依子, 能登美奈子, 大嶺ふじ子, 玉城陽子, 宮城万里子: 県内５施設で提供された助産ケアの検討-産褥 1 ヶ月の母親に対する質問紙調査より-. 平成 20 年度卒業論文集, 36: 5-8, 2010.

MD09007: 杉山佐織, 遠藤由美子, 山口咲奈枝 : 更年期症状軽減に効果があると認識している対処法に関する検討. 平成 20 年度山形大学医学部看護学科卒業論文集 162-163 : 2009.

MD09008: 漆山歩, 遠藤由美子, 山口咲奈枝 : 小学生をもつ母親の不定愁訴, 日常生活ストレスおよびその対処行動の実態. 平成 20 年度山形大学医学部看護学科卒業論文集 174-179 : 2009.

MD09009: 小田島遥香, 遠藤由美子, 山口咲奈枝 : 父親としての自覚及び出生後の早期接触が生後 1 ヶ月のこどもをもつ父親の没入感情に与える影響. 平成 20 年度山形大学医学部看護学科卒業論文集. 156-161 : 2009.

MD09010: 岩間恵, 遠藤由美子, 山口咲奈枝 : 1 歳 6 ヶ月児または 3 歳児をもつ母親の個人･社会志向性と母性意識が育児負担感に及ぼす影響. 平成 20 年度山形大学医学部看護学科卒業論文集. 150-155 : 2009.

MD09011: 千代川加奈, 遠藤由美子, 山口咲奈枝 : 更年期にある女性の不定愁訴と対処行動の違いによる睡眠健康の比較. 平成 20 年度山形大学医学部看護学科卒業論文集. 168-173 : 2009.

小児看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 子どもの痛みに対する研究

子どもの痛みについての研究は，外国においては多くされており,未熟児･新生児を含め多くの報告があるが，我が国においてはまだ多くはない。痛みは文化の違いにより，その表現が異なると言われており，日本の子ども達の痛みの表現も外国とは異なると考えられる。病院で痛みの体験を余儀なくされている子ども達の痛みの反応を研究することで，看護ケアのあり方を考えていくは看護研究課題として必要だと考える。当教室は小児病棟や外来において，痛みの伴う処置場面を観察することで，処置を受ける小児と母親，医師，看護師などの反応，言動を分析し処置時少しでも痛みを緩和する方法について模索する研究を行っている。

2. 小児看護学の演習のあり方に関する研究

看護系大学を含め看護学校を卒業し、就職した新人看護婦職員の約１割が、一年以内に離職をしているという背景には、卒業時の能力と現場で求められる能力との乖離があるといわれ、看護教育での基礎教育のあり方が問われている。そこで教育現場と臨床現場でのギャップを少しでも埋める小児看護学の演習ができないかを考え、臨床現場により近い感覚で「気づき」を高める演習を思案し、その実践および効果を学会等で報告している。

3. 妊娠、出産、育児に関する風習の研究

この研究は沖縄の 1960 年代前後の妊娠、出産、育児に関する風習を検証することで、60 歳代以上の出産体験者の話から行なわれた風習を明らかにし､妊娠､出産、育児に関する質の高い支援方法を考える基礎資料を得ることを目的とした。その結果、妊娠、出産、育児に関する風習は、火の神との関りが強く延べられていた。火の神は台所という身近にありすぐ拝むことができ､分娩時の母子の安全や子どもの成長を祈願することで母親､家族の不安を軽減させ精神を落ち着かせるスピリチュアルなものとして伝承し、また、タンカーなど子どもの成長過程の節目を祝うことで親と子の愛情を強くし、母性を育て、家族の絆をともに、近隣との関りも深めたと考えられる。このような風習を理解して妊娠、出産、育児のケアすることは､看護者と対象者との信頼関係を深め、対象者の不安の軽減に役立つことが示唆された。

4. 少子化に関する研究

少子化が続く昨今，小児に関わる教室として現在憂慮されている少子化に関する問題について調査し対策を考える研究を行っている。一般的な女子大生が子どもを持つことや子育て，育児と仕事の両立，キャリアの確立，夫・家族に対する期待等についてどのような考えを持っているか分析した。それらを基礎 Data として高学歴時代の子育てと少子化対策について考察したものを報告した。

又，平成 12 年に行った家族計画実態調査の結果から有効回答のあった 1165 人の母親の家族計画に対する意識や現存子ども数，欲しい子ども数の分析を通しての沖縄県の少子化対策を考える研究は継続している。

5. 妊娠中の運動が分娩に及ぼす影響についての研究

合併症のない初妊婦で協力が得られた妊婦を対象に妊娠中の運動として，キーゲル体操，ウォーキング，ストレッチング等の骨盤底筋運動を指導し,分娩にどう影響を及ぼすか検討した。方法として母親学級，助産師外来等でパンフレットを渡し，スライド，ビデオ等で運動を説明し，実施した。運動の実施状況の調査表を渡し，助産師外来受診時に運動の確認を行なった。その結果，分娩の所要時間は,運動群においては非運動群と比較して有意に短縮していた。妊婦が運動をしやすい状況を考慮し，運動プログラムを作成する予定である。今後もさらに例数を増やして検討する。

6. 低出生体重児の家族のケア支援に関する研究

沖縄県の低出生体重児の出生率は全国平均に比べ高率である。そのため当教室では，健全な低出生体重児の発育・発達の助成を図る目的で，平成５年から継続して低出生体重児に関する調査を行っている。第一段階は，平成５年から平成８年までに出生した低出生体重児について調査し報告した。第２段階として，平成９年１月から平成 11 年 12 月までに沖縄県内の NICU でケアを受けた低出生体重児の母親に対し，出生状況と入・退院後の養育実態についてアンケート調査を行った。そのアンケート調査結果を統計的に分析したり自由記載の記述内容を，分析したりしているが，今年度は，調査時現在，実際に入院している低出生体重児の母親の母乳保育状況に焦点を当てて分析を試み，母乳栄養は，出生時体重が小さいほどまた，母親の生活のゆとりがあるほど行われていることを示した。また記述式の内容から，成熟児を出生した母親たちとは異なる心情を抽出することができた。今後も，低出生体重児に関する研究を続行する。

7. 出産の満足に影響を及ぼす要因についての研究

近年，女性のライフサイクルへの価値観の多様化や少子化傾向を反映し，出産は，人生において，貴重な体験となっている。初めての出産体験の認知は，その後の出産に対し精神的な影響は大きいと考える。そこで，産婦にとって貴重である出産の体験が，より満足できるよう看護ケアを考えるため，出産体験尺度を用いて，出産体験の及ぼす影響を検討する。

8. 大学生の基礎体温と頸管粘液の分析に研究

近年，ライフサイクルの変化に伴い，月経異常を訴える女性が増えていると言われている。特に，実習を含め

心身に大きな影響を及ぼす生活要因を多く抱える看護学生においてその影響は，多大なものであると考える。そこで，看護学生を専攻する大学生を対象に，月経，基礎体温，頸管粘液の記録を通してその月経サイクルの分析を行い，排卵の有無，高温層の期間，月経異常などを判別するとともに，月経と実習・テスト・レポート・学校行事など生活要因がどのように影響しているかを調査し，検討した。

B. 研究業績

原　　著

OD09001：玉城陽子，大嶺ふじ子，宮城万里子，儀間繼子，仲村美津枝：基礎体温の年代別比較と頸管粘液の理解度．母性衛生，50(2)： 389-395，2009. (B)

総　　説

RD09001：仲村美津枝，儀間繼子，玉城陽子，大嶺ふじ子： 戦後，沖縄で助産師教育が行われなかった 9 年間に本土で資格を取得した助産師の軌跡．琉球医学会誌，28(3,4)：45-54，2009. (C)

RD09002：諸喜田梓，仲村美津枝，儀間繼子，吉村愛美，山城香:沖縄県の小学校 31 校のアレルギー児の状況と養護教諭による対応．沖縄の小児保健 36：17-22，2009 (C)

国内学会発表

PD09001：儀間繼子，宇座美代子，仲村美津枝，大嶺ふじ子，玉城陽子，古謝安子，小笹美子，當山裕子．沖縄県の60歳以上の出産体験者が行った育児に関する風習について．第29回日本看護科学学会学術集会講演集：319，2009.

PD09002：Tsugiko Gima，Mithue Nakamura，Miyoko Uza，Fujiko Omine，Yoko tamashiro：Customs about the delivery and the child care of the women of the over sixties in Nvillage in Okinwa．琉球大学大学院保健学研究科-心身ともに豊かな健康・長寿のパラダイム構築に資する人材養成-研究成果報告会並びに国際シンポジウムプログラム・要旨集：43-44，2009

PD09003：宇座美代子，古謝安子，小笹美子，當山裕子，儀間繼子，国吉みどり，仲村美津枝，大嶺ふじ子，玉城陽子，眞栄城千夏子．沖縄の歴史と文化に関する調査研究-沖縄特有の死生観との関連-．第 29 回日本看護科学学会学術集会講演集：415，2009.

PD09004：玉城陽子，大嶺ふじ子，儀間繼子，仲村美津枝，胎児感情に影響する助産ケア-産褥 1 か月の質問紙調査より-．母性衛生,50(3)：172,2009.

PD09005：Fujiko Omine，Yoko tamashiro，Mithue Nakamura，Tsugiko Gima，Yasuko Koja，Chikako Maeshiro，Midori Kuniyoshi:Study on the Different Effect by Defferent Health Education Systems to High School Students．琉球大学大学院保健学研究科-心身ともに豊かな健康・長寿のパラダイム構築に資する人材養成-研究成果報告会並びに国際シンポジウムプログラム・要旨集：41-42，2009

その他の刊行物

MD09001：仲村美津枝，儀間繼子，宮城万里子，大嶺ふじ子，玉城陽子:平成 21 年度琉球大学公開講座テキスト　母と子の月経教室：2009.

母子・国際保健学分野

A. 研究課題の概要

母子保健の分野では母乳栄養、育児に関する調査研究を継続しており、平成２１年は沖縄県の低出生体重児の発生頻度の高いことを引き続き取り上げ、全国平均よりも常に発生頻度が数%高いことや沖縄県の平均寿命に及ぼす影響等について検討した。母乳栄養については、メタボリック・シンドローム予防の観点および母乳栄養推進の立場から，妊娠期の栄養摂取状況と出生体重および母乳分泌への影響を明らかにすることを目的として調査を実施している。育児支援に関する症例研究では、育児期のソーシャルサポートツールとして電子メールが母児の状況に応じた適切な情報を迅速に提供でき、育児者の不安緩和と対処能力を高める育児支援の一方法として有効であることを報告した。

国際保健の分野ではインターネットを利用したサイバー授業の実践的研究（日本学術振興会二国間協同研究事業「Problem/Competing-based learning (PBL/CBL) approach to online education in Public Health」）を平成18年より継続して行なってきた。平成２１年はこれまでの経過をcase studyとしてまとめて報告した。

平成２１年の海外調査は、フィリッピンとネパールで実施された。フィリッピンの母子保健とサービスメニュー、親子手帳の活用状況などを報告した。ネパールにおける母子保健に関しては、特に家庭内暴力（DV）に関する現地調査の結果､ネパールのDV及び飲酒との関連性が明らかにすることができた。

B. 研究業績

著　　書

BI09001: Tomiko Hokama, Soo Jin Yoon : International Child Health e-book, Graduate School of Health Sciences, University of the Ryukyus, Yonsei University Graduate School of Public Health. 2009 (C)

原　　著

OI09001: Tomiko Hokama and Colin Binns: Trends in the prevalence of low birth weight in Okinawa, Japan: a public health perspective. ACTA Pediatrica 98:242-246,2009 (A)

国際学会発表

PI09001: Tomiko Hokama, Masamine Jimba, Colin Binns, Wah Yun Low　Island Health: Bridging Past and Present.　Symposium 1　-Historical Milestones　41st APACPH Conference Proceedings

PI09002: Tomiko Hokama, Young Moon Chae, Soo Jin Yoon　Web-Based Learning the University of the Ryukyus　- A Case Study of International Maternal and Child Health Course in 2009 Spring Semester-　Symposium 5　- International Cyber University for Health (ICUH)　41st APACPH Conference Proceedings

PI09003: Tomiko Hokama, Yoko Tamashiro, Chiemi Yogi　Iron Deficiency Anemia in Early Infants in An Okinawan Village　41st APACPH Conference Proceedings

PI09004: Yoko Tamashiro, Tomiko Hokama, Fujiko Omine, Mitsue Nakamura, Tsugiko Gima Follow Up Survey on Abnormal Menstrual Cycle pf Nursing Students.　41st APACPH Conference Proceedings

PI09005: Walter Patrick, Wen-Ta Chiu, Tomiko Hokama　The Impact of an Academic Network on Global Health in the Asia Pacific Region　41st APACPH Conference Proceedings

PI09006: Azusa Oshiro, Tomiko Hokama, Krishna Poudel, Masamine Jimba　Intimate Partner Violence in Kathmandu, Nepal　41st APACPH Conference Proceedings

PI09007: Colin Binns, Tomiko Hokama, Seung Lee, Mikyung Lee　Opposing Trends in Low Birth Weight Rates in Japan and Korea.　41st APACPH Conference Proceedings

PI09008: Colin Binns, Tomiko Hokama　Will Climate Change Affect the Rate of Low Birth Weight?　41st APACPH Conference Proceedings

PI09009: Michiko Gushiken , Tomiko Hokama:A Case Study on Social Support during Child Rearing Using Email.　琉球大学大学院保健学研究科―心身ともに豊かな健康・長寿のパラダイム構築に資する人材養成―研究成果報告会ならびに国際シンポジウム プログラム・要旨集 9-10. 2009.

国内学会発表

PD09001: 具志堅美智子,外間登美子:遠隔育児支援開発の試み-電子メールを活用した一事例-. 平成 21 年度沖縄県小児保健学会プログラム　2009.

PD09002: 大城あずさ, 外間登美子, 神馬神峰, Krishna C.Poudel, Amod K. Poudel:ネパールにおける若年結婚と家庭内暴力の関連に関する研究. 平成 21 年度沖縄県小児保健学会プログラム 2009.

その他の刊行物

MI09001: Tomiko Hokama, Young Moon and Soo Jin Yoon　Web-Based Distance Learning in a Graduate School of Health Sciences: A Case Study of the International Maternal and Child Health Course. Ryukyu Med. J., 28:35-36,2009

MI09002: Michiko Gushiken, Tomiko　Hokama　:A case study on social support during child rearing using Email. 琉球大学大学院保健学研究科　研究成果報告会ならびに国際シンポジウム　プログラム/要旨集　9-10:2009.10.

MD09003: 児玉渚,外間登美子:乳児の栄養法別尿中分泌型 IgA 濃度. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No.36:85-88.2009.

MD09004: 坂奈津季,外間登美子:唾液中分泌型 IgA 濃度の日内変動. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No.36:89-92.2009.

MD09005: 饒邊ゆりや,外間登美子：首尾一貫感覚（Sence of Coherene)レベルと唾液中のストレスバイオマーカー. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No.36:93-96.2009.

MD09006: 元木博美,外間登美子,粟田久多佳：岩盤浴がストレスバイオマーカーに及ぼす影響について. 琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集 No.36:9-100.2009.

地域看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 沖縄の歴史と文化に根ざした地域看護活動に関する研究

沖縄の伝統的な考えである死者儀礼ヌジファ（死者の魂を家に連れて帰る儀礼）や方言等に関連した看護援助について調査を行い検討した。その結果より，看護継続教育では地域特有の方言教育の必要性が示唆された。また，沖縄の伝統的な考えに関連したヌジファ等に看護者は可能な限り対応していたが，このような地域文化を伝承する機会が減りつつあることが示唆された。地域文化を尊重した看護援助には基礎教育や継続教育における地域文化に関連した知識の伝達が重要であると考える。その他，沖縄の妊娠・出産・育児に関する研究や，中高年の心の健康とユイマールに関連した研究結果を日本看護科学学会等で発表した。

2. 沖縄の離島における介護基盤体制と高齢者をめぐる世代間ネットワークに関する研究

小離島住民の要介護期の暮らし意向と高齢者介護施設の有無および世代間の違いとの関連を明らかにするため，介護施設を有する人口が最も少ないＡ島とＢ島，介護施設のない同規模人口を有するＣ島とＤ島の住民を対象に調査を行い，417 人の意向を解析した。その結果，有施設群で老年世代の島外家族志向が高く，無施設群では島内志向が高かった。これらは，島内介護の現状や社会経済的基盤及び島外の介護の実情が影響していると考察され，施設整備とともに在宅支援や地域づくりによる島内介護体制充実の必要性を示唆された。本結果は英語論文とし民族衛生学会誌に投稿した。また火葬場のない小離島Ｇ村の過去21年間の死亡個票と住民の葬法に対する意識の関連を分析した。埋葬や洗骨を担う世代と 50 歳未満世代では，島内での終末期希望は異なっており伝統的な葬法の継続が困難になると推測された。本研究は日本公衆衛生学会にて報告した。

3. 災害看護に関する研究

阪神淡路大震災後に，新しい看護分野として確立しつつある災害看護について研究に取り組んでいる。平成 20 年 6 月に中国四川省で発生した大規模地震について現地視察を行い，被災者の看護ニーズの把握について研究を継続している。

4. 保健師と母子保健推進員との協働に関する研究

保健師と母子保健推進員との協働のあり方について研究を行っている。沖縄県内の母子保健推進員研修会において，母子保健推進員を対象に活動状況や活動意識についてのアンケート調査を行った。県内で活動する母子保健推進員の活動のきっかけは勧誘が多いが，活動を楽しみ，自分の成長につながると自覚しながら活動して事が示唆された。推進員と行政との関係は行政が主導権を持っていると考える推進員が多く，活動支援には主体性を持った活動が行えるような働きかけが必要であることが示唆された。本研究は第 68 回日本公衆衛生学会総会において報告した。

5. 看護者のキャリア開発に関する研究

保健師指導者の人材育成プログラムの開発に取り組み，沖縄県宮古島市の保健師を中心に新任保健師，中堅保健師，保健師管理者の３者それぞれを対象に OJT と Off-JT を組み合わせた現任教育プログラムを実践している。

また，中堅看護師の看護の質向上を目指した効果的な看護継続教育のあり方についての研究に取り組んでいる。県内Ａ総合病院において，参加型アクションリサーチ手法を用い，研究会を発足し，中堅看護師の現状・問題点・課題および求められる能力について討議を行った。その逐語録をもとに中堅看護師に求められる能力を抽出および分類した。

さらに保健師マインドの育成に関連した保健師のアイデンティティ確立に関するインタビューの調査結果を分析し，日本公衆衛生学会にて発表した。

6. 卒業前看護技術トレーニングと授業開発にむけた研究

看護学生の臨地実習での体験を補完し就職前の学習意欲を高めるため，看護学教員全員で卒業前看護技術トレーニング講座の授業開発に取り組んでいる。学生は卒業直前の看護技術の復習や，臨床現場の多重課題場面に対応する演習で，就職に向けた意識づくりができたと回答していたが，実践能力を高めるためには十分な時間を確保する必要がある。またトレーニングを受講した者としなかった者との入職後２ヶ月時点の自己評価調査を行い解析する予定である。

7. 看護実践能力育成に関する研究

行政機関に保健師として就業している新人保健師の卒後研修に関するニーズと課題を明らかにするために，平成 20 年 5 月よりアクションリサーチを実施している。新人保健師の自主勉強会を通して，新人保健師の成長を助けるために大学が果たすべき役割についての基礎的データを得ている。日本地域看護学会第 12 回学術集会で，「保健師がイメージする「一人前の保健師」への成長に必要な期間」について報告した。

また，全国の 10 大学の教員と共同で学生の看護実践能力を向上させるための大学教育のあり方について議論し，評価のあり方について共同研究を行っている。看護系大学における看護実践能力育成に関する教育課程の現状と課題について研究をまとめている。

8.保健師学生の実習指導に関する研究

保健師の実習指導についての現状を調査検討し，保健師学生に対する実習指導についての課題を明らかにすることを目的に沖縄県内の保健所・市町村に常勤する全保健師を対象にアンケート調査を行った。保健師学生を担当する保健師は，実習生を担当することに67.0%が困難を感じた経験があった。大学側，実習指導者側の両者について課題が示唆された。この結果は日本地域看護学会第12回学術集会で報告した。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 古謝安子：看護職と連携・協働することは何か,木下由美子編著，新版 在宅看護論，医歯薬出版株式会社，東京，149-167，2009 (B)

BD09002: 古謝安子：多職種と連携・協働することは何か,木下由美子編著，新版 在宅看護論，医歯薬出版株式会社，東京，169-183，2009 (B)

原　　著

OD09001: 宮城哲哉，豊里竹彦，古謝安子，與古田孝夫，統合失調症患者の社会復帰促進に向けた就労支援プログラムの実証的研究. Ryukyu Med. J.，28(3,4) 35-42.2009 (B)

OD09002: 佐伯和子，大野昌美，大倉美佳，和泉比佐子，宇座美代子，横溝輝美，大柳俊夫,地域保健分野における保健師育成の OJT に対する指導者の意識と組織体制　新任者教育の実践を通して,日本公衆衛生雑誌，Vol.56 No.4，242-250，2009.04 (B)

国際学会発表

PI09001: Recruitment,Retention,and Career Development of Public Health Nurses in Small Remote Towns and Villages in Okinawa,Rural Health in Islands -International Symposium on Postgraduate Island Health Curriculum,International Symposium on Island Health,Okinawa,Japan,2009.8.2

PI09002: Ozasa Yoshiko, Kuniyoshi Midori, Uza Miyoko, Koja Yasuko, Toyama Yuko, Nakamura Mitue, Gima Tugiko, Wake Norie, Factor for Continued Employment of Beginner Nurses in Japan, 1th China-Japan-Korea Academic Exchange Conference on Nursing, 2009.8
China, beijing, 117-178, 2009.

国内学会発表

PD09001: 宇座美代子，小笹美子，當山裕子，古謝安子，国吉緑，赤嶺伊都子，田場真由美　地域の歴史と文化と看護に関する調査研究―方言との関連―. 第68回日本公衆衛生学会抄録集 奈良県：285，2009.

PD09002: 宇座美代子，古謝安子，小笹美子，當山裕子，儀間繼子，国吉緑，仲村美津枝，大嶺ふじ子，玉城陽子，眞榮城千夏子　沖縄の歴史と文化に関する調査研究―沖縄特有の死生観との関連―.　第 29 回日本看護科学学会学術集会，千葉県：415，2009.

PD09003: 古謝安子，宇座美代子，小笹美子，當山裕子，國吉緑，火葬場のない A 島の死亡個票 21 年間の分析と葬法に対する住民の関心，第68回日本公衆衛生学会，奈良県，503 頁，2009

PD09004: 古謝安子，宇座美代子，小笹美子，當山裕子，國吉緑，眞栄城千夏子，垣花シゲ，在宅移行時の支援と他職種との連携における訪問看護師の機能と課題，日本老年看護学会第 14 回学術集会，北海道，262 頁，2009

PD09005: 小笹美子，宇座美代子，古謝安子，當山裕子　保健師がイメージする「一人前の保健師」への成長に

必要な期間.　日本地域看護学会第 12 回学術集会講演集，千葉県：131，2009.

PD09006：當山裕子，宇座美代子，古謝安子，小笹美子　保健師学生に対する実習指導に関する課題.　日本地域看護学会第 12 回学術集会講演集，千葉県：154，2009.

PD09007：當山裕子，宇座美代子，古謝安子，小笹美子　沖縄県内で活動する母子保健推進員の活動状況・活動意識.　第 68 回日本公衆衛生学会総会抄録集　奈良県：449，2009.

PD09008：國吉緑，眞栄城千夏子，古謝安子，小笹美子，垣花シゲ，高齢者クラブ加入者の家庭内高齢者虐待に関する意識，日本老年看護学会第 14 回学術集会，北海道，179 頁，2009

PD09009：田場真由美，宇座美代子　沖縄の中高年のこころの健康とユイマールに関する研究―第 2 報　ユイマールとこころの健康と実践行動―.　第 14 回日本看護研究学会九州・沖縄地方会学術集会　プログラム・抄録集：82，2009.

PD09010：田場真由美，宇座美代子　沖縄の中高年のこころの健康とユイマールに関する研究―第 1 報―．第 68 回日本公衆衛生学会総会抄録集　奈良県：532，2009.

PD09011：古堅知香子，宇座美代子，當山裕子，宮城瑛利奈　子育て中の母親の実家・地域との交流頻度と母性意識.　第 68 回日本公衆衛生学会総会抄録集　奈良県：426，2009.

PD09012：宮城瑛利奈，宇座美代子，當山裕子，古堅知香子　先輩保健師からのメッセージ―新任保健師のアイデンティティの確立に向けて―.　第 68 回日本公衆衛生学会総会抄録集　奈良県：590，2009.

PD09013：儀間繼子，宇座美代子，仲村美津枝，大嶺ふじ子，玉城陽子，古謝安子，小笹美子，當山裕子：沖縄県の 60 歳以上の出産体験者が行った育児に関する風習について．第 29 回日本看護科学学会学術集会講演集，千葉県：319，2009.

PD09014：儀間繼子，宇座美代子，仲村美津枝，小笹美子，古謝安子，當山裕子，玉城陽子：沖縄県の 60 歳以上の出産体験者が行った妊娠，出産の風習.　第 14 回日本看護研究学会九州・沖縄地方会学術集会プログラム・抄録集：81，2009.

PD09015：眞栄城千夏子，國吉緑，古謝安子，垣花シゲ，具志堅美智子，高齢者の身体拘束に関する意識－高齢者，非医療系学生，保健学科学生との比較から－，日本老年看護学会第 14 回学術集会，北海道，181 頁，2009

PD09016：宮里裕子，具志川豊秀，小笹美子，沖縄県 A 村における前期高齢者の住民健診未受診者の理由と受診率の向上に結びつけるための対策の検討，第 41 回沖縄県公衆衛生学会，沖縄県，2009

PD09017：眞野みゆき，小笹美子，宇座美代子，古謝安子，當山裕子，孫がとらえる祖父母役割 - 祖父母の介護の有無による違い - ，第 40 回日本看護学会・地域看護，長野県，2009

精神看護学分野

A. 研究課題の概要

1. 地域高齢者のスピリチュアリティが生活の質（Quality of life）に及ぼす影響についての検討

高齢者が加齢のプロセスで重要となる霊性といったスピリチュアリティは，老いの受容を促進し，幸福感や自己実現へのモラールに影響することが考えられる。本研究は，地域高齢者のスピリチュアリティと高齢者の日常生活や性格，心身の状況，さらに社会活動性や性役割，地域支援ネットワークなど生活の質（Quality of life）に及ぼす影響について検討し，身体・心理・社会・霊的側面を包含したモデル構築を行うことを目的とする。

2. 唾液中ストレス関連物質を指標とした地域高齢者の精神健康に関する検証

本研究は唾液中ストレスマーカを指標に，地域高齢者の主観的幸福感，生活満足感や，活動能力やソーシャルサポート及び沖縄の伝統的精神風土などとの関連を総合的に検討し，心身の健康問題や健康増進を図る方策の一助とすることを目的とする。

3. アロマテラピーを活用した代替療法の身体及び精神健康に及ぼす効果について実証的介入研究

相補･代替療法 complementary & alternative medicine (CAM)は，西洋医学との融合により患者のみならず，健康な者に対しても全人的な治療や健康向上に有用であり，その重要性が指摘されている。代替療法のなかでもアロマテラピー（Aromatherapy）は，花・香草など植物に由来する芳香成分(精油)を用いて，ストレスを軽減し，心身をリラックスさせ，心身の健康をはかる療法であり，日常生活で容易に活用可能である。本研究は，認知症高齢者の周辺症状や問題行動に焦点をあて，アロマテラピー介入による身体及び精神健康への効果を検証することを目的とする。併せて，唾液中ストレス関連物質である Cortisol，free-MHPG および s-IgA を測定し精神神経免疫内分泌免疫学的側面から客観的に評価を行う。

B. 研究業績

原　　著

OD09001: 小田切美紀，與古田孝夫: 精神科看護職者の性役割パーソナリティ（gender role personality）とメンタルヘルスおよび臨床看護能力との関連についての検討. 医療看護学研究，5(1): 61-68，2009. (B)

OD09002: 本村純，荒川雅志，豊里竹彦，與古田孝夫: 海水フローティングの心身のリラクセーション効果に関する無策割付比較試験. 心身医，49(10): 1101-1109，2009. (B)

OD09003: 太田守光，豊里竹彦，與古田孝夫: がん終末期における統合失調症者の ADL 特性に関する検討. 医学と生物学. 153(2): 51-55，2009. (C)

国際学会発表

PI09001: Yoshiro KINJYO, Takehiko TOYOSATO, Shigenobu SAWADA, Toshihiro SHIMOJI, Takao YOKOTA. The research for relation to among spirituality and psychological and physical more 80 years old longevities. The 41th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health. Abstract 126, 2009; Taipei.

PI09002: Yuka IHA, Mari GUSHIKEN, Takehiko TOYOSATO, Takao YOKOTA, Takako MIYAMORI. The effect of aromatherapy on physical and psychological stresses among nurses. The 41th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health. Abstract 138, 2009; Taipei.

PI09003: Mari GUSHIKEN, Yuka IHA, Takehiko TOYOSATO, Takao YOKOTA, Takako MIYAMORI. Study on the effect of Aromatherapy on physical and mental health among the elderly with dementia in nursing home. The 41th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health. Abstract 139, 2009; Taipei.

PI09004: Takehiko TOYOSATO, Jyun MOTOMURA, Masashi ARAKAWA, Takao YOKOTA, Tetsuya miyagi. The effect of floating in seawater on physical and psychological states.- Evaluation of anxiety

psychological state in subjective perspective by using STAI and VAS -. The 41th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health. Abstract 214, 2009; Taipei.

PI09005: Tetsuya MIYAGI, Yuka IHA, Takehiko TOYOSATO, Takao YOKOTA, Toshihiro SHIMOJI. Effects of work support program for the person with disabilities rehabilitation. The 41th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health. Abstract 215, 2009; Taipei.

国内学会発表

PD09001: 伊波佑香, 追分日向子, 具志堅真理, 豊里竹彦, 宮森孝子, 與古田孝夫: 日勤看護職者におけるアロマテラピーの心身に及ぼす効果の検証（第 1 報）—身体的状況要因の側面から—. 第 48 回日本心身医学会九州地方会, 2009.

PD09002: 追分日向子, 伊波佑香, 具志堅真理, 豊里竹彦, 宮森孝子, 與古田孝夫: 日勤看護職者におけるアロマテラピーの心身に及ぼす効果の検証（第 2 報）—精神的状況要因の側面から—. 第 48 回日本心身医学会九州地方会, 2009.

PD09003: 具志堅真理, 伊波佑香, 追分日向子, 豊里竹彦, 宮森孝子, 與古田孝夫, 岡村尚昌, 矢島潤平: 日勤看護職者におけるアロマテラピーの心身に及ぼす効果の検証（第 3 報）—唾液中ストレス指標からの検討—. 第 48 回日本心身医学会九州地方会, 2009.

PD09004: 豊見山奈央, 平澤由里, 豊里竹彦, 佐和田重信, 與古田孝夫: 地域共生事業に参加する高齢者の主観的 QOL と唾液中ストレス関連物質 MHPG との関連. 第 48 回日本心身医学会九州地方会, 2009.

PD09005: 平澤由里, 豊見山奈央, 豊里竹彦, 佐和田重信, 與古田孝夫: 地域共生事業に参加する高齢者の心理社会的要因と唾液中ストレス関連物質 IgA との関連. 第 48 回日本心身医学会九州地方会, 2009.

PD09006: 古堅峰子, 豊里竹彦, 與古田孝夫: 上部消化管内視鏡検査に伴う患者の苦痛に関する現状分析. 日本医療マネジメント学会　第 8 回九州・山口連合大会, 2009.

臨床心理・学校保健学分野

A. 研究課題の概要

臨床心理・学校保健学分野が手がけてきた研究テーマは，臨床心理学，コミュニティメンタルヘルス，スクールカウンセリング，学校保健学領域など多岐にわたる。具体的には，ターミナルケアとそれに関連するバーンアウトの研究，精神疾患へのアプローチとりわけ統合失調症の治療およびリハビリとその処遇に関する研究，さらに医療人類学的研究や比較文化精神医学分野では“カミダーリー”等の culture-bound syndrome や沖縄のシャーマニズム，留学生の異文化適応，多文化間カウンセリングの研究などである。

ここ数年は沖縄県の自殺に関する研究を手がけてきており，平成 19 年度～21 年度は科研[基盤研究(C)]の助成を得て,「中高年男性の自殺防止」について沖縄県全域での自殺率低減に向けた実践的な介入研究に取り組んできた。これまで得られた知見は地域の保健医療・福祉，教育分野の啓発活動などに生かすべく，シンポジウム・講演会活動で公表しており，さまざまなイベントや県内の自殺防止連絡会議等への参加などもこころがけている。

また，学校保健学分野では養護教諭の職務ストレスに関する研究や，保健室へ来た児童生徒への効果的な対応についての研究，あるいは疫学・保健情報学分野との共同研究として，児童思春期のストレスやうつ・学校不適応などと心理社会的背景すなわち学校環境や家庭環境との関連について等の研究をすすめているところである。

B. 研究業績

国内学会発表

PD09001: 和氣則江，名嘉幸一，水戸隆寛，平澤由里，渡久山朝裕:地方自治体レベルの自殺対策－佐賀県と沖縄県の比較．第 41 回沖縄県公衆衛生学会・大会[抄録集: 32-33]．2009.11．沖縄県那覇市

PD09002: 宮城政也，高倉実，和氣則江，小林稔，笹澤吉明ほか: 講演形式によるストレスマネジメント教育の効果について．第 56 回日本学校保健学会．[学校保健研究 51(Suppl): 254]．200.11．沖縄県那覇市

その他の刊行物

MD09001: 稲福未紗，上原怜華，和氣則江，名嘉幸一 :「性被害」および「性的二次被害」に関する大学生の意識．平成 20 年度琉球大学保健学科卒業研究論文集 No.36．25-28．2009．1.

生態代謝学分野

A. 研究課題の概要

(1) 15-デオキシプロスタグランジン J2 (15-dPGJ2)の生理的役割の解明　(田中)

15-dPGJ2はPGJ2の異化によって生じる生体化合物で，血液中にも微量ながら検出される。 従来，15-dPGJ2 はプロスタグランジンとしての生理機能を持たない老廃物のイメージが強かったが，ここ数年，抗ウイルス効果等を有する生理活性脂質として認識されるようになってきた。 本研究は，NFκB の活性化を抑制すると言う 15-dPGJ2 の既知の機能をさらに詳細に検討するために行われた。種々の培養細胞を 15-dPGJ2 で処理したところ，NFκB 等の転写因子のコアクチベーターとして機能する PCAF，p300，CBP と言ったヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)が選択的に可溶性画分から激減していた。その原因を解明するために，不溶性画分も含め検討したところ，15-dPJ2 処理によって，その処理濃度に依存して HAT が不溶性画分に移行することが明らかになった。不溶化した HAT は可溶性を回復することなく経時的に減少した。 PGJ2 等の 15dPGJ2 の前駆体には，このような効果はなかった．又，不溶化 15-dPGJ2 の減少は，プロテアソーム阻害剤で抑えられることから，経時的減少は，プロテアソームによる分解に起因すると推測される。15-dPGJ2 は水溶液中で非酵素的にタンパク分子のシステイン残基に共有結合することが知られている。従って，15-dPGJ2によるHATの修飾が,それらの不溶化を惹起し，最終的にプロテアソームによる分解へと導くという過程が解明された。本研究結果は， Biochem. Biophys. Res. Commun.に掲載された。

(2) in vitro モデル系を用いた関節滑膜細胞の機械的ストレスによる炎症惹起のメカニズムの解明 (田中)

顎関節部位は，その役割から長時間にわたり機械的負荷の状態に置かれている。歯ぎしりや過剰な開口等による機械的ストレスは，その周辺組織に炎症を誘発し関節炎を発症させることが知られているが，その分子機構は完全には解明されてはいない。その機構を明らかにする目的でin vitroのモデル系を作成し，培養滑膜線維芽細胞に対して周期的に伸展を繰り返すことで，分子レベルでどのような変化を細胞に与えるのかを研究した。

周期的な滑膜細胞の伸展は，COX-2(cyclooxygenase -2) および iNOS (inducible nitric oxide synthase)と言った炎症惹起因子の合成に関わる酵素が誘導された。両酵素をコードする遺伝子は、複数の転写調節因子によって調節されていることが知られている。 NFκB の活性化を阻害する複数のインヒビターが，伸展ストレスに依存したこれら酵素の発現を抑制し，且つ，異なる転写調節因子応答配列を有するレポーター遺伝子を導入した場合においても，NFκB 応答配列を有するレポーター遺伝子の発現のみが亢進したことから，伸展ストレスはNFκB の活性化を介して両酵素を発現誘導する事が明らかになった。又，iNOS の発現誘導により，滑膜細胞における細胞刺激因子 NO の産生が数倍高まることも確認された。興味あることには，伸展ストレスは上記遺伝子の発現亢進と連動してポリ ADP リボース合成も促進したことから,伸展ストレスが細胞核 DNA の損傷を誘導する事が明らかとなった。おそらく，伸展ストレスにより細胞内にラジカルが発生させることが，DNA の障害の引き金になると推測された。本研究結果は、J. Biochem.に掲載予定である。

(3) 沖縄産植物由来抽出物中に含まれる有用物質の探索 (田中)

ポリ ADP リボース合成酵素 (PARP)は,本来 DNA 修復に関与する酵素であるが，過剰な酸化ストレス等に細胞が曝された場合，ラジカルで誘発される DNA の損傷部位に結合することで活性化され，大量の NAD^+を消費してポリ ADP リボース (PAR)を合成し，その結果 ATP 合成も停止させて、細胞死を導く。一方，ポリ ADP リボースを分解する酵素，PARG は，PARP に結合している PAR を除去することで PARP の活性を回復させる。従来，PARP 活性を抑えることが，脳や心臓の梗塞部位の拡大を抑制することになるとする考えのもとに，PARP を標的としたいくつかの合成化合物が開発されている。しかしながら，両酵素を標的とした阻害剤が見つかれば，より効果的な治療が可能となる。

本研究は，沖縄県工業技術センターより入手した植物由来の抽出物について PARP および PARG に対する阻害作用をスクリーニング検定し，脳や心筋梗塞の拡大防止効果を有する植物を絞り込むことを目的とした。筆者は，入手した植物抽出物について，in vitro 系での酵素阻害活性を指標としてPARP，PARGに対する阻害作用を検討し，結果，両酵素ともに阻害する検体は見いだせなかったが,PARG 阻害活性が， 三種類の植物抽出物に，一方，PARP 阻害活性が，二種類の庶務物抽出物に含まれることを見いだした。今後，分離精製を進めて阻害作用物質を明らかにしたいと考えている。

(4) 沖縄産海藻に含まれる蛍光物質の利用　(田中)

沖縄県深層水研究センターより入手したある種の海藻から蛍光物質を抽出する簡便法を開発し，精製蛍光物質の医学や産業への利用について検討を加えている。本物質は白色 LED でもオレンジ色の傾向を発し，新たな蛍光標識抗体の作成や，FRET (蛍光共鳴エネルギー遷移) による二次蛍光の発生等に利用可能と考えている。本研究成果について，特許を出願した。

(5) プリオン増殖機構解析およびプリオン病病態解析（作道）

最近の研究報告では、プリオン感染時の脳内では異常型プリオン蛋白質の増加と正常型プリオン蛋白質の減少が生じていることが示されつつあり、これにより脳内の酸化ストレス動態が変化することが考えられることから、感染時の脳内酸化ストレス動態の経時的解析と免疫組織学的解析を行っている。これまでの解析により、DNA酸化損傷、脂質酸化損傷、蛋白質酸化損傷のいずれの酸化ストレスマーカーについても、プリオン感染により感染後20日の初期から増加していることが明らかとなった。さらに、小脳と大脳の両方でプリオン蛋白質の蓄積が確認され、プリオン蛋白質蓄積細胞と脂質の酸化マーカー(4-Hydroxy-2-nonenal: 4-HNE)陽性細胞が一致していた。以上の結果から、プリオン感染時には酸化ストレス増大が起こることが示唆された。現在、プリオン感染時に起こる抗酸化ストレス制御の破綻が生じるメカニズムの解析を引き続き進めている。

(6) 多価電荷性マグネティックビーズを用いたウイルス濃縮法の開発（作道）

ウイルスは環境中では低濃度であるため、環境中のウイルス測定を行うためには、ウイルス濃縮が必須である。また、感染性ウイルスはワクチン製造に必須であり、早期に感染性ウイルスを分離できるかが、ウイルス対策の重要ポイントの一つと考えられている。最近、本分野では新たなウイルス濃縮法の開発を行い、インフルエンザウイルス濃縮への多価電荷性マグネットビーズの有効性を確認した。用いた多価電荷性ポリマーはpoly(methyl vinyl ether-maleic anhydride)で陰性に荷電しており、これをコートすることによりウイルス吸着が可能となる。本年度は、小児期、特に乳児期の呼吸器感染症の原因ウイルスとして最も重要なものの一つであるRespiratory syncytial virus (RSV)を対象に研究を行った。RSV感染患者鼻汁を多価荷電性粒子ビーズとインキュベートし、マグネットフィールドでビーズを回収した。得られたビーズを既存の解析方法(イムノクロマト、ELISA、Western blotting) で回収および濃縮を確認した。さらに、インキュベーション時のpH変化 (pH 5.6, 6.4, 7.4, 7.9) やanti-RSV fusion蛋白質やanti-RSV G蛋白質とのプレインキュベーションがRSV回収効率に与える影響を調べた。その結果、鼻汁からRSVを濃縮できることが明らかとなった。回収されたRSVにはnucleocapsid蛋白質、fusion蛋白質、ウイルスゲノムが存在していることが確認できた。また、弱酸性 (pH 5.6) ではやや回収率が高く、弱アルカリ性(pH 7.9)では回収率が下がることが明らかとなった。さらに、anti-RSV fusion蛋白質やanti-RSV G蛋白質とのプレインキュベーションによりRSV回収効率の低下が確認された。これらのことから、多価電荷性粒子ビーズはRSV fusion蛋白質およびG蛋白質を介して、pH依存的にRSVと結合することが示唆された。現在、デングウイルスなど様々なウイルスへの適用可能性について研究を進めている。

(7) 近赤外･赤外分光法を用いたウイルス感染病態解析法の開発（作道）

可視―近赤外領域を含む650-1100nmは「光の窓」と呼ばれ、生物学的なサンプルの測定に適している。このため、可視―近赤外分光装置は果実の糖度測定や脳機能解析などに実用化されている。近年、鳥インフルエンザ、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）など次々とエマージングウイルス感染症が出現していることから、被害を水際で防ぐため、迅速にウイルス感染を検知できる方法の開発が求められている。ウイルスは侵入門戸（呼吸器、消化器、泌尿生殖器、眼球の皮膚や粘膜など）の細胞に感染・増殖し、隣接する細胞に感染していくことによって病巣をつくる。生体にはウイルス感染に対抗する手段として免疫系があり、ウイルスに対する防衛反応の一つとして発熱などの炎症反応が観察される。侵入門戸はウイルスにより異なることが知られているが、ウイルス侵入に伴う炎症反応の起こる部位は各ウイルスについて詳細には解析されていない。そこで、本研究では、呼吸器感染を起こすインフルエンザウイルスについて感染者の鼻部の体温変化を可視・近赤外スペクトルの水に関連するピークを指標に解析を行った。可視・近赤外スペクトルの前処理を行うことで、スペクトルのシフト等が補正され、体表から測定したスペクトルについても水に関連する波長の吸光度およびピークシフトの比較が行えるようになった。その結果、インフルエンザウイルスB感染群において鼻部の体温変化によるものと考えられるスペクトル変化が観察された。一方、インフルエンザウイルスA感染群においてはこのような変化は観察されなかった。インフルエンザウイルスA型とB型感染者の臨床症状の違いとして、鼻汁量や消化器異常の有無などが報告されているが、本結果は両群に鼻部における炎症反応程度にも異なる点があることを示唆している。現在は、本方法の診断法としての有用性の検討や臨床検査分野への適用について研究を進めている。

(8) ガスプラズマによる医療器具滅菌法の開発（作道）

医療器具を介した感染が院内感染の主要部分を占めるなか、高圧蒸気滅菌などの既存の滅菌方法では、医療器具や機器は処理に耐えられないことが問題とされている。近年これらの機材に対応可能な過酸化水素ガスプラズマ滅菌方法が提案されているが、毒性残留物（過酸化水素）の危険性などが指摘され始めている。さらに細菌由来のエンドトキシンの残留は、発熱などの症状を引き起こすが、過酸化水素ガスプラズマ滅菌ではエンドトキシンには効果がないと報告されている。そのような中、窒素ガスプラズマ処理による芽胞菌やエンドトキシン不活化効果が示されたことから、ウイルスやプリオンの不活化効果についても解析を進めている。さらに、プラズマ処理後のサンプルの生化学的解析により、ガスプラズマとウイルスやプリオンとのナノサイズで起こる相互作用についても解析を進めている。

B. 研究業績

著　　書

BI09001: Onodera T, Xue G, Sakudo A, Zanusso G, Sugiura K. Chapter 9: Slow viral disease. In: Liu Din editor. Molecular detection of Foodborne pathogens. New York: Taylor and Francis Group, 2009:111-123. (A)

原　　著

OI09001: Fujita H, Morisugi T, Tanaka Y, Kawakami T, Kirita T, Yoshimura H. MMP-3 activation is a hallmark indicating an early change in TMJ disorders, and is related to nitration. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2009;38:70-78. (A)

OI09002: Hironaka A, Morisugi T, kawakami T, Tanaka Y. 15-Deoxy-$\Delta^{12,14}$-prostaglandin J2 impairs the functions of histone acetyltransferases through their insolubilization in cells. Biochem Biophys Res Commun 2009;390:290-294. (A)

OI09003: Sakudo A, Baba K, Tsukamoto M, Sugimoto A, Okada T, Kobayashi T, Ikuta K. Anionic polymer, poly(methyl vinyl ether-maleic anhydride)-coated beads-based capture of human influenza A and B virus. Bioorg Med Chem 2009;17:752-757. (A)

OI09004: Sakudo A, Kato HY, Kuratsune H, Ikuta K. Non-invasive prediction of hematocrit levels by portable visible and near-infrared spectrophotometer, Clin Chim Acta 2009;408:123-127. (A)

OI09005: Sakudo A, Kato YH, Tajima S, Kuratsune H, Ikuta K. Visible and near-infrared spectral changes in the thumb of patients with chronic fatigue syndrome. Clin Chim Acta 2009;403:163-166. (A)

OI09006: Sakudo A, Kuratsune H, Kato YH, Ikuta K. Secondary structural changes of proteins in fingernails of chronic fatigue syndrome patients from Fourier-transform infrared spectra. Clin Chim Acta 2009;402:75-78. (A)

OI09007: Takeyama N, Ano Y, Wu G, Kubota N, Saeki K, Sakudo A, Momotani E, Sugiura K, Yukawa M, Onodera T. Localization of insulinoma associated protein 2, IA-2 in mouse neuroendocrine tissues using two novel monoclonal antibodies. Life Sci 2009;84:678-87. (A)

OI09008: Sakudo A, Baba K, Tsukamoto M, Ikuta K. Use of anionic polymer, poly(methyl vinyl ether-maleic anhydride)-coated beads for capture of respiratory syncytial virus. Bioorg Med Chem Lett 2009;19:4488-4491. (A)

OI09009: Ano Y, Nakayama H, Sakudo A, Sawano Y, Tanokura M, Itohara S, Onodera T. Intestinal uptake of amyloid β protein through columnar epithelium cells in suckling mice. Histol Histopathol 2009;24:283-292. (A)

OI09010: Nakajima K, Wu G, Takeyama N, Sakudo A, Sugiura K, Yukawa M, Onodera T. Insulinoma-associated protein 2-deficient mice develop severe forms of diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin. Int J Mol Med 2009;24:23-27. (A)

OI09011: Kobayashi T, Kato YH, Tsukamoto M, Ikuta K, Sakudo A. Portable visible and near-infrared spectrophotometer for triglyceride measurements. Int J Mol Med 2009;23:75-79. (A)

OI09012: Kobayashi SI, Ano Y, Sakudo A, Yukawa M, Sigiura K, Manabe N, Nakayama H, Onodera T. Quantification of PrPC in bovine peripheral tissues: Analysis in wild-type and PrPC-deficient cattle. Mol Med Rep 2009;2:561-567. (A)

OI09013: Bahmani MK, Khosravi A, Miri R, Iwabu Y, Ikuta K, Sakudo A. Spectroscopic characterization of human immunodeficiency virus type-1-infected plasma by principal component analysis and soft independent modelling of class analogy of visible and near-infrared spectra, Mol Med Rep 2009;2:805-809. (A)

OI09014: Maehira F., Miyagi I.,and Eguchi Y. Effects of calcium sources and soluble silicate on bone metabolism and the related gene expression in mice. Nutrition 2009;25:581-589. (A)

総　　説

RI09001: Sakudo A, Ikuta K. Prion protein functions and dysfunction in prion iseases. Curr Med Chem 2009;16:380-289. (A)

RI09002: Ano Y, Sakudo A, Nakayama H, Onodera T. Uptake and dynamics of infectious prion protein in the intestine. Protein Peptide Lett 2009;16:247-255. (A)

RI09003: Sakudo A, Ikuta K. Fundamentals of prion diseases and their involvement in the loss of function of cellular prion protein. Protein Peptide Lett 2009;16:217-229. (A)

RI09004: Nitta K, Sakudo A, Masuyama J, Xue G, Sugiura K, Onodera T. Role of cellular prion proteins in the function of macrophages and dendritic cells. Protein Peptide Lett 2009;16:239-246. (A)

RD09001: 作道章一，倉恒弘彦，生田和良：慢性疲労症候群（CFS）診断への可視・近赤外スペクトル多変量解析の利用．日本疲労学会誌，4:21-25，2009. (B)

国際学会発表

PI09001: Ano Y, Nakayama H, Kajimura Y, Sakudo A, Sato Y, Yukawa M, Onodera T. Enhanced enteric invasion of scrapie agents into villous epithelium by maternal immunoglobulin. Prion 2009, Greece, 9.23-25, 2009

国内学会発表

PD09001: 森杉敏明，川上哲司，田中康春，井上智裕，桐田忠昭：滑膜細胞におけるメカニカルストレスに応答した遺伝子発現とポリ ADP リボース合成．第 22 回日本顎関節学会総会・学術大会 東京，平成 21 年 7 月 25-26 日

PD09002: 田中康春，森杉敏明，川上哲司，桐田忠昭：Enhancements of NFkB-dependent gene expressions and poly(ADP-ribose) synthesis in mechanically stretched ynovial cells. 第 82 回日本生化学会大会，神戸，平成 21 年 10 月 21-24 日

PD09003: 作道章一：可視―近赤外分光法のウイルス学領域への利用．インフルエンザ・プリオンを中心に（招待講演）．第 30 回日本レーザー医学会総会，東京，平成 21 年 12 月 2-3 日

PD09004: 作道章一，馬場宏一，田中康春，生田和良：多価荷電性粒子ビーズを用いた respiratory syncytial virus 濃縮法の開発．第 57 回日本ウイルス学会学術集会，東京，平成 21 年 10 月 25-27 日

PD09005: 浦木隆太，作道章一，小野寺節：プリオン遺伝子欠損マウス骨髄細胞由来マクロファージ細胞株の樹立．第 57 回日本ウイルス学会学術集会，東京，平成 21 年 10 月 25-27 日

PD09006: 作道章一，加藤(計屋)由紀子，生田和良：慢性疲労症候群患者指の可視・近赤外スペクトル解析．第 25 回近赤外フォーラム，名古屋，平成 21 年 5 月 13-15 日

PD09007: 杉本温子, 作道章一, 生田和良: 可視・近赤外分光法を用いた細菌迅速診断法の開発. 第 25 回近赤外フォーラム, 名古屋, 平成 21 年 5 月 13-15 日

その他の刊行物

MI09001: Sakudo A, Editorial of "New and emerging approaches to prion diseases". Protein Pept Lett 2009;16:216.

分子遺伝学分野

A. 研究課題の概要

1. ミトコンドリアのグルタチオン抱合酵素（mitMGST1）の新機能の研究

ミトコンドリアは活性酸素・酸化ストレスによりミトコンドリア膜透過性遷移（MPT） 孔をオープンさせ，膨化（swelling），膜電位の消失，cytochrome c の遊離を引き起こし，細胞のアポトーシスを生じることが知られているが，MPT 構成成分や開口メカニズムはまだ十分には解明されてない。当教室では，毒性代謝物や抗がん剤等のグルタチオン抱合を触媒する酵素（GST）のうち,肝ミトコンドリアの膜結合性 GST（mitMGST1）がミトコンドリアの膜透過性の調節に関与するという新機能を見出した。この新機能について in vitro，in vivo でいろいろ検討している。特に酸化ストレス性のアポトーシスに関与するメカニズムとして，ペルオキシナイトライト（生体内で発生するとされる酸化物質）をミトコンドリアに作用させると膜電位の減少，swelling に加え，mitMGST1 の活性化および構造変化，他の MPT 調節蛋白との相互作用を観察しており，mitMGST1 がミトコンドリアの膜透過遷移孔の構成成分として，あるいはその一部として機能していることを確認しつつある。

2. 沖縄産薬草・食材の抗酸化作用に関する研究

抗酸化作用を有する薬草のベニバナボロギクの抗糖尿病作用を検討し，ベニバナボロギクの熱水抽出液の乾燥品はα-グルコシダーゼ阻害作用を有し,マルトースの血糖上昇を抑制すること，ラットにおけるアロキサン糖尿病を若干抑制することを見出した。また，同乾燥品および抗酸化成分はミトコンドリアの mitMGST1 を阻害し，swelling を引き起こすことを明らかにした。

3. アセトアミノフェン肝毒性メカニズムの研究

解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンは広く利用されているが，高用量ではしばしば重篤な肝毒性を生じる。このアセトアミノフェンの肝毒性に関しては，チトクロム P450 による代謝産物である NAPQI がミトコンドリア蛋白に共有結合するとされているが，詳細は解っていなかった。これまで当研究室で，NAPQI がミクロソーム GST（MGST1）に結合して，酵素を活性化することを報告しているが，さらに，本研究ではミトコンドリア mitMGST1 が NAPQI の結合蛋白として活性化され，膜透過遷移孔のオープンに関与していることを示唆する結果が得られた。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Quazi SH, Ulziikhishig E, Lee KK , Yamamoto H, Aniya Y. Contribution of liver mitochondrial membrane-bound glutathione transferase to mitochondrial permeability transition pores. Toxicol Appl Pharmacol 2009;235:77-85. (A)

国際学会発表

PI09001: Aniya Y, Quazi SH, Teruya H, Imaizumi N. Mitochondrial glutathione transferase acts as binding protein of active metabolite of dimethylnitrosamine. 16th International Conference on Cytochrome P450. Abstracts 2009;115.

国内学会発表

PD09001: Ulziikhishig E, Lee KK, Quazi SH, Higa Y, Imaizumi N, Aniya Y. Inhibition of mitochondrial membrane-bound glutathione transferase by mitochondrial permeability transition (MPT) inhibitors including cyclosporin A. 第 36 回日本トキシコロジー学会学術年会, J Toxicol Sci 2009; 34(Suppl): S137.

PD09002: 安仁屋洋子: 沖縄産薬草類の抗酸化作用. フォーラム 2009: 衛生薬学･環境トキシコロジー, 要旨集, 99, 2009.

PD09003: Imaizumi N, Katayama R, Ulziikhishig E, Aniya Y. Possible involvement of mitochondrial membrane-bound glutathione transferase (mtMGST1) in peroxynitrite-induced membrane permeability. 日本薬物動態学会第 24 回年会, 抄録集, 221, 2009.

PD09004: Katayama R, Imaizumi N, Yoshida K, Aniya Y. Effect of acetaminophen on liver mitochondral membrane bound glutathion transferase and membrane permeability transition pore. 日本薬物動態学会第24回年会, 抄録集, 253, 2009.

形態病理学分野

A. 研究課題の概要

１．沖縄県の口腔癌と EBV 感染について(島袋哲也、金城貴夫)

EBV 感染と悪性腫瘍との関連については、悪性リンパ腫、胃癌や鼻咽頭癌の発生に関与している事が知られている。EBV による発癌の詳細な機構は解明されていないが、癌細胞中では EBV は潜伏感染の状態でわずか数種類の遺伝子が発現しているにすぎない。沖縄県と本土での口腔扁平上皮癌における EBV の感染率の比較や EBV のタイプの比較検討を行ったところ、沖縄県の口腔領域の扁平上皮癌は本土の症例に比べて EBV の感染率が高く、この中でも２型 EBV の割合が多かった。腫瘍発生に関与するとされる EBNA2 や LMP1 の塩基配列を沖縄と本土の症例で比較したところ、沖縄の EBV はこれらの遺伝子にミスセンス変異や欠失が生じている事が多く、形質転換能との関連が示唆された。さらに沖縄の症例は HPV の感染率も高く、EBV と HPV の重複感染も本土に比べて高頻度であった。そこで LMP1 や EBNA1 の発現ベクターを作製し、EBV 遺伝子が宿主のどの遺伝子に作用し発癌に至るか解析を行っている。また E6 や E7 発現ベクターも作製し、EBV と HPV 重複感染による腫瘍発生も検討する。さらに EBV 遺伝子の発現レベルと腫瘍の組織像、患者の予後との関連等を検討し、臨床に feedback 出来る情報を提供したい。

２．沖縄県の HHV-8 感染とカポジ肉腫の発生について(玉那覇歩未、金城貴夫)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス８型(HHV-8)が関与している。本土では AIDS との関連で報告される事が多いが、沖縄県では AIDS 関連カポジ肉腫よりは地中海やアフリカで報告される古典型カポジ肉腫の発症が多くみられる。古典型は高齢者に多く四肢に限局し、AIDS 関連型と異なり内蔵病変はまれで、しかも自然退縮する事がある。この臨床像の違いが何故生じているかについてはよく分かっていない。沖縄県のカポジ肉腫症例の組織像と HHV-8 の塩基配列を比較したところ、AIDS 関連カポジ肉腫と古典型カポジ肉腫では組織像に違いはみられなかったが、塩基配列の比較検討では古典型カポジ肉腫は HHV-8 genotype II/C (K1 region), subtype C (ORF26 region)であり、K1 遺伝子 VR2 領域に５アミノ酸の欠失が認められた。一方 AIDS 関連カポジ肉腫は欧米でよく認められる HHV-8 genotype I/A, subtype B であった。genotype の違いが病像の違いに関連していると考えられた。沖縄の古典型カポジ肉腫が野生型と比較して腫瘍の発生にどのような影響を与えるか検討する為、古典型K1遺伝子と野生型K1遺伝子の発現ベクターを作製し、形質転換能の違いを比較している。

３．扁平上皮化生発生のメカニズムについて(金城貴夫)

沖縄県の肺癌の組織像を検討したところ、沖縄では扁平上皮癌の頻度が高く、しかも高分化型の割合が本土に比べて多い事を見出した。さらに沖縄県の肺扁平上皮癌からは高率に HPV が検出された。近年沖縄県の肺癌は扁平上皮癌が減少し、代わりに腺癌が増加しているが、これと同時に HPV の検出率も減少している。HPV による扁平上皮への分化誘導（扁平上皮化生）に関しては、培養腺癌細胞に HPV を導入し、形態学的にも分子生物学的にも扁平上皮化生が誘導されている事を証明した。腺上皮に一旦分化した細胞が扁平上皮化生を起こすメカニズムはまだよく分かっていない。HPV 遺伝子の発現が幹細胞の形質を誘導している可能性があり、さらに検討する必要がある。

４．ウイルス遺伝子発現によるマウス ES 細胞の形質の変化について（金城貴夫）

我々は HTLV-I Tax がヒトの線維芽細胞や T リンパ球で発現すると活性酸素を産生し DNA を障害する事により、細胞老化を誘導する事を見出した。分化した細胞における癌細胞の過剰発現は細胞老化を誘導する事が知られている(oncogene induced cell senescence)。我々の報告はこの現象を観察したものであり、腫瘍発生を抑制するメカニズムのひとつとして理解される。しかし未分化な細胞におけるウイルス遺伝子発現がどのような影響を与えるかについては明らかではない。マウス ES 細胞を用いて様々なウイルス遺伝子を発現させ、形質の変化、特に形質転換能について検討する。

５．Myospherulosis の成因に関する実験的研究(大城吉秀)

Myospherulosis は組織学的に Cystic space の中に多数の endo body(spherules)とそれらを取り囲む袋状構造物(parent body)からなる特徴的な病変である。報告された最初の頃は，spherules の形態やその組織学的背景から真菌を含めた感染症が疑われ，種々の培養が試みられたがいずれも成功しなかった。一方，電顕を含めた形態学的検索で spherules 内部に核片様物質や filaments を認めたとの報告もあるが核そのものは未だ確認されておらず，真菌を含めた感染症は否定的であった。我々は，Myospherulosis の成因を明らかにするために in vitro においてラノリン，オレイン酸，リノール酸，ビタミン E と，全血，洗浄赤血球，血漿，あらかじめ固定した赤血球を用いて Myospherulosis を作り出すことを試み,その経時的観察より parent body の成立とその組成，及び endobody の形成過程を解明しつつある。

６．沖縄県における老人保健法に基づく子宮癌検診，肺癌検診の現状と問題点 - 特に細胞診の面から-(大城吉秀)

昭和 58 年に老人保健法(老健法)が施行され子宮癌検診も細胞診を主体に実施されている。我々は昭和 58 年か

ら平成２年までの８年間の沖縄県における子宮癌検診，肺癌検診の現状を各市町村が行なった検診報告書を基に検討を加えている。沖縄県と全国の受診率，要精検率，癌発見率を比べてみると，沖縄県は全国に比べて受診率が高く，癌発見率も高い。また子宮癌の訂正死亡率でも高くなっている。那覇市と村部の比較では受診率では那覇市が低いが，癌発見率は那覇市が高い。沖縄県は子宮癌，肺癌の発見率が高く，今後那覇市の受診率の向上と子宮癌,肺癌の早期発見に努めるとともにスタッフ(特に細胞検査士)の養成に力を入れなければならない。

７．ストレスによるAGMLの発生とその抑制(大城吉秀)

ラットを用いて拘束水浸ラットを付加して AGML の発現とその発現を抑制する栄養素の検討を行なっている。

８.トリプシンインヒビターによる肝癌発生の抑制(大城吉秀)

化学発癌による肝癌発生をトリプシンインヒビターによって抑制可能かを検討している。

B. 研究業績

原　　著

OI09001: Peloponese JM Jr, Yasunaga J, Kinjo T, Watashi K, Jeang KT.:Peptidylproline cis-trans-isomerase Pin1 interacts with human T-cell leukemia virus type 1 Tax and modulates its activation of NF-κB. J. Virol. 83:3238-48, 2009. (A)

国内学会発表

PD09001: HTLV-1 Tax 遺伝子発現による oncogene induced cell senescence.: 金城貴夫、加藤誠也.第 98 回 日本病理学会総会　2009 年 5 月 1 日(京都)

PD09002: 沖縄の肺癌の組織学的特徴について：金城貴夫. 平成 21 年総会・第 143 回琉球医学会例会 2009 年 7 月 21 日

PD09003: Oncogen induced cell senescence by Human T cell lymphotropic virus type Ⅰ (HTLV-Ⅰ) Tax gene expression.:Takao Kinjo. アジア太平洋地域保健医療ワークショップ 2009 年 10 月 3 日

その他の刊行物

MD09001: 金城貴夫：沖縄の疾患を顕微鏡からながめて. 琉球大学医学部医学科同窓会会報(南風), vol.17, No.2, P12,2009.

病原体検査学分野

A. 研究課題の概要

1. 腸管内細菌の二次胆汁酸生成菌(胆汁酸 7α-脱水酸化菌)に関する研究

食事の欧米化により大腸癌が急増し，H19 年には悪性腫瘍の中で男性 4 位，女性 1 位の死亡率であることが報告されている。高脂肪高蛋白食は胆汁の分泌を促進し，消化されなかった食品は大腸へ流入し，腸内に生息する常在菌により種々の物質に変換される。中でも二次胆汁酸のデオキシコール酸やリトコール酸は大腸癌のプロモーターとして作用することが報告されているが，二次胆汁酸生成菌と大腸癌との関連についての研究は少なく不明である。この要因として，腸内に生息する二次胆汁酸生成菌（胆汁酸 7α-脱水酸化菌)の解明が遅れていることが挙げられ，本研究では各年齢層から本菌を分離し菌の系統分類学的研究を行い，本菌を簡便に検出できる方法を開発すべく研究を行っている。

2. *Enterobacter sakazakii* の生物学的研究

Enterobacter sakazakii は腸内細菌科に属するグラム陰性，通性嫌気性桿菌であり，新興の日和見感染菌として注目を集めている。本菌種による感染症は新生児から老人にまで発生し，患者の約 9 割が子供で，その半数は新生児である。病型は髄膜炎や菌血症が多く，致死率は約 30%と高い。一方 50 歳以上の成人では基礎疾患を有する易感染者，その半数は悪性腫瘍の患者であり菌血症や骨髄炎を起こし，致死率は約 50%に達する。新生児の約半数は本菌種の汚染した粉末調製粉乳を食して発症しているが，粉末調製粉乳を摂取しない世代の感染源や感染経路は不明である。これは自然界における本菌種の生態が不明であることが一因である。本年度は 1) 県下の病院より臨床由来株の収集及び環境分離株と臨床分離株の細菌学的検討,2) 病原因子の検索並びに病態の解明に向け，動物実験を用いた研究が進行中である。

3. 腸炎ビブリオ(*Vibrio parahaemolyticus*, 以下V.p)とビブリオ･バルニフィカス(*Vibrio vulnificus*, 以下V.v)の感染予防に関する研究

V.pとV.vは沿岸付近の海水および魚介類体表に広く生息する細菌である。V.pは耐熱性溶血毒(TDH)あるいはTDH類縁溶血毒(TRH)を産生する菌株に汚染された食品を介して食中毒を起こす。近年，わが国では本菌による食中毒は減少しているものの，新興型腸炎ビブリオによる食中毒の発生が報告されている。また，TDH産生においては臨床株と環境株ではその頻度に差異が認められている。そこで，沖縄県に分布する腸炎ビブリオを分離し，その細菌学的検討を行っている。

一方,V.vによる感染症はサーベイランス対象疾患でないため，年間の罹患数は不明であるが，肝硬変など肝に基礎疾患を持つ人や鉄剤服用中の人では敗血症を起こし，その死亡率は50-80%に達する。近年沖縄県では肝疾患患者が増加，また，海水温度の上昇も相まって本菌感染のリスクが大きくなっている。そこで，本研究では感染予防に資することを目的に沖縄県沿岸に生息するV.vの状況と各種病原因子保有状況を明らかにする。

4. 抗細菌・抗変異原作用に関する研究

沖縄産植物の口腔内細菌，腸管病原菌および薬剤耐性菌に対する発育抑制物質のスクリーニングおよび抗変異原作用に関する研究を産官学で実施中。また，沖縄産食品から分離した菌種が産生する抗菌物質を医薬品として開発すべくレキオファーマー社と共同研究を行っている。

5. 沖縄県内における *Aeromonas* 属菌の生息状況に関する研究(宮城)

Aeromonas 属菌は水系の細菌であり、食中毒、敗血症、創傷感染症等の起因菌として注目されているが、本菌属は広く自然環境中に生息しており感染源は明らかになっていない。また、近年は *Aeromonas* 属菌の分類が細分化され、少なくとも 23 表現種が命名されているため、現在の分類法に従った調査が必要である。しかし、沖縄県内においては環境中の *Aeromonas* 属菌の菌種毎の分離頻度や病原因子の保有状況等については十分な解明がなされているとは言い難い。

そこで、県内の河川水およびダム貯水について本菌属の分布調査を行い、新分類法に従って少なくとも臨床でも分離例のある 7 菌種が分離された。*Aeromonas* 感染症の中で、重篤な感染症である敗血症は感染経路が不明なことが多いことから、今後は、湧水、井戸水、水道水、及び市販食品等についての調査を行う予定である(文責、宮城)。

B. 研究業績

国内学会発表

PD09001: 比嘉良弘，高嶺房枝: 3 種のクロノバクター属菌のマウスに対する病原性. 日本細菌学雑誌, 64(1) : 135, 2009.

PD09002: 宮城和文，高嶺房枝 : 河川における Aeromonas 属菌の各菌種の生息状況. 日本細菌学雑誌, 64: 125,

2009.

その他の刊行物

MD09001：谷津みなみ，宮城和文，高嶺房枝：汚水からのバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の分離および耐性遺伝子の検出．琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集，37：113-116，2009.

MD09002：越田翔也，森口真帆，宮城和文，高嶺房枝：沖縄県内2河川からの *Vibrio vulnificus* の検出．琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集，37：117-120，2009.

MD09003：森口真帆，越田翔也，宮城和文，高嶺房枝：沖縄県内9地点における *Vibrio vulnificus* の検出．琉球大学医学部保健学科卒業研究論文集，37：121-124，2009.

生理機能検査学分野

A. 研究課題の概要

A08001: 市民ランナーの走能力と身体機能評価
市民ランナーやランニング初心者がフルマラソンレースの完走を目標として行うトレーニングの指導と、走能力および身体機能の評価・分析

A08002: 本島北部A村のスポーツ活動支援と健康調査
本島北部 A 村において地域住民の健康増進を目的としたスポーツや身体活動の支援とその評価・分析

A08003: 「人工爪」のスポーツ分野における応用
「人工爪」の装着により指を使うスポーツにおいて競技力に及ぼす影響の評価

・ 圧力センサーを用いた指先にかかる力に及ぼす影響の評価

・野球の投球動作とボールのスピード、変化球の軌跡に及ぼす影響の評価

血液免疫検査学分野

A. 研究課題の概要

１．骨髄性腫瘍の診断と分類法に関する研究

急性骨髄性白血病（AML）をはじめとする骨髄性腫瘍の治療戦略を展望するとき，画一的治療から遺伝子異常に基づいた個別化治療研究へ向かうのは必至である。したがって、これに対応するためには、AML の分類法も FAB 分類に代表されるような形態学的分類から特異的染色体・遺伝子変異による分類法（WHO 分類）へ転換を図っていく必要がある。WHO 分類は、2001 年に第３版として発表され、2008 年第４版として改定された。第４版は、この間の骨髄性腫瘍の分子病態研究の進展を取り込み、より詳細かつ包括的分類法となっている。この第４版 WHO 分類が、世界標準になっていくことは明白であり、これをわが国においても普及していくことは緊急の課題である。各種血液学会や研究会、症例検討会など多方面で講演及びコメンテーターとして貢献し、また分担による WHO 分類の紹介解説書の執筆を行った。成人白血病治療研究グループである Japan Adult Leukemia Study Group（JALSG)においても，FAB 分類から WHO 分類へ転換した中央診断システムを再構築して，個別化治療の本格的到来に対応すると共に WHO 分類の特徴と有用性を検討し，我が国における AML/WHO 分類の Evidence Based Medicine（EBM）を確立することを目的として多数の登録症例について解析を行う。

２．多血球系に異形成を認める急性骨髄性白血病の病因・病態研究

AML の中で多血球系に異形成を伴う AML(AML-MRC)は、WHO 分類において１つのカテゴリーとして採り上げられている。筆者らは AML-MRC が予後不良な病型であり、形態学的診断が重要かつ不可欠であること発表してきた。しかし、AML-MRC の病態、とくに分子病態に関しては殆ど解明されていない。JALSG における AML-MRC 多数例について染色体および各種遺伝子変異を検討した結果、複雑核型と TP53 遺伝子変異が特異的であることが判明した。今後もより多数例で確認していくと共にその病態解明に向けて研究を進める。

３．骨髄異形成症候群の治療研究における中央診断

骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome；MDS）の新規薬剤であるアザシチジンの phase Ⅰ/Ⅱ治療研究において、登録症例の中央診断を行う。アザシチジンは、DNA メチル化抑制作用及び殺細胞作用により骨髄の異常造血細胞に対して抗腫瘍効果を示す。すでに米国においては承認された MDS 治療剤であり、わが国への導入に向けての研究である。米国における研究では、MDS/FAB 分類のいずれの病型においても有効とされている。本研究では、登録症例の中央診断を行い MDS 診断の確認を FAB 分類と WHO 分類で行い、各病型における治療効果の比較検討も行い、本年度中に論文化の予定である。

４．沖縄産生物資源の抗炎症・抗アレルギー作用に関する研究

沖縄県産生物資源の抗炎症･抗アレルギーを培養細胞における脱顆粒阻害試験やプロテインホスファターゼ阻害試験等により評価し、有用生物資源を探索するとともに、活性物質の分離・同定、その作用機序検討を行っている。明らかになった活性物質や植物抽出物を利用して、機能性食品素材の開発を試みる。

B. 研究業績

著　　書

BD09001: 栗山一孝: 多血球系に異形成を認める AML. 造血器腫瘍アトラス　第４版，阿部達生編・嘉数直樹編集協力，263-267，日本医事新報社，東京，2009. (B)

BD09002: 栗山一孝: 他の範疇に分類できない AML，造血器腫瘍アトラス　第４版，阿部達生編・嘉数直樹編集協力，　275-277，日本医事新報社，東京，2009. (B)

BD09003: 栗山一孝: 急性混合表現型白血病，造血器腫瘍アトラス　第４版，阿部達生編・嘉数直樹編集協力，　278-280，日本医事新報社，東京，2009. (B)

BD09004: 宮崎泰司，栗山一孝: 骨髄移植（造血幹細胞移植），臨床分子細胞生物学，花岡あき雄・永倉俊和編集，　255-266，メディカルレビュー社，東京，2009. (B)

BD09005: 栗山一孝: 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍，WHO 分類第４版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学，押味和夫監修，木崎昌弘，田丸淳一編著，　71-86，中外医学社，東京，2009. (B)

BD09006：栗山一孝：WHO分類第4版によるAMLの診断、分類は？ EBM 血液疾患の治療　2010-2011，金倉譲，木崎昌弘，鈴木律朗，神田善伸編集，80-84，中外医学社，東京，2009. (B)

BD09007：宮崎泰司，栗山一孝：急性骨髄性白血病(Acute Myeloid Leukemia：AML)(M2，M3を除く)，血液疾患診療ハンドブック　−診療の手引きと臨床データ集−　改訂版，吉田弥太郎編，130-156，医薬ジャーナル社，大阪，2009. (B)

BD09008：栗山一孝，朝長万左男：急性白血病，内科学症例図説，杉本恒明，小俣政男総編集，74-477，朝倉書店，東京，2009. (B)

原　　著

OI09001：Sakai M, Miyazaki Y, Matsuo E, Moriuchi Y, Hata T, Fukushima T, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Iwanaga M, Tsushima H, Inoue Y, Takasaki Y, Tsuchiya T, Komoda M, Ando K, Horio K, Moriwaki Y, Tominaga S, Itonaga H, Nagai K, Tsukasaki K, Tsutsumi C, Sawayama Y, Yamasaki R, Ogawa D, Kawaguchi Y, Ikeda S, Yoshida S, Onimaru Y, Tawara M, Atogami S, Koida S, Joh T, Yamamura Y, Matsuo Y, Soda H, Nonaka H, Jinnai I, Kuriyama K, Tomonaga M. Long-term efficacy of imatinib in a practical setting is correlated with imatinib trough concentration that is influenced by body size: a report by the Nagasaki CML Study Group. Int J Hematol 2009 ; 89 :19-325. (B)

OI09002：Ishikawa Y, Kiyoi H, Tsujimura A, Miyawaki S, Miyazaki Y, Kuriyama K, Tomonaga M, Naoe T. Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class II in de novo acute myeloid leukemia. Eur J Haematol 2009 ;83:90-98. (A)

OI09003：Kuba M, Tanaka K, Sesoko M, Inoue F, Yasuda M. Angitensin I-converting enzyme inhibitory peptides in red-mold rice made by *Monascus purpureus*. Process Biochem 2009 ;44:1139-1148. (B)

OD09001：石川裕一，清井仁，辻村朱音，宮崎泰司，朝長万左男，栗山一孝，宮脇修一，直江知樹：WHO分類に基づく急性骨髄性白血病における網羅的遺伝子変異の解析.日本臨床血液学会誌，50:597-603，2009. (B)

OD09002：栗山一孝：造血器腫瘍の改訂WHO(2008)分類. 日本検査血液学会誌，10:383-393，2009. (B)

総　　説

RD09001：栗山一孝：骨髄性白血病の分類. 骨髄性白血病 - 病因・治療研究の進歩 -. 日本臨床，67:1853-1862，2009. (B)

RD09002：田村和夫，栗山一孝，三浦偉久男，阿南建一，高松泰，赤司浩一：第26回九州白血病スライドカンファランス報告. 臨床と研究，86：518-521，2009. (C)

RD09003：田村和夫，栗山一孝，三浦偉久男，須田正洋一，高松泰：第27回九州白血病スライドカンファランス報告. 臨床と研究，86：427-431，2009. (C)

国内学会発表

PD09001：林由希子，仲地佐和子，山入端敦，狩俣かおり，平良直也，栗山一孝. 頻回輸血によりヘモクロマトーシスを合併したMDS症例に同種末梢血幹細胞移植を行った1例. 第31回日本造血細胞移植学会総会，札幌，平成21年2月5日〜2月6日.

PD09002：池村智子，金城隆也，富里幸太，長浜理恵，玉城美耶子，浜元弥生，狩俣かおり，山入端敦，平良直也，仲地佐和子，栗山一孝. 移植後移植片対宿主病による皮膚病変の増悪をきたした患者への看護を振り返って. 第31回日本造血細胞移植学会総会，札幌，平成21年2月5日〜2月6日.

PD09003: 鈴宮淳司，青木定夫，押味和夫，太田雅嗣，塚崎邦弘，大島孝一，栗山一孝，田村和夫．日本の慢性リンパ性白血病および類縁疾患の多施設登録研究（高齢者血液腫瘍研究会）．第 71 回日本血液学会総会，京都，平成 21 年 10 月 23 日～25 日．

PD09004: 栗山一孝．造血器腫瘍の改訂WHO（2008）分類（教育講演）．第10回日本検査血液学会学術集会，甲府市，平成21年7月4日．

受入研究費による研究課題

1. 文部科学省科学研究費補助金による研究

研究代表者	研 究 種 目	助成金額(千円)	研　究　課　題
石田　肇（分担）	基盤研究（A）	448	ユーラシア北東部における後期旧石器時代人の適応行動に関する総合的研究
石田　肇（分担）	基盤研究（B）	500	環オホーツク海地域における前近代交易網の発達と諸民族形成史の研究
土肥直美（代表）	基盤研究（C）	1,200	南西諸島先史時代人の成立ちを探る一形質に見られる地域変異の解明を目指して.
土肥直美（分担）	基盤研究（A）	1,000	日本列島と大陸との人の交流に関する人類学的研究.
土肥直美（分担）	基盤研究（C）	300	種子島における古人骨形質の時代変化.
高山　千利	基盤研究（C）	1,430	神経系の発生、発達、再生過程におけるＧＡＢＡシグナルの変化
中村真理子(分担)	基盤研究(B)	1,300	ハブトビン組換え蛋白体の構造と抗血栓活性発現との関係性
砂川昌範(分担)	基盤研究(B)	650	ハブトビン組換え蛋白体の構造と抗血栓活性発現との関係性
山本秀幸	基盤研究（C）	1,430	神経細胞の活動依存的なリボソーム機能の調節機構とシナプス可塑性
仲嶺三代美（旧姓：比嘉）	新学術領域研究（研究課題提案型）	1,300	自己免疫と RNA 修飾:全身性エリテマトーデス発症の分子機構
青木一雄	基盤研究（C）	1,040	ドミニカ共和国における小児のヘリコバクタ・ピロリ感染及び慢性萎縮性胃炎有病率
等々力英美	基盤研究（B）	5,720	地域住民の行動変容を目指した沖縄野菜を主体とした沖縄型食事による介入研究
勝亦百合子	若手研究（B）	1,950	沖縄における超高齢者の認知機能障害予防のためのコホート研究
福家千昭	基盤研究（C）	910	有機リン系農薬の体内動態―CE-MS による代謝物分析法の開発と応用―
齊藤峰輝（分担）	基盤研究（C）	1,400	新規ヒト化マウスを用いた HTLV-1 感染症に対する免疫療法の基礎研究
要　匡	基盤研究（C）	1,170	次世代シーケンサーを利用した三角頭蓋症候群の原因および病態解明
柳　久美子	基盤研究（C）	1,170	自閉症スペクトラム感受性全遺伝子のハイスループット解析法の確立と臨床応用
吉見直己	基盤研究（C）	2,210	陥凹平坦型大腸癌の前癌病変としての粘液枯渇病巣の形態学的及び分子病理学的研究
富田真理子	基盤研究（C）	1,950	成人T細胞白血病におけるマイクロ RNAmiR-146a および miR-155 の役割
森岡孝満	基盤研究（C）	650	大腸発癌過程における Notch シグナル経路による分子制御機構の分子病理学的検討
加藤誠也	基盤研究（C）	1,170	動脈硬化モデルマウスの病変形成にあたえるうつ状態の影響
山里　正演	文部科学省科学研究費基盤研究（C）	2,860	骨髄由来単核球細胞と脳内レニン-アンジオテンシン系の関わりについての検討

村山貞之	基盤研究（C）	1,950	シネ MR による肺高血圧症例の肺動脈収縮期圧･体肺循環の短絡量測定とその臨床的意義
戸板孝文	基盤研究（C）	2,470	局所進行子宮頸癌の同時化学放射線療法における最適放射線治療スケジュールの開発
小川和彦	基盤研究（C）	2,860	中咽頭癌の放射線治療効果予測における低酸素状態に関連する遺伝子群の意義
村山貞之(分担)	基盤研究（B）	50	切除可能中等度進行食道癌の治療、食道切除か、根治的化学放射線治療か:多施設研究
戸板孝文(分担)	基盤研究（A）	250	早期の癌に対する標準的放射線治療方法確立と適応決定に関する研究
山根　誠久	基盤研究（C）	2,730	生育活性蛍光プローブを用いた酵母真菌細胞集団の定量的解析と臨床応用
太田 千亜紀	奨励研究	580	妊婦における睡眠呼吸障害の調査
仲宗根 勇	奨励研究	560	沖縄県における市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の疫学調査と遺伝子解析
田野口 優子	奨励研究	570	貯血式自己血輸血製剤の品質管理と細菌汚染調査
山城 香菜子	奨励研究	560	慢性腎臓病の診断における血清シスタチン C 測定の意義
木佐貫 京子	奨励研究	580	九州・沖縄地域の医療施設におけるクロストリジウム・ディフィシレの遺伝子疫学調査
筒井正人	基盤研究（B）	6,370	NO合成酵素完全欠損マウスを用いた生体内NO合成酵素系の意義の解明
松本哲朗	基盤研究（C）	1,820	膀胱知覚および組織障害に対する一酸化窒素の役割
須加原一博	挑戦的萌芽研究	3,100	培養肺胞上皮細胞気管内投与による肺病変修復促進
垣花学	基盤研究（C）	1,430	脊髄虚血後モルヒネ誘発痙性対麻痺の機序解明に関する研究～一酸化窒素の関与～
斉川仁子	基盤研究（C）	1,430	酸感受性イオンチャンネルを標的とした脊髄保護法の開発
益崎裕章（代表）	基盤研究（B）	6,110	NADPH を仲立ちとする酵素ネットワークに焦点を当てた脂肪組織機能異常の機序解明
島袋充生（代表）	基盤研究（C）	1,170	内臓脂肪由来活性酸素種による血管障害の分子メカニズム
比嘉聡（代表）	基盤研究（C）	910	心房細動基質同定法と与論島遺伝子心房細動家系疫学調査に関する研究
高橋健造	基盤研究（C）	1,700	遺伝性･炎症性角化症に対するカンナビノイド作動薬による治療の確立
西巻　正（分担）	基盤研究（B）	50	切除可能中等度進行食道癌の治療、食道切除か根治的化学放射線治療か：多施設研究
青木陽一（代表）	基盤研究（C）	4,800	血清中ヘパラナーゼ測定法の確立と抗ヘパラナーゼ薬による癌転移抑制療法の開発
青木陽一（分担）	特定領域研究	200	子宮頸部発がんの宿主要因としての HLA 遺伝子多型に関する民族疫学的研究
斉藤誠一	基盤研究（C）（一般）	1,430	ＲＭ２が規定するハプトグロビンベータ鎖の前立腺癌細胞における機能的役割
松村英理	基盤研究（C）（一般）	1,560	尿路上皮癌患者尿のモノクローナル抗体 RM２へ反応する糖蛋白の解析と臨床意義
近藤毅	基盤研究（C）	1,040	遺伝学的および生物学的指標を用いたうつ病性障害

			の治療アルゴリズムの策定
石内勝吾(分担)	基盤研究 (C)	100	グリオーマ幹細胞バンクの構築と“stem cell phenotype”の解析
石内勝吾(分担)	基盤研究 (B)	200	がんに対する重粒子線治療の治療方法確立のためのレランスレーショナル研究
石内勝吾(分担)	基盤研究 (B)	100	脳腫瘍の形態・遺伝子分類の確立-腫瘍の生物活性を良く反映する病理診断をめざして-
鈴木幹男	基盤研究(C)	1,100	ナトリウム利尿ペプチドによる内耳水・電解質制御機構の解明
砂川元	文部科学省	3,900	口腔領域早期癌予後不良症例と多発癌におけるＨＰＶ関与についての 分子生物学的検討
森　直樹	特定研究	5,300	HTLV-1 の発がん機構における遺伝子編集酵素 AID の関与
森　直樹	基盤研究(C)	1,820	ATF3 による成人 T 細胞白血病細胞運命制御
富田真理子	基盤研究(C)	1,950	成人T細胞白血病におけるマイクロRNAmiR-146aおよびmiR-155の役割
鈴木敏彦	特定領域研究	6,500	病原性ビブリオ属細菌による宿主炎症誘導機構
小倉裕範	基盤研究 (C)	1,200	NALP3 および IPAF のリガンドの探索・同定
Toma Claudia	基盤研究 (C)	1,500	人獣共通病原菌レプトスピラのマクロファージを利用した感染戦略の解明
苅谷研一	基盤研究(C)	1,430	新規シグナル伝達系 Rap2-MAP4K の神経系新規標的分子
安里剛	基盤研究(C)	1,170	プロテオミクス解析による子宮頸癌の放射線治療抵抗性予測
武居公子	若手研究(B)	2,340	ケラチノサイトの接着と運動における MAPKKK キナーゼ MINK の役割
上地悠紀子	特別研究員奨励費	900	Rap2-JNK 新規シグナル伝達経路の遺伝子改変マウスを用いた機能解析
山城義人	特別研究員奨励費	600	Ras 類縁分子 Rap2 の独自細胞機能に関するプロテオミクス的解析
藤田次郎	基盤研究(C)	1,600	沖縄県の島嶼環境を用いた亜熱帯感染疫学の解析
植田真一郎	基盤研究(C)	1,430	心血管薬の薬効評価に資するヒト実験系と、臨床試験でのサロゲートマーカーの開発評価
山川研	基盤研究(C)	1,560	血管内皮機能を指標とした抗動脈硬化薬の薬効評価システムの開発
齊尾　征直	基盤研究(C)	1,560	再生医学的視点による腫瘍内マクロファージの樹状細胞への再分化法の確立
宇野　司	基盤研究(C)	1,300	簡易なCYP2C19遺伝子多型検査によるH.pylori除菌率への効果
垣花シゲ	基盤研究(C)	2,210	開発途上国における感染看護教育プログラムの院内感染対策への実践的応用
高倉実	基盤研究(C)	1,170	マルチレベルからみた心理社会的学校環境が児童生徒の健康格差に与える影響
高倉実(分担)	基盤研究(B)	400	亜熱帯島嶼地域における子どもの身体活動量増強のための実態把握と介入調査研究
砂川洋子	基盤研究(C)	780	緩和ケアに携わる看護師の継続教育支援―アクションリサーチによる介入と評価―

照屋典子	基盤研究(C)	920	沖縄県におけるがん患者の在宅療養支援ネットワーク構築に向けた包括的調査研究
宇座美代子	基盤研究（C）	1,040	沖縄の歴史と文化に根ざした地域看護活動に関する研究
宇座美代子(分担)	基盤研究（C）	130	臨床中堅看護師の効果的な看護継続教育プログラムの開発および評価
當山裕子	若手研究（B）	1,170	沖縄県の地域特性を考慮した保健師と母子保健推進員の協働に関する研究
與古田孝夫	基盤研究(C)(2)	780	沖縄における地域高齢者の伝統的地域支援ネットワークに関する研究
豊里竹彦	若手研究(B)(1)	1,040	唾液中ストレス関連物質を活用した地域高齢者の精神健康と地域支援介入モデルの構築
豊里竹彦（分担）	基盤研究(C)(2)	780	沖縄における地域高齢者の伝統的地域支援ネットワークに関する研究
名嘉幸一	基盤研究（C）	1,560	中高年男性の自殺防止に関する研究 ―沖縄県における自治体レベルの介入実践の試み
作道章一	若手研究(B)	1,170	In vitro プリオン増殖機構解析：PrP 遺伝子欠損細胞を用いた改良 PMCA 法
作道章一（分担）	基盤研究(B)	390	エジプトの鳥インフルエンザウイルス H5N1 の疫学調査とそのウイルス学的研究
栗山一孝	基盤研究(C)	1,040	多施設共同研究における新 WHO 分類に基づいた急性骨髄性白血病の診断

2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	受託事業者	助成金額(千円)	研　究　課　題
當眞弘（協力）	新興・再興感染症	1,500	地球温暖化に伴い変化する感染症に対する早期防御法確立に関する研究
西田まなみ (福家千昭)	平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(健康・危機管理対策総合研究事業)	300	健康危機発生時の迅速なる検査体制および原因究明に向けた連携体制構築に関する研究
田中勇悦	創薬基盤推進研究事業	19,088	ヒト免疫機構を構築した新規「ヒト化マウス」を用いたエイズワクチン・治療薬評価系の開発
田中勇悦（分担）	エイズ対策研究事業	3,500	HIV 感染病態に関わる宿主因子および免疫応答の解明
齊藤峰輝（分担）	こころの健康科学研究事業	800	HTLV-1 の生体内感染拡大機序の解明とその制御による HAM 治療法の開発
齊藤峰輝（分担）	第３次対がん総合戦略研究事業	4,000	ヒト T 細胞白血病ウイルス１型関連疾患における感受性遺伝子多型の同定と発症危険群へのアプローチ
齊藤峰輝（分担）	難治性疾患克服研究事業	500	HTLV-1 関連脊髄症（HAM）患者データベースと検体バンクの確立による関東の研究拠点機関形成
要　匡（分担）	難治性疾患克服研究事業	6,000	発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ(PKC)の有効治療薬開発のための分子メカニズムの解明
吉見直己(分担)	国立がんセンター がん研究助成金（20 指-8）	3,000	個体レベルでの発がん予知と予防に関する基盤的研究
森岡孝満(分担)	国立がんセンター がん研究助成金（19 指-1）	1,700	大腸がんのムチン枯渇巣の分子病理学的検索
平野賢一(代表)	加藤誠也(分担)	1,000	中性脂肪蓄積心筋血管症の発見-その疾患概念の確

			立、診断法、治療法の開発
三渕　浩	平成 21 年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業	1,000	プロリン血症の臨床的多様性の解明と新しい診断治療基準および長期フォローアップ体制の確立
戸板孝文(分担)	がん研究助成金(20 指-5)	500	放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究
戸板孝文(分担)	がん臨床	700	がん医療の均てん化に資するがん診療連携拠点病院の機能強化に関する研究
戸板孝文(分担)	第 3 次対がん総合戦略	600	がんの診療科データベースと Japanese National Cancer Database(JNCDB)の構築と運用
小川和彦(分担)	第 3 次対がん総合戦略	600	がんの診療科データベースと Japanese National Cancer Database(JNCDB)の構築と運用
村山貞之(分担)	医療技術実用化総合	700	類骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究
島袋充生(分担)	厚生労働科学研究費補助金	2,400	保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための横断・縦断研究
島袋充生(分担)	厚生労働科学研究費補助金	5,200	各種健診データとレセプトデータ等による保健事業の評価に関する研究
幸喜毅（分担）	厚生労働科学研究費補助金	800	甲状腺クリーゼの全国疫学調査に基づいた診断基準（第 1 版）の検証と改訂、発症実態の解明、治療方針の作成
青木陽一（分担）	がん臨床研究事業	800	子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究
佐久本薫（分担）	エイズ対策研究事業	200	周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究
健山正男(分担)	エイズ対策研究事業「男性同性間の HIV 感染対策とその介入効果に関する研究」	3,000	沖縄地域における男性同性間の HIV 感染予防介入研究
健山正男(分担)	エイズ対策研究事業「薬剤耐性 HIV の動向把握のための調査体制確立及びその対策に関する研究」	2,000	沖縄県における薬剤耐性 HIV の調査研究
健山正男(分担)	エイズ対策研究事業「HIV 診療支援ネットワークを活用した診療連携の利活用に関する研究」	1,000	患者データの収集に関する検討
健山正男(研究協力)	エイズ対策研究事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」	0	免疫再構築症候群に関する調査および情報提供
金城福則(研究協力)	第 3 次対がん総合戦略研究事業「新たな胃がん検診システムに必要な検診方法の開発とその有効性評価に関する研究」	0	新たな胃がん検診システムに必要な検診方法の開発とその有効性評価に関する研究
金城福則(研究協力)	難治性疾患克服研究「難治性炎症性腸管障害による調査研究」	0	難治性炎症性腸管障害による調査研究
植田真一郎	厚生労働科学研究費補助金　医療技術実用化総合研究事業	46,900	日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的脂質低下・降圧療法の妥当性を問うランダム化臨床試験および観察研究
植田真一郎	沖縄県、内閣府、厚生労働	28,155	沖縄県における臨床研究ネットワーク構築と研究者

	省医政局研究開発振興課		の育成、支援
渡辺　毅	厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病総合研究事業)	1,050	今後の特定健康診査･保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討
山縣邦弘	（財）日本腎臓財団	500	かかりつけ医／非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究（基幹研究施設）
今井　圓裕	厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）	1,500	ＣＫＤの早期発見、予防、治療標準化、進展阻止に関する調査研究：腎不全発症率の地域格差の研究
平野賢一(代表)	加藤誠也(分担)	1000	中性脂肪蓄積心筋血管症の発見-その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発
當間孝子（協力者）	厚生労働科学研究費補助金	1,500	アジアの研究機関との連携におけるラボラトリーネットワークの強化に関する研究
作道章一（分担）	難治性疾患克服研究事業	2,500	プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究

3. その他の研究費

3-1. 公的機関からの補助金

研究代表者	受託事業者	助成金額(千円)	研　究　課　題
石田　肇	琉球大学亜熱帯島嶼科学超域研究推進機構	1,200	機構教員活動補助費
石田　肇	北海道利尻富士町	150	利尻富士町役場遺跡出土人骨の分析
土肥直美	沖縄県うるま市	390	うるま市勝連城跡出土人骨分析
土肥直美	沖縄県宮古島市	964	宮国元島上方古墓群出土人骨の人類学的研究
土肥直美	沖縄県石垣市	1,200	石垣島白保竿根田原洞窟周辺遺物散布地出土骨の人類学的研究
田中勇悦（分担）	文部科学省特別教育経費	4,200	HIV 感染に対する粘膜ワクチンの開発
田中勇悦（分担）	文部科学省特別教育経費	2,000	可溶性 tax 抗原と HTLV-1 関連疾病との関連性の解明：HTLV-1 tax 抗原の定量系の開発
要　匡	沖縄県（先端バイオ研究高度化事業）	2,310	ゲノム関連疾患の原因特定から治療への研究開発
要　匡	琉球大学（若手研究者支援研究費）	1,000	次世代シーケンサーの有効活用へブレークスルーをもたらす、特定ゲノム領域抽出法の開発
柳　久美子（分担）	環境省（地球環境総合推進費）	3,900	南西諸島のマングースの水銀濃縮解明に関する研究
吉見直己	国立病院機構長良医療センター	543	遠隔病理診断
井関邦敏	（社会法人）日本透析医会公募研究助成	500	沖縄県における新型インフルエンザ罹患状況調査
村山貞之(共同)	特別教育研究費	300	HTLV-1 関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究
村山貞之	琉球大学 中期計画実現推進経費	2,728	九州がんプロフェッショナル養成プラン ～e-ラーニング事業～
高橋健造	京都大学医学部付属病院検索医療センター	5,000	カンナビノイド作動薬による先天性角化症（ダリエー病）・炎症性角化症（尋常性乾癬）の治療薬の確立
上里　博	平成20年度地域イノベーション創出研究開発事業	1,260	PP2Aを利用した藍藻毎ミクロシスチンの簡易分析キットの開発

山本雄一	特別教育研究費	200	HTLV-1関連疾患に対する発症予防と治療法確立に関する研究
青木陽一（代表）	喫煙科学財団	2,000	子宮頸部発癌における喫煙の関与とそのしくみ ＨＰＶ感染細胞への喫煙関連物質の作用
米納浩幸	独立行政法人科学技術振興機構	2,000	前立腺癌由来ハプトグロビンベータ鎖を標的とする新規治療法の開発
砂川元	琉球大学中期計画	5,600	HPV 陽性上皮細胞の活性酸素感受性
喜名振一郎	琉球大学若手研究者支援研究	2,000	HPV 陽性上皮細胞の活性酸素感受性
森　直樹	特別教育研究経費(新興・再興感染に対する粘膜ワクチンの開発研究)	3,200	呼吸器・消化器・皮膚感染症における上皮細胞及びT細胞を中心とした粘膜反応の研究
森　直樹	都市エリア産学官連携促進事業(マリンバイオ産業創出事業)	1,375	フコキサンチン等の高度利用
森　直樹	重点地域研究開発推進プログラム「研究開発資源活用型」	6,500	発症危険度判別による ATL 発症リスク診断システムの開発
森　直樹	特別教育研究経費(HTLV-1関連疾患に対する発症予防と治療法確立)	10,900	HTLV-1 関連疾患の発症機構の解明と新規治療法の開発
森　直樹	平成 21 年度中期計画実現推進経費	2,583	細胞の運命と挙動を支配する病原微生物のダイナミズムに挑む
森　直樹	平成 21 年度中期計画実現推進経費	500	外部資金獲得インセンティブ経費
森　直樹	平成 21 年度中期計画実現推進経費	1,200	亜熱帯島嶼科学超域研究推進事業
只野昌之	地域環境研究総合推進費	4,600	渡り鳥による希少鳥類に対する新興感染症リスク評価に関する研究
石川千恵	亜熱帯島嶼科学を担う若手研究者育成プログラム	10,240	遺伝子編集酵素 AID の ATL 発症への関与
仲地佐和子	平成 21 年度琉球大学後援財団「教育研究奨励事業」大学院生研究助成(博士)	250	bZip 型転写因子による HTLV-1 感染 T 細胞の運命制御
武嶋恵理子	平成 21 年度琉球大学若手研究者支援研究費	2,000	bZip 型転写因子 ATF3 のヘリコバクター・ピロリ関連胃疾患発症への関与
武嶋恵理子	平成 21 年度琉球大学後援財団「教育研究奨励事業」若手研究者による琉球・沖縄研究への支援	250	ヘリコバクター・ピロリ関連胃疾患の新規責任分子カベオリン
鈴木敏彦	琉球大学中期計画実現推進経費	2,583	細胞の運命と挙動を支配する病原微生物のダイナミズムに挑む
小倉裕範	琉球大学若手研究者育成支援研究費	744	細菌のⅢ型分泌機構が宿主細胞のカスパーゼ１を活性化する機構の解析
小泉由起子	琉球大学若手研究者育成支援研究費	1,600	*Citrobacter rodentium*(マウス伝染性腸粘膜肥厚症菌)感染マウスモデルを用いた腸管免疫応答機構の解明
鈴木敏彦	特別研究経費　新興・再興感染に対する粘膜ワクチンの開発研究	4,200	病原細菌による抗原提示細胞への貪食抑制及び細胞死・炎症誘導機構
藤田次郎	沖縄県	690	沖縄県エイズ治療拠点病院研修委託事業

健山正男	エイズ予防財団	1,000	平成21年度ＨＩＶ感染者等保健福祉相談事業
屋良さとみ(分担)	特別研究経費	0	市中肺炎に対してのHTLV-1感染の影響
植田真一郎	文部科学省　医療人ＧＰ臨床研究に関する人材育成	18,000	臨床研究　専門医と上級CRCの育成
井関邦敏	（社会法人）日本透析医会公募研究助成	500	沖縄県における新型インフルエンザ罹患状況調査
村山貞之，砂川洋子	九州がんプロフェッショナル（琉球大学）	6,500	九州がんプロフェッショナル養成におけるプランにおける人材養成
宇座美代子，砂川洋子	ケアリング・アイランド九州沖縄構想プロジェクト	3,700	ケアリング・アイランド九州沖縄による看護学教育の取組み
大湾知子	平成２１年度中期計画実現推進費教育プロジェクト	4,606	琉大病院介護支援ボランティアの活動支援プロジェクト
宇座美代子	ケアリング・アイランド九州沖縄プロジェクト	4,700	大学教育充実のための戦略的大学連携支援
小笹美子（分担）	平成21年度財団法人琉球大学後援財団	500	一般病棟の看護に置ける急変時や緊急性の臨床判断に関する研究
久場恵美	（独）科学技術振興機構	4,000	ツバキ由来脱顆粒阻害物質の in vivo ならびに in vitro における抗アレルギー作用の解明

3-2. 民間機関からの助成金

研究代表者	受託事業者	助成金額(千円)	研　究　課　題
山本秀幸	（株）アステラス製薬	2,000	塩酸タムスロシンおよびコハク酸ソリフェナシンのラット頻尿改善作用の検討
山本秀幸	サザンナイトラボラトリー有限責任事業組合	420	下部尿路機能障害に関する基礎研究
青木一雄	（株）ティーエーネットワーキング	3,590	南部スーダン戦略的人材育成プロジェクト
田中勇悦	共同研究（(株）EM研究機構）	1,420	有用微生物産生物質の抗ウイルス活性における研究
田中勇悦	共同研究（(株）トロピカルテクノセンター）	1,700	HIV抗原検出イムノクロマトキットの開発
田中勇悦	共同研究（(株）トロピカルテクノセンター）	3,000	HIV感染診断薬の製造技術開発
加藤誠也	臨床病態医学研究所	4,480	地理病理学的視点による形態病理学的検討と実験病理学的病態モデルの解析
加藤誠也	臨床病態医学研究所	4,170	島嶼地域における疾病の形態病理学的特徴の解析と実験病理学的研究への応用
Katsunori Isa	American Heart Association Mid-Atlantic Affiliate Postdoctal Fellowship	3,500	Novel Angiotensin Peptide, Ang-(1-12): Role in Blood Pressure and Baroreflex Fundtion
村山貞之	㈱粒子線医療支援機構(HiMO)	1,881	高品位 PET プローブ製造用普及型総合システムの研究開発
村山貞之	㈱粒子線医療支援機構(HiMO)	1,037	エンドトキシン試験装置の研究開発

村山貞之	㈱ﾈｯﾄﾒﾃﾞｨｶﾙ	315	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
村山貞之	東芝ﾒﾃﾞｨｶﾙｼｽﾃﾑｽﾞ㈱	500	320 列ｴﾘｱﾃﾞｨﾃｸﾀｰ CT を用いた呼吸器疾患に対する撮影技術と臨床応用に関する研究
山根　誠久	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社	276	Ｃ型肝炎ウイルス(ＨＣＶ)抗体測定試薬「エクルーシス試薬 Anti-HCV」の検査学的評価
山根　誠久	シスメックス・ビオメリュー株式会社	322	自動細菌タイピング装置 DiversiLab の検討評価
筒井正人	ノバルティス科学振興財団　研究奨励金	1,000	心筋梗塞に対する次世代治療戦略の開発を目指した基盤研究
白石祐之	バイエル薬品株式会社	120	ネクサバール錠 200mg 特定使用成績調査(長期調査) －切除不能な肝細胞癌－
西巻正	ブリストル・マイヤーズ株式会社	100	アービタックス注射液 100mg 使用成績調査
宮国孝男	グラクソ・スミスクライン株式会社	100	タイケルブ® 錠 250mg 使用成績調査(全例調査)
長濱正吉	サノフィ・アベンティス株式会社	37	クレキサン® 皮下注キット 2000IU　特定使用成績調査　-腹部手術(一般外科・婦人科)-
西巻正	株式会社ヤクルト本社	30	エルプラット注射用 50mg･100mg　特定使用成績調査(結腸癌における術後補助化学療法)
長濱正吉	(財)化学及血清療法研究所	20	献血ベニロンⅠ　使用成績調査
青木陽一	ヤンセン ファーマ㈱	30	ドキシル注 20mg 長期使用に関する特定使用成績調査
青木陽一	大鵬薬品工業㈱	1,023	IVB 期・再発子宮頸癌に対する S-1＋CISPLATIN 併用療法と CISPLATIN 単剤療法の第３相比較試験
青木陽一	持田薬品㈱	40	ディナゲスト錠１ mg 使用成績調査
銘苅桂子	塩野義製薬㈱	100	セトロタイド注射用　使用成績調査
銘苅桂子	シェリング・プラウ㈱	600	フォリスチム注特定使用成績調査
Minoru Miyazato	Winter Meeting of Society for Urodynamics & Female Urology (SUFU)	1500 ドル	Herpes simplex virus vector-mediated gene deliverly of glutamic acid decarboxylase reduces detrusor overactivity in spinal cord injures rats.
Minoru Miyazato	International Jack Lapides Essay Contest	3000 ドル	Therapeutic effects of herpes simplex virus vector-mediated gaba gene therapy on neurogenic detrusor over activity in spinal cord research.
宮里　実	(財) 沖縄県医科学研究財団	100	腹圧性尿失禁に対する新しい薬物療法の開発
宮里　実	(財) 上澤医学研究振興財団	1,000	中枢神経禁制機構の解明と腹圧性尿失禁に対する新しい薬物療法の開発
Rayhan Zubair Hossain	(財) 金原一郎記念医学医療振興財団	200	第 64 回カナダ泌尿器科学会総会参加旅費
米納浩幸	(財) 金原一郎記念医学医療振興財団	500	前立腺癌造骨性骨転移形成過程における病理形態の経時的検討ならびに新規治療法の開発
三原一雄	統合失調症研究会	500	難治性統合失調症の治療戦略について
新城宏隆	萬有製薬(株)	120	Tendon-bone healingと骨孔拡大に対するアレンドロネートの影響
鈴木幹男	社団法人琉球耳鼻咽喉科学研究振興会	420	口唇･口蓋裂，小児難聴患者における言語発達に関する研究

鈴木幹男	琉球・アジア太平洋医学交流協会	300	沖縄と中国南部地域の HPV, EBV 頭頸部腫瘍病因の比較研究　1.頭頸部腫瘍発生における HPV 感染の役割 2.頭頸部腫瘍発生における SCCA 発現と予後の関係
喜名振一郎	琉球大学後援財団	500	HPV 陽性上皮細胞におけるプロテアソーム阻害の役割について
喜名振一郎	沖縄県医科学財団研究助成	150	HPV 陽性上皮細胞の活性酸素感受性
森　直樹	(株)金秀バイオ	500	オキナワモズク由来フコイダンによるマクロファージ iNOS 遺伝子発現制御機構：硫酸基及びウロン酸の作用
森　直樹	(株)ヤクルト	300	成人 T 細胞白血病の新規バイオマーカー:カベオリン-1
森　直樹	(株)武蔵野免疫研究所	300	宮古ビデンス・ピローサ(宮古 B.p.)に関する研究
武嶋恵理子	財団法人 沖縄県医科学研究財団	300	新規ヘリコバクター・ピロリ関連胃疾患責任分子カベオリン
森　直樹、只野昌之	(株)ハプロファーマ	160	ヒト B リンパ芽球細胞からの肥満関連遺伝子のクローニング
安隆則（分担）	車両財団助成金	4,000	糖尿病における血管機能障害に関する基礎的および臨床的検討
安隆則	三井生命厚生事業団医学研究助成	1,000	インスリン抵抗性改善の介入研究
當間孝子	宇流麻学術研究助成基金	300	分子生物学的手法による琉球列島に生息する蚊の吸血源動物の同定
仲村美津枝	平成 21 年度財団法人琉球大学後援財団　教育研究奨励事業補助金	500	「一般病棟の看護に置ける急変時や緊急性の臨床判断に関する研究」
外間　登美子	日本学術振興会	110	公衆衛生学の遠隔教育における PBL/CBE（問題/能力基盤型学習）法の取り組み
具志堅　美智子	琉球大学後援財団	500	沖縄県の２型糖尿病女性の骨密度に関する研究－体脂肪および出産回数との関連－
與古田孝夫（分担）	財団法人　明治安田こころの健康財団研究助成	500	沖縄の伝統的精神風土に基づく８０歳以上後期高齢女性のスピリチュアリティと精神健康との関連
與古田孝夫（分担）	財団法人赤枝医学研究財団 平成 21 年度研究助成	300	アロマテラピーを活用した看護職者の不定愁訴軽減効果に関する実証的研究
豊里竹彦（分担）	財団法人　明治安田こころの健康財団研究助成	500	沖縄の伝統的精神風土に基づく８０歳以上後期高齢女性のスピリチュアリティと精神健康との関連
豊里竹彦（分担）	財団法人赤枝医学研究財団 平成 21 年度研究助成	300	アロマテラピーを活用した看護職者の不定愁訴軽減効果に関する実証的研究
作道章一	森永奉仕会研究奨励金	500	冬季において小児に流行するインフルエンザの非侵襲病態解析
安仁屋洋子	レキオファーマ㈱	2,000	抗酸化性物質を利用した健康食品および医薬品の開発に関する研究
今泉直樹	宇琉麻学術研究助成	340	沖縄産薬草の肝保護作用機序について
高嶺房枝	月桃茶家	200	沖縄産植物・海塩を活用した新たな口腔化粧品（洗口液）の開発

研究成果による産業財産権

【出　願】　計（2）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類、番号	年月日	国内・国外の別
角化の亢進に起因する皮膚疾患の予防及び治療のための医薬	高橋健造	京都大学	2009-503902	2009.9.7	米国・英国ドイツ
新規フィコエリスリンおよびその利用	田中康春，高嶺房枝	琉球大学	特願 2009-183399	2009.8.6	国内

【取　得】　計（3）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類、番号	年月日	国内・国外の別
レーザーマイクロダイセクション用試料載置板	森岡孝満，吉見直己	琉球大学	実用新案登録証，3148974号	2008.12.24	
経口挿入用気管内チューブ	安里義秀	国立大学法人琉球大学	特開 2010-63568	2008.9.10	国内
ウイルス関連悪性腫瘍治療剤	森　直樹	株式会社トロピカルテクノセンター、国立大学法人 琉球大学	特許 第4337986号	2006.7.11	国内