

琉球大学  
大学院医学研究科・医学部・大学病院  
研究概要  
令和5年

Annual Report on Research Activity

by

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

2023

本書は、旧「琉球大学医学部研究概要」の名称を変更したものである。

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

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

# 目次

大学院医学研究科, 医学部, 大学病院	1	循環器・腎臓・神経内科学講座	168
システム生理学講座	1	消化器・腫瘍外科学講座	180
放射線診断治療学講座	7	女性・生殖医学講座	192
脳神経外科学講座	18	微生物学・腫瘍学講座	207
眼科学講座	21	細菌学講座	214
育成医学講座	27	免疫学・寄生虫学講座	217
耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座	37	皮膚科学講座	221
精神病態医学講座	47	先進医療創成科学講座	231
再生医学講座	56	感染症・呼吸器・消化器内科学講座 第一内科	235
先進ゲノム検査医学講座	59	ウイルス学講座	248
分子解剖学講座	62	臨床研究教育管理センター	251
ゲノム医科学講座	66	医学教育企画室	252
人体解剖学講座	68	検査・輸血部	256
分子・細胞生理学講座	74	医療情報部	260
薬理学講座	76	地域・国際医療部	261
胸部心臓血管外科学講座	80	高気圧治療部	264
麻酔科学講座	86	周産母子センター	266
整形外科科学講座	92	病理部	278
形成外科学講座	119	光学医療診療部	282
腎泌尿器外科学講座	122	リハビリテーション部	286
顎顔面口腔機能再建学講座	126	がんセンター	287
救急医学講座	130	薬剤部 (薬物治療学講座)	290
臨床薬理学講座	133	血液浄化療法部	295
医化学講座	141	臨床研究教育管理センター	300
生化学講座	144	診療情報管理センター	302
腫瘍病理学講座	148	総合臨床研修・教育センター	304
衛生学・公衆衛生学講座	152	安全管理対策室	306
法医学講座	155	保健学科	308
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座	157		

基礎看護学講座 基礎看護学分野 .....	308	動物実験支援分野.....	363
基礎看護学講座 疫学・健康教育学分野 ...	311	臨床研究総合支援分野.....	365
基礎看護学講座 生物統計学分野 .....	314	生物統計支援分野.....	366
成人・老年看護学講座 成人・がん看護学分野 .....	316	バイオバンク分野.....	367
成人・老年看護学講座 在宅・慢性期看護学分 野 .....	319	再生医療分野.....	368
成人・老年看護学講座 老年看護学分野 ...	321	感染症分野.....	369
母子看護学講座 母性看護・助産学分野 ...	323	メディカル DX・医工連携分野 .....	370
母子看護学講座 小児看護分野 .....	326	ブレイン・ヘルスケア学講座.....	374
母子看護学講座 国際地域保健分野 .....	328	<b>医学部附属施設</b> .....	375
地域看護学講座 地域看護学分野 .....	334	附属実験実習機器センター.....	375
地域看護学講座 精神看護学分野 .....	336	附属動物実験施設.....	379
地域看護学講座 臨床心理・学校保健学分野	337	<b>受入研究費による研究課題</b> .....	380
生体検査学講座 生体代謝学分野 .....	339	1. 令和5年度日本学術振興会 科学研究費補助 金による研究.....	380
生体検査学講座 分子遺伝学分野 .....	342	2. 厚生労働省からの受託研究.....	391
生体検査学講座 形態病理学分野 .....	343	3. 日本医療研究開発機構(AMED)による研究..	393
病態検査学講座 病原体検査学分野 .....	346	4. その他の公的機関からの研究費.....	395
病態検査学講座 生理機能検査学分野 .....	349	5. その他の民間機関からの研究費.....	399
病態検査学講座 血液免疫検査学分野 .....	352	<b>研究成果による産業財産権</b> .....	403
<b>先端医学研究センター</b> .....	358	【出 願】 計(11)件.....	403
共通機器・RI 研究支援分野.....	358	【取 得】 計(7)件.....	404
マルチオミクス解析支援分野 .....	362	<b>ベンチャー企業の立ち上げ</b> .....	405

## A. 研究課題の概要

### 1. 排尿の中樞神経機構の解明(上條中庸，宮里実)

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

さらに上位中枢である大脳の役割にも着目している。ネグレクトや虐待等の幼少期ストレスは，中枢神経(大脳機能)に構造的変化や様々な機能的変化をもたらし，排尿機能障害も引き起こす。例えば，心的外傷後ストレス障害(PTSD)は，夜尿・尿失禁等の排泄障害を誘発する。それらは社会適応に深刻な問題を引き起こしているものの，有効な治療法がない。幼若期のストレスが，大脳の神経可塑性障害をもたらし，ホルモン異常を引き起こす結果，下部尿路機能障害を誘発する可能性がある。この仮説を検証するために，生後間もない仔を母親から一時的に引離す母子分離モデルを用い，ストレスによる大脳，下部尿路機能障害の新たな疾患発症機序の解明と新たな治療法の開発を目指している。

### 2. 膀胱機能の自然史に着目した加齢，糖尿病に伴う排尿障害機序の解明(泉恵一朗，上條中庸，大城琢磨(那覇市立病院)，木村隆(腎泌尿器外科)，宮里実)

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

過程に着目している。老齢ラットを用いて，加齢にもなう膀胱平滑筋細胞間結合蛋白(コネキシン43)の低下，膀胱虚血と線維化，一酸化窒素の分泌低下に伴う尿道弛緩反応の減弱を報告してきた。さらに，糖尿病ラットにおける経時的膀胱，尿道の機能変化を生理学実験，病理学実験，オーガニバスによる薬理学実験で確認している。

### 3. 尿失禁モデル(出産，脳梗塞，パーキンソン病)を使用した腹圧性尿失禁の発生機序と創薬の開発(長嶺覚子，川瀬紘太，秋元隆宏，芦刈明日香(腎泌尿器外科)，宮里実)

腹圧性尿失禁の原因はこれまで解剖学的構築の破綻が原因とされてきたが，我々の基礎研究で脳幹を中心とする尿禁制反射の障害が主因であることが明らかとなった。脳幹青斑核，縫線核からの下行経路に，尿禁制反射に関与するノルアドレナリン，セロトニン受容体が多く存在することを報告した。セロトニン2C受容体を標的とした創薬開発が我々の研究をもとに始まっている。もう一つ別の経路として，オピオイド受容体の中で $\mu$ 受容体が尿禁制反射を増強することを解明し，特許出願(特願2018-229643「脊髄オピオイド $\mu$ 受容体を介した新規腹圧性尿失禁薬剤」)を行った(宮里実，芦刈明日香)。現在，脳梗塞ラット，出産擬似ラット，パーキンソン病ラットを用いて尿禁制反射の減弱による排尿障害機序の解明を行っている。

### 4. 排尿障害モデルへの低出力体外衝撃波照射の効果と機序の解明(日下部直久，秋元隆宏，川瀬紘太，大城琢磨(那覇市立病院)，上條中庸，宮里実)

低出力体外衝撃波治療は，尿路結石治療で使用される10分の1のエネルギー出力装置を利用した手法で，一過性の細胞への傷害，その後の組織再生を誘導する機序を持つことが示唆されている。そこで，低出力体

外衝撃波を様々な排尿障害モデル(加齢, 間質性膀胱炎, 脊髄損傷, 出産擬似, 母子隔離ストレスモデル)に照射して排尿障害が改善するか検証とその機序の解明を行っている。加齢ラットへの照射は, これまで不可逆的と言われてきた膀胱尿道協調障害への効果がみられることが明らかとなり, 特許出願を行った(特願2022-135480「膀胱機能障害を有する生体に対する低出力体外衝撃波による治療装置及びこれに使用する衝撃波照射プログラム」(宮里実, 大城琢磨, 上條中庸)。

## 5. セロトニンによる中枢機能調節機構の総合的理解 (荒川礼行, 樋口裕城)

神経伝達物質であるセロトニンは発達初期より神経系形成, 調節, 組織化の役割を持ち, 神経発達性疾患あるいは情動性疾患において主要な役割を持つと考えられており, そのためセロトニン作動薬の治療効果が検討されている。

自閉症スペクトラム症は神経発達性疾患であり, 神経発達の異常が原因となるが, 症状としては行動異常が問題となる。つまり, 行動異常を引き起こす神経ネットワークを導き出し, それを人為的に操作することで症状の緩和が期待できる。この方略に基づき, マウスモデルを用いて当該責任神経系を探索し, セロトニンの投射先である視床下部室傍核を起点とする神経系が自閉症マウスモデルの行動異常を引き起こすことを突き止めた。さらなる分子神経科学的分析を行うことで, 自閉症の行動的症候の治療に結びつく神経回路を解明することを目指している。

もう1つ主要なセロトニンの役割は, 抗うつ薬の作用因として知られている。セロトニン作動薬はおよそ60%のうつ患者に対して治療効果を示す。ところがこの薬理作用, 特に神経回路の分子メカニズムについてはほとんど明らかとされていない。セロトニン作動薬がうつ患者だけでなく, 自閉症や気分障害, 摂食障害などにも効果を発することは, これら作用機序の解明によってより詳細な疾患メカニズム, 薬理作用, そして脳機能が明らかとなることが期待できる。現在, マウスモデルを用いてセロトニン作動薬が抗うつ効果をもたらす分子神経回路について検討を行っている。

## 6. 海馬歯状回における神経細胞活動の調節機序の解明 (上條中庸, 宮里実)

患者のQOLを著しく低下させる疾患であるてんかんは, その原因の一端が海馬の神経回路の変性にあるとされている。近年の研究から, 海馬は記憶形成以外にも歯状回の興奮細胞が異常発火することがてんかんの原因である可能性が示唆されている。しかし, 異常発火が起こる顆粒細胞の発火調節機構については, メカニズムの解明には至っていない。そこで, 歯状回顆粒細胞の入力部位である樹状突起に着目した。樹状突起は3部位に分けることができ, その中でも細胞体近位部へのフィードバック回路に着目した。本研究では海馬急性スライスを使用した生理実験で応答特性を確認し, 得られたデータを用いてNeuron(シミュレータ)による解析する。顆粒細胞の情報統合や発火調節のメカニズムを明らかにすることによって, てんかん様異常発火の発生機序解明を目指している。

## 7. 光学的測定法によるモルモット一次聴覚野のFM音 応答の周波数バンド応答解析(細川 浩)

ほ乳類や鳥類では種固有音を用いてお互いに情報を交換している。種固有音をどのようにほ乳類の聴覚領で処理しているかを研究することは非常に興味深い。特にモルモットのWhistle音に含まれるFM音は興味深い, 本研究では, 光学的計測法によって純音(0.5, 1, 2, 4, 8, 16 kHz)に対する聴覚皮質活動から周波数バンドを同定し, その領域の平均応答を計算して周波数バンド応答を求める手法によりFM応答への音圧, 変調速度の差異を解析した。

FM音による活動は, 開始周波数に応じた一次聴覚領の周波数バンドに最初現れ, 皮質全体に広がった後, その時点の周波数に応じた活動スポットが再び現れ, 周波数バンドを横切って移動した。FM周波数の変調速度およびFM音の持続時間を変化させると活動スポットの移動は, 条件により観察できない場合があった。また, 持続時間のOFF応答に対応した活動が背側部または背側部の特定領域に観察された。

上行FM音応答を周波数バンド解析すると, FM変調速度が速いときは, 同期して立ち上がり, 16 kHz-bandの振幅が最も大きくなった。FM変調速度を遅くすると同

期して立ち上がるが、高周波数バンドの立ち上がりが遅くなり、二峰性になった。下行 FM 音応答の場合も同様に FM 変調速度が速いときは、同期して立ち上がり、16 kHz-band の振幅が最も大きかった。しかし、FM 変調速度が遅くなると低周波バンドに潜時が生じ、こう周波数バンドにはピークの後に肩が観察された。

これらの結果は、末梢の蝸牛での音の分析するとき、蝸牛入口の高周波数受容細胞と蝸牛先端の低周波受容細胞応答が聴覚皮質まで伝達される結果と考えられる。動物の上行 FM 音と下行 FM 音の弁別に寄与していると示唆された。

#### 8. 夜間頻尿の生活習慣病と健康寿命の延伸を目指した研究(鶴岡マリア, 芦刈明日香(腎泌尿器外科), 宮里実)

我々のこれまでの疫学調査で、高血圧、糖尿病、肥満といった生活習慣病と夜間頻尿は深く関連することが明らかとなった。食生活の欧米化、車社会の弊害として沖縄県は肥満、生活習慣病発症、平均寿命の凋落が大きな問題となっている。久米島をフィールドとして、ITとヘルスケアを融合した健康増進のための社会実証事業「久米島デジタルヘルスプロジェクト(2017-2020年)」を行った。トイレ後付型分析装置(サイマックス社との共同研究)を使用して排尿パラメーターが生活習慣病早期のサロゲートマーカーとなる新たな知見を得た。現在、夜間頻尿アプリ(Uナイト)の開発を行っており、同アプリを利用した行動変容と健康寿命の延伸を目指している。

#### 9. 骨盤臓器脱の遺伝学的、後天的発症因子の同定(町田典子, 嘉手川豪心, 芦刈明日香(腎泌尿器外科), 宮里実)

骨盤臓器脱は、膣から膀胱、子宮、直腸といった骨盤内臓器が脱出する疾患で、排尿・性機能障害を引き起こし、著しく生活の質を損なう。合計特殊出生率が日本一を誇る沖縄県には潜在的患者が多く存在することが推定されるが、骨盤臓器脱の疾患特性は十分に解明されていない。R2年度採択されたAMED「女性の健康の包括的支援実用化研究事業」として、骨盤臓器脱の全ゲノムSNP情報(GWAS)を含んだ疾患レジストリを作成、現在発症の危険因子の同定解析を行っている。

#### 10. 総腸骨動脈部分結紮による慢性膀胱虚血モデルラットの作成と膀胱機能の評価(秋元隆宏, 上條中庸, 宮里実)

膀胱虚血は、複数の病因が関係しており、下部尿路症状や尿閉、尿路感染症などを生じて生活の質を低下させる可能性がある。総腸骨動脈部分結紮による急性期モデルラットにおいて、過活動膀胱になることが報告されている。本研究では、両側総腸骨動脈の部分結紮による慢性膀胱虚血モデルラットを作出し、代謝ケージと膀胱内圧測定による膀胱機能評価、形態評価を行い、モデルを評価する。

#### 11. 腹圧性尿失禁モデルラットに対する低出力衝撃波による尿失禁治療効果の検証(芦刈明日香, 秋元隆宏, 上條中庸, 宮里実)

低出力衝撃波が加齢ラットの膀胱尿道協調運動を改善する結果が得られており、その機序として組織の血流増加や末梢神経再生の機序が報告されている。膣拡張による腹圧性尿失禁モデルラットに対して低出力衝撃波を実施し、くしゃみ誘発尿失禁反射圧やリークポイント圧の測定によって、尿道収縮機能改善効果について検証する。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BD23001:	<u>日下部直久</u> , <u>川瀬紘太</u> , <u>宮里実</u> (分担). 臨床オリエントド 下部尿路の解剖と生理, 中枢神経の役割. 神経因性膀胱ベッドサイドマニュアル. 榑原隆次編集. 中外医学社, 東京, 2023年9月15日; 24-30.		
BD23002:	<u>荒川礼行</u> , 疾患研究の行動生物学: 症状としての行動の解剖を可能とする神経回路分析. 月刊「細胞」7月号. 井上謙一編集, 北隆館, 東京 55(8) 28-31.		
原著			
OI23001:	<u>Kusakabe N</u> , <u>Kamijo TC</u> , Wada N, Chiba H, Shinohara N, <u>Miyazato M</u> . Effects of low-intensity extracorporeal shock wave therapy on lipopolysaccharide cystitis in a rat model of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Int Urol Nephrol. 2023 doi: 10.1007/s11255-023-03770-3.	(A)	○
OI23002:	<u>Arakawa H</u> . Revisiting sociability: Factors facilitating approach and avoidance during the three-chamber test. Physiol Behav. 2023 Dec 1:272:114373. doi: 10.1016/j.physbeh.2023.114373.	(A)	○
OI23003:	<u>Kamijo TC</u> , <u>Miyazato M</u> . 2023, The influence of maternal separation on the development of voiding and behavior in rat pups. Continence. 5: 100570. doi: 10.1016/j.cont.2022.100570	(A)	○
OI23004:	Nakajima N, <u>Kamijo TC</u> , Hayakawa H, Sugisaki E, Aihara T. Modification of temporal pattern sensitivity for inputs from medial entorhinal cortex by lateral inputs in hippocampal granule cells. Cogn Neurodyn. doi: 10.1007/s11571-023-09964-w. 2023	(A)	○
OI23005:	<u>Higuchi Y</u> , <u>Arakawa H</u> . Serotonergic mediation of the brain-wide neurogenesis: Region-dependent and receptor-type specific roles on neurogenic cellular transformation. Curr Res Neurobiol. 2023 Jul 28:5:100102. doi: 10.1016/j.crneur.2023.100102.	(A)	○
OI23006:	<u>Higuchi Y</u> , Tada T, Nakachi T, <u>Arakawa H</u> . Serotonergic circuit dysregulation underlying autism-related phenotypes in BTBR mouse model of autism. Neuropharmacology . 2023 Oct 1:237:109634. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109634.	(A)	○
OI23007:	<u>Higuchi Y</u> , Tachigori S, <u>Arakawa H</u> . Faded neural projection from the posterior bed nucleus of the stria terminalis to the lateral habenula contributes to social signaling deficit in male BTBR mice as a mouse model of autism. Psychoneuroendocrinology. 2023 Mar:149:106004. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.106004.	(A)	○
OI23001:	<u>荒川礼行</u> , <u>荒川圭子</u> . 行動の神経回路制御に関する研究法の技術革新と再解釈. 動物心理学研究 73(2) DOI:10.2502/janip.73.2.1	(B)	○
総説			
RD23001:	<u>宮里実</u> , <u>芦刈明日香</u> . 特集 徹底解説!過活動膀胱 (OAB) の診療ストラテジー 過活動膀胱の発症メカニズム. 臨床泌尿器科. 77(2): 138-44, 2023.	(B)	○
RD23002:	<u>宮里実</u> . 特集 前立腺肥大症の進歩 尿道機能からみた前立腺肥大症. Prostate Jpurnal. 10(1): 27-34, 2023.	(B)	○
RD23003:	<u>芦刈明日香</u> , <u>宮里実</u> . OABの病態生理 up to date—OABとは一体何なのか? 難治化の機序も含めて—非神経因性過活動膀胱の病態. 泌尿器外科. 36 (6) : 465-6, 2023.	(B)	○
RD23004:	<u>宮里実</u> . 睡眠時無呼吸症候群と夜間頻尿. 日本医師会雑誌. 152 (9) : 1002, 2023.	(B)	○
RD23005:	<u>宮里実</u> , <u>上條中庸</u> . 未来のNeuro-Urology 2) 中枢・末梢の分子病態と下部尿路機能 排尿障害プラクティス. 31(2): 61-8, 2023.	(B)	○



## 国際学会発表

- PI23001: Miyazato M. Educational Session3. What is new on LUTS/Nocturia from Okinawa/Japan? The 39<sup>th</sup> Japan-Korea Urological Congress Tsukuba Japan, Oct 28, 2023.
- PI23002: Tanaka H, Nakajima N, Hayakawa H, Kamiyo T, Aihara T. Investigating the Neural Mechanisms of Input Association in the Hippocampus. Society of Instrument and Control Engineers Annual Conference 2023. Sep. 7, 2023. Mie, Japan.
- PI23003: Kawase K, Kusakabe N, Kamiyo T, Koie K, Miyazato M. Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy ameliorates detrusor sphincter dyssynergia in Spinal Cord Injured Rat Model. International Continence Society, Toronto, Canada 2023.

## 国内学会発表

- PD23001: 宮里実. Ask the Expert Urology Web Seminar 「大人の夜間の排尿の悩みとその治療」 令和5年1月20日, Web.
- PD23002: 宮里実. 2022年度名桜大学看護実践教育研究センター企画 女性の健康支援 知っておきたい最新トピックス「女性のライフサイクルにおける骨盤臓器脱とケア」「女性特有の骨盤底疾患（頻尿、尿もれ、骨盤臓器脱）のトリセツ」 令和5年1月22日, 名護.
- PD23003: 宮里実. 興和社内講演会「排尿生理と生活習慣病」 令和5年1月27日, 西原.
- PD23004: 宮里実. 第9回沖縄ちゅうざん医療フォーラム「リハビリテーション医療に役立つ排尿障害のトリセツ」 令和5年2月25日, 沖縄.
- PD23005: 宮里実. 過活動膀胱セミナー in KOCHI「排尿疾患診療に関する最近の動向」 令和5年6月30日, 高知.
- PD23006: 宮里実. Nephrology and Urology Conference「ガイドライン改訂でどう変わった?OAB診療」 令和5年9月2日, 東京(オンライン).
- PD23007: 宮里実. 公益財団法人沖縄県医科学研究財団主催 市民公開講座 最先端医療はここまできている「排尿研究の最先端と最南端〜おしっこで健康管理の極意を教えます」 令和5年9月16日, 那覇.
- PD23008: 宮里実. 浦添市在宅医療ネットワーク 「在宅医療に役立つ排尿障害のトリセツ」 令和5年10月20日, 浦添.
- PD23009: 宮里実. 沖縄県医師会主催 琉球大学医学部新任教授記念講演会 「生理学の裾野」 令和5年10月25日, 那覇.
- PD23010: 渡嘉敷菜奈, 樋口裕城, 荒川礼行. 「社会的隔離によって扁桃体内側核の神経ペプチド信号の発達の調節機構が乱される」日本神経科学学会. 令和5年8月1日, 仙台
- PD23011: 荒川礼行, 多田智昭, 樋口裕城. 「中枢オキシトシンの回路依存的調節が分界条床核と扁桃体内側核を介して社会情動行動を決定する」日本神経科学学会. 令和5年8月3日, 仙台
- PD23012: 上條中庸, 中島直樹, 相原威, 「海馬歯状回顆粒細胞樹状突起における入力相互作用」Neuro Computing研究会. 令和5年7月1日, 恩納村
- PD23013: 川瀬紘太, 上條中庸, 宮里実. 「幼少期ストレスモデルの下部尿路に対する低出力体外衝撃波の影響と行動機能変化」日本排尿機能学会. 令和5年9月7日, 千葉
- PD23014: 日下部直久, 上條中庸, 古家琢也, 宮里実. 「脊髄損傷ラットモデルにおける低出力体外衝撃波(LiESWT)による排尿筋・外尿道括約筋協調不全の改善」日本排尿機能学会. 令和5年9月7日, 千葉
- PD23015: 上條中庸, 宮里実. 「幼少期ストレスモデルの下部尿路に対する低出力体外衝撃波の影響と行動機能変化」日本排尿機能学会. 令和5年9月7日, 千葉
- PD23016: 長嶺覚子, 芦刈明日香, 神谷武志, 上條中庸, 西田康太郎, 宮里実. 「姿勢を考慮した骨盤底筋体操考案の試み」第36回日本老年泌尿器科学会. 令和5年5月26日, 滋賀
- PD23017: 川瀬紘太, 日下部直久, 上條中庸, 古家琢也, 宮里実: 脊髄損傷ラットモデルにおける低出力体外衝撃波(LiESWT)による排尿筋・外尿道括約筋

協調不全の改善. 第30回 日本排尿機能学会

PD23018: 川瀬紘太, 秋元隆宏, 上條中庸, 荒川礼行, 古家琢也, 宮里実: ラットくしゃみ誘発モデルを用いたApomorphineのドパミン受容体を介した尿禁制反射への影響. 第76回日本薬理学会西南部会

PD23019: 細川浩. 第100回日本生理学会大会「光学的測定法によるモルモット一次聴覚野のFM音応答の周波数バンド応答解析」令和5年3月14日, 京都

# 放射線診断治療学講座

## A. 研究課題の概要

### 【放射線診断部門】

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

伸展固定肺を用いた研究では, 超高精細CTでは, 空間分解能を大幅に向上させることで, 肺の解剖構造をはじめ, 病変の辺縁や内部性状に至るまで, かなり詳細な評価が可能であることが判明している。しかし超高精細CTを用いた肺癌の詳細な画像学的検討に関する報告はない。その超空間分解能を活かし, 肺癌の形態評価, 定量評価(volumetryやtexture解析など)を詳細に検討すれば, 浸潤成分を画像学的により正確に予測可能となり, 肺癌の画像診断や浸潤成分を予測する上で, 有益な情報になる可能性がある。本研究の目的は, 主に肺腺癌を中心とした, 肺癌の超高精細CT画像所見と病理組織所見とを対比・検討し, 浸潤成分を予測する為に有用なCT画像所見を統計学的に解析し, その臨床的有用性を検証することである。現在バリレーションデータも含め, 解析中である。

2. 胸膜癒着に対する呼吸ダイナミックCTによる診断能の検討(土屋奈々絵, 山城恒雄, 村山貞之)

当講座は平成21年より, 320列area-detector CT(Aquilion ONE, キヤノンメディカルシステムズ社)を用いた胸部疾患の多施設共同研究'ACTIve Study (Area-detector Computed Tomography for the Investigation of Thoracic Diseases)'の主任施設になっている。特定臨床研究として, 呼吸器外科の術前精査に呼吸ダイナミックCTで良性・炎症性の胸膜癒着を検出する前向きな多施設共同研究が進んでいる。現在, 読影実験が終了し結果を解析中である。

3. 4D Flow MRIを用いたバッド・キアリ症候群の血流定量解析(土屋奈々絵, 西江昭弘)

本研究は, バッド・キアリ症候群の新たなイメージ

ングバイオマーカーを見つけることを目指したプレリミナリ研究であり, 4D Flow MRIを利用して, バッド・キアリ症候群の複雑な血流異常の新たな視覚的・定量的な解析法を開発することが目的である。4D Flow MRI撮影を行ったバッドキアリ症候群患者6例(男性4例, 女性2例)に関して臨床情報と画像評価を行った。4D flow MRI画像(24回9セット)で下大静脈(狭窄部, 狭窄部の近位と遠位), 肝静脈, 門脈, 側副血行路の視認性を良好, 可, 不良の3段階で評価した。血流描出の頻度, また高いVENC(50~100cm/s), 低いVENC(15~30cm/s)での描出の変化を調査した。9セットのMRI画像のうち下大静脈は4セット, 右肝静脈4セット, 中・左肝静脈は7セットで閉塞しており, 血流は描出されなかった。閉塞がなければ下大静脈の狭窄部, 肝静脈, 門脈, 側副血行路は全ての画像で血流が描出された。下大静脈近位1セット, 遠位3セットで血流描出が不良であった。下大静脈狭窄部および狭窄近位ではVENCが高いほうが, 肝静脈・門脈・側副血行路はVENCの低いほうが描出良好という傾向があった。本研究成果をまとめて英文雑誌の投稿予定である。

4. AI技術を用いた肋軟骨骨折のCT検出能に関する後ろ向き横断研究(嘉陽安美子, 土屋奈々絵, 西江昭弘)

肋軟骨骨折は高頻度に経験する疾患だが, CT画像では見逃されやすい。近年AI技術を用いたソフトウェアでは肋骨骨折検出ソフトウェア機能が開発されているが, 肋骨骨折の検出のみ検証されており, 肋軟骨骨折については評価されていない。本研究ではAI技術を用いた肋骨骨折検出CAD(Computer-Aided Detection)の肋軟骨骨折検出能を明らかにし, 肋軟骨骨折CADの開発を目指す。胸部CTが施行され, 画像診断報告書で肋骨骨折を指摘された90例を後方視的に調査した結果, 肋骨骨折検出CADの肋軟骨骨折検出能は低く, 肋骨骨折検出CADとしては代用できないためさらなる開発が必要であることが判明した。本研究成果はACTI2023

および第2回日本医用画像電子情報・人工知能研究会にて発表した。

5. 超低線量CTに対するAI技術を用いた肺結節検出プログラムの適用:画像再構成法における同定能の違い(小林史文, 土屋奈々絵, 仲地峻, 伊藤純二, 西江昭弘)

Deep learning reconstructionは深層畳み込みニューラルネットワークによるノイズとアーチファクトの低減を可能にした新しい画像再構成技術である。この技術の応用により, 超低線量CTにおいても肺結節の大きさや性状を正確に評価可能であるという報告がされている。また, AI技術は読影支援システムへも応用されており, AI技術を用いたCT上の肺結節検出を支援するシステムは実際に臨床で活用されている。本研究では疑似肺結節を設置した胸部ファントムの超低線量CT画像をDeep learning reconstructionで再構成し, AI技術を用いた肺結節同定ソフトウェアが疑似肺結節を認識するかどうかを調査した。調査の結果, 超低線量CTに対するAI技術を用いた肺結節検出プログラムの同定能は, 画像再構成法, すなわち画質にも依存することが示唆された。本研究は第2回日本医用画像電子情報・人工知能研究会にて発表した。

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

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

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

本研究は妊娠時の子宮動脈を4D-flow MRIで評価し, 妊娠高血圧症候群発症や癒着胎盤との関連性を明らかにしようとするものである。妊娠高血圧症候群を早期に予知できれば治療の早期介入によるoutcomeの向上につながる可能性が高い。また, 骨盤血流を評価することによって癒着胎盤における術中出血量の正確な予

測が可能となれば, 最適な治療法を選択して胎児や母体の生命保護に貢献できる可能性がある。

7. 癒着胎盤におけるMRI 拡散強調像の有用性について(伊良波裕子, 安座間喜明, 金城忠嗣(産婦人科))

癒着胎盤は帝王切開の既往のある妊婦が前置胎盤となった場合に有意に発生することが知られているが, 帝王切開の増加により日本でも世界的にも増加傾向のみられる疾患である。癒着胎盤は出産時に大量出血の危険性が高いため, 出産前に正しく診断し, 計画的な分娩を行うことが非常に大切である。通常は超音波による評価で診断可能であるが, MRI検査の有用性も高く, 癒着胎盤が疑われる症例ではほぼ全例で検査が施行されているのが現状である。主にT2強調像における評価が重要であり, 癒着胎盤では様々な所見を呈することが知られているが, 拡散強調像に関する報告は少ない。

本研究の目的は, 癒着胎盤のMRI拡散強調像の所見について評価し, その有用性を明らかにすることである。癒着胎盤のMRI診断の有用性については多数の報告があり, MRIによる画像診断が重要視されている。MRIは分娩時の治療計画にも役立つ可能性が高く, 高次医療機関では必須の画像検査となりつつある。2020年米国腹部放射線学会と欧州泌尿生殖器学会は, 癒着胎盤のMRIについての指針を上梓し, これまで統一されていなかったMRI撮像法やMRI所見の定義, レポート記載事項等についての推奨を明記した。この指針の中でMRIのシーケンスとしてT2強調像の重要性が記述されているが, 拡散強調像に関しては有用性がある可能性を示唆しつつも, エビデンスが少ないため現時点で有用性は限られているとしている。本研究で拡散強調像の有用性が明らかとなれば, 癒着胎盤のMRI診断能の向上が期待され, 患者予後の向上に貢献できる可能性がある。

8. AI技術を用いた読影ソフトウェアによる肺結節検出機能の肺動静脈瘻への臨床応用研究(安座間喜明, 土屋奈々絵, 豊里駿, 西江昭弘)

人工知能(AI)の進歩に伴い昨今の医療業界では様々な分野への応用が進みつつあり, 琉球大学病院放射線科では, 2021年5月よりAI技術を設計に用いたソ

ソフトウェアである富士フイルム社製「SYNAPSE SAI viewer」(SAI viewer)を導入して日常の読影業務を行っている。

SAI viewerの特徴の一つである肺結節検出CAD機能は、胸部CT画像上から肺結節候補を自動抽出し表示することが出来、日常診療の効率化において非常に有益な機能となっている。一方、肺動静脈瘻(pulmonary arteriovenous fistula: PAVF)に関しても日常の読影において偶発的に発見されることが少なくないが、見落とされる可能性を秘めている。PAVFの検出においても同機能が有用か検討した報告は今まで見られない。本研究ではAIを用いたCAD機能による肺AVFの検出率やサイズの計測に関して評価を行った。

2009年7月から2021年7月の12年間に於いて当院で撮影された単純または造影CTにてPAVFを指摘された25症例31病変のうち、非典型的な形態を呈する病変や、単純CTのため流入・流出血管の区別が困難な5病変を除外した26病変を検討の対象とし、これらの症例のCT画像にCAD機能を使用した。単純・造影、肺野条件・縦隔条件に関係なく、常にCAD機能がPAVFを検出するものをA判定、画像の条件によって検出する場合と検出しない場合が見られるものをB判定、検出しない場合をC判定とした。また検出成功/非成功に対し、PAVFが存在する肺葉の部位、PAVFの構造による分類(simple typeまたはcomplex type)、治療適応の有無(流入動脈径3mm以上/以下)をカイ2乗検定で評価した。さらにCAD機能によるPAVFの最大径と、実測値の相関の有無について検討した。

26症例中、A判定は58%、B判定は8%、C判定は35%であった。A判定とB判定の和は66%であり、通常の肺結節における検出率(感度78.4%)からはやや劣る結果であった。CAD機能で検出しなかった症例としては、肺動脈相ではない造影CTで撮影されたもの、治療適応では無いもの、心臓や胸膜などに隣接しているものに多い傾向が見られた。カイ2乗検定を行ったところ、PAVFが存在する肺葉の部位、PAVFの構造による分類(simple typeまたはcomplex type)、治療適応の有無に対する検出の成功/非成功には明らかな関連は見られなかった。ただし治療適応の病変については、統計学的有意差は無いものを見つけやすい傾向が見られた。また、CAD機能による径の測定と実測値には有意な相

関が見られた。

肺結節検出CAD機能は、PAVFにおいても66%の検出率があり、単発の肺結節の検出率と比較してやや劣るものの拾い上げにある程度有用であることがわかった。さらにPAVFのフォローアップにおいても径の測定に有用であり、日常診療におけるPVAFの評価にも十分に応用し得る機能と考えられた。

今後、本研究の結果について学会発表や論文化を進めているところである。

9. Arterial spin labeling (ASL)を用いたMRAによる外頸動脈系の描出能の検討(與儀彰, 伊藤純二, 石川和樹, 平安名常一, 村山貞之, 西江昭弘)

頭頸部癌に対する動注化学放射線療法は重要な治療法のひとつである。安全かつ正確に手技を行うために術前の頭頸部CTAが施行されるが、腎機能障害にて造影剤が使用不可能な症例や、インプラントによる金属アーチファクトで動脈の描出が不良となる症例にもしばしば遭遇する。代替法としてtime of flight (TOF)法を用いたMRAが挙げられるが、外頸動脈の分枝は3方向に複雑に走行するため十分なinflow効果が得られず、末梢の描出は困難である。本研究の目的は、ASL-MRAが一般的なtime-of-flight法のMRA (TOF-MRA) よりも良好に外頸動脈系の動脈を描出できるか検討することである。

2020年4月から2021年11月の期間に琉球大学病院において頭頸部癌で超選択的動注化学放射線治療(IACRT)が施行され、術前にTOF-MRA, ASL-MRAが施行された32例を対象とした。登録した症例の画像を、「TOF-MRA群」、「ASL-MRA群」の2群に分類し、血管造影検査の画像をreference standardに各群における外頸動脈系の各動脈の描出を5段階で評価した。その結果、舌動脈、顔面動脈、上行口蓋動脈、オトガイ下動脈、眼角動脈、顎動脈、中硬膜動脈、顔面横動脈はASL-MRA群でより良好に描出された(Wilcoxon signed rank test,  $p < 0.001$ )。上行口蓋動脈はTOF-MRAでより良好に描出された(Wilcoxon signed rank test,  $p < 0.001$ )。本研究結果は第81回日本医学放射線学会総会、RSNA2022で発表し、Scientific report に投稿中である。

10. 天幕上, 天幕下における, Brain surface motion imaging (BSMI)を用いた髄膜腫と脳実質の癒着評価の比較(與儀彰, 知念由真, 佐東征記, 伊波絵里奈, 長嶺英樹, 外間洋平, 石内勝吾, 栗国成寿, 西江昭弘)

髄膜腫は最も多い脳腫瘍のひとつで, 摘出術が主な治療法である。完全に摘出することが良好な予後に繋がるが, 脳実質との癒着がしばしば問題となる。

Brain surface motion imaging (BSMI)は脳実質の微弱な拍動を画像化する手法で, 髄膜腫と脳実質との癒着を評価する方法として報告されているが, 癒着評価が完全ではないことしばしば経験する。本研究の目的は, BSMIによる髄膜腫と脳実質との癒着評価能が, 天幕上ないし天幕下で異なるか, 後方視的に検証することである。2018年3月から2023年8月までの間に, 術前にBSMIが撮影された70例の髄膜腫症例(小脳天幕上の髄膜腫は53例, 小脳天幕下の髄膜腫は17例)を対象とした。1名の放射線科医がBSMIにて, 髄膜腫と接する脳実質のmotion lineの途絶がないか確認し, 途絶がある場合に脳実質への癒着ありと判定した。2名の脳神経外科医が術中に髄膜腫と脳実質の癒着の有無を確認した。カイ2乗検定を用いて, 全髄膜腫, 天幕上および天幕下の髄膜腫症例に関して, BSMI所見と実際の癒着の有無との関係性を評価した。BSMIでは50例の髄膜腫が脳実質との癒着ありと判定され, 実際は43例が癒着を来していた。全髄膜腫症例, 天幕上髄膜腫症例では, BSMI所見と癒着に相関がみられた(それぞれ  $p=0.02$ ,  $p<0.01$ )。しかし, 天幕下髄膜腫では両者に有意な相関は認めなかった( $p=0.93$ )。BSMIによる脳実質への癒着評価の感度, 特異度, 陽性的中率は, 全髄膜腫だとそれぞれ81%, 44%, 70%で, 天幕上髄膜腫だとそれぞれ80%, 61%, 80%, 天幕下髄膜腫では88%, 11%, 47%だった。以上より, BSMIによる癒着評価能は, 小脳天幕上と天幕下で異なる可能性がある。本研究結果は, 2024年2月に開催される第53回日本神経放射線学会, 5月に開催される第64回北米神経放射線学会で発表予定である。

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

SafeCTは低線量X線で撮影されたCT画像のノイズを

除去し, コントラスト雑音比(CNR)や信号雑音比(SNR)を向上させるノイズ低減ソフトで, 低線量で撮影されたCT画像を通常線量の画像と同等の画質に引き上げることが出来る。ファントムを用いた実験により, このSafeCTを通常線量で撮影された頭部CTに処理を施すと, CNRやSNRの上昇によって, 灰白質-白質のコントラストが大きく上昇することが判明した。そこで我々は, 急性期脳梗塞によって撮影された頭部CT画像に対してSafeCTによるノイズ除去を行い, early CT signの描出に与える影響の検討を開始した。急性期脳梗塞によって頭部CTおよび拡散強調像(DWI)が施行された27名を対象とした初期検討では, 0.625-mm slice(this-slice群), 5-mm slice(5-mm群)のCT画像, thin-slice群に対してSafeCTによるノイズ除去を行ったCT画像(SafeCT群)に対し, 2名の放射線科医が合議で後方視的にearly CT signの有無, 範囲について評価を行ったところ(DWIにおける拡散制限域がreference standard), 合致率は3群間で有意差を認めた(Friedman検定,  $p<0.03$ )。その他, 評価の自信度(5段階)では有意差はなかったが, 判定に要した時間は, SafeCT群が5-mm群, thin-slice群に対しても有意に判定時間が短かった(Turkey検定,  $p<0.03$ ,  $p<0.0001$ )。

今回の結果は第49回神経放射線学会, ASNR 58th. Annual meetingで発表した。現在は文部科学省科学研究費 若手研究を原資に, 中頭病院およびハートライフ病院の症例を追加して解析を進行中。ベンダーの種類に関わらず, 上記の結果が再現されることを検証中である。

12. SafeCT®のノイズ除去処理によるearly CT signの描出改善の検討(多施設共同研究):横断研究(與儀彰, 西江昭弘, 上地栄輝, 諸見里秀和, 岡伊作, 高良誠)

先行研究である「SafeCTの逐次近似再構成法によるノイズ除去処理が, early CT signの描出能に与える影響の検討」では, 急性期脳梗塞によって撮影された頭部CT画像に対してSafeCTによるノイズ除去を行うことで, early CT signの描出が改善することを確認した。急性期脳梗塞によって頭部CTおよび拡散強調像(DWI)が施行された27名を対象とし, 0.625-mm slice(this-slice群), 5-mm slice(5-mm群)のCT画像,

thin-slice 群に対してSafeCTによるノイズ除去を行ったCT画像(SafeCT群)に対して、後方視的にearly CT signの有無、範囲について評価を行ったところ(DWIにおける拡散制限域がreference standard)、合致率は3群間で有意差を認めた(Friedman検定,  $p < 0.03$ )。また判定に要した時間は、SafeCT群が5-mm群, thin-slice群に対しても有意に判定時間が短かった(Turkey検定,  $p < 0.03$ ,  $p < 0.0001$ )。この結果を受け、現在は文部科学省科学研究費 若手研究を原資に、中頭病院およびハートライフ病院の症例を追加して解析を進行中。ベンダーの種類に関わらず、上記の結果が再現されることを検証中である。

#### 【核医学部門】

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

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

##### 2. FDG-PET/CTを用いた肝病理像の推測(西江昭弘, 飯田行)

肝臓の線維化や壊死・炎症の評価は、肝硬変への進

展を阻止するためにも重要であり、一般的には肝生検により評価される。しかし、肝生検では、腹腔内出血などの重大な合併症やサンプリングエラーのリスクがあり、出血傾向のある患者さんでは禁忌である。そのため、非侵襲的な評価法があれば臨床的に価値が高く、画像はその一翼を担うと考えられる。FDG-PET/CTでは、悪性腫瘍に加えて炎症など糖代謝が活発な領域へFDG集積が認められるため、肝臓への集積程度が線維化や壊死・炎症と関連するのではないかと考えた。対象は、2016年7月から2022年7月までに琉球大学病院でFDG-PET/CTが施行され、その後肝切除が施行された35例。画像評価は、CTとFDG-PETの融合像を用いて3名の評価者が独立して行った。肝門部レベルで明らかな血管や腫瘍、アーチファクトを避け、肝臓の外側区域、前区域、後区域、大動脈の4箇所に関心領域を設定した。肝臓3区域の値の平均をSUVmean liver, SULmean liverとし、SUVmean liver/SUVmean aortaも計測した。病理像は2名の病理医の合議にて行われた。3名のそれぞれのパラメーターの平均値とF因子(線維化)、A因子(壊死・炎症)との群間比較をTurkey testで行った。F1/2群のSULmean liverはF0群より有意に高値だった。F3/4群のSULmean liverはF1/2群より低値、F0群より高値を示したが、有意差はなかった。SUVmean liver, SUVmean liver/SUVmean aortaでは群間に有意差はなかった。また、A0群, A1群, A2群の間にはいずれもパラメーターも有意差はなかった。FDG-PET/CTにて初期の肝線維化を推測できる可能性がある。

#### 【放射線腫瘍学部門】

##### 1. 次世代シーケンサーを用いて子宮頸がんの遺伝子変異情報を網羅的に解析し、新たな治療戦略の開発を目指す研究(前本均, 豊平大輔, 山形航, 有賀拓郎, 西江昭弘)

本研究は前向き観察研究として、血液・免疫検査学分野、女性・生殖医学講座の協力を得て、新鮮凍結検体を材料に次世代シーケンサーで子宮頸がんの網羅的遺伝子変異解析を行い、遺伝子変異と放射線治療の効果や予後との関連を解析し、最終的には遺伝子変異情報に基づいて個別化した新たな治療戦略の開発を目指している。現在は登録症例の観察と並行して遺伝子変異の解析を進めている。2024年4月で最終の検体採取

から2年間が経過し、以降で臨床情報と遺伝子変異情報との関連を解析する計画である。本研究は令和2-5年度の文部科学省科学研究費 若手研究を原資として行っている。

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

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

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

前立腺癌に対する根治的放射線治療は良好な治療成績が報告されており、標準治療の1つとされてきた。近年では小線源治療やIMRTの導入により直腸線量を低減することが可能となっている。しかし、前立腺に近接している直腸の線量は照射方法の工夫だけでは線量低減が不十分となることもあった。当院では根治的放射線治療の際に直腸と前立腺の間にハイドロゲルを刺入し、直腸の線量を低減させることがある。そこで、前立腺癌の根治的放射線治療の治療期間内におけるハイドロゲルの体積と直腸線量低減効果の変化について

明らかにすることを目的として本研究を行うこととした。ハイドロゲルの体積や効果の治療期間内における経時変化を明らかにすることで、より適切なハイドロゲルの使用方法を確立することができると思われる。

4. RALSのアプリケータに関する簡易的QAの検討(金城優志, 大城太陽, 有賀拓郎, 西江昭弘)

琉球大学病院は、沖縄県で唯一RALSが出来る施設になっているため県内から患者が集中しており昨年は75人で200件以上のRALSを行った。RALSは外部照射と異なり患者の体内に留置したアプリケータの中を放射線源が直接輸送されるため、線源が格納されないと重大な被ばく事故につながる可能性がある。そのためガイドラインに則した品質管理の実施を徹底しているが、経年劣化もあり年間1~2本のアプリケータが破損している。アプリケータは金属製とプラスチック製の2種類であるが耐久性の低いプラスチック製の破損が多くなっている。アプリケータはRALSで使用後の洗浄時に目視で確認しているが、小さな傷と判別ができない。また、ガイドラインに記載されている水没試験で確認すると気泡は発生しなかった。そこで、今回は微小な領域を確認する手法として超高精細CTに着目した。超高精細CTは、画像診断を行う際に使用している。特徴としては非常に薄いスライス厚で細かなマトリックスの画像を生成可能であり、空間分解能が高いため、超高精細CTを使用することでアプリケータの微小な破損を同定できるのではと考えた。今回使用したCanonのAquilion Precisionは、ノーマルモードでは512×512、SHRモードでは2048×2048のマトリックスで画像が生成できるので、ノーマルモードと比較してSHRでは約8倍の解像度となっている。今回実際にアプリケータを撮影した画像のcoronal面とSagittal面では、ノーマルモードとSHRモードの2種類で亀裂が確認できるが、SHRモードではより鮮明に確認することが出来た。Axial面では、ノーマルモードで亀裂の確認が一部困難であったが、SHRモードでは亀裂が内部にまで達していることを確認することが出来た。更に通常アプリケータの外筒で覆われた部分では、目視の確認や水没試験も困難であったが、超高精細CTを使用すると内部の亀裂を確認できる事が分かった。最後に当院の治療用計画CTでは、一番薄いスライス厚で



撮影しても破損の確認はできなかった。

現行のガイドラインでは指摘できないアプリケーションの破損を、超高精細CTを使用することによって判別出来る可能性が示唆された。

5. 腎癌骨転移の骨関連有害事象(SRE: Skeletal-related event)低減に向けた動脈塞栓術併用放射線治療に関する検証的研究(平安名常一, 石川和樹, 牧野航, 戸板孝文, 橋本成司, 真鍋良彦, 西江昭弘)

本研究は前向き検証的研究として沖縄県内の4施設の多施設共同研究である。腎癌の骨転移はあらゆる癌腫の骨転移の中で最も放射線治療後の骨関連有害事象の発生率が高い。すでに後ろ向きの観察研究にて腎癌骨転移に対し動注化学塞栓術併用放射線治療を行うと放射線治療単独で治療を行った場合に比し、有意に治療後の骨関連有害事象の発生率が低かったことを発表、論文化している。本研究はこの併用療法の検証的研究となる。より患者登録が行いやすく、かつ化学療法のバイアスを排除し、動注化学塞栓術ではなく、動脈塞栓術を併用療法とした。現在は症例登録を行いつつ、症例の観察を進めている。本研究は令和3-6年度までの日本学術振興会科学研究費補助金事業に採択されている。

6. DLR画像におけるノイズ特性と空間分解能の比較評価(金城優志, 垣花泰政, 大城太陽, 大城佳祐, 知念彩乃, 西江昭弘)

近年、医療分野において深層学習の利活用が注目されている。画像診断領域では、画像再構成技術に深層

学習を取り入れたDeep Learning

Reconstruction (DRL)が開発された。DRLでは、従来の逐次近似画像再構成法と比較して、被ばく線量の低減、ノイズの低減および空間分解能の向上が期待されている。その中で高解像度のCT画像を教師データとする画像再構成法であるPrecise IQ Engine (PIQE)が導入された。PIQEでは16×16cmのボリュームスキャンとなるため、心臓領域を対象に検討されているが、腹部領域での有用性も示唆される。本研究では、腹部領域でのプロトコルを用いてファントムを撮影し、PIQEと従来の画像再構成法の画質の差異を検証した。

Aquilion ONE (Canon)を用いて水ファントム, Catphanファントム, MTF測定用ファントムを撮像し, FBP, FIRST, AIDR, AiCE, PIQEにて画像再構成を行った。腹部領域を想定しているため、再構成関数はFC11:FBP及びFIRST, BODY:AIDR及びAiCEを使用したが、PIQEには現状存在するCARDIACを用いた。通常のプロトコルに加えて、被ばく線量を0.5, 0.75, 1.5倍と可変して撮影を行った。検討項目は、関心領域内の平均CT値及びSD(水ファントム), 円形エッジ法を用いた高信号領域のMTF (TOSファントム), スリット法による視覚及びプロファイル評価(Catphan), 低コントラスト領域のNPS(水ファントム)であり、解析にはCTmeasure basic及びImageJを使用した。平均CT値は、PIQEが約5.0であり、その他の再構成法は全て約2.0であった。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	土屋奈々絵: White out lungの画像診断の基本. 胸部 画像診断の勘どころ NEO, 高橋雅士(編), 406-413, メジカルビュー社, 東京, 2023.	(B)	
BD23002:	飯田行, 與儀彰: 症例 case 19. 症例で学ぶ中枢神経の画像診断, 平井俊範, 吉浦敬(編), 79-84, 金原出版株式会社, 東京, 2023.	(B)	
BD23003:	與儀彰: 症例 case 38. 症例で学ぶ中枢神経の画像診断, 平井俊範, 吉浦敬(編), 159-162, 金原出版株式会社, 東京, 2023.	(B)	
BD23004:	伊良波裕子, 與儀彰: 症例 case 39. 症例で学ぶ中枢神経の画像診断, 平井俊範, 吉浦敬(編), 163-166, 金原出版株式会社, 東京, 2023.	(B)	
BD23005:	伊良波裕子, 與儀彰: 症例 case 40. 症例で学ぶ中枢神経の画像診断, 平井俊範, 吉浦敬(編), 167-170, 金原出版株式会社, 東京, 2023.	(B)	
BD23006:	飯田行, 與儀彰: 症例 case 59. 症例で学ぶ中枢神経の画像診断, 平井俊範, 吉浦敬(編), 211-212, 金原出版株式会社, 東京, 2023.	(B)	
BD23007:	安座間喜明, 與儀彰: 症例 case 69. 症例で学ぶ中枢神経の画像診断, 平井俊範, 吉浦敬(編), 231-232, 金原出版株式会社, 東京, 2023.	(B)	
BD23008:	與儀彰: 症例 case 82. 症例で学ぶ中枢神経の画像診断, 平井俊範, 吉浦敬(編), 261-262, 金原出版株式会社, 東京, 2023.	(B)	
BD23009:	飯田行, 與儀彰: 症例 case 86. 症例で学ぶ中枢神経の画像診断, 平井俊範, 吉浦敬(編), 271-272, 金原出版株式会社, 東京, 2023.	(B)	
BD23010:	與儀彰: 症例 case 94. 症例で学ぶ中枢神経の画像診断, 平井俊範, 吉浦敬(編), 287-290, 金原出版株式会社, 東京, 2023.	(B)	
BD23011:	與儀彰: 症例 case 120. 症例で学ぶ中枢神経の画像診断, 平井俊範, 吉浦敬(編), 339-340, 金原出版株式会社, 東京, 2023.	(B)	
BD23012:	西江昭弘: Budd-Chiari症候群. 即戦力が身につく肝胆膵の画像診断, 吉満研吾, 石神康生(編), 47-50, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2023.	(B)	
BD23013:	西江昭弘: Fitz-Hugh-Curtis症候群. 即戦力が身につく肝胆膵の画像診断, 吉満研吾, 石神康生(編), 371-373, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2023.	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Yogi A, Hirata Y, Linetsky M, Ellingson BM, Salamon N. Cerebellar Tubers in Tuberous Sclerosis Complex Patients: New Imaging Characteristics and the Relationship with Cerebral Tubers Journal of Pediatric Epilepsy 12: 76-83, 2023. DOI: <a href="https://doi.org/10.1055/s-0042-1756717">https://doi.org/10.1055/s-0042-1756717</a> .	(A)	○
OI23002:	Yogi A, Hirata Y, Linetsky M, Ellingson BM, Salamon N. Qualitative and quantitative evaluation for the heterogeneity of cortical tubers using structural imaging and diffusion-weighted imaging to predict the epileptogenicity in tuberous sclerosis complex patients. Neuroradiology 65: 845-853, 2023. doi: 10.1007/s00234-022-03094-6.	(A)	○
OI23003:	Tattersall MC, Lee KE, Tsuchiya N, Osman F, Korcarz CE, Hansen KM, Peters MC, Fahy JV, Longhurst CA, Dunican E, Wentzel SE, Leader JK, Israel E, Levy BD, Castro M, Erzurum SC, Lempel J, Moore WC, Bleecker ER, Phillips BR, Mager DT, Hoffman EA, Fain SB, Reeder SB, Sorkness RL, Jarjour NN, Denlinger LC, Schiebler ML. Skeletal Muscle Adiposity and Lung Function Trajectory in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med 207: 475-484, 2023. doi: 10.1164/rccm.202203-05970C.	(A)	○
OI23004:	Tsuchiya N, Xu Y, Ito J, Yamashiro T, Ikemiyagi H, Mummy D, Schiebler	(A)	○

ML, Yonemoto K, Murayama S, Nishie A. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with a loss of total lung volume on computed tomography. World J Radiol 15: 146-156, 2023. doi: 10.4329/wjr.v15.i5.146.

- OI23005: Shinzato R, Nishie A, Tamaki T, Wada N, Takatsuki M, Iida G. Prediction of Early-stage Liver Fibrosis Using FDG-PET/CT. Anticancer Res 43: 4221-4227, 2023. doi: 10.21873/anticancerres.16614. (A) ○
- OI23006: Tsuchiya N, Yonamine E, Iraha S, Takara M, Oshiro Y, Miyara T, Murayama S, Kinoshita R, Sato M, Nishikuramori Y, Takara H, Akamine T, Morita H, Matayoshi T, Chinen Y, Nishie A. Survey on chest CT findings in COVID-19 patients in Okinawa, Japan: differences between the delta and omicron variants. Scientific Reports, 13: 20373, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-47756-8 (A) ○
- OI23007: Ushijima Y, Nishie A, Fujita N, Kubo Y, Ishimatsu K, Ishigami K. Diagnostic accuracy of percutaneous core biopsy before cryoablation for small-sized renal cell carcinoma. Diagn Interv Radiol 29: 800-804, 2023. doi: 10.4274/dir.2022.221152. (A) ○

### 症例報告

- CD23001: 比嘉大地, 土屋奈々絵, 玉城智子, 高槻光寿, 西江昭弘: 画像診断と病理 大網原発の孤立性線維性腫瘍. 画像診断43: 6-7, 2023. DOI https://doi.org/10.15105/GZ.0000004344 (B) ○
- CD23002: 土屋奈々絵, 玉城智子, 前原博樹, 西江昭弘: 画像診断と病理 巨大な石灰化上皮腫. 画像診断43: 266-267, 2023. DOI https://doi.org/10.15105/GZ.0000004410 (B) ○
- CD23003: 城間勇生, 友利由佳理, 玉城智子, 久高亘, 西江昭弘: 画像診断と病理 卵巣原発悪性リンパ腫. 画像診断43: 492-493, 2023. DOI https://doi.org/10.15105/GZ.0000004552 (B) ○
- CD23004: 上地栄輝, 土屋奈々絵, 永田春乃, 仲宗根哲, 石原昌人, 飯田行, 伊藤純二, 西江昭弘: CTで肉眼的脂肪塞栓子を検出しかつ経過を追えた肺脂肪塞栓症の1例. 画像診断 43: 1051-1056, 2023. DOI https://doi.org/10.15105/GZ.0000004810 (B) ○
- CD23005: 川上由香, 伊良波裕子, 下地裕子, 青木陽一, 玉城智子, 加留部謙之輔, 西江昭弘: 子宮体癌との鑑別を要した異型ポリープ状腺筋腫の1例. 臨床放射線 68: 1001-1005, 2023. Doi: 10.18888/rp.0000002481 (B) ○
- CD23006: 豊里駿, 與儀彰, 波平幸裕, 西江昭弘: 拡散強調像で特徴的な多発異常高信号を認めず, 特徴的な微小石灰化から神経軸索スフェロイドおよび色素性グリアを伴う成人発症白質脳症(ALSP) の診断に至った1例. 臨床放射線 68: 1109-1113, 2023. DOI https://doi.org/10.18888/rp.0000002512 (B) ○

### 総説

- RD23001: 與儀彰, 上地栄輝, 西江昭弘: 2 解剖・正常変異 一部位別の鑑別診断— Q9. 拡張した血管周囲腔はどのように診断し, どのようにレポートに書きますか? 画像診断43: 50-51, 2023. DOI https://doi.org/10.15105/GZ.0000004317 (B) ×
- RD23002: 與儀彰: ここが知りたい! 画像診断43: 702-703, 2023. (B) ×

### 国際学会発表

- PI23001: Tsuchiya N, Murayama S, Yogi S, Chinen Y, Furukawa K, Nishie A. CT findings of postoperative aortobronchial fistula. Seoul, Korea. ACTI2023.
- PI23002: Kayo A, Tsuchiya N, Oshima S, Nishie A. Detection of costal cartilage fractures on CT images with Computer-Aided Detection system for rib fracture. ACTI. Seoul, Korea. 2023.

### 国内学会発表

- PD23001: 嘉陽安美子, 伊藤純二, 新垣和也, 西江昭弘: 有痛性陰嚢腫大の一例. 第72回九州MRI研究会. Web開催. 2023 Jan.
- PD23002: 與儀彰: 琉球大学病院放射線科准教授に就任して: 画像診断医としての成果と展望. 第194回琉球医学会例会. 西原. 2023 Jan.

- PD23003: 土屋奈々絵, 知念由真, 與儀聡子, 古川浩二郎, 西江昭弘: 胸部大動脈術後大動脈気管支瘻のCT所見. 第14回呼吸機能イメージング研究会学術集会. 北海道. 2023 Jan.
- PD23004: 知念由真, 土屋奈々絵, 吉長正富, 又吉隆, 與那嶺恵里, 城間勇生, 安座間喜明, 飯田行, 伊良波裕子, 西江昭弘: 成人になってから指摘された一側肺動脈欠損の3例. 第14回呼吸機能イメージング研究会学術集会. 北海道. 2023 Jan.
- PD23005: 岡伊作, 與儀彰, 石川和樹, 平安名常一, 西江昭弘: Arterial spin labeling (ASL)-MRAにて眼動脈の中硬膜動脈起始を明瞭に描出できた一例. 第196回日本医学放射線学会九州地方会. 久留米. 2023 Feb.
- PD23006: 伊良波裕子: 画像診断ガイドラインの成り立ちと活用法. 第33回山陰デジタル画像研究会. Web開催. 2023 Feb.
- PD23007: 西江昭弘: CT/MRIを用いた肝の線維化診断. 第42回日本画像医学会学術集会. 千代田区. 2023 Feb.
- PD23008: 伊良波裕子: 婦人科臓器の感染症: CT, MRI診断攻略法. 第59回日本腹部救急医学会総会. 宜野湾. 2023 Mar.
- PD23009: 金城優志, 垣花泰政, 大城太陽, 大城佳祐, 知念彩乃, 久高亮, 西江昭弘: Comparative evaluation of noise characteristics and spatial resolution in multiple CT image reconstruction methods. 第125回医学物理学会. 横浜. 2023 Apr.
- PD23010: 伊良波裕子: 画像診断ガイドラインの利用におけるm3アンケート結果の紹介と総合討論(インタラクティブセッション). 第82回日本医学放射線学会総会. 横浜. 2023 Apr.
- PD23011: 土屋奈々絵, 内藤奏子, 稲福斉, 西江昭弘: 4DFlow MRIによるバッドキアリ症候群の血流評価: 下大静脈, 肝静脈, 門脈, 側副血行路の視認性. 第82回日本医学放射線学会総会. 横浜. 2023 Apr.
- PD23012: 土屋奈々絵: 造影MRIとPhase Contrast MRIを臨床でよりよく使うには-肺循環の評価- 第63回日本呼吸器学会. 東京. 2023 Apr.
- PD23013: 與儀彰: 茎状突起過長症による両側内頸静脈圧迫で生じた静脈洞血栓症, 静脈性脳血管障害の一例. 第309回九州神経放射線研究会. Web開催. 2023 Apr.
- PD23014: 知念由真, 土屋奈々絵, 西江昭弘: 両肺多発結節の1例. 第59回福岡胸部放射線研究会. 福岡. 2023 May.
- PD23015: 伊波絵里奈, 伊良波裕子, 仲本朋子, 和田直樹, 西江昭弘: 漿液性境界悪性卵巣腫瘍の茎捻転の一例. 第197回日本医学放射線学会九州地方会. 那覇. 2023 Jun.
- PD23016: 知念由真, 伊藤純二, 石川和樹, 安座間喜明, 西江昭弘: 当院放射線科IVRにおける橈骨動脈アプローチの初期経験. 第50回沖縄県IVR研究会. 南風原. Hybrid開催. 2023 Jun.
- PD23017: 石川和樹, 平安名 常一, 西江 昭弘: 腹部大動脈閉塞を有する上顎洞癌患者に対する橈骨動脈からの選択的動注化学療法併用放射線治療の症例報告. 第34回関東IVR研究会. 東京ハイブリッド. 2023 Jul.
- PD23018: 與儀彰: Pearson症候群の1例. 第312回九州神経放射線研究会. Web開催. 2023 Jul.
- PD23019: 嘉陽安美子, 與儀彰, 西江昭弘: Alagille症候群の一例. 第43回神経放射線ワークショップ. 鹿児島. 2023 Jul.
- PD23020: 友利由佳理, 伊良波裕子, 西江昭弘, 玉城夏季, 玉城智子: 子宮頸部腺筋腫(Adenomyoma of endocervical type)の一例. JSAWI2023. 淡路. 2023 Sep.
- PD23021: 金城優志, 有賀拓郎, 垣花泰政, 西江昭弘: 高線量率腔内治療における照射中断事例. 第126回日本医学物理学会学術大会. 広島. 2023 Sep.
- PD23022: 伊良波裕子, 銘苺桂子: 教育講演 泌尿生殖器2 子宮内膜症の画像診断(診断). MR imaging of endometriosis. 第59回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 徳島. 2023 Sep.
- PD23023: 土屋奈々絵, 川上由香, 與那嶺恵里, 古堅誠, 古堅智則, 熱海恵理子, 西江昭弘: Solid, part-solid, pure GGNと多彩な性状の多発結節影を呈した肺硝子化肉芽腫の一例. 第59回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 徳島. 2023 Sep.

- PD23024: 伊藤純二, 安座間喜明, 宮良哲博, 堀義城, 西江昭弘: 出血性ストマ静脈瘤に対する直接穿刺塞栓術が奏功した一例. 第33回日本救急放射線研究会. 徳島. 2023 Sep.
- PD23025: 小林史文, 土屋奈々絵, 仲地峻, 西江昭弘: 超低線量CTに対するAI技術を用いた肺結節検出プログラムの適用: 画像再構成法における同定能の違い. 第2回日本医用画像電子情報・人工知能研究会. 徳島. 2023 Sep.
- PD23026: 嘉陽安美子, 土屋奈々絵, 川上由香, 中村雅人, 村山貞之, 上地栄輝, 金城彰汰, 諸見里秀和, 佐東征記, 我那覇文清, 豊里駿, 又吉隆, 西江昭弘: 助軟骨骨折検出CADの開発に向けて: AI技術を用いた助骨骨折CADの助軟骨骨折検出能に関する後ろ向き横断研究. 第2回日本医用画像電子情報・人工知能研究会. 徳島. 2023 Sep.
- PD23027: 知念由真, 與儀彰: 脆弱×関連性振戦/運動失調症候群Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: FXTASの1例. 第315回九州神経放射線研究会. Web開催. 2023 Nov.
- PD23028: 金城優志, 大城太陽, 有賀拓郎, 西江昭弘: RALSのアプリケータに関する簡易的QAの検討. 日本放射線腫瘍学会第36回学術大会. 横浜. 2023 Nov-Dec.
- PD23029: 山形航, 前本均, 有賀拓郎, 豊平大輔, 石川和樹, 西江昭弘: 当院における頭頸部癌に対する緩和的寡分割照射法の安全性, 有効性の検討. 日本放射線腫瘍学会第36回学術大会. 横浜. 2023 Nov-Dec.
- PD23030: 飯田行: ガリウムシンチにて胸腺MALTリンパ腫を指摘出来たシェーグレン症候群の症例. 第91回沖縄県核医学懇話会. WEB開催. 2023 Dec.
- PD23031: 伊藤純二, 小林史文, 安座間喜明, 西江昭弘: 肝海綿状血管腫の栄養動脈に生じた肝動脈瘤に動脈塞栓術を施行した一例. 第45回九州IVR研究会. 福岡. 2023 Dec.
- PD23032: 佐東征記, 伊藤純二, 安座間喜明, 西江昭弘: 食道癌・食道胃接合部癌の動脈性出血に対するTAEが奏功した2症例. 第45回九州IVR研究会. 福岡. 2023 Dec.

**その他の刊行物**

- MD23001: 伊良波裕子: 画像診断 検査時間や被ばく考慮. ドクターのゆんたくひんたく. 琉球新報. 2023 May. (C) ×
- MD23002: 安座間喜明: 静脈奇形. 命ぐすい耳ぐすい. 沖縄タイムス. 2023 Nov. (C) ×

## A. 研究課題の概要

### ローヤルゼリー飲用による高齢者の海馬機能への影響に関する分析

ローヤルゼリー（RJ）の主成分ロイヤラクチンは海馬の神経保護への有効性が示唆されているが、高齢者の海馬機能への有効性は確認されていない。海馬機能へのRJの有効性をヒトの機能画像解析を用いて検討した。機能的MRI（fMRI）を用いてRJを長期間使用していた高齢者（RJ群）とRJを使用していない健康な高齢者（対照群）及び若年成人の海馬機能課題中の脳活動及び安静時脳活動を利用した機能的ネットワーク解析を施行した。

対象は、健常若年者49名（男性21名、女性28名、平均年齢 $28.1 \pm 10.3$ 歳）、健常高齢者14名（男性3名、女性11名、 $73.1 \pm 4.7$ 歳）、ローヤルゼリー利用者14名（女性14名、平均年齢 $74.5 \pm 6.3$ 歳、RJ飲用 $57.5 \pm 36.3$ mg/kg/day、平均飲用期間 $23.9 \pm 9.4$ 年）であった。

当科では視覚刺激を用いて機能的MRIによる機能画像を利用することで海馬の機能を推察する方法、海馬機能検査を樹立している。海馬機能検査は海馬パターン分離能と同時に海馬パターン補完能も評価することができる。海馬機能検査は、MRIコイル上に固定された液晶ディスプレイに表示される写真が新規なもの（New）であるか、似て非なる写真（Lure：パターン分離）、前に呈示された写真と同じものか

（Same：パターン補完）をそれぞれ示指、中指、環指にてボタンを押して回答してもらう。被験者の回答はパーソナルコンピューターに記録され、各課題

（New, Lure, Same）の正答率が算出される。fMRIを用いて海馬機能検査中のBOLD反応を取得し、解析した。

それぞれの課題正答率はnew課題において健常若年者の平均値は $94.5 \pm 4.2\%$ 、健常高齢者は $89.1 \pm 13.5\%$ 、RJ利用者は $90.7 \pm 6.3\%$ で、健常高齢者のnew課題の平均値は健常若年者の正答率に比べて、有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。

Lure課題の正答率の平均値は健常若年者が $51.6 \pm 17.3\%$ 、健常高齢者が $10.3 \pm 11.4\%$ 、RJ利用者は $28.3 \pm 21.7\%$ であった。健常若年者のlure正答率の平均値が他の2群に比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。また、RJ利用者のlure課題の平均正答率は健常高齢者に比べて有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。same正答率の平均値は健常若年者が健常高齢者、RJユーザーに比べて有意に高かったが（ $p < 0.001$ ）、健常高齢者とRJユーザーの正答率に有意差はなかった。パターン分離課題におけるRJ群の海馬歯状回と海馬扁桃核移行領域のBOLD信号は対照群に比べて有意に増強した（ $p < 0.05$ ）。パターン分離課題にて両群に有意な活動の違いが見られた海馬、扁桃核、中心前回、前頭前野、線条体を関心領域として脳内ネットワークについて解析した。RJ群は情動に関連する辺縁系ネットワーク、認知能に関係するDMN、顕著性ネットワーク、言語ネットワークが観察され、それぞれの固有ネットワーク間の連結は少なく、若年者のそれによく似ていた。対照群は上記のネットワークに加えて視覚ネットワーク、小脳ネットワークが観察され、固有ネットワーク間の連結数は116とRJ群と若年者に比べてはるかに多いことが分かった。

若年者に比べ、高齢者の記憶機能は減弱するが、RJ利用者は健常高齢者に比べ、lure課題正答率が高く、加齢によるパターン分離能の低下が妨げられている。また、new課題において若年者とRJ群の成績に差はなく、RJ群の記憶力は若年者と同程度であると考えられる。ローヤルゼリーを飲用している高齢者の海馬機能はローヤルゼリーを飲用しない高齢者に比べ、維持されることが分かった。

### —装着型サイボーグHAL腰タイプを利用した高齢者の運動トレーニングが海馬機能に与える影響についての解析—

歩行による移動は日常生活や社会生活上で重要な能力です。近年、歩行が認知症予防に貢献する報告が増

えています。1週間に90分以上歩く高齢者は歩行時間が40分未満の者より認知機能成績が良いことが報告されています。また、通常の歩行速度での歩行は早くまたは遅く歩くよりも海馬内のアセチルコリン量が増加し、海馬の血流が増加することが分かっている。歩行は海馬の血流を増加させ、認知機能の維持に関係している可能性があるが、歩行機能の維持が海馬機能を維持するのにはよく分っていない。

歩くことに必要な腹筋や背筋、さらに股関節周りの筋力は20歳を過ぎてから、徐々に低下する。高齢者の筋力は20歳代の若者よりも約50%も低下する。体幹の筋力低下は転倒を引き起こしやすく、歩行時のバランスが低下する。有酸素運動は認知発症のリスクを低減させることが報告されている。運動機能や運動習慣の低い高齢者ほど、認知症になる危険が高い。習慣的な運動あるいは身体活動が認知症予防に有効であることが示唆されている。

当科では装着型サイボーグHAL (CYBERDYNE社製、以下HAL)を用いたリハビリテーションを周術期の患者に行い、良好な成果を上げている。装着型サイボーグHALは身体動作を補助する目的で山海らが開発した医工学融合による人間の意志に従う随意制御機構とロボットの自律制御機能を両立するハイブリッド制御機能を有するサイバニックロボットスーツである。HALは患者自身の生体電位信号 (BES) を読み取り信号の強弱に合わせて、HALの関節部に内蔵されたモーターが関節運動を補助する。関節運動を補助するモーターのトルクは患者のBESに合わせて調整することが出来る。また、筋収縮がほとんど感じられない脊髄損傷患者であってもセンサーの感度を調整することで、BESを読み取ることができる。

高齢者11名 (男性5名、女性6名、平均年齢80.2±9歳) を対象にHAL腰タイプ運動トレーニングが海馬機能に与える影響についてタッチディスプレイ海馬機能検査システムを用いて検討した。

海馬機能検査は、液晶ディスプレイに表示される写真が新規なもの (New) であるか、似て異なる写真

(Lure)、前に呈示された写真と同じものか (Same) をそれぞれ画面の「新」、「似」、「同」を押して回答してもらう。被験者の回答はパーソナルコンピュータに記録され、各課題 (New, Lure, Same) の正答率が算出される。

HAL腰タイプを装着し、BES信号取得のための電極は腰部に張り付けた。運動トレーニングは、体幹前後屈運動、椅子からの立ち座り運動、スクワットそれぞれ10回を2セットから3セット実施した。1回のトレーニング時間は約20~30分で、週1回の頻度で5週間のトレーニングを実施した。トレーニングの実施前と終了後に海馬機能検査と歩行機能検査を行った。歩行機能検査は10m歩行速度、Timed Up & Go Tes (TUG)、バランス検査 (BBS) を評価した。

トレーニング前の歩行速度 (cm/秒)、TUG (秒)、BBSの平均値はそれぞれ104±14.4、11.3±2.3、51.5±7.3であった。海馬機能検査の結果は、new: 93±9.5%、lure: 24.5±15%、same: 52.2±24.6%であった。

HALでの運動トレーニング後の歩行機能評価は改善を示した。歩行速度 (cm/秒)、TUG (秒)、BBSの平均値はそれぞれ117±13.5、9.8±2.2、60.5±5.8で、統計学的有意に改善した (p<0.001)。

トレーニング後の海馬機能検査の結果は new: 91.3±10%、lure: 39.7±17.8%、same: 51.3±22.1%となり、lure正答率はHALトレーニング前に比べて有意な改善を示した (p<0.05)。lure正答率が改善した被験者は11例中8例に見られた。

今回の検討により、HAL腰タイプによる体幹機能トレーニングが高齢者の歩行機能を高め、海馬機能を改善させるために有用であることが分かった。加齢により歩行機能が低下する高齢者は少なくない。HALを利用することで、簡便なトレーニングで、歩行機能の改善維持が可能となる。HALによるトレーニングは高齢者の認知機能を改善、維持することができる有効なツールであると思われる。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD23001:	西村正彦、國仲倫史、小林繁貴、長嶺英樹、外間洋平、菅原健一、石内勝吾. 前頭蓋底髄膜腫切除術後の視機能温存のための術中視神経モニタリングのピットホール. 第28回日本脳腫瘍の外科学会、2023、長崎。		
PD23002:	西村正彦、上薫、國仲倫史、小林繁貴、長嶺英樹、外間洋平、菅原健一、高木博、石内勝吾. ローヤルゼリーの利用は高齢者の海馬歯状回パターン分離能を維持する. 第7回日本脳神経外科認知症学会学術大会、2023、沖縄。		



## A. 研究課題の概要

1. 沖縄における加齢黄斑変性の臨床的特徴の検討(古泉英貴, 湧川空子, 宮良安宣)

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

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

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

3. 包括的眼球イメージングを駆使したパキコロイド関連疾患の病態解明(古泉英貴, 山内遵秀, 澤口翔太)

近年, 脈絡膜の異常をもとに視機能異常をきたすPachychoroid Spectrum Disease(PSD)という疾患概念が注目されている。脈絡膜異常として脈絡膜肥厚や血管拡張, 透過性亢進をおこすことが良く知られているものの, その詳細な機序は不明なままであり, 治療法は現在でも対症療法が主体である。また疫学的にはア

ジア人に多く, PSDの病態解明は急務と言える。

本研究ではヒト正常眼における脈絡膜循環に焦点を当ててデータベースを構築し, 各種検査所見を解析することで, 正常な脈絡膜循環を定義し, さらに異常所見を定量的に評価できるパラメーターを増やし, PSD病態との関連性を検討する。

4. 網脈絡膜疾患に対する非侵襲的眼底イメージングを用いた病態解析 多機関共同研究(古泉英貴, 横田秀夫, 澤口翔太, 宮良安宣)

我々は, pachychoroid関連疾患の代表である中心性漿液性網脈絡膜症(CSC)の病態解明に向けて積極的に画像研究を行っており, その病態の本質が脈絡膜流出路である渦静脈や強膜に由来する可能性を想定している。一方で近年, 画像解析装置の進歩に伴い広画角, 高深達, 高精細に画像が取得可能となってきた為, 眼内からの検査でも渦静脈まで含めて評価ができるようになってきた。しかしその定量評価は様々な問題があり困難となっている一方で, 画像解析技術も高度に専門分化している。そこで当科で得られた画像データを共同研究機関であり, 画像解析を専門とする理化学研究と協議しながら解析を進め, CSCにおけるさらなる病態解明を行う。具体的には渦静脈の強膜貫通部の定量評価, 侵襲的な造影検査でしか評価できない脈絡膜血管透過性亢進初見を, 人工知能を用いて非侵襲的に検出することを目標とする。

5. 糖尿病黄斑浮腫に対するOCT angiographyガイド下でのナビゲーションレーザー光凝固(古泉英貴, 澤口翔太)

糖尿病黄斑浮腫(DME)は糖尿病網膜症に伴う黄斑部網膜の肥厚であり, 視力予後不良となりえる主要な病因の一つである。DMEに対する主な治療は抗VEGF療法であり, 毛細血管瘤(MA)に対するレーザー光凝固は補助的な治療となっている。近年開発されたナビゲーション

ン光凝固装置(Navilas 577s PRO)は、事前に眼底画像に各種画像検査所見をオーバーレイすることで、低エネルギーかつ最低限の照射回数での治療計画を立てることができるため、従来の光凝固よりも、より正確かつ低侵襲な治療が可能である。本研究では、DMEの原因として網膜内層に存在するMAに注目し、非侵襲的にMAを検出可能なOCT angiography(OCTA)をオーバーレイ画像として使用することで、より低侵襲にDMEを治療することを目的とする。

#### 6. 光干渉断層計を用いた閉塞隅角緑内障の脈絡膜病変の探索(古泉英貴, 力石洋平, 澤口翔太)

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

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

網膜剥離術後の変視量を定量化し、光干渉断層計を用いた網膜構造との関連を研究する。網膜剥離時の網膜

構造の特徴から変視症の予後を予測し、治療の適応や時期、手術手技の決定を行うあたらしい指標を作成することを目標としている。

#### 8. 人工知能による静的視野計による緑内障病型の鑑別診断法の開発(力石洋平, 澤口翔太)

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

#### 9. あたらしい緑内障手術手技の評価(力石洋平, 澤口翔太)

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

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	古泉英貴: まるごと黄斑疾患 VI. 加齢黄斑変性 6. Acquired vitelliform lesion. 大鹿哲朗(監修), 園田康平, 近藤峰生, 稲谷大(編), 166-168, 新編 眼科プラクティス, 文光堂, 東京, 2023.	B	
BD23002:	湧川空子, 古泉英貴: 検査の総論 1.5 脈絡膜. 眼科診療エクレール2 最新眼科画像診断パワーアップ, 辻川明孝(編), 29-33, 中山書店, 東京, 2023.	B	
<b>原著</b>			
OI23001:	Mori R, Honda S, Gomi F, Tsujikawa A, Koizumi H, Ochi H, Ohsawa S, Okada AA; TENAYA and LUCERNE investigators. Efficacy, durability, and safety of faricimab up to every 16 weeks in patients with neovascular age-related macular degeneration: 1-year results from the Japan subgroup of the phase 3 TENAYA trial. <i>Jpn J Ophthalmol</i> , 67(3):301-310, 2023.	A	○
OI23002:	Mukai R, Kataoka K, Tanaka K, Miyara Y, Maruko I, Nakayama M, Watanabe Y, Yamamoto A, Wakatsuki Y, Onoe H, Wakugawa S, Terao N, Hasegawa T, Hashiya N, Kawai M, Maruko R, Itagaki K, Honjo J, Okada AA, Mori R, Koizumi H, Iida T, Sekiryu T: Three-month outcomes of faricimab loading therapy for wet age-related macular degeneration in Japan. <i>Sci Rep</i> , 13(1):8747, 2023.	A	○
OI23003:	Kataoka K, Itagaki K, Hashiya N, Wakugawa S, Tanaka K, Nakayama M, Yamamoto A, Mukai R, Honjo J, Maruko I, Kawai M, Miyara Y, Terao N, Wakatsuki Y, Onoe H, Mori R, Koizumi H, Sekiryu T, Iida T, Okada AA; for Japan AMD Research Consortium (JARC): Six-month outcomes of switching from aflibercept to faricimab in refractory cases of neovascular age-related macular degeneration. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> . 2023 Sep 5. doi: 10.1007/s00417-023-0622-x. Online ahead of print.	A	○
OI23004:	Maehira M, Oshiro A, Imanaga N, Yamauchi Y, Koizumi H: Vogt-Koyanagi-Harada disease in a patient with extreme anisometropia. <i>American Journal of Ophthalmology Case Report</i> 32:101929, 2023.	A	○
OI23005:	Sato Y, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Miyara Y, Hara C, Kitajima Y, Maruko R, Kawai M, Takahashi H, Koizumi H, Kawasaki R, Maruyama-Inoue M, Yanagi Y, Iida T, Takahashi K, Sakamoto T, Tsujikawa A: Clinical Characteristics and Progression of Geographic Atrophy in a Japanese Population. <i>Ophthalmol Retina</i> , 7(10):901-909, 2023.	A	○
OI23006:	Imanaga N, Terao N, Sonoda S, Sawaguchi S, Yamauchi Y, Sakamoto T, Koizumi H: Relationship between scleral thickness and choroidal structure in central serous chorioretinopathy. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> , 64(1): 1-16, 2023.	A	○
OI23007:	Aichi T, Terao N, Imanaga N, Sawaguchi S, Wakugawa S, Miyara Y, Oshiro A, Yamauchi Y, Koizumi H: Scleral thickness in the fellow eyes of patients with unilateral central serous chorioretinopathy. <i>RETINA</i> , 43(9):1573-1578, 2023.	A	○
OI23008:	Inoda S, Takahashi H, Maruyama-Inoue M, Ikeda S, Sekiryu T, Itagaki K, Matsumoto H, Mukai R, Nagai Y, Ohnaka M, Kusuhara S, Miki A, Okada AA, Nakayama M, Nishiguchi KM, Takeuchi J, Mori R, Tanaka K, Honda S, Kohno T, Koizumi H, Miyara Y, Inoue Y, Takana H, Iida T, Maruko I, Hayashi A, Ueda-Consolvo T, Yanagi Y: Incidence and risk factors of intraocular inflammation after brolocizumab treatment in Japan. A multicenter AMD study. <i>Retina</i> , in press, 2023.	A	○

- OD23001: 北村優佳, 力石洋平, 澤口翔太, 新垣淑邦, 古泉英貴: 原発閉塞隅角病における網膜血管密度に対する水晶体再建術の影響. あたらしい眼科 40巻9号 1238-1243, 2023. B ○
- OD23002: 愛知高明, 今永直也, 北村優佳, 山内遵秀, 古泉英貴: 琉球大学病院における小児外傷性黄斑円孔の臨床転帰. あたらしい眼科 40巻9号 1244-1248, 2023. B ○
- OD23003: 高田実乃梨, 永田竜朗, 古泉英貴, 近藤寛之: 嚢胞様腔内フィブリノゲン塊摘出術が奏効した黄斑部毛細血管拡張症1型, 臨床眼科 77巻8号 1030-1036, 2023. B ○

## 総説

- RD23001: 古泉英貴: 日本の眼の難病 何がどこまでわかってきたのか? 黄斑部毛細血管拡張症2型. 臨床眼科 77巻1号 64-70, 2023. B ×
- RD23002: 今永直也, 寺尾信宏, 園田祥三, 澤口翔太, 山内遵秀, 坂本泰二, 古泉英貴: 中心性漿液性脈絡網膜症における強膜厚と脈絡膜構造の関連. 日本眼科学雑誌 127巻6号 645, 2023. B ×
- RD23003: 湧川空子, 古泉英貴: 眼科の処置 小手術 最新の治療 基本手技から緊急時の対応まで 6. 網膜硝子体 光線力学的療法(PDT). 臨床眼科 77巻11号 (増刊号) 234-242, 2023. B ×

## 国際学会発表

- PI23001: Koizumi H: Relationship between Scleral Thickness and Choroidal Structure in Central Serous Chorioretinopathy. the Macula Society 46th Annual Meeting, Miami, Florida, USA, 2/16/2023.
- PI23002: Koizumi H: Scleral thickness in fellow eyes of central serous chorioretinopathy. International Retinal Imaging Symposium 2023, Los Angeles, California, USA, 4/1/2023.
- PI23003: Koizumi H: Ciliochoroidal Effusion in Central Serous Chorioretinopathy. 30th Anniversary of Hawaii Macula and Retina Institute Dedicated to Dr. Gass, Honolulu, Hawaii, USA, 4/30/2023.
- PI23004: Koizumi H: CSC and sclera: What we have learned so far. Symposium "Beyond the retina", 2023 International Ocular Circulation Society (IOCS) Conference, Vienna, Austria, 6/24/2023.
- PI23005: Koizumi H: Scleral Thickness in PCV and Pachychoroid Diseases. The 16th Asia-Pacific Vitreo-retina Society (APVRS) Congress, Hong Kong, China, 12/9/2023.
- PI23006: Koizumi H: Scleral Thickness in CSC. The 16th Asia-Pacific Vitreo-retina Society (APVRS) Congress, Hong Kong, China 12/9/2023.

## 国内学会発表

- PD23001: 玉城環, 寺尾信宏, 森雄貴, 宮良安宣, 湧川空子, 今永直也, 三宅正裕, 辻川明孝, 古泉英貴: 一般講演 沖縄県における滲出型加齢黄斑変性の臨床的・遺伝的特徴. 第127回日本眼科学会, 東京, (2023. 4. 6)
- PD23002: 佐藤有紀子, 上田奈央子, 古泉英貴, 川崎良, 井上麻衣子, 柳靖雄, 飯田知弘, 高橋寛二, 坂本泰二, 辻川明孝: 一般講演 日本人の萎縮型加齢黄斑変性の臨床的特徴および進行速度についての検討(多施設研究). 第127回日本眼科学会, 東京, (2023. 4. 6)
- PD23003: 向井亮, 片岡恵子, 田中公二, 宮良安宣, 丸子一朗, 中山真紀子, 渡邊裕斗, 山本亜希子, 若月優, 小野江元, 湧川空子, 寺尾信宏, 長谷川泰司, 和泉雄彦, 河合萌子, 丸子留佳, 板垣可奈子, 本庄純一郎, 岡田アナベルあやめ, 森龍三郎, 古泉英貴, 飯田知弘, 石龍鉄樹: 一般講演 治療歴のない滲出型加齢黄斑変性に対するフェリシマブ硝子体内投与の短期成績. 第127回日本眼科学会, 東京, (2023. 4. 6)
- PD23004: 湧川空子, 寺尾信宏, 玉城環, 宮良安宣, 今永直也, 古泉英貴: 一般講演 Pachychoroid neovascularopathy における強膜厚の検討. 第127回日本眼科学会, 東京, (2023. 4. 7)
- PD23005: 照屋快斗, 力石洋平, 新垣淑邦, 古泉英貴: 一般講演 調節麻痺薬点眼後に眼圧上昇を来した小児ICE症候群の1例. 第93回九州眼科学会, 福岡, (2023. 5. 26)

- PD23006: 森真希子, 今永直也, 澤口翔太, 古泉英貴: 一般講演 急性リンパ性白血病の視神経網膜浸潤に対しメトトレキサート硝子体内注射が奏功した1例. 第93回九州眼科学会, 福岡, (2023. 5. 26)
- PD23007: 安次嶺僚哉, 大城綾乃, 今永直也, 古泉英貴: 一般講演 成人T細胞性白血病患者に生じた急性網膜壊死の1例. 第93回九州眼科学会, 福岡, (2023. 5. 26)
- PD23008: 澤口翔太: モーニングセミナー1 ようこそ!OCT・OCTAの世界 S1と送る二人三脚の日々あれ、私の近くにもCanonさんが! 第93回九州眼科学会, 福岡, (2023. 5. 27)
- PD23009: 古泉英貴: ちむどんどん! 広角OCT・OCTAで変わる眼科診療. 第29回日本糖尿病眼学会総会, 北海道, (2023. 6. 30)
- PD23010: 古泉英貴: パキコロイド最前線! 第39回日本眼循環学会, 奈良, (2023. 7. 22)
- PD23011: 黒島長優, 今永直也, 寺尾信宏, 湧川空子, 宮良安宣, 澤口翔太, 山内遵秀, 大城綾乃, 古泉英貴: 一般講演 滲出型加齢黄斑変性に対する抗血管内皮増殖因子療法後の患眼・僚眼の広域脈絡膜厚変化. 第39回日本眼循環学会, 奈良, (2023. 7. 23)
- PD23012: 北村優佳, 力石洋平, 澤口翔太, 古泉英貴: 一般講演 若年者における primary angle closure diseaseの特徴. 第34回日本緑内障学会, 東京, (2023. 9. 9)
- PD23013: 片岡恵子, 板垣可奈子, 橋谷臨, 湧川空子, 田中公二, 中山真紀子, 山本亜希子, 向井亮, 小笠原雅, 本庄純一郎, 丸子一朗: 一般講演 Six-Month Outcomes of Aflibercept to Faricimab Switching in Refractory AMD. 第77回日本臨床眼科学会, 東京, (2023. 10. 6)
- PD23014: 古泉英貴, 五味文, 辻川明孝, 本田茂, 森隆三郎, 越智晴香, 岩崎敬介, 岡田アナベルあやめ: 一般講演 Faricimab in nAMD: 2-year results from TENAYA Japan subgroup. 第77回日本臨床眼科学会, 東京, (2023. 10. 6)
- PD23015: 生島徹, 清水美穂, 力石洋平, 上野盛夫, 三重野洋喜, 池田陽子, 森和彦, 古泉英貴, 外園千恵: 一般講演 緑内障患者における眼圧と気象因子の関連性の地域差の検討. 第77回日本臨床眼科学会, 東京, (2023. 10. 6)
- PD23016: 宮良安宣, 寺尾信宏, 今永直也, 古泉英貴: 一般講演 中心性漿液性脈絡網膜症の黄斑部渦静脈吻合と脈絡膜血管透過性亢進初見. 第77回日本臨床眼科学会, 東京, (2023. 10. 7)
- PD23017: 愛知高明, 渡辺彰英, 福岡秀記, 北澤耕司, 稲富勉, 浅井純, 加藤則人, 外園千恵: 一般講演 結膜悪性黒色腫16例の治療と予後. 第77回日本臨床眼科学会, 東京, (2023. 10. 8)
- PD23018: 眞榮平茉莉奈, 今永直也, 澤口翔太, 山内遵秀, 湧川空子, 古泉英貴: 一般講演 抗血管内皮増殖因子薬硝子体内注射後に発症した一過性網膜中心動脈閉塞症の検討. 第77回日本臨床眼科学会, 東京, (2023. 10. 8)
- PD23019: 新崎遥, 湧川空子, 今永直也, 山内遵秀, 古泉英貴: 学術展示 帝王切開後に発症したacute macular neuroretinopathyの1例. 第77回日本臨床眼科学会, 東京, (2023. 10. 8)
- PD23020: 石龍鉄樹, 飯田知弘, 角田和繁, 古泉英貴, 丸子一朗: インストラクションコース 実践! 眼底自発蛍光. 第77回日本臨床眼科学会, 東京, (2023. 10. 9)
- PD23021: 古泉英貴, Paolo L, on behalf of the PULSAR study investigators: 一般講演 Intravitreal Aflibercept 8mg in nAMD: Phase 3 PULSAR trial 60-week results. 第62回日本網膜硝子体学会総会, 神奈川, (2023. 11. 24)
- PD23022: 向井亮, 中山真紀子, 田中公二, 湧川空子, 丸子一朗, 板垣可奈子, 本庄純一郎, 片岡恵子, 山本亜希子, 渡邊裕斗, 小野江元, 若月優, 寺尾信宏, 宮良安宣, 橋谷臨, 河合萌子, 丸子留佳, 長谷川泰司, 飯田知弘, 古泉英貴, 森隆三郎, 岡田アナベルあやめ, 石龍鉄樹: 一般講演 未治療の滲出型加齢黄斑変性に対するファリシマブのtreat-and-extendでの長期治療成績. 第62回日本網膜硝子体学会総会, 神奈川, (2023. 11. 24)
- PD23023: 中川直哉, 宮良安宣, 向井亮, 橋谷臨, 渡邊裕斗, 小野江元, 若月優, 田中公二, 湧川空子, 寺尾信宏, 板垣可奈子, 本庄純一郎, 丸子一朗, 河合萌

子, 丸子留佳, 長谷川泰司, 片岡恵子, 中山真紀子, 山本亜希子, 岡田アナベルあやめ, 飯田知弘, 石龍鉄樹, 古泉英貴, 森隆三郎: 一般講演 病的近視の脈絡膜新生血管に対するラニビズマブバイオンミラー硝子体内注射の短期成績. 第62回日本網膜硝子体学会総会, 神奈川, (2023. 11. 24)

PD23024: 宮良安宣, 今永直也, 寺尾信宏, 湧川空子, 澤口翔太, 大城綾乃, 山内遵秀, 古泉英貴: 一般講演 中心性漿液性脈絡網膜症の黄斑部渦静脈吻合に關与する解剖学的因子の検討. 第62回日本網膜硝子体学会総会, 神奈川, (2023. 11. 26)

PD23025: 寺尾信宏, 宮良安宣, 櫻田庸一, 外園千恵, 古泉英貴: 一般講演 多数のドルーゼンを特徴とする漿液性網膜剥離の検討. 第62回日本網膜硝子体学会総会, 神奈川, (2023. 11. 26)

#### その他の刊行物

MD23001:	力石洋平: 健康一步 ドクターに聞く 12日~18日は「世界緑内障週間」沖縄に多い疾患、一度検診を. 琉球新報掲載, (2023. 3. 16)	B	×
MD23002:	福地健郎, 力石洋平, 三重野洋喜, 羽入田明子: Green Club 座談会 緑内障専門医のすすめ. Frontiers in Glaucoma, 66 25-33, 2023.	B	×

## A. 研究課題の概要

### 小児腎臓病分野

#### 1. 腎炎・ネフローゼ症候群に対する臨床治療研究 (中西浩一, 島袋渡)

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

#### 2. 遺伝性, 先天性腎疾患に関する研究 (中西浩一, 島袋渡)

##### 1) アルポート症候群に関する研究

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

##### 2) ネフローゼ症候群の原因遺伝子に関する研究

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

##### 3) 多発性嚢胞腎に関する研究

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

#### 3. 慢性腎疾患の発症・進展機序・管理に関する研究 (中西浩一, 島袋渡)

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

### 小児血液腫瘍分野

#### 1. 慢性GVHD病態における自己応答性T細胞の解析 (浜田聡)

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

#### 2. IRAK4欠損症の早期診断体制の構築に関する研究 (浜田聡, 大城登喜子, 喜友名しのぶ)

先天性免疫不全症の一つである, IRAK4欠損症は獲得免疫が未熟である乳幼児期に, 肺炎球菌などによる侵襲性感染症を起こしやすく, 早期から適切

な治療をしているにもかかわらず急速に進行し約半数が死亡する。国内に10家系程度が報告されており、そのうち5家系は沖縄県内に認められることが報告されている。IRAK4欠損症は新生児期に臍帯脱落遅延を認める例が多く、よって臍帯脱落遅延者を対象にフロサイトメトリー法を用いた迅速スクリーニングを行うことにより早期診断を行うことで、肺炎球菌に対する予防抗菌薬投与などの介入により救命することを目的とする。

## 小児アレルギー分野

### 1. 腸内細菌叢に着目した食物アレルギー寛解機序の解明(浜田和弥)

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

## 小児神経内分泌代謝分野

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

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

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

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

### 3. 小児難治性神経疾患の診断と治療(仲村貞郎, 知念安紹)

点頭てんかんの難治例や不随意運動症について診

断およびSTN-DBS(視床下核電気刺激)やGPi-DBS(淡蒼球内節電気刺激)など適応や管理について継続的に実施している。

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

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

### 5. フマラーゼ欠損症に対するアスパラギン酸投与による臨床経過の検討(仲村貞郎, 知念安紹)

フマラーゼ欠損症(OMIM; 252011)は、フマル酸をリンゴ酸に変換するTCA回路の主要構成酵素であるフマラーゼの遺伝的欠損に基づく先天代謝異常症である。脳奇形、精神運動発達遅滞、けいれんなどの重篤な中枢神経症状と、フマル酸の尿中排泄増加を特徴とする。世界で46例が報告されているのみの、非常に希な疾患である。本症に対する有効な治療は確立されておらず、ほとんどの症例が生後数年以内に死亡するか、生存したとしても重度の精神運動発達遅滞を呈する予後不良な疾患である。フマラーゼ欠損症に対してアスパラギン酸を補充することでTCA回路の機能を回復し、電子伝達系におけるATP産生を促しフマラーゼ欠損症の予後を改善する可能性がある。ヒト心臓細胞を利用したミトコンドリアモデルにてフマラーゼ欠損症に対してアスパラギン酸を投与しATP産生の増加を認めた報告がある。

(Anthony C Smithら, 2011) 治療法がなく予後不良な本疾患に対して有効性の検討を行う。

### 6. 沖縄県の拡大新生児マススクリーニング対象疾患の臨床経過の検討(知念安紹, 仲村貞郎, 浜田聡, 中西浩一)

わが国の新生児マススクリーニングは、1977年より全国で開始され、現在20疾患を対象としている。医療の進展により早期診断・早期治療を行えば治療効果が期待できる疾患が増えており、ロタウイルスワクチンの定期接種が禁忌である重症複合免



疫不全症の対策が必要である。4つの対象疾患

(重症複合免疫不全症、脊髄性筋委縮症、ライソゾーム病、副腎白質ジストロフィー)の拡大新生児スクリーニング検査が全国各地域で広がり、その取り組みが成果をもたらしている。沖縄県では5団体(沖縄県医師会・沖縄県産婦人科医会・沖縄産科婦人科学会・沖縄県小児科医会・沖縄小児科学会)により沖縄こども先進医療協議会[0-CHART])を2023年4月設立し、同年6月から対象疾患を含む新生児オプショナルスクリーニングを開始した。琉球大学の倫理審査承認(R5年4月-38)により沖縄県の新たに拡大した新生児スクリーニングにより診断された患者のコホート調査を行う。

## 周産母子センター分野

### 1. 新生児重症呼吸循環不全症例の予後の改善をめざした集学的治療戦略の検討

(吉田朝秀、呉屋英樹、津嘉山真弓)

近年、NICUでは先天性横隔膜ヘルニアや新生児仮死、胎便吸引症候群などの重度呼吸循環不全症例に対してHF0、NO吸入療法などの呼吸補助療法が導入され、急性期予後が著しく改善してきた。当院ではさらにECMO(体外式膜型人工肺)を治療戦略に組み入れて重症例の救命を可能としてきたが、呼吸循環の強力なサポートにもかかわらず急性腎不全、肝不全、代謝機能障害、敗血症、DIC等から改善せず、多臓器障害の末に死亡する症例が散見される。低酸素虚血と再灌流によって機能不全に陥った腎臓、肝臓、腸管、代謝機能などの“その他の多臓器”については、各臓器の自己回復能力に予後を任せているのが実情であり、ダメージ評価や適切な治療戦略について新生児期の知見は乏しい。我々は重症呼吸循環不全症例について、ECMOに併用する臓器代替療法(人工透析、吸着療法など)の治療戦略や代謝栄養障害への適切なサポート方法について検討し、短期・中・長期的予後の更なる改善をめざしている。

### 2. 未熟児の子宮外発育遅延(EUGR)を回避するための治療戦略の検討

(吉田朝秀、呉屋英樹、津嘉山真弓)

超、極低出生体重児の短期予後の改善は著しいが、生存例の7割以上は子宮外発育遅延(EUGR)に陥る。EUGR

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

### 3. 新生児期、小児期における血流依存性血管拡張皮反応性と動脈壁硬化度評価法の観察研究

(吉田朝秀)

低出生体重児や病的新生児は将来の動脈硬化等の心血管障害発症のハイリスクとされている。しかし、新生児期、小児期に応用可能な血管機能検査はなく、臨床的評価も行われていない。低出生体重児や病的新生児のFMD(Flow-Mediated Dilatation; 血流依存性血管拡張反応)、IMT(Intima media thickness; 動脈内膜中膜複合体厚)、PWV(Pulse Wave Velocity; 脈波伝搬速度)を非侵襲的手法で計測する。臨床的背景や急性期治療経過、栄養法などの既知のリスク因子との関係を解析し検査の臨床的な意義を明らかにする。

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

(呉屋英樹)

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

### 5. 早産児における制御性T細胞とビタミンCとの関連性の検討

(津嘉山真弓、呉屋英樹、吉田朝秀、浜田聡、中西浩一)

免疫寛容を誘導する制御性T細胞は妊娠維持に重要な役割を担うことが知られている。近年、制御性T細胞

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

## 小児リウマチ膠原病分野

### 1. 小児期発症のリウマチ性疾患の臨床研究

(金城紀子, 浜田和弥)

琉球大学大学院医学研究科育成医学(小児科)講座は、沖縄県内の小児科として、唯一のリウマチ専門医・指導医のいる施設である。そのため、離島を含む県内全域から、小児期発症リウマチ性疾患を受け入れている。臨床研究として、若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎、シェーグレン症候群、混合生結合織病、血管炎症候群に加え、自己炎症性疾患の診断と治療について行っている。各疾患の診断と治療について、最新の治療を行い、病態によって適切な生物学的製剤使用を迅速に行い、その有効性について検討している。

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

sJIAの早期診断は、感染症や川崎病などの他の自己免疫疾患との鑑別が困難である。さらに、致死的名MASを合併する事から、MASの早期診断および早期視聴を可能にするための診断基準の作成と評価について、多施設共同研究を行い、新しい治療の有効性について

学会発表や論文発表を行っている。

### 3. レジストリによる生物学的製剤の有効性の検討(金城紀子, 浜田和弥)

各種の生物学的製剤の開発に伴い、当科では、最新の情報を共有し適切な治療時期に迅速に使用することが可能である。また、多施設共同研究に共同研究者として参加し、新しい治療の有効性について学会発表や論文発表を行ってきた。さらに、希少難病であることから、全国規模の症例のレジストリ研究に参加し、各疾患について、診断や治療の有効性について検討を行っている。

### 4. 小児期シェーグレン症候群におけるCD38による腺外組織障害への進展機序の解明

(金城紀子, 浜田聡, 中西浩一)

2022年～2024年、日本学術振興会の科学研究費助成事業の基盤研究(C)として、『小児期シェーグレン症候群におけるCD38による腺外組織障害への進展機序の解明』をテーマに研究を行っており、症例を蓄積し解析を行っている。

### 5. 移行医療について(金城紀子, 浜田和弥)

リウマチ・膠原病分野が、慢性疾患であることから、小児期に発症した患者の成人科への円滑な移行を実現するため、移行医療について研究を行っている。移行を妨げる因子について検討し、心身ともに問題を抱える事が多い患者が、円滑に移行する事を目指し、多職種との共同研究を行っている。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	中西浩一. 23小児疾患 小児の慢性腎炎症候群, (編集)福井次矢, 高木誠, 小室一成, 今日の治療指針2023年度版, 医学書院, 東京, pp1475-1476, 分担執筆, 2023. 1. 1	(B)	
BD23002:	中西浩一. II. 治療方針・治療方法/B. 全身性疾患に伴う糸球体疾患 2 紫斑病性腎炎: 小児, (編集)山懸邦弘, 南学正臣, 腎疾患・透析最新の治療 2023—2025, 南江堂, 東京, pp128-130, 分担執筆, 2023. 1. 30	(B)	
BD23003:	中西浩一. III. 疾患各論 6 メサンギウム増殖性糸球体腎炎—IgA腎症 小児科の視点, (編集)柏原直樹, 金子一成, 南学正臣, 柳田素子, 専門医のための腎臓病学 第3版, 医学書院, 東京, pp335-338, 分担執筆, 2023. 6. 1	(B)	
BD23004:	中西浩一. 6章遺伝性疾患: 家族歴からルーツをたどる 33 Alport症候群: コラーゲンの謎を紐解く, (編集)南学正臣, 高野秀樹, 腎臓内科の診療の掟, 中外医学社, 東京, pp236-242, 分担執筆, 2023. 12. 5	(B)	
BD23005:	金城紀子. 混合性結合織病. エキスパートが教える小児の薬物療法, 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編, pp828-832, 東京医学社, 東京, 2023.	(B)	
BD23006:	知念安紹. ムコ多糖症 (MPS) III型. ライソゾーム病-最新の病態, 診断, 治療の進歩, 改訂第2版, 診断と治療社, 東京, pp220-223, 分担執筆, 2023	(B)	
BD23007:	知念安紹. ムコ多糖症III型. 第I部症例編, 先天代謝異常症診療 UpDate, 診断と治療社, 東京, pp24-26, 分担執筆, 2023	(B)	
BD23008:	知念安紹. ムコ多糖症III型. 第II部疾患プロファイル編, 先天代謝異常症診療 UpDate, 診断と治療社, 東京, pp14-16, 分担執筆, 2023	(B)	
MD23001:	島袋渡, 中西浩一: 尿検査一般 検査の種類と原理・読み取り方とその限界 小児科12月臨時増刊号 子どもの検査値の判断に迷ったら, (編集)「小児科」編集委員会, 小児科, 金原出版, 東京, pp 1336-1340, 分担執筆, 2023.	(B)	
MD23002:	島袋渡. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023, (編集)日本腎臓学会, 分担執筆, 東京医学社, 東京, 2023.	(B)	
MD23003:	島袋渡. 小児IgA血管炎診療ガイドライン2023, (編集)日本小児腎臓病学会, 分担執筆, 診断と治療社, 東京, 2023.	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Shima Y, Mukaiyama H, Tanaka Y, Shimabukuro W, Nozu K, Kaito H, Tanaka R, Sako M, Iijima K, Tokuhara D, Yoshikawa N, Nakanishi K. Factors related to recurrence of proteinuria in childhood IgA nephropathy. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2023 Aug 18. Epub ahead of print.	(A)	○
OI23002:	Yoshida T, Goya H, Tsukayama M, Kuda M, Yogi A, Mekar K, Nakanishi K. Evaluation of brain development and damage using magnetic resonance imaging of congenital diaphragmatic hernia survivors: An analysis using the global brain abnormality score. <i>Pediatr Neonatol.</i> 2023 Aug 26:S1875-9572(23)00133-X. doi: 10.1016/j.pedneo.2023.04.012. Online ahead of print.PMID: 37684160 Free article.	(A)	○
OI23003:	Kataoka H, Shimada Y, Kimura T, Nishio S, Nakatani S, Mochizuki T, Tsuchiya K, Hoshino J, Hattanda F, Kawano H, Hanaoka K, Hidaka S, Ichikawa D, Ishikawa E, Uchiyama K, Hayashi H, Makabe S, Manabe S, Mitobe M, Sekine A, Suwabe T, Kai H, Kurashige M, Seta K, Shimazu K, Moriyama T, Sato M, Otsuka T, Katayama K, Shimabukuro W, Fujimaru T, Miura K, Nakanishi K, Horie S, Furuichi K, Okada H, Narita I, Muto S. Public support for patients with intractable diseases in Japan: impact on clinical indicators from nationwide registries in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. <i>Clin Exp Nephrol.</i> 2023 Oct;27(10):809-818. doi: 10.1007/s10157-023-02372-8. Epub 2023	(A)	○

- Jun 27. PMID: 37368094
- OI23004: Nozu K, Sako M, Tanaka S, Kano Y, Ohwada Y, Morohashi T, Hamada R, Ohtsuka Y, Oka M, Kamei K, Inaba A, Ito S, Sakai T, Kaito H, Shima Y, Ishikura K, Nakamura H, Nakanishi K, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Iijima K. Rituximab in combination with cyclosporine and steroid pulse therapy for childhood-onset multidrug-resistant nephrotic syndrome: a multicenter single-arm clinical trial (JSKDC11 trial). *Clin Exp Nephrol*. 2023 Nov 27. doi: 10.1007/s10157-023-02431-0. Online ahead of print. PMID: 38010466 (A) ○
- OI23005: Nagai S, Horinouchi T, Ninchoji T, Ichikawa Y, Tanaka Y, Kitakado H, Ueda C, Kondo A, Aoto Y, Sakakibara N, Kaito H, Tanaka R, Shima Y, Fujimura J, Kamiyoshi N, Ishimori S, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Nozu K. Long-term outcome of combination therapy with corticosteroids, mizoribine and RAS inhibitors as initial therapy for severe childhood IgA vasculitis with nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2023 Dec;38(12):4023-4031. doi: 10.1007/s00467-023-06052-3. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37380934 (A) ○
- OI23006: Oshiro T, Hyakuna N, Abe H, Hamada S, Nakanishi K. [Successful second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with azacitidine as bridging therapy for relapsed juvenile myelomonocytic leukemia]. *Rinsho Ketsueki*. 2023;64(3):187-192. doi: 10.11406/rinketsu.64.187. PMID: 37019671 Japanese. (A) ○
- OI23007: Shimabukuro W, Nakada S, Shimada K, Tsukayama M, Hamada K, Goya H, Kinjo N, Yoshida T, Mekaru K, Nakanishi K. Relationship between the serum creatinine concentrations of preterm neonates within 24 h of birth and their mothers before delivery. *Clin Exp Nephrol*. 2023 Dec 23. doi: 10.1007/s10157-023-02435-w. Online ahead of print. PMID: 38141087 (A) ○
- OD23001: 久田正昭, 池村絢, 馬場徳朗, 呉屋英樹, 金城忠嗣, 佐辺直也, 金城僚, 吉田朝秀, 家入里志, 高槻光寿. 沖縄県における過去20年間の先天性横隔膜ヘルニア全治療成績および出生前診断症例に対する重症度分類からみた再評価, *日本小児外科学会雑誌*, 2023, 59 巻, 7 号, p. 1044-1051 (B) ○
- OD23002: 島袋渡, 兼次拓也, 仲田昌吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一: 当科へ通院中の高血圧合併肥満症児の検討. *日本小児高血圧研究会誌* 18: 24-28, 2022. (2023年発刊) (B) ○

#### 症例報告

- CI23001: 島田浩平, 仲村貞郎, 小谷実華子, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 岩井剛史, 荒木(福岡)かほる, 高橋幸利, 中西浩一, 不随意運動で発症しarterial spin labeling(ASL)画像で脳血流分布異常を認めた抗NMDA受容体脳炎の1歳男児例, *脳と発達* 55 巻 4 号 p. 289-293, 2023 (B) ○
- CD23001: Oshiro T, Hamada S, Kiyuna S, Sakiyama H, Hyakuna N, Tamaki T, Muramatsu H, Nakanishi K. Pediatric erythroblastic transformation of JAK2-mutated prefibrotic primary myelofibrosis with concurrent PHF6 mutations. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Oct;70(10):e30508. doi: 10.1002/pbc.30508. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37337098 No abstract available. (A) ○
- CD23002: Sakiyama H, Hamada S, Oshiro T, Hyakuna N, Kuda M, Hishiki T, Aoyama H, Kuroda N, Yorita K, Wada N, Yoshioka T, Koga Y, Nakanishi K. Juxtaglomerular cell tumor with pulmonary metastases: A case report and review of the literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Apr;70(4):e30068. doi: 10.1002/pbc.30068. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36458675. (A) ○

#### 総説

- RI23001: 中西浩一. 特集 その道のプロから学ぶ、小児診療のピットフォール6 腎・泌尿器疾患, *小児科*, 64(2) : 131-136. 2023. 2. 1 (B) ○

- RD23001: 中西浩一. 特集Genetics in CKD 疾患編 染色体潜性(劣性)多発性嚢胞腎, 腎と透析, 94(3):393-397. 2023. 3. 25 (B) ○
- RD23002: 島袋渡, 中西浩一. 1章尿一般検査 1 検査の種類と原理・読み取り方とその限界, 小児科12月臨時増刊号, (64):1336-1340. 2023. 12. 20 (B) ○
- RD23003: 中西浩一. 〈巻頭言〉刊行にあたって, 小児IgA血管炎診療ガイドライン 2023, 診断と治療社, ii, 2023. 7. 7. (B) ○

#### 国際学会発表

- PI23001: Shima Y, Nakanishi K. Continuous Professional Development National and international guidelines and clinical practice recommendations of IgA nephropathy. The 19<sup>th</sup> Korea-China-Japan pediatric Nephrology Seminar 2023. 8th April 2023. Seoul (Korea)
- PI23002: Nakanishi K. Session6 Pediatric IgAN/IgA vasculitis. Shanghai Spring International Pediatric Nephrology Forum. April 20-23, 2023. Shanghai, China.
- PI23003: Nakada S, Shimabukuro W, Touyama M, Kurokawa S, Nakayama N, Nakamura S, Hamada K, Kaneshi T, Kinjo N, Chinen Y, Nakanishi K. A case of ABCD (ABnormal Calcium/Calcinosis/Creatinine in Down syndrome) syndrome. 15th Asian Congress of Pediatric Nephrology November 23-25. 2023 Dubai (WEB)
- PI23004: Chinen Y, Nakamura S, Nakayama N, Goya H, Yoshida T, Yanagi K, Naname T, Naritomi K, Nakanishi K. Clinical retrospective study of fat emulsion, tranexamic acid, and ascorbic acid in 4 patients with ARC syndrome. the 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics, 14<sup>th</sup> Asia Pacific Conference on Human Genetics. October 11-14. 2023 Tokyo, Japan.

#### 国内学会発表

- PD23001: 浜田和弥, 仲村貞郎, 金城紀子, 中西浩一: 重症心身障がい児(成人含めて)のCOVID-19感染による入院患者の問題点, 第30回沖縄県小児感染症研究会, 2023. 2. 沖縄
- PD23002: 仲村貞郎, 當山真紀, 黒川慎吾, 仲田昌吾, 名嘉山賀子, 島袋渡, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一, 大城あずさ, 玉城邦人. 当院におけるInfantile spasmsに対するACTH極少量療法の検討. 第6回沖縄小児腎・膠原病研究会, 2023. 2. 沖縄(WEB発表).
- PD23003: 中西浩一: 小児突発性ネフローゼ症候群, 第126回日本小児科学会学術集会, 2023. 4. 14-4. 16. 東京
- PD23004: 中西浩一: 分野別シンポジウム2 多臓器にまたがる疾患の管理, 第126回日本小児科学会学術集会, 2023. 4. 14-4. 16. 東京
- PD23005: 仲村貞郎, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 知念安紹, 成富研二, 中西浩一. Infantile spasmsを発症したEhlers-Danlos syndromeの一例. 第64回日本小児神経学会学術集会, 2023. 5. 神戸
- PD23006: 浜田和弥: 炎症を伴わず手指・足趾の対称性変形を呈し進行性偽リウマチ性異形成症(PPRD)を疑われた1例, 第14回KOCS小児リウマチ研究会, 2023. 5. 13. WEB開催(福岡)
- PD23007: 中西浩一: 「今できる早期発見・治療の恩恵を全ての赤ちゃんに〜沖縄子ども先進医療協議会が目指すもの〜」, 令和5年度沖縄小児保健協会学術集会. 2023. 6. 3. 沖縄
- PD23008: 中西浩一: 招待講演(ESPN/JSPNジョイントセッション)「The calcium-sensing receptor stabilizes podocyte function in proteinuric humans and mice」, 第58回日本小児腎臓病学会学術集会. 2023. 6. 29-7. 1. 大阪
- PD23009: 中西浩一: 小児腎臓病診療の進歩と未来, 第66回日本腎臓学会学術総会, 2023. 6. 9-11. 神奈川
- PD23010: 中西浩一: 一般演題優秀演題賞(遺伝子・基礎), 第66回日本腎臓学会学術総会, 2023. 6. 9-11. 神奈川
- PD23011: 金城紀子. 油断禁物! 診断後のピットホール. 第32回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 埼玉. 10/13-10/15, 2023.
- PD23012: 中西浩一: シンポジウム5「小児科医・内科医でともに支える移行期医

- 療」, 第53回日本腎臓学会西部学術大会, 2023. 10. 7-8. 岡山
- PD23013: 中西浩一: オーバービュー: 小児科医の立場から, 第53回日本腎臓学会西部学術大会. 2023. 10. 7-8. 岡山
- PD23014: 中西浩一: 教育講演1 (EL1) 「レジヤンドに聴く1」 UR-DBMS/Syndrome Finder の臨床診断/遺伝子診断での応用, 第46回日本小児遺伝学会学術集会. 2023. 12. 8. -9. 沖縄
- PD23015: 中西浩一: シンポジウム2 [さまざまな小児遺伝子疾患] アルポート症候群. 第46回日本小児遺伝学会学術集会. 2023. 12. 8. -9. 沖縄  
仲村貞郎, 當山真紀, 黒川慎吾, 仲田昌吾, 名嘉山賀子, 島袋渡, 浜田和
- PD23016: 弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一, 大城あずさ, 玉城邦人. 当院におけるInfantile spasmsに対するACTH極少量療法の検討. 第6回沖縄小児腎・膠原病研究会. 沖縄(WEB発表). 2. 2023.
- PD23017: 金城華子, 照屋勇斗, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 中西浩一, 津嘉山真弓, 大木弓月, 島田浩平. 新生児期における血液依存性血管拡張反応性と動脈硬化度評価法の観察研究～新生児期における血管内膜中膜複合体厚(IMT)の計測とその評価例～. 第106回沖縄小児科学会. 2023. 3. 5. 沖縄(WEB発表)
- PD23018: 照屋勇斗, 金城華子, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 中西浩一, 津嘉山真弓, 大木弓月, 島田浩平. 新生児期における血液依存性血管拡張反応性と動脈硬化度評価法の観察研究～還流指数の血管拡張反応測定への応用～. 第106回沖縄小児科学会. 2023. 3. 5. 沖縄(WEB発表)
- PD23019: 浜田聡, 大城登喜子, 喜友名しのぶ, 崎山秀樹, 中西浩一, 比嘉猛, 屋宜孟, 百名伸之, 松田竹広. 沖縄県における高リスク神経芽腫の後方視的検討. 第106回沖縄小児科学会. 2023. 3. 5. 沖縄(WEB発表)
- PD23020: 金城悠子, 仲村貞郎, 當山真紀, 黒川慎吾, 仲田昌吾, 名嘉山賀子, 島袋渡, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一, 大城あずさ, 玉城邦人. 当院におけるInfantile spasmsに対するACTH極少量療法の検討. 第106回沖縄小児科学会. 2023. 3. 5. 沖縄(WEB発表)
- PD23021: 仲田昌吾, 島袋渡, 當山真紀, 黒川慎吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一. 血尿を伴わないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療中に肉眼的血尿が出現した1例. 第2回九州沖縄臨床腎研究会. 2023. 3. 沖縄(WEB発表).
- PD23022: 赤嶺智基, 島袋渡, 仲田昌吾, 當山真紀, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一, 宮城俊雅. ネフローゼ症候群で発症した膜性増殖性糸球体腎炎型IgA腎症の1例. 第126回日本小児科学会学術集会. 2023. 4. 14-4. 16. 東京
- PD23023: 仲田昌吾, 島袋渡, 赤嶺智基, 當山真紀, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一. 21トリソミーに高カルシウム血症, 高カルシウム尿症, 腎石灰化, 腎機能障害を合併したABCD症候群の1例. 第126回日本小児科学会学術集会. 2023. 4. 14-4. 16. 東京
- PD23024: 兼次拓也, 當山真紀, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 知念純, 知念安紹, 中西浩一. 多職種介入により、甲状腺昨日が安定したバセドウ病の1女児例. 第126回日本小児科学会学術集会. 2023. 4. 14-4. 16. 東京
- PD23025: 仲村貞郎, 知念安紹, 名嘉山賀子, 兼次拓也, 大城あずさ, 柳久美子, 要匡, 中西浩一. Developmental and epileptic encephalopathy を発症したLIG3関連ミトコンドリアDNA枯渇症候群の同胞例. 第65回日本小児神経学会学術集会. 2023. 5. 25-5. 27. 岡山
- PD23026: 島友子, 向山弘展, 田中侑, 島袋渡, 貝藤裕史, 田中亮二郎, 野津寛大, 飯島一誠, 吉川徳茂, 中西浩一. 小児IgA腎症における蛋白尿寛解, 再燃因子の検討. 第66回日本腎臓学会学術総会, 2023. 6. 9-11. 神奈川
- PD23027: 島袋渡, 仲田昌吾, 金城紀子, 中西浩一. 早産児における出生後の血清Cr値の推移. 第66回日本腎臓学会学術総会, 2023. 6. 9-11. 神奈川
- PD23028: 石森真吾, 堀之内智子, 藤村順也, 神吉直宙, 貝藤裕史, 田中百合子, 松倉裕喜, 島袋渡, 島友子, 河口亜津彩, 荒木義則, 中西浩一, 野津寛大. 小児IgA腎症の肉眼的血尿発作に伴う急性腎障害発症に鉄とマクロファージが関与する: 多機関共同研究. 第66回日本腎臓学会学術総会, 2023. 6. 9-11. 神奈川

- PD23029: 仲田昌吾, 島袋渡, 赤嶺智基, 宮城俊雅, 當山真紀, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 片渕瑛介, 中西浩一. ネフローゼ症候群で発症した膜性増殖性糸球体腎炎型IgA腎症の1例. 第58回日本小児腎臓病学会, 2023. 6. 29-7. 1. 大阪
- PD23030: 石森真吾, 堀之内智子, 山村智彦, 藤村順也, 神吉直宙, 貝籐裕史, 田中百合子, 松倉裕喜, 島袋渡, 島友子, 河口亜津彩, 荒木義則, 中西浩一, 野津寛大. 小児IgA腎症の肉眼的血尿発作に伴う急性腎障害発症に鉄とCD163マクロファージが関与する: 他機関共同研究. 第58回日本小児腎臓病学会, 2023. 6. 29-7. 1. 大阪
- PD23031: 島友子, 向山弘展, 田中侑, 島袋渡, 貝籐裕史, 田中亮二郎, 野津寛大, 飯島一誠, 徳原大介, 吉川徳茂, 中西浩一. 発症時eGFR<90ml/min/1.73m<sup>2</sup>を呈する小児IgA腎症の臨床像. 第58回日本小児腎臓病学会, 2023. 6. 29-7. 1. 大阪
- PD23032: 島袋渡, 仲田昌吾, 島田浩平, 津嘉山真弓, 浜田和弥, 呉屋英樹, 金城紀子, 吉田朝秀, 銘苺桂子, 中西浩一. 母体および早産児の出生児血清Cr値の相関. 第58回日本小児腎臓病学会, 2023. 6. 29-7. 1. 大阪
- PD23033: 寺野千香子, 濱田陸, 山本雅紀, 北山浩嗣, 藤永周一郎, 緒方謙太郎, 松岡健太郎, 中西浩一, 石倉健司. 小児重症紫斑病性腎炎におけるISKDC分類とOxford分類の有用性に関する全国疫学調査～半月体と分節性硬化は予後予測因子である～. 第58回日本小児腎臓病学会, 2023. 6. 29-7. 1. 大阪
- PD23034: 仲田昌吾, 島袋渡, 當山真紀, 黒川慎吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一. 当院で経験したsteroid withdrawal syndromeの3例. 第36回九州小児ネフロロジー研究会. 2023. 8. 沖縄
- PD23035: 仲田昌吾, 島袋渡, 當山真紀, 黒川慎吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一. ABCD症候群の1例. 第31回発達腎研究会. 2023. 9. (WEB発表)
- PD23036: 島袋渡, 兼次拓也, 仲田昌吾, 黒川慎吾, 當山真紀, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一. 高血圧を契機に診断された一過性甲状腺機能亢進症を合併するIgA血管炎の1例. 第29回日本小児高血圧研究会. 2023. 9. (WEB発表)
- PD23037: 大城登喜子, 崎山秀樹, 喜友名しのぶ, 浜田聡, 中西浩一. 当院より在宅輸血療法へ移行した小児血液・悪性疾患の3症例. 第107回沖縄小児科学会. 2023. 9. 23. 沖縄
- PD23038: 馬場徳朗, 久田正昭, 高槻光寿, 崎山秀樹, 喜友名しのぶ, 大城登喜子, 浜田聡, 中西浩一. 尿管芽転移巣切除後に原発巣が顕在化した乳児神経芽腫の1例. 第107回沖縄小児科学会. 2023. 9. 23. 沖縄
- PD23039: 渡慶次綾香, 上原朋子, 下里伶香, 大山有希子, 新垣智也, 新垣律子, 平山良道, 渡久地鈴香, 伊波徹, 知念安紹, 中西浩一. 第107回沖縄小児科学会. 2023. 9. 23. 沖縄
- PD23040: 島田浩平, 飯田展弘, 兼次拓也, 中西浩一, 津嘉山真弓, 山口綾乃, 呉屋秀樹, 吉田朝秀. 超早産児に対して持続皮下インスリン注入療法を行なった一例. 第107回沖縄小児科学会. 2023. 9. 23. 沖縄
- PD23041: 仲田昌吾, 島袋渡, 當山真紀, 黒川慎吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一. 腎疾患治療中にステロイド離脱症候群を発症した3症例. 第107回沖縄小児科学会. 2023. 9. 23. 沖縄
- PD23042: 仲田昌吾, 島袋渡, 當山真紀, 黒川慎吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一. COVID-19ワクチン接種と関連した小児腎疾患の2例. 第53回日本腎臓学会西部学術大会. 2023. 10. 7-8. 岡山
- PD23043: 津嘉山真弓, 島田浩平, 山口綾乃, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 兼次拓也, 知念安紹, 中西浩一. 15q26欠失を認めた先天性横隔膜ヘルニア・重症肺高血圧の1例. 第35回日本新生児慢性肺疾患研究会. 2023. 10. 千葉
- PD23044: 山口綾乃, 赤嶺智基, 島田浩平, 津嘉山真弓, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 中西浩一. 在胎35週早産児への早期経静脈栄養(Early parenteral

- nutrition : EPN)の有効性について. 第79回九州新生児研究会. 山口. 11. 2023.
- PD23045: 金城華子, 照屋勇斗, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 中西浩一, 津嘉山真弓, 山口綾乃, 飯田展弘, 島田浩平. 新生児期における血流依存性血管拡張反応性と動脈硬化度評価法の観察研究 ~ 新生児期における血管内中膜複合体厚(IMT)の計測とその評価~. 第76回九州小児科学会. 2023. 11. 長崎
- PD23046: 照屋勇斗, 金城華子, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 中西浩一, 津嘉山真弓, 山口綾乃, 飯田展弘, 島田浩平. 新生児期における血流依存性血管拡張反応性と動脈硬化度評価法の観察研究~還流指数の血管拡張反応測定への応用~. 第76回九州小児科学会. 2023. 11. 長崎
- PD23047: 仲田昌吾, 島袋渡, 當山真紀, 黒川慎吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一. 当院で経験したOligonephroniaの1例. 第44回日本小児腎不全学会学術集会. 2023. 11. 30-12. 1. 佐賀
- PD23048: 赤嶺智基, 島田浩平, 津嘉山真弓, 飯田展弘, 山口綾乃, 呉屋英樹, 吉田朝秀. 肺外肺分画症を合併した在胎33週早産児の一例. 第92回沖縄新生児研究会. 2023. 12. 沖縄
- PD23049: 知念安紹, 仲村貞郎, 吉田朝秀, 桃原由二, 源川隆一, 大城達男, 高山良野, 中西浩一. 沖縄県の在胎週数・出生体重別の遊離カルニチン値について(2).
- PD23050: 第50回日本マスキリーニング学会. 2023. 8. 25-8. 26. 新潟  
仲田昌吾, 知念安紹, 柳久美子, 要匡, 島袋渡, 當山真紀, 黒川慎吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 中西浩一. 高カルシウム血症を契機に「ABCD症候群」と診断した女児例. 第46回日本小児遺伝学会学術集会. 2023. 12. 8. -9. 沖縄
- PD23051: 島袋渡, 知念安紹, 今永直也, 柳久美子, 要匡, 仲田昌吾, 名嘉山賀子, 仲村貞郎, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 中西浩一. PAX2およびOPA1に新規変異を認めた腎コロボーマ症候群および常染色体顕性神経萎縮症の1合併例. 第46回日本小児遺伝学会学術集会. 2023. 12. 8. -9. 沖縄
- PD23052: 津嘉山真弓, 山口綾乃, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 赤嶺智基, 島田浩平, 飯田展弘, 兼次拓也, 知念安紹, 中西浩一. 15q26欠失を認めた先天性横隔膜ヘルニア・重症肺高血圧の1例. 第108回沖縄小児科学会. 2023. 12. 17. 沖縄
- PD23053: 浜田聡, 大城登喜子, 知念安紹, 中西浩一, 宮下倫江, 百名伸之. 当科で経験した重症複合型免疫不全症の2例. 第108回沖縄小児科学会. 2023. 12. 17. 沖縄
- PD23054: 黒川慎吾, 仲村貞郎, 當山真紀, 仲田昌吾, 島袋渡, 名嘉山賀子, 浜田和弥, 兼次拓也, 金城紀子, 知念安紹, 中西浩一, 松岡剛司. 低身長で発症し急激な進行を呈したLeigh脳症の一例. 第108回沖縄小児科学会. 2023. 12. 17. 沖縄
- PD23055: 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 中西浩一. ムコ多糖症ⅢB型の頭部画像の変化とADLスコアの関係. 第64回日本先天代謝異常学会学術集会・第19回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 2023. 10. 5-10. 7. 大阪

#### その他の刊行物

- MD23001: 中西浩一. 沖縄から感謝を込めて, 和歌山医大小児科同門会誌第34号 紀の児会, 和歌山県立医科大学小児科学教室同門会, pp54-57, 2023. 12. 15.



## A. 研究課題の概要

### 1. 喉頭乳頭腫形成機構の解明(池上太郎, 金城秀俊, 喜瀬乗基, 鈴木幹男)

喉頭乳頭腫(以下, 乳頭腫)は, ヒトパピローマウイルス6型または11型(以下, HPV-6, HPV-11)が喉頭に感染することで形成される腫瘍で, 多発性かつ再発性であり, 難治性の疾患である。HPVは9つの遺伝子(E6, E7, E1, E2, E4, E5a, E5b, L2, L1)を持つが, 乳頭腫におけるHPVの各遺伝子の詳細な機能はまだよくわかっていなかった。我々は, これまでHPV-6関連喉頭乳頭腫およびHPV-11関連喉頭乳頭腫において9つの遺伝子の発現を, リアルタイムPCR法を確立し, 明らかにしてきた。HPV-6およびHPV-11ともにE4遺伝子が最も高く発現しており, つづいてE5b, E5aの順に高い発現がみられた。一方, この3遺伝子に比べ, E6, E7, E1, E2, L2およびL1の発現は有意に低かった。さらにRNA in situ hybridization(RNA ISH)法を用いてこのE4, E5aおよびE5bの遺伝子の発現局在を調べたところ, 3遺伝子は乳頭腫の中層から上層に限定されて発現することがわかった。さらにE4, E5aおよびE5bが同一の細胞内で働いているのかを明らかにするため, 蛍光RNAプローブを用いて多重RNA ISHを行った。その結果, 3遺伝子は同一の細胞に発現することが明らかとなった。さらに最も発現していたE4の機能解析を目指し, 抗E4抗体の作製を行い, 抗HPV-6 E4抗体はファージディスプレイ法で作製し, 抗HPV-11E4抗体はウサギに免疫して作製した。作製した抗HPV-6 E4抗体, 抗HPV-11E4抗体はウェスタンブロット法, ELISA法および免疫染色法においてそれぞれHPV-6 E4, HPV-11 E4のタンパク質に対して特異的に結合した。これらの抗体を用いた免疫染色の結果, E4タンパク質が発現する細胞は細胞構造が壊れていた(Ikegami et al., *Microorganisms* 9:520, 2021; Ikegami et al., *Viruses* 13:2024, 2021)。さらに浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科の三澤清教授, 山田智史医師との共同研究により, 喉頭乳頭腫においてE4が発現する細胞の核内でウイルス粒子(子ウイルス)

が作られていることが明らかとなった(Yamada and Ikegami et.al, *Scientific reports*, 2023)。さらに, E4, E5a, E5bの機能解析を行った結果, E4は細胞内のインターフェロンの合成の抑制, 一方, E5aはToll like receptorの発現を抑制することが明らかとなった。この成果によりE4およびE5が細胞性免疫の経路を抑制することでウイルスの持続感染が成立させていることが示唆された。

本研究は基盤(C)の研究助成を受け実施中である。

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

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

IPは血中扁平上皮癌抗原(以下SCCA)を強く発現することがわかってきており, IPではSCCAのサブタイプであるSCCA1, SCCA2のうちSCCA1の発現が強く, 一方で, 上顎洞扁平上皮癌(以下SCC)ではSCCA2の発現が強いことがわかってきている。血中SCCA値およびSCCA2/SCCA1比は炎症, IP, IP+SCCの鑑別を可能とするバイオマーカーと推定され, 有用性が証明されればIP, IP+SCCの術前診断, 再発病変の早期診断において臨床的価値は高いと考えられる。耳鼻咽喉科で手術を行った鼻副鼻腔疾患102例の前向き研究では, SCCA1, SCCA2の両者を測定することによって, 感度0.65, 特異度0.98で内反性乳頭腫を診断することが判明した。成果を国際誌に投稿中である。さらに再発診断への有用性について継続観察中である。

IPの悪性転化にはヒト乳頭腫ウイルス(以下HPV)の感染が示唆されている。中咽頭癌の一部はHPV関連癌と

され、中咽頭癌におけるHPV感染のサロゲートマーカーであるp16をIPで検討したが、IPではp16がHPV感染と関係なく高発現しており、IPではp16はHPV感染のサロゲートマーカーにならないことがわかった。p16は前癌病変において癌抑制の一つとされるcellular senescence（細胞老化）のマーカーでもあり、IPは悪性転化する腫瘍であり、IPでのp16発現がcellular senescenceの誘導によるものとも考えられ、IPにおけるp16発現はcellular senescenceとHPV感染によるものが混在していることが予測された。cellular senescenceではp21とsenescence-associated beta-galactosidase(SA  $\beta$ -gal)はIP腫瘍の周囲でみられたが、p16発現の部位とは異なっていた。これについてさらに検討を行っている。またIP、IP+扁平上皮癌では、EGFRex20insが高率に見られることがSanger sequence解析でわかった。このins部位はリガンドがなくとも恒常的に判明した。内反性乳頭腫でもEGFRex20insが約50%でみられ、IPの成因のもっとも大きなものはEGFR変異であり、HPVが検出されるものは約30%であった。さらにIP+扁平上皮癌の細胞株を用いて、チロシンカイネーシインヒビターの効果を調査中である。

本研究の申請によりH31年度科学研究費補助金（基盤C）を獲得している。

### 3. 研究課題:HPV関連頭頸部癌におけるmTOR経路 Raptor, mTOR経路阻害を標的とした新規治療の開発(近藤俊輔, 池上太郎, 平川仁, 鈴木幹男)

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

従来のmTOR阻害薬の、ラパマイシンはその副作用の

ため頭頸部癌の実臨床では用いられていない。そこでラパマイシンアナログと別の作用機序を持つTORINに着目し、ラパマイシンアナログとの併用による副作用軽減と抗がん作用の両方を得る方法を模索している。細胞株解析では有意の結果が得られたため、in vivoでのマウスを用いた研究を行っている。

本研究は科学研究費補助金(基盤C)の研究助成を受け実施中である。

### 4. ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌の低酸素状態の分子機構に着目した低侵襲治療開発

(安慶名信也, 鈴木幹男)

ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)関連中咽頭癌は、予後が良いことから治療強度を下げ、治療による副作用を減じる臨床研究(de-escalation試験)が国内外で進行している。今後HPV関連中咽頭癌の増加は続くとも予測される。また頻度は少ないが副鼻腔癌、喉頭癌、口腔癌にHPV関連癌が存在することが報告されている。HPV関連癌は比較的若年齢で発症することから、より低侵襲な治療開発は喫緊の課題である。一方、癌組織は低酸素状態にあり、低酸素状態と治療抵抗性が関連していることが明らかになっている。特に頭頸部癌では低酸素状態に起因する低酸素誘導因子(HIF-1 $\alpha$ )の発現と予後との関連性がみられている。HPV関連頭頸部癌における低酸素状態下の分子機構は報告が少ない。本研究では低酸素状態下のHPV関連癌の分子機構を解明し、これを応用した新規治療法の開発を最終目標とする。

HPV陽性、HPV陰性細胞株において酸素濃度変化、培養液中のグルコース濃度とHIF1- $\alpha$ 、PD-L1発現を計測した。この結果、低酸素状態ではHIF-1 $\alpha$ 、PD-L1は発現が増加することを、リアルタイムPCR、ウエスタンブロッティングで確認した。さらにプラチナ系抗がん剤を投与するとこれらの分子の発現が上昇することを見いだした。この結果は、腫瘍細胞の治療抵抗性と関係していることを示唆している。さらに詳細なメカニズムを明らかにするため研究を進めている。

### 5. 頭頸部癌発症に関する遺伝子多型と生活習慣(比嘉朋代, 山下懐, 池上太郎, 平川仁)

沖縄県では頭頸部癌、頭頸部重複癌が多いことがわかっている。先行研究において、アルコール代謝や喫

煙に関する遺伝子多型と交絡因子を解析することにより、下咽頭癌、喉頭癌の予後因子としての遺伝子多型が判明している。症例の追加、口腔・中咽頭癌例の検討、コントロール群の充実により遺伝子多型と生活習慣が頭頸部癌および重複癌発症リスクに与える影響、予後への影響を明らかにし、頭頸部癌予防つなげるデータとして生活指導に活かすことを目的とする。

【研究の目的】研究代表者の施設では、アルコール代謝遺伝子として①Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) ②Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)、たばこに含まれる有害物質の活性や代謝にかかわる遺伝子として③Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) ④Glutathion-S-transferase (GST) に着目し、遺伝子多型と交絡因子を解析した。下咽頭癌ではADH1B \*1/\*1, ALDH2 \*1/\*2が、喉頭癌ではGSTM1 nullが有意の予後因子となっていることが判明した。そこで本研究では、コントロール数を大きくし信頼性を高めるとともに、下咽頭癌・喉頭癌に加え、口腔癌、中咽頭癌の解析を行う。

本研究により頭頸部癌の発生リスクを明らかにし、頭頸部癌予防のデータとして生活指導に活かすことを目的とする。

【研究実施計画】2009年から倫理委員会の承認を受け頭頸部癌症例から同意を得た上で、DNAの抽出、ゲノム解析を行ってきた(600検体以上)。このサンプル及び交絡因子データ(年齢、性別、飲酒習慣、喫煙習慣)、重複癌有無データ、予後データを用いて、上記遺伝子多型が頭頸部癌発症に与える影響を明らかにする。コントロールには症例にマッチさせた沖縄バイオバンクに保存されている試料を用いる。1. 研究に同意を得た頭頸部癌患者、コントロールから全血を採取し、DNA抽出。コントロールは既にDNA抽出が終了している。2. アルコール代謝遺伝子(ADH1B, ALDH2)の遺伝子多型をPCR-RFLP法で解析する。3. たばこに含まれる有害物質の代謝活性化にかかわる遺伝子CYP1A1のCYP1A1 MSP I とCYP1A1 Ile462Valの遺伝子多型はARKRAY社のi-densy IS -5310システム(全自動SNPs解析装置)を用い解析し、たばこに含まれる有害物質の解毒にかかわる遺伝子GSTのGSTM1, GSTT1, GSTP1の遺伝子多型はGSTM1, GSTT1をMultiplex-PCR法, GSTP1をPCR-RFLP法で解析する。

4. 口腔癌、喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌の各癌の群、他臓器重複癌のある頭頸部癌患者群、コントロール群を遺伝子多型のパターン、交絡因子、予後について多変量解析を行い、遺伝子多型、生活習慣と頭頸部癌発症、重複癌発症リスクを明らかにする。500例を超えるDNA集積が完了し、解析を実施している。

本研究は科学研究費(基盤C)の助成を受け実施中である。

## 6. 頸部干渉波刺激と脳機能画像評価を用いた嚥下障害の新規リハビリテーション開発(喜瀬乗基)

嚥下障害は、器質的要因、機能的要因、心因的要因に分けられる。腫瘍性疾患などの器質的要因に対しては手術治療、精神疾患などの心因的要因に対しては薬物治療や精神療法が適応になるが、嚥下性肺炎や脳血管障害による嚥下障害のような機能的要因に対しては嚥下リハビリテーションが治療の中心となることが多い。これまで嚥下障害に対するリハビリテーションは、下顎・頸部・舌骨・喉頭などの運動指導、体位変換、食形態の調整などを組み合わせることにより行われてきた。高齢化社会を迎えている本邦において、嚥下障害に対する治療や予防の観点から、リハビリテーションの重要性は高まっている。

近年、末梢からの電気による感覚刺激が大脳皮質の可塑性変化をもたらす(Kaelin-Lang A et al, 2002)ことが報告され注目されている。こうした概念に基づき開発されたのが、頸部干渉波刺激装置「ジェントルスティム」であり、嚥下反射閾値を低下させる事や脳血管障害やパーキンソン病による嚥下障害例に対し咽頭期嚥下機能を改善させる事が報告されている。

我々は嚥下障害例に対し頸部干渉波刺激を行い、機能的核磁気共鳴画像(fMRI)を用いて、脳活動を検討することによってその効果を脳機能面から明らかにし、より有効なリハビリテーション法を新規開発することを目的に本研究を立案した。現在若年健常人、高齢健常人において頸部干渉波刺激前後での脳機能を検討している。

本研究は基盤(C)の研究助成を受け実施中である。

## 7. 高齢者頭頸部がんのフレイル、免疫関連分子と治療経過の解析(比嘉輝之)

遺伝子変異の蓄積により生じるがんは、高齢者で多くなる。頭頸部がんも例外でなく、頭頸部がん全体の3分の1を75歳以上の後期高齢者が占めるようになった。治療に際し併存症を持ちフレイル状態にある高齢頭頸部がん患者に直面する。高齢者は加齢により生理的機能が低下しており治療選択に制限を受ける。頭頸部がん患者は他の固形がんと比較して有意にフレイル指標であるGroningen Frailty Indicatorが高い (Bras L, et al, Eur J Cancer Care 00:e13170, 2019) ことが示された。頭頸部がん治療にはフレイルの評価が耐治療予備能の推定に必要なが、頭頸部がん患者を対象にした評価方法とその治療への応用は確立されていない。

フレイルの評価方法はいくつか考案されており、高齢者機能評価スクリーニングツールGeriatrics 8, Edmonton Frail Scale(9項目評価), Groningen Frailty Indicatorなどがある。他覚的にはDEXA法による骨格筋指標 (SMI : Skeletal mass indexが用いられる。放射線治療, 化学療法併用放射線治療, 手術のいずれでもフレイル状態にある高齢者では術後合併症

を生じやすい。フレイルの診断基準となるSMIは欧米と日本では異なっており、日本人高齢者におけるフレイルに関するリスク評価, 治療適応を明らかにする必要がある。

高齢者の特徴としてフレイルを取り上げ、治療耐性と予後への影響を研究することを着想した。さらに好中球リンパ球が予後と相関するとの報告があるため、特に加齢によって質的および機能的に変化が大きいTリンパ球に着目し、活性化の指標とされているPD-1とキラーTリンパ球のマーカーであるCD8の発現, 酸化ストレスと関連するcf mtDNAを検討し、治療合併症と予後との相関を明らかにすることを着想した。

本研究は科学研究費補助金(若手)を用いて実施中である。

## B. 研究業績

整理番号 原著	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
OI23001:	Takahito Kondo, Kiyooki Tsukahara, Daisuke Kawakita, Seiichi Yoshimoto, Kouki Miura, Masashi Sugawara, Kazuaki Chikamatsu, Takashi Matsuzuka, Isao Oze, Morimasa Kitamura, Yoshiko Murakami, Shinji Otozai, Takeshi Shinozaki, Shinichi Ohba, Koji Araki, Takatsugu Mizumachi, Dai Sato, Naohiro Wakisaka, Hitoshi Hirakawa, Yasuhisa Hasegawa. Macroscopic and multiple metastases in sentinel lymph node biopsy are respectively associated with poor prognosis in early oral cancer. International Journal of Clinical Oncology. 2023 Apr. doi: 10.1007/s10147-023-02305-1. Epub 2023 Feb 16.	(A)	○
OI23002:	Satoshi Yamada, Toshiya Itoh, Taro Ikegami, Atsushi Imai, Daiki Mochizuki, Hiroshi Nakanishi, Ryuji Ishikawa, Junya Kita, Yuki Nakamura, Yoshinori Takizawa, Jun Okamura, Yoshihiro Noda, Toshihide Iwashita, Takahiko Hariyama, Mikio Suzuki, Kiyoshi Misawa, Hideya Kawasaki. Association between human papillomavirus particle production and the severity of recurrent respiratory papillomatosis. scientific reports. 2023 Apr 6. doi: 10.1038/s41598-023-32486-8.	(A)	○
OI23003:	Takashi Matsuzuka, Kiyooki Tsukahara, Seiichi Yoshimoto, Kazuaki Chikamatsu, Akihiro Shiotani, Isao Oze, Yoshiko Murakami, Takeshi Shinozaki, Yuichiro Enoki, Shinichi Ohba, Daisuke Kawakita, Nobuhiro Hanai, Yusuke Koide, Michi Sawabe, Yusuke Nakata, Yujiro Fukuda, Daisuke Nishikawa, Gaku Takano, Takahiro Kimura, Keisuke Oguri, Hitoshi Hirakawa, Yasuhisa Hasegawa. Predictive factors for dissection-free sentinel node micrometastases in early oral squamous cell carcinoma. Scientific reports. 2023 Apr. doi: 10.1038/s41598-023-33218-8.	(A)	○
OI23004:	Hitoshi Hirakawa, Taro Ikegami, Norimoto Kise, Hidetoshi Kinjyo, Shunsuke Kondo, Shinya Agha, Narumi Hasegawa, Junko Kawakami, Hiroyuki Maeda, Mikio Suzuki. Human Papillomavirus Infection and EGFR Exon 20 Insertions in Sinonasal Inverted Papilloma and Squamous Cell Carcinoma. Journal of Personalized Medicine. 2023 Apr 11. doi: 10.3390/jpm13040657.	(A)	○
OI23005:	Katsunori Tanaka, Hitoshi Hirakawa, Mikio Suzuki, Teruyuki Higa, Shinya Agha, Narumi Hasegawa, Junko Kawakami, Masatomo Toyama, Tomoyo Higa, Hidetoshi Kinjyo, Norimoto Kise, Shunsuke Kondo, Hiroyuki Maeda, Taro Ikegami. Biomarkers for Predicting Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody Treatment Effects in Head and Neck Cancer. Current Oncology. 2023 Jun. doi: 10.3390/currenco130060410.	(A)	○
OI23006:	Kentaro Ide, Toshihiro Kawano, Jumpei Shirakawa, Edward Hosea Ntege, Sho Miyamoto, Taro Ikegami, Hiroshi Sunami, Mikio Suzuki, Yusuke Shimizu, Hiroyuki Nakamura. Exploring stage-specific embryonic antigen 3 involvement in oral cancer progression and as a potential target for taxane-based chemotherapy. Oncology Reports. 2023 Aug 24. doi: 10.3892/or.2023.8619.	(A)	○
OI23007:	Hitoshi Hirakawa, Taro Ikegami, Masatomo Touyama, Yurika Ooshiro, Tomoyo Higa, Teruyuki Higa, Shinya Agha, Hidetoshi Kinjyo, Shunsuke Kondo, Norimoto Kise, Katsunori Tanaka,	(A)	○

- Hiroyuki Maeda, Tomoko Tamaki, Naoki Wada, Mikio Suzuki. p16 Overexpression in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Association with Human Papillomavirus and Prediction of Survival Outcomes. Journal of Clinical Medicine. 2023 Oct. doi: 10.3390/jcm12216861.
- OI23008: Taijiro Ozawa, Isao Oze, Takashi Matsuzuka, Eiichi Sasaki, Junkichi Yokoyama, Yoshie Sano, Masayuki Tomifuji, Koji Araki, Yasunao Kogashiwa, Ichiro Tateya, Shinya Agena, Tomohiro Sakashita, Hidenori Tsuzuki, Hoshino Terada, Hidenori Suzuki, Daisuke Nishikawa, Shintarou Beppu, Takuma Matoba, Nobuaki Mukoyama, Keisuke Oguri, Yasuhisa Hasegawa. Indications for sentinel lymph node biopsy in node-negative oral cancers. Head & Neck. 2023 Oct. doi: 10.1002/hed.27477. (A) ○
- OI23009: Shunsuke Kondo, Teruyuki Higa, Kaname Yoza, Yoshiki Oyakawa, Akira Ganaha, Mikio Suzuki, Hitoshi Hirakawa. Feasibility of using the Saito grading system for prediction of prognosis in acute facial nerve palsy and simple evaluation of facial synkinesis. Ryukyuu medical journal. 42(1~4) 11~20 2023. (A) ○
- OD23001: 仲宗根 和究, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男:輪状軟骨開窓術による上気道管理. 耳鼻咽喉科展望66巻1号 Page24-28, 2023. (B) ○

#### 症例報告

- CD23001: 金城 賢弥, 真栄田 裕行, 比嘉 朋代, 山下 懐, 鈴木 幹男:画像所見が診断の一助となったCarotidynia例. 耳鼻咽喉科臨床116巻2号 Page147-151, 2023. (B) ○
- CD23002: 又吉 博紀, 島袋 拓也, 赤澤 幸則, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男:一過性反回神経麻痺の原因が副甲状腺腺腫であったと推察された1例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科第95巻8号 Page661-666 2023. 症例報告へ (B) ○

#### 総説

- RD23001: 鈴木 幹男, 金城 秀俊, 平川 仁:【高齢者の疑問にどう答えるか】口腔・咽頭・食道領域 のどに乳頭腫があるといわれましたが, 何が原因ですか? JOHNS 39巻9号 Page1073-1076 2023. (B)
- RD23002: 喜友名 朝則:【手術をしない音声・構音・言語の治療】音声障害の治療病態に応じた対応 教師, 保育士の音声酷使 JOHNS 39巻5号 Page474-476 2023. (B)

#### 国際学会発表

- PI23001: Mikio Suzuki: Energy devices in thyroid surgery. 4th Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery & 5th National Meeting of indian Society of Thyroid Sirgeons, Maradu, Kochi, Maradu, Kochi, Kerala, India, 3/23~3/26, 2023.
- PI23002: Mikio Suzuki: Voice restoration in RLN palsy. 4th Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery & 5th National Meeting of indian Society of Thyroid Sirgeons, Maradu, Kochi, Kerala, India, 3/23~3/26, 2023.
- PI23003: Mikio Suzuki, Hitoshi Hirakawa, Taro Ikegami: Role of human papillomavirus infection and EGFR exon 20 insertions in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma, IFHNOS, Rome, 6/20~6/27, 2023.
- PI23004: Katsunori Tanaka, Mikio Suzuki, Hitoshi Hirakawa, Taro Ikegami : Biomarker for prediction of anti-PD-1 antibody treatment effects in head and neck cancer, IHNOS, Rome, 6/20~6/27, 2023.

#### 国内学会発表

- PD23001: 真栄田 裕行, 嘉陽 祐紀, 島袋 拓也, 金城 賢弥, 金城 秀俊, 上里 迅, 安慶名 信也, 平川 仁, 鈴木 幹男: 進行中咽頭扁平上皮癌に対する当科の超選択的動注療法の妥当性の検証. 第32回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 石川県. 1/19~1/20. 2023.
- PD23002: 金城 秀俊, 安慶名 信也, 上里 迅, 平川 仁, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 診断に苦慮し, 悪性に準じて治療に臨んだ上顎腫瘍の一例. 第32回日本頭

- 頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 石川県. 1/19~1/20. 2023.
- PD23003: 又吉 健太郎, 真栄田 裕行, 嘉陽 祐紀, 金城 賢弥, 島袋 拓也, 金城 秀俊, 上里 仁, 安慶名 信也, 平川 仁, 鈴木 幹男: 小児頰部横紋筋肉腫の一例. 第32回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 石川県. 1/19~1/20. 2023.
- PD23004: 真喜志 康孝, 安慶名 信也, 金城 賢弥, 島袋 拓也, 嘉陽 祐紀, 金城 秀俊, 上里 迅, 平川 仁, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 診断確定時に全身多発転移をきたしていた顎下腺原発腺様嚢胞癌の一例. 第32回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 石川県. 1/19~1/20. 2023.
- PD23005: 野澤 圭, 喜瀬 乗基, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 経口的下咽頭喉頭部分切除術及び左頸部郭清術施行後に発生した嚥下障害の一例. 第46回日本嚥下医学会, 愛知県. 3/3~3/4. 2023.
- PD23006: 仲宗根 和究, 高島 寿美恵, 津田 豪太: 咽頭弁形成術単独施行と輪状咽頭筋切断術同時施行症例の術後早期経過. 第46回日本嚥下医学会, 愛知県. 3/3~3/4. 2023.
- PD23007: 真栄田 裕行, 伊藝 真樹, 仲宗根 和究, 喜瀬 乗基, 喜友名 朝則, 鈴木 幹男: 外傷性気管狭窄に対するデュモンカテーテル長期留置後の狭窄解除および気管フレーム再建術. 第35回日本喉頭科学会総会ならびに学術講演会, 京都府. 3/9~3/10. 2023.
- PD23008: 喜瀬 乗基, 喜友名 朝則, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 下気道狭窄に伴う再発性多発軟骨炎の一例. 第35回日本喉頭科学会総会ならびに学術講演会, 京都府. 3/9~3/10. 2023.
- PD23009: 仲宗根 和究, 高島 寿美恵, 津田 豪太: 術後一過性の嚥下機能増悪を認めたForestier病の一例. 第35回日本喉頭科学会総会ならびに学術講演会, 京都府. 3/9~3/10. 2023.
- PD23010: 伊藝 真樹, 喜瀬 乗基, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 甲状腺乳頭癌に併発した気管原発粘表皮癌の一例. 第35回日本喉頭科学会総会ならびに学術講演会, 京都府. 3/9~3/10. 2023.
- PD23011: 比嘉 朋代: 繰り返すくしゃみ, 鼻水はどうして?~アレルギー性鼻炎の最新治療~. 耳鼻咽喉科月間 市民公開講座, 沖縄県. 3/19. 2023.
- PD23012: 比嘉 輝之: 聞こえをとりもどす~補聴器と人工内耳について~. 耳鼻咽喉科月間 市民公開講座, 沖縄県. 3/19. 2023.
- PD23013: 親川 仁貴: 大人の中耳炎, 子供の中耳炎~「中耳炎」のあれこれ~. 耳鼻咽喉科月間 市民公開講座, 沖縄県. 3/19. 2023.
- PD23014: 比嘉 朋代, 新崎 直輝, 比嘉 航希, 真喜志 康孝, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: ANCA 関連血管炎再燃と鑑別を要した帯状疱疹の1例. 第3回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会総会・学術講演会, 和歌山県. 4/13~4/15. 2023.
- PD23015: 又吉 博紀, 真栄田 裕行, 比嘉 朋代, 新崎 直輝, 鈴木 幹男: AIDS 患者における喉頭カポジ肉腫の臨床的特徴に関する考察. 第3回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会総会・学術講演会, 和歌山県. 4/13~4/15. 2023.
- PD23016: 新崎 直輝, 真栄田 裕行, 比嘉 朋代, 鈴木 幹男: 治療経過中に異常な好酸球増多を契機に発見された糞線虫症の2例. 第3回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会総会・学術講演会, 和歌山県. 4/13~4/15. 2023.
- PD23017: 又吉 博紀, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 後天性免疫不全症候群(AIDS)患者における気道狭窄をきたした喉頭カポジ肉腫(KS)症例の検討と考察. 第144回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 4/29. 2023.
- PD23018: 比嘉 朋代, 照喜名 玲奈, 當山 昌那, 大城 由里加, 鈴木 幹男: 血管炎再燃との鑑別を要した帯状疱疹の症例. 第144回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 4/29. 2023.
- PD23019: 比嘉 輝之, 近藤 俊輔, 親川 仁貴, 鈴木 幹男: 沖縄県の近年の人工内耳症例の傾向. 第144回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 4/29. 2023.
- PD23020: 野澤 圭, 喜瀬 乗基, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 左頸部郭清TOVS術後に遷延する嚥下障害の一例. 第144回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 4/29. 2023.

- PD23021: 又吉 健太郎, 真栄田 裕行, 安慶名 信也, 鈴木 幹男: 全身多発転移を呈した顎下腺原発腺様嚢胞癌の1例. 第144回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 4/29. 2023.
- PD23022: 鈴木 幹男, 平川 仁, 池上太郎: 内反性乳頭腫の悪性化因子の検討: HPVとEGFR変異. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会, 福岡県. 5/17~5/20. 2023.
- PD23023: 安慶名 信也, 金城 秀俊, 平川 仁, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 上顎洞扁平上皮癌の検討. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会, 福岡県. 5/17~5/20. 2023.
- PD23024: 比嘉 輝之, 近藤 俊輔, 親川 仁貴, 鈴木 幹男: 超高精細 CT での鼓索神経の術前評価. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会, 福岡県. 5/17~5/20. 2023.
- PD23025: 照喜名 玲奈, 鈴木 幹男, 當山 昌那, 比嘉 朋代, 真栄田 裕行, 平川 仁: 鼻症状で受診した症例の特異的 IgE 抗体について一鼻アレルギーを中心とした沖縄県の特徴. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会, 福岡県. 5/17~5/20. 2023.
- PD23026: 近藤 俊輔, 比嘉 輝之, 親川 仁貴, 与座 要, 鈴木 幹男: 末梢性高度顔面神経麻痺症例の検討. 第46回日本顔面神経学会, 大阪府. 6/2~6/3. 2023.
- PD23027: 金城 秀俊, 安慶名 信也, 平川 仁, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 小児・AYA世代頭頸部悪性腫瘍患者の長期経過. 第47回日本頭頸部癌学会, 大阪府. 6/15~6/16. 2023.
- PD23028: 池上 太郎, 平川 仁, 鈴木 幹男: 鼻副鼻腔内反性乳頭腫における HPV 感染とEGFR 遺伝子の Exon20 の変異. 第47回日本頭頸部癌学会, 大阪府. 6/15~6/16. 2023.
- PD23029: 田中 克典, 真栄田 裕行, 平川 仁, 安慶名 信也, 金城 秀俊, 池上 太郎, 鈴木 幹男: Nivolumab 治療における治療効果と irAE の発生を予測するバイオマーカーの検討. 第47回日本頭頸部癌学会, 大阪府. 6/15~6/16. 2023.
- PD23030: 真喜志康孝, 真栄田 裕行, 大門 勇太, 鈴木 幹男: 脳転移をきたし急速な転帰をとった顎下腺唾液腺導管癌の一例. 第47回日本頭頸部癌学会, 大阪府. 6/15~6/16. 2023.
- PD23031: 真栄田 裕行, 金城 秀俊, 安慶名 信也, 鈴木 幹男: 当科における腺腫様甲状腺腫手術例の検討. 第35回日本内分泌外科学会, 長野県. 6/15~6/17. 2023.
- PD23032: 安慶名 信也: 甲状腺低分化癌の検討. 第35回日本内分泌外科学会, 長野県. 6/15~6/17. 2023.
- PD23033: 親川 仁貴, 比嘉 輝之, 鈴木 幹男: 顔面神経麻痺を伴わない不全型 Ramsay-Hunt 症候群の1例. 第85回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 東京都. 6/24~6/25. 2023.
- PD23034: 大城 由里加, 照喜名 玲奈, 當山 昌那, 比嘉 朋代, 鈴木 幹男: 前頭洞炎を契機とした眼窩内血腫により視力障害を生じた1例. 第85回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 東京都. 6/24~6/25. 2023.
- PD23035: 真栄田 裕行: 甲状腺腫瘍をめぐる最近の話題. 第38回九州連合地方部会, 福岡県. 7/15~7/16. 2023.
- PD23036: 比嘉 輝之, 近藤 俊輔, 親川 仁貴, 鈴木 幹男: 近年の当科における成人人工内耳患者の術前聴力. 第38回九州連合地方部会, 福岡県. 7/15~7/16. 2023.
- PD23037: 林 慶和, 平川 仁, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: アルミノックス治療を行った中咽頭癌症例の臨床検討. 第38回九州連合地方部会, 福岡県. 7/15~7/16. 2023.
- PD23038: 野澤 圭, 近藤 俊輔, 親川 仁貴, 鈴木 幹男: 真珠腫性中耳炎から脳腫瘍を来した1例. 第38回九州連合地方部会, 福岡県. 7/15~7/16. 2023.
- PD23039: 近藤 俊輔, 比嘉 輝之, 親川 仁貴, 与座 要, 鈴木 幹男: 末梢性顔面神経麻痺症例の検討~顔面神経減荷術の有効性を中心に~. 第146回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 7/22. 2023.



- PD23040: 野澤 圭, 近藤 俊輔, 親川 仁貴, 鈴木 幹男:真珠腫性中耳炎から耳性脳膿瘍を来した1例. 第146回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 7/22 2023.
- PD23041: 又吉 博紀, 親川 仁貴, 近藤 俊輔, 比嘉 輝之, 鈴木 幹男:真珠腫性中耳炎から耳性脳膿瘍を来した1例. 第146回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 7/22 2023.
- PD23042: 安慶名 信也, 金城 秀俊, 平川 仁, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男:動注併用化学放射線療法を施行した上顎洞癌の検討. 第146回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 7/22 2023.
- PD23043: 金城 秀俊, 安慶名 信也, 平川 仁, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男:小児・AYA世代頭頸部がんの治療経験. 第146回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 7/22 2023.
- PD23044: 林 慶和, 平川 仁, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男:中咽頭癌再発症例に対する光免疫療法を施行した症例. 第146回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 7/22 2023.
- PD23045: 真栄田 裕行, 金城 秀俊, 安慶名 信也, 平川 仁, 鈴木 幹男:当科における最近の甲状腺手術事情—腺腫様甲状腺腫例を中心に—. 第146回沖縄県地方部会総会・学術講演会, 沖縄県. 7/22 2023.
- PD23046: 鈴木 幹男: 頭頸部がんを知っていますか?. 頭頸部外科月間 市民公開講座, 沖縄県. 7/30. 2023.
- PD23047: 金城 秀俊: お薬と光を用いた新しい治療: 光免疫治療. 頭頸部外科月間 市民公開講座, 沖縄県. 7/30. 2023.
- PD23048: 安慶名 信也: 甲状腺にできるがん. 頭頸部外科月間 市民公開講座, 沖縄県. 7/30. 2023.
- PD23049: 喜瀬 乗基: 飲み込みにくいとき, 声がでないときの治療. 頭頸部外科月間 市民公開講座, 沖縄県. 7/30. 2023.
- PD23050: 喜瀬 乗基, 鈴木 幹男:超高精細 CT による喉頭領域の画像的検討. 第40回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 滋賀県. 8/26 2023.
- PD23051: 真栄田 裕行, 大門 勇太, 真喜志 康孝, 鈴木 幹男: 術前手術シュミレーションソフトウェアを用いた下顎骨再建例. 第36回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会, 高知県. 9/14~9/15. 2023.
- PD23052: 大門 勇太: 放射線化学療法施行後早期に全身多発転移を来したEBER陰性p16陽性上咽頭癌例. 第36回日本口腔・咽頭科学会 総会ならびに学術講演会, 高知県. 9/14~9/15. 2023.
- PD23053: 池上 太郎: 喉頭乳頭腫形成機構に迫る: HPVの各遺伝子発現に着目して. 第8回ユニーク会, 鹿児島県. 9/16~9/17. 2023.
- PD23054: 當山 昌那, 大城 由里加, 比嘉 朋代, 鈴木 幹男: 鼻中隔病変48例の検討. 第62回日本鼻科学会, 三重県. 9/28~9/30. 2023.
- PD23055: 比嘉 朋代, 又吉 健太郎, 大城 由里加, 當山 昌那, 鈴木 幹男: 沖縄県の特異的IgE抗体の特徴と鼻アレルギーの動向. 第62回日本鼻科学会, 三重県. 9/28~9/30. 2023.
- PD23056: 又吉 健太郎, 比嘉 朋代, 當山 昌那, 鈴木 幹男: 鼻副鼻腔びまん性大細胞型B細胞リンパ腫寛解後, 別組織型の鼻腔悪性リンパ腫を発症した1例. 第62回日本鼻科学会, 三重県. 9/28~9/30. 2023.
- PD23057: 親川 仁貴, 鈴木 幹男: 当科における前庭水管拡大症例の臨床経過について. 第82回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 新潟県. 10/25~10/27. 2023.
- PD23058: 平川 仁: T3/4N0口腔がんに対するセンチネルリンパ節生検術補助下選択的頸部郭清術の検討. 第25回SNNS (Sentinel Node Navigation Surgery) 研究会, 東京都. 10/27~10/28. 2023.
- PD23059: 比嘉 輝之, 近藤 俊輔, 親川 仁貴, 鈴木 幹男: 当科での近年の高齢人工内耳植え込み患者. 第32回日本耳科学会総会・学術講演会, 群馬県. 11/1~11/4. 2023.
- PD23060: 近藤 俊輔, 比嘉 輝之, 親川 仁貴, 鈴木 幹男: 顔面神経減荷術症例の検討~有効性と聴力への影響~. 第32回日本耳科学会総会・学術講演会, 群馬県. 11/1~11/4. 2023.

- PD23061: 古謝 幸宏, 真栄田 裕行, 金城 秀俊, 安慶名 信也, 平川 仁, 鈴木 幹男: 化学放射線治療後の全身倦怠感に対する人参養栄湯の使用経験. 第38回 日本耳鼻咽喉科漢方研究会学術集会, 東京都. 11/11. 2023.
- PD23062: 真栄田 裕行: 最近の気管食道異物事情—口腔内補綴物を中心に—. 第74回 日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 福岡県. 11/14~15. 2023.
- PD23063: 安慶名 信也, 金城 秀俊, 喜瀬 乗基, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 緊急気管切開術を施行した121例の臨床的検討. 第74回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 福岡県. 11/14~15. 2023.
- PD23064: 金城 秀俊, 喜瀬 乗基, 安慶名 信也, 平川 仁, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 声門上癌の治療成績. 第74回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 福岡県. 11/14~15. 2023.
- PD23065: 喜瀬 乗基, 金城 秀俊, 安慶名 信也, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 小児気管切開の臨床的検討. 第74回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, 福岡県. 11/14~15. 2023.
- PD23066: 鈴木 幹男: 医療安全 そこが知りたい! 医事紛争への対応. 第37回日耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会, 神奈川県. 11/18~19. 2023.
- PD23067: 當山 昌那: 酪酸による好酸球性副鼻腔炎の 2 型炎症抑制効果. 第37回アレルギー・好酸球研究会, 東京都. 11/23. 2023.

## A. 研究課題の概要

### 1. 気分障害患者における概日リズム障害の臨床経過に与える影響の検討

概日リズム障害は双極性障害に高率に併存し、寛解期双極性障害の33.7%に併存していることを報告した (Takaesu, Plos one, 2016)。また寛解期のうつ病と双極性障害における概日リズム障害の併存率の比較では、双極性障害における概日リズム障害の併存率は、うつ病における併存率より有意に高く、双極性障害の診断予測因子となることを示した (Takaesu, J Affect Disord, 2017)。概日リズム障害の双極性障害の臨床経過に与える影響についての縦断研究では、双極性障害に概日リズム障害が併存している群では、併存していない群と比較して有意に症状再発までの期間が短いことを示した (Takaesu, J Clin Psychiatry, 2018)。近年の双極性障害と概日リズム障害の関連や、概日リズム障害に着目した双極性障害の診断と治療の可能性について概説し、概日リズム障害に着目した双極性障害の層別化の必要性を提唱した (Takaesu, Psychiatry Clin Neurosci, 2018)。双極性障害に対する高照度光療法の有効性の検討では、双極性障害患者全てに対する一様な高照度光療法の有効性には限界があり、概日リズム障害に着目した層別化による個別化精密治療の必要性を示唆した (Takeshima, Takaesu Y, Psychiatry Clin Neurosci, 2020)。その後は、概日リズム障害が認知機能障害に与える影響を検討し現在も研究を継続している。うつ病患者においては概日リズムの後退化が認知機能障害の悪化と関連していることが示され (Takaesu Y, Front Psychiatry 2022)、双極性障害における概日リズム障害と認知機能障害の関連に関しては現在研究を実施中である。

### 2. 社会的ジェットラグが沖縄県の中学生に与える負の影響とその対応策に関する検討(普天間国博)

社会的ジェットラグは平日と休日で睡眠時刻が変動することで生体リズムの位相に変調をきたし心身の不調を呈する状態像である。前方視的な研究は少なく健康被害への影響は不明な点も多いが、思春期から青年期にかけて生じやすく、心身の発育に深刻な影響を及ぼす可能性が懸念されている。特に夜型のライフスタイルが広く浸透している沖縄県では社会的ジェットラグが青少年の発育に与える負の影響を明らかにし、その対策を講じていくことが急務である。本研究では、(1) 沖縄県における中学生の社会的ジェットラグの実態調査を行い、(2) 中学生の社会的ジェットラグがその後の学業成績や出席状況に与える影響を明らかにし、(3) 社会的ジェットラグ改善のための睡眠教育の有効性を検討することで青少年の発育や健康を向上させるための対応策を提起する。本研究は令和5年度日本学術振興会「科学研究費助成事業による研究」からの助成金を得て行われている (課題番号: 21K13703)

### 3. 縦断的MRIによる混合性うつ病及び双極性障害の評価と合理的治療方針の確立

双極性障害を予測する指標の一つである混合性うつ病と横断的なMRI所見の関連を検討することによってその生物学的基盤を明らかにする。さらに縦断的なMRIと臨床経過の関連を検討する事で、その生物学的基盤の変化が疾患特異的なものなのか、状態依存的なものであるのかを明らかにし、良好な治療反応をもたらす要因を探索する。その知見をもとに双極性障害の早期診断及び、混合性うつ病の合理的な治療戦略をエビデンスをもって策定する。

#### 研究実績の概要

申請者は、これまでの研究においてうつ病エピソードにおいて閾値下の軽躁病エピソードの混入に関する報告を行い、双極性、重症度、若年が危険因子であるこ

とを報告した (Shinzato et al, Neuropsychiatr Dis Treat, 2019)。2022年度は予備的解析としてうつ病 376例、健常群238例を対象にfreeSuferによる解析を行った。脳構造への上記で報告したナリスク因子を含めた各種因子の影響を検討した所、過去の逆境的体験と右の側坐核の体積の萎縮との関係が明らかになった。次に健常群、うつ病群、双極性障害群において、自覚的・他覚的に計測できる閾値化の軽躁症状の縦断経過における頻度を測定した。横断像では自覚所見及び他覚所見における閾値化の軽躁症状の出現頻度は過去の我々の報告とほぼ同一であったが、縦断的に経過においては閾値下の軽躁症状は特定のグループだけに特異的に出現するのではない事が明らかになった。

現在約1000撮像のfreeSuferによる解析を終了しており、次年度に閾値下の軽躁症状と構造画像の関係について解析を行う事でこの閾値下の軽躁症状の混入が疾患特異的なのか状態依存的なのかを検討する予定である。

2022年度には我々のグループではうつ病の安静時機能的MRIを用いたバイオマーカーの縦断的再現性について報告した(Okada G et al, J Affect Disord, 2023)。このバイオマーカーの各結合を解析したところ右楔部と右上側頭回の結合が閾値下の軽躁症状と関連していることが明らかになった。これらの成果は次年度にさらなる解析を行い報告を予定している。なお、本課題は広島大学在籍中に行った研究である。

#### 4. 抑うつ性混合状態の重症度と治療反応の生物学的観点からの客観評価

抑うつ性混合状態とは、うつ状態に躁的な成分が一過性に混在したものとされる。その病態は極めて不安定で純粋な躁またはうつ状態よりも衝動性を孕むことが多く、抗うつ薬使用のみの治療は時に自傷・自殺リスクを高める結果となる。可及的に早急な治療・保護治療を要するにもかかわらず、患者自身はその内面の変化をうまく言語化できないことが多く、診断上の見逃しや誤診にもつながりやすい。そこで、われわれは、2019年に抑うつ性混合状態の定量的評価法を開発し、それらを用いて本病態の実質的な頻度や重症度分類を明らかにする研究を行い、一定の感度の抑うつ性混合

状態を識別すべく頻度の高い非特異的の症状を含む12項目の評価票であるAssessment for Depressive Mixed State-12 (DMX12)を開発した。その結果、本評価表を用いて定量化された抑うつ性混合状態が、若年、重症うつ病、双極性でより高い頻度および重症度をもって出現しやすいことを示した (Shinzato et al, Neuropsychiatr Dis Treatment, 2019)。2020年にはDMX-12にさらに改良を加え、識別度の高い8症状 (DMX-8)を基に抑うつ性混合状態のスクリーニングツールとしての妥当性を検証し、カットオフ値 $\geq 13$ で抑うつ性混合状態のカテゴリカル診断との高い相関を見出した (Shinzato et al, Brain Science, 2020)。

2021年はDMX-12を用いて、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) のうつ病エピソードにおける抑うつ性混合状態の頻度、重症度および臨床的特徴を解明する研究を行った。対象は大うつ病性エピソードを有する182名 (ASD患者36名、非ASD患者146名)であり、ASD患者は非ASD患者よりも抑うつ性混合状態の頻度および重症度が高かった。抑うつ性混合状態の症状群において、ASD患者は非ASD患者よりも気分の易変性、注意散漫、衝動性、攻撃性、易怒性、不快気分、危険行為の頻度が高く、DMX-12の総得点およびその下位項目である破壊的な感情/行動でも高得点を示した。これらの結果より、ASDが定量的および定性的な面で抑うつ性混合状態を呈しやすい危険因子であることが明らかとなり、ASDではうつ病の治療においてより慎重な対応を要することが示唆された (Zamami et al, Psychiatry Res, 2021)。さらに、2021年より抑うつ性混合状態の生物学的基盤についても解析を進めており、特にうつ病の保護的/攻撃的バイオマーカーとの関連では、DMX-12総得点と保護的マーカーである神経栄養因子

(brain derived neurotrophic factor: BDNF)が正の相関を示し、攻撃的マーカーであるIL-6との間には負の相関を示すことを見出した (Otsuka et al., Psychiatry Investigation, 2023)。一般にうつ病の重症度とBDNFは負の相関を示し、逆にInterleukin-6 (IL6)を含む炎症性サイトカインとは正の相関を認めることが多く、今回の結果は抑うつ性混合状態が通常の上うつ病とは異なる生物学的基盤を示唆する点で興味深い。さらに、抑うつ混合状態は自殺

/自傷行為のリスクも高いことから、現在、希死念慮にDMX-8が有意に寄与していることを見出した。また、DMX-12とTEMPS-Aにおける感情気質の循環気質及び焦燥気質がDMX-12の得点に寄与することを見出した。後者は日本うつ病学会にて発表され、それら二つの発見は現在国際論文投稿準備中である。

## 5. 神経発達症者の社会的コミュニケーションの困難さの評価法の確立に向けた研究

対人スキルや共感性に脆弱さを抱える神経発達症の患者においては、社交不安症の合併による社会生活機能障害が問題となりやすい (Kanai et al, 2011)。しかし、既存の社交不安評価票 (Liebowitz, 1987; La Greca & Lopez, 1998) は社交場面における神経症性の不安や回避を取り扱うものであり、神経発達症者に内在する社会的コミュニケーションへの困難さを想定したものではない。このため、本研究においては、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) や社会的コミュニケーション症 (social communication disorder: SCD) などの自閉特性を持つ患者への応用可能性を考慮した社交上の主観的困難感を定量化できる評価法を新たに確立するとともに、その妥当性を検討することを目的とする。

①社交不安および関連症状を主訴とする症例を対象に、対人関係での不安にまつわる患者からの自発的訴えから、社会コミュニケーション上の主観的困難さに関する多様な訴えを網羅的に収集し、上位15位までの頻度を有する内的体験を抽出したものから成る自記式質問紙票 (Difficulty in Social Communication-15: DISC-15) を作成した。

②前向き横断研究として、一定の社交不安 (LSAS $\geq$ 30) を有する56名 (男性17名、女性39名、年齢12~47歳) の若年層を中心とした症例を対象に、既存の自記式心理バッテリーである社交不安症の評価票であるLiebowitz Social Anxiety Scale日本語版 (LSAS-J)、自閉特性の尺度であるAutism-Spectrum Quotient日本語版 (AQ) に加えて、DISC-15を施行し

た。DISC-15について探索的因子分析を行い、得られた因子構造を基に構成概念妥当性を検証し、各因子に関連する治療オプションについても考察を行った。また、DISC-15とLSAS-Jおよび15の社交不安や自閉特性との関連における基準関連妥当性を検討した。DISC-15は、Hypersensitivity (Cronbach's alpha( $\alpha$ )=0.77)、Poor Empathy ( $\alpha$ =0.72)、Non-assertiveness ( $\alpha$ =0.74)、Passivity ( $\alpha$ =0.40) の4つの下位尺度より構成された。ASD群 (16名)、SCD群 (17名)、Non-ASD/SCD群 (23名) の比較において、Poor EmpathyはASD群 ( $P<0.001$ ) およびSCD群 ( $P<0.001$ ) でNon-ASD/SCD群よりも有意に高かった。また、Receiver operating characteristic (ROC) 分析 ( $P<0.001$ ) にてPoor Empathy得点 $\geq$ 5をカットオフとした場合、感度70%、特異度94%、陽性的中率97%でASD/SCDを識別した。LSASによる社交不安重症度を従属変数、性別およびAQ・DISC-15下位尺度得点を独立変数とした重回帰分析 ( $R^2=0.38$ ,  $P=0.001$ ) では、DISC-15のHypersensitivity ( $P=0.01$ ) のみが社交不安重症度に寄与した。このため、DISC-15は自閉特性と社交不安を媒介する要素となる可能性があった。  
(国内学会発表)

③前向き症例対照研究として、神経発達症群と非神経発達症群との間でDISC-15の総得点および下位項目得点の群間比較を行い、カットオフ値を設定しての自閉特性 (ASD/SCD) のスクリーニングに向けたROC解析を併せて行い、DISC-15の判別的妥当性を検証した。自閉特性が疑われる若年層 (10-30代) の患者96名 (男性32名、女性64名) を対象に、DISC-15、AQおよびLSASを施行し、各評価票の合計および下位尺度の得点との関連を解析するとともに、対象を10代例 (69名) と成人例 (27名) の2群に分けて比較検討を行った。41例がASD、30例がSCDと診断された。45例が社交不安症 (Social Anxiety Disorder: SAD) と診断された。ROC分析を行った結果、DISC-15のPoor Empathyの下位尺度は感度0.61、特異度0.96 ( $P<0.01$ ) でASD/SCDを、Hypersensitivityの下位尺度は感度0.71、特異度0.73 ( $P<0.01$ ) でSADを識別し、それぞれの陽性的中率は0.98および0.89であった。成人例ではDISC-15下位尺度のPoor Empathyが10代例より高かった ( $P<0.05$ )。

LSAS合計得点を従属変数とし、年齢およびAQ・DISC-15の下位尺度得点を独立変数とした重回帰分析

( $R^2=0.61$ ,  $P<0.001$ ) では、DISC-15のHypersensitivity ( $\beta=0.35$ ,  $P<0.01$ ) とPassivity ( $\beta=0.29$ ,  $P<0.05$ ) が有意な寄与因子であった。DISC-15のPoor EmpathyおよびHypersensitivityの下位尺度はそれぞれASD/SCDやSADの診断とよく符号した。成人例で自身の共感性の弱さがより強く自覚された点は、他者と関わる際の発言や状況の理解において多くの困難な経験を積み重ねた影響もあるのかもしれない。社交不安の重症度には、自閉特性の構成要素よりも主観的な対人面での感受性の高さや受動性が寄与しており、自閉特性が社交不安の重症度に直接関連するのではなく、コミュニケーションの主観的困難さを媒介とする可能性も示唆された。(国内学会発表)

## 6. 神経発達症に伴う登校困難者における心理・社

## 会・生理的要因の検討のための前向き観察研究

近年、本邦の不登校児童生徒数は連続的に増加傾向をたどっている。登校困難は短期的、長期的に深刻な影響を及ぼし、学業成績の低下や社会的な疎外だけではなく、家族間対立や将来の職業、結婚、精神的問題につながる可能性がある(e.g., Kearney, 2006)。神経発達症を有する子どもは、社会適応に困難を抱えることが多い。本研究では、社会適応の一側面として学校登校行動に着目し、発達特性や心理的傾向の指標に加え、睡眠指標を用いて子どもの社会適応の要因について探索的に検証を行う。この研究を行うことで、神経発達症を伴う子どもの社会適応のための理解と、適応困難のための支援を検討する。本研究は令和5年度日本学術振興会「科学研究費助成事業による研究」からの助成金を得て行われている(課題番号:23K14823)。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BI23001:	普天間国博：睡眠薬・抗不安薬のエキスパートコンセンサス。（担当範囲）「睡眠薬 治療維持・出口戦略のコンセンサスステイトメント」高江洲義和・稲田健（編）， p78-93， 新興医学出版社， 東京， 2023.	(B)	
BD23001:	高江洲義和， 稲田健：睡眠薬・抗不安薬のエキスパートコンセンサス。項数(1-264)， 新興医学出版社， 東京， 2023.	(B)	
BD23002:	高江洲義和， 戸田裕之， 鈴木正泰， 竹島正浩， 江崎悠一， 内海智博， 青木裕見， 小笠原正弥， 吉田和生， 五十嵐俊， 朴秀賢， 丸木拓， 金子宜之， 金沢徹文， 今津伸一， 西澤由貴， 松井茉莉江， 藤原祐大：第3章 抑うつエピソード。日本うつ病学会診療ガイドライン双極症2023， 日本うつ病学会（監修）， 61-91， 医学書院， 東京， 2023.	(B)	
BD23003:	堀輝， 嶽北佳輝， 高江洲義和， 竹内啓善， 富田哲， 三浦至， 稲田健， 竹島正浩， 松井健太郎， 神田優太：ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存。改訂新版重篤副作用疾患別対応マニュアル第5集， 日本医薬情報センター， 335-359， 株式会社一二三書房， 2023.	(B)	
BD23004:	普天間国博， 高江洲義和：精神医学テキスト（改訂第5版）。（担当範囲）「睡眠障害」， p213-218， 南江堂， 東京， 2023.	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	CYP1A2*F Polymorphism contributes at least partially to the Variability of Plasma Levels of Dehydroaripiprazole, an active Metabolite of Aripiprazole, in Schizophrenic Patients Suzuki T, Nagai G, Mihara K, Tomori Y, Kagawa S, Nakamura A, Nemoto K, <b>Kondo T</b> <i>Drug Metab Bioanal Lett.</i> 2023 in press	(A)	○
OI23002:	Age-Related Cognitive Decline is Accelerated in Alcohol Use Disorder Kurihara k, Shiroma A, Koda M, Shinzato H, Takaesu Y, <b>Kondo T</b> <i>Neuropsychopharmacol Rep.</i> 2023 in press	(A)	○
OI23003:	Elevated brain-derived neurotrophic factor levels during depressive mixed states Otsuka N, Takaesu Y, Zamami Y, Ota K, Kurihara K, Shinzato H, <b>Kondo T</b> <i>Psychiatry Investig.</i> 2023 in press	(A)	○
OI23004:	Associations between relapse and drinking behaviors in patients with alcohol use disorders:A6-month prospective study. Kurihara K, Shinzato H, Takaesu Y, <b>Kondo T</b> . <i>Neuropsychopharmacol Rep.</i> 2023 Dec;43(4):633-640. doi:10.1002/npr2.12405. Epub 2023 Dec 9. PMID:38069609	(A)	○
OI23005:	Hasegawa N, Yasuda Y, Yasui-Furukori N, Yamada H, Hori H, Ichihashi K, Takaesu Y, Iida H, Muraoka H, Kodaka F, Iga J, Hashimoto N, Ogasawara K, Ohi K, Fukumoto K, Numata S, Tsuboi T, Usami M, Hishimoto A, Furihata R, Kishimoto T, Nakamura T, Katsumoto E, Ochi S, Nagasawa T, Atake K, Kubota C, Komatsu H, Yamagata H, Ide K, Takeshima M, Kido M, Kikuchi S, Okada T, Matsumoto J, Miura K, Shimazu T, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Effect of education regarding treatment guidelines for schizophrenia and depression on the treatment behavior of psychiatrists: A multicenter study. <i>Psychiatry Clin Neurosci</i> 10: 559-568, 2023.	(A)	○
OI23006:	Aoki Y, Takaesu Y, Matsui K, Tokumasu T, Tani H, Takekita Y,	(A)	○

- Kanazawa T, Kishimoto T, Tarutani S, Hashimoto N, Takeuchi H, Mishima K, Inada K. Development and acceptability testing of a decision aid for considering whether to reduce antipsychotics in individuals with stable schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep* 43: 391-402, 2023.
- OI23007: Sakurai H, Takeshima M, Inada K, Aoki Y, Ie K, MPH, Kise M, Yoshida E, Tsuboi T, Yamada H, Horii H, Inada Y, Shimizu E, Mishima K, Watanabe K, Takaesu Y. Clinical practice for unspecified anxiety disorder in primary care. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports* 2, 2023. (A) ○
- OI23008: Onitsuka T, Okada T, Hasegawa N, Tsuboi T, Iga JI, Yasui-Furukori N, Yamada N, Horii H, Muraoka H, Ohi K, Ogasawara K, Shinichiro O, Takeshima M, Ichihashi K, Fukumoto K, Iida H, Yamada H, Furihata R, Makinodan M, Takaesu Y, Numata S, Komatsu H, Hishimoto A, Kido M, Atake K, Yamagata H, Kikuchi S, Hashimoto N, Usami M, Katsumoto E, Asami T, Kubota C, Matsumoto J, Miura K, Hirano Y, Watanabe K, Inada K, Hashimoto R. Combination Psychotropic Use for Schizophrenia With Long-Acting Injectable Antipsychotics and Oral Antipsychotics: A Nationwide Real-World Study in Japan. *Clin Psychopharmacol* 43: 365-368, 2023. (A) ○
- OI23009: Aoki Y, Takaesu Y, Inada K, Yamada H, Mura T, Kikuchi T, Takeshima M, Tani M, Mishima K, Otsubo T. Development and acceptability of a decision aid for anxiety disorder considering discontinuation of benzodiazepine anxiolytic. *Front Psychiatry* 14, 2023. (A) ○
- OI23010: Takaesu Y, Sakurai H, Aoki Y, Takeshima M, Ie K, Matsui K, Utsumi T, Shimura K, Okajima I, Kotorii N, Yamashita H, Suzuki M, Kuriyama K, Shimizu E, Mishima K, Watanabe K, Inada K. Treatment Strategy for Insomnia Disorder: Japanese Expert Consensus. *Front Psychiatry* 14, 2023. (A) ○
- OI23011: Aoki Y, Takeshima M, Tsuboi T, Katsumoto E, Udagawa K, Inada K, Watanabe K, Mishima K, Takaesu Y. A Comparison between Perceptions of Psychiatric Outpatients and Psychiatrists Regarding Benzodiazepine Use and Decision Making for Its Discontinuation: A Cross-Sectional Survey in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 20, 2023. (A) ○
- OI23012: Sakurai H, Inada K, Aoki Y, Takeshima M, Ie K, Kise M, Yoshida E, Tsuboi T, Yamada H, Horii H, Inada Y, Shimizu E, Mishima K, Watanabe K, Takaesu Y. Management of unspecified anxiety disorder: Expert consensus. *Neuropsychopharmacol Rep* 43: 188-194, 2023. (A) ○
- OI23013: Takeshima M, Takaesu Y, Aoki Y, Ie K, Katsumoto E, Tsuru E, Tsuboi T, Inada K, Kise M, Watanabe K, Mishima K. Physicians' attitudes toward hypnotics for insomnia: a questionnaire-based study. *Front Psychiatry* 14, 2023. (A) ○
- OI23014: Takeshima M, Yoshizawa K, Enomoto M, Ogasawara M, Kudo M, Itoh Y, Ayabe N, Takaesu Y, Mishima K. Effect of Japanese policies and novel hypnotics on long-term prescriptions of hypnotics. *Psychiatry Clin Neurosci* 77: 264-272, 2023. (A) ○
- OI23015: Tsuboi T, Takaesu Y, Hasegawa N, Ochi S, Fukumoto K, Ohi K, Muraoka H, Okada T, Kodaka F, Igarashi S, Iida H, Kashiwagi H, Horii H, Ichihashi K, Ogasawara K, Hashimoto N, Iga JI, Nakamura T, Usami M, Nagasawa T, Kido M, Komatsu H, Yamagata H, Atake K, Furihata R, Kikuchi S, Horai T, Takeshima M, Hirano Y, Makinodan M, Matsumoto J, Miura K, Hishimoto A, Numata S, (A) ○



- Yamada H, Yasui-Furukori N, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Effects of electroconvulsive therapy on the use of anxiolytics and sleep medications: a propensity score-matched analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 77: 30-37, 2023.
- 0I23016: Futenma K, Takaesu Y, Komada Y, Shimura A, Okajima I, Matsui K, Tanioka K, Inoue Y. Delayed sleep-wake phase disorder and its related sleep behaviors in the young generation. *Front Psychiatry* 14, 2023. (A) ○
- 0I23017: **Takaesu Y**, Suzuki M, Moline M, Pinner K, Inabe K, Nishi Y, Kuriyama K. Effect of discontinuation of lemorexant following long-term treatment of insomnia disorder: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *Clin Transl Sci* 16: 581-592, 2023. (A) ○
- 0I23018: Nakamura Y, Ishida T, Tanaka SC, Mitsuyama Y, Yokoyama S, **Shinzato H**, Itai E, Okada G, Kobayashi Y, Kawashima T, Miyata J, Yoshihara Y, Takahashi H, Aoki R, Nakamura M, Ota H, Itahashi T, Morita S, Kawakami S, Abe O, Okada N, Kunimatsu A, Yamashita A, Yamashita O, Imamizu H, Morimoto J, Okamoto Y, Murai T, Hashimoto RI, Kasai K, Kawato M, Koike S. Distinctive alterations in the mesocorticolimbic circuits in various psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Jun;77(6):345-354. doi: 10.1111/pcn.13542. Epub 2023 Mar 30. PMID: 36905180. (A) ○
- OD23001: Otsuka N, Takaesu Y, Zamami Y, Ota K, Kurihara K, **Shinzato H**, Kondo T. Elevated Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels During Depressive Mixed States. *Psychiatry Investig*. 2023 Nov;20(11):1027-1033. doi: 10.30773/pi.2023.0104. Epub 2023 Nov 21. PMID: 37997330; PMCID: PMC10678153. (A) ○
- OD23002: Kurihara K, Shiroma A, Koda M, **Shinzato H**, Takaesu Y, Kondo T. Age-related cognitive decline is accelerated in alcohol use disorder. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2023 Dec;43(4):587-595. doi: 10.1002/npr2.12395. Epub 2023 Nov 5. PMID: 37926928; PMCID: PMC10739134. (A) ○
- OD23003: Sato Y, Okada G, Yokoyama S, Ichikawa N, Takamura M, Mitsuyama Y, Shimizu A, Itai E, **Shinzato H**, Kawato M, Yahata N, Okamoto Y. Resting-state functional connectivity disruption between the left and right pallidum as a biomarker for subthreshold depression. *Sci Rep*. 2023 Apr 18;13(1):6349. doi: 10.1038/s41598-023-33077-3. PMID: 37072448; PMCID: PMC10113366. (A) ○
- OD23004: Kurihara K, **Shinzato H**, Takaesu Y, Kondo T. Associations between relapse and drinking behaviors in patients with alcohol use disorders: A 6-month prospective study. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2023 Dec;43(4):633-640. doi: 10.1002/npr2.12405. Epub 2023 Dec 9. PMID: 38069609; PMCID: PMC10739145. (A) ○
- OD23005: Ishida T, Nakamura Y, Tanaka SC, Mitsuyama Y, Yokoyama S, **Shinzato H**, Itai E, Okada G, Kobayashi Y, Kawashima T, Miyata J, Yoshihara Y, Takahashi H, Morita S, Kawakami S, Abe O, Okada N, Kunimatsu A, Yamashita A, Yamashita O, Imamizu H, Morimoto J, Okamoto Y, Murai T, Kasai K, Kawato M, Koike S. Aberrant Large-Scale Network Interactions Across Psychiatric Disorders Revealed by Large-Sample Multi-Site Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Datasets. *Schizophr Bull*. 2023 Jul 4;49(4):933-943. doi: 10.1093/schbul/sbad022. PMID: 36919870; PMCID: PMC10318885. (A) ○
- OD23006: Okada G, Yoshioka T, Yamashita A, Itai E, Yokoyama S, Kamishikiryo T, **Shinzato H**, Masuda Y, Mitsuyama Y, Kan S, (A) ○

Kurata A, Takamura M, Yoshino A, Mantani A, Yamamoto O, Yokota N, Tamura T, Jitsuiki H, Kawato M, Yamashita O, Sakai Y, Okamoto Y. Verification of the brain network marker of major depressive disorder: Test-retest reliability and anterograde generalization performance for newly acquired data. J Affect Disord. 2023 Apr 1;326:262-266. doi: 10.1016/j.jad.2023.01.087. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36717028.

- OD23007: Okada G, Sakai Y, Shibakawa M, Yoshioka T, Itai E, Shinzato H, Yamamoto O, Kurata K, Tamura T, Jitsuiki H, Yamashita H, Mantani A, Yokota N, Kawato M, Okamoto Y. Examining the usefulness of the brain network marker program using fMRI for the diagnosis and stratification of major depressive disorder: a non-randomized study protocol. BMC Psychiatry. 2023 Jan 24;23(1):63. doi: 10.1186/s12888-023-04560-y. PMID: 36694153; PMCID: PMC9875439. (A) ○
- OD23008: 1) Otsuka, N., Takaesu, Y., Zamami, Y., et al.: Elevated Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels During Depressive Mixed States. Psychiatry Investigation, 20; 1027-1033, 2023 (A) ○

### 症例報告

- CI23001: 普天間国博, 石橋孝勇, 照屋寛貴, 高良史司, 名嘉村敬, 名嘉村博, 高江洲義和: 「睡眠障害ケースカンファレンス 第69回」 covid-19罹患後にクライネ・レビン症候群を発症したADHD患者の1例. 睡眠医療 17 (4), 2023 (in press) . (B) ×

### 総説

- RI23001: Kunihiro Futenma, Yoshikazu Takaesu, Yoko Komada, Akiyoshi Shimura, Isa Okajima, Kentaro Matsui, Kosuke Tanioka, Yuichi Inoue. Delayed Sleep-Wake Phase Disorder and its related sleep behaviors in the young generation. Frontiers in Psychiatry19(14):1174719(Open Access). 2023. (A) ○  
(doi: 10.3389/fpsy.2023.1174719) (1F:5.435)
- RD23001: 高江洲義和: 【双極性障害診療の正しい進め方 ガイドラインをどう使いこなすか】双極性障害診療ガイドラインでいいたかったこと 抑うつエピソード. 臨床精神医学 52: 779-785, 2023. (A) ○
- RD23002: 高江洲義和: 【統合失調症薬物治療ガイドライン2022】不眠, 過眠等の睡眠症状に対する対応. 精神科 43: 45-50, 2023. (A) ○
- RD23003: 普天間国博, 高江洲義和: 【臨床的に重要な症状を評価する一有用な評価尺度の紹介】不眠. 精神科 42: 500-506, 2023. (A) ○
- RD23004: 高江洲義和: 【こんな時どうする? 5W2Hで学ぶ抗うつ薬の使い方】不眠症に対する鎮静系抗うつ薬. 薬事 65: 878-881, 2023. (A) ○
- RD23005: 高江洲義和: 睡眠医療を円滑にする患者指導(第11回)概日リズム睡眠・覚醒障害:DSWPDの治療意思決定におけるshared decision making. 睡眠医療 17: 101-105, 2023. (A) ○
- RD23006: 普天間国博, 高江洲義和. 特集2 臨床的に重要な症状を評価する. 精神科 42(4): p500-506. 2023. B ×
- RD23007: 仲里美希, 普天間国博. 特集 プライマリケア医に必要な情報をまるっと整理 くすりの使い方便快捷. 臨床雑誌内科 131(4): p1029-1034. 2023. B ×
- RD23008: 鈴木雄一, 大谷良子, 井上建, 井口敏之, 鈴木由紀, 柳本嘉時, 富岡和美, 藤井智香子, 石井隆大, 石橋孝勇, 椎橋文子, 深谷悠太, 森下菖子, 嶋田怜士, 松原直己, 山下大輔, 吉塚梯子: 小児摂食障害診療ガイドライン(改訂第3版). 子どもの心とからだ 32(3): 396-450, 2023. C ×

### 国際学会発表

- PI23001: Takaesu Y: Treatment Strategy of Insomnia with Dual Orexin Receptor Antagonists. The 4<sup>th</sup> Asia Society Sleep Medicine, 2023.
- PI23002: Kunihiro Futenma, Yoshikazu Takaesu, Masaki Nakamura, Kenichi

Hayashida, Noboru Takeuchi and Yuichi Inoue. Factors associated with metabolic disorders of narcolepsy type 2 (シンポジウム講演) .

3rd Asian Narcolepsy & Hypersomnolence Society Meeting (パシフィコ横浜) 2023年09月

#### 国内学会発表

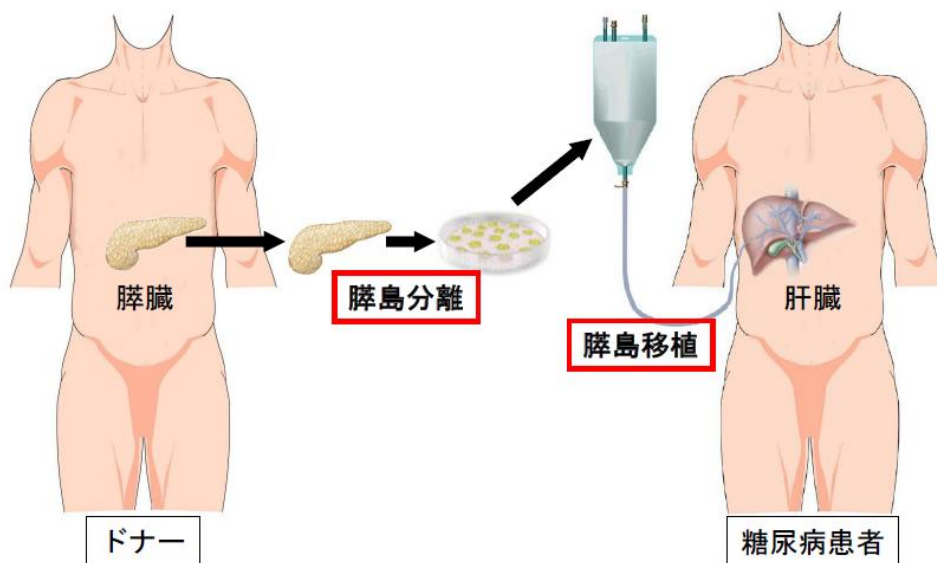
- PD23001: 高江洲義和: 双極性障害の当事者と就労に向けて取り組む共同意思決定「双極性障害の就労と睡眠・覚醒リズム」. 第20回日本うつ病学会総会・第39回日本ストレス学会学術総会, 2023.
- PD23002: 高江洲義和: 朝起きられない不登校児への多面的な評価と介入「睡眠医療から見た起床困難, 概日リズム障害を中心に」. 第119回日本精神神経学会学術総会, 2023.
- PD23003: 普天間国博「覚醒障害がREM睡眠期から生じる可能性について」(シンポジウム講演) 日本睡眠学会第45回定期学術集会・第30回日本時間生物学会学術大会 合同大会 (パシフィコ横浜) 2023年09月
- PD23004: 普天間国博「ナルコレプシータイプ2のメタボリックシンドローム関連要因の検討」(一般演題・口頭発表) 日本睡眠学会第45回定期学術集会・第30回日本時間生物学会学術大会 合同大会 (パシフィコ横浜) 2023年09月
- PD23005: シンポジウム8 抑うつ性混合状態の評価と治療対応  
抑うつ性混合状態の評価と危険因子 第33回臨床精神神経薬理学会 2023 松山
- PD23006: 大うつ病性障害の脳内ネットワークマーカーの縦断的信頼性と臨床状態との関連性の検証 第45回日本生物学的精神医学会総会 2023沖縄
- PD23007: 座間味優, 高江洲義和, 大田一木, 大塚直亮, 栗原 雄大, 新里輔鷹, 近藤 毅 : 抑うつ混合状態の発症と感情気質に関する検討. 第20回日本うつ病学会総会, 7/21, 2023.
- PD23008: 石橋孝勇: 個別化のため修正したFamily-Based Treatmentが効果的であった神経性やせ症の一例. 第41回日本小児心身医学会・抄録: 337, 2023.
- PD23009: 石橋孝勇, 玉城美波, 近藤毅: 社会的コミュニケーションの主観的困難さに関する自記式質問紙票 (DISC-15) の開発に向けた予備的研究. 第64回日本児童青年精神医学会: 32, 2023.
- PD23010: 玉城美波, 石橋孝勇, 近藤毅: 社会的コミュニケーションの主観的困難さに関する自記式質問紙票 (DISC-15) の開発に向けた予備的研究. 第64回日本児童青年精神医学会: 32, 2023.

## A. 研究課題の概要

### 1. 細胞療法の臨床実施

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

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

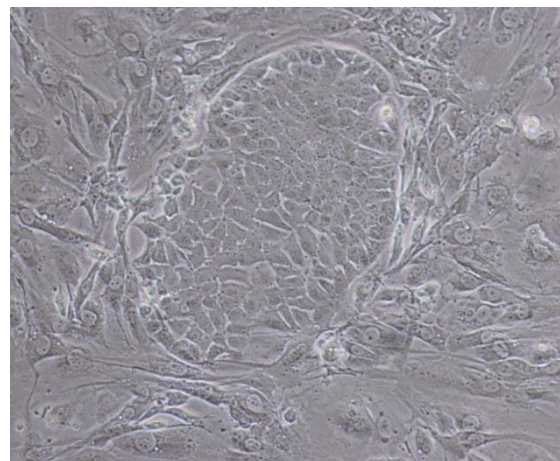
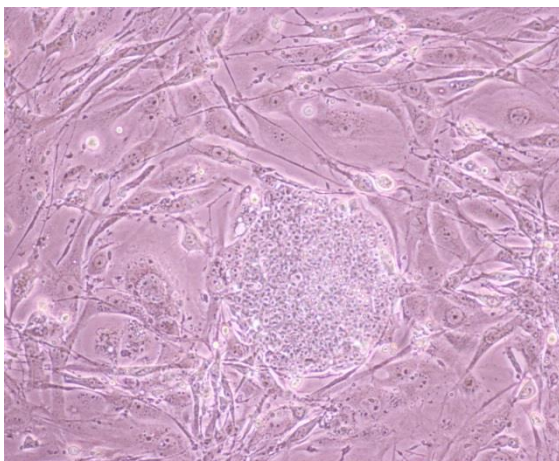


膵島移植

### 2. 幹細胞・再生医療研究

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

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

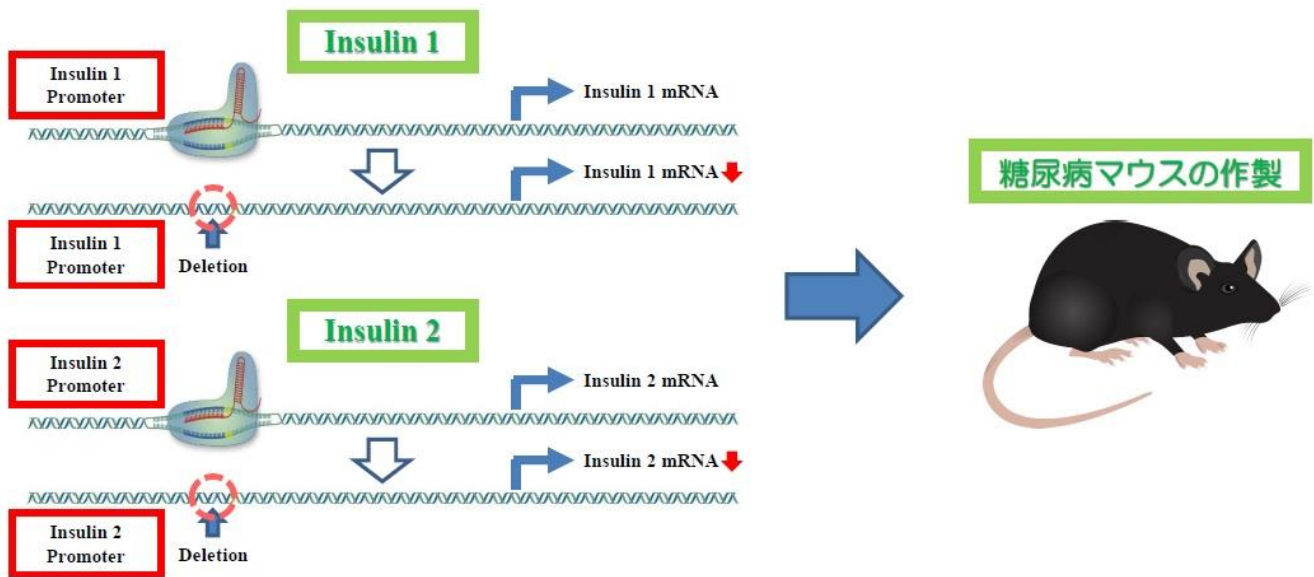


iPS細胞(左)とiTS-P細胞(右)

### 3. CRISPR-Cas9 技術を用いた糖尿病マウスの作製

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

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



## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク (A)	査読 有無 ○
0I23001:	Taira J, Tsuda R, Miyagi-Shiohira C, Noguchi H, Ogi T. Cytoprotective Effect of Pteryxin on Insulinoma MIN6 Cells Due to Antioxidant Enzymes Expression via Nrf2/ARE Activation. <i>Antioxidants</i> (Basel). 2023 Mar 10;12(3):693. doi: 10.3390/antiox12030693.	(A)	○

## A. 研究課題の概要

### 1. 沖縄県における生活習慣病の遺伝的要因解明に向けた全ゲノム解析研究(前田士郎, 今村美菜子, 松波雅俊, 大山紹子, 伊佐勇人, 吉田晃大, Azeem Javed)

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

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

一方、ヒトゲノムに関する情報整備、研究は今世紀に入ってから飛躍的に発展し、様々な生活習慣病のなりやすさに関わるゲノム情報、薬の効きやすさ、副作用に関わるゲノム情報等が数多く分かって来ている。現在では、このようなゲノム情報を利用した個別化医療、個別化予防の取り組みが行われている。しかしながら、遺伝的背景には人種をよび地域による差があることから沖縄県では沖縄県民での情報を得る事が必要と考えられる。

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

そのために、県内の職員健診、特定健診受診者を対象

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

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

### 2. 生活習慣病の感受性遺伝子探索(前田士郎, 今村美菜子, 松波雅俊, 大山紹子, 伊佐勇人, 吉田晃大, Azeem Javed)

沖縄バイオインフォメーションバンク (OBi) に登録されている約10,000人、およびバイオバンクジャパン (BBJ) に登録されている約170,000人 (10,000人の琉球集団を含む) 人の全ゲノムSNPs情報を用いて、臨床検査値、および骨盤臓器脱に関するゲノムワイド関連 (相関) 解析 (GWAS) を行っている。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	Liu X, Matsunami M, Horikoshi M, Ito S, Ishikawa Y, Suzuki K, Momozawa Y, Niida S, Kimura R, Ozaki K, Maeda S, Imamura M, Terao C. Natural Selection Signatures in the Hondo and Ryukyu Japanese Subpopulations. <i>Mol Biol Evol.</i> 2023 Oct 4;40(10):msad231. doi: 10.1093/molbev/msad231. PMID: 37903429; PMCID: PMC10615566.	(A)	○
OI23002:	Koganebuchi K, Matsunami M, Imamura M, Kawai Y, Hitomi Y, Tokunaga K, Maeda S, Ishida H, Kimura R. Demographic history of Ryukyu islanders at the southern part of the Japanese Archipelago inferred from whole-genome resequencing data. <i>J Hum Genet.</i> 2023 Nov;68(11):759-767. doi: 10.1038/s10038-023-01180-y. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37468573; PMCID: PMC10597838.	(A)	○
OI23003:	Uechi A, Uechi K, Nakano A, Yogi S, Shimoji M, Maeda S. Evaluation of the feasibility of EUCAST RAST using antimicrobial disks available in Japan. <i>J Infect Chemother.</i> 2023 Oct;29(10):978-984. doi: 10.1016/j.jiac.2023.06.016. Epub 2023 Jul 1. PMID: 37400015.	(A)	○
<b>総説</b>			
RD23001:	前田 士郎 糖尿病合併症のゲノム解析 生体の科学、74巻5号 (2023年10月)	(B)	×
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	Masatoshi Matsunami, Kae Koganebuchi, Mai Takigami, Yosuke Kawai, Tsuneo Kakuda, Noboru Adachi, Chiaki Katagiri, Takayuki Shinzato, Masami Takenaka, Naomi Doi, Minako Imamura, Shiro Maeda, Ryosuke Kimura, Ken-ichi Shinoda, Hideaki Kanzawa-Kiriyama. The prehistoric peopling of the Ryukyu Archipelago. Annual Meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution 2023, P-949, Ferrara (Italy), Jul. 2023		
PI23002:	Masatoshi Matsunami, Minako Imamura, Asuka Ashikari, Xiaoxi Liu, Naoko Miyagawa, Kohei Tomizuka, Keiko Hikino, The Biobank Japan Project, Koichi Matsuda, Chikashi Terao, Minoru Miyazato, Shiro Maeda. Genome-wide association studies identify a susceptibility locus to pelvic organ prolapse in the Japanese. Annual Meeting of American Society of Human Genetics 2023, Washington DC (USA), Nov. 2023		
PI23003:	Xiaoxi Liu, Masatoshi Matsunami, Momoko Horikoshi, S. Ito, Yuki Ishikawa, K. Suzukil, Yukihide Momozawa, S. Niida, Ryosuke Kimura, Kouichi Ozaki, Shiro Maeda, Minako Imamura, Chikashi Terao. Shared and distinct natural selection signatures within the Japanese population. Annual Meeting of American Society of Human Genetics 2023, Washington DC (USA), Nov. 2023		
PI23004:	Minako Imamura, Masatoshi Matsunami, Asuka Ashikari, Xiaoxi Liu, Rikako Nakamoto, Masahiko Isa, Azeem Javed, Akihiro Yoshida, Noriko Ohyama, Naoko Miyagawa, Kohei Tomizuka, Keiko Hikino, The Biobank Japan Project, Koichi Matsuda, Chikashi Terao, Minoru Miyazato, Shiro Maeda (2023) Human Genetics Asia 2023 Genome-wide association studies identify a susceptibility locus to pelvic organ prolapse in the Japanese Oct 11-14 2023, Tokyo Japan		
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	松波 雅俊. 琉球列島の多様性の理解を目指した統合生物考古学. 日本進化学第25回大会, 西原 (沖縄), S03-02, 2023年8月		
PD23002:	松波 雅俊, 小金渕 佳江, 瀧上 舞, 河合 洋介, 角田 恒雄, 安達 登, 片桐		



- 千亜紀, 新里 貴之, 竹中 正巳, 今村 美菜子, 前田 士郎, 木村 亮介, 篠田 謙一, 神澤秀明. 先史時代の琉球列島におけるヒトの移動の推定. 第77回日本人類学会大会, 仙台 (宮城), 0-06, 2023年10月
- PD23003: 今村 美菜子, 前田 士郎 シンポジウム17 「糖尿病診療における臨床遺伝学」 糖尿病の遺伝素因研究の最前線 第66回 日本糖尿病学会年次学術集会 2023年5月12日(金) (城山ホテル, 鹿児島)
- PD23004: 今村 美菜子, 前田 士郎: シンポジウム2 「糖尿病研究の最前線」 糖尿病ゲノム研究の最前線」第61回日本糖尿病学会九州地方会2023年12月1日 (熊本城ホール、熊本)
- PD23005: 前田 士郎 教育講演5 「糖尿病と遺伝子」第66回 日本糖尿病学会年次学術集会 2023年5月12日(金) (城山ホテル, 鹿児島)
- PD23006: 前田 士郎 スポンサーシンポジウム「2型糖尿病合併症のゲノム解析」第73回日本体質医学会総会 2023年9月9日 (順天堂大学小川講堂)
- PD23007: 前田 士郎 ランチョンセミナー4 「糖尿病診療の未来へ～ゲノム情報を糖尿病診療に役立てるために～」2023年10月27日 (くにびきメッセ、島根)
- PD23008: 前田 士郎 シンポジウム5 「九州地区における最先端の研究」第60回日本臨床検査医学会学術集会 2023年11月17日 (出島メッセ、長崎)

## A. 研究課題の概要

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

本講座では、舌下ならびに顔面神経を切断・縫合したモデルマウスを用いた研究から、神経損傷後、GABAを抑制性に導く $K^+$ -Cl<sup>-</sup>共輸送体2(KCC2)の発現が減少することを見出し、GABAの作用が興奮性に変化することを明らかにした。これらのことから、GABAの興奮性作用が神経軸索の再伸長に寄与するとの仮説を立て (立津ら2012, Kimら2018), この仮説を実証するために以下の実験を行っている。

脛骨神経損傷マウスを用いた解析

KCC2ノックアウトマウスのホモ接合体は生後すぐに死亡することから、KCC2の発現が半分であるKCC2ノックアウトマウスのヘテロ接合体を用いて、脛骨神経の切断・縫合モデルマウスを作製し、①運動機能の変化、②脛骨神経軸索の再生経過を、野生型マウスと比較検討している。脛骨神経の運動評価はSciatic Functional Index(SFI)を用いた。その結果、ヘテロ接合体では運動機能障害の程度が有意に低く、切断後14日目において、再生有髄軸索の密度が有意に高値であった。このことから、GABAの興奮性が、切断された末梢神経の再生を加速する可能性が示唆された。

この研究成果を、第79回日本解剖学会九州支部学術集会にて、発表した。また、この研究成果を含む講演を、韓国遺伝学会国際学術大会にて行った。

### 2. 神経障害性疼痛とGABA伝達との関係に関する研究 神経障害性疼痛モデルにおけるGABA伝達機構 (中山雄稀, 花城範行, 安藤博之, 小坂祥範, 屋富祖司, 座覇政成, 清水千草, 大倉信彦, 高山千利)

我々は、坐骨神経の一枝である脛骨神経を緩く結紮することにより慢性疼痛(神経障害性疼痛)モデルを確立した。この慢性疼痛モデルマウスを用いて、次の3つの介入研究を行っている。①運動療法を加える研究、②疼痛発症のカギを握るミクログリアの活性化を抑制

すると期待される硫化水素の吸入、③ミクログリアの増殖及び活性化に關与するCSF1の受容体であるCSF1R阻害薬を含む飼料摂取である。

運動療法では術後56日以降に、硫化水素の吸入やCSF1阻害薬摂取では、術後21日以降に疼痛閾値が有意に改善され、90日後にはいずれも、非手術側と同程度の疼痛閾値に回復していた。このことから、運動療法、硫化水素の吸入、CSF1R阻害薬を含む飼料摂取のいずれも慢性疼痛の改善に有効である可能性が示唆された。現在、慢性疼痛改善のメカニズムを解析中である。

上記運動療法による介入の研究成果により、当真祐二が修士号を取得した。

### 3. 膵島におけるGABA合成酵素及びKCC2の局在と糖尿病モデルマウスでの発現変化 (清水千草, 高山千利)

GABAは成熟動物の脳・脊髄における抑制性伝達物質であるが、発達期等では興奮性に作用する。この違いは $K^+$ -Cl<sup>-</sup>共輸送体(KCC2)により調節される細胞内Cl<sup>-</sup>濃度に依存する。GABAは膵島にも局在することから、血糖値の調節におけるGABAの機能を明らかにすることを研究目的とした。GABA合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)やKCC2を発現する細胞種を同定したところ、GADは $\beta$ 細胞に、KCC2は $\alpha$ 細胞に局在していた。ストレプトゾシン誘発糖尿病モデルマウスにおけるGADやKCC2の発現を調べた結果、GADは著しく減少したが、KCC2の発現は変化しなかった。以上の結果から、 $\beta$ 細胞で合成されたGABAは、KCC2が発現する $\alpha$ 細胞に対して抑制性に働き、グルカゴン分泌を抑制すると考えられた。糖尿病モデルマウスではGABAの減少によりグルカゴンの放出を抑制できず、血糖値の調節がさらに困難になることが示唆された。

以上の結果は、第100回日本生理学会にて発表した。

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

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

マウス脊髄の発達過程におけるGlyT1の発現変化を免疫組織化学法により検討し、神経終末及びアストロサイトにおける抑制性神経伝達物質の除去システムを総合的に解明することを試みた。その結果、胎齢12日ではGlyT1は、外套層に局在する放射状グリアに認められたが、前索に見られるGAT-3とは異なっていた。胎齢14日にはGlyT1は、放射状グリアの突起に見られたが、GAT-3は横方向に走る線維に見られた。胎齢18日以降には、GlyT1とGAT-3はアストロサイトに発現し、脊髄全体に見られた。GlyT2との二重染色より、グリシン作動性神経終末が形成される以前に、GlyT1が発現していた。これらの結果から、①グリシンとGABAのグリア細胞への取り込みは、放射状グリア上の異なる場所で行われ始める、②アストロサイトへの分化に伴い、アストロサイトの同じ場所に、グリシンもGABAも取り込まれるようになること、③グリシン作動性神経終末の形成以前にグリシン除去システムは準備されていることが示唆された。

同様に、小脳についてGlyT1の発現などを検討した。その結果、小脳皮質の3層構造が未完成である胎齢期では、GlyT1は放射状グリアの突起に発現していた。プルキンエ細胞のマーカであるカルビンジンと二重染色を行ったところ、生後0日では、移動中のプルキンエ細胞周囲にGlyT1が発現していた。プルキンエ細胞

が整列した生後7日では、分子層、プルキンエ細胞層、顆粒層全ての層においてGlyT1が細胞周囲を埋めるように発現していた。生後21日目以降、プルキンエ細胞の軸索側や分子層に広がった樹状突起の周囲にGlyT1の発現が顕著になった。また、顆粒層においてグリシン作動性神経のマーカであるGlyT2が顆粒細胞の周囲に発現し、さらにその外側を囲むようにGlyT1の発現が見られた。以上の結果から、グリシン作動性神経の有無にかかわらず、GlyT1は小脳皮質全体に認められ、グリシン作動性神経が形成される以前の早い段階からグリシンを取り込む機構が存在することが示唆された。

この研究成果は、第128回日本解剖学会総会・全国学術集会で発表した。

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

胎児は母体を離れ外界に出たとき、オギャーと泣き、呼吸を始める。脳の延髄では、呼吸が正しく行われるよう、呼吸リズムを形成している。呼吸リズムは、胎児期から成熟期にかけて大きく変化していることが知られているが、なぜかはわかっていない。また、呼吸リズムが正しく刻まれるためには、GABAが抑制性に働くことが重要である。GABAの抑制性応答には低い細胞内Cl<sup>-</sup>濃度([Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>)が必要であり、それを担う分子としてK<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共輸送体(KCC2)が知られている。KCC2遺伝子欠損マウスは、胎児期からの呼吸リズム失調による呼吸不全で生直後に死亡することも報告されている。そこで、我々は、発達期の延髄毛様体領域における自発性リズム発火の調節機構を明らかにする目的で、呼吸リズムとKCC2蛋白質の発現変化[Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>の変化、GABAに対する応答性の変化がいつ、どこで、どのようにかかわっているのかを組織学的及び電気生理学的に検討している。具体的には、舌下神経核を含む延髄毛様体領域の急性スライス標本を作製し、人工脳脊髄液のK<sup>+</sup>を8mMにして灌流すると、舌下神経核から細胞外電極により呼吸様リズム性の発火(respiration-related rhythmically activity:RRA)が記録できる。そこで、舌下神経核で観察されるRRAは発達に伴って、そのリズム調節機構

が変化するのではないかと考え、以下の点に注目して研究を行っている。周産期発達過程におけるRRAに関わる①GABA作動性の神経活動の役割、②KCC2の発現パターンとそれが担う $[Cl^-]_i$ についての経時的变化と相関を、電気生理学的手法及び組織学的手法を用いて検討している。現在までに、周産期の発達過程において、出生を境にしてGABAはRRAの頻度減少から増加へ、KCC2の阻害剤(DIOA)による $[Cl^-]_i$ の増加はRRAの頻度増加から減少へ転じることを明らかにした。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Noburu Sensui, Yosinori Itoh, Nobuhiko Okura, Kogiku Shiba, Shoji A Baba, Kazuo Inaba, Manabu Yoshida. Spawning-Induced pH Increase Activates Sperm Attraction and Fertilization Abilities in Eggs of the Ascidian, <i>Phallusia philippinensis</i> and <i>Ciona intestinalis</i> . <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 24:2666, 2023. DOI:10.3390/ijms24032666.	(A)	○
OI23002:	Dennis Lawrence Cheung, Takuya Toda, Madoka Narushima, Kei Eto, Chitoshi Takayama, Tatsuko Ooba, Hiroaki Wake, Andrew John Moorhouse, Junichi Nabekura. KCC2 downregulation after sciatic nerve injury enhances motor function recovery. <i>Scientific Reports</i> 13:7871, 2023. DOI:10.1038/s41598-023-34701-y	(A)	○
OI23003:	Takako Ohno-Shosaku, Mitsugu Yoneda, Takashi Maejima, Mohan Wang, Yui Kikuchi, Kaito Onodera, Yuji Kanazawa, Chitoshi Takayama, Michihiro Mieda. Action sequence learning is impaired in genetically modified mice with the suppressed GABAergic transmission from the thalamic reticular nucleus to the thalamus. <i>Neuroscience</i> 532:87-102, 2023. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2023.09.019	(A)	○
国際学会発表			
PI23001:	高山千利: New GABA/glycine functions revealed in the gene targeted mice. ICGSK2023: 韓国遺伝学会国際学術大会. 韓国. 2023.		
国内学会発表			
PD23001:	清水千草, 岡田滋喜, 岡本土毅, 益崎裕章, 高山千利: Specific expression of K <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> cotransporter (KCC2) in the $\alpha$ cells of normal and type 1 diabetes model mouse pancreatic islets. 第100回日本生理学会大会. 京都. 2023.		
PD23002:	清水千草, 濱田麻美, 下地美寧, 高山千利: マウス小脳におけるアストロサイトへのグリシン取り込み機構の構築. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会. 仙台. 2023.		
PD23003:	高山千利: 組織学教育の現状と問題点—琉球大学の取り組み—. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会. 仙台. 2023.		
PD23004:	安藤博之, 清水千草, 屋富祖司, 小坂祥範, 高山千利: K <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> 共輸送体2 (KCC2) の発現低下は, 損傷脛骨神経の再生を促進し, 運動障害を軽減する. 日本解剖学会 第79回九州支部学術集会. 北九州. 2023.		

### A. 研究課題の概要

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

HERV-HML6c14(以下HML6c14)はレトロウイルス型レトロトランスポゾンに分類されるヒトゲノム中の反復配列の1つであり14q24.2に局在している。その発現はヒト胎盤で特異的に検出され、全長型とスプライス型の2種類が確認されている。正常胎盤を用いたISHでは、その組織学的特徴から絨毛の合体性栄養膜と推察される細胞の核領域に転写物のシグナルが得られた。また、ヒト胎盤で検出された全長型の転写物を細胞株HeLaで強制発現させると、その一部はヒト胎盤と同じ様式でスプライスしていた。さらに、転写物上に検出されるアミノ酸数100以上で構成されるタンパク読み取り枠は、HeLaを用いた発現解析でFLAGタグとの融合タンパクとして検出されなかった。これらの結果より、HML6c14は合体性を構成する細胞核内に留まる非翻訳RNA遺伝子であると判明した。

一方、絨毛癌由来の細胞株BeWoはForskolin処理により細胞融合が促進される。その過程には、細胞融合作用を有するSyncytin-1というヒト胎盤で特異的に発現するHML6c14とは別のレトロウイルス型レトロトランスポゾンが作り出す機能タンパクが関与するとされ

る。このForskolinによるBeWoの細胞融合に伴ってHML6c14の転写が亢進する事が明らかになった事で、HML6c14もBeWoでの細胞融合に関与しているのではないだろうかとの疑問が生じた。Yuらの報告(J. Biol. Chem. 2002)によると、Forskolin処理に伴うSyncytin-1の発現亢進には-2706~-2699および-218~-211に結合部位を持つ転写因子GCM1の関与が大きいとされる(前者はコンセンサス配列と一塩基ミスマッチあり)。HML6c14上流の-1087~-1080には、Syncytin-1上流の-2706~-2699と同じ配列が検出されている。しかし、Dual Luciferase Reporter (DLR) Assayで転写開始点上流6.7kbまでを分割して検討した結果、HML6c14ではSyncytin-1におけるほどGCM1の関与は大きくなさそうである事が判明した。むしろ、同Assayの感度確認のためにYuらの報告を追実験して分かった事は、Syncytin-1の5' LTRが有するプロモーター・エンハンサー活性が、そもそもHML6c14の5' LTRに比べてかなり低いと思われる事であった。以上の内容は「B. 研究業績」に記載したオンラインジャーナルで報告済みである。現在は、全長438bpの5' LTRのうち転写開始点上流部分にあたる298bpを分割してDLR Assayで詳細に解析中である。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著 0I23001:	Takaya Oda: In Vitro Expression Analysis Reveals HML6-c14 to Be an Attractive Research Target. <i>Biomolecules</i> Sep 12;13(9): 1378, 2023. DOI: 10.3390/biom13091378.	(A)	○

## A. 研究課題の概要

### 骨の厚さに関する要因：頭蓋骨と上腕骨の比較(後藤新平, 木村亮介)

本研究では、頭蓋骨と四肢骨において頑丈性に関する要因の共通点や相違点を解明することを目的とし、Computed Tomography (CT) 画像を用いて、同じ被験者から頭蓋骨と上腕骨における皮質骨の厚みを測定した。インフォームドコンセントのもと、診断を目的として琉球大学病院でPositron Emission Tomography (PET)-CT撮影をした504名(男性:317名, 女性:187名, 20~76歳), 那覇市立病院または同仁病院でCT撮影をした25名(男性:7名, 女性:18名, 23~59歳)を対象とした。CT画像によりStradwin 5.4softwareを用いて、側頭部の頭蓋骨全厚, 前頭部の頭蓋骨全厚および皮質骨厚, 上腕骨骨幹部の全幅および皮質骨厚を計測した。また、前頭部頭蓋骨の皮質骨厚/全厚を頭蓋骨皮質示数(CCI), 上腕骨の皮質骨厚/全幅を上腕骨皮質示数(HCI)とした。これらの計測値および示数と、性別, 年齢, 身長, 体重, 出身地域(沖縄vs日本本土)との関連を調べた。また、交絡因子を制御しながら、計測値および示数の間の偏相関係数を求めた。さらに既知の遺伝的要因として、先行研究において脛骨骨幹部の皮質骨厚と関連することが示されているWNT16およびTNFSF11の一塩基多型(rs2707466およびrs9525638)をKASPジェノタイプングアッセイを用いてタイピングし、頭蓋骨および上腕骨の皮質骨厚との関連を調べた。本研究の結果は、側頭部頭蓋骨全厚と上腕骨全幅は加齢に伴い増加するのに対し、前頭部皮質骨厚と上腕骨皮質骨厚は加齢に伴い減少することを示した。女性では男性より頭蓋骨全厚が大きく、加齢に伴う頭蓋骨全厚の増加が大きいことを示した。これは、上腕骨の全幅や皮質骨厚が男性で女性より大きいことと対照的である。また、CCIとHCIは有意な正の相関を示したが、その相関の強さは、男性よりも女性で、高齢群(≥50歳)よりも若年群(<50歳)で高かった。このことは、頭蓋骨と上腕骨との間で、高齢時の皮質骨厚の減少よりもむしろ、若年時の骨モ

デリングに共通点があることを示唆している。また、頭蓋骨の全厚は出身地域によって有意な差があり、沖縄出身者は日本本土出身者と比較して頭蓋骨全厚が大きいことが示された。rs2707466(WNT16)およびrs9525638(TNFSF11)と、頭蓋骨あるいは上腕骨の皮質骨厚との関連については、先行研究と同様の傾向がみられたが、統計的に有意ではなかった。本研究は、頭蓋骨と四肢骨の皮質骨厚に関連する因子を明らかにすることで、骨リモデリングのメカニズムにおける両者の類似点と相違点について基礎的な知識を提供した。

### 全ゲノム配列解析により見えてきた沖縄島と宮古諸島の集団の形成過程(木村亮介)

沖縄諸島と宮古諸島との間には約300kmの距離がある。これまでの研究により、現在それらの諸島に住む人々も遺伝的に分化していることや大陸集団からの遺伝的影響をほとんど受けていないことなどが示されてきた。今回、沖縄島住民25名と宮古諸島住民25名の計50名の全ゲノム配列を解析することで、在来の琉球縄文集団による遺伝的影響およびグスク時代以降の本土日本からの移住や琉球列島の島間で生じた移住による遺伝的影響の全てを考慮した集団形成史の復元を試みた。解析の結果、沖縄諸島ではグスク時代以降、琉球縄文人集団と本土からの移住集団は、23:77で混ざったことが示され、また宮古諸島も同程度(19:81)であったことが示された。さらに、沖縄諸島と宮古諸島それぞれの人々の成立過程を説明するには、同一の琉球縄文人集団が両者の祖先集団として想定できることがわかった。宮古諸島には、グスク時代以前には下田原文化や無土器文化といった独自の文化があったが、今回の結果は、これらの文化の担い手と現在の宮古諸島の人々との間の遺伝的つながりは薄いことを示唆する。

### 本土と琉球列島における自然選択の痕跡(木村亮介)



本研究は先進ゲノム検査医学講座，理化学研究所，国立長寿医療センターとの共同研究である。沖縄バイオインフォメーションバンク (OBi) および国立長寿医療研究センターバイオバンク (NCGG) の計20,366名のヒトゲノム情報を解析し，1)機械学習を活用した集団遺伝学的解析により地域による遺伝的背景の違いを調べ，2)地域による遺伝的背景の違いを考慮に入れたゲノム上の自然選択を受けた領域の検出を試みた。ゲノム情報を用いて主成分分析 (PCA) を行った結果，先行研究と同様に琉球列島と本土は独立の集団を形成することが確認され，さらに琉球列島内においても地域によって遺伝的背景の違いがあると推察された。さらにPCAと機械学習による次元削減法の一つである一様多様体近似投影 (UMAP) を組み合わせたPCA-UMAPによる解析を実施した。その結果，沖縄本島，宮古諸島，八重山諸島，慶良間諸島・久米島はそれぞれ独立のクラスターを形成した。自然選択の痕跡の検出には，ゲノムのハプロタイプ構造を考慮して，比較的最近の自然選択まで推定可能なiHSとFastSMCという二つの手法を用いた。その結果，これまでに報告されている自然選択を受けたゲノム領域のうち，ADH clusterやEDAR，MHCは，両集団において検出されたが，アルコール代謝に関係するALDH2領域は本土集団でのみ検出された。さらに，これまでに報告されていない3領域 (IKZF2，HOXD，JMJD1C/CTNNA3) の自然選択の痕跡が琉球列島集団で検出された。以上の結果から，両集団は過去の集団史を共有しているため，共通の自然選択の痕跡がみられ，また集団の分岐後，それぞれの集団で異なる環境要因による独自の自然選択が働いた可能性が示唆された。

#### エクソームシーケンスによる特発性全般てんかん関連多型の同定 (佐藤丈寛)

本研究は，金沢大学との共同研究である。遺伝性全般てんかん (GGE) のサブセットである特発性全般てんかん (IGE) の遺伝学的研究については，多くの疑問が残されている。本研究では，罹患者コホートにおいててんかんパネル遺伝子上に存在する候補コード領域変異体を同定することを目的とした。121人の罹患者と10人の罹患者親族を対象に，Genes4Epilepsyパネルのてんかん関連候補遺伝子上に存在するバリエーションに焦点

を当て，エクソームシーケンシング解析を行った。その結果，てんかん罹患者121人中88人において，950個の候補遺伝子のうち137遺伝子に計168個の候補変異が同定され，そのうち61個が新規変異であった。注目すべきは，既知のGGE関連遺伝子 (CHD2，GABRA1，RORB，SCN1A，SCN1B) について，5人において計5つの候補変異が同定され，他のてんかん候補遺伝子については，4つの家族症例それぞれにおいて罹患者が共有する候補変異が同定されたことである。本研究の結果は，IGEが異質性の高い疾患であることを示すとともに，高度な機能解析を含む今後の研究によって病原性が証明されるべきIGE関連候補変異情報を提供するものである。本研究におけるGGE関連遺伝子の候補変異検出率の低さ (4.1%) は，臨床におけるIGE診断のためのGenes4Epilepsyパネルの現在の不完全さを示唆している。

#### 日本人集団におけるリポ蛋白 (a) 値に寄与する遺伝的多型の同定 (佐藤丈寛)

本研究は，金沢大学との共同研究である。リポ蛋白 (a) は動脈硬化の重要な原因因子であり，遺伝性が示唆されているが，日本人のリポ蛋白 (a) に対する一塩基多型 (SNPs) の影響の大きさはよくわかっていない。リポ蛋白 (a) が著しく高値 (>70mg/dL) または低値 (<5mg/dL) である日本人126人を対象に，Japonica Array®を用いてジェノタイプピングを行ったSNPデータに基づいて，LPA遺伝子上のコモンバリエーションのジェノタイプインピュテーションを行った。SNPとリポ蛋白 (a) 値との関連を検証した結果，rs7454595，rs7765803，rs77182492，rs1652507，rs1321195，rs74734070がリポ蛋白 (a) 値と有意に関連していた。

#### 非アルコール性脂肪性肝疾患患者におけるアポリポ蛋白C3多型と脂肪摂取との間の相互作用の検証 (佐藤丈寛)

本研究は，金沢大学との共同研究である。近年のゲノムワイド関連解析により，アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) に関連する遺伝子多型が明らかになってきた。しかし，栄養代謝とNAFLDに対する遺伝的多型の影響は複雑であり，さらなる研究が必要である。本研

究では、遺伝要因とNAFLDとの関連と相互作用する栄養特性を評価することを目的とした。石川県志賀町在住の40歳以上の成人1191人の2013～2017年の健診データから、中等度または大量のアルコール摂取と肝炎を有する成人を除外し、ゲノム解析に同意した互いに血縁関係の無い464人を研究に含めた。脂肪肝の診断のために腹部エコー検査を行い、簡単な自記式食事履歴質問票を用いて食事摂取量と栄養バランスを評価した。31個のNAFLD関連多型のうち、アポリポ蛋白C3(APOC3)遺伝子上流の多型rs2854116が脂肪肝と有意に関連していた。NAFLDと脂肪、植物性脂肪、MUFAs、PUFAs、コレステロール、n-3 FAs、n-6 FAsの摂取量との間に有意な関連が観察された。さらに、TT遺伝子型を示したNAFLD被検者は、NAFLDでない被検者よりも有意に脂肪摂取量が多かった。

#### 血清アミラーゼ値に関連する遺伝的多型の探索(佐藤丈寛)

本研究は、金沢大学との共同研究である。ヒトのアミラーゼ活性と濃度は遺伝性の量的形質である。アミラーゼ遺伝子(AMY)のコピー数変異(CNV)が、肥満度(BMI)などのヒトの表現型に及ぼす影響については多くの研究が存在するが、アミラーゼ値の個人間変動を支配する遺伝的要因についてはまだ十分に理解されていない。ここでは、日本人814人を対象に血清アミラーゼ値(SAL)のゲノムワイド関連研究(GWAS)を実施し、非遺伝的要因を調整した上で、関連する一塩基変異(SNV)を同定した。ddPCR法を用いてAMY(AMY1, AMY2A, AMY2B)の二倍体コピー数(CN)を測定し、各二倍体CNとSALとの関連を検討した。さらに、GWASで最も強い関連を示したSNVとAMY CNVのSALに対する相対的寄与を評価した。GWASにより、1番染色体上のAMYクラスター近傍の連鎖不平衡ブロック内に14個の有意なSNVが同定された。AMY CNVとSALとの関連解析では、AMY1二倍体CNとSALとの間に有意な関連が認められたが、AMY2A CNおよびAMY2B CNではSALとの有意な関連は認められなかった。GWASのリードSNVとAMY1二倍体CNを用いた重回帰分析では、AMY1 CNは有意な関連を示したままであったが、SNVの関連は有意ではなかった。また、AMY1二倍体CNとBMIとの関連は認められなかった。

#### ビルマカニクイザルの起源と交雑(松平一成)

本研究は、ときわ動物園らとの共同研究である。ミトコンドリアゲノムと核ゲノムの解析から、カニクイザルの一亜種であるビルマカニクイザルが、同じマカク属の中で系統的に離れたトクモンキー種群から過去に遺伝子浸透を受けたことが先行研究によって明らかとなった。本研究では、トクモンキー種群のどの現生種または近縁種子から、いつ頃、どのような過程で、どの程度の遺伝子浸透があったかを明らかにすることを目的とした。具体的には、トクモンキー種群の内、ゲノム配列情報が既知のアッサムモンキー、チベットモンキーに加え、新規にトクモンキー、ボンネットモンキーのゲノム配列を決定し、それを基に解析を行った。核ゲノムの解析から、トクモンキーとボンネットモンキーが、ミトコンドリアDNAから推定された時期(約320万年前)よりもずっと最近(約50万年前)に分岐したことが明らかとなった。また、ビルマカニクイザルへの遺伝子浸透のシグナルが、トクモンキーとボンネットモンキーで最も強く検出され、これら2種の間で同程度であったことから、2種の共通祖先(またはその近縁集団)から、ビルマカニクイザルへ遺伝子浸透があったことが強く示唆された。現在、この遺伝子浸透の詳細について解析を行っている。

#### 川崎病とトルクテノウイルスの関連(松平一成)

本研究は、福岡徳洲会病院を中心とする研究グループとの共同研究である。川崎病の病因について、研究を行っている。先行研究では、川崎病患者の一部から高水準のトルクテノウイルス(TTV)が検出され、川崎病とTTVの関連が示唆された。本研究では、川崎病の静脈用免疫グロブリン製剤治療への耐性および、耐性に関わる指標であるSanoのスコアの構成要素である総ビリルビン(TBIL)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、C反応性タンパク(CRP)について、血清中のTTVのウイルス量との関連を調査した。57人の川崎病患者を対象に血清からDNAを抽出し、リアルタイムPCRでTTVのウイルス量を測定し、NGSを用いたアンプリコンシーケンシングでTTVの種を同定した。その結果、TTVのウイルス量とTBIL、ASTに有意な正の

相関が認められた。また、TTVのウイルス量と静脈用免疫グロブリン製剤への耐性と弱い正の相関が認めら

れた。またTTVの22種の内、17種が検出された。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	松平一成:小型類人猿. 霊長類学の百科事典, 日本霊長類学会(編), 70-71, 丸善出版, 東京, 2023.	(B)	
BD23002:	松平一成: 種内の遺伝的多型. 霊長類学の百科事典, 日本霊長類学会(編), 178-179, 丸善出版, 東京, 2023.	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Goto S, Kataoka K, Isa M, Nakamori K, Yoshida M, Murayama S, Arasaki A, Ishida H, Kimura R. Factors associated with bone thickness: Comparison of the cranium and humerus. PLoS One 18(3):e0283636, 2023. DOI:10.1371/journal.pone.0283636	(A)	○
OI23002:	Koganebuchi K, Matsunami M, Imamura M, Kawai Y, Hitomi Y, Tokunaga K, Maeda S, Ishida H, Kimura R. Demographic history of Ryukyu islanders at the southern part of the Japanese Archipelago inferred from whole-genome resequencing data. J Hum Genet 68(11):759-767, 2023. DOI:10.1038/s10038-023-01180-y	(A)	○
OI23003:	Liu X, Matsunami M, Horikoshi M, Ito S, Ishikawa Y, Suzuki K, Momozawa Y, Niida S, Kimura R, Ozaki K, Maeda S, Imamura M, Terao C. Natural Selection Signatures in the Hondo and Ryukyu Japanese Subpopulations. Mol Biol Evol 40(10):msad231, 2023. DOI: 10.1093/molbev/msad231	(A)	○
OI23004:	Yamagami K, Tada H, Sato T, Nomura A, Sakata K, Usui S, Kawashiri M, Tajima A, Takamura M. Genetic Characteristics Contributing to Lipoprotein(a) Levels in the Japanese Population. J Coron Artery Dis 29(4):104-108, 2023. DOI:10.7793/jcad.29.23-00015	(A)	○
OI23005:	Yamamoto R, Takeshita Y, Tsujiguchi H, Kannon T, Sato T, Hosomichi K, Suzuki K, Kita Y, Tanaka T, Goto H, Nakano Y, Yamashita T, Kaneko S, Tajima A, Nakamura H, Takamura T. Nutrigenetic Interaction Between Apolipoprotein C3 Polymorphism and Fat Intake in People with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Dev Nutr 7(1):100051, 2023. DOI:10.1016/j.cdnut.2023.100051	(A)	○
OI23006:	Nayema Z, Sato T, Kannon T, Tsujiguchi H, Hosomichi K, Nakamura H, Tajima A. Genetic factors associated with serum amylase in a Japanese population: combined analysis of copy-number and single-nucleotide variants. J Hum Genet 68(5):313-319, 2023. DOI: 10.1038/s10038-022-01111-3	(A)	○
OI23007:	Toyoda A, Maruhashi T, Malaivijitnond S, Matsudaira K, Arai Z, Matsuda I, Koda H. Macaque progressions: passing order during single-file movements reflects the social structure of a wild stump-tailed macaque group. Primates 64:351-359, 2023. DOI: 10.1007/s10329-023-01055-y.	(A)	○
OI23008:	Furusawa T, Koera T, Siburian R, Wicaksono A, Matsudaira K, Ishioka Y. Time-series analysis of satellite imagery for detecting vegetation cover changes in Indonesia. Sci Rep 13:8437, 2023. DOI:10.1038/s41598-023-35330-1.	(A)	○
OI23009:	Spezia PG, Matsudaira K, Filippini F, Miyamura T, Okada K, Nagao Y, Ishida T, Sano T, Pistello M, Maggi F, Hara J. Viral load of Torquetenovirus correlates with Sano's score and levels of total bilirubin and aspartate aminotransferase in Kawasaki disease. Sci Rep 13:18033, 2023. DOI:10.1038/s41598-023-45327-5.	(A)	○
<b>総説</b>			
RD23001:	木村亮介. 古代ゲノムからの表現型復元. 医学のあゆみ 2023;286 (4):	(B)	×

274-277.

#### 国際学会発表

- PI23001: Nomura A, Sato T, Noguchi M, Takeji Y, Tada H, Hayashi K, Tajima A, Takamura M, Fujino N. Usefulness of Polygenic Risk Score for Intraventricular Septal Diameter in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. AHA' s 2023 Scientific Sessions 2023, Nov 11, 2023, Philadelphia, PA, USA.
- PI23002: Lukyanchuk A, Muraki N, Ito T, Kawai T, Hata K, Hosomichi K, Kannon T, Sato T, Tajima A. DNA methylome and transcriptome analysis in human alveolar epithelial cells after long-term exposure of diesel exhaust particles. 35th Annual Conference of ISEE, Sep 17, 2023, Kaohsiung, Taiwan.

#### 国内学会発表

- PD23001: 木村亮介. アジアにおけるヒトの遺伝適応の謎に迫る. 日本解剖学会第79回九州支部学術集会特別講演, 2023年11月11日, 産業医科大学.

#### その他の刊行物

- MD23001: 木村亮介. 琉球大学教授就任にあたって—解剖学的形質の多様性を理解する—. 解剖学雑誌 2023; 98(2): 79. (B) ×
- MD23002: 佐藤丈寛. ゲノムからみたオホーツク文化人の形成. 高瀬克範 編. 北海道考古学の最前線. 122-126. (B) ×
- MD23003: 森光由樹, 清野未恵子, 山梨裕美, 蔦谷匠, 豊田有, 松平一成, 木下勇貴, 武真祈子, 北山遼: 日本霊長類学会会員を対象とした日本霊長類学会の将来構想に関する2022年のアンケート結果について. 霊長類研究 39:13-34, 2023. DOI:10.2354/psj.39.004 (B) ○

## A. 研究課題の概要

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

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

### 2. 炎症・感染症後の破壊白血球の血小板凝集への影響

本研究は、炎症、感染症からDICへの機序を追究する目的で、破壊白血球の血小板凝集への影響を追究した。以前、循環血中の血小板膜糖タンパクGPIb $\alpha$ に着

目し、GPIb $\alpha$ のトロンビン結合部位を認識する抗GPIb $\alpha$ 抗体(HIP1)を用いて、FACS法により血中GPIb $\alpha$ の推移を解析した。結果は、小児の造血幹細胞移植に伴う粘膜障害、臓器障害、免疫不全に伴う重症感染症、さらに移植片対宿主病(GVHD)などの移植関連合併症では、血中GPIb $\alpha$ の急激な減少を示した。この場合、血中GPIb $\alpha$ の減少は、生体内のトロンビン形成によるものと推測したが、血液中の凝固系・線溶系因子の大きな変動は見られなかった。そこで、炎症・感染症・合併症により増加した白血球と血小板GPIb $\alpha$ の減少との関連を追究したく、物理的に破壊した挫滅白血球と挫滅後白血球内から放出された因子、それぞれの血小板ADP凝集に与える影響を比較した。その結果は、挫滅により白血球内から放出された因子、例えばヒストン等よりも、挫滅白血球残骸の方が血小板ADP凝集を持続した。すなわち、炎症・感染症・合併症により増加した白血球が、血管内シェアストレスなどの物理的刺激を受け、変形した白血球膜から剥離された残骸が、血小板ADP凝集の持続を引き起したと考えられる。今後、破壊白血球の残骸と血小板膜GPIb $\alpha$ 減少との関係性を追究したい。このように、炎症時に発生する破壊白血球と血小板凝集の関係性を追究する事は、炎症・感染症からDICへ機序の解明へと繋がると考えられる。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Shin M, Mori S, Mizoguchi T, Arai A, Kajiya H, Okamoto F, Bartlett JD, Matsushita M, Udagawa N, Okabe K. Mesenchymal cell TRPM7 expression is required for bone formation via the regulation of chondrogenesis. Bone. 166:116579. doi: 10.1016/j.bone.2022.116579. 2023	(A)	○
国内学会発表			
PD23001:	高松岳矢, 馬目陽子, Dimitar Dimitrov, 當山奏子, 李俊錫, 松波雅俊, 柳久美子, 要匡, 高橋智幸, 近藤毅, 岡野ジェイムス洋尚, 松下正之: ゲノム解析と患者iPS細胞由来神経細胞を用いた統合失調症の病態研究. 第44回沖縄精神神経学会, 2023年2月19日, 那覇市.		
PD23002:	中村真理子: 止血機構とは -血小板・凝固系・線溶系の巧みな連携-. 第100回日本生理学会「教育プログラム モデル講義」, 2023年3月14-16日, 京都市.		
PD23003:	中村真理子, 貴島ちあき, 花城和彦, 砂川昌範, 高松岳矢, 松下正之: 白血球破砕破片はADP誘発血小板凝集を維持する. 第100回日本生理学会, 2023年3月14-16日, 京都市.		
PD23004:	高松岳矢, 馬目陽子, 當山奏子, 柳久美子, Dimitar Dimitrov, 李俊錫, 小金渕佳江, 長谷川実奈美, 早川朋子, 近藤毅, 高橋智幸, 要匡, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 松下正之: 双極性障害の原因遺伝子の探索: メンデル遺伝様家系で発見したミトコンドリア機能遺伝子の発現低下. 第100回日本生理学会, 2023年3月14-16日, 京都市.		
PD23005:	高松岳矢, 馬目陽子, 柳久美子, 小金渕佳江, 當山奏子, 李俊錫, Dimitar Dimitrov, 早川朋子, 長谷川実奈美, 高橋智幸, 近藤毅, 要匡, 岡野ジェイムス洋尚, 木村亮介, 松下正之: ミトコンドリア代謝制御遺伝子に注目した双極性障害の病態研究. 第45回日本生物学的精神医学会, 2023年11月6日. 名護市.		
PD23006:	金城薫子, 高松岳矢, 當山奏子, 赤嶺裕子, 内間日向, 松下正之: ミトコンドリア代謝遺伝子による多能性幹細胞の間葉様表現型の制御機構. 第46回日本分子生物学会, 2023年12月6-8日, 神戸市.		
PD23007:	高松岳矢, 馬目陽子, 當山奏子, 柳久美子, 李俊錫, 小金渕佳江, 長谷川実奈美, 早川朋子, 吉田冬子, 服部功太郎, 功刀浩, 近藤毅, 木村亮介, 岡野ジェイムス洋尚, 要匡, 松下正之: 双極性障害多発家系患者由来iPSニューロンを用いた病態研究: 細胞表現型と候補変異の探索. 第46回日本分子生物学会, 2023年12月6-8日, 神戸市.		

## A. 研究課題の概要

### 1. オス一酸化窒素合成酵素系完全欠損マウスにおける中大脳動脈閉塞後の脳梗塞の軽症化 (久保田陽秋、筒井正人)

**【背景と目的】**一酸化窒素(NO)合成酵素(NOSs)系は3つの異なったアイソフォームで構成されている(nNOS, iNOS, eNOS)。脳梗塞病変にはすべてのNOSアイソフォームが発現している。従来、脳梗塞におけるNOSs系の役割が非選択的NOSs阻害薬を用いて薬理的に研究されてきた。しかし、非選択的NOSs阻害薬は様々な非特異的作用を有するため、脳梗塞におけるNOSs系の真の役割は未だ十分に明らかにされていない。この点を検討するために、私たちは、nNOS/iNOS/eNOS triple knockoutマウス(NOSs系完全欠損マウス)を新たに作製し、中大脳動脈閉塞(MCAO)後の脳梗塞の程度をtriple n/i/eNOSs<sup>-/-</sup>マウスと野生型(WT) littermateマウスの間で比較した。

**【方法と結果】**nNOS<sup>-/-</sup>マウス、iNOS<sup>-/-</sup>マウス、eNOS<sup>-/-</sup>マウスの交配によりtriple n/i/eNOSs<sup>-/-</sup>マウスを新たに作製した。オスにおいて、MCAO24時間後(虚血1時間-再灌流23時間後)の脳梗塞サイズは、WTマウスに比してtriple n/i/eNOSs<sup>-/-</sup>マウスで著明に小さかった。加えて、MCAO24時間後の神経障害スコアおよび死亡率も、WTマウスに比してtriple n/i/eNOSs<sup>-/-</sup>マウスで有意に低かった。対照的に、メスでは、MCAO24時間後の脳梗塞サイズは、WTマウスに比してtriple n/i/eNOSs<sup>-/-</sup>マウスで逆に大きい傾向にあった。各マウスにおいて脳梗塞サイズの性差を比較すると、WTマウスではオスに比しメスで脳梗塞サイズは有意に小さかったが、triple n/i/eNOSs<sup>-/-</sup>マウスでは逆にオスに比しメスで有意に大きかった。次にその機序を卵巣摘除術(OVX)および精巣摘除術(ORX)によって検討した。OVXはメス triple n/i/eNOSs<sup>-/-</sup>マウスの脳梗塞サイズに影響を及ぼさなかったが、ORXはオス triple n/i/eNOSs<sup>-/-</sup>マウスの脳梗塞サイズを有意に増大させた。このORXの作用はテストステロンの投与により有意に抑制された。次世代シーケンサーを用いてオスのWTマウスとtriple n/i/eNOSs<sup>-/-</sup>マウスの脳梗塞巣におけるmRNA発現量を網羅的・定量的に解析したところ、酸化ストレスの低下とミトコンドリア機能不全の軽減がオ

s triple n/i/eNOSs<sup>-/-</sup>マウスに認められた脳梗塞の軽症化に関与していることが示唆された。

**【結論】**以上の結果から、NOSs系はオスの急性虚血性脳傷害に対して有害な作用を有していることが示唆された。本研究の結果から、NOSs系の抑制が男性の脳梗塞における新規治療戦略になりうる可能性が示唆された。

### 2. マウス食物アレルギーモデルを用いた経口免疫寛容の獲得と破たんの解析 (山下弘高、筒井正人)

一般的に食べた物に対しては、経口免疫寛容と呼ばれる免疫制御システムが機能し、アレルギーは誘導されない。しかしながら、食物アレルギー罹患者は、食べた物に対してアレルギーが惹起されてしまう。したがって、食物アレルギーは、経口免疫寛容の獲得が何らかの原因で阻害されたか、もしくは、獲得した経口免疫寛容が破たんすることで起こると考えられる。そこで、マウス食物アレルギーモデルを用いて、経口免疫の獲得操作時に、食品添加物であるサッカリンを大量に摂取させることで、免疫寛容の獲得を阻害するモデルを作製した。また近年、食物アレルギーは皮膚を介した感作によって生じることが報告されている。そこで、皮膚を介した感作によって、獲得していた経口免疫寛容を破たんさせる食物アレルギーモデルを作製した。これらのモデルの解析を通じて、食物アレルギーの発症機序の解明を行った。

### 3. Investigation of the Role of Reactive Sulfur Synthase System (CBS/CSE/3MST system) in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome by using CBS/CSE/3MST-deficient Mice (Idam Hermawan、筒井正人)

**【背景と目的】**硫化水素(H<sub>2</sub>S)は、一酸化窒素(NO)、一酸化炭素(CO)に次いで第3番目に発見されたガス状シグナル伝達物質である。H<sub>2</sub>Sは、cystathionine β-synthase (CBS)、cystathionine γ-lyase (CSE)、3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST)の3つの酵素から合成される。近年、システインに硫黄原子が複数連結したシス



テインパーサルフィド (CysSSH)などの活性硫黄(超硫黄)がH<sub>2</sub>Sよりも強力な抗酸化活性やレドックスシグナル制御機能を有していること、および、CBS、CSE、3MSTはこれらの超硫黄を合成することが報告された。しかし、生体におけるCBS/CSE/3MST系の意義は不明である。このマウスには、予備的検討において、著明な高ホモシステイン血症、体重増加、および空腹時高血糖が認められた。これらの背景を踏まえて、本研究では、代謝症候群における活性イオウ分子種合成酵素系(CBS/CSE/3MST系)の病因的役割をCBS/CSE/3MST欠損マウスを用いて検討することを目的とする。

**【方法】** この点を検討するために、私達は、CBS、CSE、3MSTをすべて欠損させたCBS/CSE/3MST-KOマウスを作製した。CBS-KOマウスは重度の成長障害のため生後5週齢で死亡するが、亜鉛投与の有無でヒトCBS遺伝子の発現をオンオフできる亜鉛誘導性メタロチオネインプロモーターを組み込んだヒトCBSトランスジェニック(hCBS-Tg)マウスとの交配によりhCBS-Tg/CBS/CSE/3MST-KOマウスを作製し、CBS欠損による早期死亡を克服した。亜鉛投与下でhCBS-Tg/CBS/CSE/3MST-KOマウスを繁殖させて、その後、亜

鉛投与を中止してCBS/CSE/3MST-KOマウスを作製した。亜鉛を投与したhCBS-Tg/CBS/CSE/3MST-KOマウスの尻尾hCBS蛋白質発現レベルと比較して、亜鉛投与を中止したhCBS-Tg/CBS/CSE/3MST-KOマウスの尻尾hCBS蛋白質発現レベルが10%以下のマウスを実験に使用した。

**【結果】** 本研究では、CBS/CSE/3MST欠損マウスに代謝症候群の表現型が認められるか否かを検討し、もしそうであれば、さらに、その分子機序を明らかにする。さらに、野生型(WT)マウスの外観に異常は見られなかったが、CBS/CSE/3MST-KOマウスの一部には脱毛と創傷が認められた。

**【結論】** これらの結果から、CBS/CSE/3MST系も脱毛や創傷において役割を果たしていることが示唆された。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Abidin QHZ, Ida T, Morita M, Matsunaga T, Nishimura A, Jung M, Hassan N, Takata T, Ishii I, Kruger W, Wang R, Motohashi H, Tsutsui M, Akaike T: Synthesis of sulfides and persulfides is not impeded by disruption of three canonical enzymes in sulfur metabolism. <i>Antioxidants</i> 12(4): 868, 2023. DOI: 10.3390/antiox12040868	(A)	○
OI23002:	Kubota H, Tsutsui M, Kuniyoshi K, Yamashita H, Shimokawa H, Sugahara K, Kakinohana M: Alleviated cerebral infarction in male mice lacking all nitric oxide synthase isoforms after middle cerebral artery occlusion. <i>J Anesth</i> 2023. doi: 10.1007/s00540-023-03271-8	(A)	○
OI23003:	Matsui T, Yamashita H, Kitamura K, Makino A, Takasato Y, Sugiura S, Ito K: Prophylactic steroid use is ineffective in food allergy: A randomized-controlled clinical trial and a murine model. <i>Allergy</i> 78(2): 539-595, 2023. DOI: 10.1111/all.15451.	(A)	○
OI23004:	Yamashita H, Matsuhara H, Tanaka H, Inagaki N, Tsutsui M: Oral allergy induction through skin exposure to previously tolerated food antigens in murine models. <i>Journal of Pharmacological Sciences</i> 152(2): 76-85, 2023. DOI: 10.1016/j.jphs.2023.03.003	(A)	○
OI23005:	Yanagihara N, Takada M, Ariyoshi H, Satoh N, Horishita T, Shao H, Tsutsui M, Kita T, Azuma K: Effects of pine nodule extract, Sho-kosen, on mental stress-induced changes in the autonomic nervous balance in young students. <i>Current Topics in Pharmacology</i> 27: 47-53, 2023.	(A)	○
総説			
RD23001:	筒井正人: 臓器連関におけるNO合成酵素系の保護的役割. <i>日本薬理学雑誌</i> 158(5): 374-378, 2023	(B)	○
RD23002:	木村万里子, 山下弘高: 特集2豆の力 雑豆の栄養学的特徴と豆オリゴ糖の新しい可能性. <i>フードケミカル</i> 11: 49-54, 2023.	(B)	×
国内学会発表			
PD23001:	筒井正人: 生体の様々な疾患における一酸化窒素合成酵素系の多彩な作用. 第96回日本生化学会大会, シンポジウム3S05a 一酸化窒素の新規生体内作用と創薬への展開. 福岡国際会議場. 福岡. 2023.		
PD23002:	比嘉章太郎, 坂梨まゆ子, 山下弘高, 平良雄司, 下川宏明, 古川浩二郎, 筒井正人: NO合成酵素完全欠損下におけるテストステロンの有害な心血管作用. 第76回日本薬理学会西南部会. 琉球大学医学部. 沖縄. 2023.		
PD23003:	平良雄司, 比嘉章太郎, 山下弘高, 池松真也, 下川宏明, 筒井正人: 正常な糞便の移植は2/3腎摘NO合成酵素系完全欠損マウスの心筋梗塞の発症を抑制する. 第76回日本薬理学会西南部会. 琉球大学医学部. 沖縄. 2023.		
PD23004:	戸塚裕一, 比嘉章太郎, 坂梨まゆ子, 伊波幸紀, 山下弘高, 稲福斉, 國吉幸男, 古川浩二郎, 筒井正人: 3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素 (3MST) 欠損マウスにおける高血圧. 第76回日本薬理学会西南部会. 琉球大学医学部. 沖縄. 2023.		
PD23005:	Idam Hermawan, 山下弘高, 筒井正人: CBS/CSE/3MST欠損マウスに認められた脱毛と創傷. 第76回日本薬理学会西南部会. 琉球大学医学部. 沖縄. 2023.		
PD23006:	山下弘高, 筒井正人: 皮膚を介した食物抗原の暴露により経口免疫寛容が無効化する機序の解明. 第76回日本薬理学会西南部会. 琉球大学医学部. 沖縄. 2023.		
PD23007:	山下弘高, 胡劍橋, 岡本土毅, 仲地佐和子, 益崎裕章, 岸本英博, 筒井正人: 緑色蛍光タンパク質 (eGFP) の発現が成人T細胞白血病細胞株 (MT-2細胞) の増殖に及ぼす影響. 第76回日本薬理学会西南部会. 琉球大学医学部. 沖		

縄. 2023.

PD23008: 胡剣橋, 山下弘高, 筒井正人: 肺高血圧症患者由来培養肺動脈平滑筋細胞の細胞増殖におけるCARS遺伝子導入の抑制作用. 第76回日本薬理学会西南部会. 琉球大学医学部. 沖縄. 2023.

PD23009: 山下弘高: マウス食物アレルギーモデルを用いた経口免疫寛容の獲得と破たんの解析. 第97回日本薬理学会年会, シンポジウム3-B-S58 アレルギー研究の最新知見: 基礎と臨床, 神戸国際会議場, 神戸. 2023.

**その他の刊行物**

MD23001: 筒井正人, 齊藤源頭: 特集 臓器連関と創薬: 循環器・泌尿器疾患における最新知見 序文. 日本薬理学雑誌 158(5): 367, 2023 (B) ○

## A. 研究課題の概要

### 脊髄供血環境の新たな評価法と脊髄虚血障害予防への応用

胸腹部大動脈手術（open surgery および血管内ステントグラフト治療）時の脊髄虚血障害（対麻痺）予防は未だ解決できていない重要な課題である。近年大動脈遮断時の脊髄供血路として側副血行路

（collateral network）の重要性が認識されるようになった。私たちはこれまで大動脈手術に模したビーグル犬を用いた脊髄虚血モデルを作成し、体血圧と側副血行路を介した脊髄血流量の間に強い正の相関があることを発見し、また脊髄血流維持に必要な至適脊髄灌流圧を示す事に成功した。実臨床においては脊髄供血環境を推定する術中検査法として経頭蓋運動誘発電位（trans cranial motor evoked potential: tcMEP）や近赤外線分光法（Near-infrared spectroscopy: NIRS）による脊椎周囲筋の組織酸素飽和度の測定が用いられているが、実臨床に即した形で、脊髄血流量や脊髄灌流圧との相関を示した研究はいまだ報告されていない。本研究では私たちのこれまでの研究成果を応用し、動物実験を用いてtc-MEP と NIRS を同時測定し、脊髄血流量および脊髄灌流圧との相関を明らかにすることで、tc-MEP と NIRS の臨床での実用性を高める事を目的として開始した。本研究は科学研究費助成事業「若手研究」（21K16498）より助成を受けすすめている。

### ノルアドレナリン（NOA）による脊髄血流増加のメカニズムの解明

【目的】胸腹部大動脈手術の際には、脊髄虚血に伴う術後対麻痺が最も懸念される合併症である。大動脈遮断時の脊髄血流量（SCBF）低下に対して、Collateral network を介した供血が重要で、循環作動薬を用いた平均体血圧（mBP）上昇が効果的とされる。当科ではこれまでの基礎研究にて、広範囲胸腹部大動脈遮断で低下したSCBF を増加させるために NOA 投与

が効果的であることを報告してきた。遮断前の SCBF を得るためには、1)遠位側灌流がある場合に約 1.3 倍の mBP 上昇が必要である事、2)遠位側灌流が無い場合は 1.66 倍の mBP 上昇が必要である事が示された。いずれの条件下でも SCBF 増加を促進する循環作動薬としてノルアドレナリン（NOA）は最も効果的であった。一方、NOA による脊髄微小循環への作用機序は不明な点が多く、NOA 投与によって SCBF が増加するメカニズムについてはまだ十分に説明されていない。本研究では、NOA による体血管および脊髄血管の反応性の相違について比較し、NOA による SCBF 増加のメカニズムを明らかにすることを目的とした。【実験・方法】中型犬を用いて、胸腹部大動脈及び L2-L7 の脊髄分節動脈（SAs）を露出し、臨床に模して遠位側灌流用バイパスを作成した。SCBF は L5 位硬膜でレーザー血流計にて測定し、脊髄灌流圧（SCPP）は遮断した大動脈内圧測定にて行った。L2 から L7 までの SAs 計6対を遮断し、遮断前後および NOA 0.5  $\mu$ g/Kg/min 持続投与後の mBP, SCBF および SCPP を測定し、測定項目より体血管抵抗値（SVR）および脊髄血管抵抗値（SaR）の変化率を算出する。以上の実験結果を解析し、体血管抵抗値（SVR）と脊髄血管抵抗値（SaR）の変化率を比較し、生体を閉鎖循環回路内とした臓器血流分布の傾向を示す。【研究成果】以上の研究成果は *Cardiol Res.* 2023;14(2):115-122 に掲載された

### 重度二次性三尖弁逆流症に対する Spiral suspension 法（SS法）の有効性および安全性に関する多施設共同研究

テザリングを原因とする重症二次性三尖弁閉鎖不全症（Functional tricuspid regurgitation: FTR）は弁膜症患者の予後を不良にする疾患であるが、未だ逆流を制御する術式と適切な手術のタイミングに議論を残している。長崎大学胸部心臓血管外科学講座（研究

代表者)では、前後の乳頭筋を接合して中隔尖弁輪方向へつり上げるSpiral suspension (SS) 法を行い、テザリングの矯正を図っており、「SS法の効果と安全性を解明する多施設共同研究」を計画された。我々も本研究に参加し研究を実施している。研究デザインは前向き観察研究で2021年4月から開始され、2年間を症例登録期間、追跡期間は3年～5年が予定されている。当教室では2023年12月までに6例の参加登録を行っている。

### TEVARと脊髄虚血に関する研究

**Objective:** This study investigated the usefulness of motor evoked potentials (MEP) as intraoperative monitoring to detect the risk of spinal cord ischaemia (SCI) during thoracic endovascular aortic repair (TEVAR). Risk factors for SCI in TEVAR were also analyzed.

**Methods:** Among 330 TEVARs performed from February 2009 to October 2018, 300 patients underwent intraoperative MEP monitoring. 30 cases without MEP monitoring were due to emergency or mechanical reasons. SCI risk groups were extracted based on MEP amplitude changes using a cut-off value of 50%. When amplitude decreased to <50% of the preoperative value, intraoperative mean arterial pressure (MAP) was increased by about 20 mmHg using noradrenaline, where we usually controlled MAP to about 80 mmHg during surgery. Other efforts were also made to increase MEP amplitude by increasing cardiac output, correcting anemia, and to finish the surgery promptly. Based on MEP amplitude data, we extracted SCI risk groups and analyzed risk factors in TEVAR.

**Results:** We extracted 283 non-SCI risk patients and 17 SCI risk patients by MEP monitoring; moreover, only 1% developed immediate paraplegia and 0% developed delayed paraplegia. Bivariate analysis showed significant differences in chronic kidney disease (CKD), hemodialysis (HD), artery of Adamkiewicz (AKA) closure, and stent

graft (SG) covered length  $\geq 8$  vertebral bodies. Logistic regression analysis showed hyperlipidemia (HLP) (odds ratio (OR) 3.55, 95% confidence interval (CI) 1.08 - 11.7;  $p = .037$ ), SG covered length  $\geq 8$  vertebral bodies (OR 1.35, 95% CI 1.02 - 1.78;  $p = .034$ ), and HD (OR 27.8, 95% CI 6.02 - 128;  $p = .000$ ) were the most influential risk factors for SCI in MEP monitoring TEVAR.

**Conclusion:** MEP might be a useful monitoring tool to predict SCI in TEVAR. In addition, HLP, SG covered length  $\geq 8$  vertebral bodies, and HD represent key risk factors for SCI during TEVAR.

### 研究課題名 J-ORCHESTRA Study

J-Open caRdiac aortic arCH disEase replacement Surgical TherApy Study

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

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

多施設後向き観察研究で、逆漏斗型の中枢ネックを有する腹部大動脈瘤に対するAFXステントグラフトの有用性を検討し、現時点では長期成績が劣るとされている逆漏斗型中枢ネックを有する腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の治療成績の向上をはかりたい。2016年1月1日から2019年8月31日まで、共同研究機関で経験した、逆漏斗型の中枢ネックを有

する腹部大動脈瘤に使用されたAFXステントグラフトの症例を共通した台帳に記録し、そこに記載された情報を解析し、報告する。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	喜瀬勇也, 古川浩二郎: 大動脈基部形成術. ハートナーシング 夏季増刊, 123-127, 2023.	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Yuya Kise, Yukio Kuniyoshi, Keita Miyaishi, Mizuki Ando, Shotaro Higa, Tatsuya Maeda, Moriyasu Nakaema, Hitoshi Inafuku, Kojiro Furukawa. Mechanism of Increased Spinal Cord Blood Flow due to Noradrenaline Administration Using Vascular Resistance: An Experimental Study Using a Canine Model. <i>Cardiol Res.</i> 2023;14(2):115-122. e	(A)	○
OI23002:	Yuya Kise, Yukio Kuniyoshi, Mizuki Ando, Keita Miyaishi, Shotaro Higa, Tatsuya Maeda, Moriyasu Nakaema, Hitoshi Inafuku and Kojiro Furukawa. Simultaneous upper and lower body perfusion using hypothermia during thoracoabdominal aortic surgery. <i>Journal of Cardiothoracic Surgery</i> (2023) 18:331	(A)	○
OI23003:	Naoki Fujimura, Hideaki Obara, Takaaki Nagano, Yukihiisa Ogawa, Taira Kobayashi, Takahiro Ohmine, Yasuhiro Ozaki, Shoji Sakaguchi, Terutoshi Yamaoka, Hireki Ueda, Makoto Sumi, Satoshi Taniguchi, Shigeo Ichihashi: Early Clinical Outcomes of the Active Seal Technology of the AFX Endovascular Aortic Aneurysm System With the VELA Cuff for Patients With a Conical Proximal Neck. <i>Journal of Endovascular Therapy.</i> 2023 Feb;30(1):114-122.	(A)	○
OI23004:	Yuya Kise, Yukio Kuniyoshi, Mizuki Ando, Keita Miyaishi, Shotaro Higa, Tatsuya Maeda, Moriyasu Nakaema, Hitoshi Inafuku, Kojiro Furukawa. Simultaneous upper and lower body perfusion using hypothermia during thoracoabdominal aortic surgery. <i>Journal of Cardiothoracic Surgery</i> 18, 331-339, 2023.	(A)	○
OD23001:	Tomonori Furugen, Tetsu Kinjo, Akira Hokama, Kojiro Furukawa, Nennosuke Karube The correlation between HTLV-1 and Whipple's disease in a Japanese population : A case series <i>Ryuky. Med. J.</i> 42:21-28, 2023.	(A)	○
OD23002:	古川浩二郎. 琉球大学胸部心臓血管外科における人財育成. 胸部外科 76巻1号, 70-72, 2023.	(B)	×
OD23003:	宮石慧太, 宮國祥平, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 古堅智則, 稲福 斉, 仲榮眞盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 古川浩二郎: 肺動脈主幹部切離を要した冠状動脈瘻. 胸部外科 76, 1097-1100, 2023.	(B)	○
OD23004:	宮石慧太, 喜瀬勇也, 仲榮眞盛保, 稲福斉, 和田直樹, 古川浩二郎: 動脈硬化性弓部大動脈瘤術後4年目に治療介入を要したIgG4関連大腿動脈瘤の1例. <i>日本血管外科学会雑誌</i> 32 (4), 321-325, 2023-08-23.	(B)	○
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	喜瀬勇也, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 稲福 斉, 仲榮眞盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 4DCTを用いたRemodeling手術時の術前・術後評価. 第53回日本心臓血管外科学会総会. 旭川, 2023.		
PD23002:	喜瀬勇也, 宮國祥平, 當山昌大, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 稲福 斉, 仲榮眞盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 脊髄および臓器保護を念頭においた胸腹部瘤手術-軽度低体温から高度低体温への変遷と成績-. 第51回日本血管外科学会学術総会. 東京, 2023.		
PD23003:	比嘉祐一郎, 喜瀬勇也, 兼城悠司, 古川浩二郎: 開心術における体温変化と酸素消費量の検討. 第52回日本心臓血管作動物質学会. 福岡, 2023.		
PD23004:	安谷知恩, 喜瀬勇也, 東舟道志乃, 兼城悠司, 古川浩二郎: サーモグラフィーによる開心術中心筋温の測定と意義. 第56回日本胸部外科学会九州地方会		

- 総会. 大分, 2023.
- PD23005: 當山昌大, 喜瀬勇也, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 稲福齊, 永野貴昭, 古川浩二郎: 胸腺癌放射線治療後の収縮性心膜炎に対する心膜切除術. 第56回日本胸部外科学会九州地方会総会. 大分, 2023.
- PD23006: 當山昌大, 喜瀬勇也, 新崎翔吾, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 古堅智則, 稲福齊, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 照屋孝夫, 古川浩二郎: 血性心嚢液を認めた冠動脈肺動脈瘻に対して待機的修復術を行った一例. 第135回日本循環器学会九州地方会. 福岡, 2023.
- PD23007: Shotaro Higa, Takaaki Nagano, Shouhei Miyaguni, Keita Miyaishi, Tatsuya Maeda, Yuya Kise, Hitoshi Inafuku, Moriyasu Nakaema, Kojiro Furukawa: Re-entry closure for abdominal aortic branch using covered stent. 第53回日本心臓血管外科学会. 旭川, 2023.
- PD23008: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 宮國祥平, 宮石慧太, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福齊, 仲榮真盛保, 古川浩二郎: プレクローズ法を用いたPCPSカニューレの抜去方法. 第51回日本血管外科学会学術総会. 東京, 2023.
- PD23009: 比嘉章太郎, 永野貴昭, 當山昌大, 宮石慧太, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福齊, 仲榮真盛保, 古川浩二郎: 当院のEVARに対するアクセスの変遷～止血デバイスの有用性～. 第64回日本脈管学会学術総会. 横浜, 2023.
- PD23010: 比嘉章太郎, 坂梨まゆ子, 山下弘高, 平良雄司, 下川宏明, 古川浩二郎, 筒井正人: NO合成酵素完全欠損下におけるテストステロンの有害な心血管作用. 第76回日本薬理学会西南部会. 沖縄, 2023.
- PD23011: 古堅智則, 照屋孝夫, 當山昌大, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福齊, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 左胸郭上部に存在し切除に難渋した巨大肋骨原発線維性骨異形成の1切除例. 第76回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台, 2023.
- PD23012: 古堅智則, 照屋孝夫, 瀬戸口倫香, 宮國祥平, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福齊, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 体幹失調、眼振を主体とした傍腫瘍症候群を契機に発見されたI期小細胞癌の1手術例. 第64回日本肺癌学会学術集会. 千葉, 2023.
- PD23013: 安藤美月, 在國寺健太, 陳軒, 迎洋輔, 岩倉具宏, 下川智樹: Marfan症候群のpBentall術後25年で発症した仮性及び真性冠動脈瘤の1手術例. 口演. 第53回日本心臓血管外科学会学術総会. 旭川, 2023.
- PD23014: 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福齊, 古川浩二郎: 慢性大動脈解離による胸腹部大動脈瘤に対する外科治療～上下半身分離灌流を用いた低体温法～. 口演. 第123回日本大動脈外科研究会. 2023.
- PD23015: 安藤美月, 宮國祥平, 當山昌大, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福齊, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 感染性胸腹部大動脈瘤に対する外科治療戦略. 第51回日本血管外科学会学術総会, 東京, 2023.
- PD23016: 安藤美月, 當山昌大, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福齊, 古川浩二郎: Loey-Dietz症候群に対するRemodeling手術. 第56回日本胸部外科学会九州地方会総会, 大分. 2023.
- PD23017: 稲福齊, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 劇症型心筋炎に対する機械的補助循環方法の変遷. 第53回日本心臓血管外科学会学術総会. 旭川, 2023.
- PD23018: 稲福齊, 當山昌大, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: IMPELLA-supported CABGの1例. 第56回日本胸部外科学会九州地方会総会. 大分, 2023.
- PD23019: 稲福齊, 當山昌大, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 仲榮真盛保, 永野貴昭, 古川浩二郎: 非心臓移植施設での植込み型補助人工心臓への取り組み. 第61回日本人工臓器学会大会, 東京. 2023.
- PD23020: 稲福齊, 當山昌大, 新崎翔吾, 宮石慧太, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 永野貴昭, 古川浩二郎: 虚血性心筋症に対するCABG+左室形成術(Endoventricular Spiral Plication: ESP)の1例. 第135回日本循環器学会九州地方会. 福岡, 2023.
- PD23021: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福齊, 古川浩二郎. TAVI vs SAVRいう攻防で良いのか、当院におけるTAV in



- SAVも含めた治療方針. 2023.
- PD23022: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎. 重症ASに対するTAVI治療の進化～代替治療から標準的治療への飛躍的展開～沖縄県民の為の身近な心臓病治療. 2023.
- PD23023: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎. (招請講演) Endurantを用いたHostaile Neck AAA症例への工夫. 第120回日本血管外科学会九州地方会. 福岡. 2023.
- PD23024: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎. High-Spec Endovascular Treatment with Physician Modified EndoGrafts. The 10<sup>th</sup> Kyushu EndoVascular Advanced Conference. 福岡. 2023.
- PD23025: 永野貴昭, 比嘉章太郎, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 古川浩二郎. Evolut™ Pro+留置後に急性冠動脈閉塞した症例を振り返る Evolut™ Case Review Conference in kyushu～Evolut™ FX 1年を振り返る会～. 福岡. 2023.
- PD23026: Ryuya Nomura, Kojiro Furukawa, Tomofumi Fukuda, Yuichiro Hirata, Tatsushi Onzuka, Kisho Ohtani, Ken-ichi Imasaka, Shigeki Morita & Akira Shiose : Valvular and aortic surgery in an adult patient late after repaired tetralogy of FallotGeneral Thoracic and Cardiovascular Surgery Cases 1, Article number: 14 (2022) . Published: 08 December 2022
- PD23027: 古川浩二郎, 稲福 斉, 喜瀬勇也, 前田達也, 安藤美月, 宮石慧太, 宮國祥平: 閉塞性肥大型心筋症に対する手術戦略 (シンポジウム) . 第123回 日本外科学会定期学術集会. 東京. 2023.
- PD23028: 古川浩二郎, 喜瀬勇也, 前田達也, 安藤美月, 宮石慧太, 當山昌大, 稲福斉: 下行大動脈置換術後の胸腹部大動脈置換術 ～低体温による肺癒着剥離回避と脊髄保護～. 第28回 大動脈シンポジウム. 東京. 2023.
- PD23029: 古川浩二郎, 喜瀬勇也, 安藤美月, 前田達也, 宮石慧太, 當山昌大, 稲福斉: Remodeling法による自己弁温存大動脈基部置換術の要点. 第28回 日本Advanced Heart & Vascular Surgery/OPCAB学会. 名古屋. 2023.
- PD23030: 古川浩二郎: 心臓血管外科の最前線. 令和5年度 市民公開講座「最先端医療はここまできている」. 沖縄. 2023.
- PD23031: 古川浩二郎: 遺伝性大動脈疾患に対する自己弁温存大動脈基部置換術 (特別講演) . 第107回 沖縄小児科学会. 沖縄. 2023.
- PD23032: 古川浩二郎: 収縮期僧帽弁前方運動を伴う閉塞性肥大型心筋症に対する手術戦略. 第76回 日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台. 2023.
- PD23033: 古川浩二郎: 閉塞性肥大型心筋症に対する外科治療. 近森病院講演会. 高知. 2023.
- PD23034: 古川浩二郎, 土屋奈々枝: HOCMにおける異常乳頭筋に対する外科治療. 東京HOCMフォーラム2023 in 高知. 高知. 2023.
- PD23035: 古川浩二郎: Aortic root dynamicsから生体弁の選択を考える. 第61回 日本人工臓器学会大会 ランチョンセミナー3. 東京. 2023.
- PD23036: 宮石慧太, 比嘉章太郎, 永野貴昭, 宮國祥平, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮眞盛保, 古川浩二郎: 根治的閉鎖のために肺動脈横切を要した冠動静脈瘻の2例. 第53回日本心臓血管外科学会. 旭川. 2023.
- PD23037: 宮石慧太, 比嘉章太郎, 永野貴昭, 宮國祥平, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮眞盛保, 古川浩二郎: 両側大腿動脈全周性石灰化のため血栓内膜摘除術中に下肢血管内治療を行ったASOの一例. 第51回日本血管外科学会学術総会. 東京. 2023.
- PD23038: 宮石慧太, 比嘉章太郎, 永野貴昭, 當山昌大, 安藤美月, 前田達也, 喜瀬勇也, 稲福斉, 仲榮眞盛保, 古川浩二郎: 動脈硬化性弓部大動脈瘤術後4年目に治療介入を要したIgG4関連大腿動脈瘤の一例. 第64回日本脈管学会学術総会. 横浜. 2023.

## A. 研究課題の概要

当講座は脊髄を中心とした中枢神経研究を推進しており、様々なラット・マウス動物モデルを使用し中枢神経障害とその保護に関して検討を進めている。

保有する代表的な動物モデルは以下のものである。

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

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

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

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

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

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

心臓血管外科術後の鎮痛で投与されたくも膜下モルヒネに起因する対麻痺が報告されたことを受け、虚血

性脊髄障害のメカニズムとその増悪因子・保護因子に関して検討を進めている。現在進めているものとして、脊髄虚血後の痙性対麻痺発症におけるGABA受容体の役割 (担当: 垣花学, 大城匡勝, 瀧上竜也) や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 (担当: 垣花学, 大城匡勝, 神里興太, 瀧上竜也) である

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

術中の脊髄機能モニタリングとして、運動機能を反映しているといわれる運動誘発電位 (MEP) は比較的容易に実施することができ、その感度・特異度ともに従来のモニタリングと比較し優れていると報告されている。しかしながら、周術期に使用される薬剤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薬剤の影響を検討している。さらに、体温が与える影響が大きいことも見出し、脊髄局所温度変化とMEPに関する研究を進めている。

また、実臨床では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が、偽陰性が生じうる。我々はラット脊髄虚血モデルを用いた研究でMEP波形が正常であるにもかかわらずその下半身麻痺を来すこと (偽陰性) があることを示した。この原因を基礎研究として脊髄病理組織学的に検討している。

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

脊髄虚血後遅発性対麻痺モデルは、神経変性疾患と共通する神経障害機序を有すると考えられるため、脊髄運動神経障害研究は広く臨床に貢献できる可能性がある。我々は、独自に開発したマウス脊髄虚血後遅発性対麻痺モデルを用い、虚血後24時間から行う硫

化水素(H<sub>2</sub>S)吸入が、この遅発性対麻痺の発生を著しく減少させることを発見した。我々は、このマウスモデルを用いH<sub>2</sub>S吸入による脊髄神経保護効果の機序について、病理組織学的、分子生物学的アプローチならびに遺伝子改変マウスを用いることにより解明することを目的とし、さらに臨床応用を目指している。

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

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

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

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

#### 6. 脊髄障害に対する脊髄脂肪幹細胞の試み(神里興太, 垣花学)

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

り、脂肪幹細胞移植の安全性やその効果に関して検討を進めている。

#### 7. ウイルスベクターを用いた中神経疾患治療の可能性(神里興太, 垣花学)

脊髄運動神経死の予防を期待し、神経障害マウスを用い、様々な標的分子に対する治療介入をおこなっている。特にアデノ随伴ウイルスベクターを軟膜下に投与することによる運動異常緩和を検討している。安全性の高い効率的な遺伝子治療を確立するべく京都大学iPS細胞研究所と共同研究を推進している。

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

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

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

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

#### 9. 海外における活動

平成7年に平良豊が留学して以来、垣花学、垣花脩、

笹良剛史，徳嶺譲芳，中村清哉，淵上竜也，大城匡勝，神里興太，和泉俊輔，田所貴弘がカリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)に留学し，それぞれ研究成果をあげてきた。帰国後も脊髄損傷後の異常運動抑制と機能回復に関してUCSDと共同研究を当大学で継続している。現在も脊髄障害とその治療に関する共同研究をUCSDと推進している。

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

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	新里勇人、垣花 学. 揮発性麻酔薬のMACは脳への効果か脊髄への効果か？「麻酔科プラクティス8. 麻酔管理の疑問に答える生理学。」垣花 学 (編) 14-17、文光堂、東京、2023	(B)	
BD23002:	古賀勇太. 溶存酸素とHb結合酸素、その酸素量ほどの程度異なるのか？「麻酔科プラクティス8. 麻酔管理の疑問に答える生理学。」垣花 学 (編) 81-85、文光堂、東京、2023 島袋大地. 心筋サルコメアの収縮曲線とFrank-Starling曲線との関係は？「麻酔科プラクティス8. 麻酔管理の疑問に答える生理学。」垣花 学 (編) 86-89、文光堂、東京、2023 神里興太. なぜ周術期に糖尿病性ケトアシドーシスになりやすいのか？その治療は？「麻酔科プラクティス8. 麻酔管理の疑問に答える生理学。」垣花学 (編) 197-201、文光堂、東京、2023 垣花学. 酸塩基平衡に肝臓はどのように関与しているのか？「麻酔科プラクティス8. 麻酔管理の疑問に答える生理学。」垣花 学 (編) 208-210、文光堂、東京、2023	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Yoshitani K, Ogata S, Kato S, Tsukinaga A, Takatani T, Kin N, Ezaka M, Shimizu J, Furuichi Y, Uezono S, Kida K, Seo K, Kakumoto S, Miyawaki H, Kawamata M, Tanaka S, <b>Kakinohana M</b> , Izumi S, Uchino H, Kakinuma T, Nishiwaki K, Hasegawa K, Matsumoto M, Ishida K, Yamashita A, Yamakage M, Yoshikawa Y, Morimoto Y, Saito H, Goto T, Masubuchi T, Kawaguchi M, Tsubaki K, Mizobuchi S, Obata N, Inagaki Y, Funaki K, Ishiguro Y, Sanui M, Taniguchi K, Nishimura K, Ohnishi Y. Effect of cerebrospinal fluid drainage pressure in descending and thoracoabdominal aortic repair: a prospective multicenter observation study. J Anesth 37:408-415, 2023. DOI: 10.1007/s00540-023-03179-3	(A)	○
OI23002:	Nagata O, Matsuki Y, Matsuda S, Hazama K, Fukunaga S, Nakatsuka H, Yasuma F, Maehara Y, Fujioka S, Tajima K, Kondo I, Ginoza I, Hayashi M, <b>Kakinohana M</b> , Shigemi K. Anesthesia management via an automated control system for propofol, remifentanyl, and rocuronium compared to management by anesthesiologists: An investigator-initiated study. J Clin Med. 19: 6611, 2023. DOI:10.3390/jcm12206611	(A)	○
<b>症例報告</b>			
CD23001:	宜野座到, 羽賀亜矢子, 中村 清哉, 垣花学: 甲状腺腫瘍による気道狭窄をきたした高度肥満患者の緊急手術において体外式膜型人工肺準備下に意識下ファイバー挿管を施行した麻酔経験. 臨床麻酔 47: 166-170, 2023	(B)	○
CD23002:	富田 寛生, 桃原 志穂, 川端 徹也. 心臓手術後に右舌下神経麻痺と左反回神経麻痺を発症した1症例. 麻酔 72:368-72. 2023.	(B)	○
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	Haga A, Tomita H, Noguchi N, Kakinohana M. Factors Associated with Post Operative Nausea and Vomiting (PONV) in Patients with a History of PONV: A Retrospective Cohort Study. ASA annual meeting 2023, Oct13-18, San Francisco, USA		
PI23002:	Miyagi R, Taira A, Kamizato K, Kakinohana M. Amplitude variation of motor evoked potentials with spinal cord temperature change ; rat local hypothermia model. Neuroscience 2023, Nov 10-15, Washington D. C., USA		

PI23003: Hayato S, Mitsuki K, Masumi F, Mayumi T, Aogu U, Nobuhiro N, Manabu K. Maximum CO2 elimination during robot-assisted partial nephrectomy potentially detect subcutaneous emphysema spreading on thoracic wall. Anesthesiology 2023, October 13-17, San Francisco, America.

#### 国内学会発表

- PD23001: 宜野座到, 垣花学: 重症閉塞性睡眠時無呼吸症候群を呈した小児に対するアデノイド切除術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第43回大会. 2023年12月7日-12月9日. 宮崎県.
- PD23002: 神里興太, 瀧上竜也, 照屋孝二, 垣花学、縦隔気腫を生じたため膜型人工肺管理中に人工呼吸器離脱を先行させた重症 COVID-19 呼吸不全の 1 症例、第 50 回日本集中治療医学会学術集会、2023 年 3 月 2-4 日、京都府
- PD23003: 神里 興太、血圧は OK! その次は・・・? マシモ LiDCO は循環管理の「会話」そして「時間」を作る、第 50 回日本集中治療医学会学術集会、2023 年 3 月 2-4 日、京都府
- PD23004: 大城徹也, 嶺井陽, 新崎義人, 平田晃己, 星野宗勳, 関口浩至, 宮城一也, 神里興太, 照屋孝二, 瀧上竜也, 垣花学、ICU が院内医療安全に寄与できることは何か? ICU 専任理学療法士は多病棟に渡る Covid-19 重症例への肺理学療法実施にどのように寄与したか?(第二報)、第 50 回日本集中治療医学会学術集会、2023 年 3 月 2-4 日、京都府
- PD23005: 高原英作, 神里興太, 垣花学, 角南寛, 喜瀬勇也, 古川浩二郎, 清水雄介、脊髄軟膜下投与方法による脂肪組織由来間葉系幹細胞移植 ラット脊髄虚血モデルにおける検討、第 53 回日本心臓血管外科学会学術総会、2023 年 3 月 23-25 日、北海道
- PD23006: 上地仰, 神里興太, 我喜屋亮太, 宜野座到, 垣花学、内視鏡下血管採取システムによる大伏在静脈採取時に炭酸ガスによる肺塞栓をきたした一例、日本心臓血管麻酔学会 第 28 回学術大会、2023 年 9 月 16-17 日、奈良県
- PD23007: 神里興太, 瀧上竜也, 照屋孝二, 垣花学、敗血症/AKI の診断とバイオマーカー エンドトキシン血症のバイオマーカーとしての EAA (Endotoxin Activity Assay) 治療介入と効果判定、第 34 回日本急性血液浄化学会学術集会、2023 年 9 月 30 日-10 月 1 日、愛知県
- PD23008: 上地仰, 我喜屋亮太, 神里興太, 垣花学、非移植施設における移植後慢性期喀血の管理経験、日本小児麻酔学会第 28 回大会、2023 年 10 月 7-8 日、福井県
- PD23009: 井出圭祐, 神里興太, 平山千佳, 照屋孝二, 又吉慶人, 瀧上竜也、肝性昏睡に対して人工肝補助療法を施行したが覚醒を維持できなかった一例、第 44 回日本アフェレンス学会学術大会、2023 年 10 月 20-22 日、岩手県
- PD23010: 神里興太、「バスキュラーアクセスを考えよう」バスキュラーアクセスカテーテルはどう入れる? いつまで使う?、第 44 回日本アフェレンス学会学術大会、2023 年 10 月 20-22 日、岩手県
- PD23011: 我喜屋亮太, 神里興太, 垣花学: 弓部大動脈置換術後の覚醒遅延患者に対し、筋弛緩モニタリングを用いて筋弛緩薬の遷延を診断し、スガマデクスが著効した一例. 第 34 回日本臨床モニター学会総会. 2023 年 4 月 29 日- 30 日. 高知県.
- PD23012: 我喜屋亮太, 神里興太, 上地仰, 宜野座到, 垣花学: 冠動脈バイパス術中の脱転時に脳内酸素飽和度の低下を伴う blood volume index の上昇から脳うっ血を疑った一例. 日本心臓血管麻酔学会第 28 回学術大会. 2023 年 9 月 16 日- 17 日. 奈良県.
- PD23013: 我喜屋亮太, 神里興太, 垣花学: 上行弓部置換術後の透析患者の大動脈弁置換術中に生じた脳組織酸素飽和度の低下に対して、体外循環の離脱が有効だった一例. 日本蘇生学会第 42 回大会. 2023 年 11 月 17 日- 18 日. 埼玉県.
- PD23014: 我喜屋亮太, 瀧上竜也, 神里興太, 垣花学: 開心術中に生じた体外循環を必要とする重篤なアナフィラキシーショックに対して、手術の継続を検討した一例. 日本臨床麻酔学会第 43 回大会. 2023 年 12 月 7 日- 9 日. 宮崎県.
- PD23015: 我喜屋亮太, 垣花学: 医師 7 年目を受けた教育を振り返って～人間は万物の尺度である～. 第 19 回麻酔科学サマーセミナー. 2023 年 6 月 23 日-25 日. 沖縄県.

- PD23016: 新井緑, 島袋大地, 我喜屋亮太, 垣花学: 麻酔導入時の誤嚥により Mendelson 症候群と診断された胸骨後経路胃管再建患者の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第 43 回大会学術集会・総会. 2023 年 12 月 7 日-12 月 9 日. 宮崎県
- PD23017: 新井緑, 渡辺洋平, 中村夏美, 仲嶺洋介, 垣花学: 二次性 QT 延長の関与が考えられた術中心停止症例. 日本麻酔科学会九州麻酔科学会第 61 回大会. 2023 年 9 月 9 日. 福岡県
- PD23018: 新里勇人, 松尾敬介, 中村清哉, 垣花学: 慢性腰痛治療中に薬剤性女性化乳房が疑われた一例. 日本ペインクリニック学会 第 3 回九州支部学術集会. 2023年2月11日. 大分県.
- PD23019: 新里勇人, 松尾敬介, 中村清哉, 垣花学: 当院でのヒトパピローマウイルスワクチン接種後副反応疑い症候群の後方視的検討. 日本ペインクリニック学会第57回学術集会. 2023年7月13日- 7月15日. 佐賀県.
- PD23020: 新里勇人, 兼島充基, 垣花学: ロボット支援下腎部分切除術におけるCO2 排出増加率と皮下気腫の検討. 第52回 沖縄県麻酔・集中治療研究会. 2023年8月26日. 沖縄県.
- PD23021: 松田留佳, 神里興太, 上地仰, 松尾敬介, 仲嶺洋介, 垣花学: Type2 エンドリークに対する開腹大動脈瘤縫縮術中に腰動脈からの大量出血をきたした一例. 日本臨床麻酔学会第 43 回大会. 2023 年 12 月 7 日 - 12 月 9 日. 宮崎県.

### A. 研究課題の概要

1. セメント注入型椎弓根スクリューの安全性と有効性の検証 多機関共同研究（西田康太郎，宮平誉丸，島袋孝尚，金城英雄，藤本泰毅）

本邦では世界で最も高齢化が進んでおり、脊椎手術患者の年齢もより高齢化が進んでいる。それに伴い脊椎手術において骨粗鬆症が喫緊の課題となっている。脊椎手術において骨粗鬆症などの骨脆弱性を有する骨ではスクリューを刺入してもその強度が保てずにスクリューのゆるみが生じることがしばしばある。スクリューが緩めば脊椎の固定性を失い手術成績が不良となる。そこでスクリューの固定強度を改善するためにセメント注入型スクリューが開発された。FDAでは2016年に認可され、その有効性と安全性に関する報告がある。システマティックレビュー（Yagi et al, Expert Rev Med Devices. 2021.）では合併症が少なくスクリューのゆるみも少ないとされている。しかし、セメントの血管内への漏出を問題視する報告もある

（Arguisjuela, et al. Spine J. 2021. Hong, et al. Korean J Neurotrauma. 2020）。一方、本邦ではセメント注入型スクリュー（製品名：Expedium Verse Fenestrated Screw システム、骨セメント製品名：Vertecem V+）が2020年に認可されているが、安全性や有効性に関する情報は不明である。そこで本研究では日本の主要機関が合同で情報を収集する。本研究の遂行により本製品の安全性、有用性を検討することにより、今後の有効な使用法の確立を目指す。

2. 沖縄県における脊髄損傷の疫学・治療調査（西田康太郎，金城英雄，島袋孝尚，宮平誉丸，藤本泰毅）

脊髄損傷は重篤な脊椎・脊髄外傷の一つである。従来、脊髄損傷は若年者に多く発生し、その原因は交通事故やスポーツなどの高エネルギー外傷であった。しかし、その患者背景は、わが国の人口の高齢化により大きく変化している。高齢者では、びまん性特発性骨増殖症（DISH）や靭帯骨化症を合併し、比較的低エネ

ルギー外傷で起きることが多い非骨傷性脊髄損傷の割合が増えている。脊髄損傷は quality of life (QOL) を低下させ、寝たきりや要介護になる大きな原因の一つである。また、近年損傷した脊髄に対する新規治療法の可能性が大きくなっているが、実臨床での応用への道のりはいまだ遠い。本研究の目的は、沖縄県における脊髄損傷の疫学・治療調査を行い、より多くのデータを集約し、この結果を解析することにより最終的には予防から治療に至る包括的な知見の集積から本邦における脊損治療の礎となることを目標とする。

本研究内容に同意し、承諾を得られた沖縄県の医療機関で入院治療が行われた脊髄損傷症例を対象とする。脊髄損傷の発生数、脊椎骨骨折の合併の有無、骨折部位、骨折型、骨密度、脊髄損傷の程度、神経症状の経過、治療法、治療期間、既往、靭帯骨化の有無、合併症を調査する。初診時、単純レントゲン像・CT・MRIでの合併症発症および神経予後予側の可能性を検討する。受傷形態と脊椎骨骨折有無の関係、靭帯骨化合併との関連の有無、その後の麻痺症状を含めた日常生活障害度を調べ、障害度を確認する。全体合併症や予後不良の傾向を確認する。

3. 神経原性側弯症の実態調査と治療指針の作成（西田康太郎，島袋孝尚，金城英雄，宮平誉丸，藤本泰毅）

脳性麻痺患者は、重度な運動障害に加えて呼吸機能障害、摂食障害など様々な重複障害や二次障害を有している。脳性麻痺に伴う神経筋原性側弯症は 20～25% と高率に発症し、側弯症の進行により呼吸機能は悪化、最終的には生命に関わる。神経筋原性側弯症は、保存治療の有効性は低いとされているが、重複障害による合併症から積極的な手術治療は行われていない。神経筋原性側弯症に対する手術治療経験の乏しさや技術的な問題、さらに周術期管理の困難さから積極的にこの病態に取り組む医師が少ないこと、手術治療の有効性・予後、あるいは手術を行わない場合の自然経過・



特異性がいまだに明らかになっていないことが原因と思われる。本研究の目的は、ある程度移動が制限された沖縄県における神経筋原性側弯症の実態調査、側弯評価を行い、予後不良因子を明らかにし、側弯症手術の適応・指標作成を行うことである。本研究によって神経筋原性側弯症の自然経過や予後不良となりうるパラメーターの解析、側弯症手術治療加入の指標作成を行い、神経筋原性側弯症の早期治療指標を作成する。

#### 4. 沖縄県における骨粗鬆症椎体骨折の疫学調査と治療指標の作成（西田康太郎，宮平誉丸，金城英雄，島袋孝尚，藤本泰毅）

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

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

#### 5. 脊椎・脊髄手術における術中CTの有用性（西田康太郎，島袋孝尚，金城英雄，宮平誉丸，藤本泰毅）

脊椎脊髄外科領域では2014年頃からコンピューター支援手術の臨床応用が活発となっている。当院では術中画像診断に基づく手術支援システムとして2014年からhybrid operating roomが導入された。脊柱側弯症に対する矯正固定術や頸胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方固定術など難易度の高いinstrumentationの援助として術中CTを利用している。術中にスクリーニング方向や長さを確認することができ、ハイリスク手術の

精度と安全性の向上させることが可能である。術中CTを利用した手術治療成績を調査し、その有効性について検討していく。

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

骨肉腫に代表される悪性骨腫瘍の生存率は、化学療法の進歩により近年飛躍的に向上した。しかし化学療法のみによる治療だけでは完治させることは難しく、手術療法が不可欠である。術式としては、1970年以前は切断術が主流であったが、1980年以降患肢温存術が積極的に行われるようになった。患肢温存を行うためには、腫瘍用人工関節や処理骨を用いた手術が必要である。腫瘍用人工関節においては、耐久性や感染の問題があり、再置換術を余儀なくされる事が多い。処理骨とは、罹患骨に腫瘍細胞を死滅させる処理を施し、再度骨欠損部へ戻す方法である。罹患骨を処理する方法には、放射線処理、オートクレーブ処理、パストゥール処理(切除した罹患骨を熱処理することにより腫瘍細胞を死滅させてから患部に戻す)などの方法が試みられてきた。これらの処理では、感染が多く、またオートクレーブ処理やパストゥール処理では骨伝導能(処理骨が新生骨に置換されるための骨形成の足場)は温存されるものの、加熱により骨形成因子の失活が生じ骨誘導能(処理骨へ骨形成細胞を誘導する)の消失が起こるため骨癒合には不利である。そこで熱処理とは逆に、罹患骨を液体窒素で冷却処理することで再建に用いる液体窒素処理が考案された。液体窒素の沸点は約-196℃と極低温であり、オートクレーブ処理やパストゥール処理と比べて処理中の温度管理が容易で、器材も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。(Clin Orthop Relat Res 2023)

#### 7. 大腿骨遠位部転移性骨腫瘍に対する modular 型腫瘍用人工関節の長期治療成績（當銘保則，大城裕理，青木佑介，水田康平）

近年、がん治療の発展に伴い転移性骨腫瘍の罹患数が増加傾向にある。四肢転移性骨腫瘍の病的骨折は疼痛だけでなく、運動機能の障害や寝たきりの原因にも

なり著しくADLやQOLの低下をきたす。その結果、がん原発巣の治療に対して制限が生じ、間接的に生命予後に悪影響を及ぼす。大腿骨は転移性骨腫瘍の好発部位で、切迫骨折や病的骨折に観血的手術が行われていることが多い。大腿骨遠位部の手術に対しては姑息的手術として髄内釘固定や搔爬後に骨セメント充填およびプレート固定などが行われるが、がんの進行により経時的に固定が破綻することがしばしばおこる。長期予後が見込まれる場合は、病巣を根治的に切除して腫瘍用人工関節に置換する手術が行われる。しかし、大腿骨遠位部の末広がり形状は、腫瘍用人工関節システムのゆりみが好発する部位であり、非セメント固定とセメント固定の術式があるが、両術式の優劣はまだまだはっきりしていない。当科では全例セメント固定を行っているが、その有効性を明らかにしたい。本研究では、非特定営利活動法人 骨軟部肉腫治療研究会

(Japanese Musculoskeletal Oncology Group: JMOG) の多施設共同研究に参画し、非セメント固定とセメント固定に対する長期成績を明らかにする。(Cancers 2022) (Anticancer Res 2023)

8. 転移性骨腫瘍におけるデノスマブの骨有害事象に対する治療効果の検討 (當銘保則, 水田康平, 大城裕理, 青木佑介, 勝木亮)

近年、がん治療の発展に伴い転移性骨腫瘍の罹患数が増加傾向にある。脊椎転移性骨腫瘍の病的骨折による脊髄損傷・神経障害や四肢転移性骨腫瘍の病的骨折は疼痛だけでなく、運動機能の障害や寝たきりの原因にもなり著しくADLやQOLの低下をきたす。これらの骨有害事象の予防は非常に重要と考えられる。ビスフォスフォネート製剤のゾレンドロン酸やRANKL抗体製剤のデノスマブが転移性骨腫瘍に対する骨修飾剤として登場し、有効性が報告されている。しかし、骨修飾剤の骨関連事象 (Skeletal Related Event: SRE) の予防効果に関する報告はいまだ少ない。本研究では転移性骨腫瘍に対してデノスマブを使用した症例を後方指摘に検討し、脊椎転移と四肢骨転移におけるデノスマブのSRE予防効果を明らかにしたい。脊椎転移では Spinal Instability Neoplastic Score: SINSを用いて、四肢骨転移に関してはMirel's score を評価し、デノスマブ治療下においてもSREが発生した重症度を

明らかにし、転移性骨腫瘍に対する予防的な手術の指標を明らかにする。(BMC Cancer 2023)

9. 術中 cone-beam CT を用いた類骨骨腫に対する経皮的搔爬術 (當銘保則, 津覇雄一, 大城裕理, 水田康平, 青木佑介)

類骨骨腫は夜間痛を伴う骨腫瘍で、皮質骨や骨髓内に nidus と呼ばれる病変が単純X線像やCTでみられる。類骨骨腫に伴う疼痛は非ステロイド性鎮痛剤 (NSAIDs) が有効とされているが、疼痛の対症療法に過ぎない。NSAIDsの長期内服による副作用の出現や根本的な治療ではないとの理由から、手術療法に踏み切る症例が多い。しかし、nidus のサイズが小さい場合や骨盤領域などの深部に発生した場合は、従来の術中透視装置ではnidus の同定が困難である。そのため、長い皮膚切開、大きな組織展開などが必要になり、手術侵襲が大きくなる恐れがある。

近年、ハイブリッド手術室に cone-beam CT が設置される医療機関が増え、術中にCTの撮像が可能になってきている。Cone-beam CTを併用した整形外科手術の報告が増えてきており、特に脊椎外科領域や外傷領域でその有用性が報告されている。類骨骨腫の手術療法に対する cone-beam CT を併用した報告は、散見されるがラジオ波焼灼や凍結焼灼などの報告が主である。本件の目的は、cone-beam CT を用いた類骨骨腫に対する経皮的搔爬術の有効性と安全性を評価することである。Cone beam CT を併用することで、通常のイメージモダリティでは描出困難な症例や、骨盤症例などの深部発生に対して、低侵襲での搔爬が可能になることが期待できる。(Medicine 2023)

10. 腱滑膜巨細胞腫の<sup>18</sup>F-FDG-PETにおける画像特性 (當銘保則, 水田康平, 大城裕理, 青木佑介, 勝木亮)

腱滑膜巨細胞腫は、良性軟部腫瘍であるが手術療法における局所再発率が高いと報告されている。Magnetic Resonance Imaging (MRI) においても造影効果を有しており、画像所見と臨床所見と併せても良性腫瘍であるがlocally aggressive な病態を呈する。

近年、ブドウ糖と近似した代謝動態を有する fluoroxy deoxyglucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET) とCTのfusion 画像が悪性

腫瘍の診断やステージングに用いられ、その有効性が多数報告されている。

本研究では、腱滑膜巨細胞腫の好発部位である膝関節に発生した腱滑膜巨細胞腫に限定し、FDG-PET/CTの画像特性を明らかにすることである。FDGの腫瘍内の動態は関心領域 (ROI) のstandardized uptake value (SUVmax) を求め、腱滑膜巨細胞腫の結節型やびまん型などのsubtype 別のSUVmax 集積の評価や関節内に限局する病変と関節外に進展する病変別のSUVmaxの評価を行う。FDG-PET を用いて腱滑膜巨細胞腫の糖代謝動態を解析することで、腱滑膜巨細胞腫の locally aggressive な病態を解明する一助となりうる。(BMC Musculoskeletal Disord 2023)

11. <sup>18</sup>F-FDG-PETにおける脂肪原性腫瘍の鑑別診断 (當銘保則, 大城裕理, 青木佑介, 水田康平, 勝木亮)

脂肪原性腫瘍は、脂肪腫、異型脂肪腫様腫瘍 (高分化型脂肪肉腫)、粘液型脂肪肉腫、多形型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫で構成される。

MRIによる画像診断では、どの脂肪原性腫瘍もT2強調像で高信号を呈し、粘液型脂肪肉腫、多形型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫などの高悪性度肉腫はT1で低信号あるいは等信号を呈し、造影効果を有する。しかし、脂肪腫と異型脂肪腫様腫瘍では、両者ともT1・T2強調像ともに高信号を呈し、両者をMRIで鑑別するのは困難であるとの報告が多い。

本研究では、各脂肪原性腫瘍subtypeの<sup>18</sup>F-FDG-PETにおけるSUVmaxを解析し、脂肪原性腫瘍の鑑別診断を試みる研究課題である。SUVmaxを定量的に評価することでMRIにおける画像特性と組み合わせ、脂肪原性腫瘍の診断精度を高めることが期待できる。(Cancer Diag Prog 2024 in press)

12. 骨巨細胞腫掻爬後の $\alpha$ -TCP 人工骨移植の有用性 (當銘保則, 大城裕理, 青木佑介, 津覇雄一, 水田康平)

骨巨細胞腫はおもに長管骨の骨端部から骨間端部に発生する中間悪性の骨腫瘍で、単純掻爬のみでは高い再発率が報告されている。近年では、再発率を下げる試みとして掻爬後の骨母床へフェノール焼灼やアルコール焼灼、液体窒素処理などのアジュバント療法が確立し、再発率は10%程度までに抑えられている。掻爬

後の骨欠損には、従来では骨セメントが用いられてきた。骨セメントが硬化する際には、80°C近い重合熱が発生するため、その熱が再発率を下げると思われている。しかしながら骨端部の軟骨下骨にも重合熱の影響がおよび、術後の経過では二次性の変形性関節症の発症が危惧される。そこで当科は、骨巨細胞腫掻爬+フェノール焼灼後の骨欠損にたいして、 $\alpha$ -TCP 人工骨移植を用いている。 $\alpha$ -TCPは硬化する際に高い重合熱は発生せず、48時間後には皮質骨と同等の骨強度に達することが知られており、早期過重訓練と二次性変形性関節症の発生が抑えられるのではないかと考えられている。本研究では、当科における骨巨細胞腫掻爬後の $\alpha$ -TCP 人工骨移植後の変形性関節症変化の発生の有無について明らかにする。(Medicine 2022) (骨軟部肉腫治療研究会JMOG 多機関共同研究)

13. ヒト骨肉腫細胞株の高肺転移株と薬剤耐性株におけるマイクロRNAの発現解析 (當銘保則, 水田康平, 青木佑介, 勝木亮, 大城裕理)

骨肉腫は、10~20歳代に好発する原発性悪性骨腫瘍で、術前後化学療法と手術療法が標準治療である。標準治療が確立した現在では、5年生存率が60~80%台まで上昇しているが、抗がん剤に耐性をしめず症例や肺転移が生じた症例では、その生命予後は著しく低い。近年、21塩基未満のマイクロRNAがさまざま疾患に関与しているとの報告が多くみられる。本研究では、ヒト骨肉腫細胞143B から高肺転移株と抗がん剤耐性株を樹立し、親株と高肺転移株・抗がん剤耐性株のマイクロRNA の発現を探索する。マイクロRNAを解析することにより、骨肉腫の肺転移機序の解明や抗がん剤耐性のメカニズムを明らかとし、新たな治療標的を明らかにする。(科研費 基盤研究Cの課題)

14. ヒトEwing腫細胞株の高肺転移株と薬剤耐性株におけるサーキュラーRNAの発現解析 (當銘保則, 大城裕理, 水田康平, 青木佑介, 勝木亮)

Ewing肉腫は、10~20歳代に好発する原発性悪性骨腫瘍で、術前後化学療法と手術療法が標準治療である。標準治療が確立した現在では、5年生存率が60~70%台まで上昇しているが、抗がん剤に耐性をしめず症例や肺転移が生じた症例では、その生命予後は著しく低

い。近年、マイクロRNAを吸着して、その働きを抑制する環状RNA（サーキュラーRNA）がさまざま疾患に関与しているとの報告が多くみられる。本研究では、Ewing肉腫細胞A673 から高肺転移株と抗がん剤耐性株を樹立し、親株と高肺転移株・抗がん剤耐性株のサーキュラーRNAとマイクロRNA の発現を探索する。サーキュラーRNAを解析することにより、Ewing肉腫の肺転移機序の解明や抗がん剤耐性のメカニズムを明らかとし、新たな治療標的を明らかにする。（科研費 若手研究の課題）

15. Ewing肉腫蛍光タンパク発現細胞株の樹立と in vivo イメージング（當銘保則，大城裕理，水田康平，青木佑介，勝木亮）

Ewing肉腫は、10～20歳代に好発する原発性悪性骨腫瘍で、術前後化学療法と手術療法が標準治療である。標準治療が確立した現在では、5年生存率が70%台まで上昇しているが、抗がん剤に耐性を示す症例や肺転移が生じた症例では、骨肉腫と同様にその生命予後は著しく低い。私たちはこれまでに骨肉腫の原発巣での増大や静脈塞栓による腫瘍増大、肺転移における $\alpha v$ インテグリンなど関与など、腫瘍進展のさまざまなステージで健康タンパクを用いた生体イメージングの研究を先行しておこなってきた。本研究では、ヒトEwing肉腫細胞株に恒常的に緑色蛍光タンパクを発現する細胞株を樹立し、原発巣での進展様式や肺転移での進展様式を生体イメージングで解析するとともに、in vivo 継代による高肺転移株の術率を目指す。Ewing肉腫細胞株の高肺転移株の樹立は、Ewing肉腫の肺転移機序の解明や新たな治療標的の発見につながる可能性を有している。（整形災害外科研究助成財の課題）

16. メチオニナーゼによる骨肉腫抗がん剤感受性の再獲得の検討（當銘保則，青木佑介，大城裕理，水田康平）

多くのがん腫で、必須アミノ酸の一つであるメチオニンにその生存や増殖が依存されていることが報告されている。メチオニンの分解酵素であるメチオニナーゼの経口投与がマウスモデルで著明な抗腫瘍効果があることが報告されている。本研究では、当研究室で樹立したヒト由来同所性骨肉腫マウスモデルを用いてリコンビナートメチオニナーゼが、メソトレキセート耐

性を示す骨肉腫が、新たにメソトレキセートに対して感受性を再獲得するか検討を行う。メチオニナーゼが抗がん剤感受性の再獲得を示す key drug となれば、骨肉腫標準治療の抗がん剤治療の変革をもたらす可能性を有している。（*Anticancer Res* 2022）（*Front Oncol* 2022）（*Cancer Genomics Proteomics* 2023）（*Cancer Genomics Proteomics* 2023）

17. 小児期の骨形成不全症に対する髄内釘固定術に関する検討（神谷武志，喜屋武諒子，米田晋，知念修子，仲宗根素子，大久保宏貴）

骨基質の主な成分である1型コラーゲン遺伝子（COL1A1, COL1A2）に変異が生じ、1型コラーゲンの量的あるいは質的な異常により、骨脆弱性，易骨折性，骨変形などの骨症状や青色強膜，歯牙形成不全，関節弛緩性などの骨外病変を生じる。発生頻度はおおむね2万人に1人とされており、骨系統疾患の中では最も多いものの1つである。変形矯正骨切り手術により骨折や変形のリスクは軽減される。小児期での手術であることから、内定固定剤では、伸張性髄内釘が望ましいが、脛骨では足関節を展開する必要があり、侵襲が大きいこと，合併症の割合が高い。その場合，ワイヤーやエンダー釘と呼ばれる伸張しないインプラントが使用されるが、成長に伴い適切な入れ替えが必要となる。入れ替えの時期が遅れると、髄内釘先端での骨折やインプラントの逸脱が生じるが、そのタイミングの指標は明確ではない。本研究の目的は小児期の骨形成不全症に伴う下肢骨変形に対する手術療法において、適切な髄内釘固定術の入れ替え時期を明らかにすることを目標とする。

18. Guided growth(骨端成長抑制術)における骨成長に与える影響の検討（神谷武志，喜屋武諒子，米田晋，知念修子，仲宗根素子，大久保宏貴）

Guided growth(骨端成長抑制術)は膝や足関節の前額面や矢状面での変形矯正の際に行われる。成長軟骨板を抑制するために挿入するスクリューの長さや開き角度により、変形矯正の効果が変化する可能性がある。しかしながら、適切なスクリューの長さや開き角度に関する指標は明らかとなっていない。本研究の目的は骨端成長を効果的に抑制するスクリューの長さや開き

角度を明らかにすることである。

19. 重症心身障害児（者）の骨密度評価について（神谷武志，喜屋武諒子，米田晋，知念修子，仲宗根素子，大久保宏貴）

重症心身障害児（者）の骨粗鬆症の有病率は高く、施設入所者の骨折発生率は年間約2-3%と報告されている。重症心身障害児（者）では骨代謝回転が亢進し、骨吸収は低下すると言われている。骨密度低下の大きな要因は非荷重による廃用である。沖縄県内の肢体不自由児施設に入所・外来患者を対象とし、年齢や性別、臨床診断、発症時期、栄養状態、薬剤（抗てんかん薬、骨粗しょう症治療薬）、活動性（寝たきり、車いす、歩行など）、骨代謝マーカー（P1NP、TRACP-5b）やカルシウム、リン、副甲状腺ホルモン、超音波骨密度測定器で骨密度を調査する。本研究は重症心身障害児（者）の入所施設における骨粗鬆症の疫学およびその特徴を明らかにし、骨粗鬆症治療の標準化により適切な骨折予防治療を行うことを目標とする。

20. 先天性上肢欠損児に対する義手装用者の調査（神谷武志，喜屋武諒子，米田晋，知念修子，仲宗根素子，大久保宏貴）

先天性上肢欠損児の義手治療は、乳幼少期からの導入が望ましい。しかし義手訓練が実施できる施設が限られていること、装用機器の購入に係る負担や装用訓練に係る人材不足などが問題となり、小児の義手治療は十分に普及していない。当院では小児義手の治療体制の構築を目的に義手体験のイベントや講習会などを行い、義手の普及や人材育成に取り組んでいる。本研究では沖縄県の先天性上肢欠損児の義手装用に関する調査を行い、現状や問題点を明らかにする。このことにより、先天性上肢欠損児への筋電義手装用へとつなげていくことを目標とする。

21. 地域高齢者の骨粗鬆症・ロコモティブシンドローム・サルコペニアに関する調査（神谷武志，喜屋武諒子，米田晋，知念修子，仲宗根素子，大久保宏貴）

沖縄県は骨密度低下が主な原因となる大腿骨近位部骨折の発生率が男性はワースト1，女性ワースト2であり、骨粗鬆症への対策が急務である。また運動器

の障害により立つ、歩く、走るなどの移動機能の低下をきたした状態であるロコモティブシンドロームの認知度も全国で最低レベルである。一方、筋肉量減少とそれによる機能低下に関連する骨格筋疾患と定義されるサルコペニアは「立つ」「歩く」といった動作が困難となり、転倒や骨折のリスクとなる。特に骨粗鬆症は骨の脆弱性を来すとともに、運動器疾患やサルコペニアの発生リスクを上昇させることが知られており、これらの身体機能に関する啓発はこれからの高齢社会では必須となる。本調査の目的は沖縄県の地域高齢者の骨粗鬆症、ロコモティブシンドロームおよびサルコペニアの現状を調査することである。

22. 自己脂肪組織由来幹細胞を用いた変形性関節症の治療（東千夏，仲宗根哲，大久保宏貴，上原史成，当真孝，比嘉浩太郎，屋比久博己）

変形性関節症は、加齢により関節軟骨が破壊され徐々に関節が変形する疾患で荷重関節と呼ばれる股関節、膝関節、足関節に多い。変形性膝関節症は自覚症状を有する患者数が1,000万人、X線上の診断による潜在性患者数が3,000万人で、骨折を含む要介護・要支援となる原因の第一位と言われている。これまでの変形性関節症の治療は鎮痛薬による疼痛の緩和、または手術による人工関節置換が主流であり、本来の関節を再生に導く根本的治療はなかった。

近年では自家培養脂肪組織由来幹細胞の関節への局所投与の非常に高い効果が次々と報告され、自らの細胞で組織を修復する治療の可能性が高まり、多くの治療報告例、臨床治験例が存在している。琉球大学病院では自己脂肪組織由来幹細胞を用いた変形性関節症の治療を実施することを計画している。

23. 膝周囲骨切り術後のスポーツ復帰率の検討（上原史成，比嘉浩太郎，東千夏，当真孝，屋比久博己）

変形性膝関節症に対する治療方法として、下肢アライメントを矯正する膝周囲骨切り術の有用性が近年報告されている。人工関節置換術に比べ、若年で活動性の高い患者は良い適応である。術前にスポーツ活動を行っていた症例で、骨切り術後にスポーツ復帰を報告した例は少ない。

今回、膝周囲骨切り後にスポーツ復帰率、活動レベルを調査する。

24. 膝周囲骨切り術における周術期合併症の検討（上原史成，比嘉浩太郎，東千夏，当真孝，屋比久博己）

変形性膝関節症に対する膝周囲骨切り術の有用性が近年報告されている。内側開大高位脛骨骨切り術は手技が簡便な一方で、プレート設置が皮下となるため、術後の蜂窩織炎や周術期感染の発症をきたすことが報告されている。また、骨切り開大部の支点となるヒンジ骨折の高い発生率も報告されている。今回、当科における周術期の感染、ヒンジ骨折の発生率と発生時期を検討する。

25. 内側開大式脛骨粗面下骨切り術におけるAPスクリュー固定に対する検討（上原史成，比嘉浩太郎，東千夏，当真孝，屋比久博己）

内側開大式脛骨粗面下骨切り術は従来の高位脛骨骨切り術に比べて、膝蓋骨低位を来さず、大腿膝蓋関節の変性を来しにくいことが報告され、近年注目されている。一方、脛骨粗面を遠位方向に骨切りを行うため、膝蓋腱の牽引力の影響により、骨癒合に不利と言われており、脛骨粗面に前方からスクリュー固定を行うことが一般的である。当科では、脛骨粗面スクリューの固定位置やスクリュー長について検討してきた。

今回、スクリューを1本打ちとした群と2本打ちとした群の骨癒合期間について比較、検討する。

26. 足関節前方骨性インピンジメントにおける骨棘長および骨棘の形状と軟骨損傷との関連（屋比久博己，上原史成，比嘉浩太郎，東千夏，当真孝）

足関節は脛骨、腓骨の遠位脛腓靭帯結合によって形成される果間関節窩（ほぞあな）に距骨滑車部（ほぞ）がはまり込むほぞ接ぎ構造を呈し主に底背屈運動に働く関節である。この足関節に生じる足関節前方インピンジメント症候群（AAIS）は骨棘などの異常な骨組織が衝突することにより、または軟部組織が関節内に挟み込まれることにより、足関節の正常な可動域が疼痛を伴い制限される病態と定義される。アスリートに多く見られることからアスリーツアングル、フットボールアングルとも呼ばれその病因としてはスポーツ動作時の背屈強制の反復による軟骨縁の微小損傷、捻

挫による軟骨縁の衝突、慢性足関節不安定症との関連などが挙げられる。このAAISにおける足関節前方脛骨側骨棘は“tram track lesion”と呼ばれる特有の軟骨損傷との関連が報告されている。tram track lesionは脛骨下端前縁にできた骨棘に一致して距骨滑車前方1/2に存在する長軸方向に伸びる軟骨損傷と定義されており、その重症度は骨棘の大きさと関連することが報告されている。一方で、骨棘の形状と軟骨損傷の重症度に関する報告はこれまでない。よって本研究は骨棘の形状と軟骨損傷の重傷度の関連を明らかにすることを目的とする。AAISに対し鏡視下骨棘切除を施行したアスリート34例のカルテ情報、術中関節鏡下所見から骨棘のサイズ、形状と軟骨損傷の関連について検討する。

27. 母趾種子骨、蹠側板の構造と病態の組織学的横断研究（屋比久博己，上原史成，比嘉浩太郎，東千夏，当真孝）

母趾MTP関節は外反母趾、種子骨障害など前足部に生じる重要な疾患の発生病位である。この母趾MTP関節底側には多くの筋腱、靭帯の付着部となる種子骨およびそれを内包する蹠側板が存在し、MTP関節のDynamic stabilizerとして機能しておりこの機能破綻が疾患発症のトリガーとなる。蹠側板でのenthesopathy（腱靭帯付着部症）が上記疾患の初期の病態である可能性が考えられるが詳細な組織学的研究は無く、またその組織学的構造自体も未だ明らかではない。本研究の目的は、母趾蹠側板における腱・靭帯付着部の力学的特徴をhistomorphometryを用い明らかにする事、腱・靭帯付着部に存在する変性所見の局在や頻度などの特徴を明らかにし疾患の発症メカニズムについて検討する事である。

28. 超音波によるmetatarsos sesamoid ligament機能不全の評価および外反母趾との関連（屋比久博己，上原史成，比嘉浩太郎，東千夏，当真孝）

我々はmetatarsos sesamoid ligament（以下MSL）がfibrocartilaginous enthesesやwrap around構造など応力に適応する構造を有すること、靭帯付着部所見を多く認め特に種子骨偏位を伴う外反母趾症例におい

て付着部断裂を認めたことからMSL付着部症が外反母趾変形の原因である可能性についてORS annual meeting 2023で報告した。しかし臨床においてMSLの破綻や機能不全について評価し、また母趾外反変形との関連について評価した研究はいまだない。本研究ではMSL付着部症の重症度と母趾外反変形の関連について評価する事を目的とした。

#### 29. 広範囲肩腱板断裂に対する腱板縫合術に上腕二頭筋長頭腱後方移行術を追加する効果の検討

(当真孝、東千夏、上原史成、比嘉浩太郎、屋比久博己)

腱板断裂手術における上腕二頭筋長頭腱（以下、LHBT）の処置について未だ検討の余地がある。上腕二頭筋腱長頭後方移行術は関節包再建と同様に骨頭を下方化させ、インピンジメントを軽減させる効果が報告されている。大・広範囲腱板断裂に対し直視下腱板縫合術に上腕二頭筋長頭腱後方移行術を併用することにより、術後のインピンジメントを軽減させることにより、術後再断裂を軽減させることが期待できる。両術式の併用の症例の術後成績を検討することにより、その有用性を検討する。

#### 30. MRIによる骨頭上方化が術後再断裂に対する影響の検討

(当真孝、東千夏、上原史成、比嘉浩太郎、屋比久博己)

肩腱板断裂の進行に伴い、肩関節単純X線像で上腕骨頭が上方化することはよく知られる。骨頭上方化により、インピンジメント圧が上昇し腱の血管および腱構造への慢性的な損傷に伴う腱板に不可逆的変化がおり術後再断裂に繋がるとの報告がある。

拘縮や腱板断裂、上肢自重による下垂によりMRIはX線像にくらべ腱板断裂が進行しないと骨頭上方化が起らないため、立位で撮影する肩関節単純X線正面像と臥位で撮像するMRIの骨頭上方化には相違が認められる。腱板断裂が進行した症例でのMRIでの骨頭上方化の有無と、術後腱板再断裂の関係を調査し、腱板再断裂に与える影響を調査する。

#### 31. アスリートのスポーツ外傷に対する高気圧酸素治

療についての前向き研究（比嘉浩太郎、上原史成、東千夏、当真孝、屋比久博己）

高気圧酸素治療（以下、HBO）は潜水病、熱傷、一酸化炭素中毒など多くの疾患に行われている。HBOは血中の溶解型酸素を増加させることにより抹消への酸素運搬を増進させ、生体内の低酸素状態を改善させる。スポーツ外傷に対するHBOの効果について、HBOは足関節捻挫における軟部組織の腫脹の改善や下肢の肉離れに対する早期スポーツ復帰に寄与したという報告が認められる。今回、アスリートのスポーツ外傷に対するHBOの治療成績についての前向き研究を計画している。プレー中に受傷したスポーツ選手に対してHBOを行い、治療前後における痛みや受傷部位の腫脹、関節可動域などを評価する。競技復帰までの期間はジョグなどの軽い運動を開始するまでの期間、ダッシュやジャンプなどの強い運動を開始するまでの期間、他の選手とコンタクトを許可する練習を開始するまでの期間、試合復帰までの期間についての調査を行う。

#### 32. 他家脂肪由来幹細胞の三次元細胞構造体を用いたACL再建術の骨・移植腱結合部の研究（比嘉浩太郎、東千夏、上原史成、当真孝、屋比久博己）

我々は自家脂肪由来間葉系幹細胞（ADSCs）が日本白色家兎の前十字靭帯（ACL）再建術の骨・移植腱結合部治癒への効果について研究してきた。今回、日本白色家兎のACL再建モデルにおいて、バイオ3Dプリンターにより作製した「同種他家ADSCs凝集体のみで構成されたADSCs構造体」の骨-移植腱結合部治癒に与える影響を検証する。

#### 33. 下肢人工関節の長期有用性についての検討（仲宗根哲、翁長正道、伊藝尚弘、鷲崎郁之、國吉さくら）

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

当教室では骨セメントを用いないセメントレス人工関節を股関節および膝関節の手術に使用している。術後は定期的にX線学的評価および骨塩定量による評価を行い、ゆるみの早期発見や術式、使用機種の有用性について検討する。

#### 34. 人工関節置換術後の疼痛コントロールについての検討(仲宗根哲, 翁長正道, 伊藝尚弘, 鷺崎郁之, 國吉さくら)

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

#### 35. 骨盤骨折に対するナビゲーション治療の有用性(仲宗根哲, 翁長正道, 伊藝尚弘, 鷺崎郁之)

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

#### 36. 人工関節置換術における術中支援デバイスによる人工関節設置精度の検討(仲宗根哲, 翁長正道, 伊藝尚弘, 鷺崎郁之, 國吉さくら)

変形性関節症や関節リウマチなどにより破壊された関節に対し、人工関節に置換することで疼痛の軽減および変形が改善されるためADLが著しく向上する。しかし、その歴史は浅く、人工関節のゆるみや破損、再

置換といった問題と取り組みながら経過観察をしているのが現状である。長期成績を良好にする要因の一つに、理想的な位置に人工関節が設置されることがあげられる。当院では、理想的な位置に人工関節を設置するために、術中支援デバイスを導入し、手術を行うようにしている。術後はX線学的に設置角度などの詳細な評価を行い、術中支援デバイスの有効性について検討していく。

#### 37. 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の三次元術前計画(伊藝尚弘, 仲宗根哲, 翁長正道, 鷺崎郁之, 國吉さくら)

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

#### 38. 大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節置換術のピットフォール(翁長正道, 仲宗根哲, 伊藝尚弘, 鷺崎郁之, 國吉さくら)

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

#### 39. 人工股関節大腿骨コンポーネントを正確に入れるための骨性特徴(翁長正道, 仲宗根哲, 伊藝尚弘, 鷺



崎郁之，國吉さくら)

人工股関節置換術は、変形性股関節症に多く適応され、除痛、可動域が拡大し、日常生活動作が改善する術式である。一方、重大な合併症の一つに術後の脱臼がある。脱臼の一因には人工関節臼蓋コンポーネントと大腿骨コンポーネントがインピンジメントすることが挙げられる。そのため、人工関節を至適位置に設置することは重要である。近年、さまざまな人工関節の開発や改良がなされ、とくに大腿骨コンポーネントは、固定性が向上し、薄い形状になっている。そのため薄い形状の大腿骨コンポーネントは大腿骨頸部骨切り部からの挿入位置や角度にある程度自由な設置が可能である。今回、薄い形状の大腿骨コンポーネントを正確に入れるための大腿骨頸部骨切り面の骨性特徴を検討する。

40. 前方アプローチ人工股関節における大腿挙上デバイスの有用性 (翁長正道，仲宗根哲，伊藝尚弘，鷺崎郁之)

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

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

細菌性バイオフィーム(BF)は主に細菌細胞、細菌が

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

42. レーダーチャートを用いた寛骨臼回転骨切り術前後の骨性被覆の検討 (伊藝尚弘，仲宗根哲，翁長正道，鷺崎郁之)

寛骨臼回転骨切り術は、大腿骨頭に対する寛骨臼の被覆を改善させるために寛骨臼を球状に骨切りして回転移動させる術式で、寛骨臼形成不全症が適応とされる。寛骨臼形成不全症は、寛骨臼の形成不全のため大腿骨頭と寛骨臼の接触面積が小さくなり、荷重時に骨頭から寛骨臼への応力が部分的に集中し、変形性股関節症へと至る疾患である。本疾患は寛骨臼荷重部の形成不全だけでなく、前方や後方の形成不全を伴うことがあり、その程度は様々とされている。そのため、手術前後の骨性被覆の評価は、単純レントゲン画像の荷重部の評価だけではなく、3次元CTなどで寛骨臼を全周性に評価する必要がある。今回、レーダーチャートを用いて寛骨臼回転骨切り術前後の寛骨臼の骨性被覆を検討する。

43. 寛骨臼形成不全症と健常股における骨盤形態の比較 (伊藝尚弘，仲宗根哲，翁長正道，鷺崎郁之)

寛骨臼形成不全症は荷重部(上方)だけでなく、前上方、後上方、全周性タイプなど様々なタイプの形成不全がある。また寛骨臼の形成不全以外にも、腸骨傾斜角が大きい(うちすぼまり型)など、骨盤全体の骨形態が健常者と異なるという報告がある。このような臼蓋形成不全を含む骨盤形態の違いは、寛骨臼回転骨切り術や人工股関節置換術などの手術計画に大きく関係する。今回、寛骨臼形成不全症のタイプを全周性の被覆角が視認できるレーダーチャートを用いて分類し、それぞれの骨盤形態を健常股と比較検討する。

44. レーダーチャートを用いた人工股関節置換術後の腸腰筋インピンジメントのカップ突出の検討 (國吉さくら，伊藝尚弘，仲宗根哲，翁長正道，鷺崎郁之)

人工股関節置換術は、疼痛を緩和させ、可動域を改善し、日常生活が向上する手術である。一方、カップが前方に突出し、腸腰筋と干渉すると、腸腰筋インピンジメントが発生し、術後の鼠径部痛の原因となる。しかし、カップ突出と腸腰筋がインピンジメントする部位は明らかでない。今回、カップと臼蓋の位置関係をレーダーチャートを用いて評価し、人工股関節置換術におけるカップの設置位置の術前計画に有用になると思われる。

#### 45. 有限要素解析を用いた大腿骨頸基部骨折の応力解析（國吉さくら，伊藝尚弘，仲宗根哲，翁長正道，鷺崎郁之）

近年、高齢者の増加により脆弱大腿骨近位部骨折が増加している。その中でも、大腿骨頸部と転子部の間に生じる大腿骨頸基部骨折は、非常に不安定であり、骨接合術か、人工骨頭挿入術かの術式選択については未だ議論されている。今回、大腿骨頸基部骨折に対して骨接合シミュレーションを行い、骨折部における応力を解析し、適切なインプラント選択や手術適応を検討する。

#### 46. 有限要素解析を用いた寛骨臼回転骨切り術計画手法の検討（伊藝尚弘，仲宗根哲，國吉さくら，翁長正道，鷺崎郁之）

有限要素解析とは物体を小さな領域（有限要素）に分割し、その要素内で数値解析を行うことである。CTデータより骨モデルを作成しこれを有限要素に分割（メッシュを作成）し材料特性を設定し、境界条件を設定することで、椎体、股関節、膝関節などの応力集中などを評価することが可能となる。寛骨臼形成不全症は荷重時に寛骨臼への応力が集中することで変形性股関節症に進行するため、寛骨臼回転骨切り術の適応となるが、術前に寛骨臼を全周性に評価し、荷重時の応力を調査している研究は少ない。今回、寛骨臼形成不全のタイプに応じて、有限要素解析を用いて寛骨臼回転骨切り術の術前後の応力を調査し、術前計画の手法を検討する。

#### 47. 有限要素解析を用いた脊柱後方矯正術前後の股関節に対する応力の検討（伊藝尚弘，仲宗根哲，國吉さ

くら，翁長正道，鷺崎郁之）

有限要素解析とは物体を小さな領域（有限要素）に分割し、その要素内で数値解析を行うことである。CTデータより骨モデルを作成しこれを有限要素に分割（メッシュを作成）し材料特性を設定し、境界条件を設定することで、椎体、股関節、膝関節などにおける荷重時の脊椎や人工股関節、人工膝関節インプラント周囲への応力集中などを評価することが可能となる。脊柱の変形は、骨盤を介して股関節のアライメントに影響し、股関節のアライメントは、膝関節のアライメントに互いに影響する。互いのアライメントを考慮しないと、インプラントに応力が集中し、早期の破損につながるため、適切なアライメントでインプラント設置は重要である。今回、各脊椎、股関節、膝関節の手術に応じて有限要素解析を用いてインプラントにかかる応力を調査し、適切なアライメントを検討する。

#### 48. 股関節エコーに対する低侵襲治療の有用性

（翁長正道，仲宗根哲，鷺崎郁之，伊藝尚弘，國吉さくら，比屋根涼太）

股関節痛の原因は多岐にわたる。その中でも初期の変形性股関節症や境界型の寛骨臼形成不全など関節裂隙の狭小化を伴わない場合は保存加療となることが多く、また股関節唇損傷、円靭帯損傷、FAIなど関節内病変の場合、保存加療が無効の際は関節鏡治療ということになるが、関節鏡治療は技術的に難しく、保存加療を継続して行うことが多い。近年、股関節エコーを用いた関節外（大腿直近一関節包間）へのキシロカイン注射が有効であるとの報告があり、当院でも行っている。今回、股関節エコー下の関節外注射により疼痛の改善度、除痛持続時間、また関節内病変に対して関節外注射がなぜ効くのかを検討する。

#### 49. 前方アプローチ人工股関節置換術における大腿骨ステム前捻の新しい骨性指標（翁長正道，仲宗根哲，鷺崎郁之，伊藝尚弘，國吉さくら，比屋根涼太）

人工股関節置換術において適切な前捻角でステムを設置することは脱臼予防に重要である。一方、術中ステム前捻の指標に関して、近年増加傾向にある前方アプローチは従来の後方アプローチのように下腿軸を参照にすることは難しく、新たな骨性指標が求められて

いる。また前方アプローチは挿入のしやすさから薄くて短い大腿骨コンポーネントが使われることが多く、挿入位置や角度に自由度があり、ステム前捻の調整が可能である。今回、大腿骨頸部骨切り面の前壁に注目して骨性形状、骨切り高位の違いによる誤差、前壁とステム前縁とのなす角度とステム前捻角の誤差の相関を調査し、大腿骨頸部骨切り面の前壁がステム前捻の骨性指標に有用であるかを検討する。

#### 50. 股関節エコーのラーニングカーブの検討

(比屋根涼太, 翁長正道, 仲宗根哲, 伊藝尚弘, 鷺崎郁之, 國吉さくら)

近年、運動器のエコーが発達し、整形外科領域でもその有用性が報告されている。しかし、技量により診断率や穿刺の精度が異なると言われ、エコー操作には訓練が必要である。エコーは超音波で、人体に無害とされており、また手軽に使用可能であるため練習が容易である。習熟度が高い可能性がある。一方、股関節周囲のエコーでは、対象物が深部にあり、また羞恥心のため練習が困難な場所である。今回、股関節エコーを早期に習熟するために必要な基礎知識や解剖知識と手技について検討する。

#### 51. 有限要素解析を用いたステム周囲骨折の力学的検討 (國吉さくら, 伊藝尚弘, 仲宗根哲, 翁長正道, 鷺崎郁之, 比屋根涼太)

人工股関節置換術の重大な合併症としてステム周囲骨折がある。高齢者に対する人工股関節置換術が増加傾向にあり、骨粗鬆症を背景とした軽微な外傷によるステム周囲骨折が増えてきた。有限要素解析では術前のCTデータから大腿骨の形状を三次元構築し、ステムを挿入した状態での荷重を再現できる。荷重の方向や骨折のタイプから受傷メカニズムを予測できる他、各ステム設置に応じた破壊強度を検討することで、より力学的に安定したステム設置を術前に計画することが可能となると考えられる。

#### 52. 大腿骨頭壊死症に対する疫学調査 (仲宗根哲, 翁長正道, 伊藝尚弘, 鷺崎郁之)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) の疫学調査では、沖縄

県はアルコール関連の大腿骨頭壊死症の割合が全国で最も多いと報告されている。そこで2010年1月から2020年6月までに琉球大学病院で大腿骨頭壊死症関連の手術を行った88例117関節の患者背景を調べると、男性だけでなく、女性もアルコール関連の大腿骨頭壊死症の手術の割合が全国平均よりも高かった。沖縄県では、年齢別のアルコール多量飲酒者の割合が男性20歳から50歳までは多量飲酒量の割合が10%を超えており、また、生活習慣病のリスクを高める量の飲酒をしている割合は男女ともに全国より高いと報告されている。さらに、アルコール性肝疾患の死亡率は男女とも全国より高く、男性は全国平均の約2倍と報告されている。これらの報告のように、沖縄県ではアルコール飲酒を背景として重大な疾患の割合が多くなっている可能性がある。大腿骨頭壊死症の誘因の一つであるアルコール飲酒量や頻度を調査することで、大腿骨頭壊死症を予防するためのアルコール飲酒量のリスクを検討し、具体的な生活習慣指導を検討する。

#### 53. 股関節疾患と脊椎・骨盤アライメントの関係 (鷺崎郁之, 仲宗根哲, 翁長正道, 伊藝尚弘, 國吉さくら, 比屋根涼太)

人工股関節全置換術の症例数は年々増加している。股関節と腰椎・骨盤は隣接荷重関節としてそれぞれの病態に関与するため、人工股関節全置換術を行う際に、脊椎・骨盤・下肢のトータルアライメントを評価することは手術計画を立てる上で重要である。今回、股関節疾患と脊椎・骨盤アライメント (冠状面アライメント、矢状面アライメント)、術前後の変化について調査し、どのように影響を及ぼしているかを検討する。

#### 54. 変形性股関節症における骨盤傾斜と脊椎矢状面アライメントについて—骨盤前傾例と骨盤後傾例の比較— (鷺崎郁之, 仲宗根哲, 翁長正道, 伊藝尚弘, 國吉さくら)

変形性股関節症の患者では股関節と腰椎が相互に影響することが知られている。pelvic tiltはSRS-Schwab成人脊柱変形分類における矢状面アライメントの指標の一つで20°以上がimbalanceの修飾因子とされている。今回、変形性股関節症の人工股関節全置換術の術前の骨盤傾斜が脊椎矢状面アライメントに与え

る影響について検討する。

#### 55. 脊椎・骨盤アライメントの重要な指標となる

Pelvic incidence測定の信頼に対する研究（鷺崎郁之，仲宗根哲，翁長正道，伊藝尚弘，國吉さくら）

人工股関節全置換術において、カップの anteversionを調整するためにPelvic incidence (PI) が参照されている。しかし、X線画像によるPI測定は誤差を含み、臨床結果に影響を与える可能性がある。本研究ではX線画像によるPI計測とZedHipを用いたPIの計測との精度を検証する。

#### 56. 寛骨臼形成不全症と大腿骨頭壊死症の脊椎・骨盤アライメントの相違点（鷺崎郁之，仲宗根哲，翁長正道，伊藝尚弘，國吉さくら）

人工股関節全置換術前後の脊椎骨盤アライメントについてこれまで多数の報告があるが、変形性股関節症と大腿骨頭壊死症を含んで検討されている。しかし、両者では罹病期間が異なるために術前の状態が異なることが予想される。そこで、今回、寛骨臼形成不全症と大腿骨頭壊死症の脊椎・骨盤アライメントの相違点について検討する。

#### 57. 有限要素解析法を用いた脆弱性骨盤骨折における骨折発生メカニズムの検討

（仲宗根哲，伊藝尚弘，國吉さくら，翁長正道，鷺崎郁之）

近年、高齢者の増加により脆弱骨盤骨折が増加している。立った高さからの転倒できたす骨折であるが、受傷後の1年後の死亡率は15%になると報告されている。一方、その骨折のメカニズムについては未だ不明である。今回、脆弱性骨盤骨折における転倒モデルを作成し、骨折発生メカニズムについて検討する。

#### 58. 有限要素解析法を用いた脆弱性骨盤骨折における骨折進展様式の解明（仲宗根哲，伊藝尚弘，國吉さくら，翁長正道，鷺崎郁之）

近年、高齢者の増加により脆弱骨盤骨折が増加している。保存療法も選択肢の一つであるが、適切な適応や安静期間を誤ると骨盤の他部位が骨折すること（骨折が進展する）ことが報告されている。一方、その骨折

の進展するメカニズムについては未だ不明である。今回、脆弱性骨盤骨折における転倒モデルを作成し、骨折発生メカニズムについて検討する。

#### 59. 有限要素解析法を用いた脆弱性骨盤骨折における経皮的スクリー固定術の有用性（仲宗根哲，伊藝尚弘，國吉さくら，翁長正道，鷺崎郁之）

近年、高齢者の増加により脆弱骨盤骨折が増加している。立った高さからの転倒できたす骨折であるが、受傷後の1年後の死亡率は15%になると報告されている。そのため手術療法により早期離床が好ましいが、骨盤の観血的整復固定術は侵襲が高く、多くの合併症が生じる可能性がある。一方、経皮的スクリー固定術は低侵襲であると思われる。今回、脆弱性骨盤骨折における経皮的スクリー固定術モデルを作成し、有限要素解析法を用いて経皮的スクリー固定術の有用性について検討する。

#### 60. 有限要素解析法を用いた脆弱性骨盤骨折における観血的整復固定術の有用性（仲宗根哲，伊藝尚弘，國吉さくら，翁長正道，鷺崎郁之）

近年、高齢者の増加により脆弱骨盤骨折が増加している。立った高さからの転倒できたす骨折であるが、受傷後の1年後の死亡率は15%になると報告されている。そのため手術療法により早期離床が好ましいが、骨盤の観血的整復固定術は侵襲が高く、多くの合併症が生じる可能性がある。そのため、必要最低限の侵襲で強固な固定が必用である。今回、脆弱性骨盤骨折における観血的整復固定術でプレートスクリーを行ったモデルを作成し、有限要素解析法を用いて間欠的整復固定術の有用性について検討する。

#### 61. 有限要素解析法を用いた脆弱性骨盤骨折における脊椎骨盤固定術の有用性（仲宗根哲，伊藝尚弘，國吉さくら，翁長正道，鷺崎郁之）

近年、高齢者の増加により脆弱骨盤骨折が増加している。立った高さからの転倒できたす骨折であるが、受傷後の1年後の死亡率は15%になると報告されている。この骨折を放置すると、他部位の骨折を生じ、進行することが知られている。いったん保存療法を選択しても転位が進行すると骨盤の不安定性が増強し、疼痛や

不安定性のため歩行困難となり、寝たきりになってしまいます。その場合は、安定した脊椎を支えとして骨盤とつなぐ脊椎骨盤固定術が行われる。しかし、不安定性のある骨盤がどこまで安定性を得られているかは不明である。今回、脆弱性骨盤骨折における脊椎骨盤定術でロッド、ペディクルスクリュー、仙骨スクリューを行ったモデルを作成し、有限要素解析法を用いて脊椎骨盤固定術の有用性について検討する。

#### 62. 人工股関節置換術前後のロコモ度の検討（鷲崎郁之、仲宗根哲、翁長正道、伊藝尚弘、國吉さくら）

足腰が弱り、移動能力が低下する状態のことをロコモティブシンドローム（通称：ロコモ）と呼ぶ。このロコモは、寝たきりになる原因であるため、その予防は重要である。一方、変形性股関節症は、股関節の軟骨が変性摩耗し、股関節通や歩行困難を生じる疾患であり、ロコモ度があがる。変形性股関節症に対する人工股関節置換術は疼痛が緩和され、歩行困難が改善する。今回、術前後でロコモ度が変化するかを検討する。

#### 63. 微小外科（マイクロサージャリー）を用いた四肢再建（仲宗根素子、米田晋、大久保宏貴、喜屋武諒子）

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

#### 64. 先天性橈尺骨癒合症における骨形態の検討および

前腕回内外運動の動態解析（仲宗根素子、大久保宏貴、米田晋、喜屋武諒子）

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

#### 65. 四肢発生軟部腫瘍の正診率向上を目指した術前画像解析（大久保宏貴、仲宗根素子、米田晋、喜屋武諒子）

四肢発生軟部腫瘍の画像診断には単純X線像、CT像、MRI、PETなどを組み合わせて行っている。その中でもMRIは必須の検査であり非常に有用である。一方で軟部腫瘍は種類が非常に多く、術前診断に迷う症例も少なくない。MRIはその色調から高輝度、等輝度、低輝度と表現されるが、定量化が難しい。四肢発生軟部腫瘍の術前診断の精度の向上を目指してMRI画像から画像処理ソフトを用いて腫瘍内部の輝度を定量化し、各腫瘍別の比較を行う。新たな診断ツールの開発に繋げていききたい。

#### 66. 四肢に生じた非結核性抗酸菌感染症の起炎菌検出に関する研究（大久保宏貴、仲宗根素子、米田晋、喜屋武諒子）

非結核性抗酸菌感染症農作業や海産物を扱う作業を行うことが多い症例に稀に生じる慢性感染症である。徐々に腱周囲の滑膜炎が増生し、長期経過では骨破壊まで生じる事がある。治療には確実な菌の検出と抗菌薬の感受性を評価し、長期間の抗菌薬投与が不可欠である。しかし、外科的に切除した滑膜炎の抗酸菌培養や抗酸菌PCRを行っても菌の検出が困難な症例も少なくない。そこで当院内科で行っている検出方法を用いて四肢発生の非結核性抗酸菌感染症の検出率が向上するか検証を行う予定である。

67. 手指屈筋腱断裂に対する新たな縫合糸を用いた縫合法の力学研究（大久保宏貴，仲宗根素子，米田晋，喜屋武諒子）

新鮮手指屈筋腱断裂に対する治療方法は高い縫合強度を有する縫合法で修復し、早期に自動運動を行うことで、良好な成績が得られるようになった。高い縫合強度を獲得するためには複数の縫合糸を使用する必要がある。現在、アキレス腱や上腕二頭筋腱などで使用さ

れている専用の縫合糸は非常に高い強度を有しており、これを手指屈筋腱断裂縫合に応用できれば、簡便で従来法よりも高い強度を有する縫合法を開発出来る可能性がある。家兔屈筋腱を用いて従来法と新たな縫合法の縫合強度試験を行う予定である。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Goya I, Suenaga N, Oizumi N, Yoshioka C, Yamane S, Yamaguchi H, <b>Toma T, Nishida K</b> . Glenoid wear after humeral head replacement with using a single implant in patients with cuff tear arthropathy more than five years. <i>J Orthop Sci.</i> <b>2023</b> May;28(3):567-572. DOI: 10.1016/j.jos.2022.01.005.	(A)	○
OI23002:	<b>Igei T, Nakasone S, Onaga M</b> , Ishihara M, <b>Nishida K</b> . Visualization of acetabular coverage with radar chart before and after curved periacetabular osteotomy in dysplastic hips. <i>J Orthop Sci.</i> <b>2023</b> Sep;28(5):1034-1040. DOI: 10.1016/j.jos.2022.07.016.	(A)	○
OI23003:	Yonezawa Y, Guo L, Kakinuma H, Otomo N, Yoshino S, Takeda K, Nakajima M, Shiraki T, Ogura Y, Takahashi Y, Koike Y, Minami S, Uno K, Kawakami N, Ito M, Yonezawa I, Watanabe K, Kaito T, Yanagida H, Taneichi H, Harimaya K, Taniguchi Y, Shigematsu H, Iida T, Demura S, Sugawara R, Fujita N, Yagi M, Okada E, Hosogane N, Kono K, Chiba K, Kotani T, Sakuma T, Akazawa T, Suzuki T, <b>Nishida K</b> , Kakutani K, Tsuji T, Sudo H, Iwata A, Sato T, Inami S, Nakamura M, Matsumoto M, Terao C, Watanabe K, Okamoto H, Ikegawa S. Identification of a Functional Susceptibility Variant for Adolescent Idiopathic Scoliosis that Upregulates Early Growth Response 1 (EGR1)-Mediated UNCX Expression. <i>J Bone Miner Res.</i> <b>2023</b> Jan;38(1):144-153. DOI: 10.1002/jbmr.4738.	(A)	○
OI23004:	<b>Kanaya F, Kinjo M, Nakasone M, Okubo H</b> , Miyagi W, <b>Nishida K</b> . Preoperative radius head dislocation affects forearm rotation after mobilization of congenital radioulnar synostosis. <i>J Orthop Sci.</i> <b>2023</b> Nov;28(6):1285-1290. DOI: 10.1016/j.jos.2022.10.008.	(A)	○
OI23005:	<b>Taira H, Yaga M, Nakasone S, Nishida K</b> , Yamashiro T. Significant removal of bacterial biofilm induced by multiple-Short ranges of electric interventions. <i>J Orthop Sci.</i> <b>2023</b> Feb 2:S0949-2658(23)00006-4. DOI: 10.1016/j.jos.2022.12.017.	(A)	○
OI23006:	<b>Aoki Y</b> , Han Q, Kubota Y, Masaki N, Obara K, <b>Tome Y</b> , Bouvet M, <b>Nishida K</b> , Hoffman RM. Oncogenes and Methionine Addiction of Cancer: Role of c-MYC. <i>Cancer Genomics Proteomics.</i> <b>2023</b> Mar-Apr;20(2):165-170. DOI: 10.21873/cgp.20371.	(A)	○
OI23007:	Miyake M, Miyake K, Han Q, Igarashi K, Kawaguchi K, Barangi M, Kiyuna T, Sugisawa N, Higuchi T, <b>Oshiro H</b> , Zhang Z, Razmjooei S, Bouvet M, Endo I, Hoffman RM. Synergy of oral recombinant methioninase (rMETase) and 5-fluorouracil on poorly differentiated gastric cancer. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> <b>2023</b> Feb 5;643:48-54. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.12.062.	(A)	○
OI23008:	Kubota Y, Sato T, Hozumi C, Han Q, <b>Aoki Y</b> , Masaki N, Obara K, Tsunoda T, Hoffman RM. Superiority of [11C]methionine over [18F]deoxyglucose for PET imaging of multiple cancer types due to the methionine addiction of cancer. <i>Int J Mol Sci.</i> <b>2023</b> Jan 18;24(3):1935. DOI: 10.3390/ijms24031935.	(A)	○
OI23009:	Kubota Y, Han Q, <b>Aoki Y</b> , Masaki N, Obara K, Hamada K, Hozumi C, Wong ACW, Bouvet M, Tsunoda T, Hoffman RM. Synergy of combining methionine restriction and chemotherapy: The disruptive next generation of cancer treatment. <i>Cancer Diagn Progn.</i> <b>2023</b> May 3;3(3):272-281. DOI: 10.21873/cdp.10212.	(A)	○
OI23010:	<b>Yabiku H</b> , Matsui T, Sugimoto T, Mase Y, <b>Higa K, Uehara F, Toma T</b> ,	(A)	○

- Azuma C, Tome Y, Nishida K, Kumai T.** Relationship between the morphology of osteophytes and cartilage lesions in anterior ankle impingement in athletes: a cross-sectional study. *J Foot Ankle Res.* **2023** May 31;16(1):31. DOI: 10.1186/s13047-023-00633-z.
- OI23011: Ogiri M, **Nishida K**, Park H, Rossi A. Systematic Literature Review and Meta-Analysis on the Clinical Outcomes of Spine Surgeries in Patients with Concurrent Osteoporosis. *Spine Surg Relat Res.* **2023** Jan 12;7(3):200-210. DOI: 10.22603/ssrr.2022-0198. (A) ○
- OI23012: Kubota Y, Han Q, Reynoso J, **Aoki Y**, Masaki N, Obara K, Hamada K, Bouvet M, Tsunoda T, Hoffman RM. Old-age-induced obesity reversed by a methionine-deficient diet or oral administration of recombinant methioninase-producing *Escherichia coli* in C57BL/6 mice. *Aging (Albany NY).* **2023** Jun 9;15. DOI: 10.18632/aging.204783. (A) ○
- OI23013: Takeuchi A, Tsuchiya H, Setsu N, Gokita T, **Tome Y**, Asano N, Minami Y, Kawashima H, Fukushima S, Takenaka S, Outani H, Nakamura T, Tsukushi S, Kawamoto T, Kidani T, Kito M, Kobayashi H, Morii T, Akiyama T, Torigoe T, Hiraoka K, Nagano A, Kakunaga S, Hashimoto K, Emori M, Aiba H, Tanzawa Y, Ueda T, Kawano H. What Are the Complications, Function, and Survival of Tumor-devitalized Autografts Used in Patients With Limb-sparing Surgery for Bone and Soft Tissue Tumors? A Japanese Musculoskeletal Oncology Group Multi-institutional Study. *Clin Orthop Relat Res.* **2023** Nov 1;481(11):2110-2124. DOI: 10.1097/CORR.0000000000002720. (A) ○
- OI23014: Masaki N, Yonemura Y, Hozumi C, Obara K, Kubota Y, **Aoki Y**, Hoffman RM. Meckel's diverticulum carcinoma is arrested by oxaliplatin and eradicated by 5-fluorouracil in a PDX mouse model indicating candidate first-line treatment for a rare cancer. *In Vivo.* **2023** Jul-Aug;37(4):1482-1485. DOI: 10.21873/invivo.13232. (A) ○
- OI23015: **Aoki Y**, Kobayashi KJ, Varshney N, Kubota Y, Masaki N, Obara K, Wang JD, **Tome Y**, Bouvet M, **Nishida K**, Hoffman RM. Precise and facile endotracheal lung-tumor-implantation mouse model visualized by GFP expression. *In Vivo.* **2023** Jul-Aug;37(4):1477-1481. DOI: 10.21873/invivo.13231. (A) ○
- OI23016: Otomo N, Khanshour AM, Koido M, Takeda K, Momozawa Y, Kubo M, Kamatani Y, Herring JA, Ogura Y, Takahashi Y, Minami S, Uno K, Kawakami N, Ito M, Sato T, Watanabe K, Kaito T, Yanagida H, Taneichi H, Harimaya K, Taniguchi Y, Shigematsu H, Iida T, Demura S, Sugawara R, Fujita N, Yagi M, Okada E, Hosogane N, Kono K, Nakamura M, Chiba K, Kotani T, Sakuma T, Akazawa T, Suzuki T, **Nishida K**, Kakutani K, Tsuji T, Sudo H, Iwata A, Inami S, Wise CA, Kochi Y, Matsumoto M, Ikegawa S, Watanabe K, Terao C. Evidence of causality of low body mass index on risk of adolescent idiopathic scoliosis: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* **2023** Jun 20;14:1089414. DOI: 10.3389/fendo.2023.1089414. (A) ○
- OI23017: **Mizuta K, Oshiro H, Tsuha Y, Tome Y, Nishida K.** Imaging characteristics of tenosynovial giant cell tumors on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: a retrospective observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* **2023** Jul 19;24(1):593. DOI: 10.1186/s12891-023-06730-1. (A) ○
- OI23018: **Aoki Y, Tome Y, Oshiro H, Katsuki R, Mizuta K,** Hoffman RM, **Nishida K.** Long-lasting limb salvage after malignant femoral bone tumor resection with a cemented thin-mantle titanium stem fixation for reconstruction. *Anticancer Res.* **2023** Aug;43(8):3507-3511. DOI: 10.21873/anticancer.16527. (A) ○
- OI23019: Tezuka F, Sakai T, Imagama S, Takahashi H, Takaso M, Aizawa T, Otani K, Okuda S, Kato S, Kanemura T, Kawaguchi Y, Konishi H, Suda K, (A) ○



- Terai H, Nakanishi K, **Nishida K**, Machino M, Miyakoshi N, Murakami H, Yamato Y, Yukawa Y; Medical Safety Promotion Committee of The Japanese Society for Spine Surgery and Related Research. Management of Antithrombotic Drugs before Elective Spine Surgery: A Nationwide Web-Based Questionnaire Survey in Japan. *Spine Surg Relat Res.* 2023 Apr 21;7(5):428-435. DOI: 10.22603/ssrr.2023-0015.
- 0I23020: **Mizuta K, Oshiro H, Katsuki R, Tsuha Y, Aoki Y, Tome Y, Nishida K.** (A) ○  
Denosumab administration for bone metastases from solid tumors: a retrospective cross-sectional study. *BMC Cancer.* 2023 Oct 18;23(1):999. DOI: 10.1186/s12885-023-11495-w.
- 0I23021: Yamada K, Shinozaki T, Ito J, Nakajima S, Nakagawa K, Furuya T, Wada K, Kobayashi N, Shiba N, Kajino Y, Kawamura N, Hamada D, **Tome Y**, Nishimoto A, Sakai T, Hasegawa K, Iijima Y, Takeshita K, Nakashima Y. The influence of COVID-19 epidemic on the number of orthopaedic surgeries in Japan. *J Orthop Sci.* 2023 Oct 18: S0949-2658(23)00255-5. DOI.org/10.1016/j.jos.2023.08.016. (A) ○
- 0I23022: Kubota Y, Han Q, Morinaga S, **Mizuta K**, Michael B, Tsunoda T, Hoffman RM. Recombinant-methioninase-producing Escherichia Coli instilled in the microbiome inhibits triple-negative breast cancer in an orthotopic cell-line mouse model. *Cancer Diagn Progn.* 2023 Nov 3;3(6): 649-654. DOI: 10.21873/cdp.10267 (A) ○
- 0I23023: Choobin BB, Kubota Y, Han Q, Ardjmand D, Morinaga S, **Mizuta K**, Bouvet M, Tsunoda T, Hoffman RM. Recombinant methioninase lowers the effective dose of regorafenib against colon-cancer cells: A strategy for widespread clinical use of a toxic drug. *Cancer Diagn Progn.* 2023 Nov 3;3(6):655-659. DOI: 10.21873/cdp.10268 (A) ○
- 0I23024: **Aoki Y**, Kubota Y, Han Q, Masaki N, Obara K, Bouvet M, Chawla SP, **Tome Y, Nishida K**, Hoffman RM. The combination of methioninase and ethionine exploits methionine addiction to selectively eradicate osteosarcoma cells and not normal cells and synergistically down-regulates the expression of c-MYC. *Cancer Genomics Proteomics.* 2023 Dec;20(6suppl):679-685. DOI: 10.21873/cgp.20415. (A) ○
- 0I23025: **Higa K, Uehara F, Azuma C, Oshiro H, Tome Y, Nishida K.** (A) ○  
Oncological and functional outcomes of arthroscopic resection for intra-articular tenosynovial giant cell tumor of the knee using multiple portals. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2023 Sep-Dec;31(3):10225536231220413. DOI:10.1177/10225536231220413.
- 0I23026: Shimizu Y, Ntege EH, **Azuma C, Uehara F, Toma T, Higa K, Yabiku H**, Matsuura N, Inoue Y, Sunami H. Management of Rheumatoid Arthritis: Possibilities and Challenges of Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Based Therapies. *Cells.* 2023 Jul 21;12(14):1905. DOI: 10.3390/cells12141905. (A) ○
- 0I23027: **Onaka K, Okubo H, Kinjo M, Nakasone M, Chinen S, Nishida K.** (A) ○  
The influence of elbow alignment on paediatric elbow fracture type in a Japanese population: a retrospective comparative study. *Ryukyu Med J.* 2023;42(1-4):1-10.
- 0I23028: **Tsuha Y, Oshiro H, Mizuta K, Aoki Y, Tamaki T, Wada N, Tome Y, Nishida K.** (A) ○  
Intraoperative cone-beam computed tomography-guided curettage for osteoid osteoma. *Medicine (Baltimore).* 2023 Dec 22;102(51):e36747. DOI: 10.1097/MD.0000000000036747.
- 0I23029: Holtz AG, Lowe TL, **Aoki Y**, Kubota Y, Hoffman RM, Clarke SG. (A) ○  
Asymmetric and symmetric protein arginine methylation in methionine-addicted human cancer cells. *PLoS One.* 2023 Dec 22;18(12):e0296291. doi: 10.1371/journal.pone.0296291.
- 0I23030: Kubota Y, **Aoki Y**, Masaki N, Obara K, Hamada K, Han Q, Bouvet M, Tsunoda T, Hoffman RM. Methionine restriction of glioma does not (A) ○

- induce MGMT and greatly improves temozolomide efficacy in an orthotopic nude-mouse model: A potential curable approach to a clinically-incurable disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023 Dec 25;695:14918. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.149418.
- OD23001: 呉屋 五十八, 山口 浩, 当真 孝, 津覇 雄一, 赤嶺 尚里, 金城 英樹, 森山 朝裕, 西田 康太郎. 上腕骨近位部骨折の保存療法 —沖縄県内の調査より—. *整形外科と災害外科* 2023 Mar;72(1):82-86. (B) ○
- OD23002: 金城 英雄, 島袋 孝尚, 山川 慶, 深瀬 昌悟, 大城 裕理, 當銘 保則, 西田 康太郎. 凍結同種保存骨移植を脊椎固定術へ使用した経験. *整形外科と災害外科*. 2023 Mar;72(1):123-127. (B) ○
- OD23003: 深瀬 昌悟, 島袋 孝尚, 金城 英雄, 山川 慶, 大城 裕理, 當銘 保則, 西田 康太郎. 脊椎手術における硬膜切開後の頭痛は低髄圧脳症によるものなのか? *整形外科と災害外科*. 2023 Mar;72(2):239-241. (B) ○
- OD23004: 石原 昌人, 村上 弘, 仲宗根 哲, 翁長 正道, 伊藝 尚弘, 西田 康太郎. 当院におけるVancouver分類を用いた大腿骨ステム周囲骨折の治療成績. *骨折*. 2023 May;45(3):889-892. (B) ○
- OD23005: 高江洲 美香, 山城 正一郎, 宮田 佳英, 仲宗根 哲, 伊藝 尚弘, 西田 康太郎. 高齢者の大腿骨ステム周囲骨折Vancouver type B2に対する治療経験. *骨折*. 2023 May;45(3):893-896. (B) ○
- OD23006: 大中 敬子, 大久保 宏貴, 與儀 彰, 宮崎 志穂, 呉屋 克典, 金城 政樹, 仲宗根 素子, 西田 康太郎. アミロイド陽性と陰性手根管症候群に対するMRIを用いた正中神経の質的評価. *末梢神経*. 2023 Jun;34(1):117-121. (B) ○
- OD23007: 仲宗根 哲, 高江洲 美香. 寛骨臼・骨盤輪骨折に対するリアルタイム三次元フルオロスコーピックナビゲーション. *整形・災害外科*. 2023 Aug;66(9):1101-1109. (B) ○
- OD23008: 翁長 正道, 仲宗根 哲, 伊藝 尚弘, 鷺崎 郁之, 西田 康太郎. 仰臥位THAにおいて頸部骨切り面の前壁を骨性指標としたテーパードウェッジ型ステム前捻角の検討. *Hip Joint*. 2023 Aug;49(1):378-382. (B) ○
- OD23009: 伊藝 尚弘, 仲宗根 哲, 翁長 正道, 鷺崎 郁之, 西田 康太郎, 石原 昌人. 大腿骨挙上フックシステムを用いた仰臥位前方アプローチによる人工股関節全置換術の治療成績. *Hip Joint*. 2023 Aug;49(1):586-589. (B) ○
- OD23010: 呉屋 五十八, 山口 浩, 当真 孝, 金城 英樹, 津覇 雄一, 赤嶺 尚里, 森山 朝裕, 西田 康太郎. 高齢者の上腕骨近位部骨折に対する待機的運動療法(原著論文). *肩関節*. 2023 Sep;47(1):93-97. (B) ○
- OD23011: 金城 英雄, 島袋 孝尚, 山川 慶, 藤本 泰毅, 大城 裕理, 津覇 雄一, 當銘 保則, 西田 康太郎. ハイブリット手術室を使用したコンピューター支援 Sacral Alar Iliac (SAI) スクリューの精度. *整形外科と災害外科*. 2023 Sep;72(3):380-383. (B) ○
- OD23012: 鷺崎 郁之, 仲宗根 哲, 翁長 正道, 伊藝 尚弘, 譜久山 倫子, 西田 康太郎. 変形性股関節症と脊椎骨盤アライメントについて一片側例と両側例の比較— *整形外科と災害外科*. 2023 Sep;72(3):448-451. (B) ○
- OD23013: 金城 英樹, 山口 浩, 当真 孝, 呉屋 五十八, 森山 朝裕, 西田 康太郎. 大胸筋移行術を併用したリバース型肩関節置換術の治療成績. *整形外科と災害外科*. 2023 Sep;72(3):495-497. (B) ○
- OD23014: 石川 樹, 武市 憲英, 池間 正英, 伊志嶺 博, 大槻 健太, 仲宗根 哲, 西田 康太郎. 宮古医療圏地域医療支援病院における大腿骨近位部骨折手術例の検討. *整形外科と災害外科*. 2023 Sep;72(3):625-627. (B) ○
- OD23015: 比屋根 涼太, 神谷 武志, 大久保 宏貴, 仲宗根 素子, 大中 敬子, 金城 政樹, 西田 康太郎. 骨形成不全症の下腿変形に対する矯正骨切り術後の合併症に関する検討. *整形外科と災害外科*. 2023 Sep;72(3):652-654. (B) ○

#### 症例報告

- CI23001: Tsuha Y, Oshiro H, Mizuta K, Tamaki T, Tome Y, Wada N, Nishida K. Reconstruction of the lateral collateral ligament using the plantaris tendon after wide excision of soft tissue sarcoma of the knee: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2023 Feb 9;18(3):23. DOI: 10.3892/mco.2023.2619. (A) ○

- CI23002: Yoshikawa Y, Yamakawa C, Shimabukuro T, Kinjo H, Fukase S, Oshiro H, Katsuki R, Tome Y, Nishida K. Progressive scoliosis associated with microphthalmia with limb anomalies: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Mar 24;102(12):e33414. DOI: 10.1097/MD.00000000000033414. (A) ○
- CI23003: Igei T, Nakasone S, Onaga M, Nishida K. Secure paediatric pelvic fracture external fixation using an intraoperative support device. *BMJ Case Rep*. 2023 Apr 3;16(4):e252365. DOI: 10.1136/bcr-2022-252365. (A) ○
- CI23004: Tsuha Y, Oshiro H, Mizuta K, Tome Y, Nishida K. Reconstructed bone fracture 28 years after hip rotationplasty for Ewing sarcoma: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2023 May 8;18(6):48. DOI: 10.3892/mco.2023.2644. (A) ○
- CD23001: 喜瀬 真行, 仲宗根 哲, 翁長 正道, 伊藝 尚弘, 與那嶺 隆則, 西田 康太郎, 石原 昌人. 術後8年で人工股関節置換術後のセラミック摺動面が破損した一例. *整形外科と災害外科*. 2023 Mar;72(1):19-23. (B) ○
- CD23002: 赤嶺 尚里, 呉屋 五十八, 山口 浩, 当真 孝, 西田 康太郎. 上腕骨近位部骨折の術後に小円筋腱断裂を来した1例. *整形外科と災害外科*. 2023 Mar;72(1):56-61. (B) ○
- CD23003: 当真 孝, 山口 浩, 東 千夏, 上原 史成, 比嘉 浩太郎, 屋比久 博己, 呉屋 五十八, 森山 朝裕, 西田 康太郎. 大きなヒルサックス損傷と広範囲腱板断裂を伴う反復性肩関節脱臼の3例. *整形外科と災害外科*. 2023 Mar;72(1):71-76. (B) ○
- CD23004: 島袋 晃一, 金城 政樹, 米田 晋, 大中 敬子, 仲宗根 素子, 大久保 宏貴, 赤嶺 良幸, 西田 康太郎. タコ咬傷による難治性潰瘍を形成した3例. *整形外科と災害外科*. 2023 Mar;72(1):112-114. (B) ○
- CD23005: 水田 康平, 當銘 保則, 大城 裕理, 津覇 雄一, 熱海 恵理子, 西田 康太郎. 腹壁に発生したBCOR遺伝子異常肉腫の一例. *整形外科と災害外科*. 2023 Mar;72(1):141-144. (B) ○
- CD23006: 北城 圭一郎, 大久保 宏貴, 大中 敬子, 仲宗根 素子, 金城 政樹, 西田 康太郎. 左手掌部に発生した稀な腫瘍の1例. *整形外科と災害外科*. 2023 Mar;72(2):165-168. (B) ○
- CD23007: 吉川 誉士郎, 小浜 博太, 高江洲 美香, 仲宗根 素子, 宮田 佳英, 西田 康太郎. ハブ咬傷による前腕コンパートメント症候群に対し緊急筋膜切開を施行した1例. *整形外科と災害外科*. 2023 Mar;72(2):232-235. (B) ○
- CD23008: 仲宗根 哲, 山川 慶, 翁長 正道, 島袋 孝尚, 金城 英雄, 伊藝 尚弘, 與那嶺 隆則, 西田 康太郎. Hip Spine Syndromeに対して脊柱後方矯正固定術後にDual mobility cupを用いたTHAを行った1例. *整形外科と災害外科*. 2023 Mar;72(2):271-274. (B) ○
- CD23009: 當山 全哉, 勢理客 久, 比嘉 勝一郎, 屋良 哲也, 西田 康太郎. 特発性歯突起後方偽腫瘍に後弓切除術を施行した一例. *整形外科と災害外科*. 2023 Mar;72(2):275-279. (B) ○
- CD23010: 山城 正一郎, 高江洲 美香, 宮田 佳英, 仲宗根 哲, 西田 康太郎. 痙攣発作により関節周囲の多発骨折を生じた2例. *骨折*. 2023 May;45(3):989-993. (B) ○
- CD23011: 高江洲 美香, 仲宗根 哲, 翁長 正道, 伊藝 尚弘, 鷺崎 郁之, 西田 康太郎. 痙攣によって生じた脆弱性寛骨臼骨折に対して一期的THAを行った1例. *Hip Joint*. 2023 Aug;49(2):663-666. (B) ○
- CD23012: 山城 正一郎, 石原 昌人, 島袋 晃一, 白瀬 統星, 親川 知, 松田 英敏, 赤嶺 良幸, 仲宗根 哲, 伊藝 尚弘, 鷺崎 郁之, 翁長 正道, 西田 康太郎. 大腿骨近位部骨折に対する髓内釘固定後にカットアウトを生じた3例の検討. *整形外科と災害外科*. 2023 Sep;72(3):665-670. (B) ○
- CD23013: 譜久山 倫子, 仲宗根 哲, 翁長 正道, 伊藝 尚弘, 鷺崎 郁之, 西田 康太郎. 乳がんの多発骨転移に対してデノスマブを投与中に生じた両側非定型大腿骨骨折の1例. *整形外科と災害外科*. 2023 Sep;72(3):686-690. (B) ○
- CD23014: 伊波 優輝, 野原 博和, 金城 忠克, 仲間 靖, 宮里 剛成, 新垣 寛, 知念 弘, 西田 康太郎. 保存療法で早期に消退した特発性頸椎硬膜外血腫の2例. (B) ○

- 整形外科と災害外科. 2023 Sep;72(3):743-745.**
- CD23015: 當山 全哉, 當銘 保則, 大城 裕理, 津覇 雄一, 水田 康平, 西田 康太郎 : (B) ○  
腫瘍罹患骨を21.5cm骨切り後に遊離自家液体窒素処理骨移植術を行った大腿骨遠位部骨肉腫の一例. **整形外科と災害外科. 2023 Sep;72(3):784-787.**
- CD23016: 安水 眞惟子, 仲宗根 哲, 高江洲 美香, 宮師 雄太, 親富祖 徹, 宮平 誉丸, 小浜 博太, 宮田 佳英, 吉川 誉士郎, 西田 康太郎 : アミロイド股関節症に対してDual mobility cupを用いたTHAを行った1例. **整形外科と災害外科. 2023 Sep;72(3):813-816.** (B) ○
- CD23017: 大槻 健太, 翁長 正道, 仲宗根 哲, 當山 全哉, 桑田 涼香, 玉城 一, 伊藝 尚弘, 鷺崎 郁之, 西田 康太郎. 皮膚筋炎に合併した非結核性抗酸菌感染による化膿性股関節炎の1例. **整形外科と災害外科. 2023 Sep;72(3):817-820.** (B) ○

#### 国際学会発表

- PI23001: Nakasone S. Acetabular cup placement using a pelvic rotation correction device during DAA-THA in supine position. **The Annual Meeting of Orthopaedic Research Society (ORS), Dallas, Texas, 2023**
- PI23002: Igei T. Evaluation of the full circumference acetabular coverage with radar chart before and after curved periacetabular osteotomy in dysplastic hips. **The Annual Meeting of Orthopaedic Research Society (ORS), Dallas, Texas, 2023**
- PI23003: Aoki Y. Malignancy Of Osteosarcoma Cells is linked to methionine addiction via modulation of the epithelial-mesenchymal phenotype and histone-h3 lysine-methylation status. **The Annual Meeting of Orthopaedic Research Society (ORS), Dallas, Texas, 2023**
- PI23004: Yabiku H. Functional anatomy of the first MTP joint in relation to hallux valgus. **The Annual Meeting of Orthopaedic Research Society (ORS), Dallas, Texas, 2023**
- PI23005: Aoki Y. Reduced malignancy of super methotrexate-resistant osteosarcoma cells is linked to elevated expression of PI3K/AKT/mTOR and c-MYC. **European Society of Medical Oncology (ESMO) Sarcoma and Rare Cancers Annual Congress, Lugano, Switzerland 2023.**
- PI23006: Aoki Y. Alteration of malignancy and histone-H3 lysine-methylation status in osteosarcoma cells which acquire methotrexate resistance in vitro. **American Association of Cancer Research (AACR) Annual Meeting, Orlando, USA, 2023**
- PI23007: Aoki Y. Osteosarcoma Cells Which Acquire Methotrexate Resistance In Vitro Lose Malignancy And Alter Their Histone-H3 Lysine-Methylation Status **The 24th European of National Association of Orthopaedic & Traumatology (EFFORT) Annual Congress, Vienna, Austria, 2023**
- PI23008: Tome Y. Cone-beam computed tomography-guided curettage for osteoid osteoma in a hybrid operating room. **The 14th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS), Taipei, Taiwan 2023**
- PI23009: Tome Y. Clinical outcomes of femoral frozen autograft after resections of musculoskeletal tumors. **The 14th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS), Taipei, Taiwan 2023**
- PI23010: Oshiro H. Differential diagnosis of lipomatous tumors on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. **The 14th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS), Taipei, Taiwan 2023**
- PI23011: Oshiro H. Surgical outcomes of bone and soft tissue sarcomas in chest walls. **The 14th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS), Taipei, Taiwan 2023**
- PI23012: Aoki Y. Methionine addiction of osteosarcoma cells and oncogenes c-MYC. **The 14th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (APMSTS), Taipei, Taiwan 2023**
- PI23013: Katsuki R. Unplanned excision of soft tissue sarcoma in a single institute. **The 14th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society**

(APMSTS), Taipei, Taiwan 2023

- PI23014: **Onaka K.** Qualitative assessment of cartilage degeneration and morphology of the distal radioulnar joint using T1rho and T2 mapping. **The 13th Asia Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand (APFSSH) Congress**, Singapore, Singapore, 2023

#### 国内学会発表

- PD23001: 神谷 武志. 沖縄県の乳児健康審査における股関節検診に関する報告. 第38回九州小児整形外科集談会. 福岡.
- PD23002: 北城 圭一郎. 関節面中央陥没骨片を伴う青壮年橈骨遠位端骨折の2例. 第44回九州手外科学研究会. 那覇.
- PD23003: 向原 伸太郎. 橈骨骨幹部変形治療に対して自作患者適合型デバイスを使用して3次元変形矯正骨切を施行した1例. 第44回九州手外科学研究会. 那覇.
- PD23004: 大久保 宏貴. 両側有骨頭に骨透亮像を呈した1例. 第44回九州手外科学研究会. 那覇.
- PD23005: 普天間 朝上. 陳旧性示指MP関節側副靭帯に対して長掌筋腱と人工靭帯を用いた靭帯再建術. 第44回九州手外科学研究会. 那覇.
- PD23006: 米田 晋. 沖縄県における重度四肢外傷の現状と課題. 第44回九州手外科学研究会. 那覇.
- PD23007: 大中 敬子. 当院における RA 肘に対する K-elbow を用いた人工肘関節再置換術の手術成績: 半拘束型との比較. 第35回日本肘関節学会学術集会. 山形.
- PD23008: 大久保 宏貴. 上位型腕神経叢損傷に対する Oberlin 法の術後リハビリテーションに単関節型 HALを併用した治療経験. 第35回日本肘関節学会学術集会. 山形.
- PD23009: 向原 伸太郎. 当院における進行期上腕骨小頭離断性骨軟骨炎に対する肋骨肋軟骨移植術の治療成績. 第35回日本肘関節学会学術集会. 山形.
- PD23010: 白瀬 統星. 陳旧性肘関節脱臼による尺骨鉤状突起欠損に対して肘頭からの骨軟骨移植による再建術を行った1例. 第35回日本肘関節学会学術集会. 山形.
- PD23011: 鷺崎 郁之. 変形性股関節症における骨盤傾斜と脊椎矢状面アライメントについて—骨盤前傾例と骨盤後傾例の比較—. 第53回日本人工関節学会. 横浜.
- PD23012: 玉寄 美和. AR Hipを用いたTHAのカップ設置精度と体重の関連. 第53回日本人工関節学会. 横浜.
- PD23013: 翁長 正道. 仰臥位前方アプローチ人工股関節置換術後に生じた外側大腿回旋動脈からの出血に対して塞栓術が有効であった2例. 第53回日本人工関節学会. 横浜.
- PD23014: 伊藝 尚弘. カップ設置不良による反復性人工股関節脱臼の治療経験. 第53回日本人工関節学会. 横浜.
- PD23015: 水田 康平. 腱滑膜巨細胞腫におけるFDG-PET/CTのSUVmax値に関する後方視的解. 第6回日本サルコーマ治療研究学会学術集会. 神戸.
- PD23016: 大城 裕理. 脂肪系腫瘍に対する18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographyにおけるmaximum standardized uptake valueの解析. 第6回日本サルコーマ治療研究学会学術集会. 神戸.
- PD23017: 屋比久 博己. 母趾MTP関節の機能解剖と外反母趾の関連. 第9回九州足の外科学研究会. 福岡.
- PD23018: 伊藝 尚弘. 寛骨臼形成不全患者における寛骨臼回転骨切り術後の応力分布の検討—レーダーチャートによる骨頭被覆と有限要素解析での検討—. 第17回日本CAOS研究会. 金沢.
- PD23019: 鷺崎 郁之. X線画像によるpelvic incidenceの計測精度—ZedHipを用いた計測との比較—. 第17回日本CAOS研究会. 金沢.
- PD23020: 翁長 正道. 大腿骨頸部骨切り面における頸部前壁は、ステム設置の新たな指標になるか?—ZedHipを用いた調査—. 第17回日本CAOS研究会. 金沢.
- PD23021: 仲宗根 哲. 脆弱性骨盤(仙骨)骨折に対するTrans-Iliac Trans-Sacral screwの有用性—挿入高位の違いにおける有限要素解析—. 第17回日本CAOS研究会. 金沢.

- PD23022: 比嘉 浩太郎. バイオ 3D プリンターで作製した脂肪由来幹細胞構造体は家兎 ACL 再建術の移植腱骨孔間治癒を促進する. 第22回日本再生医療学会総会. 京都.
- PD23023: 我謝 猛次. グリソン牽引を行った環軸椎回旋位固定の検討. 第52回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 札幌.
- PD23024: 金城 英雄. 脊髄腫瘍手術例の調査と再手術例の検討. 第52回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 札幌.
- PD23025: 勢理客 久. 第 5 腰髄神経根ブロックにおける神経根造影所見とその成績および透視時間. 第52回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 札幌.
- PD23026: 知念 修子. 当院における小指多指症の検討. 第66回日本手外科学会学術集会. 東京.
- PD23027: 向原 伸太郎. 近位手根列切除の治療成績. 第66回日本手外科学会学術集会. 東京.
- PD23028: 大中 敬子. T1rho, T2 mapping を用いた遠位橈尺関節の形態による軟骨の質的評価. 第66回日本手外科学会学術集会. 東京.
- PD23029: 神谷 武志. 沖縄県の乳児健康診査における股関節検診に関する報告. 第96回日本整形外科学会学術総会. 横浜.
- PD23030: 上原 史成. MOWDIO における脛骨 anterior flange の骨癒合と骨切りパラメーターとの関係. 第96回日本整形外科学会学術総会. 横浜.
- PD23031: 仲宗根 哲. コンピュータ支援技術を用いた骨盤輪・寛骨臼骨折に対する経皮的スクリュー固定術. 第96回日本整形外科学会学術総会. 横浜.
- PD23032: 比嘉 浩太郎. バイオ 3D プリンターで作製した脂肪由来幹細胞の構造体が ACL 再建術の骨孔内骨- 移植腱結合部治癒に与える効果. 第96回日本整形外科学会学術総会. 横浜.
- PD23033: 大中 敬子. T1 rho, T2 mapping を用いた遠位橈尺関節の形態による軟骨の質的評価. 第96回日本整形外科学会学術総会. 横浜.
- PD23034: 當銘 保則. 類骨骨腫に対する術中 cone beam CT ガイド下経皮的搔爬術. 第96回日本整形外科学会学術総会. 横浜.
- PD23035: 我謝 猛次. 急性期環軸椎回旋位固定に対する「おうちでゴロゴロ療法」. 第97回 西日本脊椎研究会. 福岡.
- PD23036: 勢理客 久. 術前頸椎前弯例と後弯例の片開き式弓形成術の術後成績の比較. 第97回 西日本脊椎研究会. 福岡.
- PD23037: 島袋 孝尚. 成人脊柱変形に対する矯正固定術後の頸椎アライメント変化. 第97回 西日本脊椎研究会. 福岡.
- PD23038: 當山 全哉. 大腿骨転子部骨折に対する人工骨頭ステム緩みに対して人工股関節再置換術を行った 1 例. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23039: 山川 慶. びまん性特発性骨増殖症を伴う骨粗鬆性椎体骨折に対してPES法を用いて後方固定した 3 例. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23040: 大城 裕理. 脛骨内果骨切りアプローチを用いた距骨骨腫瘍の二例. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23041: 當銘 保則. 遺伝性多発性骨軟骨腫に類骨骨腫を併発した一例. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23042: 親富祖 徹. 当院における非骨傷性頸髄損傷に対する検討. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23043: 喜瀬 真行. 上腕骨小結節骨折の 2 例. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23044: 津覇 雄一. 超高齢者の変形性肩関節症に対して人工関節置換術を行った 2 例. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23045: 安水 眞惟子. ダウン症候群に伴う環軸椎不安定症に対して環軸椎後方固定術を行った 2 例. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23046: 吉川 誉士郎. 保存療法を行なった上腕骨骨頭骨折の 2 例. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23047: 赤嶺 尚里. 遠位脛腓靭帯損傷後の不安定性に関する定量化に向けて. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.

- PD23048: 仲里 翔太. 鎖骨骨折に合併した肩鎖関節下方脱臼の術後に肩鎖関節障害を来した 1 例. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23049: 当真 孝. 骨頭肩峰間距離 (AHI) が腱板縫合後の修復状態に与える影響. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23050: 西田 康太郎. 骨代謝における PTH シグナルの重要性と骨粗鬆症治療. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23051: 藤本 泰毅. 経皮的椎弓根スクリュー (PPS) による脊椎後方固定術を行った化膿性脊椎炎の検討. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23052: 照屋 周. 成人脛骨粗面骨折の 1 例. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23053: 勝木 亮. 右膝部ossifying fibromyxoid tumorの一例. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23054: 安水 眞惟子. FLS導入後、当院における大腿骨近位部骨折術後の二次骨折についての検討. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23055: 島袋 晃一. 当院におけるロモソズマブの使用経験. 第145回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡.
- PD23056: 神谷 武志. 沖縄県の乳児健康審査における股関節検診に関する報告. 第62回 日本小児股関節研究会. 千葉.
- PD23057: 大中 敬子. 高齢者の橈骨遠位端骨折後変形治癒・正中神経障害に対し関節固定術を行った一例. 第49回日本骨折治療学会学術集会. 静岡.
- PD23058: 上原 史成. プロバスケットボールチームに対するメディカルサポート. 日本スポーツ整形外科学会2023. 広島.
- PD23059: 屋比久 博己. 手術加療を要したアスリートの陳旧性足関節内側靭帯損傷の1例. 日本スポーツ整形外科学会2023. 広島.
- PD23060: 比嘉 浩太郎. 脛骨外側関節面に骨軟骨病変を生じた外反膝に対して逆行性骨軟骨柱移植術と大腿骨遠位骨切り術を行った2症例. 日本スポーツ整形外科学会2023. 広島.
- PD23061: 渡名喜 健. 腸腰筋内に生じた血腫により、大腿神経麻痺を来したハンドボール選手の1 例. 日本スポーツ整形外科学会2023. 広島.
- PD23062: 青木 佑介. メトトレキサート高度耐性骨肉腫細胞の悪性度とPI3K/AKT/mTOR およびc-MYC の発現. 第56回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 東京.
- PD23063: 大城 裕理. 再発・切除不能な骨巨細胞腫に対する denosumab の治療成績. 第56回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 東京.
- PD23064: 當銘 保則. 大腿部悪性骨・軟部腫瘍切除後に対する自家液体室素処理骨の治療成績. 第56回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 東京.
- PD23065: 神谷 武志. 子どもの靴に関するアンケート調査. 第37回日本靴医学会学術集会. 仙台.
- PD23066: 大中 敬子. 透析手根管症候群における MRI による正中神経の質的評価. 第34回日本末梢神経学会学術集会. 京都.
- PD23067: 大久保 宏貴. 沖縄県における腕神経叢損傷手術例の後ろ向き調査. 第34回日本末梢神経学会学術集会. 京都.
- PD23068: 金城 英樹. 腱板断裂における術前骨頭上方化が術後腱板修復状態に与える影響. 第50回日本肩関節学会. 東京.
- PD23069: 仲里 翔太. 高齢者の 3.4-part 上腕骨近位部骨折の保存療法. 第50回日本肩関節学会. 東京.
- PD23070: 吉川 誉士郎. 当院における上腕骨近位部骨折の後ろ向き調査. 第50回日本肩関節学会. 東京.
- PD23071: 当真 孝. 腱板断裂手術における上腕二頭筋長頭腱固定と後方移行の比較. 第50回日本肩関節学会. 東京.
- PD23072: 津覇 雄一. 軟骨低形成症の腱板広範囲断裂に腱板修復術を行なった 1 例. 第50回日本肩関節学会. 東京.
- PD23073: 屋比久 博己. 母趾内側 metatarsos sesamoid ligament の付着部症と外反母趾の関連. 第38回日本整形外科学会基礎学術集会. つくば.
- PD23074: 吉川 誉士郎. 大腿骨近位部骨折全国調査を利用した沖縄全県調査から明らかになったこと. 第38回日本整形外科学会基礎学術集会. つくば.

- PD23075: 青木 佑介. メトトレキサート高度耐性骨肉腫細胞の悪性度の低下とPI3K/AKT/mTOR およびc-MYC の発現亢進. 第38回日本整形外科学会基礎学術集会. つくば.
- PD23076: 仲宗根 哲. 脆弱性骨盤骨折に対する経皮的骨盤スクリュー固定術の有用性—有限要素解析を用いた検討—. 第38回日本整形外科学会基礎学術集会. つくば.
- PD23077: 伊藝 尚弘. 寛骨臼形成不全症における寛骨臼回転骨切り術前後の評価—有限要素法とレーダーチャートによる解析—. 第38回日本整形外科学会基礎学術集会. つくば.
- PD23078: 屋比久 博己. 母趾 MTP 関節の機能解剖と外反母趾の関連. 第48回日本足の外科学会学術集会. 大阪.
- PD23079: 翁長 正道. 股関節疾患に対して関節外に行った選択的エコーガイド下注射の治療効果について. 第50回日本股関節学会学術集会. 福岡.
- PD23080: 鷺崎 郁之. ペルテス様変形を伴う変形性股関節症に対するTHAの術後成績. 第50回日本股関節学会学術集会. 福岡.
- PD23081: 山城 正一郎. 離島における大腿骨ステム周囲骨折の治療経験—限られた医療の中での手術適応—. 第50回日本股関節学会学術集会. 福岡.
- PD23082: 大槻 健太. 当院における大腿骨ステム周囲骨折に対する骨接合術の治療成績. 第50回日本股関節学会学術集会. 福岡.
- PD23083: 仲宗根 哲. 早期退院に向けた取り組み—大学病院の立場から—. 第50回日本股関節学会学術集会. 福岡.
- PD23084: 國吉 さくら. レーダーチャートを用いたTHAにおける寛骨臼全周性のカップ突出の評価. 第50回日本股関節学会学術集会. 福岡.
- PD23085: 仲宗根 哲. 有限要素解析を用いた脆弱性骨盤骨折に対する経皮的スクリューの検討. 第50回日本股関節学会学術集会. 福岡.
- PD23086: 伊藝 尚弘. 有限要素法を用いた寛骨臼回転骨切り術のシミュレーションと接触圧力の評価. 第50回日本股関節学会学術集会. 福岡.
- PD23087: 高江洲 美香. 当院における大腿骨頸基部骨折に対する治療方針の変遷—骨接合術 vs 人工骨頭挿入術—. 第50回日本股関節学会学術集会. 福岡.
- PD23088: 渡久知かおり. 先天性両上肢形成不全児に対し装飾用義手訓練を行い使用定着に至った 1 症例. 第39回日本義肢装具学会学術大会. 岡山.
- PD23089: 神谷 武志. 先天性上肢欠損児に対する筋電義手診療の経験. 第39回日本義肢装具学会学術大会. 岡山.
- PD23090: 親富祖 徹. 多椎間腰椎後方固定術後の早期に仙骨骨折を合併した 1 例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23091: 山川 慶. 術前に気管切開術を要した脊髄性筋萎縮症に伴う重度脊柱側弯症の 1 例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23092: 宮城 左京. 50 年前のカップ関節形成術後の緩みに対して人工股関節全置換術を行った 1 例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23093: 長谷川 倫子. 外傷性 PIP 関節背側皮膚, 中央索欠損に対して中央索再建を行った 2 例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23094: 米田 晋. 近位手根列切除術の治療成績. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23095: 桑田 涼香. 高度骨粗鬆症を有する不安定型大腿骨転子部骨折に対して一期的人工骨頭置換術を行った 1 例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23096: 安水 眞惟子. 若年女性の多発長管骨骨折術後に意識障害を伴う脂肪塞栓症候群をきたした 1 例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23097: 津覇 雄一. 腱板広範囲断裂に対し上腕二頭筋長頭腱後方移行を併用した腱板修復術の治療経験. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23098: 仲里 翔太. 腱板断裂術後再断裂に対して上腕二頭筋長頭腱後方移行を併用した腱板修復を行なった 2 例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23099: 吉川 誉士郎. 当院における上腕骨近位部骨折の後向き調査. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23100: 竹内 寛人. トリアムシノロン注射後に生じた示指伸筋腱脱臼に対し



- Michon&Vichard 法による再建を施行した一例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23101: 喜屋武 諒子. 当院における舟状骨偽関節に対する手術成績. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23102: 大城 裕理. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT を用いた悪性軟部腫瘍に対する予後評価. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23103: 池間 正英. 離島地域医療支援病院における大腿骨近位部骨折治療の検討. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23104: 仲宗根 素子. 妊娠や出産時における琉球大学整形外科の女性医師の働き方に関する取り組み. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23105: 長嶺 覚子. Hip-Spine-Syndrome に対し脊椎矯正固定術及び人工股関節置換術を行い、メンタルヘルスの向上が得られた一例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23106: 勢理客 久. 片開き式椎弓形成術後の後弯進行例と非進行例の術後成績の比較. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23107: 金城 英樹. 広範囲脊椎硬膜外膿瘍に伴う四肢麻痺に対し、手術を行なった1例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23108: 島袋 孝尚. 成人脊柱変形に対する矯正固定術後の頸椎アライメント変化. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23109: 名子 明里. ADAPT を用いたガンマネイル手術の治療成績. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23110: 照屋 周. 当院における大腿骨ステム周囲骨折の治療成績. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23111: 仲里 翔太. 後外側陥没骨片を有する脛骨高原骨折に対して modified Frosch approach を用いて骨接合を行った1例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23112: 島袋 全志. サッカーのシュート動作で大腿骨滑車部骨軟骨損傷を受傷し、骨釘による骨軟骨片固定術を施行した1例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23113: 金城 英雄. 頸椎可動域制限を伴う椎体前方骨性隆起による嚙下障害の頭蓋頸椎矢状面アライメント評価. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23114: 島袋 晃一. 大腿骨の線維性骨異形成を伴う変形性股関節症に対してセメント THA を行った1例. 第146回西日本整形・災害外科学会学術集会. 沖縄.
- PD23115: 神谷 武志. 小児運動器疾患のリハビリテーション治療. 第7回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 宮崎.
- PD23116: 池間 知里. 陸上短距離選手に生じた坐骨結節裂離骨折の1例. 第34回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 横浜.
- PD23117: 渡名喜 健. 大腿四頭筋皮下断裂に対して修復術を施行した1例. 第34回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 横浜.
- PD23118: 屋比久 博己. アスリートの足底腱膜断裂と続発した短母趾屈筋肉ばなれの一例. 第34回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 横浜.
- PD23119: 比嘉 浩太郎. 膝離断性骨軟骨炎の遊離骨軟骨片に対して自家骨釘で固定を行い、スポーツ復帰を果たした関節リウマチの1例. 第34回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 横浜.
- PD23120: 上原 史成. 3シーズンにおけるプロバスケットボールチームの外傷、障害調査. 第34回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 横浜.
- PD23121: 金城 英雄. 両側あるいは片側椎弓切除は予定硬膜切開術後の髄液漏に影響を与えるか? 第98回西日本脊椎研究会. 福岡.
- PD23122: 武市 憲英. 離島におけるオンラインを利用した先天性内反足治療 (Ponseti 法) の1例. 第34回日本小児整形外科学会学術集会. 神戸.
- PD23123: 神谷 武志. 成人期に酵素補充療法が開始された周産期良性型低ホスファターゼ症の一例. 第35回 日本整形外科学会骨系統疾患研究会. 神戸.
- PD23124: 金城 英雄. びまん性特発性骨増殖症 (DISH) を伴う化膿性脊椎炎に手術治療をおこなった5例. 第32回日本脊椎インストゥルメンテーション学会. 神戸.

- PD23125: 山川 慶. 骨盤輪不安定性を伴った仙骨、恥坐骨骨折 (AO type C2) に対して Spino-pelvic fixation を行った 1 例. 第31回日本腰痛学会. 大阪.
- PD23126: 西田 康太郎. 骨粗鬆症性椎体骨折に伴う諸問題と治療戦略 — 保存的治療から手術的治療まで —. 第31回日本腰痛学会. 大阪.
- PD23127: 島袋 孝尚. Fenestrated Screw を用いて固定を行った骨粗鬆症性 L4 破裂骨折後、腰椎後弯変形の 1 例. 第31回日本腰痛学会. 大阪.
- PD23128: 仲宗根 哲. 有限要素解析による脆弱性骨盤骨折の力学的検討. 第13回 MECHANICAL FINDER ユーザー研究会. 東京.
- PD23129: 國吉 さくら. 有限要素解析法を用いた大腿骨頸部骨折に対する手術療法の検討 -Prima Hip Screw VS Prima Hip Screw Side Plate-. 第13回 MECHANICAL FINDER ユーザー研究会. 東京.
- PD23130: 米田 晋. 沖縄県における重度四肢外傷の現状と課題. 第50回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 名古屋.
- PD23131: 比嘉 浩太郎. 膝関節伸展病変を有する膝関節腱滑膜巨細胞腫に対する二期的手術の術後成績. 第1回日本膝関節学会. 横浜.
- PD23132: 上原 史成. 人工膝関節置換術後に仮性動脈瘤を来した 2 例. 第1回日本膝関節学会. 横浜.

## 形成外科学講座

### A. 研究課題の概要

1. ラット脊髄軟膜下への脂肪幹細胞注入（清水雄介、高原英作）

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

2. 再生医療研究を目的とした株式会社Gracnellとの共同研究（清水雄介）

2017年7月19日に琉球大学1号ベンチャーとして認定された株式会社Gracnellがスキンケア製品「COSME ACADEMIA」を2018年3月から発売した。その際に用いられる脂肪幹細胞培養上清液を分析する共同研究を実施中である。

3. 細胞原料供給事業（AMED事業）（清水雄介）

2018年よりAMED事業として「琉球大学を起点としたヒト同種体性幹細胞原料の安定供給システムの構築」を推進し、学内での基盤構築に努め、複数の企業との共同研究を開始した。2020年には産業利用倫理審査委員会の設置につながり、みらいバンクの設立につながった。2023年までに合計9社の製薬企業と連携した。

4. 再生医療に係る治験実施体制の構築（先端医療産業技術事業家推進化事業）（清水雄介）

2020年より第二外科、臨床薬理学講座、ロート製薬株式会社と共に、CLTI（下肢虚血）に対する同種脂肪組織由来幹細胞移植の治験準備を行い、PMDAの事前面談・対面助言を経て治験届を提出した。2023年5月にはfirst-in-human試験を実施した。

5. スポーツ再生医療基盤の構築開始（清水雄介）

整形外科と共同で、スポーツ選手を念頭においた「変形性関節症に対する脂肪幹細胞投与」を実施する基盤構築のための事業を開始した。2023年5月に再生医療安全確保法に則った再生医療提供計画（第2種再生医療）が九州厚生局に受理され、第一例目の患者さんとして9月から脂肪幹細胞医を採取、12月に投与を行った。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	<u>Shimizu Y</u> , Ntege HN, Azuma C, Uehara F, Toma T, Higa K, Yabiku H, Matsuura N, Inoue Y, Sunami H. Management of rheumatoid arthritis: Possibilities and challenges of mesenchymal stromal/stem cell-based therapies. Cells 2023; 12:1905.	(A)	○
OI23002:	Miyamoto S, Hirohashi Y, Morita R, Miyazak A, Ogi K, Kanaseki T, Ide K, Shirakawa J, Tsukahara T, Murai A, Sasaya T, Koike K, Kina S, Kawano T, Goto T, Ntege E, <u>Shimizu Y</u> , Torigoe T. Exploring olfactory receptor family 7 subfamily C member 1 as a novel oral cancer stem cell target for immunotherapy. Cancer Science 2023; 114:3496-3508.	(A)	○
OI23003:	Kitajima H, Sakamoto T, Horie T, Kuwano A, Fuku A, Taki Y, Nakamura Y, Tanida I, Sunami H, Hirata H, Tachi Y, Yamamoto N, Iida Y, Ishigaki Y, Yamada S, <u>Shimizu Y</u> , Ichiseki T, Kaneuji A, Osawa S, Kawahara N. Synovial fluid derived from human knee osteoarthritis increases the viability of human adipose-derived stem cells through upregulation of FOXL1. Cells 2023;15:12:330.	(A)	○
OI23004:	Sunami H, <u>Shimizu Y</u> , Kishimoto H. Shape of scaffold controlling the direction of cell migration Biophysics and Physicobiology 2023; e210004:1-8.	(A)	○
OI23005:	Ide K, Kawano T, Shirakawa J, Ntege EH, Miyamoto S, Ikegami T, Sunami H, Suzuki M, Shimizu Y, Nakamura H. Exploring stage-specific embryonic antigen 3 involvement in oral cancer progression and as a potential target for taxane-based chemotherapy. Oncology reports 2023; 50:182.	(A)	○
OD23006:	<u>清水雄介</u> 外科医がゼロからはじめた再生医療 —琉球大学産官学連携事業の取り組み— 日本気管食道科学会報 第74巻 : 49-52, 2023年	(C)	×
<b>症例報告</b>			
CI23001:	Murahashi M, Ntege H E, Higa M, Ide K, Maruyama N, Shirakawa J, Koyama H, Kawano T, Goto T, <u>Shimizu Y</u> , Nishihara K, Nakamura H. Metastatic gallbladder cancer presenting as numb chin syndrome: A case report and literature review. Biomedical Reports. 2023; in press.	(A)	○
CI23002:	Murahashi M, Ntege H E, Higa M, Nishihara K, Ide K, Shirakawa J, Maruyama N, Kawano T, <u>Shimizu Y</u> , Nakamura H. Metastatic colon carcinoma in the maxilla: Highlighting the importance of perioperative oral management: A case report. Molecular and Clinical Oncology. 2023;19:83.	(A)	○
CI23003:	Matsuura R, <u>Shimizu Y</u> , Matsuura N, Ntege H E, Wada N. Management of axillary contracture in Poland syndrome: Differentiating fibrous band and skin for optimal release. J Clin Med. 2023;12:4957.	(A)	○
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	17th Oriental Society of Aesthetic Plastic Surgery Symposium June 3rd, 2023		

- Non-incisional blepharoptosis correction  
PI23002: 2023 Taiwan Society of Aesthetic Plastic Surgery MOU Joint Session  
September 24, 2023  
Non-Incisional Blepharoptosis Correction

**国内学会発表**

- PD23001: 清水雄介.  
琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の拡充  
第22回日本再生医療学会総会 一般口演 2023年3月25日
- PD23002: 清水雄介.  
コードレスライト付筋鉤の上市から学んだ医療機器開発－演者が大切と考える産官学連携の要点－  
第66回日本形成外科学会総会・学術集会 口演 2023年4月28日
- PD23003: 清水雄介.  
Non-incisional correction method for mild to moderate senile  
blepharoptosis  
第15回日韓形成外科学会 パネルセッション 2023年5月29日
- PD23004: 清水雄介.  
臨床医が知っておきたい再生医療－法律から臨床応用まで－  
第148回日本美容外科学会学術集会 シンポジウム 2023年6月24日
- PD23005: 清水雄介.  
再生医療等製品開発のための日本初「産業応用倫理審査委員会」の設置  
第19回アジア太平洋外科組織移植学会 シンポジウム 2023年8月19日
- PD23006: 清水雄介.  
ゼロからはじめた再生医療研究－初心者には何が必要だったか－  
第75回日本皮膚科学会西部支部学術大会 シンポジウム 2023年9月16日

## A. 研究課題の概要

腎泌尿器外科学講座は、臨床に即した研究に重点をおいており、毎日の臨床活動から生ずる疑問に発した新しい治療法の開発や実験的研究を目指している。対象は癌(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7名おり、体に負担の少ない腹腔鏡手術を積極的に行っている。特に、癌の中で、最も増加率が高い前立腺癌の研究では、骨転移の機序や腫瘍マーカーと糖鎖研究など新機軸の展開へ向け、準備をしている。

### 1. 泌尿器系癌における新たなバイオマーカーの探索とその生物学的役割に関する研究

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

### 2. 下部尿路機能障害メカニズムの解明

頻尿や排尿困難といった下部尿路機能障害は、生活の質(QOL)を損なうばかりではなく、夜間の転倒や骨折により寝たきりとなり生命予後にも影響することが報告されている。当教室では、下部尿路機能障害を単なるQOL疾患と捉えず、いち早くその点に着目してきた。基礎研究では、さまざまな動物疾患モデル(高齢ラット、脳梗塞、糖尿病、脊髄損傷、閉塞膀胱)を用

いて、下部尿路機能障害メカニズムの解明を行っている。特に、下部尿路機能障害に関与する中枢神経可塑性には以前から着目し、遺伝子治療の可能性も模索している。また、下部尿路機能障害の原因を膀胱虚血、尿道機能障害にともなう経時的変化と捉え、膀胱平滑筋の分子生物学的変化を調べている。このような基礎研究を踏まえて、生活習慣病にともなう下部尿路機能障害の疫学的調査も積極的に行っている。

### 3. 腎移植の臨床的研究

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

### 4. 泌尿器科鏡視下手術の技術向上の研究

近年、あらゆる外科領域において低侵襲の鏡視下手術が導入されている。鏡視下手術は開腹手術に比べ患者さんの負担が少ないものの、その手術手技は難易度が高くなっている。琉球大学腎泌尿器外科でも主に副腎腫瘍、腎腫瘍に対して鏡視下手術を行っており、症例数も増加し、技術も向上している。最近では術中の血圧や脈拍の変動が激しい開腹手術のほか難易度の高い褐色細胞腫や、腫瘍サイズの大きいT2の腎腫瘍に対しても適応を広げている。さらに2008年からは、より

難易度の高い小径腎腫瘍に対する鏡視下腎部分切除も開始している。泌尿器科腹腔鏡下手術技術認定医が7名おり沖縄県内外でも有数であり、後進の指導および技術の向上の研究を行っている。

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

## 5. 転移性腎癌の臨床的研究

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)が行われてきたが、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(TKI)の良好な治療効果が報告され、本邦でも2008年から分子標的治療薬の使用、そして2017年から免疫チェックポイント阻害薬(I0 drug)の使用が保険適用となった。現在では、I0-I0 combination & I0-TKI combination療法が保険適応となり、できるだけ根治を目指す治療を試みている。

## 6. 尿路結石に対する集学的外科治療の臨床的検討

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

## 7. 転移性ホルモン未治療進行前立腺癌(mHSPC)および、転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)の治療研究

琉大症例におけるmHSPCの予後不良因子を固定しつつあり、それを基に治療法の改善を目指している。最近の海外における研究で、triplet療法(ADT + ARSI + docetaxel)が適応となり、琉大病院でもtriplet療

法に取り組んでいる。また、沖縄県内施設のmCRPCに対する治療法と成績を集積し、mCRPCの問題点と最適治療法を研究している。

## 8. 前立腺癌マーカーSSEA-4の前立腺癌組織における発現と血清マーカーの研究

当教室でSSEA-4は前立腺癌の悪性度に関連することを報告した。また、前立腺特異抗原(PSA:prostate-specific antigen)は、mCRPCへ移行すると、発現が低下する症例が出現し、PSAでは進行状況をモニタリングできない場合がある。すなわち、PSAはandrogen receptor (AR)により産生されるため、前立腺癌細胞でのAR発現が消失するとPSAが産生されないためである。当教室ではこの問題に取り組んでいる。

## 9. 小児原発性膀胱尿管逆流症(VUR)における逆流性腎症発症機構の解明

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

## 10. 女性骨盤底機能障害のレジストリ作成に基づいた予防・先端治療の確立

当科では中高年女性に潜在的に多く存在する骨盤臓器脱の発症リスク因子の同定に関する研究を、システム生理学講座宮里教授と協力して行っている。発症リスクに関与する過去の出産情報や身体情報、既往歴、生活歴、骨盤臓器脱の家族歴などをデータベース化し、骨盤臓器脱のない対照群と比較し発症の高リスク因子を特定する。またゲノム解析を行い、骨盤臓器脱発症に関する因子の研究を行っている。それらを元に、骨盤臓器脱発症の予防や早期治療介入のために個別治療を確立することを目標としている。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	宮里実. 芦刈明日香. 過活動膀胱の発症メカニズム. 臨床泌尿器科 Vol.77 No.2. 2023年 02月号	(B)	
BD23002:	芦刈明日香, 宮里実, 斎藤誠一. 排尿モニタリング装置による診断システムの開発 (久米島デジタルヘルスプロジェクト). 日本排尿機能学会誌 33 (2) 363-367, 2023.	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Nishiyama N, Kita Y, Ito K, Kato M, Hatakeyama S, Matsushita Y, Naito S, Miyake M, Nakanishi S, Kato Y, Shibuya T, Hayashi T, Yasumoto H, Yoshida T, Uemura M, Taoka R, Nishiyama H, Kobayashi T, Kitamura H; Japan Urological Oncology Group. Second-line Pembrolizumab for Metastatic Urothelial Carcinoma: Differences in Treatment Outcomes According to the Primary Site. Anticancer Res. 2023;43(11):5041-5050. doi: 10.21873/anticancer.16703.	(A)	○
OI23002:	Yamaguchi T, Goya M, Higashijima K, Tobu S, Sato R, Tatarano S, Mukai S, Uemura KI, Tatsugami K, Tsubouchi K, Shida Y, Ishii T, Sakai H, Matsuoka H, Haga N, Eto M, Igawa T, Kamoto T, Enokida H, Shin T, Noguchi M, Fujimoto N, Saito S, Kamba T. Real-world treatment outcomes of patients with penile cancer in the Kyushu-Okinawa area of Japan in the pre-guideline era. Jpn J Clin Oncol. 2023;53(9):837-844. doi: 10.1093/jjco/hyad053.	(A)	○
OD23001:	芦刈明日香, 宮里実. OABの病態生理 up to date - OABとは一体何なのか? 難治化の機序も含めて - 非神経因性過活動膀胱の病態. 泌尿器外科 36(6) 465-469, 2023.	(B)	○
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	Saito S. Expression of ST3GAL2-associated markers in sera of patients with castration-resistant prostate cancer. 第110回日本泌尿器学会総会. 2023年4月 (神戸).		
PD23002:	Kimura R. Ex vivo partial nephrectomy and autotransplantation for multiple renal cell carcinomas associated with VHL disease. 第110回日本泌尿器学会総会. 2023年4月 (神戸).		
PD23003:	Ashikari A. Approaches for lower urinary tract dysfunctions associated with pelvic organ prolapse. 第110回日本泌尿器学会総会. 2023年4月 (神戸).		
PD23004:	木村隆. タイトル. 第38回腎移植・血管外科研究会. 2023年5月 (新潟).		
PD23005:	芦刈明日香. 腹圧性尿失禁治療の坂と雲. 第75回西日本泌尿器科学会総会. 2023年11月 (松山)		
PD23006:	木村隆. 高齢者における腎移植治療 一年齢で治療方針は決まるのか. 第75回西日本泌尿器科学会総会. 2023年11月 (松山)		
PD23007:	斎藤誠一. シアル酸転移酵素 ST3GAL2 は前立腺癌細胞株 DU145 にタキサン耐性を与える. 第61回日本癌治療学会学術集会. 2023年10月 (横浜).		
PD23008:	泉恵一郎. 感染性無機能腎に対して腹腔鏡下腎摘除術を施行した4例. 第37回日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会総会. 2023年11月 (米子)		
PD23009:	木村隆. タクロリムスによる心嚢液貯留が疑われた一例. 第56回日本臨床腎移植学会. 2023年2月 (東京).		
PD23010:	芦刈明日香. 高度膀胱癌・腔断端脱に合併した腔潰瘍が術後早期に腔癌と判明した一例. 第16回日本骨盤臓器脱手術学会学術集会. 2023年3月 (大阪).		
PD23011:	芦刈明日香, 嘉手川豪心, 徳重明央, 斎藤誠一, 宮里実. 骨盤臓器脱発症に関する危険因子の検証. 日本女性骨盤底医学会第25回学術集会. 2023年8月 (東京).		
PD23012:	仲西昌太郎. 左不完全重複腎盂尿管・異所開口・巨大尿管による繰り返す		



UTIに対してmodified refluxing ureteral reimplantationを施行した1例.  
第32回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会. 2023年7月 (神戸).

## A. 研究課題の概要

### 1. 無症候性成人低ホスファターゼ症 (HPP) の意義 (中村, 河野)

低ホスファターゼ症 (HPP) は、血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性の低下による骨石灰化障害を特徴とする遺伝性の代謝性疾患でありその症状には、ALPの基質 (ピロリン酸) の蓄積による骨格障害と、ALPによる活性型ビタミンB6の脱リン酸化が減少により引き起こされるてんかんや痙攣発作などがある。HPPは、組織の非特異的アルカリホスファターゼ (TNSALP) をコードする遺伝子であるALPLの機能喪失型変異によって引き起こされ、現在、390を超える変異体がデータベースに登録されている。HPP患者は、ALPL変異体のホモ接合体または複合ヘテロ接合体であるが、ヘテロ接合体ではALP活性低下が比較的少なく無症候性である。よって、ヘテロ接合体キャリアは病院を受診することがほとんどなく、血清ALP活性や臨床症状について詳細に検討されていない。近年、効果的な酵素補充療法の導入により、遺伝子解析が頻繁に行われるようになったことから、ヘテロ接合体の無症候性キャリアが多く特定されている。し<sup>3</sup>。

これらヘテロ接合体キャリアの臨床的意。本研究では、65歳以上の高齢者集団において、ALPL変異体と血清ALP活性および認知症、うつを含む精神疾患との関連を分析する。これにより、高齢者のヘテロ接合体キャリアの臨床的意義を明らかにするとともに、HPPに関連した認知症やうつを治療するためのヘルスケア戦略の開発に必要な情報を提供する。

### 2. 歯髄幹細胞による MRONJ 治療の検討 (中村, 河野)

高齢化により罹患数の増加が著しい骨粗鬆症や癌骨転移の治療薬として頻用される骨吸収阻害薬は、顎骨の感染を契機とする薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) を誘発する。MRONJは典型的な顎骨骨髓炎とは異なり、難治性かつ易再発性であり治療に難渋することが多い。近年、様々な疾患の治療に体性幹細胞の応用が試みら

れており、例えば骨髄由来幹細胞による脳梗塞治療、脂肪組織由来幹細胞・骨髄幹細胞から成る細胞シートの熱傷や褥瘡への応用などがある。歯科領域においても歯、歯槽骨、歯根膜、歯肉などの歯周組織再生が試みられている。その幹細胞の供給源として歯髄組織が注目され、歯髄幹細胞の精製及び臨床応用が検討されている。歯髄幹細胞も他の幹細胞と同様に多分化能を有し、血管内皮細胞、骨芽細胞、線維芽細胞、軟骨芽細胞、神経細胞などへの分化能が報告されている。昨今、骨髄幹細胞末梢投与の脳梗塞治療としての有効性が報告されたことから、我々は、歯科口腔領域における慢性難治性疾患であるMRONJに対し、歯髄幹細胞の末梢投与療法の可能性及び歯髄幹細胞由来「幹細胞培養シート」を骨損傷部に骨新生促進の足場剤として用いることで既存の外科治療に代用し得る保存治療となり得るかを検討する。それにより歯髄幹細胞の外科治療との併用が処置の侵襲を減じ、かつ治癒を促進する補助治療法として有用であるかを検証する。

### 3. コラーゲン由来短鎖ペプチドによる歯髄由来多能性幹細胞の分化誘導 (中村, 井手)

Muse細胞は、外胚葉、中胚葉、内胚葉の三胚葉性の細胞に分化することが可能で、高い増殖能力、ストレス耐性能、自己複製能、非腫瘍性増殖能を有している。これまでにわれわれは、歯根形成中のヒト知歯の歯髄には、骨髄細胞よりも高い割合でMuse細胞を含むことを見出し、骨髄由来Muse細胞と同等の性質を持つことを明らかにした。しかしながら、多能性を持つMuse細胞を目的の細胞に適切に分化誘導する方法は明らかになっていない。また、マウス成熟腱/腱前駆細胞においてコラーゲンの分解産物であるHyp含有短鎖ペプチドが成熟腱/腱前駆細胞から腱へ分化を誘導することを報告してきた。これらの実績をもとに、配列の異なるHyp含有短鎖ペプチドを選択することにより歯髄Muse細胞を目的の腱/靭帯などの細胞へ分化

誘導する。本研究により、歯髄 Muse 細胞より骨、腱/靭帯、筋肉への分化法を確立することにより、国内での供給体制を確立し細胞医療の社会実装を実現することが強く期待される。

#### 4. 口腔癌の浸潤に関する研究 (中村, 井手)

口腔癌では、がん幹細胞 (CSC) のサブセットが腫瘍の発生と進行に重要な役割を果たしている。固形癌、特に口腔癌における CSCs の検出と特徴付けのための信頼性の高いマーカーの同定は、現在も進行中の課題である。ステージ特異的胚性抗原 3 (SSEA3) は、以前間葉系幹細胞と関連し乳癌の進行と予後不良に関連していたが、口腔悪性腫瘍ではその関連は解明されていない。これまでにわれわれは SSEA3 が腫瘍の増殖を促進することにより、口腔悪性腫瘍の進化と進行に寄与していることを突き止めた。さらに、SSEA3 (+) 細胞はタキサン系薬剤に対する感受性が高いことから、SSEA3 がタキサン由来の化学療法剤に対する腫瘍原性と抵抗性の指標であることを発見し、SSEA3 が口腔内悪性腫瘍の治療標的として有用である可能性が示唆された。今後、口腔新生物の進行と管理における SSEA3 の役割について新たな知見を提供し、より効果的な治療アプローチへの道を開く可能性がある。

#### 5. メラトニンおよび NMN ( $\beta$ -ニコチンアミドモノヌクレオチド) 併用による歯髄由来多能性幹細胞の骨代謝作用 (中村, 小山)

高齢マウスで NMN が骨髄由来の多能性幹細胞を骨芽細胞に分化誘導し骨形成を促進することが報告されている。またわれわれは、松果体ホルモンメラトニン投与により成長期マウスおよび骨粗鬆症モデルラットにおいて骨吸収を抑制し、骨密度および海綿骨量を上昇させる作用があることを報告した。今後、歯髄細胞由来の Muse 細胞を使用し NMN とメラトニン併用療法で単独療法と比較し骨芽細胞の増殖能、骨組織への分化誘導能が高いか、さらに骨代謝メカニズム解析のために SIRT1 および RANKL についても相乗効果を有しているの

か比較検討する。

本研究結果により、NMN およびメラトニン含有 Muse 細胞の局所投与が、これまで有効な治療法がなかった腫瘍摘出後の顎骨欠損部の造成、骨髄炎を伴う顎骨壊死部の骨再生の促進、そして骨粗鬆症の新たな治療法となることから独自性がある。さらに、歯髄由来 Muse 細胞が骨髄幹細胞と同様に骨芽細胞に分化できれば、安定供給が可能になり細胞医薬品の社会実装が現実的に大きく貢献できることから創造的である。

#### 6. 健常高齢者における脳萎縮と口腔機能の関連と将来の認知機能低下への影響 (中村, 河野, 井手, 伊佐)

超高齢社会で、認知機能の低下した高齢者の増加は、公衆衛生上の大きな課題である。認知症に関連する初期の神経病理学的変化は複数の要因で起こり、認知症と診断される以前より始まっている。これまでの研究で、口腔内の不健康、特に歯の喪失と認知機能の低下との間に関連があることが判明している。しかし、歯の喪失によって影響を受ける特定の脳領域やその原因、時期については不明な点が多い。我々は、日本の七尾市中島において、縦断コホート研究を実施している。この研究には60歳以上の住民2,454人が参加し、地域の年齢層の92.9%をカバーしている。今回の研究では、詳細な歯科口腔機能検査、食事評価、磁気共鳴画像法 (MRI) 分析、認知機能評価を組み合わせた包括的アプローチを行う。得られた結果から、認知症と診断された住民で、脳全容積、白質病変、海馬、および海馬下位34領域のうち容積に変化がみられる領域を特定する。さらに、この認知症で変化がみられる領域が、健常高齢者ですでに変化がみられるかどうか検討し歯の喪失や口腔機能の低下との関連を調べる。また、食事調査から、歯の喪失や口腔機能の低下による食事内容の変化を検討する。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	Ide K, Kawano T, Shirakawa J, Ntege EH, Miyamoto S, Ikegami T, Sunami H, Suzuki M, Shimizu Y and Nakamura H. Exploring stage-specific embryonic antigen 3 involvement in oral cancer progression and as a potential target for taxane-based chemotherapy. <i>Oncol Rep</i> 50: 182, 2023.	(A)	○
OI23002:	Sho Miyamoto, Yoshihiko Hirohashi, Rena Morita, Akihiro Miyazaki, Kazuhiro Ogi, Takayuki Kanaseki, Kentaro Ide, Jumpei Shirakawa, Tomohide Tsukahara, Aiko Murai, Takashi Sasaya, Kazushige Koike, Shinichiro Kina, Toshihiro Kawano, Takahiro Goto, Edward Hosea Ntege, Yusuke Shimizu, Toshihiko Torigoe. Exploring olfactory receptor family 7 subfamily C member 1 as a novel oral cancer stem cell target for immunotherapy. <i>Cancer Science</i> . 114:3496-3508, 2023.	(A)	○
OI23003:	Shimpei Goto, Keiichi Kataoka, Mutsumi Isa, Kenji Nakamori, Makoto Yoshida, Sadayuki Murayama, Akira Arasaki, Hajime Ishida, Ryosuke Kimura, Factors associated with bone thickness: Comparison of the cranium and humerus. <i>PLoS One</i> . 29;18(3):e0283636. 2023	(A)	○
<b>症例報告</b>			
CI23001:	Ide K, Miyamoto S, Chibana K, Tamaki T, Murahashi M, Maruyama M, Shirakawa J, Goto T, Wada N, Kawano T. A case of oral paracoccidioidomycosis difficult to differentiate from oral carcinoma. <i>J Oral Maxillofac Surg, Med, Pathol</i> . 35(3):272-276, 2023.	(A)	○
CI23002:	Makoto, M., Ntege, E. H., Kazuhide, N., Kentaro, I., Jumpei, S., Nobuyuki, M., Toshihiro, K., Yusuke, S., Hiroyuki, N. Metastatic colon carcinoma in the maxilla: Highlighting the importance of perioperative oral management: A case report <i>Mol Clin Oncol</i> 19: 83, 2023.	(A)	○
CI23003:	Jumpei Shirakawa, Sho Miyamoto, Nobuyuki Maruyama, Kentaro Ide, Toshihiro Kawano, Hiroyuki Nakamura. An unusual case of oral surgical management in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis and pure red cell aplasia: A case report. <i>J Oral Maxillofac Surg, Med, Pathol</i> . 35(5):480-487, 2023.	(A)	○
CI23004:	Sho Miyamoto, Takahiro Goto, Jumpei Shiwakawa, Toshihiro Kawano, Makoto Murahashi, Kentaro Ide, Nobuyuki Maruyama, Akira Matayoshi, Kazuhide Nishihara, Hiroyuki Nakamura. Odontogenic keratocyst in the mandibular condyle base region: A case report. <i>Exp Ther Med</i> . 13;25(3):141, 2023.	(A)	○
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	浜里緑, 村橋信, 玉那覇星, 長浜妙子, 大城美智子, 幸喜奈緒子, 伊波和可乃, 濱川恵理子, 中村博幸: 琉球大学病院歯科口腔外科における周術期等口腔機能管理に対する2022年度タスクシフトの経過. 第20回日本口腔ケア学会総会学術大会. 2023年4月 東京		
PD23002:	大城美智子, 白川純平, 井手健太郎, 村橋信, 片岡恵一, 河野俊広, 玉那覇星, 長浜妙子, 浜里緑, 幸喜奈緒子, 濱川恵理子, 中村博幸: コロナ禍における周術期等口腔機能管理の現状について. 第20回日本口腔ケア学会総会・学術大会/第3回国際口腔ケア学会総会学術大会 2023年4月 東京		
PD23003:	徳地秀祐, 宮本昇, 井手健太郎, 丸山修幸, 村橋信, 小山宏樹, 白川純平, 後藤尊広, 河野俊広, 中村博幸: 上顎前歯部に発生した側方性歯周嚢胞の1例. 第91回 日本口腔外科学会九州支部学術集会 2023年6月 宮崎		
PD23004:	鈴木梨沙子, 井手健太郎, 河野俊広, 中村博幸: 乳歯列期に発生した集合性歯牙腫を伴う石灰化歯原性嚢胞の1例. 第34回西日本臨床小児口腔外科学会		

- 総会・学術大会. 2023年10月 沖縄
- PD23005: 河野俊広 「歯髄幹細胞を用いた再生医療の可能性について ～琉球大学歯科口腔外科研究チームの試み～」. 第34回 西日本臨床小児口腔外科学会総会・学術大会. 2023年10月 沖縄
- PD23006: 井手健太郎, 宮本昇, 村橋信, 丸山修幸, 白川純平, 河野俊広, 後藤尊広, 中村博幸: 悪性腫瘍との鑑別が困難であった口腔パラコクシジオイデス症の1例. 第68回日本口腔外科学会総会・学術大会. 2023年11月 大阪
- PD23007: 宮里優梨亜, 井手健太郎, 村橋信, 丸山修幸, 小山宏樹, 白川純平, 河野俊広, 後藤尊広, 中村博幸: 高齢者の耳下腺管内に発症した唾石症の1例. 第68回日本口腔外科学会総会・学術大会. 2023年11月 大阪
- PD23008: 宮里優梨亜, 新崎博文, 護得久朝滋, 井手健太郎, 河野俊広, 井手健太郎: 上顎洞に発症した線維性骨異形成症の1例. 第37回沖縄県歯科医学会. 2023年11月 沖縄
- PD23009: 杉原真依, 宮本昇, 井手健太郎, 村橋信, 丸山修幸, 小山宏樹, 白川純平, 河野俊広, 後藤尊広, 中村博幸: 口腔白板症と連続して発生した疣贅性黄色腫の一例. 第68回日本口腔外科学会総会・学術大会. 2023年11月 大阪

## A. 研究課題の概要

**1. ER-OXYTRAC：心停止後患者に対する初期制限酸素療法；多施設共同stepped wedgeクラスターランダム化比較試験**（平良隆行、宮川幸子、梅村武寛、研究代表者・実務責任者：山元 良 慶應義塾大学医学部救急医学 助教）

心停止後の酸素投与療法において、低いSpO<sub>2</sub>目標値を用いて酸素投与量を制限することが、神経学的機能予後を改善させることができるかを明らかにすることを目的とする。「病院内で蘇生した心停止患者に対して、SpO<sub>2</sub>の目標値を94～95%として酸素投与量を制限する治療戦略が、SpO<sub>2</sub>の目標値を98%以上として酸素投与量を調整する治療戦略と比較して、神経学的予後を改善させる」という仮説を検証する。

**2. 日本外傷データベースを用いた、予後不良因子の検討**（平良隆行、知念巧、宮川幸子、梅村武寛）

2015年以降、日本外傷データベースの項目にglasgow outcome scale (GOS) が追加され、患者の退院時の安静度が評価できるようになった。本研究では、退院時に重度の障害を持つGOS3～1を予後不良と定義し、その独立危険因子を、外傷データベースを解析して明らかにするものである。

**3. 敗血症に伴う血小板減少における、DIC、TMA、HUSの鑑別を含めたレビュー作成**

（平良隆行、宮川幸子、梅村武寛、JSTAD敗血症DICグループ）

敗血症に伴う血小板減少症は、DIC、TMA、HUSなど病態が複雑で、鑑別が困難である。一方、初期に鑑別を行うことで、より有効な治療を早期に開始し、患者

の血小板減少症による合併症の低下を防ぐ可能性が示唆されている。本研究では、敗血症に伴う血小板減少症のreview作成により、より簡易な鑑別のフローチャート作成等を目的とするものである。

**4. 救急救命士の病院連絡における実践的スキルトレーニング法の開発**（宮川幸子、梅村武寛）

「病院連絡」は病院選定と並び、病院前救護と病院を繋ぐ重要な活動であるが、これまでこれに特化した標準化されたトレーニングはなく、主に救急隊員個人の経験則に基づき行われているため、伝達のスキルアップや技術の伝承が困難な状況が続いている。こうした状況を改善するため、2019年からスキルトレーニング法の開発を開始し、2020年度より実技訓練の一環として救急救命九州研修所でトレーニングを開始した。全国救急隊員シンポジウム、各消防本部での開催を経て、沖縄南部地区MC協議会で実施。より効果的なトレーニング法を目指し、病院前-病院への情報伝達の向上を目的としている。

**5. 病院外心停止に対する包括的治療体制の構築に関する研究**（日本救急医学会多施設共同院外心停止レジストリ）（知念巧、福田龍将、久木田一朗、梅村武寛）

院外心停止患者が搬送される病院を、救急隊が選ぶ適切な基準の確立や、搬送された後の集中治療の内容を調査し、院外心停止患者の社会復帰率がさらに向上するための治療方法を検討することを目的とする。

## B. 研究業績

### 著書

- BD23001: 宮川幸子: 一次救命処置 (BLS), 二次救命処置 (ALS). Emer-Log. JRC蘇生ガイドライン2020. 36(2), 2023. (B)

### 原著

- OI23001: Yoshihiko Nakamura, Junichi Maruyama, Takehiro Umemura, Kota Hoshino, Yuhei Irie, Shinichi Morimoto, Yoshito Izutani, Hiroyasu Ishikura: CG02N Analyzer Accurately Measures Fibrinogen Level in Whole Blood in the Presence of Low- or High-Dose Heparin. Indian J Hematol Blood Transfus May 2023. <https://doi.org/10.1007/s12288-023-01659-w> (A) ○
- OD23001: 杉村朋子, 竹内慎哉, 川島佑太, 大佛健介, 野田能宏: 前腕留置型中心静脈ポートシステム抜去に関する検討. 日本インターベンショナルラジオロジー学会雑誌38(2)108-111, 2023. 12 (B) ○

### 症例報告

- CI23001: Yamakawa Y, Miyashita K, Morizane A, Takeuchi M, Kawashima Y, Sugimura T, Saisaka Y: Acute Coronary Spasm Following Pelvic Fracture, Bleeding, and Shock in a Trauma Patient. Acta Med Okayama. 77(4)423-427. 2023. 08 (A) ○
- CD23001: 齋坂雄一, 奥田龍一郎, 山川泰明, 伊與田比呂人, 宮下浩平, 盛實篤史, 杉村朋子: 神経学的後遺症を残した電撃型脂肪塞栓症候群の1例 文献レビューと予後調査. 日本救急医学会雑誌. 34(3) 97-103. 2023. 03 (B) ○
- CD23002: 杉村朋子, 齋坂雄一: 急性心筋梗塞と消化管穿孔を同時診断した1例. 高知県医師会医学雑誌. 28(1)304-312. 2023. 03
- CD23003: 降幡多栄子, 盛實篤史, 津野龍太郎, 山本慧, 宮下浩平, 山川泰明, 杉村朋子, 千葉拓世, 井上博之, 矢島大介, 齋坂雄一: 家族に指摘されてトリカブト栽培が発覚するも, 摂取し中毒に至った1例. 高知県医師会医学雑誌. 28(1)297-303. 2023. 03

### 国内学会発表

- PD23001: 杉村朋子, 川島佑太, 宮下浩平, 盛實篤史: 中心静脈穿刺後の右上甲状腺動脈出血に対して経カテーテル動脈塞栓術を施行した1例. 第50回日本集中治療医学会学術集会. 京都. 2023. 3.
- PD23002: 杉村朋子, 盛實篤史, 降幡多栄子, 津野龍太郎, 釣井採香, 浅羽直, 畠中茉莉子, 山川泰明, 齋坂雄一: 基地病院スタッフは重複要請に対するマルチタスク能力が必要. 第30回日本航空医療学会総会. 北海道. 2023. 11.
- PD23003: 杉村朋子, 盛實篤史, 津野龍太郎, 畠中茉莉子, 山川泰明, 齋坂雄一, 西尾梨沙, 松村庸志, 岡田将宏: 発熱が原因でドクターヘリ不搬送とした症例の検討. 第51回日本救急医学会・学術集会. 東京. 2023. 11.
- PD23004: 大佛健介, 川島佑太, 杉村朋子, 松本知博, 野田能宏, 山上卓士: 肝門部胆管癌術後に生じた固有肝動脈仮性動脈瘤にVIABAHN留置後, 十二指腸内腔にVIABAHNが露出した1例. 第59回日本腹部救急医学会総会. 沖縄. 2023. 3.
- PD23005: 川島佑太, 野田能宏, 鬼頭英介, 濱田暁, 杉村朋子, 濱口英佑, 仰木健太, 大佛健介, 泉尊康, 西岡明人: 重症患者における透視下末梢挿入式中心静脈カテーテル留置の臨床転帰. 第50回日本集中治療医学会学術集会. 京都. 2023. 3.
- PD23006: 盛實篤史, 津野龍太郎, 降幡多栄子, 樋口眞也, 宮下浩平, 山川泰明, 杉村朋子, 張性洙, 齋坂雄一: ペムブロリズマブによる劇症1型糖尿病を発症した, 2型糖尿病が既往にある術後再発肺癌の1例. 第50回日本集中治療医学会学術集会. 京都. 2023. 3.
- PD23007: 大佛健介, 松本知博, 杉村朋子, 川島佑太, 吉松梨香, 野田能宏, 山上卓士: 十二指腸潰瘍によって生じた固有肝動脈仮性動脈瘤にステントグラフト留置後長期経過で十二指腸内腔に露出した1例. 第52回日本IVR学会総会. 高

- 知. 2023. 5
- PD23008: 中村広康, 宮川幸子: 口演. 病院連絡トレーニング～コロナ禍におけるオンライン救急隊訓練の報告～. 第26回日本臨床救急医学会. 東京. 2023. 7.
- PD23009: 宮川幸子: シンポジウム5講演. OKINAWAの闘い方-Covid-19パンデミック下での現場対応から、社会のセーフティネットとしての“沖縄ER文化”を再考する-. シンポジスト. 第51回日本救急医学会. 東京. 2023. 11.
- PD23010: 城間恵介, 大内元, 宮川幸子, 知念巧, 富加見昌隆, 江波戸大吾, 西原史真, 平良隆行, 梅村 武寛: 偶発的に発見された複数磁石誤飲による消化管穿孔をきたした小児の1例. 第51回日本救急医学会総会・学術集会. 東京都. 2023. 11.
- PD23011: 深谷佳音, 土屋花音, 武山真子, 杉田純一, 大内元: 3Dプリンターを用いたエコー撮像物の形状認識練習教材の検討. 日本医療マネジメント学会. 東京都. 2023. 3.
- PD23012: 西原史真: 頭頸部ハブ咬傷の一例. 第51回日本救急医学会総会・学術集会. 東京. 2023. 11
- PD23013: 江波戸大吾, 知念巧, 宮川幸子, 大内元, 青木龍之介, 水沼真理子, 富加見昌隆, 城間恵介, 松平綾, 梅村武寛: 鑑別診断に迷った特発性脊髄硬膜外血腫の一例. 第51回日本救急医学会総会・学術集会. 東京都. 2023. 11.
- PD23014: 平良隆行, 知念巧, 青木龍之介, 水沼真理子, 宮川幸子, 大内元, 梅村武寛: 日本外傷データベースから解析した入院死亡の危険因子についての検討. 第51回日本救急医学会総会・学術集会. 東京都. 2023. 11.



## A. 研究課題の概要

### 1. コルヒチン医師主導治験 第2相用量設定試験 (AMED研究費)

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

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

### 3. 2型糖尿病合併冠動脈疾患のコホート研究

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

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

2型糖尿病を合併した冠動脈疾患のレジストリから急性冠症候群の患者を抽出して死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, 不安定狭心症をエンドポイントとして積極的脂質低下, 降圧と標準的治療を比較。各共同研究機関での登録及びデータ収集は終了。今後解析及び結果公表を予定している。

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

16の離島診療所を含む沖縄県のプライマリ・ケア医で診療を受けている抗凝固療法中の非弁膜症心房細動患者において多剤併用, 過量・過小投与, 薬剤の組み合わせや投与量と重篤な出血, 心血管イベント, その

他の重篤な有害事象との関連を調査する後ろ向きコホート研究。

### 6. 循環器疾患の次世代型精密医療を実現する冠動脈疾患コホートゲノム研究

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

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

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

### 8. 血管炎症に対するコルヒチンの作用機序およびその情報伝達系の解明(文部科学省科学研究費補助金 基盤C)(三輪宜一)

白血球-血管内皮細胞共培養系を用いたコルヒチンの血管内皮細胞における抗炎症作用の多面的な検討を

行い、実施中の冠動脈疾患患者、COVID-19患者におけるコルヒチン医師主導治験から得られた検体を用いた炎症関連のバイオマーカーの解析を通してその情報伝達系を明らかにする。

### 9. がん患者におけるミトコンドリア関連miRNAを介した心血管機能への影響の解明(文部科学省科学研究費助成金 若手研究)(徳重明央)

近年、高齢化社会に伴い「がん」が増加しているが、集学的治療戦略が確立され長期的展望を持って治療計画が策定されるようになった。一方、「がん」と診断後早期に心血管死亡のリスクが著明に上昇することが知られている。抗がん剤や放射線などの心血管への影響に関しては様々な報告があるが、「がん」自体による心臓への影響については十分には検討されていない。ミトコンドリアは生体エネルギー産生の場であると共に副産物として活性酸素を産生するため、心筋の機能はミトコンドリアに大きく影響される。ミトコンドリアは自身の形態変化(ミトコンドリアダイナミクス)により質管理され、がんとの関連が報告されているが、がん関連心機能障害との関連についての検討は不十分である。本研究ではがん患者においてミトコンドリアダイナミクス関連因子を従来の心機能・血管内皮機能指標と比較することで、がん自体やがん治療への関連、心毒性リスク指標としての妥当性を検討し、さらに新規治療法の開発につなげる。

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

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

ex vivo, in vivo 実験系で明らかにする。ハイリスク動脈硬化性疾患患者におけるイベント抑制薬候補としての科学的妥当性を検証する。

### 11. 抗がん薬心血管毒性低減のための薬物治療の探索(松下明子)

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

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

我々の薬物動態試験、薬物動態・薬力学試験からコルヒチン低用量投与でも好中球など細胞中に長時間留まり、細胞の形態変化(運動)を抑制することが観察されている。これらは基礎的な実験で示唆されている培養がん細胞、動物がんモデルにおけるコルヒチンのがん転移、浸潤抑制作用と関連する可能性があり、また先述したカナキマブと同様、インフラマゾーム形成抑制やIL-1 $\beta$ 抑制作用を持つことからがんによる死亡リスク、がん発生にも抑制的に働く可能性がある。

また、強い心毒性を持つアントラサイクリン系抗がん薬の毒性発揮の機序は諸説あるが同定されておらず、その治療法も定まっていない。従って培養細胞モデル

を作成し、機序の探索、有効な薬物治療法を探索する。

## 1 2. COVID-19重症化予防としての白血球活性化抑制に関する研究 (松下明子)

白血球の活性化は炎症のきっかけとなる動作であり、そこをコルヒチンのような抗炎症薬で抑えておくことは効率よくCOVID-19感染後の過剰な炎症反応を回避できると考えられる。

またCOVID-19による臓器障害の大きな原因は血栓であり、特に白血球やマクロファージが細胞外トラップを生成することによる血栓が多い。これらの細胞が細胞外トラップを生成するような刺激を受けたとき、コルヒチンで白血球活性化を抑制しておくこと、細胞外トラップ生成が抑制される可能性があり、臓器障害抑制につながると考えられる。

さらにCOVID-19の原因ウイルスSARS-CoV2をはじめ、多くの病原体が細胞に感染する際にエンドサイトーシスの経路を利用し、細胞内感染を成立させる。エンドサイトーシスの際は細胞内の微小管をレールとして細胞内に運ばれるが、コルヒチンにより微小管機能を変調させることが抑制につながると考えられる。過剰な炎症反応、血栓、感染性という3つの課題にコルヒチンは1剤でカバーできる可能性があり、それらについてin vitro実験、ex vivo実験を行い、コルヒチンの可能性について検証する。

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

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

で抗アルドステロン薬の内皮機能改善作用を検討している。

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

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

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

我々はまずフォスファチジルコリンベジクルを用いた調整法を開発し、従来のBSAを用いる場合の欠点をなくした脂肪酸サンプルの調整に成功した。この方法で飽和脂肪酸単独、不飽和脂肪酸単独、それらのブレンド、それぞれのサンプルを調整し、さらに不飽和脂肪酸については過酸化の度合いが低いものと高いものを調整した。これらの脂肪酸を培養血管内皮細胞へ急性投与したところ、脂肪酸がLPSのようなTLR4活性化を起こすには、過酸化が進んだ不飽和脂肪酸であることが重要なことがわかった(Life Sciences 2013)。

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

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

### 15. ヒト血中マイクロパーティクルの機能と血管内皮機能(松下明子)

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

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

にし、診断・治療への応用を目指す。

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

我々は、培養血管内皮細胞を用い、内皮細胞由来MPsを解析したところ、その中にはeNOSが含まれており、さらに遊離したMPsをATPやionomycinのようなCa<sup>2+</sup>上昇を惹起する試薬で刺激するとNO産生が上昇した。このNO産生はNOS阻害薬の処置や、遠心によるMPs除去により消失したことから、MPsに含まれるeNOSは内皮細胞から隔離していてもNO合成能を有していることがわかった。(AHA Scientific Sessions 2013, Council on ATVB Travel Award for Young Investigators受賞)。

これらの結果は、内皮細胞由来MPsが、内皮細胞を離れ自在に血中を循環し、末梢血管や局所的に血管内皮機能障害が生じている血管でもNOを供給しうるNOドナーとして機能している可能性を示唆する。本結果をもとに、今後はNOドナーとしてのMPsの生理的意義、全身のNO動態への寄与の大きさを明らかにし、また、血中MPsの大部分は血球(血小板)由来MPsであることから、血球(血小板)由来MPsと血管内皮機能および内皮由来MPsの機能との関わりを検討する。

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

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

## B. 研究業績

整理番号 原著	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
0I23001:	Takeda Y, Sakuma I, Hiramitsu S, Okada M, <u>Ueda S</u> , Sakurai M. The effects of pemafibrate and omega-3 fatty acid ethyl on apoB-48 in dyslipidemic patients treated with statin: A prospective, multicenter, open-label, randomized, parallel group trial in Japan (PROUD48 study). <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2023 Jan 25;10:1094100. doi: 10.3389/fcvm.2023.1094100. Erratum in: Front Cardiovasc Med. 2023 Mar 16;10:1172664. PMID: 36760560; PMCID:	A	○
0I23002:	Hayashi H, Kamada Y, Fujii H, Takahashi H, Oeda S, Iwaki, M, Kawaguchi T, Tomita E, Yoneda M, Tokushige A, Ueda S, Aishima S, Sumida Y, Nakajima A, Okanou T. Prediction of Liver-Related Events With a Combination of Liver Stiffness Measurements and Controlled Attenuation Parameters in Japanese Patients With Biopsy-Proven Non-alcoholic Fatty Liver Disease. <i>Ultrasound in Medicine &amp; Biology</i> 2023; 49:1658-64.	A	○
0I23003:	Masaki, N., Adachi, T., Tomiyama, H., Kohro, T., Suzuki, T., Ishizu, T., Ueda, S., Yamazaki, T., Furumoto, T., Kario, K., Inoue, T., Koba, S., Takemoto, Y., Hano, T., Sata, M., Ishibashi, Y., Node, K., Maemura, K., Ohya, Y., Takase, B. Reduced reactive hyperemia of the brachial artery in diabetic patients assessed by repeated measurements: The FMD-J B study. <i>Physiological Reports</i> , 2023;11, e15786. <a href="https://doi.org/10.14814/phy2.15786">https://doi.org/10.14814/phy2.15786</a>	A	○
0I23004:	Ito, T., Morooka, H., Takahashi, H., Fujii, H., Iwaki, M., Hayashi, H., Toyoda, H., Oeda, S., Hyogo, H., Kawanaka, M., Morishita, A., Munekage, K., Kawata, K., Tsutsumi, T., Sawada, K., Maeshiro, T., Tobita, H., Yoshida, Y., Naito, M., Araki, A., Arakaki, S., Kawaguchi, T., Noritake, H., Ono, M., Masaki, T., Yasuda, S., Tomita, E., Yoneda, M., Tokushige, A., Ishigami, M., Kamada, Y., Ueda, S., Aishima, S., Sumida, Y., Nakajima, A., Okanou, T., and for the Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD) Identification of clinical phenotypes associated with poor prognosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease via unsupervised machine learning. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> , 2023;38:1832-1839. <a href="https://doi.org/10.1111/jgh.16326">https://doi.org/10.1111/jgh.16326</a> .	A	○
0I23005:	Miura K, Hayashi H, Kamada Y, Fujii H, Takahashi H, Oeda S, Iwaki M, Kawaguchi T, Tomita E, Yoneda M, Tokushige A, <u>Ueda S</u> , Aishima S, Sumida Y, Nakajima A, Okanou T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Agile 3+ and Agile 4, noninvasive tests for liver fibrosis, are excellent formulae to predict liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease. <i>Hepatol Res.</i> 2023 Jun 23. doi: 10.1111/hepr.13938. Epub ahead of print. PMID: 37353881.	A	○
0I23006:	Ishiba, H. Sumida, Y., Kamada, Y., Fujii, H., Iwaki, M., Hayashi, H., Toyoda, H., Oeda, S., Hyogo, H., Kawanaka, M., Morishita, A., Munekage, K., Kawata, K., Tsutsumi, T., Sawada, K. Maeshiro, T., Tobita, H., Yoshida, Y., Naito, M., Araki, A., Arakaki, S., Kawaguchi, T., Noritake, H., Ono, M., Masaki T, Yasuda S, Tomita E, Yoneda M, Tokushige, A., Takahashi, H., Ueda, S., Aishima, S., Nakajima, A., Okanou, T., and Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD) (2023) Noninvasive tests predict	A	○

- liver-related events and mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease: sub-analysis of the CLIONE-Asia study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2023;38: 896-904. <https://doi.org/10.1111/jgh.16144>.
- OI23007: Fujii H, Fujii M, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Hyogo H, Kawanaka M, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Tsutsumi T, Sawada K, Maeshiro T, Tobita, H., Yoshida, Y., Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T., Yasuda S, Tomita E, Yoneda, M., Tokushige A, Takahashi H., Ueda S, Aishima S, Nakajima A, Okanoue T. Multicenter, retrospective, cohort study shows platelet counts predict hepatocellular carcinoma development in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2023;53: 391- 400. <https://doi.org/10.1111/hepr.13884>
- OI23008: Kinjo, N, Ueda, S, Uchida, K, Sakakibara, F, Nezu, M, Arai, H, et al. Impact of anemia on major bleeding in patients taking oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *J Arrhythmia.* 2023; 00: 1-10. <https://doi.org/10.1002/joa3.12885>
- OI23009: Kanno K, Fujiwara N, Moromizato T, Fujii S, Ami Y, Tokushige A, Ueda S. Pre-Extubation Cuffed Tube Leak Test and subsequent Post-Extubation Laryngeal Edema: prospective, single-center evaluation of PICU patients. *Pediatric Crit Care Med.* 2023 PMID: 37219965
- OI23010: Uchida K, Ueda S, Nezu M, Sakakibara F, Kinjo N, Arai H, Morimoto T. Statins Reduce Bleeding Risk in Patients Taking Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Retrospective Registry Study *Am J Cardiovasc Drugs* 2023 Jan;23(1):89-99
- OI23011: Shiraishi R, Ueda S. Relationship between the change in infrapatellar fat pad thickness assessed using ultrasonography and anterior knee pain on squatting after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Med Ultrason.* 2023 Apr;50(2):237-243. doi: 10.1007/s10396-023-01300-3. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36961646.
- OI23012: Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Kawanaka M, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Yamamura S, Sawada K, Mae4shiro T, Tobita H, Yoshida Y, Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T, Yasuda S, Tomita W, Yoneda M, Kawada N, Tokushige A, Kameda Y, Takahashi H, Ueda S, Aishima S, Sumida Y. Clinical Outcomes in Biopsy-Proven Non-alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Multicenter Registry-Based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023 Feb;21(2):370-379.
- OI23013: Tanaka A, Sata M, Okada Y, Teragawa H, Eguchi K, Shimabukuro M, Taguchi I, Matsunaga K, Kanzaki Y, Yoshida H, Ishizu T, Ueda S, Kitakaze M, Murohara T, Node K, the PROTECT study investigators, Effect of ipragliflozin on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, controlled trial, *Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy,* 2023;9:165-72, <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac059>
- OI23014: Nezu M, Ueda S, Uchida K, Sakakibara F, Kinjo N, Arai H, Morimoto T. Association between body mass index and long-term clinical outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation taking oral anticoagulants. *Heart Vessels* 2023;38: 551-561. doi: 10.1007/s00380-022-02194-w.
- OI23015: Ikehara Y, Morimoto T, Ikeda M, Node K, Ueda S. Errors Identified by Early, Risk-adapted, Triggered On-site Monitoring in Physician-initiated Clinical Trials not for Regulatory Approval in Cardiovascular Diseases *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2023 ;54: 9-16

- 0I23016: Fujii H, Fujii M, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Hyogo H, Kawanaka M, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Tsutsumi T, Sawada K, Maeshiro T, Tobita H, Yoshida Y, Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T, Yasuda S, Tomita E, Yoneda M, Kawada N, Tokushige A, et al. (2023)Multicenter, retrospective, cohort study shows platelet counts predict hepatocellular carcinoma development in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 53(5):391-400. A ○
- 0I23017: Ishiba H, Sumida Y, Kamada Y, Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Hyogo H, Kawanaka M, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Tsutsumi T, Sawada K, Maeshiro T, Tobita H, Yoshida Y, Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T, Yasuda S, Tomita E, Yoneda M, Tokushige A, et al. (2023)Noninvasive tests predict liver-related events and mortality in patients With nonalcoholic fatty liver disease:sub-analysis of the CLIONE-Asia study. *J Gastroenterol Hepatol.* 38(6):896-904. A ○
- 0I23018: Shibata K, Tokushige A, et al. (2023) The Kagoshima-DVT Score Is a Useful Predictive Model for Cancer-Associated Thrombosis in Patients With Gastrointestinal Cancer. *Circ Rep.* 27; 5(2):19-26. A ○
- 0I23019: Hayashi H, Kamada Y, Fujii H, Takahashi H, Oeda S, Iwaki M, Kawaguchi T, Tomita E, Yoneda M, Tokushige A, et al. (2023) Prediction of Liver-Related Events with a Combination of Liver Stiffness Measurements and Controlled Attenuation Parameters in Japanese Patients With Biopsy-Proven Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Ultrasound Med Biol.* 49(7):1658-1664. A ○
- 0I23020: Ushikai J, Tokushige A, et al. Plastic Syringes Instead of Heparin-added Dedicated Syringes for Blood Gas Analysis: A Prospective Observational Study. *JMA J.* 2023 Apr 14;6(2):175-181. doi: 10.31662/jmaj. 2022-0186. Epub 2023 Mar 13. A ○
- 0I23021: Kanno K, Fujiwara N, Moromizato T, Fujii S, Ami Y, Tokushige A, Ueda S. (2023)Pre-Extubation Cuffed Tube Leak Test and Subsequent Post-Extubation Laryngeal Edema:Prospective, Single-Center Evaluation of PICU Patients. *Pediatr Crit Care Med.* 24(9):767-774. A ○
- 0I23022: Shimono H, Tokushige A, et al. (2023)Association of preoperative clinical frailty and clinical outcomes in elderly patients with stable coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels.* 38(10):1205-1217. A ○
- 0I23023: Miura K, Hayashi H, Kamada Y, Fujii H, Takahashi H, Oeda S, Iwaki M, Kawaguchi T, Tomita E, Yoneda M, Tokushige A, et al. (2023)Agile 3+ and Agile 4, noninvasive tests for liver fibrosis, are excellent formulae to predict liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 53(10):978-988. A ○
- 0I23024: Takahashi H, Kawanaka M, Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Hyogo H, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Tsutsumi T, Sawada K, Maeshiro T, Tobita H, Yoshida Y, Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T, Yasuda S, Tomita E, Yoneda M, Tokushige A, et al. (2023)Association of Serum Albumin Levels and Long-Term Prognosis in Patients with Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 15(9):2014. A ○
- 0I23025: Kanda D, Takumi T, Arikawa R, Anzaki K, Sonoda T, Ohmure K, Fukumoto D, Tokushige A, Ohishi M. (2023)Secondary rotational atherectomy is associated with reduced occurrence of prolonged ST-segment elevation following ablation. *Intern Emerg Med.* 18(7):1995-2002. A ○

- 0I23026: Ito T, Morooka H, Takahashi H, Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Hyogo H, Kawanaka M, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Tsutsumi T, Sawada K, Maeshiro T, Tobita H, Yoshida Y, Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T, Yasuda S, Tomita E, Yoneda M, Tokushige A, et al. (2023) Identification of clinical phenotypes associated with poor prognosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease via unsupervised machine learning. *J Gastroenterol Hepatol.* 38(10):1832-1839. A ○
- 0I23027: Fukumoto D, Kanda D, Takumi T, Ikeda Y, Tokushige A, et al. (2023) Living alone predicts poor prognosis among patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 34(8):580-588. A ○
- 0I23028: Kanda D, Takumi T, Tokushige A, et al. (2023) Different effects of medications for hypertension on renal function between patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention: a retrospective single-center cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 23(1):509. A ○
- 0I23029: Ninomiya Y, Kawasoe S, Kubozono T, Tokushige A, et al. (2024) Association between weight gain following smoking cessation and development of hypertension in the future. *Hypertens Res.* 2024 Jan 5. A ○
- 0I23030: Mutoh A, Uehara H, Maeda A, Tokushige A, et al. (2023) Pharmacokinetics of low doses of colchicine in the leukocytes of Japanese healthy individuals. *Transl Clin Pharmacol.* 31(4):217-225. A ○

#### 症例報告

- CI23001: Shibata K, Tokushige A, et al. (2023) A case of cardiac metastasis of neuroendocrine tumor with 2-year follow-up. *J Cardiol Cases.* 28(3):91-94. A ○

#### 国内学会発表

- PD23001: 松下武藤明子 “コルヒチンの抗動脈硬化作用と血管内皮機能への影響” 第44回日本臨床薬理学会学術総会 口演 12月16日



## A. 研究課題の概要

生体高分子への修飾による分子構造の変化を介した標的分子の機能の改変は、遺伝子発現遺伝子プロファイルを精妙に調節させることで細胞の恒常性の維持に寄与することから、修飾の異常は様々な疾患の要因となることが知られている。現在、主にRNA修飾に着目した修飾構造と機能の相関の解明を進めている。

### 1. 組織特異的な発現を示す RNA 修飾酵素の機能解明

RNA修飾酵素の多くはユビキタスに発現しており修飾も普遍的に形成されると見なされる一方で、組織特異的な発現を示す修飾酵素の探索やその機能的意義の解明は、これまで単細胞生物を主なモデル生物として研究されてきたRNA修飾分野において知見が少ない。遺伝子発現データベース上において脳組織や神経系の細胞で高発現パターンを示す、機能未解明なRNA修飾酵素様タンパク質を見出した。プロテオームアトラスにおいても脳組織のデータから対象タンパク質のトリプシン消化フラグメントが検出されており、タンパク質レベルでの発現が示唆された。対象タンパク質と既往のRNA修飾酵素との配列相同性から類推される修飾活性を検証するため、標的遺伝子のクローニングと組み換えタンパク質の発現、精製しての取得など、材料の調製を進めた。最小限のコンポーネントを用いて類推される修飾活性の*in vitro*再構成を試みたが、現在までのところ、活性は検出されていない。組み換えタンパク質の配列のデザインや基質の調製法の最適化が必要であり、改善中である。

### 2. 修飾ヌクレオシドの異化経路の意義の解明

RNAは分解によりヌクレオシドを放出し、再生または異化経路における分解を受ける。多くの修飾ヌクレオシドはRNA分解後に細胞外に排出されるが、さらに一部の修飾ヌクレオシドはシグナル分子としての役割を持ち、また既往の核酸異化経路に戻り分解されることで細胞毒性を回避するといった制御現象が注目され

ている。本研究では、これらの現象とは異なる修飾ヌクレオシドの分解経路の探索およびその機能的意義の解明を目指している。現在、既往の未修飾ヌクレオシドの異化経路で分解を受けず独自に代謝される経路を担う遺伝子に注目し、その遺伝子欠損微生物株と野生型株との性状の違いを探索している。各種のストレス負荷下で表現型スクリーニングを実施した既往の報告において弱いながらも応答を示した条件で増殖速度を比較したところ、統計的に有意な差異は見いだされなかった。欠損株は対象修飾の代謝経路を変化させると推測されるため、修飾ヌクレオシドを唯一の炭素源とした場合の挙動の違いを精査している。

### 3. オルガネラ内部への核酸送達法の開発

ミトコンドリアの持つゲノムの変異は転写産物や翻訳産物の配列を変化させ、時には疾患に至るミトコンドリアの機能異常を引き起こす場合がある。創薬モデルとしての核酸のポテンシャルは近年一層の注目を集めているが、脂質2重膜で細胞質から隔離されたミトコンドリア内部に任意の配列をデザインした核酸を送達する手法は限られており、実施の容易さや到達効率、デザインできる核酸配列の幅広さといった点でそれぞれ不得手とされる要素も残ることから、新たな手法の開発には検討の余地がある。現在、検討している核酸送達法のコンセプト証明のための実験系の構築や、核酸配列のデザインを進めている。

### 4. 液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC/MS)における新規分析法の検討

液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC/MS)を用いたオミクス解析は、代謝物やタンパク質の網羅的分析から情報を抽出するための強力な手段の1つであり、本学科が保有する貴重なサンプル群に対する解析を実施可能とするための分析条件の調査や測定テストを進めている。加えて、核酸オリゴマーのLC/MS分析にお

いてLC分離にフルオロアルコールとイオンペア試薬を用いた逆相分離法が普及しているが、移動相の成分がLCの流路やMSの検出系に残存しやすい性質が知られており、多目的用途のLC/MSシステムにおいて実施が困難な問題がある。近年、親水性相互作用クロマトグラフィー(HILIC)を用いたイオンペア試薬フリーな条件での、核酸医薬分析を想定した合成核酸オリゴマーの分析法が提案されている。この測定システムを天然のRNAの分析に適用できるかの検討を進めている。オリゴマーの鎖長に依存した分離を再現したものの、鎖長に依存して複数の不揮発性カチオン付加物が強く検出されており、系中に存在するカチオンの由来の特定や、カチオンの低減について検討中である。

#### 5. 皮膚有棘細胞癌の悪性化に関与する分子の同定に

関する共同研究(安里剛、皮膚科学講座 野中公子先生)

皮膚科学講座の課題に協力させていただいており、詳細は皮膚科学講座の概要をご参照いただきたい。低分子量Gタンパク質であるRap2は癌遺伝子産物Rasの類縁体であるが、悪性腫瘍との関連の詳細は不明である。Rap2がヒト有棘細胞癌の腫瘍周囲に浸潤した単球(腫瘍関連マクロファージ、TAM)に発現していることが見出され、マウス骨髄単球をM-CSF刺激するとRap2の主要アイソタイプの1つであるRap2Bの発現が増加した。そこでRap2Bのノックアウトマウスおよび野生型同胞由来骨髄細胞をM-CSF刺激したものの、細胞の分化および増殖に有意差は見られなかった。また、マウス皮下に腫瘍を接種し、生着や増大速度を比較したが同様に有意差は検出されなかった。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Zhao, X., Ma, D., Ishiguro, K., Saito, H., Akichika, S., Matsuzawa, I., Mito, M., Irie, T., Ishibashi, K., Wakabayashi, K., Sakaguchi, Y., Yokoyama, T., Mishima, Y., Shirouzu, M., Iwasaki, S., Suzuki, T., Suzuki, T. (2023) Glycosylated queuosines in tRNAs optimize translational rate and post-embryonic growth. <i>Cell</i> 186, 5517-5535 e24. doi: 10.1016/j.cell.2023.10.026	(A)	○
OI23002:	Tomoda, E., Nagao, A., Shirai, Y., Asano, K., Suzuki, T., Battersby, B. J., Suzuki, T. (2023) Restoration of mitochondrial function through activation of hypomodified tRNAs with pathogenic mutations associated with mitochondrial diseases. <i>Nucleic Acids Res.</i> 51, 7563-7579. doi: 10.1093/nar/gkad139	(A)	○
国内学会発表			
PD23001:	Murayama, A., Suzuki, T., Miyauchi, K., Sakaguchi, Y., Suzuki, T.: Chemical switching of tRNA modification and its impact on mitochondrial protein synthesis in congenital metabolic disorder, 第24回日本RNA学会年会 (2023) 沖縄, 日本		

## A. 研究課題の概要

### 1. ダイヤモンド・ブラックファン貧血のゼブラフィッシュモデルを用いたリボソームタンパク質RPS19のリン酸化の生理的意義の解析

ダイヤモンド・ブラックファン貧血は、先天性に赤芽球の分化が障害された遺伝性疾患です。その25%の症例の原因遺伝子がリボソームの構成タンパク質をコードするRPS19であることが知られています。私たちの研究以前にも、RPS19のミスセンス変異部位とタンパク質の立体構造の解析から、RPS19の機能に重要な領域が同定されていました。私たちの研究から、その領域がリン酸化されることがわかりました。すなわち、RPS19の生理機能が、リン酸化によって調節されている可能性に加えて、そのリン酸化の異常がダイヤモンド・ブラックファン貧血の病態生理に関与している可能性が考えられます。

私たちはこれまでに、RPS19をリン酸化するタンパク質リン酸化酵素を2種類見出しています (J Neurochem, 2009)。一方、ゼブラフィッシュ胚は透明なために赤血球形成や器官形成の観察が容易であり、疾患などのモデル生物としてよく使われています。私たちもゼブラフィッシュを飼育しゲノム編集技術を駆使して、私たちが見いだしたタンパク質リン酸化反応の生理的意義やダイヤモンド・ブラックファン貧血との関連について、個体レベルで検討しています。

### 2. 転写後プロセッシングパターンの個体レベルでの可視化と制御機構の解明

真核生物では、転写されたRNAはプロセッシングを経て成熟したmRNAとなりますが、この転写後プロセッシングの選択的な制御により、ひとつの遺伝子からでも必要に応じて多様なタンパク質が産生されます。例えば、ヒトではタンパク質遺伝子の実に9割が複数の種類の成熟mRNAを産生することが明らかになっています。また、ヒトの疾患の原因として報告される変異のうち、タンパク質の機能に直接は影響しないものの中にmRNA

の転写後プロセッシングに大きく影響するものが多いことが報告されています。したがって、転写後プロセッシングは、これまでによく研究されてきた転写調節に勝るとも劣らない重要な遺伝子発現制御機構であり、その分子機構の解明は個人ゲノムの解読が進む今後の疾患研究において重要性がますます高まっていくと予想されています。

生化学講座では、DNAから転写されたmRNA前駆体が組織特異的・発生段階依存的に多様な成熟mRNAとなるための転写後プロセッシングの「細胞暗号」の解明と、転写後プロセッシング制御因子の異常に起因する疾患の病態解明を目指して、研究を展開しています。

mRNAプロセッシングの制御機構を「生体」内で解析するために、黒柳らは複数の蛍光タンパク質を用いてミニ遺伝子を構築し選択的プロセッシングパターンを1細胞レベルで可視化するレポーター系を開発しました

(Nat Meth, 2006; Nat Protoc, 2010)。そして、線虫*Caenorhabditis elegans*をモデル生物として、遺伝学的解析、生化学的解析、生物情報学的解析、構造生物学的解析などを組み合わせて、複数の制御因子が協働して転写後プロセッシングを制御する分子機構やその生物学的意義を個体レベルで明らかにしてきました

(Mol Cell Biol, 2007; Genes Dev, 2008; PLoS Genet, 2012, 2013; Nucleic Acids Res, 2013, 2016; Worm, 2013, 2014; Nat Struct Mol Biol, 2014; Nat Commun, 2016; WIREs RNA, 2017; Mol Biol Cell, 2018; Cytoskeleton, 2018; Genetics, 2020)。現在も引き続き、新しい制御因子による新しい制御機構の解明を進めています。

### 3. 塩基のメチル化によりmRNAのスプライシングがフィードバック制御されるSAM合成酵素遺伝子

mRNA前駆体の選択的スプライシング制御の一部には、中途に終止コドンを持つために品質管理機構 (NMD) で速やかに分解されるスプライスバリエントをあえて

産生することで遺伝子発現量を調整するための選択的スプライシングが存在します。真核生物で進化的に保存されたNMDの必須因子であるUPF1の相同遺伝子 *smg-2* の変異体が致死でない線虫 *C. elegans* を材料として、mRNAの全長配列をNanoporeを用いた直接RNAシーケンシングにより解析した結果、8,028遺伝子から合計12,517種類のスプライスバリエントが検出されました。このうち259遺伝子の289種類のバリエントが中途終止コドンを持ち、かつ *smg-2* 変異体で比率が増加していたことから、品質管理機構と共役した選択的スプライシングにより発現制御される遺伝子群だと推定されました。これらの遺伝子群には、スプライシングを自己制御可能なRNA結合タンパク質の遺伝子の他に、代謝に関連する遺伝子群が有意に濃縮していました (EMBO J, 2021)。

選択的スプライシングにより発現制御される代謝関連遺伝子である *S*-アデノシルメチオニン (SAM) 合成酵素遺伝子 *sams-3* と *sams-4* は、SAM合成酵素活性による間接的なフィードバック制御を受けていました。SAMは、タンパク質、DNA、RNA、脂質などの生体分子のメチル化反応でメチル基の主要な供与体としてはたります。そこで、何らかのメチル化を介した間接的制御の可能性を探索した結果、メチル化酵素METT-10が *sams-3* と *sams-4* の摂食による選択的スプライシング制御に必須であり、*sams-3* と *sams-4* の mRNA 前駆体で選択的スプライシングを受ける3' スプライス部位のAGのAを組換えMETT-10タンパク質が試験管内で特異的に<sup>m6</sup>メチル化 (<sup>m6</sup>A) 修飾すること、このAGを含む内在性の *sams-3* と *sams-4* のバリエントのほとんどでその3' スプライス部位が<sup>m6</sup>A修飾されていることを見出しました。以上の結果から、METT-10による *sams-3*、*sams-4* 遺伝子 mRNA 前駆体の3' スプライス部位の特異的な<sup>m6</sup>A修飾により選択的スプライシングが制御され、SAM合成酵素の発現量がフィードバック制御される、という、代謝産物による間接的なスプライシング制御を介した代謝酵素の恒常性維持機構が明らかとなりました (EMBO J, 2021)。3' スプライス部位の<sup>m6</sup>A修飾によるスプライシング制御はそれまで知られておらず、全生物を通じて初めての例となりました。

線虫のメチル化酵素METT-10のヒト相同酵素はMETTL16です。ヒトのMETTL16もまた、ヒトのSAM合成

酵素遺伝子 *MAT2A* の mRNA 前駆体の3' 非翻訳領域を特異的に認識して<sup>m6</sup>A修飾することで、*MAT2A* mRNAのスプライシングや安定性を制御することが知られていました。しかし、触媒ドメイン以外はヒトMETTL16と線虫METT-10の間でアミノ酸配列が保存されておらず、METT-10がどのようにして *sams* mRNA 前駆体の特異的に認識するか不明でした。そこで、東京大学大学院新領域創成科学研究科の富田耕造教授の研究グループと共同で構造解析を行い、線虫METT-10のC末端側にあるKA-1ドメインが標的RNAを認識していることを明らかにしました (Nucleic Acids Res, 2023)。

#### 4. 拡張型心筋症で変異が見られるスプライシング制御因子RBM20

拡張型心筋症は、心筋壁が薄く伸展することによって心室の内腔が拡大しポンプ機能が障害されて機能不全に陥るものであり、根本的な治療法が確立されていません。近年の拡張型心筋症患者の遺伝子解析により、さまざまなタンパク質の遺伝子変異が相次いで報告されていますが、心筋特異的選択的スプライシングの制御因子をコードする *RBM20* 遺伝子もそうした原因遺伝子の1つでした。

黒柳らは、拡張型心筋症の原因となる *RBM20* 遺伝子変異が集中するRSRSPという5アミノ酸残基からなる配列中のSer635残基とSer637残基がともにリン酸化されること、そのリン酸化が *RBM20* の核移行に必須であることを発見しました (Sci Rep, 2018; Front Mol Biosci, 2018)。さらに、*Rbm20* 遺伝子のノックアウトマウスと、拡張型心筋症患者のS635A変異を模したノックインマウスを作製したところ、ノックアウトマウスは拡張型心筋症様の表現型を軽度を示すのみである一方、ノックインマウスは若齢から心機能の低下や心室腔の拡大のほか、心房細動や心室頻拍など、拡張型心筋症とそれに合併する不整脈の表現型を再現する希少な疾患モデルマウスであることが明らかとなりました (Sci Rep, 2020)。

黒柳は米国Mayo Clinicが作製した *RBM20* 変異モデルマウスの病態形成機構の解析にも参画しており、RSRSP配列の変異によりいわゆる液-液相分離を介して細胞質に異常なRNA結合タンパク質顆粒を形成することで心筋症の病態を引き起こす、という新しい疾患概念を

提唱しています (Nat Med, 2020)。現在も引き続き、*RBM20*変異による拡張型心筋症の病態発現機構と治療法の探索を進めています。

*RBM20*遺伝子の変異は、拡張型心筋症以外にも若齢で突然死した症例にも見出されていますが、因果関係が不明です。そこで、兵庫医科大学の法医学教室および群馬大学医学部の法医学教室と共同で、独立に突然死症例2例で見つかったI536T変異が*RBM20*のスプライシング制御機能に与える影響や、同変異を模したノックインマウスの表現型を解析したところ、スプライシ

ング制御機能は確かに低下し、マウスモデルでスプライシング異常も確認できました。しかし、心臓の機能や形態には明らかな異常は認められず、突然死も確認できなかったことから、同変異と突然死との関連は現在でも明確ではありません (J Mol Med, 2022)。このように、患者の遺伝子変異のスクリーニングで見出された突然変異の影響を評価するには、機能解析と動物モデルを組み合わせた地道な実験的検証が欠かせません。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I23001:	Jue Ju, Tomohiko Aoyama, Yuka Yashiro, Seisuke Yamashita, Hidehito Kuroyanagi, Kozo Tomita. Structure of the <i>Caenorhabditis elegans</i> m <sup>6</sup> A methyltransferase METT10 that regulates SAM homeostasis. <i>Nucleic Acids Research</i> 51, 5, 2434-2446 (2023). DOI: 10.1093/nar/gkad081	A	○
0I23002:	Hirotsu Imai, Daisuke Utsumi, Hidetsugu Torihara, Kenzo Takahashi, Hidehito Kuroyanagi, Akio Yamashita. Simultaneous measurement of nascent transcriptome and translome using 4-thiouridine metabolic RNA labeling and translating ribosome affinity purification. <i>Nucleic Acids Research</i> 51, 14, e76 (2023). DOI: 10.1093/nar/gkad545	A	○
0I23003:	Shoichiro Ono, Eichi Watabe, Keita Morisaki, Kanako Ono, Hidehito Kuroyanagi. Alternative splicing of a single exon causes a major impact on the affinity of <i>Caenorhabditis elegans</i> tropomyosin isoforms for actin filaments. <i>Frontiers in Cell and Developmental Biology</i> 11, 1208913 (2023). DOI: 10.3389/fcell.2023.1208913	B	○
国内学会発表			
PD23001:	島村杏、鳥原英嗣. ヒトの拡張型心筋症変異を模した <i>rbm20</i> 変異ゼブラフィッシュの作製. グローバルサイエンスキャンパス (GSC) 令和5年度 全国受講生研究発表会 (2023).		

## A. 研究課題の概要

### 1. リンパ腫幹細胞を標的とした新規治療法の開発

研究者：富田真理子，和田直樹

がん細胞は化学療法や放射線療法に最初は反応しても、次第に治療抵抗性を示すようになることが多く、これが予後不良の原因の一つとなっている。がん細胞の治療抵抗性の発現には、未熟で自己複製能と腫瘍形成能を有する腫瘍幹細胞が重要な役割を担っている。すなわち、化学療法や放射線療法に脆弱な腫瘍細胞を死滅させても、生き残った腫瘍幹細胞から新たな腫瘍細胞が生成され再発してしまう。さらに、腫瘍幹細胞は原発巣を離れ血管やリンパ管に侵入して遠隔地に転移巣を形成する能力を持っており、外科手術、化学療法や放射線療法などで原発巣をコントロールできても、残存する腫瘍幹細胞によりやがて転移をきたしてしまう。これらのことから、腫瘍幹細胞をがん治療のターゲットとすることで再発・転移を防ぎ、がんを治癒させることができると考えられる。

腫瘍幹細胞は、白血病に存在することが最初に報告され、その後、乳がん・前立腺がん・膵臓がんなど、多くの腫瘍で報告されている。しかし、リンパ腫における腫瘍幹細胞の解析は、これまであまり行われていない。その理由の一つは、リンパ腫の中で最も多いびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫は、Bリンパ球マーカーがびまん性陽性となる他に表面マーカーの多様性は乏しく、腫瘍細胞の形態も大型で比較的揃っているため、この組織型で腫瘍細胞を分画して解析するのは難しいからである。そこで、和田直樹らは、Bリンパ球と形質細胞の両方の特徴を持ち、表面マーカーの発現が比較的多様なリンパ形質細胞性リンパ腫に着目した。Bリンパ球と形質細胞それぞれを認識する抗体を用いて、Bリンパ球または形質細胞の特徴を持つ細胞と、両方の特徴が乏しい未熟な細胞に分けて解析したところ、両方の特徴が乏しい未熟な細胞が腫瘍幹細胞の候補であることを明らかにしてきた。

腫瘍幹細胞に関連するバイオマーカーの発現は、腫

瘍の維持に重要であり、これらの分子が治療抵抗性を媒介することが報告されている。我々は、リンパ腫の腫瘍細胞株を用いて腫瘍幹細胞を分画し、リンパ腫幹細胞を特定するバイオマーカーの同定を行い、どのバイオマーカーが腫瘍幹細胞の性質の獲得と維持に関与しているかを明らかにしていきたい。リンパ腫幹細胞の性質を理解することは第一歩であり、最終的にはリンパ腫幹細胞がなぜ治療を逃れ、保持され、新たな腫瘍を形成できるのかを明らかにし、リンパ腫の新規治療法開発につなげたいと考えている。本研究計画は2024年度科学研究費基盤研究Cに応募中である。

### 2. 沖縄県における成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) のマイクロRNA発現解析

研究者：富田真理子，和田直樹

マイクロRNAは22塩基ほどの小さな非コードRNAで、相補的な複数の標的遺伝子に結合してRNAの分解と翻訳阻害を誘導し遺伝子発現を抑制する。ヒト遺伝子の60%以上がマイクロRNAによって発現調節されており、マイクロRNAは細胞増殖・分化・生存・アポトーシス誘導など多様な機能を果たしている。マイクロRNA発現の変化は種々のヒトのがんでも認められ、がんの発生や進展に関与していることが明らかになってきた。

ATLL研究領域においてマイクロRNA研究は発展途上であり、未だ十分に理解が進んでいない。これまでに富田真理子らは、HTLV-1感染細胞株を用いてマイクロRNAの網羅的発現解析を行い、HTLV-1由来のTaxタンパク質がNF- $\kappa$ B経路を活性化することで、miR-146aおよびmiR-155発現を誘導することを明らかにした。一方、沖縄県以外の日本人ATLL患者腫瘍細胞での網羅的マイクロRNA発現解析では、HTLV-1感染細胞株と異なりほとんどのマイクロRNAが正常T細胞に比べ発現が低下していることも報告されている。しかし、海外の症例と比較すると、地域により異常を示すマイクロRNA発現パターンは多様で統一したデータは得られていない。



最近、沖縄県以外の日本および北米におけるATLLのゲノム解析の結果、地域により遺伝子異常の頻度に差があることが明らかになった。一方、沖縄県のATLL患者検体を用いた研究では、日本本土や北米に比べ一部の遺伝子変異が多く検出され、これらの変異は沖縄県に多いHTLV-1ウイルス型に感染した症例に偏って認められた。これらのことから、マイクロRNA発現パターンも感染しているHTLV-1ウイルス型により異なる可能性が考えられる。

本研究では、感染しているHTLV-1ウイルス型が本土とは著しく異なる沖縄県のATLLについて、網羅的マイクロRNA発現解析とウイルス型同定を行い、すでに報告されている日本本土および海外のデータと比較する。本研究により、HTLV-1ウイルス型の違いによるATLLのマイクロRNA発現の特徴が明確になり、ATLLの病態解明に重要な知見が得られると期待する。本研究計画は2024年度科学研究費基盤研究Cに応募中である。

### 3. ATLLの病理組織学的形態および免疫表現型に関する検討

研究者：玉城智子，和田直樹

ATLLは他の地域に比べ九州・沖縄地方を主とする西南日本に多発するT細胞性腫瘍であるため、沖縄でATLLを適切に診断することは重要である。

ATLLの免疫表現型は、通常CD2・CD3・CD5を発現し、CD7の発現は消失することが多く、ほとんどの症例はCD4陽性・CD8陰性であるなどが教科書的な記載である。しかし、これら以外のマーカーを含め種々のマーカーについて、ATLL症例のうち陽性となる頻度、個々の症例で腫瘍細胞のうち陽性となる割合、また、免疫表現型と病理組織学的形態との関連を詳細かつ網羅的に調

べた研究は乏しい。

沖縄県のATLLの病理組織学的形態と免疫表現型を明らかにすれば、ATLLの病理組織学的診断の一助となる。また、病理組織学的形態と免疫表現型との関係を調べることにより、従来は他の組織型のリンパ腫に用いられていた治療法をATLLへ適応することにつながる可能性がある。

本研究では、沖縄県内のATLLの包括的な免疫表現型を明らかにするため、117例のATLLに対して21種類の免疫組織化学染色を実施した。ATLLの包括的な免疫表現型と、形態学的バリエーション(pleomorphic type vs. anaplastic type)、生検部位、治療の有無、下山分類、全生存期間などの臨床病理学的因子を比較した。

CD3+/CD4+/CD25+/CCR4+はATLLの典型的な免疫表現型と考えられたが、約20%の症例はこのパターンに当てはまらないことが判明した。他、次の新しい知見が得られた。(1) 大多数の症例がTCR-β、TCR-δともに陰性(104例, 88.9%)であり、他のT細胞腫瘍との鑑別を行う上でTCR発現陰性化の有用な可能性が示唆された。(2) CD30・CD15陽性、FOXP3・CD3陰性はanaplastic typeと有意に関連していた。(3) TFHマーカー陽性例(12例, 10.3%)や細胞傷害性マーカー陽性例(3例, 2.6%)などの非典型例が存在することが確認された。本研究の結果は、ATLLの表現型の多様性を示している。HTLV-1キャリアに発生したT細胞腫瘍では、非典型的な表現型を示す場合でもATLLの可能性を除外すべきではなく、組織中のHTLV-1を確認することが推奨される。次の論文に本研究の成果を発表した。

Mod Pathol. 2023 Aug;36(8):100169. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100169. Epub 2023 Mar 29.

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Yuichi Tsuha, Hiromichi Oshiro, Kohei Mizuta, Yusuke Aoki, Tomoko Tamaki, Naoki Wada, Yasunori Tome, Kotaro Nishida. Intraoperative cone-beam computed tomography-guided curettage for osteoid osteoma. <i>Medicine</i> 102: e36747-1-e36747-5, 2023.	(A)	○
OI23002:	Hitoshi Hirakawa, Taro Ikegami, Masatomo Touyama, Yurika Ooshiro, Tomoyo Higa, Teruyuki Higa, Shinya Agena, Hidetoshi Kinjyo, Shunsuke Kondo, Norimoto Kise, Katsunori Tanaka, Hiroyuki Maeda, Tomoko Tamaki, Naoki Wada, Mikio Suzuki. p16 Overexpression in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Association with Human Papillomavirus and Prediction of Survival Outcomes. <i>J Clin Med</i> 12: 6861; <a href="https://doi.org/10.3390/jcm12216861">https://doi.org/10.3390/jcm12216861</a> , 2023.	(A)	○
OI23003:	Rin Shinzato, Akihiro Nishie, Tomoko Tamaki, Naoki Wada, Mitsuhisa Takatsuki, Gyo Iida. Prediction of Early-stage Liver Fibrosis Using FDG-PET/CT. <i>Anticancer Res</i> 43: 4221-4227, 2023.	(A)	○
OI23004:	Tomoko Tamaki, Kennosuke Karube, Shugo Sakihama, Yuma Tsuruta, Ryoko Awazawa, Masaki Hayashi, Norihiro Nakada, Hirofumi Matsumoto, Nobutake Yagi, Kazuiku Ohshiro, Iwao Nakazato, Sakiko Kitamura, Yukiko Nishi, Takuya Miyagi, Sayaka Yamaguchi, Sawako Nakachi, Satoko Morishima, Hiroaki Masuzaki, Kenzo Takahashi, Takuya Fukushima, Naoki Wada. A Comprehensive Study of the Immunophenotype and its Clinicopathologic Significance in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. <i>Mod Pathol</i> 36: 100169-1-100169-9, 2023.	(A)	○
症例報告			
CI23001:	Rikako Matsuura, Yusuke Shimizu, Naoki Matsuura, Edward Hosea Ntege, Naoki Wada. Management of Axillary Contracture in Poland Syndrome: Differentiating Fibrous Band and Skin for Optimal Release. <i>J Clin Med</i> 12: 4957; <a href="https://doi.org/10.3390/jcm12154957">https://doi.org/10.3390/jcm12154957</a> , 2023.	(A)	○
CI23002:	Fumika Kamehama, Tatsuya Kinjo, Yoshihiro Miyagi, Tomonori Furugen, Takao Teruya, Tomoko Tamaki, Naoki Wada, Mitsuhisa Takatsuki. Laparoscopic resection of a metastatic myxoid liposarcoma in the mesentery of the small intestine: a case report. <i>Surg Case Rep</i> 9: 133; <a href="https://doi.org/10.1186/s40792-023-01715-7">https://doi.org/10.1186/s40792-023-01715-7</a> , 2023	(A)	○
CI23003:	Kentaro Ide, Sho Miyamoto, Kenji Chibana, Tomoko Tamaki, Makoto Murahashi, Nobuyuki Maruyama, Jumpei Shirakawa, Takahiro Goto, Naoki Wada, Toshihiro Kawano. A case of oral paracoccidioidomycosis difficult to differentiate from oral carcinoma. <i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology</i> 35: 272-276, 2023.	(A)	○
CI23004:	Yuichi Tsuha, Hiromichi Oshiro, Kohei Mizuta, Tomoko Tamaki, Yasunori Tome, Naoki Wada, Kotaro Nishida. Reconstruction of the lateral collateral ligament using the plantaris tendon after wide excision of soft tissue sarcoma of the knee: A case report. <i>Mol Clin Oncol</i> 18: 23; <a href="https://doi.org/10.3892/mco.2023.2619">https://doi.org/10.3892/mco.2023.2619</a> , 2023.	(A)	○
CD23001:	當山 全哉, 當銘 保則, 大城 裕理, 津覇 雄一, 水田 康平, 和田 直樹, 西田 康太郎: 腫瘍罹患骨を21.5 cm骨切り後に遊離自家液体窒素処理骨移植術を行った大腿骨遠位部骨肉腫の1例. <i>整形外科と災害外科</i> 72: 784-787, 2023.	(B)	○
CD23002:	宮石 慧太, 喜瀬 勇也, 仲榮眞 盛保, 稲福 斉, 和田 直樹, 古川 浩二郎: 動脈硬化性弓部大動脈瘤術後4年目に治療介入を要したIgG4関連大腿動脈瘤の1例. <i>日本血管外科学会雑誌</i> 32: 321-325, 2023.	(B)	○

国際学会発表

PI23001: Kayoko Higuchi, Akihiko Kawahara, Katsuyuki Tsuha, Yuri Kato, Tomoya Minami, Yuko Chibana, Hirofumi Koyama, Naoki Wada, Makoto Urano, Toshitaka Nagao. Cytologic Characteristics and Differential Diagnosis of Secretory Carcinoma: An Analysis of 16 Cases. 第20回日韓細胞診合同会議, 2023.

#### 国内学会発表

- PD23001: 大石有衣子, 黒島洋平, 志喜屋好令, 盛島明丈, 瑞慶山隆太, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 溜田茂仁, 田端そうへい, 宮里公也, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城徹, 山本和子, 和田直樹: 免疫抑制剤使用中に発症した大腸 Epstein-Barr virus 関連リンパ増殖性疾患の1例. 第122回日本消化器病学会九州支部例会・第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23002: 樋口佳代子, 河原明彦, 津波克幸, 加藤ゆり, 南智也, 知花祐子, 小山寛文, 和田直樹, 浦野誠, 長尾俊孝: 唾液腺分泌癌の細胞像の特徴と鑑別診断—16例の解析—. 第67回日本唾液腺学会学術集会, 2023.
- PD23003: 宮城良浩, 金城達也, 和田直樹, 高槻光寿: 代用膀胱回腸に発生した小腸癌の2例. 第78回日本大腸肛門病学会学術集会, 2023.
- PD23004: 宮石 慧太, 喜瀬 勇也, 仲栄眞 盛保, 宮國 祥平, 當山 昌大, 比嘉 章太郎, 安藤 美月, 前田 達也, 古堅 智則, 稲福 斉, 永野 貴明, 照屋 孝夫, 和田 直樹, 古川 浩二郎: 動脈硬化性弓部大動脈瘤術後4年目に治療介入を要したIgG4関連大腿動脈瘤の一例. 第64回日本脈管学会学術総会, 2023.
- PD23005: 島袋 貴子, 立津 千絵, 玉城 真太, 渡久地 千夏, 玉城 智子, 樋口 佳代子, 和田 直樹: 扁平上皮癌との鑑別を要した甲状腺未分化癌. 第64回日本臨床細胞学会総会春期大会, 2023.
- PD23006: 津波 克幸, 石川 晴菜, 西平 紀介, 西平 育子, 瑞慶覧 陽子, 玉城 智子, 金城 貴夫, 山元 英崇, 樋口 佳代子, 和田 直樹: 扁平上皮癌との鑑別を要した顎下腺高悪性度粘表皮癌の一例. 第64回日本臨床細胞学会総会春期大会, 2023.
- PD23007: 野田莉香子, 清水雄介, 和田直樹: 稀な腋窩拘縮を合併したポーランド症候群に瘢痕拘縮形成術を施行した1例. 第66回日本形成外科学会総会・学術集会, 2023.
- PD23008: 岡 夏輝, 玉城 智子, 新城 沙彩, 宮平 博史, 日比谷 健司, 新垣 和也, 金城 貴夫, 和田 直樹: 7種類の組織型を認めた精巣原発混合型胚細胞腫瘍の一例. 第112回日本病理学会総会, 2023.
- PD23009: 新城 沙彩, 玉城 智子, 和田 直樹, 小松 正人: 中縦隔に生じた類上皮血管内皮腫の一例. 第112回日本病理学会総会, 2023.
- PD23010: 玉城 智子, 加留部 謙之輔, 仲田 典宏, 松本 裕文, 仲里 巖, 和田 直樹: 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の病理組織学的形態および免疫表現型に関する検討. 第112回日本病理学会総会, 2023.
- PD23011: 関雅文, 佐藤啓, 船戸連嗣, 玉城智子, 和田直樹, 加留部謙之輔: CD30免疫組織化学染色の自動免疫染色機器間における均一化. 第112回日本病理学会総会, 2023.
- PD23012: 金城 英雄, 島袋 孝尚, 山川 慶, 藤本 泰毅, 津覇 雄一, 大城 裕理, 當銘 保則, 和田 直樹, 西田 康太郎: 脊髄腫瘍手術例の調査と再手術例の検討. 第52回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2023.
- PD23013: 喜瀬 乗基, 喜友名 朝則, 和田 直樹, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 下気道狭窄を伴う再発性多発軟骨炎の一例. 第35回日本喉頭科学会総会, 2023.
- PD23014: 池宮城七重, 宮城一也, 新垣若子, 金城武士, 和田直樹, 山本和子: 肺結核治療中に両側肺の浸潤影を呈した急性型成人T細胞性白血病の1例. 第46回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会, 2023.
- PD23015: 大槻真理子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 和田直樹, 山本和子: 気管支肺胞洗浄液所見に乏しく経気管支肺生検にて診断した続発性肺胞蛋白症の1例. 第46回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会, 2023.

## A. 研究課題の概要

### 1. 一般人での生活習慣・バイオマーカーと非感染性疾患(特に循環器系領域)

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

沖縄の健康課題に着目して学内外の関係組織と連携しながら沖縄で研究を進める一方, 中村の旧所属大学などで進めている研究を共同研究として本学でも継続(主にデータ解析および論文化)しています。

### 2. 公衆衛生の立場での生活習慣病予防対策

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

沖縄の健康長寿県復活のため学内外の関係組織と連携しながら沖縄で研究を進める一方, 中村の旧所属大学などで進めている研究を共同研究として本学でも継続(主にデータ解析および論文化)しています。

### 3. 妊婦の生活習慣や環境と子どもの成長発達

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

環境省プロジェクト「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」に, 本学の育成医学講座(小児科)および周産母子センターとともに参画し, 宮古島市を対象地域として, 全国調査の一翼を担っています(南九州・沖縄ユニットセンター, 琉球大学サブユニットセンター)。妊婦の妊娠初期から開始した調査は, 子どもの出生を経て, 18歳の誕生日を迎えるまで定期的実施する一方, データ解析および論文化を進めています。

### 4. 臨床研究への疫学専門家としての協力

疫学は人を対象とする研究の基礎をなす学問であり, 臨床研究にも通じるものです。疫学専門家として培った人対象研究のノウハウを活かし, 臨床医が実施する患者集団を対象とする臨床研究(主に観察型)のデザイン設計, 質問票推敲, 調査の諸作業, データ解析などに協力することが可能です。その協力を通じて, 人対象研究のノウハウの研鑽や臨床の知見と考え方を深め, 当講座が目指す「臨床を意識した疫学研究」に活かしていきます。

厚生労働科学研究班や本学医学研究科臨床系講座などの臨床研究に参画しています。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BI23001:	中村幸志: レセプトデータ. 疫学の事典, 日本疫学会(監修), 三浦克之, 玉腰暁子, 尾島俊之(編), 348-349, 朝倉書店, 東京, 2023.	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Nakamura K, Hui SP, Ukawa S, Okada E, Nakagawa T, Imae A, Okabe H, Chen Z, Miura Y, Chiba H, Tamakoshi A: Serum 25-hydroxyvitamin D3 Levels and Diabetes in a Japanese Population: The DOSANCO Health Study. <i>J Epidemiol</i> 33: 31-37. 2023. doi: 10.2188/jea.JE20210007.	(A)	○
OI23002:	Suematsu Y, Miura SI, Minei A, Sumita Y, Kanaoka K, Nakai M, Arima H, Nakamura K, Takura T, Shimada K, Shiraishi H, Fukuma N, Ohya Y, Makita S; JROAD-CR Investigators: Study Protocol of Cardiac Rehabilitation for Acute Myocardial Infarction From the JROAD/JROAD-DPC Database-JROAD-CR. <i>Circ Rep</i> 5: 62-65, 2023. doi: 10.1253/circrep.CR-22-0121.	(A)	○
OI23003:	Suzuki G, Iwakiri R, Udagawa E, Ma S, Takayama R, Nishiura H, Nakamura K, Burns SP, D'Alessandro PM, Fernandez J: Computational Simulation Model to Predict Behavior Changes in Inflammatory Bowel Disease Patients during the COVID-19 Pandemic: Analysis of Two Regional Japanese Populations. <i>J Clin Med</i> 12: 757, 2023. doi: 10.3390/jcm12030757.	(A)	○
OI23004:	Komatsu Y, Wada Y, Tabata F, Kawakami S, Takeda Y, Nakamura K, Ayabe T, Nakamura K, Kimura T, Tamakoshi A: Associations between Maternal Diet, Human Milk Macronutrients, and Breast-Fed Infant Growth during the First Month of Life in the SMILE Iwamizawa in Japan. <i>Nutrients</i> 15: 654, 2023. doi: 10.3390/nu15030654.	(A)	○
OI23005:	Kochi M, Kohagura K, Oshiro N, Zamami R, Nagahama K, Nakamura K, Ohya Y: Association of blood pressure and hyperuricemia with proteinuria and reduced renal function in the general population. <i>Hypertens Res</i> 46: 1662-1672, 2023. doi: 10.1038/s41440-023-01250-w.	(A)	○
OI23006:	Shimizu Y, Yamamura R, Yokoi Y, Ayabe T, Ukawa S, Nakamura K, Okada E, Imae A, Nakagawa T, Tamakoshi A, Nakamura K: Shorter sleep time relates to lower human defensin 5 secretion and compositional disturbance of the intestinal microbiota accompanied by decreased short-chain fatty acid production. <i>Gut Microbes</i> 15: 2190306, 2023. doi: 10.1080/19490976.2023.2190306.	(A)	○
OI23007:	Fukumine Y, Nakamura K: Obesity and hypertension from a public health perspective in a small remote island of Okinawa, Japan. <i>Hypertens Res</i> 46: 1850-1859, 2023. doi: 10.1038/s41440-023-01293-z.	(A)	○
OI23008:	Takabayashi S, Okada E, Hirata T, Takimoto H, Nakamura M, Sasaki S, Takahashi K, Nakamura K, Ukawa S, Tamakoshi A: Nutritional Adequacy Assessment of the Japanese Diet Using the Number of Dishes Compared to Existing Dietary Diversity Indices: A Cross-Sectional Analysis from the 2012 National Health and Nutrition Survey, Japan. <i>J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)</i> 69: 197-205, 2023. doi: 10.3177/jnsv.69.197.	(A)	○
OI23009:	Matsui N, Tanaka K, Ishida M, Yamamoto Y, Matsubara Y, Saika R, Iizuka T, Nakamura K, Kuriyama N, Matsui M, Arisawa K, Nakamura Y, Kaji R, Kuwabara S, Izumi Y; Japanese SPS Study: Prevalence, Clinical Profiles, and Prognosis of Stiff-Person Syndrome in a Japanese Nationwide Survey. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> 10: e200165, 2023. doi: 10.1212/NXI.0000000000200165.	(A)	○

その他の刊行物

MD23001: 中村幸志: 不良な住環境で暮らす高齢者の特徴. 那覇市医師会報 51: 38-40, 2023 (B) ×

# 法医学講座

## A. 研究課題の概要

### 1. 海洋法医学的研究(深沢真希, 二宮賢司)

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

### 2. 腐敗剖検試料におけるエタノール死後産生の評価に有用な揮発性成分の定量解析(池松夏紀)

法医剖検試料中のエタノール濃度は死因を鑑定する上で極めて重要な情報で、腐敗事例においても同様である。しかし腐敗事例では死後のエタノール産生を考慮せねばならず、定説として、腐敗の指標にn-プロパノールがよく用いられている。しかし腐敗事例であってもしもn-プロパノールが検出されないなど、n-プロパノールだけで死後産生を判断することは難しい。死後産生の揮発成分を網羅的に定量、統計学的解析し、n-プロパノールの再評価と、より指標に適した代替成分がないかを探索する。そしてどのような事例でどのような成分が検出されたかなどをまとめることで、エタノール死後産生の評価に有用な情報を還元できるものとする。

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

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

### 4. 局所陰圧負荷に関する法医学的研究(二宮賢司)

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

### 5. 法医病理学的研究(二宮賢司, 深沢真希)

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

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>症例報告</b>			
CD23001:	Ikematsu N, Ninomiya K, Fukasawa M, Kakazu K, Nagama H. Fatal intoxication of clocapramine, an antipsychotic drug: An autopsy case. Ryukyu Med J 42 (1-4): 51-54, 2023.	(A)	○
CI23002:	Nakamura A, Ninomiya K, Fukasawa M, Ikematsu N, Kawakami Y. Accidental carbon dioxide poisoning due to dry ice during a funeral wake: An autopsy case. Leg Med. 2023 Sep;64:102298. doi: 10.1016/j.legalmed.2023.102298.	(A)	○
CI23003:	Ninomiya K, Nakaza E, Yamashiro T, Abe T, Ikematsu N, Nagama H, Kakazu K, Fukasawa M. Shaken adult syndrome due to ocean wave: an autopsy case. L Forensic Sci Med Pathol. 2023 Sep 2. doi: 10.1007/s12024-023-00699-y.	(A)	○
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	深沢真希, 二宮賢司, 池松夏紀, 柴田愛花, 上間康平: 沖縄県における刑事施設内での死亡例について. 第107次日本法医学会学術全国集会 講演要旨集: 84, 2023.		
PD23002:	嘉数一路, 福家千昭, 安慶名顕栄, 仲本壮志, 上田まり, 池松夏紀, 二宮賢司, 深沢真希: 窒素キャリアを使用したガスクロマトグラフィー質量分析法の検討 (第一報: 大麻成分分析). 日本法中毒学会第42年会 講演要旨集: 71, 2023.		
PD23003:	池松夏紀, 嘉数一路, 二宮賢司, 深沢真希: 竹酢液と入浴剤を混ぜて飲用し死亡した1剖検例. 日本法中毒学会第42年会 講演要旨集: 80, 2023.		
PD23004:	嘉数一路, 福家千昭, 池松夏紀, 二宮賢司, 深沢真希: 窒素キャリアガスを使用したガスクロマトグラフィー質量分析法の検討 (第二報: 覚せい剤分析) 日本医用マスペクトル学会年会 講演要旨集: 48, 2023.		
PD23005:	嘉数一路, 福家千昭, 池松夏紀, 二宮賢司, 深沢真希: 標準添加法を用いたLC-MS/MSによる臓器中チアメトキサムの定量分析および代謝物の検索. 第73回日本法医学会九州地方集会 抄録集: 14, 2023.		
<b>その他の刊行物</b>			
MI23001:	Ikematsu N, Hara K, Waters B, Matsusue A, Takayama M, Kashiwagi M, Kubo S. Urinary phenylacetylglutamine as a possible biomarker for central nervous system disorders in forensic autopsy cases. Legal Med 64: 102274, 2023.	(A)	○



## A. 研究課題の概要

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

### 1. 内分泌・糖尿病・代謝内科グループ

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

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

全国屈指の肥満県，糖尿病県となった要因として，沖縄型食・ライフスタイルに注目し，臨床介入試験やメタボローム解析，病態モデルマウスを用いたメカニズム解明，新規の治療法の開発を進め，以下のような英文学術論文を発表してきた ( $\gamma$ -Oryzanol protects pancreatic  $\beta$ -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology* 156:1242-1250, 2015, A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived  $\gamma$ -Oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet. *Br J Pharmacol* 172:4519-4534, 2015, Impact of Brown Rice-Specific  $\gamma$ -Oryzanol on Epigenetic Modulation of Dopamine D2 Receptor in Brain Striatum of High Fat Diet-Induced Obese Mice. *Diabetologia* 60:1502-1511, 2017, Marked Augmentation of PLGA Nanoparticle-Induced Metabolically-Beneficial Impact of  $\gamma$ -Oryzanol on Fuel Dyshomeostasis in

Genetically Obese-Diabetic *ob/ob* Mice. *Drug Delivery* 24:558-568, 2017, Brown Rice-Specific  $\gamma$ -Oryzanol-Based Novel Approach toward Lifestyle-Related Brain Dysfunction and Impaired Glucose Metabolism. *Glycative Stress Research* 4:58-66, 2017, Brown rice-specific  $\gamma$ -Oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investigation* 10:18-25, 2019

#### ● 脂肪毒性と血管機能異常の統合生理学的解析

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

#### ● 分子栄養学研究と臨床介入試験の展開

現代沖縄型のファストフード・ジャンクフード食習慣に対する有効な介入方法を研究している。玄米食がもたらす減量効果，代謝改善効果，血管機能改善効果を介入臨床試験で明らかにし(*British J Nutr* 111: 310- 320, 2014; Effects of Brown Rice Diet on Visceral Obesity and Endothelial Function: The BRAVO Study)，玄米に高濃度に含まれる $\gamma$ -オリザノールが高脂肪食敬遠効果を持つこと，視床下部小胞体ストレスを抑制するシャペロン作用を持っていることを世界で初めて証明した(*Diabetes* 61: 3084-3093, 2012. *Obes Res Clin Pract* 7: e165-e172, 2013)。難消化米を用いた臨床介入研究(国際医療クラスター事業)， $\gamma$ -オリザノール含有機能性食品を用いた臨床介入試験(JST 研究成果最適展開支援プログラム A-STEP産学共同推進ステージ ハイリスク挑戦タイプ(復興支援型) グラント: 玄米含有機能成分を活用し

たアンチメタボリック発酵食品の研究開発・実用化に成功している (UMIN臨床試験登録000017485)。研究課題名：玄米含有 機能成分を活用したアンチメタボリック発酵食品の研究・商品開発

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

また、 $\gamma$ -オリザノールによる膵内分泌機能の改善に関して、小胞体ストレスやドパミン受容体シグナルを介する新規の分子メカニズムを明らかにした ( $\gamma$ -Oryzanol protects pancreatic  $\beta$ -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice

*Endocrinology* 156:1242-1250, 2015, A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived  $\gamma$ -Oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet *Br J Pharmacol* 172:4519-4534, 2015)。

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

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

#### 特許の取得 ( 11件 )

##### ■ $\gamma$ -オリザノール含有機能性食品と糖尿病改善医薬

(発明者代表：益崎 裕章)

特許：第6098973号 (登録日：2017年3月3日)

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

(発明者代表：益崎 裕章)

特許：第6143215号 (登録日：2017年5月19日)

特許：第6281919号 (登録日：2018年2月22日)

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

(発明者代表：益崎 裕章)

特許：第6182540号 (登録日：2017年7月28日)

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

##### ■ 代謝改善剤

(発明者代表：益崎 裕章)

特許：第6792848号 (登録日：2020年11月11日)

##### ■ 腸内細菌叢 構成比率改善剤

(発明者代表：益崎 裕章)

特許：第6895656号 (登録日：2021年6月10日)

特願2016-193748 出願日：2016年9月30日

##### ■ アルコール依存症の予防薬

国立大学法人 琉球大学, 株式会社 SENTAN Pharma

特許：第7244002号 (登録日：2023年3月13日) 玄米有効機能成分 $\gamma$ -オリザノール添加によりアルコール依存マウスの飲酒量を抑制できること示し、その脳内作用機序を解明した。

##### ■ 血液がんの予防及び/又は治療剤

国立大学法人 琉球大学, 大正製薬 株式会社

特許：第7217875号 (登録日：2023年1月27日)

糖尿病治療薬SGLT2阻害剤により超難治性である成人T細胞白血病細胞の増殖抑制作用を示すことを発見し、その細胞内メカニズムを詳細に解析して、糖尿病治療薬の新たな適用の可能性を示した。

##### ■ 抗血液悪性腫瘍薬

発明代表：国立大学法人 琉球大学, 興和 株式会社

特願2018-211066 (出願日：2018年11月9日) 2023年12月15日特許査定通知あり

##### ■ 認知機能改善剤、神経新生促進剤及び認知機能改善用経口組成物

発明代表：株式会社 SENTAN Pharma, 国立大学法人 琉球大学

特願2021-208891 (2021年12月23日)

## 商標登録の取得（1件）

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

（発明者代表：益崎 裕章）

商標登録番号：第6015034号（登録日：2018年1月26日）

### ● 尿酸生成酵素、キサンチンオキシダーゼの分子医学的研究

キサンチンオキシダーゼ(XO)の作用過剰が高尿酸血症のみならず血管内皮機能の悪化を惹起することに関して病態モデルマウスを用いて研究している。加えて、ヒト血中XO活性の測定系を樹立し、FMDで評価された血管内皮機能との関連性を新規に明らかにし、研究成果を以下のように英文論文に発表している

（Shirakura T, Masuzaki H et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 389:831-838, 2016, Sunagawa S, Masuzaki H et al. Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: A pilot exploratory study. *J Diabetes Investigation* 10(1):94-103, 2019, Hokama N, Masuzaki H et al. A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with hematological malignancies using a highly sensitive assay. *Hematol Oncol* 37(4):527-530, 2019)

### ● 久米島デジタルヘルスプロジェクト

IoT（デジタルヘルスデバイス）やAI（人工知能）を活用して生活習慣の改善に及ぼすインパクトを解析し、2型糖尿病などの予防・進展阻止に資するアルゴリズムを開発する介入研究と、代謝データ・メタボローム・発酵代謝産物・腸内フローラ分析とプロファイリングにより2型糖尿病などの予防・進展阻止に役立つ観察研究を行っている。

### ● 糖尿病性網膜症に関する後方視的解析

琉球大学第二内科と豊見城中央病院の共同研究で、糖尿病性網膜症におけるリスク因子の性差に関する論文を報告した（*Endocr J.* 68:655-669, 2021）。治療中断が網膜症に及ぼすインパクトについての研究も進めて

いる。

## 2. 血液内科グループ

### ● 血液悪性腫瘍における臨床研究

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

### ● GVHD予防・緩和を目指す新規の細胞治療・再生医療の開発研究

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

### ● 沖縄県におけるHTLV-1キャリアおよび低悪性度成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に関する前方視的解析

HTLV-1感染からATL発症に至る自然経過を明らかにすることはATLの発症メカニズムを考えるうえからも重要である。沖縄県のHTLV-1キャリアおよび低悪性度ATLの臨床病態，ATL発症および高悪性度ATLへの急性転化の増悪因子を疫学調査にて明らかにする。また，自己免疫疾患や日和見感染症合併の臨床病態を明らかにする。さらに沖縄県のHTLV-1キャリアおよび低悪性度ATLに対する最適な予防法を検討し，生存の向上を目指す。研究参加施設で抗HTLV-1抗体陽性が判明したHTLV-1キャリア，低悪性度ATL患者に対して，ウイルス量などを測定し，ATLの進展，生存，合併症，既往歴，家族歴などの臨床病態を調査している。

### ● 沖縄県における高悪性度成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に関する後方視的解析

沖縄県7病院（県立中部病院，中頭病院，ハートライフ病院，那覇市立病院，南部医療センター，沖縄赤十字病院，琉球大学医学部附属病院）において2002年～2011年の間に発症した高悪性度ATL659例について調査

を行い、全国調査と比較し超高齢患者の割合が高いこと・糞線虫罹患率が高いこと・治療成績が不良であることなどの沖縄県特有の臨床病態を明らかにした (*Int J Hematol.* 104:468-475, 2016)。さらに、集積した臨床データを用いてATLの生命予後と関連する因子を解析し、沖縄県のATL患者における既存の予後予測モデルでの層別化を検証して英文論文として報告した (*Cancer Sci.* 109:2286-2293, 2018)。また同種造血幹細胞移植症例を抽出し、治療成績を検討するとともに、長期生存例については分子生物学的解析を行っている。

### ● 悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患に対する新たな疾患単位を探索するための全体像の把握および基礎的研究

新たに診断された悪性リンパ腫を中心とする造血器疾患を対象にした前向き、観察研究であり、多施設共同研究である。腫瘍細胞の表面抗原および体細胞変化の状態を分子生物学的、臨床病理学的に検討し、臨床的特徴および予後との関連を解析することで、現在既に明確にされている疾患単位の境界病変、亜型に対する臨床病理学的特徴を明確にすることを進めている。特に沖縄に多発する成人T細胞白血病・リンパ腫におけるリン酸化STAT3の発現の意義を検証し、英文論文として報告した (*Cancer Sci.* 110:2982-2991, 2019)。さらにびまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるリン酸化STAT3の意義を検証し、胚中心細胞型では予後良好なマーカーとなる新たな知見を見出した (*Am J Surg Pathol.* 45:832-840, 2021)。

● 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)の糖代謝におけるsodium-glucose transporters(SGLTs)の役割と発現機能解析 がん細胞で糖の取り込みがさかんになる特性を利用したPET検査が、ATLの悪性度の層別化に有用であることを報告した (*Hematology* 22:536-543, 2017)。このことからATLにおいても悪性度が高いほどがん細胞特有の糖代謝が機能し、エネルギー獲得のため糖の取り込みがさかんになっていると推測された。ATLを含む血液悪性疾患の病態と糖代謝の関連性に着目し、糖代謝機構の側面から新しい治療法の可能性を探っている。新規糖尿病治療薬として注目されているSGLT2阻害薬によるATLを含む血液悪性腫瘍の治療の可能性を検討するため、ATL細胞におけるSGLT2の発現及

び機能を解析、ATL細胞の増殖を抑制することを報告した (*Biomed & Pharmacotherapy*, 149: 112864, 2022)。さらに、SGLT2阻害薬による抗腫瘍効果を細胞実験及びマウスを用いた実験で検証する。

### ● 成人T細胞白血病リンパ腫(ATLL)に生じるHLA遺伝子異常及び発症と進行に関連するHLAを含む免疫遺伝学的背景因子と遺伝子異常の解明

ATLL患者の発症・進展リスクに基づく新たな治療法・診断法の開発への基盤となる基礎的データを構築するために、HLAを含んだ免疫遺伝学的背景因子、ならびにそれらの遺伝子異常について検索する。沖縄県内のHTLV-Iキャリア及びATLL患者の検体を継時的に集積し、解析を進めている。ATL細胞のHLA遺伝子全領域の解析を実施し、多彩な遺伝子異常が生じていることを明らかにした (*Leukemia.* 35:2998-3001, 2021)。

### ● 同種造血幹細胞移植におけるHLAの意義

同種造血幹細胞移植の合併症である移植片対宿主病(GVHD)とHLAの関連性について、解析を行っている。HLA-DPB1遺伝子は進化的に構造が異なり、発現レベルが高いHLAアリルを患者が所有し、ドナーと不適合となる場合にGVHDのリスクが高くなることを見出した (*Blood* 131:808-817, 2018)。HLA適合同胞間造血細胞移植において、個人のHLAが急性GVHDや白血病再発のリスクと関連する可能性を報告した (*Bone Marrow Transplant.* 56(3): 646-654, 2021)。

### ● 成人T細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療法に関する第II相試験(JCOG0907)

初発成人T細胞白血病・リンパ腫を対象とした、同種造血幹細胞異色療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

### ● 高リスクびまん性大細胞型Bリンパ腫に対する導入化学療法と大量化学療法(LEED)の有用性に関するランダム化第II相試験(JCOG0908)

未治療高リスク群びまん性大細胞型Bリンパ腫を対象とした、bi-R-CHOP療法またはbi-R-CHOP/CHASER療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開し解析結果を英文論文として報告した (*Cancer Sci.* 111:3770-3779, 2020)。

### ● 成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法とWatchful waiting療

### 法の第Ⅲ相ランダム化比較試験(JCOG1111)

低悪性度成人T細胞白血病・リンパ腫を対象とした、前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

#### ● Interim PETに基づく初発進行期ホジキンリンパ腫に対するABVD療法およびABVD/増量BEACOPP療法の非ランダム化検証的試験(JCOG1305)

初発進行期ホジキンリンパ腫を対象とした、interim PETに基づく治療法を評価する前向き、治療介入の多施設共同研究を展開している。

#### ● 未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ療法早期介入に関するランダム化比較第Ⅲ相試験(JCOG1411)

未治療の低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ早期介入の臨床的有用性を標準治療である watchful waiting とのランダム化比較にて検証する多施設共同研究を展開している。

#### ● 成人T細胞白血病リンパ腫(ATLL)における同種造血幹細胞移植成績に及ぼす因子の解析

非寛解期のATLLの同種造血幹細胞移植において、移植後合併症が移植成績に大きく関与することを明らかにした(*Bone Marrow Transplant* 55:233-241, 2020)。

● 高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫患者に対するダラツムマブ+メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ(D-MPB)導入療法後のダラツムマブ単独療法とダラツムマブ+ボルテゾミブ併用維持療法のランダム化第Ⅲ相試験(JCOG1911)を他施設共同研究として展開している。

● 未治療高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対するオビヌツズマブ+ベンダムスチン療法後のオビヌツズマブ維持療法の省略に関するランダム化第Ⅲ相試験(JCOG2008)を多施設共同研究として展開している。

### 3. 膠原病・リウマチ内科グループ

● 血液疾患、内分泌代謝疾患、膠原病リウマチ性疾患における自己免疫機序の臨床的解明を進めている。

● 関節リウマチにおける関節破壊や炎症を関節エコーによって評価し、治療モードの最適化に役立つ臨床研究を進めている。また、生物学的製剤の治療効果や有害事象について産業医科大学とともに臨床研究を進めている。

● 自己免疫疾患に対する治療薬として汎用されているステロイド剤がもたらす下垂体機能不全や副腎機能不全、骨粗鬆症の病態把握、ステロイド剤がもたらす高血糖の持続ががん治療効果の減弱を引き起こす分子メカニズムの解明に取り組んでいる。

● 種々の膠原病・リウマチ疾患で汎用されている生物学的製剤の作用機構や自己炎症症候群のメカニズム解明に取り組んでいる。また、自己免疫疾患と内分泌代謝疾患、自己免疫疾患と血液疾患との病態連関について分子医学的な解明を進めている。

### 4. リサーチグループ

内分泌・代謝・糖尿病、血液疾患、膠原病・リウマチ性疾患の各3分野間の研究を包括的に統合し推進するリサーチ部門では、分子生物学と動物行動学を駆使した基礎研究と先進的な臨床介入研究を実施している。

#### ● 食による脳機能低下の改善と回復の脳内メカニズム解析—玄米機能成分γ-オリザノールによる依存症並びに認知機能改善の作用機序の解明

玄米に高濃度に含まれるγ-オリザノールの幅広い有効性を検討するため、各種依存症(アルコール、ニコチン、動物性脂肪)や認知機能障害に対する有効性を検討している。γ-オリザノール含有飼料摂取によってアルコール嗜好性軽減効果や老齢マウスの認知機能回復効果を見出し、その脳内分子メカニズムの解明を進めている。

#### ● 機能性食品油による認知機能の改善と腸脳連関メカニズム解析

地中海食のベースをなすエクストラバージンオリーブオイル(EV00)や栄養サプリメントに用いられる亜麻仁油(F0)を多く含む飼料を摂取させたマウスは、ラード含有飼料により肥満したマウスに比べ、高血糖が緩和され、腸内細菌叢のアンバランス是正、血漿中短鎖脂肪酸濃度の上昇(発酵力の改善)がもたらされることを見出した。その分子基盤として、腸管における制御性T細胞の機能が高まり、タイトジャンクション(TJ)プロテインの発現亢進により腸管バリア機能が強化されることを解明した(*Eur J Nutr.* 59(6):2411-2425, 2020. *Nutr Rev.* 79(12):1362-1374, 2021)。さらに腸と脳に発現する共通分子に着目し、EV00やF0による認知機能回復効果の検証と分子メカニズムの解明を進

めている。

#### ● 食嗜好性の脳内制御機構の解明と機能解析

高脂肪食と高炭水化物食の食べ分けを制御する食嗜好性制御中枢 (*Cell Rep.* 22(3): 706-721, 2018) に着目し、様々な栄養状態、系統差、性差、ストレス負荷時における適切な栄養素を選択摂取する食嗜好性の脳内制御機序を解析し、以下の英文レビューを発表した。 (*J Physiol.* 598(18):3831-3844, 2020)。さらに動物性脂肪食の食べ過ぎを特異的に抑える脳内制御法の確立を目指し、光遺伝学的手法を用いて摂食制御回路の最適化を試みている。

#### ● 肥満外科手術後の減量効果維持に関わる責任因子解析

高度肥満者に実施される肥満外科手術後の減量効果維持に関わる因子を探索している。医療法人おもと会大浜第一病院と共同研究を行い、肥満の再発を防ぐ最も効果的な事象を施術前後における様々な要因から探索し、介入試験を計画している。

#### ● 血液悪性腫瘍患者におけるキサンチンオキシダーゼ (XO) 活性の意義

血液悪性腫瘍患者の治療経過中のサンプルを用いて、血漿XO活性が化学療法や造血細胞移植療法に伴う肝機能障害と関連することを世界で初めて明らかにした。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Shiroma K, Tanabe H, Takiguchi Y, Yamaguchi M, Sato M, Saito H, Tanaka K, Masuzaki H, Kazama J, Shimabukuro M. A nutritional assessment tool, GNRI, predicts sarcopenia and its components in type 2 diabetes mellitus: A Japanese cross-sectional study. <i>Front Nutr.</i> 10: 1087471, 2023. DOI: 10.3389/fnut.2023.1087471.	(A)	○
OI23002:	Teruya T, Sunagawa S, Mori A, Masuzaki H, Yanagida M. Markers for obese and non-obese Type 2 diabetes identified using whole blood metabolomics. <i>Sci Rep.</i> 13(1): 2460, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-29619-4.	(A)	○
OI23003:	Kudo A, Machii N, Ono T, Saito H, Oshiro Y, Takahashi R, Oshiro K, Taneda Y, Higa M, Nakachi K, Yagi S, Masuzaki H, Sata M, Shimabukuro M. Effect of dapagliflozin on 24-hour glycemic variables in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus receiving basal insulin supported oral therapy (DBOT): a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. <i>BMJ Open Diabetes Res Care.</i> 11(2): e003302, 2023. DOI: 10.1136/bmjdr-2022-003302.	(A)	○
OI23004:	Tamaki T, Karube K, Sakihama S, Tsuruta Y, Awazawa R, Hayashi M, Nakada N, Matsumoto H, Yagi N, Ohshiro K, Nakazato I, Kitamura S, Nishi Y, Miyagi T, Yamaguchi S, Nakachi S, Morishima S, Masuzaki H, Takahashi K, Fukushima T, Wada N. A Comprehensive Study of the Immunophenotype and its Clinicopathologic Significance in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. <i>Mod Pathol.</i> 36(8): 100169, 2023. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100169.	(A)	○
OI23005:	Fuji S, Hakoda A, Kanda J, Fukuda T, Doki N, Katayama Y, Uchida N, Ozawa Y, Kanda Y, Tanaka M, Kataoka K, Ara T, Sawa M, Onizuka M, Onishi Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Shintani A, Morishima S. Impact of HLA disparity on overall mortality risk in patients with extensive chronic GVHD: The HLA Working Group of Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 58(11):1257-1259. DOI: 10.1038/s41409-023-02076-3.	(A)	○
OI23006:	Umino K, Morita K, Ikeda T, Kawaguchi SI, Nagayama T, Ito S, Minakata D, Ashizawa M, Yamamoto C, Hatano K, Sato K, Ohmine K, Fujiwara SI, Kimura SI, Kako S, Doki N, Ozawa Y, Mori Y, Eto T, Hiramoto N, Nakamae H, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Nakasone H, Morishima S, Kanda Y. Antibody-mediated pathogenesis of chronic GVHD through DBY/HLA class II complexes and induction of a GVL effect. <i>Blood.</i> 142(11):1008-1021, 2023. DOI: 10.1182/blood.2023019799.	(A)	○
OI23007:	Inoue Y, Morishima S, Kato K, Ito A, Nakano N, Kuriyama T, Kawakita T, Mori, Y, Suehiro Y, Itonaga H, Miyazaki Y, Imada K, Tomori S, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Fukuda T, Yoshimitsu M. Impact of HLA-mismatched unrelated transplantation in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 58(9):980-990, 2023. DOI: 10.1038/s41409-023-02002-7.	(A)	○
OI23008:	Fuji S, Inoue Y, Makiyama J, Nakano N, Ito A, Kawakita T, Eto T, Suehiro Y, Itonaga H, Sawayama Y, Mori Y, Uchida N, Morishima S, Onizuka M, Ishitsuka K, Fukuda T, Atsuta Y, Yoshimitsu M. The clinical benefit of acute GVHD depends on the age at transplantation in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma on behalf of the ATL Working Group of the Japan Society for Transplantation and Cellular Therapy. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 58(6):729-731, 2023. DOI:	(A)	○

## 症例報告

- CI23001: Miyagi R, Nakachia S, Tamaki Y, Doi M, Nakajima T, Kitamura S, Tomori S, Hanashiro T, Tamaki K, Morichika K, Nishi Y, Morishima S, Fukushima T, Masuzaki H. Clinically amyopathic dermatomyositis manifested after the allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Case presentation and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep.* 7(1): 102-107, 2023. DOI: 10.1093/mrcr/rxac060. (A) ○
- CI23002: Arakaki S, Ono S, Kawamata F, Ishino S, Uesato Y, Nakajima T, Nishi Y, Morishima S, Arakaki S, Maeshiro T, Souri M, Ichinose A, Masuzaki H, Takatsuki M. Fatal acquired coagulation factor V deficiency after hepatectomy for advanced hepatocellular carcinoma as a possible immune checkpoint inhibitor-related adverse event: a case report. *Surg Case Rep.* 9(1): 16, 2023. DOI: 10.1186/s40792-023-01601-2. (A) ○

## 総説

- RD23001: 本間健一郎, 益崎裕章: [プライマリケア医に必要な情報をまるっと整理 ぐすりの使い方便利帳] (第6章) 代謝系に作用する薬剤 糖尿病治療薬 チアゾリジン誘導体. *内科* 131(4): 806-810, 2023. DOI: 10.15106/j\_naika131\_806 (B) ×
- RD23002: 玉城敦子, 山城清人, 中山良朗, 益崎裕章: [それぞれの地域の糖尿病事情] 沖縄県の最新糖尿病事情. *糖尿病・内分泌代謝科* 56(1): 66-73, 2023. (B) ×
- RD23003: 玉城敦子, 伊敷洋平, 本間健一郎, 屋比久賢光, 上原盛幸, 山城清人, 中山良朗, 前澤善朗, 黒田正幸, 横手幸太郎, 益崎裕章: 抗LCAT抗体の出現に伴い著明な低HDL-C血症を来した症例. *日本内分泌学会雑誌* 99: 70-73, 2023. DOI: 10.1507/endocrine.99.S.Update\_70. (B) ×
- RD23004: 上間次己, 岡本土毅, 益崎裕章: 食品・サプリメントと認知機能 効果のエビデンスを探る(第7回) 腸内フローラと脳機能にフォーカスする沖縄スタイルのPrecision Nutrition. *保健の科学* 65(7): 483-488, 2023. (B) ×
- RD23005: 仲地佐和子, 岡本土毅, 益崎裕章: [人生100年時代を見据えてがんと生活習慣病(心疾患/糖尿病/CKD/MAFLD)を再考する-共通リスク因子, 予防・治療の最新アプローチ] *Metabolic Oncology 糖尿病と血液悪性腫瘍. 医学のあゆみ* 286(10): 867-874, 2023. (B) ×
- RD23007: 本間健一郎, 中山良朗, 益崎裕章: [激アツ!糖尿病教室ハイパースライド] (第2章) 患者の心をつかむ★糖尿病教室で使えるハイパースライド&台本サルコペニア・フレイル・ロコモティブシンドロームがわかるハイパースライド. *糖尿病ケア+ 2023夏季増刊*: 110-117, 2023. (B) ×
- RD23008: 益崎裕章, 岡本土毅, 島袋充生, 阿部啓子, 小塚智沙代: [健康と疾患を制御する 精密栄養学「何を, いつ, どう食べるか?」に, 食品機能の解析と個人差を生む分子メカニズムの解明から迫る] (第3章) 精密栄養学の基盤となる食・栄養の分子作用メカニズム 玄米機能成分をめぐる脳科学と分子栄養学. *実験医学* 41(10): 1637-1643, 2023. (B) ×
- RD23009: 益崎裕章, 上間次己, 本間健一郎, 玉城敦子, 岡本土毅: 食事からみた先制医療の実践. *糖尿病・内分泌代謝科* 57(3): 352-359, 2023. (B) ×
- RD23010: 益崎裕章, 上間次己, 岡本土毅: 超加工食品・ゼロカロリー食品の代謝・健康への影響. *Diabetes Journal* 51(1), 協和企画, 2023. (B) ×
- RD23011: 岡本土毅, 益崎裕章, 箕越靖彦: 摂食行動制御を司る新規神経回路と肥満における変化. *実験医学 増刊* 41(10): 115-122, 2023. (B) ×
- RD23012: 益崎裕章, 上間次己, 本間健一郎, 玉城敦子, 岡本土毅: 食事からみた先制医療の実践. 月刊『糖尿病・内分泌代謝科』特集: 内分泌代謝・糖尿病領域における「未病」と先制医療, 科学評論社, 2023. (B) ×
- RD23013: 益崎裕章, 上間次己, 岡本土毅: 腸脳力を活かしたQOL 向上アプローチ: 運動欲求・身体活動パフォーマンスに影響する腸内細菌の新知見. *アロスエルゴン* 3(4): (2024年1月刊行予定), クリニコ出版, 2023. (B) ×
- RD23014: 上間次己, 岡本土毅, 益崎裕章: 沖縄県の離島, 久米島コホート研究における腸内フローラ・血清メタボローム解析による代謝的不健康肥満者 (MUO) の分析とPrecision Nutrition の展開. *アロスエルゴン* 3(4): (2024年1月刊 (B) ×



	行予定), クリニコ出版, 2023		
RD23015:	上間次己, 岡本土毅, 益崎裕章: 腸内フローラと脳機能にフォーカスする沖縄スタイルのPrecision Nutrition. 保健の科学 65(7): 483-488, 2023.	(B)	×
RD23016:	益崎裕章, 岡本土毅, 島袋充生, 阿部啓子, 小塚智沙代: 玄米機能成分をめぐる脳科学と分子栄養学. 実験医学 増刊 41(10): 123-129, 2023.	(B)	×
RD23017:	仲地佐和子, 岡本土毅, 玉城啓太, 西由希子, 森近一穂, 益崎裕章: 超難治性血液がんの糖代謝特性に注目した糖尿病治療薬SGLT2阻害剤の抗腫瘍効果の発見. 細胞 55(4): 65-69, 2023.	(B)	×
RD23018:	玉城敦子, 山城清人, 中山良朗, 益崎裕章: [それぞれの地域の糖尿病事情] 沖縄県の最新糖尿病事情. 糖尿病・内分泌代謝科 56(1): 66-73, 2023.	(B)	×
RD23019:	森島聡子: 同種移植後再発ATLに対する治療戦略. 血液内科 87(2): 169-173, 2023.	(B)	×

#### 国内学会発表

PD23001:	森島聡子: 同種造血細胞移植におけるHLA発現量の意義. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2月10日, 愛知, 2023.
PD23002:	森島聡子: HLAの基礎知識と近年明らかになったHLA class IIの意義. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2月13日-3月31日, web, 2023.
PD23003:	北村紗希子: 成人T細胞白血病リンパ腫. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2月10日, 愛知, 2023.
PD23004:	中島知, 宮城翔, 宮城理子, 北村紗希子, 花城多恵子, 友利昌平, 玉城啓太, 森近一穂, 西由希子, 森島聡子, 仲地佐和子, 益崎裕章: Bone marrow simulation training 初学者に対するシミュレーション教育を通じて, 骨髄検査に対する理解と心理的安全性の向上を模索する. 第13回日本血液学会九州地方会, 3月11日, 福岡, 2023.
PD23005:	益崎裕章: 薬でやせる? その使い方, 間違っていますか? 第31回日本医学会総会 2023東京, 4月21日-23日, 東京, 2023.
PD23006:	照屋太輝, 島袋康貴, 上間次己, 本間健一郎, 根本雄飛, 玉城啓太, 岡本土毅, 益崎裕章: 玄米由来機能成分 $\gamma$ -オリザノール含有ナノ粒子製剤による老齢マウスの認知機能改善効果及び海馬における神経新生促進効果. 第66回日本糖尿病学会年次学術集会, 5月11日-13日, 鹿児島, 2023.
PD23007:	岡本土毅, 島袋省吾, 島袋康貴, 照屋太輝, 根本雄飛, 玉城啓太, 上間次己, 本間健一郎, 島袋充生, 益崎裕章: マウス脂肪肝形成に対する玄米由来機能成分 $\gamma$ -オリザノールの抑制メカニズム. 第66回日本糖尿病学会年次学術集会, 5月11日-13日, 鹿児島, 2023.
PD23008:	伊敷洋平, 大城俊貴, 玉城敦子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 上原盛幸, 山城清人, 中山良朗, 岡本土毅, 益崎裕章: Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) と食行動質問票を用いた肥満者における食行動特性の解析. 第96回日本内分泌学会学術総会, 6月2日, 愛知, 2023.
PD23009:	照屋太輝, 島袋康貴, 上間次己, 本間健一郎, 根本雄飛, 玉城啓太, 岡本土毅, 益崎裕章: 玄米由来成分 $\gamma$ -オリザノール含有ナノ粒子製剤を用いた老齢マウスの認知機能改善効果と海馬における神経新生促進効果の検証. 第96回日本内分泌学会学術総会, 6月2日, 愛知, 2023.
PD23010:	岡本土毅, 島袋省吾, 島袋康貴, 照屋太輝, 根本雄飛, 玉城啓太, 上間次己, 本間健一郎, 島袋充生, 益崎裕章: マウス脂肪肝形成に対する玄米由来機能成分 $\gamma$ -オリザノールの抑制メカニズム解析. 第96回日本内分泌学会学術総会, 6月3日, 愛知, 2023.
PD23011:	益崎裕章, 上間次己: コミュニティヘルスケアにおけるアンチエイジングビッグデータ活用によるアンチエイジング社会実現 沖縄県における試み. 第23回日本抗加齢医学会総会, 6月9日-11日, 東京, 2023.
PD23012:	大城ちか子, 伊集裕子, 花城舞子, 砂川陽子, 座間味亮, 古波蔵健太郎, 益崎裕章: 精神発達遅滞のある高度肥満・維持透析患者に対する栄養バランス是正が継続的減量に繋がった一例. 第68回日本透析医学会学術集会・総会, 6月16日, 兵庫, 2023.
PD23013:	岡本土毅, 島袋省吾, 島袋康貴, 照屋太輝, 根本雄飛, 玉城啓太, 上間次己, 本間健一郎, 島袋充生, 益崎裕章: 玄米機能成分 $\gamma$ -オリザノールによるアルコール依存軽減の新規脳内メカニズム. 第30回西日本肥満研究会, 7

- 月23日, 京都, 2023.
- PD23014: 森島聡子, 椎名隆, 森島泰雄, 東史啓, 村田誠: 非血縁者間造血細胞移植におけるHLA発現量と移植成績との関連. 第31回日本組織適合性学会大会, 9月16日, 東京, 2023.
- PD23015: 森島聡子, 岩城孝行, 浦野哲盟, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 花城多恵子, 西由希子, 玉城啓太, 森近一穂, 仲地佐和子, 益崎裕章: 遺伝子異常を伴わないPAI-1欠乏症が疑われた1例. 第85回日本血液学会学術集会, 10月14日, 東京, 2023.
- PD23016: 中島知, 仲地佐和子, 上間道仁, 横田雄太郎, 宮城理子, 北村紗希子, 森近一穂, 西由希子, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章: リツキシマブ併用化学療法が奏効したEBV関連Bリンパ球増殖性疾患を合併した成人T細胞白血病の1例. 第85回日本血液学会学術集会, 10月14日, 東京, 2023.
- PD23017: 宮城理子, 仲地佐和子, 上間道仁, 横田雄太郎, 中島知, 北村紗希子, 玉城啓太, 森近一穂, 西由希子, 森島聡子, 福島卓也, 益崎裕章: 肺原発節外性NK/T細胞リンパ腫の一例. 第85回日本血液学会学術集会, 10月15日, 東京, 2023.
- PD23018: 仲地佐和子, 岡本土毅, 玉城啓太, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 花城多恵子, 森近一穂, 西由希子, 福島卓也, 田中勇悦: SGLT2阻害剤のグルコース代謝制御を介したATLへの予期せぬオフターゲット効果. 第85回日本血液学会学術集会, 10月15日, 東京, 2023.
- PD23019: 森近一穂, 仲地佐和子, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 花城多恵子, 西由希子, 森島聡子, 福島卓也, 益崎裕章: HLA半合致移植で寛解した $\gamma$   $\delta$  肝脾T細胞リンパ腫. 第85回日本血液学会学術集会, 10月15日, 東京, 2023.
- PD23020: 北村紗希子, 花城多恵子, 中島知, 西由希子, 宮城理子, 森近一穂, 仲地佐和子, 森島聡子, 福島卓也, 益崎裕章: 髄外性病変で発症した形質芽細胞性骨髄腫の2例. 第85回日本血液学会学術集会, 10月15日, 東京, 2023.
- PD23021: 益崎裕章: 肥満症の成因と治療戦略. 第33回臨床内分泌代謝Update, 11月3日, 神奈川, 2023.
- PD23022: 与那覇健, 中山良朗, 伊敷洋平, 玉城敦子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 上原盛幸, 知念玲, 岡本土毅, 益崎裕章: 機能診断陰性で術中に血圧上昇した膀胱パラガングリオーマの2例. 第33回臨床内分泌代謝Update, 11月3日, 神奈川, 2023.
- PD23023: 本間健一郎, 中山良朗, 与那覇健, 伊敷洋平, 玉城敦子, 屋比久賢光, 照屋太輝, 上原盛幸, 知念玲, 岡本土毅, 益崎裕章: CLEIA法でのPAスクリーニング陽性例の臨床的特徴の検討. 第33回臨床内分泌代謝Update, 11月3日, 神奈川, 2023.
- PD23024: 中山良朗, 与那覇健, 伊敷洋平, 玉城敦子, 本間健一郎, 屋比久賢光, 照屋太輝, 上原盛幸, 知念玲, 岡本土毅, 益崎裕章: 長期間のCVD療法で長期生存した悪性PPGL3例の臨床的特徴. 第33回臨床内分泌代謝Update, 11月3日, 神奈川, 2023.
- PD23025: 玉城敦子, 与那覇健, 伊敷洋平, 本間健一郎, 屋比久賢光, 上原盛幸, 知念玲, 中山良朗, 益崎裕章: 本邦で最高齢診断(36歳)と推定されるプラダークウィリー症候群. 第33回臨床内分泌代謝Update, 11月3日, 神奈川, 2023.
- PD23026: 中島知, 仲地佐和子, 上間道仁, 横田雄太郎, 宮城理子, 北村紗希子, 花城多恵子, 森近一穂, 西由希子, 森島聡子, 前原博樹, 福島卓也, 益崎裕章: 成人T細胞白血病リンパ腫に *N. asiatica* による筋肉内膿瘍および多発リンパ節炎を併発した1例. 第9回日本HTLV-1学会学術集会, 11月10日, 京都, 2023.
- PD23027: 益崎裕章: 100年健康脳実現の課題と食育・分子栄養学からのアプローチ. 第45回日本臨床栄養学会総会・第44回日本臨床栄養協会総会第21回大連合大会, 11月11日, 大阪, 2023.
- PD23028: 益崎裕章: 脳科学から見た糖尿病・肥満症の食事・栄養サポート: 最近の研究動向と近未来展望. 第45回日本臨床栄養学会総会・第44回日本臨床栄養協会総会第21回大連合大会, 11月11日, 大阪, 2023.
- PD23029: 益崎裕章: 沖縄県の健康長寿復興を見据えた医学研究と社会実装の展開. 一般社団法人全国日本学士会沖縄支部創立30周年記念シンポジウム, 11月12

- 日, 沖縄, 2023.
- PD23030: 岡本土毅, 島袋充生, 箕越靖彦, 益崎裕章: 肥満が腸・脳連関に与える影響と機能性食品による改善の可能性. 第44回日本肥満学会・第41回日本肥満症治療学会学術集会 シンポジウム3, 11月25日, 宮城, 2023.
- PD23031: 岡本土毅, 益崎裕章: 中枢神経系におけるインスリン抵抗性と食行動変化. 第61回日本糖尿病学会九州地方会 in 熊本 シンポジウム 1, 12月1日, 熊本, 2023.
- PD23032: 本間健一郎, 中山良朗, 与那覇健, 玉城敦子, 屋比久賢光, 照屋太輝, 上原盛幸, 知念玲, 岡本土毅, 益崎裕章: iGlarLixiが著効した, 若年発症成人型糖尿病 (MODY) 3が強く疑われる22歳女性. 第61回日本糖尿病学会九州地方会, 12月1日, 熊本, 2023.
- PD23033: 益崎裕章: 肥満症とインスリン抵抗性: 分子機構の解明と診療の最前線. 第61回日本糖尿病学会九州地方会, 12月2日, 熊本, 2023.
- PD23034: 益崎裕章: 健康長寿に貢献する玄米機能成分をめぐる分子栄養学の最新治療. 日本抗加齢協会第7回学術フォーラム, 12月16日, 東京, 2023.

## A. 研究課題の概要

### 【循環器・心臓リハビリテーション部門】

人工知能（AI）を用いた先進的な研究の取り組みを開始し、研究成果であるAIモデルの社会実装を目指し、企業との連携を進めている。

疾患別では虚血性心疾患、重症心不全、心臓リハビリテーション、カテーテル治療、肺高血圧症、不整脈に関連する研究をすすめている。全国レベルで行われている大規模臨床試験にも積極的に参加している。また、沖縄県を対象とした疫学研究や沖縄特有の疾患に関しての遺伝子解析にも取り組んでいる。

当院では、植え込み型左室補助人工心臓（LVAD）や経カテーテル大動脈弁留置術（TAVI）、バルーン肺動脈形成術（BPA）、経皮的僧帽弁接合不全修復術

（MitraClip）といった治療を行っており、今後もこれらに関連した研究をすすめていく。

2023年度には循環器関連の英語原著論文を13編報告した。

### < 臨床研究 >

#### ① 人工知能（AI）関連

- 心電図（ECG）データの解析:AI を使用して、心電図のデータをリアルタイムで解析し、不整脈やその他の異常を即座に検出する。
- 心不全の予測モデリング:患者の医療記録や生活習慣データを分析して、心不全のリスクを予測するAIモデルを開発する。
- 心臓画像診断の改善:心臓のMRI や CT スキャンから得られる画像をAI で解析し、狭心症や心筋梗塞などの疾患をより正確に診断する。
- 心臓病の治療計画最適化:AI を用いて、各患者に最適な治療計画を提案し、治療効果を最大化する。
- 遠隔モニタリングと介入:患者の心拍数や血圧などのバイタルデータを遠隔で監視し、異常が検出された場合には迅速な介入を行う AI システ

ム。

- 個別化された薬物治療:患者の遺伝子情報や健康状態を分析して、最も効果的な薬物治療をAI が提案する。
- 心臓血管疾患リスクのスクリーニング:様々な生活習慣や臨床データを基に、個々の患者の心臓血管疾患リスクをAI が評価する。
- ② 虚血性心疾患関連
  - 模擬冠動脈病変(琉大モデル)による冠動脈治療デバイスに関する実験的研究
  - 沖縄県の慢性冠動脈疾患患者におけるクロピドグレルからプラスグレルへの変更後の血小板凝集能に及ぼす検討 (CHIMU study)
  - 心血管イベントのバイオマーカーとしてのアキレス腱肥厚の有用性に関する横断研究
  - 血管疾患および心臓疾患の診断評価のための自動画像処理システム
- ③ 心不全、心臓リハビリテーション関連
  - 遺伝性心血管疾患の感受性遺伝子解析研究（全国多施設共同研究）
  - 心サルコイドーシスにおける多施設後向きレジストリー研究
  - 本邦心大血管リハビリテーションの問題点の抽出と対策の検討
  - TAVI 後症例におけるリハビリテーション関連因子の探索的研究
- ④ カテーテル治療関連
  - 重症大動脈弁狭窄症患者の予後に関する前向き研究（沖縄県 AS レジストリー）
  - 経カテーテル的大動脈弁置換術前後における非侵襲的脈波指標（AVI）と左室大動脈弁圧較差の変化との比較

- 経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた僧帽弁閉鎖不全に対する治療介入の有効性と安全性に関する多施設レジストリー研究
- 超音波腎デナビレーションシステム (PRDS-001) を用いた高血圧症患者を対象とした臨床試験
- 日本心血管インターベンション治療学会内登録データを用いた統合的解析

#### ⑤ 肺高血圧症関連

- 当院における肺高血圧患者の臨床分類の実際と1年予後に関する後ろ向き観察研究
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) を対象としたセレキシパグの有効性及び安全性の検証試験 (第三相)
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関する多施設共同レジストリー研究 (CTEPH AC Registry)
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する balloon pulmonary angioplasty (BPA) の有効性と安全性に関するレジストリー研究 (J-BPA レジストリー)

#### ⑥ 不整脈関連

- 心房細動患者の至適降圧レベルを検討する無作為化比較試験 (CRAFT)

#### < 疫学研究 >

- 沖縄県宮古地域における循環器疾患発症調査
- レセプト及びDPCデータを用いた心疾患における医療の質に関する研究

#### ーヒトゲノム・遺伝子解析ー

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean Fever : FMF) における遺伝子解析ならびに遺伝子診断研究

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

家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多くみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが、近年、原因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患であるために遺伝子解析の報告が少ないが、当院での症例をはじめとして、他施設からの依頼も合わせて解析を行なっている。

#### 【高血圧・腎臓部門】

##### 1. 臨床研究および臨床試験

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

①生活習慣病及び心血管患者における減塩の意義とその実態・減塩システムの構築：

日本人の食塩摂取量はまだ10g/日を超えており、高血圧治療ガイドライン (JSH2019) の推奨する6g/日未満の達成には新たな減塩システムの構築が必要である。食塩摂取量の評価のゴールドスタンダードは管理栄養士による食塩摂取量の評定あるいは24時間蓄尿による定量であるが、簡便性に乏しく、これらを日常臨床の現場でルーチン化することは容易なことではない。

我々は、スポット尿による推定食塩摂取量の意義を明らかにし、実臨床に即した減塩システムの構築に取り組んでいる。琉球大学病院での調査に加え、関連施設での調査を加え、食塩摂取過多と血圧コントロール不良に関連をみだし論文化した。また、高血圧専門医の方が降圧目標達成率が高く、肥満、糖尿病、慢性腎臓病、尿中Na排泄量高値が降圧目標達成に負に関連していることを報告した。

②高齢者高血圧の実態に関する臨床研究：

外来通院中の高齢高血圧者のデータを解析し、高齢者においても塩分の過剰摂取は血圧高値と降圧薬数増加と関連すること見だし報告した。一方、高齢者でBMI 25以上の高血圧者では塩分摂取量は変わらないがカリウム摂取量が多いことがわかった。

③治療抵抗性高血圧の疫学研究：

治療抵抗性高血圧に関する知見をまとめ、学会報告および総説執筆を行った。

④高血圧者のカリウム摂取量と血圧コントロール状況：

カリウム摂取を増やすことは減塩とともに高血圧者の

生活習慣修正項目の一つである。沖縄県は他府県に比べ野菜摂取量が少ない。外来通院中高血圧者の尿中カリウム排泄量を調べ、カリウム摂取量を評価した。高血圧者のカリウム摂取量は推奨摂取量に比べ低かった。塩分摂取とカリウム摂取には正の相関を認めた。

#### ⑤末梢動脈疾患に関する研究：

人間ドック受診者を対象として、沖縄県における末梢動脈疾患の有病率を明らかにした。2023年より末梢動脈疾患の有病率および危険因子に関する多施設国際共同研究(Global LEAD Epidemiology Collaboration project)に参加している。本研究は沖縄県健康づくり財団との共同研究である。

#### ⑥動脈硬化に関する臨床疫学研究：

動脈硬化には、粥状動脈硬化による狭窄病変と動脈ステイフネス進行による動脈壁硬化病変があり、脳・心血管病や腎臓病の発症に関与している。その病態を解明し、早期発見や治療法開発のための研究を行っている。

#### 1) 足関節上腕血圧比(ABI)の動脈ステイフネスおよび臓器障害の指標としての可能性：

ABIが動脈ステイフネスや反射波の指標となり、高血圧や臓器障害(微小脳出血・左室肥大・蛋白尿・腎小動脈硬化病変)の有用なマーカーであることを論文報告した。若年者では、ABIが将来の高血圧新規発症の予測因子である可能性を論文報告した。現在、ABIの新たな意義に関するデータをまとめている。

#### 2) 動脈ステイフネスと臓器障害の関連：

脳小血管病は、一般に脳MRI検査で評価される無症候性の脳血管病変で、脳卒中や認知機能低下の予測因子である。脳ドック受診者を対象として、上腕血圧よりも動脈ステイフネスの指標であるbaPWVが脳小血管病の鋭敏な指標である可能性を論文発表した。現在、脳小血管病の経時的変化とその変化に影響する因子に関する解析を進めている。蛋白尿や左室肥大に関しては、血圧とbaPWVの両方がそれぞれ独立して影響している可能性があり、現在解析を進めている。臓器により血圧と動脈ステイフネスの及ぼす影響が異なる可能性がある。

#### 3) 肥満指標と動脈ステイフネスの関連に関する疫学研究：

肥満の質の違いやそれに影響する因子を解析し、病的肥満へのアプローチを明らかにするための研究を行っている。CT検査で評価した内臓脂肪面積とBMI、腹囲、腹囲/身長比、BRI、ABSIなどの肥満の指標を用いて血圧および動脈ステイフネスに与える影響を解析した。すべての肥満指標は高血圧、高血糖、高脂血症などの代謝異常と強く関連していた。しかし、動脈ステイフネスに対しては保護的に作用している可能性を論文報告した。現在、代謝異常を合併していない肥満と臓器障害(脳・心・腎)との関連を解析している。

#### 4) 食事(塩分とカリウム摂取)と動脈ステイフネスおよび臓器障害の関連に関する多施設国際共同研究：

「塩なし食文化地域」における血圧や動脈ステイフネスなど中心血行動態の加齢変化および心機能との関連を明らかにするためにインドネシア・パプア州における現地調査を行った。現在でも収縮期血圧の加齢変化がないにもかかわらず、動脈ステイフネスが加齢に伴い上昇していることを論文報告した。左室収縮機能は加齢に伴いわずかに増加していたが、左室拡張機能は低下し、動脈ステイフネスと強い関連を示した。動脈ステイフネスと左室拡張障害が関連し、減塩などの食事療法は加齢に伴い血圧上昇を抑制できるが、動脈ステイフネスの進行や左室拡張能の低下に対しては新たな治療戦略が必要であることを報告した。

#### 5) 動脈ステイフネスの治療：器質的動脈ステイフネスの進行を改善させる有効な治療法はまだない。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が動脈ステイフネスや反射波、血管内皮機能を改善させることをメタアナリシスで明らかにし、論文発表した。

#### 6) 腸内細菌叢と認知機能および血管機能との関連に関する多施設共同研究：

生活習慣(食生活)―腸内細菌―血管機能―認知機能―フレイルとの関連を明らかにするための研究を行っている。沖縄およびハワイ在住のウチナーンチュおよびその子孫を対象とし、腸内細菌叢、認知機能、血管機能を比較し、その関連を明らかにするための研究を計画している。宜野湾市の自治会活動参加者を対象として調査を行い、データを収集した。現在、解析を進めている。また、沖縄県大宜味村の高齢者の腸内細菌に

関する研究も開始した。今後、地域差などの解析を進めていく予定である。本研究は、名桜大学、琉球大学、ハワイ大学のコンソーシアム協定に基づく連携および国立病院機構沖縄病院、国立沖縄工業高等専門学校との共同研究である。

また、実験自動化システムを用いた腸内細菌と認知機能および血管機能の関連に関する研究を国立沖縄工業高等専門学校、沖縄科学技術大学院大学（北野ラボ）と共同で開始した。これらの研究は、日本学術振興会・科学研究費助成事業による基盤研究B, C, 沖縄・ハワイ協力推進事業による研究助成等を受けて実施している。

⑦宜野湾市における健康づくりのためのプロジェクト  
琉球大学、沖縄国際大学、宜野湾市による市民の健康づくりのための介入研究「宜野湾市の小学生およびその保護者を対象とした食育介入プログラム」および「宜野湾市地域住民を対象とした健康アプリを活用した健康づくり支援」を国内多施設共同研究として進めている。

⑧慢性腎臓病、高血圧症の高尿酸血症との関連

1) 蛋白尿、腎機能低下の有病率に対する血圧レベルと高尿酸血症の交互作用の検討:

沖縄健康づくり財団の人間ドックデータを用いて血圧レベルの上昇に関連した蛋白尿、腎機能低下の有病率増加に対する高尿酸血症の交互作用について検討し高血圧学会総会にて発表し、論文投稿を予定している。

2) URIC CKDスタディ

慢性腎臓病ステージ3の患者に対する尿酸降下薬の腎障害進展抑制効果を明らかにする目的でフェブキソスタットとベンズブロマロンの群間並行無作為化前向き介入研究を実施しその結果を高血圧学会総会にて発表した。現在、論文作成中である

3) FREED研究サブ解析

フェブキソスタットの心腎予後への影響を検討した全国多施設共同研究であるFREED研究のサブ解析を行っている。現在、解析を進め、論文作成中である。

⑨腎細動脈の臨床的意義に関する臨床、病理学的検討

1) リモデリングと腎内レニン・アンジオテンシン系の関連

腎細動脈リモデリングに尿中アンジオテンシノゲンに関連することを明らかにして国際誌に報告した。現在、尿中アンジオテンシノゲンに腎細動脈リモデリングが逆に関連していることを明らかにし論文作成中である。

2) 糸球体密度、糸球体腫大に関連する因子の検討:

二次性巣状糸球体硬化症に関連する糸球体サイズの閾値を検討し国際誌に報告した。腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密度に関連する因子について当科の腎生検例を用いて検討を進めている。

3) 加齢に伴う腎小細動脈硬化病変に関連する因子の検討

加齢に伴う腎細動脈硝子化、リモデリング、小動脈内膜肥厚病変の合併率、程度を検討し、現在、論文投稿中である

4) 身体活動量、運動習慣と腎微小循環との関連と腎予後への影響

腎生検患者を対象に身体活動量、運動習慣と腎微小循環との関連と腎予後への影響について病理学的な横断研究とeGFRへの影響を検討する縦断的研究を予定している。本研究は厚生労働科学研究費補助金 基盤研究Cに採択された。

⑩南城市におけるCKD重症化予防事業のモデル化

南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業が南部医師会の協力の下行っている。本事業導入後、新規透析導入患者数が半減し、透析医療費の大幅な削減につながっている。R4年度から厚労省腎疾患政策研究事業のメンバーとして同事業の取り組みに関して全国的に紹介し、地域自治体レベルにおけるCKD重症化予防事業のモデル化を目指している。

⑪SGLT2阻害薬の腎保護効果に関する研究

ルセオグリフロジンの第Ⅲ相試験の統合解析を行いSGLT2阻害薬の降圧や腎保護がどのような患者でより期待されるのか現在、解析を進めている

⑫維持血液透析患者における倦怠感と筋症状の関連  
維持血液透析患者の倦怠感と筋症状や細胞外水分/細胞内水分比との関連との関連について検討している。

### 【神経部門】

脳血管障害および神経変性疾患について積極的に診療を行っている。また、県内の神経内科、精神科および脳神経外科医と協力し、脳卒中地域連携や認知症の臨床研究や住民への啓蒙活動などへ取り組んでいる。

① 脳卒中地域連携および発症登録事業への関わり：  
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。2011年度から沖縄県においても中部保健医療圏に続き、南部保健医療圏で地域連携の取り組みが開始され、現在では北部保険医療圏や離島にまで拡大している。伊佐および渡嘉敷が沖縄県医師会を中心としたおきなわ脳卒中地域連携委員会のメンバーとしてシステム作りに参画した。2011年度以降は毎年度、「おきなわ脳卒中地域連携パス」の脳卒中急性期のデータについて分析し、おきなわ脳卒中地域連携委員会総会や沖縄県医師会医学会総会で報告している。データ解析は連携パス運用開始時は伊佐が担当し、2014年度から崎間が引継ぎ、2019年度からは國場が加わった。2011年度分、2014年度分の解析結果は県医学会誌へ投稿し掲載されている。おきなわ脳卒中地域連携委員会は沖縄県の脳卒中の現状をより明らかにしその予防に役立てる事を目的に、2018年度から連携パスのデータ解析に加えて県内DPC病院のデータを全施設より承諾を得て活用している。その結果から沖縄県では脳出血が全国に比べて多く、男性の50代から60代の働き盛り世代で特に目立っていることが明らかになった。脳出血の大きな原因である高血圧対策は今後重要である。継続してDPCデータを解析し、沖縄県の脳卒中の地域特性を明らかにし、一般市民への脳卒中予防啓発活動に役立てていく。

2018年12月に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が成立し、同法に基づき循環器病対策推進基本計画が2020年10月に閣議決定された。沖縄県における循環器病に関する状況を踏まえた循環器病対策を総合的に推進するために、令和4年3月に沖縄県循環器病対策

推進計画を策定したが、その時より脳卒中对策部に崎間が所属し、継続して策定に関わっている。

②宮古島研究（沖縄県宮古地区における脳卒中罹患率経年変化の要因研究）

沖縄県宮古地区で発症した脳卒中は全例に近い症例数が中核病院に搬送されるため悉皆性のある調査に適しており、これまで第1回（1988～1991年）、第2回（2002年～2005年）の2度の調査で宮古島地区の初回脳卒中の罹患率の経年的変化を明らかにしてきた。現在、國場が第3期調査として2012年～2015年の期間にかけての発症登録を行い初回脳卒中罹患率の経年変化を評価中である。

③ 脳神経超音波検査：

脳卒中患者を対象に脳血管障害と頸動脈病変の関連について研究を引き続き進めている。崎間は左椎骨動脈波形が左鎖骨下動脈狭窄度と関連することを見出し、その関連性を分類化し論文としてまとめ、報告した。また、超音波検査技法としてmicro convex probeを用いた経口腔頸部血管超音波検査法について報告した。

④認知症：

高齢化社会における社会的問題点のひとつに認知症老人の増加が挙げられる。認知症の早期発見、治療および対策が求められている。琉球大学病院は沖縄県における基幹型の認知症疾患医療センターに指定されており、診断や治療に関して当科も協力態勢を取っている。代表的な認知症の病型であるアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、血管性認知症、前頭側頭葉変性症に関する診断のため、頭部MRIによるvolumetry法（VSRAD）や脳血流シンチグラム（ECD-SPECT）による画像診断、血液・髄液バイオマーカー測定などを行うほか、脳小血管病・白質脳症や家族性認知症などに関しては鹿児島大学脳神経内科へ遺伝子解析を依頼し評価を行っている。

⑤HTLV-1関連脊髄症：

沖縄・九州地方に多いHTLV-1関連脊髄症に関しては、その希少性から診断・治療方針が確立されていなかったが、2019年に発行されたHTLV-1関連脊髄症（HAM）診



療ガイドラインの作成委員として崎間、石原が加わり、その後も厚労科研の事業である「HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂」の研究班の一員として研究に携わっている。2023年10月よりHAL医療用下肢タイプ(医療用HAL)が保険適応となったため、リハビリテーション部と連携して入院リハビリテーションを行っている。

#### ⑥脳脊髄液漏出症：

当科で診断を行った脳脊髄液漏出症の症例に関して、検査結果やその後の治療反応性についての情報の蓄積を元に、有効な診断方法の検討を行っている。2022年に日本脳脊髄液漏出症学会が発足し、診断基準の一部変更が行われたため、最新の情報を元に診療を行い、適切な診断・治療に関しての検討を進める。

#### ⑦ボツリヌス治療：

ボツリヌス治療が眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸に加え、上下肢痙縮に対する保険適用が拡大された。ボツリヌス治療の対象となる痙縮の原因疾患は脳卒中後遺症が多いが、神経変性疾患でも痙縮に対するボツリヌス治療が有効となる場合があり、今後もボツリヌス治療を継続して行い臨床的評価を進めていく。

#### ⑧宜野湾市高齢者研究

2007年と2011年の先行研究の参加者を含めて、対象を80歳以上の地域(宜野湾市)在住高齢者として、継続的に調査を行い、認知機能維持にどのような因子が関与するか検討している。

身体計測(身長、体重、血圧、血管内皮機能)、歩行テスト、既往歴と現病歴、ADL、IADL、生活習慣(趣味、身体的活動、喫煙、飲酒、睡眠)、認知機能評価:Mini-Mental State Examination(MMSE)、MOCA日本語版、老年期うつ病評価尺度(GDS)、栄養摂取量調査(BDH-Q)、血液検査(血算、血糖、HbA1c、 $\omega$ -3系脂肪酸、血管内皮前駆細胞数)、頭部MRI(機能的磁気共鳴法(fMRI)や拡散テンソル画像法(DTI)を含む)などを評価し、沖縄県の健康長寿の要

因を探求している。これまでに認知機能と $\omega$ -3脂肪酸との関連(Nishihira J et al. J Alzheimers Dis. 2016)や血中CuやHbA1cと大脳履灰白質容積の減少との関連(Lisa S et al. J Alzheimers Dis. 2018)を見出し発表した。現在も引き続き、認知機能と各血管機能指標との相関、さらに認知機能と各種バイオマーカーとの相関を検討している。

#### ⑨心拍変動解析によるパーキンソン病患者の自律神経障害の評価：

パーキンソン病患者を対象に自律神経障害の評価として心電図と血圧測定のみで評価できる心拍変動解析が有用であることを明らかにした。さらにパーキンソン病患者の自律神経障害が交感神経と副交感神経が同様に低下することを示した。パーキンソン病患者と健常者で心拍変動解析の結果を比較し、パーキンソン病患者では交感神経機能と副交感神経機能の評価項目で低値群が多いことを論文報告した。

## 2. 実験的研究

生化学、病理学、細胞生物学、分子生物学など複数の手法を使い、多方面から、高血圧、心臓疾患、腎臓疾患の病態とその関連因子の研究を行っている。実験結果が臨床に結びつくような方向性で実験を行っている。

#### 1) 中枢性循環調節に関する研究：

Ang II持続投与高血圧ラットを作成し、骨髄由来細胞の脳室内自家移植はAng II持続投与による交感神経活動の亢進をおさえ血圧上昇を抑制することを見出し、論文発表した。骨髄由来細胞の脳室内投与では脳内レニン-アンジオテンシン系と脳内炎症の調節作用がその機序として推測された。DOCA食塩高血圧ラットにおいても骨髄由来細胞の脳室内自家移植が交感神経活動の亢進を抑え、さらに心筋の線維化を抑制することを見だし、論文投稿予定である。また、肥満高血圧ラットの脳室内マクロファージが脳内への炎症の増幅波及に重要な役割を担っているという仮説で実験を進めている。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	永田 春乃: 心不全治療薬の考え方、使い方 改訂2版 強心薬開始の基準、漸減の仕方、その際のチェック項目.	(B)	
BD23002:	永田 春乃: 疾患別! ナースのための循環器治療薬のポイント 慢性心不全の薬物療法 ハートナーシング第36巻2023 7月号.	(C)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Saito Y, Tanaka A, Ishizu T, Yoshida H, Kubota Y, Nanasato M, Matsuhisa M, Ohya Y, Kobayashi Y, Node K: PRIZE Study Investigators. Factors associated with carotid intima-media thickness progression in patients with asymptomatic hyperuricemia: insights from the PRIZE study. Sci Rep. 2023 Jul 5;13(1):10927. doi: 10.1038/s41598-023-37183-0.	(A)	○
OI23002:	Kusunose K, Kashima S, Sata M: Evaluation of the Accuracy of ChatGPT in Answering Clinical Questions on the Japanese Society of Hypertension Guidelines. Circ J . 2023 Jun 23;87(7):1030-1033. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0308. Epub 2023 Jun 7.	(A)	○
OI23003:	Yamaguchi N, Kosaka Y, Haga A, Sata M, Kusunose K: Artificial intelligence-assisted interpretation of systolic function by echocardiogram. Open Heart 2023;10:e002287. doi:10.1136/openhrt-2023-002287.	(A)	○
OI23004:	Okushi Y, Saijo Y, Yamada H, Toba H, Zheng R, Seno H, Takahashi T, Ise T, Yamaguchi K, Yagi S, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M, Kusunose K: Effectiveness of surveillance by echocardiography for Cancer therapeutics-related cardiac dysfunction of patients with breast Cancer. J Cardiol. 2023 Jul 20;S0914-5087(23)00162-4. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.07.002.	(A)	○
OI23005:	Sakima A, Yamazato M, Kohagura K, Ishida A, Matayoshi T, Tana T, Nakamura Y, Ohya Y: Achievement rate of target blood pressure in patients with hypertension treated by hypertension specialists and non-specialists in a real-world setting. Hypertens Res. 2023 Jul 6. doi: 10.1038/s41440-023-01362-3. Online ahead of print. PMID: 37414873.	(A)	○
OI23006:	Shinzato Y, Zamami R, Oshiro N, Nakamura T, Ishida A, Ohys Y, Kohagura K: The Association of Smoking and Hyperuricemia with Renal Arteriolosclerosis in IgA Nephropathy. Biomedicines. 2023 Jul 21;11(7):2053. doi: 10.3390/biomedicines11072053.	(A)	○
OI23007:	Miyagi T, Ishida A, Shinzato T, Ohya Y: Arterial Stiffness Is Associated With Small Vessel Disease irrespective of Blood Pressure in Stroke-Free individuals. Stroke. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.042512.	(A)	○
OI23008:	Ishida A, Taira H, Shinzato T, Ohya Y: Association between visceral fat mass and arterial stiffness among community-based screening participants. Hypertens Res. 2023 Nov;46(11):2488-2496. doi: 10.1038/s41440-023-01350-7. Epub 2023 Jun 23.	(A)	○
OI23009:	Kusunose K, Tsuji T, Hirata Y, Takahashi T, Sata M, Sato K, Albakaa N, Ishizu T, Kotoku J, Seo Y; Unsupervised cluster analysis reveals	(A)	○

- different phenotypes in patients after transcatheter aortic valve replacement. JSE-TAVI investigators. *Eur Heart J Open*. 2023 Dec 20;4(1):oead136. doi: 10.1093/ehjopen/oead136. eCollection 2024 Jan. PMID: 38188937 Free PMC article.
- OI23010: Saito Y, Tanaka A, Imai T, Nakamura I, Kanda J, Matsuhisa M, Uehara H, Kario K, Kobayashi Y, Node K; Long-term effects of ipragliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes: insights from the randomized PROTECT trial. PROTECT investigators. *Hypertens Res*. 2024 Jan;47(1):168-176. doi:10.1038/s41440-023-01494-6. Epub 2023 Nov 14. PMID: 37964067 Clinical Trial. (A) ○
- OI23011: Pham PT, Bavuu O, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Yamamoto T, Otsuka K, Suto K, Kusunose K, Yagi S, Yamada H, Soeki T, Shimabukuro M, Barber GN, Sata M, Fukuda D: Innate Immune System Regulated by Stimulator of Interferon Genes, a Cytosolic DNA Sensor, Regulates Endothelial Function. *J Am Heart Assoc*. 2023 Nov 10;12(22):e030084. doi: 10.1161/JAHA.123.030084. Online ahead of print. PMID: 37947148 Free PMC article. (A) ○
- OI23012: Takahashi T, Iwano H, Shibayama K, Kitai T, Tanaka H, Yamada H, Sata M, Kusunose K: The Clinical Utility of Noninvasive Forrester Classification in Acute Heart Failure from PREDICT Study. *Am J Cardiol*. 2023 Nov 15;207:75-81. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.08.119. Epub 2023 Sep 19. PMID: 37734303 Clinical Trial. (A) ○
- OI23013: Morita S, Hirata Y, Nishio S, Takahashi T, Saijo Y, Yamada H, Sata M, Kusunose K: Correlation between energy loss index and B-type natriuretic peptide: a vector flow mapping study. *J Echocardiogr*. 2023 Sep 14. doi: 10.1007/s12574-023-00623-x. Online ahead of print. PMID: 37707682 (A) ○
- OI23014: Sato K, Seo Y, Ishizu T, Albakaa NK, Izumo M, Okada A, Izumi C, Inami S, Takeda Y, Onishi T, Izumi Y, Kumagai A, Fukuda T, Takahashi N, Kitai T, Iwano H, Sugawara S, Akasaka K, Harada K, Masaoka Y, Kusunose K, Tanabe K, Sakamoto T, Takamura T, Ieda M: Cardiac Reversibility and Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2023 Aug 15;12(16):e029717. doi: 10.1161/JAHA.123.029717. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37581389 Free PMC article. (A) ○
- OI23015: Okushi Y, Saijo Y, Yamada H, Toba H, Zheng R, Seno H, Takahashi T, Ise T, Yamaguchi K, Yagi S, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M, Kusunose K: Effectiveness of surveillance by echocardiography for cancer therapeutics-related cardiac dysfunction of patients with breast cancer. *J Cardiol*. 2023 Dec;82(6):467-472. doi:10.1016/j.jjcc.2023.07.002. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37481235 (A) ○
- OI23016: Hara T, Fukuda D, Ganbaatar B, Pham PT, Aini K, Rahadian A, Suto K, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, Soeki T, Sata M: Olive mill wastewater and hydroxytyrosol inhibits atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Heart Vessels*. 2023 Nov;38(11):1386-1394. doi:10.1007/s00380-023-02290-5. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37462755 (A) ○
- OI23017: Tanaka A, Taguchi I, Hisauchi I, Yoshida H, Shimabukuro M, Hongo H, Ishikawa T, Kadokami T, Yagi S, Sata M, Node K; Clinical effects of a selective urate reabsorption inhibitor dotinurad in patients with hyperuricemia and treated hypertension: a multicenter, prospective, exploratory study (DIANA). DIANA study investigators. *Eur J Med Res*. 2023 Jul 17;28(1):238. doi: 10.1186/s40001-023-01208-1. PMID: 37461063 Free PMC article. (A) ○

- OI23018: Yamaguchi N, Kosaka Y, Haga A, Sata M, Kusunose K : Artificial intelligence-assisted interpretation of systolic function by echocardiogram. *Open Heart*. 2023 Jul;10(2):e002287. doi: 10.1136/openhrt-2023-002287. PMID: 37460267 Free PMC article. (A) ○
- OI23019: Saito Y, Tanaka A, Ishizu T, Yoshida H, Kubota Y, Nanasato M, Matsuhisa M, Ohya Y, Kobayashi Y, Node K; Factors associated with carotid intima-media thickness progression in patients with asymptomatic hyperuricemia: insights from the PRIZE study. PRIZE Study Investigators. *Sci Rep*. 2023 Jul 5;13(1):10927. doi: 10.1038/s41598-023-37183-0. PMID: 37407666 Free PMC article. Clinical Trial. (A) ○

## 総説

- RI23001: Kusunose K, Toma Y: Value and challenges of lung ultrasound in stratifying ST-elevation myocardial infarction risk. *Heart:Online ahead of print*, 2023 Jul 9;heartjnl-2023-322949. doi: 10.1136/heartjnl-2023-322949. (A) ○
- RI23002: Kusunose K : Revolution of echocardiographic reporting: the new era of artificial intelligence and natural language processing. *J Echocardiogr*. 2023 Jun 13. doi: 10.1007/s12574-023-00611-1. Online ahead of print. (A) ○
- RD23001: 崎間 敦, 大屋 祐輔 : 【高血圧の最近の治療戦略-近未来の展望】高血圧治療ガイドライン改訂のため. *カレントセラピー* (0287-8445) 41巻5号 Page426-431 (2023. 05) (C) ×
- RD23002: 崎間 敦, 大屋 祐輔 : 【高血圧の最新診断・治療update-診断・治療の最新動向-】高血圧診療の動向 厳格な降圧管理 (STEP研究). *日本臨床* (0047-1852) 81巻1号 Page10-15 (2023. 01). (C) ×
- RD23003: 崎間 敦 : 特集 : 高血圧の病態と管理の最前線. I. 総論. 3. アドヒアランス向上のために. *腎と透析* 95巻 2号 (2023年8月号) 印刷中. (C) ×
- RD23004: 崎間 敦 : 特別企画「減塩-循環器病予防のための効果と戦略-」 2. 食塩摂取と減塩のエビデンス. 4) 食塩摂取と高血圧のメカニズム. *カレントセラピー* Vol. 41 No. 9印刷中. (C) ×
- RD23005: 大城菜々子, 蓮池由起子, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔, 井関邦敏 : 全身性エリテマトーデスの血液透析患者における性差. *九州人工透析研究会誌* P111-113. 2023年11月 第7巻 (C) ×
- RD23006: Kusunose K, Ikemiyagi H : Prognostic implications of pulmonary vascular resistance in transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2023 Dec 15;110(1):5-6. doi: 10.1136/heartjnl-2023-323094. PMID: 37553140 No abstract available. (A) ○
- RD23007: Kusunose K, Toma Y : Value and challenges of lung ultrasound in stratifying ST-elevation myocardial infarction risk. *Heart*. 2023 Oct 12;109(21):1580-1581. doi: 10.1136/heartjnl-2023-322949. PMID: 37423741 No abstract available. (A) ○
- RD23008: Kusunose K : Revolution of echocardiographic reporting: the new era of artificial intelligence and natural language processing. *J Echocardiogr*. 2023 Sep;21(3):99-104. doi: 10.1007/s12574-023-00611-1. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37312003 Review. (A) ○

## 国際学会発表

- PI23001: Tomo Miyagi, Akio Ishida : ARTERIAL STIFFNESS IS ASSOCIATED WITH CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE IRRESPECTIVE OF BLOOD PRESSURE IN STROKE-FREE INDIVIDUALS. *Pulse of Asia* 2023, Seoul, Jul14. 15. 2023.
- PI23002: Kenya Kusunose : Artificial intelligence in echocardiography. *Echo Seoul&Cardiac Imaging* 2023, Seoul, Sep15. 2023.
- PI23003: Kenya Kusunose : Utility of stress echo in valvular heart disease. *Echo Seoul&Cardiac Imaging* 2023, Seoul, Sep16. 2023.

PI23004: Kenya Kusunose : Heart failure and vector flow mapping.  
Echo Seoul&Cardiac Imaging 2023, Seoul, Sep17. 2023.

## 国内学会発表

- PD23001: 宮城朋, 石田明夫, 大屋祐輔 : 上腕-足首間脈波伝播速度高値は血圧にかかわらず脳小血管病と関連する.  
第52回心脈管作動物質学会, 福岡, 2023. 2. 11.
- PD23002: 永田春乃 : 症例から学ぶガイドラインセミナー 冠動脈疾患の一次予防に関するガイドライン.  
第87回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2023. 3. 10.
- PD23003: 當間裕一郎, 岩淵成志, 大屋祐輔 : Non-Invasive Measurement of Pulse Wave Velocity Predict Severe Aortic Stenosis in Elderly Patients.  
第87回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2023. 3. 10.
- PD23004: 潮平親哉, 山里正演, 山城俊樹, 宮城文音, 湧川林, 永田春乃, 潮平朝洋, 當間裕一郎, 池宮城秀一, 石原綾乃, 岩淵成志, 大屋祐輔 : Comparative Experiments to Evaluate the Properties of Steerable Sheaths.  
第87回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2023. 3. 12.
- PD23005: 金城よしの : 非心原性脳梗塞における左室拡張障害と運動機能悪化との関連.  
STROKE2023, 2023. 3. 18.
- PD23006: 金城史彦, 宮城 朋, 國仲倫史, 奥村ひかり, 饒波涼子, 福山芽祝, 波平幸裕, 國場和仁, 石原 聡, 崎間洋邦, 石内勝吾, 大屋祐輔 : 両側内頸静脈狭窄をきたしたEagle症候群 (茎状突起過長症) の1例.  
第239回日本神経学会九州地方会, 福岡, 2023. 3. 25.
- PD23007: 山城俊樹, : 左室流出路に著名な石灰化を有する重症AS透析患者の1例.  
第12回ストラクチャークラブ・ジャパン, 福岡, 2023. 6. 3.
- PD23008: 工藤祐樹, 座間味亮, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔 : 慢性腎臓病における動脈スティフネスと血圧が腎症細動脈硬化に与える影響.  
第66回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2023. 6. 10.
- PD23009: 座間味亮, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔 : 慢性腎臓病患者の腎細動脈硝子化病変とリモデリングとの関連.  
第66回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2023. 6. 11.
- PD23010: 池村真輝, 新里勇樹, 山里正演, 石田明夫, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔 : 肝性脳症を合併した透析患者に対し蛋白摂取量増加が有効であった一例.  
第68回日本透析医学会学術集会・総会, 神戸, 2023. 6. 18.
- PD23011: 金城よしの, 佐治直樹, 室谷健太, 崎間洋邦, 新飯田俊平, 武田章敬, 櫻井孝, 大屋 祐輔 : 血管周囲腔拡大と動脈スティフネスとの関連 : 腸内細菌サブ研究.  
第32回日本脳ドック学会総会, 盛岡, 2023. 6. 23.
- PD23012: 奥村ひかり, 波平幸裕, 饒波涼子, 渡慶次裕也, 山田義貴, 宮城 朋, 金城よしの, 國場和仁, 西平淳子, 石原 聡, 崎間洋邦, 石田明夫 : 長期の重症筋無力症治療中に発症した赤芽球癆の1例.  
第240回日本神経学会九州地方会, 福岡, 2023. 6. 24.
- PD23013: 楠瀬賢也 : 心エコー図検査におけるAI活用のこれまでとこれから.  
第71回日本心臓病学会学術集会, 新宿, 2023. 9. 8.
- PD23014: 楠瀬賢也 : J-ROADデータベースの解析でみる治療評価.  
第71回日本心臓病学会学術集会, 新宿, 2023. 9. 9.
- PD23015: 砂川祥頌, 石田明夫, 山里正演, 大屋祐輔 : 血圧は動脈スティフネスより蛋白尿に与える影響が大きい.  
第45回日本高血圧学会総会, 大阪, 2023. 9. 16.
- PD23016: 新里勇樹, 大城菜々子, 座間味亮, 石田明夫, 大屋祐輔, 古波蔵健太郎 : IgA腎症での細動脈硬化における喫煙, 高尿酸血症の関連.  
第45回日本高血圧学会総会, 大阪市, 2023. 9. 16.
- PD23017: 渡慶次裕也, 國場和仁, 山田義貴, 奥村ひかり, 饒波涼子, 宮城 朋, 波平幸裕, 金城よしの, 石原 聡, 崎間洋邦, 楠瀬賢也 : 前立腺癌との関連が推察されたオプソクロノス症候群の一例.  
第241回日本神経学会九州地方会, 由布, 2023. 9. 23.

- PD23018: 楠瀬賢也: GLS活用のコツとピットフォール.  
第6回日本腫瘍循環器学会学術集会, 神戸, 2023. 9. 30.
- PD23019: 楠瀬賢也: 人工知能を用いたエコー診断2023.  
PCI Optimization by Physiology And Imaging2023, WEB, 2023. 10. 7.
- PD23020: 山内まり乃: 治療に難渋した低カリウム血症の一例.  
第53回日本腎臓学会西部学術大会, 岡山, 2023. 10. 8.
- PD23021: 阿波連大悟: 中枢神経病変と伴ったIgA血管炎の一例.  
第53回日本腎臓学会西部学術大会, 岡山, 2023. 10. 8.
- PD23022: 池宮城秀一: MitraClip後にSingle leaflet device attachment (SLDA) をきたした先天性腱索乳頭筋異常の一例.  
超音波医学会第33回九州地方会学術集会, 久留米, 2023. 10. 8.
- PD23023: 楠瀬賢也: 心エコー図検査におけるAI の有用性.  
第64回日本脈管学会学術総会, 横浜, 2023. 10. 26.
- PD23024: 波平幸裕, 宮城朋, 國場和仁, 石原聡, 崎間洋邦, 石田明夫: インターフェロン $\alpha$ およびイソプリノシンによる治療効果を認める成人発症亜急性硬化性全脳炎の1例.  
第41回日本神経治療学会学術集会, 港区, 2023. 11. 4.
- PD23025: 楠瀬賢也: 心エコー図領域における AIの進化と課題.  
ストラクチャークラブ・ジャパン 2023, 新宿区, 2023. 11. 3.
- PD23026: 新垣香乃, 山田義貴, 渡慶次裕也, 宮城朋, 波平幸裕, 國場和仁, 石原聡, 崎間洋邦, 楠瀬賢也: 白血球破砕性血管炎を伴ったCOVID-19感染症の1例.  
第343回日本内科学会九州地方会, 長崎, 2023. 11. 26.
- PD23027: 徳力さくら, 奥村ひかり, 大濱千夏, 工藤祐樹, 池村真輝, 勝連英亮, 古波蔵健太郎, 石田明夫, 楠瀬賢也: 尿所見、腎障害が軽微であったが、腎生検が診断に有用だった顕微鏡的多発血管炎の症例.  
第343回日本内科学会九州地方会, 長崎, 2023. 11. 26.
- PD23028: 楠瀬賢也: JROADデータベースから見えるVTE診療の現状と展望.  
第135回日本循環器学会九州地方会, 福岡, 2023. 12. 2.
- PD23029: 佐藤 圭, 渡慶次裕也, 饒波涼子, 宮城 朋, 波平幸裕, 國場和仁, 石原聡, 崎間洋邦, 楠瀬賢也: 脳梗塞後1年以上経過し脳卒中後てんかんを発症した一例.  
第135回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2023. 12. 10.
- PD23030: 崎間洋邦, 伊佐勝憲, 岩田 剛, 豊見山直樹, 銘苅 晋, 高良英一, 楠瀬賢也: おきなわ脳卒中地域連携委員会 令和2年度DPC分析結果.  
第135回沖縄県医師会医学会総会, 沖縄, 2023. 12. 10.
- PD23031: 永田春乃: U40HF心不全ネットワーク企画4 この心不全患者の貧血、補正すべきか? 症例提示.  
第27回日本心不全学会学術集会, 横浜, 2023. 10. 7.
- PD23032: 永田春乃: U40HFネットワークコラボ企画 心不全パンデミックに共に立ち向かう~心不全医とプライマリ・ケア医の共通言語を探る~  
第14回日本プライマリケア連合学会学術集会, 名古屋(オンデマンド), 2023. 05. 12-14.
- PD23033: 大城菜々子, 古波蔵健太郎, 石田明夫, 大屋祐輔: 慢性腎臓病における腎細動脈硝子化とnon-HDL コレステロールとの関連. 第66回日本腎臓学会学術総会 横浜, 2023. 6. 11
- PD23034: 大城菜々子, 蓮池由起子, 古波蔵健太郎, 大屋祐輔, 井関邦敏: SLEの維持透析患者における生命予後と性差. 第68回日本透析医学会学術集会・総会 神戸, 2023. 6. 16
- PD23035: 大城菜々子, 古波蔵健太郎, 新里勇樹, 座間味亮, 石田明夫, 大屋祐輔: 慢性腎臓病におけるeGFRと腎細動脈硝子化との関連. 第45回日本高血圧学会総会 大阪, 2023. 9. 17
- PD23036: 大城菜々子, 古波蔵健太郎, 座間味亮, 石田明夫, 楠瀬賢也: 慢性腎臓病における腎小細動脈硬化の年齢性変化: 腎生検標本を用いた検討. 第53回日本腎臓学会西部学術大会 岡山, 2023. 10. 8
- PD23037: Nanako Oshiro, Kentaro Kohagura, Takafumi Kanamitsu, Ryo Zamami, Yusuke Ohya: Renal artery remodeling and renal renin angiotensin

system in chronic kidney disease. The 12th Chronic kidney Disease  
Frontier Meeting  
.WEB, 2023.2.18

PD23038: 楠瀬 賢也: 肺高血圧症に対する運動負荷エコー. 一般社団法人日本心エコー  
学会第32回夏期講習会

PD23039: 楠瀬 賢也: AIによる予後予測と慢性心不全治療におけるSGLT2阻害剤の展  
望. 第27回日本心不全学会学術集会ランチョン

**その他の刊行物**

MD23001: 永田春乃: 日本循環器学会 5分でわかる循環器Best Teacher Series 心不  
全のリハビリテーションと生活指導 (youtube) (C) ×

## A. 研究課題の概要

1. **直腸癌局所再発の診断と集学的治療と機能温存手術（金城達也、宮城良浩、高槻光寿）** 直腸癌の再発は早期に的確に診断できれば再切除が可能な症例も少なくない。その再発形式は吻合部(中心部)再発、側方再発、前方再発、後方再発に分類する事が出来る。中心部再発、前方再発、および側方再発の一部は骨盤内臓全摘術が可能である。側方再発で座骨に達した場合は根治を目指した再切除術は困難であるが、後方再発で腫瘍が仙骨に達している可能性がある場合は合併切除する事で治癒切除を目指す事が出来る可能性がある。腹会陰式直腸切断術あるいは低位前方切除術に仙骨合併切除を行うことで再発・高度進行直腸癌の根治性向上の可能性を検討する。また、前方再発症例では骨盤内臓全摘術が施行されてきたが、泌尿器科領域への浸潤の程度により膀胱機能温存が可能な症例が存在する事が分かってきた。症例を厳選し従来なら骨盤内臓全摘術の適応であった症例の合併切除を最小限にし、特に膀胱機能を温存する方法について検討している。また、根治不能直腸癌局所再発例を詳細に検討し放射線化学療法、重粒子線治療を含めた集学的治療の可能性を検討している。

2. **肛門管癌の病態解明とStagingに関する研究（金城達也、宮城良浩、高槻光寿）** 肛門管は発生学的には内胚葉と外胚葉組織の接合部であり多彩な組織を有している。その部位から発生する癌も多彩であるのに対し、本邦の大腸癌取扱い規約（規約）は腺癌を中心に分類されているので肛門管癌の特殊性のために規約に合致しない事項があるのが現状である。一方、UICC、AJCCのTNM分類では肛門管癌は、大腸癌とは別に分類されている。また、欧米での肛門管癌の多くは扁平上皮癌であるのに対し、本邦における肛門癌のアンケート調査では多くが腺癌であり、扁平上皮癌は14.7%と

低率であった。さらに、肛門管腺癌に対する主な治療は手術療法であるが、肛門管扁平上皮癌に対しては放射線化学療法が主体となってきている。そのため、現在の規約では、肛門管癌の取扱いにはそぐわない可能性が考えられ、UICC、AJCCのTNM分類の妥当性、適切なStagingの提案は重要な課題である。今回の研究では、本邦における肛門管癌の病態解明とともに、肛門管扁平上皮癌の実臨床に沿ったStagingを行い、その治療方針の提案を行うことを目的としている。現在、この臨床試験に参加中である。

3. **バイオチップを用いた大腸癌超早期診断法の確立（金城達也、宮城良浩、高槻光寿）** 本研究は銀ナノ錯体 (nanoscale hexagonal columns) を搭載したバイオチップを使用した患者血清を用いた大腸癌の早期診断法の確立が目的である。①大腸癌においてバイオチップを用いて患者血清の大腸癌の早期迅速診断が可能である。②大腸癌においてバイオチップの結果と大腸癌の病期分類および臨床病理学的因子が相関する。これらを検証すべく、大腸癌において、原発巣切除前の末梢血清にてバイオチップ検査法を確立する。本研究で使用するバイオチップでは少量サンプルで迅速かつ網羅的な血清スペクトラム解析を行うことが可能であり、大腸癌臨床病理学的因子、治療効果などとの相関性が実証できれば、今後の大腸癌治療において低侵襲かつ迅速に治療方針を決定できる非常に有効なツールとなり得る。本研究は科学研究費補助金(基盤 C)を用いて実施中である。

4. **直腸癌術後骨盤内再発に対する術前治療および術式に関する後ろ向き研究（金城達也、宮城良浩、高槻光寿）** 直腸癌術後骨盤内再発症例における術前治療の必要性および有用性の評価と適切な切除範囲に関する検討を行う。直腸癌術後再発には局所再発が最も多く、再発巣の完全切除により長期予後が期待される。



一方で局所再発に対する手術は侵襲度が高く、術後合併症発生率も高く、術後のQOLも損なわれることが多く、手術適応は慎重に判断する必要がある。また、手術適応と判断された場合でも根治性をあげるため、術前治療の必要性や切除範囲についての検討が必要であるが、いまだ標準化された方法がない。今回の研究では当施設における直腸癌術後に発生した骨盤内再発症例について後ろ向き研究として、臨床病理学的因子と治療成績の解析を行い、最適な治療法を検討していくことを目的としている。再発時の評価は術前治療の必要性や切除範囲の決定に不可欠であり、術後病理所見や予後と比較することで最適な治療法が確立できれば今後の直腸癌術後再発症例における治療として意義のある研究となる。

**5. 経肛門的内視鏡下直腸切除術 (TaTME : Trans anal total mesorectal excision) のFeasibilityおよびSafetyに関する前向き研究 (金城達也、宮城良浩、高槻光寿)** TaTMEは直腸癌に対して会陰から直腸間膜剥離 (TME : Total Mesorectal Excision) をおこなう手術手技である。TaTMEは従来の腹腔鏡アプローチと比較し、TMEの剥離面における腫瘍陽性率 (CRM : circumferential radial margin) が有意に優れていると報告されている。完全TMEおよびCRMは直腸癌の局所再発に深く関与する因子であり、最近では腫瘍肛門側のTME剥離はTaTMEが優れていると報告されている。ほかにも従来法と比較し、周術期合併症が有意に少ない、術後在院日数が少ない、開腹移行率が低い、術後排尿機能が良好などの報告がみられる。TaTMEは特に男性狭骨盤症例や巨大腫瘍症例では有用性と報告されている。一方で従来法では認められなかった合併症で尿道損傷が報告されており、尿道近傍の剥離を要する括約筋間直腸切除 (ISR) 及び直腸切断 (APR) 症例ではTaTMEをおこなう際には十分な注意を要する。現在、欧州において従来の腹腔鏡アプローチ法とTaTMEのランダム化比較試験が行われている (COLOR III試験)。世界的にも術中および術後合併症が多く報告されており、近年ではInternational TaTME Educational Collaborative GroupでTaTMEにおけるトレーニングカリキュラムのコンセンサスメーティングが行われ、この術式を安全に広めるための教育システム整備が開始

されている。本邦においてはいまだこのような導入基準は未だ検討されていない。TaTME手術に関して前向きに症例を集積し、FeasibilityとSafetyに関する研究を行う。

**6. 腹腔鏡下直腸癌術後性機能障害に関する多施設前向き観察研究 The Comprehensive Multi Center Survey on Sexual Dysfunction following Conventional Laparoscopic and Modern Minimally Invasive Approaches for Rectal Cancer (the LANDMARC Study) (金城達也、宮城良浩、高槻光寿)**

男性の性機能障害 (Sexual Dysfunction: SD) は、勃起や射精の障害により性的行為を満足に達成出来ない状態と定義され、肉体的、精神的、社会的な影響を及ぼすことにより生活の質の低下につながる。直腸癌術後のSD (術後SD) は、術中の骨盤内自律神経損傷に起因し、その割合は25-75%と比較的頻度が高いとされる。一方、術後SDには術前からSD (術前SD) を有している症例が含まれるため、合併症として発生したSD (合併症SD) と術後SDとは明確に区別すべきものであるが、合併症SDの頻度を明らかにしている報告は少ない。昨今、直腸癌に対する腹腔鏡下手術は、従来型腹腔鏡下直腸間膜切除術 (Laparoscopic total mesorectal excision: Lap-TME) のみならず、ロボット支援下直腸間膜切除術 (Robotic total mesorectal excision: Ro-TME)、経肛門的腹腔鏡下直腸間膜切除術 (Transanal laparoscopic total mesorectal excision: taTME) など、多様化が進み、それぞれのアプローチにおいて安全性や長期成績に関するエビデンスが構築されつつある。今後、これらの腹腔鏡下手術が拡大される中で、安全性や長期成績と同様に、機能温存率も向上させる事が重要である。縫合不全や局所再発については、近年の大規模試験でその発生率が概ね近似しており、これらをランドマークとして、各施設の成績評価が可能である。一方、腹腔鏡下直腸癌術後の合併症SD割合に関しては、エビデンスが乏しい。本研究は、本邦における腹腔鏡下手術の熟練施設から成る腹腔鏡下大腸切除研究会で、合併症SD発生割合を示し、ランドマークデータを形成することを主な目的とする。また、現時点で存在する3つの腹腔鏡下アプローチ (Lap-TME、Ro-TME、taTME) において、合併症SD発生割合に差がある

かを同時に検討する。

**7. 根治的外科治療可能の結腸・直腸癌を対象としたレジストリ研究 GALAXY trial (Genetic Alterations and clinical record in radically resected colorectal cancer revealed by Liquid biopsy And whole exome analysis) (金城達也、宮城良浩、高槻光寿)** 根治的外科治療を予定している結腸・直腸癌患者を対象に、腫瘍検体を用いた全エクソーム解析 (Whole-exome sequencing: WES) を実施し、腫瘍組織及び血液検体で検出される遺伝子変化と臨床経過との関連についてレジストリを構築する。バイオマーカーに基づく治療開発は、今後根治的外科治療が行われる結腸・直腸癌に対する周術期治療 (薬物療法) に展開する。しかしながら、希少フラクションを対象とした治療開発は、切除不能例と同様に、極めて少ない患者を対象としたものとなり、ランダム化比較試験による有効の検証が不可能であることが想定される。その際に、本研究において、全エクソーム解析 (Whole-exome sequencing: WES) を実施し、かつ、希少な遺伝子異常をもつ患者の自然歴を追跡し、経過を明らかにしておくことは、将来、治療開発試験が実施された際の対照群として活用することができ、患者の利益に繋がることを期待される。

**8. 血液循環腫瘍DNA 陰性の高リスクStage II 及び低リスクStage III 結腸癌治療切除例に対する術後補助化学療法としてのCAPOX 療法と手術単独を比較するランダム化第III 相比較試験 VEGA trial (Vanished ctDNA Evaluation for MRD-Guided Adjuvant chemotherapy for colon cancer) (金城達也、宮城良浩、高槻光寿)** 術後ctDNA 陰性の高リスクStage II 及び低リスクStage III 結腸癌 (直腸S 状部癌含む) 治療切除症例を対象に、術後補助化学療法としてのCAPOX 療法の3 か月間投与方法 (対照群: S 群) に対する手術単独 (試験群: T 群) の登録3 か月時点のctDNA 陰性率及び無病生存期間における非劣性を前向き国際プロジェクトCIRCULATE-IDEA collaboration\*にて統合解析する予定である。本研究の目的はCIRCULATE-IDEA collaboration に参加し、日本からの (又はアジアからの) データを提供することにある。

\*CIRCULATE-IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy colon cancer prospective pooled analysis) collaboration は、日本・米国・欧州・オーストラリアの臨床試験グループで進行中のランダム化第III 相試験のデータを統合解析し、上記の結果を検証する試験である。

**9. 血中循環腫瘍DNA 陽性の治癒切除後結腸・直腸がん患者を対象としたFTD/TPI 療法とプラセボとを比較する無作為化二重盲検第 II I 相試験ALTAIR study (Initial attack on latent metastasis using TAS-102 for circulating tumor DNA identified colorectal cancer patients after curative resection) (金城達也、宮城良浩、高槻光寿)** 結腸・直腸がん患者に対し、治癒切除が施行されたのちNatera社の残存腫瘍検出用血液循環腫瘍DNA (ctDNA) 検出システムSignateraTMによるモニタリングによりctDNA陽性と判定された画像上の明らかな再発のない患者を対象とする。標準治療である経過観察と比較し、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (FTD/TPI) による先制治療を行うことの有効性と安全性を検証する。

**10. 直腸癌手術における適切なCircumferential resection margin (CRM) とDistal Margin(DM)に関する多施設前向き観察研究 (Japanese Prospect Multicenter Observational Study to Evaluate the Optimal Circumferential Resection Margin (CRM) and Distal Margin (DM) of Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer) (金城達也、宮城良浩、高槻光寿)** 本研究では、腫瘍下縁が肛門縁から15cm以下の直腸癌患者で、原発巣を切除予定のcStageI-IVの直腸癌手術を対象として、適切な撮像条件下でMRIを撮影し、病期や術前治療を考慮した局所再発割合を低下させる適切なCRMとDMの距離を明らかにすることを目的とする。MERCURY Groupは術前治療を行っていないcStageI-IIIの直腸癌症例において①CRM陰性、②EMD 5mm以下、③EMVI陰性の全てを満たす症例の5年局所再発割合は3.3%、5年無再発生存割合は84.7%であったと報告し、この結果からESMOガイドライン2017では、①CRM陰性、②EMD 5mm以下、③EMVI陰性の全てを満たす直腸癌症例では術前CRTの省略が可

能としている。しかし、本邦のガイドラインでは前述の通り、進行直腸癌症例の術前治療は推奨されていない。術後の再発を懸念し、各施設の判断や臨床試験として術前CRTや術前CTが行われているのが実情であり、進行直腸癌に対する術前治療に関するガイドラインの作成は急務である。また、術前治療の可否を判断するためには直腸癌のMRI画像診断は重要であり、その評価を正確に行うためには適切なMRI撮像条件下で質の高い画像を用いて評価することが不可欠である。本研究では、適切な条件下で撮像された術前MRI画像の情報に基づき、直腸癌手術における局所再発割合を低下させる適切なCRMやDMを決定することを目的とする。

**11. 潰瘍性大腸炎における腹腔鏡手術と開腹手術の臨床成績の検討**Clinical Outcome of Surgery for Ulcerative Colitis; COSUC study (金城達也、宮城良浩、高槻光寿) 潰瘍性大腸炎の患者に対して施行される手術において、腹腔鏡下手術と開腹手術の術後短期及び長期合併症の出現の程度を比較・検討することで、腹腔鏡手術の有用性を検討する。この研究によって、潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡手術のさらなる安全な導入と普及に貢献できると考えられる。

**12. 結腸癌に対する体腔内吻合の短期・長期成績に関する後向き・前向きコホート研究** Short- and long-term outcome of intracorporeal anastomosis in laparoscopic colectomy for colon cancer: Multi-center retro and prospective cohort study (Ican study) (金城達也、宮城良浩、高槻光寿) 現状では体腔内吻合における感染や腫瘍細胞の散布を危惧して同法の導入を躊躇する施設も多い。本研究では、腹腔鏡下大腸切除研究会参加施設で結腸癌に対して体腔内吻合を導入している施設および従来の体腔外吻合のみを行っている施設より広くデータを集積して、本邦における現在までの体腔内吻合の短期および長期成績を検討し、安全性と有用性を評価することにより今後体腔内吻合が広く行われる際の指針を提示する。

**13. 局所進行直腸癌を対象とした術前化学放射線療法ならびに術前化学療法の有効性・安全性を検討する臨床第 I I 相試験** A multi center、 phase 2

study to Evaluate safety and efficacy of total Neoadjuvant treatment of long course radiotherapy followed by chemotherapy、capecitabine combined with oxaliplatin (CAPOX) for Locally advanced rectal cancer (金城達也、宮城良浩、高槻光寿) 直腸癌に対する手術術式としては、直腸および直腸周囲リンパ節を直腸固有筋膜と呼ばれる筋膜様結合織に包まれた状態で切除する TMEが国際標準とされている (52)。TMEの概念がなかった 1990年以前は、その手術の質の低さから直腸癌術後の局所再発率は 25-40%と非常に高かった。しかし1990年以降 TMEが標準手術と位置づけられてからは、手術単独による局所再発率は 10%前後にまで低下した (53-55)。術前放射線化学療法 (chemoradiotherapy CRT) はこの局所再発率をさらに下げることがランダム化比較試験で証明され、以後術前 (C)RTに関する多数の検証が海外で行われ、局所再発率は 8-9%に制御されるようになった (55)。しかしながら、遠隔転移再発率が 20-30%と高く長期成績の向上には遠隔転移への対策の必要性が出てきた (10-16)。このため、術前治療に放射線治療と全身化学療法を行うTNTが、近年欧米で臨床試験として行われてきた (32)。その臨床試験において遠隔転移再発を有意に抑えていたことが報告された (17)。本試験は、欧米を中心に行われてきた TNTを本邦の直腸癌に対する標準治療にするための第一段階として、安全性と有効性を検証するものである。

**14. 高齢者Stage III大腸癌に対する術後補助化学療法の現状調査 (多施設共同観察研究)** A multicenter observational study of adjuvant chemotherapy for elderly patients with stage III colorectal cancer (MOEST study) (金城達也、宮城良浩、高槻光寿) 我が国では、中高年齢での死亡率の低下により寿命が延長し、高齢者数が増加している。社会の高齢化により高齢者に対する医療の重要性が増している中で、高齢の癌患者数が増えている。高齢者の癌治療では、加齢に伴う生理的变化や身体機能の低下、精神心理的な問題 (認知機能、人生観・死生観、治療意欲など)、社会的な問題 (生活支援体制、経済状態など)などを考慮する必要があり、個々の患者に応じた適切な治療

選択が重要である。高齢者の術後補助化学療法に対するクリニカルクエスションとして、①術後補助化学療法の実施割合とその背景、②補助化学療法のレジメン選択の現状、③補助化学療法の有効性と安全性、治療コンプライアンス、などがある。これらを明らかにすることは、高齢者に対する大腸癌治療の向上に重要である

**15. 切除不能大腸癌に対するトリフルリジン・チピラシル+ベバシズマブの従来法と隔週法の実用的ランダム化第III相試験A pragmatic, randomized phase III trial of bi-weekly versus conventional schedule of TAS-102 plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (PRABITAS) (金城達也、宮城良浩、高槻光寿)** 切除不能大腸癌患者を対象に、後方治療としての従来法トリフルリジン・チピラシル (FTD/TPI) +ベバシズマブ (BEV) と比較した隔週法 FTD/TPI+BEV の有効性と安全性を検証することを目的とする。本試験により、隔週法FTD/TPI+BEV が、従来法と比較してOS の非劣性が検証されれば、飲み間違いの少ない利便性の高い治療として、新たな標準治療の選択肢となりえる。また、本試験を、日常診療の条件下に近いプラグマティックデザインで行うことで、得られたエビデンスがそのまま、日常診療において活用できる点で意義が大きい。

**16. 局所進行直腸癌を対象とした術前化学放射線療法ならびに術前化学療法の有効性・安全性を検討する臨床第II相試験(ENSEMBLE-2) (金城達也、宮城良浩、高槻光寿)** 直腸癌に対する手術術式としては、直腸および直腸周囲リンパ節を直腸固有筋膜と呼ばれる筋膜様結合織に包まれた状態で切除する TMEが国際標準とされている (52)。TMEの概念がなかった 1990年以前は、その手術の質の低さから直腸癌術後の局所再発率は 25-40%と非常に高かった。しかし 1990年以降 TMEが標準手術と位置づけられてからは、手術単独による局所再発率は 10%前後にまで低下した (53-55)。術前放射線化学療法 (chemoradiotherapy CRT) はこの局所再発率をさらに下げることがランダム化比較試験で証明され、以後術前 (C)RTに関する多数の検証が海外で行われ、局所再発率は 8-9%に制御されるようにな

った (55)。しかしながら、遠隔転移再発率が 20-30%と高く長期成績の向上には遠隔転移への対策の必要性が出てきた (10-16)。このため、術前治療に放射線治療と全身化学療法を行うTNTが、近年欧米で臨床試験として行われてきた (32)。その臨床試験において遠隔転移再発を有意に抑えていたことが報告された (17)。本試験は、欧米を中心に行われてきた TNTを本邦の直腸癌に対する標準治療にするための第一段階として、安全性と有効性を検証するものである。

**17. 大腸癌手術におけるインドシアニンググリーン (ICG)を用いた術中リンパ流評価に関する前向き観察研究 (金城達也、宮城良浩、高槻光寿)** 腹腔鏡下大腸癌手術時にリンパ流の同定を行うためにICGを用いた近赤外線下リンパ流観察を行い、血管走行との一致状況を検討し、術中ICG観察による適切なリンパ節郭清が可能であるか検討することが目的である。ICGは腸管血流評価や肝機能評価を目的とした使用に保険適応があり、かつ日常診療において頻用される安全性の高い薬剤である。またICGは生体内流の迅速かつ簡便な可視化を可能とする。近赤外線下リンパ流観察による微小リンパ節転移の同定可能であることが証明された場合、術中に根治性の高い適切なリンパ節郭清範囲を決定することが可能となり、短期・長期予後の改善や過大侵襲の回避への貢献が期待される。

**18. 小腸・大腸疾患に対する手術成績及び予後に関する後ろ向き研究 (金城達也、宮城良浩、高槻光寿)** 本研究の目的は、小腸・大腸疾患に対する開腹手術及び鏡視下手術 (ロボット支援下および腹腔鏡下) の手術手技や合併症及び予後などの治療成績を解析することにより、当科における小腸・大腸疾患の外科治療における現状を把握し、手術の意義やより有用な治療方法、手技を探索することを目的とする。さらに本研究により解析したデータを報告することで将来的な治療成績改善の大きく寄与すると考えられる。今回の研究では当施設における小腸・大腸疾患について後ろ向き研究として、臨床病理学的因子と治療成績の解析を行い、最適な治療法を検討していくことを目的としている。

**19. 不可逆性肝疾患に対する肝移植の成績改善のため**

の研究（上里安範、大野慎一郎、高槻光寿）非代償性肝硬変や劇症肝不全などの不可逆性肝疾患に対し、肝移植は有効な治療であるが、1年生存率は85%程度であり、改善の余地がある。また、長期経過症例における免疫抑制療法についても確立されたものはなく、腎機能障害や発癌などが問題となっている。沖縄においても相当数の肝移植適応患者がいるが、現在まで他県に手術を依頼する状況が続いている。「沖縄で完結」を目標に琉球大学でも生体肝移植を導入するとともに、短期および長期成績改善のため、拒絶反応の制御・感染症予防・免疫寛容の導入などについての研究を進めていく。

**20. 膵癌の治療成績向上のための研究（上里安範、大野慎一郎、高槻光寿）** 癌に対する治療成績が全体的に向上している現代においても、膵癌は根治切除後の5年生存率20%程度と極めて予後不良な疾患である。成績改善のためには、早期発見と化学放射線療法を組み合わせた集学的治療が必要であるが、手術適応についても再考すべきであろう。膵癌の予後規定因子を過去の画像診断や切除症例の病理所見から解析し、最善の治療法と手術適応を明らかにする。

**21. 大腸癌肝転移に対する治療法についての研究（上里安範、大野慎一郎、高槻光寿）** 大腸癌は肺癌とともに近年増加傾向にあり、それに伴って転移性肝癌症例も増えている。「大腸癌治療ガイドライン2019年度版」において、大腸癌肝転移の治療の第一選択は肝切除とされているが、転移巣の数や大きさにより化学療法の併用が必要な症例も多い。しかしその適応と具体的な併用法についてのエビデンスはないため、最善の治療法についてのプロトコルを確立する。

**22. 肝胆膵領域の癌に対する低侵襲手術についての研究（上里安範、大野慎一郎、高槻光寿）** 消化器外科領域において腹腔鏡やロボットを用いた低侵襲手術の発展はめざましいが、肝胆膵領域では消化管領域ほど確立されていないのが現状である。右葉切除や左葉切除などのいわゆる大肝切除も保険収載されたが、

その効果や有用性についてはまだ明らかでない。進行癌に対する低侵襲手術はその後の補助療法導入のためにも有用である可能性があるがこれも十分なエビデンスがなく、肝胆膵領域癌の進行度に応じた低侵襲手術の適応を明らかにする。

**23. 膵癌における hCG $\beta$  および Integrin  $\alpha v\beta 8$  高発現の意義（上里安範、大野慎一郎、高槻光寿）** 膵癌は予後不良の疾患であり新たな治療薬が求められている。そのためには膵癌の発生や伸展の機序を解明する必要がある。膵癌の伸展には TGF $\beta$  シグナルが重要な役割を担っていることがわかっており、今回我々が注目したのは TGF $\beta$  と構造的類似性をもつ hCG $\beta$  と、TGF $\beta$  受容体の上流に位置する Integrin  $\alpha v\beta 8$  という分子である。過去に手術を施行した症例の病理標本をこれらの抗体を用いて免疫染色し、その発現量と臨床学的因子との関連を調べる。

**24. 生体肝移植周術期の腸内フローラ解析と肝再生メカニズムの新規説明（上里安範、川俣太、大野慎一郎、高槻光寿）** ヒトの腸管には多種多様な腸内細菌が生息し、生体の恒常性維持に重要な役割を担っている。特に近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子レベルの網羅的解析が行われるようになり、様々な疾患患者の腸内細菌叢の解析が行われ、疾患と腸内細菌叢の関連の解明が進められている。近年、この dysbiosis (腸内細菌叢の菌種構成の変化や菌種数・菌種の異常) により生じた蛋白質や細菌・ウイルスなどの異物が消化管粘膜上皮から血流に入り、門脈を経由して肝臓にたどり着くことで、肝疾患の増悪（肝不全、肝硬変）を引き起こすという Liver-gut axis という概念が提唱されている。特に末期肝不全、肝硬変に対する唯一の治療法である肝移植手術においても、肝移植患者においては、術前からいわゆる免疫不全状態であり、術後はさらに侵襲の大きい手術と免疫抑制療法により多剤耐性菌に感染し、術後の合併症や死亡率が増加する。また、感染症と並行して問題となるのが急性拒絶反応であり、これらの病態の解明には、生体肝移植周術期の腸内フローラ解析と肝再生メカニズムの解明が非常に重要である可能性がある。従って、「生体肝移植のレシピエント患者の周

術期の腸内フローラがどのように生体肝移植後の周術期合併症、急性拒絶反応に関与しているのか？またどのような肝再生メカニズムが引き起こされるのか？が本研究の研究課題である。腸内細菌叢の変化と肝移植患者の臨床経過を詳細に検討することで、移植成績を向上させるための新たな介入戦略を構築できる可能性がある。具体的にはMicrobiomeの変化を観察するため、各時期（定期的及び急性拒絶時）に患者から取れた便からゲノムDNAを抽出する。16S rRNA遺伝子のhypervariable regions (V3-4)をPCR増幅し、Multiplexed amplicon pyrosequencingを行い、それらをGLSEARCHソフトウェアにて解析する。また、経時的な腸内細菌叢の構成の変化を分析し、シャノン・ウィーナーの多様度指数 (SDI: Shannon Diversity Index)を算出する。さら133に、急性拒絶群と非拒絶群において、腸内細菌叢の構成とSDIを比較検討し、生体肝移植のレシピエント患者の周術期の腸内フローラがどのように生体肝移植後の肝再生メカニズムや急性拒絶反応に関与しているかを明らかにする。

**25. 再発食道癌に対するDCS療法の検討 (狩俣弘幸、高槻光寿)** 再発食道癌は、治癒困難で予後不良の癌の一つである。これまで、我々は進行食道癌の予後改善を目的に、集学的治療を行い、その有用性を報告してきた。一方、最近JCOG9907の結果よりStage II/III食道癌に対する術前化学療法の有用性が明らかにされ、術前化学療法が食道癌の標準治療とされている。食道癌に対する化学療法としては、FP療法やFAN療法が代表的だが、いまだ効果の少ない症例も多く、最近三剤併用療法の効果が期待されている。これまで、我々は進行食道癌に対する、DCS (TS-1、DOC、CDDP)療法の有効性を報告してきた。現在、再発食道癌に対するDCS療法の治療効果と安全性について検討中である。

**26. 食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーに関する多施設共同観察研究 (KSCC1307) (狩俣弘幸、高槻光寿)** 進行食道癌に対してdown-staging目的で術前化学療法、あるいは術前化学照射療法が施行されることが多いが、術前化学放射線療法は術後合併

症発生のリスク因子となり、また術前放射線療法では、さまざまな免疫パラメーターが低下するため、治療前の治療効果予測に基づく治療対象患者の選別が極めて重要であると考えられる。食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーを明らかにすべく、多施設共同観察研究として、九州消化器癌化学療法研究会 (KSCC)の参加施設において、2000年1月1日から2013年12月31日に術前治療 (化学放射線療法、FP療法、DCF療法)後に食道切除術を施行した食道扁平上皮癌症例を対象に、術前治療前生検組織を用いて、抗Rad51抗体、抗p53抗体、抗p21抗体による免疫組織化学染色を行い、組織学的治療効果、臨床病理学的因子との関連を解析し、治療効果予測バイオマーカーとしての意義について検討する。現在試験終了し、本場で解析中である。

**27. KSCC1501A 化学療法未治療のHER2陰性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1療法について検討する第II相臨床試験 (狩俣弘幸、高槻光寿)**

本邦においては2014年9月5日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり、日本胃癌学会のそのホームページでSOX療法 (オキサリプラチンの投与量130mg/m<sup>2</sup>)を治療の1レジメンと認めて掲載している。しかしながら、本邦での治験G-SOX試験におけるSOX療法のオキサリプラチンの投与量は100mg/m<sup>2</sup>で、オキサリプラチンの投与量が130mg/m<sup>2</sup>であるSOX療法に関する切除不能胃癌の臨床データは本邦にはない状況である。現在、化学療法未治療のHER2陰性進行・再発胃癌を対象として、オキサリプラチン130mg/m<sup>2</sup>投与のオキサリプラチン+S-1 (SOX)療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

**28. KSCC1501B 化学療法未治療のHER2陽性進行・再発胃癌に対するオキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法について検討する第II相臨床試験 (下地英明、高槻光寿、狩俣弘幸)** 本邦においては2014年9月9日にオキサリプラチンは胃癌に保険適用となり、日本胃癌学会のそのホームページでSOX療法 (オキサリプラチンの投与量130mg/m<sup>2</sup>)を治療の1レジメンと認めて掲載している。しかしながら、HER2陽性胃癌に対する治療レジメンとしてCapeOX+トラスツズマブ

併用療法について 海外からは報告されているが、SOX+トラスツズマブ併用療法に関しては本邦および海外からも報告がない。現在、化学療法未治療の HER2 陽性進行・再発胃癌 を対象として、オキサリプラチン+S-1+トラスツズマブ併用療法の有効性と安全性について検討する多施設共同研究に参加施行中である。

### 29. 当科における原発不明乳がんへの取り組み（野村寛徳、高槻光寿）

原発不明乳がんは、乳がん全体の 1% 未満と比較的 稀な病態である。MRI を含む画像診断で乳腺内病変が証明できない症例に対し、生検で得られた病変部分の免疫染色により診断される。

Locoregional disease と考えられる場合は、modified radical mastectomy 若しくは全乳房照射に加え、腋窩ないし鎖骨上照射が推奨されている。また、近年ではサブタイプに応じた薬物療法も積極的に行われ、予後が改善してきているとの報告もある。我々は、2010 年から2017年11月までに5例の原発不明乳がんを診断し、治療した。2例は locoregional disease と診断され、腋窩リンパ節郭清及び全乳房と領域リンパ節への照射が行われた。1例はHER2 enriched type、もう1例は triple negative の診断にて、それぞれ抗 HER2 療法を含む 化学療法及び化学療法も施行された。各々3 年9か月及び9か月無再発生存中である。また、advanced disease と診断された3例を経験した。1 例は HER2 enriched type で、抗 HER2 療法を含めた化学療法によりCRとなり、現在再燃徴候なく、治療開始後 7 年7か月時点で生存中である。

### 30. 骨転移がんセンターボード（野村寛徳、高槻光寿）

～病院、診療科を超えた固形がん骨転移への取り組み～ 当科では消化器がん、乳がん、甲状腺がんを主に診療している。特に再発乳がんでは 65～80%に骨転移を合併すると言われ、実際乳がん担当医師は骨転移診療を多く経験している。その中で、bone modifying agents を使用していてもマネジメントに難渋する症 例を多く経験する。そこで我々は、沖縄県内の複数の施設より複数の診療科の医師が参加し、固形がん骨 転移のマネジメントを学ぶ目的で、2013年11月に骨転移カンファレンスを開催した。

そこでは、まず放射 線科医師が骨転移の診断に関して、また筆者が bone modifying agents の変遷についての総論を提示した 138 。次いで消化器外科・泌尿器科・整形外科・呼吸器内科医師より各科で扱っている固形がん骨転移に関するエビデンス及び実際の診療各論が示された。固形がん骨転移という一つのテーマを通して各科の診療内容に接するのは大変興味深いものであり、また施設・診療科を超えた医師同士の結びつきが生まれた。その後会の名称を骨転移がんセンターボードと改め、半年おきに開催している。基調講演ではさまざまながん種での骨転移診療に関する基礎的・臨床的情報提供を、またがんセンターボードセッションでは骨転移症例に関し参加者全員でのディスカッションを行っている。これまでテーマとして、骨転移の診断や治療に加え、緩和ケア的アプローチやリハビリに関しても取り上げられた。直近では 2017 年 2 月に開催され、歯科口腔外科医師より顎骨壊死に関する基調講演があり、沖縄県歯科医師会の呼び掛けにより、歯科医師も多く参加した。現在、乳腺外科医師と整形外科医師が中心となり、様々な施設・科の医師、歯科医師、薬剤師、看護師、理学療法士が集まり、実臨床に役立つディスカッションが行われている。また、急ぎの症例に関してはメールでの相談も受け付けている。

### 31. ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌に対するソラフェニブの使用経験（野村寛徳、高槻光寿）

背景：ヨード治療抵抗性進行・再発甲状腺分化癌 (IRDTC) に対して、従来有効な治療薬がなかった。2014 年 6 月に本邦でもソラフェニブが適応追加となり、当科ではこれまで 5 例に使用している。目的：ソラフェニブを使用した IRDTC において、有効性・安全性を検討する。方法：ソラフェニブを使用した IRDTC 症例を対象とした。最初の症例は 800mg/day より開始。2 例目以降は全て400mg/day にて開始した。全例で手足の保湿のためヘパリン類似物質含有軟膏を使用した。結果：症例は 5 例、女性 4 例、男性 1 例。乳頭癌 4 例、濾胞癌 1 例。年齢の中央値は 67 歳。開始時 PS は 0 が 4 例、1 が 1 例。5 例中 4 例でヨード治療抵抗性が 確認されていた。現在までに 3 例で治療効果判定が行われ、PR2 例、SD1 例。

PR の 1 例では肺転移による 無気肺に細菌感染が合併していたが、開始後無気肺 が解除され肺炎も治癒した。SD の症例では判定後に 600mg/day に増量された。血液毒性は認めなかった。非血液毒性では、hand-foot syndrome 5 例 (grade 3:1 例、grade 1:4 例)、grade 3 hypertension 1 例 を認めた。結論: ソラフェニブは IRDTC に対し臨床的に有効であった。副作用や費用の観点から、400mg/day で開始 し効果不十分の場合に増量する使用法は合理的だと思われた。

### 32. 小児鼠径ヘルニアに対する新しいアプローチ法を用いた腹腔鏡下経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖手術

#### (LPEC)の有効性の研究 (久田正昭、馬場徳朗、高槻光寿)

小児外科分野において、最も多い疾患が鼠径ヘルニアである。その術式は長期間にわたり、完成された方法であり何十年も変わらずに行われてきた。近年腹腔鏡手術が様々な手術に用いられるようになり、小児鼠径ヘルニアに対して経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術が開発された。まだ全国的に標準治療までは至っていないが、従来の術式(従来法)と比べ、片側性の場合、対側の内鼠径輪も同時に確認することが可能であり、術後に対側が発症するのを予防することが可能などの有効性が考えられる。両側生の場合にも同じ手術を二回繰り返す従来の手術に比べると 明らかに短時間で手術を行うことが可能です。また 従来法では鼠径管を開放し、鼠径管内の精索から、精管や精巣動静脈、更にヘルニア囊の剥離が必要であり、鼠径管の構造を破壊するが、LPEC法では、特殊な専用の針を用いることで、鼠径管の構造を壊すことなくヘルニア囊の結紮が可能と考えられる。このことから鼠径管の構造を壊すことで生じる患側精巣の萎縮や挙上などの合併症についても予防できるのではないかと期待される。当科では2007年12月からLPEC法を導入し、従来法での臨床結果と比較しその有効性を検討する。

### 33. 小児消化管間質腫瘍(GIST)の遺伝子検索と遺伝

子変位による化学療法の有効性の研究 (久田正昭、馬場徳朗、高槻光寿) 消化管間質腫瘍(GIST)は、成人発症例に関しては遺伝子レベルまで研究されてきており、遺伝子変位と化学療法の有効性との関係まで解っ

てきているが、小児発症例に関してはよく知られていない。成人例と性質が異なっていることは言われており、その病態解明には一例一例が重要であり、それぞれ遺伝子変位まで検索し、更に小児GIST術後再発症例に対する化学療法の有効性についても検討する。

### 34. 乳児・学童における超音波ガイド下中心静脈カテーテル挿入術の有用性の検討 (久田正昭、馬場徳朗、高槻光寿)

中心静脈カテーテル挿入法は、その安全性の向上のため、成人・小児を問わず、様々な工夫が各施設でなされている。近年超音波ガイド下にカテーテル挿入の試みが再度注目されてきている。成人の中心静脈カテーテル挿入術に超音波ガイド下に行う方法が施行され、その安全性に関して良好な報告がなされるようになってきている。現在当科において小児における中心静脈カテーテル挿入を超音波ガイド下に行っており、従来の穿刺法と比較し、有用性を検討する。

### 35. 重症先天性横隔膜ヘルニアに対するECMO治療戦略の検討 (久田正昭、馬場徳朗、高槻光寿)

先天性横隔膜ヘルニアは軽症から重症例まで様々な病態があるものの、その治療は術前の呼吸・循環管理に終止する。即ち、より安全で効果的な全身管理ののち根治手術に導入し、さらに術後の合併症をおこさずに管理を続けることが肝要である。重症の先天性横隔膜ヘルニアに対するECMOの適応、効果は一定のコンセンサスを得ているが、最重症症例に対してはたとえECMOを導入してもその予後は悪い。しかし、近年全国的にECMOが必要な症例の減少が言われてきており、様々な呼吸循環管理が改善してきた結果と考えられている。当科では小児科と共同ECMO導入した重症例に対し、positioningやopen lung techniqueを用いた治療戦略を展開し、良好な成績をおさめている。当科でも近年ECMO導入が必要な症例は減少しており、横隔膜ヘルニアに対するECMOを含めた治療指針について症例の蓄積とともに検討を行っていく。

### 36. 小児悪性軟部腫瘍におけるFOXM1と主要なシグナル伝達経路の標的分子としての評価 (久田正昭、馬場徳朗、高槻光寿)

小児がんのうち悪性軟部腫瘍は予後不良で、特に胞巣型横紋筋肉腫の5年生存率は約



50%である。 Forkhead box M1 (FOXM1) は Forkhead box family に属し、細胞周期を制御する転写因子として知られていたが、現在新たな治療標的として最も注目されている分子の一つである。FOXMIは大多数の悪性腫瘍で発現を認め、細胞増殖や細胞分化、DNA修復、組織の恒常性、血管新生、アポトーシスへの関与を通して、腫瘍の悪性化や薬剤感受性、転移、予後などとの相関が報告されている。2016年9月までに小児悪性軟部腫瘍におけるFOXMIの研究報告は少なく、

特に多数の臨床検体を用いた研究は近年の我々の研究報告以外に無い。この研究では、小児悪性軟部腫瘍(横紋筋肉腫および Ewing 肉腫、滑膜肉腫、悪性ラブドイド腫瘍)におけるFOXMIと主要なシグナル伝達回路について解析し、組織亜型や予後などの臨床病理学的事項との相関について検討し、小児悪性軟部腫瘍における分子標的療法の標的としての可能性を検討する。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	高槻光寿: 第6章 肝臓 10肝硬変の術前管理. 消化器外科専門医の心得 下巻. 654-656, 一般社団法人日本消化器外科学会(監), 東京, 2023.	(C)	
<b>原著</b>			
OD23001:	高槻光寿、上里安範、大野慎一郎: レシピエント手術における胆道再建 ー胆道胆管吻合、胆管空腸吻合. 手術 77(1): 77-83, 2023. DOI: 10.18888/op.0000003120.	(C)	×
OD23002:	宮城良浩、金城達也、高槻光寿: 手術手技 腹腔鏡下結腸切除時における体腔壳吻合時のPfannenstiel法による小開腹. 手術 77(9): 1423-1427, 2023. DOI: 10.18888/op.0000003474.	(C)	×
OD23003:	久田正昭、池村絢、馬場徳朗、呉屋英樹、金城忠嗣、佐辺直也、金城僚、吉田朝秀、家入里志、高槻光寿: 沖縄県における過去20年間の先天性横隔膜ヘルニア全治療成績および出生前診断症例に対する重症度分類からみた再評価. 日小外会誌 59(7): 1044-1051, 2023. doi: 10.11164/jjsps.59.7_1044.	(B)	○
<b>症例報告</b>			
CI23001:	Kamehama F, Kinjo T, Moyagi Y, Furugen T, Teruya T, Tamaki T, Wade N, Takatsuki M: Laparoscopic resection of a metastatic myxoid liposarcoma in the mesentery of the small intestine: a case report. Surg Case Rep. 9: 133, 2023. doi: 10.1186/s40792-023-01715-7.	(A)	○
CI23002:	Baba T, Yamazaki T, Sakai M, Matshuda K, Amaya K, Takatsuki M, Okada Y: A possible manifestation of pancreas divisum-pancreatic pseudocyst in an infant with no apparent history of pancreatitis: a case report. Surg Case Rep. 9: 153, 2023. doi: 10.1186/s40792-023-01735-3.	(A)	○
CI23003:	Uesato Y, Ono S, Kawamata F, Sakamoto S, Kuda M, Kasahara M, Takatsuki M: Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy as bridging therapy for liver transplantation in an infant with an advanced hepatic rhabdoid tumor. Pediatric Transplant. 27(6): e14559, 2023. <a href="https://doi.org/10.1111/petr.14559">https://doi.org/10.1111/petr.14559</a> .	(A)	○
CD23001:	池間瑛人、上里安範、大野慎一郎、日比谷健司、玉城智子、高槻光寿: 胆道閉鎖症術後の難治性胆管炎に対して肝左葉切除を行った1例. Ryukyu Med. J., 42(1-4): 45-50, 2023.	(B)	○
CD23002:	石嶺伝羽、大野慎一郎、上里安範、玉城智子、高槻光寿: 上腸間膜静脈浸潤を伴う腸間膜原発巨大solitary fibrous tumorの1例. 手術 77(3): 375-381, 2023.	(C)	×
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	高槻光寿: 故琉球大学外科 武藤良弘教授を偲ぶ. 日腹救誌43(2): 139, 2023.		
PD23002:	小林陽花、馬場徳朗*、久田正昭、高槻光寿: 膀胱臍瘻を合併したHernia into the umbilical cord の1例. 日小外会誌59(5): 929, 2023.		
PD23003:	島袋結美、金城達也、宮城良浩、上里安範、中村陽二、大野慎一郎、狩俣弘幸、高槻光寿: 肝膿瘍を合併した上行結腸癌の1例. 日本消化器病学会九州支部例会・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回-115回: 165, 2023.		
PD23004:	野村寛徳、新倉直樹、山中隆司、日馬弘貴、山本貢、松浦一生、井上賢一、高原祥子、喜多昭介、山口美樹、有賀智之、柴田伸弘、下村昭彦、尾崎友理、白石和寛、坂井修二、泉谷忠宏、塩境一仁、高槻光寿、鶴谷純司: 脳転移及び/又は髄膜癌腫症を伴うHER2陽性乳癌に対するT-DXdの治療効果: ROSET-BM試験. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集31回: 73, 2023.		

- PD23005: 大塚万理乃、野村寛徳、高槻光寿: 治療に難渋した葉状腫瘍の一例. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集31回: 246, 2023.
- PD23006: 金城達也、宮城良浩、上里安範、大野慎一郎、狩俣弘幸、高槻光寿: 結腸癌におけるICG近赤外線観察を用いたリンパ流評価の検討. 日内視鏡外会誌 28(7): 口演[084-6], 2023.
- PD23007: 宮城良浩、金城達也、上里安範、大野慎一郎、狩俣弘幸、高槻光寿: 妊娠合併虫垂炎に対して虫垂切除術を施行した4例. 日内視鏡外会誌 28(7): M0128-5, 2023.
- PD23008: 石川巧朗、上里安範、仲本正哉、知念 徹、宮城良浩、大野慎一郎、狩俣弘幸、金城達也、高槻光寿: 妊娠13週に発症した急性胆嚢炎に対して早期腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例. 日内視鏡外会誌 28(7): M0041-3, 2023.
- PD23009: 新垣慎太郎、高槻光寿、金城達也、狩俣弘幸、大野慎一郎、上里安範、宮城良浩: 地方若手外科医による医工連携のハードルと工夫. 日内視鏡外会誌 28(7): MEC3-1, 2023.
- PD23010: 宮城良浩、金城達也、高槻光寿: 代用膀胱回腸に発生した小腸癌の2例. 日本大腸肛門病学会誌76(9): A399, 2023.
- PD23011: 金城達也、宮城良浩、高槻光寿: 潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡下大腸全摘術の検討. 日本大腸肛門病学会誌 76(9): A235, 2023.
- PD23012: 宮城良浩、金城達也、上里安範、中村陽二、大野慎一郎、狩俣弘幸、高槻光寿: 体腔内吻合を伴う腹腔鏡下結腸切除術における術中腹水培養・細胞診の検討. 日消外会総会78回: P224-5, 2023.
- PD23013: 大野慎一郎、上里安範、馬場徳朗、久田正昭、島袋鮎美、宮城良浩、中村陽二、金城達也、狩俣弘幸、高槻光寿: 地方における生体肝移植の現況. 日消外会総会78回: P114-6, 2023.
- PD23014: 金城達也、宮城良浩、上里安範、中村陽二、大野慎一郎、狩俣弘幸、高槻光寿: 骨盤内蔵全摘術後の重篤な骨盤内に対する非機能性腸管吻合の有用性. 日消外会総会78回: P112-6, 2023.
- PD23015: 島袋鮎美、金城達也、宮城良浩、高槻光寿: 術中内視鏡検査が有用であった小腸EBV関連平滑筋肉腫の1例. 日本大腸肛門病学会誌 76(8): 550, 2023.

## A. 研究課題の概要

### I. 婦人科・腫瘍学

#### 1. 初期浸潤子宮頸癌に対する広汎性子宮頸部摘出術 (radical trachelectomy) による妊孕能温存と治療予後に関する研究

(久高亘, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 金城忠嗣, 銘苅桂子, 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、本邦でも初期の浸潤子宮頸癌(臨床進行期IA2期, IB1期)を対象に子宮頸部円錐切除術と広汎性子宮全摘出術との中間的な術式として、基靭帯を含めて子宮頸部を摘出し、子宮体部を残すことにより妊孕能温存をはかる広汎性子宮頸部摘出術(Radical trachelectomy: RAT)が行われるようになってきた。当科でも本学臨床研究倫理委員会の承認を得て、2009年からRATを施行している。RAT症例の問題点を明らかにするため、中間解析を行った。これまでの臨床試験に登録された14例を対象に、患者背景、術中・術後合併症、再発の有無、術後の月経、不妊症、妊娠について後方視的検討を行った。観察期間の中央値は14ヵ月(1-33ヵ月)。術中迅速検査でリンパ節陽性であった1例は広汎子宮全摘出術に変更した。臨床進行期は全例IB1期。術後合併症として膈子宮縫合部壊死を1例、頸管狭窄を4例に認めた。挙児希望2例のうち1例は不妊治療を施行された。1例に自然妊娠成立を認め、健児を得ている。生命予後を含め、有害事象、妊孕能を含めて長期的な経過観察が必要である。2013年8月、浸潤子宮頸癌の妊婦(妊娠17週)に、

胎児を子宮内に残したまま患部を切除する本手術を行い満期まで妊娠を継続し、2014年1月、妊娠38週に帝王切開で無事健常児を得た。帝切後、母児ともに健康で経過は順調で、今後も新たに妊娠、出産できる可能性がある。当時、妊娠中の本手術の報告は世界で10例のみで、国内では手術後無事に妊娠継続し満期での分娩例は大阪大学の1例に次いで2例目であった。その後、当科ではさらに2例の治療を行なっている。

#### 2. 沖縄の子宮頸癌発生に特有の腔内マイクロバイオーーム分布の解析

(平良祐介, 西平久美子, 兼島いとみ, 久高亘, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 仲本朋子, 青木陽一)

沖縄県の子宮頸癌の発生基盤、罹患率、検診等の特徴・問題点は、1)罹患率は約20数年間減少なく、近年は全国と同様増加傾向にある。2)進行例の比率が高い。沖縄県では進行期II~III期にピークが見られる。3)子宮頸癌検診の偏りがあり、沖縄県の統計では30~50歳代の検診率が低く、60, 70歳代の検診率が高い。4)正常細胞診者のHPV陽性癌で検出されるHPVの型が異なる。HPV 31, 33, 35, 58型の頻度が高く、HPV18型の頻度が低いため、HPV 16型+18型の頻度は52%と世界の他地域や日本全国と比べ低率である。検診率は全国平均上回るが、罹患率・死亡率は高率である。この原因として、喫煙、クラミジア感染以外に沖縄県に特有のco-factorの存在が推測される。腔内マイクロバイオーームは、年齢、生殖状況、民族性、pH、および他の因子により影響を受け、生涯にわたって高度にかつダイナミックに変化していると報告されている(Zhou X, et al. 2007)。その障害はさまざまに分類され、多様性があり、流早産(Hyman RW, et al. 2014)、婦人科感染およびがん患者(Chase D, et al. 2015)の化学療法や放射線による副作用のリスクを増大させるとされる。通常の細菌培養では検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影響を与えている可能性について探索

したいと考えた。通常の細菌培養では、検出できない微生物コミュニティの分類と機能のプロファイルが沖縄県特有の子宮頸癌発生に影響を与えている可能性について腔内マイクロバイーム解析により明らかにすることを目的として横断的観察研究を計画した。正常細胞診例、LSIL、HSIL、子宮頸癌症例を対象とし、文書同意を取得後、腔分泌物を採取し腔内マイクロバイーム解析、HPVタイピング検査を行う。主要評価項目は、腔内マイクロバイーム、副次評価項目は、1) HPVタイピング、2) クラミジア抗原とした。

### 3. 子宮頸癌に対する同時化学放射線療法(以下CCRT)前後の筋肉量の変化と予後との関連

(喜瀬真雄, 新垣精久, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 平良祐介, 青木陽一)

局所進行子宮頸癌について、いくつかのランダム化比較試験によりCCRTが生存率を改善することが示され、現在はシスプラチンを含むレジメンでのCCRTは、局所進行子宮頸癌に対する標準治療と考えられている。CCRTの治療期間はおよそ1.5~2ヵ月であるが、その期間は治療関連の有害事象等により活動量が低下すると考えられる。局所進行子宮頸癌の予後を予測する因子として、これまで腫瘍径、リンパ節転移の有無、子宮傍組織浸潤が知られているが、近年、種々の癌腫において、癌の悪液質による骨格筋肉量の低下が、予後を予測する因子であることが報告されている。子宮頸癌においても、筋肉量低下が予後を予測する因子となりうるのかを検討する。当院で子宮頸癌に対してCCRTを行った患者を対象に、治療前後の骨格筋肉量が予後に与える影響について調べることを目的として、後方視的観察研究を計画した。琉球大学病院でCCRTを施行し、治療前1ヵ月以内に当院で胸腹部CTを撮影、さらに治療後3ヵ月以内に当院で胸腹部CT撮影を行う。主要評価項目は、CT画像におけるL3レベルの骨格筋・腸腰筋の面積とPFS(progression free survival), OS(overall survival), 副次的評価項目は年齢、病期、体重変化、血液検査、有害事象とした診療録調査による観察研究である。

### 4. プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌におけるPegylated

### Liposomal Doxorubicinの効果とCA125値変動解析

(大山拓真, 下地裕子, 仲宗根忠栄, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一)

卵巣癌はプラチナ製剤による治療後も半数以上の症例が再発するため、重大な影響を及ぼす疾患である。再発例に対する薬剤選択にはまだ議論の余地があるが、現在の選択肢はpegylated liposomal doxorubicin (PLD)である。当科におけるプラチナ製剤治療に抵抗性あるいは難治性の卵巣癌患者に対するPLDの使用状況を後方視的に検討した。有効性、有効性の予測指標、有害事象についても同様に検討した。プラチナ製剤抵抗性・難治性の再発卵巣癌60例に対するPLD単剤療法では、無増悪生存期間(PFS)中央値4ヵ月、全生存期間(OS)中央値11ヵ月、病勢コントロール率(DCR)71.7%であり、PLDはプラチナ製剤抵抗性の再発卵巣癌に有効であった。治療効果は2クール後のCA125値の低下により予測可能であった。PLD2クール後にCA125が上昇した患者と低下した患者のOS中央値はそれぞれ14.5(2-60)ヵ月と8(2-51)ヵ月、PFS中央値は6(2-38)ヵ月と3(0-47)ヵ月であった。PLDは高いDCRを示し、有害事象に対して忍容性があるため、臨床的に有効かつ有用である。これらの知見はPLDの使用を支持し、このような症例に遭遇した際に医師が治療法を選択する際の指針となる。

### 5. 子宮頸癌に対するCCRT(concurrent chemoradiotherapy)後の骨折リスク因子の探索

(新垣精久, 久高亘, 玉城夏季, 下地裕子, 平良祐介, 仲本朋子, 青木陽一, 関根正幸)

子宮頸癌に対する根治的放射線療法後の晩期有害事象の1つである骨折はQOLを低下させ、生命予後に悪影響を及ぼす。放射線療法後の骨折リスク因子を探索するため、2014年から2023年に当科でCCRTを完遂した子宮頸癌(扁平上皮癌)226例を対象に診療録を後方視的に検討した。解析にあたり、病期分類はFIGO 2018にてrestagingした。年齢中央値は51歳(範囲:30-73), BMI中央値22.5(範囲:13.2-47.7), 進行期はI期46例, II期32例, III期142例, IV期6例, 観察期間中央値は35ヵ月(範囲:2-102)であった。放射線療法後に照射野内に骨折を来した症例は20例、骨折部位は第

5腰椎5例，恥骨8例，仙骨13例，坐骨1例，腸骨2例（重複あり）であった。照射後の骨折リスク評価のため，放射線療法前の胸腹部CT検査データを用いて第5腰椎HU (Hounsfield Unit)を測定した。骨折リスクに関し，年齢，閉経，BMI，治療期間，CDDP投与量，CT値の各因子について解析を行った。多変量解析においてCT値のみが有意な骨折リスク因子であった（オッズ比56.791，95%信頼区間1.062-3034.8， $p=0.0377$ ）。治療期間やCDDP投与量では有意差を認めず，治療強度は骨折に影響していなかった（ $p=0.9798$ ， $p=0.4523$ ）。放射線療法前の椎骨，骨盤骨のCT値が骨粗鬆症の存在を反映し，放射線療法後の骨折リスクに関連していると推察された。CT値のcut off値については先行研究でも一定の見解がなく，さらに検討を要する。

## 6. 各種臨床試験・治験への登録・参加

（西平久美子，兼島いとみ，下地裕子，平良祐介，新垣精久，仲本朋子，久高亘，青木陽一）

1) NRG-Oncology(米国National Cancer Trial Network: NCTNとの国際共同医師主導臨床試験): 2010年に前身の米国Gynecologic Oncology Groupに施設申請を行い2011年に登録施設に認定された。以下の臨床試験の症例登録を開始した。

(1) COMPARATIVE ANALYSIS OF CA-IX, p16, PROLIFERATIVE MARKERS AND HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) IN THE DIAGNOSIS OF SIGNIFICANT CERVICAL LESIONS IN PATIENTS WITH A CYTOLOGIC DIAGNOSIS OF ATYPICAL GLANDULAR CELLS (AGC) (GOG 0237)

2) JCOG 試験: 2009年からJCOG試験の登録施設に認定され，JCOG試験への登録を行っている。

(1) JCOG1402: 子宮頸癌術後再発高リスクに対する強度変調放射線療法(IMRT)を用いた術後同時化学放射線療法の多施設共同非ランダム化検証的試験

(2) JCOG1412: リンパ節転移リスクを有する子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化第Ⅲ相試験

(3) JCOG1203: 上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化比較試験

(4) JCOG1311: 初発子宮頸癌IVB期および再発・増悪・残存子宮頸癌に対するTC併用療法vs. Dose-dense

TC併用療法のランダム化第Ⅱ/Ⅲ相比較試験

3) JGOG 試験: 婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)が施行している臨床試験への登録・参加を行っている。

(1) ステージングが行われた上皮性卵巣癌I期における補助化学療法の必要性に関するランダム化第Ⅲ相試験 (JGOG3020)

(2) 初発子宮頸がん患者を対象とした治療後のセクシュアリティの変化に関する前向きコホート研究 (JGOG9004)

(3) 卵巣高異型度漿液性癌の病理組織学的細分類における診断再現性の検討 (JGOG3022-A1)

(4) 子宮頸部すりガラス細胞癌の臨床病理学的調査研究 (JGOG1086S)

(5) IB2-IIB 期の子宮頸部通常型腺癌における術前化学療法の有効性についての後方視的検討 (JGOG1072S-A1)

(6) 卵巣癌初回治療後オラパリブ維持療法の安全性と有効性を検討するヒストリカルコホート研究 (JGOG3027)

(7) 卵巣癌初回治療後のニラパリブ維持療法の安全性と有効性を検討する観察研究 (JGOG3028)

(8) 卵巣癌初回治療後のオラパリブおよびベバシズマブ併用維持療法の安全性と有効性を検討する観察研究 (JGOG3030)

(9) 再発卵巣癌に対するニラパリブの安全性と有効性を検討する観察研究 (JGOG3031)

(10) 子宮頸癌 I B期 - II B期根治手術例における術後放射線治療と術後化学療法の第Ⅲ相ランダム比較試験: AFTER trial (JGOG1082)

4) 治験:

(1) 思春期女性へのHPVワクチン公費助成開始後における子宮頸癌のHPV16・18陽性割合の推移に関する長期疫学研究 (MINT2 project)

(2) G0TIC-002 LUFT試験 局所進行子宮頸癌根治放射線療法施行例に対するUFTによる補助化学療法のランダム化第Ⅲ相比較試験

(3) 治療抵抗性，再発又は転移性子宮頸癌の未治療患者を対象としたペムブロリズマブ(MK-3475)及び化学療法併用投与とプラセボ及び化学療法併用投与と比較する二重盲検プラセボ対照無作為化第Ⅲ相試験

(4) 進行又は再発の子宮体癌患者を対象としたペムブロリズマブ(MK-3475)とレンバチニブ(E7080/MK-7902)の併用療法と化学療法を比較する第Ⅲ相無作為化多施設共同非盲検試験

(5) BRCA変異陰性の進行上皮性卵巣癌の未治療患者を対象としたペムブロリズマブ及び化学療法併用投与後に維持療法としてペムブロリズマブ及びオラパリブの併用投与群とペムブロリズマブ及び化学療法併用投与後に維持療法としてペムブロリズマブ単独投与群を化学療法投与群と比較する二重盲検無作為化第Ⅲ相試験

(6) A Phase III, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With and following Chemoradiotherapy Compared to Chemoradiotherapy Alone for Treatment in Women with Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA)

(7) 再発性又は転移性子宮頸がんを対象に REGN2810(Cemiplimab)と治験担当医師が選択した化学療法とを比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験

(8) シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の嘔気・嘔吐に対する六君子湯の効果 - プラセボ対照無作為化二重盲検比較検証試験

(9) プラチナ系化学療法の実施中又は実施後に病勢進行が認められた切除不能進行子宮頸癌患者を対象としたbintrafusp alfa (M7824) 単剤療法の第Ⅱ相多施設共同非盲検試験

(10) Study of chemoradiotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) for the treatment of locally advanced cervical cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047)

(11) 新たに診断された進行子宮内膜癌又は再発子宮内膜癌患者を対象に一次治療としてのカルボプラチン+パクリタキセルとデュルバルマブの併用療法及びその後のオラパリブ併用又は非併用下でのデュルバルマブ維持療法を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験(DUO-E)

(12) 根治手術後の初発高リスク子宮体癌患者を対象とした術後化学療法+MK-3475と術後化学療法+プラセボを比較する第Ⅲ相無作為化二重盲検試験

(KEYNOTE-B21/ENGOT-en11/GOG-3053)

(13) 二次又は三次治療の再発又は転移を有する子宮頸癌を対象にtisotumab vedotinと治験担当医師が選択した化学療法とを比較検討する第Ⅲ相無作為化非盲検試験

## 7. 沖縄県婦人科腫瘍登録

(久高亘, 青木陽一)

沖縄県における婦人科悪性腫瘍の罹患率・予後を把握し、予防および治療に役立てることを目的とし、沖縄県婦人科腫瘍登録を立ち上げ16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、2021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45巻に公表した。当科のホームページでも公開している。

## II. 産科周産期医学

### 1. 正期産の誘発分娩におけるprostaglandin E2腔内投与と器械的子宮頸管拡張との比較検討

(金城淑乃、知念行子、金城忠嗣、銘苺桂子)

分娩誘発には子宮頸管熟化が不可欠であり、子宮頸管熟化作用や子宮収縮作用を持つ薬剤が使用される。分娩誘発における子宮頸管熟化の主な2つの方法は①吸収性子宮頸管拡張剤またはバルーンカテーテルを使用する器械的拡張、及び②PGE2 (ジノプロストン)の経口及び腔内投与、PGF2 $\alpha$  (ジノプロスト)、日本では使用されていないがPGE1 (ミロプロストール)などの薬物的方法が挙げられる。日本国内では2020年からジノプロストン腔内投与が承認された。日本における妊娠41週、Bishop score 4点以下の女性113人を対照としたジノプロストンとプラセボを使用した無作為二重盲検プラセボ対照試験では、Bishop score7点以上の割合が47.4% vs 14.3% (p=0.0002)でありジノプロストンで有意に多く、投与から経腔分娩までの時間も

26.18時間 vs 33.02時間(p<0.0001)でありジノプロストンで有意に短い結果となった。器械的熟化処置とジノプロストンなどの薬物的方法のどちらを選択するか判断が必要となってくる。現在のところ、日本においては器械的熟化処置とジノプロストンなどの薬物的方法のどちらを選択するか基準はない。本研究の目的は、満期の誘発分娩において、本邦で初めて導入されたジノプロストンと従来の器械的子宮頸管熟化処置を比較し、その効果と安全性を明らかにすることである。正期産の分娩誘発を要する女性においてジノプロストン使用例と器械的子宮頸管拡張使用例を比較し、その効果と安全性を明らかにする。検討①ジノプロストンを使用した症例の分娩転機、検討②初産かつ未破水例においてジノプロストンと器械的熟化処置を行った症例の比較を行った。未破水の初産婦90例

(PROPESS群41例、器械的拡張群49例)を後方視的に研究した。主要評価項目は帝王切開率とした。副次評価項目はPROPESSおよび器械の初回挿入後12時間以内または24時間以内の経膈分娩率、絨毛膜羊膜炎、オキシトシン使用率、新生児転帰であった。結果、帝王切開率はPROPESS群で器械的拡張群よりも有意に低かった(p=0.02)。12時間内の分娩率(p=0.02)、24時間以内の分娩率(p=0.01)はそれぞれPROPESS群で高かった。PROPESS単独で24時間以内に分娩したのは13例

(31.7%)であった。追加のオキシトシンを必要とした割合はPROPESS群で有意に低かった(p=0.001)。新生児転帰には両群間に有意差はなかった。しかし、PROPESSを使用しても陣痛発生しなかった場合、初回に挿入してから分娩に至るまでの分娩時間全体ではPROPESSで長い結果となった。結論、未破水の初産婦に対するPROPESSは器械的拡張と比較して帝王切開率を低下させた。初回挿入から12時間後および24時間後の分娩率はPROPRSS群でより高い結果となった。

## 2. 胎児発育不全に対するタダラフィルの経母体投与の有効性・安全性に関する臨床試験 プラセボ対照ランダム化比較第Ⅱ相多施設共同研究- TADAFER II b - (金城忠嗣, 金城淑乃, 知念行子, 銘苅桂子)

子宮内で胎児の発育が制限される胎児発育不全(Fetal growth restriction: FGR)は、周産期領域にお

ける重要な疾患である。理由は、FGRは胎児・新生児・乳児死亡の生命予後を悪化させ、生存した場合においても運動発達遅延、知的障害、自閉症スペクトラム、注意欠如・多動症などの神経学的後遺症を増加させるからである。加えて、胎内で制限された発育に起因したプログラミングにより、成人以降の糖尿病、高血圧などの生活習慣病のハイリスク群となる。しかし、FGRに対する有効な治療法はなく、胎児の発育が限界を迎えた時点で仮に早産であっても、胎外へ娩出することが唯一の対応手段である。

FGRの原因として、胎盤が形成される段階で子宮らせん動脈のリモデリングが障害され、虚血胎盤が形成されることが示されている。近年、このような虚血に陥った胎盤の機能を改善させるための1つの治療薬として、ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬が注目されている。PDE5阻害薬は、一酸化窒素(NO)の経路を介して血管平滑筋の弛緩および血管拡張作用を有する。三重大学のグループは、PDE5阻害薬の1つであるタダラフィルを用いて、胎児発育不全症例を対象としたタダラフィル療法の有効性および安全性をプラセボを用いた二重盲検ランダム化比較試験にて行う、という多施設共同研究を実施している。琉球大学産婦人科も研究協力施設として症例登録中である。

## 3. 音楽療法は初産婦の経膈分娩時の痛みと不安に対して有効である

(新田迅, 金城忠嗣, 金城淑乃, 屋良奈七, 知念行子, 西みゆき, 比嘉泉, 折田忍, 三浦未来, 宮國早江, 兼島いとみ, 西平久美子, 正本仁, 銘苅桂子, 青木陽一)

経膈分娩では、分娩が進むにつれて痛みが増し、陣痛に対する不安が母体や新生児に悪影響を及ぼすことがある。経膈分娩を予定している初産婦を対象に、分娩時の痛みと不安、血行動態、胎児・新生児パラメータ、産後の痛みに対する音楽療法の効果を検討する非無作為化臨床試験を企画し、調査した。妊娠37~41週で正常な自然分娩が期待される18~40歳の初産婦を対象とし、音楽療法群と対照群に割り付けた。分娩前、分娩潜伏期、分娩活動期、分娩第2期、分娩後2時間の各時点で、不安と痛みの視覚的アナログスケール測定、収



縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数が測定された。音楽療法群17名、対象群19名、計36名の初産婦が対象となった。分娩後2時間の疼痛スコアは音楽療法群  $2.00 \pm 1.79$ 、対照群  $3.74 \pm 3.35$  で、疼痛の減少と関連があった ( $p=0.036$ )。母体心拍数は、介入前、潜伏期、活動期、産後2時間では同程度であった。しかし、分娩第2期の母体心拍数は音楽群  $88.6 \pm 8.7$  拍/分、対照群  $98.9 \pm 15.3$  拍/分と両群で有意に変動した ( $p=0.0321$ )。分娩時の出血量は、音楽群  $336.5 \pm 191.9$  ml、対照群  $540.8 \pm 320.3$  ml と、音楽群で有意に少なかった ( $p=0.0184$ )。以上より、本研究では、音楽療法は初産婦の痛みと不安の軽減に有効な方法であり、産後2時間での痛みの緩和、分娩第2期における母体心拍数の安定化、分娩時の出血量の減少をもたらすことが明らかとなった。この方法は母体の身体的、心理的安定をもたらす、簡単で安全、非侵襲的、非薬物療法的な代替療法として考慮されるべきである。

#### 4. 抗SS-A抗体陽性妊婦における胎児先天性心ブロックの予測因子について

(平敷千晶, 長井裕, 宮城美紀, 奥聡, 兼村朱里, 金嶺ちひろ, 土井生子, 仲宗根忠栄, 泉有紀, 中野裕子, 島袋篤哉, 山下薫, 砂川空広, 佐久本薫, 青木陽一)

抗SS-A抗体陽性の妊婦における胎児先天性心ブロック(CHB)の予測因子を同定することは、症例を適切に管理するために重要である。2011年1月から2021年11月までに周産期管理を受けた抗SS-A抗体陽性女性59例のカルテを後方視的に検討した。単変量解析および多変量解析を行い、胎児CHB発症の予測因子を検討した。結果として、抗SS-A抗体陽性の女性59名のうち、9名が胎児CHBを有していた。単変量解析では、胎児CHBは結合組織病の診断 (OR 0.109,  $p = .009$ ) および受胎後の抗SS-A抗体陽性 (OR 31.333,  $p = .0002$ ) と関連していた。多変量解析では、結合組織病の診断は保護因子 (OR 0.049,  $p = 0.025$ ) であり、妊娠後の抗SS-A抗体陽性の診断は危険因子 (OR 41.738,  $p = 0.004$ ) であった。しかし、その他の母親の臨床的特徴は、胎児のCHBの発症に影響を及ぼさなかった。結論として、抗SS-A抗体陽性女性の妊娠において、結合組織病の診断は胎児CHBの独立した防御因子であり、妊娠後の抗

SS-A抗体陽性は独立した危険因子であった。

#### AMED研究(分担):

- 1) 合併症妊娠、異常妊娠・分娩、NICU入院等における妊産婦健康診査体制構築
- 2) 婦健康診査、産婦健康診査における妊産婦支援の総合的評価に関する研究

### III. 不妊・内分泌学

#### 1. 子宮内膜マイクロバイオーーム改善のための治療法の確立

(宮城真帆, 銘苅桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 西平久美子, 宜保敬也, 長田千夏, 青木陽一)

膣内は、ラクトバチラス属と呼ばれる乳酸菌で高い占有率を占め、ガルドネレラ属、プレボテラ属による細菌性膣炎を防いでいるとされる。先行研究により、IVF-ETを行う女性において、着床時期の子宮内細菌叢(マイクロバイオーーム)を16SrRNA検査を用いて明らかにした。ガルドネレラ属、プレボテラ属などを起炎菌(Pathological Bacteria)と定義し、妊娠例と非妊娠例の子宮内膜マイクロバイオーームを比較したところ、妊娠例においては有意にラクトバチラス属占有率が高く、かつ、起炎菌占有率が低い結果であった。また、非妊娠例においては有意にラクトバチラス属占有率が低く、かつ、起炎菌占有率が高い、という結果であった。従って、子宮内膜マイクロバイオーームのバランスの違いが妊娠予後に影響することが明らかとなり、そのバランスを治療することができれば、妊娠率の向上に寄与する可能性がある。本研究は、IVF-ETを施行する不妊症女性において、子宮内膜マイクロバイオーームのバランスが不良である症例、すなわち、ラクトバチラス属占有率が低い症例にはラクトバチルス製剤を投与することで、子宮内膜マイクロバイオーームを改善する有効な治療法を確率することを目的とし、特定臨床研究として行う。

#### 2. 子宮鏡下手術の術後癒着防止法としてのシリコンプレート子宮内一時留置の有用性について

(宮城真帆、銘苺桂子、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こずえ)

子宮鏡下手術の術後癒着防止法としてIntrauterine device (IUD)が使用されることがあるが、再癒着率が27～62%と報告され、その効果は十分ではない。耳鼻科領域で鼓室形成術の際に癒着防止目的に使用されている医療用シリコンプレートは子宮鏡手術術後癒着防止法として子宮内へ一時留置する報告がある。子宮鏡下術後癒着防止法として、シリコンプレート子宮内一時留置の有用性と妊娠転帰を評価することを目的とし、特定臨床研究を継続している。

再癒着の割合は12.5%とこれまでの報告より低く、妊娠率は37.5%で生児獲得率は25%であった。使用後の重篤な合併症もなく、シリコンプレート一時留置による再癒着防止の有用性が期待できる。

### 3. 当院で経験した卵巣組織凍結保存における現状と課題について

(宜保敬也、銘苺桂子、長田千夏、仲村理恵、大石杉子、宮城真帆、赤嶺こずえ、青木陽一)

卵巣組織凍結(OTC)は症例が少なく、ヒト卵巣を取り扱う機会は限られる。当院の現状と課題を整理する。卵巣摘出～凍結の工程(洗浄、卵胞穿刺吸引採卵・IVM、赤道面2分割、髓質処理、凍結切片作成、凍結、保管)を施行する中でOTC時に課題となった(課題1)切片作成(5歳以下について)(課題2)卵胞穿刺吸・採卵後のIVM(課題3)微少残存病巣(MRD)の評価(課題4)凍結保管・更新について現状と課題を調査した。小児卵巣は髓質と皮質の境目がなく、髓質除去をせずに切片作成を行なうこと、他大学のエキスパートへのコンサルトなど工夫と事前準備が必要であった。(課題2)4～5歳の症例では目視下での卵胞を確認できなかった。検鏡にて未熟卵子を確認し最長72時間培養を行うも、分割停止または変性となる割合が59.0%(13/22個)であった。(課題3)造血管腫瘍症例に対し、原疾患の事前MRD検査で陰性確認後にOTCを行った。今後は凍結切片のMRD評価のために病理検査以外にPCR用検体も別途採取を検討が必要。(課題4)OTCデバイスは配偶子凍結用デバイスと比較すると大型であ

るため、専用タンクの用意やケーンの改良や数十年保管するための安全管理体制の強化が必要である。結論として、小児卵巣を効率的に凍結する工夫、卵子獲得数増加、MRD評価法の検討、長期保管の安全管理体制強化が必要である。

### 4. 乳癌患者における妊孕性温存療法：妊娠・出産・再発に関する検討

(仲村理恵、池村晶子、知念柊子、大石杉子、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子)

乳癌治療前患者における妊孕性温存療法の有無、がん治療中断の有無、その後の妊娠・出産・再発状況を調査した。2011年から2022年の期間、乳癌治療前に妊孕性温存療法を希望し紹介となった70例を、温存療法内容、乳癌治療内容、乳癌治療後の妊娠、出産、再発について診療録を後方視的に検討した。全例でカウンセリングを施行し、43例(61%)で妊孕性温存療法が施行された。胚凍結群20例、卵子凍結群23例、カウンセリングのみ群27例に分類すると、カウンセリングのみ群で初診時年齢が有意に高かった( $P=0.04$ )。16例/70例(23%)で乳癌治療終了後に妊娠を希望した。12例/16例(75%)が妊娠希望で術後内分泌療法を中断し、投与期間中央値は24カ月(2～84カ月)であった。その後再発した1例、高齢の1例において凍結胚・卵子の融解移植を断念していた。凍結胚・卵子を使用せずに妊娠した例が6例/16例(38%)であった。凍結胚・卵子の融解移植を希望した8例中2例で移植し妊娠出産、3例は移植し妊娠せず、残りの3例は移植準備中である。妊娠を希望した16例の妊娠例と非妊娠例の比較では、初診時年齢、初診時AMH値に有意差を認めなかった。結論として、乳癌治療後の自然妊娠例も認めしたが、自然妊娠が可能か予知は困難であり、乳癌治療前の妊孕性温存をためらうべきではない。一方で、術後内分泌療法中断については再発リスクや乳癌死亡リスクを十分に患者に理解してもらい挙児について慎重に判断する必要がある。

### 5. がん合併妊娠が妊娠継続とがん治療に与える影響について

(知念柊子、下地裕子、屋良奈七、金城淑乃、新垣精久、平良祐介、知念行子、仲本朋子、金城忠嗣、久高亘、銘苺桂子、青木陽一)

当院で妊娠分娩管理を行ったがん合併妊娠症例について、がんの種類とがん診断週数が妊娠継続やがん治療に与える影響を調査した。

その結果、がんに対して早期治療が必要な場合は、妊娠初期では人工妊娠中絶を行い、妊娠中後期では化学療法や人工早産を選択していた。がん進行度と妊娠週数を考慮し、可能な限り腫瘍学的及び産科学的最適性を保ちながら妊娠を継続する。

#### 6.16 SrRNA遺伝子解析を用いた腔マイクロバイーム検査と腔細菌培養検査の一致率に関する検討 (玉那覇育子、大石杉子、知念柊子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子、関根正幸)

16SrRNA遺伝子解析を用いた腔マイクロバイーム(腔MB)検査により、腔細菌培養検査で検出できない菌の検出が可能となるかどうか、および両検出方法で検出力に差がある菌の細菌学的特徴について検討した。対象は当院で妊娠初期に腔MB検査と腔細菌培養検査の検体を同時に採取した19例。検体採取時期の平均は妊娠12.6週であった。腔細菌培養検査では検出されず腔MB検査により検出された細菌性腔症関連細菌としてGardnerella、Ureaplasma、Prevotella、Atopobium、Aerococcus、Dialisterが挙げられた。それらの細菌学的特徴としては細胞壁を持たずPCR法での検出を要すること、偏性嫌気性菌であること、コロニーが小さいことが挙げられた。腔MB検査を導入することにより細菌性腔症関連細菌の同定が可能となるが、治療介入が必要な占有率や検査のコストなどについてのさらなる研究が必要である。

#### 7. 当科におけるManual Vacuum Aspirationを使用した子宮内容除去術の成績 (大石杉子、銘苺桂子、仲村理恵、宮城真帆、赤嶺こずえ、青木陽一)

当科におけるManual Vacuum Aspiration(以下MVA)の有用性と安全性を検討した。MVAは合併症のある症例にも安全に施行可能であったが、ART後妊娠や胎嚢径が大きい症例ではRPOCや出血に注意が必要である。

#### 8. 当科における帝王切開癒痕部妊娠の治療成績 (大石杉子、知念柊子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子)

帝王切開癒痕部妊娠(cesarean scar pregnancy : CSP)は帝王切開の増加と共に増えているものの治療法は確立していない。妊娠継続した場合、子宮破裂や癒着胎盤などの重篤な合併症の恐れがあるためterminationが推奨されている。

CSPの妊娠継続は癒着胎盤のリスクが高いため、妊娠初期に胎嚢の位置を確認し、CSPの診断の機会を逸しないことが重要である。CSPに対する治療は、一期的に治療を行えるという点から外科的治療が適している。

#### 9. 当科におけるTurner症候群の検討 (大石杉子、知念柊子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子)

Turner症候群はX染色体の部分的または完全な欠失があり、低身長や翼状頸などの身体的特徴を持つ先天性疾患であるが、診断される時期や合併症の程度は症例によって様々である。合併症で最多は骨塩低下であり、次いで甲状腺機能低下、肝機能異常を認めた。循環器系の合併症としては軽度の三尖弁逆流、心機能異常を伴わない心電図異常を認めた。全例において致命的な合併症はなく経過している。妊娠出産を経験した症例はなかった。結論として、当科において治療歴のあるTurner症候群の症例は半数が婦人科で診断されており、早発卵巣機能不全を認める症例では本疾患を疑い精査を行う必要がある。骨塩低下を認める症例が多く、定期的に骨密度計測を行い、早期の治療を行うことが重要である。

#### 10. 子宮内膜症の女性において腔内および子宮内膜細菌叢でdysbiosisが起こる可能性がある

(大石杉子、知念柊子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子)

2019年7月から2020年4月の期間に、腹腔鏡手術を行った子宮内膜症症例18例(Endo群)と非子宮内膜症の良性卵巣腫瘍症例18例(Non-Endo群)を対象と子宮内膜症と生殖器細菌叢の関連を調査した。手術時に膈分泌物、子宮内膜、腹水、卵巣囊腫内容を同時に採取し、16S rRNA遺伝子のV1-V2領域を増幅し次世代シーケンサーを用いて細菌種を同定し、マイクロバイオームの特徴を明らかにした。

腹水や囊腫内の菌量は極めて少ない可能性が示唆された。膈内の炎症関連の細菌群のcut off値を64.3%としたところ、子宮内膜症群では有意にcut off値以上の症例が多かった( $p=0.01$ )。子宮内膜の炎症関連の細菌群のcut off値を18.6%としたところ、子宮内膜症症例でcut off値以上の症例が有意に多かった( $p=0.02$ )。

結論として、腹水および卵巣囊腫内容液はほぼ無菌であるが、子宮内膜症女性では膈内および子宮内膜マイクロバイオームにおいてdysbiosisが生じる可能性がある。

#### 11. 当科における20歳以下の妊孕性温存療法の現状 (宮城真帆、銘苺桂子、宜保敬也、長田千夏、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こずえ、青木陽一)

当科における20歳以下の小児・AYA世代の妊孕性温存療法の現状を調査した。20歳以下で妊孕性温存療法妊孕性温存療法を希望した症例のうち、実際に妊孕性温存療法を施行したのは約半数であり、造血器腫瘍など治療猶予期間の短さや小児であるが故の同意取得の難しさなどが背景にある。小児の造血器腫瘍に対する卵巣組織凍結療法は必要度としては高いがMRDの懸念もあるため、症例毎に慎重に検討しながら適応症例を蓄積していく必要がある。

#### 12. 子宮鏡により診断した慢性子宮内膜炎症例と子宮内膜マイクロバイオームとの関連 (宮城真帆、銘苺桂子、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こ

ずえ、青木陽一)

IVF施行症例の胚移植周期において、子宮鏡により慢性子宮内膜炎(Chronic Endometritis; CE)を疑われた症例の子宮内膜マイクロバイオームを明らかにするため、2019年2月から2020年3月の期間、IVFにて良好胚移植を行った34例を調査した。融解胚移植の前周期8~10日目の子宮鏡施行時に子宮内膜マイクロバイオームを採取し、子宮鏡所見と子宮内膜マイクロバイオームの関連を比較検討した。子宮鏡施行時に莓状発赤、局所的鬱血、出血点、マイクロポリープ、間質浮腫などの慢性子宮内膜炎を疑う所見を「CE疑いあり」とし、それらの所見がないものを「CE疑いなし」と定義し2群に分類した。良好胚は胚盤胞のGardner分類で3BB以上とした。子宮内膜検体は次世代シーケンサーを用いて、16S rRNA解析を行った。子宮鏡下に慢性子宮内膜炎を疑う症例と疑わない症例の子宮内膜マイクロバイオームは、ラクトバチルス占有率や起炎菌占有率に差を認めなかった。

#### 13. 子宮筋腫核出術症例における富細胞性筋腫の術前画像診断について (宮城真帆、知念柊子、池村晶子、仲村理恵、大石杉子、平敷千晶、銘苺桂子)

富細胞性筋腫は良性腫瘍であるが平滑筋肉腫との鑑別が必要であり、平滑筋肉腫に進行するという見解も報告されている。子宮筋腫に対して当科で子宮筋腫核出術を施行した症例における富細胞性筋腫の有病率を評価し、その画像所見と臨床経過を明らかにすることを目的として、当院で子宮筋腫核出術(腹式手術、腹腔鏡下手術を含む)を施行した症例を対象とし、診療録より富細胞性筋腫の診断有無、画像所見、病理学的所見、臨床経過を後方視的に調査した。富細胞性筋腫の有病率は1%と低い結果であった。富細胞性筋腫はその画像所見から平滑筋肉腫との鑑別が必要であり、当院の症例における有病率は1%と低かった。画像所見上、富細胞性筋腫が疑われる場合は平滑筋肉腫の可能性も念頭に術式を検討する必要がある。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Hashiramoto S, Kinjo T, Tanaka SE, Arai W, Shimada M, Ashikawa K, Sakuraba Y, Yuji O, Yara N, Kinjyo Y, Chinen Y, Nagai Y, Mekar K, Aoki Y. Vaginal Microbiota and Pregnancy Outcomes of Patients with Conization Histories. <i>J Womens Health (Larchmt)</i> . 2023 Mar;32(3):375-384. doi: 10.1089/jwh.2022.0440. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36720074.	(A)	○
OI23002:	Kinjyo Y, Kinjo T, Mekar K, Nagai Y, Moromizato T, Ohata T, Iseki C, Iseki K, Aoki Y. Risk Factors of Preterm Birth in Okinawa Prefecture, the Southernmost Island Prefecture of Japan. <i>Matern Child Health J</i> . 2023 Jan;27(1):92-100. doi: 10.1007/s10995-022-03530-2. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36352281.	(A)	○
OI23003:	Watanabe T, Tamashiro N, Shimoji Y, Arakaki Y, Taira Y, Nakamoto T, Kudaka W, Aoki Y. Prognostic Factors of Cervical Adenocarcinoma With Positive Pelvic Lymph Node Metastases Without Preoperative Lymph Node Enlargement Treated With Radical Hysterectomy. <i>Cancer Diagn Progn</i> . 2023 Jan 3;3(1):96-101. doi: 10.21873/cdp.10185. PMID: 36632584; PMCID: PMC9801446.	(A)	○
OI23004:	Mekar K, Shimoji MA, Nakamura R, Oishi S, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y. Effect of the Concentration of Various Polyunsaturated Fatty Acids in Human Follicular Fluid on Oocyte Maturation and Fertilization. <i>CEOS Obstetrics and Gynecology</i> 2023 1(1)1-7, DOI: 10254.1234-5678	(A)	○
OI23005:	Heshiki C, Nagai Y, Miyagi M, Oku A, Kanemura A, Kanamine C, Doi S, Nakasone T, Nakano Y, Izumi Y, Shimabukuro A, Yamashita K, Sunagawa S, Sakumoto K, Aoki Y. Predictive factors of fetal congenital heart block in anti-SS-A antibody-positive pregnant women. <i>Ryukyu Med J.</i> , 42(1~4)35~44, 2023.	(A)	○
OI23006:	Hayase Nitta, Tadatsugu Kinjo, Yoshino Kinjyo, Nana Yara, Yukiko Chinen, Miyuki Nishi, Izumi Higa, Shinobu Orita, Mirai Miura, Sakie Miyaguni, Itomi Kaneshima, Kumiko Nishihira, Hitoshi Masamoto, Keiko Mekar, Yoichi Aoki. Music therapy is effective for pain and anxiety during vaginal delivery in primiparous women. <i>Ryukyu Med J.</i> , 42(1~4)29~34, 2023.	(A)	○
OI23007:	Onuki M, Takahashi F, Iwata T, Nakazawa H, Yahata H, Kanao H, Horie K, Konnai K, Nio A, Takehara K, Kamiura S, Tsuda N, Takei Y, Shigeta S, Matsumura N, Yoshida H, Motohara T, Yamazaki H, Nakamura K, Hamanishi J, Tasaka N, Ishikawa M, Hirashima Y, Kudaka W, Mori-Uchino M, Kukimoto I, Fujii T, Watanabe Y, Noda K, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K; MINT Study Group. Human papillomavirus vaccine impact on invasive cervical cancer in Japan: Preliminary results from cancer statistics and the MINT study. <i>Cancer Sci</i> . 2023 Nov;114(11):4426-4432.	(A)	○
OI23008:	Kusada T, Toita T, Ariga T, Kudaka W, Maemoto H, Makino W, Ishikawa K, Heianna J, Nagai Y, Aoki Y, Murayama S. Correction to: Definitive radiotherapy consisting of whole pelvic radiotherapy with no central shielding and CT-based intracavitary brachytherapy for cervical cancer: feasibility, toxicity, and oncologic outcomes in Japanese patients. <i>Int J Clin Oncol</i> . 2023 Mar;28(3):491.	(A)	○
OI23009:	Itani Y, Sakai H, Hamano T, Asai-Sato M, Futagami M, Fujimura M, Aoki Y, Suzuki N, Yoshida Y, Enomoto T. Comparison of older and younger patients with ovarian cancer: A post hoc study (JGOG3016-A3)	(A)	○

of the treatment strength and prognostic outcomes of conventional or dose-dense chemotherapy. J Obstet Gynaecol Res. 2023 May;49(5):1400-1411.

- OD23001: 平敷千晶、屋比久彩、井坂亮司、喜舎場千裕、兼村朱里、金嶺ちひろ、土井生子、泉有紀、中野裕子、大山拓真、山下薫、砂川空広、長井裕、佐久本薫 1児またはそれ以上の胎児死亡を合併した多胎妊娠症例の周産期転帰 沖縄産科婦人科学会誌 2023 Mar; 45: 59-62. (B) ○
- OD23002: 加藤あさひ、仲本朋子、永島由喜、玉城夏季、吉田晃大、渡部俊陽、下地裕子、新垣精久、平良祐介、久高亘、青木陽一 高齢者子宮頸癌に対する放射線療法の成績 沖縄産科婦人科学会誌 2023 Mar; 45: 7-14. (B) ○
- OD23003: 玉城夏季、吉田晃大、渡部俊陽、下地裕子、新垣精久、平良祐介、仲本朋子、久高亘、青木陽一 当科における子宮頸部胃型粘液性癌の治療成績 沖縄産科婦人科学会誌 2023 Mar; 45: 23-28. (B) ○
- OD23004: 永島由喜、知念行子、金城淑乃、柱本真、大木悠司、屋良奈七、金城忠嗣、銘苺桂子、青木陽一 当院における臍帯付着部異常と周産期予後の検討 沖縄産科婦人科学会誌 2023 Mar; 45: 43-49. (B) ○
- OD23005: 知念行子、知念安紹、柳久美子、要匡、新田迅、金城忠嗣、正本仁、銘苺桂子、中西浩一、青木陽一 染色体正常核型Cystic hygromaを3回繰り返した後に生児を獲得した1例 沖縄産科婦人科学会誌 2023 Mar; 45: 91-96. (B) ○

#### 症例報告

- CI23001: Yara N, Kinjyo Y, Chinen Y, Kinjo T, Mekar K. Placenta Accreta Spectrum with Ureteral Invasion due to Progression of Cesarean Scar Pregnancy. Case Rep Obstet Gynecol. 2023 Oct 7;2023:9065978. doi: 10.1155/2023/9065978. PMID: 37840656; PMCID: PMC10576643. (A) ○

#### 総説

- RD23001: 銘苺桂子 生殖医療フロンティアMook 3 がん・生殖医療 がんサバイバーシップ向上を志向して 柴原浩章、鈴木直 編集「ASCO guideline 2018 Summary」p48 中外医学社 2023.5.15

#### 国際学会発表

- PI23001: Yoshino Kinjyo, Tadatsugu Kinjo, Yutaka Nagai, Takuhiro Moromizato, Takako Ohata, Chiho Iseki, Kunitoshi Iseki, Keiko Mekar. Risk factors of preterm birth in Okinawa Prefecture in Japan. XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics; 9-12, 2023: Paris, France.
- PI23002: Miyagi M, Mekar K, Chinen S, Nakamura R, Oishi S, Heshiki C. Endometrial microbiome balance is related to assisted reproductive Outcomes. The XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, October 9-12, 2023, Paris, France.
- PI23003: Sugiko Oishi, Syuko Chinen, Rie Nakamura, Maho Miyagi, Chiaki Heshiki, Keiko Mekar. Dysbiosis can occur in the vaginal and endometrial microbiome in women with endometriosis. XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. 9-12 October 2023. Paris Convention Center, Paris, France
- PI23004: Taira Y. Analysis of the vaginal microbiome specific to HPV infection and cervical cancer development in Okinawa, Japan. XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, October 9-12, 2023, Paris, France
- PI23005: Shimoji Y, Miyagi M, Tamashiro N, Arakaki Y, Taira Y, Nakamoto T, Kudaka W, Mekar K, Sekine M. Neoadjuvant chemotherapy followed by extended field concurrent chemoradiotherapy for para-aortic lymph node positive cervical cancer. XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, October 9-12, 2023, Paris, France
- PI23006: Nakamura R, Shimoji Y, Taira Y, Arakaki Y, Nakamoto T, Kudaka W, Mekar K, Aoki Y. Concurrent chemoradiotherapy in older patients with cervical cancer: Impact of relative dose intensity and overall treatment time. XXIV FIGO World Congress of Gynecology and

国内学会発表

- PD23001: 銘苺桂子 スポンサー・シンポジウム 子宮内膜症・子宮腺筋症と周産期予後 第44回日本エンドメトリー学会 2023年1月21日～1月22日 高知
- PD23002: 大石杉子 女性ホルモンと更年期～手外科領域の報告を交えて～ 第44回九州手外科研究会 2023年1月28日 沖縄産業支援センター
- PD23003: 銘苺桂子 周産期医療における医師の働き方改革 院内助産・助産師外来フォーラム 2023年2月4日 南風原町
- PD23004: 宮城真帆、銘苺桂子、宜保敬也、長田千夏、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こずえ、青木陽一 当科における20歳以下の妊孕性温存療法の現状 第13回 日本がん・生殖医療学会学術集会 2023年2月25日～26日 大宮
- PD23005: 仲村理恵、大石杉子、宮城真帆、赤嶺こずえ、銘苺桂子、青木陽一 乳がん患者における妊孕性温存療法後の妊娠・出産・再発に関する検討 第13回 日本がん・生殖医療学会学術集会 2023年2月25日～26日 大宮
- PD23006: 宜保敬也、青木陽一、銘苺桂子、赤嶺こずえ、宮城真帆、大石杉子、仲村理恵、長田千夏、又吉由佳理 当院での卵巣組織凍結保存実施における現状と課題について 第13回 日本がん・生殖医療学会学術集会 2023年2月25日～26日 大宮
- PD23007: 知念柊子、屋良奈七、下地裕子、金城淑乃、新垣精久、平良祐介、知念行子、仲本朋子、金城忠嗣、久高亘、銘苺桂子、青木陽一 がん合併妊娠が妊娠継続とがん治療に与える影響について 第13回 日本がん・生殖医療学会学術集会 2023年2月25日～26日 大宮
- PD23008: 下地裕子、銘苺桂子、渡辺俊陽、吉田晃大、新垣精久、平良祐介、大石杉子、仲本朋子、久高亘、青木陽一 腹腔鏡下卵巣位置移動術の6年後に繰り返す右下腹部痛に対して卵巣固定の解除を行った1例 第13回 日本がん・生殖医療学会学術集会 2023年2月25日～26日 大宮
- PD23009: 銘苺桂子 沖縄県におけるがん・生殖医療ネットワークの構築について がん生殖医学会 ミニワークショップ 2023年3月8日 宮崎大学 (web開催)
- PD23010: 知念柊子、玉城夏希、渡部俊陽、吉田晃大、下地裕子、新垣精久、平良祐介、仲本朋子、久高亘、青木陽一 術前診断に苦慮した若年型顆粒膜細胞腫の一例 第55回沖縄産科婦人科学会学術集会 2023年3月11日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23011: 平良祐介、知念柊子、玉城夏希、吉田晃大、渡部俊陽、下地裕子、新垣精久、仲本朋子、久高亘、青木陽一 レトロゾールで病勢を制御した低悪性度子宮内膜間質肉腫の1例 第55回沖縄産科婦人科学会学術集会 2023年3月11日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23012: 柱本 真、金城忠嗣、大木悠司、屋良奈七、金城淑乃、知念行子、長井裕、銘苺桂子、青木陽一 円錐切除既往患者の腔内最近叢および妊娠転帰についての検討 第55回沖縄産科婦人科学会学術集会 2023年3月11日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23013: 宮城真帆 知っておきたい女性ホルモンのはなし 第7回女性の健康週間市民公開セミナー Tou tube オンラインセミナー あなたのリプロダクティブヘルス&ライツを考えよう! 自分らしく生きる、からだ・ココロ・性 2023年3月19日 You tube 配信
- PD23014: 銘苺桂子 沖縄県における女性と暴力の問題を考える～被害者支援と加害者プログラムについて～ 第7回女性の健康週間市民公開セミナー Tou tube オンラインセミナー あなたのリプロダクティブヘルス&ライツを考えよう! 自分らしく生きる、からだ・ココロ・性 2023年3月19日 You tube 配信
- PD23015: 銘苺桂子 女性活躍を支えるヘルスケアとマインドリセット 三重ウィメンズヘルスケアネットワーク 2023年3月18日 三重県 津
- PD23016: 知念柊子、下地裕子、屋良奈七、金城淑乃、新垣精久、平良祐介、知念行子、仲本朋子、金城忠嗣、久高亘、銘苺桂子、青木陽一 がん合併妊娠が妊娠継続とがん治療に与える影響について 第75回日本産科婦人科学会学術講演会 2023年5月12日～14日 東京
- PD23017: 玉城夏季、吉田晃大、渡部俊陽、下地裕子、新垣精久、平良祐介、仲本朋

- 子, 久高亘, 青木陽一 当科における子宮頸部胃型粘液性癌の治療成績 第75回日本産科婦人科学会学術講演会 令和5年5月12日~14日 東京・ハイブリッド開催
- PD23018: 平良祐介, 玉城夏季, 渡部俊陽, 下地裕子, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 沖縄県女性の子宮頸癌発生に特有の腔内マイクロバイーム分布とHPVの解析 第75回日本産科婦人科学会学術講演会 令和5年5月12日~14日 東京・ハイブリッド開催
- PD23019: 宮城真帆, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 平敷千晶, 青木陽一 子宮鏡により診断した慢性子宮内膜炎症例と子宮内膜マイクロバイームとの関連 第75回日本産科婦人科学会学術講演会 2023年5月12日~14日 東京
- PD23020: 加藤あさひ, 永島由喜, 玉城夏季, 吉田晃大, 渡部俊陽, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 高齢子宮頸癌に対する放射線治療の成績 第75回日本産科婦人科学会学術講演会 令和5年5月12日~14日 東京・ハイブリッド開催
- PD23021: 知念柊子, 下地裕子, 屋良奈七, 金城淑乃, 新垣精久, 平良祐介, 知念行子, 仲本朋子, 金城忠嗣, 久高亘, 銘苺桂子, 青木陽一 がん合併妊娠が妊娠継続とがん治療に与える影響について 第75回日本産科婦人科学会学術講演会 令和5年5月12日~14日 東京・ハイブリッド開催
- PD23022: 渡部俊陽, 加藤あさひ, 玉城夏季, 吉田晃大, 下地裕子, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 銘苺桂子, 青木陽一 当院における子宮頸部多嚢胞性病変73例の検討 第75回日本産科婦人科学会学術講演会 令和5年5月12日~14日 東京・ハイブリッド開催
- PD23023: 大石杉子, 銘苺桂子, 仲村理恵, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一 当科におけるManual Vacuum Aspirationを使用した子宮内容除去術の成績 第75回日本産科婦人科学会学術講演会 2023年5月12日~14日 東京
- PD23024: 銘苺桂子 女性活躍推進委員会シンポジウム 次世代の周産期医療従事者にとってキャリア形成に必要なことは? 第59回日本周産期・新生児医学会 2023年7月11日 名古屋国際会議場
- PD23025: 平良祐介, 渡部俊陽, 玉城夏季, 宮城美紀, 下地裕子, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 治療介入が困難であった分化傾向の乏しい卵巣癌の1例 第65回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 令和5年7月14日~16日 島根県松江市・ハイブリッド開催
- PD23026: 渡部俊陽, 玉城夏季, 宮城美紀, 下地裕子, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 子宮頸部腺癌治療後ホルモン補充療法の安全性の検討 第65回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 令和5年7月14日~16日 島根県松江市・ハイブリッド開催
- PD23027: 下地裕子, 渡部俊陽, 玉城夏季, 新垣精久, 平良祐介, 仲本朋子, 久高亘, 青木陽一 Pembrolizumab が著効した子宮頸部胃型腺癌 TMB-high の一例 第65回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 令和5年7月14日~16日 島根県松江市・ハイブリッド開催
- PD23028: 平良祐介, 玉城夏季, 宮城美紀, 渡部俊陽, 下地裕子, 新垣精久, 仲本朋子, 久高亘, 銘苺桂子 レトロゾールで病勢を制御した低悪性度子宮内膜間質肉腫の1例 第61回日本癌治療学会学術集会 令和5年10月19日~21日 横浜市
- PD23029: 宜保敬也, 青木陽一, 銘苺桂子, 赤嶺こずえ, 宮城真帆, 大石杉子, 仲村理恵, 長田千夏, 又吉由佳理 当院における卵巣組織凍結保存実施の現状と課題について 第41回日本受精着床学会総会・学術講演会 2023年7月27日~28日 仙台
- PD23030: 大石杉子, 知念柊子, 仲村理恵, 宮城真帆, 平敷千晶, 銘苺桂子 当院における帝王切開癒痕部妊娠の治療成績 第63回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2023年9月14日~16日 びわ湖大津プリンスホテル
- PD23031: 宮城真帆, 知念柊子, 池村晶子, 仲村理恵, 大石杉子, 平敷千晶, 銘苺桂子 子宮筋腫核出術症例における富細胞性筋腫の術前画像診断について 第63回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2023年9月14日~16日 滋賀
- PD23032: 知念柊子, 大石杉子, 玉那覇育子, 池村晶子, 仲村理恵, 宮城真帆, 平敷千晶, 銘苺桂子 凍結融解胚移植後に子宮内と卵巣の子宮内外同時妊娠に至っ



- た一例 第63回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2023年9月14日～16日 滋賀
- PD23033: 銘苺桂子 沖縄県医師会女性医師部会における女性医師支援に関する報告 日本医師会女性医師支援・ドクターズバンク連携九州ブロック会議 2023年9月30日 佐賀市
- PD23034: 銘苺桂子 女性が伸びやかに活躍する組織風土とは 千葉発！女性活躍、キャリアプランwebセミナー 2023年10月23日 web 開催
- PD23035: 金城淑乃、知念行子、金城忠嗣、銘苺桂子、長井裕、諸見里拓宏、大畑尚子、井関千穂、井関邦敏、青木陽一 沖縄県における早産リスク因子の検討 第55回沖縄産科婦人科学会学術集会 南風原町・ハイブリッド開催 令和5年3月11日
- PD23036: 金城淑乃、柱本真、大木悠司、屋良奈七、知念行子、金城忠嗣、銘苺桂子、青木陽一 再生不良性貧血合併妊娠に重症妊娠高血圧人症を併発し、血小板及び血圧管理に難渋した1例 第59回日本周産期・新生児学術集会 名古屋市・ハイブリッド開催 令和5年7月9日、7月10日、7月11日
- PD23037: 知念行子、柱本真、大木悠司、屋良奈七、金城淑乃、金城忠嗣、銘苺桂子、青木陽一 染色体正常核型Cystic hygromaを3回繰り返した後に生児を獲得した1例 第59回日本周産期・新生児学術集会 名古屋市・ハイブリッド開催 令和5年7月9日、7月10日、7月11日
- PD23038: 知念佟子、屋良奈七、下地裕子、金城淑乃、新垣精久、平良祐介、知念行子、仲本朋子、金城忠嗣、久高亘、銘苺桂子、青木陽一 がん合併妊娠が妊娠継続とがん治療に与える影響について 第80回九州連合産科婦人科学会 2023年5月27日、28日 大分県別府市 別府国際コンベンションセンター
- PD23039: 下地裕子、銘苺桂子、永島由喜、玉城夏季、吉田晃大、渡部俊陽、新垣精久、平良祐介、仲本朋子、久高亘、青木陽一 腹腔鏡下卵巣位置移動術の6年後に繰り返す右下腹部痛に対して卵巣固定の解除を行った一例 第80回九州連合産科婦人科学会 2023年5月27日、28日 大分県別府市 別府国際コンベンションセンター
- PD23040: 吉田晃大、宮城真帆、知念佟子、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こずえ、銘苺桂子 子宮頸管妊娠に対する治療法の選択について 第80回九州連合産科婦人科学会 2023年5月27日、28日 大分県別府市 別府国際コンベンションセンター
- PD23041: 下地裕子、池村晶子、玉城夏季、知念佟子、渡部俊陽、平良祐介、久高亘、銘苺桂子 未熟奇形腫の術後再発が疑われた小児に対して審査腹腔鏡が有用であったGrowing teratoma syndrome合併の症例 第63回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 令和5年9月14日～16日 滋賀県大津市
- PD23042: 上原園美、金城淑乃、赤嶺日菜、宮里寛奈、宮崎尚子、知念行子、金城忠嗣、銘苺桂子 睡眠時無呼吸症候群に対してCPAPを導入し、高血圧が改善した重症妊娠高血圧腎症の1例 第43回日本妊娠高血圧学会学術集会 2023年9月29日、30日 東京
- PD23043: 平良祐介、赤嶺日菜、玉那覇育子、玉城夏季、宮城美紀、渡部俊陽、下地裕子、新垣精久、仲本朋子、久高亘、銘苺桂子 当科における再発・進行子宮体癌に対するペムプロリズマブ・レンバチニブ併用療法の使用経験 第56回沖縄産科婦人科学会学術集会 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23044: 新垣精久、赤嶺日菜、玉那覇育子、玉城夏季、宮城美紀、渡部俊陽、下地裕子、平良祐介、仲本朋子、久高亘、銘苺桂子 子宮頸癌に対するCCRT(concurrent chemoradiotherapy)後の骨折について 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23045: 下地裕子、銘苺桂子、赤嶺日菜、玉那覇育子、玉城夏季、宮城美紀、渡部俊陽、新垣精久、平良祐介、仲本朋子、久高亘 当院におけるロボット支援下子宮悪性腫瘍手術の導入経験 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23046: 宮里寛奈、金城忠嗣、赤嶺日菜、上原園美、宮崎尚子、金城淑乃、知念行子、

- 銘苺桂子 当院における前置血管症例の検討 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23047: 赤嶺日菜、金城忠嗣、上原園美、宮里寛奈、宮崎尚子、金城淑乃、知念行子、  
銘苺桂子 当科における無痛分娩の検討 ～陣痛発来後麻酔開始の有効性について～ 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23048: 玉那覇育子、大石杉子、知念柊子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子 膣マイクロバイオームと膣細菌培養検査は相関するか？ 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23049: 平良祐介、玉城夏季、宮城美紀、渡部俊陽、下地裕子、新垣精久、仲本朋子、久高亘、銘苺桂子 レトロゾールで病勢を制御した低悪性度子宮内膜間質肉腫の1例 第61回日本癌治療学会学術集会 令和5年10月19日～21日 横浜市
- PD23050: 下地裕子、久高亘、赤嶺日菜、玉城夏季、宮城美紀、渡部俊陽、新垣精久、平良 祐介、仲本朋子、銘苺桂子 EMA/CO 療法中にニューモシスチス肺炎を発症した臨床的絨毛癌の2例 第41回日本絨毛性疾患研究会 令和5年11月3日～4日 福岡市・ハイブリッド開催
- PD23051: 宜保敬也、銘苺桂子、又吉由佳理、長田千夏、仲村理恵、大石杉子、宮城真帆、赤嶺こずえ、青木陽一 当院で経験した卵巣組織凍結保存における現状と課題について 第68回日本生殖医学会学術講演会 2023年11月9日～10日 金沢
- PD23052: 知念柊子、大石杉子、玉那覇育子、池村晶子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子 凍結融解胚移植後に子宮内と卵巣の子宮内外同時妊娠に至った一例 第68回日本生殖医学会学術講演会 2023年11月9日～10日 金沢
- PD23053: 大石杉子、知念柊子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子 当科におけるTurner症候群の検討 第68回日本生殖医学会学術講演会 2023年11月9日～10日 石川県音楽堂、ホテル日光金沢、金沢市アートホール
- PD23054: 仲村理恵、池村晶子、知念柊子、大石杉子、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子 乳癌患者における妊孕性温存療法：妊娠・出産・再発に関する検討 第68回日本生殖医学会学術講演会 2023年11月9日～10日 金沢
- PD23055: 宮城真帆、銘苺桂子、宜保敬也、長田千夏、仲村理恵、大石杉子、平敷千晶、関根正幸 当科における20歳以下の妊孕性温存療法の現状 第68回日本生殖医学会学術講演会 2023年11月9日～10日 金沢

## A. 研究課題の概要

当該講座ではウイルスや細菌などの感染病原体を原因とする「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」の発症・進展機構の解明に取り組んでいる。微生物や微生物の遺伝子産物を用いて、関連疾患の発症機構を解析し、最終的には「悪性腫瘍」や「炎症性疾患」に共通の発症機構を解明したい。「細胞」を用いて試験管内で提示した結果を「動物」や「ヒト」でも確認・検証し、よりインパクトの強い研究を目指している。「医学研究を通じて、人類の幸福と福祉に貢献する」ために、悪性腫瘍の発症予防・治療薬や抗ウイルス薬、抗炎症薬の開発も実施している。これら候補薬の中には、低分子化合物に加え、沖縄県産天然資源も含まれており、産学官共同事業としての展開を目指し、特許取得も行っている。

### 1. ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)研究

HTLV-1はCD4陽性T細胞に感染し、ウイルスタンパク質Taxが形質転換を誘導後、成人T細胞白血病(ATL)を発症させるが、その発がん機構の全貌は解明されていない。また、多くのATL細胞は*tax*遺伝子の変異や*tax*のプロモーターの欠失、メチル化により、*tax*遺伝子の発現を欠く。転写因子NF- $\kappa$ BやAP-1はATLの発症や進展に重要な細胞内シグナル分子であり、上記転写因子の結合配列をそのプロモーター領域に含む細胞増殖や生存に関わる遺伝子の発現を核内で制御している。Taxはこれらの転写因子を活性化するが、Taxの発現を認めないATL細胞でも転写因子は活性化している。最新の推計では、HTLV-1感染者は全国に65.8万人存在し、60年以上の潜伏期間を経て5%の感染者が予後不良のATLを発症する。毎年1,000名を超える方が全国で亡くなられており、沖縄県でも毎年80名の死亡が確認されている。ATLの制圧を沖縄県の医療上の重点課題と捉え、発がんや多臓器浸潤などの特徴的病態の分子機構の解明を基にした治療法や発症予防法の確立を目指している。

#### (1) 発がん機構

#### a. Dihydroorotate dehydrogenase (DHODH)

DHODHは核酸の構成成分であるピリミジンスクレオチドの生合成の*de novo*経路に関与するリンパ球における律速酵素である。DHODHの発現は健常人PBMCやHTLV-1非感染T細胞株より感染T細胞株で増強しており、HTLV-1感染やTaxにより健常人PBMCにDHODHの発現が誘導された。DHODHのノックダウンは感染T細胞株の増殖を抑制し、阻害剤BAY2402234はDNA損傷を誘導し、S期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスや非依存性のフェロトーシス、ネクロトーシスを誘導した。BAY2402234は細胞生存シグナルであるNF- $\kappa$ BやAKT経路も抑制し、DHODHはATLの新規治療標的分子の可能性が高い(第81回日本癌学会学術総会発表、論文投稿中)。

#### b. 熱ショック転写因子(HSF1)

HSF1は、熱ショックタンパク質(HSP)の発現制御に関わる転写因子群であり、4つの遺伝子ファミリーからなる。HSF1の発現がHTLV-1感染T細胞株で増強しており、HSF1のノックダウンは感染T細胞株の増殖を抑制した。HSF1阻害剤KRIBB11は、HSF1、HSP70、HSP27の発現やHSF1のリン酸化を低下させた。KRIBB11は、HSP90のシャペロン機能を抑制することも知られており、その結果HSP90/70のクライアントタンパク質(IKK $\alpha$ 、AKT、XIAP、c-IAP1/2、survivin、Mcl-1、Bcl-xL、CDK2/4、c-Myc、MDM2、 $\beta$ -catenin)の発現を低下させ、NF- $\kappa$ B、AKT及びAP-1シグナルの阻害やDNA損傷、p53シグナルの活性化を誘導し、カスパーゼ依存性アポトーシスやG1期での細胞周期停止をもたらすことがわかった。KRIBB11をマウスに投与すると、ATL腫瘍の増殖が抑制された。さらに、KRIBB11はHSP90阻害剤AUY922処理によるHSP70やHSP90の発現誘導を阻止し、AUY922の細胞毒性効果を増強したことから、HSP90阻害剤耐性の克服も可能なことが明らかになった(Ishikawa & Mori. *Med Oncol* 40: 172, 2023)。

#### c. Nrf2

ストレス応答転写因子Nrf2は抗酸化酵素群の遺伝子発現を誘導し、生体防御機構を担うとともに、がんの発症においては、がん抑制遺伝子とがん遺伝子としての2つの役割を持つ。Nrf2タンパク質の発現は感染T細胞株の核で増強していた。Nrf2のノックダウンは感染T細胞株の増殖を阻害し、HTLV-1のレセプターでありグルコースの輸送を担うGLUT1を含む種々のGLUTの発現を抑制した。Nrf2阻害剤ML385は感染T細胞株に特異的に、G1期での細胞周期を停止させ、カスパーゼ依存性アポトーシスと非依存性のネクロトーシスを誘導した。また、Nrf2はGLUTの発現やグルコース代謝機構を制御しており、ML385はグルコース取り込みを抑制した。さらに、DNA損傷やp53、アポトーシス促進性タンパク質の発現増強、NF- $\kappa$ BやAP-1、STAT3/5シグナルの抑制及び抗アポトーシスタンパク質やG1期からS期への移行に重要なサイクリンD2/E、CDK4、c-Mycの発現を抑制した。現在、Nrf2発現亢進や細胞生存シグナル抑制の分子機構について検討中である(第85回日本血液学会学術集会発表)。

#### d. Nek2/Hec1

Nek2キナーゼによるHec1のリン酸化は有糸分裂に必須の役割を果たす。Nek2/Hec1の発現が健常人PBMCに比べてHTLV-1感染T細胞株で増強していることを見出した。健常人PBMCへのHTLV-1感染やPHA刺激はNek2/Hec1の発現を増強した。また、Nek2のノックダウンやNek2/Hec1阻害剤INH154は感染T細胞株の増殖を抑制した。さらに、INH154はカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。現在、アポトーシス非依存性の細胞死の誘導や細胞周期停止、細胞生存シグナルへの影響を検討中である。

#### e. SENP1

転写因子はタンパク質の翻訳後修飾であるユビキチン化に加え、SUMO化・脱SUMO化により制御されている。SUMOはタンパク質安定性、タンパク質間相互作用、細胞核-細胞質の輸送や転写制御に作用する。SUMO化は可逆的反応であり、SENPと呼ばれる脱SUMO化酵素によりタンパク質から除去される。SENPファミリーの1つ、SENP1のHTLV-1感染T細胞株での過剰発現を見出した。

健常人PBMCにHTLV-1を感染させるとSENP1の発現が誘導された。SENP1阻害剤momordin 1c (Mc)は感染T細胞株のSENP1の発現を抑制し、細胞生存率を時間・濃度依存性に阻害した。Mcはカスパーゼ依存性アポトーシスとG1期での細胞周期停止を誘導した。さらに、McはNF- $\kappa$ B、AP-1、STAT5のDNA結合を阻害した。NF- $\kappa$ BやAP-1シグナルの阻害は、I $\kappa$ B $\alpha$ の脱リン酸化やJunD発現の抑制によるものであった。これらの生存シグナルに制御され、G1期からS期への移行に重要なcyclin D2や抗アポトーシスタンパク質(c-IAP1/2, XIAP, survivin, Bcl-xL, Mcl-1)の発現をMcは抑制し、アポトーシス促進性タンパク質(Bax, Bak)の発現を増強した。

#### f. GLUT8

グルコースの輸送を担うGLUTの発現を検討したところ、GLUT8の発現が感染T細胞株で亢進していた。解糖系の阻害剤2-Deoxy-D-glucoseはアポトーシスやG1期での細胞周期停止を誘導し、ROSの産生を増強した。解糖系はNF- $\kappa$ Bを制御することも知られているため、今後、2-Deoxy-D-glucoseのNF- $\kappa$ Bシグナルに及ぼす影響を検討する予定である。

#### g. MUC1

ムチンはコアタンパク質(MUC)が、糖鎖により修飾されできた巨大分子であり、MUCをコードする遺伝子は20数種が同定されている。ムチンは分泌型と膜結合型に分類され、前者は粘膜層を構成し、保護作用を担う。一方、後者に属するMUC1は上皮性がんが発現が増加している。MUC1阻害剤GO-203をHTLV-1感染T細胞株に作用させたところ、濃度依存性の細胞生存率の低下を観察した。今後、膜結合型MUC1のHTLV-1感染T細胞株での発現を検討し、その発現制御機構やATLの発症・進展における役割を明らかにし、治療標的の可能性についても検討する予定である。

#### h. その他

発がんに関与する分子として、HTLV-1感染T細胞株におけるbZip型転写因子ATF-3やLIMドメイン及びホモオドメインを有する転写因子ISL-1の選択的発現を確認した。TaxがATF-3やISL-1の発現を誘導することを見出しており、その発現制御機構を解析している。ま

たATF-3のノックダウンは感染T細胞株の増殖を抑制し、ISL-1を非感染T細胞株に過剰発現させると増殖が促進した。以上の結果から、ATF-3やISL-1も治療標的の候補と考えられた。

## (2) 臓器浸潤の分子機構

ATLの特徴として多臓器浸潤があり、予後にも影響している。また、ATL細胞の遊走にはケモカインの重要性が知られている。ケモカインCCL19はATL細胞のリンパ組織浸潤への関与が報告されているCCR7のリガンドであり、LFA-1を活性化し、ローリング状態のリンパ球と高内皮細静脈のICAM-1との強固な結合を誘導する。CCL19はHTLV-1感染T細胞株で特異的に発現がみられ、リンパ節及び皮膚へ浸潤したATL細胞にCCL19発現が認められた。TaxによるCCL19の発現誘導が観察され、CCL19遺伝子プロモーターのTax応答領域を解析したところ、-363/-354 bpと-62/-52 bpにある二つのNF- $\kappa$ B結合配列のうち、-62/-52 bpのNF- $\kappa$ B結合配列がTax応答領域であった。

## (3) ATLのバイオマーカーの探索

CD150は麻疹ウイルスレセプターであり、未熟胸腺細胞、成熟樹状細胞、活性化T細胞、B細胞、単球などの免疫系細胞に発現している。HTLV-1感染T細胞株の一部でRT-PCR法や抗体を用いたフローサイトメトリー法にてCD150の発現が確認できた。また、TaxによるCD150の誘導も認められた。現在、発現制御機構や発現意義に関して検討を行っている。

## 2. バーキットリンパ腫(BL)及びホジキンリンパ腫(HL)の発症機構の解析

CCL20は種々の免疫担当細胞を動員し、感染防御や腫瘍免疫、発がんへの関与が知られているケモカインである。HLのリンパ節にCCL20の発現が見られたため、その発現制御機構について解析している。TNFレセプターファミリーに属するCD30のシグナルは細胞増殖から細胞死に至る多様な作用をもたらす。HLではリガンドCD30Lに依存せず、CD30過剰発現が自己活性化を起こしてNF- $\kappa$ Bを活性化することが知られている。CD30はC末端のTRAF結合領域を介して、NIK-IKK-NF- $\kappa$ Bを活性化し、CCL20遺伝子のプロモーターを活性化した

(論文準備中)。

また、HL細胞は細胞増殖に関与する転写因子ATF-3を過剰発現しているが、HLにおけるATF-3の発現制御機構はいまだ不明である。CD30がATF-3の発現をATF/CRE配列を介して誘導することを見出し、解析を進めている。さらにBL細胞株やBLリンパ節におけるATF-3の過剰発現も見出し、その発現制御機構や機能について解析中である。

カベオラの主要構成タンパク質として同定されたカベオリン-1はscaffolding domainを介してさまざまなシグナル伝達分子と結合し、細胞増殖などの機能制御を行っている。HL細胞株やHLリンパ節ではカベオリン-1が高発現していたが、BLではそのような現象が見られなかった。CD30がNF- $\kappa$ B経路を介してカベオリン-1遺伝子の転写を活性化することを確認しており、カベオリン-1の発現制御機構や機能について詳細な解析を行っている。

## 3. 白血病・悪性リンパ腫の発症予防法並びに新規治療薬の開発

ATLやBL、HLに加え、難治性のカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染原発性体腔液性リンパ腫(PEL)も含めた白血病・悪性リンパ腫の発症予防法や治療薬の開発を行っている。

### (1) NEDD8活性化酵素(NAE)1阻害剤

NAE1は、ユビキチン様タンパク質NEDD8結合による翻訳後修飾NEDD化の構成要素であり、NEDD化の主要基質はキュリン-RING型ユビキチンリガーゼ(CRL)である。したがって、NAE1阻害はCRL活性を抑制し、CRL介在性タンパク質の分解を制御する。CRLの基質は、細胞の増殖や生存経路に関する遺伝子群が多く、NAE1阻害剤MLN4924(pevonedistat)は抗腫瘍薬としての臨床試験が行われている。HTLV-1感染T細胞株ではNAEの触媒サブユニットUBA3の発現が増強していた。NAE1のノックダウンは感染T細胞株の増殖を抑制した。MLN4924はCRL基質タンパク質であるがん抑制遺伝子群(p21, p27, p53, I $\kappa$ B $\alpha$ , CDT1, WEE1)の発現を増強した。さらに、DNA損傷の誘発、ヒストンH3の脱リン酸化やCDK2, サイクリンAの発現抑制によるS期停止、次いでカスパー

ゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに、MLN4924はNF- $\kappa$ Bに加えてAKT, AP-1の活性を阻害した。これらの結果はNAE1がATLの治療標的として有望であることを示す(第84回日本血液学会学術集会, 第8回日本HTLV-1学会学術集会発表, 論文投稿中)。

## (2) GSK-3 $\beta$ 阻害剤

セリン/スレオニンリン酸化酵素GSK-3は $\alpha$ と $\beta$ のアイソフォームに分類される。GSK-3 $\beta$ の基質はがん遺伝子産物 $\beta$ -カテニンやグリコゲン合成酵素などである。GSK-3 $\beta$ は、静止期では活性型であり、がん促進分子をリン酸化して不活化するがん抑制遺伝子と考えられてきた。例えば、PI3K-AKT経路の活性化は、GSK-3 $\beta$ のSer9をリン酸化し、不活化する。一方、がん抑制遺伝子PP2Aは脱リン酸化酵素としてGSK-3 $\beta$ のSer9のリン酸化を抑制し、活性化する。Wnt非存在下では、GSK-3 $\beta$ は $\beta$ -カテニンと複合体を形成し、リン酸化する。リン酸化 $\beta$ -カテニンはユビキチン化後、分解される。一方、Wntが受容体に結合すると、シグナルが伝達され、GSK-3 $\beta$ 依存性 $\beta$ -カテニンのリン酸化は抑制される。その結果、細胞質内蓄積 $\beta$ -カテニンは核へ移行し、細胞増殖関連遺伝子(c-Myc, cyclin D)の発現が開始される。しかしながら、GSK-3 $\beta$ のがん遺伝子としての機能も報告されている。例えば、GSK-3 $\beta$ のKOマウスはアポトーシスに過度の感受性となり、胚段階で死亡する。一部のがんではGSK-3 $\beta$ 発現が増強しており、阻害剤の治療効果が報告されている。そこで、GSK-3 $\beta$ がATLやPELの治療標的となりうるか検討している。感染T細胞株やPEL細胞株では、非感染T細胞株や健常人PBMCと比べてGSK-3 $\beta$ の発現は増強しており、局在は核であった。GSK-3 $\beta$ のノックダウンは感染T細胞株の増殖を抑制し、阻害剤9-ING-41は感染T細胞株やPEL細胞株のSer9のリン酸化を増強し、活性化マーカーであるTyr216のリン酸化を抑制した。9-ING-41は上記細胞株に選択的にカスパーゼ依存性のアポトーシスや非依存性のフェロトーシス、ネクロトーシスを誘導するとともに、ROSの産生やDNA損傷、G2/M期での細胞周期停止を誘導し、解糖系を阻害した。細胞生存シグナルに関しては、リン酸化JNKの誘導やPTEN-AKT, IKK-NF- $\kappa$ B, STAT3/5, AP-1シグナルを抑制した(第69回日本ウイルス学会学術集会, 第82回日

本癌学会学術総会, 第9回日本HTLV-1学会学術集会発表, 論文作成中)。

## (3) PBK/TOPK阻害剤

細胞分裂期に発現が亢進し、細胞周期依存的に活性化されるPDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase (PBK/TOPK)は、HLやPEL細胞株で発現やリン酸化が亢進しており、PBK/TOPKをリン酸化するCDK1/cyclin B1の発現も増強していた。PBK/TOPK阻害剤HI-TOPK-032はHTLV-1感染T細胞株で認められたように(Ishikawa et al. *Int J Oncol* 53, 801-814, 2018), HL細胞株やPEL細胞株においてもPBK/TOPKの基質として知られるPTEN, その下流に位置するAKTやIKK $\alpha/\beta$ , I $\kappa$ B $\alpha$ の脱リン酸化やAP-1ファミリータンパク質JunB, JunDの発現低下を誘導した。さらに、インターフェロン(IFN)誘導遺伝子であるIFIT1-3の発現を誘導した。このように、HI-TOPK-032はPI3K-AKT, NF- $\kappa$ B, AP-1, IFNシグナルに作用し、G1期での細胞周期停止とカスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。PELモデルマウスでもHI-TOPK-032は抗腫瘍効果を認めた。

## (4) インポーチン(IMP)阻害剤

転写因子の核内移行に重要なIMP $\beta$ 1に関してHTLV-1感染T細胞株と同様に(Ishikawa et al. *Invest New Drugs* 39: 317-329, 2021), PEL細胞株での発現増強を見出し、阻害剤であるインポータゾルとイベルメクチンのin vitro及びin vivoでの抗腫瘍効果を検証し、その作用機序を解析した(論文準備中)。

## (5) エクスポーチン(XPO)1阻害剤

HTLV-1感染T細胞株と同様に(Ishikawa & Mori. *Invest New Drugs* 40: 718-727, 2022), がん抑制因子や細胞増殖制御因子を核から細胞質へ搬出するタンパク質であるXPO1の阻害剤KPT-330の抗PEL効果についても解析しており、PELモデルマウスでの抗腫瘍効果を検証予定である。

## (6) PI3K/mTOR二重阻害剤

シグナル伝達阻害剤は単剤での使用は限局的であるが、2剤の併用は殺細胞効果の相乗作用をもたらす。これまでPI3K-AKT-mTORシグナルがATLの発症・進展に

関与することを見出し、PI3K/mTOR二重阻害剤BEZ235がPI3K阻害剤BKM120やmTOR阻害剤RAD001単剤に比べて、より抗ATL効果が強いことを発表した(Ishikawa et al. *Oncol Lett* 15, 5311-5317, 2018)。BEZ235の抗BL効果も確認しており、現在その分子機構を解析中である。

#### (7) SYK/JAK二重阻害剤

チロシンキナーゼSYK/JAK二重阻害剤cerdulatinibの抗ATL効果についても発表しており(Ishikawa et al. *Int J Oncol* 53, 1681-1690, 2018)、抗HL効果や抗PEL効果についても検証中である。

#### (8) PI3K/ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)二重阻害剤

PI3K/HDACの二重阻害剤CUDC-907について抗ATL効果やその作用機序を報告したが(Ishikawa & Mori. *Eur J Haematol* 105, 763-772, 2020)、PEL細胞株においても、PI3K阻害剤とHDAC阻害剤の併用は相乗的な殺細胞効果を示し、CUDC-907はPI3KやHDAC阻害剤の単剤使用よりも強い細胞傷害活性を示した。現在、PEL細胞株における作用機序も解析中である。

#### (9) ピモジド

抗精神病薬ピモジドには抗がん作用もあることが知られている。抗ATL効果について報告したが(Ishikawa & Mori. *Eur J Pharmacol* 908: 174373, 2021)、ピモジドの抗PEL効果も見出し、その作用機序やマウスでの抗PEL効果を検証した。ピモジドは、PEL細胞株に選択的にG1期での細胞周期停止とアポトーシスやネクロトーシスを誘導した。ピモジドはドーパミンD2様受容体ファミリー(D2, D3, D4)の拮抗薬であるが、ドーパミンD2様受容体ファミリーの発現と感受性は相関しなかった。ピモジドはROSの産生を増強し、DNA損傷や小胞体ストレスも誘導した。ピモジドはSTAT3, NF- $\kappa$ B, AP-1, AKTシグナルを阻害し、マウスでも抗PEL効果が確認できた。

#### (10) ミリン科アガーディエラ属紅藻抽出物

ATLの発症には長期の潜伏期間を要するため、発症予防も重要であるが、確立された発症予防法はない。

予防には長期に経口投与が可能であり、副作用の少ない天然物質が適切であると考え、天然物質の抗ATL効果や抗PEL効果を検証し、作用機序を解析している。県内企業が開発したミリン科アガーディエラ属紅藻抽出物について調べたところ、選択的な抗ATL効果や抗PEL効果を認めた。本抽出物は光合成色素タンパク質の一種である赤色のフィコエリスリン(タンパク質とフィコエリスロビリ色素の共有結合体)を含むが、水抽出物の方が熱水抽出物やサーモライシン加水分解物より抗ATL効果が強く、活性本体は抽出物中のフィコエリスロビリ色素ではなくフィコエリスリンである可能性が高い。抽出物はPBK/TOPKの発現を阻害し、その標的であるAKTの脱リン酸化、さらに下流のシグナルであるIKK $\alpha/\beta$ やNF- $\kappa$ Bの脱リン酸化を誘導した。さらにJunBの発現抑制やSTAT3/5の脱リン酸化も認めた。その結果、アポトーシス阻害タンパク質(survivin, XIAP, c-IAP1/2)の発現を阻害し、アポトーシス誘導タンパク質(Bax, Bak)の発現を増強することで、カスパーゼ依存性のアポトーシスを誘導した。さらに、ROSの産生誘導も確認できた。ATLマウスモデルでの抗腫瘍効果も検証でき、発症予防に利用できると考えられた。また、PEL細胞株でも検討し、in vitro及びin vivoで抗PEL効果が検証できた。本抽出物は商品化を計画しており、大量生産に向けて乾燥方法(スプレードライ製法とフリーズドライ製法)による抗腫瘍効果の違いも検討したが、フリーズドライ製法により乾燥させたサンプルのほうが、抗腫瘍効果は若干強かった。フィルター濾過滅菌とプレートヒーター殺菌による抽出物の抗腫瘍効果の比較をATLマウスモデルで行ったが、有意な差はみられなかった。

#### (11) その他

白血病・悪性リンパ腫の新規治療標的候補として、NF- $\kappa$ B活性を制御するリン酸化タンパク質NIKやPKC $\beta$ 、アセチル化ヒストンを認識し、転写因子の動員を介して遺伝子の転写を調節するBETタンパク質、紡錘体チェックポイント制御因子TRIP13、キネシンスピンドルタンパク質(KSP)、アミノ酸トランスポーターLAT1、DNA損傷修復を促進する脱ユビキチン化酵素USP1を見出し、阻害剤の抗腫瘍効果を検証中である。また、PI3K $\delta$ とCK1 $\epsilon$ の二重阻害剤TGR-1202やマルチキ

ナーゼ阻害剤AT9283, 有機ヒ素化合物darinaparsinの抗腫瘍効果についても検証中である。

#### 4. *Helicobacter pylori*研究

*H. pylori*は胃炎, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 胃がんの原因細菌である。前述した発がんに関連すると思われるATF-3やカベオリン-1の発現が*H. pylori*感染により胃上皮細胞に誘導されることを見出し, *H. pylori*の病原因子cag PAI, CagA, VacAとの関連や, 発現制御機構並びに機能の解析を行っている。また, 胃炎の発症機構の解析のため, 胃上皮細胞とT細胞における*H. pylori*感染に対する細胞応答の相違を*H. pylori*の病原因子とシグナル伝達経路の解析から検討している。*H. pylori*によるケモカインIL-8の発現誘導に関しては, 胃上皮細胞とT細胞とは異なっており, 現在, 詳細なシグナル伝達経路の解析を行っている。

#### 5. *Legionella pneumophila*研究

*L. pneumophila*はエアロゾルの吸入によって肺胞内に到達し, 肺胞マクロファージに貪食されるが, その殺菌機構を逃れて, 細胞質内で増殖する。*L. pneumophila*を肺上皮細胞株に感染させると, マクロ

ファージの走化性因子であるMCP-1のmRNA発現や分泌が増強することを見出した。この増強作用は鞭毛の構成タンパク質の一つであるflagellin依存性であった。MCP-1遺伝子発現制御機構についてflagellinからのシグナル伝達経路の解析を中心に研究を進めている。

#### 6. 骨肉腫研究

骨肉腫は骨原発性悪性腫瘍の中では最も発生頻度が高く, 10代に多発する。その治療成績は化学療法の導入により近年目覚ましく向上しているが, 肺転移が予後の改善を妨げている。これまでにオキナワモズクより抽出したカロテノイドであるフコキサンチンやその代謝産物フコキサンチノールの骨肉腫細胞に対するin vitroでの細胞周期停止, アポトーシス誘導, 細胞浸潤・遊走の抑制効果やマウスモデルにおけるフコキサンチンの肺転移抑制並びに腫瘍増殖抑制効果を証明したが, その機序としてAKTの不活化による細胞周期促進タンパク質やアポトーシス阻害タンパク質の発現抑制を見出した(Rokkaku et al. *Int J Oncol* 43, 1176-1186, 2013)。AKTが骨肉腫の治療標的となることが判明したため, PI3K-mTOR二重阻害剤BEZ235の新規治療薬としての可能性について検討している。



## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I23001:	Ishikawa C, Mori N. Heat shock factor 1 is a promising therapeutic target against adult T-cell leukemia. Med Oncol 40: 172, 2023.	(A)	○
国内学会発表			
PD23001:	Mori N, Ishikawa C. A new strategy for ATL treatment targeting GSK-3 $\beta$ . The 82nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association - PROGRAM: 85, 2023.		
PD23002:	森直樹, 石川千恵: HSF1はKSHV陽性PELに対する有望な治療標的である. 第70回日本ウイルス学会学術集会プログラム抄録集: 351, 2023.		
PD23003:	Mori N, Ishikawa C. Nrf2 as a regulator of cell survival and metabolism in ATL. The 85th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology-PROGRAM: 152, 2023.		
PD23004:	森直樹, 石川千恵: GSK-3 $\beta$ を標的としたATL治療の新戦略. 第9回日本HTLV-1学会学術集会プログラム抄録集: 59, 2023.		

### A. 研究課題の概要

#### 紅麹抽出物によるコレラ毒素の病原性に及ぼす影響 (山城 哲、許駿)

紅麹菌 (*Monascus*属)は、東南アジアおよび沖縄県において発酵食品や天然着色料に活用される食用糸状菌である。近年、紅麹抽出物が多様な生物活性を示すことが示されている。コレラ菌は経口的に人に感染し、宿主腸粘膜細胞表面に接着した後増殖してコレラ毒素 (CTx)を産生することで致死的な下痢症を誘発する。我々は紅麹抽出物を用いて、コレラ菌の持つ病原性に及ぼす影響について、主に細菌側に及ぼす影響を検討している。またその機序の解明にも取り組んでいる。科学研究費助成金、沖縄県からの研究助成金を受けながら実施している。本研究は、琉球大学農学部橘信二郎博士との共同研究である。

#### レプトスピラによる細胞間接着装置の破壊戦略の解明 (トクモン ロミナ、セバステアーン イサベル、トーマ クラウディア、分子解剖学講座・OISTとの共同研究)

レプトスピラ症の原因細菌であるレプトスピラは、皮膚・粘膜から血流に入り、肺や腎臓などの標的臓器へと拡がる。皮膚や臓器にはもともと細胞間接着装置があり、隣り合う細胞どうしを接着させることで臓器の構造と感染阻止を含む生理機能を維持している。接着装置は、細胞膜に存在するタンパク質カドヘリンと細胞内裏打ちタンパク質 (p0071とp120-カテニン) などから構成されている。我々は、レプトスピラはカドヘリンの細胞内取り込みを誘導し、宿主細胞のタンパ

ク質分解系をハイジャックすることによってp0071とp120-カテニンを分解し、その結果接着装置が破壊されることを明らかにした。

#### 繊維状コレラ菌の運動性に関する研究 (許駿, 山城哲, 長崎大学熱帯研究所、東北大学工学研究科生物物理工学分野, OIST電子顕微鏡ユニットとの共同研究)

コレラ菌 (毒素産生性 *Vibrio cholerae* 01または 0139) は、飢餓状態や、ストレスなどの条件下でコンマ状から細長い繊維状菌体に変形することが知られている。最近我々の観察で、繊維状コレラ菌が独特な運動を示す事を見出した。本研究は、生物・物理学的アプローチにより繊維状コレラ菌の持つ独特な運動様式の解明を目的とする。被検菌株として、*V. cholerae* 01 El Tor N16961、*V. cholerae* 01 classical 569Bを用いた。コレラ菌の運動性を保持しながらコンマ状から繊維状へ誘導する方法を確立し、斜光暗視野照明法を用いた暗視野顕微鏡、高速度CMOSビデオカメラ等で遊泳菌体を観察し、ImageJ、VBA-Macro、LabVIEW等を用いて解析した。繊維状コレラ菌の菌体はコンマ状の10倍長に達した。繊維状コレラ菌は、低い運動速度でありながら強いトルクを産み出すというコンマ状とは異なる独特な運動様式を示した。運動性はコレラ菌の病原性の重要な因子とされている。本研究は、コレラ菌の新奇な運動様式とその機序の解明が目的となるが、コレラ菌の腸管上皮細胞における感染機構の解明にもつながる可能性がある。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	Tokumon R, Sebastian I, Humbel BM, Okura N, Yamanaka H, Yamashiro T, Toma C. Degradation of p0071 and p120-catenin during adherens junction disassembly by <i>Leptospira interrogans</i> . Front Cell Infect Microbiol. 13:1228051. 2023. doi: 10.3389/fcimb.2023.1228051.	A	○
OI23002:	Nakamura S, Xu J, Koizumi N. Analysis of Adhesion and Surface Motility of a Spirochete Bacterium. Methods Mol Biol.2023:2646:159-168. 2023. doi: 10.1007/978-1-0716-3060-0_14.	A	○
OI23003:	Kuninobu KI, Takemura T, Takizawa Y, Hasebe F, Yamashiro T. Whole-genome analysis of a <i>Vibrio cholerae</i> O1 biotype classical strain isolated in 1946 in Sasebo city, Nagasaki prefecture, from a returnee from the northeast part of China. Trop Med and Health. 51: 5. 2023. doi: 10.1186/s41182-023-00500-4.	A	○
OI23004:	Iguchi A, Takemura T, Ogura Y, Nguyen TTH, Kikuchi T, Okuno M, Tokizawa A, Iwashita H, Pham HQA, Doan TH, Tran NL, Tran TL, Nguyen TH, Tran TH, Pham TNL, Dao TD, Vu TMH, Nguyen TN, Vu H, Nguyen VT, Vu TTH, Le TH, Lai TA, Ngo TC, Hasebe F, Nguyen DT, Yamashiro T. Genomic characterization of endemic diarrheagenic <i>Escherichia coli</i> and <i>Escherichia albertii</i> from infants with diarrhea in Vietnam. PLoS Neg Trop Dis 17: e0011259. 2023. doi: 10.1371/journal.pntd.0011259.	A	○
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	Xu J, Abe K, Kodama T, Nakamura S, Yamashiro T. Direct measurement of helical-filamentous cell motion of <i>Vibrio cholerae</i> . U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), March 7-10, 2023, Manila, Philippines.		
PI23002:	Xu J, Abe K, Kodama T, Tsunoda S, Nakamura S, Yamashiro T. Direct measurement of helical-filamentous shaped motility of clinically isolated <i>Vibrio cholerae</i> . U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), Dec.12-14, 2023, Okinawa, Japan.		
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	Tokumon R, Sebastián I, Yamashiro T, Toma C. Degradation of p120-catenin proteins during leptospiral disruption of the junctional complex第96回日本細菌学会総会, 姫路, 3/16, 2023.		
PD23002:	トクモン・ロミナ, セバスティアン・イサベル, ホンベル・ブルーノ, 大倉信彦, 山城哲, トーマ・クラウディア. レプトスピラによる宿主細胞の蛋白質分解系のハイジャック. 第59回レプトスピラ・シンポジウム, 東北大学, 9/30, 2023.		
PD23003:	Xu J, Abe K, Kodama T, Nakamura S, Yamashiro T. らせん繊維状コレラ菌の運動観察. 第96回日本細菌学会総会, 姫路, 3/14-16, 2023.		
PD23004:	許駿, 阿部圭吾, 児玉年央, 角田至悠, 中村修一, 山城哲. 繊維状コレラ菌の運動性および感染力. 第55回 ビブリオンシンポジウム, 筑波, 10/19 - 20, 2023.		
PD23005:	許駿, 阿部圭吾, 児玉年央, 角田至悠, 中村修一, 山城哲. 繊維状コレラ菌の運動性および感染力. 九州微生物フォーラム2023. 久留米, 9/1-2, 2023.		
PD23006:	許駿, 阿部圭吾, 児玉年央, 角田至悠, 中村修一, 山城哲. 繊維状コレラ菌の運動性および感染力. 第64回日本熱帯医学会大会. 東京. 11/24-26, 2023.		
PD23007:	井口純, 竹村太地郎, 小椋義俊, 奥野未来, 菊地泰生, 長谷部太, 山城哲. ベトナムの下痢症乳幼児から分離された病原性大腸菌等の特徴. 第44回日本食品微生物学会. 大阪. 9/21-22. 2023.		
PD23008:	Kinjo R, Xu J, Tachibana S, Yamashiro T. Effects of <i>Monascus</i> fermented rice extract on cholera toxin sensitivity of CHO cells. 第96回日本細菌学会総会, 姫路, 3/14-16, 2023.		

- 菌学会総会, 姫路, 3/14—16, 2023.
- PD23009: 國信健一郎, 竹村太地郎, 滝沢木綿, 長谷部太, 山城哲. 1946年に長崎県佐世保市にて中国東北部からの帰還者から単離された *Vibrio cholerae* 01生物型クラシカルMan9株の全ゲノム解析. 九州微生物フォーラム2023. 久留米, 9/1-2, 2023.
- PD23010: 金城朱似乃, 金城麗菜, 許駿, 橘信二郎, 山城哲. 紅麴抽出物がCHO細胞のコレラ毒素感受性に及ぼす影響. 九州微生物フォーラム2023. 久留米, 9/1-2, 2023.
- PD23011: 金城麗菜, 許駿, 金城朱似乃, 石原圭一郎, 橘信二郎, 山城哲. 紅麴抽出物のコレラ菌の病原性に及ぼす影響について. 第55回九州微生物研究会. 福岡. 12/8, 2023.

## A. 研究課題の概要

### 1. 免疫学的記憶の確立とマラリア感染(岸本英博, 眞弘, 蔵下一枝, 喜友名しのぶ)

ワクチン効果の基盤である免疫記憶の構築には、記憶T細胞への分化と共に、記憶B細胞への分化誘導が必須であり、T細胞とB細胞の細胞間の時間経過ごとの統制のとれた情報伝達が重要である。そのためには免疫応答が効率よく起きる“場”が必要であり、その免疫応答の“場”を知ることがワクチン開発の重要な知見になると考える。マラリア感染においての重要な免疫応答に関わる“場”，すなわちT細胞が活性化・増殖する組織を可視化した研究は他に殆ど見られない。スポロゾイトやメロゾイトを利用した感染実験やワクチン研究では、ワクチン効果による再感染に対する予防効果を認めていることから、マラリア感染においても免疫記憶の確立が認められる。マラリア感染では直接、血管から血液中にマラリア原虫が侵入するため通常の免疫応答に見られる免疫応答の“場”である所属リンパ節が存在しない。

私たちのIFN $\gamma$ -VENUS-BAC Tgマウス赤血球型マラリア感染実験の研究結果では、感染2週間後のIFN $\gamma$ +の活性化T細胞は、主に脾臓に存在していた。これは、赤血球型マラリア感染の免疫応答の主戦場が脾臓であることを強く示唆している。

私たちは、マラリア感染のように直接血管から血液中に侵入する抗原に対しての免疫応答を4次元(3次元+時間)に解析し、①いつ ②どこで免疫応答が強く起きるか?また③どこで免疫記憶は維持されるかをニワトリのアルブミンとGFP蛍光タンパク質を強制発現させたマウスの赤血球型マラリアを用いて検証し、効率の良いワクチン接種法の開発につなげることを目指している。

### 2. ラクダ科VHH抗体作製技術を活用した熱安定性低コスト生産性を有する新興感染症診断・治療薬の研究開発(岸本英博)

医薬品開発領域において「抗体医薬」の製品化が開発されているが、高分子蛋白であるため、その開発・製造コストは高く、長期保存性に欠けるなど解決すべき課題が山積している。私たちは、ラクダ科動物が有するH鎖のみで構成される抗体の研究を行い、ラクダ科アルパカ由来のH鎖抗体可変領域(VHH)遺伝子を基にVHH抗体提示ファージライブラリーの構築技術確立した。VHH抗体は15KDa以下の低分子抗体であり、大腸菌などの下等生物を用いた生産が可能であることから安価に製造できる。さらに、VHH抗体は独特な分子構造を進化的に得ており非常に安定な抗体が作製しやすく、保存安定性も高い。

沖縄県の地理的環境、物流拠点としての要因や、観光・基地などによる人の流入の多さから懸念されている「新興感染症」に対する画期的診断・治療薬の迅速開発法の確立は、急務となってきた。また、将来的に出現する新興感染症に対しても、迅速に診断・治療に利用できるVHH抗体の開発技術は有用性が高い。

私たちは、既に抗体ライブラリーの構築技術確立し、多種多様な標的抗原に特異的に結合する抗体開発に成功した。現在、いかなる抗原に対してもVHH抗体の取得を可能にする高性能なファージライブラリーの構築に成功した。さらにインフルエンザウイルスやノロウイルスを標的とした実用的なVHH抗体の開発を行いつつ様々なスクリーニングシステムを用いて試行することで、抗体開発の短期化と標準化を目指している。

### 3. アフリカ豚熱(ASF)に対するワクチン開発(岸本英博, 喜友名しのぶ)

アフリカ豚熱(ASF)は、アフリカ豚熱ウイルスによる豚やイノシシの熱性伝染病で、強い伝染性と高い致死率を特徴とする。特に甚急性や急性では、感染後1週間程度で発熱、食欲不振および粘血便を呈し、その致死率は100%近くに達する。ASFはアジア諸国におい

て感染の拡大が続いており、隣国である中国や韓国まで感染が広がっているが、治療法やワクチンがまだ開発されていない。沖縄県にASFが持ち込まれた場合、沖縄在来固有種・沖縄アグー豚の感染等により甚大な打撃を受ける可能性が高い。したがって発生に備え、早急なワクチン開発が求められていることから、沖縄県のベンチャー企業と宮崎大学と共同で候補となる複数のASF抗原タンパク質を沖縄産エリ蚕サナギで発現・精製し、ワクチン候補製剤を開発している。マウス実験により抗体産生が確認された候補抗原をベトナムにて安全性、有効性を検証する予定である。

#### 4. 人体寄生虫および動物由来寄生虫症の研究(眞弘, 岸本英博)

2023年の寄生虫同定依頼は旋毛虫の1件のみであった。症例は県内在住の50代男性。6月に発熱と下痢で近医を受診、抗生剤治療を開始するも高熱が持続し、全身性の浮腫、筋肉痛を認めた。血液検査で好酸球数、CRPの著明な上昇を認め当院へ紹介受診、緊急入院となった。胸腹部造影CT、自己抗体、寄生虫抗体スクリーニング検査で陽性所見は認めず、筋肉痛が顕著な下肢のMRI検査で筋炎所見を認めた。同部位より筋生検を施行、当講座での鏡検で旋毛虫を疑う生きた虫体を認め、岐阜大学、国立感染症研究所へ抗原抗体検査、遺伝子検査を依頼したところ、旋毛虫の抗原抗体検査陽性、*Trichinella* T9と判明し、旋毛虫症と診断した。同年4月と5月に北海道から取り寄せた冷凍熊肉を摂食した食歴あり、自宅保管の熊肉からも鏡検で既に不活化した同虫体を認め感染源と考えられた。治療の第一選択であるアルベンダゾール、メベンタゾールは県内に在庫がなく、全身状態不良であったため本人同意の元に動物研究において効果が確認されていたイベルメクチンによる初期治療を開始、7日後にアルベンダゾールを入手し治療をスイッチした。その後、解熱、筋肉痛は改善し末梢血好酸球数も減少、治療開始14日後に退院となった。旋毛虫症は寄生虫である *Trichinella* spp. を原因として時に致死的な食中毒を起こす疾患である。海外では豚に寄生する *Trichicella spiralis* が主であり、凍結処理による不活化が可能である。しかしながら本邦で確認されている *Trichinella native*, *Trichinella* T9 の2種は

短期間の凍結処理では不活化しない場合もあり、今回はそれに当てはまるものと考えられる。本症例は沖縄県において初の旋毛虫症である。

2016年より継続して行っている沖縄県産魚介類のアニサキス幼虫寄生状況調査について、これまでに魚介類22種中16種から本線虫幼虫が確認され、それは全て内臓からのみであり、筋肉からの虫体は確認されなかった。また4種類の本線虫幼虫を形態的観察及び分子同定で確認し、既知の *A. typica*, *A. physeteris* が優占的で、本症最重要種の *A. simplex* s. s.、本邦初記録の *Anisakis* sp. の存在も明らかになった。加えて生息水深域に関係なく、調査した魚介種にかなりの割合で本線虫幼虫が寄生していることが明らかになった。

#### 5. 新規がん免疫療法(CAR-T細胞療法およびセラノステイクス)の開発(岸本英博, 奥那嶺周平)

がんの三大療法は、手術療法、化学療法、放射線療法であるが、第4の新たながん治療法として免疫療法が注目されている。第一に免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫応答の賦活であり、第二は、最も新しい免疫細胞であるキメラ抗原受容体T細胞療法(CAR-T細胞療法)である。がん細胞は免疫細胞上の免疫チェックポイント分子に対するリガンドをしばしば高発現しており、これら分子間の結合により制御性シグナルを伝達することで免疫応答を不活化し回避する。免疫チェックポイント阻害剤として働く抗体は免疫チェックポイント関連分子に結合してこの経路を阻害し、がんに対する免疫を高めて治療効果を発揮する。CAR-T細胞療法は、腫瘍抗原に対する抗体の可変領域(一本鎖抗体, scFv)とT細胞受容体と鎖とを融合させたキメラ抗原受容体(CAR)を患者由来のT細胞に発現させて、患者体内に戻す免疫細胞療法で、がん高原特異的なキメラ抗原受容体を発現したT細胞は、非常に効率よくがん細胞をターゲットとして免疫応答を起こし、がん細胞を死滅させていく。私たちは、ラクダ科VHH抗体をキメラ抗原受容体の抗原結合部に使用し、免疫チェックポイント関連分子に競合的に拮抗する抗体を「デコイ」として細胞表面に発現させた新規のCAR-T細胞の作製を計画した。腫瘍抗原は、細胞増殖や細胞分化に関与し、乳がんや脳のグリオーマなどで過剰発現が見られることがあるhuman epidermal growth factor

receptor 2(HER2)とepidermal growth factor receptor(EGFR)を用いた。また、免疫チェックポイント分子PD-1のリガンドとして働くPD-L1, L2を標的としてVHH抗体を得ることに成功した。今回得たVHH抗体を治療用抗体として使用できる可能性もあるが、これらのクローンを用いてCAR-Tの作製を進めている。がん細胞には正常細胞と比べ高発現もしくは特異的に発現する分子が存在し、それらの分子を標的とした分子標的薬が特に注目されている。しかし、大きな課題はその高額な薬価である。当研究室では、安価に大量生産が可能なVHH抗体を作製する技術を有し、既にHER2やEGFRなどのがん細胞特異的VHHを作製している。近年、分子標的薬の登場とともに、診断・治療が同時に行える、効率的ながん治療であるセラノスティクス製剤の開発に大きな期待が寄せられて来た。セラノスティクス製剤を開発するためには、抗がん剤を効果的にがん患部に集積させるのと同時に画像診断可能なシグナルを持つことが必要とされる。そこで、がん患部に薬剤を集積させることを目的として抗がんVHHと細胞侵入性ペプチド(CPP)の利用し、がん細胞特異性と細胞侵入性を組み合わせ、抗がん物質や放射性同位元素のうち最もエネルギーの高いアルファ線を放出する核種を細胞内へと効果的に導入する分子の設計を試みている。

## 6. 腸内環境理解に基づく新規マラリア感染防御機構の解明(谷口委代, 岸本英博, 當眞弘)

マラリアは、エイズ、結核、COVID-19 と並ぶ重要な感染症である。マラリア感染への腸内細菌の関与は国際的に非常に注目されており、近年、報告がなされているが、腸内細菌がどのようにマラリア感染に影響を与えているのか、その詳細に関してはほとんど分か

っていない。また、感染により消化器症状、小腸病変、粘膜バリアーの損傷、腸内細菌叢の劇的な変化が起こるマラリア感染では、腸内細菌だけではなく、他の要素を含む腸管腔内の環境に影響を与える複数因子の関与が想定される。本研究では、腸内細菌を含む腸内環境制御の有効性を示し、新規マラリア感染防御機構の解明を目指している。

まず、腸内環境に影響を与える因子のうち、抗生剤を用いて C57BL/6(B6)マウスの腸内細菌叢を変化させて、マラリア病態形成への腸内細菌叢の影響を調べた。ネズミマラリア原虫 *Plasmodium berghei* ANKA 株(PbA)を感染させた B6 マウスは、ほぼ全頭が感染 10 日前後で脳症状を呈して死亡するのに対して、抗生剤投与群では 7~8 割の B6 マウスが、脳マラリアによる致死を回避した。感染 7 日目の血液脳関門機能を評価すると、抗生剤投与群では対照群と比較して、血液脳関門の破綻が有意に軽症化、また病態形成に関与する CD8T 細胞を含む白血球の脳への集積が顕著に減少して、脳マラリアが軽症化していることが示された。さらに次世代シーケンサーを用いた 16S rRNA gene の菌叢解析の結果、脳マラリアの軽症化に関連する腸内細菌を特定した。これらの結果から腸内細菌叢が PbA 感染に伴う脳マラリアの病態形成に影響を及ぼしていることが示唆され、現在、その詳細について解析を進めている。

本研究の成果は、従来のマラリア感染防御機構への新たな知見を提供し、さらなる理解と当該分野の飛躍的発展に貢献するとともに、新たなマラリア対策として新規マラリア予防・治療法の開発に貢献することが期待できる。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Sunami H, Shimizu Y, Kishimoto H: Shape of scaffold controlling the direction of cell migration, <i>Biophysics and Physicobiology</i> :e210004, 2023.	(A)	○
OI23002:	Zafar I, Taniguchi T, Baghdadi HB, Kondoh D, Rizk MA, Galon EM, Ji S, El-Sayed SAE, Do T, Li H, Amer MM, Zhuowei M, Yihong M, Zhou J, Inoue N, Xuan X: <i>Babesia microti</i> alleviates disease manifestations caused by <i>Plasmodium berghei</i> ANKA in murine co-infection model of complicated malaria. <i>Front Cell Infect Microbiol.</i> 2023 Jul 10;13:1226088.	(A)	○
国内学会発表			
PD23001:	當眞弘: 沖縄県産魚介類に寄生するアニサキスについて. 令和4年度琉球大学医学部先端医学研究センター研究支援事業発表会, 西原町, 2023年2月7日.		
PD23002:	岸本英博: 経皮感染って? 第14回バイオメディカル・インターフェイス・ワークショップ, 宮古島, 2023年3月4日.		
PD23003:	谷口委代: マラリア感染病態への腸内細菌の作用機序の解明. 第194回琉球医学会例会, 沖縄, 2023年1月24日.		
PD23004:	當眞弘: 沖縄の寄生虫病と危険生物. 中城村護佐丸歴史資料図書館講演会, 中城村, 2023年7月30日.		



## A. 研究課題の概要

### 1. 頭部血管肉腫の疫学調査

頭部血管肉腫は高齢者の頭部、顔面に好発する皮膚科領域で最も予後の悪い悪性腫瘍である。手術、放射線療法、化学療法などを組み合わせた集学的治療が行われるが、患者の多くは2年以内に局所進展や肺転移のために死亡する。国内外の地域を通して血管肉腫の発症は非常に稀であるにも関わらず、沖縄県では1987年から2023年までに126例の発症がある。我々が行った県内の頭部血管肉腫症例の疫学調査（1987-2021年、111症例）では、県内の発症率は2.3人/100万人であり、他地域（米国での発症率は0.3人/100万人程度）と比較し7倍以上高いことがわかった。

また、初診から死亡までの生存期間中央値は14ヶ月、5年生存率は11.2%と、改めて、予後の悪い疾患であることも明らかになった。我々は、この疫学調査で明らかになった長期生存者に焦点を当て、生存期間が1272日以上の子後良好群5症例と281日以下の予後不良群4症例の患者腫瘍組織（ホルマリン固定パラフィン包埋組織）を用いてトランスクリプトーム解析を行い、2群の遺伝子発現の違いを比較することで、長期生存に重要な因子の同定を行っている。さらに、上記のトランスクリプトーム解析データに、エクソーム解析データを加え、治療標的となる腫瘍ドライバー変異の検索を行っている。

### 2. 沖縄県におけるカポジ肉腫高発症の原因解明

カポジ肉腫はHHV-8 (Human herpesvirus8) によって生じる血管系腫瘍であり、古典型、アフリカ型、医原性型、AIDS型といった4つの臨床型に分類される。最近の日本国内ではカポジ肉腫の大部分がAIDS型であり、古典型および医原性カポジ肉腫、すなわち非AIDS関連カポジ肉腫は非常に稀である。しかし沖縄県では、当科が把握する症例に限っても1984年から2014年までの31年間で非AIDS関連カポジ肉腫を61例経験している。症例の半数は宮古諸島出身者であり、宮古諸島にお

る非AIDS関連カポジ肉腫の発症率は、カポジ肉腫の世界的な好発地域として知られる地中海諸島における発症率に匹敵する値であった。

我々は宮古諸島におけるHHV-8感染率調査を行い、宮古諸島では日本本土、沖縄諸島に比べ1.1倍ほど高いウイルス感染率を確認してきた。しかし、沖縄県民におけるカポジ肉腫の高い発症率は、得られたHHV-8感染率のみでは説明がつかなかった。我々は当地に流布するHHV-8の全ウイルス配列を同定し、沖縄県および宮古諸島由来のHHV-8にはこれまで世界的に報告されていない独自のウイルス蛋白変異が複数あることを突き止めた。これらの変異が実際の病原性に影響しているのか、これらの変異と臨床症状や予後、治療反応性との関連について調査している。また沖縄におけるカポジ肉腫の好発に民族学的側面が関与している可能性も考え、患者ゲノムの解析を進めている。

これまでに腫瘍組織について次世代シーケンサを用いたトランスクリプトーム解析と変異解析を行っている。カポジ肉腫の腫瘍形成に強く関連するドライバー遺伝子変異や腫瘍特異抗原の同定を試みている。現在、カポジ肉腫に対して保険適応を有する薬剤はパクリタキセルのみである。そのため、抵抗性を示す症例や、副作用で使用できない症例では適応外の治療法しかない。また、必ずしも副作用の多い治療を必要としない症例もある。沖縄県の症例の集積データから、旧来の降圧剤など臨床に即した新しい治療を提言したいと考えている。

### 3. 抗酸菌感染症

抗酸菌感染症の原因菌は、結核菌群、*Mycobacterium ulcerans*を含む非結核性抗酸菌、らい菌の3つに分類される。結核、非結核性抗酸菌症のいずれも好発臓器は肺であり、その他、リンパ節、関節や皮膚、さらに全身臓器に限局性、もしくは播種性の病変を生じる。一方、らい菌は、皮膚の真皮マクロフ

アージと末梢神経を感染巣とする。

近年、後天性免疫不全症候群(AIDS)をはじめ、ステロイドや免疫抑制剤、抗がん剤等の使用による易感染性患者での非結核性抗酸菌症が増加している。非結核性抗酸菌の多くは土壌や川などの自然環境中に生息しており、そこからヒトに感染する。ヒトに病原性を持つ非結核性抗酸菌は約30種類が知られ、皮膚領域では、*M. marinum*による感染症の報告が最も多い。紅斑、結節、皮下膿瘍、潰瘍、瘻孔など多彩な皮疹を呈し緩徐に進行する。

*M. ulcerans*は、深く大きな皮膚潰瘍を形成し、重症例では関節拘縮などの後遺症を残す。コートジボワールやガーナなどの西アフリカや中央アフリカに多く、年間約5000例以上の新規患者が報告されている。日本では1980年から2015年までに57例の報告があり、全て、*M. ulcerans subsp. Shinshuense*が同定されている。アフリカ諸国では5-15歳と若年発症が多いが、日本では2-87歳(平均44才)で50歳以上に多い。我々は、コートジボワールやガーナにおける、米国、日本の4カ国の研究協力体制を通して、ブルーリ潰瘍と皮膚NTDsのサーベイランスおよび診断・治療体制強化を目指し、活動を行っている。現在、コートジボワールの中南部に位置するOume周囲の集落を中心に現地研究者および医療従事者と連携し、ブルーリ潰瘍患者の臨床症状、皮膚病変画像、治療経過などの臨床情報の集積を進めている。さらに、感染経路の解明を進め、ブルーリ潰瘍に対する予防策の確立に貢献したい。

日本におけるハンセン病の新規発症は、年間10例に満たない。そのうち、日本人は0-2例であり、そのほとんどが沖縄からの報告となっている。琉球大学医学部附属病院における新患集計記録は昭和57年から開始され、以降29年間に151名の新患発生があった。今後、散発的にみられる可能性がある。一方、世界では東南アジアを中心に年間22万人以上の新規発症があり、世界的に未だ問題の多い疾患である。ハンセン病は末梢神経障害を生じ、手足や鼻の変形や脱落、四肢の運動機能障害、麻痺性兔眼や顔面神経麻痺による顔面変形などの症状を生じる。大きく多菌型と少菌型に分けられ、宿主側の免疫機能や状態により、らい菌感染への反応が異なる特徴がある。抗酸菌感染症は、感染経

路や免疫応答など、いまだ解明されていないことも多い。現在、ハンセン病の病態解明のため、琉球大学に蓄積された臨床データと臨床検体をもとに、遺伝子発現解析を行っている。

#### 4. アタマジラミ医師主導治験

国内のアタマジラミ症は、ピレスロイド系殺虫剤のフェノトリンを0.4%含有するOTCであるスミスリン製剤が唯一の治療薬である。海外ではピレスロイド系薬剤への抵抗性アタマジラミが報告され、本邦においても抵抗性アタマジラミの存在が確認されている。実際に沖縄県以外の抵抗性率は数パーセントであるのに対し、沖縄県では96%であった。沖縄県においては、欧米由来のピレスロイド抵抗性アタマジラミが早期に侵入し、市販薬が無効であったため全てのアタマジラミが抵抗性を示すまでに蔓延したと考えられる。

沖縄では有効な薬剤がなく、地域によっては蔓延しており、公衆衛生上の大きな問題となっている。ピレスロイド抵抗性アタマジラミにも有効な薬剤の導入を目指し、琉球大学皮膚科とアース製薬の共同研究として、新規薬剤の臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認した。2021年8月に「アースシラミとりローション」として発売された。

さらに、東京理科大学、国立感染症研究所と共同で米国では処方薬(Skllice lotion)の医師主導治験を行い、抵抗性アタマジラミに対する有効性と安全性を確認した。現在、Skllice lotionは日本での処方薬の導入に向けて治験を実施中である。

#### 5. 皮膚有棘細胞癌の悪性化に関与する分子の同定

有棘細胞癌モデル細胞株で、殆ど転移巣を形成しない低転移性株と高率に転移巣を形成する高転移株がある。両者のmRNAマイクロアレイおよび蛋白の二次元泳動-質量分析/アミノ酸解析の結果、高転移株でケラチン8(K8)およびケラチン18(K18)、Rap2および関連分子(MAP4K)、マイクロRNAであるmiR-221/222の発現増加がみられた。このため、有棘細胞癌の転移を示すバイオマーカーとしてK8/K18、Rap2および関連分子、miR-221/222が有用であると考えた。1978年から2012年の間に琉球大学病院を受診した有棘細胞癌症例は

448例であり、このうち19例（4.2%）で転移がみられた。症例数は限定的ながら、転移例では非転移対照例と比較してK8/18およびmiR-221/222の陽性率が有意に高く、予後予測の新規マーカーとして有用であると考えている（第36回日本研究皮膚科学会示説発表：平成23年12月9-11日、京都）。一方、Rap2はヒト有棘細胞癌の腫瘍周囲に浸潤した単球に発現していた。腫瘍に浸潤する単球は腫瘍関連マクロファージと呼ばれ、腫瘍の伸展や悪性化をもたらすと考えられている。マウスを用いた基礎実験では、マウス骨髄単球をM-CSF刺激するとRap2の発現が増加した。Rap2にはRap2A, Rap2B, Rap2Cの3つのアイソタイプがあるが、M-CSF刺激で発現増強する主要アイソタイプはRap2Bであることが判明している（第46回日本研究皮膚科学会発表）。Rap2Bのノックアウト(KO)マウスおよび野生型同胞由来骨髄細胞をM-CSF刺激したところ細胞の分化および増殖に有意な差は見られなかった。また、マウス皮下に腫瘍を接種し、生着や増大速度を比較する実験でもRap2B KOマウスと野生型同胞に差は検出されなかった。現在、腫瘍に浸潤する単球の数や性質の解析を試みている。

## 6. ヒト・類人猿・霊長類・齧歯類の比較による、ヒトの皮膚の進化と特殊性

哺乳動物の皮膚は、表皮・真皮・皮下脂肪織の3層構造を持ち、外界の温度・乾燥や物理刺激から内部環境を保護するとともに、細菌やアレルゲンの侵入を防ぐ働きが求められる。このため、外傷などで皮膚を欠損すると、創面をすばやく元通りに戻す必要がある。秒単位の止血から始まり、時に数ヶ月単位となる再上皮化に至るまでの過程を「創傷治癒」という。ヒトの皮膚の創傷治癒に要する時間は、年齢や受傷部位、合併症などに多少とも影響をうける。临床上問題となるのは、寝たきりの高齢者に発生する褥瘡や糖尿病患者の四肢末端に生じた難治性潰瘍である。いずれも治療は容易ではなく患者のQOLを大幅に低下させる。

創傷治癒研究の多くは、モデル動物としてマウスを用いてなされてきた。しかし、マウス皮膚はヒトと構造が異なり、表皮は非常に菲薄であり脂肪組織も乏しい。さらに毛包の数はヒトよりも圧倒的に多く、汗腺

はマウス皮膚には存在しない。経験的にマウス皮膚の創傷はヒト皮膚と比較しその創傷速度が著しく速いことが知られている。マウス皮膚は様々な点でヒト皮膚とその特徴を異にしていることから、創傷治癒や皮膚の機能の進化の研究には、よりヒトに近縁な霊長類の皮膚を用いた検討が望まれる。

これまでに皮膚科学教室では、ケニアの霊長類研究所においてアヌビスヒヒ・サイクスモンキー、・ベルベットモンキーの旧世界サルを含め、各種の哺乳動物を対象として、治癒速度を検証する実験を行ってきた。これら動物と比較し、ヒトの創傷治癒速度は霊長類や齧歯類と比較し6倍以上も遅いことがわかった。ヒトの入院患者の皮膚欠損は定期的な創傷洗浄や外用処置などを施された理想的な環境下で測定されてものであり、実際の創傷治癒速度の差は更に大きいものと考えられた。

ヒト以外の陸生哺乳類の創傷治癒速度はほぼ同等で、ヒトのみが極端に遅い可能性が示唆された。霊長類はヒトと遺伝学的には非常に近縁であるが、創傷治癒の側面から見るとその差異が大きいことは非常に興味深い。ヒトの皮膚の特殊性や進化の意味合いを探る意味で、ヒトを含めた各種の哺乳動物の皮膚で発現する遺伝子群のトランスクリプトームデータの比較解析を行っている。そのため、霊長類の創傷モデルとしてアカゲザルの背部に人工的な皮膚欠損を作成し、皮膚欠損作成時および創傷治癒経過中の皮膚組織を採取した。これらの皮膚組織のトランスクリプトームデータをもとに、各動物の創傷治癒過程における遺伝子発現変動解析を行っている。さらに術後患者の治癒スピードを経過画像より計算し、各動物の治癒速度と比較し、やはりヒトの治癒が遅いことを確認した。今後はヒト皮膚の形態獲得に寄与した数種の転写マスター遺伝子に着目し、創傷部位での発現細胞を観察する。

## 7. 沖縄県におけるHTLV-I感染者の疫学

HTLV-I感染者は九州沖縄地方に多いことは周知のことである。しかし、沖縄県におけるHTLV-Iの感染状況とその発病率とその動向、および臨床像に関しての調査は少ない。また、HTLV-IはHTLV-I関連脊髄症

(HAM)やぶどう膜炎(HU)といったHTLV-I 関連疾患のみならずシェーグレン症候群といった自己免疫疾患との関連が指摘されている。そのため、当科では抗HTLV-1抗体陽性者における臨床像について調査することとした。2003年から2012年までに琉球大学医学部附属病院受診患者の抗HTLV-1抗体の有無を調査し、陽性者における下記の臨床像について調査することとした。抗体陽性者数の推移、抗体陽性者における成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の発症率および、随伴した膠原病および皮膚科関連疾患について調査することとした。その結果、2003年から2012年までに抗HTLV-I抗体検査を行った症例のうち、抗HTLV-I抗体陽性率は12.67%で、抗体陽性者の中でATLLは10.3%を占めた。これから随伴した自己免疫疾患および皮膚科関連疾患について調査をした結果、全身性強皮症、MCTDなどの自己免疫疾患が多い傾向があった。HTLV-I 感染細胞は、紫外線曝露を受けた表皮の角化細胞が分泌するPGE2により、IL-6などの炎症性サイトカインを分泌することを同定した。IL-6は、全身性強皮症の病態形成に関与していると考えられており、現在、このサイトカインに関連した治療薬の治験が国内外で行われている。強固な紫外線を含め、沖縄県の自然環境が、HTLV-I 感染者にどのような影響を及ぼしているか検討している。

## 8. 遺伝子発現情報に基づいた補助的病理診断

皮膚疾患の診断において皮膚生検組織の病理組織学的診断は重要な診断根拠である。特に皮膚腫瘍の診断においては、病理組織学的診断が最重要である。しかし、しばしば病理組織に特徴的な所見が得られず、確定的な診断が得られない症例を経験する。たとえば、種々の画像検索で原発巣が特定できない転移性皮膚悪性腫瘍において、病理組織像からも原発巣の癌腫が推定できない場合は、臨床的に適切な治療選択に難渋する。このように病理組織学的な診断が困難な状況においては、それに代替しうる診断方法が必要である。

組織抽出RNAを用いた次世代シーケンサによる解析であるトランスクリプトーム解析により、組織の網羅的遺伝子発現情報が得られる。皮膚疾患の病理組織検体はそれぞれ特有の遺伝子発現パターンを示すと考えられ、トランスクリプトーム解析により、そのパター

ンの同定が可能となる。また、種々のデータベースに皮膚疾患トランスクリプトームデータが登録されている。現在、当科での病理組織診断で診断困難な症例について、組織検体のトランスクリプトーム解析を行い、既存のデータベースより得られる各種皮膚疾患のデータと比較することで補助的診断を行うアルゴリズムの構築を行っている。

また腫瘍組織の診断補助以外にも、培養、特殊染色、免疫染色を用いても検出が困難な皮膚感染症組織のRNAシーケンスデータから病原体のRNA配列断片を検出することにより、疾患の原因となる病原体の存在を確認する手法を構築中である。

沖縄県においては他県と比較し血管肉腫、カポジ肉腫の発症率が高い。これらの疾患は病理組織学的に診断がなされるが、非典型的な病理組織像を呈する症例では確定診断が困難な場合もある。トランスクリプトーム解析による血管肉腫、カポジ肉腫の遺伝子発現パターンが明らかになれば、診断困難な症例において診断の補助となる可能性が考えられる。当科で経験した血管肉腫、カポジ肉腫のトランスクリプトーム解析を行った。解析を進めこれらの皮膚腫瘍の特徴的遺伝子発現パターンを見出したい。さらに臨床画像の機械学習による2病間鑑別の手法も開発中である。

## 9. 掌蹠と体部皮膚の違い

皮膚は一見単純な構造物に見えるが、実際は解剖学的部位において形態学的にも生理学的にも異質である。特に、掌蹠と体幹で比較すると、角質の厚さ、毛や汗腺、脂腺などの付属器の構造や機能に大きな違いがあるが、どのような遺伝子制御メカニズムによってその違いが生み出されるのかは未だ解明されていない。掌蹠および体幹の正常皮膚組織を用いてトランスクリプトーム解析を行い、両者での遺伝子発現の比較検討を行った。掌蹠の皮膚の特徴である皮膚の厚さ、中でも角層の肥厚を説明しうる特異的な角化メカニズムとしては、セリンプロテアーゼである Kallikrein-related peptidase (KLKs)と、これを可逆的に阻害する Kazal型セリンプロテアーゼインヒビター (SPINKs)、不可逆に阻害するセルピンスーパーファミリー (SERPINs)の各遺伝子群の発現バランスが大きく異なる

っていた。また、掌蹠は体幹の皮膚と比較し色素が形成されにくい。これはWntシグナルのアンタゴニストであるDKK1が掌蹠で高発現していることを原因とする報告がある。我々の解析でもDKK1をはじめ、Wntシグナルに関連するいくつかの遺伝子で発現パターンの差異がみられた。表皮を構成するケラチノサイトの部位特異性は、真皮の線維芽細胞によって分泌される可溶性因子によって支配されると考えられている。実際に、掌蹠の線維芽細胞は、掌蹠由来ではないケラチノサイトに掌蹠のみで発現するケラチン9を誘導できることが報告されている。掌蹠型表皮を誘導する因子を遺伝子差異発現解析により特定しようと試みている。

#### 10. 化膿性汗腺炎患者を対象とした疫学研究、病変部皮膚における遺伝子発現解析

化膿性汗腺炎は、腋窩や鼠径部、臀部などに、結節や膿瘍、瘻孔を多発し癒痕を形成する慢性炎症性の皮膚疾患である。思春期以降に発症し慢性に経過し醜形を残すため、生涯に亘り患者のQOLを著しく損なう。

沖縄県は他県と比較して化膿性汗腺炎患者が多いことが知られている。琉球大学皮膚科では、その中でも重症例に対して生物学的製剤による治療や手術療法を行なっている。2010年から2019年までの10年間で琉球大学皮膚科に通院した化膿性汗腺炎患者58人について、生活歴、重症度、合併症などについての検討を行なった。また、過去の欧米やアジアの報告と比較することにより、沖縄やアジアにおける患者の特徴を見出した。また、病変部の遺伝子発現解析を行い乾癬などの他の炎症性皮膚疾患と比較することで、化膿性汗腺炎に特徴的な炎症細胞や、線維化マーカーを見出した。今後は病変部や患者血球のシングルセル解析、空間トランスクリプトーム解析、マイクロバイオームの解析や患者血清を用いたバイオマーカーの探索を行い、病態の解明や治療対象となるサイトカインの特定を目指している。さらに、病変部皮膚・腸内のマイクロバイオーム解析を行い、化膿性汗腺炎の炎症・免疫機構の解明を試みている。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	柳輝希：乳房外Paget病の発症要因-CDK4/6の役割. 臨床皮膚科 77: 54-57, 2023. DOI <a href="https://doi.org/10.11477/mf.1412206959">https://doi.org/10.11477/mf.1412206959</a>	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Yanase T, Tsuruta N, Yamaguchi K, Ohata C, Ohyama B, Katayama E, Sugita K, Kuwashiro M, Hashimoto A, Yonekura K, Higashi Y, Murota H, Koike Y, Matsuzaka Y, Kikuchi S, Hatano Y, Saito K, Takahashi K, Miyagi T, Kaneko S, Ota M, Harada K, Morizane S, Ikeda K, Furue M, Nakahara T, Okazaki F, Sasaki N, Okada E, Yoshida Y, Ito K, Imafuku S. Survival rates of systemic interventions for psoriasis in the Western Japan Psoriasis Registry: A multicenter retrospective study. <i>J Dermatol</i> 50: 753-765, 2023.	(A)	○
OI23002:	Tamaki T, Karube K, Sakihama S, Tsuruta Y, Awazawa R, Hayashi M, Nakada N, Matsumoto H, Yagi N, Ohshiro K, Nakazato I, Kitamura S, Nishi Y, Miyagi T, Yamaguchi S, Nakachi S, Morishima S, Masuzaki H, Takahashi K, Fukushima T, Wada N. A Comprehensive Study of the Immunophenotype and its Clinicopathologic Significance in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. <i>Mod Pathol</i> 36: 100169, 2023.	(A)	○
OI23003:	Imai H, Utsumi D, Torihara H, Takahashi K, Kuroyanagi H, Yamashita A. Simultaneous measurement of nascent transcriptome and translato- me using 4-thiouridine metabolic RNA labeling and translating ribosome affinity purification. <i>Nucleic Acids Res</i> 11: e76, 2023.	(A)	○
OI23004:	Uehara H, Yamaguchi S, Komatsu K, Miyagi T, Takahashi K. Successful treatment of subcutaneous Purpureocillium lilacinum infection with fosravuconazole. <i>J Dermatol</i> 50: e104-e105, 2023.	(A)	○
OI23005:	Kudou M, Fukai K, Yamaguchi S, Omine T, Miyagi T, Utsumi D, Takahashi K. Chronic mucocutaneous candidiasis due to STAT1 gene mutation. <i>J Dermatol</i> 50: e379-e380, 2023.	(A)	○
OI23006:	Ohata C, Anezaki H, Kaneko S, Okazaki F, Ito K, Matsuzaka Y, Kikuchi S, Koike Y, Murota H, Miyagi T, Takahashi K, Sugita K, Hashimoto A, Nakahara T, Morizane S, Ohyama B, Saruwatari H, Yanase T, Yoshida Y, Yonekura K, Higashi Y, Hatano Y, Saito K, Katayama E, Yamane M, Yamazaki F, Tsuruta N, Imafuku S. Clinical characteristics of patients with psoriasis with family history: A multicenter observational study. <i>J Dermatol</i> 50: 746-752, 2023.	(A)	○
OI23007:	Hayashi N, Hayama K, Takahashi K, Kurokawa I, Okazaki M, Kashiwagi T, Iwashita E, Terui T. Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: A 52-week analysis of a postmarketing surveillance study in Japan. <i>J Dermatol</i> 50: 1034-1044, 2023.	(A)	○
OI23008:	Saeki H, Mabuchi T, Asahina A, Abe M, Igarashi A, Imafuku S, Okubo Y, Komine M, Takahashi K, Torii H, Morita A, Yotsuyanagi H, Watanabe A, Ohtsuki M; Committee for reviewing the safety of molecularly targeted drugs for psoriasis, Japanese Dermatological Association. English version of Japanese guidance for the use of oral Janus kinase inhibitors (JAK1 and TYK2 inhibitors) in the treatments of psoriasis. <i>J Dermatol</i> 50: e138-e150, 2023.	(A)	○
OI23009:	Yonekura K, Tsuruta N, Miyagi T, Koike Y, Higashi Y, Nakahara T, Ohata C, Kaneko S, Yamaguchi M, Saito K, Yanase T, Imafuku S. Prevalence of human T-lymphotropic virus type I in patients with psoriasis and its effect on treatment choice: A multicenter	(A)	○

- observational study. *J Dermatol* 110: 103-106, 2023.
- OI23010: Munekata Y, Yanagi T, Shimano M, Orita A, Shiya C, Kitamura S, Ujiie H. Ashy dermatosis with a Wagyu beef-like dermoscopic appearance: report of two cases. *J EADV Clinical Practice* 2: 144-147, 2023. (A) ○
- OI23011: Itamoto S, Yanagi T, Yabe I, Matsuno Y, Ujiie H. Skin biopsies for diagnosing neuronal intranuclear inclusion disease: A retrospective study of 12 cases. *J Dermatol* 50: 931-934, 2023. (A) ○
- OI23012: Maeda T, Yanagi T, Ujiie H. Comments on “Randomized Phase III Trial Evaluating Spaltalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma. *Annals of Translational Medicine* 11: 326, 2023. (A) ○
- OI23013: Kosumi H, Natsuga K, Yanagi T, Ujiie H. Systemic Retinoids for Generalized Verrucosis Due to Congenital Immunodeficiency: Case Reports and Review of the Literature. *Genes* 14: 769, 2023. (A) ○
- OI23014: Seo T, Kitamura S, Yanagi T, Maeda T, Ujiie H. Prognostic analysis of patients with extramammary Paget’s disease treated with conservative excision. *Dermatologic Surgery* 49: 743-746, 2023. (A) ○
- OI23015: Fujisawa Y, Namikawa K, Yoshino K, Kiniwa Y, Ito T, Kato H, Matsushita S, Hoashi T, Nakamura Y, Yoshikawa S, Miyagawa T, Asai J, Matsuya T, Fukushima S, Kato J, Takenouchi T, Uchi H, Masuzawa M, Yanagi T, Maekawa T. Combined use of nivolumab and ipilimumab among Japanese melanoma patients: Multi-center, retrospective study of 111 cases. *Br J Dermatol* 189: 223-250, 2023. (A) ○
- OI23016: Hsu CY, Yanagi T, Maeda T, Nishihara H, Miyamoto K, Kitamura S, Tokuchi K, Ujiie H. Eribulin inhibits growth of cutaneous squamous cell carcinoma cell lines and a novel patient-derived xenograft. *Scientific Reports*, 13: 8650, 2023. doi: 10.1038/s41598-023-35811-3. (A) ○
- OI23017: Tanaka A, Miyazawa H, Yanagi T, Maeda T, Kitamura S, Ujiie H. Association between weight loss and death in patients with malignant melanoma: A retrospective study of 28 cases. *J Dermatol* 2023. doi: 10.1111/1346-8138.16982. Online ahead of print. (A) ○
- OI23018: Imafuku K, Yanagi T, Yoshimoto N, Miyazawa H, Iwata H, Ujiie H. Multiple courses of steroid pulse therapy are required in treating acquired idiopathic generalized anhidrosis patients with a large anhidrotic area: A retrospective study of 28 cases. *Australas J Dermatol* 2023. doi: 10.1111/ajd.14180. Online ahead of print. (A) ○
- OI23019: Mai S, Izumi K, Itamoto S, Kurosawa S, Nagata Y, Hikichi S, Miyazawa H, Tokuchi K, Imafuku K, Yanagi T, Tsutsui M, Ujiie H. Native collagen XVII complex ELISA: an approach for diagnosis and monitoring of anti-integrin  $\beta 4$  mucous membrane pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023. doi: 10.1111/jdv.19614. Online ahead of print. (A) ○
- OD23001: 下地 志月, 山口 さやか, 高橋 健造: 【菌別にみる皮膚細菌感染症】(Part2.) グラム陰性桿菌皮膚感染症(case 11) 直腸癌の化学療法中に発症した緑膿菌による壊疽性膿瘡. *Visual Dermatology* 22: 860-862, 2023. (B) ×
- OD23002: 上原 遥, 山口 さやか, 岩元 凜々子, 宮城 拓也, 高橋 健造: 高齢乾癬患者に対する生物学的製剤使用症例の安全性の検討. *加齢皮膚医学セミナー* 18: 33-37, 2023. (B) ○
- OD23003: 大嶺 卓也, 高橋 健造: 【令和の薬:新薬目白押し-新しい薬の使い方, 使い分け-】化膿性汗腺炎に対する新しい薬. *皮膚科* 3: 681-686, 2023. (B) ×
- OD23004: 高橋 健造: シラムの薬剤耐性 その歴史と進化について. *SRL宝函* 44: 50-52, 2023. (B) ×
- OD23005: 山口 さやか, 高橋 健造: 琉球諸島での小児の皮膚病事情. *日本小児皮膚科学会雑誌* 42: 74-75, 2023. (B) ×

- OD23006: 佐伯 秀久, 馬淵 智生, 朝比奈 昭彦, 安部 正敏, 五十嵐 敦之, 今福 信一, 大久保 ゆかり, 小宮根 真弓, 高橋 健造, 鳥居 秀嗣, 森田 明理, 四柳 宏, 渡辺 彰, 大槻 マミ太郎, 日本皮膚科学乾癬分子標的薬安全性検討委員会: 乾癬におけるヤヌスキナーゼ(JAK)阻害内服薬(JAK1阻害薬とTYK2阻害薬)の使用ガイドランス. 日本皮膚科学会雑誌 133: 1-12, 2023. (B) ×
- OD23007: 山口 さやか: 【最近のトピックス2023】皮膚科医のための臨床トピックス 薬剤抵抗性アタマジラムの現状と新薬. 臨床皮膚科 77: 161-164, 2023. (B) ×
- OD23008: 山口 さやか: 沖縄: 沖縄に多い皮膚感染症 アメリカ生まれ沖縄育ち?の皮膚感染症. 日本臨床皮膚科医会雑誌 40: 23-26, 2023. (B) ×
- OD23009: 内海 大介: 皮膚科学 顧みられない熱帯病 ブルーリ潰瘍. 医学のあゆみ 286: 169-170, 2023. (B) ×
- OD23010: 田中有沙, 柳輝希, 今福恵輔, 渥美達也, 氏家英之: 水疱性類天疱瘡と Bullous neutrophilic rheumatoid dermatosisと鑑別を要したリウマトイド血管炎. 皮膚科の臨床65: 1531-1534, 2023. (B) ○
- OD23011: 小川弘記, 北村 真也, 田中 有沙, 山賀 三紗子, 平野 瑤子, 瀬尾 拓志, 葭本 倫大, 加藤 直子, 柳 輝希, 氏家 英之: イミキモドクリームが奏効した基底細胞母斑症候群の1例. 臨床皮膚科 77: 347-352, 2023. (B) ○

### 症例報告

- CD23001: 下地 志月, 白瀬 春奈, 栗澤 剛, 山口 さやか: 【にきびに関連する皮膚病】局所皮弁にて再建した再発毛巣洞の2例. 皮膚病診療 45: 624-627, 2023. (B) ×
- CD23002: 上原 遥, 堀川 知久, 山口 さやか, 高橋 健造: 【埋もれた症例に光をあてる～潰瘍底から掘り起こすさまざまな皮膚潰瘍II～】(Part1.)感染症(case 3) 直腸癌に合併したFournier壊疽の一例. Visual Dermatology 22: 648-650, 2023. (B) ×

### 総説

- RD23001: 内海大介: 皮膚科学 顧みられない熱帯病 ブルーリ潰瘍. 医学のあゆみ 286: 169-170, 2023. (B) ×
- RD23002: 宮城拓也: エムボックス(サル痘)の基礎知識と診療のコツ. MB Derma 312: 49-56 2023. (B) ×

### 国際学会発表

- PI23001: Kyoko Fukai, Daisuke Utsumi, Sayaka Yamaguchi, Kenzo Takahashi. Elucidation of the pathogenic distinction of multibacillary and paucibacillary of leprosy by comprehensive transcriptome analysis The International Societies for Investigative Dermatology (ISID 2023) Tokyo, May 10-13, 2023.
- PI23002: Aoi Ohira, Daisuke Utsumi, Tsuyoshi Awazawa, Nobutake Yagi, Sayaka Yamaguchi, Kenzo Takahashi. Clinical features and treatment options for 111 patients of cutaneous angiosarcoma of the scalp and face in Okinawa, Japan. The International Societies for Investigative Dermatology (ISID 2023) Tokyo, May 10-13, 2023.
- PI23003: Yuka Okamoto, Takuya Omine, Sayaka Yamaguchi, Takuya Miyagi, Daisuke Utsumi, Kenzo Takahashi. Gene Expression and Genetic Mutation Contributing to variety of Basal Cell Carcinoma. The International Societies for Investigative Dermatology (ISID 2023) Tokyo, May 10-13, 2023.
- PI23004: Yuka Okamoto, Takuya Miyagi, Sayaka Yamaguchi, Shuhei Yonamine, Daisuke Utsumi, Kenzo Takahashi. Clinical presentations of basal cell nevus syndrome in four families. 25th World Congress of Dermatology, シンガポール, 7月3日～8日, 2023.

### 国内学会発表

- PD23001: 小宮山 紗代, 小松 恒太郎, 宮城 拓也, 高橋 健造: 梅毒性乾癬の1例. 第98回沖縄地方会, 那覇市, 4月15日, 2023.
- PD23002: 石川 桐子, 岩元 凜々子, 山口 さやか, 高橋 健造: 汎発性光沢苔癬の1例. 第98回沖縄地方会, 那覇市, 4月15日, 2023.



- PD23003: 兼島 明子, 屋宜 宣武, 南部 順一, 仲里 巖: 2022年の当科における悪性皮膚腫瘍症例. 第98回沖縄地方会, 那覇市, 4月15日, 2023.
- PD23004: 上原 遙, 宮城 拓也, 山口 さやか, 高橋 健造: ウパダシチニブ導入後に外用剤変更で増悪したアトピー性皮膚炎の1例. 第98回沖縄地方会, 那覇市, 4月15日, 2023.
- PD23005: 小濱 望, 新城 愛, 安村 涼: 若年女性の足底に生じた黒癬. 第98回沖縄地方会, 那覇市, 4月15日, 2023.
- PD23006: 新城 愛, 山口 さやか, 大嶺 卓也, 宮城 拓也, 高橋 健造: 若年発症の化膿性汗腺炎に対するアダリムマブの治療経験. 第98回沖縄地方会, 那覇市, 4月15日, 2023.
- PD23007: 堀川 知久, 宮城 拓也, 高橋 健造: バリシチニブで寛解した多形紅斑の1例. 第98回沖縄地方会, 那覇市, 4月15日, 2023.
- PD23008: 上原 絵里子, 花城 ふく子, 服部 素子, 新城 治, 吉見 直己, 玉城 剛一, 小田切 祐貴, 佐藤 圭, 中谷 宏哉: 大腸菌 (ESBL) の敗血症に, DIC, 急性電撃性紫斑病, 溶血性貧血を発症した1例. 第98回沖縄地方会, 那覇市, 4月15日, 2023.
- PD23009: 坪井 美樹, 大嶺 卓也, 小濱 望, 宮城 拓也, 高橋 健造: 中毒性表皮壊死症の1例. 第99回沖縄地方会, 浦添市, 7月1日, 2023.
- PD23010: 石川 桐子, 與那嶺 周平, 高橋 健造: メボリズマブを併用した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例. 第99回沖縄地方会, 浦添市, 7月1日, 2023.
- PD23011: 小宮山 紗代, 堀川 和久, 大嶺 卓也, 岩元 凜々子, 與那嶺 周平, 山口 さやか, 高橋 健造: COVID-19肺炎罹患後に角化型疥癬を発症した1例. 第99回沖縄地方会, 浦添市, 7月1日, 2023.
- PD23012: 花城 ふく子, 上原 絵里子: 当科で経験した壊疽性膿皮症の9症例. 第99回沖縄地方会, 浦添市, 7月1日, 2023.
- PD23013: 工藤 真未, 兼島 明子, 屋宜 宣武: 皮膚結核の1例. 第99回沖縄地方会, 浦添市, 7月1日, 2023.
- PD23014: 堀川 知久, 宮城 拓也, 高橋 健造: バリシチニブで改善したステロイドパルス療法抵抗性の円形脱毛症の1例. 第99回沖縄地方会, 浦添市, 7月1日, 2023.
- PD23015: 兼島 明子, 岩元 凜々子, 苅谷 嘉之, 宮城 拓也, 高橋 健造: 皮膚症状が先行したCOVID-19の1例. 第99回沖縄地方会, 浦添市, 7月1日, 2023.
- PD23016: 宮城 拓也, 大嶺 卓也, 山口 さやか, 高橋 健造: 抗核抗体320倍で紹介されたアトピー性皮膚炎の1例. 第99回沖縄地方会, 浦添市, 7月1日, 2023.
- PD23017: 工藤 真未, 屋宜 宣武: 皮膚生検後に仮性動脈瘤をきたした1例. 第100回沖縄地方会, 浦添市, 12月2日, 2023.
- PD23018: 小宮山 紗代, 石川 桐子, 上原 遙, 大嶺 卓也, 宮城 拓也, 高橋 健造: クレゾールによる化学熱傷の1例. 第100回沖縄地方会, 浦添市, 12月2日, 2023.
- PD23019: 石川 桐子, 宮城 拓也, 山口 さやか, 高橋 健造: 圧迫療法で改善した皮膚血管炎による下腿潰瘍の1例. 第100回沖縄地方会, 浦添市, 12月2日, 2023.
- PD23020: 宮城 拓也, 高橋 健造: アルコール性脂肪肝炎を伴った尋常性乾癬の1例. 第100回沖縄地方会, 浦添市, 12月2日, 2023.
- PD23021: 堀川 知久, 宮城 拓也, 高橋 健造: イミキモドクリームで治療した基底細胞癌の1例. 第100回沖縄地方会, 浦添市, 12月2日, 2023.
- PD23022: 大嶺 卓也, 坪井 美樹, 宮城 拓也, 高橋 健造: デュピルマブを使用した水疱性類天疱瘡の再燃例. 第100回沖縄地方会, 浦添市, 12月2日, 2023.
- PD23023: 安村 涼: 小児シェーグレン症候群の1例. 第100回沖縄地方会, 浦添市, 12月2日, 2023.
- PD23024: 上原 絵里子, 花城 ふく子, 久手堅 みゆき: 局所陰圧閉鎖療法を行い, 侵襲性の高い手術を回避できた2例. 第100回沖縄地方会, 浦添市, 12月2日, 2023.
- PD23025: 大平 葵, 山口 さやか, 高橋 健造: 90歳以上の高齢者に生じた頭部血管肉

- 腫15例の臨床的特徴と予後. 第19回加齢皮膚医学研究会, 東京, 9月9日, 2023.
- PD23026: 大平 葵, 山口 さやか, 高橋 健造: 掌蹠の遺伝子発現から考える遺伝性皮膚症. 第38回角化症研究会, 東京, 7月22日, 2023.
- PD23027: 高橋 健造, 宮城 拓也, 深井 恭子, 栗澤 遼子, 大平 葵, 山口 さやか, 大嶺 卓也, 安村 涼: 琉球諸島の皮膚病と、南の島での皮膚科医仕事. 第75回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 宜野湾市, 9月17日, 2023.
- PD23028: 大平 葵: 沖縄の血管肉腫. 第75回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 宜野湾市, 9月17日, 2023.
- PD23029: 大嶺卓也, 宮城拓也, 高橋健造: 気管切開を要した AIDS 関連カポジ肉腫の1例. 第87回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 盛岡市, 9月30日, 2023.
- PD23030: 小宮山紗代, 宮城拓也, 高橋健造: 再発性多発軟骨炎の1例. 第87回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 盛岡市, 9月30日, 2023.
- PD23031: 宮城拓也, 小宮山紗代, 石川桐子, 大嶺卓也, 山口さやか, 高橋健造: C4が正常値であった遺伝性血管性浮腫の若年例. 第153回広島地方会, 広島市, 9月2日~9月3日, 2023.
- PD23032: 大嶺卓也: 化膿性汗腺炎の病態と臨床 第38回日本乾癬学会学術大会 東京8月25日~26日 2023.
- PD23033: 上原遥, 石川桐子, 宮城拓也, 高橋健造: 第Ⅷ因子製剤の投与がIgA血管炎による腹痛に奏功した1例. 第122回日本皮膚科学会総会, 横浜市 6月1日~4日 2023.
- PD23034: 大嶺卓也: 化膿性汗腺炎治療のコツー軽症から重症まで一. 第122回日本皮膚科学会総会, 横浜市 6月1日~4日 2023.
- PD23035: 新城 愛, 山口さやか, 宮城拓也, 高橋健造: 経過中, 強皮症腎グリーゼとANCA関連腎炎を発症したRNAポリメラーゼⅢ抗体陽性の全身性強皮症. 第122回日本皮膚科学会総会, 横浜市 6月1日~4日 2023.
- PD23036: 山口さやか: アタマジラミ症の現状と対応. 第122回日本皮膚科学会総会, 横浜市 6月1日~4日 2023.
- PD23037: 高橋健造: 白人男性の全身性環状肉芽腫. 第141回 日本皮膚科学会山陰地方会(山元 修教授・森田栄伸教授退官記念 吉田雄一教授就任記念), 米子市 9月2日~3日 2023.
- PD23038: 高橋健造: 動物の手足の進化と, ちょっと変わった角化症. 第87回 日本皮膚科学会東部支部会, 盛岡市 9月30日 2023.
- PD23039: 高橋健造: なぜか, 沖縄と北海道に多いカポジ肉腫. 日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大会 第402回例会(澤村教授退職記念大会), 弘前市 11月4日~5日 2023.
- PD23040: 山口さやか, 宮城拓也, 高橋健造: ピレスロイド抵抗性アタマジラミに対するジメチコンローションの効果と安全性. 第76回日本薬理学会西南部会, 西原町 10月7日 2023.
- PD23041: 山口さやか, 高橋健造, 内海大介, 深井恭子: ハンセン病既存検体を用いた遺伝子発現解析による各病型の発症機序の解明. 先端医学研究支援事業発表会, 西原町 2月7日 2023.
- PD23042: 宮城拓也, 高橋健造: 沖縄のアトピー性皮膚炎患者の皮膚分布に基づいた一考察. 第49回皮膚かたち研究会, 山形市 7月29日~30日 2023.
- PD23043: 宮城拓也, 小宮山紗代, 石川桐子, 大嶺卓也, 山口さやか, 高橋健造: C4が正常値であった遺伝性浮腫の若年例. 日本皮膚科学会第153回広島地方会, 9月2日~9月3日 2023.

## A. 研究課題の概要

1. がん免疫、代謝の視点からの生体内ネットワーク解析と創薬開発(山下暁朗、高橋良明、水口真理子、藤川由美子、城間美雪、黄秀駿、今井大達(生化学))

免疫チェックポイント阻害薬による治療の根幹となる、がん抗原の主体がフレームシフト変異遺伝子由来のmRNAがコードする非天然ペプチドであることが明らかとなりました(TurajlicらLancet Oncology, 2017など)。一方、フレームシフト変異が生じると、すぐに異常終止コドンが出現し、mRNA監視機構であるNMD(Nonsense-mediated mRNA decay)によりmRNAが分解されるため、がん抗原の発現は低く抑えられています。そのため、がん抗原の発現促進によるがん免疫賦活化にはNMDの阻害が重要です。一方、免疫チェックポイント阻害剤が効く症例の存在は、がんの発症段階のどこかでNMDが阻害されていることを示唆しています。我々は、最近の解析により、細胞ストレスによりNMDが阻害されることを発見しました。この発見を基に、がん微小環境における細胞ストレス環境下でNMDが阻害(がん抗原発現促進)されることを示すと共に、その分子機構の解明を進めています。これにより、がん免疫回避によるがん化機構をターゲットとした新たな治療コンセプトを創出することを目指しています。今年度は、新規合成トランスクリプトーム・トランスレートローム・次世代シーケンス解析プラットフォームの構築を完了し、論文として発表しました(Nucleic Acids Res. 2023)。

2. 転写後制御を標的とした創薬開発(山下暁朗、高橋良明、水口真理子、城間美雪、黄秀駿)

mRNAの翻訳制御を含む転写後制御は、発生・分化・細胞外ストレスを含む様々な生物学的状況において、遺伝子発現の正確で早急な応答メカニズムとして機能しています。実際に、動物細胞における蛋白質の存在量は、mRNA存在量(合成や分解を含む)ではなく、翻

訳量と最も相関することが実験的に示されています。生体内で、mRNAはそれ自身のみで存在するわけではなく、様々なRNA結合蛋白質とmRNA-蛋白質複合体(mRNP: mRNA-protein complex)を形成しています。このRNA結合蛋白質が、mRNAの合成・分解・翻訳・局在を含むすべての遺伝子発現過程で決定的な役割を担っています。RNA結合蛋白質はmRNA上の特異的なシスエレメント(cis-acting element)に結合します。シスエレメントはAU-rich element(AUUUA)を始めとする特定の塩基配列からなるものや、ステムループなどの特定のRNA構造からなるものなどがあり、mRNA上のすべての領域に存在しえます。我々はmRNA監視機構制御薬創薬開発に当たり樹立した、転写後の遺伝子発現をモニタリングする系(特許出願中)を用いて、全てのインターロイキンを含む創薬候補遺伝子について、遺伝子クローニングとレポーターベクター構築を進めています。今年度は、FDA approved drug library(~3000種)、LOPAC1280 drug library(~1280種)の分注配布整備を完了し、配布準備を整えました。さらに、転写後の遺伝子発現をモニタリングする系を用い、血圧抑制因子であるアンギオテンシンII-1型受容体(AT1)相互作用因子(ATRAP)の発現を抑制しているmicroRNAとしてmiR-125を同定しました。さらに、miR-125の阻害により、昇圧ホルモンであるアンギオテンシンII依存的なAT1受容体シグナルを抑制出来ることを明らかにし、新たな血圧調節薬開発の標的となり得ることを示し、論文として発表しました(J Biol Chem. 2023)。

### 3. HTLV-1 感染症に対する新規治療法の開発（高橋良明）

血液がんのひとつである成人T細胞白血病(ATL)は、ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)の感染によって引き起こされます。未だ予防薬や治療薬が無く、たいへん予後の悪い疾患です。我々はこれまでに、宿主細胞へのHTLV-1感染を阻止できるモノクローナル抗体を樹立しています。現在、この中和抗体が生体内でも有効かどうかを検証するため、HTLV-1感染in vivoモデルの開発を進めています。また、HTLV-1感染により宿主T細胞に発現誘導されることから、治療のターゲットとして注目されている“CADM1タンパク”に対するモノクローナル抗体も樹立しています。この抗体を活用し、ATLの新規抗体薬剤複合体(ADC)療法を開発中です。さらに、新規細胞療法のための「抗CADM1 CAR-T細胞」の開発研究も開始しています。（一部、感染研など国内研究機関との共同研究）

### 4. リボソームストークをハブとする翻訳関連因子の機能動態解明研究課題（今井大達（生化学）、山下暁朗）

リボソームは「ストーク」と呼ばれる柔軟な機能ドメインを用いて、多種多様な翻訳因子と一過的な相互作用を繰り返しながら正確にタンパク質を合成します。本研究では、リボソームのストーク周囲に形成される翻訳因子プールの細胞内における構成因子を網羅的に探索し、それらの因子とストークの結合動態を明らかにします。これにより混雑した細胞内において効率よく翻訳が制御される分子基盤を、ストークが形成する「翻訳の反応場」の観点から明らかにします。本年度は、リボソームに結合するタンパク質を、通常培養条件下および小胞体ストレス下の二つの条件で探索しました。その結果、細胞内においてリボソームに結合するタンパク質がストレス下で異なることを発見しました。この成果は、小胞体ストレスにより翻訳が抑制されるメカニズムに迫るものであり、解析を進めています。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Hirota K, Yamashita A, Abe E, Yamaji T, Azushima K, Tanaka S, Taguchi S, Tsukamoto S, Wakui H, Tamura K.: miR-125a-5p/miR-125b-5p contributes to pathological activation of angiotensin II-AT1R in mouse distal convoluted tubule cells by the suppression of Atrap. <i>J Biol Chem.</i> (12): 105478. 2023. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.105478.	(A)	○
OI23002:	Tsukamoto S, Wakui H, Uehara T, Shiba Y, Azushima K, Abe E, Tanaka S, Taguchi S, Hirota K, Urate S, Suzuki T, Yamada T, Kinguchi S, Yamashita A, Tamura K.: Combination of sacubitril/valsartan and blockade of the PI3K pathway enhanced kidney protection in a mouse model of cardiorenal syndrome. <i>Eur Heart J Open.</i> 3 (6): oead098. 2023. doi: 10.1093/ehjopen/oead098.	(A)	○
OI23003:	Imai H, Utsumi D, Torihara H, Takahashi K, Kuroyanagi H, Yamashita A.: Simultaneous measurement of nascent transcriptome and translatoome using 4-thiouridine metabolic RNA labeling and translating ribosome affinity purification. <i>Nucleic Acids Res.</i> 51(14):e76. 2023. doi: 10.1093/nar/gkad545.	(A)	○
OI23004:	Tanaka S, Wakui H, Azushima K, Tsukamoto S, Yamaji T, Urate S, Suzuki T, Abe E, Taguchi S, Yamada T, Kobayashi R, Kanaoka T, Kamimura D, Kinguchi S, Takiguchi M, Funakoshi K, Yamashita A, Ishigami T, Tamura K.: Effects of a High-Protein Diet on Kidney Injury under Conditions of Non-CKD or CKD in Mice. <i>Int J Mol Sci.</i> 24(9):7778. 2023. doi: 10.3390/ijms24097778.	(A)	○
OI23005:	Johnson JL, Yaron TM, Huntsman EM, Kerelsky A, Song J, Regev A, Lin TY, Liberatore K, Cizin DM, Cohen BM, Vasan N, Ma Y, Krismer K, Robles JT, van de Kooij B, van Vlimmeren AE, Andrée-Busch N, Käufer NF, Dorovkov MV, Ryazanov AG, Takagi Y, Kasthuber ER, Goncalves MD, Hopkins BD, Elemento O, Taatjes DJ, Maucuer A, Yamashita A, Degterev A, Uduman M, Lu J, Landry SD, Zhang B, Cossentino I, Linding R, Blenis J, Hornbeck PV, Turk BE, Yaffe MB, Cantley LC.: An atlas of substrate specificities for the human serine/threonine kinome. <i>Nature.</i> 613(7945):759-766. 2023. doi: 10.1038/s41586-022-05575-3. Epub 2023 Jan 11.	(A)	○
国内学会発表			
PD23001:	山下暁朗, 藤原俊伸: 真核生物翻訳. 第46回日本分子生物学会年会. 神戸. 2023.		
PD23002:	廣田慧悟, 山下暁朗, 安部えり子, 山地孝広, 小豆島健護, 田中翔平, 田口慎也, 塚本俊一郎, 涌井広道, 田村功一: miR-125a-5p/miR-125b-5p contributes to pathological activation of angiotensin II-AT1R in mouse distal convoluted tubule cells by the suppression of Atrap. 第24回日本RNA学会. 那覇. 2023.		
PD23003:	今井大達, 内海大介, 鳥原秀嗣, 高橋健造, 黒柳秀人, 山下暁朗: Simultaneous measurement of nascent transcriptome and translatoome using 4-thiouridine metabolic RNA labeling and translating ribosome affinity purification. <i>RNA2023. シンガポール.</i> 2023.		
PD23004:	今井大達, 内海大介, 鳥原秀嗣, 高橋健造, 黒柳秀人, 山下暁朗: Simultaneous measurement of nascent transcriptome and translatoome using 4-thiouridine metabolic RNA labeling and translating ribosome affinity purification. 第24回日本RNA学会. 那覇. 2023.		
PD23005:	今井大達, 内海大介, 鳥原秀嗣, 高橋健造, 黒柳秀人, 山下暁朗: 小胞体ス		

- トレス応答におけるRNAの新規合成量と翻訳量の同時測定. 第46回日本分子生物学学会年会. 神戸. 2023.
- PD23006: 田部亜季、高橋良明、中野和民、由井杏奈、中木戸誠、久世望、中村碧、石井洋、立川愛、俣野哲朗、渡邊俊樹、津本浩平：成人T細胞白血病リンパ腫を標的とする抗CADM1scFvの機能解析：第9回日本HTLV-1学会学術集会（京都）：2023年11月10-12日
- PD23007: 中野和民、田部亜季、高橋良明、由井杏奈、中木戸誠、内丸薫、渡邊俊樹、津本浩平：新規抗CADM1抗体を用いた抗体薬剤複合体の生体内動態と効果の検討：第9回日本HTLV-1学会学術集会（京都）：2023年11月10-12日

## A. 研究課題の概要

### 感染症グループ

#### 1) 呼吸器感染症の病態・疫学・治療に関する研究

当科では呼吸器感染症診断においてmultiplex PCRやマイクロチップ電気泳動装置など分子生物学的手法を駆使した各種細菌、ウイルス、非定型病原体などの検出法の改良を行いつつ、沖縄県におけるウイルス感染症の疫学と流行の変化について研究を継続している。

呼吸器ウイルスに関しては2012年、ヒト・メタニューモウイルスの長期療養施設内アウトブレイクを診断し、成人におけるヒト・メタニューモウイルス感染症の臨床像を明らかにして報告した。また、2014年には当院の血液内科病棟で発生したRSウイルスのアウトブレイクを証明し、系統樹解析も含めて報告した。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行による国内感染症の分布の変化とその特徴についても先駆けて報告した。さらにCOVID-19においては、厚生労働省からの緊急承認を得るためのウイルス検出キットの性能評価や、multiplex PCR法を用いた変異株の迅速同定法の有用性、パンデミック下の各種呼吸器ウイルス検出状況の解明などに取り組んだ。2023年には、ワクチンが普及したオミクロン株流行期に沖縄県内の医療機関に入院したCOVID-19患者を対象として、臨床像や重症化因子を再評価し報告した。また、オミクロンによるCOVID-19患者において腸内細菌叢の変化による免疫細胞分布への影響についても研究を進めている。

結核、非結核性抗酸菌（NTM）に関する臨床・基礎研究において、関連病院と共同で活動性肺結核の診断に有用な血清マーカーの探索的研究を行い報告した。また、沖縄県内の15の医療機関を対象とした肺NTM症の原因菌種を調査する疫学研究、臨床像・画像所見を検討する臨床研究を進めている。また、大阪大学微生物病研究所と共同で、リボソームMLST法を基盤とした抗酸菌の迅速かつ正確な同定と薬剤耐性予測システムの開発を行っており、菌種同定法について報告した。NTM菌種の疫学的研究は国際共同研究として、インドネシ

アやモンゴルと進めている。さらに国立感染症研究所や台湾大学とも共同で、*Mycobacterium abscessus*の分子疫学解析も行っている。

#### 2) HIV感染症に関する基礎的および臨床的研究

当院はエイズ中核拠点病院としては西日本で最も多い600人の患者の診療実績がある。診療では感染症教室として日和見感染症の診断に特に注力しており、臨床検査部および外科や病理部との連携で高い確定診断率を達成し、国内初の症例も多数報告している。臨床研究では、日本における、未だ診断されていない潜在的感染者数を推定するため、国立感染研究所と共同研究を行い、解析を進めている。厚生省科研事業の分担研究としてMSMへの効果的なHIV検査普及に関する研究や在日外国人へ対するHIV検査アクセス向上に関する研究へ参加している。AMED関連研究事業では、HIV薬剤耐性研究班に参加しており、国内のlate presenterの特徴について報告を行った。さらにE157Q耐性変異の臨床的意義についても報告を行った。2022年から2023年にかけて世界的アウトブレイクとなったエムボックスに関しては国立国際医療研究センターとの共同研究としてtecovirimatの特別臨床研究を実施しその成果を報告している。治療だけでなく曝露後予防に用いるLC16ワクチンの研究にも参加しており、新興感染症に対する体制整備を臨床と研究の両面から推進している。HIV陽性者の高齢化によるフレイルに関連した多施設共同臨床研究を当院主導で進めている。欧州エイズ学会との国際連携を構築しており、ヨーロッパのHIV専門施設への短期研修制度の整備などグローバルな研修および研究体制を推進している。

#### 3) 院内感染対策

感染対策室と共同して、インフルエンザ対策や種々の院内感染対策について、その有効性を検証している。インフルエンザでは予防内服の評価、百日咳では難し

いとされる抗体診断法を報告した。また、レジオネラの病院内環境汚染調査も定期的に報告している。薬剤耐性菌のサーベイランス、特殊耐性菌の分子学的解析も研究の一環として行っている。

## 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。

臨床研究が主体であるが，長崎大学を主幹とする早期肺線維症の治療薬に関する共同研究に参加し，家族性間質性肺炎に関する共同研究（IPF/UIPの遺伝子解析）を行ってきた。今後はまだ明らかになっていない沖縄県全体の間質性肺炎の疫学についても調査を行っていく予定である。

COPD，アレルギー疾患に関しても日常診療に加え，沖縄県内の医療施設の喘息増悪実態調査，軽症・中等症のCOPDに対する吸入型トリプル製剤の有用性と安全性に関する臨床研究（TRACK study）や，重症喘息に対する生物学的製剤の前向き研究に協力するなど積極的に多施設共同研究に参加している。

肺癌の研究として，国立がん研究センター，東京大学，米国ハーバード大学と共同で，沖縄県人の非小細胞肺癌の遺伝子分子学的特徴を明らかにする研究を開始する準備を行っている。また，実臨床を通じた薬物療法の効果・安全性の検討や貴重症例の報告などを行っている。また，県外の肺癌臨床試験グループに属し各種試験の症例集積に努めている。その他，長崎大学を代表とする多施設共同研究として，悪性胸膜中皮腫薬物療法に関する観察研究に参加している。2022年には，低リスク発熱性好中球減少症の肺癌患者に対するシタフロキサシンの効果・安全性を検討した臨床試験で共著者として論文報告，2023年には，悪性胸膜中皮腫における放射線併用動注化学療法，ALK融合遺伝子陽性肺癌の薬物療法に関する検討などの学会報告を行っている。

気管支内視鏡手技においては手術困難な巨大肺嚢胞や肺膿瘍に対する経気管支内視鏡的ドレナージ法を確立し，報告している。また呼吸不全症例に対するHigh Flow Nasal Cannula使用下の，気管支鏡の有用性も

検証し報告している。

## 消化器グループ

消化管グループ：

消化管領域は，厚生労働省の「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の臨床研究に参加している。

「クローンカイトカナダ症候群のレジストリ構築と病態解明の研究」，「高齢者炎症性腸疾患患者レジストリ構築」，「IBD患者における妊娠・出生児のレジストリ構築」，ほか佐賀大学が主施設の「人工知能を用いたクローン病の診断に有用な小腸カプセル内視鏡画像検出システムの開発」，東北大学が主施設の「炎症性腸疾患患者に合併する自己免疫性膵炎（AIP）の実態調査」に協力することになっている。また，日本食道学会の食道ESD偶発症検討部会の「食道 ESD/EMR における偶発症に関する全国調査」，大分大学が主施設の「上部消化管内視鏡検査における胃癌検出を低下させる因子の検討とLCI併用に伴う検出能上昇の検証」に協力している。ほかに沖縄県消化器内視鏡会とともに沖縄県の胃がんと大腸がんの集計（公表データ参照）を行い，沖縄県消化器内視鏡会60周年記念誌に報告した。

また，以前より糞線虫症の疫学調査（特徴的な上部下部消化管内視鏡所見の検討），サイトメガロウイルス活性化と潰瘍性大腸炎の内視鏡学的重症度との関連性，炎症性腸疾患患者における抗TNF $\alpha$ 抗体製剤血中濃度と臨床病態解析に取り組んでおり，2023年からは沖縄県特有のピロリ菌の薬剤耐性，離島と本島におけるピロリ菌のゲノム解析（大分大学との共同研究「日本国内におけるヘリコバクター・ピロリの地域特性に関する研究」）のために症例を集積し，全国的に発症頻度が最も少ない胃癌との関連性を検討していく。

肝胆膵グループ：

当院は肝疾患診療連携拠点病院として，肝炎情報センターや沖縄県と連携して市民公開講座や講演会を開催し，一般の方々や医療従事者への肝疾患の情報提供，啓発活動，患者さんやそのご家族からの相談対応業務などを行っている。さらに沖縄県内の肝炎診療ネットワークを構築し，県内の肝炎診療の底上げを目的として活動している。



臨床研究では、沖縄県の肝疾患で多い生活習慣関連肝疾患に関する研究を行っている。また関連病院の健診データを用いて新たな脂肪肝の診断基準である MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) や Met-ALD において、飲酒や代謝性疾患と肝線維化との関連性の解析を行い、沖縄県の肝硬変の成因で一番多いアルコール性肝硬変の予後に関して、断酒・節酒の影響や肝移植を考慮するタイミングについて、当院主導での沖縄県内多施設共同研究を実施し解析を進めている。

他に、佐賀大学医学部附属病院肝疾患センター主導の多施設共同研究「肝生検を施行された脂肪肝患者における肝病態及び肝外合併症の疫学に関する研究」に参加し、NAFLD患者における各種合併症とその治療薬

が生命予後に与える影響について研究している。また近年治療薬の選択肢が増加している肝細胞癌の薬物療法の治療効果を検討するため、九州大学病院消化器総合外科主導の多施設共同研究「切除不能肝細胞癌における薬物療法の前向き観察研究」に参加し、また九州肝癌研究会に属して肝癌の疫学調査を進めている。

また少ないながらも全国に比べては沖縄県で感染者が存在するD型肝炎ウイルスについて、北海道大学病院消化器内科主導の「本邦のHBV感染患者におけるHDV感染の頻度に関する検討」の多施設共同研究に参加し、D型肝炎ウイルスの臨床的特徴の解明に努めている。

## B. 研究業績

### 著書

- BD23001: 山本和子: クラミジア(クラミドフィラ)・ニューモニエ感染症, 今日の治療指針, 208, 2023. (B)
- BD23002: 金城 徹, 大平哲也, 金城福則: 沖縄県の胃がんと大腸がんの現状と課題, 沖縄消化器内視鏡会60周年記念誌, 17-27, 2023. (B)
- BD23003: 大平哲也, 金城 徹, 金城福則: 沖縄県がん登録事業報告(総論)と今後の取り組み, 沖縄消化器内視鏡会60周年記念誌, 11-16, 2023. (B)

### 原著

- OI23001: Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K. Invasive Haemophilus influenzae disease among adults in Japan during 2014-2018. *Infection* 51: 355-364, 2023. doi: 10.1007/s15010-022-01885-w. (A) ○
- OI23002: Tashiro M, Sato S, Endo A, Hamashima R, Ito Y, Ashizawa N, Takeda K, Iwanaga N, Ide S, Fujita A, Takazono T, Yamamoto K, Tanaka T, Furumoto A, Yanagihara K, Mukae H, Fushimi K, Izumikawa K. Decreased community-acquired pneumonia coincided with rising awareness of precautions before governmental containment policy in Japan. *PNAS Nexus* 2: pgad153, 2023. doi: 10.1093/pnasnexus/pgad153. (A) ○
- OI23003: Mizoguchi S, Tsuchiya T, Doi R, Obata T, Iwatake M, Hashimoto S, Matsumoto H, Yukawa H, Hayashi H, Li TS, Yamamoto K, Matsumoto K, Miyazaki T, Tomoshige K, Nagayasu T. A novel *ex vivo* lung cancer model based on bioengineered rat lungs. *Front Bioeng Biotechnol* 11: 1179830, 2023. doi: 10.3389/fbioe.2023.1179830. (A) ○
- OI23004: Shimada M, Taniguchi H, Yamaguchi H, Gyotoku H, Sasaki D, Kaku N, Senju C, Senju H, Imamura E, Takemoto S, Yamamoto K, Sakamoto N, Obase Y, Tsuchiya T, Fukuda M, Soda H, Ashizawa K, Fukuoka J, Nagayasu T, Yanagihara K, Mukae H. Genetic profile of thymic epithelial tumors in the Japanese population: an exploratory study examining potential therapeutic targets. *Transl Lung Cancer Res* 12: 707-718, 2023. doi: 10.21037/tlcr-22-794. (A) ○
- OI23005: Tanaka T, Tashiro M, Ota K, Fujita A, Sawai T, Kadota J, Fukuda Y, Sumiyoshi M, Ide S, Tachikawa N, Fujii H, Hibino M, Shiomi H, Izumida M, Matsui K, Yamauchi M, Takahashi K, Yamanashi H, Sugimoto T, Akabame S, Umeda M, Shimizu M, Hosogaya N, Kosai K, Takeda K, Iwanaga N, Ashizawa N, Hirayama T, Takazono T, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Kobayashi Y, Ariyoshi K, Mukae H, Yanagihara K, Kita K, Izumikawa K. Safety and efficacy of 5-aminolevulinic acid phosphate/iron in mild-to-moderate coronavirus disease 2019: A randomized exploratory phase II trial. *Medicine* 102: e34858, 2023. doi: 10.1097/MD.00000000000034858. (A) ○
- OI23006: Miyazaki T, Fukushima K, Hashiguchi K, Ide S, Kobayashi T, Sawai T, Yatera K, Kohno Y, Fukuda Y, Futsuki Y, Matsubara Y, Koga H, Mihara T, Sasaki E, Ashizawa N, Hirayama T, Takazono T, Yamamoto K, Imamura Y, Kaku N, Kosai K, Morinaga Y, Yanagihara K, Mukae H. A high  $\alpha$ 1-antitrypsin/interleukin-10 ratio predicts bacterial pneumonia in adults with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Pneumonia* 15: 16, 2023. doi: 10.1186/s41479-023-00118-4. (A) ○
- OI23007: Kobayashi M, Akiyama S, Narasaka T, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, (A) ○

- Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Tsuchiya K, Kaise M, Nagata N. Nationwide cohort study identifies clinical outcomes of angioectasia in patients with acute hematochezia. *J Gastroenterol* 58: 367-378, 2023. doi: 10.1007/s00535-022-01945-w.
- OI23008: Kishino T, Aoki T, Sadashima E, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Kaise M, Nagata N. Early feeding reduces length of hospital stay in patients with acute lower gastrointestinal bleeding: A large multicentre cohort study. *Colorectal Dis* 25: 2206-2216, 2023. doi: 10.1111/codi.16751. (A) ○
- OI23009: Hayasaka J, Kikuchi D, Ishii N, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Odagiri H, Hoteya S, Kaise M, Nagata N. Weekend Effect on Clinical Outcomes of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: A Large Multicenter Cohort Study in Japan. *Dig Dis* 41: 890-899, 2023. doi: 10.1159/000533744. (A) ○
- OI23010: Fujita M, Aoki T, Manabe N, Ito Y, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Ayaki M, Murao T, Suehiro M, Shiotani A, Hata J, Haruma K, Kaise M, Nagata N. LONG-HOSP Score: A Novel Predictive Score for Length of Hospital Stay in Acute Lower Gastrointestinal Bleeding - A Multicenter Nationwide Study. *Digestion* 104: 446-459, 2023. doi: 10.1159/000531646. (A) ○
- OI23011: Kobayashi M, Akiyama S, Narasaka T, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Tsuchiya K, Kaise M, Nagata N. Multicenter propensity score-matched analysis comparing short versus long cap-assisted colonoscopy for acute hematochezia. *JGH Open* 7: 487-496, 2023. doi: 10.1002/jgh3.12936. (A) ○
- OI23012: Sato Y, Aoki T, Sadashima E, Nakamoto Y, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, (A) ○

- Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Maehata T, Tateishi K, Kaise M, Nagata N. Long-term Risks of Recurrence After Hospital Discharge for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: A Large Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 21: 3258-3269. e6, 2023. doi: 10.1016/j.cgh.2023.05.021.
- 0I23013: Yamauchi A, Ishii N, Yamada A, Kobayashi K, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Mori Y, Osawa K, Nakagami S, Kawai Y, Yoshikawa T, Kaise M, Nagata N. Outcomes and recurrent bleeding risks of detachable snare and band ligation for colonic diverticular bleeding: a multicenter retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 98: 59-72. e7, 2023. doi: 10.1016/j.gie.2023.02.014. (A) ○
- 0I23014: Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Hyogo H, Kawanaka M, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Yamamura S, Sawada K, Maeshiro T, Tobita H, Yoshida Y, Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T, Yasuda S, Tomita E, Yoneda M, Kawada N, Tokushige A, Kamada Y, Takahashi H, Ueda S, Aishima S, Sumida Y, Nakajima A, Okanou T. Clinical Outcomes in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Multicenter Registry-based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 21: 370-379, 2023. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.002. (A) ○
- 0I23015: Ishiba H, Sumida Y, Kamada Y, Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Hyogo H, Kawanaka M, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Tsutsumi T, Sawada K, Maeshiro T, Tobita H, Yoshida Y, Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T, Yasuda S, Tomita E, Yoneda M, Tokushige A, Takahashi H, Ueda S, Aishima S, Nakajima A, Okanou T. Noninvasive tests predict liver-related events and mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease: sub-analysis of the CLIONE-Asia study. *J Gastroenterol Hepatol* 38: 896-904, 2023. doi: 10.1111/jgh.16144. (A) ○
- 0I23016: Otani M, Shiino T, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Nishizawa M, Teshima T, Yoshida S, Ito T, Hayashida T, Koga M, Nagashima M, Sadamasu K, Kondo M, Kato S, Uno S, Taniguchi T, Igari H, Samukawa S, Nakajima H, Yoshino Y, Horiba M, Moro H, Watanabe T, Imahashi M, Yokomaku Y, Mori H, Fujii T, Takada K, Nakamura A, Nakamura H, Tateyama M, Matsushita S, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T, Kikuchi T. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. *J Int AIDS Soc* 26: e26086, 2023. doi: 10.1002/jia2.26086. (A) ○
- 0I23017: Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a

- multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 78: 2859-2868, 2023. doi: 10.1093/jac/dkad319.
- 0I23018: Kami W, Kinjo T, Hashioka H, Arakaki W, Uechi K, Takahashi A, Oki H, Tanaka K, Motooka D, Nakamura S, Nakamatsu M, Maeda S, Yamamoto K, Fujita J. Impact of G29179T mutation on two commercial PCR assays for SARS-CoV-2 detection. *J Virol Methods* 314: 114692, 2023. doi: 10.1016/j.jviromet.2023.114692. (A) ○
- 0I23019: Nabeya D, Setoguchi M, Ueno S, Kinjo T. Respiratory virus infections of the lower respiratory tract elevate bronchoalveolar lavage eosinophil fraction: a clinical retrospective study and case review. *BMC Pulm Med* 23: 111, 2023. doi: 10.1186/s12890-023-02402-x. (A) ○
- 0I23020: Hibiya K, Shinzato A, Iwata H, Kinjo T, Tateyama M, Yamamoto K, Fujita J. Effect of voluntary human mobility restrictions on vector-borne diseases during the COVID-19 pandemic in Japan: A descriptive epidemiological study using a national database (2016 to 2021). *PLoS One* 18: e0285107, 2023. doi: 10.1371/journal.pone.0285107. (A) ○
- OD23021: 友成航平, Saruuljavkhlan Batsaikhan, Ricky Indra Alfaray, Kartika Afrida Fauzia, 松成 修, 赤田純子, 松本 昂, 珍田大輔, 下山 克, 金城 渚, 金城 徹, 金城福則, 山岡吉生: 日本国内より分離され *Helicobacter pylori* の集団構造解析. *大分県医学会雑誌*, 29: 99-107, 2023. (B) ○
- OD23022: 古賀絵莉香, 伊良波淳, 金城 徹: 当院における潰瘍性大腸炎関連大腸癌に関する検討. *日本大腸検査学会雑誌*, 40, 13-19, 2023. (B) ○

#### 症例報告

- CI23001: Ishimoto H, Sakamoto N, Ozasa M, Katoh T, Itonaga H, Wataya M, Takao D, Hara A, Kido T, Yamaguchi H, Yamamoto K, Obase Y, Ishimatsu Y, Miyazaki Y, Mukae H. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis That Progressed from a Single-system to a Multisystem Form despite Smoking Cessation. *Intern Med* 62: 877-880, 2023. doi: 10.2169/internalmedicine.0139-22. (A) ○
- CI23002: Arakaki S, Ono S, Kawamata F, Ishino S, Uesato Y, Nakajima T, Nishi Y, Morishima S, Arakaki S, Maeshiro T, Souri M, Ichinose A, Masuzaki H, Takatsuki M. Fatal acquired coagulation factor V deficiency after hepatectomy for advanced hepatocellular carcinoma as a possible immune checkpoint inhibitor-related adverse event: a case report. *Surg Case Rep* 9: 16, 2023. doi: 10.1186/s40792-023-01601-2. (A) ○
- CI23003: Kami W, Baba M, Chinen T, Fujita J. Large Lung Abscess Caused by *Fusobacterium nucleatum*. *Intern Med* 62: 3721, 2023. doi: 10.2169/internalmedicine.1751-23. (A) ○
- CD23001: 金城武士: 大酒家や糖尿病患者に発症した大葉性肺炎の起炎菌と云えば?. *画像診断道場*, 金井信恭 (編), 52.156-157, 日本医事新報社, 2023. (C) ×
- CD23002: 鈴木英章, 金城 徹, 外間 昭, 田村 元: 結腸に多発小病変として認められた inflammatory fibroid polyp の1例. *Gastroenterological Endoscopy* 65: 1123-1127, 2023. 一般社団法人 日本消化器内視鏡学会. (B) ○

#### 総説

- RD23001: 山本和子. COVID-19の疫学・臨床像. 第31回昭和大学学士会シンポジウム. 「COVID-19の疫学, 基礎, 臨床から考える今後の展開」昭和学士会雑誌第83巻第2号, 123-126, 2023. (B) ○
- RD23002: 金城 徹: 炎症性腸疾患. アウトカムを改善するステロイド治療戦略. 岩波慶一 (編), 159-172, 日本医事新報社, 2023. (C) ×
- RD23003: 古堅 誠, 山本和子: 喫煙習慣に関連するがん 肺がんにおける疫学・病態を中心に. *医学のあゆみ*, 白石泰夫 (編), 286, 812-816, 医歯薬出版株式会社, 2023. (C) ×

## 国際学会発表

- PI23001: Yamamoto K. Host backgrounds and outcomes associating co-infections with SARS-CoV-2. U.S-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSPP) International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim, 2023
- PI23002: Yamamoto K, Inoue T, Jounai K, Tsuji R, Fujiwara D, Iwanaga N, Ikeda T, Sawai T, Nagayoshi Y, Hashiguchi K, Futsuki Y, Matsubara Y, Hosogaya N, Yanagihara K, Izumikawa K, Mukae H. Effect of *Lactococcus lactis* strain plasma (LC-Plasma) on immune response and symptoms in patients with mild COVID-19. Result of the multicenter, double-blinded, randomized controlled trial (PLATEAU study). IDWeek 2023. 2023.
- PI23003: Yamamoto K, Akiyama T, Matsunaga N, Tsuzuki S, Asai Y, Tanaka Y, Iwanaga N, Tashiro M, Izumikawa K, Yanagihara K, Ohmagari N, Mukae H. Bacterial Coinfections in COVID-19 Patients With Acute Respiratory Failure: Japan National Registry Survey. ATS 2023. 2023.
- PI23004: Yamamoto K, Fukuda Y, Sawai T, Ide S, Mori Y, Hashiguchi K, Ishii H, Futsuki Y, Iwanaga N, Hosogaya N, Sakamoto N, Yoshida H, Takamatsu Y, Ota K, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H. Efficacy of clarithromycin in patients with mild COVID-19 pneumonia patients: an exploratory, multicenter, open-label, randomized controlled trial. APSR 2023. 2023.
- PI23005: Kinjo T, Nagano H, Arakaki W, Hashioka H, Ikemiyagi N, Yamashiro T, Matsumoto Y, Nakamura S, Fujita J, Yamamoto K. Unique epidemiology of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Okinawa, Japan. APSR 2023. 2023.
- PI23006: Kinjo T, Morimoto K, Yoshida M, Chien J, Fujiwara K, Asakura T, Nagano H, Aono A, Murase Y, Morishige Y, Jou R, Hasegawa N, Hoshino Y, ato M, Hsueh P, Mitarai S. Clinical Features of Dominant Circulating Clones of *Mycobacterium Abscessus* Species in Non-cystic Fibrosis Patients in Japan and Taiwan. ATS 2023. 2023.
- PI23007: Nakamura H, Ikemiyagi N, Arakaki W, Yamamoto K. Neurocognitive impairment, and anxiety symptoms may influence the development of prefrailty/frailty in Japanese people living with HIV aged over 40 years. 19th European AIDS Clinical Society (EACS) Conference, Warsaw, Poland. 2023.
- PI23008: Nishiyama N, Uechi K, Arakaki W, Kinjo K, Yamamoto K. Genomic analysis of metallo- $\beta$ -lactamase producing *Aeromonas dhakensis* by nanopore sequencing. APCCMI 2023. 2023.
- PI23009: Nabeya D, Kinjo T, Arakaki W, Kami W, Hashioka H, Nishiyama N, Kishaba T, Yamamoto K. Detection of respiratory viruses in patients with aspiration pneumonia: a retrospective study. ERS International Congress 2023. 2023.
- PI23010: Nishiyama N, Arakaki W, Uechi K, Utsumi D, Sato Y, Nakamatsu M, Kinjo T, Yamamoto K. Prevalence and Genomic Analysis of Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* in a Single Center in Japan: Insights into Virulence and Potential Clinical Implications. IDWeek 2023. 2023.
- PI23011: Arakaki W, Kinjo T, Kami W, Hashioka H, Nagano H, Matsumoto Y, Nakamura S, Yamamoto K. Development of Subspecies-level Identification and Drug Resistance Prediction System for *Mycobacterium Abscessus* Species Using Multi-locus Sequence Typing. ATS 2023. 2023.

## 国内学会発表

- PD23001: 山本和子: 細菌叢と免疫. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回

- 日本化学療法学会学術集会合同学会, 2023.
- PD23002: 山本和子: 肺炎球菌感染症の病態を踏まえた予防戦略. 第63回日本呼吸器学会学術講演会, 2023.
- PD23003: 山本和子: 高齢者肺炎のマネジメント. 第69回信越支部生涯教育講演会, 2023.
- PD23004: 山本和子: 肺炎球菌感染症の課題と予防戦略. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回日本化学療法学会学術集会合同学会, 2023.
- PD23005: 山本和子: 女性のキャリアと社会が調和する時代を目指して. 第93回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第71回日本化学療法学会西日本支部総会, 2023.
- PD23006: 山本和子: 「沖縄の環境とウイルス感染症の流行との関係」. 第76回 日本薬理学会西南部会, 2023.
- PD23007: 山本和子: 新型コロナウイルス感染症とインフルエンザ 3年間のシーズンを振り返って. 第63回日本呼吸器学会学術講演会, 2023.
- PD23008: 山本和子: 新型コロナウイルスのプラネタリーヘルス. 第82回日本人口学会九州地域部会, 2023.
- PD23009: 山本和子: COVID-19治療の変遷とこれからの主役. 第76回日本薬理学会西南部会, 2023.
- PD23010: 山本和子: 生活習慣病と呼吸器感染症. 診断、治療、予防のポイント. 日本内科学会学術集会 第51回内科学の展望, 生活習慣病をめぐる Interdisciplinary Medicineの最前線(2), 2023.
- PD23011: 金城武士: 呼吸器感染症による敗血症の現状と課題. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回日本化学療法学会学術集会合同学会, 2023.
- PD23012: 前城達次, 新垣伸吾, 田端そうへい, 山本和子, 砂川綾美: 肝疾患の成因が特徴的な地域である沖縄県におけるメディカルスタッフへ支援について. 第122回日本消化器病学会九州支部例会 第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23013: 新垣伸吾, 嵩原小百合, 田端そうへい, 星野訓一, 溜田茂仁, 前城達次, 山本和子, 宮里 賢, 富里孔太, 仲吉朝邦, 圓若修一, 佐久川廣: 沖縄県における肝硬変の成因別実態. 第59回日本肝臓学会総会, 2023.
- PD23014: 田端そうへい, 嵩原小百合, 溜田茂仁, 宮里公也, 新垣伸吾: 沖縄県における MASLD, Met-ALDおよびALDの特徴. 第122回日本消化器病学会九州支部例会 第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23015: 大平哲也: 大腸内視鏡検査前処置のリスクとアセスメント. 第84回九州消化器内視鏡技師学会, 2023.
- PD23016: 鍋谷大二郎, 喜舎場朝雄, 金城武士, 上 若生, 橋岡寛恵, 新垣若子, 宮城一也, 山本和子: 急性期病院における呼吸器ウイルス感染症: 疾患別の検出頻度と患者背景の検討. 第63回日本呼吸器学会学術講演会, 2023.
- PD23017: 金城武士, 森本耕三, 朝倉崇徳, 長野宏昭, 青野昭男, 長谷川直樹, 星野仁彦, 阿戸 学, 御手洗聡: Mycobacterium abscessus species 優勢流行クローンが検出される患者背景の検討: 日台国際共同研究の臨床解析. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回日本化学療法学会学術集会合同学会, 2023.
- PD23018: 宮城一也, 井手口周平, 鍋谷大二郎, 山里将慎, 池宮城七重, 山城朋子, 仲村秀太, 金城武士, 原永周作, 山本和子: 新型コロナウイルス感染症流行第9波における琉球大学病院での外来抗ウイルス薬と入院リスクの検討. 第91回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 2023.
- PD23019: 宮城一也, 原永修作, 金城武士, 鍋谷大二郎, 池宮城七重, 山里将慎, 山城朋子, 兼久 梢, 山本和子: コロナ禍でも継続可能なよりよい臨床実習を目指して-臨床実習後OSCEを見据えて-. 第63回日本呼吸器学会学術講演会, 2023.
- PD23020: 古堅 誠, 山城朋子, 兼久 梢, 瀬戸口倫香, 宇治宮蒔, 池宮城七重, 山里将慎, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 山本和子: 当院でアレクチニブを導入したALK陽性非小細胞肺がんの効果・後治療に関する検討. 第64回日本肺癌学会学術集会, 2023.

- PD23021: 金城 徹, 黒島洋平, 志喜屋好令, 潮平朝成, 盛島明丈, 瑞慶山隆太, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 嵩原小百合, 溜田茂仁, 田端そうへい, 宮里公也, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 前城達次, 金城福則, 山本和子: 沖縄県の大腸がん検診の現状と課題. 第31回日本消化器関連学会週間, 2023.
- PD23022: 金城 徹: 小腸出血に対するカプセル内視鏡検査の有用性. 第59回日本腹部救急医学会総会, 2023.
- PD23023: 金城 徹: 日本消化器病学会九州支部 第28回専門医セミナー. 第122回日本消化器病学会九州支部例会 第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23024: 新垣伸吾, 嵩原小百合, 溜田茂仁, 田端そうへい, 宮里公也, 前城達次, 山本和子, 上里安範, 大野慎一郎, 高槻光寿: 止血困難のため急性硬膜下血種の治療に難渋したアルコール性肝硬変に対して生体肝移植を施行した1例. 第41回日本肝移植学会学術集会, 2023.
- PD23025: 仲松正司, 西山直哉, 上地あゆみ, 中野安実, 上地幸平, 潮平英郎, 座間味丈人, 山本和子: 当院におけるNTMによるPD関連感染の検討. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回日本化学療法学会学術集会合同学会, 2023.
- PD23026: 仲村秀太, 高江洲壮, 鍋谷大二郎, 金城武士, 宮城一也, 山本和子: 当院におけるピクタルビ(BVY)配合錠の有用性および安全性に関する検討. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回日本化学療法学会学術集会合同学会, 2023.
- PD23027: 仲村秀太, 高江洲壮, 前田サオリ, 宮城京子, 大田久美子, 上原 仁, 諸見里牧子, 饒平名聖, 新里尚美, 石郷岡美穂, 上 薫, 金城隆展, 山本和子: 当院通院中のPLWH(People Living With HIV) におけるフレイル有病率とその関連因子に関する検討. 第37回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023.
- PD23028: 田端そうへい, 新垣伸吾, 高槻光寿: 肝移植後患者の飲酒調査. 第59回日本肝臓学会総会, 2023.
- PD23029: 宮里卓行, 黒島洋平, 富田有香, 瑞慶山隆太, 田端そうへい, 宮里公也, 溜田茂仁, 新垣伸吾, 前城達次, 山本和子: 超音波内視鏡下穿刺吸引法にて診断確定に至ったびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例. 第340回日本内科学会九州地方会, 2023.
- PD23030: 山里雄飛, 伊良波淳, 山本和子, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 大平哲也, 金城 徹: セベラマー塩酸塩による難治性胃潰瘍をきたした1例. 第340回日本内科学会九州地方会, 2023.
- PD23031: 大槻真理子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 和田直樹, 山本和子: 気管支肺胞洗浄液所見に乏しく経気管支肺生検にて診断した続発性肺胞蛋白症の1例. 第63回日本肺癌学会九州支部学術集会 第46回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会, 2023.
- PD23032: 山里将慎, 高江洲壮, 古堅 誠, 長谷川知彦, 瑞慶山春花, 大槻真理子, 瀬戸口倫香, 兼久 梢, 池宮城七重, 山城朋子, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 原永修作, 山本和子: 悪性胸膜中皮腫増悪が示唆された横隔膜下腫瘍性病変に対して局所的治療を追加することでニボルマブ投与継続が可能であった1例. 第63回日本肺癌学会九州支部学術集会 第46回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会, 2023.
- PD23033: 長谷川知彦, 鍋谷大二郎, 瑞慶山春花, 瀬戸口倫香, 山城朋子, 池宮城七重, 金城武士, 古堅 誠, 宮城一也, 屋良さとみ, 山本和子: 喘息発作の臨床像とCOVID-19を含めた呼吸器ウイルス感染症との関連性の検討. 第90回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会 九州支部 春季学術講演会, 2023.
- PD23034: 西山直哉, 仲松正司, 新垣若子, 上地幸平, 鍋谷大二郎, 金城武士, 山本和子: Fluconazole耐性Candida parapsilosisによるカテーテル関連血流感染の一例. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回日本化学療法学会学術集会合同学会, 2023.
- PD23035: 志喜屋好令, 黒島洋平, 潮平朝成, 盛島明丈, 富田有香, 瑞慶山隆太, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 溜田茂仁,



- 桑江 聡, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 山本和子: 治療に難渋した多剤耐性B型慢性肝炎の一例. 第121回日本消化器病学会九州支部例会 第115回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23036: 溜田茂仁, 黒島洋平, 潮平朝成, 盛島明丈, 志喜屋好令, 瑞慶山隆太, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城徹, 前城達次: Pork-cat syndrome による豚肉アレルギーが原因と考えられる急性膵炎を繰り返した一症例. 第121回日本消化器病学会九州支部例会 第115回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23037: 瑞慶山隆太, 黒島洋平, 潮平朝成, 志喜屋好令, 富田有香, 盛島明丈, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 溜田茂仁, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 星野訓一, 山本和子: 10年以上の経過で急性増大した異所性膵の一例. 第121回日本消化器病学会九州支部例会 第115回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23038: 國吉健太, 久田友哉, 名嘉山裕子, 知花賢治, 藤田香織, 仲本 敦, 比嘉太, 大湾勤子, 山本和子: 結節影を呈し悪性腫瘍・抗酸菌感染症との鑑別を要した肺ノカルジア症の1例. 第341回九州地方会, 2023.
- PD23039: 瑞慶山春花, 井手口周平, 山入端一貴, 仲村秀太, 大槻真理子, 山里将慎, 西山直哉, 仲松正司, 宮城一也, 山本和子: 九州・沖縄地区において初めて確認され, 皮膚症状の相違を認めた直腸炎を伴うサル痘 (mpox) の2症例. 第342回日本内科学会九州地方会, 2023.
- PD23040: 盛島明丈, 金城 徹, 山本和子, 宮里卓行, 山里雄飛, 志喜屋好令, 黒島洋平, 瑞慶山隆太, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 溜田茂仁, 宮里公也, 大石有衣子, 田端そうへい, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾: 直腸癌精査の下部消化管内視鏡検査にて, 偶発的に発見された糞線虫症の1例. 第30回日本大腸検査学会九州支部会, 2023.
- PD23041: 瑞慶山春花, 井手口周平, 金城貴夫, 瀬戸口倫香, 山入端一貴, 山里将慎, 大石有衣子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 山本和子: 両肺の癌性リンパ管症による慢性咳嗽を初発症状とした低分化型胃癌の一例, 第91回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 2023.
- PD23042: 國吉健太, 山城朋子, 仲村秀太, 知念重希, 瀬戸口倫香, 西山真央, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 山本和子: カポジ肉腫の治療中にHHV-8関連多中心性キャッスルマン病の発症が疑われた一例. 第37回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023.
- PD23043: 黒島洋平, 山里雄飛, 伊良波淳, 田端そうへい, 新垣伸吾, 宮里卓行, 志喜屋好令, 盛島明丈, 嵩原小百合, 瑞慶山隆太, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 溜田茂仁, 宮里公也, 大平哲也, 金城 徹, 和田直樹, 山本和子: 腸閉塞症状で判明した空腸の濾胞性リンパ腫の1例. 第122回日本消化器病学会九州支部例会 第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23044: 大石有衣子, 黒島洋平, 志喜屋好令, 盛島明丈, 瑞慶山隆太, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 溜田茂仁, 田端そうへい, 宮里公也, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 山本和子, 和田直樹: 免疫抑制剤使用中に発症した大腸 Epstein-Barr virus 関連リンパ増殖性疾患の1例. 第122回日本消化器病学会九州支部例会 第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23045: 瑞慶山隆太, 大石有衣子, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹: 男性医師の育児休業取得と働き方の見直し. 第122回日本消化器病学会九州支部例会 第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23046: 宮里卓行, 山里雄飛, 志喜屋好令, 黒島洋平, 盛島明丈, 瑞慶山隆太, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 溜田茂仁, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 山本和子: Alagille 症候群が強く疑われる若年男性に肝細胞癌併発を認めた1例. 第122回日本消化器病学会九州支部例会 第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23047: 古賀絵莉香, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹: 当院における思春期の炎症性腸疾患患者の診療と今後の課題. 第121回日本消化器病学会九州支部例会 第115回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.

- PD23048: 知念重希, 山城朋子, 和田直樹, 瀬戸口倫香, 西山真央, 鍋谷大二郎, 井手口周平, 古堅 誠, 宮城一也, 山本和子: 超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA)にて診断しえた悪性胸膜中皮腫の1例. 第91回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 2023.
- PD23049: 池宮城七重, 宮城一也, 新垣若子, 金城武士, 山本和子: 肺結核治療中に両側肺の浸潤影を呈した急性型成人T細胞性白血病の1例. 第63回日本肺癌学会九州支部学術集会 第46回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会, 2023.
- PD23050: 池宮城七重, 金城武士, 上野志穂, 喜友名朋, 新垣若子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 山本和子: 当院における咽頭喉頭結核3症例の検討. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回日本化学療法学会学術集会合同学会, 2023.
- PD23051: 石井恭平, 高江洲壮, 鍋谷大二郎, 大槻真理子, 兼久 梢, 山里将慎, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作, 山本和子: 治療抵抗性の嚥下障害を合併した抗MDA5抗体陽性間質性肺炎の1例. 第90回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会 九州支部 春季学術講演会, 2023.
- PD23052: 岡田佳祐, 西山直哉, 新垣若子, 仲松正司, 金城武士, 山本和子: 過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* 菌血症の臨床像と分離菌のstring test の有用性: ゲノム病原因子の解析より. 第93回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第71回日本化学療法学会西日本支部総会, 2023.
- PD23053: 瀬戸口倫香, 宮城一也, 田里大輔, 松本美幸, 鍋谷大二郎, 金城武士, 山本和子: 孤発する肺腫瘤影で発見され, 経気管支生検 (TBB)にて診断しえた IgG4 関連呼吸器疾患の一例. 第46回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2023.
- PD23054: 西山直哉, 上地あゆみ, 上地幸平, 鈴木聡美, 渡慶次道太, 眞榮城咲子, 仲松正司: コロナ禍における予定入院患者に対するSARS-CoV-2 PCR 検査の陽性率の推移. 第38回日本環境感染学会総会・学術集会, 2023.
- PD23055: 山里将慎, 鍋谷大二郎, 長谷川知彦, 新垣若子, 宮城一也, 原永修作, 玉城智子, 山本和子: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と鑑別を要した好酸球増多症の1例. 第72回日本アレルギー学会学術大会, 2023.
- PD23056: 鍋谷大二郎, 椎木創一, 新垣若子, 高江洲壮, 宮城一也, 金城武士, 喜舎場朝雄, 山本和子: COVID-19 第一波における潜在的感染: 沖縄県立中部病院における検討. 第93回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第71回日本化学療法学会西日本支部総会, 2023.
- PD23057: 高江洲壮, 鍋谷大二郎, 金城武士, 長谷川知彦, 知花 凜, 大槻真理子, 兼久 梢, 喜友名朋, 山里将慎, 山城朋子, 池宮城七重, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作, 山本和子: 肺癌に合併した髄膜癌腫症11例の検討: 全脳照射の適応に関する考察. 第63回日本呼吸器学会学術講演会, 2023.
- PD23058: 新垣若子, 金城武士, 橋岡寛恵, 上 若生, 仲村秀太, 古堅 誠, 宮城一也, 原永修作, 山本和子, 藤田次郎: 当院における妊婦の新型コロナウイルス感染症の臨床像および画像所見の検討. 第63回日本呼吸器学会学術講演会, 2023.
- PD23059: 新垣若子, 金城武士, 橋岡寛恵, 上 若生, 長野宏昭, 松本悠希, 中村昇太, 山本和子: 沖縄県における肺NTM症の疫学調査および mlstverse を用いた臨床分離株の解析. 第7回抗酸菌研究会, 2023.

#### その他の刊行物

- MI23001: Ohira T, Hokama A. Duodenal nodularity with villous flattening in common variable immunodeficiency. *Rev Esp Enferm Dig* 115: 53-54, 2023. doi: 10.17235/reed.2022.9014/2022. ○
- MI23002: Hokama A. Endoscopic findings of radiation ileitis. *Rev Esp Enferm Dig* 115: 144, 2023. doi: 10.17235/reed.2022.9036/2022. ○
- MI23003: Hokama A, Iraha A. Jejunal lymphangioma. *Rev Esp Enferm Dig* 115: 103-104, 2023. doi: 10.17235/reed.2022.9088/2022. ○
- MI23004: Oishi Y, Hokama A. Transparent cap-assisted endoscopic retrieval of a sharp foreign body in the esophagus. *Rev Esp Enferm Dig* 115: 199, 2023. doi: 10.17235/reed.2022.9059/2022. ○

- MI23005: Hokama A, Iraha A. Comb sign in Crohn's disease. Rev Esp Enferm Dig 115: 205, 2023. doi: 10.17235/reed.2022.9132/2022. ○
- MI23006: Hokama A, Iraha A. Chinese dragon sign of ulcerative colitis. Rev Esp Enferm Dig 115: 207-208, 2023. doi: 0.17235/reed.2022.9154/2022. ○
- MD23001: 山本和子, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会ワクチン WG/日本感染症学会ワクチン委員会・日本ワクチン学会・合同委員会: 慢性肺疾患. 「6 歳から 64 歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」第 2 版 (2023 年 9 月 11 日) ○
- MD23002: 山本和子: いま、知っておきたい新型コロナウイルス感染症. 琉球新報 2023 年 4 月 30 日 (日曜日) p.18. ○
- MD23003: 山本和子: 肺炎予防のために、日々の感染対策とワクチン接種を! 週刊文春 2023 年 10 月 5 日 p.62. ○
- MD23004: 山本和子: 堀江貴文の金を使うのならカラダに使え! Vol.19. GOETHE 2023 年 5 月 1 日. P.42-43. ○
- MD23005: 山本和子: コロナ対応で培ったスピード感で専門医育成に注力. Pharma DIGITAL 旭化成ファーマ株式会社. 2023 年 9 月. <https://akp-pharma-digital.com/medi-forefront/introduce-medical/7154>. ○
- MD23006: 山本和子: 「プラズマ乳酸菌有効」長崎大研究 コロナ症状緩和. 毎日新聞 2023 年 5 月 2 日 (火曜日) p.19 ×
- MD23007: 山本和子: P 乳酸菌 コロナ自覚症状が改善 菓子食品新聞 2023 年 7 月 3 日 (月曜日) p.4 ×
- MD23008: 宮崎泰可、小泉祐介、長尾美紀、山岸由佳、山本和子. 地域医療と感染管理. 座談会. MSD 株式会社 2023 年 2 月 3 日発行. ○
- MD23009: 金城 徹: 第 29 回日本大腸検査学会九州支部会 会長報告. JSCE-Q 令和 4 年度会報 1, 2023. ×
- MD23010: 新垣伸吾: 日本肝炎デーに因んで。「どうする沖縄の肝疾患」. 沖縄医報, 59, 22(476)-24(478), 2023. ×
- MD23011: 仲村秀太: 梅毒診断時には HIV 抗原抗体検査を. 沖縄県医師会報, 宮里達也(編), 58.59: 46, 2023. ×

# ウイルス学講座

## A. 研究課題の概要

### I. ウイルス感染メカニズムの解明(大野, 渡部)

ウイルスがどの細胞に感染するかは、細胞表面上にある受容体とウイルス表面上にある蛋白質の相互作用によって決定づけられる。ウイルス受容体が明らかとなっていないウイルスもいまだ多く残されている。一回感染型ウイルス粒子、発現クローニング、Fusion assayなどの方法を用いて、日本脳炎ウイルス、Epstein-Barrウイルス、パルボウイルスB19などの感染に関わる受容体分子を探索中である。

### II. ウイルスの増殖・感染維持・病原性にかかわるウイルス遺伝子・宿主因子の研究(大野, 渡部)

ウイルスが増殖する際には、ウイルスのタンパク質だけではなく、宿主細胞がもつタンパク質も関与している。ウイルスと宿主のタンパク質のこのような相互作用を阻害できれば、治療薬としての応用が期待できる。

宮古島に多発する古典型カポジ肉腫の発症に関わるウイルスに特徴的にみられるアミノ酸変異が、ウイルスや細胞の増殖性に影響を与えるかどうかについて、安定発現細胞や遺伝子組換えウイルスを作成して検討中である。また、ウイルスタンパク質間の相互作用が、タンパク質の機能に与える影響についても検討を行っている。カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスのORF42とORF55の相互作用がウイルスの増殖に与える影響について、*in silico*立体構造予測モデルを用いたウイルスタンパク質の機能部位の解析、ターミナーゼ複合体の機能解析、vIRF2の機能解析も行っている。

また、麻疹ウイルスでは細胞骨格とウイルス増殖の関係を明らかにするために、ミオシンやその関連分子についてノックダウンスクリーニングを実施中である。そのほか、ウイルスポリメラーゼ機能とその制御メカニズムについても引き続き検討中である。

パルボウイルスB19にも注目し、病態解明や基礎的ワクチン研究に向けてウイルスゲノム、ウイルス遺伝

子のクローニング、一回感染型ウイルス粒子の作成、遺伝子組換えウイルスの作成系についての検討を進めている。

このほか、日本脳炎ウイルスの増殖に関わる宿主タンパク質の探索を継続中である。

### III. シチズンサイエンスアプローチによる蚊媒介性感染症のリスク評価(斉藤)

科学者と市民が協働し科学の成果を生み出す「シチズンサイエンス」が、新しい研究の潮流として注目されている。急速に変革する科学技術と市民参加が、多くの社会課題を解決する可能性があり、SDGs目標達成へ実践研究を行う。具体的には、小学生とともにおこなった調査をデジタル化しデータの収集、共有、解析を可能とした①多言語版：日本語、英語、タガログ語、ラオ語版、ボウフラ調査用アプリケーション開発、②地図情報システムとの連携によるリスク地図作成と、分析によるリスク評価研究を行ない、地域の新たな知見につながった。また、科学リタラシー向上による感染症対策への地域レジリエンスへの貢献の検証を海外で行う。(琉球大学保健学研究科、博物館、農学部、酪農学園大学、との共同研究)

### IV. 沖縄の蚊媒介性感染症及び対策の歴史的考察(斉藤)

亜熱帯である沖縄には、マラリア、フィラリア、日本脳炎、デングなど蚊媒介性感染症に苦しみ、それらと闘い撲滅あるいは制御してきた対策の歴史がある。現在地球上の問題である災害、戦争による土地利用の変化、グローバル化による人との移動、地球温暖化は蚊媒介性新興再興感染症発生リスクを高めている。新しい感染症時代に突入し、歴史の教訓を現在に生かすこと、伝統の知恵や習慣を集積することが求められている。八重山でゼロマラリアを達成して、60周年を迎える2022年、ゼロマラリア達成の碑と説明板建立を

含む各種キャンペーンをとおり、歴史を地域に根ざし、次世代に伝える実践をおこなう。また、感染症と戦争の歴史の教育実践より、科学を芯に置く、新たな平和教育の可能性を探る(酪農学園大学, 琉球大学風樹館,

農学部, 保健学科, 島嶼地域科学研究所との共同研究)

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Iwaisako Y, <u>Watanabe T</u> , Suzuki Y, Nakano T, Fujimuro M. : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF67.5 functions as a component of the terminase complex. J. Virol. 97: e0047523., 2023 DOI: 10.1128/jvi.00475-23.	(A)	○
OI23002:	Umeyama H, Shigemi Z, Baba Y, Hara N, <u>Watanabe T</u> , Fujimuro M. : Nigericin induces apoptosis in primary effusion lymphoma cells by mitochondrial membrane hyperpolarization and $\beta$ -catenin destabilization. Anticancer Res. 43: 2455-2465., 2023 DOI: 10.21873/anticancerres.16413.	(A)	○
OI23003:	Yamaguchi T, <u>Watanabe T</u> , Iwaisako Y, Fujimuro M. : Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus ORF21 Enhances the Phosphorylation of MEK and the Infectivity of Progeny Virus. Int. J. Mol. Sci. 24: 1238., 2023 DOI: 10.3390/ijms24021238.	(A)	○
総説			
RD23001:	<u>大野 真治</u> : 麻疹ウイルスの増殖機構. 小児感染免疫 35 : 266-269, 2023.	(B)	×
国内学会発表			
PD23001:	祝迫 佑紀, <u>渡部 匡史</u> , 鈴木 陽一, 中野 隆史, 藤室 雅弘: KSHV ターミナーゼ複合体は子孫ウイルス産生に必須である, 第73回日本薬学会関西支部大会. 神戸. 2023年10月14日.		
PD23002:	栗山 和志, <u>渡部 匡史</u> , <u>大野 真治</u> : カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスがコードするORF42とORF55の相互作用の検証, 第70回日本ウイルス学会学術集会. 仙台. 2023年9月26~28日.		
PD23003:	祝迫 佑紀, <u>渡部 匡史</u> , 鈴木 陽一, 中野 隆史, 藤室 雅弘: KSHVターミナーゼ複合体構成要素の機能解析, 第70回日本ウイルス学会学術集会. 仙台. 2023年9月26~28日.		
PD23004:	祝迫 佑紀, <u>渡部 匡史</u> , 鈴木 陽一, 中野 隆史, 藤室 雅弘: KSHV ORF7・ORF29・ORF67.5はターミナーゼ複合体として機能する, 第22回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフィォーラム2023. 福岡. 2023年9月8~9日.		
PD23005:	祝迫 佑紀, <u>渡部 匡史</u> , 鈴木 陽一, 中野 隆史, 藤室 雅弘: KSHV ORF7・ORF29・ORF67.5はターミナーゼ複合体機能に重要である, 第35回微生物シンポジウム. 岡山. 2023年9月1~2日.		
PD23006:	<u>渡部 匡史</u> , 中川 宏治, 栗山 和志, <u>大野 真治</u> : カポジ肉腫ヘルペスウイルスvIRF2に含まれるリピートドメインは単独で機能する, 日本薬学会年会143年会. 札幌. 2023年3月25~28日.		
PD23007:	山口 達生, <u>渡部 匡史</u> , 祝迫 佑紀, 藤室 雅弘: カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスORF21はMEKのリン酸化を促進し、子孫ウイルスの感染性を高める, 日本薬学会年会143年会. 札幌. 2023年3月25~28日.		
PD23008:	栗山 和志, <u>渡部 匡史</u> , <u>大野 真治</u> : 沖縄県宮古島地方のKSHVがコードする変異遺伝子ORF42の機能解析およびORF55との相互作用の検証, 日本薬学会年会143年会. 札幌. 2023年3月25~28日.		
PD23009:	聳城 実沙, 門田 彩乃, 森口 美里, <u>渡部 匡史</u> , 関根 勇一, 中村 成夫, 安野 拓実, 大江 知之, 増野 匡彦, 藤室 雅弘: ピリジニウム型フラレン誘導体の非ホジキンB細胞性リンパ腫(PEL)に対する細胞増殖抑制効果, 日本薬学会年会143年会. 札幌. 2023年3月25~28日.		
PD23010:	齊藤美加, 関根健太郎: 月桃抽出物のデングウイルスに対する抗ウイルス効果, 第57回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 松山. 2023年6月30日~7月1日.		

臨床研究教育管理センター

[\(臨床薬理学講座の頁へ\)](#)

# 医学教育企画室

## A. 研究課題の概要

### 【医学教育】

1. 琉球大学医学部医学科の正規カリキュラムにおける早期体験実習としての外来患者付添い実習(1年次)、体験学習(療養型施設実習2年次)、離島地域病院実習(3年次)の医学生教育に対する効果(屋良さとみ, 名嘉地めぐみ)

琉球大学医学部医学科では、1年次から外来患者付添い実習が実施され、体験学習(2年次)、離島地域病院実習(3年次)と、毎年学年全員が正規実習として、患者とコミュニケーションを取ることを可能な実習を行っている(当医学科では4年次から臨床実習が開始するので、6年間毎年対患者の実習を行えていることとなる)。

医学科早期から対患者の実習を行うことにより、教科書紙面上では学べない多くの実体験ができ、将来の目標とする医師像に結び付く。毎年の実習の効果を確認していくことにより、更なる効果のある実習に発展させていくことが出来ると思われる。

但しコロナ禍の余波のため、令和5年度の体験学習(2年次)は代替講義(対面)となり、また離島地域病院実習(3年次)も八重山病院は遠隔講義に変更となった。

2. 琉球大学医学部医学科の進級・卒業試験としての総合試験の効果と成果(屋良さとみ)

医学教育企画室が設立後、平成25年に総合試験Ⅰ(5年次)、総合試験Ⅱ・Ⅲ(6年次)が本格的に開始され、5年次から進級試験を実施することにより、学生達の医師国家試験勉強への取り組みが早まった。併せて6年次では、11月に国家試験対策集中講義を実施し、国家試験の合格率(全国医学科・医科大学82校中の順位)が上昇してきている。総合試験Ⅱ・Ⅲの結果は国家試験の結果にほぼ相関しており、総合試験の有用性を示している。また、総合試験ⅠとⅡの後に毎年、成績下位者(希望者)に個人面談を行い、助言および指導をしている。国家試験の合格率を上昇させるため、国家試

験に則した総合試験となるよう、さらなる改善をしていく。

3. 4年次TBL(Team-based-learning)における教授法・講義方法の検討(屋良さとみ)

教育方法の中のアクティブラーニングの1つであるTBLを当医学科では臨床系TBLとして臨床実習移行前の4年次前期に導入し、医師にとって重要な“臨床推論力”の育成を目指し、全30講義を学内各講座・学外講師に依頼、分担し実施している。TBLオーガナイザーの屋良は、学生へのTBLのオリエンテーションを兼ねて第1回目の講義を担当している。TBLの内容は「医学教育モデル・コア・カリキュラム」の「診療の基本:症候・病態からのアプローチ」の中の35種の症候・病態から選び依頼している。4年次全学生を対象とし、毎回の講義で以下の①～⑥を実施している。

①事前学習:担当科より提示された資料により各自事前学習。

②IRAT(個別導入試験):設問を個人で解き提出(出席票兼ねる)。

③GRAT(班別導入試験):IRATと同じ設問を班で話し合っ

て解答する。

④IRAT・GRATを教員から解説。

⑤応用課題:具体的症例を提示し、各班間での討議や教員との双方向討議を行う。

⑥省察レポート(ポートフォリオ)提出:講義後Microsoft Formsにて記載。

毎年、上記の教授法の向上を目指し、改善の検討を重ねている。

4. 琉球大学における臨床実習の取組(名嘉地めぐみ)

本学の学生は卒業時に研修医3か月の診療能力を修得することを目標に掲げ、平成24年度～平成28年度文部科学省の「基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成」事業で、臨床実習コー



ディネーターとして、臨床実習の改革に関与した。

本事業では、①グローバルな基準を満たすカリキュラムの実現、②地域・離島医療の充実に繋がる教育(ローカル)の導入を2つの柱とし、臨床実習期間(72週間以上)の確保、県内外の先進的リソースの取り込み(沖縄県立中部病院やハワイ大学など)、シミュレーション教育と臨床倫理教育の充実を図った。また地域・離島病院での臨床実習を導入し、学生が総合診療、救急、プライマリ・ケア等の地域医を学ぶ機会を提供した。本事業の中間評価では、5段階のうちの2番目に評価が高い「A」と認定された。さらに、大学機関別認証評価(平成29年度)でも、優れた本学の教育研究活動として、本事業が評価された。

上記のような取組を実施し、卒業時コンピテンスの策定、臨床実習で臨床現場での形成的評価も導入し、卒前のカリキュラム改革で一定の成果に寄与した。

また、新型コロナウイルス感染症の流行時には、臨床実習に代わるオンラインを活用した教材[医学教育 2020, 51(3): 252-254]を利用し、5年生と6年生を対象にオンライン実習を行い、第53回日本医学教育学会大会で発表した[医学教育 2021, 52 Suppl: 168]。

令和4年度 文部科学省「ポストコロナ時代の医療人材養成拠点形成事業」で本学部が採択され、現在、地域卒学生を対象とした地域における長期臨床実習LICを導入するために、担当部署と連携して、臨床実習カリキュラムの再編を図っている

(<https://postcorona.skr.u-ryukyu.ac.jp/business>)。

## 5. 多死社会を支える「終末期の話し合い」の卒前医学教育プログラムの構築(名嘉地めぐみ)

本研究は、滋賀医科大学 山木照子客員助教が代表を務めており、「終末期の話し合い」を体験学習する学習者主体の卒前医学教育プログラムを構築し、評価を行うことを目標とする。定期的にオンラインミーティングを実施し、分担研究者として本学学生のアンケート実施、コンピテンシーの設定、トライアル授業の設計・実施・評価の作成に関与した。

研究代表者の山木照子が、第55回日本医学教育学会大会で、「予後について患者・家族にどう伝えるか：高学年医学生の考え」という演題で研究成果を発表した[医学教育 2023, 54 Suppl: 205]。

## 【内科系】

### 6. 早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ投与の有効性と安全性に関する解析(長崎大学との共同研究:屋良さとみ)

特発性肺線維症(IPF)は肺の間質に原因不明の線維化をきたす疾患である。IPFの主要病態としては、肺胞上皮細胞に対する慢性的な障害から、慢性の線維化が生じてくる過程が考えられている。原因不明の間質性肺炎である特発性間質性肺炎のなかでも、IPFは50~60%を占める代表的な疾患であり、北海道におけるIPFの年間発症率は10万人あたり2.23人、有病率は10万人あたり10.0人と報告されており、この値に基づくと、日本におけるIPFの推定患者数は1万数千人と考えられ、指定難病に指定されている。

IPFの予後は不良であり、生存期間中央値は約3年と報告されており、経年的な呼吸機能低下、呼吸器症状悪化、身体活動度悪化、急性増悪発症などが、予後不良因子とされている。

ニンテダニブに関しては、各種臨床試験において、呼吸機能低下の抑制に加え、予後不良因子として報告されている急性増悪発症や健康関連QOL悪化の抑制効果についても期待できる結果が報告されている。

本研究では、早期IPF患者に対してニンテダニブ投与が行われた際の安全性と有効性を評価する。日本の重症度基準におけるI、II期IPF症例に対するニンテダニブの安全性と忍容性および臨床経過を前向き観察し、IPF早期症例に対してニンテダニブが安全かつ有用な治療法であるかを検討する。ニンテダニブの安全性と有効性が示されれば、より早期のIPF治療介入の促進、及び予後の改善につながるものと考えられる。

### 7. 沖縄の保育所健診データを活用した親子の食事摂取の向上を目指す無作為化介入試験(名嘉地めぐみ)

沖縄県は、成人において全国と比較して肥満が高く、生活習慣病該当者が多い。また、学校保健統計(平成30年度)によると、沖縄県の肥満傾向児の割合が6歳の時点ですでに全国よりも高く、沖縄県の肥満改善のための食育活用が急務となっている。今回、保護者と幼児の食事摂取の質向上を目指し、食育プログラム(20

分の講義と10分のカウンセリング)を開発し、研究2年目に食育プログラムを用いて、3～5歳幼児と保護者(100組程度)を対象に無作為化介入試験(4週間毎に4回)を実施する。介入前後で体重の変化、エネルギー・栄養素摂取量、肥満と関係すると報告されている腸内細菌叢との関連を縦断調査し、食育プログラムの有効性を検証する。

【令和5年度】 研究フィールドと無作為割り付けの確立、生活に関する質問票の作成、保護者と幼児を対象とした食育プログラムの開発①食育プログラム開発に協力可能な保育所(4～5カ所)を選定する。②生活に関する質問票の作成:種々の交絡因子を含み、健康指標として自覚症状および主観的健康感、家庭内コミュニケーション、家族構造などの人口統計学的要因、社会

経済状態、生活習慣などの内容を検討する。10名程度の保護者を対象に質問票に回答してもらい、理解が困難な部分は語句を修正し、10分程度で回答可能な質問票を作成する。③食事摂取に関する質問票調査:すでに妥当性の確認されている自記式食事歴法質問票(幼児用BDHQ3yおよび成人用BDHQ)を用いる。④食育プログラムの開発:食育基本法の重点課題で「食文化の伝承に向けた食育の推進」が掲げられており、栄養学の専門家を交えて、長寿復活を期待する沖縄の伝統野菜を取り入れたレシピの考案や紹介を食育プログラムの中に盛り込むことを検討している

(<https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-21K02328/>)。

## B. 研究業績

整理番号

研究業績の内容

国内学会発表

PD23001: 山木照子, 石木学, 名嘉地めぐみ, 杉下美保子, 一杉正仁: 予後について患者・家族にどう伝えるか: 高学年医学生の考え. 第55回日本医学教育学会大会, 長崎県, 2023年7月28日～7月29日

## 検査・輸血部

### A. 研究課題の概要

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

家族性地中海熱は主に地中海を起源とする民族に多くみられる常染色体劣性遺伝の疾患であるが、近年、原因遺伝子が同定された。我が国においてはまれな疾患であるために遺伝子解析の報告が少ないが、当院での症例をはじめとして、他施設からの依頼も合わせて解析を行なっている。本研究は、循環器・腎臓・神経内科学講座およびゲノム医学講座との共同研究である。

#### 2. 地域におけるアルツハイマー病発症のリスク因子の検討(国際共同研究)(東上里康司)

米国オレゴン州と沖縄宜野湾市で、アルツハイマー病の有病率や発症を経年的に調査している。80歳以上の高齢者に検診を行い、認知機能の評価及びその危険因子について検討している。本研究はオレゴン州立大学、琉球大学循環器・腎臓・神経内科学講座との共同研究である。

#### 3. 離島・僻地に対する遠隔医療支援の検討(東上里康司)

琉球大学循環器・腎臓・神経内科学講座との共同研究で家庭血圧転送システムを利用した離島在住高齢者の生活の質および健康への影響についての調査を実施している。また、生理機能検査の遠隔診断支援として、心電図、ホルター心電図、超音波検査等を検討している。

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

沖縄県における特発性心筋症患者およびその家系構成員を対象として、原因遺伝子の同定を行なっている。本研究は、循環器・腎臓・神経内科学講座との共同研究

である。

#### 5. エピゲノム調整によるSGLT2発現亢進を利用した成人T細胞白血病(ATL)の新規治療戦略(森近一穂)

ATL細胞におけるSGLT2発現増加の背景にアセチル化の異常亢進が関与する可能性に注目している。プレ実験において、我々はATL細胞株の1つであるHTLV-1感染細胞株MT-2におけるSGLT2遺伝子プロモーター領域のオープンクロマチン率が健常人のPBMCに比べて有意に低下していることを示した。この所見がATL細胞におけるSGLT2発現亢進の背景メカニズムである可能性が示唆され、エピゲノム調整を利用した新規治療戦略の確立を目指している。

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

県内職員健診、特定健診受診者を対象とした2万人以上のゲノムコホートを立ち上げ、ゲノムDNA、血漿、健診情報を収集するとともに試料、臨床情報管理、ゲノム解析に必要な人材育成を行う。大規模ゲノムコホートおよびゲノムDNAを含む資源バンク(沖縄バイオインフォメーションバンク)を構築し、その資源を利用して、生活習慣病の発症に関わる遺伝因子の解明、遺伝環境要因相互作用の解明を目指す。本研究は、沖縄地域の島嶼性を生かした遺伝的・環境的要因の特性を切り口とした独創的アプローチと、これまで培ってきたゲノム解析技術等の実績のある研究手法により、沖縄県民に引き起こされる疾患を対象とした病態解析・遺伝的背景の解明を実施し、沖縄の健康長寿社会の復興を目指すと共に、日本全域を含めた東アジア地域の医療・保健の向上の先駆けとなる診断技術や再生医療を活用した新規治療法の開発を目指すものである。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Liu X, Matsunami M, Horikoshi M, Ito S, Ishikawa Y, Suzuki K, Momozawa Y, Niida S, Kimura R, Ozaki K, Maeda S, Imamura M, Terao C. Natural Selection Signatures in the Hondo and Ryukyu Japanese Subpopulations. <i>Mol Biol Evol.</i> 2023 Oct 4;40(10):msad231. doi: 10.1093/molbev/msad231. PMID: 37903429; PMCID: PMC10615566.	(A)	○
OI23002:	Koganebuchi K, Matsunami M, Imamura M, Kawai Y, Hitomi Y, Tokunaga K, Maeda S, Ishida H, Kimura R. Demographic history of Ryukyu islanders at the southern part of the Japanese Archipelago inferred from whole-genome resequencing data. <i>J Hum Genet.</i> 2023 Nov;68(11):759-767. doi: 10.1038/s10038-023-01180-y. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37468573; PMCID: PMC10597838.	(A)	○
OI23003:	Uechi A, Uechi K, Nakano A, Yogi S, Shimoji M, Maeda S. Evaluation of the feasibility of EUCAST RAST using antimicrobial disks available in Japan. <i>J Infect Chemother.</i> 2023 Oct;29(10):978-984. doi: 10.1016/j.jiac.2023.06.016. Epub 2023 Jul 1. PMID: 37400015.	(A)	○
OI21004:	Mutoh A, Uehara H, Maeda A, Tokushige A, Higashiuesato Y, Maeda M, Kumagai Y, and Ueda S Pharmacokinetics of low doses of colchicine in the leukocytes of Japanese healthy individuals. <i>Transl Clin Pharmacol.</i> 2023 Dec; 31(4): 217-225.	(A)	○
総説			
RD23001:	前田 士郎 糖尿病合併症のゲノム解析 生体の科学、74巻5号 (2023年10月)	(B)	×
国際学会発表			
PI23001:	Kohei Uechi, Naoya Nishiyama, Wakako Arakaki, Ami Nakano, Ayumi Uechi, Kazuko Yamamoto, Shiro Maeda An evaluation of the modified carbapenem inactivation method (mCIM) conjunction with EDTA or sodium mercaptoacetate, for metallo $\beta$ -lactamase production by <i>Aeromonas</i> species. The 19 <sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infestation 2023 July 6-8, Seoul, Korea		
PI23002:	Masatoshi Matsunami, Kae Koganebuchi, Mai Takigami, Yosuke Kawai, Tsuneo Kakuda, Noboru Adachi, Chiaki Katagiri, Takayuki Shinzato, Masami Takenaka, Naomi Doi, Minako Imamura, Shiro Maeda, Ryosuke Kimura, Ken-ichi Shinoda, Hideaki Kanzawa-Kiriyama. The prehistoric peopling of the Ryukyu Archipelago. Annual Meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution 2023, P-949, Ferrara (Italy), Jul. 2023		
PI23003:	Masatoshi Matsunami, Minako Imamura, Asuka Ashikari, Xiaoxi Liu, Naoko Miyagawa, Kohei Tomizuka, Keiko Hikino, The Biobank Japan Project, Koichi Matsuda, Chikashi Terao, Minoru Miyazato, Shiro Maeda. Genome-wide association studies identify a susceptibility locus to pelvic organ prolapse in the Japanese. Annual Meeting of American Society of Human Genetics 2023, Washington DC (USA), Nov. 2023		
PI23004:	Xiaoxi Liu, Masatoshi Matsunami, Momoko Horikoshi, S. Ito, Yuki Ishikawa, K. Suzukil, Yukihide Momozawa, S. Niida, Ryosuke Kimura, Kouichi Ozaki, Shiro Maeda, Minako Imamura, Chikashi Terao. Shared and distinct natural selection signatures within the Japanese population. Annual Meeting of American Society of Human Genetics 2023, Washington DC (USA), Nov. 2023		
PI23005:	Minako Imamura, Masatoshi Matsunami, Asuka Ashikari, Xiaoxi Liu ,		

Rikako Nakamoto, Masahiko Isa, Azeem Javed, Akihiro Yoshida, Noriko Ohyama, Naoko Miyagawa, Kohei Tomizuka, Keiko Hikino, The Biobank Japan Project, Koichi Matsuda, Chikashi Terao, Minoru Miyazato, Shiro Maeda (2023) Human Genetics Asia 2023 Genome-wide association studies identify a susceptibility locus to pelvic organ prolapse in the Japanese Oct 11-14 2023, Tokyo Japan

## 国内学会発表

- PD23001: 川尻 洋行、川満 晴奈、伊良皆 千秋、石村 郁乃、伊佐 和貴、新垣 直彦、山内 恵、前田 士郎 鑑別に二度のクロスミキシング試験を要した 後天性血友病Aの一例、第34回日本臨床化学会 九州支部総会、第68回日本臨床医学会 九州地方会、第3回日本医療検査科学会 九州地方会 合同総会 (WEB開催) (2023. 2)
- PD23002: 山内 魁, 新垣直彦, 川尻洋行, 伊良皆千秋, 山内 恵, 前田士郎 梅毒TP抗体測定における混濁血清処理剤フリーゲンIIの測定値への影響に関する検討 第34回日本臨床化学会 九州支部総会、第68回日本臨床医学会 九州地方会、第3回日本医療検査科学会 九州地方会 合同総会 (WEB開催) (2023. 2)
- PD23003: 山川 奈津子、饒平名 聖、崎浜 美紀、渡嘉敷 良乃、名護 珠美、喜友名 しのぶ、大城 登喜子、浜田 聡、前田 士郎 再発時に急性骨髄性白血病へlineage switchをきたした乳児急性リンパ性白血病の1例 第34回日本臨床化学会 九州支部総会、第68回日本臨床医学会 九州地方会、第3回日本医療検査科学会 九州地方会 合同総会 (WEB開催) (2023. 2)
- PD23004: 當銘 高明、金城 和美、上地 幸平、山内 恵、今村 美菜子、前田 士郎 全自動尿中有形成分分析装置UF-5000を用いた細菌数定量の基礎検討 第58回沖縄県医学検査学会 (WEB開催) (2023. 7. 2)
- PD23005: 上地 あゆみ、中野 安実、上地 幸平、今村 美菜子、鈴木 聡美、仲松 正司、前田 士郎 POT法が有用であった当院NICUにおけるMRSA院内伝播事例について 第58回沖縄県医学検査学会 (WEB開催) (2023. 7. 2)
- PD23006: 川尻 洋行、石村 郁乃、島袋 末美、川満 晴奈、山内 魁、山内 恵、今村 美菜子、前田 士郎 Alinity-i を用いた甲状腺検査試薬の基礎的検討第58回沖縄県医学検査学会 (WEB開催) (2023. 7. 2)
- PD23007: 中野 安実、上地 幸平、上地 あゆみ、仲松 正司、西山 直哉、山本 和子、前田 士郎 琉球大学病院で分離された腸内細菌目細菌および緑膿菌に対するCTLZ/TAZ の薬剤感受性の検討 第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回日本化学療法学会学術集会 2023年4月28日～30日 (横浜)
- PD23008: 中野 安実、上地幸平、上地あゆみ、伊良皆 千秋、照屋 智大、今村 美菜子、前田 士郎 POT キットを用いた Enterobacter cloacae complex の解析報告 第93回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2023年11月9～11日 (富山)
- PD23009: 渡嘉敷 良乃、山川 奈津子、饒平名 聖、名護 珠美、今村 美菜子、前田 士郎 キット試薬を用いたHIV genotype検査精度の検討 第60回日本臨床検査医学会学術集会 2023年11月16～19日 (出島メッセ、長崎)
- PD23010: 上地 あゆみ、上地 幸平、中野 安実、伊良皆千秋、照屋智大、今村 美菜子、前田 士郎 血液培養検査におけるFilmArray FilmArray®血液培養パネル2 (BCID2) 2の有用性 第60回日本臨床検査医学会学術集会 2023年11月16～19日 (出島メッセ、長崎)
- PD23011: 今村 美菜子、前田 士郎 沖縄県民を対象とした肥満関連形質のGenome-Wide Association Study 第60回日本臨床検査医学会学術集会 2023年11月16～19日 (出島メッセ、長崎)
- PD23012: 前田 士郎 シンポジウム5「九州地区における最先端の研究」第60回日本臨床検査医学会学術集会 2023年11月17日 (出島メッセ、長崎)
- PD23013: 又吉 拓、石垣 永夢歌、崎浜 美紀、長嶺 陽人、森近一穂、今村 美菜子、前田 士郎 時間外帯において血液製剤の出庫を医師・看護師のみで行う運用の現状と課題 日本輸血・細胞治療学会九州支部会 第70回総会・第91回例会 2023年11月25日 (鹿児島) 第60回日本臨床検査医学会学術集会 2023年11月17日 (出島メッセ、長崎)
- PD23014: 今村 美菜子、前田 士郎 シンポジウム17 「糖尿病診療における臨床遺

- 伝学」 糖尿病の遺伝素因研究の最前線 第66回 日本糖尿病学会年次学術集会 2023年5月12日(金) (城山ホテル, 鹿児島)
- PD23015: 今村 美菜子, 前田 士郎: シンポジウム2「糖尿病研究の最前線」 糖尿病ゲノム研究の最前線」第61回日本糖尿病学会九州地方会2023年12月1日 (熊本城ホール、熊本)
- PD23016: 前田 士郎 教育講演5「糖尿病と遺伝子」第66回 日本糖尿病学会年次学術集会 2023年5月12日(金) (城山ホテル, 鹿児島)
- PD23017: 前田 士郎 スポンサーシンポジウム「2型糖尿病合併症のゲノム解析」第73回日本体質医学会総会 2023年9月9日 (順天堂大学小川講堂)
- PD23018: 前田 士郎 ランチョンセミナー4「糖尿病診療の未来へ～ゲノム情報を糖尿病診療に役立てるために～」2023年10月27日 (くにびきメッセ、島根)

医療情報部



## A. 研究課題の概要

### 1. 緩和ケア・支持療法領域の研究（中島信久）

標記タイトルの内容に関連して行っている研究を以下に記す。

#### (1) がん治療と緩和ケアの統合に関する研究

以下の2つの研究費獲得のもとに研究を行っている。

1) がん診療連携拠点病院において「がん治療と緩和ケアの統合 (Integration of Oncology and Palliative care : IOP)」を実践・普及させるための取り組み—ESMO-DCに基づくmade in Japanモデルの作成 (笹川保健財団研究助成 2021-2022 : 研究代表者)

2) がん診療病院において「がん治療と緩和ケアの統合」を実践するためのプログラムの開発 (文部科学研究費助成事業 : 基盤研究 (C) 2022-2024 : 研究代表者)

#### (2) クリニカル・オーディットツールの活用による質の高い緩和ケア提供体制整備のための研究

IPOS (Integrated Palliative care Outcome Scale) 日本語版の沖縄県内医療機関への普及ならびにこれを用いた緩和ケアの質の向上に関する検討 (笹川保健財団研究助成 2020-2021 : 研究代表者) をもとに研究を行い、以下の論文にまとめた。そのもとに、在宅医療、訪問看護を含めた病診連携のさらなる充実を目指した体制整備に向けて取り組みを継続している。

Nakajima N. Palliative care outcome scale assessment for cancer patients eligible for palliative care: perspectives on the relationship between patient-reported outcome and objective assessments. Curr Oncol. 2022 Sep 28;29(10):7140-7147.

doi:10.3390/curroncol29100561. PMID: 36290838

#### (3) 科学的根拠に基づくがん情報の提供及び均てん化に向けた体制整備に資する研究

(厚生労働科学研究 2022-2025 : 分担研究者)

国立がん研究センターを中心に、関連学術団体、患者団体、製薬企業などが参画してAll Japanのコンソーシアムを構築し、その有用性を検証することを目的としている。

#### (4) 緩和ケア病棟入院中のがん患者に対するリハビリテーションの有効性検証ならびに普及実装に向けた研究

(国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業 2022-2024 : 研究分担者)

「AMED : 統合医療に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業 (2019-2021)」に続き、緩和ケア病棟に入院中の終末期がん患者を対象として、構造化されたリハビリテーションプログラムを用いたランダム化比較試験を行い、その有用性の検証と普及実装に向けた研究を行う。

#### (5) 診療ガイドライン関連に関する研究

緩和ケア・支持療法領域における診療ガイドラインの有用性に関する研究を行い、研究成果を、これまでにJ Palliat Med, Cur Opin Support Palliat Care, Eur J Palliat Med, Am J Hosp Palliat Careなどに筆頭著者として掲載してきた。

2022年には終末期輸液ガイドラインに関連した下記論文が掲載された。

Nakajima N. Difficulties in addressing artificial hydration and nutrition therapy for terminal cancer patients: what to do if patients/families' wishes differ from the medically appropriate treatment plans? Am J Hosp Palliat Care. 2022 Aug;39(8):926-933.

2022年には呼吸器症状ガイドラインならびに苦痛緩和のための鎮静の手引きの監修を行ったので、そのプロセスにおいて行ったシステマティックレビューなど

の論文化を進めている。

### (6) 包括的緩和ケアシステムの構築に関する研究

島嶼県沖縄における包括的緩和ケア提供体制の確立に向けて、緩和ケアを「広める」「高める」「深める」「繋げる」の4つの柱をもとに取り組んでいる。

その概要について、2020年に第25回日本緩和医療学会学術集会において「最優秀演題賞」を受賞したことに続いて、2021年は日本癌治療学会の医療連携推進事業の助成を受けた（2021-2022：助成額420万円）。

2022年、この研究の中間報告を以下の学会で行った。  
Nobuhisa Nakajima. Comprehensive education on palliative care for multidisciplinary medical professionals to “Disseminate”, “Enhance”, “Deepen” and “Collaborate” in Okinawa prefecture. \_The 60<sup>th</sup> annual meeting of Japanese Society of Clinical Oncology [Workshop] (2022.10, Kobe)

その後、長引くコロナ禍のために医療者同士が直接関わりあう機会を得がたい状況が続く中で、こうした取り組みを展開するために2023年11月20日にウェブサイト「まじゅん」を開設した。（<https://majun-kanwa.com/>）

### (7) Cancer cachexiaの病期診断と栄養治療の有効性に関する研究

Cachexiaとrefractory cachexiaの鑑別診断ならびに悪液質症例に対する栄養学的介入の効果や予後へのインパクトについて、国内外の研究者と共同で研究を行っている。2023年は本テーマに関する学会発表を国際学会（EAPC）において1件行った。

## 2. カード方式医療倫理事例検討法に関する研究

### (金城隆展)

医療従事者が自ら考えて情報を収集し、事例を再構成する能力を訓練することができる新たな倫理事例検討法が求められている。地域・国際医療部ではカードを使って模擬的に倫理委員会や病棟カンファレンス、担当者会議、ケアカンファレンスを再現した上で、参加者が自ら考えて情報を収集し、協働して再構成した

事例を倫理的に検討、「何をなすべきか」を考える、問題解決型、チーム基盤型、シミュレーション体験型の事例検討方法の開発、精練を行っている。医療従事者間の連携のみならず、医療者と患者の間の協働連携の機会として、カード方式事例検討の有用性を検討している。

## 3. 自然言語処理による医療通訳端末のログ分析の利活用に関する研究（平田哲生、山本俊成）

当院導入している医療通訳端末のログ分析により、端末の利用状況等をBIツールで可視化して端末の利用推進や端末の運用の課題を洗い出す。

さらにログにある通訳元文と通訳文、再通訳文の自然言語処理や生成AIでの検証によって、日本語の通訳元文と再通訳文の類似度や形態素分析後の語ごとの類義度によってきちんと翻訳されたか等の参考数値にした。

本研究はログ分析の利活用によって業界への影響をもたらし、管理ツールのダッシュボード化、生成AIによる通訳結果の集約等の機能を実証する段階まで引き上げた。将来的に当院独自の定型文は職員トレーニングの教材づくりにも役に立つ研究になる。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	Yamaguchi T, Yokomichi N, Nakajima N, et al. <u>Anticholinergic drugs for death rattle in dying patients with cancer: multicentre prospective cohort study.</u> <i>BMJ Support Palliat Care</i> Dec;13(4): 462-471, 2023. DOI: 10.1136/spcare-2022-003823. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36357162	(A)	○
OI23002:	Otani H, Amano K, Nakajima N, et al. <u>Difficulty swallowing and food bolus obstruction in advanced cancer: association with the cachexia-related quality of life.</u> <i>Ann Palliat Med</i> Jul;12(4): 717-728, 2023. DOI: 10.21037/apm-22-1203. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37303210	(A)	○
OI23003:	Amano K, Morita T, Nakajima N, et al. <u>Development and validation of questionnaires for eating-related distress among advanced cancer patients and families.</u> <i>J Cachexia Sarcopenia Muscle</i> Feb;14(1): 310-325, 2023. DOI: 10.1002/jcsm.13133. Epub 2022 Nov 20. PMID: 36403291	(A)	○
OI23004:	Hiroyuki Otani, Amano K, Nakajima N, et al. <u>Impact of taste/smell disturbances on dietary intakes and cachexia-related quality of life in patients with advanced cancer.</u> <i>Support Care Cancer</i> Jan 30;31(2): 141, 2023. DOI: 10.1007/s00520-023-07598-6. PMID: 36715776	(A)	○
OD23001:	金城隆展: 日常の内科外来にどうナラティブアプローチを組み込むか. <i>日本内科学会雑誌</i> 112(12): 2244-2250, 2023.	(B)	×
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	Nobuhisa Nakajima. Comprehensive education on palliative care for multidisciplinary medical professionals to “Disseminate”, “Enhance”, “Deepen” and “Collaborate” in a remote-islands prefecture in Japan. 18 <sup>th</sup> World Congress of the European Association for Palliative Care in Rotterdam, the Netherlands, June 15-17, 2023.		
PI23002:	Nobuhisa Nakajima. The evaluation of the methodological quality of clinical practice guidelines on palliative care for cancer patients in Japan. 18 <sup>th</sup> World Congress of the European Association for Palliative Care in Rotterdam, the Netherlands, June 15-17, 2023.		
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	中島信久. 緩和ケアの卒前卒後教育—どのようにして学び続けるか? 緩和ケアを「広める」「高める」「深める」「繋げる」ことを目指して沖縄で取り組んでいること. 第5回日本緩和医療学会九州支部学会学術大会 [シンポジウム] (2023. 11, 鹿児島)		

## 高気圧治療部

### A. 研究課題の概要

高気圧酸素治療では専用の装置を使用し、高気圧環境下で高濃度の酸素を吸入しながら治療を行う。高気圧環境下である事や溶存酸素が増加する効果等で様々な治療効果が得られる。琉球大学病院高気圧治療部では各診療科からの御紹介をいただき、それぞれの症例に対して治療を実施している。当院では突発性難聴や難治性潰瘍を伴う末梢循環障害、骨髄炎の治療が全体の7割を占める他、高気圧酸素治療併用放射線照射やイレウスの治療などにも貢献している。

また減圧症や一酸化炭素中毒などの救急症例に対して緊急で治療を行っている。高気圧治療部の活動としては日々の診療の他、高気圧酸素治療に関する研究も行っており、その成果を学会発表などで報告している。何より安全を重視した高気圧酸素治療を目指し、医師1名、看護師1名、技師2名は高気圧専門資格を有し高気圧酸素治療の安全基準を順守し治療に臨んでいる。今後とも、各科との連携をさらに強化して、診療体制と研究体制のさらなる整備を計画・実施中である。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
0I23001:	Ryabokon A. M., Zakharova N. V., Hiroki Maehara, Chuchalin A. G.: Changes in the proteomics of exhaled breath condensate under the influence of inhaled hydrogen in patients with post-COVID-19 syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention 22(3), 2023. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3517	(A)	○
国内学会発表			
PD23001:	砂川昌秀, 上江洲安之, 亀山沙矢香, 前原博樹, 梅村武寛: 琉球大学病院高気圧治療部の感染対策と外来患者に対する治療再開への取り組み. 日本高気圧環境・潜水医学会総会, 2023		
PD23002:	亀山沙矢香, 宮城京子, 饒平名かおり, 砂川昌秀, 上江洲安之, 前原博樹, 梅村武寛: COVID-19 のパンデミック禍における外来通院患者の高気圧酸素治療再開に向け多職種で協働した感染予防策の実際. 日本高気圧環境・潜水医学会総会, 2023		

## 周産母子センター

### A. 研究課題の概要

#### I. 未熟児・新生児学

##### 1. 新生児重症呼吸循環不全症例の予後の改善をめざした集学的治療戦略の検討

(吉田朝秀、呉屋英樹、津嘉山真弓)

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

##### 2. 未熟児の子宮外発育遅延(EUGR)を回避するための治療戦略の検討

(吉田朝秀、呉屋英樹、津嘉山真弓)

超、極低出生体重児の短期予後の改善は著しいが、生存例の7割以上は子宮外発育遅延(EUGR)に陥る。EUGRは将来の中枢神経発達遅滞のリスクであり回避する事が望ましい。一方、EUGRは将来の生活習慣病発症リスクの1つとして知られており、EUGRを回避するためのNICUにおける適切な栄養サポートのあり方は重要である。我々はDOHaD仮説に関連した未熟児のアディポサイトカインを検討し、未熟児の脂肪組織の発育が、

従来の標準的NICUの栄養管理においては十分に得られない事を明らかにしてきた。近年は経静脈栄養と経腸栄養を早期にしかも十分に行うことにより、EUGRの回避をめざす積極的栄養法を導入しその効果と安全性を検討している。

##### 3. 新生児期、小児期における血流依存性血管拡張皮反応性と動脈壁硬化度評価法の観察研究

(吉田朝秀)

低出生体重児や病的新生児は将来の動脈硬化等の心血管障害発症のハイリスクとされている。しかし、新生児期、小児期に応用可能な血管機能検査はなく、臨床的評価も行われていない。低出生体重児や病的新生児のFMD(Flow-Mediated Dilatation; 血流依存性血管拡張反応)、IMT(Intima media thickness; 動脈内膜中膜複合体厚)、PWV(Pulse Wave Velocity; 脈波伝搬速度)を非侵襲的手法で計測する。臨床的背景や急性期治療経過、栄養法などの既知のリスク因子との関係を解析し検査の臨床的な意義を明らかにする。

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

(呉屋英樹)

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

##### 5. 早産児における制御性T細胞とビタミンCとの関連性の検討

(津嘉山真弓、呉屋英樹、吉田朝秀、浜田聡、中西浩一)

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

## II. 産科周産期医学

### 1. 正期産の誘発分娩における prostaglandin E2 腔内投与と器械的子宮頸管拡張との比較検討 (金城淑乃、知念行子、金城忠嗣、銘苺桂子)

分娩誘発には子宮頸管熟化が不可欠であり、子宮頸管熟化作用や子宮収縮作用を持つ薬剤が使用される。分娩誘発における子宮頸管熟化の主な2つの方法は①吸収性子宮頸管拡張剤またはバルーンカテーテルを使用する器械的拡張、及び②PGE<sub>2</sub> (ジノプロストン)の経口及び腔内投与、PGF<sub>2</sub>α (ジノプロスト)、日本では使用されていないがPGE<sub>1</sub> (ミロプロストール)などの薬物的方法が挙げられる。日本国内では2020年からジノプロストン腔内投与が承認された。日本における妊娠41週、Bishop score 4点以下の女性113人を対照としたジノプロストンとプラセボを使用した無作為二重盲検プラセボ対照試験では、Bishop score7点以上の割合が47.4% vs 14.3% (p=0.0002)でありジノプロストンで有意に多く、投与から経膈分娩までの時間も26.18時間 vs 33.02時間(p<0.0001)でありジノプロストンで有意に短い結果となった。器械的熟化処置とジノプロストンなどの薬物的方法のどちらを選択するか判断が必要となってくる。現在のところ、日本においては器械的熟化処置とジノプロストンなどの薬物的方法のどちらを選択するかの基準はない。本研究の目的は、満期の誘発分娩において、本邦で初めて導入されたジノプロストンと従来の器械的子宮頸管熟化処置を比較し、その効果と安全性を明らかにすることである。正期産の分娩誘発を要する女性においてジノプロストン使用例と器械的子宮頸管拡張使用例を比較し、

その効果と安全性を明らかにする。検討①ジノプロストンを使用した症例の分娩転機、検討②初産かつ未破水例においてジノプロストンと器械的熟化処置を行った症例の比較を行った。未破水の初産婦90例

(PROPESS群41例、器械的拡張群49例)を後方視的に研究した。主要評価項目は帝王切開率とした。副次評価項目はPROPESSおよび器械の初回挿入後12時間以内または24時間以内の経膈分娩率、絨毛膜羊膜炎、オキシトシン使用率、新生児転帰であった。結果、帝王切開率はPROPESS群で器械的拡張群よりも有意に低かった (p=0.02)。12時間内の分娩率 (p=0.02)、24時間以内の分娩率 (p=0.01) はそれぞれPROPESS群で高かった。PROPESS単独で24時間以内に分娩したのは13例 (31.7%) であった。追加のオキシトシンを必要とした割合はPROPESS群で有意に低かった (p=0.001)。新生児転帰には両群間に有意差はなかった。しかし、PROPESSを使用しても陣痛発来しなかった場合、初回に挿入してから分娩に至るまでの分娩時間全体ではPROPESSで長い結果となった。結論、未破水の初産婦に対するPROPESSは器械的拡張と比較して帝王切開率を低下させた。初回挿入から12時間後および24時間後の分娩率はPROPESS群でより高い結果となった。

### 2. 胎児発育不全に対するタダラフィルの経母体投与の有効性・安全性に関する臨床試験 プラセボ対照ランダム化比較第II相多施設共同研究- TADAFER II b - (金城忠嗣、金城淑乃、知念行子、銘苺桂子)

子宮内で胎児の発育が制限される胎児発育不全 (Fetal growth restriction: FGR) は、周産期領域における重要な疾患である。理由は、FGRは胎児・新生児・乳児死亡の生命予後を悪化させ、生存した場合においても運動発達遅延、知的障害、自閉症スペクトラム、注意欠如・多動症などの神経学的後遺症を増加させるからである。加えて、胎内で制限された発育に起因したプログラミングにより、成人以降の糖尿病、高血圧などの生活習慣病のハイリスク群となる。しかし、FGRに対する有効な治療法はなく、胎児の発育が限界を迎えた時点で仮に早産であっても、胎外へ娩出することが唯一の対応手段である。

FGRの原因として、胎盤が形成される段階で子宮らせん動脈のリモデリングが障害され、虚血胎盤が形成されることが示されている。近年、このような虚血に陥った胎盤の機能を改善させるための1つの治療薬として、ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬が注目されている。PDE5阻害薬は、一酸化窒素(NO)の経路を介して血管平滑筋の弛緩および血管拡張作用を有する。三重大学のグループは、PDE5阻害薬の1つであるタダラフィルを用いて、胎児発育不全症例を対象としたタダラフィル療法の有効性および安全性をプラセボを用いた二重盲検ランダム化比較試験にて行う、という多施設共同研究を実施している。琉球大学産婦人科も研究協力施設として症例登録中である。

### 3. 音楽療法は初産婦の経膈分娩時の痛みと不安に対して有効である

(新田迅, 金城忠嗣, 金城淑乃, 屋良奈七, 知念行子, 西みゆき, 比嘉泉, 折田忍, 三浦未来, 宮國早江, 兼島いとみ, 西平久美子, 正本仁, 銘苺桂子, 青木陽一)

経膈分娩では、分娩が進むにつれて痛みが増し、陣痛に対する不安が母体や新生児に悪影響を及ぼすことがある。経膈分娩を予定している初産婦を対象に、分娩時の痛みと不安、血行動態、胎児・新生児パラメータ、産後の痛みに対する音楽療法の効果を検討する非無作為化臨床試験を企画し、調査した。妊娠37~41週で正常な自然分娩が期待される18~40歳の初産婦を対象とし、音楽療法群と対照群に割り付けた。分娩前、分娩潜伏期、分娩活動期、分娩第2期、分娩後2時間の各時点で、不安と痛みの視覚的アナログスケール測定、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数が測定された。音楽療法群17名、対象群19名、計36名の初産婦が対象となった。分娩後2時間の疼痛スコアは音楽療法群 $2.00 \pm 1.79$ 、対照群 $3.74 \pm 3.35$ で、疼痛の減少と関連があった( $p=0.036$ )。母体心拍数は、介入前、潜伏期、活動期、産後2時間では同程度であった。しかし、分娩第2期の母体心拍数は音楽群 $88.6 \pm 8.7$ 拍/分、対照群 $98.9 \pm 15.3$ 拍/分と両群で有意に変動した( $p=0.0321$ )。分娩時の出血量は、音楽群 $336.5 \pm 191.9$ ml、対照群 $540.8 \pm 320.3$ mlと、音楽群で有意に少なかった

( $p=0.0184$ )。以上より、本研究では、音楽療法は初産婦の痛みと不安の軽減に有効な方法であり、産後2時間での痛みの緩和、分娩第2期における母体心拍数の安定化、分娩時の出血量の減少をもたらすことが明らかとなった。この方法は母体の身体的、心理的安定をもたらし、簡単で安全、非侵襲的、非薬物療法的な代替療法として考慮されるべきである。

### 4. 抗SS-A抗体陽性妊婦における胎児先天性心ブロックの予測因子について

(平敷千晶, 長井裕, 宮城美紀, 奥聡, 兼村朱里, 金嶺ちひろ, 土井生子, 仲宗根忠栄, 泉有紀, 中野裕子, 島袋篤哉, 山下薫, 砂川空広, 佐久本薫, 青木陽一)

抗SS-A抗体陽性の妊婦における胎児先天性心ブロック(CHB)の予測因子を同定することは、症例を適切に管理するために重要である。2011年1月から2021年11月までに周産期管理を受けた抗SS-A抗体陽性女性59例のカルテを後方視的に検討した。単変量解析および多変量解析を行い、胎児CHB発症の予測因子を検討した。結果として、抗SS-A抗体陽性の女性59名のうち、9名が胎児CHBを有していた。単変量解析では、胎児CHBは結合組織病の診断(OR 0.109,  $p = .009$ )および受胎後の抗SS-A抗体陽性(OR 31.333,  $p = .0002$ )と関連していた。多変量解析では、結合組織病の診断は保護因子(OR 0.049,  $p = 0.025$ )であり、妊娠後の抗SS-A抗体陽性の診断は危険因子(OR 41.738,  $p = 0.004$ )であった。しかし、その他の母親の臨床的特徴は、胎児のCHBの発症に影響を及ぼさなかった。結論として、抗SS-A抗体陽性女性の妊娠において、結合組織病の診断は胎児CHBの独立した防御因子であり、妊娠後の抗SS-A抗体陽性は独立した危険因子であった。

#### AMED研究(分担) :

- 1) 合併症妊娠、異常妊娠・分娩、NICU入院等における妊産婦健康診査体制構築
- 2) 婦健康診査、産婦健康診査における妊産婦支援の総合的評価に関する研究

### III. 不妊・内分泌学



## 1. 子宮内膜マイクロバイーム改善のための治療法の確立

(宮城真帆, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ, 西平久美子, 宜保敬也, 長田千夏, 青木陽一)

腔内は、ラクトバチラス属と呼ばれる乳酸菌で高い占有率を占め、ガルドネレラ属、プレボテラ属による細菌性膣炎を防いでいるとされる。先行研究により、IVF-ETを行う女性において、着床時期の子宮内細菌叢(マイクロバイーム)を16SrRNA検査を用いて明らかにした。ガルドネレラ属、プレボテラ属などを起炎菌(Pathological Bacteria)と定義し、妊娠例と非妊娠例の子宮内膜マイクロバイームを比較したところ、妊娠例においては有意にラクトバチラス属占有率が高く、かつ、起炎菌占有率が低い結果であった。また、非妊娠例においては有意にラクトバチラス属占有率が低く、かつ、起炎菌占有率が高い、という結果であった。従って、子宮内膜マイクロバイームのバランスの違いが妊娠予後に影響することが明らかとなり、そのバランスを治療することができれば、妊娠率の向上に寄与する可能性がある。本研究は、IVF-ETを施行する不妊症女性において、子宮内膜マイクロバイームのバランスが不良である症例、すなわち、ラクトバチラス属占有率が低い症例にはラクトバチルス製剤を投与することで、子宮内膜マイクロバイームを改善する有効な治療法を確率することを目的とし、特定臨床研究として行う。

## 2. 子宮鏡下手術の術後癒着防止法としてのシリコンプレート子宮内一時留置の有用性について

(宮城真帆, 銘苺桂子, 仲村理恵, 大石杉子, 赤嶺こずえ)

子宮鏡下手術の術後癒着防止法としてIntrauterine device(IUD)が使用されることがあるが、再癒着率が27~62%と報告され、その効果は十分ではない。耳鼻科領域で鼓室形成術の際に癒着防止目的に使用されている医療用シリコンプレートは子宮鏡手術術後癒着防止法として子宮内へ一時留置する報告がある。子宮鏡下術後癒着防止法として、シリコンプレート子宮内一時留置の有用性と妊娠転帰を評価することを目的とし、特定臨床研究を継続している。

再癒着の割合は12.5%とこれまでの報告より低く、妊娠率は37.5%で生児獲得率は25%であった。使用後の重篤な合併症もなく、シリコンプレート一時留置による再癒着防止の有用性が期待できる。

## 3. 当院で経験した卵巣組織凍結保存における現状と課題について

(宜保敬也, 銘苺桂子, 長田千夏, 仲村理恵, 大石杉子, 宮城真帆, 赤嶺こずえ, 青木陽一)

卵巣組織凍結(OTC)は症例が少なく、ヒト卵巣を取り扱う機会は限られる。当院の現状と課題を整理する。卵巣摘出~凍結の工程(洗浄、卵胞穿刺吸引採卵・IVM、赤道面2分割、髓質処理、凍結切片作成、凍結・保管)を施行する中でOTC時に課題となった(課題1)切片作成(5歳以下について)(課題2)卵胞穿刺吸・採卵後のIVM(課題3)微少残存病巣(MRD)の評価(課題4)凍結保管・更新について現状と課題を調査した。小児卵巣は髓質と皮質の境目がなく、髓質除去をせずに切片作成を行なうこと、他大学のエキスパートへのコンサルトなど工夫と事前準備が必要であった。(課題2)4~5歳の症例では目視下での卵胞を確認できなかった。検鏡にて未熟卵子を確認し最長72時間培養を行うも、分割停止または変性となる割合が59.0%(13/22個)であった。(課題3)造血管腫瘍症例に対し、原疾患の事前MRD検査で陰性確認後にOTCを行った。今後は凍結切片のMRD評価のために病理検査以外にPCR用検体も別途採取を検討が必要。(課題4)OTCデバイスは配偶子凍結用デバイスと比較すると大型であるため、専用タンクの用意やケーンの改良や数十年保管するための安全管理体制の強化が必要である。結論として、小児卵巣を効率的に凍結する工夫、卵子獲得数増加、MRD評価法の検討、長期保管の安全管理体制強化が必要である。

## 4. 乳癌患者における妊孕性温存療法:妊娠・出産・再発に関する検討

(仲村理恵, 池村晶子, 知念終子, 大石杉子, 宮城真帆, 平敷千晶, 銘苺桂子)

乳癌治療前患者における妊孕性温存療法の有無、がん治療中断の有無、その後の妊娠・出産・再発状況を調査した。2011年から2022年の期間、乳癌治療前に妊孕性温存療法を希望し紹介となった70例を、温存療法内容、乳癌治療内容、乳癌治療後の妊娠、出産、再発について診療録を後方視的に検討した。全例でカウンセリングを施行し、43例（61%）で妊孕性温存療法が施行された。胚凍結群20例、卵子凍結群23例、カウンセリングのみ群27例に分類すると、カウンセリングのみ群で初診時年齢が有意に高かった（ $P=0.04$ ）。16例/70例（23%）で乳癌治療終了後に妊娠を希望した。12例/16例（75%）が妊娠希望で術後内分泌療法を中断し、投与期間中央値は24カ月（2~84カ月）であった。その後再発した1例、高齢の1例において凍結胚・卵子の融解移植を断念していた。凍結胚・卵子を使用せずに妊娠した例が6例/16例（38%）であった。凍結胚・卵子の融解移植を希望した8例中2例で移植し妊娠出産、3例は移植し妊娠せず、残りの3例は移植準備中である。妊娠を希望した16例の妊娠例と非妊娠例の比較では、初診時年齢、初診時AMH値に有意差を認めなかった。結論として、乳癌治療後の自然妊娠も認められたが、自然妊娠が可能か予知は困難であり、乳癌治療前の妊孕性温存をためらうべきではない。一方で、術後内分泌療法中断については再発リスクや乳癌死亡リスクを十分に患者に理解してもらい挙児について慎重に判断する必要がある。

#### 5. がん合併妊娠が妊娠継続とがん治療に与える影響について

（知念柊子、下地裕子、屋良奈七、金城淑乃、新垣精久、平良祐介、知念行子、仲本朋子、金城忠嗣、久高亘、銘苅桂子、青木陽一）

当院で妊娠分娩管理を行ったがん合併妊娠症例について、がんの種類とがん診断週数が妊娠継続やがん治療に与える影響を調査した。

その結果、がんに対して早期治療が必要な場合は、妊娠初期では人工妊娠中絶を行い、妊娠中後期では化学療法や人工早産を選択していた。がん進行度と妊娠週

数を考慮し、可能な限り腫瘍学的及び産科学的最適性を保ちながら妊娠を継続する。

#### 6. 16SrRNA遺伝子解析を用いた腔マイクロバイーム検査と腔細菌培養検査の一致率に関する検討

（玉那覇育子、大石杉子、知念柊子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苅桂子、関根正幸）

16SrRNA遺伝子解析を用いた腔マイクロバイーム（腔MB）検査により、腔細菌培養検査で検出できない菌の検出が可能となるかどうか、および両検出方法で検出力に差がある菌の細菌学的特徴について検討した。対象は当院で妊娠初期に腔MB検査と腔細菌培養検査の検体を同時に採取した19例。検体採取時期の平均は妊娠12.6週であった。腔細菌培養検査では検出されず腔MB検査により検出された細菌性腔症関連細菌として *Gardnerella*、*Ureaplasma*、*Prevotella*、*Atopobium*、*Aerococcus*、*Dialister*が挙げられた。それらの細菌学的特徴としては細胞壁を持たずPCR法での検出を要すること、偏性嫌気性菌であること、コロニーが小さいことが挙げられた。腔MB検査を導入することにより細菌性腔症関連細菌の同定が可能となるが、治療介入が必要な占有率や検査のコストなどについてのさらなる研究が必要である。

#### 7. 当科におけるManual Vacuum Aspirationを使用した子宮内容除去術の成績

（大石杉子、銘苅桂子、仲村理恵、宮城真帆、赤嶺こずえ、青木陽一）

当科におけるManual Vacuum Aspiration（以下MVA）の有用性と安全性を検討した。MVAは合併症のある症例にも安全に施行可能であったが、ART後妊娠や胎嚢径が大きい症例ではRPOCや出血に注意が必要である。

#### 8. 当科における帝王切開瘢痕部妊娠の治療成績

（大石杉子、知念柊子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苅桂子）

帝王切開癒痕部妊娠 (cesarean scar pregnancy : CSP) は帝王切開の増加と共に増えているものの治療法は確立していない。妊娠継続した場合、子宮破裂や癒着胎盤などの重篤な合併症の恐れがあるためterminationが推奨されている。

CSPの妊娠継続は癒着胎盤のリスクが高いため、妊娠初期に胎嚢の位置を確認し、CSPの診断の機会を逸しないことが重要である。CSPに対する治療は、一期的に治療を行えるという点から外科的治療が適している。

### 9. 当科におけるTurner症候群の検討

(大石杉子、知念悠子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子)

Turner症候群はX染色体の部分的または完全な欠失があり、低身長や翼状頸などの身体的特徴を持つ先天性疾患であるが、診断される時期や合併症の程度は症例によって様々である。合併症で最多は骨塩低下であり、次いで甲状腺機能低下、肝機能異常を認めた。循環器系の合併症としては軽度の三尖弁逆流、心機能異常を伴わない心電図異常を認めた。全例において致命的な合併症はなく経過している。妊娠出産を経験した症例はなかった。結論として、当科において治療歴のあるTurner症候群の症例は半数が婦人科で診断されており、早発卵巣機能不全を認める症例では本疾患を疑い精査を行う必要がある。骨塩低下を認める症例が多く、定期的に骨密度計測を行い、早期の治療を行うことが重要である。

### 10. 子宮内膜症の女性において腔内および子宮内膜細菌叢でdysbiosisが起こる可能性がある

(大石杉子、知念悠子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子)

2019年7月から2020年4月の期間に、腹腔鏡手術を行った子宮内膜症症例18例(Endo群)と非子宮内膜症の良性卵巣腫瘍症例18例(Non-Endo群)を対象と子宮内膜症と生殖器細菌叢の関連を調査した。手術時に腔分泌物、子宮内膜、腹水、卵巣囊腫内容液を同時に採取し、16S rRNA遺伝子のV1-V2領域を増幅し次世代シーケン

サーを用いて細菌種を同定し、マイクロバイオームの特徴を明らかにした。

腹水や囊腫内の菌量は極めて少ない可能性が示唆された。腔内の炎症関連の細菌群のcut off値を64.3%としたところ、子宮内膜症群では有意にcut off値以上の症例が多かった ( $p=0.01$ )。子宮内膜の炎症関連の細菌群のcut off値を18.6%としたところ、子宮内膜症症例でcut off値以上の症例が有意に多かった ( $p=0.02$ )。

結論として、腹水および卵巣囊腫内容液はほぼ無菌であるが、子宮内膜症女性では腔内および子宮内膜マイクロバイオームにおいてdysbiosisが生じる可能性がある。

### 11. 当科における20歳以下の妊孕性温存療法の現状

(宮城真帆、銘苺桂子、宜保敬也、長田千夏、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こずえ、青木陽一)

当科における20歳以下の小児・AYA世代の妊孕性温存療法の現状を調査した。20歳以下で妊孕性温存療法妊孕性温存療法を希望した症例のうち、実際に妊孕性温存療法を施行したのは約半数であり、造血器腫瘍など治療猶予期間の短さや小児であるが故の同意取得の難しさなどが背景にある。小児の造血器腫瘍に対する卵巣組織凍結療法は必要度としては高いがMRDの懸念もあるため、症例毎に慎重に検討しながら適応症例を蓄積していく必要がある。

### 12. 子宮鏡により診断した慢性子宮内膜炎症例と子宮内膜マイクロバイオームとの関連

(宮城真帆、銘苺桂子、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こずえ、青木陽一)

IVF施行症例の胚移植周期において、子宮鏡により慢性子宮内膜炎(Chronic Endometritis; CE)を疑われた症例の子宮内膜マイクロバイオームを明らかにするため、2019年2月から2020年3月の期間、IVFにて良好胚移植を行った34例を調査した。融解胚移植の前周期8~10日目の子宮鏡施行時に子宮内膜マイクロバイオームを採取し、子宮鏡所見と子宮内膜マイクロバイオー

ム の関連を比較検討した。子宮鏡施行時に莓状発赤、局所的鬱血、出血点、マイクロポリープ、間質浮腫などの慢性子宮内膜炎を疑う所見を「CE疑いあり」とし、それらの所見がないものを「CE疑いなし」と定義し2群に分類した。良好胚は胚盤胞のGardner分類で3BB以上とした。子宮内膜検体は次世代シーケンサーを用いて、16S rRNA解析を行った。子宮鏡下に慢性子宮内膜炎を疑う症例と疑わない症例の子宮内膜マイクロバイオームは、ラクトバチルス占有率や起炎菌占有率に差を認めなかった。

### 13. 子宮筋腫核出術症例における富細胞性筋腫の術前画像診断について

(宮城真帆、知念柊子、池村晶子、仲村理恵、大石杉子、平敷千晶、銘苺桂子)

富細胞性筋腫は良性腫瘍であるが平滑筋肉腫との鑑別が必要であり、平滑筋肉腫に進行するという見解も報告されている。子宮筋腫に対して当科で子宮筋腫核出術を施行した症例における富細胞性筋腫の有病率を評価し、その画像所見と臨床経過を明らかにすることを目的として、当院で子宮筋腫核出術(腹式手術、腹腔鏡下手術を含む)を施行した症例を対象とし、診療録より富細胞性筋腫の診断有無、画像所見、病理学的所見、臨床経過を後方視的に調査した。富細胞性筋腫の有病率は1%と低い結果であった。富細胞性筋腫はその画像所見から平滑筋肉腫との鑑別が必要であり、当院の症例における有病率は1%と低かった。画像所見上、富細胞性筋腫が疑われる場合は平滑筋肉腫の可能性も念頭に術式を検討する必要がある。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Hashiramoto S, Kinjo T, Tanaka SE, Arai W, Shimada M, Ashikawa K, Sakuraba Y, Yuji O, Yara N, Kinjyo Y, Chinen Y, Nagai Y, Mekaruru K, Aoki Y. Vaginal Microbiota and Pregnancy Outcomes of Patients with Conization Histories. J Womens Health (Larchmt). 2023 Mar;32(3):375-384. doi: 10.1089/jwh.2022.0440. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36720074.	(A)	○
OI23002:	Kinjyo Y, Kinjo T, Mekaruru K, Nagai Y, Moromizato T, Ohata T, Iseki C, Iseki K, Aoki Y. Risk Factors of Preterm Birth in Okinawa Prefecture, the Southernmost Island Prefecture of Japan. Matern Child Health J. 2023 Jan;27(1):92-100. doi: 10.1007/s10995-022-03530-2. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36352281.	(A)	○
OI23003:	Mekaruru K, Shimoji MA, Nakamura R, Oishi S, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y. Effect of the Concentration of Various Polyunsaturated Fatty Acids in Human Follicular Fluid on Oocyte Maturation and Fertilization. CEOS Obstetrics and Gynecology 2023 1(1)1-7, DOI: 10254.1234-5678	(A)	○
OI23004:	Heshiki C, Nagai Y, Miyagi M, Oku A, Kanemura A, Kanamine C, Doi S, Nakasone T, Nakano Y, Izumi Y, Shimabukuro A, Yamashita K, Sunagawa S, Sakumoto K, Aoki Y. Predictive factors of fetal congenital heart block in anti-SS-A antibody-positive pregnant women. Ryukyu Med J., 42(1~4)35~44, 2023.	(A)	○
OI23005:	Hayase Nitta, Tadatsugu Kinjo, Yoshino Kinjyo, Nana Yara, Yukiko Chinen, Miyuki Nishi, Izumi Higa, Shinobu Orita, Mirai Miura, Sakie Miyaguni, Itomi Kaneshima, Kumiko Nishihira, Hitoshi Masamoto, Keiko Mekaruru, Yoichi Aoki. Music therapy is effective for pain and anxiety during vaginal delivery in primiparous women. Ryukyu Med J., 42(1~4)29~34, 2023.	(A)	○
OI23006:	Yoshida T, Goya H, Tsukayama M, Kuda M, Yogi A, Mekaruru K, Nakanishi K. Evaluation of brain development and damage using magnetic resonance imaging of congenital diaphragmatic hernia survivors: An analysis using the global brain abnormality score. Pediatr Neonatol. 2023 Aug 26:S1875-9572(23)00133-X. doi: 10.1016/j.pedneo.2023.04.012. Online ahead of print. PMID: 37684160 Free article.	(A)	○
OI23007:	Shimabukuro W, Nakada S, Shimada K, Tsukayama M, Hamada K, Goya H, Kinjo N, Yoshida T, Mekaruru K, Nakanishi K. Relationship between the serum creatinine concentrations of preterm neonates within 24 h of birth and their mothers before delivery. Clin Exp Nephrol. 2023 Dec 23. doi: 10.1007/s10157-023-02435-w. Online ahead of print. PMID: 38141087	(A)	○
OD23001:	平敷千晶、屋比久彩、井坂亮司、喜舎場千裕、兼村朱里、金嶺ちひろ、土井生子、泉有紀、中野裕子、大山拓真、山下薫、砂川空広、長井裕、佐久本薫 1児またはそれ以上の胎児死亡を合併した多胎妊娠症例の周産期転帰 沖縄産科婦人科学会誌 2023 Mar; 45: 59-62.	(B)	○
OD23002:	久田正昭, 池村絢, 馬場徳朗, 呉屋英樹, 金城忠嗣, 佐辺直也, 金城僚, 吉田朝秀, 家入里志, 高槻光寿. 沖縄県における過去20年間の先天性横隔膜ヘルニア全治療成績および出生前診断症例に対する重症度分類からみた再評価, 日本小児外科学会雑誌, 2023, 59 巻, 7 号, p. 1044-1051	(B)	○
OD23003:	永島由喜、知念行子、金城淑乃、柱本真、大木悠司、屋良奈七、金城忠嗣、銘苺桂子、青木陽一 当院における臍帯付着部異常と周産期予後の検討 沖縄産科婦人科学会誌 2023 Mar; 45: 43-49.	(B)	○

- OD23004: 知念行子、知念安紹、柳久美子、要匡、新田迅、金城忠嗣、正本仁、銘苺桂子、中西浩一、青木陽一 染色体正常核型Cystic hygromaを3回繰り返した後に生児を獲得した1例 沖縄産科婦人科学会誌 2023 Mar; 45: 91-96. (B) ○

#### 症例報告

- CI23001: Yara N, Kinjyo Y, Chinen Y, Kinjo T, Mekar K. Placenta Accreta Spectrum with Ureteral Invasion due to Progression of Cesarean Scar Pregnancy. Case Rep Obstet Gynecol. 2023 Oct 7;2023:9065978. doi: 10.1155/2023/9065978. PMID: 37840656; PMCID: PMC10576643. (A) ○

#### 総説

- RD23001: 銘苺桂子 生殖医療フロンティアMook 3 がん・生殖医療 がんサバイバーシップ向上を志向して 柴原浩章、鈴木直 編集「ASCO guideline 2018 Summary」p48 中外医学社 2023.5.15 (B) ○

#### 国際学会発表

- PI23001: Yoshino Kinjyo, Tadatsugu Kinjo, Yutaka Nagai, Takuhiro Moromizato, Takako Ohata, Chiho Iseki, Kunitoshi Iseki, Keiko Mekar. Risk factors of preterm birth in Okinawa Prefecture in Japan. XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics; 9-12, 2023: Paris, France.
- PI23002: Miyagi M, Mekar K, Chinen S, Nakamura R, Oishi S, Heshiki C. Endometrial microbiome balance is related to assisted reproductive Outcomes. The XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, October 9-12, 2023, Paris, France.
- PI23003: Sugiko Oishi, Syuko Chinen, Rie Nakamura, Maho Miyagi, Chiaki Heshiki, Keiko Mekar. Dysbiosis can occur in the vaginal and endometrial microbiome in women with endometriosis. XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. 9-12 October 2023. Paris Convention Center, Paris, France
- PI23004: Chinen Y, Nakamura S, Nakayama N, Goya H, Yoshida T, Yanagi K, Naname T, Naritomi K, Nakanishi K. Clinical retrospective study of fat emulsion, tranexamic acid, and ascorbic acid in 4 patients with ARC syndrome. the 68th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics, 14th Asia Pacific Conference on Human Genetics. October 11-14. 2023 Tokyo, Japan.

#### 国内学会発表

- PD23001: 銘苺桂子 スポンサーシンポジウム 子宮内膜症・子宮腺筋症と周産期予後 第44回日本エンドメトリオーシス学会 2023年1月21日～1月22日 高知
- PD23002: 大石杉子 女性ホルモンと更年期～手外科領域の報告を交えて～ 第44回九州手外科研究会 2023年1月28日 沖縄産業支援センター
- PD23003: 銘苺桂子 周産期医療における医師の働き方改革 院内助産・助産師外来フォーラム 2023年2月4日 南風原町
- PD23004: 宮城真帆、銘苺桂子、宜保敬也、長田千夏、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こずえ、青木陽一 当科における20歳以下の妊孕性温存療法の現状 第13回 日本がん・生殖医療学会学術集会 2023年2月25日～26日 大宮
- PD23005: 仲村理恵、大石杉子、宮城真帆、赤嶺こずえ、銘苺桂子、青木陽一 乳がん患者における妊孕性温存療法後の妊娠・出産・再発に関する検討 第13回 日本がん・生殖医療学会学術集会 2023年2月25日～26日 大宮
- PD23006: 宜保敬也、青木陽一、銘苺桂子、赤嶺こずえ、宮城真帆、大石杉子、仲村理恵、長田千夏、又吉由佳理 当院での卵巣組織凍結保存実施における現状と課題について 第13回 日本がん・生殖医療学会学術集会 2023年2月25日～26日 大宮
- PD23007: 知念佟子、屋良奈七、下地裕子、金城淑乃、新垣精久、平良祐介、知念行子、仲本朋子、金城忠嗣、久高亘、銘苺桂子、青木陽一 がん合併妊娠が妊娠継続とがん治療に与える影響について 第13回 日本がん・生殖医療学会学術集会 2023年2月25日～26日 大宮
- PD23008: 下地裕子、銘苺桂子、渡辺俊陽、吉田晃大、新垣精久、平良祐介、大石杉

- 子、仲本朋子、久高亘、青木陽一 腹腔鏡下卵巣位置移動術の6年後に繰り返す右下腹部痛に対して卵巣固定の解除を行った1例 第13回 日本がん・生殖医療学会学術集会 2023年2月25日～26日 大宮
- PD23009: 銘苺桂子 沖縄県におけるがん・生殖医療ネットワークの構築について がん生殖医学会 ミニワークショップ 2023年3月8日 宮崎大学 (web開催)
- PD23010: 柱本 真、金城忠嗣、大木悠司、屋良奈七、金城淑乃、知念行子、長井裕、銘苺桂子、青木陽一 円錐切除既往患者の腔内最近叢および妊娠転帰についての検討 第55回沖縄産科婦人科学会学術集会 2023年3月11日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23011: 宮城真帆 知っておきたい女性ホルモンのはなし 第7回女性の健康週間市民公開セミナー Tou tube オンラインセミナー あなたのリプロダクティブヘルス&ライツを考えよう! 自分らしく生きる、からだ・ココロ・性 2023年3月19日 You tube 配信
- PD23012: 銘苺桂子 沖縄県における女性と暴力の問題を考える～被害者支援と加害者プログラムについて～ 第7回女性の健康週間市民公開セミナー Tou tube オンラインセミナー あなたのリプロダクティブヘルス&ライツを考えよう! 自分らしく生きる、からだ・ココロ・性 2023年3月19日 You tube 配信
- PD23013: 銘苺桂子 女性活躍を支えるヘルスケアとマインドリセット 三重ウイメンズヘルスケアネットワーク 2023年3月18日 三重県 津
- PD23014: 知念柊子、下地裕子、屋良奈七、金城淑乃、新垣精久、平良祐介、知念行子、仲本朋子、金城忠嗣、久高亘、銘苺桂子、青木陽一 がん合併妊娠が妊娠継続とがん治療に与える影響について 第75回日本産科婦人科学会学術講演会 2023年5月12日～14日 東京
- PD23015: 宮城真帆、銘苺桂子、仲村理恵、大石杉子、平敷千晶、青木陽一 子宮鏡により診断した慢性子宮内膜炎症例と子宮内膜マイクロバイオームとの関連 第75回日本産科婦人科学会学術講演会 2023年5月12日～14日 東京
- PD23016: 大石杉子、銘苺桂子、仲村理恵、宮城真帆、赤嶺こずえ、青木陽一 当科におけるManual Vacuum Aspirationを使用した子宮内容除去術の成績 第75回日本産科婦人科学会学術講演会 2023年5月12日～14日 東京
- PD23017: 銘苺桂子 女性活躍推進委員会シンポジウム 次世代の周産期医療従事者にとってキャリア形成に必要なことは? 第59回日本周産期・新生児医学会 2023年7月11日 名古屋国際会議場
- PD23018: 宜保敬也、青木陽一、銘苺桂子、赤嶺こずえ、宮城真帆、大石杉子、仲村理恵、長田千夏、又吉由佳理 当院における卵巣組織凍結保存実施の現状と課題について 第41回日本受精着床学会総会・学術講演会 2023年7月27日～28日 仙台
- PD23019: 大石杉子、知念柊子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子 当院における帝王切開癒痕部妊娠の治療成績 第63回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2023年9月14日～16日 びわ湖大津プリンスホテル
- PD23020: 宮城真帆、知念柊子、池村晶子、仲村理恵、大石杉子、平敷千晶、銘苺桂子 子宮筋腫核出術症例における富細胞性筋腫の術前画像診断について 第63回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2023年9月14日～16日 滋賀
- PD23021: 知念柊子、大石杉子、玉那覇育子、池村晶子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子 凍結融解胚移植後に子宮内と卵巣の子宮内外同時妊娠に至った一例 第63回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2023年9月14日～16日 滋賀
- PD23022: 銘苺桂子 沖縄県医師会女性医師部会における女性医師支援に関する報告 日本医師会女性医師支援・ドクターズバンク連携九州ブロック会議 2023年9月30日 佐賀市
- PD23023: 銘苺桂子 女性が伸びやかに活躍する組織風土とは 千葉発! 女性活躍、キャリアプランwebセミナー 2023年10月23日 web 開催
- PD23024: 金城淑乃、知念行子、金城忠嗣、銘苺桂子、長井裕、諸見里拓宏、大畑尚子、井関千穂、井関邦敏、青木陽一 沖縄県における早産リスク因子の検討 第55回沖縄産科婦人科学会学術集会 南風原町・ハイブリッド開催 令和 5

年 3 月 11 日

- PD23025: 金城淑乃、柱本真、大木悠司、屋良奈七、知念行子、金城忠嗣、銘苺桂子、青木陽一 再生不良性貧血合併妊娠に重症妊娠高血圧人症を併発し、血小板及び血圧管理に難渋した1例 第59回日本周産期・新生児学術集会 名古屋市・ハイブリッド開催 令和 5 年 7 月 9日、7月10日、7月11日
- PD23026: 知念行子、柱本真、大木悠司、屋良奈七、金城淑乃、金城忠嗣、銘苺桂子、青木陽一 染色体正常核型Cystic hygromaを3回繰り返した後に生児を獲得した1例 第59回日本周産期・新生児学術集会 名古屋市・ハイブリッド開催 令和 5 年 7 月 9日、7月10日、7月11日
- PD23027: 知念柊子、屋良奈七、下地裕子、金城淑乃、新垣精久、平良祐介、知念行子、仲本朋子、金城忠嗣、久高亘、銘苺桂子、青木陽一 がん合併妊娠が妊娠継続とがん治療に与える影響について 第80回九州連合産科婦人科学会 2023年5月27日、28日 大分県別府市 別府国際コンベンションセンター
- PD23028: 吉田晃大、宮城真帆、知念柊子、仲村理恵、大石杉子、赤嶺こずえ、銘苺桂子 子宮頸管妊娠に対する治療法の選択について 第80回九州連合産科婦人科学会 2023年5月27日、28日 大分県別府市 別府国際コンベンションセンター
- PD23029: 上原園美、金城淑乃、赤嶺日菜、宮里寛奈、宮崎尚子、知念行子、金城忠嗣、銘苺桂子 睡眠時無呼吸症候群に対してCPAPを導入し、高血圧が改善した重症妊娠高血圧腎症の1例 第43回日本妊娠高血圧学会学術集会 2023年9月29日、30日 東京
- PD23030: 平良祐介、赤嶺日菜、玉那覇育子、玉城夏季、宮城美紀、渡部俊陽、下地裕子、新垣精久、仲本朋子、久高亘、銘苺桂子 当科における再発・進行子宮体癌に対するペムプロリズマブ・レンバチニブ併用療法の使用経験 第56回沖縄産科婦人科学会学術集会 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23031: 新垣精久、赤嶺日菜、玉那覇育子、玉城夏季、宮城美紀、渡部俊陽、下地裕子、平良祐介、仲本朋子、久高亘、銘苺桂子 子宮頸癌に対するCCRT(concurrent chemoradiotherapy)後の骨折について 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23032: 下地裕子、銘苺桂子、赤嶺日菜、玉那覇育子、玉城夏季、宮城美紀、渡部俊陽、新垣精久、平良祐介、仲本朋子、久高亘 当院におけるロボット支援下子宮悪性腫瘍手術の導入経験 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23033: 宮里寛奈、金城忠嗣、赤嶺日菜、上原園美、宮崎尚子、金城淑乃、知念行子、銘苺桂子 当院における前置血管症例の検討 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23034: 赤嶺日菜、金城忠嗣、上原園美、宮里寛奈、宮崎尚子、金城淑乃、知念行子、銘苺桂子 当科における無痛分娩の検討 ～陣痛発来後麻酔開始の有効性について～ 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23035: 玉那覇育子、大石杉子、知念柊子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子 膣マイクロバイオームと膣細菌培養検査は相関するか? 2023年9月24日 沖縄県医師会館 Hybrid開催
- PD23036: 宜保敬也、銘苺桂子、又吉由佳理、長田千夏、仲村理恵、大石杉子、宮城真帆、赤嶺こずえ、青木陽一 当院で経験した卵巣組織凍結保存における現状と課題について 第68回日本生殖医学会学術講演会 2023年11月9日～10日 金沢
- PD23037: 知念柊子、大石杉子、玉那覇育子、池村晶子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子 凍結融解胚移植後に子宮内と卵巣の子宮内外同時妊娠に至った一例 第68回日本生殖医学会学術講演会 2023年11月9日～10日 金沢
- PD23038: 大石杉子、知念柊子、仲村理恵、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子 当科におけるTurner症候群の検討 第68回日本生殖医学会学術講演会 2023年11月9日～10日 石川県音楽堂、ホテル日光金沢、金沢市アートホール



- PD23039: 仲村理恵、池村晶子、知念柊子、大石杉子、宮城真帆、平敷千晶、銘苺桂子  
乳癌患者における妊孕性温存療法：妊娠・出産・再発に関する検討 第68回  
日本生殖医学会学術講演会 2023年11月9日～10日 金沢
- PD23040: 宮城真帆、銘苺桂子、宜保敬也、長田千夏、仲村理恵、大石杉子、平敷千  
晶、関根正幸 当科における20歳以下の妊孕性温存療法の現状 第68回 日  
本生殖医学会学術講演会 2023年11月9日～10日 金沢
- PD23041: 仲村貞郎, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 知念安紹, 成富研二, 中西浩一.  
Infantile spasmsを発症したEhlers-Danlos syndromeの一例. 第64回日本小  
児神経学会学術集会. 2023. 5. 神戸
- PD23042: 金城華子, 照屋勇斗, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 中西浩一, 津嘉山真弓, 大木弓  
月, 島田浩平. 新生児期における血液依存性血管拡張反応性と動脈硬化度評  
価法の観察研究～新生児期における血管内膜中膜複合体厚(IMT)の計測とそ  
の評価例～. 第106回沖縄小児科学会. 2023. 3. 5. 沖縄(WEB発表)
- PD23043: 照屋勇斗, 金城華子, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 中西浩一, 津嘉山真弓, 大木弓  
月, 島田浩平. 新生児期における血液依存性血管拡張反応性と動脈硬化度評  
価法の観察研究～還流指数の血管拡張反応測定への応用～. 第106回沖縄小  
児科学会. 2023. 3. 5. 沖縄(WEB発表)
- PD23044: 島袋渡, 仲田昌吾, 島田浩平, 津嘉山真弓, 浜田和弥, 呉屋英樹, 金城紀  
子, 吉田朝秀, 銘苺桂子, 中西浩一. 母体および早産児の出生児血清Cr値の  
相関. 第58回日本小児腎臓病学会, 2023. 6. 29-7. 1. 大阪
- PD23045: 島田浩平, 飯田展弘, 兼次拓也, 中西浩一, 津嘉山真弓, 山口綾乃, 呉屋秀  
樹, 吉田朝秀. 超早産児に対して持続皮下インスリン注入療法を行なった一  
例. 第107回沖縄小児科学会. 2023. 9. 23. 沖縄
- PD23046: 津嘉山真弓, 島田浩平, 山口綾乃, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 兼次  
拓也, 知念安紹, 中西浩一. 15q26欠失を認めた先天性横隔膜ヘルニア・重  
症肺高血圧の1例. 第35回 日本新生児慢性肺疾患研究会. 2023. 10. 千  
葉.
- PD23047: 山口綾乃, 赤嶺智基, 島田浩平, 津嘉山真弓, 飯田展弘, 呉屋英樹, 吉田朝  
秀, 中西浩一. 在胎35週早産児への早期経静脈栄養(Early parenteral  
nutrition: EPN)の有効性について. 第79回九州新生児研究会. 山口. 11.  
2023.
- PD23048: 金城華子, 照屋勇斗, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 中西浩一, 津嘉山真弓, 山口綾  
乃, 飯田展弘, 島田浩平. 新生児期における血流依存性血管拡張反応性と動  
脈硬化度評価法の観察研究 ～ 新生児期における血管内膜中膜複合体厚  
(IMT)の計測とその評価～. 第76 回九州小児科学会. 2023. 11. 長崎
- PD23049: 照屋勇斗, 金城華子, 吉田朝秀, 呉屋英樹, 中西浩一, 津嘉山真弓, 山口綾  
乃, 飯田展弘, 島田浩平. 新生児期における血流依存性血管拡張反応性と動  
脈硬化度評価法の観察研究～還流指数の血管拡張反応測定への応用～. 第76  
回九州小児科学会. 2023. 11. 長崎
- PD23050: 赤嶺智基, 島田浩平, 津嘉山真弓, 飯田展弘, 山口綾乃, 呉屋英樹, 吉田朝  
秀. 肺外肺分画症を合併した在胎33週早産児の一例. 第92回沖縄新生児研究  
会. 2023. 12. 沖縄
- PD23051: 知念安紹, 仲村貞郎, 吉田朝秀, 桃原由二, 源川隆一, 大城達男, 高山良野,  
中西浩一. 沖縄県の在胎週数・出生体重別の遊離カルニチン値について(2).  
第50回日本マスキリーニング学会. 2023. 8. 25-8. 26. 新潟
- PD23052: 津嘉山真弓, 山口綾乃, 呉屋英樹, 吉田朝秀, 赤嶺智基, 島田浩平, 飯田展  
弘, 兼次拓也, 知念安紹, 中西浩一. 15 q 26欠失を認めた先天性横隔膜ヘル  
ニア・重症肺高血圧の1例. 第108回沖縄小児科学会. 2023. 12. 17. 沖縄

## 病理部

### A. 研究課題の概要

#### 1. 扁平上皮癌との鑑別を要した顎下腺高悪性度粘表皮癌の一例 [学会発表：第64回日本臨床細胞学会総会春期大会] 筆頭演者：津波克幸

〔はじめに〕粘表皮癌は若年者に好発する唾液腺悪性腫瘍であるが、組織学的悪性度により細胞形態が異なるため判定に苦慮することがある。今回我々は吸引細胞診検体に角化扁平上皮様細胞を多数認めた高悪性度粘表皮癌の一例を経験したので遺伝子解析を含めて報告する。

〔症例〕10代男性。CT・USで右顎下腺に25.3×17.2mmの腫瘍。辺縁は明瞭で硬く内部は充実性。穿刺吸引細胞診を施行した。

〔細胞所見〕壊死性背景に多数の角化様細胞を伴い、濃染核を有するN/C比の高いやや小型異型細胞を集塊状に認め一部の集塊に流れ様配列がみられた。好発年齢と発生頻度から粘表皮癌が鑑別に挙げられたが、出現細胞は角化様細胞を含む扁平上皮成分のみで、背景や集塊内に粘液成分を認めず扁平上皮癌との鑑別を要し確診にいたらなかった。

〔組織所見〕腫瘍のほとんどが中間細胞から扁平上皮細胞の充実性増殖で占められ、低分化な扁平上皮癌様成分が優位であったが、角化成分も認められた。わずかに粘液産生細胞や高円柱状細胞を含む胞巣が観察され、同部分でPAS-AB染色陽性を示し、高悪性度粘表皮癌と診断した。RT-PCRでCRTC1/3-MAML2融合遺伝子は陰性であった。

〔まとめ〕粘表皮癌は粘液産生細胞、中間細胞、類表皮細胞など種々の細胞成分が混在するが、高悪性度になるほど粘液産生細胞が減少し、扁平上皮成分が優位になる傾向があり、このような場合は診断のため子細な観察を要する。本症例のように角化様細胞が観察された際には、唾液腺原発扁平上皮癌はまれであるため、角化傾向を示す高悪性度粘表皮癌の存在を念頭に鏡検

することが肝要である。

#### 2. 7種類の組織型を認めた精巣原発混合型胚細胞腫瘍の一例 [学会発表：第112回日本病理学会総会] 筆頭演者：岡夏輝（医学部学生）、学生を指導した病理専門医：玉城智子

今回から病理部の研究概要で病理診断科専任医師の成果も記載する。医学部学生が日本病理学会総会で学会発表するのを病理診断科専任の病理専門医が指導した成果を詳しく記載する。

〔症例〕20代男性。無痛性の右陰嚢腫大を自覚し近医受診。ドップラーエコー検査で右精巣内に内部不均一な腫瘍を認め、精巣腫瘍が疑われ紹介受診。造影CT検査で右陰嚢に淡く増強される約5×4cm大の腫瘍性病変を認めた。血液検査ではhCGのみ高値であった。

〔組織所見〕形態的に体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫、胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、Germ cell neoplasia in situ (GCNIS)、セミノーマ、絨毛癌の混在が示唆された。免疫組織化学の結果も、それぞれの組織型に合致していた。体細胞型悪性腫瘍成分は、形態的にN/C比の高い腫瘍細胞が密に増殖しており原始神経外胚葉性腫瘍(PNET)が疑われたが、CD99陰性、CD56陽性、NSE・NKX2.2・synaptophysin部分陽性を示し、嗅神経芽細胞腫の診断に至った。

〔考察〕精巣原発の胚細胞腫瘍は複数の組織型が併存することが知られているが、7種類の組織型が併存している症例は極めてまれである。また、体細胞型悪性腫瘍が併存する場合、組織型としてはPNETの頻度が高いものとされているが、本症例は嗅神経芽細胞腫が併存している点でも特徴的な症例である。混合型胚細胞腫瘍において併発しやすい組織型や混合する組織型の数についての文献的考察を含めて学会発表した。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	Yuichi Tsuha, Hiromichi Oshiro, Kohei Mizuta, Yusuke Aoki, Tomoko Tamaki, Naoki Wada, Yasunori Tome, Kotaro Nishida. Intraoperative cone-beam computed tomography-guided curettage for osteoid osteoma. <i>Medicine</i> 102: e36747-1-e36747-5, 2023.	(A)	○
OI23002:	Hitoshi Hirakawa, Taro Ikegami, Masatomo Touyama, Yurika Ooshiro, Tomoyo Higa, Teruyuki Higa, Shinya Agena, Hidetoshi Kinjyo, Shunsuke Kondo, Norimoto Kise, Katsunori Tanaka, Hiroyuki Maeda, Tomoko Tamaki, Naoki Wada, Mikio Suzuki. p16 Overexpression in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Association with Human Papillomavirus and Prediction of Survival Outcomes. <i>J Clin Med</i> 12: 6861; <a href="https://doi.org/10.3390/jcm12216861">https://doi.org/10.3390/jcm12216861</a> , 2023.	(A)	○
OI23003:	Rin Shinzato, Akihiro Nishie, Tomoko Tamaki, Naoki Wada, Mitsuhisa Takatsuki, Gyo Iida. Prediction of Early-stage Liver Fibrosis Using FDG-PET/CT. <i>Anticancer Res</i> 43: 4221-4227, 2023.	(A)	○
OI23004:	Tomoko Tamaki, Kennosuke Karube, Shugo Sakihama, Yuma Tsuruta, Ryoko Awazawa, Masaki Hayashi, Norihiro Nakada, Hirofumi Matsumoto, Nobutake Yagi, Kazuiku Ohshiro, Iwao Nakazato, Sakiko Kitamura, Yukiko Nishi, Takuya Miyagi, Sayaka Yamaguchi, Sawako Nakachi, Satoko Morishima, Hiroaki Masuzaki, Kenzo Takahashi, Takuya Fukushima, Naoki Wada. A Comprehensive Study of the Immunophenotype and its Clinicopathologic Significance in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. <i>Mod Pathol</i> 36: 100169-1-100169-9, 2023.	(A)	○
<b>症例報告</b>			
CI23001:	Rikako Matsuura, Yusuke Shimizu, Naoki Matsuura, Edward Hosea Ntege, Naoki Wada. Management of Axillary Contracture in Poland Syndrome: Differentiating Fibrous Band and Skin for Optimal Release. <i>J Clin Med</i> 12: 4957; <a href="https://doi.org/10.3390/jcm12154957">https://doi.org/10.3390/jcm12154957</a> , 2023.	(A)	○
CI23002:	Fumika Kamehama, Tatsuya Kinjo, Yoshihiro Miyagi, Tomonori Furugen, Takao Teruya, Tomoko Tamaki, Naoki Wada, Mitsuhisa Takatsuki. Laparoscopic resection of a metastatic myxoid liposarcoma in the mesentery of the small intestine: a case report. <i>Surg Case Rep</i> 9: 133; <a href="https://doi.org/10.1186/s40792-023-01715-7">https://doi.org/10.1186/s40792-023-01715-7</a> , 2023	(A)	○
CI23003:	Kentaro Ide, Sho Miyamoto, Kenji Chibana, Tomoko Tamaki, Makoto Murahashi, Nobuyuki Maruyama, Jumpei Shirakawa, Takahiro Goto, Naoki Wada, Toshihiro Kawano. A case of oral paracoccidioidomycosis difficult to differentiate from oral carcinoma. <i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology</i> 35: 272-276, 2023.	(A)	○
CI23004:	Yuichi Tsuha, Hiromichi Oshiro, Kohei Mizuta, Tomoko Tamaki, Yasunori Tome, Naoki Wada, Kotaro Nishida. Reconstruction of the lateral collateral ligament using the plantaris tendon after wide excision of soft tissue sarcoma of the knee: A case report. <i>Mol Clin Oncol</i> 18: 23; <a href="https://doi.org/10.3892/mco.2023.2619">https://doi.org/10.3892/mco.2023.2619</a> , 2023.	(A)	○
CI23005:	Tokiko Oshiro, Satoru Hamada, Sinobu Kiyuna, Hideki Sakiyama, Nobuyuki Hyakuna, Tomoko Tamaki, Hideki Muramatsu, Koichi Nakanishi. Pediatric erythroblastic transformation of JAK2-mutated prefibrotic primary myelofibrosis with concurrent PHF6 mutations. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 70: e30508; <a href="https://doi.org/10.1002/pbc.30508">https://doi.org/10.1002/pbc.30508</a> , 2023	(A)	○
CD23001:	當山 全哉, 當銘 保則, 大城 裕理, 津覇 雄一, 水田 康平, 和田 直樹, 西田 康太郎: 腫瘍罹患骨を21.5 cm骨切り後に遊離自家液体窒素処理骨移植術を行った大腿骨遠位部骨肉腫の1例. <i>整形外科と災害外科</i> 72: 784-787,	(B)	○

- 2023.
- CD23002: 宮石 慧太, 喜瀬 勇也, 仲榮眞 盛保, 稲福 齊, 和田 直樹, 古川 浩二郎: 動脈硬化性弓部大動脈瘤術後4年目に治療介入を要したIgG4関連大腿動脈瘤の1例. 日本血管外科学会雑誌 32: 321-325, 2023. (B) ○
- CD23003: 城間勇生, 友利由佳理, 玉城智子, 久高亘, 西江昭弘: 卵巣原発悪性リンパ腫. 画像診断43: 492-493, 2023. (B) ×
- CD23004: 池間瑛人, 上里安範, 大野慎一郎, 日比谷健司, 玉城智子, 高槻光寿: 胆道閉鎖症術後の難治性胆管炎に対して肝左葉切除を行った1例. Ryukyu Med J 42: 45-50, 2023. (B) ○
- CD23005: 川上由香, 伊良波裕子, 下地裕子, 青木陽一, 玉城智子, 加留部謙之輔, 西江昭弘: 子宮体癌との鑑別を要した異型ポリープ状腺筋腫の1例. 臨床放射線 68: 1001-1005, 2023. (B) ○
- CD23006: 石嶺伝羽, 大野慎一郎, 上里安範, 玉城智子, 高槻光寿: 上腸間膜静脈浸潤を伴う腸間膜原発巨大solitary fibrous tumorの1例. 手術 77: 375-381, 2023. (B) ○

#### 国際学会発表

- PI23001: Kayoko Higuchi, Akihiko Kawahara, Katsuyuki Tsuha, Yuri Kato, Tomoya Minami, Yuko Chibana, Hirofumi Koyama, Naoki Wada, Makoto Urano, Toshitaka Nagao. Cytologic Characteristics and Differential Diagnosis of Secretory Carcinoma: An Analysis of 16 Cases. 第20回日韓細胞診合同会議, 2023.

#### 国内学会発表

- PD23001: 大石有衣子, 黒島洋平, 志喜屋好令, 盛島明丈, 瑞慶山隆太, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 溜田茂仁, 田端そうへい, 宮里公也, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城徹, 山本和子, 和田直樹: 免疫抑制剤使用中に発症した大腸 Epstein-Barr virus 関連リンパ増殖性疾患の1例. 第122回日本消化器病学会九州支部例会・第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23002: 樋口佳代子, 河原明彦, 津波克幸, 加藤ゆり, 南智也, 知花祐子, 小山寛文, 和田直樹, 浦野誠, 長尾俊孝: 唾液腺分泌癌の細胞像の特徴と鑑別診断—16例の解析—. 第67回日本唾液腺学会学術集会, 2023.
- PD23003: 宮城良浩, 金城達也, 和田直樹, 高槻光寿: 代用膀胱回腸に発生した小腸癌の2例. 第78回日本大腸肛門病学会学術集会, 2023.
- PD23004: 宮石 慧太, 喜瀬 勇也, 仲榮眞 盛保, 宮國 祥平, 當山 昌大, 比嘉 章太郎, 安藤 美月, 前田 達也, 古堅 智則, 稲福 齊, 永野 貴明, 照屋 孝夫, 和田 直樹, 古川 浩二郎: 動脈硬化性弓部大動脈瘤術後4年目に治療介入を要したIgG4関連大腿動脈瘤の一例. 第64回日本脈管学会学術総会, 2023.
- PD23005: 島袋 貴子, 立津 千絵, 玉城 真太, 渡久地 千夏, 玉城 智子, 樋口 佳代子, 和田 直樹: 扁平上皮癌との鑑別を要した甲状腺未分化癌. 第64回日本臨床細胞学会総会春期大会, 2023.
- PD23006: 津波 克幸, 石川 晴菜, 西平 紀介, 西平 育子, 瑞慶覧 陽子, 玉城 智子, 金城 貴夫, 山元 英崇, 樋口 佳代子, 和田 直樹: 扁平上皮癌との鑑別を要した顎下腺高悪性度粘表皮癌の一例. 第64回日本臨床細胞学会総会春期大会, 2023.
- PD23007: 野田莉香子, 清水雄介, 和田直樹: 稀な腋窩拘縮を合併したポーランド症候群に癒痕拘縮形成術を施行した1例. 第66回日本形成外科学会総会・学術集会, 2023.
- PD23008: 岡 夏輝, 玉城 智子, 新城 沙彩, 宮平 博史, 日比谷 健司, 新垣 和也, 金城 貴夫, 和田 直樹: 7種類の組織型を認めた精巣原発混合型胚細胞腫瘍の一例. 第112回日本病理学会総会, 2023.
- PD23009: 新城 沙彩, 玉城 智子, 和田 直樹, 小松 正人: 中縦隔に生じた類上皮血管内皮腫の一例. 第112回日本病理学会総会, 2023.
- PD23010: 玉城 智子, 加留部 謙之輔, 仲田 典宏, 松本 裕文, 仲里 巖, 和田 直樹: 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の病理組織学的形態および免疫表現型に関する検討. 第112回日本病理学会総会, 2023.
- PD23011: 関雅文, 佐藤啓, 船戸連嗣, 玉城智子, 和田直樹, 加留部謙之輔: CD30免疫組織化学染色の自動免疫染色機器間における均一化. 第112回日本病理学会

- 総会, 2023.
- PD23012: 金城 英雄, 島袋 孝尚, 山川 慶, 藤本 泰毅, 津覇 雄一, 大城 裕理, 當銘 保則, 和田 直樹, 西田 康太郎: 脊髄腫瘍手術例の調査と再手術例の検討. 第52回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2023.
- PD23013: 喜瀬 乗基, 喜友名 朝則, 和田 直樹, 真栄田 裕行, 鈴木 幹男: 下気道狭窄を伴う再発性多発軟骨炎の一例. 第35回日本喉頭科学会総会, 2023.
- PD23014: 池宮城七重, 宮城一也, 新垣若子, 金城武士, 和田直樹, 山本和子: 肺結核治療中に両側肺の浸潤影を呈した急性型成人T細胞性白血病の1例. 第46回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会, 2023.
- PD23015: 大槻真理子, 鍋谷大二郎, 宮城一也, 和田直樹, 山本和子: 気管支肺胞洗浄液所見に乏しく経気管支肺生検にて診断した続発性肺胞蛋白症の1例. 第46回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会, 2023.

## 光学医療診療部

### A. 研究課題の概要

#### 消化管グループ:

消化管領域は、厚生労働省の「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の臨床研究に参加している。

「クローンカイトカナダ症候群のレジストリ構築と病態解明の研究」, 「高齢者炎症性腸疾患患者レジストリ構築」, 「IBD患者における妊娠・出生児のレジストリ構築」, ほか佐賀大学が主施設の「人工知能を用いたクローン病の診断に有用な小腸カプセル内視鏡画像検出システムの開発」, 東北大学が主施設の「炎症性腸疾患患者に合併する自己免疫性膵炎 (AIP) の実態調査」に協力することになっている。また、日本食道学会の食道ESD偶発症検討部会の「食道 ESD/EMR における偶発症に関する全国調査」, 大分大学が主施設の「上部消化管内視鏡検査における胃癌検出を低下させる因子の検討とLCI併用に伴う検出能上昇の検証」に協力している。ほかに沖縄県消化器内視鏡会とともに沖縄県の胃がんと大腸がんの集計 (公表データ参照) を行い、沖縄県消化器内視鏡会60周年記念誌に投稿している。

また、以前より糞線虫症の疫学調査 (特徴的な上部下部消化管内視鏡所見の検討) , サイトメガロウイルス活性化と潰瘍性大腸炎の内視鏡学的重症度との関連性、炎症性腸疾患患者における抗TNF $\alpha$ 抗体製剤血中濃度と臨床病態解析に取り組んでおり、2023年からは沖縄県特有のピロリ菌の薬剤耐性、離島と本島におけるピロリ菌のゲノム解析 (大分大学との共同研究「日本国内におけるヘリコバクター・ピロリの地域特性に関する研究」) のために症例を集積し、全国的に発症頻度が最も少ない胃癌との関連性を検討していく。

#### 肝胆膵グループ:

当院は肝疾患診療連携拠点病院として、肝炎情報センターや沖縄県と連携して市民公開講座や講演会を開催し、一般の方々や医療従事者への肝疾患の情報提供、

啓発活動、患者さんやそのご家族からの相談対応業務などを行っている。さらに沖縄県内の肝炎診療ネットワークを構築し、県内の肝炎診療の底上げを目的として活動している。

臨床研究では、沖縄県の肝疾患で多い生活習慣関連肝疾患に関しての研究を行っている。

また関連病院の健診データを用いて新たな脂肪肝の診断基準であるMASLD

(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)やMet-ALDにおいて、飲酒や代謝性疾患と肝線維化との関連性の解析を行っており、他に沖縄県の肝硬変の成因で一番多いアルコール性肝硬変の予後に関して、断酒・節酒の影響や肝移植を考慮するタイミングについて、当院主導での沖縄県内多施設共同研究を実施し解析を進めている。

他に、佐賀大学医学部附属病院肝疾患センター主導の多施設共同研究「肝生検を施行された脂肪肝患者における肝病態及び肝外合併症の疫学に関する研究」に参加し、NAFLD患者における各種合併症とその治療薬が生命予後に与える影響について研究している。また近年治療薬の選択肢が増加している肝細胞癌の薬物療法の治療効果を検討するため、九州大学病院消化器総合外科主導の多施設共同研究「切除不能肝細胞癌における薬物療法の前向き観察研究」に参加し、また九州肝癌研究会に属して肝癌の疫学調査を進めている。

また少ないながらも全国に比べては沖縄県で感染者が存在するD型肝炎ウイルスについて、北海道大学病院消化器内科主導の「本邦のHBV感染患者におけるHDV感染の頻度に関する検討」の多施設共同研究に参加し、D型肝炎ウイルスの臨床的特徴の解明に努めている。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ラン ク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	金城 徹, 大平哲也, 金城福則: 沖縄県の胃がんと大腸がんの現状と課題, 沖縄消化器内視鏡会60周年記念誌, 17-27, 2023.	(B)	
BD23002:	大平哲也, 金城 徹, 金城福則: 沖縄県がん登録事業報告(総論)と今後の取り組み, 沖縄消化器内視鏡会60周年記念誌, 11-16, 2023.	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Kobayashi M, Akiyama S, Narasaka T, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Tsuchiya K, Kaise M, Nagata N. Nationwide cohort study identifies clinical outcomes of angioectasia in patients with acute hematochezia. <i>J Gastroenterol</i> 58: 367-378, 2023. doi: 10.1007/s00535-022-01945-w.	(A)	○
OI23002:	Kishino T, Aoki T, Sadashima E, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Kaise M, Nagata N. Early feeding reduces length of hospital stay in patients with acute lower gastrointestinal bleeding: A large multicentre cohort study. <i>Colorectal Dis</i> 25: 2206-2216, 2023. doi: 10.1111/codi.16751.	(A)	○
OI23003:	Hayasaka J, Kikuchi D, Ishii N, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Odagiri H, Hoteya S, Kaise M, Nagata N. Weekend Effect on Clinical Outcomes of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: A Large Multicenter Cohort Study in Japan. <i>Dig Dis</i> 41: 890-899, 2023. doi: 10.1159/000533744.	(A)	○
OI23004:	Fujita M, Aoki T, Manabe N, Ito Y, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Ayaki M, Murao T, Suehiro M, Shiotani A, Hata J, Haruma K, Kaise M, Nagata N. LONG-HOSP Score: A Novel Predictive Score for Length of Hospital Stay in Acute Lower Gastrointestinal Bleeding - A Multicenter Nationwide Study. <i>Digestion</i> 104: 446-459, 2023. doi: 10.1159/000531646.	(A)	○
OI23005:	Kobayashi M, Akiyama S, Narasaka T, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii	(A)	○

- N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Tsuchiya K, Kaise M, Nagata N. Multicenter propensity score-matched analysis comparing short versus long cap-assisted colonoscopy for acute hematochezia. *JGH Open* 7: 487-496, 2023. doi: 10.1002/jgh3.12936.
- OI23006: Sato Y, Aoki T, Sadashima E, Nakamoto Y, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Maehata T, Tateishi K, Kaise M, Nagata N. Long-term Risks of Recurrence After Hospital Discharge for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: A Large Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 21: 3258-3269. e6, 2023. doi: 10.1016/j.cgh.2023.05.021. (A) ○
- OI23007: Yamauchi A, Ishii N, Yamada A, Kobayashi K, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Gunji N, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Mori Y, Osawa K, Nakagami S, Kawai Y, Yoshikawa T, Kaise M, Nagata N. Outcomes and recurrent bleeding risks of detachable snare and band ligation for colonic diverticular bleeding: a multicenter retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 98: 59-72. e7, 2023. doi: 10.1016/j.gie.2023.02.014. (A) ○
- OD23001: 古賀絵莉香, 伊良波淳, 金城 徹: 当院における潰瘍性大腸炎関連大腸癌に関する検討. *日本大腸検査学会雑誌*, 40, 13-19, 2023. (B) ○
- OD23002: 友成航平, Saruuljavkhlan Batsaikhan, Ricky Indra Alfaray, Kartika Afrida Fauzia, 松成 修, 赤田純子, 松本 昂, 珍田大輔, 下山 克, 金城 渚, 金城 徹, 金城福則, 山岡吉生: 日本国内より分離されHelicobacter pyloriの集団構造解析. *大分県医学会雑誌*, 29: 99-107, 2023. (B) ○
- 症例報告**
- CD23001: 鈴木英章, 金城 徹, 外間 昭, 田村 元: 結腸に多発小病変として認めた inflammatory fibroid polyp の1例. *Gastroenterological Endoscopy* 65: 1123-1127, 2023. 一般社団法人 日本消化器内視鏡学会. (B) ○
- 総説**
- RD23001: 金城 徹: 炎症性腸疾患. アウトカムを改善するステロイド治療戦略. 岩波慶一 (編), 159-172, 日本医事新報社, 2023. (C) ×
- 国内学会発表**
- PD23001: 大平哲也: 大腸内視鏡検査前処置のリスクとアセスメント. 第84回九州消化器内視鏡技師学会, 2023.
- PD23002: 山里雄飛, 伊良波淳, 山本和子, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 大平哲也, 金城 徹: セベラマー塩酸塩による難治性胃潰瘍をきたした1例. 第340回日本内科学会九州地方会, 2023.
- PD23003: 瑞慶山隆太, 黒島洋平, 潮平朝成, 志喜屋好令, 富田有香, 盛島明丈, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 田端そうへい, 宮里公也, 溜田茂仁, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 前城達次, 星野訓一, 山本和子: 10年以上の経過で急性増大した異所性腺の一例. 第121回日本消化器病学会九州支部例会 第115回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23004: 盛島明丈, 金城 徹, 山本和子, 宮里卓行, 山里雄飛, 志喜屋好令, 黒島洋



- 平, 瑞慶山隆太, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 溜田茂仁, 宮里公也, 大石有衣子, 田端そうへい, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾: 直腸癌精査の下部消化管内視鏡検査にて, 偶発的に発見された糞線虫症の1例. 第30回日本大腸検査学会九州支部会, 2023.
- PD23005: 黒島洋平, 山里雄飛, 伊良波淳, 田端そうへい, 新垣伸吾, 宮里卓行, 志喜屋好令, 盛島明丈, 嵩原小百合, 瑞慶山隆太, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 溜田茂仁, 宮里公也, 大平哲也, 金城 徹, 和田直樹, 山本和子: 腸閉塞症状で判明した空腸の濾胞性リンパ腫の1例. 第122回日本消化器病学会九州支部例会 第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23006: 大石有衣子, 黒島洋平, 志喜屋好令, 盛島明丈, 瑞慶山隆太, 嵩原小百合, 古賀絵莉香, 溜田茂仁, 田端そうへい, 宮里公也, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹, 山本和子, 和田直樹: 免疫抑制剤使用中に発症した大腸 Epstein-Barr virus 関連リンパ増殖性疾患の1例. 第122回日本消化器病学会九州支部例会 第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23007: 瑞慶山隆太, 大石有衣子, 伊良波淳, 新垣伸吾, 金城 徹: 男性医師の育児休業取得と働き方の見直し. 第122回日本消化器病学会九州支部例会 第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23008: 古賀絵莉香, 大石有衣子, 大平哲也, 伊良波淳, 金城 徹: 当院における思春期の炎症性腸疾患患者の診療と今後の課題. 第121回日本消化器病学会九州支部例会 第115回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.
- PD23009: 金城 徹, 黒島洋平, 志喜屋好令, 潮平朝成, 盛島明丈, 瑞慶山隆太, 古賀絵莉香, 大石有衣子, 嵩原小百合, 溜田茂仁, 田端そうへい, 宮里公也, 大平哲也, 伊良波淳, 新垣伸吾, 前城達次, 金城福則, 山本和子: 沖縄県の大腸がん検診の現状と課題. 第31回日本消化器関連学会週間, 2023.
- PD23010: 金城 徹: 小腸出血に対するカプセル内視鏡検査の有用性. 第59回日本腹部救急医学会総会, 2023.
- PD23011: 金城 徹: 日本消化器病学会九州支部 第28回専門医セミナー. 第122回日本消化器病学会九州支部例会 第116回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2023.

#### その他の刊行物

- MI23001: Hokama A. Endoscopic findings of radiation ileitis. *Rev Esp Enferm Dig* 115: 144, 2023. doi: 10.17235/reed.2022.9036/2022. ○
- MI23002: Hokama A, Iraha A. Jejunal lymphangioma. *Rev Esp Enferm Dig* 115: 103-104, 2023. doi: 10.17235/reed.2022.9088/2022. ○
- MI23003: Hokama A, Iraha A. Comb sign in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 115: 205, 2023. doi: 10.17235/reed.2022.9132/2022. ○
- MI23004: Hokama A, Iraha A. Chinese dragon sign of ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 115: 207-208, 2023. doi: 10.17235/reed.2022.9154/2022. ○
- MI23005: Ohira T, Hokama A. Duodenal nodularity with villous flattening in common variable immunodeficiency. *Rev Esp Enferm Dig* 115: 53-54, 2023. doi: 10.17235/reed.2022.9014/2022. ○
- MI23006: Oishi Y, Hokama A. Transparent cap-assisted endoscopic retrieval of a sharp foreign body in the esophagus. *Rev Esp Enferm Dig* 115: 199, 2023. doi: 10.17235/reed.2022.9059/2022. ○
- MD23001: 金城 徹: 第 29 回日本大腸検査学会九州支部会 会長報告. *JSCE-Q* 令和 4 年度会報 1, 2023. ×

リハビリテーション部

[\(循環器・腎臓・神経内科学講座の頁へ\)](#)

# がんセンター

## A. 研究課題の概要

1. 科学的根拠に基づいたがん診療の質指標 (Quality Indicator; QI)を用いて、がん診療の質指標の評価結果を測定し、フィードバックすることで、診療の質の向上を図れるかに関する研究(令和元~3年度文科科研基盤研究「診療の質指標の評価結果のフィードバックで、大腸がん診療の質の格差を解消できるか?」; 増田班) (増田昌人, 伊佐奈々)

主任研究者として、研究を主宰した。科学研究費助成事業補助事業期間終了後も研究を継続した。

北米ではがん医療の質の評価を行うことが一般的であるが、我が国ではがん診療連携拠点病院においてさえも、がん医療の質がどの程度の水準なのかどうかはほとんど分かっていない。また、がん医療の均てん化、質の向上に何が必要なのかも明らかになっていない。本研究によって、大腸がん診療について、これらの医療機関のがん医療の質に差があるのかを検証している。また、標準診療がどの程度行われているのかについて明らかにしている。さらに、個々の臨床医および医療機関へのQIの実施率の測定結果に基づくフィードバックが、がん医療の均てん化、質の向上につながり、がん患者の生存率の向上に寄与するかどうかを明らかにしている。

2. 日本版ChEReLの運用及びプロトタイプを検証に関する研究(令和2~5年度文科科研基盤研究「医療施策の評価を目的とした保健医療情報のレコード・リンケージに関する研究」; 井岡班) (増田昌人, 伊佐奈々)

分担研究者として、研究に参画している。

分担研究者として、医療施策の成果(アウトカム)を評価するために、様々な機関で保有されているデータ間の連結(=レコード・リンケージ)を、個人情報の取り扱いを最小限にして行う新技術を開発する。オーストラリアでは、施策の評価を正確に捉えることを目的に、各機関が保有する保健医療関連情報のレコード・リンケージのみを行う組織(Centre for Health

Record Linkage (ChEReL))が組織されているが、このような事例を踏まえて、各保険者が有するレセプト情報と特定健診等情報を、1カ所に集めることなく連結する方法を提案する。さらに、この技術を用いて、連結された情報に住民基本台帳ネットワークシステム(住基ネット)が保有する生死情報を連結させ、医療施策を生存率や死亡リスク等を用いて評価する。

3. 沖縄県におけるがん対策の進捗評価と国との連携方法の検討(令和5年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「がん対策推進基本計画の進捗管理に資する評価指標の実装に向けた研究班」; 鈴木班) (増田昌人)

分担研究者として、研究に参画している。

特に沖縄県がん診療連携協議会における第3次沖縄県がん対策推進計画の中間評価の経験をもとに、国のがん対策推進基本計画の指標の開発とその評価を行っている。

4. 都道府県のがん情報の実態調査(令和5年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「がん診療連携拠点病院等における情報提供の適切な方法・項目の確立に資する研究」班; 若尾班) (増田昌人)

分担研究者として、研究に参画している。

都道府県におけるがんの情報提供の実態調査を行い、その結果を参考に、がん診療連携拠点病院がどのような情報提供を県民に対して行えばよいかを研究している。

5. 拠点病院の実態に即した評価指標の研究(令和5年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「がん診療連携拠点病院等におけるがん診療の実態把握に係る適切な評価指標の確立に資する研究」班; 藤班) (増田昌人)

分担研究者として、研究に参画している。

拠点病院の実態に即した評価指標およびがん診療連携協議会の評価指標についての研究を中心となって進めている。

6. (令和5年度国立がん研究センターNCC開発費(がん対策推進総合研究事業)「施設におけるがん登録の収集支援と活用発展に関する研究」班;石井班)  
(増田昌人)

分担研究者として、研究に参画している。

都道府県レベル、医療機関レベルでの院内がん登録の活用法に関する研究を行っている。

7. 地域統括相談支援センター事業(令和5年度沖縄県受託事業)(増田昌人)

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。

沖縄県で活動するがんピアサポーター(がんに罹患した経験を持つ相談員)養成のため、がんピアサポーター養成研究会等を実施し、人材育成を行っている。また、がん患者は、身体的・精神的な苦痛のみならず、社会的な苦痛や療養生活が長期にわたることに伴う苦痛、就労や治療に伴う外見(アピアランス)の変化等に対する悩みを抱えていることを踏まえ、がんピアサポーターによる相談業務を実施している。

8. がん患者等支援事業(令和5年度沖縄県受託事業)  
(増田昌人)

沖縄県から受託を受けて、事業を実施している。

沖縄県民に対し、情報取得者の視点に立ったがん医療及びがん患者支援に関する情報を提供することを目的がん情報に関するセミナーの開催やがん情報提供資料の作成、印刷製本及び関係機関への発送などを行い、広報活動を行っている。

本事業の実施により、がん患者及びその家族の療養生活の質の維持向上並びに身体的、精神的及び経済的な負担の軽減が期待されている。

9. アピアランス支援モデル事業(令和5年度厚生労働省受託事業)(増田昌人)

厚生労働省から受託を受けて、事業を実施している。

沖縄県内のがん診療連携拠点病院等のがん診療を実施している医療機関において、アピアランスケアが必要とするがん患者に対し、研修を受けた医療従事者による情報提供や相談支援を行い、効果的な支援体制について検証するモデル事業を実施している。

10. 日本造血細胞移植学会造血細胞移植登録一元管理委員会における共同研究(増田昌人)

(1) 晩期合併症とQOL WGとしての共同研究

WG委員として、研究に参画している。

TRUMP dataを用いた登録研究として、膨大な死因情報の整理を行い、移植後晩期死亡に関する研究を開始した。さらに、移植後長期生存患者におけるQOLの横断的研究を成人・小児それぞれ開始した。

(2) ドナーの安全性(骨髄・末梢血)WGとしての共同研究

WG委員として、研究に参画している。

日本造血細胞移植学会ドナー登録センターで集積した血縁ドナー年次アンケート結果の一部であるドナーの意見(ドナーの声)を解析した。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	増田昌人: がん対策に資するデータ分析を利用した第4次沖縄県がん対策推進計画(沖縄県がん診療連携協議会案)の作成～ロジックモデルを最大限活用して～. 日本医療・病院管理学会学術総会抄録集第60巻. 135, 2023.		
PD23002:	増田昌人: がん患者のためのチーム医療促進プロジェクト がん患者のための多職種チームケアと地域医療連携を推進するプロジェクト. 日本癌治療学会学術集会抄録集60回. SP1-2, 2023.		
PD23003:	伊佐奈々: 電子カルテを開かずに真のがん症例の判定が可能なシステムの開発. 日本がん登録協議会第32回学術集会. 83, 2023.		
PD23004:	伊佐奈々: 電子カルテを開かずに真のがん症例の判定が可能なシステムの開発. 日本がん登録協会NEWSLETTER: 5, 2023.		
<b>その他の刊行物</b>			
MD23001:	琉球大学病院がんセンター: 沖縄県院内がん登録集計報告書2021年症例. 1-292, 2023.	(C)	×
MD23002:	琉球大学病院がんセンター: 地域の療養情報 おきなわがんサポートハンドブック. 1-95, 2023.	(C)	×

## A. 研究課題の概要

### 1. 抗体医薬投与時の副作用発症に関する研究（中村克徳，潮平英郎，大田久美子，橋田律，山田智史，安藤泰樹）

近年、分子標的薬の使用が増加しており、なかでも抗体医薬はその中心的役割を担っている。このため、抗体医薬投与直後に発現する副作用の予測は非常に重要になってきている。現在、ヒトにおけるインフュージョンリアクションを正確に評価するインビトロ試験系は存在しない。本研究では、インフュージョンリアクション評価系の作成を目的としている。インフュージョンリアクション評価系の構築は、抗体医薬等を最初にヒトへ投与する臨床試験前に行う前臨床試験に応用可能であることが期待される。モノクローナル抗体製剤などの分子標的薬投与後にインフュージョンリアクションを発症した患者の臨床検査データの検証を行い、併用薬や遺伝子多型などのリスク因子を解析する。現在、インフュージョンリアクションを評価する場合には、ヒトであっても治療および予防に用いる薬物の有無、投与量、人種差および環境因子による影響が無視できないことが予想される。本研究で、インフュージョンリアクションリスク因子をカルテ情報から調査し、経口ステロイドの投与の有無が関係することを明らかにした。今後遺伝子解析等を進めることにより、抗体医薬を最初にヒトへ投与する前臨床試験に応用可能であることが期待される。安藤泰樹が理化学研究所で、抗体医薬の安定性に関わる遺伝子の解析を実施した結果FcRn遺伝子多型による影響が示唆された。現在さらに詳細について研究中である。

### 2. シスプラチンによる腎機能障害予防のための硫酸マグネシウム投与量及び投与濃度の検討（石井岳夫，鈴木毅，難波有智，井口菜摘，潮平英郎，中村克徳）

シスプラチン（CDDP）投与患者への Mg 投与量及び、投与濃度が腎機能障害へ及ぼす影響を検討した。機能障害は CDDP 初回投与日直前の Cre 値と投与終了後 21 日以内で最高であった Cre 値の上昇値を比

較し評価した。重篤度は CTCAE ver. 4.0 に基づいて分類した。調査は電子カルテを閲覧し後方視的に行った。CDDP 高用量の場合には、Mg投与をすることで腎保護に有用であることが考えられ、副作用の軽減が期待できる。Mg 投与は腎保護に有用であることが示唆され、CDDP 高用量の場合は投与量及び投与濃度も考慮する必要があると考えられた。また、抗がん剤調製者の暴露防止についても研究している。

### 3. 薬物代謝酵素によって mechanism-based inhibition (MBI) を起こす医薬品投与による副作用評価系の構築（砂川智子，潮平英郎，中村克徳）

抗がん剤投与前に、遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることで薬物相互作用のリスクを軽減することを目的とする。CYP3A4 野生型(WT), \*2, \*7, \*16, \*18 各 variants の酵素活性に対する阻害薬の MBI 阻害特性をミダゾラムの1'-水酸化活性を指標に比較した。得られた酵素活性から不活性化速度定数  $k_{obs}$  を算出し、MBI パラメータとして最大不活性化速度  $k_{inact, max}$  及びその1/2 の不活性化をもたらし阻害剤濃度  $KI$  を算出した。抗がん剤は CYP3A4 に代謝・解毒されるものが多いことから、遺伝的 variants に対する各種競合阻害を明らかにすることにより薬物相互作用のリスクを軽減できる。また、CYP2C19遺伝的 variantsについても検討を開始している。

### 4. 糖尿病治療薬のアドヒアランスに与える諸因子の研究（砂川智子，外間登，潮平英郎，中村克徳）

糖尿病治療薬アドヒアランスの向上を目指した患者指導や多職種による医療従事者の連携推進する活動を行っている。

### 5. 薬物治療モニタリングを活用した医薬品適正使用の研究（潮平英郎，山田智史，上原仁，中村克徳）

抗微生物薬や免疫抑制薬といった薬物治療モニタリング（TDM）対象薬剤の適正使用に向けた適正使用のための研究を行っている。特に、腎機能低下患者や新

生児や乳児といったいわゆるスペシャルポピュレーションと呼ばれる患者における医薬品適正使用推進の研究を行っている。また、TDMを活用した薬物相互作用評価やマネジメントに関する研究も進めている。

#### 6. 医薬品の副作用に関する研究(潮平英郎, 有本諭司, 小島みどり, 古波蔵直子, 山田智史, 上原仁, 中村克徳)

いわゆる健康食品と医薬品の相互作用に関する研究や、医薬品の適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。新規医薬品の適正使用について、カルテ調査からCYP3Aを介した薬物相互作用の有無を検討している。また、後発医薬品(ジェネリック医薬品)については、先発医薬品と治療学的に同等であるとされており、先発医薬品に比べて薬価が安くなっている。しかし、先発医薬品と比較して効果が低下しているとの患者からの訴えを聞くことも多い。先発品から後発品への切り替えの際に問題になることが多い後発医薬品を調査し、その原因を明確にするとともに対応策を確立する研究を行っている。先発品から後発品への切り替えの際にどの程度病院の利益・患者利益につながるかを公平な立場で研究している。

#### 7. 島嶼・地域医療に関する研究(潮平英郎, 山田智史, 中村克徳)

島嶼・地域医療におけるお薬手帳の有効利用に関する研究や、島嶼・地域医療での医薬品適正使用に向けた薬理学的および薬理遺伝学的な研究を行っている。名古屋市立大学(医・薬・看護学部)および高崎健康福祉大学薬学部と協力して北部地区薬剤師会と地域医療の見学・体験実習を実施している。

#### 8 アンチドーピングに関する研究(潮平英郎, タヤグ・ホセ・カルロス, 中村克徳)

漢方薬やのど飴などに含まれる禁止薬物ヒゲナミンの検出方法確立に関する研究や、アンチドーピングの普及に関する活動・研究を行っている。さらにエフェドリンとの同時分析法も開発中である。

#### 9. 精神疾患合併妊婦における向精神薬の処方実態調査(伊差川サヤカ, 大田久美子, 中村克徳)

精神神経疾患は、妊娠・出産が可能な年齢において発症率が高い。精神科疾患合併妊婦は増加傾向にあり、薬物療法の進歩や認知行動療法の発展により、患者の

地域社会への復帰も早くなっている。向精神薬の中には副作用モニタリングのために血中濃度測定を必要とするものや、相互作用に注意が必要なものが含まれている。また、妊娠中は、薬物の体内動態が可逆的に変化し、向精神薬の血中濃度が変化することから、妊娠期・産褥期に投与量の見直しが必要となることが報告されている。実臨床での妊婦への向精神薬使用の実態を把握し、適正なタイミングでの血中濃度確認を提案していくことが、安全な薬物療法の支援につながると考えられるが、現時点で処方動向や血中濃度測定がどの程度行われているか調査した報告は少ない。本研究で妊娠期の向精神薬の処方動向と適切な血中濃度測定が行われているかを明らかにする。

#### 10. 5-fluorouracilによる薬物代謝酵素阻害作用を介した薬物相互作用研究(潮平英郎, タヤグ・ホセ・カルロス, 國場訓, 石井岳夫, 中村克徳)

フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬である5-fluorouracil (5-FU) は胃、肝、結腸、直腸を始めとする幅広い癌腫の治療薬として用いられている。これまでに、5-FUは薬物代謝酵素の直接阻害作用を有しないという報告があるにも関わらず、cytochrome P450 (CYP) 2C9 および CYP3A4 基質であるワルファリンとの相互作用が数例レベルの報告で多数なされているが、相互作用機序は未だ未解明である。本研究では、後ろ向きカルテ調査研究によりワルファリンと5-FU併用により、統計学的に有意なPT-INR上昇が認められることを明らかにし、培養細胞HepaRG細胞を用いた実験により5-FUがCYP3A4 mRNAの発現を低下させることを明らかにした。

#### 11. 抗菌薬併用による抗凝固薬作用増強の薬物相互作用に関する研究(潮平英郎, 神矢佑輔, 金城秀明, 池村憲明, 上原渉, タヤグ・ホセ・カルロス, 中村克徳)

ワルファリンは日本国内において60年以上の使用歴を持つ抗凝固薬であり、広範な適応疾患を有し、現在も汎用されている。ワルファリンは還元型ビタミンKに拮抗して肝臓での血液凝固因子(第II, VII, IX, X因子)の生合成を阻害することで抗凝固活性を示す。N-methyl-thiotetrazole (NMTT) 基を有するセファロsporin系抗菌薬はビタミンKエポキシド還元酵素

(Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1: VKORC1) 阻害作用を有し、低トロンビン血症を引き起こすことが知られている。このワルファリン薬理作用と NMTT 基を有するセフェム系抗菌薬の抗凝固能の作用点は同一であることから、併用された場合には深刻な薬物相互作用 (Drug-drug interaction: DDI) が引き起こされることが懸念される。本研究では、ワルファリンおよびセフェム系抗菌薬併用群、各薬剤単独使用群の抗凝固作用マーカーの変動を比較検討し、両薬剤が併用された場合の DDI の影響を明らかにすることを目的としている。また、NMTT 基の有無によるセフェム系抗菌薬の抗凝固作用および薬物相互作用の強弱も比較検討している。

## 12. 沖縄県産植物由来の薬効成分の分析法確立と薬効解析 (潮平英郎、菊山史博、那須敏子、タヤグ・ホセ・カルロス、神矢佑輔、中村克徳)

沖縄県では日本本土とは異なる独特の薬用植物の分布がみられ、古くより食品として使用されてきた。本研究では、沖縄県産イタドリ、ウコンなどの薬用植物に含まれる薬効成分レスベラトロール、エモジン、クルクミン等のHPLC分析法の開発を進めている。これらの成分について、沖縄県の風土病として知られる成人T細胞白血病(ATL)の病原体であるヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)産生抑制効果を培養細胞系により評価中である。また、抗ウイルス薬原料として知られるシキミ酸のHPLCを用いた分析法も開発中であり、今後沖縄県産薬用植物への応用に進めて行く予定である。また、抗インフルエンザ薬タミフル原料となるシキミ酸についても分析法の確立と沖縄県産植物中の含有確認について検討を進めている。



## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	Tayag JCS, Ishii T, Kokuba S, Hirata T, Shiohira H, Nakamura K. Effects of 5-fluorouracil Co-administration on Blood Pressure in Patients Maintained on Antihypertensives: a Retrospective Case Series. <i>Pharmazie</i> 78: 67-75, 2023. doi:10.1691/ph.2023.2579. PMID: 37189272.	(A)	○
OD23001:	山内祐子, 鈴木毅, 田中馨日, 佐久川卓, 山田智史, 石井岳夫, 諸見牧子, 潮平英郎, 中村克徳. 医師および薬剤師に対するバイオ後続品(バイオシミラー)使用の認識に関するアンケート調査. <i>日本病院薬剤師会雑誌</i> 59: 381-386, 2023.	(B)	○
OD23002:	鈴木毅, 石井岳夫, 難波有智, 井口菜摘, 潮平英郎, 与那覇房子, 外間惟夫, 中村克徳. 九州山口地区における抗がん剤無菌製剤処理料算定状況および閉鎖式接続器具導入状況等に関する調査 ～抗がん剤職業性曝露対策～. <i>九州薬学会雑誌</i> 77: 63-68, 2023.	(B)	○
<b>症例報告</b>			
CI23001:	Higa M, Katsuren E, Tayag JCS, Iwabuchi M, Ohya Y, Shiohira H, Nakamura K. Warfarin Drug-Drug Interactions with Amiodarone and Tramadol in a Patient with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Case Report. <i>BPB Reports</i> 6: 98-102, 2023.	(A)	○
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	Kamiya Y, Higa M, Katsuren E, Tayag JCS, Iwabuchi M, Shiohira H, Nakamura K. A case of multiple drug-drug interaction for anticoagulant effect of warfarin. 2023 International Joint Meeting of the 23rd International Conference on Cytochrome P450 and the 38th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotics. Shizuoka, Japan, 25th-29th September 2023. Poster.		
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	橋田律, 神矢佑輔, 外間登, 潮平英郎, 石井岳夫, 諸見牧子, 中村克徳: 静注用胃酸分泌抑制薬供給停止時の関連薬剤使用量の推移調査. 第17回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会, 沖縄, 2023年5月20日～21日, ポスター発表.		
PD23002:	山内祐子, 鈴木毅, 田中馨日, 佐久川卓, 山田智史, 石井岳夫, 諸見牧子, 潮平英郎, 中村克徳: シンポジウム3: 「バイオ後続品(バイオシミラー)への取り組みについて」. 第17回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会, 沖縄, 2023年5月20日～21日, 口頭発表.		
PD23003:	神矢佑輔, 島尻真子, 下里純平, Jose Carlos S. Tayag, 潮平英郎, 平田哲生, 中村克徳: ワルファリンの抗凝固作用に及ぼすセフェム系抗菌薬の薬物相互作用に関する調査. 第6回フレッシュャーズ・カンファランス, 京都, 2023年6月11日, ポスター発表.		
PD23004:	潮平英郎, 新垣伸吾, 上原渉, 上原仁, 山本和子, 中村克徳: COVID-19を発症した肝移植後患者で経験した薬物相互作用の一症例. 第7回日本臨床薬理学会九州・沖縄地方会, 福岡, 2023年7月15日, 口頭発表.		
PD23005:	國場訓, 外間登, 石井岳夫, 山内祐子, 佐久川卓, 山田智史, 鈴木毅, 難波有智, 潮平英郎, 中村克徳: Warfarinと5-fluorouracilの薬物相互作用に関するアンケート調査. 第33回日本医療薬学会年会, 仙台, 2023年11月3日～5日, 口頭発表.		
PD23006:	池村憲明, 西山直哉, 上地あゆみ, 上原渉, 潮平英郎, 仲松正司, 山本和子, 中村克徳: COVID-19流行期におけるカンジダ血症に関する調査. 第38回日本環境感染学会学術集会, 横浜, 2023年7月20日～22日, ポスター発表.		
PD23007:	外間登: シンポジウム9 低血糖・シックデイの患者指導～実践編～ 「低血糖・シックデイ」各診療科での指導・対応～精神科病棟を中心に～. 第11回		

- 日本くすりと糖尿病学会学術集会, 神戸, 2023年9月2日～3日.
- PD23008: 山内祐子, 鈴木毅, 上原仁, 石井岳夫, 諸見牧子, 潮平英郎, 中村克徳: 病院薬局協議会/学術フォーラム: 九州山口地区における医薬品リスク管理計画の利活用に関する現状調査. 第82回九州山口薬学大会, 長崎, 2023年9月23日～24日, 口頭発表.
- PD23009: 上原渉, 古波藏直子, 大城登喜子, 喜友名しのぶ, 浜田聡, 中西浩一, 潮平英郎, 石井岳夫, 諸見牧子, 中村克徳: 小児患者におけるシクロスポリンの服用とその投与設計. 第82回九州山口薬学大会, 長崎, 2023年9月23日～24日, ポスター発表.
- PD23010: 上原渉, 山城朱里, 前田達也, 稲福斉, 古川浩二郎, 潮平英郎, 石井岳夫, 諸見牧子, 中村克徳: ダプトマイシンとロスバスタチンの併用による横紋筋融解症が疑われた一例. 第76回日本薬理学会西南部会, 沖縄, 2023年10月7日, ポスター発表.
- PD23011: 潮平英郎, 中村克徳: シンポジウム4: 多職種のための感染症教育の取り組み. 他職種・他分野の学生への感染症治療薬関連の教育からの学び～薬剤師の立場から～. 第93回日本感染症学会西日本地方会学会・第71回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会, 富山, 2023年11月9日～11日, 口頭発表.
- PD23012: 菊山史博, 下里純平, 潮平英郎, 中村克徳: 沖縄県産植物に含まれるシキミ酸の定性的分析方法の確立. 第36回沖縄県薬剤師会学術大会, 沖縄, 2023年11月12日, 口頭発表.
- PD23013: 潮平英郎, 新垣伸吾, 上原渉, 上原仁, 山本和子, 中村克徳: ニルマトレルビル/リトナビル併用によるタクロリムス血中濃度上昇例の薬物動態学的検討. 第44回日本臨床薬理学会学術総会, 神戸, 2023年12月14日～16日, ポスター発表.
- PD23014: 上原渉, 知念徹, 上里安範, 大野慎一郎, 高槻光寿, 潮平英郎, 石井岳夫, 諸見牧子, 中村克徳: ダプトマイシンとベザフィブラートの併用による横紋筋融解症の早期発見およびその症状悪化を未然に防いだ一例. 第44回日本臨床薬理学会学術総会, 神戸, 2023年12月14日～16日, ポスター発表.

#### その他の刊行物

- MD23001: 外間登: ネルソン小児科学 原著第21版 総監訳: 五十嵐 隆, 出版年: 2023年 (翻訳協力)

C

×

## 血液浄化療法部

### A. 研究課題の概要

#### ①慢性腎臓病、高血圧症の高尿酸血症との関連

1) 蛋白尿、腎機能低下の有病率に対する血圧レベルと高尿酸血症の交互作用の検討：沖縄健康づくり財団の人間ドックデータを用いて血圧レベルの上昇に関連した蛋白、腎機能低下の有病率増加に対する高尿酸血症の交互作用について検討して論文化した。(Hypertens Res. 2023 Jul;46(7):1662-1672)

2) URIC CKDスタディ：慢性腎臓病ステージ3の患者に対する尿酸降下薬の腎障害進展抑制効果を明らかにする目的でフェブキソスタットとベンズブロマロンの群間並行無作為化前向き介入研究を実施し論文化した。(J Hypertens. 2023 Sep 1;41(9):1420-1428)

3) FREED研究サブ解析：フェブキソスタットの心腎予後への影響を検討した全国多施設共同研究であるFREED研究のサブ解析を行い論文化した。(Hypertens Res. 2023 Jun;46(6):1417-1422.)

#### ② 腎細動脈症の臨床、病理学的検討

1) リモデリングと腎内レニン・アンジオテンシ系の関連：腎細動脈リモデリングが尿中アンジオテンシノゲンに関連しているかについて病理学的検討を進めている。

2) 糸球体密度、糸球体腫大に関連する因子の検討：腎機能と密接に関連する糸球体数の指標である糸球体密度に関連する因子について検討している。

3) 腎機能低下に伴う腎小細動脈硬化病変に関する因子の検討：腎機能低下に伴う腎細動脈硝子化、リモデリング、小動脈内膜肥厚病変の合併率、程度に関してこれまでの腎生検例の解析を進めている。

4) 腎細動脈硝子化とリモデリングのinteraction：腎生検標本を用いて腎細動脈硝子化とリモデリングのinteractionと糸球体腫大との関連について検討中である。

5) 腎細動脈硝子化とnon-HDLコレステロールとの関連：non-HDLコレステロールが腎細動脈硝子化に関連することを明らかにし日本腎臓学会総会にて発表した。

6) 糖尿病性腎症における腎細動脈硝子化と血圧依存性腎障害との関連：虎の門病院、金沢大学との共同研究で糖尿病性腎症で腎細動脈硝子化合併例は血圧依存性腎障害が生じやすいことを明らかにした。次年度の日本腎臓学会総会にて発表予定である。

7) 腎小細動脈症における高尿酸血症と喫煙のinteraction：高尿酸血症と喫煙歴を有する患者ではそれぞれの単独合併例より腎細小動脈症が高度である事を明らかに論文化した。(Biomedicines. 2023;11:2053.)

8) 身体活動量、運動習慣と腎微小循環との関連と腎予後への影響：腎生検患者を対象に身体活動量、運動習慣と腎微小循環との関連と腎予後への影響について病理学的な横断研究とeGFRへの影響を検討する縦断的研究を実施中である。本研究は厚生労働科学研究費補助金 基盤研究Cの研究資金を用いている。

③南城市におけるCKD重症化予防事業のモデル化  
南城市の末期腎不全ハイリスク患者を対象に重症化予防事業開始後、新規透析導入数が半減し、透析医療費の大幅な削減につながっている。R4年度から厚労省腎疾患政策研究事業のメンバーとして同事業の取り組みに関して全国的に紹介し、地域自治体レベルにおけるCKD重症化予防事業のモデル化を目指している。

④糖尿病性腎症におけるPolar vasculosisの臨床的意義に関する全国多施設共同研究  
糖尿病性腎症におけるPolar vasculosisの臨床的意義に関して検討し論文化した(J Diabetes Investig. 2023 Nov;14(11):1268-1278.)

⑤SLEを原疾患とする血液透析患者の予後：SLE合併血液透析患者の生命予後、心血管予後などを男女別に検討して日本透析学会にて報告した(本研究は同学会のTSUBAS project採択研究である)

⑥維持血液透析患者における倦怠感と筋症状の関連：維持血液透析患者の倦怠感と筋症状や細胞外水分/細胞内水分比との関連について検討している。

⑦沖縄県の維持血液透析患者における悪性腫瘍の実態

調査:沖縄県内の透析施設と協力して維持血液透析患者における悪性腫瘍の実態調査を行い論文化した(透析会誌 56 (11) : 411~419, 2023)

⑧透析患者の新型コロナウイルスにおける超早期レムデシビル投与の有効性:当院で経験した院内クラスターによる透析患者の新型コロナウイルス感染症に対する超早期レムデシビル投与の有効性について症例報告を現在、投稿中である。

⑨Green Nail症候群を呈した腹膜透析患者:腹膜透析患者で出口部感染症時に爪の観察が重要であることが示唆された症例について現在、症例報告を投稿中である。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BI23001:	座間味 亮, 古波蔵 健太郎: 高尿酸血症・尿酸腎症. 最新ガイドラインに基づく 腎・透析診断指針: 212-217, 2023.	(B)	
BD23001:	寺脇 博之, 古波蔵 健太郎, 藏城 雅文: 座談会 痛風・高尿酸血症の治療意義～腎の病態進展防止～. 診断と治療10: 1393-1400, 2023.	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Shinzato Y, Zamami R, Oshiro N, Nakamura T, Ishida A, Ohya Y, Kohagura K: The Association of Smoking and Hyperuricemia with Renal Arteriolosclerosis in IgA Nephropathy. Biomedicines: Jul 21;11(7):2053, 2023. DOI 10.3390/biomedicines11072053.	(A)	○
OI23002:	Kohagura K, Kojima S, Uchiyama K, Yokota N, Tokutake E, Wakasa Y, Hiramitsu S, Waki M, Jinnouchi H, Kakuda H, Hayashi T, Kawai N, Sugawara M, Mori H, Tsujita K, Matsui K, Hisatome I, Ohya Y, Kimura K, Saito Y, Ogawa H: Febuxostat for Cerebral and Cardioresvascular Events Prevention Study (FREED) investigators: Febuxostat and renal outcomes: post-hoc analysis of a randomized trial. Hypertension Research: Jun; 46(6):1417-1422, 2023. DOI 10.1038/s41440-023-01198-x.	(A)	○
OI23003:	Kohagura K, Satoh A, Kochi M, Nakamura T, Zamami R, Tana T, Kinjyo K, Funakoshi R, Yamazato M, Ishida A, Sakima A, Iseki K, Arima H, Ohya Y: Urate-lowering drugs for chronic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia and hypertension: arandomized trial. Journal of Hypertension: Sep 1;41(9):1420-1428, 2023. DOI 10.1097/HJH.0000000000003484.	(A)	○
OI23004:	Kochi M, Kohagura K, Oshiro N, Zamami R, Nagaharma K, Nakamura K, Ohya Y: Association of blood pressure and hyperuricemia with proteinuria and reduced renal function in the general population. Hypertension Research: Jun;46(7):1662-1672, 2023. DOI 10.1007/s13730-002-00725-y.	(A)	○
OI23005:	Sakima A, Yamazato M, Kohagura K, Ishida A, Matayoshi T, Tana T, Nakamura Y, Ohya Y: Achievement rate of target blood pressure in patients with hypertension specialists and non-specialists in a real-world setting. Hypertension Research: Nov 46(11):2460-2469, 2023. DOI 10.1038/s41440-023-01362-3.	(A)	○
OI23006:	Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Yamanouchi M, Hoshino J, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Yuzawa Y, Kitamura H, Sato H, Shibagaki Y, Suzuki Y, Uesugi N, Ueda Y, Kohagura K, Samejima K, Tsuruya K, Nishi H, Nishino T, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Yokoyama H, Wada T, Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Japan Agency for Medical Research and Development: Polar vasculosis is associated with better kidney outcome in type 2 diabetes with biopsy-proven diabetic kidney disease: A multicenter cohort study. Journal of Diabetes Investigation: Nov;14(11):1268-1278, 2023. DOI 10.1111/jdi.14059.	(A)	○
OD23001:	宮里 均, 糸田 善彦, 古関 和生, 井関 邦敏, 比嘉 啓, 古波蔵 健太郎, 諸見里 拓宏, 杉山 諒: 沖縄県の透析施設従事者における新型コロナワクチン接種状況と未接種の理由に関するアンケート調査. 透析会誌, 56: 101～107	(B)	○
OD23002:	新川 葉子, 田中 元子, 諸見里 拓宏, 石田 百合子, 比嘉 啓, 田名 毅, 古波蔵 健太郎, 井関 邦敏, 維持透析患者を対象にした悪性腫瘍の実態—沖縄県内の透析施設におけるアンケート調査—, 透析会誌 56:411-419	(B)	○

## 症例報告

- CI23001: Katsuren E, Kohagura K, Kinjyo K, Zamami R, Nakamura T, Oshiro N, Sugawara Y, Omine K, Kudo Y, Sinzato Y, Osaki T, Souri M, Ichinose A, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y: Acquired factor V inhibitor with erythema and eosinophilia in a patient with end-stage renal disease. CEN Case Reports: Feb;12(1):91-97, 2023. DOI 10.1007/s13730-002-00725-y. (A) ○

## 総説

- RI23001: Kohagura K: The public health impact of hypertension and diabetes: a powerful tag team for the development of chronic kidney disease. Hypertension Research: Feb;339-340, Feb;46(2) 2023. DOI 10.1038/s41440-022-01114-9. (A) ○
- RD23001: 大城 菜々子, 蓮池 由起子, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔, 井関 邦敏: 全身性エリテマトーデスの血液透析患者における性差. 九州人工透析学会誌 2023;7:111-113 (B) ×
- RD23002: 嘉数良美, 眞栄城美穂, 金城さくら, 古波蔵 健太郎: 南城市慢性腎臓病の重症化予防プロジェクトの臨床的、医療経済的効果, 九州人工透析学会誌 2023;7:31-36 (B) ×
- RD23003: 井関 邦敏, 比嘉 啓, 古波蔵 健太郎: 沖縄県人工透析研究会40年史 (1983~2023年) 日本透析医学会雑誌 2023 年 56 巻 9 号 p. 333-339 (B) ○

## 国内学会発表

- PD23001: 古波蔵 健太郎: SGLT2阻害薬はなぜ心不全の予後改善に優れるのか? 腎臓からみた強み. 第66回日本腎臓学会学術総会: 2023.
- PD23002: 古波蔵 健太郎: 高血圧診療で腎機能検査と検尿をルーチンツールとして使いこなす. 第45回日本高血圧学会学術総会: 2023.
- PD23003: 古波蔵 健太郎: 地域レベルにおける慢性腎臓病重症化予防システムデザイン. 第66回日本糖尿病合併症学会: 2023.
- PD23004: 古波蔵 健太郎: 腎細動脈症からみた腎障害進展抑制における運動療法の可能性. 第13回日本腎臓リハビリテーション学会: 2023.
- PD23005: 古波蔵 健太郎: 心不全治療のファンタスティックフォーと腎臓 SGLT2阻害薬はなぜ心不全の予後改善に優れるのか? 腎臓からみた強み. 第66回日本腎臓学会学術総会: 65巻3号 215, 2023.
- PD23006: 座間味 亮, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病患者の腎細動脈硝子化病変とリモデリングとの関連. 第66回日本腎臓学会学術総会: 65巻3号 330, 2023.
- PD23007: 大城 菜々子, 古波蔵 健太郎, 座間味 亮, 石田 明夫, 楠瀬 賢也: 若手によるホットな臨床研究の祭典 慢性腎臓病における腎小細動脈硬化の年齢性変化腎生検標本を用いた検討. 第66回日本腎臓学会学術総会: 65巻6-W 749, 2023.
- PD23008: 大城 菜々子, 古波蔵 健太郎, 工藤 祐樹, 新里 勇樹, 中村 卓人, 座間味 亮, 石田 明夫, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病における腎細動脈硝子化とnon-HDL コレステロールとの関連. 第66回日本腎臓学会学術総会: 3号 289, 2023.
- PD23009: 工藤 祐樹, 座間味 亮, 山里 政演, 石田 明夫, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病における動脈スティフネスと血圧が腎小細動脈化に与える影響. 第66回日本腎臓学会学術総会: 65巻3号 310, 2023.
- PD23010: 阿波連 大悟, 勝連 英亮, 古波蔵 健太郎, 石田 明夫, 大屋 祐輔: 中枢神経病変を伴ったIgA血管炎の一例. 第66回日本腎臓学会学術総会: 65巻6-W 817, 2023.
- PD23011: 山内 まり乃, 古波蔵 健太郎, 石田 明夫, 大屋 祐輔: 治療に難渋した低カリウム血症の一例. 第66回日本腎臓学会学術総会: 65巻6-W 822, 2023.
- PD23012: 大城 菜々子, 蓮池 由起子, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔, 井関 邦敏: SLEの維持透析患者における生命予後と性差. 第68回日本透析医学会学術集会・総会: 56巻Suppl. 1 382, 2023.
- PD23013: 池村 真輝, 新里 勇樹, 山里 正演, 石田 明夫, 古波蔵 健太郎, 大屋 祐輔: 肝性脳症を合併した透析患者に対し蛋白摂取量増加が有効であった一例. 第68回日本透析医学会学術集会・総会: 56巻Suppl. 1 778, 2023.

- PD23014: 大城 ちか子, 伊集 裕子, 花城 舞子, 砂川 陽子, 座間味 亮, 古波蔵 健太郎, 増崎 裕章: 精神発達遅滞のある高度肥満・維持透析患者に対する栄養バランス是正が継続的原料に繋がった一例. 第68回日本透析医学会学術集会・総会: 56巻Suppl. 1 612, 2023.
- PD23015: 古波蔵 健太郎: 厳格降圧のエビデンスと目標達成の戦略. 第45回日本高血圧学会総会: 201, 2023.
- PD23016: 古波蔵 健太郎: 高血圧診療関連検査はいつ誰に行うか: 最先端のガイドライン 高血圧診療で腎機能検査と検尿をルーチンツールとして使いこなす. 第45回日本高血圧学会総会: 152, 2023.
- PD23017: 崎間 敦, 山里 正演, 古波蔵 健太郎, 石田 明夫, 又吉 鉄太郎, 中村 義人, 田名 毅, 大屋 祐輔: 実地臨床における高血圧患者の推定カリウムおよび食塩接種量の実態. 第45回日本高血圧学会総会: 377, 2023.
- PD23018: 新里 勇樹, 大城 菜々子, 座間味 諒, 石田 明夫, 大屋 祐輔, 古波蔵 健太郎: IgA腎症での細動脈硬化における喫煙、高尿酸血症の関連. 第45回日本高血圧学会総会: 382, 2023.
- PD23019: 大城 菜々子, 古波蔵 健太郎, 新里 勇樹, 座間味 亮, 石田 明夫, 大屋 祐輔: 慢性腎臓病におけるeGFRと腎細動脈硝子化との関連. 第45回日本高血圧学会総会: 318, 2023.

# 臨床研究教育管理センター

## A. 研究課題の概要

### 1. 医師主導治験

- ・炎症反応の亢進した2型糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象としたコルヒチン(DRC3633)の白血球機能への効果を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験：植田真一郎・比嘉真由美・池原由美

当学が主幹となる初めての多施設共同医師主導治験である。本研究では、プロジェクトマネジメント・データマネジメント・モニタリング・試験事務局を担当している。第2相試験の結果をうけ、第3相試験を医療機関の来院に依存しない、新しい臨床試験の手法であるDecentralized Clinical Trial (DCT：分散型臨床試験)として計画中である。また、米国でコルヒチン心血管イベント抑制薬としての承認を根拠に、第2相試験の結果と合わせて、厚生労働省へ公知申請を行う準備を進めている。

- ・包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI) 患者を対象としたADR-001 の安全性および有効性を検討する第I相試験：植田真一郎・池原由美

当学では初めての再生医療等製品の医師主導治験である。本研究では計画立案・プロジェク

ク

トマネジメント・データマネジメントを担当し、試験の立ち上げから規制当局との治験計画の合意等行い、今年度すでに2症例の登録が行われている。

### 2. 特定臨床研究

- ・病院外療養の軽症から中等症のCOVID-19患者を

対象とした、コルヒチンの重症化抑制作用評価を目的とする第3相二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験：植田真一郎・池原由美（計画立案、プロジェクトマネジメント・試験事務局）

全国でもまだ実施例の少ないDCT試験として計画した。沖縄県の協力の下、ホテル療養施設にて2023年1月より登録を開始し、5月の第5類感染症への変更後は、県内の2つの医療機関にて実施した。10月に組入れを終了し、データクリーニング・解析の段階である。医療機関の来院に依存しないDCT試験は、このような感染症、またノウハ離島県である特性を考えると非常に重要であることから、今後もDCTを推進し、ノウハウを蓄積していく予定である。

- ・びまん性またはタンデム病変の中等度狭窄を有する冠動脈疾患患者におけるiFR及びFFRプルバックガイダンス血行再建術の残存虚血心筋量を比較評価する前向き多施設共同患者及び評価者盲検ランダム化比較試験：植田真一郎・池原由美（計画立案・プロジェクトマネジメント・モニタリング・試験事務局）

当センターで初めて支援する医療機器を使用したの全国規模の試験である。2023年12月に登録期間が終了したため、今後はフォローアップを進めていく。



## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OD23001:	IKEHARA, Y., MORIMOTO, T., IKEDA, M., NODE, K., & UEDA, S. Errors Identified by Early, Risk-adapted, Triggered On-site Monitoring in Physician-initiated Clinical Trials not for Regulatory Approval in Cardiovascular Diseases. <i>Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> , 54(1), 9-16. 2023	A	○
OD23002:	Takeda Y, Sakuma I, Hiramitsu S, Okada M, Ueda S, Sakurai M. The effects of pemafibrate and omega-3 fatty acid ethyl on apoB-48 in dyslipidemic patients treated with statin: A prospective, multicenter, open-label, randomized, parallel group trial in Japan (PROUD48 study). <i>Front Cardiovasc Med</i> . 2023 Jan 25;10:1094100. doi: 10.3389/fcvm.2023.1094100. Erratum in: <i>Front Cardiovasc Med</i> . 2023 Mar 16;10:1172664. PMID: 36760560; PMCID:	A	○
OD23003:	Tanaka A, Sata M, Okada Y, Teragawa H, Eguchi K, Shimabukuro M, Taguchi I, Matsunaga K, Kanzaki Y, Yoshida H, Ishizu T, Ueda S, Kitakaze M, Murohara T, Node K, the PROTECT study investigators, Effect of ipragliflozin on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, controlled trial, <i>Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy</i> , 2023;9:165-72, <a href="https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac059">https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac059</a>	A	○
その他の刊行物			
MD23001:	池原由美, 大庭幸治, 岡崎愛, 日野優子 他, ポケット資料集 臨床研究版2023年11月1日キタメディア		×

## 診療情報管理センター

### A. 研究課題の概要

#### 1. 診療記録記載善に向けた診療記録監査方法の確立

診療記録の監査の目的は、診療記録の整備により医療の安全性と質の向上を図ることである。当院では2015年4月より診療情報管理士による全入院患者の診療記録量的監査を行い、診療記録の記載改善を行ってきた。更に同年9月には診療録の記載内容の妥当性を検討するため、診療科間相互チェックによる診療録の質的監査を開始し、各診療科に結果をフィードバックしてきた。しかし、その後の診療録記載内容の改善効果に関しては十分に把握していないのが実情である。そこで、診療科間相互監査による診療記録改善効果に関して有効性の検証を行い診療記録監査方法の確立を目指す。

#### 2. 画像等レポート見落とし防止を目的としたアラートシステムの構築と検証

放射線、病理レポートの見落としは、重要所見があった場合には重大なインシデントとなる。当院では現在、ToDoシステムを使用しアラートシステムを構築中である。更に、未読をリストアップする機能を実装し、当センターで確認漏れを防ぐ運用とし本システムの有効性の検証を行い安全なシステムの構築を目指す。

#### 3. 診療録におけるデータ抽出の自動化およびデータクオリティーマイニングに関する方法の確立

日々診療業務によって生成された情報は電子カ

ルテ、部門システム等に格納されたものもあれば、紙に書かれた文書をスキャンして管理されているものもある。それらの情報の一元管理が望ましいが、効率よく統合された一つのシステムに完結できることは困難である。当院では、診療端末の自動操作によって異なる複数のシステムからデータを抽出し、データクオリティーマイニングを行い、記載漏れや記載ミスの対策に参考できる情報提供の方法を確立する。

#### 4. クリニカルパスにおける AI を用いたバリエーション解析

クリニカルパスは医療の標準化、質の改善において非常に重要なツールであり、運用上バリエーションの入力やその解析、および得られた知見をパスの改変へとフィードバックすることによって初めて最大限の効果を得られる。しかし、当院ではバリエーションの入力が行われているクリニカルパスは1%程度にとどまり、入力されたバリエーションデータのみの解析ではクリニカルパスの真価を発揮出来ない。実臨床では、バイタルデータや処方、注射、処置等の入力は膨大に発生しており、これらのデータを解析することで臨床上に起こりえたイベントを数値化し、解析できる可能性がある。そこでAIを使用して、得られた入力値をパラメーター化し、臨床的な経過およびアウトカムのDecision tree analysisが可能となる。本研究を通してバリエーションの入力が少なくとも、クリニカルパスを有効活用することが可能になると考えられる

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	J C S Tayag, T Ishii, S Kokuba, T Hirata, H Shiohira, K Nakamura. Effects of 5-fluorouracil co-administration on blood pressure in patients maintained on antihypertensives: a retrospective case series. Die Pharmazie 78(5): 67-75, 2023.	(A)	○
OI23002:	Murofushi KN, Itasaka S, Shimokawa M, Murakami Y, Yamamoto T, Nishimura Y, Kudo S, Sakamoto T, Ariga T, Ogo E, Taguchi K, Jingu K, Ogawa K. A phase II study of concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin-C for squamous cell carcinoma of the anal canal (the JROSG 10-2 trial. The Journal of Radiation Research 64: 154-161, 2023.	(A)	○
OI23003:	Toita T, Wada K, Sutani S, Umezawa R, Maemoto H, Ii N, Kawamura T, Ikushima H, Takenaka R, Konishi K, Yorozu A, Jingu K, Ariga T, Nomoto Y, Yamashita H. Definitive radiotherapy consisting of external beam radiotherapy without central shielding and 3D image-guided brachytherapy for patients with cervical cancer: feasibility for Japanese patients and dose-response analyses for local control in the low-dose range. Japanese Journal of Clinical Oncology 53: 480-488, 2023.	(A)	○
OI23004:	Takeaki Kusada, Takafumi Toita, Takuro Ariga, Wataru Kudaka, Hitoshi Maemoto, Wataru Makino, Kazuki Ishikawa, Joichi Heianna, Yutaka Nagai, Yoichi Aoki, Sadayuki Murayama. Correction to: Definitive radiotherapy consisting of whole pelvic radiotherapy with no central shielding and CT-based intracavitary brachytherapy for cervical cancer: feasibility, toxicity, and oncologic outcomes in Japanese patients. International Journal of Clinical Oncology 28: 491, 2023.	(A)	○
国内学会発表			
PD23001:	平田哲生. 医療情報の活用と医療現場の運用改善. 第27回日本医療情報学会春季学術大会2023. 6. 29-7. 1. 宜野湾市		
PD23002:	比嘉泉, 多和田慎子, 山本俊成, 眞榮城智子. 退院支援の充実に向けて記録が抜けなく把握しやすい仕組みの構築. 第24回日本医療情報学会看護学術大会. 2023. 7. 22-23 神戸市		
PD23003:	高江洲誠, 宮平友里恵, 伊佐奈々, 平田哲生. 病院移転が二次医療圏へ与える影響～地域医療形成に診療情報管理士としてできること～. 第49回日本診療情報管理学会学術大会. 2023. 9. 14-15 青森市		
PD23004:	上原達也, 八幡年幸, 松田悠里, 下地智子, 仲里隆司, 山本俊成, 平田哲生. 「琉大トラスフォーメーション(RX)」推進に向けてRPAを実践と評価. 第38回大学病院情報マネジメント部門連絡会議. 2023. 11. 23 神戸市		
PD23005:	八幡年幸, 平田哲生, 山本俊成. BIツール(TIBCO Spotfire)を活用した取組事例とその結果. 第38回大学病院情報マネジメント部門連絡会議. 2023. 11. 23 神戸市		
PD23006:	山本 俊成, 並河 知己, 池原 美琴, 平田 哲生. 通訳元文と再通訳文の類似度分析による医療通訳端末のログ分析のツール化に関する検討. グローバルヘルス合同大会2023. 2023. 11. 26 東京		
PD23007:	山形航, 前本均, 有賀拓郎, 豊平大輔, 石川和樹, 西江明弘. 当院における頭頸部癌に対する緩和的寡分割照射法の安全性、有効性の検討. 日本放射線腫瘍学会第36回学術大会 2023. 11. 30-12. 2 東京		

## A. 研究課題の概要

### 1. 研修医の継続的な学習をサポートする研修医教育DXへの取り組み

研修医が、継続的に知識や技術の向上に向けた学習に取り組めるように、さらにはコロナ禍で減少した学習機会を補填することも狙って開発したe-learningを前年度研修のコメントに応じて一部アップデートした。研修医が、空いた時間に学習することで、継続的かつ、効率的な研修につながる事が期待できる。

レクチャー動画：これまで担当診療科に依頼して、行っていたレクチャーの記録動画のライブラリーを作成し、研修医専用ページから、オンデマンドで視聴できるようにした。専攻研修の登録に関する動画も新たに作成した。

各種手技動画：研修医が経験すべき手技に関して、ワーキンググループで担当診療科を設定し、各診療科と連携して、多方向からの視点で撮影された手技動画のコンテンツを作成した。動画は制限公開のyoutubeにアップロードし、研修医のみが視聴できる環境を整えた。研修医が実際の臨床手技の経験の前後に視聴することで、技能の向上・維持につながる事が期待できる。

### 2. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019咳嗽総論の改訂に向けたエビデンスの構築

本研究では、①咳嗽の性状と原因疾患、②血痰・喀血の原因、③急性気管支炎における咳嗽の膿性化に対する抗菌薬投与の実態について、多施設共同研究にて情報収集し、ガイドラインの改定に資するデータの構築を目的としている。本研究は、Study A「血痰と喀血の原因疾患調査 (retrospective study)」、Study B「急性気管支炎における咳嗽の膿性化に対する抗菌薬投与の実態 (retrospective study)」、Study C「咳嗽の色調と臨床背景調査 (prospective study)」

の三課題で構成されている。研究内容はStudy A、B、Cに分類し同時並行で実施する。いずれも多施設共同研究であり、主たる研究機関は横浜市立大学で、当院は分担研究として参加している。Study Aについてはデータ解析が終了し、論文を投稿済みである。当院の関連施設として名嘉村クリニックを追加し、同施設からのデータも集積している。

### 3. 日本人の軽症および中等症COPDに対する1日1回吸入型トリプル療法の有用性および安全性の研究(特定臨床研究) 原永修作

本研究は(1)軽症から中等症のCOPD患者の肺機能と健康関連QOLに対するトリプル療法の有用性および安全性を、LAMA/LABA療法と比較し検証すると共に(2)軽症から中等症COPD患者に対するトリプル療法の有効者と非有効者を予測できる患者背景とバイオマーカーを特定することを目的としている。対象：40歳以上、で長時間作用性抗コリン薬(LAMA)または長時間作用性β2刺激薬(LABA)治療中、または未治療のCOPD患者(%1秒量>50%)研究形式：多施設共同前向き介入試験で、鹿児島大学が主たる研究機関で当院が共同研究として参加している。現在までに2例が終了している。

### 4. 沖縄県における喘息増悪の実態調査

レセプトデータを用いた先行研究で沖縄県が経口ステロイドを要する喘息増悪がもっとも多いことが明らかとなった。沖縄県における、喘息増悪を明らかにするため、県内の呼吸器内科と共同で、沖縄の喘息増悪の実態調査を行うこととした。2023年度はアンケート調査および、オープンデータの解析を行い、増悪に対する、経口ステロイドの処方率は施設間で差があることを明らかにした。今後は前向きに喘息増悪患者の調査を行う予定である。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	原永修作、咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019. 今日の治療指針2023、1911-17 医学書院、東京 2023	(B)	
BD23002:	原永修作、発疹チフス 今日の治療指針2023、185 医学書院、東京 2023	(B)	
BD23003:	原永修作、【呼吸器診療に役立つ検査法】呼吸器感染症 呼吸器感染症の起因病原体同定におけるマトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法、呼吸器内科、2023、287-294、科学評論社、東京、	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Yoshimatsu Y, Aga M, Komiya K, Haranaga S, Numata Y, Miki M, Higa F, Senda K, Teramoto S. The Clinical Significance of Anaerobic Coverage in the Antibiotic Treatment of Aspiration Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med . 2023 Mar 2;12(5):1992. doi: 10.3390/jcm12051992	(A)	○

## 安全管理対策室

### A. 研究課題の概要

#### 1. 琉球大学病院におけるCVポートインシデントの要因に関する後ろ向き研究

CV(中心静脈)ポートのカテーテルが断裂した場合、心臓に落ち込み不整脈をきたすなど生命の危険を伴う不具合が発生することが知られている。2019年度、当院でカテーテル断裂事例が発生した。当院のポート挿入件数は増加傾向で、今後不具合事例も増えることが

予想される。今回、2014年4月から2020年10月までに琉球大学病院でCVポート挿入された352症例のうち、抜去事由がCVポートの不具合による症例を抽出して断裂事象の要因を後ろ向きに調査し検討を行う。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表			
PD23001:	西平淳子, 加治木選江, 阿嘉直美, 小島みどり, 宮城孝徳, 吉永成子:セーフティ(インシデント)レポート報告件数にみる当院患者安全の透明性. 日本医療マネジメント学会雑誌 24(suppl):191-191, 2023.		
PD23002:	阿嘉直美, 西平淳子, 友利あかね, 宮城孝徳, 佐久川卓, 吉永成子, 加治木選江, 鈴木幹男, 大屋祐輔:当院における患者確認手順遵守の実態とインシデント報告推移からみえてきたこと. 医療の質・安全学会誌18 Supplement:392, 2023.		
PD23003:	宮城孝徳, 西平淳子, 大屋祐輔:医療器具の安全な“滅菌の質保証”への取り組み. 医療の質・安全学会誌18 Supplement:374, 2023.		
PD23004:	西平淳子:病院食の安全について. 第6回国立大学附属病院医療安全管理協議会九州地区会議		

# 保健学科

## 基礎看護学講座 基礎看護学分野

### A. 研究課題の概要

日本は諸外国に例をみない速さで高齢化が進行しており、団塊の世代が75歳以上となる平成37年(2025年)以降は、国民の医療・介護を必要とする人が現在より300万人以上増加し、入院患者数は2008年度の3倍以上、年間死亡患者数は1.5倍の約160万人と予想され、地域包括ケアシステムの構築が急務の課題となっている。さらに、慣れ親しんだ地で最期までその人らしく生きることを支えるには、対象の多様な医療・健康ニーズに適切に対応できる能力と、対象を全人的に理解し包括的にケアを展開できる能力を備える看護師の育成が求められている。

このような時代の要請に対応すべく、保健学科基礎看護学分野では、地域(家族)の受け入れ体制の構築、看護師不足の解消および看護教育のあり方など地域包括ケアシステムの構築に対する課題に対し、教育・研究を通し積極的に取り組んでいる。

#### 看護師のワークライフバランスと精神健康との関連及び職場内信頼感による緩衝作用

看護師不足の解消については、沖縄県内の看護師2595名を対象に調査を行った結果、看護師の職場内信頼感(Work-place social capital)はワークファミリーコンフリクトに伴う精神健康の悪化を有意に緩衝することが明らかにし、職場内信頼感の向上に向けた取り組みを推進している。

#### 看護師の死生観とターミナルケア態度や有益性との関連及び看護教育との関連

看護教育のあり方については、沖縄県内の看護師1470名を対象に死生観とターミナルケア態度の積極性について検討した結果、「死の恐怖」、「死の回避」および「逃避型受容」がターミナルケア態度の積極性に対して負の影響を与えること、「死の回避」は学生時代と臨

床での教育や研修により改善することを明らかにし、死生観の醸成に向けた系統的に学習できる教育プログラムの構築に向けた取り組みを継続して行なっている。また、看護現任教育として、琉球大学医学部附属病院看護部と協働して在宅療養支援における実践能力養成プログラムの構築を目指し、「急性期医療を担う病院看護師と在宅医療を担う訪問看護師の相互研修」等を行なっている。

#### 地域住民の親扶養意識と経済状況との関連及びソーシャルキャピタル(地域愛着)による緩衝作用

地域(家族)の受け入れ体制については、沖縄県の20歳以上の地域住民2663名を対象とした調査の結果、経済状況の低さが親扶養意識の低さに影響を及ぼすこと、経済状況が低い状況においても地域愛着(ソーシャルキャピタル)の向上によって親扶養意識は高まることを明らかにし、地域の物理的な環境整備とともに地域住民のネットワーク形成につながるような施策を取り入れた地域づくりの重要性を示した。

#### 地域住民の主観的健康とソーシャルキャピタルとの関連及び健康関連行動による媒介モデルの検証

地域社会における人々の信頼関係や結びつきを表すソーシャルキャピタルは、健康を支え、守るための社会環境整備目標の一つに挙げられている。当研究室における市街地および農村地の地域住民を対象とした研究結果より、ソーシャルキャピタルが健康関連行動に良好に作用し、その関連の大きさ(強さ)は性別や年代で異なることを明らかにし、国内外の学会等で報告している。ソーシャルキャピタルを基盤とした地域全体の健康づくりを推進していくシステムの構築は、地域住民の心身の健康問題を改善する有効なアプローチとなることが示唆された。

#### 琉球大学医学部附属病院看護部との看護研究ユニフィケーション



琉球大学医学部保健学科と琉球大学医学部附属病院看護部との「看護研究ユニフィケーション」は、平成24年度に「ユニフィケーション委員会」の設置を機に現在まで継続的に取り組まれている。基礎看護学分野では「継続看護に向けた心不全患者の看護サマリーのあり方について」「経口栄養開始訓練に伴い経鼻胃チューブへ変更による呼吸機能への影響の検証」「放射性ヨード内用療法を受ける患者に対するオリエンテーション用DVD導入による不安軽減効果の検証」「脳の障害部位および高次脳機能障害と転倒・転落の関連」「PET-CTにおける看護師の被ばく線量と看護行為との関連」など臨床看護の質の向上に取り組んでいる。

### 新人看護師の臨床実践能力向上に向けたプリセプターシップの教育効果に関する研究

本研究室では、新人看護師の臨床実践能力に関連するプリセプターシップの教育効果に関する研究に取り組んでいる。沖縄県内の新人看護師252名、プリセプター看護師254名を対象に調査を行った。

### 新人看護師の臨床実践能力に関連する要因の整理・測定ツールの開発

新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動は明らかにされておらず、それを測定する尺度も見られないため、新人看護師が認識するプリセプターのロールモデル行動尺度を作成した。「プリセプターのロールモデル行動尺度」は、信頼性と妥当性が確認された。管理者が新人看護師の認識するプリセプターのロールモデル行動を客観視する尺度として、使用可能性が期待できる。

### 新人看護師の成長促進因子となる「ロールモデル」としてのプリセプターの存在

新人看護師の看護実践能力の習得には、ロールモデルだけでなく、個人の制御焦点を含めた検討が必要である。そこで、ロールモデルと制御焦点が新人看護師の看護実践能力に与える影響を明らかにするため調査を行った結果、制御焦点が新人看護師の看護実践能力に影響していることが明らかになった。新人看護

師の看護実践能力習得を促進するためには、個人の特性を踏まえた教育的関わりが重要であることが示された。

### プリセプターの看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果

プリセプター看護師を対象とした、看護実践能力と組織風土との関連における批判的思考の媒介効果について検証した結果、管理的な組織風土と看護実践能力との有意な関連が認められ、その関連性には批判的思考態度が媒介していることが明らかとなった。看護師長や教育担当部門の管理者による、管理の行き届いた組織風土を構築することで、プリセプター看護師の批判的思考が育成され、看護実践能力向上につながることを示唆された。

### 看護学生におけるSPS (Sensory-Processing Sensitivity) が精神的健康に及ぼす影響

看護学生のSPSが精神的健康へ及ぼす影響について検討するため、沖縄県内の看護学生1,153名を対象に調査を行った結果、易興奮性高群および低感覚閾・易興奮性・美的感受性の全高群において、有意に心理的ストレスが高いことが明らかとなった。このことから、低感覚閾（繊細に感じやすい）よりも、易興奮性（情報処理過程）の個人差が心理的ストレスの決定に影響している可能性が示唆された。

### 看護学生におけるSPS個人特性による精神的健康に対するソーシャルサポートの影響

看護学生におけるSPSの下位概念ごとに心理的ストレスに及ぼすソーシャルサポートの影響について検討するため、沖縄県内の看護学生を対象に調査を行った。低感覚閾・易興奮性の得点が高い学生は、心理的ストレスが高いことが示されたが、ソーシャルサポートによる心理的ストレスに対する影響をみられなかった。今後は、どのようなサポートが適切であるか、詳細検討を行う必要がある。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
その他の刊行物			
MD23001:	児童相談所一時保護所に看護師の配置がなぜ必要か—児童福祉法に規定なき 看護師が一時保護所にいる理由〈後編〉	C	×
MD23002:	児童相談所一時保護所に看護師の配置がなぜ必要か—児童福祉法に規定なき 看護師が一時保護所にいる理由〈前編〉	C	×

## A. 研究課題の概要

1. 学校保健学
  - 1) 青少年の健康と社会的決定要因に関する社会疫学研究
  - 2) 児童生徒の心理社会的学校環境と健康に関する疫学研究
  - 3) 児童生徒の身体活動・体力と学力向上に関する横断・縦断研究
  - 4) 学校健康教育とライフスキルに関する研究
  - 5) 児童思春期の身体活動量質問項目に関する validation study (東京家政学院大学, 女子栄養大学との共同研究)
2. 社会疫学・行動疫学
  - 1) 地域住民の健康に関する社会的決定要因に関する社会疫学研究
  - 2) 地域住民の身体活動と近隣環境に関する疫学研究
  - 3) 沖縄県の青少年のヘルスリスク行動および関連要因の時間的変化について
  - 4) 児童思春期のヘルスリスク行動のクラスタリングについて
  - 5) 児童思春期のヘルスリスク行動と社会経済的格差について
  - 6) 児童思春期における喫煙・飲酒・薬物乱用防止に関する介入研究
  - 7) 児童思春期における心の健康に関する介入研究
  - 8) 青少年のリスク性行動予防に関する行動疫学研究
  - 9) 青少年の身体活動および座位行動の測定と環境要因に関する研究
  - 10) 加速度計を用いた青少年の身体活動量測定とその決定要因について
  - 11) 幼児・児童思春期の WHO24 時間生活行動ガイドラインに関わる国際研究 (東京家政学院大学, 女子栄養大学, 豪州 University of Wollongong との共同研究)

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	Kyan A, Takakura M. Impact of the COVID-19 pandemic on the socioeconomic inequality of health behavior among Japanese adolescents: a two-year-repeated cross-sectional survey. <i>Journal of Physical Activity and Health</i> 20: 538-546, 2023. doi.org/10.1123/jpah.2022-0489	(A)	○
OI23002:	Takakura M, Miyagi M, Kyan A. Changes in the prevalence of health-risk behaviors among Japanese adolescents before and during the COVID-19 pandemic: 2002-2021. <i>School Health</i> 19: 14-25, 2023. doi.org/10.20812/jash.SH_125	(A)	○
OI23003:	Ito S, Asakura K, Sugiyama K, Takakura M, Todoriki H. Association between sodium and potassium excretion estimated from spot urine and socioeconomic status among primary school children and their mothers in Okinawa, Japan. <i>Hypertension Research</i> 2023. doi.org/10.1038/s41440-023-01564-9	(A)	○
OD23001:	喜屋武享, 宮城政也, 高倉実: 質問紙で調査した沖縄県の児童生徒の身体活動. <i>運動疫学研究</i> 25: 2157, 2023. doi.org/10.24804/ree.2157	(B)	○
OD23002:	神谷義人, 喜屋武享, 高倉実: 歩いて10分の距離までしか歩こうと思えない若者は誰か?: 横断研究. <i>運動疫学研究</i> 25: 2209, 2023. doi.org/10.24804/ree.2209	(B)	○
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	Tanaka C, Okuda M, Tanaka S, Takakura M, Okada S, Watanabe M, Sasayama K, Takami K, Watanabe T, Chong KH, Cross PL, Reilly JJ, Tremblay MS, Okely A. Adherence to the WHO Global guidelines for physical activity, sedentary behaviour, and sleep for Japanese children under 5 years of age: Interim analysis of the SUNRISE International study of movement behaviours in the early years. 22th meeting of International Society of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2023 Jun 14-17; Uppsala, Sweden.		
PI23002:	Watanabe M, Takami K, Tanaka S, Okuda M, Takakura M, Okada S, Reilly JJ, Tremblay MS, Okely A, Tanaka C. Influence of parental factors on WHO global guidelines for Japanese children under the age of five: the SUNRISE International study. The 3 <sup>rd</sup> Asia-Pacific Society of Physical Activity conference. 2023 Nov. 27-28; Wellington, New Zealand.		
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	高倉実, 喜屋武享, 宮城政也: 高校生の性行動の社会経済格差と学校・近隣の集会的効力との関連. <i>Journal of Epidemiology</i> 33(Suppl.): 121, 2023. 第33回日本疫学会学術総会 2023 Feb. 1-3; アクトシティ浜松 (浜松市)		
PD23002:	神谷義人, 喜屋武享, 高倉実: 働く世代における10分以内であれば歩こうと思う人の特徴. <i>Journal of Epidemiology</i> 33(Suppl.): 129, 2023. 第33回日本疫学会学術総会 2023 Feb. 1-3; アクトシティ浜松 (浜松市)		
PD23003:	喜屋武享, 高倉実, 宮城政也: 思春期学生の身体活動は体力運動能力の社会経済格差を緩衝するか. <i>Journal of Epidemiology</i> 33(Suppl.): 130, 2023. 第33回日本疫学会学術総会 2023 Feb. 1-3; アクトシティ浜松 (浜松市)		
PD23004:	喜屋武享, 島袋桂, 喜屋武ゆりか, 宮城政也, 仲座正, 高倉実: 3軸加速度計で測定した前思春期児童の身体活動量: 学校包括型身体活動促進プログラム研究のベースラインデータ. 日本体力医学会第37回近畿地方会 2023 Mar 11; 大阪産業大学梅田サテライトキャンパス (大阪市)		
PD23005:	喜屋武享, 高倉実, 田中茂穂, 奥田昌之, 岡田真平, John Reilly, Mark Tremblay, Anthony Okely, 田中千晶: 沖縄県の幼児における社会経済状態と		

- 24時間の日常生活行動との関連: SUNRISE study. 日本発育発達学会第21回大会プログラム・抄録集 41, 2023. 日本発育発達学会第21回大会 2023 Mar. 18-19; 中京大学豊田キャンパス (豊田市)
- PD23006: 神谷義人, 喜屋武享, 高倉実: 働く世代におけるアクティブトラベルと Acceptable walking timeとの関連. 日本健康教育学会誌 31(Suppl.): 127, 2023. 第31回日本健康教育学会学術大会 2023 Jul. 22-23; 全国町村会館 (東京都千代田区)
- PD23007: 神谷義人, 喜屋武享, 高倉実: 大学生におけるAcceptable walking timeと移動の身体活動との関連. 九州体育・スポーツ学会第72回大会要旨 41, 2023. 九州体育・スポーツ学会第72回大会 2023 Sep. 9-10; J:COM ホルトホール大分 (大分市)
- PD23008: 高倉実, 喜屋武享, 宮城政也: 高校生の飲酒行動およびその社会経済格差と学校・近隣の集会的効力との関連. 学校保健研究 65(Suppl.): 168, 2023. 日本学校保健学会第69回学術大会 2023 Nov. 10-12; 聖心女子大学 (東京都渋谷区)
- PD23009: 高倉実: 学会長講演 沖縄の青少年における健康と社会的決定要因の動向. 第53回沖縄県公衆衛生学会抄録 36-28, 2024. 第53回沖縄県公衆衛生学会 2024 Jan. 9; 沖縄産業支援センター (那覇市)
- PD23010: 喜屋武享, 島袋桂, 喜屋武ゆりか, 宮城政也, 玉城健, 高倉実: 沖縄県の小・中学生における身体活動量・スクリーンタイム・睡眠時間の人口統計学的要因による差異. 第53回沖縄県公衆衛生学会抄録 20-21, 2024. 第53回沖縄県公衆衛生学会 2024 Jan. 9; 沖縄産業支援センター (那覇市)
- PD23011: 神谷義人, 喜屋武享, 高倉実: 働く世代における推奨身体活動の充足率および関連要因は沖縄県と首都圏で異なるか?: 横断研究. 第53回沖縄県公衆衛生学会抄録 24-25, 2024. 第53回沖縄県公衆衛生学会 2024 Jan. 9; 沖縄産業支援センター (那覇市)

#### その他の刊行物

- MD23001: 高倉実: 子どもの資質・能力を育む身体活動・運動の可能性. 子どもの発育発達 21: 2-4, 2023. (C)
- MD23002: 高倉実: 編集後記. 学校保健研究 65: 114, 2023. (C)
- MD23003: 高倉実: 編集委員会企画ワークショップ 論文査読の心得と査読ポイント. 学校保健研究65(Suppl.): 70, 2023. (C)
- MD23004: 日本の研究.com/プレスリリース: 青少年における健康行動の社会経済格差はCOVID-19によって変容している. <https://researcher.jp/articles/view/122000>
- MD23005: Welllulu: 青少年の24時間行動ガイドラインの達成と主観的健康の関係. <https://welllulu.com/family-growth/childcare-family-growth/6529/>

## A. 研究課題の概要

当分野は生物統計家として国内の様々な研究への参画、生物統計学者として医学研究・臨床研究における統計的方法論の開発、さらに医学研究者の研究コンサルテーションも実施し、医学研究に貢献している。

### 1. 生物統計家としてかかわっている主な研究（米本）

- (ア) 沖縄バイオインフォメーションバンク
- (イ) 3軸活動量計による身体活動量評価を用いた臨床研究
- (ウ) 徳島大学病院糖尿病対策センター実施の栄養疫学研究
- (エ) 健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究
- (オ) 日本細胞移植研究会実施の臨床研究
- (カ) 福岡血液骨髄移植グループ実施の臨床研究
- (キ) 関東造血幹細胞移植共同研究グループ実施の臨床研究
- (ク) ポストコロナ社会実現健康プロジェクト「災害・感染症等の脅威に備える健康な島づくり」

### 2. 生物統計学者として実施している研究（米本）

#### (ア) 栄養疫学研究における食事パターン抽出手法の研究

徳島大学病院糖尿病対策センターとの共同研究として、実際の栄養疫学データをベースに、データからより有益な情報を抽出する統計手法の研究を実施している。

#### (イ) Real World Data を用いた臨床研究および統計解析手法の研究

実際の臨床情報が蓄積されたbig data であるReal World Dataを用いた臨床研究および統計手法の研究に取り組んでいる。

### 3. 医学研究コンサルテーション（米本）

毎年50件前後の医学研究コンサルテーションを実施している。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著 0I23001:	Tsuchiya N, Xu Y, Ito J, Yamashiro T, Ikemiyagi H, Mummy Schiebler D, Yonemoto K, Murayama S, Nishie A: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with a loss of total lung volume on computed tomography, World J Radiol 15(5): 146-156, 2023	(A)	○

## A. 研究課題の概要

### 1. COVID-19パンデミックによるがんサバイバー及びがん患者会活動への影響（前田縁子，照屋典子）

沖縄県内のがん患者会12団体の代表者を対象に，COVID-19パンデミック中の活動実態を明らかにすることを目的として調査を行った。本研究の成果について，Ryukyu Medical Journalにて論文発表を行った。

また，コロナ禍におけるがんサバイバーのコーピング及びアンメットニーズへの影響を検討することを目的として文献検討を行った。その結果，がんサバイバーはこれまでのがん体験から，感染予防対策などの【セルフケア】行動の実施率が高いことが抽出された。一方で，心理的ストレス回避のための【物質使用】や経済的困窮に伴う【医療費抑制行動】も明らかとなった。アンメットニーズでは，【医療者による助言ニーズ】，【COVID-19に関する情報ニーズ】等が抽出され，とくに脆弱な集団に対する個別の心理社会的ニーズの必要性が示唆された。

### 2. 学校教育におけるがん教育の推進に関する研究（照屋典子，前田縁子）

改正がん対策基本法では，がん教育に関する条文が新たに盛り込まれ，地域の実情に応じて外部講師の活用体制を整備し，がん教育の充実に努めることが示されている。今年度も，昨年度同様，基盤研究（C）「がん体験者を活用した児童へのがん教育普及のための授業支援プログラムの構築」の一環として，がん教育を担う外部講師養成研修会を開催した。2022年にがん体験者ととも設立した「沖縄がん教育サポートセンター」が2023年10月にNPO法人となり，本団体の理事として，役員とともに県内の中学校，高等学校における外部講師を活用したがん教育の推進に向けたがん教育授業支援プログラムの構築に向けて活動中である。

### 3. がんサバイバーの就労支援に関する研究（前田縁子，照屋典子）

第2期がん対策基本計画の注力すべき課題の一つとして「働く世代へのがん対策の充実」が明示され，病気の治療と仕事の両立のための新たな診療加算策定やガイドラインの整備が行われている。しかし，がん患者の約3割ががん告知とともに離職する現状が依然として続いており，医療と就労の場の連携が重要視されている。とくに，産業医の配置義務を有さない中小企業が多い沖縄県においては，その対策が十分に行われていない。現在，島嶼地域を含む沖縄県のがんサバイバーの就労状況について，就労相談専門員（ハローワーク）や沖縄産業保健総合支援センターと病院の連携状況について現状把握を行っている。本研究は，若手研究(B)「島嶼地域におけるがんサバイバーの就労支援の現状とサポート体制の構築」の一環として，研究を行っている。

### 4. 感染看護・感染制御に関する研究（大湾知子）

本学病院感染対策室の感染対策担当看護師として併任し，感染看護・感染制御に関する教育・実践・研究活動を行っている。JICK（独立行政法人 国際協力機構）と沖縄県内外の専門家と国際性豊かな感染対策の人材育成の検討を行っている。

JICA国別研修「医療関連感染予防・管理」コース、沖縄県看護協会感染管理認定看護師教育課程、島嶼防災研究センターでは、特にCOVID-19に関する看護の知識体系と実践体系を統合し臨床指向の実践的院内感染対策における研究を行った。

入院中の感染患者数の減少，病院内使用物品の有効性，病院経済の把握，専門職による質の高い感染看護の提供，新時代の実践的感染看護の専門家を育成する。看護の人材育成と研究を進めるシステムの開発をめざし，個性，自主性を伸長することを重視した教育・研究を行っている。



## 5. 医療従事者の手洗い行動に関する研究(大湾知子)

手洗いは院内感染防止対策で最も重要かつ基本である。手洗いのコンプライアンスは仕事量、手洗い設備などの外的・物理的要因、理解度などの内的要因が相互に関連しており、単一的な教育では持続的な遵守率の向上は望めない。そこで、大学生や臨床医療従事者における看護実践場面における手洗い行動の観察及びスタンプ調査を行い、手洗い行動を評価し態度変容に向けた具体策及び教育・啓発活動を行っている。

## 6. 尿失禁看護に関する研究(大湾知子)

コンチネンスアドバイザーとは、排便・排尿のコントロールを習得するプロセスに関わって、クライアントの日常生活にあった具体的な指導ができる能力(知識・技術・態度)を有する専門家である。排尿自立支援に関する人材育成のために、県内外・離島を含めた関連施設の協力を得ながら尿失禁に関する外来窓口相談、電話相談、オンラインを活用したセミナー、公開講座、勉強会、研修会開催にて啓発活動を行なっている。

本学病院長と看護部長の支援を得て、2016年に排尿ケアチームを発足して継続して尿路感染症防止対策に努めている。排尿ケアチームによる排尿自立指導の目的は、患者に使用された尿道カテーテルを1日で

も早く抜去し、尿路感染を防ぐとともに、排尿自立「排尿管理方法は問わず、自力で排尿管理が完結できること」

の方向に導く研究成果をまとめた。チームのメンバーは、専任の腎泌尿器外科医師、産婦人科医師、皮膚排泄ケア認定看護師、理学療法士、腎泌尿器外科・消化器外科・産婦人科の病棟看護師、医療支援課事務職員、コンチネンスアドバイザーから成る。

病棟回診の実施、院内研修会開催して排尿ケアチームとして病棟の医師・看護師と包括ケアを行い排尿に関する悩みを抱えている患者を支援している。

## 7. 空手に関する研究(大湾知子)

2021年4月から本学共通教育「体育」で、全国国立大学教員では初の「空手」の授業を開始した。沖縄伝統空手国指定無形文化財・ユネスコ世界遺産登録推進協会の空手家の協力を得て、空手に関する研究を推進している。

「沖縄の生活文化における伝統空手の国指定無形文化財への取り組みと健康教育への普及」を行い、世界遺産登録を行う基礎データとして活用する。また、体育教育の取組の改善に反映し、学生の気運・生活文化力を向上させる空手手法の導入により、地域住民の健康的生活文化の質向上を目指している。

## B. 研究業績

### 著書

- BD23001: 大湾知子: 臓器の移植に関する法律 (平成9年制定), 新体系看護学全書 健康支援と社会保障制度④ 関係法規, 東京, (株)メヂカルフレンド社: 124-126, 2023. (B)
- BD23002: 大湾知子: ハンセン病問題の解決の促進に関する法律, 新体系看護学全書 健康支援と社会保障制度④ 関係法規, 東京, (株)メヂカルフレンド社: 126-127, 2023. (B)
- BD23003: 大湾知子: 歯科口腔保健の推進に関する法律, 新体系看護学全書 健康支援と社会保障制度④ 関係法規, 東京, (株)メヂカルフレンド社: 127-128, 2023. (B)
- BD23004: 大湾知子: アレルギー疾患対策基本法 (平成26年制定), 新体系看護学全書 健康支援と社会保障制度④ 関係法規, 東京, (株)メヂカルフレンド社: 128-129, 2023. (B)
- BD23005: 大湾知子: アルコール健康障害対策基本法 (平成25年制定), 新体系看護学全書 健康支援と社会保障制度④ 関係法規, 東京, (株)メヂカルフレンド社: 129-130, 2023. (B)
- BD23006: 大湾知子: ギャンブル等依存症対策基本法 (平成30年制定), 新体系看護学全書 健康支援と社会保障制度④ 関係法規, 東京, (株)メヂカルフレンド社: 130-131, 2023. (B)
- BD23007: 大湾知子: 自殺対策基本法 (平成18年制定), 新体系看護学全書 健康支援と社会保障制度④ 関係法規, 東京, (株)メヂカルフレンド社: 131-133, 2023. (B)
- BD23008: 大湾知子: 自殺対策の総合的かつ効果的な実施に資するための調査研究及びその成果の活用等の推進に関する法律 (令和元年制定), 新体系看護学全書 健康支援と社会保障制度④ 関係法規, 東京, (株)メヂカルフレンド社: 133, 2023. (B)
- BD23009: 大湾知子: その他の疾病予防・健康増進関連法律, 新体系看護学全書 健康支援と社会保障制度④ 関係法規, 東京, (株)メヂカルフレンド社: 133-134, 2023. (B)

### 症例報告

- CD23001: Yukako Kaneshiro-Maeda, Noriko Teruya: The resilience of self-help groups with a role of survivorship care before and after the pandemic of coronavirus disease 2019. 琉球医学会誌: 42(1-4); 67-76, 2023. (A) ○

### 国内学会発表

- PD23001: 宮城智江, 照屋典子: 放射線性皮膚炎のGrade評価の取り組み カルテ調査から見た現状と課題. 第37回日本がん看護学会学術集会. 2023年2月.

### その他の刊行物

- MD23D01: 大湾知子: 4年ぶり実施の1・3研修〜とかしき島〜, 琉球大学医学部保健学科同窓会会報, 第23号, 4, 令和5年7月18日. B ×
- MD23D02: 大湾知子: 知は光、知は力, キャンパスニライ, 放送大学沖縄学習センター, 106号, 2, 2023. B ×
- MD23D03: 大湾知子, 山下明美, 新垣薫, 大湾朝成, 富田なおり, 長嶺ふじ子, 木村成子, 赤嶺ゆかり, 當山悦子, 伊波義一, 高良奈津子, 長嶺覚子: 沖縄県活動ing, コンチネンスNow, 6月号, 2, 2023年. B ×
- MD23D04: 大湾知子: 応援メッセージの紹介, <https://readyfor.jp/projects/ryukyu-application>. 令和5年5月19日. B ×
- MD23D05: 大湾知子: 排尿ケアの理論と実践, 放送大学沖縄学習センター, 1-16, 2023. B ×
- MD23D06: 大湾知子: 怒り解消のアンガーマネジメント, 放送大学沖縄学習センター, 1-9, 2023. B ×
- MD23D07: 大湾知子: 実習前学内演習「アサーティブコミュニケーション」-「アンガーマネジメント」, 沖縄県看護協会, 1-8, 2023. B ×

## A. 研究課題の概要

### 1. 表面筋電図を用いた呼吸補助筋活動分析の人工呼吸器離脱予測指標としての有用性の検討

—速浅呼吸指数と比較した横断研究— (関口 浩至)

本研究ではICUで人工呼吸器からの離脱を試みている患者の呼吸補助筋活動を、表面筋電図を用いて定量的に測定し、頻呼吸など努力性呼吸時の呼吸補助筋において速筋線維など大きな運動単位が動員される現象(筋電図の嫌気性代謝性閾値)の捕捉を試み、人工呼吸器離脱の予測指標の一つである速浅呼吸指数との関係を検討することで呼吸補助筋評価の有用性を検証する。

### 2. 防災に関する沖縄県41市町村行政の取り組みやニーズを明らかにするための調査研究 (関口 浩至, 外間 知香子, 和氣 則江, 當山 裕子, 米本 孝二)

沖縄県41市町村行政の防災に関する取り組みやニーズをアンケート調査によって、特に災害時に避難やケアの支援が必要な災害時要支援者に対するサポート内容を明らかにすることで琉球大学が果たすべき役割について検討する。

### 3. Mechanical powerを用いた気管切開術患者の人工呼吸器離脱予測に関する検証 (仲間 敏春, 星野 宗勳, 関口 浩至)

諸外国ではMechanical Power (以下MP) が気管切開患者の人工呼吸器離脱転機の予測指標としての有用性が報告されているが、日本を含む人工呼吸器離脱を専

門的に行う施設や職種のない国の医療環境下での検証はこれまでにない。本研究では、従来よりも早期の気管切開術時点にMPによる人工呼吸器離脱予測が可能かを検証する。本研究結果は在院日数を短縮し、看取り患者の余生をより適切な場所で過ごせる可能性を高める。単施設の後方視的コホートにおいて、MP及びその他患者背景因子の群間比較を行う。

### 4. 沖縄県沿岸部に住む慢性呼吸器疾患患者における津波避難方法の検証—自宅または近隣建物への垂直避難は有効かつ実現可能か?— (星野 宗勳, 関口 浩至, 竹内 理恵, 小林 潤)

琉球大学病院の呼吸器内科に外来通院している慢性呼吸器疾患患者のうち、想定津波浸水地域に在住し、本研究への参加同意を得られた者について、自宅から津波災害時指定避難場所までの距離を調べ、6MWTの結果から想定津波到達時間内での水平避難が可能かを判定する。次にSCTを測定するとともに自宅かまたは近隣に垂直避難が可能となる建物があるかを調査し、SCTの結果から垂直避難の可否を判定する。これらの結果から、水平避難のみの避難と垂直避難を含めた避難との避難成功予想率を比較検証する。

## B. 研究業績

### 国際学会発表

- PI23001: Matsui K, Fukuda T, Sekiguchi H, Amaki M. Compression-only cardiopulmonary resuscitation and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest due to external causes. European Resuscitation Council (ERC) Congress 2023. 2023 Nov 2-4; Barcelona, Spain.

### 国内学会発表

- PD23001: 大城 徹也, 嶺井 陽, 新崎 義人, 平田 晃己, 星野 宗勲, 関口 浩至, 宮城 一也, 神里 興太, 照屋 孝二, 渊上 竜也, 垣花 学. ICU 専任理学療法士は多病棟に渡るCovid-19重症例への肺理学療法実施にどのように寄与したか? (第二報). 第50回日本集中治療医学会学術集会. 2023 3月3日; 国立京都国際会館 (京都)
- PD23002: 関口 浩至. ウェアラブルカメラを用いた手術看護技術習得への提案. 第37回日本手術看護学会年次大会. 2023年10月27日; 福岡国際会議場 (福岡)

## A. 研究課題の概要

1. 看護提供方式と患者アウトカム（東恩納美樹）  
DPC情報を用いて、看護提供方式（パートナーシップ・ナーシング・システム®、固定チームナーシングなど）と患者アウトカムの関連を検証している。

2. 臨床研究者による活用を目指した臨床研究技能と研究公正の統合学修の実用化（東恩納美樹）  
日本医療研究開発機構の研究公正高度化モデル開発支援事業である「臨床研究者による活用を目指した臨床研究技能と研究公正の統合学修の実用化」（研究開発代表者：兵庫医科大学 森本剛）に研究開発分担者として参画し、研究公正や研究倫理、また責任ある研究・イノベーション（RRI）や患者・市民参画（PPI）

を、臨床研究技能とセットで学修することで学修モチベーションを高め、実質的な学修となることを意図して、e-learningを用いたモジュール型学修システムの構築に取り組んでいる。

3. 緩和ケアにおけるメタファー使用に関する研究（東恩納美樹）

北海道大学、名古屋大学、リンネ大学（スウェーデン）の言語学、医学、看護学の研究者と共同で緩和ケア領域におけるクライアントや医療職によるメタファーの使用に関するスコーピングレビューを実施している。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	西村理恵, 植田真一郎, 松井邦彦, 佐土原道人, 東恩納美樹, 作間未織, 森本剛: 臨床医学系学会における研究公正・倫理教育の現状と課題, 医学教育. 54 (suppl.): 188, 2023.		
<b>その他の刊行物</b>			
MD23001:	西村理恵, 武内治郎, 作間未織, 根津麻里, 内田和孝, 東恩納美樹, 金城典人, 榊原史啓, 中村嗣, 小阪真二, 吉村紳一, 植田真一郎, 森本剛: 臨床研究トレーニングに組み入れて実施する能動的な研究倫理学習プログラムの開発と教育の試み, 臨床薬理, 54 (2): 55-62, 2023. DOI : <a href="https://doi.org/10.3999/jscpt.54.2_55">https://doi.org/10.3999/jscpt.54.2_55</a>		○

## A. 研究課題の概要

### 1. へき地に勤務する看護職のストレス要因、対処行動および健康に関する研究

離島を含むへき地に勤務する看護職はマンパワー不足による多重役割や超過、時間外勤務への対応等、厳しい勤務体制にあり、それらに関連したストレスや負担感を有している。看護職は一般職と比較して高ストレス集団で不定愁訴有訴率が高く、職能団体である日本看護協会は、組織と個人の双方からメンタルヘルスケアに取り組む必要性を指摘している。都市部に勤務する日本人看護職のストレス反応(心身の健康)を左右する要因として、仕事の量的負担や役割ストレス、常に注意や緊張を強いられる環境等があげられている。それらストレスに対し、看護職自身の物事の受け止め方を変える視点の転換や上司の支援が、ストレス反応の低減に有効である。しかし、都市部とは異なる厳しい環境下で職務に従事するへき地勤務看護職のストレス要因とその対処、健康に関する実態は明らかではない。

そこで本研究では、量的および質的研究法を用いてこれらの関連を探索的に明らかにし、へき地に勤務する看護職のストレスマネジメントあり方を検討する。

### 2. 日本人青年男女の性の健康と健康行動に関する研究

プレコンセプションケア(PCC)は、受胎前(妊娠前)の女性やカップルの健康状態を改善するような健康支援を行うことで、短期・中期的に母子保健の増進を図ることを目的としている。妊婦死亡や周産期死亡等、母子の予後指標が劇的に改善された日本では、低出生体重児出生率や子宮頸がん罹患率の高さなど、子どもや女性の健康指標改善に向けたPCC戦略開発が必要である。周産期指標が改善された国外におけるPCC予防的介入効果では、成人女性における妊娠計画性の知識や女性自身の健康に関する自己効力感の向上が確認されている。一方、日本では妊婦や思春期世代に対

する妊娠合併症予防の知識や行動の実態調査が中心で、一般集団を対象とした妊娠前の健康に対するPCC介入効果の報告は限られている。PCC介入効果を検証する際に、対象者の健康状態や健康行動指標の変化が用いられているが、PCCを評価する上で重要となる生活や性の健康に関するヘルスリテラシーの実態は明らかにされていない。近年、教育歴や所得、労働状況、居住地域といった個人レベルまたは地域レベルの社会経済的要因が、健康状態や健康行動に影響を与えることが知られている。しかし、社会経済状況と関連付けたリプロダクティブヘルス増進のための知識や保健行動の実態について、全国横断的に明らかにした報告は少ない。

そこで本研究では、日本人青年男女のPCCに関する健康の知識、態度、保健行動、社会経済的状況の実態及びそれらの関連を明らかにする。

### 3. 妊娠期のポータブル超音波機器使用効果についての探索的非ランダム化比較試験

少子化社会は女性たちが子どもを産み育てることに困難を感じている社会であり、時代的な家族関係の変化も加わって妊産婦メンタルヘルスの問題が生じやすい要因が存在している。

また、親の人格的発達に関連する要因は、母親では、「胎児存在の実感」と「夫婦間のコミュニケーション」であり、父親においては「胎児存在の実感」と「胎児への関わり行動」であると言われている。

妊娠期のケアとして、胎動を触知することを促し、超音波断層法で胎児の様子を観察できる機会を提供するなど、子どもの存在を実感できるように援助することが必要である。特に、父親では胎児への関わりを促し、母親では夫とのコミュニケーションを良好に保持できるよう支援することが重要である。

本研究は、妊娠期における夫婦間のコミュニケーションツールとしてポータブルエコー使用し、夫婦間の

コミュニケーション促進、母性・父性の獲得、妊婦・褥婦のメンタルヘルスへもたらす影響等について探索的に検証することを目的とする。

本研究は父性に着目し、胎児の存在を自覚できる母親とポータブルエコーを使用して胎児存在の実感を視覚で感じ取り、夫婦で共通の体験を行うことでコミュニケーションをはかり、胎児期からの父性獲得促進が可能であるかを検証することが特色である。父性を早期に獲得することで児との愛着形成がはかられ、出生後の育児参加を積極的に実施することで、社会問題となっている産後うつを減少させることが可能であると考ええる。

#### 4. 父親が必要とする支援の時期と支援内容—パートナーの妊娠期から産後1年まで—

男女雇用機会均等法が制定された1985年から女性の大学進学率や就業率が上昇し、それに伴い晩婚化・晩産化の傾向が顕著になっている。また結婚したカップルは平均的にふたり以上の子どもを望んでいるが、実際には経済的理由や年齢、心身の疲労などの理由で希望どおりには子どもを持っていないのが現状である。

男性を取り巻く環境や期待される役割にも変化が起きている。男性のうつはこれまで長時間労働や職場環境など産業保険・労働に起因するものとみなされてきた。

しかし、日本において父親が期待される役割はこの10年で大きく変化し、父親も家事・育児をすることが当たり前という社会的な価値観が定着しつつある。長引く不景気により、雇用情勢や労働環境がさらに厳しくなるなか、仕事と家庭の両方を担うことが期待されている。これまでは里帰り等実家からのサポートを受けられるケースが多かったが、核家族化や高齢化、さらにはCOVID-19の感染拡大等により実家からのサポートが受けにくくなっている。結果として父親が果たす役割が大きくなりストレスも増加していくことになる。父親の産前・産後うつリスク因子には、パートナーである母親の産前・産後うつが挙げられ、逆に父親の産前・産後うつが母親の産後うつにも影響すると報告されている。

そこで本研究は、パートナーの妊娠期から児の産後1年における父親の精神健康状態はどのように変化するのか、父親はいつどのような援助を必要としているかを明らかにすることを目的に縦断的に研究を行う



## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OD23001:	山口咲奈枝, 佐藤幸子, 遠藤由美子: 周産期の保健教育への参加が生後1歳未満の子どもをもつ父親の育児時間および家事時間に与える影響. 日本看護学会誌 18(1): 37-41, 2023.	B	○
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	Yamaguchi S, Fujita M, Endoh Y: Survey Regarding Pregnant Women's Partners' Access to Health Services Related to Pregnancy and Childbirth in Japan during the COVID-19 Pandemic. 33rd ICM Triennial Congress, Bali, Indonesia, 11-14 June, 2023.		
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	嵩元リカ, 高山智美, 玉城陽子, 遠藤由美子: 妊産婦を孤立させない女性と助産師のパートナーシップとは何か? 第37回日本助産学会学術集会, 東京, 10月8-9日, 2023.		
PD23002:	玉城陽子, 嵩元リカ, 遠藤由美子: 妊娠中期におけるコミュニケーションツールとしてのポータブルエコー使用効果. 第64回日本母性衛生学会学術集会, 大阪, 10月13-14日, 2023.		
<b>その他の刊行物</b>			
MD23001:	遠藤由美子, 眞榮城千夏子, 玉城陽子: 離島で働く看護師の未病およびストレスコーピングに関する研究 基盤研究 (C) 19K10709 2019年度~2022年度研究成果報告書. 2023年1月	C	×

## A. 研究課題の概要

### 1. 妊娠期のセルフケアに関する研究

妊娠期から継続した助産師の関わりや寄り添いは妊産婦の心身の安定につながる。継続ケアの中で実践されている助産師から妊産婦に対するセルフケアは、妊産婦の生活に根差している。また、欧米諸国とは異なり、日本の助産師は、医療行為が制限されている中で正常な妊娠、出産、産褥、新生児へ助産や保健指導を実施している。つまり、医療行為が制限されているからこそ、母子の本来備わっているセルフケア能力に注目した妊産婦支援を実践しているといえる。セルフケアは個人の実践だけでなく、医療提供者の支援と相互に作用しながら、実践する側が主体的に取り組む必要性が重要視されている。妊娠期のセルフケアを評定する尺度は、ケアを与える側もしくはケアを受け取る側のどちらか一方の視点に焦点が当てられおり、両者の相互関係に着目した報告は少ない。そこで本研究は、妊婦の主体性を尊重し継続的支援を実践している施設において、セルフケアを実施した出産後女性と支援する助産師両者の関りの中から導き出された心と身体の出産準備へ向けたセルフケア・アセスメントツールを作成し、そのツールの信頼性および妥当性の検証をする。

### 2. Post コロナを見据えた妊産婦を孤立させないための女性と助産師のパートナーシップに関する研究

妊娠期から継続的なケアをうけた女性とそのケアを実践した助産師の良好なパートナーシップは、妊産婦支援の満足度向上、出産後の心理的負担の軽減、切迫早産や緊急帝王切開術減少等の臨床結果を改善することが報告されている。しかし、妊産婦に有益な効果をもたらす女性と助産師のパートナーシップについては明らかにされていない。新型コロナウイルス感染症拡大に伴い、妊産婦の孤立は増しており、妊娠期以降の女性と

パートナーシップを組むことができる助産師の社会的役割は大きい。そこで本研究では、妊娠期から継続ケアを実践している助産院や自宅出産に関わる助産師とそのケアの受け手である女性両者のパートナーシップについて質的分析手法により明らかにする。さらにこの分析結果を基に、両者のパートナーシップの視点から、Postコロナを見据えた妊産婦を孤立させない支援について検討する。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	嵩元リカ, 高山智美, 玉城陽子, 遠藤由美子: 妊産婦を孤立させない女性と助産師のパートナーシップとは何か? 第37回日本助産学会学術集会, 東京, 10月8-9日, 2023.		
PD23002:	玉城陽子, 嵩元リカ, 遠藤由美子: 妊娠中期におけるコミュニケーションツールとしてのポータブルエコー使用効果. 第64回日本母性衛生学会学術集会, 大阪, 10月13-14日, 2023.		

## A. 研究課題の概要

### 1. 低中所得国への応用できる日本型学校保健の検討と国際的普及に関する日本の貢献に関する研究(小林)

国際地域保健学教室に事務局を置く国際学校保健コンソーシアムはアジア太平洋地域発のシンクタンクとして低中所得国の学校保健普及のための研究と事業を展開している。令和5年度は包括的性教育の普及のための研究において成果を得た。実施の大きな用意となっている教師の葛藤について2編の論文を発表した。また小林が外部委員を務める大阪大学ユネスコチェアと連携して、11月に開催されたグローバルヘルス合同大会でアジア地域の研究者とともにシンポジウムを開催した。

厚生労働省医療技術展開事業で国立国際医療研究センター国府台病院子どものこころ総合診療センターとタイアップしてフィリピンにおける学校精神保健の研修と共同政策研究を実施した。前年度までのフィリピンとの2国間からインドネシアとの3国間の協力に発展され東南アジア全域への学校精神保健普及に寄与する研究を始動させた。

文部科学省のEduport(日本型教育の海外展開)公衆衛生教育等の海外展開に関する調査研究:アジア太平洋島嶼のポストコロナの健康・安全な学校に関する研究を令和3-4年度に展開した。アジア・太平洋島嶼の新興感染症パンデミックに対応すべき学校保健の政策とカリキュラムを詳細に分析し、WHO西太平洋事務局の協力のもと事業が継続展開をしている。

日本小児科学会の国際誌であるInternational Pediatrics誌に特別号“School Health Promotion in Japan and its Contribution to Asia and Africa”を発売しゲストエディターとしてまとめ、日本の学校保健のシステム及び、日本の貢献による低中所得国への普及について、論文18篇を掲載し、6篇の論文達筆に関わった。令和5年度には日本熱帯医学会と日本国際保健医療学会のTropical Medicine and Healthに”Global school health promotion in post COVID-19 era”の特集号をOPENし、すでに4篇の論文を掲載している。

### 2. フィリピンにおける、学校の参画による市民科学アプローチを導入した新型コロナ感染症パンデミック下におけるデング熱発生の地理学的疫学研究(小林)

科研費国際共同研究として採択され、共同研究機関であるフィリピン大学公衆衛生学部と展開している。マニラ首都圏のケソン市においてパンデミック以前のデング熱発生データの地理学的解析しホットスポットを抽出した結果を論文として掲載した。新型コロナ下でのデング熱発生と関連環境因子のデータの収集について、地理的情報システム(GIS)によって新たに詳細なデータ分析を開始した。この結果、従来考えられていた人口密度が極めて高い地域でなく、人口密度

は中程度でもブッシュが多い地域がホットスポットとして抽出され、2種類の媒介蚊の生息が影響しているのではないかと推測した。今後リモートセンシングを利用してさらなる解析を進める予定である。

パンデミック以前のまた中高等学校の教員に対してのデング熱に関するヘルスリテラシーの調査がおえ論文として投稿した。フィリピン教育省と連携して学校保健マニュアルが作成され、これを利用した学校を基盤とした対策評価が今後行われる予定である。

### 3. ラオス貧困僻地農村部における母子保健に関する研究(小林, 野中, 川満)

ラオスでは保健省熱帯公衆衛生研究所とタイアップして、少数民族が居住する貧困僻地郡であるサバナケット県セボン郡において地域保健を基盤とした研究を2008年より展開している。2023年4月にJICA草の根パートナー型プロジェクト「貧困僻地郡における女性のエンパワメントによる母子保健強化プロジェクト」5年間のプロジェクトとして開始した。このプロジェクトと平行して、女性ボランティア活用の広域スケールアップ評価、パイロット地域での産後ケアの導入効果について研究申請書がラオス保健省に提出された。

2006年、2012年、2017年に実施された国家社会指標調査のデータを使用し、産前ケア、施設分娩、産後ケアへのアクセスにおける不平等を、富裕度指標、母親の年齢、居住地域に基づいての検討が行われ論文が掲載された。

### 4. ラオス国プライマリヘルスケアに関する研究(野中)

ラオス国を含む多くの低中所得国における農村では、上水道が整備されていないので、井戸水や湧き水などが飲用水の水源となっている。下痢症を予防するために、家庭における飲料水の消毒処理が推奨されている。低中所得国において実施されている全国規模の人口保健調査(Demographic and Health Survey)は、各家庭が飲料水の消毒処理を実施しているかどうかを自己申告で測定している。しかしながら、ザンビア等で行われた研究は、自己申告測定の低い妥当性を示唆していた。そこで、ラオス国農村において、飲料水の煮沸処理について、自己申告による測定の妥当性を検討した。その結果、「煮沸処理を実施した」と回答した約90%の世帯から、煮沸処理済と考えられる飲用水が確認された。従って、ラオス国農村においては、家庭における飲料水の煮沸処理に関して、自己申告の妥当性が高い可能性が考えられた。

### 5. ラオス国におけるマラリア排除のための研究(野中)

5年間のSATREPSプロジェクト（革新的技術を活用したマラリア及び顧みられない寄生虫症の制圧と排除に関する研究開発）の研究分担者として、本年度から開始している。野中・大学院生3名・学部生1名から成る琉球大学の研究チームは、ラオス国からマラリアを排除することをゴールとして、以下の3つの研究テーマに取り組んでいる：1) LAMP法を用いた無症候性感染者を検出するための積極的症例発見，2) 衛星携帯電話導入によるアウトブレイク発生の監視，3) エコヘルス健康教育による行動変容。

#### 6. トンガ国における診断されていない高血圧症の研究（野中）

世界では、高血圧に罹患しているおおよそ半数は、診断を受けていないため、自分が高血圧であることに気づいていない。トンガ王国においては、高血圧は主な健康課題となっている。しかしながら、高血圧に罹患していることに気づいていない人がどの程度存在す

るのか分かっていない。そのため、トンガ王国に住む成人473名を対象に、診断されていない高血圧の有病率と関連する因子について研究を実施した。研究成果は、論文や学会発表で公表した。

#### 7. 沖縄県における航空機騒音による睡眠とウェルビーイングへの影響（野中）

嘉手納町では、住民を対象とした聞き取り調査が平成18年と令和元年に実施されている。二重窓の設置等の騒音対策は進んでいるものの、基地に最も近い地区（東区）では、令和元年でも依然として44%の住民が睡眠妨害を訴えている。睡眠妨害を訴える住民の割合は、平成18年と比べて令和元年では増加している地区（中央区・北区）も存在する。そこで、嘉手納基地に由来する航空機騒音と睡眠およびウェルビーイングの関係を明らかにするため、嘉手納町と対照群としての八重瀬町の住民を対象に研究を開始した。

## B. 研究業績

### 原著

- OI23001: The process of overcoming conflicts among teachers in the implementation of comprehensive sexuality education at ordinary public senior high schools in Mataram City, Indonesia: a qualitative study (A) ○  
Fumiko Shibuya, Dian Puspita Sari, Cut Warnaini, Arina Windri Rivarti, Rie Takeuchi, Tracey Elizabeth Claire Jones-Konneh, Calvin de los Reyes, Hamsu Kadriyan, Jun Kobayashi  
*Tropical Medicine and Health* 51:7, 2023  
<https://doi.org/10.1186/s41182-023-00495-y>
- OI23002: Teachers' conflicts in implementing comprehensive sexuality education: a qualitative systematic review and meta-synthesis (A) ○  
Fumiko Shibuya, Crystal Amiel Estrada, Dian Puspita Sari, Rie Takeuchi, Hirono Sasaki, Cut Warnaini, Saki Kawamitsu, Hamsu Kadriyan, Jun Kobayashi  
*Tropical Medicine and Health* 51:18, 2023  
<https://doi.org/10.1186/s41182-023-00508-w>
- OI23003: Content analysis of health-related subjects in the K12 school curricula of Japan, Indonesia, Philippines, Guam, Micronesia, Marshall Islands, Palau, and Fiji (A) ○  
Akihiro Nishio, Fumiko Shibuya, Calvin S. de los Reyes, Crystal Amiel M. Estrada, Ernesto R. Gregorio Jr, Dian Puspita Sari, Cut Warnaini, Hamsu Kadriyan, Maria Sandra M. Cruz, Margaret Hattori-Uchima, Paul Dacanay, Rudelyn Dacanay, Hillia Langrine Enos, Tarmau Terry Ngirmang, Mohamed Khalif, Saula Golea Volavola, Sachi Tomokawa, Mika Kigawa, Jun Kobayashi  
*Tropical Medicine and Health* 2023 51:19  
<https://doi.org/10.1186/s41182-023-00511-1>
- OI23004: Impact of health systems reform on COVID-19 control in Sierra Leone: a case study (A) ○  
Tracey Elizabeth Claire Jones-Konneh, Angella Isata Kaikai, Ibrahim Borbor Bah, Daisuke Nonaka, Rei Takeuchi, Jun Kobayashi  
*Tropical Medicine and Health* 2023 17:51(1):28  
<https://doi.org/10.1186/s41182-023-00521-z>
- OI23005: Spatial and temporal distribution of reported dengue cases and hot spot identification in Quezon City, Philippines, 2010-2017 (A) ○  
John Robert C. Medina, Rie Takeuchi, Chris Erwin G. Mercado, Calvin S. de los Reyes, Rolando V. Cruz, Melvin D. R. Abrigo, Paul Michael R. Hernandez, Fernando B. Garcia Jr., Mika Salanguit, Ernesto R. Gregorio Jr., Shin'ya Kawamura, Khew Ee Hung, Masami Kaneko, Daisuke Nonaka, Richard J. Maude, Jun Kobayashi  
*Tropical Medicine and Health* 51:31, 2023  
<https://doi.org/10.1186/s41182-023-00523-x>
- OI23006: The role of community nurse in the implementation of health policy for the elderly in Thailand. (A) ○  
Sudo K, Noda S, Kobayashi J, Wongwatcharapaiboon P, Sakolwasan U, Takahashi K.  
*Global Health and Medicine.* 5, 345-353, 2023  
<https://doi.org/10.35772/ghm.2023.01032>
- OI23007: Trend of sociodemographic and economic inequalities in the use of maternal health services in Lao People's Democratic Republic from 2006 to 2017: MICS data analysis. (A) ○

- Noudéhouéno Credo Adelphe Ahissou, Daisuke Nonaka, Rie Takeuchi, Calvin de los Reyes, Manami Uehara, Phongluxa Khampheng, Sengchanh Kounnavong, Jun Kobayashi  
Tropical Medicine and Health 2023, 51  
<https://doi.org/10.1186/s41182-023-00548-2>
- OI23008: Barriers to childhood tuberculosis case detection and management in Cambodia: the perspectives of healthcare providers and caregivers. (A) ○  
An Y, Teo AKJ, Huot CY, Tieng S, Khun KE, Pheng SH, Leng C, Deng S, Song N, Nonaka D, Yi S.  
BMC Infect Dis. 2023;23(1):80.  
<https://doi.org/articles/10.1186/s12879-023-08044-y>
- OI23009: They do not have symptoms - why do they need to take medicines? Challenges in tuberculosis preventive treatment among children in Cambodia: a qualitative study. (A) ○  
An Y, Teo AKJ, Huot CY, Tieng S, Khun KE, Pheng SH, Leng C, Deng S, Song N, Nonaka D, Yi S.  
BMC Pulm Med. 2023;23(1):83.  
<https://doi.org/10.1186/s12890-023-02379-7>
- OD23010: Mothers Maintaining Stable Parenting after Participation in Parent Training: A Qualitative Study Mothers Maintaining Stable Parenting after Participation in Parent Training: A Qualitative Study Minako Suzuki, Kumiko Tsujino, Noriko Toyama, Manami Uehara, Jun Kobayashi (B) ○  
日本健康学会誌 Japanese Journal of Health and Human Ecology 2023 89, 121-135  
[https://doi.org/10.3861/kenko.89.4\\_121](https://doi.org/10.3861/kenko.89.4_121)

#### 国際学会発表

- PI23001: Advantages and challenges of Japanese school health system for mental health  
Jun Kobayashi  
Symposium theme: Current situation for child and adolescent mental health in Japan,  
The 11th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Profession (ASCAPAP) 26-28 May 2023 Kyoto, Japan
- PI23002: Health of migrants and other vulnerable population across Asian countries: Build forward better beyond the COVID-19 pandemic  
Jun Kobayashi  
Symposium1, 3<sup>rd</sup> Global Health and Innovation Conference in conjunction with the Annual Scientific Meeting of PAMKI 7-8 Junly, Senggigi, Lombok, Indonesia
- PI23003: Factors Associated with undiagnosed hypertension amongst Tongan adults.  
Seini Siahi Talanoafoou Fifita, Daisuke Nonaka, Mele Tilema Cama, Mele Inu Filise.  
The 6th International Tongan Nurses Conference. 18-20 August, 2023. Nuku' alofa, Tonga.
- PI22004: Recommendation for PPR Strategies in Schools on Cross-Country Policy Analysis during COVID-19 pandemic  
Jun Kobayashi, Fumiko Shibuya  
Adolescent Research Day, 17 Oct. Vientiane, Lao PDR
- PI23005: Impact of the promotion of sports in schools  
Symposium: Combating NCDs through health promotion strategies  
Jun Kobayashi  
54th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, 30 Oct - 1 Nov 2023 Kuching, Sarawak, Malaysia
- PI23006: Factors Associated with Undiagnosed Hypertension Amongst Tongan Adults: A Cross-Sectional Study.

- Seini Siahi Talanoafoou Fifita. (Oral Presentation: 2-105)  
54th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, 30 Oct-1 Nov 2023, Kuching, Sarawak, Malaysia.
- PI23007: A preliminary review on the inclusion and integration of migrants into risk communication and community engagement for health security.  
Sudo K, Fujii M, Sano M, Higuchi M, Kobayashi J, Kanda M, Iwamoto A, Fujita M. (Oral Presentation)  
54th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, 30 Oct-1 Nov 2023, Kuching, Sarawak, Malaysia.
- PI23008: Towards the Integration of Migrants and Other Vulnerable Populations in Surveillance Systems.  
Sano M, Sudo K, Fujii M, Higuchi M, Kobayashi J, Kanda M, Iwamoto A, Fujita M. (Oral Presentation)  
54th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, 30 Oct-1 Nov 2023, Kuching, Sarawak, Malaysia.
- PI23009: Towards Improved Access to Sexual and Reproductive Health Services among Migrant Workers.  
• Kanda M, Ishimaru T, Tanaka H, Higuchi M, Kobayashi J, Sudo K, Iwamoto A, Sano M, Fujita M. (Poster Presentation)  
54th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, 30 Oct-1 Nov 2023, Kuching, Sarawak, Malaysia.
- PI23010: Multi-country case studies on school health implementation for the post-COVID-19 era in Micronesia Region, the Pacific Small Islands Developing States: The Federated States of Micronesia, Republic of the Marshall Islands, and the Republic of Palau (Poster Presentation).  
Fumiko Shibuya, Paul Dacanay, Florence Peter, Tarmau Terry Ngirmang, Rudelyn Dacanay, Calvin de los Reyes, Rie Takeuchi, and Jun Kobayashi.  
54th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, 30 Oct-1 Nov 2023, Kuching, Sarawak, Malaysia.
- PI23011: Prevalence of Asymptomatic Plasmodium Infections in the Greater Mekong Subregion: A Systematic Review  
Taofic Bouwe, Daisuke Nonaka, Moritoshi Iwagami, Noudéhouéno Crédo Adelphe Ahissou, Sae Kawamoto. (Poster Presentation)  
54th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, 30th Oct-1 Nov 2023, Kuching, Sarawak, Malaysia.
- PI23012: Health of migrants and other vulnerable population across Asian countries: Build forward better beyond the COVID-19 pandemic  
Jun Kobayashi  
10th Anniversary Annual Conference, Korean Society of Global Health, 3 Nov. 2023, Seoul, Korea

#### 国内学会発表

- PD23001: Introduction of existing network: lessons learned from experiences of the consortium for global school health research  
Jun Kobayashi  
Symposium: Migration and health across Asian countries : build forward better beyond COVID-19 pandemic Chairperson  
日本国際保健医療学会第41回西日本地方会 2023年3月4日 長崎  
Teachers' Conflicts in Implementing Comprehensive Sexuality Education:  
PD23002: A Qualitative Systematic Review and Meta-Synthesis  
渋谷 文子, Crystal Amiel Estrada, Dian Puspita Sari, 竹内 理恵, 佐々木 緩乃, Cut Warnaini, 川満 早, Hamsu Kadriyan, 小林 潤  
日本国際保健医療学会第41回西日本地方会 2023年3月4日 長崎
- PD23003: Association of infant and young child feeding with stunting and wasting among children aged 6-23 months in Lao People's Democratic and



- Republic: A crosssectional study  
 中今 美音, 野中 大輔, 竹内 理恵, 小林 潤  
 日本国際保健医療学会第41回西日本地方会 2023年3月4日 長崎
- PD23004: Leadership and school health implementation among primary school principals in Mataram, Indonesia: A qualitative study  
 佐々木 緩乃, Dian Puspita Sari, Cut Warnaini, Fahrin Andiwijaya, 竹内 理恵, Hamsu Kadriyan, 小林 潤  
 日本国際保健医療学会第41回西日本地方会 2023年3月4日 長崎
- PD23005: 産科医療期間で周産期メンタルヘルスケアを実施する助産師の課題克服に関する質的研究  
 下中 壽美, 井上松代, 新城正紀, 小林潤  
 第19回日本周産期メンタルヘルス学会学術集会 2023年10月29日 東京  
 熱帯医学の入口と出口としての学校保健 熱帯医学会賞受賞講演  
 School Health as an Entrance and Exit for Tropical Medicine  
 小林潤 ○
- PD23006: 第64回日本熱帯医学会大会: グローバルヘルス合同大会2023 2023年11月24-26日 東京大学  
 Identifying the key CSE implementer in Indonesia  
 Symposium: Comprehensive Sexuality Education (CSE) in Asia: National Policy and School Health  
 Fumiko Shibuya
- PD23007: 第38回日本国際保健医療学会: グローバルヘルス合同大会2023 2023年11月24-26日 東京大学  
 家庭における飲用水の煮沸消毒とその関連要因: 系統的レビュー.  
 川本沙瑛, 野中大輔.
- PD23008: 第38回日本国際保健医療学会: グローバルヘルス合同大会2023 2023年11月24日-26日. 東京.  
 Factors Associated with undiagnosed hypertension amongst Tongan adults.  
 Seini Siah Talanoafoou Fifita, Daisuke Nonaka, Mele Tilema Cama, Mele Inu Filise.
- PD23009: 第38回日本国際保健医療学会: グローバルヘルス合同大会2023 2023年11月24日-26日. 東京大学.  
 人々は本当に水を煮沸しているのか?—ラオス人民民主共和国の農村地区における観察的研究—: 研究プロトコル.
- PD23010: 川本沙瑛, 野中大輔, Nouhak Inthavong.  
 日本国際保健医療学会第37回東日本地方大会. 2023年7月1日. 東京.

その他の刊行物

- MI23001: Health of migrants and other vulnerable populations across Asian countries: Build Forward Better beyond the COVID-19 pandemic (A) ○  
 Azusa Iwamoto, Masami Fujita, Dang Quang Luong, Jongsoh Anh, Betty Ya-Wen Chiu, Jaewook Choi, Hung-Yi Chiou, Reiko Hayashi, Jun Kobayashi  
 Tropical Medicine and Health 51:46, 2023  
<https://doi.org/10.1186/s41182-023-00543-7>

## A. 研究課題の概要

### 1. 保健師の実践能力及び人材育成

地域保健の推進には自治体で勤務する保健師の人材育成が重要である。沖縄県内の自治体における保健師の人材育成の実態について調査し、地域組織（沖縄県、沖縄県看護協会、沖縄県保健師長会）と情報共有を行い、地域への貢献を目指している。

2020年からはじまった新型コロナウイルス感染症に関して、沖縄県内の保健所保健師を対象とし、その困難や対応について調査を行い分析した。

沖縄県では第二次世界大戦後の公衆衛生の荒廃や島嶼性という地域特性などから、地域保健活動の担い手として保健所保健師（当時は公衆衛生看護婦）を市町村に駐在させ、保健師の地域駐在制度を構築し公衆衛生の向上に寄与してきた。これらの保健師の感染症対策や母子保健活動における役割、制度、および保健師の育成について研究を行っている。

### 2. 乳幼児を養育する親の精神保健

乳幼児を養育する親の精神保健や育児ストレスとその関連要因に関する調査研究を実施している。また、COVID-19流行下の親の精神保健、育児不安や育児負担感とソーシャルサポート等の関連に関する研究を行っている。

### 3. ラオス国における貧困へき地、少数民族の保健

ラオス国は、近年発展が著しいアジア諸国の中で、未だ発展の遅れている後発開発途上国である。特に少数民族の多い地域では、妊婦健診、産後健診等の母子保健継続ケアの受診率が低く、自宅分娩を選択する女

性が多いことから、乳幼児死亡率が高いことが課題である。現在、NGOの協力によりパイロット地域において女性ボランティアを活用した介入プロジェクトを実施しており、この地域における女性を対象に母子保健に関する研究を行っている。また、プライマリヘルスケアに関する研究を行っている。

### 4. 母子健康手帳の活用

母子手帳交付時は、地域に潜在する支援が必要な妊産婦を発見し、支援につなぐ貴重な機会である。そこで、母子手帳交付時の面接内容及びその後の支援を含む母子手帳交付の実態と引継ぎ方法のプロセスを明らかにすることを目的とし、保健師を対象とした調査研究を実施している。

母子の健康改善のための母子手帳の役割に関するシステマティックレビューや日本における母子健康手帳の利用と有用性に関する文献レビューを行い報告した。

### 5. 各種研究プロジェクトへの参画

令和5年度琉球大学SDGs社会課題解決研究プロジェクト「航空機騒音に関わる健康課題への取り組み」、令和5年「つながる離島・広がる沖縄」教育未来基金「ウェアラブルカメラなどICTを用いた遠隔授業による伊是名中学校の生徒に対する防災教育支援プロジェクト」、令和5年度戦略的教育支援等推進経費「ポストコロナの教育DX：異文化とSDGsの理解のための学生交流とICT教材作成」へ参画している。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	Etsuko Nishimura, Md Obaidur Rahman, Erika Ota, Noriko Toyama, Yasuhide Nakamura: Role of Maternal and Child Health Handbook on Improving Maternal, Newborn, and Child Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Children 10(3): 2023. DOI 10.3390/children10030435.	(A)	○
OD23001:	Minako Suzuki, Kumiko Tsujino, Noriko Toyama, Manami Uehara, Jun Kobayashi: Mothers Maintaining Stable Parenting after Participation in Parent Training: A Qualitative Study. Japanese Journal of Health and Human Ecology 89(4): 121-135, 2023	(B)	○
OD23002:	川上紗英, 桃原日菜, 當山裕子, 外間知香子, 當山紀子: 育児負担感と親子遊びの知識との関連 —沖縄県においてCOVID-19流行下で乳幼児を育てる親に関する研究 第一報. 沖縄の小児保健 50(50): 19-24 2023	(B)	○
OD23003:	高山智美, 當山紀子, 中村安秀: 日本における母子健康手帳の利用と有用性に関する文献レビュー. 沖縄の小児保健 50: 42-51 2023	(B)	○
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	Noriko Toyama, Ran Uehara, Hinata Maeda, Chikako Hokama, Yuko Toyama: Mental Health Status of Mothers Raising Preschool Children during the COVID-19 Epidemic in Okinawa, Japan. 26th East Asian Forum of Nursing Scholars Conference 2023		
PI23002:	Noriko Toyama, Inthanomchanh Vongphoumy, Manami Uehara, Chika Sato, Kazuhiko Moji, Tiengkham Pongvongsa, Kokoro Shirai, Tomomi Takayama, Sengchanh Kounnavong, Jun Kobayashi: Factors associated with place of delivery in rural areas of Lao People's Democratic Republic. 26th East Asian Forum of Nursing Scholars Conference 2023		
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	當山裕子, 當山紀子, 外間知香子: 沖縄県内で勤務する行政保健師の人材育成に関する課題と職場外研修の希望. 日本地域看護学会第26回学術集会 2023		
PD23002:	當山裕子: COVID-19に対応した保健所保健師の困難と対応. 第37回沖縄県看護研究学会学術集会シンポジウム. 2023		
PD23003:	當山紀子, 渡嘉敷幸緒, 外間知香子, 當山裕子: 沖縄県において3歳児を育てる母親のストレス反応とパートナーの育児分担との関連. 令和5年度沖縄県小児保健協会学術集会 2023		
<b>その他の刊行物</b>			
MD23001:	當山裕子: 沖縄県内の自治体における行政保健師の人材育成に関する調査報告書. 2023	(C)	×

## A. 研究課題の概要

### 1. 沖縄県島嶼地域における地域力と介護に関する調査研究（與古田）

島嶼県沖縄では、小離島でありながら島独自の慣習や伝統文化を維持伝承しつつ、高齢者の“生”を島で全うさせ得るような介護体制を構築した自治体がみられる。その基盤をなす重要な要因として、地域の基層にある“シマ”意識、住民の高齢者支援や親族ネットワーク機能等の“シマ”特有の伝統型地域力がきわめて有機的に紐帯していることが明らかにされている。地域密着型の伝統型地域力を活用した地域包括ケア体制構築の取組みは、高齢者の介護や看取りのみならず、地域の連携・協働を高め、地域力の強化および活性化につながることで、さらに医療経済への波及効果も大きく、地域貢献への大きな成果が期待できる。その一方で、高齢者の入所施設や在宅サービスが未整備な島ほど親族支援も乏しい実情も指摘されており、親族ネットワーク機能が乏しくサービスが少ない地域に対する高齢者支援の地域づくりや施策化が課題としてあげられる。そこで、本研究は島嶼地域における地域力と介護に関連する調査研究により、地域社会の扶養能力獲

得の向上、高齢者介護を包含した地域密着型保健医療サービスの充実に向けた、地域包括ケア体制構築の取組みに資することを目的とする。

### 2. 統合失調症患者を支える家族に対する家族会支援プログラム構築に向けた研究（高原）

本研究は、統合失調症患者を支える家族を対象に、家族のニーズに焦点をあて、社会生活スキルトレーニングを用いたグループワークを実施し、その検証を通して地域に根差した効果的な家族支援プログラムの構築を目的とする。

### 3. 子育て中の親の精神保健に関する研究（高原 地域看護学分野と共同研究）

本研究は、子育てを行っている親の精神保健や育児ストレスと関連要因に関する調査研究を実施している。また、COVID-19 流行下の親の精神保健、育児不安や育児負担感とソーシャルサポート等の関連に関する研究を行っている。

## A. 研究課題の概要

1. 学校保健学
  - 1) 青少年の健康と社会的決定要因に関する社会疫学研究
  - 2) 児童生徒の心理社会的学校環境と健康に関する疫学研究
  
2. 社会疫学・行動疫学
  - 1) 沖縄県の青少年のヘルスリスク行動および関連要因の時間的変化について
  - 2) 児童思春期のヘルスリスク行動と社会経済的格差について
  - 3) 青少年の身体活動および座位行動の測定と環境要因に関する研究
  - 4) 加速度計を用いた青少年の身体活動量測定とその決定要因について

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	Akira Kyan, Minoru Takakura. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Socioeconomic Inequality of Health Behavior Among Japanese Adolescents: A 2-Year Repeated Cross-Sectional Survey. Journal of Physical Activity and Health 20: 538-546, 2023. DOI: 10.1123/jpah.2022-0489	(A)	○
OI23002:	Minoru Takakura, Masaya Miyagi, Akira Kyan. Changes in the prevalence of health-risk behaviors among Japanese adolescents before and during the COVID-19 pandemic: 2002-2021. School Health 19: 14-25, 2023. DOI: 10.20812/jash.SH_125	(A)	○
<b>総説</b>			
RD23001:	喜屋武享: 身体活動を取り入れた教科学習プログラム. 子どもと発育発達 21: 20-24, 2023	(C)	×
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	喜屋武享, 高倉実, 宮城政也: 思春期学生の身体活動は体力運動能力の社会経済格差を緩衝するか. 第33回日本疫学会学術総会. 2023.		
PD23002:	高倉実, 喜屋武享, 宮城政也: 高校生の性行動の社会経済格差と学校・近隣の集合的効力との関連. 第33回日本疫学会学術総会. 2023.		
PD23003:	神谷義人, 喜屋武享, 高倉実: 働く世代における10分以内であれば歩こうと思う人の特徴. 第33回日本疫学会学術総会. 2023.		
PD23004:	喜屋武享, 島袋桂, 喜屋武ゆりか, 宮城政也, 仲座正, 高倉実: 3軸加速度計で測定した前思春期児童の身体活動量: 学校包括型身体活動促進プログラム研究のベースラインデータ. 第37回日本体力医学会近畿地方会. 2023.		
PD23005:	喜屋武享, 高倉実, 田中茂穂, 奥田昌之, 岡田真平, John J Reilly, Mark S Tremblay, Anthony D Okely, 田中千晶: 沖縄県の幼児における社会経済状態と24時間の日常生活行動との関連: SUNRISE study. 日本発育発達学会第21回大会. 2023.		
PD23006:	喜屋武享: 小学校における身体活動促進プログラム. 第25回日本運動疫学会学術総会. 2023.		

## A. 研究課題の概要

### 1. 天然物由来生理活性物質による抗腫瘍効果と細胞死機序に関する研究 (原嶋奈々江)

ポリフェノールやフラボノイドなどファイトケミカルの作用機序の解析が活発となり、抗酸化作用の他、腫瘍血管新生阻害作用や抗腫瘍効果を発揮し、既存のがん治療薬が持つ問題克服や新規がん治療薬候補としても注目されている。アブラナ科野菜に含有される有機硫黄化合物インドール-3-カルビノール (I3C) のヒト大腸がん細胞に対する作用について検討した。

I3C 添加培養によって大腸がん細胞はアポトーシスとネクローシスの両方の細胞死様式からがん細胞死を誘導したことがわかった。また I3C は細胞株によって異なるが Wnt/ $\beta$ -catenin 経路もしくは CXCR4 抑制を介してがん細胞遊走を抑制することもわかり、今後さらに詳細な作用機序を解析していく予定である。

### 2. 沖縄自生植物由来新規抗がん治療薬候補探索に関する研究 (原嶋奈々江)

新規抗がん治療薬候補となりうる成分や植物を探索するため、沖縄県内に自生する毒性が報告されていない植物複数種類を採取、花、葉や根からメタノール抽出後凍結乾燥したものを植物抽出物として用いた。植物抽出物の抗がん効果は、ヒト大腸がん細胞株を使用し生体内での反応を予測し評価できるセルベースアッセイにて検証した。

これまで検証していなかった大腸がん細胞 SW480 株の形態学的変化、蛍光二重染色による細胞死検出を行い、それぞれの植物抽出物によるがん細胞死についての解析も行った。さらに、細胞死機序を解明するためウェスタンブロット法によるタンパク質レベルでの各

種細胞死関連分子の発現調節を調べた。南アフリカ原産植物 (日本帰化、県内で採取) の花からの粗抽出物を大腸がん細胞株と共培養したところ、ミトコンドリア周囲のアポトーシス抑制分子の発現増加の結果から内因性アポトーシス実行と予想したが、caspase 非依存性アポトーシスが誘導されていることがわかった。今後詳細な機序の解明が必要で、加えて植物の抗がん効果にかかわる成分分析を実施する予定である。

### 3. 沖縄県の小学生およびその母親における健康状態と社会経済的背景との関連 (伊藤早苗)

近年、食事摂取状況が社会経済的背景と関連することが示されている。しかし、わが国において、子供を対象に尿サンプルより推定したナトリウム (食塩) およびカリウム摂取量と社会経済的背景を検討した研究はない。2014 年に沖縄県 A 町の全公立小学校に在籍した生徒 1944 名およびその母親に対し、スポット尿の提出と生活習慣および家庭の状況についての質問紙への回答を依頼した。必要なデータの揃う 236 ペアを解析対象とした。スポット尿より、24 時間ナトリウムおよびカリウム排泄量を推定した。母親の教育歴および世帯の年間収入を社会経済的背景として用いた。その結果、世帯収入が低い群 (150 万円未満/年) では、母親のナトリウム排泄量が他群 (150 万円以上 400 万円未満/年の群および 400 万円以上/年の群) よりも多かった。しかし、子供では世帯収入による違いはみられなかった。子供では食事の格差を緩和するような因子の存在が示唆された。

### 4. 出生前後の栄養状態とその後の健康の関係に関する研究 (伊藤早苗)

「小さく生まれ大きく育つ」と将来の肥満や生活習慣病のリスクが高まることが明らかとなってきた。この現象が我が国で最も顕在化しているのが沖縄県である。本研究は、将来の肥満や生活習慣病のリスクとなる「小さく生まれ大きく育つ」現象の要因を解明すること

を目的として、現在、保育所等に通う幼児およびその母親に対し、①幼児の出生時およびその後の身体状況、②妊娠前、妊娠中の状況、③食行動などの生活習慣、④家庭状況・社会経済的状況を問う調査の準備を行っている。調査は次年度実施予定である。



## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OD23001:	酒井亜月, 由田克士, 高橋孝子, 岡部哲子, 佐々木ルリ子, 石田裕美, 緒方裕光, 阿部彩, 原光彦, 吉岡有紀子, 野末みほ, 坂本達昭, 伊藤早苗, 村山伸子. 保育所に通う幼児における習慣的なエネルギー及び栄養素摂取量の評価. 日本栄養・食糧学会誌 76(1): 33-41, 2023.	(B)	○
OD23002:	野末みほ, 石田裕美, 由田克士, 原光彦, 緒方裕光, 岡部哲子, 吉岡有紀子, 高橋孝子, 坂本達昭, 佐々木ルリ子, 伊藤早苗, 村山伸子. 保育所等における栄養管理加算の認定の有無別による栄養管理の状況. 栄養学雑誌 81(1): 31-39, 2023.	(B)	○
OD23003:	野末みほ, 石田裕美, 由田克士, 原光彦, 阿部彩, 緒方裕光, 岡部哲子, 吉岡有紀子, 高橋孝子, 坂本達昭, 佐々木ルリ子, 伊藤早苗, 村山伸子. 保育所等における栄養士・管理栄養士の雇用の有無別による栄養管理の状況. 日本公衆衛生雑誌 70(4): 261-274, 2023.	(B)	○
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	Harashima N, Shimabukuro K. Induction of cell death via DR4 activation and intrinsic pathway by Fucoidan from Saccharina japonica in colon cancers. 第82回日本癌学会学術総会(The Japanese cancer association Annual meeting, Vol. 82) E-2046, 2023.		
PD23002:	Nagano T, Takeshima T, Harashima N. Anticancer property of Machilus thunbergii leaf on human cervical cancer cells. 第82回日本癌学会学術総会(The Japanese cancer association Annual meeting, Vol. 82) P-1269, 2023.		
PD23003:	Takeshima T, Nagano T, Harashima N. Indole-3-carbinol suppresses the growth of human colon cancer cells by regulating migration and mitochondrial apoptosis. 第82回日本癌学会学術総会(The Japanese cancer association Annual meeting, Vol. 82) P-2156, 2023.		



## A. 研究課題の概要

### 1. 沖縄県の口腔癌とEBV及びHPV感染の関連について (金城貴夫、与儀翔平)

EBV感染は様々な悪性腫瘍(悪性リンパ腫, 胃癌, 鼻咽頭癌等)の発生に関与している事が知られているが, 癌細胞中ではEBVは潜伏感染の状態ですでに数種類の遺伝子が発現しているにすぎず, EBVによる発癌メカニズムの詳細は明らかではない。沖縄県と本土で口腔扁平上皮癌のEBVとHPVの感染率を比較したところ, 沖縄県の口腔扁平上皮癌は本土の症例に比べてEBVとHPVの感染率が高く, 腫瘍発生との関連が示唆された。そこでEBVとHPV重複感染による腫瘍発生を検討する為, EBVのLMP1, EBNA1やHPV16のE6, E7を様々な組み合わせでマウス胚線維芽細胞に発現させ, 形質転換の誘導について解析した。ウイルス遺伝子を単独で発現させても形質転換は起こらないが, EBVとHPV遺伝子を共発現させると形質転換が誘導された。EBVとHPV遺伝子の共発現による形質転換のメカニズムについては, EBVとHPV遺伝子共発現ではDNA damageは発生するがDNA damage response(DDR)は誘導されておらず, DDRの破綻が形質転換に関与する事を明らかにした。沖縄県の口腔癌ではlow risk HPVとEBVの二重感染が見られる症例があり, この組み合わせでも形質転換が誘導されるか検討したところ, 発癌は誘導しないが, 前癌状態となる事が明らかになった。さらに当研究室ではHPV感染口腔癌が予後良好である機序について酸化ストレスとの関連に着目し検討を進めている。

### 2. 沖縄県のHHV-8感染とカポジ肉腫の発生について (金城貴夫、与儀翔平)

カポジ肉腫の発症にはヒトヘルペスウイルス8型(HHV-8)が関与している。本土ではAIDS関連型カ

ポジ肉腫が多いが, 沖縄県では古典型カポジ肉腫の発症頻度が高い。臨床像を比較するとAIDS関連型は皮膚だけではなく内臓にも病変を形成し急速に進展するのに対し, 古典型は高齢者に多く四肢に限局し, AIDS関連型と異なり内臓病変はまれで, しかも自然退縮する事さえある。この臨床像の違いが何故生じているかについてはよく分かっていない。AIDS関連型と古典型カポジ肉腫についてHHV-8の塩基配列を比較したところ, 古典型ではK1遺伝子VR2領域に5アミノ酸の欠失が認められたのに対して, AIDS関連型はこのような変異はみられなかった。このK1遺伝子の変異の有無が病像の違いに関連していると考えられた。そこで古典型K1遺伝子とAIDS関連型K1遺伝子をマウス初代胚線維芽細胞に導入し, 形質転換能の違いを比較したところ, AIDS関連型K1は古典型K1に比べて細胞増殖能が高く, アポトーシスへの抵抗性も強く, *in vitro*の検討では形質転換能に差がみられた。ヌードマウスへ古典型K1あるいはAIDS関連型K1発現細胞を接種したところ, AIDS関連型K1のみ腫瘍形成が見られた。さらにAIDS関連型K1は古典型K1よりも細胞内ITAM活性の違いやNF- $\kappa$ B活性が高い事を見出した。K1はオリゴマーを形成しシグナルを伝える事が知られており, 現在古典型K1遺伝子とAIDS関連型K1遺伝子のオリゴマー形成能の違いについて検討を行っている。

### 3. 扁平上皮化生発生のメカニズムについて(金城貴夫、与儀翔平)

1980年代から2000年にかけて沖縄県の肺癌の組織像を検討したところ, 沖縄では扁平上皮癌の頻度が高く, しかも高分化型の割合が本土に比べて多い事を見出した。さらに沖縄県の肺扁平上皮癌からは高率にHPVが検出された。しかし近年は沖縄

県の肺扁平上皮癌は減少しており、これとは対照的に腺癌が増加している。沖縄県の肺癌は本土や欧米の肺癌組織型の頻度に近付いている。2000年以降も沖縄県の肺癌は扁平上皮癌の減少とHPV検出率の減少がみられ、さらに扁平上皮癌の分化度も低下している事も確認され、沖縄県肺扁平上皮癌とHPVの関連が分子疫学的に示唆された。HPVによる扁平上皮への分化誘導(扁平上皮化生)のメカニズムに関しては、培養腺癌細胞にHPVを導入し形態学的にも分子生物学的にも扁平上皮化生が誘導されている事を証明した。HPV遺伝子の発現が幹細胞の形質を誘導している可能性があり、さらに検討する必要がある。

#### 4. ウイルス遺伝子発現によるマウスES細胞の形質の変化について(金城貴夫、与儀翔平)

我々はHTLV-I Taxがヒトの線維芽細胞やTリンパ球に発現すると活性酸素を産生しDNAを障害する事により、細胞老化を誘導する事を見出した。一

般的に分化した細胞における癌遺伝子の過剰発現は細胞老化を誘導する事が知られており、腫瘍発生を抑制するメカニズムのひとつとして理解される。我々の検討では、分化した細胞においてウイルス遺伝子を発現させると細胞内活性酸素が発生しDNA damageを誘導し、最終的には増殖の停止する(細胞老化の現象の一つ)事を報告している。しかし未分化な細胞におけるウイルス遺伝子発現がどのような影響を与えるかについては明らかではない。そこでマウスES細胞、中・内胚葉系幹細胞と外・中胚葉系幹細胞にTaxを発現させ、増殖能やアポトーシスへの抵抗性を検討した。ES細胞にTaxを発現させると増殖能が低下しアポトーシスが誘導されるのに対して、幹細胞にTaxを発現させるとES細胞より増殖能が高くなり、各種のアポトーシス誘導に対して抵抗性を示した。これらの結果からウイルス発現による様々な形質の変化は細胞の分化段階により異なる事が示唆された。今後は形質転換能について詳細に検討する。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
原著			
OI23001:	Akiyuki Sugisawa, Zensei Toyoda, Yasuka Tanabe, Karina Uehara, Aya Oshiro, Reo Yamazato, Chiharu Sakamoto, Shohei Yogi, Kiyoto Kurima, Shinichiro Kina, Michiyo Sakiyama, Takao Kinjo. Cytological characteristics of premalignant cervical epithelial lesions in postmenopausal women based on endocrine indices and parakeratosis. Menopause 30, 193-200, 2023 DOI: 10.1097/GME.0000000000002125	(A)	○
OI23002:	Ayumi Uechi, Kohei Uechi, Ami Nakano, Shohei Yogi, Maria Shimoji, Shiro Maeda. Evaluation of the feasibility of EUCAST RAST using antimicrobial disks available in Japan. Journal of Infection and Chemotherapy 29:978-984 2023. DOI: 10.1016	(A)	○
国内学会発表			
PD23001:	大城彩、坂元千知、金城貴夫. Luminal乳癌症例の上皮間葉転換及び癌幹細胞マーカーの発現と予後との関連について. 第112回日本病理学会総会 2023年4月13日.		
PD23002:	坂元千知、大城彩、与儀翔平、金城貴夫. 乳癌のルミナルサブタイプにおける遺伝子発現と生物学的特性に関する研究. 第112回日本病理学会総会 2023年4月13日.		
PD23003:	与儀翔平、金城貴夫. 沖縄県のカポジ肉腫におけるKSHV K1遺伝子型別特性の解明. 第112回日本病理学会総会 2023年4月15日.		
PD23004:	山里玲生、与儀翔平、金城貴夫. AIDS関連型及び古典型カポジ肉腫に由来するKSHV K1遺伝子の腫瘍形成能について. 第112回日本病理学会総会 2023年4月15日.		

## A. 研究課題の概要

### 1. *Aeromonas hydrophila*及び*A. veronii* biovar *sobria*の*flaA*遺伝子による臨床と環境由来株の迅速鑑別法に関する研究Ⅱ (宮城和文)

*Aeromonas*属菌は様々な病原因子を持つことが知られているが、臨床由来株と環境由来株の病原遺伝子に違いがあるかどうかは分かっていない。そのため、昨年は*A. hydrophila*と*A. veronii* bv. *sobria*の臨床株と環境株の極鞭毛flagellin A gene (*flaA*)配列の違いを利用して特異的なプライマーを作成し、PCR法を用いた両菌種の臨床と環境由来株の迅速鑑別法の開発を試みた。そして、*A. hydrophila*の臨床株と環境株の*flaA*遺伝子をそれぞれ109bpと458bp、*A. veronii* bv. *sobria*の*flaA*遺伝子をそれぞれ212bpと442bpの増幅DNAサイズで検出できるPCR法を考案した。

本年はこれらの4タイプ (*A. hydrophila*臨床型と環境型、*A. veronii* bv. *sobria*臨床型と環境型) の*flaA*型別用PCR法の特異性を評価するために*A. caviae*や*A. dhakensis*等を含む*Aeromonas* 173株(臨床63株、環境110株)を用いてそれぞれのタイプの*flaA*遺伝子の型別を行った。その結果、*A. hydrophila*臨床株で66.7% (2/3株)、環境株で88.2% (15/17株)、*A. veronii* bv. *sobria*臨床株で66.6% (12/18株)、そして環境株で90.9% (10/11株)の頻度でそれぞれ有意に型別することができた。このことから、本*flaA*型別用PCR法は、*A. hydrophila*と*A. veronii* bv. *sobria*感染症の臨床での迅速診断や河川や湖などの環境への臨床株侵入のモニタリングに役立つものと思われた。

### 2. *Aeromonas*属菌の*lafA*遺伝子のシーケンス法の確立に関する研究 (宮城和文)

*Aeromonas*属菌は水系の細菌で、河川、湖沼、土壌などの自然環境に生息し、特に*Aeromonas*属菌の中で*A. hydrophila*、*A. caviae*、*A. dhakensis*及び*A. veronii* bv. *sobria*の4菌種は*Aeromonas*感染症の起原菌として警戒されている。本菌属は鞭毛、細胞外毒素、

分泌システムなどの多くの病原因子を保有しており、我々は近年、*A. hydrophila*と*A. veronii* bv. *sobria*の*flaA*遺伝子の塩基配列の違いを利用して臨床と環境由来株を型別できるPCR鑑別法を開発した。本年は、主要4菌種のうち残る*A. caviae*と*A. dhakensis*の臨床と環境由来株の病原遺伝子の塩基配列の違いを明らかにするため、側鞭毛に着目し、未だ実用化されていない*Aeromonas*属菌のlateral flagella A gene (*lafA*)のシーケンス法の開発を試みた。

現段階において、*Aeromonas*属菌の*lafA*遺伝子をGenBankでBLAST検索し、各菌種の*lafA*遺伝子の共通の塩基配列を見つけた。これを基に多数のプライマー候補を設計し、試行錯誤しながら*lafA*遺伝子のシーケンス法の確立を目指しているところである。この*Aeromonas*属菌の*lafA*遺伝子のシーケンス法が完成すれば、*A. caviae*と*A. dhakensis*の臨床株と環境株の*lafA*遺伝子のシーケンスを行う予定である。もし、両菌種の臨床と環境株間の*lafA*遺伝子の塩基配列に違いが認められたら、この違いを利用して*A. caviae*と*A. dhakensis*の臨床株と環境株の迅速鑑別法の開発に繋げる予定である。

### 3. 薬剤耐性遺伝子を運搬しているプラスミドの解析 (平井 到)

薬剤耐性菌は薬剤耐性遺伝子を獲得することで生じる。薬剤耐性遺伝子の多くは環状DNAであるプラスミドによって運搬される。この薬剤耐性遺伝子を運搬するプラスミド(以下、薬剤耐性プラスミド)は細菌間を伝播することが知られているが、細菌間で薬剤耐性プラスミドが伝播している間に、薬剤耐性プラスミドには欠失、挿入、転座など多くの修飾が起こる。そのため、薬剤耐性プラスミドの系統進化をとらえること

は実際的ではなく、また、得られた遺伝子配列から薬剤耐性プラスミドの全体構造を推定するのも容易ではない。

そこで、*bla<sub>CTX-M</sub>*の解析から得た知見を他の薬剤耐性遺伝子にまで応用し、薬剤耐性遺伝子上流3000塩基長の領域をもとに遺伝型別を行い、この遺伝型および塩基配列によって、薬剤耐性プラスミドの構造を推定可能なシステムを確立している。

現在、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析が

進んでおり、それに伴ってGenBankなどの公的なデータベースが拡充されている。我々が確立した薬剤耐性プラスミドの遺伝型別法および薬剤耐性プラスミドの構造推定法は、公的なデータベースのさらなる拡充に伴い、より精度の高い薬剤耐性菌の解析に資するも可能性がある。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	多和田 早紀, 平井 到: 制限酵素切断片解析による菌株の推定, 第96回日本細菌学会総会, 兵庫県姫路市, 16-18 Mar. 2023.		
PD23002:	屋宜 宣慶, 多和田 早紀, 平井 到: 薬剤耐性菌モニタリングの追跡マーカーとして用いることが可能な薬剤耐性遺伝子の上流遺伝子構造の多様性, 第96回日本細菌学会総会, 兵庫県姫路市, 16-18 Mar. 2023.		



## A. 研究課題の概要

### 1. 生物資源を用いたミトコンドリア機能をターゲットとする機能性製品の開発 (今泉直樹)

ミトコンドリアは細胞内の小器官であり、エネルギー生産の中心であると同時に、細胞の代謝やアポトーシスなど、重要な役割を果たしている。そのため、ミトコンドリアの機能が低下すると、細胞や組織の健康に悪影響を及ぼす可能性がある。このため、ミトコンドリアの機能を向上させることは、健康維持や疾患の治療において重要なアプローチである。近年、酸化ストレスを始めとする様々な負荷がミトコンドリアの障害や機能不全を引き起こし、結果として細胞の劣化・老化が進行する原因となることが判明している。

現在、皮膚細胞のミトコンドリアに対する生物資源の有用性について検討し、ミトコンドリア機能をターゲットとする新たな機能性製品の開発を目標として研究を進めている。UVや活性酸素といった各種ストレスの有無による皮膚細胞ミトコンドリア機能を評価し、INCI登録されている宮古島産植物由来精油成分の有効性を評価した。いくつかの素材に関して抗酸化能が非常に高く、ミトコンドリア膜電位を酸化ストレスから保護することが示された。それらの成分についてGC-MS解析を行い、いくつかの成分候補が見出された。現在、その作用機序について検討を行っている。

### 2. 沖縄産薬草タチアワユキセンダングサを用いた冷え性に有効な機能性食品の開発 (今泉直樹)

当研究グループは沖縄県宮古島で独自の方法で生産されている『タチアワユキセンダングサ (宮古B.p.)』について、新しい多機能性食品の開発・事業化を行うことを目的として研究を進めている。これまでに、宮古B.p.の生理活性として、血管内皮細胞からの一酸化窒素(NO)産生能を増加

させるという研究結果が得られている。そこで、血管拡張作用を有するNOの増加が「冷え性」の改善に寄与する可能性があり、これについて有効性を評価した。血管内皮細胞 (HUEhT-1) を用いた実験では、NO合成酵素の活性化を介したNO増加の作用機序を明らかにした。さらに動物モデルによる「冷え性」改善効果が示された。また、宮古B.p.に含まれるNO産生を促進させる成分をHPLCにて単離し、NMRを用いて構造推定を行い、主成分の同定までに至った。現在、機能性表示申請を目標としたヒト試験について計画している。

### 3. TNFR2 の新規 ATL 発症予測バイオマーカーとしての臨床応用及び上昇メカニズムの解明 (今泉直樹)

成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は、Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)を原因ウイルスとする極めて予後不良な末梢性T細胞腫瘍で、我々はHTLV-1キャリアとATL患者群の血漿プロテオミク解析を行い、可溶性tumor necrosis factor receptor 2 (sTNFR2)濃度の上昇がATL発症の新規バイオマーカー候補となること、悪性度の高いATL細胞の表面にTNFR2が高発現していることを報告した。最近、固形がんの細胞増殖にTNFR2が寄与すること、TNFR2遊離には切断酵素であるTNF- $\alpha$ -converting enzyme (TACE)が働き、抗体によるTNFR2遊離抑制時に細胞死が誘導されることが報告されている。そこで現在、ATLについてsTNFR2上昇時の切断酵素の動態、TNFR2遊離に対する抑制作用の影響と細胞死との関連性の解明を進めている。TNFR2上昇メカニズム解明に向けて、切断酵素であるTACE(ADAM-17)活性や発現が上昇する傾向があることを確認している。

#### 4. プラスミド上の薬剤耐性遺伝子の上流遺伝子構造の解析（屋宜宣慶）

細菌の薬剤耐性化に重要な薬剤耐性遺伝子は、接合伝達可能なプラスミドにより菌種を超えて伝播する。また、多くの場合、複数種類の薬剤耐性遺伝子が単一のプラスミドによって運搬される。つまり、たった一回の接合伝達により細菌の多剤耐性化が生じる。以上の点から、薬剤耐性遺伝子を運搬するプラスミド（薬剤耐性プラスミド）の追跡は、薬剤耐性菌の拡散制御を行う上で重要である。しかしながら、次世代シーケンサーをもってしても、プラスミドの全遺伝子構造を解析することは容易ではない。

気質特異性拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ遺伝子

(*bla<sub>CTX-M</sub>*) をモデルとして、その上流側の遺伝子構造を解析した結果、*bla<sub>CTX-M</sub>* 上流側の遺伝子構造は多様性に富み、プラスミドの分類に有用である可能性が示唆された。本研究では、*bla<sub>CTX-M</sub>* 以外の薬剤耐性遺伝子について、その上流側の遺伝子構造の多様性を明らかとし、また、上流側の遺伝子構造を利用したプラスミド分類への応用性について検討した。

公共の遺伝子データバンク「RefSeq」から腸内細菌科細菌由来のプラスミド配列 23,493 件を収集し、それらの配列に含まれる薬剤耐性遺伝子を探索した。検出された薬剤耐性遺伝子の中から、検出頻度の高い 30 種類の薬剤耐性遺伝子につい

て、その上流側遺伝子構造を解析した。その結果、解析した 30 種類の薬剤耐性遺伝子の上流側の遺伝子構造は、その構造の違いによりタイプ分類することが可能であった。また、特定の 2 つの薬剤耐性遺伝子に焦点を当てると、それぞれの薬剤耐性遺伝子の固有の上流遺伝子構造を同時に保有するプラスミドが多く検出され、これら同時検出された 2 つの薬剤耐性遺伝子が薬剤耐性プラスミド上で安定に維持されていることが示唆された。さらに、2 種類の薬剤耐性遺伝子の上流遺伝子構造を「問い合わせ配列」として、公共の遺伝子データベース内に収載されるプラスミド配列を検索することで、2 つの上流遺伝子構造を同時に有する特定のプラスミド配列を絞り込むことが可能であった。以上の結果から、少なくとも 2 種類以上の薬剤耐性遺伝子の上流遺伝子構造を解析し、遺伝子データベースに問い合わせることで、薬剤耐性プラスミド骨格の推定が可能であることが示唆された。

次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析が急速に普及し一般的となった現在では、公共のデータベースに収載される遺伝子配列数は日々増加し続けている。そのため、データベースの拡充に伴い、上流遺伝子構造を利用した薬剤耐性プラスミドの推定は、よりその精度の高い解析法となる可能性がある。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	<u>Naoki Imaizumi</u> , Shinji Nakama, Megumi Miyara, Mina Yasumoto-Hirose, Atsushi Yoshino, Koshun Iha, Sae Kakinohana, Shugo Sakihama, Takuya Fukushima, <i>Bidens pilosa</i> extract increases nitric oxide production in human vascular endothelial cells The 10th International Congress of Asian Society of Toxicology, Taipei, Taiwan, July 17-20, 2023		
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	<u>今泉直樹</u> , 仲間真司, 宮良恵美, 廣瀬美奈, 吉野敦, 上原安紀子, 崎浜秀悟, 福島卓也, 酸化ストレスによる皮膚細胞ミトコンドリア毒性に対する沖縄産植物精油の保護効果の検討, 第50回日本毒性学会学術年会(ポスター), 横浜, 2023年6月19-21日		
PD23002:	<u>今泉直樹</u> , 崎浜秀悟, 宮里涼夏, 上原亜伊佳, 田中礼子, 田中勇悦, 福島卓也, ATLにおける血中sTNFR2濃度と予後との関係性および上昇機構についての検討, 第24回日本検査血液学会学術集会(口演), 名古屋, 2023年7月29-30日		
PD23003:	李承峰, 崎浜秀悟, 宮里涼夏, 石嶺まこ, 上原亜伊佳, 田中礼子, <u>今泉直樹</u> , 田中勇悦, 福島卓也, Aggressive ATL に対する新規バイオマーカーを組み込んだ予後予測モデルの探索, 第9回日本HTLV-1学会学術集会(口演), 京都, 2023年11月10-12日		
PD23004:	石嶺まこ, 田中礼子, 田中勇悦, <u>今泉直樹</u> , 崎浜秀悟, 福島卓也, OX40リガンド(OX40L)特異的ELISAキットの開発と血中可溶性OX40Lの定量の試み, 第9回日本HTLV-1学会学術集会(ポスター), 京都, 2023年11月10-12日		
PD23005:	上原亜伊佳, 田中勇悦, 田中礼子, <u>今泉直樹</u> , 崎浜秀悟, 福島卓也, 抗ヒト TNF受容体2型単クローン抗体による機能的NK細胞の増殖促進, 第9回日本HTLV-1学会学術集会(ポスター), 京都, 2023年11月10-12日		
PD23006:	宮里涼夏, <u>今泉直樹</u> , 崎浜秀悟, 上原亜伊佳, 田中礼子, 田中勇悦, 福島卓也, ATL細胞におけるTNFR2の役割および血中における可溶性TNFR2上昇機構についての検討, 第9回日本HTLV-1学会学術集会(ポスター), 京都, 2023年11月10-12日		
PD23007:	屋宜 宣慶, 多和田 早紀, 平井 到, 薬剤耐性菌モニタリングの追跡マーカーとして用いることが可能な薬剤耐性遺伝子の上流遺伝子構造の多様性, P1-011, 第96回日本細菌学会総会, 姫路, 2023年3月16-18日		

## A. 研究課題の概要

### 1. 沖縄ATL/HTLV-1 バイオバンクの運営 (福島卓也)

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)の病因解明、沖縄県のヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-1)キャリアの実態調査とウイルス撲滅を目指した研究を進めるために、ATL患者およびHTLV-1キャリアの末梢血単核球、リンパ節、皮膚などから得た腫瘍細胞、血漿などを収集、凍結保存する沖縄ATL/HTLV-1バイオバンクを構築し、現在も拡充中である。さらに希少難治性疾患生体試料バイオバンクに参加し発展中である。現在収集した生体試料は800強となっている。また東南アジアでもキャリア調査を行い、検体を採取・保存している。これらの生体試料は、専門的なウイルス・免疫・分子生物学的解析を行うためのリソースとなり、これを用いた研究が次々と発表されている(後述)。

### 2. Aggressive ATL に対する同種造血幹細胞移植を用いた多施設共同臨床試験 (福島卓也)

ATLは急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4病型に分類される。そのうち急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型はaggressive ATLに、予後不良因子を有さない慢性型、くすぶり型はindolent ATLにカテゴライズされる。通常化学療法では生存期間中央値が8-10ヵ月と極めて予後不良なaggressive ATLに対し、化学療法の治療成績に比して良好な成績が報告されている同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性を検証するための第Ⅲ相多施設共同臨床試験をJapan Clinical Oncology Group (JCOG)で行っており、研究事務局を担当している。目標症例数110例を1例上回る111例が登録され、2020年6月19日に症例登録が終了した。現在3年間の経過追跡期間である。

### 3. indolent ATL に対する効果的治療法の開発 (福

### 島卓也)

欧米においてindolent ATLに対して高い有効性が報告されているジドブジンとインターフェロンの併用療法について、無治療経過観察との第Ⅲ相比較試験をJCOGにおいて実行中で、研究事務局を担当している。本研究は先進医療B制度の下、医師主導で行われる。琉球大学からも2症例が登録され、38例が登録された段階で新規登録が終了し、経過追跡期間である。

### 4. Aggressive ATL におけるsoluble tumor necrosis factor receptor 2 (sTNFR2) の生物学的機能の解析 (福島卓也, 崎浜秀悟)

TNFR2は*TNFRSF1B*にコードされるTNF $\alpha$ / $\beta$ 受容体であり、免疫細胞や血管内皮細胞などに発現する。本分子を介したシグナル伝達経路は主に、細胞の増殖・活性化に関与することが知られており、TNFR2欠損マウスでは制御性T細胞の機能阻害が引き起こされることが報告されている。以前、当研究室では血漿検体を用いたプロテオーム解析によるATL発症予測新規バイオマーカー候補の探索、およびELISA法による検証を実施した(Guerrero CLH, et al. *Blood Advances* 2020; 4: 1062-1071)。その結果、HTLV-1キャリアと比較してATL患者の血漿中で濃度が有意に上昇するsoluble tumor necrosis factor receptor 2 (sTNFR2)を見出し、ATL細胞表面においてもTNFR2が高発現していることを明らかにした。このことは、TNFR2を介した分子機構がATL細胞の生存や増殖に関与する可能性を示唆するが、その役割や、血中でsTNFR2が上昇するメカニズムは不明である。そこで現在、生理機能検査学分野の今泉直樹准教授と共に、TNFR2の抑制がATL細胞に及ぼす影響、ならびにTNFR2を標的とする切断酵素ADAMに着目してTNFR2遊離のメカニズム、およびその生物学的意義の検証を行なっている。

## 5. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) におけるsTNFR2 測定の有用性の検討 (福島卓也)

HAM はHTLV-1 キャリアの約0.3%が発症する慢性炎症性疾患である。HAM患者の経過は個人差が大きく、発症から2年以内に歩行不能になる急性進行例も報告されており、適切な治療介入を行なうための早期診断、および病勢の把握に有用なバイオマーカーの確立は重要な課題である。そこで、HAM患者の血漿検体を用い、sTNFR2のバイオマーカーとしての有用性探索を目的として、PVLおよびsCD25濃度といった既存のバイオマーカーや、運動障害重症度との関連性を比較検討した。その結果、HAM患者におけるsTNFR2濃度と既存のバイオマーカー、および運動障害重症度との間に相関が見られ、sTNFR2がHAM患者の病勢把握にも有用である可能性が示された。本研究結果は現在、論文投稿に向けて準備中である。

## 6. Aggressive ATLの予後予測モデル確立を目指した研究 (福島卓也, 崎浜秀悟)

Aggressive ATLの予後予測モデルとして、ATL-prognostic index (PI) およびJCOG-PIが提唱されている。ATL-PIは臨床病期、performance status (PS)、年齢、血清アルブミン値、可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) 値をスコア化し、low/intermediate/high riskの3群に分類する。一方、JCOG-PIではPSおよび補正Ca値により、moderate-/high-riskの2群に分けられる。また、近年では遺伝子異常および臨床情報を統合した多変量解析が実施され、JCOG-PI high-risk group、年齢70歳以上といった臨床的因子と共に、*PRKCB* 変異および*PD-L1* amplificationがaggressive ATLの予後不良因子として同定された。しかし、いずれのPIにおいても予後良好群の生存期間中央値は2年未満で、同種造血幹細胞移植のようなハイリスクな治療を回避できる患者の抽出には至っていない。さらに、多くの施設では遺伝子異常を解析して診療に用いることは困難であり、簡便に検査可能な予後因子の同定、および高毒性の治療介入が不要な患者を抽出できる予後予測モデルの確立が求められている。そこで本研究では、当研究室で見出した予後因子候補であるHTLV-1 *tax* 遺伝子型と、

sTNFRファミリーのsTNFR2およびsOX40を従来の予後因子と併合して解析し、新たなATL予後予測モデルの確立を試みた。対象は沖縄ATL/HTLV-1バイオバンクに登録されたATL患者74(急性型65,リンパ腫型1,予後不良因子を有する慢性型8)例とし、血漿検体を用いたELISA法でsOX40濃度およびsTNFR2濃度を測定し、ゲノムDNAを用いて*PRKCB*変異と*PD-L1* amplificationの検出、および*tax*遺伝子型の解析を実施した。単変量解析の結果、年齢(≥75歳)、アルブミン(<3.5 g/dl)、PS(≥2)、sOX40(≥1,000 pg/ml)、sTNFR2(≥20,000 pg/ml)、sIL-2R(≥20,000 U/ml)が有意に予後不良との関連を示した。そして多変量解析の結果、年齢、アルブミン、PS、sOX40が独立した予後因子として同定された。患者が保有する因子の数で0, 1群, 2群, 3, 4群に分けて生存解析を行ったところ、2年生存割合はそれぞれ73%, 21%, 0%で有意差を認めた。本PIは臨床データおよび蛋白バイオマーカーを用いており、一般診療への導入が容易と考えられる。今後は有用性の検証のため、external validationを実施する予定である。本研究結果は第9回日本HTLV-1学会学術集会で口頭発表に採択された。

## 7. 東南アジアにおけるHTLV-1 キャリア調査 (福島卓也, 崎浜秀悟)

HTLV-1はLTR領域の塩基配列の違いにより7つのsubtypeと4つのsubgroupに分類され、その分布は地域により異なる。HTLV-1の主要なendemic areaおよびsubtype/subgroupとして、中央アフリカのSubtype B、カリブ海沿岸や南米、沖縄に多いTranscontinental subgroup、九州を中心とする西南日本のJapanese subgroup、そしてメラネシアのSubtype Cが知られている。しかしながら、東南アジア諸国におけるHTLV-1調査の報告数は少なく、少数のHTLV-1キャリアの存在は報告されているものの、未だ調査が実施されていない地域も多く存在する。そこで当分野では、東南アジアにおけるHTLV-1キャリア調査を行なっている。インドネシアにおけるHIVキャリア検体を用いた調査を実施し、3/522例でHTLV-1の感染を確認した。現在、subtype/subgroupの解析

を進めているところである。

#### 8. ATL における皮膚病変の遺伝子変異の解析 (崎浜秀悟, 加留部謙之輔, 福島卓也)

ATL における皮膚病変の臨床像, および組織像の分類の違いにより, 患者の予後や遺伝子コピー数異常のプロファイルに差異があることが報告されている。一方, 遺伝子変異のプロファイルは解明されておらず, 変異と臨床病理学的所見や予後との関連は不明である。そこで本研究ではATL の皮膚病変に対し, ATL と関連する51 遺伝子を標的としたターゲットシーケンシングを実施し, 皮膚病変に特徴的な所見がないか検討した。2004 年~2020 年に琉球大学病院の皮膚科を受診し, 皮膚生検が行なわれたATL 44 例を対象とした。臨床病型は急性型19 例, リンパ腫型3 例, 慢性型8 例, くすぶり型6 例であった。*PRKCB* 変異は過去の報告と同様にaggressive ATL に有意に多く検出され, 皮膚病変においても予後不良な病態の形成に関与することが示唆された。*EP300* 変異および*TET2* 変異は, 有意差はなかったもののindolent ATL に多い傾向がみられた。また, 末梢血単核球を用いて実施された過去の報告と比較すると, aggressive ATL における皮膚病変では*PLCG1* 変異が低頻度に, *CD58* 変異が高頻度に検出された。一方indolent ATL では*TET2* 変異および*EP300* 変異が皮膚病変で高頻度に検出され,

indolent ATLにおける皮膚病変に特徴的な所見である可能性が示唆された。本研究成果は第9 回日本HTLV-1 学会学術集会で発表され, 論文投稿に向けて準備中である。

#### 9. ATL における*PRKCB*・*CARD11* 変異共存の臨床的/機能的意義の解析 (崎浜秀悟, 加留部謙之輔, 福島卓也)

ATL における遺伝子異常はT 細胞受容体 (TCR)/NF- $\kappa$ B 経路関連分子に集積し, 90% 以上の患者が本経路に異常を有する。その中でも, *PRKCB* および*CARD11* には特に高頻度 (>30%) に変異が発生し, 両遺伝子は有意に共存する。近年, 複数の遺伝子異常の共存により正常細胞では観察されないタンパク質複合体が形成され, 分子標的薬の感受性に影響を与えることが報告されている。そこで我々は, *PRKCB* 変異および*CARD11* 変異の共存がATL 患者の臨床的特徴, および腫瘍細胞に及ぼす影響を解析している。現在までに, *PRKCB* および*CARD11* の変異体を発現するベクターを複数作製し, 特定の組み合わせによりNF- $\kappa$ B 転写活性が相加的に上昇することが確認できている。また, 臨床検体を用いた解析では, *CARD11* において遺伝子変異が発生するドメインの違いにより, *PRKCB* 変異と共存する頻度が異なることが示唆された。現在さらなる解析を進めている。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>著書</b>			
BD23001:	福島卓也: 成人T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL). 造血器腫瘍診療ガイドライン2023 年版, 一般社団法人日本血液学会, 333-348, 金原出版株式会社, 東京, 2023.	(B)	
BD23002:	福島卓也: 分子標的薬: 抗CCR4 抗体 モガムリズマブ. これだけはおさえておきたい がん化学療法薬はや調ベノート, 上野誠/古瀬純司 (編), 70-71, 株式会社メディカ出版, 大阪, 2023.	(B)	
<b>原著</b>			
OI23001:	Tomoko Tamakia, Kennosuke Karube, <u>Shugo Sakihama</u> , Yuma Tsuruta, Ryoko Awazawa, Masaki Hayashi, Norihiro Nakada, Hirofumi Matsumoto, Nobutake Yagi, Kazuiku Ohshiro, Iwao Nakazato, Sakiko Kitamura, Yukiko Nishi, Takuya Miyagi, Sayaka Yamaguchi, Sawako Nakachi, Satoko Morishima, Hiroaki Masuzaki, Kenzo Takahashi, <u>Takuya Fukushima</u> , and Naoki Wada. A Comprehensive Study of the Immunophenotype and its Clinicopathologic Significance in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. <i>Mod Pathol.</i> 2023; 36(8): 100169. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100169.	(A)	○
OI23002:	Maeda Y, Monde K, Terasawa H, <u>Tanaka Y</u> , and Sawa T. Interaction of TSG101 with the PTAP Motif in Distinct Locations of Gag Determines the Incorporation of HTLV-1 Env into the Retroviral Virion. <i>Int J Mol Sci.</i> 2023; 24(22): 16520. doi: 10.3390/ijms242216520.	(A)	○
OI23003:	Rocamonde B, Alais S, Pelissier R, Moulin V, Rimbaud B, Lacoste R, Aurine N, Baquerre C, Pain B, <u>Tanaka Y</u> , Mathieu C, and Dutartre H. STLV-1 Commonly Targets Neurons in the Brain of Asymptomatic Non-Human Primates. <i>mBio.</i> 2023; 14(2): e0352622. doi: 10.1128/mbio.03526-22.	(A)	○
OI23004:	Watanabe M, Hatsuse H, Nagao K, <u>Tanaka Y</u> , Watanabe T, and Horie R. CD30 stimulation induces multinucleation and chromosomal instability in HTLV-1-infected cell lines. <i>Int J Hematol.</i> 2023; 118(1): 75-87. doi: 10.1007/s12185-023-03583-1.	(A)	○
OI23005:	Maher AK, Aristodemou A, Giang N, <u>Tanaka Y</u> , Bangham CR, Taylor GP, and Dominguez-Villar M. HTLV-1 induces an inflammatory CD4+CD8+ T cell population in HTLV-1-associated myelopathy. <i>JCI Insight.</i> 2024; 9(1): e173738. doi: 10.1172/jci.insight.173738.	(A)	○
<b>症例報告</b>			
CI23001:	Riko Miyagi, Sawako Nakachi, Yasutaro Tamaki, Mototsugu Doi, Tomo Nakajima, Sakiko Kitamura, Shohei Tomori, Taeko Hanashiro, Keita Tamaki, Kazuho Morichika, Yukiko Nishi, Satoko Morishima, <u>Takuya Fukushima</u> and Hiroaki Masuzaki. Clinically amyopathic dermatomyositis manifested after the allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Case presentation and literature review. <i>Mod Rheumatol Case Reports</i> 2023; 7(1): 102-107. doi: 10.1093/mrcr/rxac060.	(A)	○
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	Outcomes of Allogeneic Transplantation for Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Adolescents and Young Adult (AYA) and Young Patients. Hidehiro Itonaga, Takuya Fukushima, Koji Kato, Nobuaki Nakano, Takeharu Kato, Takashi Tanaka, Tetsuya Eto, Yasuo Mori, Toshiro Kawakita, Naoyuki Uchida, Yasushi Sawayama, Takahiro Fukuda,		

Yoshinobu Kanda, Yoshiko Atsuta, Makoto Yoshimitsu, Shigeo Fuji. The 65th ASH Annual Meeting and Exposition (Poster), San Diego, Dec 9-12, 2023.

## 国内学会発表

- PD23001: Aggressive ATL に対する新規バイオマーカーを組み込んだ予後予測モデルの探索. 李承峰, 崎浜秀悟, 宮里涼夏, 石嶺まこ, 上原亜伊佳, 田中礼子, 今泉直樹, 田中勇悦, 福島卓也. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (口演), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23002: ATLL における皮膚病変に対するターゲットシーケンシング. 崎浜秀悟, 山口さやか, 宮城拓也, 福島卓也, 高橋健造, 加留部謙之輔. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (口演), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23003: 霊長類モデルを用いた中和抗体によるHTLV-1 感染予防効果. 浦野恵美子, 田中勇悦, 保富康宏. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (口演), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23004: リンパ腫型ATLL における組織特異的な動態と腫瘍内不均一性の検討. 高島光徳, 菅田謙治, Benjy Tan Jek Yang, 崎浜秀悟, 天野浩夢, 菰原義弘, 田中勇悦, 宇都宮與, 福島卓也, 加留部謙之輔, 佐藤賢文. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (口演), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23005: OX40-OX40L 結合を介する細胞間接着. 田中勇悦, 田中礼子, 福島卓也. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23006: 高感度HTLV-1 Tax 抗原特異的定量ELISAキットの開発と応用. 田中礼子, 田中勇悦, 福島卓也. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23007: OX40リガンド (OX40L) 特異的ELISA キットの開発と血中可溶性OX40L の定量の試み. 石嶺まこ, 田中礼子, 田中勇悦, 今泉直樹, 崎浜秀悟, 福島卓也. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23008: 抗ヒトTNF 受容体2 型単クローン抗体による機能的NK 細胞の増殖促進. 上原亜伊佳, 田中勇悦, 田中礼子, 今泉直樹, 崎浜秀悟, 福島卓也. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23009: ATL細胞におけるTNFR2 の役割および血中における可溶性TNFR2 上昇機構についての検討. 宮里涼夏, 今泉直樹, 崎浜秀悟, 上原亜伊佳, 田中礼子, 田中勇悦, 福島卓也. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23010: HTLV-1 感染細胞株におけるスーパーエンハンサー形成とTax のクロマチン局在の検討. 登坂充, 水池潤, 久世裕太, 田中勇悦, 鈴木穰, 内丸薫, 山岸誠. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23011: HTLV-1 RNA のN6-メチルアデノシン (m6A) 修飾の検討. 比嘉黎, 田中勇悦, 内丸薫, 山岸誠. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23012: 成人T 細胞白血病リンパ腫にN. asiatica による筋肉内膿瘍および多発リンパ節炎を併発した1 例. 中島知, 仲地佐和子, 上間道仁, 横田雄太郎, 宮城理子, 北村紗希子, 花城多恵子, 森近一穂, 西由希子, 森島聡子, 前原博樹, 福島卓也, 益崎裕章. 第9 回日本HTLV-1 学会学術集会 (ポスター), 京都, 2023 年11 月10-12 日.
- PD23013: ATL における血中sTNF-R2 濃度と予後との関係性, および上昇メカニズムについての検討. 今泉直樹, 崎浜秀悟, 宮里涼夏, 上原亜伊佳, 田中礼子, 田中勇悦, 福島卓也. 第24回日本検査血液学会学術集会 (口演), 愛知, 2023 年7 月29, 30 日.
- PD23014: SGLT2 阻害剤のグルコース代謝制御を介したATL への予期せぬオフターゲット効果. 仲地佐和子, 岡本土毅, 玉城啓太, 宮城理子, 中島 知, 北村 紗希子, 花城 多恵子, 森近 一穂, 西 由希子, 福島 卓也, 田中 勇悦, 益崎裕章. 第85回日本血液学会学術集会 (口演), 東京, 2023 年10 月13-15 日.
- PD23015: リツキシマブ併用化学療法が奏効したEBV 関連B リンパ球増殖性疾患を合併



- した成人T細胞白血病の1例. 中島知, 仲地 佐和子, 上間道仁, 横田雄太郎, 宮城理子, 北村紗希子, 森近一穂, 西由希子, 福島卓也, 森島聡子, 益崎裕章. 第85回日本血液学会学術集会 (ポスター), 東京, 2023年10月13-15日.
- PD23016: 肺原発節外性NK/T細胞リンパ腫の一例. 宮城理子, 仲地佐和子, 上間道仁, 横田雄太郎, 中島知, 北村紗希子, 玉城啓太, 森近一穂, 西由希子, 森島聡子, 福島卓也, 益崎裕章. 第85回日本血液学会学術集会 (ポスター), 東京, 2023年10月13-15日.
- PD23017: HLA半合致移植で寛解した $\gamma$  $\delta$ 肝脾T細胞リンパ腫. 森近一穂, 仲地佐和子, 宮城理子, 中島知, 北村紗希子, 花城多恵子, 西由希子, 森島聡子, 福島卓也, 益崎裕章. 第85回日本血液学会学術集会 (ポスター), 東京, 2023年10月13-15日.
- PD23018: 髄外性病変で発症した形質芽細胞性骨髄腫の2例. 北村紗希子, 花城多恵子, 中島知, 西由希子, 宮城理子, 森近一穂, 仲地佐和子, 森島聡子, 福島卓也, 益崎裕章. 第85回日本血液学会学術集会 (ポスター), 東京, 2023年10月13-15日.

# 先端医学研究センター

## 共通機器・RI研究支援分野

### [\(附属実験実習機器センターの頁へ\)](#)

## A. 研究課題の概要

### 1. 生きた細胞膜構造を断面観察する新しい顕微観察法の開発 [挑戦的研究(萌芽)](代表: 角南寛)

生命現象を律する細胞膜には、微細な陥入構造や突出構造がいくつも存在する。陥入構造としては筋横行細管やエンドサイトーシス、エクソサイトーシス、突出構造としては微絨毛などが挙げられる。しかし、こういった膜の陥入や突出を引き起こすメカニズムや、その構造の持つ生化学的機能の解明については、困難に直面しているものが多い。その理由はたった一つではないかと考えられる。それは、生きた細胞膜の断面を鮮明に観察できないためである。このことが、生命現象を律する細胞膜の動作原理の解明を妨げ、生命科学の発展を遅らせているのではないだろうか。そこで我々は、生きた細胞膜の断面を高解像度で観察できる、新しい顕微観察法を提案したい。この方法は、安価に量産できるシリコン製のマイクロパターン基材があれば、特別な顕微鏡や装置を必要とせず、誰でも気軽に生きた細胞膜の断面を鮮明に観察できる画期的なものである。(特許出願を予定しているため、具体的な構造の記述は控える)

### 2. 機能性および汎用性の高い培養容器の開発 [企業との共同研究](代表: 角南寛)

これまでに、我々は、ストライプ状の凹凸構造を有する培養容器を試作し、細胞の形態や増殖、遊走、代謝、分化、組織形成などを促進させる技術を開発してきた。この独自技術を武器に、我々は、機能性および汎用性の高い培養容器(ストライプシャーレ)の開発を目指す。ストライプシャ

ーレは、そのストライプ状構造を調節すれば、細胞の形態や増殖、遊走、代謝、分化、組織形成を制御できる。つまり、用途に応じたストライプ状構造をラインナップすることで、あらゆる培養系に対応した機能性の高い製品を提供できる見込みである。既に、新規性および進歩性の高い研究成果が得られており、令和5年に特許出願することができた。共同研究先の阪神化成工業(株)は、既にシャーレの製造と販売を行っており、本研究課題で開発されるストライプシャーレは、スムーズに阪神化成工業(株)で製造され上市される予定である。

### 3. 琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装 [AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業](分担: 角南寛)

本事業の中で、臍帯、羊膜、臍帯血、歯髄、滑膜、骨髄、骨髄液、脂肪、皮膚などの採取組織の処理技術の開発とこれらから体性幹細胞の抽出および培養技術の開発を実施し、その技術をまとめた標準操作手順書(SOP)の作成を担当している。また、各組織で採取される細胞原料情報を管理するための原料管理システム(琉球大学細胞原料管理システム: RCS-MS)の構築を担当し、これを琉球大学病院の電子カルテサーバールームに設置して運用可能な状態にした。電子カルテとの情報連携も達成した。これらのシステムの運用を担う培養士の教育も担当した。

### 4. 再生治療用ナノファイバー素材の開発と幹細胞抽

## 出培養キットの高機能化 [企業との共同研究] (代表: 角南寛)

我々は、ORTOReBIRTH㈱と「生分解性を有する幹細胞抽出培養シート(特許登録済)」の開発に成功した。このシートは、既にフナコシ㈱より研究用に販売されている。この幹細胞抽出培養シートを用いて患者の脂肪組織から脂肪幹細胞を非常に簡便かつ低コストに抽出培養できることは、既に実証されている。そこで、次のステップとして、本シートを用いて様々な組織から幹細胞を抽出培養し細胞シートを作製する検討を行っている。現在、皮膚のシート、毛髪のシート、血管のシート、骨のシート、軟骨のシート、神経のシート、肝臓のシート、膵臓のシート、癌治療用の免疫細胞シートなどの研究開発も進めている。本研究成果の論文発表は、令和4年に1報アクセプトされ、更に1報投稿中の状態である。このシートは医療グレードの生分解性高分子を用いて作製されており、医療機器として認可を受けることを目指している。

## 5. 体性幹細胞を安全かつ高品質にストックし企業や研究機関に供給する技術の開発 [多施設共同研究](分担: 角南寛)

体性幹細胞の収集および保管を継続し、その技術を改良することで、品質の担保された体性幹細胞を確実に企業に供給できる体制を構築する。本事業は、先行している脂肪幹細胞だけでなく、企業ニーズの高い歯髄や骨髄、臍帯由来の体性幹細胞の収集および品質評価、保管技術を開発するものである。品質評価技術としては、メタボローム解析やDNA発現解析を中心に研究開発中である。更に、製薬企業や医療機器関連企業、バイオ産業関連企業に対して積極的にアプローチし、体性幹細胞を用いた共同研究を実施する。この共同研究は、収集から品質評価、輸送までの企業に体性幹細胞を供給する一連の流れを対象にする。最後に輸送試験までを実施することで、琉球大学から企業へ対して企業が望む品質の体性幹細胞を供給する一連の技術を確立する。この共同研究は企業

に対するプロモーションを兼ねている。

本事業の最終的な目的は産業利用倫理審査委員会の承認の後、体性幹細胞を有償で企業に供給する新しい試みを開始するものである。これは、品質の担保された多種類の体性幹細胞を正しい手続きを踏んで安定的に企業に供給し、医療機器や再生医療等製品の開発を促進すると共に、再生医療の産業化に大きく貢献するものである。

## 6. 沖縄を拠点とするエクソソーム精製事業の発展と医療機器・医薬品産業への応用 [沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進補助金](分担: 角南寛)

琉球大学が開発するエクソソーム大量生産技術とヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ㈱が開発するエクソソーム精製技術を併せて、高純度のエクソソームを迅速かつ低コストに大量生産するシステムを開発する。エクソソームの将来的な臨床応用および化粧品原料として生産も見据えて研究を実施する。着実に知的財産権化するとともに、エクソソームの大量生産および高純度精製のキットとしての普及を目指す。既に十分な研究成果が得られており、令和4年に、特許出願および特許登録、上市を達成し、プレスリリースを行った。

## 7. 長くて厚みのある培養肉製造に特化した培養容器の開発 [沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業](代表: 角南寛)

我々は、長くて厚みのある培養肉を製造できる培養容器の開発に着手した。この培養容器は、その構造により力学的な刺激を細胞や組織に与えると同時に、長くて厚みのある培養肉を製造できると期待される。本研究で開発される長くて厚みのある培養肉を製造する一連の技術は、そのまま、長さや厚みが必要な再生医療用の組織(腱や靭帯、筋肉、血管など)の作製にも応用できると考えており、波及効果は非常に大き

いと考えている。本研究実施後、我々は得られた知的財産を、確実に特許出願するとともに、新規開発された培養容器の商品化することを目指す。本研究で研究開発される培養容器は、金型を使って容易に大量生産できるため、価格競争力が非常に高く、国内外の市場での優位性を期待できる。（特許出願を予定しているため、具体的な構造や使用方法の記述は控える）

8. **強固な骨接合を促進する軟骨再生マイクロパターン基材の開発** [科研費基盤 B → 文部科学省のマテリアル先端リサーチインフラ事業（ARIM 事業）や文部科学省の生体医歯工学共同研究拠点の研究課題]（代表：角南寛）

本研究は、軟骨と骨を強固に接合させるマイクロパターン基材を開発するものである。関節軟骨の欠損部を再生治療する場合、軟骨と骨を強固に

接合させることが重要である。我々はこれまでに基材のマイクロパターン形状を調節することにより、単層に播種された脂肪幹細胞から2週間の分化誘導で100 μmを超える厚さの軟骨組織を形成させることに成功している。適切な形状を持ったマイクロパターン基材上で脂肪幹細胞を培養すれば、軟骨と骨が強固に接合した軟骨-骨組織を作製できると考えられる。本研究では、この軟骨-骨組織の強固な接合を創出する、軟骨再生マイクロパターン基材を開発する。将来的には、関節軟骨欠損部の骨表面を直接マイクロパターン化し、軟骨と骨を強固に接合させる新しい軟骨再生治療技術の開発を目指す。こういった骨接合を重視した新しい軟骨再生治療技術は、腱や靭帯と骨を強固に接合させる再生治療にも応用できると期待される。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	Ide K, Kawano T, Shirakawa J, Ntege E. H, Miyamoto S, Ikegami T, <u>Sunami H</u> , Suzuki M, Shimizu Y, Nakamura H, “Exploring stage-specific embryonic antigen 3 involvement in oral cancer progression and as a potential target for taxane-based chemotherapy” <i>Oncol Rep</i> , 50(4), 2023.	(A)	○
OD23001:	Hironori Kitajima, Takuya Sakamoto, Tetsuhiro Horie, Ayane Kuwano, Atsushi Fuku, Yasuhiko Taki, Yuka Nakamura, Ikuhiro Tanida, <u>Hiroshi Sunami</u> , Hiroaki Hirata, Yoshiyuki Tachi, Naoki Yamamoto, Yasuo Iida, Yasuhito Ishigaki, Sohsuke Yamada, Shigetaka Shimodaira, Yusuke Shimizu, Toru Ichiseki*, Ayumi Kaneuji, Satoshi Osawa, Norio Kawahara, “Synovial fluid derived from human knee osteoarthritis in-creases the viability of human adipose-derived stem cells through upregulation of FOSL1” <i>Cells</i> , 12(2):330, 2023.	(A)	○
<b>総説</b>			
RI23001:	<u>Sunami H</u> , Shimizu Y, Kishimoto H, “Shape of scaffold controlling the direction of cell migration” <i>Biophysics and Physicobiology</i> , Volume 21 Issue 1, e210004, 2024 (Advance online publication: December 29, 2023)	(A)	○
RD23001:	Shimizu Y, Ntege, E. H, Azuma C, Uehara F, Toma T, Higa K, Yabiku H, Matsuura N, Inoue Y, <u>Sunami H</u> , “Management of Rheumatoid Arthritis: Possibilities and Challenges of Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Based Therapies” <i>Cells</i> , 12(14), 2023.	(A)	○
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	<u>Hiroshi Sunami</u> , Naoko Futenma, Hitoshi Nakasone, Junko Denda, Yusuke Shimizu, Transplantation Device for Regenerative Therapy Using Biodegradable Nonwoven Fabrics with Strongly Oriented, 2023 Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society- Asia Pacific Meeting (TERMIS-AP) (Hong Kong, China), October 16-19, 2023.		
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	清水雄介, 中村博幸, 植田真一郎, 銘苺桂子, 平田哲生, 東千夏, 池原由美, <u>角南寛</u> , 琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の拡充, 第22回日本再生医療学会総会 (京都国際会議場) 2023/3/25		
PD23001:	<u>角南寛</u> , 普天間直子, 仲宗根均, 與古田沙耶香, 傳田淳子, 清水雄介, 熊野雅洋, 西川靖俊, 生分解性の不織布を用いた体性幹細胞の抽出培養技術の開発, 第96回日本生化学会大会 (マリンメッセ福岡) 2023/11/1		
<b>その他の刊行物</b>			
MD23001:	<u>Hiroshi Sunami</u> , “The shape of a microfabricated scaffold can control cell protrusion and migration direction” <i>Molecular Biology of the Cell</i> , Vol.34, Issue 2, 756-756, 2023.	(A)	×

マルチオミクス解析支援分野

[\(医化学講座の頁へ\)](#)

## 動物実験支援分野

### A. 研究課題の概要

#### 1. 表皮ケラチノサイトにおける CBP/p300 の機能解析

(市瀬 広武, 市瀬 多恵子 (病院・形成外科))

CBP/p300は、ヒストンや転写因子などのリシン残基をアセチル化することでクロマチン構造の弛緩や転写活性化に寄与する、エピジェネティック制御因子である。CBP/p300は細胞増殖やがん化シグナル下流の転写活性化を促進すると考えられているが、がん、たとえばヒト皮膚扁平上皮癌でCREBBP/EP300の機能喪失変異が高頻度に見つかることから、機能喪失変異ががん化を促進する可能性も示唆されている。そこでわれわれは、Ras/Erk MAPキナーゼ経路の活性化に起因するマウスの表現型異常を指標にして、表皮ケラチノサイトにおけるCBP/p300の役割を解析している。

#### 2. リンパ浮腫治療のための、リンパ管新生の制御に関する研究

(市瀬 広武, 市瀬 多恵子 (病院・形成外科), 清水 雄介 (医学研究科・形成外科学講座))

内皮細胞が内皮としての性質を失って線維芽細胞に転換する内皮間葉移行 (EndMT)は、血管系の正常発生や疾患に関与する現象として注目されている。リンパ管形成に関する、遺伝子改変マウスを用いた研究による独自の知見を基に、リンパ浮腫にリンパ管内皮細胞のEndMTが関与する可能性に着目して研究に取り組んでいる。形成外科学講座との共同研究として進めており、動物実験支援分野では、遺伝子改変マウスを用いた実験的リンパ浮腫モデルの作出および解析を担当している。

#### 3. マウスおよびヒト細胞の遺伝子改変技術の開発

(市瀬 広武, 市瀬 多恵子 (病院・形成外科))

遺伝子導入やゲノム編集によるマウスや培養細胞の遺伝子改変技術の開発とその利用を進めている。また、マウスやヒトの初代細胞の本来の性質を保持した不死化細胞の作製も進めている。

#### 4. 生殖工学研究支援 (中島竜之)

マウス胚および精子の凍結保存、凍結胚からの個体作出などの生殖工学技術を活用し、学内における遺伝子改変マウスの効率的な系統維持や保存、および輸送を支援している。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
国内学会発表 PD23001:	市瀬多恵子、市瀬広武、清水雄介：細胞動態可視化マウス脂肪間質細胞の作製と利用（一般演題，口頭発表）．日本形成外科学会基礎学術集会．東京．2023		



臨床研究総合支援分野

[\(臨床薬理学講座の頁へ\)](#)

生物統計支援分野

[\(生物統計学分野の頁へ\)](#)

バイオバンク分野

[\(皮膚科学講座の頁へ\)](#)

[\(先進ゲノム検査医学講座の頁へ\)](#)

[\(育成医学講座の頁へ\)](#)

再生医療分野

[\(消化器・腫瘍外科学講座の頁へ\)](#)

感染症分野

[\(細菌学講座の頁へ\)](#)

[\(附属実験実習機器センターの頁へ\)](#)

[\(感染症・呼吸器・消化器内科学講座の頁へ\)](#)

## A. 研究課題の概要

医学の進展に伴い、検査データの項目は増大の一途である。さらに、診断に関わる情報は電子カルテに記載され、デジタル情報として取り扱うことが可能となっている。これに加えて情報処理技術の進展により大規模な情報を処理することが可能になってきた。本分野では、琉球大学医学部に蓄積される膨大な医療情報に対して、情報処理の技術を駆使して、琉球大学発のメディカルデジタルトランスフォーメーションを実現することを目的に研究を推進している。取り扱う情報、分野が多岐にわたることから、様々な分野で活躍している人員を兼務として採用し、これまでの成果の展開に加えて、琉球大学発の新たな研究を目指している。下記に分野として取り組んでいる研究課題について記す。

### ○拡張遠隔診療技術の実装

沖縄県は多数の離島を有しており、その地理的な特性から離島に住む患者は医療資源へのアクセスに制約を受けている。この問題を解決するため、大学病院、離島の病院、診療所間で遠隔診療ブースを使用した遠隔診療の実装を目指している。従来の遠隔診療はスマートフォンを用いた問診が主であり、医療機器との連携は困難であった。まずは皮膚科用スコープ（ダーモスコープ）を連携した遠隔診療システムをメイボックス社と連携開発、皮膚科分野において徳之島徳洲会と協力し、遠隔診療の導入を進めることで、皮膚科医の負担を軽減しながら診察機会を増加することで総合的な離島における皮膚科治療の改善に貢献していく予定であり、徳洲会グループの協力のもとで本格実装を目指す。（内海、大山）

### ○電源タップ型位置状態管理・ロケモニ®の研究開発

医療機器の過剰投資や維持管理費の増大は医療機関の大きな課題である。本研究では、汎用的に用いることができる電源タップに、位置測位や電流計測のセンサーを埋め込み医療機器と接続することで簡易に医療機器を監視・管理できる装置を開発する。本研究は、令

和5年度SCOPEに採択された（代表：名古屋工業大学）課題の研究協力機関として参画している。（大山、宮城）

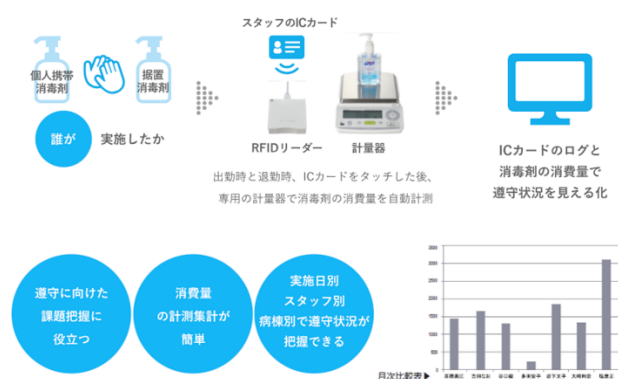
### ○手術室の環境設備のIoT化による機能実装の検討

手術室の環境設備は、臨床における根拠は曖昧であり、根拠がほとんどない。また、昨今のデジタル化、ロボット化によって従来の手術室とは異なり、IoT化による機能的な手術室が求められている。本研究では、根拠ある安全、安心な手術室を提供するためのフィジビリティ研究を実施して、同時に学術的グラントやスポンサーを模索する。（大山、宮城）

### ○手指衛生IoT化

感染制御部仲松正司先生と株式会社ケアコムと協業し、医療従事者の個人用手指衛生剤の自動計量と消費量の可視化を通じた手指衛生コンプライアンスの向上を実施する実証的導入を進めている。

本取り組みを通じて、病棟ごとの比較が可能となる他、ホーソン効果による個別の手指衛生実施の改善につなげることが期待される。（大山）



### ○病院内ロボット搬送実装

医療情報平田哲夫先生と、新病棟におけるロボット搬送の実装計画を行っている。現在は計画段階。

日本エアシューターやオムロン株式会社と協議して、実際には新病院受託業者である清水・大米JVとのコンフリクトを避けるため、引き渡し後の正式計画立案に

はなるものの、物品・薬剤の搬送ルートを計画中。今後歩数や勤務時間を始めとしたKPIの策定を行い、業務改善の定量的な予測を実施する。（大山）

#### ○沖縄リアルワールドデータセンター

琉球大学病院ならびに沖縄県で生成される人に関する情報を統一して収集し、情報を格付けし、情報の秘匿度粒度に合わせて適切に情報を自動変換する仕組み、さらに情報解析者の権限に合わせて利活用可能なデータベースシステムからなる沖縄リアルワールドデータ

センターの構想を検討した。（横田）

#### ○医工連携研究

琉球大学医学部の講座との間で医工連携研究を推進するために、個別課題の聞き取りと外部の工学研究者のシーズのマッチングを実施した。眼科，循環器・腎臓・神経内科，免疫寄生虫，消化器・腫瘍外科，放射線診断治療講座等との共同研究を開始している。免疫寄生虫学講座との間では、糞線虫の侵入経路の可視化に成功した。（横田）

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
著書			
BI23001:	大山慎太郎: AIがもたらす産婦人科医療の変革,		
原著			
OI23001:	Takemoto S, Hori K, Yoshimasa S, Nishimura M, Nakajo K, Inaba A, Sasabe M, Aoyama N, Watanabe T, Minakata N, Ikematsu H, Yokota H, Yano T. Computer-aided demarcation of early gastric cancer: a pilot comparative study with endoscopists. <i>Journal of Gastroenterology</i> , 58(8):741-750, 2023.	(A)	○
OI23002:	R. Fukushima, T. Takamatsu, A. Mori, K. Sato, K. Okubo, M. Umezawa, N. Takeshita, H. Hasegawa, H. Yokota, K. Soga, and H. Takemura "Hyperspectral imaging and detection mapping of in vivo biological tissues applying near-infrared laparoscope", <i>Proc. SPIE 12466, Medical Imaging 2023: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling</i> , 124662K (3 April 2023),	(A)	○
OI23003:	M. Umebayashi, S. Takemoto, L. Reymond, M. Sundukova, R. Hovius, A. Bucci, P. A. Heppenstall, H. Yokota, K. Johnsson, H. Riezman, "A covalently-linked probe to monitor local membrane properties surrounding plasma membrane proteins", <i>J Cell Biol</i> (2023) 222 (3)	(A)	○
OI23004:	Slo-Li Chu, Kazuhiro Sudo, Hideo Yokota, Kuniya Abe, Yukio Nakamura, Ming-Dar Tsai, "Human induced pluripotent stem cell formation and morphology prediction during reprogramming with time-lapse bright-field microscopy images using deep learning methods", <i>Computer Methods and Programs in Biomedicine</i> , 229,107264, 2023.	(A)	○
OI23005:	Oyama, Shintaro, Nobuo Niimi, Masato Mori, and Hitoshi Hirata. "Intra-Articular Ultrasonography Probe for Minimally Invasive Upper Extremity Arthroscopic Surgery: A Phantom Study." <i>Journal of Clinical Medicine</i> 12, no. 17 (2023): 5727.	(A)	○
OI23006:	Hidekazu, Takahashi, Eizaburo Ohno, Taiki Furukawa, Kentaro Yamao, Takuya Ishikawa, Yasuyuki Mizutani, Tadashi Iida et al. "DEVELOPMENT OF A MACHINE-LEARNING MODEL FOR PREDICTING POST-ERCP PANCREATITIS." <i>Gastrointestinal Endoscopy</i> 97, no. 6 (2023): AB656.	(A)	○
OI23007:	Sato, Kikue, Taiki Furukawa, Satoshi Yamashita, Daisuke Kobayashi, Shintaro Oyama, and Yoshimune Shiratori. "Prognostic Factors for Covid-19 on Admission Profile and Air Pollutants." In <i>Caring is Sharing-Exploiting the Value in Data for Health and Innovation</i> , pp. 901-902. IOS Press, 2023.	(A)	○
OI23008:	Furukawa, Taiki, Yasuhiro Kondoh, Shintaro Oyama, Ryo Teramachi, Hironao Hozumi, Takafumi Suda, Tomoyuki Fujisawa et al. "Nationwide All ILD registry with central MDD in Japan; Providing Multidisciplinary ILD diagnoses (PROMISE) study." (2023).	(A)	○
OI23009:	Kakutani, Kazuto, Nobuhiro Ito, Kosuke Shima, Shintaro Oyama, and Takanobu Otsuka. "Development of A Location and Operation Monitoring Device for Medical Device Management." In <i>2023 International Conference on Consumer Electronics-Taiwan (ICCE-Taiwan)</i> , pp. 325-326. IEEE, 2023.	(A)	○
OI23010:	Oyama, Shintaro, Taiki Furukawa, Shotaro Misawa, Ryuji Kano, Hirokazu Yarimizu, Tomoki Taniguchi, Kohei Onoda, Kikue Sato, and Yoshimune Shiratori. "In-Hospital Cancer Mortality Prediction by Multimodal Learning of Non-English Clinical Texts." <i>Studies in Health Technology and Informatics</i> 302 (2023): 821-822.	(A)	○
OI23011:	Imai H, Utsumi D, Torihara H, Takahashi K, Kuroyanagi H, Yamashita	(A)	○



- A. Simultaneous measurement of nascent transcriptome and translome using 4-thiouridine metabolic RNA labeling and translating ribosome affinity purification. *Nucleic Acids Res* 11: e76, 2023.
- OI23012: Kudou M, Fukai K, Yamaguchi S, Omine T, Miyagi T, Utsumi D, Takahashi K. Chronic mucocutaneous candidiasis due to STAT1 gene mutation. *J Dermatol* 50: e379-e380, 2023. (A) ○
- OI23013: 内海 大介: 皮膚科学 顧みられない熱帯病 ブルーリ潰瘍. *医学のあゆみ* 286: 169-170, 2023. (B) ○

#### 国際学会発表

- PI23001: Shintaro Oyama, Takanobu Otsuka, Kosuke Shima and Yoshinori Ideno, Development of an optimal utilization method for medical equipment using power management IoT power strips, The 11th International Conference on Computer and Communications Management, Aug, 2023
- PI23002: Oyama, Shintaro, Taiki Furukawa, Shotaro Misawa, Ryuji Kano, Hirokazu Yarimizu, Tomoki Taniguchi, Kohei Onoda, Kikue Sato, and Yoshimune Shiratori. "In-Hospital Cancer Mortality Prediction by Multimodal Learning of Non-English Clinical Texts.", *Medical Informatics Europe (EFMI MIE)2023*, 2023

#### 国内学会発表

- PD23001: 第82回日本医学放射線学会総会, IVR新時代: AIとロボット, 横田秀夫
- PD23002: 産総研生体機能計測フォーラム第3回公演, 見えないものを視る: 情報処理による現象の理解に向けて(細胞から人体、医療まで)」, 横田秀夫
- PD23003: 第2回 日本医用画像電子情報・人工知能研究会, 機械学習による疾患の自動診断を目指して, 横田秀夫
- PD23004: 第5回メディカルAI学会学術総会, 医療知識とAIスキルを習得すれば十分なのか?—DX時代における個人の将来を見据えて, 大山慎太郎
- PD23005: 第27回日本医療情報学会春季学術大会, 医療現場における実装されたDx, 病院Dx~スマートホスピタル~, 大山慎太郎
- PD23006: 第二回医用画像電子情報・人工知能研究会, メディカルAI人材養成産学協働拠点プログラムを通じた実装に向けた取り組みと医療Dx人材の育成, 大山慎太郎
- PD23007: 第50回日本マイクロサージャリー学会, Iによる行動解析技術を用いたマイクロサージャリー技術の定量・可視化に向けて, 大山慎太郎, 建部将広, 藤田明子, 徳武克浩, 下田真吾
- PD23008: 第33回日本臨床工学会, 多施設共同研究による医療機器のネットワーク化の研究開発, 宮城英毅, 相木一輝 他
- PD23009: 第52回日本医療福祉設備学会, リアルワールドデータを活用した手術室の環境調査の検討, 宮城英毅, 土田祐輝 他

## A. 研究課題の概要

### **Impact of neurogenesis on human longevity and brain cancers**

Pattern separation imaging by application of behavioral task of functional MRI (fMRI) is a unique non-invasive approach which reflects function of dentate gyrus (DG) in the hippocampus and can be applied in human disease and health. In rodents, young granule cell (GC) neurons in dentate gyrus mediate pattern separation ability to distinct between similar, overlapping, closely related images, episodes, or special configuration, whereas old GC neurons correspond to pattern completion, and retrieval ability to create explicit memory from partial cues of stored memory. However, a link in human remains obscure. To overcome a gap regarding as our knowledge and understanding of adult neurogenesis between rodents and human, we have developed an original fMRI behavioral paradigm previously described (The Cerebellum 2015, Brain & Behav 2021). This task is a rapid event-related fMRI design based on an explicit 3-alternative forced choice task including novel (new), repeated (same), and lure (similar) stimuli consisting of color photographs of common objects. Utility of this non-invasive neuroimaging system will pave the way for a new avenue in the therapy and diagnosis of human CNS diseases, and brain health care. Recently, we report a new method of rescue therapy for endogenous neurogenesis, which is applicable to cranial raditoxity and chemobrain (Neuro-Oncol 2022) .

I took over the president of ISRN from January 2021 under the pandemic of corona virus. The

purpose of this society is to clarify the problems with exposure of radiation

including not only vascular endothelial cells, glial cell and synaptic function, but also elucidation of the mechanistic action of radiation on the brain plasticity. Collaborating with all members, our aim is to create a new academic research field called “ Radiation Neurobiology” .

### **パターン分離における海馬と小脳Crus I間の $\theta$ 波帯の位相同期**

小脳のCrus Iを含む後葉は、海馬の記憶機能の一つであるパターン分離に関与していることが報告されている。本研究では、256チャンネルの脳波計を用いて、海馬と小脳の同期を調べ、特にパターン分離能への関与が示唆されている $\theta$ 波（4-8Hz）に注目した。

方法 健常者12名を対象に、海馬の機能を評価する課題中の脳活動を高密度脳波（dEEG）により測定し、パターン分離能力をモニターした。事象関連電位は刺激呈示100ms前から刺激呈示2000ms後まで得られた。 $\theta$ 波のパワー値と位相を算出するために時間周波数解析を行った。右前頰電極と小脳電極間の同期を定量化するために位相コヒーレンス解析を行った。

結果 右海馬と両側小脳の間で $\theta$ 波が強く同期していた。両側の小脳Crus I、Crus II、VIIB電極は外側領域で強く同期していたが、内側領域では同期していなかった。パターン分離能力の指標である分離バイアスとこれらのコヒーレンス値の間には正の相関が見られた。右海馬と左右外側CrusI間のコヒーレンス値の相関係数は、それぞれ0.7と0.5であった。これらの結果は、海馬と小脳間のシータ波の位相同期がパターン分離機能に重要な役割を果たすことを示唆している。

## 医学部附属施設

### 附属実験実習機器センター

#### A. 研究課題の概要

##### 1. 医学部・医学研究科内の基礎医学・先端医学研究支援（佐藤行人、藤本真悟）

当センターでは、医学部・医学研究科の教員・医員・大学院生などの構成員によって行われる基礎医学研究、先端医学研究について、機器使用、研究相談、各種実験、データ解析などの面から支援活動を行っている。令和5年度は、医学研究科・皮膚科学講座による疾患ゲノム解析、同・細菌学講座およびスリランカ・ペラデニヤ大学による河川細菌叢および宿主動物相の環境DNA解析、医学部附属病院・第一内科によるバクテリアゲノムのショットガン配列解析、同・第一外科によるリキットバイオプシー・デバイスの捕捉物DNA分析による実証解析、同・産婦人科／医学研究科・女性・生殖医学講座によるヒト細菌叢解析などについての機器センター受託解析、共同研究、研究技術支援を実施した。

##### 2. 環境DNA解析に基づく感染症病原体の検出および宿主動物の推定による生態疫学研究（佐藤行人、トーマ・クラウディア、櫻井雅浩、安田純、チャンディカDガマゲ、梶田忠、鈴木良）

沖縄県などの亜熱帯および熱帯地域に分布する人獣共通感染症の病原体レプトスピラ、三陸沿岸で食用カキから検出されるノロウイルス、パラオ共和国の内陸水域で2021年以後に感染が増加したレプトスピラ、スリランカの飲用水源河川の病原体叢について、環境DNA解析に基づいた病原体検出と宿主動物の推定による生態疫学研究を行っている。レプトスピラ属やヘリコバクター・ピロリなどの病原細菌について、河川水・灌漑用水などから抽出した環境DNAからの直接検出に成功している。ノロウイルスについては、食用カキ検体からのRT-PCRによる検出データ（日付・場所）と、環境DNAによる宿主候補動物の検出パターンに基

づいて、相互相関解析による宿主推定を行った。この研究は、宮城県塩竈保健所、仙台大学、宮城県立がんセンターとの共同で実験、データ解析、論文執筆を進め、論文は2023年末に査読付き国際誌に受理された。また、パラオ共和国農務省、在米パラオ大使館、東京都芝浦食肉衛生検査所および国立感染症研究所と、パラオ国内のレプトスピラおよび宿主動物候補に関する環境DNA分析を実施し、論文作成を進めている。

自然界には多くの潜在的病原体があり、その宿主動物も未知であることが多い。そのため上記の我々の研究のように、メタDNAに基づいた網羅的分析から病原体の宿主動物を推定する手法を開発し、地域の病原体を対象に生態疫学的研究を推進することには、高い学術的、衛生学的、応用学的意義があると考えられる。2020年にスリランカ・ペラデニヤ大学および医学研究科・細菌学講座らと発表した、河川レプトスピラおよび宿主候補動物を環境DNA解析から分析した論文が、スリランカ科学評議会の「大統領賞」を受賞した（2023年11月）。

##### 3. メダカ属魚類を対象としたゲノム進化・生態遺伝・集団遺伝学的研究（藤本真悟、木村亮介、佐藤行人）

日本列島は南北に長く、亜寒帯の北海道から亜熱帯の沖縄まで様々な気候環境をふくむ。こうした地理的に異なる気候環境に脊椎動物がどのように適応進化してきたか、環境適応を達成する生態遺伝メカニズムを解明することは、生態学および進化生物学の長年の課題である。中国から日本列島まで広域分布するメダカ *Oryzias latipes* とその近縁種群はそのメカニズムを検証する格好のモデル系である。本年度は全ゲノムリシーケンス解析で得られた約100個体分の塩基配列で、メダカ野生集団の系統および集団遺伝構造を分析して進

化史を復元して、過去の地域集団の移住や交雑を推定した。

日本列島の日本海側に分布するキタノメダカ *O. sakaizumii* と太平洋側を中心に分布するミナミメダカ *O. latipes* の2種はミトコンドリアDNAの推定で約300万年以上の地理的隔離を経験したと従来推定されてきた。しかしながら、全ゲノムの解析では、キタノメダカ集団全体が数万～数十年前の浅い過去に、紀伊半島以東の太平洋側に分布するミナミメダカの東日本集団と交雑したことが推定された。現在、染色体を50000bpの領域ごとに区切って *Fst* や *Tajima's D* といった集団遺伝統計量を計算するゲノムスキャンを行って、自然淘汰が働いて環境適応に関連する遺伝領域の探索を進めている。

#### 4. 環境DNA解析および魚類仔稚魚のDNAバーコーディングによる種同定と地理的分布の推定（藤本真悟、八木光晴）

海産魚類の多くは卵や仔稚魚期にプランクトン状態で移動分散を経験するので、水産対象種であっても具体的な産卵場所や仔稚魚の時空間的な分布といった資源保護の基礎となる生態的知見はほとんど蓄積されていない。本研究は長崎大学水産学部の八木光晴博士との共同研究として、長崎大学の練習航海船・長崎丸で採集した魚卵および仔稚魚をDNA解析して外洋における魚類稚魚の分布情報の収集を行った。

また、長崎県内の河川域でウナギを対象にした環境DNA解析を行って、ウナギの生息環境に関連する環境条件について統計分析を行った。ウナギ属魚類に特異的なPCRプライマーを使ったqPCRを用いて、環境DNA濃度を評価した上で、水温、塩濃度や河川形態などの環境条件との関連性を評価した。

また、長崎県内の河川域でウナギを対象にした環境DNA解析を行って、ウナギの生息環境に関連する環境条件について統計分析を行った。ウナギ属魚類に特異的なPCRプライマーを使ったqPCRを用いて、環境DNA濃度を評価した上で、水温、塩濃度や河川形態などの環境条件との関連性を評価した。

## B. 研究業績

整理番号	研究業績の内容	評価 ランク	査読 有無
<b>原著</b>			
OI23001:	Sato, Y., Yasuda, J., Sakurai, M. Animal-sourced model of human norovirus infection predicted using environmental DNA metabarcoding analysis. <i>Journal of Freshwater Ecology</i> , in press.	(A)	○
OI23002:	鶴井 (佐藤) 香織・佐藤 行人・勝部 尚隆・立田 晴記・辻 和希. 環境DNA分析によるグッピー <i>Poecilia reticulata</i> のオプシン遺伝子 LWS-1 多型の検出 (Detection of functionally polymorphic region of opsin LWS-1 gene of guppy <i>Poecilia reticulata</i> using environmental DNA analysis). <i>魚類学雑誌</i> , 印刷中.	(B)	○
OI23003:	Zhu, T., Sato, Y., Sado, T., Miya, M., Iwasaki, W. MitoFish, MitoAnnotator, and MiFish Pipeline: updates in ten years. <i>Molecular Biology and Evolution</i> , 43: msad035, 2023.	(A)	○
OI23004:	Ono, Y., Hirasaka, K., Myosho, T., Fujimoto, S., Yagi, M. Environmental DNA concentrations of Japanese eels in relation to habitat characteristics, <i>Aquaculture Science</i> , in press.	(A)	○
OD23005:	Kobayashi, H., Mokodongan, D.F., Horoiwa, M., Fujimoto, S., Tanaka, R., Masengi, K.W.A., Yamahira K. A new lacustrine ricefish from central Sulawesi, with a redescription of <i>Oryzias marmoratus</i> (Teleostei: Adrianichthyidae), <i>Ichthyological Research</i> , 70, 490-514, 2023. <a href="https://doi.org/10.1007/s10228-023-00908-2">https://doi.org/10.1007/s10228-023-00908-2</a>	(A)	○
OD23006:	Tanaka, S., Ono, Y., Tanimae, S., Moriyama, T., Fujimoto, S., Yagi, M., Metabolic responses to food and temperature in deep-sea isopods, <i>Bathynomus doederleini</i> . <i>Deep Sea Research Part I: Oceanographic Research Papers</i> , 196, 10401, 2023. <a href="https://doi.org/10.1016/j.dsr.2023.104019">https://doi.org/10.1016/j.dsr.2023.104019</a>	(A)	○
OD23007:	Kitano, J., Ansai, S., Fujimoto, S., Kakioka, R., Sato, M., Mandagi, I.F., Sumarto, B.K.A. and Yamahira, K., A cryptic sex-linked locus revealed by the elimination of a master sex-determining locus in medaka fish. <i>The American Naturalist</i> , 202(2), 2023. <a href="https://doi.org/10.1086/724840">https://doi.org/10.1086/724840</a>	(A)	○
OD23008:	Fujimoto, S., Yamahira, K., Yagi, M., Routine metabolic rate correlates with swimming speed in medaka. <i>Journal of Ethology</i> , 41, 207-214, 2023. <a href="https://doi.org/10.1007/s10164-023-00787-0">https://doi.org/10.1007/s10164-023-00787-0</a>	(A)	○
<b>国際学会発表</b>			
PI23001:	Nishiyama, N., Arakaki, W., Uechi, K., Utsumi, D., Sato, Y., Nakamatsu, M., Kinjo, T., Yamamoto, K. Prevalence and Genomic Analysis of Hypermucoviscous <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a Single Center in Japan: Insights into Virulence and Potential Clinical Implications. IDWeek 2023, Boston, MA, October 2023		
PI23002:	Horoiwa, M., Fujimoto, S., Yamahira, K., Genome-wide patterns of divergence and introgression among three sympatric species of ricefish after secondary contact. EAFES10, poster session, 2023		
<b>国内学会発表</b>			
PD23001:	加藤三步, Aye Thanda Win, 東濃青児, 鶴井香織, 佐藤行人, 立田晴記, 辻和希. ベイト配置パターンとアリのベイト受容性. 日本進化学会第25回沖縄大会, 2023		
PD23002:	戸部有紗, 佐藤行人, 伊澤雅子. DNAバーコーディングで明らかになった、絶滅危惧種カムリワシの季節的な食性の差. 日本鳥学会2023年度大会, 金沢市文化ホール, 2023		
PD23003:	藤本真悟, 小林大純, 青山洋昭, 村瀬偉紀, 八木光晴, 國島大河, 明正大純, 松波雅俊, 佐藤行人, 木村亮介. 東アジアのメダカ種群における過去の		

交雑シナリオの推定. 日本進化学会第25回沖縄大会, 琉球大学, 2023  
PD23004: 藤本真悟, 小林大純, 青山洋昭, 村瀬偉紀, 八木光晴, 國島大河, 明正大  
純, 松波雅俊, 佐藤行人, 木村亮介. 東アジアのメダカ種群における過去の  
交雑シナリオの推定. 個体群生態学会第39回大会, 北海道大学, 2023

附属動物実験施設

[\(動物実験支援分野の頁へ\)](#)

## 受入研究費による研究課題

### 1. 令和5年度日本学術振興会 科学研究費補助金による研究

研究代表者	研究種目	助成金額(千円)	研究課題
宮里 実	基盤研究(C)	4,160	加齢膀胱の神経ネットワーク変化とニューロモデュレーションによる脳内可塑性誘導
上條 中庸	基盤研究(C)	4,680	幼少期ストレス起因排尿機能障害の末梢—中枢変化と神経可塑性誘導に対する影響の解明
樋口 裕城	若手研究	4,680	セロトニン系抗うつ薬による神経回路再構築のメカニズム
宮里 実(代表者: 腎泌尿器外科 大城 琢磨)	基盤研究(C)	213	低出力体外衝撃波治療による膀胱アンチエイジング効果—排尿障害への新しい展望—
宮里実(代表者:上 條 中庸)	基盤研究(C)	150	幼少期ストレス起因排尿機能障害の末梢—中枢変化と神経可塑性誘導に対する影響の解明
土屋奈々絵	若手研究	650	4D-flow MRIを用いたバッド・キアリ症候群の血流定量解析
平安名常一	基盤研究(C)	1,300	腎癌骨転移の骨関連有害事象(SRE)低減に向けた治療法の開発
西村 正彦	基盤研究(C)	3,900	脳機能ネットワークの観点から行うPusher現象の病態解析と新規治療法の開発
古泉 英貴	基盤研究(C)	700	加齢黄斑変性の病態メカニズム解明～沖縄固有因子からの臨床的・遺伝学的アプローチ～
今永 直也	若手研究	2,000	偏光感受型OCTを用いた黄斑疾患の強膜組織解析
中西 浩一	基盤研究(C)	4,550	TRPV4の多面的作用に着目した多発性嚢胞腎病態に基づく疾患特異的治療の開発
金城 紀子	基盤研究(C)	3,900	小児期シェーグレン症候群におけるCD38による腺外組織障害への進展機序の解明
浜田 和弥	若手研究	4,550	腸内細菌叢に着目した食物アレルギー寛解機序の解明
浜田 聡	基盤研究(C)	2,210	CD4+CD28-T細胞を標的としたステロイド抵抗性慢性GVHDの治療開発
中西 浩一(代表 者:琉球大学 金 城紀子)	基盤研究(C)	50	小児期シェーグレン症候群におけるCD38による腺外組織障害への進展機序の解明
中西 浩一(代表 者:和歌山県立医 科大学 島友子)	基盤研究(C)	100	小児IgA腎症、紫斑病性腎炎における糖鎖異常IgA及びその特異的IgGの関与
中西 浩一(代表 者:和歌山県立医 科大学 島友子)	基盤研究(C)	100	小児IgA腎症、紫斑病性腎炎における糖鎖異常IgA及びその特異的IgGの関与
鈴木 幹男	基盤研究(C)	1,560 (総額)	PI3K/Akt/mTOR経路を標的とした頭頸部癌低侵襲治療の開発
池上 太郎	基盤研究(C)	1,300 (総額)	喉頭乳頭腫形成機構の解明
山下 懐	基盤研究(C)	650 (総額)	鼻副鼻腔内反性乳頭腫の診断, 再発, 悪性転化のバイオマーカー探索と機序の解明
比嘉 朋代	基盤研究(C)	1,170 (総額)	頭頸部癌発症に関する遺伝子多型と生活習慣
喜瀬 乗基	基盤研究(C)	910 (総額)	頸部干渉波刺激と脳機能画像評価を用いた嚥下障害の新規リハビリテーション開発
安慶名 信也	若手研究	1,690	ヒト乳頭腫ウイルス関連頭頸部癌の低酸素状態



上原 貴行	若手研究	(総額) 910	の分子機構に着目した低侵襲治療開発 HPV関連頭頸部癌におけるmTOR経路Raptorを標
比嘉 輝之	若手研究	(総額) 1,430	的とした新規治療の開発 高齢者頭頸部がんのフレイル, 免疫関連分子と 治療経過の解析
高江洲 義和 (代表者: 琉球大学 城間綾乃)	基盤研究(C)	100	認知・概日リズム障害障害に着目した双極性障 害の機能的リカバリー改善プログラムの開発
高江洲 義和 (代表者: 福岡大学 堀輝)	基盤研究(C)	70	交替勤務うつ病労働者の復職に関する多面的研 究
高江洲 義和 (代表者: 琉球大学 高松岳矢)	基盤研究(C)	100	ミトコンドリアの機能未知スプライシングバリ アントに注目した双極性障害の病態研究
高江洲 義和 (代表者: 杏林大学 早坂友成)	基盤研究(C)	85	難治性うつ状態の治療における多職種チーム医 療を用いた再発の予測と予防に関する検討
高江洲 義和 (代表者: 聖路加国 際大学 青木裕見)	基盤研究(C)	250	出口を見据えた不眠医療の確立をめざすSDMの 臨床実装と普及に向けた検討
高江洲 義和 (代表者: 聖路加国 際大学 青木裕見)	基盤研究(B)	100	不眠症患者のスリープヘルス増進にむけた対話 促進ウェブアプリSleep-SDMの開発・実装
高江洲 義和 (代表者: 京都大学 若村智子)	挑戦的研究(萌芽)	100	条件等色を利用した光の明るさを確保できる、 患者の睡眠を阻害しない夜間照明の開発
新里 輔鷹	若手研究	1170	縦断的MRIによる混合性うつ病及び双極性障害 の評価と合理的治療方針の確立
野口 洋文	基盤研究(B)	4,030	山中因子以外の新規転写因子を用いた, より安 全性の高いヒト人工臍幹細胞の樹立
野口 洋文	挑戦的研究(萌芽)	(総額) 2,600	新規遺伝子や低分子化合物を用いた組織特異的 幹細胞の人工作製
野口 洋文 (代表者: 岡山大 学・渡部昌実)	基盤研究(A)	(総額) 1,300	細胞骨格ダイナミクスに基づく分子輸送制御シ ステムの解明と革新的癌創薬への新展開
野口 洋文 (代表者: 朝日大 学・齊藤一誠)	基盤研究(B)	130	新規器官培養法による乳歯由来ヒトiPS細胞を 経路したインスリン分泌細胞形成の誘導
野口 洋文 (代表者: 鹿児島大 学・稲田絵美)	基盤研究(C)	(総額) 195	歯の再生を目指したヒト乳歯歯髄管細胞濃縮 と機能解析
野口 洋文 (代表者: 鹿児島大 学・窪田直子)	基盤研究(C)	130	幹細胞マーカーであるアルカリホスファター ゼのヒト乳歯歯髄細胞における機能的解析
野口 洋文 (代表者: 朝日大 学・齊藤陽子)	基盤研究(C)	(総額) 195	新規生体内ゲノム編集法による低ホスファター ゼ症モデルマウス作製とその応用
野口 洋文 (代表者: 琉球大 学・潮平知佳)	基盤研究(C)	(総額) 100	人工間葉系幹細胞を用いた肺線維症モデルマウ スに対する効果
潮平 知佳	基盤研究(C)	(総額) 1,560	人工間葉系幹細胞を用いた肺線維症モデルマウ スに対する効果
今村 美菜子	基盤研究(C)	1,430	新たなゲノム創薬手法による新規2型糖尿病治 療標的の同定
松波 雅俊	基盤研究(B)	5,980	古代ゲノム解析による島嶼地域への定住プロセ スの解明

松波 雅俊	挑戦的研究 (萌芽)	2, 600	遺伝系統樹と言語系統樹の矛盾を検討する
松波 雅俊 (代表者: 富永 篤)	基盤研究C	50	複数の小規模・大規模交雑がもたらすイモリの網状進化とモザイク的な集団構造の検証
松波 雅俊 (代表: 木村 亮介)	学術変革領域研究A	2, 000	琉球列島における先史人類および文化の形成
高山千利	基盤研究(C)	4, 160 (総額)	GABA/グリシンの興奮性応答を介した神経再生カスケードの解析と治療法への応用
清水千草	基盤研究(C)	3, 600 (総額)	周産期の運動機能発達における抑制性神経伝達物質グリシンの役割
小坂祥範	若手研究	3, 500 (総額)	ミクログリアを標的とした介入と運動療法を組み合わせた神経障害性疼痛治療への挑戦
屋富祖司	若手研究	3, 600 (総額)	運動神経軸索の再生を加速する因子の探索
清水千草(代表者: 琉球大学 高山千利)	基盤研究(C)	100 (総額)	GABA/グリシンの興奮性応答を介した神経再生カスケードの解析と治療法への応用
木村 亮介	基盤研究(B)	2, 900 (総額)	顔面形態関連遺伝子多型の探索および人類学的応用
木村 亮介	学術変革領域研究(A)	8, 400 (総額)	琉球列島における先史人類および文化の形成
木村 亮介 (代表者: 東京都立大学・山田康弘)	学術変革領域研究(A)	450	日本列島における先史人類史の総合的復元方法の研究
木村 亮介 (代表者: 北海道大学・加藤博文)	基盤研究(A)	720	先住性と集団帰属意識の歴史的形成過程の検討
木村 亮介 (代表者: 東京大学・海部陽介)	基盤研究(A)	500	4万年のアジア人類史から読み解く「ヒト多様性のパラドックス」
佐藤 丈寛	挑戦的研究 (萌芽)	2, 800 (総額)	低カバレッジ古代ゲノムデータの参照バイアスと集団遺伝学的解析への影響の検討
佐藤 丈寛	基盤研究(B)	1, 700 (総額)	古代ゲノム解析による東アジア-シベリア境界境域における人類縦断の返遷の解明
佐藤 丈寛 (代表者: 金沢大学・久米正吾)	基盤研究(A)	700	原シルクロードの形成-中央アジア山岳地帯の初期開発史に関する総合研究-
佐藤 丈寛 (代表者: 金沢大学・田嶋敦)	基盤研究(B)	200	生活習慣病の精密医療に向けた多層オミックス解析による新規リスク評価法の開発研究
佐藤 丈寛 (代表者: 琉球大学・木村亮介)	基盤研究(B)	300	顔面形態関連遺伝子多型の探索および人類学的応用
佐藤 丈寛 (代表者: 金沢大学・北川千織)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B) )	620	日・独・埃共同研究・古代埃及、グレコローマ時代の宗教と動物-中部埃及の事例研究
松平 一成	基盤研究(C)	300 (総額)	全ゲノムシーケンシングによるカニクイザルの交雑の詳細の解明
松平 一成 (代表者: 京都大学・古澤 拓郎)	国際共同研究強化(B)	0	インドネシアにおけるストレスと非感染性疾患のゲノム疫学国際共同研究
松下 正之	基盤研究(C)	1, 300	ミトコンドリア機能異常による双極性障害の病態基盤解明
高松 岳矢	基盤研究(C)	2, 210	ミトコンドリアの機能未知スプライシングバリ

筒井 正人 Idam Hermawan	基盤研究 (C) 2023年度 研究活動スタート支援	1, 560 900	アントに注目した双極性障害の病態研究 肺高血圧症に対するCARS2遺伝子治療法の確立 Investigation of the Role of Reactive Sulfur Synthase System (CBS/CSE/3MST system) in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome by using CBS/CSE/3MST-deficient Mice.
山下 弘高 (代表者：神戸女子大学 木村万里子)	基盤研究 (C)	100	新規食品素材「アクアファバ」に含まれる遊離型オリゴ糖・ペプチドの構造と機能解析
淵上 竜也	基盤研究 (C)	400	抑制性伝達物質発現調整によるジストニア改善の試み；GAD65とVGAT過剰発現
神里 興太	基盤研究 (C)	1, 415	沖縄型ALSの脊髄虚所モデル動物作成と外科的治療法の探索；変異型TFG発現制御
林 美鈴	基盤研究 (C)	300	血管内皮細胞機能の補完は腸管虚血の予後を改善するか：新規マウス虚血モデルでの検討
宮城 千賀子	基盤研究 (C)	1, 300	難治性慢性疼痛のマインドフルネスからACTへ段階的治療によるQOL改善への介入法の構築
神里 興太 (代表者：琉球大学 淵上 竜也)	基盤研究 (C)	100	抑制性伝達物質発現調整によるジストニア改善の試み；GAD65とVGAT過剰発現
垣花 学 (代表者：琉球大学 神里 興太)	基盤研究 (C)	200	沖縄型ALSの脊髄虚所モデル動物作成と外科的治療法の探索；変異型TFG発現制御
神里 興太 (代表者：琉球大学 清水 雄介)	基盤研究 (C)	400	エクソソームを用いた胸腹部大動脈術後対麻痺に対する新たな予防法の開発
垣花 学 (代表者：物質材料研究機構 石原伸輔)	基盤研究 (C)	800	人工副鼻腔による呼吸器機能の増強
神里 興太 (代表者：奈良医科大学 恵川淳二)	基盤研究 (C)	200	プレハビリテーションによる脳虚血後の高次脳機能障害の予防及びその機序に関する研究
垣花 学 (代表者：物質材料研究機構 石原伸輔)	基盤研究 (C)	800	人工副鼻腔による呼吸器機能の増強
當銘 保則	基盤研究 (C)	1, 040	骨肉腫における抗がん剤耐性や肺転移に関するマイクロRNAの解析
比嘉 浩太郎	若手研究	1, 560	脂肪由来幹細胞の三次元細胞構造体を用いたACL再建術の骨-移植腱結合部の研究
大城 裕理	若手研究	1, 560	サーキュラーRNAを標的としたEwing肉腫の病態解析と新規治療薬の探索
西田 康太郎 (代表者：琉球大学 當銘保則)	基盤研究 (C)	80	骨肉腫における抗がん剤耐性や肺転移に関するマイクロRNAの解析
大城 裕理 (代表者：琉球大学 當銘保則)	基盤研究 (C)	100	骨肉腫における抗がん剤耐性や肺転移に関するマイクロRNAの解析
東 千夏 (代表者：佐賀大学 村田大紀)	基盤研究 (B)	322	iPS細胞由来中胚葉系細胞を用いて新たな靭帯再建法の確立を目指す研究
清水 雄介	基盤研究 (C)	1, 300	エクソソームを用いた胸腹部大動脈術後対麻痺に対する新たな予防法の開発
清水 雄介	基盤研究 (C)	100	リンパ浮腫治療のための脂肪間質細胞改変型

(代表者：市瀬 多 恵子)				” Designer Cells” の開発
清水 雄介 (代表者：先端医学 研究センター 角南 寛)	挑戦的研究(萌芽)	100	100	生きた細胞膜構造を断面観察する新しい顕微鏡 観察法の開発
芦刈 明日香	基盤研究(C)	650	650	女性骨盤底機能障害のレジストリ作成に基づい た予防・先端治療の確立
木村 隆	若手研究	780	780	糖尿病による排尿障害の克服、低出力体外衝撃 波による新規治療法の確立
中村 博幸	基盤研究(C)	4,550	4,550	口腔癌でがん免疫を誘導する腫瘍新生抗原の探 索
三輪 宜一	基盤研究(C)	1,300	1,300	血管炎症に対するコルヒチンの作用機序および その情報伝達系の解明
植田 真一郎	基盤研究(C)	1,820	1,820	がん治療関連心毒性克服とがんサバイバーの心 血管予後改善を目指した臨床研究
徳重 明央	科学研究費補助金・基 盤研究(C) (R6~R8・ 日本学術振興会)	1,660	1,660	コルヒチンによるミトコンドリア関連miRNAを 介した作用機序の解明
徳重 明央 (代表者：鹿児島大 学 赤崎雄一)	基盤研究(C)	100	100	抗がん剤による心筋および骨格筋障害に対する ミトコンドリアを介した新規治療法の開発
鈴木 健夫	基盤研究(B)	3,700	3,700	ヒトに特有な希少RNA修飾の分子・生理機能の 探求
鈴木 健夫 (代表者：東京大学 尾山大明)	学術変革領域研究(A)	4,000	4,000	非ドメイン型バイオポリマーに関する分子修飾 機構の解明
海川 正人 (代表者：琉球大学 武居公子)	基盤研究(C)	50	50	腫瘍微小環境におけるRap2の機能解析
黒柳 秀人	挑戦的研究(萌芽)	2,500	2,500	拡張型心筋症モデルマウスを用いた病態発現機 構の解明と治療戦略の探索
黒柳 秀人	基盤研究(B)	3,142	3,142	動物の生体における組織特異的mRNAプロセシ ングの進行過程の解明
益崎 裕章	基盤研究(C)	295	295	玄米機能成分による脳内アセチルコリンシグナ ル制御と依存症・認知症改善の分子機構
益崎 裕章	基盤研究(C)	50	50	植物油由来機能成分を活用した肥満症に伴う認 知機能低下機構の統合的解析と治療応用
森島 聡子	基盤研究(C)	2,119	2,119	HLAの異常に基づく成人T細胞白血病リンパ腫の 個別化免疫療法を目指した基礎的研究
森島 聡子	基盤研究(C)	1,490	1,490	悪性リンパ腫におけるHLAアレル特異的な発現 と病型・臨床像との関連解析
岡本土毅	基盤研究(C)	1,319	1,319	動物性脂肪の過剰摂取を抑制する『足る知る 脳』の構築
仲地佐和子	基盤研究(C)	2,000	2,000	グルコース輸送体標的化イムノトキシンによる 成人T細胞白血病の新規治療法開発
西 由希子	若手研究	3,500	3,500	老化細胞除去で有害事象軽減と治療効果増強を 実現する高齢血液悪性疾患の新規治療戦略
玉城 啓太	若手研究	1,600	1,600	造血器腫瘍細胞のミトコンドリアを標的とした SGLT2阻害剤による抗腫瘍効果の解明
益崎 裕章 (代表者：琉球大 学 中村克徳)	基盤研究(C)	150	150	フッ化ピリミジン系抗がん剤併用時における経 口抗凝固薬の使い分けに関する研究
益崎 裕章 (代表者：琉球大 学 仲地佐和子)	基盤研究(C)	300	300	グルコース輸送体標的化イムノトキシンによる 成人T細胞白血病の新規治療法開発

益崎 裕章 (代表者：琉球大学 岡本土毅)	基盤研究(C)	219	動物性脂肪の過剰摂取を抑制する『足る知る脳』の構築
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 森島聡子)	基盤研究(C)	342	HLAの異常に基づく成人T細胞白血病リンパ腫の個別化免疫療法を目指した基礎的研究
岡本 土毅 (代表者：琉球大学 仲地佐和子)	基盤研究(C)	300	グルコース輸送体標的化イムノトキシンによる成人T細胞白血病の新規治療法開発
岡本 土毅 (代表者：琉球大学 益崎裕章)	基盤研究(C)	30	玄米機能成分による脳内アセチルコリンシグナル制御と依存症・認知症改善の分子機構
岡本 土毅 (代表者：琉球大学 益崎裕章)	基盤研究(C)	10	植物油由来機能成分を活用した肥満症に伴う認知機能低下機構の統合的解析と治療応用
楠瀬 賢也	基盤研究(C)	50	Deep learningを用いた胸部X線画像における肺高血圧病態分類の取り組み
楠瀬 賢也	基盤研究(C)	1, 700	心不全判定AIモデルによる高リスク症例の同定と最適治療法の探求
石田 明夫	基盤研究(C)	1, 300	環境要因による腸内フローラの変化が認知機能に影響するか
大屋 祐輔	基盤研究(B)	100	心房細動における脳心血管病予防のための降圧目標を解明する国際共同大規模臨床試験
山里 正演	基盤研究(C)	700	肥満高血圧の中枢性機序における脳脊髄液中マクロファージの役割の検討
楠瀬 賢也 (代表者：大阪市立総合医療センター 西口 幸雄)	基盤研究(C)	50	人工知能を搭載したハンディ・心エコー機を用いた左室描出と左室機能評価
石田 明夫 (代表者：国立沖縄工業高等専門学校 藤元 高德)	基盤研究(B)	300	長寿は代々続くのか？日本一長寿の村の腸内をバイオインフォマティクスで検証する
山城 哲	基盤研究(C)	700	紅麹菌発行物の動物細胞に対するコレラ毒素活性の滅殺機序と原因物質解明に関する研究
トーマ クラウディア	基盤研究(B)	3, 762	病原性レプトスピラによる細胞間接着装置の破壊戦略の解明
谷口委代	基盤研究(C)	1, 820	腸内細菌を標的とした脳マラリア予防・治療法の開発に向けた研究
山口 さやか	基盤研究(C)	1, 690	ハンセン病の既存検体を用いた、多菌型と少菌型等の病型別発症機序の解明
野中 公子	基盤研究(C)	1, 170	瘍微小環境におけるRap2の機能解析
栗澤 遼子	若手研究	2, 340	沖縄県に好発する血管肉腫の免疫微小環境の理解と治療標的となる腫瘍ゲノム変異の探索
内海 大介	若手研究	2, 340	斑状強皮症型基底細胞癌の高悪性度特性を規定する背景因子解明のための遺伝子発現解析
高橋 健造	基盤研究(C)	1, 560	ハンセン病の既存検体を用いた、多菌型と少菌型等の病型別発症機序の解明
柳 輝希	基盤研究(C)	1, 300	異種移植モデルを用いた乳房外パジェット病に対する新規治療法の開発
内海 大介(代表者：自治医科大学 加藤大智)	国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B))	260	流行地で実施できる皮膚リーシュマニア症の高感度迅速診断法・感染リスク評価系の構築
柳 輝希(代表者：北海道大学 中村秀樹)	基盤研究(C)	1, 200	薬剤スクリーニングによる血管肉腫に対する新規治療法の探索と治療効果の検証

今井 大達	若手研究	1,690	リボソームストロークをハブとする翻訳関連因子プールの機能動態解明
高橋 良明	基盤研究(C)	2,080	ワクチンを含む抗ウイルス薬in vivo評価系に資する新規HTLV-1感染小動物モデルの作製
山本和子	基盤研究(C)	1,200	hsdS遺伝子組換え膜光透過性固定株を用いた侵襲性肺炎球菌感染症のメカニズム解明
金城武士 (代表者:大阪大学 中村昇太)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化B)	期間延長	インドネシアに流行する抗酸菌のゲノム疫学研究
金城武士	基盤研究(C)	1,560	ゲノム解析による非結核性抗酸菌の高精度迅速同定および薬剤感受性判定システムの開発
鍋谷大二郎 (代表者:琉球大学 金城武士)	基盤研究(C)	240	ゲノム解析による非結核性抗酸菌の高精度迅速同定および薬剤感受性判定システムの開発
大野 真治 (代表 者:九州大学 大 賀 正一)	基盤研究(B)	500	小児期に発症する心筋炎の病因と心筋障害機構の解析
渡部 匡史 (代表 者:京都薬科大学 松本崇宏)	基盤研究(B)	50	がん化学療法抵抗性改善機能に基づく天然由来新規医薬品シーズの開拓
渡部 匡史	基盤研究(C)	900	がんウイルスが形成するハイブリッド転写開始前複合体の全体構成解明と創薬シーズ探索
斉藤 美加	基盤研究(C)	600	八重山マラリア撲滅に果たした「サイエンス」の役割の社会的調査と検証
斉藤 美加 (代 表者:沖縄国際大 学 市川智生)	学術変革領域研究(B)	1,030	COVID-19による集団変容と歴史的継承の比較研究
名嘉地めぐみ	基盤研究(C)	4,030	沖縄の保育所健診データを活用した親子の食事摂取の向上を目指す無作為化介入試験
名嘉地めぐみ (代表者:滋賀医 科大学 山木 照 子)	基盤研究(C)	4,030	多死社会を支える「終末期の話し合い」の卒前医学教育プログラム構築
名嘉地めぐみ (代表者:琉球大 学 等々力英美)	基盤研究(C)	4,160	沖縄の母子の食習慣が腸内環境に与える影響:家庭・地域の側面から
前田 士郎 (代表者:松波 雅 俊)	基盤研究(B)	100	古代ゲノム解析による島嶼地域への定住プロセスの解明
中島 信久	基盤研究(C)	4,200 (総額)	がん診療病院において「がん治療と緩和ケアの統合」を実践するためのプログラムの開発
金城 隆展 (代表者:大阪市立 大学 服部俊子)	基盤研究(C)	4,290 (総額)	医療組織倫理学の構築に向けて
中村 克徳	基盤研究(C)	1,430	フッ化ピリミジン系抗がん剤併用時における経口抗凝固薬の使い分けに関する研究
古波蔵 健太郎	基盤研究(C)	780	慢性腎臓病における運動、身体活動量と腎微小循環の関連に関する探索的研究
西平 淳子	若手研究	4,420	中心静脈ポート断裂事故ゼロを目指す包括的安全戦略
豊里 竹彦	基盤研究(C)	1,300	ソーシャルキャピタルを基盤とした看護師のワークライフバランス推進モデルの構築
眞榮城 千夏子	基盤研究(C)	2,730	地域在住高齢者対するミニトランポリンを用いたフレイル予防プログラムの検討
豊里 竹彦 (代表者:琉球大学)	基盤研究(C)	300	地域在住高齢者対するミニトランポリンを用いたフレイル予防プログラムの検討

眞榮城 千夏子)				
眞榮城 千夏子	基盤研究(C)	300		ソーシャルキャピタルを基盤とした看護師のワークライフバランス推進モデルの構築
高倉 実	基盤研究(C)	1,300		青少年の社会経済的不利と健康の関係に対する学校・地域の集会的効力の同時的修飾効果
高倉 実 (代表者：文教大学 小林稔)	国際共同研究強化(B)	150		健康・学力格差の是正をねらった幼少期教育プログラム（沖縄-マオリ）モデルの開発
高倉 実 (代表者：東京家政 学院大学 田中千 晶)	基盤研究(B)	150		全国大規模調査による幼児期の身体活動、座位行動、睡眠と発育・発達指標との関連
高倉 実 (代表者：神戸大学 内山愉太)	基盤研究(B)	455		日常生活全般における生態系サービス受給の格差と効果：都市地域環境と健康の改善手法
照屋 典子	基盤研究(C)	400		がん体験者を活用した児童へのがん教育普及のための授業支援プログラムの構築
前田 縁子	若手研究(B)	500		島嶼地域におけるがんサバイバーの就労支援の現状とサポート体制の構築
前田 縁子 (代表者：琉球大学 照屋 典子)	基盤研究(C)	100		がん体験者を活用した児童へのがん教育普及のための授業支援プログラムの構築
前田 縁子 (代表者：琉球大 学 小林 潤)	基盤研究(B)	100		低中所得国貧困僻地でのライフコースアプローチによる母子保健戦略策定の為の評価研究
関口 浩至	若手研究	753		表面筋電図を用いた呼吸補助筋の活動分析は人工呼吸器離脱の予測指標となりうるのか？
関口 浩至 (代表者：(財)沖中 記念成人病研究所 福田 龍将)	基盤研究(C)	325		働き方改革時代の救急医療における救急救命士および看護師への実効的タスクシフト
東恩納 美樹	若手研究		期間延長	パートナーシップ・ナーシング・システムと患者アウトカムの関連
嵩元リカ (代表者：琉球大 学・玉城陽子)	基盤研究(C)	50		父親が必要とする支援時期と支援内容ーパートナーの妊娠期から産後1年までー
玉城 陽子	基盤研究(C)	910		父親が必要とする支援の時期と支援内容ーパートナーの妊娠期から産後1年までー
遠藤 由美子 (代表者：福島県立 医科大学 山口咲 奈枝)	基盤研究(C)	20		成人学習理論に基づく父親の育児行動促進のための周産期の看護介入プログラムの開発
遠藤由美子 (代表者：琉球大 学・玉城陽子)	基盤研究(C)	50		父親が必要とする支援時期と支援内容ーパートナーの妊娠期から産後1年までー
小林 潤	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B))	2,700		市民科学と時空間解析によるCOVID-19流行時のデング熱発生リスク評価の研究
小林 潤	基盤研究(B)	5,000		低中所得国貧困僻地でのライフコースアプローチによる母子保健戦略策定の為の評価研究
當山裕子 (代表者：琉球大 学・和氣則江)	基盤研究(C)	30		米国占領政策下の沖縄における「養護教諭」の活動を支えた要因の検討
當山裕子 (代表者：琉球大	基盤研究(C)	167		沖縄県における新型コロナウイルス流行後の母親の育児ストレスと精神保健に関する研究

学・當山紀子) 當山裕子 (代表者：沖縄県 立看護大学・知念 真樹)	基盤研究 (C)	75	小離島勤務保健師へのITを活用した継続教育プログラムの開発
當山紀子	基盤研究 (C)	1, 100	沖縄県における新型コロナウイルス流行後の母親の育児ストレスと精神保健に関する研究
外間知香子 (代表者：琉球大 学・當山紀子)	基盤研究 (C)	50	沖縄県における新型コロナウイルス流行後の母親の育児ストレスと精神保健に関する研究
高原 美鈴 (代表者：琉球大 学・當山紀子)	基盤研究 (C)	0	沖縄県における新型コロナウイルス流行後の母親の育児ストレスと精神保健に関する研究
喜屋武 享	学術変革領域研究(A)	1, 300	子どもの身体活動および体力における社会経済格差の推移
喜屋武 享 (代表者：神戸大 学内山 愉太)	基盤研究 (B)	6, 240	日常生活全般における生態系サービス受給の格差と効果：都市地域環境と健康の改善手法
喜屋武 享 (代表者：名城大 学香村 恵介)	基盤研究 (C)	2, 990	運動発達の見える化を可能にする簡便な幼児の運動能力測定法の開発と効果検証
和氣 則江	基盤研究 (C)	390	米国占領政策下の沖縄における「養護教諭」の活動を支えた要因の検討
伊藤 早苗	若手研究	260	将来の肥満・生活習慣病のリスク「小さく生まれ大きく育つ」要因の解明
伊藤 早苗 (代表者：琉球大 学名嘉地めぐみ)	基盤研究 (C)	260	沖縄の保育所健診データを活用した親子の食事摂取の向上を目指す無作為化介入試験
伊藤 早苗 (代表者：琉球大 学等々力英美)	基盤研究 (C)	520	沖縄の母子の食習慣が腸内環境に与える影響：家庭・地域の側面から
平井 到	基盤研究 (C)	1, 560	ベトナムのコミュニティに拡散する薬剤耐性菌の遺伝学的多様性について
今泉 直樹	基盤研究 (C)	1, 100	新規ATLバイオマーカーsTNFR2の血中上昇機構と切断酵素制御による細胞死への影響
崎浜秀悟	若手研究	2, 400	ATLLにおけるPRKCB・CARD11 変異共存の臨床的／機能的意義
田中勇悦 (代表者：医薬基 盤・健康・栄養研 究所 浦野恵美子)	基盤研究 (C)	650	霊長類モデルによるHTLV-1 感染制御免疫の解明
福島卓也 (代表者：琉球大 学今泉直樹)	基盤研究 (C)	100	新規ATL バイオマーカーsTNFR2 の血中上昇機構と切断酵素制御による細胞死への影響
福島卓也 (代表者：名古屋大 学 加留部謙之輔)	基盤研究 (B)	100	HTLV-1 陽性HRS 細胞を伴う成人T細胞白血病/リンパ腫の統合的解析
角南寛 (代表者：琉球大 学 清水雄介)	基盤研究 (C)	100	エクソソームを用いた胸腹部大動脈術後対麻痺に対する新たな予防法の開発
角南寛	挑戦的研究(萌芽)	1, 950	生きた細胞膜構造を断面観察する新しい顕微観察法の開発
横田秀夫 (代表者：量子医 科学研究所 青木 伊知男)	基盤研究 (A)	750	低侵襲性の反応性ナノ・マンガ造影剤開発による「MRI病理組織変性解析法」の創成



横田秀夫 (代表者:水産技術研究所 山下洋)	基盤研究 (A)	1,200	サンゴ礁で繁栄する褐虫藻共生システムの体系的な理解:学際的研究体制によるアプローチ
横田秀夫 (代表者:東京大学高木周)	基盤研究 (A)	700	マイクロバブル内包ベシクルの超音波制御技術の確立とその医療応用
横田秀夫 (代表者:名古屋大学 古川大記)	基盤研究 (B)	500	人工衛星による大気汚染情報を活用した間質性肺炎プレジジョンメディスンの実現
横田秀夫 (代表者:愛媛大学 座古保)	基盤研究 (B)	500	ルイメージングを駆使した超高感度・構造多型評価可能多元的バイオ分析
横田秀夫 (代表者:名古屋大学 山本 美知郎)	基盤研究 (C)	300	超音波関節鏡を併用した次世代型関節鏡ARシステムの開発
横田秀夫 (代表者:理化学研究所 竹本智子)	基盤研究 (C)	150	早期胃がんの機能的特徴を活用したAI内視鏡画像診断
大山慎太郎 (代表者:名古屋大学 岩月克之)	基盤研究 (C)	5,000	脳機能解析を応用した疼痛評価システムの開発
大山慎太郎 (代表者:名古屋大学 米田英正)	基盤研究 (B)	15,000	感覚情報処理系の解析を含めた手指巧緻運動障害の定量化と未病早期検出技術の開発
大山慎太郎 (代表者:名古屋大学 山本美知郎)	基盤研究 (C)	5,000	超音波関節鏡を併用した次世代型関節鏡ARシステムの開発
大山慎太郎 (代表者:名古屋大学 古川大記)	基盤研究 (B)	15,000	人工衛星による大気汚染情報を活用した間質性肺炎プレジジョンメディスンの実現
大山慎太郎 (代表者:名古屋大学 建部将広)	基盤研究 (C)	5,000	視覚と上肢の運動に注目した不確実性に対応する手術技術の数値化・習熟に関する研究
内海大介	若手研究	2,340	斑状強皮症型基底細胞癌の高悪性度特性を規定する背景因子解明のための遺伝子発現解析
内海大介 (代表者:自治医科大学 加藤大智)	国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B))	260	流行地で実施できる皮膚リーシュマニア症の高感度迅速診断法・感染リスク評価系の構築
市瀬広武 (代表者:琉球大学 市瀬多恵子)	基盤研究 (C)	500	リンパ浮腫治療のための脂肪間質細胞改変型” Designer Cells” の開発
佐藤 行人	基盤研究 (B)	18,590 (総額)	全生物学的な環境DNA相関に基づく革新的な生物間の相互関係研究と基盤創出
佐藤 行人 (代表者:琉球大学 辻 瑞樹)	基盤研究 (B)	17,420 (総額)	行動群集生態学アプローチによる適応荷重理論の実証研究
佐藤 行人 (代表者:富山大学 横畑 泰志)	基盤研究 (C)	1,690 (総額)	衛星画像と環境DNAによる尖閣諸島魚釣島の野生化ヤギの影響の評価の試み
佐藤 行人 (代表者:琉球大学 梶田 忠)	国際共同研究強化 (B)	19,110 (総額)	マングローブ生態系の全球的生物多様性観測の完成に向けた国際共同研究

藤本 真悟  
(代表者：長崎大学  
八木光晴)

基盤研究(C)

50 3次元のマイクロプラスチック調査と海産仔稚魚による誤食実態の解明

## 2. 厚生労働省からの受託研究

研究代表者	研究事業名	助成金額 (千円)	研究課題
古泉 英貴 (代表者：三重・近藤峰生)	難治性疾患政策研究事業	500	網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究
中西 浩一(代表者：北里大学 石倉健司)	難治性疾患等対策研究事業	400	小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診察・研究体制の発展
鈴木 幹男 (代表者：国立大学法人信州大学 宇佐美真一)	難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)	300 (総額)	難治性聴覚障害に関する調査研究
木村 亮介	厚生労働省 社会・援護局	689	沖縄県内において収容された遺骨の鑑定
仲宗根 哲 (代表者：大阪大学 菅野伸彦)	厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)	100	特発性大腿骨頭壊死症の確定診断と重症度判定の向上に資する大規模多施設研究
石原 聡 (代表者：聖マリアンナ医科大学 山野 嘉久)	厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)	200	HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
高槻 光寿(代表者：長崎大学 江口 晋)	厚生労働行政推進調査事業費	200	血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究
銘苺桂子 (大阪母子医療センター 光田信明)	厚生労働科学研究費補助金		妊婦健康診査、産婦健康診査における妊産婦支援の総合的評価に関する研究(主任一括)
銘苺桂子 (聖マリアンナ医科大学 鈴木直)	厚生労働行政推進調査事業費補助金		児・AYA世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法のエビデンス確立を目指した研究—安全性(がん側のアウトカム)と有効性(生殖側のアウトカム)の確立を目指して(主任一括)
新垣伸吾 (代表者：ロコモディカル総合研究所 江口有一郎)	肝炎等克服政策研究事業	1,500	多様な病態に対応可能な肝疾患のトータルケアに資する人材育成及びその活動の質の向上等に関する研究
仲松正司 (代表者：国立感染症研究所 明田幸宏)	厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)	450	成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス強化のための研究
仲村秀太 (代表者：国立感染症研究所 菊池 正)	感染症実用化研究事業	517	国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期動向把握に関する研究
仲村秀太 (代表者：大阪青山大学 塩野徳史)	エイズ対策政策研究事業	1,000	コミュニティーを活用したMSMに対するHIV感染症の有効な普及啓発方法に関する研究
仲村秀太	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	3,900	エムボックスの治療・予防体制の整備に関する研究開発
中島 信久 (代表者：国立がん研究センター)	がん対策推進総合研究事業	研究代表者に一括交付	科学的根拠に基づくがん情報の提供及び均てん化に向けた体制整備に資する研究

若尾文彦) 銘苺桂子 (大阪母子医療センター 光田信明)	厚生労働科学研究費補助金			妊婦健康診査、産婦健康診査における妊産婦支援の総合的評価に関する研究 (主任一括)
増田 昌人 (代表者国立がん研究センター がん対策研究所 がん医療支援部 部長代理 鈴木 達也)	がん対策推進総合研究事業	300		がん対策推進基本計画の進捗管理に資する評価指標の実装に向けた研究
増田 昌人 (代表者:国立がん研究センター 若尾文彦)	がん対策推進総合研究事業	300		がん診療連携拠点病院等における情報提供の適切な方法・項目の確立に資する研究
増田 昌人 (代表者:九州がんセンター 藤 也寸志)	がん対策推進総合研究事業	配分なし (代表者一括)		がん診療連携拠点病院等におけるがん診療の実態把握に係る適切な評価指標の確立に資する研究
横田 秀夫 (代表者:国立がん研究センター・坂下信悟)	がん研究開発費	1,000		AIによる各種臓器の標本切り出しならびに病理標本作製支援技術作成のための体制整備
横田 秀夫 (代表者:国立がん研究センター・伊藤雅昭)	がん研究開発費	500		がん領域の外科手術のアウトカム向上に資する機器・システム開発基盤整備に関する研究

### 3. 日本医療研究開発機構 (AMED) による研究

研究代表者	研究事業名	助成金額 (千円)	研究課題
中西 浩一(代表者: 神戸大学 野津寛大)	成育疾患克服等総合研究事業	0	小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群早期再発例の長期寛解導入を目指したリツキシマブ療法開発研究
知念 安紹 (代表者: 国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋)	難治性疾患実用化研究事業	8,000	未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD)): 希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究
垣花 学 (代表者: 京都大学 井上 久治)	AMED	2,000	機能性オルガノイドを用いた運動ニューロン疾患遺伝子
垣花 学 (代表者: 京都大学 井上 久治)	AMED	2,000	SODI変異ALSに対する遺伝子編集治療法の開発
清水 雄介	再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給促進事業)	33,050	琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装
中村博幸 (代表者: 清水雄介)	再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業(再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給促進事業)	117,000	琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装
植田 真一郎 (代表者: 東京大学 小室一成)	ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム	2,600	マルチオミックス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現
植田 真一郎 (代表者: 兵庫医科大学 森本剛)	研究公正高度化モデル開発支援事業	1,300	臨床研究者による活用を目指した臨床研究技能と研究公正の統合学修の実用化
鈴木 健夫 (代表者: 千葉工業大学 坂本泰一)	AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業	5,000	革新的次世代核酸医薬
中村 幸志 (代表者: 福岡大学 有馬久富)	予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業	150	デジタル技術を活用した生涯にわたる血圧管理に関する指針の研究開発
楠瀬 賢也	医工連携・人工知能実装研究事業	756	日本全地域で心不全診療連携を最適化するAI実装 DtoD システムの開発と実用化
青木 陽一(代表者: 昭和大学 松本光司)	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	260	思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後における子宮頸癌の HPV16/18 陽性割合の推移に関する疫学研究
青木 陽一(代表者: 北海道大学 渡利英道)	革新的がん医療実用化研究事業/領域5: 新たな標準治療を創るための研究/科学的根拠に基づくがんの支持療法/緩和療法の開発に関する研究	520	シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の嘔気・嘔吐に対する六君子湯の効果—プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験

青木 陽一 (代表者:筑波大学 佐藤豊実)	革新的がん医療実用化研究事業	975	上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化検証試験
銘苺桂子 (代表者:琉球大学 宮里 実)	女性の健康の包括的支援実用化研究事業	200	骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略
銘苺桂子 (代表者:琉球大学 清水 雄介)	AMED研究事業	300	臍帯組織および臍帯血由来幹細胞の抽出方法の検討
許 駿	地球規模保健課題解決推進のための研究事業	874	Study of filamentous Vibrio cholerae: bacterial motility and infection strategy
高橋 良明 (代表者:国立感染症研究所 立川愛)	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	1,600	HTLV-1潜伏感染制御・根治に向けたiPS細胞由来抗CADM1-CAR-T細胞開発に関する研究
高橋 良明 (代表者:国立感染症研究所 俣野哲朗)	再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム	1,600	iPS 細胞由来抗CADM1-CAR-T 細胞によるATL 治療法開発に関する研究
山本和子	地球規模保健課題解決推進のための研究事業	10,000 (総額)	COVID-19におけるSARS-CoV-2特異的な気道粘膜免疫システムと重症度との関連性の解明
中島 信久 (代表者:大阪公立大学 西山菜々子)	革新的がん医療実用化研究事業	100	緩和ケア病棟入院中のがん患者に対するリハビリテーションの有効性検証ならびに普及実装に向けた研究
平田 哲生(代表者:琉球大学 形成外科 清水雄介)	再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給促進事業	300	琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装
池原 由美 (代表者:琉球大学 大学院医学研究科 形成外科学講座 清水 雄介)	令和5年度 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給促進事業	10,350	琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装
東恩納 美樹 (代表者:兵庫医科大学 森本剛)	研究公正高度化モデル開発支援事業:医療分野の「責任ある研究・イノベーション(RRI)」推進に資する取り組み	650	臨床研究者による活用を目指した臨床研究技能と研究公正の統合学修の実用化
福島卓也 (代表者:東京大学 山岸誠)	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	1,000	ゲノム情報を基盤としたHTLV-1 感染症の病態形成機序の解明及び発症リスク予知アルゴリズム開発に関する総合的研究
角南寛 (代表者:琉球大学 清水雄介)	AMED・再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業	5,000	琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装
大山 慎太郎	メディカルアーツ研究事業	31,980	無意識下の運動制御を基にした手術技術の均等化・標準化に関する研究開発
横田 秀夫 (代表者:名古屋大学 古川大記)	医療機器等研究成果展開事業	200	A11 Japan大規模レジストリデータを背景とした間質性肺炎の治療プログラム及びデバイスの開発
大山 慎太郎 (代表者:名古屋大学 古川大記)	医療機器等研究成果展開事業	26,000	A11 Japan大規模レジストリデータを背景とした間質性肺炎の治療プログラム及びデバイスの開発

#### 4. その他の公的機関からの研究費

研究代表者	助成事業者名	助成金額 (千円)	研究課題
宮里実	令和5年度先端医学研究支援事業	1,200	老化メカニズムの理解に伴う加齢膀胱ロバストネス変容解明と新規治療標的開発
宮里実	令和5年度 大学発SDGs社会課題解決型科学技術プロジェクト創出支援事業	3,858	沖縄県女性の骨盤底ヘルスによる尿失禁、ロコモ、フレイル予防検証
古泉 英貴 (代表者：国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・山中行人)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター	600	視機能/加齢性疾患が高齢者の身体機能に与える影響および予防・治療法の開発に関する研究
中西 浩一	環境省	38,883	子どもの健康と環境に関する全国調査
平川 仁	先端医学研究センター運営委員会	1,200	内反性乳頭腫関連副鼻腔癌におけるExon20ins発癌機構の解明および新規の治療戦略
金城 秀俊	先端医学研究センター運営委員会	500	ヒト乳頭腫ウイルス感染におけるtoll-likereceptorの役割と治療戦略
高江洲 義和 (代表者：国立精神・神経医療研究センター 栗山健一)	精神・神経疾患研究開発費	530	睡眠障害・睡眠ポリグラフデータバンク構築研究
野口 洋文	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター	5,000 (総額)	量子ドットを用いた移植細胞のin vivo イメージング
前田 士郎	共同研究推進事業（先端医療） 沖縄県	30,000	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究
木村 亮介 (代表者：琉球大学・前田士郎)	沖縄県	300	先端医療実用化推進事業（イノベーション・エコシス共同研究推進事業）
筒井 正人	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業	4,400	沖縄型神経原性筋萎縮症に対峙する創薬シーズの発掘
筒井 正人	令和5年度琉球大学先端医学研究支援事業	1,200	脱毛、掻痒、創傷における超硫黄合成系の病因的役割の解明
大城 裕理	整形災害外科研究助成財団	500	Green fluorescent protein (GFP) を形質導入したEwing肉腫の高肺転移細胞株を用いた肺転移能力の解析と新規治療薬の探索
青木 佑介	公益財団法人ふくおか公衆衛生推進機構	500	骨肉腫細胞におけるメチオニン依存度と細胞悪性度との関係性と機序の解明
清水 雄介	バイオ関連産業事業化促進事業	5,000	沖縄を拠点とするエクソソーム精製事業の発展と医療機器医薬品産業への応用
清水 雄介	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業（先端医療）	17,601	幹細胞治療を通じた沖縄再生医療・スポーツ産業の発展
清水 雄介	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業 (大学共同研究推進)	2,999	液性因子の機能を保持した乾燥粉末化技術の確立と製造ラインの県内構築
清水 雄介	公益財団法人SBC医学振興財団	1,000	「生体吸収性幹細胞シート」開発のための基礎研究
清水 雄介 (代表者：市瀬 多)	先端医学研究支援事業	550	リンパ浮腫治療のための脂肪間質細胞改変型” Designer Cells” の開発

恵子)				
植田 真一郎	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業（先端医療）委託業務	3,600	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究とゲノム情報の実装事業	
植田 真一郎	沖縄イノベーション・エコシステム共同推進事業（共同研究）委託業務	4,718	沖縄県での臨床試験推進に資するDecentralized Clinical Trial (DCT) システムの開発	
中村 幸志 (代表者：北海道大学 吉野正則)	国立研究開発法人化学技術振興機構 (JST) 共創の場形成支援プログラム令和5年度他機関との連携強化による拠点ビジョン実現の加速・充実化支援（追加支援）：北海道大学COI-NEXT「こころとカラダのライフデザイン共創拠点」	13,000	こころとカラダのライフデザイン共創拠点	
益崎 裕章	令和5年度 沖縄科学技術イノベーションシステム構築事業(琉球大学)	4,636	タバコ・アルコールの接種過剰を緩和する新規機能性食品の開発に向けた分子基盤の解明と社会実装	
岡本 士毅	令和5年度 先端医学研究支援事業(琉球大学)	1,200	アルコール依存脳と脂肪依存脳の病態クロストーク	
新垣 慎太郎	令和5年度琉球大学先端医学研究支援事業	1,200	深層学習を用いた腹腔鏡下肝切除術における脈管構造の自動セグメンテーション	
銘苺桂子 (大阪母子医療センター 光田信明)	厚生労働科学研究費補助金		妊婦健康診査、産婦健康診査における妊産婦支援の総合的評価に関する研究（主任一括）	
銘苺桂子 (聖マリアンナ医科大学 鈴木直)	厚生労働行政推進調査事業費補助金		児・AYA世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法のエビデンス確立を目指した研究—安全性（がん側のアウトカム）と有効性（生殖側のアウトカム）の確立を目指して（主任一括）	
山城 哲	沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業・	4,400	紅麹抽出物中の下痢抑制を示唆する有効成分に関する研究	
トーマ クラウディア 岸本英博	一般財団法人化学及血清療法研究所 令和5年度沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業(感染症分野)	10,000	宿主真核細胞のタンパク質分解系を利用する人獣共通病原菌「レプトスピラ」の感染戦略	
岸本英博	琉球大学(令和5年度先端医学研究事業)	1,500	免疫動物に対する安全性と抗体産生能の評価	
大嶺 卓也	令和5年度琉球大学先端医学研究支援	500	感染豚回復後の血清精製IgGを用いた候補ワクチンタンパク質の評価	
山下 暁朗	内閣府	14,500	重症マラリア感染症の病態を左右する免疫応答と腸内細菌叢の解析	
水口 真理子	琉球大学	1,000	アテロームの2病型をモデルとした、表皮—毛包上皮間の相互分化機序の理解	
山本和子	長崎大学	1,000	難治性がんにおけるがん抗原の発現制御機構の理解と医療開発	
山本和子	琉球大学	1,000	リンパ節に局在するATL細胞の増殖機構の解明	
山本和子	琉球大学	1,000	ELISPOTを用いたCOVID-19患者の末梢血単核球インターフェロン $\gamma$ 遊離解析とSARS-CoV2ウイルスのもつ抗酸菌特異抗原類似蛋白の同定	
山本和子	琉球大学	1,200	COVID-19エンデミック下の免疫細胞分子解析と	



金城武士 (代表者:大阪大学 中村昇太)	大阪大学微生物病研究 所共同研究課題(特定 課題)	500	再感染リスク因子の検討 非結核性抗酸菌症の迅速・高精度同定法の臨床応 用
金城 徹	大分大学	1,000	沖縄県離島患者を対象としたヘリコバクター・ピ ロリのゲノム解析研究
新垣伸吾 新垣伸吾	沖縄県 国立国際医療研究セン ター	934 801	肝疾患診療連携拠点病院事業 肝炎情報センター戦略的強化事業
仲村秀太 仲村秀太 仲村秀太	沖縄県 沖縄県 国立病院機構九州医療 センター	917 6,000 179	沖縄県エイズ治療拠点病院研修委託 沖縄県感染症診療ネットワーク事業 HIV診療医師情報網支援事業
仲村秀太 仲村秀太	エイズ予防財団 琉球大学	675 800	HIV感染者等保健福祉相談事業 日本人PLWH (People Living with HIV) における フレイルの疫学および病態解明-HIV感染がもた らす腸内細菌叢の変化はフレイル進展にどう関与 するのか?-
井手口周平	琉球大学	500	沖縄県の新型コロナウイルス感染症の新たな重症 化リスク因子の検討と血清抗体価との関連性の評 価
渡部 匡史	琉球大学先端医学研究 支援センター(先端医学 研究支援事業)	1,200	ウイルスタンパク質群を起点とした局所的タンパ ク質間相互作用ネットワークおよび潜在的相互作 用の予測アルゴリズム開発
前田 士郎	沖縄県先端医療技術実 用化促進事業委託業務	30,000	沖縄県の健康長寿復興を目指した疾患ゲノム研究
森近一穂	琉球大学先端医学研究 支援事業	500	エピゲノム調整によるSGLT2発現亢進を利用した 成人T細胞白血病の新規治療戦略
金城 徹	大分大学	1,000	沖縄県離島患者を対象としたヘリコバクター・ピ ロリのゲノム解析研究
増田 昌人 増田 昌人 増田 昌人 増田 昌人 (代表者:国立がん 研究センター NCC開発費 がん登録センター 院内がん登録分析 室 石井太祐)	沖縄県 沖縄県 厚生労働省(補助金) がん対策推進総合研究 事業	8,800 7,200 2,500 配分なし (代表者一 括)	地域統括相談支援センター事業 がん患者等支援事業 アピアランス支援モデル事業 施設におけるがん登録の収集支援と活用発展に関 する研究
古波蔵 健太郎 (代表者:川崎医 科大学 柏原 直 樹)	令和5年度厚生労働省行 政推進調査事業費補助 金(腎疾患政策研究事 業)	300	腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理 および新たな対策の提言に資するエビデンス構築
池原 由美 (代表者:琉球大学 大学院医学研究科 臨床薬理学講座 植田 真一郎)	令和5年度 沖縄イノベーショ ン・エコシステム共同研究推進 事業(共同研究)委託 業務	400	沖縄県での臨床試験推進に資するDecentralized Clinical trial (DCT) システムの開発(その16)
池原 由美 (代表者:琉球大学 大学院医学研究科 臨床薬理学講座 植田 真一郎)	令和5年度 大学改革推 進等補助事業(質の高 い臨床教育・研究の確 保事業)	30,000	「安全な処方のためのシミュレーション教育」と 「患者と研究者の負担を軽減する臨床研究専門職 の確保とDCT推進」
高倉 実	先端医学研究支援事業	800	若年者における健康の社会的決定要因とその経年

高倉 実 (代表者：琉球大学 崎間敦・宮城政也)	健康行動プログラム構 築実証事業	200	変化に関する社会疫学研究 ぎのわん健康プロジェクト
高倉 実 (代表者：琉球大学 喜屋武享)	AI等の活動する研究デ ータエコシステム構築 事業	600	擬似人流データを用いた身体活動量の推定と地理 的・社会経済的環境から見た地理的地域特性の解 明：地域住民の健康増進に向けた活動量シュミレ ーションシステムの開発
関口 浩至	令和5年度 国立大学法 人琉球大学「つながる 離島・広がる沖縄」教 育未来基金プロジェク ト	500	ウェアラブルカメラなどICTを用いた遠隔授業に よる伊是名中学校の生徒に対する防災教育支援プ ロジェクト
関口 浩至 (代表者：医学研究 科 土屋 洋之)	2023年度 島嶼防災研究 センター研究・活動助 成金	150	伊是名村における台風6号の想定を超えた被害や 影響を明らかにすることで、今後の防災対策や計 画につなげるための質問紙調査
嵩元リカ (代表者：琉球大 学・遠藤 由美子)	先端医学研究センター	0	沖縄県在住の青年，成人男女のプレコンセプショ ンケア・ヘルスリテラシーに関する横断研究
遠藤 由美子	先端医学研究センター	800	沖縄県在住の青年，成人男女のプレコンセプショ ンケア・ヘルスリテラシーに関する横断研究
玉城 陽子 (代表者：琉球大 学・遠藤由美子)	先端医学研究センター	0	沖縄県在住の青年，成人男女のプレコンセプショ ンケア・ヘルスリテラシーに関する横断研究
喜屋武享	文部科学省	10,000	擬似人流データを用いた身体活動量の推定と地理 的・社会経済的環境から見た地理的地域特性の解 明：地域住民の健康増進に向けた活動量シュミレ ーションシステムの開発
喜屋武享 (代表者：琉球大学 高倉 実)	琉球大学	800	若年者における健康の社会的決定要因とその経年 変化に関する社会疫学研究
今泉 直樹	沖縄イノベーション・ エコシステム共同研究 推進事業	4,400	ミトコンドリア機能をターゲットとする宮古島産 農水産物精油成分を用いた肌トラブル改善製品の 開発
今泉 直樹	公益信託 臨床検査医学 研究振興基金	800	TNFR2の新規ATL発症予測バイオマーカーとしての 臨床応用及び上昇メカニズムの解明
福島卓也 (代表：九州大学 馬場英司)	次世代のがんプロフェ ッショナル養成プラン	3,800	次世代の九州がんプロ養成プラン
福島卓也	琉球大学先端医学研究 支援事業	1,200	TNF 受容体2 型を標的としたATL の病態解析と新 規ATL 診断法および抗体医薬開発
角南寛	沖縄科学技術イノベー ション・エコシステム 共同研究推進事業	4,400	長くて厚みのある培養肉製造に特化した培養容器 の開発
横田秀夫	国立大学法人東海国立 大学機構	9,090	間質性肺炎に対する多施設前向き観察研究
横田 秀夫 (代表者：大阪大学 齋藤茂芳)	文科省「先端研究基盤 共用促進事業」	3,300	研究用MR I 共有プラットフォーム
大山 慎太郎 (代表者：名古屋工 業大学 大塚孝信)	戦略的情報通信研究開 発推進事業 (SCOP E)	78,107	ボーダレスな通信基盤の開発による機器リソース 融通と在宅医療包括ケアシステムの実現

## 5. その他の民間機関からの研究費

研究代表者	助成事業者名	助成金額 (千円)	研究課題
西江昭弘	キヤノンメディカルシステムズ株式会社	8,000	320列ADCTを用いた動態画像および高精細CTによる高分解能画像の研究
西江昭弘	株式会社ネット・メディカルセンター	330	沖縄地区での遠隔画像診断の運用に関する研究
古泉 英貴	参天製薬株式会社	1,500	強膜断層撮影を応用した黄斑疾患の病態解明と最適治療開発
古泉 英貴	大塚製薬株式会社	500	偏光感受型OCTを用いた黄斑疾患の強膜構造解析と新規治療開発
古泉 英貴	バイエル薬品株式会社	500	偏光感受型OCTを用いた強膜組織と脈絡膜構造の検討
古泉 英貴	(有)ファーストメディカル	440	狭隅角眼への眼内レンズ挿入術前後の屈折
古泉 英貴	日本アルコン株式会社	200	強膜への臨床的・ゲノム学的アプローチによる中心性漿液性脈絡膜網膜症の最適治療確立
古泉 英貴	日本アルコン株式会社	50	急性原発閉塞隅角症発症後網膜循環動態の解明
今永 直也	日本アルコン株式会社	200	偏光感受型OCTを用いた黄斑変性の強膜組織解析
鈴木 幹男	公益社団法人琉球耳鼻咽喉科学研究振興会	440	耳鼻咽喉科領域の感覚・運動障害、腫瘍、先天奇形に関する研究
金城 秀俊	一般財団法人曾田豊二記念財団	1,000	ヒト乳頭腫ウィルス関連頭頸部扁平上皮癌に対するmTOR阻害薬の有効性
當山 昌那	日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会	1,000	酪酸・酪酸類似物質による好酸球性炎症の制御
清水千草	公益信託 宇流麻学術研究助成基金	280	胎児の運動機能発達とグリシン濃度調節機構の形成
高松 岳矢	小野薬品工業	11,674	双極性障害の疾患関連遺伝子を標的とした創薬研究
山下 弘高	三島海雲記念財団学術研究奨励金	1,000	食物アレルギーの発症機序の解析 ー食べた物は「栄養」か? 「異物」か? ー
山下 弘高	公益信託 宇流麻学術研究助成基金	265	一酸化窒素の食物アレルギー発症と経口免疫寛容の獲得へ及ぼす影響の検討
神谷 武志 (代表者:琉球大学 西田康太郎)	帝人ファーマ株式会社	200	沖縄県の骨粗鬆症・サルコペニアの有病率についての調査
仲宗根 哲 (代表者:琉球大学 西田康太郎)	ジンマー・バイオメック	1,000	学術研究助成費 奨学寄附金
當銘 保則 (代表者:琉球大学 西田康太郎)	旭化成ファーマ株式会社	500	Green fluorescent protein (GFP) を形質導入したEwing肉腫の高肺転移細胞株を用いた肺転移能の解析と新規治療薬の探索
清水 雄介	第一三共株式会社	2,623	臍帯・臍帯血・羊膜(臍帯関連組織)からの各種細胞の単離と輸送による影響に関する研究
清水 雄介	京セラ株式会社	4,104	ヒト脂肪組織の採取、有効性および安全性に係る研究
清水 雄介	富士フイルム株式会社	6,418	ヒト滑膜組織の採取、単離・培養方法の検討
清水 雄介	ロート製薬株式会社	2,300	体性幹細胞原料(臍帯、臍帯血、胎盤および羊膜)からの間葉系幹細胞単離とその性質および輸送による影響に関する研究
清水 雄介	JCRファーマ株式会社 /シスメックス株式会社	1,500	臍帯血輸送と再生医療等製品開発基盤構築に関する研究
清水 雄介	株式会社医学生物学研究	597	炎症性筋疾患に対する自己抗体価推移観察研究

清水 雄介	株式会社Grancell	1,008	脂肪組織由来幹細胞を用いた再生医療の産業化研究
清水 雄介	ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社	881	中胚葉性幹細胞由来エクソソームの産生量向上およびエクソソーム精製技術確立に向けた研究
清水 雄介	株式会社金太郎 Cells Power	1,320	間葉系幹細胞を用いた再生治療の産業化研究
清水 雄介	株式会社生命科学インスティテュート	3,799	体性幹細胞原料からの間葉系幹細胞・Muse細胞の単離とその性質および輸送による影響に関する研究
清水 雄介	ロート製薬株式会社	1,970	包括的高度慢性下肢虚血患者を対象としたADR-001
芦刈 明日香	公益信託 宇流麻学術研究助成基金	265	排尿センシングヘルスケアアプリによるメタボリック症候群行動変容促進
斎藤 誠一	中外製薬株式会社	200	前立腺癌
梅村 武寛	北部地区医師会病院	1,000	
植田 真一郎 (代表者：琉球大学 古川浩二郎)	ロート製薬株式会社	3,149	包括的高度慢性下肢虚血患者を対象としたADE-001の安全性および有効性を検討する第I相試験
黒柳 秀人	武田科学振興財団 2022年度特定研究助成	8,000 (間内分 担額)	mRNA プロセッシング制御を標的とした病態の解明と治療法の開発
益崎 裕章	(株)玄米酵素 共同研究	4,509	マウス病態モデルにおけるFBRAによる認知機能改善効果・老化抑制効果の検証
益崎 裕章	帝人ファーマ株式会社	1,000	関節リウマチを含む種々の自己免疫疾患およびベーチェット病、家族性地中海熱などの自己炎症症候群の病態における生体内キサンチンオキシダーゼ
益崎 裕章	株式会社 実身美	5,071	玄米に特異的に含まれる有効成分、 $\gamma$ -オリザノールを含む健康飲料の開発および同商品を用いた生活週間病予防効果・便秘改善効果・瘦身効果の医学的検証
岡本 士毅	2021年度医食同源生薬研究財団	3,000	全身臓器のアセチルコリンバランスに着目した玄米機能成分 $\gamma$ -オリザノールによる健康向上効果の機序解明
上間 次己	令和5年度公益信託日本動脈硬化予防研究基金研究助成金	1,000	玄米胚芽機能成分のナノ粒子化サプリメント摂取に伴う動脈硬化リスク軽減効果を検証するためのヒト介入試験の実施と解析
益崎 裕章 (代表者：琉球大学 黒柳秀人)	武田科学振興財団	4,000	武田科学振興財団「特定研究助成」プロジェクト(代表者：琉球大学 生化学講座 黒柳秀人)
石田 明夫	大塚製薬株式会社	500	脳小血管病の進行に与える動脈スティフネスの影響に関する縦断的解析
高槻 光寿(代表者：琉球大学 黒柳秀人)	武田科学振興財団 2022年度特定研究助成	4,000	mRNA プロセッシング制御を標的とした病態の解明と治療法の開発
銘苺 桂子	サンテ研究所	7,755	子宮内膜マイクロバイオーーム改善のための治療法の確立
許 駿	琉球医学会	500	Fermentation products of the fungus <i>Monascus</i> spp. impairs the physiological activities of toxin-producing <i>Vibrio cholerae</i> .
山城 哲	株式会社ヤクルト本社	400	紅麹抽出物による動物細胞の前処理がコレラ毒素の生物活性に及ぼす影響
谷口 委代	公益財団法人 高橋産業経済研究財団	2,900	腸内細菌を利用した革新的マラリア治療・予防法の開発とその作用メカニズムの解明
大嶺 卓也	宇流麻学術研究助成基金	285	基底細胞癌の多様性の解明

柳 輝希	第7回 公益財団法人高木・マルホ皮膚科学振興財団 高木賞	5,000	乳房外Paget病における薬剤耐性機構の解明と新規治療法開発
柳 輝希	日本皮膚科学会皮膚医学賞	3,000	異種移植モデルを用いた乳房外パジェット病に対する新規治療法開発
山本和子	キリンホールディングス株式会社	85,300 (総額)	新型コロナウイルス感染症(COVID-19)患者に対するL. lactis strain Plasma(プラズマ乳酸菌)を用いた症状緩和効果についての検証～無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験～(PLATEAU study)
山本和子 (代表者:長崎大学 迎 寛)	大正製薬	51,210 (総額)	酸素投与不要なCOVID-19肺炎患者に対するクラリスロマイシンの有効性を探索するランダム化非盲検3群間比較試験(CAME COVID study)
山本和子	Fisher & Paykel Healthcare	7,660 (総額)	COVID-19呼吸不全患者の予後および合併症回避におけるhigh flow nasal cannula(HFNC)療法の有効性の検討(SAVE COVID study)
山本和子	MSD株式会社	3,000 (総額)	医学教育事業助成: 沖縄県におけるCOVID-19外来診療の充実化: 治療率の向上と感染対策の標準化を目指して
金城武士	株式会社リニカル	372	SARS-CoV-2感染者に誘導された抗体の感染防御能と交叉免疫性解析 (研究プロジェクト)
金城 徹	オリンパスメディカルシステムズ株式会社	105	分析サービスの市場性、視認性、操作性評価に関する業務
宮里公也	朝日インテックJセールス株式会社	50	Fielder25ユーザーフィードバック
大野 真治	乳酸菌研究会	300	カポジ肉腫ヘルペスウイルスが形成するウイルス性複合体の機能解析
池原 由美 (代表者:琉球大学 大学院医学研究科 形成外科学講座 清水 雄介)	ロート製薬	3,272	包括的高度慢性下肢虚血患者を対象としたADR-001の安全性および有効性を検討する第I相試験
池原 由美 (代表者:岐阜ハート センター院長 松尾 仁司)	岐阜ハートセンター	1,182	びまん性またはクテム病変の中等度狭窄を有する冠動脈疾患患者におけるiFIR及びFFRバックグラウンド血行再建術の残存虚血心筋量を比較評価する前向き多施設共同患者及び評価者盲検ランダム化比較試験
池原 由美 (代表者:東京慈恵 会医科大学附属病 院総合診療部 志賀 剛)	東京慈恵会医科大学附属病院	2,145	慢性心不全患者に対するイブブラジンの運動耐容能に及ぼす効果: 多施設共同非盲検ランダム化比較試験
屋良さとみ (代表者:長崎大学 迎 寛)	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	1症例あたり100	早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ投与の有効性と安全性に関する解析
Nobuhisa Nakajima	日本癌治療学会/ファイザー米国本社	4,200 (総額)	Comprehensive education on palliative care for multidisciplinary medical professionals to “Disseminate”, “Enhance”, “Deepen” and “Collaborate” in Okinawa prefecture
玉城 智子	沖縄県医科学研究財団	200	成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の病理組織学的形態および免疫表現型に関する検討
金城 徹	オリンパスメディカルシステムズ株式会社	105	分析サービスの市場性、視認性、操作性評価に関する業務
豊里 竹彦	政策医療振興財団		訪問看護師に対する看取りケアプログラム開発のための基礎研究

玉城 陽子	株式会社レキオパワー	526	妊娠期におけるコミュニケーションツールとしてのポータブル超音波機器使用効果研修のための縦断的調査研究
遠藤由美子 (代表者：琉球大学 玉城陽子)	株式会社レキオパワー	0	妊娠期におけるコミュニケーションツールとしてのポータブル超音波機器使用効果研修のための縦断的調査研究
喜屋武享	公益財団法人 明治安田 厚生事業団	1,000	包括的学校身体活動介入による青少年の心身の健康に対する効果検証
原嶋 奈々江	株式会社ホクガン	2,252.9	オキナワモズク由来フコイダンの抗がん作用機序の解明
金城貴夫	臨床病態医学研究所	8,483	沖縄県の疾病構造の変遷に関する病理学的解析と検討(1)
平井 到	公益財団法人 発酵研究所	3,000	制限酵素断片のエンドシーケンシングによる細菌のハイスループット系統解析法の確立
今泉 直樹	金秀バイオ株式会社	750	生物資源を用いたミトコンドリア機能改善, 細胞保護・老化抑制作用の研究
福島 卓也	第一三共株式会社	13,000	ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) 既感染者の血液検体を用いた免疫応答評価系構築とAdult T-cell Leukemia (ATL) 発症及び急性転化のバイオマーカーの探索
角南寛	オルソリバース(株)	600	再生治療用ナノファイバー素材の開発と幹細胞抽出培養キットの高機能化
角南寛	阪神化成工業(株)	200	細胞培養資材をレコメンドするAIを開発する際の教師データ
横田秀夫	日本電子株式会社	5,000	理研-JEOL連携プロジェクトに基づく共同研究
横田秀夫	avatarin株式会社	0	「ANA AVATAR VISION」の眼球模倣型撮像システムに関する研究開発
横田秀夫 (理化学研究所 画像情報処理チーム 野田茂穂)	アキューイティー(株)	0	画像処理および機械学習の評価に関する研究
横田秀夫	(株)エヌ・ティー・エス	50	金属Additive Manufacturing材の欠陥および組織評価法
宮城英毅	一般財団法人 名古屋市 療養サービス事業団	500	血管機能からみた高齢者の日常の健康指標値の確立

## 研究成果による産業財産権

### 【出 願】 計(11)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	出願年月日	国内・外国の別
前立腺癌における抗がん剤の薬剤耐性を抑制するための組成物	齋藤誠一、須田哲司、仲西昌太郎	琉球大学	特願2023-086066	2023年05月25日	国内
前立腺癌のための血清マーカー	齋藤誠一、仲西昌太郎、須田哲司	琉球大学	特願2023-086367	2023年05月25日	国内
Agent for the prevention or treatment of the sequelae of COVID-19	山本和子、迎 寛、城内健太、辻 亮平	長崎大学、キリンホールディングス(株)	US61/493, 874	2023年4月3日	外国
再生医療用細胞の生産および評価、機能調節する培養基材とその使用方法、情報処理装置、情報処理方法 および、コンピュータプログラム	角南寛、傳田淳子、清水雄介	琉球大学	特願2023-174331	2023年10月6日出願.	国内
推定装置、推定システム、推定方法及びプログラム	古川 大記, 大山 慎太郎, 横田 秀夫		PCT/JP2023/039023	2023年10月30日	外国
紙の問診票からトリプタン製剤が有効な片頭痛患者を特定する自動診断モデル	[布施 佑太郎, 種井 隆文, 齋藤 竜太, 大山 慎太郎]		特願2023-140205	2023年8月30日	国内
心肺疾患に対する電子患者自己報告QoL等を用いたアウトカム予測モデルとWebプラットフォーム	[古川 大記, 大山 慎太郎, 横田 秀夫]		特願2023-109002	2023年7月3日	国内
リハビリテーションソフトウェア医療機器のエンパワーメントと制御に関する技術	[古川 大記, 大山 慎太郎]		特願2023-109008	2023年7月3日	国内
医療従事者の業務記録を加速度センサーと音声デバイスを利用し自動で行うことで省力化をはかる感染症診断支援方法	[大山慎太郎, 山下佳子, 白鳥義宗, 出野義則, 坂本祐二]		特願2022-084317	2023年5月24日	国内
	[八木 哲也, 大山 慎太郎, 井口 光孝, 森岡 悠, 岡 圭輔, 廣瀬 竜太, 宇野 晴雄]		特願2023-042754	2023年3月17日	国内

## 【取得】 計(7)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	種類, 番号	取得年月日	国内・外国の別
ヒト組織特異的幹/前駆細胞の人工製法	野口 洋文	国立大学法人 琉球大学	特許第7389980号	2023年11月 22日	国内
脊髄オピオイド $\mu$ 受容体を介した新規腹圧性尿失禁薬剤	宮里実, 芦刈 明日香	琉球大学	特許第7176733	2022年11月 14日	国内
吸引チューブ	中村博幸	琉球大学	特開2016-152838	2016年8月 25日	国内
血液がんの予防及び又は治療剤	国立大学法人 琉球大学, 大 正製薬株式会 社	国立大学法人 琉球大学, 大 正製薬株式会 社	特許, 第7217875号	2023年1月 27日	国内
アルコール依存症の予防薬	国立大学法人 琉球大学, 株 式会社 SENTAN Pharma	国立大学法人 琉球大学, 株 式会社 SENTAN Pharma	特許, 第7244002号	2023年3月 13日	国内
慢性肝疾患治療剤	山本和子, 八 橋弘, 木下明 敏, 帝人ファ ーマ (株)	帝人ファーマ (株)	特許第4695366号 特願2004-251924	2011年3月4 日	国内
レトロウイルス増殖抑制剤およびこれを含有するレトロウイルス感染予防薬, レトロウイルス感染症発症予防薬	伊波匡彦, 友 利誠, 田中勇 悦, 福島卓也, 宮良恵美, 今 泉直樹	株式会社サウ スプロダクト, 国立大学法人 琉球大学	特許 第7201180 号 特願2019-523986	2023年1月 10日	国内



## ベンチャー企業の立ち上げ

企業等の名称	代表者	設立年月日	業種	備考
Southwood	楠瀬賢也	2023年3月31日	医療DX	